

百日咳與疫苗

陳志榮 林奕延

一、前言

百日咳是一種高度傳染性的呼吸道疾病，雖然有有效的藥物與廣泛的疫苗接種，至今世界上仍沒有任何一個國家根除百日咳，美國本土每年估計約有60萬個病例，百日咳仍然名列世界兒童十大死亡原因之一[1,2]。百日咳的歷史紀錄最早可回溯至12世紀，第一次有紀錄的大流行則是發生在1578年的巴黎，1906年由Bordet及Gengou首次分離出致病細菌*Bordetella pertussis*，1944年開始接種全細胞型百日咳疫苗，1947年開始接種白喉、破傷風、百日咳三合一疫苗。在20世紀前半世紀，尚未大量接種百日咳疫苗之前，百日咳發生率很高，它不但是一種地方性疾病（endemic disease），也可造成大流行（epidemic），在許多國家都發現，每2~5年就會有一次大流行。即使是在大量使用疫苗的今天，百日咳發生的週期性並未改變，仍威脅著人們，特別是尚未接受完整疫苗接種的小孩。

世界衛生組織WHO的資料顯示，全世界每年仍有三千至五千萬例百日咳病例，其中約有30萬例死亡，死亡大部分發生於未接

種疫苗的嬰幼兒[3]。除了在第三世界流行外，在某些已開發國家，如日本、英國、瑞典等，也曾在1970年以後，因百日咳疫苗副作用大，而降低接種率或甚至停止接種，導致百日咳大流行。以前認為青少年或成年人不需要追加接種疫苗，因為成人得到百日咳通常以長期咳嗽來表現，少有嚴重的疾病或併發症。但近幾年的研究發現，在嬰幼兒疫苗接種率高的國家，青少年與成人感染百日咳的比例漸漸提高，成為兒童百日咳病患主要的傳染來源[4,5]。這個研究結果，使得成人與青少年追加接種百日咳疫苗的必要性，受到世界各國相當多的討論與重視。但7歲以上的大小孩及成人，接種百日咳疫苗副作用較大，也無可靠的研究顯示在這個年齡層接種疫苗符合經濟效益。所以除了繼續維持在嬰幼兒疫苗的高接種率，是否調整追加接種的時程，在青少年或成人使用百日咳疫苗，近幾年一直是許多國家討論疫苗接種政策時，相當熱門的議題。

二、臺灣百日咳流行情況

臺灣在1954年開始全面施打白喉、百日咳與破傷風三合一疫苗後，百日咳通報病例數目即顯著下降，1955年每百萬人通報77人，1970年以後，通報數目下降到每年每百萬人不到1人，且在1990年以前一直維持這樣的水準。1990年以後，通報病例數又有升高趨勢，臺灣疾病管制局統計資料顯示，1991年到2004年百日咳每年的通報病例約180~300人，確定病例每年約20~30人。其中1992年通報了226個病例，1997年通報了480個病例，是通報數目最多的兩年[6]。在2000~2006年證實的病例各有47、6、18、26、21、38及5例。感染的年齡層以一歲以下最多，共71例，佔所有證實病例的44%，青少年10~19歲次之，共26例，佔16%，其他年齡層則零星分布。疾病管制局發表的1993到2004年流行病

學資料顯示，一歲以下嬰幼兒仍是發生率最高的年齡層，佔所有通報病例的56.4%，而且通報的發生率逐年顯著上升，絕大多數（84%）的嬰幼兒病例是六個月以下尚未完成三劑疫苗接種的嬰兒。1～9歲兒童發生率次低於一歲以下嬰兒，在這段時間通報發生率並無顯著變化，10～14歲青少年發生率也有顯著升高，每百萬人由1994年的不到1人上升到2004年的15人，成人的發生率則持平，無顯著變化。在1歲以下與10～14歲青少年這兩個通報發生率顯著上升的年齡層，又以10～14歲青少年的發生率增加最為明顯。

林口長庚兒童醫院曾分析1997年至2001年該院百日咳的46個病例[7]，約五成（54.3%）是男性，平均年齡4.3歲。最常發生在1歲以下的嬰兒（52.2%），他們通常只打過一或二劑疫苗甚至沒接種過疫苗。這些嬰兒常表現非典型的症狀如發紺或呼吸暫停。44個病例有接種過百日咳疫苗，其中五成（52.2%）打過三劑以上百日咳疫苗。在只打過一或二劑百日咳疫苗或沒接種過百日咳疫苗的患者，七成以whooping cough表現，二成會咳到吐，六成會發紺。打過三劑以上疫苗的病人症狀比較輕微。出現併發症的機會1歲以下是37.5%；1歲以上是18.2%（ $P < 0.05$ ）；以肺炎最常見高達九成。

三、流行病學的改變與可能原因

除臺灣外，美國及加拿大的統計資料也顯示，百日咳發生率在過去20年有增加的趨勢，其中青少年及成人是發生率上升最快的族群[4,5]。青少年往往是社區傳播百日咳主要的傳染源，而罹病的青少年通常是被同儕所傳染。為何青少年罹患百日咳的發生率增加呢？這可能與免疫力在接種疫苗數年後逐漸降低、醫師對百日咳的警覺性提高、通報及監測系統改善、實驗室診斷方法

進步、及接觸*B. pertussis*的機會增加有關。此外1990年代前中期全細胞百日咳疫苗效力的不穩定性也是當今青少年易感染百日咳的可能原因一。身體對百日咳的保護力通常在自然感染或接種百日咳疫苗後5至10年內會逐漸減弱。另外接觸百日咳的頻率可能也會影響保護力的長短，有些青少年自兒童晚期就不曾接觸過*B. pertussis*進而喪失了保護力。有研究發現青少年早期是對百日咳感受性最強的階段，距離上一次疫苗接種的間隔長短是預測感染百日咳的重要因素。

四、細菌

在*Bordetella*這個屬中含有6種細菌：*B. pertussis*，*B. parapertussis*，*B. bronchiseptica*，*B. avium*，*B. hinzii*及*B. holmesii*，其中人類是*B. pertussis*唯一的宿主，*B. parapertussis*亦主要感染人類，但曾自羊中分離出此細菌。*B. pertussis*及*B. parapertussis*均是呼吸道的致病菌，即是造成百日咳之致病菌，但*B. pertussis*尤為重要，因95%的百日咳均是由*B. pertussis*所造成。而*B. pertussis*及*B. parapertussis*兩者之間最大的不同在於*B. parapertussis*無法產生百日咳毒素（pertussis toxin, PT），而*B. pertussis*則會產生PT。

*B. pertussis*是一種革蘭氏陰性多形嗜氧桿菌，對有絨毛的呼吸道表皮細胞有特別強的親和性（tropism），而且可強烈吸附其上，雖然這個細菌不具侵襲性，而且不會穿透到黏膜下細胞或血液，但細菌本身會分泌毒素，而可經血液產生全身性作用。

*B. pertussis*所產生的重要adhesin及毒素（toxin）如下：

（一）已經應用於目前使用的非細胞性疫苗者：

1. 絲狀血球凝集素（Filamentous hemagglutinin, FHA）：

細菌產生的蛋白質，是細胞壁上的一種成份，是一種 adhesin，可以增進細菌附著人類絨毛細胞的能力。

2. Fimbriae：細菌可分泌三種fimbriae（1,2,3），其中fimbriae 2及3是重要的agglutinin，而fimbriae主要是可幫助細菌附著呼吸道細胞的能力。
3. Pertactin：69-kDa的外膜蛋白質，幫助細菌的附著作用亦是一種agglutinin。
4. 百日咳毒素（PT）：細胞分泌的外毒素，是一種細菌的外膜蛋白質，幫助細菌的附著作用，亦可引起組織胺（histamine）的敏感、淋巴球增生、胰臟胰島細胞的活化及增強免疫反應。

（二）未用於目前使用的非細胞性疫苗者：

1. Adenyl cyclase toxin:是一種細胞質外的酵素，是一種溶血酶（hemolysin），可造成人類免疫細胞失常而抑制吞噬作用，亦可造成呼吸道的局部損傷。
2. 氣管細胞性毒素（tracheal cytotoxin, TCT）：引起纖毛動作遲滯（ciliary stasis），造成呼吸道表皮的局部損傷，亦影響寄主中性白血球之作用。TCT雖為百日咳早期病變最重要的因素，但TCT本身不會引起免疫反應，且不易純化，所以目前無法列入疫苗的成份。
3. 脂質寡醣體（Lipo-oligosaccharide）：類似其他革蘭氏陰性菌所產生的內毒素（endotoxin），在致病過程中所扮演的角色仍不清楚，但是一種agglutinin，且是全細胞型百日咳疫苗反應的主要因素。
4. 熱解性毒素（Heat-labile toxin）or 皮膚壞死性毒素（dermonecrotic toxin）：是一種細胞質蛋白（cytoplasmic protein），可造成呼吸道的局部損傷。

五、致病機轉

雖然經過許多年的努力，目前對百日咳的致病機轉仍未完全瞭解，以下是目前對百日咳致病機轉的看法：

- (一) 人類吸入含*B. pertussis*之飛沫。
- (二) 細菌會分泌adhesin（如FHA, PT, pertactin等）及細菌表面的吸附因素，使得細菌可以在鼻咽喉道黏膜的絨毛上面附著。
- (三) Adenylate cyclase及百日咳毒素（PT）能影響免疫細胞功能，若這細菌能克服免疫反應，如降低噬菌作用（phagocytosis），細菌便可繼續繁殖而向下呼吸道蔓延。
- (四) 這時可分泌毒素，包括TCT、PT、heat-labile toxin及adenyl cyclase均可造成呼吸道局部組織損傷，其中又以TCT最爲重要，因其具選擇性地破壞絨毛細胞，在局部引起纖毛動作遲滯（ciliostasis）及呼吸道表皮的破壞而產生卡它亞期（catarrhal）鼻塞及咳嗽的症狀，PT分泌方可引起典型的陣咳。PT亦可造成白血球增加併有淋巴球增加（lymphocytosis）之作用，相對地*B. parapertussis*並無PT之分泌，故不會有淋巴球增加之現象。
- (五) 因*B. pertussis*所引起的全身性併發症中最重要的是腦症（encephalopathy），其原因仍不清楚，但多認爲是因陣發性咳嗽導致缺氧所引起。PT除了可造成淋巴球增加之外，亦可造成輕度的高胰島素血症（hyperinsulinemia）。在得到*B. pertussis*感染之後，細胞性免疫功能亦受到影響。
- (六) 在得到*B. pertussis*的感染或接種疫苗無論是全細胞型或非細胞型之後，可利用ELISA方式在人體偵測出不同類別之抗體包括IgA、IgE、IgG及IgM，但針對百日咳菌的抗原（PT, FHA及pertactin）所引導出來的IgA，只有在自然感染情況下才會產生，而疫苗接種並無法產生此類之抗體。然

而百日咳所引起之免疫力，特別是經由自然感染後所產生者，是否就能持續一輩子或比經由疫苗所引導出的免疫力持久，目前仍不是很清楚。此外針對*B. pertussis*所產生之抗體並不能防止*B. parapertussis*之感染，反之亦然。

六、臨床表現

百日咳的臨床表現依個人的年齡、個人本身是否有免疫缺損的情況、是否有抗體及感染源之種類不同等，而有不同的表現。百日咳是具有地方性及周期性感染的疾病，大部分的感染是發生在7～10月，臺灣疾病管制局的資料顯示以8月份的通報病例數最多，但在較寒冷的月份如2月、3月和11月通報發生率也有顯著上升。百日咳的傳染性極高，在易受感染者一旦吸入含有*B. pertussis*之飛沫，幾乎100%都會發病，而在完成疫苗接種或自然感染後而有對抗*B. pertussis*之免疫力者，仍有約50%的人被再度感染而臨床上無症狀，但直到目前仍尚未在人類發現有慢性帶原的報導。目前的研究發現，無論是自然感染或完成疫苗接種後，對百日咳的免疫力並無法持續終身且亦無法避免百日咳的再度感染，免疫力在完成三劑以上之疫苗接種後，其免疫力之效益約50～90%，但3～5年後開始降低，在完成接種後之12年完全偵測不出抗體，因此很多大人會被再度感染而無臨床症狀，或以輕微症狀如慢性咳嗽來表現。因此，百日咳可發生在任何年齡，但較常見於年紀較小之小孩，如在美國約35%得到百日咳的小孩年齡小於6個月，約45%年齡小於1歲，約66%的小孩年齡小於5歲，而死亡率及住院率最高的年齡層亦是小於6個月的小孩。

百日咳在青少年及嬰幼兒的臨床表現並不相同。一般來說，在青少年的症狀比較輕微：常見的症狀包括咳嗽持續四週以上，夜咳，進食或喝水會使咳嗽加劇。咳嗽可能是他們唯一的症狀，

所以青少年及成人的久咳應將百日咳列入鑑別診斷。咳到吐，倒吸聲（whoop），呼吸暫停（apnea）及發紺在青少年比嬰幼兒較少見，但是當青少年有這些典型的症狀時就必須強烈懷疑百日咳。由於臨床表現的多樣化，診斷青少年的百日咳並不容易，可能因症狀輕微類似更常見的上呼吸道感染而被忽略了，甚或被誤診為氣喘或支氣管炎。

總之，當一個青少年咳嗽超過一週，尤其是陣發性咳嗽，嚴重到用藥物也無法緩解，或是伴隨有咳到吐、倒吸聲（whoop）、窒息，一定要排除百日咳！嬰兒感染百日咳後引起嚴重併發症的機會最大，但是青少年也有可能發生併發症，包括肺炎、抽搐、和腦病變。年紀越大越易發生多重併發症。

一般百日咳的臨床表現可分為三階段：

（一）卡它亞期（Catarrhal stage）：

百日咳的潛伏期約6～20天，一般是7～10天，在潛伏期之後即是卡它亞期，其臨床表現出現的是輕微的上呼吸道感染之症狀：如輕微發燒、打噴嚏、流眼淚、流鼻水等及咳嗽，持續約兩個星期。

（二）陣咳期（Paroxysmal stage）：

通常此階段以咳嗽加劇，且為突發性，一旦發作會臉部發紅而嘴唇發黑，舌頭吐出，病人須極用力才能咳出或吞下濃痰，有時還會嘔吐。通常一個受到感染而進入此階段年紀較小的嬰兒，即使當時外觀看起來很好的小孩，在接受到輕微的刺激，如光線、聲音、觸摸或抽吸的動作後，會突然出現嘔吐及噎咳（choke）、吸不到氣狀（gasp）、四肢無力、眼睛充滿淚水及突出，且漲紅著臉的表現，而這個年齡層的小孩在這個階段時咳嗽可以很明顯但也可以不出現，且年紀小於3個月的嬰兒並不常出現

倒吸聲（whoop）。在嬰幼兒時期的小孩若得到百日咳，會在陣發性咳嗽前先出現煩躁不安，接著出現如機關槍般連續不斷的咳嗽，同時出現臉及胸朝前、舌頭往前吐出之姿勢，且有眼突出、充滿淚水及臉漲成紫紅色的情況，最後常會長長吸口氣而發出倒吸聲（whooping），這個陣發性的咳嗽一直要到咳出由支氣管中之分泌物、脫落及壞死之表皮和絨毛所形成之濃痰才停止。大人在這個階段則是以不停的咳嗽、頭痛、呼吸不順暢而無倒吸聲來表現，雖然所有年齡層的人得到百日咳後都會咳到吐，但在青少年及成人這個現象則是診斷得到百日咳的重要工具。陣咳期持續時間可由數天至數星期之久，但一般是約2星期。

（三）恢復期（Convalescent stage）：時間持續亦約2星期

在這個時期咳嗽的症狀、次數及嚴重度，會逐漸緩和，且不再有嘔吐及倒吸聲（whooping）。

以上之三個時期是典型的百日咳之症狀，但在已接受過疫苗有免疫力之小孩則會縮短百日咳的病程，而在大人更是不易區分這三個時期，通常是以長期咳嗽且無倒吸聲之臨床表現。然而在年紀小於3個月之嬰兒，通常其卡它亞期會短至只有數天甚至無法辨識而直接以暫停呼吸、嗆咳、吸不到氣狀來表現。一般在百日咳患者的理學檢查方面是無特殊處，但通常可發現有結膜出血及身體上半身有微出血點。

七、診斷

通報的百日咳病例，其實僅代表一部分的實際病例，更多的個案因為缺乏典型的症狀未被通報。很多臨床醫師對百日咳未能高度警覺或存有錯誤觀念，認為百日咳主要是發生在嬰幼兒的疾病，導致沒有診斷出青少年的病例。另外缺乏一致性的百日咳臨

床定義也是未能診斷出百日咳的原因之一。當病人主訴咳嗽而無下列之症狀如發燒、疲倦、肌肉酸痛、疹子、喉嚨痛、沙啞、呼吸急促、哮喘音（wheezing）及濕囉音（rales）時，應懷疑此病人是否得到百日咳，在年紀小於3個月之嬰兒得到百日咳卻是以暫停呼吸或發紺來表現，故百日咳亦可是造成嬰兒猝死症之原因之一。

有些感染如腺病毒（adenovirus）、黴漿菌（mycoplasma）、披衣菌（chlamydia trachomatis）及呼吸道融合病毒（RSV）等均可表現出類百日咳（pertussis-like）之症狀，但通常併有其他的症狀，如發燒、化膿性結膜炎、呼吸急促、出現濕囉音或哮喘音等可與百日咳加以區別，而且百日咳進入陣咳期時，在陣發性咳嗽發作之間幫病患做檢查，可發現病人是正常的，無任何異樣，此亦是與其他疾病加以鑑別診斷之重要依據。

通常百日咳在卡它亞期之晚期及陣咳期時，會出現白血球增多（ $15,000 \sim 100,000 \text{ cells/mm}^3$ ），且有淋巴球增加之特色，但在成人及有部分免疫力之小孩，其淋巴球增加之現象較不明顯。若出現中性球增多時，應考慮其他的診斷或是否有續發性細菌感染。百日咳很少有嗜酸性白血球增加之情況，但曾有輕微高胰島素血症被報導過。在胸部X光的表現而言，一般住院之病人多以肺門周邊的浸潤（perihilar infiltrate）或水腫（edema）或不同程度之肺擴張不全（atelectasis）表現，偶爾亦可見到氣胸（pneumomediastinum），軟組織有空氣等的出現，然而若有parenchymal consolidation則可能是有續發性細菌感染之表現。

在現今診斷，由*B. pertussis*所感染之百日咳的方法中，無論在敏感性，特異性或實用性仍不完善，但由細菌培養方式培養出*B. pertussis*仍是診斷的不二法則（gold standard），但只有在卡它亞期及早期的陣咳期做培養才有較高的成功率。一般做培養是利

用鼻咽部深部抽吸（deep nasopharyngeal aspiration）或用可彎曲性之棉棒深入至後鼻咽部停留15～20秒或至病人咳嗽才取出棉棒的方式來取樣。一般採樣後檢體須置於特殊傳送培養基（transport media）保存，以便提高培養的成功率，如在1% casamino acid liquid中可置放2小時，在Stainer-Scholte broth或Regan-Lowe semisolid transport media可存放長達4天。而檢體亦須接種在特殊之培養基，如含10%馬血（horse blood）及5～40mg/ml cephalixin之Regan-Lowe charcoal agar或含cyclodextrin resin之Stainer-Scholte media之中，將其置於35～37°C有無5% CO₂均可之培養箱中培養7天，以便觀察是否有長出*B. pertussis*。由於*B. pertussis*不易培養成功，故發展出直接性螢光抗體分析法（direct fluorescence antibody, DFA）之方式來偵測鼻咽分泌物中是否有*B. pertussis*或有*B. parapertussis*之存在，其優點在於可快速檢驗且可用於已使用抗生素治療者，但並不是每一實驗室均可使用。目前常被使用的方式是聚合酶鏈反應（PCR），其優點在於快速、很高的靈敏度、亦可適用於已使用抗生素之患者身上，但亦並不是每一實驗室均可使用，且有偽陽性的產生而造成診斷的困擾[8]。

當培養及PCR的結果呈陰性或不確定時，血清學是有用的檢查工具。最常用的檢測方法是ELISA，係採用高度純化的抗原，而最常使用的抗原是百日咳毒素（PT）及絲狀血球凝集素（FHA）。恢復期比急性期抗百日咳毒素抗體IgG成二至四倍上升表示最近有感染百日咳。缺點是抗體分析尚未標準化，且結果可能難判讀。實際上很多病患來求診時已過了急性期以致看不到抗體濃度顯著的上升；另外有時則很難取得恢復期的血液檢體。由於抗絲狀血球凝集素抗體易和其他病源起交叉反應（如*Bordetella parapertussis*），單單抗FHA抗體濃度上升無法用來診斷百日咳。若病患求診時已發病三週以上，或可考慮驗單次抗體濃度。有研

究出抗百日咳毒素（PT）抗體IgG \geq 94 ELISA units/ ml時表示最近曾或正感染百日咳，敏感性有80%，專一性則有93%。更有研究表示單次抗百日咳毒素抗體是發病五至十週後診斷百日咳最好的方法。

由於培養及PCR的敏感性會隨時間而遞減，發病2~3週內建議利用PCR加上血清學檢查（比較恢復期與急性期百日咳毒素抗體濃度）；病程晚期則用單次百日咳毒素抗體濃度。

八、治療

一般治療的目標主要是降低陣發性咳嗽的次數，觀察咳嗽之嚴重度在適當時機給予適當之治療，如插管給予呼吸器之輔助、給予足夠的營養及休息，使其病癒後無後遺症的產生。一般年紀小於3個月之嬰兒，一旦感染百日咳，一定要住院，年紀在3~6個月之嬰兒，除非證實在陣發性咳嗽時情況並不嚴重，才可不住院，而在任何年齡若有併發症產生或家人無法提供足夠的支持療法時也一定要住院。通常早產兒或本身有心臟、肺部、肌肉或神經方面之異常，一旦感染百日咳要很小心，因有很高的機會會造成嚴重的疾病，包括死亡的發生。由於呼吸道常有濃痰，故須常進行抽吸痰液之步驟以保持呼吸道暢通，但抽吸的動作應由有經驗之人士操作，且須快速確實以免引發嚴重的陣發性咳嗽，必要時亦須給潮濕的氧氣罩，以利有極黏稠之痰液的排出及呼吸窘迫之病患使用。給患有百日咳之病童用奶嘴餵食會加劇咳嗽，但不代表大部分的小孩須用鼻胃管餵食或給予全靜脈營養注射，但大量的進食是要避免的。

- （一）通常在懷疑或證實是百日咳感染時，或爲了限制疾病之傳播才會給予抗生素，最基準的是給予紅黴素（Erythromycin 40~50mg/kg/24hr），分成4次口服（最大劑量是1天2g）

一共給14天，有些研究發現erythromycin salt一天給2次或3次藥，共服用14天，或erythromycin estolate（40mg/kg/24hr，最大劑量1g/24hr）共用7天，或clarithromycin（10mg/kg/24hr）一天給藥2次，使用7天，或azithromycin（10mg/kg/24hr）一天給1次藥，共給5天的治療效果與紅黴素相同。此外ampicillin、rifampin及trimethoprim-sulfamethoxazole亦有一些的治療效果，但第一代及第二代的cephalosporin則完全無效，而臨床研究發現紅黴素比amoxicillin有效且是唯一證實有效的藥物。

- （二）在一些臨床試驗發現給予 β 2-adrenergic stimulant（salbutamol，albuterol）有助於百日咳症狀之減輕，但其真正效果如何，目前仍無定論，也有報告顯示其並無療效。至於類固醇（corticosteroid）之使用並沒有改善症狀之作用，在動物實驗甚至會增加死亡率，故目前並不建議使用。
- （三）自人體分離出之百日咳免疫球蛋白，在1930及1940年代被認為用於治療百日咳有效而被廣泛使用，但在後來的研究發現並無多大的助益，而在瑞典的一個研究中發現，在得病的第一個星期即給予大量肌肉注射之免疫血清，可使倒吸聲的發生降低，但目前仍無定論。至於給予靜脈注射免疫球蛋白（intravenous immnuoglobulin）並不建議用於治療百日咳。
- （四）一個百日咳的患者在給予紅黴素之後，亦應進行至少5天的呼吸道隔離，以免疾病之散佈。照顧病患者及病患親密接觸者，應接受紅黴素40～50mg/kg/24 hr，分成一天4次口服（最大劑量2g/24hr）共14天。若與病患親密接觸者之年紀小於7歲且未曾接受疫苗者，應立即接受疫苗注射，並依順

序完成疫苗的接種；若第3劑之疫苗是在距離至少6個月前接種者，應在此時立即接種第4劑；若已接種至少4劑，應在此時追加1劑疫苗，除非年齡已超過6歲或在近3年內已接受過1劑追加之疫苗，才可不用再追加。預防性抗生素目前並不常規使用於接觸病患之健康照護者，然而一旦這些照護者出現咳嗽之症狀應立即做百日咳的檢查。若醫院出現群聚感染時，凡是咳嗽者均應採檢並給予紅黴素做預防性之治療。

九、併發症及預後

常見的併發症包括續發細菌性肺炎，濃痰堵住氣管引起肺部擴張不全（atelectasis），因過分用力咳嗽引起流鼻血、結膜下出血、下眼瞼水腫、甚至腦出血、長期咳嗽、嘔吐、無法進食引起營養不良、抽搐及腦症（encephalopathy）、氣胸、皮下氣腫、呼吸暫停等。以細菌性肺炎或成人呼吸窘迫症候群（adult respiratory distress syndrome）是造成各年齡層死亡常見的原因。

一般百日咳患者之預後是跟患者之年齡層有關，在年紀較大的大小孩及成人得到百日咳，其預後很好；但在嬰兒——特別是小於6個月的嬰兒——有很高的死亡率（0.3～1.3%）及有腦病變之比率（0.5～1.4%），此外在長期追蹤的結果發現，若有呼吸暫停及抽搐之病患與其後續智力發展有缺陷有關。

十、疫苗

預防接種的目的是要使人們不被疾病所感染，並可控制疾病的大流行，故讓小孩，特別是自嬰兒時期即開始，全面接受百日咳疫苗是控制百日咳的重要課題。

（一）舊型全細胞百日咳疫苗的副作用

舊型全細胞型百日咳疫苗，可說是兒童常規預防接種疫苗副作用最大者，它是由*B. pertussis*繁殖後，經過過濾及福馬林（formalin）處理後製成的，內含內毒素，所以副作用很大。全細胞性疫苗在7歲以上大小孩及成年人接種的話，有很高比例的副作用，所以一般不建議於7歲以上小孩及成人使用。

（二）日本發展非細胞性百日咳疫苗的經過

日本在1960及1970年初，由於疫苗的廣泛使用，百日咳已受到控制，但在1974年12月及1975年1月，有兩位幼兒於接種百日咳疫苗後短期內死亡，由於社會的壓力，日本政府就作了兩項決定：（1）立即暫停百日咳疫苗的接種，（2）成立研究小組致力於新型百日咳疫苗的研發。1975年4月，日本政府又恢復百日咳疫苗的接種，但接種年齡由原來的3個月大提高到2歲大，暫時避開了容易引起副作用的年齡。但日本的接種率立刻大幅下降，而且有2年的空檔，所以百日咳的發生率也就明顯地上升。

由於日本學界的努力，日本NIH成功地研發出新型疫苗，主要成分為PT及FHA，但不含容易引起副作用的內毒素，日本NIH將這個非細胞性百日咳疫苗移轉給6家藥廠來製造，並於1981年秋天，全日本開始全面使用新型疫苗。由於時間的緊迫，所以日本政府並沒有大規模而嚴謹的臨床研究就上市使用，但由使用後的流行病學變化以及日本疫苗傷害救濟的資料來看，新型的非細胞性百日咳疫苗應是安全而有效的。

（三）早期瑞典的研究 [9]

由於日本的疫苗並未經過嚴謹的臨床試驗，所以美國及日本政府就合作在瑞典進行大規模的臨床試驗，至於選擇瑞典，是因為北歐國家未將百日咳列入常規預防接種。1,419名健康嬰兒接受

JNIH-6疫苗（PT+FHA），1,428名嬰兒接受JNIH-7疫苗（PT），954名嬰兒接受placebo，於5～11月大時接種，2個月後再追加第二劑，結果發現對於預防細菌培養證實的百日咳，保護效果分別為69%及54%，由於效果並未如預期理想，所以美國的兒童常規預防接種並未立即全面改成非細胞性疫苗，而只於1991年及1992年分別核准上市供第四劑及第五劑追加接種使用。

（四）美國NIH贊助的13種新型百日咳疫苗的抗體反應及副作用研究

瑞典的初期研究結束後，不同的藥廠也研發了多種的非細胞性疫苗，由於日本疫苗在瑞典的研究並不如預期理想，而且瑞典的接種時程和美國不同，爲了找出何種非細胞性疫苗供下一波的臨床試驗，美國NIH就資助了一個臨床第一及二期（Phase I及II）的研究，於1991～1992年間，由6家醫學中心的2,342位嬰兒參加，評估13種非細胞性疫苗的血清反應及副作用。發現這些疫苗對其成分抗原的免疫效果都很好，而且副作用比全細胞疫苗低；其中的4種疫苗，選用參加NIH贊助的臨床試驗，另有3種疫苗參加由廠商贊助的研究。

（五）近期歐洲及非洲的臨床試驗

在上述多中心的免疫學及副作用研究後，美國NIH就選4種非細胞性疫苗，在瑞典及義大利進行雙盲前瞻性世代研究，而廠商也有多種疫苗於德國、瑞典及非洲的塞內加爾進行大規模的臨床研究，總共8個研究。

但由於幾個研究，1. 方法的設計不同。2. 抗原種類不一（由1種到5種）。3. 抗原濃度不同。4. PT製造方法不同（化學方法及基因方法）。5. 接種時程不同。所以要互相比較是有其困難，不過大致有以下結論：

- (1) 非細胞性百日咳疫苗一定要包含PT。
- (2) 單一成分疫苗比兩種成分效果來的差。
- (3) 多成分疫苗，尤其內含pertactin比單一或兩種成分疫苗效果好。
- (4) 目前使用的全細胞性百日咳疫苗效果不一，歐洲及美國Lederle的疫苗保護效果可達90%以上，但美國Connaught的疫苗則只有40%。
- (5) 非細胞性百日咳疫苗副作用比全細胞性來得低。

十一、成人是否要接種百日咳疫苗

大小孩及成人感染百日咳，往往無症狀，或用慢性咳嗽來表現，小孩常見的陣咳、臉紅、咳後嘔吐以及淋巴球增加等現象並不常見，所以診斷不易，這些非典型的百日咳往往成為小兒百日咳重要的傳染源。另外，最近的一個研究顯示，成人百日咳通常咳嗽達2~4個月，耗費醫療資源其實相當可觀，也會影響生產力，併發症如肺炎、肋骨骨折、劇咳導致昏厥等，並非罕見[10]。所以，一方面要避免成人嚴重百日咳與併發症，另一方面要防止未診斷的成人百日咳，成為嬰幼兒百日咳的傳染源，光靠兒童接種疫苗是不夠的。使用安全有效的百日咳疫苗，將青少年與成人納入常規疫苗接種，才是防治百日咳最直接有效的方法。

在2005年，美國食品藥物管理局（FDA）正式核發許可給兩種可在青少年與成人使用的破傷風、減量白喉與非細胞性百日咳（Tdap）三合一疫苗，分別是可在10~18歲施打的Boostrix（GlaxoSmithKline, GSK）與11~64歲施打的Adacel（sanofi pasteur）[11]。Boostrix與GSK的嬰幼兒DTaP疫苗Infanrix成分相同，只是Boostrix在百日咳抗原與白喉類毒素的含量較低，百日咳抗原成分與劑量為8 μ g inactivated PT，8 μ g FHA和2.5 μ g pertactin。在一個與A型肝炎疫苗比較，追蹤2.5年的臨床試驗中，Boostrix

在15～65歲族群的百日咳預防效果（efficacy）可達92%，副作用則與A型肝炎疫苗相當[12]。在免疫性（immunogenicity）的評估，青少年接受一劑Boostrix一個月後，產生的anti-PT、anti-FHA、anti-pertactin抗體效價不低於七個月大接受過完整三劑Infanrix的嬰兒。Boostrix的安全性也與先前已核准在成人使用的Td疫苗相似，常見的副作用為局部疼痛、紅腫、頭痛與倦怠。

Adacel的成分與該公司的DTaP疫苗Daptacel相同，百日咳抗原成分與劑量為2.5 μ g detoxified PT，5 μ g FHA，3 μ g pertactin與5 μ g fimbriae。在與Td比較的臨床試驗顯示，Adacel在11～64歲族群產生的百日咳抗體效價高於接受過三劑Daptacel的嬰兒。安全性方面，青少年接種Adacel比接種Td有較多的注射處疼痛與輕微發燒，但成人的副作用發生比率則相似[13]。

在2005年底與2006年初，美國Advisory Committee on Immunization Practice（ACIP）推薦11～19歲的青少年全面使用Tdap取代第一劑Td，成人19～64歲接種Td已超過10年以上，則以Tdap取代追加的Td，醫護人員、即將照顧12個月以下幼兒的人員以及父母親，則被列為首要追加接種的目標。高危險群即使已接受過Td疫苗，仍建議2年後再接種一劑Tdap。

十二、非細胞性百日咳疫苗在臺灣的研究

- （一）長庚兒童醫院及臺大小兒科曾對366位2個月大嬰兒接種日本化學血清研究所的非細胞性成分百日咳疫苗（PT 2 μ g/ml，FHA 8 μ g/ml），結果發現anti-FHA及anti-PT的抗體於接種三劑後均有明顯上升，而18個月時追加接種後，其抗體有明顯的追加效果。局部副作用只有10%左右，發燒只有5%，可見臺灣正常嬰兒接種非細胞性疫苗的血清反應良好，而且副作用比全細胞疫苗低。

- (二) 為瞭解接種後按摩接種部位的影響，以上述研究時，有175位嬰兒接受1分鐘的按摩，152位嬰兒未接受按摩，結果發現按摩組的嬰兒局部反應較強，但抗體反應也較強。
- (三) 長庚兒童醫院也曾對SB公司的非細胞性疫苗，（PT 25 μ g，FHA 25 μ g，pertactin 8 μ g/dose），及Wyeth-Lederle的非細胞性疫苗（PT 3.2 μ g，FHA 34.4 μ g，pertactin 1.6 μ g，fimbriae type 20.8 μ g/dose），做過2個月大嬰兒研究，結果也發現血清反應很好，副作用極低。
- (四) 對成人接種百日咳疫苗是未來的趨勢，而且許多學者認為百日咳是一種細胞內感染，所以細胞免疫反應可能扮演很重要的角色。我們也曾對長庚兒童醫院的醫護人員進行成人接種後的副作用及特異性T細胞免疫反應的研究，發現：
1. 成人接種非細胞性疫苗的副作用很輕微。
 2. 成人接種後的血清反應良好。
 3. 接種後表現型分析（phenotypic analysis）並未出現幫助型T細胞（helper T）或記憶型T細胞（memory T）的活化。
 4. PT對週邊血液及臍帶血液中的單核球細胞（mononuclear cell）有mitogenic effect，而FHA有antigenic effect。
 5. 細胞素（Cytokine）的變化可見TH1細胞的活化。
- (五) 臺大醫院黃立民教授在6～8歲的兒童與15～20歲青少年施打前述的Boostrix疫苗，評估此疫苗對之前施打過DTP疫苗的臺灣兒童與青少年的免疫性與安全性，發現89～100%的受試者都能產生抗PT，FHA與Pertactin抗體，全身性的不適以倦怠為主，沒有嚴重副作用（serious adverse effect）的病例[14]。

十三、臺灣嬰幼兒已全面改用非細胞性百日咳疫苗

由於新型非細胞性百日咳疫苗有較低的副作用，而舊型的全細胞疫苗，除了美國Connaught以外，保護效果非常良好，所以世界各國衛生主管就面臨困難的抉擇：

- （一）美國、西歐、日本及北歐國家：由於考慮安全性的問題，大部分國家已改成非細胞性疫苗。
- （二）開發中國家：由於疾病仍盛行，所以仍採用便宜、有效且製造容易的全細胞型疫苗。
- （三）臺灣：非細胞性百日咳、白喉與破傷風三合一疫苗自1998年引進，包含非細胞型百日咳的五合一或六合一混合型疫苗也陸續進入自費市場。國人對自費施打非細胞性百日咳疫苗的接受度頗高，施打的比例增加相當快速，2002年以前只有不到1%的嬰幼兒選擇接種，到2009年，約有75%幼兒接受非細胞性百日咳疫苗施打，因此，自2010年3月起，臺灣也將五合一疫苗（白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b型嗜血桿菌及不活化小兒麻痺混合疫苗）納入幼兒常規接種項目，以取代舊型的全細胞性百日咳疫苗。

【作者簡介】

陳志榮

◎現職

長庚紀念醫院小兒科主治醫師

長庚紀念醫院小兒科副教授

◎學歷

長庚大學臨床醫學研究所博士

德國杜賓根大學生物系博士後研究

◎經歷

長庚紀念醫院小兒科住院醫師

長庚紀念醫院小兒感染科研究員



林奕廷

◎現職

衛生署副署長

長庚兒童醫院院長

長庚紀念醫院小兒科主治醫師

長庚醫學院小兒科教授



◎學歷

U. of Texas Health Science Center at Dallas小兒感染科研究員

State U. of New York at Buffalo小兒感染科研究員

臺北醫學院醫學系醫學士

【參考文獻】

1. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006;367(9526):1926-36.
2. Crowcroft NS, Stein C, Duclos P, Birmingham M. How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect Dis* 2003;3(7):413-8.
3. World Health Organization. Pertussis. URL http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/index.html; access date: Oct, 17, 2007.
4. Nteyayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):22-7.
5. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA* 2003;290(22):2968-75.
6. Lin YC, Yao SM, Yan JJ, Chen YY, Chiang CS, Wu HS, et al. Epidemiological shift in the prevalence of pertussis in Taiwan: implications for pertussis vaccination. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 4):533-7.
7. Lin PY, Chiu CH, Wang YH, Su LH, Chia JH, Huang YC, et al. Bordetella pertussis infection in northern Taiwan, 1997-2001. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37(5):288-94.
8. Chia JH, Su LH, Lin PY, Chiu CH, Kuo AJ, Sun CF, et al. Comparison of multiplex polymerase chain reaction, culture, and serology for the diagnosis of Bordetella pertussis infection. *Chang Gung Med J* 2004;27(6):408-15.
9. Olin P. The Swedish efficacy trial of acellular pertussis vaccines--update and time for reflection. *Developments in Biological Standardization* 1991;73:33-6.
10. Cortese MM, Baughman AL, Brown K, Srivastava P. A "new age" in pertussis prevention new opportunities through adult vaccination. *Am J Prev Med* 2007;32(3):177-185.
11. Raguckas SE, VandenBussche HL, Jacobs C, Klepser ME. Pertussis resurgence: diagnosis, treatment, prevention, and beyond. *Pharmacotherapy* 2007;27(1):41-52.
12. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353(15):1555-63.
13. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshall GS, Bologa M, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA* 2005;293(24):3003-11.
14. Huang LM, Chang LY, Tang H, Bock HL, Lu CY, Huang FY, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in healthy Taiwanese children and adolescents. *J Adolesc Health* 2005;37(6):517