

小兒麻痺與疫苗

李忠成

脊髓灰質炎（源自希臘字的polio，意思是灰色，而myelon，指的是脊髓），通常稱為小兒麻痺症，是一種主要經糞一口途徑、人傳人的急性病毒傳染病。多數脊髓灰質炎感染是無病徵的。少數的感染病例，病毒經血流進入中樞神經系統，在中樞神經系統中，小兒麻痺病毒喜好感染和破壞運動神經元，運動神經元的破壞導致肌肉無力和急性弛緩性麻痺。

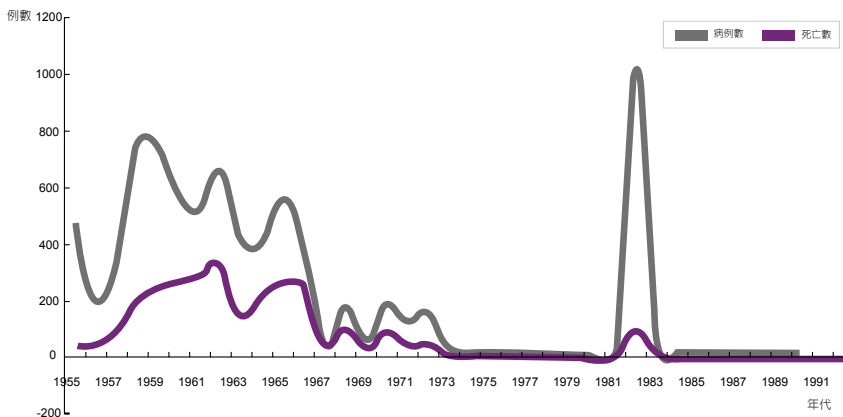
一、歷史

小兒麻痺是第一個被認識，而且是最重要的腸病毒疾病，其影響自史前就已知道：最早的記錄是一埃及第十八王朝（西元前1580至1350年）的石碑，其上即有描繪出一位年輕的僧侶，其一隻腳乾癟，短小，呈現癱瘓麻痺特徵 [1]。英國醫師Michael Underwood，在1789年首先描述了小兒麻痺症，他指小兒麻痺症為「一個衰弱的下肢（a debility of the lower extremities）」 [2]。早期Jakob Heine及Karl Oskar Medin醫師的研究，導致疾病一度被稱為Heine-Medin disease [3]。Medin是第一個描述小兒麻痺流行病現象的醫師。

20世紀以前，小兒麻痺症罕見於6個月以下的嬰兒，大部分病例發生在6個月至4歲的兒童[4]。1900年左右，小型、局部的小兒麻痺症疫情開始出現在歐洲和美國。到1950年，在美國小兒麻痺症發病高峰年齡，已經從嬰幼兒轉移到5至9歲的兒童，約三分之一的病例超過15歲[5]。同時，小兒麻痺症的癱瘓和死亡比例，也在這段時間增加[6]。這些爆發可能是因為當時歐美的衛生環境改善，使得小孩接觸小兒麻痺的年齡層提高，自嬰兒時期延後至孩童期，而一段時間後，累積了足夠的易感孩童，而爆發了流行。

在臺灣，小兒麻痺的歷史可能已很久，最早的文獻記載為1913年[7]。1940年代前，小兒麻痺在臺灣只有散發性的病例報告。1940年代小兒麻痺病例尚無全國性的統計資料，當時臺大醫院是唯一的大醫院，每年約有20~30名此種病例至臺大醫院門診就醫，此佔了門診病人總數0.2~1%，值得一提的是，所有病人都是兩歲以下小孩。1950年以後，即第二次世界大戰結束後不久，臺大醫院每年小兒麻痺病例增加到每年50~300例，佔門診人數的

圖一、臺灣的小兒麻痺症在死亡與病例數



1~6%以上。往後每年向衛生機關報告的病例及死亡人數如〈圖一〉。1958年可算是小兒麻痺病例最多的一年，一共760例，其中死亡196例，死亡率為25.8%。由如此高的死亡率來推測，實際發生的病例當更多。一般死亡率為6~7%，故應有兩三千多病例。這時期的的小兒麻痺流行病學特徵，與歐美20世紀初的情況相仿[8]。

在臺灣，1950年代，此病例每年均由5月開始流行，6、7月達到高峰，10月份之後則漸消退，冬天仍有散發性病例。病人年齡百分之百均為5歲以下的小兒，其中80%為2歲以下，6個月以內的小嬰兒很少[7,9]。

臺灣在1958年進口沙克疫苗，1963年進口沙賓疫苗以後，小兒麻痺病例逐漸減少。1968年衛生機關免費推行口服疫苗之後，病人數目開始劇降至每年200例以下，1975年降為10例以下，之後每年都只有2~3例的報告。但至1982年5月29日至10月26日有1,031例的第一型小兒麻痺病例報告。此次流行病例年齡比以往高一點，5歲以下約佔79%，5至10歲佔14%，10歲以上有7%。根據Kim-Farley RJ等人的調查，此次流行的病例中86%確知其疫苗接種狀況，65%未接受任一劑小兒麻痺沙賓疫苗，19%曾接受一劑沙賓疫苗[10]。根據估計，接受一劑沙賓疫苗的保護力為82%，兩劑為96%，三劑及三劑以上為98%。因此，1982年臺灣爆發小兒麻痺流行的主因為未接受疫苗的孩子增多。當時臺灣衛生機關立即施行全面沙賓口服疫苗補接種，初期目標為5歲以下的所有兒童，後升至15歲以下。自1991年之後，臺灣再也沒有小兒麻痺病例報告[11]。直到2001年4月，一位8歲的小孩因發燒、手腳及呼吸麻痺被診斷為bulbospinal poliomyelitis，這位小孩之後檢查發現罹患免疫缺損（common variable immunodeficiency），其發病後第5天及至337天的糞便檢體均分離出第一型小兒麻痺疫苗衍生株。

所幸，所有與病童接觸的人均無感染此小兒麻痺病毒[12]。在美國，最後一例野生株小兒麻痺病例為1979年，或許在21世紀可達到全球根絕小兒麻痺的目標。

二、微生物與傳播

引起小兒麻痺症的小兒麻痺病毒是一種小分子RNA腸病毒，*Picornaviridae*家族，對酸穩定，對乙醚不敏感。小兒麻痺病毒（Poliovirus）直徑大小約27~30nm，二十面體，無外套膜，內含重 2.5×10^6 daltons的單股RNA。這單股RNA轉譯成4種主要的蛋白質VP1至VP4，及一次要蛋白質VPg，每一面體的表面由VP1至VP3構成，而內面由VP4和病毒RNA連接。小兒麻痺病毒在pH3.0至5.0下可存活1~3個小時，加熱至55°C 30分鐘即可殺死，但若在MgCl₂中即便加熱也不會被破壞。

小兒麻痺病毒需經由一接受器才能進入細胞。一旦進入宿主細胞後，病毒RNA即轉譯成一大段蛋白質，之後切割成病毒特有蛋白質。而病毒RNA大約在感染宿主細胞三個小時後出現[13]，一旦開始組合病毒體，病毒外殼蛋白的製造和RNA的複製就緊密連合在一起，將RNA裝進病毒體內大約只花幾分鐘的時間。組裝完成後，病毒最初經由小泡泡釋放到細胞外，但在幾小時後，宿主細胞即瓦解死亡，而大量釋放出病毒體約需花4~5小時。

小兒麻痺病毒有三種血清型（血清型1、2、3）（PV1、PV2、PV3）[14-17]，不同血清型無法被其他型的抗體中和掉。每一種血清型的capsid protein略微不同，但產生相同的疾病症狀。PV1是自然界最常見的血清型，但所有三種血清型的毒性都很強。

小兒麻痺病毒是一種高度傳染性的病原體，容易經由人與人接觸而傳播，在疫區，野生小兒麻痺病毒主要感染人類群體。在溫帶地區，小兒麻痺症是一種季節性疾病，高峰期是在夏天和秋

季，冬季則減少。在熱帶地區，小兒麻痺病毒傳播則無明顯季節差異。

無症狀或非癱瘓性小兒麻痺症的潛伏期約3～6天，而癱瘓性小兒麻痺症出現癱瘓的潛伏期則約7～21天。初次感染小兒麻痺病毒後，糞便排出病毒顆粒的時間可持續數個星期[18]。疾病主要經由糞－口途徑傳染，也有可能經由口－口途徑傳染。傳染危險期在症狀出現前後7至10天最高，但只要病毒仍然存在唾液或糞便，就仍有傳染的可能性。有些因素會增加小兒麻痺病毒感染的危險性或影響疾病的嚴重度，如：免疫缺陷、營養不良[19]、懷孕、扁桃腺切除、注射引起的肌肉受傷、癱瘓後立即的體力活動[20]。

懷孕期間，小兒麻痺病毒可穿過胎盤，然而，胎兒是否受母體感染野生小兒麻痺病毒，或小兒麻痺疫苗影響，目前似乎不清楚[21]。孕婦產生的小兒麻痺病毒抗體能夠通過胎盤，提供被動免疫保護嬰兒在前幾個月免於感染小兒麻痺症[22]。

三、臨床表現

（一）分類

當一個易感宿主接觸到小兒麻痺病毒後可能出現下列幾種結果：（1）無症狀的不明顯感染；（2）微恙（abortive poliomyelitis）；（3）非癱瘓性小兒麻痺症（無菌性腦膜炎）；（4）癱瘓性小兒麻痺症。

大多數免疫系統正常的人，小兒麻痺病毒會被人體清除，所以感染小兒麻痺病毒通常是無症狀（～95%），或產生微恙的症狀（4%～8%）：發燒、喉嚨痛、疲倦、昏睡、頭痛、噁心、嘔吐、便秘或少數有腹瀉[23]。

約有1%~2%感染患者發展成非癱瘓性小兒麻痺症[24]，症狀包括：發燒、喉嚨痛、嘔吐、疲倦，兩天後出現腦膜炎症狀，包括頭部、背部肌肉僵硬，劇烈頭痛伴隨嘔吐、四肢、背部和頭部疼痛。病程約2~10天，爾後迅速完全恢復，少數會有短暫輕微的肌肉無力或癱瘓。

不到1%的小兒麻痺病毒感染會導致癱瘓性疾病，其肌肉變得軟弱、軟癱（floppy）、無法控制，最後完全癱瘓；這種情況被稱為急性癱瘓性麻痺（acute flaccid paralysis, AFP）。視其癱瘓的部位，癱瘓型小兒麻痺症分為脊髓（spinal）、腦幹（bulbar）、腦幹脊髓（bulbospinal）。

（二）機轉

小兒麻痺病毒自口腔進入後，經由結合細胞表面的免疫球蛋白樣受體（簡稱小兒麻痺病毒受體或CD155），感染扁桃腺，小腸M細胞[25]。一旦進入人體的細胞，病毒在穿透腸道襯裡（lining）前，會先在胃腸細胞中複製、分裂約一個星期。穿透腸道襯裡後，病毒經腸系膜進入血液，而且經Peyer's patches進入淋巴系統。一旦小兒麻痺病毒進入血液成為病毒血症，就會擴散到整個身體。這種病毒可以在血液和淋巴中長時間存活和繁殖，有時可長達十幾個星期。少部分的案例，病毒可以在其他地方蔓延和複製，如棕色脂肪（brown fat）、網狀內皮組織、肌肉[26]。這一持續複製引起繼發性病毒血症（secondary viremia），導致發展輕微的症狀。

少數地，病毒侵犯中樞神經系統，引起局部發炎反應。小兒麻痺病毒擴散到中樞神經系的機制，目前不甚清楚[27]。約1%至2%的小兒麻痺病毒感染，病毒會引起腦膜發炎，造成非癱瘓性無菌性腦膜炎。

少於1%的小兒麻痺病毒感染，病毒在脊髓、腦幹或大腦皮質的運動神經元複製，導致癱瘓性小兒麻痺症。發展成癱瘓性小兒麻痺症的可能性，和感染的血清型、患兒的年齡有關。在兒童，癱瘓型比例約1比1,000，而在成年人，約1比75[28]。小兒麻痺病毒第1型的癱瘓比例最高（1比200），第2型最低（1比2,000）[29]。

癱瘓型小兒麻痺症的症狀為雙相性（biphasic），早期症狀為非特異性，包括發燒、頭痛、嘔吐、倦怠、背部和頸部僵硬、肌肉無力、觸覺敏感、吞嚥困難、肌肉疼痛、躁動不安、便秘或小便困難。數天後，發展成癱瘓且症狀惡化，當發燒停止時，癱瘓通常完成[30]。兒童在5歲以下，癱瘓單一下肢是最常見的。成年人較常發生廣泛性的癱瘓，如軀幹、胸部及腹部的肌肉、影響到所有四肢—四肢麻痺。

（三）脊髓小兒麻痺症

脊髓小兒麻痺症是最常見的一種癱瘓性小兒麻痺症。這種形式的疾病導因於病毒侵犯到脊髓前角細胞（anterior horn cell）的運動神經，或脊柱（spinal column）的前方灰質段（ventral gray matter），這些神經負責軀幹、肢體、和肋間肌的肌肉活動[31]。小兒麻痺病毒入侵引起脊柱內的神經細胞發炎，導致運動神經節的損壞。發炎也會改變灰質的顏色和外觀，使之出現紅腫。

當脊髓神經元死亡，Wallerian degeneration發生，造成由死去的神經細胞所控制的肌肉無力[32]。神經細胞的破壞意指肌肉不再接收任何從大腦或脊髓傳來的訊息。沒有神經刺激後，肌肉開始萎縮、變得無力、軟癱和控制不佳，最後完全癱瘓。惡化到癱瘓相當迅速，而且通常伴隨著發燒和肌肉疼痛。

病毒可能會影響身體雙側的肌肉，但更多時候癱瘓不對稱

而影響身體部位的平衡。癱瘓往往是肢體的近端比遠端更嚴重，尤其是膕旁肌、大腿以及頸部等近端肌肉。深部肌腱反射（deep tendon reflexes）也受到影響，通常是全無或減弱反射。感覺能力不受到肢體癱瘓的影響。在一歲以下的兒童，脊髓小兒麻痺症主要的三特徵為：發燒、頸部僵硬、背部肌肉僵硬。而在此年齡的嬰幼兒中，脊髓的侵犯遠多於腦幹的侵犯。

（四）腦幹小兒麻痺症

腦幹小兒麻痺症是指小兒麻痺病毒侵犯腦幹的bulbar region引起的癱瘓性小兒麻痺症。這種形式的疾病約佔癱瘓性小兒麻痺症的2%。

腦幹是同源於脊髓，但其運動神經通過各種腦神經控制與眼球運動有關的肌肉如：三叉神經和顏面神經支配面頰、淚管、牙齦、臉部肌肉等；舌咽神經部分控制喉嚨的吞嚥及功能、舌頭的運動和味覺；迷走神經傳遞信號到心臟、腸子、和肺；副神經（accessory nerve）控制頸部運動。在腦幹小兒麻痺症，病毒浸潤和破壞這些神經，減少呼吸驅動力（respiratory drive），造成說話及吞嚥困難。

約有19%的癱瘓性小兒麻痺症表現出一種脊髓及腦幹小兒麻痺症的混合症狀，這種形式的疾病叫做呼吸道小兒麻痺症（respiratory polio）或腦幹脊髓小兒麻痺症（bulbospinal polio）[33]。在腦幹脊髓小兒麻痺症中，病毒侵襲上頸部脊髓（C3-4-5），而發生橫膈膜癱瘓。關鍵的影響是膈神經（phrenic nerve）和支配吞嚥功能的神經。這類型的小兒麻痺症會因這些神經的破壞而影響到呼吸，使得病人在沒有呼吸器的支持下很難或不可能呼吸。它能夠導致胳膊和腿的癱瘓，也可能影響吞嚥和心臟循環系統的功能。

在極其罕見的情況下，通常是在免疫力受損的患者，可能發生整個大腦無法控制的感染，稱為猛暴性腦炎（fulminating encephalitis）[34]。即使注射抗病毒藥物和加護治療，這些病例的死亡率還是非常高的。

（五）後小兒麻痺症候群

一些在童年罹患癱瘓性小兒麻痺症的倖存者，大約在30～40年後，約有25～40%的病人會發展新的症狀，尤其是肌肉疼痛，無力加劇或出現新的癱瘓，稱為後小兒麻痺症候群（post-polio syndrome, PPS）[35]。愈是積極復健肌肉者，肌肉無力症狀愈厲害。PPS形成原因並不十分清楚，目前較支持的理論為：急性期時多數前角細胞被破壞，而倖存的前角細胞發展出軸突支配已失去神經支配的肌肉，因此肌肉得以恢復原來力氣。但隨著歲月增長，這些前角細胞也會因過度工作（overworked）而衰竭。遺憾的是，目前沒有任何方法可以阻止這種過程[36]。後小兒麻痺症候群的危險因子包括：急性小兒麻痺感染後時間的長短、急性期恢復後出現永久癱瘓者、女性。後小兒麻痺症候群並非是一種感染過程，病人經歷這種症候群不會分泌小兒麻痺病毒。

四、診斷

要診斷麻痺性小兒麻痺須根據下列幾項表現：（一）臨床表現、（二）病毒學的測試、（三）特殊檢查、（四）症狀發生後60天仍有神經學的缺陷。

（一）臨床表現

根據臨床表現可區別是否為癱瘓性小兒麻痺。病例定義為年齡小於6歲，病發時發燒，在4天內迅速進展到麻痺最厲害的程度[37]。根據此項病例定義，其敏感度為64%、準確度為82%。若加

上癱瘓的型態為近端單側癱瘓或四肢皆無癱瘓這項，則可增加準確度但敏感度會降低。

（二）病毒學測試

由於其他腸病毒及其他病毒也會引起急性鬆弛性癱瘓，因此實驗室測試確定為小兒麻痺病毒是診斷小兒麻痺所必要的。培養出小兒麻痺病毒並且區分出是野生株或疫苗株是相當重要的，世界衛生組織已設立一套分離出小兒麻痺病毒的標準[38]。

世界衛生組織建議糞便檢體應培養在兩種細胞株，一是來自人類橫紋肌肉癌的RD細胞株，一是來自人類類上皮肉癌的Hep2細胞株。RD細胞可讓非小兒麻痺病毒的腸病毒生長，可幫助診斷。最近又加入一種經由基因工程改變使其可表現小兒麻痺病毒受體的老鼠細胞株（L20b）[39,40]。而這些老鼠細胞並無法支持非小兒麻痺病毒之腸病毒生長。小兒麻痺病毒可從發病不久後病人之糞便、喉嚨擦拭和脊髓液分離出來，而糞便持續一段時間都仍可分離出小兒麻痺病毒。大約在種下病毒後3~6天就可看到細胞株的細胞病理變化，之後再做中和試驗來鑑定型別。世界衛生組織要求疑似個案必須在24小時內連續送兩套糞便檢體，因為小兒麻痺病毒在糞便中排出並非連續的，而且病毒培養率也非百分之百。在發病後前兩週，自糞便分離出小兒麻痺病毒的分離率為63%~93%，而第三至第四週為35%~75%，到了第五至第六週降為50%以下[41]。若小孩之前曾接受過疫苗，曾有類似的抗體，或是曾受相似的小兒麻痺病毒感染過，則小兒麻痺病毒在腸中排出時間將縮短[41]。

在確定小兒麻痺病毒之血清型後，可利用下面五種方法來區別所分離出來的小兒麻痺毒是疫苗株或是野生株。（1）enzyme-linked immunosorbent assay with polyclonal cross-absorbed antisera

(PAB-E) [42,43]、(2) a neutralization assay with type-specific monoclonal antibody (MAB-N) [44]、(3) a restriction fragment length polymorphism (PFLP) assay [45]、(4) 沙賓疫苗病毒型專一性的聚合酶連鎖反應 (PCR) [46]、(5) 沙賓疫苗病毒型專一性的cRNA引子雜交試驗 (ProbHyb) [47]。這五種方法的正確率都在91.9%~97.4%之間，但正確區分出是野生株或是疫苗株小兒麻痺病毒是非常重要的，會影響至計畫決策的進行，因此世界衛生組織要求必須要有二種不同屬性的測試結果，也就是要選擇一種抗原屬性的測試 (PAB-E或MAB-N)，再加上一種核酸系列屬性測試 (RFLP或PCR或Prob Hyb)。

血清學的檢查對診斷確立的幫助並不大，有時甚至會造成困擾，因在第一次抽血時抗體就可能已上升，而且可能因之前接受疫苗的影響已存在有一種或多種血清型抗體，甚至原存在的血清型抗體碰到另一血清型病毒感染時也會有上升的現象。也無法區別是野生株或是疫苗引起的抗體。

(三) 特殊的檢查

神經傳導和肌電圖檢查可區別造成癱瘓的神經解剖學部位，是脊髓的前角細胞被破壞引起的或是由周邊神經的去髓鞘化所引起的，可幫助排除最常見急性癱瘓性麻痺原因之一的Guillain-Barré症候群[48]。磁振掃描可看到脊髓前柱的病灶[49]。在麻痺性小兒麻痺，脊髓液內的白血球通常在10~200顆/ml，很少超過500顆/ml[50,51]。在中樞神經症候發生的時候，多形核白血球比淋巴球多，但幾天內，淋巴球就比多形核白血球多了。剛開始脊髓液裏的蛋白質只有些微的上升，在非癱瘓小兒麻痺平均約46 mg/dl，而在麻痺性小兒麻痺平均約68 mg/dl，範圍從25~250mg/dl之間。在癱瘓性小兒麻痺病例脊髓液中的蛋白質逐漸升高至第二週達最

高，爾後逐漸下降，至第六週時回復正常[50]。脊髓液中葡萄糖的值通常在正常範圍內。

五、被動免疫法

早在1915年即有人建議利用病人回復時期的血清作為治療小兒麻痺之用[52]。出生後幾個月內之嬰兒極少得到小兒麻痺，可能是受母體經胎盤來的抗體保護，可是其半衰期28天而且在六個月大後幾無抗體，所以保護效果很短。在1952年美國嬰兒癱瘓國家基金會進行一大型田野試驗，在可能接觸小兒麻痺病毒之前給予肌肉注射每公斤體重0.14 ml免疫球蛋白的確有預防效果，但只能維持5～8週。

對於免疫不全的病人，尤其是無免疫球蛋白或免疫球蛋白低下者，要對小兒麻痺作被動免疫是經由補充治療，也就是每個月則給予靜脈注射免疫球蛋白每公斤100～400mg。

六、疫苗發展史

1936年，紐約大學助理研究員Maurice Brodie，曾試圖從猴子的脊髓，用福馬林處理，製造小兒麻痺疫苗。Brodie先對他本人和他的幾名助手測試疫苗，接著，有3千名兒童接受他的疫苗：結果許多兒童有過敏反應，但沒有人產生免疫力[53]。

重大突破是在1948年，由John Enders在波士頓兒童醫院領導的一個研究小組，成功的在實驗室裡從人體組織培育出小兒麻痺病毒。這個發展大大促進疫苗研究，並最終導致小兒麻痺疫苗的開發[54]。Enders 和他的同事，Thomas H. Weller 及Frederick C. Robbins，因此項努力獲得1954年的諾貝爾醫學獎[55]。其他導致小兒麻痺疫苗開發的重要進展包括：鑑別出三個血清型小兒麻痺病毒（Poliovirus type 1（PV1 or Mahoney），PV2（Lansing），

and PV3 (Leon))；發現產生癱瘓前，病毒必須存在於血液；gamma-globulin抗體可防止癱瘓性脊髓灰質炎[52]。

首次有效的小兒麻痺疫苗，是在1952年由匹茲堡大學的Jonas Salk發展出來。Salk疫苗（非活性小兒麻痺疫苗，IPV），是基於三個野生參考株，Mahoney type 1、MEF1 type2 和Saukett type3，生長在一種猴腎組織培養（Vero細胞），然後用福馬林將之去活化[56]。注射Salk疫苗可使血液產生IgG抗體，防止小兒麻痺病毒進展到病毒血症（viremia），保護運動神經，從而消除癱瘓性小兒麻痺症和後小兒麻痺症候群的危險。

1954年，Salk疫苗在Arsenal小學和Watson Home for Children（賓州匹茲堡）測試，然後使用在由湯姆斯法蘭西斯（Thomas Francis）主持之大型田野試驗（Francis Field Trial），是史上最大的醫學實驗[57]。田野試驗結果在1955年4月12日發表，Salk疫苗對小兒麻痺病毒第一型（PV1）有60～70%的效力，小兒麻痺病毒第二型（PV2）和第三型（PV3）有超過90%的效力。Salk疫苗在1955年獲准使用，並立即展開兒童的疫苗接種工作。

活性小兒麻痺疫苗的研究開始得相當早，約在1910年代即有[58]，到了1940年代組織細胞培養小兒麻痺病毒才有了重大的進步。這時候許多努力於（1）維持在細胞培養和人類腸道內高度的感染力、（2）可在高比率的血清陰性接受者上引起足夠的中和抗體、（3）在猴子身上表現極低的神經毒性、（4）在人身上無麻痺症狀產生、和（5）在人身上複製維持極穩定的基因組合[59]。這些努力到了1955～1959年有了很好的成果，並且作了許多田野試驗，在1958年對各種可能的活性小兒麻痺疫苗做了相當仔細的評比，最後選擇了沙賓株（Sabin strains）。之後，無論是使用執照、製造、應用幾乎都是只用沙賓株[60,61]。

沙賓株和野生株在分子生物學基因上有何不同呢？對第一型小兒麻痺病毒而言，在7441核苷酸中散布有56個突變，造成21個胺基酸的改變，要變回原來的神經毒性非常困難[62]。對第二型而言，有23個單點突變，其中在5'端非譯碼區481位置之突變對神經毒性最為重要[63,64]。對第三型小兒麻痺病毒而言，在7429核苷酸中只有10個不同於野生株，而且只有2個或3個變異和減毒有關。最重要的是在472和2034位置的C到U的單點突變[65]。另外在2493處的C到U單點突變反而會增加病毒神經毒性。對這三型而言，第一型480位置，第二型481位置和第三型的472位置是決定減毒最重要的位置。

Sabin減毒小兒麻痺疫苗非常有效的在腸道原發感染部位複製，但無法在神經系統組織複製。OPV證實比Salk疫苗在使用上更優異，並提供更長久的免疫力。雖然Salk疫苗在1950年代初，已將小兒麻痺發病率降低到一個很小的比例，但是直到OPV才能夠在美國徹底消除了小兒麻痺病毒。

七、去活性小兒麻痺疫苗（IPV）

（一）去活性小兒麻痺疫苗的組成

1. IPOL®. 每劑（0.5ml）含有三種血清型的病毒株：第一型（Mahoney），第二型（MEF-1），及第三型（Saukett）。經過濃縮、純化及福馬林將之去活化後，每劑疫苗含40D 抗原（第一型），8D抗原（第二型），32D抗原（第三型）。每劑疫苗也含有0.5%的2-phenoxyethanol，高達200ppm的formaldehyde，和微量的新黴素（neomycin）、鏈黴素（streptomycin）及polymyxin B，但不含硫柳汞（thimerosal）。

2. POLIOVAX®.每劑（0.5ml）同樣含有三種血清型的病毒株：第一型（Mahoney），第二型（MEF-1），及第三型（Saukett）。經過濃縮、純化及福馬林將之非活化後，每劑疫苗也含有40D抗原（第一型），8D抗原（第二型），32D抗原（第三型）。每劑疫苗含有0.5%的2-phenoxyethanol，27ppm的formaldehyde，0.5%的人類白蛋白，20ppm的Tween 80™，<1ppm的牛血清，和微量的新黴素、鏈黴素及polymyxin B，但不含硫柳汞。

（二）免疫反應

在美國所做的研究顯示[66]，在2、4、18個月大注射IPV的小孩，在6個月大時（注射第二劑後兩個月）有99～100%對三種血清型小兒麻痺病毒皆有抗體。在注射第二劑後14個月中，對三種血清型小兒麻痺病毒皆有抗體的比例，並沒有增加或減少。而且，抗體的幾何平均值在第二劑及第三劑後，增加五至十倍。其他研究顯示，注射二劑IPV後，90～100%的小孩對三種血清型小兒麻痺病毒皆有抗體，而注射三劑後，有99～100%的小孩產生抗體[67,68]。

（三）去活性小兒麻痺疫苗在免疫功能不全的病人的免疫效果

早產兒若在一般的產後年齡施打去活性小兒麻痺疫苗，其效果並不會打折扣[69,70]，除非此嬰兒是有慢性病的[71]。然而若在足月產未滿月的新生兒施打去活性小兒麻痺疫苗，則其效果遠不如在之後施打，其原因可能是在新生兒仍有相當高的母體抗體[70,72]。

感染人類免疫不全病者（HIV）的小孩若在嬰兒早期施打二劑去活性小兒麻痺疫苗其免疫反應相當好，可能在此時其免疫系

統尚健全[73]。血友病的成人，如果感染人類免疫不全病毒，則對去活性小兒麻痺疫苗沒有反應[74]。在長期接受洗腎的病人，有90%以上在接受二劑以上去活性小兒麻痺疫苗後，都能成功引起抗體[75]。

（四）分泌的免疫球蛋白A反應和局部免疫力

一般而言，去活性小兒麻痺疫苗的分泌免疫球蛋白A的反應不如口服小兒麻痺疫苗。百分之九十的去活性小兒麻痺疫苗接受者具有對抗小兒麻痺病毒的分泌免疫球蛋白A，而百分之百的口服小兒麻痺疫苗接受者具有對抗小兒麻痺病毒的分泌免疫球蛋白A，而且在口服小兒麻痺疫苗接受者之IgA效價是去活性小兒麻痺疫苗接受者之3~4倍以上[76-79]。〈表一〉為經過三劑非活性小兒麻痺疫苗或口服小兒麻痺疫苗或是混合施打後的全身和局部免疫反應比較[76]。

表一、小孩在接受三劑去活性、口服小兒麻痺疫苗或混合施打後，其全身及局部免疫反應

	OPV-OPV-OPV			eIPV-eIPV-eIPV			eIPV-eIPV-OPV		
	第一型	第二型	第三型	第一型	第二型	第三型	第一型	第二型	第三型
血清中和抗體陽性率%	100	100	100	96	100	100	100	100	100
幾何平均效價	1470	3578	1522	1954	5835	5187	3044	10693	2348
鼻咽部分泌 IgA 抗體陽性率%	100	100	100	89	91	89	75	81	81
幾何平均效價	69	97	128	24	25	31	19	22	23

（五）去活性小兒麻痺疫苗的效力

在湯姆斯法蘭西斯所主導的大型田野試驗中[80]，大約40萬的小孩隨機接受疫苗注射或是安慰劑，其他20萬個小孩皆接受疫

苗注射，然後和未接受疫苗注射的小孩一起觀察。在接受疫苗注射的小孩中有71例得到癱瘓性小兒麻痺，而在對照組有445例得到。而在此研究的安慰劑對照組中，接受安慰劑者有70例得到癱瘓性小兒麻痺，接受疫苗者有11例得到癱瘓性小兒麻痺[80]。此去活性小兒麻痺的效力對預防癱瘓性小兒麻痺為80~90%，而對所有型的小兒麻痺的效力為60~70%。之後，有許多研究顯示去活性小兒麻痺疫苗的效力在一劑之後為36%，二劑之後為89%，而完成三劑後可超過90%[81-84]。

（六）群體免疫力

去活性小兒麻痺疫苗有群體免疫力的最佳證明即是在美國的經驗，在1955年起，美國開始使用去活性小兒麻痺疫苗，一直到1962年為口服小兒麻痺所取代。在這段期間（1955~1962年），無論是癱瘓性或是非癱瘓性小兒麻痺病例皆迅速下降。下降的數目遠超過疫苗注射的數目[85]。

（七）免疫的時效

研究顯示依2、4、12個月大注射去活性小兒麻痺疫苗比依2、4、6個月大注射，在4歲大時有較高的中和抗體[86]。另一在法國所做的研究顯示，在18個月大時再追加一劑去活性小兒麻痺疫苗，有94%對三種血清型小兒麻痺病毒皆有抗體，若再追加一劑，則在12歲時仍有95%的小孩有中和抗體[87]。

有些學者認為只要有基礎注射後，就有記憶的免疫力[88-90]，但有些研究顯示要有記憶的免疫力須至少在6個月大小孩再注射才有[91]。不管如何，較中肯的建議便是如現行美國所施打的時間表，在2、4和18個月大及4至6歲時施打去活性小兒麻痺疫苗，再下去是否要再追加，目前並不建議。

（八）安全性

在所有注射IPV的國家，並沒有發現和疫苗有關的嚴重反應。整體而言，去活性小兒麻痺疫苗的接受度相當好[87]。若單獨給予嬰兒肌肉注射去活性小兒麻痺疫苗，局部紅有0.5～1.5%，局部腫塊有3～11%，局部疼痛有14～29%。若和其他疫苗合併給予如DTP或Hib，不會增加副作用[92]。曾報告過注射去活性小兒麻痺疫苗有6%會有系統性紅斑狼瘡活化的現象 [93]，但這現象在口服小兒麻痺疫苗也有相同的比例，並且研究中皆無對照組作比較。理論上，有對鏈黴素、polymyxin B和新黴素過敏的危險性。

（九）注射禁忌

過去曾對去活性小兒麻痺疫苗或鏈黴素、polymyxin B和新黴素有嚴重過敏者，因IPV含有微量的鏈黴素、polymyxin B和新黴素。

餵哺母乳、輕微上呼吸道疾病、上一劑疫苗引起輕微局部反應、目前使用抗生素皆不是禁忌。雖然尚未有IPV對孕婦或胎兒的副作用報告，但除非孕婦有感染小兒麻痺的危險，儘量避免在懷孕時接種。

去活性小兒麻痺疫苗和DTP、Hib或B型肝炎同時施打不會互相干擾。

◎ 小孩注射IPV之建議

- （1）例行注射：在2、4和6至18個月大及4至6歲時施打。若在4歲前已經施打三劑IPV，則在入學時要再施打第四劑IPV。若第三劑IPV在4歲以後才施打，則不需要施打第四劑IPV。
- （2）與OPV交替注射：若依照疫苗建議的年齡及間隔接種，在4至6歲以前只要接種四劑（IPV或OPV任何混合），都可視

為完全接種。假如IPV在OPV之後接種，至少須間隔四個星期。證據顯示，在接受OPV基礎接種後再追加注射IPV，可產生很強的免疫球蛋白A反應[94]。

- (3) 根據1997年美國ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 的建議，在美國則為先施打兩劑去活性小兒麻痺疫苗再用二劑口服小兒麻痺疫苗，或全用去活性小兒麻痺疫苗或全用口服小兒麻痺疫苗皆可。但自2000年，美國ACIP建議全部使用去活性小兒麻痺疫苗。
- (4) 與其他疫苗注射：IPV可與DTP、DTaP、Hib、HepB、varicella vaccine和MMR同時注射。

◎ 成人注射IPV之建議

- ▲ 在美國並不建議成人例行接受小兒麻痺疫苗，如果成人需要小兒麻痺疫苗的基礎注射則必須使用去活性小兒麻痺疫苗，不能使用口服小兒麻痺，因為在18歲以後和疫苗有關癱瘓性小兒麻痺 (Vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP) 機會增加。
- ▲ 在下列幾種情況下，建議成人接種IPV：(1) 即將旅遊至小兒麻痺疫區者、(2) 社區有人員感染野生株小兒麻痺病毒、(3) 和野生株小兒麻痺病毒接觸的實驗室工作者、(4) 密切接觸會分泌野生株小兒麻痺病毒的醫護人員、(5) 若大人之前並未接受過疫苗，且家中有小孩接受了口服小兒麻痺疫苗，則此大人必須接受去活性小兒麻痺疫苗。
- ▲ 未接種疫苗的成人若有感染的危險需以IPV為基礎注射。前二劑相隔1~2月，第三劑在第二劑之後6~12個月。若三劑無法在保護需求之前接種完成，可依下列各種情況接種：(1) 若距離保護需求有八個星期以上，則三劑IPV可在相隔四個星

期之下注射完成。(2)若距離保護需求介於四至八個星期之間，則二劑IPV可在相隔四個星期之下注射完成。(3)若距離保護需求少於四個星期，則建議注射一劑IPV。

▲ 成人若之前已接受OPV或IPV基礎接種，若有感染的危險，可注射另一劑IPV。

◎ 免疫功能低下者

無論是先天或後天免疫功能低下者，包括感染人類免疫不全病毒者，皆建議給予去活性小兒麻痺疫苗，因為若給予口服小兒麻痺疫苗，則有可能得到和疫苗有關癱瘓性小兒麻痺[95]。家中的成員，若接受口服小兒麻痺疫苗可能會排出疫苗株小兒麻痺病毒而感染免疫功能低下者，因此也建議家中成員也該接受去活性小兒麻痺疫苗。

八、口服小兒麻痺疫苗（OPV）

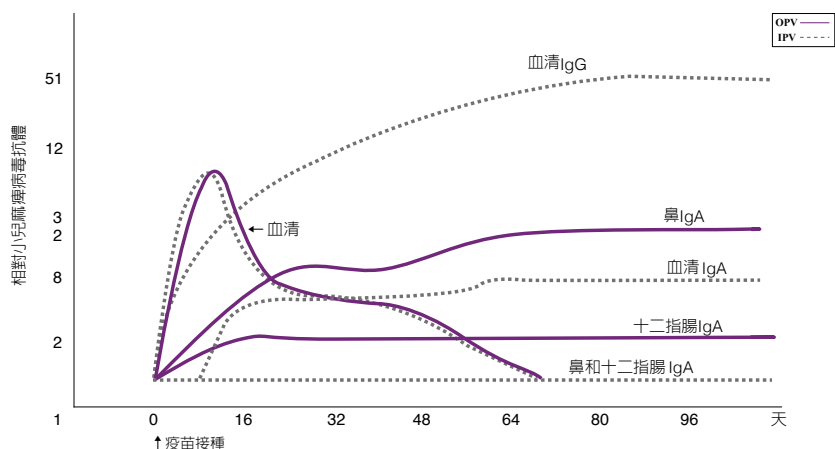
（一）口服小兒麻痺疫苗的組成

OPV含有三種血清型的減毒病毒株。每一劑OPV至少含有 10^6 TCID₅₀的第一型（LSc 2ab）， $10^{5.1}$ TCID₅₀的第二型（P712 Ch 2ab），和 $10^{5.8}$ TCID₅₀的第三型（Leon 12a1b），依10:1:3比例組成。除了三種血清型的小兒麻痺病毒外，每一劑（0.5cc）疫苗內含有各25 μ g的鏈黴素和新黴素以及氯化鎂或Sorbitol穩定劑，並且含有phenol red作為酸鹼度的標示。

（二）免疫反應

口服小兒麻痺疫苗的給予模擬自然感染小兒麻痺病毒自口腔進入，接著引起一連串複雜的過程，最後得到全身性的體液和局部的黏膜免疫保護力。在感染後1~3天便開始產生IgM抗體，一直持續到2~3個月。在此同時IgG抗體也漸漸上升，並可能終生存

圖二、口服小兒麻痺疫苗和去活性小兒麻痺疫苗引起血清和分泌抗體之比較圖



在 [96]。〈圖二〉顯示口服小兒麻痺疫苗和去活性小兒麻痺疫苗引起血清和分泌抗體之比較[97]。雖然細胞毒殺T細胞（cytotoxic T cell）參與小兒麻痺病毒感染中樞神經系統引起發炎反應和細胞壞死，但到底細胞免疫對於預防小兒麻痺病毒感染有何重要性尚不清楚。

接受口服小兒麻痺疫苗在第二至第五天之間血清中可找到病毒，之後可找到和抗體結合在一起的病毒[98,99]。對小兒麻痺病毒易感的嬰孩中，70~90%在接受小兒麻痺疫苗後會排出疫苗株病毒。和這些嬰孩接觸者也會因此得到疫苗株病毒，接著在接觸者糞便中也有疫苗株病毒排出。

接受三劑OPV基礎接種後，超過95%產生長期（可能是終生）對三種血清型小兒麻痺病毒的免疫力。在接受第一劑後，將近50%接種者就產生抗體[66]。OPV可引發腸胃道的免疫力，

抵抗小兒麻痺病毒的再感染。OPV可阻斷野生小兒麻痺病毒感染的這一特性，使得它在控制小兒麻痺流行上相當重要。IPV和OPV均可引發腸胃道黏膜的免疫力，但OPV引發黏膜的免疫力較佳[100,101]。IPV和OPV均可有效降低小兒麻痺病毒在咽喉的複製，及後續口對口的傳染。

臺灣乃處於亞熱帶，邁向已開發國家，在臺灣一項研究顯示在給予兩劑口服小兒麻痺疫苗後，對第一型和第二型都100%有抗體保護力，對第三型，97%有效的保護力抗體，在經過三劑的口服小兒麻痺疫苗，100%對三種血清型皆有保護抗體[102]。

（三）口服小兒麻痺疫苗的穩定性

因為口服小兒麻痺疫苗是活的疫苗，它非常不穩定，除非是在冷凍狀態下貯存。根據世界衛生組織的規定，若口服小兒麻痺疫苗在37℃下2天將會失去了0.5log₁₀。此疫苗無論在貯存或運送都必須在冷凍狀態下，當解凍後必須放在10℃以下且超過30天之後就必須丟棄。

（四）口服小兒麻痺疫苗有效果的證據

自1950年代末期有大量的實驗和科學證據顯示口服小兒麻痺疫苗可以有效預防癱瘓性小兒麻痺。口服小兒麻痺疫苗率先在蘇聯全面使用[103,104]，之後在許多國家也全面使用，很快地小兒麻痺的疫情受到控制甚至使小兒麻痺在某些國家絕跡。最好的範例便是口服小兒麻痺疫苗在全球根除小兒麻痺計劃中的成果，如1994年西半球便由國際認證委員會（International Certification Commission）證明已根除野生株小兒麻痺病毒[105]。

口服小兒麻痺疫苗可使接觸接種者的人也被感染，達到非直接接種，許多人認為這點較去活性小兒麻痺疫苗好，無論是在工業化國家或是開發中國家，無論是由病毒學或是由血清學上前瞻

性研究都證明口服小兒麻痺疫苗病毒株可傳播給未接種者[106-109]。

（五）免疫的持久性

由於口服小兒麻痺疫苗是減毒性病毒，其引起的免疫反應和野生株小兒麻痺病毒相似，而我們認為野生株小兒麻痺病毒所引起的免疫力是一生的，因此很合理地，口服小兒麻痺疫苗所引起的免疫應該也是終生的。一項在離群索居的愛因斯基摩人族群所做研究顯示，野生株小兒麻痺病毒所引起的免疫至少可維持40年[96]。在以往曾接受口服小兒麻痺疫苗的青少年或成人未再有發生小兒麻痺且持續存在抗體。在前瞻性研究中，無論是在美國的軍人或學齡兒童，或是在甘比亞的學齡前兒童其口服小兒麻痺疫苗引起的抗體可持續數年以上[110,111]。

（六）副作用

口服小兒麻痺疫苗最大的副作用便是和疫苗相關的癱瘓性小兒麻痺（vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP）。產生VAPP的危險率少於每百萬劑疫苗0.42個（或是少於二百四十萬分之一），且平均發生率為每百萬人0.14個。在接受第一劑口服小兒麻痺疫苗後，機會最大，約為後續劑次的6.8倍。免疫不全者也是高危險群，最常見在影響B細胞系統，免疫球蛋白缺乏者[112]。在免疫健全者引起VAPP最常見為第三型小兒麻痺病毒，相反地，在免疫功能不全者最常見為第二型，很少見第一型引起VAPP[113]。

羅馬尼亞和匈牙利一直有較高的VAPP，在匈牙利可能和初次接種都是使用單價第三型有關[114]，而羅馬尼亞則和發生麻痺前30天內多次肌肉注射有關[115]。

表二、口服小兒麻痺疫苗（OPV）接種之禁忌和注意事項

		美國	開發中國家（世界衛生組織）
禁忌	免疫不全、功能低下	是	是
	免疫不全、功能低下之家屬	是	不適用
	HIV感染	是	若有臨床疾病才是
	十八歲以上	是	不適用
注意事項	懷孕	是*	不適用
	腹瀉	不是	是（要再吃一次）

* 若要緊急預防小兒麻痺，IPV 或OPV皆可使用

IPV：去活性小兒麻痺疫苗

OPV：口服小兒麻痺疫苗

（七）疫苗接種禁忌和注射注意事項

口服小兒麻痺疫苗接種的禁忌依國家、地區不同，在工業化國家規定禁忌較多，開發中國家較少〈表二〉。整體而言，在已知免疫不全和接受癌症化學治療者是絕對禁忌。

（八）和其他疫苗同時接種

口服小兒麻痺疫苗常和其他疫苗同時接種如BCG，白喉、百日咳、破傷風、B型肝炎、麻疹、b型嗜血桿菌等，彼此之間不會互相干擾[116]。

◎ OPV之使用建議

在美國以及大多數已開發國家都已不再施行例行性的OPV接種，OPV用來緊急控制小兒麻痺爆發。世界衛生組織建議在小兒麻痺流行的國家使用四劑口服小兒麻痺在出生、6個星期、10個星期和14個星期大時接種。這在常有境外移入或流行小兒麻痺病毒的國家特別重要[59]。對這些國家而言，儘早且迅速完成基礎接種是相當重要的。許多國家建議在第二年，通常是18個月大時再接種一劑口服小兒麻痺疫苗。

1. OPV用來控制小兒麻痺爆發（outbreak）

ACIP 建議用OPV來控制小兒麻痺爆發，其臨床及經驗支持如下[117]：（1）與IPV比較，投予一劑的OPV有較高的血清陽性率。（2）有較佳的腸胃道免疫力，可阻斷野生小兒麻痺病毒在社區的傳播。（3）疫苗株可經由腸胃道的釋放、傳播，提高社區整體保護力。

2. 其他使用OPV情形

- （1）未接種小兒麻痺疫苗的小孩，在少於四週內前往小兒麻痺流行區。若沒有OPV，則應注射IPV。
- （2）小孩未注射足夠的疫苗數，但這些小孩只能在第三及第四劑時使用OPV。同時，醫護人員須在與家屬討論可能有VAPP的危險性下才給予OPV。

◎ 接序接種和混合接種時程表

小兒麻痺疫苗接種時程表可完全用口服小兒麻痺疫苗，或完全用去活性小兒麻痺疫苗或是先用去活性小兒麻痺疫苗，再用口

表三、三種不同小兒麻痺疫苗接種方式之好壞處

	只用OPV	只用IPV	IPV/OPV接序接種
VAPP*	每年8～9例	無	預估每年2～5例
全身性免疫	高	高	高
黏膜免疫	高	較低	高
可傳播疫苗株病毒	是	否	是
增加注射次數	否	是	是
對疫苗時間表之順從性	高	可能降低	可能降低
未來成為合併疫苗 (combination vaccines)	不可能	較高	中等

IPV：去活性小兒麻痺疫苗
OPV：口服小兒麻痺疫苗
VAPP：和疫苗有關癱瘓性小兒麻痺

* 以美國人口數計算
改編自MMWR Morb Martal Wkly Rep 46 (RR3)：1-25, 1997 美國

服小兒麻痺疫苗的接序接種（sequential administration）方式。其好壞處列在〈表三〉中。

接序接種方式有下列好處：（1）可減少95%接種者的VAPP，且二劑去活性小兒麻痺疫苗可引起口腔免疫力進而減少疫苗株病毒的散佈；（2）接下來使用口服小兒麻痺疫苗可引起有效的腸道免疫力，對預防外來的野生株小兒麻痺病毒的社區免疫力有幫助[68]；（3）仍有機會經由口服小兒麻痺疫苗的接種而散佈疫苗株病毒，使未接種者也能獲得免疫力；（4）和完全用去活性小兒麻痺疫苗比較，第二年須打針的次數減少，可增加順從性；（5）可使得醫療機構同時備有口服及非活性小兒麻痺疫苗，提供醫護人員和被接種者不同的選擇。丹麥、立陶宛、匈牙利和以色列都推薦此種接序接種方式[118]。接序接種方式與其免疫產生力和所用的疫苗、接種年齡、接種次數和時間間隔都有關係。

在美國一系列的研究顯示，不論是單純用去活性疫苗或口服小兒麻痺疫苗，或是接序或混合使用，只要三劑以上，對三種血清型小兒麻痺病毒95%以上有抗體[119]。

不同接序接種方式對黏膜免疫力顯示在〈表四〉。這個研究在美國所做的，在18個月大時也就是接受完最後一劑小兒麻痺疫

表四、完成不同時程表小麻痺疫苗接種後，給予18個月大嬰兒口服小兒麻痺疫苗做測驗，其病毒排出情形

組（人數）疫苗		病毒排出比例（%）		
		第一型	第二型	第三型
A（79）	2 IPV, 1 OPV	27	11	54
B（80）+	2 IPV, 2 OPV	14	4	20
C（70）+	2 IPV, 3 OPV	14	3	17
D（74）+	3 IPV	18	39	78
E（73）+	3 OPV	4	3	10

+ B、C、D、E 組有顯著差異

IPV：去活性小兒麻痺疫苗；OPV：口服小兒麻痺疫苗

苗後3個月，投予口服小兒麻痺疫苗作測試，於測試前、後3、7、21天收集大便檢體做分析。結果顯示至少須二劑口服小兒麻痺疫苗才能引起足夠黏膜免疫力[68]。

在開發中國家最重要的是如何增強口服小兒麻痺疫苗的免疫產生力。在熱帶開發中國家利用接序接種，先給予去活性小兒麻痺疫苗，再給予口服小兒麻痺疫苗，可增加其免疫產生力。

在開發中國家，一大規模研究顯示混合接種（同時給予口服和去活性小兒麻痺疫苗）比單純給予口服或單純給予去活性小兒麻痺疫苗，其免疫力都來得好。而且黏膜免疫力和單純給予口服小兒麻痺疫苗者可相提並論，遠較去活性小兒麻痺疫苗來得好[120]。

九、使用小兒麻痺疫苗的建議

- （一）小兒麻痺根除的（polio-free）國家：考慮到因OPV疫苗比境外移入或實驗室操作野生株引起的小兒麻痺危險性高，這些國家可完全用IPV或IPV/OPV接序接種方式。
- （二）熱帶開發中國家：考慮到仍有從鄰近小兒麻痺流行國家輸入病毒的危險、在WHO EPI（expanded programme on immunization）疫苗計劃下IPV的免疫力、IPV價格高及執行的複雜性，暫不建議採用IPV。
- （三）小兒麻痺流行的國家：世界衛生組織建議使用四劑口服小兒麻痺在出生、6個星期、10個星期和14個星期大時接種。對這些國家而言，儘早且迅速完成基礎接種是相當重要的。許多國家建議在第二年，通常是18個月大時再接種一劑口服小兒麻痺疫苗。
- （四）臺灣自民國72年起全面實施五劑口服小兒麻痺疫苗，於幼兒出生滿2、4、6、18個月和小學一年級時接種。由於我國

現今已處小兒麻痺根除後之保全期，為因應WHO之根除期程改用IPV取代OPV之建議，同時避免VAPP的可能發生，我國自99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，以取代先前使用之DTP及OPV，接種時程為出生滿2、4、6、18個月，而於99年入學的國小新生仍維持口服一劑OPV。另針對100年9月以後入學之國小新生則改提供減量破傷風白喉非細胞性百日咳及不活化小兒麻痺混合疫苗（Tdap-IPV）。

◎全球小兒麻痺根除之後

持續使用OPV可能導致小兒麻痺再浮現，並不符合根除的目的，但考慮注射IPV的花費及接種率，WHO並不建議每個國家持續使用IPV。

（1）國家仍保存小兒麻痺病毒用來生產IPV，及小兒麻痺病毒研究設施，需持續使用IPV。（2）已不保存小兒麻痺病毒的國家，可選擇停止接種任何小兒麻痺疫苗，且依賴WHO的庫存及對控制小兒麻痺病毒再傳入的反應能力。（3）國家已不保存小兒麻痺病毒，但自知有小兒麻痺病毒再傳入的危險（如鄰近國家有小兒麻痺病毒研究設施），可決定使用IPV。

十、全球根除小兒麻痺行動

在1988年第四十一屆世界衛生大會上，166個出席會員國代表通過了一項全球根除小兒麻痺的決議，這顯示由世界衛生組織、國際扶輪社、美國疾病防治中心和兒童基金會發起的全球根除小兒麻痺行動正式啓動。這是繼天花在1980年根除認證，美洲在1980年代消滅小兒麻痺病毒取得進展，以及國際扶輪社承諾籌措資金以保護所有兒童避免該疾病侵襲之後的另一行動。

自從全球根除小兒麻痺行動實行17年以來，整體而言，病例數已減少了99%以上，由1988年估計的35萬病例下降至2005年的1,951個報告病例。1988年，全世界還有超過125個國家有小兒麻痺流行，而2006年時，流行國只有四個。

世界衛生組織美洲區域（36個國家）於1994年宣布小兒麻痺根除地區，隨後，2000年臺灣所處的世衛組織西太平洋區域（37個國家和地區），及2002年6月世衛組織歐洲區域（51個國家）也獲得認證。1988年小兒麻痺還在五大洲流行，而現在僅見於非洲和南亞部分地區。

全球根除小兒麻痺行動的目標是：

- 儘快阻斷野生株小兒麻痺病毒傳播。
- 達成全球根除小兒麻痺認證。
- 促進衛生系統發展，強化例行性疫苗接種及傳染病的系統性監測。

世界衛生組織運用下列四項核心策略，以便在受該疾病影響或被認為再感染危險性極大的地區阻止野生小兒麻痺病毒傳播：

- 在一歲內完成四劑口服小兒麻痺病毒疫苗（OPV），且維持高接種覆蓋率。
- 在補充疫苗活動（supplementary immunization activities, SIAs）期間，給予所有5歲以下兒童口服小兒麻痺疫苗，以快速斷絕小兒麻痺病毒的傳播。
- 經由報告和實驗室檢測15歲以下兒童的所有急性癱瘓麻痺（AFP）病例，來監測野生株小兒麻痺病毒。
- 將野生株小兒麻痺病毒傳播限制在某一特定地區，實施有目標的「堅壁清野」運動。

全球根除小兒麻痺行動戰略計劃2004～2008包括四個主要的目標和里程碑：

- 阻斷小兒麻痺病毒傳播（2004～2005）
- 實現全球根除小兒麻痺認證（2006～2008年）
- 為全球口服小兒麻痺疫苗（OPV）停止階段開發產品（2006～2008年）
- 全球根除小兒麻痺主流行動（Mainstreaming the Global Polio Eradication Initiative）（2009年及以後）

世衛組織區域要獲得小兒麻痺根除認證，必須符合三個條件：（一）至少三年無野生株小兒麻痺病毒引發的小兒麻痺病例；（二）監測達到極高的認證標準；（三）各國必須說明其偵測、報告和應付「輸入性」小兒麻痺病例的能力。在認證全球小兒麻痺根除之前，實驗室貯存的病毒必須嚴密保存，對於減毒小兒麻痺疫苗（IPV）生產地點的野生病毒必須妥善處理。

十一、結論

小兒麻痺，這種自遠古時代即威脅人類的疾病，在20世紀初成為工業國家的流行病。經由疫苗的發展和使用，得以有效控制小兒麻痺之疫情，西半球在1994年已宣布小兒麻痺絕跡，西太平洋地區在2000年也宣布已根除小兒麻痺。臺灣雖然在2001年有一例因小兒麻痺疫苗衍生株引起的病例出現，但自1991年後無野生株病例報告。展望未來，經由人類的努力，全球可能在21世紀達到根除小兒麻痺之目標，使得小兒麻痺變成歷史名詞。

附註：本文是在前一版作者丘秀慧醫師的基礎上修改而成。

【作者簡介】

李忠成

◎現職

高雄長庚醫院兒童感染科主治醫師

高雄長庚醫院兒童內科助理教授

◎學歷

高雄醫學院醫學系

◎經歷

高雄長庚醫院小兒科住院醫師

林口長庚兒童醫院感染科研究員

高雄長庚醫院兒童感染科主治醫師

美國西雅圖華盛頓大學兒童感染症研究



【參考文獻】

1. Horstmann, D. M.: The poliomyelitis story: A scientific hegira. *Yale J. Biol. Med.* 58:79-90, 1985.
2. Underwood, Michael. Debility of the lower extremities. In: *A treatise on the diseases [sic] of children, with general directions for the management of infants from the birth*, 1789.
3. Pearce J. "Poliomyelitis (Heine-Medin disease)". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 (1): 128, 2005.
4. Robertson S (1993). Module 6: Poliomyelitis. The Immunological Basis for Immunization Series. World Health Organization. Geneva, Switzerland.
5. Melnick JL (1990). Poliomyelitis. In: *Tropical and Geographical Medicine*, 2nd ed., McGraw-Hill, p. 558-576.
6. Trevelyan B, Smallman-Raynor M, Cliff A (2005). "The Spatial Dynamics of Poliomyelitis in the United States: From Epidemic Emergence to Vaccine-Induced Retreat, 1910-1971". *Ann Assoc Am Geogr* 95 (2): 269-293, 2005
7. Chen CL, Chu W, Lee KS: Survey on the incidence of poliomyelitis in Taichung city. *Maternal & Child Health in Taiwan*, Taiwan Provincial Maternal Child Health Institute 66, 1963
8. 李慶雲：臺灣地區的小兒麻痺及預防, *臺灣醫界*, 26 (8) 53-57.
9. Hsu ST, Lyn ST: Poliomyelitis in Taiwan I. *Epidemiology, J. Formosan Med assoc*, 70 (1) : 5, 1971.
10. Kim-Farley RJ, Rutherford G, Lichfield P, Hsu ST, Orentein WA, Schonberger LB, Bart KJ, Lui KJ, Lin CC. Outbreak of paralytic poliomyelitis, Taiwan. *Lancet* 1984;2:1322-1324.
11. Health Statistics. I. General Health Statistics 1991. National Health Administration, Taiwan Provincial Health Department, Taipei City Health Department, KaoHsiung City health Department, 1992;370.
12. Yang CF, Chen HY, Jorba J, et al. Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient. *J Virol* 79:12623-12634, 2005.
13. Scharff MD, Levintow L. Quantitative study of the formation of poliovirus antigens in infected Hela cell. *Virology* 19:491-500, 1963.
14. Bodian D, Morgan IM, Howe HA. Differentiation of types of poliomyelitis viruses. III. The grouping of fourteen strains into three basic immunologic types. *Am J Hyg* 49:234-245, 1949.
15. Kessel JF, Pait CF. Differentiation of three groups of poliomyelitis virus. *Proe Soc Exp Biol Med* 70:315-316, 1949.

16. Murdin AD, Lu HH, Murray MG, Wimmer E. Poliovirus antigenic hybrids simultaneously expressing antigenic determinants from all three Serotypes. *J Gen Virol* 73:607-611, 1992.
17. Armstrong C. The experimental transmission of poliomyelitis to the Eastern cotton rat, *Sigmodon hispidus hispidus*. *Pub. Health Rep.* 54: 1719-1721, 1939.
18. Racaniello V. "One hundred years of poliovirus pathogenesis". *Virology* 344 (1): 9-16, 2006.
19. Chandra R. "Reduced secretory antibody response to live attenuated measles and poliovirus vaccines in malnourished children". *Br Med J* 2 (5971): 583-5, 1975.
20. Horstmann D. "Acute poliomyelitis relation of physical activity at the time of onset to the course of the disease". *J Am Med Assoc* 142 (4): 236-41, 1950.
21. Joint Committee on Vaccination and Immunisation, David Salisbury (Editor), Mary Ramsay (Editor), Karen Noakes (Editor) (2006). *Immunisation Against Infectious Disease 2006 Chapter 26: Poliomyelitis*. Edinburgh: Stationery Office, 313-329.
22. Sauerbrei A, Groh A, Bischoff A, Prager J, Wutzler P. "Antibodies against vaccine-preventable diseases in pregnant women and their offspring in the eastern part of Germany". *Med Microbiol Immunol* 190 (4): 167-72, 2002.
23. Yin-Murphy M, Almond JW (1996). *Picornaviruses: The Enteroviruses: Polioviruses* in: *Baron's Medical Microbiology* (Baron S et al, eds.), 4th ed., Univ of Texas Medical Branch.
24. Charlotte Leboeuf, *The late effects of Polio: Information For Health Care Providers*. Commonwealth Department of Community Services and Health, 1992.
25. He Y, Mueller S, Chipman P, Bator C, Peng X, Bowman V, Mukhopadhyay S, Wimmer E, Kuhn R, Rossmann M. "Complexes of poliovirus serotypes with their common cellular receptor, CD155". *J Virol* 77 (8): 4827-35, 2003.
26. Sabin A. "Pathogenesis of poliomyelitis; reappraisal in the light of new data". *Science* 123 (3209): 1151-7, 1956.
27. Mueller S, Wimmer E, Cello J. "Poliovirus and poliomyelitis: a tale of guts, brains, and an accidental event". *Virus Res* 111 (2): 175-93, 2005.
28. Gawne AC, Halstead LS. "Post-polio syndrome: pathophysiology and clinical management". *Critical Review in Physical Medicine and Rehabilitation* 7: 147-88, 1995.
29. Nathanson N, Martin J. "The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity, and disappearance". *Am J Epidemiol* 110 (6): 672-92, 1979.
30. Silverstein A, Silverstein V, Silverstein Nunn L (2001). *Polio*. Berkeley Heights, NJ: Enslow Publishers.
31. Frauenthal HWA, Manning JVV (1914). *Manual of infantile paralysis, with modern methods of treatment*. Pathology: p. 79-101. Philadelphia Davis.

32. Cono J, Alexander LN. Chapter 10, Poliomyelitis. in Vaccine Preventable Disease Surveillance Manual, 3rd ed., Centers for Disease Control and Prevention, p. 10-1, 2002.
33. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. (2007). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book), 10th ed., Washington DC: Public Health Foundation.
34. Frauenthal HWA, Manning JVV. Manual of infantile paralysis, with modern methods of treatment. Special Types of Poliomyelitis. Philadelphia: Davis, pp. 179-183, 1914.
35. Trojan D, Cashman N. "Post-poliomyelitis syndrome". Muscle Nerve 31 (1): 6-19, 2005.
36. Billings FT Jr., Collins RD. Theodore E. Woodward Award: The devastating backlash of a dread disease: poliomyelitis. Trans Am Clin Climato Assoc 116:57-63, 2005.
37. Andurs JK, de Quadros CA, Olive JM, et al. Screening of cases of acute flaccid paralysis for poliomyelitis eradication: Ways to improve specificity. Bull World Health Organ 70:591-596, 1992.
38. Expanded Programme on Immunization. Manual for the Virological Investigation of Poliomyelitis. Geneva, World Health Organization, 1990.
39. Ren R, Constanini F, Gorgacz EJ, et al. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: A new model for poliomyelitis. Cell 63:353-362, 1990.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Status of the global laboratory network for poliomyelitis eradication. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:692-694, 1997.
41. Alexander JP, Gary HE, Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implications for acute flaccid paralysis surveillance: A review of the literature. J Infect Dis 175 (suppl 1) :S176-S182, 1997.
42. Van Wezel AL, Hazendonk AG. Intratypic differentiation of poliomyelitis virus strains by strain-specific antisera. Intervirology 11:2-8, 1979.
43. Osterhaus ADME, van Wezel AL, Hazendonk T, et al. Monoclonal antibodies to poliovirus-Comparison of intra typic strain differentiation of poliomyelitis type 1 using monoclonal antibodies versus cross-absorbed antisera. Intervirology 20:129-136, 1983.
44. Jarzabek Z, Jabicka J, John A, et al. Application of monoclonal antibody panels in the virological and epidemiological review of poliomyelitis in Poland, 1981-1990. Bull World Health Organ 70:327-333, 1992.
45. Balanant J, Guillot S, Candrea A, et al. The natural genomic variability of poliovirus analysed by restriction fragment length polymorphism assay. Virology 184:645-654, 1991.
46. Yang CF, De L, Yang SJ, et al. Genotype-specific in vitro amplification of sequences of the wild type 3 polioviruses from Mexico and Guatemala. Virus Res 24:277-296, 1992.

47. De L, Nottay B, Yang CF, et al. Identification of vaccine-related polioviruses by hybridization with specific RNA probes. *J Clin Microbiol* 33:562-571,1995.
48. Wiechers D. Electrophysiology of acute polio revisited. Utilizing newer EMG techniques in vaccine-associated disease. *Ann N Y Acad Sci* 753:111-119,1995.
49. Malzberg MS, Rogg JM, Tate CA, et al. Poliomyelitis hyperintensity of the anterior horn cells on MR images of the spinal cord. *AJR Am J Roentgenol* 161:863-865,1993.
50. Bernstein HGG, Clark JMP, Tunbridge RE. Acute anterior poliomyelitis among service personnel in Malta: Account of epidemic. *Br Med J* 1:763-767,1945.
51. Fraser FR. A study of the cerebrospinal fluid in acute poliomyelitis. *J Exp Med* 18:242-251,1913.
52. Hammon WM, Coriell L, Wehrle P, et al. Evaluation of Red Cross gamma globulin as a prophylactic agent for poliomyelitis. 4. Final report of results based on clinical diagnosis. *JAMA* 151:1272-1285, 1953.
53. Pearce J. "Salk and Sabin: poliomyelitis immunisation". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (11): 1552, 2004.
54. Enders J, Weller T, Robbions F. Cultivation of the Lansing stain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science* 109:85-87,1949.
55. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1954". The Nobel Foundation. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1954/
56. Kew O, Sutter R, de Gourville E, Dowdle W, Pallansch M. "Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication". *Annu Rev Microbiol* 59: 587-635, 2005.
57. Beale A. The development of IPV. In Plotkin S, Fantini B (eds) *Vaccinia, Vaccination, Vaccinology: Jenner, Pasteur, and Their Successors*. Paris, Elsevier, 1996, pp 221-227.
58. Flexner S, Lewis PA. Experimental poliomyelitis in monkeys. Seventh and eighth notes. *JAMA* 54:1789, 1910.
59. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries. *Rev Infect Dis* 13:926-939, 1991.
60. Melnick JL, Problems associated with the use of live poliovirus vaccine. *Am J Public Health* 50:1013-1031, 1960.
61. Melnick JL. Tests for safety of live poliovirus vaccine. *Acad Med N J Bull* 6:146-167, 1960.
62. Racaniello VR. Poliovirus neurovirulence. *Adv virus Res* 35:217-246, 1988.
63. Ren R, Moss EG, Racaniello VR. Identification of two determinants that attenuate vaccine-related type 2 poliovirus. *J Virol* 65:1377-1382, 1991.

64. Macadam AJ, Pollard SR, Gerguson G, et al. The 5' noncoding region of the type 2 poliovirus vaccine strain contains determinants of attenuation and temperature sensitivity. *Virology* 181:451-458, 1991.
65. Westrop GD, Wareham KA, Evans DMA, et al. Genetic basis of attenuation of Sabin type 3 oral polio vaccine. *J Virol* 63:1338-1344, 1989.
66. McBean AM, Thoms ML, Albrecht P, Cuthie JC, Bernier R. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol* 1988;128:615-28.
67. Faden H, Modlin JF, Thoms ML, McBean AM, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 1990;162:1291-7.
68. Modlin JF, Halsey NA, Thoms ML, et al. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccine-live attenuated poliovirus vaccine immunization schedules. *J Infect Dis* 1997;175(suppl 1): S228-S234.
69. Adeniyi-Jones S, Faden H, Ferdon M, Kwrong M. Systemic and local immune responses to enhance potency inactivated poliovirus vaccine in premature term infants. *J Pediatr* 120:686-689,1992.
70. Linder N, Yaron M, Handsheer R, et al. Early immunization with inactivated poliovirus vaccine in premature infants. *J Pediatr* 127:128-130, 1995.
71. Ohea TM, Dillard RG, Gillis DC, Abramson JS. Low rate of response to enhanced inactivated polio vaccine in preterm infants with chronic illness. *Clin Res Reg Affairs* 10:49-57,1993.
72. Weckx L, Schmidt BJ, Herrmann AA, et al. Early immunization of neonates with trivalent oral poliovirus vaccine. *Bull World Health Organ* 70:85-91,1992.
73. Barbi M, Bardare M, Luraschi C, et al. Antibody response to inactivated polio vaccine (e-IPV) in children born to HIV-positive mothers. *Eur J Epidemiol* 8:211-216,1992.
74. Varon D, Handsheer R, Dardik R, et al. Response of haemophilic patients to poliovirus vaccination: Correlation with HIV serology and with immunological parameters. *J Med Virol* 40:91-95,1993.
75. Sipila R, Hortling L, Hovi T. Good seroresponse to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in patients on chronic dialysis. *Bone Marrow Transplant* 8:295-300,1991.
76. Halperin S, Eastwood B, Langley J. Immune response to pertussis vaccines concurrently administered with viral vaccines. *Ann NY Acad Sci* 754:89-96,1995.
77. Ogra P, Karzon D, Righthand F, et al. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. *N Engl J Med* 279:893-900, 1968.

78. Zhaori G, Sun M, Faden H, Ogra P. Nasopharyngeal secretory antibody response to poliovirus type 3 virion proteins exhibit different specificities after immunization with live or inactivated poliovirus vaccines. *J Infect Dis* 159:1018-1024,1989.
79. Faden H, Duffy L. Effect of concurrent viral infection on systemic and local antibody responses to live attenuated and enhanced-potency inactivated poliovirus vaccines. *Ann J Dis Child* 146:1320-1323,1992.
80. Francis T, Korn R, Voight R, et al. An Evaluation of the 1954 Poliomyelitis vaccine Trials. Ann Arbor, University of Michigan, 1955.
81. Stoeckel P, Schlumberger M, Parent G, et al. Use of killed Poliovirus vaccine in a routine immunization program in West Africa. *Rev Infect Dis* 6 (suppl 2) :S463-S466, 1984.
82. Robertson S, Traverso H, Drucker J, et al. Clinical efficacy of a new enhanced-potency, inactivated poliovirus vaccine. *Lancet* 1:894-899, 1988.
83. Paralytic poliomyelitis-Senegal. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 37:257-259, 1988.
84. Varughese P, Carter A, Acres S, Furesz J. Eradication of indigenous poliomyelitis in Canada: Impact of immunization strategies. *Can. J Public Health* 80:363-368,1989.
85. Chin TDY. Immunity induced by inactivated poliovirus vaccine and excretion of virus. *Rev Infect Dis* 6 (suppl 2) :S369-370, 1984.
86. Faden H, Duffy L, Sun M, Shuff C. Long-term immunity to poliovirus in children immunized with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines. *J Infect Dis* 168:452-454, 1993.
87. Vidor E, Meschievitz C, Plotkin S. Fifteen years of experience with Vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 16:312-322, 1997.
88. Salk J. Persistence of immunity after administration of formalin-treated poliovirus vaccine. *Lancet* 2:715-723, 1960.
89. Salk J, Are booster doses of poliovirus vaccine necessary? *Vaccine* 8:419-420, 1990.
90. Salk D, Induction of long-term immunity to paralytic poliomyelitis by use of non-infectious vaccine. *Lancet* 2:1317-1321, 1984.
91. Swartz T, Handsch R, Stoeckel P, et al. Immunologic memory induced at birth by immunization with inactivated polio vaccine in a reduced schedule. *Eur J Epidemiol* 5:143-145, 1989.
92. Vidor E, Caudrelier P, Plotkin S. The place of DPT/e IPV vaccine in routine paediatric vaccination. *Rev Med Virol* 4:261-277,1994.
93. Schattner A, Ben-Chetrit E, Schmilovitz H. Poliovaccines and the course of systemic lupus erythematosus-a retrospective study of 73 patients. *Vaccine* 10:98-

- 100, 1992.
94. Herremans MPT Tineke, Reimerink JHJ, Buisman AM, Kimman TG, Koopmans MPG. Induction of mucosal immunity by inactivated poliovirus vaccine is dependent on previous mucosal contact with live virus. *J Immunol* 1999;162:5011–8.
95. Sutter R, Prevots D. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 11:426-438, 1994.
96. Paul JR, Riordan JT, Melnick JL. Antibodies to three different antigenic types of poliomyelitis virus in sera from North American Eskimos. *Am J Hyg* 54:275-285, 1951.
97. Ogra PL, Karzon DT. Formation and function of poliovirus antibody in different tissues. *Prog Med Virol* 13:156-193, 1971.
98. Horstmann DM., Opton EM, Klemperer R, et al. Viremia in infants vaccinated with oral poliovirus vaccine (Sabin) . *Am J Hyg* 79:47-63, 1964.
99. Melnick JL, Proctor RO, Ocampo AR, et al. Free and bound virus in serum after administration of oral poliovirus vaccine. *Am J Epidemiol* 84:329-342, 1966.
100. Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, Thomas ML, Losonsky GA, Bernier RH. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. *J Infect Dis* 163:1–6, 1991.
101. Henry JL, Jaikaran ES, Davies JR, et al. A study of poliovaccination in infancy: excretion following challenge with live virus by children given killed or living polio vaccin. *J Hyg (Cambridge)* 64:105–20, 1966.
102. Lu CY, Lee CY, Lee PI, Tsai HY, Chiu TF, Lin HC, Huang LM. Immunogenicity of Oral Poliovirus Vaccine in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 98:859-862, 1999.
103. Ago1 VI, Drozdov SG. Russian contribution to OPV. *Biologicals* 21:321-325, 1993.
104. Sabin AB. Role of my cooperation with Soviet scientists in the elimination of polio. *Perspect Biol Med* 31:57-64, 1987.
105. Centers for Disease Control and Prevention. Certification of poliomyelitis eradication-the Americas, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 43:720-722, 1994.
106. Horstmann DM, Emmons J, Gimpe L, et al. Enterovirus surveillance following a community-wide oral poliovirus vaccination program: A seven-year study. *Am J Epidemiol* 97:173-186, 1973.
107. Sabin AB, Ramos-Alvarez M, Alvarez-Amezquita J, et al. Live, orally given poliovirus vaccine-effect of rapid mass immunization on population under conditions of massive enteric infections with other viruses. *JAMA* 173:1521-1526, 1960.
108. Chen RT, Hausinger S, Dajani AS, et al. Seroprevalence of antibody against poliovirus in inner-city preschool children. Implications for vaccination policy in

the United States. JAMA 275:1639-1645, 1996.

109. Ramsay ME, Begg NT, Ghandi J, Brown D. Antibody response and viral excretion after live polio vaccine or a combined schedule of live and inactivated polio vaccines. *Pediatric Infect Dis* 13:1117-1121, 1994.
110. Orenstein WA, Wassilak SGF, DeForest A, et al. Seroprevalence of poliovirus antibodies among Massachusetts school children (abstract 512) . In 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1988, p198.
111. Kelley PW, Petruccioli BP, Stehr-Green P, et al. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections:A national serosurvey of US army recruits. *JAMA* 266:2724-2729, 1991.
112. Sutter RW, Prevots DR. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 11:426,429-430, 435-438, 1994.
113. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 14:568-579, 1992.
114. Domok I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959-1982. *Rev Infect Dis* 6 (suppl 2) :S413-S418, 1984.
115. Strebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, et al. Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine-a risk factor of vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* 332:500-506, 1995.
116. American Academy of Pediatrics. 1997 Red Bwk:Report of the committee on infections Disease. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997.
117. CDC. Notice to readers. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: revised recommendations for routine poliomyelitis vaccination. *MMWR* 1999;48:590.
118. World Health Organization. Overview of Immunization Programmes in the European Region. Copenhagen, World health Organization, Regional Office for Europe, 1995.
119. Poliomyelitis prevention in the United States: Introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46 (RR-3) :1-25,1997.
120. WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: Results of a randomized trial in the Gambia, Oman, and Thailand. *J Infect Dis* 175 (suppl 1) :S215-S227, 1997.