

接種季節流感疫苗後的保護效力與 抗體減退之探討

許玉龍^{1,2} 黃高彬^{1,3}

中國醫藥大學兒童醫院 ¹感染科 ²急診科
中國醫藥大學附設醫院 ³感染管制中心

接種流感疫苗是預防流感最有效的方式，尤其是流感重症好發族群如嬰幼兒、孕婦、老年人、慢性病人、免疫功能不全者、肥胖等，更應接種流感疫苗來減少重症的產生。然而年紀、是否存在共病、接種疫苗類型、之前是否有接種流感疫苗、接種後抗體消退、群體免疫等因素也皆會影響流感效力。其中接種後抗體消退與疫苗保護效力息息相關。各病毒株抗體消退速度並不一致，在高齡的成年人有較快消退速度，進而減弱流感疫苗的保護效力。這議題值得進一步研究探討，並尋求解決之道。（**感控雜誌 2020:30:**）

關鍵詞： 季節流感疫苗、抗體減退、疫苗保護效力

前 言

每年進入秋冬季節，便是流感開始盛行之時。台灣於 2019~2020 流感季節（自 2019 年 10 月 1 日起至 2020 年 2 月 29 日），共累計 965 例重症，其中 112 例死亡[1]。美國於 2019~2020 流感季節（自 2019 年 10 月 1 日起至 2020 年 3 月 7 日）估計

約有 3 千萬至 5 千萬人經歷流感病毒感染，其中 37 萬至 67 萬人需住院治療，約有 2.2 萬至 5.5 萬人因流感而死亡[2]。其中，嬰幼兒、孕婦、老年人、慢性病人（如患有氣喘、糖尿病、心血管、肺臟、肝臟、腎臟等慢性疾病）、免疫功能不全者、肥胖（身體質量指數 BMI \geq 30）等族群，是流感重症好發的高危險族群 [3]。

民國 109 年 1 月 10 日受理
民國 109 年 3 月 25 日修正
民國 109 年 4 月 15 日接受刊載

通訊作者：黃高彬
通訊地址：台中市育德路2號
連絡電話：(04) 22052121 轉1930

DOI: 10.6526/ICJ.202006_30(3).0003

中華民國 109 年 6 月第三十卷三期

諸如注意個人衛生習慣、勤洗手、減少出入公共場所等，皆為預防個人被傳染流感的辦法[3]。然而，接種流感疫苗仍是預防流感最有效的方式。依據台灣的經驗，流感重症病人九成以上，皆未接種流感疫苗。因此，接種流感疫苗除了可以預防流感病毒感染，最重要的是避免流感重症的發生[3]。

美國 ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 建議只要年紀滿六個月以上每年在流感季之前應接種一劑流感疫苗，特別是流感重症好發的高危險族群及該族群親近接觸者或照顧者[5,15]。

季節流感疫苗

目前流感疫苗可分為非活化型疫苗 (inactivated influenza vaccines) 及減毒型疫苗 (live attenuated vaccine) 兩種類型。非活化型疫苗依據主要抗原來源又可分為由死病毒製造 (killed virus) 及合成製造 (recombinant hemagglutinin proteins)。

非活化型疫苗皆為肌肉注射劑型 (IM)，減毒型疫苗則是經由鼻腔噴霧給予 (intranasal spray) [4]。2019~2020 流感季，美國 FDA 所認可的非活化型疫苗，包含 1. 標準劑量雞胚胎養成非活化型四價流感疫苗 (standard-dose egg-grown quadrivalent inactivated influenza vaccines (SD-IIV4))、2. 標準劑量細胞培養非活化型四價流

感疫苗 (standard dose cell-culture-based quadrivalent inactivated influenza vaccine (ccIIV-4))、3. 重組型四價流感疫苗 (quadrivalent recombinant influenza vaccine (RIV4))、4. 高劑量雞胚胎養成非活化型三價流感疫苗 (high-dose egg-grown trivalent inactivated influenza vaccine (HD-IIV3))、5. 標準劑量雞胚胎養成含佐劑非活化型三價流感疫苗 (standard-dose egg-grown adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (aIIV3))、6. 減毒型疫苗 (live attenuated vaccine) 僅有雞胚胎養成減毒型四價流感疫苗 (quadrivalent egg-grown live-attenuated influenza vaccine (LAIV4)) [5]。由上可知，流感疫苗可經由雞胚胎養成 (egg-grown)，細胞培養 (cell-culture-based) 或合成製造 (recombinant)。2019~2020 流感季，台灣所使用公費四價流感疫苗皆為雞胚胎養成的非活化型疫苗。

三價流感疫苗包含兩種 influenza A 及一種 influenza B 病毒株 (山形系 Yamagata lineage 或維多利亞系 Victoria lineage 擇一)。四價流感疫苗包含兩種 influenza A 及兩種 influenza B 的病毒株 (包含山形系及維多利亞系)。標準劑量是指疫苗中每病毒株抗原 (hemagglutinin antigen, HA) 為 15 微克 (mcg)，而高劑量則是將每病毒株抗原提高至 60 微克。

標準劑量雞胚胎養成非活化型四價流感疫苗建議可施打的年紀原則上

為六個月以上，除非有特殊規定。細胞培養非活化型四價流感疫苗為四歲以上，重組型四價流感疫苗為 18 歲以上，高劑量雞胚胎養成與含佐劑非活化型三價流感疫苗則為 65 歲以上專用，減毒型四價流感疫苗為 2 到 49 歲[5]。

各季節流感疫苗的疫苗保護效力

一篇美國的回顧研究，比較 65 歲老年人在 2017~2018 流感季中接種五種不同注射劑型的流感疫苗，包含細胞培養與雞胚胎養成兩種四價流感疫苗以及，雞胚胎養成標準劑量、含佐劑標準劑量及高劑量三種三價疫苗的疫苗效力 (vaccine effectiveness)。結果發現，細胞培養四價流感疫苗在避免因流感而需門診或住院的效力優於雞胚胎養成四價流感疫苗十到十一個百分比。在預防因流感住院的效力最高的為細胞培養四價流感與雞胚胎養成高劑量三價疫苗。雞胚胎養成高劑量三價流感疫苗效力也優於雞胚胎養成標準劑量流感疫苗[6]。

在 2018~2019 流感季，再次運用相同研究設計及族群來評估五種不同注射劑型的流感疫苗的效力。雞胚胎養成高劑量三價流感疫苗與雞胚胎養成含佐劑標準劑量三價流感疫苗效力仍優於雞胚胎養成標準劑量流感疫苗。但這次卻發現細胞培養四價流感疫苗效力並無明顯優於雞胚胎養成四價流感疫苗[7]。

美國在 2017~2018 流感季所盛行的病毒株為 Influenza A (H3N2)，而 2018~2019 流感季所盛行的病毒株為 Influenza A (H1N1) pdm09，是否細胞培養與雞胚胎養成流感疫苗對不同病毒株所具有的優勢效力不同，這議題值得未來研究探討。

在 2014~2015 流感季，該年盛行病毒株為 Influenza A (H3N2)，在美國五十歲以上成年人進行的重組型四價流感疫苗與非活化型四價流感疫苗隨機試驗，發現重組型四價流感疫苗對預防類流感效力高於非活化型四價流感疫苗三十個百分比[8]。四價重組流感疫苗在 6~17 歲的安全性及免疫生成性 (Immunogenicity)，也已被證實[9]，而該疫苗在兒童族群的保護效力仍尚待研究。

在免受針劑注射疼痛的想法下，經由鼻腔噴霧給予減毒型流感疫苗或許是另一種選擇。然而使用減毒型流感疫苗有些許限制，氣喘病史、懷孕婦女、免疫不全者、正在服用阿斯匹靈 (aspirin) 或水楊酸 (salicylate) 者、會接觸或照顧免疫不全者、或流感併發症高危險族群等，不建議使用。若有嚴重鼻塞可能會影響鼻腔噴霧給予減毒型流感疫苗的效力，也是需要注意的小細節[10]。美國 CDC 及 ACIP 在 2016~2017 及 2017~2018 流感季曾將減毒型流感疫苗移出建議之外[11]。理由是因為幾篇於 2013~2014 及 2015~2016 流感季的觀察研究發現對於當時流行的病毒株 Influenza A

(H1N1) pdm09 保護效力相較非活化型疫苗來得差[12-14]。在 2017~2018 流感季後，製造減毒型流感疫苗的疫苗廠將新的 Influenza A (H1N1) pdm09 疫苗株置換為減毒型流感疫苗[10]。目前根據英國的觀察性研究發現，在 2018~2019 流感季，減毒型流感疫苗對 Influenza A (H1N1) pdm09 效力可達 50%，並不劣於非活化型疫苗[4]。因此，減毒型流感疫苗又重回 ACIP 建議之列[5]。

抗體消退與疫苗保護效力

流感疫苗的保護效力最主要在於流感疫苗的疫苗株是否有與當年度流行的病毒株相符合。美國於 2004~2005 年流感季所使用的流感疫苗與當季流行病毒株僅有 5% 吻合，因此當季的疫苗效力僅有 10%，反觀 2006~2007 流感季的流感疫苗株與流行病毒株高達 91% 吻合，疫苗的效力也上升到 52% [16]。在此便有個疑問，為何如此高的吻合度，疫苗效力僅有一半而已？因為決定疫苗的效力，除了疫苗株吻合度外，其他如年紀、是否存在共病、接種疫苗類型、之前是否有接種流感疫苗、接種後抗體消退、群體免疫 (herd immunity) 等原因也皆會影響流感效力[17]。

之所以每年需要接種流感疫苗，主要的原因在於每年的流行病毒株可能因產生抗原性轉移 (antigenic shift) 或抗原性飄移 (antigenic drift) 造成或

多或少的改變，即使沒有出現變異，因接種流感疫苗所產生的抗體也會隨時間而減退。

在接種流感疫苗的 18 到 49 歲健康成人中，發現血液中 HA (hemagglutination) 及 NA (neuraminidase) 的抗體濃度會在 18 月內緩慢下降，且預估抗體下降兩倍的時間需花費長達 600 天以上[18]。觀察性研究發現，僅接種單一流感季流感疫苗疫苗效力 (vaccine effectiveness) 會隨時間而減弱，H3N2 的減弱現象會比 H1N1 及 Influenza B 更明顯，且這現象在老年人也比較顯著[19-22]。一篇回顧性研究發現，在接種流感疫苗後，大於 60 歲成人，其抗體保護水平 (seroprotection levels) 對 H3N2 只達四個月以上，而在對 H1N1 及 Influenza B 略長，可至五個月[19]。西班牙於 2011~2012 流感季研究發現流感疫苗效力整體為 31%，但未滿 65 歲為 44%，而 65 歲以上僅為 19%。流感疫苗效力在接種流感疫苗後的 100 天內，可達 61%，在 100 至 119 天下降至 42%，之後疫苗效力就歸零。接種疫苗過後 120 天得到流感的機會相較於 100 天內有三倍之多 (OR = 3.45)，在年紀 65 歲以上的老年人，接種疫苗過後 120 天得到流感的機會相較於 100 天內可高達 20 倍 (OR = 20.81) [20]。在美國 2007~2008 流感季針對流感疫苗中 H3N2 的效力研究指出接種疫苗後每隔十四天在

大於 75 歲成年人中得到流感的機會會上升 1.3 倍，而在年紀小 2 歲兒童中得到流感的機會會上升 1.2 倍，但在其他年齡層並無此發現[21]。在英國 2011~2012 流感季針對流感疫苗中 H3N2 研究發現在接種疫苗三個月內的效力是 53% 而三個月之後的效力會下降至 12% [22]。

除了探討單一流感季外，跨越多個流感季的流感疫苗研究也發現疫苗效力會隨時間減弱的現象。

在美國跨越四個流感季（從 2011~2012 至 2014~2015 流感季）的研究，發現疫苗效力在 H3N2 及 Influenza B 每個月會下降 7%，而在 H1N1 每個月會下降 6~11%。從疫苗效力出現至歸零時間在 H1N1 (influenza A (H1N1) pdm09) 及 influenza B 持續至少六個月，而 H3N2 持續至少五個月[23]。歐洲多中心跨越 5 個流感季（從 2011~2012 至 2014~2015 流感季）的研究，發現疫苗對 H3N2 的效力會在接種疫苗 38 天後掉至 50.6% 而在 111 天後歸零，對 Influenza B 的效力在接種疫苗 44 天後掉至 70.7% 而在流感季結束時仍有 24.1%，對 H1N1 的效力，在接種疫苗 54 天後掉至 55.3% 而在流感季結束時仍有 50.3%，保護效力比 H3N2 及 Influenza B 兩者穩定[24]。

未來展望與思考

由以上的研究結果，也激發了

對於流感疫苗給予時機的討論。如同之前所討論的，在流感疫苗效力在某些族群，特別是年老者，在接種後會持續快速下降，且無法持續到一整年。因此，略為延後流感疫苗給予時間，來充足涵蓋流感季，可能會有些許益處。然而這也是一個相對複雜的議題，因為每年流感季開始的時間難以預測、延遲接種會壓縮可接種時間（因為逼近新年假期或流感季盛行時間）、壓縮時間內疫苗的整備工作及延後接種後民眾接種意願都是值得一起思考評估的問題。

流感疫苗效力在老年人族群，無法持續一整年，是否可以在同一流感季接種兩劑疫苗以延長效力？在之前的研究發現，接受兩劑疫苗相較於一劑疫苗的老年人在抗體反應可能有些許上升或沒有上升，但就疫苗效力的時間而言，兩者並無差異性[25,26]。美國 ACIP 也未建議老年人在同一流感季接種兩劑疫苗來改善疫苗效力 [5,15]。

回顧性研究發現，65 歲以上老年人接種高劑量非活化型三價流感疫苗相較於標準劑量非活化型流感疫苗，有較佳的免疫反應及疫苗保護效力[27]。在 2019 年，也發表了 65 歲以上老年人接種高劑量非活化型四價流感疫苗，相關安全性與免疫生成性的第三期臨床研究，結果指出高劑量非活化型四價流感疫苗在安全性與免疫生成性 (immunogenicity) 方面皆不劣於高劑量非活化型三價流感疫苗，

而且相較於三價流感疫苗，四價疫苗對 Influenza B 免疫生成性，無論是新增的或舊有的病毒株，皆有較好的免疫生成性[28]。未來高劑量非活化型四價流感疫苗或許有可能會列入老年人接種建議之內，也令人期待後續相關的疫苗效力研究。

使用含有佐劑的流感疫苗來增強老年人的保護效力，也是被證實的方法之一。含有 MF59 佐劑的非活化型三價流感疫苗，在回顧性型究中，相較於未含佐劑非活化型三價流感疫苗能有效預防老年人得到流感 (adjusted odds ratio 0.37) 或因流感而住院 (adjusted risk ratio 0.75) [29]。而含有 AS03 佐劑的非活化型三價流感疫苗，臨床研究也被證實相較於未含佐劑非活化型三價流感疫苗有較好的保護效力[30,31]。然而，在統合分析研究中發現，含有 AS03 佐劑的非活化型三價流感疫苗相較於含 MF59 佐劑疫苗，有較高機率出現輕而暫時性的副作用 (adverse events) [32]。美國 ACIP 於 2019~2020 流感季，僅建議老年人使用含有 MF59 佐劑的非活化型三價流感疫苗[5,15]。如同預想的，含佐劑的非活化型四價流感疫苗 (MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine) 臨床試驗，也在 2020 年初發表[33]。

在前面所提到細胞培養流感疫苗或是重組流感疫苗相較於非活化型流感疫苗，在老年人的保護效力似乎有較佳的表現[6-8]，然而需更多的臨床

試驗來證實支持。

因此，在老年人給予高劑量非活化型流感疫苗或是含佐劑非活化型流感疫苗皆可提升老年人對流感的保護效力。未來這樣的方式，是否能夠推及到其他對流感疫苗保護效力反應不佳的族群身上，是值得深入研究分析。

近幾年來，夏季流感 (summer flu) 頻繁在台灣出現，是否如本文所討論，與各病毒株抗體消退速度不同，進而影響流感疫苗保護力有關，造成流感在夏季爆發，也是一個非常有趣的議題。

結 語

預防流感最有效的方法便是接種流感疫苗。前仆後繼的疫苗研究及日新月異的疫苗發展，對每年都需面臨流感病毒威脅的人類是一大福音。然而對於臨床醫療專業人士卻是一大挑戰，需定時更新對流感疫苗的認知。人類與流感搏鬥，應該會持續下去，但也由衷希望，未來能藉由疫苗預防接種來永久免除流感病毒的侵犯。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署：台灣流感速訊 2020 年第 9 週。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ejUbuj67iR43xTQnSEapgg>
2. USA CDC (2020, March 7): 2019-2020 U.S. Flu Season: Preliminary Burden Estimates. Centers for Disease Control and Prevention. Available <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/preliminary-in->

- season-estimates.htm
3. 衛生福利部疾病管制署：流感併發重症。疾病資訊，摘自 <https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/x7jzGIMMuleuLM5izvwgg>
 4. Patricia L Hibberd, Martin S Hirsch, Allyson Bloom: Seasonal influenza vaccination in adults. UptoDate Mar 05, 2020.
 5. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al: Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2019;68:1-21.
 6. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al: Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis* 2019;220:1255-64.
 7. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al: Relative effectiveness of influenza vaccines among the U.S. elderly, 2018-19. *J Infect Dis* 2020.
 8. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al: Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2017;376:2427-36.
 9. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, et al: Safety and Immunogenicity of a Recombinant Influenza Vaccine: A Randomized Trial. *Pediatrics* 2018:141.
 10. USA CDC (2019, Nov 7): Live Attenuated Influenza Vaccine [LAIV] (The Nasal Spray Flu Vaccine). Centers for Disease Control and Prevention. Available <https://www.cdc.gov/flu/prevent/nasalspray.htm>
 11. USA CDC (2019, Sep 11): Comparisons of LAIV3/4 and IIV Efficacy or Effectiveness). Centers for Disease Control and Prevention. Available <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/immunogenicity.htm>
 12. Chung JR, Flannery B, Thompson MG, et al: Seasonal Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine. *Pediatrics* 2016;137:e20153279
 13. Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, et al: Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season. *N Engl J Med* 2017;377:534-43.
 14. Chung JR, Flannery B, Ambrose CS, et al: Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness. *Pediatrics* 2019:143.
 15. USA CDC (2010, May 16): CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommends universal annual influenza vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. Available <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/r100224.htm>
 16. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, et al: Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004-2005 season to the 2006-2007 season. *J Infect Dis* 2009;199:159-67.
 17. Radin JM, Hawksworth AW, Myers CA, et al: Influenza vaccine effectiveness: Maintained protection throughout the duration of influenza seasons 2010-2011 through 2013-2014. *Vaccine* 2016;34:3907-12.
 18. Petrie JG, Ohmit SE, Johnson E, et al: Persistence of Antibodies to Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase Following One or Two Years of Influenza Vaccination. *J Infect Dis* 2015;212:1914-22.
 19. Skowronski DM, Tweed SA, De Serres G: Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant? *J Infect Dis* 2008;197:490-502.
 20. Castilla J, Martinez-Baz I, Martinez-Artola V, et al: Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain, season 2011/12. *Euro Surveill* 2013:18.
 21. Belongia EA, Sundaram ME, McClure DL, et al: Waning vaccine protection against influenza A (H3N2) illness in children and older adults during a single season. *Vaccine* 2015;33:246-51.
 22. Pebody R, Andrews N, McMenamin J, et al: Vaccine effectiveness of 2011/12 trivalent seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: evidence of waning intra-seasonal protection. *Euro Surveill* 2013:18.
 23. Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, et al: Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis* 2017;64:544-50.
 24. Kissling E, Nunes B, Robertson C, et al: I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15:

- Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Euro Surveill* 2016;21.
25. Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV, et al: Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987;25:1763-5.
 26. MacKenzie JS: Influenza subunit vaccine: antibody responses to one and two doses of vaccine and length of response, with particular reference to the elderly. *Br Med J* 1977;1:200-2.
 27. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, et al: Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:2775-80.
 28. Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, et al: Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019;37:5825-34.
 29. Domnich A, Arata L, Amicizia D, et al: Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:513-20.
 30. McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, et al: AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:485-96.
 31. Ruiz-Palacios GM, Leroux-Roels G, Beran J, et al: Immunogenicity of AS03-adjuvanted and non-adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccines in elderly adults: A Phase 3, randomized trial and post-hoc correlate of protection analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:3043-55.
 32. Baay M, Bollaerts K, Verstraeten T: A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among older adults. *Vaccine* 2018;36:4207-14.
 33. Essink B, Fierro C, Rosen J, et al: Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine* 2020;38:242-50.

Vaccine effectiveness and antibody waning after season influenza vaccine injection

Yu-Lung Hsu¹, Kao-Pin Hwang^{1,2}

¹Division of Pediatric Infectious Diseases, China Medical University Children's Hospital,

²Center for Infection Control, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

Receiving season influenza vaccine is the most effective method to prevent influenza disease, especially for high-risk individuals who are at increased risk for complications including death. Many factors may impact the immune response of season influenza vaccine. Matching the circulating influenza strains or not is important for protection effect of season influenza vaccine. However, vaccine effectiveness and antibody waning after season influenza vaccine administration is also an interesting issue to discuss and resolve.

Key words: season influenza vaccine, antibody waning, vaccine effectiveness