

某榮民之家流行性感冒疫苗接種效果及血清抗體效價評估

摘 要

衛生署自 1998 年開始試辦六十五歲高危險群老人之流行性感冒疫苗施打，2001 年則開放所有六十五歲以上老年人免費接種。為瞭解國內榮民之家老年人接受流行性感冒疫苗接種前後之血清抗體效價分佈情形及接種後之不良反應，於某榮民之家進行此研究計畫。研究期間自 2003 年 10 月至 2004 年 4 月底止，共 102 人參與此計畫。於注射前、注射後三週、二個月及四個月抽血檢測接種者之血清抗體效價，問卷調查於注射後三天及注射後六個月執行。本研究個案平均年齡為 79 歲。2001、2002 年曾接種過流感疫苗者佔 82.4%。2003 年 1 至 9 月曾有類流感症狀者佔 30.4%。65 歲以後曾因心肺疾病住院者佔 13.7%。目前健康情形以患有高血壓、心臟疾病及關節炎較多。

接種流感疫苗後之不良反應以注射部位疼痛、紅腫佔 4.9% 最多。對此次疫苗接種政策之滿意度達 100.0%，明年願意繼續接種疫苗者佔 98.0%。血清抗體效價分析結果：注射流行性感冒疫苗前具有保護力抗體之比率為 H1N1 佔 65.6%、H3N2 佔 73.3%、B 佔 68.9%。注射後三週有保護力抗體之比率上升為 H1N1(82.3%)、H3N2(83.3%)、B(83.3%)。二個月時為 H1N1(80.0%)、H3N2(87.8%)、B(78.9%)。四個月時為 H1N1(77.8%)、H3N2(85.6%)、B(82.2%)。由此分佈趨勢可知，注射前榮民具有有效抗體保護力之比率為 65.6%-73.3%，注射三週後上升至 82.3%-83.3%，二個月時會稍下降，至四個月時具有有效抗體保護力之比率仍高於注射前至少 12 個百分比。研究結果顯示注射流行性感冒疫苗能提高有效抗體保護力之比率，且有效抗體保護力至少能維持四個月以上。

前 言

流行性感冒(流感)是由流行性感冒病毒所引起之呼吸道感染，每年均在世界各地造成嚴重的死亡人數，其中又以六十五歲以上的老年人口為主要侵

襲的對象[1-2]。流行性感冒病毒容易引起支氣管炎、肺炎等併發症，嚴重者可造成死亡[1-2]。流感造成老年人之健康威脅[2-4]，且增加國家之醫療費用支出。由於流行性感冒疫苗保護效果不錯，歐美先進國家自西元 1940 年代流感疫苗上市以來，即鼓勵高危險群對象每年定期接種[3-13]。而世界衛生組織(World Health Organization, WHO)與美國預防接種諮詢委員會(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)更於 2000 年將所有 65 歲以上老人列為建議施打對象，建議六十五歲以上老人在每年流感季節來臨前，應接種流行性感冒疫苗以預防流感之侵襲[14-15]。

衛生署基於維護老人健康，避免老年人因罹患流感導致嚴重併發症或死亡，於 1998 年首度試辦「六十五歲以上高危險群老人流感疫苗接種先驅計畫」。針對該計畫之後續結果所做的評估亦顯示流行性感冒疫苗確實為安全、有效之疫苗。對於我國住在安養機構、養護機構、長期照護機構及榮民之家之老人，確可減少 54%因肺炎或其他心肺疾病住院之機率；對於過去一年曾經住院者而言，更可減少 75%因肺炎或心肺疾病住院之機率[16]。由於流行性感冒病毒變異性極大，每年流行的病毒型別有所差異，因此流行性感冒疫苗每年均需接種一次。台灣地區每年約有 3,000 人因流行性感冒及肺炎死亡，其中 65 歲以上老人約佔 85%[19]。文獻記載，接種流行性感冒疫苗後之保護效果達 70-90%[20]。對於居住在安養機構之老年人，可減少 50-60%因流行性感冒併發嚴重住院機率，減少 80%之死亡率[21]。有鑑於此，衛生署乃繼續推展流行性感冒疫苗的接種計畫，並逐年擴大實施對象，於 2001 年開放所有六十五歲以上老人免費接種。由於流感與 SARS 之臨床症狀、流行期相似，2003 年為防範 SARS 疫情的發生，亦將所有醫療院所的醫護人員納入流行性感冒疫苗的接種對象[17]。

國內過去之研究[16]僅對接種流行性感冒疫苗是否能降低罹患感冒之機率作探討，缺乏台灣地區老人流行性感冒疫苗接種效果及血清抗體效價評估之本土性資料。故本研究除對老人流行性感冒疫苗接種效果進行評估外，另

評估疫苗效益(efficacy)及測量疫苗注射前及注射後三週、二個月及四個月之血清抗體變化的情形，以提供將來訂定流行性感疫苗施打政策之參考。

材料與方法

一、研究對象

本研究以居住於桃園某榮民之家一年以上、年齡為 65 歲以上、且願意接受流行性感疫苗接種、願意抽血檢測(四次)抗體效價及在研究期間如有疑似上呼吸道感染症狀時願接受喉頭拭子採檢者為研究對象。

二、研究期間

2003 年 10 月至 2004 年 4 月底止。

三、研究工具

本研究所採用之流行性感疫苗係由葛蘭素史克公司(GlaxoSmithKline, 簡稱 GSK)所生產。該疫苗主要功能為防範世界衛生組織所建議 2003-2004 年北半球流行的三種流行性感病毒型別：① A / New Caledonia / 20 / 99 (H1N1)- like virus；② A / Moscow / 10 / 99 (H3N2)- like virus；③ B / Hong Kong / 330 / 2001- like virus[27]。

研究對象於注射疫苗前先接受問卷調查及抽血。問卷內容包括年齡、居住榮家的時間、疫苗接種史、生活習慣(抽煙、喝酒)、健康狀態、藥物史、前一年之罹患流感否及症狀等。注射流行性感疫苗三天後，調查其不良反應發生的情形，如注射部位疼痛、紅腫、發燒、倦怠、虛弱、眩暈或其他不適情形。注射後三週、二個月及四個月各抽 5cc 血液作為檢測血清抗體效價。

四、實驗室檢驗

研究對象在研究期間出現發燒 38°C 以上、咳嗽、喉嚨痛、鼻塞、流鼻水、全身酸痛等任何一項疑似上呼吸道感染症狀時，則由醫師採喉頭拭子檢體送疾病管制局昆陽實驗室做流行性感病毒之檢測。昆陽實驗室主要以 A/Panama/2007/99 (H3N2)、A/New Caledonia/20/99(H1N1) 及 B/Hong Kong/330/2001 等三種世界衛生組織建議之標準抗原來檢測血清抗體，方法

為血球凝集抑制分析法 (Hemagglutination inhibition antibody titers assays, HA)。

五、體液免疫反應評估參數

流行性感冒疫苗產生之抗體保護力、血清陽轉率(Seroconversion rate)和反應率(Response rate)分別定義於后。血清之血球凝集抑制抗體效價若大於或等於 1:40 以上時，則視為具有保護力[7,22]。注射疫苗前無抗體保護力者在注射疫苗後產生抗體保護力的比率稱為血清陽轉率[22]。而注射疫苗後血清血球凝集抑制抗體效價若升高 4 倍(含)以上的比率則視為反應率[22]。

六、資料處理與分析

將問卷調查資料及實驗室結果資料譯碼後，以Epi-Info軟體輸入資料、除錯和確認後建檔。而後進行資料描述與統計分析，類此變項以頻率和百分比表示。另以微軟視窗Excel軟體[®]繪製圖表。

結 果

本研究共有 102 位志願者參與研究調查，全部皆為男性。年齡層分佈為 80-89 歲佔 51.0%，其次為 70-79 歲佔 45.1%，90 歲以上佔 3.9%。表一記載接種流行性感冒疫苗者之基本資料，有抽煙習慣者佔 46.1%，有喝酒習慣者佔 30.4%，潛在疾病以高血壓最多佔 54.9%，心臟疾病佔 28.4%、關節炎佔 19.6%、其他慢性病等疾病皆有。2001、2002 年曾施打流行性感冒疫苗佔 82.4% (84 人)。在 2003 年 1-9 月出現類流感症狀的有 30.4% (31 人)。65 歲以後有 13.7% (14 人)曾因心肺疾病住院。平日有服用補品或中藥習慣者佔 4.9% (5 人)。表二顯示接種流行性感冒疫苗後產生之不良反應包括注射部位疼痛、紅腫佔 4.9%，其次為發燒及眩暈各佔 2.0%、肌肉酸痛及虛弱各佔 1.0%等。

對於衛生署辦理「流行性感冒疫苗接種政策」之滿意度調查，除二位被研究者在 2004 年 4 月調查時已經死亡，其餘被研究者均滿意此項接種政策，但有二位被研究者表示明年不願意接受此項流感疫苗接種。在流行性感冒症

狀監測部份自 2003 年 10 月至 2004 年 4 月底有疑似上呼吸道感染症狀者(發燒 38°C 以上及咳嗽、喉嚨痛、鼻塞、流鼻水、全身酸痛等其中一項)有 2 人，經採取喉頭拭子檢測流行性感冒病毒呈陰性。4 人有輕微感冒症狀但均未就醫，而自行痊癒。

本研究共有 90 人完成施打流行性感冒疫苗前後四次之血清抗體檢驗，追蹤完成率為 88.2%。表三列出接受流行性感冒疫苗注射前具有有效抗體(HI 抗體效價 $\geq 1:40$)的情況為 H1N1 佔 65.6%、H3N2 佔 73.3%、B 佔 68.9%。其中 38 人(佔 42.2%)血清中同時有此三種有效抗體，5 人(佔 5.5%)血清中並無此三種有效抗體。接受流行性感冒疫苗注射後，H1N1 之有效抗體由注射前的 65.6%，在三週時上升至 82.3%，二個月時稍微下降至 80.0%，在四個月時仍有 77.8%的人血清中具有有效抗體。H3N2 之有效抗體由注射前的 73.3%，三週時上升至 83.3%，二個月時繼續上升至 87.8%，四個月時仍有 85.6%的人血清中具有有效抗體。B 之有效抗體由注射前的 68.9%，三週時上升至 83.3%，二個月時稍微下降至 78.9%，四個月時上升至 82.2%的人血清中具有有效抗體。由此分佈趨勢可知(圖一)，注射前榮民具有有效抗體保護力之比率為 65.6%-73.3%，注射三週後上升至 82.3%-83.3%，二個月時會稍下降，至四個月時具有有效抗體保護力之比率仍高於注射前至少 12 個百分比。這顯示注射流行性感冒疫苗能提高有效抗體保護力之比率，且有效抗體保護力至少能維持四個月以上。進而分析注射流行性感冒疫苗後的陽轉率與反應率，以 H1N1 抗體而言，注前無抗體保護力者(HI 抗體效價 $<1:40$)有 31 人，接受流行性感冒疫苗注射三週後有 15 人產生有效抗體(HI 抗體效價 $\geq 1:40$)，其陽轉率之百分比為 48.4% (15/31)。同理可算出注射流行性感冒疫苗三週後之 H3N2 陽轉率為 37.5% (9/24)，B 為 46.4% (13/28)。而注射疫苗三週後出現四倍抗體效價上升之反應率最高分別為 H1N1 為 32.3%、H3N2 為 33.3%、B 為 25.0%。此外，分析年齡、抽煙、喝酒習慣、潛在疾病及服用補品等與陽轉率或反應率可能相關的因素，都未發現有統計上的顯著意義(個別 p 值都 >0.05)。

誌 謝

感謝行政院國軍退徐役官兵輔導委員會第六處、桃園縣衛生局、桃園榮民之家、衛生署疾病管制局昆陽病毒實驗室、預防接種防治組、昆陽病毒實驗室、北區分局等單位人員之全力協助，使得本研究得以順利完成。

撰稿者：林杜凌^{1,2}、顏哲傑³、江大雄⁴

1.衛生署疾病管制局疾病監測調查組應用流行病學專業人員訓練班

2.衛生署疾病管制局第三分局

3.衛生署疾病管制局預防接種防治組

4.衛生署疾病管制局新興傳染病防治組

通訊作者：江大雄

參考文獻

- 1.Couch RB, Kasel JA, Glezen WP, et al. Influenza: its control in persons and populations. *J Infect Dis* 1986; 153: 431-440.
- 2.Kohn RP. Cause of death in very old people. *JAMA* 1982; 247: 2793-2797.
- 3.Barker WH Mullooly JP. Influenza vaccination of elderly persons: reduction in pneumonia and influenza hospitalization and deaths. *JAMA* 1980; 244: 2547-2549.
- 4.Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985; 253: 1136-1139.
- 5.Beyer WEP, Palache AM, Baljet M, et al. Antibody induction by influenza vaccine in the elderly: *Vaccine* 1989; 7: 385-394.
- 6.Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *American Journal of Epidemiology*. 1992; 136(3): 296-307.
- 7.Glathe H, Bigl S, Grosche A. Comparison of humoral immune response to

- trivalent influenza split vaccine in young, middle-aged and elderly people. *Vaccine* 1993; 11: 702-705.
8. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*, 1994; 272: 1661-1665.
 9. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-784.
 10. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994; 121: 947-952.
 11. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccines in elderly persons: a meta analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-527.
 12. Kunzel W, Glathe H, Van Hoecke C. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. *Vaccine* 1996; 14: 1108-1110.
 13. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, et al. Protection against influenza after annually repeated vaccination: A meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999; 159(2): 182-188.
 14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR* 2000; 49:RR-03.
 15. World Health Organization. Influenza vaccines: recommendations for the use of inactivated influenza vaccines and other preventive measures. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75: 281-288.
 16. 黃國晉、詹其峰、高全良等。流行性感冒疫苗接種的免疫反應之先驅研究。 *Formosan J Med* 1999; 3: 661-666.

- 17.衛生署疾病管制局。九十二年度流感疫苗接種計畫。2003年8月。
- 18.Govaert TM, Dinant GT, Aretz K, et al. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993; 307: 988-910.
- 19.行政院衛生署。衛生統計。1994-2001。
- 20.Couch RB. Summary of medical literature. Review of effectiveness of inactivated influenza virus vaccine. In: *Cost Effectiveness of Influenza Vaccination*. Office of Technology Assessment, Washington, DC. 1981; 43-45.
- 21.Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR* 1998; 47 (No.RR-6): 1-26.
- 22.Zuckerman MA, Wood J, Chakraverty P, et al. Serological responses in volunteers to inactivated trivalent subunit influenza vaccine: antibody reactivity with epidemic influenza A and B strains and evidence of a rapid immune response. *J Med Virol* 1991; 33: 133-136.
- 23.Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277-1282.
- 24.White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics* 2000; 106: 973-976.
- 25.CDC. Implementation of the Medicare influenza vaccination benefit—United States, 1993. *MMWR* 1994; 43: 771-773.
- 26.Christenson B, Lundbergh P, Hedlung J, Ortqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1008-1011.
- 27.World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2003 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2002; 77 (41): 344-345.

表一、某榮民之家研究對象的基本資料(N=102 人)

項 目	人 數(百分比)
年 齡	
70-79	46 (45.1)
80-89	52 (51.0)
>=90	4 (3.9)
抽 煙	
有	47 (46.1)
無	55 (53.9)
喝 酒	
有	31 (30.4)
無	71 (69.6)
潛在疾病	
高血壓	56 (54.9)
心臟疾病	29 (28.4)
關節炎	20 (19.6)
其他慢性疾病	18 (17.6)
肺部氣管疾病	15 (14.7)
新陳代謝疾病	13 (12.7)
胃腸疾病	12 (11.8)
腦中風	12 (11.8)
貧血	4 (3.9)
腎臟疾病	3 (2.9)
肝臟疾病	1 (1.0)
癌症	1 (1.0)
2001、2002 年曾施打流行性感冒疫苗	
有	84 (82.4)
無	18 (17.6)
2003 年 1-9 月類流感症狀	
有	31 (30.4)
無	71 (69.6)
65 歲後是否因心肺疾病住院	
有	14 (13.7)
無	88 (86.3)
是否服用補品或中藥	
有	5 (4.9)
無	97 (95.1)

表二、某榮民之家接種流行性感疫苗者現之副作用情形(N=102 人)

項 目	人數(百分比)
注射部位疼痛、紅腫	5 (4.9)
發燒	2 (2.0)
眩暈	2 (2.0)
肌肉痛	1 (1.0)
虛弱	1 (1.0)
其他	2 (2.0)

表三、某榮民之家接種流行性感疫苗前後之血清抗體效價反應 (N=90 人)

抗原種類	抗體效價	注射前	三週	二個月	四個月
H1N1	< 1:40	31(34.4%)	16(17.7%)	18(20.0%)	20(22.2%)
	≥ 1:40	59(65.6%)	74(82.3%)	72(80.0%)	70(77.8%)
H3N2	< 1:40	24(26.7%)	15(16.7%)	11(12.2%)	13(14.4%)
	≥ 1:40	66(73.3%)	75(83.3%)	79(87.8%)	77(85.6%)
B	< 1:40	28(31.1%)	15(16.7%)	19(21.1%)	16(17.8%)
	≥ 1:40	62(68.9%)	75(83.3%)	71(78.9%)	74(82.2%)

*H1N1 : A/New Caledonia/20/99; H3N2 : A/Panama/2007/99; B : B/Hong Kong/330/2001

圖一、某榮民之家接種疫苗前後具有效抗體保護力之比率

