

國立中興大學微生物暨公共衛生學研究所

碩士學位論文

台灣地區人民對於 A 型豬流感病毒 (H3N2)

交叉反應抗體之縱貫性研究與各型流感病毒

在 2009 年新流感疫情後之血清學評估

A longitudinal study of cross-reactive antibody to

swine influenza A virus (H3N2) and serologic

evaluation of different influenza viruses

after 2009 pandemic H1N1 in Taiwan

指導教授：趙黛瑜 Day-Yu Chao

研究生：洪宜年 Ying-Nien Hung

中華民國 101 年 8 月

國立中興大學微生物暨 學研究所
公共衛生
碩士學位論文

台灣地區人民對於A型豬流感病毒(H3N2)交叉反應抗體
題目：立縱貫性研究與各型流感病毒在2009年新流感疫情後之血清學評估

姓名：洪育年 學號：7099046017

經口試通過特此證明

論文指導教授

趙黛莉

論文考試委員

劉銘燦

趙黛莉

邱寶松

中華民國 101 年 7 月 16 日

誌謝

感謝父母親一直以來的支持與鼓勵，沒有你們，我未必能夠念到碩士。

感謝老師的堅持與激勵，有時候，感覺像是多了一位母親，少了老師，我恐怕沒辦法完成這份研究。

感謝動物科技研究所的蔡敬屏博士在豬流感病毒研究部分的大力協助，您在流感方面豐富的知識幫了我很大的忙。

感謝劉銘燦博士與邱賢松老師的幫助與指導。

感謝郁昕學姐，讓我在迷失時能找到方向。

感謝實驗室的大家兩年來的陪伴。

感謝這一切，我愛你們。



摘要

前言：豬對於禽流感與人流感皆同樣具有敏感性，這使得豬隻在流感病毒八段基因的重組上扮演重要角色。因抗原性的顯著改變，重組出來的病毒有可能會造成全球性的大流行，例如 2009 年的新流感 H1N1。有研究發現，已經出現帶有 2009 年新流感 H1N1 基因的新重組豬流感病毒 H3N2，且人類感染豬流感病例也有增加的情形，因此，對於豬流感可能造成的威脅，評估人們對它的抗體反應以及疫苗保護效力是其中很重要的一點。此外，本篇亦會評估 2009 年針對新流感所採取的疫苗政策以及對於後續疫苗效果的影響，作為以後的參考。本篇研究利用血球凝集抑制試驗來測試抗體分布情形，包括三大主題：(1)台灣地區不同年齡層血清對於不同年代分離的 A 型豬流感 (H3N2)交叉反應抗體之縱貫性研究 (2) 2009 年爆發新型流感疫情後不同疫苗施打狀況對新型流感抗體持續力之影響 (3) 2010 年疫苗株與前一年不同對於學童抗體免疫效果之評估。

結果：(1) 研究所用之豬流感病毒包括 A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 (HA 與 2005 人流感相似)、A/Swine/Taichung/50-1/2004、A/Swine/Yunlin/113-3/2010 與 A/Swine/Obihiro/10/1985 (後面三株 HA 與 1980 年代的人流感相似)。人類血清則是於 2008-2010 年期間收集，且依據前述病毒的 HA 相似性分成三個年齡層：1980 年前出生、1981-1999 年出生與 2000 年後出生。結果發現，針對台灣本土的病毒株，GMT 與血清保護率有隨著年齡層提高而增加的趨勢 (三個年齡層的分佈分別為 GMT: 5, 5.485, 10.315; seroprotection rate: 0, 3.14, 23.59 %)。然而成年人的抗體卻有逐年減少的情形 (GMT: 14.42 and 5.8; seroprotection rate: 38.83 and 2.68 %, from 2008 to 2010, respectively)。(2) 依據 2009 年疫苗施打記錄將國小學童分成兩個族群：只有打 2009 新流感疫苗的以及 2009 新流感和季節流感疫苗都有打的人，年齡層則分成一到三年級 (打兩劑新流感疫苗)和四到六年級 (只打一劑新流感疫苗)。結果發現，只有打新流感疫苗的高年級到了 2010 疫苗施打前時，血清保護率只剩下 64.71 %，此時低年級尚有 82.76 的保護率。兩族群相比，則在 2010 疫苗施打前的時間點，高年級 group1 (64.71 %)的血清保護率顯著的低於 group 2 (91.30 %)。(3) 根據 2009 與 2010 年疫苗記錄將國小學童分成四個族群：連續兩年都有打疫苗、只有 2010 有打、只有 2009 有打以及兩年都沒打的人。結果發現，對於

連續兩年疫苗株都一樣的 H1N1，重複施打者的 GMT 與血清保護率顯著較高，不過相同情形的 B 型流感則沒有顯著差異。此外對於疫苗株有變的 H3N2，重複施打者的抗體反應反而比較低。

結論：本篇研究發現，長期下來不論小孩或成人對於豬流感病毒皆不具有足夠的交叉保護抗體，製造針對新重組病毒的疫苗是有其必要性存在。此外，對於國小學童來說，重複施打相同疫苗可促進抗體產生，若是不同疫苗則需要小心評估。



ABSTRACT

Introduction: Pigs play an important role in gene reassortment of the eight RNA segments of influenza viruses since they are susceptible to the viruses with both avian and human origin. Because of the great change of antigenicity, the reassorted viruses have the potential to cause global pandemic such as 2009 pandemic H1N1. As the reports of the increase of human infection by the newly-reassorted swine influenza viruses subtype H3N2 carrying genes from 2009 pandemic H1N1 were observed, it is crucial to understand the antibody cross-reactivity between swine and human-origin H3N2 as well as the protection provided by the seasonal influenza vaccination (TIV). Besides, this study would evaluate different vaccination strategies as well as the changes of vaccine component on the sustainability of antibody against. In this study, we used hemagglutination inhibition (HI) assay to test the antibody distribution.

Results: (1) The swine-origin H3N2 viruses used in this study included A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010, A/Swine/Taichung/50-1/2004, A/Swine/Yunlin/113-3/2010, and A/Swine/Obihiro/10/1985 from Japan. The HA lineage of A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 was from 2005-like human influenza and others were from 1980s-like human influenza. Human sera were collected from school-aged children as well as their family adults at Taichung and Nantou between 2008 and 2010 before and after seasonal influenza vaccination. The results showed that GMT and seroprotection rate against Taiwan swine influenza were gradually elevated with increasing age with GMT from 5 to 10.315 and the seroprotection rate from 0 to 23.59% of the young and old age group, respectively. However, the titer decreased through year in adults with GMT from 14.42 to 5.8 and the seroprotection rate from 38.83 to 2.68% during 2008 and 2010, respectively. (2) The results of receiving different vaccination strategies showed that the seroprotection rate of grade 4-6 with 2009 pandemic vaccine only decreased to 64.71 % before 2010 vaccination, while grade 1-3 were 82.76 %. Furthermore, the seroprotection rate of grade 4-6 was significant lower in group 1 (64.71 %) than in group 2 (94.30 %) before 2010 vaccination. (3) The only vaccine component changed was H3N2 during 2010-11 season. Although receiving TIV from both seasons (2009-10 and 2010-11) had significant higher GMT and seroprotection rate in H1N1 (2009 and 2010 vaccine strains were the same), antibody response was significant lower in H3N2 (2009 and 2010 vaccine strains were different), compared to the group receiving only TIV during

2010-11 season.

Conclusion: Our data demonstrated that both children and adults are susceptible to the infection by swine influenza virus and suggested the necessity of specific vaccine against newly-reassorted pandemic virus from pigs because of the low cross-reactivity between seasonal TIV and swine influenza viruses. Furthermore, boosting of the same vaccine strain would enhance immune response, while the change of vaccine strain might reduce the ability of enhancing antibody response among school-aged children.



目次

摘要	I
ABSTRACT	III
一、 文獻探討	1
(一) 流行性感冒病毒	1
1. 病毒學簡介	1
2. 流行性感冒病毒之演化	1
(二) 人類流行性感冒病毒流行歷史	2
(三) 禽流感與豬流感病毒簡介	3
1. 禽流感病毒	3
2. 豬流感病毒	4
(四) 2009 年新流感與新重組豬流感病毒	6
(五) 人類季節流感疫苗對豬流感病毒血清抗體保護率調查	7
(六) 2009 年新型流感疫苗免疫力與抗體持續力	7
(七) 季節流感疫苗株的差異對疫苗免疫力與抗體持續力的影響	8
(八) B型流感疫苗株為YAMAGATA或VICTORIA LINEAGE對引發抗體免疫力之差異	8
(九) 研究動機	9
二、 材料與方法	10
(一) 實驗方法	10
1. 細胞培養	10
2. 病毒培養	10
3. 血球凝集試驗	10
4. 血球凝集抑制試驗	11
(二) 病毒來源	11
1. 豬流感病毒	11
2. 人流感病毒	12

(三) 樣本來源	13
(四) 資料分析	13
1. 抗體力價的評估	13
2. 統計方法	13
三、 結果	15
(一) 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層世代對於H3N2 豬流感病毒交叉反應 抗體之縱貫性分布	15
1. 樣本描述	15
2. 台灣地區 2008-2010 年不同年齡層血清對於 2008-2010 年季節流感H3N2 疫苗株之抗體分布連續變化	15
3. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 之抗體分布連續變化.....	16
4. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於A/Swine/Taichung/50-1/2004 之抗體分布連續變化	16
5. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於A/Swine/Yunlin/113-3/2010 之抗體分布連續變化	16
6. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於A/Swine/Obihiro/10/1985 之 抗體分布連續變化	17
7. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清前一年季節流感疫苗施打與否 對於隔年各個病毒株的抗體分布影響	17
(二) 2009 年不同流感疫苗施打情形對於國小學童 2009 到 2010 年新流感抗體 分布之影響	18
1. 樣本描述	18
2. 2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2009 年流感季到 2010 年疫苗施 打前新流感抗體分布之影響	19
3. 2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2010 年流感季新流感抗體分布之 影響	20
(三) 2009 與 2010 年流感疫苗株的異同對於國小學童 2010 年流感季各個病毒	

株抗體分布之影響	21
1. 樣本描述	21
2. 2009 與 2010 年新型流感疫苗株接種與否對於國小學童 2010 年流感季新 流感疫苗株與流行株抗體分布之影響	22
3. 2009 與 2010 年H3N2 季節流感疫苗株的差異對於國小學童 2010 年流感 季H3N2 疫苗株與流行株抗體分布之影響	23
4. 2009 與 2010 年B型季節流感疫苗株接種與否對於國小學童 2010 年流感季 B型流感疫苗株與流行株抗體分布之影響	24
四、 討論	25
(一) 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層世代對於H3N2 豬流感病毒交叉反應 抗體之縱貫性分布	25
(二) 2009 年不同流感疫苗施打情形對於國小學童 2009-2010 年新流感抗體分 布之影響	26
(三) 2009 與 2010 年流感疫苗株的異同對於國小學童 2010 年流感季各個病毒 株抗體分布之影響	26

National Chung Hsing University

圖次

圖 1	H1N1 豬流感病毒演化歷史 (DUNHAM, 2009; LIU, 2009; LORUSSO, 2011).....	4
圖 2	H3N2 豬流感病毒演化歷史 (GRAMER, 2007; KYRIAKIS, 2011; MA, 2010; OLSEN, 2006; YU, 2008)	5
圖 3	「2009 年不同流感疫苗施打情形對於國小學童 2009-2010 年新流感抗體 分布之影響」抽樣流程	19
圖 4	「2009 與 2010 年流感疫苗株的異同對於國小學童 2010 年流感季各個病 毒株抗體分布之影響」抽樣流程	22
圖 5	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 2008 到 2010 年季節流感 H3N2 疫苗株之GMT與血清保護率長條圖	46
圖 6	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於A/SWINE/TAIWAN EX USA/28-9/2010 之GMT與血清保護率長條圖	47
圖 7	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/SWINE/TAICHUNG/50-1/2004 之GMT與血清保護率長條圖	48
圖 8	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/SWINE/YUNLIN/113-3/2010 之GMT與血清保護率長條圖	49
圖 9	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於A/SWINE/OBIHIRO/10/1985 之GMT與血清保護率長條圖	50

表次

表 1	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於豬H3N2 交叉反應縱貫性抗體分布研究之樣本描述	31
表 2	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 2008-2010 年季節流感 H3N2 疫苗株之抗體分布	32
表 3	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/SWINE/TAIWAN EX USA/28-9/2010 之抗體分布	33
表 4	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/SWINE/TAICHUNG/50-1/2004 之抗體分布	34
表 5	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/SWINE/YUNLIN/113-3/2010 之抗體分布	35
表 6	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/SWINE/OBIHIRO/10/1985 之抗體分布	36
表 7	台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清前一年季節流感疫苗施打與否對於隔年各個病毒株的抗體分布影響	37
表 8	2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2009 到 2010 年抗體分布影響之樣本描述 (2009 流感季到 2010 年疫苗前).....	38
表 9	2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2009 到 2010 年抗體分布影響之樣本描述 (2010 年流感季期間).....	39
表 10	2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2009 年流感季到 2010 年疫苗施打前新流感抗體分布之影響	40
表 11	2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2010 年流感季新流感抗體分布之影響	41
表 12	2009 與 2010 年流感疫苗株的異同對於國小學童 2010 年流感季各個病毒株抗體分布之影響	42
表 13	2009 與 2010 年新型流感疫苗株接種與否對於國小學童 2010 年流感季新流感疫苗株與流行株抗體分布之影響	43
表 14	2009 與 2010 年 H3N2 季節流感疫苗株的差異對於國小學童 2010 年流感	

季H3N2 疫苗株與流行株抗體分布之影響	44
表 15 2009 與 2010 年B型季節流感疫苗株接種與否對於國小學童 2010 年流感季 B型流感疫苗株與流行株抗體分布之影響	45



一、 文獻探討

(一) 流行性感冒病毒

1. 病毒學簡介

流行性感冒病毒屬於正黏液病毒科 (*orthomyxoviridae*)，負向單股 RNA 病毒，病毒顆粒的構造包括外層的封套以及包裹其中的八段基因體，基因體包括 HA、NA、NP、M、NS、PA、PB1、PB2，這些基因體總共轉譯出十種蛋白質，包括 PB1、PB2 和 PA polymerases，HA、NP、NA、M1 和 M2 proteins，以及 NS1 和 NS2 proteins。其中 HA、NA、M2 proteins 加上宿主的雙層磷脂質細胞膜組成了病毒的外層封套，主要和流感病毒侵入或離開宿主細胞有關，其餘蛋白質則介入病毒核酸各個階段的合成與增殖 (Webster, 1992)。

基於 nucleoprotein (NP) 和 matrix (M1) 蛋白質的差異，流行性感冒病毒可進一步分成 A、B、C 三型。其中，A 型依據表面醣蛋白的不同可分成 15 種 HA subtype 與 9 種 NA subtype，並且具有最多樣化的宿主，對人類的威脅也最大。B 和 C 型則幾乎只會感染人類 (C 型曾經從豬和狗身上分離到)，致病能力通常也沒有 A 型強 (Webster, 1992)。

2. 流行性感冒病毒之演化

A 型與 B 型流行性感冒病毒的八段基因都有持續演化的情況，不過對於流感病毒抗原性的改變，最重要的還是表面醣蛋白的變化。而造成流感病毒演化的機制主要包括 antigenic drift 與 antigenic shift (Webster, 1992)。

基因突變是演化的重要機制之一，由於 RNA 聚合酶缺乏校對 (proofreading) 的功能，造成流感病毒大約每 10^4 個核苷酸就會出現一個突變 (DNA 病毒大約每 10^7 到 10^9 才會出現突變)，雖然不是所有突變都能存留下來，但是藉由大量產生的突變，造成流感病毒抗原性快速演化，也就是 antigenic drift (Webster, 1992)。

至於 antigenic shift，則是由於流感病毒具有八段基因體，藉由來自不同宿主的八段基因進行重組可能產生和原先複製與致病能力差異頗大的病毒顆粒。A 型

流感可於自然環境下產生重組，進而導致人類歷史上幾次嚴重的大流行；反觀 B 型流感，目前是有在實驗室環境下成功重組出病毒顆粒，但由於它幾乎只會感染人，基因庫只存在於人類中，因此基因重組對於 B 型流感抗原改變的影響力遠不及於 A 型流感 (Webster, 1992)。

(二) 人類流行性感冒病毒流行歷史

流感病毒第一次被分離出來是在 1932 年，之後藉由實驗室診斷技術的進步才終於能確認人類的流感史。在這之前的只能靠記錄下來的疫情和症狀做推測，例如突然發燒、肌肉痠痛、疲勞等 (Potter, 2001)。

1918 年爆發的西班牙流感是人類歷史上第一個確定的全球性疫情，當時造成數以千萬的死亡病例，估計最少有 3% 的人因此而亡，且多半都是年輕人。後來靠著技術的進步，從當時死亡病患身上保存下來的肺臟組織所分離到的病毒，經分析後確診為 H1N1，此外，這株病毒的基因體很可能完全來自於禽流感，沒有經過重組 (Potter, 2001)。

1957 年的亞洲流感 (H2N2) 與 1968 年的香港流感 (H3N2) 的基因體就不完全是來自於禽流感了。病毒分離後發現，1957 年的 H2N2 是由禽流感的 PB1、HA、NA 與當時流行的人流感 H1N1 重組而成，並就此取代原先的 H1N1；1968 年的 H3N2 則由禽流感的 PB1 和 HA 與當時流行的人流感 H2N2 重組，形成 H3N2，並且一樣取代掉原本的 H2N2；直到 1977 年俄羅斯重新流行 1950 年代時的 H1N1，才成了現在 H1N1 與 H3N2 共同流行的狀況 (Webster, 1992)。

至於最近 2009 年爆發的新型流感病毒 (pdmH1N12009)，跟前幾次重大疫情相比雖然較為輕微，但還是造成了一萬八千多名的死亡病例。跟之前相比最特別的是新型流感病毒的病毒基因體是三重組而成，包含了來自人流感、禽流感與豬流感的基因 (Ma, 2010)。

從以上所述可以發現，全球性流感疫情的爆發主要都是由於流感病毒基因重組，造成抗原性與原本流行的病毒株相比有顯著改變，這幾個病毒株的共同點是它們都具有來自禽流感的基因片段 (Ma, 2010; Potter, 2001; Webster, 1992)。

(三) 禽流感與豬流感病毒簡介

1. 禽流感病毒

A 型流感的宿主範圍很廣，例如人類、豬、馬甚至是鯨魚等都可以被傳染。其中，水鳥是流感病毒最重要的宿主，所有亞型的 A 型流感都可以在牠們身上分離到，而從人類流感病毒史看來，人流感與禽流感基因重組也是造成全球性疫情的主要原因之一 (Webster, 1992)。

然而流感病毒是藉由表面的 HA protein 與細胞的唾液酸受器 (sialic acid receptor) 結合來侵入細胞，因此 HA 的特異性決定了病毒和宿主細胞間的親和力，也決定了這一株流感病毒的主要宿主。禽流感傾向和 sialic acid- α -2,3-galactose receptor 結合，但人類的呼吸道上皮卻是以 sialic acid- α -2,6-galactose receptor 為主，這使得禽流感直接感染人類的難度提高許多；相反的，鳥類的呼吸道上皮則是以 sialic acid- α -2,3-galactose receptor 為主，傾向和 sialic acid- α -2,6-galactose receptor 結合的人流感同樣難以感染鳥類。因此一般來說，光靠人類與鳥類流感病毒其實並不容易進行基因重組 (Haß, 2011)。

不過除了通過基因重組這類途徑以外，禽流感還是有可能直接感染人類，1997 年香港首次發生的 H5N1 人類死亡病例就是最好的例子 (Herfst, 2012)。在先前研究中發現，在 HA 上如果具有 N182K、Q222L/G224S、N182K/Q222L/G224S 這三種組合的點突變可使 A/Indonesia/5/2005 (H5N1) 傾向與 sialic acid- α -2,6-galactose receptor 結合 (Chutinimitkul, 2012)；此外，也有研究發現在 PB2 上的 E627K 點突變可以使得原本習慣鳥類腸道溫度 (41°C) 的禽流感病毒，變得能夠在較為低溫的環境下 (33°C，人類上呼吸道溫度) 於哺乳類動物細胞中增殖 (Wit, 2008)。而 Herfst 等人利用 A/Indonesia/5/2005 突變病毒 (HA Q222L/G224S, PB2 E627K) 在貂身上做連續繼代後進行序列分析發現，能夠成功在貂之間做空氣傳播的病毒，在 HA 上除了原本的突變外還帶有 T156A、H103Y 的突變 (Herfst, 2012)。此外 Russell 等人分析了 1997-2011 年分離到的 H5N1 病毒序列，發現在已經被證實跟哺乳動物間病毒傳播有關的突變中，上述之 T156A 於環境中有較高的存在比例 (1803/3392)，顯示這個突變可以通過自然環境壓力的選拔 (selective pressure) (Russell, 2012)。從上述幾項重要的研究發現，若是高致病性禽流感病毒沒有好好地控制的話，仍是

機會跨越宿主傳播給人，造成嚴重的疫情。

2. 豬流感病毒

與人類、鳥類不同的是，豬的呼吸道上皮具有 sialic acid- α -2,3-galactose receptor 與 sialic acid- α -2,6-galactose receptor 兩種受器，這代表牠能同時被禽流感和人流感傳染，而這是病毒能否重組的一大先決條件，這點使得豬被認為是流感病毒重組的良好管道 (mixing vessel) (Haß, 2011)。

透過研究豬流感的演化歷史可以觀察到人流感與禽流感在豬群中的重組情形，首先是 H1N1 的部分 (圖 1)，一開始是由 1918 年的西班牙人流感進入豬群，形成典型豬流感 (classical swine influenza)，而在全球各地的豬群中流行很長一段時間，直到 1979 年時，歐洲地區的典型豬流感被禽來源的 H1N1 豬流感病毒所取代，這株病毒也在 2007-2008 年左右傳到亞洲地區，不過和歐洲相反的是，它是和典型豬流感共同流行於豬群之中而非取而代之 (Dunham, 2009; Liu, 2009; Lorusso, 2011)。

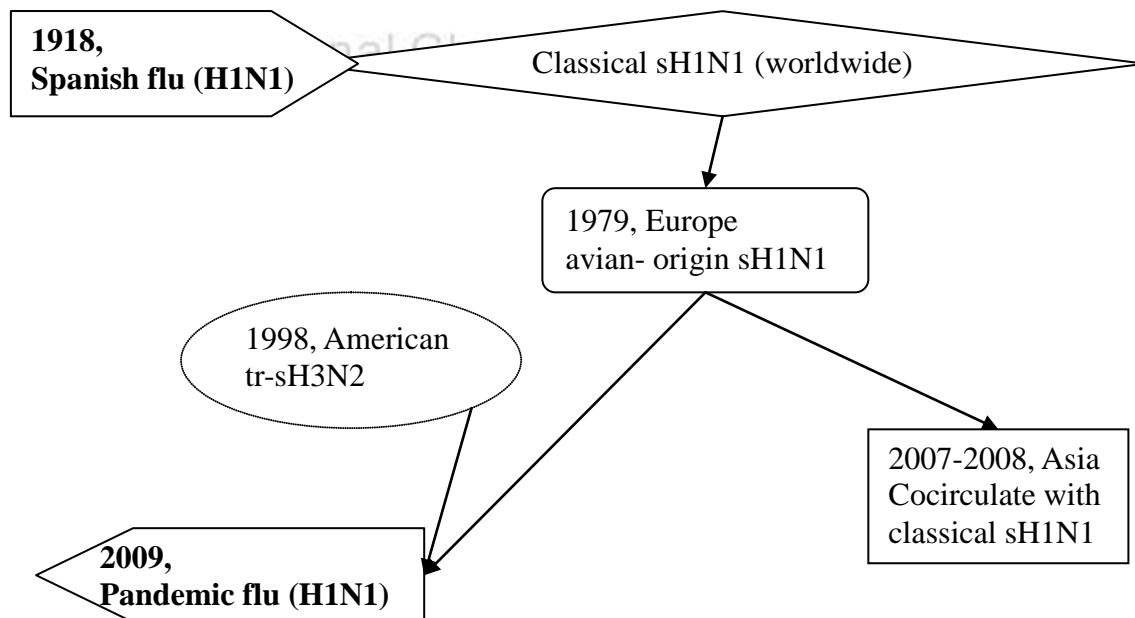


圖 1 H1N1 豬流感病毒演化歷史 (Dunham, 2009; Liu, 2009; Lorusso, 2011)

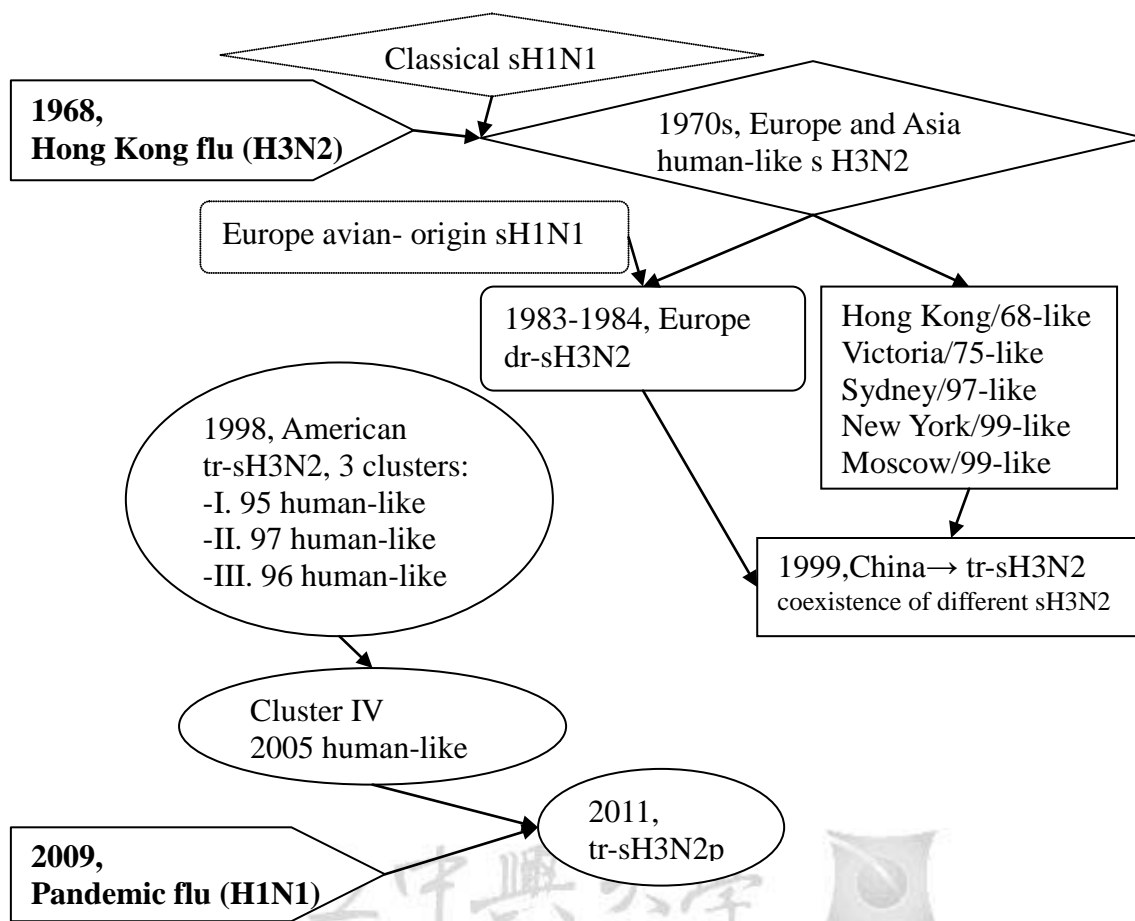


圖 2 H3N2 豬流感病毒演化歷史 (Gramer, 2007; Kyriakis, 2011; Ma, 2010; Olsen, 2006; Yu, 2008)

相較於 H1N1 亞型，豬群之中一直沒有出現 H3N2 豬流感病毒，直到 1968 年 (圖 2)，香港人流感爆發後傳入豬群，和典型豬流感 (H1N1) 重組，形成 human-like swine H3N2，才開始在歐亞地區傳播，這類病毒藉由和 Hong Kong/68-like、Victoria/75-like、Sydney/97-like、New York/99-like、Moscow/99-like 這幾株不同年代的人流感重組來產生新的豬流感病毒；不過在 1983、84 年左右，歐洲地區的 H3N2 豬流感和禽來源的 H1N1 豬流感重組，形成基因體二重組的 H3N2 豬流感病毒而盛行於歐洲地區，在傳到中國後更進一步和人流感形成三重組的 H3N2，與其他不同基因體組成的 H3N2 豬流感病毒共同存在於亞洲豬群之中 (Kyriakis, 2011; Yu, 2008)。

美洲地區的豬群則是直到 1998 年才首次出現 H3N2 豬流感病毒 (圖 2)，並且是基因體三重組的流感病毒，1999 年的研究發現，美洲地區分離到的豬流感病毒可以分成 cluster I、II 與 III 三種抗原型，他們的 HA 抗原性分別和 95、97、96 三

個不同年代的人流感相似。2005年時的研究發現美洲豬流感又進一步演化出 cluster IV，它的 HA 抗原性則和 2005 年的人流感相似 (Gramer, 2007; Olsen, 2006)。

2009 年時，歐洲禽來源的 H1N1 豬流感和美洲的三重組 H3N2 豬流感又再重組成新型的流感病毒(圖 1 錯誤! 找不到參照來源。)，這次產生的病毒不再只是於豬群之中流行，還傳染給人類並且能夠在人與人之間傳播，而造成了新流感的疫情 (Ma, 2010)。

(四) 2009 年新流感與新重組豬流感病毒

在 2009 年爆發的新流感疫情中，最特別的是造成這次疫情的流感病毒是由禽、豬與人流感的基因三重組而成，並且可在人與人之間傳播，除此之外，目前有研究發現 2009 新流感病毒已傳回給豬群，並且又再更進一步地重組成帶有 2009 新流感基因的豬流感病毒，包括 H1N1、H1N2 與 H3N2 亞型 (Ali, 2012; Ma, 2010; Pravina, 2011; Pravina, 2012)。

而在 2009 年新流感疫情後所分離到的新重組病毒中，H3N2 新重組豬流感病毒已經出現人類病例。原本在 2009 年新流感爆發之前，於 1958 到 2005 近 50 年期間，透過文獻只整理出 37 個病例，這之中有 61 % 都曾經暴露過豬群。然而在 2005 年之後，根據美國疾病管制局的統計，光是美國就累積了 36 個病例，當然這不能完全排除是因為實驗診斷技術的進步才造成病例數增加，不過在 2009 年的新流感爆發前，大部分都是感染到 H1N1 豬流感病毒的病例，並且多數人都有豬群的接觸經驗；然而自 2009 年新流感病毒爆發之後，卻變成幾乎都是感染 H3N2 新重組豬流感病毒的病例，而且在這 12 個病例中，有一半的人不曾接觸過豬隻，並且有 11 個都是小孩子 (Myers, 2007; Lindstrom, 2012)。

有研究發現這類 H3N2 新重組豬流感病毒，大部分都帶有 2009 新流感的 M 基因 (Pravina, 2012)，此外也有研究發現，新流感的 NA 和 M 基因可能可以增加流感病毒增殖與傳播的能力 (Ma, 2010)。再加上人類病例數有增加的趨勢，這顯示了 H3N2 新重組豬流感病毒可能增加人們感染到豬流感的危險性。目前位於苗栗縣的台灣動物科技研究所已經分離到帶有新流感 M 基因的 H3N2 豬流感病毒，不過尚無法證實是否能夠傳染給人。

(五) 人類季節流感疫苗對豬流感病毒血清抗體保護率調查

疫苗施打是預防流感傳染很重要的一項對策，每一年世界衛生組織都需要宣布當年流感季所建議使用的疫苗株，好確保人們能產生足夠的抗體去對付抗原性快速改變的流感病毒。而要評估疫苗效果與人們的抗體分布情形，血球凝集抑制試驗是一個常用的測試方法。針對豬流感可能造成的威脅，有研究發現曾經暴露過具有相似 HA 抗原性人流感的成人 (20-59 歲; GMT: 31.3, seroprotection rate: 54 %), 比未曾暴露的小孩 (1.5-10 歲; GMT: 5.6, seroprotection rate: 1 %) 具有更高的交叉保護抗體與血清保護率 (Skowronski, 2012); 此外，對於 H3N2 新重組豬流感病毒，有研究發現即使打過 2010 季節流感疫苗，不到三歲的小孩對於新重組豬流感病毒的抗體力價也沒有變化，成人 (18-49 歲) 的 GMT 則從 18 上升到 32，血清保護率從 33 % 上升到 50 %，但仍比對季節流感疫苗株的抗體反應要低 (GMT: 85, seroprotection rate: 80 %) (CDC, 2012)。因此，對於豬流感可能造成的威脅，評估人們對它的抗體反應以及疫苗效力是其中很重要的一點。

(六) 2009 年新型流感疫苗免疫力與抗體持續力

Huijskens 等人研究荷蘭地區 19-66 歲成年人對於新流感疫苗的免疫反應發現，原本 4.4 % 的血清保護率，在打完第一劑新流感單價疫苗 (MF59-adjuvanted) 後上升到 79.5 %，第二劑後上升到 83.3 %，打完第二劑後七個月下降到 68.6 %；另外除了疫苗前的時間點以外，每年都有打季節流感疫苗的人 GMT 與血清保護率都比從沒打過或偶爾會打的人還要低，在打完第二劑後七個月 GMT 剩下 30.8，血清保護率則只有 43.8 %；同一時間點另一組的 GMT 則為 55.1，血清保護率更高達 71.9 %，兩組的血清保護率相比有顯著差異，顯示過去的季節流感疫苗施打歷史會影響新流感疫苗的抗體維持程度 (Huijskens, 2011)。

Lai 等人則發現 60 歲以下成年人在只打一劑新流感單價疫苗 (unadjuvanted) 的狀況下，於 24 週後仍然有 76.8% 的血清保護率；相反的，60 歲以上的老年人即使打了兩劑疫苗，24 週後的血清保護率也只剩下 46.2 %，顯示對於老年人而言，即使重複施打新流感疫苗仍然不易維持於成年人相當的抗體分布 (Lai, 2012)。

(七) 季節流感疫苗株的差異對疫苗免疫力與抗體持續力的影響

目前主要在施打的季節流感疫苗是由 H1N1、H3N2 與 B 型流感所組成的三價去活化疫苗(trivalent inactivated influenza vaccine, TIV)，由於流感病毒一直在突變，每一年都可能需要更換疫苗株，然而先前研究發現，每年這樣重複施打下來卻不一定能夠達到預期效果，Smith 等人提出抗原性距離理論 (antigenic distance hypothesis)，也就是說可能是因為疫苗株之間或是疫苗株與流行株間的抗原性差異程度影響到了重複施打疫苗的效果，也就是說第二次施打疫苗所產生出來的抗體，可能多半是與第一次疫苗有交叉反應的抗體，此時萬一流行株的抗原性與主要抗體沒有交叉反應，就可能導致第二次的疫苗沒有辦法引發有效的免疫反應 (Smith, 1999)。

(八) B 型流感疫苗株為 Yamagata 或 Victoria lineage 對引發抗體免疫力之差異

目前 TIV 中只會有一個 B 型流感疫苗株，然而 B 型流感分成兩個 lineage：Victoria 與 Yamagata，抗原性差異大。Skowronski 等人發現在 2008-2009 年第一次施打季節流感疫苗 (Yamagata) 的小朋友，即使在接下來的 2009-2010 流感季前 (Victoria)，對於 Yamagata 的血清保護率已經不到 10%，在打完當季的流感疫苗後依然傾向產生對抗 2008-2009 年 Yamagata 的抗體 (>85%)，針對 2009-2010 年 Victoria 的血清保護率則小於 25%，就算在 2010-2011 流感季時又重複施打相同的 B 型流感疫苗株，Victoria 的血清保護率仍舊只有 31%，Yamagata 則高達 69% (Skowronski, 2011)。

作者接著又利用實驗老鼠做驗證，在與前段所述相同免疫順序 (Yamagata/Victoria) 的老鼠中結果相似，老鼠在打過 Victoria B 型流感疫苗株後依然傾向產生對抗 Yamagata 的抗體。然而在相反順序 (Victoria/Yamagata) 的老鼠中卻發現，在打完全部疫苗後對於兩個 lineage 都具有相似程度的血清保護率 (Skowronski, 2012)。

(九) 研究動機

鑑於上述之潛在的危險性，本研究藉由觀察台灣地區不同年齡層的人們，對於台灣歷年所分離到的 H3N2 豬流感病毒長期下來的抗體分布情形，來推測對於豬流感可能造成的危險是否具有足夠的因應能力。

此外，為了防範 2009 年爆發的新流感，台灣地區的國小學童除了季節流感疫苗以外，並於間隔最少三週後施打單價的新流感疫苗，且一到三年級建議施打兩劑。對於這種忽然爆發的疫情，評估這樣的疫苗政策長期下來對於抗體分布是否會有影響，做為對於將來的因應。

而在接下來的 2010 流感季，H1N1 和 B 型流感與 2009 年的疫苗株相同，H3N2 的疫苗株則改變了，可藉此觀察重複施打相同或相異的疫苗株對於疫苗效果是否會有影響。

因此，本篇研究的目的主要分成三大部分：

1. 探討台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層世代對於 H3N2 豬流感病毒交叉反應抗體之縱貫性分布
2. 2009 年不同流感疫苗施打情形對於國小學童 2009 到 2010 年新流感抗體分布之影響
3. 2009 與 2010 年流感疫苗株的異同對於國小學童 2010 年流感季各個病毒株抗體分布之影響

二、 材料與方法

(一) 實驗方法

1. 細胞培養

所用之細胞為 MDCK (Madin-Darby canine kidney cell)，為國立中興大學微生物暨公共衛生研究所徐維莉老師實驗室分讓，以細胞培養液培養 (minimal essential medium (MEM; Gibco)，以滅菌二次水沖泡，每公升添加 0.1 mM non-essential amino acids、1.0 mM sodium pyruvate、2.2 g sodium bicarbonate、10% fetal bovine serum)，繼代時以 PBS 清洗兩次，加入 trypsin-EDTA，於 37°C 下消化，並以含有 FBS 之 MEM 終止消化反應。

預計冷凍細胞的前一天需事先繼代一次，保留隔天就能夠長滿的細胞數；冷凍當天將消化下來的細胞以 2000 rpm 離心 5 分鐘去除上清液，加入冷凍液 (10% MEM: FBS: DMSO= 6:3:1) 後，分裝至冷凍小管，每管 0.5 ml，以棉花包妥後製於 -20°C 之冰箱中，一小時後移入 -80°C 冰箱，隔天移入液態氮桶貯存。

2. 病毒培養

病毒感染前一天需事先繼代一次，保留隔天能夠成長到適當密度的細胞數；感染當天將流感病毒溶於不含有 FBS 的少量 MEM 中 (總體積的 2/11，需額外添加 1mg/ml trypsin)，於 37°C 下感作，且每 15 分鐘取出培養瓶搖晃使分布均勻，一小時後再加入剩餘之不含有 FBS 的 MEM (總體積的 9/11，需額外添加 1mg/ml trypsin)，繼續於 37°C 下作培養，感染二至三天後出現明顯細胞病變，收取培養液，以 2000 rpm 離心五分鐘，取上清液存放於 -80°C 冰箱備用。

3. 血球凝集試驗

藉由流感病毒表面的 HA 和雞紅血球表面的 HA 受體結合，來判斷病毒力價。實驗步驟為將 100 μ l 的病毒加到 96 孔 V 型盤的第一格，以 50 μ l PBS 作兩倍連續

稀釋，最後加入 50 μ l 的 0.5% 雞紅血球，靜置 20 到 40 分鐘後觀察紅血球凝集的情形，以仍然能夠產生凝集的最高稀釋倍數判定為病毒力價，單位為 HAU (hemagglutination unit)。

4. 血球凝集抑制試驗

將 50 μ l 血清加到 96 孔 V 型盤的第一格，以 25 μ l PBS 作兩倍連續稀釋後，加入 8 HAU 的流感病毒液 25 μ l 靜置 15 分鐘，最後加入 50 μ l 的 0.5% 雞紅血球靜置 40 分鐘後觀察紅血球凝集的情形，以能夠抑制凝集產生的最高稀釋倍數判定為抗體力價。

(二) 病毒來源

1. 豬流感病毒

本研究所使用之病毒來自苗栗動物科學研究所蔡敬屏博士歷年來所分離到的 H3N2 豬流感病毒，包括以下三株：

(1) A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 (TW ex US)：2010 年從美國進口到台灣的豬隻身上分離到，屬於 cluster IV 的北美三重組豬流感病毒，HA 抗原性與 2005 年人流感病毒相似 (Olsen, 2006)。

(2) A/Swine/Taichung/50-1/2004 (TW-2004)：2004 年在台中豬場分離到，是由 1982 年香港人流感病毒與 1980 年代的典型豬流感重組而成，HA 抗原性與 1982 年香港人流感病毒相似。

(3) A/Swine/Yunlin/113-3/2010 (TW-2010)：2010 年在雲林豬場分離到，是由前一株 2004 年分離到的病毒與 2009 新流感重組而成，HA、NA 與 1982 年香港人流感病毒相似，其他皆為新流感病毒的基因。

此外，還加入於日本帶廣地區分離到的 A/Swine/Obihiro/10/1985 (H3N2) (JP-1985) 作為對照組，它的 HA 抗原性與 1980 年代的日本人流感病毒相似。

依據前述之台灣地區豬流感病毒 HA 抗原性，主要分為 1980 年代的 HA 與 2005 年代的 HA，因此之後血清抗體盛行率分析時亦將個案依照年齡層分成 2000 年後

出生 (35 人)、1981-1999 年出生 (53 人)與 1980 年前出生 (94 人)三個年齡層。

2. 人流感病毒

本研究所用之病毒包括 2008-2010 之 H3N2 疫苗株 (分別來自台灣疾病管制局與國光生物科技公司)、2010-2011 流感疫苗株 (來自台灣疾病管制局)與 2010-2011 台灣地區主要的流感流行株 (來自台灣疾病管制局)。主要流行株是選擇當季分離數目最多且 HA 基因序列相同的病毒株，但因流感病毒一直不斷地演化，會再選擇抗原性改變、有可能引發下一波流行的病毒株做對照 (行政院衛生署疾病管制局, 2008)。在台灣地區 2011 年一到二月主要流行的是 pdmH1N12009，三月起為 B 型流感病毒，以 Victoria lineage 為主，八月後轉為 Yamagata lineage，H3N2 病毒則只有零星分離 (行政院衛生署疾病管制局, 2011)。台灣地區 2008-2010 年之流感疫苗病毒株種類如下表：

Vaccine strain	2008-2009	2009-2010	2010-2011
H1N1	A/Brisbane/59/2007	A/Brisbane/59/2007	
pdmH1N12009		A/California/07/2009	A/California/07/2009
H3N2	A/Brisbane/10/2007	A/Brisbane/10/2007	A/Perth/16/2009
flu B	B/Florida/4/2006	B/Brisbane/60/2008	B/Brisbane/60/2008

台灣地區 2010 年之流感疫苗株與流行株種類、抗原性及病毒分離時期則如下表 (行政院衛生署疾病管制局, 2011)：

2010-2011	灰底為疫苗株	Antigenicity	Period
pdmH1N12009	A/California/07/2009		
	A/Taiwan/5520/2011 (H1N1)	clade 10	2011 年初
	A/Taiwan/5506/2011 (H1N1)	clade 11	2011 年初
H3N2	A/Perth/16/2009 (H3N2)		
	A/Taiwan/3869/2010 (H3N2)	2010	2010 年底
	A/Taiwan/8214/2011 (H3N2)	2011-A	2011,7 月後
flu B	B/Brisbane/60/2008	Victoria	
	B/Taiwan/3591/2010	Victoria (matched)	2011,3-6 月
	B/Taiwan/5806/2011	Yamagata	2011,7 月後

(三) 樣本來源

本研究計畫從 2008 開始，收集 2008-2009、2009-2010 和 2010-2011 三個流感流行季之血清樣本。針對研究目的一探討台灣地區 2008 到 2010 年對於豬 H3N2 交叉反應抗體分布之縱貫性研究，主要利用三個流行季均有參與研究的血清樣本來進行研究。

針對研究目的二、三之研究，則主要利用有參與 2010-2011 流感季節的血清來進行研究。於 2010-2011 流感季節，事先徵求學校與家長同意後，在台中與南投地區的國小採集學童與其家人的血液檢體，採血時間點為 2010 疫苗施打前 (pre10vacc)、疫苗施打一個月後 (post10vacc) 與 2011 年 4 到 6 月流感流行季過後 (post10season)，並請家長協助填寫問卷。問卷內容包括年齡、性別、居住地、家庭成員、過去的疫苗施打狀況等。本流行季共計採集 967 人次的檢體，共有 204 個家庭參與，包括學童 372 人，家人 595 人，有完成三次抽血及問卷者共 327 人。

(四) 資料分析

1. 抗體力價的評估

經血球凝集抑制試驗後，以仍然能夠抑制凝集產生的最高稀釋倍數判定為抗體力價 (HI titer)，並以之計算幾何平均力價 (geometric mean titer, GMT, 抗體力價除以 10 後取 \log_2 ，計算幾何平均後再換算回抗體力價)，幾何平均力價比 (geometric mean titer ratio, GMTR) 則是將兩時間點之 GMT 相除觀察抗體上升情形，其中因最低稀釋倍數為 1:10，故將抗體力價小於 1:10 者定義為 1:5 來做計算。此外，抗體力價大於或等於 1:40 者則判定為具有血清保護力，以此來計算血清保護率 (Skowronski, 2012)。

2. 統計方法

本研究所使用之統計軟體為 SPSS 18.0 版本與 EXCEL 2007 版本，描述性統計與 GMT 之比較以 T-test 作分析，血清保護率之百分比檢定則以卡方檢定及費雪精

確性檢定 (細格期望次數小於 5 時選用)來做計算。本研究採用 95 %信心水準，P 值小於 0.05 代表在統計上有達到顯著差異。



三、 結果

(一) 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層世代對於 H3N2 豬流感病毒交叉反應抗體之縱貫性分布

1. 樣本描述

參與研究的國小學童與其家人中，共有 182 名個案參加了 2008-2010 連續三年的流感季節，換句話說，同一個人有 2008 疫苗後與 2009、2010 疫苗前總共三次的血清，藉此可觀察個人抗體分布的連續變化。依據材料與方法的部分所述之台灣地區豬流感病毒 HA 特性，將這 182 名個案分成 2000 年後出生 (35 人)、1981-1999 年出生 (53 人) 與 1980 年前出生 (94 人) 三個年齡層。

在 182 名個案中，有 35 名 (19.23%) 於 2000 年後出生，平均年齡為 9.14 歲；53 名 (29.12%) 出生於 1981-1999 年，平均年齡為 12.72 歲；94 名 (51.65%) 出生於 1980 年之前，平均年齡為 40.8 歲。兩個低年齡層的性別分布是相近的，在高年齡層女性比例 (63.83%) 則遠高於男性 (36.17%)；三個年齡層的人皆多屬於南投地區，且以 2000 年後出生的年齡層台中與南投地區的人數比例最為懸殊 (Taichung: 28.57%; Nantou: 71.43%)；疫苗施打率在高年齡層是最低的，連續三年都低於 10% (表 1)。

2. 台灣地區 2008-2010 年不同年齡層血清對於 2008-2010 年季節流感 H3N2 疫苗株之抗體分布連續變化

2008 年時兩個低年齡層針對當年的疫苗株 GMT 分別為 156.86 (2000 年前出生) 與 197.24 (1981-1999 年出生)，2009 年時稍稍下降為 142.07 (2000 年前出生) 與 102.57 (1981-1999 年出生)，相反的，高年齡層在 2008 和 2009 年 GMT 分別只有 55.33 和 64.60，與兩低年齡層相比皆具有顯著差異。2010 年由於 H3N2 疫苗株的改變使得在三個年齡層 GMT 的數值都很低，即使是在數值最高的 2000 年前出生的年齡層也只有 18.11。血清保護率在前兩年三個年齡層都還蠻相近的 (64.15-85.71%)，只是在 2010 年時跟 GMT 的部分一樣大幅下降，依然是 2000 年後出生的族群數值最高，血清保護率有 37.14%，1980 年前出生的掉到剩下 0% (表

2)。整體來說，較年輕的兩個年齡層，連續三年下來 GMT 和血清保護率皆大於高年齡層，GMT 呈現下降的趨勢（圖 5）。

3. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 之抗體分布連續變化

對於從美國進口到台灣的豬隻身上分離到的這株豬流感病毒 (HA 抗原性與 2005 年人流感相似)，台灣地區 2008 到 2010 年 GMT 和血清保護率的分布與疫苗株相似，年齡層較低的兩族群比高年齡層略微高些，但不同年齡層相比沒有顯著差異 (圖 6)，且即使是抗體反應最高的 2000 年後出生的族群，三年來 GMT 最高也只有 16.08，血清保護率只有 40 % (表 3)，與疫苗株的實驗結果相比有蠻大的落差 (2000 年後出生的族群在 2008 年對當年之疫苗株抗體反應 GMT: 156.86; seroprotection rate: 85.71 %) (表 2)。

4. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Taichung/50-1/2004 之抗體分布連續變化

對於 2004 年在台中地區分離到的這株豬流感病毒 (HA 抗原性與 1982 年香港人流感相似)，實驗結果發現抗體分布和美國進口豬隻分離到的 A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 相反 (圖 7)，在 2008-2009 年時，1980 年前出生的族群其 GMT (11.01-15) 和血清保護率 (29.79-40.43 %) 高於年輕的族群 (GMT: 5-5.95; seroprotection rate: 0-5.66 %)，且具有顯著差異 (表 4)。不過實驗結果並沒有疫苗株的那麼高，而是和 2000 年後出生的族群對於 A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 的結果相近 (GMT: 8.53-16.08; seroprotection rate: 20-40 %) (表 3)。至於 2010 年的部分，不同年齡層對於 A/Swine/Taichung/50-1/2004 的抗體分布則不具有顯著差異 (表 4)。

5. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Yunlin/113-3/2010 之抗體分布連續變化

至於 2010 年在雲林地區分離到的這株豬流感病毒 (HA 抗原性與 1982 年香港

人流感相似，具有 2009 新流感病毒的基因)，實驗結果可以看到抗體分布與 2004 年台中分離到的病毒株非常相似 (圖 8)，一樣在 2008-2009 年時，高年齡層的 GMT (10.45-13.83) 和血清保護率 (28.72-37.23 %) 顯著地高於較年輕的族群 (GMT: 5-5.86; seroprotection rate: 0-5.66 %)，不過在 2010 年的部分，不同年齡層間相比並不具有顯著差異，這點也與 A/Swine/Taichung/50-1/2004 相同 (表 5)。

6. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Obihiro/10/1985 之抗體分布連續變化

在日本帶廣分離到的這株豬流感病毒 (HA 抗原性與 1980 年代日本人流感相似)，抗體分布雖然和 A/Swine/Taichung/50-1/2004、A/Swine/Yunlin/113-3/2010 一樣都是高年齡層抗體反應較高，但與低年齡層相比並沒有顯著差異 (圖 9)，且實驗結果也是這三株病毒中最低的，即使是高年齡層 GMT 最高也才 7.07，血清保護率則只有 14.89 % (表 6)。

7. 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清前一年季節流感疫苗施打與否對於隔年各個病毒株的抗體分布影響

這個部分是將前面的分析結果再進一步分成前一年有打或沒打季節流感疫苗兩種類型，來看隔年對於各個病毒株的 GMT 與血清保護率是否受到前一年疫苗施打情形的影響，結果可以看到，不論在哪個年齡層，不同的疫苗施打歷史其抗體分布實驗結果相比都沒有看到顯著差異 (表 7)。

(二) 2009 年不同流感疫苗施打情形對於國小學童 2009 到 2010 年新流感抗體分布之影響

1. 樣本描述

參與研究的國小學童中，共有 145 名個案連續參加了 2009-2010 兩年的流感季節，具有 2009 和 2010 季節流感疫苗施打前後與流感季後總共六個時間點的血清，扣除掉 13 個沒有施打 2009 年新流感疫苗以及 15 個施打次數不符合疫苗政策之個案（一到三年級建議打兩劑新流感疫苗，四到六年級建議只打一劑，不符者刪除），剩下總共 117 個國小學童做為評估新流感疫苗抗體分布之研究對象，並進一步分成兩大群體：2009 年只有施打新流感疫苗的以及 2009 年打了新流感與季節流感疫苗的。而在後續分析 2009 年不同疫苗施打情形對於 2010 年季節流感疫苗中新流感抗體效果之影響時，因扣除掉沒有施打 2010 季節流感疫苗者，總共剩下 85 名個案納入此項研究中（圖 3）。

2009 流感季到 2010 年疫苗施打前這段時間，在 117 名個案中，有 80 名在 2009 年時只打了新流感疫苗屬於 group 1-2009，平均年齡為 9.24 歲； 37 名打了新流感疫苗和 2009 年季節流感疫苗屬於 group 2-2009，平均年齡為 9 歲。兩個群體的高年級人數都比低年級還多，整體來說，高年級總共有 74 人 (63.25%)，低年級則只有 43 人 (36.75%) (表 8)。

至於 2010 年流感季期間，在 85 名個案中，有 55 名在 2009 年時只打了新流感疫苗屬於 group 1-2010，平均年齡為 8.89 歲； 30 名打了新流感疫苗和 2009 年季節流感疫苗屬於 group 2-2010，平均年齡為 8.73 歲。兩個群體的高年級人數仍然比低年級多，但是差距沒有表 8 中那麼明顯 (表 9)。

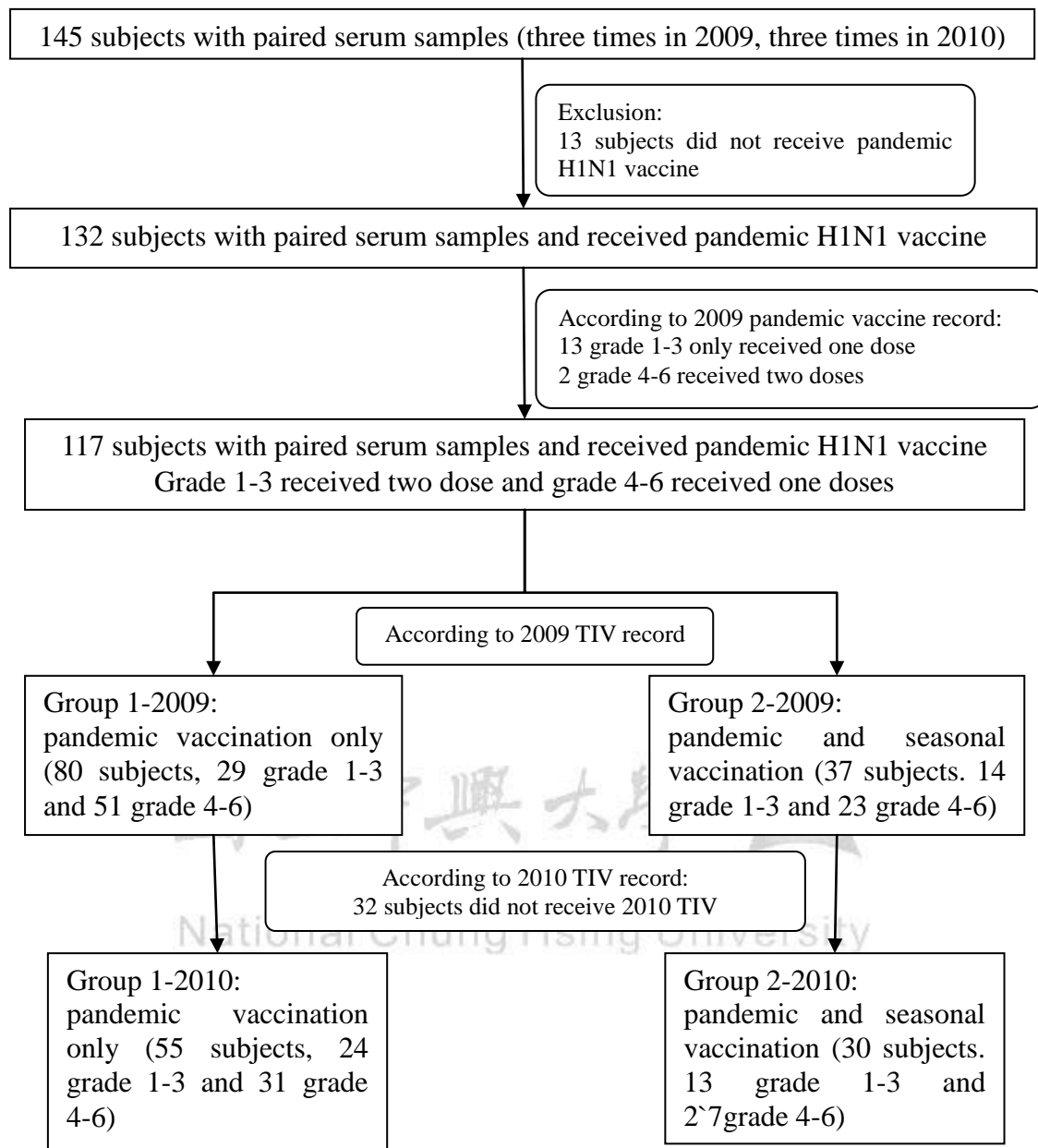


圖 3 「2009 年不同流感疫苗施打情形對於國小學童 2009-2010 年新流感抗體分布之影響」抽樣流程

2. 2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2009 年流感季到 2010 年疫苗施打前新流感抗體分布之影響

首先以同一族群不同年級來做比較，在 group 1-2009 中，不同年級學童間相比有顯著差異，group 2-2009 則沒有發現。而在 group 1-2009 的不同時間點上，2009 年疫苗施打前不論 GMT 或血清保護率低年級學童 (GMT: 52.03; seroprotection rate: 89.66 %) 都顯著地比高年級要高 (GMT: 34.45; seroprotection rate: 60.78 %)，但在疫

苗施打後則相反，變成高年級 (GMT: 173.59; seroprotection rate: 96.08 %)高於低年級(GMT: 85.95; seroprotection rate: 89.66 %)，然而在之後的時間點可以發現，高年級學童的 GMT 與血清保護率皆低於低年級，到了 2010 年流感疫苗施打前，其血清保護率只剩下 64.71 %，此時低年級學童尚有 82.76 %的血清保護率，不過兩者相比並沒有顯著差異 (表 10)。

至於不同族群間相比，則在 2010 年流感疫苗施打前的時間點，高年級 group1-2009 的血清保護率 (64.71 %)顯著地低於 group 2 -2009 (91.30 %)，GMT 雖然沒有顯著但也呈現相同的趨勢，即 group1-2009 抗體反應低於 group 2-2009 (group 1-2009: 47.73; group 2-2009: 80.0) (表 10)。

3. 2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2010 年流感季新流感抗體分布之影響

首先同一族群不同年級間相比，GMT 與血清保護率都沒有看到顯著差異。至於不同族群間相比的話則在疫苗施打前的時間點，高年級學童在 group 1-2010 的 GMT 與血清保護率 (GMT: 45.74; seroprotection rate: 64.52 %)顯著地低於 group 2-2010 (GMT: 94.17; seroprotection rate: 94.12 %)，與表 10 的分析結果相似。而到了疫苗施打後的時間點，group 2-2010 的 GMT (grade 1-3: 84.38; grade 4-6: 90.41) 一樣高於 group 1-2010 (grade 1-3: 63.5; grade 4-6: 80.0)，不過沒有達到顯著差異，血清保護率則幾乎差不多，都有達到 80 %以上 (表 11)。

(三) 2009 與 2010 年流感疫苗株的異同對於國小學童 2010 年流感季各個病毒株抗體分布之影響

1. 樣本描述

首先針對 H1N1 的部分，僅針對 2009 和 2010 年都有的新流感做分析，而沒有包含 2009 年季節流感疫苗的 H1N1 疫苗株。參與研究的國小學童中，共有 327 名個案具有 2010 年疫苗前後和季後總共三次的血清，扣除掉年齡超過 14 歲以及不具有 2009 年新流感疫苗記錄者，剩下總共 260 名個案加入此項研究，並且根據 2009 與 2010 年疫苗施打記錄分成四大族群：兩年都有打的、只有打 2010 季節流感疫苗的、只有打 2009 新流感疫苗的以及兩年都沒打的 (圖 4)。在這 260 名個案中，有 171 名打了 2009 新流感疫苗與 2010 季節流感疫苗屬於 group 1，平均年齡為 9.82 歲； 12 名只打了 2010 年季節流感疫苗屬於 group 2，平均年齡為 9.42 歲； 64 名只打了 2009 年新流感疫苗屬於 group 3，平均年齡為 10.88 歲； 13 名兩年都沒打疫苗屬於 group 4，平均年齡為 11.92 歲，男女性別比例在四個族群中都大約各占一半 (表 12)。

至於 H3N2 與 B 型流感的部分，因為不用考慮新型流感疫苗施打與否，故只看季節流感疫苗的記錄，在扣除掉年齡超過 14 歲以及不具有 2009 年季節流感疫苗記錄者後，剩下總共 262 名個案加入此項研究，並且跟 H1N1 的部分一樣根據疫苗記錄分成四大族群：兩年都有打的、只有打 2010 季節流感疫苗的、只有打 2009 季節流感疫苗的以及兩年都沒打的 (圖 4)。而在這 262 名個案中，有 80 名打了 2009 與 2010 季節流感疫苗屬於 group 1，平均年齡為 9.7 歲； 104 名只打了 2010 年季節流感疫苗屬於 group 2，平均年齡為 9.88 歲； 13 名只打了 2009 年季節流感疫苗屬於 group 3，平均年齡為 10.85 歲； 65 名兩年都沒打疫苗屬於 group 4，平均年齡為 11.17 歲，男女性別比例在四個族群中也大約各占一半 (表 12)。

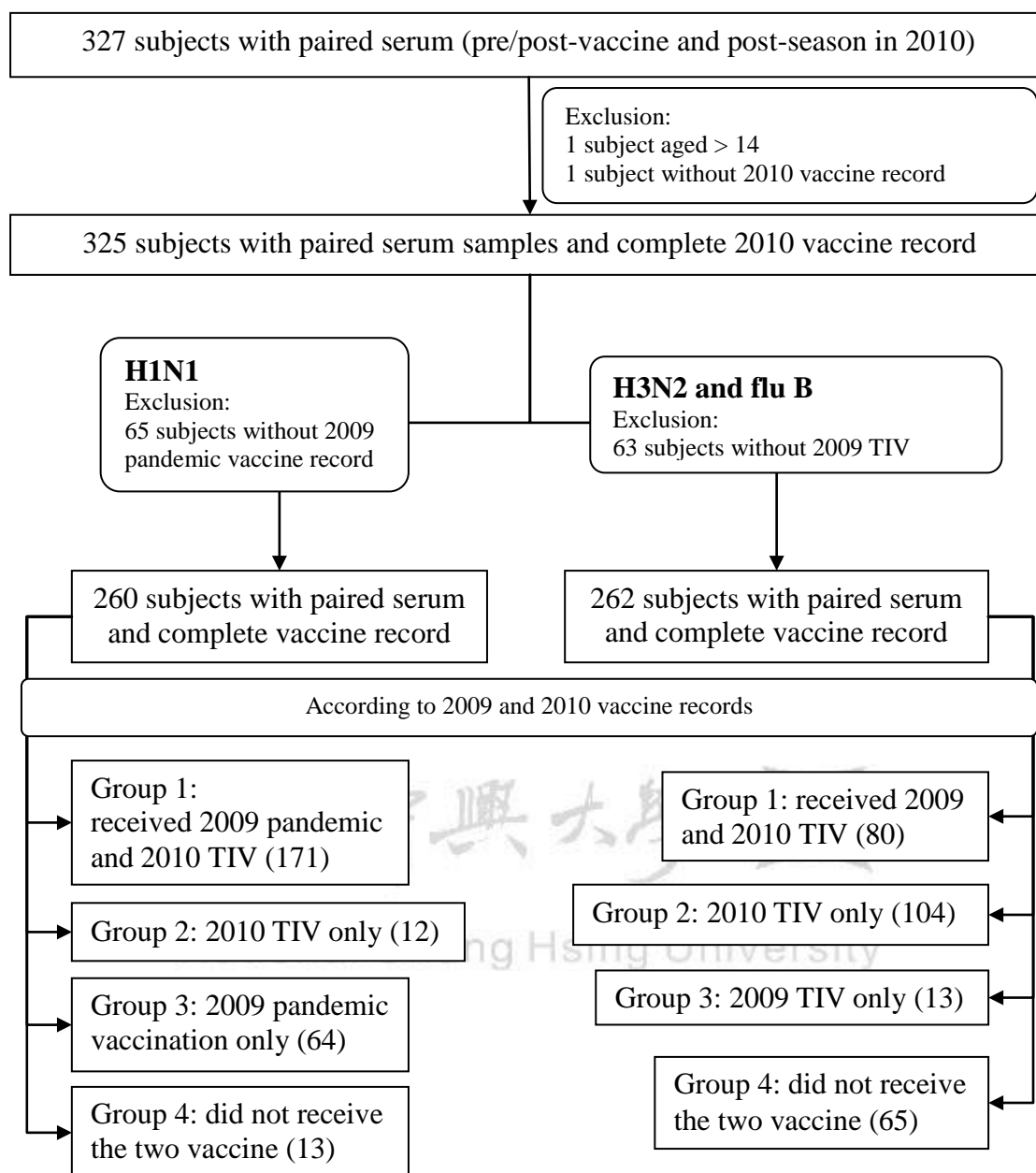


圖 4 「2009 與 2010 年流感疫苗株的異同對於國小學童 2010 年流感季各個病毒株抗體分布之影響」抽樣流程

2. 2009 與 2010 年新型流感疫苗株接種與否對於國小學童 2010 年流感季新流感疫苗株與流行株抗體分布之影響

首先對於 2010 年有施打疫苗的學童來說，連續兩年都有打疫苗的 group 1，其 GMT 與血清保護率在不同時間點和病毒株都比 2009 年沒有打疫苗的 group 2 來的高，其中有出現顯著差異的是在疫苗施打前疫苗株與 H1-5506 的血清保護率 (vH1N1→group 1: 78.36 %; group 2: 41.67 % . H1-5506→group 1: 26.90 %; group 2:

0.00 %)以及疫苗施打後兩個流行株的 GMT (H1-5520→group 1: 85.71; group 2: 16.82. H1-5506→group 1: 21.43; group 2: 6.30) (表 13)。

至於 2010 年沒有打季節流感疫苗的國小學童，則可以看到 2009 年施打與否抗體維持的程度，在疫苗施打前兩者尚無顯著差異，但到了疫苗施打後的時間點就能發現 2009 年有打疫苗的 group 3，對於疫苗株和流行株的 GMT 都顯著高於 2009 年沒打疫苗的 group 4 (vH1N1→group 3: 35.51; group 4: 17.04. H1-5520→group 3: 37.89; group 4: 8.08. H1-5506→group 3: 13.69; group 4: 6.89)，血清保護率也呈現相同的趨勢，不過只在與疫苗株抗原性相近的 H1-5520 出現顯著差異 (group 3: 53.13 %; group 4: 15.38 %)，等到季後兩族群相比就沒有太大的差別 (表 13)。

此外，group 1 與 group 3 相比，在疫苗施打後的時間點疫苗株與 H1-5520 GMT 有出現顯著差異，group 2 與 group 4 相比則沒有顯著，也就是說，前一年打過疫苗的人，今年打疫苗後的 GMT 顯著高於沒打疫苗者，前一年沒打的人則看不到顯著差異 (表 13)。

3. 2009 與 2010 年 H3N2 季節流感疫苗株的差異對於國小學童 2010 年流感季 H3N2 疫苗株與流行株抗體分布之影響

首先，對於 2010 年有施打流感疫苗的國小學童而言，結果顯示前一年沒有打季節流感疫苗的 group 2 抗體反應比前一年有打的 group 1 要高，與 H1N1 的分析結果相反。其中在 GMT 的部分，除了在疫苗施打後的時間點對於 2011 年七月後才分離到的 H3-8214 並沒有顯著差異以外，其餘時間點各個病毒株 GMT 皆有顯著差異。至於血清保護率的部分，雖然施打疫苗前對於疫苗株有顯著差異 (group 1: 35.0 %; group 2: 51.92 %)，不過在打完疫苗後，三株病毒都沒有太大的差別，甚至在疫苗株的部分血清保護率還出現稍微下降的情形 (group 1: 27.5 %; group 2: 41.35 %)。到了流感季後，疫苗株與流行株的 GMT 和血清保護率均呈現上升的趨勢 (表 14)。

至於 2010 年沒有打季節流感疫苗的學童，2009 年有打疫苗的 group 3 與沒有打的 group 4 相比並沒有顯著差異 (表 14)。

此外，group 1 與 group 3 相比沒有顯著差異，但是 group 2 與 group 4 相比則在疫苗施打後的疫苗株 GMT 出現顯著差異，換句話說，2009 年沒有打季節流感

疫苗的人，在 2010 年打完季節流感疫苗後 GMT 顯著高於 2010 年未打疫苗者，但在 2009 年已經打過的人，2010 年打完疫苗後和沒打疫苗的人相比抗體反應卻沒有太大差別 (表 14)。

4. 2009 與 2010 年 B 型季節流感疫苗株接種與否對於國小學童 2010 年流感季 B 型流感疫苗株與流行株抗體分布之影響

首先對於有打 2010 年季節流感疫苗的國小學童來說，在 2009 年有打疫苗的 group 1 和沒打疫苗的 group 2 相比，雖然 group 1 的 GMT 與血清保護率比 group 2 稍微高一點，與 H1N1 的趨勢相似，但是在各個時間點都沒有看到顯著差異。此外，在打完疫苗後的時間點上，對於疫苗株與流行株的抗體反應都比疫苗施打前略微下降 (表 15)。

至於沒有打 2010 年季節流感疫苗的學童，則是在疫苗施打前的時間點，對於 B-3591 (Victoria) 的 GMT group 3 (61.28) 顯著地高於 group 4 (33.01)，一樣是 Victoria lineage 的疫苗株雖然呈現相同的趨勢但並沒有達到顯著差異 (group 3: 75.85; group 4: 44.03) (表 15)。

此外，group 1 與 group 3 相比沒有顯著差異，group 2 與 group 4 相比則在疫苗施打後的 B-3591 GMT 出現顯著差異，也就是說，2009 年沒有打季節流感疫苗的國小學童，在 2010 年打完季節流感疫苗後 GMT 顯著地高於 2010 年未打疫苗者，但在 2009 年已經打過的學童，2010 年打完疫苗後和沒打疫苗的人相比抗體反應卻沒有太大的差別，與 H3N2 出現類似的情形，不同的是，H3N2 只在疫苗株出現顯著差異，B 型流感則是與疫苗株相同 lineage 的流行株 (表 15)。

四、 討論

(一) 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層世代對於 H3N2 豬流感病毒交叉反應抗體之縱貫性分布

首先，關於 A/Swine/Taichung/50-1/2004 和 A/Swine/Yunlin/113-3/2010 這兩株台灣本土的豬流感病毒，它們的 GMT 和血清保護率在不同年齡層的分布情形是相似的，都是高年齡層的抗體反應比低年齡層高，且實驗結果的數值也很相近，這可能是因為這兩株病毒的 HA 都和香港地區 1982 年分離到的人流感抗原性相似所導致，這項結果與 Skowronski 等人在 2012 年發表的研究雷同，都是曾經暴露過具有相似 HA 人流感的高年齡層出現較高的交叉保護抗體 (Skowronski, 2012)。此外，這兩株台灣本土豬流感病毒的抗體反應都高於在日本帶廣分離到的 A/Swine/Obihiro/10/1985 病毒株，推測原因為雖然帶廣株的抗原性與 1980 年代的日本人流感相似，與 1982 年香港人流感時間相近，然而可能因為台灣地區流行過的人流感比起日本地區的來說，跟香港地區的人流感 HA 抗原性更為相似，因此造成台灣地區人民對本土株的抗體反應較高。

至於美國移入的 A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010，它在這幾株豬流感中，三個年齡層的 GMT 和血清保護率都是最高的，這有可能是因為它的 HA 抗原性是和 2005 年人流感相似，比起 1980 年代的時間要近很多，而使得人們普遍對它具有較高的交叉保護抗體。不過和其他豬流感病毒相反的是，不同年齡層相比，反而是低年齡層的 GMT 和血清保護率比較高，這一結果和每年 H3N2 疫苗株的抗體分布情形相似，推測有可能是因為小孩對於流感病毒具有較高的敏感性，或者是因為小孩的疫苗施打率較高所導致。

此外，本篇是第一篇針對台灣地區人民對於豬流感病毒抗體反應的縱貫性研究。練續三年看下來，雖然成人對於本土的豬流感病毒具有較高的 GMT 和血清保護率，但是交叉反應抗體有逐年減少的情形，最後甚至下降到和小孩幾乎差不多的程度，這顯示了豬流感病毒對於各個年齡層來說可能都具有危險性，因此，針對從豬群傳來的新重組流感病毒製造疫苗來保護人們免於受到威脅，是有它的必要性存在。

(二) 2009 年不同流感疫苗施打情形對於國小學童 2009-2010 年新流感抗體分布之影響

從 2009 流感季到 2010 年疫苗施打前這段時間，在只打新流感疫苗的族群中，比起施打兩劑的低年級學童，只打一劑的高年級抗體變化幅度頗大，相反的，在新流感與季節流感疫苗都有施打的族群中，高年級的抗體變化相對較為穩定。推測對於國小學童來說，僅僅只打一劑新流感疫苗似乎不易維持住體內抗體。不過雖然高年級打了兩種疫苗的族群抗體反應是有比較高，但由於血球凝集抑制試驗測的是交叉保護抗體，因此這並不足以說明打兩種疫苗者針對新流感的保護力能夠跟打兩劑新流感疫苗一樣好。至於 2010 年流感季期間，可以看到前一年的疫苗施打情形對於 2010 年的疫苗效果並沒有造成太大的差別。

總之，考慮到同一時間並不是只有新流感病毒在流行，季節流感疫苗的施打還是有它的必要性存在。至於是要打一劑新流感疫苗就好還是打到兩劑？整體來看到了 2010 年疫苗施打前的時間點時，抗體反應最低的就是只打一劑的高年級學童 (GMT: 47.73; seroprotection rate: 64.71 %)，其他幾種疫苗施打情形則尚能維持八成以上的血清保護率，因此對於國小學童來說最好還是打兩劑新流感疫苗，然而若是再加上季節流感疫苗就有三劑要打，對小朋友來說負擔也不小，因此這點恐怕還有待觀察。

(三) 2009 與 2010 年流感疫苗株的異同對於國小學童 2010 年流感季各個病毒株抗體分布之影響

首先以連續兩年相同疫苗株的 H1N1 與不同疫苗株的 H3N2 來做比較。以 H1N1 來說，重複施打相同疫苗株後，GMT 與血清保護率都有顯著地高於 2010 年才第一次打的國小學童；然而在 H3N2 的部分則相反，重複施打不同的疫苗株後，GMT 與血清保護率都比 2010 年第一次打疫苗的還要低，打完疫苗後的抗體上升情形也不明顯。不過在 Skowronsk 等人的研究中結果卻是不論先後順序重複施打這兩株抗原性不同的 H3N2 疫苗株後，都能達到 100 % 的血清保護率 (Skowronski, 2012)。只是 Skowronsk 等人的實驗中每株疫苗都會打兩劑，且其實驗對象是從未暴露過流感病毒的老鼠，相較於可能暴露過多種流感病毒、免疫反應更複雜的國

小學童可能無法一概而論。總而言之，當季的疫苗效果是有可能受到前一季疫苗施打狀況的影響，當連續兩季疫苗株相同時可以促進抗體反應，但當疫苗株不同時可能造成的結果則還需要再更進一步觀察。

至於 B 型流感的部分，雖然它跟 H1N1 一樣，連續兩年都是相同的疫苗株 (Victoria)，但是在重複施打後抗體反應卻還是跟第一次打的人差不多，相較於 H1N1 疫苗株在打完疫苗後高達 75.28 的 GMT 與 86.55 % 的血清保護率，B 型流感疫苗株的 GMT 則只有 25.05，血清保護率也才 47.5 %。不過與 Skowronski 等人在 2011 年的研究發現比較，他們在連續打了兩年疫苗後血清保護率仍舊只有 31 %，這一結果與本篇研究相似 (Skowronski, 2011)。總之從這實驗結果看來，對於 B 型流感而言三價去活化疫苗 (trivalent inactivated vaccine, TIV) 似乎未必能夠提供足夠的保護力。此外，像 2010 年台灣地區的流行株就從原先的 Victoria lineage 變成以 Yamagata lineage 為主而導致疫情的發生。有鑑於此，2012 年食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准了第一個四價流感疫苗的上市，它能夠同時針對兩種 lineage 的 B 型流感做免疫，應該可以提供更全面的保護效果來預防流感病毒的傳播。

參考文獻

1. Ali *et al.* (2012). Identification of swine H1N2/pandemic H1N1 reassortant influenza virus in pigs, United States. *Veterinary Microbiology* 158 (1-2): 60-8.
2. CDC. (2012). Antibodies Cross-Reactive to Influenza A (H3N2) Variant Virus and Impact of 2010 – 11 Seasonal Influenza Vaccine on Cross-Reactive Antibodies — United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 61 (14): 237-41.
3. Chutinimitkul *et al.* (2012). In Vitro Assessment of Attachment Pattern and Replication Efficiency of H5N1 Influenza A Viruses with Altered Receptor Specificity. *Journal of Virology* 84 (13): 6825-33.
4. Dunham *et al.* (2009). Different Evolutionary Trajectories of European Avian-Like and Classical Swine H1N1 Influenza A Viruses. *Journal of Virology* 83 (11): 5485-94.
5. Gramer *et al.* (2007). Serologic and genetic characterization of North American H3N2 swine influenza A viruses. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 71 (3): 201-6.
6. Haß *et al.* (2011). The role of swine as "mixing vessel" for interspecies transmission of the influenza A subtype H1N1: A simultaneous Bayesian inference of phylogeny and ancestral hosts. *Infection, Genetics and Evolution* 11 (2): 437-41.
7. Herfst *et al.* (2012). Airborne Transmission of Influenza A/H5N1 Virus Between Ferrets. *Science* 336 (6088): 1534-41.
8. Huijskens *et al.* (2011). Immunogenicity, Boostability, and Sustainability of the Immune Response after Vaccination against Influenza A Virus (H1N1) 2009 in a Healthy Population. *Clinical and Vaccine Immunology* 18 (9): 1401-5.
9. Kyriakis *et al.* (2011). Virological Surveillance and Preliminary Antigenic Characterization of Influenza Viruses in Pigs in Five European Countries from 2006 to 2008. *Zoonoses and Public Health* 58 (2): 93-101.
10. Lai *et al.* (2012). Persistence of Immunogenicity of a Monovalent Influenza Virus A/H1N1 2009 Vaccine in Healthy Volunteers. *Clinical and Vaccine Immunology* 19 (3): 429-35.
11. Lindstrom *et al.* (2012). Human Infections with Novel Reassortant Influenza A(H3N2)v Viruses, United States, 2011. *Emerging Infectious Diseases* 18 (5): 834-7.
12. Liu *et al.* (2009). Emergence of European Avian Influenza Virus-Like H1N1 Swine

- Influenza A Viruses in China. *Journal of Clinical Microbiology* 47 (8): 2643-6.
13. Lorusso *et al.* (2011). Genetic and antigenic characterization of H1 influenza viruses from United States swine from 2008. *Journal of General Virology* 92 (Pt 4): 919-30.
 14. Ma *et al.* (2010). The NA and M genes of the 2009 pandemic influenza H1N1 virus functionally cooperate to facilitate efficient replication and transmissibility in pigs. *Journal of General Virology*. [Epub ahead of print]
 15. Myers *et al.* (2007). Cases of Swine Influenza in Humans: A Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 44 (8): 1084-8.
 16. Olsen *et al.* (2006). Triple Reassortant H3N2 Influenza A Viruses, Canada, 2005. *Emerging Infectious Diseases* 12 (7): 1132-5.
 17. Potter *et al.* (2001). A history of influenza. *Journal of Applied Microbiology* 91 (4): 572-9.
 18. Pravina *et al.* (2011). Brief report: molecular characterization of a novel reassorted pandemic H1N1 2009 in Thai pigs. *Virus Genes* 43 (1): 1-5.
 19. Pravina *et al.* (2012). Pathogenicity and transmission in pigs of the novel A(H3N2)v influenza virus isolated from humans and characterization of swine H3N2 viruses isolated in 2010-2011. *Journal of Virology* 86 (12): 6804-14.
 20. Russell *et al.* (2012). The Potential for Respiratory Droplet-Transmissible A/H5N1 Influenza Virus to Evolve in a Mammalian Host. *Science* 336 (6088): 1541-7.
 21. Skowronski *et al.* (2012). Cross-Lineage Influenza B and Heterologous Influenza A Antibody Responses in Vaccinated Mice: Immunologic Interactions and B/Yamagata Dominance. *PLoS*. [Epub ahead of print].
 22. Skowronski *et al.* (2011). Influenza B/Victoria antigen induces strong recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata. *Pediatric Infectious Disease Journal* 30 (10): 833-9.
 23. Skowronski *et al.* (2012). Cross-reactive antibody to swine influenza A(H3N2) subtype virus in children and adults before and after immunisation with 2010/11 trivalent inactivated influenza vaccine in Canada, August to November 2010. *Eurosurveillance* 17 (4).
 24. Smith *et al.* (1999). Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *PNAS* 96 (24): 14001-6..
 25. Webster *et al.* (1992). Evolution and ecology of influenza A viruses.

- Microbiological Reviews 56 (1): 152-179.
26. Witde *et al.* (2008). Pathogenicity of highly pathogenic avian influenza virus in mammals. *Vaccine* 26 (Suppl 4): D54–D58.
 27. Yu *et al.* (2008). Genetic Evolution of Swine Influenza A (H3N2) Viruses in China from 1970 to 2006. *Journal of Clinical Microbiology* 46 (3): 1067-75.
 28. 行政院衛生署疾病管制局. (2008). 產製流感病毒標準化抗血清與抗原.
 29. 行政院衛生署疾病管制局. (2011). 製備流感病毒之雪貂抗血清.



表 1 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於豬 H3N2 交叉反應縱貫性抗體分布研究之樣本描述

		after 2000	1981-1999	before 1980
number (%)		35 (19.23%)	53 (29.12%)	94 (51.65%)
age range (year, mean)		8-10 (9.14)	11-27 (12.72)	31-58 (40.80)
gender	male (%)	18 (51.43%)	25 (47.17%)	34 (36.17%)
	female (%)	17 (48.57%)	28 (52.83%)	60 (63.83%)
city	Taichung (%)	10 (28.57%)	22 (41.51%)	32 (34.04%)
	Nantou (%)	25 (71.43%)	31 (58.49%)	62 (65.96%)
vaccine	2008 (%)	31 (88.57%)	25 (47.17%)	6 (6.38%)
	2009 (%)	22 (62.86%)	9 (16.98%)	4 (4.26%)
	2010	29 (82.86%)	24 (45.28%)	2 (2.13%)

在 182 名個案中，有 35 名 (19.23 %) 於 2000 年後出生，平均年齡為 9.14 歲；53 名 (29.12 %) 出生於 1981-1999 年，平均年齡為 12.72 歲；94 名 (51.65 %) 出生於 1980 年之前，平均年齡為 40.8 歲。性別分布在兩個低年齡層是相近的，在高年齡層女性遠多於男性。三個年齡層的人皆多屬於南投地區，且以 2000 年後出生的年齡層台中與南投地區的人數比例最為懸殊 (Taichung: 28.57%; Nantou: 71.43%)。高年齡層的疫苗施打率是最低的，三年來都不到 10 %。

表 2 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 2008-2010 年季節流感 H3N2 疫苗株之抗體分布

vaccine strain		GMT (95 % CI)	Seroprotection (95 % CI)	GMTR
After 2000	2008	156.86 (91.68-268.38)*	85.71% (74.12-97.30)	-
	2009	142.07 (84.36-239.28)*	85.71% (74.12-97.30)	0.91
	2010	18.11 (10.60-30.96)	37.14% (21.13-53.15)	0.13
1981-1999	2008	197.24 (136.74-284.50)#	64.15% (51.24-77.06)	-
	2009	102.57 (66.04-159.31)#	75.47% (63.89-87.06)	0.52
	2010	8.77 (6.79-11.35)	16.98% (6.87-27.09)	0.09
Before 1980	2008	55.33 (41.02-74.64)*#	64.89% (55.24-74.54)	-
	2009	64.60 (47.60-87.66)*#	78.21% (69.86-86.56)	1.17
	2010	5.30 (5.05-5.57)	0.00%	0.08

*表示 2000 年後出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

#表示 1981-1999 年出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

2008 年時兩個低年齡層針對當年的疫苗株 GMT 分別為 156.86 (2000 年前出生)與 197.24 (1981-1999 年出生)，2009 年時稍稍下降為 142.07 (2000 年前出生)與 102.57 (1981-1999 年出生)，高年齡層在 2008 和 2009 年 GMT 分別只有 55.33 和 64.60，與兩低年齡層相比皆具有顯著差異。2010 年由於 H3N2 疫苗株改變使得 GMT 在三個年齡層數值都很低，即使是在最低年齡層也只有 18.11。血清保護率在前兩年三個年齡層都還蠻相近的 (64.15-85.71%)，只是在 2010 年跟 GMT 一樣大幅下降，2000 年後出生的最高，還有 37.14%，1980 年前出生的掉到只有 0%。

表 3 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 之抗體分布

TW ex US		GMT (95 % CI)	Seroprotection (95 % CI)	GMTR
After 2000	2008	16.08 (9.54-27.12)	40% (23.77-56.23)	-
	2009	8.53 (5.82-12.52)	20% (6.75-33.25)	0.53
	2010	7.28 (5.25-10.12)	14.29% (2.70-25.88)	0.85
1981-1999	2008	13.51 (9.11-20.03)	35.85% (22.94-48.76)	-
	2009	10.82 (7.69-15.21)	30.19% (17.83-42.55)	0.80
	2010	7.12 (5.59-9.08)	15.09% (5.46-24.73)	0.66
Before 1980	2008	11.25 (8.73-14.50)	31.91% (22.49-41.33)	-
	2009	8.76 (7.01-10.94)	22.34% (13.92-30.76)	0.78
	2010	5.46 (5.01-5.96)	4.26% (0.18-8.34)	0.62

*表示 2000 年後出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

#表示 1981-1999 年出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

對於從美國進口到台灣的豬隻身上分離到的這株豬流感病毒 (HA 抗原性與 2005 年人流感相似)，台灣地區 2008 到 2010 年 GMT 和血清保護率的分布與疫苗株相似，年齡層較低的兩族群比高年齡層略微高些，但不同年齡層相比沒有顯著差異，抗體反應也低於疫苗株，即使是 2000 年後出生的族群，三年來 GMT 最高也只有到 16.08，血清保護率只到 40%。

表 4 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Taichung/50-1/2004 之抗體分布

TW-2004		GMT (95 % CI)	Seroprotection (95 % CI)	GMTR
After 2000	2008	5.00*	0.00%*	-
	2009	5.00*	0.00%*	1.00
	2008	5.00	0.00%	1.00
1981-1999	2008	5.55 (4.79-6.43)#	3.77% (-1.36-8.90)#	-
	2009	5.95 (4.83-7.27)#	5.66% (-0.56-11.88)#	1.07
	2010	5.00	0.00%	0.84
Before 1980	2008	15.00 (11.24-20.02)*#	40.43% (30.51-50.35)*#	-
	2009	11.01 (8.50-14.25)*#	29.79% (20.54-39.04)*#	0.73
	2010	5.63 (4.90-6.46)	0.03% (-0.33-0.39)	0.51

*表示 2000 年後出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

#表示 1981-1999 年出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

對於 2004 年在台中地區分離到的這株豬流感病毒 (HA 抗原性與 1982 年香港人流感相似)，實驗結果發現抗體分布和美國進口豬隻分離到的 A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 相反，在 2008-2009 年時，1980 年前出生的族群其 GMT (11.01-15) 和血清保護率 (29.79-40.43 %) 高於年輕的族群 (GMT: 5-5.95; seroprotection rate: 0-5.66 %)，並具有顯著差異，2010 年時則沒有達到顯著差異。

表 5 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Yunlin/113-3/2010 之抗體分布

TW-2010		GMT (95 % CI)	Seroprotection (95 % CI)	GMTR
After 2000	2008	5.00*	0.00%*	-
	2009	5.00*	0.00%*	1.00
	2008	5.00	0.00%	1.00
1981-1999	2008	5.55 (4.79-6.43)#	3.77% (-1.36-8.90)#	-
	2009	5.86 (4.86-7.02)#	5.66% (-0.56-11.88)#	1.06
	2010	5.00	0.00%	0.85
Before 1980	2008	13.83 (10.42-18.37)*#	37.23% (27.46-47.00)*#	-
	2009	10.45 (8.16-13.38)*#	28.72% (19.57-37.87)*#	0.76
	2010	5.97 (5.09-7.00)	5.32% (0.78-9.86)	0.57

*表示 2000 年後出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

#表示 1981-1999 年出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

2010 年在雲林地區分離到的這株豬流感病毒 (HA 抗原性與 1982 年香港人流感相似，具有 2009 新流感病毒的基因)，實驗結果和 2004 年台中分離到的非常相似，一樣在 2008-2009 年時，高年齡層的 GMT (10.45-13.83) 和血清保護率 (28.72-37.23 %) 顯著高於較年輕的族群 (GMT: 5-5.86; seroprotection rate: 0-5.66 %)，2010 年時則不具有顯著差異。

表 6 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Obihiro/10/1985 之抗體分布

JP-1985		GMT (95 % CI)	Seroprotection (95 % CI)	GMTR
After 2000	2008	5.00	0.00%	-
	2009	5.00	0.00%	1.00
	2009	5.00	0.00%	1.00
1981-1999	2008	5.41 (4.84-6.04)	3.77% (-1.36-8.90)	-
	2009	5.29 (4.73-5.86)	1.89% (-1.78-5.55)	0.98
	2010	5.00	0.00%	0.95
Before 1980	2008	7.07 (5.94-8.41)	14.89% (7.69-22.09)	-
	2009	6.24 (5.41-7.19)	9.57% (3.62-15.52)	0.88
	2010	5.26 (4.90-5.66)	2.13% (-0.79-5.05)	0.84

*表示 2000 年後出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

#表示 1981-1999 年出生的和 1980 年前出生的，同年結果相比有顯著差異， $p < 0.05$

在日本帶廣分離到的這株豬流感病毒 (HA 抗原性與 1980 年代日本人流感相似)，雖然跟台中與雲林分離株一樣是高年齡層抗體反應比較高，但不同年齡層間沒有顯著差異，且抗體反應也是三株病毒中最低的，在 1980 年前出生的 GMT 最高也才 7.07，血清保護率則只有 14.89 %。

表 7 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清前一年季節流感疫苗施打與否對於隔年各個病毒株的抗體分布影響

		GMT (95 % CI)		Seroprotection (95 % CI)			
		vaccine in previous year	w/o vaccine in past year	vaccine in previous year	w/o vaccine in past year		
After 2000	TW ex US	2009	9.14 (5.95-14.05)	5	22.58% (7.86-37.30)	0.00%	
		2010	9.10 (5.45-15.20)	5	22.73% (5.22-40.24)	0.00%	
	TW-2004	2009	5	5	0.00%	0.00%	
		2010	5	5	0.00%	0.00%	
TW-2010	2009	5	5	0.00%	0.00%		
	2010	5	5	0.00%	0.00%		
1981-1999	TW ex US	2009	9.20 (5.75-14.72)	12.50 (7.49-20.86)	24.00% (7.26-40.74)	35.71% (17.97-53.46)	
		2010	7.94 (3.92-16.06)	6.96 (5.31-9.12)	22.22% (-4.94-49.38)	13.64% (3.50-23.78)	
	TW-2004	2009	6.60 (4.40-9.89)	5.39 (4.62-6.27)	8.00% (-2.63-18.63)	3.57% (-3.30-10.45)	
		2010	5	5	0.00%	0.00%	
	TW-2010	2009	6.24 (4.50-8.66)	5.52 (4.51-6.76)	8.00% (-2.63-18.63)	3.57% (-3.30-10.45)	
		2010	5	5	0.00%	0.00%	
	Before 1980	TW ex US	2009	11.22 (2.95-42.64)	8.61 (6.85-10.82)	33.33% (-4.39-71.05)	21.59% (12.99-30.19)
			2010	5	5.48 (5.01-6.00)	0.00%	4.44% (0.19-8.70)
TW-2004		2009	11.22 (2.95-42.64)	10.99 (8.40-14.37)	33.33% (-4.39-71.05)	29.55% (20.01-39.08)	
		2010	5	5.66 (4.90-6.53)	0.00%	3.33% (-0.38-7.04)	
TW-2010		2009	11.22 (2.95-42.64)	10.40 (8.05-13.44)	33.33% (-4.39-71.05)	28.41% (18.99-37.83)	
		2010	5	6.02 (5.09-7.11)	0.00%	5.56% (0.82-10.29)	

藉由進一步分成前一年有打或沒打季節流感疫苗，來觀察隔年的 GMT 與血清保護率是否有差別，不過不論在哪個年齡層，兩者之間都沒有看到顯著差異。

表 8 2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2009 到 2010 年抗體分布影響之樣本描述 (2009 流感季到 2010 年疫苗前)

before 2010 vaccination	group 1-2009: only 2009 H1 vaccine	group 2-2009: H1 vaccine+2009 TIV
number	80	37
age range (year, mean)	4-12 (9.24)	6-12 (9.0)
gender		
male (%)	51 (63.75%)	17 (45.95%)
female (%)	29 (36.25%)	20 (54.05%)
grade		
1-3 (%)	29 (36.25%)	14 (37.84%)
4-6 (%)	51 (63.75%)	23 (62.16%)

2009 流感季到 2010 年疫苗施打前這段時間，在 117 名個案中，有 80 名在 2009 年時只打了新流感疫苗屬於 group 1-2009，平均年齡為 9.24 歲； 37 名打了新流感疫苗和 2009 年季節流感疫苗屬於 group 2-2009，平均年齡為 9 歲。兩個群體的高年級人數都比低年級還多，整體來說，高年級總共有 74 人 (63.25%)，低年級則只有 43 人 (36.75%)

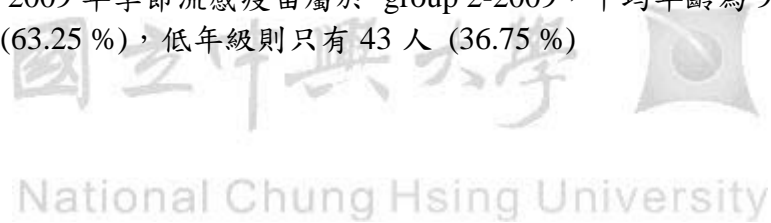


表 9 2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2009 到 2010 年抗體分布影響之樣本描述 (2010 年流感季期間)

2010 flu season	group 1-2010: only 2009 H1 vaccine	group 2-2010: H1 vaccine+2009 TIV
number	55	30
age range (year, mean)	4-12 (8.89)	6-11 (8.73)
gender		
male (%)	27 (49.09%)	15 (50.00%)
female (%)	28 (50.91%)	15 (50.00%)
grade		
1-3 (%)	24 (43.64%)	13 (43.33%)
4-6 (%)	31 (56.36%)	17 (56.67%)

在 85 名個案中，有 55 名在 2009 年時只打了新流感疫苗屬於 group 1-2010，平均年齡為 8.89 歲； 30 名打了新流感疫苗和 2009 年季節流感疫苗屬於 group 2-2010，平均年齡為 8.73 歲。兩群體中皆為高年級人數比低年級多。

表 10 2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2009 年流感季到 2010 年疫苗施打前新流感抗體分布之影響

before 2010 vaccination		group 1-2009: only 2009 H1 vaccine (80)				group 2-2009: H1 vaccine+2009 TIV (37)			
		GMT	95 % CI	seroprotection	95 % CI	GMT	95 % CI	seroprotection	95 % CI
pre09vacc	grade1-3	52.03	46.21-57.85*	89.66%	78.57-100.74%*	36.23	23.93-48.53	71.43%	47.76-95.09%
	grade4-6	34.45	27.54-41.35*	60.78%	47.38-74.18%*	41.22	31.68-50.77	73.91%	55.97-17.95%
	total	40.00	35.07-44.93	71.25%	61.33-81.17%	39.26	31.79-46.73	72.97%	58.66-87.28%
post09vacc	grade1-3	85.95	75.68-96.21**	89.66%	78.57-100.74%	152.27	132.17-172.37	85.71%	67.38-104.04%
	grade4-6	173.59	166.02-181.17**	96.08%	90.75-101.41%	150.64	131.14-170.14	82.61%	67.12-98.10%
	total	134.54	128.14-140.95	93.75%	88.45-99.05%	151.26	137.32-165.20	83.78%	71.91-95.66%
post09season	grade1-3	99.20	92.45-105.95*	100.00%	100.00-100.00%	113.14	101.97-124.30	100.00%	100.00-100.00%
	grade4-6	82.20	75.90-88.51*	94.12%	87.66-100.58%	77.63	67.83-87.42	82.61%	67.12-15.49%
	total	88.00	83.30-92.70	96.25%	92.09-100.41%	89.52	82.04-96.99	89.19%	79.18-99.19%
pre10vacc	grade1-3	57.25	49.50-64.99	82.76%	69.01-96.51%	62.46	49.76-75.15	85.71%	67.38-104.04%
	grade4-6	47.73	38.92-56.54	64.71%	51.59-77.82%#	80.00	67.89-92.11	91.30%	79.79-102.82%#
	total	50.98	44.81-57.15	71.25%	61.33-81.17%	72.85	64.01-81.69	89.19%	79.18-99.19%

*表示 grade1-3 與 grade4-6 相比有顯著差異， $p < 0.05$

**表示 grade1-3 與 grade4-6 相比有顯著差異， $p < 0.005$

#表示 group 1 與 group 2 相比有顯著差異， $p < 0.05$

在 group 1-2009 中，不同年級間有顯著差異，group 2-2009 則沒有差別。Group 1-2009 中，2009 疫苗施打前不論 GMT 或血清保護率低年級都顯著地比高年級要高，但在疫苗施打後則相反，變成高年級較高，然後在之後的時間點可以發現，高年級的 GMT 與血清保護率皆低於低年級，到了 2010 疫苗施打前時，其血清保護率只剩下 64.71%，此時低年級尚有 82.76 的保護率。group 1-2009 與 group 2-2009 相比，則在 2010 疫苗施打前的時間點，高年級 group1-2009 的血清保護率 (64.71%) 顯著的低於 group 2-2009 (91.30%)，GMT 雖然沒有顯著但也呈現相同的趨勢 (group 1-2009: 47.73; group 2-2009: 80.0)。

表 11 2009 年不同疫苗施打情形對於國小學童 2010 年流感季新流感抗體分布之影響

2010 flu season		2010 TIV (85)							
		group1-2010: only 2009 H1 vaccine (55)				group 2-2010: H1+09 season vaccine (30)			
		GMT	95 % CI	seroprotection	95 % CI	GMT	95 % CI	seroprotection	95 % CI
pre10vacc	grade1-3	59.93	51.36-68.51	87.50%	74.27-100.73%	64.63	51.10-78.16	84.62%	65.00-104.23%
	grade4-6	45.74*	36.60-54.88	64.52%	47.67-81.36%*	94.17*	81.69-106.66	94.12%	82.93-105.30%*
	total	51.47*	45.11-57.83	74.55%	63.03-86.06%	80*	67.76-92.24	90.00%	79.26-100.74%
post10vacc	grade1-3	63.50	54.98-72.01	87.50%	74.27-100.73%	84.38	66.04-102.72	84.62%	65.00-104.23%
	grade4-6	80.00	68.15-91.85	83.87%	70.92-96.82%	90.41	74.13-106.69	88.24%	72.92-103.55%
	total	72.33	64.87-79.78	85.45%	76.14-94.77%	87.75	71.90-103.59	86.67%	74.50-98.83%
post10season	grade1-3	56.57	49.18-63.96	83.33%	68.42-98.24%	49.51	34.20-64.82	69.23%	44.14-94.32%
	grade4-6	55.94	43.64-68.24	64.52%	47.67-81.36%	45.20	28.92-61.49	58.82%	35.43-82.22%
	total	56.21	48.92-63.50	72.73%	60.96-84.50%	47.02	32.27-61.77	63.33%	46.09-80.58%

*表示 grade1-3 與 grade4-6 相比有顯著差異， $p < 0.05$

**表示 grade1-3 與 grade4-6 相比有顯著差異， $p < 0.005$

#表示 group 1 與 group 2 相比有顯著差異， $p < 0.05$

同一族群不同年級間相比，GMT 與血清保護率都沒有看到顯著差異。至於不同族群間相比的話則在疫苗施打後的時間點，group 2-2010 的 GMT (grade 1-3: 84.38; grade 4-6: 90.41) 稍高於 group 1-2010 (grade 1-3: 63.5; grade 4-6: 80.0)，不過沒有顯著差異，血清保護率則幾乎差不多，都有達到 80% 以上。

表 12 2009 與 2010 年流感疫苗株的異同對於國小學童 2010 年流感季各個病毒株抗體分布之影響

	group 1 2009+2010 vaccine	group 2 only 2010 vaccine	group 3 only 2009 vaccine	group 4 without any vaccine
H1N1				
number	171	12	64	13
age range (mean)	5-13 (9.82)	7-12 (9.42)	7-13 (10.88)	8-13 (11.92)
gender				
male (%)	89 (52.05%)	6 (50.00%)	26 (40.63%)	6 (46.15%)
female (%)	82 (47.95%)	6 (50.00%)	38 (59.38%)	7 (53.85%)
H3N2 and flu B				
number	80	104	13	65
age range (mean)	7-13 (9.7)	5-13 (9.88)	8-13 (10.85)	7-13 (11.17)
gender				
male (%)	41 (51.25%)	55 (52.88%)	6 (46.15%)	27 (41.54%)
female (%)	39 (48.75%)	49 (47.12%)	7 (53.85%)	38 (58.46%)

H1N1 的部分，在 260 名個案中，有 171 名打了 2009 新流感疫苗與 2010 季節流感疫苗屬於 group 1，平均年齡為 9.82 歲； 12 名只打了 2010 年季節流感疫苗屬於 group 2，平均年齡為 9.42 歲； 64 名只打了 2009 年新流感疫苗屬於 group 3，平均年齡為 10.88 歲； 13 名兩年都沒打疫苗屬於 group 4，平均年齡為 11.92 歲。H3N2 與 B 型流感的部分，在 262 名個案中，有 80 名打了 2009 與 2010 季節流感疫苗屬於 group 1，平均年齡為 9.7 歲； 104 名只打了 2010 年季節流感疫苗屬於 group 2，平均年齡為 9.88 歲； 13 名只打了 2009 年季節流感疫苗屬於 group 3，平均年齡為 10.85 歲； 65 名兩年都沒打疫苗屬於 group 4，平均年齡為 11.17 歲。

表 13 2009 與 2010 年新型流感疫苗株接種與否對於國小學童 2010 年流感季新流感疫苗株與流行株抗體分布之影響

		pre10vacc			post10vacc			post10season			
		vH1N1	H1-5520	H1-5506	vH1N1	H1-5520	H1-5506	vH1N1	H1-5520	H1-5506	
received 2010 TIV (183)	group 1: 2009 H1 vaccine (171)	GMT	61.47	36.29	17.71	75.28	85.71	21.43	55.32	48.59	22.40
		95 % CI	57.25-65.69	21.77-50.82	10.72-24.70	63.86-86.70#	57.80-113.62*#	13.90-28.95**	45.28-65.36	31.77-65.42	12.98-31.83
		seroprotection	78.36%	53.22%	26.90%	86.55%	69.59%	37.43%	72.51%	59.65%	39.77%
		95 % CI	72.19-84.53%*	45.74-60.70%	20.25-33.55%*	81.44-91.66%	62.70-76.49%	30.17-44.68%	65.82-79.21%	52.30-67.00%	32.43-47.10%
received 2010 TIV (77)	group 2: without 2009 H1 vaccine (12)	GMT	26.70	13.35	12.60	53.39	16.82	6.30	40.00	47.57	16.82
		95 % CI	11.31-42.08	2.64-24.05	6.25-18.95	24.38-82.41	5.45-28.19*	1.71-10.89**	21.02-58.98	12.57-82.56	9.24-24.39
		seroprotection	41.67%	25.00%	0.00%	66.67%	33.33%	0.00%	41.67%	41.67%	33.33%
		95 % CI	13.77-69.56%*	0.50-49.50%	0.00-0.00%*	39.99-93.34%	6.66-60.01%	0.00-0.00%	13.77-69.56%	13.77-69.56%	6.66-60.01%
without 2010 TIV (13)	group 3: 2009 H1 vaccine (64)	GMT	55.96	32.92	17.19	35.51	37.89	13.69	53.59	57.18	28.59
		95 % CI	48.77-63.15	16.14-49.69	11.03-23.35	20.27-50.74*#	29.65-46.14**#	6.84-20.54**	38.32-68.85	39.65-74.72	21.65-35.54
		seroprotection	71.88%	46.88%	26.56%	59.38%	53.13%	21.88%	67.19%	64.06%	46.88%
		95 % CI	60.86-82.89%	34.65-59.10%	15.74-37.38%	47.34-71.41%	40.90-65.35%*	11.75-32.00%	55.68-78.69%	52.31-75.82%	34.65-59.10%
without 2010 TIV (13)	group 4: without 2009 H1 vaccine (13)	GMT	42.19	23.47	17.04	17.04	8.08	6.89	40.00	89.00	30.64
		95 % CI	25.67-58.71	11.36-35.58	8.91-25.18	5.85-28.24*	-11.63-27.79**	-1.31-15.08**	26.25-53.75	70.13-107.88	19.64-41.64
		seroprotection	69.23%	46.15%	23.08%	46.15%	15.38%	0.00%	53.85%	84.62%	53.85%
		95 % CI	44.14-94.32%	19.05-73.25%	0.17-45.98%	19.05-73.25%	-4.23-35%*	0.00-0.00%	26.75-80.95%	65.00-104.23%	26.75-80.95%

*表示 group 1 與 group 2 相比有顯著差異， $p < 0.05$

**表示 group 1 與 group 2 相比有顯著差異， $p < 0.005$

#表示 group 1 與 group 3 或 group 2 與 group 4 相比有顯著差異， $p < 0.05$

連續兩年都有打疫苗的 group 1，其 GMT 與血清保護率在不同時間點和病毒株都比 group 2 來的高，並在疫苗施打前的疫苗株與 H1-5506 的血清保護率以及疫苗施打後兩個流行株的 GMT 上出現顯著差異。對於 2010 沒有打疫苗的學童，則在疫苗施打後的時間點 group 3 的 GMT 顯著高於 group 4，血清保護率也呈現相同趨勢，不過只在 H1-5520 出現顯著差異。此外，group 1 與 group 3 相比，在疫苗施打後的時間點疫苗株與抗原性較近的流行株 H1-5520 GMT 有出現顯著差異，group 2 與 group 4 相比則沒有顯著。

表 14 2009 與 2010 年 H3N2 季節流感疫苗株的差異對於國小學童 2010 年流感季 H3N2 疫苗株與流行株抗體分布之影響

		pre10vacc			post10vacc			post10season			
		vH3N2	H3-3869	H3-8214	vH3N2	H3-3869	H3-8214	vH3N2	H3-3869	H3-8214	
received 2010 TIV (184)	group 1:	GMT	22.78	17.26	9.91	20.00	18.50	11.19	30.84	24.41	18.34
	2009 TIV (80)	95 % CI	14.73-30.82*	11.58-22.94*	5.04-14.79*	12.92-27.08*	12.01-24.99*	5.05-17.34	20.16-41.53*	13.98-34.84*	8.62-28.06*
		seroprotection	35.00%	21.25%	12.50%	27.50%	23.75%	16.25%	43.75%	40.00%	32.50%
		95 % CI	24.55-45.45%*	12.29-30.21%	5.25-19.75%	17.72-37.28%	14.42-33.08%	8.17-24.33%	32.88-54.62%*	29.26-50.74%*	22.24-42.76%*
without 2009 TIV (104)	group 2:	GMT	38.43	24.10	14.05	31.26	27.36	14.92	59.27	46.32	33.41
		95 % CI	29.09-47.77*	18.17-30.04*	8.95-19.15*	22.97-39.55*#	19.78-34.94*	8.68-21.16	47.14-71.40*	34.62-58.02*	22.27-44.55*
		seroprotection	51.92%	32.69%	22.12%	41.35%	33.65%	22.12%	62.50%	59.62%	47.12%
		95 % CI	42.32-61.53%*	23.68-41.71%	14.14-30.09%	31.88-50.81%	24.57-42.74%	14.14-30.09%	53.20-71.80%*	50.19-69.05%*	37.52-56.71%*
without 2010 TIV (78)	group 3:	GMT	23.47	20.00	11.13	17.04	15.32	5.00	32.32	30.64	18.96
	2009 TIV (13)	95 % CI	4.71-42.22	5.51-34.49	-1.49-23.74	5.46-28.63	5.39-25.25	-0.44-10.44	7.77-56.87	5.33-55.94	-4.34-42.27
		seroprotection	23.08%	23.08%	15.38%	15.38%	7.69%	0.00%	46.15%	46.15%	46.15%
		95 % CI	0.17-45.98%	0.17-45.98%	-4.23-35%	-4.23-35%	-6.79-22.18%	0.00-0.00%	19.05-73.25%	19.05-73.25%	19.05-73.25%
without 2009 TIV (65)	group 4:	GMT	25.29	18.76	12.25	15.99	14.68	5.62	35.57	29.99	20.65
		95 % CI	14.48-36.10	11.50-26.02	5.58-18.91	9.21-22.77#	8.80-20.56	2.00-9.24	21.37-49.78	15.77-44.22	5.47-35.83
		seroprotection	33.85%	24.62%	15.38%	15.38%	12.31%	3.08%	49.23%	41.54%	32.31%
		95 % CI	22.34-45.35%	14.14-35.09%	6.61-24.16%	6.61-24.16%	4.32-20.29%	-1.12-7.28%	37.08-61.38%	29.56-53.52%	20.94-43.68%

*表示 group 3 與 group 4 相比有顯著差異， $p < 0.05$

**表示 group 3 與 group 4 相比有顯著差異， $p < 0.005$

#表示 group 1 與 group 3 或 group 2 與 group 4 相比有顯著差異， $p < 0.05$

Group 2 的 GMT 顯著地比 group 1 還高，至於血清保護率的部分，雖然施打疫苗前對於疫苗株有顯著差異 (group 1: 35 %; group 2: 51.92 %)，不過在打完疫苗後，三株病毒都沒有太大的差別，甚至在疫苗株的部分血清保護率還出現稍微下降的情形 (group 1: 27.5 %; group 2: 41.35 %)；到季後時，疫苗株與流行株的 GMT 和血清保護率均呈現上升的趨勢。至於沒有打疫苗的學童，group 3 與 group 4 相比沒有顯著差異。此外，group 1 與 group 3 相比沒有顯著，但 group 2 與 group 4 相比則在疫苗施打後的疫苗株 GMT 出現顯著差異。

表 15 2009 與 2010 年 B 型季節流感疫苗株接種與否對於國小學童 2010 年流感季 B 型流感疫苗株與流行株抗體分布之影響

		pre10vacc			post10vacc			post10season			
		vacc-B	B-3591	B-5806	vacc-B	B-3591	B-5806	vacc-B	B-3591	B-5806	
received 2010 TIV (183)	group 1: 2009 TIV (80)	GMT	44.77	36.05	16.67	25.05	25.05	12.97	22.78	16.82	17.26
		95 % CI	38.19-51.35	29.92-42.18	12.51-20.83	19.55-30.56	19.55-30.56	9.36-16.57	16.79-28.76	12.24-21.39	11.98-22.54
		seroprotection	70.00%	57.50%	17.50%	47.50%	47.50%	5.00%	43.75%	22.50%	47.50%
		95 % CI	59.96-80.04%	46.67-68.33%	9.17-25.83%	36.56-58.44%	36.56-58.44%	0.22-9.78%	32.88-54.62%	13.35-31.65%	36.56-58.44%
without 2009 TIV (104)	group 2:	GMT	37.92	30.03	15.12	24.43	24.10	12.88	22.70	16.82	16.27
		95 % CI	32.76-43.09	24.80-35.27	11.78-18.45	18.78-30.08	18.63-29.57#	9.23-16.53	17.51-27.89	12.84-20.80	11.73-20.80
		seroprotection	65.38%	47.12%	11.54%	46.15%	46.15%	7.69%	43.27%	18.27%	38.46%
		95 % CI	56.24-74.53%	37.52-56.71%	5.40-17.68%	36.57-55.74%	36.57-55.74%	2.57-12.81%	33.75-52.79%	10.84-25.70%	29.11-47.81%
without 2010 TIV (77)	group 3: 2009 TIV (13)	GMT	75.85	61.28	23.47	17.04	8.99	11.13	15.32	15.32	16.16
		95 % CI	64.07-87.62	48.85-73.71*	14.48-32.45	4.25-29.84	-0.48-18.46	2.36-19.89	1.11-29.53	1.11-29.53	3.22-29.09
		seroprotection	84.62%	76.92%	23.08%	30.77%	0.00%	0.00%	30.77%	30.77%	30.77%
		95 % CI	65.00-104.23%	54.02-99.83%	0.17-45.98%	5.68-55.86%	0.00-0.00%	0.00-0.00%	5.68-55.86%	5.68-55.86%	5.68-55.86%
without 2009 TIV (65)	group 4: without 2009 TIV (65)	GMT	44.03	33.01	16.33	16.51	9.28	11.24	19.16	19.16	19.79
		95 % CI	37.01-51.05	25.16-40.86*	11.81-20.86	9.75-23.26	5.07-13.49#	6.84-15.65	12.10-26.23	12.10-26.23	14.18-25.39
		seroprotection	70.77%	50.77%	16.92%	27.69%	1.54%	3.08%	36.92%	36.92%	30.77%
		95 % CI	59.71-81.83%	38.62-62.92%	7.81-26.04%	16.81-38.57%	-1.45-4.53%	-1.12-7.28%	25.19-48.66%	25.19-48.66%	19.55-41.99%

*表示 group 1 與 group 2 相比有顯著差異， $p < 0.05$

**表示 group 1 與 group 2 相比有顯著差異， $p < 0.005$

#表示 group 1 與 group 3 或 group 2 與 group 4 相比有顯著差異， $p < 0.05$

首先 group 1 和 group 2 相比沒有顯著差異。在疫苗施打前的時間點，對於 B-3591 (Victoria) 的 GMT group 3 (61.28) 顯著高於 group 4 (33.01)，相同 lineage 的疫苗株雖然具有相同的趨勢但沒有達到顯著 (group 3: 75.85; group 4: 44.03)。此外，group 1 與 group 3 相比沒有顯著差異，group 2 與 group 4 相比則在疫苗施打後的 B-3591 GMT 出現顯著差異。

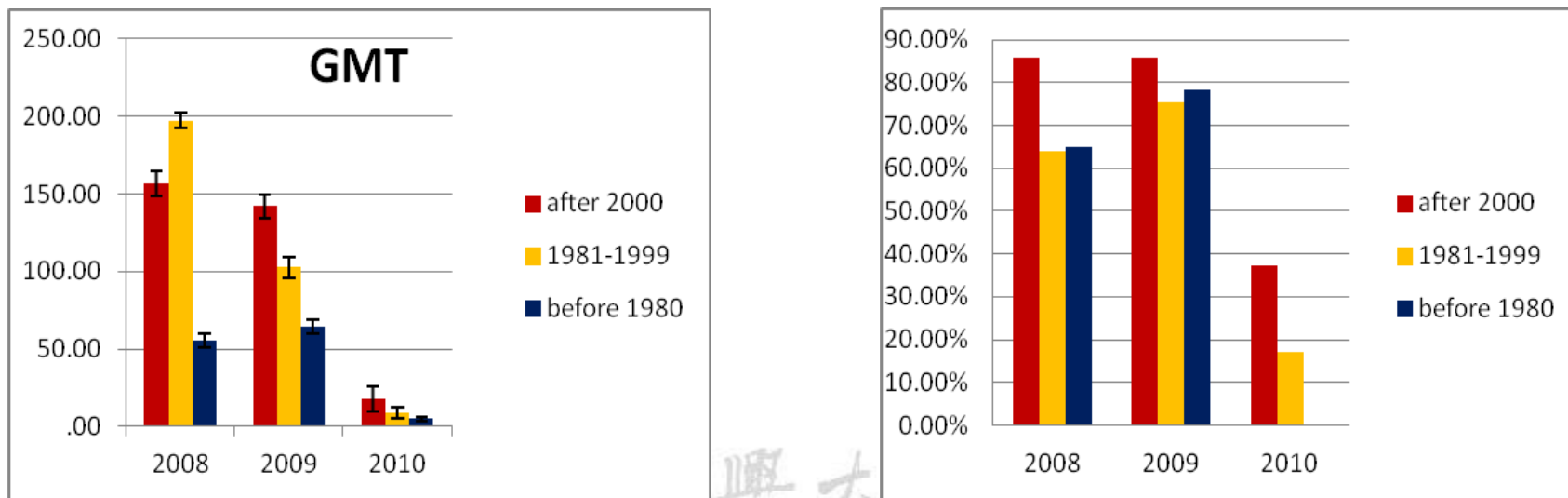


圖 5 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 2008 到 2010 年季節流感 H3N2 疫苗株之 GMT 與血清保護率長條圖

2008 與 2009 年兩個低年齡層的 GMT 都顯著地比高年齡層高，2010 年由於 H3N2 疫苗株改變使得 GMT 在三個年齡層都很低。血清保護率在前兩年三個年齡層都還蠻相近的，只是在 2010 年跟 GMT 一樣大幅下降。整體來說，較年輕的兩個年齡層，其 GMT 和血清保護率大於高年齡層。

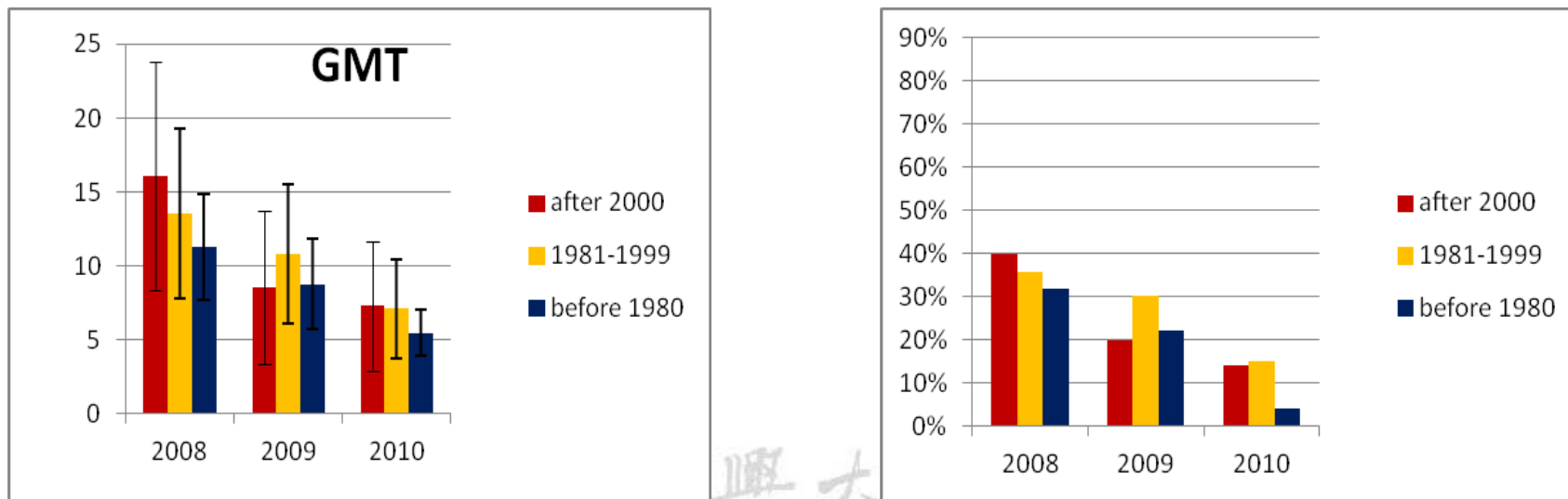


圖 6 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Taiwan ex USA/28-9/2010 之 GMT 與血清保護率長條圖

GMT 和血清保護率的分布與 H3N2 疫苗株相似，年齡層低的兩族群略微高些，但不同年齡層相比沒有顯著差異。

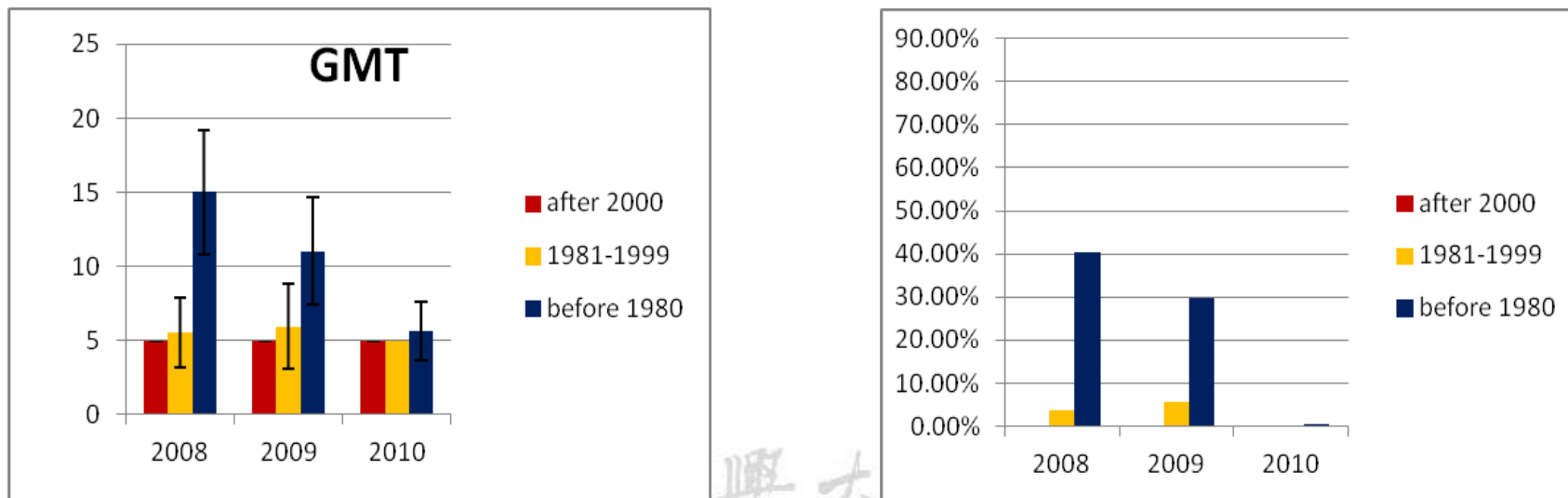


圖 7 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Taichung/50-1/2004 之 GMT 與血清保護率長條圖

與之前的病毒株相反，在 2008 與 2009 年時，1980 年前出生的族群其 GMT 和血清保護率高於年輕的族群，並具有顯著差異，2010 年則不具有顯著差異。

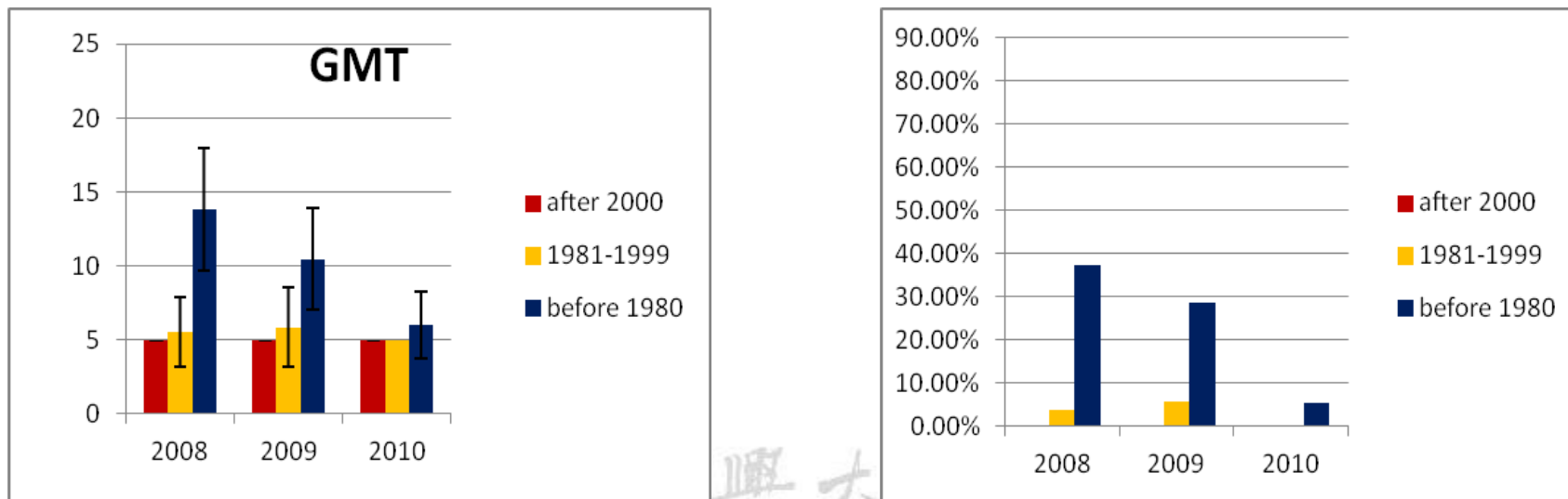


圖 8 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Yunlin/113-3/2010 之 GMT 與血清保護率長條圖

實驗結果和 2004 年台中分離到的非常相似，一樣在 2008 與 2009 年時，高年齡層的 GMT 和血清保護率顯著高於較年輕的族群，2010 年則不具有顯著差異。

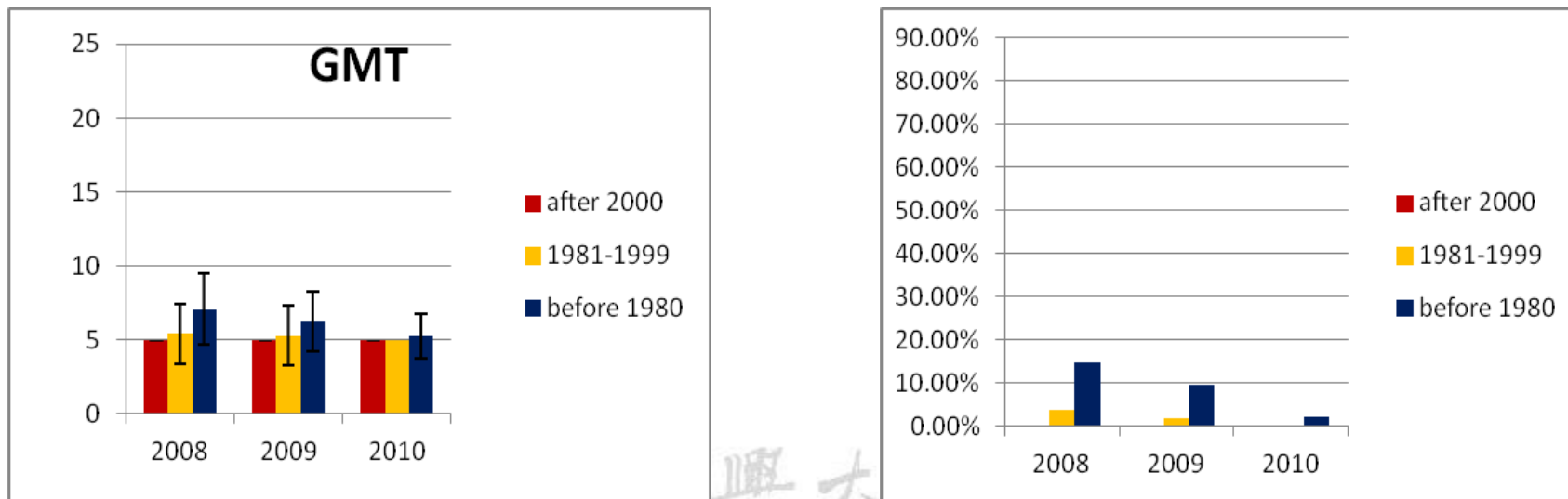


圖 9 台灣地區 2008 到 2010 年不同年齡層血清對於 A/Swine/Obihiro/10/1985 之 GMT 與血清保護率長條圖

抗體分布一樣是高年齡層較高，但不同年齡層間沒有顯著差異，且 GMT 與血清保護率結果也是四株豬流感病毒中最低的。