



# 流感之疫苗預防

陳抱宇<sup>1</sup> 盛望徽<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 臺大醫院 內科部

<sup>2</sup> 臺大醫學院醫學系

## 摘要

流行性感冒簡稱流感 (influenza)，造成國人健康威脅與醫療資源重擔，是重要之傳染疾病。預防勝於治療是對抗各式感染症不變的法則，面對每年冬季流感肆虐的預防之道包含接種流感疫苗、個人衛生、暴露後預防投藥及感染管制措施等。本文除簡述流感疫苗製備流程，依照目前研究證據討論流感疫苗的有效性，也會針對特殊族群，如：老人、孕婦及癌症治療患者，探討施打流感疫苗的必要性，並且分析影響疫苗保護力的三面向：病毒、疫苗及宿主因素。依上述文獻回顧可知，流感疫苗雖無法達到百分之百的保護力，但依現有的證據仍顯示流感疫苗為現今重要防治流感減少併發症的手段。

**關鍵詞：** 流感病毒 (Influenza virus)  
疫苗保護力 (Vaccine effectiveness)  
群體免疫 (Herd immunity)

## 前言

流行性感冒簡稱流感，造成國人健康威脅與醫療資源重擔，是重要之傳染疾病，因此初級預防對流感的疾病防治相當重要。而流感防治有許多面向需考量，包含接種流感疫苗、個人衛生、醫療院所與長照機構落實感染管制措施，以及流感群聚感染造成人員暴露的預防用藥等。其中，疫苗施打是重要且有效的手段，然而流感疫苗需要每年施打，因而政府和醫界每年需動員大量的人力、物力與財力才能完成這項任務，因而對於流感疫苗施打必要性亦多有討論，本篇文章探討現今流感疫苗保護力 (vaccine effectiveness) 的實證。

## 流感疫苗之製備

世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 依據全球流感病毒監測資料、盛行的流感病毒 (influenza virus) 特性、可使用的疫苗病毒株及接受過流感疫苗的人體血清學檢查等資訊，利用模型預測北半球與南半球冬季盛行的流感病毒株，於每年二、三月及九月分別發布。以今年 (2019 年) 為例，北半球預測病毒株分別為：A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09-like virus、A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like virus、B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage)、B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage)；但因流感病毒的流行

病學改變，WHO 於今年九月份發布南半球預測流感病毒株與北半球預測病毒株有差異，分別為 A 型 H3N2 流感病毒改為 A/South Australia/34/2019 (H3N2)-like virus，而 B 型流感病毒 Victoria lineage 改為 B/Washington/02/2019-like virus<sup>1</sup>。

相較於往年，WHO 今年北半球疫苗株選定推遲至三月下旬才定案，進而造成全球各流感疫苗製造商對於疫苗的生產、製造與配送時程較晚，也導致今年臺灣的公費流感疫苗延至十一月中旬開始施打。全球流感疫苗分為不活化流感疫苗 (inactivated Influenza Vaccine) 與活性減毒流感疫苗 (live Attenuated Influenza Vaccine)，兩者主要為雞胚胎製程。雞胚蛋製程所製備的不活化疫苗製造期程較長，病毒株於雞胚蛋繁衍有突變風險，且人體對於各病毒株產生的抗體不盡相同，這些因素都有可能造成疫苗保護力不若預期；但因為雞胚蛋製程技術成熟且費用較便宜，仍為世界各國大量採用的疫苗製造方式。以美國為例，雞胚蛋製程所製備的不活化疫苗仍高達將近九成，其他製程，如：cell-based 或 recombinant hemagglutinin 仍為少數<sup>2</sup>。

## 流感疫苗之效果

### 一、接受流感疫苗注射後，其保護力可以分為幾個面向說明

(一) 依據 WHO 統計，當疫苗株與環境病毒株吻合，疫苗能使族群中感染的風險降低 50-60%<sup>3</sup>。而美國疾病管制局 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 統計美國本土流感疫苗保護力與 WHO 相當，以 2018 至 2019 流感季為例，美國流感疫苗保護力全年齡層約為 47%，代表接種流感疫苗可降低約一半罹患流感就醫的風險，但疫苗效果隨年齡增加而下降，以 17 歲以下兒童保護力最佳，而 50 歲以上中老年人保護力較差<sup>4</sup>。

(二) 流感疫苗對幼兒族群有不錯的保護力。依據一篇 2018 年香港的研究，針對 6 個月到 6 歲的幼兒分析，接受施打疫苗的幼兒，可

降低因流感住院風險約 65% 左右<sup>5</sup>。而較早期的研究亦顯示，6 個月到 17 歲的兒童，接受完整流感疫苗注射，可降低因嚴重流感住進小兒加護病房風險約 75%<sup>6</sup>。整體而言，幼兒接種流感疫苗可減少因流感住院，甚至減少流感重症。

(三) 成人雖施打疫苗但仍因感染流感住院，可以減少重症的風險及縮短住院天數。依據一篇 2018 年發表的紐西蘭研究，探討研究期間成人因流感住院，比較施打流感疫苗與否對預後的影響。該研究證實施打疫苗者可以降低 59% 加護病房住院的風險。若入住加護病房，已施打疫苗者亦可縮短四天加護病房住院天數<sup>7</sup>。

(四) 孕婦接種流感疫苗也有不少好處。於 2014 年發表的隨機分派試驗，比較孕婦接受不活化三價流感疫苗與否，於懷孕期間是否會得到流感，結果顯示不論孕婦是否有人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus) 感染與否，疫苗效力 (vaccine efficacy) 大約為 50-60%。進一步分析未感染 HIV 的嬰兒出生前六個月，有接受不活化三價流感疫苗婦女的嬰兒發生流感的比例顯著低於未接受疫苗婦女的嬰兒<sup>8</sup>。另一個 2018 年發表的多國多中心多年期研究，顯示孕婦接受流感疫苗可降低因流感住院風險 40% 左右。綜上，孕婦接種流感疫苗能降低孕婦與胎兒罹患流感及減少因流感住院機率。

(五) 對於慢性疾病病人，若接受流感疫苗可減少原本慢性疾病急性惡化的風險。2013 年發表在的系統性文獻回顧及統合分析，顯示原本有血管疾病的病人接受流感疫苗後，發生不良心臟相關預後的比率明顯降低<sup>9</sup>。另一個針對慢性阻塞性肺病病人的系統性文獻回顧，發現接受疫苗的病人可減少慢性阻塞性肺病急性發作，可減少回診或住院的次數<sup>10</sup>。

(六) 依群體免疫 (herd immunity) 理論，每個人都施打流感疫苗，可減少身邊的人暴露流感風險。雖然施打流感疫苗有諸多好處，但疫苗保護力並非百分之百。

## 二、影響疫苗保護力之因素

由 2016 年一篇系統性文獻回顧及統合分析發現：不同流感病毒型別，A 型 H3N2 流感病毒保護力最差，B 型流感次之，而 A 型 H1N1 流感病毒保護力保護力效果最好，此現象在全年齡層一致。該研究如同其他流感疫苗研究發現疫苗對兒童保護力最佳，對老年人最差<sup>11</sup>。影響疫苗保護力須從三個面向探討。第一、病毒因素：以 A 型 H3N2 流感病毒為例，發生抗原變異 (antigenic change) 的機會較 A 型 H1N1 和 B 型流感病毒高，而且其血球凝集素 (hemagglutinin) 發生多個點位醣基化 (glycosylation)，使得人體血中抗體無法與血球凝集素抗原有效結合。其次為疫苗因素：如前述，主要與雞胚蛋製程有關，而 A 型 H3N2 疫苗病毒株，較其他型別疫苗株更容易於雞胚蛋繁衍有突變風險，導致人體產生的抗體無法有效對抗流行的病毒株。最後為宿主因素：目前已知疫苗保護力會隨著施打時間變長而減弱，依研究顯示接受過疫苗的人，血中 A 型 H3N2 流感病毒抗體下降得較快，常在施打後 5 個月就失去保護力。更有研究指出施打疫苗的有所謂的印痕作用 (imprinting)，也就是說對於個人越早期施打的疫苗病毒株人體免疫反應會越強，此外目前有些研究探討重複施打流感疫苗所對人體產生抗體的影響。總體而言，因為病毒、疫苗和宿主的交互作用，使得流感疫苗無法達到百分之百的保護力<sup>12</sup>。

## 三、特殊族群，以癌症病人為例

依台灣疾病管制署建議，六個月以上的全年齡層建議施打流感疫苗。以癌症病人為例，這些病人因接受各種腫瘤治療，使得接受疫苗後產生抗體能力較差，但此類病人是發生流感併發症的高風險族群，因此仍建議施打不活化流感疫苗。若這類病人接受近年最熱門的免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治療，能否施打流感疫苗呢？因學理上 ICIs 治療會增強 T 細胞活性，且動物實驗發現接受流感疫苗後使用 ICIs 會增加免疫相關不良反應 (immune-related adverse events, IRAEs)；而

一個瑞士小型研究，發現肺癌病人接受流感疫苗後，ICIs 治療所產生 IRAEs 比例高達 52%，且第三、四級 IRAEs 達 26.1%，都比一般報導 ICIs 治療的 IRAEs 比例高出甚多<sup>13</sup>。但依據一篇最新研究，利用病例回溯統計接受 ICIs 治療的各式癌症病人，於兩個月內曾接受流感疫苗注射出現 IRAEs 的比例，未發現 IRAEs 比例增加，而且未發生嚴重級的 IRAEs，如：心肌炎或腦炎<sup>14</sup>。因此，美國 ACIP 仍建議使用 ICIs 治療之癌症病人接受不活化流感疫苗。

## 結 論

依上述的資料，流感疫苗雖無法達到百分之百的保護力，但依現有的證據仍顯示流感疫苗為現今重要防治流感減少併發症的手段。依世界各國和台灣的統計，施打流感疫苗的不良反應極低，屬於安全的醫療措施。因此，應配合疾病管制署對於流感疫苗的施打計畫，進行流感疫苗施打。

## 參考文獻

1. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>.
2. Barr IG, Donis RO, Katz JM, McCauley JW, Odagiri T, Trusheim H, et al. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017-2018 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness. *NPJ Vaccines* 2018; 3: 44.
3. Evaluation of influenza vaccine effectiveness: a guide to the design and interpretation of observational studies. Geneva: World Health Organization; 2017.
4. Doyle JD, Chung JR, Kim SS, et al. Interim estimates of 2018-19 seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, February 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 135-9.
5. Yeung KHT, Chan KCC, Chan PKS, et al. Influenza vaccine effectiveness in hospitalised Hong Kong children: Feasibility of estimates from routine surveillance data. *Vaccine* 2018; 36: 3477-85.
6. Ferdinands JM, Olsho LE, Agan AA, et al. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012. *J Infect Dis* 2014; 210: 674-83.
7. Thompson MG, Pierse N, Sue Huang Q, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015. *Vaccine* 2018; 36: 5916-25.

8. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med* 2014; 371: 918-31.
9. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013; 310: 1711-20.
10. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 79.
11. Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 942-51.
12. Belongia EA, McLean HQ. Influenza vaccine effectiveness: defining the H3N2 problem. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1817-23.
13. Laubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 40.
14. Chong CR, Park VJ, Cohen B, Postow MA, Wolchok JD, Kamboj M. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors (ICI). *Clin Infect Dis* 2019.

## Introduction of Influenza Vaccines

Pao-Yu Chen<sup>1</sup>, and Wang-Huei Sheng<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital;*

<sup>2</sup>*College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan*

Influenza infection is a threat to human health and cause a huge healthcare burden every year. Annual influenza vaccination is the primary strategy for the prevention and control of influenza, but the influenza vaccine effectiveness (VE) varies from year to year. The potential etiologies include not only the match between the vaccine and circulating viruses but also manufacturing technologies in vaccine production. Besides, the host immunity is also an important factor to determine VE. Generally, influenza VE in older adults is less than that in young/ middle-aged adults or children. But influenza vaccination can reduce the severity of illness in all age groups of people who get vaccinated but still get sick. Meanwhile, influenza vaccination can prevent people with chronic health conditions from complicated disease courses when they get sick. Based on current evidence, the United States Advisory Committee on Immunization Practices during the 2019–2020 season also recommend cancer patients to receive annual inactivated influenza vaccination, even those receiving immune checkpoint inhibitors. Additionally, the inactivated influenza vaccines are generally well tolerated with minor adverse events. Collectively, annual influenza vaccination is necessary for all individuals six months of age and older. (*J Intern Med Taiwan* 2020; 31: 7-10)