

台灣 B 型肝炎疫苗史

B 型肝炎疾病簡介

B 型肝炎是由 B 型肝炎病毒感染，潛伏期約為 45 天至 180 天，平均為 60 至 90 天。症狀通常是慢慢出現，病人感到食慾不振、腹部不適、噁心、嘔吐，有時關節痛、出現紅疹、黃疸、輕度發燒或不發燒。疾病嚴重度不一，有很輕微不明顯症狀，需靠肝功能檢查才知道的病例，也有嚴重到急性肝壞死而死亡之病例。一般帶原者可能出現過肝炎病史，但大部份都問不出有肝炎病史。約 1/3 病人的肝臟轉銨膽(GOT 和 GPT)增高，病理切片檢查，從正常至呈現活動性，甚至肝硬化等不同程度之變化。

B 型肝炎的傳染途徑(一)為母子週產期的傳染：由表面抗原陽性母親特別是 e 抗原陽性母親，於生產時經由血液、羊水、陰道分泌物等傳染給新生兒。(二)為水平傳染：接觸感染者的血液或血液製劑、污染的注射針頭、穿耳洞、紋身紋眉、共用刮鬍刀、牙刷、未消毒完全之醫療器械等之病原體污染經由皮膚黏膜傷口而感染。

台灣地區流行情況

台灣地區是全球B型肝炎高感染地區之一，15%~20%的國人為B型肝炎帶原者，估計約三百多萬人。母子間週產期傳染之為主要傳染途徑，表面抗原陽性母親的新生兒有40%~50%感染成為帶原者，尤其e抗原陽性母親的新生兒，有86%~96%感染且成為帶原者^(1,2)，如果母親為anti-HBe陽性的帶原者，約6%~21%的新生兒成為帶原者^(3,4)。新生兒感染90%以上沒有症狀，但約有0.1%發生猛爆性肝炎，多發生在anti-HBe陽性之帶原母親之新生兒，死亡率高達50%以上⁽⁵⁾。

越小感染B型肝炎病毒越容易成為帶原者，除了母子間週產期傳染外，孩童時期的感染多發生在三歲之前⁽⁶⁾。

在台灣地區B型肝炎感染有家庭聚集性^(2,7-9)。母親如為帶原者，76%之子女亦為表面抗原陽性；如父親為帶原，37%之子女為表面抗原陽性；兄弟姐妹如有人為帶原者，其餘約26%為表面抗原陽性。由表面抗原亞型的研究，台灣省籍以adw亞型佔91%，籍貫為大陸長江以北的國人以adw亞型為多約78%，長江以南以adw亞型為多約76%，在台灣出生未去過大陸的年青一代其感染之表面抗原亞型仍與其母親之亞型相同，再予證明母系來的傳染具有相當的重要性^(2,7,8,10)。

B型肝炎可經由性行為傳染，在美日低感染地區有所謂蜜月肝炎之稱，但台灣地區配偶一方帶原，另一方表面抗原陽性率為9%⁽²⁾。並不高於一般人口之15%~20%帶原率，主要因多在年幼時感染，所以由性交行為感染變成帶原者並不多見，但在急性肝炎成人病例的研究，異性性行為是一有意義之危險因子⁽¹¹⁾。

台灣地區B型肝炎的感染隨年齡上升而上升，在四十歲時已有90%感染，有80%~90%的人產生抗體，15%~20%仍持有病毒成為帶原者。感染率並沒有性別差異，但男性比女性較易變成帶原者，此一特性不論何年齡均相同，帶原率男性比女性約高1%~6%^(6,12-14)。種族籍貫方面，帶原率以原住民最高，次為客家或閩南，而外省人最低⁽¹⁴⁻¹⁷⁾。原住民的帶原率可達30%，但蘭嶼地區原住民民國75年~76年6~9歲學童帶原率僅5.1%感染率僅23.6%，但感染率及

帶原率則隨到過台灣之次數的增加而上升⁽¹⁵⁾。除蘭嶼外，台灣地區B型肝炎帶原率並無明顯東西南北及離島之地理差異^(16,18,19)。

疫苗介紹

B 型肝炎疫苗目前有兩大類，即血漿疫苗及遺傳工程疫苗。

B 型肝炎血漿疫苗是僅含純化的表面抗原之非活性疫苗，製程包括四個步驟：(一)血漿收集及檢驗(二)純化表面抗原(三)去活性處理(四)產品進行安全試驗、純度試驗及效價測定等。

1981 年美國的默克廠(Merck·Sharp &Dohme)及法國巴斯德廠首先研發 B 型肝炎血漿疫苗成功上市。此兩家血漿疫苗製程並不完全相同，主要在於作為原料之血漿規格不同以及去活性處理方法不同。美國默克廠是用表面抗原及 e 抗原均陽性的血漿作為原料，並經三道去活性處理包括胃蛋白酶(pepsin)、8M 尿素(urea)及福馬林 1：4000 。法國巴斯德廠則採用 e 抗原陰性表面抗原陽性血漿為原料，去活化過程包括氯化銫(cesium chloride) 遞差作 Isopycnic 分層離心及福馬林處理。二家均混合含表面抗原 ad 及 ay 亞型之血漿，製程均經層層嚴謹的品管，以確保疫苗的安全性。我國以前之保生公司生產之 B 型肝炎血漿疫苗是自法國巴斯德廠技術轉移，自原料、製程到產品規格均相同，其它國家如日本荷蘭、韓國、中國大陸等亦產製血漿疫苗，基本上製程均很類似，有的血漿來源不分 e 抗原陽性或陰性，去活性有的用福馬林及加熱兩種步驟。

由於黑猩猩是唯一可用來感染B 型肝炎病毒的理想實驗動物，所以世界衛生組織初期建議至少連續五批疫苗要通過黑猩猩安全實驗，才能表示製程的穩定性及一致性，不過近年來由於實驗費用昂貴及實驗時間長達一年，且原研發之疫苗以通過多次黑猩猩安全實驗，有些國家血漿疫苗就不在規定需經過黑猩猩安全實驗⁽¹⁹⁾。

法國巴斯德廠 B 型肝炎血漿疫苗每劑含表面抗原 5 微克，依 0、1、2、12 個月方式注射四劑；美國默克廠是每劑含 10 微克依 0、1、6 個月方式注射。注射方法以肌肉注射，注射於三角肌，但新生兒及兒童則注射於大腿之前外側。

遺傳工程B 型肝炎疫苗含純化的表面抗原，係將B 型肝炎表面抗原之基因利用基因重組技術移植於大腸桿菌、酵母菌或動物組織培養系統中，以大量製造表面抗原，再經物理化學方法純化表面抗原而成。1986 年首先有兩家在各該國取得製售執照即美國默克廠之Recombivax HB[®]及比利時史克美占公司(SmithKline Biologicals)的安在時Engehx B[®]，均是利用酵母菌發酵生產，其注射方式是打三劑，第一劑後一個月，及六個月打第二劑及第三劑，安在時疫苗亦可按 0、1、2、12 個月方式打四劑。衛生署核准之注射對象及劑量如下：

遺傳工程疫苗注射對象、劑量、時程			
疫苗	注射對象	每劑劑量	注射時程
Recombivax HB [®]	新生兒~10 歲	* 5mcg/0.5ml	0、1、6 月
	11 歲~19 歲	5mcg/0.5ml	0、1、6 月
	>=20 歲	10mcg/1ml	0、1、6 月
Engerix B [®]	新生兒、兒童、成人	* 20mcg/1ml	0、1、6 月
	新生兒、兒童、成人 (有立即感染之虞者)	20mcg/1ml	0、1、2、12 月
	新生兒、兒童	10mcg/0.5ml	0、1、2、12 月

*我國B 型肝炎預防注射計畫，對新生兒至國小一年級是使用Engerix B[®] 20mcg / 1 ml 或Recombivax HB[®] 5mcg / 0.5ml 以0、1、6 個月注射。

血漿疫苗或遺傳工程疫苗除了對洗腎病人或免疫缺乏的病人之免疫力較低外，對同性戀者、醫護人員、帶原母親的新生兒、孩童、成人等注射疫苗後臨床實驗，表面抗體陽轉率約 80%甚至 90%^(19,20)以上。此兩種疫苗之副作用極低，僅注射部位的紅腫、或發燒、出疹、輕微腹瀉，並沒有嚴重副作用，二種疫苗在安全性、有效性不分軒輊。

對完成 4 劑血漿疫苗，如表面抗體仍然陰性，可補注射遺傳工程疫苗，打兩劑有 87.5%表面抗體陽性，比打血漿疫苗者二劑 61.9%高。至於疫苗長期免疫效果方面，依據 1996 年在羅馬舉行之第九屆病毒性肝炎及肝病國際會議之共識並不需要每五年追加一次。不過表面抗體持續情況與在完成B型肝炎疫苗注射後的抗體效價有關，以國內對帶原母親的新生兒完成血漿疫苗注射後之追蹤研究^(22,23)，如果效價在1000MIU/ml以上，到 6-7 歲，表面抗體變陰性之機率

在 0-1%，但如效期在 10-100MIU/ml則約 20%-45%表面抗體變成陰性。但對疫苗可產生表面抗體者即使抗體消失發生感染，仍很少變成帶原者，而且還有表面抗體效價上升之自然免疫的現象。對於e抗原陽性母親之新生兒在完成B型肝炎預防注射後 7 歲時如果追加注射一劑疫苗，不論用血漿疫苗或遺傳工程疫苗，產生之表面抗體效價，沒有統計上差異。到 13-14 歲，追加注射疫苗一劑者有 7%表面抗體變陰性，未追加注射一劑者，有 14%表面抗體變成陰性⁽²⁴⁾

遺傳工程疫苗長期免疫效果方面，台大對e抗原陽性母親的新生兒在出生注射HBIG及EngehxB[®]疫苗每劑 20mcg或10mcg,3 劑(0、1、6 個月)或 4 劑(0、1、2、12 個月)，到五歲時之追蹤研究，在抗體持續性及效價上仍以每劑 20mcg 比 10mcg,4 劑比 3 劑好^(25,26)。

疫苗引進及使用情形

由於國人在 39 歲以前已有 90%感染B型肝炎疫苗，且二千多萬人口中約有三百多萬B型肝炎的帶原者，慢性帶原者造成之慢性肝炎、肝硬化及肝細胞癌每年又造成六、七千人死亡，在國人十大死因之中，慢性肝炎及肝硬化為第六位，癌症為第一位；在男性癌症中，肝細胞癌為第一位，在女性癌症中，肝細胞癌為第二位，而且在眾多帶原者為感染源外，每年由母子間傳染亦造成三萬左右之新生兒感染成為帶原者，因此由B型肝炎的罹患率、嚴重度及死亡率三大公衛指標均顯示肝炎防治為刻不容緩之優先公衛政策，因此有肝炎防治計畫的核定實施。在民國 70 年即先引進美法兩國之B型肝炎血漿疫苗，在台大及台北榮總對表面抗原及e抗原陽性母親之新生兒進行臨床研究，確定在此類高感染危險新生兒於出生 24 小時內要先給予B型肝炎免疫球蛋白依 0、1、6 個月或 0、1、2、12 個月給予B型肝炎疫苗注射三劑或四劑，表面抗體陽轉率分別達到 94%及 89%，預防感染成為帶原之免疫效益分別為 93%及 86%^(20,21)。對B型肝炎表面抗原陽性但e抗原陰性母親之新生兒或表面抗原陰性母親之新生兒只注射B型肝炎疫苗三劑或四劑，表面抗體陽轉率亦可高達到 96%以上⁽²⁷⁻³¹⁾。有了這良好臨床實驗結果再加上與法國巴斯德廠簽定技術轉移在台自製B型肝炎疫苗成功，巴斯德廠同意在我方產製完成之前，以每劑美金四美元(當時市價每劑美金 20 元到 50 元)優先供應我國，因此全球第一個國家

型的B型肝炎預防注射計畫於焉誕生並於民國 73 年 7 月起實施。計畫之第一、二年，先對帶原母親之新生兒注射，第三年(民國 75 年 7 月)起對所有新生兒全面注射，77 年度起對托兒所、幼稚園實施免抽血檢驗及自費注射疫苗，78 年度~79 年度對國小學童及 79 年度對國中、高中、高職學生實施先抽血篩檢，未感染者自費注射疫苗。自民國 79 年 10 月起自新生兒到國小一年級全部免費 B 型肝炎預防注射，民國 80 年 7 月起，對國小一年級學生實施入學檢查預防接種卡並對未完成例行性預防接種者實施補種，83 及 84 年度再對國小六年級注射 B 型肝炎疫苗。此外其他年齡層，帶原者家屬、醫護人員等未感染者亦建議施打疫苗，大專學生體檢則納入 B 型肝炎抽血檢驗，未感染者注射 B 型肝炎疫苗。

B 型肝炎預防注射計畫之第一、二年我國使用法國巴斯德廠之 B 型肝炎血漿疫苗，自民國 76 年 7 月起改用國產保生公司之 B 型肝炎血漿疫苗。我國衛生署分別於民國 79 年 2 月及 3 月核准比利時史克美占公司及美國默克廠之 B 型肝炎遺傳工程疫苗；並自民國 81 年 11 月起出生之新生兒改用遺傳工程疫苗。

至民國 85 年 6 月底，估計十二年中，使用了近二千萬劑疫苗于新生兒至大專生，在三百三十二萬應注射之新生兒中有 89% 完成了三劑疫苗注射，目前 15 歲以下的小孩，至少 90% 已注射過 B 型肝炎疫苗。

疫苗效果及對疫情影響

為了評估台灣地區大規模 B 型肝炎預防注射，我們進行了兩次血清流行病學研究。首先針對計畫第一年完成 B 型肝炎預防注射之帶原母親的新生兒抽樣調查，在七歲時，這帶原母親的小孩仍有 78% 持有表面抗體，且如在 18 個月表面抗體陽性，92% 到七歲仍持有抗體。

第二個研究是探討在大規模 B 型肝炎預防注射計畫實施前一年、實施第一年(即只有帶原母親的新生兒注射)，及實施第三年(即所有新生兒均為 B 型肝炎預防注射對象)出生的嬰兒到六歲時，其 B 型肝炎血清流行病學情況。此一全國性抽樣調查結果顯示 B 型肝炎帶原率已由 10.5% 下降為 1.7%⁽³²⁾。此

外，台大對台北城中區 15 歲以下之調查已顯示帶原率明顯下降之結果⁽³³⁾。

另一方面在小孩肝細胞癌方面，在死亡統計及發生率自民國 73 年起亦呈下降趨勢^(34,35)，其中六到九歲小孩之肝細胞癌發生率，民國 63 年到 73 年為每十萬人口 0.52 例，到民國 73 年至 75 年下降為每十萬人口 0.13 例。世界衛生組織曾於 1993 年訂定目標，要求 B 型肝炎帶原率高於 8 % 之國家，應於 1995 年將 B 型肝炎預防注射列入嬰幼兒例行性預防接種，於 1997 年全球特別是帶原率高於 2 % 之國家，應將 B 型肝炎預防注射列為嬰幼兒之例行性預防接種。世界衛生組織並於 1994 年進一步訂出公元 2001 年兒童 B 型肝炎帶原發生率下降 80 % 之目標。截至目前，只有 80 個國家將 B 型肝炎預防注射列入嬰幼兒預防接種之中。

我國 B 型肝炎預防注射，比世界衛生組織所訂目標早 10 年，而且由以上的評估調查研究，台灣地區在十三年前開始推行的 B 型肝炎預防注射計畫，在新生兒高的預防注射率下，已經使小孩帶原率下降 84 %，超過世界衛生組織所訂公元 2001 年下降 80 % 之目標，再加上小孩肝細胞癌發生率已明顯下降，此一成效卓著成功的台灣經驗，在我國預防注射史上，將是不可漠視的一章。

撰稿者：許須美〔行政院衛生署防疫處〕

參考文獻

1. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975, 292: 771-774.
2. Chen DS, Sung JL. Studies on the subtypes of hepatitis B surface antigen in Taiwan: demonstration of vertical and intrafamilial transmission of hepatitis B virus. *J Formosan Med Assoc* 1978, 77: 263-271.
3. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979, 3:237-241.
4. Ko TM, Lin KS, Ho MM, et al. Perinatal transmission of hepatitis B in the Tao Yuan area. *J Formosan Med Assoc* 1986, 85: 341-351.

5. Chang MH , Lee CY , Chen DS , et al . Fulminant hepatitis in children in Taiwan : the important role of hepatitis B virus . *J Pediatr* 1987 , 111 : 34-39 .
6. Hsu HY , Chang MH , Chen DS , et al , Sung JL . Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei , 1984 : a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan . *J Med Virol* 1986 , 18 : 301-307 .
7. Sung JL , Chen DS . Geographical distribution of the subtypes of hepatitis B surface antigen in Chinese . *Gastroenterol Jpn* 1977 , 12 : 58-63 .
8. Beasley RP , Tsui J , Stevens CE . Hepatitis B antigen occurrence in families in Taiwan . In : Sung JL , YU JY , Wang TH (eds) . *Proceedings of the International Symposium on Hepatitis* . The Gastroenterological Society of the Republic of China , Taipei . 1974 , pp27-33 .
9. Ko YC , Li SC , Yen YY , et al . Horizontal transmission of hepatitis B virus from siblings and intramuscular injection among preschool children in a familial cohort . *Am J Epi* 1991 , 133 : 1015 -1023 .
10. Sung JL , Chen DS . Maternal transmission of hepatitis B surface antigen in patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan . *Scand J Gastroenterol* 1980 , 15 : 321-324 .
11. Hou MC , Wu JC . Heterosexual transmission as the most common route of acute hepatitis B virus infection among adults in Taiwan-the importance of extending vaccination to Susceptible adults . *J Inf Diseases* 1993 , 167 : 938-941 .
12. Wu JS , Chen CH , Chiang YH , et al . Hepatitis B virus infection in Taiwan with reference to anti-HBc versus HBsAg and anti-HBs . *J Formosan Med Assoc* 1980 , 79 : 760-767 .
13. Lu CF , Lin SY , Hsu MH , et al . Prevalence of hepatitis virus infections in restaurant workers in Taipei . *Chinese J Microbiol Immunol* 1980 , 13 : 167-173 .
14. Lin HH , WU JS , Lu CF , et al . Hepatitis B virus infection among aboriginal children in eastern Taiwan . *J Formosan Med Assoc* 1992 , 91 : 691-693 .
15. You SL , Lu CF , Hsu ST , et al . Seroepidemiology of hepatitis A and B viruses among aboriginal children in Orchid Island . In : Sung JL , Chen DS (eds) . *Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma Excerpta Medica* , Hong Kong . 1990 , pp 16-21 .

- 16 .Beasley RP , Stevens CE . Epidemiology of hepatitis B infection in Taiwan . In : Sung JL, Yu JY, Wang TH(eds).Proceedings of the Intemational Symposium on Hepatitis.The Gastroenterological Society ofthe Republic of China , Taipei . 1974 , pp 1 -10 .
- 17 .Chung DC , Ko YC , Chen CJ , et al . Epidemiological study on hepatitis B virus infection among five ethnic groups in Pingtung County , Taiwan . J Formosan Med Assoc 1987 , 86 : 505 -511
- 18 .Huang GT , Sheu JC , Yang PM , et al . A survey on the prevalence of hepatocellular careinoma and hepatitis B virus infection in Peng-Hu , Taiwan . Chinese J Gastroenterol 1988 , 5 : 57 -63
- 19 許須美編著：「台灣地區 B 型肝炎流行病學與預防注射的推動及評估」第參、柒、玖章，行政院衛生署發行，1990 年 12 月。
- 20 .Lee CY , Huang LM , Chang MH , et al . The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B e antigen-positive-hepatitis B surface antigen carrier mothers . *Pediatr Infect Dis J* 1991 , 10 : 299-303 .
- 21 .Cheng KF , Chang MH , Lee CY , et al . Response to supplementary vaccination with recombinant or plasma hepatitis B vaccine in healthy non-responding children . *Vaccine* 1994 , 12 : 899-902 .
- 22 .Lo KJ , Lee SD , Tsai YT , et al , Long-term follow-up of hepatitis B immunization in infants born to HBsAg-carrier mothers . In : Coursaget P , Tong MJ (eds) . *Progress in hepatitis B immunization . Collogue INSERM / John Libbey Eurotext Ltd .* 1990 , vol 194 , pp 333-337 .
- 23 衛生署防疫處：台灣地區 B 型肝炎預防注射長期保護效益評估研究—7 年追蹤研究報告(unpublished) .
- 24 .Lee SD , Lo KJ . Long-term follow-up of plasma-derived hepatitis B vaccine in neonates (Abstract) In : *The 4th International Symposium on Viral Hepatitis & Hepatocellular Carcinoma . Taipei , June 1 -2 , 1996 .*
- 25 .Lee PI , Lee CY , Huang LM , et al . Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen . *J Pediatr* 1995 , 126 : 716-721 .

- 26 .Lee CY . Long-term protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in high risk infants : five years follow-up (Abstract) . In : the 4th International Symposium on Viral Hepatitis & Hepatocellular Carcinoma : Taipei , June 1-2 , 1996 .
- 27 .Beasley RP , Hwang LY , Lee GCY , et al , Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine . Lancet 1983 , 2 : 1099 -1102 .
- 28 .Lo KJ , Tsai YT , Lee SD , et al . Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers . J Infect Dis 1985 , 152 : 817 -822 ,
- 29 .Tsai YT , Lo KJ , Lee SD , et al . Immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection : a controlled trial in infants born to HBeAg-negative HBsAg carrier mothers in Taiwan . Chinese J Gastroenterol 1984 , 1 : 181-185 .
- 30 .Tsai YT , Lo KJ, Lee SD , et al . A comparison of immunogenicity of reduced doses of hepatitis B vaccine in infants born to noncarrier mothers in Taiwan . Chinese J Gastroenterol 1987 , 4 : 56-62 .
- 31 .Lee GCY, Beasley RP, Hwang LY. Protective efficacy and long term follow-up of hepatitis B vaccination in high risk infants(abstract).Chinese J Gastroenterol 1988, 5: 6 .
- 32 .Hsu HM , Lu JCF , Lee SC , et al . The Protective efficacy of a mass immunization program against hepatitis B-a population-based survey (Abstract) . In : IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease . Rome Italy , April 21-25 , 1996 .
- 33 .Chen HL , Chang MH , Ni YH , et al . Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children : Ten years of mass vaccination in Taiwan . JAMA 1996 , 276 : 906-908 .
- 34 .Lee CL , Ko YC . Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan . Pediatrics 1997 , 99 : 351-353 .
- 35 .Chang MH , Chen CJ , Lai MS , et al For the Taiwan childhood hepatoma study group . Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children New Eng J Med 1997 , 336 : 1855—1859