

破傷風疫苗回顧

楊惠晴*、溫振谷、李政道

摘要

破傷風是由 *Clostridium tetani* 桿菌所造成的疾病，其歷史記載可追溯至西元前 400 年；而破傷風類毒素(Tetanus toxoid, TT)於 1924 年被發明之後，拯救了無數人的性命。我國亦於 1955 年針對幼童開始全面施打含 TT 的白喉、破傷風、全細胞型百日咳三合一疫苗(DTwP)，歷經多次疫苗演進及常規預防接種的政策調整推動，我國近年破傷風報告病例多在 20 例以下。然而依據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 在 2008 年所作的推估，全球約有 50,000 例新生兒死於新生兒破傷風，雖較 1980 年代有 92% 的下降，但在貧窮及中低收入國家中，破傷風仍然是一項重要的公共衛生議題。我國已達新生兒破傷風 (Neonatal Tetanus, NNT) 消除標準，未來防疫重點除維持相關常規疫苗高接種完成率外，亦應著力確保疫苗供應來源與提升民眾預防觀念。

關鍵字：破傷風；破傷風毒素；破傷風類毒素；新生兒破傷風；佐劑

前言

「病人緊咬著嘴巴，眼睛充滿了淚水，他的雙腳因為僵硬而無法併在一起」- 這是「醫學之父」Hippocrates 在約西元前 400 年對破傷風這個古老而致命的疾病所作的描述[1]。在不明白病因且沒有疫苗的年代，病人只能靠自己的求生意志與死神搏鬥，直到 1884 年亞瑟·尼可賴爾 (Arthur Nicolaier) 從土壤樣本中分離出破傷風桿菌；同年，來自義大利的兩位病理學家，安東尼奧·卡爾 (Antonio Carle) 和喬治·瑞東 (Giorgio Rattone) 取病人身上的膿液注入兔子體內，發現兔子產生破傷風症狀，才得知造成疾病的來源。1889 年，師於羅伯特·科霍 (Robert Koch) 的日本細菌學家北里柴三郎從患者身上分離了病原菌，培養後注入動物體內造成相同疾病，並從中發現特殊抗體能中和毒素；8 年後，艾德蒙·諾卡 (Edmond Nocard) 證實了破傷風抗毒素的保護效力，於第一次世界大戰時開始做為預防及治療之用。1924 年德斯康拜 (Descombey) 發現類毒素可作為疫苗，廣泛使用在第二次世界大戰，使破傷風發生率由第一次世界大戰的十萬分之 13.4 下降至十萬分之 0.44[2]，人們不再束手無策，終於找到對抗破傷風的武器。

衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心 投稿日期：2014 年 4 月 2 日

通訊作者：楊惠晴*

接受日期：2014 年 10 月 3 日

E-mail：hcyang@cdc.gov.tw

DOI：10.6524/EB.20150428.31(8).002

病原菌

破傷風是由 *Clostridium tetani* 桿菌所造成的疾病，*C. tetani* 屬於絕對厭氧性革蘭氏陽性菌，菌體擁有細長棒狀的外觀，長約 4~8 μm ，寬約 0.3~0.5 μm ，最適生長溫度為 37°C、pH7.0~7.5；環境不適宜時會在菌體一端形成孢子，形成似鼓棒或網球拍的形狀。破傷風孢子可在土壤及動物腸道或排泄物發現，對環境抵抗力相當高，可耐受 10 至 15 分鐘、121°C 滅菌及一般抗菌劑；在皮膚表面及受污染的海洛因亦可以發現孢子的蹤跡[2]。

C. tetani 基因序列在 1986 年被公開[3, 4]，其環狀染色體擁有 2,799,250 鹼基對，估計約有 2,372 個基因[5]，其質體 (pE88) 具有 74,082 鹼基對，估計約有 61 個基因，毒素基因即位於 pE88 質體上，產生溶血素 (tetanolysin) 及痙攣毒素 (tetanospasmin) 兩種外毒素。溶血素的功能目前仍不清楚，但應與致病性有關；痙攣毒素屬於神經毒素，破傷風的臨床症狀大多是由此毒素所引起，毒力僅次於肉毒桿菌毒素，1 個 70 公斤的成人約只要 175 毫微克 (ng) 即可致死[2]。

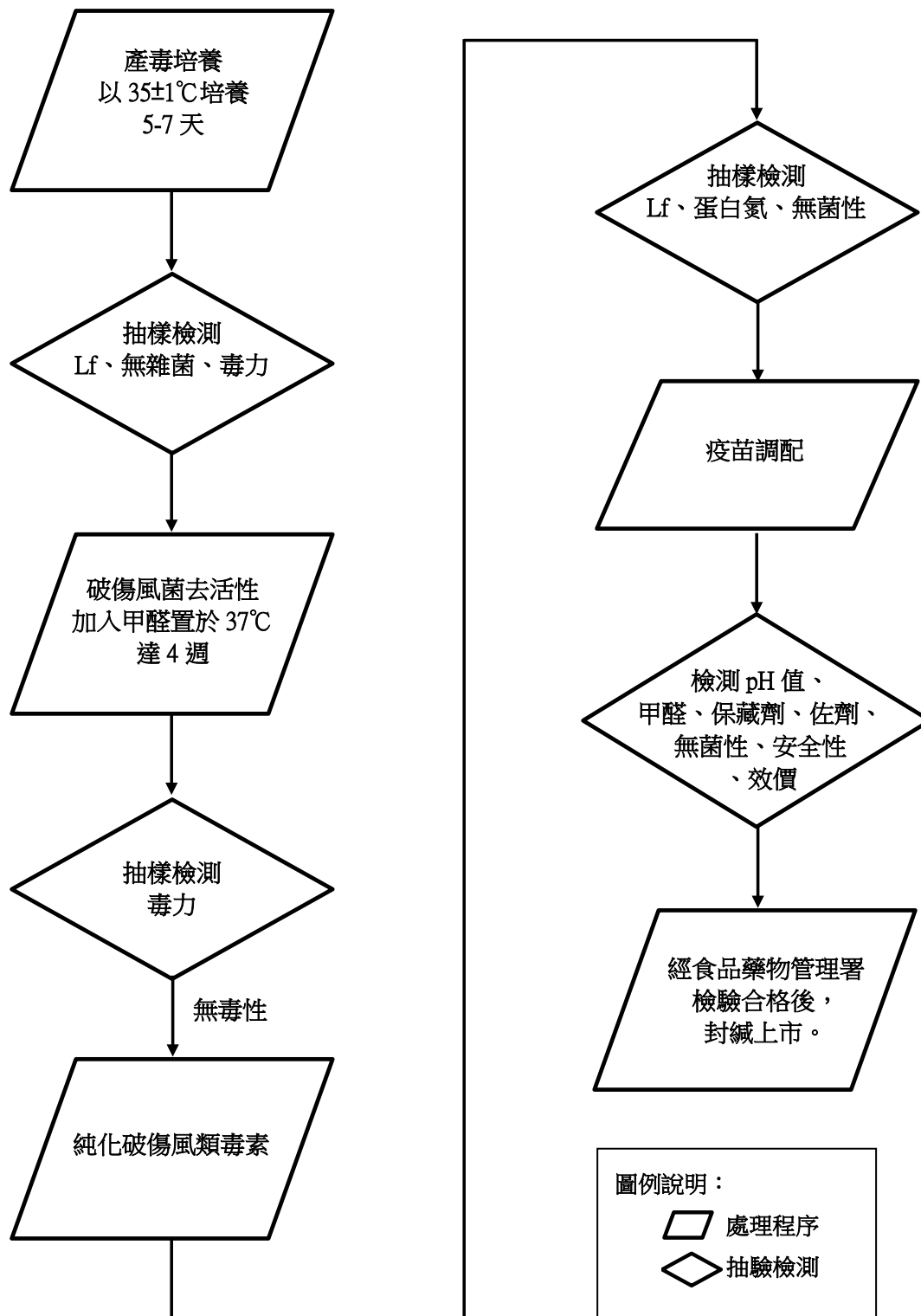
傳染途徑及臨床症狀

破傷風桿菌或其孢子通常是藉由深度傷口進入體內，在局部缺氧環境形成病灶後分泌毒素，藉由血液及淋巴循環全身，至週邊運動終板 (motor end plate) 被吸收後，沿著神經纖維逆行至中樞神經系統，與抑制性突觸 (inhibitory synapse) 結合，阻止抑制性神經傳導物質釋放，造成橫紋肌痙攣。潛伏期約 3 至 21 天，一般為 8 天，但傷口越靠近中樞神經系統發病越快，死亡率也較高。破傷風依臨床症狀可分為 (1) 局部區域型破傷風 (Local tetanus)：此類型較不常見，在傷口附近的肌肉發生持續性的痙攣，可持續數週，但也可能是一般型破傷風的前驅症狀，死亡率約 1%。(2) 頭部型破傷風：通常是由於頭部受傷或耳朵感染，細菌在中耳繁殖，導致面部區域的神經受到影響，此類型極少發生。(3) 一般型破傷風：大約 80% 為此類型，症狀從頭部開始往軀幹延伸，最先出現的是牙關緊閉 (Trismus)，伴隨而來的是頸部僵硬、吞嚥困難及腹部肌肉僵直。其他症狀包含體溫升高、冒汗、血壓升高及偶發性的心跳加快，痙攣時常發生且每次約持續數分鐘，症狀 3 至 4 週才會緩解，完全恢復可能需要數月的時間[2]。

隨著病程變化，患者可能出現咽喉或呼吸肌痙攣影響呼吸順暢，持續的痙攣可能導致脊椎或長骨的骨折，也可能因自律神經的高度活化造成心跳異常或高血壓。以美國為例，近年來破傷風死亡率約為 11%[2]，其中有 20% 的死亡病例其死因並非由破傷風毒素直接引起。目前對於遭受破傷風折磨的病人，僅能提供支持性療法，並妥善維持其呼吸道的暢通；值得注意的是，因極微量毒素即可造成疾病，但卻不足以誘發免疫力的產生，所以痊癒後也無法終身免疫，病人仍需在狀況穩定後施打疫苗。

疫苗製造及組成

TT 是由高產毒性的 *Clostridium tetani* 菌株在合適的培養基中培養所釋出的毒素，經由無毒化及純化再製而成，其製造流程 (圖) 說明如下 [6]：



圖、破傷風類毒素疫苗製造流程圖

一、破傷風菌進行產毒培養

雖然破傷風菌屬於厭氧菌，但要培養菌產生大量破傷風毒素反而不可在完全無氧的環境下進行；產毒培養適當的環境溫度為 $35\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，須培養 5 至 7 天。培養後以絮狀沉澱反應試驗 (Flocculation test) 檢測培養液 Lf (Limit of flocculation) 含量，若培養成功，一般可測得毒素約有 60 至 80 Lf/mL。除測量毒素含量外，還需以革蘭氏染色法檢查有無雜菌污染，以及進行動物實驗測量其毒力。

二、破傷風菌去活性(inactivated)、毒素去毒化成類毒素

當產毒培養完成，接下來需進行破傷風菌去活性及將毒素去毒化這兩項步驟，而這兩項步驟之先後順序並不會影響最後 TT 的產量。去毒化是將甲醛加入破傷風毒素，使其失去毒性形成類毒素，所需的甲醛體積百分濃度加入後要達總體積的 0.5%，再將其放置於 37°C 達 4 週，4 週後並以動物實驗測試是否仍具毒性。

三、純化破傷風類毒素

在去毒化完成後，此時所收集的溶液體積通常都高達上百公升，且溶液中除破傷風類毒素外還含有許多雜質，因此須進行純化步驟來降低體積並提高濃度及純度。這項步驟最普遍採取的方式是鹽析法，需先加入以低濃度 (12-15%) 的硫酸銨將雜質沉澱，去除沉澱出的雜質後，再加入一次硫酸銨調高濃度 (~25%) 使破傷風類毒素沉澱析出。去除上清液所收集到 TT 沉澱物大約為原本含量的 60-70%，雖然喪失了 30-40% 的 TT，但可將純度提高，並且以適當體積將毒素回溶，如此體積約可減縮達 1/50 倍。TT 的純度以 Lf/mg protein nitrogen 為單位，代表 TT 與其所含蛋白質量的比值，世界衛生組織建議純化後所收集的 TT 經檢驗後須達 1000 Lf/mg protein nitrogen 以上。純化完成的 TT 要進行過濾確保無菌，之後在 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的儲存環境下可放置好幾年備用，但長時間貯存，要進行調配成疫苗前則必須重新檢測其 Lf 含量[6]。

四、疫苗調配

純化後所得高濃度 TT 再經稀釋調製成疫苗，製成疫苗時並可選擇是否添加鋁鹽作為佐劑，但每劑疫苗的鋁含量應不超過 1.25 mg，以 Thimerosal 為保存劑之濃度在 0.01%w/v 以下。WHO 建議沒加佐劑的疫苗每劑類毒素含量需高於 10 Lf，有加佐劑的每劑類毒素含量則須高於 5 Lf。此外，疫苗在臺灣上市前須檢測 pH 值、甲醛、保藏劑與佐劑含量及無菌性、安全性、效價等應符合中華藥典規範。

破傷風類毒素若使用鋁鹽作為佐劑，可誘導增強免疫反應，其機制包括透過局部發炎反應吸引免疫作用細胞，活化抗原呈現細胞 (單核球細胞) 和誘發第 2 型 (體液性) 免疫反應，並具暫儲效應 (depot effect)，可延長抗原和發炎細胞的接觸時間長達數日。雖有研究推測 macrophagic myofasciitis 這種全身性疾病可能與鋁鹽有關[7]，但至今仍未有明確證據。WHO 則認為含鋁鹽疫苗並不會造成健康上

的風險，因為雖然理論上鋁鹽在體內累積會造成傷害，但作為佐劑的鋁鹽可從尿液迅速排出，不會造成健康負擔[7]。

預防接種政策

破傷風病例發生情形遍及全球，在臺灣以 1956 年發生 1,004 例最高。我國自 1954 年開始供應 DTwP，並於 1955 年起全面施打於 6 至 24 個月嬰幼兒[8]。雖然於 1959 年停止施打含破傷風類毒素的疫苗，但隨著其他年齡施打普及率上升，破傷風病例於 1972 年減至 100 例以下，1980 年則恢復 DTwP 的常規接種，而近年破傷風報告病例皆在 20 例左右，死亡病例也逐年減少至數例[9]。

我國亦於 2010 年起於嬰幼兒 2、4、6 及 18 個月時公費提供白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血桿菌及不活化小兒麻痺五合一疫苗 (DTaP-Hib-IPV)，取代了之前使用的傳統 DTwP 疫苗；並於滿 5 歲至入小學前追加 1 劑減量破傷風、白喉、非細胞性百日咳及不活化小兒麻痺混合疫苗 (Tdap-IPV) 取代先前使用的破傷風、減量白喉混合疫苗 (Td) 及 Tdap 疫苗，疫苗接種率已達 95% 以上。其他先進國家，破傷風現在亦為罕見，僅有少數臨床醫生有機會觀察到。根據 WHO 2002 年的病例統計，在美國僅有 27 例，加拿大 0 例，墨西哥 101 例。以美國為例，破傷風感染案件由 1947 年每 10 萬人的 0.4 人，至 1990 年代後期降為每 10 萬人的 0.02 人[10]。經由積極的接種計畫加上醫療水平的提升，使得即使因意外事故造成開放性創傷而感染破傷風的機率極微，近期在美國已沒有接受過常規疫苗的個案因破傷風而死亡的案例[10]。而現今美國與我國預防接種諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 對於含破傷風相關疫苗的接種建議詳如下列比較表，最主要的除了能銜接破傷風的免疫力，又加強了對百日咳的預防。

表、我國破傷風相關疫苗接種建議與美國比較乙覽表

國家	臺灣	美國
	接種年齡	疫苗種類
常規疫苗 接種時程	2 個月	DTaP-Hib-IPV
	4 個月	含 DTaP 或相關多合一疫苗
	6 個月	疫苗
	18 個月	15-18 個月
	滿5歲至入國小前	4-6 歲
	Tdap-IPV	11-12 歲 Tdap
追加接種	建議工作會接觸土壤、污物、動物者及易受意外創傷的高危險群，每10年追加1劑	19 歲以上 以 1 劑 Tdap 取代 Td，之後每 10 年接種 1 劑 Td

*其中如為易感染或傳染百日咳之高危險群如醫療照護人員、孕前婦女、嬰兒照顧者應優先以 Tdap 疫苗接種 1 劑。

新生兒破傷風 (Neonatal Tetanus, NNT)

發生 NNT 通常是因為臍帶處理不當或不清潔，導致破傷風桿菌感染引起。新生兒破傷風致死率高達 80%，出生後愈早發病，致死率愈高。近年來我國新生兒破傷風病例極為罕見，僅 1993 年及 1994 年各發生 1 例，直至 2001 年底又發生 1 例，係在家生產自行以剪刀斷臍所致[12]。

NNT 可藉由母親接種疫苗產生抗體傳遞給新生兒來預防，我國因為有效的疫苗接種計畫與高接種率及醫療衛生水平提高，近年來已無通報案例。鄰近國家如大陸、日、韓及越南等，均已被 WHO 宣布為 NNT 消除的國家。然而在疫苗接種完成率低的國家，破傷風仍舊是嚴重問題，全球大部分感染破傷風及其死亡案例主要發生在撒哈拉以南的非洲國家，其中 40% 主因為 NNT，在全球新生兒死亡原因排名第二，僅次於麻疹。1988 年 WHO 估計全球通報的 787,000 件新生兒死亡案例，NNT 的比例佔出生數的 6.7%，顯示 NNT 的嚴重性。因此世界衛生大會 (World Health Assembly, WHA) 在 1995 年訂立消除母子破傷風的目標[13]。在 2008 年，WHO 估計全球破傷風相關死亡率大幅下降了 92%，而多數案例發生在貧窮及中低收入國家，其關鍵因素在於破傷風相關疫苗接種計畫的推廣涵蓋了青少年和年輕女性，致孕婦的抗體可通過胎盤使得新生兒得到保護[10]。

雖然 NNT 近年在臺灣已無病例，但由於外籍配偶比例增多，且其中可能來自疫苗接種計畫完成率不高的國家；另偏遠地區衛生環境與醫療資源較為不足等因素的危險機率，仍不可掉以輕心疏於防範，下列防治重點策略仍必須持續：

一、提高並維持疫苗的高接種完成率

藉由母親提供抗體可以給予嬰兒最直接的防護，我國嬰幼兒破傷風相關疫苗接種率已達 95% 以上，完整的疫苗接種約可提供保護力至青少年期，貫徹疫苗接種計畫是最有效的第一道防線。WHO 建議針對疫苗接種完成率不佳地區的懷孕及哺育幼童的婦女進行 TT 的追加接種，以有效預防新生兒破傷風 [13]，我國雖然學幼童常規含 TT 關疫苗接種率都在 95% 以上，但婦女的生育年齡逐漸延後，如何監測實施加強策略保護新生兒，仍需持續評估有效因應。

二、加強疫情監測

目前國內婦女在醫院生產比例已達 99% 以上，醫院消毒完善的分娩過程與適當的產科照護，防堵了 NNT 發生的機率，因此重點在於院外生產嬰兒之及時掌握，採取介入措施，阻斷 NNT 的發生，同時調閱出生通報系統院外生產嬰兒資料，監測四星期內死亡之新生兒案例，針對疑似 NNT 關聯者，即展開疫病調查作業，都是目前監測要項。

三、加強衛生教育

針對偏遠地區及醫療資源缺乏地區的孕婦加強產前檢查及至合格醫療院所生產的宣導，並衛教依照國家預防接種計畫時程按時接種疫苗的必要性；加強醫療院所對於 NNT 的認知、預防與治療，提供適當的資訊及協助等，有助減少病例發生。

追加接種

證據顯示按常規疫苗接種時程完成 DTP 疫苗對於破傷風等疾病防禦很有成效，95%完成接種的人可達 10 年左右的保護效果，但無法證實在受傷後例行性注射 TT 相關疫苗的成效。TT 施打後無法即刻產生免疫力，通常要 4 天才能偵測出體內產生抗體，年長者可能需要 1 週以上，受傷後注射破傷風類毒素僅能提供接種者未來 10 年內減少發病的風險，無法保證對此次受傷具破傷風防護力[10]。

根據調查數據，破傷風發生率有隨著人年長而增加的趨勢[10]。在北美，有 75% 破傷風死亡案例是免疫力不足的老年人。根據美國 CDC 的資料，在 1995 至 1997 年，有 60% 的通報案例年齡 > 40 歲，有 33% 年齡 > 60 歲，不過這其中 88% 從未注射過疫苗。在近 20 年，除了靜脈注射藥癮 (IDU) 患者感染破傷風死亡的案例，從未有接受過完整常規疫苗接種計畫者因為感染破傷風而死亡[10]。

相對於年輕族群 (6 至 11 歲孩童) 有 91% 完成破傷風相關疫苗的高接種率，在 1998 年美國健康調查指出僅 40% > 65 歲年長者在近 10 年間有追加過破傷風類毒素疫苗，超過 70 歲年長者僅 31% 接受過破傷風類毒素疫苗[10]。因此歐美多建議年長者更應該定期追加接種含破傷風相關疫苗。

我國於 1978 年以後，破傷風病例年齡大多為 45 歲以上[14]，據 2006 年所做的血清流行病學調查顯示，破傷風抗體濃度隨著年齡增加而下降，約 10% 大於 50 歲的成人破傷風抗體濃度太低而不具有保護性 (< 0.11 IU/mL) [15]。未來防疫策略應評估高危險群接種追加劑的加強策略或強制性，以提供適當的保護力，降低暴露者可能的防疫缺口。

結語

TT 發明至今將近百年的歷史，為一使用廣泛且有效的疫苗，以流行病學的角度來看，含 TT 的混合疫苗亦不斷研發上市，相關疫苗的運用接種拯救了千千萬萬個可能遭受破傷風病菌侵襲的案例，有效地阻止其對人類的危害，大幅減少疾病發生率與死亡率及社會成本。未來仍應積極提升民眾對於破傷風的認知與防範，確保國內 TT 及含 TT 相關疫苗的穩定供應貨源，維持疫苗高接種完成率，同時密切監測疫情及掌握國民免疫力，及時修訂接種政策，是國內破傷風防治及消除新生兒破傷風最有效的絕對策略。

參考文獻

1. Katsarou I, Potamitis N, Papadopoulos K, et al. The father of modern medicine: the first research of the physical factor of tetanus. 2006; Available at: <http://www.blackwellpublishing.com/eccmid16/abstract.asp?id=50854>.
2. The Pink Book-Tetanus. 2012; CDC: 291-300.
3. U Eisel, W Jarausch, K Goretzki, et al. Tetanus toxin: primary structure, expression in *E. coli*, and homology with botulinum toxins. *EMBO J.*, 1986; 5 (10) : 2495 – 502.

4. N.F. Fairweather, Val A. Lyness. The complete nucleotide sequence of tetanus toxin. *Nucleic Acids Res.*, 1986; 14: 7809-12.
5. Bruggemann H, Baumer S, Fricke WF, et al. The genome sequence of *Clostridium tetani*, the causative agent of tetanus disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100 (3) : 1316 – 21.
6. Manual for the production and control of vaccines: tetanus toxoid. Geneva, World Health Organization, 1977 (BLG/UNDP/77.2)
7. Theeten H, Van Damme P, Hoppenbrouwers K, et al. Effects of lowering the aluminium content of a dTpa vaccine on its immunogenicity and reactogenicity when given as a booster to adolescents. *Vaccine*, 2005; 23: 1515 – 21.
8. 預防接種紀要 Available at: <http://www.cdc.gov.tw/downloadfile.aspx?fid=F237292898B428FE>
9. Tetanus. Available at: <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=BEAC9C103DF952C4&nowtreeid=898C1009F8778A1D&tid=57819C14386BB905>
10. Rhee P, Nunley MK, Demetriades D, et al. Tetanus and Trauma: A Review and Recommendations. *J Trauma*, 2005; 58 (5) : 1082-8.
11. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) , 2011; CDC: MMWR: 1424-6.
12. 慎防新生兒破傷風 . 2003; Available at: <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=BEAC9C103DF952C4&nowtreeid=54CDD648906C7D82&tid=F8DAA50F9AC2C146>.
13. Khan AA, Zahidie A, Rabbani F, Interventions to reduce neonatal mortality from neonatal tetanus in low and middle income countries - a systematic review. *BMC Public Health*, 2013; 13 (322) .
14. 台灣地區破傷風的罹患率及死亡率。疫情報導 1985;1:34-6。
15. Wu CJ, Ko HC, Lee HC, et al. Decline of tetanus antitoxin level with age in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2009 May;108 (5) :395-401.