



## 孕期百日咳疫苗

張惠雯<sup>1,2</sup> 王俊堯<sup>1</sup> 蘇家龍<sup>1</sup> 林彥廷<sup>1</sup> 蔡崇煌<sup>1</sup>



### 前言

百日咳是由百日咳桿菌 (*Bordetella pertussis*) 引起的急性呼吸道疾病，新生兒患百日咳相關併發症和死亡率風險最大<sup>[1-2]</sup>。百日咳對不到3個月的嬰兒，可導致精神發展遲滯，暫時性或永久性失明，耳聾或神經麻痺，相關併發症包括肺炎，呼吸暫停和腦炎。小於2個月的嬰兒因百日咳造成住院和死亡的比例最高<sup>[3-5]</sup>。百日咳疾病過程的三個階段：卡他性(catatarrhal)，陣發性(paroxysmal)和恢復期(convalescent)。在卡他性階段，感染者經歷鼻腔粘膜炎症，輕度偶爾咳嗽和低燒。陣發性階段的特徵是痙攣性咳嗽，咳後嘔吐和吸氣哮鳴。在卡他性和早期陣發性階段傳染力最強。前述症狀到恢復期緩慢改善，通常持續7-10天，但可持續數月<sup>[5]</sup>。

### 百日咳流行病學

美國自1990年代以來，百日咳病例總體呈上升趨勢，尤其是青少年和成人(圖1)。百日咳疾病高峰約每3至5年一個循環，但峰值卻逐步增加，特別是2004年25,827例，2005年25,616例，2010年27,500例和2012年48,277例<sup>[5]</sup>。越來越多的證據強烈表示，1990年代後期7-10歲年齡層的兒童百日咳發病率增加，與百日咳疫苗從全細胞到兒童疫苗系列中的無細胞的疫苗變化有關<sup>[5]</sup>。雖然接種破傷風白喉百日咳Tdap疫苗顯著降低百日咳發生率和死亡，但百日咳仍然導致所有年齡層的人發病，尤其是年齡小於12個月的嬰兒與所有其他年齡組相比，百日咳相關住院治療和相關死亡率明顯較高，其中死亡比例最高的是小於2個月的嬰兒<sup>[3-5]</sup>。統計2004-2016年期間，不到2個月的嬰兒因百日咳住院佔54.4%，死亡佔85.5%<sup>[1,5]</sup>。台灣百日咳疫苗接種策略從1954年開始施行後，僅1992年爆發流行，一直維持低發生率<sup>[6]</sup>。2007到2019年8月依據臺灣衛福部疾病管制署傳染病統計資料查詢系統<sup>[7]</sup>，分析本土及境外移入

1 澄清醫院中港分院家庭醫學科主治醫師

2 建國科技大學兼任講師

關鍵詞：pertussis, pregnant women

通訊作者：蔡崇煌

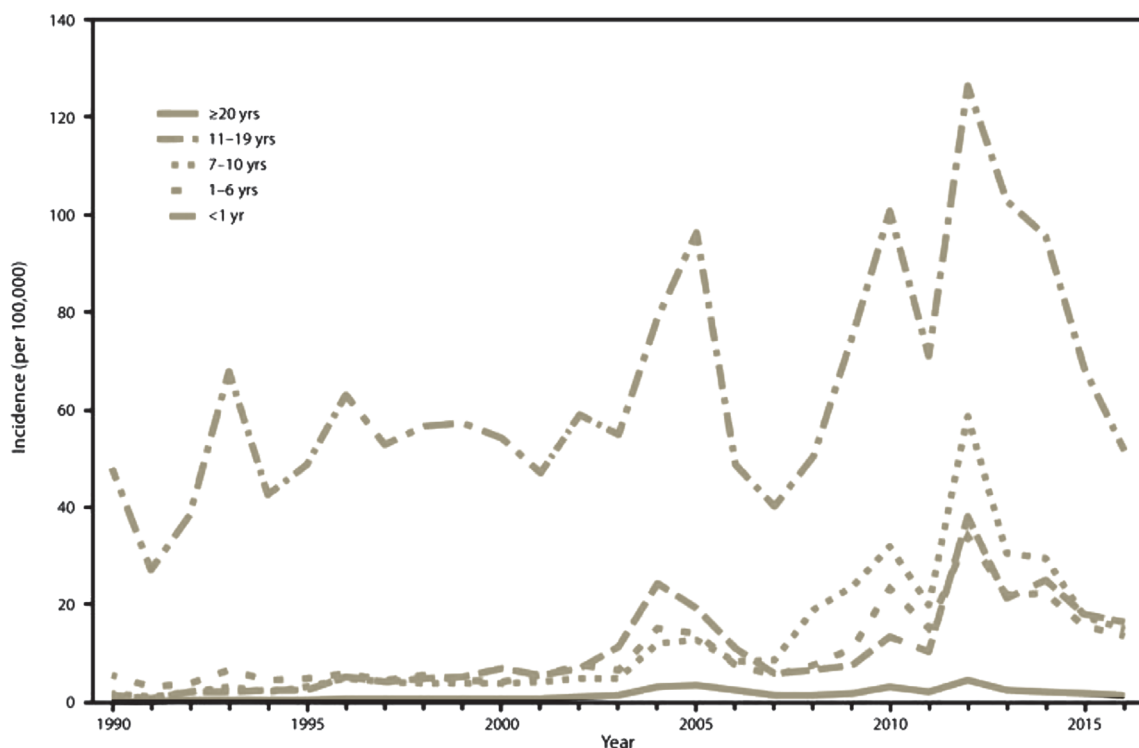


圖1 美國1990-2016年百日咳年發病率/每10萬人口(按年齡組)

(資料來源：參考資料5)

病例百日咳個案研判日資料，以2009、2011、2014及2015年病例數較多，2018年確診病例30人<sup>[7]</sup>。依據資料顯示這四年群聚事件以家庭及校園為主。百日咳病例以未滿1歲嬰幼兒為多(49.8%)，其中又以出生未滿2個月嬰兒為主(35%)，1到4歲(8.3%)、10到14歲(12.4%)<sup>[6,7]</sup>。可能因為百日咳初期症狀與感冒類似，在臨床上不易區別容易被忽略，往往通報時已有接觸者受到感染。

### 新生兒百日咳防治策略

嬰兒第一劑Tdap疫苗的免疫接種最早從2個月大開始，嬰兒破傷風白喉百日咳疫苗時程為第2、4、6個月接種，15-18個月時追加一劑，4到6歲時追加第二劑。但單一劑量Tdap對先前未接種過百日咳疫苗的人，能提供多久的保護力尚不清楚。2017年台灣學齡兒童百日咳的國家血清流行病學調查報告，Tdap疫苗接種4年後保護力降低不到9%<sup>[8]</sup>。一篇案例報告過，已經完成5劑疫苗接種的5歲小孩因咳嗽，經實驗室確診為百日咳<sup>[9]</sup>。在台灣10-14歲年齡組確診病例逐年增加，2003年為每10



萬人0.08人，2009年2.24人，2014年0.93人<sup>[8]</sup>。Tdap疫苗的保護力表現不佳或許與百日咳菌在疫苗選擇壓力下產生基因型改變，發展出不表現疫苗抗原Pertactin-Deficient的菌株<sup>[10]</sup>。年幼無法完成接種的新生兒是疾病高危險群，孕婦接種疫苗後將體內免疫抗體藉由胎盤傳給新生兒是目前有效保護的方法。目前對抗新生兒百日咳的重點是降低疾病的嚴重度，降低後遺症的發生率，並最大限度地減少易感個體的傳播率<sup>[11]</sup>。嬰兒最常見的傳播途徑來自家人接觸，所以會接觸到新生兒的所有人都應接種Tdap疫苗<sup>[1, 9, 12]</sup>。

### 孕婦接種Tdap疫苗的最佳時機

妊娠期Tdap疫苗接種時間，會影響預防新生兒感染百日咳的效力。母體IgG抗體在妊娠大約17週開始通過主動轉運機制透過胎盤轉移至胎兒，並且在足月嬰兒可達到1.5至2倍母體IgG抗體值<sup>[1, 4, 13]</sup>。2017年Skoff的研究顯示，懷孕前接種可減少新生兒感染百日咳達50.8%，第一或第二孕期時接種降低感染64.3%，第27-36週期77.7%，產後接種疫苗僅降低4.9%，產後接種疫苗無法有效預防新生兒百日咳<sup>[1]</sup>。孕婦懷孕第三孕期27週後接種Tdap疫苗所產生的抗體會由胎盤轉給胎兒，抗體在胎兒體內的濃度可維持到出生後2個月。最近一項臍帶血中百日咳抗體的相對活性調查顯示，在妊娠27至30週時接種Boostrix

的Tdap疫苗，抗體顯著高於在妊娠31至36週、妊娠36週至分娩。但巴斯德藥廠Adacel卻無此差異<sup>[3, 4]</sup>。妊娠期流感疫苗，推薦懷孕期間儘早接種，以保護孕婦和新生兒。但孕婦流感疫苗接種的最佳時機，尚未確定<sup>[3]</sup>。國內疾病管制署建議孕婦第28-36週接種Tdap疫苗；若懷孕時未接種，則應於生產後立即接種<sup>[14]</sup>。

### 孕婦百日咳疫苗種類

目前市面上有兩家，Boostrix在抗原組成上與Adacel不同，如表1。巴斯德藥廠Adacel比GSK藥廠Boostrix的百日咳抗原多了5微克的第二型及第三型纖毛凝集原。除此以外，百日咳毒素解毒方法有所不同。Boostrix用甲醛和戊二醛解毒。Adacel僅用甲醛解毒。Boostrix雙重解毒可能導致免疫原性的差異，因為抗原表位被進一步修飾，或許可以解釋Adacel不像Boostrix在不同妊娠週數接種會有抗體產生的差異<sup>[4, 5]</sup>。

### 家族成員接種Tdap疫苗

目前，疾病預防控制中心免疫接種諮詢委員會（CDC's Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP）不建議父親或其他家庭成員或醫護人員十年內重複施打Tdap。重複施打Tdap的建議僅適用於孕婦，雖然孕婦前胎懷孕時已接種過一劑Tdap疫苗，為了優化嬰兒免疫保護



表1 美國2017年適用於年齡大於7歲的破傷風類毒素，白喉類毒素和無細胞百日咳抗原疫苗類型及組成

商品名	製造商	百日咳抗原(微克)				白喉類毒素 (凝聚單位)	破傷風類毒素 (凝聚單位)	核准使用年齡
		百日咳毒素	絲狀血凝素	外膜蛋白	第二型及第三型纖毛凝集原			
Adacel	Sanofi Pasteur, Inc	2.5	5	3	5	2	5	10–64歲
Boostrix	GlaxoSmithKline	8	8	2.5		2.5	5	10歲以上

資料來源：節錄自參考資料5

力，下一胎仍需接種新的一劑<sup>[4, 5]</sup>。針對新生兒的家庭成員，疾病預防控制中心建議未接種疫苗的青少年和成人在接觸嬰兒至少2週前或更早接種Tdap疫苗。如果在與嬰兒接觸之前沒有2週的足夠時間產生抗體，為了最好地保護嬰兒，還是請儘快接種疫苗<sup>[3, 5, 15]</sup>。

### 百日咳疫苗安全性

在每次的懷孕期間追加一劑Tdap的安全性研究，免疫接種諮詢委員會結論是，懷孕期間接種Tdap疫苗與畸形、死產、早產、胎兒發育不良或血壓高無關。為了出生不到2個月而無法接種疫苗的新生兒，孕婦每胎接種百日咳疫苗降低發病率和死亡率的潛在益處超過了可能發生的嚴重不良事件。ACIP審查Sanofi Pasteur（Adacel）和GSK（Boostrix）Tdap對孕婦的不良事件風險或異常模式，被認為不太可能是由疫苗

引起的<sup>[5]</sup>。所以ACIP建議女性在每胎懷孕27至36週接種一劑Tdap，無論10年內是否曾接受過Tdap疫苗<sup>[1, 4, 5, 11]</sup>。孕婦同時接種流感及破傷風白喉百日咳疫苗並沒有增加不良預後的風險<sup>[15-17]</sup>。

### 孕婦疫苗接種率

孕婦懷孕期間罹患流感及其併發症的風險很高，除了百日咳疫苗，流感疫苗接種率也低<sup>[16]</sup>。全球孕婦疫苗接種率低，最常見原因是對疫苗安全性的擔憂<sup>[16, 18, 19]</sup>。來自病患端的阻力：疫苗對孕婦及胎兒的安全性及副作用、擔心疫苗含汞、覺得自己身體健康不可能罹病或疾病的風險不嚴重、不認為疫苗能有效預防疾病、以前接種疫苗有不良反應、疫苗費用自付、怕打針等原因<sup>[20]</sup>。來自醫療端的阻力：醫療人員不建議、覺得施打疫苗的需求是媒體炒作、醫療院所沒進疫苗所以不知道也不建議、沒有足夠的時間衛



教患者、若建議打疫苗而出副作用，醫師要負責、不清楚疫苗的適應症，禁忌症和預防措施，缺乏足夠的患者衛教資料、覺得孕婦疫苗是婦產科醫師的責任<sup>[20]</sup>。若醫療保健提供者向孕婦提供有關Tdap的訊息和建議，讓孕婦可以做出明智的決定，會提高孕婦Tdap疫苗接種率

[12, 15-18, 20]。

### 結語

嬰兒第一劑Tdap疫苗的免疫接種最早從2個月開始，為避免小於2個月的嬰兒因百日咳造成住院和死亡，建議嬰兒的親密接觸者與照護者，若距離最後一次破傷風疫苗接種超過10年，可施打一劑Tdap，特別是婦產科、小兒科、急診、坐月子中心及嬰幼兒托育機構之員工。疾病管制署建議孕婦第28-36週接種Tdap疫苗，無論之前是否接種過。為了優化嬰兒免疫保護力，下一胎仍需接種新的一劑。若醫療人員向孕婦提供有關Tdap的信息和建議，可提升孕婦Tdap疫苗接種率。

### 參考資料

1. Skoff TH, Blain AE, Watt J, et al: Impact of the US maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination program on preventing pertussis in infants <2 months of age: a case-control evaluation. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1977-83.
2. Vizzotti C, Juarez M V, Bergel E, et al: Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine* 2016; 34: 6223-8.
3. Marshall H, McMillan M, Andrews RM, et al: Vaccines in pregnancy: The dual benefit for pregnant women and infants. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 848-56.
4. Abraham C, Pichichero M, Eisenberg J, et al: Third-Trimester maternal vaccination against pertussis and pertussis antibody concentrations. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 364-9.
5. Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al: Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-44.
6. Lu CY, Tsai HC, Huang YC, et al: A national seroepidemiologic survey of pertussis among school children in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 307-12.
7. 衛生福利部疾病管制署傳染病統計資料查詢系統：全國百日咳本土病例及境外移入病例统计表-依個案研判日。2019年8月28日，取自<https://nidss.cdc.gov.tw/ch/SingleDisease.aspx?dc=1&dt=3&disease=033>.
8. Kuo CC, Huang YC, Hsieh YC, et al: Seroepidemiology of pertussis among elementary school children in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50: 327-32.
9. Swamy GK, Wheeler SM: Neonatal pertussis, cocooning and maternal immunization. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13: 1107-14.
10. Vodzak J, Queenan AM, Souder E, et al: Clinical manifestations and molecular characterization of pertactin-deficient and pertactin-producing bordetella pertussis in children, Philadelphia 2007-2014. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 60-6.
11. Salim AM, Liang Y, Kilgore PE: Protecting newborns against pertussis: treatment and prevention strategies. *Paediatr Drugs* 2015; 17: 425-41.
12. MacDougall DM, Halperin BA, Langley JM: Knowledge, attitudes, beliefs, and behaviors





- of pregnant women approached to participate in a Tdap maternal immunization randomized, controlled trial. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 879-85.
13. Augustynowicz E, Lutynska A, Piotrowska A, et al: The safety and effectiveness of vaccination against influenza and pertussis in pregnant women. *Przegl Epidemiol* 2017; 71: 55-67.
14. 衛生福利部疾病管制署：成人破傷風、白喉及百日咳相關疫苗(Td/Tdap)之建議2019。2019年8月13日，取自 [https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/MXy9TPGNNXMS\\_rzotG7xzQ](https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/MXy9TPGNNXMS_rzotG7xzQ).
15. Mak DB, Regan AK, Vo DT, et al: Antenatal influenza and pertussis vaccination in Western Australia: a cross-sectional survey of vaccine uptake and influencing factors. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 416.
16. Rodriguez-Blanco N, Tuells J, Vila-Candel R, et al: Adherence and concordance of influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women in Spain. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 543.
17. Maisa A, Milligan S, Quinn A, et al: Vaccination against pertussis and influenza in pregnancy: a qualitative study of barriers and facilitators. *Public Health* 2018; 162: 111-7.
18. Kriss JL, Albert AP, Carter VM, et al: Disparities in Tdap vaccination and vaccine information needs among pregnant women in the United States. *Matern Child Health J* 2019; 23: 201-11.
19. New S, Winter K, Boyte R, et al: Barriers to receipt of prenatal tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine among mothers of infants aged <4 months with pertussis - california, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1068-71.
20. Lutz CS, Carr W, Cohn A, et al: Understanding barriers and predictors of maternal immunization: identifying gaps through an exploratory literature review. *Vaccine* 2018; 36: 7445-55.