

# 流感與疫苗

## 一季節性流感與疫苗

謝育嘉 劉定萍 黃立民

流行性感冒(簡稱流感)可說是最嚴重的病毒性的呼吸道感染之一，臨床有兩個主要的特徵，一是除了呼吸道症狀外，全身不適症狀比一般感冒厲害；另一個特徵是流感的出現往往伴隨大小不等的流行，往往可以同時侵犯所有的年齡層，所以容易觀察到同時間內多位家庭成員同時感染發病的情況。

歷史記載在紀元前五世紀時希波克拉底（Hippocrates）紀錄了類似流感的流行[1]。表現為持續數日的突發性發燒、咳嗽與肌肉疼痛，隨後有一段時間的倦怠與情緒低落。第一個文獻記載、符合流感定義的世界性大流行在1580年[2]；十九世紀已知至少有四次流感的世界大流行，廿世紀則有三次[3]。1918～1919年的世界性大流行“西班牙流感（Spanish flu）”估計約在全球造成二千一百萬人死亡[4]。

流感在發病時全身性症狀很厲害，可能導致暫時無法工作。此外流感也常常引起一些併發症，如中耳炎、肺炎、心肌炎、腦炎、雷氏症候群等，造成額外的住院或死亡[5]。根據估計，流感造成美國每年有20萬個額外住院病例與二萬個額外死亡。這些病情厲害的個案，大多是老人與有慢性心肺疾病的患者。最常見的併發症是肺炎，其中有些是病毒本身引起的，有些是有繼發性的

細菌感染。

流行性感冒的流行季節因緯度與溫度而不同，在四季分明的地區，它大多在秋冬天流行。位處亞熱帶與熱帶之間的臺灣，一年四季都有偶發的個案，A型較多。12月以後則常有流行，A型與B型都有[6]。兒童為主要被感染對象，1至12歲者佔了所有分離病毒株的68%。學童流行常比社區早一至兩個星期，且病毒釋出的時間較成年人為久，對整個社區流行散播十分關鍵。

## 流感病毒

流感病毒屬於正黏液病毒科（*Orthomyxoviridae*）之一，以單股RNA為其遺傳物質，它的RNA分成八個節段。根據核蛋白（nucleoprotein）的差異，可以把流感病毒分成A、B、C三型，其中A型常導致較嚴重的疾患並造成大規模的流行，B型多半侵襲孩童，引起較輕微的地方性流行，C型則很少有病例報告[7]。病毒的外表帶有一層脂肪包被，上附有兩種重要抗原：血球凝集素（hemagglutinin, HA）與神經胺酸酵素（neuraminidase, NA）。流感病毒很容易突變，這使得它可以不斷地改變其抗原結構。病毒外表的HA和NA是變異發生的主要地方。HA負責使病毒黏附在人體細胞受體（receptor）上，如果人類有對抗此種抗原的中和性抗體，就具有保護效果。NA的作用在幫助病毒由細胞內釋放出來，加強病毒感染力。

A型流感病毒根據HA與NA可區分成各種亞型。到目前為止，一共發現了十六種HA（分別賦與H1至H16的名稱）與九種NA（分別賦與N1至N9的名稱）。由人類身上所分離出的病毒株，則只發現過六種HA（H1, H2, H3, H5, H7, H9）與四種NA（N1, N2, N3, N7）。H1N1、H2N2、H3N2是主要感染人類的亞型。新的亞型也陸續於人類上發現，如造成嚴重呼吸道疾病

的H5N1，造成結膜炎的H7N7與H7N3，與造成類流感症狀的H9N2。

即使是同一種亞型的病毒株之間各種抗原還是可能有些不同。所以，各個病毒株有一套命名系統，需要指明病毒發現的年份與地點，以區分這些抗原稍微不同的病毒株。舉例而言，標示A/Taiwan/1/86（H1N1）的病毒，表示它是1986年在臺灣分離出而具有H1N1亞型的A型流行性感冒病毒，其病毒株編號為1。

由於流感病毒是RNA病毒且基因為分段式，很容易改變病毒所攜帶之基因。最容易出現的變異分成兩類：抗原的變異比較小的時候，稱為抗原微變（antigenic drift）。抗原微變大多是導因於主管病毒HA或NA合成的RNA發生點變異（point mutations），這時，只有一個或少數幾個胺基酸發生變化，所以抗原的變異性較小，它可以引起的流行規模也較小。如果病毒的RNA節段發生重組（reassortment），可能造成亞型改變，成為一個新的病毒亞型，也就是所謂的抗原移型（antigenic shift），這種變異可能引起世界性大流行（pandemic）。在1889（H3N2）、1918（H1N1）、1957（H2N2）、1968（H3N2）與1977（H1N1）年都曾經發生過這種全世界性大流行。最嚴重的一次發生在1918到1919年，全世界總共有兩千一百萬名的報告死亡病例。

## 致病機轉或免疫學

流感病毒表面上的HA突出如三角狀，不只能啟動病毒感染，也能決定致病力。HA使病毒黏附（attach）在人體細胞受體上，接著病毒外套與細胞的漿質膜（endosomal membrane）融合並釋出病毒的核糖核蛋白（ribonucleoprotein）。NA的功能在於加速病毒的釋放及預防病毒間的凝集。此外，NA也幫助病毒穿透呼吸道上的黏液更容易感染上皮細胞。在病毒完成吸附作用並穿透

氣管與支氣管的呼吸道上皮細胞後，病毒開始在細胞內複製，直接造成宿主細胞的破壞而致病。通常病人不會發生病毒血症（viremia），但病毒會存在呼吸道分泌物中5至10天[8]。

受到流感病毒感染時，具有對HA的抗體是最具保護力的；因為抗體會與病毒的HA結合，進一步預防病毒附著於細胞上。對抗HA的抗體在第一週出現之後逐漸上升至第14到21天，然後持續多年。依照臨床觀察，抗體力價在1:32或1:40以上具有保護能力。而對抗NA的抗體在動物身上也具有保護力，但需要較多的量。雖然它的角色並不如前者重要，但它可降低疾病的發生。

## 臨床表現

感的潛伏期通常為兩天，但亦可能短到1天長至5天。A型流感典型的臨床症狀是開始的相當突然，合併全身症狀如肌肉酸痛、關節酸痛、頭痛、發燒、顫抖、咳嗽、流鼻水、喉嚨疼痛、腸胃不舒服，高燒常可至41℃且持續2至3天，少數病人會有結膜炎黏膜充血，肺部聽診會有囉音。過去認為B型流感較輕微，但最近的研究發現B型流感同樣會造成嚴重的病症，而C型流感相較於A型流感及B型流感之下，較為輕微，常是以沒有發燒的上呼吸道感染為表現，且常在孩童期就已感染[7]。A型流感病毒和B型流感病毒都會引起嚴重的呼吸道症狀，但A型流感病毒會造成更大的罹病率與大流行。C型流感病毒則很少引起大流行。

流感病毒在大人與小孩身上，均可造成重大的罹病率及死亡率。流感病例的死亡率約在每千個病例0.5至1人；而疾病的嚴重度，一般認為與先前暴露於相關抗原性病毒變異株的經驗有關[9,10]。通常只有50%的感染者會呈現流感的典型臨床症狀。學齡兒童最容易受到侵襲，並再次傳給家人。從流行病學上的觀察看來，每逢學校開學就有流感流行，當學校關閉流感就停止流行，

易受感染的學齡兒童群在社區內流感的散播佔有重要角色。

流感病毒在孩童可造成上呼吸道感染、哮喘、氣管支氣管炎及肺炎。研究報告指出，16～52%感染到A型流感病毒的小孩會發展為下呼吸道感染[11]。哮喘及肺炎是最常見的，而在嬰兒及小小孩身上更常合併噁心、嘔吐及腹瀉。

流感常見的併發症有中耳炎、原發性病毒性肺炎、繼發性細菌性肺炎和肌肉炎。最嚴重的併發症是雷氏症候群[12]；要切記千萬不可對嬰幼兒及青少年使用阿斯匹靈（aspirin），以免引發雷氏症候群。

## 實驗室診斷

實驗室診斷的方法有病毒分離、血清免疫學檢驗及病毒抗原或病毒RNA的偵測。

病毒分離是採取咽喉拭子或是鼻咽洗出液，將之接種至10到11天大的雞胚蛋或狗腎臟細胞（Madin-Darby canine kidney cell）來培養流感病毒，並進一步以免疫螢光抗體技術及血球凝集抑制試驗（hemagglutination inhibition, HI）來進行病毒的鑑定與分型。此法可確定流感病毒的存在，且獲取病毒株進行詳細的血清分型與基因序列分析，故為流感檢驗的黃金標準（gold standard）。

血清免疫學檢驗是利用血清學方法偵測病患血清中流感IgG抗體是否有顯著上升（恢復期效價較急性期呈至少四倍以上上升），在過去乃使用補體固定法（complement fixation）來建立診斷。流感病毒有2個補體固定的抗原。對抗S抗原的抗體經常在發病後一個星期內出現，且可持續3至6個月。而對抗V抗原的抗體則較晚出現，一般在第3個星期末，並可持續2年之久。另外V抗原具有病毒株專一性，必須要與流感病毒的血球凝集素相似的V抗原抗體才可被偵測出來。由於補體固定的複雜性，且對抗S抗原

的抗體在小孩的反應不如大人好，在感染後不能有有意義的抗體上升，所以現在大多數實驗室都使用血球凝集抑制試驗（HI）。血球凝集抑制試驗是簡單、快速且便宜的試驗方式。若體內含有抗血球凝集素（HA）抗體即可抑制流感病毒所造成的紅血球凝集。抗體效價大於1:40被認為有保護性。抗血球凝集素抗體持續時間很長，與中和抗體持續的時間相同。

血清學方法診斷流感，另外新增有酵素免疫分析法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA），放射免疫分析法（radioimmunoassay, RIA）及病毒中和測試（virus neutralization）的使用，來檢查對抗流感病毒的血清抗體反應。ELISA被發現敏感度不如血球凝集抑制試驗且無法區分不同型的血球凝集素。而RIA的發展可直接偵測對抗M protein、核糖核蛋白（RNP）、血球凝集素與神經胺酸酵素的抗體。這種特殊的免疫分析已被證明對於B型及C型流感病毒具有較血球凝集抑制試驗高的敏感度。病毒中和測試則是主要用於診斷高致病性禽流感的感染。病毒抗原偵測包括免疫螢光顯微鏡（immunofluorescence microscopy）與快速病毒抗原檢測（rapid antigen test）。免疫螢光顯微鏡檢察包括直接螢光抗體測試（direct fluorescent antibody, DFA）或免疫螢光抗體（immunofluorescent antibody, IFA）測試，是一種有價值的診斷方式，價格上較昂貴。IFA一般而言比DFA具敏感性但DFA因較省時，較受歡迎。快速病毒抗原檢測（rapid antigen test）是以酵素免疫法的原理快速偵測流感病毒抗原。通常在一個小時之內就可以知道結果，可以減少抗生素的使用，一般建議在症狀出來三天之內使用。快速病毒抗原檢測的使用受限於它的敏感性及專一性。根據報告指出敏感性介於57~90%，而專一性介於65~99%，依據不同研究而有不同的結果。醫師若使用快速病毒抗原檢測，最好能與實驗室配合，以判斷檢測結果的準確性。

病毒核苷酸偵測（nucleic acid testing）最常用的是反轉錄聚合酶鏈反應（reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR），是最具敏感性及專一性的診斷方法。RT-PCR可以更進一步分析流感病毒的亞型及序列。

## 治療

抗流感病毒的藥物，目前有兩類。一類是neuraminidase inhibitor（NAI）（包括oseltamivir與zanamivir），另一類是adamantanes（包括amantadine與rimantadine）。NAI類的藥物作用是阻斷流感neuraminidase的作用，抑制病毒的釋放，對A型及B型流感病毒都有作用。而adamantanes類的藥物作用是與A型流感病毒外套膜通道上的M2 protein結合，阻斷病毒所需的酸性環境；由於B型流感病毒的外套膜通道上並沒有M2 protein，所以adamantanes類的藥物對B型流感病毒沒有作用。

Amantadine是預防及治療A型流感病毒的抗病毒藥物。amantadine用於治療無併發症的A型流行性感冒[13-15]，尤其是在發病後48小時之內服用，可降低嚴重性及縮短病程，使患者早日恢復上課或上班，建議用法為一天200mg或5mg/kg/day每天1至2次，使用5天。而預防性的用法，其保護力一般而言，約為75%左右。在A型流感病毒流行時，合併有慢性疾病的老年人、醫護人員、與患病者有親密接觸的人，若無施打流感疫苗，可給予amantadine，一天200mg或5mg/kg/day每天1至2次，作為預防A型流感病毒感染之用。另外，若施打流感疫苗後抗體未產生前也可給予amantadine一天200mg或5mg/kg/day每天1至2次，10至14天，以保護病人。

Rimantadine在預防A型流感病毒具有與amantadine相同的效果，且半衰期長，副作用較少，尤其是較amantadine少引起中樞



神經的症狀。使用方式為一次100mg，每天兩次，或5mg/kg/day每天1至2次給予。美國FDA通過amantadine及rimantidine可用於1歲以上孩童及成人的治療及預防。Amantadine及rimantadine的缺點是對於B型流感病毒並無效果且易有抗藥性。

NAI類的藥物對於A型與B型流感病毒均有效果。Oseltamivir有錠劑與懸浮液兩種形式。Oseltamivir在發病後48小時之內服用，可降低嚴重性及縮短病程，研究的報告指出5天的療程可以減少36小時的臨床症狀與25小時的發燒，同時，也可降低中耳炎的發生。最常見的副作用是胃腸道症狀，至於具爭議性的神經學副作用，目前仍未知是藥物本身引起的副作用或是流感病毒感染造成，抑或者是由於病毒與oseltamivir同時存於中樞神經系統的關係。

Zanamivir是吸入式的藥物，1天2次，使用5天。zanamivir可以減少1.25天的臨床症狀。使用zanamivir時要注意病人呼吸道功能的正常性。Zanamivir與oseltamivir均可以當預防性藥物使用。

抗病毒藥劑僅能做為疫苗的輔助，而非疫苗之替代品；疫苗仍然是預防感染流感及其相關死亡的主要方法。

## 預後

大多為自限性，預後良好。但在年老者、有慢性心肺疾病、與免疫有缺陷的病人身上，有較大的機會發生病毒性肺炎或繼發性細菌性肺炎。其他的併發症包括：肌肉炎，心肌炎，休克，腦炎，脊椎炎及雷氏症後群。

## 疫苗

疫苗是預防流感最有效的方法。雖然各種型式疫苗都在發展中，包括減毒活性疫苗（live attenuated vaccines）及去活性疫苗



（inactivated vaccine），這兩類疫苗在美國均有上市，不過目前臺灣上市的只有去活性疫苗。

## 去活性疫苗（Inactivated Vaccine）

去活性疫苗是利用雞胚培養病毒，加以去活化後製成疫苗。早期的流感疫苗內含所有病毒顆粒成分，稱為全病毒疫苗（whole virus vaccine）。全病毒疫苗使用於兒童時，副作用較大。後來又發展出裂解病毒疫苗（split-virus or disrupted vaccine），副作用較少，目前市面上所使用者幾乎都是裂解病毒疫苗。第3種稱為成分疫苗（subunit vaccine）或純化疫苗（purified surface antigen vaccine），此疫苗的成份更為精純，主要含血球凝集素（HA）與神經胺酸酵素（NA），但仍有少數的病毒內部蛋白，如核蛋白，副作用更少。這類去活性疫苗的保護效力大約只能維持一年，而且流行性感冒病毒常常發生變異，所以必須每年接種1劑疫苗；9歲以下的孩童若為第一次接種，則需施打2劑。每年2月時，世界上的流感專家都會齊聚一堂，根據前一個年度流行資料及各地所收集到的病毒株，預測北半球下一季可能造成流行的病毒株，之後再加上血清抗體對此病毒株的反應進而決定下個年度該使用的疫苗病毒株；南半球由於季節顛倒，所以多在每年8月份宣佈下一季的疫苗株。如果預測準確，新年度的流感疫苗將會有很好的保護效益，否則效果會打折扣。

目前世界上的季節性流感有兩種A型流感病毒（H1及H3型）及一種B型流感病毒的流行，所以目前所製造的流感疫苗就含有兩種A型流感病毒株（H1及H3型）及一種B型流感病毒株，希望能達到最大的保護效果。但是這並不代表流感疫苗只能含有3種流感病毒株，也曾有含4種流感病毒株的流感疫苗被使用，效果似乎也不錯。

基本上，專家們必須做3種流感病毒株的預測，由每年流行病毒株來分析比較，A型H1、B型往往是預測準確，出錯機會約為百分之10%左右，但A型H3卻常猜錯，12年來只對了百分之50左右。但整體來說，流感疫苗仍具一定的效果。一般而言，這種疫苗的保護效力大約在70~90%之間，約四分之一的接種者會出現局部注射部位的副作用，1~2%至二會出現發燒等全身性反應，算是安全而有效的疫苗。由上述可知，流感疫苗並不同於其他疫苗，它有2個缺點：1.每年均需施打。即使連續2年疫苗病毒株沒有改變，仍以每年接種才能提供最佳保護；2.保護能力（效果）可能因預測不準確而不如預期。

疫苗接種的效益除了受到疫苗株是否與流行的病毒株相似之外，另一個因素是接受施打者的年齡與健康狀態。根據國外的文獻，對於健康的成年人而言，流感疫苗可達到70~90%的保護力；相對地，65歲以上的老年人可能就只有30~40%免於感染發病。不過接種疫苗仍可有效地降低併發症及死亡，可減少50~60%的人因流感住院，80%的人因感染流感而死亡。1982~1983年流感在美國密西根爆發流行，結果在老人安養院中未接種疫苗者的死亡率是接種者的4倍之多。

在北半球（包括臺灣）流感流行的高峰期大約在12月底至3月初，因此流感疫苗最適當的接種時機應該在10月至11月中旬，接種者恰好可以在流感季節到來時體內有足夠的抗體來保護自己。我國自1998年10月起開始提供65歲以上高危險群老人免費流感疫苗接種，將視經費狀況逐年擴大接種對象。一般而言，以下族群均建議接受流感疫苗的接種：一、65歲以上的老年人或兩歲以下兒童；二、需要長期照護者；三、6個月大以上罹患慢性病如肺疾（氣喘、慢性阻塞性肺病變）、心血管疾病、代謝性疾病（如糖尿病）、腎衰竭、血紅素病變、以及免疫不全者，包括HIV帶原者；四、於流行季懷孕將超過14週之孕婦；五、6個月大到18歲需

接受長期阿斯匹靈（aspirin）治療者；六、可能與高危險群接觸者，包括醫療人員，安養中心照護人員等等。由於流感疫苗是一種死疫苗，保護期限較短，加上為因應每年改變的流感病毒，疫苗的成分每年修改，所以若想確實免於流感侵襲，必須每年接種一劑流感疫苗。

不過，施打流感疫苗後，並不能保證自此對流感免疫，只是保證得到流感後的症狀較輕，不可能完全不讓流感病毒侵入人體內。但總括而言，施打流感疫苗的效果不錯，可降低感冒嚴重的程度及心、肺衰竭等併發症，也可有效降低死亡率從20%至80%不等，這又涉及預測流感病毒改變的準確性問題。目前流感疫苗的缺點，有待更新的減毒活疫苗問世以克服。

## 減毒活性疫苗（Live Attenuated Vaccine）

減毒活性疫苗的發展歷經了20餘年，在俄國被廣為應用於成人疫苗接種，此類疫苗是以鼻噴的方式給予，來達到增加局部分泌性抗體IgA生成的目的，經由此種途徑而產生的免疫力更強且持續時間更久。

美國目前已有一種鼻噴式減毒活性疫苗核准上市，名稱是Flumist。在1996～1998的臨床試驗中發現Flumist的保護效益為92%。即使對病毒變異株也有86%的保護效益。在兒童使用經驗顯示可以減少發燒及中耳炎併發症。

Flumist也曾在亞洲地區完成一個兒童的臨床試驗，主要的作用為發燒、鼻塞、活力較差、及食慾不振[16]。不論對與疫苗株相似或變異的流行流感病毒株，保護效益都在70%左右。減毒活疫苗提供不需要注射的流感疫苗，目前以兒童使用為主，將來能否延伸到成人大量使用仍有待觀察。

## 【作者簡介】

謝育嘉

### ◎現職

林口長庚兒童醫院感染科主治醫師

長庚大學小兒學科助理教授

### ◎學歷

臺灣大學臨床醫學研究所博士



劉定萍

### ◎現職

行政院衛生署疾病管制局第二組(急性傳染病及預防接種)組長

### ◎學歷

國立臺灣大學 微生物學研究所微生物及免疫學組 碩士

國立陽明大學 醫事技術學系 學士



### ◎經歷

行政院菁英領導班之「哈佛大學班」(97年)  
臺灣人用疫苗(含量產技術)研發計畫主持人

行政院衛生署疾病管制局疫苗中心主任、新興及再浮現傳染病組代組長、企劃組副組長、預防接種組副組長、愛滋病及特殊疾病組副組長

## 【作者簡介】

黃立民

### ◎現職

臺大醫院小兒部科主治醫師

### ◎學歷

臺灣大學醫學系畢業

### ◎經歷

臺大醫院小兒科住院醫師

臺大醫院小兒感染科主任



## 【參考文獻】

1. Burnet M, White DO. National history of infectious diseases, ed 4. London. Cambridge University Press, 1972, p203.
2. Pyle GF. The diffusion of influenza: patterns and paradigms. Rowan & Littlefield, New Jersey, 1986.
3. Potter CW. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Textbook of influenza. London, Blackwell Sciences Ltd., 1988: 3-18.
4. Croby AW. Epidemic and peace. 1918, part IV. Westport, Conn. Greenwood Press, 1976.
5. Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113:30-43.
6. Tseng RK, Chen HY, Horng CB. Influenza virus infections in Taiwan from 1979-1995. *Jpn J Med Sci Biol* 1996; 49 (3) : 77-93.
7. O'Callaghan RJ, Gohd RS, Labat DD. Human antibody to influenza C virus: Its age-related distribution and distinction from receptor analogs. *Infect Immun* 1980; 30:500-505.
8. Murphy BR, Chalhub EG, Nusinoff SR, Kasel J, Chanock RM. Temperature-sensitive mutants of influenza virus. III. Further characterization of the ts-1 [E] influenza A recombinant (H3N2) virus in man. *J Infect Dis* 1973;138:479-487.
9. Perrotta DM, Decker M, Glezen WP. Acute respiratory disease hospitalizations as a measure of impact of epidemic influenza. *Am J Epidemiol* 1985;122:468-476.
10. Jordan WS Jr. The mechanism of spread of Asian influenza. *Am Res Respir Dis* 1961;83:29-40.
11. Glezen WP. Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 408-420.
12. LaMontagne JR. Summary of a workshop on influenza B viruses and Reye syndrome. *J Infect Dis* 1980; 142: 452-465.
13. Younkin SW, Betts RF, Roth FK, Douglas RG Jr. Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine. *Antimicrobial Agents Chemother* 1983; 23: 577-582.

14. Togo Y, Hornick RB, Felitti VJ, et al. Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. *J Am Med Assoc* 1970; 211: 1159-1156.
15. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of natural occurring influenza A/USSR/77/H1N1. *J Am Med Assoc* 1981; 245: 1128-1131.
16. Tam JS, Capeding MRZ, Lum LCS, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Yuan Q, Samakoses R, Lolekha S, Rajamohanan KP, Narayanan SN, Kirubakaran C, Rappaport R, Razmpour A, Gruber WC, Forrest BD. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 619-628.