

癌症族群施打流感疫苗之成本效益

林筱涵¹ 陳國東¹ 柯文謙² 楊宜青³ 張育偉¹

¹ 國立成功大學醫學院 公共衛生研究所 ² 國立成功大學附設醫院 感染病科

³ 國立成功大學醫學中心 家醫部醫學科

流行性感冒（簡稱流感）是世界上威脅人類健康的重要病因。18至64歲年齡群中每年約有1-26%的人罹患流行性感冒，許多人因而無法上班和上學，造成極大的社會成本。癌症病患是感染流行性感冒的高危險族群，這些族群感染流感病毒後，病毒在他們身上繁殖的時間較一般人長，因此流感傳播期較長，增加感染他人的機率。近年來美國疫苗接種諮詢委員會（Advisory Committee on Immunization Practice; ACIP）針對高危險流感併發症族群提倡施打流感疫苗的建議，然而，到目前為止台灣地區並未對這些高危險群病人加強推動接種流感疫苗政策。本文是收集國內外與癌症有關的流行性感冒的文獻作一回顧分析，以提供公共衛生及醫療有關人員在推動流行性感冒疫苗接種計畫時的參考。

前言

流行性感冒（簡稱流感）是造成全世界疾病與死亡的主要原因之一。世界衛生組織（World Health Organization; WHO）統計每年約3,000,000-5,000,000人因流感引起嚴重的呼吸道症狀，約有250,000-500,000人因流感相關疾病而死亡[1]。一般成年人罹患流感的住院率約4%，致死率約1%，癌症族群感染流行性感冒的住院治療率與死亡率皆是一般族群的四倍以上[2]。有研究指出癌症病患較易感染流感病毒，且他們得流感後的疾

病病程是一般族群的兩倍[3]。許多研究指出在癌症病人施打流感疫苗後，即使疫苗的效果減弱，但仍然是具有保護力[4]。免疫抑制的病人感染到流感病毒後，病毒在他們身上繁殖的時間較長，因此流感傳播期較一般族群長，有學者認為癌症病人可能也會有類似的情形[5]。近年來美國疫苗接種諮詢委員會（Advisory Committee on Immunization Practice; ACIP）提倡針對高危險併發症族群施打流感疫苗，然而據統計癌症成人病患施打流感疫苗的比例卻只有17%[6]。台灣目前衛生署疾病管制局已針對

以下族群施打流感疫苗，包括 65 歲以上老人、六個月以上兩歲以下幼兒、醫事及衛生單位的防疫人員、禽畜養殖等相關行業工作人員、動物員工以及動物防疫人員、國小一二年級學童 [7]。癌症病患免疫力較一般人低，是否需要加強推動施打流感疫苗？本文收集國內外有關與癌症有關的流行性感冒的文獻作一回顧分析，以提供公共衛生及醫療有關人員在擬定癌症病人流感防治政策時參考。

流感病毒

流行性感冒病毒屬於正黏液病毒科族 (Orthomyxovirus family)，又可分成 A、B、C 三型 [8]。其中 A 型與 B 型流行性感冒病毒會引起人類較大規模的流行，C 型流行性感冒病毒則較不容易使人類引起臨床症狀 [8]。在這三種流感病毒中，A 型流行性感冒病毒引起的症狀最嚴重，是造成世界性大流行的主要型別，B 型流行性感冒病毒相對而言所造成的症狀較為輕微，不過，最近的研究發現，B 型流行性感冒病毒也會造成嚴重的病症。C 型流行性感冒病毒感染常是沒有發燒的呼吸道感染為表徵 [9]。

流行性感冒病毒是一種負性、單股，具外套膜的 RNA 病毒，它的 RNA 由八段基因組成而分別製造不同的十種蛋白質。流行性感冒病毒的表面有兩種主要的抗原，分別為血球凝集素 (hemagglutinin, H or HA 抗原) 和神經胺酸酵素 (neuraminidase, N or

NA 抗原)，其中 H 抗原有 H1-H16 種，N 抗原有 N1-N9 種，而到目前為止只有三種 H 抗原 (H1、H2、H3) 及兩種 N 抗原 (N1、N2) 會流行於人類。目前，在人類中循環的病毒型態為 H1N1 和 H3N2 [9]。

傳播方式

流行性感冒的傳播方式主要是經由人傳給人，經由感染流行性感冒病毒的人咳嗽，打噴嚏噴出的顆粒，近距離 (約 3-6 英尺) 的傳播，像是皮膚接觸或呼吸道黏液間的接觸 [9]。亦可能經由接觸到受污染物體表面上的流行性感冒病毒後，再觸摸自己的口、鼻而傳染 [9]。

潛伏期與可傳染期

被感染至發病 (症狀出現)，即所謂的潛伏期，約 1-4 天。而罹患流感的人，在發病前一天至症狀出現後的 3-7 天都可能傳染給別人，幼童的傳播期可能更長 [5]。流行性感冒病毒感染免疫抑制的病人，由於病毒會在他們身上繁殖數週甚至數個月，因此傳播期可能比一般族群長 [5]。

臨床症狀

流行性感冒是一種急性呼吸道疾病，主要的症狀包括急性發燒攝氏 38 度以上，伴隨著肌肉痛、頭痛、咳嗽、喉嚨痛、鼻塞、流鼻水以及倦怠等，雖然急性發作天數的中位數為三天，但是咳嗽及疲累感會持續數週 [5]。流感的併發症包括中耳炎、肺炎、二次細菌性肺炎、慢性呼吸道疾病的惡化以及支氣管炎 [5]。有些肺炎為

流行性感冒病毒本身引起的，亦有些為繼發性的細菌感染，因此這其中最常見併發症為肺炎。在中樞神經系統方面會造成腦炎、腦性病以及脊髓炎等；除此之外，流感會引起發生性抽筋、雷氏症候群以及心肌炎等非呼吸道的併發症[10]。

流行病學

流感之流行可依程度分為世界性大流行 (pandemics)、地域性流行 (epidemics)、局部地方流行 (localized outbreaks) 及零星病例 (sporadic cases)。過去一百多年來，曾經分別在 1889、1918、1957 及 1968 年發生世界性大流行。發生地域性流行時，一般族群的發生率約在 10% 到 20%，在人員稠密如學校及安養中心等處，則達到 50% 以上。流感的地區流行幾乎年年發生，主要是 A 型病毒所引起，B 型病毒亦很曾發生。流感通常在冬季引起流行，而北半球流感流行的季節為 12 月到隔年 3 月，南半球則為 6 月到 9 月，而在熱帶與副熱帶地區，整年皆有流行性感冒的流行。台灣地區處於副熱帶，流行性感冒一年四季均可能發生，但仍以冬天較容易發生流行[11]。

癌症族群與流感的流行病學

根據全世界醫學統計，每四位就有一位終其一生至少會得到一種癌症[12]。美國的研究顯示 62% 的癌症病患經診斷後他們的預期壽命可超過五年。流感與肺炎為美國的第六大死

因，每年導致 114,000 人住院，20,000 人死亡，而且估計平均損失 2-4 個工作天。Diana 等人[13]在 2006 年的研究指出癌症病人為流行性感冒的高危險族群。癌症族群對流感病毒的易感受性較高，發生率約一般人的兩倍[8]。Cox 等人[5]指出在免疫低下的病人身上感染流感的臨床症狀與一般族群相似，但是他們感染流感的嚴重度與病程較一般族群長，在他們身上病毒複製會從數週到數個月，也比一般族群久。感染流感最嚴重的後遺症就是干擾癌症病人的化療過程，由 4 天延長到 3.5 週[3]。同時也指出癌症病人感染流感的嚴重程度與癌症種類、化療方式皆無統計學上的相關。

Cooksley 等人[14]的研究指出，癌症病人感染流行性感冒後要花將近一週的時間住院治療，超過 9% 的癌症病人感染流行性感冒後死於住院期間。癌症族群感染流行性感冒的住院治療率與死亡率皆是一般族群的四倍以上。一般族群得流感後罹患肺炎併發症的機率約 9.5%，50 歲以後併發症機率上升，超過 70 歲以上肺炎併發症的機率通常大於 70%，流感在癌症病人身上產生肺炎併發症的機率約為 75%，同時也發現癌症病人得流感的嚴重疾病率與老人較接近[15]。

綜合以上可得知，癌症病人是容易受到流感病毒感染的，感染流感後併發症較一般人高，是公共衛生上不容忽視的議題，因此，為減少癌症

病人感染流感後的所造成的高住院率，死亡率，及造成癌症病人化療(life-saving therapy)所造成的干擾以及縮短疾病病程[4]，在此族群推動流感疫苗的施打應受到重視。

流感疫苗的安全性

在一般族群，流感疫苗的副作用包括施打部位疼痛，少數人會有發燒、莫名的不適、關節痛等。通常發生在施打疫苗後的6-12小時後，持續的時間短於48小時。施打不活化的流感疫苗並不會導致流感。較嚴重的副作用包括雷氏症候群、Guillain-Barre syndrome、過敏性休克、皮疹等，因此對有過敏史者以及過去曾施打流感疫苗有嚴重副作用者不建議注射流感疫苗[16]。

在癌症病人身上施打三價不活化流感疫苗的副作用是很輕微的[17,18]。最常見的副作用為在施打疫苗的部位有些微疼痛，也有少數的報告指出在健康族群與癌症族群施打後有輕微類流感症狀[17,18]。

癌症族群施打流感疫苗之效果

在一般族群，流感疫苗預防流感的效果約是70-90%[16]。對於65歲以上的老年人，流感疫苗在預防因流感而感染肺炎的效果約48%-57%，且可減少39-54%因流感有關的死亡率[19]。癌症病人施打流感疫苗後的效果又是如何呢？若在癌症病人身上對疫苗產生的主動免疫與一般族群相

似，代表他們抵抗流感的效果與一般族群相似，這也意味著在此族群施打流感疫苗確實可以減少流感造成的疾病病程、發生率、死亡率與二度感染的機率。有研究已經指出流感疫苗對於所有癌症的病人皆有預防流感的效果[20-23]。對罹患癌症的小孩流感疫苗也有良好的反應[21]。

是否在化療的癌症病人身上也有相同的效果？這是一直引起許多專家學者爭議。引起爭議的原因在於許多人質疑流感疫苗施打在此族群是否可以產生良好的血清免疫反應，血清免疫反應受流感疫苗的效果、疫苗的安全性、以及施打時機影響[24]。Diana 等人在2006年以乳癌病人作為研究對象，探討乳癌族群在施打流感疫苗後的反應[13]。他將乳癌病人分成兩群，分別為“對流感疫苗有反應”與“對流感疫苗未有反應”，接著比較這兩族群在罹患乳癌的期別，以及病人在施打流感疫苗時是否接受化學或放射線治療。研究結果發現施打流感疫苗的反應只與癌症分期中的第三期有達統計上的顯著差異，與其它變項無統計學上的相關。在治療方面雖然只與“病人剛完成放射線或化療”有統計上的顯著差異，但仍可看出“近期接受化療”與“同時進行化療與放射線治療”此兩變項在此兩族群差異很大。更進一步說，在流感疫苗未反應的族群中，化療病人就佔了74%，相較於另一組只有49.3%。因此認為化療是會影響流感疫苗效率的

重大因素，癌症期別並不影響[13]。

Earle 等人[4]的研究也發現大腸直腸癌病人即使是接受化療期間施打流感疫苗，仍可以降低流感的發生率，一年後的存活率也較高，醫療使用率較低。因此 Earle 等人建議大腸直腸癌症病人無論有無化療，皆應施打流感疫苗。Obertals 等人[17]的研究指出，若在化療的過程中施打流感疫苗確實會使流感疫苗的效果降低，但只要化療開始前兩週，或化療過程結束後再施打，流感疫苗在癌症病人身上的反應與一般族群沒有太大的差異。Robertson 等人[18]的研究也指出避開化療的過程施打流感疫苗，癌症病人對流感疫苗的反應高達 93%，研究中也同時提到在化療的過程中施打流感疫苗，疫苗的效果確實會降低。因此，癌症病人避開化療期間施打流感疫苗，其效果與一般人相似。

雖然在癌症化療族群施打流感疫苗的反應較一般人略減低，但若施打第二劑，其疫苗的保護效果會上升，從 42% 上升到 71%，也顯示對施打第一劑疫苗沒反應的化療癌症病人，在施打第二劑後有 50% 會產生反應[25]。因此，只要避開在化療的過程中施打流感疫苗，癌症病人施打流感疫苗可以產生保護效果，若必須在化療的過程中施打疫苗，最好在整個化療過程結束後再施打第二劑，以提高流感疫苗的效價[24]。

癌症族群施打流感疫苗之經濟評估

有關流感疫苗之經濟評估的研究族群大多集中在老年人，一般族群或是小孩，有關癌症族群身上施打流感疫苗之經濟評估研究相當罕見。Avritscher 等人[26]對於有工作能力之癌症族群施打流感疫苗之成本效果進行分析。該研究使用決策分析模型，從社會面的觀點去評估“在癌症族群施打流感疫苗與不施打流感疫苗”兩項決策。基準值 (base-case) 是假設癌症病人的平均年齡為 51 歲，且近五年內被診斷為癌症。研究結果顯示在施打流感疫苗的決策中每改善 6.02 個生活品質 (QALYs) 需花費 30.10 美元，在未施打流感疫苗的決策中每改善 6.01 個 QALYs 需花費 27.86 美元，因此兩種決策的差異成本效果比值 (ICER) 為 224.00，意思是每多得一個 QALY，需再耗費 224 美元。由於研究者一開始設定只要每改善一個 QALY 低於 50,000 美元就是在可接受的範圍內，就是符合成本效果，因此本研究結果顯示每多改善一個 QALY，需再耗費 224 美元，是符合成本效果的。因此作者是贊成針對 20-64 歲癌症族群施打流感疫苗[26]。

成本效果分析，是希望能夠找出哪種決策可使用最少成本而達最佳效果。目前台灣只針對 65 歲以上的老人，六個月以上兩歲以下的幼兒，醫事以及衛生單位的防疫人員，禽畜養殖等相關行業的工作人員，動物員工

以及動物防疫人員以及國小一二年級學童加強施打流感疫苗的活動[7]。然而癌症病患與65歲以上老人相似，也是免疫力低下的族群。因此在醫療資源有限情況下，為決定政策的重點方向，可以利用決策分析模型，評估20-64歲癌症族群施打流感疫苗之成本效果，以協助政府有關單位對於流感疫苗施打對象做決策之參考。

結 論

癌症病患罹患流行性感冒會造成較嚴重的併發症，同時也增加醫療資源的利用，無形中增加了社會成本。同時癌症病患感染流感後，病毒在他們身上繁殖時間較一般人長，流感傳播期因而增長，增加感染他人的機率。目前的證據顯示癌症病患施打流感疫苗的效果與一般人類似，因此，建議應推動癌症病患施打流行性感冒疫苗計畫。

參考文獻

1. WHO. Acute Respiratory Infections, 2008. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/. Accessed on May 21 2008.
2. Nichol KL: Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:749-59.
3. Feldman S, Webster RG., Sugg M: Influenza in children and young adults with cancer. *Cancer* 1977;39:350-3.
4. Earle CC: Influenza vaccination in elderly patients with advanced-colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1161-6.
5. Cox NJ, Subbarao K: Influenza. *Lancet* 1999; 354:1277-82.
6. Ring A, Marx G, Steer C, et al: Poor uptake of influenza vaccinations in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Int J Clin Pract* 2003; 57:542-3.
7. Centers for Disease Control, Taiwan, R.O.C. Influenza prevention, 2008. Available at: <http://flu.cdc.gov.tw>. Accessed May 21, 2008.
8. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE, et al: Influenza in children with cancer. *J Pediatr* 1989; 115:33-9.
9. Kamps B S, Hoffmann C, Preiser W. (2006). Influenza Report, 2006. Available at: <http://www.influenzareport.com/download.htm>. Accessed May 21, 2008.
10. Nicholson KG., Wood JM, Zambon M: Influenza. *Lancet* 2003;362:1733-45.
11. Hsieh YC, Chen HY, Yen JJ, et al: Influenza in Taiwan: seasonality and vaccine strain match. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:238-43.
12. American Cancer Society. Learn About Cancer, 2006. Available at: <http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>. Accessed May 21, 2008.
13. Diana VC, Patricia C, Alejandra VS, et al: Influenza vaccination in patients with breast cancer: a case-series analysis. *Med Sci Monit* 2006;12:332-6.
14. Cooksley CD, Avritscher EBC, Bekele BN, et al: Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer* 2005;104:618-28.
15. Elting LS, Whimbey E, Lo W, et al: Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer* 1995;3:198-202.
16. Melcher L: Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. *Clin Oncol* 2005;17:12-5.
17. Ortals DW, Liebhaber H, Presant CA, et al: Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med* 1977;87: 552-7.
18. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al: Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000;82:1261-5.
19. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al: The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;

- 331:778-84.
20. Arrowood JR, Hayney MS: Immunization recommendations for adults with cancer. *Ann Pharmacother* 2002;36:1219-29.
 21. Chisholm J, Howe K, Taj M, et al: Influenza immunisation in children with solid tumours. *Eur J Cancer* 2005;41:2280-7.
 22. Porter CC, Poehling KA, Hamilton R, et al: Influenza immunization practices among pediatric oncologists. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:134-8.
 23. Ring A, Marx G, Steer C, et al: Influenza vaccination and chemotherapy: a shot in the dark? *Support Care Cancer* 2002;10:462-5.
 24. Sommer AL, Wachel BK, Smith JA: Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12:143-54.
 25. Lo W, Whimbey E, Elting L, et al: Antibody response to a two-dose influenza vaccine regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:778-82.
 26. Avritscher EBC, Cooksley CD, Geraci JM, et al: Cost-effectiveness of influenza vaccination in working-age cancer patients. *Cancer* 2007;109:2357-64.

