

出國報告（出國類別：國際會議）

第二屆歐洲臨床微生物和感染症會議  
—疫苗對公共衛生的影響  
2<sup>nd</sup> ESCMID Conference on  
the Impact of Vaccines on Public Health

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

姓名職稱：王恩慈科長

派赴國家：捷克布拉格

出國期間：2013 年 3 月 21 日至 2011 年 3 月 26 日

報告日期：2011 年 5 月 23 日

## 摘要

ESCMID 為 1983 年在德國成立的非營利組織，其宗旨是為了提升感染症的診斷技術、治療品質和預防策略，透過支持科學研究、規劃辦理教育訓練、以及完善醫療處置，達到成功防治傳染病的目標，在歐洲的微生物及傳染病研究與防治領域佔有舉足輕重的地位。

本次會議共邀請多位疫苗相關領域專家主講 30 餘項議題，主題包括幼兒與青少年預防接種、成人預防接種、女性疫苗、腦炎及病毒出血熱疫苗、新疫苗、肺炎疫苗及推動策略等，講者來自歐洲、美洲、亞洲學術研究有成的臨床醫師與學者專家。各講題透過細緻的分析，呈現歐洲或歐洲以外國家的傳染病流行病學現況，並從專業角度切入說明疫苗對於預防傳染病的重要性與貢獻，深入剖析目前面臨的問題即亟待突破的困難，兼具新知與實務經驗之傳達，使與會者得以明瞭歐洲在疫苗可預防疾病的監測、預防接種、群眾溝通及疫苗研發的進展。

# 目次

一、目的	.....	1
二、過程	.....	2
三、心得與建議	.....	15

## 一、目的

歐洲臨床微生物及感染症學會(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)為 1983 年在德國成立的非營利組織，其宗旨是為了提升感染症的診斷技術，治療品質和預防策略，透過支持相關科學研究、規劃辦理教育訓練、以及完善的醫療處置，達到成功防治傳染病的目標。其會員遍及全球，超過 33,000 人，在歐洲的微生物及傳染病研究與防治領域佔有舉足輕重的地位。

本次會議主題包括幼兒與青少年預防接種、成人預防接種、女性疫苗、肝炎、腦炎及病毒出血熱疫苗、新疫苗、肺炎鏈球菌疫苗及推動策略、未來挑戰等。由於我國疫苗可預防疾病之防治政策規劃與制定，多參考歐美先進國家之作法，參加本次會議，可了解歐洲之預防接種推動情形與策略，及新疫苗之發展現況，與未來之因應對策，而歐洲近年來發生大規模的麻疹疫情，且德國麻疹疫情不斷，我國於邁向麻疹消除目標，並致力於德國麻疹及先天性德國麻疹症候群防治之際，其預防接種及防治相關之因應策略，亦可借鏡做為我國政策研議與推動之參考。本次會議課程豐富多元，除可提升個人專業知能，對於我國疫苗可預防疾病政策之規劃與推動具有參考價值。

## 二、過程

日期	行程
102 年 3 月 20-21 日	啟程，台北→阿姆斯特丹→布拉格
102 年 3 月 22-24 日	報到、參加會議
102 年 3 月 25-26 日	返程，布拉格→阿姆斯特丹→台北

會議重點摘要如下：

### (一)麻疹與德國麻疹/先天性德國麻疹症候群消除作業：

歐洲原定 2010 年消除麻疹，自 2006 年的大規模疫情以後，連續 3 年發生率降至百萬分之十以下(WHO 消除定義是每百萬人口的發生率<1 例)，惟 2010 年起，疫情再度死灰復燃，各歐盟會員國/歐洲經濟區(EU/EEA) 均通報超過 30,000 例麻疹病例，高於前 5 年平均報告數的 5 倍，發生率亦攀升至百萬分之 30 以上，且持續至 2012 年仍未平息。

現今歐洲諸國間往來頻繁，與各大洲亦交流密切，促進病毒傳播，導致近期之麻疹群聚疫情多係由歐洲區內互相傳播所造成，如法國的疫情波及鄰近的瑞士、德國、義大利、比利時，甚至遠至羅馬尼亞、俄羅斯等國。我國亦有來自法國、義大利及德國的境外移入病例。目前區內仍有 50%的國家(佔 70%的人口)未達到消除目標，且有數個已消除麻疹多年的國家境內再度爆發疫情，使得 2010 年的目標達成期限延後至 2015 年。

為了達成消除目標，歐洲曾於 2005 至 2008 年間實施大規模疫苗補種活動，超過 2700 萬人受惠，但歐洲麻疹疫情死灰復燃的原因，主要是近年的 MCV 接種率並不理想，多未達 95%以上，如偏遠落後地區，以及部分西歐國家(如西班牙、葡萄牙等國)。分析 2009 至 2012 年將近 10 萬名個案，其中有超過 40%未曾接種麻疹相關疫苗，因此，加強對 hard-to-reach populations 的追蹤是當前最重要的工作，包括文化及種族弱勢族群、流浪人口、社會動盪及政局不穩定國家

之國民、以及地處偏遠國家之族群等。而該群個案中，10 歲以上者達 52.7%，10 至 29 歲者有 20%至 40%曾接種過至少一劑 MCV，與我國近年來青年族群個案比例明顯上升之現象相似。

自 1970 年代起，歐洲各國已陸續實施德國麻疹相關疫苗接種計畫，以西、北歐較早推動，東歐較晚，惟各國計畫之涵蓋對象、時程均互有差異，從以防制 CRS 為重點的青少女及育齡婦女補種，到可遏止德國麻疹傳播的全年齡補種或兒童常規皆有。隨著接種政策的推動與接種率的提升，與 1999 年相比，德國麻疹病例數減少約 97%，CRS 病例數降至 10%以下，已收顯著成效。

近年歐洲德國麻疹疫情以東歐較為嚴重，個案主要集中於波蘭及羅馬尼亞，2012 年佔歐洲總病例數的 90%以上。個案以 15 到 19 歲者最多(60%)，20 歲以上者次之(20%)，再其次為 10 到 14 歲者(10%)，且以男性為多，可能與此兩國較晚將德國麻疹相關疫苗納入常規預防接種，及女性接種率較男性為高有關。以羅馬尼亞為例，該國於 2002 年起針對首都地區 14 至 18 歲女性施打德國麻疹疫苗，次年擴及全國同年齡層女性，2004 年起才納入常規，於出生滿 12 至 15 個月施打第一劑 MMR，2005 年起實施 6 至 7 歲兒童施打第二劑。由於接種率無法持續維持在 95%以上，每年仍爆發規模不等的流行。

要達成麻疹與德國麻疹/先天性德國麻疹症候群消除目標，落實預防接種為最重要的手段，但在歐洲要維持高接種率，可謂阻力重重。民眾對於傳染病的知覺或重視程度已不如以往，一改 19 世紀前期，擔憂傳染病流行而大排長龍搶打疫苗的行動，而近年反疫苗活動甚囂塵上，如少數民族、宗教團體、意識形態等因素，提倡自然感染對身體有益，及接種疫苗有害健康的概念，更使得民眾對疫苗產生誤解而對預防接種產生卻步，對歐洲疫苗接種率造成嚴重的負面影響，而學者於科學期刊發表接種 MMR 疫苗會導致自閉症的效應亦持續發酵，至不久前才查明撤銷，但已嚴重衝擊預防接種的推動，另有部分醫生與護理人員，灌輸民眾對疫苗接種的不信任或迷思，影響民眾攜帶幼兒接種疫苗的意願，

長期累積可感宿主，終至疫情爆發，皆是造成歐洲麻疹與德國麻疹疫情持續不斷，未能如期達成消除目標的主要因素。

## (二)水痘疫苗：

水痘病毒可引發水痘及帶狀皰疹，帶狀皰疹發生的原因目前仍未完全明瞭，在細胞免疫(cell-mediated immunity, CMI)功能低下時，潛藏於神經節的水痘病毒再活化為最常見的理論，感染痊癒後再次接觸水痘病毒則有活化 CMI 的效果。

水痘疫苗早在 1974 年即研發成功，目前在歐洲區上市的有單價水痘疫苗，以及 MMR-水痘(MMRV)混合疫苗，12 至 23 個月大幼兒施打第一劑 MMRV，5 至 12 天後出現發熱不良反應的比率較分開施打 MMR 及水痘疫苗的幼兒為高，4 到 6 歲幼兒施打第二劑後，發熱不良反應的比率則降低，目前 ACIP 仍建議第一劑採用單價水痘疫苗。接種一劑水痘疫苗後，2 歲幼兒有 85%至 100%，13 至 17 歲青少年有 79%可產生抗體，最常可維持達 9 年，對於預防水痘併發症有 95%至 100%的效力，對於預防水痘則有 70%至 90%的效力，若施打兩劑則有更好的血清抗體陽轉率及保護效力。推行水痘疫苗接種可能造成兩大影響，一是初次感染水痘的年齡延後，二是水痘病毒傳播受到抑制，造成 CMI 被病毒活化的機會降低，可能增加帶狀皰疹的發生。

以美國為例，在 1996 年將水痘疫苗納入 12 至 18 個月幼兒常規預防接種，並針對 19 個月至 12 歲大未得過水痘的兒童實施補種，更進一步於 2006 年針對 4 到 6 歲幼兒施打第二劑水痘疫苗，並針對 13 歲以上未得過水痘者實施補種，各年齡層的水痘發生率均明顯下降，並使一歲以下嬰兒間接受惠，第一劑水痘疫苗的接種率自 1997 年的 26%，提高至 2007 年的 90%，嬰兒水痘發生率亦從千分之 12 降至千分之 2 以下。

目前歐洲尚未全面推行水痘疫苗接種計畫，且實施國家之涵蓋對象、時程

互有差異。德國自 2004 年起將水痘疫苗納入 11 至 14 個月幼兒常規預防接種，2009 年起增加 15 至 23 個月施打第二劑，2008 年接種率約 78%，定點醫師及群聚監測資料顯示，在水痘及其併發症發生率皆有降低，初次感染年齡及帶狀皰疹發生率目前尚無變化；西班牙自 2006 年起推行，各地區的接種計畫及監視系統均不同，2009 年的接種率約在 81%至 93%間，無論在接種或未接種族群，各年齡層的水痘發生率及住院率均快速下降；義大利針對全國青少年提出預防接種建議，並計畫於 2014 年開始導入幼兒常規，各地區推行年份及時程、對象及監視系統互異，水痘發生率及住院率均快速下降。而在英國，定點醫師及血清流行病學資料顯示，水痘感染多發生在 14 歲以下兒童，過去 20 年間，有趨向 5 歲以下兒童的現象，2007 至 2009 年間，其 Joint committee on vaccination and immunization(JCVI)曾考慮推行接種計畫，但至目前仍尚無規劃推動全面性的幼兒接種，未來將視流行病學資料及疫苗效益報告，適時評估調整。法國目前亦尚未推行幼兒全面接種，建議接種對象為 12 至 18 歲青少年、育齡婦女、預備進行器官移植、職務上有感染風險者，此外，對於免疫缺損病人之密切接觸者，若未具水痘抗體，亦建議接種疫苗。

綜言之，水痘疫苗具有免疫生成性高、預防疾病效益高及安全性高等優點，但其對於水痘及帶狀皰疹流行病學的影響尚未完全明朗，運用數理模式推估水痘預防接種效益是可行的方法，但其預測的情境不一定會發生，所以累積更多監測資料是必要的，也希望能整合各國目前多樣的監視方式。此外，帶狀皰疹的危險因子也需要更深入探究。

### (三)肺炎鏈球菌疾病負擔及疫苗接種策略：

在歐洲，肺炎鏈球菌是社區性肺炎（Community acquired pneumonia, CAP）最常見的致病原，在德國、瑞士、荷蘭，肺炎鏈球菌感染占 CAP 的 40%以上，芬蘭更高達近 70%。若以 65 歲為界，無論較年長或較年輕之族群，肺炎鏈球菌



感染皆在 CAP 佔最多，且比率在兩族群無顯著差異，而每日活動量 (activity of daily living, ADL)較低的人，肺炎鏈球菌感染的比例較高。

侵襲性肺炎鏈球菌感染症 (Invasive pneumococcal disease, IPD) 在成人最常以菌血症肺炎 (bacteremic pneumonia) 表現，50 歲以上的 IPD 個案，高達 80% 以上是如此，5 歲以下幼兒較主要為腦膜炎。以美國為例，在 50 歲以上的肺炎鏈球菌感染個案中，診斷為 IPD 者較診斷為非菌血症肺炎需住院者，死亡率高約 2.5 倍，而在荷蘭，IPD 的死亡率自 50 歲起就急遽升高。肺炎鏈球菌導致的 CAP 較非肺炎鏈球菌引起者之病情較為嚴重，有較高的住院率及需使用氧氣支持治療。

年齡為肺炎鏈球菌感染最主要的危險因子，兩歲以下及 65 歲以上為高危險群，此外，有潛在疾病如先天或後天免疫不全、鎌型血球貧血、脾臟切除、HIV、慢性心肺腎肝病、癌症、腦脊髓液滲漏、糖尿病、酗酒菸癮者、器官移植及植入電子耳等，亦是高危險群。

肺炎鏈球菌多醣體疫苗(PPV23)涵蓋 80%至 90%常見引起 IPD 的肺炎鏈球菌血清型，包含歐洲最常見的 1,3,7F,14,19 等 5 個型別。接種 PPV23 主要活化 B 細胞免疫反應，引發的 IgM 反應弱且持續時間短，再次接種的免疫反應並不好，對於降低鼻咽帶菌率的效果有限，且會隨著施打年齡愈大、接種時間愈長而衰減，2012 年某研究顯示，接種 PPV23 對於提升肺炎鏈球菌感染之預後效果尚無足夠說服力。目前歐洲尚未普及，而以研發更有效的結合型疫苗(PCV)或新型疫苗，能涵蓋主要造成老人及幼兒嚴重感染，以及對常用抗生素具有抗藥性的肺炎鏈球菌型別，並提升醫療品質是現階段的最重要工作，WHO 亦支持此一策略。

相較於 PPV23，接種 PCV 所引發的免疫反應較強，且能建立免疫記憶，使保護力更為持久。美國的 8 個州於 2000 年實施 5 歲以下幼兒 PCV7 接種，至 2005 年，0 到 4 歲幼兒的 IPD 病例數分別減少 77、82、75、62、26%，PCV7 可涵蓋型別的 IPD 減少 97%，不能涵蓋之型別約減少 22%，在群體免疫力變化方面，

相較於 1999 年，65 歲以上、40 到 64 歲以及 20 到 39 歲等 3 各年齡層的 IPD 病例數在 2001 年分別減少 18、8、40%，效益可謂相當顯著。

依據 WHO 在 2004 年發表的一項統計資料，2002 年全球超 150 萬人死於肺炎鏈球菌感染，其中 5 歲以下兒童約有 70 萬人。在嬰幼兒普遍接種 PCV7 後，在英國，造成 65 歲以上感染之肺炎鏈球菌型別發生顯著變化，PCV7 可涵蓋型別病例減少，不能涵蓋的 7F(PCV10、PCV13 涵蓋)、6A、19A(PCV13 涵蓋)造成的病例數顯著增多，在德國、瑞典、希臘，由 1、5 型(PCV10、13 涵蓋)幼兒 IPD 個案增加 10%以上。惟某一項針對接種 PCV7 後抗體生成反應的研究顯示，PCV7 涵蓋型別的帶菌幼兒，在接種 PCV7 之後，其帶菌型別的 IgG 抗體反應明顯較未帶菌者低，booster 的反應亦較低。

美國在 2010 年推行幼兒接種 PCV13，在一個針對 8 家醫院幼兒 IPD 個案的研究發現，一年後個案數減少 36%，其中 19A 感染個案減少 45%，3、7F 感染個案亦有減少現象，PCV13 在英國則使 2 歲以下幼兒的 7F 感染顯著減少，德國則是 1、3、6A、7F 的 IPD 個案顯著減少。

在歐美多項的研究或監測結果中，PCV13 對於降低 IPD 都呈現了明顯的正向效益，依據美國 CDC 的回溯性推估，1989 至 1993 的 5 年間，若推行肺炎鏈球菌疫苗接種，約可減少數百萬的 IPD 個案及 6 萬人死亡。

ECDC 自 2008 年起開始 IPD 監測作業，結合個案通報及實驗室診斷已建立血清型別資料，2010 年起各國監測資料須通報至 TESSy，2012 年起由 SpIDnet 評估 PCV 對於歐洲 IPD 流行病學的影響。目前歐洲各國對於肺炎鏈球菌感染症的監視作業並不一致，所用檢驗方法互異，共通的是菌株血清型及肺炎鏈球菌腦膜炎的資料均有收集，其中 11 國據此評估接種 PCV 的影響。歐洲 2010 年通報 21,565 例 IPD 個案，死亡個案僅 147 名，致死率小於 1%，與我國的 14.5% 差異極大，通報率約 10 萬分之 5.2，高於我國過去 5 年平均 10 萬分之 3.32，發生率隨年齡呈兩極化的情形，以 1 歲以下幼兒最高(18.54/100,000)，65 歲以上老

人次之(15.59/100,000)，與我國以 2 至 4 歲為高峰的狀況略有差異，其中僅 9,946 例(46.1%)有菌株血清型別資料，主要型別前五名為 19A、1、7F、3、14 型，死亡個案中，以感染第 3 型者最多，致死率最高則為 6B 型，PCV13 涵蓋的血清型別約占 20%與 75%間。

未來的 PCV 接種政策要能順利推行，需仰賴更完善的肺炎鏈球菌感染症監測，包含非疫苗涵蓋之血清型、抗藥性、臨床症狀，以及非侵襲性肺炎鏈球菌感染、帶菌率等資訊，並應致力於建立統一的監測方式，建立可比較的監測資料，同時新疫苗的研發、疫苗價格、疫苗經濟效益以及公費/自費等議題，都是決策考量的重點，對於未來疫苗在接受度將有關鍵性的影響。

#### (四)流感疫苗

幼兒接種流感疫苗可幫助幼兒對抗流感病毒，降低中耳炎及肺炎發生的機會，並可阻斷病毒傳播，間接保護周遭的流感高危險群。目前美國、芬蘭、墨西哥及巴西已推行全國性的幼兒流感疫苗接種計畫，對象為 6 個月大到 5 歲以下幼兒，美國自 2008 年起，將建議接種對象擴大為 6 個月至 18 歲。

傳統的不活化流感疫苗對於幼兒的保護效果在數項研究中均顯示不盡理想，據研究顯示，提高接種劑量至成人劑量，可得到較高的血清陽轉率，對於 A 型流感的效果優於 B 型，且不良反應並無顯著性上升；使用成分為 squalene 的 MF59 做為佐劑的流感疫苗，可提高免疫生成性，HI 抗體的效價(GMT)也顯著升高，至接種後 6 個月仍較對照組明顯為高，6 至 36 個月大幼兒接種兩劑含 MF59 的流感疫苗之後 12 個月，再接種一劑含 MF59 疫苗，保護力可達到 100%，若再接種的是不含 MF59 疫苗，則對 A 型流感的保護力有 100%，對 B 型流感則只有 68%。在德國與芬蘭進行的一項 4 千餘名 6 至 72 個月大兒童的研究中，添加 MF59 之疫苗 Flud(目前已上市，用於老人)，對於當年之流行病毒株或非流行株，其保護效力高於未添加佐劑者。在不久的未來可望用於幼兒接種。2009

年傳出 H1N1 疫苗(PandemixR)在 4-19 歲的幼童及青少年發生猝睡症(narcolepsy)不良反應事件，該疫苗的佐劑 AS03 亦含有 squalene 成分，並於 2011 年證實確有關連，而 MF59 目前尚無跡象顯示具有導致猝睡症的風險。

目前市面上已有鼻腔噴霧型式的活性減毒疫苗，可免年年注射之苦。接種後可刺激 T 細胞免疫，使保護效果更完整，對於未涵蓋之病毒株亦有保護效果。惟尚未核准使用於 2 歲以下幼兒。

流感與肺炎是導致 65 歲以上老人住院的重要原因之一，而住院後有 5%死亡，33%的身體狀況走下坡而不再恢復，20 至 30%會在一年內死亡；90%的流感死亡個案為老人。因此，老人接種流感疫苗的最重要目的在避免感染與併發症，進而降低失能及致死率，從免疫學的角度來看，雖然目前上市的流感疫苗對老人僅有 30 至 40%的保護力，但可節省因為併發症住院的醫療支出。全球推動老人接種流感疫苗的國家愈來愈多，歐盟已有 27 個國家實施，並期望 2014/2015 流感季之接種率能達到 75%，2009/2010 流感季僅有英國及荷蘭之接種率高於 7 成，整體平均較 2005 年略降。

據一項於 11 個國家所進行的調查，驅使人們接種流感疫苗的原因主要是擔心得到流感、家庭醫師建議、避免傳染疾病給親友、年齡、身體不佳、避免生病影響工作以及工作需要，顯示教育民眾流感的嚴重性，以及透過醫師積極提醒高危險群接種，可以提高接種率。而抗拒接種的主要原因有覺得自己不會得病、從沒考慮接種、家庭醫師沒有建議、不在乎流感嚴重性、太年輕不需要、不喜歡打針、擔心疫苗副作用等，顯示民眾衛教、催種、醫師提醒都還有提升的空間。而政府的推動強度，如是否透過多元管道對大眾充分宣導接種的好處與疫苗安全性、提高醫事人員的警覺並勸說高危險群接種、提供醫事人員催種獎勵、補助疫苗費用、提高預防接種可近性或對接種率的掌握程度等，皆是影響因素。對於老人安養機構住民的預防接種也應加強推動。

## (五)腦炎及病毒出血熱疫苗

登革熱的流行地區遍及亞、美、非洲，含括 36 億人口居住地區，每年約有超過 3600 萬個病例，210 萬以上的嚴重病例，約 21000 人死亡。各地區之流行期及好發年齡層不同，研究顯示，未被診斷及通報的個案可能高達數十甚至數百倍。登革熱是一種高致病性，但相對低致死率的疾病，而二次感染可能導致嚴重症狀(出血熱)，相關危險因子主要為病媒蚊帶病毒量、感染型別順序、兩次感染相距時間(間隔愈久，風險愈高)。

防治登革熱最重要的是有效控制病媒蚊，但難度甚高，持續不易，埃及斑蚊在美洲根除計畫後死灰復燃就是最好的例子。1945 至 60 年代，首以鼠腦產製活性減毒疫苗，1970 至 80 年代，美國軍方及泰國研發以細胞培養產製活性減毒疫苗，1990 年代起，民間疫苗廠商開始投入研製工作，目前已有運用分子生物技術之產品，惟同時對於四種血清型之保護效力仍未盡理想，另有數種產品已進入第二、三期臨床試驗。

日本腦炎是亞洲及西太平洋區的重要流行病，與登革熱相似，僅有 0.1%至 4%的感染者出現症狀，每年約有 68000 名個案，致死率約 20%至 30%，存活性約 50%留下永久性的神經後遺症。依據 2005 年的統計，日本腦炎對全球造成的疾病負擔約 107,435 至 755,670 DALY，101,500 至 435,000 YLL。

由於日本腦炎病毒是一種人畜(豬、禽鳥)共通病原，無法透過病媒蚊控制或為豬接種疫苗而將之根除，必須提高群體免疫力才能控制疾病流行。目前已上市之日本腦炎疫苗有五種，研究顯示其免疫生成性及效力均優，近期還有新型疫苗即將上市。推行日本腦炎疫苗接種的日、韓及台灣，僅有零星疫情，目前仍有流行國家尚未推行疫苗接種，部分歐、美及大洋洲國家對於軍人及旅行者提出接種建議，目前的旅遊建議是針對前往流行地區停留 4 周以上者，惟 35%因旅行感染日本腦炎者停留日少於 4 周。

## (六)人類乳突病毒疫苗

根據 WHO 統計，子宮頸癌是全球婦女第 2 大普遍癌症，每年約 50 萬起新增病例與 25 萬人因此死亡，絕大多數都是和感染人類乳突病毒(HPV)有關。在歐洲，以中歐及東歐之子宮頸癌發生率較高，部分國家每 50 名女性至少有一名在 75 歲以前罹患子宮頸癌。

HPV 疫苗已經研究證實對預防子宮頸癌具有很好的效果，在澳洲的一項研究，在推行 HPV 疫苗接種後，HPV16、18 等子宮頸癌高風險型別的盛行率明顯降低，接種率高的國家，可減少日後子宮頸癌篩檢的必要。在美國、澳洲、丹麥、瑞士等國的研究顯示，HPV 疫苗預防接種也有助男性預防生殖道疣及各類癌症，像是口腔癌、肛門癌以及陰莖癌等，美國於 2011 年建議 11、12 歲男孩也應接種 HPV 疫苗，保護自己也避免將 HPV 傳播給其他女性。目前已有兩種疫苗上市，分別可涵蓋兩種(HPV16、18)及 4 種(HPV6、11、16、18)型別 HPV，對於 16 到 26 歲女性，4 價疫苗對於降低生殖道疣的效力可達 98%以上，對於同年齡層男性的效果約在 90%左右，對於預防陰道癌的效力近 100%。

目前全球計有 40 個國家提供公費 HPV 疫苗，其中歐洲佔 22 個，然而疫苗接種率仍不盡理想，依據 ECDC 統計，部分國家接種率僅 17%，2010 年僅有葡萄牙和英國達到 10 至 14 歲女孩接種率超過 80%。子宮頸癌發生率較高的中東歐 28 國中，僅有 6 國將 HPV 疫苗納入國家預防接種計畫，並免費提供接種，無法普及的原因是疫苗價格過高(接種 3 劑需數百美元)、民眾對疾病的警覺不足、疫苗不為大眾所認同(安全性疑慮、擔心女兒被當作試驗者)、非政府優先政策等等。

馬來西亞是中所得國家中第一個不仰賴國際金援，將 HPV 納入少女常規預防接種的國家，2011 年有 90.8%完成 3 劑接種。由於疫苗價格仍為影響普及率，進而影響保護力的最重要因子，WHO 建議各國將 HPV 疫苗納入國家預防接種計畫前，應先進行成本效益評估，對於無力進行評估的中低所得國家，WHO 已

邀集專家提供協助。

## (七)新疫苗

巨細胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)是最常造成先天性感染的病毒，盛行率約 0.6%，美國每年約有 38000 名先天性 CMV 感染個案，13%於出生時即有神經症狀，14%在 5 歲前確診感音型聽損，在歐、美國家，對 CMV 具感受性的育齡婦女約有 30 至 50%，在開發中國家則小於 10%，此外，免疫力低下者如器官移植、骨髓移植、HIV 感染者等，也是感染 CMV 個高危險群。目前已有四種疫苗進入第二期臨床試驗，成分有活性減毒株、質體等。

依據 WHO 資料，2010 年 5 歲以下兒童死亡有 15%導因於腹瀉，高達 800000 人，其中 80%發生於南亞及撒哈拉沙漠以南的非洲地區。在上述地區 7 所醫院，針對 9 千餘名中重度腹瀉進行的調查發現，2 歲以下幼兒，輪狀病毒(Rotavirus)是最常見的致病原，2 到 5 歲則為志賀桿菌(*Shigella. Spp.*)。目前已上市的腸道致病原疫苗中，OPV/IPV 及輪狀病毒疫苗已廣為使用，霍亂、傷寒疫苗使用較不普遍，另有 *Shigella* 及 ETEC 疫苗正在研發中。

OPV 在根除小兒麻痺症的貢獻已是有目共睹，輪狀病毒感染是造成嬰幼兒因腹瀉住院及死亡的重要疾病，為了有效控制這疾病，疫苗接種是對抗輪狀病毒發生嚴重疾病最有效的方法，輪狀病毒疫苗(Rotashield®)在 1998 年上市後，由於效力佳，建議嬰兒全面接種，惟因次年發生腸套疊不良反應而停止施打，其後研究發現機率約萬分之一，且以接種後 3 到 7 天之風險最高，故要求新疫苗必須有足夠臨床試驗證明不存在此風險。目前有兩種上市疫苗 Rotarix™、Rotateq™ 於臨床試驗證明可降低疾病嚴重度及住院率達 85%以上，且不增加腸套疊的風險，持續的監視追蹤結果，在澳洲發現有上升，美國則無。

兒童諾羅病毒(Norovirus)腸胃炎的發生率及嚴重度僅次於輪狀病毒，芬蘭於施行嬰幼兒輪狀病毒疫苗接種後，諾羅病毒躍升為最常見的兒童腸胃炎病毒，

其中 85% 為 GII-4 基因型，該型之致病力及嚴重度較高，並已有多種變異株。目前一種含有兩型諾羅病毒(GI-3, GII-4)及一種輪狀病毒蛋白(rVP6)的疫苗正在研發中，臨床前試驗顯示其血清之免疫生成性及交叉保護力均優，且各成分不會互相干擾，VP6 是否會增強對諾羅病毒的免疫反應仍待研究證實，此疫苗將於近年進入臨床試驗。

B 型流行性腦脊髓膜炎雙球菌的莢膜抗原無法用來製造有效疫苗，紐西蘭曾研發以 outer membrane vesicle(OMV)為抗原製造 OMV vaccine (MeNZB)，但該疫苗僅對紐西蘭之 B 型流行株有保護效果。目前是以 reverse vaccinology 技術為主軸，Novartis 公司研發之疫苗(4CMenB)選取 B 型流行性腦脊髓膜炎雙球菌的 FHbp, NadA, NHBA, OMV 等四段控制細菌生存、功能及毒力的基因，將之植入 E.coli 的基因並表現後，透過感染老鼠增殖，再經過蛋白質純化及免疫過程製造疫苗。經臨床試驗結果，因抗原種類較多，免疫生成性佳，且與其他疫苗(PCV7, 6 in 1 等)同時接種不會相互干擾及影響效力。

#### (八)終身疫苗的概念

傳統疫苗的目的主要在減少急性傳染病的病例、併發症、嚴重後遺症及死亡的發生，並以傳統的監測方式來評估其效益，終極目標在根除或消除疾病，如小兒麻痺疫苗、麻疹疫苗等。而現今的新疫苗已不僅只著重直接、短期、醫學上的效果，而朝向能控制疾病及衍生效益為目標。如流感疫苗具有降低住院率及社經衝擊，帶狀皰疹疫苗可降低疾病嚴重度、後遺神經痛及疾病對社交的影響，HPV 疫苗可預防感染進而降低子宮頸癌的風險等。其效益之評估作業需仰賴更先進的檢驗技術，並結合數學、人口學及經濟學等專業，建立流行病學及疫苗效益預測模式，及研發疫苗影響社會福利、生活品質及生產力的評估方法等。

過去多數民眾具有接種疫苗為幼兒專利的傳統觀念，但在疾病流行病學改



變、對疾病具有感受性及新疫苗不斷研發上市下，如 Tdap、MMR 疫苗、HPV 疫苗、HBV 疫苗、流感疫苗、肺炎鏈球菌疫苗、水痘/帶狀泡疹疫苗等，皆被認為可保護成人的疫苗，隨著高齡化時代來臨，如何維護老年健康品質已是日漸受關注的議題，益發凸顯預防接種之重要性，國際專家亦建議，要提升老年生活品質，預防接種是必要的，而且愈早愈好。

#### (九)預防接種完成率的可信度

掌握預防接種完成率對於評估預防接種執行情形、實施補種、加強溝通以及預測流行事件的發生均是相當重要的，但是必須謹慎運用，以 MMR 疫苗為例，自 2003 年以來，保加利亞的 MMR 完成率多在 95%以上，但 2010 年卻爆發了高達 24000 人、25 人死亡的麻疹大流行疫情，主要發生於流浪民族羅姆 (Roma)人，在歐洲一項大規模血清流行病學調查發現，其各年齡層的麻疹血清抗體盛行率均在 90%以下，5 歲以下幼兒更低於 70%，而在德國一項血清流行病學調查也發現，儘管 MMR 的完成率達 88%以上，3 種疾病的抗體盛行率卻低於 80%。由此可見，單以預防接種率來評斷群體免疫力恐會高估，且在免疫力衰減、接種失效、性別差異的接種政策、以及易感宿主聚集的因素下，更有失真的風險，可配合血清流行病學調查，以掌握群體免疫力的真實狀況以及高風險族群。

目前歐洲有 11 個國家實施預防接種資訊登錄制度，其中 5 國由中央統一管理資料庫，各國資料所涵括年齡層也不同。目前透過 EVACO 整合區內預防接種率資料格式，提供可比較性之資訊。

### 三、心得及建議：

#### (一)正視民眾溝通的重要性

台灣的反疫苗聲浪不若歐洲強烈，但在資訊來源日趨多元下，政府若不能清楚明確傳達正確訊息，並及時澄清錯誤觀念，民眾容易被混淆或誤導，甚至將錯誤訊息廣為傳播，也容易受特殊案例動搖對疫苗的信心，未來將可能面臨與歐洲相似的情形，對疫苗接種政策的推展形成阻力。

套用健康信念的模式，要讓民眾不對預防接種產生排斥並且願意配合，必須具體告訴民眾疾病的嚴重性、現正處於染病的風險中、接種疫苗對於預防疾病的效果，及接種疫苗並不會對身體帶來嚴重的危害等觀念，最好能佐以足夠的科學實證，並善加運用醫護人員的力量，加強說服力。

#### (二)預防接種完成率高，仍應積極掌握易感族群

我國近年之各項幼兒常規疫苗接種完成率均維持高水準，但是隨著人口型態轉變、國際交流頻繁，潛在累積為數可觀的易感族群，以致在整體完成率切合國際所規範之疾病根除及消除目標下，仍偶有境外移入病毒透過易感族群聚集時傳播，顯見該族群的掌握及追蹤極為重要。目前國內實施的入境資料勾稽及催種、新住民衛教、以及在社政警政的合作下，已有顯著成效，值得繼續落實推動，惟有部分思想信仰群眾，堅決排拒自身及幼兒接種疫苗，仍有爆發疫情的隱憂，為亟須突破的瓶頸。

近年歐洲麻疹個案的年齡結構以青少年、青年為主，其中曾接種疫苗者所佔比例甚高，我國亦有類似情形，使得活性減毒疫苗的保護期受到質疑，當前的疫苗政策亦面臨檢討的必要。在高接種完成率的背後，實際潛藏多少聚集的易感宿主(pocket)，或是疫苗保護力是否隨著年齡增長而衰減，都是影響群體免疫力，以及是否有爆發疫情風險的關鍵因子。定期進行血清抗體盛行率調查應有其必要性，對於建立完整的血清流行病學資料，確切掌握易感族群，提供預防接種政策更精確的科學實證將有助益。

## 附錄

### 議程 Scientific program

Friday, 22 March 2013

#### The Current Landscape

The role of WHO-Europe. *Dina Pfeifer*

The role of ECDC. *Piotr Kramarz*

#### Paediatric and adolescent vaccination

Multivalent paediatric vaccines. *Susanna Esposito*

The possible evolution of paediatric influenza vaccination in Europe. *Kari Johansen*

Measles elimination and the interruption of indigenous transmission. *Dina Pfeifer*

Chickenpox vaccination: a laboured take off. *Paloma Carrillo-Santistev*

#### Vaccines for adults

Lifelong vaccination as a key disease - prevention strategy. *Paolo Bonanni*

Influenza immunisation in elderly. *Patricia Blank*

Pertussis boosting in adults. *Maarten J. Postma*

#### Vaccines and women: more than a gender issue

The potential role of GBS vaccination: overall value and the hurdles of prenatal programmes.  
*Paul Heath*

Eliminating rubella and preventing congenital rubella syndrome in Europe. *Mark Muscat*

Implementing HPV vaccination: where do we stand now? *Mario Poljak*

Next-generation HPV vaccines: challenges and perspective. *Elmar Joura*

Saturday, 23 March 2013

### Hepatitis

Hepatitis B vaccination in Western European countries. *Pierre Van Damme*

Hepatitis A vaccination: can we do better? *Dina Pfeifer*

Hepatitis E vaccines: phase II and phase III trials. *Wai Kuo Shih and Ning-Shao Xia*

Hepatitis C vaccines: myth or reality? *Sergio Abrignani*

### Vaccines for encephalitis and viral haemorrhagic fevers

Tetavalent Dengue vaccine – from research to phase III. *Ragnar Norrby*

Japanese Encephalitis vaccines. *Katrin Dubischar-Kastner*

Recombinant DNA-derived vaccines for VHF. *Connie S. Schmaljohn*

Tick borne encephalitis. *Franz X. Heinz*

### Novel vaccine targets

CMV vaccine: phase II trial results. *Christoph Steininger*

New and candidate vaccines for gastrointestinal infections. *Karen Kotloff*

Norovirus vaccine: first results. *Timo Vesikari*

Vaccines to constrain antimicrobial resistance. *Ron Dagan*

Malaria vaccine research and development: Status and first results from the ongoing phase 3 trial of the RTS,S candidate. *Joe Cohen*

### Pneumococcal vaccines and their implementation strategy

Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Gernot Rohde*

Pneumococcal vaccination in the EU: current status and perspectives. *Bernard Fritzell*

Role of vaccines in preventing pneumococcal diseases. *Stefano Aliberti*

Pneumococcal vaccination: do we need a new implementation strategy? *Pvla Krizova*

**Sunday, 24 March 2013**

**Novel vaccines for old diseases**

Flu vaccination facing flu virus mutability. *Albert Osterhaus*

Innovative strategies for meningococcal vaccines. *Mariagrazia Pizza*

New vaccines against tuberculosis. *Giovanni Delogu*

A vaccine for *Staphylococcus aureus*? *Richard A. Proctor*

**Towards the future: technological challenges and vaccine policies**

From genomics to structural vaccinology. *Rino Rappuoli*

The rationale for conjugate vaccines. *Dennis Kasper*

Actual immunisation coverage throughout Europe: are existing data sufficient? *Pierluigi Lopalco*

Emerging economies from consumers to new donor countries. *Suresh Jadhav*

Contrasting the anti-vaccine movements. *Robb Butler*

