

呼吸道細胞融合病毒疫苗使用建議 (專業版)
**Recommendation for the Use of Respiratory Syncytial Virus
Vaccine**

台灣內科醫學會
台灣老年學暨老年醫學會
台灣兒科醫學會
台灣兒童感染症醫學會
台灣周產期醫學會
台灣長期照顧感染預防暨控制學會
台灣疫苗推動協會
台灣家庭醫學醫學會
台灣胸腔暨重症加護醫學會
台灣婦產科醫學會
國家衛生研究院兒童醫學及健康研究中心

制定日期：2024 年 3 月

註：本建議中所列出之條文，為台灣相關專家學者根據現有的醫學證據所做出的綜合建議。此建議應根據日後更多的醫學研究發現加以修改，且不應引用這些條文作為糾紛審議之依據。

呼吸道細胞融合病毒（respiratory syncytial virus；RSV）為幼兒因為細支氣管炎與肺炎住院最常見的原因，大多數感染發生於 1 歲以下，幾乎所有兒童在 2 歲以前都會得到感染，需要住院的嚴重感染大多發生於出生後 2-3 個月之內 [1,2]，文獻報告中住院兒童的死亡率為 0.1% – 9.3% [3,4]。近來研究發現 RSV 在年長者也會引起下呼吸道感染，而導致相當的疾病負擔與死亡 [5,6]。因為成人的下呼吸道感染不常檢驗此病毒，而傳統檢驗方法的敏感性偏低，所以世界各地各報告的成人 RSV 發病率預估值變異極大 [5]。一般而言，成人的 RSV 感染大多發生在長者，美國估計 ≥ 65 歲的長者每年 60,000–160,000 次住院與 6,000–10,000 死亡病例 [5]。

一個 4 年前瞻性研究顯示，健康長者每年有 3% – 7% 的 RSV 感染率，慢性心肺疾病成人則有 4%–10% 年感染率 [7]。RSV 在 ≥ 65 歲長者需要住院的病例中，佔了肺炎的 10.6%，慢性阻塞性肺病的 11.5%，鬱血性心臟衰竭的 5.4% 與氣喘的 7.2% [7]。

一個研究報告估計在 2015 年，估計 RSV 在全世界的工業化國家年長者共發生 150 萬次急性呼吸道感染，33.6 萬次住院，1.4 萬死亡數 [8]。一個收集 1996 年至 2020 年研究的綜合分析，在工業化國家有潛在疾病成人的急性 RSV 呼吸道感染年發生率為每千人 37.6，住院死亡率為 11.7% [7]。相關資料在開發中國家均付闕如 [7,8]。

2016 至 2018 年間，台灣一個針對 > 20 歲成人的社區肺炎研究，偵測到 RSV 的比率為 1.9% [9]。台灣另一個針對有呼吸道感染的住院成人研究，使用聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction）為檢驗方法的 Luminex xTAG Respiratory Viral Panel assay，於 2292 檢體中有 22% 可測到病毒，當中包括少數 RSV [10]。

位處亞熱帶的台灣地區，RSV 流行的季節傾向並不明顯，一年十二個月均有病例。在台灣北部地區，RSV 流行曲線呈現雙峰分布，一個在三月至五月，另一個在八月至十月。在台灣南部地區，RSV 感染在四月至七月發生率較高 [2]。

RSV 分成 A 與 B 兩種血清型，雖然各研究的結論有些差異，但一般而言，這兩型病毒在臨床表現與預後上並無明顯差異 [11]。長者發生 RSV 肺炎的時候，其預後比兒童差。一個台灣的 14 位 RSV 成人病例報告，57% 超過 65 歲，57% 併發健康照護相關感染。其中超過 70% 合併細菌感染，有 64% 需要使用呼吸器，住院病例的死亡率為 50% [11]。其他報告的 RSV 肺炎成人住院病例，死亡率為 15% – 26% [11]。

成人的 RSV 下呼吸道感染病例，有 30% 合併肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、嗜血桿菌 (*Haemophilus influenza*) 感染，最近的研究則發現綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 與腸桿菌 (*Enterobacteriales*) 愈來愈常合併成人 RSV 感染 [11]。成人 RSV 感染併發細菌感染，會加重病情並導致較長的住院天數 [11]。

RSV 成人病例的住院率隨著年齡增加而上升，尤其 75 歲以上長者 [5]。成人感染 RSV 需要住院的危險因素包括：慢性阻塞性肺病、氣喘、鬱血性心臟衰竭、冠狀動脈疾病、腦血管疾病、糖尿病、慢性肝病、慢性腎病、長期照顧機構住民、衰弱 (frailty)、極度年長 [5]。免疫缺損患者也容易得到嚴重 RSV 感染，包括血液幹細胞移植、接受免疫抑制治療 [5]。

各年齡層中，RSV 感染的疾病負擔在幼兒最大。研究顯示，< 18 個月幼兒得到 RSV 感染以後，產生的免疫保護力不佳 [12]。RSV 疫苗另外有著可能引起呼吸道疾病增強 (enhanced respiratory disease) 的理論顧慮 [13]，此顧慮主要是對 RSV 尚未有免疫反應的嬰兒，而不見於抗體陽性的較大兒童 [14]。需要住院的嚴重 RSV 感染大多發生於出生後 2-3 個月之內 [1,2]，使得幼兒接種疫苗以預防感染的預防策略有些困難，所以必須考慮對懷孕母親接種疫苗的策略 [15]。

母親的 IgG 抗體在大約 13 週孕齡時開始經由胎盤傳給胎兒，在第三孕期達到高峰，尤其產前最後 4 週 [16]。母親接種 RSV 疫苗後，大約 2 週後可在胎兒/嬰兒體內中測到抗體 [15]。

研發出的 RSV 疫苗大多以病毒的 F 蛋白為免疫標的，此蛋白的可讓病毒與細胞膜融合並進入細胞，可誘發中和性抗體，並且在各種 A 型與 B 型 RSV 間均極保守 (conserved) 而有一致性 [17]。疫苗所用的 F 蛋白都使用融合前 (pre-fusion; pre-F) 型態，此型態為病毒進入細胞前的型態，帶有重要中和位點而可誘發中和性免疫反應。相對的融合後型態 (post-fusion form) 引發的免疫反應則較弱，且有引起免疫增強 (immune enhancement) 而在穿透性感染後出現重症的顧慮 [18,19]。

2023 年美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration; FDA) 核准兩種 RSV 疫苗的使用，均為不具活性的蛋白次單位 (protein subunit) 疫苗。一種是可用於 ≥ 50 歲成人的 RSVPreF3 (Arexvy, GlaxoSmithKline (GSK))，含有 AS01E 佐劑與 120 µg A 型 RSV 的 pre-F 蛋白疫苗 [17]。另一種疫苗是可用於 ≥ 60 歲成人與孕婦的 RSVpreF (Abrysvo, Pfizer) [5]，此疫苗含有 A 型與 B 型 RSV 的 pre-F 蛋白共 120 µg，不含免疫佐劑 [19]。莫德納公司則發展出可製造 A 型 RSV pre-F 蛋白的 mRNA-1345 疫苗，此疫苗為脂肪奈米顆粒 (lipid

nanoparticle) 包被的 mRNA，一劑 50 µg [20]，2024 年 5 月美國 FDA 核准使用。

長者接種

GSK RSV 疫苗

GSK 疫苗 (RSVPreF3) 的臨床效力報告，包括 24,973 位 ≥ 60 歲的長者。接種一劑疫苗以後，在第一個 RSV 流行季，預防有相關症狀/徵候、檢驗證實的 RSV 下呼吸道感染保護效力為 82.6% (96.95% confidence interval (CI) = 57.9%–94.1%)，第二個流行季為 56.1% (95% CI = 28.2%–74.4%)。橫跨兩季的保護效力為 74.5% (97.5% CI = 60.0%–84.5%) (註：本研究的對象與個案定義與其他疫苗研究不同，不能直接比較差異)。該報告的樣本數，不足以評估疫苗對住院、需要使用呼吸器、死亡的保護效力。嚴重不良反應在試驗組與對照組相當 (相對危險 = 1.02; 95% CI = 0.91–1.15)。疫苗注射後 30 天內發生心房顫動 (atrial fibrillation) 在試驗組的報告數目 (10 例; 0.1%)，高於對照組 (4 例; < 0.1%)，統計上沒有明顯差異 [5]。

Pfizer RSV 疫苗

Pfizer 疫苗 (RSVpreF) 的臨床效力報告，包括 36,862 位 ≥ 60 歲的長者，試驗組接種一劑 120 µg preF 蛋白疫苗 [5]。接種一劑以後，在第一個 RSV 流行季，預防有相關症狀/徵候、檢驗證實的 RSV 下呼吸道感染保護效力為 88.9% (95% CI = 53.6%–98.7%)，第二個流行季為 78.6% (95% CI = 23.2%–96.1%)。橫跨兩季的保護效力為 84.4% (95% CI = 59.6%–95.2%)。註：本研究的對象與個案定義與其他疫苗研究不同，不能直接比較差異) 該報告的樣本數，不足以評估疫苗對住院、需要使用呼吸器、死亡的保護效力。嚴重不良反應在試驗組與對照組相當 (相對危險 1.04; 95% CI = 0.94–1.15)。疫苗注射後 30 內發生心房顫動在試驗組的報告數目 (10 例; < 0.1%)，高於對照組 (4 例; < 0.1%)，統計上沒有明顯差異 [5]。

這兩種 RSV 疫苗的報告中，有 6 例於疫苗接種後出現發炎性神經病變，包括 Guillain-Barré 症候群、急性瀰漫性腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis) 與其他。因為研究個案數的限制，目前無法判斷與疫苗的因果關係，需要日後的上市後監測分析。美國疫苗接種諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practice) 建議 RSV 疫苗用於 ≥ 75 歲以上長者、60–74 歲有危險因素的長者 [21]。所謂的危險因素包括：肺病 (包括慢性阻塞性肺

病、氣喘)、心臟血管疾病(包括鬱血性心臟衰竭、冠狀動脈疾病)、中重度免疫缺損(因疾病或治療引起)、腎臟疾病、肝臟疾病、惡性血液疾病、體質衰弱、極度年長、其他被照顧者認定具有嚴重 RSV 感染風險的潛在疾病、長期照顧機構與其他照護機構的居民 [5,21]。美國疫苗接種諮詢委員會建議在 RSV 流行季節之前接種疫苗，但 COVID-19 疫情之後，美國的 RSV 季節已經不若以往型態 [5]。

同時接種 RSV 疫苗與季節性流感疫苗是可行的，同時接種疫苗的研究只發現當 GSK 的 RSV 疫苗與流感疫苗同時接種時，H3N2 A 型流感疫苗抗體與 RSV 抗體比對照的佐劑四價非活性流感疫苗低。目前，尚無 RSV 疫苗與其他疫苗同時接種的研究報告 [5]。

Moderna mRNA 疫苗

Moderna mRNA 疫苗第一期臨床試驗顯示可以誘發 A 型與 B 型 RSV 中和性抗體，並可持續 6 個月 [20]。第二 - 三期臨床試驗收集 35541 位 ≥ 60 歲成人，追蹤中位值為 112 天 [20]。mRNA-1345 對於 ≥ 2 個相關症狀/徵候、檢驗證實的 RSV 下呼吸道感染的保護效力為 83.7% (95% CI, 66.0% - 92.2%)；對於 ≥ 3 個相關症狀/徵候、檢驗證實的 RSV 下呼吸道感染的保護效力為 82.4% (95% CI, 34.8% - 95.3%)，對於所有 RSV 相關急性呼吸道疾病的保護效力為 68.4% (95% CI, 50.9 - 79.7) (註：本研究的對象與個案定義與其他疫苗研究不同，不能直接比較差異)。對於 B 型 RSV 感染的保護效力稍低於對 A 型 RSV 感染的保護，但未達統計上顯著異議。不良反應包括注射部位疼痛、發紅、腫脹、腋下疼痛或腫脹、頭痛、肌肉痛、關節痛、倦怠，發燒發生率很低，沒有因果相關的重大不良反應，沒有觀察到心房顫動 [20]。

孕婦接種

Pfizer RSV 疫苗

Pfizer 疫苗接種於孕婦的臨床試驗中，對出生到 180 天大嬰兒發生需要醫療處置的 RSV 下呼吸道感染的保護效力(下呼吸道感染的定義是出現至少一個相關症狀)，孕婦在 24 - 36 週孕齡接種疫苗為 51.3%，在 32 - 36 週孕齡接種疫苗為 57.3%。Pfizer 疫苗對 RSV 相關住院的保護效力，24 - 36 週孕齡接種疫苗為 56.8%，在 32 - 36 週孕齡接種疫苗為 48.2% [22]。孕婦接種 RSV 疫苗最常見的不良反應包括注射部位疼痛、頭痛、肌肉痛、噁心 [22]。Pfizer 疫苗在 24-36 週孕齡的孕婦試驗，疫苗組的早產發生率(< 37 週孕齡)稍高於對照組，但其差異未達統計意義 [5]。此外，懷孕高血壓疾病較常見於疫苗組，但未達統計

意義。美國食品藥物管理局認為對於 32 – 36 週孕齡的嬰兒而言，使用疫苗預防 RSV 下呼吸道感染的效益超過上述可能不良事件的風險 [22]。2023 年 8 月，美國食品藥物管理局核准 Pfizer RSV 疫苗使用於孕婦以預防 < 6 個月嬰兒的 RSV 下呼吸道感染，其劑量與 ≥ 60 歲的建議劑量相同 [22]，並將早產列為警告事項，限制疫苗適用限於 32 – 36 週孕齡以避免 < 32 週孕齡早產兒比較容易有嚴重併發症的情形 [22]。

當 RSVpreF 疫苗設定為每劑 295 美元時，美國對孕婦接種疫苗的成本效益分析，在全年接種疫苗時，每個 QALY 為美金 400,304。在 RSV 流行季接種疫苗，每 QALY 為美金 167,280 [22]。2023 年 9 月 22 日美國疫苗接種諮詢委員會建議孕婦孕齡 32 – 36 週，在 RSV 流行季接種一劑 Pfizer RSVpreF 疫苗以預防 6 個月以下嬰兒的 RSV 下呼吸道感染 [22]。

[建議]

- 一、台灣地區並無固定的 RSV 流行季節，所以使用 RSV 疫苗時，不必考慮接種的季節。
- 二、不同臨床試驗研究的背景、試驗對象、地點、檢驗方式、病例定義均有差異，本建議所列的不同臨床試驗結果不宜直接互相比較。
- 三、長者疫苗建議：
 1. ≥ 75 歲的長者，建議接種一劑核准使用的 RSV 疫苗。
 2. 60 – 74 歲有危險因素的長者，建議接種一劑核准使用的 RSV 疫苗。危險因素包括：
 - A. 慢向肺病：包括慢性阻塞性肺病、氣喘。
 - B. 慢性心臟血管疾病：包括鬱血性心臟衰竭、冠狀動脈疾病。
 - C. 中重度免疫缺損：因疾病或治療引起。
 - D. 慢性腎病。
 - E. 慢性肝病。
 - F. 惡性血液疾病。
 - G. 衰弱：衰弱意指容易有嚴重健康後果的長者身體狀況，雖然沒有公認的定義，但一般認為符合下述 ≥ 3 項指標者可視為衰弱，包括非刻意的體重減輕（過去一年減少 10 英鎊或 4.5 公斤體重）、自感虛弱（self-reported exhaustion）、抓握力（grip strength）不佳、行走緩慢、低活動力（low physical activity）。
 - H. 長期照顧機構與其他照護機構的住民。
 - I. 其他被照顧者認定具有嚴重 RSV 感染風險的潛在疾病。
 3. 60–74 歲沒有危險因素的長者，可依照個人狀況，經過共享決策（shared decision making）後考慮接種一劑核准長者使用的 RSV 疫苗。

4. RSVPreF3 (Arexvy, GSK) : ≥ 60 歲接種一劑，肌肉注射。
5. RSVpreF (Abrysvo, Pfizer) : ≥ 60 歲接種一劑，肌肉注射。
6. mRNA-1345 : ≥ 60 歲接種一劑，肌肉注射。

四、懷孕婦女疫苗建議：

1. 孕婦宜考慮在 28–36 週孕齡接種 RSV 疫苗以預防 6 個月以下嬰兒的 RSV 下呼吸道感染。
2. RSVpreF (Abrysvo, Pfizer) : 接種一劑，肌肉注射。

五、RSV 疫苗可與其他疫苗同時接種於不同部位，長者可同時接種的包括所有非活性疫苗與活性減毒疫苗，孕婦則可同時接種非活性疫苗。如果考慮 RSV 疫苗與百日咳疫苗同時接種可能出現的免疫干擾，孕婦可先接種 RSV 疫苗，間隔至少 14 天後接種含有百日咳成分的疫苗。

六、RSV 疫苗禁忌：對 RSV 疫苗或其成分有嚴重過敏，包括立即型過敏 (anaphylaxis)。

七、RSV 疫苗注意事項：有中度到重度急性疾病時，宜暫緩接種疫苗。

八、接種 RSV 疫苗的安全性需要上市後追蹤研究。

九、台灣成人的 RSV 感染發生率與相關資料不足，宜加強成人的 RSV 流行病學研究。

十、台灣應該進行 RSV 疫苗的本土成本效益研究，以作為 RSV 疫苗的政策依據。

[參考文獻]

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134:e620-38.
2. Lee PI, Liu CC, Hu YL, Chen JM. Seasonality and risk factor analysis of respiratory syncytial virus infection in children in Taiwan- a retrospective study from 1995 to 2005. *J Med Virol* 2023;95(10):e29116.
3. Moura FE, Nunes IFS, Silva GB, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus infections in Northeastern Brazil: seasonal trends and general aspects. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74: 165–7.
4. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, et al. RSV prevention in all infants: which is the most preferable strategy? *Front Immunol* 2022;13:880368.
5. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, et al. Use of

- respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *Morb Mortal Wkly Rep* 2023;21;72(29):793-801.
6. Johannesen CK, van Wijhe M, Tong S, Fernández LV, Heikkinen T, van Boven M, et al. Age-specific estimates of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in 6 European countries: a time series analysis. *J Infect Dis* 2022;226(Suppl 1):S29-S37.
 7. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H, RESCEU Investigators. Disease burden estimates of respiratory syncytial virus related acute respiratory infections in adults with comorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2022;226(Suppl 1):S17-S21.
 8. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, Campbell H, et al. Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infection in older adults in 2015: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 7):S577-S583.
 9. Lin WH, Chiu HC, Chen KF, Tsao KC, Chen YY, Li TH, et al. Molecular detection of respiratory pathogens in community-acquired pneumonia involving adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2022;55:829-37.
 10. Tai CC, Tsai CH, Huang YH, Lee CL, Chen HP, Chan YJ. Detection of respiratory viruses in adults with respiratory tract infection using a multiplex PCR assay at a tertiary center. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54:858-64.
 11. Chen CL, Lin YC, Tseng HY, Chen WC, Liang SJ, Tu CY, et al. High mortality of patients with severe pneumonia caused by respiratory syncytial virus, August 2021-June 2023, Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2024;57:184-8.
 12. Esposito S, Scarselli E, Lelii M, Scala A, Vitelli A, Capone S, et al. Antibody response to respiratory syncytial virus infection in children <18 months old. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1700-6.
 13. Eichinger KM, Kosanovich JL, Lipp M, Empey KM, Petrovsky N. Strategies for active and passive pediatric RSV immunization. *Ther Adv Vaccines Immunother* 2021;9:2515135520981516.
 14. Mejias A, Rodriguez-Fernandez R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:36-46.
 15. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, et al. RSV Prevention in all infants: which is the most preferable strategy? *Front Immunol* 2022;13:880368.
 16. Saso A, Kampmann B. Maternal immunization: nature meets nurture. *Front Microbiol* 2020;11:1499.

17. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:595-608.
18. Capella C, Chaiwatpongsakorn S, Gorrell E, Risch ZA, Ye F, Mertz SE, et al. Prefusion F, postfusion F, G Antibodies, and disease severity in infants and young children with acute respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis* 2017;216:1398-406.
19. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:1465-77.
20. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV preF vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;389:2233-44.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus (RSV) immunizations. (<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/index.html>).
22. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1115-22.

呼吸道細胞融合病毒疫苗使用建議專家名單

召集人：李秉穎

委員（筆畫序）：

- 古世基（台灣大學醫學院附設醫院內科部胸腔科）
- 呂俊毅（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）
- 李文生（新北市立聯合醫院）
- 林千裕（新竹市立馬偕兒童醫院）
- 林邑璦（臺北榮民總醫院感染科）
- 林奏延（林口長庚醫院兒童醫學部）
- 林英欽（臺北市立萬芳醫院家庭醫學科）
- 邱南昌（馬偕兒童醫院兒童醫務部）
- 紀鑫（馬偕兒童醫院兒童感染科）
- 徐任甫（林口長庚醫院兒童醫學部）
- 張峰義（三軍總醫院感染科）

陳伯彥 (台中榮民總醫院兒童醫學部)
陳志榮 (林口長庚醫院兒童醫學部)
陳宜君 (台灣大學醫學院附設醫院內科部)
陳思原 (台灣大學醫學院附設醫院婦產部)
陽光耀 (臺北榮總胸腔部呼吸治療科)
黃玉成 (林口長庚醫院兒童醫學部)
黃高彬 (中國醫藥大學附設醫院兒童感染科)
劉清泉 (成功大學醫學院附設醫院小兒部)
盧進德 (羅東博愛醫院內科部感染科)
薛博仁 (中國醫藥大學附設醫院檢驗醫學中心)
顏廷聿 (台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部)
顏慕庸 (振興醫院感染科)