

出國報告（出國類別：開會）

參加第 13 屆疫苗會議

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：張耘誠 技士

派赴國家/地區：泰國

出國期間：108 年 9 月 15 日至 108 年 9 月 19 日

報告日期：108 年 11 月 11 日

摘要

第 13 屆疫苗會議(13th Vaccine Congress)係由「Vaccine」期刊舉辦，該期刊為 Elsevier 旗下有關疫苗研究領域之國際知名頂尖期刊，亦是愛德華金納學會及日本疫苗學會的共同官方刊物。2007-2015 年每年「Vaccine」與國際疫苗學會(International Society of Vaccines, ISV)共同辦理研討會，自 2016 起由該期刊自行辦理“Vaccine Congress”，本年度之第 13 屆會議於泰國曼谷舉辦，匯集世界各國疫苗相關領域的專家學者，就疫苗現況、疫苗政策執行上所遭遇及待解決之問題、新疫苗開發、疫苗安全等主題，分享最新研究成果並進行國際學術交流。

目次

壹、目的.....	1
貳、過程.....	2
一、議程.....	2
二、演講摘要.....	3
(一) 降低肺炎的致病率及致死率:有潛力的新呼吸道疫苗.....	3
(二) 澳大利亞強制接種” No Jab” 政策之影響.....	5
(三) 育齡婦女接種不同劑量非細胞性百日咳疫苗之隨機對照試驗.....	8
(四) 泰國的 B 型肝炎預防接種推行經驗.....	9
(五) 寮國的 B 型肝炎預防接種對於青少年的成效.....	11
參、心得及建議.....	12

壹、目的

Vaccine Congress 係由 Elsevier 旗下期刊「Vaccine」每年度舉辦，2018 年該會議於匈牙利的布達佩斯舉辦，而本次於泰國曼谷舉辦的會議為睽違 4 年再度選定於亞洲國家舉行。本次會議內容涉及肝炎、登革熱、流感及其他新興傳染病之疫苗學知識與接種政策、新疫苗研發、疫苗猶豫及疫苗安全等國際重要議題，透過各國相關領域之學者專家，分享政策推動與臨床實務經驗，並討論疫苗可預防之疾病防治及疫苗接種策略。

貳、過程

一、議程

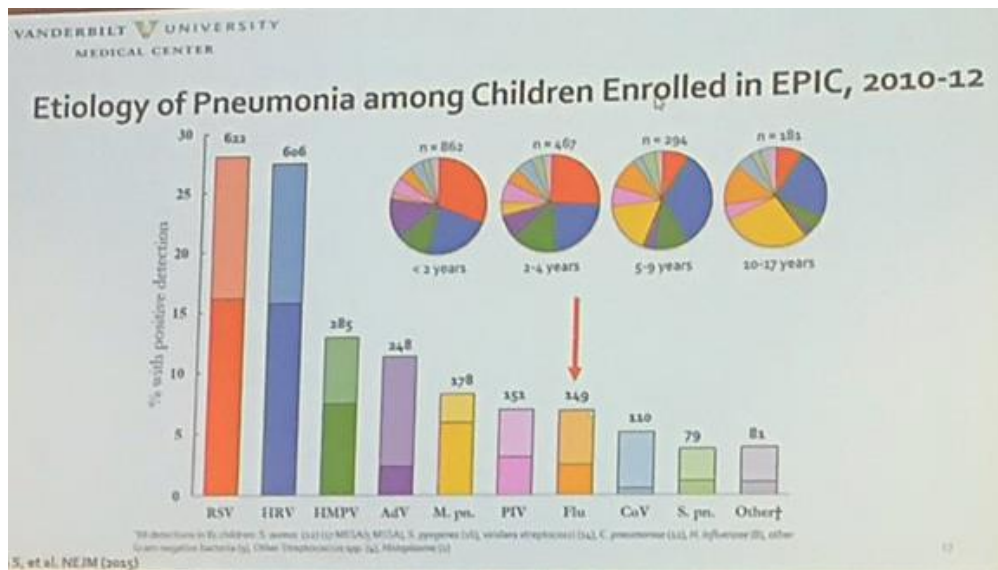
本次會議期間為 9 月 15 日至 9 月 18 日，會議議程大綱如下：

9 月 15 日	Registration and Welcome Drinks Reception
9 月 16 日	<ul style="list-style-type: none">● Opening Plenary Session:<ul style="list-style-type: none">◆ Keynote Speech 1- Reducing Pneumonia Morbidity and Mortality: The Potential for New Respiratory Vaccines. Kathryn M Edwards, Vanderbilt University School of Medicine◆ Keynote Speech 2- Vaccines, a Renewed Opportunity for Our Society. Rino Rappuoli, GSK vaccines● Breakout Session 1~6:新興傳染病疫苗、疫苗安全與疫苗猶豫、流感疫苗、被忽視的熱帶疾病疫苗、疫苗佐劑、RSV 及其他兒童疫苗
9 月 17 日	<ul style="list-style-type: none">● Plenary Session 2: 疫苗猶豫● Breakout Session 7~11:新興傳染病疫苗、肝炎疫苗、臨床前以及早期臨床研究(包括 TB 疫苗)、新疫苗投藥途徑、疫苗與多重抗藥性細菌
9 月 18 日	<ul style="list-style-type: none">● Plenary Session 3: 疫苗與微生物體(microbiome)● Breakout Session 12~13: Late Breaker Session、疫苗學的新世紀● Spotlight on Asia Session

二、演講摘要

(一)降低肺炎的致病率及致死率：有潛力的新呼吸道疫苗

本演講為本次研討會的第一場 Keynote Speech，由范德比大學醫學院的 Kathryn Edwards 教授主講。肺炎是新生兒及 5 歲以下兒童的主要死亡原因之一，美國於 2000 年導入 7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗後，2 歲以下兒童因肺炎住院的發生率由 1999 年之 10 萬分之 1300 下降至 2009 年之 10 萬分之 800 左右，5 歲以下兒童的侵襲性肺炎鏈球菌感染症(IPD)病例數亦隨著 7 價疫苗導入及轉換為 13 價疫苗而大幅降低，另接種流感疫苗亦顯著降低兒童及成人之肺炎病例數。2010-2012 年進行的肺炎病因調查結果顯示，4 歲以下兒童之肺炎病因以呼吸道融合病毒(RSV)感染為最大宗，約佔了 1/4 至 1/3，其次為人類鼻病毒(HRV)感染、人類偏肺病毒(HMPV)感染及腺病毒感染等，而肺炎鏈球菌感染僅排名第 9 名(如下圖)。



另一個於非洲及亞洲進行之兒童嚴重肺炎住院之病例對照研究顯示，病例組僅有 3%血液培養為陽性，其中 33%為肺炎鏈球菌感染，但由咽喉拭子的檢測結果，有 61.4%為病毒感染、而細菌感染佔 27.3%，其中 RSV 感染就佔了全數之 31%。

基於上述結果，可知兒童肺炎的病因中，RSV 感染占的比例甚高，因此確有研發 RSV 疫苗之迫切性，而現有許多 RSV 疫苗的開發研究及臨床試驗

正在進行中，各種 RSV 疫苗之策略及其優缺點如下表：

策略	優點	缺點
活性減毒 (嬰兒及未滿 24 個月之兒童)	1.產生免疫力 2.未來暴露 RSV 不加重病情 3.鼻內給藥	免疫原性及適當的減毒必須取得微妙的平衡
載體傳遞系統 (嬰兒及未滿 24 個月之兒童)	1.在靈長類動物試驗及臨床前研究產生有效的細胞及體液免疫 2.沒有未適當減毒的風險，對於兒童而言是比活性減毒疫苗更安全的選擇	1.先前對於載體的暴露及產生的免疫記憶會減低疫苗的免疫反應及應用 2.部分腺病毒血清型有潛在致病性及致癌性
以蛋白質為基礎 (孕婦及長者)	母體免疫可使抗體經由胎盤進入胎兒體內	初次感染 RSV 新生兒病情加重風險高

參考資料：Curr Opin Virol. 2017 June; 24:70-78.

其中以蛋白質為基礎策略之 RSV F nanoparticle 疫苗已進入第 3 期臨床試驗，對於懷孕 28-36 週孕婦接種該疫苗，觀察新生兒對 RSV 之保護力，結果於新生兒出生第 0-90 天，接種疫苗對於 RSV 造成具醫學意義之下呼吸道感染僅有 32-39%之保護力、而對於所有病因具醫學意義之下呼吸道感染則更只有 22-24%之保護力，顯示 RSV 疫苗的研發仍有一段路要走(如下圖)。

Impact of Maternal Immunization on Medically-Significant LRTI through 90 Days of Life

• Medically-significant LRTI required lower tract findings, SpO₂ <95% or tachypnea ≥70bpm under 2 mos., ≥60bpm at ≥ 2mos.

	Per-Protocol			Intent-to-Treat		
	Placebo N = 1430	Vaccine N = 2765	Efficacy (95%CI)	Placebo N = 1547	Vaccine N = 2980	Efficacy (95%CI)
RSV medically-significant LRTI Days 0 to 90	35	41	39% (5, 61)	36	47	32% (-4, 56)
All pneumovirus medically-significant LRTI Days 0 to 90	39	44	42% (11, 62)	40	51	34% (0, 56)
All-cause medically-significant LRTI Days 0 to 90	100	148	24% (2, 40)	112	168	22% (2, 38)

Infectious Diseases Society for Obstetrics and Gynecology 2019

除了 RSV 疫苗，其他次要的肺炎病因，如 HMPV 及副流感病毒現亦有部分研發成果，惟處於臨床前試驗或初期臨床試驗階段，而運用各種策略開發的通用性流感疫苗，亦有多個研究團隊刻正研發中。

(二) 澳大利亞強制接種” No Jab” 政策之影響

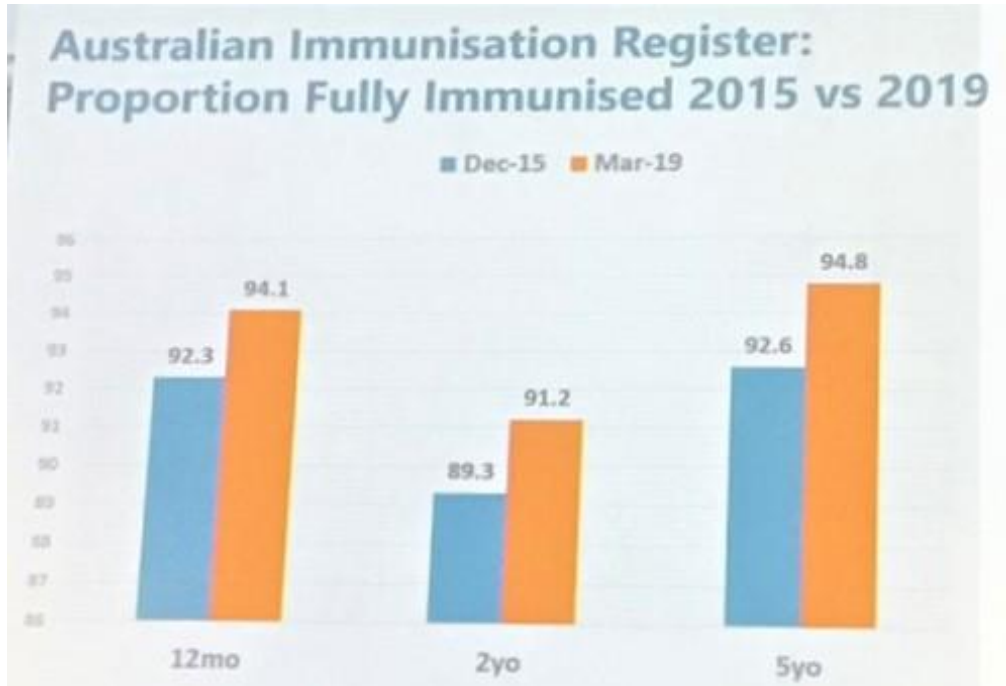
2016 年 1 月 1 日起，澳大利亞實施” No Jab, No Pay” 之強制接種政策，家長若未讓未滿 20 歲之兒童適齡完成應接種的疫苗，將無法獲得兒童照護之相關補助。



該政策實施後僅有以下 3 種情形可獲得補助，分別為：

1. 適齡完成接種(Fully vaccinated for age)
2. 刻依補種時程補種(On a recognized vaccination catch up schedule)
3. 有可接受的醫療豁免(Have a valid medical exemption)，係指因接種禁忌不適合接種或曾經自然感染過而不需接種等情形。

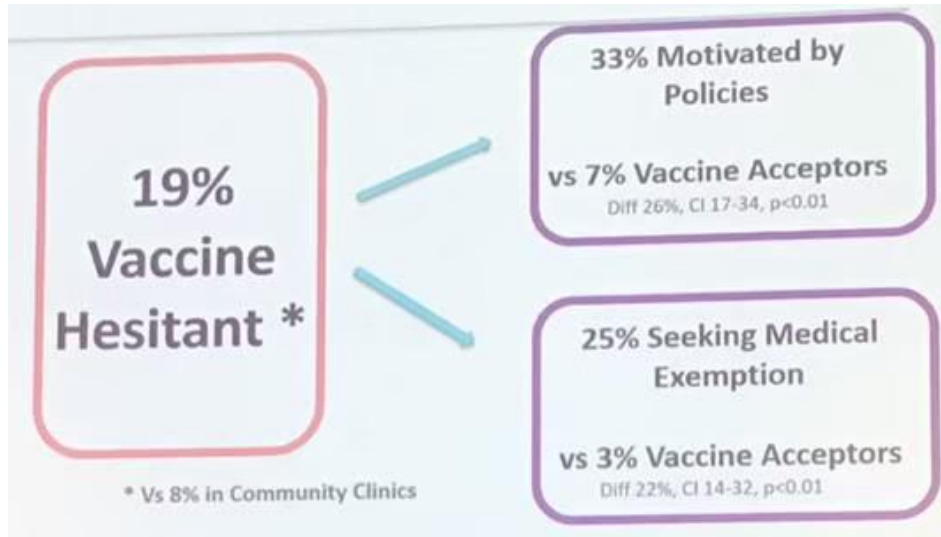
此政策實施以來，澳洲 1、2、5 歲孩童之疫苗全數完成率提升了 2% 左右(如下圖)。



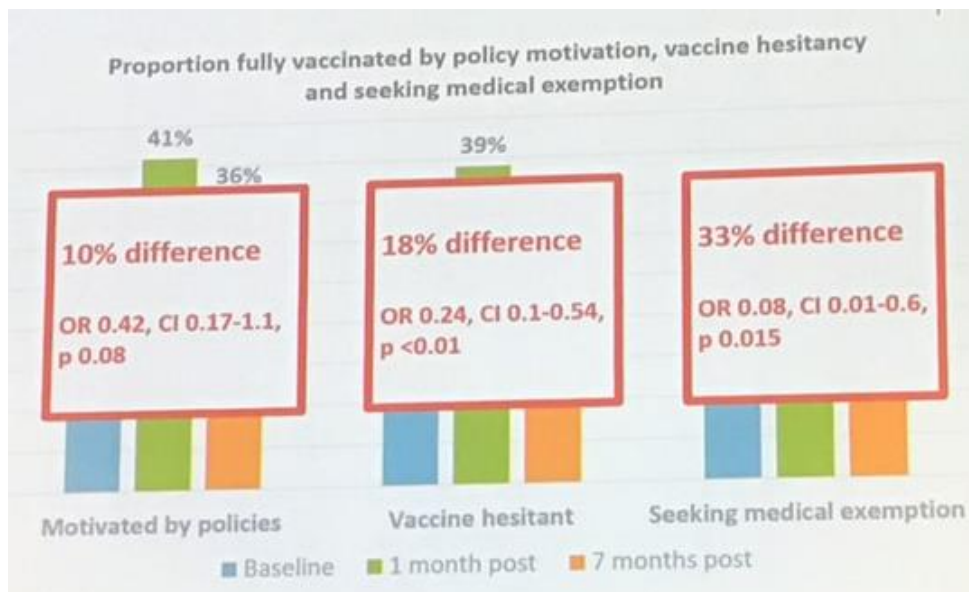
本研究係於皇家兒童醫院進行，主要目標是瞭解前往該醫院之預防接種服務接受者中，「被政策激勵」或「尋求醫療豁免」的比例，次要目標則為分析對於預防接種的態度改變(疫苗猶豫)及前往預防接種服務後 1、7 個月之疫苗接種情形。有關本案疫苗猶豫者的定義，係依據疫苗猶豫的 spectrum(如下圖)。



經分析 607 份問卷，前往該院預防接種服務之接受者有 19%屬疫苗猶豫者，高於社區診所的 8%。疫苗猶豫者中， 33%是被政策激勵，25%則為尋求醫療豁免，顯著高於疫苗接受者(分別為 7%及 3%，如下圖)。



另有關政策衝擊造成父母對預防接種之感覺，於疫苗猶豫者有 47%未改變、40%感到被強迫接種，13%被促使重新考慮。政策實施後，未完成接種兒童的父母，於疫苗猶豫者仍有高達 9%未改變態度且仍不願意接種疫苗、另有 48%未改變態度且尋求醫療豁免。比較前往該院接受預防接種服務時及 7 個月後，完成應接種劑次者的比例，全數完成接種者分別為 64%及 69%、部分完全接種者則為 34%及 32%。分析「被政策激勵者」、「疫苗猶豫者」與「尋求醫療豁免者」與接種情形之相關性，顯示在接受服務後 7 個月，被政策激勵者與全數完成接種情形不具有相關性，而疫苗猶豫者及尋求醫療豁免者則較不傾向完成應接種劑次(如下圖)。



綜上，澳大利亞的強制接種政策激勵了12%的家長前往預防接種服務，但並未影響他們的疫苗獲取，或是增進疫苗猶豫或尋求醫療豁免家長之孩童的疫苗獲取，因此強制接種政策或許沒有改變行為，而此政策對於社會、經濟等方面的的衝擊需要更謹慎的評估。

(三)育齡婦女接種不同劑量非細胞性百日咳疫苗之隨機對照試驗

孕婦接種非細胞性百日咳(aP)疫苗是預防新生兒嚴重百日咳感染的策略，因此安全、有效且低成本的 aP 疫苗有其需求，尤其是開發中國家。泰國開發之 aP 疫苗，其百日咳毒素成分不同於傳統以化學法去毒性的類毒素，係以基因工程方式，將百日咳毒素基因的 S1 次單位導入 2 個點突變 (R9K/E129G)，使其失去催化活性，該產品簡稱 PTgen。

泰國產製使用 PTgen 的之減量白喉破傷風非細胞性百日咳疫苗 (Tdap)(商品名：Boostagen)及 aP 疫苗已於 2016 年核准上市。本研究的主要目標為不同劑量的 aP 疫苗接種育齡婦女 28 日後之百日咳毒素(PT)IgG 抗體量，次要目標則為接種後 28 日之絲狀血凝素(FHA)、白喉毒素(DT)、破傷風毒素(TT)IgG 抗體量以及期間的安全性數據。本試驗共分成 5 個組別，各收案 50 名 18-40 歲婦女，各組別抗原劑量如下表：

	Recombinant pertussis vaccine candidates			Licensed comparators	
	ap-1,1	Tdap-1,1	Tdap-2,5	Boostagen®	Boostrix™
PT	1 µg (PTgen)	1 µg (PTgen)	2 µg (PTgen)	5 µg (PTgen)	8 µg (PTchem)
FHA	1 µg	1 µg	5 µg	5 µg	8 µg
PRN	-	-	-	-	2.5 µg
DT	-	2 Lf	2 Lf	2 Lf	2.5 Lf
TT	-	7.5 Lf	7.5 Lf	7.5 Lf	5 Lf

PT, pertussis toxoid; PTgen, genetically inactivated PT; PTchem, chemically inactivated PT; FHA, filamentous hemagglutinin; PRN, pertactin; DT, diphtheria toxoid; TT, tetanus toxoid.

本試驗於接種第 0、28 天檢測免疫原性，於接種第 0、7、28 天觀察安

全性，另為提供受試者白喉及破傷風的免疫力，aP-1,1 組於第 28 天再接種 1 劑 Td 疫苗。試驗結果顯示於第 28 天，各組別的 PT 及 FHA 等百日咳 IgG 抗體陽性率均達 80%以上，且無統計上顯著差異，有接種白喉及破傷風抗原組別，白喉毒素 IgG 的陽性率皆達 91%以上、破傷風毒素 IgG 陽性率則皆達到 100%，統計上各組別亦無顯著差異，另各種不良反應數據於 5 個組別皆相似。由本試驗結果得知，儘管使用低劑量(1 μ g、2 μ g、5 μ g) 的 PTgen 接種，與現今市面上使用的疫苗皆可達到高百日咳抗體，而比利時另一個基因工程的 aP 產品也得到相似的試驗結果，顯示了基因工程百日咳毒素的潛在優勢。基於本試驗結果，泰國自 2018 年 12 月起，開始針對孕婦進行 PTgen 的臨床試驗，未來若能將此低成本的百日咳疫苗運用於孕婦接種，可做為經濟較差國家防治百日咳的有效工具。

(四)泰國的 B 型肝炎預防接種推行經驗

本演講由朱拉隆功大學的 Poovorawan 教授主講。泰國的 B 型肝炎主要傳染途徑為母嬰垂直傳染。自 1986 年起該國實施孕婦 B 型肝炎產檢，瞭解該國孕婦之表面抗原(HBsAg)陽性率約為 6%，其中有 40%為 e 抗原陽性。透過該國執行之 B 型肝炎基因工程疫苗試驗得知，對於 e 抗原陽性孕婦之新生兒，無論以 0-1-2-12 個月之 4 劑時程或以 0-1-6 個月之 3 劑時程接種 B 型肝炎疫苗，保護效果皆可達到 94.8%，若對於新生兒額外提供 B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG)，則保護效果可提升至 97.4%以上。

自 1988 年 8 月起，泰國於 2 個省份試辦 B 型肝炎疫苗接種計畫，並配合第 1 劑 DTP 及 OPV 的時程，採取 0-2-6 個月之 3 劑時程，後續於 1990 年擴大計畫範圍，並於 1992 年擴大至全國。為了提升接種率，泰國自 1994 年起導入 DTwP-HepB 四合一疫苗，先於 1 個偏遠省份試辦出生時提供 1 劑出生劑，於 2-4-6 個月再提供 3 劑四合一疫苗之時程，同時試驗於沒有 HBIG 的情況下，母親為 B 型肝炎帶原的新生兒之接種策略。經試驗結果顯示，

若於出生 1 個月額外提供 1 劑單劑型 B 型肝炎疫苗，新生兒之帶原率僅 1.44%，相較於將四合一疫苗第 1 劑提前至 6 週(新生兒帶原率 4.58%)可提供較好的保護效果，如下圖。

HBV carrier rate by HB1-2 interval in the study

Interval (Additional 1 dose HB vaccine)	Total children	No of HB carrier	HB carrier rate (%) and 95%CI
Group 1	277	4	1.44 , 0.46 - 3.91
Group 2	240	11	4.58, 2.43 - 8.28
By HB1-2 interval			
• Less than 6 weeks	21	1	4.76, 0.25-25.87
• 6 – 7 weeks	30	1	3.33, 0.17-19.05
• 8 – 9 weeks	89	2	2.25, 0.39-8.65
• 10 weeks above	100	7	7.00, 3.1-14.38

• 4 children, received vaccine of different schedule not belong to group 1 or 2, were excluded from this table

Tharmaphornpilas P , Rasdjarmrearnsook A, Plianpanich S , Sa-nguanmoo P, Chongrisawat V , Poovorawan Y

基於上述試驗結果，泰國於 2008 年將 DTwP-HepB 四合一疫苗接種擴及全國，並自 2009 年起，針對母親為 B 型肝炎帶原之新生兒，於出生滿 1 個月額外提供 1 劑單劑型疫苗接種，以此接種策略約可阻隔 98%之垂直傳染。

泰國為減少接種劑次以提升接種率，未來計畫以六合一疫苗(DTaP-Hib-IPV-HepB)或五合一疫苗(DTwP-Hib-HepB)取代現有的 DTwP-HepB 四合一疫苗，雖經該國研究顯示六合一疫苗產生的 B 型肝炎抗體量較高，惟五合一疫苗使用的全細胞性百日咳成分(wP)對於百日咳可產生較好的保護效果，有關兩疫苗的選用，必須依該國之防疫需求決定。

綜上，泰國採取選取部分地區試辦並評估成效之方式，設定適合該國國情之接種策略，可提供其他與該國狀況相近的國家作為預防接種政策制定之參考。

(五)寮國的 B 型肝炎預防接種對於青少年的成效

寮國的 B 型肝炎帶原率約 8-10%，傳染途徑主要為母嬰垂直傳染。B 型肝炎疫苗自 2001 年導入該國，目前常規預防接種使用 DTwP-Hib-HepB 五合一疫苗，時程為 6、10、14 週，並自 2003 年起提供 B 型肝炎疫苗出生劑。

寮國的疫苗接種涵蓋率低，為瞭解預防接種成效，研究者自 2011 年起收集永珍(Vientiane)及波里坎塞省(Bolikhamxay)等 2 個地區之 779 個 1993-2004 年出生學童的血液樣本，以 ELISA 檢測 anti-HBs、anti-HBc 及 HBsAg。以 2018 年的結果顯示，在 2 個收案地區，分別可得知 2003-2004 年以後出生的學童 anti-HBs(+)/HBsAg(-)的比例顯著上升(自<10%上升至約 30-40%)，伴隨著 anti-HBc(+)比例顯著下降。年齡較大及波里坎塞省收案的學生呈現疫苗接種較差的情形，經以羅吉斯迴歸分析，Anti-HBc(+)比例較高的相關因子則為 Pakkading(屬波里坎塞省)收案學生、年齡較大者、以及家人有慢性肝病病史者。本研究的結果有明顯的區域性差異，顯示疫苗接種的活動是逐步改善以及擴張的。寮國目前 B 型肝炎疫苗出生劑的接種率僅約 55%，另該國城鄉差距大，加上多元民族性以及知識差距，提升接種率仍有許多難題有待克服。

參、心得及建議

肺炎鏈球菌引發之肺炎及侵襲性肺炎鏈球菌感染症(IPD)，透過疫苗接種的推行，已降低感染該菌導致的嚴重併發症或死亡。目前兒童肺炎的病因以 RSV 為大宗，各國研發團隊投注相當多的資源於 RSV 疫苗之開發，並有相當多需克服的難題；另已上市之登革疫苗由於使用上有諸多限制，亦有許多難題，加上該疫苗亦是本次會議地點泰國之重點研發疫苗，故本次會議針對新疫苗研發的部分，上述兩種疫苗佔了相當大的比重。

近年疫苗猶豫使許多國家或地區本來應消除的傳染病又成為威脅，亦是國際間關注的重大議題，本次會議中有講者分析反疫苗的資訊主要透過 Twitter 等社群網站以及非主流媒體迅速蔓延，而於主流媒體之正確訊息難以打入該群體並澄清錯誤，以致於處理上較棘手。另疫苗猶豫的部分，會議中多位專家認為重點在於「教育」。前端的醫師養成教育，沒有足夠的時數讓準醫師熟悉預防接種的知識與實務操作，後續進入醫療院所服務，預防接種實務的在職教育亦投入不足，以致於許多第一線的臨床醫師，無法精準的提供正確觀念。另民眾端，則必須從小做起，建立正確的背景知識，日本東京大學的石井健教授於演講中舉例，最近日本知名的動畫「工作細胞」，使得許多幼童於觀看的過程中，對免疫學的知識產生興趣，即使 9 歲兒童都能夠描述嗜中性球等專有名詞。與石井健教授交流的過程中，本署亦分享了「疾病擬人」企劃，兩者有類似的概念：先引發興趣，日後才能有足夠的背景知識，而最終對於相關的資訊產生足夠的判斷力。

因應聯合國永續發展目標訂於 2030 年前清除病毒性肝炎，本次會議開設一個場次討論肝炎疫苗，尤其是 B 型肝炎疫苗。我國是全球第一個將 B 型肝炎疫苗納入常規接種的國家，接種成效十分良好，惟泰國長期運用多合一疫苗的經驗，仍可作為我國未來政策訂定的參考。

本會議提供疫苗相關之學術界、產業界及政府單位專家一個分享及經驗交流的平台，建議未來幾年，可持續派員參與，更新疫苗學的新知以及學習國際間的經驗。