

## 輪狀病毒疫苗簡介

---

楊靖慧

徐憶芬<sup>1</sup> 吳奕璋<sup>1</sup> 王春玉<sup>1</sup>

新光吳火獅紀念醫院 1 藥劑部 2 感染管制委員會

急性腸胃炎所引起的腹瀉症狀常見於五歲以下孩童，根據統計，台灣五歲以下孩童的急性腸胃炎有 43.6% 是由輪狀病毒所引起。輪狀病毒感染致死率雖低，但卻有很高的罹病率，其盛行的程度並不會因為開發中或已開發國家公衛環境的不同，或者個人社經地位及衛生習慣的差異，而有明顯差距。因此，希望藉由改善環境衛生來達到預防輪狀病毒所能達到的成效十分有限。而輪狀病毒的感染好發於六個月到兩歲以下孩童，當孩童受到感染時，會對個人、社會及醫療層面造成極大的負擔。因此，預防輪狀病毒感染具有其必要性，而藉輪狀病毒疫苗使人體產生免疫力，減少感染的機會，降低感染的嚴重度是目前最有效的方式。

2006 年台灣核准兩項輪狀病毒疫苗上市，分別是活性減毒口服輪狀疫苗－RotarixR 及五價牛一人(WC3 株)重組口服輪狀病毒疫苗－RotaTeqR 臨床試驗的結果顯示，RotarixR 及 RotaTeqR 對抗輪狀病毒感染的嚴重腸胃炎分別可達 90% 及 98% 的有效度，引起腸套疊的發生率與對照組沒有差異，可以說是十分有效而且安全的疫苗。除了小兒麻痺口服疫苗之外，與其他常規性疫苗併用也都是安全，不會產生交互作用[1,2]，雖然從目前的臨床結果來看，輪狀病毒疫苗是可信賴的，我們仍應保持謹慎，進行長期的上市監測，以為孩童的健康做最完善的把關。

### 輪狀病毒的感染

急性腸胃炎所引起的腹瀉症狀常見於五歲以下孩童，而引起幼童急性腸胃炎的致病原包含病毒性、細菌性及寄生蟲性三大病原，其中病毒性以輪狀病毒(rotavirus)為主要致病原。根據台灣四家大型醫院研究統計，從 2001-2002 年向疾病管制局通報的幼兒急性腸胃炎的資料顯示，來自門診住院急診的五歲以下住院病童的急性腸胃炎有 43.6% 是由輪狀病毒所引起[3]。而在 2001 年由奧、德、瑞三國研究統計，顯示 4 歲以下住院腸胃炎的病童中有 49% 的輪狀病毒感染是院內感染得到的。其中早產兒又占院內感染的 10-23.5%[4]。輪狀病毒感染是一項高罹病率的疾病，在美國，五歲以下的幼童中

有 4/5 曾感染過輪狀病毒[5]，全球每年有 1 億 1 千 1 百萬五歲以下孩童受到感染[6]。

輪狀病毒是一種 RNA 病毒，在電子顯微鏡下其外觀因為像輪子而命名為「輪狀病毒」。輪狀病毒感染好發於六個月到兩歲以下孩童[6]，嬰幼兒最常見的傳染方式為口 - 糞途徑傳染(經飲用或吃到受污染的水或食物)傳播，也可能是接觸到受污染的物體表面而傳播。無論大人或小孩(尤其是嬰幼兒)，皆有機會被感染而導致急性胃腸炎，其潛伏期約 1-3 天，病毒會在十二指腸到空腸間的絨毛細胞細胞質中複製繁殖，進而破壞絨毛細胞引起急性腸胃炎[7]，而大量的病毒會經由糞便排出，再藉由手部的接觸，病毒就會沾附到玩具或其他物品，藉此再傳染給其他小朋友，而這也是造成托嬰中心、及院內感染的重要原因之一[4]。在臨床症狀方面，通常會先發燒、嘔吐，24 到 48 小時之後會出現水樣狀的腹瀉，因腹瀉所引發的脫水及電解質失衡症狀通常會持續 3 到 8 天[5]。臨床上，輪狀病毒感染所引發的症狀並無積極有效的治療方式，僅能提供支持性療法。目前有幾項治療方式：

1. 母乳餵食者，可以保持母乳給予，以提供營養及抗體[8]。嘔吐及腹瀉嚴重者可以適量給予止吐劑(如: metoclopramide)或緩瀉劑(如：bismuth subsalicylate、tannalbin)。
2. 中度到嚴重脫水者(體重流失大於 3-9%)，則以口服輸液(oral rehydration solution, ORS) 每 3-4 小時投予 50-100 mL/kg，或靜脈注射林格式液或生理食鹽水 20 mL/kg。
3. 若合併有發燒或呼吸道等症狀時，可以給予適當的症狀治療。
4. 有研究指出，給予口服人類血清免疫球蛋白(human serum immunoglobulin)可以有效縮短腹瀉住院的病程，含有輪狀病毒抗體的母乳或免疫球蛋白以及益生菌(probiotics)也可能有效[8]。

輕度到中度的輪狀病毒感染大多會自行痊癒，在良好醫療設備的照顧下少有死亡的病例，但仍有少部分的病人會因嚴重脫水而住院、甚至死亡，據統計全球每年五歲以下孩童仍有 60 萬人死於輪狀病毒感染[5,9]。

## 病毒學

輪狀病毒屬於呼腸弧科(reoviridae)，無包膜，有雙層外殼，病毒的核存在於雙層外殼內的第三層(圖一)[10]，含有 11 個節段的雙鏈 RNA 基因組，每一個節段編碼一個蛋白，其第六基因編碼為 VP6，會影響抗原表現型，將病毒分為不同群(group)或不同亞群，而依 VP6 的特異性，輪狀病毒已被分為七群(A-G 群)，會引起人類感染的主要是 A、B、

C 三群，其中引起嬰兒感染主要是 A 群輪狀病毒；第 4 和第 7、8 或 9 基因(取決於不同株)分別編碼 VP4 和 VP7，會誘導最外層的兩個結構蛋白 P 抗原(protease sensitive protein)和 G 抗原(glycoprotein)產生，P 抗原目前已知有 20 型左右，G 抗原也被發現有 14 型以上。這兩種抗原是主要誘導中和抗體的外殼結構蛋白，當再次受到病毒感染時，便會在腸道局部產生黏膜免疫，誘發分泌性免疫球蛋白 sIgA，使人體對輪狀病毒產生免疫[6,11]。

在輪狀病毒基因型中，以 G 型 1-4 及 P1[8]型是造成人類疾病的主要基因型，在大多數國家中又以 G1 最常見，其次是 G3、G2 及 G4，而第五個基因型 G9 在部分國家也很常見[12]。根據一個 1993-1997 年在北台灣的研究及另一個 2001-2002 年在南台灣的研究顯示，其常見首要基因型皆為 G1 型，不同的是，南台灣的次要常見基因為 G9 型，北臺灣為 G2 型。而在臨床表現上，無論是受到何種基因型的感染，病人的症狀並沒有明顯差異或是具有統計學上的意義[13,14]。

在台灣，輪狀病毒沒有明顯易造成感染的高峰季節，根據一個 1993-1997 年在台北的研究統計，各季節皆有受感染的可能性(圖二)[13]。

## 疫苗的必要性

輪狀病毒所引起的急性腸胃炎的盛行率相當高，其罹病率與國家的開發程度或個人的社經地位的不同並沒有差別[5]，也就是要藉由公共衛生的預防方式，如：供水系統的改善、個人衛生習慣來預防輪狀病毒的感染，成效十分有限。

而一旦感染輪狀病毒，並無有效治療方法，只能依賴良好醫療設備給予支持療法，但對於無完善醫療設備的山地地區、鄉村或是被疏於照顧的弱勢孩童而言，輪狀病毒感染，仍是對生命的一大威脅。同時在醫療與社會層面更是一大支出，根據研究指出，在台灣輪狀病毒感染每年所造成之社會成本為 3.6-4.6 億元，當家中有孩童因輪狀病毒感染而住院時，平均家庭直接支出為 10,321 元[15]。

因此，輪狀病毒的預防是具有其必要性的，而輪狀病毒疫苗則為預防輪狀病毒感染的首選方法。但輪狀病毒疫苗的給予，目的並不在於保證完全不會再受到輪狀病毒感染，因為輪狀病毒基因型的多變，以及接種後所產生的免疫球蛋白 sIgA 存在時間的短暫，孩童還是有再次感染輪狀病毒的可能性[16]，但研究證實，再次感染的孩童，相較於第一次的感染，症狀明顯減輕[1]。所以，輪狀病毒疫苗的接種目的在於以疫苗取

代自然感染，當孩童再受輪狀病毒感染時，症狀表現僅是輕度到中度，甚至無症狀，且在很快的時間內便藉由自我免疫系統痊癒。

## 輪狀病毒疫苗

1998 年，美國 FDA 首度核准輪狀病毒疫苗(RotaShield)上市，美國疾病管制與預防中心的預防接種諮詢委員會(ACIP)，也建議該疫苗可常規使用於嬰兒預防注射，用來預防嬰幼兒因輪狀病毒引起的胃腸炎。但是，一年後發現，小孩在口服該疫苗後，兩星期以內腸套疊(嬰兒的腸子相鄰的前端與後端套在一起，會引起腸子壞死、腸子破裂或敗血症等嚴重併發症)的發生率有比常態機率增加的現象。美國疾病管制中心於 1999 年 10 月 22 日開會討論，認為無法排除疫苗與腸套疊的相關性，因此在 1999 年 10 月 15 日製造商就決定主動停止供應該疫苗。之後，各藥廠又開始投入新的輪狀病毒疫苗研究。如今，單株活性減毒口服輪狀疫苗 Rot-arix R，以及五價牛一人(WC3 株)重組口服輪狀病毒疫苗 RotaTeqR 再度上市挑戰。RotaTeqR 首先對美國 FDA 提出申請，在 2006 年獲得美國 FDA 核准上市，而則 RotarixR 在 2005 已獲得歐盟 EMEA 核准上市，於 2006 年也跟進對美國 FDA 提出申請，在 2007 年 8 月獲得美國 FDA 核准上市。我國行政院衛生署也在 2006 年 9 月核准這兩種疫苗在台灣上市。

## 人類輪狀病毒為基本的新型輪狀病毒疫苗(Rotarix<sup>R</sup>)

輪狀病毒口服疫苗-RotarixR，為人類輪狀病毒的單株減毒疫苗，所含的基因型為 G1P[8]。臨床使用原則為在嬰兒出生後 2 個月及 4 個月大時口服給予，共需兩劑。而為引起良好的免疫保護反應，建議在出生後 6 至 16 週就開始第一劑疫苗的接種，6 個月大前完成完整疫苗的給予。

Rotarix R 已在許多開發中國家完成臨床試驗。臨床試驗結果顯示，RotarixR 對於輪狀病毒所引起的嚴重急性腸胃炎病例可達 90%的預防率，減少因輪狀病毒而住院的有效度達 93%，對抗非 G1 基因(主要為 G9 基因型)輪狀病毒感染有效度可達到 83%。

除了疫苗的正面效益，對於疫苗是否會引起副作用也是醫療人員及父母都非常關注的問題。同樣從試驗結果來看，將近 30%的嬰兒在給予口服輪狀病毒疫苗後有發燒(肛溫  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )的現象，而腹瀉(1 天  $\geq 6$  次的腹瀉)、嘔吐(1 天大  $\geq 3$  次以上的嘔吐)的比例則相當低。另外過敏及食慾不佳也是可能發生的作用。

在與其他的疫苗併用方面，RotarixR 可與常規性疫苗如：白喉、百日咳、破傷風、去

活性小兒麻痺疫苗及 b 型流行性感胃嗜血桿菌，以及 B 型肝炎疫苗同時給予。結果顯示，RotarixR 與這些疫苗的併用，並不會產生交互或影響常規接種疫苗的免疫保護效果。

另外，針對同樣為口服的沙賓小兒麻痺疫苗。初步試驗結果顯示，沙賓小兒麻痺口服疫苗與 RotarixR 這兩種疫苗的併用，同樣不會產生交互作用。而我國行政院衛生署預防接種諮詢委員會則建議，接種口服沙賓疫苗應與輪狀病毒疫苗間隔兩週。

在禁忌方面，目前 RotarixR 被評估不建議 使用於下列孩童：

1.對於 RotarixR 疫苗或其任何成分有過敏反應者。2.未經矯正的腸胃道畸形，因為可能有較高發生腸套疊副作用的機率。3.免疫力功能不全，如 HIV、惡性腫瘤、器官移植，或正在接受免疫抑制治療的病患。4.急性嚴重發燒性疾病患者應延後接種。

另外，從 RotaShieldR 產生腸套疊副作用的經驗中，研究專家發現腸套疊發生的個案有較高的比率被發現於較大年齡才接受輪狀病毒疫苗的孩童。而目前也尚缺乏足夠數據證明 RotarixR 使用於較大嬰兒的安全性，因此建議 7 個月以下完成 RotarixR 疫苗的接種[1,9]。

## 人牛重組輪狀病毒疫苗(Rotarix<sup>R</sup>)

口服輪狀疫苗，係由牛的 WC3 輪狀病毒為骨幹與人類輪狀病毒的 G1、G2、G3、G4、P1A[8]經基因重組後的五價活性人-牛基因重組疫苗，於 2006 年經美國 FDA 核准上市。

臨床使用原則為在嬰孩出生後的 2、4、6 個月大口服給予，共三個劑量。第一劑需在嬰孩 6-12 周大時給予(≤12 周)，第二劑與第一劑要間隔至少 4 到 10 周，全部三劑要在 32 周大前接種完畢，三次劑量的疫苗應完整接種才能提供有效的免疫作用。而在部分研究中，建議可以在餵食後或藉由具有制酸劑作用的緩衝液中和胃酸後再給予口服疫苗，可增加疫苗的吸收度。

臨床試驗部分，RotaTeqR 主要針對已開發國家進行試驗，結果顯示 RotaTeqR 對抗任何程度的輪狀病毒感染的腸胃炎免疫效力達 74%，對抗嚴重輪狀病毒腸胃炎效力達 98%。並且可以減少就診的發生率達 86%，急診就診率達 94%，以及住院率達 96%，對抗所有病因學所引起的腸胃炎住院率達 59%。

另外，由於輪狀病毒基因型組合的多變性，輪狀病毒疫苗是否能對不同基因型的病毒

產生交叉免疫，對疫苗而言是非常重要的。而試驗結果也顯示，RotaTeqR 減少由 G1-G4 所引起的嚴重腸胃炎可達 98%，減少因輪狀病毒感染導致的住院發生率可達 95.8%，另外對於非 G1-4 基因型的感染，特別是 G9P1[8]同時也有 VP4 抗原的基因型病毒，保護力甚至可達 100%。可能發生的副作用方面包括發燒、嘔吐及腹瀉、也有少數的案例出現咽喉炎、支氣管痙攣及血便等症狀，但發生率皆極低[2]。

輪狀病毒疫苗，無論是 RotarixR 或 RotaTeqR，尚有一項十分引人關切的副作用，在於是否會引起如同遭市場下架的人類四價重組性輪狀病毒疫苗 RotaShieldR 產生相同的嚴重副作用—腸套疊。從整合 RotarixR 及 RotaTeqR 的臨床試驗結果來看，在歐洲、亞洲、拉丁美洲、美國及其他地區，分別在給予疫苗後的 31 天及 1 年內對參與研究計畫的孩童進行追蹤(表一)[17]，結果顯示給予疫苗的孩童發生腸套疊的病例相較於對照組並沒有統計學上的差異，其個別風險比例也偏低，因此，在腸套疊安全性方面，應是值得信任的。

在疫苗併用方面，RotaTeqR 同樣可以與常規性疫苗白喉、破傷風、B 型肝炎、去活性小兒麻痺疫苗、b 型流行性感嗜血桿菌及肺炎雙球菌疫苗併用，不會影響常規性疫苗的免疫效力或產生任何交互作用。

禁忌症方面，RotaTeqR 與 Ro-tarixR 同樣禁止用於會對其疫苗成份過敏、免疫力不全、有腸道畸型的嬰兒[1,9]。

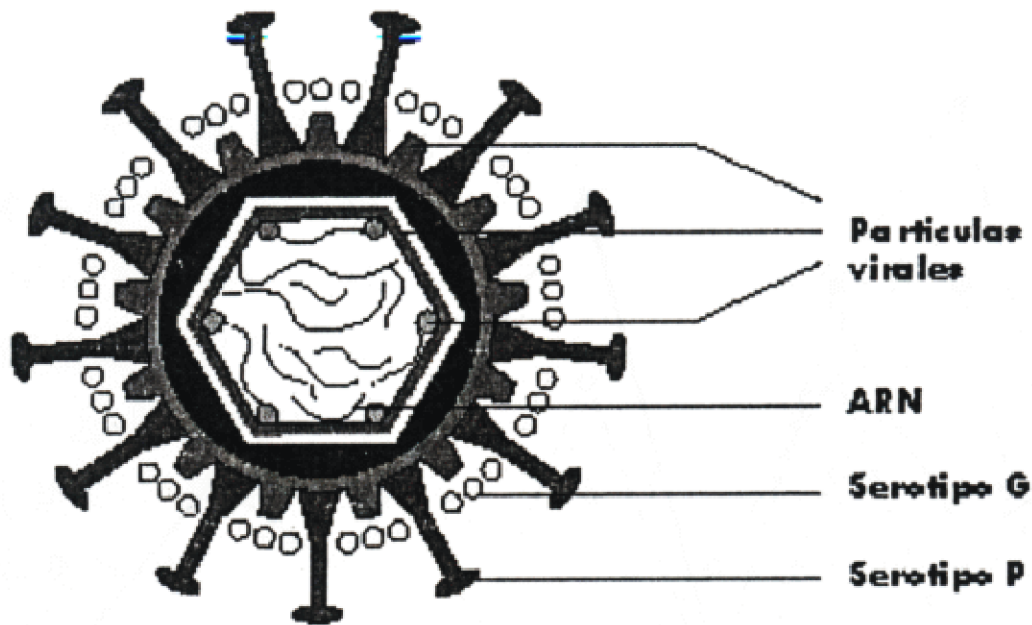
## 結 語

輪狀病毒感染所引起的急性腸胃炎是一盛行率極高的傳染性疾病，雖然較常發生於冬季，但在台灣根據過去十年的觀察，一年四季皆有可能發生[13]。而輪狀病毒存活範圍十分廣泛，在人的糞便可以維持穩定及感染力達一周，也具有高度的耐酸性，在 PH 值 2-10 環境下皆可發現其蹤跡，此特性是輪狀病毒造成社區及院內感染的主因。輪狀病毒對於一般的化學消毒劑大都具有抵抗性，必須需要使用 chlorhexidine gluconate 和四級氮化合物用高濃度酒精泡製，才能有效去除環境、物品表面的輪狀病毒。醫護人員及照顧家屬也應在接觸病人前、後用含有酒精的無水洗手劑清潔，減少院內感染的機率[4]。

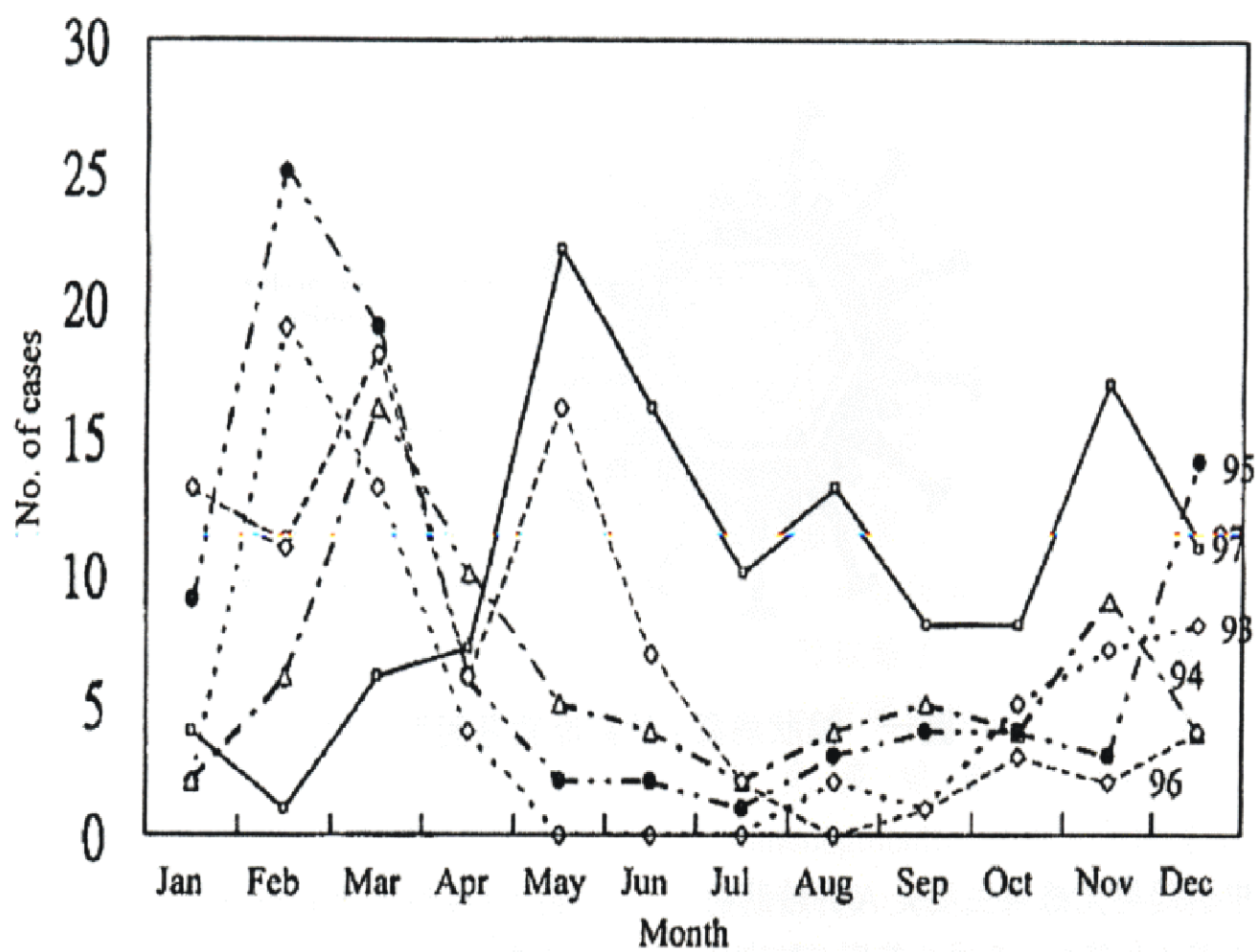
對於高危險群的 6 個月到 2 歲孩童，正是對外界環境充滿好奇心的成長時期，非常容易在與外界環境接觸時，受到輪狀病毒的感染。衛生習慣的保持對於傳染病的預防是

有絕對必要，但若希望藉由一般消毒劑的清潔方式來有效預防輪狀病毒的傳染，成效是有限的。

而輪狀病毒感染所造成疾病的後果，雖然大多不會立即對生命產生威脅，但對嬰孩健康的傷害與父母、社會在心理及經濟層面的負擔是難以估計的。目前已上市的這兩種輪狀病毒疫苗從臨床試驗結果來看，降低疾病嚴重程度都可達到九成以上的成效，安全性也是十分可信賴的，是預防輪狀病毒感染目前最有效的方法。藉由輪狀病毒疫苗的給予來降低罹病率或減輕感染症狀，讓孩子能健康快樂的成長，父母能安心於工作，對於社會、醫療、個人層面皆有極大幫助。而站在醫療人員的立場，雖然從目前臨床數據來看，輪狀病毒疫苗是可信賴的，我們仍應保持謹慎進行長期上市監測，為孩童健康做最完善的把關。



圖一 輪狀病毒 ( 致病原與基因型 ) [10]



圖二 1993 到 1997 年台灣地區 1-12 月輪狀病毒所引起之腸胃炎病例統計



表一 Rotarix<sup>®</sup>與 RotaTeq<sup>®</sup>腸套疊安全性追蹤評估 [17]

研究地區	投予疫苗後 追蹤時間	參與人數		腸套疊發生案例		風險比例 (95%CI)	
		疫苗組	對照組	疫苗組	對照組		
Rotarix <sup>®</sup> 歐洲, 亞洲	31 天	31,500	31,500	總計	6	7	0.86(0.29-2.55)
拉丁美洲				第一劑	1	2	0.50(0.05-5.51)
				第二劑	5	5	1.00(0.29-3.45)
拉丁美洲	1 年	10,159	10,010	總計	4	14	0.28(0.10-0.81)
RotaTeq <sup>®</sup> 美國、 其他地區	42 天	35,150	35,150	總計	6	5	1.2(0.37-3.93)
				第一劑	0	1	0(0-17.30)
				第二劑	4	1	4.00(0.45-35.7)
				第三劑	2	3	0.67(0.11-3.99)
	1 年	35,150	35,150	總計	12	15	0.80(0.35-1.71)

## 參考文獻

1. Phua KB, Emmanuel SC, Goh P, et al: A rotavirus vaccine for infants: The asian experience. Ann Acad Med 2006;35:38-44.
2. Clark HF, Offit PA, et al: The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3) - human rotavirus reassortants. Pediatr Infect Dis J 2006;25:577-83.
3. 黃玲雅, 陳國東, 陳豪勇: 嬰幼兒腹瀉和輪狀病毒感染的特徵。台灣衛誌 2005;24:146-53。
4. 邱秀慧: 輪狀病毒的院內感染。感控雜誌 2002;12:234-6。
5. American Academy of Pediatrics: Committee on infectious diseases: Prevention of rotavirus disease: Guidelines for use of rotavirus vaccine. Pediatrics 2007;119:171-81.

6. 陳伯彥：輪狀病毒疫苗。李慶雲，疫苗接種的昨日、今日、明日。健康出版社。2006:55-62。
7. 詹前朕：簡明微生物學。第二版。台北：華杏出版社。1995:378-9。
8. Ralph DF, Gail JD, James DC, et al: Textbook of Pediatric Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunder. 2004;2:2110-25.
9. Buttery JP, Kirkwood C: Rotavirus vaccine in developed countries. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:253-8.
10. Clark HF, Offit PA, Glass RI, et al: Rotavirus vaccines. In: Platkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders;2004:1327-45.
11. 楊繼江：病毒學概論。台北：藝軒出版社。2001。
12. 湯仁彬：輪狀病毒腹瀉及疫苗。臨床醫學 2006;58:255-61。
13. Chiu TF, Lee CN, Lee PI, et al: Rotavirus gastroenteritis in children: 5-years experience in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:181-6.
14. Shung YL, Huang YF, Huang CF, et al: Emergence of G9 serotype rotavirus as a major cause of infectious gastroenteritis in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:322-6.
15. 樊祥方：探討台灣地區 5 歲以下孩童輪狀病毒感染住院所造成之經濟負擔。國立成功大學公共衛生研究所。2007。
16. 李忠明：輪狀病毒。當代新疫苗。台北：五南出版社。2003:638-48。
17. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al: Rotavirus vaccine: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368:323-32.