

b型流行性感嗜血桿菌與疫苗

王志堅

一、歷史背景

流行性感嗜血桿菌（簡稱流感嗜血桿菌）是在1889年一場大流行性感冒中，首次被Dr. Richard Pfeiffer從病患之痰中分離出來的[1]，當時還被誤認為是流行感冒之致病因，至1920年Winslow重新以“*Haemophilus influenzae*”來命名此菌[2]，主要是因為此菌生長必須有血液factor V and factor X及紀念其發現於流行性感冒大流行期之相關性。

後至1933年Dr. Margaret Pittman[3,4]，發現流感嗜血桿菌可分有莢膜及無莢膜兩類，在有莢膜此類中依據血清型可分為六型（a～f），亦發現在流感嗜血桿菌引起腦膜炎之嬰幼兒腦脊髓液（CSF）、血液中以b型最常見，而無莢膜型之流感嗜血桿菌常在成人之上呼吸道分泌物中發現。另外亦發現b型（Hib）莢膜抗體可以保護致命之Hib動物感染，此一發現促成了在抗生素未發展前治療Hib感染之血清療法，及50年後Hib疫苗發展之基本概念。在過去50年雖然發明了很多有效抗生素及早期快速診斷方法，但Hib疾病之發生率、死亡率及其併發症，仍然是高居不下，故針對這一嚴重之嬰幼兒疾病，有效疫苗之發展已成為近10年來控制Hib最有效的突破。

二、細菌特性

流感嗜血桿菌是一種格蘭氏陰性球桿菌，一般為需氧菌但在特定狀況時亦可為兼性厭氧菌，由於其體外生長必需X（hemin）及V（Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD）兩因子，故含有上述兩因子之巧克力瓊脂培養基是為其分離之首選，相對一般用以培養細菌之血瓊脂培養基，是不適合的[5]。

此菌依其外層是否有多醣體（polysaccharide）組成之莢膜可分成有莢膜（encapsulated）及無莢膜（unencapsulated）兩大類，莢膜之多醣體主要成份是polyribosyl-ribitol phosphate（PRP），另依不同抗原與生化反應對有莢膜流感嗜血桿菌又可分a至f六種血清型，其在細菌之致病性與免疫反應上扮演很重要角色。一般在侵襲性感染中（如腦膜炎、菌血症等），95%是由b型引起（Hib），而相對在呼吸道相關之感染中（如中耳炎、氣管炎、肺炎等）則以無莢膜型（Nontypable）為主。

三、致病機轉

此菌進入人體主要是經過鼻咽部位，大部分人之上呼吸道均有無莢膜型之流感嗜血桿菌移生（colonization），正常孩童與嬰兒約有0.5～3%在鼻咽部帶有Hib菌。至於真正從帶菌情狀變至疾病（進入血液）之發展機轉，至目前仍未全明，不過先前合併病毒或黴漿菌（mycoplasma）的感染，可能是一誘發因素。

另外由於不同年齡對Hib抗體之高低差別，造成Hib疾病之年齡感受性特色：一般來說6個月內之嬰兒，因有母親傳過來抗體之保護，發病率較低，6個月～5歲因抗體消失而為發病率變成高峰，過5歲則大部分孩童均已有保護抗體少有Hib感染的疾病[6,7]。

四、流行病學

在Hib結合疫苗問世前，歐美先進國家，每十萬名5歲以下的兒童，每年侵襲性b型流感嗜血桿菌感染的比率約為50～80人，而其中腦膜炎超過50%以上：故大多數歐美國家兒童細菌性腦膜炎約三分之一是由b型流感嗜血桿菌所引起，所以它可說是兒童的頭號殺手[8,9]。

在臺灣部分，根據1992～1994年間，全省86家中大型醫院所進行的追溯性調查及1996～1997年[11,12]主動調查均顯示，5歲以下兒童發生侵襲性b型流感嗜血桿菌侵襲感染的盛行率約十萬人中有1.9～2.2人[10-12]，這個比率遠低於歐美先進國家。

分析如此低盛行率的原因，可由下列數點來解釋：

- (一) 臨床上對於嬰幼兒上呼吸道感染尤其是發燒之嬰兒，常習慣大量使用抗生素，故造成培養陰性之化膿性腦膜炎比例很高。
- (二) Hib之培養與鑑定條件較一般細菌為複雜，故國內很多中小型檢驗室，無法正確培養出Hib菌。
- (三) 人種差異：從日本、中國大陸及香港之調查可得知5歲以下Hib 腦膜炎之發生率分別為3.4～10件、10件及2.7件/100,000兒童，顯示東方人其發生率是較低於歐美白種人或其他人種[14-17]。
- (四) 根據三軍總醫院於2003年間，針對北臺灣511位5歲以下健康兒童所進行的調查顯示，26位（5%）兒童可從鼻咽部培養出流感嗜血桿菌，其中b型流感嗜血桿菌（Hib）佔了三株（0.6%）。在未接種疫苗兒童的鼻咽內，b型流感嗜血桿菌帶菌率為1.2%，而接種過至少一劑Hib結合疫苗的兒童帶菌率則為零。整體的疫苗接種率為52.5%[18]。

由這些數據來看，臺灣盛行率低的原因之一，可能與抗生素濫用，鼻咽部帶菌率低，及此細菌培養的方法不盡理想等原因有關。

另外，三軍總醫院在民國85～86年間與衛生署預防醫學研究所合作[11]，收集小於14歲之侵襲性流感嗜血桿菌病例分析中得知，80%為Hib疾病，其中2歲以下佔73%。疾病之分類，腦膜炎73%，預後方面，腦膜炎中有8%死亡，併發水腦症有16%，故從我們調查資料或1993年長庚兒童醫院之資料，及1988～1992成大小兒科之報告[19]，均顯示Hib是為臺灣地區嬰兒腦膜炎中最重要的致病菌。

五、臨床疾病

Hib可引起嬰幼兒全身各部位嚴重之疾病，其好發年齡以5歲以下，而其中大部分病例發生於2歲以下。

引起疾病以腦膜炎為第一位，約佔55～65%，其次是肺炎、敗血症及其他有少部分疾病如蜂窩性組織炎（cellulitis）、關節炎（arthritis），另外會厭炎（epiglottitis）好發於較大年齡（3歲為發病高峰）之孩童，如處置不當，可造成病患死亡或是殘障[6,7]。

在上述所有疾病中，腦膜炎之早期診斷不易，一旦發生，雖使用很有效之抗生素仍然有3～8%的死亡率，而嚴重度不同之神經後遺症，亦可以有20～45%之發生率[20]。

六、診斷與治療

治療兒童b型流感嗜血桿菌感染最重要的是必須早期診斷及使用適當抗生素。診斷Hib感染可抽取各種體液，如脊髓液、血液、肋膜液或關節液來做細菌培養，或Hib抗原測定，脊髓液的革蘭氏染色抹片也可早期診斷此病。

治療方面由於在國外用來當第一線治療Hib感染之抗生素ampicillin在臺灣地區約50%有抗藥性[11-13]，故對懷疑有腦膜炎、敗血症之病童，往往需要使用到第三代頭芽孢抗生素，由於即使正確使用抗生素：病人仍然有高死亡率及後遺症，所以發展安全又有效的b型流感嗜血桿菌疫苗成為各研究中心的主要目標。

七、疫苗之發展

（一）第一代Hib疫苗

1933年Fothergill及Wright，發現到Hib 腦膜炎與嬰幼兒年齡及有無殺菌血清（bactericidal serum）有直接相關性，直至1973年證實此一殺菌血清中抗體主要是Hib莢膜之polyribosyl-ribitol phosphate（PRP）之抗體，故第一代Hib疫苗是由純PRP當抗原製成，由於PRP是與T細胞不相關（thymus-independent）的抗原，故對於小於18～24月以下嬰兒無法使其產生抗體，再加上對於較大孩童抗體產生及再注射後抗體上升效果均不佳，故雖在1985年於美國上市，但僅推薦於24～59月之嬰兒使用，從上市後Hib疾病發生之數字得知其對於預防整個Hib疾病之發生並無太大效果。[21-24]

（二）第二代Hib 結合疫苗

為解決PRP對於小於18個月以下的嬰兒抗體之無法產生，PRP必須再結合一個與T細胞相關（thymus-dependent）的抗原（又稱攜帶性蛋白，carrier protein），如此則可以刺激嬰幼兒之淋巴球，再促使B淋巴球之活化，故這類Hib結合型疫苗，對於2個月大之嬰兒，即可以促使其產生anti-PRP抗體（大部分為IgG），另外可增強追加（booster）效果，目前在歐美市場上之Hib 結合型疫苗有四種，其疫苗名稱、製造廠商、商品名、及其攜帶性蛋白、接種方式如〈表一、二〉。

在臺灣地區，根據藥物食品檢驗局的資料顯示自1995引進自費的Hib結合型疫苗以來，初期（2001年以前）上市的有美商默沙東藥廠之PedvaxHIB及賽諾菲安萬特藥廠所出產之Act HIB，惠氏藥廠所出產之Hib TITER，及荷商葛蘭素史克藥廠之Hiberix。2002年以後則以賽諾菲安萬特藥廠所出產之Tripacel+Act-Hib（四合一）、Pediaceel（巴斯德五合一）和荷商葛蘭素史克藥廠所出產之Infanrix-IPV+Hib（嬰護寧五合一）及Infanrix-Hexa（嬰護寧六合一）等混合疫苗（或稱多合一疫苗）為主。2002年以後每年封緘的Hib結合疫苗皆在二十萬劑以上並有逐年增加的趨勢。

Hib結合型疫苗雖然各個抗體上升快慢有點差別，但其整體對嬰兒（大於2個月起）之保護作用均高達95~100%，故從大多數已實施常規Hib結合型疫苗接種之國家資料顯示，侵襲性Hib疾病幾近乎消失[21-24]，對照疾病管制局所統計的臺灣地區2001年~2008年間侵襲性b型流感嗜血桿菌的確定病例發生率可以發現：由2001年間的每10萬人口0.22人，自2002年以後隨著疫苗封緘劑數的增加而逐年下降至2008年的每10萬人口0.05人，總共降低了77%的確定病例發生率。未滿5歲的確定病例發生率也由2001年間的每10萬人口2.40人，下降至2008年的每10萬人口0.87人，降低了63%的確定病例發生率。

就各年齡層發生率來說，2001~2008年間以未滿一歲的發生率最高，約每10萬人口2.11~4.45人；其次為1~4歲，每10萬人口0.59~1.94人次之。值得注意的是Hib結合型疫苗使用的增加除了使原本未滿五歲的確定病例發生率大幅下降外，也發現在65歲以上的老人的確定病例發生率由2001年的每10萬人口0.21人下降至2008年的每10萬人口0.00人。上述資料顯示，Hib結合型疫苗似乎產生了「群體免疫」的效果。

另外有關於Hib 結合型疫苗之副作用，一般而言僅輕微之局部疼痛，與其他之疫苗（如DPT, OPV或MMR）均可以同時不同部分接種。

八、結語

在國內雖然Hib之疾病盛行率不如歐美其他地區來的高，但一旦感染造成疾病後之死亡率與後遺症，對於個人家庭及社會均會造成不可彌補之傷害。疾病管制局已將侵襲性Hib感染列入第3類報告傳染病，對於每一證實病例均需通報。

Hib結合型疫苗是一種安全且對預防嬰幼兒侵襲性Hib嚴重感染非常有效的疫苗，1999年2月行政院衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組（ACIP）已建議將Hib結合型疫苗列為欲推展全國性常規疫苗之一，因此，衛生署依據ACIP建議之新增常規預防接種項目優先順序，於2010年3月起將五合一疫苗（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，於幼兒出生滿2、4、6及18個月時各接種一劑。

【作者簡介】

王志堅

◎現職

國防醫學院小兒學科教授

三軍總醫院小兒感染科主任

◎學歷

國防醫學院醫學系

國防醫學院醫學科學研究所博士

◎經歷

三軍總醫院小兒部主任



【參考文獻】

1. Pfeiffer R.. Vorlaufige mit Heilungen er die Erreger der Influenzae. Dtsch Med Wochenschr 18:28-34, 1892.
2. Winslow CE, Broadhurst J, Buchanan RE, et al. The families and genera of the bacteria. J Bacteriol 5:191-229, 1920.
3. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species H influenzae. J Exp Med. 53:471-495, 1931.
4. Pittman M. Theaction of type-specific H. influenzae antiserum. J Exp Med 58:683-706, 1933.
5. Campos JM, Haemophilus, In Murray PR, Baron EJ, et al. Manual of clinical Microbiology, 7th ed. Washinton, D.C. American Society for Microbiology, 1999; 604-613.
6. Todd JK, Bruhn FW. Wevere H. influenzae infections: spectrum of disease. Am J Dis Child 129:607-611, 1975.
7. Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorthi MC. Systemic H. influenzae disease: An overview. J Pediatr 94:355-364, 1979.
8. CDC. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b disease among infant and children. United States, 1993~1994, MMWR, 1995, 44:545-50.
9. Levine OS, Schwartz B, Pierce N, et al. Development, evaluation and implementation of Haemophilus influenzae type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. Pediatr infect Dis J. 17:s95-s113, 1998.
10. Wang CH, Lin TY. Invasive H. Infuenzae diseases and purulent meningitis in Taiwan. JFormas Med Assoc, 95:599-604, 1996.
11. Chen MK, Wang CC, Chu ML, Pan TM. Prospective surveillance of children with invasive Haemophilus influenzae disease in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 32:257-60, 1999.
12. Wang CC, Siu LK, Chen MK, Yu YL, Lin FM, Ho M, Chu ML.. Use of automated riboprinter and pulsed-field gel electrophoresis for epidemiological study of invasive Haemophilus influenzae in Taiwan. J. Med. Microbiol.50:277-83, 2001
13. Lin HC, Wang CC, Yu CM, Chu ML.. Prevalence of antimicrobial resistance

- among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 98:319-25, 1999.
14. Kamiya H, Uehara S, Kato T, et al. Childhood bacterial meningitis in Japan *Pediatr Infect Dis J.* 17:s183-s185, 1998.
 15. Yang Y, Shen X, Jiang Z, et al. Study on *Haemophilus influenzae* type b diseases in China. *The Pediatr Infect Dis J.* 17:s159-s165, 1998.
 16. Lau YL, Yung R, Low L, et al. *Haemophilus influenzae* type b infections in Hong Kong. *Pediatr Infect Dis J.* 17:s165-9, 1998.
 17. Peltola H. Spectrum and burden of severe *Haemophilus influenzae* type b diseases in Asia. *Bulletin of the WHO,* 77:878-887, 1999.
 18. Wang SR, Lo WT, Chou CY, Chen YY, Tsai SY, Chu ML, Wang CC. Low rate of nasopharyngeal carriage and high rate of ampicillin resistance for *Haemophilus influenzae* among healthy children younger than 5 years old in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 41:32-40, 2008.
 19. Liu CC, Chen JS, Lin CH, et al. Bacterial meningitis in infant and children in southern Taiwan: emphasis in *Haemophilus influenzae* type b infection. *J Formos Med Assoc* 92:884-888, 1993.
 20. Taylor HG, Mills EL, Ciampi Aetal. The sequelae of *H. influenzae* meningitis in school-age children. 323:1657-1663, 1990.
 21. Levine OS, Schwartz B, Pierce N, et al. Development, evaluation and implementation of *Haemophilus influenzae* type b vaccines for young children in developing countries:current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis. J.* 17:s95-s113, 1998.
 22. Decker MD, Edwards KM. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: history. choice and comparisons. *Pediatr Infect Dis J.* 17:s113-s116, 1998.
 23. CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infant and children-United States, 1987~1997. *MMWR* 47:995-8, 1998.
 24. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin. Microbiol. Rev.* 13:302-317, 2000.