

## 台北市及苗栗縣霍亂預防注射後發生反應之調查

1985 年 5 月，有兩個團體向衛生署防疫處報告，他們注射霍亂疫苗後產生不良反應。這兩個團體所接種的疫苗(Agar Grown Fluid Type，每毫升含 *Vibrio* 總數  $8 \times 10^9$  血清型為 Inaba 和 Ogawa)都由衛生署預防醫學研究所製造。

第一個發生不良反應的團體是台北市銀行，其員工共 945 人接受集體霍亂疫苗注射。每人接種 1 毫升疫苗(批號為 # 73 -2)。最初約有 20 名員工報告有輕微到中度的局部反應(疼痛、硬結和發紅)。於是我們展開對所有接受預防注射者做問卷調查，以確定不良反應的人數及其症狀與徵候和潛在的危險因素。問卷總共回收 631 份，回收率為 67 %。35 名員工(5.5 %)有反應包括注射部位壓痛(80 %)、腫脹(69 %)及硬結(60 %)、倦怠(29 %)、局部發紅(17 %)、發燒(17 %)和淋巴腺腫大(9 %)。反應發生在注射後 1 至 8 天(中數為 5.3 天)。不良反應與疫苗注射時間、日期或注射地點無相關。發生反應者與無反應者的年齡性別並無差異。不良反應的危險因子包括以前曾經對霍亂疫苗發生反應( $p = 3.66 \times 10^{-3}$ , Fisher's Exact Test)，和接種疫苗前一星期生病( $p = 3.49 \times 10^{-3}$ , FET)。以前打過霍亂疫苗與發生不良反應無關。

第二個報告發生不良反應的團體為苗栗縣國小學童，在接受全縣的大規模霍亂預防注射後發生反應(疫苗批號 # 73 - 6)。雖然苗栗縣有 161 所學校接受這次預防注射，但只有兩所小學報告有不良反應發生；一所在大湖鄉(學生 905 人)另一所在公館鄉(學生 536 人)。苗栗縣使用兩種不同的注射工具；人

數多的學校(大於 500 人)採用注射槍(Hyjeetor YS-2, Tokyo Sokuhan Company)。人數少的學校用拋棄式針組,為學生注射疫苗。

為確定注射霍亂疫苗後的症狀反應率和症狀種類,曾對上述兩所小學中症狀反應率較高的大湖國小(甲校)所有學童的父母進行問卷調查。大湖國小是採用注射槍為學童注射霍亂疫苗。為了比較,選擇與大湖國小距離相近,但使用拋棄式注射針管注射疫苗的南湖國小(乙校)學童父母進行問卷調查。研究前,乙校並未報告該校學童發生疫苗的不良反應。甲校 868 名接受注射的學童,有 776 名交回問卷,回收率為 89%,而乙校 335 名接受注射的學童,有 327 名交回問卷,回收率為 98%。可能對霍亂疫苗有反應之定義為接受霍亂疫苗後有任何局部或全身性的症狀和徵候者。甲、乙兩校的反應率分別為 29%及 19%( $p < 0.002$ )。兩所學校學童的症徵相近(表 1)。從注射到症狀發生時間的中數,甲校為 2 小時,而乙校為 5 小時( $p > 0.05$ , Wilcoxon Rank Sum Test)症狀持續時間的中數兩校都為 4 小時。年級間的反應率並沒有顯著差異。然而,兩校發生不良反應皆有集中在某些班級的現象。 $p < 0.001$ ( $\chi^2$  Goodness - of - fit)。這種聚集現象與注射時間,施行注射者或使用同批號疫苗之瓶別皆無相關。為探討不良反應潛在的危險因子,我們將疫苗反應的定義縮小為學生注射疫苗後發燒  $> 39^{\circ}\text{C}$  或  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  加上有下列兩個或兩個以上症狀者(噁心、嘔吐、頭痛、頭暈、發冷、局部紅腫或硬結)。測試結果顯示其中兩個危險因子:(1)曾對霍亂疫苗接種產生不良反應(甲校,  $p < 10^{-5}$ ; 乙校,  $p = 1.49 \times 10^{-8}$ , Fisher's Exact Test),(2)在霍亂疫苗接種前一星期身體不適(甲校,  $p < 0.01$ ; 乙校,  $p = 9.19 \times 10^{-3}$ , Fisher's Exact Test)與疫苗不良反應有關。若考慮上述

表 1 大湖、南湖兩所國小學生對霍亂疫苗發生不良反應的症狀及徵候比較

症狀及徵候	大湖國小 (病例223人)	南湖國小 (病例63人)
暈眩	59%	35%
發燒	48%	51%
頭痛	46%	24%
噁心	19%	13%
寒顫	10%	11%
嘔吐	5%	5%
紅疹	4%	11%
發紺	2%	6%

兩危險因子的影響，則疫苗反應簇集於某些斑級的情形即不再有意義。  
(甲校,  $x^2 = 1.52$  ; 乙校,  $x^2 = 2.90$ , Mantel-Haenszel  $x^2$  Test)

藥物食品檢驗局曾再復查與不良反應有關的疫苗。結果顯示此等疫苗皆符合品質管制(包括無菌試驗, PH, 氮素及 Phenol 含量)的標準。複查 1984 年製造之霍亂疫苗, 包括引起不良反應之兩個批號, 其生產紀錄顯示它們符合無菌試驗, 不正常毒性及安全性等試驗。

台北市銀行員工對霍亂疫苗之不良反應與苗栗國小學童有明顯的不同。年齡可能是影響反應型式的重要因素。但在我們研究的年齡層中無法顯示出某個特殊年齡的不良反應率或反應型式有顯著的差異, 或者在兩個不同批號的疫苗中有尚未查出的化學性或生物性會引起不同的反應。

無論是銀行員工或國小學童, 其過去曾對霍亂疫苗產生反應及預防接種前一星期曾有不適的病史與此次不良反應有顯著相關。過去的反應史, 可能指出其對霍亂疫苗某種成份發生過敏而引起後來的不良反應。接種前一星期的微恙亦可能影響免疫系統, 而增加對疫苗不良反應的易感性。

至於用注射槍或拋棄注射針筒是否會導致不同的反應率, 很難以本項調查(只調查兩所學校)來確認。雖然本調查即使調整「曾經對疫苗發生反應」及「接種前一星期曾有微恙」的兩項因素來比較, 仍然無法除去兩所學校明顯不同的反應率(Mantel-Haenszel  $x^2 = 24.73$ ,  $p < 10^{-6}$ ) 而注射槍可能產生較大的局部創傷而引發較高的反應率, 但以現有的資料尚無法證實這個假定。

**報告者:** 台北市衛生局; 台灣省苗栗縣衛生局; 行政院衛生署防疫處, 預防聲學研究所, 藥物食品檢驗局。

**編者註:** 注射霍亂疫苗引起輕微至中等的反應是很常見的。無論如何, 目前有關引起注射後反應的比率及型態的資料仍相當有限。在 1973 年至 1975 年間, 印尼一項高價力霍亂疫苗的實地試驗中, 1 至 9 歲的小孩有 30-40% 發生局部反應(疼痛、發紅、水腫及硬塊), 有 4-8% 發生全身性反應(頭痛、不舒服)。因為上述的印尼試驗所用的疫苗每毫升所含菌數為台灣使用的兩倍, 所以很難直接比較其反應率。

雖然台灣製造霍亂疫苗已經很多年, 但這是第一次報告有這麼多人發生反應。這些反應都不嚴重, 且大都與過去報告的反應一致。這可能只是短期間有這麼多人發生反應, 故而引起衛生單位注意。例如南湖國小並未主動報告任何症狀反應, 但經調查其反應率卻有 19%。

霍亂預防注射並未納入我國常規之預防注射計畫。何況其只能提供部分的保護力, 且保護期間有限 2-5。如果適當的治療, 霍亂的致死率僅小於 1%, 因