

A型肝炎與疫苗

倪衍玄

一、A型肝炎在臺灣的流行之歷史與現況

A型肝炎是世界各地都會發生的流行性疾病[1,2]。在已開發國家偶爾可以見到它的局部流行[3,4]。在公共衛生環境較差的地區較為盛行，但絕大多數的人都是在孩童時期感染，大部分的人都是毫無症狀，感染之後又產生終生免疫，反而一直未曾造成嚴重的流行。隨著經濟的起飛，臺灣公共衛生的進步使飲水與食物的污染減少，個人與社會衛生的知識增加，糞口傳染的路徑日益減少，接觸感染A型肝炎機會越來越少。如此一來，反而有許多人未曾在兒童期感染，一旦流行，往往在成人造成較嚴重的症狀，而且會使流行的規模大得不可收拾。1988年上海三十萬人的大流行，就是一個很好的例子[5]。

三十年前的臺灣幾乎百分之九十的人口均曾接觸這種病毒，1980年以前的研究顯示90%的成人均曾感染過A型肝炎[6,7]。而且其感染大部分發生在兒童期。1975～1976年黃綠玉醫師等人的研究，當時6歲以下15.2%的人曾感染A型肝炎，6～10歲的人15～25%的人感染，而10～15歲的青少年更高達50～86%感染[8]。在1984年許宏遠醫師等人在臺北市的研究顯示，在6歲以下的兒童A型肝炎感染盛行率只有1%左右，6～10歲的兒童其盛行率在5%左

右，而10～15歲的青少年其盛行率在10～13%[9]。在臺大醫院黃立民醫師等人的研究，收集1981～1986臺大小兒科住院診斷為肝炎的病例，也同樣證實這個趨勢[10]。1989年鄭光志醫師等人又作了一次臺北市血清流行病學的大規模研究，這次的資料更令人見到10歲以下的兒童無人感染A型肝炎的情況，即使10～15歲的兒童亦僅僅5%有感染A型肝炎[11]。到1999年，曾馨儀醫師等人再度於臺北市調查A型肝炎的流行狀況，發現25歲以下的年輕人百分之九十五未曾接觸過此病毒，表示目前A型肝炎在臺灣甚少見其蹤跡。最近在高雄地區的研究顯示，從1986到2004年，18歲以下的人口中，一共只有29位証實感染A型肝炎，而且均為零散的個案，並無集中爆發大流行的現象[12]。2004到2006年在中臺灣的小學生的血清研究顯示其血清抗體陽性率僅2%左右[13]。最近在雲林的研究顯示發現168位20歲以下的年輕人只有一位曾接觸過此病毒[14]。

公共衛生的長足進步以及社會經濟的發達，大大改變了A型肝炎在臺灣地區盛行的面貌[15]，感染盛行率的降低固然反映了社會衛生環境的進步，但也同樣地顯示具有抵抗力的人越來越少，一旦爆發大流行，新生代幾乎可說完全暴露在此病毒之威脅。隨著國民旅遊發達，進口食物與外勞人數增加，A型肝炎在臺灣爆發大流行的陰影絕非是杞人憂天，依照疾病管制局2005年統計，當年一共有257位証實感染A型肝炎（每十萬人口發生率1.13），其中53例屬於境外移入，主要是中國大陸及東南亞，國人前往上述地區旅行者甚多，應注意當地飲食衛生，並且適當使用疫苗絕對有其必要性。

二、A型肝炎病毒微生物學與致病機轉

A型肝炎病毒是一種很小的核糖核酸病毒（picornavirus），A型肝炎病毒大約是含有7500核苷酸（7.5kb），乃單股核糖核

酸，其病毒大小是27nm，它的遺傳物質是一種正性的核糖核酸（positive-strand RNA），病毒蛋白的製造主要由位於5'端的非轉譯區中之內在核糖體進入位所啟動。由此製造出的病毒蛋白最後會形成四個結構性蛋白及七個非結構性蛋白。與病毒的毒性強弱最有關的地方是2C區的核苷酸序列[16]。其詳細的致病機轉仍不十分清楚，目前所知A型肝炎疾病的嚴重度除了病毒的毒性之外，被感染的宿主對A型肝炎病毒免疫反應的強弱也十分重要，病毒越毒，免疫反應越強，通常臨床症狀越明顯。

三、A型肝炎的臨床症狀與診斷

A型肝炎病毒主要的傳染途徑是經口吃入由患者糞便所污染的食物，如海產生吃或半熟即吃均可能受感染。游泳池亦為可能傳染A型肝炎病毒之處。前述上海地區在1988年的A型肝炎大流行，其感染來源即是毛蚶。這種病毒侵入人體之後，然後經由腸胃道及血液進入肝臟，它會在肝臟中繁殖，隨著膽汁的分泌再回到消化道，最後由糞便中排出。它主要會攻擊肝臟，使人生病。其他人不小心接觸到這些含有病毒的大便，就會得到感染。潛伏期平均一個月左右。病人在產生臨床症狀產生前一至二週，病毒在糞便中的濃度最高，所以也最具感染力。偶爾也有經輸血傳染的報告，但是非常罕見[17]。

A型肝炎的臨床症狀的發生是急性的。常見的症狀包括黃疸、茶色尿液、疲倦、食慾不振、嘔吐、噁心、全身肌肉酸痛、與發燒等等。大約一半的病人會出現黃疸，85%的病人黃疸會在兩週內消失。病人的肝功能（ALT）常大於500IU/L，可能需要數週至數月才恢復正常。

基本上A型肝炎應是會自然痊癒，只要一般支持性療法即可，並無特殊治療。本病的嚴重度與年齡有關，一般而言，兒童

感染幾乎都沒有症狀，往往不自覺曾經感染過這種病毒。成人大多會有症狀，黃疸相當常見，所幸併發猛爆性肝炎甚少，平均約略少於1%，當然也是隨年齡而增加猛爆性肝炎的機會[18,19]。一旦康復，就是完全康復，並且終生免疫，毫無慢性肝病、肝硬化等嚴重的後遺症的問題，比起B型和C型肝炎，算是較輕微的疾病。但因為仍有少數人急性感染時會有黃疸等臨床症狀，甚至會引起猛爆性肝炎，因此仍然是值得我們注意的疾病。

一旦真的得到猛爆性肝炎時，就必須依照猛爆性肝炎的方法給予治療。診斷主要依據血清中anti-HAV IgM陽性反應，anti-HAV IgM在疾病的早期便達到高峰，約在肝功能異常後一週內到達頂點，此後抗體效價會逐漸下降，但陽性反應可能會持續半年。至於anti-HAV IgG就較晚，約在4至8週出現，一旦出現，可數十年持續陽性反應，故較不具診斷急性A型肝炎之價值[20]。

四、預防與疫苗

剛開始發展A型肝炎疫苗時，主要有兩種策略：一是運用減毒活疫苗，另外是用不活化的病毒或病毒其中一部份蛋白來作疫苗。事後證明經口給與減毒活疫苗，無法產生免疫反應以預防A型肝炎感染，目前已放棄這條路徑。

我國現在所用的A型肝炎疫苗是一種已殺死的減毒病毒疫苗（Smith Kline Beecham, Biologicals）。它是由一罹患A型肝炎澳洲病患的糞便中分離出來一隻病毒株（viral strain HM175）[21]，然後在非洲綠猴的腎臟細胞中繁衍，最後再套用到人的肺細胞株（Human diploid lung cell, MRC-5）。在一代代的傳遞繁衍中（passage），病毒活性逐漸降低，大約經過三週之後，從反復冷凍與融化的細胞株中收集減毒病毒，再加以純化，純化的過程包括過濾、超過濾以及色層相分析濃縮[22]，最後又用福馬林處理

（37°C，15天）以完全滅毒[23]。得到的A型肝炎病毒，再拿回生物體內測試，確實肯定該滅毒病毒已完全不活化。如此研發出的A型肝炎疫苗最開始是在老鼠與狢（Marmoset）作實驗，證實它確可激發抗體的產生，而且可以阻止病毒的繁殖與致病以後進入人體試驗，這種A型肝炎疫苗已在三十餘國合法上市使用。

這種A型肝炎疫苗初引入國內時，我們在成人與小孩均作了臨床試驗，並長期追蹤這些被接種的人以確定疫苗的效果[24,25]。在兒童方面共103位受試，他們打了360單位（ELISA）的A型肝炎疫苗，疫苗注射時程為0、1、6個月，注射在三角肌內，兒童組受試的年齡在1～6歲，發現100%的受試者在六個月時均產生足夠的抗體效價，而在第三劑之後一個月（第七個月），再偵測其抗體效價，更可以發現此一追加疫苗使抗體效價更提高十餘倍。而兩年及五年追蹤的結果，發現所有的人在兩年及五年之後其A型肝炎抗體效價仍然是大於 20mIU/ml，也就是說仍然具有保護力，再進一步依抗體效價逐年降低的速度來推算，24.5年之後，一半的人抗體效價才會降到不具保護作用（<20mIU/ml）[26,27]，所以這種疫苗應該是一種長期有效的疫苗。臺灣地區其他有關兒童施打A型肝炎疫苗成效的研究也獲致相同的結論[28]。我國衛生署自1995年以來在山地鄉為15個月大幼童施行全面性A型肝炎預防注射，成效良好，已控制A型肝炎在山地鄉的流行了[29]。

目前所用的A型肝炎疫苗是一種已殺死的滅毒病毒疫苗。建議施打疫苗的時程是共打兩劑，兩劑之間隔為六個月。我們對疫苗的臨床試驗證明，該項疫苗對肝功能無不良影響，接種禁忌與一般滅毒疫苗相同，除非有特殊重大疾病或對疫苗有過敏反應，否則一歲以上的兒童或成人均可接種。

由於它的價格目前仍相當昂貴，尚未引入政府全面免費施打疫苗的項目，目前全世界有以色列及美國是實施全民A型肝炎預

防注射的國家。未來如果疫苗的價錢下降或財政寬裕，A型肝炎疫苗應該要全面予以接種。在此之前，應該優先考慮接種A型肝炎疫苗的對象，包括將前往疫區旅行的遊客，A型肝炎者家中未曾感染的成員，職業或平時接觸的環境容易得到感染者，同性戀或雙性戀，血友病患，注射藥癮者，慢性肝病患者，以及高危險的族群，包括長期在疫區工作，住在較擁擠的地方如育嬰中心、監獄、教養院等等的人[30,31]。新的研究顯示，慢性肝炎患者，特別是C型肝炎患者，如果感染A型肝炎，併發猛爆性肝炎的可能性大大提高[32]，臺灣地區C型肝炎雖然總體而言不算是高流行地區，但是在一般自願捐血者的篩檢中，也有0.95% 感染C型肝炎[33]，所以潛在仍有不少病人，值得注意。香港的報告指出B型肝炎患者，如果感染A型肝炎其臨床症狀也會比較嚴重[34]。

未來可以努力的方向包括在臺灣地區全面施行A型肝炎疫苗接種，可以先由兒童著手，配合B型肝炎疫苗接種的時程一起施打[35]，國內外在年輕成人同時施打A型肝炎疫苗及B型肝炎疫苗接種，初步成效良好[36,37]。另外一件重要的發展是縮短接種行程，原來的接種行程需要六個月，對於即將出國往疫區的人根本緩不濟急，在美軍的研究發現一個月內給予兩劑A型肝炎疫苗即可產生足夠的防疫效果，當然第三劑的補強更能鞏固抗體效價[38]。未來藉由此種有效疫苗的推廣，當可使A型肝炎對本地國民健康的損害降到最低，進而期待在不久的將來可以使A型肝炎在臺灣地區絕跡。

如果未曾注射疫苗或不具抗體的人，不小心接觸到病毒，需要馬上得到保護效果的人，可以立即注射免疫球蛋白，但這種球蛋白必須在接觸後二週內給予，而它的效果在3個月內可達80～90% 的保護效果[39]。但它是被動性免疫，並無長期保護效果，所以應儘早施打A型肝炎疫苗。至於短期內將前往疫區旅行的遊

客，應立即注射兩倍劑量之疫苗，可在二週內快速獲得免疫力[40,41]。

其他的預防措施包括環境衛生的進步、個人清潔洗手、飲食消毒，這些一般保健事宜在A型肝炎的防止上一樣是不可忽視的項目。

【作者簡介】

倪衍玄

◎現職

臺灣大學醫學院小兒科教授

臺大醫院教學部主任

◎學歷

臺灣大學醫學院臨床醫學研究所博士

臺灣大學醫學系醫學士

◎經歷

臺大醫院小兒部副主任

臺大醫院小兒科住院醫師、總住院醫師、主治醫師

美國康乃迪克大學醫學中心胃腸肝臟科研究員

羅東博愛醫院小兒科主任



參考文獻

1. Hadler SC: Global pattern of hepatitis A virus infection changing patterns. In Viral Hepatitis and Liver Disease, ed. F. B. Hollinger, S.M. Lemon and H. Margolis, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, pp.14-20.
2. Fisherman LN, Jonas MM, Lavine JE: Update on viral hepatitis in children. Pediatr Clin North Am 1996;43:57-74.
3. Shapiro CN, Margolis HS: Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. J Hepatol 1993;18:S11-S14.

4. Hutin YJ, Pool V, Cramer EH, Nainan OV, Weth J, Williams IT, Goldstein ST, Gensheimer KF, Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Margolis HS. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. National Hepatitis A Investigation Team. *N Engl J Med* 1999;340:595-602.
5. Yao G: Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in the 1988 Shanghai epidemic. In *Viral Hepatitis and Liver Disease*, ed. F.B. Hollinger, S.M. Lemon and H. Margolis, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, pp76-8.
6. Sung JL, Chen DS, Yu JY et al: Hepatitis A virus infection in Taiwan. *Trop Geogr Med* 1980;32:324-8.
7. Wu JS, Chen CH, Chiang YH, Lee MH, Ko YC, Hu HT: Hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1980;79:694-9
8. Hwang LY, Beasley RP, Yang CS, Hsu LC, Chen KP: Incidence of hepatitis A virus infection in Taipei, Taiwan. *Intervirology* 1983;20:149-54.
9. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL: Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1985;17:297-301.
10. Huang LM, Chang MH, Hong JY, Lee CY, Chen DS: Clinical study of acute viral hepatitis in children. *Acta Paed Sin* 1987;28:309-20.
11. Tzen KT, Chang MH, Tsen YJ, Lee CY, Chen DS: Hepatitis A virus infection in Taipei city in 1989. *J Formosan Med Assoc* 1991;90:138-40.
12. Chen YC, Huang LT, Wang SM, Tiao MM, Liu JW: Acute hepatitis A infection in children: A 20-year experience of a medical center in southern Taiwan. *Acta Paediatr Tw* 2007;48:131-4.
13. Tsai CF, Lin DB, Chen SC, Chang YH, Chen CY, Lin JB: Seroepidemiology of hepatitis A virus infection among school children in Taiwan. *J Med Virol* 2011;83:196-200.
14. Chen JY, Chiang JC, Lu SN, Hung SF, Kao JT, Wang JH: Changing prevalence of anti-hepatitis A virus in adolescents in a rural township in Taiwan. *Chang Gung Med J* 2010;33:321-6.
15. Wu TC, Hsieh KS, Wang HC et al: Seroepidemiology of hepatitis A infection in children in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1982;81:1012-6.
16. Yokosuka O. Molecular biology of hepatitis A virus: significance of various substitutions in hepatitis A virus genome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15: Suppl D91-7.

17. Mannucci PM, Santagostino E, Dibona E, et al: The outbreak of hepatitis A in Italian patients with hemophilia: Facts and fancies. *Vox Sang* 1994;67:S31-S35.
18. Schiff E: Immunoprophylaxis of viral hepatitis: A practical guide. *Am J Gastroenterol* 1987;82:287-91.
19. Koff RS: Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992;10 (suppl 1) :S15-7.
20. Decker RH, Kosakowski SM, Vanderbilt AS, Ling CM, Chairez R, Overby LR: Diagnosis of acute hepatitis A by HAVAB-M, a direct radioimmunoassay for IgM anti-HAV. *Am J Clin Pathol* 1981;76:140-8
21. Gust ID, Lehmann NI, Crowe S, McCrorie M, Locarnini S, Lucas CR: The origin of the HM175 strain of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1985;151:365-7.
22. Andre FE, Hepburn A, D' Hondt E: Inactivated candidate vaccines for hepatitis A. *Prog Med Virol* 1990;37:72-95.
23. Binn LN, Bancroft WH, Marchwicki R, et al: Inactivated hepatitis A virus vaccine produced in human diploid MRC-5 cells. In Zuckerman AJ ed: *Viral hepatitis and Liver disease*. Alan R. Liss, New York, 1988;91-3.
24. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:359-62.
25. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy adult volunteers. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:338-41.
26. Lee WT, Chang MH, Lee CY, Chen DS, Safary A, Andre FE: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in healthy children: Two years' follow-up. *Acta Paed Sin* 1995;36:331-5.
27. Fan PC, Chang MH, Lee PI, Safary A, Lee CY: Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in healthy children: Results after 5 years. *Vaccine* 1997;15: 232-5.
28. Lee SD, Lo KJ, Chan CY, Yu MY, Wang YJ, Safary A: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children. *Gastroenterology* 1993;104:1129-32.
29. Tsou TP, Liu CC, Huang JJ, Tsai KJ, Chang HF. Change in hepatitis A epidemiology after vaccinating high risk children in Taiwan, 1995-2008. *Vaccine* 2011;29:2956-61.

30. Anonymous: Prevention of hepatitis A infections: guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin: American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease. *Pediatrics* 1996;98:1207-15.
31. Rosenthal P: Hepatitis A vaccine: current indications. *J Pediatr Gastroenterol Nutri* 1998;27:111-3.
32. Vento S, Garofando T, Renzini C, et al: Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection inpatients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
33. Chen DS, Kuo GC, Sung JL, et al: Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: The Taiwan experience. *J Infect Dis* 1990;162:817-22.
34. Sung JJ. Epidemiology of hepatitis A in Asia and experience with the HAV vaccine in Hong Kong. *J Viral Hepat* 2000;7:suppl 1:27-8.
35. Tsai IJ, Chang MH, Chen HL, Ni YH, Lee PI, Chiu TY, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of the combined hepatitis A and B vaccine in young adults. *Vaccine* 2001;19:437-41.
36. Leroux-Roels G, Noreau W, Desombere I, Safary A: Safety and immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in young healthy adults. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1027-31.
37. Kallinowski B, Bock HL, Clemens R, Theilmann L: Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A/B candidate vaccine: first results. *Liver* 1996;16:271-3.
38. DeFraites RF, Feighner BH, Binn LN, et al: Immunization of US soldiers with a two-dose primary series of inactivated hepatitis A vaccine: Early immune response, persistence of antibody, and response to a third dose at one year. *J Infect Dis* 1995;171 (suppl 1) :S61-9.
39. Immunization Advisory Committee: Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1990;39:1-26.
40. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Safary A: Single-dose hepatitis A vaccination: comparison of different dose levels in adolescents. *Vaccine* 1996;14:1092-4.
41. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Wang YJ, Lo KJ, Safary A: Single dose-inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1360-2.