

防疫學苑系列 031

Influenza vaccine

認識 流感疫苗

■ 教學手冊



行政院衛生署疾病管制局

Influenza vaccine

認識 流感疫苗

■ 教學手冊

編者 行政院衛生署疾病管制局
臺灣兒科醫學會
臺灣感染症醫學會

出版者 行政院衛生署疾病管制局

出版年月 2011年4月

Contents

行政院衛生署疾病管制局局長 序 IV

臺灣兒科醫學會理事長 序 VI

主編 序 VIII

編審委員、致謝 X



認識 流感疫苗

- 第一章 流感概論 1
- 第二章 疫苗原理 41
- 第三章 流感疫苗種類 63
- 第四章 流感疫苗效力 81
- 第五章 流感疫苗安全性 99
- 第六章 流感疫苗的建議接種對象 141
- 第七章 2009大流行H1N1流感疫苗 179
- 附 錄 中英文索引 255



局長序

流感是流感病毒所引起的急性呼吸道疾病，對於老人、幼童或慢性病患者等高危險群，可能造成嚴重之併發症甚至導致死亡，加上流感病毒傳染力強，且極容易產生變異，所以常常會爆發疫情流行，甚至是全球大流行，對於民衆之健康威脅甚鉅。尤其是在2003年底，越南出現H5N1禽流感人類病例後，流感大流行受到全球各國關注，成為當前公共衛生重要的議題。

為預防流感大流行，我國依世界衛生組織建議，將疫苗接種列為因應大流行的防治策略之一，目的係期望透過前端的預防，積極保護民衆的健康，阻絕流感疫情的擴散，並減少後端的醫療成本支出。雖然流感疫苗與其它藥品相同，接種後可能會有少數偶發的不良事件，但科學研究均指出疫苗是預防流感最經濟、安全、有效的措施，因此全球每年仍有數億人接種。但從2009年H1N1新型流感疫苗接種的推動經驗中我們發現，國內

現階段醫療界及第一線公衛防疫人員對於疫苗之認知尚有不足之處，面對不良反應事件無法於第一時間消除民衆疑慮，致影響疫苗接種成效。

為進一步提升醫療與防疫人員有關疫苗及疫苗接種知能，本局特別委請臺灣兒科醫學會邀集學者專家及醫師成立編輯委員會共同編訂此一教材手冊。本手冊涵蓋了流感與流感疫苗的學理知識與實務經驗，並予以做系統性地整理，為當前國內彙編流感疫苗資訊最完整且最新之書籍，相信對於醫療及防疫人員執行接種業務會有所助益，以提供民衆最好的流感疫苗接種服務。

行政院衛生署疾病管制局局長

張峰義 謹誌

理事長序

流感疫苗教材： 一本值得推薦的好書

張美惠 / 臺灣兒科醫學會理事長
/ 台大醫學院小兒科教授

經歷過SARS的我國民眾對於2009年出現H1N1流行感冒病毒的大流行，心中有許多警惕、焦慮、疑問，甚至恐懼。對於政府所宣導的季節性流感疫苗與H1N1流感疫苗之施打，也因媒體對於其可能的副作用之廣泛報導，造成民眾對於各種流感疫苗的不安全感。

臺灣兒科醫學會及臺灣感染症醫學會，在疾管局的委託及主編李秉穎教授的努力之下，經由21位專家的寫作，及25位編審委員的審查，在短短二個多月高效率著作編審校稿的努力工作之下，完成此書之寫作。除了作者及編審的血汗之外，兒科醫學會的同仁，尤其游慧玲小姐及吳吟書小姐的積極參與及協助，也是加速本書在編輯工作能短時間完成的重要因素。

本書之內容相當周詳，涵括由流感病毒之分子結構，國際及臺灣的流行病學，監測系統，流感疫

苗之成份，種類作用機轉，安全性，效力，建議接種對象及優先順序，防疫成果，疫苗安全相關事件之分析，以至流感大流行之因應對策的檢討等。專家們詳實地寫出國際及國內資訊及其對於流感對策的觀點及評論，是一本很值得推薦給專業人士與一般大眾閱讀的流感好書。

主編序

意料之內的意外

李秉穎 / 臺灣兒科醫學會祕書長
/ 臺灣感染症醫學會發言人
/ 台大醫院小兒部

2009年出現的H1N1大流行流感，讓大部分專家跌破眼鏡，大家心中都有一個疑問：怎麼不是H5N1呢？其實2004年衛生署召開第一次流感防治會議時，筆者曾經發言指出，下一次大流行不一定是H5N1，抗病毒藥物的儲備不能只根據H5N1禽流感的藥物敏感性。當時，在場的專家沒有一位附和我的意見。還有委員對我嗆聲：你等著看好了！

疫情開始擴散以後，許多專家紛紛做出預言。有的專家說臺灣會有幾萬人死亡，有人說是七千人，有人說是上千人。新聞記者詢問筆者時，在很不願意隨便預估數字的情形下，我說最多死亡數百人。當時很少媒體關注我那「過度低估」的數字，而我的理由很簡單：不可以用二十世紀大流行流感的死亡率來推估H1N1大流行流感的死亡率。現代的醫療與防疫水準，遠遠超過二十世紀三次大流行的時代。除非臺灣的醫療防疫體系崩潰，否則不太可能出現數千至數萬的死亡數字。

後來證實，我那「過度低估」的預言卻也稍微高估了，那應能反映出臺灣防疫工作的成功。意外的是，有

人開始質疑H1N1大流行流感根本跟季節性流感沒什麼兩樣，也開始質疑防疫政策、疫苗政策、抗病毒藥物給付。只要從事過流感醫療工作的人，就知道這些質疑絕不是事實。部分提出質疑的人士，先前可能不知道流感疫苗是怎麼做的、可能沒有抗流感藥物的使用經驗、或可能沒診斷過一位流感病患。但在一夕之間，所有人都突然變成新聞媒體上的流感專家。

回想一下個人過去的學醫經驗，覺得臺灣的醫學教育嚴重忽視流感這種重要傳染病。如果筆者沒有從事兒童感染科的工作，腦中對流感的印象大概只有大學微生物學中對流感短短的介紹。所以，在流感大流行的時候出現許多爭議，似乎可在意料之內。愈不瞭解、愈容易質疑，這本就是社會的常見現象。

為了強化臺灣醫療衛生界對流感疫苗的正確認識，臺灣衛生署疾病管制局在疫情告一段落後，特別委託臺灣兒科醫學會與臺灣感染症醫學會，編訂本書以闡述流感疫苗。本書的編寫時限極短，大約兩個月的時間就得完稿。由於過程倉促，書中可能有些謬誤，但相信所有撰稿與編審委員都已經盡力提出有科學佐證的相關資訊。

H5N1沒有第一個變身肆虐、H1N1沒有引起驚人死亡數字，這些都在意料之內。意外的是許多人對流感疫苗，沒辦法以客觀的科學原則看待。本書快速編撰完成，必須感謝所有專家的貢獻。希望本書能加強流感與疫苗的認知，讓下次出現類似疫情的時候，我們可以更從容地應戰。

編審委員、致謝

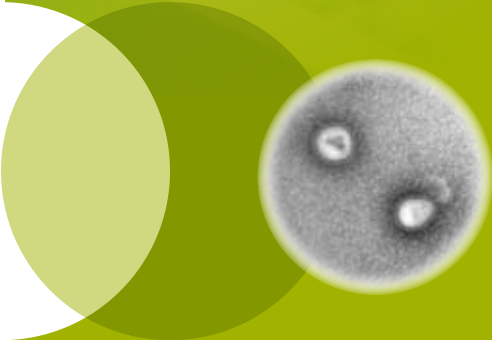
編審委員：

王志堅醫師	江正榮科長	何美鄉醫師	吳克恭醫師
呂俊毅醫師	李秉穎醫師	李慶雲醫師	林奏延醫師
邱南昌醫師	邱政洵醫師	高全良教授	張鑾英醫師
陳伯彥醫師	陳宜君醫師	陳昶勳組長	湯仁彬醫師
黃永豐醫師	黃玉成醫師	黃立民醫師	黃高彬醫師
黃婉婷醫師	黃富源醫師	黃景泰醫師	劉清泉醫師
薛博仁醫師			

致謝：

何宗憲醫師	宋季純醫師	李浩遠醫師	林干裕醫師
胡婉妍醫師	曾維珍醫師	黃柏諺醫師	黃縱寧醫師
楊政皓醫師	謝育嘉醫師		





劉清泉、何宗憲
成功大學醫學院附設醫院小兒科

第一章

流感概論

- 第一節 流感病毒 3
- 第二節 流感的突變 13
- 第三節 臺灣的流感監視 16
- 第四節 2009 H1N1大流行流感 24
- 第五節 結語 39
- 參考文獻 40

第一節 流感病毒

關鍵訊息

- 是屬於正黏液病毒科的RNA病毒，分為A、B、C三型。
- 不同物種的流感病毒進行基因重組後，可能導致全世界大流行。
- 1977年以後，季節性流感均為A（H1N1）型、A（H3N2）型及B型流感三者之一。
- 1997年香港首度出現人類集體感染H5N1禽流感的疫情。
- 2003年底以後，全世界陸續出現人類感染H5N1禽流感的疫情。
- 20世紀的3次全世界大流行：1918年H1N1亞型、1957年H2N2亞型、1968年H3N2亞型。
- 1918年流感大流行造成全球約4000萬人死亡，在臺灣則至少有2萬5000人死亡。



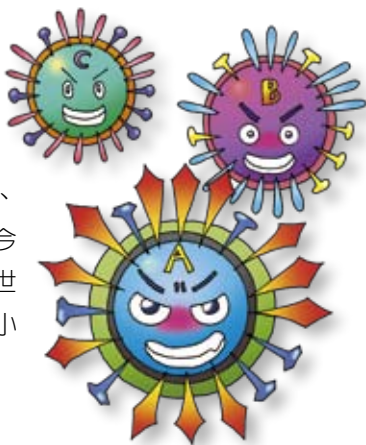
流感（influenza）是由流感病毒（influenza virus）引起，臨床上常引起之症狀包括：發燒、頭痛、全身肌肉酸

痛、喉嚨痛及咳嗽等，而老人、幼童或慢性病患者甚至可能造成嚴重的合併症及死亡。早在西元前4世紀，人類就開始有流感流行的記載。1658年，義大利威尼斯的一次流感大流行更造成約6萬人死亡。從19世紀到現在，流感病毒已在全世界發生了多次大流行。

流感病毒的分類與命名

流感病毒是一種造成人類及動物罹患流感的RNA病毒，基因由8個RNA片段組成。在分類學上，流感病毒屬於正黏液病毒科（Orthomyxoviridae），此科病毒基因體的特性為負性單股分段RNA（negative, single-stranded, segmented RNA）[1]。除了流感病毒A、B、C型之外，另外還有托高土病毒屬（thogotovirus）和傳染性鮭魚貧血病毒屬（isavirus）等均屬於正黏液病毒科。另外根據流感病毒感染的主體種類，可將病毒分為人類流感病毒、豬流感病毒、馬流感病毒以及禽流感病毒等類型。

人類流感病毒根據其核蛋白的抗原性可以分為三類：A、B、C三型。其中只有A型與B型可以引起大規模的季節性流行，且A型流感病毒除了感染人類，還可能出現跨物種間的傳播，如豬、馬、雞、鴨等。除海豹外，B型流感至今只曾出現在人類。流感病毒在世界各地常引起週期性且規模大小



不一的流行，自1977年開始，A型（H1N1與H3N2）及B型流感病毒不斷輪流成為人類季節性流感的主要病毒種類。

根據世界衛生組織（World Health Organization, WHO）於1980年通過的流感病毒株命名法，流感病毒株的命名包含6個要素：型別 / 宿主 / 分離地區 / 病毒株序號 / 分離年份（HnNn，n為數字編號）。若宿主為人類可略過不記，而A型流感病毒株則加註血球凝集素（hemagglutinin, H）與神經胺酸酶（neuraminidase, N）類型。例如A / swine / Iowa / 15 / 1930（H1N1）表示的是核蛋白為A型，1930年在Iowa分離的以豬為宿主的H1N1亞型流感病毒株，其病毒株序號為15，這也是人類分離的第一隻豬流感病毒。目前已知有16種血球凝集素（H1到H16）與9種神經胺酸酶（N1到N9）。B型流感病毒的命名則是依型別 / 分離地區 / 病毒株序號 / 分離年代之方式呈現，例如：B / Malaysia / 2506 / 04；至於C型流感病毒則無亞型命名方式。

流感病毒結構與特性

流感病毒在電子顯微鏡下可呈現多樣不同形態，從球狀顆粒至絲狀型不等。病毒含有脂質套膜（lipid envelope），對界面活性劑和多數常用抗病毒消毒劑有高度感受性。高溫下易致病毒不活化，低溫下病毒存活力強，在攝氏零度以下可存活一個月以上。A型與B型流感病毒結構較相似，自外而內可分為套膜（envelope）、基質蛋白（matrix）以及核心（core）三部分。病毒的核心包含了儲存病毒訊息的遺傳物質單股負鏈RNA以及

複製這些訊息必須的酶。A型流感病毒的RNA由8個節段（segment）組成，第1、2、3個節段編碼的是RNA聚合酶（RNA polymerase），第4個節段負責編碼血球凝集素；第5個節段負責編碼核蛋白（nucleoprotein），第6個節段編碼的是神經胺酸酶；第7個節段編碼基質蛋白，第8個節段編碼的是具有剪接RNA（RNA splicing）功能的非結構蛋白（nonstructural protein）。至於C型流感病毒的RNA，則只有7個節段。

流感病毒的發現

1920年代美國病毒學家Richard Shope發現豬流感可經由過濾過的黏液傳染，因而懷疑流感是濾過性病毒引起；隨後他在1930年成功分離出第一隻流感病毒（豬流感）。之後在1933年英國科學家Wilson Smith、Christopher Andrews及Patrick Laidlaw始成功自臨床檢體分離到人類流感病毒，由於這是首次在人類分離到的流感病毒，故命名為influenza “A”。當時他們將流感病人的鼻咽腔沖洗液接種於雪貂鼻腔，這些動物開始產生類流感症狀，同時會傳染給同一籠的雪貂。其中一位較年輕的研究員Charles Stuart-Harris後來遭到這些動物傳染，而且由他身上可分離出同樣的病毒。這也是首次以科霍氏假說（Koch's postulate）證明人類流感確實是由流感病毒所引起。1940年，另一種抗原特性不同的流感病毒被發現，被命名為B型流感病毒（B / Lee / 40）。

人類培養流感病毒的演進史——製造疫苗的第一步

澳洲病毒學家Frank Macfarlane Burnet在1940年發現流感病毒可在雞胚蛋中生長後，使得科學家對於流感病毒的特性以及不活化疫苗的研究有更深的認識與突破。其後在1950年代確認了不活化流感疫苗的保護力，使得流感成為另一個可用疫苗預防的傳染病。截至目前為止，雞胚培養仍是大量製備流感疫苗最可靠有效的方式。之後科學家開始能夠在犬腎細胞（MDCK）與猴腎細胞（Vero）進行流感病毒培養，更提供了疫苗研發與製造的其他平台。

禽流感

禽流感是指禽類流感病毒所引起之流感，早在1878年即在義大利被發現，當時被認為是某種「雞瘟」（fowl plaque）。1902年已知其致病原為一種濾過性病毒（fowl plaque virus, FPV），最後在1955年才由德國科學家W. Schafer確認該雞瘟病毒也是一種A型流感病毒（A / chicken / Brescia / 1902 (H7N7)）。水禽類包括水禽類候鳥，目前被認為是自然界中禽流感病毒的主要保毒者（reservoir）及傳播源，因為它們可以感染所有H亞型的禽流感病毒，但通常不會有臨床症狀。依其對禽類的毒性可分為高病原性禽流感（highly pathogenic avian influenza, HPAI）與低病原性禽流感（low pathogenic avian influenza, LPAI）兩種，前者的血球凝集素大多為H5與H7亞型。

H5N1禽流感病毒原為一種存在於鳥類的A型流感病毒

亞型，於1961年在南非從鳥類中首次分離，對鳥類的傳染性非常強並可致命。2003年底至2004年初，H5N1禽流感在亞洲8個國家的家禽中發生流行，並造成至少1億隻禽鳥因染病死亡或遭撲殺，疫情至2004年3月始獲控制。2004年6月起，亞洲再度發生家禽及野鳥之H5N1禽流感流行，病毒並開始擴展其地理分布。2005至2006年間，亞洲、非洲、中東及歐洲陸續報告野鳥或家禽之H5N1禽流感疫情。

H5N1禽流感病毒通常並不會感染人類，但香港於1997年曾發生人類感染H5N1禽流感，致死率超過30%。自2003年底開始，世界衛生組織陸續接獲人類感染H5N1禽流感之病例報告。病例以孩童及少年為多，且多數曾直接或密切接觸感染H5N1禽流感的病禽，或曾處於受病毒污染的環境，致死率約65%。由於人類並無H5N1禽流感病毒之抗體且感染後死亡率高，病毒又可透過豬隻進行不同物種來源病毒之基因交換，或是經由候鳥與家禽間的傳播而使病毒毒力增加，因此，H5N1病毒被認為是極具全球大流行潛力的流感病毒株。

豬流感

自Richard Shope在1930年分離出第一隻豬流感病毒以來，豬流感一直是豬隻重要的傳染病。過去偶有人類感染豬流感時，往往只造成輕微的疾病，因此不太受到重視。但有越來越多研究發現，豬的氣管上皮細胞同時具有人流感病毒受體（ $\alpha 2,6$ -linked sialic acid型式）與禽流感病毒受體（ $\alpha 2,3$ -linked sialic acid型式），可被不同物種

之流感病毒感染。因此，豬隻可能扮演產生新型流感病毒的「混合容器（mixing vessel）」，意指豬隻同時感染人流感與禽流感時，兩種基因組可能在豬身上發生重組（reassortment）現象，而產生具有全球大流行條件的新病毒。最近的種源分析發現，1918年流行的人流感與2009年新型流感前身的豬流感非常相似，很可能來自同一祖先病毒。

馬流感

第一隻馬流感病毒（A/equine/Prague/56（H7N7））係於1956年在東歐馬群流行時被分離到，之後在1979年同一株病毒又再次引發流行。1963年美國發生馬流感H3N8亞型（A/equine/Miami/63（H3N8））的流行，1989年另一株H3N8馬流感病毒在中國大陸造成將近80%的致病率及20%的死亡率。目前常用的馬流感疫苗包含不活化的H7N7及H3N8亞型，但研究發現，此種疫苗之免疫效期不長，目前美國亦有活性馬流感疫苗之供應。

海豹、鯨魚、貂、虎、貓、犬流感

至今最嚴重的海豹流感流行是1979-1980年發生在美國東北角海岸，由A/seal/Massachusetts/1/80（H7N7）感染，結果造成當地20%海豹族群死亡。這隻病毒可在雪貂、貓、豬體內複製，並造成人類結膜炎。到了1982~1983年，另一隻H4N5海豹病毒再次在新英格蘭地區肆虐，這隻病毒也可在鴨腸道繁殖，且具有禽流感病

毒的相似特性。其他像是H3N2、H4N6以及B型流感病毒均曾在海豹被分離到。另外在擱淺的座頭鯨肺部與肺門淋巴結則曾經分離出H13N2與H13N9亞型流感病毒，但流感病毒感染是否與鯨魚擱淺相關，則仍是個謎。此外，貂天生便容易受人流感與禽流感病毒感染。瑞典則曾經發現，H10N4禽流感病毒造成當地貂死亡。

家貓與動物園老虎食用遭H5N1禽流感感染的禽肉後死亡，越南國家動物園果子狸因H5N1流感病毒感染死亡。2004年美國佛羅里達賽犬因A/canine/Florida/43/04 (H3N8) 病毒爆發群聚感染，這些案例都清楚顯示流感也會影響常見的觀賞動物與寵物[2]。

流感的流行病學與傳染途徑

世界上有兩個不同的流感好發季節。以北半球而言，約在每年11月至隔年3月期間；以南半球而言，約在每年6月至9月間。流感依其流行之程度可分為世界大流行（pandemics）、地區流行（epidemics）、局部地方流行（localized outbreaks）以及零星病例（sporadic cases）。

流感的傳染途徑主要是透過呼吸道的飛沫傳染，可經由感染者咳嗽或打噴嚏之飛沫而傳染給其他人。另外，流感病毒可在低溫潮溼的環境中存活數小時，故亦可經由接觸傳染，例如：經手接觸口沫或鼻涕等黏液之病毒傳播途徑。流感潛伏期通常約半天到4天，平均2天。在臺灣雖然一年四季都有病例發生，但仍以秋、冬季較容易發生流行，

流行期多自12月至隔年3月。可傳染期則因人而異，成人大約在症狀出現後3~5天，小孩則可達到7~10天。

歷史上的流感大流行

人類傳染病流行史中，早在西元前四世紀就有流感流行的記載。1658年，義大利威尼斯的一次流感大流行更造成約6萬人死亡。從19世紀到現在，流感病毒已在全世界發生了多次大流行，20世紀就發生過3次大流行：1918年H1N1亞型的「西班牙流感」（Spanish flu）、1957年H2N2亞型的「亞洲流感」（Asian flu）及1968年H3N2亞型的「香港流感」（Hong Kong flu）。

1918年的流感大流行罕見地造成全球約4000萬人死亡，亦被認為是人類歷史上最致命的事件之一。其中一波的大流行也傳入臺灣，在當時造成本地約2萬5000人死亡。根據1918~1920年的「臺灣人口動態統計」，當時臺灣流感疫情第一波高峰發生於1918年11~12月間，共6,320人



死於流感。隨後，疫情看似平息。然而到了1920年1~2月間，疫情再次爆發，又有9,607人死於流感。不過，以上數字應為低估，因為流感的症狀與其他呼吸道疾病類似，容易被誤判。

依據1906年至1936年的「臺灣總督府統計年報」，因流感死亡的人數，除上述兩個高峰外，其他年度都維持在260~701人之間。另外當時因流感死亡者大都呈現肺炎症狀，1917年以前也未超過8,810人，但同樣在1918與1920年達到高峰（分別為22,144及23,092人）。兩項合計再扣除1918年以前流行的數目所得，稱為流感相關超額死亡人數（influenza-related excess mortality），再依個案致死率（case fatality rate）即可推估為當年H1N1流感之可能感染人數[3]。

流感世界大流行概況：

- 1889~90—亞洲（蘇俄）流感，死亡率據說 0.75~1人 / 1000人，可能為H2N2。
- 1900—可能為H3N8。
- 1918~20—西班牙流感，5億人得病，至少約4000萬人死亡，為H1N1。
- 1957~58—亞洲流感，100萬~150萬人死亡，H2N2。
- 1968~69—香港流感，75萬~100萬人死亡，H3N2。
- 2009—2009 H1N1大流行流感，H1N1。

第二節 流感的突變

關鍵訊息

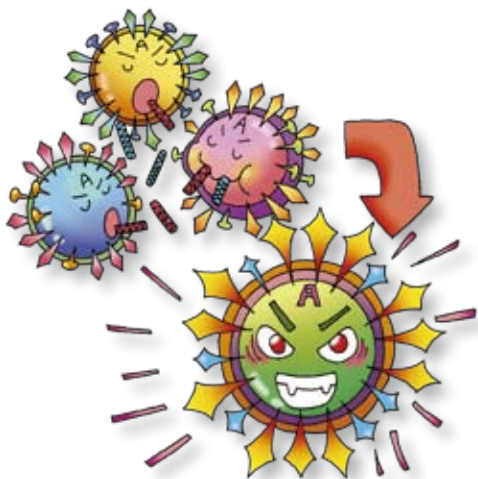
- 流感病毒的高突變性，讓它能不斷引起人類疾病。
- 抗原微變是血球凝集素和神經胺酶基因的幾個點突變所造成，為地區性或季節性流感出現流行的原因。
- 抗原移型是出現新亞型的A型流感，其血球凝集素或神經胺酶的編號完全改變，引起世界大流行。
- 引起世界大流行的流感病毒必須具有兩個條件：1. 大部分人都沒有免疫力；2. 在人群中有高度傳播力。



與其他呼吸道病毒相較，流感病毒能不斷引起人類族群感染與流行的最大特點在於其高突變性。在感染人類的三種流感病毒中，A型流感病毒有著極強的變異性，B型次之，而C型流感病毒的抗原性則非常穩定。流感病毒和其他RNA病毒一樣，利用RNA聚合酶進行病毒基因之複製，在複製過程中，容易因為缺乏校正機制（proofreading）而產生一些點突變（point mutation）。而流感病毒的血

球凝集素和神經胺酸酶基因更容易因演化壓力，而持續地進行點突變。這種抗原性些微的改變，被稱為抗原微變（antigenic drift），可造成地區性或季節性的A型和B型流感的流行。針對舊病毒株產生的抗體，不一定能識別經抗原微變產生的新病毒株，因此人類會重覆罹患各種季節性流感，而且需要每年注射流感疫苗以獲得免疫力。

當來自不同物種之流感病毒同時感染一個宿主細胞時，有可能產生互換基因而引發不同排列組合的新型流感病毒，即基因體重組而造成抗原性的大變化，稱為抗原移型（antigenic shift），此種變異則與流感大流行有密切關係，而且僅局限於A型流感。A型流感病毒平均每隔20~30年就會發生一個抗原性大變異，其血球凝集素或神經胺酸酶的編號完全改變，而產生一個新的毒株。引起世界大流



行（pandemic）的流感病毒必須具有兩個條件，其一是大部分人都沒有任何免疫力，其二是該病毒在人群中必須具有高傳播力，亦即該病毒必須是適應人類細胞的人流感病毒。

二十世紀發生的幾次抗原移型，都造成全球性的流感大流行：1918年H1N1亞型的「西班牙流感」，之後被1957年的H2N2亞型取代，稱為「亞洲流感」。1968年出現全新的H3N2亞型，造成「香港流感」疫情。1977年的「俄羅斯流感」則再度出現消失多年的H1N1亞型流感。離現在最近的大流行，則是2009 H1N1大流行流感（2009 pandemic H1N1 influenza）。一般相信亞洲流感與香港流感均為人流感與禽流感病毒經過基因重組所出現的新病毒，但西班牙流感則可能是禽流感直接慢慢突變適應人類細胞的新病毒。

第三節 臺灣的流感監視

關鍵訊息

- 1999年起，臺灣將「類流感」納入定點醫師監視通報系統之監視項目。
- 1999年3月起，疾病管制局委託建立「病毒性感染症合約實驗室」，以瞭解臺灣流感病毒流行株的型別及種類。
- 傳染病防治法第3條及第39條規定，流感併發重症係為第四類傳染病。



由於流感病毒變化非常迅速，因此對於流感的監視除了需掌握病例數的分布外，還需高效率之實驗室檢驗來判定，以辨認病毒之型別及變異性、傳播力與致病力。另外，完整流感病毒的監視，除了有助於掌握疾病傳播來源途徑外，亦將有利於疾病的診斷與確認抗病毒用藥之適當性，以提昇醫療品質，並能對流感的流行與傳播加以控制，減低醫療上之社會成本。流感監測之目的主要包括：

1. 流感疫情發生之人、時、地變化情形，及時掌握流行趨勢，並妥適處理及採取必要防疫措施。

2. 臺灣本土流感流行病學基本資料。
3. 流感病毒株的出現及變異情形。
4. 病毒流行趨勢分析與預測。
5. 提供流行病毒株資料，並作為流感防治政策制定的參考依據。
6. 流感疫苗政策及防治計畫參考。

人流感監視系統

我國的人流感監視乃採多元化之監測體系，其中包括如「定點醫師監測系統」、「病毒合約實驗室監測系統」、「法定傳染病個案通報管理系統」、「學校傳染病監視系統」、「人口密集機構傳染病監視系統」、及「症狀通報系統」等六大系統，以多種面向分析監控，以求及時且充分掌握流感流行情形[4]。

一、定點醫師監視管理系統

「定點醫師監視管理系統」建立於1989年，係當時衛生署檢疫總所為彌補「應報告傳染病」低報與低時效之缺點而設立。於1990年開始正式運作。運作初期係由各衛生局所推薦各鄉鎮市區具代表性且熱心之開業醫師參與，部分醫院醫師也參與此通報系統，定點醫師數維持在650~800位之間。而1999年始將「類流感」(influenza-like illness) 納入定點醫師監視通報系統之監視項目，此處所謂「類流感」即疑似流感病例，但未經實驗室證實者謂之。本系統經評估已完成階段性任務，於2010年起停止運作，



改由「即時疫情監視及預警系統（RODS）」及「全民健康保險門診健保IC卡資料庫」接續[5]。

二、實驗室監測系統（病毒合約實驗室）

為監測臺灣流感病毒流行趨勢，1999年3月起疾病管制局陸續委託北、中、南、東四區之醫學中心及區域醫院，建立「病毒性感染症合約實驗室」，以這10家合約實驗室及其周邊採檢點組成的「腸病毒及流感實驗室主動監視系統」。本系統目前約有兩百多家醫療院所參加，主要作法是針對疑似流感病人進行採檢送驗，以瞭解流感病毒流行株的型別及種類，並作為流感防治政策制定的參考依據。

三、法定傳染病個案通報管理系統

1999年6月23日首度將「流行性感冒」列為法定傳染病，直至2005年12月底為止。1999年11月再增加「流感併發重症」之通報，目前屬於第四類法定傳染病，疑似個案須於一週內完成通報。必須通報流感併發重症的臨床條件為：出現類流感症狀後四週內，具有以下任一項條件者：

1. 肺部併發症（pulmonary complications）且住院者。
2. 神經系統併發症（neurological complications）。
3. 心肌炎（myocarditis）或心包膜炎（pericarditis）。
4. 侵襲性細菌感染（invasive bacterial infection）。
5. 其他（others）：非符合上述臨床症狀，但個案需於加護病房治療，或死亡者。



四、定點學校傳染病監視通報系統

為有效掌握國小校園傳染病之流行，疾病管制局於2002年建立本項系統，針對全國公立國小推廣傳染病監視通報系統，目前已有454所公立國小加入。另於2004年2月起與教育部「學生健康資訊管理系統」合併，採行網路通報，以達資訊化管理及傳染病監測之目的。「類流感」為本系統主要監測六項傳染疾病之一，經由此監測系統可瞭解類流感病例在學校的發生趨勢，以預測爆發流行之可能性。

五、人口密集機構傳染病監視系統

本系統監視之人口密集機構包括：老人安養養護、長期照護機構、老人公寓、身心障礙福利機構、兒童、少年安置及教養機構、榮民之家、矯正機關、護理之家、康復之家等機構內之住民及工作人員等。此一系統可早期偵測機構內發生傳染病群聚事件，並使防疫人員即時妥適處理及採取必要防疫措施。

六、症狀通報系統

此監視通報系統建立之目的主要是及早偵測H5N1流感調查病例或流感群聚事件之發生，以利即時採取適當防治措施，避免疫情擴大。

七、H1N1大流行流感的監測

出現H1N1大流行流疫情之後，疾病管制局以住院監

測、病毒監測、門診監測、死亡監測等四大主軸進行監控 [6]。

1. 住院監測：主要以法定傳染病中的流感併發重症為主，包括所有罹病住院病患，每日統計分析住院趨勢、治療預後、確定病例潛在疾病史等參數。
2. 病毒監測：根據原有的病毒性感染症合約實驗室的監視系統，採檢發病3天內符合類流感病例定義之病患進行檢驗，並因應疫情現況增加每週採檢件數。每日由合約實驗室的資料分析檢驗完成率、檢出流感陽性數、病毒檢驗分型結果。可利用這些數據，加上健保IC卡資料庫就診人數，推估社區可能感染H1N1大流行流感的人數。自2009年7月1日起，並對分離出的大流行流感病毒抽樣，進行oseltamivir與adamantane的抗藥性檢測。
3. 門診監測：
 - A. 即時疫情監測及預警系統（Real-Time Outbreak and Disease Surveillance System, RODS）：此系統是於1999年9月由美國匹茲堡大學團隊發展建置，主要以分析醫療機構急診室就診病患症狀為主，期能從第一線緊急醫療前線，預先偵測到可能的疾病群聚或特殊突發狀況。疾病管制局於2006年11月正式啓用，監測診斷包括ICD-9診斷碼中的類流感（呼吸道症候群）、腸病毒（含疱疹性咽峽炎、手足口病）、紅眼症、腸胃道及急性腹瀉等。
 - B. 門診健保IC卡資料庫：2008年開始，疾病管制局與

中央健康保險局合作，利用健保IC卡每日上傳批次資料，進行門診症狀及就診比率分析，分析內容包括腸病毒、類流感與腹瀉。此系統於大流行流感流行期間，提供了國內門診就醫狀況的即時資訊。

4. 死亡監測：疾病管制局從2009年4月中旬起，與衛生署統計室合作，利用其死亡通報網路系統，分析其中因肺炎及流感死亡的病例，並以四週移動之平均死亡數趨勢，以反映異常死亡之趨勢。

除了每日分析資料外，疾病管制局並製作「流感疫情每日摘要」及「臺灣流感速訊」定期對外公布。

動物流感監視系統

農委會防檢局自2005年起設置禽流感監測預警系統，訂定「高病原性家禽流感監測、預警及通報流程作業規範」。針對「可疑病例監測」、「家禽血清學監測」以及「候鳥排遺監測」等三大系統進行禽流感之監視工作。

一、可疑病例監測系統

依據動物傳染病防治條例，高病原性家禽流感為法定甲類動物傳染病，獸醫師於執行業務時，發現動物罹患、疑患或可能感染時，應於24小時之內向當地動物防疫機關報告。至於動物所有人或管理人，於其動物罹患或疑患動物傳染病或病因不明而死亡時，亦應向動物防疫機關報告。

二、家禽血清學監測系統

各縣市動物防疫機關定期隨機採樣雞隻血清，送往中央畜產會家禽保健四區檢驗室監測抗體，凡抗體力價異常偏高或陽性率達20%以上者，再送往中區保健中心進行H5及H7分型檢驗。如檢出H5或H7亞型抗體，由中區保健中心通知所在地動物防疫機關，並由該動物防疫機關對該養雞場再採集20隻咽喉及泄殖腔拭子，送往農委會家畜衛生試驗所進行病毒分離及鑑定。水禽則由各縣市動物防疫機關採集泄殖腔拭子，送往中興大學進行反轉錄聚合酶鏈反應檢測病毒核酸。如反轉錄聚合酶鏈反應呈陽性，則將樣本送往農委會家畜衛生試驗所進行病毒分離及鑑定。

三、候鳥排遺監測系統

選定宜蘭、台北、台中、彰化、嘉義、台南、高雄、屏東、金門、澎湖及花蓮等縣市之濕地及其他需要監測地區，由野鳥學會依流行病學方法採集渡冬候鳥（鴨科、鸕鶿科）之排遺，送農委會家畜衛生試驗所進行病毒分離及鑑定。

第四節 2009 H1N1大流行流感

關鍵訊息

- 墨西哥自2009年3月18日起，出現類流感病患高死亡率的疫情，美國疾病管制及預防中心2009年4月下旬確定病原為2009 H1N1大流行流感。
- 2009 H1N1大流行流感含有人、禽及豬流感的三重重組基因，8段基因中有5段來自豬流感，包括血球凝集素與神經胺酸酶。
- 2009年5月20日臺灣出現第一位境外移入病例。
- 2009年6月11日世界衛生組織宣布為二十一世紀首次世界大流行。
- 各國防疫策略稍有不同，但一開始大多採取以「控疫」為目的的防堵，後來改為以「緩疫」、「減災」為目的的策略。



美墨爆發疫情

墨西哥自2009年3月18日起，類流感人數有持續大幅攀升的情形。至4月23日，已有三個城市爆發高死亡率的流感群聚現象。首都墨西哥市通報近千名流感併發肺炎患

者，其中59人死亡；墨西哥中部城市亦有3人死亡。這些病例大多為平時健康的年輕人，與季節流感好發於老人及小孩的情形不同。此外，在墨西哥國家呼吸道疾病研究院，亦有多名醫護人員在醫院執行病人插管工作時遭受感染，並傳染給家人，造成1名女童死亡。美國疾病管制及預防中心（Centers for Disease Control and Prevention）於2009年4月下旬公布，檢出A（H1N1）新型流感確定病例。

2009年全球大流行的人流感病毒，最初暫稱為豬流感（swine influenza），係因該病毒與先前流行於北美豬隻的豬流感病毒相似。但進一步研究顯示6個基因片段相似於自1998年起在北美豬群中流行的多種人、禽及豬流感三重重組（triple reassortant）流感病毒株之基因，並非全部來自豬流感。其全部8個基因片段分別由北美豬流感（第4、5、8節段）、北美禽流感（第1、3節段）、人流感（第2節段）及歐亞豬流感（第6、7節段）病毒的四種不同基因片段組成，亦可稱之為四重基因重組病毒。其最關鍵的血球凝集素與神經胺酶基因，均來自豬流感。因此H1N1新型流感病毒的前身雖然是一種豬流感病毒，但其侵犯的宿主種類已脫離豬群，而成為在人際之間傳播的人流感病毒。美國疾病管制及預防中心即稱其為豬源流感病毒（swine-origin influenza virus）[7]。這種病毒對金剛胺（amantadine）及金剛乙胺（rimantadine）等M2離子通道抑制劑具抗藥性，但對oseltamivir（商品名為克流感、

Tamiflu[®]) 及zanamivir (商品為瑞樂沙™、Relenza) 兩種神經胺酸酶抑制劑則很少抗藥性。

世界衛生組織聲明

世界衛生組織於2009年4月26日公布H1N1新型流感之病例定義後，我國衛生署疾病管制局隨即召開專家會議跟進採用，並公告將其列為第一類法定傳染病，當時國內並無確定病例。直到5月20日出現第一位境外移入H1N1新型流感病例，開始了臺灣2009年H1N1新型流感的流行期（表一）。2009年6月11日世界衛生組織將H1N1新型流感病毒流行警報等級提昇至最高的第6級，並宣告此為繼1968年的香港H3N2流感大流行之後，21世紀首次人類流感大流行，並經世界衛生組織、世界動物衛生組織（World organization for animal health, OIE）及國際糧農組織（Food and Agriculture Organization of United Nations, FAO）共同正式命名為2009 H1N1大流行流感病毒（pandemic (H1N1) 2009 influenza virus）。

表一、2009年臺灣A型H1N1流感大事紀

4月27日	列為第一類法定傳染病。
5月20日	發現首例境外移入病例。
5月25日	發現因境外移入病例傳染其密切接觸者之首例。 (境内感染首例)
6月11日	世衛組織宣布全球H1N1新流感疫情等級為全球大流行(第六級)，屬溫和大流行。
6月19日	H1N1新型流感自第一類法定傳染病項下移除，並依現行第四類法定傳染病之流感併發重症之相關規範進行通報。
7月2日	臺灣發現第一例社區感染病例
7月17日	發布國內首例H1N1新型流感重症確定病例。
7月30日	國內出現第一起新流感死亡病例。
8月15日	首例孕婦感染H1N1新型流感併發重症病例。
8月17日	中部某營區出現首次大規模流感聚集疫情。
8月18日	公布「325標準」：高級中等(含)以下學校、幼稚園、補習班、及托育機構，於3天內同一班級有2名以上(含2名)學生經醫師臨床診斷為感染流感時，建議該班停課5天(含例假日)。
8月26日	「衛生署傳染病防治諮詢委員會－預防接種組」(Advisory Committee on Immunization Practices，簡稱ACIP)召開臨時會議，訂定H1N1新型流感疫苗建議接種優先順序。
10月1日	季節性流感疫苗開打。
10月20日	公布國內首例對克流感(oseltamivir)產生抗藥性的H1N1新流感病毒株。臺灣成為全球第十個發現抗藥性病毒株之國家。
11月1日	H1N1新型流感疫苗開打。
11月5日	確認豬隻遭人類感染新型流感。

H1N1新型流感的症狀與季節流感相似，為急性發燒呼吸道疾病。根據美國疾病管制及預防中心定義，常見的症狀有發燒（超過38°C）、畏寒、喉嚨痛、肌肉痠痛、頭痛、咳嗽、嘔吐、腹瀉和全身倦怠無力等。2009年的H1N1大流行流感除了造成墨西哥多起因嚴重肺炎或多重器官衰竭而死亡的病例外，在其他國家的案例多是以輕症為主，且不需抗病毒藥物治療就能康復。

依據世界衛生組織於2009年7月10日所公布之全球監視指引（Human Infection with Pandemic (H1N1) Virus: Updated Interim WHO Guidance on Global Surveillance），確定病例的定義為：經實驗室確診為H1N1大流行流感病毒陽性，其檢驗方法包括下列任何一項：1. 反轉錄酶鏈反應（reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR）；2. 病毒培養；3. H1N1大流行流感病毒中和抗體上升4倍以上。

各國因應之道

各國對於此次疫情的因應之道稍有不同，以下略述各國狀況[8]。

一、美國

疾病管制及預防中心於2009年4月26日成立緊急應變中心，加強詢問自墨西哥返國旅客及採集疑似病例檢體進行檢驗。此外，於4月27日至5月1日間，關閉美國駐墨西哥大使館，停止提供簽證服務。美國聯邦政府並於4月27

日緊急釋出1,200萬劑之抗病毒藥劑及口罩等防疫物資供各州使用，同時美國食品及藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）發布「H1N1新型流感抗病毒藥劑及檢驗試劑緊急使用授權」，同意公衛或醫療人員於必要時使用相關藥物與檢驗試劑。此外為避免民衆恐慌，提供24小時免費服務熱線供民衆諮詢，部分學校亦因疫情而停止上課。疾病管制及預防中心並隨即發布並更新口罩使用、感染控制等多項指引。至5月中旬，美國H1N1大流行流感疫情快速擴散，累積確定病例數已達3千餘例，因此自5月15日起解除對墨西哥之旅遊警示，並於5月26日將防治重點轉為監控疫情及嚴重病例，不再逐例確診感染病例，並將之納入一般流感監測。美國國會並通過多項流感大流行應變經費，包含斥資77億美元進行防疫整備、10億美元辦理研發及採購新型流感疫苗，以及花費3.5億美元供各州加強基礎措施、疫苗與醫院大量傷患應變準備所需。

二、墨西哥

墨西哥總統於4月24日召開衛生協調會議，並決定墨西哥都會區學校採行停課措施，並於國際機場將疫情訊息告知入境及出境旅客。其他的應變措施包括：透過大眾媒體宣導呼吸道衛生措施，分發口罩及酒精性洗手液予一般大眾，勸阻公眾集會。4月25日發布命令，要求有疑似症狀者居家隔離，4月27日宣布全國學校停課，5月11日停課措施結束。但如學生發生疑似症狀，仍需在家休息，學校老師及家長並於校園入口處篩檢有發燒及呼吸道症狀的學生。

三、英國

英國於2009年4月27日出現首例H1N1大流行流感確定病例後，因均為境外移入個案，開始邊境檢疫措施，要求自墨西哥入境航班機組員通報有症狀旅客，要求入境旅客自我健康觀察7天，並加強對有呼吸道症狀旅客之監視作業。除隔離疑似病例外，於5月25日起提供確定病例之密切接觸者使用抗病毒藥劑。由於感染人數激增，於6月23日起放棄圍堵策略，7月3日宣布將防治重點轉為對病例的治療，同時將防疫資源分配給易感受者，取消密切接觸者之追蹤及隔離等措施。衛生部並於2009年7月17日建立電話診斷諮詢專線，民衆經諮詢後如需用藥，可由其家屬或朋友至配置點領取藥物，以使病患能於早期獲得治療，減緩病徵及降低重症產生機會。英國政府並規劃提高抗病毒藥劑儲備量至全人口80%，及購置全人口所需之H1N1新型流感疫苗。

四、日本

日本厚生勞動省於2009年4月28日起即加強自墨西哥、美國及加拿大入境旅客之邊境檢疫，並針對重點航班實施登機檢疫措施。於5月9日確認日本首宗H1N1新型流感感染病例，同時對確定病例及密切接觸者分別實施住院治療及居家隔離7天之措施。5月中旬，大阪府一高級中學出現5名學生群聚感染。為避免社區疫情擴大，日本於5月16日起，依據學校衛生法決定停課措施，計有約4,200間

學校及65萬名學童因疫情停止上課，5月25日因疫情趨緩陸續恢復上課。日本政府亦將防治重點由境外阻絕轉為強化國內醫療體系，並於5月21日停止實施登機檢疫，且不留置機場檢疫之疑似病例。另外為確保醫療機構足以容納重症患者，於5月下旬起改要求輕症患者在家療養，並開放一般醫院診治疑似病例，僅區隔一般病例與疑似病例看診時間，且將處置重點放在治療重症者、降低死亡人數與研製疫苗等。

五、澳洲

澳洲政府於2009年4月29日以邊境管制措施為主，5月9日出現首例境外移入確定病例，5月22日首次出現人傳人確定病例，遂於5月23日將警戒提升，開始採行相關擴大社交距離措施。6月17日將防治主軸轉變為保護易感者不受感染，防疫作為則配合世界衛生組織建議予以降級，以治療重症病患及聚集事件為重心。原啟動之邊境管制措施回歸常態，亦不再採行要求學生居家隔离。在醫藥介入作為部分，澳洲政府提高抗病毒藥劑的儲備量至全人口的40%，並採購2,100萬劑H1N1新型流感疫苗供全體國民接種。

六、新加坡

新加坡政府於2009年4月底，為因應墨西哥及美國疫情，啟動機場體溫檢測，並指定一家醫院為前線醫院，專門收治H1N1大流行流感相關病例，衛生單位並要求急診室

及ICU醫護人員應穿戴全套防護裝備。5月初並針對自墨西哥入境者強制隔離7天。6月中旬，逐步將防治作為自阻止傳播轉變為緩和衝擊。7月10日基於疫情已在社區傳播，故不再進行入境體溫篩檢，但一些大型活動還是會為出席者檢測體溫。7月16日啓動由公立醫院提供H1N1大流行流感疑似病例專車，載送到院檢查之策略。

七、香港

香港於2009年5月1日公布首例H1N1大流行流感確定病例，宣布傳染病警戒級別即時由「嚴重」提升至「緊急」。4月29日於公立醫院急診及門診設立隔離區，6月11日開設指定流感診所，以分擔公立醫院急診室之工作量。6月爆發學校疫情，故自6月12日起全港小學及幼稚園停課14日，該學年不再復課開始放暑假；中學則自行決定是否提早放暑假。6月中旬，防治主軸由「控疫」進入「緩疫」，於6月25日決定輕症病例不用住院，6月29日撤銷醫院隔離病例之政策。7月21日並將停課時間由原先的二週縮短為一週。

八、中國

中國於2009年4月底開始要求疫區入境有症狀者主動申報，5月1日香港爆發首例病例後，隨即於5月2日暫停接受墨西哥航空公司飛中國上海的航班，並於5月3日對於密切接觸者實施隔離觀察。並比照SARS時期之政策，採行「日報告」及「零報告」制度；「零報告」係指即使當

地沒有發生相關病例亦需向衛生部門報告。整體防治主軸方面，於6月18日將防治主軸由「國門圍堵」及「逐例確認及治療」逐步轉變為常態性的「重點人群監測」、「追蹤病毒變異」及「重症治療」，至7月9日，再宣布以「減少二代病例，嚴防社區傳播，加強重症救治，應對疫情變化」為防治策略。而北京市更於7月22日將防治重點轉向醫院、學校、社區等重點場所。於7月7日起實施輕症患者居家隔離治療，由社區醫師或公衛部門居家觀察或探訪，且自7月15日起輕症患者不再使用克流感藥物。

九、臺灣

我國衛生署疾病管制局於2009年4月25日首度發布新聞周知赴美國及墨西哥者提高警覺，4月26日提升美國及墨西哥之旅遊警示，4月27日依傳染病防治法第3條，公告「H1N1新型流感」為第一類傳染病，醫師診斷後須於24小時內以上網、傳真或電話等方式通報。行政院於4月27日緊急召開跨部會會議，4月28日依傳染病防治法第17條，成立H1N1新型流感中央流行疫情指揮中心，且令各地方政府24小時內成立地方指揮中心。中央疫情指揮中心於4月27日至29日陸續公布病例調查、病例隔離、接觸者檢疫、預防性投藥等指引，要求地方政府遵照執行。

初期以邊境管制為主要防線，於4月29日實施重點航班登機檢疫措施，對病例之接觸者，含入境航機座位前後三排旅客，要求航空公司提供艙單，透過媒體及民衆專線要求回報行蹤，由地方衛生單位追蹤，予以預防性投藥及

健康觀察。而後隨著國際疫情及防疫主軸之轉變，於5月19日取消原重點航班登機檢疫措施，改採所有國際航班執行異常通報登機檢疫，即各航空公司除應於旅客登機前確實勸導有發燒、咳嗽等類流感症狀之旅客延緩搭機，或令其取得適航證明後始可搭機，航行途中，如旅客出現相關症狀，應立即提供口罩，並安排遠離其他旅客之座位，而飛機入境前，則應事先通知航管單位，以安排異常通報登機檢疫。

我國首例確診病例於5月20日發現，屬境外移入病例，由於「H1N1新型流感」為第一類法定傳染病，依法須強制隔離，因此每名確定病例均依「傳染病防治醫療網」體系，後送至指定場所進行隔離治療。指揮中心並針對同機座位前三、後三排旅客及相關機組員，進行密切接觸者追蹤及防疫處置，即要求該些接觸者留意自身健康狀況，進行量測體溫等健康管理措施，並等待衛生防疫人員前往調查、採檢及預防性投藥。

指揮中心於6月19日公告將「H1N1新型流感」自第一類法定傳染病移除，罹患流感併發重症屬H1N1新型流感病毒感染，依第四類法定傳染病之報告時限通報及相關防治措施規定，亦即比照流感併發重症之各項防治作為辦理。故自6月19日起，國內個案不再強制隔離治療，而由醫師依臨床評估是否住院治療；個案亦以不進行疫情調查為原則，除非發生聚集方需進行流行病學調查，或針對接觸者給予衛教並瞭解其健康狀況；而勤洗手、注重咳嗽禮節／呼吸道衛生、生病戴口罩等衛生促進策略則仍維持。

我國對2009 H1N1大流行流感防治以「物資儲備」及「重症監測治療」為二大重點，策略包括：

1. 物資儲備：抗病毒藥劑儲備量自原10%立即提升至13%之全人口數，最終儲備量提升至涵蓋至25%人口數；加速採購新型流感疫苗，並預先建立其使用計畫，同時發展自製量能；前階段疫情處理及因應恐慌需求時，所耗用之防護裝備亦積極設法補充儲備。
2. 疫情監視：除利用全民健保資料，結合社區病毒監測、肺炎及流感死亡監測、急診即時疫情監測及預警系統等進行嚴密監測，以全面掌握流感疫情趨勢變化外，亦密切注意南半球疫情發展。
3. 臨床醫療：研議健保給付配合事項，包括：流感抗病毒藥物給付、流感重症給付加成、設置semi-ICU之可行性及給付、暫緩非緊急手術等，另亦針對呼吸器等醫療資源儲備、抗病毒藥劑標示外使用、病患收治及轉診方式等醫療議題進行後續規劃，以因應秋冬疫情可能出現大量病例所致之醫療量能挑戰。另抗病毒藥劑之抗藥性監測亦是重點之一。
4. 風險溝通：預防感染流感的最大武器在於全體民衆的良好衛生習慣，因此，持續強化民衆對流感防治的認知、態度及行為，是對秋冬疫情所作的最根本準備。

在美墨傳出新型流感疫情的同時，我國即於4月30日召開「國內研製H1N1新型流感疫苗整合協調會議」，會中決議有關國內新型流感疫苗製備，以國光生物科技股份

有限公司（以下簡稱國光）較具充裕之產能為主，而以國家衛生研究院產能為輔。疫情期間所施打之H1N1新型流感疫苗，即依世界衛生組織全球統一建議之病毒株A / California / 7 / 2009 (H1N1) - like virus產製，其中包括國光及諾華公司兩個廠牌，但國光新型流感疫苗，因無嬰兒臨床試驗資料，僅適用於1歲以上。H1N1新型流感疫苗係採肌肉注射，國小三年級（含）以下接種兩劑，國小四年級（含）以上一劑；兩劑次接種應間隔一個月以上。6個月以上未滿3歲之幼兒，每次之接種劑量為0.25ml，3歲以上之接種劑量為0.5ml。6個月以下幼兒，也因無臨床試驗資料，所以不適宜接種。

至於快篩檢驗結果為A型陽性者，原則上可以考慮不必接種H1N1新型流感疫苗，但仍有10%機會不具抵抗力，接種H1N1新型流感疫苗也不會有安全問題。但若已經經疾病管制局或其病毒合約實驗室，以聚合酶鏈反應檢驗確定感染H1N1新型流感病毒者，則可不必接種H1N1新型流感疫苗。

由於全民對於H1N1新型流感均無抗體，故我國的疫苗接種規劃以全民施打為原則。但因全球疫苗產能有限，故依行政院衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組建議排定優先順序，並採用類似航空器登機作業模式，即依既定接種順位時程之前一週公布開放接種之族群。11月1日先針對莫拉克風災安置場所住民約5,000人接種，11月2日起針對第一線的醫護人員接種，11月9日起再針對6個月以



上至1歲以下嬰兒接種，11月16日至11月30日期間則開放給第2（孕婦）、3（滿1歲至學齡前兒童）、4（重大傷病者）順位接種。12月1日至放寒假前（2010年1月15日），完成國小、國中、高中（職）等學生族群之疫苗接種作業。之後依疫苗到貨情形，陸續開放至第11順位的對象接種。此一短期間接種人數與橫跨年齡層廣度均前所未有的群體接種計畫，最初順利執行約一個多月後，因為民衆與媒體對疑似疫苗相關副作用的疑慮與爭議，形成一股全國性的疫苗緩打潮，後來的疫苗接種率並不如預期。

動物感染2009年新型流感

加拿大獸醫官員於2009年5月2日通報世界動物衛生組織，亞伯達省一個豬場的豬隻被2009 H1N1大流行流感病毒感染。阿根廷則於2009年6月25日通報世界動物衛生組織，布宜諾斯艾利斯省一個豬場的豬隻被2009 H1N1大流行流感病毒感染，7月8日再通報另外2個豬場的豬隻也有

疫情，因而顯示2009 H1N1大流行流感病毒不僅可感染豬隻，還可進一步在豬群之間傳播。

這種流行可能性也由分別在英國、美國及加拿大等地進行的豬隻實驗性感染及同居傳播試驗結果獲得證實，所有實驗豬隻對H1N1大流行流感病毒皆具有感受性，發病豬隻可大量排毒傳染給其他同居飼養的未接種豬隻，且H1N1大流行流感病毒至少可在豬群中連續傳播三個循環。而由美國農業部農業研究服務中心進行的美國豬隻用流感疫苗保護試驗，也證實接種現行疫苗無法避免H1N1大流行流感病毒侵犯豬隻。因此，H1N1大流行流感病毒一旦侵入豬群，將可能在豬群中大流行。

2009年10月29日，台東縣一養豬場畜主通報有160頭五週齡小豬出現咳嗽與下痢症狀，11月5日確認豬隻感染新型流感。農委會也針對附近一公里與三公里附近養豬場進行調查。農委會家畜衛生試驗所檢測結果發現，發病豬隻流感病毒基因序列與人類的新型流感相似度達97.5%，與傳統的豬流感相似度只有90%至91%，所有資料顯示此為我國2009年由人傳染新型流感給豬之首例。有關動物感染H1N1新型流感病毒的訊息，世界衛生組織於日內瓦時間11月5日發布第15號簡報，說明已有近十幾個國家發生的動物感染對象，包含豬、火雞及寵物貓等，其病毒基因與四月底在美墨發生的H1N1新型流感病毒相似。這些皆屬偶發獨立事件，目前對人類健康尚無特殊風險，但仍須持續密切監測與通報，做好養殖場之感染控制措施。

第五節 結語

過去的十年裡，全球的科學家與醫學家為了擔憂H5N1禽流感的大流行，進行了各式各樣的努力與準備。沒想到最後沒等到禽流感大流行，倒來了一隻由北美豬、北美禽、

人類流感及歐亞豬流感病毒合作產生的新A (H1N1) 混種流感病毒。最近的研究指出，其基因組成與1918年西班牙流感病毒相似，因此約有一半左右75歲以上的長者體內有交叉保護性抗體存在，但較年輕的族群則完全不具抵抗力[9]，所以新型流感在年輕族群的侵襲率高於季節流感，但在老人的侵襲率並不像二十世紀三次大流行那麼嚴重。

與1918年相較，2009年的H1N1新型流感病毒的傳染力雖強，毒性卻較溫和；況且現在已有當年沒有的流感疫苗與抗病毒藥物，醫療照護水準更有顯著提升，在我國與世界各地產、官、學界三者密切合作之下，總算有驚無險地度過了21世紀的第一次流感大流行。對政府防疫單位、醫療院所與相關學術單位，2009年H1N1人流感大流行的確是珍貴且昂貴的一堂課。下一次全球流感大流行會再發生嗎？由歷史的軌跡來看，答案應是肯定的。期待在下次與流感的戰役中，我們能夠贏得更漂亮。



參考文獻

1. Palese, P., Shaw, M. L. (2007). Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds). *Fields Virology* (5th ed., pp. 1648-1692). Lippincott Williams & Wilkins.
2. Wright, P. F., Neumann, G., Kawaoka, Y. (2007). Orthomyxoviruses. In D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds). *Fields Virology* (5th ed., pp. 1693-1748). Lippincott Williams & Wilkins.
3. 丁崑健 (2009)。「1918年全球流感下的台灣疫情」。**認識H1N1及H5N1新型流感** (頁 117-141)。國家衛生研究院出版。
4. 疾病管制局網站 (2010, July 21)。取自 <http://www.cdc.gov.tw>
5. 陳奕楨、吳文超、顏哲傑 (2010)。我國「定點醫師監視通報系統」成果回顧。**疫情報導**, 26, 81-86。
6. 賴淑寬、張筱玲、吳和生、莊人祥 (2010)。我國H1N1 新型流感四大監測體系簡介。**疫情報導**, 26, 195-202。
7. 周玉民、張佳琪、石雅莉、周淑玫、陳昶勳 (2009)。因應2009年流感大流行第一波疫情之國內外應變措施綜論。**疫情報導**, 25, 510-525。
8. Dawood, F. S., Jain, S., Finelli, L., Shaw, M. W., Lindstrom, S., Garten, R. J., . . . Uyeki, T. M. (2009). Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 360(25), 2605-2615. doi:10.1056/NEJMoa0903810
9. Hancock, K., Veguilla, V., Lu, X., Zhong, W., Butler, E. N., Sun, H., . . . Katz, J. M. (2009). Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med*, 361(20), 1945-1952. doi:10.1056/NEJMoa0906453

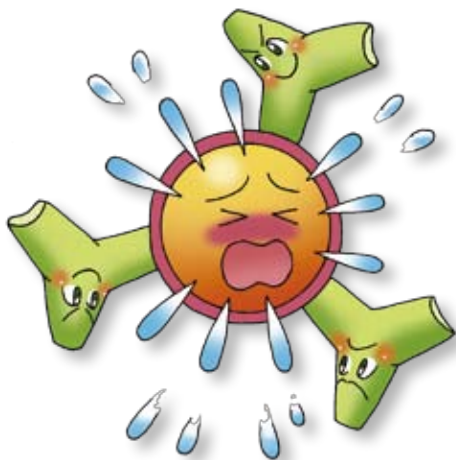


邱南昌、林千裕、宋季純
馬偕紀念醫院小兒感染科

第二章

疫苗原理

- 第一節 疫苗作用機轉 44
- 第二節 疫苗分類 45
- 第三節 疫苗的免疫效果 48
- 第四節 疫苗安全性 51
- 第五節 疫苗佐劑 57
- 參考文獻 59



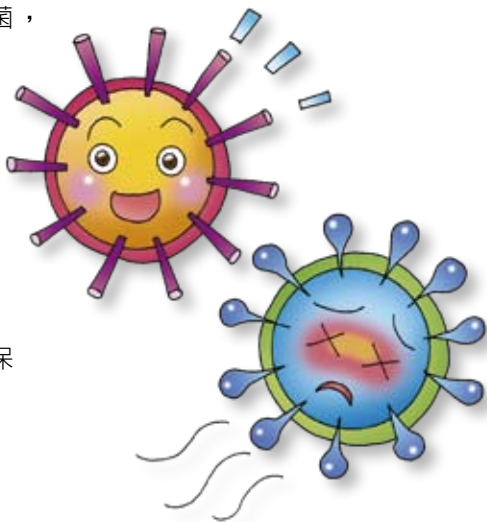
感染性疾病一直是威脅人類生命的主因。以天花來說，18世紀時在歐洲每年有40萬人死於天花；而中國過去即有所謂「人痘」的作法，將天花結痂粉末接種到健康人身上，來減少天花的發生。1796年金納博士（Edward Jenner）將牛痘膿液接種到人體身上，開啓了「預防勝於治療」的疫苗時代[1]。隨著無數前輩的努力，疫苗能預防的疾病越來越多，由過去兩個世紀看來，疫苗已經顯示了相當卓著的成效：隨著牛痘疫苗的施打，1980年世界衛生大會正式宣布天花絕跡[2]。不但如此，施打疫苗由經濟學的觀點而言，較給藥物性預防、疾病篩檢、諮詢服務等，都來的經濟划算[3]。所以近年來，不斷地有新疫苗研發來預防疾病。

大致而言，嚴重容易致命或留下後遺症、難以藥物治療或是藥物昂貴、容易大規模流行、普遍常見、以隔離或藥物治療不易根除等，都是特別值得發展疫苗的傳染病。

第一節 疫苗作用機轉

人體的免疫系統可分成特異性（specific）的B細胞、T細胞，以及非特異性的中性球等。當外來病原入侵時，中性球等非特異性細胞會吞噬病原，並將抗原（antigen）傳遞給T細胞，進一步分泌介白素（interleukin）等物質，活化毒殺性T細胞（cytotoxic T cell）；另一方面，介白素也會刺激B細胞，產生專一性的抗體，來抵抗入侵者。同時，這些入侵者的資料也被記憶性T細胞（memory T cell）記錄起來，下一次再遇到時，便能快速反應，啟動整個防衛機制來清除入侵病原。

疫苗的原理建立於人體的免疫機制，感染過某種病原體後人體會產生專一性的抗體，以保護人體免於下一次的感染，疫苗即是將對人體無害的病原體注入人體，像是死菌或是減毒的活菌，讓人體在低風險的情況下有類似自然感染的效果，幫助免疫系統辨識與記憶，這樣面臨真的病原體入侵時，便能有效消滅病原、保護人體。



第二節 疫苗分類

關鍵訊息

- 活性減毒疫苗為減弱毒性，仍帶有活性的病原，這種疫苗刺激免疫系統的能力較強，但有些微致病的風險。
- 不活化疫苗本身已無活性，所以不會有致病力，但產生的免疫反應也往往較不持久。



疫苗發展至今，可概略分成幾類：

活性減毒疫苗

利用基因及繁殖的技術，讓原生的野生株經多次繼代培養（repeated subpassage）後減弱毒性，產生擁有病原特徵但對人體無致病力的病原株，之後接種到人體，刺激免疫系統產生免疫力。透過這樣的方式的好處是接近自然感染過程所產生的免疫力通常能維持比較久的時間。然而可能的風險是，病原本身是活的，在少數情況下仍可能突變而產生致病力，以及接種在免疫功能低下的宿主時，仍有致病的風險。活性減毒疫苗也比較容易受外來抗體或藥物影響，比如接受過免疫球蛋白注射，接種活性疫苗便

會被免疫球蛋白所中和，需間隔一段時間才能施打活性疫苗。

目前這類疫苗包括卡介苗、水痘疫苗、麻疹—腮腺炎—德國麻疹（measles-mumps-rubella, MMR）疫苗、口服小兒麻痺疫苗、口服輪狀病毒疫苗，以及流感活性減毒疫苗（live attenuated influenza vaccine）等。

不活化疫苗

此類疫苗是將病原殺死（去活性），再接種到人體，使人體的免疫系統辨識，進一步產生免疫力。因疫苗本身已無活性，所以不會有致病力，然而因此產生的免疫反應也往往較不持久。

目前大多數疫苗均屬此類，比如白喉 / 百日咳 / 破傷風疫苗、日本腦炎疫苗，以及三價不活化流感疫苗（trivalent inactivated vaccine, TIV）等。

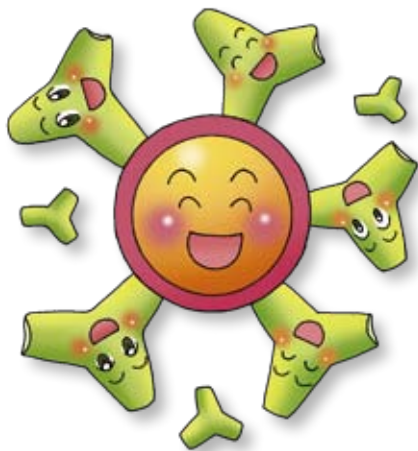


次單位疫苗

有些疫苗是針對病原的某部分來產生免疫力，比如類毒素疫苗，是刺激免疫系統對病原釋放的毒素產生免疫力，對病原本身無免疫效果。B型肝炎疫苗是用重組的方式製造疫苗，讓人體能辨識B型肝炎病毒的部分次單位（subunit），沒有毒性但能產生免疫力[4]。結合性疫苗（conjugate vaccine）則是辨識細菌的莢膜多醣體（capsular polysaccharide），結合一個蛋白質當載體（carrier），接種到人體刺激免疫系統，目前使用於幼兒的b型嗜血桿菌疫苗以及七價、十價、十三價的肺炎鏈球菌疫苗，皆屬此類。上述疫苗，也同屬於不活化疫苗。

DNA疫苗

上述疫苗均是透過中性球等抗原呈現細胞（antigen presenting cell）產生免疫反應，而DNA疫苗則是將目標細胞的基因片段接種到人體，讓病原基因在體內製造相關抗原以引起人體免疫反應。此項技術目前尚未成熟，但隨著技術進步，未來可能有發展性。除了上述引起的免疫反應效果較好外，也有純化容易、製備快速等優點[5]。



第三節 疫苗的免疫效果

關鍵訊息

- 致免疫力指疫苗施打後，引起免疫反應的高低，一般以抗體高低為測量標準。
- 疫苗的保護效力是指施打疫苗後，於接觸病原時，能減少多少罹病的機會。
- 群體免疫是指接種疫苗之後，除了接種者本人外，周遭的人也因此得到保護的效果。



疫苗接種與人體的免疫反應息息相關，而接種疫苗後是否能產生致免疫力（immunogenicity），以及保護效果、保護時間等差異，可由疫苗的種類及作用機轉窺知一二。

致免疫力的意思，意指疫苗施打後，是否能在人體產生免疫力，主要與抗原量多少以及是否能引起免疫反應有關。免疫反應的大小一般以測量血中抗體為準，但局部抗體或T細胞免疫反應，也與疫苗效力有關，但其測定較困難。活性減毒疫苗進入人體後繁殖，因此有較多的抗原量以供人體辨識；大分子的蛋白質也比小分子容易被人體辨識、產生免疫力。然而某些疫苗在某些人體，即使給予再

多的抗原刺激，也無法有效的產生免疫力，比如B型肝炎疫苗施打，大約有5~10%左右的人不會產生保護性抗體以上效價的致免疫力，稱為低反應者（hyporesponder）或不反應者（nonresponder）[6]。這樣的人即使追加劑量，也無法產生有效的保護力，造成這種現象的原因目前還不是很清楚，但可能跟個人體質有關。接受疫苗施打者本身若有免疫問題，比如免疫低下患者或使用免疫抑制劑者，也會影響致免疫力的產生，而感冒或一般藥物使用，則不影響[7]。

疫苗的保護效力（protective efficacy）是指施打疫苗後，於接觸病原時，能減少多少罹病的機會；保護效力要夠好，才有施打的意義。不同的疫苗有不同的保護效力，現在施打的疫苗大多有90%以上的保護效力，比如B型肝炎、麻疹、肺炎鏈球菌、人類乳突病毒疫苗等[8,9]。反之卡介苗的保護效力則相當差，只能減少得到結核病的嚴重程度，但預防感染的效果很差[10]。時間也是影響保護效力的重要因素，一般來說，活性減毒疫苗進入人體後，能在或體內繁殖、持續誘發免疫反應，能有較久的保護效果。不活化疫苗則往往必須追加劑量（booster），才能維持保護力。以白喉 / 百日咳 / 破傷風為例，儘管完成了2—4—6—18個月四劑的接種時程，有90%以上的保護效力，但只能持續5~10年左右，之後則開始減退，造成許多青少年得到感染，此時可考慮每十年追加一劑減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗（Tdap）[11,12]。

群體免疫（herd immunity）是指接種疫苗之後，除了接種者本人外，周遭的人也因此得到保護的效果，有點類似俗話說的「一人得道，雞犬升天」。會有這種情形有幾個原因，一是活性減毒疫苗接種後，接種者排出低毒性的病毒在社區中橫向傳播，可增加社區的整體免疫力，比如口服小兒麻痺疫苗[13]；另一個主要原因，則是阻斷疾病的傳播。當社區中有保護力的人群覆蓋率提高時，就能打斷疾病的傳播，使得沒有接種疫苗的人也能間接的受惠。最典型的例子就是流感疫苗，以日本的例子來說，1962年開始為學童每年施打流感疫苗，冬季流感的死亡率便開始下降；到了1987年停止施打，之後死亡率開始攀升。估計流感疫苗的施打，每年可減少3.7萬至4.9萬與流感相關的死亡個案，當中大部分是老人家，就是受惠於流感疫苗施打的群體免疫[14]。



第四節 疫苗安全性

關鍵訊息

- 一般疫苗施打的禁忌症，包括進行性嚴重疾病、曾對該疫苗產生立即型過敏反應或其他嚴重副作用。
- 先天性免疫缺乏、接受免疫抑制劑治療、愛滋病患者與孕婦，在接受活性減毒疫苗施打前應小心評估。
- 曾接受輸血或免疫球蛋白注射者，需間隔一定時間才可肌肉注射活性減毒疫苗，以免血液製品中的抗體干擾疫苗效果。
- 疫苗注射後有時間先後關係的事件稱為不良事件，此類事件與疫苗不一定有因果關係。疫苗注射後，的確因為疫苗引起者，稱為副作用或不良反應。



疫苗禁忌

一般疫苗施打的禁忌症為進行性嚴重疾病，考量接種疫苗後的反應可能會影響病情的判斷才不要接種。過去曾對該疫苗產生立即型過敏反應（anaphylaxis）或嚴重副

作用者，應該避免接種相同的疫苗。如果於白喉百日咳破傷風疫苗施打後數日內曾發生痙攣、高燒超過40.5°C、無法安撫之哭鬧超過三小時者，則列為該疫苗的注意事項（precaution），應權衡利弊後決定是否接種。

對於先天性免疫缺乏者、接受免疫抑制劑治療者、愛滋病患者與孕婦，在接受活性減毒疫苗施打前應小心評估，以免增加自身或胎兒患病的風險。

另外曾接受輸血或免疫球蛋白注射者，需間隔一定時間才可施打注射型活性減毒疫苗，以免血液製品中的抗體干擾疫苗效果。例如：接受一般肌肉注射免疫球蛋白治療或B型肝炎免疫球蛋白者，宜間隔三個月後再接種MMR或水痘疫苗；輸過血或接受靜脈注射血液製品者，宜間隔六個月後再接種MMR或水痘疫苗；曾接受靜脈注射高劑量免疫球蛋白治療時，宜間隔11個月後再接種MMR或水痘疫苗。

以往建議正在發燒的兒童要延後施打，主要是避免與接種後的發熱反應混淆，然而若經完整評估後已確定發燒原因者（如急性上呼吸道感染），並非禁忌症[15]。

不良事件與副作用

隨著政府推廣多種疫苗的全面施打，許多過去盛行率高的傳染病已不復見，而施打人數的增加，也使得一些發生率低或輕微的不良反應（adverse reaction）開始被注意到。在疫苗成效漸受肯定的同時，其安全性引起社會大眾越來越高的關注。

所謂不良事件（adverse event）指的是事件的發生與疫苗施打有時間上的相關性，但並無確實的因果關係，而副作用（adverse effect）或不良反應則是確指因疫苗成分或注射造成的身體反應。疫苗的副作用一般皆屬輕微，且歷時短暫，約持續數天即自行緩解，少數則有嚴重後果或可能危及生命的風險。因此如同醫療決策的過程，在決定施打疫苗前，必須先評估施打的效益是否超越風險，尤其對患病的高危險族群更是如此[16]。

一般而言疫苗不良事件發生率極低，根據美國疫苗不良事件通報系統（Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS）統計顯示，每十萬劑的疫苗施打平均會有11.4件不良事件通報，最常見的反應是發燒，占了25.8%，其它依次包含注射部位的過敏反應（15.8%）、皮疹（11%）、注射部位的水腫（10.8%）、以及局部血管擴張（皮膚泛紅，10.8%）。所謂嚴重不良事件占其中的14.2%，包括死亡、住院或殘疾，經過調查這些案件真正可歸咎於疫苗的則是少之又少[17]。

流感疫苗除外的幾種常見疫苗相關不良反應介紹如下：

B型肝炎疫苗：以氫氧化鋁為佐劑的DNA重組疫苗，不良反應通報率約每十萬劑有11.8件，包括注射處疼痛（3~29%）及輕微發燒（體溫高於37.7°C，1~6%）[18]，也曾有與多發性硬化症（multiple sclerosis）時序相關的報告，但近年多項上市後大型研究均排除多發性硬化症與B肝疫苗有流行病學相關[19]。

非細胞型百日咳、白喉、破傷風三合一疫苗：最常見的副作用為局部反應，包括泛紅（33%）、腫脹（40%）、及疼痛（50%），偶而會有硬塊形成，可能持續數週，無菌性膿瘍則罕見，嚴重程度與施打劑量有關。輕微的全身反應也不少見，通常為自限性且歷時短暫，包括發燒（~50%）、煩躁（~50%）、倦怠（~33%）、食慾降低（~20%）及嘔吐（~7%）[20]等。嚴重者包括高燒超過40.5°C（0.03%）、無法安撫的持續哭鬧超過3小時（1%）、低張力低反應事件（hypotonic-hyporesponsive episodes, 0.06%）[21]以及熱性痙攣（0.06%）[22]，這些反應通常會自行緩解，不會留下後遺症。

麻疹德國麻疹腮腺炎疫苗：不良反應通報率約每十萬劑疫苗16.3件，典型反應包括注射部位疼痛、腫脹及局部硬塊，偶而會發生昏厥或過敏反應，多半發生於第一次接種者；此外統計資料顯示和血小板低下、熱性痙攣、過敏性反應及急性關節炎有因果關係，但近來的研究都顯示和自閉症無因果關係[23, 24]。

水痘疫苗：不良反應通報率約每十萬劑中50件，主要仍是局部反應居多，僅5%被認為是嚴重不良反應，接種者有3~4%會在五日至一個月內產生類似水痘的皮疹，也有少數產生帶狀疱疹的個案報告，皆為輕微且可完全康復的病程[25]。

七價結合型肺炎鏈球菌疫苗：常見副作用為注射部位的局部反應，包括紅腫（48.3%）、腫塊（48.3%）、觸痛（46.7%）等，另外尚有膨疹、搔癢、多形性紅斑



等。全身性反應包括：發燒高於 39.5°C （9%）、倦怠（11.0~24.7%）、躁動（16.7~54.1%），以及食慾降低（25%）等，此外也有少數哭鬧不休、局部淋巴腺腫大、呼吸窘迫之報告[26]。

卡介苗：卡介苗的副作用大多為輕微的局部反應，以淋巴腺腫大最為常見，部位多在同側鎖骨上或腋下淋巴結，發生時機約為接種後2~6個月左右，臺灣發生率介於0.4~17.7%之間，較嚴重的化膿性淋巴腺炎發生率則為0.01~1%。其它嚴重不良反應尚有卡介苗骨頭/骨髓炎及瀰漫性卡介苗炎症，根據臺灣近年之疫苗接種受害救濟資料，兩者發生率分別為每百萬劑3.69與0.92件案例，後者主要發生在嚴重免疫低下或缺乏的兒童[27]。

我國疫苗受害救濟現況

任何藥品或疫苗皆有產生副作用的風險，可能與藥品特性、個人體質差異或本身疾病有關，其中有些像立即型過敏反應或史蒂文生—強生症候群（Stevens-Johnson syndrome）等嚴重又無法預期的副作用，在普遍使用的情況下難以避免，又會造成嚴重後果。因此衛生署於1992年頒布了「預防接種受害救濟要點」（現為「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」），當民衆因接受疫苗注射後出現不良反應，以致障礙或死亡時，可向接種地縣市衛生局提出救濟申請，連同病歷資料及申請文件送衛生署「預防接種受害救濟審議小組」進行審議。小組成員皆為衛生署遴選國內資深之專科醫師、衛生、解剖病理、法學專家及社會公正人士，逐案開會審定，若與疫苗相關，將視嚴重程度酌予救濟金，詳細流程可至疾病管制局網站防疫專區 / 預防接種項下查詢。

第五節 疫苗的佐劑

關鍵訊息

- 疫苗添加佐劑的好處包括促進致免反應、增進免疫反應的品質、降低疫苗抗原劑量等。
- 佐劑會加強注射部位局部反應。



疫苗佐劑 (adjuvants) 由拉丁文的幫助 (adjuvare) 一詞衍生而來，又稱免疫增強劑 (immune potentiator) 或免疫調節劑 (immunomodulator) [28]。通常使用於引發抗體反應的強度不盡理想，或製造疫苗的抗原劑量短缺時。添加佐劑的好處包括[29]：

1. 促進免疫系統對於抗原的交互作用亦即致免反應 (immunogenicity)。
2. 引導人體產生特定的免疫反應：例如刺激單一種類免疫球蛋白的製造，促進毒殺性 (cytotoxic) 或輔助性T淋巴球 (helper T lymphocyte) 的增殖等。
3. 增進免疫反應的品質：包括反應的強度與持續的時間。
4. 以較低的抗原劑量、較少的追加劑次引發相同強度的免疫反應。

5. 降低某些抗原引發的副作用。
6. 可作為疫苗成份的溶劑。

例如2009年爆發的H1N1大流行流感，疫苗廠產能不足以應付全球所需，因此有些藥廠便添加了MF59等佐劑，以確保有限的抗原可引發一定強度的抗體反應[30]。

佐劑依照成分可分為幾類：(1) 礦物鹽：以鋁鹽為主，是最常用的疫苗佐劑；(2) 鯊烯(squalene) 配方：如MF59、AS03 (水包油式的乳化液)；(3) 微粒子佐劑：如仿病毒顆粒佐劑(virosome)，為包含凝集素的單層脂質載體；(4) 微生物衍生物：天然或合成，如monophosphoryl lipid A (MPL A)；(5) 人類內生性免疫調節物：顆粒球巨噬細胞群落刺激生長因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor)、介白質-12；(6) 惰性載體：如金粒子。

在免疫力產生的過程中，佐劑可介入的步驟包括：(1) 抗原的呈現(給相關免疫細胞)；(2) 抗原/佐劑的攝入；(3) 在體內的分布(導向特定細胞)；(4) 免疫反應的促進/調控(包括質與量)；以及(5) 保護抗原不受破壞及排出。一般而言，吸附劑或粒子型的佐劑多作用於步驟(1)，微生物衍生的佐劑作用於步驟(4)，而鯊烯則可作用於步驟(1)及(5)，至於礦物鹽則藉著在注射處產生局部發炎反應，啟動細胞激素的產生及刺激先天免疫反應。

佐劑的開發過程如同藥品，除了必須確認佐劑有足夠的免疫誘導能力，尚須釐清施打進入體的安全問題。拿使

用已近80年的鋁鹽為例，常見的副作用包括注射部位的紅腫及疼痛，大範圍的腫脹、無菌性膿瘍、皮下結節以及過敏反應則屬罕見[31]。而許多其他具有刺激及增強免疫效果的物質，大都因為其毒性太強無法使用於人體。

參考文獻

1. Bloch, H. (1993). Edward Jenner (1749-1823). The history and effects of smallpox, inoculation, and vaccination. *Am J Dis Child*, 147(7), 772-774.
2. Strassburg, M. A. (1982). The global eradication of smallpox. *Am J Infect Control*, 10(2), 53-59.
3. Stone, P. W., Teutsch, S., Chapman, R. H., Bell, C., Goldie, S. J., & Neumann, P. J. (2000). Cost-utility analyses of clinical preventive services: published ratios, 1976-1997. *Am J Prev Med*, 19(1), 15-23.
4. Koff, R. S. (2001). Hepatitis vaccines. *Infect Dis Clin North Am*, 15(1), 83-95.
5. Seder, R. A., & Gurnathan, S. (1999). DNA vaccines--designer vaccines for the 21st century. *N Engl J Med*, 341(4), 277-278. doi: 10.1056/NEJM199907223410410
6. Yamashiki, M., Kosaka, Y., Kondo, I., & Nomoto, M. (1997). Impaired cytokine production by peripheral T lymphocytes in low responders to hepatitis B vaccination. *Clin Sci (Lond)*, 92(5), 527-528.
7. King, G. E., Markowitz, L. E., Heath, J., Redd, S. C., Coleman, S., Bellini, W. J., & Sievert, A. (1996). Antibody response to measles-mumps-rubella vaccine of children with mild illness at the time of vaccination. *JAMA*, 275(9), 704-707.
8. Baylor, N. W., & Wharton, M. (2009). Efficacy data and HPV vaccination studies. *JAMA*, 302(24), 2658-2659; author reply 2659-2660. doi:10.1001/jama.2009.1882

9. O'Brien, K. L., Moulton, L. H., Reid, R., Weatherholtz, R., Oski, J., Brown, L., . . . Santosham, M. (2003). Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet*, *362*(9381), 355-361. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14022-6
10. Rodrigues, L. C., Pereira, S. M., Cunha, S. S., Genser, B., Ichihara, M. Y., de Brito, S. C., . . . Barreto, M. L. (2005). Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*, *366*(9493), 1290-1295. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67145-0
11. Van der Wielen, M., Van Damme, P., Joossens, E., Francois, G., Meurice, F., & Ramalho, A. (2000). A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults. *Vaccine*, *18*(20), 2075-2082.
12. Ward, J. I., Cherry, J. D., Chang, S. J., Partridge, S., Lee, H., Treanor, J., . . . Edwards, K. (2005). Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*, *353*(15), 1555-1563. doi:10.1056/NEJMoa050824
13. Iwai, M., Nakayama, T., Matsuura, K., Hasegawa, S., Ando, S., Obara, M., . . . Horie, H. (2006). Assessment of efficacy of a live oral poliovirus vaccine for virulent Sabin-like poliovirus 1 strains in Japan. *Acta Virol*, *50*(2), 139-143.
14. Reichert, T. A., Sugaya, N., Fedson, D. S., Glezen, W. P., Simonsen, L., & Tashiro, M. (2001). The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*, *344*(12), 889-896. doi: 10.1056/NEJM200103223441204
15. Atkinson, W. L., Pickering, L. K., Schwartz, B., Weniger, B. G., Iskander, J. K., & Watson, J. C. (2002). General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Recomm Rep*, *51*(RR-2), 1-35.
16. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee

- on Immunization Practices (ACIP). (1996). *MMWR Recomm Rep*, 45(RR-12), 1-35.
17. Jacobson, R. M. (2003). Vaccine safety. *Immunol Allergy Clin North Am*, 23(4), 589-603.
 18. Immunization Practices Advisory Committee. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). (1991). *MMWR Recomm Rep*, 40(RR-13), 1-25.
 19. Stratton, K., Almario, D. A., & McCormick, M. C. (2002). Immunization safety review: hepatitis B Vaccine and demyelinating neurological disorders. Immunization Safety Review Committee, Board of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academ Press.
 20. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP). (1991). *MMWR Recomm Rep*, 40(RR-10), 1-28.
 21. Baraff, L. J., Shields, W. D., Beckwith, L., Strome, G., Marcy, S. M., Cherry, J. D., & Manclark, C. R. (1988). Infants and children with convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes following diphtheria-tetanus-pertussis immunization: follow-up evaluation. *Pediatrics*, 81(6), 789-794.
 22. Hirtz, D. G., Nelson, K. B., & Ellenberg, J. H. (1983). Seizures following childhood immunizations. *J Pediatr*, 102(1), 14-18.
 23. Measles, mumps, and rubella: vaccine use and strategies for elimination of measles, mumps, and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. (1998). *MMWR Recomm Rep*, 47, 1-57.
 24. Mrozek-Budzyn, D., Kieltyka, A., & Majewska, R. (2010). Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and

- autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*, 29(5), 397-400. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c40a8a
25. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. (1996). *MMWR Recomm Rep*, 45(RR-11), 1-36.
26. Shinefield, H. R., Black, S., Ray, P., Chang, I., Lewis, N., Fireman, B., . . . Hansen, J. (1999). Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J*, 18(9), 757-763.
27. 許國昌、楊素鈴、李政道、劉定萍 (2008)。台灣地區卡介苗接種不良反應初探。 *疫情報導*，**24**，313-325。
28. Hunter, R. L. (2002). Overview of vaccine adjuvants: present and future. *Vaccine*, 20 Suppl 3, S7-12.
29. Guideline on adjuvants in vaccines for human use. The European Medicines Agency. (2005). 4-6.
30. Dormitzer, P. R., Rappuoli, R., Casini, D., O'Hagan, D., Runham, C., Montomoli, E., . . . Lapini, G. (2009). Adjuvant is necessary for a robust immune response to a single dose of H1N1 pandemic flu vaccine in mice. *PLoS Curr*, 1, RRN1025.
31. Jefferson, T., Rudin, M., & Di Pietrantonj, C. (2004). Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis*, 4(2), 84-90. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00927-2S1473309904009272



吳克恭、湯仁彬
台北榮民總醫院兒童醫學部

第三章

流感疫苗種類

第一節 流感疫苗發展史 65

第二節 注射型不活化流感疫苗 70

第三節 鼻噴劑型活性減毒流感疫苗 75

參考文獻 80

第一節 流感疫苗發展史

關鍵訊息

- 美國於1943年核准第一支不活化流感疫苗的使用執照，1945年正式上市。
- 目前使用的流感疫苗幾乎均為裂解病毒疫苗，少數是次單位疫苗。裂解疫苗利用乙醚裂解病毒顆粒，去除脂肪套膜，其副作用較少。
- 科學研究並未發現含硫柳汞的疫苗與兒童發展遲緩有關聯。



每當流感季節來臨都會爆發流感的流行，每年因為南北半球發生流感的時間不一樣，全球會有兩次流感季節。僅在美國，據估計每年平均有22萬6千人因流感而住院，3萬6千人死亡。其中大約100人為小孩，尤其是5歲以下，經濟損失粗估800億美元。幾次世界大流行的出現，更讓人們想盡各種可能的方法要根絕病因[1-3]。

疫苗的發展

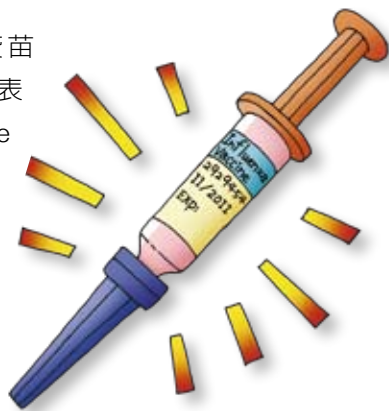
現今我們對於流感的了解導因於英國的Smith及其同事於1933年成功地從病人身上分離出A型流感病毒[4]，B型

流感病毒則由美國人Francis於1939年分離出來[5]。Burnet於1939年發現流感病毒可在雞胚胎蛋繁殖生長（egg-based）開啓了病毒特性的廣泛研究及不活化疫苗的發展[6]。

1940年代不活化疫苗的保護效果被證實，以動物細胞培養（cell-based）系統來繁殖流感病毒的技術在1950年代被開發出來。美國於1943年核准第一支不活化流感疫苗的使用執照，1945年正式上市，二次大戰期間曾使用。自從流感病毒被發現後，科學家們就建議應發展活性減毒疫苗以增強疫苗的免疫力和保護力，但直到2003年美國才核准第一支鼻噴劑型活性減毒流感疫苗上市，整整間隔70年之久。

早期流感疫苗內含有所有病毒顆粒成份，稱為全病毒疫苗（whole virion vaccine）。使用於兒童時，副作用較大。後來發展出利用乙醚（ether）裂解病毒顆粒，去除脂肪套膜，保留所有結構蛋白與膜蛋白的裂解疫苗（split-virus vaccine）。裂解疫苗的副作用較少，目前市面上使用的幾乎均為裂解病毒疫苗。

第三種稱為次單位疫苗（subunit vaccine）或純化表面抗原疫苗（purified surface antigen vaccine），此疫苗成份更為精純，主要含血球凝集素（hemagglutinin）與神



經胺酸酶（neuraminidase），但仍保有少數病毒內部蛋白如核蛋白。注射型不活化疫苗的保護力只約維持一年，必須每年接種一次。鼻噴劑型活性減毒疫苗劑可產生保護抗體且可活化T細胞，理論上應可產生較久和較強的免疫加強效果，但有些研究認為效果差不多。

有些不活化疫苗的保存液（preservative）含有抗微生物劑—硫柳汞（thimerosal），少數民衆關心可能影響兒童的日後神經發展，因此對流感疫苗安全性產生疑慮。2004年學者專家審閱相關研究，並未發現含硫柳汞的疫苗與兒童發展遲緩有關聯。目前國內上市的疫苗也有不含硫柳汞成份者，包括Vaxigrip（sanofi pasteur藥廠）和 Fluvirin（Novartis藥廠）等。自1977年開始，A型流感



(H1N1)、A型流感(H3N2)及B型流感即在全球流行，因此不論不活化或活性流感疫苗均含有2種A型流感病毒株(H1N1及H3N2)及一種B型流感病毒株。只是流感病毒常發生變異，其組成分每年常不一樣。

截至2007年，流感疫苗的製備均是利用流感病毒株於授精過約11天大(9~12天)雞胚胎蛋的尿囊中繁殖，合格的蛋必須取自嚴格的獸醫監控下有證照的合作農場。全球的季節性流感疫苗產能大約8億劑，估計到2013年，產能可提升到6個月內製備28億劑。一旦發生全球流感大流行，至少須準備30億劑以上才夠用。且萬一是導因於禽流感的大流行，大量雞隻死亡，屆時製造疫苗的雞胚胎蛋必嚴重缺乏。因此發展出以細胞培養方法大量製備流感疫苗的技術刻不容緩。而事實上，有些病毒疫苗已經使用細胞培養，例如小兒麻痺疫苗與MMR疫苗。

歐盟最近核准Novartis藥廠使用大量專利的哺乳類動物細胞所研發的第一支非雞蛋培養流感疫苗Optaflu (cell-based)，此疫苗將在北加州生產，美國政府提供5億美元經費且保證採購該疫苗，有超過3,400人在臨床評估計畫中接種過Optaflu，安全性及免疫生成效果符合流感疫苗標準。對雞蛋嚴重過敏的人也可選擇此種疫苗。

另外，使用所謂類流感病毒顆粒(influenza virus-like particle, VLP)製備疫苗的技術也已被發展出來[7,8]。VLP是非雞蛋、非哺乳類細胞培養的疫苗，此種疫苗以表現出三種流感病毒結構蛋白(血球凝集素、神經胺酶及

基質M1蛋白)的桿狀病毒(baculovirus)感染秋行軍蟲(Spodoptera frugiperla Sf9)後,取其細胞的上清液純化。VLP疫苗能產生比全細胞不活化疫苗或基因重組血球凝集素,更廣泛的免疫反應。其他如DNA疫苗、活性基因重組疫苗等仍在初期臨床發展階段,其有效性和安全性目前未知。

通用流感疫苗的展望

世界上很多科學家都希望研發出一種可以預防所有流感病毒株的通用流感疫苗(universal influenza vaccine),不需要每年改變其病毒株的組成份。主要目標是針對A(H1N1)及B型流感,以應付全球隨時可能發生的流感大流行。Dynavax公司研發的疫苗包含兩種所有流感病毒株均存在的抗原,核蛋白(nucleoprotein, NP)及基質蛋白的細胞外主成份(matrix 2 protein, M2e)。NP產生細胞毒殺性T細胞免疫反應,M2e則提供對抗不同病毒株的保護抗體[9],希望在2010年開始第一期臨床實驗。另外,2008年1月英美生技公司Acambis也宣布成功完成通用流感疫苗(ACAM-Flu-ATM)的第一期臨床試驗。此疫苗乃利用較不發生變異的流感病毒外殼的M2蛋白製備,提供保護力對抗所有造成人類流感,包括全球大流行病毒株的A型病毒[10]。

第二節 注射型不活化流感疫苗

關鍵訊息

- 6個月到9歲的兒童過去未曾接種流感疫苗，需間隔至少一個月，接種兩劑注射不活化流感疫苗。
- 不活化流感疫苗的劑量，在6~35個月兒童為0.25 mL，3歲以上為0.5mL。
- 接種不活化流感疫苗後，通常14天後即產生有效的保護抗體，保護期為一年。
- 不活化流感疫苗不可能導致類流感的感染，最常見的副作用為注射部位腫痛。



三價的不活化流感疫苗（trivalent inactivated influenza vaccine）包含有三種病毒株：A（H3N2）及A（H1N1）和一種B型，每年2月世界上的流感專家齊聚一堂，根據前一年度流行資料及各地所收集的病毒株，預測北半球下一季可能造成流行的病毒株，進而決定該年度將使用的疫苗病毒株。南半球由於季節顛倒，都在每年10月份宣布下一年的疫苗病毒株。臺灣使用的是北半球的病毒株。

2009~2010年世界衛生組織建議的疫苗病毒株如下：

2009~2010北半球冬季

- an A / Brisbane / 59 / 2007 (H1N1) -like virus;
- an A / Brisbane / 10 / 2007 (H3N2) -like virus;
- a B / Brisbane / 60 / 2008-like virus。

其中，A / Brisbane / 59 / 2007 (H1N1) -like virus是一種季節流感病毒株，無法產生對抗H1N1新型流感的有效抗體。

2010南半球冬季

- an A / California / 7 / 2009 (H1N1) -like virus;
- an A / Perth / 16 / 2009 (H3N2) -like virus;
- a B / Brisbane / 60 / 2008-like virus。

此疫苗所含的H1N1病毒株和用於2009 H1N1大流行流感疫苗一樣。

2010-2011北半球冬季

- an A / California / 7 / 2009 (H1N1) -like virus;
- an A / Perth / 16 / 2009 (H3N2) -like virus;
- a B / Brisbane / 60 / 2008-like virus。

此疫苗所含H1N1病毒株和用於2009 H1N1大流行流感疫苗一樣。

目前國內核准上市的注射型不活化流感疫苗如表二所示。

表二、注射型不活化流感疫苗

商品名	製造廠	劑量	Thimerosal Mercury含量 ($\mu\text{g Hg} / 0.5\text{-ml dose}$)	年齡層
Vaxigrip	sanofi pasteur	0.25 mL prefilled syringe	0	6-35 個月
		0.5 mL prefilled syringe	0	≥ 36 個月
		5 mL multidose vial	25	≥ 6 個月
Fluvirin	Novartis	0.5 mL prefilled syringe	trace	≥ 4 歲
		5 mL multidose vial	24.5	≥ 4 歲
Fluarix	GlaxoSmithKline	0.25mL prefilled syringe	0	6-35 個月
		0.5mL prefilled syringe	0	≥ 36 個月
AdimFlu-S	國光	0.5 mL prefilled syringe	25	≥ 1 歲
		1, 5, 20 mL multidose vial	25	≥ 1 歲

兒童接種時程

依我國衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組建議，6個月到9歲的兒童過去未曾接種流感疫苗需接種兩劑，間隔至少一個月以達到有效的抗體反應；曾接種過者，每年接種一劑即可。9歲以上兒童，不管其流感疫苗接種史僅需接種一劑。TIV接種劑量如表三所示。

表三、不同年齡不活化流感疫苗接種表

年齡	劑量 (mL)	劑數	途徑
6~35個月	0.25	1-2	肌肉注射
3~8歲	0.5	1-2	肌肉注射
9歲以上	0.5	1	肌肉注射

疫苗效果

疫苗接種效果除了決定於接種的疫苗株是否與流行的病毒株相吻合外，也與接種者的年齡與健康狀態有關。2歲以上的保護效果通常為70~80%（95%信賴區間50~95%），6個月到2歲的嬰幼兒效果較差。接種疫苗後，通常14天後即產生有效的保護抗體，保護期為一年。



疫苗接種對象及時間

北半球流感流行期大約從12月底到3月初，因此流感疫苗的最適當接種時機為10月初到11月底。由於流感季節常延伸到3月與4月，因此整個流感季節都建議接種流感疫苗。為保障民衆健康並避免流感疫情擴散，在流感防治的政策規劃上，一般多考量以流感高危險族群與高傳播族群作為疫苗優先接種對象；現今國際間有推動流感疫苗接種政策的國家，多數規劃優先提供65歲以上老人疫苗接種服務，少部分國家亦將年滿6個月以上至2歲以下的幼兒納入優先接種對象，而美國預防接種諮詢委員會更於2010年時，建議所有年滿6個月以上兒童與成人，每年都應接種流感疫苗。

疫苗副作用與禁忌

TIV為死的、不具傳染性的疫苗，因此不會產生流感的感染。最常見的副作用為注射部位酸痛感及輕微發燒，通常發生於注射後6~24小時。另外輕微的全身症狀如噁心、嗜睡、頭痛、肌肉痛及畏寒偶爾發生，13歲以上的兒童有10%會有局部注射部位紅腫。6個月以下的幼兒不可接種疫苗，正在發燒或有其他需要醫療的急性嚴重疾病的人，應經醫師完整評估後決定是否接種。若小孩確實對蛋白有嚴重過敏反應（全身蕁麻疹、氣喘或過敏性休克），也應避免接種流感疫苗。

第三節 鼻噴劑型活性減毒流感疫苗

關鍵訊息

- 活性減毒冷適應流感疫苗開始研發於1960年代，此疫苗在國外已上市，使用於2至49歲健康人。
- 鼻噴劑型活性減毒流感疫苗的效果良好，主要副作用是呼吸道症狀。
- 鼻噴劑型活性減毒流感疫苗不適合用於水楊酸使用者、懷疑免疫缺失、曾患過Guillain-Barré症狀群、對蛋之蛋白質嚴重過敏者、流感高危險族群。



鼻噴劑型活性減毒流感疫苗的發展

活性減毒冷適應流感疫苗（live-attenuated, cold-adapted influenza vaccines, LAIVs）開始研發於1960年代，這類活性疫苗2003年6月在美國核准使用，經鼻噴劑使用。如同不活化流感疫苗，疫苗包括3種病毒株：A（H3N2）、A（H1N1）及B，具有包括不同蛋白質結構遺傳物質。對熱敏感、冷適應流感病毒為經過血球凝集素（hemagglutinin, HA）及神經胺酸酶（neuraminidase,

NA) 基因重組所做成，疫苗已上市使用於2至49歲健康人，研究上已有使用於6個月至5歲的兒童的經驗。

目前在美國上市使用者，商品名為FluMist。經鼻腔噴霧接種，是第一個在美國銷售的鼻腔噴劑疫苗，美國公共衛生部門建議在每年流感季節前使用。疫苗被稱為冷適應，是因為疫苗病毒適應在攝氏25度的鼻腔有效地複製，比正常體溫低。該菌株用於季節性疫苗亦為溫度敏感性，複製限制在攝氏37度（B型株）和攝氏39度（A型株）。原先開發的FluMist需要冷凍儲存，由於許多國際市場並沒有適合的銷售通路，所以最初，冷適應流感疫苗僅在美國上市。

接種方法

兒童9歲以下，過去未曾接種過1劑以上者，應於同年流感季接種2劑，往後每年流感季則接種1劑，過去曾接受1劑以上，往後每年接受1劑。兒童9歲以上，不論過去接種史，每年僅接受1劑。去年曾接受TIV，今年亦可接受LAIV。其他不活化疫苗可與LAIV同時接種或其他時間接種。如果個人使用抗病毒藥物（包括Tamiflu或Relenza），則在最後劑量48小時後給予鼻噴劑。如果在接種鼻噴劑流感疫苗2週內使用抗病毒藥物，則須再次接種疫苗。抗病毒藥物對TIV則不影響。



疫苗有效性

健康成人接受TIV的有效性可達80~90%，LAIV的有效性高達85%。對於兒童，接受2劑疫苗的效價對於流感A（H3N2），LAIV有效性高達96%，在第二年流感A（H3N2）抗原的變化中，其有效性仍高為86%，顯示如同自然感染的保護效果。流感B有效性91%。整體而言，其有效性高達92%。流感病毒合併中耳炎及下呼吸道疾病亦明顯的減少。流感疫苗有效性與年齡、接種者免疫力及疫苗流行的病毒株有關。疫苗與流行病毒株相符合，有效性可達70~90%，年老者及免疫力差者其有效性略減。年度疫苗與流行病毒株次級符合，有效性則較差，但疫苗仍然扮演重要效益，可防範嚴重後遺症。活性減毒疫苗在兒童的研究，認為較不活化疫苗更具效益。

適應性

活性疫苗在美國核准使用，TIV與LAIV兩者的比較如表四所列。LAIV用於2至49歲健康人，不用於2歲以下與2至4歲反覆性喘鳴兒童。TIV較適合用於接觸免疫功能低下與其他流感高危險族群，LAIV則不適合用於水楊酸使用者、懷疑免疫缺失、對蛋之蛋白質嚴重過敏者、反應性呼吸道疾病或流感高危險族群（慢性肺部疾病、心臟疾病、懷孕、慢性代謝疾病、腎功能異常、血液病變及免疫抑制治療）。疫苗為滅毒病毒，其他接觸者的感染極低（0.6%~2.4%）。哺乳非為禁忌，可以使用LAIV。可使用於輕微的不適（諸如腹瀉或輕微上呼吸道感染微燒或無燒）。但如有嚴重鼻塞可能影響鼻噴劑使用，可以考慮鼻塞情形改善再予接種。

疫苗副作用

成人接種有發生流鼻水、頭痛、肌肉酸痛、喉嚨痛、發燒及咳嗽現象。兒童接種副作用包括流鼻水、頭痛、喘鳴、嘔吐、肌肉痛及發燒。LAIV通常為安全，與對照組相比，統計上有關發燒、流鼻水及鼻塞的比率沒有差別。在北加州年齡12個月至59個月兒童接受1劑疫苗的研究，認為增加氣喘的機會（相對危險度3.53；95%信賴區間1.1~15.7）。再次接種的安全性相同，通常第一劑較再次接種的反應高。反應較多發生在接種後第2至3天，持續1至2天。

表四、活性減毒冷適應流感疫苗（LAIV）與不活化流感疫苗（TIV）之比較

項目	LAIV	TIV
注射方式	鼻噴劑	肌肉注射
疫苗種類	活性病毒	不活化病毒
病毒株	三株（二株A，一株B）	三株（二株A，一株B）
病毒株更新	每年	每年
注射期限	每年	每年
年齡	2~49歲	6個月以上
6個月至8歲二劑間隔*	4 週	4 週
流感高危險族群能否注射*	否	是
2至4歲氣喘或喘鳴兒童能否注射	否	是
接觸免疫抑制個人或家屬且不須保護者能否接種	是	是
接觸免疫抑制個人或家屬且須保護者能否接種（如幹細胞移植接受者）	否	是
接觸流感高危險族群但非嚴重免疫抑制能否注射*	是	是
其他疫苗能否同時接種	是	是
如未同時接種，其他活性疫苗可4週內接種	否	是
如未同時接種，其他不活化疫苗可4週內接種	是	是

* 6個月至8歲兒童，未曾接種流感疫苗，須接種2劑。

※ LAIV較不適合用於流感高危險族群（慢性肺部疾病、心臟疾病、懷孕、慢性代謝疾病、腎功能異常、血液病變及免疫抑制治療）。

參考文獻

1. Pyle, G. F. (1986). *The diffusion of influenza: patterns and paradigms*. New Jersey: Rowan & Littlefield.
2. Potter, C. W. (1988). Chronicle of influenza pandemics. In K. G. Nicholson, R. G. Webster, A.J. Hay (Eds.), *Textbook of influenza* (pp.3-18). London: Blackwell Sciences Ltd.
3. Crosby, A. W. (1976). *Epidemic and peace*. 1918, part IV. Westport, Conn.: Greenwood Press.
4. Smith, W., Andrewes, C. H., & Laidlaw, P. P. (1933). A virus obtained from influenza patients. *Lancet*, 1, 66-68.
5. Francis, T., Jr. (1940). A New Type of Virus from Epidemic Influenza. *Science*, 92(2392), 405-408. doi:10.1126/science.92.2392.405
6. Burnet, F.M. (1936) Influenza virus on the developing egg. I. Changes associated with the development of an egg-passage strain of virus. *Br J Exp Pathol*, 17, 282-293.
7. Bright, R. A., Carter, D. M., Daniluk, S., Toapanta, F. R., Ahmad, A., Gavrillo, V., . . . Ross, T. M. (2007). Influenza virus-like particles elicit broader immune responses than whole virion inactivated influenza virus or recombinant hemagglutinin. *Vaccine*, 25(19), 3871-3878. doi:10.1016/j.vaccine.2007.01.106
8. World Health Organization. Acute Respiratory Infections: Influenza. 2009. (2010, July 21). Retrieved from http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index1.html
9. Dynavax Presents Data From Novel University Flu *Vaccine Candidate*. (2010, July 21). Retrieved from <http://investors.dynavax.com/releasedetail.cfm?releaseid=380722>
10. Universal Influenza Vaccine Tested Successfully In Humans. (2010, July 21). Retrieved from <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/01/08012418552.htm>



呂俊毅

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科

第四章

流感疫苗效力

- 第一節 注射型不活化流感疫苗之研究 83
- 第二節 臺灣的流感疫苗研究 90
- 第三節 世界衛生組織建議之疫苗是否適用
於臺灣 94
- 參考文獻 96

第一節 注射型不活化流感疫苗之研究

關鍵訊息

- 大部分研究都顯示流感疫苗的致免力良好，大約70~90%以上的個案可以產生保護性抗體。影響致免力的因素包括流感疫苗的成分、接受者的年齡與免疫功能、與接種的方式等。
- 在流行的病毒株與疫苗的病毒株是相符的情形下，流感疫苗在65歲以下的成人，保護效力可以達到80~90%。在65歲以上的老人，流感疫苗的保護效力稍差。
- 為照顧老人的醫護人員施打流感疫苗，可以減少老人出現類流感症狀，同時不分原因的死亡率也會下降。



評估疫苗效果的參數

評估流感疫苗的效果，通常包括了兩種方式。一種是檢驗流感疫苗接種者是否產生足夠的抗體，這也就是流感疫苗的致免力（immunogenicity）。常用的檢驗方式有打完疫苗以後，針對流感病毒的抗體濃度是否高於一個標準、是否有抗體陽轉（seroconversion），以及抗體的幾何

平均效價 (geometric mean titer) 是否有意義的上昇。另一大類則是研究疫苗的保護效力 (protective efficacy)，也就是比較有打流感疫苗者，與沒打流感疫苗者比較起來，發病的機率減少多少。最簡單的算法就是 (1-相對風險)，所謂相對風險就是指打疫苗者相對於不打疫苗者發病的機率。疫苗除了對注射者有直接的效果，常常對於未接受疫苗的人也有間接的效果，這叫群體免疫 (herd immunity)。有時在評估流感疫苗效果的時候會把間接的效果也考慮進去，這比較接近實際的情況，這類評估往往稱為疫苗效果 (vaccine effectiveness) 的評估。實際的情況下，疫苗效力 (efficacy) 與疫苗效果 (effectiveness) 常常會被混用，或被視為相同。

致免疫力

最常被用來檢驗流感抗體的方法是血球凝集抑制試驗 hemagglutination inhibition (HAI) test。流感病毒的血球凝集素 (hemagglutinin, HA) 蛋白可以凝集紅血球，血清若含有抑制流感病毒HA蛋白的抗體，就可以抑制流感病毒對紅血球的凝集。而流感病毒的HA蛋白剛好是流感病毒分型的依據，所以這種檢驗方法檢驗出來的抗體是具



有流感病毒血清型特異性的。利用不同血清型的流感病毒株，驗抗體濃度也就不同。早年的人體實驗證明，HAI濃度與發病的機率呈現反向的線性相關，HAI濃度越高者，在感染流感病毒以後越不會發病[1]。另外有一項在兒童進行的分析發現，抗體的存在大幅度減少了流感感染的侵襲率。沒有抗體的兒童大約有80%的侵襲率；HAI抗體效價 $\geq 1:40$ 的兒童，侵襲率只有18%[2]。

大部分研究都顯示流感疫苗的致免疫力良好，大約80~90%以上的健康成人可以產生 $\geq 1:40$ 的HAI抗體。影響致免疫力的因素包括流感疫苗的成分、接受者的年齡與免疫功能[3]與接種的方式（皮下或皮內）等等。部分流感疫苗在製作的時候會加入免疫佐劑（adjuvant），可以有效增強致免疫力。在新型流感大流行的時候，往往不能很快培養出大量的病毒並製造出大量的流感疫苗，此時免疫佐劑的使用是一種有效節省抗原使用、增加流感疫苗效果的方法[4]。兒童接受流感疫苗後產生抗體的免疫反應較低，小於等於9歲的兒童必須接受兩劑流感疫苗才能產生與成人相當的免疫反應[5]。



一般在每年流感季節開始前開始注射疫苗，北半球通常的建議是十月以後開始接種[6]。有的專家相信在60歲以上的老人，流感疫苗的抗體只能夠維持四個月左右[7]。可是有一項文獻回顧性研究發現，在大於等於60歲的老人，只要在注射流感疫苗以後成功的產生抗體，到注射後四個月有70~100%的個案仍保有抗體[8]。這項回顧也發現抗體消失的速度與注射前的抗體濃度比較有關，與年齡沒有明顯相關。

一般流感疫苗的評估中，均以HAI抗體效價 $\geq 1:40$ 作為有保護力的指標，血清保護率則必須超過70%。

保護效力

有關流感疫苗的保護效力研究，大部分是以成人與老人為研究對象。大部分的研究結果顯示，在流行的病毒株與疫苗的病毒株是相符的情形下，流感疫苗在65歲以下的成人，保護效力可以達到80~90%。在65歲以上的老人，流感疫苗的保護效力稍差[9]。可能的原因就是老人免疫系統老化，接受流感疫苗注射後產生的抗體濃度比較差[10]；而且老人的整體健康狀況較差，一旦感染流感病毒，仍會出現症狀與併發症。雖然流感疫苗在65歲以上老人的保護力稍差，它仍然可以有效的減少這個年齡層的人因為感染流感而住院與死亡[11]。另外，臨床的研究顯示，流感疫苗減少住院的效果，在具有高危險因子的老人比一般的老人差[12]。雖然如此，具有高危險因子的老人

仍然被認為是優先施打流感疫苗的對象，因為他們一但感染流感病毒，後果通常比較嚴重。2003年，Nichol就對流感疫苗的保護效力作了一個回顧。在她發表的文章中，整理了流感疫苗在各種族群、各種疾病情況的保護效力（表五）[13]。後來的研究大部分不出這樣的範圍。

最近Cochrane Reviews以較嚴格的標準進行了大型文獻回顧，部分得到相似的結論，部分凸顯了早年研究的不足。其中一個回顧中，收集75個流感疫苗在老人的研究。結果發現，大部分在65歲以上老人進行的流感疫苗臨床試驗都不是隨機對照試驗（randomized control trial）。唯一的一個隨機對照試驗受限於個案數不多（1,348人），未明確顯示疫苗對流感併發症的影響，但看得出疫苗可降減低流感症狀的發生率。大致上而言，流感疫苗在老人的安全性是可接受的[14]。

針對照顧老人的醫療工作人員接受流感疫苗，是否可以減少他們所照顧60歲以上老人發生流感或其併發症，Cochrane也作了相關的文獻回顧。結果發現，在三個隨機對照試驗中，為照顧老人的醫護人員施打流感疫苗，可以減少老人出現類流感症狀，同時不分原因的死亡率也下降了。但是，如果研究的結果訂在明確的診斷（實驗室確定的流感感染、肺炎、或肺炎導致的死亡），綜合四個隨機對照試驗（7,558名研究對象）與一個世代研究（cohort study, 12,742名研究對象）的研究結果顯示，為照顧老人的醫護人員施打流感疫苗並沒有效[15]。

表五、流感疫苗於各種族群之保護效力

研究族群	流感疫苗的保護效力
兒童	
經檢驗證實之流感	60~90%
中耳炎（不分致病菌）	30~36%
健康之<65歲成人	
經檢驗證實之流感	70~90%
類流感症狀	25~34%
居住在社區的>65歲老人	
經檢驗證實之流感	50~60%
住院（因以下原因）	
肺炎（不分致病菌）	33%（95% CI 27~38%）★
呼吸道疾病（不分致病菌）	32%（95% CI 29~40%）
鬱血性心衰竭	27%（95% CI 15~39%）
死亡（不分原因）	50%（95% CI 45~56%）
居住在老人之家的>65歲老人	
呼吸道疾病	56%（95% CI 39~68%）
肺炎	53%（95% CI 35~66%）
住院	48%（95% CI 28~65%）
死亡	48%（95% CI 28~65%）

註：翻譯自Kristin L. Nichol. Vaccine 2003; 21: 1769-75 [13]。

★縮寫：CI，confidence interval（信賴區間）。

針對健康的兒童，Cochrane也有一份大型的文獻回顧，包含16個隨機對照試驗。結果發現，不活化的流感疫苗在健康的2歲以上兒童的保護效力大約為59%（95%信賴區間：41~71%），效果（effectiveness）大約為36%（95%信賴區間：24~46%）。在2歲以下的兒童，不活化流感疫苗的效果，在統計學上其實與安慰劑（placebo）相當[16]。

針對健康成年人，流感疫苗的保護效力就比較不顯著。2010年發表的一篇針對健康成年人的文獻回顧，總共回顧了40個臨床試驗，包含了超過70,000名研究對象。結果發現，在疫苗株與實際流行病毒株相符的情況下，未接種疫苗的人有4%、接種疫苗的人有1%出現類流感症狀。風險差異（risk difference）約3%（95%信賴區間：2~5%）。在疫苗株與實際流行病毒株不相符的情況下，得到流感的風險差異降到1%（95%信賴區間：0~3%）。另外，在住院與得到流感後發生併發症（例如肺炎）的比例上，現有的研究並無法證明流感疫苗在健康的成年人身上的效果[17]。



第二節 臺灣的流感疫苗研究

關鍵訊息

- 流感疫苗在臺灣的研究都顯示可以有效減少老人的住院與死亡，高危險群（包括老人與癌症患者）接種流感疫苗，也具有經濟效益。

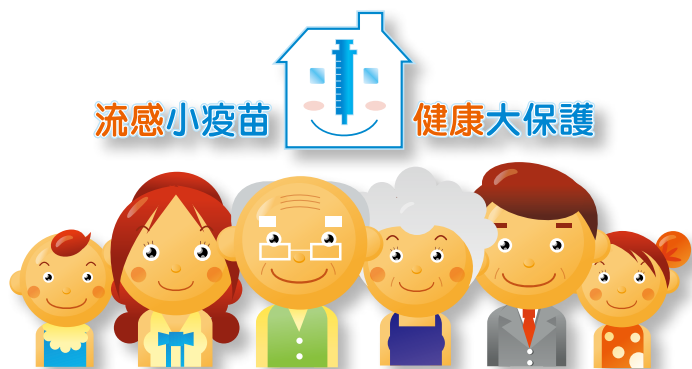


1998年於南臺灣所作的一項研究，收集了1,326名65歲以上願意接受流感疫苗注射的老人，利用另外1,025位不願接受流感疫苗的老人作為對照組，比較他們住院與死亡的發生率。結果發現，接受流感疫苗注射可以減少不分原因的住院達57%，也可以降低不分原因的死亡達到67%。接受流感疫苗注射後省下的醫療費用，至少是流感疫苗費用的三倍。這可能是臺灣本土最早的一項針對流感疫苗保護效力研究[18]。

2001年有一項於高雄進行的更大規模研究，觀察了35,637位接受流感疫苗注射與53,094位沒有接受流感疫苗注射的65歲以上老人，看看他們住院的比率與住院的時間。結果發現，不論是在高危險群的老人，或是非高危

險群的老人，流感疫苗注射都可以有效減少各種原因的住院。一旦住院，打過流感疫苗的老人，住院的時間也比較短[19]。該項研究的進一步分析發現，打流感疫苗可以使死亡率（不分原因）降為未打流感疫苗者的0.44（高危險群）至0.65（一般危險群）倍[20]。

另一項於2000～2001年在台北縣針對二十多萬名65歲以上的老人所作的大型研究顯示，流感疫苗減少了20%（95%信賴區間：79～30%）的住院（不分原因）、29%（95%信賴區間：23～35%）的死亡（不分原因）。不過，該項研究卻發現流感疫苗針對高危險群老人反而效果不顯著，不分原因的住院只減少4%（95%信賴區間：4～11%），而且不具統計意義[21]。

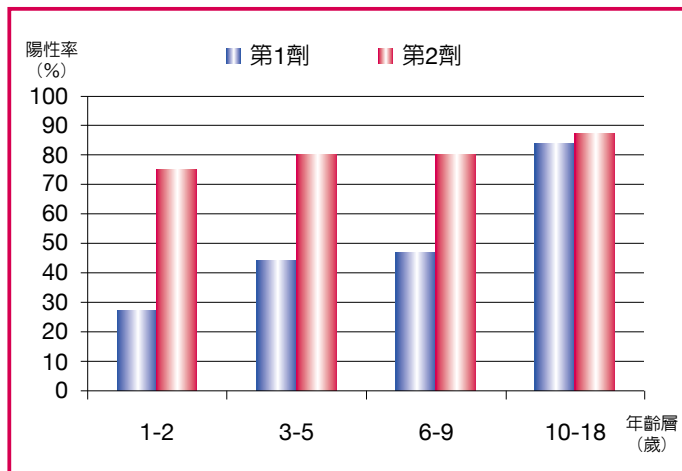


臺灣也曾有少數針對特殊族群所作的流感疫苗效益研究。例如有一項利用模式分析的研究，利用已發表或未發表的流行病學資訊，針對34,112名20~64歲癌症病患，分析流感疫苗的效果與經濟效益。研究結果發現，針對這些癌症病患的大型的流感疫苗接種計畫，每年可以預防2,555人感染各種流感，包括預防660人因流感感染而住院、急診就醫與死亡。同時，為這些癌症病患施打流感疫苗雖然必須花費總共2800萬美金，但是省下的醫療與非醫療費用更高。扣除花費，總共可以淨節省2200萬美金[22]。

從以上研究結果看來，流感疫苗在臺灣的研究幾乎得到一致的結果，那就是流感疫苗注射可以有效減少老人的住院與死亡，為高危險群（包括老人與癌症患者）施打流感疫苗，也具有經濟效益。

2009年，臺灣與全世界都發生了2009 H1N1大流行流感病毒的大流行。臺灣的國光製造了針對這種流感病毒的單價流感疫苗。在兒童與成人的臨床試驗顯示，國光的新流感疫苗的致免疫力與傳統的季節性流感疫苗相當。兒童的致免疫力較差，打完一劑以後，3歲以下大約只有三分之一的人會產生抗體，3到9歲大約一半的人會產生抗體，但在接種2劑疫苗後，九成左右都會有保護性抗體。大於9歲的兒童與成人一樣，打一劑就可以有大約八成到九成的人產生抗體[23]（圖一）。

圖一、國光所製造之2009 H1N1大流行流感疫苗在臺灣不同年齡層兒童的血清陽性率



第三節 世界衛生組織建議之疫苗是否適用於臺灣

關鍵訊息

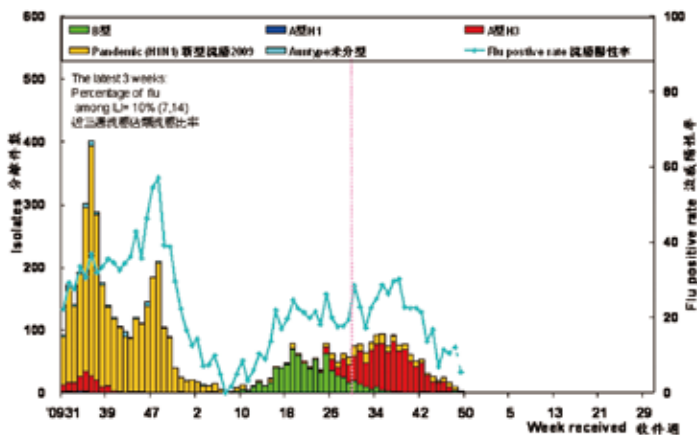
- 每年世界衛生組織建議之疫苗病毒株不一定完全吻合流行株。
- 從1987 / 1988到2003 / 2004的17年當中，臺灣實際流行的A (H1N1) 型流感病毒株與世界衛生組織建議的疫苗病毒株相符的82%，A (H3N2) 有53%相同，B型則有47%相同。



由於每年流行的流感病毒株可能都會不一樣，流感疫苗所含的流感病毒株也必須每年重新評估是否需要更動。每年的二月份左右，世界衛生組織與全球的流感疫苗專家根據當年與前幾年全世界的流感病毒株流行狀況，推測北半球下一個流感季節可能流行的菌株，挑出兩種A型（H1N1與H3N2各一）與一種B型流感病毒株，然後建議全世界的疫苗廠以這些菌株製造流感疫苗。

每年針對可能流行的病毒株的推測不一定會正確。因為流感病毒不斷突變，所以每年世界衛生組織建議之疫苗病毒株不一定完全吻合流行株。回顧過去世界衛生組織所預測的流感病毒株，並與臺灣實際流行的病毒株作一個比較，可以發現，不相符的情形不算罕見。從1987 / 1988到2003 / 2004的17年當中，臺灣實際流行的A (H1N1) 型流感病毒株與世界衛生組織建議的流感疫苗病毒株相符的有14年 (82%)，A (H3N2) 有9年 (53%) 相同，B型則有8年 (47%) 相同[24]。但是大致上而言，臺灣本地所做的各種流感疫苗保護效力研究，還是都可以顯示出疫苗的正面保護效果。

流感病毒監視



參考文獻

1. Delem, A. (1977). Serum SRH antibody level as a measure of the immunity against natural and artificial A/Victoria/3/75 infections. *Dev Biol Stand*, 39, 391-396.
2. Davies, J. R., & Grilli, E. A. (1989). Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect*, 102(2), 325-333.
3. Couch, R. B. (2008). Seasonal inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine*, 26 Suppl 4, D5-9. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.076
4. Atmar, R. L., & Keitel, W. A. (2009). Adjuvants for pandemic influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*, 333, 323-344. doi: 10.1007/978-3-540-92165-3_16
5. Ruben, F. L. (2004). Inactivated influenza virus vaccines in children. *Clin Infect Dis*, 38(5), 678-688. doi: 10.1086/382883
6. Smith, N. M., Bresee, J. S., Shay, D. K., Uyeki, T. M., Cox, N. J., & Strikas, R. A. (2006). Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 55(RR-10), 1-42.
7. Statement on influenza vaccination for the 2006-2007 season. An Advisory Committee Statement (ACS). (2006). *Can Commun Dis Rep*, 32(ACS-7), 1-27.
8. Skowronski, D. M., Tweed, S. A., & De Serres, G. (2008). Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant? *Journal of Infectious Diseases*, 197(4), 490-502. doi: 10.1086/524146
9. Hannoun, C., Megas, F., & Piercy, J. (2004). Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res*, 103(1-2), 133-138. doi: 10.1016/j.virusres.2004.02.025
10. Keren, G., Segev, S., Morag, A., Zakay-Rones, Z., Barzilai, A., & Rubinstein, E. (1988). Failure of influenza vaccination in the aged. *J Med Virol*, 25(1), 85-89.

11. Fedson, D. S., Wajda, A., Nicol, J. P., Hammond, G. W., Kaiser, D. L., & Roos, L. L. (1993). Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA*, *270*(16), 1956-1961.
12. Nichol, K. L., Wuorenma, J., & von Sternberg, T. (1998). Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med*, *158*(16), 1769-1776.
13. Nichol, K. L. (2003). The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine*, *21*(16), 1769-1775.
14. Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Al-Ansary, L. A., Ferroni, E., Thorning, S., & Thomas, R. E. (2010). Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD004876. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub3
15. Thomas, R. E., Jefferson, T., & Lasserson, T. J. (2010). Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD005187. doi: 10.1002/14651858.CD005187.pub3
16. Jefferson, T., Rivetti, A., Harnden, A., Di Pietrantonj, C., & Demicheli, V. (2008). Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub3
17. Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Rivetti, A., Bawazeer, G. A., Al-Ansary, L. A., & Ferroni, E. (2010). Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*(7), CD001269. doi: 10.1002/14651858.CD001269.pub4
18. Wang, C. S., Wang, S. T., & Chou, P. (2002). Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community. *Vaccine*, *20*(19-20), 2494-2499.
19. Wang, C. S., Wang, S. T., Lai, C. T., Lin, L. J., Lee, C. T., & Chou, P. (2004). Reducing major cause-specific hospitalization rates and shortening hospital stays after influenza vaccination. *Clin Infect Dis*,

- 39(11), 1604-1610. doi: 10.1086/425323
- 20.Wang, C. S., Wang, S. T., Lai, C. T., Lin, L. J., & Chou, P. (2007). Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine*, 25(7), 1196-1203. doi:10.1016/j.vaccine.2006.10.015
- 21.Wang, S. T., Lee, L. T., Chen, L. S., & Chen, T. H. (2005). Economic evaluation of vaccination against influenza in the elderly: an experience from a population-based influenza vaccination program in Taiwan. *Vaccine*, 23(16), 1973-1980. doi:10.1016/j.vaccine.2004.10.011
- 22.Lin, H. H., Hsu, K. L., Ko, W. W., Yang, Y. C., Chang, Y. W., Yu, M. C., & Chen, K. T. (2010). Cost-effectiveness of influenza immunization in adult cancer patients in Taiwan. *Clin Microbiol Infect*, 16(6), 663-670. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02937.x
- 23.Lu, C. Y., Shao, P. L., Chang, L. Y., Huang, Y. C., Chiu, C. H., Hsieh, Y. C., . . . Huang, L. M. (2010). Immunogenicity and safety of a monovalent vaccine for the 2009 pandemic influenza virus A (H1N1) in children and adolescents. *Vaccine*, 28(36), 5864-5870. doi:10.1016/j.vaccine.2010.06.059
- 24.Hsieh, Y. C., Chen, H. Y., Yen, J. J., Liu, D. P., Chang, L. Y., Lu, C. Y., . . . Huang, L. M. (2005). Influenza in Taiwan: seasonality and vaccine strain match. *J Microbiol Immunol Infect*, 38(4), 238-243.



黃璇寧、黃富源
馬偕紀念醫院小兒科

流感疫苗安全性

- 第一節 疫苗安全性之評估 101
- 第二節 接種禁忌 106
- 第三節 立即型過敏及其預防與治療 108
- 第四節 雞蛋過敏者接種疫苗的考量 118
- 第五節 神經系統不良事件 125
- 第六節 含汞疫苗爭議 132
- 參考文獻 136

第一節 疫苗安全性之評估

關鍵訊息

- 疫苗上市後需要持續的監視其安全性，主要目的包括尋找罕見的不良反應、追蹤已知的不良反應、追蹤特殊族群對疫苗的反應、維持民眾對疫苗的信心。
- 疫苗接種後不良事件並不同於疫苗的副作用。不良事件可能是巧合的偶發事件，與疫苗只有時序關係，沒有因果關係。而真正的疫苗產生之副作用，除了時序關係之外，必須加上與疫苗接種的因果關係，才能判定是疫苗所引起。



疫苗既然必須接種在人身上，其安全性的評估與追蹤當然非常重要，流感疫苗也不例外。然而，與流感疫苗的安全性相關的議題一直具有爭議性，主要是因為此疫苗的特殊性：第一，它注射的頻率相當頻繁，每一年都要施打一次；第二，它接種的年齡層非常寬，包括了嬰兒、青少年、成年人與老人。這麼廣泛使用的疫苗，在評估其安全性的過程中，有它的優勢，但也有它的盲點存在。

一個疫苗上市前必須經過審慎的臨床試驗，相信這是大家都明白且視為理所當然的。然而上市後仍然需要持續的追蹤其安全性，此謂之上市後監視（post-marketing surveillance），主要目的有四：

1. 尋找罕見的不良反應（rare adverse reactions）：疫苗開始廣泛的接種之後，施打的人數遠超過臨床試驗的人數，一些罕見的疫苗不良反應，可能因此會浮上檯面。如果證實某個嚴重的不良事件與疫苗有關，且風險高於接種該疫苗可能帶來的好處，則此疫苗可能面臨被下架的命運。
2. 追蹤已知的不良反應（known adverse reactions）：有些不良反應在過去的經驗裡已經知道與疫苗相關，上市後更要緊密的監控此不良事件是否有升高的趨勢。流感疫苗之於Guillain-Barré症候群，以及輪狀病毒之於腸套疊疾病，都是明顯的案例。
3. 追蹤特殊族群（specific population）對疫苗的反應：早產兒、懷孕的婦女、免疫不全的病人等等特殊族群，必須特別觀察是否對疫苗有異於常人的不良事件報告。
4. 維持民衆對疫苗的信心（public confidence in vaccines）：疫苗的安全性絕不是空口說白話就能說服人民；唯有明確的統計數字，才能真正維持民衆對疫苗的信心。

要如何監測疫苗的安全性呢？首先，我們必須要了解，疫苗的「不良事件」（adverse event），並不同於疫苗的「副作用」（side effect）。不良事件可能是巧合的

偶發事件，與疫苗接種只有時序關係，沒有因果關係。而真正的疫苗產生之副作用，除了時序關係之外，必須加上與疫苗接種的因果關係，才能判定是疫苗所引起。因此疫苗安全性的監測，必須經過長時間的觀察，蒐集大量的數據，配合基礎與臨床的機轉解釋，才能下最後的定奪。

完善的「不良事件監測」系統，是找到疫苗副作用，並評估其安全性的重要關鍵。在臺灣，這個監測系統通常是由民衆直接經由通報專線，或者由醫師的幫助填寫通報表通報不良事件，詳細描述發生細節後，送交衛生局或經由衛生署全國藥物不良反應通報系統 (<http://adr.doh.gov.tw/default.asp>) 完成通報（被動監測）。這種被動監測的通報系統全世界皆有類似的資料庫，如美國的疫苗不良事件通報系統（Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS），或是加拿大的Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System（CAEFISS），都具有同樣的功能。被動監測的不良事件可包括各種範疇，大致歸納為下列四大類：

1. 真正與疫苗相關的副作用。
2. 無法排除與疫苗相關的不良事件。
3. 與疫苗保存不良，處置不當，或注射方式不正確導致的異常事件。
4. 與疫苗沒有直接相關，但原因不明的不良事件。

部分國家除了被動監測外，也利用主動監測來評估疫苗安全。主動監測藉由串接比對特定疾病的資料和疫苗接

種記錄，來主動發現接種者是否在接種後發生某種疾病。如美國的Vaccine Safety Datalink (VSD) project以及加拿大的Immunization Monitoring Program AcTive (IMPACT) 等。

上述兩種監測方式各有優劣，卻又相輔相成。被動監測的優點是大小通吃，範圍極廣，即便是很罕見的副作用，也會被像放大鏡似的挑出來，有的時候可能因此而找到從未曾被發現的致病機轉。另外如果是某批的疫苗出了問題，藉由被動監測的疫苗批號資料，也能夠及早偵測出來，並回收剩餘的問題疫苗。然而，被動監測的缺點除了低通報率、通報率容易受媒體影響外，就是通報的資料可能天馬行空，診斷標準不一，並且單一個案居多，沒有統計的分母，且缺乏適當的對照組做比較，很難判定究竟與疫苗是否相關。被動監測的資料若是被有心人過度的解讀，並會造成社會的恐慌，以及公共衛生政策的停滯。美國的VAERS網站點進去，馬上跳出的文字就是：這裡所

列出的不良事件包含巧合的事件 (coincidental events)，以及真正疫苗所造成的副作用。

網站並要確認讀者了解這份資料庫的限制性，按下「我了解」之後，才能接著進入內容的部份。



主動監測的優點是，統計的分子與分母非常完整；配合所有就醫記錄的資料，可以明確的計算出不良事件的發生率，進一步與適當的對照組（如無接種疫苗的族群）比較，解讀此不良反應是否與疫苗有關。以流感疫苗為例，監測打疫苗之後發生Guillain-Barré症候群（GBS），是主動監測的重點之一；而根據過去沒有打疫苗的族群背景值可知，每年發生GBS的機率約1~2例 / 十萬人口，如果打疫苗的族群發生疾病的機率高於此數字，並且統計上達到顯著意義，表示疫苗可能與此疾病有流病相關。主動監測的缺點是需耗費較多的時間和人力收集資料；此外，大規模疫苗接種的時候，沒有打疫苗的人數實在不多，且未接種者常因與接種者特性不同而導致疾病或就醫上的差異，直接選用未接種疫苗者作為對照組的作法有時候會失準，需特別注意。

流感疫苗的特殊性在文章一開始已經提到，是屬於少見大規模接種的疫苗。大規模疫苗接種安全監測的時候，不論是主動監測或是被動監測，因接種人口龐大，可能發生前所未知之新不良事件，而且疫苗保存、運送、接種失誤等異常事件的機會較常規疫苗注射為高。另外，因接種人數太多，可能因此接種紀錄不甚完整，導致評估不良事件困難度增加。基於這些種種原因，流感疫苗的安全性議題遠比其他疫苗來的複雜。本章節接下來即討論數個有關流感疫苗安全性的爭議。

第二節 接種禁忌

關鍵訊息

- 絕對的接種禁忌為曾對此疫苗中的任何成分或微量殘留物有嚴重過敏反應者。
- 接種者有發燒、急性感染症時，通常建議延後疫苗接種。



一般的流感疫苗，不論季節流感疫苗或者H1N1大流行流感疫苗，絕對的接種禁忌為曾對此疫苗中的任何成分或微量殘留物有嚴重過敏反應者。舉例來說，H1N1新型流感疫苗可能的成分包括：白蛋白、卵蛋白、kanamycin和neomycin sulfate、formaldehyde（甲醛）、十六烷基三甲基溴化銨和polysorbate等成分；對上述物質有嚴重過敏者，不可接種。其他相對禁忌包括接種者若有發燒，或患有急性感染症，通常建議延後疫苗接種。

大部分國際大廠的英文仿單在接種禁忌（contraindication）這一欄，皆使用「嚴重的過敏（severe hypersensitivity）」、「全身性（systemic）的過敏」或是「致命性（life-threatening）的過敏」等詞彙，來描述對疫苗的任何成分產生過敏的禁忌。至於對疫苗產生輕微的過

敏，如皮膚出疹這類問題，則最多放在特殊警告及特別注意事項（warnings and precautions）這一欄位。然而國內中文的仿單常常省略這些「嚴重」字眼，導致任何過敏都可能被排除在接種的範圍之外。以國光公司的「安定伏裂解型流感疫苗」為例，接種的禁忌列出四項：（1）有發燒者；（2）有嚴重之急性症狀者；（3）對疫苗成分有過敏反應者；（4）其他對預防接種有不適者。此四項禁忌看似簡單，然而已經將許多輕微過敏，甚至心理因素所引起的不良反應都含括在內，在臨床解釋上變得相當模糊。

至於鼻噴劑型的活性減毒流感疫苗（live attenuated influenza vaccine; LAIV），基本上只能給予在健康的族群。接種的禁忌為：2歲以下的嬰幼兒、50歲以上的老人、任何呼吸道疾病的高危險群（慢性心臟病、慢性肺病，氣喘、糖尿病，腎衰竭，免疫不全者）、5歲以下曾有反覆哮喘病史者、正在服用阿斯匹靈的兒童或青少年、曾有接種流感疫苗後6週內發生GBS者、懷孕的婦女，以及對雞蛋等疫苗成分相關物質嚴重過敏者。

我們可以發現，其實流感疫苗接種的禁忌主要還是著重在預防「立即型過敏」這個嚴重副作用的發生。關於這個主題，我們將在下一個單元討論。



第三節 立即型過敏及其預防與治療

關鍵訊息

- 疫苗引起的過敏性休克發生率約在每百萬劑1~10個案例。
- 大部分疫苗引起的立即型過敏都發生在注射後幾秒鐘至幾分鐘之間，幾乎所有的病例都發生在一小時以內。
- 在所有立即型過敏的處置中，唯有「即時的使用腎上腺素」一項與存活率有關。
- 發生立即型過敏後，應住院觀察至少24小時才可出院。



立即型過敏（anaphylaxis）是一種非常急性的過敏反應，它可以在極短暫的時間內影響到多重的器官功能，最嚴重者可能導致休克，甚至死亡。立即型過敏的發生可能導因於食物、吸入過敏原、昆蟲叮咬或動物毒液、各種藥物，以及疫苗注射。

立即型過敏的產生，是因為某種過敏原結合上特異的E免疫球蛋白（immunoglobulin E），而誘發一系列快速的過敏反應。由機轉可得知，發生立即型過敏的人，其免疫

系統必定曾經接觸過此過敏原，或者曾經接觸過有交叉反應（cross reaction）的類似過敏原，使身體已經存在許多特異的E免疫球蛋白。當抗原吃入或打入人的身體，並結合到肥胖細胞（mast cells）或嗜鹼性白血球（basophils）上蓄勢待發的E免疫球蛋白後，這兩種細胞馬上會分泌大量的組織胺（histamine）、胰蛋白酶（tryptase）等媒介物質，造成氣管收縮，氣管分泌物大增，血管擴張，組織液滲出，血壓急驟，腹痛，以及蕁麻疹等等症狀。

另一種「類」立即型過敏（“anaphylactoid” reactions），在臨床上表現與真正的立即型過敏一模一樣，但是機轉卻與E免疫球蛋白沒有關連（IgE independent）。它的機轉目前還不是完全清楚，只知道致敏物質「跳過」E免疫球蛋白，直接誘發了肥大細胞的分泌，因此並不屬於E免疫球蛋白引發的過敏性反應。

疫苗引起的立即型過敏非常罕見，然而卻常常致命。根據國外的經驗，疫苗引起的過敏性休克發生率約在1～10個案例 / 每百萬劑。然而因為全世界的診斷標準不一，監測系統的不完備，樣本數過少等等原因，導致疫苗引起的立即型過敏發生率的確切數據仍不易得知。

大部分疫苗引起的立即型過敏都發生在注射後幾秒鐘至幾分鐘之間，幾乎所有的病例都是發生在一小時以內。然而也有很罕見的病例，注射12小時後才發生症狀。有1～20%立即型過敏的病人，會有雙相型立即型過敏（biphasic anaphylactic reactions），也就是第一次立即

型過敏發生後的八小時內，發生第二波的立即型過敏反應，這第二波的反應甚至有病例報告在72小時後才發生。有鑑於此，大多數專家都建議，接種完疫苗應留在醫療院所觀察30分鐘；如果不幸發生了立即型過敏症狀，應住院觀察至少24小時才可出院，以避免發生第二波反應。文獻也曾經報告過敏反應持續數小時甚至數天的案例，此乃屬於罕見的protracted anaphylaxis反應。

立即型過敏的典型症狀應包含心肺系統的症狀，加上皮膚的表徵（如蕁麻疹或神經性水腫），兩者皆成立。如果症狀沒有包含皮膚的表徵，應當先考慮其他全身性的疾病，包括敗血性休克、心肌梗塞、低張力低反應事件（hypotonic-hyporesponsive episode）等問題。在非常少見的狀況下，立即型過敏發生的太快，可能皮膚表徵還未顯現出來，但心跳已經瞬間停止。即便在此特殊情形之下，至少也要合併氣管緊縮與分泌物增加，才能斷定為疫苗引起的立即型過敏。

發生立即型過敏的診斷也可以用血清中肥胖細胞的胰蛋白酶濃度（serum mast cell tryptase：MCT）做指標。



MCT的濃度在症狀發生後15~120分鐘時會達到最高，可延續至發生後六小時。然而以MCT濃度診斷立即型過敏的專一性並不清楚，而且目前沒有單純針對「疫苗引發立即型過敏」的標準數據，所以僅能供參考用。至於血清中的IgE濃度並不能當做指標，除了專一性不高之外，前文提及的「類」立即型過敏也與IgE並無關連，並無法以此方法偵測出來。至於血漿中的組織胺在立即型過敏5~15分鐘會快速上升，並於60分鐘內會恢復正常值，也是另一個檢驗標的。然而除非立即型過敏事件發生在醫學中心等級的醫院，否則檢驗血漿組織胺並不是這麼容易，尤其要迅速處理血漿檢體本身就是一件大工程。另外若病人不幸死亡，屍體解剖並不能提供有力的證據，因此也無法提供過敏性休克之確診。

為了避免各家醫院診斷標準不一，布萊頓合作計畫之立即型過敏工作小組（The Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group）於2007年在Vaccine期刊針對疫苗引發立即型過敏的診斷有完整的評估等級，其中包括三種不同的診斷等級（Level 1~3），以level 1為疾病最典型症狀，level 3為最寬鬆。評估過程必須配合某些主要條件（major criteria），或者次要條件（minor criteria），這些條件請見表六至表八。

流感疫苗中的成分很多，雖然雞蛋常常被指為立即型過敏的元兇，然而其他疫苗中的物質包括kanamycin或neomycin sulfate等抗生素、甲醛（formaldehyde）保存劑、甚至疫苗瓶蓋上的乳膠（latex），都可能造成立即

表六、疫苗引發立即型過敏的診斷評估標準

For all levels of diagnostic certainty

Anaphylaxis is a clinical syndrome characterized by

- sudden onset AND
- rapid progression of signs and symptoms AND
- involving multiple (≥ 2) organ systems, as follows

Level 1 of diagnostic certainty

- ≥ 1 major dermatological AND
- ≥ 1 major cardiovascular AND / OR ≥ 1 major respiratory criterion

Level 2 of diagnostic certainty

- ≥ 1 major cardiovascular AND ≥ 1 major respiratory criterion
- OR
- ≥ 1 major cardiovascular OR respiratory criterion AND
- ≥ 1 major criterion involving ≥ 1 different system (other than Cardiovascular or respiratory systems)
- OR
- (≥ 1 major dermatological) AND (≥ 1 major cardiovascular AND / OR minor respiratory criterion)

Level 3 of diagnostic certainty

- ≥ 1 minor cardiovascular OR respiratory criterion AND
- ≥ 1 minor criterion from each of ≥ 2 different systems / categories

The case definition should be applied when there is no clear alternative diagnosis the reported event to account for the combination of symptoms.

表七、疫苗引發立即型過敏的診斷評估標準：主要條件

Major criteria

Dermatologic or mucosal	<ul style="list-style-type: none">• generalized urticaria (hives) or generalized erythema• angioedema[★], localized or generalized• generalized pruritus with skin rash
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none">• measured hypotension• clinical diagnosis of uncompensated shock, indicated by the combination of at least 3 of the following:<ul style="list-style-type: none">○ tachycardia○ capillary refill time >3s○ reduced central pulse volume○ decreased level of consciousness or loss of consciousness
Respiratory	<ul style="list-style-type: none">• bilateral wheeze (bronchospasm)• stridor• upper airway swelling (lip, tongue, throat, uvula, or larynx)• respiratory distress – 2 or more of the following:<ul style="list-style-type: none">○ tachypnoea○ increased use of accessory respiratory muscles (sternocleidomasoid, intercostals, etc.)○ recession○ cyanosis○ grunting

★Not hereditary angioedema.

表八、疫苗引發立即型過敏的診斷評估標準：次要條件

Minor criteria

Dermatologic or mucosal	<ul style="list-style-type: none"> • generalized pruritus without skin rash • generalized prickle sensation • localized injection site urticaria • red and itchy eyes
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • reduced peripheral circulation as indicated by the combination of at least 2 of <ul style="list-style-type: none"> ◦ tachycardia and ◦ a capillary refill time of >3s without hypotension ◦ a decreased level of consciousness
Respiratory	<ul style="list-style-type: none"> • persistent dry cough • hoarse voice • difficulty breathing without wheeze or stridor • sensation of throat closure • sneezing, rhinorrhea
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • diarrhoea • abdominal pain • nausea • vomiting
Laboratory	<ul style="list-style-type: none"> • Mast cell tryptase elevation > upper normal limit



型過敏的發生。這麼多物質都可能造成立即型過敏，不可能一一篩選過濾，因此要預防發生立即型過敏，最重要的步驟是注射前先詢問被接種者「是否曾經對雞蛋嚴重過敏？或者曾經打任何疫苗發生嚴重過敏反應？」因為其他的疫苗，可能跟流感疫苗有某些相同的成分存在。如果曾經有明確的嚴重過敏史，對於當次的接種要特別小心。

若民衆主訴曾對任何物質（包括食物、疫苗）有類似過敏性休克的反應，或是不確定是否為立即型過敏，但又必須要注射流感疫苗者，可以先做皮膚測試來決定是否接種。需注意即便是皮膚測試，也有可能引發立即型過敏，所以這項評估，應該由專家執行，且在醫療資源完善的環境下執行。皮膚測試可先以疫苗做皮膚點刺測試（skin

prick test) 開始，若無明顯反應，再由1：100倍稀釋的疫苗執行皮內測試 (intradermal test)。1：100稀釋疫苗的皮內測試偽陽性率為15%，如果濃度更高，偽陽性機率更高。如果民衆確定是對雞蛋曾有立即型過敏的病史，也可以針對全蛋或者是蛋白接受皮膚測試。

這類曾懷疑有立即型過敏的病人，若皮膚測試結果為陰性，可以較為放心的接種疫苗，然而仍應備妥腎上腺素，以及其他急救設備，接種後並觀察一小時始可離去。皮膚測試若是陽性，應慎重考慮是否放棄接種；如果別無選擇必定要施打，可以用多階段式接種法；以0.5毫升的疫苗為例：先注射0.05毫升1：10稀釋的疫苗，再注射0.05毫升的全濃度疫苗，接著打0.10毫升、0.15毫升，最後打0.20毫升的疫苗，每個步驟間隔15分鐘。

對於疫苗引起的立即型過敏的治療，美國兒科醫學會感染症委員會 (The Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics) 有完整的建議。當被接種者已經發生搔癢、蕁麻疹、紅疹塊，或神經性水腫時，應馬上肌肉注射腎上腺素 (成人0.3~0.5mL 1：1,000 sol'n，兒童0.01mL / kg，minimum 0.1mL)，並給予口服抗組織胺。若效果不彰，腎上腺素可每10分鐘給一劑，最多給三劑。若病人症狀已經緩解，要持續給口服抗組織胺與類固醇共48小時。更嚴重的病例若已經發生氣管痙攣、喉頭水腫、呼吸困難、休克、心肺功能異常時，要給予氧氣吸入，並配合吸入型腎上腺素 (nebulized

epinephrine)，靜脈注射稀釋的腎上腺素（成人0.5~1mL 1 : 10,000 sol'n IV，兒童0.1mL / kg 1 : 10,000 sol'n IV，slow administration；repeat p.r.n.），大量生理食鹽水輸液補充，以及必須時給予升壓劑（如dopamine）等等。除上述急救之外，建議同時給予H₁和H₂受器阻斷劑（H₁ and H₂ receptor-blocking agents，如diphenhydramine + ranitidine），以及類固醇。若正在使用乙型阻斷劑（beta-blockers）者可能對腎上腺素反應不佳，可以使用升糖素（glucagon）來升壓。症狀緩解後，輕微症狀者至少觀察四小時，嚴重症狀者至少觀察24小時始可出院，以防雙相型立即型過敏的發生。

在所有立即型過敏的處置中，唯有「即時的使用腎上腺素」一項與存活率有關，因此為關鍵之處置。造成死亡率較高的病人因素包括本身有氣喘、心血管疾病、慢性肺病、急性感染當中等等。其他正在服用乙型阻斷劑、甲型阻斷劑、血管張力素轉換酶抑制劑（angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI）等藥物者，因影響腎上腺素作用，預後也較差。

總而言之，要預防疫苗引發立即型過敏，必須包括詳細的詢問病史，謹慎的注射疫苗，以及注射後足夠的觀察時間。至於流感疫苗當中最敏感的雞蛋過敏議題，將在下節討論。

第四節 雞蛋過敏者接種疫苗的考量

關鍵訊息

- 雞蛋過敏大部分開始於年齡6個月大以後，初發平均年齡是10個月，發生率大約大約0.5~2.5%。
- 對雞蛋過敏的兒童，18歲以前80~95%都會發展出耐受性。
- 雞蛋過敏的反應大多發生在接觸後30分鐘內，最常見的症狀是皮膚出疹與搔癢。
- 蛋白IgE陽性的兒童每天吃含有1.5克雞蛋成分以下的蛋糕，93%不會出現症狀。
- 隨著技術進步，流感疫苗所含雞蛋蛋白越來越少，引起過敏性休克的機率極微。
- 流感疫苗的絕對接種禁忌是對雞蛋蛋白有嚴重、全身性或致命性的過敏。



不論是肌肉注射型的不活化流感疫苗，或是鼻噴型的活性減毒流感疫苗，其病毒抗原大多來自雞胚培養；在純化的過程當中，免不了有少許的雞蛋蛋白殘留在疫苗裡。因此，對於雞蛋過敏的民衆而言，流感疫苗的確有潛在性

的可能會導致過敏反應。然而弔詭的是，這些雞蛋過敏的族群（如2歲以下孩童，或有氣喘病史者），常常也是流感病毒會引發重症的危險族群之一，因此打與不打疫苗之間，總是難以抉擇。



雞蛋裡面有六個主要過敏原，分別為編號Gal d 1-5，以及卵黏蛋白（ovomucin）。Gal d為拉丁文Gallus domesticus的縮寫，意思是「雞」。六種主要的過敏原有五種存在蛋白裡，一種存在蛋黃裡。蛋白中主要致敏原的分布如下：

1. Gal d 1： ovomucoid（占蛋白裡物質的11%）；
2. Gal d 2： ovalbumin / conalbumin（占55%）；
3. Gal d 3： ovotransferrin（占12%）；
4. Gal d 4： lysozyme（占3%）；
5. 卵黏蛋白ovomucin（占4%）。

蛋黃裡的致敏原就是編號第五號的雞血清白蛋白（Gal d 5： chicken serum albumin），它會造成一種叫做雞蛋症候群的疾病（bird-egg syndrome），基本上只有養雞人家才會得這種疾病，一般人不會有。蛋黃裡還有其他會造成過敏的物質，臨床上都不是很重要。

蛋白中以編號第一號Gal d 1的類卵黏蛋白 (ovomucoid) 為最主要的致敏原，很多對蛋白過敏的病人血中都有高濃度的ovomucoid IgE。蛋白裡的ovomucoid之所以會造成慢性且較嚴重的過敏，是因為它可以引發高達四種的IgE，分別接合在ovomucoid的不同抗原決定位 (epitope)。我們都知道IgE是造成過敏的元兇，如果四種IgE不斷輪流的被ovomucoid挑釁，過敏反應當然又持久又劇烈。

另一個蛋白中重要的致敏原就是卵白蛋白 (ovalbumin) (Gal d 2)，它的角色對流感疫苗特別重要。若有人只對未煮熟的生蛋白過敏，煮熟的蛋白則不會，那麼此人可能對ovalbumin物質過敏；因為ovalbumin加熱之後，蛋白質結構會變形，抗原決定位 (epitope) 改變，體內的IgE免疫球蛋白就無法接合上去，也就失去了引發過敏的能力。對ovalbumin過敏的族群有時候很難從病史中詢問出來，因為大部分的人都是吃煮熟的蛋白；然而疫苗中的ovalbumin是屬於未加熱的，若對此物質過敏，很有可能日常生活中沒有症狀。至於ovomucoid過敏就沒這種問題，因為它在高溫下仍可保持蛋白質形狀完整。

雞蛋過敏大部分開始於年齡6個月大以後，初發平均年齡是10個月，也差不多就是寶寶第一次接觸到雞蛋的年齡。也有研究指出，其實母乳裡就已經有雞蛋的蛋白，因此寶寶可能更早就接觸到雞蛋的成分。根據統計，在所有年齡層裡，對雞蛋過敏的比例大約是0.5到2.5%，其比例不可謂不高。然而根據過去的研究，對雞蛋過敏的孩子，

其中37~66%在10歲之前會產生耐受性（tolerance），61~86%在14歲之前有耐受性，而18歲時80~95%都已經有了耐受性。也就是說，18歲之後的成人，幾乎很少人仍對雞蛋過敏了。這當中以症狀越輕微，或抽血IgE指數越低的孩子，越早可以產生耐受性，反之則越晚。

雞蛋過敏的反應大部分發生在接觸後30分鐘內，最常見的症狀是皮膚出疹與搔癢，尤其在本身就已經有異位性皮膚炎的患者更為明顯。也有些人的雞蛋過敏以腸胃症狀，或呼吸急促來表現，甚至引發立即型過敏。不過根據統計，所有食物造成兒童立即型過敏的案例，僅7%是雞蛋造成，占相對少數，其他有17%是牛奶造成，62%是花生或其他堅果類引起。

欲檢驗是否有雞蛋過敏有四種方式：誘發試驗、檢驗血中抗蛋白IgE濃度、皮膚針刺測試（skin prick test）、與皮膚貼片測試（skin patch test）。誘發試驗的作法，根據歐洲過敏氣喘及臨床免疫學會的建議，就是先吃1毫克的雞蛋白，然後每15~30分鐘將劑量加倍服用。不過有專家認為，做這種誘發試驗使用未煮熟的蛋白，可能會有腸胃道感染之虞。另一個目前常被使用的方法，就是抽血驗血中抗蛋白IgE濃度。這個方法的盲點是，究竟濃度多高才定義為蛋白過敏，世界上沒有統一的標準，而且上下差別可達數十倍，從0.35kU / l到30kU / l（抗體濃度單位，每升的血清中含有幾千個單位的抗體）都有人使用，專一性非常低。一般的共識，就是濃度越高，症狀應該是越明

顯；如果不是很確定，還是以觀察臨床症狀為主。皮膚針刺測試依然有同樣的問題，就是陽性標準不一，從5mm到13.3mm的範圍皆有人使用，可能與操作者的方法及使用的蛋白抽取物不同有關。皮膚貼片測試主要是用在偵測晚發的T細胞免疫反應。

雞蛋過敏的耐受性很容易產生，因此並不是檢驗出有雞蛋過敏的人就不能吃任何含蛋類食物。由過去的研究發現：有93%的孩子雖然抽血驗出抗蛋白IgE為陽性，但是每天吃含有1.5克以下的蛋糕，從來都沒有任何症狀。更驚人的是，這些孩子吃了六個月的蛋糕之後，只剩下4.6%的孩子仍然對雞蛋測試是過敏的，其他的孩子都產生耐受性，不藥而癒。因此在照顧雞蛋過敏的孩子當中，雖然抽血抗蛋白IgE陽性，也可以先吃少量煮熟的蛋類製品，只要沒有症狀，就可以繼續食用，甚至緩慢增加份量。

一想到流感疫苗引發過敏反應，很多人直覺的就認為是雞蛋所引起，此觀念並不是很正確，在前段文章已經稍微討論過。流感疫苗裡除了雞蛋物質以外，抗生素、保存劑、穩定劑、病毒抗原，以及注射瓶蓋的乳膠，都有可能引起過敏。事實上，近年來的疫苗技術越來越發達，疫苗中殘存的雞蛋蛋白是越來越少，引起過敏性休克的機率更是日益降低。1970年代，流感疫苗中雞蛋殘存的卵白蛋白（ovalbumin）約為20~45微毫克 / 每0.5ml，如今流感疫苗僅含有<5微毫克 / 每0.5ml的卵白蛋白在流感疫苗之中。雖然注射疫苗的最低引發過敏的蛋白劑量（lowest

observed adverse-effect level) 目前仍無定論，口服蛋白引發過敏的最低劑量已經知道大約是130微毫克，此劑量相對於疫苗中的蛋白濃度實相差甚遠。

在美國，最後一位因為雞蛋過敏注射流感疫苗導致過敏性休克死亡的個案報告，必須追溯至1969年，已經是四十年前的事件。1976年在美國4,800萬人打了流感疫苗之後，只有11個人產生立即型過敏，全部都存活，這11人當中無人證明事件與雞蛋過敏有關。1998年James等人大膽的將流感疫苗（含 $\leq 1.2\text{mcg} / \text{ml}$ 的蛋白）打在83位已知雞蛋過敏的人身上，沒有一個人發生問題。之後的研究者

越來越勇敢，將流感疫苗打在雞蛋過敏的孩子身上，甚至打在曾經立即型過敏的人身上，通通都沒發生什麼事。由此可證明，以目前流感疫苗中雞蛋的濃度要引起立即型過敏，恐怕已十分罕見。

主訴雞蛋過敏的民衆，該如何接種流感疫苗？首先要強調的是，流感疫苗的接種禁忌是對雞蛋「嚴重的過敏（severe hypersensitivity）」，「全身性（systemic）的過



敏」，或是「致命性（life-threatening）的過敏」，除此之外，皆可以接種流感疫苗。簡言之，若被接種者曾經吃過含整顆雞蛋的料理而無反應，則此人幾乎不可能是雞蛋過敏的患者，可直接正常注射流感疫苗。若被接種者曾有輕微雞蛋過敏的病史（除立即型過敏以外），且也同時屬於流感併發重症之高危險族群，這時施打流感疫苗者可以採取兩階段式接種法：先接種十分之一的劑量，30分鐘後無症狀產生，再接種剩下十分之九的劑量，並再觀察30分鐘始可離去。如果被接種者不確定自己有沒有雞蛋過敏，也沒有吃過雞蛋，但屬於流感併發重症高危險族群，那麼可以先做皮膚測試來決定；若皮膚測試為陽性，可以採取兩階段式接種法，陰性，則可接受正常注射。如果一個人不屬於流感併發重症的高危險族群（如：成年人無任何慢性病史），並且曾經吃雞蛋有嚴重、全身性、或致命性的過敏史，可選擇不要接種疫苗。

雖然目前流感病毒有抗病毒藥物可治療，然而隨著抗藥性病毒的增加，此治療已無法保證可對付流感病毒。在此前提之下，流感疫苗依然是預防得到疾病的最佳選擇。目前疫苗的製程因為量產所需，尤其是面臨全球大流行時，雞胚培養仍是必要的步驟。若未來有更更新的技術取代雞胚培養，又能大量製造流感疫苗，將可完全除去雞蛋過敏者對疫苗的疑慮。

第五節 神經系統不良事件

關鍵訊息

- Guillain-Barré症候群的發生率每年每十萬人口約1~2例，以成人為主，隨年齡增加而發生率增高。
- *Campylobacter jejuni*為Guillain-Barré症候群已知病因中最常見者。
- 1976年美國製造的豬流感疫苗，約每百萬接種者會出現8.8個Guillain-Barré症候群病例，之後的季節性流感疫苗的關連性數據不多。
- 有研究認為，流感病毒感染後發生Guillain-Barré症候群的機率，高出季節流感疫苗注射後約4~7倍。



自從1976年的豬流感疫苗被懷疑可能與Guillain-Barré症候群（GBS）相關之後，流感疫苗與此神經系統不良事件就常常被提出討論。

GBS是一種急性或亞急性神經症候群，因為周邊神經或是神經根受到傷害，引起各種程度不同的肢體麻痺、感覺麻痺以及自主神經的麻痺。雖然目前對於GBS的機轉還

未完全了解，可以知道的是此症應該與自體免疫有關連；也就是交叉反應的抗體攻擊自體的周邊神經或神經根，造成神經脫鞘（demyelination）或神經軸突傷害（axonal damage）。

GBS的發生率每年每十萬人口約1~2例，以成人為主，隨年齡增加而發生率增高。大部分的報告顯示以男性比女性多，無遺傳傾向，也沒有季節趨勢。病人以急性或亞急性的表現，開始時四肢有點感覺異常，或者麻刺的感覺，然後大部分人以對稱的下肢肢體麻痺表現，漸漸往上延伸到手臂和眼球（bulbar）肌肉，合併深部肌腱反射消失。病人通常在第2~4週的時候症狀最為嚴重，但也有報告在短暫數小時內惡化的病例。四分之一的人會影響到橫隔膜和呼吸肌肉，造成呼吸衰竭，需要呼吸器的幫助。自主神經若受到影響則會產生姿態性低血壓，神經性腸阻塞，以及心跳不穩等症狀。腦脊髓液檢查可見白蛋白升高，白血球數目卻正常的現象，稱為cytoalbuminologic dissociation。大部分的病人在數週至數月會康復，在嬰兒或兒童的病例尤其恢復快速，預後也佳，反之老人預後則較差。整體來說，GBS的死亡率約在5~15%（醫療落後地區尤高），並有20%的人在一年後仍有後遺症，其他的人則大多完全康復。

既然是與自體免疫有關的疾病，GBS可能與許多與自身神經細胞具交叉反應的抗原有關，比如說病毒或者是細菌。有三分之二的病人可以追溯到數週到數日之前有感染

症的病史，大部分是腸胃道感染或者呼吸道感染，其中最著名的與此症相關的病原體為Campylobacter jejuni。其他曾被報告與GBS相關的病原體有流感病毒、肺炎黴漿菌、HIV、Epstein-Barr病毒、巨細胞病毒等等。某些外科手術，以及淋巴瘤等疾患也曾報告與此症相關。

理論上，注射疫苗也有可能引發交叉反應的抗體，進而攻擊自身的神經髓鞘或神經軸突蛋白。許多疫苗都曾被懷疑是引發GBS的元兇，但目前這些疫苗大多沒有找到任何生物標記能模擬造成疾病。曾有證實羊腦或鼠腦培養的Semple狂犬病疫苗可能讓T細胞產生對神經髓鞘的抗體，進而產生類似GBS的症狀；但自從改用雞胚培養之後，這現象就不再發生了。



另一個與GBS類似的分型是Fisher症候群（FS）。FS的疾病機轉與GBS類似，主要症狀有三：運動失調（ataxia）、眼球麻痺（ophthalmoplegia），以及反射消失（areflexia）。有時候FS也合併輕微肢體麻痺，和GBS有點重疊，此時可稱之為GBS-FS重疊症候群。FS在東亞的國家發生率高於其他世界各地，比如說在臺灣約20%的GBS以FS表現，在日本更高達25%。FS與誘發因子的間隔時間，臨床症狀持續的時間，以及腦脊髓液的表現，都與GBS類似，但更為良性，預後更佳，大部分病人在六個月內會完全康復。與FS相關的抗體目前已知的有anti-GQ1b和anti-GT1a，過去尚未有與疫苗相關的報告。

因為媒體資訊的普及，許多一般民衆知道流感疫苗可能會造成GBS，在接種疫苗之後，會因心理作用產生偽肢體麻痺的症狀。因此，正確的診斷GBS顯得特別重要。布萊頓合作計畫（Brighton Collaboration）所制定的GBS診斷評估標準包括：

1. 「雙側性，且大致為對稱性」的麻痺，並具有「從下肢往上延伸至上肢與眼球肌肉」的特性。其他少見的表現並非就排除在疾病之外，但必須謹慎且詳盡的做進一步的確診。
2. 單次性的病程表現（monophasic），並且於發病後12小時至28天進展到最嚴重的程度。發生速度太急性的麻痺症狀皆應暫時排除在診斷之外。
3. 深部肌腱反射減低或消失。

上述三項為診斷之必要條件。另外若配合電氣生理學的檢查（如神經傳導檢查，肌電圖檢查），以及腦脊髓液檢驗有疾病的特徵（cytoalbuminologic dissociation），可提升診斷的評估等級。必須小心的是，神經傳導檢查（nerve conduction velocity, NCV）在發病第一週可能仍為正常，必須連續追蹤兩週才可能找到異常。另外，肌電圖檢查並不適用於兒童病例。

治療GBS目前是以注射免疫球蛋白為標準療法，越早使用效果越佳。至於類固醇不但沒有幫助，許多研究甚至證實會讓病情更加惡化。

近年來，最常被提起與GBS有關的疫苗，乃非1976年的豬流感疫苗莫屬了。事發當年疫苗開始大規模接種之後，被動監測系統的資料顯示GBS有不尋常增加的趨勢；進一步以世代研究（cohort study）發現，注射豬流感疫苗後六週之內，較未接種者發生GBS的風險比為9.2（95%信賴區間：8.2~10.3），可換算成每百萬接種者會增加8.8個GBS病例。這樣一個報告，立刻導致美國政府提早結束接種計畫。然而到目前為止，當年豬流感疫苗可能引起疾病的機轉仍不清楚。2008年Nachamkin et al.發現，1976年的豬流感疫苗，以及1991年，2004年的季節流感疫苗，可以引發老鼠身上產生對抗ganglioside的抗體（anti-GM1），然而1991年與2004年的季節流感疫苗，卻都沒有報告任何增加GBS的風險。

至於2009年的新流感疫苗究竟會不會引起GBS？美

國疾病管制及預防中心的Emerging Infections Program (EIP)，以及許多其他的官方 / 非官方機構，都試圖利用被動監測與主動監測的資料，尋找這一次的新流感疫苗與GBS的關係。EIP於2010年6月完成初步報告，經過年齡的調整，認為2009年的新流感疫苗接種者較未接種者發生GBS的風險比為1.77（95%信賴區間：1.12~2.56），也就是每百萬人注射會增加0.8個GBS的病例。雖然這項資料仍遠低於1976年的豬流感疫苗的數字，但若結果最後經過季末分析確認，則將再次讓流感疫苗與GBS連上關係。美國疾病管制及預防中心承認這項研究至少有五項限制，而除了EIP之外，其他的監測單位包括Vaccine Safety Datalink、Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring、Department of Defense / Defense Medical Surveillance System、Department of Veteran Affairs、Centers for Medicaid and Medicare Services、National Vaccine Advisory Committee (<http://www.hhs.gov/nvpo/nvac/reports/ndex.html>)，都沒有發現2009年新流感疫苗與GBS有統計上的相關。

根據2004年發表在美國醫學會雜誌（Journal of American Medical Association）的報告，流感病毒感染後發生GBS的機率，更勝於季節流感疫苗注射後發生GBS的機率約4~7倍。因此，若假設流感病毒感染的人數與注射疫苗的人數相當，理論上注射疫苗甚至可以減少罹患GBS的機會。然而若病人曾患有GBS，應不應該接種流感疫

苗？為了保險起見，美國疾病管制及預防中心建議：若被接種者在過去六週內曾有類似GBS症狀，且此人並非流感併發症的高危險族群，那麼可以不要施打。若此人屬於流感併發症的危險族群，基於流感病毒本身造成的死亡率更勝於疫苗引發GBS，且流感疫苗本身是否會讓症狀再發目前並無證據，因此仍建議施打。

總而言之，除1976年的豬流感疫苗之外，接種流感疫苗後發生GBS的機會極低，且現無完整致病機轉可解釋。

第六節 含汞疫苗爭議

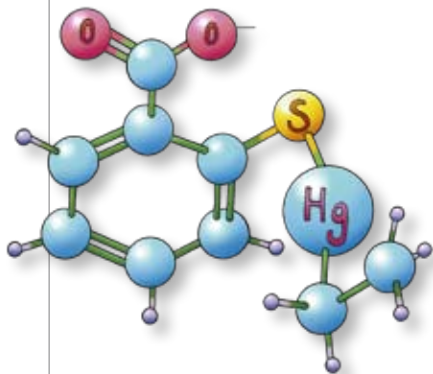
關鍵訊息

- 環境中的甲基汞會在人體內堆積，累積到達一定量以後，會對身體產生傷害，尤其神經系統。
- 疫苗含有的硫柳汞是一種乙基汞，在人體的代謝快，較不會堆積在體內。
- 沒有科學證據顯示疫苗的硫柳汞對人體有害。
- 有大型研究證實，含有硫柳汞的疫苗不會造成兒童神經傷害。



每年到了打疫苗的季節，疫苗是否含汞的爭議總是被有心人士一再的提出。事實上，這個問題吵吵鬧鬧已經超過10年，許多的證據都已經顯示含汞疫苗並無安全性的問題。

大部分的汞金屬，在環境中都以甲基汞的形式存在（methylmercury）。甲基汞的來源包括火山灰、森林大火，以及含汞的岩石風化。然而，近年來大量的甲基汞汙染，都是來自於人類的工廠廢水、煤礦燃燒等等來源。



1956年的日本的水俣病事件，開始引起社會大眾對汞中毒的注意。以甲基汞的形式存在的汞比較會在人體內堆積，累積到達一定量以後，會對身體產生傷害。人類因為食用受到甲基汞汙染的魚類而食入汞，

若劑量太高造成汞中毒時，會表現失去平衡、痙攣性輕癱、耳聾、眼盲等等症狀。

大約從1930年代起開始，另一種形式的汞就已經被使用在藥物的製造上，當作一種抗菌防腐劑使用。這種形式叫做硫柳汞（thimerosal），因為它帶有乙基，所以又被稱為乙基汞。硫柳汞和環境中的甲基汞不同，此形式的汞代謝快，較不會堆積在體內，也較不會傷害人體。疫苗製劑，尤其是多人使用的大瓶裝（multi-dose vial），多半會使用硫柳汞當作保存劑或抗菌劑，以防止細菌孳生。單次使用的小瓶裝，因為一瓶只供一個人打，較不會有細菌汙染的問題，可以不加抗菌劑。

並不是所有疫苗都含有硫柳汞；有些疫苗在加入硫柳汞以後，效果會受到影響，如麻疹德國麻疹腮腺炎（MMR）疫苗等活性疫苗，因此這些疫苗並不含硫柳汞成分。另外，有些疫苗是在製造過程中會用到硫柳汞作為抗

菌防腐劑，但最後裝瓶的時候並不會加入硫柳汞，這類成品中則只有極微量的硫柳汞殘留。常見的含硫柳汞疫苗包括部分廠牌的白喉百日咳破傷風三合一疫苗、B肝疫苗、嗜血桿菌疫苗，以及流感疫苗等等。

最早在1976年的時候，美國食品藥物管理局就已認定白喉、百日咳、破傷風三合一疫苗內含汞，對兒童並無風險存在。然而因為幼兒使用的疫苗種類越來越多，1999年6月美國食品藥物管理局、美國兒科醫學會、美國疾病管制及預防中心等機構再次為了疫苗中所含的微量汞，共同開會討論。他們發現過去所有關於「汞」的安全攝取量，都是針對環境中常見較毒的「甲基汞」，而很少是乙基汞的報告。最後美國食品藥物管理局界定了一個以甲基汞為研究的上限值，也就是6個月大之前的嬰兒可以接受乙基汞的量，最多為187.5 μg 。雖然無任何科學證據顯示「疫苗的硫柳汞」對人體有害，主管機關最後還是建議藥廠以後製造疫苗儘量不要使用硫柳汞，而用其他物質取代。

在這一段時間，美國出現不少質疑含汞疫苗安全性的聲浪。當時臺灣也出現一些質疑的聲音，但後來逐漸平息。2007年國內有新聞媒體大幅報導流感疫苗含汞的爭議，雖經衛生單位與相關專家的解釋，兒科醫學會也發出聲明稿澄清疫苗含汞的安全性。但因為新聞媒體的負面效應，使當年的流感疫苗接種率有稍微下降的現象。

最近2008年Pichichero等人的研究指出，疫苗中硫柳汞的半衰期在嬰幼兒身體為3.7天，遠低於甲基汞的44天。

目前WHO對甲基汞所訂的食用安全標準是 $3.3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{wk}$ ；以甲基汞的高標準檢視目前疫苗中的硫柳汞，一個劑量（ $0.5\text{mL} / \text{dose}$ ）的流感疫苗，大約含有 $25\sim 50 \mu\text{g}$ ，若長期來看其實是低於安全標準。

硫柳汞還有一個最重要的爭議，就是與自閉症的關係。此輿論影響之大，曾引起美國10%的醫院為此停止新生兒接種B型肝炎疫苗，後來造成有位3個月嬰兒罹患急性爆性肝炎而死亡。另外有人給自閉症兒童注射排汞藥物，結果竟因藥物導致心律不整而死亡。近年來許多研究都已經證實硫柳汞與自閉症毫無相關，其中最重要的一篇刊登在2007年9月的新英格蘭醫學期刊（The New England Journal of Medicine, NEJM）。

此文章為美國疾病管制及預防中心及與哈佛大學、史丹佛大學等，共同進行的大型研究，時間超過十年，針對1,047名7~10歲兒童做42項神經心理指標的評估，結果證明不論幼年時期是否接受含有硫柳汞的疫苗，其與7~10歲出現的神經心理障礙並無因果關係。事實上，



自從2001年起，許多國家包括美國已經不再出產含汞的疫苗，然而自閉症的診斷並沒有下降，可想而知禍首絕對不是含汞疫苗。

新英格蘭醫學期刊的評論沉痛地指出，疫苗含汞事件被激烈地情緒化誇大，並被少數政客利用作為政治議題，多年來導致許多無辜者受到傷害。臺灣也曾經發生許多類似的事件，其中以某自然醫學博士在電視及網路上聲稱國光疫苗的汞含量是國外諾華一般流感疫苗的五十倍的事件最為出名，此事件不得不促使國光按鈴控告此人惡意散播不實資訊，並求償300萬元。全世界每年有數萬人死於流感，相較於含硫柳汞流感疫苗的爭議，多年來不實的臆測是應該告一段落了，以免引致更多的困惑與傷害。

參考文獻

1. Murphy, K. R., & Strunk, R. C. (1985). Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *J Pediatr*, 106(6), 931-933.
2. Anolik, R., Spiegel, W., Posner, M., & Jakobovics, E. (1992). Influenza vaccine testing in egg sensitive patients. *Ann Allergy*, 68(1), 69.
3. Anonymous. (2000). Outbreaks of Salmonella serotype enteritidis infection associated with eating raw or undercooked shell eggs--United States, 1996-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 49(4), 73-79.
4. Chen, R. T., DeStefano, F., Davis, R. L., Jackson, L. A., Thompson, R. S., Mullooly, J. P., . . . Marcy, S. M. (2000). The Vaccine Safety Datalink: immunization research in health maintenance organizations in the USA. *Bull World Health Organ*, 78(2), 186-194.

5. Kelso, J. M. (2000). Raw egg allergy—a potential issue in vaccine allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 106(5), 990.
6. Pichichero, M. E., Cernichiari, E., Lopreiato, J., & Treanor, J. (2002). Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet*, 360(9347), 1737-1741. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11682-5
7. Bohlke, K., Davis, R. L., Marcy, S. M., Braun, M. M., DeStefano, F., Black, S. B., . . . Thompson, R. S. (2003). Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*, 112(4), 815-820.
8. Madaan, A., & Maddox, D. E. (2003). Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am*, 23(4), 555-588.
9. Ponvert, C., & Scheinmann, P. (2003). Vaccine allergy and pseudo-allergy. *Eur J Dermatol*, 13(1), 10-15.
10. Verstraeten, T., Davis, R. L., DeStefano, F., Lieu, T. A., Rhodes, P. H., Black, S. B., . . . Chen, R. T. (2003). Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*, 112(5), 1039-1048.
11. Zhou, W., Pool, V., Iskander, J. K., English-Bullard, R., Ball, R., Wise, R. P., . . . Chen, R. T. (2003). Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)—United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ*, 52(1), 1-24.
12. Andrews, N., Miller, E., Grant, A., Stowe, J., Osborne, V., & Taylor, B. (2004). Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*, 114(3), 584-591. doi: 10.1542/peds.2003-1177-L114/3/584
13. Eriksen, E. M., Perlman, J. A., Miller, A., Marcy, S. M., Lee, H., Vadheim, C., . . . Ward, J. I. (2004). Lack of association between hepatitis B birth immunization and neonatal death: a population-based study from the vaccine safety datalink project. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 23(7), 656-662.
14. Haber, P., DeStefano, F., Angulo, F. J., Iskander, J., Shadomy, S.

- V., Weintraub, E., & Chen, R. T. (2004). Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA*, *292*(20), 2478-2481. doi:10.1001/jama.292.20.2478
15. Payne, V., & Kam, P. C. (2004). Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia*, *59*(7), 695-703. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03757.xANA3757
16. Varricchio, F., Iskander, J., Destefano, F., Ball, R., Pless, R., Braun, M. M., & Chen, R. T. (2004). Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *23*(4), 287-294.
17. Joint Task Force on Practice Parameters. (2005). The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*, *115*(3 Suppl 2), S483-523. doi:10.1016/j.jaci.2005.01.010
18. Davis, R. L., Kolczak, M., Lewis, E., Nordin, J., Goodman, M., Shay, D. K., . . . Chen, R. T. (2005). Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology*, *16*(3), 336-341.
19. Babl, F. E., Lewena, S., & Brown, L. (2006). Vaccination-related adverse events. *Pediatr Emerg Care*, *22*(7), 514-519; quiz 520-512. doi: 10.1097/01.pec.0000227874.44878.4000006565-200607000-00014
20. Simons, F. E. (2006). Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol*, *117*(2), 367-377. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.002
21. Budtz-Jorgensen, E., Keiding, N., Grandjean, P., & Weihe, P. (2007). Confounder selection in environmental epidemiology: assessment of health effects of prenatal mercury exposure. *Ann Epidemiol*, *17*(1), 27-35. doi:10.1016/j.annepidem.2006.05.007
22. Greenberger, P. A., Rotskoff, B. D., & Lifschultz, B. (2007). Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*, *98*(3), 252-257. doi:

10.1016/S1081-1206(10)60714-4

23. Niggemann, B., & Beyer, K. (2007). Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *45*(4), 399-404. doi: 10.1097/MPG.0b013e318054b0c300005176-200710000-00002
24. Ruggeberg, J. U., Gold, M. S., Bayas, J. M., Blum, M. D., Bonhoeffer, J., Friedlander, S., . . . Simpson, N. (2007). Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, *25*(31), 5675-5684. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.02.064
25. Thompson, W. W., Price, C., Goodson, B., Shay, D. K., Benson, P., Hinrichsen, V. L., . . . DeStefano, F. (2007). Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med*, *357*(13), 1281-1292. doi: 10.1056/NEJMoa071434
26. Wood, R. A., Setse, R., & Halsey, N. (2007). Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol*, *120*(2), 478-481. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.035
27. Bernard, S. (2008). Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes. *N Engl J Med*, *358*(1), 93; author reply 94. doi: 10.1056/NEJMc072980
28. Casey, J. R., Kahn, R., Gmoser, D., Atlas, E., Urbani, K., Luber, S., . . . Pichichero, M. E. (2008). Frequency of symptomatic relapses of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis in children from 4 pediatric practices following penicillin, amoxicillin, and cephalosporin antibiotic treatment. *Clin Pediatr (Phila)*, *47*(6), 549-554. doi: 10.1177/0009922808315212
29. DePestel, D. D., Benninger, M. S., Danziger, L., LaPlante, K. L., May, C., Luskin, A., . . . Hadley, J. A. (2008). Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc (2003)*, *48*(4), 530-540. doi: 10.1331/JAPhA.2008.07006
30. Noel, G. J., Blumer, J. L., Pichichero, M. E., Hedrick, J. A., Schwartz, R. H., Balis, D. A., . . . Arguedas, A. (2008). A randomized comparative study of levofloxacin versus amoxicillin/clavulanate for

- treatment of infants and young children with recurrent or persistent acute otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(6), 483-489. doi: 10.1097/INF.0b013e318168d2cb
31. Pichichero, M. E., Gentile, A., Giglio, N., Umido, V., Clarkson, T., Cernichiari, E., . . . Treanor, J. (2008). Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics*, 121(2), e208-214. doi:10.1542/peds.2006-3363
32. Rooney, J. P. (2008). Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes. *N Engl J Med*, 358(1), 93-94; author reply 94.
33. Casey, J. R., & Pichichero, M. E. (2009). A comparison of 2 white blood cell count devices to aid judicious antibiotic prescribing. *Clin Pediatr (Phila)*, 48(3), 291-294. doi:10.1177/0009922808327106
34. Fiore, A. E., Shay, D. K., Broder, K., Iskander, J. K., Uyeki, T. M., Mootrey, G., . . . Cox, N. J. (2009). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*, 58(RR-8), 1-52.
35. Kang, S. M., Song, J. M., Quan, F. S., & Compans, R. W. (2009). Influenza vaccines based on virus-like particles. *Virus Res*, 143(2), 140-146. doi: 10.1016/j.virusres.2009.04.005
36. Kelso, J. M., Li, J. T., Nicklas, R. A., Blessing-Moore, J., Cox, L., Lang, D. M., . . . Grammer, L. C. (2009). Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 103(4 Suppl 2), S1-14.
37. Szymczakiewicz-Multanowska, A., Groth, N., Bugarini, R., Lattanzi, M., Casula, D., Hilbert, A., . . . Podda, A. (2009). Safety and immunogenicity of a novel influenza subunit vaccine produced in mammalian cell culture. *Journal of Infectious Diseases*, 200(6), 841-848. doi: 10.1086/605505
38. Anonymous. (2010). Preliminary results: surveillance for Guillain-Barre syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 59(21), 657-661.



黃玉成¹、黃景泰²、楊政皓²、黃柏諺²、李浩遠¹、曾維珍¹、
謝育嘉¹、邱政洵¹、胡婉妍³、陳宜君³

長庚紀念醫院兒童感染科¹、感染科²、臺灣大學醫學院附設醫院感染科³

第六章

流感疫苗的建議接種對象

第一節 65歲以上的年長者 144

第二節 慢性病患者 149

第三節 兒童及學齡兒童 153

第四節 懷孕婦女 158

第五節 醫療工作者 163

第六節 禽畜業者 167

參考文獻 172

流感疫苗的保護力雖是有限，不過接種疫苗仍可有效地降低併發症及死亡。

北半球（包括臺灣）流感流行的流行期通常在十二月底至三月初，因此流感疫苗最適當的接種時機應該在十月至十一月中旬，接種者可以在流感季節到來時，體內有足夠的抗體來保護自己。

在有限的醫療資源下，依據流行病學資料據以制訂疫苗政策，提供特定之高危險族群接種服務，才可能獲得最大之成效。臺灣自1998年十月起開始提供65歲以上高危險群老人免費流感疫苗的接種，之後視經費狀況逐年擴大接種的對象。一般而言，以下的族群均建議接受流感疫苗的接種：一、65歲以上的老年人及9歲以下的兒童；二、需要長期照護者；三、6個月大以上罹患慢性病如肺疾（氣喘、慢性阻塞性肺病變）、心血管疾病、代謝性疾病（如糖尿病）、腎衰竭、血紅素病變、以及免疫不全者，包括HIV帶原者；四、於流行季懷孕將超過十四週之孕婦；五、6個月大到18歲需接受長期阿斯匹靈（aspirin）治療者；六、可能與高危險群接觸者，包括醫療人員，安養中心照護人員等等。由於目前的流感疫苗是一種不活化的疫苗，保護期限較短，加上為因應每年改變的流感病毒，疫苗的成分可能每年修改，所以必須每年接種一劑流感疫苗。以下針對一些建議接種的特殊族群，分別加以闡述說明。

第一節 65歲以上的年長者

關鍵訊息

- 世界衛生組織及美國疾病管制及預防中心均強烈建議，年滿65歲以上的老年人，應該要每年定期接種季節性流感疫苗。
- 接受流感疫苗注射，可以減少臨床上出現流感症狀的機會。
- 有接受疫苗接種的人，醫療費用的支出會比較低。
- Cochrane的回溯研究顯示，65歲以上老人接種流感疫苗的死亡率或併發症，低於沒接種流感疫苗的人。



世界衛生組織及美國疾病管制及預防中心均強烈建議，年滿65歲以上的老年人，應該要每年定期接種季節性流感疫苗。這樣的政策下，美國老年人的流感疫苗接種率從1980年的只有15%，上升到2001年的65%。2009年9月新型流感疫苗上市，在疫苗來源充裕的情況之下，也建議65歲以上的老年人要接種新型流感疫苗。

儘管世界衛生組織及各國政府和衛生機關的呼籲，每年65歲以上的年長者，仍只有不到一半的人接受季節性流感疫苗的注射。2009年，臺灣老年族群接受新型流感疫苗的比率也不到五成。

其實，許多的研究及文獻皆可顯示，接種流感疫苗，應該是減低老年人受到流感感染衝擊的有效方法。Govaert 等人於1991年至1992年，在荷蘭進行一個前瞻性的研究，共邀請了1,838位年紀大於60歲以上的民衆加入研究，然後隨機、雙盲的將他們分為兩組，分別接種疫苗或安慰劑，在接種後五個月內做追蹤。結果發現，接受流感疫苗注射，可以減少臨床上出現流感症狀的機會，而以血清學確診的流感來分析，也可證實接受流感疫苗注射可以減少流感感染的機會（相對風險分別是 0.50, 0.53）[1]。Stuart



於1966年在美國加州的社區進行的回溯性研究，結果亦支持流感疫苗注射的效果。看起來流感疫苗可以減少社區裏退休的老年人，因為流感而引起的上呼吸道症狀[2]。

Nichol等做的一個Cochrane文獻資料回顧，分析結果支持流感疫苗接種在老年族群的效果。流感疫苗接種後，可以顯著地降低老年人因為流感病毒感染而併發肺炎並進而住院的機會（48%對57%， $p < 0.002$ ）。流感疫苗接種也可以降低上呼吸道症狀（27%對39%， $p < 0.01$ ），還有大大降低心臟衰竭症狀惡化的情形出現（37%， $p < 0.04$ ）[3]。

另外，老年人接種流感疫苗的經濟效益如何也是一個值得探討的議題。以美國來說，如果全面施打流感疫苗，以每劑疫苗25美元計算，疫苗本身的費用每年需要7.5億美元，加上疫苗運送、接種對象的交通、場地費用及醫護人員酬勞等各項支出，耗費其實比7.5億美元還要多上許多。但是在前述Nichol的文獻回顧中顯示，在因為呼吸道感染併發症而住院、或是因為心臟衰竭惡化而住院的族群中，有接受疫苗接種的人，醫療費用的支出會比較低（分別要低37%與43%）。這些節省下來的醫療費用數目也很可觀，依據Group Health's influenza vaccination program的統計，扣除了疫苗的成本、運送費用、人員開銷等等支出，平均每一位民衆接種疫苗，就節省了4美元的費用。在1990到1992的這三年之中，累積起來就替美國政府省下了500萬美金的支出[4]。

許多Cochrane的回溯研究顯示，65歲以上老人接種流感疫苗的死亡率或併發症，是會低於沒接種流感疫苗的人。雖然如此，這類Cochrane的研究都是觀察性的回溯研究，而非真正隨機、雙盲的實驗性研究，因此難免都會有很大的偏差（bias）。例如，可以自行乘坐公共交通工具到衛生機關接受疫苗注射的老人，健康狀態是在一定的程度以上的，而沒有接種疫苗的老人，有相當部分是健康狀況相當差而行動不方便的。因此，沒有接種疫苗的老人，非常可能會有較高的死亡率和併發症。因此，事實上，不見得是沒有接受疫苗的人死亡率較高，而很有可能是，病到無法去接種疫苗的人，會有較高的死亡率。

另外根據Simonson的統計，讓人覺得奇怪的是，雖然1980至2001年美國的流感疫苗接種率逐年上升，但是流感相關的死亡率（flu-related death）仍然是逐步上升的[5]。

相較於其他病毒疫苗，流感疫苗仍缺乏大型隨機，雙盲的試驗研究來證實其有效性。且每年新製作的疫苗，也缺乏足夠的時間完整評估疫苗的安全性，尤其是對於疫苗接種後比較長時間的影響及副作用。在美國每年受到流感病毒感染的民衆大約有37.6%，換算流感相關死亡，則每年約有1,300例。全面施打疫苗，大量投資於疫苗的費用，能夠達到多少預防效果並不確定，是否符合經濟成本的考量，也仍有很大的爭議[6]。

綜合以上各點討論，雖然流感疫苗的有效性尚須更多前瞻性的研究加以確認，但在回溯性的文獻探討上，因為可以有效降低併發症風險以及醫療支出花費，建議65歲以上老年人等高風險族群規則施打流感疫苗，應該是合宜的。但是，加強疫苗的有效性及安全性的驗證，以及降低製作成本，都是必須進一步加強處理的課題。



第二節 慢性病患者

關鍵訊息

- 研究資料顯示，流感疫苗無確實降低流感引起哮喘發作的效果，疫苗本身則不會引起哮喘發作。
- 流感疫苗能減少慢性阻塞性肺病的急性發作次數，疫苗不會引起病人本身慢性阻塞性肺病的惡化。
- 接受化療兒童的抗體免疫反應比較不好，並無特殊疫苗安全的問題。



各種慢性病患者是否適合接種流感疫苗、或是接種流感疫苗有沒有好處，是一個大家都想瞭解的問題。依據世界衛生組織及學界的看法，罹患各種慢性疾病的患者，不管是糖尿病、心血管疾病、慢性肺病、肝腎功能不全、或是長期使用免疫抑制劑等等，被流感病毒感染後發生合併症的危險性較一般健康人來得高，因此建議除非有明確禁忌症，每年應接種流感疫苗來預防感染。以下我們僅由實證醫學的角度來探討幾種慢性病患者的狀況。

哮喘

Bueving 等人於2003年針對696個氣喘兒童的研究發現，疫苗接種並無法確實地減低流感引起的哮喘（asthma）發作（風險差 0.01；95%信賴區間：0.02~0.04）。反過來說，依據一項合併兩項大型試驗的研究來看，短時間內，也就是在注射流感疫苗之後的兩個禮拜內，注射流感疫苗也不會使哮喘發作的風險增加（風險差 0.00；95%信賴區間：0.02~0.02）。根據上市後監測資料顯示，接種不活化流感疫苗（inactivated influenza vaccine），短期內哮喘發作的風險並不會增加，也就是確實不會導致哮喘[7, 8]。

總之，流感疫苗是否能保護哮喘病人、減少因為流感導致的哮喘發作，我們並不是非常確定，但是哮喘病人接種流感疫苗應該也沒有使哮喘病情惡化的危險[9]。

慢性阻塞性肺疾

儘管科學界普遍建議，慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）患者應該要每年接受流感疫苗注射，但是其實很少有針對這些患者的、隨機性對照性研究來探討疫苗接種的效果。Cochrane實證醫學組織於2006年評估了11個COPD病人接受流感疫苗的效益研究。其中有6個研究的對象純粹是慢性阻塞性肺疾病患，而另外5個研究則包括一般老人還有其他高風險的病人。他們發現，一部分的證據顯示不活化的流感疫苗確實能夠

減少慢性阻塞性肺病的急性發作次數（flare-up），尤其是那些很可能跟流感病毒感染相關的急性發作。以副作用來說，接種疫苗時使用肌肉注射，是會引起一些局部性的副作用，例如局部暫時性的疼痛。這些副作用微乎其微，相較於疫苗可能帶來的好處，副作用是微不足道的。而且，研究發現，流感疫苗本身並不會造成流感感染、流感疫苗也不會引起病人本身慢性阻塞性肺病的惡化[10]。

支氣管擴張症

世界上許多國家的公共衛生政策裡面，都將流感疫苗納入為常規疫苗接種之一，接種對象包括了65歲及以上年長者、長期照顧機構的住民，以及各種慢性疾病患者，像是支氣管擴張症（bronchiectasis）等等。其實在Cochrane 2006年的研究發現，支氣管擴張患者接受流感疫苗後的成效，並沒有非常好的隨機對照試驗提供確切證據來證實。但是，視病人的需要，或是以國家衛生政策的角度來給予支氣管擴張症患者做流感疫苗的預防接種，還是有相當的合理性[11]。

接受化學治療的兒童

接受化療的兒童，因為免疫力的下降，是非常容易併發各種感染性疾病的，這其中也包括了流感。一些接受化療後的兒童，感染流感病毒，甚至可能出現嚴重的併發症。

Cochrane在2009年所作的文獻回顧，納入了9個相關的研究。這個文獻回顧的重點，主要目的在於想要看看接受化療的兒童，接種流感疫苗是不是真的有保護的效果。結果他們發現，其實這些研究並沒有直接評估接種流感疫苗的臨床效果，反倒是記錄了這些病童接種流感疫苗接種後身體的免疫反應狀況。這些研究結果顯示，相較於健康兒童，接受化療兒童的抗體免疫反應比較不好。對於這些病童，疫苗的安全性則是沒有疑問的。

Cochrane實證醫學組織表示，接受化療的兒童，是否需要接受流感疫苗，根據實證醫學並沒有辦法做出明確的建議。我們期望未來有好的臨床試驗，可以針對接受化療的兒童這個特別的族群，評估疫苗接種的真正效果[12]。



第三節 兒童及學齡兒童

關鍵訊息

- 15歲以下兒童接觸流感後，有高侵襲率和住院率。
- 有研究顯示，只要20%的學童接種疫苗就比65歲以上年長者90%接種，能更有效地降低65歲以上年長者的總死亡率。
- 外國研究顯示，兒童個別接種流感疫苗，每接種一名兒童可省下4美元的醫療費用，而群體型疫苗接種則每接種一名兒童可省下35美元的醫療費用。



流行病學者的觀察指出，兒童在流感流行期具有最高的侵襲率（attack rates），而流行初期時社區流感蔓延的關鍵往往在兒童，因為兒童可以作為傳播流感的媒介，因此健康兒童的流感免疫力可能影響到其他年齡層的侵襲率和死亡率。香港和中國曾報導指出15歲以下兒童具有流感的高侵襲率和住院率[13]，美國兩項研究也顯示，流感病毒流行期，健康兒童有高住院率[14,15]。流感監測資料顯示每年學齡前和學齡兒童流感侵襲率分別為15%和42%；流感季節，流感門診率為每100名兒童6至29名兒童

[14,15]，3%至5%的兒童每年會發生與流感相關的急性中耳炎[16,17]，兒童抗生素使用增加10%至30%[15]，有時候會併發嚴重的肺炎鏈球菌和金黃色葡萄球菌肺炎[18]。

根據一篇綜合分析[19]，流感減毒活性疫苗對於2歲以上的兒童有79%保護力（protective efficacy，是指通過對照臨床試驗證實被研究藥物的臨床效果）和38%的保護效益（protective effectiveness，是通過在真實生活環境中廣泛使用被研究藥物，來證實其對疾病的全面控制效果）。不活化疫苗則對於2歲以上的兒童有65%效果及28%的效益。疫苗可有效地減少因流感而長期缺課的相對風險（relative risk）至0.14（95%信賴區間：0.07~0.27）。

根據Negri等的綜合分析[20]顯示流感疫苗針對健康兒童培養確診的流感（culture-confirmed influenza），其效果為74%（95%信賴區間為57%~84%）；其中不活化疫苗的效果為65%，減毒活性疫苗則有80%的效果。對血清學確診的流感（serologically-confirmed influenza），其效果為59%（95%信賴區間：43%~71%）；其中不活化疫苗的效果為63%，減毒活性疫苗則有54%的效果。臨床病症診斷的流感（clinical illness），其效果為33%（95%可信區間：29%~36%）；其中不活化疫苗的效果為33%，減毒活性疫苗則有34%的效果。流感疫苗對健康的兒童能有效預防流感，不活化疫苗和減毒活性疫苗沒有統計上的顯著差異；至於嬰兒和年幼的孩子，則數據太少無法評估。根據Manzoli等的綜合分析[21]則顯示，流感疫苗對於預防

健康兒童 / 青少年（年齡小於18歲）急性中耳炎的預防效果為51%（21~70%）。

Halloran等在科學期刊發表的論文[22]，顯示只要20%的學童接種疫苗就比65歲以上年長者90%接種，能更有效地降低65歲以上年長者的總死亡率，暗示學童與年長者一起接種疫苗將是減少流感死亡人數的最有效的方法 [23,24]。再者小學生和年輕人也是死於流感的高危險群，他們每年的侵襲率很高，疾病侵襲率（illness attack rates）在學童超過 10%。因此，施打疫苗的利益不只限於老年人。

White等發表於Pediatrics雜誌[25]，分析健康學齡兒童接種流感疫苗的成本效益。在兩個情況下進行分析：1）個別型疫苗接種（individual-initiated vaccination）：由一位家長在正常工作時間陪同孩子到醫療院所接種；2）群體型疫苗接種（vaccination in a group-based setting）。結果顯示，就個別型疫苗接種，每接種一名兒童可省下4美元的醫療費用，而群體型疫苗接種則每接種一名兒童可省下35美元的醫療費用，此淨餘額主要來自間接費用所省下來。另外，如果將流感疫苗注射能有效減少中耳炎也計算進去的話，則接種的淨餘額將大為提高。所以學齡兒童流感疫苗接種對社會有很大的經濟利益，特別是群體接種疫苗有更大的經濟利益。

在副作用方面，根據統計只有7%不到的人會出現副作用，其主要症狀以局部紅腫、虛弱為主。它是相當安全的

不活化疫苗，常見的副作用為注射部位疼痛、紅腫，至於發燒、倦怠等反應很少見且持續不超過兩天。

在不同國家，對於學童的流感疫苗接種有不同之建議。2010年8月6日美國預防接種諮詢委員會建議所有6個月以上兒童與成人，每年都接種流感疫苗。流感疫苗短缺時，下列族群應為優先對象，包括[26]:

- ◎ 6個月到59個月兒童。
- ◎ ≥ 50 歲中老年人。
- ◎ 氣喘和其他慢性肺部疾病、心血管疾病（高血壓除外）、慢性肝腎疾病、慢性神經性疾病、慢性血液病、代謝性疾病（包括糖尿病）。
- ◎ 免疫抑制患者，包括使用免疫抑制劑與愛滋病毒感染。
- ◎ 流感季節懷孕孕婦。
- ◎ 6個月至18歲長期使用阿斯匹靈治療兒童。
- ◎ 長期照護機構人員。
- ◎ 美國印地安與阿拉斯加原住民。
- ◎ 過度肥胖，身體質量指數（body mass index） ≥ 40 。
- ◎ 健康醫療人員。
- ◎ < 5 歲與 ≥ 50 歲人員之家中接觸者與照顧者。
- ◎ 因潛在疾病容易併發流感重症者的家中接觸者與照顧者。

英國有學者估計若在英格蘭和威爾斯實施兒童常規接種流感疫苗方案，會對英格蘭和威爾斯有重大的影響[27]。使用年齡結構模型來評估，接種6至24個月小孩：整

體人口長期的A流感侵襲率可降低11~21%，接種6至60個月小孩：整體人口長期的A流感侵襲率可降低22~38%，接種6個月至16歲小孩：整體人口長期的A流感侵襲率可降低65~97%。接種6至24個月小孩：整體人口長期的B流感侵襲率可降低25~35%，接種6至60個月小孩：整體人口長期的B流感侵襲率可降低85~96%，接種6個月至16歲小孩：整體人口長期的B流感侵襲率可降低65~97%。此篇成功估計未來如果對學齡前與學齡兒童普遍施打流感疫苗可造福於英格蘭和威爾斯的全部人口。

我國衛生署為維護國人健康，避免其因罹患流感導致嚴重併發症或死亡，於1998年試辦「65歲以上高危險群老人流感疫苗接種先驅計畫」，並依衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組建議逐年擴大實施對象，2001年起，開放所有65歲以上老人公費接種；2003年，將醫療機構之醫護等工作人員、衛生等單位之防疫相關人員、禽畜（雞、鴨、鵝、豬、火雞、鴛鳥）養殖等相關人員，納入公費接種對象；2004年，增加6個月以上2歲以下之幼兒；2007年，增加國小一、二年級學童及衛生保健志工；2008年，增加重大傷病患、2~3歲幼兒及國小三、四年級學童；2009年，增加3歲至國小入學前之幼兒及實施空中救護勤務人員；2010年囿於實施經費，無新增實施對象[28]。



第四節 懷孕婦女

關鍵訊息

- 孕婦罹患流感後較其他女性有較高之住院率及死亡率，且其風險會隨妊娠週數的增加而上升。
- 美國的研究報告指出，孕婦得H1N1大流行流感後的住院率及入住重症加護病房之比率均較一般族群高出四至六倍，而其死亡風險則更高達一般人之七倍。
- 孕婦罹患流感後，流產及死胎的機率將微幅增加。
- 接種流感疫苗之孕婦，其嬰兒於出生後六個月內罹患流感的機會可巨幅減少六成。
- 接種流感疫苗的孕婦，其接種後並沒有發生嚴重不良的反應，而需剖腹率、早產率、及胎兒發生先天性異常之比率亦沒有明顯偏高。



流感對孕婦的影響

由於懷孕期間個體生理因素以及免疫力的改變，致使孕婦成為流感併發重症的高危險群之一。其原因包括懷孕期間細胞免疫力下降、肺容量及肺活量降低、心臟負荷因

輸出量及耗氧量增加而加重、以及孕婦因害怕藥物危及胎兒而拒絕或延誤治療等 [29]。過去有關季節性流感的研究顯示，孕婦罹患流感後較其他女性有較高之住院率及死亡率，且其風險會隨妊娠週數的增加而上升。研究指出懷孕第三期之婦女，其發生流感併發症的機會遠高於其他孕期 [30]。而本身有潛在性疾患的孕婦，又較原為健康的孕婦發生呼吸道併發症之機率高出三倍 [31]。孕婦罹患流感後之死亡個案大多為原發性病毒性肺炎所導致，而非懷孕之婦女則多因次發性細菌感染引起之肺炎而造成死亡 [32]。

回顧上世紀於1918與1957年發生之二次流感世界大流行中，孕婦均為流感併發重症或死亡之高危險群 [33]。



而本世紀所發生之 H1N1 大流行流感對孕婦的影響，世界各國的疫情統計資料亦大致相同。中國大陸的 H1N1 重症病例中，孕婦所占比例約為 9.6%；而在 648 例死亡病例中，亦有 18.6% 為孕婦。美國的研究報告指出，孕婦得新流感後的住院率及入住重症加護病房之比率均較一般族群高出四至六倍，而其死亡風險則更高達一般人之七倍 [34]。

流感對胎兒的影響

流感病毒經由胎盤傳染給胎兒的情況相當罕見，但過去仍有報導指出孕婦罹患流感後，流產及死胎的機率將微幅增加。因罹患流感而需住院治療之孕婦，一旦發生呼吸道併發症，便較易有早產、胎兒窘迫及需剖腹生產的情況發生。至於流感引起之發燒是否會造成胎兒先天性異常，則有些證據顯示可能有關，但尚須更多研究釐清 [33]。

孕婦接種流感疫苗的成效

孕婦接種疫苗後，因部分抗體能透過胎盤傳送給胎兒，對同樣是屬於流感併發重症導致死亡之高危險群的新生兒亦同樣有保護效果。一篇於 2008 年發表於新英格蘭醫學期刊的前瞻性隨機研究指出，有接種流感疫苗之孕婦，其嬰兒於出生後六個月內罹患流感的機會可巨幅減少六成，而發生呼吸道相關感染的比率亦可降低至將近三成 [35]。母親授乳時接種疫苗亦可產生免疫力，能因此更加保護幼兒，所以哺乳也不影響母親的疫苗接種。

孕婦接種疫苗的安全議題

審視過去諸多前瞻性及回溯性的研究顯示，於第二及第三孕期接種流感疫苗的孕婦，其接種後並沒有發生嚴重不良的反應，而需剖腹率、早產率、及胎兒發生先天性異常之比率亦沒有明顯偏高。針對第一孕期的孕婦而言，研究亦同樣證實接種流感疫苗並不會為孕婦及胎兒帶來嚴重的影響[36]。有鑑於此，美國疾病管制及預防中心轄下之美國預防接種諮詢委員會於2004年開始，即建議孕婦（不管處於那一孕期）皆應於流感季節期間，接受不活化流感疫苗接種[37]。

臺灣2009 H1N1大流行流感之情形

截至2009年12月底，臺灣孕婦感染新流感併發重症個案共有10位，其間共有3位死亡，其併發重症之風險為同期未懷孕之育齡婦女的2.7倍。因此，衛生署於推動全國性H1N1大流行流感疫苗施打計畫中，將孕婦列為接種的第二順位族群。據統計，追蹤臺灣截至2009年12月底已接種新流感疫苗之14,328位孕婦中，發生自然流產、死胎、新生兒死亡等不良事件之通報率均未高於未接種者之背景值。

結語

現今各國文獻資料皆顯示，孕婦罹患流感併發重症之風險較一般人為高，而預防流感併發重症最有效的方法就是接受疫苗接種，藉由疫苗接種同時也可讓腹中的胎兒經由胎盤（transplacental）獲得免疫力。截至目前為止，並沒有任何證據顯示接種流感疫苗會為孕婦或胎兒帶來危險。權衡罹病風險與目前疫苗之安全性，我們建議所有準備懷孕或已經懷孕的婦女，皆應於流感季節期間，考慮接受流感疫苗接種。



第五節 醫療工作者

關鍵訊息

- 醫療工作者在工作時，有可能發生有症狀的或無症狀的散播流感病毒，而造成院內流感病毒的散播。
- 醫療工作者如果接受流感疫苗，可以降低流感病毒感染，也可預防患者的流感罹病率與死亡率。
- 美國疾病管制及預防中心於1981年即建議，所有醫療工作者，應該每年接受流感疫苗。
- 臺灣自2003年底開始將第一線醫療工作者列入流感疫苗常規接種對象。



2003年SARS (severe acute respiratory syndrome) 風暴侵襲我國時，原本應以救人為職志之醫院本身反成為疫病中心，而原本以救人醫病為職志之醫療工作者則成了職場安全之受害者。如今SARS雖已遠去，但一些傳染性疾病（包含流感）仍然存在，時刻威脅著醫療工作者的健康與安全[29]。當接種疫苗能提供醫療工作者可能之保護時，醫療工作者應考慮接種。

所謂「醫療工作者 (healthcare worker, HCW)」，

是指其工作性質在醫療照護或實驗室之場合裡，有機會接觸到病患或其血液、體液及其他分泌物者[39]。實際上則包括了醫、護、藥、檢師，技術員、實習學生、行政及工級、外包人員、社工、志工，甚至緊急醫療體系之緊急救護技術員等均屬之。

幾乎所有的感染症都有機會因病患之求醫行為而群集醫院，再加上現代化醫院之設計均屬於中央空調式的封閉性空間，因此醫療工作者在醫院的環境裡不可避免地會接觸到各式的病原體。流感病毒具高度傳染性，以飛沫、接觸之傳播為主，由於其高效率之傳染性，縱使免疫功能正常之醫療工作者仍有可能感染，並散播給醫院之重症病患或其他工作同仁。此外，當醫院所在之社區爆發大流行時，醫療工作者與社區之居民都有感染的可能，並進而傳給醫院之病患。

醫療工作者既然先天上便容易暴露於眾多傳染性疾病中，而現實之醫療生態日漸注重成本精算，一旦員工罹患傳染性疾病，不但要花費醫療成本，其所造成之人力資源短缺，對院方更會產生骨牌效應[40]。而要阻絕此一惡性循環，醫療工作者之疫苗政策就相當重要[41]。

有研究指出，醫療工作者在工作時，有可能發生有症狀的或無症狀的散播流感病毒，而造成院



內流感病毒的散播[42]。院內流感群突發發生時，在急性照顧單位，病人的死亡率可達16%，而在加護病房單位可達30%到60%[43]；舉凡老年人、嬰幼兒、免疫缺損的患者、孕婦及慢性疾病患者等受到醫療工作者照顧的人，流感罹病率及死亡率均顯著上升[44]。醫療工作者如果接受流感疫苗，可以降低流感病毒感染，既可避免罹病需請病假的情況發生，也可降低將流感病毒傳給其它工作人員的機會，更重要的是可以預防（醫療工作者傳染給所照顧）患者的流感罹病率與死亡率[45-48]。三價流感不活化疫苗已被證實其安全性與有效性，並且可以預防健康照護機構流感病毒的傳播[49]。相同的，增加醫療工作者接受流感疫苗注射，會降低住院病人院內感染病毒傳播及健康照護機構的死亡率[50,51]。有數學模式顯示增加醫療工作者施打流感疫苗，可強而有力降低照護之家病人得到流感的侵襲。這個模式預測，如果在一個機構所有醫療工作者都接受疫苗注射，可以預防60%病人得到流感。每7個醫療工作者接受疫苗注射，可預防一個病人得到流感。美國疾病管制及預防中心於1981年即建議，所有醫療工作者，應該每年接受流感疫苗。

我國政府自1998年起開始試辦對65歲以上曾罹患心肺疾病之老年人施打流感疫苗，以減少併發肺炎及死亡的機會，並視成效逐年擴大實施對象至其他高危險族群。醫療工作者原本並未列入常規接種對象，然而2003年發生SARS的院內感染事件，政府基於醫護為染煞之高危險群，



且SARS與流感之早期徵候相似，因此自2003年底即要求將第一線醫療工作者列入流感疫苗常規施打的對象，以避免與SARS產生混淆而造成防疫之困擾。2004年則因H5N1禽流感威脅日增而持續此一政策，然此時最重要之考量已轉為防範禽流感病毒在醫療工作者體內與人流感病毒產生基因重組。至2006年度，我國醫療工作者流感疫苗施打率已達93%。醫療工作者為了避免成為院內流感的散播者，每年應主動接種流感疫苗；而院方基於醫療成本、人力及病人安全的考量，也應全力提高季節性流感疫苗員工施打率。

第六節 禽畜業者

關鍵訊息

- 禽畜業者可能是不同物種流感病毒間發生基因重組的橋樑。
- 將禽畜業者列入優先施打流感疫苗的對象，目的在預防流感的大突變。



由於流感大流行對社會經濟造成重大衝擊，許多國家都在草擬各種防治計畫，以作為流感的防制及預防、控制大流行的發生。目前的計畫多加強在早期的偵測及醫療照護人員的防制，但一些研究顯示，家禽業及養豬業者在流感的防制上佔有重要的角色，若忽略了這類工作者的防治，可能造成更多新型流感病毒的發生，造成大規模的流行甚至造成死亡。

A型流感病毒對很多動物都具感染力，包括鳥類、豬、人類、馬等。雖然病毒在各種動物間跨物種傳染的機會不高，但是還是有不少的案例發生。因為這些病毒的表面抗原通常源自於感染其他動物的流感病毒，所以人的免疫系統常常對這些致病原不具辨識力、沒有抵抗力；當這類的流感病毒跨物種感染人類，且能有效的在人類個體間

傳播時，一個新型流感病毒可能因此產生，而對此病毒只有些許免疫力或甚至無免疫的個體就會被感染，進而造成大流行。

1918、1957、1968年發生的流感大流行，研究發現這些流感病毒均具有禽流感病毒的基因；而2009年發生的流感大流行則是源自豬流感病毒，所以引起大流行的流感病毒可能來自任何動物身上的流感病毒。當人類接觸到帶有A型流感病毒的動物後，可能會造成流感病毒的跨物種感染，甚至產生一個可能感染人類新的流感病毒株。

因為豬身上同時具有對人類和對鳥類的流感病毒接受器，所以常經由豬產生新型的病毒而造成新的流感大流行。因為家禽業者或養豬業者常與這些動物接觸，有機會讓動物流感病毒與人流感病毒之間相互交叉，進而發生流感病毒的基因重組，而出現新型流感病毒。雖然流感病毒在不同物種間相互感染的例子不常見，但仍曾經發生過豬傳人或人傳豬的例子。雖然這樣的感染常是無症狀或是症狀輕微，但仍然有機會造成一個新的且大規模的嚴重感染（如表九）。

從流行病學角度來看，1918年美國發生大流行時，很多禽畜業者及其家人在接觸病豬後發生類流感症狀；最近美國的傳染病學研究報



表九、與人類感染高致病性禽流感病毒相關的接觸史

國家 (年)	病毒	研究類型	接觸 / 職業	結果摘要
香港 (1997)	H5N1	病例-對照研究	活家禽接觸者	15個H1N1病例及56個對照組。發病前一星期有接觸家禽者得到H5N1的機會較高(4.5倍)
		血清流行病學	家禽業者	在1,525個私人商業的家禽業者及政府機關的家禽業者身上，禽流感病毒抗體上升的盛行率分別為10%及3%
荷蘭 (2003)	H7N7	個案研究	家禽業者	在255個疫情爆發的商業家禽農場裡，有86個家禽業者經RT-PCR證實H7N7感染
			家禽業者的家中接觸者	接觸了PCR陽性的家禽業者後，在其他家人身上也發現H7N7病毒感染
荷蘭 (2003)	H7N7	回溯性世代研究	已感染的家禽業者的家中成員	家中成員中有58.9% (33 / 56) 的血清呈H7陽性
			血清流行病學	接觸家禽
		H7感染者的接觸者		63個接觸到已感染H7病毒者中，64%具有H7抗體

表九、與人類感染高致病性禽流感病毒相關的接觸史（續）

國家 (年)	病毒	研究 類型	接觸/ 職業	結果摘要
泰國 (2004)	H5N1	個案 研究	接觸 得病家禽	12個證實有H5N1病毒感染的個案中，有8個（67%）在發病前2~8天曾直接接觸得病的家禽
		病例- 對照 研究	觸摸 意外 死亡 的家禽	共收集16個H5N1個案及64個對照組。統計最有意義的危險因子是觸摸意外死掉的家禽（勝算比=29）
越南 (2004)	H5N1	個案 研究	直接 接觸家禽	10個得到H5N1的個案中，有9個接觸過家禽。全部10個個案似乎都是經得病的家禽而感染
		病例- 對照 研究	家中有得 病家禽或 死的家禽	28個感染H5N1個案及106個對照組中，家中有病家禽或死家禽是有意義的危險因子（勝算比=4.94）
		居民 類流感 監視	直接接觸 得病家禽	在任意篩選的4,5478個居民中，有8,149人有類流感症狀。接觸過病家禽跟有類流感症狀有明顯相關（勝算比=1.73）
土耳其 (2006)	H5N1	個案 研究	接觸病雞 或死雞	8個得到H5N1的個案中，全部都接觸過病雞或死雞

告也發現，畜牧業者有較高機會得到由動物來的流感病毒感染。進一步的血清學研究指出，跟沒有與豬接觸的對照組比較起來，養豬業者身上較可能有對新的豬流感病毒的抗體；最近的研究也顯示，養豬業者或豬肉處理業者血液中有較多豬流感病毒H1N1或H1N2的抗體（odds ratio=35.3），而這些抗體是跟人類流感病毒或施打疫苗不相關的；另外也發現這些養豬業者的家人，雖然未直接接觸過豬隻，也同樣有較高的抗體數量。

綜合以上的研究結果，人類感染豬流感病毒或鳥流感病毒最重要的危險因子就是與這些生病的動物接觸，而家禽業者及養豬業者可能就是這些不同物種流感病毒間的橋樑，有可能造成更多新的流感病毒株產生而引發更多大規模的流行，所以禽畜業者是流感防治的重要族群，應列入優先施打疫苗的對象。

參考文獻

1. Govaert, T. M., Thijs, C. T., Masurel, N., Sprenger, M. J., Dinant, G. J., & Knottnerus, J. A. (1994). The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*, *272*(21), 1661-1665.
2. Stuart, W. H., Dull, H. B., Newton, L. H., McQueen, J. L., & Schiff, E. R. (1969). Evaluation of monovalent influenza vaccine in a retirement community during the epidemic of 1965-66. *JAMA*, *209*(2), 232-238.
3. Nichol, K. L., Margolis, K. L., Wuorenma, J., & Von Sternberg, T. (1994). The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *The New England journal of medicine*, *331*(12), 778-784.
4. Cohen, J. (2005). Influenza. Study questions the benefits of vaccinating the elderly. *Science*, *307*(5712), 1026. doi: 10.1126/science.307.5712.1026
5. David, A., Geier, B. A., King, P. G., & Geier, M. R. (2006). Influenza Vaccine: Review of Effectiveness of the U.S. Immunization Program and Policy Considerations. *Journal of American Physicians and Surgeons*, *11*(3), 69-74.
6. Simonsen, L., Reichert, T. A., Viboud, C., Blackwelder, W. C., Taylor, R. J., & Miller, M. A. (2005). Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med*, *165*(3), 265-272. doi: 10.1001/archinte.165.3.265
7. Kramarz, P., Destefano, F., Gargiullo, P. M., Chen, R. T., Lieu, T. A., Davis, R. L., Marcy, S. M. (2001). Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr*, *138*(3), 306-310. doi: 10.1067/mpd.2001.112168
8. Kramarz, P., DeStefano, F., Gargiullo, P. M., Davis, R. L., Chen, R. T., Mullooly, J. P., Marcy, M. S. (2000). Does influenza vaccination exacerbate asthma? Analysis of a large cohort of children with asthma. Vaccine Safety Datalink Team. *Arch Fam Med*, *9*(7), 617-623.

9. Cates, C. J., Jefferson, T. O., & Rowe, B. H. (2008). Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD000364. doi: 10.1002/14651858.CD000364.pub3
10. Poole, P. J., Chacko, E., Wood-Baker, R. W., & Cates, C. J. (2006). Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD002733. doi: 10.1002/14651858.CD002733.pub2
11. Chang, C. C., Morris, P. S., & Chang, A. B. (2007). Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD006218. doi: 10.1002/14651858.CD006218.pub2
12. Goossen, G. M., Kremer, L. C., & van de Wetering, M. D. (2009). Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD006484. doi: 10.1002/14651858.CD006484.pub2
13. Chiu, S. S., Lau, Y. L., Chan, K. H., Wong, W. H., & Peiris, J. S. (2002). Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med*, *347*(26), 2097-2103. doi: 10.1056/NEJMoa020546
14. Izurieta, H. S., Thompson, W. W., Kramarz, P., Shay, D. K., Davis, R. L., DeStefano, F., Fukuda, K. (2000). Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*, *342*(4), 232-239. doi: 10.1056/NEJM200001273420402
15. Neuzil, K. M., Mellen, B. G., Wright, P. F., Mitchel, E. F., Jr., & Griffin, M. R. (2000). The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*, *342*(4), 225-231. doi: 10.1056/NEJM200001273420401
16. Heikkinen, T., Thint, M., & Chonmaitree, T. (1999). Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med*, *340*(4), 260-264. doi: 10.1056/NEJM199901283400402

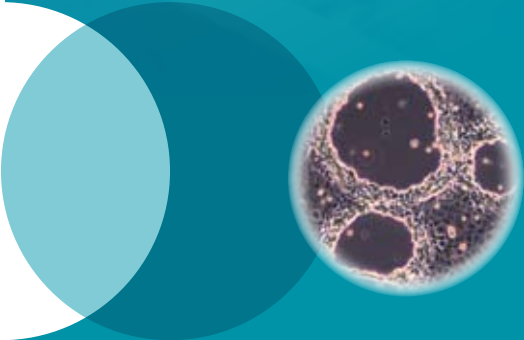
17. Chonmaitree, T., Owen, M. J., Patel, J. A., Hedgpeth, D., Horlick, D., & Howie, V. M. (1992). Effect of viral respiratory tract infection on outcome of acute otitis media. *J Pediatr*, *120*(6), 856-862.
18. O'Brien, K. L., Walters, M. I., Sellman, J., Quinlisk, P., Regnery, H., Schwartz, B., & Dowell, S. F. (2000). Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis*, *30*(5), 784-789. doi: 10.1086/313772
19. Jefferson, T., Smith, S., Demicheli, V., Harnden, A., Rivetti, A., & Di Pietrantonj, C. (2005). Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet*, *365*(9461), 773-780. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17984-7
20. Negri, E., Colombo, C., Giordano, L., Groth, N., Apolone, G., & La Vecchia, C. (2005). Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*, *23*(22), 2851-2861. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.11.053
21. Manzoli, L., Schioppa, F., Boccia, A., & Villari, P. (2007). The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J*, *26*(2), 97-106. doi: 10.1097/01.inf.0000253053.01151.bd
22. Halloran, M. E., & Longini, I. M., Jr. (2006). Public health. *Community studies for vaccinating schoolchildren against influenza. Science*, *311*(5761), 615-616. doi: 10.1126/science.1122143
23. Patel, R., Longini, I. M., Jr., & Halloran, M. E. (2005). Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms. *J Theor Biol*, *234*(2), 201-212. doi: 10.1016/j.jtbi.2004.11.032
24. Longini, I. M., Jr., & Halloran, M. E. (2005). Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. *Am J Epidemiol*, *161*(4), 303-306. doi: 10.1093/aje/kwi053
25. White, T., Lavoie, S., & Nettleman, M. D. (1999). Potential cost

- savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics*, 103(6), e73.
26. Fiore, A. E., Uyeki, T. M., Broder, K., Finelli, L., Euler, G. L., Singleton, J. A., Cox, N. J. (2010). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*, 59(RR-8), 1-62. doi: rr5908a1
27. Vynnycky, E., Pitman, R., Siddiqui, R., Gay, N., & Edmunds, W. J. (2008). Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. *Vaccine*, 26(41), 5321-5330. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.101
28. 行政院衛生署疾病管制局 (2010)。◦99年度流感疫苗接種計畫◦。取自<http://flu.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=3296&ctNode=3878&mp=150>
29. Laibl, V. R., & Sheffield, J. S. (2005). Influenza and pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol*, 32(3), 727-738. doi: 10.1016/j.clp.2005.04.009
30. Schanzer, D. L., Langley, J. M., & Tam, T. W. (2007). Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can*, 29(8), 622-629.
31. Neuzil, K. M., Reed, G. W., Mitchel, E. F., Simonsen, L., & Griffin, M. R. (1998). Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *American Journal of Epidemiology*, 148(11), 1094-1102.
32. Hollingsworth, H. M., Pratter, M. R., & Irwin, R. S. (1989). Acute Respiratory Failure in Pregnancy. *Journal of Intensive Care Medicine*, 4(1), 11-34. doi: 10.1177/088506668900400103
33. Mak, T. K., Mangtani, P., Leese, J., Watson, J. M., & Pfeifer, D. (2008). Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*, 8(1), 44-52. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70311-0
34. Jamieson, D. J., Honein, M. A., Rasmussen, S. A., Williams, J.

- L., Swerdlow, D. L., Biggerstaff, M. S., Olsen, S. J. (2009). H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*, 374(9688), 451-458. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61304-0
- 35.Zaman, K., Roy, E., Arifeen, S. E., Rahman, M., Raqib, R., Wilson, E., Steinhoff, M. C. (2008). Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*, 359(15), 1555-1564. doi: 10.1056/NEJMoa0708630
- 36.Tamma, P. D., Ault, K. A., del Rio, C., Steinhoff, M. C., Halsey, N. A., & Omer, S. B. (2009). Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 201(6), 547-552. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.034
- 37.Fiore, A. E., Shay, D. K., Broder, K., Iskander, J. K., Uyeki, T. M., Mootrey, G., Cox, N. J. (2009). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*, 58(RR-8), 1-52. doi: rr5808a1
- 38.Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. (1995). *MMWR Recomm Rep*, 44(RR-11), 19-34.
- 39.Public Health Service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. Centers for Disease Control and Prevention. (1998). *MMWR Recomm Rep*, 47(RR-7), 1-33.
- 40.Management advisory--health care delivery: immunization. American Hospital Association Technical Panel on Infections within Hospitals. (1994). *Am J Infect Control*, 22(1), 42-46.
- 41.Gestal, J. J. (1987). Occupational hazards in hospitals: risk of infection. *Br J Ind Med*, 44(7), 435-442.
- 42.Weingarten, S., Riedinger, M., Bolton, L. B., Miles, P., & Ault, M. (1989). Barriers to influenza vaccine acceptance. A survey of physicians and nurses. *Am J Infect Control*, 17(4), 202-207.

43. Salgado, C. D., Farr, B. M., Hall, K. K., & Hayden, F. G. (2002). Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis*, *2*(3), 145-155.
44. Monto, A. S. (2008). Epidemiology of influenza. *Vaccine*, *26* Suppl 4, D45-48.
45. Potter, J., Stott, D. J., Roberts, M. A., Elder, A. G., O'Donnell, B., Knight, P. V., & Carman, W. F. (1997). Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis*, *175*(1), 1-6.
46. Carman, W. F., Elder, A. G., Wallace, L. A., McAulay, K., Walker, A., Murray, G. D., & Stott, D. J. (2000). Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet*, *355*(9198), 93-97.
47. Wilde, J. A., McMillan, J. A., Serwint, J., Butta, J., O'Riordan, M. A., & Steinhoff, M. C. (1999). Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*, *281*(10), 908-913.
48. Saxen, H., & Virtanen, M. (1999). Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J*, *18*(9), 779-783.
49. Hayward, A. C., Harling, R., Wetten, S., Johnson, A. M., Munro, S., Smedley, J., Watson, J. M. (2006). Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, *333*(7581), 1241. doi: 10.1136/bmj.39010.581354.55
50. Salgado, C. D., Giannetta, E. T., Hayden, F. G., & Farr, B. M. (2004). Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol*, *25*(11), 923-928. doi: 10.1086/502321

51. van den Dool, C., Bonten, M. J., Hak, E., Heijne, J. C., & Wallinga, J. (2008). The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: insights from a mathematical model. *PLoS Med*, 5(10), e200. doi: 10.1371/journal.pmed.0050200
52. Gray, G. C., & Baker, W. S. (2007). The importance of including swine and poultry workers in influenza vaccination programs. *Clin Pharmacol Ther*, 82(6), 638-641. doi: 10.1038/sj.clpt.6100391
53. Martelli, P., Cavirani, S., & Lavazza, A. (2003). Easterday B. Swine influenza: historical perspectives. PRRS - PMWS - Swine Influenza :4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases (pp. 241-244)



李秉穎

臺灣大學附設醫學小兒科

2009大流行H1N1流感疫苗

- 第一節 2009大流行H1N1流感疫苗：世界篇 181
- 第二節 2009大流行H1N1流感疫苗：臺灣篇 191
- 第三節 疫苗接種優先順序 199
- 第四節 2009大流行H1N1流感疫苗的爭議 208
- 第五節 疫苗安全相關事件因果關係的判斷 221
- 第六節 2009大流行H1N1流感疫苗傷害救濟申訴
案件分析 227
- 第七節 疑似流感疫苗受害代表性案例分析 235
- 第八節 臺灣的防疫成果 241
- 第九節 大流行流感因應對策之檢討 246
- 參考文獻 248

第一節 2009大流行H1N1流感疫苗：世界篇

關鍵訊息

- 2009大流行H1N1流感疫苗的臨床試驗，都顯示其致免效果良好，而且耐受性佳。10歲以上兒童與成人只需要接種一劑，9歲以下兒童則需要間隔三週以上接種兩劑。
- 2009大流行H1N1流感疫苗，有的不加佐劑，有的加了MF59、AS03等新型佐劑。
- 添加新型佐劑的流感疫苗，最明顯的好處是可以使用低量抗原達到與高量抗原同樣的免疫效果，所以可加速疫苗產能，但可能使注射部位局部反應增強。
- 有些人主張新型佐劑在孕婦的安全性還缺乏可信資料之前，應該建議孕婦只能接種不含免疫佐劑的疫苗。世界衛生組織的相關建議中，則認為這兩種疫苗的安全性相同。



免疫佐劑與流感疫苗

為了增強人體的免疫反應，許多疫苗都添加了免疫佐

劑 (immune adjuvant)。這些佐劑有的可以加強抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell) 對抗原的接觸與辨識，有的可以加強免疫刺激訊號。鋁鹽 (aluminum salt) 佐劑在傳統疫苗製造上被使用最多，也是目前唯一被美國核可的疫苗用佐劑，最常用的種類包括氫氧化鋁 (aluminum hydroxide)、磷酸鋁 (aluminum phosphate) 與白礬 (alum) [1]。

對於使用鋁鹽作為佐劑的不活化流感疫苗，有些研究顯示沒有效果，也有些研究顯示有一點免疫增強效應。傳統製造的注射型不活化流感疫苗，都不含免疫佐劑[1]。H5N1禽流感疫苗的研發結果，發現需要很大量抗原，才能引發足夠的免疫反應。於是開始有人試驗H5N1禽流感疫苗加上免疫佐劑的效果。發現鋁鹽的效果不佳，必須使用MF59、AS03這些新型佐劑，才有明顯促進抗體反應的效果。

2009大流行H1N1流感疫苗

2009大流行H1N1流感出現以後，突發性的大流行，使疫苗製造廠必須盡快做出可用的疫苗。這些疫苗大多是雞蛋製成，只有少數使用細胞培養[2]，主要是因為後者的產能一般較小。臺灣也正在發展細胞培養疫苗，但由於產量的考慮，後來使用的自製疫苗都是雞蛋做成。

大部分2009大流行H1N1流感疫苗的臨床試驗，都顯示其致免效果良好，而且耐受性佳。10歲以上兒童與成人大多只需要接種一劑，9歲以下兒童則需要間隔三週以上



接種兩劑，才能達到理想保護效果。因循季節性流感疫苗的建議，流感疫苗都建議在3歲以下幼兒減成半量接種，其目的是避免3歲以下幼兒發生強烈不良反應。研究結果也顯示，3歲以下兒童的抗體上升情形比較不如理想。為了使用較少抗原做出大量疫苗，有些大流行

H1N1流感疫苗加了免疫佐劑，而且都是上述的新型佐劑，有些則仍依照傳統，不加任何佐劑。

在疫苗研究開始之初，有訊息指稱季節性流感疫苗會干擾大流行H1N1流感疫苗的效力。但後來大規模的研究結果，顯示這兩種疫苗並不會產生干擾現象[3]。

諾華公司2009大流行H1N1流感疫苗

諾華（Novartis）公司製造加了MF59免疫佐劑的2009大流行H1N1流感疫苗，被引入臺灣使用。這種疫苗在國外的研究顯示，施打一劑以後，成人的抗體轉換率為76%（血球凝集抑制測驗，hemagglutination-inhibition assay）到92%（微量中和測驗，microneutralization assay），而且在單劑注射後14天即可發生保護效果。最常見的不良反應為注射部位疼痛（70%）與肌肉酸痛（42%），一次注

射目前所用7.5 μg 者，發燒發生率為4%[4]。

根據諾華公司2009大流行H1N1流感疫苗的仿單，這種疫苗在成人單劑接種後的抗體反應如表十所示[5]，顯示疫苗在60歲以上老人的抗體反應較差，這是所有流感疫苗均會出現的現象。3~8歲兒童單劑注射的效果極佳，似乎只需要注射一劑即可，但根據臺灣規定，9歲以下兒童仍須注射兩劑疫苗。這種疫苗在6個月至2歲兒童的效果，並無公開的詳細資料，而仿單中所載不良反應，都是同種免疫佐劑的H5N1禽流感疫苗資料，而非2009大流行H1N1流感疫苗的研究數據。

表十、諾華公司2009大流行H1N1流感疫苗於3歲以上受試者接種單劑後的抗體反應

血球凝集抑制抗體	3-8歲	9-17歲	18-60歲	> 60歲
個案數	85	94	132	122
血清保護率	100%	97%	96%	72%
血清轉換率	99%	95%	88%	43%

★ 加MF59免疫佐劑疫苗 [5]。

加AS03免疫佐劑的2009大流行H1N1流感疫苗

AS03是另一種加在2009大流行H1N1流感疫苗的新型免疫佐劑，大量製造此種含佐劑疫苗的包括葛蘭素史克（GlaxoSmithKline）公司。在成人研究，發現18~60歲成人接種5.25 μg 含佐劑疫苗與21 μg 不含佐劑疫苗的效果相

當。接種一劑後，血清凝集抑制抗體陽性率分別為98.2%與98.4%[6]。雖然研究報告的結論淡化不良反應的差異，但加佐劑疫苗的不良反應發生率明顯比不含佐劑疫苗高（表十一）。其中，研究以腋溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 作為發燒的定義，可能低估發燒的不良反應發生率。

表十一、葛蘭素史克公司2009大流行H1N1流感疫苗於18-60歲受試者接種後的不利反應[6]。

	含AS03佐劑疫苗	不含佐劑疫苗
個案數	63	66
局部反應		
疼痛	88.9%	59.1%
發紅	31.7%	4.5%
腫脹	30.2%	1.5%
全身反應		
倦怠	41.3%	27.3%
頭痛	30.2%	15.2%
關節痛	23.8%	7.6%
肌肉痛	34.9%	18.2%
寒顫	11.1%	10.6%
發汗	14.3%	16.7%
發燒★	0	0

★ 腋溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 。

含有AS03免疫佐劑2009大流行H1N1流感疫苗，在6個月到12歲兒童的研究結果類似成人研究。在間隔21天接種兩劑的情形下，含佐劑疫苗的血清轉換率高於不含佐劑者。含佐劑與不含佐劑疫苗在3歲以下的轉換率分別為

表十二、2009大流行H1N1流感疫苗於6個月至未滿5歲受試者接種後的不良反應*

	含AS03佐劑疫苗		不含佐劑疫苗	
	第一劑	第二劑	第一劑	第二劑
個案數	278	275	286	285
局部反應				
疼痛	77%	79%	48%	46%
發紅	67%	59%	64%	52%
腫脹	42%	37%	26%	17%
全身反應				
食慾減退	67%	70%	75%	59%
躁動不安	89%	84%	64%	45%
持續哭泣	52%	49%	32%	35%
嘔吐	28%	28%	29%	26%
發燒 ≥38°C	14%	19%	12%	14%

* 含AS03佐劑之疫苗為葛蘭素史克公司製造，每劑1.875 μg，不含佐劑之疫苗為百特(Baxter)公司製造，每劑7.5 μg [7]。

98.2%與80.1%，在3~12歲則為99.1%與95.9%[7]。同樣地，含佐劑疫苗引起的不良反應發生率較高（表十二、表十三）。

表十三、2009大流行H1N1流感疫苗於5歲至12歲受試者接種後的不良反應*

	含AS03佐劑疫苗		不含佐劑疫苗	
	第一劑	第二劑	第一劑	第二劑
個案數	278	275	286	285
局部反應				
疼痛	89%	78%	68%	65%
發紅	41%	40%	38%	34%
腫脹	24%	28%	21%	24%
全身反應				
食慾減退	33%	26%	17%	16%
頭痛	51%	38%	50%	36%
噁心嘔吐	30%	4%	0	34%
肌肉痛	40%	29%	22%	17%
關節痛	17%	15%	19%	13%
發燒 ≥38°C	14%	11%	6%	5%

* 含AS03佐劑之疫苗為葛蘭素史克公司製造，每劑1.875 μg，不含佐劑之疫苗為百特（Baxter）公司製造，每劑7.5 μg [7]。

新型佐劑的考量

新型免疫佐劑的免疫增強效果，一般均優於傳統的鋁鹽佐劑，所以有些新型疫苗，改用這類佐劑當成疫苗成分。因為這些新型佐劑的臨床應用時間不長，所以導致可能有安全疑慮的質疑。

以美國為例，一直到最近，美國食品藥物管理局才通過第一種加了新型佐劑的疫苗，那是葛蘭素史克公司製造的二價人類乳突病毒疫苗。至於其他含有新型佐劑的疫苗，在美國都還沒獲得上市許可，包括2009大流行H1N1流感疫苗在內。在歐洲地區，則大多許可這些加了新型佐劑的疫苗。

有些學者認為新型佐劑有一些傳統佐劑比不上的優點。其一是新型佐劑刺激T細胞與B細胞的能力較強，而此二者都與免疫記憶有關，所以可能可以引發更久的免疫持續效果；其二為有些資料顯示應用新型佐劑的H5N1禽流感疫苗，可以引起不同病毒株之間的交叉保護（cross protection）效果[8]。若然，則即使流感病毒不斷變異，還能夠提供部分保護的作用。

然而，上述論點並無充分證據支持。學理上，一種疫苗對免疫系統的刺激性愈強、引起的抗體愈高，抗體持續的時間當然可能較久。其原因不一定是T細胞或B細胞有著特殊的免疫記憶。而因為一開始抗體很高，當然需要較久時間，才會下降到某一水準之下。當抗體濃度很高的時候，對其他類似型別的病原產生交叉保護，也是可預見

的。這種情形也跟抗體高度有關，跟免疫佐劑本身的藥理作用沒有直接關連。

綜上所述，添加新型佐劑的流感疫苗，最明顯的好處只是可以使用低量抗原達到與高量抗原同樣的免疫效果，所以可加速疫苗生產產能。對於接種者而言，添加新型佐劑的疫苗會讓不良反應發生率升高，而可能沒有其他附加益處。雖然如此，如果日後再度發生流感大突變，或發生類似SARS的其他突發性疫病，疫苗製造業大概仍然需要仰賴這些新型佐劑，來達到加速生產疫苗，以儘速控制疫情的目的。

新型佐劑的爭議

因為新型佐劑的使用經驗較少，加上新型流感疫苗本身也是一種新產品，於是發生一些爭議。

很多國家在引入2009大流行H1N1流感疫苗的時候，因為疫苗來源有限的問題，所以大多同時引進含有新型免疫佐劑與不含佐劑的疫苗，臺灣亦為如此。其中只有美國例外，一方面是因為該國從未許可含新型佐劑的流感疫苗，一方面是美國有自行製造大量流感疫苗的能力。

歐洲各國與其他先進國家，大多批准含免疫佐劑的流感疫苗可用於包括孕婦在內的所有人。但孕婦是特別受到矚目的一群，也讓大家對孕婦接種含新型佐劑流感疫苗一事有點疑慮。事實上，有報告顯示孕婦接種含新型佐劑的流感疫苗並無害於胎兒，但其個案數太少[9]。所以有些人

主張新型佐劑在孕婦的安全性還缺乏可信資料之前，應該建議孕婦只能接種不含免疫佐劑的疫苗。世界衛生組織的相關建議中，則認為這兩種疫苗的安全性相同。

發燒對胎兒的影響

新型佐劑對孕婦可能的影響未知，必須有進一步研究才能證實其安全性。但是，發燒對胎兒可能有害，則是在動物與人類都被證實的事情[10,11]。孕婦體溫過高，可能引起胎兒死亡與流產，也可能導致相當多樣化的先天異常。最容易受到影響的是中樞神經系統，可能跟神經母細胞再生能力較差有關。動物實驗中，最常觀察到的相關異常是神經管缺陷、小眼症、白內障、小頭症，也會導致心智異常。其他異常包括唇額裂、骨骼異常、牙齒異常、心臟異常等，而這些異常多數也在人類被證實有關。

含新型佐劑疫苗的不良反應較常見，其中有的容易引起發燒，有的則跟一般季節性流感疫苗一樣不太會引起發燒。或許，應該注意的是孕婦接種的任何疫苗，是否會引起明顯的發燒反應。此外，對高傳染性的流感而言，一旦罹病之後，發燒程度更嚴重，持續時間更久，對於胎兒的傷害，一定遠超過疫苗可能的不良反應。2009大流行H1N1流感對於孕婦與胎兒的傷害，也遠高於其他季節性流感[12]，這些都是孕婦接種流感疫苗的建議規劃時，必須考慮的因素。

第二節 2009大流行H1N1流感疫苗：臺灣篇

關鍵訊息

- 臺灣於2009~2010年使用的大流行流感疫苗，包括臺灣國光公司生產的不含佐劑疫苗與諾華公司製增加了MF59佐劑的疫苗。
- 國內自製的流感疫苗，從疫苗蛋到疫苗製成，均符合國際標準。
- 臺灣自製大流行流感疫苗的成人臨床試驗，疫苗接種後一般成人的血清保護率均達90%以上，60歲以上老人接種一劑疫苗後的血清保護率為75.5~81.1%。不良反應主要是注射部位的局部反應，發燒反應只有0-2%
- 臺灣自製大流行流感疫苗的兒童臨床試驗，接種二劑以後，1~2歲兒童的血清保護率為88%，3~9歲兒童為87~90%。10歲以上兒童接種一劑後，血清保護率即達90%。不良反應主要是注射部位的局部反應，發燒反應0~7%。



臺灣採用的疫苗

臺灣於2009~2010年採用了兩種2009大流行H1N1流感疫苗，其一為諾華（Novartis）藥廠製造，商品名為Focetria，含有MF59免疫佐劑；另一種為臺灣國光公司自行製造，商品名為AdimFlu-S（A/H1N1），不含免疫佐劑。兩種疫苗都是雞蛋培養病毒做成的不活化疫苗，其抗原成份是根據世界衛生組織建議之病毒株A / California / 7 / 2009（H1N1）—like virus。

這兩種疫苗都建議肌肉注射，6個月至9歲間隔至少三週接種兩劑，10歲以上只需要接種一劑。類似季節性流感疫苗，6個月以上至未滿3歲幼兒，每次接種劑量為0.25 mL，3歲以上之接種劑量為0.5mL。但是因為國光製造的流感疫苗技術來自日本北里藥廠，其仿單適應年齡為1歲以上。所以6個月至未滿1歲嬰兒都接種諾華公司製造的疫苗。

臺灣自製疫苗用的疫苗蛋

開始接種疫苗之初，有許多人批評臺灣第一次自製流感疫苗，可能並不符合世界標準。其中有許多質疑，是針對製造疫苗所用的雞蛋。

用來培養疫苗病毒的雞蛋，是根據世界衛生組織建議的標準[13]。生產疫苗蛋的雞群必須飼養於密閉式雞舍，並保證沒有無特異性病原感染。根據不同地區的規定，購自特約養雞場的胚胎蛋必須通過26項病原檢查，並包含歐

洲藥典對胚胎蛋所規定之18項檢驗項目。雞隻健康監控包括新城雞瘟、傳染性支氣管炎、傳染性華氏囊病、傳染性喉頭氣管炎、產卵下降症等抗體、及禽流感、雞白血病檢查，檢驗方面對於beta-lactam類抗生素、沙門氏菌等均不得檢出。

疫苗製造與胚胎蛋預訂都是計畫性生產，於生產前10個月就必須與蛋供應商預定所需數量及排程。當雞隻性成熟後，選擇最穩定供蛋期間之母雞所生產之胚胎蛋來使用，胚胎蛋以適當之溫溼度孵化10至12日後進行病毒接種作業，這期間包括集蛋、薰蒸消毒、貯藏、孵化、100%檢卵、恆溫運輸等皆有作業程序和規範。當胚胎蛋抵達疫苗廠後，必須進行品質抽樣檢查，去除大小或外觀不合標準的雞蛋，然後進入生產線。

疫苗的製造

胚胎蛋進入生產線之後，將疫苗用的病毒接種於尿囊腔內，以適當溫溼度培養2日，進行100%檢卵，去除胚胎中死等不良蛋後，再移至攝氏4°C冷藏室冷卻。隔夜切除蛋殼，採取尿囊液。收集之尿囊液經初離心、初過濾、超高速蔗糖梯度離心、脫糖、乙醚裂解、不活化、無菌過濾等過程處理，成為單價病毒原液。

成人臨床試驗

為了遏阻2009大流行H1N1流感的擴散，國光公司很快地針對自製的單價H1N1大流行流感疫苗進行臨床試驗。

一共收集292位成人志願受試者，其中185位為一般成人，107位為60歲以上老人。這兩個年齡層各分成兩組，分別接種 $15\mu\text{g}$ 與 $30\mu\text{g}$ 的不同劑量，其中225位在三週後接種第二劑疫苗（ $15\mu\text{g}$ 組112位， $30\mu\text{g}$ 組113位）。疫苗接種後三週，抽血檢驗血清抗體。沒有接種第二劑者，於第一劑後六週檢驗第二次抗體。

接種疫苗前，14位（4.8%）受試者具有血清保護性（seroprotection）抗體（血球凝集抑制效價 $\geq 1:40$ ）。接種一劑 $15\mu\text{g}$ 或 $30\mu\text{g}$ 疫苗後，一般成人的血清保護率均達90%以上。60歲以上老人接種一劑疫苗後的血清保護率較低， $15\mu\text{g}$ 與 $30\mu\text{g}$ 兩組分別為75.5%與81.1%。接種第二劑疫苗後，血清保護率並沒有明顯變化（表十四）[14]。根據這些結果，可知成人接種一劑 $15\mu\text{g}$ 疫苗即可，接種第二劑疫苗並無益處。

疫苗注射後的不良反應，主要是注射部位的局部反應，一般成人發生率稍高於老人。全身性不良反應並不常見，發燒反應只有0~2%（表十五、表十六）[14]。

兒童臨床試驗

國光自製單價H1N1大流行流感疫苗的兒童臨床試驗，一共收集183位滿1歲到17歲兒童，未滿3歲每劑劑量為 $7.5\mu\text{g}$ ，3歲以上每劑為 $15\mu\text{g}$ ，第一劑疫苗接種後三週接種第二劑疫苗。



表十四、臺灣國光製造2009大流行H1N1流感疫苗成人試驗的致免反應[14]

		血清保護率 (95%信賴區間)	血清轉換率 (95%信賴區間)	抗體幾何平均 上升倍數 (95%信賴區間)
成人 15 μ g \times 1	一劑後	95.1% (86.3%~99.0%)	95.1% (86.3%~99.0%)	34.3 (25.4~46.3)
	六週後	93.5% (84.3%~98.2%)	91.9% (82.2%~97.3%)	20.5 (15.0~27.8)
成人 15 μ g \times 2	一劑後	91.5% (81.3%~97.2%)	89.8% (79.2%~96.2%)	30.9 (21.1~45.3)
	二劑後	93.2% (83.5%~98.1%)	93.2% (83.5%~98.1%)	22.4 (16.0~31.2)
成人 30 μ g \times 2	一劑後	95.2% (86.5%~99.0%)	91.9% (82.2%~97.3%)	36.8 (26.1~51.8)
	二劑後	98.3% (91.1%~100.0%)	91.7% (81.6%~97.2%)	23.4 (17.2~31.9)
老人* 15 μ g \times 2	一劑後	75.5% (61.7%~86.2%)	71.7% (57.7%~83.2%)	10.7 (7.0~16.4)
	二劑後	73.1% (59.0%~84.4%)	71.2% (56.9%~82.9%)	7.3 (5.0~10.7)
老人 30 μ g \times 2	一劑後	81.1% (68.0%~90.6%)	81.1% (68.0%~90.6%)	17.4 (11.8~25.7)
	二劑後	80.4% (66.9%~90.2%)	80.4% (66.9%~90.2%)	14.3 (10.2~19.9)

* 老人定義為超過60歲。

接種疫苗前，13（7.2%）位兒童具有血清保護性抗體。1~2歲兒童的抗體反應最差，一劑後的保護性抗體陽性率只有36%，第二劑以後上升到88%。3~9歲兒童第一劑後抗體陽性率53~57%，第二劑後上升到87~90%。10

表十五、臺灣國光製造2009大流行H1N1流感疫苗的成人試驗於疫苗接種後七天內觀察到的局部不良反應[14]

	未滿60歲成人		60歲以上成人	
	15 μ g	30 μ g	15 μ g	30 μ g
第一劑 (個案數)	123	62	54	53
疼痛	62 (50%)	35 (57%)	13 (24%)	17 (32%)
腫脹	19 (15%)	18 (29%)	3 (6%)	8 (15%)
發紅	19 (15%)	16 (26%)	0	9 (17%)
肢體活動受限	6 (5%)	9 (15%)	0	1 (2%)
第二劑 (個案數)	59	60	53	53
疼痛	28 (48%)	31 (52%)	8 (15%)	14 (26%)
腫脹	13 (22%)	15 (25%)	6 (11%)	7 (13%)
發紅	9 (15%)	9 (15%)	3 (6%)	5 (9%)
肢體活動受限	2 (3%)	3 (5%)	0	4 (8%)

歲以上兒童接種一劑的保護性抗體陽性率即達90%，第二劑以後為97%（表十七）[15]。這些研究結果顯示，國光自製疫苗的效力與國外疫苗相當。其接種可完全依照美國疾病管制及預防中心的建議，亦即6個月至9歲必須接種兩劑疫苗，10歲以上則接種一劑即可。

疫苗注射後的不良反應，主要是注射部位的局部反應。全身性不良反應並不常見，發燒反應0~7%（表十八、表十九）[15]。

**表十六、臺灣國光製造2009大流行H1N1流感疫苗的成人試驗
於疫苗接種後七天內觀察到的全身不良反應[14]**

	未滿60歲成人		60歲以上成人	
	15 µg	30 µg	15 µg	30 µg
第一劑 (個案數)	123	62	54	53
發燒	0	1 (2%)	1 (2%)	0
肌肉痛	22 (18%)	20 (32%)	4 (7%)	6 (11%)
頭痛	17 (14%)	15 (24%)	0	7 (13%)
倦怠	32 (26%)	22 (36%)	3 (6%)	11 (21%)
第二劑 (個案數)	59	60	53	53
發燒	0	0	0	0
肌肉痛	7 (12%)	8 (13%)	0	6 (11%)
頭痛	4 (7%)	6 (10%)	1 (2%)	4 (8%)
倦怠	9 (15%)	14 (23%)	2 (4%)	4 (8%)

**表十七、臺灣國光製造2009大流行H1N1流感疫苗兒童試驗的
致免反應[15]**

		血清保護率 (95%信賴區間)	血清轉換率 (95%信賴區間)	抗體幾何 平均上升倍 (95%信賴區間)
1-2歲 7.5 µg × 2 (N=58)	一劑後	36.2% (24.0%-49.9%)	27.6% (16.6%-40.9%)	2.4 (1.8~3.2)
	二劑後	87.7% (76.3%-94.9%)	75.4% (62.2%-85.9%)	7.1 (5.3~9.4)
3-5歲 15 µg × 2 (N=61)	一劑後	52.5% (39.3%-65.4%)	44.3% (31.5%-57.6%)	3.3 (2.5~4.4)
	二劑後	86.9% (75.8%-94.2%)	80.3% (68.2%-89.4%)	8.5 (6.4~11.3)
6-9歲 15 µg × 2 (N=30)	一劑後	56.7% (37.4%-74.5%)	46.7% (28.3%-65.7%)	5.3 (2.9~9.5)
	二劑後	90.0% (73.5%-97.9%)	80.0% (61.4%-92.3%)	9.6 (6.0~15.4)
10-17歲 15 µg × 2 (N=31)	一劑後	90.3% (74.2%-98.0%)	83.9% (66.3%-94.5%)	25.3 (13.1~48.9)
	二劑後	96.8% (83.3%-99.9%)	87.1% (70.2%-96.4%)	20.5 (11.3~37.0)

表十八、臺灣國光製造2009大流行H1N1流感疫苗的兒童試驗於疫苗接種後七天內觀察到的局部不良反應[15]

	1~2歲	3~5歲	6~9歲	10~17歲
第一劑 (個案數)	58	61	30	31
疼痛	10 (17%)	12 (20%)	12 (40%)	10 (32%)
腫脹	8 (14%)	5 (8%)	5 (17%)	3 (10%)
發紅	9 (16%)	8 (13%)	4 (13%)	3 (10%)
肢體活動受限	3 (5%)	3 (5%)	3 (10%)	3 (10%)
第二劑 (個案數)	57	61	30	31
疼痛	7 (12%)	17 (28%)	13 (43%)	14 (45%)
腫脹	6 (10%)	9 (15%)	7 (23%)	3 (10%)
發紅	7 (12%)	11 (18%)	5 (17%)	2 (7%)
肢體活動受限	0	2 (3%)	1 (3%)	4 (13%)

表十九、臺灣國光製造2009大流行H1N1流感疫苗的兒童試驗於疫苗接種後七天內觀察到的全身不良反應[15]

	1~2歲	3~5歲	6~9歲	10~17歲
第一劑 (個案數)	58	61	30	31
發燒	3 (5%)	3 (5%)	1 (3%)	2 (7%)
肌肉痛	1 (2%)	0	2 (7%)	10 (32%)
頭痛	0	2 (3%)	4 (13%)	3 (10%)
倦怠	8 (14%)	8 (13%)	3 (10%)	8 (26%)
第二劑 (個案數)	57	61	30	31
發燒	4 (7%)	3 (5%)	1 (3%)	0
肌肉痛	1 (2%)	1 (2%)	2 (7%)	7 (23%)
頭痛	0	1 (2%)	2 (7%)	1 (3%)
倦怠	8 (14%)	3 (5%)	3 (10%)	6 (19%)

第三節 疫苗接種優先順序

關鍵訊息

- 大流行流感疫苗優先順序的考慮，包括高死亡率的高危險群、與病毒散播速度有關的高傳播群、國家安全有關的族群、社會機能有關的族群。
- 致死率愈高、疫苗愈能即時供應、防疫措施愈能延緩疫情擴散，高傳播群優先接種流感疫苗的策略愈顯優勢。
- 致死率愈低、疫苗未能及時供應、防疫措施無法延緩疫情擴散，高危險群優先接種流感疫苗的策略愈顯優勢。
- 重症率與致死率愈高的疫情，愈應重視國家安全群與社會機能群的流感疫苗接種優先性。
- 臺灣的2009 H1N1大流行流感疫苗接種優先順序，同時考慮高危險、高傳播、國家安全、社會機能等四種因素，未來應再詳細討論國家元首、軍隊等與國家安全有關的族群。



高危險群與高傳播群

傳統上，一般流感疫苗都以罹病後高死亡率的族群為優先接種對象，以下稱之為高危險群（high-risk group），最近開始有人質疑這種疫苗接種策略的唯一性。老人、幼童、慢性疾病患者，固然有較多重症與死亡病例，但這些高危險群，散播病毒的能力較低。流感在社區內大幅擴散，靠的主要是健康的學生與就業成人。一些研究顯示，學生接種疫苗的確可以間接保護高危險群罹病的機會，而且學生的疫苗接種率一般較高。例如美國一個學生接種疫苗的研究，發現可使該社區的流感罹病率降低[16]。1962至1987年在日本施行的學生接種流感疫苗政策，雖然最後被停止，但有些資料顯示此一政策似乎有使日本該時期相關疾病死亡率降低的效果[17]。

利用數學統計模式，有學者推估學校學生接種率如果達到80%，其效果可能相當於全人口80%接種流感疫苗[18]。所以，對學生這類高傳播群接種流感疫苗，變成加強流感疫苗效益的另一種思考。也有研究認為，發生流感大流行的時候，讓20%的工作人口接種疫苗，將產生控制疫情的具體效果[19]。另外一個類似的想法，是對高危險群的接觸者接種疫苗，以達到保護高危險群的效果。

高危險群與高傳播群的相對重要性

流感疫苗優先接種高危險群，著眼於降低死亡率；接種高傳播群，則著眼於降低罹病率。到底孰輕孰重，並沒有一致的看法。

有學者根據加拿大的數據資料，使用統計模式預估疫苗政策對流感大流行的影響。結論認為流感疫苗應該優先使用於罹病後較嚴重的高危險群，這種作法可以大幅降低嚴重感染發生率。比起來，優先接種高傳播群的策略，雖然較能降低感染總人數，但對降低流感死亡人數的效果較差。所以，該研究認為發生大流行的時候，流感疫苗應該優先給予高危險群，其次才是高傳播群[20]。出現2009大流行H1N1流感的時候，有些國家的疫苗優先接種對象，幾乎完全以高危險群為考量，加拿大即為其中一例。

其他研究則有不同看法，另一個也利用統計模式預測疫苗策略影響力的文章，則指出病毒散播率的高低，會影響到不同策略的成效。一般而言，如果是中度散播率的疫情，高傳染族群的疫苗策略優於高危險族群；如果是高度散播率的疫情，高危險族群的疫苗策略優於高傳染族群。此外，如果疫苗製造太慢，或有多重傳入的疫情管道，則對高傳播群的疫苗策略有較不利的影響[21]。

有學者分析二十世紀三次大流行的年齡別死亡率，發現1918年的流感大流，絕對死亡風險在45歲以下最高；1957與1968的大流行，則以65歲以上死亡率最高[22]。1918年的H1N1流感病毒算是二十世紀突變規模最大、殺傷力最強的大突變，以此觀之，似乎又意謂著病毒的致病力與致死率太高的時候，連年輕族群也會變成「高危險族群」之一，可能要以年輕族群優先接種疫苗的策略為佳。但是，1918年的交通相對不發達，當時散播速度較慢的特點，也許影響到整個年齡別死亡率的變化。

國家安全與社會機能

一般的季節性流感疫苗，大多不考慮流感對國家安全與社會機能的影響。一個原因是這些相關人員大多為健康成人，比較不會因為流感而罹患重症或死亡。但是流感大流行則可能對所有人都造成傷害，所以必須有另外的考慮。一旦國家安全受到影響，或社會喪失基本機能，則用疫苗保護高危險群，或用疫苗抑制高傳播群的疫苗策略立意，將完全失去意義。本文將這兩種族群，分別稱為國家安全群與社會機能群。

是否要將國家安全群與社會機能群列入流感疫苗優先接種對象，必須考慮流感大流行對此一族群的傷害力：罹病率高不高？喪失工作能力機率多大？住院率與死亡率多高？

美國的大流行流感應變計畫中，把國家安全群與社會機能群都列入考慮。其中，國家安全群包括國家決策者、國家安全維持支援人員、情報部門、邊境警戒人員、國防衛人員、其他國境保安人員、其他必要服勤支援等，社會機能群則包括緊急救護人員、消防人員、執法人員、疫苗與抗病毒藥物製造者、電力相關人員、核能相關設施、石油與瓦斯相關人員、供水系統、銀行與財政、化學廠、食物與農業、政府人員、藥廠人員、運輸人員、基礎支援人員等[23]。上述這些人員中，後來只有少數被列入優先疫苗接種對象。

流感大流行的接種策略制訂原則

根據上述論述，流感疫苗的接種策略應該考慮流感病毒的散播率、致死率，也應該考慮其流行規模與疫苗供應情形。美國在制訂流感大流行的疫苗優先順序時，將高危險群、高傳播群、社會機能群與國家安全群的影響因素都列入考慮，並注意到1957年與1968年兩次大流行，病毒致病力似乎比較溫和，所以並未讓社會基本架構受到影響。所以在制訂策略時，把大流行的嚴重程度分成嚴重、中度與輕度三級。最嚴重的大流行，重要社會機能相關人員必須優先接種疫苗，以免基本的社會功能受到妨害（表二十）；輕度的大流行，則可以跟季節性流感類似，以高危險群為主要對象[23]。加拿大與澳洲則因為疫苗產能足夠，所以並未訂定特別不同的疫苗優先順序。

表二十、美國大流行流感應變計畫中建議流感發生嚴重大流行時的流感疫苗優先接種對象[23]

醫療工作與支援人員	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 第一線緊急醫療相關人員 ◆ 醫療工作人員（包括門診與住院） ◆ 緊急應變人員
重要社會機能	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 緊急應變服務（維持治安、消防、緊急運送等） ◆ 大流行流感疫苗與抗病毒藥物製造
國家安全	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 服動中之軍隊 ◆ 保衛國家 ◆ 邊境警戒
一般人口	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 18歲以下兒童 ◆ 高危險群之家庭接觸者 ◆ 流感重症之高危險群（18~64歲）

國外對2009大流行H1N1流感疫苗的接種策略

美國建議滿10歲以上，只需要接種一劑疫苗，6個月至未滿10歲者，間隔至少三週以上接種兩劑疫苗。世界衛生組織則認為應該接種愈多兒童愈好，所以建議6個月至未滿10歲的兒童，可以只接種一劑疫苗。

世界衛生組織建議醫療工作人員是疫苗接種第一優先，其他高危險群也應列為優先。其他可以考慮的優先對象包括孕婦、6個月以上並有慢性疾病、15~49歲者、健康兒童、50~64歲健康成人與65歲以上者，並建議各國應該根據各自的國情，訂定疫苗優先接種順序[24]。

美國疾病管制及預防中心建議之疫苗接種對象[25]：

- ◎ 孕婦
- ◎ 與6個月以下嬰兒同住者或照顧者
- ◎ 醫療與緊急救護人員
- ◎ 6個月至24歲
- ◎ 25~64歲且有流感高危險因素

世界其他國家幾乎都把醫療工作人員列為第一優先對象，一篇分析歐洲26個國家因應對策的報告，發現所有調查的國家都把醫療工作人員列為第一優先，24（92%）個國家將高危險群列入優先對象，13（50%）個國家納入健康成人與兒童。在國家安全與社會機能相關族群中，超過半數歐洲國家均列入疫苗優先對象的，包括政府決策與國家安全相關人員、警察、軍隊、消防人員、水電垃圾等工作人員、交通運輸人員[26]。

臺灣對2009大流行H1N1流感疫苗的接種策略

經過行政院衛生署預防接種諮詢委員會討論之後，臺灣地區的大流行流感疫苗接種，同時考慮高危險、高傳播、國家安全、社會機能等四種因素，訂定出有排序關係的優先順序。其中，因為剛好出現嚴重的莫拉克颱風風災，相關受害民衆被列為第一優先對象[27]：

壹、莫拉克風災災區安置場所住民與常駐工作人員

- 一、災區民衆：接種作業執行期間，尚居住於收容安置場所及組合屋之民衆。
- 二、常駐工作人員：接種作業執行期間，「莫拉克颱風」災害指揮中心登記有案之執行人員（如志工、軍人等），長期規律性駐留於災區，且與災區民衆具密切接觸者。

貳、醫事及衛生等單位之防疫相關人員，符合下列條件之一者

- 一、具執業登記醫事人員及醫療院所非醫事人員
- 二、衛生等單位之防疫相關人員
 - （一）衛生單位第一線防疫人員
 - 1、包括H1N1流感中央（地方）流行疫情指揮中心參與運作者（含國家重要決策人員），參與指揮中心運作單位其首長、督導副首長乙位及業務相關人員3位（每單位以5人為上限）。
 - 2、疾病管制局與其分局及衛生局、所之編

制人員、第一線聘僱或派遣人員、司機、工友等。

- (二) 各消防隊實際執行救護車緊急救護人員。
- (三) 第一線海巡、岸巡人員。
- (四) 國際機場、港口入境安全檢查、證照查驗及第一線關務人員。
- (五) 實施空中救護勤務人員：係指內政部空中勤務總隊所屬空中救護勤務人員。
- (六) 新型流感疫苗研製及新型流感病毒檢驗人員。

參、孕婦

肆、6個月～6歲國小入學前幼兒

伍、重大傷病者

陸、7歲～12歲國小學童

柒、13～15歲國中學童

捌、16～18歲高中職/專科學生

玖、19～24歲成人

拾、25歲以上高危險群，包括過去一年曾因心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病等疾病門住診者或身體質量指數（Body Mass Index） ≥ 35.0 之過度肥胖者。

拾壹、25～49歲成人。

拾貳、50～64歲成人。

拾參、65歲以上成人。

事後來看，2009大流行H1N1流感應該算是比較不嚴重的大流行。其傳播速度很快，死亡率只稍高於季節性流感。此病毒與1918年大流行病毒有些類似，老年人因為

具有交叉保護免疫力[28]，所以死亡人數並不高。依此觀之，臺灣綜合考慮各族群訂出的上述優先順序，大致上均屬合理。

因為死亡率低，所以屬於社會機能群的優先者，其實可考慮把順序移往後面。這個優先順序中，並未考慮與國家安全有關的軍隊等族群，是日後制訂防疫政策應該討論之點。在疫苗開始注射後，國內出現總統是否應該優先注射疫苗的爭議。其實在預防接種諮詢委員會的討論中，總統本就是最重要的決策者，與國家安全息息相關，也間接跟社會機能有關，理應列入最優先對象。不過，臺灣本身具有製造流感疫苗能力，甚至因為種種因素而使疫苗接種率不如預期。所以嚴格來說，這個優先順序只是幾星期或幾個月的差別，對於實際防疫來說，先後順序並沒有很大的影響。

第四節 2009大流行H1N1流感疫苗的爭議

關鍵訊息

- 2009年臺灣的策略目標訂在三分之一以上臺灣民眾接種疫苗，後來接種約570萬劑疫苗。
- 暈針事件與各時間相關的疑似疫苗傷害案件，經由新聞媒體大幅報導，逐漸造成民眾對流感疫苗安全的疑慮。
- 臺灣持續監測的結果，國光疫苗與諾華疫苗都沒有出現特殊罕見不良反應。
- 疫苗緩打的根本原因是眾多負面資訊對民眾信心的影響，而不是常被質疑的「缺乏溝通」、「資訊不透明」、「救濟金額不夠高」，更不是因為臺灣自製的疫苗有任何問題。
- 無論美國或臺灣，流感疫苗相關抨擊都以「時間相關就不能排除因果相關」為詭辯的出發點，忽略了「時間相關不一定是因果相關」的科學原則。
- 對疫苗的過度質疑，與開放社會的質疑權威傾向有關。許多人認為教育是對付疫苗錯誤資訊的最佳手段，但經驗顯示教育或甚至訴訟都沒有明顯效果。



疫苗接種過程

2009年臺灣疾病管制局採購的2009大流行H1N1流感疫苗，包括500萬劑諾華（Novartis）藥廠製造的Focetria，與1000萬劑臺灣國光製造的AdimFlu-S（A/H1N1）。2009年11月1日開始接種諾華藥廠的Focetria，11月15日開始接種國光的AdimFlu-S（A/H1N1）。世界衛生組織並未建議全民接種疫苗，我國則評估只要總人口數三分之一接種，應可達群體免疫效果，所以一開始的策略目標訂在三分之一以上臺灣民衆接種疫苗。

隨著九月開學後逐漸升高的疫情趨勢，愈來愈多班級停課，開始造成社會不安。所以在開始大規模接種疫苗之前，新聞媒體與民意代表一直催促疫苗的採購與生產。11月1日開始施打疫苗後，首先上陣的是國外的疫苗，所以列為第一優先的八八水災災民、醫療工作人員，大多打了這種疫苗。一直受到停課困擾的學生家長團體，則要求讓學生提早接種疫苗。後來，國小學生提前於11月16日即開始接種疫苗。

疫苗疑慮的開始

雖然一開始大家都期待2009大流行H1N1流感疫苗趕快上市使用，但在預定的疫苗接種對象中，已經出現一些疑慮。因為臺灣國光第一次生產流感疫苗，所以優先施打對象中，出現部分質疑國產疫苗的聲音。另一方面，也有人認為國外進口的疫苗加了M59免疫佐劑，而這新型佐劑在國外也有爭議，許多人舉美國沒有上市為例，對諾華疫

苗也有質疑的聲音。

學生開始接種疫苗之後，馬上出現少數暈針現象。這是一種大規模疫苗接種的特殊現象，疫苗接種者可以在生理完全正常的情形下，出現頭痛、頭暈、胸悶、肌肉無力、意識喪失、半邊麻痺、類似抽搐動作等症狀。其原因與心理壓力有關，而且具有「傳染力」，所以常常出現群聚現象。暈針大多出現在國小學生以上的較大兒童或成人，學齡前兒童幾乎不會出現。所以臺灣沒有碰到這種大規模暈針的經驗，經由新聞媒體大幅報導，遂逐漸累積疫苗疑慮的深度。此外，電視的談話性節目出現質疑疫苗安全性的討論，使疫苗政策逐漸成為政治議題，民意代表質詢疫苗安全性的頻率也逐漸增加。

疫苗疑慮的惡化

2009年11月，一位國小一年級男童接種疫苗後當天身上出現紅疹，後來出現類似噬血症候群（hemophagocytosis syndrome）的病徵，於12月21日不幸過世。此一案件引起新聞界廣泛且持續的報導，也讓疫苗傷害申訴案件突然大幅增加。後來，該男童接受解剖檢查，於體內發現有散發性人類B19型微小病毒（human parvovirus B19）感染。其後，疫苗接種率持續下降，新聞界稱之為緩打潮。

疫苗開打前，疾病管制局的民意調查指出，民衆願意接種2009大流行H1N1流感疫苗的比率为7成，只有2成3希望挑選疫苗廠牌。2010年1月中旬，相同的民意調查顯示

接種疫苗的意願大幅降低，願意接種疫苗的比率降至3成5。有3成7的原想接種疫苗的民衆，受新聞報導影響而不想接種。願意接種者，只願接種進口疫苗的比例為30%；不願意接種的民衆，將近半數是擔心疫苗副作用。

對疫苗的批評

之後一段時間，每天在新聞媒體上都看得到對流感疫苗的批評。這些批評，大多源自於對疑似疫苗傷害事件的質疑，民衆則開始出現疫苗信心危機。其中，有的是純粹的批評，有的則提出建言。發言者來自各行各業，有醫師、藥界、公共衛生界等，也有的是醫療不相干人士。這是臺灣有史以來，被批評最多的疫苗接種政策，也造成衛生主管機關極大的困擾。

整理一下這段時間對疫苗與疫苗政策的批評，包括：

1. 疫苗廠牌相關批評：
 - A. 國光藥廠第一次製造流感疫苗，品質堪虞。
 - B. 國光使用的疫苗蛋可能不符合國外的標準。
 - C. 國光疫苗含福馬林與硫柳汞，安全性有問題。
 - D. 國光疫苗人體試驗人數太少，無法對安全性做適當評估。
 - E. 政府為了扶植本國疫苗廠，所以護航國光的疫苗。
2. 疫苗並未進行孕婦、免疫功能不全者的人體試驗。
3. 少數醫師在新聞媒體上質疑疫苗安全性，將疑似事件歸咎於疫苗引起的自體免疫反應。
4. 疑似疫苗傷害案件相關批評：

- A. 太快宣布事件與疫苗無關，態度草率，急於撇清責任，應設立獨立的專家委員會審慎評估。
- B. 太慢確定疫苗與各事件因果關係，動作牛步化。
- C. 對因果無關個案，認為「哪那麼剛好」，如果打針後發病，即無法跟注射疫苗脫離因果關係。
- D. 預防接種諮詢委員與受害救濟委員多人重複，防疫單位球員兼裁判，違背利益迴避原則，相關解釋很難讓人信服。

仔細探討這些批評，可以發現有些批評並無實證根據，而完全是不信任或信心不足所導致的批評，有些則是因為誤解。在衛生署各單位督導考核下的國光自製疫苗，其技術與製程完全來自日本北里藥廠，也有日本顧問進廠監督。臺灣對於疫苗的要求與標準，事實上與世界各國無異。許多人因為沒看過數據，就批評品質、檢驗方面可能有問題。以福馬林與硫柳汞為例，大多數流感疫苗都含有這些成分。福馬林是為了去除流感病毒的活性，硫柳汞是為了確保疫苗不受污染，以保證其安全性。這些編列於臺灣與國際疫苗標準中的成分，被當成重大瑕疵出現在新聞媒體上。不知情的民衆，容易被誤導而對疫苗安全性發生懷疑。

經常被提到的人體試驗人數問題，其實所有人體試驗都會受到類似的限制。數百人的試驗，一般已經可以符合法規要求。這種規模的試驗，可以偵測出百分之幾的不良反應發生率，也可以獲得產生抗體比率的數據。但所有臨床試驗，幾乎都無法偵測發生率在百分之一或千分之一以

下的罕見反應。所以疫苗上市後，通常會進行上市後不良反應監測。後來在臺灣持續監測的結果，國光疫苗與諾華疫苗也都沒有出現特殊罕見不良反應。至於政府獨厚國內藥廠的批評，則完全無據。因為各先進國家都以國內施打疫苗為第一優先，所以當時政府根本無法獲得其他國外藥廠疫苗的充分供應。而且，那些疫苗都因為貨源有限，價格均奇貴無比。臺灣能獲得廉價的自製疫苗，理當是臺灣的驕傲。但是，現實的情形卻是臺灣藥廠的疫苗，無緣無故地被本國新聞媒體批評得聲名狼藉。

疫苗未進行孕婦、免疫功能不全者人體試驗的意見，是所有流感疫苗的共同現象。因為季節性流感疫苗在特殊體質者接種的經驗極多，所以通常學界並不特意要求所有族群都必須做完整的人體試驗。以世界衛生組織與美國疾病管制及預防中心的建議來看，所有特殊體質者都建議接種疫苗，而這些權威機構也都知道，緊急上市的所有2009大流行H1N1流感疫苗，不可能要求詳細的研究數據。

接種對象為數百萬，甚至超過千萬的大規模疫苗接種，一定會發生時間巧合的疫苗傷害疑慮。在開始執行政策之前，相關專家即預期會出現很多對疫苗傷害的疑慮。當時專家的共識是儘速審查、立即反應，以避免出現疫苗信心危機。在疫苗開打後，所有疑似疫苗傷害個案，都以最快速的速度，經由電話或視訊會議審查，然後馬上公布審查結果。這種緊急應變機制，被批評是「太草率」、「急於撇清責任」。事實上，如果疫苗真有安全疑慮，沒

有任何一位政府官員或專家有冒險掩飾的勇氣。萬一真有問題，其責任在製造疫苗的藥廠身上，政府與專家並無需負責。反過來，居然也有議者認為審查牛步化。在當時的氛圍中，無論審查速度是快是慢，都會遭致批評。

每天都有很多人中風、生病、死亡，在大規模接種疫苗時，一定會發生很多「那麼剛好」的時間巧合個案。如果不相信，可以去統計一下中風、生病、死亡的病人，在發病前一天內有沒有吃雞蛋。統計結果，一定會發現有多人「那麼剛好」在發病前吃了雞蛋。但是我們不會一下子就將這些疾病歸咎於雞蛋，因為「有很多人也吃雞蛋，但沒事」。所以，疫苗接種後發生特殊事故，也應該有同樣的判斷邏輯：「有很多人打同樣疫苗，為何都沒事」。要確定吃雞蛋會不會引起疾病，必須比較有吃雞蛋跟沒吃雞蛋者，生病的機率有無不同。同樣地，要確定疫苗跟不良事件有否因果關係，必須比較打疫苗跟沒打疫苗者，發生不良事件的機率有無明顯不同。所有事件的因果關係，都不能用「哪那麼剛好」隨意推論。

至於對各委員會委員「球員兼裁判」的批評，則隱含利益衝突認知的誤解。根



據「公職人員利益衝突迴避法」，利益衝突的定義是「本法所稱利益衝突，指公職人員執行職務時，得因其作為或不作為，直接或間接使本人或其關係人獲取利益者。」疾病管制局依約採購疫苗，並執行疫苗政策，何來利益衝突？即使國內藥廠因此獲利，那也跟官員無關，因為官員並沒有獲利。預防接種諮詢委員會委員根據學理與經驗制定疫苗政策，預防接種受害救濟委員會根據受害申訴案件內容判斷是否符合救濟要旨，藥物審查委員會根據疫苗研究試驗資料判斷是否核可上市，這些都不涉及個人利益，除非委員跟藥廠有利害關係。所以，同一人出任不同委員會委員，那是在不同場合擔任不同的裁判，其身份都不是有「利益衝突」的球員，那有「球員兼裁判」的情形？這些委員不會因為疫苗政策獲利，獲利的是臺灣民衆的健康。

政府對批評的回應

民間與新聞媒體的批評中，有許多對政府政策的建議，希望國內疫苗政策能回復常軌，這些建言包括：

- 1.大量採購並釋出諾華疫苗。
- 2.民衆有權利選擇注射諾華疫苗或是國光疫苗。
- 3.資訊應該更透明，包括疑似疫苗不良反應通報等。
- 4.應該公布國光疫苗胚胎蛋檢驗證明。
- 5.應該公布國光疫苗試驗詳細過程與結果。
- 6.應該公布國光疫苗詳細藥物審查過程。

- 7.應該公布諾華與國光兩種疫苗引發的不良反應通報比例。
- 8.應該公布所有疑似疫苗傷害案件，包括審議過程。
- 9.應該公布審議委員會名單。
- 10.應該增加衛生署預防接種受害救濟委員會非醫界委員比例，避免外界有「醫醫相護」聯想。
- 11.放寬救濟標準，擴大認定「無法排除與疫苗有關」的範圍，無確切因果關係的死亡案例也給予救濟。
- 12.提高疫苗傷害相關案件的給付標準。
- 13.針對疑似不良反應死亡病例給予解剖，以儘速釐清死因。

這些建議，政府幾乎全做了。原先為了避免廠牌比較
的困擾，規定不能選擇廠牌，但後來開放了。所有相關的
試驗、檢驗、審議等過程，都公布在網路中。相關委員會
的成員做了調整，救濟標準上限大幅提昇，甚至對審議結
果判定無關的疫苗傷害申訴個案，都以必要之醫療費用為
名給予資助。但這一切都做了以後，疫苗接種率仍然持續
下降。根據資料，臺灣採購的1500萬劑疫苗中，最後打了
大約570萬劑。

疫苗受害救濟應該有一致的原則與標準，不應該被突
發疫情或政治因素所左右，但在流感大流行的時候，這個
體系的一貫原則被修改了許多。有學者指出，雖然疫苗受
害救濟的目的之一是維持民衆對疫苗的信心，但事實證
明這種效果微乎其微[29]。疫苗緩打的根本原因是衆多負

面資訊對民衆信心的影響，而不是常被質疑的「缺乏溝通」、「資訊不透明」、「救濟金額不夠高」，更不是因為臺灣自製的疫苗有任何問題。

國外的爭議

臺灣出現的疫苗爭議，並不是世界上的獨家。事實上，幾乎所有大規模接種的疫苗都會在開放社會中引致抨擊。議者大多將民衆疫苗信心的喪失歸咎於政府，卻未慮及群眾心理因素，也未慮及議者本身的責任。

以前有人調查網路的疫苗資訊，發現反疫苗的網站比贊成者多。此次全世界大規模接種流感疫苗，自然引起極多批評。新聞報導在疫苗接種之初，全球各地已經謠言滿天飛，有人說打疫苗會破壞免疫系統，甚至會降低懷孕機率。英國則有醫生警告，打針可能會導致暴斃。

2009年10月11日紐約時報刊出費城兒童醫院感染科主任Offit的文章，提到美國民衆對於新型流感疫苗有許多質疑，包括疫苗不安全、疫苗沒經過臨床試驗、含有危險的免疫佐劑與保存劑等。類似的質疑，在臺灣都曾經出現過。該文最後提到「數百萬劑H1N1流感疫苗接種之後，一定會出現不相干的疾病，也一定會引起新的誤解。我們只能期望美國民衆能夠瞭解，時間相關不一定是因果相關，不要害怕可以拯救生命的疫苗。」後來事態的發展，無論在美國或臺灣，流感疫苗相關抨擊都以「時間相關就不能排除因果相關」為詭辯的出發點，連一些醫界人士也放棄「時間相關不一定是因果相關」的科學原則。

哈佛公共衛生學院的一項報告指出，只有46~57%美國民眾願意接種2009大流行H1N1流感疫苗，願意讓子女接種的比率則為59~70%。拒絕疫苗的民眾中，60%表示如果社區中有人發病或死亡，則他們會改變心意接種疫苗。拒絕接種疫苗理由主要有二，一是擔心疫苗安全，一是認為H1N1大流行流感並不可怕，而這兩項因素的影響力在疫情後期愈加明顯。同樣地，也有許多美國民眾怪罪政府對疫苗安全的說明不夠詳盡[30]。根據2010年1月15日的報導，美國訂購了超過1億3000萬劑疫苗，當時僅約6100萬美國人已接種疫苗，而最易受害的族群仍有90%未接種疫苗。英國、德國、法國、西班牙、愛爾蘭、荷蘭等國，都有取消疫苗訂購的現象。法國當局原本計畫全國人口均接種疫苗，但該國6400萬人口中，後來只有500萬法國人接種疫苗，比例遠低於臺灣。

疫苗爭議的癥結

因為國內外都出現質疑疫苗安全的聲浪，也都出現疫苗緩打潮，所以疫苗爭議的癥結不單純在臺灣第一次製造流感疫苗，也不是因為衛生主管單位溝通的問題，而是開放社會的共同現象。其中一個重要因素，是這些開放社會都出現質疑權威的傾向。

2010年年初，「疫苗」學術期刊登出一篇文章：「後現代潘朶拉盒子：網路上反疫苗的錯誤資訊」[31]。該文指出超過七成美加民眾會上網路，其中七成會根據網路上的健康資訊決定治療方向，將近一半使用者認為網路的健

康資訊「幾乎全部」或「大部分」是可信的。問題是網路文章不需被審查，其中充斥著許多錯誤訊息。以疫苗而言，網路上的負面資訊遠多於其他媒體。有研究發現常從網路獲得資訊的父母比較不會讓其子女接種疫苗，於是有人用「後現代潘朵拉盒子」來形容這種網路現象。2009～2010年的新聞媒體，也充斥著許多疫苗的負面資訊，其由來跟不受審查的網路資訊差不多。

後現代主義（postmodernism）的特點之一，是反對完全繼承固有觀念，並挑戰權威。臺灣出現新型流感疫苗質疑聲浪之後，許多人認為政府資訊不夠透明、政府宣導溝通不力。其實這些都不是理由，真正理由是專業的科學很難阻止非專業的後現代浪潮。「後現代潘朵拉盒子」一文指出，許多人認為教育是對付疫苗錯誤資訊的最好手段，但過去的經驗顯示教育或甚至訴訟都沒有明顯效果。如何矯正這種不尊重專業的態度，應為日後防疫工作最重要的課題。

大流行流感疫苗接種率

截至2010年年中為止，臺灣地區接種大流行流感疫苗的比率在各族群稍有不同。因為民衆對疫苗安全的疑慮甚大，所以雖然醫事及防疫人員與國小至高中學生的接種率達到60%以上，學齡前幼兒接種率不到40%，19～24歲青年則只有3.9%（表二十一）。20歲以上健康成人的接種率沒有統計數字，但大致上也不超過10%。

表二十一、2009~2010年臺灣地區2009大流行H1N1流感疫苗的接種人數

2010年中			
接種對象	應接種數	接種數	接種率 (%)
災區居民	-	2,095	-
醫事及防疫人員	307,687	254,691	82.8
滿6個月至1歲以下嬰兒	100,092	61,937	61.9
1歲至未滿3歲幼兒	400,368		
第一劑		147,484	36.8
第二劑		75,975	19.0
3歲至6歲幼童	840,015		
第一劑		276,517	32.9
第二劑		107,029	12.7
1~3年級國小學童	747,570		
第一劑		648,992	86.8
第二劑		319,322	42.7
4~6年級國小學童	887,011	679,913	76.7
孕婦	-	14,471	-
重大傷病	-	86,347	-
13~15歲國中生	968,297	732,601	75.7
16~18歲高中生	963,924	620,536	64.4
19~24歲青年	1,933,983	75,696	3.9
其他			
住院中高危險族群	-	4,869	
25~49歲高危險族群	-	58,311	
50歲以上高危險族群	-	96,417	
健康成人	-	1,399,895	
總計	-	5,682,092	-

第五節 疫苗安全相關事件因果關係的判斷

關鍵訊息

- 批判疫苗安全者聲稱是為了大眾安全，實際上卻可能讓大眾容易罹病而發生更大危險。
- 因果關係的判斷需要有對照的觀念，對發生率很低的疾病，可以用疫苗接種後的發生率跟不接種疫苗時的疾病背景值做對照，以觀察疫苗接種跟某不良事件是否真有因果關係。
- 臺灣重要疾病背景值，包括每週會發生9件包括Guillain-Barré症候群在內的多發性神經炎、1,532件腦中風、745件心肌梗塞，每100次懷孕會發生13次自然流產，每100件出生通報中會有1件為死胎。
- 美國初步資料顯示，每百萬人接種H1N1大流行流感疫苗，會出現0.8位Guillain-Barré症候群病例。
- 臺灣接種超過500萬劑H1N1大流行流感疫苗，疫苗傷害救濟系統只有一例申訴Guillain-Barré症候群且獲得救濟。



對疫苗過度質疑的惡果

大規模接種2009大流行H1N1流感疫苗計畫之初，許多專家都預料到一定會面臨很多對疫苗安全性的責難。但如國外專家所言，網路的發達與非專業的詮釋，讓疫苗無關事件，變成大眾心中的疫苗安全議題[32]。批判疫苗安全者聲稱是為了大眾安全，實際上卻可能讓大眾容易罹病而發生更大危險。例如過去有人質疑麻疹-腮腺炎-德國麻疹疫苗可能引起自閉症，雖經專業團體與科學研究的澄清，但英國的疫苗接種率卻持續下降，遂導致麻疹罹病率與死亡率上升[33]。最近奈及利亞謠傳口服小兒麻痺疫苗有害，使疫苗推動受阻，隨後爆發的小兒麻痺疫情再度重創無辜的民衆[34]。

疾病背景值的對照

進行臨床試驗時，因果關係的判斷需要有對照的觀念。例如某病人吃了某藥之後痊癒，我們無法推論某藥一定對某病有效，因為那可能只是疾病自行痊癒。必須有不服用某藥的病人當作對照，而且證明治療組的痊癒率或疾病恢復速度高於對照組，才能判定該藥具有療效。

對發生率很低的疾病，臨床試驗的個案數通常不足以分辨因果關係，這時候可以用疫苗接種後的發生率跟不接種疫苗時的疾病背景值做對照，以觀察疫苗接種跟某不良事件是否真有因果關係。各種疾病的背景值，會受到很多因素影響，包括年齡、性別、確定診斷方法與地區等。像

Guillain-Barré 症候群、自然流產、死亡等這些並非特別罕見的情形，一定會跟流感疫苗的大規模接種發生時間上的巧合[32]。

2006年，以色列有4位老人在注射季節性流感疫苗後24小時內猝死，導致一些國家的流感疫苗接種率下降，包括臺灣在內。當時的調查顯示那四位老人的死亡都跟心臟病發有關，與疫苗無直接關係。後來對於老人猝死背景值的調查，發現以色列每週每千名老人至少有一人會猝死。大規模接種流感疫苗時，至少會碰到20例剛好在接種疫苗後猝死的案例[35]。但當時錯誤的疫苗安全警訊被廣泛散播，凸顯出一般非專業人士無法用科學精神判斷因果關係的盲點，連臺灣當時的整體流感疫苗接種率都受到影響。

另一個發生在奧地利的事件，是一位青少年運動員於接種人類乳突病毒疫苗後猝死，許多人要求回收疫苗。但是當地青少年本就有猝死的背景值，所以疫苗政策並未被撼動[36]。

臺灣的疾病背景值

臺灣開始接種2009大流行H1N1流感疫苗之後，利用全民健康保險資料庫，也建立了一些疾病的背景值（表二十二）[37]。以另一種數據來看，臺灣每週會發生9件包括Guillain-Barré症候群在內的多發性神經炎、1,532件腦中風、745件心肌梗塞，每100次懷孕會發生13次自然流產，每100件出生通報中會有1件為死胎。在沒有接種任何疫苗

的情形下，就會發生那麼多種事件，這些資料當有利於日後對疑似疫苗傷害事件真相的釐清。

美國的疫苗不良反應通報系統

美國與臺灣類似，也面對很多質疑疫苗安全的聲浪。美國建置多年的疫苗不良事件通報系統（Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS），也不得不針對H1N1大流行流感疫苗的安全通報特別做出說明[38]。

該說明首先提到，疫苗接種後所出現的任何不良事件，都可能與疫苗無關或有關。該不良事件通報系統的目的不在於確定疫苗與不良事件的因果關係，而是在早期發現任何與疫苗可能有關的警訊。其說明中，特別強調VAERS無法證明疫苗與不良事件的因果關係。國內發生疫

表二十二、臺灣部分疾病的發生率背景值（每十萬年人）[37]

	0~17 歲		≥18 歲	
	女性	男性	女性	男性
Guillain-Barré 症候群	0.58	0.88	1.79	2.87
視神經炎	1.09	1.21	3.55	3.36
顏面神經麻痺	26.83	22.87	103.19	106.21
立即型過敏	1.58	2.20	4.93	6.65
痙攣	86.56	105.02	58.64	103.31
多發性硬化症	0.54	0.27	3.22	1.08
自然流產（所有年齡）	12.80	-	12.80	-

苗爭議時，部分學者建議馬上建立類似VAERS的系統，以加強民衆信心。需要瞭解的是，該系統的最主要目的並不是建立民衆信心，而是早期偵測異常警訊。VAERS對大流行流感疫苗的說明包括：

- ◎ 2010年5月28日之前，美國上市使用的大流行流感疫苗一共有1億2700百萬劑。
- ◎ 2010年5月29日之前，VAERS一共接獲11,180件大流行流感疫苗接種後的不良事件通報。
- ◎ 這些不良事件中，92.2%屬於非嚴重反應，例如注射部位酸痛。
- ◎ 868件（7.7%）通報屬於嚴重事件，包括危及生命、致死、導致嚴重後遺症、出生異常、住院或延長住院。
- ◎ 這些嚴重異常通報的比率與季節性流感疫苗無明顯差異，無不尋常的新事件通報。
- ◎ 共有60例死亡通報，經審查後發現並無一致性死因，故無證據顯示疫苗與死亡有關。
- ◎ 共有143例通報Guillian-Barré症候群，而在美國每週的發病人數為80~160人。

從上述聲明，可知因果關係的判斷需要根據科學事實。與美國相同的是，臺灣疫苗接種後死亡案例的病因都不相同。一種疫苗不可能引起許多不同疾病，然後導致重症或死亡。許多疫苗相關的負面批評，將所有疫苗注射後的重症與死亡都歸咎於疫苗，此推論不符合科學原則。

Guillian-Barré 症候群

1976年美國製造的豬流感疫苗，被證實在疫苗注射後會增加出現Guillian-Barré症候群的危險性，每百萬人注射後大約會增加10位病例[39]，所以學界一直很注意季節性流感疫苗是否也與之相關。根據美國對於H1N1大流行流感疫苗的調查，初步發現接種疫苗後出現Guillian-Barré症候群的危險性上升1.77（95%信賴區間：1.12~2.56）倍，大約等於每百萬人出現0.8位病例[40]。這種結果跟季節性流感疫苗的研究結果類似，其統計方法則是根據Guillian-Barré症候群住院病人有否接種疫苗的比率去推估。臺灣有個更完備的全民健康保險資料庫，而且可以和全國疫苗接種資料庫做比對。到本文撰寫時，尚未發現疫苗接種者有發病機會增加的情形。而在疫苗受害救濟系統中，只有一例申訴Guillian-Barré症候群且獲得救濟。

第六節 2009大流行H1N1流感疫苗受害救濟申訴案件分析

關鍵訊息

- 臺灣的H1N1大流行流感疫苗受害救濟申訴原因中，以持續性心因性疾病最多，占了10.6%，其次為流產與其他胎兒異常、蕁麻疹等皮膚反應、顏面神經麻痺、腦中風、暫時性心因性疾病、敗血症、血小板低下症等。
- 本次疫苗接種並未發現立即型過敏。
- 暈針是個人將打針的畏懼感，轉化成身體症狀，大多發生於青少年。大規模疫苗接種時，會有聚集性暈針現象，被稱為集體心因性疾病。
- 持續性心因性疾病常以運動性的歇斯底里症狀為表現，持續較久而在數月內恢復正常。暫時性心因性疾病則以頭暈等輕微症狀為表現，通常於1~2天內恢復。
- 臺灣對於無法完全排除因果關係的個案，以給予救濟為原則。一位多次蕁麻疹發作的病人，於疫苗注射後一週出現蕁麻疹，也以無法排除原由獲得救濟。
- 完全排除相關性的情形，有的是完全沒有文獻提到其相關性，或有文獻證實與疫苗無關，而學理上也無法解釋。
- 美國的疫苗受害救濟之判定完全以科學證據為原則，臺灣則兼顧科學與人道關懷。



疫苗受害救濟申訴案件統計

統計2010年年中之前已經審議完成的236件申訴案件，男性有115位，女性有121位。其中判定與疫苗直接相關的案件只有一件，為注射部位之蜂窩組織炎，給付新臺幣5,000元。30件（13%）判定無法排除因果相關，平均每件救濟金額為新臺幣47,759元。60件（25%）判定與疫苗無關，但給予醫療補助，平均金額為新臺幣19,167元。20件（8%）死亡案例判定與疫苗無關，但因進行病理解剖釐清病因，故每件給予喪葬補助費新臺幣300,000元。其他125件（53%）則判定與疫苗無關，也未獲得醫療補助。

對疫苗注射的心因性疾病，可分為1~2天內恢復的暫時性症狀，本文稱之為「暫時性心因性疾病」；持續超過2~3天，數週至數月之後的反應，則稱為「持續性心因性疾病」。各種申訴原因之中，以持續性心因性疾病最多，占了10.6%，其次為流產與其他胎兒異常、蕁麻疹等皮膚反應、顏面神經麻痺、腦中風、暫時性心因性疾病、敗血症、血小板低下症等（表二十三）。

疫苗相關案件

一般公認與流感疫苗相關的常見副作用是局部的發炎反應，上述唯一判定有關的申訴即屬此類。一般局部腫痛都輕微而短暫，所以不牽涉到救濟問題。但有時候注射部位可能出現嚴重紅腫反應而達到蜂窩組織炎的程度，對

表二十三、新流感疫苗受害救濟申訴完成審議案件之疾病種類

2010年7月

診斷	個案數	百分比
持續性心因性疾病	25	10.6%
流產與其他胎兒異常	21	8.9%
蕁麻疹等皮膚反應	21	8.9%
顏面神經麻痺	19	8.1%
腦中風	16	6.8%
暫時性心因性疾病	9	3.8%
敗血症	8	3.4%
血小板低下症	8	3.4%
猝死	5	2.1%
腦脊髓病變 (腦中風除外)	5	2.1%
血管炎症候群	5	2.1%
周邊神經肌肉病變	4	1.7%
冠狀動脈疾病	4	1.7%
耳聾與眩暈	4	1.7%
局部蜂窩組織炎	2	0.8%
Guillain-Barré症候群	1	0.4%
其他	79	33.5%

註：至2010年12月7日止，因接種新流感疫苗申請受害救濟者共計542件，審議小組均已完成審議，除3件相關、75件無法排除（計71件給予救濟）外，其餘464件判定無關，不予救濟。申請案件中之死亡個案部份，申請件數共計47件，其死因均與預防接種無關。

於此類個案，委員會的常規是對於過於嚴重者給予救濟。這種反應的發生，與疫苗種類、個人體質、打針深淺都有關。臺灣的經驗中，幾乎所有兒童注射疫苗都曾經出現大片紅腫的個案，包括23價多醣莢膜肺炎鏈球菌疫苗、7價結合型肺炎鏈球菌疫苗與含有百日咳疫苗成分的三合一疫苗、四合一疫苗、五合一疫苗、六合一疫苗等。一般而言，針扎入的深度愈淺，局部反應愈大，但免疫反應也可能較強。對於建議肌肉注射的疫苗，不宜做皮下淺部位注射。

有時候，因為疫苗注射並非在完全無菌的環境中執行，所以有時會出現注射部位的細菌感染。以前臺灣的申訴個案，也會給予救濟，但在此次大流行流感疫苗的注射中，並未發現這種情形。

其他跟疫苗直接相關的不良反應，最嚴重的是立即型過敏（anaphylaxis）。一般估計，各種疫苗引起的機率大多在百萬分之一左右[41]。本次大流行流感疫苗接種過程，並沒有這種個案通報。可能與疫苗有關的其他過敏反應，在因果關係上很難完全釐清。在申請案件之中，有許多蕁麻疹之類過敏反應的申訴，但這些個案大多本就有蕁麻疹的病史，疫苗注射後的皮疹反應，有可能跟疫苗無關。但疫苗受害救濟本就有從寬認定的原則，所以只要在時序上有關，大多以無法排除為由給予救濟。甚至有一位多次蕁麻疹發作的病人，於疫苗注射後一週出現蕁麻疹，也以無法排除原由獲得救濟。

暈針與集體心因性疾病

開始大規模接種大流行流感疫苗之後，隨即出現一些所謂的暈針現象。一開始注射的醫護人員，只有少數這種現象，所以並未引起廣泛注意。但在學生開打之後，馬上出現一些暈針個案，經由新聞媒體報導之後，造成民衆許多疑慮。

暈針二字，似乎是本次疫苗接種後，新聞界所創造的一個流行名詞。簡言之，這種反應是個人將打針的畏懼感，轉化成身體症狀。所以，這是轉化症（conversion disorder）、心因性疾病（psychogenic illness）或歇斯底里（hysteria）的一種表現。大規模接種疫苗的時候，可能出現聚集性的暈針現象，這是因為畏懼打針的情緒會傳染同儕，所以被稱為集體心因性疾病（mass psychogenic illness）。

有人認為集體心因性疾病可分為兩種：1. 集體焦慮性歇斯底里（mass anxiety hysteria），特點為急性發作，大多無指標病例，恢復較快；2. 集體運動性歇斯底里（mass motor hysteria），緩慢發作，可有其他指標病例的暗示作用，恢復較慢[42]。新聞媒體所稱的暈針，大多是頭暈、嘔吐、腹痛、胸悶等焦慮症狀，並且在1~2天之內恢復，這些均屬集體焦慮性歇斯底里。此外，有些個案於接受注射時暈倒，並於幾分鐘內恢復，這是一種血管迷走神經反應（vasovagal response），也跟心理受到驚嚇有關。為了確保疫苗接種的安全性，建議應坐著接種疫苗，以免突然跌倒時導致受傷。

文獻中提到的集體運動性歇斯底里比較難纏，患者以肢體麻痺、不自主抖動等各種神經症狀為表現。這種情形的恢復較慢，常需要數週至數月的時間。當時臺灣有些醫師將這些情形當成器質性疾病，甚而質疑疫苗安全性。面對這種病例，首先必須觀察其症狀的合理性，例如病人不知道真正抽搐發作的情形，所以常常手足舞蹈地不規則動作，與真正癲癇發作頗有差異。對於自稱麻痺者，可觀察走路等動作是否有問題，或暗中觀察自認無他人在場時的舉動。症狀時強時弱也是心因性疾病特徵之一，例如不能走路的情形昨天恢復了，今天突然又不太能走。這些情形並非詐病（malingering），但也可參考詐病的一些診察要點，分辨是否有器質性疾病[43]。

過去大規模疫苗接種的經驗中，曾經發生過幾次疫苗接種相關的集體心因性疾病，包括人類乳突病毒疫苗、B



型肝炎疫苗、破傷風疫苗等。過去我們雖然大規模在幼兒接種疫苗，但學齡前兒童很少出現心因性疾病，他們大多只有哭鬧反應。較大兒童與成人的思緒大概比較複雜，尤其是女性與社經地位偏低者。疫苗接種者可以在生理完全正常的情形下，出現頭痛、頭暈、肌肉無力、意識喪失、半邊麻痺、類似抽搐動作等症狀。學者分析說，這種情形一旦發生，需要一段時間才能慢慢恢復，而這些案件的發生會因為媒體大幅報導而快速增加，其處理則極為困難，即使專家出面解說，大眾通常無法被說服疫苗沒有問題[44]。

疫苗受害救濟申訴案件中，表中的持續性心因性疾病即為運動性歇斯底里，為申訴案件最多者。這些以各種神經症狀為表現的個案，神經學檢查都正常，多位還接受神經傳導速度與核振造影等檢查，結果也都正常，而所有人在數月後都完全恢復正常。這類心理反應跟疫苗本身無關，而是對注射過程恐懼所引起的轉化症。委員會認為可排除因果關係，但因為這些個案的症狀持續較久，也有些醫療花費，所以大多在排除疫苗相關性後，視情形給予醫療補助。至於1~2天內會恢復的暫時性心因性疾病，則因為時間短暫，並不需要醫療補助。

無法排除相關與無關案件

有一些情形，雖然在科學上無法確定相關性，但如果現有科學證據也無法完全排除因果關係的時候，也都會獲

得救濟。例如Guillain-Barré症候群，在文獻報告中，有些認為可能有關，有些則認為可能無關，但在疑似受害個案為最大利益的考量下，還是給予救濟。其他類似的情形，還包括血小板低下症、耳聾與眩暈、腦神經炎、血管炎、橫紋肌溶解症等。

完全排除相關性的情形，有的是完全沒有文獻提到其相關性，或有文獻證實與疫苗無關，而學理上也無法解釋，例如接種後超過一個月才出現的異常、各種癌症、腦中風、冠狀動脈疾病、流產、敗血症、本身已有的慢性疾病等。其中，顏面神經麻痺引起很多討論，因為有報告認為無關[45]，也有報告認為有關[46]。後來則依照多數決議，此類個案都被判定完全排除相關性。

美國的疫苗受害救濟制度

美國的疫苗受害救濟判定，完全以科學證據為原則。其系統正面表列一些有研究根據，且可能在各種疫苗接種後出現的不良反應，給予救濟。表列中除了各疫苗不同的可能不良反應，還規定疫苗可能相關的注射後間隔時間。其他未在表列中的情形，必須由申請者或專家提出證據支持其因果關係的推論[47]。

根據該表，疫苗共通可獲救濟的不良反應是4小時之內發作的立即型過敏。血小板低下症限於麻疹疫苗，腦炎限於百日咳疫苗與麻疹-腮腺炎-德國麻疹疫苗。以此觀之，臺灣的疫苗受害救濟判定，比美國寬鬆許多。

第七節 疑似流感疫苗受害代表性案例分析

皮疹與嗜血症候群

個案為7歲男性，無過去病史。注射疫苗一個月前至馬來西亞旅遊時，曾接觸變色龍、孔雀，家裡養有寵物鼠及烏龜。個案於接種大流行流感疫苗隔天，下肢開始出現紅色丘疹，逐漸蔓延至軀幹、上肢及臉部。注射後第6天開始發燒，檢查發現白血球增加（20,000~42,000 / μL ），肝功能指數異常，細菌及其他病原體之檢驗均為陰性。骨髓穿刺切片則顯示骨髓細胞增生，但無癌細胞。其間持續使用多種廣效性抗生素治療，並曾使用靜脈注射免疫球蛋白，但病情並未改善。疫苗注射後約28天開始出現腹痛、噁心、嘔吐、血小板低下、血壓低下等情形，並出現呼吸衰竭及腎衰竭。在疫苗注射後第32天發生顱內出血，腦幹功能喪失而過世。

法醫研究所1月20日報告，死因為噬血症候群導致肝脾腫大，多處器官組織壞死，及瀰漫性血管內凝血不全症，最後因腦幹出血死亡。死者檢體多處檢測出B19型人類微小病毒，研判B19微小病毒感染，與噬血症候群相關，判定結論為與疫苗無關。

B19型人類微小病毒為教科書所列，兒童發生噬血症候群的可能原因之一。2010年美國一篇報告發現最近流行的B19型人類微小病毒，可以引起類似血管炎而有點像

出血的疹子。除了全身分布的皮疹外，該報告也提到有的病人有白血球低下或血小板減少，一位病人還做了骨髓檢查，他們的臨床表現與噬血症候群有點類似[48]。此研究報告所述內容，與本案例十分近似，也提示了這種病毒可能引發重症的的臨床表現。

心因性疾病（轉化症）

個案為17歲女性，於接種大流行流感疫苗約30分鐘後出現身體左側自頭部至腳部麻木及無力症狀，且有頭暈、噁心及嘔吐現象。核振造影、電腦斷層影像及神經傳導速度檢查，均無發現異常情形，其他血液與生化檢驗均正常。神經學檢查中，左側上下肢之肌力為1~2分，右側上下肢之肌力為5分，但所有深部肌腱反射均正常，且均無Babinski徵候，數週後症狀逐漸好轉。

本案為典型的疫苗注射後心因性疾病，其特點是雖然有極嚴重的麻痺或其他神經症狀，但神經學檢查與影像檢查都正常。唯一會出現異常的，是與主觀感覺有關的肌力、感覺功能等。具客觀性的檢查，包括深部肌腱反射則完全正常，與個案肌肉無力的陳述完全矛盾。值得注意的是主訴麻痺的病人，其實還能慢慢走路，而且會有時輕時重的不合理變化。以類似抽搐動作為表現的個案，則其抽動動作均為局部，且不具一快一慢的典型抽搐表現，且意識大多維持正常。這類個案源自於對注射過程的恐懼感，在潛意識中被轉化為神經症狀，可排除與疫苗的直接相關性。

胎兒死亡

個案為41歲之初產婦，懷孕38週，有低位前置胎盤，於接種大流行流感疫苗後第3天晚上發現胎動減少，第5天再次產檢時發現胎兒已胎死腹中。解剖發現胎兒肺部有胎便吸入及胎盤血管老化，均與胎兒窘迫窒息缺氧有關。

本案經解剖呈現胎兒肺部有胎便吸入及胎盤血管老化，均與胎兒窘迫窒息缺氧有關。一般懷孕中胎兒，本就有了一定的機率出現流產或死胎現象。大規模接種疫苗，一定會出現時間巧合之情事。經過適當對照之比較後，季節性流感疫苗在孕婦使用的大規模綜合分析，結論為不活化流感疫苗對於胎兒沒有不良影響，孕婦均應接種該疫苗[49]。

毒性休克症候群

個案為8歲男性，無過去病史。於接種大流行流感疫苗後4日，出現發燒、喉嚨痛、疲倦等症狀而至診所就醫，流感快速篩檢結果為陰性，診斷為急性上呼吸道感染。接種疫苗後5日因嘔吐腹痛至醫院就醫，入院時血液檢驗發現肝腎功能異常。當日轉診至醫學中心發現有全身紅疹、草莓舌，咽部A群鏈球菌抗原之快速篩檢呈陽性反應。轉入加護病房後出現呼吸衰竭與休克，經急救後仍於接種疫苗後6日死亡。

本案死因為A型鏈球菌感染合併毒性休克症候群（toxic shock syndrome），其感染部位在咽部，與疫苗注射完全無關。

國中女生猝死

個案為14歲女性，於接種大流行流感疫苗後16天在學校上課時突然暈倒昏迷，意識不清，先於保健室急救並經救護車送至醫院急診室急救，到院前已無生命徵象。經急救無效，於同日上午宣告死亡。本案經司法相驗，鑑定報告死亡原因為心因性休克，同時發現個案有肥厚性心肌病變（hypertrophic cardiomyopathy）、二尖瓣與三尖瓣脫垂，死因鑑定為肥厚型心肌病變合併心因性休克。

本案死因很單純是先前未被發現的疾病，而像肥厚性心肌病變這種疾病，很容易沒被診斷出來，也很容易引起猝死。本案也提示了病理解剖的重要性，否則永遠無法得知個案的真正死因。根據義大利一篇報告，1978年至1993年間收集了200名猝死的35歲以下兒童與成人，其猝死原因有7.5%為腦部病變，5%為呼吸病變，81.5%為心臟血管疾病。心臟血管疾患中，肥厚性心肌病變佔了5.5%[50]。這些病患在生前很多並未獲得診斷，顯示有些心臟病變不一定在平日表現出明顯症狀[50,51]。這位病例於接種疫苗後16天發病，時間間隔過久之事實理應可直接排除因果關係，但新聞媒體仍加以大幅報導。可見當時的疫苗信心危機，讓多數人無法以理性思考事件的因果關係。

心肌梗塞

個案為69歲男性，過去有高血壓、慢性B型肝炎等病史。接種大流行流感疫苗三日後發生腹瀉、全身無力等症

狀。接種疫苗後16日至診所就醫，於等待超音波檢查時，被發現突然昏迷。當時立即進行心肺復甦術並轉送醫院，到院後恢復心跳，心電圖及心臟超音波檢查診斷有心肌梗塞合併心因性休克。

心肌梗塞為老人常見疾病，尤其是病患有高血壓病史，與疫苗完全沒有相關性。根據全民健康保險局的資料庫，在未接種新流感疫苗前，臺灣每週大約發生745例心肌梗塞，疫苗接種後此發生率並沒有明顯變動。

史蒂文生—強生症候群

個案為74歲女性，有高血壓、肝硬化與糖尿病病史。於接種大流行流感疫苗前42天，因B型肝炎、肝硬化等病症至醫院就醫，處方包括carbamazepine等藥物。接種前一日出現口腔潰瘍情形，疫苗注射後隔天出現發燒與全身紅疹。接種後5日至醫院住院治療，皮膚有脫落現象，雙眼結膜發炎並有滲出物，診斷為史蒂文生-強生症候群（Stevens-Johnson syndrome），懷疑為carbamazepine所致，處方類固醇等藥物治療，後來併發敗血症，於疫苗接種後23天因敗血性休克併多重器官衰竭死亡。

根據臺灣藥害通報，carbamazepine是引起史蒂文生-強生症候群最常見的藥物，而此症嚴重時可有高死亡率。文獻報告中，並無證據顯示任何疫苗與此症候群有關。更重要的是，本案在發病前即有口腔潰瘍，顯然無法歸咎於疫苗。本案接種的是諾華藥廠製造的疫苗，也顯示出疫苗安全爭議並非由於疫苗品質有問題。眾多爭議出現的理

由，只因為大量接種疫苗後一定會出現很多時間巧合事件。

腎衰竭併發肺炎與敗血症

個案為52歲男性，有高血壓、慢性腎衰竭等病史。於接種大流行流感疫苗當晚出現食慾不振、咳嗽及呼吸喘等症狀，2天後至醫院洗腎時出現呼吸困難情形，胸部X光出現肺炎跡象，同日轉住加護病房並接受氣管插管治療。經抗生素等藥物治療後病況改善，但於接種疫苗後13日出現發燒、意識改變及呼吸窘迫，後因病情惡化，隔天死亡，死因為細菌性肺炎合併敗血症。

腎臟衰竭者本就有免疫功能低下的問題，本案發作的肺炎與敗血症，明顯與疫苗無關。但在當時新聞媒體的推波助瀾下，仍以病人往生的悲傷撼動人心，並以「不信這麼巧」之語，將所有不幸都歸罪於疫苗。可見必須擔負疫苗政策成敗責任者，除了衛生主管機關之外，也應包括以撼動情緒為能事的新聞報導。

第八節 臺灣的防疫成果

關鍵訊息

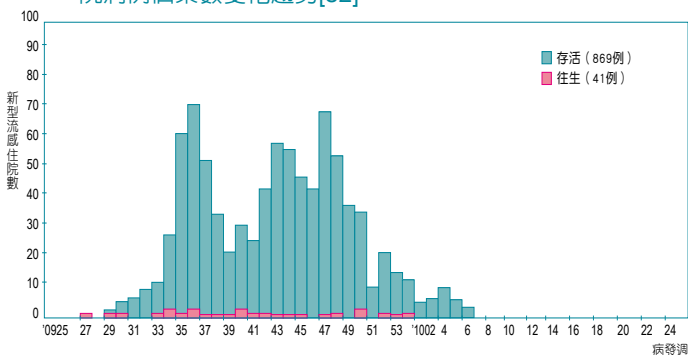
- 疫情初期臺灣推動「325停課標準」，規定高中以下學校、幼稚園、補習班及托育機構，如果在3天內同一班級有2名以上學生診斷為流感時，則建議該班停課5天。
- 2009年11月開始接種疫苗兩週後，停課班級數目急速減少，受感染人數也大幅下降。
- 教育部於12月3日宣布「814原則」，規定高中以下學校、幼稚園、托育機構、補習班，只要學生疫苗接種率達8成以上，由該日算起的14天後，即不需再停課。
- 臺灣於2010年7月之前的45位死亡病例中，只有一位17歲民眾於發病前19天曾經接種過大流行H1N1流感疫苗。
- 與世界上的其他國家比較，臺灣地區全人口因為大流行流感致死的比率低於大多數其他先進國家。



衛教宣導與停課

2009-2010年，2009大流行H1N1流感住院病例個案在臺灣的流行曲線呈現類似駱駝背部的兩個交疊高峰（圖二）[52]。兩個高峰中間的較低發生率現象，主要是受到當時學生暑假停課的影響。在這一段高峰期，臺灣的防疫手段主要是衛教宣導與停課規範。對於罹病學生的建議，是在家休息至醫師認定症狀緩解至少24小時，才能返校。

圖二、2009年7月1日至2010年3月6日臺灣地區的大流行流感住院病例個案數變化趨勢[52]。



臺灣採用的停課標準，規定高中以下學校、幼稚園、補習班及托育機構，如果在3天內同一班級有2名以上學生診斷為流感時，則建議該班停課5天，這個規定被簡稱為「325標準」。

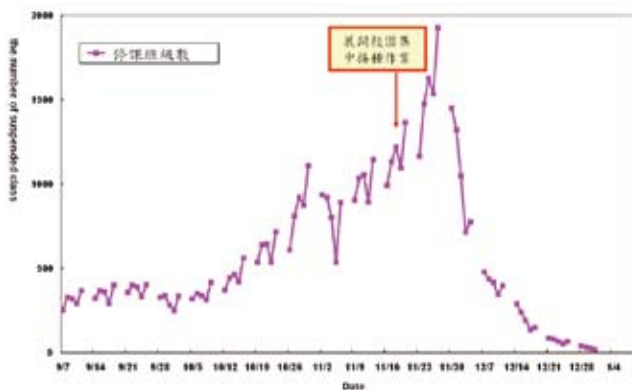
國際上對於學校是否需要停課，有著許多不同的看法。一開始大部分國家都採取學校停課的措施，甚至是整

個地區的學校停課。後來有人認為採取停課後，大流行流感仍然繼續蔓延，所以反對停課。目前在沒有完整研究資料的情形下，無法判定停課對疫情擴散的絕對影響，也無法獲悉其成本效益比。但本次防疫經驗，至少顯示停課對疫情擴散的效果有限。

疫苗讓疫情降溫

在臺灣還沒有疫苗之前，九月開學後的疫情持續飆升。325停課措施規定之下，停課的班級數目也逐漸增加。十月過後，停課的中小學班級數目超過1000班，而且持續不斷增加，受影響學生人數則超過3萬。2009年11月開始接種疫苗之後，停課班級數目急速減少，受感染人

2009年 H1N1 新型流感中小學校停課情形



數也大幅下降，完全不符合天氣變冷則流感流行加溫的常規。此點顯示相對於停課等其他防疫措施，疫苗才是最有效的方法。此外，疫苗開始接種後出現的重症與死亡個案，絕大部分都沒接種過大流行流感疫苗。

後來，教育部於12月3日宣布，學校只要符合「814原則」，即不再適用「325停課標準」。所謂「814原則」，是指高中以下學校、幼稚園、托育機構、補習班，只要學生接種率達8成以上，由該日算起的14天後，即不需再動輒停課。

截至2010年7月的統計，臺灣一共通報45名大流行H1N1流感死亡個案。7名未滿16歲，25名在16至49歲之間，13名為50歲以上。其中，35位（78%）具有潛在疾病，另外10位則無（表二十四）。45位死亡病例中，只有一位17歲民衆於發病前19天曾經接種過大流行H1N1流感疫苗，此數據也證明了疫苗的防疫效果。

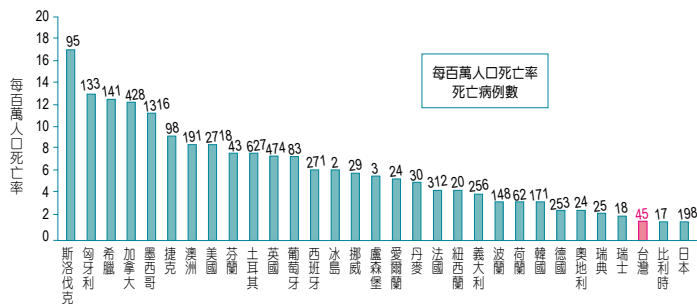
表二十四、2010年7月前臺灣通報2009大流行H1N1流感死亡個案

年齡	潛在疾病		總計
	無	有	
未滿16歲	2	5	7
16~49歲	8	17	25
50歲以上	0	13	13
總計	10	35	45

與世界其他國家比較

與世界上的其他國家比較，臺灣地區全人口因為大流行流感致死的比率低於大多數其他先進國家（圖三）[53]。美國、加拿大等很多國家都比臺灣早開始接種疫苗，但是其死亡率較高，而美國等地不但認為飛航無需防疫，也不採取積極的停課措施。此點顯示，疫苗是減少流感侵害的最重要、最有效手段。但在尚未獲得疫苗之前，停課、隔離、檢疫、快速篩檢與使用抗病毒藥物等做法，可能有助於保障國人的健康與生命。

圖三、臺灣與經濟合作暨發展組織會員國2009大流行H1N1流感的全人口死亡率[53]。



第九節 大流行流感因應對策之檢討

自2003年臺灣艱辛地面對SARS衝擊之後，2004年開始，衛生主管機關即逐步制訂了大流行流感的因應策略，並決定儲備抗病毒藥物與臺灣自製疫苗的重大政策。因為有這些作法，臺灣不至於在2009大流行H1N1流感來襲的時候驚慌失措，並達到傲視世界其他國家的防疫成果。

這次疫情對臺灣沒有造成極大傷亡，其中一個原因是這次流感病毒的突變規模較小，而且現代我們已經有有效的防疫作為、抗病毒藥物與疫苗，所以死亡率較低。下一次大突變如果出現類似SARS的高死亡率疫情，對本次疫情中手忙腳亂的我們，將是一個嚴酷的考驗。在這次防疫戰爭中的許多經驗，有許多是值得我們深入檢討的要點。

- 1.一開始的大流行流感應變計畫，都以H5N1禽流感的可能突變為唯一對象，而且假設大突變一定發生在中國大陸或亞洲，忽略了其他動物流感病毒也可能突變，而大突變也可能發生在世界其他地區的事實。大流行流感應變計畫的制定，必須根據不同情形作不同設定，也不應只以H5N1禽流感為唯一目標。
- 2.新型佐劑的使用經驗顯示可加速疫苗產製，但也可能帶來較強局部反應。此新型佐劑在孕婦的使用，仍需要更多研究佐證。
- 3.疫苗傷害申訴的審理，應有一致性的原則，並避免目前缺乏一致性的主觀判定。宜考慮美國相關疫苗受害機制

的作法，制定可接受受害申請的疾病種類與發病時限，並根據科學原則隨時修訂。

4. 對於疫苗無關個案也給予醫療補助，無助於提升民衆對疫苗的信心，且可能導致受害救濟機制之誤用，可討論其必要性。
5. 大流行流感疫苗的優先接種對象，考慮因素應該多於季節性流感疫苗，尤其是國家安全與社會機能相關者。在設定優先對象時，還需要考慮大流行流感的突變規模、致病率、致死率、散播速度等各項因素，所以疫苗優先接種順序不應一成不變。出現疾病嚴重度極高突變的時候，需要特別注意政策決定等關乎國家安全者，應為優先接種對象之一。
6. 大流行出現的時候，民衆對疫苗安全過度質疑，導致疫苗接種率不如理想。應考慮將這類防疫相關知識引進基本教育中，尤其疫苗安全相關議題，讓民衆都能正確瞭解重大疫情的因應之道，避免在不甚瞭解的情形下，被非專業人士誤導。
7. 大流行出現的時候，新聞媒體無選擇性地報導相關議題。在提高民衆注意的前提下，出現誇大負面訊息的傾向，造成民衆不必要的恐慌，此點尤以疫苗安全的質疑為甚。宜考慮對重大疫情的相關報導做適當規範，並對完全悖離事實或故意扭曲的報導訂出罰則。
8. 大流行出現的時候，學界也出現違反科學根據的見解。尤其對疫苗的不當質疑，導致部分民衆間接受害。醫界

甚至出現一些非專業看法，誤導一般民衆，包括認定這次大流行的嚴重度與季節性流感完全一樣、不應使用抗病毒藥物、對疫苗安全過度質疑等。應考慮將這類防疫相關知識納入醫學生的基礎教育與一般醫生的繼續教育，避免醫界本身無法協力應付疫情。

參考文獻

1. Atmar, R. L., & Keitel, W. A. (2009). Adjuvants for pandemic influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*, *333*, 323-344. doi: 10.1007/978-3-540-92165-3_16
2. Valdespino-Gomez, J. L., Garcia-Garcia, L., & de Leon-Rosales, S. P. (2009). Vaccines against influenza A (H1N1) pandemic. *Arch Med Res*, *40*(8), 693-704. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.10.008
3. Vajo, Z., Tamas, F., Sinka, L., & Jankovics, I. (2010). 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*, *375*(9708), 49-55. doi: 10.1016/s0140-6736(09)62039-0
4. Clark, T. W., Pareek, M., Hoschler, K., Dillon, H., Nicholson, K. G., Groth, N., & Stephenson, I. (2009). Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med*, *361*(25), 2424-2435. doi:10.1056/NEJMoa0907650
5. Novartis Taiwan. (2010 July 19). Retrieved from http://www.novartis.com.tw/products/products01/IDV/Doc/H1N1_ChineseLeaflet_V4.pdf
6. Roman, F., Vaman, T., Gerlach, B., Markendorf, A., Gillard, P., & Devaster, J. M. (2010). Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without

- AS03_A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine*, *28*(7), 1740-1745. doi:10.1016/j.vaccine.2009.12.014
- 7.Waddington, C. S., Walker, W. T., Oeser, C., Reiner, A., John, T., Wilkins, S., . . . Pollard, A. J. (2010). Safety and immunogenicity of AS03_B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. *BMJ*, *340*, c2649. doi: 10.1136/bmj.c2649bmj.c2649
- 8.Langley, J. M., Frenette, L., Ferguson, L., Riff, D., Sheldon, E., Risi, G., . . . Fries, L. (2010). Safety and cross-reactive immunogenicity of candidate AS03-adjuvanted prepandemic H5N1 influenza vaccines: a randomized controlled phase 1/2 trial in adults. *J Infect Dis*, *201*(11), 1644-1653. doi: 10.1086/652701
- 9.Tsai, T., Kyaw, M. H., Novicki, D., Nacci, P., Rai, S., & Clemens, R. (2010). Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy--a retrospective analysis. *Vaccine*, *28*(7), 1877-1880. doi:10.1016/j.vaccine.2009.11.077
- 10.Shahrukh Hashmi, S., Gallaway, M. S., Waller, D. K., Langlois, P. H., & Hecht, J. T. (2010). Maternal fever during early pregnancy and the risk of oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, *88*(3), 186-194. doi: 10.1002/bdra.20646
- 11.Edwards, M. J. (2006). Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, *76*(7), 507-516. doi: 10.1002/bdra.20277
- 12.Jamieson, D. J., Honein, M. A., Rasmussen, S. A., Williams, J. L., Swerdlow, D. L., Biggerstaff, M. S., . . . Olsen, S. J. (2009). H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*, *374*(9688), 451-458. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61304-0
- 13.Anonymous.(2010 July 21). Retrieved from <http://www.who.int/biologicals/publications/en/Influenza%20inactivated%20recommendations%20annex%203.pdf>

14. Kung, H. C., Huang, K. C., Kao, T. M., Lee, Y. C., Chang, F. Y., Wang, N. C., . . . Hsieh, S. M. (2010). A clinical study to assess the immunogenicity and safety of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in an area with low-level epidemics of pandemic influenza. *Vaccine*, *28*(45), 7337-7343. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.073
15. Lu, C. Y., Shao, P. L., Chang, L. Y., Huang, Y. C., Chiu, C. H., Hsieh, Y. C., . . . Huang, L. M. (2010). Immunogenicity and safety of a monovalent vaccine for the 2009 pandemic influenza virus A (H1N1) in children and adolescents. *Vaccine*, *28*(36), 5864-5870. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.059
16. Monto, A. S., Koopman, J. S., & Longini, I. M., Jr. (1985). Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981. *Am J Epidemiol*, *121*(6), 811-822.
17. Reichert, T. A., Sugaya, N., Fedson, D. S., Glezen, W. P., Simonsen, L., & Tashiro, M. (2001). The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*, *344*(12), 889-896. doi:10.1056/NEJM200103223441204
18. Longini, I. M., Jr., Halloran, M. E., Nizam, A., & Yang, Y. (2004). Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol*, *159*(7), 623-633.
19. Lee, B. Y., Brown, S. T., Cooley, P. C., Zimmerman, R. K., Wheaton, W. D., Zimmer, S. M., . . . Burke, D. S. (2010). A computer simulation of employee vaccination to mitigate an influenza epidemic. *Am J Prev Med*, *38*(3), 247-257. doi: 10.1016/j.amepre.2009.11.009
20. Tuite, A., Fisman, D. N., Kwong, J. C., & Greer, A. (2010). Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the canadian population. *PLoS Curr*; RRN1144.
21. Bansal, S., Pourbohloul, B., & Meyers, L. A. (2006). A comparative analysis of influenza vaccination programs. *PLoS Med*, *3*(10), e387. doi: 10.1371/journal.pmed.0030387

22. Miller, M. A., Viboud, C., Olson, D. R., Grais, R. F., Rabaa, M. A., & Simonsen, L. (2008). Prioritization of influenza pandemic vaccination to minimize years of life lost. *J Infect Dis*, *198*(3), 305-311. doi: 10.1086/589716
23. Schwartz, B., & Orenstein, W. A. (2009). Prioritization of pandemic influenza vaccine: rationale and strategy for decision making. *Curr Top Microbiol Immunol*, *333*, 495-507. doi: 10.1007/978-3-540-92165-3_24
24. "Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009," 2009
25. "Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009," 2009
26. Straetemans, M., Buchholz, U., Reiter, S., Haas, W., & Krause, G. (2007). Prioritization strategies for pandemic influenza vaccine in 27 countries of the European Union and the Global Health Security Action Group: a review. *BMC Public Health*, *7*, 236. doi: 10.1186/1471-2458-7-236
27. Centers for Disease Control. Taiwan. (2010 July 21). Retrieved from <http://www.cdc.gov.tw/>
28. "Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine," 2009
29. Mello, M. M. (2008). Rationalizing vaccine injury compensation. *Bioethics*, *22*(1), 32-42. doi: 10.1111/j.1467-8519.2007.00590.x
30. Steel Fisher, G. K., Blendon, R. J., Bekheit, M. M., & Lubell, K. (2010). The public's response to the 2009 H1N1 influenza pandemic. *N Engl J Med*, *362*(22), e65. doi: 10.1056/NEJMp1005102
31. Kata, A. (2010). A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the Internet. *Vaccine*, *28*(7), 1709-1716.

doi:10.1016/j.vaccine.2009.12.022

32. Black, S., Eskola, J., Siegrist, C. A., Halsey, N., Macdonald, N., Law, B., . . . Vellozzi, C. (2009). Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet*, *374*(9707), 2115-2122. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61877-8
33. Jansen, V. A., Stollenwerk, N., Jensen, H. J., Ramsay, M. E., Edmunds, W. J., & Rhodes, C. J. (2003). Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science*, *301*(5634), 804. doi: 10.1126/science.1086726301/5634/804
34. Kapp, C. (2004). Nigerian states again boycott polio-vaccination drive. Muslim officials have rejected assurances that the polio vaccine is safe--leaving Africa on the brink of reinfection. *Lancet*, *363*(9410), 709.
35. Kokia, E. S., Silverman, B. G., Green, M., Kedem, H., Guindy, M., & Shemer, J. (2007). Deaths following influenza vaccination--background mortality or causal connection? *Vaccine*, *25*(51), 8557-8561. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.10.021
36. Löwer, J. (2008). [Two unclear cases of death. Can we still recommend HPV vaccination?]. *MMW Fortschr Med*, *150*(8), 6.
37. Huang, W. T., Chuang, J. H., & Kuo, S. H. (2010). Monitoring the safety of pandemic H1N1 vaccine. *Lancet*, *375*(9721), 1164. doi:10.1016/S0140-6736(10)60515-6
38. VAERS.(2010 July 19). Retrieved from <http://vaers.hhs.gov/index>
39. Schonberger, L. B., Bregman, D. J., Sullivan-Bolyai, J. Z., Keenlyside, R. A., Ziegler, D. W., Retalliau, H. F., . . . Bryan, J. A. (1979). Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *Am J Epidemiol*, *110*(2), 105-123.
40. "Preliminary results: surveillance for Guillain-Barre syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010," 2010

41. Bohlke, K., Davis, R. L., Marcy, S. M., Braun, M. M., DeStefano, F., Black, S. B., . . . Thompson, R. S. (2003). Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*, *112*(4), 815-820.
42. Reismann, J. L., & Singh, B. (1978). Conversion reactions simulating Guillain-Barre paralysis following suspension of the swine flu vaccination program in the U.S.A. *Aust N Z J Psychiatry*, *12*(2), 127-132.
43. Greer, S., Chambliss, L., Mackler, L., & Huber, T. (2005). Clinical inquiries. What physical exam techniques are useful to detect malingering? *J Fam Pract*, *54*(8), 719-722.
44. Clements, C. J. (2003). Mass psychogenic illness after vaccination. *Drug Saf*, *26*(9), 599-604.
45. Stowe, J., Andrews, N., Wise, L., & Miller, E. (2006). Bell's palsy and parenteral inactivated influenza vaccine. *Hum Vaccin*, *2*(3), 110-112.
46. Zhou, W., Pool, V., DeStefano, F., Iskander, J. K., Haber, P., & Chen, R. T. (2004). A potential signal of Bell's palsy after parenteral inactivated influenza vaccines: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)--United States, 1991-2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, *13*(8), 505-510. doi: 10.1002/pds.998
47. National Vaccine Injury Compensation Program. (2010 July 21). Retrieved from <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/accvmin03-09-06.htm>
48. Edmonson, M. B., Riedesel, E. L., Williams, G. P., & Demuri, G. P. (2010). Generalized petechial rashes in children during a parvovirus B19 outbreak. *Pediatrics*, *125*(4), e787-792. doi:10.1542/peds.2009-1488
49. Tamma, P. D., Ault, K. A., del Rio, C., Steinhoff, M. C., Halsey, N. A., & Omer, S. B. (2009). Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, *201*(6), 547-552. doi: 10.1016/

j.ajog.2009.09.034

50. Basso, C., Corrado, D., & Thiene, G. (1999). Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev*, 7(3), 127-135.
51. Efthimiadis, G. K., Parcharidou, D., Pagourelas, E. D., Meditskou, S., Spanos, G., Hadjimiliades, S., . . . Parcharidis, G. E. (2010). Prevalence and clinical outcomes of incidentally diagnosed hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 105(10), 1445-1450. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.066
52. 臺灣流感速訊。取自<http://www.h1n1.gov.tw/public/Data/03914382371.pdf>, access: July 21, 2010/2010年第9週
53. 流感疫情每日摘要。取自<http://www.h1n1.gov.tw/public/Data/02261025771.pdf>, access: July 21, 2010/2010年2月26日



附 錄

中英文索引 257



中英文索引

-
- A**
- adjuvants · 57
 - adverse effect · 53
 - adverse reaction · 52, 102
 - anaphylaxis · 51, 108, 112, 230
 - antigenic drift · 14
 - antigenic shift · 14
 - antigen-presenting cell · 182
 - areflexia · 128
 - asthma · 150
 - ataxia · 128
 - axonal damage · 126
-
- B**
- baculovirus · 69
 - bird-egg syndrome · 119
 - booster · 49
 - bronchiectasis · 151
-
- C**
- case fatality rate · 12
 - chronic obstructive pulmonary disease, COPD · 150
 - cohort study · 87, 129
 - conjugate vaccine · 47
 - conversion disorder · 231
-
- D**
- demyelination · 126
-
- E**
- effectiveness · 84, 89, 154
 - efficacy · 84
 - epitope · 120
-

F Fisher · 128

Food and Drug Administration, FDA · 29

fowl plaque virus, FPV · 7

G geometric mean titer · 84

Guillain-Barré · 75, 102, 105, 125, 221, 223, 224, 229, 234

H H1N1 · 3, 5, 11, 12, 15, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37,

38, 39, 58, 68, 69, 70, 71, 75, 93, 94, 95, 106, 158, 160, 161, 169, 171,

181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194,

195, 196, 197, 198, 199, 201, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 213, 217,

218, 220, 221, 222, 223, 224, 226, 227, 241, 242, 243, 244, 245, 246,

healthcare worker, HCW · 163

hemagglutination inhibition, HAI · 84, 85, 86

hemagglutinin · 5, 66, 75, 84,

hemophagocytosis syndrome · 210

herd immunity · 50, 84

hypo-responder · 49

I immune potentiator · 57

immunogenicity · 48, 57, 83

immunomodulator · 57

individual-initiated vaccination · 155

influenza · 3, 6, 15, 17, 154

influenza virus · 3, 26

influenza virus-like particle, VLP · 68, 69

influenza-related excess mortality · 12

interleukin · 44

intradermal test · 116

inactivated influenza vaccine · 70, 150

L live attenuated influenza vaccine, LAIV · 46, 107
live-attenuated, cold-adapted influenza vaccines, LAIVs · 75

M mass psychogenic illness · 231

N neuraminidase · 5, 67, 75
nonresponder · 49
nucleoprotein · 6,69

O ophthalmoplegia · 128
ovalbumin · 119, 120, 122
ovomucoid · 119, 120

P pathogenic · 7
point mutation · 13
polymerase · 6, 28
post-marketing surveillance · 102
proofreading · 13
protective efficacy · 49, 84, 154
psychogenic illness · 231
purified surface antigen vaccine · 66

R reassortment · 9

S seroprotection · 194
skin patch test · 121
skin prick test · 121, 115
split-virus vaccine · 66
Stevens-Johnson syndrome · 56, 239
subunit vaccine · 66
swine influenza · 25
swine-origin influenza virus · 25

T toxic shock syndrome · 237

U universal influenza vaccine · 69

V vaccination in a group-based setting · 155
vasovagal response · 231

W WHO · 5, 28, 135
whole virion vaccine · 66

二劃 人類流感病毒 · 4, 6, ,171

三劃 上市後監視 · 102

四劃 不良反應 · 51, 52, 53, 54, 55, 56, 101, 102, 103, 105, 107, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 194, 196, 197, 198, 208, 212, 213, 215, 216, 224, 230, 234
不良事件 · 51, 52, 53, 101, 102, 103, 104, 105, 125, 161, 214, 221, 222, 224, 225,
介白素 · 44
反射消失 · 126, 128
心因性疾病 · 227, 228, 229, 231, 232, 233, 236
支氣管擴張症 · 151

五劃 世代研究 · 87, 129, 169
世界衛生組織 · 5, 8, 24, 26, 28, 31, 36, 38, 70, 94, 95, 144, 145, 149, 181, 190, 192, 204, 209, 213
史蒂文生-強生症候群 · 56, 239
皮內測試 · 116
皮膚測試 · 115, 116, 124
皮膚貼片測試 · 121, 122

皮膚點刺測試 · 115

立即型過敏 · 51, 56, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117,
121, 123, 124, 224, 227, 230, 234

立即型過敏反應 · 51, 56, 109

六劃

全病毒疫苗 · 66

全球監視指引 · 28

次單位疫苗 · 47, 65, 66

血清保護性 · 194, 195

血球凝集抑制 · 84, 183, 184, 194

血管迷走神經反應 · 231

七劃

免疫抑制劑 · 49, 51, 52, 149, 156

免疫效期 · 9

免疫增強劑 · 57

免疫調節劑 · 57

卵白蛋白 · 120, 122

快篩 · 36

抗原呈現細胞 · 47, 182

抗原決定位 · 120

抗原移型 · 13, 14, 15

抗原微變 · 13, 14

抗病毒消毒劑 · 5

抗病毒藥劑 · 29, 30, 31, 35

八劃

呼吸道症狀 · 29, 30, 75, 146

季節性流感 · 3, 5, 13, 14, 27, 68, 93, 125, 167, 144, 145, 159, 166, 183, 190,
192, 202, 203, 206, 213, 223, 225, 226, 237, 247, 248

居家隔離 · 29, 30, 31, 33

法定傳染病 · 17, 19, 21, 26, 27, 34

不活化疫苗 · 45, 46, 47, 49, 66, 67, 69, 76, 79, 154, 165, 192

-
- 九劃
- 保護效力 · 48, 49, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 95
 - 毒性休克症候群 · 237
 - 流行病學 · 10, 17, 23, 34, 53, 92, 143, 153, 168
 - 流感併發重症 · 16, 19, 21, 27, 34, 124, 158, 159, 160, 161, 162
 - 流感活性減毒疫苗 · 46
 - 流感疫苗 · 7, 9, 14, 17, 27, 29, 30, 31, 35, 36, 38, 39, 46, 50, 53, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 101, 102, 105, 106, 107, 111, 115, 117, 118, 120, 122, 123, 124, 125, 128, 129, 130, 131, 134, 135, 136, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 167, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 244, 247
 - 流感群聚 · 20, 24
 - 活性基因重組疫苗 · 69
 - 活性減毒冷適應流感疫苗 · 75, 79
 - 活性減毒疫苗 · 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 66, 67, 77
 - 疫苗佐劑 · 57, 58
 - 疫苗效力 · 48
 - 疫苗效果 · 51, 52, 73, 83, 84, 85
 - 疫苗受害救濟申訴 · 227, 228, 229, 233
 - 美國疫苗不良事件通報系統 · 53
 - 美國疾病管制及預防中心 · 24, 25, 28, 130, 131, 134, 135, 144, 161, 163, 165, 196, 204, 213
 - 美國食品及藥物管理局 · 29
 - 致免疫力 · 48, 49, 83, 84, 85, 93
 - 致病力 · 16, 45, 46, 201, 203
 - 重組 · 3, 9, 14, 15, 24, 25, 47, 53, 69, 76, 166, 167, 168
-

十劃 個別型疫苗接種 · 155

哮喘 · 107, 149, 150

疾病管制局 · 16, 18, 20, 21, 22, 26, 33, 36, 56, 205, 209, 210, 215

神經脫鞘 · 126

神經軸突傷害 · 126

純化表面抗原疫苗 · 66

高突變性 · 13

十一劃

副作用 · 37, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 65, 66, 70, 74, 75, 78, 101, 102, 103, 104, 107, 147, 151, 155, 156, 211, 228

宿主 · 4, 5, 14, 25, 45

強制隔離 · 32, 34

接觸傳染 · 10

眼球麻痺 · 129

通用流感疫苗 · 69

十二劃

單價流感疫苗 · 93

結合性疫苗 · 47

腎上腺素 · 108, 116, 117

裂解疫苗 · 65, 66

集體心因性疾病 · 227, 231, 232

十三劃

傳播力 · 13, 15, 16

新型免疫佐劑 · 184, 188, 189

新型流感 · 9, 14, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 71, 85, 106, 144, 145, 167, 168, 189, 206, 217, 219, 242, 243

暈針 · 208, 210, 227, 231

禁忌症 · 51, 52, 149

禽流感 · 3, 4, 7, 8, 9, 10, 15, 22, 25, 39, 68, 166, 168, 169, 170, 182, 184, 188, 193, 246

群體免疫 · 48, 50, 84, 209
 群體型疫苗接種 · 153, 155
 運動失調 · 128

十四劃

境外移入 · 24, 26, 27, 30, 31, 34
 監視通報系統 · 16, 17, 20
 種源分析 · 9
 鼻噴劑 · 66, 67, 75, 76, 78, 79, 107

十五劃

豬流感 · 4, 5, 6, 8, 9, 24, 25, 38, 39, 125, 129, 130, 131, 168, 171, 226
 豬源流感病毒 · 25

十六劃

噬血症候群 · 210, 235, 236

十八劃

濾過性病毒 · 6, 7
 轉化症 · 231, 233, 236
 轉換率 · 183, 184, 186, 195, 197
 醫療工作者 · 163, 164, 165, 166
 醫療品質 · 16
 雞蛋症候群 · 119

十九劃

類卵黏蛋白 · 120
 類毒素疫苗 · 47
 類流感 · 4, 6, 7, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 24, 26, 34, 39, 68, 69, 70, 83,
 87, 88, 89, 168, 170, 171
 類流感病毒顆粒 · 68

國家圖書館出版品預行編目資料

認識流感疫苗：教學手冊 = Influenza Vaccine / 行政院衛生署疾病管制局, 臺灣兒科醫學會, 臺灣感染症醫學會編. -- 第一版. -- 臺北市：衛生署疾管局, 2011.04

面：公分. -- (防疫學苑系列：031)

ISBN 978-986-02-6706-8 (平裝附光碟)

1.疫苗 2.預防接種 3.疾病防制

418.293

99026431

防疫學苑系列 031

認識流感疫苗—教學手冊

Influenza Vaccine

編者：行政院衛生署疾病管制局

臺灣兒科醫學會

臺灣感染症醫學會

執行編輯：李秉穎

出版機關：行政院衛生署疾病管制局

地址：臺北市林森南路6號

電話：02-23959825

網址：www.cdc.gov.tw

印製廠：日創社文化事業有限公司

地址：台北市民權東路六段11巷43-1號5樓

電話：02-77378585

出版年月：2011年4月

版次：第一版

定價：新台幣335元

展售處：

基隆	五南文化海洋書坊	地址：(202)基隆市北寧路二號	電話：(02)2463-6590
台北	國家書店松江門市	地址：(104)台北市松江路209號1樓	電話：(02)2518-0207
	五南文化台大店	地址：(100)台北市羅斯福路四段160號	電話：(02)2368-3380
	誠品信義旗艦店	地址：(110)台北市信義區松高路11號	電話：(02)8789-3388
	五南文化台大法學店	地址：(100)台北市中正區銅山街1號	電話：(02)3322-4985
台中	五南文化台中總店	地址：(400)台中市中山路6號	電話：(04)2226-0330
	逢甲店	地址：(407)台中市河南路二段240號	電話：(04)2705-5800
雲林	五南文化環球書坊	地址：(640)雲林縣斗六市鎮南路1221號	電話：(05)534-8939
高雄	五南文化高雄店	地址：(800)高雄市中山一路290號	電話：(07)235-1960
屏東	五南文化屏東店	地址：(900)屏東市中山路42-6號	電話：(08)732-4020
網路書店：	國家網路書店	網址： http://www.govbooks.com.tw	
	五南網路書店	網址： http://www.wunanbooks.com.tw/	
	誠品網路書店	網址： http://www.eslitebooks.com/	
	博客來網路書店	網址： http://www.books.com.tw/	

GPN：1010000109

ISBN：978-986-02-6706-8 (平裝附光碟)

請尊重智慧財產權，欲利用內容者，須徵求本局同意或書面授權

Influenza vaccine



防疫視同作戰·團結專精實幹

網址：<http://www.cdc.gov.tw>

民眾疫情通報及諮詢專線 1922

ISBN 978-986-02-6706-8



GPN : 1010000109

定價：新台幣335元