

新流感入侵 疫苗紅不讓

文／感染科 主治醫師 何承懋

流行性感冒病毒屬於正黏液病毒科（Orthomyxoviridae），根據核蛋白（nucleoprotein）的差異，可以進一步分成A、B、C三型。造成過去100年來全世界大流行的流行性感冒病毒株，都屬於A型流行性感冒病毒，至於B型及C型流行性感冒病毒原，原則上只會感染抵抗力較差的老人或小孩，不會造成大流行。

A型流行性感冒病毒的大小約為100奈米（nm），其遺傳物質為單股RNA，分成8個節段。病毒的外表由被膜所包覆，膜上有幾種蛋白質，其中的血球凝集素（hemagglutinin, HA）會與宿主細胞上的受體結合，以利病毒進入細胞，如果人類有對抗此種抗原的中和性抗體，就具有保護效果；神經胺酸酶（neuraminidase, NA）則可在病毒要離開細胞時，切斷病毒和細胞的連結。

流感何以會出現多種新病毒株？

A型流感病毒根據HA與NA可區分成不同亞型，到目前為止，一共有發現16種HA（H1至H16）與9種NA（N1至N9）。由於病毒RNA的製造過程中，沒有校對改錯的機制來保證產生的RNA無誤，因此很容易突變。如果有兩種不同的流感病毒株感染了同一個細胞，其RNA的片斷可能在細胞內混合，產生的子代病毒就可能含有兩種原始病毒基因的組合。這是流行性感冒病毒出現多樣性新病毒株的重要機制。

因此，流行性感冒病毒的變異可分成兩類：

1. **抗原微變（Antigenic drift）**：抗原的變異比較小，大多導因於HA或NA的編碼RNA發生點變異，因為只有一個或少數幾個胺基酸發生變化，所以引起的流行規模比較小。
2. **抗原移型（Antigenic shift）**：病毒的RNA節段重組（reassortment），成為一個新的病毒亞型，這種變異可能引起世界性流行（pandemic）。每一次全球流感的來襲都出人意料，最近四次分別發生在1918年（西班牙流感：H1N1）、1957年（亞洲流感：H2N2）、1968年（香港流感：H3N2）和1977年（蘇聯流感：H1N1）。最嚴重的一次發生於1918-1919年，在全世界造成2100萬起以上的報告死亡病例，也影響了第一次世界大戰的結果。

流行性感冒病毒株有一套命名系統，例如標示A/Taiwan/1/86（H1N1）的病毒，表示它是1986年在台灣分離出，具有H1N1亞型的A型流行性感冒病毒，其病毒株編號為1。

近年來曾經發威的流感病毒

近10年來，最引人注目的流行性感冒病毒，莫過於1997年於香港發現的高致病性禽流感（H5N1）及2009年2月於墨西哥發現的新流感（豬流感）。1997年的禽流感（H5N1）有下列5種特性：第一，它們不僅在雞隻會造成死亡，有些高致病性的H5N1病毒甚至在A型流行性感冒的自然宿主水禽類中，也有高度的致病性。第二，它們可以直接在鼠類複製且造成死亡，而不須先有適應性的變化。第三，它們可以造成好幾種哺乳類的死亡，且沒有造成死亡的豬隻感染率很低。第四，培養在雪貂的數年內，它們的致病性會增加，表示培養過程發生突變會增加哺乳類動物的致病性。第五，它們持續的感染人類，且造成嚴重的呼吸道感染和高死亡率，這也是最令人注意的。

所幸目前H5N1禽流感和人流感其所好辨識的細胞受器－唾液酸（sialic acid），和半乳糖（galactose）鍵結的方式不同（禽流感為SAa2,3Gal，人流感為SAa2,6Gal），導致H5N1禽流感無法有效的在人類上呼吸道大量複製及傳播，只能在人群中造成有限性的傳播。

追溯新流感病毒演變的經過

至於2009年出現的新流感，其起源可追溯至1990年代晚期，那時在北美洲豬隻群中流行的流行性感冒病毒株為H3N2及H1N2，這兩種病毒株為人類H3N2、北美禽流感和傳統豬流感3種病毒株所重組而成，重組的豬流感病毒之後再和類歐亞禽流感的豬流感病毒（Eurasian avian-like swine virus）重組，成為現今流行的、由豬隻起源的H1N1流行性感冒病毒（swine-origin H1N1 influenza viruses, S-OIVs）。

以目前的資料看來，新流感雖能有效的在人和人之間傳播，所幸大部分病患的臨床症狀都很輕微而不須住院，但因大部分民眾對於這些新的病毒株沒有抗體，所以要密切觀察其是否會引起世界性的大流行。

抵禦流行性感冒病毒的4道基本防線為：監控、疫苗、圍堵和醫療。目前有3個國際性組織正在全世界追蹤各種流行性感冒病毒株的動態：世界衛生組織（WHO）在83個國家設有110個流感中心，監測人類流感的病例；世界動物衛生組織（OIE）和聯合國糧食及農業組織（FAO）則搜集鳥類和其他動物的疫情報告。面對流感這類作用快速、靠空氣傳播的病毒，速度是關鍵，如果一個新竄出的全球流感沒能在30天之內有效圍堵，相關機構就沒有機會能有效的阻止疾病的大流行。

流感疫苗的配方及產製流程

疫苗是預防流感最有效的方法。疫苗的生產過程是於每年2月份，世界的流感專家根據前一年度於世界各地流行的資料和各地所收集到的病毒株，預測北半球下一季可能造成流行的病毒株，並決定下個年度所使用的疫苗病毒株。南半球因為季節相反，通常於每年10月公布次年的病毒株。若是預測準確，可達到良好的保護效果，若不準確則效果不佳。

因世界上通常同時有3種亞型的流感病毒流行，所以疫苗的配方通常含有兩種A型流感病毒（H1及H3型）及一種B型流感病毒。配方決定之後，分離出病毒，然後利用逆向遺傳學（reverse genetics）的技術來修

飾病毒，製造出「種子病毒」，再送到疫苗製造工廠，利用雞胚培養病毒，加上去活化後製成。從分離病毒株到生產出第一批疫苗，大約需時6個月。

早期的流感疫苗含有整個病毒顆粒，稱為全病毒疫苗（whole virus vaccine），副作用較大。裂解病毒疫苗（split-virus or disrupted vaccine）隨後出現，它是利用乙醚裂解病毒顆粒，但保留大部分的結構蛋白和膜蛋白，副作用較少，目前上市的流感疫苗大部分都是此類疫苗。另外還有成分疫苗（subunit vaccine）或純化疫苗（purified surface antigen vaccine），主要含有HA及NA，成分更為精純。

每年注射疫苗可防流感侵襲

這類非活性的疫苗，保護效力大約只能維持1年，且因流行性感冒病毒常有變異產生，所以每年都必須接種。9歲以下的孩童若為第一次接種，則需施打兩劑（間隔約4週）；3歲以下孩童，每次施打的劑量為成人的一半。對於健康的成年人而言，流感疫苗可達到70-90%的保護力；65歲以上的老年人雖然只有30-40%的接種者可免於感染，但可減少50-60%因流感住院的病患，因此接種疫苗仍可有效預防流感所帶來的併發症及死亡。此外，大約1/4的接種者有注射部位的局部副作用，1-2%會出現全身性反應，包括發燒、肌肉疼痛、關節痛、頭痛和倦怠。

台灣自1998年10月起，提供65歲以上高危險群老人免費的流行性感冒疫苗接種，2001年10月起，擴大至所有65歲以上老人。根據美國預防接種諮詢委員會（advisory Committee on Immunization Practices, ACPI），以下族群均建議接種（傳統）流感疫苗：1. 50歲以上成人或6個月至5歲的幼兒；2. 需要長期照護者；3. 6個月以上，罹患以下慢性病：肺疾（如氣喘、COPD）、心血管疾病、代謝性疾病（如糖尿病）、腎功能不全、血紅素

病變、免疫不全者（HIV或使用免疫抑制藥物），或是任何可能導致呼吸道功能受損的疾病（如意識障礙、脊柱受損、癲癇或其它神經肌肉病變）；4. 於流感流行季節懷孕的孕婦；5. 6個月至18歲需接受長期阿斯匹靈（aspirin）治療者；6. 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。

至於針對新型流感的疫苗，ACPI則建議以下族群優先接種：1. 孕婦；2. 照顧小於6個月嬰幼兒的人員；3. 在醫療機構服務的人員；4. 6個月至24歲或25-64歲且有內科疾病，若感染流感會導致併發症的族群。若是疫苗來源充足，則建議所有未感染過的人都接受接種。🌐

