

2015年臺灣醫療人員對季節性流感疫苗接種後 不良事件之知識、態度與行為調查

陳孟妤¹、黃薇伊²、陳逸瑄²、黃婉婷^{1*}

摘要

流感疫苗接種後不良事件通報為監測疫苗安全的一環，大部分不良事件由醫療人員所通報，然醫療人員對疫苗不良事件相關的研究很少。本研究目的為探討臺灣醫療人員對季節性流感疫苗不良事件之知識、態度與行為及其影響因子。研究方法採橫斷式問卷調查，對象為全國從事季節性流感疫苗接種計畫相關業務之臨床醫療人員（流感疫苗合約院所為主）。共有 5,273 人納入研究，有效問卷回收率為 73%。70% 醫療人員自述對流感疫苗不良事件或通報流程清楚，然知識得分偏低，完全答對僅有 20 人(0.4%)。醫療人員在流感疫苗不良事件通報略偏正向態度，態度總分平均為 35 分（總分 5–50 分）。90% 醫療人員會主動向接種者說明流感疫苗可能出現的不良反應，19% 曾經觀察到接種者發生不良事件，其中 34% 曾通報過。男性、醫師及藥師有較高的知識與態度得分，兒科醫療人員在知識得分較其他科別高，但態度得分較其他科別低，通報行為也較其他科別低。「不確定是否為流感疫苗造成的副作用」及「該反應太常見」為常見的沒有通報的原因。建議未來教育訓練納入「如何辨識流感疫苗接種不良事件」及「如何進行通報」的介紹，以提升醫療人員不良事件通報的知識；並可深入訪談與實際觀察，了解不同類別醫療人員通報時所面對的阻力。

關鍵字：流感疫苗、疫苗接種後不良事件、醫療人員

¹ 衛生福利部疾病管制署預防醫學辦公室

通訊作者：黃婉婷^{1*}

² 財團法人藥害救濟基金會 /
全國藥物不良反應通報中心

E-mail : muagi@cdc.gov.tw

DOI : 10.6524/EB.20170905.33(17).001

投稿日期：2016年09月03日

接受日期：2016年09月19日

前言

疫苗接種被視為是防治感染症最有效的公衛措施之一，現行大部分疫苗都是有效且安全的，但不代表不良反應就完全不會發生。大多數接種疫苗後出現的不良反應都是輕微且可自行緩解，但少數症狀嚴重或非預期之狀況可能造成接種者住院或死亡，後者亦可能引起大眾對疫苗安全的不信任。監測疫苗接種後不良事件除可釐清不良事件與疫苗之相關性、進而確保疫苗的品質與安全之外，亦能進行相關之因應措施，以避免民眾對疫苗的疑慮或誤解[1]。

現行我國疫苗接種後接種者如果出現不良事件或有相關安全疑慮時，民眾或醫療人員可向衛生局或全國藥物不良反應通報系統等管道通報。自 2010 年起疾病管制署（以下簡稱疾管署）與全國藥物不良反應通報中心（由食品藥物署委託財團法人藥害救濟基金會辦理）之間建立定期交換及更新疫苗不良事件通報資料之機制；季節性流感疫苗接種計畫推動期間亦透過每日交換通報資料以掌握不良事件統計資訊，即時反饋於接種政策之安全性評估[2]。近五年的監測資料得知，大於九成的事件是由醫療人員所通報，流感疫苗不良事件總通報率從 2010 年每十萬劑 4.75 件下降至 2014 年每十萬劑 2.20 件[3-7]，此通報率之降低，除因流感疫苗產品特性不同所致以外，亦不能排除醫事人員對流感疫苗不良事件不熟悉或沒有意願通報等可能性。

過去針對醫療人員對疫苗不良事件通報的知識、態度或行為的相關研究並不多，Duclos 等人發現在加拿大家庭醫師疫苗不良事件的通報與其對通報系統的了解程度有關[8]。美國疾病管制與預防中心在 2005 年分別針對軍隊及全國診所 (office-based) 醫療人員，進行對不良事件通報知識、態度與行為的調查[9-10]，結果發現 37%–47% 的醫療人員曾觀察過不良事件，其中 17%–34% 的醫療人員曾通報至疫苗不良事件通報系統 (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)，又影響通報與否的主要因子包括對 VAERS 通報系統的熟悉度、對通報時機的熟悉度與執業科別。另一在 2011 年針對美國婦產科醫師為調查對象的研究發現[11]，大部分婦產科醫師雖然自述對 VAERS 熟悉，但對 VAERS 的相關知識及使用經驗都偏低。

為了解臺灣醫療人員對流感疫苗不良事件之知識、態度與行為的現況，及其影響的因子，特進行此研究，以作為下一循環流感疫苗接種計畫與不良事件通報推廣之依據。

材料與方法

本研究為一橫斷式研究，採用問卷調查法進行，調查對象為季節性流感疫苗接種計畫業務相關之臨床醫療人員，以季節性流感疫苗接種計畫合約院所之醫療人員為主，其科別與醫療人員類別沒有受限，機構層級包含醫學中心、地區醫院、診所、衛生所等。因季節性流感疫苗接種計畫合約院所之醫療人員有較高的機會接種流感疫苗並偵測到接種後不良事件，故將其設定為問卷調查的對象。

問卷由各縣市衛生局根據其轄下所有合約醫療院所進行發放與回收，每一合約院所發放兩份問卷：一份由醫師、一份由醫師以外之醫療人員（如護理師、藥師）填寫。問卷發放及回收期間為 2015 年 6 月至 10 月間，由疾管署將紙本問卷交寄給各縣市衛生局，再由各衛生局利用流感疫苗接種教育訓練、各醫學會教育訓練、或衛生局／所與合約醫療院所簽訂流感疫苗接種計畫合約時發放給醫療人員；回收方式則由衛生局／所人員親自收回或由醫療人員寄回到衛生局／所，之後再由各縣市衛生局一併交寄給疾管署。

本研究使用工具為由疾管署與全國藥物不良反應通報中心共同開發之紙本式匿名問卷，問卷內容說明如下：

- 一、基本資料：包含性別、年齡、工作職稱、職業科別、縣市名稱、執業機構層級、執業年數、負責哪些流感疫苗接種相關業務。
- 二、認知：詢問是否知道何為流感疫苗不良事件、是否知道如何通報流感疫苗不良事件。採 Likert 1–5 分法[12]計分，回答「非常清楚」及「清楚」者歸為一類（清楚），回答「普通」、「不太清楚」、「不知道」者歸為另一類（不清楚）。
- 三、知識：共選擇題 7 題，詢問關於不良事件通報目的、不良事件定義、通報時機等問題。每題答對得 1 分，答錯及不知道以零分計算，總分 0–7 分，得分越高知識愈正確。
- 四、態度：共 10 題，其中 7 題為負向題，採 Likert 1–5 分法計分，非常同意為 5 分，非常不同意為 1 分；負向題則反向計分，故得分愈高代表態度愈正向，總分為 5–50 分。
- 五、行為／過去經驗：共 5 題，詢問是否主動向接種者說明流感疫苗可能出現的不良反應／副作用，是否曾經觀察到或獲知接種者發生流感疫苗不良事件，是否曾通報過流感疫苗接種不良事件，以及通報之助力（幫助不良事件通報的措施）和阻力（沒有通報的原因為何）。

問卷回收後將資料登錄與清理，利用 SPSS 20.0 統計軟體進行資料分析，以次數分配或平均值描述研究對象之基本資料、知識、態度及行為等；另以變異數分析、獨立樣本 t 檢定及邏輯迴歸分析影響知識、態度、行為之因子；變異數分析並以 Mann-Whitney U test 進行事後檢定； $p < 0.05$ 視為具統計顯著差異。

結果

本研究全國共發出 7,180 份問卷，回收 5,715 份，排除填答者非醫療人員或工作職稱未作答者，有效問卷為 5,273 份，有效回收率為 73%。

一、樣本資料描述

在 5,273 位醫療人員中，女性佔多數共 3,174 位(61%)，平均年齡為 43.8 歲（標準差 11.9），年齡介於 30–39 歲之間佔多數共 1,610 位(32%)。職稱方面，護理人員最多共 2,695 位(51%)；科別以兒科為最多共 974 位(27%)；執業機構以診所最多共 4,158 位(73%)；平均執業年數為 15 年，執業年數大於 10 年以上共 3,432 位(69%)。

二、認知與知識情形

回答清楚知道何為流感疫苗不良事件有 4,413 位(84%)；清楚知道如何通報流感疫苗不良事件有 3,639 位(70%)。醫療人員對流感疫苗不良事件知識總分平均得分為 3.84 分（標準差 0.94），僅有 20 人(0.4%)7 題完全答對。對於通報時機—「醫療人員若發現或得知有接種後出現嚴重不良事件之個案時，應予以通報」得分率最高(99%)，其次為通報目的—「通報流感疫苗不良事件是為了監控疫苗品質及安全」，得分率為 96%；然其他與通報目的相關的題目如「通報流感疫苗不良事件是為了追蹤接種者後續的健康狀況」、「通報疫苗不良事件是為了幫助接種者申請預防接種受害救濟 (vaccine injury compensation program, VICP)」，得分率最低（表一）。

表一、醫療人員知識情形 (n = 5,273)

題目	答對率
醫療人員若發現或得知有接種後出現嚴重不良事件之個案時，應予以通報	99.0%
通報流感疫苗不良事件是為了監控疫苗品質及安全	95.8%
疫苗不良事件是指接種疫苗者，在接種疫苗之後任何時間所出現任何身體上的不良情況，這些事件發生時序上在疫苗接種之後，但不表示為接種疫苗所致	86.5%
流感疫苗因為已由國家藥政機關審查核准使用，所以應該可以避免副作用的發生	46.2%
下列何者是嚴重的疫苗不良事件？（複選）	36.2%
接種者接種後30分鐘內發生急性過敏性休克而死亡	
接種者接種後隔天注射部位發生蜂窩性組織炎，已住院接受治療	
接種者於接種一週後出現半邊顏面麻痺，持續門診治療中	
接種者於接種隔天出現全身搔癢的症狀，反覆發作5天後自行緩解	
接種者早上接種後，於晚上出現接種部位紅腫，隔天自行緩解	
通報疫苗不良事件是為了幫助接種者申請預防接種受害救濟(VICP)	15.5%
通報流感疫苗不良事件是為了追蹤接種者後續的健康狀況	4.8%

三、態度情形

醫療人員的態度總分平均得分為 34.9 分（標準差 4.7），得分最高為「我認為通報疫苗不良事件對監控國內疫苗品質及安全性十分重要」，得分最低為「我認為媒體事件會讓流感疫苗不良事件數目增加」（表二）。

表二、醫療人員態度得分情形 (n = 4,949)

題目	平均值±標準差
我認為通報疫苗不良事件對監控國內疫苗品質及安全性十分重要*	4.37±0.61
通報流感疫苗不良事件時，即使需花很多時間通報，我都覺得是值得的*	3.86±0.76
我認為通不通報不良事件不重要，只要接種者的不舒服有痊癒即可	3.79±0.79
我認為流感疫苗不良事件很常見	3.68±0.87
我覺得通報疫苗不良事件並非醫療人員的義務和責任	3.52±1.01
我覺得通報疫苗不良事件無法有效地監測疫苗品質及安全	3.50±1.09
我覺得通報疫苗不良事件是困難且麻煩的	3.36±0.90
我覺得通報疫苗不良事件會增加民眾對流感疫苗的信任*	3.35±0.96
我覺得通報疫苗不良事件會鼓勵接種者進行醫療訴訟	3.12±0.99
我認為媒體事件會讓流感疫苗不良事件數目增加	2.36±1.00
總分	34.90±4.66

*正向題

四、通報行為與過去經驗

大多數醫療人員會主動向接種者說明流感疫苗可能出現的不良反應／副作用，回答「總是會」和「經常會」有 4,666 位(90%)；有 1,001 位(19%)回答曾經觀察到或獲知流感疫苗不良事件，其中 310 位(34%)回答曾通報過。82% 通報至地方衛生主管機關；7% 曾通報過死亡、危及生命、永久殘疾、導致病人住院或延長住院時間等嚴重不良事件（表三）。

表三、醫療人員通報行為與過去經驗(n = 5,273)

題目	人數	百分比(%)
是否主動向接種者說明流感疫苗可能出現的不良反應/副作用		
總是會	2,798	53.7
經常會	1,868	35.8
偶爾會	513	9.8
從來不會	35	0.7
是否曾經觀察到或獲知接種者發生流感疫苗不良事件		
是	1,001	19.2
否	4,205	80.8
是否曾通報過流感疫苗接種不良事件（承上題）		
是；曾通報1-3次	299	33.0
是；曾通報4次（含）以上	11	1.2
否	597	65.8
通報時是通報至下列哪個單位（可複選）		
地方衛生主管機關	274	82.3
所屬機構負責不良事件通報之單位（如：藥劑部）	53	15.9
全國藥物不良反應通報中心	50	15.0
疾管署 1922 防疫專線	27	8.1
疫苗許可證持有廠商	13	3.9
過去您通報的流感疫苗不良事件中，以何種內容佔多數		
死亡、危及生命、永久殘疾、導致病人住院或延長住院時間	22	7.2
非上述但仍具重要臨床意義之事件	105	34.2
其他輕微的不適症狀	180	58.6

五、通報流感疫苗不良事件之助力與阻力

詢問哪些措施最能幫助流感疫苗不良事件的通報，最多回答「提供如何辨識流感疫苗接種不良事件的訓練課程」(53%)，其次為「提供如何進行通報的流程介紹」(50%)和「透過線上通報系統進行通報」(35%)。曾懷疑或觀察到接種者出現不良事件但沒有進行通報，最常見的原因為「不確定是否為流感疫苗造成的副作用」(56%)、「該反應太常見，沒有通報的必要」(43%)及「獲知不良事件時，接種者已痊癒」(39%)。兒科醫療人員較高的比例(54%)的回答「該反應太常見、沒有通報的必要」。

六、影響醫療人員流感疫苗接種後不良事件知識與態度因素分析結果

醫療人員基本資料對流感疫苗不良事件知識得分，在性別、年齡、職稱、及科別不同分項達顯著差異：男性、40–59 歲、醫師或藥師、兒科得分較高；醫療人員對流感疫苗不良事件態度的得分，在性別、年齡、職稱、科別等分項達顯著差異：男性、>40 歲、藥師、非兒科、地區醫院或診所得分較高。

自述清楚知道何為流感疫苗接種後不良事件與如何通報者，亦有較高的知識與態度得分（表四）。

表四、醫療人員基本資料及認知情形與流感疫苗接種後不良事件知識、態度及行為的分析結果

項目	知識			態度		主動說明流感疫苗可能出現的不良反應/副作用			曾經通報流感疫苗接種不良事件		
	人數	平均值 ± 標準差	p值	平均值 ± 標準差	p 值	人數	勝算比	p 值	人數	勝算比	p 值
性別											
男	2,072	3.96 ± 0.94	<0.001	35.4 ± 4.72	<0.001	1,795	1.0	<0.001	128	1.0	<0.001
女	3,174	3.77 ± 0.94		34.6 ± 4.59		2,849	1.38		182	1.58	
年齡（歲）											
≥60	588	3.82 ± 0.86	0.001 ^a	36.4 ± 4.73	<0.001 ^d	500	1.0		24	1.0	
50-59	1,152	3.90 ± 0.92		35.8 ± 4.66		1,020	1.45	0.02	77	1.72	0.04
40-49	1,293	3.91 ± 0.94		34.9 ± 4.29		1,164	1.60	0.002	85	1.99	0.01
30-39	1,610	3.81 ± 0.97		34.0 ± 4.52		1,435	1.44	0.01	90	2.52	0.001
20-29	456	3.71 ± 1.00		34.2 ± 5.07		387	1.26	0.23	30	3.41	<0.001
<20	17	4.07 ± 0.80		34.1 ± 4.06		16	2.65	0.35	1	1.25	0.85
工作職稱											
醫師	2,198	3.96 ± 0.92	<0.001 ^b	35.3 ± 4.68	<0.001 ^c	1,933	1.0		144	1.0	
護理人員	2,695	3.74 ± 0.93		34.4 ± 4.62		2,439	1.35	0.002	151	1.51	0.004
藥師	344	3.98 ± 1.01		36.1 ± 4.46		262	0.57	<0.001	14	1.21	0.59
其他	36	3.41 ± 0.96		35.0 ± 4.00		32	2.08	0.32	1	1.16	0.90
科別											
內科	752	3.83 ± 0.86	<0.001 ^c	35.0 ± 4.74	<0.001 ^f	690	1.0		57	1.0	
外科	38	3.84 ± 0.65		37.0 ± 4.42		33	0.57	0.27	2	0.58	0.52
婦產科	83	4.03 ± 0.92		36.5 ± 4.63		74	0.72	0.38	1	0.16	0.09
兒科	974	3.97 ± 0.91		34.7 ± 4.35		884	0.93	0.66	50	0.51	0.005
家醫科	865	3.88 ± 0.96		35.5 ± 4.65		741	0.54	<0.001	58	0.72	0.16
其他	730	3.74 ± 0.97		34.7 ± 4.79		651	0.76	0.12	42	0.96	0.87
綜合	168	3.68 ± 0.81		35.9 ± 4.63		156	1.36	0.39	4	0.38	0.10
執業機構											
醫學中心	50	4.05 ± 1.00	0.05	33.7 ± 5.71	<0.001	37	1.0		6	1.0	
區域醫院	138	3.82 ± 0.88		34.3 ± 4.52		104	1.05	0.92	13	0.83	0.8
地區醫院	516	3.78 ± 0.93		35.4 ± 4.44		423	1.14	0.77	25	0.41	0.17
診所	4,158	3.87 ± 0.93		35.1 ± 4.68		3,454	1.4	0.44	160	0.29	0.046
衛生局/所	693	3.79 ± 0.94		33.8 ± 4.37		609	1.83	0.19	104	1.20	0.77
其他	125	3.69 ± 0.88		31.0 ± 6.81		23	1.24	0.77	2	0.56	0.59
知道何為流感疫苗接種後不良事件											
是	4,413	3.89 ± 0.91	<0.001	35.2 ± 4.68	<0.001	4,008	2.98	<0.001	285	1.76	0.02
否	841	3.64 ± 1.09		33.5 ± 4.30		643			23		
知道如何通報流感疫苗接種後不良事件											
是	3,639	3.87 ± 0.91	0.004	35.4 ± 4.73	<0.001	3,351	2.83	<0.001	262	2.46	<0.001
否	1,595	3.78 ± 1.01		33.7 ± 4.28		1,281			47		

以 Mann-Whitney U test 進行事後檢定結果：

^a 50-59 歲 > 20-29 歲、40-49 歲 > 20-29 歲。

^b 醫師 > 其他，藥師 > 其他，醫師 > 護理，藥師 > 護理。

^c 兒科 > 內科、兒科 > 其他科、兒科 > 綜合科。

^d ≥60 歲 > 40-49 歲、≥60 歲 > 30-39 歲、≥60 歲 > 20-29 歲、50-59 歲 > 40-49 歲、50-59 歲 > 30-39 歲、50-59 歲 > 20-29 歲、40-49 歲 > 30-39 歲。

^e 醫師 > 護理、藥師 > 醫師、藥師 > 護理。

^f 外科 > 兒科、婦產科 > 兒科、家醫科 > 兒科。

^g 地區醫院 > 其他、地區醫院 > 衛生局/所、診所 > 衛生局/所。

七、影響醫療人員流感疫苗接種後不良事件行為分析結果

(一) 依基本資料做比較

有關主動說明流感疫苗可能出現的不良反應／副作用，不同性別、年齡、工作職稱與該行為達顯著差異：女性在此項高於男性；年齡小於 60 歲、護理人員較會主動說明；藥師、家醫科較不主動說明。有關曾經通報流感疫苗接種不良事件之行為，醫療人員的性別、年齡、工作職稱與該行為達顯著差異：女性在此項亦高於男性；年齡小於 60 歲、護理人員較會通報不良事件；兒科、診所之醫療人員較其他科別或醫療院所不曾通報（表四）。

(二) 依認知程度做比較

認知程度與通報行為有相關性：自述清楚知道何為流感疫苗不良事件者，較會主動說明可能的不良反應／副作用，亦較會通報不良事件；自述清楚知道如何通報不良事件者，較會主動說明可能的不良反應／副作用與通報不良事件（表四）。

(三) 依知識、態度得分做比較

將醫療人員對不良事件通報的行為與知識、態度得分進行 t 檢定，結果顯示會主動說明流感疫苗可能的不良反應／副作用者，有較高的知識得分（平均值 3.86 vs 3.70, $p = 0.001$ ）與態度得分（平均值 35.1 vs 33.5, $p < 0.001$ ）；但曾通報不良事件者，其知識或態度得分與不曾通報者相比，則無差異性（知識平均得分 3.81 vs 3.87, $p = 0.357$ ；態度平均得分 34.1 vs 34.7, $p = 0.113$ ）。

討論

研究結果顯示，醫療人員對流感疫苗接種後不良事件知識不足；雖然大於八成醫療人員自述清楚知道何為不良事件、近七成醫療人員自述知道如何通報，但在知識問題平均正確率 55%，完全答對者僅 0.4%。特別是在通報目的（幫助接種者申請預防接種受害救濟、為了追蹤接種者後續的健康狀況）、疫苗不良事件的定義及描述，答題正確率皆不到四成。推測此部分正確率偏低，可能是在流感疫苗不良事件通報過程中，疫苗接種者的預後較被強調有關；又可能流感疫苗教育訓練課程中，疫苗接種後不良事件救濟申請往往與不良事件通報同時介紹，因此使得醫療人員將兩者之目的相互混淆。

醫療人員在此調查態度的總分平均 35 分（總分 5–50 分），顯示醫療人員在流感疫苗不良事件通報略偏正向態度，然多數醫療人員認為媒體事件會使得流感疫苗不良事件增加、並且會鼓勵接種者進行醫療訴訟。兒科之醫療人員雖較其他科別之醫療人員相比有較高的知識得分，但在態度得分上較非兒科之醫療人員低。實務上兒科醫療人員較其他科更常接觸疫苗相關業務，是否因為其業務上時常

遇到疫苗接種相關的糾紛或困難，造成其對疫苗不良事件持負向態度，需進一步研究來釐清。

通報行為可能受許多因素影響，本研究發現受訪者主觀的認知程度為影響通報行為的主要因素，此結果和 McNeil 等人的研究結果相似：對通報流程與通報時機不熟悉者，較不會進行通報[10]。本研究另發現兒科與非兒科的醫療人員相比，有較低的態度得分，亦較不曾進行通報，此結果則和 McNeil 研究結果（兒科醫師較常通報）相異[9]。而兒科醫療人員回答沒有通報的原因，多數答「該反應太常見、沒有通報的必要」，其他如「不確定是否為流感疫苗造成的副作用」以及「獲知不良事件時，接種者已痊癒」亦為常見的原因。推測不同類別的醫療人員，在面對流感疫苗不良事件時，可能因事件嚴重性不同、受到的阻力或助力不同，使得通報的行為亦有所不同。建議未來研究可深入訪談或實際觀察醫療人員通報行為，以更了解通報時所遇到的障礙。此外，本次調查顯示大部分的醫療人員希望能提供「如何辨識流感疫苗接種不良事件」及「如何進行通報」的教育訓練內容，建議未來教育訓練可針對這兩部分多做介紹，除提升醫療人員的認知程度外，亦可能藉此增強其通報的行為。

本研究對象僅限於流感疫苗合約院所之醫療人員，故此研究之推論性 (generalizability) 可能會受限制；因加入流感疫苗合約院所的醫事人員，必須接受流感疫苗接種相關的教育訓練、或臨床上較常遇到不良事件，故和非合約院所的醫事人員相比可能會有較高的知識、正向態度與通報行為；未來可針對非合約院所的醫事人員進行調查，以了解整體醫療人員對疫苗不良事件通報系統的知識、態度與行為。此外，本研究使用的問卷由衛生局發放給醫療人員填答，故有禮貌偏差 (courtesy bias) 的可能性 — 受訪者傾向回答可接受的答案 (如自述清楚知道、持正向態度、有通報經驗等)，而影響了資訊的正確性；然此研究採匿名式問卷調查，應可減少偏差的程度。

本研究顯示醫療人員在流感疫苗接種後不良事件的知識不足，但態度略偏正向；大多數醫療人員會主動向接種者說明流感疫苗可能出現的不良反應／副作用，而實際通報過不良事件者，僅佔曾觀察到不良事件者的三分之一。建議未來在教育訓練時強調不良事件通報的目的，並提供「如何辨識流感疫苗接種不良事件」與「如何進行通報」的內容，以協助醫療人員進行流感疫苗不良事件的通報。未來研究可針對非流感疫苗合約院所的醫療人員做調查，並深入訪談或實際觀察醫療人員之通報行為，以了解通報時所遇到的障礙，進而增進醫療人員對不良事件通報的態度與行為，提升流感疫苗不良事件通報的品質與疫苗安全。

誌謝

感謝衛生福利部疾病管制署新興傳染病及整備組池宜倩簡任技正、楊淑兒技正對研究設計與結果給予指導。感謝各縣市衛生局協助問卷的發放與回收。感謝與流感疫苗接種計畫相關之醫療人員協助填答問卷。

參考資料

1. World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Huang WT, Chen WW, Yang HW, et al. Design of a robust infrastructure to monitor the safety of the pandemic A(H1N1) 2009 vaccination program in Taiwan. *Vaccine* 2010; 28: 7161–6.
3. 全國藥物不良反應通報中心（財團法人藥害救濟基金會）：99–100 年度季節性流感疫苗不良事件通報綜合評估報告。臺北：財團法人藥害救濟基金會，2010。
4. 全國藥物不良反應通報中心（財團法人藥害救濟基金會）：100–101 年度季節性流感疫苗不良事件通報綜合評估報告。臺北：財團法人藥害救濟基金會，2012。
5. 全國藥物不良反應通報中心（財團法人藥害救濟基金會）：101–102 年度季節性流感疫苗不良事件通報綜合評估報告。臺北：財團法人藥害救濟基金會，2013。
6. 全國藥物不良反應通報中心（財團法人藥害救濟基金會）：102–103 年度季節性流感疫苗不良事件通報綜合評估報告。臺北：財團法人藥害救濟基金會，2014。
7. 全國藥物不良反應通報中心（財團法人藥害救濟基金會）：103–104 年度季節性流感疫苗不良事件通報綜合評估報告。臺北：財團法人藥害救濟基金會，2015。
8. Duclos P, Hockin J, Pless R, et al. Reporting vaccine-associated adverse events. Are family physicians aware of criteria and procedures? *Can Fam Physician* 1997; 43: 1551–65.
9. Li R, McNeil MM, Pickering S, et al. Military healthcare providers reporting of adverse events following immunizations to the vaccine adverse event reporting system. *Mil Med* 2014; 179: 435–41.
10. McNeil MM, Li R, Pickering S, Real TM, et al. Who is unlikely to report adverse events after vaccinations to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)? *Vaccine* 2013; 31: 2673–9.
11. Eckert LO, Anderson BL, Gonik B, et al. Reporting vaccine complications: what do obstetricians and gynecologists know about the Vaccine Adverse Event Reporting System? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013: 285257.
12. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology*. New York: The Science Press, 1932; 22(140): 55.

2016 年流感快篩試劑 Alere i Influenza A & B 檢測效能評估

楊季融*、許書禎、郭權益、劉銘燦

摘要

流感病毒 (Influenza virus) 為全世界重要的呼吸道病原體，每年皆可引起人類嚴重感染及死亡。早期診斷是防治流感疫情的重要利器，早期使用克流感等抗病毒藥物亦可大幅提升患者治療效果。在每年的流感季，國內各級醫院及地區診所往往為診斷患者的第一線場所，適當的使用流感快篩試劑可做為臨床醫師診斷的輔助工具，有助於治療藥物的選擇。本研究以 112 件臨床檢體，針對市售利用分子生物學為檢測原理的 Alere i Influenza A & B 流感快篩試劑，評估其檢測率及特异性，並與世界衛生組織建議的即時螢光聚合酶鏈鎖反應 (real-time reverse transcription polymerase chain reaction, real-time RT-PCR) 標準方法的檢驗結果比較。結果顯示，與 real-time RT-PCR 相比，Alere i 快篩試劑針對交叉點循環數值 (cycle of crossing point, Cp) 區間介於 28–35 的 A 型流感病毒陽性檢體，整體檢測率為 43.8%；對區間為 26–33 的 B 型流感陽性檢體則為 38.5%。細部分析顯示，Alere i 對 A 型流感病毒檢測表現較佳的 Cp 值區間為 28–29，檢測率為 88%，對 2009 年大流行 H1N1 病毒 (H1N1pdm09) 為 75%，對 H3N2 病毒為 100%；對 B 型流感病毒於 Cp 值 26–33 間的累計檢測率差異並不明顯，約為 38–44%。特异性評估結果為 100%，檢測流感陰性檢體並無偽陽性現象產生。綜合上述結果，Alere i Influenza A & B 快篩試劑對於 A 型流感的檢測能力較 B 型流感為高，其中又以針對 H3N2 亞型病毒的檢測具最佳表現。本研究結果將可提供實驗室參考，對於臨床醫師以及我國流感相關檢驗、治療、防疫等業務應有實質助益。

關鍵字：流感病毒、流感快篩試劑、Alere i Influenza A & B

前言

流感病毒是一種可引起人類急性呼吸道疾病的病原體，在世界各地呈現週期性流行，每年約可造成 25–50 萬名受感染者死亡 [1]。流感病毒屬於正黏液病毒科 (*Orthomyxoviridae*)，為一種具套膜的 RNA 病毒，可分為 A、B、C 三型 [1]。A 型流感病毒可再依其表面的紅血球凝集素 (hemagglutinin, HA) 與神經胺酸酶 (neuraminidase, NA) 蛋白，細分為多種亞型 (subtype)；目前已定義 18 種 HA (H1–H18) 以及 11 種 NA (N1–N11) 蛋白 [2]。B 型流感病毒則依其 HA 蛋白的抗原性

衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心
通訊作者：楊季融*
E-mail: ggyang@cdc.gov.tw

投稿日期：2017 年 01 月 03 日
接受日期：2017 年 05 月 01 日
DOI: 10.6524/EB.20170905.33(17).002

分成兩個血統株(lineage)，包括維多利亞株(Victoria lineage)與山形株(Yamagata lineage)。現今引起人類感染的季節性流感病毒以兩種 A 型(H1N1 與 H3N2 亞型)與兩種 B 型(維多利亞株與山形株)為主 [3]，惟其他亞型的 A 型流感病毒包括 H5、H6、H7、H9、H10 等仍曾引起人類偶發感染 [4-9]。

早期診斷流感病毒感染症在臨床上扮演重要角色。即時且正確的診斷往往可幫助臨床醫師盡早使用抗病毒藥物，使其有效降低感染者體內病毒量，避免引起更為嚴重的併發症 [10]。目前常用的流感病毒實驗室檢測法大致分為兩大類，其一為傳統病毒學技術，即在試管內以病毒感染宿主細胞後，再搭配不同方法進行後續病毒鑑定。例如以各流感病毒型別或亞型的專一性抗體，針對受感染的細胞進行免疫螢光染色，再以螢光訊號作為鑑定結果的研判依據。其二則以分子生物學技術檢測病毒基因體，例如最被廣為應用的聚合酶鏈鎖反應法(polymerase chain reaction, PCR)，即利用具有專一性的引子對(primer pair)，使 DNA 聚合酶 (DNA polymerase)在特定溫度條件增殖病毒的目標基因，經後續偵測做為結果研判依據。這兩類方法各有優缺點，病毒培養的優點為成本低，且可取得病毒株做為後續分析的材料，惟其較為耗時，取得檢驗結果約需 7-10 天，亦需有經驗的專業人員操作與判讀結果，對於較為緊急的檢體檢驗較不適用。分子生物法的檢驗成本較高，對於小型的臨床實驗室可能負擔較大，惟其檢測速度快，且靈敏度高，目前幾乎已成為病毒檢驗的黃金標準(golden standard)。

上述兩類流感病毒檢驗法均須在實驗室進行，因此在小型診所、急診室或病房看診的臨床醫師，無法在檢體採集後短時間內得到結果，導致診斷不連貫。因此，具床邊檢驗(point-of-care testing) 特性的流感快篩試劑(rapid influenza antigen test)，已成為可在實驗室外快速檢測病毒的有效方法[10,11]。此方法的優點在於不需特殊儀器即可進行病毒檢驗，且操作步驟簡單，在短時間(約15-20分鐘)內即可得到結果。目前已上市的流感快篩試劑多以抗原抗體反應為原理，利用針對病毒核蛋白(nucleoprotein, NP)的專一性抗體，與待測檢體中流感病毒核蛋白結合，最後再以膠體金(colloidal gold)呈色法偵測抗原抗體聚合物。選擇病毒核蛋白作為偵測目標的，主因為其序列在流感病毒間具高度保守性，對A型流感病毒來說，檢測對象可擴及多種病毒亞型；B型流感病毒則可包含兩種血統株。但也因如此，多數流感快篩試劑僅能進行病毒的型別鑑定，無法進一步分析病毒亞型。近年來，以改良式抗原抗體檢測法為原理的流感快篩試劑已上市，這類產品將傳統快篩試劑所用的單株抗體，由原本以膠體金標示改由標定螢光物質，並搭配小型螢光測讀儀，偵測抗原抗體聚合物所累積的螢光訊號。此種新式快篩試劑的優點在於以機器取代肉眼判讀結果，預期可提升檢測靈敏度[12]。根據先前的文獻報導，這些以抗原抗體反應為原理的流感快篩試劑具良好專一性，約達95%以上 [13,14]，然而，他們的檢測靈敏度仍較傳統病毒培養或分子生物檢測法低，容易出現偽陰性結果 [13,14]。

為了持續提高流感快篩試劑的檢測靈敏度，近期以分子生物學為原理的新式快篩試劑已在市面販售，本研究擬針對一種被美國食品藥物管理署認可的「Alere i Influenza A & B」進行評估 [15]，探討此類試劑的檢測表現。該試劑以類似即時聚合酶鏈鎖反應(real-time reverse transcription polymerase chain reaction, real-time RT-PCR)的定溫核酸增幅(isothermal nucleic acid amplification)方式進行病毒核酸放大與偵測；偵測標的為病毒的聚合酶基因(polymerase basic protein 2 gene, PB2 gene) [16]，並將病毒偵測所需的核酸萃取與增殖等步驟整合，於15分鐘內得到結果。評估時，本研究以回溯性方式選取112件臨床檢體為材料，以Alere i Influenza A & B進行偵測，並將所得結果與世界衛生組織 (WHO)公布的流感病毒real-time RT-PCR標準檢驗方法比較，探討其檢測率與專一性。相關結果將可提供實驗室參考，對於臨床醫師以及我國流感相關檢驗、治療、防疫等業務應有實質助益。

材料與方法

一、臨床檢體選取

為評估 Alere i Influenza A & B 流感快篩試劑的檢測率(detection rate)及特异性(specificity)，本研究直接利用疾病管制署（以下簡稱疾管署）現有且經良好保存的防疫檢體為對象，以回溯性方式選取採集於 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 2 月 28 日間，經該署檢驗中心呼吸道病毒實驗室以 real-time RT-PCR 標準方法檢驗確認流感陽性或陰性，通報流感併發重症（79 件）或群聚（33 件）的 112 件防疫檢體，重新以 Alere i 快篩試劑進行檢測，並比較兩種方法的檢驗結果。這些檢體先前均由 rayon transportation swab (Copan)採集患者咽喉，於低溫（4°C）環境下運送至實驗室。檢體送抵後，均先加入 1 ml Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)培養液(ThermoFisher Scientific)，與棉棒劇烈混合，製備檢體懸浮液，並適當保存於-80°C 冰箱。為全面評估此快篩試劑於不同病毒量的檢測能力，檢體選取時依照其經由 real-time RT-PCR 檢測後的交叉點循環數值(cycle of crossing point, Cp)，於各特定 Cp 值區間隨機選擇。此外，參考先前針對多種傳統快篩試劑的評估結果[17]，本研究選擇 A 型流感 H1N1pdm09 與 H3N2 亞型陽性檢體的 Cp 值區間為 28–35；B 型流感為 26–33。該 112 件檢體的 real-time RT-PCR 檢驗結果以及 Cp 值分布如表一。A 型流感 H1N1pdm09、H3N2 以及 B 型流感陽性檢體分別選擇 32、32 與 39 件，另選擇 9 件流感檢測陰性檢體評估專一性。

表一、Alere i Influenza A & B 流感快篩試劑待測檢體的 real-time RT-PCR 檢驗結果及 Cp 值分布

Cp value	Influenza A		Influenza B	Negative	Total
	H1N1pdm09	H3N2			
26–27	-	-	9	-	9
28–29	8	8	12	-	28
30–31	8	8	10	-	26
32–33	8	8	8	-	24
34–35	8	8	-	-	16
Negative	-	-	-	9	9
Total	32	32	39	9	112

二、檢體核酸萃取

流感病毒 real-time RT-PCR 檢測所需核酸萃取使用自動化系統 TANBead OptiPure Viral Auto Tube (Taiwan Advanced Nanotech)或 MagNa Pure Compact (Roche)進行。操作均依各試劑的原廠建議流程，前者取 300 μl ，後者取 200 μl 的檢體懸浮液至萃取試劑中，萃取後的 RNA 體積分別約為 70 μl 與 100 μl ；剩餘 RNA 將置於-20°C 冰箱中保存。

三、流感病毒 real-time RT-PCR 檢驗

Real-time RT-PCR 檢驗係以 Roche LightCycler 480 儀器進行。反應使用的專一性引子與探針(Taqman probe)序列乃依據 WHO 資料，並經疾管署改良 [18,19]，檢測標的包括：(1) A 型流感病毒 M (Matrix)基因，所有 A 型流感病毒均可偵測、(2) B 型流感病毒 M 基因，所有 B 型流感病毒均可偵測。當待測檢體呈現 A 型流陽性時，則繼續進行以下兩個檢測反應分析病毒亞型：(3) H1N1pdm09 病毒 HA 基因，可鑑定 H1N1pdm09 病毒、(4) H3N2 病毒 HA 基因，可鑑定 H3N2 病毒。檢測試劑使用 LightCycler Multiplex RNA Virus Master (Roche)，配方依照原廠建議並作些許調整。內容物包括：DEPC 純水 10.4 μl 、各專一性引子 1.0 μl 、探針 0.5 μl 、RT-qPCR Reaction Mix 2.0 μl 、RT-Enzyme Solution 0.1 μl 以及病毒 RNA 模板 5 μl 。反應條件為 50°C 10 分鐘，95°C 30 秒。再以 95°C 15 秒、53°C 30 秒、60°C 3 秒重複進行 45 個循環，反應結束後由電腦訊號進行結果判讀。

四、Alere i Influenza A & B 流感快篩試劑檢驗

Alere i Influenza A & B 快篩試劑的操作係依照原廠指引進行。測試時以 200 μl 咽喉拭子懸浮液為檢體，加入反應試劑槽，約 15 分鐘可得到檢驗結果。經儀器判讀後的檢驗結果顯示為 Flu A：(positive/negative)與 Flu B：(positive/negative)；若某欄位出現 Invalid，表示核酸萃取或增幅過程可能出現問題，該結果不予採信，需重新反應。依據各檢體的檢測結果，計算 Alere i 對於各型／亞型病毒的檢測率 (real-time RT-PCR 陽性的待測檢體中，快篩檢測結果為陽性的比率)、累計檢測率 (不同 Cp 值區間的 real-time RT-PCR 陽性待測檢體中，快篩檢測結果為陽性的累積比率)、檢測特異性 (real-time RT-PCR 檢測陰性的待測檢體中，快篩檢測結果亦為陰性的比率)。

五、資料分析

本研究比較 Alere i 針對各病毒於不同 Cp 值區間的檢測率時，係以 Chi square 檢定進行統計分析。當 p 值小於 0.05 時視為具統計顯著意義，表示兩區間的檢測率差異明顯。

結果

以 Alere i Influenza A & B 流感快篩試劑對 112 件咽喉拭子檢體懸浮液進行檢測結果 (表二)，與 real-time RT-PCR 方法相比，Alere i 快篩試劑對於 Cp 值區間介於 28–35 的 A 型流感陽性檢體整體檢測率為 43.8% (28/64)；對區間為 26–33 的

B 型流感陽性檢體則為 38.5% (15/39)。進一步將上述檢體中的 A 型流感病毒細分為 H1N1pdm09 以及 H3N2 亞型，則 Alere i 對 H1N1pdm09 病毒的檢測率為 34.4% (11/32)；對 H3N2 病毒則為 53.1% (17/32)。若依照各檢體 real-time RT-PCR 的 Cp 值分析，Alere i 對三種病毒的檢測率均隨 Cp 值上升（即病毒量下降）而降低。統計分析顯示，Alere i 對 Cp 值 28–29 與 30–35 的 A 型流感病毒，無論是 H1N1pdm09 或 H3N2 亞型，檢測率呈現明顯差異 ($p < 0.05$ ，表三 A)；對 B 型流感的檢測率差異則不明顯 ($p = 0.67$ ，表三 B)。Alere i 對 A 型流感病毒檢測表現較佳的 Cp 值區間為 28–29（圖一上），檢測率為 88%（對 H1N1pdm09 病毒為 75%；對 H3N2 病毒為 100%）；對 B 型流感病毒於 Cp 值 26–33 間的累計檢測率差異並不明顯，約為 38%–44%（圖一下）。綜合上述結果顯示，Alere i Influenza A & B 流感快篩試劑對於 A 型流感的檢測表現較 B 型流感佳。在檢測特異性方面，Alere i 對於 9 件流感陰性檢體的檢驗結果皆為陰性，此外對 103 件 A 型或 B 型流感陽性檢體的檢測亦無交叉反應等偽陽性結果，顯示此快篩試劑對研究檢體的檢測特異性為 100%。

表二、Alere i Influenza A & B 對 112 件檢體檢測結果

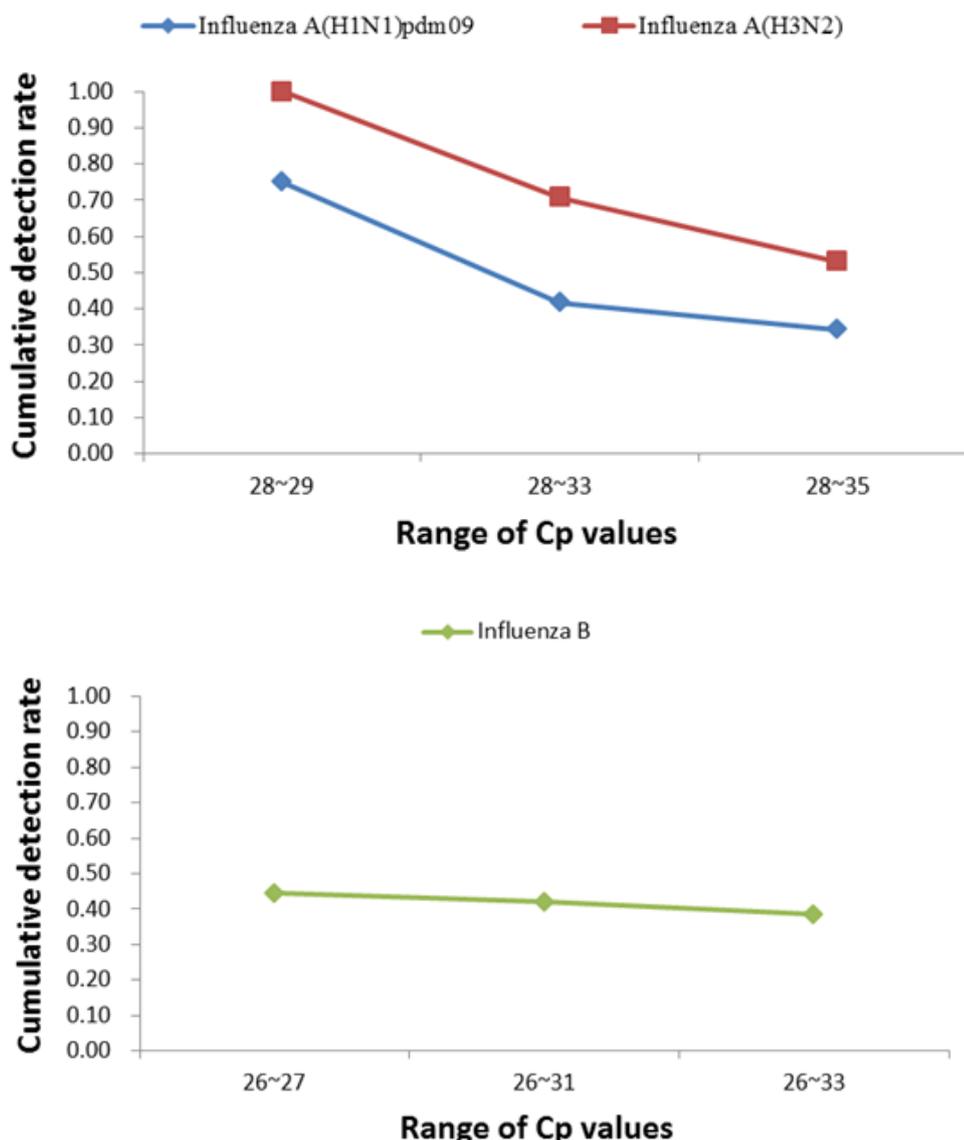
Alere i	Real-time RT-PCR				Total
	Influenza A		Influenza B	Negative	
	H1N1pdm09	H3N2			
Flu A	11	17	0	0	28
Flu B	0	0	15	0	15
Negative	21	15	24	9	69
Total	32	32	39	9	112

表三 A、Alere i Influenza A & B 對各 real-time RT-PCR Cp 值區間檢體的檢測率

Alere i Influenza A	Influenza viruses grouped by Cp values			
	A(H1N1)pdm09		A(H3N2)	
	28–29	30–35	28–29	30–35
Flu A	6	5	8	9
Flu B	0	0	0	0
Negative	2	19	0	15
Total	8	24	8	24
Detection rate (%)	75	21	100	38
<i>p</i> value	$p < 0.05$		$p < 0.05$	

表三 B、Alere i Influenza A & B 對各 real-time RT-PCR Cp 值區間檢體的檢測率

Alere i Influenza B	Influenza viruses grouped by Cp values	
	Influenza B	
	26–27	28–33
Flu A	0	0
Flu B	4	11
Negative	5	19
Total	9	30
Detection rate (%)	44	37
<i>p</i> value	$p = 0.67$	



圖一、Alere i Influenza A & B 對各 real-time RT-PCR Cp 值區間檢體的累計檢測率。上圖分別顯示 Alere i 針對 A 型流感 H1N1pdm09 亞型(藍色)以及 H3N2 亞型(紅色)病毒陽性檢體於各 real-time RT-PCR Cp 值區間(28-29、28-33 以及 28-35)的累計檢測率。下圖顯示 Alere i 針對 B 型流感(淺綠色)病毒陽性檢體於各 real-time RT-PCR Cp 值區間(26-27、26-31 以及 26-33)的累計檢測率。

討論

流感快篩試劑在病毒檢測的訴求是利用其操作便利性，使臨床醫師可於病患檢體採集後迅速得結果。雖其檢測靈敏度與實驗室檢測法相比仍低，但對於急性期的患者來說，由於檢體中的病毒量可能相對較高，以快篩試劑檢出陽性的機率同時增加，因此快篩試劑除可幫助醫師對於患者的早期診斷，亦可因正確用藥而減少抗生素的不當使用，衍生其他醫療問題[10,11]。此外，雖然流感快篩試劑僅能鑑定病毒型別，但此結果已足夠作為臨床醫師治療選擇的依據。基於這些考量，以流感快篩試劑進行病毒檢測，在臨床上仍相當普遍。

根據本研究對於 Alere i 快篩試劑的評估結果顯示，對於 A 型流感病毒的檢測表現較 B 型為佳，整體檢測率分別為 43.8% 與 38.5%；A 型流感中又以針對 H3N2 亞型病毒的檢測具最佳表現，此數據與先前針對同一試劑評估的研究相比為低 [15,20]。對 A 型流感病毒來說，可能原因之一為本研究所挑選的陽性臨床檢體 Cp 值區間為 28–35，相對於其他研究的 Cp 值 15–30，病毒含量較少。此外，檢體 Cp 值 28–29 的病毒含量約為先前針對傳統抗原抗體型流感快篩試劑評估後的檢測極限 [17]。因此，分子生物學的檢測原理已提升 Alere i 的檢測能力。對於 B 型流感病毒來說，根據試劑原廠提供的資料顯示，Alere i 對於 B 型流感病毒維多利亞株的檢測表現較山形株佳，前者檢測陽性的基因含量區間約為 2.55×10^2 – 1.13×10^3 Genome Equivalent/Swab；後者則為 1.13×10^3 – 2.00×10^4 genome equivalent/swab。由於本次所選的 B 型流感陽性檢體大多採集於 2015 年，且當年度我國的 B 型流感病毒以山形株為主流，故不同病毒血統株對檢測率的影響有待後續釐清。此外，由於本研究設計以回溯性方式比較 Alere i Influenza A & B 流感快篩試劑與 real-time RT-PCR 的檢驗結果，在臨床咽喉拭子檢體只有一套的情形下，無法直接以待測檢體置入快篩試劑的裂解液 (lysis buffer)，而需先以 DMEM 培養液製備檢體懸浮液再進行測試。由於 Alere i 原廠指引並無特別載明使用 DMEM 作為輸送培養基 (transport medium) 的適用性，為初步釐清此疑義，在以大量臨床檢體測試前，曾先以 5 株病毒懸浮液 (2 株 H1N1pdm09、1 株 H3N2 與 2 株 FluB) 評估 DMEM 對 Alere i 的可能影響。相較於懸浮在磷酸鹽緩衝液 (phosphate buffer saline, PBS) 的病毒檢測結果，以 DMEM 培養液製成的 A 型流感 H1N1pdm09 與 B 型流感病毒懸浮液，在病毒量相似的情形下可能有出現偽陰性檢測結果的疑慮 (表四；DMEM 組 v.s. PBS 組)。雖然此現象並不絕對，且因測試樣本數太少，無法獲致確切的結論。但待測檢體中 DMEM 對於 Alere i Influenza A & B 快篩試劑檢測率的可能影響仍需考慮。本研究以 real-time RT-PCR 檢測臨床檢體時所採用的兩種自動化核酸萃取方法經先前測試結果顯示，對於流感病毒的核酸萃取效力並無明顯差異，故可排除不同萃取方法對病毒檢出產生的誤差，也不會影響以 real-time RT-PCR 比較 Alere i Influenza A & B 表現能力的結果。另因檢體來源受限，本研究所使用的檢體多數為採集自通報流感併發重症的患者，可能無法確實代表採集於診間輕症患者的檢體族群，此為本研究的限制。流感快篩試劑普遍被認為具良好專一性，本研究因經費限制，無法測試更多流感陰性檢體 (僅測試 9 件)，專一性的評估規模略顯不足。

本研究結果雖證實分子生物學的應用已可提高流感快篩試劑的檢測能力，但在檢體病毒含量低時，此方法仍無法避免偽陰性 (false negative) 的結果。因此，在必要情形下，針對流感 (包含新型 A 型流感) 疑似患者，雖快篩試劑檢測為陰性，仍需額外採集檢體送往專業實驗室進行檢驗。此外，為達縮短檢驗時間的目的，Alere i 檢測病毒時所需的核酸萃取僅能以簡便方法進行，其品質與穩定性仍有突破空間，未來針對更新一代試劑的研發，應持續精進此關鍵步驟，期能再次增加流感快篩試劑於診間的檢測表現。

表四、Alere i Influenza A & B 對懸浮於不同輸送培養基 A(H1N1)pdm09、A(H3N2)及 B 型流感病毒的檢測結果

Influenza A(H1N1)pdm09									
Group	Virus in DMEM medium					Virus in PBS			
Tested virus	A/TW/84498/2015		A/TW/96851/2015			A/TW/84498/2015		A/TW/96851/2015	
Cp value	28.62	31.65	29.32	31.65	34.75	28.71	31.86	32.92	35.13
Alere i	-	-	+	+	-	+	-	+	-

Influenza A(H3N2)						
Group	Virus in DMEM medium				Virus in PBS	
Tested virus	A/TW/82486/2014					
Cp value	28.58	31.48	34.65	28.87	31.83	34.74
Alere i	+	+	+	+	+	+

Influenza B							
Group	Virus in DMEM medium				Virus in PBS		
Tested virus	A/TW/96752/2015		A/TW/96671/2015		A/TW/96752/2015		A/TW/96671/2015
Cp value	28.7	31.5	29.56	31.88	28.61	32.23	32.27
Alere i	-	-	+	+	+	-	+

流感快篩試劑為臨床醫師診斷疑似病例時的有效輔助工具。本研究針對市售利用分子生物學為檢測原理的 Alere i Influenza A & B 快篩試劑評估結果顯示，其對 A 型流感病毒的檢測表現較 B 型流感佳，尤以 H3N2 亞型最優；特異性表現良好，均無交叉反應等偽陽性結果產生。與先前研究結果相比，分子生物學原理已提升 Alere i 對於流感病毒的檢測能力。期望相關結果對於臨床醫師以及我國流感相關檢驗、治療、防疫等業務可有實質助益。

免責暨利益衝突聲明

本研究僅以科學方法客觀評估 Alere i 快篩試劑的表現，所得結果並非為特定試劑推廣或背書。

本研究之所有共同作者聲明，此研究未接受任何機構之補助，亦未因執行此研究，而接受任何機構或廠商提供之資金或利益。

參考文獻

1. WHO. Influenza (Seasonal). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
2. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79: 2814–22.
3. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51: 407–21.

4. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351: 472–7.
5. Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus. *N Engl J Med* 2013; 368(20): 1888–97.
6. Wei SH, Yang JR, Wu HS, et al. Human infection with avian influenza A H6N1 virus: an epidemiological analysis. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 771–8.
7. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999; 354: 916–7.
8. Chen H, Yuan H, Gao R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study. *Lancet* 2014; 383: 714–21.
9. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009; 459: 931–9.
10. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112: 363–7.
11. Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, et al. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2638–41.
12. Lewandowski K, Tamerius J, Menegus M, et al. Detection of influenza A and B viruses with the Sofia analyzer: a novel, rapid immunofluorescence-based in vitro diagnostic device. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 684–9.
13. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, et al. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3487–93.
14. Cazacu AC, Chung SE, Greer J, et al. Comparison of the directigen flu A+B membrane enzyme immunoassay with viral culture for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3707–10.
15. Chapin KC, Flores-Cortez EJ. Performance of the molecular Alere I influenza A&B test compared to that of the xpert flu A/B assay. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 706–9.
16. Nolte FS, Gauld L, Barrett SB. Direct Comparison of Alere i and cobas Liat Influenza A and B Tests for Rapid Detection of Influenza Virus Infection. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2763–6.

17. Yang JR, Lo J, Ho YL, et al. Pandemic H1N1 and seasonal H3N2 influenza infection in the human population show different distributions of viral loads, which substantially affect the performance of rapid influenza tests. *Virus Res* 2011; 155: 163–7.
18. Yang JR, Kuo CY, Huang HY, et al. Newly emerging mutations in the matrix genes of the human influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses reduce the detection sensitivity of the real-time RT-PCR assay. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 76–82.
19. Ward CL, Dempsey MH, Ring CJ, et al. Design and performance testing of quantitative real time PCR assays for influenza A and B viral load measurement. *J Clin Virol* 2004; 29: 179–88.
20. Nie S, Roth RB, Stiles J, et al. Evaluation of Alere i Influenza A&B for rapid detection of influenza viruses A and B. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3339–44.

日期: 2017年第33-34週(2017/8/13-8/26)

DOI: 10.6524/EB.20170905.33(17).003

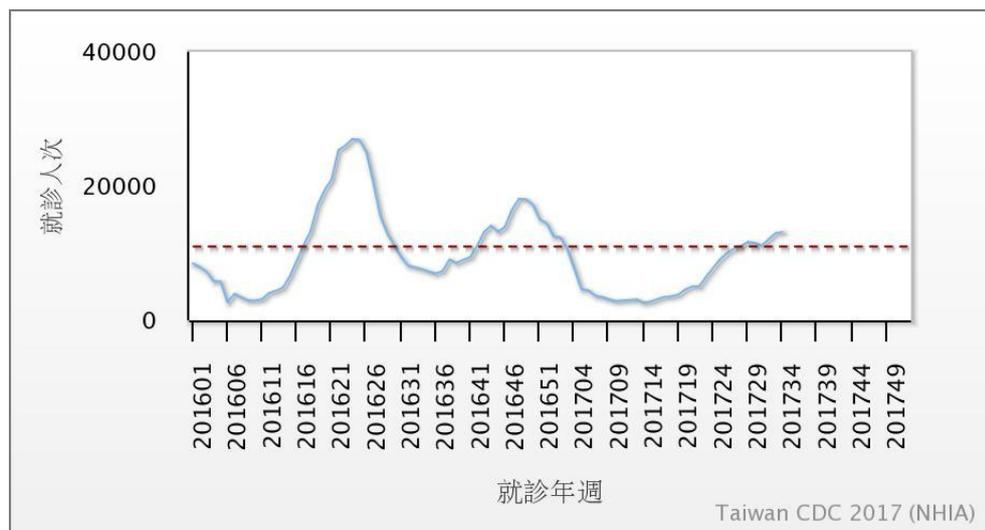
疫情概要：

目前為腸病毒流行期，以輕症疫情為主；近期社區檢出病毒以克沙奇 A 型為多，持續有 EV71 病毒活動；各級學校陸續開學，密切互動將增加腸病毒傳播風險。東南亞國家登革熱疫情逐漸升溫，境外移入病例及群聚案持續出現；國內已出現本土病例，境外移入及本土疫情風險增加。

中國大陸 H7N9 流感新增病例數呈零星散發，參考過去及近期疫情流行趨勢，仍可能持續出現病例。新加坡新增茲卡本土病例及群聚區，中、南美洲及加勒比海地區仍有報告病例。沙烏地阿拉伯持續出現 MERS 病例，該國 8/30-9/4 舉行朝覲(Hajj)，我國須提高病例境外移入之警戒。

一、腸病毒**(一) 國內疫情**

1. 目前處流行期；近期腸病毒健保門急診就診人次每週呈現小幅度上升。
2. 新增 1 例腸病毒併發重症確定病例，感染克沙奇 B3 型；今年累計 8 例（3 例克沙奇 A6 型、伊科 5 型及克沙奇 B3 型各 2 例、1 例克沙奇 A2 型），其中 1 例死亡；去年累計 33 例（含 1 例死亡）。
3. 新增 4 例腸病毒 71 型陽性個案；今年累計檢出 33 例，均為輕症。
4. 以輕症疫情為主，近期社區檢出以克沙奇 A 型病毒為多，持續有 EV71 病毒活動。



圖一、2016-2017 年腸病毒健保門急診就診人次趨勢

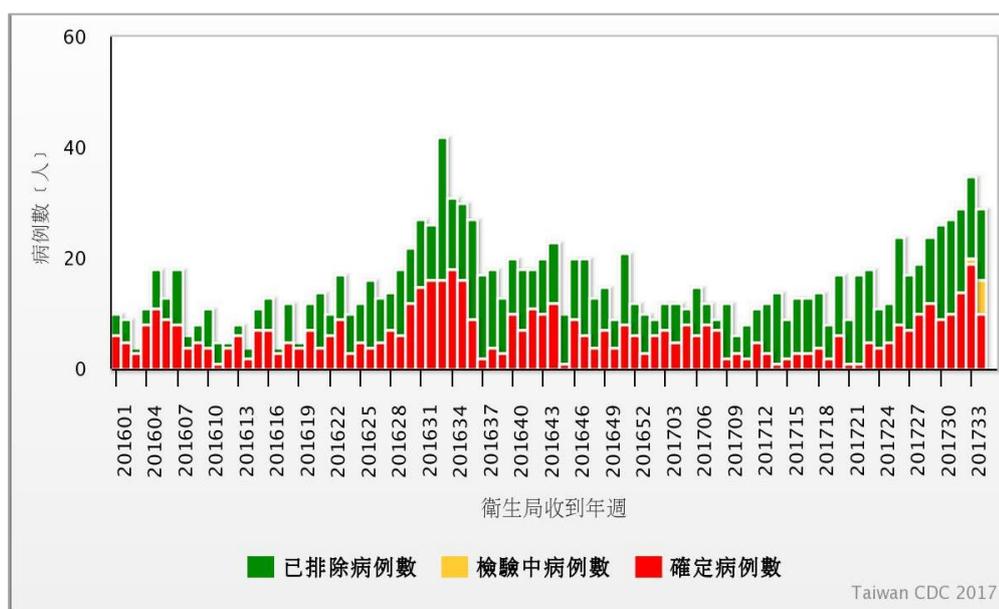
(二) 國際疫情

國家	累計數	疫情趨勢	2017年		備註
			截止點	報告數(死亡數)	
越南		上升	8/6	住院人數20,603(0)	高於近2年同期
新加坡		持平·達閾值	8/19	22,693	低於去年同期
韓國		持平	8/19	門診就診千分比:16.4	2013年以來次高
日本		下降	8/13	208,230	2007年以來第三高
泰國		下降	8/28	51,231(2)	與去年同期相當
中國大陸		下降	8/27	1,232,689(91)	低於去年同期 近期EV71占比35%
香港		下降·處基線水平	8/19	急診就診千分比:1.0	與去年同期相當
澳門		下降	8/19	2,221	與去年同期相當

二、登革熱

(一) 國內疫情

- 1.本土病例：無新增病例；今年迄 8/27 累計 3 例。
- 2.境外移入病例：新增 29 例，包含 1 例自泰國移入死亡確定病例。今年迄 8/27 累計 201 例（1 例死亡），感染國別以越南、馬來西亞、泰國、菲律賓等東南亞國家為多。今年 7 月以來，國內累計發生 7 起登革熱境外群聚感染事件，造成 18 人感染。感染地為越南 3 起、菲律賓 2 起、緬甸及馬來西亞各 1 起，出國目的為探親、遊學、志工服務、商旅及宗教活動等。



圖二、2016-2017 年登革熱境外移入病例通報趨勢

(二) 國際疫情

國家	趨勢	疫情趨勢	2017年		備註
			截止點	報告數(死亡數)	
越南		上升	8/23	99,647(26)	高於去年同期 較去年增加48%
馬來西亞		處高點·上下波動	8/12	61,420(141)	與去年同期相當
泰國		上下波動	8/21	31,512(44)	與去年同期相當
寮國		上下波動·高於閾值	8/4	5,740(7)	自2014年以來同期最高
柬埔寨		上升·未達閾值	8/8	1,604	低於2014-16年同期
新加坡		持平·未達閾值	8/19	1,845	低於去年同期
斯里蘭卡		下降·處高水平	8/25	144,052	自2010年以來同期最高

三、人類新型 A 型流感—H7N9 流感

(一) 中國大陸：第 33–34 週新增 3 例 H7N9 流感病例，1 例為湖南省湘西自治州 48 歲男，具高血壓病史，8/9 發病，8/13 死亡；另 2 例為新疆維吾爾自治區 73 及 75 歲男，均於 8/7 發病，前者發病前曾至活禽市場。

(二) 全球

1. 本季（2016 年 10/1）迄今累計 763 例，4 月份以來以四川省 27 例、河北省 25 例及北京市 23 例為多；目前已公布 25 例人類感染 HPAI H7N9 案例，分布於廣西、廣東、湖南 3 個省。
2. 全球自 2013 年迄今累計 1,561 例，世界衛生組織(WHO)統計截至 2017 年 7/25 累計 605 例死亡；本季累計病例數為歷年最高且分布範圍最廣，中國大陸新增病例數呈零星散發，參考過去及近期疫情流行趨勢，仍可能出現病例。

(三) 國內疫情：今年累計 1 例 H7N9 流感病例，2/27 病逝。自 2013 年迄今累計 5 例，均自中國大陸境外移入（3 例本國籍、2 例中國大陸籍），其中 2 例死亡。

四、茲卡病毒感染症**(一) 國際疫情****1. 東南亞國家**

- (1) 新加坡：第 33–34 週新增 2 例，新增 1 處群聚區；今年累計 63 例，目前 2 處群聚區（均於實龍崗北 1 道）；該國自 2016 年截至 2017 年 8/25 累計 519 例。
- (2) 其他國家：2016 年迄今分別累計泰國 728 例、越南 232 例、菲律賓 57 例、馬來西亞 8 例。

2. 美洲國家

- (1) **美國**：無新增病例，2017 年德州報告 1 例本土病例；2016 年佛州、德州分別累計 289 例、7 例本土病例。
- (2) **中、南美洲及加勒比海地區**：PAHO 8/25 公布加勒比海地區持續報告零星病例；中美洲除哥斯大黎加及貝里斯疫情有增加趨勢以外，其餘國家呈穩定狀態；南美洲除厄瓜多疫情上升，其餘國家疫情下降。

3. 全球：WHO 7/27 公布 2015 年起累計 75 國家／屬地出現本土流行疫情

- (1) 55 個國家／屬地自 2015 年後持續具本土流行疫情，包括新加坡、馬爾地夫、越南旅遊疫情建議列為警示(Alert)。
 - (2) 20 個國家／屬地 2015 年前曾有疫情，目前無報告疫情，惟無證據顯示當地已阻斷病毒流行，包括印尼、泰國、孟加拉、柬埔寨、寮國、馬來西亞、菲律賓、印度等 8 個亞洲國，旅遊疫情建議列為注意(Watch)。
 - (3) 31 國具茲卡相關之小頭症／先天性畸形個案。
 - (4) 23 國具 GBS 病例或發生率增加國家。
 - (5) 13 國出現性傳播本土病例。
- (二) **國內疫情**：今年累計 3 例，感染國家為越南 2 例及安哥拉 1 例。2016 年迄今累計 16 例，均為境外移入，感染國家為泰國及越南各 4 例、馬來西亞 2 例，印尼、新加坡、聖露西亞、聖文森及格瑞那丁、美國（佛州邁阿密）及安哥拉各 1 例。

五、中東呼吸症候群冠狀病毒感染症 (MERS-CoV)

- (一) **沙烏地阿拉伯**：第 33–34 週新增 6 例，分布於西部麥地那省及麥加省、北部焦夫省及哈伊勒省、中部利雅德省，其中 3 例為原發病例，另 3 例調查中。
- (二) **全球**：
 1. 自 2012 年 9 月起迄今累計 2,067 例，720 例死亡，27 國家／屬地出現疫情，80% 個案主要集中於沙烏地阿拉伯。
 2. WHO 8/14 公布沙烏地阿拉伯 7/4–8/12 新增 26 例 MERS 病例，其中 13 例與焦夫省 1 起醫院群聚疫情有關，多為無症狀感染之醫護人員；另 8/24 公布阿拉伯聯合大公國 7/29 通報 1 例病例，為艾因 (Al Ain) 54 歲男性，個案無共病史、旅遊史及動物或確診病患接觸史，危險因子調查中。
- (三) **國內疫情**：自 2012 年起累計通報 18 例，均排除感染。

六、國際間旅遊疫情建議等級

疫情	國家／地區	等級	旅行建議	發布日期
新型 A 型 流感	中國大陸 浙江省、廣東省、安徽省、湖南省、 上海市、江西省、江蘇省、四川省、 福建省、山東省、湖北省、河北省、 北京市、天津市、遼寧省、河南省、 雲南省、廣西壯族自治區、貴州省、 重慶市、甘肅省、西藏自治區、 吉林省、陝西省、山西省、內蒙古 自治區、新疆維吾爾自治區	第二級 警示(Alert)	對當地採取 加強防護	2017/7/11
	其他省市，不含港澳	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2017/7/11
登革熱	東南亞地區 9 個國家： 印尼、泰國、新加坡、馬來西亞、 菲律賓、寮國、越南、柬埔寨、 緬甸 南亞地區 1 國家：斯里蘭卡	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2016/8/16
麻疹	亞洲國家：中國大陸、印尼、 印度、泰國、哈薩克；非洲國家： 剛果民主共和國、獅子山、奈及 利亞、幾內亞； 歐洲國家：義大利、羅馬尼亞	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2017/4/5
中東呼吸症 候群冠狀病 毒感染症 (MERS-CoV)	沙烏地阿拉伯	第二級 警示(Alert)	對當地採取 加強防護	2015/6/9
	中東地區通報病例國家： 阿拉伯聯合大公國、約旦、卡達、 伊朗、阿曼、科威特	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2015/9/30
小兒麻痺症	巴基斯坦、阿富汗、奈及利亞	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2015/12/1
茲卡病毒感 染	亞洲 3 國、美洲 42 國／屬地、 大洋洲 7 國／屬地、非洲 3 國	第二級 警示(Alert)	對當地採取 加強防護	2017/7/29
	亞洲 8 國、美洲 2 國、非洲 9 國、 大洋洲 1 國	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2017/7/29
拉薩熱	奈及利亞	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2017/2/14
黃熱病	巴西	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2017/1/17
霍亂	葉門、索馬利亞	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2017/8/15

粗體字：建議等級調整

創刊日期：1984 年 12 月 15 日

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地 址：臺北市中正區林森南路 6 號

電 話：(02) 2395-9825

文獻引用：[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull 2017;33:[inclusive page numbers].[DOI]

發行人：周志浩

總編輯：林詠青

執行編輯：陳學儒、李欣倫

網 址：<http://www.cdc.gov.tw/>