

國內外新知

年度流感疫苗注射： 一把兩面開鋒的劍？

編輯部

流行性感冒是人類重要的呼吸道感染源之一，2009年四月從墨西哥開始的新型流感已席捲全球。世界衛生組織也因為能在人與人間順利的傳播，在六月時將流行的警示等級提升至第六級。季節性的流感流行常因A型流感H3N2，H1N1或B型流感引起。每一次的季節性流行約侵犯5-10%的人口，每年造成全世界300,000-500,000人的死亡。尤其是一些高危險群，如慢性心肺疾病和年老族群均較易有嚴重疾病併發症或甚至死亡。因此年度流行性感冒疫苗注射在此高風險的族群是被建議施打的。而因為抗原漂移的因素，每年均需接種疫苗。而自然感染或施打疫苗後所產生的抗體保護力，也同時驅動著抗原漂移的產生。在許多國家，包括美國，6-59個月大的幼兒是被建議要接受疫苗預防的。然而在此一群體的疫苗注射卻存在著一些需要深思的缺點。

預防疫苗注射能有效的預防感染，但是同時也妨礙了免疫力的產

生。感染後的免疫產生在動物模型中可以對抗不同亞型的流感病毒，我們稱之為不同亞型間的異質性免疫力(heterosubtypic immunity)，特別是針對目前的H1N1流感大流行和潛在引發大流行的病毒諸如禽流感H5N1、H7N7和H9N2等亞型。因為幼兒從未感染過流行性感冒病毒，而每年的疫苗注射是否會讓此一族群無法產生異質性免疫力，當流感大流行時反而容易感染到，在小鼠的模型上已被證實。

在動物模型上，感染過A型流感病毒可以誘發對其他不同亞型病毒的免疫力。例如：感染過A型流感H3N2或H9N2可以對高致病性-禽流感H5N1病毒產生保護的免疫力。此種感染後引發的異質性免疫力在雪貂可以持續18個月之久，而雪貂是用來研究人類感染流感病毒的標準模型。異質性免疫力不是針對紅血球凝集素(haemagglutinin)或神經氨酸酶(neuraminidase)產生的抗體，因此是沒有殺菌

效果的。雖然無法預防不同亞型病毒的感染，但是異質性免疫力能減低疾病的嚴重度及下降死亡率。在實驗動物上發現，CD4 T細胞，CD8 T細胞，局部黏膜的抗體和B細胞都參與在異質性免疫力中。直接針對A型流感內部蛋白的細胞免疫扮演著重要的角色，針對A型流感產生的細胞毒殺T細胞也證實對H5N1有交互的作用。在過去的回顧中可以發現在1957年以前有得過A型流感H1N1感染的人，較少在1957年H2N2大流行時遭到感染。就這一方面來看，在不管是H5N1或新型流感H1N1病案中，幼兒個案不成比例的分布是引人注意的。當然還有很多的危險因子和影響因素，但推測年輕族群的高風險部份是歸因於其較低的機會在過去得過其他亞型流行感冒而沒有產生亞型態免疫關係。

流感疫苗的注射，建議施打在年老、免疫能力低下、和其他高風險的族群。因為每年都會有季節性的流行，也造成一定比例的併發症和死亡。健康的兒童在許多國家也被建議要接受疫苗注射，降低感染的機會，一方面減少併發症的產生，一方面也減少因流感住院所產生的醫療負擔。因此對幼兒施打流感疫苗是有利的。然而值得我們深思的是就理論而言，預防了感染也減少了異質性免疫力的產生。在平時的季節性流感流行似乎是沒什麼問題，但是在諸如高致病性的H5N1或是今年的新型流感H1N1大流行時，是否會因此而缺少能抵抗

的異質性免疫力？

大流行的產生是因為大流行的病毒帶有的紅血球凝集素 (haemagglutinin) 或神經氨酸酶 (neuraminidase) 抗原不同於一般流行的季節性流感。因此對於一般季節性流感的抗體無法辨識及中和這些新種的病毒株。而異質性免疫力對於新浮現大流行的病毒卻能提供某些程度的保護力，也就是說經由感染過季節性流感後所產生的T細胞可以交互的對抗大流行的病毒改善病人感染後的預後。

對幼兒來說多數未曾感染過流感病毒，每年施打疫苗相對的降低異質性免疫力產生的機會，在將來面對大流行的威脅時會成為較易感的宿主。多數的季節性流感疫苗是不活化的流感病毒製成，可以針對特定亞型的病毒產生保護力卻不能產生所謂的異質性免疫力來對抗不同亞型的病毒。而這種沒有交互保護力產生的原因是因為疫苗施打無法引發足夠的CD8 T細胞。在最近的一個動物實驗中，先對小鼠施打用特定亞型H3N2病毒 (A/Hong Kong/2/68) 次單位抗原製備的疫苗後，證實能預防同一亞型H3N2病毒的感染。然後把這一群小鼠和真的感染過同一亞型H3N2病毒的小鼠一起感染致病量的H5N1 (A/Indonesia/5/05) 病毒，後發現施打疫苗的小鼠比真正感染過的小鼠有較高的疾病嚴重度和死亡率。實驗發現打疫苗的小鼠無法在肺部限制病毒的複製，而造成壞死性的間質肺炎。其機轉不只是因

為無法誘導 CD8 T 細胞的足夠反應，另外，氣管內相關的淋巴組織亦無法形成。

總結來說，每年對幼兒施打預防性流感疫苗雖能預防季節性流感，然而長期來看卻失去了產生異質性免疫力的機會。針對所有 6 至 59 個月大的健康幼兒是否應全面的施打疫苗，若就大流行的觀點來看是應該被重新評估的。尤其在像高致病性 H5N1 病毒流行的地區，是不是反而會讓幼兒變成更易感的宿主？時至今日我們面對著大流行的威脅，此一問題更是值得我們深思。在小鼠模型看到的異質性免疫力是否等同於人類也會有被感染及病情差距？也仍需更進一步的研究。另外，每年因為不施打疫苗所造成的季節性流感所產生的醫療負擔和大流行時所產生的負擔孰輕孰重？也是需要進一步的分析利弊得失。

新一代的疫苗研發，如 viral-vector 疫苗是受到矚目的，因為其對病毒的專一性和針對的是較不變動的病毒蛋白，如間質蛋白或核蛋白，可以誘發 CD8 T 細胞的反應。針對 M2 蛋白所設計的疫苗也能引起在不同亞型間交互保護的抗體產生。若如此對季節性流感有效，也同時在大流行時提供保護力。更多有關異質性免疫力的研究仍在進行中，而目前大流行中的 H1N1 則提供我們一個絕佳的觀察機會。我們觀察出生後規則接受季節性流感殺菌和沒有接受預防注射的族群，或許就能比較出差異，另外也需

要能引起更多免疫保護產生的疫苗，進一步來解決這個問題。

[譯者評] 疫苗是預防感染最主要的方法之一，而要施打在哪一個族群？則不單只是由疾病的角度出發，而要以公共衛生的角度來審視。疫苗能夠有多少效果，可能會給整個社會的好處與壞處、經濟效益、安定人心的作用、不良反應等等，都是需要考慮的。此篇文章提供了我們另一個觀點來檢視疫苗帶來的影響，在幼兒這一族群全面的施打，是否會讓他們失去機會產生對抗大流行的免疫力？但反過來說，是否要為了一個不知道什麼時候會來的大流行讓幼兒每年暴露於危險之下？況且大流行的疾病嚴重度和併發症就一定比季節性流感高嗎？動物實驗所觀察到的結果是否能推及到人類？這都是還需要驗證的問題。不過我們能確定的是，新一代疫苗設計應要能更全面，除要能預防季節性流感外，更要能使人體產生所謂的異質性免疫力來面對大流行的威脅。[彰化基督教醫院 李育霖 譯評]

參考文獻

1. Rogier Bodewes, Joost HCM Kreijtz, et al: Yearly influenza vaccinations: a double-edged sword? *Lancet Infect Dis* 2009;9:784-88.
2. Luce BR, Nichol KL, Belshe RB, et al: Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24-59 months in the United States. *Vaccine* 2008;26:2841-8.
3. Nguyen HH, van Ginkel FW, Vu HL, et al: Gamma interferon is not required for mucosal cytotoxic T-lymphocyte responses or hetero-subtypic immunity to influenza A virus infec-

- tion in mice. *J Virol* 2000;74:5495-501.
4. Nguyen HH, Zemlin M, Ivanov II, et al: Hetero-subtypic immunity to influenza A virus infection requires a properly diversified antibody repertoire. *J Virol* 2007;81:9331-8.