

流行性腦脊髓膜炎之流行趨勢及疫苗在防疫上的角色

陳素幸*、王恩慈、蘇韋如、顏哲傑

摘要

由奈瑟氏腦膜炎雙球菌所引起的流行性腦脊髓膜炎，在臨床上常以急性嚴重之併發症狀出現如腦膜炎、菌血症及敗血症等，並容易造成後遺症，其最有效之預防方法為施打疫苗，近年來因疫苗的廣泛使用，使得該疾病之發生率已大幅下降。

隨著區域不同，流行型別亦有所差異，近年來，B型血清群腦膜炎球菌(serogroup B meningococcus)已逐漸成為許多國家流行性腦脊髓膜炎最主要之致病原，因此近期研發成功之新型B型疫苗(Bexsero[®]及 Trumenba[®])，在疾病防治上，佔有越來越重要之角色。

我國自2006年至今，每年流行性腦脊髓膜炎發生率均在每十萬人口0.1人以下，相較於歐美先進國家，我國屬於年發生率偏低的國家。雖然我國近年來流行性腦脊髓膜炎確定個案大多數為B型，但個案數少且多為散發性病例，因此在疾病防治上，仍以抗生素治療及預防性投藥為主。

關鍵字：流行性腦脊髓膜炎、奈瑟氏腦膜炎雙球菌、B型血清群腦膜炎球菌疫苗

前言

流行性腦脊髓膜炎(Meningococcal Meningitis)是一種猝發性疾病，常見的症狀有發燒、劇烈頭痛、噁心、嘔吐、頸部僵直及意識改變等。如果引發菌血症或敗血症時，會有倦怠、寒顫、呼吸急促、肌肉關節疼痛、出血性皮疹及瘀斑等[1-4]。

衛生福利部疾病管制署急性傳染病組

通訊作者：陳素幸*

E-mail: cynthia@cdc.gov.tw

投稿日期：2014年12月15日

接受日期：2015年04月23日

DOI: 10.6524/EB.20160223.32(4).001

流行性腦脊髓膜炎是由細菌引起的腦膜炎，致病原為奈瑟氏腦膜炎雙球菌 (*Neisseria meningitidis*, NM)，為具有莢膜之格蘭氏陰性菌，是所有細菌性腦膜炎中較易造成流行(epidemic)的病原菌之一[1-4]，根據莢膜多醣的化學組成以及抗原性可分為 13 個血清群(group)：A、B、C、D、29E、H、I、K、L、W135、X、Y 及 Z。其中 A、B、C、X、W135 及 Y 等血清群容易引發嚴重疾病。主要侵犯的年齡層為 1 歲以下之嬰幼兒、青少年及年輕人，疾病流行期間，較大兒童及青少年個案會明顯增加。此外，危險因素還包括密集的生活型態、低社經地位、至高風險地區旅遊、脾臟切除及免疫力低下者[1,5-7]。

人類是腦膜炎雙球菌自然界中唯一的天然宿主，約有 5%–10% 的成人以及超過 25% 的青少年有鼻咽帶菌且無症狀，雖然引發敗血症後之致死率仍高，但大部分個案若能早期診斷與治療，一般預後相當良好。最佳預防方法為施打疫苗，自 1960 年代即開始使用多醣體疫苗，自 1999 年起，開始使用具有持續保護力且適用於 2 歲以下嬰幼兒之結合型疫苗[1,6,7]，目前最常被使用之疫苗係針對 A、C、Y 及 W135 血清群，近年來全球 B 型血清群個案逐漸增加，因此 B 型疫苗之研發及使用，已成為各國防疫政策討論之重點。本研究欲分析及探討目前流行性腦脊髓膜炎之流行趨勢，並說明各種疫苗在防治上的應用。

全球流行現況

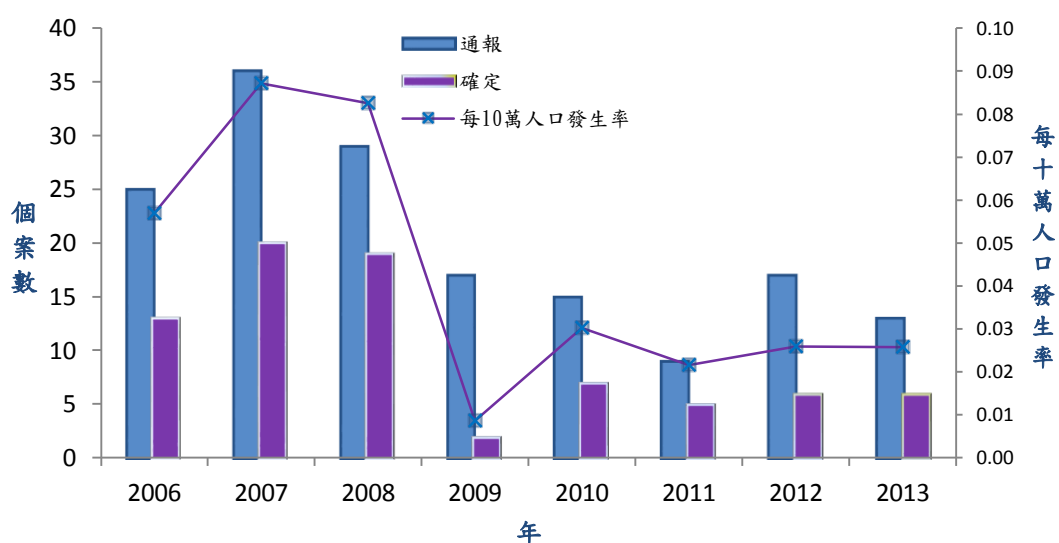
一、國際情勢

流行性腦脊髓膜炎在非洲流行已超過 100 年，最主要流行的地區為撒哈拉沙漠以南橫跨非洲中部的「流腦帶」(meningitis belt)，由西邊的塞內加爾延伸至東邊之衣索匹亞共 26 國，每年 12 月至次年 6 月之乾季為好發季節，其中 80%–85% 為 A 型血清群個案，以 7–14 歲之年齡層發生比例為最高，但 2002 年布吉納法索發生 13,000 人大流行，造成 1,500 人死亡，主要為 W 型所引起[1,3]。中東地區如蘇丹及沙烏地阿拉伯為 A 型高度流行區域，但 2000–2001 年數百名麥加朝聖者群聚之感染型別則為 W 型。中南美洲地區之烏拉圭、巴西及古巴於 20 年前為 B 型之流行區域，2001 年該區域發生疫情時，曾使用外膜囊 B 型疫苗(outer membrane vesicle, OMV)控制疫情，中美洲如委內瑞拉及哥倫比亞地區則以 Y 型較為常見。歐洲地區除了東歐國家外，均有針對流行性腦脊髓膜炎進行良好之監測，B 型與 C 型為該地區最常見之型別[8]。亞洲地區除了泰國及我國 B 型較常見外，整體來說以 A 型居多[9]。北美洲、澳洲及紐西蘭以 B、C 型為最多。過去疫苗之防治係針對 A、C、Y 及 W 型，由於疫苗成效良好，所涵蓋型別之個案數日趨減少，近年來各國發生之個案型別中，B 型血清群個案數有日漸增多之趨勢，在美國 1 歲以下族群[10]及加拿大已佔 50% 以上[11]，英國則佔 85%–90%[12]，此種型別儼然成為許多國家疾病發生之主要型別。

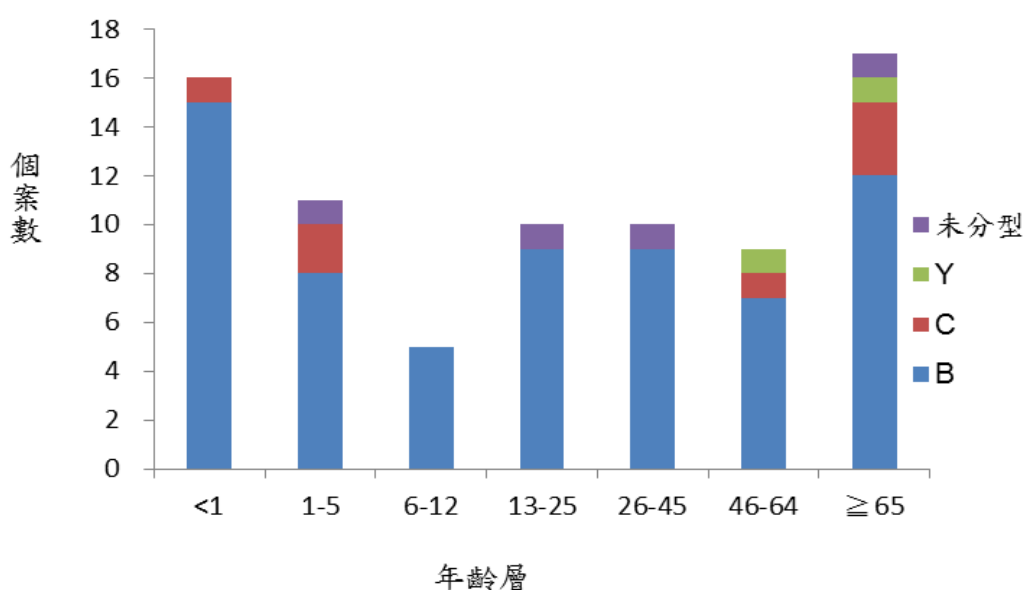
二、國內現況

我國疾病管制署（以下簡稱疾管署）於 2006 年完成建置「疫情資料倉儲系統」，根據該系統擷取資料分析後顯示，我國近年來流行性腦脊髓膜炎通報及確定個案有日漸減少的趨勢，自 2009 年之後，每年確定個案均於 10 例以下，每十萬人口發生率介於 0.01 至 0.09 之間（圖一）。

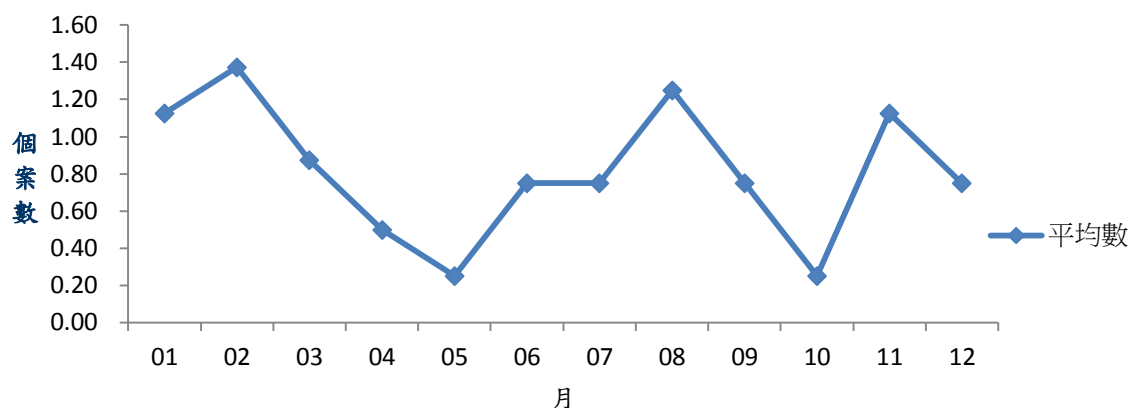
2006 年至 2013 年我國流行性腦脊髓膜炎確定個案共 78 人，其中以 1 歲以下嬰兒 16 人(21%)及 65 歲以上老人 18 人(23%)較多（圖二）。由於多為散發性病例，其發生月份並不明顯（圖三）。血清型別以 B 型的比例最高，約佔 79%，其次為不分型及 C 型，各佔約 9%，Y 型佔約 2.6%（圖四）。



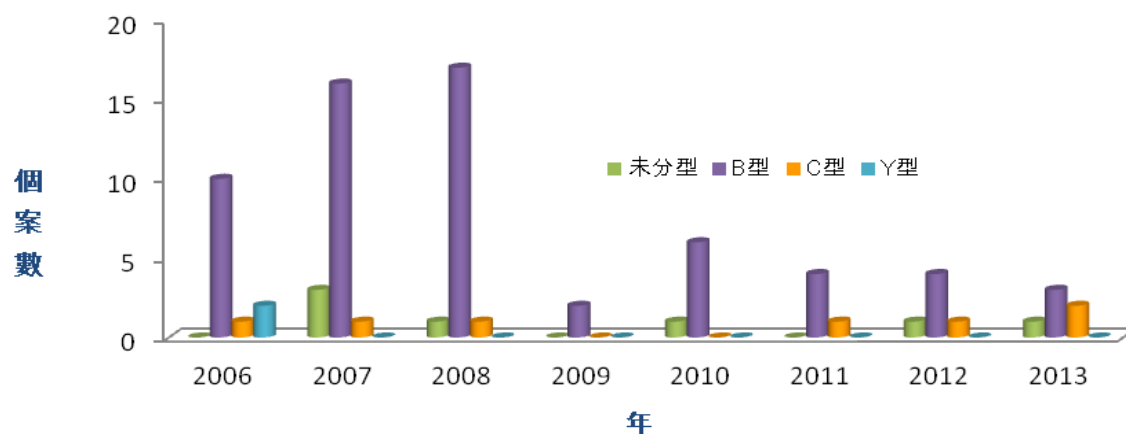
圖一、2006 年至 2013 年流行性腦脊髓膜炎個案發生情形



圖二、2006 年至 2013 年流行性腦脊髓膜炎確定個案年齡層及型別分布情形



圖三、2006年至2013年流行性腦脊髓膜炎確定個案每月平均數分布情形



圖四、2006年至2013年流行性腦脊髓膜炎個案血清型別分布情形

已上市之疫苗種類及新型 B 型疫苗之簡介

預防流行性腦脊髓膜炎最有效的方法為接種疫苗。自 1960 年代，全世界開始使用多醣體疫苗，腦膜炎雙球菌之多醣體疫苗目前已研發出二價（A、C 型），三價（A、C 及 W 型）及四價（A、C、Y 及 W 型）等多種類型產品[3]。

相較於其它血清型之疫苗，B 型奈瑟氏雙球菌引起之疾病無法被多醣體疫苗所預防，因為該菌細胞膜的構造所包含的成份，與某些人體內之多醣體相同[3, 6]。從 1999 年起，結合型疫苗已被廣泛使用，2005 年之後，加拿大、美國及歐洲就普遍將四價結合型疫苗（A、C、Y 及 W135）運用於兒童及成人。結合型疫苗亦可依流行疫情型別而製成符合疫區所需之疫苗，如英國及澳洲目前以 B 及 C 型居多，常規疫苗中提供 C 型疫苗，以及將 C 型結合型疫苗與 b 型侵襲性嗜血桿菌感染症疫苗合併，提供滿一歲之幼兒施打[3,7,12,13]。

由於 B 型腦膜炎雙球菌的菌株超過 3,000 種，且不斷突變，1980 年代研發之舊型 B 型疫苗 OMV 係利用菌體的外膜蛋白及菌株特異性製造而成，惟其無法在幼兒身上產生足夠保護力，且無法對其他型別產生交叉保護作用[3,6,11]，目前已被採用。近年來由 Novatis 公司研發成功之新型 B 型疫苗 (Bexsero[®], Four Component meningococcal Serpgroup B, 4CMenB)，係運用反轉疫苗學(reverse vaccinology)原理技術，4CMenB 所包含的 4 種抗原，對腦膜炎雙球菌之存活，功能及毒性佔有極為重要的角色，所包含之成分如下：1. 奈瑟氏球菌黏附素 A(NadA)：可以加強附著並進入人體之上皮細胞，扮演傳輸之角色。2. H 因子結合蛋白(factor H binding protein, fHbp)：主要功能是在體內結合細菌鐵載體(siderophore)之腸菌素，其次是結合 H 因子使細菌得以存活。3. 奈瑟氏肝素結合抗原(Neisseria heparin binding antigens, NHBA)：NHBA 存在於所有的菌株之中，可結合肝素，以增加細菌對血清之抵抗力。4. NZ PorA1.4：孔蛋白 A，為主要外膜囊泡蛋白，可產生強大的抗體反應[6,14–17]。該疫苗之適用對象包括：2 個月以上之嬰兒、幼兒、青少年及成人，且可與其它疫苗一起施打[15,17]。此新型疫苗(Bexsero[®])已通過歐洲七國（英、法、德、義、挪威、捷克及西班牙）之腦膜炎雙球菌抗原分型系統(meningococcal antigen typing system, MATS)檢測通過，並於 2012 年 11 月獲歐洲醫學會(European Medicines Agency, EMA)核准為人類使用藥品[6,16,17]。加拿大曾與英國健康保護署(Health Protection Agency, HPA)所屬之國家微生物實驗室(National Microbiology Lab, NML)及 Novartis 公司合作，針對加國 2006 年至 2009 年 B 型流行性腦脊髓膜炎確定個案之分離菌株，進行對 B 型疫苗潛在性的菌株涵蓋率之測試，證實該疫苗對於疾病具有良好之保護力[11]。目前歐盟、加拿大、澳洲及美國已分別於 2013 年 1 月、8 月及 2014 年 3 月、2015 年 1 月，分別引進上市之 Bexsero[®] 疫苗，但尚未將之納入常規疫苗，目前僅限於民眾有需要時自費施打。英國疫苗接種諮詢委員會(Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI)已建議將 B 型疫苗納入常規接種，英國衛生部已積極規劃中[18]。

此外，除 Bexsero[®] 疫苗外，美國 FDA 亦於 2014 年 10 月核准輝瑞(Pfizer)公司研發之一種針對 10 至 25 歲青少年及青年所使用之 B 型疫苗(TRUMENBA[®])，核准原因是評估該疫苗對美國目前 4 種 B 型流行性腦脊髓膜炎具代表性的流行株產生血清殺菌活性(serum bactericidal activity)而顯現的免疫反應。主要機轉係作用於 B 型腦膜炎雙球菌表面之 H 因子結合蛋白(fHbp)，其疫苗效力取決於細菌和疫苗之 fHbps 兩者的抗原相似性，以及菌體表面 fHbps 量之多寡。惟此疫苗對其它不同種的 B 型流行性腦脊髓膜炎病毒株之效力仍待進一步確認[19,20]。

國際間流行性腦脊髓膜炎疫苗現況：

目前世界各國已普遍將流行性腦脊髓膜炎疫苗列為疾病防治之重要策略，部分國家亦將該疫苗納入常規疫苗施打。由於流行型別因地而異，且國際間交流及

業務往來頻繁，歷史中亦曾發生因境外移入而發生疫情之狀況[2,3,21]，因此，各國對境內之疾病防治及旅遊醫學上，均依其特性而訂定不同的防治策略：

一、旅遊醫學：

- (一) 許多國家如美國、英國、澳洲及加拿大等國，均建議欲前往非洲流行地區或於當地居住之民眾，應於出發前 7–10 天施打四價 (A、C、Y 及 W) 疫苗[10–11,22]。
- (二) 沙烏地阿拉伯聯合大公國衛生部發表聲明，麥加朝聖期間，2 歲以上民眾申請簽證時，需提出至少 10 天前或 3 年內曾施打四價疫苗 (A、C、Y 及 W) 接種證明後始發給簽證。來自非洲流腦帶之國家旅客，除需出示接種證明外，入境時同時給予 ciprofloxacin 500 mg[21]。
- (三) 我國現有儲備之疫苗為多醣體四價疫苗，病毒型別包括 A、C、Y 及 W135 型，建議針對高危險群或至流行區域的人自費接種，依據疾管署資料，2008–2013 年之間，每年平均申請 3,000 劑左右。

二、常規預防接種：

美國、澳洲、加拿大及英國等國已將流行性腦脊髓膜炎疫苗納入常規預防接種時程(新型 B 型疫苗除外)，使用疫苗種類及接種時程(表一)[10–11,13–14,23]：

表一、各國常規疫苗中流行性腦脊髓膜炎疫苗接種時程

疫苗 國別	第一劑	第二劑	第三劑	第四劑	青少年	追加
美國*	*	*	*	*	11–12 歲 (四價)	16 歲 (四價)
加拿大#	2 個月 (四價)	4 個月 (四價)	6 個月 (四價)	12 個月 (四價)	18 歲 (四價)	*
澳洲®	12 個月 (C 型單價 結合 Hib)	*	*	*	*	*
英國	3 個月 (C 型單價)	12–13 個月 (C 型單價 結合 Hib)	*	*	14 (C 型單價)	*

- 1.美國*：美國將青少年列入常規疫苗接種對象，並建議高危險群之嬰幼兒(指脾臟功能不全、免疫力低下及鐮刀型貧血)亦需施打疫苗。
- 2.加拿大#：上表為加拿大國家疫苗委員會之建議，各省做法均不相同。
- 3.澳洲®：新型 B 型疫苗已上市，僅建議 2 個月以上高危險群嬰兒自費施打。

三、運用於疫情及群聚事件：

- (一) 過去疫苗曾在各大流行疫情時被廣泛使用，例如舊型之 B 型疫苗於 1980 年代起曾被用在古巴、挪威、巴西及紐西蘭所發生之 B 型流行性腦脊髓膜炎疫情[6,12]。

- (二) 非洲流腦帶之主要流行型別為 A 型，故該地區民眾普遍施打 A 型結合疫苗後，形成群體免疫效用，疾病防治成效良好；歐洲地區於 1999 年流行性腦脊髓膜炎之發生率為每十萬人口 1.9 例，廣泛使用 C 型結合疫苗後發生率降為每十萬人口 0.73 例[3]。
- (三) 美國於 2013–2014 年間發生之二起大學校園之群聚事件時，已將當時尚未通過美國 FDA 許可之新型 B 型疫苗以研究性新藥方式將該疫苗運用於群聚事件之防治[2]。

討論

在疫苗未普遍使用之前，由奈瑟氏雙球菌所引起之腦脊髓膜炎是造成 1 歲以下兒童高死亡率及後遺症之疾病之一。過去研發之疫苗多針對 A、C、Y 及 W135 之型別，歐洲及美洲亦因該地區流行 C 型而廣泛使用疫苗，使得疾病發生率大幅降低，近年來 B 型已成為歐洲、美洲、澳洲及我國最主要之致病原[6,7,9,15]，因此研發成功之新型 B 型疫苗備受各國關注，其成效亦獲得高度肯定。惟該疫苗至少需施打 2 劑，如只施打 1 劑，其免疫力只能持續數個月，需於第 1 劑施打後 1–6 個月內施打第 2 劑，其成效才能大為增加，至於是否有長期之保護力，目前尚無相關研究報告[2]。

美國於 2005 年開始引進四價結合型疫苗，並納入青少年常規疫苗施打，整體疾病發生率下降 64%，每十萬人口發生率由 1996 年 1.1 人降至 2005 年之 0.4 人。2005–2011 年間，每年仍約有 800–1,200 名流行性腦脊髓膜炎個案發生，發生率為每十萬人口 0.3 人[24]。英國早期以 C 型居多，1999 年率先引進 C 型疫苗，並納入常規疫苗供嬰幼兒及青少年施打，C 型流行性腦脊髓膜炎發生率下降 95%，由 1999 年未引進疫苗前每十萬人口 5.4 人降至 2010 年 1.6 人[25]。澳洲於 2003 年引進結合型 C 型疫苗提供週歲幼兒施打，其發生率由 2001 年每十萬人口 3.5 人降至 2010 年 1 人[26]。而加拿大亦於 2001 年開始施打四價結合型疫苗，其發生率由疫苗施打前每十萬人口 1.4 人降至 0.4 人[8,23]。我國自 2006 年至今，每年流行性腦脊髓膜炎發生率均在每十萬人口 0.1 人以下，相較於歐美先進國家，我國屬於年發生率偏低之國家。

過去我國曾發生數起集體感染流行性腦脊髓膜炎事件，由於規模不大，均以預防性投藥、環境消毒及衛教宣導等方式處理[27–28]。近年來我國流行性腦脊髓膜炎確定個案多數為 B 型，惟其個案數少，且多為散發性病例，所造成之疾病負擔不高，因此在疾病防治上，抗生素治療及預防性投藥應比引進新型疫苗較符合經濟效益。

致謝

感謝疾病管制署檢疫組人員檢疫科協助提供我國旅遊門診歷年來流行性腦脊髓膜炎疫苗施打人數之資料。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署：流行性腦脊髓膜炎感染症防治工作手冊。取自：<http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=909907E83C45D32F&nowtreeid=D6EA1C28F58924C6&tid=FB42070227DC638E>。
2. Centers for Disease Control and Prevention: Serogroup B Meningococcal Vaccine & Outbreaks. Available at: <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/vaccine-serogroupB.html>.
3. World Health Organization: Meningococcal meningitis. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>.
4. Public Health England: Meningococcal meningitis. Available at: <https://www.gov.uk/meningococcal-disease-clinical-and-public-health-management>.
5. Racloz V. N., Luiz S J, et al. The elusive meningococcal meningitis serogroup: a systematic review of serogroup B epidemiology. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10:175–83.
6. Panatto D, Amicizia D, Lai PL, et al. New versus old meningococcal Group B vaccines: How the new ones may benefit infants & toddlers. *Indian L Med Res* 2013 Dec; 138(6):835–46.
7. Harrison, LH. Epidemiological Profile of Meningococcal Disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (suppl 2): 37–44.
8. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr.* 2013; 11(1): 17.
9. VYSE A, Wolter JM, Chen J, et al. Meningococcal disease in Asia: an under-recognized public health burden. *Epidemiol Infect.* 2011; 139(7): 967–85.
10. Centers for Disease Control and Prevention: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/past/2014-child.pdf>.
11. Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA, et al. Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine* 2013; 32: 124–30.
12. Sadarangani M, Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(2): 112–24.
13. Department of Health of UK: The advice of JCVI. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/227651/8515_DoH_Complete_Imm_schedule_A4_2013_09.pdf.
14. Department of Health of Australia: National Immunization Program Schedule. Available at: [http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/4CB920F0D49C61F1CA257B2600828523/\\$File/nips-oct2013.pdf](http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/4CB920F0D49C61F1CA257B2600828523/$File/nips-oct2013.pdf).

15. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013; 381: 825–35.
16. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 416–25.
17. Multicomponent MenB Vaccine (4CMenB): An Innovative Step In the Global Fight Against Serogroup B Meningococcal Disease. Available at: http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/Jeffrey%20J.%20Stoddard_0.pdf.
18. Department of Health of UK: Meningococcal B vaccination programme to be introduced. Available at: <https://www.gov.uk/government/news/meningococcal-b-vaccination-programme-to-be-introduced>.
19. Pfizer Receives FDA Accelerated Approval for TRUMENBA® (Meningococcal Group B Vaccine) for the Prevention of Invasive Meningococcal B Disease in Adolescents and Young Adults. Available at: http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_receives_fda_accelerated_approval_for_trumenba_meningococcal_group_b_vaccine_for_the_prevention_of_invasive_meningococcal_b_disease_in_adolescents_and_young_adults.
20. Centers for Disease Control and Prevention: Serogroup B Meningococcal Vaccine & Outbreaks. Available at: <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/vaccine-serogroup-B.html>.
21. Al-Tawfig JA, Menish ZA, et al. The hajj updated health hazards and current recommendations for 2012. *Euro Surveill.* 2012; 17(41): pii=20295.
22. Centers for Disease Control and Prevention: Infectious Diseases Related to Travel. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html>.
23. Public Agency of Canada: Publicly Funded Immunization Programs in Canada. Available at: http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-eng.php#fn_1.
24. Amanda CC, Jessica RM, Thomas AC, et al. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 201; 62 (RR02): 1–22.
25. Changes to the Meningococcal C Conjugate (Men C) vaccine schedule 2013-2015. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/336171/MenC_information_for_healthcare_professionals_V7_.pdf.
26. The Australian Immunization Handbook. Available at: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook10-4-10>.

27. 賴淑寬、張筱玲、謝志偉等：民國91至95年台灣地區流行性腦脊髓膜炎流行病學分析。疫情報導 2007; 23(8): 431-46。
28. 雷永兆、楊効偉、李玉梅等：2008年台北縣某國中流行性腦脊髓膜炎群聚事件。疫情報導 2010; 26(10): 151-7。