

孕婦疫苗接種現況與展望

陳志和¹ 劉建衛²

高雄長庚紀念醫院 ¹兒童內科部感染科 ²內科部感染科

接種疫苗顯著地降低兒童的傳染性疾病及死亡。不過在嬰幼兒族群，目前疫苗能提供的保護相對缺乏。因此，藉由孕婦疫苗接種，來增加嬰幼兒的抵抗力，減少嬰幼兒時期的感染，是個有效可開發的領域。懷孕期間性荷爾蒙的變化，會改變母親的免疫反應，進而影響疫苗接種的免疫生成性。目前我國傳染病防治諮詢會預防接種組 (ACIP) 建議，孕婦應該優先接種流感及百日咳疫苗，這在許多研究都獲得證實。孕婦接種流感及百日咳疫苗可以有效減少嬰幼兒的嚴重感染及併發症。目前開發中的孕婦疫苗，以呼吸道融合病毒疫苗及 B 型鏈球菌疫苗有最大進展，期待未來能進一步降低早產兒及新生兒的併發症及死亡。將疫苗接種納入常規孕婦產前照護，有許多困難及挑戰，也是兒童疫苗接種的最後一塊拼圖。
(感控雜誌 2018:28:69-76)

關鍵詞：孕婦疫苗接種、疫苗、嬰兒、新生兒

前言

疫苗是降低兒童時期死亡率最有效的工具之一。然而，在年齡太小還無法接種疫苗的嬰兒，疫苗能發揮的進展還是相對緩慢。

在美國及其他中高收入國家，疫苗接種時程自嬰兒兩個月大時開始，一般要到嬰兒六個月大時，才會完成初級疫苗接種時程。因此，多數疫苗

需要嬰兒數個月大後才會開始提供保護力，在疫苗還無法提供保護力的期間，嬰幼兒往往有較高的住院率及死亡率。

年齡太小還無法接種疫苗的嬰兒，可以藉由孕婦疫苗接種來提供保護。許多感染如流感及 E 型肝炎，被認為在懷孕期間有較高併發症與死亡率。在考量對孕婦及嬰兒的保護，孕婦疫苗接種是下一個疫苗接種重點。

民國 106 年 1 月 15 日受理
民國 107 年 3 月 14 日接受刊載

通訊作者：劉建衛
通訊地址：高雄市鳥松區大埤路123號
連絡電話：(07) 7317123

DOI: 10.6526/ICJ.201804_28(2).0003

中華民國 107 年 4 月第二十八卷二期

整合目前對孕婦疫苗接種的實證、回顧這領域的發展及未來研究的課題 [1]。

懷孕期的免疫反應

性荷爾蒙會影響人體的免疫反應。懷孕期間，性荷爾蒙的變動引發不同的免疫反應。在懷孕期間，雌二醇 (estradiol) 的增加，會導致相對較強的第二型 T 輔助細胞 (type 2 helper T-cell, Th2) 反應及較弱的第一型 T 輔助細胞 (type 1 helper T-cell, Th1) [2]。黃體素 (progesterone) 的增加也會降低免疫反應與影響 Th1-Th2 平衡 [3]。其他免疫反應如吞噬作用、中性球、單核球與樹突細胞數量則維持恆定，或在第二、三孕期會增加。

關於孕婦接種疫苗的免疫生成性 (immunogenicity)，比沒有懷孕的婦女，正反面的實證都有。有關非活性流感疫苗 (inactivated influenza vaccine) 的研究，在孕婦及沒有懷孕的婦女觀察到的免疫反應差不多 [4]。接種 B 型肝炎、流感、百日咳及黃熱病的疫苗研究顯示孕婦的免疫生成性較低。免疫生成性較低，並不代表孕期接種疫苗臨床有效性 (effectiveness) 較低。

目前孕婦接種疫苗的實證

在美國，對孕婦接種疫苗的建議包括非活性流感疫苗和破傷風減量白

喉非細胞性百日咳混合疫苗 (Tdap)，在某些國家的孕婦也接種 B 肝及 E 肝疫苗。

流感疫苗

美國從 1960 年代開始就建議為孕婦接種流感疫苗，在任一孕期皆可接種。許多其他已開發國家也建議為孕婦施打。2012 年世界衛生組織將孕婦列為接種季節流感疫苗的優先對象 [5]。

研究顯示對照沒有懷孕的婦女，流感對孕婦造成更嚴重的後果，在全球大流行時也觀察到同樣的現象，孕婦和胎兒有較差的預後 [6]。孕婦接種流感疫苗除了能夠有效降低孕婦罹患流感及產生後續併發症的風險外，所產生的抗體亦可保護出生六個月內的嬰兒免於流感威脅。有四個隨機對照試驗，執行於南非、馬利、尼泊爾、孟加拉，評估施打非活性流感疫苗在孕期保護孕婦及嬰兒的有效性，這些試驗中，在嬰兒的有效性從 30% 到 63% 不等 [1]。

基於孕期感染流感會導致不良後果，這些試驗就孕婦施打流感疫苗探討可能的保護效果。在孟加拉及尼泊爾的試驗，孕婦施打流感疫苗可以減少嬰兒低出生體重 [8]。然而在南非及馬利的試驗沒有看見這樣的相關性。尼泊爾的試驗顯示施打流感疫苗的孕婦，比起沒有施打者減少 15% 產下低出生體重新生兒。這樣的差異

可以換算成，施打流感疫苗的孕婦，可以產下平均多 43 公克的寶寶。同樣在孟加拉的試驗，在流感季節，施打流感疫苗的孕婦所生產的寶寶，比沒有施打者所生的寶寶，平均多 193 公克[8]。

四個隨機對照試驗都是品質很高的研究。尼泊爾的試驗將出生體重列為主要預後之一。因此，尼泊爾的試驗可以在不同組別偵測低出生體重的差異，減少第二型錯誤 (type II error) 的可能性。在馬利、孟加拉、南非的試驗，孕婦是在第三孕期接種疫苗，而在尼泊爾的試驗孕婦是在 17 至 34 週孕期接種疫苗。早期接種可能可以提供較長的保護期而影響胎兒的生長與體重增長，此外，懷孕週數的評估在懷孕晚期可能較不準確。在馬利的試驗，研究者用 new Ballard score 來評估懷孕週數，只有 13% 受試孕婦有用超音波來驗證週數。尼泊爾的試驗裡，基礎嬰兒出生體重低於南非和馬利的試驗。因此，孕婦流感疫苗接種，特別是在第二孕期末期或第三孕期初期給予時，可以更有效地保護易感族群不良出生情形。

孕婦感染流感後，造成細菌性感染的風險較高，特別是肺炎鏈球菌感染。在 1918 年流感大流行時，可能有相當比例的死亡歸因於肺炎鏈球菌感染。流感與肺炎鏈球菌之間的協同作用 (synergy) 可以透過孕婦接種流感疫苗來防制。例如，在孟加拉的試驗裡，分析孕婦接種流感疫

苗與嬰兒接種肺炎鏈球菌結合型疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine, PCV) 對嬰兒呼吸道疾病的保護，兩者同時接種，比接種其中一個疫苗有更好的效果[9]。美國有一個照護機構的研究結果，若懷孕期間有接種流感疫苗，肺炎鏈球菌結合型疫苗對中耳炎的保護力會更好。

百日咳疫苗

百日咳疫苗，常以破傷風、減量白喉、非細胞性百日咳三合一疫苗 (Tdap) 接種。在懷孕期間接種的主要目的是要預防嬰幼兒百日咳。美國及英國從 2012 年開始建議懷孕婦女接種百日咳疫苗。疫苗接種時間，在美國建議懷孕 27 至 36 週，在英國則建議 20 至 32 週[10]。

在英國的研究顯示，孕婦接種百日咳有很高的有效性。預防嬰幼兒百日咳的有效性在病例對照研究高達 93% [11]。孕婦接種百日咳疫苗的安全性評估，在美國一項大型研究顯示，沒有增加不良新生兒及孕期副作用，不過絨毛膜羊膜炎在接種的孕婦多出 20% (6.1% vs. 5.5%)。然而，在病歷回溯裡只有一半的病人被證實有相符的臨床表現，絨毛膜羊膜炎所造成的早產是主要臨床關心的預後，而這個研究結果早產的機率並沒有增加 [12]。

在美國的另一研究，同時接種流感及破傷風白喉百日咳疫苗並沒有增加不良預後的風險。

孕婦接種百日咳疫苗可以增加嬰兒百日咳抗體濃度，理論上這些疫苗引起的母親抗體可能會減少嬰兒接種白喉破傷風百日咳的免疫生成性。在評估因母親感染產生抗體減弱嬰兒白喉破傷風百日咳的反應的研究結果並不一致。然而，整體來說，接種白喉、破傷風、全細胞型百日咳疫苗 (DTwP) 的嬰兒，比接種白喉、破傷風、非細胞型百日咳疫苗 (DTaP)，其免疫生成性減少更多[13]。

有越來越多資料顯示孕婦接種百日咳疫苗引發的抗體會影響嬰兒對非細胞型白喉破傷風百日咳疫苗 (DTaP) 的反應，然而沒有研究評估過對接種全細胞型百日咳疫苗 (DTwP) 嬰兒的反應，在大多數開發中國家接種此類疫苗。在美國及加拿大有一些研究顯示，母親懷孕接種 Tdap，比起沒接種的母親，其嬰兒對 DTaP 的反應較弱[14]。一個在越南的研究，孕婦接種 Tdap，其嬰兒出生後接種 DTaP 疫苗，發現百日咳桿菌粘附素 (pertactin, PRN) 抗體反應較低，不過其他兩個抗體百日咳毒素 (pertussis toxin, PT) 及絲狀血凝素 (filamentous hemagglutinin, FHA) 抗體則不受影響[15]。

孕婦接種百日咳疫苗，導致嬰兒出生後接種百日咳疫苗時，抗體反應較弱的研究，其臨床相關性尚無定論。不管如何，在孕婦接種百日咳疫苗後出生的嬰兒族群，值得繼續監測百日咳的年齡趨勢，直到兒童甚至青

少年期。

發展中的孕婦疫苗接種

呼吸道融合病毒疫苗

呼吸道融合病毒 (RSV) 是造成急性下呼吸道感染的主要原因，在早產兒有較高的併發症。2015 年統計全球五歲以下，因呼吸道融合病毒導致下呼吸道感染死亡人數，估計有數十萬之多。多數死亡個案為嬰兒，在開發中國家，死亡個案也發生在一歲多的小孩。另一項研究，估計約有 2~3% 新生兒死亡原因是因為呼吸道融合病毒導致。在美國的一項多地區研究，五歲以下兒童的呼吸道感染，其中有 20% 住院、18% 急診就診、15% 門診就診和呼吸道融合病毒有關[15]。

呼吸道融合病毒在嬰幼兒造成沉重疾病負擔，誘使開發疫苗供孕婦接種。目前有許多呼吸道融合病毒疫苗在臨床前期 (pre-clinical) 和臨床階段開發中。兩個表面糖蛋白，RSV F 蛋白和 G 蛋白，被認為可以誘發中和抗體。目前有個以 F 蛋白奈米粒子疫苗正在進行孕婦第三期臨床試驗。另一個 F 蛋白次單元疫苗在第二期臨床試驗評估。在臨床前期開發中的疫苗還包括活性減毒、不活化全病毒型、粒子、次單元、核酸、和基因載體等疫苗。基於早產兒是呼吸道融合病毒感染不良預後的高危險族群，對於疫苗接種的建議懷孕週數，也需納入評

估。

早期試驗的呼吸道融合病毒疫苗伴隨一些不良反應。在 1960 年代晚期，一個以福馬林去活化的疫苗，在許多研究評估中，兒童在接種前為血清陰性者，日後感染呼吸道融合病毒的機會及嚴重度反而增加[16]，這些情況被稱為「enhanced RSV disease」。目前對此現象的了解，與接種的抗原並沒有在細胞質中被處理過，導致在缺乏 CD8⁺ T cell 的情況下，缺乏保護抗體及 CD4⁺ helper T cells 活化，引發的免疫反應導致病態性的 Th2 記憶反應 (memory response)。因此，被野生 (wild-type) 呼吸道融合病毒感染的兒童肺部可見到過多的嗜酸性球、中性球、單核球浸潤、及免疫複合物沉積。

數十年來對 enhanced RSV disease 相關的疑慮減緩了呼吸道融合病毒疫苗的研發。然而，透過孕婦疫苗接種，抗體從母親轉移給嬰兒，可以避開此一免疫不良反應。此外，由於絕大多數成人都接觸過呼吸道融合病毒，而 enhanced RSV disease 主要發生在血清抗體陰性的人，因此孕婦接種 RSV 疫苗發生 enhanced RSV disease 的機率相當小。在接受呼吸道融合病毒單株抗體者沒有發生 enhanced RSV disease、臨床試驗前期的結果，都證實 enhanced RSV disease 主要發生在血清抗體陰性的 [18]。

B 型鏈球菌疫苗

B 型鏈球菌 (Group B Streptococcus, GBS) 常導致嚴重致死後遺症。早發型 B 型鏈球菌感染 (early-onset group B streptococcal infection) 發生於小於七天大的新生兒，以敗血症、肺炎、腦膜炎、或合併感染來表現。晚發型 B 型鏈球菌感染 (late-onset group B streptococcal infection) 發生於 7 至 89 天大的嬰兒，較常以腦膜炎來表現。此外，有證據指出早產與孕婦感染的關聯性，在孕產期得到侵襲性 B 型鏈球菌感染會導致死產。

侵襲性 B 型鏈球菌感染是由體內帶菌的孕婦，在生產過程傳染給寶寶。美國在 1980 年代的研究，懷孕 23 至 26 週孕婦的肛門或陰道 GBS 帶菌率 (約 20%)。在 1990 年代晚期，全面性孕婦篩檢及產程中使用預防性抗生素，來預防早發型 B 型鏈球菌感染[19]。然而，對晚發型 B 型鏈球菌感染並沒有影響，而早發型 B 型鏈球菌感染在這十幾年來則持平。孕婦接種 B 型鏈球菌疫苗，可以減少新生兒得到 B 型鏈球菌疾病的負擔，特別是在嬰兒的晚發型 B 型鏈球菌疾病。

近十多年來，有許多國家致力於孕婦 B 型鏈球菌疫苗的開發。第一代多醣體抗原疫苗，在臨床試驗的免疫生成性的結果沒有一致。最近有單價和三價結合型疫苗在進行臨床試驗。已經通過第一、二期臨床試驗的三價

結合型疫苗，包含莢膜血清型 Ia、Ib、III，涵蓋多數美洲、歐洲嬰兒 B 型鏈球菌疾病[19]。然而，在全球導致嬰兒感染的還包含血清型 II、V，因此孕婦 B 型鏈球菌疫苗還需要涵蓋這些血清型。

未來展望

孕婦接種疫苗有機會為孕婦及嬰兒提供顯著的抗體保護。然而，若要充份了解孕婦疫苗接種的益處，需要更完整地評估這些疫苗在預防嬰兒住院及死亡上的功效。此外，在美國及全球各地，疫苗傳統上著重在兒童時期接種，把疫苗納入孕婦產前照護，在許多地方尚有一定的困難挑戰。在美國全國孕婦流感疫苗接種率約 50%，破傷風白喉百日咳疫苗在 16 個州的接種率約 10%。未來無論在實行上、疫苗提供、及病人照顧端，需要更多實證支持的方式介入，來提昇孕婦疫苗的接種率。

參考文獻

- Omer SB: Maternal Immunization. *N Engl J Med* 2017;376:1256-67.
- Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ: Pregnancy and infection. *N Engl J Med* 2014;370:2211-8.
- Robinson DP, Klein SL: Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Hormones and behavior* 2012;62:263-71.
- Murray DL, Imagawa DT, Okada DM, et al: Antibody response to monovalent A/New Jersey/8/76 influenza vaccine in pregnant women. *J Clin Microb* 1979;10:184-7.
- Vaccines against influenza WHO position paper-November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87:461-76.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.
- Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al: Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012;184:645-53.
- Omer SB, Zaman K, Roy E, et al: Combined effects of antenatal receipt of influenza vaccine by mothers and pneumococcal conjugate vaccine receipt by infants: results from a randomized, blinded, controlled trial. *J Infect Dis* 2013;207:1144-7.
- CDC: Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* 2013;62:131-5.
- Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al: Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384:1521-8.
- Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al: Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014;312:1897-904.
- Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al: The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995;96:580-4.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al: Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1545-55.
- Hoang HT, Leuridan E, Maertens K, et al: Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial

- Pertussis vaccination during pregnancy. *Vaccine* 2016;34:151-9.
16. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al: The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-98.
 17. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al: Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422-34.
 18. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
 19. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al: Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;299:2056-65.
 20. Madhi SA, Cutland CL, Jose L, et al: Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:923-34.

Prevalence and Prospect of Pregnant Women Vaccination

Chih-Ho Chen¹, Jein Wei Liu²

Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital

¹Department of Pediatrics

²Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kaohsiung, Taiwan

Vaccination has significantly reduced the prevalence of pediatric infectious diseases and mortality. However, current vaccines offer limited protection to young infants. Therefore, maternal immunization is a potentially useful tool to increase the immunity and decrease infection in young infants. During the course of pregnancy, the changing levels of sex hormones induce variable immune responses and further influence the immunogenicity of vaccines. Recently, the Advisory Committee on Immunization Practices in Taiwan recommended that seasonal influenza vaccination programs and adult Tdap immunization programs should give the highest priority to pregnant women. Several studies confirmed that maternal influenza and Tdap immunizations significantly decreased the occurrence of severe infection and complications in young infants. Maternal vaccines developed against respiratory syncytial virus and group B streptococcus made the most progress. We expect that these vaccines can further decrease the complications and mortality in preterm infants and neonates. Incorporating maternal vaccines into routine antenatal care has been a challenge. However, it is also the last piece of the puzzle of pediatric immunization programs.

Key words: Maternal immunization, vaccine, infant, neonate