

流感與疫苗

—2009H1N1大流行流感的防治

李秉穎

2009H1N1大流行流感

2009年於墨西哥與美國出現高致病率與致死率的H1N1A型流感病毒，其八段RNA基因中，有1段來自人流感，有2段來自禽流感，另外5段則來自豬流感。因為其主要成分是豬流感，所以包括世界衛生組織在內，一開始都稱之為豬流感[1]。但是，這個病毒其實是一種混合病毒，其攻擊的標的是人類，本文統稱之為稱之為2009H1N1大流行流感（pandemic（H1N1）2009 influenza）。

雖然2009年6月11日世界衛生組織宣布全球大流行，但2009H1N1大流行流感跟20世紀出現的3次大流行有明顯的不同。這種病毒的H1N1蛋白與先前的季節性H1N1流感有些微的交叉反應，所以疫情嚴重度並不像全新病毒那麼高，可說是介於抗原移變（antigenic shift）與抗原飄變（antigenic drift）之間的一種突變。

臺灣疾病管制局於4月27日依傳染病防治法第3條，公告H1N1新型流感為第一類傳染病。4月28日成立H1N1新型流感中央流行疫情指揮中心，臺灣首例確診病例於5月20日出現。6月19日指揮中心公告將H1N1新型流感自第一類傳染病移除，只通報罹患流感

併發重症者。7月2日臺灣發現第一例社區感染病例，7月30日臺灣出現第一起新流感死亡病例。2010年8月10日世界衛生組織公告大流行結束，全球進入大流行後時期（post-pandemic period）。

流行病學

大部分2009H1N1大流行流感引起的都是急性與自限性的疾病，無論國內外，罹病率均以兒童最高，60歲以上老人因為有交叉保護抗體，所以罹病率並不高[2]。潛伏期與季節性流感一樣，大多為1.5到3天，最久可到7天，主要為飛沫與接觸傳染，平均死亡率不超過0.5%，估計範圍在0.0004%至1.47%之間[3]。

臨床表徵

無發燒的輕微疾病比率大約8～32%，主要症狀與季節性流感一樣，包括發燒、咽痛、流鼻水、咳嗽、全身性症狀、腸胃道症狀等，重症患者的常見表徵包括呼吸急促、胸痛、咳血、長期發燒、意識障礙、脫水等[3]。重症患者最常見的併發症是肺炎，其中有些是病毒性肺炎，有些則併發細菌感染，尤其是金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）與肺炎鏈球菌（*Streptococcus pneumoniae*）。有些病人出現腦炎等神經併發症，尤以兒童為常見。重症患者的實驗室檢驗，常出現淋巴球減少與肌酸激酶（creatinekinase）增加的現象[3]。

實驗室診斷

2009H1N1大流行流感的臨床症狀與季節性流感幾乎一樣，只是重症比率較高。一旦發生社區流行，就必須仰賴快速的實驗室診斷，藉以迅速隔離與治療病人。病毒培養與聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction）都被大量運用於診斷，但對於臨床

醫師而言，用得最多的是鼻咽部採檢的快速診斷。根據研究，各種快速診斷試劑對大流行流感的特異性極高，但敏感度只有11～70%[3]。所以，陰性結果並不能排除染病可能性。對於疑似的重症病患，仍應早期給予抗流感藥物。

抗病毒治療

2009H1N1大流行流感對金剛胺（amantadine）有抗藥性，另一類神經胺酶抑制劑（neuraminidase inhibitor）則對之有效，包括口服的oseltamivir（商品名Tamiflu）與吸入的zanamivir（商品名Relenza）。全身症狀嚴重的病患可考慮優先使用oseltamivir，孕婦輕症或預防性用藥可優先考慮zanamivir。早期使用oseltamivir，可減少住院時間[4]，並減少疾病惡化機率[5]。雖然這些藥物對季節性流感的研究結果，均建議在發病後48小時內才有效，但對2009H1N1大流行流感病患在發病48小時後使用，仍可降低住院病人的死亡率[6]。

口服克流感藥物被大量使用在治療病患之後，臺灣與國外均發現出現oseltamivir抗藥性之病毒株，主要都是His275Tyr的突變[7]。這些病毒株大多是散發性個案，特別容易出現在免疫功能低下而有長期病毒排出的病人[8]。這些抗藥性病毒引起的疾病並無特殊之處，而過去研究顯示發生這類抗藥性的流感病毒，其傳播能力會下降[9]。

當時疾病管制局公告2009年8月15日至2010年3月31日，病患經醫療院所快速篩檢確定為A型流感者，均可公費使用oseltamivir治療。中央健保局公告可施行快速篩檢的機構則為全民健保特約醫療院所，限內科、兒科、家醫科、耳鼻喉科、婦產科及一般科，病患為具健保身分並符合類流感病例定義，其他還包括所有通報流感重症的病患。

停課規定

國際上對於學校是否需要停課，有著許多不同的看法。一開始出現大流行流感的時候，大部分國家都採取學校停課的措施。後來有人認為採取停課對疫情控制的效果不佳，所以反對停課。臺灣指揮中心於2009年8月18日決議採用停課標準，規定高中以下學校、幼稚園、補習班及托育機構，如果在3天內同一班級有2名以上學生診斷為流感時，則建議該班停課5天，這個規定被簡稱為「325標準」。

在沒有完整研究資料的情形下，無法判定停課對疫情擴散的絕對影響。但根據臺灣的疫情資料，至少顯示停課對疫情擴散的效果有限。在臺灣還沒有疫苗之前，9月開學後的疫情持續飆升。325停課措施規定之下，停課的班級數目也逐漸增加。10月過後，停課的中小學班級數目超過1千。2009年11月開始接種疫苗之後，停課班級數目急速減少，受感染人數也大幅下降[10]。此點顯示相對於停課等其他防疫措施，疫苗是大流行最有效的控制方法。

後來，教育部於2010年12月3日宣布，學校只要符合「814原則」，即不再適用「325停課標準」。所謂「814原則」，是指高中以下學校、幼稚園、托育機構、補習班，只要學生接種率達8成以上，由該日算起的14天後，即不需再動輒停課。

大流行流感疫苗

大部分2009大流行H1N1流感疫苗的臨床試驗，都顯示致免效果（immunogenicity）良好，而且耐受性佳。10歲兒童與成人只需要接種一劑，9歲以下兒童則需要間隔3週以上接種兩劑，才能達到理想保護效果。研究結果也顯示，3歲以下兒童的抗體上升情形比較不如理想。為了使用較少抗原做出大量疫苗，有些H1N1大流行流感疫苗加了免疫佐劑，而且都是上述的新型佐劑，有些則仍

依照傳統，不加任何佐劑。

臺灣於2009～2010年使用的大流行流感疫苗，包括臺灣國光公司生產的不含佐劑疫苗與諾華公司製造加了MF59佐劑的疫苗。兩種疫苗都是雞蛋培養病毒做成的非活性疫苗，其抗原成份是根據世界衛生組織建議之病毒株A/California/7/2009（H1N1）-like virus。臺灣自製大流行流感疫苗的成人臨床試驗，疫苗接種後一般成人的血清保護率均達90%以上，60歲以上老人接種1劑疫苗後的血清保護率為75.5～81.1%。不良反應主要是注射的局部反應，發燒反應只有0～2%[11]。臺灣自製大流行流感疫苗的兒童臨床試驗，接種2劑以後，1～2歲兒童的血清保護率為88%，3～9歲兒童為87～90%。10歲以上兒童接種1劑後，血清保護率即達90%。不良反應，主要是注射部位的局部反應，發燒反應0～7%[12]。

疫苗接種順序

傳統上，一般流感疫苗都以罹病後高死亡率的高危險族群為優先接種對象，但這對大流行流感不見得是最好的策略。大流行流感疫苗優先順序的考慮，應該包括高死亡率的高危險群、與病毒散播速度有關的高傳播群、國家安全有關的族群、社會機能有關的族群等。致死率愈高、疫苗愈能即時供應、防疫措施愈能延緩疫情擴散，高傳播群優先接種流感疫苗的策略愈顯優勢。致死率愈低、疫苗未能及時供應、防疫措施無法延緩疫情擴散，高危險群優先接種流感疫苗的策略愈顯優勢[13,14]。

美國在制訂流感大流行的疫苗優先順序時，將高危險群、高傳播群、社會機能群與國家安全群的影響因素都列入考慮，並在制訂策略時，把大流行的嚴重程度分成嚴重、中度與輕度3級。最嚴重的大流行，重要社會機能相關人員必須優先接種疫苗，以免基本的社會功能受到妨害〈表一〉；輕度的大流行，則可以跟季

表一、美國建議流感發生嚴重大流行時的流感疫苗優先接種對象

醫療工作與支援人員
第一線緊急醫療相關人員
醫療工作人員（包括門診與住院）
緊急應變人員
重要社會機能
緊急應變服務（維持治安、消防、緊急運送等）
大流行流感疫苗與抗病毒藥物製造
國家安全
服勤中之軍隊
保衛國家
邊境警戒
一般人口
18歲以下兒童
高危險群之家庭接觸者
流感重症之高危險群（18–64歲）

節性流感類似，以高危險群為主要對象[15]。加拿大與澳洲則因為疫苗產能足夠，所以並未訂定特別不同的疫苗優先順序。

臺灣地區的大流行流感疫苗接種，同時考慮高危險、高散播、國家安全、社會機能等4種因素，訂定出有排序關係的優先順序。其中，因為剛好出現嚴重的莫拉克颱風風災，相關受害民衆被列為第一優先對象：

（一）莫拉克風災災區安置場所住民與常駐工作人員

1. 災區民衆：接種作業執行期間，尚居住於收容安置場所及組合屋之民衆。
2. 常駐工作人員：接種作業執行期間，「莫拉克颱風」災害應變中心登記有案之執行人員（如志工、軍人等），長期規律性駐留於災區，且與災區民衆具密切接觸者。

(二) 醫事及衛生等單位之防疫相關人員，符合下列條件之一者

1. 具執業登記醫事人員及醫療院所非醫事人員

2. 衛生等單位之防疫相關人員

(1) 衛生單位第一線防疫人員

a. 包括H1N1流感中央(地方)流行疫情指揮中心參與運作者(含國家重要決策人員)，參與指揮中心運作單位其首長、督導副首長乙位及業務相關人員3位(每單位以5人爲上限)。

b. 疾病管制局與其分局及衛生局、所之編制人員、第一線聘僱或派遣人員、司機、工友等。

(2) 各消防隊實際執行救護車緊急救護人員。

(3) 第一線海巡、岸巡人員。

(4) 國際機場、港口入境安全檢查、證照查驗及第一線關務人員。

(5) 實施空中救護勤務人員：係指內政部空中勤務總隊所屬空中救護勤務人員。

(6) 新型流感疫苗研製及新型流感病毒檢驗人員。

3. 孕婦

4. 6月～6歲國小入學前幼兒

5. 重大傷病者

6. 7～12歲國小學童

7. 13～15歲國中學童

8. 16～24歲成人

9. 25歲以上高危險群，包括過去一年曾因心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病等疾病門住診者或身體質量指數(Body Mass Index) ≥ 35.0 之過度肥胖者。

10. 25～49歲成人。

11. 50～64歲成人。

12. 65歲以上成人。

事後來看，2009大流行H1N1流感應該算是比較不嚴重的大流行。其散播速度很快，死亡率只稍高於季節性流感。此病毒與1918年大流行病毒有些類似，老年人因為具有交叉保護免疫力，所以死亡人數並不高。依此觀之，臺灣綜合考慮各族群訂出的上述優先順序，大致上均屬合理。

疫苗的爭議

臺灣於2009年11月1日開始大規模接種大流行流感疫苗，學生則於11月16日即開始。開始接種疫苗之後，出現許多青少年接種後出現的暈針現象。這是一種大規模疫苗接種的特殊現象，疫苗接種者可以在生理完全正常的情形下，出現頭痛、頭暈、胸悶、肌肉無力、意識喪失、半邊麻痺、類似抽搐動作等症狀。其原因與心理壓力有關，而且具有「傳染力」，所以常常出現群聚現象[16]。暈針大多出現在國小學生以上的較大兒童或成人，學齡前兒童幾乎不會出現。臺灣沒有碰到這種大規模暈針的經驗，經由新聞媒體大幅報導，遂逐漸累積疫苗疑慮的深度。

有人認為這類的集體心因性疾病可分為兩種：1.集體焦慮性歇斯底里（mass anxiety hysteria），特點為急性發作，大多無指標病例，恢復較快；2.集體運動性歇斯底里（mass motor hysteria），緩慢發作，可有其他指標病例的暗示作用，恢復較慢[17]。新聞媒體所稱的暈針，大多是頭暈、嘔吐、腹痛、胸悶等焦慮症狀，並且在1～2天之內恢復，這些均屬集體焦慮性歇斯底里。此外，有些個案於接受注射時暈倒，並於幾分鐘內恢復，這是一種血管迷走神經反應（vasovagal response），也跟心理受到驚嚇有關。為了確保疫苗接種的安全性，建議應坐著接種疫苗，

表二、臺灣部分疾病的發生率背景值（每十萬人年）[18]

	0-17歲		≥18歲	
	女性	男性	女性	男性
Guillain-Barré症候群	0.58	0.88	1.79	2.87
視神經炎	1.09	1.21	3.55	3.36
顏面神經麻痺	26.83	22.87	103.19	106.21
立即型過敏	1.58	2.20	4.93	6.65
癱瘓	86.56	105.02	58.64	103.31
多發性硬化症	0.54	0.27	3.22	1.08
自然流產（所有年齡）	12.8	—	12.8	—

以免突然跌倒時導致受傷。

因為臺灣首度這麼大規模地接種疫苗，一如預期地出現許多與疫苗接種有時序相關但沒有因果相關的不良事件。包括上述心性因性疾病之類的事件，經過新聞媒體報導之後，造成社會大眾對疫苗安全性的嚴重質疑，也導致疫苗接種率大幅下降。

臺灣開始接種2009H1N1大流行流感疫苗之後，利用全民健康保險資料庫，建立了一些疾病的背景值〈表二〉[18]：臺灣每週會發生9件包括Guillain-Barré症候群在內的多發性神經炎、1,532件腦中風、745件心肌梗塞，每100次懷孕會發生13次自然流產，每100件出生通報中會有1件為死胎。在沒有接種任何疫苗的情形下，就會發生那麼多種事件。大規模接種疫苗後，自然會有這麼多與接種時間有先後巧合關係的不良事件。但2009～2010年，在負面訊息過多的情形下，許多民衆並未認可疫苗的安全性。

疫苗接種率

2009年臺灣的策略目標訂在半數以上臺灣民衆接種疫苗，後來只接種約570萬劑疫苗。截至2010年年中為止，臺灣地區接種大流行流感疫苗的比率在各族群稍有不同。因為民衆對疫苗安全的

表三、2009–2010年臺灣地區2009大流行H1N1流感疫苗的接種人數

接種對象	應接種數	接種數	接種率（%）
災區居民	—	2,095	—
醫事及防疫人員	307,687	254,691	82.8
滿6個月至1歲以下嬰兒	100,092	61,937	61.9
1歲至未滿3歲幼兒	400,368		
第一劑		147,484	36.8
第二劑		75,975	19.0
1–3年級國小學童	747,570	—	—
第一劑	—	648,992	86.8
第二劑	—	319,322	42.7
4–6年級國小學童	887,011	679,913	76.7
孕婦	—	14,471	—
重大傷病	—	86,347	—
13–15歲國中生	968,297	732,601	75.7
16–18歲高中生	963,924	620,536	64.4
19–24歲青年	1,933,983	75,696	3.9
其他	—	—	
住院中高危險族群	—	4,869	
25–49歲高危險族群	—	58,311	
50歲以上高危險族群	—	96,417	
健康成人	—	1,399,895	
總計	—	5,682,092	—

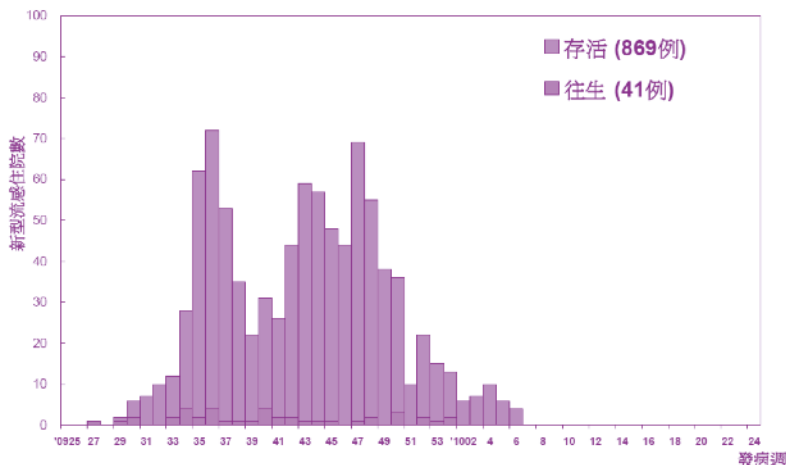
（資料來源：行政院衛生署疾病管制局）

疑慮甚大，所以雖然醫事及防疫人員與國小至高中學生的接種率達到60%以上，學齡前幼兒接種率不到40%，19～24歲青年則只有3.9%〈表三〉。20歲以上健康成人的接種率沒有統計數字，但大致上也不超過10%。

臺灣的防疫成果

2009～2010年，2009大流行H1N1流感在臺灣的流行曲線呈現類似駱駝背部的兩個交疊高峰〈圖一〉[19]。兩個高峰中間的較低發生率現象，主要是受到當時學生暑假停課的影響。在這一段

圖一、2009年7月1日至2010年3月6日臺灣地區的大流行流感住院病例個案數變化趨勢[19]。



高峰期，臺灣的防疫手段主要是衛教宣導與停課規範。對於罹病學生的建議，是在家休息至醫師認定症狀緩解至少24小時，才能返校。

2009年11月臺灣開始接種疫苗後，通報病例與死亡病例即大幅減少。2010年7月為止疾病管制局的統計，臺灣一共通報45名大流行H1N1流感死亡個案。7名未滿16歲，25名在16至49歲之間，13名為50歲以上。其中，35位（78%）具有潛在疾病，另外10位則無〈表四〉。45位死亡病例中，只有一位17歲民衆於發病前19

表四、2010年7月前臺灣通報2009大流行H1N1流感死亡個案

年齡	潛在疾病		總計
	無	有	
未滿16歲	2	5	7
16-49歲	8	17	25
50歲以上	0	13	13
總計	10	35	45

天曾經接種過大流行H1N1流感疫苗，此數據也證明了疫苗的防疫效果。與世界上的其他國家比較，臺灣地區全人口因為大流行流感致死的比率低於大多數其他先進國家。美國、加拿大等很多國家都比臺灣早開始接種疫苗，但是其死亡率還比臺灣為高。檢視此次流感大流行的防治工作，還有許多需要改進的地方，包括如何消弭民衆對疫苗的質疑，並加強醫事人員的相關教育等，均為以後必須加強的重點工作。

【作者簡介】

李秉穎

◎現職

臺大醫學院小兒科副教授

臺大醫院小兒部主治醫師

◎學歷

國立臺灣大學醫學系畢

國立臺灣大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

國立臺灣大學醫學院醫學系講師

臺大醫院小兒部住院醫師



【參考文獻】

1. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360:2605-15.
2. Anonymous. Cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:521-4.
3. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med 2010;362:1708-19.

4. Anonymous. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) — New York City, May 2009. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;58:1436-40.
5. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362:27-35.
6. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-7.
7. Anonymous. Update on oseltamivir-resistant pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: January 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;85:37-40.
8. Gaur AH, Bagga B, Barman S, et al. Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2010;362:88-9.
9. Bouvier NM, Lowen AC, Palese P. Oseltamivir-resistant influenza A viruses are transmitted efficiently among guinea pigs by direct contact but not by aerosol. *J Virol* 2008;82:10052-8.
10. Hsueh PR, Lee PI, Chiu AWH, Yen MY. Pandemic (H1N1) 2009 vaccination and class suspensions after outbreaks, Taipei City, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1309-11.
11. Kao TM, Hsieh SM, Kung HC, et al. Immune response of single dose vaccination against 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the Taiwanese elderly. *Vaccine* 2010;28:6159-63.
12. Lu CY, Shao PL, Chang LY, et al. Immunogenicity and safety of a monovalent vaccine for the 2009 pandemic influenza virus A (H1N1) in children and adolescents. *Vaccine* 2010;28:5864-70.
13. Tuite AR, Fisman DN, Kwong JC, Greer AL. Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the Canadian population. *PLoS ONE* 2010;5:e10520.
14. Bansal S, Pourbohloul B, Meyers LA. A comparative analysis of influenza vaccination programs. *PLoS Med* 2006;3:1816-25.
15. Schwartz B, Orenstein WA. Prioritization of pandemic influenza vaccine: rationale and strategy for decision making. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;33:495-507.
16. Huang WT, Hsu CC, Lee PI, Chuang JH. Mass psychogenic illness in nationwide in-school vaccination for pandemic influenza A(H1N1) 2009, Taiwan, November 2009-January 2010. *Euro Surveill* 2010;15:19575.
17. Reisman JL, Singh B. Conversion reactions simulating Guillain-Barré paralysis following suspension of the swine flu vaccination program in the U.S.A. *Aust N Z J Psychiatry* 1978;12(2):127-32.
18. Huang WT, Chuang JH, Kuo SHS. Monitoring the safety of pandemic H1N1 Vaccine. *Lancet* 2010;375:1164.
19. 臺灣流感速訊，2010年第9週。 (<http://www.h1n1.gov.tw/public/Data/03914382371.pdf>, access: July 21, 2010)