

出國報告（出國類別：其他會議）

**參加第四屆國際疫苗研討會「4th  
Conference on Vaccines: New and  
old diseases in children and adults □  
unmet needs」**

服務機關：行政院衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：急性傳染病整備組 組長 楊靖慧

派赴國家：克羅埃西亞

出國期間：106 年 9 月 6 日至 9 月 12 日

報告日期：106 年 10 月 24 日

## 摘 要

國際疫苗會議(4th Conference on Vaccines: New and old diseases in children and adults unmet needs)是歐盟臨床微生物與感染症學會(European society in clinical microbiology and infectious diseases, ESCMID)舉辦的第四屆有關疫苗的國際研討會。此次會議的主題是「針對兒童與成人的新舊疾病相關的疫苗議題」，會議的專家委員會和學院成員包括了目前世界上疫苗研發及公共衛生的許多專家。此次共計有 100 人，包括世界衛生組織、歐盟疾病管制中心及各國學者專家(如公共衛生、醫療等)共襄盛舉。會議進行的模式是分成 11 個主題段落，內容以疾病及相關的疫苗為主，從古老的瘧疾、巨細胞病毒、呼吸道融合病毒感染，一直談到新興的茲卡病毒與伊波拉病毒，此外還談到幾個跟推動疫苗注射計畫相關的公衛議題，例如接受疫苗的平等權、疫苗民眾溝通的困難等。本人代表疾病管制署參加本次會議，得到各種疫苗的研發進展與最新研究結果，受益良多，有助於未來我國促進國民免疫力計畫的規劃與推行。

# 目 次

壹、背景說明與開會目的	4
貳、過程	5
一、 行程表	6-8
二、 會議議程	9-18
三、 會議內容摘要	
參、心得與建議	19-20

## 壹、 背景說明與開會目的

國際疫苗會議(4th Conference on Vaccines: New and old diseases in children and adults unmet needs)是歐盟臨床微生物與感染症學會(European society in clinical microbiology and infectious diseases, ESCMID)舉辦的第四屆有關疫苗的國際研討會。此會議每 2 年舉辦一次，此次的主題是「針對兒童與成人的新舊疾病相關的疫苗議題」，會議的專家委員會和學院成員包括了目前世界上疫苗及公衛的專家。他們將展示和辯論最新的數據，制定有助於保護世代流行疫苗可預防疾病的策略。我國在制定促進國民免疫力計畫及疫苗接種政策時，掌握世衛組織與全球疫苗研發相關的即時資訊並充分瞭解策略全貌極為必要，因此，期藉由這次出國計畫收集國際間疫苗及預防接種相關之最新訊息，並與各國專家分享推動疫苗政策的困難點與經驗。

## 貳、 過程

### 一、 行程表

日期		地 點	行 程 內 容
106/9/06 106/9/07	啟程	台北→巴黎 →杜布羅尼克夫	路程（巴黎轉機）；
106/9/08 106/9/10	開會	杜布羅尼克夫	參加會議
106/9/11 106/9/12	返程	杜布羅尼克夫→札格 勒布→倫敦→台北	路程（札格勒布、倫敦 轉機）

## 二、 會議議程

■ 9月8日

---

08:30 – 09:00	<b>Opening of the Conference</b>	Mario Poljak, Susanna Esposito and Ron Dagan
---------------	----------------------------------	--

---

<b>Opening symposium: Equity in immunization</b>		<b>Chairpersons:</b> <b>Robb Butler (WHO), Ron Dagan (IL)</b>
09:00 – 09:25	Equity in health; principles and policy considerations	Tammy Boyce (UK)
09:25 – 09:50	Inequalities in vaccine uptake among refugees and immigrants	Marie Louise Norredam (DK)
09:50 – 10:15	Defining health equity in relation to immunization	Robb Butler (WHO Europe)

---

<b>Vaccine-preventable diseases –exposing the gaps</b>		<b>Chairpersons:</b> <b>Robb Butler (WHO), Paolo Bonanni (IT)</b>
11:15 – 11:40	Measles and mumps	Ole Wichmann (DE)
11:40 – 12:05	Diphtheria	Anderula Efstraiou (UK)
12:05 – 12:30	Invasive Meningococcal Disease—prevention through vaccination	Shamez Ladhani (UK)

---

<b>Vaccines for new global threats</b>		<b>Chairpersons:</b> <b>Susanna Esposito (IT), Stanley Plotkin (US)</b>
14:15 – 14:40	Ebola	Barney Graham (NIH)
14:40 – 15:05	Brazil catastrophe of Zika from the start to the current days	Marco Aurelio Safadi (BR)
15:05 – 15:30	Zika vaccines	Alan Barrett (US)

---

<b>Old foe – new solutions? Is a new tuberculosis vaccine still a dream?</b>		<b>Chairperson:</b> <b>Willem Hanekom (Bill &amp; Melinda Gates Foundation), Thomas Cherian (WHO)</b>
16:30 – 16:55	Current epidemiology	Marieke von der Werf (ECDC)
16:55 – 17:20	Current implementation Mark	Hatherill (ZA)

17:20 – 17:45 Novel vaccine horizons

Willem Hanekom (Bill &  
Melinda Gates Foundation)

---

■ 9月9日

---

**Progress in RSV vaccines**

*Chairpersons:*

*Louis Bont (NL),*

*Susanna Esposito (IT)*

08:30 – 08:55 New insights in RSV epidemiology

Harish Nair (UK)

08:55 – 09:20 RSV vaccines to prevent disease in  
infants

Louis Bont (NL)

09:20 – 09:45 RSV vaccines to prevent disease in  
adults

Tom Wilkinson (UK)

---

**Did we learn how to better communicate?**

*Chairpersons:*

*Robb Butler (WHO),*

*Federico Martinon(ES)*

10:45 – 11:10 Pandemic flu

Jonathan van Tam (UK)

11:10 – 11:35 HPV

Katrine Habersaat (WHO)

---

**New approaches for implementation of vaccines**

*Chairpersons:*

*Ron Dagan (IL), Robb*

*Butler (WHO)*

13:20 – 13:45 Childhood influenza vaccination  
also protects against disease in  
adults

Adam Finn (UK)

13:45 – 14:10 Reduced dose PCV – is the world  
ready for it?

Keith Klugman (Bill &  
Melinda Gates Foundation)

---

14:40 – 15:05 **Non-specific effect of vaccine**

Federico Martinon (ES)

---

15:35 – 16:00 **Endgame of Polio**

Ananda Bandyopadhyay  
(Bill & Melinda Gates  
Foundation)

---

■ 9月10日

---

**New vaccines for old diseases**

*Chairpersons: Adam Finn (UK), Keith Klugman (Bill & Melinda Gates Foundation)*

08:30 – 08:55 Zoster

Paolo Bonanni (IT)

08:55 – 09:20 CMV

Stanley Plotkin (US)

09:20 – 09:45 Norovirus

Miguel O’Ryan (CL)

09:45 – 10:10 Malaria

Adrian Hill (UK)

---

**Innovative approaches for vaccines against old diseases**

*Chairpersons: Shamez Ladhani (UK), Pekka Nuorti (FI)*

11:10 – 11:35 Pneumococcal vaccines – beyond the current spectrum of polysaccharide antigens

Rick Malley (US)

11:35 – 12:00 Are we ready to accommodate the increasing number of new vaccines and the increasing number of target populations?

Liz Miller (UK)

**Closing remarks**

---



### 三、 會議內容摘要

此次約有 100 人參加此為期 3 天的重要國際會議，會議的進行共分成 11 個主題段落，由與會學者專家進行口頭報告。一開始由歐盟洲臨床微生物與感染症學會(European society in clinical microbiology and infectious diseases, ESCMID)執行長 Mario Pojak 開場，他簡介了 ESCMID 的組織與成就，以及近期的重要會議與訓練。之後由本次會議委員會主席，國際知名小兒感染症專家 Ron Degan 簡介會議內容，然後開始會議，以下針對會議內容做介紹。

#### **Session 1: Opening symposium: Equity in immunization**

第一部分談的是疫苗接種及免疫保護的平等，一共有三個講者，第一位講者 Tammy Boyce 教授談到研究顯示，社經地位與平均餘命呈現正相關，亦即越有錢、教育程度越高的人，活得越久。而不同國家，甚至倫敦市內不同地區，人民的平均餘命都不一致。以免疫保護計畫來說，各地區疫苗接種涵蓋率，在窮國跟有錢國家的差距可以達到 30-40%。衛生政策的推動，應採取齊頭式的平等，就是要對越弱勢的民眾給予越多的支持，才能達到健康權的真正平等。而有些非衛生相關的策略，例如教育，卻是一項簡單而有效達到上述目標的方法。WHO 的永續指標第三項提出「確保健康的生活方式，促進各年齡段所有人群的福祉」，而疫苗接種及免疫保護的平等與此指標息息相關。第二位講者 Marie Louise Norredam 進一步談到弱勢族群，難民跟外籍移民，的低疫苗接種率。可能原因包括語言、經濟問題、以及居住環境的擁擠等。目前歐洲許多國家的麻疹個案是外籍移民，因此歐盟 CDC 與 WHO 都建議要對評估難民及外籍移民的免疫狀況，及時提供疫苗接種，以降低疫苗可預防疾病的發生率。第三位講者是 WHO 歐洲區域疫苗可預防疾病和免疫保護計劃的 Robb Butler，他提到了中等收入國家在疫苗保護計畫的困境，其無法得到全球疫苗和免疫聯盟(GAVI)的支援，所以在新疫苗的引入跟疫苗接種的涵蓋率上表現不佳，甚至比低收入國家還差。因此，他建議各國在有限的預算下，應妥善利用監測資料，及時提供未接受疫苗注射的民眾足夠的保護。此外，盡力爭取足夠且能持續的財源，這些策略才能有效達到免疫平等的目標。

## Session 2: Vaccine-preventable diseases –exposing the gaps

第一位講者是 Ole Wichmann 醫師，主題是麻疹與腮腺炎在歐洲，特別是德國的流行病學及挑戰。提到麻疹疫苗，不可避免的就要提到偽造疫苗與自閉症相關的論文，此論文造成麻疹疫苗接種率的降低，影響全球麻疹根除計畫的進展。依據 2015 年的評估報告，歐洲地區僅有一半的國家(15 個)達到根除麻疹的目標，而目前確診麻疹的個案有 80% 以上是未曾接受疫苗接種者，小於 1 歲的嬰兒與大於 20 歲以上成人占大多數。此外，醫療工作人員在麻疹群聚中常扮演傳播者的角色。依據德國的研究資料，東德等東歐地區的麻疹疫苗涵蓋率，一直到 2006 年以後才超過 80%，因此 20 歲以上的成人大多未曾接種麻疹疫苗。依據監測資料來看，東歐移民與醫療工作人員是需要加強疫苗接種的重點族群。公共衛生部門想要根除麻疹，就必須推動成人麻疹疫苗接種計畫，然而此計畫至今仍成效不彰。在一份 2014 年進行的調查發現，成人沒有打麻疹疫苗的最常見原因是沒有被建議接種。此外，反疫苗民間團體的鼓吹也常造成拒打。如何解決上述問題是根除麻疹最重要的方法。而腮腺炎的問題則是疫苗保護效果不夠好，超過一半以上的個案是發生在接種過疫苗的青少年。現行 2 劑的接種計畫提供的保護力不夠有效持久，所以在發生腮腺炎群聚時，建議補接種一劑(3<sup>rd</sup> dose)來控制疫情。第二位講者 Anderula Efstraiou 談到的是白喉。這是一個古老的疾病，臨床表現很多樣化，從呼吸道症狀、皮膚病灶到敗血性休克、死亡等，而其致死原因多是細菌產生的白喉毒素引起，在沒有疫苗的時代，白喉是兒童的主要死因之一。自從白喉疫苗上市且納入兒童常規疫苗接種計畫後，死亡個案逐年減少，WHO 曾提出要在西元 2000 年根除白喉，然而 17 年過去了，此目標仍未達成，白喉仍在全世界傳播中。以歐盟地區為例，本土個案並不常見，新移民與難民有較高的發生率，且易造成群聚感染。近年的穆斯林難民潮增加了皮膚型白喉桿菌感染的風險。而因為醫師較不熟悉此疾病，臨床診斷較易延遲。此外，具有能力診斷的實驗室亦較少，如何補足此缺口是目前重要挑戰。而另一重要問題，治療重症的白喉抗毒素(Diphtheria anti-Toxin)，因為製造廠有限、每年的用量不易估算等原因，全球各國都面臨不易取得的問題，台灣亦有相同的困難。WHO 目前正在進行討論，希望能協調出有效的機制。第三位講者 Shamez Ladhani 的主題是侵襲性流行性腦膜炎疾病，首先介紹英國的流行病學，每年約 500 名個案，多為 <2 歲的兒童。近年均以 B 血清型為主，但是 W 血清型有逐年增加的趨勢。英國自 2015 年 9 月起，將 B 型流行性腦脊髓膜炎疫苗(Meningococcal B vaccine)納入兒童常

規接種計畫，在 2 個月、4 個月跟 12 個月大時接種。近期分析發現病例發生率顯著下降(約 50%)，而此疫苗的保護效力可達 82.9%(24.1-95.2%)。只是此疫苗僅能預防 88%的流行株，最新核准上市的 B 型流行性腦脊髓膜炎疫苗，其使用 fHBP 來引發抗體，能涵蓋更多的菌株，希望能更有效保護兒童。但是此疫苗仍有一些未能解決的問題，第一點就是保護時間能多久，目前研究顯示抗體消退很快，無法達到長期保護的效果。第二是腦脊髓膜炎球菌帶原者的影響程度，疫苗是否可以降低帶原率，仍待進一步研究。較有趣的一點是，發現此疫苗對淋病雙球菌有 30%的保護效果，這可能是可以再研發的重點項目。

### Session 3: Vaccines for new global threats

第一位講者是來自美國國家衛生院(NIH)的 Barney Graham 介紹伊波拉疫苗的研發現況。首先談到疫苗的發明是需要冗長的過程(見下圖)，以黃熱病為例，病毒在 1900 年就被發現，疫苗一直到 1935 年才發明出來，中間歷時 35 年，麻疹疫苗則花了 46 年，而有些病毒已經發現超過數十年，仍無疫苗研發成功。

How long dose it take to develop a vaccine?			
Virus Pathogen	Virus Discovered	Vaccine developed for human use	Years to vaccine
Yellow fever Virus	1900	1935	35
Polio	1909	1954	45
Measles	1911	1957	46
HSV	1919	Not available	>98
Influenza	1933	1945	12(>80)
RSV	1956	Not available	>61
Dengue virus	1960	Not available	55(>57)
Hepatitis B	1967	1984	17
Rotavirus	1973	1998	25
Hepatitis A	1973	2007	33
HIV	1993	Not available	>34
HCV	1989	Not available	>28

伊波拉病毒是在 1976 年被發現的，早期僅造成一些散發的群聚感染，不過

死亡率極高。在 2013-2016 年間，伊波拉病毒在西非造成嚴重的流行疫情，造成 28,616 人感染，其中 11,310 人死亡。因此 WHO 鼓勵積極研發伊波拉疫苗。目前有三個疫苗進入臨床試驗，第一個是美國 NIH 與 GSK 合作的 ChAD3-ZEBOV 疫苗，其含有薩伊型與蘇丹型兩價病毒株，在 2014 年 9 月開始第一期臨床試驗，2015 年 3 月起進行第二期與第三期的試驗，目前已經在賴比瑞亞完成 1500 個受試者，可是因為疫情已經平息，無法進一步測試疫苗效力。另一個是 Johnson & Johnson 研發的 AD26/MVA，也完成第一期臨床試驗。比較有進展的是加拿大與 Merck 研發的 VSV-EBOV，已經完成第一期與第二期試驗。2015 年被 WHO 選中在幾內亞進行大規模的第三期臨床試驗，最後結果於 2016 年底發表在 Lancet 雜誌，一共納入 11,841 名受試者。在接種疫苗的 5,837 人中，疫苗接種組在接種 10 天以後沒有個案得到伊波拉病毒感染，而未接種疫苗組則有 23 例感染個案。試驗結果顯示疫苗有產生不錯的保護效力，但是抗體可以持續多久，還需要再觀察。伊波拉感染的群突發現象與高死亡率，使得抗體產生的速度亦是研發疫苗的重點，例如要進入疫區的醫護人員，需要的是可以快速(5 週內)產生抗體的預防性疫苗，但是抗體不必維持很長久。而對於接觸者需要的是一週內可以產生抗體的疫苗，以便作為暴露後預防治療。另一個需要考量的是涵蓋的型別數量，以上問題都需要更多的研究，不過隨著疫情的消失，資源亦在逐漸減少，這將不利於未來疫苗的發展。第二位講者是來自巴西的 Marco Aurelio Safadi 教授，主要是介紹巴西的茲卡病毒感染現況與經驗。他從臨床表現、傳染途徑一直談到小頭症與 Guillian-Barré syndrome，比較有趣的是談到有篇文獻提到之前的登革熱病毒感染產生的抗體，可能會增強茲卡病毒感染的免疫反應，進而造成嚴重的後遺症，不過更新的研究顯示並不相關，所以此議題可能需要更進一步的研究。第三位講者還是 Barney Graham，他代替他的同事來介紹茲卡病毒疫苗的發展。茲卡病毒是 DNA 病毒，目前在發展中的疫苗包括使用 DNA plasmid、mRNA、不活化病毒、嵌入型減毒疫苗等。其中美國 NIH 研發的 ZIKV DNA 疫苗已經在 2016 年底進行第一期臨床試驗，2017 年 4 月進行第二期臨床試驗，目前面臨的問題是此疫苗要在茲卡病毒侵襲率較高的地區或國家進行臨床試驗，才能得到疫苗保護效力的資料，依據數理模型推估，在 2017 年發生率>5%的國家多在中南美洲，所以進一步的試驗就需要跨國進行，不同政府及疫苗廠之間的合作就十分重要。

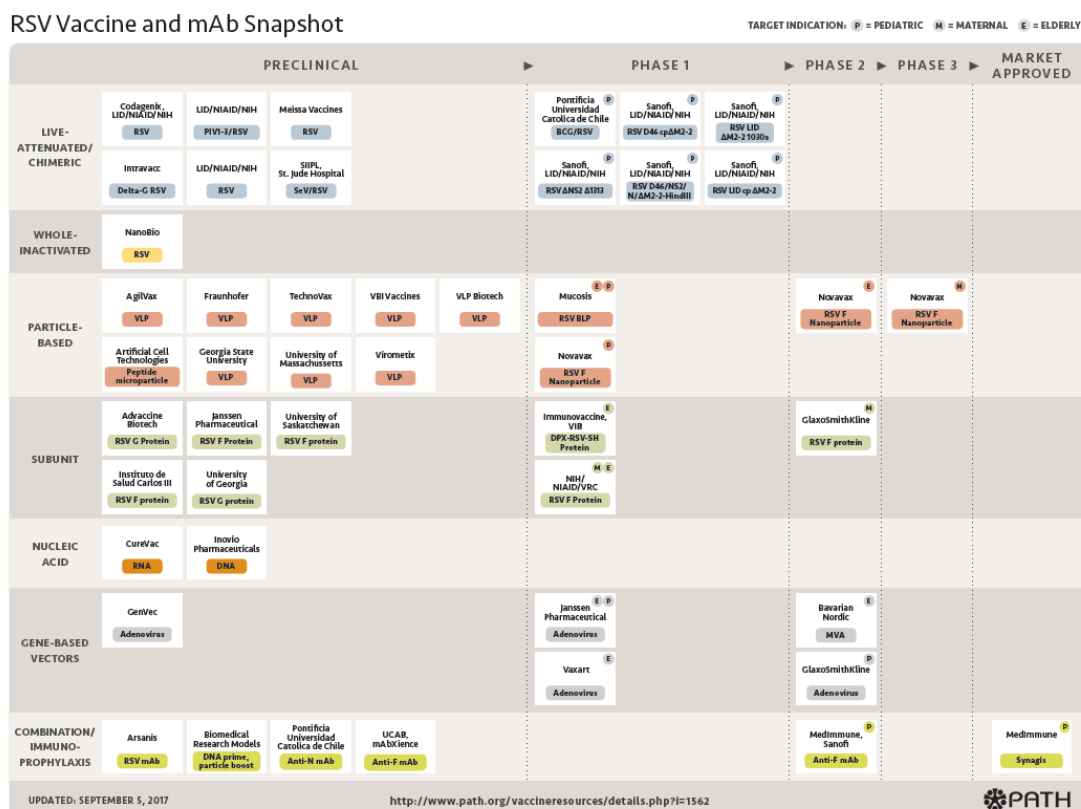
## **Session 4: Old foe – new solutions? Is a new tuberculosis vaccine still a dream?**

這個段落主題是結核病(TB)疫苗。第一位講者是 Marieke von der Werf 介紹了歐盟各國的結核病流行現況，總結來說，TB 通報個案數呈現下降趨勢；多重抗藥性結核(MDR-TB)佔 4.1%，趨勢持平；HIV 合併 TB 感染佔 4.1%，趨勢持平；外籍移民藉合併通報數持平，但是佔比呈現增加趨勢；治療成功率為 72%，佔 4.1%，趨勢持平。第二位講者是 Mark Hatherill 介紹了現有的 TB 疫苗，亦即“卡介苗，Bacillus Calmette-Guérin(BCG) vaccine”的歷史、種類及優缺點。第三位講者是來自比爾蓋茲基金會的 Willem Hanekom，談的是新型 TB 疫苗的研發現況。他首先提到發展有效的疫苗來預防結核病，遠比發展 TB 治療藥物等更具經濟效益，亦能更有效達成 2035 年 TB 減半的目標。目前有許多新型的 TB 疫苗正在研發中，大部分要到 2018 年終才能完成試驗，不過初步的結果並不樂觀。另一個可能的方向是改變現有 TB 疫苗(BCG)的接種途徑或劑量，但是結核菌引發的免疫保護力較為複雜，仍需要更進一步的研究，才能用以發展更好的 TB 疫苗。

## **Session 5: Progress in RSV vaccines**

這個段落主題是呼吸道融合病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)疫苗。第一位講者 Harish Nair 介紹了 RSV 的流行現況。RSV 是 5 歲以下兒童急性下呼吸道感染最重要的病毒之一，約佔 25%。估計 RSV 造成全球 5 歲以下兒童每年 3,300 萬次急性下呼吸道感染，其中約一成需住院治療，而 1% 需要到加護病房治療。約有四成的嚴重 RSV 感染及住院是發生在 6 個月以下的嬰幼兒。估計全球 RSV 造成 5 歲以下兒童急性下呼吸道感染的死亡人數為 11.8(9.5-14.9)萬人。而 RSV 亦會增加年長者的就醫率與住院率，其感染造成需要住院的人數跟流感病毒感染相當。此外，RSV 感染與兒童氣喘可能有因果相關。因此，RSV 病毒疫苗的發展是有需要的。第二位講者 Louis Bont 的主題是發展適合兒童使用的 RSV 疫苗。以發生率來看，RSV 造成兒童感染最常見的是中耳炎，好發年齡層是小於 2 歲。但以嚴重度來看，RSV 造成嚴重下呼吸道感染需住院者多發生在 6 個月以下的嬰幼兒。所以發展的疫苗是要針對發生率高的中耳炎還是嚴重度高的下呼吸道感染，不同的目標就會有不同的方向。最早的 RSV 疫苗是 1969 年研發的，結果是失敗。目前有的疫苗是 Palivizumab® (RSV 預防單株抗體)，其可以提供被動免疫，保護 35 週以下的早產兒，不過這並不算是真正的疫苗，無法讓兒童自行產

生抗體。目前有許多 RSV 疫苗進入臨床一、二期試驗(見下圖)。使用的疫苗類型將取決於目標族群。例如，活性減毒疫苗是用於較大的兒童，但若要保護新生兒，接種孕婦亦為一個可行的方法。目前 Novavax 的 RSV F nanoparticle vaccine 自 2015 年 12 月起，已經在多國孕婦進行第三期臨床試驗，預計 2020 年可以有結果。RSV 疫苗研發需克服的困難，包括如何引發比自然感染更好的抗體、目標對象為何、疫苗保護效力的是要訂為減少重症或是就醫頻次、疫苗如何引入中低收入國家等，仍有許多待解決的問題。第三位講者 Tom Wilkinson 的主題是發展適合成人使用的 RSV 疫苗。研究顯示成人感染 RSV 後產生的抗體，並沒有保護或預防感染的效果，所以推測其他免疫機制例如細胞免疫等，可能扮演重要的角色。目前 Novavax 公司有發展適合 60 歲以上長者的 RSV 疫苗，進度是第二期臨床試驗，到研發上市還需要很長的一段路。



## Session 6: Did we learn how to better communicate?

這個段落主題是如何對民眾溝通疫苗接種的重要性。第一位講者談的是流感大流行疫苗。此疫苗的特點是無法提前製備，通常是大流行開始後4-6個月才能做出來，故無法以之前的接種資料來做宣導。目前唯一曾上市的且僅有2009年 H1N1 流感大流行疫苗。2009年有多個研究以證明接種流感大流行疫苗可以降低

流行疫情的幅度，有效保護民眾。一篇2009年H1N1流感大流行的綜合分析顯示，含佐劑的H1N1疫苗效力達80%(59-90%)，不含佐劑的H1N1疫苗效力可達61%(14-82%)，(<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.059>)。然而德國的研究顯示僅有8.8%的成人接種此疫苗。沒有接種的最主要原因是害怕副作用跟認為不需要，而曾經接種過季節性流感疫苗者有較高的接種比例。所以如何跟民眾溝通是提高接種率的重要工作。第二位講者是來自WHO的Katrine Habersaat，其談論的是另一個常被爭論的人類乳突狀病毒疫苗(HPV vaccine)。子宮頸癌是全球婦女第二常見的癌症，在歐盟是五位，每年有52.8萬名個案被診斷。根據蘇格蘭衛生部的資料顯示，HPV疫苗可以有效的降低子宮頸癌前期病變(CIN2)的發生率，而持續的追蹤亦證實其安全性。自從2007年HPV疫苗上市後，WHO將其列入國家疫苗接種計畫中，至今推行已超過十年。但是到2017年，全球仍只有約四成的國家將其納入國家常規疫苗接種計畫中。主要原因就是民眾溝通上的問題。民眾跟衛生機關對風險的認知是不同的，對後者來說，會依據監測資料、證據、調查結果跟因果關係來作研判，但是民眾判斷的依據是情感、媒體啟發、經驗跟外部訊息。當有年輕女性在媒體上現身說法接種疫苗後出現身體疼痛、運動障礙等副作用，雖然後續的醫學檢查與研究均認為與疫苗無關，但此聳動的新聞使疫苗接種率直線下降。加上反疫苗團體的操作，讓此極具效益的疫苗接種率一直無法提升。因此，針對目前要引入HPV疫苗接種計畫的國家，講者建議必須先做好事前規劃跟沙盤推演可能遇到的困難。以丹麥為例，其先訪問青少年跟有女兒的母親，了解其猶豫接種的原因，然後發展出對應的衛教宣導，例如其拍了幾部有關年輕女性得到子宮頸癌的宣導影片，雖然亦有輿論認為這樣不符合學術倫理，但是接種率開始逐漸回升。此外，針對醫護人員的說帖亦十分重要，一定要先做好因應準備，以民眾的角度進行溝通，才能有效的推行疫苗注射，降低疾病發生率。WHO也有在網頁上置放對應反疫苗團體的教戰手冊。此二議題引起與會專家的熱烈討論，大家都曾遇到溝通困難與媒體的渲染，大家亦分享了一些各國的做法。

## **Session 7: New approaches for implementation of vaccines**

第一位講者是來自英國的 Adam Finn，他的主題是兒童流感疫苗注射亦可以保護成人並預防疾病。他首先引用 Loeb 等人在 2000 年發表在 JAMA 的文章，其在加拿大的 Hutterite(哈特派教徒)地區選定了 50 個封閉的社區，共計 950 位 3-15 歲的兒童，隨機分派成 2 組，一組接種流感疫苗，一組接中 A 肝疫苗，持

續追蹤未接種疫苗的 2300 位成人，結果有接種流感疫苗的社區，流感發生率是 3.1%，顯著低於未接種的 7.6%。同樣的實驗設計發現活性減毒流感疫苗與三價不活化流感疫苗的結果相當。活性減毒流感疫苗的適應症對象為 2-17 歲。英國自 2013 年開始推行 2 歲幼兒接種活性減毒流感疫苗，逐年擴增年齡層，至 2016-7 年是涵蓋 2-9 歲的兒童，結果顯示全國下呼吸道感染率有明顯下降，所以接種兒童藉以保護成人是可以採用的一種策略。第二位講者是來自比爾蓋茲基金會的 Keith Klugman，主題是降低劑量的肺炎鏈球菌疫苗(PCV)之可行性。WHO 統計每年 5 歲以下兒童最重要的死因是肺炎鏈球菌感染症，而 PCV 可以提供有效的保護力。而目前各國 PCV 的接種劑次跟時程並不一致，有 3+1、2+1，甚至 3+0(無追加劑、澳洲採行)，因為全球疫苗和免疫聯盟(GAVI)的幫助，一些低收入國家比中等收入國家更早引入 PCV 接種計畫，有效的降低幼兒死亡率。但是因為疫苗價格昂貴，中等收入國家，甚至高收入國家引進 PCV 的速度仍慢。為了保護兒童免於肺炎鏈球菌感染症的威脅，比爾蓋茲基金會制定了四項研究策略；降低 PCV 疫苗價格、增加 PCV 可以涵蓋的血清型、增加疫苗取得的可近性以及進行降低劑次(0+1 或 1+1)或劑量(2/5 或 1/5)PCV 但足以維持群體免疫力的研究。第四項策略主要是想增加疫苗的涵蓋率，並且降低各國疫苗計畫的成本，目前有多國多項研究進行中，2019 年會有 3 個研究結果發表，如能成功，應可以增加此疫苗的涵蓋率。

## **Session 8: Non-specific effect of vaccines**

這個段落是由 Federico Martinon 主講，他提出了一個比較有趣的觀察性研究，發現接種卡介苗可以降低兒童的全死因死亡率。而西班牙有一省在 1982 年突然停止卡介苗注射，講者收集了相關資料後發現與之前的觀察有相同結果，即卡介苗注射可以降低兒童非結核病相關的敗血症與呼吸道感染住院率，此於 2015 年發表在 *Clinical Infectious Disease* 期刊上。不過 2017 年發表的隨機分配臨床試驗卻無相同結果，所以仍無確實的證據可以證明二者的相關性。講者稱此現象為疫苗注射的異質性效果(heterologous effects of vaccination)，其他例子包括輪狀病毒疫苗可以降低癲癇發作、肺炎鏈球菌疫苗可以降低氣喘發生率等。講者認為此現象可能跟疫苗引起的免疫機制有相關，但是此能力效果要怎樣計算、保護時間長短都有待進一步的研究，在此僅是提出一個可以研究的主題給大家參考。



## Session 9: Endgame of Polio

講者是來自比爾蓋茲基金會的 Ananda Bandyopadhyay。WHO 已在 2015 年 9 月宣布根除第二型小兒麻痺野生株病毒。而目前的小兒麻痺通報個案主要是由口服小兒麻痺疫苗株(VDPV)引起的疾病，在 2017 年計有敘利亞 39 例與剛果共和國 8 例通報病例，皆是第二型口服小兒麻痺病毒株引起的。雖然 WHO 希望由注射型的不活化小兒麻痺病毒疫苗(IPV)取代口服減毒小兒麻痺疫苗(OPV)，每位兒童需要 3+1+1 共 5 劑次的 IPV。但是目前 IPV 的產能有限，無法提供全球使用。所以 WHO 建議可以合併使用口服 bOPV(僅含第一型與第三型的小兒麻痺口服二價疫苗)，合併使用 $\geq 1$  劑 IPV 來不足現行的 IPV 缺口。研究顯示此接種計畫可以產生的保護力對第一、三型病毒可達 90%以上，而第二型病毒在注射 1 劑 IPV 後在第 14 週亦可達 80%的保護效果。此外，加入佐劑減少抗原的 IPV、不同接種方式的小兒麻痺病毒疫苗及基因合成製造的口服疫苗，均在研發進行中。要根除小兒麻痺病毒，目前只是到達第一站，未來還有很長一段路要走。

## Session 10: New vaccines for old diseases

第一位講者是 Paolo Bonanni，主題是帶狀皰疹疫苗。帶狀皰疹是年長者的重要疾病，發生率約為每 1000 人年 3-4 例，發生率會隨著年齡增加上升，到 80 歲以上可以來到每 1000 人年 10 例。而帶狀皰疹急性期後伴隨著的神經痛(Post Herpetic Neuralgia, PNH)發生率約 6-20%，此疼痛可持續 3-6 個月以上，且治療能改善的程度有限，造成極大的疾病負擔。目前已上市的帶狀皰疹疫苗是活性減毒疫苗，使用的病毒株就是水痘病毒株，只是其病毒量是水痘疫苗的 10 倍以上(水痘疫苗  $\geq 1350$  CFU，帶狀皰疹疫苗  $>19400$ CFU)。帶狀皰疹疫苗的適應症是 50 歲以上的成人，只要一劑，保護效力會隨著施種年齡增加而下降(50-59 歲是 70%，60-69 歲 64%， $\geq 70$  歲為 38%)。而對 PNH 的保護效果即使在 60 歲以上，仍可以達到 65%以上。另一個即將上市的帶狀皰疹疫苗是 Sub-unit HZ vaccine(HZ/SU)，此是使用水痘病毒醣蛋白 E(glycoprotein E)跟佐劑 ASOB<sub>1</sub> 製成的不活化疫苗，利用佐劑增強免疫力，目前已完成三期臨床試驗，保護效果即使在 70 歲以上的年長者，亦可以超過 90%，而安全性的研究亦無嚴重副作用，應是未來的明日之星。雖然現有的活性減毒疫苗疫苗的效益還不錯，但因為價格昂貴，引入建議的國家不多，所以仍需進行近一步的經濟效益評估，才能有效推廣

此疫苗。第二位講者 Stanley Plotkin 的主題是巨細胞病毒(Cytomegalovirus, 簡稱 CMV), 此病毒已被發現多年, 自 1974 年就有人嘗試研發疫苗, 此病毒會在器官移植病人及孕婦造成嚴重的併發症, 故此疫苗有其重要性, 經過多年的研究, 目前有一些初步成果, 至於是否能走到上一步, 還需進一步的觀察。第三位講者 Miguel O’Ryan 談的是諾羅病毒(Norovirus)。此病毒有多個基因型別, 其中第 I、II 和 IV 型可以感染人。此病毒在全球個個都造成嚴重的食源性與水源性的腹瀉群聚感染, 在輪狀病毒疫苗上市之後, 諾羅病毒已經成為腹瀉群聚感染主要致病原。有近 15-20% 的小於 5 歲以下兒童感染諾羅病毒後需要住院, 其中有 1% 會因此而死亡。所以發展疫苗的主要適用對象應該是疫發生重症的幼兒, 其次是一些特殊族群, 例如軍隊、長期照護機構、廚師等。目前研發中的疫苗有利用類病毒蛋白跟 P-particle 等, 均只在第一、二期臨床試驗, 要有結果仍需 3-5 年。最後一個講者 Adrian Hill 談的是瘧疾疫苗。在經過了 107 年的研發過程, 終於有一個 RTS,S 瘧疾疫苗完成第三期臨床試驗, 但是在 5-17 個月大的兒童, 保護力僅達 28%, 即使在 20 個月大給予追加一劑, 保護效果也只達 36%。而且疫苗產生的保護力消退的很快, 甚至讓接種者之後更容易受到瘧疾感染, 所以 WHO 在 2015 年的 SAGE 會議上決定, 將此疫苗延到 2023 年後再決定是否給藥證。另一同類型疫苗 R21 目前進入第二期臨床試驗。另一種研發中的疫苗是 viral vector vaccine, 以增強宿主的細胞免疫力來清除肝臟裡的瘧原蟲裂殖體, 此疫苗 ChAd63-MVA-MeTRAP 在甘比亞進行第一期臨床試驗。另一隻由美國國立衛生研究院(NIH)研發的利用活體減弱的瘧原蟲孢子體(sporozoites)製成的新型瘧疾疫苗 PfRH5, 主要目標是在血液中的瘧原蟲, 亦進入臨床研究。雖然在瘧疾疫苗的研發上已經有很大的進展, 但到成功上市仍有一段距離。

## **Session 11: Innovative approaches for vaccines against old diseases**

第一位講者 Rick Malley 談的是開發新的肺炎鏈球菌疫苗。目前的 13 價肺炎疫苗(PCV), 在製程上必須經過 500 多個步驟, 每個步驟都必須經過嚴密的認證, 這些繁瑣的過程, 使得此疫苗的價格非常高。GAVI 用 2% 的價格提供給最窮困的國家, 也因此 GAVI 的經費中, 有四成是用來採購此疫苗, 長遠來說, 這不是個好的方法。更何況目前只有 13 價, 若要擴增涵蓋範圍, 疫苗價格會更高。因此有一些新型的肺炎疫苗在研發中, 例如利用多醣體跟蛋白質的結合來製作疫苗, 另一個是利用殺死的整個肺炎鏈球菌來做疫苗。有許多新的想法在進行中,

希望能研發出有效、安全且價格親民的肺鏈疫苗。最後一位講者 Liz Miller，談到的是一個較為嚴肅的公衛議題，就是「我們已經準備好面對眾多的新疫苗以及越來越多的接種對象了嗎」。以英國的國家免疫接種計畫為例，1940 年到 1989 年間，平均每 10 年引進 1.6 種新疫苗；1990 年到 2004 年間，增加到每 10 年引進 6.7 種新疫苗；而 2005 年以後，已經倍增成每 10 年引進 12.5 種新疫苗。這使得疫苗採購成本逐年遽增，全球各國都得面臨此挑戰。另一個困難是網路與媒體的發達，使得疫苗的安全性問題常常被過度炒作，甚至有反疫苗團體的推波助瀾。這些會使公共衛生單位在推動疫苗接種計畫遭遇困難。此外，高收入國家投入新疫苗研發的經費亦會受到其他健康議題的影響而下降。總結來說，新的疫苗可以保護民眾受到一些疾病的傷害，但是如何能讓所有國家都能取得疫苗、讓民眾接種而得到保護、研發更新更好的疫苗等，都是目前我們要面對的挑戰。

## 參、心得與建議

本屆國際疫苗會議的內容相當的豐富，一共包含11個段落，內容以疾病及相關的疫苗為主，從古老的瘧疾、巨細胞病毒、呼吸道融合病毒感染，一直談到新興的茲卡病毒與伊波拉病毒，此外還談到幾個跟推動疫苗注射計畫相關的公衛議題，例如接受疫苗的平等權、疫苗民眾溝通的困難等。讓與會者對各種疫苗的研發進展與最新研究均有完整的了解，受益良多。

疫苗是預防感染症最有效的方法，尤其是5歲以下兒童的死亡率，可以經由各種疫苗注射而有效降低。但是，並非每個族群都可以容易地得到此福利。一些專家提到在推動衛生政策時，應採取齊頭式的平等，亦即對越弱勢的民眾給予越多的支持，而非對所有人給予一樣的補助，才能達到健康權的真正平等。目前我國疫苗基金爭取不易，預算逐年降低，要如何因應越來越多的新疫苗及接種對象，優先補助弱勢民眾是可以考慮的策略之一。

而談到對民眾溝通疫苗接種的重要性時，提到反疫苗團體跟媒體渲染的問題。與會專家特別提到民眾常會受到情感、媒體啟發、經驗跟外部訊息而影響其疫苗注射的意願。我國在2009年H1N1流感大流行時，亦遭遇相同的問題。當有民眾在媒體上現身說法接種疫苗後出現的副作用後，雖然後續的醫學檢查與研究均認為與疫苗無關，但此聳動的新聞使流感疫苗接種率立刻下降，即使經過這些年的努力，老人流感疫苗的注射率仍無法提升至之前的情形。因此，專家建議再引進新疫苗前必須先做好事前規劃跟沙盤推演可能遇到的困難，發展出針對不同對象(民眾及醫療專家)的衛教宣導，才能使疫苗注射計畫順利推行。

至於眾多的新疫苗上市以及越來越多的接種對象，使得疫苗採購成本逐年增加，各國政府都面臨沉重的預算壓力。而疫苗廠的產能亦常無法因應全球的需求量。所以添加佐劑以減量疫苗抗原、調整接種劑次等策略，都是目前國際疫苗研

究的趨勢。我國大部分的疫苗皆仰賴國外進口，相關的研究成果對我們的疫苗採購與調度亦息息相關，故應定期參與國際疫苗會議，以其掌握最新的疫苗研發知識，適時的引進新的疫苗與接種策略，以期能保障台灣人民的健康與生命。