

腸病毒 A71 型疫苗使用建議

Recommendation for the Use of Enterovirus A71 Vaccine

台灣疫苗推動協會

國家衛生研究院兒童醫學及健康研究中心

制定日期：2025 年 1 月 18 日

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。

腸病毒（enterovirus）為單股 RNA 病毒，目前已經發現超過 100 種。腸病毒根據基因定序歸類為 A、B、C、D 四群人類腸病毒，腸病毒 71 型屬 A 型人類腸病毒，所以被稱為腸病毒 A71 型。

腸病毒感染於熱天容易流行，大多發生於兒童。腸病毒 A71 型於 1969 年首度被分離出來，其後在保加利亞、匈牙利與馬來西亞陸續出現導致幼兒死亡的疫情。1998 年則在台灣發生於幼兒有高死亡率的流行，其後台灣腸病毒 A71 型感染重症的病例逐漸減少。亞太地區國家後來也出現類似疫情，包括日本、新加坡、越南、韓國、泰國、香港、汶萊、中國等地。

腸病毒 A71 型感染大多表現為手足口病（hand-foot-and-mouth disease），患者在口腔出現潰瘍，手部、足部與臀部出現紅色丘疹或水泡。腸病毒 A71 型感染的皮疹常常十分細小而不明顯，常被診斷成疱疹性咽峽炎（herpangina）。

腸病毒 A71 型感染與併發重症以未滿 5 歲最多，男性發生率高於女性。腸病毒 A71 型的重症主要是侵犯神經系統，尤其生命中樞的腦幹（brain stem）部位。該部位發炎時，可導致猝發性心肺衰竭，亦即所謂的神經性肺水腫，大多於發病後 2-7 天出現。重症的發病過程快速而可能在數小時至數天內死亡，重症病患的致死率為 3% - 20%。

持續昏睡、持續嘔吐、頻繁肌躍型抽搐（myoclonic jerks）、未發燒時呼吸急促為重症四大前兆，對於腸病毒感染病患，家屬需要特別注意觀察這三種重症前兆，一有懷疑即應立刻轉送醫院。肌躍型抽搐為肢體突發式快速屈伸而有點類似受到驚嚇的動作，大多持續數秒，於淺睡時發作特別頻繁。這種動作於正常兒童時偶而可見。若發作次數太頻繁、持續太久，或於白天清醒時也出現則為異常。

腸病毒 A71 型疫苗

目前國際上市使用的腸病毒 A71 型疫苗，大多為非活性疫苗。台灣有兩種腸病毒 A71 型疫苗，包括安特羅疫苗（安拓伏，EnVAX-A71；Enimmune Corp., Taiwan）與高端疫苗（恩穩健，Envacgen；Medigen Vaccine Biologics Corp., Taiwan），均為將病毒去活化所製的疫苗。兩者都使用 B4 基因型病毒株，研究顯示其誘發的免疫反應可以交叉保護其他基因型的腸病毒 A71 型。

安特羅疫苗以 vero 細胞（綠猴腎細胞）培養 B4 基因型病毒後將全病毒去活化，含有氫氧化鋁（aluminium hydroxide）佐劑。第 IIb 期臨床試驗顯示，接種兩劑疫苗後，抗體陽性率（中和抗體效價 $\geq 1:32$ ）為 94% - 100%，無嚴重不良

反應。第三期臨床試驗在台灣與越南進行，對 2 個月到未滿 6 歲兒童間隔 28 天接種兩劑疫苗。根據該公司的網站期中分析資料，該試驗於台灣收案 1,266 人，越南收案 2,727 人。試驗期間有 71 例確診腸病毒 A71 型感染，包括台灣 2 例與越南 69 例。其中疫苗組確診個案數為 1 例，安慰劑對照組確診數為 70 例。依卜瓦松回歸 (Poisson regression)，疫苗保護效力 (vaccine efficacy) 為 99.2%，95%信賴區間為 94.3% – 99.9% (P < 0.001)。疫苗接種後不良事件，主要為發燒與局部疼痛紅腫反應，其發生率與鋁鹽佐劑對照組類似。

高端疫苗以 vero 細胞培養 B4 基因型病毒後將全病毒去活化，含有磷酸鋁 (aluminum phosphate) 佐劑。第三期臨床試驗在台灣與越南進行，針對 2 個月到針對 2 個月到未滿 6 歲兒童，間隔 56 天接種兩劑疫苗，若受試者於施打第一劑時年紀小於 2 歲，則於第一劑後一年追加一劑疫苗。該試驗於台灣收案 514 人，越南收案 2,445 人。臨床試驗顯示，接種兩劑疫苗後，抗體陽性率 (中和抗體效價 $\geq 1:32$) 為 99.2% – 99.7%。一年追加疫苗後，抗體陽性率為 97.6% – 99.6%。試驗期間有 22 例確診腸病毒 A71 型感染，包括台灣 1 例與越南 21 例。其中疫苗組確診個案數為 0 例，安慰劑對照組確診數為 22 例。依卜瓦松回歸，疫苗保護效力為 96.8%，95%信賴區間為 85.5% – 100.0% (P < 0.0001)。疫苗接種後不良事件，主要為發燒與局部疼痛紅腫反應，其發生率與鋁鹽佐劑對照組類似。

腸病毒 A71 型預防建議

1 一般性預防

- 1.1 腸病毒主要藉由飛沫與接觸傳染，偶而發生糞口傳染。必須注意手部衛生、避免共用器具。酒精等乾洗手液殺滅腸病毒的效果不佳，應該執行濕洗手，環境消毒則使用稀釋的漂白水。一般環境消毒，建議使用 500 ppm 濃度漂白水或紫外線。對病童分泌物或排泄物污染之物品或表面，建議使用 1,000 ppm 漂白水。
- 1.2 孕婦避免接觸可能罹患腸病毒感染者。

2 腸病毒 A71 型疫苗

2.1 安特羅腸病毒 A71 型疫苗

- 2.1.1 接種對象：滿 2 個月至未滿 6 歲兒童。
- 2.1.2 接種方式：每劑 0.5 mL，肌肉注射。
- 2.1.3 接種時程：間隔至少 4 週接種兩劑。

2.2 高端疫苗腸病毒 A71 型疫苗

- 2.2.1 接種對象：滿 2 個月至未滿 6 歲兒童。

2.2.2 接種方式：每劑 0.5 mL，肌肉注射。

2.2.3 接種時程：

2.2.3.1 2 個月至未滿 2 歲：間隔至少 8 週接種 2 劑疫苗，接種基礎劑時年齡未滿 2 歲兒童，建議接種基礎劑後 1 年（以第一劑接種日起算），接種 1 劑追加劑。

2.2.3.2 滿 2 歲：間隔至少 8 週接種 2 劑疫苗。

- 3 疫苗禁忌：對腸病毒 A71 型疫苗或其成分有嚴重過敏，包括立即型過敏（anaphylaxis）。
- 4 注意事項：
 - 4.1 有中度到重度急性疾病時，宜待病情穩定後再行接種。
 - 4.2 腸病毒 A71 型疫苗可與其他疫苗同時接種，同時注射疫苗時，需接種於不同部位。若於同一肢體接種兩種疫苗，其注射距離至少間隔 2.5 公分。
 - 4.3 建議以同一廠牌完成接種。接種一劑後，若有忘記廠牌或疫苗缺貨等情形，可以任一廠牌完成接種時程。如果未滿 2 歲開始接種，建議完成 3 劑的接種時程。

腸病毒 A71 型疫苗 Q&A

Q：為什麼需要接種腸病毒 A71 型疫苗？

A：腸病毒已經發現超過一百種，其中的腸病毒 A71 型從 1998 年開始造成幼童的重症與死亡。目前腸病毒並無抗病毒藥物可以使用，若要降低腸病毒 A71 型對幼童的威脅，接種疫苗是最有效的方法。

Q：接種腸病毒 A71 型疫苗後，是否就不會得到腸病毒感染了？

A：目前已知的腸病毒已經超過一百種，其中數十種會感染人類。腸病毒 A71 型疫苗只能預防其中的腸病毒 A71 型感染，對於其他腸病毒並無可以交叉保護的實證。此外，所有疫苗的保護效力都不是百分之百，因此施打腸病毒 A71 型仍有可能以非常低的機率得到感染。

Q：確診過腸病毒 A71 型感染後，還需要打腸病毒 A71 型疫苗嗎？

A：如果經由病毒培養或核酸檢測確診為腸病毒 A71 型感染，康復後會有持續很久的保護力，不需要接種腸病毒 A71 型疫苗。若為快速篩檢等其他方式診斷，則因為有檢驗敏感度與特異性的限制，還是需要接種腸病毒 A71 型疫苗。

Q：為什麼腸病毒 A71 型疫苗沒有納入公費常規疫苗？

A：近年來，腸病毒 A71 型感染重症與死亡發生率逐漸下降。以成本效益觀點而言，本疫苗並不具顯著的成本效益。所以，目前本疫苗並未納入公費。

Q：腸病毒 A71 型疫苗有效嗎？安全嗎？

A：目前在台灣上市的兩種國產疫苗，保護效力都達到九成以上，其預防效果相當優異。兩種疫苗都是非活性疫苗，臨床試驗觀察到的不良事件，都是輕微的反應，沒有嚴重不良反應。

Q：腸病毒 A71 型疫苗的保護效果可以持續多久？

A：台灣兩種腸病毒 A71 型疫苗都上市不久，沒有長期追蹤研究，所以無法斷定其保護持續時間。然以兩種疫苗的高抗體與高保護效力觀之，保護效果應該可以持續數年。

Q：兒童長大後，還需要追加腸病毒 A71 型疫苗嗎？

A：腸病毒 A71 型重症大多發生在 5 歲以下幼童，所以疫苗接種的保護效果只要持續到 5 歲以上即可，目前沒有追加疫苗的需求。

Q：為什麼安特羅腸病毒 A71 型疫苗接種兩劑，高端腸病毒 A71 型疫苗疫苗需要接種三劑？

A：主要是因為兩種疫苗在一開始的臨床試驗設計不同，安特羅疫苗建議接種兩劑，高端疫苗則建議接種兩劑基礎劑以後，間隔一年再追加一劑。因為沒有長期追蹤研究，所以無法判斷其優劣。高端疫苗的臨床試驗於一年後追加劑之前的保護性抗體，仍然維持超過 90% 的高陽性率，所以其追加劑的重要性可能不大。

Q：安特羅與高端兩種腸病毒 A71 型疫苗，哪一種比較好？

A：這兩種疫苗都有優異的保護效力與安全性，本建議不偏好任一疫苗。

Q：什麼情形不可以接種腸病毒 A71 型疫苗？

A：疫苗唯一的禁忌是對腸病毒 A71 型疫苗或其成分有嚴重過敏，包括立即型過敏。至於中度到重度急性疾病，則可待病情穩定後再行接種。

Q：腸病毒 A71 型疫苗可以跟其他疫苗同時接種嗎？

A：腸病毒 A71 型疫苗疫苗可與其他疫苗同時接種，同時注射疫苗時，需接種於不同部位。若於同一肢體接種兩種疫苗，其注射距離至少間隔 2.5 公分。

Q：台灣兩種不同廠牌的腸病毒 A71 型疫苗是否可以交替施打？

A：建議以同一廠牌完成接種。接種一劑後，若有忘記廠牌或疫苗缺貨等情形，可以任一廠牌完成接種時程。如果未滿 2 兩歲開始接種，建議完成 3 劑的接種時程。

Q：6 歲以上兒童是否可以接種腸病毒 A71 型疫苗？

A：目前腸病毒 A71 型疫苗通過核可之適應症並不包含 6 歲以上兒童，且此年齡層兒童感染腸病毒 A71 型後重症比例較低，不建議 6 歲以上兒童接種此疫苗。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署. 腸病毒防治工作指引 (<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/utrylHTnRPPIv9D1K8bO4A> ; Access Jan. 22, 2025).
2. Lei D, Griffiths E, Martin J. WHO working group meeting to develop WHO Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of enterovirus 71 vaccines. *Vaccine* 2020;38(32):4917-23.
3. Chong P, Liu CC, Chow YH, Chou AH, Klein M. Review of enterovirus 71 vaccines, *Clin Infect Dis* 2015;60(5): 797–803.
4. Duan X, Zhang L, Ding L, Zhang C, Chen Z, Cheng Y, Wang X, Peng H, Tang X, Ren X, Liao J, Yang S, Zhu Y, Luo W, Zeng Y, Yuan P, Long L. Effectiveness of enterovirus A71 vaccine against pediatric HFMD and disease profile of post-vaccination infection. *Vaccine* 2024;42(9):2317-25.
5. Li ML, Shih SR, Tolbert BS, Brewer G. Enterovirus A71 vaccines. *Vaccines (Basel)* 2021;9(3):199.
6. Hu Q, Xie Y, Ji F, Zhao F, Song X, Lu S, Li Z, Geng J, Yang H, Long J, Jin Y, Chen S, Duan G. Effectiveness of EV-A71 vaccine and its impact on the incidence of hand, foot and mouth disease: a systematic review. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(9):1028.
7. Lin JY, Kung YA, Shih SR. Antivirals and vaccines for enterovirus A71. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):65.
8. Wu JT, Jit M, Zheng Y, Leung K, Xing W, Yang J, Liao Q, Cowling BJ, Yang B, Lau EH, Takahashi S, Farrar JJ, Grenfell BT, Leung GM, Yu H. Routine pediatric enterovirus 71 vaccination in China: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med* 2016;13(3):e1001975.
9. Wang W, Song J, Wang J, Li Y, Deng H, Li M, Gao N, Zhai S, Dang S, Zhang X, Jia X. Cost-effectiveness of a national enterovirus 71 vaccination program in China. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(9):e0005899.

10. Nguyen TT, Chiu CH, Lin CY, Chiu NC, Chen PY, Le TTV, Le DN, Duong AH, Nguyen VL, Huynh TN, Truong HK, Phan TL, Nguyen TTT, Shih SR, Huang CG, Weng YJ, Hsieh EF, Chang S, Chen C, Tai IC, Huang LM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10336):1708-17.
11. Huang LM, Chiu CH, Chiu NC, Lin CY, Li MT, Kuo TY, Weng YJ, Hsieh EF, Tai IC. Immunogenicity, safety, cross-reaction, and immune persistence of an inactivated enterovirus A71 vaccine in children aged from two months to 11 years in Taiwan. *Vaccine* 2019;37(13):1827-35.
12. Chiu NC, Lin CY, Chen C, Cheng HY, Hsieh EF, Liu LT, Chiu CH, Huang LM. Long-term immunogenicity study of an aluminum phosphate-adjuvanted inactivated enterovirus A71 vaccine in children: an extension to a phase 2 study. *Vaccines (Basel)* 2024;12(9):985.

腸病毒 A71 型疫苗使用建議專家名單

召集人：李秉穎（國立臺灣大學醫學院附設醫院兒童醫院）

委員（筆畫序）：

- 李文生（衛生福利部雙和醫院）
- 林邑璦（臺北榮民總醫院）
- 徐任甫（林口長庚醫院）
- 陳文發（國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院）
- 陳伯彥（台中榮民總醫院）
- 楊順成（彰化基督教兒童醫院）
- 劉清泉（成功大學醫學院附設醫院）
- 薛博仁（中國醫藥大學附設醫院）
- 謝凱生（中國醫藥大學兒童醫院）
- 顏廷聿（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院）