

流感疫苗使用 可有效預防兒童之中重度流感

流感在孩童發生率很高，目前我國及美國等國家皆建議孩童常規施打流感疫苗，但流感疫苗在孩童身上的研究跟證據都較缺乏。三價流感疫苗由兩種 A 型流感病毒跟一種 B 型流感病毒組成，B 型流感病毒分為兩種 lineage (Yamagata/Victoria)，三價流感疫苗因選取其中一個 lineage 之病毒作為疫苗株，如當季流行之 B 型流感病毒為另一 lineage 或兩 lineage 同時流行，則可能影響當季流感疫苗預防 B 型流感之效力。目前新發展的四價流感疫苗，則同時包含兩種 A 型疫苗株跟兩種 B 型疫苗株。

此研究評估四價流感疫苗在 3~8 歲的孩童族群中的預防效果，共有 15 個醫院參加一個觀察端為盲方的隨機控制臨床試驗，分布的國家包含孟加拉、多明尼加、宏都拉斯、黎巴嫩、巴拿馬、菲律賓、泰國及土耳其。加入的孩童以 1:1 的比例隨機分配到四價流感疫苗組或對照組（施打 A 型肝炎疫苗組）。四價疫苗內包含病毒株為 A/California/7/2009 (H1N1)、A/Victoria/210/2009 (H3N2)、B/Brisbane/60/2008 (Victoria) 及

B/Florida/4/2006 (Yamagata)。研究期間由 2010 年 12 月進行到 2011 年 10 月，研究者以主動及被動監測受試者是否有類流感症狀至少六個月或持續到研究中止。類流感症狀的定義為體溫 $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ 並包含以下任一症狀：咳嗽、喉嚨痛、鼻塞或流鼻水。中重度流感的定義為：體溫 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ，醫師確診為急性中耳炎、下呼吸道感染或嚴重的肺外症狀。流感的診斷藉由 real-time polymerase-chain-reaction (rt-PCR) 來檢測鼻咽或咽喉病毒拭子，使用 nested reverse-transcriptase PCR (RT-PCR) 來區分各流感的亞型 (A 型：H1 或 H3 型，B 型：Yamagata 或 Victoria)。Per-protocol cohort 組群由符合收案定義且接受疫苗後之兒童，成功連絡至少一次以上的個案組成，此組群的個案會遵循整個研究流程。總共有 5,168 個案納入 total vaccinated cohort (流感疫苗組跟對照組各有 2,584 人)，其中 4,777 個案符合 per-protocol cohort 定義 (流感疫苗 2,379 人，對照組 2,398 人)。個案平均年齡為 5.4 歲且男女比例幾近相同。在 total vaccinate cohort 中，422 個施打流

感疫苗的孩童發生 563 個類流感事件，507 個對照組孩童發生 657 個類流感事件。96% 的類流感事件接受病毒拭子檢查。流感疫苗組有 62 個孩童 (2.4%) 及對照組有 148 (5.7%) 個孩童確診流感。在 per-protocol cohort 中，352 個接受流感疫苗的孩童共發生 462 個類流感事件，416 個對照組孩童發生 531 個類流感事件。58 個 (2.4%) 流感疫苗組孩童跟 128 個 (5.3%) 對照組孩童被診斷出流感。疫苗預防流感的保護效果在 total vaccinate cohort 為 59.3% (95% 信任區間 45.2~69.7)，在 per-protocol cohort 為 55.4% (95% 信任區間 39.1~67.3)。分析流感疫苗對預防中重度流感的效果，total vaccinated cohort 中疫苗的保護效果為 74.2% (95% 信任區間 51.5~86.2)，中重度流感發生率在疫苗組及對照組分別為 0.62% (16 個案) 及 2.36% (61 個案)。在 per-protocol cohort 中疫苗對中重度流感的保護效果為 73.1% (95% 信任區間 47.1~86.3)，流感疫苗組中重度流感發生率為 0.59% (14 個個案)，對照組為 2.17% (52 個個案)。分析疫苗對各流感亞型的效果，也發現流感疫苗預防中重度流感效果比其他程度流感效果好。在 per-protocol cohort 組中，不分嚴重度的話，流感疫苗的保護效果在 3~4 歲孩童 (35.3%，95% 信任區間 -1.3~58.6) 身上較 5~8 歲孩童差 (67.7%，95% 信任區間 49.7~79.2)；但預防中重度流感的效果，這兩個年齡層的效果差不

多 (3~4 歲：67.5%，95% 信任區間 18.0~87.1；5~8 歲：76.2%，95% 信任區間 48.5~89.0)。常見的中重度流感症狀為高燒及下呼吸道症狀，流感疫苗組的發生率也較低。在 per-protocol cohort 中，流感疫苗跟個案必須停止上學的相對危險性是 0.23 (95% 信任區間 0.11~0.49)，住院的相對危險性是 0.25 (95% 信任區間 0.03~2.25)。用 per-protocol cohort 的亞群體來分析，發現注射流感疫苗後，四種亞型的流感病毒抗體的平均值都可達到注射前的 10 到 20 倍，血清保護率可達 95%。以安全性而言，除了流感疫苗組造成注射部位疼痛的比例較高外，流感疫苗組跟對照組無明顯的差異。嚴重的副作用發生在 1.4% 流感疫苗組的孩童跟 0.9% 對照組孩童身上，但任一嚴重副作用的發生率都小於 0.2%。

此研究提供流感疫苗在孩童身上使用的經驗，疫苗不只預防輕微上呼吸道症狀，還可有效預防中重度流感，疫苗預防中重度流感的效果約 70%。流感疫苗可降低 80% 下呼吸道症狀跟 70% 的高燒發生率。

此研究證實流感疫苗可預防 H1N1、H3N3 跟 Victoria B 型的發生，因為 B 型 Yagamata 總共只有兩個對照組個案，疫苗對 Yagamata 株的效果還要再仔細評估。但疫苗對 Yagamata 株造成的抗體反應跟其他三種病毒株一樣好，暗示者疫苗依然對 Yagamata 株有同樣的預防效果。疫苗

的確減輕了類流感症狀對日常生活的影響、減少父母親須暫停工作的機會及降低醫療資源的使用，這些優點在診斷為中重度流感的個案上更明顯。雖然只在菲律賓同時發現兩種 B 型病毒株，但也反應出流感病毒隨地域不同而有不可預測的變異性。疫苗的推出是為了比三降低更多流感發生，並希望保護力不會因每年的季節變化而有差異。

此研究的缺點為研究期間只包含一個季節，只能提供此一季節的狀態。但這是一個分布在全球三大區域，研究對象為 3~8 歲孩童的隨機控制試驗，且同時使用主動跟被動監測去尋找流感個案，並使用較高偵測率的 RT-PCR 來診斷流感的研究，提供了重要的參考資料去應證 流感疫苗在 3~8 歲的孩童身上使用效果，尤其是在預防中重度流感的發生。這個結果對臨床醫療、社會面或經濟面皆十分重要。

【譯者評】 衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組 (ACIP) 建議年滿 6 個月至 18 歲者接種流感疫苗，尤其未滿 5 歲幼兒為高危險群。現行公費疫苗幼兒/學童實施對象則為滿 6 個月

以上至國小 6 年級幼兒/學童。從這一篇研究可得知，流感疫苗可成功預防孩童中重度流型感染，且未發生嚴重的神經後遺症 (如 Guillain-Barre syndrome)。本研究只在菲律賓同時發現兩種 B 型病毒株，且國內流感重症個案還是以 A 型流感居多，而國內 B 型流感重症之病毒株主要為一株或為兩株循環，仍待研究報告。【高醫大附設醫院 董毓蓉醫師 摘評】

參考文獻

1. Jain VK, Rivera L, Zaman K, et al: Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med* 2013;369:2481-91
2. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al: Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113: 585-93.
3. Izurieta HS, Thompson WW, Kra-marz P, et al: Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
4. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Mes-sonnier ML, et al: The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25:5086-96.
5. Vesikari T, Beran J, Durviaux S, et al: Use of real-time polymerase chain reaction (rtPCR) as a diagnostic tool for influenza infection in a vaccine efficacy trial. *J Clin Virol* 2012;53:22-8