

國內外新知

## H1N1 新型流感疫苗效度與安全性的探討

編輯部

H1N1 新型流感自 2009 年四月爆發以來，造成全世界許多人的恐慌，甚至面臨健康與生命的威脅。於是 H1N1 新型流感疫苗的迅速研發問世，期望可以據此減緩新型流感的大流行，便成為全世界國家的共同需求。然而此疫苗的安全性迄今仍然存在有許多的疑慮，在全世界著名的期刊中有相當多關於「季節流感」與「H1N1 新型流感」疫苗安全性與必要性的探討，筆者彙整若干國內外相關學者關於此方面探討的文獻，與讀者分享。

首先針對疫苗的安全性問題，在世界衛生組織(WHO)的分析報告中指出，迄 2009 年 11 月 19 日，從 40 個已開始施打 H1N1 新型流感疫苗國家中，獲得到有 16 個國家的資訊，估計有 6 千 5 百萬人接種了 8 千萬劑的 H1N1 新型流感疫苗。在這樣大規模疫苗接種的情況下，縱使某些在大型的臨床試驗中也罕見的不良反應或可發生，仍不可低估此安全性積極監視的需要。所幸目前的結果，是令人欣

慰，常見的副作用有接種部位的紅、腫、痛，短時間內會自行痊癒；但發燒、頭痛、倦怠、及肌肉疼痛，雖較少發生，但也曾被報告出來，這些症狀通常在 48 小時內會自行痊癒；少於 10 例的 Guillain-Barre 症候群(Guillain-Barre syndrome; GBS) 疑似個案被報告出來，此數字與此症的背景發生率相當，這些病例都尚在調查中，沒有病例死亡且都已恢復；少數接種者發生死亡的案例，都迅速介入調查，已完成調查的個案中，死因皆排除與疫苗有相關性。使用的疫苗有不含佐劑的不活性疫苗、含佐劑的不活性疫苗及活性減毒疫苗等類型，但這些不同種類的疫苗，接種後引發的嚴重副作用並沒有差異 [1]。

另，針對孕婦施打疫苗的安全性與必要性，相關的文獻提到，當流感的盛行率大於等於 7.5% 時，即使全面為孕婦施打新型流感疫苗，不論是一劑或兩劑，都是具有成本效益的；若流感的盛行率或其導致的死亡率更高時，則孕婦全面施打新型流感疫苗

的成本效益更高[2]。懷孕婦女罹患H1N1新型流感後，約有1/3需住院治療，是未懷孕者的四倍以上；死亡的懷孕婦女佔所有死亡案例的13%，她們絕大多數沒有其他危險因子，細胞免疫的缺損及生理的改變，是懷孕婦女感染新型流感後容易發生嚴重併發症的原因之一。至少有12個研究曾明白指出，懷孕期間注射不活化流感疫苗是無害的。200萬名注射季節性流感疫苗的懷孕婦女，已知有9位及8位分別發生有暫時性局部或全身性反應，3位流產。H1N1新型流感疫苗的製程與季節性流感疫苗相同，故，預期會有類似結果。另，不活化流感疫苗對胎兒的安全性，涵括許多大規模的研究，對象為上千名孕婦，其中有1/3包括有孕期前三個月的婦女，且有的持續追蹤到小孩出生後七年，含有防腐劑硫柳汞（乙基汞）Thimerosal的流感疫苗，則被認為並不會在體內累積而傷害到胎兒腦部。懷孕婦女注射季節性流感疫苗，不但可以保護自己，同時經由胎盤所傳遞的抗體，也可保護出生後6個月內尚無法接種疫苗的嬰兒[3]。

在美國一項「針對一般民衆是否具有H1N1新型流感抗體保護力」的探討文章發現，1980年以後出生的107位受測者中，有4位(4%)血液中的H1N1新型流感病毒血清抗體效價，達到1：40以上；而1950年以前出生的115位受測者中，有39位(34%)血液中的H1N1新型流感抗體

效價達到1：80以上。注射“季節性流感疫苗”後體內產生的抗體對H1N1新型流感病毒會引起血清陽性反應者，55位介於6個月到9歲的孩童中有0位；231位介於18-64歲間的成人中有12-22%；而113位60歲以上的成人則少於5%。加了“佐劑的季節性流感疫苗”並不會增加對H1N1新型流感的抵抗力。施打過“紐澤西季節性流感疫苗”(A/New Jersey/1976 swine influenza vaccine)，會對H1N1新型流感病毒血清抗體呈陽性反應。60歲以上的老年人，經歷過自1918年起快速在豬圈中流行的H1N1病毒(swine influenza virus)的機率較高，以至於體內對H1N1新型流感病毒的血清抗體反應陽性率會較高。又因為H1N1新型流感病毒含有部分豬流感病毒的基因片段，這和1976年造成美國軍中流感群突發的基因有某些相似處，因此曾經接種過1976年紐澤西季節性流感疫苗者亦可能造成對H1N1新型流感病毒的血清抗體反應呈陽性，由以上兩點可以解釋，為何中老年人血液中可能在對H1N1新流感病毒血清抗體檢測時，會呈現有較高的抗體反應。但事實上，雖然1950年前之出生者，在血液中被測出具有較高的抗體效價，但也只有約三分之一的人產生抗體反應，且根據此篇研究顯示，不論那個年齡層在施打季節性流感疫苗之後，其體內幾乎不會對2009 Novel H1N1病毒產生新的血清抗體反應。因此，

H1N1 新型流感疫苗在這一波大流行中，有施打的必要[4]。

美國疾病管制局於2009年5、6月 Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 發表的文章中提到在 H1N1 新型流感流行期間，收集了來自 8 個州 941 位 18 歲以上的罹患 H1N1 新型流感的病人，分析 2008-9 年施打季節性三價死菌流感疫苗 (seasonal trivalent inactivated vaccine) 是否對新流感有保護力？得到的結論是 2008-9 年施打季節性流感疫苗對 H1N1 新型流感而言，並無降低或增加得 H1N1 新型流感的危險性[5]。

至於到底 H1N1 新型流感疫苗需要施打幾劑，與季節性流感疫苗合併施打是否安全等議題，新英格蘭醫學雜誌 (The New England Journal of Medicine; NEJM) 有一篇在澳洲做的研究發現，18 到 64 歲的成人，施打單次劑量 (15 $\mu$ g) 的新型流感疫苗對正常成人是足夠的，並且得到疫苗本身會造成輕度到中度的不適反應；且無嚴重副作用的結論。另一篇 Vaccine 裡的文獻提到，在德國由 Glaxo-SmithKline 生技公司針對注射“含佐劑 ASO3A” 5.25  $\mu$ g 血球凝集素 (hemagglutinin; HA) 及“未含佐劑” 21 $\mu$ g 血球凝集素的 H1N1 新型流感病毒疫苗之免疫反應，130 位介於 18-60 歲之間健康的成年人參加這項前瞻性觀察者單盲之隨機分組臨床試驗 (ongoing observer-blind study randomised)，在含佐劑組 (66 人) 及未含

佐劑組 (66 人) 中，分別有 12.5% 及 13.1% 的受試者，在疫苗施打前其疫苗同質性血球凝集抑制試驗 (haemagglutination-inhibition; HI) 效價  $\geq$  1:40；兩組之 HI 血清陽轉率 (seroconversion rate) 分別為 98.2% 及 95.1%，而 HI 血清保護率 (seroprotection rate) 分別為 98.2% 及 95.1%。兩組之不良反應類型相似且耐受性良好；含佐劑組有較多人打針後引發之局部及全身不適，但皆屬暫時性且主要為輕、中度不良反應[7]。Lancet 刊登有篇匈牙利的研究，探討接種 H1N1 新型流感疫苗 (Fluval P, monovalent vaccine with 6 $\mu$ g haemagglutinin per 0.5mL content and aluminium phosphate gel adjuvant) 和同時接種新型 H1N1 流感與季節性流感疫苗 (trivalent inactivated whole-virion influenza vaccine; A/Brisbane/59/2007 H1N1-like; A/Brisbane/10/2007 H3N2-like; B/Brisbane/60/2008-like strains) 之安全性和免疫效價，總計有 355 位成人年齡介於 18-60 歲者有 203 位，年齡 >60 歲有 152 位) 參與研究，單獨接種 H1N1 新型流感疫苗 (第一組) 有 178 位，其中 75 位 (42%) 年齡大於 60 歲；同時接種 H1N1 新型流感疫苗與季節性流感疫苗 (第二組) 有 177 位，其中年齡大於 60 歲者有 77 位 (44%)。在第一組中共有 18 位 (10%) 疫苗接種者，通報了 29 件極可能或可能的副作用。在第二組共有 31 位 (18%) 疫苗接種者，通報了 44 件極可能或可能的副作用。在

統計上第二組發生的副作用的件數比第一組高 ( $P=0.05$ )；然而無論是第一組或第二組所通報的副作用其症狀都是非常輕微的。兩組當中，最常發生的局部副作用都是注射部份的疼痛；而全身性副作用反應大都是感覺疲倦。副作用發生的時間，都是在注射後第一或第二天。兩組都沒有嚴重的副作用。有 352 位受試者之抗體效價資料可供分析，在第一組中年齡介於 18-60 歲接種者，其對新型 H1N1 流感的血清轉化率 (seroconversion rate) 為 74.3% (95% confidence interval [CI] 64.6-82.4)，年齡大於 60 歲為 61.3% (95% CI 49.1-72.4)。在第一組中，單獨接種 H1N1 新型流感疫苗並無法對季節性流感病毒產生有效的抗體效價。在第二組中，年齡介於 18-60 歲接種者其對 H1N1 新型流感的血清轉化率為 76.8% (95% CI 67.2-84.7)，年齡大於 60 歲為 81.8% (95% CI 71.4-89.7)。在第二組中，接種者對季節性流感病毒都產生有效的抗體免疫效價 [8]。

[譯者評] H1N1 新型流感疫苗的安全性近來屢屢引發眾多的爭議，疑似流感疫苗造成的死亡案例陸續被報導出來，導致民衆對流感疫苗的施打與否或效果感到懷疑與猶豫。有感於此，筆者謹就最近針對疫苗注射的相關文獻作一些整理，可以提供一些參考。綜觀國外的文獻，整體而言，可以確定的是，施打 H1N1 新型流感是有必要的；疫苗的安全性也是可以信

賴的，H1N1 新型流感疫苗和季節性流感疫苗合併施打是被建議的，只不過這方面仍然是缺乏有對於老人、小孩或具慢性疾病宿主等特殊族群相關的文獻發表。同時疫苗注射後是否也具有相同保護力與安全性，也需要進一步完整之評估。希望日後能有更多的學者專家投入此方面的研究，並能有國內的新流感疫苗之安全性的完整資料被整理報告出來，如此當可以解決國人的疑竇與需求。[奇美醫院 林冠宏/湯宏仁 摘評]

### 參考文獻

1. World Health Organization (2009, November 19). Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 16: Safety of pandemic vaccines. Available [http://www.who.int/csr/disease/swindflu/notes/briefing\\_20091119/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swindflu/notes/briefing_20091119/en/index.html)
2. Beigi RH, Wiringa AE, Bailey RR, et al: Economic value of seasonal and pandemic influenza vaccination during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2009;49:1784-92.
3. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, et al: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:547-52.
4. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al: Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.
5. Centers for Disease Control and Prevention (2009, November 13). Effectiveness of 2008-09 trivalent influenza vaccine against 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May-June 2009. *MMWR* 2009;58:1241-5.
6. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al: Response to a Monovalent 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine. *N Engl J Med* 2009;361:2405-13.
7. Roman F, Vaman T, Gerlach B, et al: Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant; Preliminary report of an observer-blind, randomised trial.

- Vaccine 2010;28:1740-5.
8. Vajo Z, Tamas F, Sinka L, et al: Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:49-55.