

國產 B 型肝炎疫苗對全面新生兒 B 型肝炎預防注射的免疫評估

摘 要

臺灣地區自民國 76 年 9 月開始用國內保生公司製造之 B 型肝炎血漿疫苗於大規模 B 型肝炎預防注射。爲了評估此國產 B 型肝炎血漿疫苗的免疫與保護效益，故依據母親 B 型肝炎傳染力高低將已滿兩歲嬰兒之接種者分爲三組進行評估。

以分層隨機抽樣及追蹤訪視抽血共有 1,079 例嬰兒完成 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、表面抗體 (anti-HBs) 及種心抗體 (anti-HBc) 檢驗。其中 471 名屬高傳染性 [e 抗原 (HBeAg) 陽性或 HBsAg 之反轉被動血凝集法 (RPHA) 效價 $\geq 1:2560$] 產婦所生，並按時接受 B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG) 及四劑國產 B 型肝炎血漿疫苗之嬰兒，其 HBsAg 陽性率向 90% 下降爲 15%，保護效益達 83.3%。在 351 例嬰兒屬於較低傳染性 (HBeAg 陰性或 HBsAg 之 PRHA 效價 $< 1:2560$) 產婦所生，並按時接受四劑 B 型肝炎血漿疫苗之嬰兒，HBsAg 陽性率下際爲 1%，保護效益 93.3%。另 257 例爲 HBsAg 陰性母親所生之嬰兒並按時接受四劑 B 型肝炎血漿疫苗則沒有一例成爲 B 型肝炎帶原者，有 91 歸產生保護抗體。每組之 B 型肝炎表面抗體之幾何平均效價均超過 100 IU/mL。

上述結果與原廠已斯德血漿疫苗之研究報告相一致⁽¹⁾。我們可以結論國內保生公司製造之 B 型肝炎血漿疫苗使用於臺灣地區大規模 B 型肝炎預防注射對預防 B 型肝炎感染及慢性帶原已發揮了保護效果，此預防注射計畫之執行對我國臺灣地區 B 型肝炎防治意義非凡。

2 疫情報導

前 言

B型肝炎感染及其後遺症是臺灣地區重要的公共衛生問題。在一般人口中，B型肝炎帶原率高達 15 %—20%^(2,3)，為世界之冠。而慢性肝炎亦非常普遍，肝硬化、肝癌更為國人重要死因^(4,5)。慢性帶原與這些肝病已從多方面被證實有密切相關^(6,8)，因此在臺灣地區，預防B型肝炎感染是當前公共衛生刻不容緩的要務。

在臺灣地區，由母親傳染給子女的垂直方式非常普遍。在帶原母親所生的新生兒中，有 40%已知會受到母親的傳染並且病毒繼續留在新生兒體內成為慢性帶原者⁽⁹⁾，如果母親為高傳染的HBeAg 陽性，那麼他的子女，有 86 %—96%機會也會被感染並成為帶原者^(9~11)，從臨床研究報告，已知B型肝炎預防注射可以有效阻止母兒間的垂直感染^(12~14)。

民國 73 年 7 月 1 日起，我國開始推動B型肝炎預防注射計畫，由HBsAg 陽性母親的新生兒開始使用法國巴斯德廠製之B型肝炎血漿疫苗。並自 76 年 9 月開始B型肝炎預防注射計畫改用由法國巴斯德廠技術轉移之國內保生公司生產的B型肝炎血漿疫苗。為了瞭解它的免疫預防效果，本研究追蹤 1,079 例滿兩歲已完成四劑B型肝炎血漿疫苗者之預防效果。

材料與方法

研究對象：民國 79 年 9 月~ 80 年 2 月滿 2 歲，並且已完成 4 劑 B 型肝炎疫苗注射，且 4 劑疫苗均使用國產保生公司之 B 型肝炎血漿疫苗。

研究方法及步驟：

(一)研究組別：

按時注射之定義為四劑疫苗預防注射日期皆符合下列規定者：

第一劑：於出生一週內(8 天內，不包括 8 天)。第二劑與第一劑之間隔及第三劑與第二劑之間隔均為四一六週(28~42 天)。第四劑與第三劑間隔 9~11 月(271~330 天)。對於高傳染性產婦生的嬰兒按時預防注射之定義除上述外，還包括須注射 HBIG 且在出生後 24 小時內注射者。

組別 \ 定義	產婦 B 型肝炎檢驗結果	嬰兒是否按時完成HBIG (或)及四劑疫苗
第 A 組	HBsAg(+)及HBeAg(+)或HBsAg RPHA效價>1:2560(高傳染性產婦)	HBIG及疫苗均按時注射
第 B 組	HBsAg(+)但HBeAg(-)或HBsAg RPHA效價<1:2560(低傳染性產婦)	疫苗按時注射
第 C 組	HBsAg(-)(非帶原產婦)	疫苗按時注射

(二)樣本大小：

我們利用
$$n = \frac{Z^2 \cdot P(1-P)}{d^2}$$
 來計算，(1)上述 A、B、C 三組表面抗體陽轉率期望值(P)分別假設為 91 %、85 %和 90%，(2)實際表面抗體陽轉率與預期值之差(d)為 ± 5 %，(3)雙尾檢定 $\alpha=0.05$ 。經此計算最少的樣本數 A、B、C 之組分別約為 500、400 和 300 人，為避免因拒絕參加或追蹤遺漏，每組抽樣增加 20%分別為 600、477 和 358 人，共分為 6 個月(民國 79 年 9 月至 80 年 2 月)自衛生署全國產婦 B 型肝炎檢驗及嬰兒 B 型肝炎預防注射電腦資料庫中，按月平均抽樣及追蹤訪視抽血。

(三)抽血及血清檢驗：

經上述方法，隨機抽樣中之新生兒名單，連同訪視問卷，透過各地衛生所公共衛生護士，逐名追蹤訪視。訪視問卷內容包括訪視不到原因，拒絕抽血原因，抽血及訪視紀錄。每例嬰兒以靜脈抽血 5ml。血清集中在台大醫院肝炎研究中心，以放射性免疫法(RIA)檢驗表面抗原(HBsAg)，核心抗體(anti-HBc)，表面抗體(anti-HBs)及其表面抗體的效價。試劑採用亞培公司之產品(Ausha II, Ausab, and Corab, Abbott Laboratories, North Chicago, Ill.)。

(四)統計分析：

4 疫情報導

訪視問卷及檢驗結果均以電腦建檔。對於 B 型肝炎標誌各組陽性率之比較是用卡方檢定或是二個樣本的二項比率檢定，對於比較表面抗體效價平均值的差異則用 Student ' s t test 。

結 果

在民國 79 年 9 月至 80 年 2 月已完成四劑國產 B 型肝炎血漿疫苗注射並滿兩歲的嬰兒中，經分層隨機抽樣 1,435 例(表一)，其中 1,303 例(90.1 %)被訪視到，有 1,133 例(87 %)同意參本研究。另 170 例(13 %)拒絕參加此研究計畫，其原因有 18 %因身體不適拒抽，45 %父母捨不得嬰兒抽血，32 %棄權，3 %因參與他人之追蹤研究已被抽血，2 %為其他原因。

上述 1,133 例新生兒被抽到血，其中 1,079 例(94%)血清檢體足夠做完上述所有檢驗。在 1,079 例中有 569 例男性和 510 例女性(表 1)、性別與年齡分佈在各組沒有顯著差別，平均年齡為 2.1 ± 0.1 歲。

表面抗原(HBsAg)，表面抗體(anti-HBs)及核心抗體(anti-HBc)檢驗結果如表 20HBsAg 陽性率在 A、B、C 組分別為 15 %、1 %、0%；表面抗體陽性率依序分別為 78 %、84%、91 %；核心抗體陽性率分別為 30%、4%、2%；沒有任何血清標誌之比率分別為 7 %、14%、9%。三組共有 900 例(83 %)新生兒為表面抗體陽性。有 899 例新生兒有足夠的血清測表面抗體效價，結果如圖 1。A、B、C 新生兒表面抗體效價低於 10mIU / mL 分別為 12%、13 %、9%；在 11~100mIU / mL 之間分別為 38 %、35 %、32%；在 101~1,000mIU / mL 之間分別為 36 %、33 %、39%；超過 1,000mIU / mL 分別為 14%、19%、20%。每一組之表面抗體效價之幾何平均都超過 100mIU / mL，分別為 102 ± 7 、 126 ± 8 、 163 ± 8 mIU / mL，各組間均有顯著差異($p < 0.001$)。

討 論

民國 73 年 7 月 1 日，我國臺灣地區開始推動 B 型肝炎預防注射，由於臺灣為 B 型肝炎高感染地區，愈年幼的感染愈容易演變成慢性帶原，所以此預防注射計畫著重於嬰幼兒的預防。依此計畫孕婦在產前檢查即要作 HBsAg 檢查，陽性者再進一步作 HBeAg 檢查或者測定 HBsAg 的 RPHA 效價。高傳染性(HBeAg 陽性或 HBsAg 之 RPHA 效價 $\geq 1 : 2,560$)之產婦所生之新生兒於出生 24 小時內注射 HBIG，於出生 3~5 天、1 個月、2 個月及 1 歲時分別注射疫苗；對於低傳染性(HBeAg 陰性或 HBsAg 之 RPHA 效價 $< 1 : 2,560$)之帶原產婦之新生兒，或非帶原產婦之新生兒，只注射四劑疫苗。產婦的 B 型肝炎

檢驗資料及嬰兒的B型肝炎預防注射資料在行政院衛生署建有全國資料庫，本研究即利用此資料庫，就已完成全程B型肝炎預防注射且使用國內保生公司生產之B型肝炎血漿疫苗之2歲大幼兒，以分層隨機抽樣，來評估此疫苗在全國性B型肝炎預防注射計畫之免疫預防效益，因此本研究之樣本應具有全國之代表性。

帶原母親的新生兒如經檢驗為HBsAg 陽性，通常即表示為‘食性帶原’，因此，在本研究，2歲大的新生兒有HBsAg 即認定為慢性帶原者，接受B型肝炎預防注射後之帶原率遠低於自然感染所造之帶原率^(10,11,13,14)。在高傳染性產婦所生之新生兒並接受按時注射HBIG 及疫苗(被動及主動免疫)之471例新生兒中(A組)，其帶原率為15%，如果未接受B型肝炎預防注射，則從過去的其他研究可知帶原率高達86%~96%^(10,11)，以此為對照組計算可知，經按時被動及主動免疫預防注射，免疫效益可達83%~84%，此免疫效益雖略低於某些小規模的臨床研究結果^(13,19,20)但與其他研究^(14,21,22)包括與本研究同樣注射時程的研究報告⁽¹⁴⁾則免疫效益相同，因此我們可以結論，高傳染性產婦之新生兒，可以成功地經由預防注射有效預防B型肝炎感染。

由於在HBeAg 陰性或HBeAg 效價低之帶原產婦，垂直傳染給新生兒的機會較低為10%~21%^(10,11)，以此計算在351例B組的新生兒HBsAg 的帶原率有4例(1%)，因此保護效益達90%~95%。此4例中，其母親產前檢查有三例，是用酵素免疫法或放射性免疫法檢測HBSAg 陽性HBeAg 為陰性，另一例幼兒之母是用RPHA 檢測為HBsAg 陽性但效價低於1:2,560，由於檢驗方法精確度不同，有可能影響到檢驗結果而使之應為HBeAg 陽性者，因用RPHA 方法檢測HBsAg < 1:2,560，致其嬰兒出生時未注射HBIG，影響了免疫效益。由於低傳染性母親之新生兒仍然還有變為帶原者，而且致死率高的猛爆性肝炎亦多發生在此類新生兒^(23,24)，所以預防注射仍然要實施，不可掉以輕心。更何況經預防注射，2歲大的嬰兒體內仍有84%含有很高的表面抗體效價，可以預防將來之B型肝炎病毒感染。另一組257例表面抗原陰性的產婦所生的新生兒(C組)沒有一位成為帶原者並有91%產生B型肝炎表面抗體。

在本研究中，可以發現還是有些新生兒接受了B型肝炎預防注射仍然被B型肝炎病毒感染。在471例高傳染性產婦之新生兒中(即按時接受預防注射之A組)，仍有30%為核心抗體陽性，其中半數變為帶原者，因為母親經胎盤而給予嬰兒的核心抗體在嬰兒2歲時應已消失，所以在研究對象之2歲大的嬰兒

6 疫情報導

有核心抗體應可表示被B型肝炎病毒感染。除前述外，其餘之新生兒未被感染，且大部份均產生相當高的表面抗體而獲得免疫力。

整體而言新生兒在 2 歲大時，意即在完成第四劑疫苗注射後一年時已有 83 % 產生表面抗體，在這些有反應者中有 89% 表面抗體效價已超過保護效價 ($> 10\text{mIU} / \text{mL}$)。效價的高低範圍因人而異，但每組之平均效價均高於 $100\text{mIU} / \text{mL}$ 。此外也需進一步研究表面抗體已消失者是否仍有保護力；是否會因再自然感染刺激體內免疫系統而產生更高的抗體效價。在本研究中，有 10% 的新生兒血清不含任何B型肝炎病毒標誌，此百分比略高於某些前驅研究所獲得之結果^(13,19,21)但同於其他研究^(20,22)。此種情況之新生兒可能是對B型肝炎不起免疫反應或反應很弱在 2 歲大時抗體已消失故無法測出。

由本研究之結果可顯示國內保生公司生產之 B 型肝炎血漿疫苗於大規模推動新生兒 B 型肝炎預防注射已達到令人滿意的免疫效益，因此要達到預防慢性 B 型肝炎病毒感染及相關肝病的目標已指日可待了。

致 謝

謹向臺北市政府衛生局、高雄市政府衛生局、臺灣省政府衛生處及各縣市衛生局有 B 型肝炎工作同仁致謝，由於他們的傾力協助，方能完成此項研究。另感謝衛生署肝炎防治委員會的指導，資訊中心葉如雅小姐協助資料電腦抽樣及台大醫院肝炎研究中心陳玉瑛及單錦衣助理負責檢驗 B 型肝炎標誌。

撰稿者：許須美¹、鄭蓓婷¹、張耀雄¹、陳定信²

1. 行政院衛生署防疫處
2. 台大醫院肝病研究中心

表一 台灣地區國產 B 型肝炎血漿疫苗對全面新生兒 B 型肝炎預防注射的免疫評估計畫之嬰兒分組類別及各組人數

	嬰兒組別			合計
	A	B	C	
母親帶原狀況				
e抗原	+	-	-	
表面抗原效價 *	≥2,560	<2,560	...	
預防注射				
B型肝炎免疫球蛋白	有	無	無	
疫苗按時注射	有	有	有	
嬰兒				
樣本數	600	477	358	1,435
訪視數	543	441	319	1,303
同意參加數	490	377	266	1,133
完成檢驗數				
男	246	189	134	569
女	225	162	123	510

* 表面抗原效價：指用反轉被動血凝集法。

表二 1,079 例滿兩歲嬰兒完成四劑國產 B 型肝炎血漿疫苗之血清檢驗結果

嬰兒血清檢驗結果			嬰兒組別 *						合計	
表面 抗原	核心 抗體	表面 抗體	A 數目	%	B 數目	%	C 數目	%	數目	%
-	+	-	3	1	0	0	0	0	3	0
-	+	+	66	14	12	3	6	2	84	8
-	-	+	302	64	285	81	229	89	816	75
+	+	-	68	15	3	1	0	0	71	7
+	-	-	1	0	1	0	0	0	2	0
-	-	-	31	7	50	14	22	9	103	10
合計			471	100	351	100	257	100	1,079	100

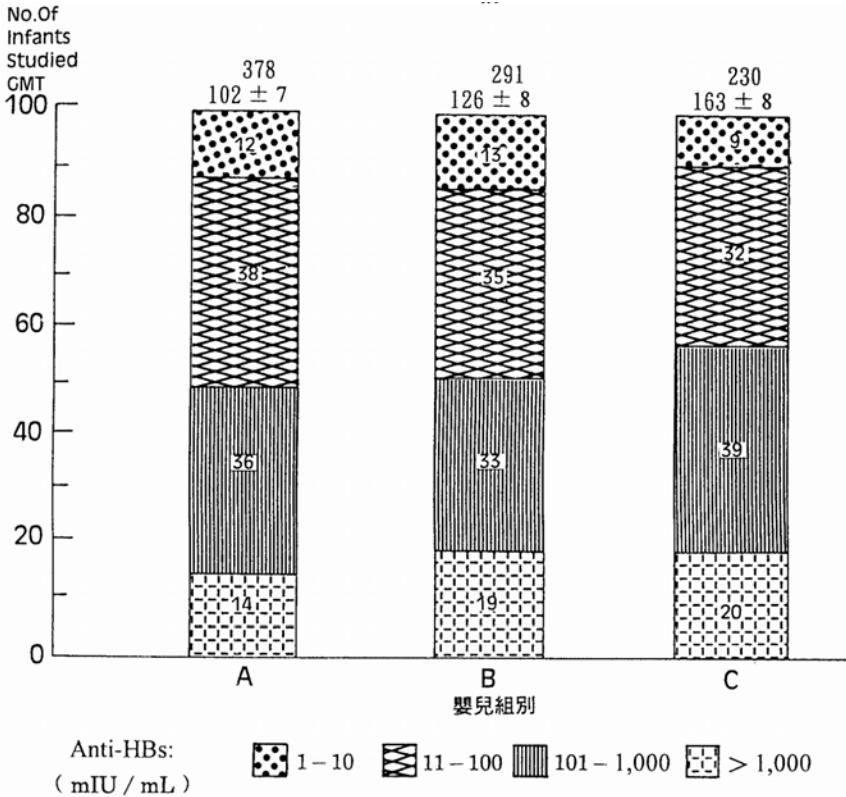
A 組：高傳染性產婦之新生兒並按時注射 HBIG 及疫苗

B 組：低傳染性產婦之新生兒並按時注射疫苗

C 組：非 B 型肝炎帶原產婦之新生兒

8 疫情報導

圖一 完成國產 B 型肝炎血漿疫苗四劑注射之嬰兒，於滿兩歲時，表面抗體之幾何平均效價(mIU / mL)在各研究組情況



參考文獻

- 1.Hsu HM,Chen DS,Chuang CH,et al.Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan : studies on 3464 infants of hepatitis B surface antigen – carrier mothers.JAMA 1988 ; 260 : 2231 – 2235.
- 2.Chen DS,Sung JL.Hepatitis B virus infection and chronic liver diseases in Taiwan.Acta Hepato – Gastroenterol 1978 ; 25 : 423 – 430.
- 3.Sung JL,Chen DS,Lai MY,et al.Epidemiological study on hepatitis B virus infection in Taiwan.Chinese J Gastroenterol 1984; 1 : 1 – 9.

4. Health Statistics. Vital Statistics of Republic of China. Department of Health, Executive Yuan, 1984.; 2 : 44—45, 100—101.
5. Lin TM, Tsu WT, Chen CJ. Mortality of hepatoma and cirrhosis of liver in Taiwan. *Br J Cancer* 1986 ; 54 : 969—976.
6. Sung JL, Chen DS. Hepatitis B surface antigen and antibody in liver disease in Taiwan, in Lee SK, Sinniah R, Tan LKA, et al (eds) : Proceedings of the Fifth Asian—Pacific Congress of Gastroenterology . Singapore, Gastroenterological Society of Singapore, 1976, pp 265—269.
7. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus, A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981 ; 2 : 1129—1133.
8. Chen DS. Hepatitis B virus infection, its sequelae, and prevention in Taiwan, in Okuda K, Ishak KG (eds): Neoplasms of the Liver. Tokyo, Springer—Verlag, 1987, pp. 71—80.
9. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 771—774.
10. 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.
11. Ko TM, Lin KH, Ho MM, et al. Perinatal transmission of hepatitis B in the Tao Yuan Area. *J Formosan Med Assoc* 1986 ; 85 : 341—351.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

10 疫情報導

15. Chen DS, Hsu NHM, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 1987 ; 257 : 2597—2603.
16. Fleiss JL. Assessing significance in a four fold table, in Fleiss JL (ed), *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York, John Wiley & Sons Inc, 1980. pp. 19—32.
17. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infection in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146 : 198—204.
18. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection, relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985 ; 151, 599—603.
19. Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, et al. Yeast — recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 1987 ; 257, 2612—2616.
20. Xu ZY, Liu CB, Francis DP, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine. Preliminary report of a randomized, double—blind placebo—controlled and comparative trial. *Pediatrics* 1985 ; 76 : 713—718.
21. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States, prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985 ; 253 : 1740—1745.
22. Chung WK, Yoo JY, Sun HS, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus : A comparison between the efficacy of passive and passive—active immunization in Korea. *J Infect Dis* 1985 ; 151, 280—286.
23. Sinatra SR, Shah P, Weissman JY, et al. Perinatal transmitted acute icteric hepatitis B in infants born to hepatitis B surface antigen—positive and anti—hepatitis B e—positive carrier mothers. *Pediatrics* 1982; 70 : 557—559.
24. 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.