

防疫學苑系列 041

INFECTION & VACCINE

感染與疫苗

行政院衛生署疾病管制局

防疫學苑系列 041

Infection and Vaccine 感染 與 疫苗



編者 行政院衛生署疾病管制局
臺灣兒科醫學會
臺灣感染症醫學會
出版 行政院衛生署疾病管制局
出版年月 2013年2月

序

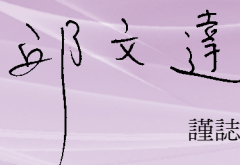
Infection and Vaccine 感染與疫苗

在全球化發展已達極致的今天，地球變成又熱、又平、又擠，不僅影響各國的政治經濟發展，在全球疫病防治上，亦造成極大的壓力，因為各種傳染病的傳播已無疆界，隨著交通的便利，人們的接觸變得極為密切頻繁，同時也提供了微生物更多擴散的管道。因此，為解決傳染病的蔓延與散播，提供人們免疫能力的預防接種即是其中最為重要的手段之一。

過去數十年來，國內許多重大的傳染病透過全面提供疫苗接種而獲得有效的控制甚至根除，如天花、狂犬病、小兒麻痺等等；此外，我國也是全球首推B型肝炎疫苗全面接種計畫的國家，其成效快速顯著，令各國驚豔。鑑此，為提供國內各界最新且完整之感染症與疫苗資訊，本署特別與兒科醫學會及感染症醫學會合作，邀集各感染症及疫苗領域的專家，蒐集國內外最新的疫苗新知與相關專業文獻及實務策略，合力編撰本書。

本書的出版，要向所有參與專家學者的辛勞，以及兒科醫學會與感染症醫學會在彙編過程中的鼎力支持，致上十二萬分的謝忱。也期待本書能成為第一線醫護人員最為實用的參考書籍，進而能提供民眾更優質的疫苗接種與服務，提昇全民免疫力，並且有效控制傳染病及感染症，保障民眾的健康。

行政院衛生署署長



吳文達

謹誌

序

Infection and Vaccine 感染與疫苗

接種疫苗是預防傳染病最重要的策略之一，為讓第一線臨床醫師對感染症及疫苗學有正確的知識，本局已陸續出版多本介紹疫苗可預防疾病以及預防接種等相關的書籍，皆成為國內醫護人員執行疫苗接種相關工作極為重要的參考資料。

由於近年來陸續有新疫苗研發上市，且相關的傳染病防治與疫苗新知識大量累積，而我國也持續努力導入新疫苗政策，期使國人能接受更好的疫苗與接種服務，因此，亟需編撰一本能符合現行政策與實務需求之參考書籍。所以本局特別與兒科醫學會及感染症醫學會合作，再次邀集國內感染症及疫苗領域的專家共同撰寫本書。

本書的內容相當豐富，除補充更新以前出版書籍外，更增加了H1N1新型流感、新疫苗的發展、以及疫苗經濟評估等多項重要的主題，相信這本書會成為臨床醫護人員與公衛同仁最實用的參考工具書，使整體預防接種作業的品質大幅提升，進而使疫苗在感染症的防治上發揮最大的功效，以免除國人疫病的威脅。

衛生署疾病管制局局長

張峰義

謹誌

序

感染防治就從完善預防接種做起

我國公共衛生體系的運作，在國內疾病防治一向扮演組織整合的關鍵角色，而其中健全的預防接種系統，更是臺灣各項傳染病防治與防疫的最大功臣；疫苗接種的普及與推動，從七〇年代小兒麻痺爆發流行後，一直默默扮演著為國人健康把關的最基礎預防建設。

時至今日歷經三十年的醫療環境與社會變遷，臺灣的預防接種在整個體制上不斷的充實與推動，而實施對象亦由早期兒童為主的策略擴增到對於全年齡層的照護，加上體系內各個不同角色包括：衛生單位、醫療院所的協同努力，醫護等人員的積極投入、家長與民衆的意識提升與充分配合，疫苗可預防疾病在臺灣的控制成效是國際間深獲肯定的。

惟基於現今傳染病的無國界，且疫苗的研發與運用不斷擴增，而許多的傳染病在被控制後已極罕見，相對的也造成臨床及公衛新世代對於傳染病與疫苗知識、實務及臨床經驗缺乏的可能斷層。欣見「感染與疫苗」這本書的重新改版與內容擴增，且集合了國內感染相關領域的青壯學

Infection and Vaccine 感染與疫苗

者專家的共同撰寫，其整體性可以讓現今的第一線工作人員對於感染症與疫苗接種得到完整的智識與指引，也希望藉此讓更多的醫護同仁與國人更瞭解疫苗、進而熱誠參與此項工作，將有助於國內預防接種與疾病防治品質的再提升。

台大醫學院教授

謝維鈺 李慶雲
謹誌

CONTENTS

Infection and Vaccine

感染與疫苗

序	2
我國預防接種政策之制定與展望	8
預防接種實務	22
疫苗引起的神經系統副作用	50
疫苗免疫學	69
腸病毒感染	84
麻疹與疫苗	104
腮腺炎與疫苗	126
德國麻疹與疫苗	132
水痘—帶狀疱疹病毒及疫苗	149
流感與疫苗——	
季節性流感與疫苗	181
新型流感及疫苗	195
2009H1N1大流行流感的防治	217
肺炎鏈球菌	230
結核病與卡介苗	247
A型肝炎與疫苗	272
B型肝炎與疫苗	282
B型以外的病毒性肝炎	308
白喉與疫苗	320



破傷風	332
百日咳與疫苗	350
小兒麻痺與疫苗	372
b型流行性感胃嗜血桿菌與疫苗	411
日本腦炎與疫苗	420
輪狀病毒感染與疫苗	440
人類乳突病毒與疫苗	468
腦膜炎雙球菌	478
沙門氏菌感染及其疫苗	483
愛滋疫苗研發新希望	496
瘧疾、弓漿蟲病、阿米巴症	512
核酸（DNA）疫苗	543
成人疫苗與旅遊疫苗	572
醫療工作者之疫苗接種	595
旅遊疫苗接種	620
治療性的疫苗	634
疫苗經濟評估	671
發展中的新疫苗	717
預防接種受害救濟	740

我國預防接種政策之制定與展望

劉定萍 張峰義

一、前言

預防接種為已知防治傳染病最具效益的方法。對於經由飛沫或空氣傳染，甚至在發病前即具有傳染力者，預防接種更是唯一可行有效的防治手段。隨著生物醫學技術的進步，加上各項製藥法規日益成熟周延，上市疫苗的安全性及有效性均已達到一定水準；世界衛生組織亦大力倡議「疫苗使用最大化」，希望人人都能儘可能獲得疫苗所提供的保護，免於傳染病的侵襲，提升個人健康及生活品質。而新近更有研究指出，接種疫苗不僅能夠增進個人健康，更可經由減少因生病而請假的時間，得到較好的學習成效與工作產出，進而提升個人社經地位，增加國家經濟成長，值得個人及政府投資。

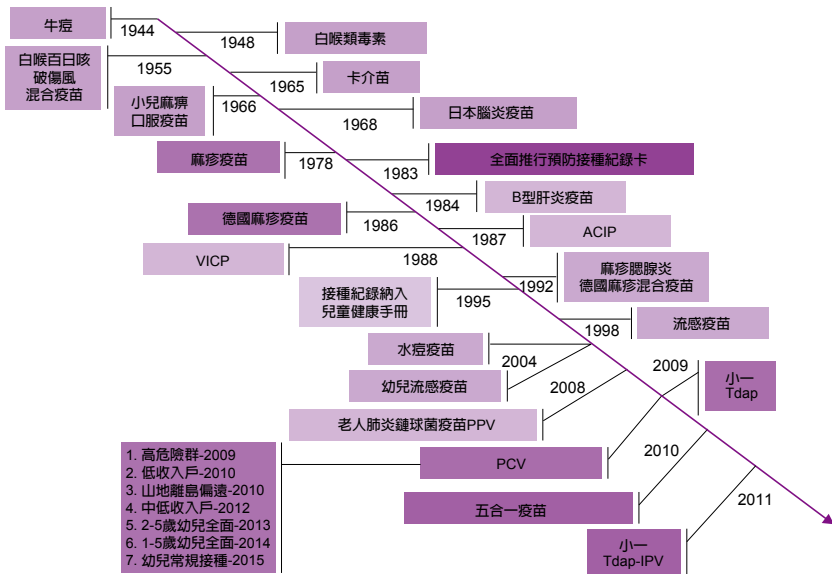
近年來國際間有不少新疫苗上市，尤其是子宮頸癌疫苗（人類乳突狀病毒疫苗，**Human Papillomavirus Vaccine, HPV**）的成功研製，更是疫苗傳統思維的一大突破。此項成就證明疫苗不僅可用於預防傳染病，更可進一步應用於預防或治療癌症、慢性病（如阿茲海默症），甚至戒菸。而隨著國家的經濟發展及人民生活水準的提昇，民衆對於更多樣性、更優質疫苗的需求日漸擴

大，國家的預防接種政策也面臨重大變革。如何突破現有公務預算之限制，妥善評估並穩定引進新疫苗，提供民衆更優質的服務，實為防疫政策之重要課題。

二、我國預防接種政策沿革

自從1798年痘苗（牛痘）問世，成功遏止天花的發生與散播後，疫苗的研發與製造蓬勃發展，到了二十世紀更是疫苗開發的光輝時期。我國預防接種政策可回溯至日據時代，各種疫苗接種推行時序詳如〈圖一〉。第一個引進臺灣的疫苗是天花痘苗（牛痘），日本人據臺後於1896年公布臺灣種痘規則，光復後1944年國民政府訂頒「種痘條例」實施免費種痘；經積極普遍接種，自1955年起臺灣地區即無天花病例，1979年因世衛組織宣告全球天

圖一、我國預防接種政策推動紀要



花絕跡始停止接種痘苗。第二個引進我國的疫苗是1948年的白喉類毒素，1954年引進白喉破傷風百日咳混合疫苗（DTP），並於1955年開始全面施種。由於接種完成率高，白喉報告病例數由1957年的2,186例急遽下降，1989年之後即不再有病例報告；破傷風報告病例數則自1956年的1,004例，下降至1982年的32例，之後每年報告病例數均維持在10例左右。

我國於1965年開始全面推行嬰幼兒卡介苗接種計畫，嬰幼兒（<5歲）結核病死亡率由1965年每十萬人口10人，下降至1987年每十萬人口<0.1人，而盛行率亦自1957年的5.15%下降至1993年的0.65%。這樣的趨勢，除了嬰幼兒卡介苗接種計畫，當然也與環境衛生改善，結核病個案管理的推廣以及醫療進步相關。時至今日，我國相對於歐美先進國家，結核病盛行率確實偏高；但我國5歲以下幼兒肺外結核病的發生率尚與歐美先進國家不相上下，而且我國兒童結核病的病例多集中在12歲以上，而國外流行地區則以5歲以下幼兒為主，實可歸功於推行嬰兒接種卡介苗之政策。

1965年我國開始推行口服沙賓疫苗（OPV），小兒麻痺症病例由1958年流行高峰之760例，急速下降。但在1982年又發生一次大規模的小兒麻痺症流行（1,042例報告病例，98例死亡），探究其引發流行之原因，多因病患未接種或未按時完成應接種劑次。因此自1983年起，衛生署全面推動嬰幼兒統一使用預防接種紀錄卡（黃卡）的政策，同時表列各項疫苗的接種時程，以確保幼兒接種紀錄之正確及完整性，並確實提高接種完成率。自1984年起我國即不再出現野生株病毒引起的小兒麻痺症病例，而我國所屬之西太平洋區署則於2000年經世界衛生組織宣布根除小兒麻痺症。2011年起，我國更全面已IPV取代OPV。

我國自1978年起針對出生滿9個月、15個月幼兒，全面推行各接種一劑麻疹疫苗，使得麻疹流行能有效控制。另為配合1992年開始實施之「根除三麻一風計畫」，滿15個月幼兒改為接種一

劑麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗（MMR），並於三年內對國小學童、國三以下學生全面施打一劑MMR疫苗。2001年根據全國性的血清流行病學調查，決定對國小一年級新生增加一劑MMR，以維持足夠的保護力，並在三年內對全國國小一年級至五年級學童全面施打一劑MMR，確定1976年以後出生的國人，均至少接種過二劑含有麻疹之疫苗。近年來，即使歐洲國家及鄰近之中國、日本不時傳出爆發流行，我國已不再出現麻疹、腮腺炎、德國麻疹之流行，報告病例數亦大幅下降，僅有少數零星病例發生，且多數為境外移入。

自1984年起，我國開始推行全球第一個國家性B型肝炎疫苗接種計畫，除對嬰幼兒依時程接種3劑疫苗外，並針對HBsAg陽性產婦之新生兒於24小時內注射免疫球蛋白（HBIG），大幅減少垂直感染而造成帶原的機會，成功地將6歲幼兒的B型肝炎帶原率由原來的10.5%降低至0.8%，同時也明顯降低兒童肝癌發生率。B型肝炎疫苗接種成效已為國際矚目的典範，也開創以疫苗減少癌症發生率的新紀元。

我國自1998年起，突破國家疫苗接種計畫僅以嬰幼兒為對象的思維，開始推動成人預防接種計畫，針對65歲以上高危險群及住在安養機構的老人及工作人員免費接種流感疫苗。針對該計畫實施後的評估結果顯示，安養機構老人接種疫苗後可減少54%因肺炎或心肺疾病住院的機率，並可減少75%的死亡率。後續國家流感疫苗接種計畫的實施對象，更逐步擴大至全部65歲以上老人、醫護防疫人員及禽畜業者、6個月至學齡前幼兒、國小學童及領有執業登錄之醫事人員。

從二十世紀晚期到今天，我國十大死因能由以傳染病為主之疾病型態轉為癌症及中老年慢性疾病，2010年平均餘命增加至男性76.13歲、女性82.55歲，預防接種的普及實為一大功臣。

三、預防接種政策的形成

我國的預防接種政策係由衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組（Advisory Committee on Immunization Practices，簡稱ACIP）依據疾病的發生狀況、疾病負擔（disease burden）及疫苗效益、安全性等資料進行評估，經充份討論後提出建議（recommendation），由衛生署疾病管制局（以下簡稱疾管局）據以擬定政策並推動執行之。

我國ACIP委員係由衛生署署長自疾管局推薦之名單中圈選7至19人，並指定其中一人為召集人。委員任期二年，期滿得續聘之，均為無給職；委員來自疫苗學、感染症、微生物免疫學、小兒醫學、家醫科、婦產科、流行病學及公共衛生政策等專業領域，並有多年之實務經驗。ACIP一年至少召開兩次委員會議，可應緊急狀況隨時召開；討論議題可由諮詢委員、疾管局及衛生署各相關局處提出，經疾管局彙整後送ACIP召集人及疾管局局長確認。議題經由會議討論決議做成建議後，則由疾管局再考量現有資源及可行性制訂政策，廣為週知並據以執行，辦理情形並需在ACIP會議中追蹤報告。

另為提升決策品質，於2007年第2次ACIP委員會議後，我國ACIP開始將工作小組（Working Group）的概念納入委員會的運作當中。初期共成立六個工作小組，專題分別為肺炎鏈球菌疫苗（包括多醣體疫苗Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, PPV及結合型疫苗Pneumococcal Conjugate Vaccine, PCV）、水痘及帶狀疱疹疫苗（Varicella and shingles vaccines）、流感疫苗（Influenza vaccine）、成人接種時程及旅遊疫苗（Schedule for adults and travelers）、幼兒及青少年接種時程（Schedule for children and adolescents）、免疫抑制兒童預防接種建議（Recommendation for

immunocompromised children)。2012年水痘及帶狀疱疹疫苗、免疫抑制兒童預防接種建議兩個小組因達成階段性任務，先行解散，另成立疫苗成本效益小組。各工作小組均由一位ACIP委員擔任主席，成員則包括疾管局相關同仁及防疫醫師，另邀請國內相關領域專家參與。工作小組的任務主要在針對這些重要議題收集國內外資訊，確認現況及目前問題所在，進而設法解答問題。當資訊足夠據以做成建議時，即提案至ACIP會議進行討論及確認。

各國制定疫苗政策的機制多與我國類似，不過挹注疫苗經費的機制則有所不同。美國有所謂的「兒童疫苗計畫（Vaccine for Children Program）」，立法授權ACIP決定貧困無力參投保者（Medicaid）所需接種的疫苗種類及劑量，聯邦政府必須全額支付其疫苗費用；澳洲則設有多個委員會就接種需求及成本效益進行嚴謹評估，政府必須依法無異議編列預算，支應其建議的疫苗及相關診察行政費用。我國ACIP針對新增疫苗所做成的建議，原以優先順序方式呈現；在2009年傳染病防治法第二十七條修正後，中央主管機關必須依ACIP建議之項目，於次年開始編列經費採購。

四、我國現行預防接種政策及推動現況

目前我國幼兒常規預防接種計畫共包括8種疫苗，可有效預防13種傳染病；另外尚包括流感疫苗，並針對山地離島及其鄰近地區推行A型肝炎疫苗接種。每年採購疫苗所需經費連同流感疫苗達11.7億元，2009年以前均由中央及地方政府之公務預算支應，自2010年國家疫苗基金成立後，除公務預算外尚有健康捐等財源之挹注。我國歷年幼兒各項常規疫苗之接種完成率基礎劑均達95%以上，小學一年級查卡時則達98%以上。目前我國幼兒常規接種疫苗種類及時程詳如〈表一〉。

表一、我國現行幼兒預防接種時程

疫苗	接種年齡	24hr 內儘速	≥24 hr	1 months	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	24 months	27 months	30 months	滿5歲 至入國 小前
卡介苗 (BCG)			第一劑											
B型肝炎疫苗 (HepB)		第一劑		第二劑			第三劑							
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)					第一劑	第二劑	第三劑			第四劑				
水痘疫苗 (Varicella)								第一劑						
麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗 (MMR)								第一劑						第二劑
日本腦炎疫苗 (JE) ¹								第一劑 第二劑				第三劑		第四劑
流感疫苗 (Influenza) ²								← 初次接種二劑，之後每年一劑 →						
A型肝炎疫苗 (HepA) ³											第一劑		第二劑	
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)														一劑

1 日本腦炎疫苗出生滿15個月接種第一劑；間隔二週接種第二劑。

2 初次接種流感疫苗應接種2劑，2劑間隔1個月以上。

3 A型肝炎疫苗免費接種之實施對象為設籍於30個山地鄉、9個鄰近山地鄉之平地鄉鎮及金門、連江兩縣之兒童，接種時程為出生滿2歲接種第1劑，間隔6個月接種第2劑。

五、預防接種新紀元與未來展望

我國預防接種政策的推行在全球排名一向名列前茅，各項疫苗的接種率都遠超過世界衛生組織各區署的平均值，比起歐美先進國家毫不遜色；這都歸功於我國健全的公共衛生體系及多年來基層防疫醫護人員的努力。不過近年來國際間疫苗研發屢有突破，新上市疫苗眾多，但相對價位也較傳統疫苗要高出許多；因此衛生署已就如何將疫苗的使用最大化、以及提供民衆更優質的服務提出「設立國家疫苗基金及促進國民免疫力計畫」，並於

2008年4月獲行政院經濟建設委員會審議通過，其主要重點如下：

- (一) 新疫苗的優先順序：一、小學一年級新生破傷風、減量白喉混合疫苗 (Tetanus and diphtheria toxoid, Td) 改為破傷風、減量白喉及非細胞型百日咳混合疫苗 (Tdap)，已於2008年入學新生實施；二、5歲以下肺炎鏈球菌高危險群幼兒施打結合型肺炎鏈球菌疫苗 (Pneumococcal Conjugate Vaccine, PCV) 已於2009年7月推行，並於2010年1月擴大至5歲以下低收入戶幼兒，及同年1月以後出生山地離島偏遠地區之幼兒，2012年1月更擴及5歲以下中低收入戶幼兒；三、幼兒常規接種納入白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b型嗜血桿菌、不活化小兒麻痺五合一

表二、ACIP建議新引進疫苗優先順序及每年所需經費






序位	疫苗類別	需求經費/年	對象與說明
1	破傷風、減量白喉及非細胞型百日咳混合疫苗 (Tdap)	6,000萬元	小學一年級接種之Td改用Tdap，以延長對於百日咳之免疫力。自2008年入學新生開始實施。並配合小兒麻痺根除後OPV轉為IPV，2011年入學新生業改為接種Tdap-IPV。
2	結合型肺炎鏈球菌疫苗 (PCV)	2012年1.5億元	* 5歲以下高危險群：2009年7月起實施，對象含鎌刀性貧血、無脾症、腎病症候群、慢性腎衰竭、免疫功能受抑制、脾臟切除、化療或器官移植前 * 5歲以下低收入戶幼兒：2010年1月起實施 * 山地離島偏遠地區幼兒：2010年1月以後出生者已列入常規接種 * 5歲以下中低收入戶幼兒：2010年1月起實施
3	五合一疫苗 (DTaP-Hib-IPV)	3.5億元	2010年1月以後出生幼兒列入常規接種
4	結合型肺炎鏈球菌疫苗 (PCV)	推估約8.3億元*	* 2~5歲幼兒：2013年實施 * 幼兒全面常規接種：預定2016實施
5	多醣體肺炎鏈球菌疫苗 (PPV)		* 目前75歲以上長者已由臺塑企業捐贈疫苗，提供接種 * 將待國際對於PCV使用於65歲以上長者之成效研究結果，再行研議相關接種政策

疫苗（DTaP-Hib-IPV）已於2010年3月開始實施；四、結合型肺炎鏈球菌疫苗（PCV）列入幼兒常規接種；五、65歲以上老人施打多醣體肺炎鏈球菌疫苗（PPV）。引進以上疫苗預估每年所需經費詳如〈表二〉。而世界衛生組織對於疫苗是否符合成本效益（cost-effectiveness），也已經有了客觀的指標 $\$/DALY$ averted供各國自行評估。 $\$/DALY$ averted簡單地解釋就是以人年為單位，避免喪失健康正常生活所需的必要費用（亦即推行該項疫苗接種計畫所須花費的所有成本），若小於3倍該國的國民所得毛額（Gross National Income, GNI），即認為合乎成本效益。根據此一原則，今後新疫苗的引進與否都將有客觀而專業的評估。

- （二）接種對象全民化：過去大眾對於疫苗多停留在幼兒預防針的印象，事實上，現在已有多種針對青少年、成年人及老年人的疫苗上市，子宮頸癌疫苗（HPV）、流感疫苗及肺炎鏈球菌疫苗（PPV）就是最好的例子。這些疫苗能夠提供成年人更多保護，提高生活品質；而某些傳統疫苗（如百日咳疫苗）也由於幼年接種後提供的保護力只能延續一段時間，目前也有是否需定期再追加的討論。無論如何，「終身接種疫苗（Vaccination throughout entire life）」的觀念應該推廣，除了國家預防接種計畫所提供的免費疫苗外，政府亦將鼓勵民衆自費或部分負擔來接種ACIP建議的優質疫苗，以提昇自身的健康。ACIP業於2011年完成對於成人接種疫苗的建議，並依據我國疾病流行、民衆感染風險及常規疫苗接種計畫之實施狀況，將建議強度分為五個等級，從強到弱分別為國家預防接種政策，應接種（公費）、建議接種，尤其是高危險群應接種（自費）、建議

表三、成人預防接種建議時程表

疫苗種類	年齡						
	19-26	27-49	50-59	60-64	65-74	75-79	>=80
破傷風、白喉、百日咳相關疫苗 (Td/Tdap)	每10年接種一劑Td，其中一劑以Tdap取代Td				每10年追加1劑Td		
麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗	2劑						
季節性流感疫苗	1劑			1劑			
B 型肝炎疫苗	3劑						
A 型肝炎疫苗	2劑						
肺炎鏈球菌多醣體疫苗	1劑				1劑	1劑	
日本腦炎疫苗	3劑						
人類乳突病毒疫苗	3劑 (女)						

-  國家預防接種政策，應接種（公費）
-  建議接種，尤其是高危險群應接種（自費）
-  建議接種（自費）
-  如有感染疾病之風險，可依建議接種（自費）
-  無接種建議

接種（自費）、如有感染疾病之風險，可依建議接種（自費）及無接種建議（詳如〈附表三〉），提供民衆參考。另針對醫護人員於醫院暴露感染機會大，以及感染後可能傳染就醫民衆的特性，提出接種建議，並由政府研議方案鼓勵醫護人員接種。民衆多年來已養成疫苗應該由政府採購免費供應，而政府部門亦擔心鼓勵民衆自費接種有替廠商廣告之嫌；其實二者觀念都有待修正。增加優良疫苗的使用，不僅提升國民健康，亦減少政府醫療資源支出，不管民衆或政府都蒙受其利，其實值得推廣。而上市疫苗有了市場，廠商才可能投資進行新疫苗的研發，讓更多人受惠。

- (三) 服務體系便民/優質化：接種計畫成功與否，重點在於如何將良好保存的疫苗配送到民衆可及之處，並正確地施予接種。我國有良好的公共衛生體系，衛生所與公共衛生護士對於接種計畫的推動功不可沒。不過隨著經濟水準提升，民衆對於預防接種服務品質的要求提高，如何提升公衛護士知能成爲一個重要課題。目前疾管局每年均與醫學會合辦相關訓練，明訂教授科目及時數，建立認證制度；另外地方政府亦著手推動醫療院所合約辦理學校及接種站之預防接種業務，以提升接種的便民性及服務品質。

爲確保疫苗從購入到接種期間均能保存在最佳條件，並能隨時掌控效期存量以有效調度運用，強化預防接種資訊作業、管理、統計、轉介歸戶及暴露者勾稽相關運用之功能與效率，提升各層級疫苗冷儲、運送及監控管理效能，都是目前不斷努力改進的重點。此部份將在預防接種實務相關章節詳細說明。

- (四) 財源供應獨立/多元化：過去幾年由於政府財源緊縮，例行性預算幾無增加，導致沒有推動新疫苗接種的空間。目前若要推行單一新疫苗之接種，所需疫苗採購經費動輒數億元，且必須年年編列以延續接種計畫，故疫苗財源是一個推動政策最需突破的問題。此外，由於疫苗對於保護民衆健康的重要性，所需預算亦不應年年與其他預算競爭，因此目前衛生署已規劃成立「國家疫苗基金」的概念進行，一方面財源獨立而固定，將所有疫苗相關預算全數併入，不重複編列並能靈活運用，始得以就政策評估訂定中長期計畫逐步引進新疫苗。另一方面除了公務預算外，亦可尋求健康捐及民間企業捐助等多元經費管道，擴大財源。但其中政府預算仍是最主要的財源，目前計劃於五年內達到

每年30億的規模，而在基金的架構下，亦可避免未執行的經費在年終遭收回，可在基金內持續累積運用；若能輔以企業捐助，則優先清單上之疫苗將可提早引進國內，造福國人。臺塑企業創辦人王永慶、王永在先生即透過「財團法人王詹漾社會福利慈善基金會」等，自民國2007年至2012年分6年捐贈共81萬4千餘劑之多醣體肺炎鏈球菌疫苗（PPV），交由衛生署疾病管制局針對75歲以上老人及臺灣地區安養等機構受照顧者實施疫苗接種計畫。此一善舉即是政府與企業合作推動疫苗政策的最佳範例，盼望國內其他企業亦能共襄盛舉，一齊為提升全民健康而努力。

另一個新觀念則是，在財源不足的狀況下，國家接種計畫先行照顧低收入弱勢族群及疾病高危險群，其他民衆可以自費方式接種；或是採取部分負擔的方式，由政府支付一半的疫苗費用，減輕民衆的負擔。而如上所述，ACIP的建議已依建議強度再做細分，將十分重要、需儘速引進的疫苗列入優先清單，其他針對特殊族群（如出國經商或旅遊民衆、醫護人員），或是雖非亟需，但接種後有助促進健康及生活品質者，列入鼓勵推薦疫苗，此類疫苗則視民衆需求及經濟能力自費接種。

- (五) 加強與專業人員及民衆之溝通：疫苗雖已經過嚴謹的臨床試驗及查驗登記作業始能上市，仍有極低的機會產生接種後不良反應；但不良反應的風險相對於感染疾病後對健康所產生的危害，經過客觀的權衡後應屬輕微而可接受。惟現今各種媒體管道提供各式未經證實的消息，民衆可隨手取得卻無從驗證；加上疫苗可預防疾病隨著接種計畫的成功推動，病例越來越少，民衆可能因此而決定不接種；長期將可能導致接種率降低，爆發傳染病流行。故與民衆的溝通十分重要。

目前衛生署已委託藥害救濟基金會建立疫苗不良反應通報系統，疾管局亦利用健保資料庫與預防接種資訊管理系統進行勾稽，偵測於接種後是否有不良反應之異常訊號，以了解疫苗造成不良反應在我國的實際狀況，並即時因應。衛生單位進行各項調查研究與案例討論時，應邀集相關領域專家與利害關係人參與，各項資訊力求透明客觀，始能贏得民衆信任；對於各種不實資訊，則應於第一時間向外界明確說明，避免大眾對於疫苗的錯誤認知。醫護人員是衛生單位與民衆之間的最好橋樑，衛生署將持續與各大醫學會合作，辦理疫苗學及接種實務相關訓練，並製作淺顯易懂之宣導單張與海報，以利醫護人員在診間極短的時間內，能對民衆進行衛教說明。

六、結語

近年來由於生物醫學相關科技的進步，越來越多的新疫苗上市；預防的標的也從傳統的傳染病，應用到因感染而誘發的癌症，甚至與病原體完全無關的疫苗亦在研發中。接種的對象不再只是幼兒，各個年齡層的民衆都能夠選擇提供他們各種不同保護的疫苗；疫苗的劑型也在改良，單一劑型到多合一，針劑注射到鼻噴劑和貼布，更容易取得也提供更貼心的服務。過去認為屬於地方性流行的傳染病，也因為國際間交通便利，商務及旅遊頻繁，成爲全球性的威脅；以上種種現象都突顯疫苗的重要性與日俱增。在廿一世紀的今天，有更多優質的疫苗可供使用，政府將與民間共同攜手，讓全民都能享受疫苗所能帶來的最大效益，提升個人健康與生活品質，同時促進國內生技產業的發展，讓國家更具競爭力！

【作者簡介】

劉定萍

◎現職

行政院衛生署疾病管制局第二組組長

◎學歷

國立臺灣大學 微生物學研究所碩士

國立陽明大學 醫事技術學系 學士

◎經歷

臺灣人用疫苗（含量產技術）研發計畫主持人
行政院衛生署疾病管制局疫苗中心主任、新興及再浮現傳染病組代組長、企劃組副組長、預防接種組副組長、愛滋病及特殊疾病組副組長



張峰義局長

◎現職

行政院衛生署疾病管制局局長

◎專長

內科學、感染症學、院內感染、醫療品質

◎學歷

國防醫學院醫學士（1983）

國防醫學院醫學科學研究所博士（1991）

美國匹茲堡大學博士後研究員（1994 – 1996）

◎經歷

國防醫學院醫學系內科學科教授（2002 – 迄今）

三軍總醫院內科部主任（2008-2010）

三軍總醫院感染科主任（1996-2008）



預防接種實務

陳淑芳 李秉穎

主動與被動免疫

• 主動免疫（Active Immunization）

除了自然感染可以使體內產生主動免疫效果外，疫苗接種亦是主動免疫的一種作法，其係將微生物或其部份成分或其產物(毒素)加以滅毒或減毒處理以後，接種於人體或動物體內，使體內產生類似自然感染的免疫反應，藉此促使體內產生中和抗體、抗毒素或對該微生物的侵犯產生抵抗力，亦稱為預防接種。預防接種後的保護時間長短，視疫苗種類而有不同，有些可以產生相當長幾近終生免疫的效果，有些免疫力維持時間較短，必須每隔一段時間再接種，以維持保護效益。預防接種的效果經常以其產生抗體力價之高低作為評估保護力的有效性與持久性，但是最重要的還是要看減少該疾病發生率的預防效益。

• 被動免疫（Passive Immunization）

經由外來抗體的直接給予，達到免疫的效果，稱之被動免疫；其來源以人類抗體為主，動物抗體為輔。如胎兒可經由胎盤而獲得母親抗體的保護，新生兒可由母乳（尤其是初乳）中得到

抗體，另亦可由注射免疫球蛋白而獲得免疫力，免疫球蛋白則是由其他已有免疫力者之血液所純化而來，依其純化程度與特定效價而有不同的功用與效果。

疫苗種類

• 活性減毒疫苗（Live Attenuated Vaccines）

活性減毒疫苗是將病原進行減毒的處理製成，接種後病原能夠自行增殖而引起免疫反應，就像得到輕微的自然感染，通常不會致病，因是完整的抗原，所產生的免疫力比較持久、效果佳，但對於少數個案（如免疫不全、免疫力低下或正接受免疫抑制……）則可能會引起類似自然感染的症狀，故有安全上的顧慮，同時較易受外來的抗體影響效力。

• 不活化疫苗（Inactivated Vaccines）

不活化疫苗是將病毒或細菌殺死或取其部分抗原製備而成，因此不會造成感染，所以安全上的顧慮較小，亦較不會受外來抗體的干擾而影響免疫力，但其免疫效果一般較低、無法持續很久，故必須注射多次才能維持保護力。

表一、活性減毒疫苗與不活化疫苗之比較

項目	活性減毒疫苗	不活化疫苗
製備過程	較難	比較容易
安全性	少數個案有安全上顧慮	較高
佐劑	不需要	多需添加提升免疫效果
免疫力	比較持久、效果佳	免疫效力一般比較低，無法持續很久 ¹
接種劑次	大多單劑 ²	需多次接種追加
接種途徑	一般採皮下注射 ³	多採肌肉注射 ⁴
熱不安定性	易受熱影響效價	較不敏感
冷不安定性	一般可儲存於0°C以下環境	不能凍結，會影響效價

1. A型肝炎疫苗除外，按期完成兩劑，免疫力可維持20年

2. 接種單劑即有相當高的免疫效果，接種第二劑免疫效益多可達95%以上

3. 目前國外使用的活性減毒流感疫苗採用鼻噴劑

4. 日本腦炎疫苗採用皮下注射

疫苗的成份

疫苗的主要成分如下：

- **抗原：**

有些疫苗是經高度純化的單一抗原（如B型肝炎），也有些疫苗是含有多種抗原成分（如非細胞百日咳成分、b型嗜血桿菌、肺炎鏈球菌、腦膜炎球菌）；疫苗抗原可以為含有減毒的活病毒（如MMR、水痘疫苗、OPV或口服輪狀病毒疫苗）、非活化的病毒（如IPV、A型肝炎、不活化流感疫苗）或其中部分病毒或病毒蛋白經由基因組合（如B型肝炎、HPV疫苗）技術製成，是激發個體產生體液性免疫或（和）細胞性免疫反應長期保護力的主要成分。

- **結合疫苗：**

由於細菌表面的多醣結構對免疫系統的致免效果不佳，藉由結合特殊蛋白載體（如破傷風類毒素、白喉類毒素或腦膜炎外膜複合蛋白），可以增強免疫反應，尤其是使用在2歲以下免疫系統較不成熟幼兒的疫苗。

- **懸浮液：**

可能為無菌水、食鹽水或成分複雜的組織培養液，也有含如蛋抗原、明膠或細胞培養衍生物的抗原成分等。

- **保存劑、穩定劑及制菌劑：**

有些疫苗和免疫球蛋白含有微量的添加物質如保存劑或穩定劑之硫柳汞（thimerosal，如〈表二〉），或製程中殘留的物質（如neomycin或streptomycin等抗生素），以防止細菌生長或使抗原穩定，由於某些接種者可能對這些添加物產生過敏反應，事先已知對疫苗或其中特定成分過敏者，應列為接種禁忌。

表二、國內現行使用常規疫苗之thimerosal（硫柳汞）、磷酸鋁/氫氧化鋁含量一覽表

疫苗項目	廠牌	劑型 目前採購	Thimerosal ²	每劑 Thimerosal 濃度 ¹	每劑含 汞量mcg	磷酸鋁/ 氫氧化 鋁
卡介苗（BCG）	疾病管制局	多劑型	0			X
B型肝炎疫苗	Merck	單劑型	0			V
B型肝炎疫苗	GSK	單劑型	*			V
A型肝炎疫苗	GSK	單劑型	0			V
A型肝炎疫苗	Merck	單劑型	0			V
白喉破傷風非細胞性百日咳、b型嗜血桿菌疫苗及不活化小兒麻痺五合一疫苗（DTaP-Hib-IPV）	Sanofi Pasteur	單劑型	0			V
白喉破傷風非細胞性百日咳、b型嗜血桿菌疫苗及不活化小兒麻痺五合一疫苗（DTaP-Hib-IPV）	GSK	單劑型	0			V
減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗（Tdap）	Sanofi Pasteur	單劑型	0			V
減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗（Tdap）	GSK	單劑型	0			V
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）	Sanofi Pasteur	單劑型	0			V
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）	GSK	單劑型	0			V
水痘疫苗	GSK	單劑型	0			X
水痘疫苗	Merck	單劑型	0			X
麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗（MMR）	Merck	單劑型	0			X

疫苗項目	廠牌	目前採購劑型	Thimerosal ²	每劑 Thimerosal 濃度 ¹	每劑含汞量 mcg	磷酸鋁/氫氧化鋁
麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗 (MMR)	GSK	單劑型 多劑型	0			X
日本腦炎疫苗 (JE)	國光	單劑型	+	0.01%	25	X
破傷風減量白喉混合疫苗 (Td)	疾病管制局	多劑型	+	0.01%	25	V
流感疫苗	Sanofi Pasteur	幼兒劑型 成人劑型	0			X
流感疫苗	GSK	幼兒劑型 成人劑型	0			X
流感疫苗	國光	成人劑型	0			X
流感疫苗	國光	幼兒劑型	0			X
流感疫苗	Novartis	成人劑型	*			X
十三價結合型肺炎鏈球菌疫苗	Wyeth	單劑型	0			V

備註：

- 目前國內外以thimerosal為保存劑之產品，其thimerosal濃度多在0.01%w/v以下，即每劑量含thimerosal 50mcg以下，約相當於含25mcg mercury（汞）。
我國規範疫苗含thimerosal濃度不得超過0.012%w/v（相當於60mcg/每劑量）。
- + 以thimerosal當保存劑
* 製程使用thimerosal，但最後產品會移除，並不以thimerosal當保存劑，相當於不含thimerosal
0 不含thimerosal
- 部分疫苗有1家以上廠商供應，該年度使用疫苗廠牌視得標廠商而定。
- 我國規範疫苗每人體劑量中之鋁含量不得超過1.25mg。

• 佐劑（adjuvants）：

不同含量的鋁鹽通常被用來當佐劑以提升免疫力和增強免疫反應，大多使用在不活化疫苗（如B型肝炎疫苗、白喉、破傷風類毒素等），最近有些新型疫苗採用非鋁鹽的佐劑。

有效的預防接種

除了疫苗本身品質，維持疫苗的正確冷儲，同時接種時必須依循規範的接種項目、劑量、途徑、部位與接種劑次、間隔及正確的接種技術執行，另亦應評估各疫苗的接種禁忌及注意事項與熟悉接種後反應的處置，才能確實達到接種的最佳效益。

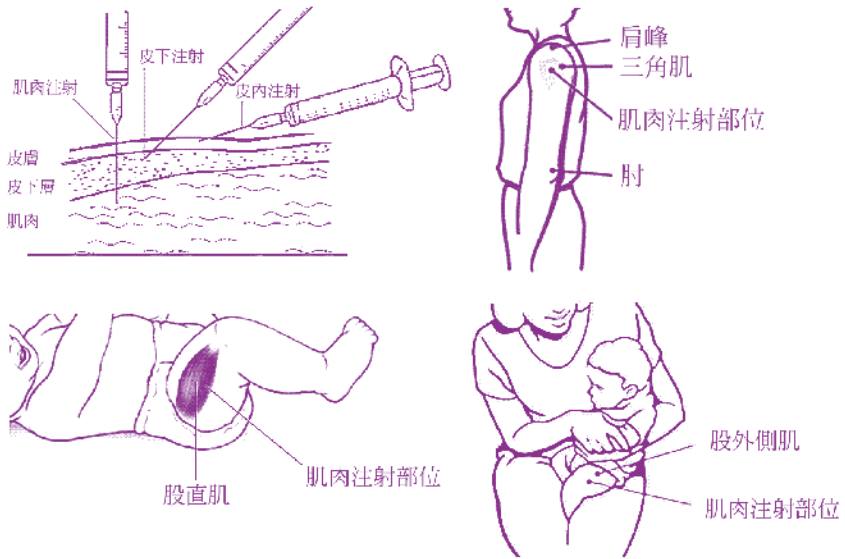
疫苗的接種部位、途徑與注意事項

醫護人員為每位個案實施接種前，應遵守洗手、三讀五對及疫苗準備過程的無菌技術等作業規範，對於接種後可能的反應則應於接種前進行衛教，並教導個案或家長協助有效的固定接種部位。針對罕見可能之休克過敏反應須隨時備置急救藥物（epinephrine 1:1,000）與設備，並能緊急處理；建議接種後最好觀察30分鐘再離開。

疫苗接種盡量避開有神經及血管的部位，一般建議於大腿前外側或上臂三角肌部位接種，均不應注射於臀部（含皮下脂肪且有傷及坐骨神經的可能，尤以B型肝炎更會降低免疫效果），針對兩歲以下嬰幼兒，建議接種部位為大腿前外側（卡介苗除外）。

國內現行常規接種的卡介苗採皮內接種於左上臂三角肌中央，麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗、水痘、日本腦炎疫苗採皮下注射，其餘不活化疫苗則採肌肉注射（〈圖一〉、〈表三〉）。另，一般不活化疫苗為了增強免疫反應，常常會加入免疫佐劑（adjuvant）。這類含有免疫佐劑的疫苗均應採肌肉注射方式，若接種於皮下，可能引起厲害的局部炎症反應，甚至形成無菌性膿

圖一、接種途徑與部位



瘍 (sterile abscess)；除非特別的核准許可，不同種類的疫苗不可混成一針注射。

除卡介苗統一使用28號、1/2吋的針頭或部分預充填式疫苗搭配的固定針頭，在國內一般幼兒多採用24-25號、1-1¼吋針頭接種疫苗，一歲以下嬰兒或早產兒，則可因應使用更小管徑或5/8吋針頭，成人接種一般使用23號、1¼吋，而針頭管徑與長度均可就個案的體重、肌肉等狀況再調整因應。

B型肝炎疫苗與B型肝炎免球蛋白 (HBIG) 同時施打建議應分開不同側部位，如有必須同時於同側接種兩種以上疫苗 (含其他針劑)，應接種於至少相隔1-2吋的不同部位，避免局部反應的重疊與混淆，注射後應用酒精棉球輕壓 (不用搓揉或按摩) 接種處3~5分鐘，減少出血機會。

表三、疫苗注射途徑

疫苗縮寫	中文名稱	途徑
HepB	B 型肝炎疫苗	肌肉
BCG	卡介苗	皮內
DTaP-Hib-IPV	五合一疫苗(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混合疫苗)	肌肉
PCV	肺炎鏈球菌疫苗 (結合型)	肌肉
Influenza	流感疫苗	肌肉
MMR	麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗	皮下
Varicella	水痘疫苗	皮下
JE	日本腦炎疫苗	皮下
HepA	A 型肝炎疫苗	肌肉
Tdap-IPV	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	肌肉
PPV	肺炎鏈球菌疫苗 (多醣體型)	肌肉
DT	白喉、破傷風混合疫苗	肌肉
Td	破傷風、減量白喉混合疫苗	肌肉
IPV	不活化小兒麻痺疫苗	肌肉

目前國內上市使用的疫苗，幼兒（童）於接種疫苗時因哭鬧、扭動，致使口服/注射過程發生疫苗吐出/滲漏等，輪狀病毒疫苗依仿單建議不用補服，至於其他非口服（肌肉或皮下注射）疫苗，則於不同部位再補接種1劑。

表四、疫苗接種後可能發生的不良反應及處理方法

疫苗種類	反應及處理方法
卡介苗 [◎]	注射後接種部位大多有紅色小結節，不需特別處理，若變成輕微的膿泡或潰瘍，不需要擠壓或包紮，只要保持局部清潔，約經2-3月潰瘍就會自然癒合。 如果接種部位出現多量的膿液或發生同側腋窩淋巴腺腫大情形，可請醫師診治。
B型肝炎疫苗 [‡]	一般少有特別反應。
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 [‡]	接種後1-3天可能發生注射部位紅腫、酸痛，偶爾有哭鬧不安、疲倦、食慾不振或嘔吐等症狀，通常2-3天後會恢復。 不停啼哭或發高燒之症狀較為少見；而嚴重不良反應如嚴重過敏、昏睡或痙攣則極為罕見。 如接種部位紅腫持續擴大、接種後持續高燒超過48小時或發生嚴重過敏反應及嚴重不適症狀，應儘速請醫師處理。
水痘疫苗 [◎]	局部腫痛，注射後5-26天於注射部位或身上出現類似水痘的水泡。
麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗 [◎]	在接種後5-12天，偶有疹子、咳嗽、鼻炎或發燒等症狀。
日本腦炎疫苗 [‡]	一般少有特別反應。
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 [‡]	接種部位常有紅腫、疼痛現象，偶爾有食慾不振、嘔吐、輕微下痢、腸胃不適等症狀。上述局部反應，通常都是短暫的，會在數天內恢復，請勿揉、抓注射部位。 如接種部位紅腫、硬塊不退、發生膿瘍或持續發燒，請儘速就醫。
流感疫苗 [‡]	局部腫痛，偶有發燒、頭痛、肌肉酸痛、噁心、皮膚搔癢、尋麻疹及紅疹等全身性輕微反應，一般會在發生後1-2天內自然恢復。
肺炎鏈球菌多醣體疫苗 [‡]	1. 少數可能發生注射部位疼痛、紅腫的反應，一般於接種2天內恢復。 2. 發燒、倦怠等嚴重副作用則極少發生。 3. 接種後應於接種單位觀察至少30分鐘，無恙後再離開。 4. 接種後如有持續發燒、嚴重過敏反應，如呼吸困難、氣喘、眩昏、心跳加速等不適症狀，應儘速就醫離清病因，並通報當地衛生單位。
結合型肺炎鏈球菌疫苗 [‡]	1. 接種後少數的人可能發生注射部位疼痛、紅腫的反應，一般於接種2天內恢復。 2. 發燒、倦怠等嚴重副作用則極少發生，接種後如有持續發燒、嚴重過敏反應，如呼吸困難、氣喘、眩昏、心跳加速等不適症狀，應儘速就醫，請醫師做進一步的判斷與處理。

◎ 活性減毒疫苗 # 不活化疫苗

- 如本身有熱性痙攣的病史，在接種疫苗後，可能會增加出現熱性痙攣之機會。除需注意體溫變化外，亦請於接種前告訴醫師，俾利其評估退燒藥之服用時機。

接種後可能發生的反應與處理

接種疫苗後可能發生的局部紅腫、疼痛，通常2~3天內會消失，至於發燒如係在該項疫苗所列可能時間發生，可使用醫師給的退燒藥（aspirin在兒童可能引起雷氏症候群，故應選用其他成分的退燒藥），但如高燒不退或有其他特殊症狀，則可能染患其他疾病，應儘速就醫診察，找出真正的病因。

各項疫苗接種後的反應及處理方法如〈表四〉，若仍有預防接種相關問題，可撥打各地衛生局預防接種諮詢專線洽詢。

疫苗的接種時程、接種間隔

每種疫苗建議的接種劑次與各劑次的接種間隔，除考量是否可在該時期誘發良好免疫力之外，也需考慮感染該疾病的好發年齡與感染危險性，進而抉擇其最有利又最能發揮免疫效力的接種時程。如百日咳疫苗對於嬰兒前期的免疫效果雖然較大嬰兒差，但考慮小嬰兒一旦得到百日咳罹病率甚至死亡率甚高，故仍建議嬰兒及早接種。而如麻疹疫苗在1歲以前接種，可能會受到來自母親抗體的干擾使免疫反應效果較差，故建議在1歲以後接種。

目前國內使用的疫苗，以活性減毒疫苗與不活化疫苗分類：

- (1) 不活化疫苗兩者間可同時或間隔任何時間接種。
- (2) 兩項活性減毒疫苗間可同時接種，否則必須間隔四週以上以避開干擾。
- (3) 不活化疫苗與活性減毒疫苗間，除霍亂疫苗與黃熱病疫苗應間隔3週以上，其他可同時（分開不同部位）接種或間隔任何時間接種。

（國內現行上市之各項疫苗分類與接種間隔時間乙覽表詳如〈表五〉）

表五、各項預防接種間隔時間之覽表

疫苗種類	最短間隔時間	
不活化疫苗	<ul style="list-style-type: none"> ◆ B型肝炎疫苗 (HepB) ◆ 白喉破傷風非細胞性百日咳混合疫苗 (DTaP) ◆ 減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗 (Tdap) ◆ 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) ◆ 白喉破傷風混合疫苗 (DT) ◆ 破傷風減量白喉混合疫苗 (Td) ◆ 注射式小兒麻痺疫苗 (IPV) ◆ 日本腦炎疫苗 (JE) ◆ A型肝炎疫苗 (HepA) ◆ b 嗜嗜血桿菌疫苗 (Hib) ◆ 流感疫苗 (Flu) ◆ 狂犬病疫苗 (Rabies) ◆ 多醣體流行性腦脊髓膜炎疫苗 (MPSV4) ◆ 結合型肺炎鏈球菌疫苗(PCV) ◆ 多醣體肺炎鏈球菌疫苗(PPV) ◆ 人類乳突病毒疫苗(HPV) ◆ A型肝炎B型肝炎混合疫苗 (HepA-HepB) ◆ 五合一疫苗 (DTaP-IPV-Hib) ◆ 六合一疫苗 (DTaP-IPV-HepB-Hib) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 與其他不活化疫苗可同時 (分開不同部位) 接種或間隔任何時間接種。
活性減毒疫苗	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 卡介苗 (BCG) ◆ 麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗 (MMR) ◆ 黃熱病疫苗 (Yellow fever) ◆ 水痘疫苗 (Varicella) ◆ 輪狀病毒疫苗 (Rota) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 可同時接種，如不同時接種最少要間隔1個月。如為口服活性減毒注射式疫苗可與其他活性減毒注射式疫苗同時或間隔任何時間接種。 ◆ 接受一般肌肉注射免疫球蛋白治療或HBIG者，宜間隔3個月後再接種MMR或水痘疫苗* (palivizumab無須間隔)。 ◆ 輸過血或接受靜脈注射血液製品者，宜間隔6個月後再接種MMR及水痘疫苗 (Washed RBCs無須間隔)。 ◆ 曾靜脈注射高劑量 (≥ 1 g/kg) 免疫球蛋白治療者，宜間隔11個月後再接受MMR或水痘疫苗。

疫苗種類	最短間隔時間	
不活化疫苗 與 活性減毒疫苗	(上列兩種類)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 霍亂疫苗與黃熱病疫苗應間隔3週以上。 ◆ 其他可同時（分開不同部位）接種或間隔任何時間接種。

備註：

1. 小於1歲之麻疹個案接觸者，如已施打肌肉注射免疫球蛋白（IMIG），應間隔6個月以上再接種MMR或水痘疫苗。
2. 針對少數可能補接種白喉破傷風全細胞性百日咳混合疫苗（DTwP）之幼兒，建議與日本腦炎疫苗接種間隔1個月。

免疫球蛋白的使用與結核菌素測驗與疫苗接種間隔

有些病人因必須使用免疫球蛋白進行治療，因此可能干擾到活性減毒疫苗的免疫效果，應依循下列接種間隔安排接種，以避免影響接種效益：

- 接受一般肌肉注射免疫球蛋白治療或HBIG者，宜間隔3個月後再接種MMR或水痘疫苗（palivizumab無須間隔）。
- 輸過血或接受靜脈注射血液製品者，宜間隔6個月後再接種MMR及水痘疫苗（washed RBCs無須間隔）。
- 曾靜脈注射高劑量（ $\geq 1\text{g/kg}$ ）免疫球蛋白治療時，宜間隔11個月後再接受MMR或水痘疫苗。
- 如果接種MMR、水痘疫苗兩週內使用免疫球蛋白，則該劑疫苗應視為無效（不影響黃熱病、口服小兒麻痺、輪狀病毒疫苗效力）。
- 由於MMR、水痘疫苗的接種可能抑制結核菌素測驗（TST）反應，故該等疫苗可與TST同時進行，或是先進行TST再接種疫苗，否則必須於接種該等疫苗間隔至少四週以後再執行TST。

疫苗可提前接種與間隔的縮短原則

針對相關疫苗其因特殊情況無法依循規範之時程與間隔接種者，在考量不影響接種效益前提下，各項疫苗的可提前接種與間隔的縮短如下：

• 提前接種

1. 第一劑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最早可提前於出生滿一個半月時接種。
2. 日本腦炎疫苗最早可再提前一個月。

• 接種間隔

1. B型肝炎疫苗前兩劑間隔至少四週（可容許提前二、三天），第三劑可提前一個月以內。
2. 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前三劑間隔至少一個月，第四劑與第三劑至少間隔六個月。
3. 日本腦炎疫苗前兩劑間隔兩週不宜再縮短，第三劑與第二劑至少間隔六個月。

同類疫苗產品的廠牌交替

不同廠牌的同類疫苗，雖然因所含成分及製備過程不同，可能誘發不同的免疫反應，然而已有多種疫苗其廠牌的互換影響相當有限，故已被認定是可互換，包括白喉、破傷風類毒素疫苗、A肝、B肝疫苗（但以3劑時程接種並不宜以2劑時程產品互換）及狂犬病疫苗。至於輪狀病毒疫苗如有廠牌交替則應以3劑時程完成。

疫苗供貨穩定充足時，建議以使用同一廠牌為原則，惟如遇特殊原因（如原接種廠牌不明、疫苗缺貨或政府供貨問題等），

基於保障幼兒健康，讓幼兒按時完成疫苗接種為最優先的考量，則可以不同廠牌替用。

預防接種紀錄的永久保存

嬰幼兒自出生後各項疫苗接種的日期及接種單位等資料，應登記在兒童健康手冊的「預防接種時程及紀錄表」上（如〈圖二〉），妥善永久保存，以提供後續醫護人員接種之參考。幼稚園、托兒所及國小新生入學時，必須繳交該紀錄影本，經校方及衛生單位檢查，若有未完成接種的疫苗，則安排進行補接種。另外出國就學、工作或移民等，各國亦多要求檢查該接種證明。

幼兒接種紀錄遺失，可向原接種單位申請補發，如在各不同地點接種，可先向戶籍所在地衛生所洽詢，如接種資料均經衛生所登入電腦（通常在衛生所或衛生單位合約的醫院診所接種者，其相關資料會轉介回戶籍地衛生所），則可由衛生所統一補發。

圖二、預防接種時程及紀錄表

The image shows three versions of the 'Prevention Vaccination Schedule and Record Form' (預防接種時程及紀錄表). The first form on the left is the main form, and the two on the right are additional pages or sections. Each form includes fields for the child's name, date of birth, sex, and address. Below these fields is a table with columns for 'Vaccine Name' (疫苗名稱), 'Dose' (劑數), 'Date' (日期), and 'Status' (接種狀態). The forms are designed to be filled out by healthcare providers to track a child's vaccination history.

疫苗漏打、延遲或接種狀況不明的補種方式

各項疫苗規定的接種時程一般是經研究達到最佳的免疫效果；學齡前幼童如非因接種禁忌或特殊情形延遲接種，漏打或延遲的疫苗不用從頭接種，但應儘速在規定的間隔繼續接種未完成的劑次，並可視個案補種之劑次，依各項疫苗可提前接種與間隔的縮短規範（34頁）酌情調整接種時程。對於接種情況不清楚的，應視作未接種而重新施打。

針對小一新生經查核預防接種紀錄，如有未完成接種的疫苗及無法提出接種紀錄證明的學童，則依循附〈表六〉之接種方式逐一完成補種。

表六、國小新生入學後預防接種紀錄檢查與補種指引

疫苗別	學前應完成劑數	新生查卡注意事項	補種建議		
卡介苗 (BCG)	1		無接種紀錄且結核菌素測驗陰性者安排補種		
			完成 ² 劑次	補種劑次	補種時程 ¹
B 型肝炎疫苗 (HepB)	3	接種六合一疫苗之劑次列入計算	0 1 2	3 2 1	0 → 1m → 6m 0 → 5m
小兒麻痺疫苗 (OPV/IPV)	4	1. 接種五合一或六合一疫苗之劑次列入計算 2. DTP/DTaP/Tdap 相關疫苗第4劑在4歲以後才完成接種，則滿5歲應接種之 Tdap-IPV 疫苗可不再接種。	0	4	Tdap-IPV → IPV ³ → IPV ⇒ IPV
			最近1劑 < 4歲		
			1	3	Tdap-IPV → IPV ³ ⇒ IPV
			2	2	Tdap-IPV ⇒ IPV
			3	1	Tdap-IPV
最近1劑 ≥ 4歲					
1	2	Tdap-IPV ⇒ IPV			
2、3	1	Tdap-IPV			

疫苗別	學前應完成劑數	新生查卡注意事項	補種建議		
白喉破傷風百日咳混合疫苗 (DTP/DTaP)	4	1. 接種五合一或六合一疫苗之劑次列入計算 2. DTP/DTaP/Tdap相關疫苗第4劑在4歲以後才完成接種，則滿5歲應接種之Tdap-IPV疫苗可不再接種。	0	3	Tdap-IPV → Tdap-IPV ⇨ Td
			最近1劑 < 4歲		
			1 2 3	3 2 1	Tdap-IPV → Tdap-IPV ⇨ Td Tdap-IPV ⇨ Td Tdap-IPV
			最近1劑 ≥ 4歲		
			1 2、3	2 1	Tdap-IPV ⇨ Td Tdap-IPV
麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗 (MMR)	2		0 1	2 1	MMR → MMR MMR
水痘疫苗 (Varicella)	1	已自然感染過水痘經醫師確診者無須再接補種	0	1	Varicella
日本腦炎疫苗 (JE)	4	已接種之2劑均為活性減毒疫苗者 (如：在大陸接種)，僅需在滿5歲至入學前再接種1劑	0 1 2 3	3 3 2 1	JE → JE ⇨ JE JE → JE ⇨ JE JE ⇨ JE JE
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)	1	使用於入學前滿5歲以上接種	0	1	Tdap-IPV

備註：

- 間隔2週，➡ 間隔1個月，➤ 間隔2個月，⇨ 至少間隔6個月
- 從未接種或忘記有無接種各項疫苗者，完成劑次視為0。
- 如為OPV/IPV及DTP/DTaP/Tdap均未完成而需補種者，本劑應改接種Tdap-IPV。
- 102年起，MMR疫苗第二劑、Tdap-IPV疫苗與日本腦炎疫苗第四劑納入滿5歲至入學前應完成項目。

來往兩地的幼童預防接種該如何接續

若攜子女居住或往來於兩國之間，由於各國之預防接種項目與時程，可能因該國的疾病流行趨勢等相關因素而有些微不同，至當地應先瞭解該國之預防接種項目與時程，再依其規定接續完成各項預防接種；回國後其預防接種之接續，可攜帶原使用保存之預防接種紀錄至各地衛生所（室）及各縣市預防接種合約醫院診所完成補接種。

各項疫苗接種禁忌與注意事項

接種疫苗主要是爲了要預防疾病，雖然所有疫苗都不可避免的會引起一些副作用，但多是短暫可恢復的，而其發生嚴重副作用的機率極微，相較於感染疾病的危險性，在利多於弊的考慮之下，實施疫苗接種仍是疾病防治的最佳策略。惟在某些特殊情況下，可能會使得疫苗接種發生嚴重的副作用，這些情形也就是疫苗接種的禁忌。另外部分情況可能讓個案接種副作用的發生率升高，或是使得疫苗失去效力，這些就必須列入注意事項提醒醫師。（各項疫苗之接種禁忌及注意事項詳列如〈表七〉）

表七、各項常規疫苗接種禁忌與注意事項

疫苗種類	接種禁忌	注意事項
B型肝炎疫苗 (Hepatitis B)	<ul style="list-style-type: none">• 先前接種本疫苗或對本疫苗任何成分曾發生嚴重過敏反應者。	<ul style="list-style-type: none">• 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。• 出生體重未達2000公克（出生一個月後或體重超過2000公克，即可注射）。[#]
減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗 (Tdap) ※	<ul style="list-style-type: none">• 先前接種白喉破傷風百日咳相關疫苗及小兒麻痺疫苗或對本疫苗任何成分曾發生嚴重過敏反應者。• 接種含百日咳疫苗後7天內曾發生腦病變，且無其他可解釋病因者。	<ul style="list-style-type: none">• 患有進行性痙攣症或神經系統疾病者，宜於醫師判斷病情已經穩定後才注射疫苗。• 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。• 先前接種含破傷風疫苗後6週內曾發生過Guillain-Barré 症候群者。• 曾接種含破傷風類毒素疫苗後，發生Arthus過敏反應者，與次劑含破傷風類毒素疫苗應間隔10年以上再接種。• 不適宜接種含百日咳之本項疫苗者，可改接種破傷風減量白喉混合疫苗（Td）

疫苗種類	接種禁忌	注意事項
減量破傷風白喉非細胞性百日咳、不活化小兒麻痺混合疫苗 (Tdap-IPV) ※	<ul style="list-style-type: none"> • 先前接種白喉破傷風百日咳相關疫苗及小兒麻痺疫苗或對本疫苗任何成分曾發生嚴重過敏反應者。 • 接種含百日咳疫苗後7天內曾發生腦病變，且無其他可解釋病因者。 	<ul style="list-style-type: none"> • 患有進行性痙攣症或神經系統疾病者，宜於醫師判斷病情已經穩定後才注射疫苗。 • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 先前接種含破傷風疫苗後6週內曾發生過Guillain-Barré 症候群者。 • 曾接種含破傷風類毒素疫苗後，發生 Arthus 過敏反應者，與次劑含破傷風類毒素疫苗應間隔10年以上再接種。 • 不適宜接種本項含百日咳疫苗者，可改接種破傷風減量白喉混合疫苗 (Td) 及不活化小兒麻痺疫苗 (IPV)。
白喉破傷風混合疫苗 (DT)、破傷風減量白喉混合疫苗 (Td)	<ul style="list-style-type: none"> • 先前接種白喉破傷風相關疫苗或對本疫苗任何成分曾發生嚴重過敏反應者。 	<ul style="list-style-type: none"> • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 先前接種含破傷風疫苗後六週內曾發生過Guillain-Barré 症候群者。 • 接種含破傷風類毒素疫苗後，曾發生Arthus過敏反應者，與次劑含破傷風類毒素疫苗應間隔10年以上再接種。
不活化小兒麻痺疫苗 (IPV)	<ul style="list-style-type: none"> • 先前接種本疫苗或對本疫苗任何成分曾發生嚴重過敏反應者。 	<ul style="list-style-type: none"> • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 孕婦。
日本腦炎疫苗 (JE)	<ul style="list-style-type: none"> • 先前接種本疫苗或對本疫苗任何成分曾發生嚴重過敏反應者。 	<ul style="list-style-type: none"> • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 其他經醫師評估不適合接種者，不予接種。
A型肝炎疫苗 (Hepatitis A)	<ul style="list-style-type: none"> • 先前接種本疫苗或對本疫苗任何成分曾發生嚴重過敏反應者。 	<ul style="list-style-type: none"> • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 孕婦。
結合型肺炎鏈球菌疫苗 (PCV)	<ul style="list-style-type: none"> • 先前接種本疫苗或對本疫苗任何成分 (包括白喉類毒素) 曾發生嚴重過敏反應者。 	<ul style="list-style-type: none"> • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 出生未滿6 週。 • 其他經醫師評估不適合接種者。

※ 接種部位可能有紅腫、疼痛現象，偶爾有食慾不振、嘔吐、發燒等症狀。上述反應，通常都是短暫的，會在數日內恢復，請勿揉、抓注射部位。如接種部位紅腫十分嚴重或經過數日不退、出現化膿或持續發燒，請儘速就醫。

若母親為e抗原陽性之B型肝炎帶原者，寶寶應在出生24小時內儘速接種1劑B型肝炎免疫球蛋白。

疫苗種類	接種禁忌	注意事項
多醣體肺炎鏈球菌疫苗 (PPV)	<ul style="list-style-type: none"> • 先前接種本疫苗或會對本疫苗任何成分會發生嚴重過敏反應者。 	<ul style="list-style-type: none"> • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 其他經醫師評估不適合接種者。 • 本疫苗對2歲以下之嬰幼兒無效，故不宜接種。 • 10歲以上5年內未接種本項疫苗者，可經醫師評估後接種第二劑。
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)	<ul style="list-style-type: none"> • 先前接種白喉、破傷風、百日咳、b型嗜血桿菌、小兒麻痺相關疫苗或對本疫苗任何成分會發生嚴重過敏反應者。 • 接種含百日咳疫苗後7天內曾發生腦病變，且無其他可解釋病因者。 • 出生未滿6週。 	<ul style="list-style-type: none"> • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 患有進行性痙攣症或神經系統疾病者，宜於醫師判斷病情已經穩定後才注射疫苗。 • 先前接種含破傷風疫苗後6週內曾發生過Guillain-Barré 症候群者。 • 曾接種含破傷風類毒素疫苗後，發生Arthus過敏反應者，與次劑含破傷風類毒素疫苗應間隔10年以上再接種。 • 曾發生下列狀況者需經專科醫師評估後再接種： <ol style="list-style-type: none"> 1. 先前接種DTaP或DTP後48小時內曾發生不停嚴重哭鬧超過3小時、虛脫 (collapsed) 或類休克狀態 (shock-like state)、發燒超過40.5°C (105°F)，或接種後3天內曾發生痙攣 (seizures) 且無法以其他原因解釋者。 2. 需用藥物治療的心臟衰竭或發紺性心臟病者。 3. 不適宜接種含百日咳疫苗之6歲以下幼兒，可改接種白喉破傷風混合疫苗 (DT) 及不活化小兒麻痺疫苗 (IPV)。 4. 滿7歲以上不適用。
流感疫苗 (Influenza)	<ul style="list-style-type: none"> • 先前接種本疫苗或對本疫苗任何成分會發生嚴重過敏反應者。 • 已知對「蛋」之蛋白質有嚴重過敏者，不予接種。 	<ul style="list-style-type: none"> • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 出生未滿6個月。 • 先前接種本疫苗六週內曾發生Guillain-Barré 症候群者。 • 其他經醫師評估不適合接種者。
卡介苗 (BCG)	<ul style="list-style-type: none"> • 嚴重濕疹與有明顯皮膚表皮缺損的其他皮膚病、免疫機能不全者。 	<ul style="list-style-type: none"> • 疑似結核病人及疑似被結核菌感染者，勿直接接種卡介苗。 • 早產兒或出生體重在2500公克以下之新生兒 (體重一旦超過2500公克，經醫師診察確定可接種者不在此限)。 • 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 • 麻疹及水痘感染及其復原期。

疫苗種類	接種禁忌	注意事項
麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗(MMR)	<ul style="list-style-type: none"> 已知對「蛋」之蛋白質或疫苗的成份有嚴重過敏者，不予接種。 孕婦。 已知患有嚴重免疫缺失者（包括嚴重免疫不全的愛滋病毒陽性個案、先天性免疫缺失症與白血病、淋巴瘤等惡性腫瘤病人或接受化療、免疫抑制藥物治療及高劑量類固醇者）。 	<ul style="list-style-type: none"> 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 最近曾輸血或接受其他血液製劑者（如免疫球蛋白），應詢問原診治醫師何時可接種MMR（請見「各項預防接種間隔時間乙覽表」） 曾有血小板低下症或血小板缺乏紫斑症的疾病史者，宜請醫師評估。 接受結核菌素測驗者，如未於接種前或接種當天接受測驗，應於接種一個月後再接受測驗。 女性接種後4週內應避免懷孕。
水痘疫苗(Varicella)	<ul style="list-style-type: none"> 先前接種本疫苗或對本疫苗任何成分曾發生嚴重過敏反應者。 已知患有嚴重免疫缺失者（包括嚴重免疫不全的愛滋病毒陽性個案、先天性免疫缺失症與白血病、淋巴瘤等惡性腫瘤病人或接受化療、免疫抑制藥物治療及高劑量類固醇者）。 孕婦。 	<ul style="list-style-type: none"> 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。 最近曾輸血或接受其他血液製劑者（如免疫球蛋白），應詢問原診治醫師何時可接種水痘疫苗（請見「各項預防接種間隔時間一覽表」） 接種前24小時內曾接受特定抗病毒藥物者（如：acyclovir、famciclovir或valacyclovir），於接種後間隔14天以後再重新開始服用這些藥物。 女性接種後4週內應避免懷孕。 接種後皮膚出現紅疹者，應避免接觸嚴重免疫不全者。 18歲以下兒童接種水痘疫苗後6週內宜避免使用水楊酸類藥品（salicylates）。

常被誤解的接種禁忌

- 最近感染疾病或正接受抗生素治療。
- 病狀輕微、低度發燒或輕微腹瀉。
- 正接受抗生素治療。
- 疾病的恢復期。
- 之前接種疫苗後接種部位產生局部紅、腫、痛的反應或發燒溫度 $\leq 40.5^{\circ}\text{C}$ 。
- 早產兒：除B型肝炎疫苗應在體重達2,000公克或出生一個月後接種（在此之前接種的劑次不納入計算），以及體重2,500公

克時需接種卡介苗之外，其餘疫苗的接種年齡與足月兒並無不同，且疫苗劑量不應減少。

- 家庭接觸成員有孕婦：接種MMR疫苗的幼兒並不會傳播這些病毒；而雖有極少數因注射水痘疫苗之反應而傳播病毒給週遭的人的相關報告，也多是輕微的感染。因此，若孩童的母親或有家庭懷孕成員並非幼兒接種疫苗的禁忌。
- 母乳哺育：疫苗中唯一曾自母乳中分離出來的病毒來自德國麻疹疫苗，但無證據指出其對嬰兒有害。
- 家庭接觸成員有免疫不全者：並非接種活性減毒疫苗的禁忌，只是不應給接受幹細胞移植或嚴重免疫缺損的人接種並應給予保護的環境。
- 除非對neomycin或streptomycin或制菌劑有嚴重的過敏反應（anaphylactic reaction）若只是對penicillin或其他抗生素有過敏者，仍可接種疫苗，可參考仿單或諮詢醫師。
- 家族中有人有過敏體質：除非是對於疫苗成分有嚴重過敏反應才是禁忌。
- 幼童或家族中人有抽搐病史。
- 家族中發生嬰兒猝死症候群或接種後發生任何其他不良反應者。
- 營養或發育不良者。

疫苗的冷運冷藏管理

預防接種最重要的是施打有效的疫苗，疫苗一般必須儲存於規範的溫度，不當的溫度運送或儲存，都會破壞疫苗，甚至導致疫苗完全失效，是以疫苗從原製造廠至運送到國內，經檢驗封緘，再下貨到衛生局、衛生所、合約院所，甚至到學校或設站接種，直到施打到個案身上，均需維持在規範的冷儲條件下，才能維持疫苗的品質與效價、達到預期的接種效益。

活性減毒疫苗比不活化疫苗對溫度不穩定，尤其對熱更敏

感，現行使用之活性減毒疫苗如MMR、水痘疫苗、BCG均規範儲存於2~8°C，惟如非與稀釋液併同儲放，疫苗本身之冷儲溫度低於2°C，不至於危及疫苗品質。但不活化疫苗則怕熱更怕冷，需冷藏在2~8°C，且不能凍結，凍結後疫苗品質即受破壞。目前，衛生署疾病管制局採購提供嬰幼兒常規接種之各項疫苗均規範存放於2~8°C。一般稀釋液貯存於常溫下保存即可，若冷藏空間許可，接種疫苗前24小時，建議將需使用之稀釋液冷藏在2~8°C。稀釋液不能凍結，因凍結可能導致稀釋液玻璃瓶破裂而發生污染。疫苗應搭配所配發之同廠牌稀釋液使用，不可與其他廠牌疫苗稀釋液替換混用。

1、冷凍監視片使用說明

• 構造及用途

裝有顏色液體的小球並墊有白紙之指示劑。用於監控不可被凍結之疫苗於運送及儲存過程中，溫度是否暴露低於0°C以下，如使用於HBV、PCV、Flu、JE、Tdap-IPV、Td、五合一……等不活化疫苗。

• 判讀方式

- (1) 查看冷凍監視片球體是否有破裂及後墊白紙是否有染色情形。
- (2) 拿出冰箱外搖晃，並同時觀察球體內之液體是否有流動狀況，若有流動則應無破裂。

• 使用注意事項：

- (1) 對冷敏感且不可凍結之不活化疫苗置放一起，應避免冷凍監視片直接接觸冰寶而造成破裂。
- (2) 未使用時，應儲存於32°C以下，5°C以上之陰涼環境。
- (3) 建議於屆效期前三個月，即汰換新凍片。



2、溫度監視片及監視卡使用說明

溫度監視卡說明

• 構造及用途

監視卡上黏貼之監視片有A、B、C、D共四格溫度指數監控窗格用於監測溫度變化，可依背後說明（如下圖）推估疫苗於運送及儲存過程中可能暴露之溫度與時間。

• 效期

監控窗格下方鋼印第一數字為西元年，後三碼為該年第幾天製造，監視片有效期自該日期起兩年。

填寫及使用說明（請參閱背面之說明）



監視卡正面



- 收到疫苗時，請在卡片填寫入庫日期、入庫溫度指數、地點。
- 將監視卡與疫苗擺放在一起，並每日查看溫度指數變色情形。
- 轉出疫苗時，請在卡片填寫出庫日期、出庫溫度指數。

監視卡反面



- 當溫度 $>10^{\circ}\text{C}$ 時由A格開始變藍，如果溫度降到 10°C 以下，則藍色停止擴散。如：A格全藍，表示疫苗可能暴露於 12°C 3天或 21°C 2天。
- 如果D格變藍，表示此冰箱疫苗曾暴露在 34°C 以上的溫度下至少2小時，疫苗全數毀損不能使用，請立即通報衛生所處理，並檢查釐清冷運冷藏設備問題，加以改善。

3、高低溫度計使用說明

• 用途

監測某一段時間內疫苗冷藏環境之溫度範圍。

• 判讀 (右圖)

• 舉例：自8/15下午 5點至8/16上午 8點期間監測之溫度顯示：

曾經最高溫：23°C (標示Max.藍柱下緣)

曾經最低溫：5°C (標示Min.藍柱下緣)

查看時溫度：17°C (左右水銀柱上緣)

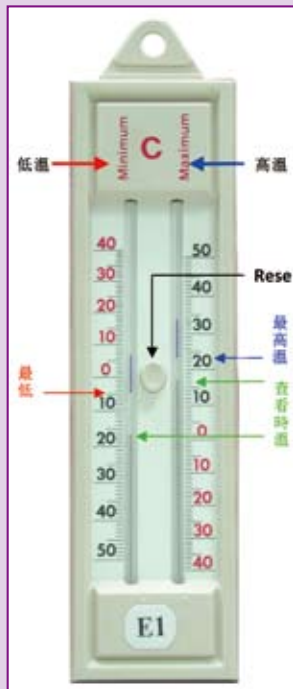
• 小叮嚀

(1) 查看溫度時，應垂直握溫度計，平視判讀數據。

(2) 查看結束時，按壓溫度計中央「Reset」鍵，使藍柱與水銀柱密合，重新開始監測溫度變化。

(3) 「查看時溫度」需同時查看左右水銀柱上緣顯示之溫度；如水銀柱斷裂或左右水銀溫差>1°C，即應汰換。

* 基於水銀式溫度產製未來將受限制，現已有電子式高低溫度監視器上市，如經查核監測其溫度偵測與高低溫度計並無誤差，或更能密切監測實際溫度變化，且其溫度感應器可架設於應監測位置，亦可採用。(如下圖)



4、疫苗冷儲溫度監控

一、確實監測及掌握冰箱各層各區冷儲溫度範圍

- (一) 監測冰箱冷儲溫度維持2~8°C之間：每年於每季或5月、11月進行監測及記錄疫苗冰箱各層、分區域之實際冷儲溫度範圍，視所使用的疫苗冰箱大小，運用data logger或高低溫度計逐層甚或分層不同區域（左右、前後側）位置，逐一測量及記錄冰箱各層/各區域位置之溫度分佈狀況。
- (二) 依據前述監測結果依活性滅毒、不活化疫苗對於溫度敏感之特性，將疫苗置放適切位置並據以抉擇溫度監測點。（※如最低溫區域置放活性滅毒疫苗）

二、高低溫度計監測及查核記錄溫度

- (一) 應至少於冰箱監測之最高溫區域及次低溫(置放不活化疫苗)區域各擺放1支高低溫度計。
- (二) 每天至少2次（上、下午）查核記錄冰箱之最高溫度、最低溫度、查核時溫度。
- (三) 記錄方式：
 - 最高溫度：查看每一支高低溫度計，以高溫最高者為記錄溫度。
 - 最低溫度：查看每一支高低溫度計，以低溫最低者為記錄溫度。
 - 查核時溫度：查看時現在溫度較低者為記錄溫度。

三、查核溫度監視卡指數

溫度監視片之擺置應設法以開冰箱後能直接目視辨識為原則，俾快速正確掌握溫度指數變色情形。

四、查核冷凍監視片

- (一) 建議在冰箱監測之次低溫區域置放不活化疫苗之同一監測點同時置放2片冷凍監視片，以為發生異常低溫併同其他監測結果之判讀參考。
 - (二) 每天查看時應拿出冰箱外搖晃，並同時觀察球體內之液體是否有流動狀況，以確認是否破裂。
- 疫苗冷儲設備區之各項電源、電線、溫度感應器等，均應以適合材料固定並明顯標示，俾預防脫落及緊急事故之快速辨別應變。
 - 現今已有體積、價格合宜適用於冰箱等冷儲設備之溫度持續記錄器（如下圖），其可依需求設定間距持續監測溫度變化，並可於電腦讀取詳細資料、溫度變化曲線，建議可選擇使用量置放於不活化疫苗監測較低溫層，以為可能溫度異常事件之疫苗品質評估更具體依據。



5、疫苗冷儲設備溫度異常緊急應變

一、立即查核記錄下列事項並通報衛生所緊急聯絡人，如有疑問，同時提供最近一次監測疫苗冷儲設備各層/各區之溫度分佈紀錄。

- (一) 各層冷儲之疫苗種類、數量及擺放位置。
- (二) 高低溫度計：擺放監測之層架、位置及其顯示最高溫度、最低溫度、查看時溫度。
- (三) 溫度監視卡：各層各項疫苗之溫度監視片變色指數。
- (四) 冷凍監視片：擺放位置及是否破裂。

二、檢查疫苗冷儲相關設備

- (一) 設備溫度可回復正常狀況：密切監控溫度至維持正常（ $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ ）狀況，再將疫苗依規定置放冷儲。
- (二) 設備溫度無法回復正常狀況：將疫苗移出置於冰桶，後送衛生所；或移至另一平時已依疫苗冷藏管理規範監測溫度正常（ $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ ）之冷藏設備。

【注意：務必併同移出原監視各該項疫苗之溫度監視卡及冷凍監視片，並與其原疫苗置放在一起。】

三、與衛生所確立後續因應措施

- (一) 溫度異常高溫：依疫苗溫度監視卡變色指數（累計由廠商進口至合約院所冷儲期間），評估儘速使用完畢。
如溫度監視卡D格變藍，則表示疫苗曾暴露在 34°C 以上的溫度至少2小時，該批疫苗全數列毀損不能使用。
- (二) 溫度異常低溫：冷凍監視片破裂且溫度監測低於 0°C ，則疫苗毀損不能使用。
- (三) 疫苗毀損：依「公費疫苗毀損賠償等級」規定標準，辦理後續賠償或無需賠償相關作業。

【作者簡介】

陳淑芳

◎ 現職

行政院衛生署疾病管制局第二組預防接種科
簡任技正

◎ 經歷

行政院衛生署疾病管制局第二組預防接種科
科長

行政院衛生署防疫處科員、專員

臺北市政府衛生局技佐

◎ 學歷

臺北醫學院護理系 學士



李秉穎

◎ 現職

臺大醫學院小兒科副教授

臺大醫院小兒部主治醫師

◎ 學歷

國立臺灣大學醫學系畢

國立臺灣大學臨床醫學研究所博士

◎ 經歷

國立臺灣大學醫學院醫學系講師

臺大醫院小兒部住院醫師



【參考文獻】

1. Red Book: Active and passive immunization 2012; 11-103.
2. Pink Book: General Recommendations on Immunization 2012; 9-30
3. 行政院衛生署傳染病防治諮詢會預防接種組決議
4. WHO/ Global Vaccine Safety: Thimerosal and vaccines
5. Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Contain Harmful Preservatives, Adjuvants, Additives, or Residuals? PEDIATRICS Vol. 112 No. 6 Dec 2003, pp. 1394-1397
6. CDC, Ingredients of Vaccines - Fact Sheet
7. CDC, Vaccine administration, Recommendations and Guidelines
8. WHO/IVB/04.06: The cold chain
9. CDC, Vaccine Storage and Handling Toolkit 2012

疫苗引起的神經系統副作用

邱南昌

預防接種是防治感染性疾病最具經濟效益的方法，但仍像其他防治方法一樣，使用疫苗時或多或少都有可能產生副作用。預防接種常見的副作用包括，在注射部位之局部反應：紅、腫、熱、痛，其中少數可能造成潰爛、癍痕等；其他部位或系統的反應：如發燒、倦怠、噁心、嘔吐、腹瀉、皮疹、搔癢、淋巴腺腫等，以及神經系統受到影響的諸多表現如：頭痛、暈眩、躁動不安、痙攣、腦病變等[1,2]。一般而言，神經系統的副作用因較有可能留下後遺症，所以醫療人員和一般民衆特別重視。然而判斷疫苗接種後所發生的身體不適，究竟是否源於疫苗所導致，經常有其困難存在。

一、疫苗產生神經系統副作用之機制

疫苗在神經系統副作用產生的機制乃源於：免疫過敏反應、疫苗之直接侵害或是疫苗之毒性反應。

免疫過敏反應可侵犯中樞神經和周圍神經系統，導致腦病變、腦炎、腦脊髓炎、多發性神經根神經炎（Guillain-Barré 症候

群)、臂神經叢神經病變 (brachial neuropathy)、急性橫貫性脊髓炎 (transverse myelitis)、顱部神經病變和視神經炎等[3,4]。腦病變是指患者出現行為或意識的改變、痙攣、局部神經功能受損的狀態；若是腦脊髓液有白血球增加時則稱之腦炎。免疫過敏反應可能是疫苗導致神經系統副作用最常見的原因。疫苗雖然不同，但若經由免疫過敏反應侵犯神經系統，產生的病變則可能雷同。已有文獻顯示，可能因免疫過敏反應而出現神經系統副作用的疫苗包括：較多報告的流行性感感冒疫苗、狂犬病疫苗、天花、黃熱病疫苗等[5-8]、少數的德國麻疹疫苗、麻疹疫苗、日本腦炎疫苗、腮腺炎疫苗等[9-11]。

活性疫苗可能由疫苗株直接侵害神經系統，表現的症狀在各疫苗各有不同，發生的機率較免疫過敏反應更罕見。至於疫苗的毒性反應最常發生於全細胞型百日咳疫苗。

二、各種疫苗所引起的神經系統副作用

(一) 活性減毒性疫苗

1. 卡介苗

卡介苗的副作用主要是發生在注射部位和造成局部淋巴腺腫，神經系統幾乎不受影響。曾有接種後發生急性感覺神經病變 (sensory neuropathy) 的報告[12]，但應視為特例。

2. 口服小兒麻痺疫苗

沙賓口服小兒麻痺疫苗雖有族群免疫 (herd immunity) 的作用，對小兒麻痺的預防居功厥偉，但疫苗株本身也可能導致麻痺症狀。事實上自1980年代以後美國已無野生株導致的小兒麻痺病例，相反的所有小兒麻痺病例都是與口服疫苗相關。疫苗相關性小兒麻痺 (vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP) 特別

容易發生於免疫不全病人，此類患者佔所有VAPP患者之四分之一[13]。VAPP在美國的發生率為兩百四十萬分之一，第一劑的發生率為七十五萬分之一，是隨後幾劑的6.8倍[14]。有免疫缺陷的病人，特別是B細胞缺乏者，發生的機會是免疫正常者的三千兩百倍[15]。VAPP在口服疫苗後11至58天發生，健康者較免疫缺陷者的潛伏期短。羅馬尼亞和匈牙利發生VAPP的機率較其他國家高[16,17]，臺灣倒是相當低。部分地區其導致麻痺的則並非疫苗株本身，而是因接種率不高反覆傳播，或是在自體免疫缺陷個體反覆感染複製，造成疫苗株已修飾之毒性基因產生反轉（reversion），其改變超過1%的疫苗衍生株所致，若改用非活性的注射型沙克小兒麻痺疫苗就可避免此項危險。疫苗衍生株除了可引起口服者發病外，與之接觸的人若無抗體也可因而致病。除了引起小兒麻痺外，也可能以腦膜炎、腦炎、痙攣、橫貫性脊髓炎或Guillain-Barré症候群等表現。

3. 水痘疫苗

水痘疫苗接種後，有可能由疫苗株引起水痘，但症狀輕微。如同野生水痘病毒感染，極少數可導致小腦運動失調，疫苗株亦有可能發生小腦炎。不過如同一般水痘之小腦炎絕大部份會完全康復，疫苗引起的小腦病變也不會留下後遺症。

4. 麻疹疫苗

麻疹可引起多種神經疾病，尤其特別的是在初次麻疹感染後，有可能數年後呈現亞急性硬化性泛腦炎（subacute sclerosing panencephalitis, SSPE）。現行的麻疹疫苗為活性減毒疫苗，接種後有可能如同野生株麻疹，造成神經疾病，當然發生的機率低很多。許多神經疾病目前的資料不足以證明但也無法完全排除與麻疹疫苗的相關性，這包括腦病變、SSPE、癲癇、神經性聽覺障

礙、視神經炎、橫貫性脊髓炎、Guillain-Barré症候群等；也已有因疫苗株引起麻疹而致死的案例報告[18]。其他報告的神經系統副作用還有雷氏症候群（Reye's syndrome）、動眼神經麻痺、小腦性運動失調（cerebellar ataxia）等[19-21]。

麻疹疫苗注射後5~15天發生腦病變或癲癇，為疫苗傷害報告認可的相關期間[22]。雖發現在疫苗接種後此段時間內，腦病變和癲癇的發生率略有增加，但並無留下嚴重後遺症[23]。據估計注射麻疹疫苗後發生腦病變或腦炎的機率為兩百五十萬分之一[24]。在麻疹疫苗普遍施打後，隨著麻疹病例數減少，SSPE病例數也明顯減少。學理上雖然疫苗本身有可能引起SSPE，但流行病學的調查並未發現有直接因疫苗而導致的危險[25]，即使真有危險存在，估計其發生率僅為每百萬分之0.7例而已。麻疹疫苗最常見的神經學系統副作用是熱性痙攣，通常是在疫苗施打後第二週發生，但幾乎都完全康復[26]。

麻疹、腮腺炎、德國麻疹三合一混合疫苗（MMR）曾被懷疑與自閉症相關，但根據統計資料顯示，兩者應不具相關性[27]。

5. 腮腺炎疫苗

腮腺炎疫苗通常和麻疹、德國麻疹疫苗合成一針同時接種，其單獨的副作用較難判定。在不同的疫苗株發生副作用的機率不同，目前較少採用的Urabe株發生無菌性腦膜炎的機率為一千至兩萬分之一[10]，而我國現在是採用更安全的Jeryl Lynn腮腺炎病毒株疫苗。其他曾報告的神經相關副作用有神經性聽覺障礙、腦炎、肌肉炎等[28]。

6. 德國麻疹疫苗

德國麻疹疫苗已成功的減少先天性德國麻疹病例數。因為曾擔心孕婦給予此疫苗會造成胎兒病變，所以懷孕是列為施打MMR

的禁忌，且施打MMR後一至三個月也應避免懷孕。但研究顯示在不知懷孕情況下接種了MMR，追蹤新生兒並未發現有先天性德國麻疹的案例，故不需要因此而墮胎。過去使用的舊疫苗株會導致神經病變和關節炎；現在使用的疫苗株則不認為和神經病變相關，但和關節炎仍脫離不了關係[29]。關節疼痛和感覺異常通常在施打疫苗後7至21天發生，持續1至3天，成年女性發生比率較高，但症狀較輕微。

7. 麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘四合一混合疫苗（MMRV）

麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘四合一混合疫苗是美國在2005年上市的新疫苗，可使用於1至12歲的孩童。目前臺灣尚未引進MMRV此疫苗。根據兩篇上市後的追蹤研究發現，第一劑接種時施打MMRV五至十二天後和施打麻疹、腮腺炎、德國麻疹三合一混合疫苗（MMR）另外加上打水痘疫苗者比較，前者發生熱性痙攣的風險較高，將近兩倍。使用MMRV取代MMR加水痘疫苗的一至兩歲小孩，每2,300至2,600劑會多發生1例熱性痙攣[30,31]。儘管發生機率不高，也不至於造成後遺症，若要使用MMRV取代分開注射的MMR加水痘疫苗，應先告知家長此風險。

8. 狂犬病疫苗

過去由兔腦培養提煉的狂犬病疫苗曾有導致腦炎、無菌性腦膜炎、急性橫貫性脊髓炎等報告[8]。但改用細胞培養（Cell-culture-based vaccines）提煉的狂犬病疫苗，則鮮有神經系統副作用，僅有非典型Guillain-Barré的症候群的報告，而且發生率僅十萬分之一[32,33]，因太罕見無法確定其因果關係。

9. 牛痘

根據美國在2002至2004年接種牛痘後副作用的追蹤報告，神經學異常的事件通常輕微且為自限性，並無特殊的神經症候群發

生，嚴重的神經學副作用發生率在接種後並未增加[34]。目前臺灣已經不再提供牛痘疫苗之接種。

（二）非活性疫苗

1. B型肝炎疫苗

基因工程製造的B型肝炎疫苗雖有在注射後發生Guillain-Barré症候群、多發性硬化、中樞神經髓鞘脫失病等神經疾病的報告[35,36]，但發生率低且這些疾病罕見於幼童，所以並不影響此疫苗的接種[37]。目前的資料顯示此疫苗為相當安全的疫苗，在嬰幼兒並不會產生嚴重副作用[38]。

2. 全細胞型百日咳疫苗

此疫苗是過去常規預防接種中最易引起副作用的一種。全細胞型百日咳疫苗通常和白喉、破傷風類毒素混合成一針一起接種，故有關副作用的報告，幾乎都是該項三合一混合疫苗接種後的結果。但因白喉、破傷風類毒素鮮有副作用產生，三合一混合疫苗接種後的不良反應，一般認定為全細胞型百日咳疫苗所導致。全細胞型百日咳疫苗含有內毒素，可引起發燒和注射部位的局部疼痛。神經系統的副作用可能主要源於毒性反應，但部份可能導因於免疫過敏反應。

被認為和全細胞型百日咳疫苗有關的各種神經病變中，無導致嚴重後遺症的神經病變被證實具相關性，僅熱性痙攣、持續哭鬧和低張力低反應現象被認定為具相關性；但無菌性腦膜炎、慢性腦部傷害、Guillain-Barré症候群、學習障礙及注意力不集中則無法排除與此疫苗具相關性[2,39]。在接種全細胞型百日咳疫苗後48小時內痙攣的發生率，估計為每1,750劑發生一例。通常痙攣的發作時間短，會自動停止，常為全身泛發性的痙攣，大多同時合併發燒，而且以接種第三、第四劑疫苗時發生為多；這些特性

顯示大部份的痙攣符合熱性痙攣（febrile convulsion）的表現。據估計至多5.9%的兩歲以下熱性痙攣和此疫苗接種有關[39]。此外在注射全細胞型百日咳疫苗後引起的痙攣，其中約10%並無發燒現象[40]。疫苗注射後48小時內出現痙攣的危險因素，包括過去就有過痙攣病史及有痙攣家族史的病例。但是與其他原因引起的熱性痙攣相似，疫苗注射後引起熱性痙攣的孩童，將來有神經發展異常或是癲癇的機率並不會高於一般族群[41]。嬰兒點頭痙攣（infantile spasms）是較難有效控制且易合併神經發育遲緩的一種癲癇，目前傾向於認為此疫苗不會導致此種癲癇[42]。

低張力低反應現象（hypotonic-hyporesponsive episodes）平均在接種疫苗12小時後發生。會持續數分鐘至4小時而不會留下後遺症。報告的發生率差異範圍大，每注射十萬劑有3.5~291例出現此反應[40]。疫苗接種後的持續哭鬧是指接種後48小時內尖叫或哭鬧超過3小時以上，發生機會可達1%，但不會留下後遺症[40]。此疫苗接種後也有出現前囟膨出及臀神經炎的報告[43,44]。

疫苗注射後雖曾發現有嚴重急性神經病變和永久神經後遺症，但並不具有統計學上的意義[45]。根據英國的調查，接種疫苗後發生急性神經病變的機率為十四萬分之一；而發生永久神經後遺症的機率則為三十一萬分之一[46]。美國推測注射百日咳疫苗後發生急性神經病變的機會為每百萬劑0~10.5例[47]。有報告認為儘管發生機率很低，疫苗接種72小時內，特別是12~24小時內，可能導致持續性癲癇、昏迷、局部神經病變等嚴重神經症狀[47]。如果癲癇的發作短暫且在疫苗接種48小時後才發生，一般預後良好[48]。至於在疫苗接種24小時內出現嚴重癲癇的機率，推算為十萬六千分之一[49]。美國小兒科醫學會的結論是百日咳疫苗並未被證實會導致腦部傷害。雖然未能證實百日咳疫苗絕對不會導致腦部傷害；但即使有，發生機會也是極低；另一方面，

也並無方法檢測某個案的腦病變是否源於疫苗的注射[50]。

全細胞型百日咳疫苗接種後七天內發生腦病變，視為將來再度接種的禁忌。此處所指的腦病變定義為其他原因無法解釋的嚴重急性中樞神經病變，表現為神智改變或是持續數小時且24小時內未恢復意識的泛發性或局部癲癇。

此外還有一些接種後的狀況也應小心評估能否再接種全細胞型百日咳疫苗，包括：（1）若疫苗接種三天內發生合併或未合併發燒的痙攣，（2）接種後48小時內發生持續超過3小時的嚴重尖叫或哭鬧，（3）接種後48小時內發生低張力低反應現象，（4）接種後48小時內發生超過攝氏40.5度以上的發燒[50]。

3. 非細胞性百日咳疫苗

為了減少副作用的發生，已有非細胞性百日咳疫苗取代全細胞型百日咳疫苗，目前四合一、五合一和六合一混合疫苗裡的百日咳疫苗成分都是屬於此種。非細胞性百日咳疫苗發生不尋常哭鬧、低張力低反應現象和癲癇的機率是全細胞百日咳疫苗的十分之一。和全細胞型百日咳疫苗相同，注射第二或第三劑非細胞性疫苗發生反應的機會較第一劑大[51]。當孩童的神經性病變持續惡化時，為了避免病情因預防注射惡化或是病情惡化無法判別是否為預防注射所導致，建議先暫緩百日咳預防接種，即使非細胞性百日咳疫苗也不宜，可視年齡以Td或是DT疫苗來取代該次接種。當神經性病變穩定下來時，則依當時百日咳的流行狀況來決定是否施打疫苗。若要施打，選擇非細胞性百日咳疫苗較安全。孩子原先就有癲癇病史時，若癲癇控制仍不穩定，建議暫緩百日咳疫苗接種直至認為無進行性神經病變。而根據大規模的追蹤研究，並未發現孩童施打白喉、非細胞性百日咳、破傷風三合一疫苗與癲癇有關聯性[52]，故當癲癇控制穩定後亦以施打非細

胞性百日咳疫苗較合宜。如孩子有癲癇病史，但診斷為熱性痙攣或是已經控制良好，可施打疫苗。穩定性的神經系統疾病，如發育遲緩、腦性麻痺，並非預防注射的禁忌。早產本身亦非施打之禁忌，但需注意是否合併進行性神經病變。家族有癲癇病例者，並不影響此疫苗的施打。有癲癇危險的孩童給予百日咳疫苗接種前，應先告知危險性以及發燒的處理辦法。

4. 非活性小兒麻痺疫苗

雖然沙克非活性小兒麻痺注射疫苗以前曾有報告指出在注射後發生小兒麻痺的事件[53]，但經改進製造方法後，已無再導致神經疾病的報告，可視為相當安全的疫苗。

5. 破傷風和白喉類毒素

目前資料無法排除此類毒素與除了嬰兒點頭痙攣以外的癲癇、中樞神經髓鞘脫失病（demyelinating disease）、單神經病變（mononeuropathy）的相關性。Guillain-Barré症候群和臂神經炎則傾向於與破傷風類毒素相關[18]。然而得到臂神經炎的嬰兒與大部分成人一樣很快完全復原[44]。

6. b型流行性感胃嗜血桿菌疫苗

目前臺灣使用的b型流行性感胃嗜血桿菌（*Haemophilus influenzae* type b）疫苗為結合型疫苗，常與其他疫苗合成一針，為四合一、五合一和六合一混合疫苗的其中成分。Guillain-Barré症候群、橫貫性脊髓炎不能認定或排除與此疫苗有關。尚無確認由此疫苗引起的神經系統副作用。

7. 流感疫苗

雖然有各種神經系統疾病曾被報告發生在注射流感疫苗後，但較具統計上意義的事件為美國在1976年，有1,300病例在注射豬流感疫苗後八週內發生Guillain-Barré症候群[54]，但之後幾年

並未再出現類似狀況，目前所用的流感疫苗也與該種疫苗不同。儘管多發性硬化（multiple sclerosis）的老年患者，曾被懷疑注射流感疫苗會增加復發機會，但雙盲測驗已排除兩者之相關性，因為這些患者一旦罹病較易產生併發症，仍應常規接種流感疫苗[55]。總而言之，流感疫苗發生神經病變的機會被認為還是極微小的。

有關流感疫苗與顏面神經麻痺的關聯，瑞典的研究認為噴鼻劑型的非活性流感疫苗與顏面神經麻痺具相關性，但該報告顯示非活性注射型流感疫苗與顏面神經麻痺的發生無關[56]。而在2004年一篇美國依據疫苗不良事件報告系統（Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS）所做的統計文獻，認為流感疫苗的施打與增加顏面神經麻痺發生的危險性之間可能有相關性[57]。其統計是顯示疫苗施打後的暫時相關性，但並不能代表疫苗與此項事件具有因果關係。該篇文獻也認為疫苗不良事件報告系統無法分辨疫苗與不良事件兩者間究竟是因果關係（causal association），亦或只是巧合關係（coincidental association），依據全部居民的研究（population-based controlled study）才比較能知道兩者的關聯。而2006年英國所發表的另一篇文獻，根據英國 General Practice Research Database所做的研究，卻顯示兩者不具相關性[58]。該篇報告共收集自1992年至2005年間2,263次顏面神經麻痺事件，分析結果發現流感疫苗與顏面神經麻痺發生率無關。雖然國內也曾有注射流感疫苗後發生顏面神經麻痺的個案發表，但也未能證實其相關性[59]。

在2009年全國施打H1N1單一病毒株流感疫苗時，臺灣曾發生多起集體心因性精神反應事件，主要發生在青少年，三分之二為女性，媒體的大幅報導可能是此類事件聚集發生的主要因素[60]。

8. 日本腦炎疫苗

國內目前所採用的日本腦炎疫苗是由鼠腦組織萃取經去活化處理後製成。其鼠腦組織濃度雖低於動物實驗會導致反應性腦炎的濃度，但仍無法完全排除產生免疫過敏反應的可能。急性散播性腦脊髓炎（acute disseminated encephalomyelitis）及其他暫時性神經病變，曾被報告在注射此種疫苗後發生[61,62]。根據日本一項為期22年的統計，估計注射日本腦炎疫苗後發生急性散播性腦脊髓炎的機率低於百萬分之一[63]。然而丹麥的報告認為疫苗引起神經學反應機率為每十至十五萬分之一，而此報告中所謂神經學反應包括腦炎、癲癇、步態困難、帕金森氏症、大腦白質病變和脊髓炎等[62]。甚至也有認為嚴重反應的機率高達萬分之一至一百零四[64]。日本腦炎疫苗還有提煉自鼠腎組織的非活性疫苗和活性疫苗。後者的報告顯示效果佳且副作用低，但仍待進一步評估[65]。

9. 肺炎鏈球菌疫苗

肺炎鏈球菌疫苗現今有結合型和多醣體兩類。多醣體疫苗僅適用於兩歲以上，其副作用以注射部位局部反應為主，其他有發燒、噁心、頭痛、肌肉痛、關節痛、疲勞等。五年內再次接種會增加副作用發生的機率[66]，但無嚴重神經系統副作用的報告。結合型的副作用較少。

10. 人類乳突病毒疫苗

每施打十萬劑人類乳突病毒疫苗後有8.2人次發生昏厥（syncope），較未施打疫苗而發生此症狀的預期值增加，但症狀很快恢復。有6.8人次發生暈眩（dizziness），5.0人次發生噁心感，4.1人次發生頭痛，但未超過預期值；嚴重神經系統疾病的發生率也未增加[67]。

（三）疫苗佐劑

所謂含汞疫苗指的是使用硫柳汞（thimerosal）做為佐劑的疫苗。硫柳汞因為帶有乙基，所以又被稱為乙基汞。這種物質當作保存劑可讓疫苗不容易變質，而乙基汞在人體的排出速度快，不太可能累積致病。含汞疫苗曾被懷疑可能會增加神經發育疾病的發生率，這些疾病包括自閉症、語言發育遲緩、智能障礙、個性問題、步態不穩等[68]。然而也有專家認為依據目前得到的資料，含汞疫苗仍應被視為安全，不宜因此顧慮而影響預防接種的實施[69]。近來一項大型研究，針對一千多名七至十歲兒童做的神經心理指標評估，發現含汞疫苗對於神經系統發展並沒有影響[70]。因此即使疫苗添加硫柳汞做為佐劑，只要符合規定限制，不用擔心汞中毒的可能。

三、結論

儘管有疫苗接種後發生神經系統副作用的報告，但大體而言，現行的預防接種疫苗安全性已是相當高。白喉、全細胞型百日咳、破傷風三合一疫苗引發的持續哭鬧，麻疹和小兒麻痺活性減毒疫苗株引發的感染被認為是疫苗相關的神經系統副作用。傾向於有關聯性的則有白喉、全細胞型百日咳、破傷風三合一疫苗與急性腦病變，破傷風和白喉類毒素與Guillain-Barré症候群和臂神經炎，口服小兒麻痺疫苗與Guillain-Barré症候群。不過這些副作用的發生率都相當低。其他絕大部分的疫苗與神經病變報告則並不能證實兩者之相關性。

【作者簡介】

邱南昌

◎現職

馬偕紀念醫院小兒科主治醫師

行政院衛生署疾病管制局諮詢委員

行政院衛生署疾病管制局急性肢體麻痺監視計劃
委員

行政院衛生署全國藥品不良反應通報系統評估專家

臺灣小兒神經醫學會常務理事

中華民國兒童保健協會秘書長

◎學歷

高雄醫學院 醫學系畢業

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師

馬偕紀念醫院臺東分院小兒科主任

美國杜克大學小兒科研究員

馬偕紀念醫院小兒神經科主任

馬偕紀念醫院小兒感染科主任



【參考文獻】

1. Babl FE, Lewena S, Brown L. Vaccine-related adverse events. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 514-9.
2. Fenichel GM. Assessment: Neurologic risk of immunization: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52: 1546-52.

3. Peter G. Childhood immunizations. *N Engl J Med* 1992; 327:1794-1800.
4. Fenichel GM. Neurological complications of immunization. *Int Pediatr* 1994; 9 (Suppl 1) : 44-8.
5. Schonberger LB, Hurwitz ES, Katona P, Holman RC, Bregman DJ. Guillain-Barre syndrome: its epidemiology and associations with influenza vaccination. *Ann Neurol* 1981; 9 (Suppl) : 31-8.
6. Yahr MD, Lobo-Antunes J. Relapsing encephalomyelitis following the use of influenza vaccine. *Arch Neurol* 1972; 27: 182-3.
7. Wells CEC. A neurological note on vaccination against influenza. *BMJ* 1971; 3: 755-6.
8. Hemachudha T, Phanuphak P, Johnson RT, Griffin DE, Ratanavongsiri J, Siriprasomsup W. Neurologic complications of Semple-type rabies vaccine: clinical and immunologica studies. *Neurology* 1987; 37: 550-6.
9. Holt S, Hudgkins D, Krishnan KR, Critchley EMR. Diffuse myelitis associated with rubella vaccination. *BMJ* 1976; 2: 1037-8.
10. Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, Nash J, MacFarlane L, Tettmar R. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993; 341: 979-82.
11. Ohtaki E, Murakami Y, Komori H, Yamashita Y, Matsuishi T. Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 137-9.
12. Wilmshurst JM, Macleod MJ, Hughes E, Hughes RA. Acute sensory neuropathy in an adolescent girl following BCG vaccination. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 277-9.
13. Prevots DR, Sutter RW, Strebel PM, Weibel RE, Cochi SL. Completeness of reporting for paralytic poliomyelitis, United States, 1980 through 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 479-85.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1997; 46 (RR3) : 1-25.

15. Stutter RW, Prevots DR. Vaccines-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 1994; 11: 426-38.
16. Strebel PM, Aubert-Cambiescu A, Ion-Nedelcu N, Biberi-Moroeanu S, Combieson M, Sutter RW, Kew OM, Pallansch MA, Patriarca PA, Cochi SL. Paralytic poliomyelitis in Romania, 1984-1992: evidence for a high risk of vaccine-associated disease and reintroduction of wild-virus infection. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 1111-24.
17. Domok I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959-1982. *Rev Infect Dis* 1984; 6 (Suppl 2) : S413-8.
18. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella: summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994; 271: 1602-5.
19. Trump RC, White TR. Cerebellar ataxia presumed due to live, attenuated measles virus vaccine. *JAMA* 1967; 199: 767-71.
20. Morens DM, Halsey NA, Schoenberger LB, Baublis JV. Reye syndrome associated with vaccination with live virus vaccines: an exploration of possible etiologic relationships. *Clin Pediatr* 1979; 18: 42-4.
21. Chan CC, Sogg RL, Streinman L. Isolated oculomotor palsy after measles immunization. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 446-8.
22. Centers for Disease Control and Prevention. National Childhood Vaccine Injury Act: requirements for permanent vaccination records and for reporting of selected events after vaccination. *MMWR* 1988; 37: 197-200.
23. Miller D, Wadsworth J, Diamond J, Ross E. Measles vaccination and neurological events. *Lancet* 1997; 349: 730-1.
24. Centers for Disease Control. Adverse Events Following Immunization Surveillance Report No. 3, 1985-1986. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta, Centers for Disease Control, February 1989.
25. Halsey NA, Modlin JF, Jabbour T, Dubey L, Eddins DL, Ludwig DD. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case control study. *Am J Epidemiol* 1980; 3: 415-20.
26. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures

- after measles-mumps-rubella immunization. *Pediatrics* 1991; 88: 881-5.
27. Acosta MT, Pearl PL. The neurology of autism: new pieces of the puzzle. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 149-56.
28. Stewart BJ, Prabhu PU. Reports of sensorineural deafness after measles, mumps, and rubella immunization. *Arch Dis Child* 1993; 69: 153-4.
29. Institute of Medicine. *Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines*. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
30. Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126:e1-8.
31. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 2009;27:4656-61.
32. Bernard KW, Smith PW, Kader FJ, Moran MJ. Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine. *JAMA* 1982; 248: 3136-8.
33. Mortiere MD, Falcone AL. An acute neurologic syndrome temporally associated with postexposure treatment of rabies. *Pediatrics* 1997; 100: 720-1.
34. Sejvar JJ, Labutta RJ, Chapman LE, Grabenstein JD, Iskander J, Lane JM. Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004. *JAMA* 2005; 294:2744-50.
35. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750-7.
36. Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991; 338: 1174-5.
37. Tosti ME, Traversa G, Bianco E, Mele A. Multiple sclerosis and vaccination against hepatitis B: analysis of risk benefit profile. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 388-91.
38. Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 771-6.
39. Shields WD, Nielson C, Buch D, Jacobsen V, Christenson P, Zachau-Christiansen

- B, Cherry JD. Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study. *J Pediatr* 1988; 113: 801-5.
40. Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993; 91: 1158-65.
41. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F, Chen RT, Immanuel V, Pearson JA, Vadheim CM, Rebolledo V, Christakis D, Benson PJ, Lewis N, Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Eng J Med* 2001; 345: 656-61.
42. Goodman M, Lamm SH, Bellman MH. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine* 1998; 16: 225-31.
43. Gross TP, Milstein JB, Kurisky JN. Bulging fontanelle after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and diphtheria-tetanus vaccine. *J Pediatr* 1989; 114: 423-5.
44. Hamati-Haddad A, Fenichel GM. Brachial neuritis following routine childhood immunization for diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP) : report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1997; 99: 602-3.
45. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SGF, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: a population-based case-control study. *JAMA* 1994; 271: 37-41.
46. Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *BMJ* 1993; 307:1171-6.
47. Institute of Medicine. Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
48. Menkes JH, Kinsbourne M. Workshop on neurologic complications of pertussis vaccination. *Neuropediatr* 1990; 21: 121-6.
49. Walker AM, Jick H, Perera DR, Knauss TA, Thompson RS. Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Pediatrics* 1988; 81: 345-9.
50. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Pertussis. 1997

Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997; 394-407.

51. Deloria MA, Blackwelder WC, Decker MD, Englund JA, Steinhoff MC, Pichichero ME, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM. Association of reactions after consecutive acellular or whole-cell pertussis vaccine immunizations. *Pediatrics* 1995; 96: 592-4.
52. Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, et al. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics*. 2010; 126:263-9.
53. Nathanson N, Langmuir A. The Cutter Incident: poliomyelitis following formaldehyde-inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. II. Relationship of poliomyelitis to Cutter vaccine. *Am J Hyg* 1963; 78: 29-60.
54. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 841-79.
55. Miller AE, Morgante E, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp PK, Doscher CA, Lublin FD, Knobler RL, Trantas F, Kelley L, Smith CR, La Rocca N, Lopez S. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 48: 312-4.
56. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, Spyr C, Steffen R. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350:896-903.
57. Zhou W, Pool V, DeStefano F, Iskander JK, Haber P, Chen RT, VAERS Working Group. A potential signal of Bell's palsy after parenteral inactivated influenza vaccines: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) — United States, 1991–2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 505–10.
58. Stowe J, Andrews N, Wise L, Elizabeth Miller E.. Bell's Palsy and Parenteral Inactivated Influenza Vaccine. *Hum Vaccin* 2006; 3: 110-2.
59. Chou CH, Liou WP, Hu KI, Loh CH, Chou CC, Chen YH. Bell's palsy associated with influenza vaccination: Two case reports. *Vaccine* 2007; 25: 2839–41.
60. Huang WT, Hsu CC, Lee PI, Chuang JH. Mass psychogenic illness in nationwide in-school vaccination for pandemic influenza A (H1N1) 2009, Taiwan, November

2009-January 2010. Euro Surveill 2010; 15: 19575.

61. Ohtaki E, Murakami Y, Komori H, Yamashita Y, Matsuishi T. Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 137-9.
62. Plesner AM, Arlien-Soborg P, Harning M. Neurological complications and Japanese encephalitis vaccination. *Lancet* 1996; 348: 202-3.
63. Ohtaki E, Matsuishi T, Hirano Y, Maekawa K. Acute disseminated encephalomyelitis after treatment with Japanese B encephalitis vaccine (Nakayama-Yoken and Beijing strains). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 316-7.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1993; 42: 1-15.
65. Schiøler KL, Samuel M, Wai KL. Vaccines for preventing Japanese encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD004263.
66. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, Bulter JC, Thompson RS, Chen RT, Lewis LS, Carlone G, DeStefano F, Holder P, Lezhava T, Williams WW. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243-8.
67. Nadler JP. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 928-9.
68. Geier DA, Geier MR. A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States. *Neuroendocrinol Lett* 2006; 27: 401-13.
69. Clements CJ, McIntyre PB. When science is not enough – a risk/benefit profile of thiomersal-containing vaccines. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 17-29.
70. Thompson WW, Price C, Goodson B, et al. Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7 to 10 Years. *N Engl J Med* 2007; 357: 1281-92.

疫苗免疫學

江伯倫

免疫學和疾病感染有著密不可分的關係，早期的免疫學其實是微生物學的分支，隨著知識不斷的擴充才獨立成爲一門學科。金納博士最早將牛痘應用到人體身上，成功地預防疾病，人類便展開了利用自身免疫細胞跟病原體抵抗的奮鬥史，而金納博士將牛痘種在自己兒子身上的這項舉動也開啓了人類研發疫苗的歷史。牛痘接種的成功，讓世界衛生組織得以在1979年正式宣佈天花在地球上絕跡的事實。金納博士之後，一些後繼的研究學者如巴斯德和柯霍等人更進一步研發疫苗的種類，正式開啓了免疫學的研究。

一、與感染疾病相關的免疫細胞

依免疫細胞認識抗原特異性的差別又可分成特異性（specific）免疫細胞及非特異性細胞，前者包括淋巴球中的T細胞及B細胞，其中B細胞負責製造抗體，屬於所謂的體液性免疫力（humoral immunity）；而T細胞則主要進行細胞性免疫力（cellular immunity）。非特異性細胞及產物則包括中性白血球在內的顆粒性白血球、巨噬細胞、補體（complement）及其他發炎性淋巴介質（proinflammatory cytokines）等[1]。這兩類細胞有

著非常密切的互動關係，如巨噬細胞可以處理及呈獻抗原給T細胞，而T細胞分泌的淋巴介質對巨噬細胞的活化及抗體的製造又是不可或缺的。接下來我們就為大家介紹免疫系統的個別成員。

(一) B細胞與感染疾病：

B細胞在整個感染的防禦機轉中，最重要的功能是產生抗體〈表一〉。尤其是針對一些細菌及病毒的感染，但是仔細探究則可以發現兩種疾病之間仍有不同。不同型的抗體在不同的病原體感染時扮演的角色也不相同，如IgG及IgM由於本身具有較強的補體固定（complement fixation）的能力，因而在細菌性感染時就較能發揮其功能。而IgA由於主要存在黏膜系統，因而對如腸道或呼吸系統感染的一些病原體就顯得特別重要。而IgE則是在對抗寄生蟲時一個不可或缺的抗體，雖然最近的研究顯示IgE的量與寄生蟲的防禦能力不見得呈現正相關，但其角色不容抹滅。

表一、各種免疫細胞及產物所扮演的角色

產物	輔助因子	感染病因
IgG（體液性）	補體 中性白血球	細菌:葡萄球菌、鏈球菌、破傷風 中和病毒
IgA（體液性）	替代性補體 途徑	呼吸道和胃腸道感染 致病性大腸桿菌 病毒的黏附
IgE（體液性）	肥胖細胞	胃腸道的寄生蟲
IgM（體液性）	補體 巨噬細胞	有莢膜的病原體 肺炎球菌
TCTL（細胞性）	Perforin	病毒和結核菌
TDTH（細胞性）	巨噬細胞	結核菌、真菌、trypanosomiasis、 leishmania、梅毒

TCTL：細胞毒殺性T細胞(cytotoxic T cells)

TDTH：延遲性過敏反應T細胞(delayed type hypersensitivity T cells)

（二）T細胞與感染疾病：

T細胞依其功能及表面標記的不同又可分成CD4陽性及CD8陽性的T細胞，兩者在感染疾病扮演著不同的角色[2]。當然CD4陽性T細胞在整個過程中扮演一個主導的角色，受到外來病原體刺激後，T細胞活化釋放出的淋巴介質如IL-2、IFN- γ 、IL-4及IL-5等，對接下來的免疫反應有著非常重要的影響。而CD8陽性的細胞毒殺性T細胞（cytotoxic T cells）則在病毒感染時負責清除那些已經受感染的目標細胞。在正常的情況下，上述兩種細胞都帶有 $\alpha\beta$ -T細胞受體（receptor），而另外有一些T細胞則帶有 $\gamma\delta$ 受體。這些帶 $\gamma\delta$ 受體的T細胞，其真正的功能目前仍不明。發育的過程中這些帶 $\gamma\delta$ 受體的T細胞其實比 $\alpha\beta$ 受體的T細胞更早出現，但其功能及進一步的發育則不是很清楚。人類的 $\gamma\delta$ -T細胞在周邊血液中所佔有的比例不到5%，主要存在腸胃道。目前已有的證據顯示這些 $\gamma\delta$ -T細胞認識的抗原主要為結核菌，或是一些熱休克蛋白（heat shock protein），其真正的本質有待更多的研究來解答。

（三）淋巴介質與感染疾病：

淋巴介質主要跟T輔助細胞有關，至於對感染疾病的影響，我們將目前已知的一些資料整理在〈表二〉[3]。其中最受到重視的研究為leishmania的感染，利用動物進行的研究發現如果將此一病原體注射入C57BL/6品系的老鼠，誘發出的免疫反應以第一型T輔助細胞為主，對疾病具有抵抗力。相對地，如果將同一病原體注射入Balb/c品系的老鼠則會導致第二型T輔助細胞的反應，老鼠會很快因感染而死亡。這些證據顯示第一型T輔助細胞在防禦機制中是不可或缺的，於是有學者將此一原蟲加上IL-12一起注射入Balb/c老鼠體內，誘導出第一型T輔助細胞，讓這些老鼠更具有抵

表二、T細胞在感染疾病所扮演的角色

細菌		
Listeria monocytogenes	CD8;TH-1	保護性
Mycobacteria tuberculosis	TH1; CD8	保護性
M. bovis		
Mycobacteria leprae	TH1 Th2	保護性 致病性
病毒		
Cytomegalovirus	CD8;TH-1	保護性
Influenza virus	CD8;TH-1	保護性
Measles virus	TH-1	保護性
HIV	TH-1 TH-2	保護性 疾病加重
原蟲		
Leishmania major	TH-1	保護性
Trypanosoma cruzi	TH-2	疾病加重
Plasmodium: hepatocyte	CD8	保護性
Toxoplasma gondii	CD8; TH	保護性
Theileria parva	CD8; TH-1 CD8	保護性 保護性
寄生蟲		
Trichinella spiralis	TH-1	保護性
Schistosoma mansoni	TH-2	致病性
Toxocara canis	TH-1	保護性
Wucheria bancrofti	TH-2 TH-2 TH-2	Immunopathology - -

抗力。這項結果使得研究者相當興奮，並大為提高淋巴介質在臨床治療上的使用價值，未來可望應用到許多跟淋巴介質調節異常有關的疾病。IL-12最早被發現與自然殺手細胞的發育有關，而自然殺手細胞本身又可以分泌出IFN- γ ，而IFN- γ 本身可以更進一步幫忙第一型T輔助細胞的發育，所以IL-12對第一型T輔助細胞及自然殺手細胞的發育有很關鍵的影響。

另外一個相關的研究是在愛滋病患者的疾病晚期會看到第一

型T輔助細胞的活性降低，而相對地第二型T輔助細胞的活性則增加。但我們必須強調學者們對此有不同的看法，第一型T輔助細胞及引起的免疫反應包括自然殺手細胞及細胞毒殺性T細胞的產生，對愛滋病的防禦機轉有著非常重要的影響，一旦受到破壞則疾病的病程將會進行得更為迅速；但是也有可能第二型T輔助細胞活性增加是因為第一型T輔助細胞較易受到病毒破壞，整個表現是一個續發性反應（secondary response）。究竟兩者之間的因素關係如何，需要更進一步的研究。但是由leishmania得到的鼓舞，已有學者建議在愛滋病疫苗注射時，再加上一些有助於第一型T輔助細胞發育的淋巴介質如IL-12，讓產生出來的免疫反應以第一型T輔助細胞為主，則可望更有效地阻止疾病的進行。

（四）巨噬細胞的角色：

在感染初期，巨噬細胞主要扮演一個吞噬病原體的角色，將病原體處理後再加以表現，刺激並活化T細胞後再進行一序列的免疫反應。而活化的巨噬細胞對一些細胞內的病原體具有特殊的重要性，尤其是如結核菌、真菌、trypanosomiasis、leishmania及梅毒等病原體[4]。這些病原體在防禦的機轉中都需要巨噬細胞來進行吞噬的作用，再加上巨噬細胞所分泌出的淋巴介質如IL-1、IL-6及TNF- α 等在發炎時對免疫細胞的活化及病原體的毒殺也都扮演著直接或間接的角色。近幾年相當熱門的一氧化氮（NO）分子及其他一些過氧化物也在巨噬細胞對病原體的毒殺作用中扮演很重要的角色。

（五）自然殺手細胞：

感染後所產生的一些淋巴介質如IL-2及IFN- γ 可以促進自然殺手細胞的功能，而自然殺手細胞分泌的IFN- γ 對病毒感染也是非常重要[5]。最明顯的證據是有關老鼠巨細胞病毒（murine

cytomegalovirus) 的感染，此種病毒感染的防禦作用主要來自自然殺手細胞。最近的研究顯示老鼠巨細胞病毒感染後，是經由第一類分子作為其受體，而且感染後第一類分子表現會降低，是否因為此種作用而造成自然殺手細胞的活性增加，可能性相當大，但需要更多的研究來支持。以身體內的防禦機轉來看，自然殺手細胞的活性跟疱疹族病毒的感染有較密切的關係，相關研究也顯示在這些自然殺手細胞有缺陷的病人較容易感染這類病毒。

二、不同病原體的免疫反應

談完各個免疫系統的成員後，我們再由病原體的角度來探討感染疾病的免疫機制。對抗不同病原體的免疫細胞和機制各有不同，因而也導致疫苗的設計上會有些差異。如果要設計出更有效的疫苗，可能需要對這些不同病原體的免疫反應有著更進一步的了解。

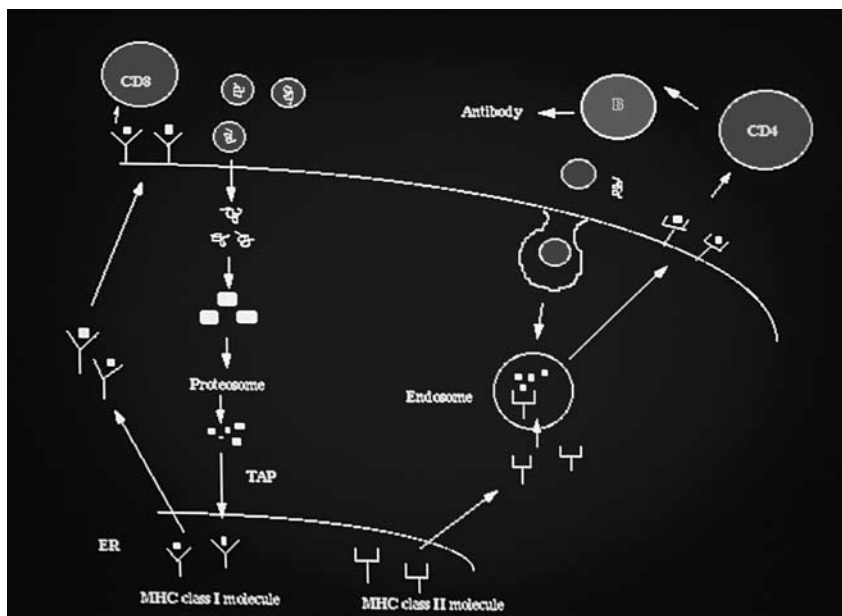
(一) 細菌性感染：

外來的細菌侵入人體後最先遇到的通常是如巨噬細胞或中性白血球之類的一些吞噬細胞（phagocyte），這些細胞受到細菌及一些發炎物質形成的趨化物質所吸引，而跑到發炎部位。細菌被吞噬後再進一步處理及呈獻給T細胞，而T細胞釋放出的淋巴介質則可輔助B細胞製造抗體。而這些細菌性病原體的消滅則經由抗體與細菌結合後再活化補體或進行所謂的抗體主導性毒殺作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）而將細菌加以消滅。總結來說，在細菌性感染的防禦機轉中病原體特異性抗體扮演著一個非常重要的角色。

(二) 病毒性感染：

病毒感染跟細菌性感染又有些不同，主要在於病毒感染後

會經由細胞表面的一些接受體進入到細胞。這些病毒進入到人體後，進一步利用人類的遺傳物質來製造病毒本身的遺傳物質及蛋白質，重新組合後形成新的病毒粒子，將細胞破壞後再釋放出。因為感染機制的不同，體內的防禦機轉也跟細菌不同。基本上病毒感染後的免疫反應可由兩方面來加以說明，首先在感染後部份的蛋白，尤其是表面的一些蛋白分子被吞噬而且經處理後與第二類MHC（major histocompatibility complex）抗原結合，進一步刺激及活化T輔助細胞，由B細胞形成抗體來中和病毒[6]。另外一方面，在細胞內合成的病毒蛋白質則會與第一類MHC抗原結合，而細胞毒殺性T細胞（CD8陽性）則認識這些所謂的內因性抗原（endogenous antigens），進一步將這些受感染的細胞破壞，以阻止病毒的大量繁殖（圖一）。



（三）寄生蟲感染：

參與寄生蟲感染防禦的免疫細胞相當多，而且又依種類的不同而有不同的T細胞反應。如前述的leishmania感染就以第一型T輔助細胞為主，T細胞活化後釋放出的淋巴介質如IL-2及IFN- γ ，會進一步活化巨噬細胞，而活化的巨噬細胞則會進一步對抗這些細胞內感染的原蟲（protozoa）[7-10]。而蠕蟲（helminth）感染來說，第二型T輔助細胞扮演著一個很重要的角色。以前的觀念認為IgE在整個防禦機轉可能扮演一個很重要的角色，可以進行所謂的IgE主導性立即性過敏反應（IgE-mediated hypersensitivity responses），但最近的証據顯示兩者之間的關係並不是非常直接。反而是嗜伊紅性白血球（eosinophil），它們進行的抗體決定性細胞毒殺作用（eosinophil-mediated antibody dependent cell-mediated cytotoxicity）對蠕蟲感染的防禦機制是非常重要的。

三、疫苗

目前應用來治療這些感染疾病的疫苗包括：減毒或是死的病原體、重組蛋白（recombinant protein）、合成的peptides、anti-idiotypic疫苗及最近幾年受到大家重視的DNA疫苗。我們針對這些不同的製備的疫苗加以簡單的介紹，讓大家有著更進一步的了解。

（一）減毒或是死的病原體：

這類型疫苗是最早使用的一類，其最大好處是製備上較為容易。只要能夠分離出相關疾病的病原體，便可以用來製備可能的疫苗。但這類完全以病原體為疫苗也有其缺點，尤其是一些減毒疫苗毒性的問題，至今還是無法完全解決。而如果利用福馬林或是加熱等一些方法將病原體殺死，有時也會遇到疫苗抗原性消失

的問題。所以儘管這類傳統的疫苗在市場上還是佔了相當高的比例，研究者仍然不斷努力希望能夠研發出一些更有效而且安全性更高的疫苗。

（二）重組蛋白（**recombinant protein**）：

自從分子生物技術進步後，我們得以利用這些技術開始純化一些病原體的重組蛋白。由於這些蛋白是經由生物技術所合成，所以我們對其毒性也可以利用分生的方法將毒性相關的主要胺基酸加以改變，而仍保有其免疫能力。因為上述原因，有部份疫苗如百日咳及B型肝炎疫苗，便利用這些合成的蛋白來取代傳統的病原體疫苗。當然，這類的疫苗如果要達到最好的效果，可能需要在之前經由更多的實驗來找出此一病原體中最有效的抗原成份，再針對一成分加以純化出來。當然，重組蛋白的疫苗也有其缺點，包括由於是單一蛋白的關係，所以有時其免疫力會來得較低；同時，此類重組蛋白疫苗由於是外因性抗原，無法誘發一個較好的細胞毒殺性T細胞反應。

（三）合成的peptides：

研究者爲了更進一步將特定的抗原決定位找出來，便利用免疫學的方法來定出能夠引起免疫反應的胺基酸序列，再利用這些胺基酸序列的peptides來當成疫苗。要利用十幾個胺基酸的peptides來進行疫苗接種，當然這些peptides的致敏能力（immunogenicity）是一個很大的考量。當然，由免疫學的角度來看，分子量低的peptides通常無法誘發一個良好的免疫反應。也因此，要利用這些peptides來當成較好的疫苗，通常還是要跟另一個蛋白結合，才能夠當成一個有效的疫苗。但是，這些年來peptides組成的疫苗也曾經應用在如愛滋病病毒HIV及C型肝炎病毒HCV的疫苗研究上。主要的考量是一些具有高度變化性的病毒，可能無

法利用一個重組蛋白疫苗誘發出具有保護能力的免疫反應。而這些高度變化的病原體部位，也不容易純化出一個單一蛋白能夠應用在所有的病人，此時便可以使用一組peptides來代替單一重組蛋白。

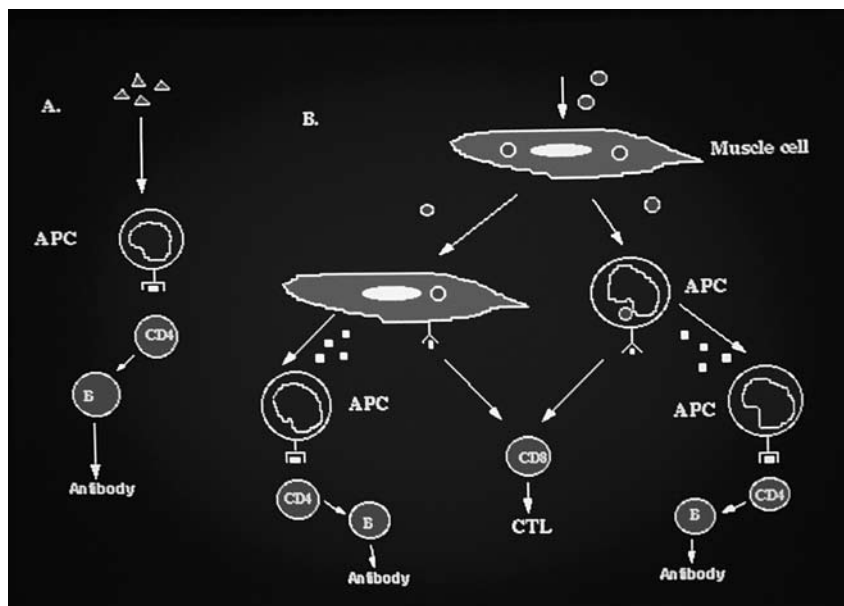
（四）DNA疫苗：

研究者想利用DNA直接注射入動物體內來誘發一個良好的免疫反應，已有一段時間，但是早期的結果都一直不是很理想。直到1993年間Ulmer等人在著名的《科學》期刊上發表利用流行感冒病毒抗原的DNA直接注射入老鼠體內，結果發現可以得到相當不錯的免疫反應，而且不論是在抗體或是細胞毒殺性反應都相當良好，能夠很有效地將病毒清除。接下來，又陸續有相當多這方面的論文發表，引起更大的迴響[11]。目前已經記載利用DNA疫苗來進行動物實驗的抗原還包括流行感冒病毒、瘧疾、B型及C型肝炎病毒、乳突瘤病毒、結核桿菌等病原體，而且其中大多數都得到相當不錯的體內效果。

DNA疫苗之所以在這幾年受到如此廣泛的重視，主要是因為它可以突破傳統疫苗無法走內因性抗原處理（endogenous pathway）的途徑，所以通常可以得到一個較理想的細胞性免疫反應。在這裡先為大家簡單地介紹病毒感染身體後，體內處理抗原及產生免疫反應的一些途徑。對這些抗原呈現及免疫產生的過程了解清楚後，進一步來探討DNA疫苗的優缺點，便可以了然於心。體內感染到病毒後，病毒表面的一些蛋白可能被巨噬細胞或是樹突狀細胞之類的抗原呈現細胞（antigen presenting cells）所吞噬，而在溶酶體內被處理後，再與第二型MHC分子結合，表現在細胞表面，刺激CD4陽性T輔助細胞分泌淋巴介質，繼而活化B細胞產生抗體。如果抗體具有中和的能力，則可以有效地將病毒加

以中和掉。同時，病毒感染細胞後，在細胞內製造的病毒蛋白，可能經由蛋白酶體（proteasome）的處理，成為小片段的胜肽，再經由TAP送入內質網內；與第一型MHC分子結合後，表現在細胞表面，而活化CD8陽性的毒殺性T細胞，再將這些感染病毒的標的細胞殺死。而中和性抗體與細胞毒殺性T細胞又有何不同的生理機能呢？通常對那些具有細胞毒性而在細胞內複製又非常迅速的病毒，中和性抗體可以很有效地加以清除。但是，如果一旦病毒進入細胞內，便需要如細胞毒殺性T細胞或是自然殺手細胞等細胞性免疫力才能破壞病毒感染的細胞，而將病毒清除乾淨。

所以我們再利用〈圖二〉來比較DNA疫苗與傳統疫苗的差異之處，傳統疫苗由於是外加的蛋白質抗原，所以大部份的抗原都是經由抗原呈現細胞所吞嚥，而在溶酶體內與第二型MHC分子結



合，而刺激CD4陽性T細胞，無法進入跟細胞毒殺性T細胞的刺激較有密切關係的內因性途徑。相對的，DNA疫苗由於可以進入細胞內，在細胞內合成新的蛋白，這些蛋白有機會與第一型MHC分子結合，刺激CD8陽性的細胞毒殺性T細胞，由這點來看，似乎DNA疫苗跟病毒感染時所走的途徑較為接近。但目前仍有較大爭議性的是肌肉細胞到底如何來表現這些抗原，尤其是抗原如何經由第一型MHC分子來表現。目前認為有兩種可能性，包括由肌肉細胞的第一型MHC分子來表現經由內因性途徑所表現的抗原，而直接刺激細胞毒殺性T細胞。再來便可能是在肌肉細胞破壞後這些質體（plasmid）由肌肉細胞釋出後再進入其他的抗原呈現細胞，如樹突狀細胞或是巨噬細胞，而由這些細胞來表現抗原。同時，在這些細胞內合成的蛋白也有機會釋放到細胞外，而引起T輔助細胞的反應，進一步促進抗體的製造。由這些可能的機轉來看，DNA疫苗能夠獲得較好的細胞性免疫力，同時也可以有中和性抗體的製造。

同時，DNA疫苗在疫苗本身的製備上也還有幾個優點，所以讓研究者認為有相當不錯的潛力，再繼續開發更新的DNA疫苗。通常傳統的疫苗在注射人體內一段時間後便會被代謝或是處理掉，而不會在體內留存一段較長的時間。相對的，DNA疫苗在注射體內後可以在體內維持較長久的一段時間，研究結果顯示在注射後可以長達8~12個月仍可以測得DNA的存在。同時，在製劑的分離及純化上，可能也較為容易。以目前的技術而言，分離出純化的DNA來作為免疫製劑，要比純化疫苗用的蛋白質來得容易很多，所以DNA疫苗在製備上反而會有較方便及迅速的優點，這可能也是DNA疫苗受到重視的另外的一個原因。

四、佐劑

佐劑（Adjuvant）的使用在疫苗的發展也扮演了一個舉足輕重的角色，一個疫苗是否能夠誘發良好的免疫反應，除了跟疫苗的製備本身，跟所使用的佐劑也有著非常密切的關係。目前常使用的一些佐劑包括下列製劑：

（一）油乳糜劑（oil emulsion）：

這類的佐劑與當成疫苗的抗原一起混合，主要的目的是讓抗原容易通過以脂質為主的細胞膜，而可以更有效地被吸收及處理，誘發出更好地免疫反應。除了傳統的油乳糜劑外，微脂體（liposome）或是合併saponin和膽固醇的免疫促進混合物（immunostimulating complex, ISCOMs）也都曾被用來增強疫苗的免疫反應。

（二）礦物質：

一些如氫氧化鋁化合物（Alum）、磷酸鈣或是氯化鈣、硫化鋅等物質也常被用來作為疫苗的佐劑。其中在目前的疫苗常用的Alum，雖然其增進免疫反應的機轉還不是很清楚，但是其效果則是非常確定的。

（三）細菌類產物：

一些細菌性的產物如百日咳成份（*Bordetella pertussis* components）、結核桿菌（*Mycobacterium*）、霍亂毒素（cholera toxin）和多醣體（polysaccharide）會提升一般的免疫反應，如果當成佐劑來使用，可以同時也增強疫苗的效果。

（四）其他：

除了上述的常用佐劑外，或許也可以利用一些免疫反應內成份如細胞激素（cytokines）來增強免疫反應，應該也是一個值得思考的方向。

五、結語

這些年來雖然人類在免疫學和抗生素的研究上一直有著相當顯著的進步，但是病原體如細菌和病毒似乎也在不斷地更新它們感染人類的途徑和方法。可以預期的是，這場人類與病原體之間的戰爭還是會持續下去。我們唯有對各種病原體的保護性免疫力有著更進一步的了解，才有機會研發出更有效的疫苗，防患疾病於未然。

【作者簡介】

江伯倫

◎ 現職

臺灣大學臨床醫學研究所教授

臺灣大學小兒部主治醫師

◎ 學歷

戴維斯加州大學免疫學系博士

臺灣大學醫學系博士

◎ 經歷

戴維斯加州大學內科部博士後研究

臺灣大學小兒部住院醫師

臺灣大學臨床醫學研究所博士後研究



【參考文獻】

- 1.Marrack P, Kappler J. Subversion of the immune system by pathogens. *Cell* 1994; 76:323-32.
- 2.Hunter CA, Reiner SL. Cytokines and T cells in host defense. *Current Opin Immunol* 2000; 12: 413-18.
- 3.Balkwill F. Cytokines in health and disease. *Immunol Today* 1993; 14:149-50.
- 4.James SL, Nacy C. Effector functions of activated macrophages against parasites. *Current Opin Immunol* 1993; 5:518-23.
- 5.Bancroft GJ. The role of natural killer cells in innate resistance to infection. *Current Opin Immunol* 1993; 5:503-10.
- 6.Campbell IL. Cytokines in viral diseases. *Current Opin Immunol* 1991; 3:486-91.
- 7.Edelson BT, Unanue ER: Immunity to *Listeria* infection. *Current Opin Immunol* 2000; 12:425-31.
- 8.Flynn JL, Ernst JD. Immune responses in tuberculolosis. *Current Opin Immunol* 2000; 12:432-36.
9. Morris L, Troutt AB, Handman E, Kelso A. Changes in the precursor frequencies of IL-4 and IFN- γ secreting CD4⁺ cells correlate with resolution of lesions in murine cutaneous leishmaniasis. *J Immunol* 1992; 149:2715-21.
- 10.Wilson RA. Immunity and immunoregulation in helminth infections. *Current Opin Immunol* 1993; 5:538-47.
- 11.Gurunathan S, Wu CY, Freidag BL, Seder RA: DNA vaccines: a key for inducing long-term cellular immunity. *Current Opin Immunol* 2000; 12:442-47.

腸病毒感染

張鑾英

一、歷史

(一) 小兒麻痺症（急性脊髓灰白質炎）

在開發中國家及小兒麻痺疫苗接種率低的地方，小兒麻痺仍是常見的小兒疾病，至於在疫苗接種率高的地方如美國每年約只有10~12例報告，則大部份與疫苗接種有關（**vaccine-associated poliomyelitis, VAPP**）。臺灣地區自民國55年實施小兒麻痺疫苗預防接種計劃後，報告病例由當年的512例（死亡109例）持續且顯著地下降，但民國71年曾爆發一次全島大流行，計有1,043例報告（死亡109例），當年的報告病例以第一型病毒感染最多[1,2]，經加強預防接種後，民國72年下降為10例，以後數年每年病例數約為0~3例，近十年來，政府大力推動撲滅「三麻一風」工作，加上民衆的努力，臺灣地區已經沒有由野生型病毒株引起的病例報告。而且世界衛生組織於民國89年10月底宣佈臺灣地區根除小兒麻痺，這是我國防疫上一個重要成就。

(二) 腸病毒71型在臺灣的狀況

民國69年在北臺灣曾有一些手足口症合併類小兒麻痺症候群患者，經臺大醫院培養證實為腸病毒71型[3]，民國75年在南臺灣

也有一些經高雄醫學院培養證實為腸病毒71型之手足口症患者並有兩位合併單一肢體類小兒麻痺症狀群[4-5]。故腸病毒71型早已存在臺灣，只是未爆發嚴重致死性之流行。

民國87年夏天腸病毒71型的流行，造成129,106個手足口病/咽峽炎報告個案，有405位重症病患合併腦膜炎、腦炎、急性肢體無力症狀群、肺水腫等；其中78位兒童死亡（80~90%有肺水腫）[5,7]。之後陸續於2000~2002年亦有腸病毒71型的流行，造成一年20~30位死亡[8,9]。2003年後腸病毒71型個案就較少見。季節分布從3月份到11月份，以5~7月為高峰，另外在9月份開學後，南部地區9月到10月另有一波次高峰[5]。但2008年又有一波腸病毒71型的大流行，約有373為重症，但僅有14位病童死亡，顯示我們對腸病毒重症的治療進步而致死率下降。

（三）其他腸病毒感染

民國77年曾有Echo 9及Echo 30型，民國80年有Echo 6型，民國82年曾有Echo 30型的無菌性腦膜炎流行[10,11]，感染了數千至上萬個個案，並沒有死亡個案之報告。民國83年有一次克沙奇B1的流行造成於3個月的小嬰兒類似敗血症狀群[12]，估計全臺約有20~30位死亡。民國85年也有一次克沙奇B3的流行，也造成一些小嬰兒敗血症候群[13]。民國94年也約有三十位克沙奇B3的小嬰兒敗血症候群。

〈表一〉列從1998~2010年臺灣最流行的前五種腸病毒血清型，每年主要流行型別不一，造成的重症個案數及死亡數會隨主要流行型別而異，若主要流行型別為腸病毒71型則重症個案數及死亡數可能會較多，若主要流行型別為A族克沙奇病毒則重症個案數及死亡數較少。總結這十多年來最流行的腸病毒型別為腸病毒71型、克沙奇A16、A4、B3、B4及A10等。

表一、1998至2010年臺灣最流行的前五種腸病毒血清型

年份	排名	第一名	第二名	第三名	第四名	第五名
1998		EV71	CA2	CA16	CA4	CA6
1999		CB1	Echo4/30	CB3	CA16	CA10
2000		EV71	CA16	Echo9	CB3	CB4
2001		EV71	CA16	Echo4/30	Echo6	CB4
2002		CA16	Echo6	CB5	EV71	CA24
2003		CA16	EV71	Echo9	Echo11	CA6
2004		CA4	CB4	CA10	EV71	CB3
2005		CB3	CA16	EV71	CA6	CA5
2006		CA4	CA2	Echo18	CA5	CB2
2007		CA6	CA10	CA16	CA4	Echo6
2008		CA2	EV71	CB4	CA16	CB1
2009		CA6	CA10	CA4	CB1	CA5
2010		CA16	CA4	CA5	EV71	CA6 or CB1

CB：克沙奇B型腸病毒，CA：克沙奇A型腸病毒，Echo：伊科腸病毒，Echo4/30：因鑑定方法的問題，無法區分Echo4與Echo30。

資料來源：臺灣疾病管制局

表二、1998至2009年臺灣腸病毒重症個案數、死亡數及重症死亡率

年份	重症個案數	死亡數	死亡病例中EV71個案數	重症死亡率
1998	405	78	34	19%
1999	35	9	1	26%
2000	291	41	25	14%
2001	393	58	27	15%
2002	162	30	8	19%
2003	70	8	4	11%
2004	50	5	5	10%
2005	142	16	7	11%
2006	11	0	0	0%
2007	12	3	NA	25%
2008	373	14	NA	4%
2009	29	2	NA	7%
總計	1973	264	111	15.7%

資料來源：臺灣疾病管制局

〈表二〉則列從1998~2009年腸病毒重症個案數（包括腸病毒腦炎、類小兒麻痺症候群、腦幹炎併心肺衰竭、心肌炎、敗血症等）、死亡數及死亡病例中EV71個案數。從1998年迄今重症腸病毒主要分型為腸病毒71型，其次為克沙奇B3之小嬰兒敗血症候群。

二、微生物特徵

腸病毒（Enteroviruses）是屬於小RNA病毒（Picornaviruses），包括有三種小兒麻痺病毒（polioviruses, type 1-3），23種A族克沙奇病毒（coxsackieviruses A, type A1-A24, except type A23），6種B族克沙奇病毒（coxsackieviruses B, types B1-B6），31種Echo病毒（echoviruses, type 1-33, except type 10 and type 28），以及68至71型的腸病毒（enteroviruses, type 68-71），至少有67型。晚近陸續有一些新的腸病毒被發現，連同已有的型別合計可能達上百種，但這些新的腸病毒臨床意義尚不清楚[14]。

三、致病機轉

腸病毒的致病性，與病毒毒性、病人接受到的病毒量、病人年紀及免疫系統（感染前是否有抗體）等都有關係。腸病毒引起的中樞神經或其他器官（如心臟、肌肉、肝）侵犯的致病機轉可能包含：（1）疾病一開始在病毒量少的病毒血症（minor viremia）時就進入中樞神經或其他器官，（2）在疾病發生之後，產生病毒量大的病毒血症（major viremia）時進入中樞神經或其他器官。就我們的臨床觀察，大部分的中樞神經或其他器官受侵犯約在發病2至5天左右，比較符合major viremia時進入中樞神經或其他器官，極少數（大都發生在新生兒或嬰兒）是一開始就入侵中樞神經。

至於腸病毒71型進入中樞神經後，可以侵入神經元（neuron），在裡面複製而引起神經元的破壞，另外神經系統的血管周圍及間質神經纖維細胞也會有很多發炎細胞。它引起的症狀根據其所侵犯的位置而不同，如侵犯脊髓內前角神經元（anterior horn cell）則引起急性肢體無力症候群（acute flaccid paralysis）；若自主神經受侵犯，解尿不正常（neurogenic bladder），或麻痺性腸子不適（paralytic ileus）；若侵犯腦部神經元則造成腦炎，就可能引起嘔吐、嗜睡、意識不清、抽筋等症狀；若腦幹發炎，就可能引起腦神經麻痺（cranial nerve palsy），如顏面神經麻痺（facial nerve palsy），吞嚥困難，不正常眼睛轉動，像鬥雞眼（因外展神經，Abducen nerve palsy）、眼睛上吊、瞳孔大小不正常，或一側半身不遂（hemiplegia或hemiparesis）。這些症狀都會發生在1998及2000年流行之重症病人[15-17]。

腸病毒71型引起的肺水腫的致病機轉，仍需更進一步的研究。腸病毒71型造成猝死的情況，在1975年保加利亞大流行曾經發生過，當時共有44人死亡，死亡大部分（86%）也都是小於3歲的小孩，通常在疾病發生後10~30小時死亡，經過解剖發現主要死因為腦幹及脊髓發炎，並從腦脊髓中可培養出腸病毒71型，所以保加利亞他們認為是腦幹，特別是延髓部分發炎而引起猝死，然而他們並未描述到手足口病及肺水腫的情況[18]。1997年在馬來西亞也有類似的流行，約有30位小孩先有發燒或手足口症，然後突然發生肺水腫，也是數小時就死亡[19]。主要流行在馬來西亞沙勞越島，但真正原因與致病機轉仍不清楚，而在吉隆坡也有流行，他們從4位小孩的脊髓、腦幹培養出腸病毒71型，4位中的1位心臟也培養出腸病毒71型[20]。所以在吉隆坡他們認為是腦幹炎引起之神經性肺水腫。1998年臺灣據通報有78位死亡，大部分死亡的小孩也是先有手足口病/咽峽炎，接受病毒培養者所

培養出來的多數是腸病毒71型。所以這次的大流行造成死亡的主要致病菌應為腸病毒71型。至於臺灣此次流行的死亡致病機轉，由於解剖的數目太少，死亡的機轉尚未明確。長庚兒童醫院有一例解剖的病例，發現延腦及頸脊髓發炎最厲害，小腦也有較輕微的發炎，但是心臟並無明顯發炎，肺臟有肺水腫及出血，但並無肺炎的情況。取內臟血液等19處檢體作病毒培養，從頸脊髓及延腦最先長出EV71（表示病毒量最高），之後大、中腦也培養出EV71，但其他器官及血液並沒有病毒。所以根據以上解剖結果，推論死亡的原因為腦脊髓炎引起神經性肺水腫，繼而休克死亡[21]。特別是延腦部分的發炎，延腦管轄自主神經的部分，如呼吸、心跳血壓的網狀質（Reticular formation）也有發炎，此部份發炎，可能造成自主神經的失調，交感神經過分放電，引起心跳加快、血管收縮，左心室血輸出量下降，血液由週邊往肺部流，而造成肺部水腫，甚至出血。除這位解剖病例外，其他死亡的病人（88%）也都有一些中樞神經發炎的症狀，如抽筋、肢體無力等。所以死亡之致病機轉很有可能為神經性肺水腫。成大醫院亦有一例類似之解剖病例[17]。然而瀰漫性敗血症（Disseminated viral sepsis）引起全身性發炎反應（systemic inflammatory response syndrome）也是另一個可能的致病機轉 [22-24]，造成血流灌注不足（poor perfusion）、休克、瀰漫性凝血不足，多重器官衰竭等。另外，解剖結果及臨床表現不支持其他原因，如心肌炎、肺炎、次發性細菌感染等。

四、臨床表現

（一）小兒麻痺病毒（poliovirus）感染

大部分小兒麻痺病毒感染是沒有症狀的，若有臨床症狀出現，則可以下列型式表現：

1. 頓挫型脊髓灰白質炎（abortive poliomyelitis）約佔95%，發病突然，可持續數日，病人有發燒、喉嚨疼痛、頭痛、厭食、噁心、嘔吐，這些症狀可以單獨發生或併發，身體檢查常沒有特殊發現，沒有中樞神經受侵犯的徵象，腦脊髓液檢查是正常的。
2. 非麻痺性脊髓灰白質炎（non-paralytic poliomyelitis），為無菌性腦膜炎的變化，約佔5%，臨床表徵除與有前者所列症狀外，還加上頸部、背部和腿部的疼痛與僵直，頭痛較為嚴重且體溫較高。腦脊髓液檢查顯示白血球增加，蛋白質輕微升高，糖份濃度正常，白血球分類初期以多核白血球略佔多數，但隨後淋巴球比例增加。
3. 麻痺性脊髓灰白質炎（paralytic poliomyelitis）只佔有症狀的小兒麻痺病毒感染的0.1~1%，臨床表徵與非麻痺性脊髓灰白質炎相近，不過要加上肌肉無力，可以是骨骼肌或是由腦神經支配的肌肉。部分病人病程雙相變化，即是在嚴重神經系統受犯的徵候出現之前會有一段1~7天的無症狀間隔期，不過多數病人的初始症狀和神經系統症狀常同時出現，或是初始症狀因輕微或容易消失而被忽略了。神經病變的臨床表徵以非對稱性、弛緩性麻痺為主，麻痺發生之前往往有背部和頸部僵硬，四肢疼痛和感覺異常，Kernig和Bruzinski徵象均為陽性，深部肌腱反射初期通常反應過度，但是後來漸漸減弱或消失。呼吸肌麻痺乃肇因於頸部和胸部脊神經受犯，呼吸變淺而快，甚至需使用呼吸器。呼吸困難亦有可能源於延髓受犯，此時病人會合併心律不整及血壓的變化。

（二）腸病毒71型（enterovirus 71）之感染

長庚兒童醫院收集了從87年4~8月份177個病毒培養證實的腸病毒71型案例，其臨床表現、併發症及預後如〈表三〉[25]。

表三、1998年177位腸病毒71型病例之臨床表現、併發症及預後

無併發症	120 (68 %)
手足口症/咽峽炎	108 (63%)
病毒疹	2 (1.1%)
發燒症候群	7 (4%)
其他	2 (1.1%)
含併發症	57 (32 %)
腦膜炎	13 (7.5%)
腦炎	18 (10 %)
腦脊髓炎	8 (4.5 %)
小腦炎	2 (1.1 %)
腦幹炎併肺水腫	12 (6.8 %)
預後	
死亡	14 (8.0 %)
神經後遺症*	5 (2.8 %)

*：壹位因中樞性呼吸暫停需使用呼吸器,四例有肢體無力和麻痺

1. 無併發症之腸病毒71型感染

無併發症之感染有80%以手足口症，10%以咽峽炎，另外10%以發燒症候群或發燒合併皮疹為臨床表現，與由A族克沙奇病毒所引起之手足口症〈圖一〉比較起來，腸病毒71型感染較會高燒（高於39°C）、燒超過三天及嘔吐[18]，而且其皮疹較小，不明顯〈圖二〉。



圖一



圖二

2. 有併發症之腸病毒71型感染

177個腸病毒71型的病例中，有31%除手足口症/咽峽炎外還有併發症，嚴重併發症，如腦炎、急性肢體無力（類小兒麻痺症候群）、腦脊髓炎、小腦炎、肺水腫有41例（24%），最後有14例死亡，5例有後遺症。分析比較猝死、腦炎及無併發症的個案，發現猝死及腦炎的病患比較多會有肌躍型抽筋（myoclonic jerks），嘔吐及嗜睡（lethargy）的症狀，所以有這些症狀的病患，需小心有嚴重併發症甚至肺水腫猝死的可能。尤其myoclonic jerks，我們在不少重症的小孩發現，這些重症小孩在醒著或剛睡著時都有可能不由自主地四肢往中心抖動，看起來很像受到驚嚇所引起的反射動作（Moro reflex-like）。有些家屬甚至會帶小孩去收驚，事實上這些表現事表示中樞神經已經受到侵犯了。中樞神經受侵犯與無併發症的腸病毒71型作比較，有中樞神經受侵犯的病人比較多人會有高燒超過39°C，燒超過3天，嗜睡、抽筋、頭痛、嘔吐及高血糖等。這些小孩的表現在出現手足口病2~5天後，開始出現嗜睡、容易嘔吐、抽筋、意識不清甚至昏迷的情況，有些急性肢體無力（即手或腳突然無力，無法走路，站立或拿東西等）[15]。

肺水腫的病人也是發燒或手足口病2~4天後，有些合併嘔吐、抽筋或肢體無力，然後突然很喘發紺，需氣管插管，插管後發現氣管內冒出很多小水泡，繼而變成粉紅色小水泡（即肺水腫），一半以上也會從氣管內冒出鮮血（即肺出血），他們的X光片從正常一下子變成幾乎全白。出現肺水腫後，一半以上的小孩在插管12小時內死亡。在加護病人中，這些小孩心跳極快（平均每分鐘200下左右）、心壓不穩定，需要使用升壓素。急性期作的心臟超音波其ejection fraction約在40~50%左右。除此之外，病人全身看起來很蒼白，手腳冰冷，但身體中心很熱，有些持續高

燒不退，並伴有一直冒冷汗的現象。他們的意識可能很快就陷入昏迷，有些會抽筋、眼睛上吊或瞳光大小不正常等現象[15]。

（三）其他非小兒麻痺病毒的腸病毒（non-polio enterovirus）感染

克沙奇病毒（coxsackievirus）和Echo病毒（echovirus）的感染極為普遍，引起的疾病各式各樣且千變萬化，較常見的有下列：

1. 疱疹性咽峽炎（herpangina）

這是一種由各種不同的A族或B族克沙奇病毒引起的疾病，腸病毒71偶而亦可引起疱疹性咽峽炎，特徵是突發性發燒、嘔吐、喉嚨痛以及咽峽部出現小水泡或潰瘍，雖有少部份病例發生無菌性腦膜炎，但大多數病例都是輕微而無併發症，病程一般是3~6天。

2. 手足口病（hand-foot-mouth Disease）

由A族克沙奇病毒所引起，特徵是發燒以及身體出現小水泡，主要分佈於口腔黏膜和舌頭，其次是軟顎、牙齦，在四肢則是分佈在手掌和腳掌，亦可出現在膝蓋及臀部，病童常因口腔有小水泡或小潰瘍而致進食困難，病程大約一週左右。

3. 流行性勒肌痛（pleurodynia）

主要由各型的B族克沙奇病毒所引起，特徵是胸部突然發生劇烈的陣發性疼痛，持續時間可由數分鐘到幾小時，常常會合併發燒、頭痛及短暫的噁心、嘔吐和腹瀉，病程約一週左右。

4. 急性心肌炎（acute myocarditis）

由B族克沙奇病毒引起的心肌炎的特徵是突發的呼吸困難、蒼白、發紺、嘔吐、心跳過速，以及迅速演變成心衰竭、休克，甚至死亡，此病預後不好，但並不是一定全部會致命，生存下來的部份病人復原完全但亦有心臟擴大併心肌病變的情況。

5. 無菌性腦膜炎（aseptic meningitis）及腦炎（encephalitis）

多發生於溫暖季節的無菌性腦膜炎，可以由各種不同的腸病毒所引起，它可以併發於流行性肋肌痛、疱疹性咽喉炎或其他腸病毒症候群，也可以單獨發生。症狀有發燒、頭痛、噁心、嘔吐，以及部份病人合併有腹痛及腹瀉的現象，一般在給予支持性治療後，都能復原而無後遺症。臺灣每年腸病毒的流行季節通常從3月份到11月份為止，以5~7月為高峰，平常無菌性腦膜炎只有散發性的病例，但若碰到大流行，就可能在短時間內有數百至數千人受到感染。民國77年本島曾發生過一次大流行，單單北部地區即有上千病例，根據臺大小兒科的研究顯示，當時流行的病毒以echovirus 9及30為主，民國82年的大流行則以echovirus 30為主[10,11]，所以在臺灣無菌性腦膜炎的流行大約以5年為一週期。

6. 發燒合併皮疹（febrile illness with rash）

Echo病毒和部份A族或B族克沙奇病毒證實和此病有關，皮疹通常是過性的班丘疹（maculopapule），少數會有水疱疹（vesicle），發燒一般持續3天左右。

7. 新生兒腸病毒感染（neonatal enterovirus infection）

腸病毒引起的先天性感染很罕見，因病毒不容易由母體經由胎盤傳給胎兒，比較常見的情況是經由產道時或出生後在新生兒時期被感染。由Echo病毒（尤其Echo 11）及克沙奇B族病毒所引起的新生兒疾病，其臨床表徵範圍很廣，從毫無症狀到致命的腦膜炎、腦炎、心肌炎到敗血症樣疾病都有，其症狀多無特異性，務必和細菌感染引起的敗血症或腦膜炎區分。新生兒腸病毒是如何感染？最危險是出生一星期內新生兒，在生產時接觸產道或臍帶血母親所帶的腸病毒而感染腸病毒，也有部分由經胎盤傳染給胎兒。輕微的感染到致命的感染皆有，此類最嚴重的新生兒感染

主要是克沙奇B群腸病毒、伊科病毒所引起的，它有可能引起發燒或是低體溫、活力不好，也有可能引起腦膜炎、腦炎、心肌炎、肝臟壞死到引起敗血症候群，它的症狀很像細菌引起的敗血症候群，有時候一開始醫生也沒辦法完全區分。之前筆者等曾分析過146例新生兒腸病毒病例，作臨床分析比較，主要這些個案夏季5~8月最多，發生率占74%，男跟女的比例是1.6比1，其中有43例為無特異性發燒，61例為腸病毒無菌性腦膜炎，有42例肝臟壞死合併凝血功能不全。無特異性發燒及腸病毒無菌性腦膜炎皆痊癒，但42例肝臟壞死合併凝血功能不全中有10例死亡，所以死亡率高達24%[26]。10例死亡個案中，有4例感染克沙奇B1、3例科沙奇B3、1例克沙奇B2、2例伊科病毒（其中一例伊科30型腸病毒）。導致較嚴重新生兒致死的個案，我們發現83%發病年齡較小（小於7天），大部分嚴重個案因為出生時經過產道或經由胎盤傳染，也沒有媽媽抗體的保護，新生兒及早產兒免疫力不全，也有可能某些病毒株（例如克沙奇病毒B及伊科病毒）對這些新生兒及早產兒毒性較強。

五、診斷

只有實驗室診斷才能確定腸病毒的感染，包括：

（一）病毒分離：

1. 咽頭擦拭：在腸病毒感染之初期，約一週至兩週左右，咽頭分泌物可以分離出病毒。
2. 糞便檢體：腸病毒感染之後，在糞便持續排泄時間可長達三至八週或更久，所以從糞便中很容易分離到病毒。
3. 腦脊髓液、血液或其他可能被感染組織的病理解剖材料均可送病毒之分離。

(二) 血清學：

比較急性期和恢復期血清病毒抗體效價，有四倍以上的上升可做診斷。

六、治療

對於腸病毒的感染是採取支持性治療，並無有效的上市之抗病毒藥物。針對腸病毒71型重症，臺灣醫界發展了以疾病病程階段為依據之治療，如〈表四〉所列[27]，依階段為依據之綱要治療可能讓腸病毒71型腦幹炎併肺水腫急性死亡率從1998年約80~90%降低至30~50%，但存活着有後遺症之比率頗高。免疫球蛋白除腸病毒71型重症外，急性心肌炎或新生兒敗血症候群併發多發性器官衰竭早期使用或可改善預後，建議劑量為1g/kg靜脈滴注12小時，一次。

表四、腸病毒71型感染的臨床分期及處置

分期	臨床表現	處置
1	手足口症 / 咽啞炎	症狀治療
2	侵犯中樞神經	限水治療降低顱內壓（IICP），體液負荷過重應予利尿劑（CVP>8cmH ₂ O），出現腦炎或肢體無力應予靜注免疫球蛋白（IVIG）治療以及密切監測心跳速率、血壓、血氧濃度、昏迷指數及血糖
3	心肺衰竭	
3A	高血壓/肺水腫	Milrinone以增加心臟輸出量，針對肺水腫應予提早插管並使用呼吸器（提高呼氣末端正壓），如持續有肺水腫，肺出血或嚴重低血氧則使用高頻呼吸器
3B	低血壓	加上dopamine及epinephrine等升壓劑
4	恢復期	肢體無力的復健，吞嚥困難及中樞性呼吸暫停的復健，以及足夠的胸部照護以避免反覆的肺炎發生

目前有一個正在作臨床測試之抗腸病毒藥物叫pleconaril，它在實驗室、動物實驗及臨床測試方面證實對於克沙奇A及B族病毒所引起的上呼吸道感染及腦膜炎有某種程度的效果[28-30]，但在實驗室上對腸病毒71型無抑制作用，所以可能對腸病毒71型是無效的。臺灣學界（國家衛生研究院及長庚大學）針對腸病毒71型已發展一種新的藥物叫“pyridylimidazolidinone”，在實驗室上對腸病毒71型有良好的抑制作用，但仍需進一步動物及臨床試驗[31-33]。

七、預後

麻痺性脊髓灰白質炎在發燒消退之後，肌肉無力和麻痺即停止蔓延，然後自動恢復，約於8個月內達到極限，殘餘的麻痺成爲永久性，以後肌肉因神經作用而造成廢用性萎縮。

無併發症之腸病毒71型感染及無菌性腦膜炎者，預後良好，但是有嚴重併發症，如腦幹炎者（常常合併頸脊髓炎）可能在發病後2~4天，發生急性肺水腫而猝死，若急救成功大部分病人（約75%）可能還有一些後遺症，如中樞性呼吸暫停需使用呼吸器、吞嚥困難需鼻胃管餵食、抽筋、鬥雞眼（第六對腦神經麻痺）、顏面神經麻痺、肢體無力和麻痺，少部分病人（約25%）可能完全恢復。腦炎患者少部分可能死亡或有些後遺症如發育遲緩或抽筋等，但大部份患者可能恢復。急性肢體無力（類小兒麻痺症候群）有一部份（約1/2）有殘餘的麻痺 [34]。〈表五〉爲142位腸病毒71型中樞神經感染病童的臨床及神經系統長期預後。

其他非小兒麻痺病毒的腸病毒（non-polio enterovirus）感染大部份可恢復，但是週產期之新生兒腸病毒（如感染Echo病毒及克沙奇B族病毒），若發展至敗血症樣（sepsis-like illness）或心

肌炎，則可能死亡。腦炎大部份患者可能恢復，少部分可能死亡或有些後遺症。

表五、142位腸病毒71型中樞神經感染病童的臨床及神經系統長期預後

	無菌性腦膜炎 (N=61)	嚴重中樞 神經感染 (N=53)	嚴重中樞神 經感染合併 心肺衰竭 (N=28)	P 值
性別特徵				
男生的個案數	45	28	15	0.04
發病的年紀 (歲)				
<0.001				
中位數	2.0	2.3	0.7	
全距	0.1-7.7	0.2-13.5	0.2-4.3	
評估的年紀 (歲)				
<0.001				
中位數	4.7	6.7	3.1	
全距	1.3-12.4	2.2-20.8	1.5-5.9	
完全復原	61 (100%)	42 (79%)	7 (25%)	<0.001
肢體無力及萎縮	0	10 (19%) ※	18 (64%)	
吞嚥困難併需鼻胃管灌食	0	0	17 (61%)	
氣管內管併需呼吸器	0	0	16 (57%)	
顏面神經麻痺	0	1 (2%)	7 (25%)	
抽筋	0	0	4 (14%)	
缺氧引起的相關後遺症	0	0	5 (18%)	

※嚴重中樞神經感染的肢體無力及萎縮 (10位) 中：9/16 (56%) 類小兒麻痺脊髓炎症候群1/5 (20%) 腦脊髓炎併肢體無力及萎縮

八、預防與疫苗研發

腸病毒有下列幾個傳染途徑：

- (一) 接觸—如接觸病人之口水或糞便，或接觸口水/排泄物污染的物品。
- (二) 飛沫傳染—因為我們從喉嚨拭子，很容易培養出腸病毒，飛沫傳染期約是從發病開始那2~3星期。
- (三) 糞口傳染—肛門拭子/糞便長達8星期仍有腸病毒。

所以傳染期很長，即便病人已康復後仍有很長的傳染力，這可能也是腸病毒很難根絕、很難預防及很高的傳染率的主要原因之一[35]。洗手可預防接觸及糞口傳染，飛沫傳染則須隔離及戴口罩。至於我們應該如何預防新生兒腸病毒的感染，從以前的研究發現有很高的母子傳染率，所以快生產的孕婦避免跟已知腸病毒感染的小朋友或大人接觸，或者應避免與所有已感染的人接觸，因為有些腸病毒感染的人症狀並不具特異性，流行期間要注意洗手等等衛生習慣減少感染機會，媽媽有發燒、腸胃道、呼吸道症狀時，要特別小心注意，應該盡量休息避免早產，也不宜催生。

至於疫苗部分目前只有小兒麻痺病毒有疫苗，有活性口服沙賓疫苗及非活化肌肉注射之沙克疫苗。依筆者的經驗，最嚴重的腸病毒，會引起死亡率及後遺症較高的，應是小兒麻痺及腸病毒71型（新生兒腸病毒敗血症候群次之）。在小兒麻痺疫苗施打30多年後，臺灣已於2000年根除小兒麻痺，取而代之會造成致死性腦幹炎及有後遺症的類小兒麻痺症狀群的將是腸病毒71型。目前臺灣正在積極研發腸病毒71型疫苗[36,37]，即將作臨床試驗，希望在不久的將來，我們會有有效的疫苗來預防腸病毒71型。

【作者簡介】

張巒英

◎現職

臺大醫院小兒科主治醫師暨教授

◎學歷

臺大醫學系/長庚大學臨床研究所博士

◎經歷

臺大醫院小兒科住院醫師

長庚兒童醫院感染科主治醫師

曾獲臺灣兒科醫學會ABBOTT兒科新領域獎、臺灣兒科醫學會默沙東研究獎、第11屆王民寧獎第一名、中研院年輕學者研究著作獎、第19屆十大傑出女青年、國科會傑出研究獎



【參考文獻】

1. Kim-Farley RJ, Rutherford G, Lichfield P, et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis, Taiwan. Lancet. 1984;2 (8415) :1322-4.
2. CDC. Update: poliomyelitis outbreak aiwan. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1983;32:384-6.
3. Chang LY, Lee CY, Kao CL, Fang TY, Lu CY, Lee PI, Huang LM. Hand, Foot and Mouth Disease Complicated with Central Nervous System Involvement in Taiwan in 1980-1981. J Formos Med Assoc 2007; 106:173-6.
4. 陳錦源、林貴香。十二年前（民國75年）屏東縣之手足口病—內含單肢麻痺之2例及證實為腸病毒71型感染之14例。中兒醫誌1998;39（增刊B）:146.
5. H o M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. N Engl J Med. 1999;341:929-35.
6. Wu TN, Tsai SF, Li SF, et al. Sentinel surveillance for enterovirus 71, Taiwan, 1998. Emerg Infect Dis. 1999;5:458-60.

7. Deaths among children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Taiwan, Republic of China, April-July 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:629-32.
8. Lin TY, Chang LY, Hsai SH, et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management. *Clin Infect Dis* 2002;34:S52-7
9. Lin TY, Twu SJ, Ho MS, Chang LY, Lee CY. Enterovirus 71 Outbreaks in Taiwan: Occurrence and Recognition. *Emerg Infect Dis* 2003;9:291-3.
10. Hsu CM, Chen JM, Huang LM, Lee PI, Kao CL, Lee CY. Outbreak of aseptic meningitis in Taipei in spring 1993. *J Formos Med Assoc.* 1995;94:14-8.
11. Tang RB, Chen SJ, Wu KG, Lee BH, Hwang B. The clinical evaluation of an outbreak of aseptic meningitis in children. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* . 1996;57:134-8.
12. Chiou CC, Liu WT, Chen SJ, Soong WJ, Wu KG, Tang RB, Hwang B. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age. *Am J Perinatol.* 1998;15:155-9.
13. Hsieh WS, Yang PH, Chu SM, et al. Clinical manifestations of coxsackievirus in neonates: Comparative analysis between neonates with coxsackievirus B1 and B3 infections. *Pediatr Res* 1997;41:222A.
14. Modlin JF. Enterovirus *deja vu*. *N Engl J Med.* 2007;356:1204-5.
15. Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease. *Lancet.* 1999 ;354:1682-6.
16. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med.* 1999;341:936-42.
17. Wang SM, Liu CC, Tseng HW, et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications. *Clin Infect Dis.* 1999;29:184-90.
18. Shindarov LM, Chumakov MP, Voroshilova MK, et al. Epidemiological, clinical and pathomorphological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979;23:284-95.

19. World Health Organization, outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak: cluster of death among infants and young children, *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 211-2.
20. Lum LC, Wong KT, Lam SK, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. *J Pediatric* 1998; 133: 795-98.
21. Chang LY, Lin TY, Huang YC. Fulminant neurogenic pulmonary oedema with hand, foot and mouth disease. *Lancet* 1998; 352: 367-68.
22. Lin TY, Hsia SH, Huang YC, Wu CT, Chang LY. Proinflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 2003;36:269-74.
23. Lin TY, Chang LY, Huang YC, et al. Different proinflammatory reactions in fatal and nonfatal enterovirus 71 infections: implications for early recognition and therapy. *Acta Paediatrica* 2002;91:632-5.
24. Wang SM, Lei HY, Huang KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. *J. Infect. Dis.* 2003;188:564-570.
25. Chang LY, Lin TY, Huang YC, et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:1092-6.
26. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Ped Infect Dis J* 2003; 22:889-94.
27. Chang LY, Hsia SH, Wu CT, et al. Outcome of EV71 Infections with or without Stage-based Management, 1998 – 2002. *Ped Infect Dis J* 2004; 23:327-331.
28. Schiff GM, Sherwood JR. Clinical activity of pleconaril in an experimentally induced coxsackievirus A21 respiratory infection. *J Infect Dis* 2000;181:20-6.
29. Schmutz M, Lauener R, Seger RA, Gungor T, Bossart W. Chronic enteroviral meningo-encephalitis in X-linked agammaglobulinemia: favourable response to anti-enteroviral treatment [letter]. *Europ J Pediatr.* 1999;158:1010-1.
30. Pevear DC, Tull TM, Seipel ME, Groarke JM. Activity of pleconaril against enteroviruses. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy.* 1999;43:2109-15.
31. Chern JH, Lee CC, Chang CS, et al. Synthesis and antienteroviral activity of a series

- of novel, oxime ether-containing pyridyl imidazolidinones. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14:5051-6.
32. Chern JH, Shia KS, Hsu TA, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines: a novel class of potent enterovirus inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14:2519-25.
33. Shia KS, Li WT, Chang CM, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship of pyridyl imidazolidinones: a novel class of potent and selective human enterovirus 71 inhibitors. *J Med Chem.* 2002;45:1644-55.
34. Chang LY, Huang LM, Gau SF, et al. Neurodevelopment and Cognition in Children after Enterovirus 71 Infection. *N Engl J Med* 2007;356:1226-34.
35. Chang LY, Tsao KC, Hsia SH, et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *JAMA* 2004;291:222-7.
36. Yu CK, Chen CC, Chen CL, et al. Neutralizing antibody provided protection against enterovirus type 71 lethal challenge in neonatal mice. *J. Biomed. Sci.* 2000;7:523-528.
37. Wu CN, Lin YC, Fann C, Liao NS, Shih SR, Ho MS. Protection against lethal enterovirus 71 infection in newborn mice by passive immunization with subunit VP1 vaccines and inactivated virus. *Vaccine* 2001; 20:895-904.

麻疹與疫苗

劉清泉

一、歷史及全球和臺灣的流行病學

麻疹有歷史記載始於十世紀波斯醫師Rhazes[1]；但直到17世紀初期才將麻疹和天花分清楚[2]，英國醫師Thomas Sydenham已清楚的描述麻疹的特徵，並認為麻疹為一種傳染病[3]。1846年丹麥年輕醫師Peter Panum在Faroe Islands調查麻疹的流行，正式確立麻疹為傳染病，其潛伏期約14天，幼兒及老人感染死亡率較高，及感染後具終身免疫等流行病學特徵[4]。

雖然在先進國家麻疹已被控制，但在全球，尤其是開發中國家，麻疹引起的死亡仍為疫苗可預防性疾病中的主要原因。根據世界衛生組織（WHO）的統計，全球在1990年因麻疹感染致死者有110萬人，在1999年仍有87.3萬人，隨著疫苗接種完成率的提高，至2003年下降為53萬人[5]。由於各國接種完成率的提高，麻疹在全球大規模的流行已不復見，惟各國個案的聚集發生仍常見，例如2000年1月至7月於愛爾蘭之流行共造成1,376例病例，其中2人死亡；2000年3月至2001年1月於南韓造成39,537例病例，其中6人死亡；日本於2002年，也有33,812例個案。2004年則陸續發生多起由於領養中國幼兒，經確定在赴美國、西班牙及挪威的行程中，出現麻疹症狀造成感染事件；2005年1月馬來西亞沙勞

越婆羅洲亦曾發生66例個案，其中14例死亡（年齡分布3個月至5歲）。因此由國際疫情顯示，美洲地區雖然已幾近於成功消除麻疹病例，但仍處於潛在的境外移入的不確定因素中。

麻疹係經由飛沫或與患者之鼻咽粘液直接接觸而感染，好發於冬末及春季，是小兒期最重要疾病之一。在疫苗未普及前，一般來說，每隔2到3年便會規則的出現一次流行，民衆的免疫力狀態是決定流行的因素。國內在民國74年以前麻疹尚未列入報告傳染病，故無全國性統計資料。根據臺灣省衛生處之年報[6]，在民國42年至50年間，在臺灣每年有700~900的麻疹死亡病例，且常佔5歲以下兒童十大死亡原因之一，可見其嚴重性。臺大醫院在民國47年至56年十年間共有1,011例麻疹患童住院，其中有37例罹患麻疹腦炎，佔3.65%；在29例有檔案資料病例中，年齡最小為10個月，最大為13歲，3歲以下者有14例；而季節以6月較多；腦炎症狀多在出疹後3至5天出現，有2例死亡病例，25例出院病例中有後遺症者佔14例（56%），以四肢僵硬、下肢無力、語言障礙最常見[7]。

臺灣從民國67年開始全面施行麻疹預防接種，但每隔3到5年仍有一次麻疹流行。民國74年麻疹大流行，報告病例2,219人，其中97例因麻疹死亡（死亡率=1.7/100,000，15歲以下人口）[8]。75年16人，76年5人，77年又有大流行，共1,386人，78年有1,060人[9]。因這些都是報告至衛生署之病例，實際個案數應數倍於此。臺大醫院在民國73年11月初至74年3月底共診治114例，年齡最小5個月，而0~4歲組佔48.2%（55/114），其中1歲以下即佔一半（27/55）；5~9歲佔41.2%（47/114），流行高峰為1~2月。這114例中有55例發生合併症，其中以肺炎最多（27/55，49%），次為中耳炎（11/55，20%）；2例死亡病例皆因肺炎引起呼吸衰竭所致[10]。彰化市許小兒科在民國65年至74年十年之統計發現，彰化地區在民國65~72年間之病例以1~4歲為主，73~74年則以5至

9歲爲主，而疫苗有效率爲95.7%[11]。

成大醫院在民國77年6月至11月底共診治80例，年齡最小5個月，而0~5歲組佔41%（33/80），其中1歲以下佔9例（11%）；5歲以上佔59%（47/80）。這80例中有26例（32%）曾接種過麻疹疫苗，其中18例在一歲以前注射但並未追加。80例中有32例發生合併症，其中以肺炎22例（28%）最多，次爲中耳炎7例（9%），腦炎有3例；1例死亡爲腦炎所致[12]。我們由民國73~74年和77~78年兩次的麻疹流行發現個案發生主要爲未接受麻疹預防接種，年齡往上提昇至學齡兒童爲主，而其中有10~20%發生於6~12個月大未接種疫苗的嬰兒。這和美國1989~1990年麻疹流行主要以學齡前及青年和成人爲主不同[13]。臺大公共衛生學院金傳春教授針對民國77~78年的麻疹流行研究發現造成流行的主因爲（1）低疫苗接種率，（2）疫苗接種失敗，（3）疫情監視不彰[14,15]。

自從民國81年開始實施「根除三麻一風計畫」後，近年來罕見麻疹確定病例。但是民國87年4月初發生在嘉義市、90年春天在新竹地區，及91年夏天在臺中縣分別發生小規模麻疹群突發事件，其範圍分布於一個家庭、三所學校，共計發生9例病例〈表一〉。在這幾起群突發中，個案多爲未達接種年齡之7~8個月大之幼兒，但近年來個案年齡有上升趨勢，不過大都爲不曾接種疫苗之個案。由上述資料顯示，可知我國麻疹防治已獲得良好成效，但如果國內易感人口累積且進出流行地區人口增加，將升高病毒在境內再度傳播的危險性。

二、微生物

麻疹病毒是一種單鏈負性具有包膜的RNA病毒，易被陽光、熱、強酸及紫外線所破壞。屬於副粘液病毒族

(*Paramyxoviridae*) 中之 *Morbilivirus* 屬，直徑大小約 100~250nm，含有約 15,900 個核甘酸，有六個結構蛋白，其中三個和 RNA 形成 nucleocapsid，分別為 phosphoprotein，large protein，及 nucleoprotein；另三個形成外套蛋白，分別為 fusion protein，hemagglutinin protein，及 matrix protein[16]。麻疹病毒基因穩定，雖然世界各地病毒株略微不同（差異少於 0.6%），疫苗接種的保護效果仍然不錯。

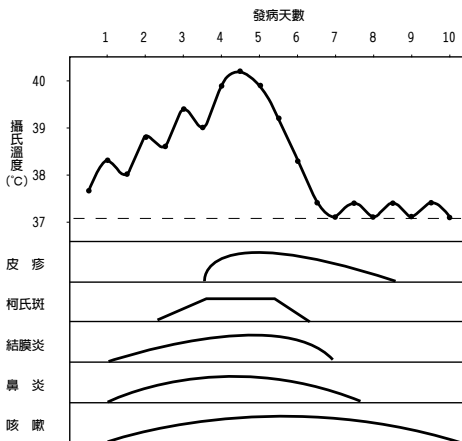
三、致病機轉及免疫學

麻疹病毒感染人類鼻咽腔呼吸道上皮細胞（也可能眼結膜）後，很快的蔓延至局部淋巴系統。在感染後 2~3 天在感染部位及局部和遠端網狀內皮組織大量病毒增生，並造成原發性病毒血症（primary viremia）。感染後 5~7 天在產生繼發性病毒血症（secondary viremia），持續約 4~7 天，並造成病毒在皮膚、結膜、呼吸道和其他遠端器官的增生[17,18]。感染後 11~14 天，在血中及感染組織的病毒量達到顛峰，並在 2~3 天後迅速下降。典型的麻疹皮疹可能是一種過敏反應，故在細胞免疫力受抑制的人可能看不到典型的皮疹。

由麻疹感染的致病機轉顯示，利用疫苗預防麻疹可經由抑制鼻咽腔呼吸道上皮細胞病毒的繁殖及散佈或抑制潛伏期的病毒血症兩種途徑。第一種方法需要局部分泌性 IgA 抗體或滲漏性（transudated）IgG[19,20]，第二種方法需要主動或被動免疫的循環抗體來中和病毒。雖然單獨給予抗體就可預防麻疹，但細胞免疫力也是相當重要。由原發性免疫球蛋白缺乏症的兒童感染麻疹後臨床症狀並未加重，並可產生終生免疫力，顯示單獨細胞免疫力就足夠預防麻疹[21,22]。

四、臨床表現

麻疹是一種急性、高傳染性的病毒性疾病，通常經飛沫或患者之鼻咽粘液接觸而感染。典型（typical measles）被感染的病人經10~12天左右的潛伏期後，進入前驅期，會有2~4天的高燒、咳嗽、結膜炎、鼻炎（所謂3C：cough、conjunctivitis、coryza）等呼吸道症狀〈圖一〉。結膜炎〈圖二〉出現後1~2天，接著在口腔的頰側膜可發現柯氏斑點（Koplik spot）〈圖三〉，再1~2天後身上疹子出現，最先在面頰及耳後，隨後散佈到全身及四肢，疹子為紅斑丘疹（erythematous maculopapular rash），會有融合現象〈圖四、圖五〉，在4~7天後再依序消退，紅疹出現後1~2天，熱度即開始減退，而皮疹退了以後，會留下細粉糠狀皮屑與暗色沉著斑。



圖一、典型的麻疹臨床症狀。發燒1~2天後出現結膜炎、鼻炎、咳嗽等症狀，再1~2天後出現柯氏斑點，皮疹常在柯氏斑後兩天出現。



圖二、麻疹結膜炎



圖三、麻疹柯氏斑點。



圖四、典型的麻疹皮疹。先在面頰及耳後，隨後散佈到全身及四肢，疹子為紅斑丘疹（erythematous maculopapular rash），會有融合現象。

圖五、幼兒的麻疹皮疹（九個月大男嬰）。

約5~10%之患者因病毒本身或細菌繼發性感染而產生併發症，包括中耳炎（7~9%）、肺炎（1~6%）、腹瀉（6%）、與腦炎（每1,000到2,000例中1例）等。1歲以下之病例死亡率最高，死亡病例多因肺炎（佔60%）引起呼吸衰竭所致，但急性腦炎則常發生在年齡較大兒童及成人[23,24]。嬰兒、營養不良的兒童以及大人得到麻疹時，病情較嚴重，致死率可達到5~10%。亞急性硬化腦炎（subacute sclerosing panencephalitis, SSPE）發生率約為每10萬例中1例，它是一種罕見的中樞神經退化性疾病，一般在麻疹後7到8年發生，有人格行為改變、心智障礙、痙攣等症狀，常在發病後6到9個月時死亡[16,25-27]。

懷孕期間如感染麻疹則會增加流產或早產的機會[28,29]，但目前仍無證據顯示懷孕婦女感染麻疹會造成先天性異常[30,31]。

修飾過麻疹（Modified measles）係指接觸麻疹後曾接受免

疫球蛋白注射或嬰幼兒中仍存有來自母體的麻疹抗體，因此改變了麻疹的臨床變化，雖然症狀較輕微，但亦能得到永久的免疫力[16,32,33]。

對於以前曾接受過非活性（killed）麻疹疫苗，而後再得到麻疹感染時，經過1到2週潛伏期後，會以非典型麻疹（atypical measles）來表現，主要原因來自病人缺乏對抗麻疹病毒F蛋白的抗體，並且加劇對麻疹抗原的細胞免疫反應。患者會出現高燒、頭痛、腹痛、肌肉痛、四肢水腫以及始於四肢而向軀幹漫延的紅疹等症狀；有時會有肺炎合併肺積水及出血等嚴重症狀，而再出現柯氏斑點的機率則較小。目前接種的是活性減毒麻疹疫苗，後續的感染不會出現此種表現[16,34-39]。

免疫機能不全的病人如果得到麻疹，則症狀更嚴重，病程加長且死亡率較高，皮疹有時不出現。特別嚴重的合併症則為急性腦炎[40,41]及巨細胞肺炎（giant cell pneumonia）[42,43]。

五、診斷

麻疹的通報定義（2009年6月1日起適用）：出疹且發燒（耳溫或肛溫）高於38°C，並具有下列三項條件之任一者：（1）咳嗽、流鼻水或結膜炎（畏光、流淚水或眼睛發紅）三種症狀中的一種。（2）無麻疹相關疫苗接種史，以及（3）發病前三週內，曾有麻疹流行地區旅遊史[44,81]。確定診斷主要依據病毒培養與血清抗體反應；而分子生物技術（如聚合 連鎖反應等）則是方便的輔助診斷方法，可偵測在尿液、血液及鼻咽分泌物麻疹病毒RNA[45,46]。由於麻疹病毒較難分離與培養（發疹前後2~4天的鼻咽部與血液及一週內的尿液為病毒培養最佳時機），故急性期與恢復期（間隔2~3週）之配對血清抗體效價為主要的診斷依據。麻疹抗體效價四倍以上的上升、單次高效價的麻疹IgG抗

體或是陽性的麻疹IgM抗體皆為麻疹確斷的依據，目前最方便、敏感的方法為使用capture IgM酵素免疫法（enzyme immunoassay, EIA）[47,48]。SSPE的病例則可在血清及腦脊體液中得高效價的麻疹抗體而診斷。（備註：現行臺灣麻疹確定診斷作業為配合全球根除麻疹做準備，除經實驗室檢驗確認者，另需參考個案疫苗接種情形，並逐案送請專家學者審查，做最後之確定病例研判。）

六、治療

麻疹的治療主要為支持性療法以及避免併發症的產生。抗病毒藥物ribavirin與干擾素用於治療嚴重感染和免疫不全的兒童感染麻疹[49]，可經由靜脈注射和噴霧方式給予，但目前仍缺乏嚴謹的臨床試驗資料，故美國食物和藥品檢驗局（FDA）仍未核准於治療麻疹感染。

世界衛生組織與美國小兒科學會建議以維他命A治療嬰幼兒的急性麻疹[50]，因為研究指出此類兒童病患血液中的retinol皆偏低，尤其是開發中國家兒童在以維他命A治療嬰幼兒的急性麻疹後可明顯降低罹病率及死亡率。在開發國家除嬰幼兒，一般較少有維他命A缺乏的問題[51-53]。世界衛生組織及美國小兒科醫學會建議所有急性麻疹的幼兒，不論他們居住的國家，可一天補充一次維他命A，第二天再重覆同樣劑量[54]。補充劑量如下：

- （一）一歲以上幼兒為單一劑量維他命A二十萬國際單位口服；六個月至十一個月嬰兒，為十萬國際單位口服；小於六個月嬰兒則為五萬國際單位口服。
- （二）如果有維他命A缺乏症的兒童則需要在隔天及四星期後重覆同樣劑量。

七、預後

麻疹最常見之合併症為中耳炎（7~9%）、肺炎（1~6%）、及腦炎（約每1,000到2,000例中一例）。麻疹的預後在過去數十年來有明顯的改善，許多細菌性併發症如中耳炎、肺炎等皆可以抗生素控制。一般來說，年齡大的兒童預後比嬰兒好，故1歲以下之病例死亡率最高。死亡病例多因肺炎（包括病毒性肺炎和繼發細菌性肺炎）引起呼吸衰竭或腦炎所致[16,23,24,55]。美國在1989~1990年的麻疹流行統計個案致死率（case fatality rates）為3/1,000~4/1,000[56]。

八、疫苗

（一）疫苗的歷史

麻疹減毒疫苗是由Enders發明的[57,58]，其所用苗株為Edmonston strain（由Edmonston患童身上分離出來），係由Enders及其共同研究者於1954年使用人腎臟之組織培養分離出來的，最後在雞胚胎纖維母細胞中繼代培養而成[59]。1963年3月Edmonston B vaccine減毒疫苗在美國核准上市，早期的減毒疫苗已具有高度的有效性，但接種後的反應也相當大，約有80%的小孩會發燒，其中一半以上超過39°C，約50%的小孩會發生皮疹，但如果同時給予0.02ml/kg的免疫球蛋白，可減少發燒和皮疹50%以上。由於減毒疫苗的反應相當大，1963年以Edmonston strain用福馬林殺死後，最後加明礬予以沉澱濃縮的不活性麻疹疫苗亦在美國核准上市[60]。當時不活性麻疹疫苗須注射三劑，或二劑後再打一劑減毒疫苗，但是不活性疫苗的免疫力不能持久，加上會造成非典型麻疹（atypical measles），因此在1967年在美国被禁用[35-38,61]。李慶雲教授，於民國50年在臺灣首先用Edmonston株自己再加以雞胎纖維母細胞培養12代後當疫苗，經鼻免疫法接

種於49名小孩，其結果與後來1963年美國上市的第一代注射用疫苗相似，免疫效果將近百分之百，但是發燒機率70%（39°C以上47%），發疹者28.5%。[62]。接著林守田醫師等人在民國50年代中期，在省立臺北醫院以吸入及皮內注射方法，對216名志願者接種減毒麻疹疫苗，所用的疫苗是由日本大阪大學微生物研究所提供的微研疫苗（Biken Vaccine），結果發現84%以上的接種者其血清補體結合抗體有四倍以上的上昇，但是80~90%接種者有39°C以上的發燒，65~78%的接種者會出現輕微皮疹[63]。接著爲了要減輕接種減毒麻疹疫苗後的臨床反應，林醫師等人再試用微研麻疹不活性疫苗與減毒麻疹疫苗合併接種，其方法爲先接種微研麻疹不活性疫苗後4~12週再接種減毒麻疹疫苗，結果血清陽轉率爲95.7%，發燒與出疹的臨床反應降爲5.6%[64]。民國55年，李慶雲教授等人以Edmonston株或Schwarz株減毒麻疹疫苗針對嬰兒、幼兒及包括餵以黃豆製品的嬰兒接種，其中有19例在出生後7~8個月接種，這些小嬰兒對減毒麻疹疫苗之臨床及血清學的反應與9個月以上的小兒一樣[65]。

臺灣地區麻疹疫苗注射自民國57年開始，剛開始是自費接種，故疫苗接種普及率低，麻疹仍每隔2~3年流行一次，直到民國67年開始麻疹疫苗注射改爲由政府提供全面免費接種，麻疹的流行逐漸有效控制。

（二）疫苗引進及使用情形

民國57年麻疹減毒疫苗（Schwarz株，第二代）引進臺灣，採自費自願接種方式，故流行並未能有效控制。直到民國67年政府才免費接種，全面推行於9個月和15個月各接種一劑，麻疹流行得以有效控制，但在民國74年有大流行後，開始加強宣導麻疹疫苗接種。衛生署於民國75~79年期間針對全國12~23個月大的幼兒進行疫苗普及率普查，發現麻疹疫苗各縣市平均之接種率已提

高為80%[66]。在民國77年一月改為12個月大接種一劑，但當年春末夏初之際，再度爆發大流行，因此77年5月恢復於9個月和15個月各接種一劑，由於9個月大的嬰兒仍可能存有母親的抗體，故該劑接種效益僅約80%，故於滿15個月接種第二劑。民國81年一月政府開始實施「根除三麻一風計畫」後，改為9個月接種一劑麻疹疫苗，15個月再接再劑麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗（MMR），並於民國81年至83年及90年至93年分別針對國三以下學生及小學五年級以下學童全面補種一劑MMR疫苗，近年未見麻疹再流行。民國95年元月起接種時程修正為出生滿12~15個月及國小一年級各接種一劑MMR疫苗。然由於民國97年11月至98年4月間發生數起境外移入麻疹個案造成疫情，為阻斷傳播，早日達成消除麻疹的目標，於民國98年4月再將第一劑MMR疫苗接種時程修訂為出生滿12個月接種，而第二劑MMR疫苗仍維持在國小一年級集體接種。

（三）接種麻疹疫苗後可能產生的反應

1. 接種部位可能有局部反應，如紅斑、熱或腫脹。
2. 接種者約有5~10%在接種後5~12天，會輕微發燒。
3. 偶而會出現紅疹、鼻炎、輕微的咳嗽或柯氏斑點，可能持續2~5天。
4. 約有百萬分之一的機會因接種麻疹疫苗而引起亞急性硬化性腦炎或腦病變。

（四）接種麻疹疫苗的禁忌

1. 嚴重急性呼吸道感染者或其他感染而導致發燒者，但一般的感冒患者，不在此限。
2. 已知對此疫苗任何成份過敏者。
3. 免疫功能不全者。

4. 正使用免疫抑制劑或高劑量腎上腺皮質素者。
5. 孕婦。

（五）接種免疫球蛋白、輸血後之接種間隔：

1. 接受一般肌肉注射免疫球蛋白治療或B型肝炎免疫球蛋白（HBIG）者，宜間隔3個月後再接種。
2. 輸過血者或接受靜脈注射血液製品者（Washed RBCs無須間隔），宜間隔6個月後再接種。
3. 曾靜脈注射高劑量（ $\geq 1\text{g/kg}$ ）免疫球蛋白治療時，宜間隔11個月後再接種。

（六）疫苗效果對疫情的影響

民國69年臺北市婦幼醫院吳振龍醫師和陳炯霖教授針對125例嬰幼兒麻疹疫苗預防接種的血清轉變率研究發現，其接種成功率（即血清轉變率）可達100%，而在9個月以前（即6、7、8個月大時）注射者，其成功率平均為88.6%[67]。民國76年臺大醫院黃立民醫師等人研究Schwarz株麻疹疫苗的免疫力發現在9個月大接種84%可產生有效的免疫力，12個月大接種為88%，15個月大接種則為100%。而如果在9個月大和15個月大接種兩劑麻疹疫苗的免疫力為96%[68]。民國82~83年間，中國醫藥學院和臺大醫院合作研究AIK-C株麻疹疫苗和Schwarz株麻疹疫苗的免疫力發現在9個月大嬰兒接種AIK-C株麻疹疫苗97%可產生有效的免疫力，而對照組Schwarz株麻疹疫苗則祇有77%可產生有效的免疫力[69]，故針對嬰兒期AIK-C株麻疹疫苗免疫效果較好，但長期免疫力及安全性則有待進一步評估。

〈表一〉列出自民國79年至100年衛生署統計的麻疹報告病例和確定病例數，民國81年衛生署實施「根除三麻一風計畫」後，麻疹的報告病例明顯減少，近幾年未見麻疹再流行[70,71]。民國

82年成大醫學院劉清泉醫師等人在臺南地區做麻疹血清流行病學研究，發現4~9個月大的嬰兒祇有26%麻疹抗體陽性，10~18個月大的幼兒有65%麻疹抗體陽性，1歲半以上幼兒和學齡兒童及青少年麻疹抗體陽性率皆超過90%[72]。臺大醫學院黃立民醫師等人民國82~84年在臺北市做麻疹血清流行病學研究，發現5~7個月大的嬰兒有36.4%麻疹抗體陽性，12~14個月大的幼兒有85.8%麻疹抗體陽性，兩歲以上兒童至成人及孕婦麻疹抗體陽性率維持在85.9~95.1%[73]。可見在實施全面麻疹、腮腺炎、德國麻疹疫苗接種後，麻疹在臺灣已受控制，但近年來仍有零星確定病例〈表一及圖六〉。尤其鄰近我國之中國或東南亞地區，部分是疫苗接種率較低且為麻疹高發生率的國家。而近年來由於國人迎娶中國與東南亞地區之配偶人數激增、國內因應勞力需求大力而大力引進東南亞等地區之外籍勞工亦大為增加，且國人赴中國工作的機會日益增多，因此，不論工作或外籍配偶因探親赴中國或東南亞的機會日益增多，但常攜帶未具免疫力之幼兒前往麻疹流行區，因而感染麻疹的案例發生。臺灣於民國90年通報確定個案計9例，其中於中國感染的即佔5例（55%），由此可見境外移入個案將在未來麻疹根除中是為重要的挑戰。因此，在防疫的角色上，除了維持阻絕本土株麻疹病毒的傳播之外，隔絕境外移入麻疹病例的傳播，將成為防治麻疹的重點工作之一。

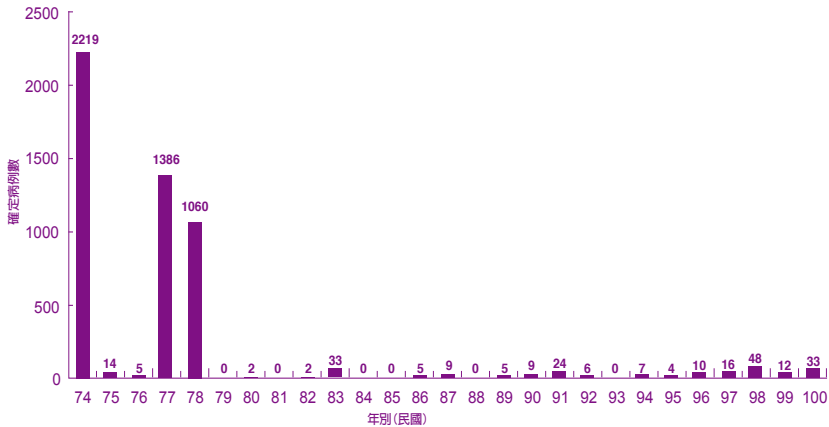
1989~1991年麻疹在美國流行病例，主要為小於15個月尚未

表一、臺灣自民國79年至100年麻疹報告病例及確定病例人數

	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
報告病例	44	34	303	71	98	42	47	63	49	23	48	50	79	59	36	39	24	85	71	184	-	-
確定病例	-	2	0	2	33	0	0	5	9	0	5	9	24	6	0	7	4	10	16	48	12	33

資料來源：行政院衛生署，2000[70]；行政院衛生署疾病管制局，2007[71]；疾病管制局，2011。

圖六、1985至2011年臺灣麻疹確定病例數



資料來源：行政院衛生署，1990[9]；2000[70]。行政院衛生署疾病管制局，2007[71]；疾病管制局，2010。

達接種年齡者及15個月到4歲應接種但仍未接種者；另外為青年（國中、高中及大學）學生，大多曾接種一劑麻疹疫苗，其中有些學校麻疹疫苗平均接種率超過90%亦造成流行。因此美國疫苗接種政策改為15個月大接種一劑MMR，6歲或12歲時再追加接種一劑MMR[74,75]。美國目前MMR疫苗接種時程為12~15個月及4~6歲各接種一劑。日本的麻疹一直無法根除，原因有二：（1）低疫苗接種率：特別是在1993年，因為發生注射疫苗後併發腦膜炎（主要由腮腺炎病毒疫苗株導致），使日本民眾不敢接種MMR疫苗，有些地方接種率低到50%，日本現在15歲至19歲之間青少年接種率是最低的。（2）疫苗接種法規變更：日本在1994年疫苗接種法規變更為自願而非強制性，且麻疹接種年齡為12~24個月大接種一劑，非為12~15個月，且無第二劑追加之建議。日本在2000年全國麻疹疫苗接種率調查為81%，和全球平均80%相近，但在已開發國家，麻疹是快絕跡的病，日本這幾年幾乎成為「麻疹輸出國」[76,77]。2007年是在2004年之後，隔了3年以來日本

第一次全年積累報告數超過1,000例，也導致臨國對麻疹疫情之關切與緊張。成大醫學院柯文謙醫師等人亦曾報告，曾接種疫苗的實習醫師於2007年日本麻疹流行期間前往日本旅遊後仍罹患麻疹[78]。2011年國內通報的33例麻疹確定病例中，亦有近八成是年齡在20~29歲者。顯示在如我國等麻疹低流行地區，經疫苗獲致的抗體保護力可能會隨著時間衰退。

成大醫學院劉清泉醫師等人分析2004~2009年間，1584名健康照護工作者之麻疹血清流行病學亦發現，醫師與護理人員之麻疹抗體陽性率約為90%，而在年齡層20~29歲、30~39歲、及40歲以上之陽麻疹病毒抗體陽性率分別為78.1%、93.9%、及94.2%，然而在20~29歲此族群中有較多的檢驗結果（17.1%）難以判定（Equivocal results）。所有受檢者中有66人（4.2%）缺乏對抗麻疹之抗體，其中以醫學生（8.3%）與清潔庶務人員（housekeeping personnel）（5.3%）最缺乏抗體。此研究顯示目前台灣年輕健康照護工作者麻疹免疫力之衰退，構成麻疹院內感染之潛在風險，故建議針對麻疹易感之健康照護工作者應接受定期監測與補接種疫苗[79]。在2011年33例確定個案中，有25例是20~29歲族群，故顯示台灣在此年齡層麻疹免疫力之衰退是全面性，已構成麻疹感染在台灣流行之潛在風險[台灣疾病管制局，麻疹年齡統計表，2011年12月11日]，值得政府相關權責機構之重視並深入研究，謀求解決之道。

臺灣現行麻疹疫苗接種政策在民國98年4月起接種時程修正為出生滿12個月及國小一年級各接種一劑MMR疫苗，目前的接種率達95%，應可有效控制麻疹流行[78-80]。因此，臺灣目前針對麻疹之防治策略為持續加強麻疹疫情監測，提升預防接種完成率，並確實進行病例調查及即時針對聚集或流行之疫情處理等，持續控制麻疹防治之成果，及朝向根除麻疹目標邁進。

【作者簡介】

劉清泉

◎現職

國立成功大學醫學院小兒科 教授

國立成功大學醫學院附設醫院 感染管制中心主任

國立成功大學醫學院附設醫院 門診部主任

國立成功大學醫學院附設醫院 小兒感染科主任



◎學歷

國立臺灣大學醫學院 醫學系

美國約翰普金斯大學 公衛碩士

◎經歷

國立成功大學醫學院小兒學科 講師、副教授

國立成功大學醫學院醫學系 小兒學科主任

國立成功大學醫學院附設醫院 醫務秘書

國立成功大學醫學院附設醫院 品質管理中心主任

國立成功大學醫學院附設醫院 小兒部主任

【參考文獻】

1. Abu Becr M; Mead R (trans.). A Discourse on the Smallpox and Measles, London, J Brindley, 1748.
2. Wilson GS. Measles as a universal disease. Am J Dis Child 1962;103:219-23.
3. Sydenham T. The Works of Thomas Sydenham. Vol. 2. London, Sydenham Society, 1922, pp 250-51.
4. Panum PL. Observation made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. Med Classics 1939;3:839-86.

5. World Health Organization, United Nations Children's Fund, Centers of Disease Control, USA. Progress in Reducing Measles Mortality - Worldwide, 1999-2003. *MMWR* 2005;54(08):200-3.
6. 臺灣省衛生處。臺灣省衛生處統計要覽1953-1961。
7. 范國照。麻疹腦炎之臨床觀察：最近10年間在臺大小兒科住院之29例之分析。中兒醫誌1968;9:82-7。
8. 行政院衛生署。中華民國74年衛生統計：（一）公務統計。
9. 行政院衛生署。中華民國79年衛生統計：（一）公務統計。
10. 李俊賢、謝貴雄、李慶雲。臺北地區1984年至1985年之麻疹流行：臨床觀察。中兒醫誌1987;28:234-8。
11. 許守道。麻疹流行及疫苗接種效果之分析：彰化市某小兒科診所之十年經驗。中兒醫誌1987;28:342-7。
12. 葉倍宏、劉清泉、林其和。臺南地區麻疹再流行的臨床觀察與討論。中華民國小兒科醫學會第117屆學術演講（摘要，71頁），臺南，1989。
13. Gindler JS, Atkinson WL, Markowitz LE, et al: Epidemiology of measles in the United States in 1989 and 1990. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:841-6.
14. Lee MS, King CC, Jean JY, et al: Seroepidemiology and evaluation of passive surveillance during 1988-1989 measles outbreak in Taiwan. *Int J Epidemiol* 1992;21:1165-74.
15. Lee MS, King CC, Chen CJ, Yang SY, Ho MS. Epidemiology of measles in Taiwan: dynamics of transmission and timeliness of reporting during an epidemic in 1988-9. *Epidemiol Infect* 1995;114:345-59。
16. Krugmen S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM. Measles (rubeola). In: Krugmen S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM, eds. *Infectious Diseases of Children*, 9th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc., 1992;223-245.
17. Fenner F. The pathogenesis of the acute exanthems. *Lancet* 1948;2:915-20.
18. Moench TR, Griffin DE, Obriecht CR, et al. Acute measles in patients with and without neurological involvement: Distribution of measles virus antigen and RNA. *J Infect Dis* 1988;158:433-42.

19. Ogra PL, Morag A. Immunologic and virologic aspects of secretory immune system in human respiratory tract. *Dev Biol Stand* 1975;28:129-44.
20. Ogra PL, Fishaut M, Gallagher MR. Viral vaccination via mucosal routes. *Rev Infect Dis* 1980;2:352-69.
21. Good RA, Zak SJ. Disturbances in gamma globulin synthesis as “experiments of nature.” *Pediatrics* 1956;18:109-49.
22. Burnet FM. Measles as an index of immunological function. *Lancet* 1968;2:610-13.
23. Barkin RM. Measles mortality: A retrospective look at the vaccination era. *Am J Epidemiol* 1975;102:341-49.
24. Atkinson WL, Markowitz LE. Measles and measles vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis* 1991;2:100-07.
25. Modlin JF, Jabbour JT, Witte JJ, Halsey NA. Epidemiologic studies of measles, measles vaccine, and subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatrics* 1977;59:505-12.
26. Modlin JF, Halsey NA, Eddins DL, et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis. *J Pediatr* 1979;94:231-36.
27. Centers for Disease Control. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance—United States. *MMWR* 1982;31:585-88.
28. Atmar RL, Englund JA, Hammil H. Complications of measles in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;14:217-22.
29. Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC, Mascola L. Measles in pregnancy: A descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 1993;82:797-801.
30. Siegel M. Congenital malformation following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis. Results of a cohort study. *JAMA* 1973;226:1521-24.
31. Jespersen CS, Littover J, Saglid V. Measles as a cause of fetal defects. A retrospective study of ten measles epidemics in Greenland. *Acta Pediatr Scand* 1977;66:367-76.
32. Robbins FC. Measles: Clinical features. Pathogenesis, pathology, and complications. *Am J Dis Child* 1962;103:266-73.

33. Black FL, Yannet H. Inapparent measles after gamma globulin administration. *JAMA* 1960;173:1183-88.
34. Rauh LW, Schmidt R. Measles immunization with killed virus vaccine. Serum antibody titers and experience with exposure to measles epidemic. *Am J Dis Child* 1965;109:232-37.
35. Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, Kempe CH. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA* 1967;202:1075-80.
36. Nader PR, Horowitz MS, Rousseau J. Atypical exanthem following exposure to natural measles: Eleven cases in children previously inoculated with killed vaccine. *J Pediatr* 1968;72:22-28.
37. Buser F, Montagnon B. Severe illness in children exposed to natural measles after prior vaccination against the disease. *Scand J Infect Dis* 1970;2:157-60.
38. Annuziato D, Kaplan MH, Hull WW, et al. Atypical measles syndrome: Pathologic and serologic findings. *Pediatrics* 1982;70:203-09.
39. Lennon RG, Isacson P, Rosales T, et al. Skin tests with measles and poliomyelitis vaccines in recipients of inactivated measles virus vaccine. *JAMA* 1967;200:275-80.
40. Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RL, et al. Measles encephalomyelitis-clinical and immunologic studies. *N Engl J Med* 1984;310:137-41.
41. Aicardi J, Goutiere SF, Arsenio-Nunes ML, Lebon P. Acute measles encephalitis in children with immunosuppression. *Pediatrics* 1977;59:232-39.
42. Mitus A, Enders JF, Craig JM, Holloway A. Persistence of measles virus and depression of antibody formation in patients with giant cell pneumonia after measles. *N Engl J Med* 1959;261:882-89.
43. Siegel MM, Walter TK, Ablin AR. Measles pneumonia in childhood leukemia. *Pediatrics* 1977;60:38-40.
44. Centers for Disease Control. Classification of measles cases and categorization of measles elimination programs. *MMWR* 1983;31:707-11.
45. Jin L, Richards A, Brown DW. Development of a dual target-PCR for detection

- and characterization of measles virus in clinical specimens. *Mol Cell Probes* 1996;10:191-200.
46. Rota PA, Khan AS, Durigon E, et al. Detection of measles virus RNA in urine specimens from vaccine recipients. *J Clin Microbiol* 1995;33:2485-88.
 47. Mayo DR, Brennan T, Cormier DP, et al. Evaluation of a commercial measles virus immunoglobulin M enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1991;29:2865-67.
 48. Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, et al. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: The optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis* 1997;175:195-99.
 49. Ross LA, Kim KS, Mason WH, Gomperts E. Successful treatment of disseminated measles in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: Consideration of antiviral and passive immunotherapy. *Am J Med* 1990;88:313-14.
 50. Expanded Programme on Immunization: Programme for the prevention of blindness nutrition. Joint WHO/UNICEF statement: Vitamin A for measles. *Wkly Epidemiol Rec* 1987;62:133-4.
 51. Hussey GD, Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990;323:160-64.
 52. Barclay AJG, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: A randomized clinical trial. *BMJ* 1987;294:294-96.
 53. Butler JC, Havens PL, Sowell AL, et al. Measles severity and serum retinal (vitamin A) concentration among children in the United States. *Pediatrics* 1993;91:1176-81.
 54. American Academy of Pediatrics, Red Book, 2009; 446..
 55. Cherry JD. Measles virus. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998;2054-2074.
 56. Centers for Disease Control: Measles-United States, 1990. *MMWR* 1991;40:369-72.
 57. Enders JF, Katz SL, Milovanovic MV, Holloway A. Studies on an attenuated measles virus vaccine. I. Development and preparation of the vaccine: technics for assay of effects of vaccination. *N Engl J Med* 1960;263:153-9 °
 58. Katz SL, Enders JF, Holloway A. Studies on an attenuated measles virus vaccine.

- II. Clinical virologic and immunologic effects of vaccine in institutionalized children. *N Engl J Med* 1960;263:159-61。
59. Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;86:277-86。
60. Feldman HA, Novack A, Warren J. Inactivated measles virus vaccine. *JAMA* 1962;179:391-7。
61. Centers for Disease Control. Recommendations of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Measles vaccines. *MMWR* 1967;16:269-71.
62. 李慶雲。減毒性麻疹疫苗之經鼻免疫。中兒醫誌1962;3:85-93。
63. 林守田、黃金江、李標柏、楊金桂、張敏堂、許書刀、江滋柏。微研麻疹生疫苗之接種成績。中兒醫誌1963;4:115-26。
64. 林守田、黃金江、李標柏、楊金桂、許書刀、江滋柏。微研麻疹不活性疫苗與生疫苗合併接種成績。中兒醫誌1966;7:133-40
65. 李慶雲、魏火曜、郭哲舟。嬰兒及幼兒包括餵以黃豆製品的嬰兒對減毒麻疹疫苗之臨床及血清學的反應。中兒醫誌1967;8:68-75。
66. 行政院衛生署。預防接種完成率調查。疫情報導1990;6:41-43。1993;9:49-57。
67. 吳振龍、陳炯霖。麻疹疫苗預防接種的血清轉變率。中兒醫誌1981;22:150-4。
68. Huang LM, Lee CY, Hsu CY, et al: Effect of monovalent measles and trivalent measles-mumps-rubella vaccines at various ages and concurrent administration with hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:461-5.
69. Tsai HY, Huang LM, Shih YT, Chen JM, Jiang TM, Tsai CH, Lee CY. Immunogenicity and safety of standard-titer AIK-C measles vaccine in nine-month-old infants. *Viral Immunol* 1999;12:343-8.
70. 行政院衛生署。中華民國八十八年衛生統計：（一）公務統計。
71. 行政院衛生署疾病管制局。臺灣傳染病歷年流行趨勢圖。2007/5/23。http://www.cdc.gov.tw/file/39225_7466898148.ppt

72. 劉清泉、黎煥耀、蔣瑜萍。實施麻疹消除計畫後兩年南臺灣地區麻疹血清流行病學之研究。臺灣醫誌1996;95:37-40。
73. Chiu HH, Lee CY, Chih TW, Lee PI, Chang LY, Lin YJ, Hsu CM, Huang LM. Seroepidemiological study of measles after the 1992 nationwide MMR revaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1997;51:32-35.
74. Centers for Disease control: Measles Prevention: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1989;38(S-9):1-18.
75. American Academy of Pediatrics: Measles: reassessment of the current immunization policy. *Pediatrics* 1989;84:1110-3.
76. Nakayama T, Zhou J, Fujino M. Current status of measles in Japan. *J Infect Chemother* 2003;9:1-7.
77. Matsumura T, Nakayama T, Okamoto S, Ito H. Measles vaccine coverage and factors related to uncompleted vaccination among 18-month-old and 36-month-old children in Kyoto, Japan. *BMC Public Health* 2005;5:59-66.
78. Lee NY, Lee HC, Chang CM, Wu CJ, Ko NY, Ko WC. Modified measles in a healthcare worker after return from travel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 380-1.
79. Ho TS, Wang SM, Wang LR, Liu CC. Changes in measles seroepidemiology of healthcare workers in southern Taiwan. *Epidemiol Infect* 2011;14:1-6.
80. Redd SC, Markowitz LE, Katz SL. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999:222-266.
81. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *New Engl J Med* 1994;331:1397-402.
82. 行政院衛生署疾病管制局。麻疹疫苗接種時程修訂，幼兒疫苗接種服務及保護不變。2006/2/7。 http://www.cdc.gov.tw/index_info_info.asp?data_id=1882
83. 行政院衛生署疾病管制局。麻疹防治標準作業手冊。中華民國99年1月。

腮腺炎與疫苗

張鑾英

一、歷史

自西元前5世紀，希波克拉底（Hippocrates）就曾對腮腺炎特殊的臨床表現有一番描述。至於它會引起中樞系統併發症則是至西元18世紀才首次被報告。腮腺炎病毒在1945年首次於雞胚內培養出來。

二、臺灣病例概況：

臺灣於2003、2004及2005年通報病例數為676、1,081及1,158例病例（共2,915例），每十萬人口通報病例數為3.00、4.77及5.09。腮腺炎原採簡單通報及批次通報，無進行實驗室診斷確認。為釐清國內腮腺炎之流行病學資料，自2006年1月1日起對腮腺炎通報個案修正為「一通報，即需完成採檢送驗」，因此，2006年共計通報970例，經檢驗確認為確定病例計5例（陽性率約為0.5%），可暫時推斷目前疫苗接種成效良好[1]。

三、微生物特徵

腮腺炎是屬於paramyxovirus，它含單股RNA，是螺旋多形狀，約100~600nm的病毒。它在4°C可存活數日，-70°C下可存活

很久，但在56°C20分鐘以上、紫外線、乙醚、福馬林等皆可殺死病毒。腮腺炎它只有一種血清型，人類是天然的宿主，但也可以感染猴子、兔子、狗、貓、老鼠等。

四、致病機轉

腮腺炎病毒經呼吸道分泌物或飛沫進入人體後，在上呼吸道上皮細胞及附近淋巴結繁殖，引起病毒血症（viremia）經過2~3星期後，唾液腺（大部份是腮腺）開始腫大、疼痛，再度發生病毒血症，此時病毒可再擴及至睪丸、卵巢、眼、耳、週邊神經、胰臟或中樞神經。

主要傳染途徑為飛沫傳染或接觸口鼻分泌物傳染，病人在發病前7天至發病後9天具傳染力，潛伏期為16~18天[2]，家中若有人得腮腺炎，其他尚未得到者被傳染到的機率高達80~90%[2]。

五、臨床表現

（一）無併發症之感染

三分之一的感染無症狀，有症狀者大部份是輕微而無併發症，可以微燒3~4天，單側或雙側（3/4是雙側）腮腺腫大，腮腺會疼痛，持續7~10天。10%還合併有舌下腺或頷下腺腫大[2]。其他還有疲倦、食慾變差、頭痛、腸胃不適等症狀。

（二）併發症

常見併發症包含中樞神經發炎（10%有無菌性腦膜炎，0.02%會引起腦炎）[3]、耳聾、睪丸發炎、卵巢炎（23%的男性青少年會有睪丸炎，5%的女性青少年會有卵巢炎）及乳腺炎。腦炎75%發生在15歲以下孩童，而且男性為女性的3倍。睪丸炎後，有1/3會造成睪丸萎縮，但不孕的比例極少[4]。

若懷孕第一期得腮腺炎，有四分之一會流產，但並沒有引起先天畸形之病例報告[5]。

六、診斷

可從喉嚨拭子、尿液、脊髓液培養出腮腺炎病毒。另外中和試驗（neutralization test）、補體固定試驗、血液凝集抑制及酵素免疫試驗等血清學方法測試急性期及恢復期血清來比對。

七、治療

無特殊抗腮腺炎病毒的藥物，故給予支持性療法。

八、預後

一般無併發症者的預後良好，但是有合併症者，有4%會有暫時性高頻率聽力受損，約0.3%會有耳聾，雙側睪丸炎者有少數可能造成不孕症，有併發腦炎者（0.02%），則少數（1.4%）可能致死或有神經方面的後遺症[6-8]。

九、疫苗

腮腺炎病毒自從被分離出來之後，就開始被用來作為疫苗的研發。全世界目前有超過十種以上的疫苗病毒株在使用，但是只有四種疫苗病毒株比較被廣為使用，其餘都只在單一國家使用。美國默克藥廠（Merck & Co.）所生產的腮腺炎活性減毒疫苗來自於Jeryl Lynn病毒株，此病毒株自患者Jeryl Lynn Hilleman身上分離出來再經雞蛋及雞胚胎細胞的傳遞培養而製成，腮腺炎疫苗有單獨劑型及與麻疹、德國麻疹合在一起的混合疫苗（MMR）兩種型式。葛蘭素史克（GlaxoSmithKline）藥廠則選擇特殊的Jeryl Lynn-1病毒株，進一步傳遞培養而製成的RIT 4385病毒株。Urabe

Am9病毒株由日本Biken機構自一病人身上分離出而研發成疫苗株，由GSK, Chiron, Aventis Pasteur等藥廠採用，在歐洲產製疫苗，不過，後來有疫苗相關的腦膜炎報告，一些國家不再採用，但Chiron, Aventis Pasteur仍用來產製疫苗。Leningrad-Zagreb病毒株則為聯合國國際性兒童緊急基金會大量採購作為MMR三合一疫苗之用。不同疫苗株其保護力（vaccine efficacy）不盡相同，例如Rubini vaccine病毒株保護力極差[10]，而Jeryl-Lynn、Urabe、Leningrad病毒株則有不錯之保護力[11,12]。為了避免使用Urabe Am9病毒株可能引起腦膜炎的機率，我國自民國88年起MMR疫苗之採購規格指定Jeryl Lynn 及derived from Jeryl Lynn strain之產品。民國81年1月起，臺灣開始實施於幼兒出生滿15個月大時接種一劑麻疹、腮腺炎、德國麻疹（MMR）混合疫苗，有高達98%對疫苗有腮腺炎抗體反應[9]。現行的MMR疫苗接種時程為出生滿12個月接種第一劑，於國小一年級入學時全面接種第二劑。

嚴重免疫缺陷、對gelatin、neomycin或本疫苗之其他成份或先前接種MMR曾出現嚴重過敏反應者，以及懷孕婦女不可接種MMR疫苗，而育齡婦女於接種MMR疫苗後3個月內應避免懷孕。另外雞蛋過敏者雖然接種MMR疫苗可能會有嚴重過敏的疑慮，但研究發現對1千多位雞蛋過敏者施打MMR疫苗，只有2位（0.16%）發生過敏現象，所以只要小心觀察，雞蛋過敏者仍應可打MMR疫苗。另外，接受腮腺炎疫苗之孩童約有十萬分之9~100的機率可能產生無菌性腦膜炎[13-16]。

【作者簡介】

張巒英

◎現職

臺大醫院小兒科主治醫師暨教授

◎學歷

臺大醫學系/長庚大學臨床研究所博士

◎經歷

臺大醫院小兒科住院醫師

長庚兒童醫院感染科主治醫師

曾獲臺灣兒科醫學會ABBOTT兒科新領域獎、臺灣兒科醫學會默沙東研究獎、第11屆王民寧獎第一名、中研院年輕學者研究著作獎、第19屆十大傑出女青年、國科會傑出研究獎



【參考文獻】

1. 疾病管制局全球資訊網/第三類傳染病－腮腺炎http://www.cdc.gov.tw/index_info_info.asp?data_id=1341
2. Baum SG, Litman N. Mumps virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious disease, 4th edit. London, Churchill Livingstone, 1995:1496-1501.
3. Russell RR, Donald JC. The neurological complications of mumps. British medical journal 1958;2:27-30.
4. Beard CM et al. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. Mayo Clinic proceedings, 1997;52:3-7.

5. Siegel M. Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis; results of a cohort study. *JAMA* 1973;226:736-49.
6. Bjorvatn B, Skoldenberg B. Mumps and its complications in Stockholm. *British medical journal* 1979;1:788.
7. Vuori M, Lahikainen EA, Peltonen T. Perceptive deafness in connection with mumps: a study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta otolaryngology* 1962;55:231-236.
8. Hall R, Richards H. Hearing loss due to mumps. *Arch Dis Child* 1987;62:1989-191.
9. Huang LM, Lee CY, Hsu CY, et al. Effect of monovalent measles and trivalent measles-mumps-rubella vaccines at various ages and concurrent administration with hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:462-5.
10. Germann D, Strohle A, Eggenberger K, Steiner CA, Matter L. An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scand J Infect Dis* 1996;28:235-8.
11. Schlegli M, Osterwalder JJ, Galeazzi RL, Vernazza P. Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in eastern Switzerland: cohort study. *Brit Med J* 1999;319:352-3.
12. D Argenio P, Citarella A, Selvaggi MT, Benvenuto CPN. Field evaluation of the clinical effectiveness of vaccines against pertussis, measles, rubella and mumps. *Vaccine* 1998;16:818-22.
13. Black S et al. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one-to two-year-old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:500-503.
14. Fescharek R et al. Measles-mumps vaccination in the FRG: an empirical analysis after 14 years of use. II. Tolerability and analysis of spontaneously reported side-effects. *Vaccine* 1990;8:446-456.
15. Sugiura A, Yamada A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1991;10:209-213.
16. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review *Bull. W.H.O.* 1999;77:3-14.

德國麻疹與疫苗

劉奕生

一、介紹及歷史

德國麻疹之命名起因於十八世紀時德國醫師der Bergen及Orlow為區別此病與其他出疹子疾病而來[1]。西元1841年，英籍醫師報導印度一所男童學校發生群突發（outbreak），他用rubella此字眼，其拉丁文原意為「小紅點」[2]。

1941年，澳洲眼科醫師Norman McAlister Gregg 報導先天性白內障與母親感染德國麻疹有關[3]，他發現在1940年之群突發病例中有一些母親在懷孕初期感染德國麻疹，導致爾後許多嬰兒有白內障。緊接著陸續有澳洲、瑞典、美國、英國的流行病學者亦提出報告，除確定德國麻疹與先天性白內障有關外，同時心臟疾病及耳聾也會出現，形成先天性德國麻疹三要素（congenital rubella triad）。

往後的20年，學者們均嘗試著分離此致病原，1962年在美國波士頓的Weller及Neva[4]及在華盛頓特區的Parkman、Beuscher與Artenstein[5]檢測出德國麻疹病毒。Parkman與其同僚研發出培養德國麻疹之技術。當年在歐洲發生大流行（1962～1963年），而於次年（1964～1965年）傳到美國，導致1964年到1966年成千上

萬人次的孕婦受波及造成大量之不正常嬰兒及流產[6,7]。此次大流行對生物醫學有兩大影響：一是將先天性德國麻疹症候群除先前所稱耳聾、白內障、心臟病外，再加入肝炎、脾腫大、血小板減少、腦炎、心智障礙等異常[8,9]；其次便是引發疫苗之研發。

1965年及1967年間，有好幾種減毒型之德國麻疹菌株被研發出來[10-12]，到1969~1970年間，市面上開始有德國麻疹疫苗，自1970年代後，疫苗便對德國麻疹及先天性德國麻疹症候群之流行情形產生重要影響。

在1991~1992年大流行期間由於疫苗接種失敗，導致美國加州洛杉磯有25例先天性德國麻疹症候群[13]，更顯示德國麻疹疫苗之重要性。

二、微生物

德國麻疹病毒為 *Togaviridae* 科之 *Rubivirus* 屬。其病毒體 (Virion) 為立方形，直徑60~70nm，表面一層膜為脂質，內含三種蛋白質：E1 (分子重量58,000~60,000KDa)、E2 (分子重量42,000~47,000KDa) 兩者係醣蛋白 (glycoprotein) 位於套膜上，第三者為C，位於核心 (core)。E1蛋白質其表面帶有中和 (neutralizing) 及血清凝集 (hemagglutinating) 突起 (projection) [14,15]。

此病毒具單股RNA，只有一種血清型，病毒可在非洲猿猴之腎臟細胞株 (MK cell) 生長，產生典型之細胞病變 (cytopathic effect, CPE-)。此外，由於此病毒可與紅血球 (特別是來自鳥類) 產生血清凝集[16]，故經由血清凝集抑制 (hemagglutination inhibition) 作用可將病毒之血清凝集素 (hemagglutinin) 作為抗原以測量抗體，這在診斷上甚為重要。其他血清檢查包括乳膠凝集 (latex agglutination)，酵素螢光免疫分析 (enzyme-linked

immunosorbent assay, ELISA) [17]。

德國麻疹病毒對熱敏感，在56°C下經過30分鐘處理便失去感染力，對紫外線亦敏感，pH敏感度介於6.8~8.1間，乙醚（ether）、丙酮（acetone）、氯仿（chloroform）、福馬林（formalin）、70%酒精（alcohol）等化學物質均能抑制病毒活性[18]。

三、致病機轉

（一）病毒感染

德國麻疹病毒感染之主要部位為鼻咽腔之呼吸上皮細胞，病毒在此繁殖複製，並擴散至局部的淋巴結。先前罹病或由疫苗接種所產生的分泌型免疫球蛋白IgA（secretory immunoglobulin IgA）抗體可抵抗病毒之複製。

感染一星期後，經由被動免疫或主動免疫所獲得之抗體可抵抗病毒血症（viremia）。病毒血症在出疹前達到頂點而在出疹後迅速消褪，在懷孕婦女來說，病毒血症期間，病毒會感染胎盤，在胎盤複製病毒，再感染胎兒，使病毒進入胎兒循環，進而感染胎兒各器官組織[19]。在人類胚胎細胞進行有絲分裂（mitosis）時，極易受到病毒干擾[20]，而造成慢性感染及器官發育停滯，特別對水晶體（lens）、耳蝸（cochlea）及腦之損害較嚴重[21]。

（二）免疫學變化

不論是後天感染或接種疫苗，都會誘發抗體反應。用以檢測抗體反應的有血清凝集抑制法（hemagglutination inhibition, HI）、補體固定法（complement fixation, CF）、中和作用法（neutralization）、免疫螢光反應法（immunofluorescence）、沈澱作用法（precipitation），放射免疫分析法

(radioimmunoassay)、ELISA等[24-27]。在自然感染方面，血清凝集抑制(HI)及中和抗體在曝露感染(exposure)14天~18天後出現，亦即出疹子的時間，其效價(titer)則在臨床症狀出現後兩週達到高峰，且可維持數週之久，一年後效價降低四倍，爾後則持續終生。補體固定(CF)抗體則在HI抗體出現後一週產生，臨床症狀出現後一個月達到高峰。不論是自然感染或接種疫苗所致，個體均會產生IgM及IgG抗體，IgM持續時間較短，通常感染發生後之8週內就測不到。

四、臨床表現

(一) 後天性德國麻疹 (Acquired Rubella)

1. 臨床症狀

潛伏期為14~21天，大部份病患在曝露感染後14到17天出疹子[28]〈圖一~三〉。感染後第一週並無症狀，到第二週在枕部、耳後可摸到淋巴結，此時可在鼻咽處培養出病毒。第二週末了時，血清中可培養出病毒，此時出現輕微發燒、全身



圖一



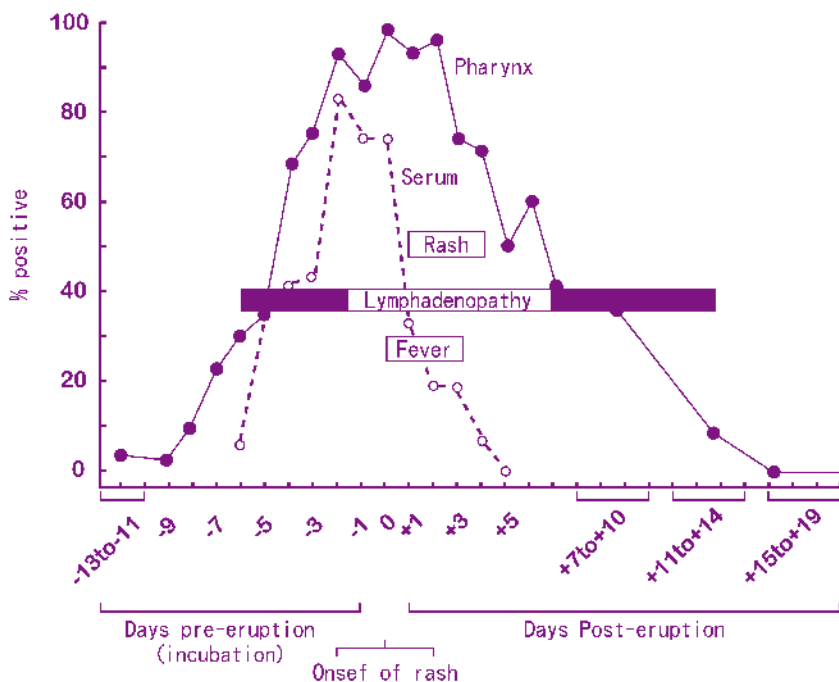
圖二



圖三

倦怠、結膜炎等前驅症狀，緊接著在臉部、頸部出現紅斑丘疹（maculopapular erythematous rash），1~3天後，疹子往下擴散再漸次消褪。病毒血症在疹子出現後便結束。德國麻疹之臨床變化如〈圖四〉所示[29]。

在成人，關節炎疼痛為常見症狀，少見血小板過低症[30]、及腦炎[31]。腦炎發生率為每6,000例中有1例。



圖四、The sequence of events in acquired rubella infections, showing the relationship between onset of rash and other clinical symptoms to recovery of rubella virus from diagnostic specimens.

2. 流行病學

德國麻疹的發生是世界性的，好發於人口擁擠的地區，如學校、軍隊、幼稚園等。兒童期的感染多半是無症狀的（*asymptomatic*），故不易察覺。在海島型國家或較不擁擠的國家感染的平均年齡較大，許多到青春期末仍為血清陰性（*seronegative*）[32]，因此在這些年輕人聚集的地方若此病毒被帶入時，便會造成流行擴散[33]。

在美國，當疫苗未問市前，德國麻疹之流行有地方性小流行（*endemic*）及大流行（*epidemic*）。每年春天好發於6~10歲學齡兒童，大約每隔七年一次大流行。全球性大流行（*pandemic*）則發生於1941~1944年及1963~1965年[34]。

在臺灣，防疫處1986年抽血檢查，在21~22歲年齡組之抗體陽性率最高（55%），其次為11~20歲組（50%），再次為10歲以下（31%）[36]。臺北市立陽明醫院在民國74年12月~75年2月間以臺北市國小六年級、國中三年級、大學一年級三個年齡層女學生作為研究對象，發現她們對德國麻疹之抗體陽性率為43.6%、57.6%及62.8%[38]。臺灣於1958年至1959年，1968年及1977年間曾發生三次大流行[36]，之後德國麻疹在臺灣變成地方性（*endemic*）傳染病。除了1992年，計有10,945例報告病例（當年有13例先天性德國麻疹症候群確定病例）的中型流行以外[35]，不再有全國性德國麻疹大流行。先天性德國麻疹症候群也自1994年起無確定病例，直至2001年發生3例確定病例（其中2例之母親為外籍配偶）。臺灣於2002、2003、2004、2005、2006、2007、2008、2009年分別通報78、54、49、42、55、114、91及82例德國麻疹病例（共565例），確定病例分別有4、2、4、6、7、54、33及23例（共133例，其中0例死亡）[37]。

(二) 先天性德國麻疹症候群 (Congenital Rubella Syndrome, 以下簡稱CRS)

1. 臨床症狀

CRS之臨床表現包括許多異常，其原因不外胚胎發育異常 (teratological) 及發炎性反應 (inflammatory)。

2. 流行病學：

美國1964~1965年之德國麻疹大流行所造成之CRS總計至少有30,000例嬰兒受到波及，其發生率 (incidence) 為每10,000次懷孕中有100例，疫苗問市後，發生率驟降至每10,000次懷孕中少於0.01[41]。英國之情形則與美國類似，在疫苗問市前之發生率為每10,000例活產中有4.6例[42]。

CRS多傾向發生在年輕孕婦，因此時通常為血清陰性，所以住在德國麻疹流行區如軍隊、學齡兒童之孕婦易被感染。

臺灣之CRS根據衛生署統計 (民國77年以後)，每年均為個位數，僅民國81年之大流行那次造成13例CRS，次年 (民國83年) 則有11例CRS[37]，之後無確定病例，直至2001年發生3例確定病例 (其中2例之母親為外籍配偶) [38]。

一般而言，懷孕前12週若母親感染德國麻疹是最危險的階段，再過4週則發生率漸降，到妊娠16~20週時，多只有耳聾為併發症。

五、診斷：

德國麻疹之確切診斷除臨床症狀外尚需檢驗室檢驗輔助。可在前驅期時由血液及鼻咽處採檢體或在出疹子兩週內由鼻咽處採檢體病毒培養。血清學診斷，以急性期及恢復期 (間隔兩到四週) 血清中hemagglutination-inhibition (HI)、complement-

fixation (CF) 抗體效價四倍以上升高做判定[17]或是出現急性期之德國麻疹IgM特異抗體 (specific rubella IgM Ab)。此外，latex agglutination、ELISA等方法及PCR (polymerase chain reaction) 檢測出德國麻疹之核糖核酸 (RNA) [45]亦具診斷價值。

CRS則以臨床發現白內障、心臟病及耳聾為診斷依據，輔以組織切片、解剖組織、鼻咽、尿液、腦脊髓液等培養出病毒，或顯示特異性德國麻疹IgM抗體。一般而言，病毒在出生時培養多呈陽性，一年後漸呈陰性。若嬰兒未施打疫苗而在六個月大後仍舊血清陽性，亦可診斷先天感染。

六、治療

(一) 治療

一般無特殊藥物治療，以支持性療法為主。成人如有嚴重關節炎，尤其是侵犯到支撐重量之關節時，需多臥床休息並給予阿斯匹靈。血小板過低症通常為良性，不需治療，若併發腦炎則需維持足夠液體補充及電解質平衡。

(二) 隔離與處置

1. 後天性德國麻疹患者需隔離至出疹子後1週。
2. 先天性德國麻疹病嬰在出生後均視為具有傳染力，故需隔離，並由具抗體之醫護人員照顧。患兒在一年內仍可排出病毒 (Viral shedding)，故此期間仍需隔離，直到病毒培養陰性為止。
3. 懷孕婦女接觸德國麻疹患者而懷疑有感染者，應儘速測德國麻疹IgM特異抗體，如為陽性，則表示此次已遭感染。懷孕初期 (前3個月) 確定遭到感染時，可考慮治療性人工流產，無法實施人工流產 (懷孕超過5個月) 者，有學者建議立即注射免疫球蛋白 (immunoglobulin) [47-50]。

七、預後

- (一) 後天性德國麻疹多為良性病程（self-limited disease），根據美國CDC之統計，從1966到1988年其死亡率為0.05% [51]，最近的統計資料亦顯示其死亡率小於0.1% [52]。
- (二) 先天性德國麻疹症候群所造成的死產數、人工流產數及先天畸形（耳聾、白內障、心臟病），其他後遺症尚有心智發育遲緩、腦性麻痺等較少見者，需長期復健治療。

八、疫苗

(一) 疫苗性質

德國麻疹疫苗是在由組織培養出病毒後所研發出來的，是活的減毒疫苗。美國在1969年～1970年間有三種疫苗問市：HPV-77（從鴨胚胎培養而來）、HPV-77（狗之腎細胞）及Cendehill（兔之腎細胞）。之後，歐洲、美國陸續研發出RA27/3疫苗上市，此疫苗係由被德國麻疹感染的胚胎組織所分離出之RA27/3德國麻疹病毒株（strain）種於人類纖維母細胞，再經減毒步驟而得，此病毒株是目前全世界最廣泛使用者，也是美國唯一的德國麻疹疫苗，它具備持久之免疫力（consistent immunogenicity）、可誘導抵抗再感染（reinfection）之抗力產生，副作用亦最少[53]。疫苗在-70°C或-20°C下仍極穩定，一般保存溫度在2到18°C，避免陽光。

(二) 疫苗注射之適應症（indication）

1. 嬰幼兒：12個月到15個月嬰幼兒可接種單獨一劑德國麻疹疫苗或麻疹（measles）、腮腺炎（mumps）、德國麻疹（rubella）混合疫苗（簡稱MMR），但目前臺灣已無進口單獨之德國麻疹疫苗。臺灣自民國81年開始，針對出生滿15個月之幼兒全面實

施接種一劑MMR疫苗。現行的MMR疫苗接種時程則為出生滿12個月大時接種一劑，超過12個月而尚未完成接種之學齡前兒童應儘速完成補接種，並且於國小一年級入學時全面接種第二劑。

2. 青少年：所有以前未注射過德國麻疹疫苗的男、女青少年建議接種一劑MMR疫苗。臺灣地區自民國75年起對國中三年級女生實施全面接種德國麻疹疫苗，民國80~84年開始提供入伍新兵接種德國麻疹疫苗；民國81~83年及90~93年分別針對國三以下學生及小學五年級以下以下學童全面補種MMR疫苗。
3. 成人：所有未注射過德國麻疹疫苗（或血清陰性）之成年婦女，特別是婚前婦女或生產後婦女，均應注射一劑MMR疫苗，以預防先天性德國麻疹症候群的發生。臺灣於民國76年開始辦理育齡婦女自願接種德國麻疹疫苗，90年起則針對未具德國麻疹抗體之育齡婦女改提供MMR疫苗。另外，自民國98年起，外籍人士(包含外籍學生、外籍新娘及大陸配偶等)於來臺申請居留或定居時，均應檢附麻疹及德國麻疹抗體陽性證明或MMR疫苗接種證明。
4. 特別族群（易感受者）：軍人、大學生、托嬰中心之員工及醫護人員[53-55]，如不具有麻疹或德國麻疹免疫力者，均應注射MMR疫苗。

（三）疫苗注射之禁忌

1. 先天免疫缺損患者或接受免疫抑制劑治療三個月內者。但無症狀之HIV陽性個案建議可接種MMR疫苗，以避免感染麻疹可能引起嚴重的併發症，而有症狀但並非嚴重免疫不全的HIV陽性個案，亦可考慮接種MMR疫苗。
2. 懷孕婦女。若孕婦接受疫苗注射或注射疫苗3個月內懷孕者，應

被告知疫苗對胎兒可能之危險性。

3. 接受一般肌肉注射免疫球蛋白治療或HBIG者，宜間隔3個月後再接種MMR疫苗。輸過血或接受靜脈注射血液製品者，宜間隔6個月後再接種MMR疫苗（Washed RBCs無須間隔）。曾靜脈注射高劑量（ $\geq 1\text{g/kg}$ ）免疫球蛋白治療時，宜間隔11個月後再接受MMR疫苗。

（四）疫苗之效力

藉著測量血清凝集抑制（hemagglutination inhibition）反應（HI response）可了解疫苗之免疫力（immunogenicity），多數之研究發現，注射RA27/3疫苗21~28天後，有95%~100%的接種者，可產生血清轉換（seroconversion）（即由血清陰性seronegative變成血清陽性seropositive）作用，顯示此疫苗之免疫效果良好[57-59]。

至於疫苗之免疫力可保存多久？多數學者研究顯示，疫苗注射10~15年後仍持續保有免疫力[60-62]。Christenson及Bottiger[63]以500名12歲學齡女童為研究，注射疫苗8年後，96%女孩仍保有抗體；而16年後亦有94%保有抗體。

國內目前尚無研究德國麻疹疫苗效力之資料，但由衛生署統計顯示，民國77年以後，CRS之個案數均為個位數，民國81年大流行時CRS有13例，因此自該年起，所有育齡婦女均施打疫苗，而後幾年CRS亦跟著減少了。

（五）疫苗之注射方式

德國麻疹疫苗或MMR疫苗係以皮下注射方式投予，它可同時與DPT，Hib（嗜血桿菌疫苗），小兒麻痺疫苗、B型肝炎疫苗、水痘疫苗同時接種（但不同部位），如與活性減毒疫苗未同時接種，則兩劑接種時間應至少間隔1個月。

（六）疫苗接種後可能發生的反應

少數幼兒在接種MMR疫苗後5~12天可能出現疹子、咳嗽、鼻炎或發燒等症狀，關節炎、短暫性的血小板降低則極為罕見。

【作者簡介】

劉夷生

◎現職

國防醫學院兼任副教授

◎學歷

中國醫藥學院醫務管理研究所

國防醫學院醫學系

◎經歷

美國賓州大學費城兒童醫院小兒傳染科研究員

美國加州大學柏克萊及洛杉磯分校國家健康保險研究

埔里榮民醫院副院長



【參考文獻】

1. Smith JL. Rotheln (epidemic roseola-German measles-hybrid measles, etc.). *Arch Dermatol* 1: 1-13, 1875.
2. Veale H. History of an epidemic of rotheln, with observation on its pathology. *Edinb Med J* 12: 404-414, 1866.
3. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 3: 35-46, 1941.
4. Weller TH, Neva FA. Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 111: 215-225, 1962.
5. Parkman PD, Beuscher EL, Artenstein MS. Recovery of rubella virus from army recruits. *Proc Soc Exp Biol Med* 111: 225-230, 1962.
6. Witte JJ, Karchmer AW, Case G, et al. Epidemiology of rubella. *Am J Dis Child* 118: 107-112, 1969.
7. Rubella surveillance. National Communicable Disease Center, United States Department of Health, Education and Welfare (NO.1), June 1969.
8. Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB, et al. Rubella: Clinical manifestations and management. *Am J Dis Child* 118: 18-29, 1969.
9. Plotkin SA, Oski FA, Hartnett EM, et al. Some recently recognized manifestations of the rubella syndrome. *J Pediatr* 67: 182-191, 1965.
10. Meyer HM, Parkman PD, Hobbins TE, et al. Attenuated rubella viruses: Laboratory and clinical characteristics. *Am J Dis Child* 118: 155-165, 1969.
11. Prinzie A, Huygelen C, Gold J, et al. Experimental live attenuated rubella virus vaccine: Clinical evaluation of Cendehill strain. *Am J Dis Child* 118: 172-177, 1969.
12. Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, Buser F Attenuation of RA27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Am J Dis Child* 118: 178-185, 1969.
13. Lee SH, Ewert DP, Frederick PD, Mascola L. Resurgence of congenital rubella syndrome in the 1990s. Report on missed opportunities and failed prevention policies among women of childbearing age. *JAMA* 1992; 267: 2616-2620.
14. Oker-Blom C, Kalkkinen N, Kaanianen L, Pettersson RF. Rubella virus contains one capsid protein and three envelope proteins, E1, E2a, E2b. *J Virol* 46: 964-973, 1983.

15. Waxham NM, Wolinsky JS. A model of the structural organization of rubella virions. *Rev Infect Dis* 7 (suppl): S133-S139, 1985.
16. Stewart GL, Parkman PD, Hopps HE, et al. Rubella-virus hemagglutination-inhibition test. *N Engl J Med* 276: 554-557, 1967.
17. Hermann KL. Available rubella serologic tests. *Rev Infect Dis* 7: S108-S112, 1985.
18. Plotkin, S. A.: Rubella virus. In Lennette, E. H., and Schmidt, N.J. (eds.): *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*. New York, American Public Health Association, 1969, pp. 364-413
19. Alford CA, Neva FA, Weller TH. Virologic and serologic studies on human products of conception after maternal rubella. *N Engl J Med* 271: 1275-1281, 1964.
20. Plotkin SA, Boue A, Boue JG. The in vitro growth of rubella virus in human embryo cells. *Am J Epidemiol* 81: 71-85, 1965.
21. Tondury G, Smith DW. Fetal rubella pathology. *J Pediatr* 68: 867-879, 1965.
22. Green, R. H., Balsamo, M. R., Giles, J.P., et al. : Studies of the natural history and prevention of rubella. *Am. J. Dis. Child.* 110: 348-365,1965.
23. Heggie, A. D., and Robbins, F. C.: Natural rubella acquired after birth: Clinical features and complications. *Am. J. Dis. Child.* 118: 12-17,1969.
24. Birch, C. J., Glaun, B. P., Hunt, V., et al.: Comparison of passive haemagglutination and haemagglutination-inhibition techniques for detection of antibodies to rubella virus. *J. Clin. Pathol.* 32: 128-131, 1979.
25. Granberg, C., and Meurman, O.:Performance of two new enzyme immunoassays for the detection of IgM and IgG antibodies to rubella. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13: 512-516, 1994.
26. Herrmann, K.L.: Available rubella serologic tests. *Rev Infect. Dis.* 7: S108-S112, 1985.
27. Meurman, O. H.: Antibody responses in patients with rubella infection determined by passive hemagglutination, hemagglutination inhibition, complement fixation, and solid-phase radioimmunoassay tests. *Infect .Immun.* 19: 369-372, 1978.
28. Heggie AD, Robbins FC. Natural rubella acquired after birth. *Am J Dis Child* 118: 12-17,1969.

29. Plotkin SA. Rubella Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines. (3rd ed.) Philadelphia, W.B. Saunders Company 1999 P.410
30. Morse EE, Zinkham WH, Jackson DP. Thrombocytopenic purpura following rubella infection in children and adults. *Arch Intern Med* 117: 573-579, 1966.
31. Sherman EF, Michaels RH, Kenny FM. Acute encephalopathy (encephalitis) complicating rubella: Reports of cases with virologic studies, cortisol-production determinations and observations at autopsy. *JAMA* 192: 675-681, 1965.
32. Ingalls TH. Rubella-epidemiology, virology and immunology. The epidemiology of rubella. *Am J Med Sci* 253: 349-356, 1967.
33. Halstead SB, Diwan AR, Oda AI. Susceptibility to rubella among adolescents and adults in Hawaii. *JAMA* 210: 1881-1883, 1969.
34. Williams NM, Preblud SR. Rubella and Congenital rubella surveillance. 1983 *MMWR CDC Surveil Summ* 33: 1SS-10SS, 1984
35. 行政院衛生署防疫處。疫情報導。臺灣醫界32卷第4期 P.110-112。
36. LeeCH, Yang WN, Wei DH, Lin WT. Survey of Rubella antibody among school girls. *Acta Paed Sin* 28: 219-223, 1987.
37. 行政院衛生署八十六年。生命統計P.357。
38. 疾病管制局疫情通報2007。
39. Plotkin SA. Rubella Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines. (3rd ed) Philadelphia, WB Saunders 1999. P.413
40. Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA. Rubella. In Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (4thed). Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, P.288.
41. Centers for Disease Control. Rubella and congenital rubella surveillance, 1983. *MMWR CDC Surveill Summ* 33: 4SS, 1984.
42. Peckham C. Congenital rubella in the United Kingdom before 1970: The prevaccine era. *Rev Infect Dis* 7: S11-S16, 1985.
43. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of Confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 2: 781-784, 1982 @The Lancet Ltd., 1982.

44. South MA, Sever JL. Teratogen update: The congenital rubella syndrome. *Teratology* 31: 297-307, 1985.
45. Ho-Terry L, Lonesborough P. Diagnosis of foetal rubella virus infection by polymerase chain reaction. *J Gen Virol* 71: 1607-1611, 1990.
46. Plotkin SA, Rubella Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. (3rd ed) Philadelphia, W.B. Saunders, 1999
47. Brody, J. A., Sever, J. L., and Schiff, G. M.: Prevention of rubella by gamma globulin during an epidemic in Barrow, Alaska in 1964. *N. Engl. J. Med.* 272: 127-129, 1965.
48. Miller, C. H., Dowd, J. M., Rytel M. W, et al.: Prevention of rubella with γ -globulin. *J. A. M. A.* 201: 560-561, 1967.
49. Schiff, G. M.: Titered lots of immune globulin (Ig): Efficacy in the prevention of rubella. *Am. J. Dis. Child.* 118: 322-327, 1969.
50. Urquhart, G. E. D., Crawford, R. J., and Wallace, J.: Trial of high-titre human rubella immunoglobulin. *B. M. J.* 2: 1331-1332, 1978.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and congenital rubella syndrome-United States, 1985-1988. *MMWR* 1989; 38: 173-178.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Reported vaccine-preventable diseases-United States, 1993, and the childhood immunization initiative. *MMWR* 1994; 43: 57-60.
53. Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL. Immunologic properties of RA 27/3 rubella virus vaccine. *JAMA* 225: 585-590, 1973.
54. Polk BF, White JA, DeGirolami PC, Modlin JE. An outbreak of r-ubella among hospital personnel. *N Engl J Med* 303:541-545, 1980.
55. Nosocomial rubella infection-North Dakota, Alabama, Ohio. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 29: 629-631, 1981.
56. Rubella in hospitals-California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 32: 37-39, 1983.
57. Plotkin SA, Farquhar J, Katz M, Ingalls TH. A new attenuated ru-bella virus growth in human fibroblasts:Evidence for reduced na-sopharyngeal excretion. *Am J Epidemiol* 86: 468-477, 1967.

58. Hillary IB, Meenan PN, Griffiths AH, et al. Rubella vaccine trial in children. *BMJ* 2: 531-532, 1969.
59. Berger R, Just M, Gluck R. Interference between strains in live virus vaccines I: Combined vaccination with measles, mumps and rubella vaccine. *J Biol Stand* 16: 269-273, 1988.
60. Plotkin SA, Buser F. History of RA27/3 rubella vaccine. *Rev Infect Dis* 7: S77-S78, 1985.
61. Hillary IB, Griffith AH. Persistence of rubella antibodies 15 years after subcutaneous administration of Wistar 27/3 strain live attenuated rubella virus vaccine. *Vaccine* 2: 274-276, 1984.
62. O'Hea S, Best JM, Banatvala JE, et al. Rubella vaccination: Persistence of antibodies for 10-21 years [letter]. *Lancet* 2: 909, 1988.
63. Christenson B, Bottiger M. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 12: 41-45, 1994.

水痘—帶狀疱疹病毒及疫苗

黃玉成

一、前言

水痘—帶狀疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV）是人型疱疹病毒的一員，可以引起水痘（varicella）及帶狀疱疹（herpes zoster）兩個疾病。水痘是VZV初次感染所造成，是一個兒童期常見的疾病，患兒會出現發燒以及具有癢感的水泡樣皮疹。之後，VZV會留在患兒的背神經節細胞進入不活動期（latency）。帶狀疱疹則是因VZV的再活化（reactivate）所造成，患者會在受侵犯的神經皮節（dermatome）皮膚上出現具疼痛感的水泡樣皮疹。

von Bokay觀察到孩童接觸帶狀疱疹的成人患者後有出現水痘症狀的現象，於1892年首度提出水痘及帶狀疱疹在病因上的相關性。之後，此致病原的傳染性及兩者在組織病理上的相似性陸續獲得證實。1944年，Goodpasture及Anderson從帶狀疱疹皮疹水泡液的組織培養中，偵測到多核巨細胞（multinucleated giant cell），而1953年，Weller及Stoddard則自其中分離出具傳染性的VZV來。1956年Garland及Hope-Simpson首次提出帶狀疱疹是因引起水痘的不活動病毒再活化所引起[1,2]。

近20年來，VZV的分子病毒學及其致病機轉的相關研究大量增加，VZV全部的鹼基已經定序（sequenced）[3]，完整VZV DNA的傳染性也已証實。而可以減輕水痘及帶狀疱疹症狀的抗病毒藥物已經開發出來，活性減毒的水痘疫苗也已上市供臨床使用了。

二、病毒學

水痘－帶狀疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV）是人類疱疹病毒的一員，是一種線性雙股DNA病毒，具有外套膜（envelope），大約由125,000個鹼基（base）所組成[3]，是人類疱疹病毒中最小的病毒，已知至少有69個開放譯讀片段（open reading frame, ORF），可以合成六種以上的醣蛋白（glycoprotein）[1,3]。在人類疱疹病毒中，VZV與單純性疱疹病毒（Herpes simplex virus）的結構相近，同屬 α 型疱疹病毒，大部份的VZV病毒株都會合成thymidine kinase，可以被acyclovir所抑制。

VZV對溫度相當敏感，在56～60℃時即不具活動力（inactivate），而當病毒的外套膜遭破壞時即不具感染力。VZV病毒株的基因變異相當少見，迄今並沒有VZV的亞型（subtype）被鑑定出來。VZV的感染具有專一性，人類以外的宿主雖可以被VZV感染，但不會出現臨床症狀[1]。

三、致病機轉

雖然多數的學者一直認為水痘可以經由呼吸道來傳染，但是自患者呼吸道黏膜分離出VZV的比率都相當低，只有5%左右[4]。直到90年代以來，聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction）技術的進步，不少的文獻才陸續指出在患兒接觸水痘後的1、2天

迄發疹後的10天，均可自患兒的咽部擦拭偵測到VZV的DNA存在[5-7]。此外在水痘患者的病房內，自空氣的濾紙上也可偵測到VZV的DNA存在[8]。這些都證實水痘的傳染，除了可自皮疹因接觸或搔抓使病毒飛揚起來傳染之外，也的確可以自飛沫傳染，而且在潛伏期就可以傳染出去。

水痘的致病機轉目前的研究顯示[9-11]，VZV自患者的口腔、鼻咽或結膜處進入人體，經4~6天在局部繁衍、增生後，發生第一次病毒血症（病毒量低）。之後，VZV續在內臟器官大量繁衍、增生，然後在發疹的前五天再度進入血循環，發生第二次的病毒血症（病毒量高），最後則是發疹及/或侵犯標的細胞。

至於帶狀疱疹的發生，則是VZV病毒的再活化（reactivation）[1,12,13]。初次感染VZV後，VZV會沿著感覺神經細胞到達背神經節（dorsal root ganglion）或是VZV在第二次病毒血症時來到背神經節，而停留在該處，並進入不活動（latency）的狀態。當VZV再活化時，會造成水泡樣的皮疹，通常是沿著單一神經皮節（dermatome）的分布。此時組織病理的研究會呈現，神經節細胞及衛星細胞的發炎、壞死及變性等。VZV不活動的期間通常不會持續很久，只是再活化時，人體的免疫系統會將VZV的活化抑制下來而不會出現症狀，但當人體免疫系統無法抑制VZV的活化時，就會出現帶狀疱疹。VZV在免疫缺損的患者發生再活化時，通常較為嚴重，甚至可能引起VZV病毒血症、臟器的侵犯等。此外，反覆發生帶狀疱疹的情形，在這些病人並不少見[14]。

四、流行病學

水痘的年齡層，在每個國家都不太一樣，其中當地的氣候扮演著一個相當重要的角色。在溫帶國家，水痘仍是一個孩童期的

疾病，而在熱帶國家，則發生在較大的年齡層。

在歐美等溫帶國家，20歲以上的成年人，水痘抗體的陽性率往往超過90%，好發季節在冬天及初春[15]。就美國在1994年發表的血清流行病學資料顯示，4～5歲孩童的抗體陽性率為65.8%，6～10歲為82.4%，11～19歲為94.4%，而20～29歲為95.5%[16]。同時期的其他溫帶國家，其情形也相仿。

在東南亞等熱帶國家，成人的水痘抗體陽性率，雖在各國間互有差異，但都低於歐美國家[17,18]。在1994年菲律賓發表的一篇血清流行病學顯示[18]，5歲以下的孩童抗體陽性率為30%，6～15歲不到60%，16～20歲為65%，21～25歲為70%，而31～65歲則超過90%。不過，近年來不管在歐美或東南亞國家，水痘發生的年齡層都有延後的趨勢[19,20]。由於年齡越大，水痘的嚴重度及合併症都隨著增加，值得醫界的注意。

在臺灣，並沒有一個全國性的流行病學資料，根據臺大醫院小兒科[21]，1992～1994年間，在臺北地區所作的血清流行病學的資料顯示，小於3個月的嬰幼兒水痘抗體陽性率約24%，在5～7個月時降至1%，顯示母親過來的抗體此時幾乎全部消失。之後抗體陽性率緩慢上升，至3歲時，僅13%的孩童為血清陽性；3歲以後則明顯增加，迄10歲時，達84%，之後都維持在85%上下。

五、臨床表現

(一) 水痘 (varicella)

在接觸水痘患者後（感染此病毒），通常要經過10～21天（大約14～16天）的潛伏期，患者才會開始在皮膚上出現紅色的疹子，接著逐漸形成水珠樣的水泡，再變成膿疱，之後結痂乾掉。由於這些皮疹是陸續長出，而不是一起冒出來，所以在同

一時間的皮膚上，往往可以看到這四種不同變化的皮疹如〈圖一〉。這些皮疹通常從臉、頭皮開始，接著往頸部、軀幹蔓延，最後才在四肢出現，這些皮疹往往伴有癢感，但不會疼痛，皮疹通常在發疹後的3~5天達到最高峰，在7~10天全部結痂乾掉，水泡數平均在200~300之間，嚴重者可達500個或以上。有些患者會合併有發燒、倦怠、肌肉酸痛等全身性症狀[12,13]。

基本上，水痘是一種自限性的疾病，但是仍然可能發生各種的併發症，包括皮膚、軟組織的細菌性感染如〈圖二〉、中樞神經功能異常（如痙攣、腦炎等）、肺炎如〈圖三〉等。而容易發生這些併發症以及嚴重性水痘等情形的個案，包括免疫缺損患者（如愛滋病者）、接受免疫抑制劑的人（如白血病患者、使用類固醇者等）、新生兒、以及青春期以上的青少年及成人等[1,12,13]。

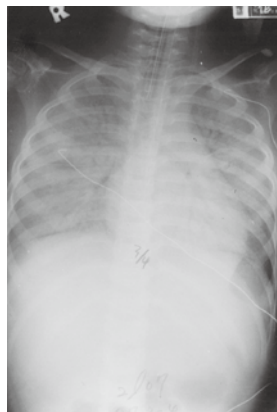
造成先前健康的孩童罹患水痘後，需要住院的最常見因素分別是皮膚繼發性的細菌性感染以及中樞神經功能異常[22-25]。在成人，則最可能是由於病毒性或細菌性肺炎[26]。成人發生合併症的情形是孩童的25倍之多，據估計每一萬名成人水痘的個案，



圖一



圖二



圖三

會有26.7位因肺炎住院，3.3位因腦炎住院[26]。統計長庚醫院小兒科1991～1993年[24,25]，因水痘及其併發症而住院的患者人數計187名，其中162名為先前健康的孩童。分析這162名患童住院原因，分別是高燒不退48例（佔30%）、皮膚感染59例（36%）、軟組織感染24例（15%）、中樞神經功能異常31例（19%）、肺炎15例（10%）、其餘13例。相較於本院的統計，Jackson等人的報告亦相差不多[23]，住院的適應症分別是皮膚感染（21%）、軟組織感染（31%）、肺炎（10%）、中樞神經功能異常（15%）等；其中雷氏症候群（Reye's syndrome）有6%，都是發生在1985年以前。其中皮膚或軟組織的細菌性感染，通常是由金黃色葡萄球菌（*S. aureus*）或A群鏈球菌（*S. pyogenes*）所引起；值得注意的是，美、加地區A群鏈球菌引發毒性休克症候群（toxic shock syndrome）的危險因素中，水痘即是其中之一，而國內也已經有孩童罹患水痘後，併發A群鏈球菌壞死性筋膜炎（necrotizing fasciitis）或毒性休克症候群的病例報告[27,28]。

此外，類固醇的使用往往會造成重症水痘，甚至死亡的病例[29,30]。1990年，Kasper等人[29]即報告一例氣喘兒因急性發作接受methylprednisolone靜注治療，結果3天後長出水痘，併發全身性水痘（disseminated varicella）致死病例。Dowell等人[30]乃分析兩者的相關性，結果顯示免疫正常的兒童，若是在水痘的潛伏期使用類固醇（0.6～2mg/kg/day），則發生重症水痘的危險性是沒有使用類固醇的178倍，若是有免疫缺損的兒童更高達1,098倍。至於只是使用類固醇氣管吸劑或噴鼻劑，是否會增加水痘的嚴重度，則尚沒有定論。不過，已有數例因此發生重症水痘的報告[31]，不可不慎。總之，全身性類固醇的使用會增加重症水痘甚至致死性水痘的危險性，不過，與使用的時機、劑量、劑型及期間都有相關性；通常在潛伏期使用高劑量（超過0.5mg/kg/day）口

服或靜注型的孩童，其危險性較高。

從水痘—帶狀疱疹病毒（varicella-zoster virus, VZV）的致病機轉來看，VZV再活化時，主要以帶狀疱疹（herpes zoster）來表現，水痘應該不會再發。不過，1970年代以來，已經證實免疫缺損的患兒的確可以發生兩次或兩次以上的水痘。1980年代，則先證實了患兒接受水痘疫苗之後，在有抗體的存在下仍然發生水痘病例；之後，Arvin等人及Gershon等人[32,33]陸續證實已有抗體的成人及免疫正常的兒童再度發生有臨床症狀的水痘感染，在說明水痘可以再發。Junker等人在1991年[34]更報告14位免疫正常的孩童在幾年之內分別罹患2~5次的水痘，其中有多對是兄弟姊妹。初步的免疫學檢查均顯示正常，但是在深入測試之後，發現這些患兒可能是未能對VZV維持或誘發出記憶性免疫反應（memory immune response）所導致[35]。水痘的再發並不如想像中的少見，所幸再發時的症狀通常比較輕微，且免疫功能大致正常。

根據Paryani等人的研究顯示[36]，懷孕期罹患水痘的孕婦，24%的胎兒會因而受到感染，其中有一半的胎兒沒有臨床症狀，另外一半則一小部份會有死胎或早產的情形，其他的表現有三種，分別是1.發生先天性畸形（先天性水痘症候群）、2.嬰幼兒期即發生帶狀疱疹、3.新生兒水痘[37,38]。

1. 先天性水痘症候群（congenital varicella syndrome）

懷孕前半期（20週以前）感染水痘母親所生下的嬰兒，出現有先天畸形時，稱之。此症並不常見，文獻上迄1995年的報告也不過在50例左右[39]，而其確切的發生率並不清楚，一般認為在5%以下。最近，Pastuszek等人的統計分析顯示[40]，其絕對危險性在2.2%左右。此症發生的先天性畸形範圍相當廣泛，主

要包括皮膚、神經系統、眼睛及肌肉骨骼系統等。癍痕樣的皮膚病變是最典型的病變如〈圖四〉。神經系統的病變相當常見，包括皮質萎縮、心智遲緩、吞嚥困難、痙攣、小腦發育不良等，往往是造成早夭的原因。眼睛的病變，包括有視網膜炎、Horner's症候群、小眼症、先天性白內障、視神經萎縮等。肢體的發育不良（hypoplasia of a limb）也不少見[39]。我們在1996年曾報告臺灣地區第一例證實的病例[41]。

2. 嬰幼兒期即發生帶狀疱疹

確切的轉機及發生率都不清楚，一般認為是胎兒對於穿過胎盤的VZV，由於免疫功能尚不完全或不成熟，以致無法使VZV維持在不活動的型式，因而較早發生帶狀疱疹；而且只要在懷孕期間得到水痘（並不局限在懷孕早期），就有可能在嬰幼兒期即發生帶狀疱疹[39,42]。除了典型的帶狀疱疹之外，我們曾經歷兩例嬰幼兒



圖四



圖五

甚至發生了水痘樣帶狀疱疹（varicelliform zoster），亦即除了分布在神經皮節的帶狀疱疹之外，身體其他部位並出現水痘樣的皮疹如〈圖五〉[43]。

3. 新生兒水痘

母親在產前21天內出現水痘皮疹，則所生嬰兒約有1/4會因而得到感染[39]，其中母親在產前4天迄產後2天間出現皮疹，其所生嬰兒在Erlach等人及Meyer等人的報告中[44]，分別有30%及31%的死亡率，是為重症水痘的高危險群；目前認為是與母親的抗體來不及進入胎兒有關。

（二）帶狀疱疹（Herpes zoster）

感染VZV後，約有10~20%的患者會因VZV的再活化而發生帶狀疱疹[1,12]。帶狀疱疹是指局部性的具疼痛感的水泡樣皮疹，這些皮疹通常是沿著一或多個感覺神經的分布。帶狀疱疹的第一個徵候往往是某個神經皮節分布的區域出現疼痛感或是增加對疼痛的感受性，幾天後，該區域開始出現水泡樣的皮疹。這些皮疹可以擴展到整個該神經皮節分布的區域，但通常在7天內停止出現新的皮疹。正常健康的患者，可以在2個星期內完全恢復，不過也有可能持續4~6週。約有一半的患者，胸神經皮節受到侵犯，三叉神經皮節（trigeminal dermatome）是第二常被侵犯的神經皮節，約佔14~20%，再其次是腰薦神經（lumbosacral dermatome）皮節，約佔15%[45,46]。

帶狀疱疹最常發生在50歲以上的老人，且隨著年齡的增加，發生的機會也跟著增加。相對地，兒童較少罹患帶狀疱疹，且多數發生在先天性感染VZV或是在一歲以內感染水痘者[42]。

發疹後神經痛（postherpetic neuralgia, PHN）是帶狀疱疹最常見的合併症，是指皮疹消失後，仍然持續存在的疼痛。這種神經

性疼痛有時相當嚴重，且一般的止痛藥並無法緩解。在一個以人口數為基礎的研究顯示，9%帶狀疱疹的患者會出現發疹後神經痛（持續4星期以上到大於10年），且其中22%的個案，此疼痛超過1年以上。50歲以上的老人較易出現PHN，且隨著年齡的增加出現的機會跟著增加，60歲以上的患者高達40~50%的個案會發生PHN[47]。

帶狀疱疹偶而會侵犯到中樞神經系統，引起腦炎，但相當罕見，僅佔0.2~0.5%[47]。截斷性脊髓炎（transverse myelitis）也是很罕見的合併症，但一旦發生，死亡率相當高。帶狀疱疹雖然會侵犯三叉神經的眼分枝而引起結膜炎、角膜炎、虹膜炎等，但很少因此造成視力的喪失[48]。視力喪失的原因，往往是因後眼球神經炎（retrobulbar neuritis）及視神經萎縮（optic atrophy）所引起。至於免疫缺損的患者，則不僅局部神經皮節的症狀較為嚴重，且發生VZV病毒血症的危險性也提高，並進而增加侵犯內部臟器的危險性。

六、診斷

水痘的診斷一般而言並不困難，只要患者出現有典型的皮疹，加上發疹前2~3週內有接觸到水痘（或帶狀疱疹）患者的病史，即可診斷為水痘患者[1,12,48]。不過，水痘仍應與一些發疹性的急性發熱性疾病作鑑別診斷，如瀰漫性帶狀疱疹（disseminated herpes zoster）、全身性單純疱疹（generalized herpes simplex）、廣泛性膿痂疹（widespread impetigo）、腸病毒的水泡樣皮疹（vesicular enteroviral exanthems）等。

實驗室診斷水痘感染的方法，不外是偵測VZV病毒、抗原、DNA或血清抗體的存在[1,12]。（1）組織細胞學方法，Tzanck smear是最快速、簡易的方法，先刮取患者水泡的底部，塗抹在抹

片上染色，在鏡下偵測是否存在有多核性巨細胞（multinucleated giant cells）及細胞核內包含體（intranuclear inclusion bodies）；不過Tzanck Smear並無法區分出VZV或是單純性疱疹病毒。（2）組織培養（tissue culture）雖為病毒感染的診斷標準，但由於VZV的增生速度較慢，組織培養相當耗時，所以並不是很好的診斷工具，又VZV對溫度敏感，傳送過程要迅速且應維持在低溫下，才能分離出VZV。一般而言，自水泡處分離出VZV的機會相當高，但自咽部擦拭則相當低。（3）藉著單株抗體（monoclonal antibody）以螢光免疫法（immunofluorescence）或過氧化免疫法（immunoperoxidase）來偵測病變處VZV抗原，是一個相當快速的方法。（4）以雜交法（hybridization）或聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction）來偵測臨床檢體的VZV DNA，是相當敏感且特異性高的方法。不過，當偵測到VZV的DNA存在時，其臨床意義仍需小心判讀。（5）血清學方法來偵測患者的抗體狀態是常用的診斷方法。通常可以偵測VZV的IgM、IgA及IgG，而常用的方法有補體免疫法（complement fixation）、酵素免疫法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）、螢光免疫法（fluorescent antibody to membrane antigen, FAMA）等。臨床上，較少使用血清學方法來診斷VZV的感染，倒是最常以VZV IgG來偵測水痘病史不明的個案，對VZV的免疫狀態。

至於先天性水痘感染的診斷，根據1987年Alkalay等人[49]提出的標準是：（1）母親在懷孕當中受到VZV感染的證據，（2）存在有典型的癍痕樣（cicatricial）的皮膚病變，此病變的範圍往往符合神經節的分佈，（3）子宮內感染VZV的免疫學證據（嬰兒體內VZV IgG持續7個月以上，或存在有VZV IgM）或是出生後數個月即出現典型的帶狀疱疹，並伴隨有VZV抗體的上升。

七、治療

(一) 水痘的治療

水痘的治療，在免疫正常的患者，原則上還是以症狀治療為主[1,12]。不過，近年來的研究顯示，抗病毒藥物包括 vidarabine，acyclovir，valaciclovir，famciclovir 等有相當不錯的效果。

1. 症狀治療

症狀治療的主要目的是減少發燒及減輕癢感。退燒藥的使用，原則上以 paracetamol 為主。由於與雷氏症候群（Reye's syndrome）的相關性，水楊酸類的退燒藥（salicylates）避免使用在兒童患者，又最近的文獻指出，ibuprofen 的使用，可能與水痘患兒發生壞死性筋膜炎（necrotizing fasciitis）有相關性，也應小心使用。

爲了減輕水痘的癢感，可以在局部塗抹諸如 calamine 類的乳液（lotion），或是給予口服抗組織類的藥物。而爲了避免搔抓引起皮膚的繼發性細菌感染，最好保持患者手部的清潔並修剪患者的指甲，並經常沐浴及更換衣服等。

2. 抗病毒藥物的治療

此類的藥物包括 vidarabine、acyclovir/valaciclovir 及 famciclovir 等。vidarabine 是最早使用的藥物，但是已爲後二者所取代。

Acyclovir（ACV）已證實是有效的抗 VZV 抗病毒藥物，可以略微加速水痘患者的恢復。從 ACV 的藥理機轉[50]，我們知道 ACV 作用之前要先經 VZV 的胸腺嘧啶激酶（thymidine kinase）磷酸化成 ACV 單磷酸衍生物，再經細胞酵素的作用，進一步磷酸化成 ACV 三磷酸衍生物，此衍生物再去和病毒的 DNA 聚合酶（DNA polymerase）受質競爭，以抑制病毒的繁衍。換句話說，ACV 的

作用要先經VZV酵素的活化才能發揮出來，在病毒量少或活力減低時，藥效即會減低。而從VZV的致病機轉中，我們得知在免疫正常的孩童，VZV的活力及病毒量，在發疹的24小時以後即大為降低，所以ACV的給予，在健康的孩童，最好能在發疹的24小時內給予。整體而言，ACV在水痘的治療，一般的建議是：

- (1) 就高危險群的患兒，包括白血病、淋巴瘤、惡性腫瘤、器官或骨髓移植者、長期使用類固醇者、先天性免疫缺損者以及高危險群新生兒，一旦發出皮疹，應給予靜注型ACV 500mg/m²/dose，一歲以下的患兒及成人的劑量為10mg/kg/dose，每8小時一次，連續給予7天，或48小時不再出現新的皮疹[1,12,51]。
- (2) 就免疫正常的孩童，一旦出現水痘性腦炎、肺炎或進行性肝炎時，也應給予靜注型ACV，劑量同上。
- (3) 就免疫正常的孩童，若只是出現皮疹，通常可以不用給予ACV。不過，若不考慮藥品的價錢，且可以在發疹的24小時內給予口服ACV 20mg/kg/dose，每天4次，連續給予五天的話，則可以減輕水痘的症狀，包括減少發燒及發疹的天數與嚴重度，以及皮疹的癢感[52,53]。通常使用在預期會比較嚴重的個案，如12歲以上的患者，家裡第二個個案等。

Famciclovir的作用機轉較與ACV相似，但是口服的生物有效性（bioavailability）較ACV佳，且半衰期較ACV長，所以在水痘的治療上前景看好，不過，目前尚未通過在兒科患者的使用。

（二）帶狀疱疹的治療

1. 症狀治療

急性期的疼痛，通常以一般的止痛藥來治療即可，但是帶狀疱疹後的神經性疼痛（PHN）則相當難以控制，唯有強效的

止痛劑，如amitriptyline或opiates等方才有效。在極端疼痛的個案[54]，甚至需要以外科手術將受侵犯的神經皮節神經切除，才能解除疼痛。

2. 抗病毒藥物的治療

臨床研究顯示無論在免疫正常或缺損的患者，只要在帶狀疱疹發疹的72小時內給予靜注或口服acyclovir均有臨床效果，可以縮短發疹的天數，降低神經皮節侵犯的範圍以及減少結痂及癒合所需的時間[55]。在50歲以上的健康患者，其急性神經性疼痛也可降低。至於帶狀疱疹後的神經性疼痛（PHN），在大部分的臨床研究均顯示，抗病毒藥物的作用相當有限[55,56]。

一般而言，ACV在帶狀疱疹治療的建議是[1,12,48]：

- (1) 在高危險群的患者，一旦出現皮疹，應儘速給予靜注型ACV 500mg/m²或10mg/kg，每8小時一次，連續7天或不再出現新皮疹後二天。
- (2) 60歲以上的患者，侵犯到三叉神經的眼分枝或其他的顱神經（cranial nerves）者，由於可能會有比較嚴重的合併症，應給予ACV的治療。
- (3) 在免疫正常的患者，通常不必給予抗病毒藥物。要給予，儘可能在症狀出現的48小時之內給予，口服ACV 800mg一天5次。

至於valaciclovir及famciclovir，臨床研究亦顯示與ACV有相當的療效[57,58]，前者的劑量為1gm，一天3次，後者的劑量則250～500mg，一天3次。

八、預防

水痘的預防，不外是傳染性患者的隔離，被動免疫（免疫球蛋白）、主動免疫（疫苗）以及口服抗病毒藥物的給予等。

（一）傳染性患者的隔離

由於水痘的傳染期，自發疹前1、2天迄水泡結痂乾掉為止，所以患者一旦發疹即應隔離，且至少需5、6天或結痂乾掉為止。不過，由於患者在發疹前1、2天即具傳染力[59]，所以單純的隔離並不能完全避免水痘的散播。

水痘患者住院期間應予嚴密隔離（strict isolation）至少5天，而沒有水痘抗體的接觸者（含醫護人員），在患者發疹後的8～21天期間亦應隔離。罹患水痘的產婦所生下的嬰兒應隔離21～28天，而先天性水痘症候群（congenital varicella syndrome）的患兒則不需隔離。至於免疫缺損的患者罹患帶狀疱疹以及健康患者罹患瀰漫性帶狀疱疹（disseminated zoster）時，發病期間均應予以隔離[1,12]。

（二）被動免疫（passive immunization）

以被動免疫來預防水痘主要是指易發生重症水痘的高危險群患者，在接觸水痘患者後的4天內，給予肌肉注射水痘—帶狀疱疹免疫球蛋白（varicella-zoster immunoglobulin, VZIG），以避免或減輕水痘的症狀[60,61]。一般的研究報告顯示，其有效性（沒有發生臨床症狀）在50%左右，不過出現症狀者，重症水痘的發生不到15%。這種預防方式目前只建議在一些高危險群的患者使用，包括沒有水痘病史的免疫缺損患者及孕婦、產婦在產前5天迄產後2天間出現水痘皮疹所生的嬰兒、懷孕週數28週以下或出生體重1,000公克以下的早產兒，以及母親沒有水痘病史的住院早產兒[1,12,61]。這些患者在親（緊）密接觸到水痘患者後，最好在4天內（最好在48小時內）給予一劑VZIG（125U/10kg）。

不過臺灣地區目前並沒有VZIG，可以考慮使用靜注型免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）來取代[62]，不過其效

果及適當的劑量都有待進一步的評估及確定。馬偕醫院等在白血病患兒的研究顯示，給予200mg/kg的效果相當不錯[63]，而我們在重症水痘危險群嬰兒的研究中，則採用500mg/kg的劑量[64]，效果似乎與VZIG相當。

（三）口服抗病毒藥物的預防

從水痘的致病機轉中[9-11]，我們知道，在發疹的前5天開始，患兒會出現病毒量較大的病毒血症（viremia）；而從ACV的藥理機轉中，我們得知ACV的作用需先經VZV胸腺嘧啶激酶的活化[50]。據此，我們可以作以下的推論：感染VZV後，在潛伏期的最後幾天給予ACV應可以預防或減輕水痘的發生。日本人Asano等人[65,66]及我們的研究[67,68]都分別證實這樣的効果。他們的做法是，未得過水痘的孩童在家人出現水痘後的第7~9天之間給予口服ACV（10~20 mg/kg/dose qid）5~7天，則不到20%的孩童出現輕微的水痘症狀，然而卻有80%以上的孩童出現抗體，且抗體持續4年以上。我們的研究也有類似的成效，而我們的作法則是在密切接觸水痘患者後的第9天，給予口服ACV 10mg/kg/dose qid，連續5天。從追蹤情形來看，這些抗體轉陽性的患兒都能持續存在有抗體且不長水痘，此種方式的預防似乎是可行的。不過，這些研究都是在免疫正常的孩童進行，所以在免疫缺損的患兒是否可行，則有待進一步研究。

（四）主動免疫（active immunization）

雖然水痘基本上是一種自限性的疾病，但是仍然可能發生各種不同的併發症，加上各種經濟效益的考量，疫苗的發展似乎有其價值存在。1970年代初期日本人Takahashi等人[69]即開始從事水痘疫苗的開發，於1987年，日本首先通過上市，接著韓國以及一些歐洲國家陸續採用；美國於1995年3月通過上市，而國內則於

1997年8月核准上市。一般而言，效果相當不錯且不良反應並不多見且不嚴重，似已成爲預防此症的主力。

（五）重症水痘高危險群新生兒的預防

前面述及母親在產前4天至產後2天內發疹所生嬰兒較易出現重症水痘，目前認爲是與母親抗體來不及進入胎兒有關；Miller等人的報告指出[70]，產前2天內發疹母親所生嬰兒，存在有VZV抗體的是0%。（0/26），產前3～5天的是48%（11/23），而產前6天以上的則是100%，似乎可以證實此項觀點。

既然如此，那麼給予VZIG是否就可減輕或避免水痘的發生？Hanngren等人的報告[71]，95名週產期感染水痘母親所生嬰兒，雖然都給予VZIG，仍然有48位（50%左右）發生水痘，而在41名高危險群新生兒中，有21名發生水痘，且其中有2名爲重症水痘。Miller等人也有類似的報告[70]，在251名週產期感染水痘母親所生嬰兒，給予VZIG之後，雖然沒有死亡的病例發生，但是有60%的嬰兒證實有VZV的感染（48%有臨床症狀，12%沒有臨床症狀）；其中在生產前、後一週內發疹母親所生嬰兒出現臨床症狀的感染率較高，達60%；而在19名出現較嚴重水痘（水泡數超過50顆）的患兒中，16名是屬於高危險群新生兒。可見給予VZIG或ZIG似乎只可以降低水痘的症狀，但不能完全避免VZV的感染；雖然如此，文獻上仍然有給過VZIG，仍然發生不幸死亡的病例報告[72]。

因此，又有人提出，除了給予VZIG或ZIG之外，應同時給予抗病毒藥物ACV一起來預防，只是目前尚無定論就是[73,74]。不過，據筆者個人的看法，以ACV來預防水痘應是可行的，只是投予的時間相當重要，由新生兒水痘的潛伏期較短（平均11天）來看，ACV在母親發疹後的第七天給予，應可達到預防的效果。我

們初步的研究已證實此論點[64]，值得進一步的研究。不過，由於水痘疫苗的上市，及其有效性，只要在懷孕前給予注射疫苗，即可避免這種情況的發生。

九、疫苗

1970年代初期，日本人Takahashi等人[69]即從事水痘疫苗的研究，他們首先自一個姓Oka的水痘患兒身上分離出水痘一帶狀疱疹病毒，此病毒再經三種細胞株（cell lines）的子代傳遞，分別是人類胎兒肺泡細胞（human embryonic lung cell），天竺鼠胎兒細胞（guinea pig embryo）及人類胎兒肺纖維原細胞（human embryonic-diploid lung fibroblast），形成了適合疫苗使用的減毒病毒株，稱為Oka病毒株，是為今日水痘疫苗的原始病毒株。

目前國內使用的疫苗，分別來自荷商葛蘭素史克廠（Glaxo Smith Kline）或美商默沙東廠（Merck）供應。兩種疫苗都是活性減毒的疫苗，都是來自Oka病毒株，每一劑都含有 10^3 以上plaque forming unit（PFU）的活性病毒，製成的疫苗。

水痘疫苗自1987年在日本、韓國上市以來，已經使用過數百萬劑。一些研究的結果[75-81]，可以歸納如下：

- （一）抗體轉陽率（seroconversion rate）：在正常免疫的孩童接種一劑的水痘疫苗，抗體轉陽率在90%以上，而在白血病患兒及青春期中以上免疫正常的人則在80~90%之間，且後二者的抗體效價（GMT）較低，所以後二者一般建議應給予兩劑疫苗。
- （二）預防有效性（efficacy）：指接種後再接觸到水痘患者，保護接種者不發病的有效性。在免疫正常的孩童，約6~12%仍會出現水痘症狀，白血病患兒的有效性約在80~90%，而成人則只有70%的有效性。不過，這些出現水痘的患

者，其症狀遠較沒有接種者輕微許多[82]。

(三) 不良反應 (adverse reaction) 方面，一般相當輕微，局部反應、發疹、發燒等比率都不高，在5%以下。在白血病患兒，出現皮疹的機會則較高（可以達40%），不過都不嚴重就是，因而需要使用Acyclovir藥物治療的病例相當少見。值得注意的是，出皮疹時，可由此傳染給其他尚未得過水痘的人。[83-85]

(四) 接種疫苗者仍有可能因而發生帶狀疱疹，不過遠比自然感染水痘者少了許多[86]。

國內，臺大醫院曾針對15~18個月大健康的孩童同時給予水痘疫苗及MMR，結果發現抗體轉陽率達100%，而不良反應相當輕微，2%出現皮疹，証實此疫苗是一個安全有效的疫苗[87]。

關於水痘疫苗，美國1996年「預防接種諮詢委員會」(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 的建議[88]，歸納如下：

(一) 水痘疫苗：乾燥劑型，每劑（0.5ml）至少含Oka病毒株1350PFU。12月~12歲大的孩童只需一劑，13歲以上的人則需間隔4~8週給予兩劑。

(二) 免疫狀態：只要有明確的水痘病史，即可認為有水痘抗體的存在，不需接種疫苗。至於沒有明確病史者，接種前並不需要作血清學的檢查，因為不管有無抗體的存在，給予水痘疫苗並沒有安全上的顧慮。

(三) 12~18月的孩童，建議常規給予（除非有明確的水痘病史），可與MMR同時給予，但需使用不同的注射器，接種在不同的部位。若不與MMR同時給予，則至少需間隔1個月以上。

(四) 19月~12歲的孩童，只要沒有明確的水痘病史，建議給予

一劑水痘疫苗。

(五) 13歲以上的人如果容易接觸到水痘患者或是傳染水痘給別人的人，建議給予水痘疫苗，諸如：醫療工作人員、家有免疫缺損患者、托兒所工作人員、幼教老師等。

(六) 禁忌及注意事項

1. 對gelatin、neomycin有過敏性休克反應（anaphylactic reaction）病史者，不可接種水痘疫苗。
2. 有嚴重疾病者應延後接種，若只是腹瀉或上呼吸道感染則可以接種。
3. 使用類固醇者：如果只是接受吸入性劑型者，一般認為可以接種，而接受高劑量類固醇（prednisolone \geq 2mg/kg）持續2週以上者，則應停藥至少3個月（不少專家認為1個月就夠了）才能接種。而免疫正常的孩童接受低劑量類固醇（prednisolone $<$ 2mg/kg或每天少於20mg）治療者如氣喘，可以接種水痘疫苗，不過有些專家認為接種後，儘可能停藥2~3週。
4. 血液製品：接受一般肌肉注射免疫球蛋白治療或HBIG者，宜間隔3個月後再接種水痘疫苗。輸過血或接受靜脈注射血液製品者，宜間隔6個月後再接種水痘疫苗（Washed RBCs無須間隔）。接受水痘一帶狀疱疹免疫球蛋白（VZIG）者，5個月內不得接種水痘疫苗。曾靜脈注射高劑量（ \geq 1g/kg）免疫球蛋白治療時，宜間隔11個月後再接受MMR或水痘疫苗。而接種水痘疫苗後，3週內不應給予VZIG。
5. 水楊酸（salicylates）的使用：雖然接種水痘疫苗者尚未有與水楊酸的使用發生不良反應的報告，但是由於水痘— aspirin—雷氏症候群（Reye's syndrome）的相關性，接種

水痘疫苗後，6星期內應避免水楊酸的使用。

6. 雖然對胎兒的影響並不清楚，但是懷孕婦女不應接種水痘疫苗。若在接種後的1個月內，不小心懷孕，則應告知孕婦潛在的危險性（如前所述）。

美國自1995年全面施打水痘疫苗以來，因水痘引起的相關病症（morbidity）、死亡（mortality）以及醫療花費已大大降低。不過接種疫苗的孩童仍有6~12%會發生水痘，有的報告甚至可達20%，甚至水痘群突發（outbreaks）仍時有所聞[89,90]，且大都發生在疫苗接種率相當高的學校裏。顯然地，一劑水痘疫苗所產生的抗體似乎不足以提供足夠的群體免疫效果以達到避免發生群突發的程度。Chaves等人[91]在一個“水痘主動監測計劃”的研究中，追蹤美國加州某一特定地區的35萬人，在10年的主動監測當中，共有11,350個研究對象通報發生水痘，其中1,080（佔9.5%）個病例發生在水痘疫苗接種42天以後，歸類為疫苗失敗的疾病（breakthrough disease）。分析這些病例，發現接種疫苗超過五年以上，年齡介於8~12歲的孩童，發生中重度水痘的情形，明顯高於那些接種疫苗少於5年的兒童，兩者相差達2.6倍。若以接種疫苗後的年發生率來看，疫苗接種一年內的發生率為每千人年1.6個病例(cases per 1,000 person-years)，逐漸上升到疫苗接種五年的每千人年9個病例，在疫苗接種九年則達每千人年58.2個病例。因此，美國的預防接種諮詢委員會（ACIP）於2006年6月決定水痘疫苗應在4~6歲追加一劑，自2007年開始實施。

臺灣地區，在1997年8月引進水痘疫苗，一開始屬於自費疫苗；1998年臺北市政府率先推出幼兒免費水痘疫苗接種服務，提供市民接種，之後，陸續有少數縣市跟進辦理，最後衛生署終於在2004年起，將此疫苗列入常規疫苗，提供2003年1月以後出生且年滿12個月以上的幼兒免費接種。自疫苗引進以來，疫苗的

有效性尚未有大規模的研究，只有少數以醫院為基礎（hospital-based）的研究。以長庚兒童為基礎的研究[92]顯示，與疫苗引進的前一年相比較（1996.9~1997.8），疫苗引進後的後一年（1998.9~1999.8），因水痘相關疾病住進該院的兒童個案數從121例減為59例，但併發症的分佈則是相仿，仍以皮膚軟組織感染（54~58%）及呼吸道併發症（16~19%）為主，而以當時疫苗的接種數推估，當時疫苗的接種率在10%左右。由於全面施打才三年，抗體的持續性或疫苗接種後感染病例的研究，都尚未進行，是否應如美國一樣施打第二劑，仍有待進一步地觀察及追蹤。臺灣於2002、2003、2004、2005、2006、2007、2008及2009年分別通報13,066、12,270、11,893、12,355、10,564、11,192、11,845及10,988例病例。水痘原係採簡單通報及批次通報併行，自2006年1月1日起回歸一般通報方式，亦即依傳染病個案通報系統詳細通報表格式逕行通報，惟仍無需進行實驗室診斷確認。水痘每月均有通報病例，但多發生於冬季及春季。

十、帶狀疱疹疫苗

帶狀疱疹的發生及嚴重度，隨著年齡的增加而增加；據統計，超過一半的病例發生在60歲以上的老人，併發症中則以疱疹後神經性疼痛（postherpetic neuralgia, PHN）最為常見。細胞性免疫（cell-mediated immunity）是發生帶狀疱疹危險性及嚴重性的決定因素，隨著年齡的增加，細胞性免疫力的下降，發生帶狀疱疹的機會也就增加。給予60歲以上的老人一劑水痘帶狀疱疹病毒疫苗，提高其細胞性免疫力以避免帶狀疱疹的發生似乎是可行的。

Oxman等人[93]收案38,546位60歲以上的老人，進行一個隨機雙盲對照的研究，以評估“帶狀疱疹”疫苗的有效性。此疫苗為Oka / Merck病毒株，每劑含有18,700~60,000 plaque-forming units

(PFU)，平均(中位數) 24,600PFU。超過95%的研究對象完成平均3.12年(中位數)的追蹤，結果有957個確診的帶狀疱疹病例發生，其中315位屬疫苗組，642位屬對照組，疫苗減少了51.3%的帶狀疱疹的病例。另有107個疱疹後神經性疼痛(PHN)的病例，其中27位屬疫苗組，80位屬對照組，疫苗減少了66.5%的疱疹後神經性疼痛病例。而不良反應方面，兩組差別沒有統計上的意義，不過疫苗組的研究對象發生注射部位的反應較為常見，但通常只是輕微而已。此疫苗已經取得美國食品暨藥品檢驗局執照核准上市，並於2008年12月在臺灣取得疫苗許可證。

【作者簡介】

黃玉成

◎現職

長庚紀念醫院兒童內科部教授級主治醫師

長庚大學中醫學系教授

◎學歷

中國醫藥大學醫學系醫學士

長庚大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師

馬偕紀念醫院小兒科總住院醫師

羅東聖母醫院小兒科主治醫師

長庚兒童醫院兒童內科部主治醫師



【參考文獻】

1. Arvin AA. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 1996;9:361-381.
2. Weller TH. Varicella and herpes zoster: a perspective and overview. J Infect Dis 1992 ; 166 (Suppl 1) :S1-6
3. Davison AJ, Scott LE. The complete DNA sequence of varicella Z oster virus. J Gen Virol 1986;67:1759-1816.
4. Ozaki T, Matsui Y, Asano Y, Okuno T, Yamanishi K, Takahashi M. Study of virus isolation from pharyngeal swabs in children with varicella. Am J Dis child 1989;143:1448-1450.
5. Ozaki T, Miwata H, Asano Y, Namazue J, Yamanishi K. Varicella zoster virus DNA in throat swabs of vaccines. Arch Dis Child 1993;267:328-329.

6. Sawyer MH, Chamberlin CJ, Burgos C, Brodine SKC, Bowler WA, LaRocco A, Oldfield III EC, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in the oropharynx and blood of patients with varicella. *J Infect Dis* 1992;166:885-888.
7. Connelly BL, Stanberry LR, Bernsteun DI. Detection of varicella-zoster virus DNA in nasopharyngeal secretions of immune household contacts of varicella. *J Infect Dis* 1993;168:1253-1255.
8. Sawyer MH, Chamberlin CJ, Wu YN, Aintablian N, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in air samples from hospital rooms. *J Infect Dis* 1994;169:91-94.
9. Grose C. Variation on a theme by Fenner: the pathogenesis of chickenpox. *Pediatrics* 1981;68:735-737.
10. Asano Y, Itakura N, Kajita Y, Suga S, Yoshikawa T, Yazaki T, Ozaki T, Yamanishi K, Takahashi M. Severity of viremia and clinical findings in children with varicella. *J Infect Dis* 1990;161: 1095-1098.
11. Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, Hirose S, Nagau T, Ozaki T, Yazaki T, Yamanishi K, Takahashi M. Viremia is present in incubation period in nonimmunocompromised children with varicella. *J Pediatr* 1985;106:69-71.
12. Gershon AA, Varicella-zoster virus. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infections Diseases*, 4th ed, Philadelphia : W. B. Saunders, 1998;1769-1777.
13. Tyring Sk. Natural history of varicella zoster virus. *Semin Dermatol* 1992;11:211-217.
14. Ragozzino MW, Melton III LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Risk of cancer after herpes zoster: a population based study. *N Engl J Med* 1982;307:393-397.
15. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:571-581.
16. Forghani B, Van Loon F, McQuillan G et al. Determination of antibody status to VZV in the US population. 2nd International Conference on the varicella-zoster virus, 7-8 July 1994, Paris, France, Abstract B10.
17. Anon. Epidemiological surveillance of varicella-zoster virus infection in Singapore. *Epidemiol News Bull* 1996;22:61-64.

18. Barzaga NG, Tuazon A, Roxas JR, Florese RH. Varicella seroepidemiology study on healthy Filipino population from age 2 years and older. 7th Asian Pediatric Federation Conference, November 23-25, Bangkok, 1994, Abstract S6-2.
19. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995;172:706-712.
20. Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology-a changing scene ? *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 3) :S314-319.
21. Lin YJ, Huang LM, LEE CY, et al. A seroepidemiological study of varicella-zoster virus in Taipei city. *Acta Paed Sin* 1996;37:11-15.
22. Tarlow MJ, Walters S. Chickenpox in childhood. *J Infect* 1998; 36 (Suppl 1) :39-47.
23. Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:441-445.
24. 黃玉成、黃富源。水痘的新知與舊聞。當代醫學 1995;22:218-223.
25. Huang YC. What is new about varicella ? *Acta Paed Sin* 1997;38 (Suppl A) :20-23.
26. Wilkins EGL, Leen CLS, McKendrick MW, Carrington D. Management of chickenpox in the adult. *J Infect* 1998;36 (Suppl 1) :49-58.
27. Yang YJ, Liu CC, Wang SM, Huang CC, Wu JJ. Streptococcal toxic shock syndrome complicating varicella in children. *J Formos Med Assoc* 1997;96:749-753.
28. Lin PC, Lee MJ, Yang W, Hwang CC. Group A Streptococcal necrotizing fasciitis after varicella. *Acta Paed Sin* 1998;39: 415-418.
29. Kasper WJ, Howe PM. Fatal varicella after a single course of corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 729-732.
30. Dowell SF, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 1993; 92: 223-228.
31. Abzug MJ, Cotton MF. Severe chickenpox after intranasal use of corticosteroids. *J Pediatr* 1993; 123: 577-579.

32. Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1983;148:200-205.
33. Gershon AA, Steinberg SP, Gleb L. Clinical reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1984; 149: 137-142.
34. Junker AK, Angus E, Thomas EE. Recurrent varicella-zoster virus infections in apparently immunocompetent children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:569-575.
35. Junker AK, Angus E, Thomas EE. Varicella-zoster virus antibody avidity and IgG-subclass patterns in children with recurrent chickenpox. *J Med Virol* 1994;43:119-124.
36. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986;314:1542-6.
37. 黃玉成、黃富源。懷孕期、胎兒期及新生兒期感染水痘之處置。當代醫學 1995;22:890-893.
38. Brunell P A Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn : problems in management. *J Infect Dis* 1992;166 (Suppl 1) :S42-S47.
39. Gershon AA. Chickenpox, measles and mumps. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infections diseases of fetus and newborn infant*. 4th ed. Philadelphia : W. B. Saunders. 1995;565-591.
40. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330:901-905.
41. Huang YC, Lin TY, Wong KS, Chiu CH. Congenital anomalies following maternal varicella infection during early pregnancy. *J Formos Med Assoc* 1996;95:393-395.
42. Terada K, Kawano S, Yoshihiro K. Characteristics of herpes zoster in otherwise normal children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:960-961.
43. Chiang CP, Chiu CH, Huang YC, Lin TY. Two cases of disseminated cutaneous herpes zoster in infants after intrauterine exposure to varicella-zoster virus. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:395-397.
44. Meyers JD. Congenital Varicella in term infants : risk reconsidered. *J Infect Dis* 1974;129:215-217.
45. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-1609.

46. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents : a population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-518.
47. Ragozzino MW, Melton III LJ, Kurland LT, Chu CP, and Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982;61:310-316.
48. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G et al. Varicella-zoster virus infections. *Ann Intern Med* 1988;108:221-237.
49. Alkalay AL, Pomerance JJ, Rimoin DL. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr* 1987;111:320-323.
50. Elion GB. Acyclovir : discovery, mechanism of action, and selectivity. *J Med Virol* 1993;Suppl 1:2-6.
51. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993;91:674-676.
52. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1539-1544.
53. Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990;116:633-639.
54. Dworkin RH, Portnoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996;67:241-251.
55. Wood M J, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896-900.
56. Esmann, V., Geil JP, Kroon S, Fogh H, Peterslund NA, Petersen CS, Ronne-Rasmussen JO, Danielsen L. Prednisolone does not prevent post-herpetic neuralgia. *Lancet* 1987;2:126-129.
57. Beuetner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;33:73-85.
58. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE et al and the Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects

- on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:89-96.
59. Brunel P A Transmission of chickenpox in a school setting prior to the observed exanthem. *Am J Dis Child* 1989;143:1451-1452.
60. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962;267:369-376.
61. Centers for Disease Control. Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox: recommendations of the immunizations practices advisory committee. *Ann Intern Med* 1984; 100:859-865.
62. Paryani SG, Arvin AM, Koropchak CM, Dobkin MB, Wittek AE, Amylon MD, et al. Comparison of varicella zoster antibody titers in patients given intravenous immune serum globulin or varicella zoster immune globulin. *J Pediatr* 1984;105:200-205.
63. Chen SH, Liang DC. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in children with acute leukemia following exposure to varicella. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:347-351.
64. Huang YC, Lin TY, Lin YJ, Lien RI, Chou YH. Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella. *Eur J Pediatr* 2001;160:91-94.
65. Asano Y, Yowhikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993;92:219-222.
66. Suga S, Yoshikawa T, Qzaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viremia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993;69:639-643.
67. Huang YC, Lin TY, Chiu CH. Acyclovir prophylaxis of varicella after household exposure. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:152-154.
68. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1162-5.
69. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-1290.
70. Miller E, Cradock JE, Ridehalgh MKS. Outcomes in newborn babies given

antivaricella-zoster virus. *Lancet* 1989;ii:317-323.

71. Hanngren K, Grandien M, Granstrom G. Effect of zoster immunoglobulin for varicella prophylaxis in newborn. *Scand J Infect Dis* 1985;17:343-347.
72. King SM, Gorenssek M, Ford-Jones EL, Read SE. Fatal varicella-zoster infection in a newborn treated with varicella-zoster immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:588-589.
73. Haddad J, Simeoni U, Messer J, Willard D. Acyclovir in prophylaxis and perinatal varicella (letter) . *Lancet* 1987;i:161 part I.
74. Lin SJ, Lin TY, Chiu CH, Huang YC. Experience of intravenous immunoglobulin and acyclovir in neonates at risk for severe varicella infection-Report of five cases. *Acta Paed Sin* 1995;36:53-7.
75. Tan AYS, Connett CJ, Connett GJ et al. Use of a reformulated Oka strain varicella vaccine (SmithKline Beecham Biologicals/Oka) in healthy children. *Eur J Pediatrics* 1996;155:706-11.
76. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM et al. Safety, tolerability and immunogenicity of two regimens of Oka/ Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Vaccine* 1995;13:967-72.
77. Gershon AA, LaRussa P, Hardy I, et al. Varicella vaccine: the American experience. *J Infect Dis* 1992; 166 (Suppl 1) : s63-68.
78. Asano Y. Varicella vaccine: the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996: 174 (Suppl 3) : s310-3.
79. Meurice F, De Bouver J L, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3) : s324-9.
80. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromized children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 3) :s320-3.
81. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; 95:791-796.
82. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children

- immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; 91: 17-22.
83. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg S, Gleb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 1990; 116: 184-9.
84. Gershon AA. Transmission of varicella-zoster virus from a vaccinee with underlying leukemia, demonstrated by polymerase chain reaction. *J Pediatr* 1994; 124: 932-935.
85. Ihara T, Kamiya H, Torigoe S, Sakurai M, Takahashi M. Viremic phase in a leukemic child after live varicella vaccination. *Pediatrics* 1992; 89: 147- 149.
86. Hardy I, Gershon AA, Steinberg S, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1545-1550.
87. Lu MY, Huang LM, Lee CY, Lee PI, Chiu HH, Tsai HY. Evaluation of a live attenuated varicella vaccine in 15-to 18-month-old healthy children. *Acta Paed Sin* 1998; 39: 38-42.
88. Holmes SJ. Review of recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention, on varicella vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3) : s342-344.
89. Arvin A, Gershon A. Control of varicella. Why is a two-dose schedule necessary? *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 475-6.
90. Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, et al. One dose of varicella vaccine dose not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics* 2006; 117: 1070-7.
91. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of varicella-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007; 356: 1121-9.
92. Chuang YY, Huang YC, Chang LY, Chiu CH, Lin TY. Complications of varicella requiring hospitalization before and after the introduction of varicella vaccine in a Children's Hospital in Taiwan. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 112-3.
93. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.

流感與疫苗

一季節性流感與疫苗

謝育嘉 劉定萍 黃立民

流行性感冒(簡稱流感)可說是最嚴重的病毒性的呼吸道感染之一，臨床有兩個主要的特徵，一是除了呼吸道症狀外，全身不適症狀比一般感冒厲害；另一個特徵是流感的出現往往伴隨大小不等的流行，往往可以同時侵犯所有的年齡層，所以容易觀察到同時間內多位家庭成員同時感染發病的情況。

歷史記載在紀元前五世紀時希波克拉底（Hippocrates）紀錄了類似流感的流行[1]。表現為持續數日的突發性發燒、咳嗽與肌肉疼痛，隨後有一段時間的倦怠與情緒低落。第一個文獻記載、符合流感定義的世界性大流行在1580年[2]；十九世紀已知至少有四次流感的世界大流行，廿世紀則有三次[3]。1918~1919年的世界性大流行“西班牙流感（Spanish flu）”估計約在全球造成二千一百萬人死亡[4]。

流感在發病時全身性症狀很厲害，可能導致暫時無法工作。此外流感也常常引起一些併發症，如中耳炎、肺炎、心肌炎、腦炎、雷氏症候群等，造成額外的住院或死亡[5]。根據估計，流感造成美國每年有20萬個額外住院病例與二萬個額外死亡。這些病情厲害的個案，大多是老人與有慢性心肺疾病的患者。最常見的併發症是肺炎，其中有些是病毒本身引起的，有些是有繼發性的

細菌感染。

流行性感冒的流行季節因緯度與溫度而不同，在四季分明的地區，它大多在秋冬天流行。位處亞熱帶與熱帶之間的臺灣，一年四季都有偶發的個案，A型較多。12月以後則常有流行，A型與B型都有[6]。兒童為主要被感染對象，1至12歲者佔了所有分離病毒株的68%。學童流行常比社區早一至兩個星期，且病毒釋出的時間較成年人為久，對整個社區流行散播十分關鍵。

流感病毒

流感病毒屬於正黏液病毒科（*Orthomyxoviridae*）之一，以單股RNA為其遺傳物質，它的RNA分成八個節段。根據核蛋白（nucleoprotein）的差異，可以把流感病毒分成A、B、C三型，其中A型常導致較嚴重的疾患並造成大規模的流行，B型多半侵襲孩童，引起較輕微的地方性流行，C型則很少有病例報告[7]。病毒的外表帶有一層脂肪包被，上附有兩種重要抗原：血球凝集素（hemagglutinin, HA）與神經胺酸酵素（neuraminidase, NA）。流感病毒很容易突變，這使得它可以不斷地改變其抗原結構。病毒外表的HA和NA是變異發生的主要地方。HA負責使病毒黏附在人體細胞受體（receptor）上，如果人類有對抗此種抗原的中和性抗體，就具有保護效果。NA的作用在幫助病毒由細胞內釋放出來，加強病毒感染力。

A型流感病毒根據HA與NA可區分成各種亞型。到目前為止，一共發現了十六種HA（分別賦與H1至H16的名稱）與九種NA（分別賦與N1至N9的名稱）。由人類身上所分離出的病毒株，則只發現過六種HA（H1, H2, H3, H5, H7, H9）與四種NA（N1, N2, N3, N7）。H1N1、H2N2、H3N2是主要感染人類的亞型。新的亞型也陸續於人類上發現，如造成嚴重呼吸道疾病

的H5N1，造成結膜炎的H7N7與H7N3，與造成類流感症狀的H9N2。

即使是同一種亞型的病毒株之間各種抗原還是可能有些不同。所以，各個病毒株有一套命名系統，需要指明病毒發現的年份與地點，以區分這些抗原稍微不同的病毒株。舉例而言，標示A/Taiwan/1/86（H1N1）的病毒，表示它是1986年在臺灣分離出而具有H1N1亞型的A型流行性感冒病毒，其病毒株編號為1。

由於流感病毒是RNA病毒且基因為分段式，很容易改變病毒所攜帶之基因。最容易出現的變異分成兩類：抗原的變異比較小的時候，稱為抗原微變（antigenic drift）。抗原微變大多是導因於主管病毒HA或NA合成的RNA發生點變異（point mutations），這時，只有一個或少數幾個胺基酸發生變化，所以抗原的變異性較小，它可以引起的流行規模也較小。如果病毒的RNA節段發生重組（reassortment），可能造成亞型改變，成為一個新的病毒亞型，也就是所謂的抗原移型（antigenic shift），這種變異可能引起世界性大流行（pandemic）。在1889（H3N2）、1918（H1N1）、1957（H2N2）、1968（H3N2）與1977（H1N1）年都曾經發生過這種全世界性大流行。最嚴重的一次發生在1918到1919年，全世界總共有兩千一百萬名的報告死亡病例。

致病機轉或免疫學

流感病毒表面上的HA突出如三角狀，不只能啟動病毒感染，也能決定致病力。HA使病毒黏附（attach）在人體細胞受體上，接著病毒外套與細胞的漿質膜（endosomal membrane）融合並釋出病毒的核糖核蛋白（ribonucleoprotein）。NA的功能在於加速病毒的釋放及預防病毒間的凝集。此外，NA也幫助病毒穿透呼吸道上的黏液更容易感染上皮細胞。在病毒完成吸附作用並穿透

氣管與支氣管的呼吸道上皮細胞後，病毒開始在細胞內複製，直接造成宿主細胞的破壞而致病。通常病人不會發生病毒血症（viremia），但病毒會存在呼吸道分泌物中5至10天[8]。

受到流感病毒感染時，具有對HA的抗體是最具保護力的；因為抗體會與病毒的HA結合，進一步預防病毒附著於細胞上。對抗HA的抗體在第一週出現之後逐漸上升至第14到21天，然後持續多年。依照臨床觀察，抗體力價在1:32或1:40以上具有保護能力。而對抗NA的抗體在動物身上也具有保護力，但需要較多的量。雖然它的角色並不如前者重要，但它可降低疾病的發生。

臨床表現

感的潛伏期通常為兩天，但亦可能短到1天長至5天。A型流感典型的臨床症狀是開始的相當突然，合併全身症狀如肌肉酸痛、關節酸痛、頭痛、發燒、顫抖、咳嗽、流鼻水、喉嚨疼痛、腸胃不舒服，高燒常可至41°C且持續2至3天，少數病人會有結膜炎黏膜充血，肺部聽診會有囉音。過去認為B型流感較輕微，但最近的研究發現B型流感同樣會造成嚴重的病症，而C型流感相較於A型流感及B型流感之下，較為輕微，常是以沒有發燒的上呼吸道感染為表現，且常在孩童期就已感染[7]。A型流感病毒和B型流感病毒都會引起嚴重的呼吸道症狀，但A型流感病毒會造成更大的罹病率與大流行。C型流感病毒則很少引起大流行。

流感病毒在大人與小孩身上，均可造成重大的罹病率及死亡率。流感病例的死亡率約在每千個病例0.5至1人；而疾病的嚴重度，一般認為與先前暴露於相關抗原性病毒變異株的經驗有關[9,10]。通常只有50%的感染者會呈現流感的典型臨床症狀。學齡兒童最容易受到侵襲，並再次傳給家人。從流行病學上的觀察看來，每逢學校開學就有流感流行，當學校關閉流感就停止流行，

易受感染的學齡兒童群在社區內流感的散播佔有重要角色。

流感病毒在孩童可造成上呼吸道感染、哮喘、氣管支氣管炎及肺炎。研究報告指出，16~52%感染到A型流感病毒的小孩會發展為下呼吸道感染[11]。哮喘及肺炎是最常見的，而在嬰兒及小小孩身上更常合併噁心、嘔吐及腹瀉。

流感常見的併發症有中耳炎、原發性病毒性肺炎、繼發性細菌性肺炎和肌肉炎。最嚴重的併發症是雷氏症候群[12]；要切記千萬不可對嬰幼兒及青少年使用阿斯匹靈（aspirin），以免引發雷氏症候群。

實驗室診斷

實驗室診斷的方法有病毒分離、血清免疫學檢驗及病毒抗原或病毒RNA的偵測。

病毒分離是採取咽喉拭子或是鼻咽洗出液，將之接種至10到11天大的雞胚蛋或狗腎臟細胞（Madin-Darby canine kidney cell）來培養流感病毒，並進一步以免疫螢光抗體技術及血球凝集抑制試驗（hemagglutination inhibition, HI）來進行病毒的鑑定與分型。此法可確定流感病毒的存在，且獲取病毒株進行詳細的血清分型與基因序列分析，故為流感檢驗的黃金標準（gold standard）。

血清免疫學檢驗是利用血清學方法偵測病患血清中流感IgG抗體是否有顯著上升（恢復期效價較急性期呈至少四倍以上上升），在過去乃使用補體固定法（complement fixation）來建立診斷。流感病毒有2個補體固定的抗原。對抗S抗原的抗體經常在發病後一個星期內出現，且可持續3至6個月。而對抗V抗原的抗體則較晚出現，一般在第3個星期末，並可持續2年之久。另外V抗原具有病毒株專一性，必須要與流感病毒的血球凝集素相似的V抗原抗體才可被偵測出來。由於補體固定的複雜性，且對抗S抗原

的抗體在小孩的反應不如大人好，在感染後不能有有意義的抗體上升，所以現在大多數實驗室都使用血球凝集抑制試驗（HI）。血球凝集抑制試驗是簡單、快速且便宜的試驗方式。若體內含有抗血球凝集素（HA）抗體即可抑制流感病毒所造成的紅血球凝集。抗體效價大於1:40被認為有保護性。抗血球凝集素抗體持續時間很長，與中和抗體持續的時間相同。

血清學方法診斷流感，另外新增有酵素免疫分析法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA），放射免疫分析法（radioimmunoassay, RIA）及病毒中和測試（virus neutralization）的使用，來檢查對抗流感病毒的血清抗體反應。ELISA被發現敏感度不如血球凝集抑制試驗且無法區分不同型的血球凝集素。而RIA的發展可直接偵測對抗M protein、核糖核蛋白（RNP）、血球凝集素與神經胺酸酵素的抗體。這種特殊的免疫分析已被證明對於B型及C型流感病毒具有較血球凝集抑制試驗高的敏感度。病毒中和測試則是主要用於診斷高致病性禽流感的感染。病毒抗原偵測包括免疫螢光顯微鏡（immunofluorescence microscopy）與快速病毒抗原檢測（rapid antigen test）。免疫螢光顯微鏡檢察包括直接螢光抗體測試（direct fluorescent antibody, DFA）或免疫螢光抗體（immunofluorescent antibody, IFA）測試，是一種有價值的診斷方式，價格上較昂貴。IFA一般而言比DFA具敏感性但DFA因較省時，較受歡迎。快速病毒抗原檢測（rapid antigen test）是以酵素免疫法的原理快速偵測流感病毒抗原。通常在一個小時之內就可以知道結果，可以減少抗生素的使用，一般建議在症狀出來三天之內使用。快速病毒抗原檢測的使用受限於它的敏感性及專一性。根據報告指出敏感性介於57~90%，而專一性介於65~99%，依據不同研究而有不同的結果。醫師若使用快速病毒抗原檢測，最好能與實驗室配合，以判斷檢測結果的準確性。

病毒核苷酸偵測（nucleic acid testing）最常用的是反轉錄聚合酶鏈反應（reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR），是最具敏感性及專一性的診斷方法。RT-PCR可以更進一步分析流感病毒的亞型及序列。

治療

抗流感病毒的藥物，目前有兩類。一類是neuraminidase inhibitor（NAI）（包括oseltamivir與zanamivir），另一類是adamantanes（包括amantadine與rimantadine）。NAI類的藥物作用是阻斷流感neuraminidase的作用，抑制病毒的釋放，對A型及B型流感病毒都有作用。而adamantanes類的藥物作用是與A型流感病毒外套膜通道上的M2 protein結合，阻斷病毒所需的酸性環境；由於B型流感病毒的外套膜通道上並沒有M2 protein，所以adamantanes類的藥物對B型流感病毒沒有作用。

Amantadine是預防及治療A型流感病毒的抗病毒藥物。amantadine用於治療無併發症的A型流行性感冒[13-15]，尤其是在發病後48小時之內服用，可降低嚴重性及縮短病程，使患者早日恢復上課或上班，建議用法為一天200mg或5mg/kg/day每天1至2次，使用5天。而預防性的用法，其保護力一般而言，約為75%左右。在A型流感病毒流行時，合併有慢性疾病的老年人、醫護人員、與患病者有親密接觸的人，若無施打流感疫苗，可給予amantadine，一天200mg或5mg/kg/day每天1至2次，作為預防A型流感病毒感染之用。另外，若施打流感疫苗後抗體未產生前也可給予amantadine一天200mg或5mg/kg/day每天1至2次，10至14天，以保護病人。

Rimantadine在預防A型流感病毒具有與amantadine相同的效果，且半衰期長，副作用較少，尤其是較amantadine少引起中樞

神經的症狀。使用方式為一次100mg，每天兩次，或5mg/kg/day每天1至2次給予。美國FDA通過amantadine及rimantidine可用於1歲以上孩童及成人的治療及預防。Amantadine及rimantadine的缺點是對於B型流感病毒並無效果且易有抗藥性。

NAI類的藥物對於A型與B型流感病毒均有效果。Oseltamivir有錠劑與懸浮液兩種形式。Oseltamivir在發病後48小時之內服用，可降低嚴重性及縮短病程，研究的報告指出5天的療程可以減少36小時的臨床症狀與25小時的發燒，同時，也可降低中耳炎的發生。最常見的副作用是胃腸道症狀，至於具爭議性的神經學副作用，目前仍未知是藥物本身引起的副作用或是流感病毒感染造成，抑或者是由於病毒與oseltamivir同時存於中樞神經系統的關係。

Zanamivir是吸入式的藥物，1天2次，使用5天。zanamivir可以減少1.25天的臨床症狀。使用zanamivir時要注意病人呼吸道功能的正常性。Zanamivir與oseltamivir均可以當預防性藥物使用。

抗病毒藥劑僅能做為疫苗的輔助，而非疫苗之替代品；疫苗仍然是預防感染流感及其相關死亡的主要方法。

預後

大多為自限性，預後良好。但在年老者、有慢性心肺疾病、與免疫有缺陷的病人身上，有較大的機會發生病毒性肺炎或繼發性細菌性肺炎。其他的併發症包括：肌肉炎，心肌炎，休克，腦炎，脊椎炎及雷氏症後群。

疫苗

疫苗是預防流感最有效的方法。雖然各種型式疫苗都在發展中，包括減毒活性疫苗（live attenuated vaccines）及去活性疫苗

(inactivated vaccine)，這兩類疫苗在美國均有上市，不過目前臺灣上市的只有去活性疫苗。

去活性疫苗 (Inactivated Vaccine)

去活性疫苗是利用雞胚培養病毒，加以去活化後製成疫苗。早期的流感疫苗內含所有病毒顆粒成分，稱為全病毒疫苗 (whole virus vaccine)。全病毒疫苗使用於兒童時，副作用較大。後來又發展出裂解病毒疫苗 (split-virus or disrupted vaccine)，副作用較少，目前市面上所使用者幾乎都是裂解病毒疫苗。第3種稱為成分疫苗 (subunit vaccine) 或純化疫苗 (purified surface antigen vaccine)，此疫苗的成份更為精純，主要含血球凝集素 (HA) 與神經胺酸酵素 (NA)，但仍有少數的病毒內部蛋白，如核蛋白，副作用更少。這類去活性疫苗的保護效力大約只能維持一年，而且流行性感冒病毒常常發生變異，所以必須每年接種1劑疫苗；9歲以下的孩童若為第一次接種，則需施打2劑。每年2月時，世界上的流感專家都會齊聚一堂，根據前一個年度流行資料及各地所收集到的病毒株，預測北半球下一季可能造成流行的病毒株，之後再加上血清抗體對此病毒株的反應進而決定下個年度該使用的疫苗病毒株；南半球由於季節顛倒，所以多在每年8月份宣佈下一季的疫苗株。如果預測準確，新年度的流感疫苗將會有很好的保護效益，否則效果會打折扣。

目前世界上的季節性流感有兩種A型流感病毒 (H1及H3型) 及一種B型流感病毒的流行，所以目前所製造的流感疫苗就含有兩種A型流感病毒株 (H1及H3型) 及一種B型流感病毒株，希望能達到最大的保護效果。但是這並不代表流感疫苗只能含有3種流感病毒株，也曾有含4種流感病毒株的流感疫苗被使用，效果似乎也不錯。

基本上，專家們必須做3種流感病毒株的預測，由每年流行病毒株來分析比較，A型H1、B型往往是預測準確，出錯機會約為百分之10%左右，但A型H3卻常猜錯，12年來只對了百分之50左右。但整體來說，流感疫苗仍具一定的效果。一般而言，這種疫苗的保護效力大約在70~90%之間，約四分之一的接種者會出現局部注射部位的副作用，1~2%至二會出現發燒等全身性反應，算是安全而有效的疫苗。由上述可知，流感疫苗並不同於其他疫苗，它有2個缺點：1.每年均需施打。即使連續2年疫苗病毒株沒有改變，仍以每年接種才能提供最佳保護；2.保護能力（效果）可能因預測不準確而不如預期。

疫苗接種的效益除了受到疫苗株是否與流行的病毒株相似之外，另一個因素是接受施打者的年齡與健康狀態。根據國外的文獻，對於健康的成年人而言，流感疫苗可達到70~90%的保護力；相對地，65歲以上的老年人可能就只有30~40%免於感染發病。不過接種疫苗仍可有效地降低併發症及死亡，可減少50~60%的人因流感住院，80%的人因感染流感而死亡。1982~1983年流感在美國密西根爆發流行，結果在老人安養院中未接種疫苗者的死亡率是接種者的4倍之多。

在北半球（包括臺灣）流感流行的高峰期大約在12月底至3月初，因此流感疫苗最適當的接種時機應該在10月至11月中旬，接種者恰好可以在流感季節到來時體內有足夠的抗體來保護自己。我國自1998年10月起開始提供65歲以上高危險群老人免費流感疫苗接種，將視經費狀況逐年擴大接種對象。一般而言，以下族群均建議接受流感疫苗的接種：一、65歲以上的老年人或兩歲以下兒童；二、需要長期照護者；三、6個月大以上罹患慢性病如肺疾（氣喘、慢性阻塞性肺病變）、心血管疾病、代謝性疾病（如糖尿病）、腎衰竭、血紅素病變、以及免疫不全者，包括HIV帶原者；四、於流行季懷孕將超過14週之孕婦；五、6個月大到18歲需

接受長期阿斯匹靈（aspirin）治療者；六、可能與高危險群接觸者，包括醫療人員，安養中心照護人員等等。由於流感疫苗是一種死疫苗，保護期限較短，加上為因應每年改變的流感病毒，疫苗的成分每年修改，所以若想確實免於流感侵襲，必須每年接種一劑流感疫苗。

不過，施打流感疫苗後，並不能保證自此對流感免疫，只是保證得到流感後的症狀較輕，不可能完全不讓流感病毒侵入人體內。但總括而言，施打流感疫苗的效果不錯，可降低感冒嚴重的程度及心、肺衰竭等併發症，也可有效降低死亡率從20%至80%不等，這又涉及預測流感病毒改變的準確性問題。目前流感疫苗的缺點，有待更新的減毒活疫苗問世以克服。

減毒活性疫苗（Live Attenuated Vaccine）

減毒活性疫苗的發展歷經了20餘年，在俄國被廣為應用於成人疫苗接種，此類疫苗是以鼻噴的方式給予，來達到增加局部分泌性抗體IgA生成的目的，經由此種途徑而產生的免疫力更強且持續時間更久。

美國目前已有一種鼻噴式減毒活性疫苗核准上市，名稱是Flumist。在1996～1998的臨床試驗中發現Flumist的保護效益為92%。即使對病毒變異株也有86%的保護效益。在兒童使用經驗顯示可以減少發燒及中耳炎併發症。

Flumist也曾在亞洲地區完成一個兒童的臨床試驗，主要的作用為發燒、鼻塞、活力較差、及食慾不振[16]。不論對與疫苗株相似或變異的流行流感病毒株，保護效益都在70%左右。減毒活疫苗提供不需要注射的流感疫苗，目前以兒童使用為主，將來能否延伸到成人大量使用仍有待觀察。

【作者簡介】

謝育嘉

◎現職

林口長庚兒童醫院感染科主治醫師

長庚大學小兒學科助理教授

◎學歷

臺灣大學臨床醫學研究所博士



劉定萍

◎現職

行政院衛生署疾病管制局第二組(急性傳染病及預防接種)組長

◎學歷

國立臺灣大學 微生物學研究所微生物及免疫學組 碩士

國立陽明大學 醫事技術學系 學士

◎經歷

行政院菁英領導班之「哈佛大學班」(97年)
臺灣人用疫苗(含量產技術)研發計畫主持人

行政院衛生署疾病管制局疫苗中心主任、新興及再浮現傳染病組代組長、企劃組副組長、預防接種組副組長、愛滋病及特殊疾病組副組長



【作者簡介】

黃立民

◎現職

臺大醫院小兒部科主治醫師

◎學歷

臺灣大學醫學系畢業

◎經歷

臺大醫院小兒科住院醫師

臺大醫院小兒感染科主任



【參考文獻】

1. Burnet M, White DO. National history of infectious diseases, ed 4. London. Cambridge University Press, 1972, p203.
2. Pyle GF. The diffusion of influenza: patterns and paradigms. Rowan & Littlefield, New Jersey, 1986.
3. Potter CW. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Textbook of influenza. London, Blackwell Sciences Ltd., 1988: 3-18.
4. Croby AW. Epidemic and peace. 1918, part IV. Westport, Conn. Greenwood Press, 1976.
5. Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113:30-43.
6. Tseng RK, Chen HY, Horng CB. Influenza virus infections in Taiwan from 1979-1995. *Jpn J Med Sci Biol* 1996; 49 (3) : 77-93.
7. O'Callaghan RJ, Gohd RS, Labat DD. Human antibody to influenza C virus: Its age-related distribution and distinction from receptor analogs. *Infect Immun* 1980; 30:500-505.
8. Murphy BR, Chalhub EG, Nusinoff SR, Kasel J, Chanock RM. Temperature-sensitive mutants of influenza virus. III. Further characterization of the ts-1 [E] influenza A recombinant (H3N2) virus in man. *J Infect Dis* 1973;138:479-487.
9. Perrotta DM, Decker M, Glezen WP. Acute respiratory disease hospitalizations as a measure of impact of epidemic influenza. *Am J Epidemiol* 1985;122:468-476.
10. Jordan WS Jr. The mechanism of spread of Asian influenza. *Am Res Respir Dis* 1961;83:29-40.
11. Glezen WP. Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 408-420.
12. LaMontagne JR. Summary of a workshop on influenza B viruses and Reye syndrome. *J Infect Dis* 1980; 142: 452-465.
13. Younkin SW, Betts RF, Roth FK, Douglas RG Jr. Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine. *Antimicrobial Agents Chemother* 1983; 23: 577-582.

14. Togo Y, Hornick RB, Felitti VJ, et al. Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. *J Am Med Assoc* 1970; 211: 1159-1156.
15. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of natural occurring influenza A/USSR/77/H1N1. *J Am Med Assoc* 1981; 245: 1128-1131.
16. Tam JS, Capeding MRZ, Lum LCS, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Yuan Q, Samakoses R, Lolekha S, Rajamohanan KP, Narayanan SN, Kirubakaran C, Rappaport R, Razmpour A, Gruber WC, Forrest BD. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 619-628.

流感與疫苗

—新型流感及疫苗

吳宗儒 黃立民

曾經有學者將人類所有的感染症做回顧，在文獻中共找到了1,415種病原體[1]。其中61%的病原體是由動物傳染給人類。如果考慮新興傳染病，其中更有高達75%的病原體是由動物傳播而來。44%的新興傳染病是病毒感染，其中對人類社會威脅最大的，莫過於流感了。由於流感病毒容易突變，若病毒的抗原性發生重大改變；或因不明原因，造成症狀及感染宿主發生重大變化之新病毒，我們稱之為新型流感。我們俗稱的禽流感，即屬於新型流感。要了解新型流感，就要對病毒本身有一定的了解。

流感病毒依核心蛋白可分為A、B、C3型，對人類社會有威脅的屬於A型流感病毒，新型流行性感冒病毒即屬於此類。A型流感病毒是表面有套膜（envelope）、遺傳物質是8段負向（negative sense）單股RNA的正黏液病毒（Orthomyxoviridae），其中2段製造病毒表面的醣化蛋白：血球凝集素（hemagglutinin, HA）及神經胺酸酵素（neuraminidase, NA），也是流感病毒最重要的2個表面抗原，將流感病毒區分為H1到H16及N1到N9共144種不同的亞型[2,3]；其他6段RNA分別負責製造3種聚合酶蛋白（PA, PB1, PB2）、基質蛋白（M）、非結構性功能蛋白（NS）、核心蛋白

(NP) 等。RNA病毒在複製遺傳物質時對於複製過程並沒有偵錯的能力，使得流感病毒的約複製1,000個核苷酸就可能會有一個突變[4]，若因此在HA或NA造成胺基酸的變化，稱為抗原微變（antigen drift）。也因為流感病毒的RNA分為八段，有可能不同亞型的病毒感染同一個宿主時可以交換這些分段的RNA，稱為重組；若子代病毒因重組而造成HA或NA整段抗原的改變，稱為抗原移型（antigen shift）。並非A型流感病毒的所有亞型都能感染人類；在西元1997年以前，已知感染人類的只有H1、H2、H3及N1、N2這些亞型，特殊的亞型可以感染特別的動物，這樣的現象還出現在馬（H3N8, H7N7）、豬（H1, H3及N1, N2）及一些哺乳類動物身上[5]。隨著我們對流感病毒的重視，對流感病毒生態的研究，陸續在豬隻身上仍然可以發現新的流感亞型病毒[6-8]；已知感染馬的亞型病毒也可以在狗身上發現[9]。然而大體而言，能感染這些哺乳類動物的流感病毒仍然依不同的病毒亞型而有著物種障礙（interspecies barrier）。這些在人類身上致病的病毒我們稱為流感；而禽流感則指只會在禽鳥類致病，並不會危害其他的物種的流感病毒亞型；對人類而言，新型流感是指沒有感染過人類的新亞型，或是曾經感染過人類，但是由於抗原變異太大，人類對新抗原沒有很好的免疫力，導致造成嚴重的臨床症狀的流感病毒。水鳥（aquatic waterfowl）是A型流感病毒的天然宿主，在牠們身上可以分離出所有的亞型[10,11]，通常感染的水鳥並不會有症狀，病毒在水鳥的腸道內繁殖[12]，藉由季節性的遷徙，將流感病毒帶到世界各地，經由糞口傳播的途徑傳染給當地的家禽，或更進一步傳染給當地其他的動物；研究也認為哺乳類流感病毒的來源亦是水鳥[13]。流感病毒在水鳥身上並不演化[14]；演化發生在各地不同的生態環境下，藉著前述病毒重組及突變的機轉，成為不同的病毒株。有的病毒株侵襲性比較強，就有可能變成新

型流感病毒，在局部地區爆發疫情，甚至造成世界性大流行。由於禽流感目前是全球一致關心的新病毒，本文主要的討論即針對H5N1禽流感病毒。

新型流感曾經造成人類重大的流行疫情

H5N1禽流感之所以讓人聞之色變，引起世界的關注，其實是有歷史背景的。在21世紀，人類歷史記載著3次流感的世界流行，在西元1918年、1957年及1968年，分別造成了約4千萬人以上、4百萬人及100萬人因為流感病毒的侵襲而死亡[10,15,16]。其中最嚴重的1918年流感，經研究認為是當時的H1N1流感病毒由水鳥傳染到人類[17-19]。1918年流行後，H1N1流感病毒即存在人類社會中，直到1957年來自水鳥的H2N2流感病毒和人類的H1N1流感病毒發生了基因重組[20]，新的H2N2病毒造成了人類社會第二次的大流行。1968年同樣的事情重演，來自水鳥的H3流感病毒和已經存在在人類社會的H2N2流感病毒發基因重組[20]，新的H3N2病毒再次造成了人類社會的大流行。第1次的大流行可以說是全新的流感病毒入侵人類社會；後2次則是藉由流感病毒基因重組的特性，以新的抗原入侵人類社會。一般流感病毒造成的嚴重疾病和死亡大多集中在幼兒、老年及原本就有心肺疾病的人，在1957及1968年的2次流行其死亡曲線（mortality curve）與一般流感類似，有著U型的特徵，意即死亡個案發生在年齡的兩個極端：幼兒及老年人。1918年大流行死亡曲線則有顯著的不同，有著W型的特徵，造成的死亡除了幼兒及老年人外，在20至40歲的青壯年也有相當高的死亡率，主要的病症包括白血球低下、肺水腫及出血、多重器官衰竭等[21]。這3次大流行，因為都是新的病毒，全世界的人都沒有抗體；但造成的疾病嚴重度有這麼大的差異，病毒本身的致病力應該也扮演著重要的角色。

1997年發生在香港的H5N1禽流經由病雞直接感染人類[22,23]，再度引發人類社會極大的震撼。震撼的不只是因為當時超過3成的疾病死亡率，以及直接觀察到禽流經由鳥類打破物種障礙直接傳染給人類，更包括因為流感病毒善變的特性，在未來是不是有可能造成世界性流行的恐懼。1997年的疫情在香港全面撲殺雞隻後獲得短暫的控制，但在2003~2004年起H5N1禽流感再度在東亞及東南亞國家造成嚴重的疫情，一波又一波有如星火燎原不可收拾，至2007年，疫情廣佈亞洲、歐洲及非洲，除了造成經濟上面嚴重的損失外，也對人類的健康帶來相當大的威脅。至於人類感染H5N1禽流感的國家至2007年7月11日止共有12個，包含吉布地、埃及、亞塞拜然、伊拉克、土耳其、泰國、越南、印

表一、H5N1禽流感累積實驗室確診的人類感染個案及死亡率

國家	2003		2004		2005		2006		2007		總計	
	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)
亞塞拜然							8	5 (63%)			8	5 (63%)
東甬寨					4	4 (100%)	2	2 (100%)	1	1 (100%)	7	7 (100%)
中國	1	1 (100%)			8	5 (63%)	13	8 (62%)	3	2 (67%)	25	16 (64%)
吉布地							1	0 (0%)			1	0 (0%)
埃及							18	10 (56%)	19	5 (26%)	37	15 (41%)
印尼					20	13 (65%)	55	45 (82%)	27	23 (83%)	102	81 (79%)
伊拉克							3	2 (67%)			3	2 (67%)
寮國									2	2 (100%)	2	2 (100%)
奈及利亞									1	1 (100%)	1	1 (100%)
泰國			17	12 (71%)	5	2 (40%)	3	3 (100%)			25	17 (68%)
土耳其							12	4 (33%)			12	4 (33%)
越南	3	3 (100%)	29	20 (69%)	61	19 (31%)			2	0 (0%)	95	42 (44%)
總計	4	4 (100%)	46	32 (70%)	98	43 (44%)	115	79 (69%)	55	34 (62%)	318	192 (60%)

資料來源：世界衛生組織

*死亡率至2007年7月11日止

表二、自1997年以來禽流感病毒直接感染人類的報告

年份	病毒亞型	疫情描述
1997	H5N1	香港，18個案，6人死亡
1998,1999,2003	H9N2	香港及廣東，無死亡報告
2003	H5N1	香港及中國，2人死亡
2003	H7N7	荷蘭，78個結膜炎，7個類流感，1人死亡
2004	H7N3	加拿大，結膜炎
2004迄今	H5N1	東亞、中亞、中東、非洲的個案及死亡

尼、柬埔寨、中國、奈及利亞及寮國，總計318人感染，其中192人死亡，平均死亡率約六成〈表一〉。除了H5N1病毒外，在1999年香港及中國有人類感染H9N2禽流感的個案[24,25]，在2003年荷蘭有人類感染H7N7禽流感的個案[26,27]；陸續的人類禽流感疫情報告整理如〈表二〉。雖然這些禽流感病毒的臨床症狀不如H5N1禽流感嚴重，但以1958及1967年流感大流行的例子，絕不能忽略流感病毒的特性，任何一種亞型的流感病毒都有可能未來因為突變或重組而演變成爲新型流感，造成世界大流行。

H5N1禽流感的流行病學及臨床重要訊息

在這些人類禽流感的報告當中，感染H5N1病毒的臨床症狀最爲嚴重。會感染H5N1病毒的人大多數還是有禽鳥接觸史，很多都是接觸病死雞，不過也有的地方是接觸病死天鵝[28]。有很少數可能是人傳人的個案報告[29]，但證據並不直接，而即使可以人傳人，傳播效率也很低：在1997香港禽流感後的血清學調查，發現一些跟養雞場相關的工作人員、禽流感病人照顧者、家人等可能是無症狀的感染者，在血中可以測到抗體反應[30,31]；但在越南的調查，與病人或病人檢體相關的醫院工作人員並沒有人有任何抗體反應[32]。有一些病人無法找到確切的接觸史，但是其生活環境和病死雞場有地緣關係，不能排除有環境上的間接接觸

[33]。也有一些家族病例群聚的現象報告，因此除了接觸史外，也有學者認為不能排除宿主（人）的基因決定對病毒的感受性及發病後的嚴重程度[33]。

2003年後的疫情，從一些文獻的報告歸納[34]，感染禽流感後潛伏期大約為3至4天而出現症狀，最常見的症狀包括發燒、咳嗽、而惡化到呼吸困難，也有部份病人有肌肉酸痛、腹瀉等症狀；有的病人腹瀉甚至比呼吸道症狀早出現；有2個病人甚至只有急性腦病變及腹瀉的症狀。大多數病人在症狀出現後4~5天就需要住院，實驗室檢查常見的異常包括：白血球低下、淋巴球低下、血小板低下，也有不少病人有肝功能異常及肌酸激酵素的增加。平均約在症狀後7天胸部X光可以看到病變；多為雙側的變化，初期多以下葉為主，而由浸潤迅速演變成部份或廣泛性的實質化，而肋膜積水或肺門淋巴結則屬少見[35]。重症個案住院後平均1至2天就需要呼吸器治療，若病情惡化而死亡，死因大多是急性呼吸窘迫症候群造成呼吸衰竭，也有部份是死於敗血症、多重器官衰竭，死亡天數約在症狀出現後8到23天，病情進展的相當急速。所有死亡個案都找不到細菌感染的證據。死亡個案的危險因子包括是否產生急性呼吸窘迫症候群，白血球、血小板及淋巴球是否降低等[36]。若以年齡別區分，以10到39歲的死亡率最高，小於10歲次之，大於50歲的死亡率反而較低。但是因為流感病毒不斷在演變，未來的臨床症狀也有可能會有新的表現。

診斷除了需詢問是否有和病死鳥類的接觸史、及臨床症狀外，快速的病毒檢測也相當重要，以反轉錄聚合酶鏈鎖反應，敏感度最高。目前常用來快速偵測人類流感抗原的檢驗套組對於H5N1病毒的敏感度很差，不能使用[36,37]。較容易偵測到病毒的檢體為咽喉拭子及氣管內抽取物，鼻子反而病毒量較少[38,39]。在少數有病理檢驗的個案中我們也發現肺部的變化為瀰漫性的肺

泡傷害[40]、骨髓切片有組織球增生合併噬血症候群的表現、脾臟及淋巴結切片則發現淋巴球數目相當少[36,41]。治療方面，沒有很好的臨床試驗，只能由有限的個案經驗及以往對流感病毒的認識來建議治療的方式。依照世界衛生組織的專家建議[42]，如〈表三〉，仍然是以神經胺酸酵素抑制劑為治療的主軸，在特殊的情況下輔以金剛胺類的藥物；隨時要監測H5N1病毒對這些抗病毒的藥物是否產生抗藥性。但基於臨床表現呼吸窘迫症候

表三、世界衛生組織對H5N1流感病毒感染的治療及預防建議

	時間	年紀（歲）				
		1~6	7~9	10~12	13~64	大於65
Oseltamivir						
治療	5天	依體重調整劑量 ¹	依體重調整劑量 ¹	依體重調整劑量 ¹	75mg 一天兩次	75mg 一天兩次
預防 ²	7-10天	劑量比照治療劑量 一天一次	劑量比照治療劑量 一天一次	劑量比照治療劑量 一天一次	75mg 一天一次	75mg 一天一次
Zanamivir						
治療	5天	沒有 使用許可	10mg （兩吸） 一天兩次	10mg （兩吸） 一天兩次	10mg （兩吸） 一天兩次	10mg （兩吸） 一天兩次
預防	7-10天	1-4歲NA ³ 5-6歲10mg （兩吸） 一天一次	10mg （兩吸） 一天一次	10mg （兩吸） 一天一次	10mg （兩吸） 一天一次	10mg （兩吸） 一天一次
Amantadine						
治療	5天	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	100mg 一天兩次	100mg 一天兩次	每日劑量 小於100mg
預防	7-10天	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	100mg 一天兩次	100mg 一天兩次	每日劑量 小於100mg
Rimantadine						
治療	5天	沒有 使用許可	沒有 使用許可	沒有 使用許可	100mg 一天兩次	100mg 一天一次
預防	7-10天	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	100mg 一天兩次	100mg 一天兩次	100mg 一天一次

1 : ≤15kg, 30mg bid; >15-23kg, 45mg bid; >23-40kg, 60mg bid; >40kg, 75mg bid

2 : 暴露後儘早開始預防性投藥

3 : NA=not applicable

群及噬血症候群與一些重症患者血中的細胞激素相當高的發現 [38,41,43]，有些專家認為免疫調節治療也有一定的角色，包括類固醇、免疫球蛋白、 α 干擾素等；但現階段很難有一致的治療建議。很多學者認為人體的免疫機制對於H5N1病毒的致病機轉也扮演著很重要的角色。〈表四〉為人類感染H5N1病毒及目前H3N2/H1N1病毒的簡略比較。整體而言，我們可以發現，人類感染H5N1病毒的症狀表現與1918年H1N1病毒世界性流行時比較接近，也一樣在青年人造成了比較多的死亡率。為了不讓1918年的浩劫重演，我們必須對H5N1病毒要有更進一步的了解，以找到更好的方法，降低病毒對人類可能的危害。

表四、人類感染H5N1病毒與H3N2/H1N1病毒的比較

項目	禽流感H5N1	人類流感H3N2/H1N1
傳染來源	受感染的鳥類傳染給人	人傳人
傳染途徑	接觸病鳥為主	飛沫傳染，空氣傳染，接觸傳染
傳播效率	差，有物種障礙	迅速
潛伏期	1-8天，平均3-4天	1-4天，平均2天
易感染的人	視行為決定，以10-30歲居多	老人及小孩
發病到住院	平均4-5天	若住院大約是發病2-3天
發病期	8-28天	5-15天左右
症狀	重症多，以肺炎為主	上呼吸道感染的症狀為多
CD4+ : CD8+比值	有反轉的現象	沒有反轉的現象
快速診斷	RT-PCR為主	檢測病毒抗原，RT-PCR
病毒量最高的期間	約發病後4-8天	發病後2-3天
較易檢出病毒的檢體	氣管抽取，喉頭拭子	鼻咽抽取，喉頭拭子
病毒散播	發病後10-20天仍能測到病毒	健康成人通常小於5天
治療	神經胺酸酵素抑制劑5天或更久	通常不需特別治療，嚴重個案以神經胺酸酵素抑制劑5天
併發症	多，急性呼吸窘迫症候群及多重器官衰竭；常會有免疫失調的情形死亡率5至6成	細菌性肺炎，中耳炎，鼻竇炎等；較少免疫失調的情形重症死亡率約1成
預後	死亡率5至6成	重症死亡率約1成
疫苗	研發中	有

H5N1病毒的致病機轉

流感病毒藉由血球凝集素HA和宿主細胞的表面接受器唾液酸（sialic acid）結合，進而與細胞膜融合，感染宿主細胞。鳥類的呼吸道細胞的唾液酸是以 $\alpha 2,3$ 方式與半乳糖結合（SA $\alpha 2,3$ Gal），只能和禽流感病毒結合；而人類呼吸道細胞的唾液酸是以 $\alpha 2,6$ 方式和半乳糖結合（SA $\alpha 2,6$ Gal），只能和人類流感病毒結合[44]。這種病毒與接受器的結合是有專一性的，也是流感病毒感染為何會有物種障礙的原因之一。但是後來的研究發現，其實人類的呼吸道細胞也含有（SA $\alpha 2,3$ Gal）[45]，只是數目比較少，分佈的位置在肺泡及小支氣管末端[46]。這也可以解釋為什麼H5N1病毒的臨床症狀以肺炎為主，病毒以氣管抽取的檢體較易偵測。病毒在肺部攻擊的細胞以第二型肺泡細胞及肺泡的巨噬細胞為主[47]；第二型肺泡細胞負責肺泡張力及滲透壓的維持，假如這些細胞都被感染而破壞或喪失功能，不難想像临床上感染的病人會呈現急性呼吸窘迫症候群的現象。是否小孩的呼吸道帶有（SA $\alpha 2,3$ Gal）細胞的分佈與成人不同，或著這樣的細胞分佈受到基因影響，可能需要再釐清，看是否能解釋小孩的感染個案較多，或有些個案有家族群聚的表現。除了肺部外，不少病人在腸道也可以偵測到H5N1病毒的正向RNA[48]，顯示這些病毒也能感染腸道細胞，因此以腹瀉表現的病人也不在少數。除了呼吸道或腸道，其他的器官極少證實病毒侵犯複製。因此病人嚴重症狀的表現，就必需有更好的致病機制，包括敗血症、多重器官衰竭及噬血症候群，都像是免疫失調導致細胞激素風暴的表現；在臨床病人的血液檢查中證實很多細胞激素異常且持續的升高。也有研究指出病毒量高的病人其細胞激素也較高[49]，在在說明了病毒本身的致病性也和免疫失調的嚴重度有直接相關。有一孕婦感染H5N1病毒而死亡，其胎盤及胎兒的肺及單核球皆有病

毒複製的現象，但沒有發炎反應。這表示經由母體垂直傳染給胎兒是可能發生的，唯是否會造成胎兒發育的問題，目前仍無解答[50]。

流感病毒的致病性，其實是所有8段基因綜合起來的結果。其中血球凝集素HA、聚合酶PB2及非結構功能蛋白NS1的變異對致病性影響較大，最常被提及[51]。在1997年的H5N1病毒研究中發現HA有著多鹼基切割部位（polybasic cleavage site）[21]，讓HA分子更容易被切割。由於HA的切割是病毒要進入宿主細胞時和細胞表面融合的必須過程，HA的容易切割表示病毒更容易去感染細胞；這也是H5N1病毒最重要的致病力所在。PB2的一些變化可以增加病毒複製的效率，NS1的一些變化可以增加病毒對於身體干擾素的抵抗力[52]；這些變化在H5N1病毒也都有觀察到。然而自1997年以來所分離出來的H5N1病毒的基因樹分析，顯示病毒仍在繼續在演化，演化的中心大體上是在中國南方，然後再向世界各地傳播[53,54]。目前最流行的病毒，不一定就是未來造成世界大流行的病毒。

疫苗是最好的解決方案

流感病毒要造成全球大流行，要有3個要件：（1）是全新的病毒，大部份的人沒有抵抗力，（2）病毒的致病力強，（3）可以有效率的人傳染人。所有的專家都同意，流感病毒的全球大流行不是會不會發生的問題，而是何時會發生、是什麼樣的病毒造成的問題。要預防全球大流行，最好的方法還是靠疫苗。〈表五〉是流感病毒各種抗原與人類產生的免疫反應[55]，大體而言可以歸納如下：

- （一）要預防病毒的感染，唯一有效的抗體是能夠中和血液凝集素的抗體。

表五、A型流感病毒不同的蛋白與人體免疫反應

蛋白種類	蛋白特性	免疫反應	附註
血球凝集素HA	表面蛋白，亞型病毒專一性	中和抗體可以預防感染 HA無變異抗體保護力可達終生 可產生亞型病毒專一性的細胞免疫反應	H5N1的HA免疫性不佳
神經胺酸酵素NA	表面蛋白，亞型病毒專一性	抗體可以阻斷NA的功能，無法預防感染 若NA無變異抗體保護力可達終生 可產生亞型病毒專一性的細胞免疫反應	大約有20%的人身上有低效價的anti-N1抗體，可與H5N1的N1交叉反應
基質蛋白M1	在A型流感中較無變異	抗體沒有保護力 可產生不同亞型病毒之交叉細胞免疫反應	H5N1的M1蛋白有毒殺淋巴球的共通抗原
基質蛋白M2	在A型流感中較無變異	抗體可以阻止病毒由細胞中釋出 抗體對不同亞型病毒有交叉保護力 可產生不同亞型病毒之交叉細胞免疫反應	H5N1的M2蛋白受到免疫的演化壓力
核蛋白NP	在A型流感中較無變異	抗體沒有保護力 可產生不同亞型病毒之交叉細胞免疫反應	H5N1的NP蛋白有毒殺淋巴球的共通抗原
聚合酶複合物 polymerase complex (PA,PB1,PB2)	變異性低	可產生不同亞型病毒之交叉細胞免疫反應	H5N1的PA, PB1, PB2蛋白有毒殺淋巴球的共通抗原

(二) 針對神經胺酸酵素的抗體，及能讓人產生毒殺T細胞免疫的內蛋白抗原，無法預防病毒的感染，但是能讓感染後的症狀減輕。

- (三) 針對血液凝集素及神經胺酸酵素的抗體，對不同亞型的病毒沒有作用；而針對內蛋白抗原產生的人類毒殺T細胞免疫則可能對不同亞型的病毒會有交叉的保護效果。
- (四) 流感病毒的表面抗原變異性高，但是內蛋白抗原的變異性不高，不同亞型的病毒內蛋白有共通抗原存在。

根據這些現象，我們來討論對於禽流感疫苗的現況、限制、及未來的展望。

目前世界衛生組織對於各地收集到的H5N1病毒加以分析，依照基因樹的分支選定一些代表性病毒株做為疫苗株[56]：分支一（clade 1）利用質體的反向遺傳（reverse genetics）技術已經做成疫苗，第一期臨床試驗的結果並不理想，疫苗的免疫性不佳，需要大量的抗原（90ug）才能在人類身上誘發足夠的抗體[57]；另針對分支二（clade 2）的3個小分支（subclade：clade2.1, 2.2及2.3），已選定病毒株做為疫苗株。然而有一些問題必需要克服：

- (一) 一些研究發現，由於H5N1病毒對人類而言是全新的病毒，所以人類對疫苗的免疫反應比人類流感病毒疫苗來得弱。一般人類流感病毒疫苗會選擇副作用少的裂解病毒疫苗及成份疫苗，是因為全病毒疫苗雖然免疫性強，但是副作用也高[58]；但是對於H5N1病毒的疫苗可能要考慮全病毒疫苗才能產生更多的抗體。
- (二) 傳統的疫苗作法必需要利用雞胚製造病毒，取得抗原；但是H5N1病毒對雞胚致病力太強，雞胚無法存活，也無法用此方法取得抗原。
- (三) 利用反向遺傳的技術可以做出減毒的H5N1病毒[59]，讓雞胚在疫苗製作的過程可以存活，但以雞胚製造出來的疫苗在時效上或在劑量上都難以達到及時阻絕世界大流行的需

求。同樣用反向遺傳的技術，在雞胚裡H5N1病毒疫苗的產量又比人類的流感病毒疫苗要低[60]。有人計算過，以目前的疫苗製作的能力，從選定病毒到疫苗完成至少要六個月，若每個人以現在疫苗的建議劑量（15ug）施打2劑，可能只能夠4億5千萬人施打，不到全世界人口的10%，這還不考慮疫苗施打的劑量可能要提高到6倍（90ug）才有效。

（四）各地病毒的變異性大，如何預測正確的病毒株是很大的挑戰。

針對種種問題，目前醫學的進展可以歸納如下：

- （一）針對反向遺傳技術做出的病毒生長較慢的問題，另外找到了生長速度較快的骨架病毒（backbone virus）[61]，利用新的骨架病毒可以縮短疫苗製作的時間。
- （二）除了利用反向遺傳的技術外，目前以細胞培養（cell culture based）的疫苗製程發展漸趨成熟[62]。這種疫苗製程優點為製程容易控制、速度比較快可以大量生產；在哺乳動物細胞形成的疫苗病毒會比較接近感染人類的病毒[63]。缺點是要注意可能的污染[64]，曾經有報告因為其他的病毒也在這些細胞裡生長而污染疫苗。
- （三）新的疫苗佐劑（adjuvant）的發展，例如以MF59或鋁鹽為佐劑的疫苗已經有實驗證明可以增加疫苗的免疫性[65]；一方面這表示可以用比較少的抗原來達到同樣的效果，可以增加疫苗的生產劑量，另一方面也因為免疫性較強而可以對不同的病毒株產生交叉免疫的效果。
- （四）減毒活性疫苗的優點是它可以誘發呼吸道黏膜IgA抗體及免疫記憶的產生，而且對相近而不同的病毒株也有交叉免疫

的效果[66]。但是這個方法必需強化減毒疫苗的嗜冷（cold adapted）特性；因為減毒疫苗病毒也有造成嚴重疾病的可能性，而且感染後和人類流感病毒有產生基因重組的機會，是對H5N1病毒是否適合做成減毒活性疫苗最大的疑慮。

- (五) 以其他病毒做為疫苗載體，最近的研究包括利用 baculovirus 或 adenovirus 為載體表現血球凝集素，有些初步的結果[67,68]。
- (六) DNA疫苗在動物實驗身上有一些成功的報告，但是以目前的進度來看，要能真的應用在人類身上還有一段不短的路要走[69,70]。
- (七) 如同前面所提，流感病毒的內蛋白抗原變異性不高，也能誘發人體的免疫反應。包括M2蛋白的抗體及內蛋白所造成的毒殺細胞的免疫反應[71,72]，對不同亞型的流感病毒都有交叉保護的作用。雖然這些免疫反應不足以保護人類免於被病毒感染，但是有機會降低感染後病毒的致病力。這個通用疫苗（universal vaccine）的概念，或許是我們在面對世界大流行流感病毒時可以考慮的一個方向。

由目前的疫苗進展看來，一旦發生世界大流行，疫苗就算能及時製造也肯定供不應求。疫苗的使用就可能演變成為不只是醫療問題，而是綜合政治、社會的問題，面臨的是與目前醫學倫理完全不同的情境，想像起來十分不可思議，但是很有可能發生。疫苗的供給不再是給醫療上最需要的人，而是給社會上重要人物；目的已經不只是救人，而還要考慮維繫社會功能的運作。問題是，誰是社會的重要人物？誰能決定？能想到的解答之一，

就是臺灣應該要加緊腳步朝自製流感疫苗的方向前進。當世界大流行時，很有可能臺灣會買不到疫苗，只有發展自製疫苗，才能提升國家的防疫及應變的能力，維護國民的健康。

【作者簡介】

吳宗儒

◎現職

臺北市立聯合醫院小兒科主治醫師

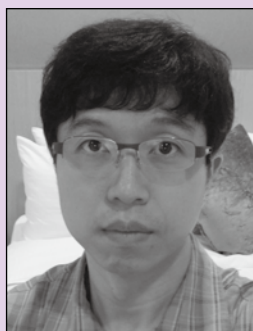
◎學歷

臺灣大學醫學系畢業

◎經歷

臺北市立婦幼綜合醫院小兒科住院醫師

臺大醫院小兒感染科臨床研究員



【作者簡介】

黃立民

◎現職

臺大醫院小兒部科主治醫師

◎學歷

臺灣大學醫學系畢業

◎經歷

臺大醫院小兒科住院醫師

臺大醫院小兒感染科主任



【參考文獻】

1. Taylor LH, Latham SM, and Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:983-9.
2. Cox NJ, Fuller F, Kaverin N, et al. Family Orthomyxoviridae. In Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL et al. (11 co-editors), eds. *Virus Taxonomy*. Academic Press, London, 2000, 585–597.
3. Fouchier RAM, Munster VJ, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79:2814-22
4. Parvin JD, Moscona A, Pan WT, Leider JM, Palese P. Measurement of the mutation rates of animal viruses: influenza A virus and poliovirus type 1. *J Virol*. 1986; 59: 377-83.
5. Matrosovich MN, Klenk HD, Kawaoka Y, Kawaoka Y, editors. *Influenza virology*:

- current topics. Receptor specificity, host-range, and pathogenicity of influenza viruses, vol. 4. Norfolk, England: Caister Academic Press; 2006, 95–137.
6. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, et al. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *J. Virol.* 2005;79:10821–5.
 7. Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res* 2002;85:199–210.
 8. Peiris JS, Guan Y, Markwell D, Ghose P, Webster RG, Shortridge KF. Cocirculation of avian H9N2 and contemporary “human” H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? *J. Virol.* 2001;75:9679–86.
 9. Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, et al. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science* 2005;310:482–5.
 10. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56:152–79.
 11. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol* 2000;74:3–13.
 12. Webster RG, Yakhno M, Hinshaw VS, Bean WJ, Murti KG. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 1978;84:268–78.
 13. Webster RG, Bean Jr WJ. Evolution and ecology of influenza viruses: inter-species transmission. In K. G. Nicholson, R. G. Webster, and A. J. Hay (ed.), *Textbook of influenza*. Blackwell, Oxford, United Kingdom, 1998, p. 109–19.
 14. Bean WJ, Schell M, Katz J, et al. Evolution of the H3 influenza virus hemagglutinin from human and nonhuman hosts. *J Virol* 1992;66:1129–38
 15. Crosby AW. *Epidemic and peace 1918*. Greenwood Press, Westport, CT. 1976, p. 145–170.
 16. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002;76:105–15.

17. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1651–6.
18. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. *Science* 1997; 275:1793–6.
19. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77–80.
20. Scholtissek C, Rohde W, von Hoyningen V, Rott R. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology* 1978;87:13–20.
21. Hsieh YC, Wu TZ, Liu DP, et al. Influenza pandemics: past, present and future. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:1-6.
22. Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998; 279:393–6
23. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351:467–71.
24. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999; 354:916–7.
25. Guo Y, Li J, Cheng X. Discovery of men infected by avian influenza A (H9N2) virus. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 1999; 13: 105–8.
26. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 1356–61.
27. Meijer A., Bosman A, van de Kamp EE, et al. Measurement of antibodies to avian influenza virus A (H7N7) in humans by hemagglutination inhibition test. *J Virol Methods* 2006;132:113–20.
28. Gilsdorf A, Boxall N, Gasimov V, et al. Two clusters of human infection with influenza/A/H5N1 virus in the Republic of Azerbaijan. *Euro Surveill* 2006;11: 122-6.

29. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1) *N Engl J Med* 2005;352:333-40.
30. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999;180:1763-70.
31. Bridges CB, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000;181: 344-8.
32. Liem NT, Lim W; World Health Organisation International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:210-5.
33. Sedyaningsih ER, Isfandari S, Setiawaty V, et al. Epidemiology of Cases of H5N1 Virus Infection in Indonesia, July 2005–June 2006. *J Infect Dis* 2007; 196:522–7.
34. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.
35. Baya A, Etlík O, Faik O, et al. Radiological and clinical course of pneumonia in patients with avian influenza H5N1. *Eur J Radiol* 2007; 61: 245–250
36. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:201-9.
37. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-88.
38. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006; 12: 1203-1207.
39. Oner AF, Bay A, Arslan S, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006;355:2179-2185.
40. Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsiriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1036-41.

41. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Reemergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363:617-9.
42. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 21-31
43. Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34 (Suppl 2):S58-S64.
44. Connor RJ, Kawaoka Y, Webster RG, Paulson JC. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology* 1994;205:17-23.
45. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004;101:4620-4.
46. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian Xu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440:435-6
47. van Riel D, Munster VJ, de Wit E, et al. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science* 2006;312:399
48. Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsiriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1036-1041
49. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12:1203-7.
50. Gu J, Xie Z, Gao Z, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet* 2007; 370: 1137-45
51. Obenauer JC, Denson J, Mehta PK, et al. Large-scale sequence analysis of avian inXuenza isolates. *Science* 2006;311:1576-80
52. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001;293:1840-2.
53. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially

- pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209–13.
54. Chen H, Smith GJ, Li KS, et al. Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia: implications for pandemic control. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006;103:2845–50.
 55. Cinatl jr J, Michaelis M, Doerr HW. The threat of avian influenza A (H5N1). Part IV: development of vaccines. *Med Microbiol Immunol* 2007;
 56. World Health Organization. Antigenic and genetic characterization of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pandemic vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:328–330.
 57. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:1343–51.
 58. Jennings R, Potter CW, Massey PM, Duerden BI, Martin J, Bevan AM. Responses of volunteers to inactivated influenza virus vaccines. *J. Hyg. (London)* 1981;86:1–16.
 59. Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 2004; 363:1099–103.
 60. Stephenson I, Gust I, Pervikov Y, Kieny MP. Development of vaccines against influenza H5. *Lancet Infect Dis* 2006;6:458–60.
 61. Nicolson C, Major D, Wood JM, Robertson JS. Generation of in Xuenza vaccine viruses on Vero cells by reverse genetics: an H5N1 candidate vaccine strain produced under a quality system. *Vaccine* 2005;23:2943–52.
 62. Cinatl J Jr, Cinatl J, Rabenau H, Rapp J, Kornhuber B, Doerr HW. Protein-free culture of Vero cells: a substrate for replication of human pathogenic viruses. *Cell Biol Int* 1993;17:885–95.
 63. Schild GC, Oxford JS, de Jong JC, Webster RG. Evidence for host-cell selection of influenza virus antigenic variants. *Nature* 1983;303:706–9.

64. Walter L. Straus. The United States Vaccine Supply: Challenges in Preparing for an Avian Influenza Pandemic. *Yale J Biol Med.* 2005;78:255-64.
65. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet* 2001;357:1937-43.
66. Belshe RB, Nichol KL, Black SB, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of live, attenuated, cold-adapted influenza vaccine in an indicated population aged 5-49 years. *Clin Infect Dis* 2004;39:920-7.
67. Treanor JJ, Wilkinson BE, Masseoud F, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine* 2001; 19:1732-7.
68. Hoelscher MA, Garg S, Bangari DS, et al. Development of adenoviral-vector-based pandemic influenza vaccine against antigenically distinct human H5N1 strains in mice. *Lancet* 2006;367:475-81.
69. Liu MA, McClements W, Ulmer JB, Shiver J, Donnelly J. Immunization of non-human primates with DNA vaccines. *Vaccine* 1997;15:909-12
70. Ulmer JB, Fu TM, Deck RR, et al. Protective CD4+ and CD8+ T cells against influenza virus induced by vaccination with nucleoprotein DNA. *J Virol* 1998; 72:5648-53.
71. Ernst WA, Kim HJ, Tumpey TM, et al. Protection against H1, H5, H6 and H9 influenza A infection with liposomal matrix 2 epitope vaccines. *Vaccine* 2006; 24:5158-68
72. Bender BS, Croghan T, Zhang L, Small PA Jr. Transgenic mice lacking class I major histocompatibility complex-restricted T cells have delayed viral clearance and increased mortality after influenza virus challenge. *J Exp Med.* 1992;175:1143-5.

流感與疫苗

—2009H1N1大流行流感的防治

李秉穎

2009H1N1大流行流感

2009年於墨西哥與美國出現高致病率與致死率的H1N1A型流感病毒，其八段RNA基因中，有1段來自人流感，有2段來自禽流感，另外5段則來自豬流感。因為其主要成分是豬流感，所以包括世界衛生組織在內，一開始都稱之為豬流感[1]。但是，這個病毒其實是一種混合病毒，其攻擊的標的是人類，本文統稱之為稱之為2009H1N1大流行流感（pandemic（H1N1）2009 influenza）。

雖然2009年6月11日世界衛生組織宣布全球大流行，但2009H1N1大流行流感跟20世紀出現的3次大流行有明顯的不同。這種病毒的H1N1蛋白與先前的季節性H1N1流感有些微的交叉反應，所以疫情嚴重度並不像全新病毒那麼高，可說是介於抗原移變（antigenic shift）與抗原飄變（antigenic drift）之間的一種突變。

臺灣疾病管制局於4月27日依傳染病防治法第3條，公告H1N1新型流感為第一類傳染病。4月28日成立H1N1新型流感中央流行疫情指揮中心，臺灣首例確診病例於5月20日出現。6月19日指揮中心公告將H1N1新型流感自第一類傳染病移除，只通報罹患流感

併發重症者。7月2日臺灣發現第一例社區感染病例，7月30日臺灣出現第一起新流感死亡病例。2010年8月10日世界衛生組織公告大流行結束，全球進入大流行後時期（post-pandemic period）。

流行病學

大部分2009H1N1大流行流感引起的都是急性與自限性的疾病，無論國內外，罹病率均以兒童最高，60歲以上老人因為有交叉保護抗體，所以罹病率並不高[2]。潛伏期與季節性流感一樣，大多為1.5到3天，最久可到7天，主要為飛沫與接觸傳染，平均死亡率不超過0.5%，估計範圍在0.0004%至1.47%之間[3]。

臨床表徵

無發燒的輕微疾病比率大約8~32%，主要症狀與季節性流感一樣，包括發燒、咽痛、流鼻水、咳嗽、全身性症狀、腸胃道症狀等，重症患者的常見表徵包括呼吸急促、胸痛、咳血、長期發燒、意識障礙、脫水等[3]。重症患者最常見的併發症是肺炎，其中有些是病毒性肺炎，有些則併發細菌感染，尤其是金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）與肺炎鏈球菌（*Streptococcus pneumoniae*）。有些病人出現腦炎等神經併發症，尤以兒童為常見。重症患者的實驗室檢驗，常出現淋巴球減少與肌酸激酶（creatinekinase）增加的現象[3]。

實驗室診斷

2009H1N1大流行流感的臨床症狀與季節性流感幾乎一樣，只是重症比率較高。一旦發生社區流行，就必須仰賴快速的實驗室診斷，藉以迅速隔離與治療病人。病毒培養與聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction）都被大量運用於診斷，但對於臨床

醫師而言，用得最多的是鼻咽部採檢的快速診斷。根據研究，各種快速診斷試劑對大流行流感的特異性極高，但敏感度只有11～70%[3]。所以，陰性結果並不能排除染病可能性。對於疑似的重症病患，仍應早期給予抗流感藥物。

抗病毒治療

2009H1N1大流行流感對金剛胺（amantadine）有抗藥性，另一類神經胺酶抑制劑（neuraminidase inhibitor）則對之有效，包括口服的oseltamivir（商品名Tamiflu）與吸入的zanamivir（商品名Relenza）。全身症狀嚴重的病患可考慮優先使用oseltamivir，孕婦輕症或預防性用藥可優先考慮zanamivir。早期使用oseltamivir，可減少住院時間[4]，並減少疾病惡化機率[5]。雖然這些藥物對季節性流感的研究結果，均建議在發病後48小時內才有效，但對2009H1N1大流行流感病患在發病48小時後使用，仍可降低住院病人的死亡率[6]。

口服克流感藥物被大量使用在治療病患之後，臺灣與國外均發現出現oseltamivir抗藥性之病毒株，主要都是His275Tyr的突變[7]。這些病毒株大多是散發性個案，特別容易出現在免疫功能低下而有長期病毒排出的病人[8]。這些抗藥性病毒引起的疾病並無特殊之處，而過去研究顯示發生這類抗藥性的流感病毒，其傳播能力會下降[9]。

當時疾病管制局公告2009年8月15日至2010年3月31日，病患經醫療院所快速篩檢確定為A型流感者，均可公費使用oseltamivir治療。中央健保局公告可施行快速篩檢的機構則為全民健保特約醫療院所，限內科、兒科、家醫科、耳鼻喉科、婦產科及一般科，病患為具健保身分並符合類流感病例定義，其他還包括所有通報流感重症的病患。

停課規定

國際上對於學校是否需要停課，有著許多不同的看法。一開始出現大流行流感的時候，大部分國家都採取學校停課的措施。後來有人認為採取停課對疫情控制的效果不佳，所以反對停課。臺灣指揮中心於2009年8月18日決議採用停課標準，規定高中以下學校、幼稚園、補習班及托育機構，如果在3天內同一班級有2名以上學生診斷為流感時，則建議該班停課5天，這個規定被簡稱為「325標準」。

在沒有完整研究資料的情形下，無法判定停課對疫情擴散的絕對影響。但根據臺灣的疫情資料，至少顯示停課對疫情擴散的效果有限。在臺灣還沒有疫苗之前，9月開學後的疫情持續飆升。325停課措施規定之下，停課的班級數目也逐漸增加。10月過後，停課的中小學班級數目超過1千。2009年11月開始接種疫苗之後，停課班級數目急速減少，受感染人數也大幅下降[10]。此點顯示相對於停課等其他防疫措施，疫苗是大流行最有效的控制方法。

後來，教育部於2010年12月3日宣布，學校只要符合「814原則」，即不再適用「325停課標準」。所謂「814原則」，是指高中以下學校、幼稚園、托育機構、補習班，只要學生接種率達8成以上，由該日算起的14天後，即不需再動輒停課。

大流行流感疫苗

大部分2009大流行H1N1流感疫苗的臨床試驗，都顯示致免效果（immunogenicity）良好，而且耐受性佳。10歲兒童與成人只需要接種一劑，9歲以下兒童則需要間隔3週以上接種兩劑，才能達到理想保護效果。研究結果也顯示，3歲以下兒童的抗體上升情形比較不如理想。為了使用較少抗原做出大量疫苗，有些H1N1大流行流感疫苗加了免疫佐劑，而且都是上述的新型佐劑，有些則仍

依照傳統，不加任何佐劑。

臺灣於2009～2010年使用的大流行流感疫苗，包括臺灣國光公司生產的不含佐劑疫苗與諾華公司製造加了MF59佐劑的疫苗。兩種疫苗都是雞蛋培養病毒做成的非活性疫苗，其抗原成份是根據世界衛生組織建議之病毒株A/California/7/2009 (H1N1) -like virus。臺灣自製大流行流感疫苗的成人臨床試驗，疫苗接種後一般成人的血清保護率均達90%以上，60歲以上老人接種1劑疫苗後的血清保護率為75.5～81.1%。不良反應主要是注射的局部反應，發燒反應只有0～2%[11]。臺灣自製大流行流感疫苗的兒童臨床試驗，接種2劑以後，1～2歲兒童的血清保護率為88%，3～9歲兒童為87～90%。10歲以上兒童接種1劑後，血清保護率即達90%。不良反應，主要是注射部位的局部反應，發燒反應0～7%[12]。

疫苗接種順序

傳統上，一般流感疫苗都以罹病後高死亡率的高危險族群為優先接種對象，但這對大流行流感不見得是最好的策略。大流行流感疫苗優先順序的考慮，應該包括高死亡率的高危險群、與病毒散播速度有關的高傳播群、國家安全有關的族群、社會機能有關的族群等。致死率愈高、疫苗愈能即時供應、防疫措施愈能延緩疫情擴散，高傳播群優先接種流感疫苗的策略愈顯優勢。致死率愈低、疫苗未能及時供應、防疫措施無法延緩疫情擴散，高危險群優先接種流感疫苗的策略愈顯優勢[13,14]。

美國在制訂流感大流行的疫苗優先順序時，將高危險群、高傳播群、社會機能群與國家安全群的影響因素都列入考慮，並在制訂策略時，把大流行的嚴重程度分成嚴重、中度與輕度3級。最嚴重的大流行，重要社會機能相關人員必須優先接種疫苗，以免基本的社會功能受到妨害〈表一〉；輕度的大流行，則可以跟季

表一、美國建議流感發生嚴重大流行時的流感疫苗優先接種對象

醫療工作與支援人員	
	第一線緊急醫療相關人員
	醫療工作人員（包括門診與住院）
	緊急應變人員
重要社會機能	
	緊急應變服務（維持治安、消防、緊急運送等）
	大流行流感疫苗與抗病毒藥物製造
國家安全	
	服勤中之軍隊
	保衛國家
	邊境警戒
一般人口	
	18歲以下兒童
	高危險群之家庭接觸者
	流感重症之高危險群（18-64歲）

節性流感類似，以高危險群為主要對象[15]。加拿大與澳洲則因為疫苗產能足夠，所以並未訂定特別不同的疫苗優先順序。

臺灣地區的大流行流感疫苗接種，同時考慮高危險、高散播、國家安全、社會機能等4種因素，訂定出有排序關係的優先順序。其中，因為剛好出現嚴重的莫拉克颱風風災，相關受害民衆被列為第一優先對象：

（一）莫拉克風災災區安置場所住民與常駐工作人員

1. 災區民衆：接種作業執行期間，尚居住於收容安置場所及組合屋之民衆。
2. 常駐工作人員：接種作業執行期間，「莫拉克颱風」災害應變中心登記有案之執行人員（如志工、軍人等），長期規律性駐留於災區，且與災區民衆具密切接觸者。

- (二) 醫事及衛生等單位之防疫相關人員，符合下列條件之一者
1. 具執業登記醫事人員及醫療院所非醫事人員
 2. 衛生等單位之防疫相關人員
 - (1) 衛生單位第一線防疫人員
 - a. 包括H1N1流感中央(地方)流行疫情指揮中心參與運作者(含國家重要決策人員)，參與指揮中心運作單位其首長、督導副首長乙位及業務相關人員3位(每單位以5人為上限)。
 - b. 疾病管制局與其分局及衛生局、所之編制人員、第一線聘僱或派遣人員、司機、工友等。
 - (2) 各消防隊實際執行救護車緊急救護人員。
 - (3) 第一線海巡、岸巡人員。
 - (4) 國際機場、港口入境安全檢查、證照查驗及第一線關務人員。
 - (5) 實施空中救護勤務人員：係指內政部空中勤務總隊所屬空中救護勤務人員。
 - (6) 新型流感疫苗研製及新型流感病毒檢驗人員。
 3. 孕婦
 4. 6月~6歲國小入學前幼兒
 5. 重大傷病者
 6. 7~12歲國小學童
 7. 13~15歲國中學童
 8. 16~24歲成人
 9. 25歲以上高危險群，包括過去一年曾因心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病等疾病門住診者或身體質量指數(Body Mass Index) ≥ 35.0 之過度肥胖者。
 10. 25~49歲成人。

11. 50～64歲成人。

12. 65歲以上成人。

事後來看，2009大流行H1N1流感應該算是比較不嚴重的大流行。其散播速度很快，死亡率只稍高於季節性流感。此病毒與1918年大流行病毒有些類似，老年人因為具有交叉保護免疫力，所以死亡人數並不高。依此觀之，臺灣綜合考慮各族群訂出的上述優先順序，大致上均屬合理。

疫苗的爭議

臺灣於2009年11月1日開始大規模接種大流行流感疫苗，學生則於11月16日即開始。開始接種疫苗之後，出現許多青少年接種後出現的暈針現象。這是一種大規模疫苗接種的特殊現象，疫苗接種者可以在生理完全正常的情形下，出現頭痛、頭暈、胸悶、肌肉無力、意識喪失、半邊麻痺、類似抽搐動作等症狀。其原因與心理壓力有關，而且具有「傳染力」，所以常常出現群聚現象[16]。暈針大多出現在國小學生以上的較大兒童或成人，學齡前兒童幾乎不會出現。臺灣沒有碰到這種大規模暈針的經驗，經由新聞媒體大幅報導，遂逐漸累積疫苗疑慮的深度。

有人認為這類的集體心因性疾病可分為兩種：1. 集體焦慮性歇斯底里（mass anxiety hysteria），特點為急性發作，大多無指標病例，恢復較快；2. 集體運動性歇斯底里（mass motor hysteria），緩慢發作，可有其他指標病例的暗示作用，恢復較慢[17]。新聞媒體所稱的暈針，大多是頭暈、嘔吐、腹痛、胸悶等焦慮症狀，並且在1～2天之內恢復，這些均屬集體焦慮性歇斯底里。此外，有些個案於接受注射時暈倒，並於幾分鐘內恢復，這是一種血管迷走神經反應（vasovagal response），也跟心理受到驚嚇有關。為了確保疫苗接種的安全性，建議應坐著接種疫苗，

表二、臺灣部分疾病的發生率背景值（每十萬人年）[18]

	0-17歲		≥18歲	
	女性	男性	女性	男性
Guillain-Barré症候群	0.58	0.88	1.79	2.87
視神經炎	1.09	1.21	3.55	3.36
顏面神經麻痺	26.83	22.87	103.19	106.21
立即型過敏	1.58	2.20	4.93	6.65
痙攣	86.56	105.02	58.64	103.31
多發性硬化症	0.54	0.27	3.22	1.08
自然流產（所有年齡）	12.8	—	12.8	—

以免突然跌倒時導致受傷。

因為臺灣首度這麼大規模地接種疫苗，一如預期地出現許多與疫苗接種有時序相關但沒有因果相關的不良事件。包括上述心性疾病之類的事件，經過新聞媒體報導之後，造成社會大眾對疫苗安全性的嚴重質疑，也導致疫苗接種率大幅下降。

臺灣開始接種2009H1N1大流行流感疫苗之後，利用全民健康保險資料庫，建立了一些疾病的背景值〈表二〉[18]：臺灣每週會發生9件包括Guillain-Barré症候群在內的多發性神經炎、1,532件腦中風、745件心肌梗塞，每100次懷孕會發生13次自然流產，每100件出生通報中會有1件為死胎。在沒有接種任何疫苗的情形下，就會發生那麼多種事件。大規模接種疫苗後，自然會有這麼多與接種時間有先後巧合關係的不良事件。但2009~2010年，在負面訊息過多的情形下，許多民衆並未認可疫苗的安全性。

疫苗接種率

2009年臺灣的策略目標訂在半數以上臺灣民衆接種疫苗，後來只接種約570萬劑疫苗。截至2010年年中為止，臺灣地區接種大流行流感疫苗的比率在各族群稍有不同。因為民衆對疫苗安全的

表三、2009–2010年臺灣地區2009大流行H1N1流感疫苗的接種人數

接種對象	應接種數	接種數	接種率 (%)
災區居民	—	2,095	—
醫事及防疫人員	307,687	254,691	82.8
滿6個月至1歲以下嬰兒	100,092	61,937	61.9
1歲至未滿3歲幼兒	400,368		
第一劑		147,484	36.8
第二劑		75,975	19.0
1–3年級國小學童	747,570	—	—
第一劑	—	648,992	86.8
第二劑	—	319,322	42.7
4–6年級國小學童	887,011	679,913	76.7
孕婦	—	14,471	—
重大傷病	—	86,347	—
13–15歲國中生	968,297	732,601	75.7
16–18歲高中生	963,924	620,536	64.4
19–24歲青年	1,933,983	75,696	3.9
其他	—	—	
住院中高危險族群	—	4,869	
25–49歲高危險族群	—	58,311	
50歲以上高危險族群	—	96,417	
健康成人	—	1,399,895	
總計	—	5,682,092	—

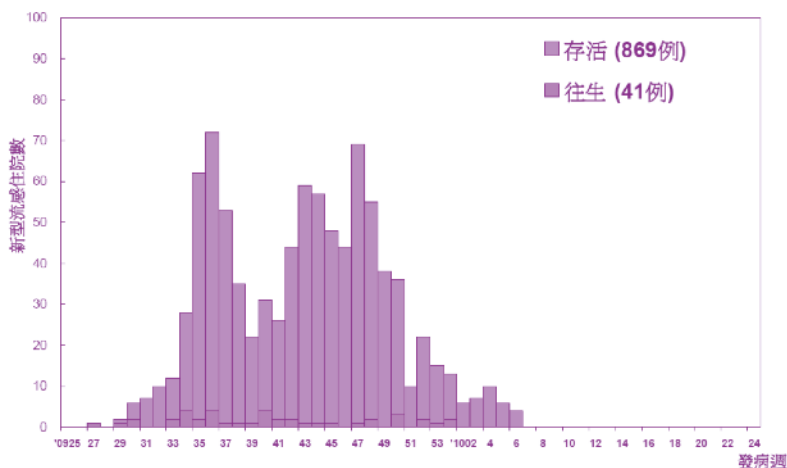
(資料來源：行政院衛生署疾病管制局)

疑慮甚大，所以雖然醫事及防疫人員與國小至高中學生的接種率達到60%以上，學齡前幼兒接種率不到40%，19~24歲青年則只有3.9%〈表三〉。20歲以上健康成人的接種率沒有統計數字，但大致上也不超過10%。

臺灣的防疫成果

2009~2010年，2009大流行H1N1流感在臺灣的流行曲線呈現類似駱駝背部的兩個交疊高峰〈圖一〉[19]。兩個高峰中間的較低發生率現象，主要是受到當時學生暑假停課的影響。在這一段

圖一、2009年7月1日至2010年3月6日臺灣地區的大流行流感住院病例個案數變化趨勢[19]。



高峰期，臺灣的防疫手段主要是衛教宣導與停課規範。對於罹病學生的建議，是在家休息至醫師認定症狀緩解至少24小時，才能返校。

2009年11月臺灣開始接種疫苗後，通報病例與死亡病例即大幅減少。2010年7月為止疾病管制局的統計，臺灣一共通報45名大流行H1N1流感死亡個案。7名未滿16歲，25名在16至49歲之間，13名為50歲以上。其中，35位（78%）具有潛在疾病，另外10位則無〈表四〉。45位死亡病例中，只有一位17歲民眾於發病前19

表四、2010年7月前臺灣通報2009大流行H1N1流感死亡個案

年齡	潛在疾病		總計
	無	有	
未滿16歲	2	5	7
16-49歲	8	17	25
50歲以上	0	13	13
總計	10	35	45

天曾經接種過大流行H1N1流感疫苗，此數據也證明了疫苗的防疫效果。與世界上的其他國家比較，臺灣地區全人口因為大流行流感致死的比率低於大多數其他先進國家。美國、加拿大等很多國家都比臺灣早開始接種疫苗，但是其死亡率還比臺灣為高。檢視此次流感大流行的防治工作，還有許多需要改進的地方，包括如何消弭民衆對疫苗的質疑，並加強醫事人員的相關教育等，均為以後必須加強的重點工作。

【作者簡介】

李秉穎

◎現職

臺大醫學院小兒科副教授

臺大醫院小兒部主治醫師

◎學歷

國立臺灣大學醫學系畢

國立臺灣大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

國立臺灣大學醫學院醫學系講師

臺大醫院小兒部住院醫師



【參考文獻】

1. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
2. Anonymous. Cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:521-4.
3. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-19.

4. Anonymous. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) — New York City, May 2009. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;58:1436-40.
5. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362:27-35.
6. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-7.
7. Anonymous. Update on oseltamivir-resistant pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: January 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;85:37-40.
8. Gaur AH, Bagga B, Barman S, et al. Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2010;362:88-9.
9. Bouvier NM, Lowen AC, Palese P. Oseltamivir-resistant influenza A viruses are transmitted efficiently among guinea pigs by direct contact but not by aerosol. *J Virol* 2008;82:10052-8.
10. Hsueh PR, Lee PI, Chiu AWH, Yen MY. Pandemic (H1N1) 2009 vaccination and class suspensions after outbreaks, Taipei City, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1309-11.
11. Kao TM, Hsieh SM, Kung HC, et al. Immune response of single dose vaccination against 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the Taiwanese elderly. *Vaccine* 2010;28:6159-63.
12. Lu CY, Shao PL, Chang LY, et al. Immunogenicity and safety of a monovalent vaccine for the 2009 pandemic influenza virus A (H1N1) in children and adolescents. *Vaccine* 2010;28:5864-70.
13. Tuite AR, Fisman DN, Kwong JC, Greer AL. Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the Canadian population. *PLoS ONE* 2010;5:e10520.
14. Bansal S, Pourbahloul B, Meyers LA. A comparative analysis of influenza vaccination programs. *PLoS Med* 2006;3:1816-25.
15. Schwartz B, Orenstein WA. Prioritization of pandemic influenza vaccine: rationale and strategy for decision making. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;33:495-507.
16. Huang WT, Hsu CC, Lee PI, Chuang JH. Mass psychogenic illness in nationwide in-school vaccination for pandemic influenza A(H1N1) 2009, Taiwan, November 2009-January 2010. *Euro Surveill* 2010;15:19575.
17. Reisman JL, Singh B. Conversion reactions simulating Guillain-Barré paralysis following suspension of the swine flu vaccination program in the U.S.A. *Aust N Z J Psychiatry* 1978;12(2):127-32.
18. Huang WT, Chuang JH, Kuo SHS. Monitoring the safety of pandemic H1N1 Vaccine. *Lancet* 2010;375:1164.
19. 臺灣流感速訊，2010年第9週。 (<http://www.h1n1.gov.tw/public/Data/03914382371.pdf>, access: July 21, 2010)

肺炎鏈球菌

王志堅 謝育嘉 邱政洵

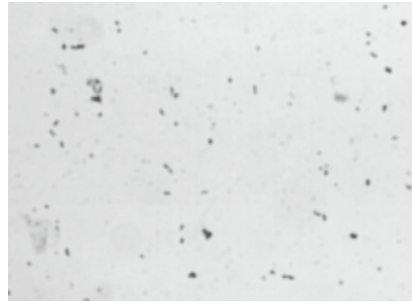
一、介紹

肺炎鏈球菌最早命名為*Micrococcus pasteurii*，因為會造成肺炎所以也稱做Pneumococcus，另外在革蘭氏染色下呈現球狀且常成對出現，故又稱肺炎鏈球菌，直到1974年發現此菌在培養時呈鏈狀，最後才命名肺炎鏈球菌（*Streptococcus pneumoniae*）。此菌是造成兒童及成人感染的最重要致病菌之一，會引起中耳炎、鼻竇炎、肺炎、敗血症及腦膜炎等常見感染症；尤其是嬰兒及老年人更是好發的年齡層。在過去，根據美國的統計資料，每年的發生率是每10萬人口有15~30個病例，每年約有6,200名腦膜炎，5萬名菌血症，50萬名肺炎及700萬的中耳炎病例。其中未開發國家情況更嚴重，每年小於5歲的幼兒有14萬人因為肺炎鏈球菌引起的腦膜炎，及120萬的呼吸道感染而造成死亡[1]。

二、微生物

肺炎鏈球菌是革蘭氏陽性細菌〈圖一〉，它在實驗室的特色為：（1）在血液培養皿中呈現 α 溶血，（2）catalase測試為陰性，（3）溶解於bile salt中，（4）對optochin具敏感性。外觀類似半橢圓形，常成鏈出現，菌體外有一層透明的莢膜，目前已知

有超過90種血清型；能造成兒科病人感染的血清型主要有14、6、18、19、23、4、9、7、1及3等，不過這是國外的統計資料[2]，在臺灣的調查中，由小兒科侵襲性感染病人所分離的肺炎鏈球菌，發現最常見的血清型為14、6B、23F及19F等[3,4]。自



圖一

從七價結合型肺炎鏈球菌疫苗使用後，之前常見的血清型逐漸減少，非疫苗所能涵蓋的血清型有增加。例如血清型19A[5]。根據疾病管制局的報告，在2010年及2011年，血清型19A是5歲以下兒童最常見造成侵襲性肺炎鏈球菌疾病的血清型。在2012年，19A占5歲以下侵襲性肺炎鏈球菌約60%，正常兒童及成人的鼻咽腔，肺炎鏈球菌的帶菌率因地區不同及年齡而有所差別，國外兒童的帶菌率約為30~50%，國內兒童的帶菌率則在20%左右，成人的帶菌率則較兒童低[4,6]。

三、致病機轉

肺炎鏈球菌的自然傳染窩（natural reservoir）只有人類的鼻咽部，從這兒它可以經由呼吸道飛沫的方式傳給別人。在大部分情況下，肺炎鏈球菌被無症狀的攜帶在人體的上呼吸道；當被感染者在某些特定情況下，如免疫功能有缺陷時或是先前病人有病毒感染上呼吸道時，就比較容易發生疾病。好發季節是冬季及春季。

肺炎鏈球菌的莢膜（capsule）是最早被發現的致病因子。莢膜是由重複的寡醣（repeating oligosaccharides）在細胞質內合成後，被運送到細菌表面。這些多醣體與peptidoglycan及細胞壁的多醣體（polysaccharide）共價結合在一起。莢膜的功用主要

是抑制宿主白血球對肺炎鏈球菌的吞嚥（phagocytosis）。其可能的機制包括（1）宿主的吞嚥細胞缺乏可以辨認莢膜的接受器（receptor）。（2）出現電化學的力量（electrochemical forces）阻止吞嚥細胞的作用。（3）抗體或補體C3b無法有效帶領肺炎鏈球菌讓吞嚥細胞吞嚥。不同血清型的肺炎鏈球菌會有不同的致病力，主要是因為不同成分的莢膜活化補體的作用不同，誘發的抗體反應也不同[7-9]。

在過去一直認為莢膜是肺炎鏈球菌致病力的唯一因子，曾經有學者將肺炎鏈球菌血清型3的莢膜去除後，發現肺炎鏈球菌的致死劑量由原來的2~3CFU（colony-forming unit）升高到2~3×10⁷CFU [10]。此一實驗更加深人們認為莢膜是肺炎鏈球菌致病力的唯一因子。隨著分子醫學的進步，人類發現莢膜並不是唯一的致病因子。包括細胞壁（cell wall），pneumococcal surface protein A（PspA），hyaluronidase，pneumolysin，autolysin，pneumococcal surface antigen A（PsaA），choline binding protein A（CbpA），及neuraminidase都在肺炎鏈球菌的致病性上扮演重要角色。

肺炎鏈球菌引起的疾病中，以菌血症、腦膜炎的死亡率最高。如果病人有先天性或後天免疫不全、鐮刀型貧血、腎病症候群、脾切除或器官移植者均因為免疫功能有問題，會增加疾病的嚴重性；另外有些疾病如糖尿病、先天性心臟病、慢性肺病變和腎衰竭等也會增加得到較嚴重感染的可能性。有些病人如果有腦脊髓液外漏，顱骨骨折，或接受神經外科手術，則有機會發生反覆性腦膜炎。

肺炎鏈球菌的潛伏期因疾病而有所不同，最短的約1~3天。

四、臨床表現

因為肺炎鏈球菌會引起各式各樣的臨床疾病，由非侵襲性的

中耳炎、鼻竇炎到侵襲性疾病如肺炎、敗血性關節炎、敗血症、腦膜炎等，但每一種病的臨床表現均不一樣，因此需視感染的部位而定。

五、診斷

由身體所取得的化膿物質，須做革蘭氏染色及細菌培養，另外只要是懷疑由肺炎鏈球菌所引起的侵入性感染，都要同時做血液培養；並且依疾病的不同也可做腦脊髓液及肋膜積水的培養。如果發燒的幼兒，白血球超過2萬以上也要懷疑是由肺炎鏈球菌引起的菌血症，因為正常人的上呼吸道也會有肺炎鏈球菌的存在。目前也可以用快速診斷法如latex agglutination，可使用腦脊髓液或肋膜積水等偵測抗原的存在。此方法的最大用途是當採集標本前已使用抗生素且無法培養出細菌時，仍可偵測抗原的存在而加以診斷。另外還有偵測肺炎鏈球菌的抗原套組，可使用病人的尿液做快速鑑定，大約15分鐘以內就可以有結果，且敏感性甚高。

六、治療

以前盤尼西林（penicillin）是治療肺炎鏈球菌的主要抗生素，但是從1967年開始，全世界陸續由臨床檢體中分離出抗penicillin肺炎鏈球菌，到了1990年代抗藥性情形愈來愈嚴重，世界各地的抗藥性比較高的國家如韓國、匈牙利、西班牙、南非等國比例約為50~80%之間，最近臺灣地區所做的調查，包括不同地區或全國性的結果顯示，臺灣的抗penicillin肺炎鏈球菌的比例高達75~90%，另外對巨環素（macrolide）的抗藥性也高達90%，此外，對第二代及第三代頭芽孢素的抗藥性分別也高達60%及25%[11-14]。這些抗藥性菌株絕大部份都是屬於多重抗藥性。只要有肺炎鏈球菌從無菌部位（如腦脊髓液，血液，

中耳液，胸水或關節液）被分離出來，就必需做oxacillin紙錠測試，如果對oxacillin有抗藥性（ $\leq 19\text{mm}$ ），就要做penicillin的最低抑菌濃度測試，以決定是否具抗藥性。根據臨床暨實驗室標準制定機構（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）2008年的建議，就腦膜炎診治的標準（meningitis criteria）而言，肺炎鏈球菌對penicillin的最低抑菌濃度（MIC） $\leq 0.06\text{ug/ml}$ 為具感受性（susceptible），介於0.1到1.0 ug/ml 之間為中度抗藥性（intermediate）， $\geq 2\text{ug/ml}$ 為高度抗藥性（resistant）；就非腦膜炎診治的標準（non-meningitis criteria）而言，penicillin的最低抑菌濃度 $\leq 2\text{ug/ml}$ 為具感受性，4 ug/ml 為中度抗藥性， $\geq 8\text{ug/ml}$ 為高度抗藥性。而第三代頭芽孢素腦膜炎診治的標準， $\leq 0.5\text{ug/ml}$ 為具感受性，1 ug/ml 為中度抗藥性， $\geq 2\text{ug/ml}$ 為高度抗藥性；非腦膜炎診治的標準， $\leq 1\text{ug/ml}$ 為具感受性，2 ug/ml 為中度抗藥性， $\geq 4\text{ug/ml}$ 為高度抗藥性。

針對肺炎鏈球菌不同部位感染的治療，其方法略有不同，詳述如下：

（一）中耳炎：

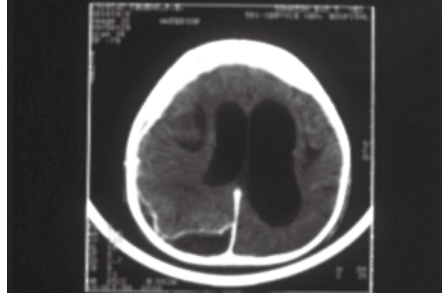
目前雖然抗藥性增加，但中耳炎的治療仍然建議以amoxicillin當做第一線藥物，因為amoxicillin以一般劑量（40~45 mg/kg/day ）經口服使用吸收力佳，在局部的濃度仍然可以達到2~4 $\mu\text{g/ml}$ ，因此目前建議可以將劑量加倍至80~90 mg/kg/day 使用。如果屬於高抗藥菌株（MIC $> 2 \mu\text{g/ml}$ ）可考慮選用第二線口服抗生素如amoxicillin/clavulanic acid或cefuroxime[15]。



圖二

（二）肺炎〈圖二〉或菌血症：

目前並沒有標準的治療方法，但對敏感性及低抗藥性菌株（MIC：0.1~2 μ g/ml）使用penicillin當做第一線藥物，對於高抗藥性菌株（>2 μ g/ml）則可考慮使用第三代頭芽孢素或vancomycin治療[16]。



圖三

（三）腦膜炎：〈圖三〉

在penicillin抗藥性超過20%的地區，目前建議一開始治療腦膜炎的經驗性抗生素為第三代頭芽孢素（cefotaxime或ceftriaxone）加上vancomycin，之後再視抗生素敏感性結果，加以調整。對第三代頭芽孢素產生抗藥性的菌株還可加上rifampin。年齡大於2個月的幼兒及較大的孩童，除了使用抗生素治療外，可在使用抗生素之前或同時，使用類固醇如dexamethasone 0.6mg/kg/day分成4次，連續使用4天，或許可減輕神經性後遺症，但仍需大規模研究結果，以證實其效用。

七、預後

肺炎鏈球菌引起的肺炎死亡率為10%，尤其是老年人或免疫功能不全者的死亡率更高，至於有潛在性疾病，如癌症、糖尿病、脾臟切除、器官移植、愛滋病患、發生菌血症，其死亡率更可高達10~30%，而發生腦膜炎的死亡率約為15%，較其他細菌如流行性腦脊髓膜炎球菌或b型嗜血桿菌為高。存活者的神經性後遺症則高達30~40%[17]。

八、預防

在住院期間，並不需特別加以隔離。如有接觸到肺炎鏈球菌的病人，不需使用預防性抗生素預防感染。

(一) 主動免疫

肺炎鏈球菌疫苗目前最常用的疫苗有兩種，一種為多醣體疫苗（Pneumococcal Polysaccharide Vaccine，簡稱PPV），目前僅有23價上市；23價多醣體疫苗包含的血清型有1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、與33F。另一種為結合型疫苗（Pneumococcal Conjugate Vaccine，簡稱PCV），所謂結合型疫苗就是將多醣體結合到一種蛋白，藉此達到有效刺激兒童產生良好的抗體反應。市面上目前有13價疫苗與10價疫苗，13價疫苗包含了1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F。7價結合型疫苗（PCV7）包含7種血清型（4、6B、9V、14、18C、19F、23F）。10價疫苗比7價多了1、5、7F。

1. 23價多醣體疫苗（PPV23）

它包含了85%到90%常造成肺炎鏈球菌感染的血清型。由於它的safety與efficacy均不錯，所以被各國政府廣泛建議於老年人或患有特殊疾病的病人上施打。23價多醣體疫苗只能使用在2歲以上的兒童，建議使用情況如下：

- (1) 大於2歲以上的小孩，如果有鐮刀型貧血、無脾症、腎病症候群、慢性腎衰竭、免疫功能受到抑制、腦脊髓液外漏時均需給予0.5ml的肺炎鏈球菌疫苗，由皮下或肌肉注射。
- (2) 接受脾切除的病人，最好在手術的2星期前，注射肺炎鏈球菌疫苗。接受化學治療的Hodgkin's病人或器官移植病人在給藥前2星期，最好也先注射肺炎鏈球菌疫苗。

臺大研究發現23價疫苗接種於慢性阻塞性肺疾病的病人身上，的確能有效使對抗肺炎鏈球菌的抗體上升 [18]。

2. 13價肺炎鏈球菌結合型疫苗（PCV13）

13價肺炎鏈球菌結合型疫苗（PCV13；Prevenar13[®]）則是繼承自7價肺炎鏈球菌結合型疫苗（PCV7）的成功經驗，新一代具有更廣泛涵蓋率的肺炎鏈球菌結合型疫苗。肺炎鏈球菌是導致嬰幼兒及成年人罹患菌血症、腦膜炎、及肺炎主要病原菌，也是造成鼻竇炎以及急性中耳炎最主要的原因。在PCV7成功上市後，已經在許多國家都證實可以非常有效降低這些肺炎鏈球菌疾病的發生率，然而臨床上仍有一些非疫苗血清型別（non-PCV serotypes），可能導致肺炎鏈球菌感染個案，尤其是血清型19A，它的發生率在全球各地都有增加的趨勢[19,20]。PCV13所涵蓋的血清型別，除了原先PCV7中的血清型4、6B、9V、14、18C、19F及23F外，額外增加了血清型1、3、5、6A、7F及19A六種血清型別。PCV13在2010年上市後，在美國及英國等地，陸續取代原先兒童PCV7疫苗的接種時程，用以降低非PCV7血清型別肺炎鏈球菌的疾病發生率。由英國健康預防中心Health Protection Agency（HPA）的全國統計顯示，PCV13疫苗證實對於兩歲以下施打過一劑以上PCV13的嬰幼童，可有效降低額外六種血清型別侵襲性個案的發生率[21]。而美國CDC Active Bacterial Core Surveillance System的資料同時也證實，PCV13可有效降低五歲以下PCV13相關的血清型別IPD，尤其是血清型19A以及7F，同時也觀察到其對18歲以上成年人產生間接保護（indirect protection） [22]。而Pichichero MC等人的研究也證實，PCV13可有效降低非PCV7型別所造成的兒童中耳炎病例[23]。在2011年，PCV13陸續在歐美等地取得五十歲以上成人適應症，進一步用以預防成人肺炎及侵襲

性肺炎鏈球菌疾病。PCV13的疫苗涵蓋率，可能會因為不同年齡層及地區的肺炎鏈球菌盛行率而有變化。而根據臺灣地區2010年侵襲肺炎鏈球菌疾病的通報統計資料來看，PCV13對五歲以下兒童的涵蓋率為93.4%，相較於PCV7 & PCV10僅剩下46.4%的涵蓋率。然而對65歲以上成年人，PCV13的涵蓋率則約為77%[24]。

3. 10價肺炎鏈球菌結合型疫苗

10價肺炎鏈球菌多醣體與嗜血桿菌蛋白質D結合型疫苗（PHiD-CV），是基於7價疫苗的血清型外，另外加上1、5、7F三個血清型，其中8個血清型結合到不分型嗜血桿菌（NTHi）的蛋白質D上。臺灣核准適用年齡6週大到5歲，預防侵襲性肺炎鏈球菌感染症與急性中耳炎。

在一項於捷克與斯洛伐克進行的大型隨機雙盲肺炎鏈球菌中耳炎預防效果試驗中[25]，共有4,968名嬰兒依3、4、5與12-15個月的疫苗接種時程接種了11價的試驗性疫苗（11Pn-PD），此疫苗含有Synflorix®的10種血清型（以及預防效果未被證實的血清型3），或是接種對照疫苗（A型肝炎疫苗）。此PHiD-CV疫苗對首次發生疫苗血清型相關AOM的預防效果為52.6%（95% CI：35.0；65.5）。對任一肺炎鏈球菌血清型所引發之AOM的預防效果為51.5%（95% CI：36.8；62.9）。對嗜血桿菌所引發之AOM的預防效果為35.6%（95% CI：3.8；57.0）。在這項研究中，可歸因於其他細菌性病原或非疫苗血清型之AOM的發生率並未出現升高的現象。對所有臨床中耳炎（不考慮病因）的估計預防效果為33.6%（95% CI：20.8；44.3）。此研究證實包含蛋白質D的載體能提供額外的保護，預防由嗜血桿菌引起的急性中耳炎。

在一項於芬蘭進行的大型隨機雙盲臨床試驗中[26]，共有47,369名小於19個月大的嬰兒，依不同組別接種了試驗疫苗10價

肺炎鏈球菌疫苗Synflorix[®]，或是接種對照疫苗（A型肝炎疫苗或B型肝炎疫苗），評估2+1與3+1時程對IPD預防的有效性。此10價疫苗顯示針對10個疫苗血清型別引起之IPD的預防效果，於3+1的時程觀察到為100%（95% CI：83；100）。於2+1的時程觀察到為92%（95% CI：58；100）。另外針對不分型別所引起的IPD預防效果為93%（95% CI：75；99）。證實在抗體不劣性標準外，於實際臨床試驗展現此新一代疫苗對IPD的保護力。

（二）被動免疫

對先天性或後天性免疫功能不全的病人可以給予肌肉注射或靜脈的免疫球蛋白，以預防肺炎鏈球菌引起的感染。

（三）預防性抗生素的使用

如有脾臟功能不全或無脾症時，也可建議每日使用penicillin V（小於5歲，每日2次，每次125mg；大於5歲則使用250mg），直至成年期。

九、如何施打肺炎鏈球菌疫苗[27]

肺炎鏈球菌結合型疫苗建議幼兒於2、4、6個月大，及12到15個月大時各施打一劑。最小施打年齡為6週大。低體重的早產兒（very low birth weight, $\leq 1,500\text{g}$ ）在實際年齡（chronologic age）6到8週之間就可接受疫苗。採肌肉注射。在幼兒59個月大以前，如未完成接種，可按表完成補接種（catch-up immunization）〈表一〉。肺炎鏈球菌結合型疫苗可與其他幼兒常規疫苗同時施打於不同身體部位。但須注意：

1. 國內目前10價肺炎鏈球菌結合型疫苗核准用於五歲以內之幼兒，13價肺炎鏈球菌結合型疫苗則核准於未滿六歲之幼兒及五十歲以上成人。

- Infection & Vaccine
2. 針對年齡介於24到59個月，感染肺炎鏈球菌疾病高危險群的兒童：肺炎鏈球菌疫苗的施打建議如〈表二〉所示。
 3. 針對五歲以上高危險群兒童，肺炎疫苗之免疫效果資料有限，可按照年齡選擇施打一劑13價肺炎鏈球菌結合型疫苗，或23價多醣體疫苗。如果兩種疫苗都選擇施打，應先施打一劑結合型疫苗，間隔至少兩個月後，再施打23價多醣體疫苗。

十、不同肺炎鏈球菌結合型疫苗如何轉換施打？ [28]

有關不同肺炎鏈球菌結合型疫苗之使用，原則上不建議轉換施打。然面對疫苗之快速發展，並考量國內流行病學概況，「衛生署傳染病防治諮詢會預防接種組（ACIP）」針對市面上不同肺炎鏈球菌結合型疫苗之使用，目前建議如下：

1. 已接種PCV7，後續劑次可以PCV10或PCV13完成。
2. 已接種至少2劑同廠牌PCV，後續劑次可轉換他廠牌。
3. 以PCV7及 / 或PCV10完成接種者，至少再接種1劑PCV13。

表一、肺炎鏈球菌結合型疫苗於兒童的建議施打方式

年齡	接種肺炎鏈球菌疫苗史	建議施打方式 ¹
2到6個月	零劑	打3劑，間隔2個月；第4劑於第12到15個月時施打
	一劑	打2劑，間隔2個月；第4劑於第12到15個月時施打
	二劑	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後；第4劑於第12到15個月時施打
7到11個月	零劑	打2劑；間隔2個月；在第12個月大時接受第3劑
	在7個月大前接受過1或2劑	在第7到11個月大時接受1劑；在第12到15個月大時再接受1劑，2劑之間要間隔2個月
12到23個月	零劑	打2劑，間隔2個月
	在12個月大前接受過1劑	打2劑，間隔2個月
	在12個月大後接受過1劑	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後
24到59個月	在12個月大前接受過2或3劑	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後
	任何不完整疫苗接受史	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後
健康兒童	接受過小於3劑的任何不完整疫苗接受史	打2劑，間隔2個月；第一劑需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後
	接受到3劑的不完整疫苗接受史	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後

¹ 小於12個月的兒童，2劑疫苗之間最少需間隔4個星期，12個月大或更大的兒童，2劑疫苗之間最少需間隔8個星期。

² 高危險群兒童，及可能為高危險群兒童之定義，請見〈表一〉。

表二、肺炎鏈球菌結合型疫苗或23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗於高危險群¹或可能為高危險群²兒童的施打方式

年齡	接種肺炎鏈球菌疫苗史	建議施打方式
小於等於23個月大	無接種肺炎鏈球菌疫苗史	肺炎鏈球菌結合型疫苗施打方式，如〈表一〉
24到59個月大	已接受過4劑肺炎鏈球菌結合型疫苗	在24個月大接受1劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗，但需距離最後一劑肺炎鏈球菌結合型疫苗需至少8個星期；在第一劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗施打後的3到5年再接受第二劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗 ³
24到59個月大	已接受過1到3劑肺炎鏈球菌結合型疫苗	接受1劑肺炎鏈球菌結合型疫苗，至少8個星期後再接受1劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗；在3到5年後再接受第二劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗
24到59個月大	已接受過1劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗	在接受過最後1劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的6到8星期後，先接受2劑肺炎鏈球菌結合型疫苗，中間需間隔8個星期；在最後1劑23價肺炎鏈球菌疫苗後的3到5年後，再接受1劑23價肺炎鏈球菌疫苗
24到59個月大	未接受過23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗或肺炎鏈球菌結合型疫苗	先接受2劑肺炎鏈球菌結合型疫苗，需間隔8個星期；距離最後1劑肺炎鏈球菌結合型疫苗的8個星期後打一劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗，3到5年後再打一劑23價肺炎鏈球菌疫苗

¹ 高危險群兒童：

- 鐮刀型貧血，先天性或後天性無脾症，脾臟功能失調
- 人類免疫缺陷病毒感染
- 耳蝸植入者

² 可能為高危險群兒童：

- 先天性免疫缺陷：一些B細胞或T細胞缺陷，補體缺陷（特別是C1, C2, C3, 與C4），或吞噬功能異常（chronic granulomatous disease排除在外）
- 慢性心臟疾病（特別是發紺性先天性心臟病與心臟衰竭）
- 慢性肺疾病（包括氣喘以高劑量類固醇治療的孩童）
- 因先天性異常，顱骨骨折或其他神經程序造成的腦脊髓液滲出
- 慢性腎衰竭，包括腎病症候群
- 使用免疫抑制劑或接受放射療法（包括惡性腫瘤，白血病，淋巴瘤，與器官移植者）
- 糖尿病

³ 因為施打第二劑23價肺炎鏈球菌疫苗之免疫效益尚未被確認，目前只建議2歲以上患有鐮刀型貧血，先天性或後天性無脾症，脾臟功能失調及其它先天或後天免疫缺陷患者使用。

【作者簡介】

王志堅

◎現職

三軍總醫院小兒部主任

國防醫學院小兒學科教授

◎學歷

國防醫學院醫科所博士



謝育嘉

◎現職

林口長庚兒童醫院感染科主治醫師

長庚大學小兒學科助理教授

◎學歷

臺灣大學臨床醫學研究所博士



邱政洵

◎現職

林口長庚兒童醫院兒童內科部主任

長庚大學小兒學科教授

◎學歷

長庚大學臨床醫學研究所博士



【參考文獻】

1. Centers for Disease Control Prevention. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the advisory committee on immunization Practices (ACIP) . MMWR. 1997;46 (noRR~8) :1~24.
2. Mats K. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. *Thorax* 1998;53:159~62.
3. Hsueh PR, Chen HM, Lu YC, Wu JT. Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996;95:29~36.
4. Lo WT, Wang CC, Yu CM, Chu ML. Rate of nasopharyngeal carriage, antimicrobial resistance and serotype of *Streptococcus pneumoniae* among children in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:175-81.
5. Hsieh YC, Lin PY, Chiu CH, Huang YC, Chang KY, Liao CH, Chiu NC, Chuang YC, Chen PY, Chang SC, Liu JW, Yen MY, Wang JH, Liu CY, Lin TY. National Survey of Invasive Pneumococcal Diseases in Taiwan under Partial PCV7 Vaccination in 2007: Emergence of Serotype 19A with High Invasive Potential. *Vaccine*. 2009;27:5513-8 (SCI, IF:3.616, 20/93)
6. Chiou CC, Liu YC, Huang TS, Hwang WK, Wang JH, Lin HH, Yen MY, Hsieh KS. Extremely high prevalence of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Kaohsiung Taiwan. *J Clin Microbiol* 1998;36:1933-7.
7. Fine DP. Pneumococcal type-associated variability in alternate complement pathway activation. *Infect Immun* 1975;12:772-778.
8. Hostetter MK. Serotypic variations among virulent pneumococci in deposition and degradation of covalently bound c3b: Implications for phagocytosis and antibody production. *J Infect Dis* 1986;153:682-693.
9. Brown EJ, Joiner KA, Cole RM, Berger M. Localization of complement component 3 on *streptococcus pneumoniae*: Anti-capsular antibody causes complement deposition on the pneumococcal capsule. *Infect Immun* 1983;39:403-409.
10. Watson DA, Musher DM. Interruption of capsule production in *streptococcus pneumoniae* serotype 3 by insertion of transposon tn916. *Infect Immun* 1990;58:3135-3138.

11. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An Overview. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83.
12. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Ho SW, Luh KT. Extremely high incidence of macrolide and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan. *J clin Microbiol* 1999;37:897-901.
13. Lu CY, Lee PI, Hsueh PR, Chang SC, Chiu TF, Lin HC, Lee CY, Huang LM. Penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* infections in children. *J Microbiol Immuno Infect* 1999;32:179-86.
14. Lin WJ, Lo WT, Chou CY, Chen YY, Tsai SY, Chu ML, Wang CC. Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from children in Taiwan 1999-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:189-96.
15. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM, Rakowsky A, Schwartz B. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance- a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1-9.
16. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:337-82.
17. Mufson MA. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York, NY: John Willey & Sons; 1990:1539-50.
18. Lai CC, Lee LN, Yu CJ, Hsueh PR, Yang PC, Kuo SH, Luh KT. Antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in taiwanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2007;106:196-203.
19. CDC. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*-Massachusetts 2001 -2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1077-80; PMID:17947966.
20. Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M, Bishop CJ, Godoy D, Pelton SI, et al. Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 2007; 195:347-52.

21. Elizabeth Miller et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate Vaccine *Vaccine* 29 (2011) 9127- 9131
22. Moore M et al. Presented at ISPPD, March 11-15, 2012, Iguazu Falls, Brazil
23. Pichichero MC et al. Presented at ISPPD, March 11-15, 2012, Iguazu Falls, Brazil
24. 行政院衛生署疾病管制局疫情報導 第27卷 22期 侵襲性肺炎鏈球菌疾病在2008~2010台灣各地區流行概況
25. Prymula R, et al. *Lancet* 2006; 367: 740-8
26. Arto A. Palmu et al. 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Thessaloniki; Greece 8-12 May 2012.
27. Red book (2009), 28th edition
28. 衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組。幼童結合型肺炎鏈球菌疫苗 (PCV) 建議使用原則。 <http://web.cdc.gov.tw/public/Data/11617444371.pdf>, accessed on 2011/1/26.

結核病與卡介苗

紀鑫 邱南昌 黃富源

一、結核病

(一) 流行概況

儘管世界各國皆聯手致力於結核病的防疫工作，但在全球主要致病因與死因排行榜上，結核病仍居首位。根據世界衛生組織2007年的估計全球約有20億人曾感染過結核病，其中約十分之一會發病。在2005年全球每年一百六十萬人死於結核病，其中合併感染HIV者約有20萬人死於結核病，當年約有八百八十萬個新的案例發生。其中約80%的結核病案例發生於22個開發中國家[1]。

臺灣在民國36年時，結核病死亡率為每10萬人口294.44人，死亡人數18,533人，佔總死亡人數的16.23%。民國39年，臺灣成立結核病防治機構，致力改善工作與居住環境、公共衛生、營養及結核病人的隔離，再加上抗結核病藥物的進步，使結核病的控制逐漸進步。其間，民國41年起，陸續推行學齡前幼兒及學童接種卡介苗，民國54年，更進一步配合世界衛生組織的建議，推行全面嬰兒接種卡介苗，使嬰幼兒的結核病死亡率快速下降[2]。民

國41年結核病死亡率尚為每10萬人口91.56人，到了民國74年起，結核病已在國人十大死因的排名中除去。至民國75年起，死亡率降至每10萬人口10人以下。民國84年再降至每10萬人口6.93人，佔總死亡人口的1.24%，居死亡原因第12位。50年間，臺灣的結核病死亡率下降了97.65%，顯然在結核病的防治是相當有成效[3]。就過去三、四十年的統計，臺灣最主要的結核病死亡病例是出生於1891至1921年間的人口[4]。

從民國46年起，臺灣每5年即進行一次肺結核盛行率調查。民國46年第一次調查時，X光診斷的二十歲以上人口的肺結核病，盛行率為5.15%，細菌證實的傳染性結核盛行率為1.02%。此後盛行率逐漸下降，在民國82年第8次盛行率調查時，肺結核盛行率降為0.65%，而傳染性肺結核盛行率降至0.06%。歷年調查皆顯示：年齡越大，盛行率越高，且男性約為女性之2.2~3.3倍。臺灣之山地鄉結核病盛行率和死亡率明顯高於平地地區[5]。

結核病從感染至發病，期間可從數週至數年不等。成人症狀較明顯，而孩童則較不明顯且不易診斷，因此兒童的結核病盛行率甚難調查，只能以其他指標推測。臺灣在民國41年做過大規模的皮膚結核菌素測驗，根據陽性反應推測，當時1歲以下兒童的感染率為3.1%，6歲兒童感染率為20.4%，20歲以上則為74.8%。民國41年開始推行卡介苗接種後，則僅能就調查樣本區內無卡介苗疤痕之兒童作皮膚結核菌素測驗來推測感染情形。民國88年度國小一年級學童，無卡介苗疤痕率2.65%，皮膚結核菌素測驗陽性率2.98%，換算成結核病年感染率為0.47%[3]。

歐美先進國家在1970年代後期，結核病因抗結核藥物的發展，使病患數大為減少。不料在1980年代，愛滋病（AIDS）出現後，結核病又有復燃的趨勢。在90年代，臺灣AIDS病患中有1/4合併有結核病[6]。但結核病患中僅有不到0.3%有人類免疫不全病

毒（HIV）感染[7]，這是因臺灣結核病盛行率遠高於HIV感染率之故。2006年的通報資料顯示，在所有通報HIV的病人中，5.6%曾通報為結核病，而結核病患中，0.71%有人類免疫不全病毒（HIV）感染。

（二）結核病的病原體和感染相關因素

結核菌是長 $1\sim 10\ \mu\text{m}$ ，寬 $0.2\sim 0.7\ \mu\text{m}$ 而略為彎曲的細長桿菌，無鞭毛、無芽胞、無莢膜，有時呈現多形性，如近乎球形或長鏈狀。其細胞壁富於脂質而會妨礙色素的通過，因而不易染色。染色時要以填加媒染劑之色素溶液，加溫染色。結核菌的染色一般推薦Ziehl-Neelsen法，染色標本中常可見到濃染的顆粒。若增加染劑之色素濃度，不必加溫也可染菌，如Kinyoun法。分枝桿菌一旦染色，不易被強酸脫色，故又稱耐酸菌（acid-fast bacilli）。結核菌屬於偏性好氣菌（strict aerobes），發育最宜溫度為 37°C ，最宜酸鹼度pH為 $6.4\sim 7.0$ 。自臨床檢體培養結核菌，一般常使用以全卵為基礎的固態培養基，如：Löwenstein-Jensen（LJ）培養基。結核菌的分裂速度很慢，大約每20小時分裂一次。痰中結核菌在此培養基中孵養發育，經3~8週形成R型菌落。近年來液態培養基、不含蛋基的瓊脂平板培養基也常用來檢出結核菌。構成結核菌性狀特徵的成分是脂質，佔乾燥菌體重量之40%。細胞壁成分呈示具增強免疫反應能力特性等生物活性，脂質佔其60%。結核菌素活性物質是蛋白質。結核菌對外界抵抗力甚強，在陰暗處結核菌可生存2~3個月不死。

結核病主要的病原是*Mycobacterium tuberculosis*，另外由*Mycobacterium bovis*和*Mycobacterium africanum*感染引起的結核病，也曾被報告過。其他的分枝桿菌則很少在免疫系統正常的孩童身上引起肺部疾病，但可引起淋巴腺病變。

結核菌的散播以飛沫爲主。近年來常常使用空氣傳染（airborne infection）一詞，強調即使離開感染源甚遠，也可能受到感染，不能掉以輕心。開放性肺結核的病人在咳嗽、打噴嚏、大聲談話時，可將含結核菌的飛沫散布在空氣中，抵抗力稍差的人如吸進夠量的含菌飛沫後，就可能感染。

從得到感染到初發病灶出現，或對結核菌素測驗呈現有意義反應，大約須4~12週；而受到感染後的6~12個月是發展成臨床疾病最危險的時期。一旦受到感染，終其一生均可能成爲一潛在發病源。只要痰裡含有活的結核菌就算是可傳染時期，而傳染力的大小取決於排出的結核菌數目、毒性、結核菌有無曝曬在陽光下或紫外線下、環境通風程度，以及病人在談話、咳嗽、打噴嚏時造成飛沫的機會大小等因素，一般來說開放性肺結核每年約可傳染10~15人。有效的抗結核藥物治療，通常在二星期內即可大大的降低其傳染力。小孩的初發性肺結核病灶（primary tuberculosis）通常不具傳染性。

3歲以下的小孩及60歲以上的老年人是易患病的兩個年齡層。其他易罹病的危險因素包括：糖尿病、矽肺症、接受過胃切除手術、營養不良、免疫機能不全者、長期服用免疫抑制劑如類固醇及山地居民等。

（三）臨床表現

結核病的臨床表現變化多端，完全視結核菌侵入的人體器官、系統而定。結核桿菌初感染時，大約95%的人會因自身的免疫力而自癒，但會有終身再活化（reactivation）的潛在危險，只有5%的人在初感染後結核菌會經由血行或淋巴液之散播造成肺內或肺外結核。當感染結核菌後，患者的皮膚結核菌素測驗將轉爲陽性，但還不會產生症狀，只有在初期感染未受控制，或潛伏的

感染再被活化後，患者才會發病。

肺結核是由外在再感染（*exogenous reinfection*）或初感染保留下的潛在病灶再活化（*endogenous reactivation*）所造成。由於結核病大多由於吸入含結核菌的飛沫所引起，因此在成人及孩童的結核病，都以肺結核的案例為最多，約佔孩童案例75%及成人案例85%[8]。在呼吸系統結核病，以咳嗽最為常見，發燒和體重減輕次之。雖典型的發燒為微燒或午後發燒，但並不一定如此表現。

粟狀結核（*miliary tuberculosis*）是經由血行散播的感染狀況，好發於嬰幼兒、免疫功能缺失者、營養不良者和糖尿病患者。胸部X光的特徵為散發於整個肺部直徑小於2公釐的小結。若未治療有極高的死亡率，需特別注意身體其他器官是否同時也受結核菌侵犯[9,10]。

肺外結核的發生率遠比肺結核來的低，它可以發生在人體任何器官或組織，其中以肋膜感染最常見，其次為淋巴、泌尿生殖系統、骨關節系統[11,12]，腹部消化道的結核也非罕見[13-16]。症狀則依感染的部位不同而有各種臨床表現。有時在特殊部位受犯，而有特異的症狀出現[17-19]。

結核性腦膜炎的案例雖僅佔肺外結核病的2~4%，但卻佔孩童肺外結核病的1/6~1/7，也是造成孩童結核病死亡或有後遺症的最主要原因[20,21]。結核性腦膜炎的死亡率高達20%，存活者近70%有重大的神經後遺症，是甚具破壞性的兒童結核病。臨床上以發燒、意識改變、嘔吐、頭痛為主要表現，與其他病原體導致的腦膜炎不易區分。腦脊髓液檢查以淋巴球數目上升、蛋白質上升、葡萄糖下降為主，但非特異性。較特別的是顱底易受犯而導致阻塞性水腦和低鈉血症。偶亦有形成顱內結核瘤

(tuberculoma) 的病例發生[22]。

對於健康的成人，受感染後僅約5~10%患者會發病；但兒童的發病率則較高，尤其是4歲以下兒童期危險性更高。近一半的受感染嬰兒及1/4的1至5歲受感染兒童會有X光變化，相較於成人患者的15%，顯示兒童是屬於高危險的族群。同時兒童患者也較易發展為嚴重性的結核病，約一半的患兒會發生進行性肺結核、粟狀結核或肺外結核病，尤其是腦膜炎[23]。

HIV感染是促使結核菌感染後發病的極強因素。相較於免疫良好者感染結核菌後，一生的發病率為5~10%；HIV感染者結核病之發病率增加為每年7~10%。HIV感染者之結核病易有肺外感染之情形，增加診斷上困難[24]。

(四) 診斷

結核病的診斷非常重要的是和其他結核病病患接觸的病史。臨床表現固然是重要的依據，但有時症狀很不明顯。皮膚結核菌素測驗也是重要的依據，但受先前卡介苗接種的影響，且有些病患尤其是嚴重感染、高年齡及粟狀結核之病患並不一定呈現陽性反應[25]。

胸部X光是肺結核重要的檢查項目，易受犯部位為肺上葉，有時會形成空洞化，有時則僅出現浸潤陰影；不過肺結核的胸部X光也可以是各種其他的變化。其他的影像學檢查如超音波、電腦斷層、核磁共振攝影等，則對肺外結核的診斷有所助益。結核性肋膜炎的診斷通常靠胸部穿刺取得肋膜液做鑑別診斷或是做肋膜切片以獲取病理學或細菌學證據。

檢體中以Ziehl-Neelsen法或auramine-rhodamine染色染出抗酸性桿菌 (acid-fast bacilli) 是結核病診斷最簡單、快速又便宜的方式，但檢出率和檢查者之經驗、技術和耐心有很大的關係。從臨

床檢體（如痰液、體液）分離出結核桿菌能證實感染，但培養費時需一個月以上。經由基因探針或經由高壓液相層析法，配上質譜儀可縮短至一天內鑑定出結核桿菌。抗酸性染色及結核菌培養檢查是確定診斷的重要方式，可以區分病人是否為開放性肺結核病患，同時也是評價治療結果的重要指標。藥物敏感性試驗檢查則是評估整個地區抗藥性結核流行情況及病患治療情形的重要參考。經由鑑定檢查，才能正確的區分結核桿菌或非結核性分枝桿菌。而各種新的結核檢驗技術，如PCR、血清學、BACTEC 460及MGIT960等，也正迅速發展[26]。但受限於敏感性、特異性、健保給付及技術要求等因素，目前仍未能廣泛應用。病患血清之CRP弱陽性居多，活動性結核病上升幅度較非活動性高，強陽性時應懷疑其他細菌的混合感染[27]。

疑似為結核病應做傳染性通報，並考慮開始投藥治療。符合以下之臨床病例定義和實驗室診斷標準之病患，通報時註明為確定病例；尚未完成診斷評估或仍等待培養結果的註明為疑似病例。疑似病例應於三個月內歸類為確定病例或非活動性病例。臨床病例之定義，病患需符合下列標準：（1）與結核病相符合的臨床症狀或病徵，如與肺結核相符合的胸部X光變化、長期咳嗽、體重減輕、發燒等；（2）以兩種或兩種以上的抗結核藥物治療；及（3）有完整的診斷評估資料。實驗室之診斷標準：（1）從臨床檢體（如痰液、體液）分離出結核桿菌；或（2）尚未或無法培養出結核桿菌但從檢體中染出抗酸性桿菌（3）組織切片顯示典型病理報告。

（五）治療

選擇結核藥物主要從3個面相來考慮：

1. 殺菌的能力（bactericidal activity）：藥物可藉由殺死細菌，

迅速降低病人的傳染性。結核藥物中isoniazid、rifampin、streptomycin屬於此類，而ethambutol及大多數二線藥物則僅具抑菌（bacteriostatic）效果。

2. 滅菌的能力（sterilizing activity）：治療藥物的滅菌能力，決定病人治療所需的時間。結核藥物中滅菌能力強者首推rifampin，另外pyrazinamide也對特定族群（巨噬細胞內酸性環境的緩慢生長菌群）有滅菌效果。處方中如含這兩種藥物，可以分別在6（治療加強期合併rifampin及pyrazinamide，再併用isoniazid及ethambutol）及9（僅用rifampin，再併用isoniazid及ethambutol）個月完成治療。
3. 預防抗藥性菌株的能力（preventing drug resistance）：結核菌不待人為藥物揀選，光靠自然突變就會產生對結核藥物的抗藥性，其中isoniazid的自然抗藥機率約一百萬分之一；rifampin約一億分之一；而二線藥物約一千分之一，因此結核病的治療強調不可以單一藥物治療，必須搭配2種以上有效的藥物組合（二線藥物要4種以上），才能避免篩選出更嚴重的抗藥性菌株。

短程化學治療的最基本原則是多種抗結核藥物混合治療與規則服藥。目前短期化療大都是以isoniazid（INH, H）、rifampin（RMP, R）、pyrazinamide（PZA, Z）、與ethambutol（EMB, E）等四種藥物為主要內容，且治療期間也已由80年代的9個月縮短到90年代的6個月。除了少數的肺外結核需要延長治療時間外，大部份的結核病都可經標準的六個月短程化學治療處方（2HRZ/4HR，即以INH、RMP和PZA治療兩個月後，繼續以INH和RMP治療4個月）完成治療。在INH原發抗藥性比率高於4%的地區，或病患是抗藥性結核病的高危險群，則建議應加上EMB（即2HERZ/4HER），臺灣地區目前建議採用此種治療方式。如

果病人規則服藥，此6個月化學治療的3個月痰陰轉率大於90%，成功率接近100%，復發率也在5%以下[28]。即使對有INH抗藥性的菌株，此種短程化學治療也有近95%的成功率[29]。對新病人的另一治療方式為，直接以HER治療9個月。

在某些情況下化學治療的期間需加以延長。肺外結核的治療原則上與肺結核相同，但粟狀結核、骨關節結核或結核性腦膜炎的孩童需接受至少12個月的治療；其中，結核性腦膜炎前兩個月為HRZ加上streptomycin，隨後10個月為HR；其它則使用HRZ2個月+10個月的HR，僅在危及生命之感染可加上第四種藥物。當病人併有愛滋病毒感染或處於明顯免疫功能不全狀態時，服藥期間可能需要延長至少3個月，或是至結核菌轉陰6個月後才停藥。伴有矽肺症的病人，由於肺部遭受矽塵沉著而引起一連串的反應，導致局部的免疫功能不全，服藥期間也需延長2~3個月。若病人因故無法使用PZA，則HER應治療至少9個月。無法使用INH，則以ERZ 6~9個月或12~18個月的ER治療。RMP無法使用，則HEZ應使用18個月，HE則至少18~24個月。

治療後應複查胸部X光及痰液結核菌檢查。在治療3至4個月後，若痰仍呈陽性，則需檢視病人是否規則服藥，或發生抗藥性的可能。治療失敗，最常見的原因是不規則服藥，此時治療方式不需改變。若是發生抗藥性，則選擇至少三種以上有效且副作用較小之藥物給予治療，切忌加入新的單一藥物於治療方式中；不含INH及RMP，則治療時間至少需18個月以上[30,31]。通常在適當的藥物治療數週後，結核病患者即不具傳染性，但若病人未配合治療或患者感染的是具抗藥性菌株，則病患仍具有傳染性。治療藥物的劑量和副作用見〈表一〉。

表一、第一線抗結核藥物劑量與副作用

藥名	每天劑量 (mg/kg/day)	最大劑量	副作用
Isoniazid ⁺ (INH)	10-15* (5) [#]	每天： 300mg	輕微肝功能異常、肝炎、周邊神經炎 ⁺ 、過敏。
Rifampin (RMP)	10-20 (10)	600mg	橘色尿及分泌物、嘔吐、肝炎、皮疹、類感冒症狀、血小板減少、溶血性貧血、急性腎衰竭、避孕藥失效。
Pyrazinamide (PZA)	20-40 (15-30)	2g	肝毒性、高尿酸血症、關節痛、皮疹、胃腸不適。
Ethambutol (EMB)	15-20 (15-25)	2.5g	視神經炎、視力模糊、紅綠色盲、腸胃不適、過敏。
Streptomycin	20-40 (15)	1g	耳毒性、暈眩、聽力障礙、腎毒性。

⁺病人合併有糖尿病、尿毒症、酗酒或營養不良時易發生周邊神經炎，需同時給予pyridoxine。孕婦及癲癇患者最好亦給予pyridoxine。兒童除非營養不良，通常不需補充pyridoxine。

^{*}當INH與RMP合用時，若INH劑量大於10mg/kg/day，會增加肝毒性的發生率。

[#]未括號為小兒劑量，括號內為成人劑量。

(六) 多重抗藥性結核病

近年的調查顯示，臺灣地區分離出的結核桿菌菌株近三成對一種或一種以上第一線抗結核藥物有抗藥性。多重抗藥性(multiple drug resistance)指同時對INH及RMP抗藥者稱為多重抗藥性結核病者從1~2%上升到5.1%[32-34]，需治療一年半以上，或治療至痰陰轉後一年以上。多重抗藥性結核病是結核病治療失敗的重要因素之一。發生多重抗藥性結核病的原因很多，除了少部分病患是因一開始即感染已具抗藥性的菌株所致外，大部分的多重抗藥性結核病和病患的服藥順從性有關：例如不規則服藥、服藥期間不足就自行停藥、選擇性服藥等等，都可能增加結核菌產生藥物耐受性的機會。醫護人員的治療與處理觀念也影響到多

重抗藥性結核病的發生。在面對這些已証實或懷疑為多重抗藥性結核病的病人時，臨床醫師一定要蒐集病人之結核病史與用藥史，以判斷是否需調整處方的藥物組合。若決定改變處方，則必須根據抗藥性試驗的結果，選擇至少四種有效的藥物投予；若無抗藥性試驗可供參考，則應選擇至少四種未曾用過的藥物同時加入，以避免新的抗藥性產生[35]。

（七）固定成分複方製劑

為減少因病人選擇服藥，只服單一抗結核藥物，而發生任何抗藥性結核菌的機會，治療結核病應儘可能採用固定成分複方製劑。固定成分複方製劑增加服藥的簡便性，讓病人便於記憶，使病人較易按規定服藥，且便於以尿液顏色監測病人的治療順服性。

定量組成複合劑，即Rifater（INH、RMP、PZA複合劑）和Rifinah（INH、RMP複合劑）。Rifafer（RFT）每錠含INH 80mg、RMP 120mg、PZA 250mg，適用於短程療法的前兩個月加強治療期，用法為每10公斤體重每日一錠，最多5錠，一次口服，最好空腹服用。Rifinah（RFN）有兩種定量組合：〔RFN300〕每錠含INH 150mg、RMP 300mg、〔RFN150〕每錠含INH 100mg、RMP 150mg，適用於短程治療法後四個月的持續治療期，用法為體重滿50公斤者，每日服用〔RFN300〕2錠，未滿50公斤者，每日服用〔RFN 150〕3錠，一次口服，最好空腹服用。對於小於15歲之病人，若體重大於40公斤，則以成人劑量給藥。

體重不足的兒童，請依體重計算劑量，依單方給予，避免藥量不足的問題。

（八）第二線抗結核藥物

第二線抗結核藥物包括kanamycin、amikacine、

prothionamide、para-amino salicylate、cycloserine、levofloxacin、moxifloxacin、prothionamide、capreomycin等。第二線抗結核藥物藥效較差、易發生續發抗藥性、副作用較大、價格十分昂貴、而且治療期間更久，治療成功的機會卻不甚樂觀，非必要不建議使用。其治療成功與否，仍繫於處方藥物組合是否適當、治療期間是否足夠及病人是否按規定服藥。

（九）類固醇

類固醇做為輔助性治療藥物，仍具爭議性。結核性腦膜炎、肋膜積水、心包膜積水、粟狀結核、氣管內結核等情況下，可考慮與有效的抗結核藥物併用[36]。建議劑量為prednisolone每天1至2mg/kg或等效度之其他類固醇，治療6~8週。

（十）潛伏結核感染之預防性治療

目前建議對與活動性肺結核病患接觸而且結核菌素測驗陽性之小於12歲之嬰幼兒及學童，給予九個月INH預防治療。建議每天服藥INH（10mg/kg, max: 300mg）；若病人有HIV感染，亦建議每天服藥INH（10mg/kg, max: 300mg）9個月。若病人因其他原因需使用類固醇或其他免疫抑制藥物時，此時段需繼續服用INH。接受isoniazid預防性治療者，應至少每個月追蹤一次，追蹤時應詢問可能副作用並做肝炎相關的身體檢查。使用INH時，如果AST或ALT超過正常值3倍以上且有症狀，可考慮停止治療；如果AST或ALT超過正常值5倍以上，無論有無症狀均可考慮停止治療。

目前對於與抗藥性病人接觸後，若接觸者已感染，該使用何種處方來做預防性藥物治療仍缺乏實証醫學的證據。和具INH抗藥性結核菌患者接觸者的預防性藥物治療，則除了RMP（10mg/kg）外，還需加上PZA（20mg/kg，每天一次），直到細菌敏感度測

驗結果出來。若確定對RMP為完全感受性，可停用PZA，以RMP治療4個月，或用PZA和RMP治療2個月；若對INH和RMP均有抗藥性，則使用PZA和EMB或PZA和quinolone治療6~12個月[37]。目前根據疾病管制局的建議，若可能接觸之結核菌具isoniazid抗藥性時，不建議預防性治療。

（十一）直接監督治療法

近年來世界衛生組織大力倡導實施短程直接監督治療法（Directly Observed Treatment, Short-course, DOTS），並視之為近20年來人類對抗結核病之重大突破。根據各地區實施後的初步報告顯示，此種治療方式雖然需耗費較多的人力物力，但卻可能倍增治癒的人數，使治療率達95%，並減少多重抗藥性結核病發生的機會。

DOTS的原則是「送藥到手，服藥入口，吞了再走」，由醫護人員或可信賴的相關人員，將每一劑抗結核藥物交給病人，確實看著病人把藥吞下。如能作到直接監督治療，可考慮採用每週2次或每週3次的間歇治療以節省監督的人力。

二、卡介苗

（一）卡介苗接種

卡介苗（bacille Calmette-Guérin vaccine, BCG）的發明開啓了預防結核病的新紀元。卡介苗是從致病株的*Mycobacterium bovis*經過一系列減毒程序所產生的活菌減毒疫苗。1921年時，以口服的方式首次將BCG應用嬰兒身上。1927年更進一步採用皮內注射接種。自此之後，BCG被廣泛地應用在預防結核病，至今全球每年有約1億的孩童接種BCG。目前全球最常使用的卡介苗有三種，分別是Glaxo-1077、Tokyo-172及Pasteur-1173P2。臺灣所使用的卡

介苗為Tokyo-172的菌液，經冷凍乾燥而成白色的粉末，復原後成為乳白色的懸浮液，每1ml含0.5mg的懸浮液，接種劑量為0.1ml於左上臂三角肌中央皮內注射。因為容易污染，且因疫苗中不含制菌劑易失去效力，經稀釋後的卡介苗超過5至6小時即不可使用。

臺灣的卡介苗接種時程，訂定為（1）新生兒出生24小時後，體重達2,500公克以上，身體狀況正常即可接種；（2）一歲以內嬰兒若無結核病接觸史，可直接接種；（3）幼兒一歲以上，六歲以下，無接種紀錄且皮膚結核菌素測驗陰性（ $<10\text{mm}$ ）者，予以補接種；（4）國小一年級學童，無接種紀錄且皮膚結核菌素測驗陰性（ $<10\text{mm}$ ）者，予以補接種。

卡介苗的接種，在下列情形時，不可注射疫苗：（1）發高燒；（2）患有嚴重急性症狀及免疫不全者；（3）出生時併有其他嚴重之先天性疾病；（4）新生兒體重低於2,500公克；（5）可疑之結核病患，做結核菌素測驗，呈陽性反應者；（6）皮膚有嚴重濕疹者；（7）有症狀的HIV感染者或正在接受免疫抑制劑藥物治療者；（8）孕婦。至於營養不良則非不能接種疫苗的原因。

卡介苗接種後的正常反應是在7~14天，注射部位呈現出小紅結癬。之後，結癬逐漸長大，但不會發燒，局部略有痛癢，4~6週後可變成膿泡或潰爛，此時不可擠壓，不必擦藥或包紮，只需保持清潔，若有膿流出時可用無菌棉花或紗布拭除。迨2~3個月間，潰爛會自行癒合，留有一微紅的疤。

（二）卡介苗的效力

全球有六十多個國家以政策制定的方式來推動卡介苗接種，最主要的是新生兒的預防接種，希望藉此來達到控制結核病的目的。然而在歐洲大部分工業國家及北美國家，並不採用全面新生兒接種卡介苗的方式，而多強調疾病案例的發現與早期治療及環

境的改善[38]。

在早期觀察學童的結核病疫情時，發現卡介苗接種能降低原發性結核病的發生率，然而後來的一些前瞻性研究卻有不同的結果。由各地所進行的研究來看，卡介苗的預防保護效果差異很大，從完全沒有作用到具有80%保護效力之間；綜合而言，卡介苗的預防效力僅約50%，對結核性腦膜炎和粟狀結核病的預防效力，則在50%至80%之間[39-41]。另一方面，卡介苗對於兒童的結核性腦膜炎的預防有很好的效力。在有些地區的研究，新生兒卡介苗接種對結核性腦膜炎的預防甚至高達85~100%[42]。

雖然卡介苗不能預防結核菌的原發性感染，但對於抑制結核菌在體內的散佈，卻相當有效，顯然卡介苗可抑制結核菌的繁衍與血行傳佈，但究竟卡介苗是如何引發人體的免疫系統達到這種防衛功能的，目前其機轉尚不明瞭[43]。

全球各地對卡介苗效力的研究，其差異相當大，可能的原因包括：使用的疫苗不同、接種方式的差異、結核菌的致病性差異、結核病感染盛行率不同、感受性差別、遺傳、年齡、營養狀況、研究方法等等。各種可能原因都被深入地探討，但尚未有一致的共識。因此對於以卡介苗接種來預防結核病，一直有爭議。

免疫功能不全者，尤其是伴隨HIV感染，會使已感染結核病再被活化。因此對於HIV感染患者的卡介苗接種成爲全球防疫的新課題。世界衛生組織建議，對於已確定或不確定HIV感染的無症狀兒童，及父母罹患HIV感染的兒童，應給予卡介苗預防接種。對於有症狀的HIV感染者或愛滋病患，則不可接種卡介苗。迄今已有不少的文獻報告HIV感染者，於接種卡介苗後，產生併發症，這些併發症多在接種後一年內發生，但有個案例是在接種後30年才發生[44-46]。因此對於HIV感染者，若已接種卡介苗則

應注意其可能的併發症，包括局部反應、膿瘍、淋巴腺炎及較少見的骨髓炎和瀰漫性卡介苗感染。

（三）卡介苗之併發症

接種卡介苗後，有的人會產生併發症，最常見的是淋巴腺炎，大多發生在新生兒的預防接種。在歐洲其發生率在每1千次注射中0.01~17.2個，在亞洲及非洲的發生率較高。研究顯示這併發症跟使用的疫苗菌株種類、注射方式、劑量、體質等有關[47,48]。卡介苗的淋巴腺炎多發生在同側的腋下及鎖骨上方部位，大小約1~2公分，多半在注射後5個月內發生。治療的方式根據嚴重程度有所不同，從不治療、藥物治療、手術引流及手術切除，都有文獻報告，其療效也不一[49,50]。一般認為若淋巴結腫大太快、膿瘍超過1公分、外圍皮膚併隨感染及瘻管形成，則可考慮以外科切除來治療。其他較少見的併發症有多形性紅斑、尋常性狼瘡及骨髓炎。另外在免疫不全的患者，曾有發生瀰漫性卡介苗感染的案例報告[51]。瀰漫性卡介苗感染發生率小於5/1,000,000，主要與免疫不全有關；而骨髓炎則約為1~700/1,000,000不等，與接種之卡介苗菌種有關，其中哥本哈根株或蘇俄的菌株發生率較高，而臺灣使用的Tokyo172是報告中最安全的菌株之一。

（四）皮膚結核菌素測驗

對於沒有症狀的結核病患者，皮膚結核菌素測驗是臨床上唯一可作為診斷的方法。通常在感染結核菌後2~10週，會產生陽性反應；對大部分兒童而言，多在感染後3~6週，有時甚至3個月左右，會產生陽性反應。一旦感染結核菌後，雖經藥物治療，終其一生仍然呈現陽性結核菌素測驗。

目前臺灣採用結核菌素是PPD (purified protein derivative) RT23 2 tuberculin units。施打的方式有Mantoux test及multiple puncture tests (MPT) 兩種。MPT由於施打的劑量不易標準化，同時敏感度及特異性較差，故目前多採用Mantoux test。

Mantoux test的判讀標準與受測者個人及流行疫情因素有關。判讀方法為測驗後72小時測量與前臂長徑垂直之方向反應硬結之橫徑。結核菌素測驗陽性之定義為：

1. $\geq 5\text{mm}$ ：人類免疫不全病毒感染、惡性疾病、器官移植與其他免疫功能不全病患（包括類固醇治療劑量相當於prednisolone 15 mg/day以上超過1個月）。
2. $\geq 10\text{mm}$ ： >6 歲兒童且與最近卡介苗注射時間間隔 >6 年、或未曾接種卡介苗、或具有如下述罹患結核病之危險因素者：
 - (1) 最近接觸具傳染性之結核病患。
 - (2) 有結核病家族史。
 - (3) 糖尿病、慢性腎衰竭、胃部切除、小腸繞道手術等高危險臨床狀況。
 - (4) 生長遲滯、營養不良。
 - (5) 胸部X光有疑似肺結核感染之變化。
 - (6) 注射藥癮。
3. $\geq 15\text{mm}$ ：曾經接種卡介苗，並且 ≤ 6 歲或與最近卡介苗注射時間間隔 ≤ 6 年，並且不具有罹患結核病之危險因素[52]。

接種卡介苗後所引皮膚結核菌素測驗，其硬塊多小於10mm，並且在疫苗注射3~5年後，皮膚測驗的反應漸不明顯。然而至今仍無很好的方法，可分辨由卡介苗接種或自然感染後所引發的結核菌素反應。判別接種過卡介苗的結核菌素測驗，最好仍然參酌個人及流行疫情因素來作決定[53]。

即使皮膚測驗陰性反應並不能排除結核菌感染的可能。約十分之一的免疫健全的結核病兒，對首次的皮膚結核菌素測驗不會產生反應。另外有些因素也會影響測驗的反應，例如：年齡、營養不良、免疫不全、病毒感染（尤其是麻疹、水痘等）及嚴重的瀰漫性結核病，都會降低對結核菌素的反應。

近年來由於抗藥性結核病的增加，使得置身防疫第一線的醫護人員，增加了被感染的機會。在預防醫護人員感染的研究裡，有的認為應以定期皮膚結核菌素測驗來篩檢出可能感染者，再給予預防性藥物治療；有的研究則認為卡介苗預防接種的效果較好[54]。在工業國家，則大多採用前一種作法。在美國，疾病控制與預防中心認為對高危險區域應採取全面疾病防治來降低傳染，並以皮膚測驗篩檢受感染者，予以治療；另外若病患為抗藥性結核病，或醫護團隊中有散佈感染的可能，以及疾病預防措施實行不理想時，則可考慮給醫護人員施行卡介苗接種。

接種卡介苗後所產生的結核菌素測驗的反應大小，並不代表保護力的強弱。同時隨著時間而減退的反應，也不意味卡介苗的保護力減弱。雖然對於結核菌素測驗陽性的人，不論是因先前的卡介苗接種或自然感染所引起，其又接受卡介苗接種所可能引起的危險性是相當小，然而重複接種卡介苗並不會因此增加對結核病的保護。近來世界衛生組織並且建議，皮膚結核菌素測驗不應作為評估是否再次接種的依據。同時對於已接種過卡介苗者，也不建議實施再次接種。

（五）結核病預防的未來發展

卡介苗在人體的效價及免疫機轉尚未完全瞭解，需要更多的研究來深入地探討。另一方面，由於生化科技、基因工程及免疫、分子生物學等方面的進步，使得改良現有的卡介苗及發展新

疫苗成爲目前的研發方針。目前英國研究團隊，有一以卡介苗爲基礎，追加一劑新的疫苗（MVA85A），在英國的自願者有很好的安全性，目前phase II臨床試驗正在非洲進行中，期待在2015年之前，提供防治防治結核病更有效的策略[55]。將來比目前卡介苗更具效力的新疫苗，或許會成爲降低全球結核病感染率的新利器。然而在此之前，儘早發現案例、有效地治療及對特定危險群患者的預防性治療，仍然是全球結核病防治的最有效方法。

【作者簡介】

紀鑫

◎現職

馬偕紀念醫院小兒感染科主任
行政院衛生署疾病管制局東區感染症醫療
網諮詢委員

◎學歷

臺北醫學院醫學系畢業

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師
馬偕紀念醫院臺東分院小兒科主治醫師



【作者簡介】

邱南昌

◎現職

馬偕紀念醫院小兒科主治醫師

行政院衛生署疾病管制局諮詢委員

行政院衛生署疾病管制局急性肢體麻痺監視計劃委員

行政院衛生署全國藥品不良反應通報系統評估專家

臺灣小兒神經醫學會常務理事

中華民國兒童保健協會秘書長

◎學歷

高雄醫學院醫學系畢業

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師

馬偕紀念醫院臺東分院小兒科主任

美國杜克大學小兒科研究員

馬偕紀念醫院小兒神經科主任

馬偕紀念醫院小兒感染科主任

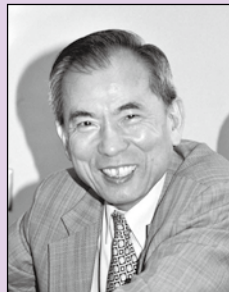
黃富源

◎學歷

國立臺灣大學醫科畢業

◎經歷

馬偕紀念醫院醫務部主任、醫學研究科主任、副院長



臺大醫學院、臺北醫學院兼任教授、教育部部定教授
衛生署預防接種諮詢委員會委員、衛生署醫院評鑑委員
臺北市衛生局醫事評議委員會委員、臺北縣衛生局醫事評議
委員會委員
大臺北地區醫療網協調委員會委員
中華民國小兒科神經醫學會監事、中華民國新生兒科醫學會
常務理事
中華民國感染症醫學會常務理事、中華民國周產期醫學會理
事暨副理事長
臺北市醫師公會監事、中華民國兒童保健協會常務理事
中華民國早產兒基金會董事長、魏火曜兒科研究基金會董事
陳炯霖兒科研究基金會董事兼秘書長
財團法人李慶雲兒科感染暨疫苗發展醫學文教基金會董事
純青嬰幼兒營養基金會董事、雅文兒童聽語文教基金會董事
臺灣醫界聯盟基金會監事、佳音電臺董事

【參考文獻】

1. Maher D, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. Clin Chest Med 2005; 26: 167-82.
2. Taiwan Provincial Chronic Disease Control Bureau. A review of the tuberculosis control program in Taiwan 1949-1989. Taipei, Taiwan; 1991.
3. 行政院衛生署慢性病防治局：結核病防治年報，民國87年。
4. Lee LT, Chen CJ, Lee WC, Luh KT, Hsieh WC, Lin RS. Age-period-cohort analysis of pulmonary tuberculosis mortality in Taiwan: 1961 to 1990. J Formos Med Assoc 1994; 93: 657-62.
5. Lin TM, Chao SL, Luan HW, Chen KP. An analytical study on the mortality and

- prevalence rates of pulmonary tuberculosis in the aboriginal area in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1980; 80: 359-68.
6. Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, Chang SC, Hsueh PR, Luh KT, Chuang CY. Clinical features of tuberculosis associated with HIV infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 923-8.
 7. Chiang CY, Wu IH, Yu MC, Lee CN, Bai KJ, Suo J, Lin TP. Screening of human immunodeficiency virus infection in pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 66-8.
 8. Tsao, TCY, Tsai YH, Lan RS, Shieh WB, Lee CH. Clinical evaluation of tuberculosis: a series of 736 culture positive cases. *Chang Gung Med J* 1988; 11: 227-37.
 9. Wang NC, Chang FY. Pancytopenia and acute respiratory failure in patients with miliary tuberculosis: an analysis of seven cases. *J Infect Dis Soc ROC* 1997; 8: 127-31.
 10. Chen CC, Huang LM, Chang YL, King CC, Lin KH. Acute respiratory distress syndrome due to tuberculosis in a child after allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc* 1999; 98: 701-4.
 11. Chen TM, Lee PY, Perng RP. Extrapulmonary tuberculosis: experience at Veterans General Hospital-Taipei, 1985 to 1987. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 1163-70.
 12. 余明治、索任、白冠壬、江振源、羅嬌芳、林道平：臺灣地區的肺外結核。 *胸腔醫學* 1997; 12: 99-104。
 13. Chang HT, Leu SY, Hsu H, Lui WY. Abdominal tuberculosis: a retrospective analysis of 121 cases. *Chin Med J (Taipei)* 1991; 47: 24-30.
 14. Yuan CY, Juan CC, Yuan TK, Tsai CY. Abdominal tuberculosis: a retrospective review of 26 patients in a district general hospital or southern Taiwan. *J Surg Assoc ROC* 1995; 28: 190-6.
 15. Hsu CT, Cheng TC, Tang HS. Tuberculosis enteritis and peritonitis: the experience of 29 cases in TSGH. *Chin Med J (Taipei)* 1986; 37: 303-11.
 16. Tsai GL, Huang HC, Chen PH, Lin KY, Siau CP. Tuberculosis of intestines: analysis of 13 cases. *J Formos Med Assoc* 1986; 85: 832-43.

17. 邱南昌、彭輝、祝利燦、黃志人。結核菌中耳乳突炎合併腦膜炎：一病例報告。中華醫誌1992; 49: 131-4。
18. 范泉山、孫茂勝、林國川、林同森、葉坤土。食道結核：罕見的上消化道出血原因，病例報告。內科學誌1999; 10: 27-30。
19. 林永大、辛宗翰、蘇茂昌。扁桃結核：病例報告。中耳醫誌1999; 34: 155-7。
20. Chung JL, Lin TY. Extrapulmonary tuberculosis in children. *Chang Gung Med J* 1993; 16: 19-24.
21. Shian WJ, Chi CS. Central nervous system tuberculosis in infants and children. *Chin Med J (Taipei)* 1993; 52: 391-7.
22. Chen PJ, Lin CC, Kuo HT, Hsueh IH. Intracranial tuberculoma: the unusual presentation of extrapulmonary tuberculosis. *Thorac Med* 1994; 9: 218-24.
23. Waagner DC. The clinical presentation of tuberculous disease in children. *Pediatr Ann* 1993; 22: 622-8.
24. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med* 1993; 340: 367-73.
25. Lin FJ, Huo HT. Diagnostic value of tuberculin skin test in hospitalized tuberculous patients. *Thorac Med* 1994; 9: 160-5.
26. Jan IS, Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Luh KT. Evaluation of an automatic polymerase chain reaction assay for identification of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 204-9.
27. Lin S, Liu WJ, Chong IW, Wang TH, Hwang JJ. Quantitative C-reactive protein (CRP) in pulmonary tuberculosis. *Kaohsiung J Med Sci* 1986; 2: 710-6.
28. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 460-2.
29. Bai KJ, Yu MC, Suo J, Chiang CY, Chiang IH, Lin TP, Luh KT. Short-course chemotherapy for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 278-82.
30. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, Orien R, Jacobs RF, Ruben F, Snider DE Jr, Thornton G. Treatment of tuberculosis and tuberculous infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.

31. 陸坤泰。結核病新知。臺灣醫學1997; 1: 43-9。
32. Chiang IH, Yu MC, Bai KJ, Wu MP, Hsu CJ, Lin TP, Luh KT. Drug resistance patterns of tuberculosis in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 581-3.
33. Yu MC, Chiang CY, Bai KJ, Lin TP, Luh KT. Initial drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 890-4.
34. Liaw YS, Hsueh PR, Yu CJ, Wang SK, Yang PC, Luh KT. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in a university hospital in Taiwan, 1998-2002. *J Formos Med Assoc* 2004; 103: 671-7.
35. International standard of tuberculosis care, WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; 2006.
36. Chen KY, Liaw YS, Kao HL, Yang PC, Luh KT. Constrictive pericarditis in patients with tuberculous pericarditis. *J Formos Med Assoc* 1999; 98: 599-605.
37. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000; 161: S221-47.
38. Connelly KK. Prevention and public health aspects of tuberculosis. *Pediatr Ann* 1993; 22:605-11.
39. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
40. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 126-35.
41. Tripathy SP. Fifteen-year follow-up of the Indian BCG prevention trial. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1987; 62: 69-73.
42. Clarke A, Rudd P. Neonatal BCG immunization. *Arch Dis Child* 1992; 67:473-4.
43. Lin KT, Wang CR, Chang HY, Lin TP. In vitro immune responses of patients with pulmonary tuberculosis to BCG and its active components. *J Formos Med Assoc* 1989; 86: 833-7.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency

- syndrome. *MMWR* 1985; 34: 227-8.
45. Ninane J, Grymonprez A, Burtonboy G, Francois A, Cornu G. Disseminated BCG in HIV infection. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1268-9.
 46. Armbruster C, Junker W, Vetter N, Jaksch G. Disseminated bacille Calmette-Guerin infection in an AIDS patient 30 years after BCG vaccination. *J Infect Dis* 1990; 162: 1216.
 47. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications: estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 107-93.
 48. Victoria MS, Shah BR. Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis: a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 295-6.
 49. Oguz F, Mujgan S, Alper G, Alev F, Neyzi O. Treatment of bacillus Calmette-Guerin associated lymphadenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:887-8.
 50. Caglayan S, Yegin O, Kayran K, Timocin N, Kasirga E, Gun M. Is medical therapy effective for regional lymphadenitis following BCG vaccination? *Am J Dis Child* 1987; 141:1213-4.
 51. Huang LH, Shyur SD, Weng JD, Chi H, Tzen CY, Huang FY. Disseminated Bacille Calmette-Guerin disease as the initial presentation of X-linked severe combined immunodeficiency: a case report. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005; 23: 221-6.
 52. Starke JR. The tuberculin skin test. *Pediatr Ann* 1993; 22: 612-20.
 53. 呂旭梅、黃富源。小兒卡介苗接種後之monotest。中兒醫誌1977; 18: 173-80。
 54. Cohn DL. Use of the bacillie Calmette-Guerin vaccination for the prevention of tuberculosis: renewed interest in an old vaccine. *Am Med Sci* 1997; 313: 372-6.
 55. Marris E. A dozen vaccine candidates bring shot of hope to TB epidemic. *Nature Medicine* 2007;13: 274.

A型肝炎與疫苗

倪衍玄

一、A型肝炎在臺灣的流行之歷史與現況

A型肝炎是世界各地都會發生的流行性疾病[1,2]。在已開發國家偶爾可以見到它的局部流行[3,4]。在公共衛生環境較差的地區較為盛行，但絕大多數的人都是在孩童時期感染，大部分的人都是毫無症狀，感染之後又產生終生免疫，反而一直未曾造成嚴重的流行。隨著經濟的起飛，臺灣公共衛生的進步使飲水與食物的污染減少，個人與社會衛生的知識增加，糞口傳染的路徑日益減少，接觸感染A型肝炎機會越來越少。如此一來，反而有許多人未曾在兒童期感染，一旦流行，往往在成人造成較嚴重的症狀，而且會使流行的規模大得不可收拾。1988年上海三十萬人的大流行，就是一個很好的例子[5]。

三十年前的臺灣幾乎百分之九十的人口均曾接觸這種病毒，1980年以前的研究顯示90%的成人均曾感染過A型肝炎[6,7]。而且其感染大部分發生在兒童期。1975~1976年黃綠玉醫師等人的研究，當時6歲以下15.2%的人曾感染A型肝炎，6~10歲的人15~25%的人感染，而10~15歲的青少年更高達50~86%感染[8]。在1984年許宏遠醫師等人在臺北市的研究顯示，在6歲以下的兒童A型肝炎感染盛行率只有1%左右，6~10歲的兒童其盛行率在5%左

右，而10~15歲的青少年其盛行率在10~13%[9]。在臺大醫院黃立民醫師等人的研究，收集1981~1986臺大小兒科住院診斷為肝炎的病例，也同樣證實這個趨勢[10]。1989年鄭光志醫師等人又作了一次臺北市血清流行病學的大規模研究，這次的資料更令人見到10歲以下的兒童無人感染A型肝炎的情況，即使10~15歲的兒童亦僅僅5%有感染A型肝炎[11]。到1999年，曾馨儀醫師等人再度於臺北市調查A型肝炎的流行狀況，發現25歲以下的年輕人百分之九十五未曾接觸過此病毒，表示目前A型肝炎在臺灣甚少見其蹤跡。最近在高雄地區的研究顯示，從1986到2004年，18歲以下的人口中，一共只有29位証實感染A型肝炎，而且均為零散的個案，並無集中爆發大流行的現象[12]。2004到2006年在中臺灣的小學生的血清研究顯示其血清抗體陽性率僅2%左右[13]。最近在雲林的研究顯示發現168位20歲以下的年輕人只有一位曾接觸過此病毒[14]。

公共衛生的長足進步以及社會經濟的發達，大大改變了A型肝炎在臺灣地區盛行的面貌[15]，感染盛行率的降低固然反映了社會衛生環境的進步，但也同樣地顯示具有抵抗力的人越來越少，一旦爆發大流行，新生代幾乎可說完全暴露在此病毒之威脅。隨著國民旅遊發達，進口食物與外勞人數增加，A型肝炎在臺灣爆發大流行的陰影絕非是杞人憂天，依照疾病管制局2005年統計，當年一共有257位証實感染A型肝炎（每十萬人口發生率1.13），其中53例屬於境外移入，主要是中國大陸及東南亞，國人前往上述地區旅行者甚多，應注意當地飲食衛生，並且適當使用疫苗絕對有其必要性。

二、A型肝炎病毒微生物學與致病機轉

A型肝炎病毒是一種很小的核糖核酸病毒（picornavirus），A型肝炎病毒大約是含有7500核苷酸（7.5kb），乃單股核糖核

酸，其病毒大小是27nm，它的遺傳物質是一種正性的核糖核酸（positive-strand RNA），病毒蛋白的製造主要由位於5'端的非轉譯區中之內在核糖體進入位所啓動。由此製造出的病毒蛋白最後會形成四個結構性蛋白及七個非結構性蛋白。與病毒的毒性強弱最有關的地方是2C區的核甘酸序列[16]。其詳細的致病機轉仍不十分清楚，目前所知A型肝炎疾病的嚴重度除了病毒的毒性之外，被感染的宿主對A型肝炎病毒免疫反應的強弱也十分重要，病毒越毒，免疫反應越強，通常臨床症狀越明顯。

三、A型肝炎的臨床症狀與診斷

A型肝炎病毒主要的傳染途徑是經口吃入由患者糞便所污染的食物，如海產生吃或半熟即吃均可能受感染。游泳池亦為可能傳染A型肝炎病毒之處。前述上海地區在1988年的A型肝炎大流行，其感染來源即是毛蚶。這種病毒侵入人體之後，然後經由腸胃道及血液進入肝臟，它會在肝臟中繁殖，隨著膽汁的分泌再回到消化道，最後由糞便中排出。它主要會攻擊肝臟，使人生病。其他人不小心接觸到這些含有病毒的大便，就會得到感染。潛伏期平均一個月左右。病人在產生臨床症狀產生前一至二週，病毒在糞便中的濃度最高，所以也最具感染力。偶爾也有經輸血傳染的報告，但是非常罕見[17]。

A型肝炎的臨床症狀的發生是急性的。常見的症狀包括黃疸、茶色尿液、疲倦、食慾不振、嘔吐、噁心、全身肌肉酸痛、與發燒等等。大約一半的病人會出現黃疸，85%的病人黃疸會在兩週內消失。病人的肝功能（ALT）常大於500IU/L，可能需要數週至數月才恢復正常。

基本上A型肝炎應是會自然痊癒，只要一般支持性療法即可，並無特殊治療。本病的嚴重度與年齡有關，一般而言，兒童

感染幾乎都沒有症狀，往往不自覺曾經感染過這種病毒。成人大多會有症狀，黃疸相當常見，所幸併發猛爆性肝炎甚少，平均約略少於1%，當然也是隨年齡而增加猛爆性肝炎的機會[18,19]。一旦康復，就是完全康復，並且終生免疫，毫無慢性肝病、肝硬化等嚴重的後遺症的問題，比起B型和C型肝炎，算是較輕微的疾病。但因為仍有少數人急性感染時會有黃疸等臨床症狀，甚至會引起猛爆性肝炎，因此仍然是值得我們注意的疾病。

一旦真的得到猛爆性肝炎時，就必須依照猛爆性肝炎的方法給予治療。診斷主要依據血清中anti-HAV IgM陽性反應，anti-HAV IgM在疾病的早期便達到高峰，約在肝功能異常後一週內到達頂點，此後抗體效價會逐漸下降，但陽性反應可能會持續半年。至於anti-HAV IgG就較晚，約在4至8週出現，一旦出現，可數十年持續陽性反應，故較不具診斷急性A型肝炎之價值[20]。

四、預防與疫苗

剛開始發展A型肝炎疫苗時，主要有兩種策略：一是運用減毒活疫苗，另外是用不活化的病毒或病毒其中一部份蛋白來作疫苗。事後證明經口給與減毒活疫苗，無法產生免疫反應以預防A型肝炎感染，目前已放棄這條路徑。

我國現在所用的A型肝炎疫苗是一種已殺死的減毒病毒疫苗（Smith Kline Beecham, Biologicals）。它是由一罹患A型肝炎澳洲病患的糞便中分離出來一隻病毒株（viral strain HM175）[21]，然後在非洲綠猴的腎臟細胞中繁衍，最後再套用到人的肺細胞株（Human diploid lung cell, MRC-5）。在一代代的傳遞繁衍中（passage），病毒活性逐漸降低，大約經過三週之後，從反復冷凍與融化的細胞株中收集減毒病毒，再加以純化，純化的過程包括過濾、超過濾以及色層相分析濃縮[22]，最後又用福馬林處理

(37°C, 15天)以完全滅毒[23]。得到的A型肝炎病毒，再拿回生物體內測試，確實肯定該滅毒病毒已完全不活化。如此研發出的A型肝炎疫苗最開始是在老鼠與狢（Marmoset）作實驗，證實它確可激發抗體的產生，而且可以阻止病毒的繁殖與致病以後進入人體試驗，這種A型肝炎疫苗已在三十餘國合法上市使用。

這種A型肝炎疫苗初引入國內時，我們在大人與小孩均作了臨床試驗，並長期追蹤這些被接種的人以確定疫苗的效果[24,25]。在兒童方面共103位受試，他們打了360單位（ELISA）的A型肝炎疫苗，疫苗注射時程為0、1、6個月，注射在三角肌內，兒童組受試的年齡在1~6歲，發現100%的受試者在六個月時均產生足夠的抗體效價，而在第三劑之後一個月（第七個月），再偵測其抗體效價，更可以發現此一追加疫苗使抗體效價更提高十餘倍。而兩年及五年追蹤的結果，發現所有的人人在兩年及五年之後其A型肝炎抗體效價仍然是大於20mIU/ml，也就是說仍然具有保護力，再進一步依抗體效價逐年降低的速度來推算，24.5年之後，一半的人抗體效價才會降到不具保護作用（<20mIU/ml）[26,27]，所以這種疫苗應該是一種長期有效的疫苗。臺灣地區其他有關兒童施打A型肝炎疫苗成效的研究也獲致相同的結論[28]。我國衛生署自1995年以來在山地鄉為15個月大幼童施行全面性A型肝炎預防注射，成效良好，已控制A型肝炎在山地鄉的流行了[29]。

目前所用的A型肝炎疫苗是一種已殺死的滅毒病毒疫苗。建議施打疫苗的時程是共打兩劑，兩劑之間隔為六個月。我們對疫苗的臨床試驗證明，該項疫苗對肝功能無不良影響，接種禁忌與一般滅毒疫苗相同，除非有特殊重大疾病或對疫苗有過敏反應，否則一歲以上的兒童或成人均可接種。

由於它的價格目前仍相當昂貴，尚未引入政府全面免費施打疫苗的項目，目前全世界有以色列及美國是實施全民A型肝炎預

防注射的國家。未來如果疫苗的價錢下降或財政寬裕，A型肝炎疫苗應該要全面予以接種。在此之前，應該優先考慮接種A型肝炎疫苗的對象，包括將前往疫區旅行的遊客，A型肝炎者家中未曾感染的成員，職業或平時接觸的環境容易得到感染者，同性戀或雙性戀，血友病患，注射藥癮者，慢性肝病患者，以及高危險的族群，包括長期在疫區工作，住在較擁擠的地方如育嬰中心、監獄、教養院等等的人[30,31]。新的研究顯示，慢性肝炎患者，特別是C型肝炎患者，如果感染A型肝炎，併發猛爆性肝炎的可能性大大提高[32]，臺灣地區C型肝炎雖然總體而言不算是高流行地區，但是在一般自願捐血者的篩檢中，也有0.95% 感染C型肝炎[33]，所以潛在仍有不少病人，值得注意。香港的報告指出B型肝炎患者，如果感染A型肝炎其臨床症狀也會比較嚴重[34]。

未來可以努力的方向包括在臺灣地區全面施行A型肝炎疫苗接種，可以先由兒童著手，配合B型肝炎疫苗接種的時程一起施打[35]，國內外在年輕成人同時施打A型肝炎疫苗及B型肝炎疫苗接種，初步成效良好[36,37]。另外一件重要的發展是縮短接種行程，原來的接種行程需要六個月，對於即將出國往疫區的人根本緩不濟急，在美軍的研究發現一個月內給予兩劑A型肝炎疫苗即可產生足夠的防疫效果，當然第三劑的補強更能鞏固抗體效價[38]。未來藉由此種有效疫苗的推廣，當可使A型肝炎對本地國民健康的損害降到最低，進而期待在不久的將來可以使A型肝炎在臺灣地區絕跡。

如果未曾注射疫苗或不具抗體的人，不小心接觸到病毒，需要馬上得到保護效果的人，可以立即注射免疫球蛋白，但這種球蛋白必須在接觸後二週內給予，而它的效果在3個月內可達80~90%的保護效果[39]。但它是被動性免疫，並無長期保護效果，所以應儘早施打A型肝炎疫苗。至於短期內將前往疫區旅行的遊

客，應立即注射兩倍劑量之疫苗，可在二週內快速獲得免疫力 [40,41]。

其他的預防措施包括環境衛生的進步、個人清潔洗手、飲食消毒，這些一般保健事宜在A型肝炎的防止上一樣是不可忽視的項目。

【作者簡介】

倪衍玄

◎現職

臺灣大學醫學院小兒科教授

臺大醫院教學部主任

◎學歷

臺灣大學醫學院臨床醫學研究所博士

臺灣大學醫學系醫學士

◎經歷

臺大醫院小兒部副主任

臺大醫院小兒科住院醫師、總住院醫師、主治醫師

美國康乃迪克大學醫學中心胃腸肝臟科研究員

羅東博愛醫院小兒科主任



參考文獻

1. Hadler SC: Global pattern of hepatitis A virus infection changing patterns. In *Viral Hepatitis and Liver Disease*, ed. F. B. Hollinger, S.M. Lemon and H. Margolis, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, pp.14-20.
2. Fisherman LN, Jonas MM, Lavine JE: Update on viral hepatitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:57-74.
3. Shapiro CN, Margolis HS: Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993;18:S11-S14.

4. Hutin YJ, Pool V, Cramer EH, Nainan OV, Weth J, Williams IT, Goldstein ST, Gensheimer KF, Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Margolis HS. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. National Hepatitis A Investigation Team. *N Engl J Med* 1999;340:595-602.
5. Yao G: Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in the 1988 Shanghai epidemic. In *Viral Hepatitis and Liver Disease*, ed. F.B. Hollinger, S.M. Lemon and H. Margolis, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, pp76-8.
6. Sung JL, Chen DS, Yu JY et al: Hepatitis A virus infection in Taiwan. *Trop Geogr Med* 1980;32:324-8.
7. Wu JS, Chen CH, Chiang YH, Lee MH, Ko YC, Hu HT: Hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1980;79:694-9
8. Hwang LY, Beasley RP, Yang CS, Hsu LC, Chen KP: Incidence of hepatitis A virus infection in Taipei, Taiwan. *Intervirology* 1983;20:149-54.
9. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL: Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1985;17:297-301.
10. Huang LM, Chang MH, Hong JY, Lee CY, Chen DS: Clinical study of acute viral hepatitis in children. *Acta Paed Sin* 1987;28:309-20.
11. Tzen KT, Chang MH, Tsen YJ, Lee CY, Chen DS: Hepatitis A virus infection in Taipei city in 1989. *J Formosan Med Assoc* 1991;90:138-40.
12. Chen YC, Huang LT, Wang SM, Tiao MM, Liu JW: Acute hepatitis A infection in children: A 20-year experience of a medical center in southern Taiwan. *Acta Paediatr Tw* 2007;48:131-4.
13. Tsai CF, Lin DB, Chen SC, Chang YH, Chen CY, Lin JB: Seroepidemiology of hepatitis A virus infection among school children in Taiwan. *J Med Virol* 2011;83:196-200.
14. Chen JY, Chiang JC, Lu SN, Hung SF, Kao JT, Wang JH: Changing prevalence of anti-hepatitis A virus in adolescents in a rural township in Taiwan. *Chang Gung Med J* 2010;33:321-6.
15. Wu TC, Hsieh KS, Wang HC et al: Seroepidemiology of hepatitis A infection in children in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1982;81:1012-6.
16. Yokosuka O. Molecular biology of hepatitis A virus: significance of various substitutions in hepatitis A virus genome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15: Suppl D91-7.

17. Mannucci PM, Santagostino E, Dibona E, et al: The outbreak of hepatitis A in Italian patients with hemophilia: Facts and fancies. *Vox Sang* 1994;67:S31-S35.
18. Schiff E: Immunoprophylaxis of viral hepatitis: A practical guide. *Am J Gastroenterol* 1987;82:287-91.
19. Koff RS: Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992;10 (suppl 1) :S15-7.
20. Decker RH, Kosakowski SM, Vanderbilt AS, Ling CM, Chairez R, Overby LR: Diagnosis of acute hepatitis A by HAVAB-M, a direct radioimmunoassay for IgM anti-HAV. *Am J Clin Pathol* 1981;76:140-8
21. Gust ID, Lehmann NI, Crowe S, McCrorie M, Locarnini S, Lucas CR: The origin of the HM175 strain of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1985;151:365-7.
22. Andre FE, Hepburn A, D' Hondt E: Inactivated candidate vaccines for hepatitis A. *Prog Med Virol* 1990;37:72-95.
23. Binn LN, Bancroft WH, Marchwicki R, et al: Inactivated hepatitis A virus vaccine produced in human diploid MRC-5 cells. In Zuckerman AJ ed: *Viral hepatitis and Liver disease*. Alan R. Liss, New York, 1988;91-3.
24. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:359-62.
25. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy adult volunteers. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:338-41.
26. Lee WT, Chang MH, Lee CY, Chen DS, Safary A, Andre FE: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in healthy children: Two years' follow-up. *Acta Paed Sin* 1995;36:331-5.
27. Fan PC, Chang MH, Lee PI, Safary A, Lee CY: Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in healthy children: Results after 5 years. *Vaccine* 1997;15: 232-5.
28. Lee SD, Lo KJ, Chan CY, Yu MY, Wang YJ, Safary A: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children. *Gastroenterology* 1993;104:1129-32.
29. Tsou TP, Liu CC, Huang JJ, Tsai KJ, Chang HF. Change in hepatitis A epidemiology after vaccinating high risk children in Taiwan, 1995-2008. *Vaccine* 2011;29:2956-61.

30. Anonymous: Prevention of hepatitis A infections: guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin: American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease. *Pediatrics* 1996;98:1207-15.
31. Rosenthal P: Hepatitis A vaccine: current indications. *J Pediatr Gastroenterol Nutri* 1998;27:111-3.
32. Vento S, Garofando T, Renzini C, et al: Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection inpatients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
33. Chen DS, Kuo GC, Sung JL, et al: Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: The Taiwan experience. *J Infect Dis* 1990;162:817-22.
34. Sung JJ. Epidemiology of hepatitis A in Asia and experience with the HAV vaccine in Hong Kong. *J Viral Hepat* 2000;7:suppl 1:27-8.
35. Tsai IJ, Chang MH, Chen HL, Ni YH, Lee PI, Chiu TY, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of the combined hepatitis A and B vaccine in young adults. *Vaccine* 2001;19:437-41.
36. Leroux-Roels G, Noreau W, Desombere I, Safary A: Safety and immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in young healthy adults. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1027-31.
37. Kallinowski B, Bock HL, Clemens R, Theilmann L: Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A/B candidate vaccine: first results. *Liver* 1996;16:271-3.
38. DeFraités RF, Feighner BH, Binn LN, et al: Immunization of US soldiers with a two-dose primary series of inactivated hepatitis A vaccine: Early immune response, persistence of antibody, and response to a third dose at one year. *J Infect Dis* 1995;171 (suppl 1) :S61-9.
39. Immunization Advisory Committee: Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1990;39:1-26.
40. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Safary A: Single-dose hepatitis A vaccination: comparison of different dose levels in adolescents. *Vaccine* 1996;14:1092-4.
41. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Wang YJ, Lo KJ, Safary A: Single dose-inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1360-2.

B型肝炎與疫苗

陳志成 李秉穎 張美惠

一、流行病學

B型肝炎感染（Hepatitis B Virus Infection）是全世界一個很重要的健康課題。亞洲和非洲屬於B型肝炎的高度流行地區，其大部份區域的人口受感染率在30~100%之間，慢性帶原率在7%以上，也有部份區域更高達20%。東歐、中東與中南美洲屬於B型肝炎感染中度流行地區（帶原率在2~7%）。美國、加拿大、澳洲與西歐等國家則為B型肝炎感染的低度流行地區，其慢性帶原率小於2%，而其民衆一生中中得到B型肝炎感染的危險性低於10%[1]。

臺灣地區在全面接種B型肝炎疫苗以前，也是屬於B型肝炎感染高度流行地區，國內一般成人的B型肝炎帶原率在10~20%之間[2,3]。在這些帶原者中，大約有40~50%是來自母嬰傳染[4]，其餘則來自水平傳染。

1984年對臺北市1,200位15歲以下兒童所作的調查發現，B型肝炎表面抗原（HBsAg）的陽性率在嬰兒期為5%，在1~2歲之間帶原率上升到10%，此後一直到15歲以前，帶原率維持在10%左右，這顯示在2歲以前的感染是造成帶原者最重要的年齡，年齡較

大才感染的話，變成帶原者的機會比較小[3]。兒童帶原者大多為e抗原（HBeAg）陽性，平均e抗原陽性率為83%。兒童的B型肝炎核心抗體（anti-HBc）陽性率則隨著年齡逐漸上升，在15歲時陽性率達到50%。

1984年7月政府開始推行全國性B型肝炎預防注射[5]。1989年在臺北市所作的調查，發現4歲以下兒童的帶原率已經下降到2%左右[6]。1994年的調查更發現帶原率從1984年的9.8%降至1994年的1.3%，在每個年齡層都有顯著的降低。B型肝炎核心抗體的盛行率也從1984年的26%，降至1989年的15%，更降至1994年的4%[7]。2004年在20歲以下的人，其表面抗原陽性率降至1.2%，核心抗體陽性率也降至3.7%。顯示全國性B型肝炎預防注射，不僅有效阻斷母嬰傳染，同時也減少了具有高度傳染力的帶原兒童，使水平傳染的危險性也逐年下降。

二、B肝病毒學與診斷

B型肝炎病毒在分類上屬於hepadnavirus，屬於雙股環狀DNA病毒，易感染肝臟細胞。B型肝炎病毒顆粒大小為42nm，外被是B型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen, HBsAg），核心部份則有病毒DNA及B型肝炎核心抗原（hepatitis B core antigen, HBcAg）。前核心基因及核心抗原基因的部份產物會被釋放到受感染細胞外，成為B型肝炎e抗原（hepatitis B e antigen, HBeAg）[8]。

B型肝炎病毒共有三種抗原－抗體系統。三種抗原分別是：表面抗原（HBsAg），也就是病毒的外套；核心抗原（HBcAg），也就是病毒的核心蛋白；e抗原（HBeAg），是一種病毒製造分泌的蛋白。與其相對應的三種抗體分別是：表面抗體（anti-HBs）；核心抗體（anti-HBc）和e抗體（anti-HBe）。除了

核心抗原之外，其餘的抗原及抗體都可在血液出現，這也是檢驗B型肝炎感染所用的方法。一般我們檢驗的B型肝炎標記包括表面抗原（HBsAg）、e抗原（HBeAg）、表面抗體（anti-HBs）、e抗體（anti-HBe）與核心抗體（anti-HBc），這些標記的意義整理在〈表一〉。

表一、各種B型肝炎標記的診斷意義

B型肝炎標記	英文縮寫	陽性反應之意義
表面抗原	HBsAg	體內現在有B型肝炎病毒，可能是急性或慢性感染
表面抗體	Anti-HBs	體內有從自然感染或疫苗接種而來的保護性抗體
e抗原	HBeAg	急性感染初期或慢性帶原者而體內仍有高的病毒繁殖量，傳染性較高
e抗體	Anti-HBe	感染後產生e抗原陰轉，目前病毒繁殖量低，較不具傳染性
核心抗體	Anti-HBc	曾經有過B型肝炎病毒的自然感染，疫苗接種不會產生核心抗體
IgM核心抗體	IgM anti-HBc	表示正處於急性自然感染

血中B型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性超過6個月者，表示B型肝炎帶原。臨床表現可能是無症狀帶原者、慢性肝炎或肝硬化（cirrhosis），甚至肝癌。表面抗原陰性，可能是未曾感染過B型肝炎病毒，或是感染過但已經產生表面抗體痊癒。有部分病人，可能是「低效價之表面抗原」的帶原者，也就是血中B型肝炎表面抗原的濃度相當低，用一般的檢驗方法測不出來，但用比較敏感的方法，卻仍可以找到病毒。

B型肝炎表面抗體（anti-HBs）效價如果超過10mIU/ml者，視為陽性反應而具有保護效力。表面抗體陽性可從施打B型肝炎疫苗或是過去曾經感染過B型肝炎病毒而現在已經痊癒而產生。

一般在血液中沒有B型肝炎核心抗原（HBcAg），只有在肝細胞中才偵測得到。核心抗體（anti-HBc）陽性者，表示曾受到B型肝炎病毒感染。不僅在急性感染時會出現，在感染過後也會繼續存在。核心抗體陰性，表示未曾受到B型肝炎病毒感染，所以表面抗原也應是陰性，此時就應接受B型肝炎疫苗預防注射。

B型肝炎e抗原（HBeAg）是一種病毒繁殖的標記。B型肝炎帶原者之血中e抗原陽性，表示B型肝炎病毒的繁殖比較活躍，血液含有高量的B型肝炎病毒DNA，也有較高的傳染性[9,10]。反之，帶原者的e抗原陰性，表示病毒量比較少，傳染性也較低，不過不能說就不具傳染性[11]。e抗原從陽性變成陰性，加上e抗體產生，我們稱為e抗原陰轉（e seroconversion）。有時帶原者的e抗原和e抗體都是陰性，此時稱之為e空窗期。e空窗期的病人在一段時間後，可能就會出現e抗體；但也可能停留在空窗期；少部分病人，甚至又會出現e抗原。

三、致病機轉和免疫學

（一）B型肝炎的傳染途徑

B型肝炎主要是藉由體液，經過親密接觸、輸血、注射等途徑而發生傳染。研究發現，B型肝炎病毒並不會經由糞口或水源汙染等途徑傳染。依照傳染途徑，我們習慣將B型肝炎傳染分成母嬰傳染和水平傳染兩種。

1. 母嬰傳染（周產期傳染Mother-to-infant transmission, Perinatal transmission）：

是指帶原的母親，在生產前後將B型肝炎傳染給新生兒。B型肝炎帶原母親如為e抗原陽性，若未接受預防注射，則新生兒約90%會成為帶原者。新生兒時期因此途徑而得到B型肝炎者，在日後可能變成慢性肝炎、肝硬化或肝癌。

母嬰傳染可能是胎內感染或是經產道感染，後者佔大多數（約97%）。主要因為在生產過程中，母血微量滲漏到胎兒循環以至於感染[12]。不過對於e抗原陽性的母親，在有免疫球蛋白及疫苗等預防注射之後，不需因此而選擇剖腹產。另外避免發生多量母體血液進入胎兒循環，像是絨毛膜取樣、羊膜穿刺術、真空吸引或是產鉗分娩等，也有助於防止部分的感染。

2. 水平感染（Horizontal transmission）：

是指帶有病毒的血液或體液，進入有傷口的皮膚或黏膜而傳染。輸血、打針、血液透析、器官移植、針灸、穿耳洞、刺青、共用牙刷、共用刮鬍刀等，都可能是B型肝炎的水平傳染途徑。臺灣兒童遭受B型肝炎水平傳染的主要危險因素為使用未消毒完全之注射器具與家中具有高傳染性的成員，如其他帶原兒童、父母親，甚至祖父母的傳染[13]。

（二）B型肝炎的致病機轉

B型肝炎病毒並不直接殺死肝細胞，它是藉由人體的免疫機轉而導致肝細胞壞死。人體內的免疫系統有一種細胞毒性T細胞，當體內的正常細胞遭受到病菌感染時，它就會將受感染的細胞殺死，以除去入侵的病菌。B型肝炎病毒造成肝炎，乃導因於此。由於B型肝炎病毒是在肝細胞內，所以當細胞毒性T細胞要除去B型肝炎病毒的同時，肝細胞也跟著受損。換句話說，在B型肝炎病毒存在下，再加上體內免疫系統的作用，才會產生肝炎。

（三）影響病毒感染的因素

影響B型肝炎病毒感染過程的因素很多，下面分成三方面討論[14]：

1. 宿主的因素：

初感染時宿主的年齡往往與B型肝炎病毒感染的預後有關，感染的年齡越年輕，成為帶原的比例越高。大部分B型肝炎帶原者是在2歲以前感染，2歲以後才感染就很少成為帶原者[3]。1982年研究顯示學齡前兒童的年感染率約5%，而成為帶原的比例高達25%[15]；相反的，同時大學生的年感染率約2.7%，而成為帶原的比例只有感染者的3.7%[2]。宿主的免疫狀況受抑制時，例如器官移植或癌症患者接受化學治療，其B型肝炎病毒感染往往容易惡化。

2. 母親的帶原狀況：

林等在1985到1990年調查懷孕婦女的B型肝炎帶原率在11~14%，而其中e抗原的陽性率為31~43%[16]。e抗原陽性母親所生的嬰兒，如果沒有接受B型肝炎免疫球蛋白和疫苗接種，其中將近九成的胎兒會變成慢性帶原者[17]。e抗原的陰轉率也和母親的帶原狀況有高度相關，母親的e抗原如果是陽性，則所生小孩的e抗原陰轉時間會延後，但是父親則沒有這種影響[18]。肝硬化及肝細胞癌兒童的母親也絕大多數為帶原者[19,20]。

3. 病毒的因素：

B型肝炎病毒在核前區（precore）的基因突變（mutant）曾被報告與猛爆性肝炎及慢性肝炎之急性惡化有關[21]。但是國內許等的研究發現，核前區的基因突變與猛爆性肝炎沒有特定的相關性。我們的兒童猛爆性肝炎患者血中約36%有核前區的突變，然而在30%的急性肝炎兒童亦可測得此突變[22]。

慢性B型肝炎如果再感染D型肝炎病毒，有可能會使B型肝炎病情惡化[23]。幸好，臺灣兒童的D型肝炎病毒感染率不高[24]。但其他病毒的感染或是藥物毒性，也都有可能惡化B型肝炎的病情。

四、臨床表現

B型肝炎感染的潛伏期約為45~160天，平均120天。在兒童期，B型肝炎感染大多沒有明顯症狀，少部分會有肝炎的表現，像是黃疸、噁心、全身倦怠、胃口不佳等現象。如果能夠在急性感染以後完全清除病毒，人體會發展出具有中和保護效力的B型肝炎表面抗體（anti-HBs），而表面抗原則在感染後自行消失。如果人體無法清除病毒，B型肝炎表面抗原陽性持續6個月以上，而沒有表面抗體產生，則變成慢性帶原（chronic carrier）。

慢性B型肝炎病毒感染之自然病程可分為三個主要的階段：（一）免疫耐受期，（二）肝發炎期（免疫耐受期），（三）不活動期。

帶原兒童在得到感染初期多處於免疫耐受期，e抗原為陽性，e抗體為陰性，血中的B型肝炎病毒DNA濃度很高，此時肝功能多為正常。隨著年齡增長，病程逐漸進入肝發炎期肝功能漸漸出現不正常的變化。肝組織出現發炎及肝傷害狀況。過了一段時間以後，身體的免疫系統會將大量病毒清除，然後e抗原消失，e抗體出現，病毒DNA的濃度下降。此種轉換過程稱為e抗原陰轉（e antigen seroconversion）。經過這種清除過程以後，肝功能就較少出現不正常的變化[25]。此時病人進入不活動期，一般而言病毒量較低。但部份病人（尤其成人）可能發生疾病活化，病毒複製高亦即e抗原陰性肝炎。

在3歲以前，e抗原的清除率很低，其年清除率小於2%；3歲以後，年清除率上升到4~5%左右[26]。母親如果是帶原者，其子女大多是在周產期或嬰幼兒時期得到感染，他們的e抗原清除率比母親不是帶原者的兒童緩慢。在清除e抗原的過程中，70%的帶原兒童可以偵測到血清的氨基丙酸轉氨酵素（alanine

aminotrasferase, ALT) 值上升，數值從〈100IU/L到〉1,000IU/L。其他未被偵測到ALT值上升的帶原者，可能是因為變化很輕微，以至於在間隔6個月的抽血中沒有偵測到。一般而言，兒童的上昇幅度不如成人明顯，只有12.5%會超過300IU/L[18]。

極少數病人會表現為猛爆性肝炎而造成肝細胞大量壞死，其死亡率高達67%。我國嬰兒的猛爆性肝炎，B型肝炎病毒感染是最重要的原因[27]。其中，6個月以下的嬰兒主要是由e抗體陽性母親傳來的周產期傳染，所以他們的發病年齡大多在2~4個月大；6個月以上者，主要來自於輸血，而其供血者大多也是e抗體陽性的帶原者。

極少數B型肝炎帶原兒童會清除其表面抗原，而自動產生表面抗體。國內許等對420名帶原兒童長期追蹤研究發現，B型肝炎表面抗原的年清除率只有0.6%。如果母親為帶原者，其子女比非帶原母親的子女更不容易清除表面抗原[28]。

張等曾對於40名周產期感染的帶原兒童，在2~9歲時作肝功能生化檢查及組織學檢查，發現帶原兒童的肝組織損傷大部分是輕微的，但在很早期就開始變化。其中一名為慢性活動性肝炎，8名是慢性持續性肝炎，30名為慢性非特異性肝炎，2名為正常[29]。

研究顯示帶原者在慢性感染一段時間後，常發生慢性肝炎、肝硬化、肝癌等併發症[30,31]。當肝臟發炎太嚴重超過它的修復能力時，便由增生的纖維組織代替，久了便形成肝硬化。廖等長期追蹤684位臨床病理診斷確定為慢性B型肝炎患者，發現年齡是一個發生肝硬化最重要的因素。年齡越高，肝硬化比例也越高。其他影響因素還有是否曾經屢次急性肝炎發作卻一直沒有e抗原陰轉或是曾經有過失去肝代償功能[32]。肝硬化接著會造成食道靜

脈瘤曲張、肝昏迷和腹水。除了肝硬化外，另一個棘手的疾病就是肝癌。雖然肝癌常常在肝硬化之後才產生，卻不必然如此，兩者可各自獨立進行，當然肝硬化仍然是肝癌發生最重要的危險因子[33]。據估計，在B型肝炎慢性感染者當中，有40%會死於併發症，也就是全世界每年大約會有一百萬人死於B型肝炎感染的併發症[34]。影響B肝e抗原抗體轉換的因素目前並不完全明瞭。宿主與病毒的交互作用是最重要的。將B肝病毒慢性感染者由兒童長程追蹤至成人期，發現宿主的介白質IL-10與IL-12的高分泌基因型較早發生B肝病毒e抗原抗體轉換[35]。男生較早進入青春期者也較早發生B肝病毒e抗原抗體轉換[36]。我國人B肝病毒基因型以B及C型為主。基因型C型之高病毒量維持較久，e抗原抗體轉換也較為緩慢，病程一般較為嚴重[37]。

五、B型肝炎之預防

對於B肝病毒e抗原（HBeAg）陽性母親所生的新生兒，只打一劑B型肝炎免疫球蛋白及三劑B肝疫苗並不足以完全防止母子傳染，特別是子宮內的感染。在665個HBeAg抗原陽性母親所生的高危險群嬰兒，出生24小時內給予B型肝炎免疫球蛋白，緊接著第一劑B型肝炎疫苗。結果發現尚有16位（2.4%）感染B型肝炎，其中12位變成慢性帶原[38]。如果母體的HBV DNA屬於陽性，應該考慮調整B型肝炎免疫球蛋白的劑量，增加一到二劑B型肝炎免疫球蛋白，以增加對胎兒的保護效果[39]。

雖然HBeAg陽性母親的初乳內可以發現B型肝炎病毒DNA[40]，但量極少。母乳由嬰兒口腔餵食，腸道酵素可以破壞分解B型肝炎病毒，使之不活性化。再加上我們會給予新生嬰兒疫苗甚至免疫球蛋白注射，可以進一步預防病毒感染。因此哺育母乳並不會增加B型肝炎感染的危險性，帶原母親仍然可以用母

乳餵食嬰兒[41]。但如果母親病毒含量比較高，而且乳頭有傷口或出血有可能傳給嬰兒，就要小心。

要有效預防B型肝炎病毒感染，最好的方法是預防注射，阻斷母子傳染以避免帶原者產生。自1984年全國性B型肝炎預防注射推展以來，已有效的降低我國15歲以下兒童B型肝炎帶原率至2%以下，兒童肝細胞癌之發生率亦有下降之趨勢[42]。繼續努力推展全民預防注射，未來將可以預防成人的B型肝炎慢性肝病與肝癌。其次是預防水平感染，篩檢血液及其製品，使用可拋棄式針筒，避免與B型肝炎帶原者共用牙刷、未消毒之醫療器具、刮鬍刀等可能接觸到血液或體液之器具等。

（一） B型肝炎疫苗之簡介：

B型肝炎疫苗可分為兩大類，第一類為血漿疫苗，第二類為基因重組疫苗。第一代的血漿疫苗是由帶原者血液純化出來的B型肝炎表面抗原，在高感染地區必須在0、1、2、12個月時，共接種四劑；在低感染地區可於0、1、6個月時注射三劑，其效果與安全性都十分良好。由於全面預防注射推展成功，使帶原者也就是血漿疫苗的來源減少，再加上基因工程技術的進步，目前國內新生兒已經改用第二代的基因重組疫苗。這種疫苗已經被證明與血漿疫苗能同樣有效的防止周產期感染[43]，注射時程是0、1、6個月時注射三劑。國內研究顯示，以0、1、2、12個月的時間表在前一、二劑注射血漿疫苗，後面再以基因重組疫苗補足第三、四劑，其免疫效果與保護效益與傳統的四劑血漿疫苗差不多，也不會有特別的副作用。如果要施行這種混合疫苗的注射時，應該按照血漿疫苗的方法注射四劑[44]。

疫苗接種所產生的保護效果可以維持多久，是大家關心的議題。國內長期追蹤在接種三劑基因重組疫苗的兒童，發現疫苗所提供的保護效果可以達到十五年以上[45,46]，直到學齡兒童時，

雖然有部分疫苗接種者的表面抗體會消失，但仍具記憶免疫力（memory immunity），不需要加強接種[47]。

（二）疫苗接種時間表：

我國政府規定所有孕婦都必須在產前檢驗B型肝炎標記。如果母親是e抗原陽性所生的高危險新生兒，按照規定新生兒必須在24小時內，尤其12小時內，肌肉注射B型肝炎免疫球蛋白0.5毫升，並且於出生24小時內、一個月、六個月時接種三劑疫苗。其中，B型肝炎免疫球蛋白應在出生後24小時內給予。在低危險新生兒，則不建議給予免疫球蛋白。來自母親的抗體與出生以後注射的免疫球蛋白，都不會影響到疫苗的效力，只要接種在不同的部位，免疫球蛋白與疫苗可以同時接種。

準時注射B肝疫苗是我們一直強調的，對建立基本抗體及免疫力是很重要的。減少疫苗接種次數和簡化接種時程，也是我們一直努力的目標。因為不僅可以減少花費，也有助於疫苗接種的普及完成。丘等研究將第二劑的基因重組疫苗延後到一個半月時注射，並且將DPT三合一疫苗與小兒麻痺口服疫苗提前在一個半月時同時接種，對於免疫效果也不會有明顯的影響[48]，所以李等提出簡化的疫苗接種時程[49]。另外陳等對臺灣116個健康青少年的研究發現，在0、6月接種兩劑基因合成疫苗可以得到和現行0、1、6月接種三劑相似的保護效果。雖然兩劑的血清抗體校價比三劑為低，但產生足夠保護抗體的比例一樣，這點對於發展中國家，若想要節約經費施行全面性B型肝炎疫苗接種，是可以考慮選擇的經濟方案[50]。

（三）疫苗禁忌及副作用：

B型肝炎疫苗是副作用很少的疫苗，最常見的副作用是注射部位的局部酸痛。

主要的接種禁忌為：先前接種B型肝炎疫苗或對B型肝炎疫苗的任何成分曾發生嚴重過敏反應者。另如有發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種；若新生兒的出生體重未達2,000公克，於出生1個月後或體重超過2,000公克，即可注射。

B型肝炎疫苗：如果出生體重大於2,000公克，則按照現行規定，在出生後第0、1、6個月接種三劑B型肝炎疫苗[51]。母親是e抗原陽性帶原者，其早產兒應於出生24小時內注射B型肝炎免疫球蛋白，則沒有體重的限制。

（四）意外接觸B型肝炎病毒的處理：

B型肝炎表面抗原陽性母親所生的新生兒，有的在子宮內就會得到感染，所以在照顧這些嬰兒時，也必須注意到他們的血液與體液所可能有的傳染性。剛出生以後，在清除其體表的母親血液時，除了必須帶手套以外，不需要其他特別的措施。在意外情形下，由針刺、皮膚破損、咬傷、或經由眼睛與黏膜，接觸到B型肝炎表面抗原陽性的血液時，有以下的建議處理方式[52]：

1. 如果受暴露者已經是B型肝炎帶原者或已經有表面抗體或核心抗體，則不需特別處理。
2. 如果受暴露者沒有表面抗原、表面抗體或核心抗體，表示從未接觸過B型肝炎病毒，則需在24小時內給予B型肝炎免疫球蛋白。以前未曾注射過疫苗者，應開始接種疫苗；已經完成疫苗接種但測不到抗體者要補接種一劑疫苗；尚未完成疫苗接種規定次數者，則繼續完成疫苗接種。

原則上，造成感染的危險性很高時，可以在24小時以內，盡快接受肌肉注射B型肝炎免疫球蛋白；如果注射時間超過了24小時，保護效果可能較差。且應在扎傷半年和一年後，追蹤肝功能和B型肝炎標誌。

六、B肝預防注射之成效

- (一) 20歲以下在嬰兒期接受過B肝預防注射者兒童及青少年之B型肝炎慢性感染率已下降至0.6~1.7%[53]。
- (二) 兒童猛爆性肝炎發生率已明顯下降。不過嬰兒時期的猛爆性肝炎仍以B肝病毒為主因[54,55]。
- (三) 兒童肝細胞癌發生率已下降。

我國自1984年7月首先開始全國性的B型肝炎預防注射以來，每10萬名6到14歲兒童肝癌年發生率，兒童的肝癌發生率，也持續下降至原來的30~35%，每10萬人從出生於1974~1984年間的0.52~0.54到1984~1990年間的0.13~0.20 ($P < 0.001$) [56,57]。臺灣B型肝炎疫苗全面施打，明顯降低兒童肝癌的發生率，是世界上第一個成功的例子，成為世人矚目及學習的模式，世界衛生組織也致力於將B型肝炎預防注射納入普遍性預防接種 (Expanded Program of Immunization) 計畫。此防癌成效也已延伸至青少年[58]。

雖然疫苗是防止B型肝炎感染最好的方法，但仍有部分疫苗預防失敗的例子產生。e抗原陽性的B肝帶原母親的嬰兒約有10%雖經完整B肝預防注射，仍然變成B肝帶原者，值得注意。此外在1984年政府推動全國性新生兒B型肝炎疫苗注射之前，臺灣已經有10~20%的慢性B型肝炎帶原者[2,3]，所以估計我國B型肝炎帶原者約有3百萬人。其中許多人是所謂的「肝功能正常之帶原者」，他們可能不需治療，只需定期在門診追蹤檢查以早期偵測肝癌等合併症。但有些人則是慢性肝炎急性發作，這群人常需要有效的治療，以減少亞猛爆性肝炎、肝硬化和肝癌等併發症的產生。根據衛生署全國十大癌症死亡原因分析，肝癌名列男性癌症死亡原因榜首或第二名[59]。由此可知，B型肝炎的治療仍非常重要。

七、治療

對於B型肝炎的治療，我們希望達到下列幾個效果：

- (一) 抑制病毒複製或清除病毒，使病毒複製標記（e抗原和HBV DNA）永久消失，並發生e抗原血清陰轉（e抗原消失、e抗體出現）。
- (二) 血液中AST及ALT（就是一般所稱的GOT、GPT）數值恢復正常，使肝臟發炎的情形改善。
- (三) 降低肝纖維化及肝硬化等合併症的進行。
- (四) B型肝炎表面抗原消失，表面抗體出現。

目前被美國FDA及我國衛生署核准治療兒童B型肝炎的藥物只有三種，干擾素（Interferon）和拉美芙錠（Lamivudine，商品名干安能）及干適能（Adefovir）。

（一）干擾素（Interferon）類：

干擾素是藉由抑制病毒活性及促進免疫系統這兩方面來改善肝臟的發炎情況。臨床上可以見到e抗原消失，e抗體出現，肝發炎指數下降，這使得日後發生肝硬化甚至肝癌的機會降低[60]。國內林等的研究也發現，干擾素治療對於B型肝炎病毒的清除，降低肝癌發生機會和延長病人壽命上有長遠的助益[61]。

干擾素治療的對象主要是B型肝炎e抗原陽性的帶原者。在一篇綜合帶原兒童用干擾素治療的分析報告，則顯示e抗原的清除率在干擾素的治療組比對照組稍高，其中71名對照組兒童有2名的e抗原消失，74名接受干擾素治療的兒童則有7名的e抗原消失[62]。許多長程追蹤干擾素治療兒童，發現其表面抗原清除率高於未治療組[63]。在西方國家，干擾素治療慢性B型肝炎的成功率約30~40%，甚至有部份病人的表面抗原會消失。

並不是所有的B型肝炎病人都適合干擾素的治療，例如已經失去代償功能的肝硬化病人就不適合。至於e抗原陰性，e抗體陽

性且有高病毒複製狀況的慢性B型肝炎病人，可以接受做干擾素的治療。

干擾素治療最常見的副作用是像感冒般的症狀：發燒、畏寒、疲倦、肌肉酸痛、頭痛、食慾不振。這些症狀通常是在干擾素注射4~8小時後發生，然後持續約4~12小時。這些副作用，通常是在第一次注射干擾素時較明顯，在第二劑、第三劑注射時，這些副作用就會減輕。一般在一星期之後，大部份的病人已經不會再有這些類似感冒的副作用出現。其他可能的副作用還有掉頭髮、腹瀉或是精神上的副作用，像是變得比較焦慮、憂鬱、煩躁等。這些症狀通常是發生在使用干擾素治療一段時間之後，通常停藥後可自然恢復。此外，約有1/4到一半的病人，其骨髓造血系統會受到抑制，臨床上會出現白血球及血小板降低等現象，不過大部份都不嚴重。

（二）口服抗病毒藥物（Nucleoside/Nucleotide Analogue）

干安能學名為2'-deoxy3'-thiacytidine，俗名為3-TC，商品名「干安能」，是一種核苷酸類似物（nucleoside analogues），最早是用來治療愛滋病[64]，後來發現對抑制B型肝炎病毒複製十分有效[65]。對B型肝炎帶原者接受器官移植或化學治療而引起B型肝炎病毒活化、慢性B型肝炎急性發作甚至肝臟失去代償功能時，是一種有效的治療藥物。除了干安能之外，另有干適能（adefovir），貝樂克（entecavir）喜必福（telbivudine），惠立妥（tenofovir）等美國藥物食品局已核可的口服抗病毒藥物。其中干安能已核可於兒童使用，干適能則只核可於12歲以上的兒童及青少年使用。

目前干安能的主要治療對象是慢性B型肝炎，e抗原陽性，且肝功能異常者。以下就干安能在B型肝炎感染不同的治療對象加以介紹：

1. e 抗原陽性的慢性B型肝炎患者

在兒童接受干安能治療前ALT（GPT）值較高的病人，e抗原血清陰轉率也較高[66,67]；但如果e抗原未消失就突然停藥，血清中HBV DNA的值可能會反彈，接著有復發現象產生。

2. 接受器官移植或化學治療者

B型肝炎帶原者接受器官移植或化學治療時，因免疫能力受到抑制，體內原有的B型肝炎病毒容易繁殖活化而發生急性肝衰竭。若化學治療中包括類固醇則會使情形更加嚴重，因類固醇本身會促進B型肝炎病毒的複製。臨床研究顯示干安能單一治療或合併高濃度B型肝炎免疫球蛋白（HBIG），不僅可以預防肝臟移植患者的B型肝炎復發[68]，並可以治療其他器官移植後B型肝炎的嚴重復發[69,70]。如果B型肝炎病毒活化使病情惡化，干安能的治療愈早則預後愈好。B型肝炎帶原者的癌症病人在接受化療期間，應接受干安能的預防性治療。

雖然干安能等口服抗病毒藥物對B型肝炎的短期治療成果不錯，但目前臨床上仍有一些問題需要克服：

（1）治療期較干擾素長，而且停藥時間不確定：

B型肝炎病毒的DNA可以潛藏於肝細胞核內，而干安能並無法消滅這種ccc DNA。因此，想要用干安能達到根除B型肝炎的目標，必須長期使用直到帶有B型肝炎病毒DNA的肝細胞被自然淘汰掉。

（2）停藥後肝炎復發的可能性：

停藥後肝炎可能復發是一個重要的問題。病人如果e抗原消失、e抗體出現，則停藥後較不會馬上造成肝炎復發，1年內仍保持e抗原陰轉的可能性約70%到80%。但若e抗原未消失，提早停止干安能治療，則有不少人會肝炎復發，少數甚至會有嚴重的肝失

償現象。因此干安能停藥後，病人應至少密切觀察4~6個月，小心肝炎的復發。

(3) 病毒突變種的發生：

理論上干安能治療期愈長，根治慢性B型肝炎的機會愈大。不幸的是，治療期間超過6個月時，病毒就有可能會產生突變抗藥株（YMDD），結果使得血清HBV DNA值再次升高，有些病人會伴隨AST、ALT值的上升，但通常較未治療前的值為低；不過少數病人（如：肝移植病人）可能會造成嚴重B型肝炎急性發作，甚至肝衰竭，要非常小心[71]。在兒童長期使用干安能的研究顯示YMDD變異株發生率在使用後兩年後為49%，3年後則為64%。兒童長期使用干安能3年後若無YMDD變異株，54%會有病毒療效，若有YMDD變異株，則只有5%會有病毒療效[72]。

干安能抗藥性突變株病毒的發生率隨使用時間增加會愈來愈高。在連續治療1年後約為14~32%，治療3年後則約有一半的病人會發生抗藥性突變株。

研究發現治療前的ALT值是預測HBeAg血清陰轉最重要的預測指標。其相關性比有無接受干安能治療、原來的HBV DNA含量、及有無肝硬化等其他三種因素還強[73]。這個發現可以作為選擇治療病人的參考，以避免長期使用後，YMDD突變株的產生。

八、結語

B型肝炎病毒感染是我們國人肝病最重要的原因，其感染起源於兒童期。雖然全民B肝預防注射已將其慢性感染率降至原來的1/10左右，此數字仍高於西方國家未實施B肝預防注射前之數值。如何降低預防注射之失敗率仍須繼續努力。

致 謝

本文承蒙臺大醫院小兒部消化科許宏遠教授、倪衍玄醫師和陳慧玲醫師協助，謹在此致謝。

【作者簡介】

陳志成

◎現職

嘉義基督教醫院小兒胃腸科主任兼臨床醫學研究室主任

◎學歷

臺大醫學系畢

臺大公衛碩士和博士

美國哈佛公衛學院博士後研究

◎經歷

臺大醫院小兒部小兒胃腸次專科訓練

屏東基督教醫院小兒胃腸科主治醫師

衛生署首任駐非洲代表

衛生署三等衛生獎章

2005年中央通訊社十大潛力青年



【作者簡介】

李秉穎

◎現職

臺大醫學院小兒科副教授

臺大醫院小兒部主治醫師

◎學歷

國立臺灣大學醫學系畢

國立臺灣大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

國立臺灣大學醫學院醫學系講師

臺大醫院小兒部住院醫師



張美惠

◎現職

臺灣大學醫學院小兒科特聘教授

臺灣大學醫學院附設醫院肝炎研究中心主任

◎學歷

臺灣大學醫學院醫學系畢業（1967-1974）

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科住院醫師及
總住院醫師（1974-1977）

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科住總住院醫
師（1977-1978）

臺灣大學醫學院附設醫院內科胃腸科研修醫
師（1977-1979）

美國加州大學小兒胃腸科研修醫師（1981年
1月至12月）



◎經歷

- 臺灣大學醫學院附設醫院小兒科主治醫師（1978～迄今）
臺灣大學醫學院小兒科講師（1979～1985）
臺灣大學醫學院小兒科副教授（1985～1990）
臺灣大學醫學院附設醫院小兒部胃腸肝膽科主任（1985～迄今）
臺灣大學醫學院小兒科教授（1990～迄今）
臺灣大學醫學院小兒科主任及附設醫院小兒部主任（1996～2003）
美國國家衛生院（NIH）國家癌症院（NCI）實驗癌症成因研究室訪問教授（2004）
臺灣大學醫學院小兒科特聘教授（2008～迄今）
臺灣大學醫學院附設醫院肝炎研究中心主任（2009～迄今）

【參考文獻】

1. West DJ, Calandra GB, Ellis RW. Vaccination of infants and children against hepatitis B. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:585-601.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Ko YC, Twu SJ. Incidence of hepatitis among students at a university in Taiwan. *Amer J Epidemiol.* 1983;117:213-22.
3. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, 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;18:301-7.
4. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *New England J Med* 1975;292:771-4.
5. Chen DS, Hsu HM, Sung JL, Hsu TC, Hsu ST, Kuo YT, Lo KJ, Shih YT. 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.
6. Tsen YJ, Chang MH, Hsu HY, Lee CY, Sung JL, Chen DS. Seroprevalence of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1989: five years after a mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1991; 34 (2) :96-9.

7. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. Comment in: *JAMA* 1996; 276 (11) :906-8.
8. Hoofnagle JH. Type B hepatitis: Virology, serology and clinical course. *Semin Liver Dis* 1981; 1:7-14.
9. Pastore G, Dentico P, Angarano G, Lapedota E, Schiraldi O. Infectivity markers in HBsAg chronic carriers and intrafamilial spread of hepatitis B virus infection. *Hepato-Gastroenterology* 1981; 28:20-2.
10. Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations: use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 1982; 97:367-9.
11. Chen DS, Lai MY, Lee SC, Yang PM, Sheu JC, Sung JL. Serum HBsAg, HBeAg, anti-HBe and hepatitis B viral DNA in asymptomatic carriers in Taiwan. *J Med Virol* 1986;19:87-94.
12. Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, Kawana T, Mizuno M. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal Blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J of Pediatr* 1987; 111:877-81.
13. Hsu SC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee CY. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:66-9.
14. Chang MH. Hepatitis B virus infection in children: Epidemiology, natural course and prevention in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996;95:593-8.
15. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmunness W, Chen KP. Incidence of hepatitis B virus infection in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:198-204.
16. Lin HH, Hsu HY, Lee TY, Hsieh RP, Chen PJ, Chen DS. Age-specific prevalence of hepatitis B surface and e antigenemia in pregnant women in Taiwan. *Asia-Oceania J OBstet Gynaecol* 1994;20:141-145.
17. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;1099-102.

18. Chang MH, Sung JL, Lee CY, Chen JC, Chen JS, Hsu HY, Lee PI, Chen DS. Factors affecting the clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. *J Pediatr* 1989; 115:385-90.
19. Chang MH, CHEN DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989;64:2377-2380.
20. Sung JL, Chen DS. Maternal transmission of hepatitis B surface antigen in patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Scand J Gastroent* 1980;15:321-324.
21. Omata M 1991, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1699-704.
22. Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Hsieh KH, Ni YH, Chen PJ, Chen DS. Precore mutant of hepatitis B virus in childhood fulminant hepatitis B: an infrequent association. *J Infect Dis* 1995;171:776-81.
23. Maggiore G 1985, Hadchouel M, Sessa F, Vinci M, Craxi A, Marzani MD, De Giacomo C, Alagille D. A retrospective study of the role of the delta agent infection in children with HBsAg positive chronic hepatitis. *Hepatology* 1985;5:7-9.
24. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY. Hepatitis D virus infection in children with acute or chronic hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Pediatr* 1988;112:888-92.
25. Chen DS. From hepatitis to hepatoma: Lessons from type B viral hepatitis. *Science* 1993; 262:369-370.
26. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen Before three years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92.
27. Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC, Lai MY. Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:34-9.
28. Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen JS, Hsu HC, Chen DS. Spontaneous loss of HBsAg in children with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1992;15:382-386.
29. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of

asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988; 8:374-7.

30. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. *Acta- Hepato-Gastroenterol* 1978; 25:423-430.
31. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2 (8256) :1129-33.
32. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: A prospective study. *Hepatology* 1988; 8:493-496.
33. Chen DS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: New light on an old story. *J Gastroenterology and Hepatology* 1993;8:470-475.
34. Ghendon Y. WHO strategy for the gloBal elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine* 1990;8 (Suppl.) :S129-33.
35. Wu JF, Wu TC, Chen CH, et al. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion. *Gastroenterology* 2010;138:165-72.
36. Wu JF, Tsai WY, Hsu HY, et al. Effect of pubertyonset on spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion in men. *Gastroenterology* 2010;138:942-8.
37. Ni YH, Chang MH, Wang KJ, et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:1733-8.
38. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at Birth: a long-term follow-up study. *J Pediatr* 1998; 133 (3) :374-7.
39. Lin HH, Chang MH, Chen DS, Sung JL, Hong KH, Young YC, Yang KH, Lee TY. Early predictor of the efficacy of immunoprophylaxis against perinatal hepatitis B transmission: analysis of prophylaxis failure. *Vaccine* 1991; 9:457-60.
40. Lin HH, Hsu HY, Chang MH, Chen PJ, Chen DS, Hepatitis B virus in the colostrum of HBeAg-positive carrier mothers. *J Pediatr Gastroenterology & Nutrition* 1993; 17:207-10.
41. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against Breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-1.

42. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New Engl J Med* 1997; 336:1855-9.
43. Lee CY, Huang LM, Chang MH, Hsu CY, Wu SJ, Sung JL, Safary A. 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.
44. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chen JM, Chang MH. A follow-up study of combined vaccination with plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in infants. *Vaccine* 1995; 13:1685-9.
45. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH. 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; 126:716-21.
46. Huang LM, Chiang BL, Lee CY, Lee PI, Chi WK, Chang MH. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to Booster in children Born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1999; 29:954-9.
47. Shih HH, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Ni YH, Chen DS. Long term immune response of universal hepatitis B vaccination in infancy: a community-Based study in Taiwan. *Pediatr Infect Disease J* 1999; 18:427-32.
48. Chiu HH, Huang LM, Lee PI, Safary A, Lee CY. Diphtheria, tetanus and whole cell pertussis vaccine combined with hepatitis B vaccines: a comparison of two doses (10 ug and 5 ug) . *Pediatr Infect Disease J* 1998; 17:206-211.
49. Lee CY, Lee PI, Huang LM, Chen JM, Chang MH. A simplified schedule to integrate the hepatitis B vaccine into an expanded program of immunization in endemic countries. *J Pediatr* 1997; 130:981-6.
50. Chen CC, Chang MH, Lee HC, Twu SJ, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in healthy adolescents on two-dose schedule. *Chung-Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko i Hsueh Hui Tsa Chih.* 1999; 40:157-60.
51. Huang FY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang LY, Liu SC. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Arch Dis Child* 1997;77:F135-8.

52. 臺大醫院感染事件處理流程1998
53. Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: Impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287-93.
54. Kao JH, Hsu HM, Shau WY, Chang MH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. *J Pediatr.* 2001 ; 139 : 349-52.
55. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, et al. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology.* 2004; 39 : 58-63.
56. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 26; 336 : 1855-9.
57. Chang MH, Chen TH, Hsu HM, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* ; 2005 ; 11 : 7953-7.
58. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccination: A 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-55.
59. 中華民國九十五年衛生署生命統計資料。
60. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
61. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term Beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-975.
62. Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23: 131-7.
63. Lai CL, Lin HJ, Lau JN, Flok AS, Wu PC, Chung HT, Wong LK, Leung MP, Yeung CY. Effect of recombinant alpha2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med* 1991; 78:155-63.

64. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, MacArthur RD, Santana J, Quinn JB, Kuritzkes DR, Fallon MA, Rubin M. Treatment with lamivudine, zidovudine, or Both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995;333:1662-9.
65. Lai CL, Ching CK, Tung AK, Li E, Young J, Hill A, Wong BC, Dent J, Wu PC. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997;25:241-4
66. Lai CL, Chien RN, Nancy Leung WY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. C.L.Lai etc. *New England J Medicine* 1998; 339:61-8.
67. Jonas MM, Mizerski J, Badia B, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002 ;346 : 1706-13.
68. Yao FY, Osorio RW, RoBerts JP, Poordad FF, Briceno MN, Garcia-Kennedy R, Gish RR. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant & Surgery* 1999;5:491-6
69. Jung YO, Lee YS, Yang WS, Han DJ, Park JS, Park SK. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:733-7.
70. Picardi M, Selleri C, De Rosa G, Raiola A, Pezzullo L, Rotoli B. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic Bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998;21:1267-9.
71. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-72.
72. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43: 225-32.
73. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:770-4.

B型以外的病毒性肝炎

張美惠

肝炎病毒是以人體肝細胞為最主要的感染對象之病毒，目前已知有A、B、C、D、E等五型。其中A型及B型肝炎病毒感染好發於兒童時期，C型及D型好發於特殊高危險群，至於E型則好發於青春期及年輕成人。雖然像EB病毒，巨細胞病毒（CMV），登革病毒（Dengue Virus）等也會造成肝炎，但它們往往侵犯全身多種組織，故不列入肝炎病毒中。除了B型肝炎在另一章節中已簡介之外，茲將上述幾種肝炎在兒童期的現況作一簡介：

一、A型肝炎

A型肝炎病毒為一7.5Kb的核糖核酸（RNA）病毒，它的大小為27nm。目前所知A型肝炎病毒基因只產生一種抗原，所以在受感染者之血中亦只測得對此抗原之IgG及IgM抗體。IgM抗體在肝功能異常後一週內達頂點，約八週內降低濃度，IgG抗體則在4至8週出現，可持續數十年。

在衛生環境較差之地區，A型肝炎病毒感染主要發生於兒童時期，在衛生環境較好的地區，則A型肝炎病毒感染主要發生於成人期。最近十餘年來，由於衛生環境的改善，世界上許多地區

的A型肝炎病毒血清流行病學的型態有很大的改變。這些地區包括我國、東南亞、東南歐等地。在這些地區，有愈來愈多的年輕人及兒童沒有感染過A型肝炎病毒。這些人也是未來一旦A型肝炎大流行時的高危險對象。由我們於1984、1989、及1999年在臺北地區所作的血清流行病學研究顯示，與1978年至1981年間的研究報告比較，兒童的A型肝炎病毒抗體血清陽性率有明顯下降的趨勢[2-4]。在1989年時，10歲以前臺灣的兒童幾乎完全沒有A型肝炎的抗體了，但中國大陸及東南亞仍為A型肝炎好發地區[5-7]。其感染途徑為由患者糞便所污染，或海產生吃或半熟即吃均可能受感染。游泳池亦為可能傳染A型肝炎病毒之處。上海地區在1988年的A型肝炎大流行，至少有31萬人得病，50餘人死亡。其感染來源即是雙瓣類的海鮮毛蚶。後來隨著政府1995年以來成功地在臺灣山地區免費對幼童於15個月大時施打A型肝炎疫苗，A型肝炎在臺灣山地區已大為減少了。

A型肝炎病毒潛伏期為2至6星期，其臨床表現以黃疸、發燒、全身倦怠、胃口不佳、深色尿及輕微腹痛等為主要症狀。兒童感染了A型肝炎病毒後出現黃疸等症狀的比例較成人為低，約只為成人的十分之一。造成猛爆性肝炎而死亡者小於0.1%。往往在潛伏期後期及前驅症狀出現時糞便中即排出A型肝炎病毒，但在黃疸出現後，病毒之排泄即急速減少。A型肝炎至今仍只有急性肝炎，未有慢性肝病被報告。

預防A型肝炎最好的方法是疫苗注射。目前已開發成功上市的A型肝炎疫苗為非活化疫苗。此種疫苗在我們及其他學者的臨床試用研究均顯示注射二（0、6）至三劑（0、1、6個月）後，在兒童可以產生百分之百的抗體，而且只有極輕微的副作用，如局部紅腫酸痛，或微燒，倦怠，食慾不振等，對肝功能亦無不良影響。其抗體產生效益非常好，兒童施打一劑A型肝炎疫苗已有95%

可產生抗體，二劑之後百分之百產生抗體[8]。完成預防注射後，抗體可持續大約25年左右[9]。以前建議2歲以前兒童施打本疫苗，目前A型肝炎疫苗已降低使用年齡，建議可用於12個月以上的兒童。目前建議每個孩童施打二劑（相隔6個月）。在泰國A型肝炎流行地區，A型肝炎疫苗確實很有效地預防了A型肝炎[10]。此疫苗將可以取代過去用來作預防的免疫球蛋白。過去對於剛受感染者，可以馬上肌肉注射0.02ml/kg的免疫球蛋白來防止疾病。不過此為被動免疫，保護效益不長久，最好還是以A型肝炎疫苗主動預防，在預定赴流行地區之前二至四週先注射一劑疫苗，在六個月後，再注射一劑以延長保護效益。台灣山地鄉過去一直是A型肝炎流行地區。我國衛生署自1995年以來在山地鄉為15個月大幼童施行全面性A型肝炎預防注射，成效良好，已控制A型肝炎在山地鄉的流行了。以色列是世界目前首先實施全民A型肝炎預防注射的國家，預防成效良好。目前美國等國家也已將A型肝炎疫苗列入所有兒童應注射之疫苗。

二、C型肝炎

（一）病毒簡介：

C型肝炎病毒屬黃熱病毒科，是一個單股RNA病毒，其基因約含9,600個鹼基，外面覆蓋一層脂質外套。它的基因可分為結構區及非結構區基因。結構區基因可製造核心蛋白（core）及外套蛋白（envelope）1及2。非結構區基因可製造NS2，NS3，NS4 A及NS4B，NS5A及NS5B等蛋白，具蛋白酶，RNA聚合酶等之功能性蛋白[11]。

過去經由注射或輸血，有所謂非A非B型肝炎，會引發慢性肝炎，肝硬化，甚至肝炎。自從1989年Chiron公司郭及朱等人，自非

A非B型肝炎患者血液所注射感染之黑猩猩血中發現C型肝炎病毒之序列後，一連串有關C型肝炎的研究便在世界各地展開了。[12]

由於此病毒核酸之表現，可作出C型肝炎抗原，因而製成測試C型肝炎抗體之試劑。接著各地許多學者發表當地C型肝炎病毒核酸之序列，與Chiron公司之原型作比較。我國陳等亦發表臺灣株，與日本學者所報告較相近，可合稱為東方型。由於C型肝炎病毒在病人血清及組織中量很少，不易直接測得，故往往需藉著反轉錄－聚合酶反應（RT-PCR）將之在試管中增多，方能測出其RNA之存在與否。目前血清C型肝炎病毒核酸之定量已成為治療前後評估之重要工具。C型肝炎病毒可分為6個基因型（基因型1至6）[13]，C型肝炎病毒培養困難，使其生活史的了解不易，直至最近終於可以成功的在體外培養及複製[14]。

由於診斷工具之增加，對於C型肝炎之流行病學、傳染途徑、臨床表現、組織學、治療、疫苗之開發，以致病毒構造、產物、特性、免疫及致病機轉方能進一步之探討[15]。

（二）流行病學：

美國、歐洲、日本及臺灣等地成人在不同研究報告中，一般人的C型肝炎抗體盛行率各有不同，但大多在0.5至2.0%之間。世界各地兒童的C型肝炎抗體盛行率則都很低。我們在北市兒童之研究結果亦很低（0.13%）[16]。臺灣南部地區之C型肝炎村感染對象仍以成人為主，但其兒童之C型肝炎病毒感染率仍較其他地區稍高。在埃及等C型肝炎好發區，其兒童的發生率也較世界其他地區為高。兒童主要感染者多為高危險群，以反覆或大量輸血使用血液製品及母嬰傳染為主。

（三）傳染途徑：

輸血及注射血液製品，是C型肝炎病毒重要傳染途徑，約佔

患者之一半。其他傳染途徑包括注射、性傳染、家庭內的密切接觸、母子感染等，均為可能之傳染途徑。但與B型肝炎之母子感染比較，C型肝炎在周產期感染的比率低很多。

母親為慢性C型肝炎病毒感染的嬰兒是C型肝炎病毒感染之高危險群，其母親血中C型肝炎病毒濃度是決定傳染至嬰兒與否最重要的因素。若母親非愛滋病毒感染者，則傳給嬰兒之機會平均約5%[21]；若母親合併愛滋病毒感染，則嬰兒受感染的機率更高（約5至36%，平均16%）。母乳哺育並非感染C型肝炎病毒的重要途徑，母乳中雖可出現C型肝炎病毒，但其濃度遠低於血中病毒濃度，目前並未有經母乳傳染C型肝炎病毒之個案報告。臺灣地區母親為藥癮者有增加趨勢，其嬰兒感染C型肝炎病毒（合併或未合併愛滋病）之狀況得注意。

臺灣地中海貧血兒童在1992年全面篩檢血液C肝抗體前，接近一半兒童受C型肝炎病毒感染，開心手術兒童約5%受感染[17]。在血液篩檢C肝抗體標記之後，已幾乎未再有受感染者。然而母嬰傳染則在血液全面篩檢C肝抗體之後仍存在，我們過去在臺灣的研究顯示母嬰傳染的數據高至15%[18]，全世界的C型肝炎孕婦所生嬰兒感染率平均為5%[19]。

（四）各種肝病之C型肝炎病毒抗體盛行率：

成人慢性非A非B型肝炎之C型肝炎抗體陽性率為60~90%，急性非A非B型肝炎之C型肝炎抗體陽性率則為15~50%，肝細胞癌患者陽性率：美國7.1%，日本77.5%，臺灣10~20%。我國慢性非A非B型肝炎患童75%為C型肝炎抗體陽性，急性非A非B型肝炎則29%陽性。新生兒肝炎患者之C型肝炎抗體陽性率極低，其他各種肝病包括B型肝炎及肝細胞癌等患者之抗體陽性率亦很低，接近0%[16]。

（五）病理變化：

兒童感染C型肝炎病毒者其肝細胞呈現廣泛性但多為較輕之病變，如脂肪變化，出現嗜酸性體，或巨細胞變化。其間質則出現淋巴濾泡，膽道炎性病變亦常見。但仍有重症者，可表現肝硬化現象。

（六）病毒基因在兒童C型肝炎病程中之變化：

兒童C型肝炎病毒基因型之分佈，與成人相似。在西方國家常見Ia，Ib，或其混合存在，在亞洲國家的兒童則最常見Ib型。C型肝炎病毒在人體內之核酸變異率相當高。C型肝炎病毒慢性感染的母親體內常見多種相近基因但不同序列之混合病毒群（quasispecies），我們比較受感染之嬰兒與其母親的C型肝炎病毒時，發現其嬰兒的病毒傾向於以母體中多種序列中之單一基因序列為主體[21]。隨著嬰兒年齡增長，其病毒核酸變異有逐漸增加的趨勢。

感染C型肝炎病毒之地中海貧血病童在接受骨髓移植後，因為免疫抑制劑的作用，其體內病毒基因變異率低。隨著病人免疫力之回復，病毒之變異率又逐漸增加[22]。

（七）兒童C型肝炎之自然史

經由長程追蹤之後發現C型肝炎病毒感染後在兒童變慢性感染比率約為60~80%[20]。我們長程追蹤42名慢性感染C肝病毒兒童約10.1年，發現血中C型肝炎病毒濃度小於 4.5×10^4 IU/ML者較易在追蹤中清除C型肝炎病毒。[23]

（八）治療：

以三百萬單位劑量干擾素 α 治療兒童慢性非A非B型肝炎六個月，肝功能獲緩解及C肝病毒清除率約為36%至68%[24,25]。再繼續追蹤6至24個月，仍保持肝功能正常及C肝病毒清除率者約

爲36%至56%。以傳統干擾素合併Ribavirin治療兒童C型肝炎之經驗仍有限，但效果初步看來還不錯[26]。共118名兒童因C型肝炎接受此治療，有46%兒童達到持續性病毒反應（SVR），其中基因型二及三型者達到84%之SVR，而基因型一型者則只有36%之SVR。長效型干擾素（peginterferon α -2b）合併Ribavirin在62名2至17歲之兒童及青少年共使用48週，在基因型第二及第三型100%均SVR，在第一型基因型病人則47.8%達到SVR[27]。目前開發中的小分子藥物（例如蛋白酶抑制劑或聚合酶抑制劑等），加入干擾素及Ribavirin之合併治療，可提升C型肝炎病毒第一型基因之治療效果[28,29]。

（九）預防：

血液全面性篩檢C型肝炎抗體已很有效地減少兒童輸血後的C型肝炎病毒感染及肝炎，我們的研究顯示，過去開心手術兒童，輸血後C型肝炎病毒感染率爲5%，在臺灣血液全面篩檢C肝抗體之後，幾乎變成0%[17]。血液篩檢亦很有效地預防了血友病，地中海貧血，及其他反覆輸血之兒童感染C型肝炎病毒的機會。但對於母嬰感染及其他途徑的感染仍須仰賴有效的C肝疫苗來預防。目前已有C型肝炎疫苗正進行臨床試驗中[30]，第一個進入臨床試驗的C肝疫苗是以基因重組蛋白（C肝病毒外套蛋白E1及E2）爲基礎所作的疫苗。也有以類病毒顆粒或DNA爲基礎的C肝疫苗，仍在研發中。

三、D型肝炎

D型肝炎病毒爲一有缺陷的RNA病毒，其基因爲1.7Kb之單股環狀RNA，它的傳染需B型肝炎病毒之協助，所以它的感染只發生於B型肝炎帶原者，或與B型肝炎病毒同時感染。我國兒童感

染D型肝炎者極少，過去我們曾檢驗150名肝功能正常之B型肝炎帶原兒童，結果血清D型肝炎抗體陽性率為0[31]。在十年的研究中，29名急性肝炎兒童中3名（10.3%）D型肝炎抗體陽性，68名慢性B型肝炎兒童中，只1名（1.5%）D型肝炎抗體陽性。義大利為D型肝炎好發地區，在義大利兒童則較常見慢性B型肝炎兒童因重複感染了D型肝炎而使病情惡化。隨著全面性B肝預防注射在嬰兒之推展，D型肝炎在兒童已很少見。D型肝炎目前主要經由藥癮及性傳染之途徑。

四、E型肝炎

此病毒為一正性RNA病毒，它的大小約30nm。好發於中亞，非洲及南美等地的年輕人。兒童病例較少被報告，多為青少年。它會引起急性及猛爆性肝炎，孕婦得此病毒感染尤其易生猛爆性肝炎，它的傳染途徑為糞口傳染，潛伏期15至64天。

五、其他肝病須與肝炎病毒作鑑別診斷者

在診斷兒童病毒肝炎的同時，應小心排除新陳代謝肝病及藥物性或中毒性肝炎之可能性，以防誤診。另外，像EB病毒，巨細胞病毒（CMV）等喜歡同時感染兒童的肝臟及身體其他系統之病毒，亦必須列入鑑別診斷中。尤其巨細胞病毒在新生兒肝炎扮演了重要的角色[32]。在登革熱流行地區，登革熱病毒亦可造成肝炎，甚至猛爆性肝炎，值得注意。

六、結論

由以上簡介看來，隨著分子生物學的進步，以前的非A非B型肝炎病毒現在已知的有C型及E型肝炎病毒，但仍有少數為非A，非B，非C，非D，非E病毒，等待未來的研究進一步找出新病毒。由

我們過去及其他學者研究顯示，GB病毒及TT病毒在急慢性非A至E型肝炎，並未扮演重要角色[33,34]。但目前未明之肝炎病毒很顯然對於兒童肝炎的病因所佔比率並不高。目前我國兒童仍以A，B，C型肝炎為主，尤其B型肝炎，至今仍是兒童肝炎之主因。

【作者簡介】

張美惠

◎現職

臺灣大學醫學院小兒科特聘教授

臺灣大學醫學院附設醫院肝炎研究中心主任

◎學歷

臺灣大學醫學院醫學系畢業（1967～1974）

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科住院醫師及
總住院醫師（1974～1977）

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科住總住院醫
師（1977～1978）

臺灣大學醫學院附設醫院內科胃腸科研修醫
師（1977-1979）

美國加州大學小兒胃腸科研修醫師（1981年
1月至12月）

◎經歷

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科主治醫師
（1978～迄今）

臺灣大學醫學院小兒科講師（1979～1985）

臺灣大學醫學院小兒科副教授（1985～
1990）



臺灣大學醫學院附設醫院小兒部胃腸肝膽科主任（1985～迄今）

臺灣大學醫學院小兒科教授（1990～迄今）

臺灣大學醫學院小兒科主任及附設醫院小兒部主任（1996～2003）

美國國家衛生院（NIH）國家癌症院（NCI）實驗癌症成因研究室訪問教授（2004）

臺灣大學醫學院小兒科特聘教授（2008～迄今）

臺灣大學醫學院附設醫院肝炎研究中心主任（2009～迄今）

【參考文獻】

1. Melnick JL. History and epidemiology of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995; 171 (Suppl 1) : S2-8.
2. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1985; 17: 297-301.
3. Tzen KT, Chang MH, Tsen YJ, Lee CY, Chen DS. Hepatitis A virus infection in Taipei city in 1989. *J Formosan Med Assoc* 1991; 90: 138-40.
4. Tseng HY, Lu CY, Lee CY, et al. Hepatitis A virus infection in Taiwan 1999. *J Formosan Med Assoc* 2001; 100:604-7.
5. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in the 1988 Shanghai epidemic. In *Viral Hepatitis and Liver disease*, ed. FB Holinger, SM Lemon and H Margolis, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, pp 76-8.
6. Yap I, Guan R. Hepatitis A seroepidemiology in Singapore : a changing pattern. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1993; 87: 22-3.
7. Wu JS, Lu CF, Wu LZ, et al. Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection between two regions in Taiwan differing in socioeconomic status. *J Formosan Med Assoc* 1993; 92: 812-5.
8. Hong YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 359-62.
9. Fan PC, Chang MH, Lee PI, Safary A, Lee CY. Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A virus vaccine in healthy children : results after 5 years.

Vaccine 1998; 16: 232-5.

10. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271 : 1328-34.
11. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25 : 1527–1538.
12. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An Assay for Circulating Antibodies to a major etiologic virus of human non-A, Non-B hepatitis. *Science*, 244 ; 362-4.
13. Robertson B, Myers G., Howard C, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. *International Committee on Virus Taxonomy. Arch Virol* 1998; 143 : 2493–2503.
14. Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 2005; 309 : 623-6.
15. Erensoy S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. *Journal of Clinical Virology* 21 (2001) 271–281.
16. Chang MH, Lee CY, Chen DS. Minimal role of hepatitis C virus infection in childhood liver diseases in an area hyperendemic for hepatitis B infection. *J Med Virol* 1993; 40: 322-5.
17. Ni YH, Chang MH, Lee CY, et al. Post-transfusion hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr* 1994; 124: 709-13.
18. Ni YH, Lin HH, Chen PJ, Hsu HY, Chen DS, Chang MH. Temporal profile of hepatitis C virus antibody and genome in infants born to mothers infected with hepatitis C virus but without human immunodeficiency virus coinfection. *J Hepatol* 1994; 20: 641-5.
19. Chang MH. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Clin Invest Med* 1996; 19: 368-72.
20. Chang MH, Ni YH, Hwang LH, et al. Long-term clinical and virologic outcome of primary hepatitis C virus infection in children: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 769-73.
21. Ni YH, Chang MH, Chen PJ, Lin HH, Hsu HY. Evolution of hepatitis C virus quasispecies in mothers and infants infected through mother-to-infant transmission. *J Hepatol* 1997; 26: 967-74.

22. Ni YH, Chang MH, Lin KH, Chen PJ, Lin DT, Hsu HY, Chen DS. Hepatitis C virus infection in thalassemic children : The clinical and molecular studies. *Pediatr Research* 1996; 39: 323-8.
23. Chen ST, Ni YH, Chen PJ, et al. *J Viral Hepatitis* 2009; 16: 796–801.
24. Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, et al. Recombinant interferon-alpha therapy in children with chronic C. *Hepatology* 1995; 22: 1623-7.
25. Chang MH. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 2000; 14: 341-350.
26. Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: Efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005;42:1010-8.
27. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013-8.
28. Mc Hutchison JG, Manns MP, Muir AF, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
29. Kwo PY, La witz EJ, Mc Cone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1) : an open-label, randomized, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376:705-16.
30. Mc Neil C. Hepatitis C vaccine approaches phase II trial. *JNCI* 2006;98:301-2.
31. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY. Hepatitis D virus infection in children with acute or chronic hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Pediatr* 1988; 112: 888-92.
32. Chang MH, Huang ES, Kao CL, Hsu HY, Lee CY. Polymerase chain reaction to detect human cytomegalovirus in the liver of neonatal hepatitis infants. *Gastroenterology* 1992; 103: 1022-5.
33. Lai MW, Chang MH, Hsu HY. Non-A, non-B, non-C hepatitis, its significance in pediatric patients and the role of GB virus-C. *J Pediatr* 1997; 31: 536-40.
34. Chen HL, Chang MH, Lin HH, Ni YH, Hsu HY, Wang JT, Chen DS. Antibodies to E2 protein of GB virus C/ hepatitis GB virus in children : different responses by the age of infection. *J Pediatr* 1998; 133: 382-5.

白喉與疫苗

李文珍

一、前言

白喉造成人類疾病已經有2,500年的歷史[1]。它的名字來自於希臘文，“korynee”意指其杵狀端，“diphtheria”則形容它在人類咽喉形成皮革狀的被膜。歷史上，早在西元前1,500年埃及人的記載，便提及一種主要發生在兒童且會造成呼吸困難及肢體麻痺的咽喉疾病[2]。十七世紀的西班牙，則開始看到正式的病例報告。十八世紀的西南歐，每12年就暴發一次流行。十八世紀初，在新英格蘭的白喉大流行，使得2.5%的人口死亡，有三分之一的兒童死於此次流行[3]。在類毒素治療發明之前，白喉是15歲以下兒童的三大死因之一[4]。西元1884年，Friedrich Loffler首次分離出白喉桿菌，1890年發現抗毒素血清，可使動物免於白喉疾病。1913年，Theobald Smith及von Behring成功地以毒素－抗毒素混合液注射兒童，達到免疫的目的。1930～1945年間，大部分的西方國家均完成兒童預防注射的規劃並實施。

此病的致病源是革蘭氏陽性的白喉棒狀桿菌（*Corynebacterium diphtheriae*），人類是唯一已知的宿主，傳染的途徑是經由與病患或帶原者之呼吸道分泌物接觸，極罕見的情況下，皮膚和非活體媒介亦會傳染[4]。

1920年代在美國，每年有十萬至二十萬個白喉患者，且每年有13,000~15,000名因此死亡，1940年代晚期，白喉類毒素之普遍使用，使得白喉的病患數下降，美國自1980年~1999年，僅有49個白喉個案被報告[1,4]。

臺灣地區於民國37年及43年分別引進類毒素及白喉、百日咳、破傷風三合一疫苗。民國46年臺灣地區白喉有2,186病例（發生率為每千萬人口1,260人）。民國69年則降至4個病例（發生率為每千萬人口23人），70至76年並無病例發生，民國77年曾出現一病例，之後再無病例發生。死亡人數則從民國46年220人（死亡率每千萬人口265人），降至民國62年4人死亡（死亡率每千萬人口2.6人），致死率亦從民國42年16%降至62年4%，之後再無死亡病例[5]。

臺灣地區過去流行季節係自晚秋開始，而以11月、12月為最高峰，春末以後逐漸降低至夏季最低[5]。但夏季仍偶有皮膚白喉的盛行[7]。就流行地區而言，白喉的發生和人口密度有關聯，臺北市的病患為最多，彰化及臺北二縣也頗多，以鄉鎮分析則以人口密度高之鄉鎮病患較多[5]。

近年來無論在發展中國家（包括中國大陸、約旦、蘇丹、葉門、阿爾及利亞等），及已發展國家（美國、瑞典、德國）均有小範圍的白喉流行。最著名的大型流行是發生在東歐，大多為蘇聯、烏克蘭及其鄰近之國家。自1990年初~1996年底，於前蘇聯（former Soviet Union）及其15個新獨立洲國家（new Independent States），白喉的流行造成了幾乎15萬的報告案例及5,000名病患的死亡。特別的是，大多數的個案為成人，甚至有些國家成人的案例佔80%左右[3,7,8]。這樣的經驗，和疫苗發明之前的年代，白喉是兒童殺手的經驗是不同的。這一次的大流行是全面實施預防接種後的第一次大流行。中國大陸於民國77~78年曾有一次小流

行，共有103個白喉的案例。根據世界衛生組織的報告，2000～2005年，在世界上每年還有上百以上白喉案例的國家，有印度、印尼、阿富汗、孟加拉、俄羅斯等。爲了防堵白喉的威脅，這些國家必須重新檢討預防計劃，並執行其他公衛方面的努力。

二、微生物

白喉桿菌（*Corynebacterium diphtheriae*）是一種革蘭氏陽性桿菌，非運動型，兼性厭氧，在有氧及37°C的環境下，生長最好。生長的需求較爲複雜，需要八種必需氨基酸。它會分解葡萄糖和麥芽糖，產生酸但不產氣，也不會產生尿素酶，可將硝酸鹽還原成亞硝酸鹽。在含potassium tellurite之選擇性培養基上，可長出灰黑色的菌落。顯微鏡之下，可見革蘭氏陽性桿菌並列成行，或相互形成銳角，如“V”或“L”字型[10]。分離出來後，必須和皮膚和咽喉內常在之其他（*Corynebacterium*）菌種作鑑別診斷[4,6,7]。世界衛生組織白喉工作小組建立了ribotype的資料庫，目前已發現有45種分型的菌株[2]。

會製造毒素的菌株，才會引起嚴重的病症。依照生長在培養基的情形，將菌株依集落型態分爲沉重型、中間型、belfanti及輕型四種，雖然最嚴重的疾病常是由沉重型所引起，但任何菌株均有可能產生毒素[3,5,6]。缺乏含溶素原之噬菌體（lysogenic phage）的白喉桿菌，不會分泌外毒素，在實驗室或自然界中，此類白喉桿菌會受到噬菌體的感染而成爲可釋出毒素之菌株[3]。

三、致病機轉或免疫學

人類的鼻咽部若受到會製造毒素的白喉桿菌之感染，此毒素會抑制正常細胞之蛋白質合成，引起局部組織破壞及膜之形成，毒素可經由血液到達全身，主要會造成心肌炎、神經炎，血小板

低下及蛋白尿[4,6]。

白喉毒素是62,000 dalton之多胜肽（polypeptide），包含兩個部分，A節段進入真核細胞，使其無法合成蛋白質的前驅物。B節段負責和細胞之接受體結合。白喉毒素的毒性很強，單一分子即可於數小時之內阻斷蛋白質合成[3]。

經由自然感染或疫苗接種方式，均可產生中和毒素之抗體，得以預防疾病。經由接種疫苗產生之中和抗體力價，會隨著時間逐漸降低[11]。

1990年至1995年間東歐地區、蘇聯新獨立聯邦所爆發之大規模白喉流行的原因，與部分成人缺乏常規追加接種白喉類毒素、嬰幼兒接種不足、環境擁擠、蘇聯解體所帶來之經濟崩解、人口流動有關[12]。

根據預防醫學研究所民國88年所發表的研究，分析臺北市及金山鄉0~91歲，對白喉之免疫性，整體白喉抗體陽性（白喉抗體力價 ≥ 0.01 IU/ml）為79.9%，4歲以下為97%，20~29歲降至最低點為38.0%，30歲以上逐漸上升，至50歲以上族群，抗體陽性率在88.1%以上，且鄉村之陽性率遠低於都市。民國63年以後，國內白喉疾病漸消失，故35歲以下之成年人較少有機會自環境中得到免疫效果[11]。

四、臨床表現

白喉的潛伏期是2~5日（1~10日間均有報告）。依照疾病發生的部位可分為5種[4]：

（一）鼻腔前部之白喉（Anterior nasal diphtheria）

黏液及膿狀鼻涕，常伴隨血絲，鼻中隔會有白色膜狀物出現。因毒素吸收不易，故此型較輕微。

(二) 咽喉及扁桃腺之白喉 (Pharyngeal and tonsillar diphtheria)

起初僅有喉嚨不適、食慾差、微燒，2~3日之內出現白色膜狀物，覆蓋於扁桃腺、軟顎上。白色膜狀物和組織緊密相貼，可能會引起呼吸到阻塞。若此時已有相當量之毒素吸收入體內，病患會有臉色蒼白，脈搏快速、昏迷，甚至死亡。

(三) 喉部之白喉 (Laryngeal diphtheria)

可能單獨發生，或為咽部白喉的延伸，病患會有狗吠似的咳嗽及聲音嘶啞，也會造成呼吸到阻塞、死亡。

(四) 皮膚之白喉 (Cutaneous diphtheria)

皮膚白喉常發生在熱帶地區的流浪漢，任何的慢性皮膚潰瘍均可能和白喉有關。

(五) 其他部位之白喉，曾有報告的有結膜、生殖器、外耳道。

大多數白喉併發症均和毒素有關，而且併發症的嚴重程度與局部病症的程度有關。心律不整會在疾病之早期或數星期後發生，會引起心衰竭。若出現心肌炎，則病人常會死亡。神經方面的併發症常影響運動神經。軟顎、聲帶、眼肌、四肢及橫隔膜之麻痺最為常見，也可能出現類似Guillain-Barré症候群之症狀。白喉死亡率為5~10%，但在5歲以下及40歲以上的病患可高達20%[4]。

五、診斷

臨床上若發現以下症狀要懷疑白喉桿菌感染[3]：

- (一) 扁桃腺或咽喉之膜狀發炎，特別是膜狀物延伸至懸雍垂及軟顎。

- (二) 頸部淋巴結腫大，特別是伴隨扁桃腺或咽喉之膜狀發炎。
- (三) 聲音沙啞和喘鳴。
- (四) 咽喉部麻痺。
- (五) 鼻咽有膜狀物且流出血絲狀黏液。
- (六) 體溫甚少高於攝氏39.4度。

採取鼻咽部未知分泌物作培養，檢體必須採自白膜下方或白膜本身。培養基必須含有tellurite，以提供白喉桿菌特別的營養需求。革蘭氏染色下可看見「Chinese character-like」之革蘭氏陽性桿菌[4,6]。Tinsdale培養基上可見圍繞著灰黑色圈之黑色菌落[3]。

因為白喉桿菌易在乾燥環境下存活，所以在偏遠地區，可將喉嚨擦拭棒存在於矽膠培養皿（silica gel pack），再轉送相關實驗室做培養。培養結果最快可在8小時之內判讀[7]。最近有以免疫螢光染色法鑑定，可於4小時內判讀結果[2]。當培養出白喉桿菌時，須測定其毒性強度[7]。毒性可以Elek plate precipitin strips 鑑定，或以PCR偵測toxin A 次單元的基因[3]。

六、治療

（一）白喉抗毒素

當臨床上懷疑病患是白喉時，因病情可能急速惡化，故可先給馬血清製成之抗毒素[7]。抗毒素無法中和已和組織結合之毒素，僅能中和未結合同型之毒素[6]。劑量視感染部位、白膜大小、毒性強度、病程長短而定。通常散發之頸部淋巴結炎常暗示中度至重度毒素吸收[7]。

建議劑量：咽門白喉或喉白喉在發病48小時內給20,000～40,000單位；鼻咽白喉，給予40,000～60,000單位。若疾病較為嚴重或發病超過3天，或頸部有瀰漫性腫大，80,000～120,000單位。

以靜脈給予為優，給予前先做過敏試驗：以一滴1:100生理食鹽水稀釋的血清，滴在以器械刮搔的前臂內側皮膚，同時須做組織胺及生理食鹽水的陽性及陰性對照組。15到20分鐘後判讀，若測試皮膚紅腫比生理食鹽水處大3mm以上，則為陽性反應。若陰性，則做皮內測試。抗毒素以生理食鹽水1:1,000稀釋，取0.02ml做皮內試驗。判讀標準則同刮搔試驗。若為陰性，則再以1:100稀釋的血清，再做一次。應特別注意，皮內試驗仍可能造成過敏性休克；且即使陰性，在以抗毒素時的病患，仍然有發生過敏性休克的風險。如對抗毒素過敏，須先執行減敏感試驗，請參考reference 12 page 62-4。至於皮膚白喉使用抗毒素大概無效，但仍有專家建議20,000~40,000單位來治療[4,6,7,13]。

（二）抗生素治療

紅黴素40~50mg/kg/day, 最大量2gm/day，連續口服或注射14日或盤尼西林G（水溶性製劑，每公斤100,000~150,000單位，分為四次靜脈，最大劑量每次1.2百萬單位）14天，或procain盤尼西林G（每日25,000~50,000U/kg，max, 1.2百萬U）每日肌肉注射兩次，共14日。抗生素開始治療48小時後，一般認為不再具傳染力，治療完成後追蹤兩次培養陰性，才表示治療成功。皮膚白喉病患須以肥皂及水清洗病灶，及10日份抗生素治療[6,13]。

（三）帶原者

若先前未曾接受疫苗之帶原者，先接受疫苗接種。若先前已接受完整接種，且五年內未追加者，需再追加一劑含白喉之DPT或DT、dT、DTaP、Tdap疫苗，此外並同時給予抗生素，口服紅黴素或盤尼西林G10到14日；或單次肌肉注射benzathine盤尼西林（6歲以下（或30公斤以下）600,000單位，6歲以上（或30公斤以上）1,200,000單位）。帶菌者必須接受抗生素治療，並密切追

蹤，一旦開始出現疾病，即刻給予抗毒素，帶菌者在治療完成後24小時內，需再做培養，若仍長白喉桿菌，需再以紅黴素治療10日[6,7,13]。

（四）住院病患的隔離

對於咽白喉患者及帶有致病菌株的帶原者皆應執行飛沫隔離，直到二次鼻、喉白喉培養皆為陰性，皮膚白喉應列入接觸隔離，直到二次皮膚部位白喉培養為陰性。以上的白喉培養應在完成抗生素之後，至少滿24小時以上再採取。[13]

（五）接觸者的處置

和懷疑為白喉病患有親密接觸者，應：

1. 必須嚴格監控病情發展7日。
2. 施行白喉桿菌之培養。
3. 給予紅黴素40~50mg/kg/day 7日（最大劑量2g/day），或肌肉注射一劑benzathine盤尼西林，並追蹤培養結果及病徵的進展。
4. 曾接種完整疫苗，但五年內未曾追加含白喉疫苗者，需追加含白喉之疫苗。
5. 若疫苗接種不明或含白喉疫苗少於3劑者，必須追加含白喉之疫苗[6,7,13]。

七、疫苗

十九世紀，在白喉的主動免疫史上最重要的，是白喉毒素及抗毒素的發展。首先，白喉毒素及抗毒素的混合液成功的使接種的動物及人類達成免疫。第二個重要的進展，Schick皮內測試，雖然有判讀未客觀，與偽陽性的缺點，但是在當時的醫療界予以評估白喉的免疫性，仍然具重大貢獻。Ramon將白喉毒素，以福

馬林處理，降低毒性卻仍維持免疫性，是為白喉類毒素；1926年，Glenny等，則發現以鋁沉澱之白喉毒素，免疫效果更佳，這也是現在白喉類毒素的前身[14]。

目前含有白喉類毒素的疫苗，包括DTP、DTaP、DT、Td、Tdap、DTaP-Hib、DTaP-Hib-IPV及DTaP-Hib-IPV-HBV。白喉類毒素的含量，是公定的單位—Lf（flocculating units），1Lf代表可凝聚1單位白喉抗毒素的類毒素。七歲前接種之白喉類毒素的劑量為6.7-25Lf/0.5mL。七歲以上或成人型的白喉類毒素劑量則須小於2Lf/dose。

2個月至6歲之兒童，必須接種5劑白喉類毒素，前三劑於2個月、4個月、6個月大接種，可接種DTP、DTaP、DTaP-Hib-IPV或DTaP-Hib-IPV-HBV，第四劑於18個月接種，第五劑則於6-7歲時給予。DTaP、DTaP-Hib-IPV及DTaP-Hib-IPV-HBV可以和其他疫苗同時接種，而DTP與日本腦炎疫苗應間隔一個月[7]。

當7歲以下之兒童不適合使用百日咳疫苗時，則以DT取代DTP，若兒童小於1歲，則三劑DT需間隔2個月給予，第四劑則需在第三劑注射完6~12個月給予，第五劑DT則在4~6歲給予。若為1歲至6歲之間未注射過白喉之疫苗者，則給予兩劑DT，間隔2個月，6~12個月後給予第三劑DT，除非第三劑DT施打時超過4歲，否則4~6歲仍需施打DT，若一歲以內已施打過一至二劑DTaP, DTP或DT，而百日咳疫苗無法使用，則接下來應注射DT，直到完成五劑的白喉、破傷風疫苗[7]。

年齡較大的兒童，當兒童已滿7足歲，需接種成人型之Td或Tdap。Td及Tdap的白喉類毒素含量不超過2Lf，DTP, DTaP, DT的白喉類毒素含量為6.7~25Lf。前兩劑相隔1~2個月，第三劑則隔第二劑6~12個月。當基礎注射計劃於4至6歲時完成，建議於16歲之前（約11~12歲）再追加一次，此後每10年追加一次Td[7]。

白喉類毒素接種後的不良反應，通常只是局部紅腫癢等。嚴重的過敏性休克則罕見。白喉類毒素接種的禁忌，如前一劑曾發生神經學病變或過敏性休克、急性發熱疾病。由於是肌肉注射，凝血異常者則建議使用較細的針頭。

免疫效果，在三劑初始白喉類毒素完成之嬰兒，幾乎百分之百可達成體內白喉抗體超過0.01IU/mL。成人的成果也類似，甚至於達成0.1IU/mL。雖然許多已發展國家的成人血清白喉抗體，隨著白喉案例下降，缺乏自然接續免疫而下降。根據歷史的經驗，孩童接受主動白喉類毒素免疫的比例，達到所有孩童的70%以上，就可以杜絕群突發的產生。而群體免疫所需的閾值，要達成80~85%[14]。

白喉病患在恢復期時應再追加白喉類毒素之注射，已達主動免疫之目的[7]。全面接種白喉類毒素是唯一有效的方法。許多已開發及開發中國家的高接種率使得白喉個案數明顯下降，使得接觸到患者或帶原者的機率減少，因此降低了二度接觸所產生之群體免疫追加作用，所以在完成既定之基礎疫苗接種後，每隔10年應追加一劑白喉類毒素以保證良好免疫狀況[7]。尤其是臺灣周圍的印尼、菲律賓、越南等國家每年都還有不少白喉案例報告。

未來需要努力的方向，還有許多：目前的白喉類毒素是一種細菌分泌的外毒素，只能預防會產生毒素的細菌所導致的疾病，不產毒素的細菌，雖罕見，仍然可能引發侵襲性疾病。故研究白喉的其他基因，仍然有發展的空間。白喉類毒素所造成的不良反應，限制了每次施打的劑量，需要以多次的注射來達成免疫的目的。此外，缺乏專業的醫護人員也限制了開發中國家注射疫苗的困難。所以，發展出更有效、少副作用、以局部吸入或口服的新疫苗，仍然是可以研究的方向。

【作者簡介】

李文珍

◎現職

長庚兒童醫院感染科主治醫師

◎學歷

國立臺灣大學醫學院醫學系畢

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師

馬偕紀念醫院小兒感染科總醫師

馬偕紀念醫院小兒感染科主治醫師

中華民國小兒科專科醫師

中華民國感染症專科醫師



【參考文獻】

1. Eskola J, Lumio J, Vuopio-Vorkilo J. Resurgent diphtheria, are we safe? *Brit Med Bull* 1998 ; 54:635-45.
2. Zink A, Reischl U, Wolf H, et al. *Corynebacterium* in ancient Egypt. *Med History* 2001 ; 45:267-72.
3. MacGregor RR. *Corynebacterium diphtheriae*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol.2. Chirchill livingstone.2000 ; 2190-8.
4. Feigin RD, Stechenberg BW, Aguilar LK. Diphtheria. In Feigin RD, Cherry JD eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998 ; 1168-84.

5. 朱柔澍，林奏延。本土醫學 p60-1。
6. Anonymous. Diphtheria, In: Ackinson W, Humiston S. eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 6th ed. Center of Disease Control and Prevention. 2000, 45-56.
7. 白喉預防接種及重要感染症手冊。行政院衛生署1995年。
8. Popovic T, Wharton M, Wenger JD, McIntyre L, Wachsmuth IK. Are we ready for Diphtheria? A report from the Diphtheria diagnostic workshop, Atlanta, 11 and 12 July 1994. *J Infect Dis* 1995 ; 171:765-7.
9. Vitek CR, Wenger J. Diphtheria. *Bull WHO*1998 ; 76:129-30.
10. Anonymous. Diphtheria. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Shreckenber PC, Win WC. Eds. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott ; 673-9.
11. 李漢芳，鄭麗容，樂怡雲，吳盈昌。臺灣居民對白喉之免疫性。微免感誌 1999 ; 32:706-12。
12. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the Former Soviet Union: Reemergence of a Pandemic Disease. *Emerg Infect Dis*.1998 ; 4:539-50.
13. Committee on infectious diseases, American academy of Pediatrics. Diphtheria. *Red book* 27th ed 2006 ; 277-81
14. Wharton M, Vitek CR. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Eds. *Vaccines*. 4th ed Saunders 2004 ; 211-28.

破傷風

林本一 林奕廷

前言

大部分的疫苗都是預防人和人之間互相傳染的傳染病，唯獨破傷風疫苗不同於其他疫苗，在於此病並非人和人之間互相傳染的傳染病。破傷風桿菌普遍存在於自然環境例如污泥、灰塵、肥料等等，經由皮膚傷口進入人體。幼童經常因釘子造成的深穿刺傷、刀口切傷等因素而感染，但是一些不起眼的小傷口，燙傷、耳部化膿性傷口、口腔感染、動物咬傷等也有造成破傷風感染的報告過。

當感染破傷風時，潛伏期可以長至3星期，症狀通常有頭痛、身體痙攣彎曲、咀嚼肌痙攣使下巴無法張開，故歐美國家俗稱「上鎖的下巴」（lockjaw）。破傷風桿菌會產生毒素，造成全身的肌肉嚴重痙攣，包括頸部、手臂、腿部、胃部等，甚至有強烈痙攣到使小兒骨折的報告。小兒感染到破傷風常需要在加護病房治療數星期之久，是一個嚴重的疾病。

根據世界衛生組織的統計，每年全球有超過45萬名新生兒因之死亡，並有近四萬名產婦於分娩期間因感染破傷風而死亡。

幸運的是，臺灣從2000年至今，僅在2001年有一例新生兒破傷風確定病例報告。

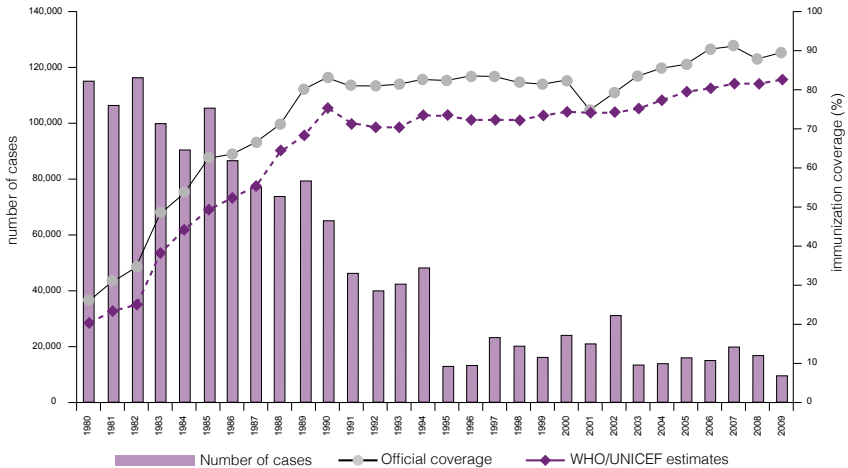
一、流行病學

此病的病例遍及全球，以熱帶地區較多。臨床特徵包括足部肌肉持續的僵直性收縮，牙關緊閉；全身性的肌肉酸痛、角弓反張及呼吸障礙等現象，嚴重時造成死亡。

破傷風此名於西元前五世紀，由古希臘的名醫希波克拉底（Hippocrates）提出最早的臨床描述。1884年，Carle與Rattone將破傷風死亡病患的膿汁，注射到動物身上同樣亦造成破傷風。同年的Nicolaier，將土壤樣品，注射入動物體內，也造成動物的破傷風。1889年，Kitasato以完全的符合柯霍法則（Koch's postulates）實驗方式，先由破傷風病患的傷口，分離出破傷風的病原菌；再證明此菌可在動物身上造成相同的破傷風病症。隔年 von Behring 和Kitasato也發現此種細菌的毒素可被人體內的抗體中和。1897年Nocard發現將抗毒素注入人體，可產生保護作用；此種「被動免疫」技術，後來運用於第一次世界大戰時。1924年 Descombey首先描述了破傷風類毒素（toxoid），而此種「主動免疫」的效果在第二次世界大戰期間證明了其效果。

根據世界衛生組織WHO公佈的破傷風監測報告〈如圖一〉，全球的破傷風病例在1980年代仍相當的多，1980年全球估計有114,248例；在DPT疫苗接種率逐步提升後，1990年代的病例已經減少許多，2004、2005年統計有13,347、15,561例，大約是1980年代的十分之一。當然WHO的統計報告仍有許多缺陷，尤其是來自於一些落後國家，例如印度在1995、1996年突然沒有向WHO通報病例數導致這兩年的全球人數似乎大減。又例如印度在2001年

圖一、WHO統計1980~2009年破傷風病例數



備註：柱狀表病例數；上虛線表各政府估算DPT疫苗3劑完成注射率，下虛線表WHO估算全球DPT疫苗3劑完成注射率

通報8,880例，2002年卻沒有通報，2003年再通報4,713例。印尼在1994~96及1998、2001年都沒有通報。中國也是從來不向WHO通報破傷風案例，但是有通報新生兒破傷風。非洲國家的通報也有許多問題，肯亞及奈及利亞在1999年沒有通報案例，在2000年則各通報了628、1643例。隨後奈及利亞在2001~02年通報了3,587、3,483例，2003年卻又突然不報了！2005年的統計突然增加是因為中國突然報了2,761例新生兒破傷風。破傷風的防治策略上，通報系統一直是個重要的關鍵。目前世界衛生組織的最新統計是全球在有2005年有15,516個案例，2000~2003年共有290,000個死亡病例，及78%的3劑以上DPT注射率。

現在感染破傷風主要發生在衛生條件不好的國家，以產婦及新生兒居多。其產婦在生產過程因使用消毒不完全的器械導致產婦與新生兒被感染。破傷風對新生兒來說，是一種隱形殺手，致

死率約在70~100%。若孕婦破傷風疫苗接種率不高，再加上不潔之分娩過程或產科照顧不良導致高發生率，流行地區出生每1,000個嬰兒中高達有20~70名病例。世界衛生組織WHO及聯合國兒童基金會UNICEF於1998年開始根除破傷風計畫，目標是每一行政區每年每千活產數小於1例新生兒破傷風病例，同時每年至少降低150,000例新生兒破傷風。此根除計畫不同於天花或小兒痲痺的完全根除，因破傷風桿菌普遍存在於環境，因此意外感染難免發生。根除計畫做法是儘可能設法降低發生率，因此訂定了四個具體策略：

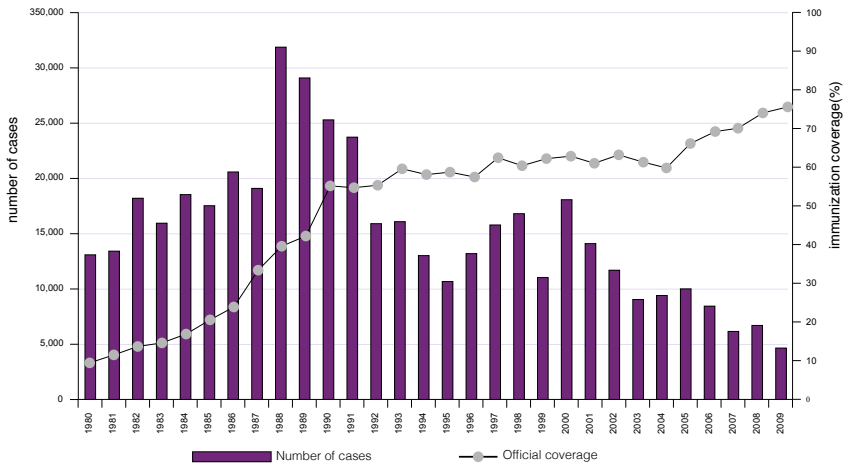
- (一) 加強孕婦的破傷風毒素疫苗（tetanus toxoid）的注射率。
- (二) 在高發生率地區為所有育齡婦女注射含破傷風毒素疫苗，最好給予3劑。
- (三) 強化生產過程及器械的消毒，加強新生兒的衛生照顧。
- (四) 強化新生兒破傷風的通報系統。

世界衛生組織估計新生兒破傷風死亡佔所有破傷風死亡之14%（215,000人；1998 WHO）。新生兒破傷風在1990年有25,293人；2004年有9,294人，及約50%完成2劑疫苗接種。隨著TT2疫苗之接種措施，新生兒破傷風之發生自2000年後有下降趨勢。到2005年底，雖然有一些國家如Eritrea，Malawi，Namibia，Nepal，Rwanda，South Africa，Togo，Viet Nam，Zimbabwe and 2 areas in India（Andhra Pradesh and Kerala）等國家已經消除了新生兒破傷風，可是還有49個國家仍有病例發生。

詳細全球新生兒破傷風案例統計見〈圖二〉。

臺灣地區的破傷風以民國45年的1,004例最高，其後實施類毒素接種，於民國61年以後病例減至100例以下；自民國70年起，每年破傷風之報告病例皆在20例以下，死亡病例也逐年減少至只

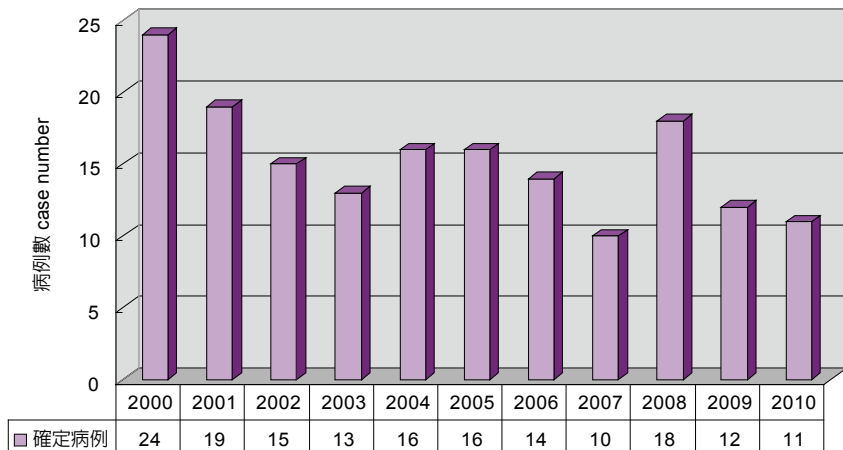
圖二、WHO統計1980~2009年新生兒破傷風病例數



備註：柱狀表病例數；曲線表各國政府通報的幼兒至少接種兩劑破傷風疫苗的注射率

有數例。1991年臺灣地區實施根除【三麻一風】計畫，破傷風病例逐年下降。臺南成功大學附設醫院統計1991~1999年間的20名破傷風住院病例（2例死亡，死亡率10%），2例為兒童（3歲與5歲，二者皆未完成常規之DPT預防接種），9例年齡介於41~60歲間，另有9例年齡超過60歲。由統計資料可看出老人破傷風病例偏多，新生兒破傷風與老人破傷風病例死亡率較高。前衛生署預防醫學研究所針對國人體內破傷風抗類毒素力價之調查顯示，45歲以下的國人全部都可達到0.1IU/ml的抗類毒素保護力價；而13.2%的60歲以上老人，抗類毒素力價不及0.1IU/ml，高達84.3%的老人只含有0.1至0.91IU/ml的低效價。貫徹的破傷風疫苗政策可以有效減少破傷風，老人族群的破傷風疫苗追加接種有其必要性。至於新生兒破傷風在臺灣亦極罕見，1993、1994年各有一例；2001年又有一例，該例母親為一外籍配偶，生產時以不潔之剪刀自行斷臍導致新生兒受感染。

圖三、臺灣地區破傷風病例統計2000~2010年（CDC）



臺灣近十年的破傷風病例統計，見〈圖三〉。

二、微生物

破傷風桿菌（*Clostridium tetani*）為絕對厭氧性的革蘭氏陽性桿菌（大小約 $0.5 \times 2.5 \sim 5.0 \mu\text{m}$ ），有雙端鞭毛，對氧氣相當敏感。最適合繁殖的條件為 $33 \sim 37^\circ\text{C}$ 之間，可在含有煮熟肉汁、thioglycolate與casin hydrolysate培養基中繁殖；在中性偏鹼培養基中加入一些還原物質，可加速其生長。不良環境下，如存在於土壤中的孢子（形狀為鼓槌狀的孢子），對高溫（高溫高壓滅菌鍋 121°C ， $10 \sim 15$ 分鐘）、苯酮與大部分有機溶劑則具堅強抗性。5%苯酮、3%福馬林、6%過氧化氫需要 $15 \sim 24$ 小時才能破壞其孢子。破傷風桿菌廣泛散佈於馬、牛、羊、狗、貓、天竺鼠與雞等周遭環境與動物腸胃道中。農業畜牧的肥料泥上中，更是含有大量的破傷風桿菌孢子，農夫與畜牧從業人員身上也因而容易帶有

此孢子。日本、加拿大、巴西與美國的篩選研究顯示，破傷風桿菌的泥土存在率約30~42%。

三、致病機轉或免疫學

破傷風桿菌芽孢（spore）通常經由受土壤、塵土或糞便污染之穿刺傷口而進入人體，也可能透過撕裂傷、燒傷及一般傷口，或由注射受污染之藥物（如海洛因）而引起；不會經口食入而感染。文獻統計，約65%的破傷風來自創傷與手術傷口；新生兒破傷風則主要來自臍帶污染。臺北榮總統計的46名破傷風病例中，38例有明顯外傷史（82.6%）。臺南成大統計的20名病例中，17例有明顯外傷史（85%）。高雄長庚醫院統計的23名病例中，20例有明顯外傷史（87%）。人與人間不曾相互傳染，因此是一疫苗可預防的感染性但非傳染性疾病。破傷風桿菌常利用壞死組織的厭氧性環境與營養繁殖。潛伏期通常約2周~數月，大部分病例在14天內發生。新生兒潛伏期則約5~14天。通常潛伏期越短、傷口污染情形越嚴重者，其病況就更嚴重而預後情形也更糟糕。

並非所有破傷風桿菌皆會產生毒素。但破傷風產生的原因主要係由破傷風桿菌產生的外毒素tetanospasmin所引起；另外一種tetanolysin外毒素，與鏈球菌的streptolysin及*Clostridium perfringens*的theta毒素類似，是一種對氧氣敏感的溶血素（hemolysin），可能只與剛感染時局部組織的破壞有關。破傷風毒素（tetanospasmin）是一種專一性極高的神經毒素，是一種含金屬的蛋白酶（metalloproteases），可侵犯神經，抑制了突觸前「抑制神經原」的抑制作用，使得神經一直處於興奮狀態，因而造成肌肉持續的收縮—痙攣。每種動物對破傷風毒素的感受性不同，鳥與冷血動物最具抗性，而人與馬則最敏感，貓、狗、鼠、兔子、羊與猴子等則介於其間。

四、臨床表現

傷口經破傷風桿菌感染後，平均經過約8天潛伏期後，開始發病；依臨床表現與感染的部位，可區分為四種破傷風的型態：局部型破傷風、頭部型破傷風、全身型破傷風與新生兒破傷風。

（一）局部型破傷風

通常局限於微小傷口處，造成局部性肌肉僵直性震顫；症狀通常較輕微，但亦可持續數週之久，死亡率很低；亦可惡化至全身型破傷風，但不常見。

（二）頭部型破傷風（cephalic tetanus）

通常源於頭臉部的傷口或耳道的感染（尤其是中耳），主要影響顏面神經，造成臉部僵硬麻痺。

（三）全身型破傷風

為最常見的破傷風型態（>80%）；特徵為酸痛性之肌肉收縮，通常先影響咀嚼肌，造成臉部特殊表情的「瘻笑」（trismus, risus sardonicus）；而後頸部與軀幹肌肉的影響則造成腹部僵硬及肌肉痙攣，因而出現典型的破傷風痙攣現象「角弓反張」（opisthotonus）之特徵。致死率約在30~90%之間，且以老人及小孩為最高。臨床症狀表現有吞嚥困難、發燒、盜汗、血壓上升、陣發性心跳過速與呼吸障礙等，因此常需要使用呼吸輔助器。痙攣現象可持續3至4周，甚至數月之久。多種刺激，如視覺、聽覺與皮膚刺激等，皆可誘發病患引起痙攣。痙攣病人的意識通常是清醒的。

（四）新生兒破傷風（neonatal tetanus, NT）

是一種發生於新生嬰兒的全身型破傷風型態。通常發生於急產或生產過程，俗稱四六風；由於處理臍帶消毒不當，所用的剪刀或其它不潔的器具帶有破傷風桿菌，經由臍部進入血液，所

以也稱為臍風。潛伏期較短，多在生後4~14天時發病，平均約7天，主要發生於家中分娩的接生引起。最常發生於醫療資源不足的落後國家或地區。臨床症狀表現包括有虛弱，吸吮力差、哭鬧不休、吞嚥不良、牙關緊張、肌肉與角弓反張等。

破傷風主要的併發症有：（1）喉嚨聲門痙攣（laryngospasm）與呼吸肌痙攣，影響呼吸功能而造成呼吸衰竭，這也是絕大部分破傷風病患死亡的主要原因；（2）肌肉痙攣造成吸入性肺炎；（3）老人與注射毒癮病患常出現肺部栓塞；（4）持續的肌肉痙攣與抽搖造成脊椎與四肢骨頭骨折；（5）自主神經過度興奮，造成高血壓與心律不整；（6）因無法吞食而造成脫水與營養問題等。

五、診斷

僅有少於30%的傷口可分離出破傷風桿菌，所以主要仍以臨床的判斷為依據。實驗室的確認方法主要是依賴破傷風毒素在小白鼠身上產生與否來決定，因此破傷風病例的確定須要參考：

- （一）臨床症狀的表現與病程變化。
- （二）破傷風疫苗接種情形。
- （三）破傷風感染的潛在危險因素：野外工作人員、畜牧業人員、農夫、急慢性傷口與老人等。
- （四）對破傷風免疫球蛋白（TIG）注射的反應。
- （五）排除其他症狀表現雷同而需鑑別診斷疾病：頭部型破傷風需要與Bell顏面神經麻痺、三叉神經炎與腦炎區別；全身型破傷風需考慮狂犬病、歇斯底里或精神異常疾病、癲癇重積狀態、腦膜炎與獸醫用殺蠕蟲劑（phenothiazine）反應；「痙攣」可能肇因於牙齒的問題、扁桃腺炎、扁桃腺膿腫、顳顎關節異常與腮腺炎等；而「角弓反張」也可以肇因於低血鈣與過度換氣。

六、治療

病患疑似為破傷風病例時，要儘快送到有人工呼吸器及專業訓練之醫院，並立即處理：（一）首先維持患者呼吸道之暢通，並給予適當之輔助呼吸；（二）肌肉注射破傷風免疫球蛋白（Human Tetanus immune globulin, TIG），國內現今有核准上市使用。適當的TIG劑量仍不明確，有些專家建議500U，此劑量臨床有效而且副作用較少；有些專家則建議3,000~6,000I.U.。（三）如果無法取得TIG或EA，則靜脈注射免疫球蛋白（Immune Globulin Intravenous, IVIG）也可以嘗試使用。（四）必要時可給予肌肉鬆弛劑（benzodiazepines-diazepam或lorazepam）保持患者之鎮靜狀態。（五）可靜脈注射抗生素：多種抗生素對破傷風桿菌皆有效（盤尼西林、頭狀芽胞素、紅黴素類、四環素與metronidazole等），一般選用盤尼西林（100,000U/kg/day, q4-6 hours, maximum 12 Million U/day）或metronidazole（30mg/kg/day, q6 hours, iv or po; maximum 4g/day），持續10~14天。但需注意前者在中樞神經，與GABA有拮抗效果，可能加重肌肉痙攣；而後者在臨床對照下，效果較好，而且或許有抑制破傷風毒素產生及減少的效果。（六）如有明顯傷口，應儘可能以擴創術清理傷口，尤其是大片壞死的組織。但是割除新生兒破傷風病嬰的臍帶根部是不必要的。（七）主動免疫措施，應與治療工作同時進行。

表一、針對傷口之破傷風預防原則

	乾淨小傷口		其他傷口 ¹	
破傷風疫苗史	Td疫苗或Tdap ²	破傷風球蛋白（TIG）	Td疫苗或Tdap	破傷風球蛋白（TIG）
不明或<3劑	應接種	不必使用	應接種	應使用
≥3劑	不必接種 ³	不必使用	不必接種 ⁴	不必使用

註解：1. 不僅限於污泥糞便等污染性傷口，也可能是彈傷、撞傷、燙傷、動物咬傷等有汙染的傷口。

- 現在建議以Tdap取代Td疫苗用於7歲以上且從未接種過Tdap疫苗者。假如成人病患曾施打過Tdap或Tdap無法取得時，則建議給予Td。
- 若接種第三劑含破傷風成分的疫苗時間已超過10年，應接種。
- 若接種第三劑含破傷風成分的疫苗時間已超過5年，應接種。
- 譯自Red Book. (27th ed.) American Academy of Pediatrics, 2006, pp.648-53.

其他處理措施：破傷風現在規定為第三類法定傳染病，個案須於一週內通報。（一）報告：醫師發現符合定義之病例，應填寫傳染病個案報告單向當地衛生機關報告。（二）隔離：不需要。（三）即時消毒：不需要。（四）檢疫：不需要。（五）接觸者之免疫：不需要。（六）感染來源及接觸者之調查：必要時可以進行了解受傷時之環境。

七、預後

破傷風的預後與病患年齡、性別、傷口部位與型態、潛伏期的長短、疫苗接種的時間、病患發病後接受醫療處置水準，包括時間（包括輔助性呼吸加護醫療），以及抗毒素施打時間點等，有相當大的關係。在早期破傷風的死亡率高達25~70%；1930年的一篇報告5,794例新生兒破傷風的死亡率高達99.5%。但在現代重症加護的醫療下，死亡率已降至10~30%。

患者年齡介於20~39歲的死亡率較年長者為低。早期文獻研究發現潛伏期2~10天後發病者的死亡率約為58%，潛伏期11~22天後發病者死亡率則降低至17~35%。發病時若同時出現痙攣或嚴重病症者預後亦較差。

臨床發病型態亦會影響預後。頭部型破傷風及新生兒破傷風的死亡率最高；相對地，局部型破傷風或無全身性併發症者預後較佳。

不過這些預後數據在現代重症醫學照護下皆有改善，例如臺灣在1993年至今，僅在1994、1995、1996、1999年分別有2、2、5、2例死亡。近10年則皆無死亡報告。

八、疫苗

第二次世界大戰之經驗得知破傷風類毒素之接種相當有效，

因此全世界大量推廣使用。破傷風類毒素係由破傷風桿菌（*C. tetani*, Harvard strain AT-47）的破傷風毒素，經甲醇減毒處理及精製後，以磷酸鋁吸附所得的無菌懸浮液。目前除了單獨的破傷風類毒素疫苗（tetanus toxoid）外，尚有多種新舊型的組合型疫苗，提供自費接種：

- （一）破傷風類毒素疫苗（tetanus toxoid）：於民國47年引進臺灣，民國50年起開始大量接種；目前僅用於外傷後破傷風的預防。
- （二）白喉破傷風全細胞型百日咳疫苗（DwPT）：於民國43年引進臺灣，民國44年起開始大量接種，使用於2、4、6與18個月大幼兒的預防接種。由於此劑型中的百日咳全細胞成份，造成發燒、不舒服與其他的副作用偏高，因此新劑型的成份型白喉百日咳破傷風疫苗（DTaP）已於近年引進臺灣，提供自費施打。民國99年3月起國內全面推行幼兒常規接種白喉破傷風非細胞性百日咳、b型嗜血桿菌及不活化小兒痲痺五合一疫苗（DTaP-Hib-IPV），取代傳統使用之DTwP。
- （三）兒童型破傷風與白喉組合疫苗（DT）與成人型破傷風與減量白喉組合疫苗（Td）：對於百日咳疫苗有禁忌的情況，小於7歲的兒童可接種DT；而大於7歲的兒童或成人則建議接種Td（1/4白喉類毒素劑量），因為破傷風與白喉，甚至百日咳，皆需要在一定時間後，追加接種。於民國73年起提供國小一年級學童常規接種Td，民國97年9月以後入學之國小新生，則改用減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗（Tdap）以取代Td。
- （四）成份型白喉、百日咳、破傷風疫苗（DTaP）改用非細胞性百日咳成分，減少全細胞性百日咳造成發燒等副作用發生的機率。

- (五) 「四合一」至「六合一」疫苗：內含白喉、百日咳、破傷風以及b型嗜血桿菌（Hib）的「四合一」疫苗上市，其中的百日咳成份改用非細胞性的百日咳疫苗。若再加上注射型小兒麻痺疫苗則成的「五合一」疫苗。時程同「三合一」疫苗。五合一疫苗再加上B型肝炎疫苗成分則為「六合一疫苗」，接種時間則建議為1.5月、3月、6月及18月大之幼兒。民國99年3月起國內全面推行幼兒常規接種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)，提供出生滿2、4、6及18個月大之幼兒常規接種。
- (六) 成人型Tdap的最新建議：美國FDA在2005年通過2種含破傷風成份的新型成人型白喉百日咳破傷風Tdap疫苗（tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine）的使用執照。第一種為（ADACEL, Sanofi Pasteur, Toronto, Ontario, Canada），建議使用於11～64歲的成人。第二種為Boostrix（GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium），建議使用於10～18歲的青少年。比起DTaP有較少的白喉類毒素（diphtheria toxoid）及百日咳抗原（acellular pertussis antigen）如<表二>。美國官方疫苗諮詢委員會（Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP）的建議是：（1）取代Td疫苗來預防白喉百日咳破傷風，主要是考量此疫苗可降低成人百日咳的併發症及截斷百日咳的人傳人的感染途徑。（2）目前認可用於單次注射Boostrix疫苗於已經有完整DTaP或DTP的11～18歲的成人作為catch-up的追加劑，取代以前的Td疫苗。（3）19～64歲的成人，假如接種最後一劑Td疫苗的時間是十年前，現

在需要主動追加（active booster）以對抗白喉百日咳破傷風時，則建議接種Adacel。（4）假如最後一劑Td疫苗是十年內注射的，依然可以追加Tdap，雖然注射的局部反應可能比較強，但權衡利弊時仍可施打。而即使在離最後一劑Td後的兩年內追加Tdap亦可，其安全性有加拿大方面的文獻報告所支持。美國疫苗諮詢委員會ACIP亦無規定兩劑間的最短間距。（5）所有成人均須有完整的DTaP，DTP，DT，或Td疫苗的接種紀錄表。假如此紀錄不明者，則需接種3劑疫苗，時程為0，1，7個月接種Tdap，Td，Td各一劑。（6）懷孕非接種Tdap禁忌。ACIP建議在懷孕前接種一劑Tdap。（7）成人若需密切接觸一歲以下幼兒者，例如父母或祖父母（<65歲）或是托嬰中心工作者等，建議給予一劑Tdap。以上建議亦經由美國HICPAC（Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee）所認可。

疫苗接種禁忌與注意事項

（一）Tdap疫苗

Tdap疫苗的禁忌：（1）曾對DTP，DTaP，DT，Td疫苗有強烈過敏反應者。（2）過去接種DTP或DTaP的7天內曾經發生昏迷或抽搐重積（status seizure）且無其他可解釋病因者。

接種Tdap前應請醫師評估的狀況：（1）癲癇患者或其他神經性疾病者。（2）曾對DTP，DTaP，DT，Td疫苗有強烈疼痛紅腫者。（3）曾有Guillain Barré Syndrome（GBS）病史者。

Tdap的局部紅腫反應約21~75%，發燒約3~5%；副作用（adverse reaction）比例約同等Td疫苗。強烈疫苗反應者在目前的臨床使用超過一百萬例中尚未發生。

表二、疫苗成分比較表

Product	PT	FHA	PERT	FIM	TT*	DT*
Tripedia	23.4	23.4	--	--	5	6.7
Infanrix	25	25	8	--	10	25
Daptacel	10	5	3	5	5	15
Boostrix	8	8	2.5	--	5	2.5
Adacel	2.5	5	3	5	5	2

PT: pertussis toxoid, FHA: filamentous hemagglutinin, PERT: pertactin, FIM: fimbriae types 2 and 3, TT: tetanus toxoid, DT: diphtheria toxoid
 單位：mcg per dose, 0.5ml *Lf: limit of flocculation unit

(二) 破傷風類毒素疫苗

破傷風類毒素疫苗的接種禁忌，主要為對本品留有全身性過敏反應者，如：（1）急性呼吸道或其他感染，除非緊急受傷，否則不宜注射本劑；（2）發燒、病後衰弱或顯著營養不良；（3）心臟血管、肝、腎疾病或其他不適合預防接種的狀況；（4）使用類固醇及其他免疫抑制劑等。

而接種時需注意：（1）發生破傷風感染時，不應注射本劑，而需注射破傷風抗毒素（antitoxin），最好使用人類破傷風菌免疫球蛋白；（2）發生過敏反應時，可用epinephrine 1:1,000溶液及其他適當藥物治療；（3）懷孕用藥安全性：無相關資訊，通常不建議使用，特別是懷孕初期3個月；（4）只能注射於健康人，並避免注射於血管中，以免發生危險，同一部位不宜反覆注射。本製劑可適用於任何年齡層（6個月以上），特別是軍人、農夫、馬伕、消防人員及所有可能因工作而割傷或擦傷者；（5）Chloramphenicol可能干擾本製劑的作用，應避免同時使用。

破傷風類毒素疫苗的接種用法與劑量為：（1）肌肉注射，建議部位為三角肌及中間側面的臀肌，嬰兒則以後者較佳。（2）初始接種劑量分2次，每次0.5ml間隔4~8週；而追加接種為初次

免疫完成後約1年，注射0.5ml；隨後每5～10年接種一次，每次0.5ml。（3）已完成初次免疫注射者：小而乾淨的傷口，如距上次注射時間不足10年，則不需再接種，若超過10年則需接受預防注射。而其他傷口，如距上次注射時間不足5年者，則不需再接種，若超過5年則需接受預防注射。（4）未完成初次免疫者，不論傷口大小都要注射。

防治策略一【三麻一風根除計畫】

臺灣於民國80年1月31日由行政院臺八十衛字四五三二號函核定之「根除小兒麻痺症、新生兒破傷風、先天性德國麻疹症候群及麻疹計畫」，俗稱【三麻一風根除計畫】，第一期自民國80年7月至85年6月。第二期自民國85年7月至90年12月。第三期計畫自民國91年至95年12月。現在進入第四期（民國96～100年）。破傷風對新生兒來說是一種致命的疾病，根據世界衛生組織統計，每年全球有超過45萬名新生兒因之死亡，並有近4萬名產婦於分娩期間因感染破傷風而死亡。新生兒破傷風主要發生在開發中國家，若孕產婦破傷風疫苗接種率不高，再加上不潔之接生手續或產科照護不佳，新生兒破傷風的發生率會較高。相對的，由於我國孕婦由合格之醫師、助產士接生的比例高達99%以上，而且臺灣的DPT預防接種率高，截至96年1月之DPT基礎劑（出生世代為：94年1月1日至94年12月31日）接種完成率為95.03%。DPT追加劑（出生世代為：93年1月1日至93年12月31日）接種完成率為92.14%。所以新生兒破傷風在近15年中僅民國82年、83年及90年各有一例新生兒破傷風。目前我國新生兒破傷風已幾近根除近消失，但因被動的通報體系可能造成遺漏病例，故仍不能正式確認已消除新生兒破傷風。世界衛生組織推估，即使具有良好之疫情監視系統，亦只有5%的新生兒破傷風病例被確實通報。尤其出

生不久即死亡之新生兒，通常未報戶口，更遑論要通報死因。因此，我國必須建立更嚴謹的監視系統，才能證實消除新生兒破傷風之成效。因此仍須進行特定的流病調查，以確認我國達成新生兒破傷風零病例（zero case）之消除指標。

【作者簡介】

林本一

◎現職

本一聯合診所院長

◎學歷

中國醫藥大學醫學系畢

長庚臨床醫學研究所博士班肄業

◎經歷

林口長庚兒童醫院小兒科住院醫師、
總醫師、主治醫師



林奏延

◎現職

衛生署副署長

長庚兒童醫院院長

長庚紀念醫院小兒科主治醫師

長庚醫學院小兒科教授

◎學歷

U. of Texas Health Science Center at Dallas小兒感染科研究員

State U. of New York at Buffalo小兒感染科研究員

臺北醫學院醫學系醫學士



【參考文獻】

1. Edgar OL, Larry KP, Richard DC. Red Book. (27th ed.) American Academy of Pediatrics, 2006, pp.648-53.
2. Weinstein LL, Harrison RE, Cherry JD. Tetanus. In Feigin RD, Cherry JD (5th ed.) :Textbook of pediatric infectious disease. Philadelphia, Saunders Press, 2004, pp.1766-76.
3. Katrina K, Karen RB, Margaret MC, Patricia J, Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR, 2006, 55 (RR17) ;1-33.
4. WHO vaccine-preventable diseases monitoring system, 2006 global summary, pp. 18-19, 24-25.
5. Chao CH, Yu KW, Liu CY, Cheng DL, Wang LS, Wong WW. Tetanus: 20 years of clinical experience. Chin Med J (Taipei) 1991;48:110-5.
6. Chen FC, Sheen-Chen SM, Chou FF. High incidence of tetanus in the middle-aged and elderly. Chang Gung Med J 1990;13:296-303.
7. Lee HC, Ko WC, Chuang YC. Tetanus of the elderly. J Microbiol Immunol Infect 2000;33: 191-6.
8. Hung LM, Lee CY, Hsu CY, Kuo T. Immunogenicity of primary DPT vaccination. J Formosan Med Assoc 1991; 90:670-4.
9. Chiu HH, Huang LM, Lee PI, Safary A, Lee CY. Diphtheria, tetanus and whole cell pertussis vaccine combined with hepatitis B vaccines: a comparison of two doses (10 ug and 5 ug) . Pediatr Infect Dis J 1998;17:206-11.
10. Chang PF, Huang LM, Lee PI, Chiu HH, Tsai SY, Lee CY. Immunogenicity of Hemophilus influenzae b conjugate vaccine (HibTITER) and safety of HibTITER and a combination vaccine of diphtheria, tetanus, pertussis and HibTITER in infants two months of age: a preliminary report. Chinese J Microbiol Immunol 1997;30:96-105.
11. Hines, E. A., Jr.: Tetanus neonatorum: Report of a case with recovery. Am. J.Dis. Child.39:560-572, 1930.
12. Wassilak, S. G. F., Orenstein, W. A., and Sutter, R. W.: Tetanus toxoid. In Poltkin, S. A., and Mortimer, E. A. (eds) : Vaccines, 2nd ed Philadelphia, W. B. Saunders, 1994, pp. 57-90.

百日咳與疫苗

陳志榮 林奕廷

一、前言

百日咳是一種高度傳染性的呼吸道疾病，雖然有有效的藥物與廣泛的疫苗接種，至今世界上仍沒有任何一個國家根除百日咳，美國本土每年估計約有60萬個病例，百日咳仍然名列世界兒童十大死亡原因之一[1,2]。百日咳的歷史紀錄最早可回溯至12世紀，第一次有紀錄的大流行則是發生在1578年的巴黎，1906年由Bordet及Gengou首次分離出致病細菌*Bordetella pertussis*，1944年開始接種全細胞型百日咳疫苗，1947年開始接種白喉、破傷風、百日咳三合一疫苗。在20世紀前半世紀，尚未大量接種百日咳疫苗之前，百日咳發生率很高，它不但是一種地方性疾病（endemic disease），也可造成大流行（epidemic），在許多國家都發現，每2~5年就會有一次大流行。即使是在大量使用疫苗的今天，百日咳發生的週期性並未改變，仍威脅著人們，特別是尚未接受完整疫苗接種的小孩。

世界衛生組織WHO的資料顯示，全世界每年仍有三千至五千萬例百日咳病例，其中約有30萬例死亡，死亡大部分發生於未接

種疫苗的嬰幼兒[3]。除了在第三世界流行外，在某些已開發國家，如日本、英國、瑞典等，也曾在1970年以後，因百日咳疫苗副作用大，而降低接種率或甚至停止接種，導致百日咳大流行。以前認為青少年或成年人不需要追加接種疫苗，因為成人得到百日咳通常以長期咳嗽來表現，少有嚴重的疾病或併發症。但近幾年的研究發現，在嬰幼兒疫苗接種率高的國家，青少年與成人感染百日咳的比例漸漸提高，成為兒童百日咳病患主要的傳染來源[4,5]。這個研究結果，使得成人與青少年追加接種百日咳疫苗的必要性，受到世界各國相當多的討論與重視。但7歲以上的大小孩及成人，接種百日咳疫苗副作用較大，也無可靠的研究顯示在這個年齡層接種疫苗符合經濟效益。所以除了繼續維持在嬰幼兒疫苗的高接種率，是否調整追加接種的時程，在青少年或成人使用百日咳疫苗，近幾年一直是許多國家討論疫苗接種政策時，相當熱門的議題。

二、臺灣百日咳流行情況

臺灣在1954年開始全面施打白喉、百日咳與破傷風三合一疫苗後，百日咳通報病例數目即顯著下降，1955年每百萬人通報77人，1970年以後，通報數目下降到每年每百萬人不到1人，且在1990年以前一直維持這樣的水準。1990年以後，通報病例數又有升高趨勢，臺灣疾病管制局統計資料顯示，1991年到2004年百日咳每年的通報病例約180~300人，確定病例每年約20~30人。其中1992年通報了226個病例，1997年通報了480個病例，是通報數目最多的兩年[6]。在2000~2006年證實的病例各有47、6、18、26、21、38及5例。感染的年齡層以一歲以下最多，共71例，佔所有證實病例的44%，青少年10~19歲次之，共26例，佔16%，其他年齡層則零星分布。疾病管制局發表的1993到2004年流行病

學資料顯示，一歲以下嬰幼兒仍是發生率最高的年齡層，佔所有通報病例的56.4%，而且通報的發生率逐年顯著上升，絕大多數（84%）的嬰幼兒病例是六個月以下尚未完成三劑疫苗接種的嬰兒。1~9歲兒童發生率次低於一歲以下嬰兒，在這段時間通報發生率並無顯著變化，10~14歲青少年發生率也有顯著升高，每百萬人由1994年的不到1人上升到2004年的15人，成人的發生率則持平，無顯著變化。在1歲以下與10~14歲青少年這兩個通報發生率顯著上升的年齡層，又以10~14歲青少年的發生率增加最為明顯。

林口長庚兒童醫院曾分析1997年至2001年該院百日咳的46個病例[7]，約五成（54.3%）是男性，平均年齡4.3歲。最常發生在1歲以下的嬰兒（52.2%），他們通常只打過一或二劑疫苗甚至沒接種過疫苗。這些嬰兒常表現非典型的症狀如發紺或呼吸暫停。44個病例有接種過百日咳疫苗，其中五成（52.2%）打過三劑以上百日咳疫苗。在只打過一或二劑百日咳疫苗或沒接種過百日咳疫苗的患者，七成以whooping cough表現，二成會咳到吐，六成會發紺。打過三劑以上疫苗的病人症狀比較輕微。出現併發症的機會1歲以下是37.5%；1歲以上是18.2%（ $P < 0.05$ ）；以肺炎最常見高達九成。

三、流行病學的改變與可能原因

除臺灣外，美國及加拿大的統計資料也顯示，百日咳發生率在過去20年有增加的趨勢，其中青少年及成人是發生率上升最快的族群[4,5]。青少年往往是社區傳播百日咳主要的傳染源，而罹病的青少年通常是被同儕所傳染。為何青少年罹患百日咳的發生率增加呢？這可能與免疫力在接種疫苗數年後逐漸降低、醫師對百日咳的警覺性提高、通報及監測系統改善、實驗室診斷方法

進步、及接觸*B. pertussis*的機會增加有關。此外1990年代前中期全細胞百日咳疫苗效力的不穩定性也是當今青少年易感染百日咳的可能原因一。身體對百日咳的保護力通常在自然感染或接種百日咳疫苗後5至10年內會逐漸減弱。另外接觸百日咳的頻率可能也會影響保護力的長短，有些青少年自兒童晚期就不曾接觸過*B. pertussis*進而喪失了保護力。有研究發現青少年早期是對百日咳感受性最強的階段，距離上一次疫苗接種的間隔長短是預測感染百日咳的重要因素。

四、細菌

在*Bordetella*這個屬中含有6種細菌：*B. pertussis*，*B. parapertussis*，*B. bronchiseptica*，*B. avium*，*B. hinzii*及*B. holmesii*，其中人類是*B. pertussis*唯一的宿主，*B. parapertussis*亦主要感染人類，但曾自羊中分離出此細菌。*B. pertussis*及*B. parapertussis*均是呼吸道的致病菌，即是造成百日咳之致病菌，但*B. pertussis*尤為重要，因95%的百日咳均是由*B. pertussis*所造成。而*B. pertussis*及*B. parapertussis*兩者之間最大的不同在於*B. parapertussis*無法產生百日咳毒素（pertussis toxin, PT），而*B. pertussis*則會產生PT。

*B. pertussis*是一種革蘭氏陰性多形嗜氧桿菌，對有絨毛的呼吸道表皮細胞有特別強的親和性（tropism），而且可強烈吸附其上，雖然這個細菌不具侵襲性，而且不會穿透到黏膜下細胞或血液，但細菌本身會分泌毒素，而可經血液產生全身性作用。

*B. pertussis*所產生的重要adhesin及毒素（toxin）如下：

（一）已經應用於目前使用的非細胞性疫苗者：

1. 絲狀血球凝集素（Filamentous hemagglutinin, FHA）：

細菌產生的蛋白質，是細胞壁上的一種成份，是一種 adhesin，可以增進細菌附著人類絨毛細胞的能力。

2. Fimbriae：細菌可分泌三種fimbriae（1,2,3），其中fimbriae 2及3是重要的agglutinin，而fimbriae主要是可幫助細菌附著呼吸道細胞的能力。
3. Pertactin：69-kDa的外膜蛋白質，幫助細菌的附著作用亦是一種agglutinin。
4. 百日咳毒素（PT）：細胞分泌的外毒素，是一種細菌的外膜蛋白質，幫助細菌的附著作用，亦可引起組織胺（histamine）的敏感、淋巴球增生、胰臟胰島細胞的活化及增強免疫反應。

（二）未用於目前使用的非細胞性疫苗者：

1. Adenyl cyclase toxin:是一種細胞質外的酵素，是一種溶血酶（hemolysin），可造成人類免疫細胞失常而抑制吞噬作用，亦可造成呼吸道的局部損傷。
2. 氣管細胞性毒素（tracheal cytotoxin, TCT）：引起纖毛動作遲滯（ciliary stasis），造成呼吸道表皮的局部損傷，亦影響寄主中性白血球之作用。TCT雖為百日咳早期病變最重要的因素，但TCT本身不會引起免疫反應，且不易純化，所以目前無法列入疫苗的成份。
3. 脂質寡醣體（Lipo-oligosaccharide）：類似其他革蘭氏陰性菌所產生的內毒素（endotoxin），在致病過程中所扮演的角色仍不清楚，但是一種agglutinin，且是全細胞型百日咳疫苗反應的主要因素。
4. 熱解性毒素（Heat-labile toxin）or 皮膚壞死性毒素（dermonecrotic toxin）：是一種細胞質蛋白（cytoplasmic protein），可造成呼吸道的局部損傷。

五、致病機轉

雖然經過許多年的努力，目前對百日咳的致病機轉仍未完全瞭解，以下是目前對百日咳致病機轉的看法：

- (一) 人類吸入含*B. pertussis*之飛沫。
- (二) 細菌會分泌adhesin（如FHA, PT, pertactin等）及細菌表面的吸附因素，使得細菌可以在鼻咽喉道黏膜的絨毛上面附著。
- (三) Adenylate cyclase及百日咳毒素（PT）能影響免疫細胞功能，若這細菌能克服免疫反應，如降低噬菌作用（phagocytosis），細菌便可繼續繁殖而向下呼吸道蔓延。
- (四) 這時可分泌毒素，包括TCT、PT、heat-labile toxin及adenyl cyclase均可造成呼吸道局部組織損傷，其中又以TCT最爲重要，因其具選擇性地破壞絨毛細胞，在局部引起纖毛動作遲滯（ciliostasis）及呼吸道表皮的破壞而產生卡它亞期（catarrhal）鼻塞及咳嗽的症狀，PT分泌方可引起典型的陣咳。PT亦可造成白血球增加併有淋巴球增加（lymphocytosis）之作用，相對地*B. parapertussis*並無PT之分泌，故不會有淋巴球增加之現象。
- (五) 因*B. pertussis*所引起的全身性併發症中最重要的是腦症（encephalopathy），其原因仍不清楚，但多認爲是因陣發性咳嗽導致缺氧所引起。PT除了可造成淋巴球增加之外，亦可造成輕度的高胰島素血症（hyperinsulinemia）。在得到*B. pertussis*感染之後，細胞性免疫功能亦受到影響。
- (六) 在得到*B. pertussis*的感染或接種疫苗無論是全細胞型或非細胞型之後，可利用ELISA方式在人體偵測出不同類別之抗體包括IgA、IgE、IgG及IgM，但針對百日咳菌的抗原（PT, FHA及pertactin）所引導出來的IgA，只有在自然感染情況下才會產生，而疫苗接種並無法產生此類之抗體。然

而百日咳所引起之免疫力，特別是經由自然感染後所產生者，是否就能持續一輩子或比經由疫苗所引導出的免疫力持久，目前仍不是很清楚。此外針對*B. pertussis*所產生之抗體並不能防止*B. parapertussis*之感染，反之亦然。

六、臨床表現

百日咳的臨床表現依個人的年齡、個人本身是否有免疫缺損的情況、是否有抗體及感染源之種類不同等，而有不同的表現。百日咳是具有地方性及周期性感染的疾病，大部分的感染是發生在7~10月，臺灣疾病管制局的資料顯示以8月份的通報病例數最多，但在較寒冷的月份如2月、3月和11月通報發生率也有顯著上升。百日咳的傳染性極高，在易受感染者一旦吸入含有*B. pertussis*之飛沫，幾乎100%都會發病，而在完成疫苗接種或自然感染後而有對抗*B. pertussis*之免疫力者，仍有約50%的人被再度感染而臨床上無症狀，但直到目前仍尚未在人類發現有慢性帶原的報導。目前的研究發現，無論是自然感染或完成疫苗接種後，對百日咳的免疫力並無法持續終身且亦無法避免百日咳的再度感染，免疫力在完成三劑以上之疫苗接種後，其免疫力之效益約50~90%，但3~5年後開始降低，在完成接種後之12年完全偵測不出抗體，因此很多大人會被再度感染而無臨床症狀，或以輕微症狀如慢性咳嗽來表現。因此，百日咳可發生在任何年齡，但較常見於年紀較小之小孩，如在美國約35%得到百日咳的小孩年齡小於6個月，約45%年齡小於1歲，約66%的小孩年齡小於5歲，而死亡率及住院率最高的年齡層亦是小於6個月的小孩。

百日咳在青少年及嬰幼兒的臨床表現並不相同。一般來說，在青少年的症狀比較輕微：常見的症狀包括咳嗽持續四週以上，夜咳，進食或喝水會使咳嗽加劇。咳嗽可能是他們唯一的症狀，

所以青少年及成人的久咳應將百日咳列入鑑別診斷。咳到吐，倒吸聲（whoop），呼吸暫停（apnea）及發紺在青少年比嬰幼兒較少見，但是當青少年有這些典型的症狀時就必須強烈懷疑百日咳。由於臨床表現的多樣化，診斷青少年的百日咳並不容易，可能因症狀輕微類似更常見的上呼吸道感染而被忽略了，甚或被誤診為氣喘或支氣管炎。

總之，當一個青少年咳嗽超過一週，尤其是陣發性咳嗽，嚴重到用藥物也無法緩解，或是伴隨有咳到吐、倒吸聲（whoop）、窒息，一定要排除百日咳！嬰兒感染百日咳後引起嚴重併發症的機會最大，但是青少年也有可能發生併發症，包括肺炎、抽搐、和腦病變。年紀越大越易發生多重併發症。

一般百日咳的臨床表現可分為三階段：

（一）卡它亞期（Catarrhal stage）：

百日咳的潛伏期約6~20天，一般是7~10天，在潛伏期之後即是卡它亞期，其臨床表現出現的是輕微的上呼吸道感染之症狀：如輕微發燒、打噴嚏、流眼淚、流鼻水等及咳嗽，持續約兩個星期。

（二）陣咳期（Paroxysmal stage）：

通常此階段以咳嗽加劇，且為突發性，一旦發作會臉部發紅而嘴唇發黑，舌頭吐出，病人須極用力才能咳出或吞下濃痰，有時還會嘔吐。通常一個受到感染而進入此階段年紀較小的嬰兒，即使當時外觀看起來很好的小孩，在接受到輕微的刺激，如光線、聲音、觸摸或抽吸的動作後，會突然出現嘔吐及噎咳（choke）、吸不到氣狀（gasp）、四肢無力、眼睛充滿淚水及突出，且漲紅著臉的表現，而這個年齡層的小孩在這個階段時咳嗽可以很明顯但也可以不出現，且年紀小於3個月的嬰兒並不常出現

倒吸聲（whoop）。在嬰幼兒時期的小孩若得到百日咳，會在陣發性咳嗽前先出現煩躁不安，接著出現如機關槍般連續不斷的咳嗽，同時出現臉及胸朝前、舌頭往前吐出之姿勢，且有眼突出、充滿淚水及臉漲成紫紅色的情況，最後常會長長吸口氣而發出倒吸聲（whooping），這個陣發性的咳嗽一直要到咳出由支氣管中之分泌物、脫落及壞死之表皮和絨毛所形成之濃痰才停止。大人在這個階段則是以不停的咳嗽、頭痛、呼吸不順暢而無倒吸聲來表現，雖然所有年齡層的人得到百日咳後都會咳到吐，但在青少年及成人這個現象則是診斷得到百日咳的重要工具。陣咳期持續時間可由數天至數星期之久，但一般是約2星期。

（三）恢復期（Convalescent stage）：時間持續亦約2星期

在這個時期咳嗽的症狀、次數及嚴重度，會逐漸緩和，且不再有嘔吐及倒吸聲（whooping）。

以上之三個時期是典型的百日咳之症狀，但在已接受過疫苗有免疫力之小孩則會縮短百日咳的病程，而在大人更是不易區分這三個時期，通常是以長期咳嗽且無倒吸聲之臨床表現。然而在年紀小於3個月之嬰兒，通常其卡它亞期會短至只有數天甚至無法辨識而直接以暫停呼吸、嗆咳、吸不到氣狀來表現。一般在百日咳患者的理學檢查方面是無特殊處，但通常可發現有結膜出血及身體上半身有微出血點。

七、診斷

通報的百日咳病例，其實僅代表一部分的實際病例，更多的個案因為缺乏典型的症狀未被通報。很多臨床醫師對百日咳未能高度警覺或存有錯誤觀念，認為百日咳主要是發生在嬰幼兒的疾病，導致沒有診斷出青少年的病例。另外缺乏一致性的百日咳臨

床定義也是未能診斷出百日咳的原因之一。當病人主訴咳嗽而無下列之症狀如發燒、疲倦、肌肉酸痛、疹子、喉嚨痛、沙啞、呼吸急促、哮喘音（wheezing）及濕囉音（rales）時，應懷疑此病人是否得到百日咳，在年紀小於3個月之嬰兒得到百日咳卻是以暫停呼吸或發紺來表現，故百日咳亦可是造成嬰兒猝死症之原因之一。

有些感染如腺病毒（adenovirus）、黴漿菌（mycoplasma）、披衣菌（chlamydia trachomatis）及呼吸道融合病毒（RSV）等均可表現出類百日咳（pertussis-like）之症狀，但通常併有其他的症狀，如發燒、化膿性結膜炎、呼吸急促、出現濕囉音或哮喘音等可與百日咳加以區別，而且百日咳進入陣咳期時，在陣發性咳嗽發作之間幫病患做檢查，可發現病人是正常的，無任何異樣，此亦是與其他疾病加以鑑別診斷之重要依據。

通常百日咳在卡它亞期之晚期及陣咳期時，會出現白血球增多（ $15,000\sim 100,000\text{ cells/mm}^3$ ），且有淋巴球增加之特色，但在成人及有部分免疫力之小孩，其淋巴球增加之現象較不明顯。若出現中性球增多時，應考慮其他的診斷或是否有續發性細菌感染。百日咳很少有嗜酸性白血球增加之情況，但曾有輕微高胰島素血症被報導過。在胸部X光的表現而言，一般住院之病人多以肺門周邊的浸潤（perihilar infiltrate）或水腫（edema）或不同程度之肺擴張不全（atelectasis）表現，偶爾亦可見到氣胸（pneumomediastinum），軟組織有空氣等的出現，然而若有parenchymal consolidation則可能是有續發性細菌感染之表現。

在現今診斷，由*B. pertussis*所感染之百日咳的方法中，無論在敏感性，特異性或實用性仍不完善，但由細菌培養方式培養出*B. pertussis*仍是診斷的不二法則（gold standard），但只有在卡它亞期及早期的陣咳期做培養才有較高的成功率。一般做培養是利

用鼻咽部深部抽吸（deep nasopharyngeal aspiration）或用可彎曲性之棉棒深入至後鼻咽部停留15~20秒或至病人咳嗽才取出棉棒的方式來取樣。一般採樣後檢體須置於特殊傳送培養基（transport media）保存，以便提高培養的成功率，如在1% casamino acid liquid中可置放2小時，在Stainer-Scholte broth或Regan-Lowe semisolid transport media可存放長達4天。而檢體亦須接種在特殊之培養基，如含10%馬血（horse blood）及5~40mg/ml cephalixin之Regan-Lowe charcoal agar或含cyclodextrin resin之Stainer-Scholte media之中，將其置於35~37°C有無5% CO₂均可之培養箱中培養7天，以便觀察是否有長出*B. pertussis*。由於*B. pertussis*不易培養成功，故發展出直接性螢光抗體分析法（direct fluorescence antibody, DFA）之方式來偵測鼻咽分泌物中是否有*B. pertussis*或有*B. parapertussis*之存在，其優點在於可快速檢驗且可用於已使用抗生素治療者，但並不是每一實驗室均可使用。目前常被使用的方式是聚合酶鏈反應（PCR），其優點在於快速、很高的靈敏度、亦可適用於已使用抗生素之患者身上，但亦並不是每一實驗室均可使用，且有偽陽性的產生而造成診斷的困擾[8]。

當培養及PCR的結果呈陰性或不確定時，血清學是有用的檢查工具。最常用的檢測方法是ELISA，係採用高度純化的抗原，而最常使用的抗原是百日咳毒素（PT）及絲狀血球凝集素（FHA）。恢復期比急性期抗百日咳毒素抗體IgG成二至四倍上升表示最近有感染百日咳。缺點是抗體分析尚未標準化，且結果可能難判讀。實際上很多病患來求診時已過了急性期以致看不到抗體濃度顯著的上升；另外有時則很難取得恢復期的血液檢體。由於抗絲狀血球凝集素抗體易和其他病源起交叉反應（如*Bordetella parapertussis*），單單抗FHA抗體濃度上升無法用來診斷百日咳。若病患求診時已發病三週以上，或可考慮驗單次抗體濃度。有研

究出抗百日咳毒素（PT）抗體IgG \geq 94 ELISA units/ml時表示最近曾或正感染百日咳，敏感性有80%，專一性則有93%。更有研究表示單次抗百日咳毒素抗體是發病五至十週後診斷百日咳最好的方法。

由於培養及PCR的敏感性會隨時間而遞減，發病2~3週內建議利用PCR加上血清學檢查（比較恢復期與急性期百日咳毒素抗體濃度）；病程晚期則用單次百日咳毒素抗體濃度。

八、治療

一般治療的目標主要是降低陣發性咳嗽的次數，觀察咳嗽之嚴重度在適當時機給予適當之治療，如插管給予呼吸器之輔助、給予足夠的營養及休息，使其病癒後無後遺症的產生。一般年紀小於3個月之嬰兒，一旦感染百日咳，一定要住院，年紀在3~6個月之嬰兒，除非證實在陣發性咳嗽時情況並不嚴重，才可不住院，而在任何年齡若有併發症產生或家人無法提供足夠的支持療法時也一定要住院。通常早產兒或本身有心臟、肺部、肌肉或神經方面之異常，一旦感染百日咳要很小心，因有很高的機會會造成嚴重的疾病，包括死亡的發生。由於呼吸道常有濃痰，故須常進行抽吸痰液之步驟以保持呼吸道暢通，但抽吸的動作應由有經驗之人士操作，且須快速確實以免引發嚴重的陣發性咳嗽，必要時亦須給潮濕的氧氣罩，以利有極黏稠之痰液的排出及呼吸窘迫之病患使用。給患有百日咳之病童用奶嘴餵食會加劇咳嗽，但不代表大部分的小孩須用鼻胃管餵食或給予全靜脈營養注射，但大量的進食是要避免的。

- （一）通常在懷疑或證實是百日咳感染時，或爲了限制疾病之傳播才會給予抗生素，最基準的是給予紅黴素（Erythromycin 40~50mg/kg/24hr），分成4次口服（最大劑量是1天2g）

一共給14天，有些研究發現erythromycin salt一天給2次或3次藥，共服用14天，或erythromycin estolate（40mg/kg/24hr，最大劑量1g/24hr）共用7天，或clarithromycin（10mg/kg/24hr）一天給藥2次，使用7天，或azithromycin（10mg/kg/24hr）一天給1次藥，共給5天的治療效果與紅黴素相同。此外ampicillin、rifampin及trimethoprim-sulfamethoxazole亦有一些的治療效果，但第一代及第二代的cephalosporin則完全無效，而臨床研究發現紅黴素比amoxicillin有效且是唯一證實有效的藥物。

- (二) 在一些臨床試驗發現給予 β 2-adrenergic stimulant（salbutamol，albuterol）有助於百日咳症狀之減輕，但其真正效果如何，目前仍無定論，也有報告顯示其並無療效。至於類固醇（corticosteroid）之使用並沒有改善症狀之作用，在動物實驗甚至會增加死亡率，故目前並不建議使用。
- (三) 自人體分離出之百日咳免疫球蛋白，在1930及1940年代被認為用於治療百日咳有效而被廣泛使用，但在後來的研究發現並無多大的助益，而在瑞典的一個研究中發現，在得病的第一個星期即給予大量肌肉注射之免疫血清，可使倒吸聲的發生降低，但目前仍無定論。至於給予靜脈注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin）並不建議用於治療百日咳。
- (四) 一個百日咳的患者在給予紅黴素之後，亦應進行至少5天的呼吸道隔離，以免疾病之散佈。照顧病患者及病患親密接觸者，應接受紅黴素40~50mg/kg/24 hr，分成一天4次口服（最大劑量2g/24hr）共14天。若與病患親密接觸者之年紀小於7歲且未曾接受疫苗者，應立即接受疫苗注射，並依順

序完成疫苗的接種；若第3劑之疫苗是在距離至少6個月前接種者，應在此時立即接種第4劑；若已接種至少4劑，應在此時追加1劑疫苗，除非年齡已超過6歲或在近3年內已接受過1劑追加之疫苗，才可不用再追加。預防性抗生素目前並不常規使用於接觸病患之健康照護者，然而一旦這些照護者出現咳嗽之症狀應立即做百日咳的檢查。若醫院出現群聚感染時，凡是咳嗽者均應採檢並給予紅黴素做預防性之治療。

九、併發症及預後

常見的併發症包括續發細菌性肺炎，濃痰堵住氣管引起肺部擴張不全（atelectasis），因過分用力咳嗽引起流鼻血、結膜下出血、下眼瞼水腫、甚至腦出血、長期咳嗽、嘔吐、無法進食引起營養不良、抽搐及腦症（encephalopathy）、氣胸、皮下氣腫、呼吸暫停等。以細菌性肺炎或成人呼吸窘迫症候群（adult respiratory distress syndrome）是造成各年齡層死亡常見的原因。

一般百日咳患者之預後是跟患者之年齡層有關，在年紀較大的大小孩及成人得到百日咳，其預後很好；但在嬰兒——特別是小於6個月的嬰兒——有很高的死亡率（0.3~1.3%）及有腦病變之比率（0.5~1.4%），此外在長期追蹤的結果發現，若有呼吸暫停及抽搐之病患與其後續智力發展有缺陷有關。

十、疫苗

預防接種的目的是要使人們不被疾病所感染，並可控制疾病的大流行，故讓小孩，特別是自嬰兒時期即開始，全面接受百日咳疫苗是控制百日咳的重要課題。

（一）舊型全細胞百日咳疫苗的副作用

舊型全細胞型百日咳疫苗，可說是兒童常規預防接種疫苗副作用最大者，它是由*B. pertussis*繁殖後，經過過濾及福馬林（formalin）處理後製成的，內含內毒素，所以副作用很大。全細胞性疫苗在7歲以上大小孩及成年人接種的話，有很高比例的副作用，所以一般不建議於7歲以上小孩及成人使用。

（二）日本發展非細胞性百日咳疫苗的經過

日本在1960及1970年初，由於疫苗的廣泛使用，百日咳已受到控制，但在1974年12月及1975年1月，有兩位幼兒於接種百日咳疫苗後短期內死亡，由於社會的壓力，日本政府就作了兩項決定：（1）立即暫停百日咳疫苗的接種，（2）成立研究小組致力於新型百日咳疫苗的研發。1975年4月，日本政府又恢復百日咳疫苗的接種，但接種年齡由原來的3個月大提高到2歲大，暫時避開了容易引起副作用的年齡。但日本的接種率立刻大幅下降，而且有2年的空檔，所以百日咳的發生率也就明顯地上升。

由於日本學界的努力，日本NIH成功地研發出新型疫苗，主要成分為PT及FHA，但不含容易引起副作用的內毒素，日本NIH將這個非細胞性百日咳疫苗移轉給6家藥廠來製造，並於1981年秋天，全日本開始全面使用新型疫苗。由於時間的緊迫，所以日本政府並沒有大規模而嚴謹的臨床研究就上市使用，但由使用後的流行病學變化以及日本疫苗傷害救濟的資料來看，新型的非細胞性百日咳疫苗應是安全而有效的。

（三）早期瑞典的研究 [9]

由於日本的疫苗並未經過嚴謹的臨床試驗，所以美國及日本政府就合作在瑞典進行大規模的臨床試驗，至於選擇瑞典，是因為北歐國家未將百日咳列入常規預防接種。1,419名健康嬰兒接受

JNIH-6疫苗（PT+FHA），1,428名嬰兒接受JNIH-7疫苗（PT），954名嬰兒接受placebo，於5~11月大時接種，2個月後再追加第二劑，結果發現對於預防細菌培養證實的百日咳，保護效果分別為69%及54%，由於效果並未如預期理想，所以美國的兒童常規預防接種並未立即全面改成非細胞性疫苗，而只於1991年及1992年分別核准上市供第四劑及第五劑追加接種使用。

（四）美國NIH贊助的13種新型百日咳疫苗的抗體反應及副作用研究

瑞典的初期研究結束後，不同的藥廠也研發了多種的非細胞性疫苗，由於日本疫苗在瑞典的研究並不如預期理想，而且瑞典的接種時程和美國不同，爲了找出何種非細胞性疫苗供下一波的臨床試驗，美國NIH就資助了一個臨床第一及二期（Phase I及II）的研究，於1991~1992年間，由6家醫學中心的2,342位嬰兒參加，評估13種非細胞性疫苗的血清反應及副作用。發現這些疫苗對其成分抗原的免疫效果都很好，而且副作用比全細胞疫苗低；其中的4種疫苗，選用參加NIH贊助的臨床試驗，另有3種疫苗參加由廠商贊助的研究。

（五）近期歐洲及非洲的臨床試驗

在上述多中心的免疫學及副作用研究後，美國NIH就選4種非細胞性疫苗，在瑞典及義大利進行雙盲前瞻性世代研究，而廠商也有多種疫苗於德國、瑞典及非洲的塞內加爾進行大規模的臨床研究，總共8個研究。

但由於幾個研究，1. 方法的設計不同。2. 抗原種類不一（由1種到5種）。3. 抗原濃度不同。4. PT製造方法不同（化學方法及基因方法）。5. 接種時程不同。所以要互相比較是有其困難，不過大致有以下結論：

- (1) 非細胞性百日咳疫苗一定要包含PT。
- (2) 單一成分疫苗比兩種成分效果來的差。
- (3) 多成分疫苗，尤其內含pertactin比單一或兩種成分疫苗效果好。
- (4) 目前使用的全細胞性百日咳疫苗效果不一，歐洲及美國Lederle的疫苗保護效果可達90%以上，但美國Connaught的疫苗則只有40%。
- (5) 非細胞性百日咳疫苗副作用比全細胞性來得低。

十一、成人是否要接種百日咳疫苗

大小孩及成人感染百日咳，往往無症狀，或用慢性咳嗽來表現，小孩常見的陣咳、臉紅、咳後嘔吐以及淋巴球增加等現象並不常見，所以診斷不易，這些非典型的百日咳往往成爲小兒百日咳重要的傳染源。另外，最近的一個研究顯示，成人百日咳通常咳嗽達2~4個月，耗費醫療資源其實相當可觀，也會影響生產力，併發症如肺炎、肋骨骨折、劇咳導致昏厥等，並非罕見[10]。所以，一方面要避免成人嚴重百日咳與併發症，另一方面要防止未診斷的成人百日咳，成爲嬰幼兒百日咳的傳染源，光靠兒童接種疫苗是不夠的。使用安全有效的百日咳疫苗，將青少年與成人納入常規疫苗接種，才是防治百日咳最直接有效的方法。

在2005年，美國食品藥物管理局（FDA）正式核發許可給兩種可在青少年與成人使用的破傷風、減量白喉與非細胞性百日咳（Tdap）三合一疫苗，分別是可在10~18歲施打的Boostrix（GlaxoSmithKline, GSK）與11~64歲施打的Adacel（sanofi pasteur）[11]。Boostrix與GSK的嬰幼兒DTaP疫苗Infanrix成分相同，只是Boostrix在百日咳抗原與白喉類毒素的含量較低，百日咳抗原成分與劑量爲8 μ g inactivated PT，8 μ g FHA和2.5 μ g pertactin。在一個與A型肝炎疫苗比較，追蹤2.5年的臨床試驗中，Boostrix

在15~65歲族群的百日咳預防效果（efficacy）可達92%，副作用則與A型肝炎疫苗相當[12]。在免疫性（immunogenicity）的評估，青少年接受一劑Boostrix一個月後，產生的anti-PT、anti-FHA、anti-pertactin抗體效價不低於七個月大接受過完整三劑Infanrix的嬰兒。Boostrix的安全性也與先前已核准在成人使用的Td疫苗相似，常見的副作用為局部疼痛、紅腫、頭痛與倦怠。

Adacel的成分與該公司的DTaP疫苗Daptacel相同，百日咳抗原成分與劑量為2.5 μ g detoxified PT，5 μ g FHA，3 μ g pertactin與5 μ g fimbriae。在與Td比較的臨床試驗顯示，Adacel在11~64歲族群產生的百日咳抗體效價高於接受過三劑Daptacel的嬰兒。安全性方面，青少年接種Adacel比接種Td有較多的注射處疼痛與輕微發燒，但成人的副作用發生比率則相似[13]。

在2005年底與2006年初，美國Advisory Committee on Immunization Practice（ACIP）推薦11~19歲的青少年全面使用Tdap取代第一劑Td，成人19~64歲接種Td已超過10年以上，則以Tdap取代追加的Td，醫護人員、即將照顧12個月以下幼兒的人員以及父母親，則被列為首要追加接種的目標。高危險群即使已接受過Td疫苗，仍建議2年後再接種一劑Tdap。

十二、非細胞性百日咳疫苗在臺灣的研究

- （一）長庚兒童醫院及臺大小兒科曾對366位2個月大嬰兒接種日本化學血清研究所的非細胞性成分百日咳疫苗（PT 2 μ g/ml，FHA 8 μ g/ml），結果發現anti-FHA及anti-PT的抗體於接種三劑後均有明顯上升，而18個月時追加接種後，其抗體有明顯的追加效果。局部副作用只有10%左右，發燒只有5%，可見臺灣正常嬰兒接種非細胞性疫苗的血清反應良好，而且副作用比全細胞疫苗低。

- (二) 為瞭解接種後按摩接種部位的影響，以上述研究時，有175位嬰兒接受1分鐘的按摩，152位嬰兒未接受按摩，結果發現按摩組的嬰兒局部反應較強，但抗體反應也較強。
- (三) 長庚兒童醫院也曾對SB公司的非細胞性疫苗，（PT 25 μ g，FHA 25 μ g，pertactin 8 μ g/dose），及Wyeth-Lederle的非細胞性疫苗（PT 3.2 μ g，FHA 34.4 μ g，pertactin 1.6 μ g，fimbriae type 20.8 μ g/dose），做過2個月大嬰兒研究，結果也發現血清反應很好，副作用極低。
- (四) 對成人接種百日咳疫苗是未來的趨勢，而且許多學者認為百日咳是一種細胞內感染，所以細胞免疫反應可能扮演很重要的角色。我們也曾對長庚兒童醫院的醫護人員進行成人接種後的副作用及特異性T細胞免疫反應的研究，發現：
1. 成人接種非細胞性疫苗的副作用很輕微。
 2. 成人接種後的血清反應良好。
 3. 接種後表現型分析（phenotypic analysis）並未出現幫助型T細胞（helper T）或記憶型T細胞（memory T）的活化。
 4. PT對週邊血液及臍帶血液中的單核球細胞（mononuclear cell）有mitogenic effect，而FHA有antigenic effect。
 5. 細胞素（Cytokine）的變化可見TH1細胞的活化。
- (五) 臺大醫院黃立民教授在6~8歲的兒童與15~20歲青少年施打前述的Boostrix疫苗，評估此疫苗對之前施打过DTP疫苗的臺灣兒童與青少年的免疫性與安全性，發現89~100%的受試者都能產生抗PT，FHA與Pertactin抗體，全身性的不適以倦怠為主，沒有嚴重副作用（serious adverse effect）的病例[14]。

十三、臺灣嬰幼兒已全面改用非細胞性百日咳疫苗

由於新型非細胞性百日咳疫苗有較低的副作用，而舊型的全細胞疫苗，除了美國Connaught以外，保護效果非常良好，所以世界各國衛生主管就面臨困難的抉擇：

- (一) 美國、西歐、日本及北歐國家：由於考慮安全性的問題，大部分國家已改成非細胞性疫苗。
- (二) 開發中國家：由於疾病仍盛行，所以仍採用便宜、有效且製造容易的全細胞型疫苗。
- (三) 臺灣：非細胞性百日咳、白喉與破傷風三合一疫苗自1998年引進，包含非細胞型百日咳的五合一或六合一混合型疫苗也陸續進入自費市場。國人對自費施打非細胞性百日咳疫苗的接受度頗高，施打的比例增加相當快速，2002年以前只有不到1%的嬰幼兒選擇接種，到2009年，約有75%幼兒接受非細胞性百日咳疫苗施打，因此，自2010年3月起，臺灣也將五合一疫苗（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混合疫苗）納入幼兒常規接種項目，以取代舊型的全細胞性百日咳疫苗。

【作者簡介】

陳志榮

◎現職

長庚紀念醫院小兒科主治醫師

長庚紀念醫院小兒科副教授

◎學歷

長庚大學臨床醫學研究所博士

德國杜賓根大學生物系博士後研究

◎經歷

長庚紀念醫院小兒科住院醫師

長庚紀念醫院小兒感染科研究員



林奕廷

◎現職

衛生署副署長

長庚兒童醫院院長

長庚紀念醫院小兒科主治醫師

長庚醫學院小兒科教授

◎學歷

U. of Texas Heath Science Center at Dallas小兒感染科研究員

State U. of New York at Buffalo小兒感染科研究員

臺北醫學院醫學系醫學士



【參考文獻】

1. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006;367(9526):1926-36.
2. Crowcroft NS, Stein C, Duclos P, Birmingham M. How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect Dis* 2003;3(7):413-8.
3. World Health Organization. Pertussis. URL http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/index.html; access date: Oct, 17, 2007.
4. Nteyayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):22-7.
5. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA* 2003;290(22):2968-75.
6. Lin YC, Yao SM, Yan JJ, Chen YY, Chiang CS, Wu HS, et al. Epidemiological shift in the prevalence of pertussis in Taiwan: implications for pertussis vaccination. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 4):533-7.
7. Lin PY, Chiu CH, Wang YH, Su LH, Chia JH, Huang YC, et al. Bordetella pertussis infection in northern Taiwan, 1997-2001. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37(5):288-94.
8. Chia JH, Su LH, Lin PY, Chiu CH, Kuo AJ, Sun CF, et al. Comparison of multiplex polymerase chain reaction, culture, and serology for the diagnosis of Bordetella pertussis infection. *Chang Gung Med J* 2004;27(6):408-15.
9. Olin P. The Swedish efficacy trial of acellular pertussis vaccines--update and time for reflection. *Developments in Biological Standardization* 1991;73:33-6.
10. Cortese MM, Baughman AL, Brown K, Srivastava P. A "new age" in pertussis prevention new opportunities through adult vaccination. *Am J Prev Med* 2007;32(3):177-185.
11. Raguckas SE, VandenBussche HL, Jacobs C, Klepser ME. Pertussis resurgence: diagnosis, treatment, prevention, and beyond. *Pharmacotherapy* 2007;27(1):41-52.
12. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353(15):1555-63.
13. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshall GS, Bologa M, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA* 2005;293(24):3003-11.
14. Huang LM, Chang LY, Tang H, Bock HL, Lu CY, Huang FY, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in healthy Taiwanese children and adolescents. *J Adolesc Health* 2005;37(6):517

小兒麻痺與疫苗

李忠成

脊髓灰質炎（源自希臘字的polio，意思是灰色，而myelon，指的是脊髓），通常稱為小兒麻痺症，是一種主要經糞—口途徑、人傳人的急性病毒傳染病。多數脊髓灰質炎感染是無病徵的。少數的感染病例，病毒經血流進入中樞神經系統，在中樞神經系統中，小兒麻痺病毒喜好感染和破壞運動神經元，運動神經元的破壞導致肌肉無力和急性弛緩性麻痺。

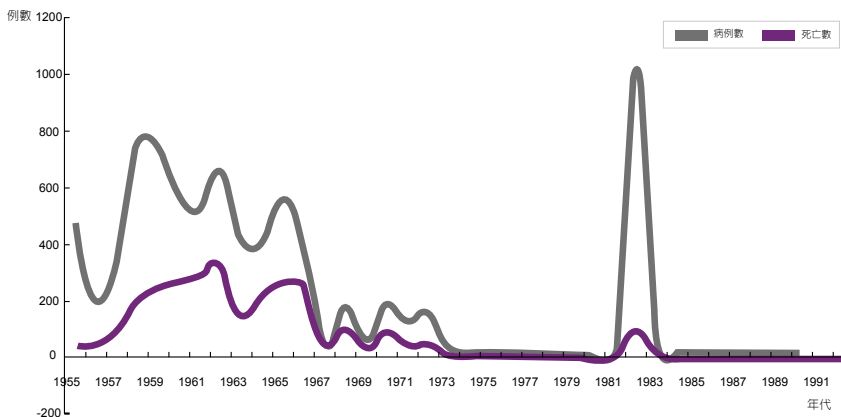
一、歷史

小兒麻痺是第一個被認識，而且是最重要的腸病毒疾病，其影響自史前就已知道：最早的記錄是一埃及第十八王朝（西元前1580至1350年）的石碑，其上即有描繪出一位年輕的僧侶，其一隻腳乾癟，短小，呈現癱瘓麻痺特徵 [1]。英國醫師Michael Underwood，在1789年首先描述了小兒麻痺症，他指小兒麻痺症為「一個衰弱的下肢（a debility of the lower extremities）」 [2]。早期Jakob Heine及Karl Oskar Medin醫師的研究，導致疾病一度被稱為Heine-Medin disease [3]。Medin是第一個描述小兒麻痺流行病現象的醫師。

20世紀以前，小兒麻痺症罕見於6個月以下的嬰兒，大部分病例發生在6個月至4歲的兒童[4]。1900年左右，小型、局部的小兒麻痺症疫情開始出現在歐洲和美國。到1950年，在美國小兒麻痺症發病高峰年齡，已經從嬰幼兒轉移到5至9歲的兒童，約三分之一的病例超過15歲[5]。同時，小兒麻痺症的癱瘓和死亡比例，也在這段時間增加[6]。這些爆發可能是因為當時歐美的衛生環境改善，使得小孩接觸小兒麻痺的年齡層提高，自嬰兒時期延後至孩童期，而一段時間後，累積了足夠的易感孩童，而爆發了流行。

在臺灣，小兒麻痺的歷史可能已很久，最早的文獻記載為1913年[7]。1940年代前，小兒麻痺在臺灣只有散發性的病例報告。1940年代小兒麻痺病例尚無全國性的統計資料，當時臺大醫院是唯一的大醫院，每年約有20~30名此種病例至臺大醫院門診就醫，此佔了門診病人總數0.2~1%，值得一提的是，所有病人都是兩歲以下小孩。1950年以後，即第二次世界大戰結束後不久，臺大醫院每年小兒麻痺病例增加到每年50~300例，佔門診人數的

圖一、臺灣的小兒麻痺症在死亡與病例數



1~6%以上。往後每年向衛生機關報告的病例及死亡人數如〈圖一〉。1958年可算是小兒麻痺病例最多的一年，一共760例，其中死亡196例，死亡率為25.8%。由如此高的死亡率來推測，實際發生的病例當更多。一般死亡率為6~7%，故應有兩三千多病例。這時期的的小兒麻痺流行病學特徵，與歐美20世紀初的情況相仿[8]。

在臺灣，1950年代，此病例每年均由5月開始流行，6、7月達到高峰，10月份之後則漸消退，冬天仍有散發性病例。病人年齡百分之百均為5歲以下的小兒，其中80%為2歲以下，6個月以內的小嬰兒很少[7,9]。

臺灣在1958年進口沙克疫苗，1963年進口沙賓疫苗以後，小兒麻痺病例逐漸減少。1968年衛生機關免費推行口服疫苗之後，病人數目開始劇降至每年200例以下，1975年降為10例以下，之後每年都只有2~3例的報告。但至1982年5月29日至10月26日有1,031例的第一型小兒麻痺病例報告。此次流行病例年齡比以往高一點，5歲以下約佔79%，5至10歲佔14%，10歲以上有7%。根據Kim-Farley RJ等人的調查，此次流行的病例中86%確知其疫苗接種狀況，65%未接受任一劑小兒麻痺沙賓疫苗，19%曾接受一劑沙賓疫苗[10]。根據估計，接受一劑沙賓疫苗的保護力為82%，兩劑為96%，三劑及三劑以上為98%。因此，1982年臺灣爆發小兒麻痺流行的主因為未接受疫苗的孩子增多。當時臺灣衛生機關立即施行全面沙賓口服疫苗補接種，初期目標為5歲以下的所有兒童，後升至15歲以下。自1991年之後，臺灣再也沒有小兒麻痺病例報告[11]。直到2001年4月，一位8歲的小孩因發燒、手腳及呼吸麻痺被診斷為bulbospinal poliomyelitis，這位小孩之後檢查發現罹患免疫缺損（common variable immunodeficiency），其發病後第5天及至337天的糞便檢體均分離出第一型小兒麻痺疫苗衍生株。

所幸，所有與病童接觸的人均無感染此小兒麻痺病毒[12]。在美國，最後一例野生株小兒麻痺病例為1979年，或許在21世紀可達到全球根絕小兒麻痺的目標。

二、微生物與傳播

引起小兒麻痺症的小兒麻痺病毒是一種小分子RNA腸病毒，*Picornaviridae*家族，對酸穩定，對乙醚不敏感。小兒麻痺病毒（Poliovirus）直徑大小約27~30nm，二十面體，無外套膜，內含重 2.5×10^6 daltons的單股RNA。這單股RNA轉譯成4種主要的蛋白質VP1至VP4，及一次要蛋白質VPg，每一面體的表面由VP1至VP3構成，而內面由VP4和病毒RNA連接。小兒麻痺病毒在pH3.0至5.0下可存活1~3個小時，加熱至55°C 30分鐘即可殺死，但若在MgCl₂中即便加熱也不會被破壞。

小兒麻痺病毒需經由一接受器才能進入細胞。一旦進入宿主細胞後，病毒RNA即轉譯成一大段蛋白質，之後切割成病毒特有蛋白質。而病毒RNA大約在感染宿主細胞三個小時後出現[13]，一旦開始組合病毒體，病毒外殼蛋白的製造和RNA的複製就緊密連合在一起，將RNA裝進病毒體內大約只花幾分鐘的時間。組裝完成後，病毒最初經由小泡泡釋放到細胞外，但在幾小時後，宿主細胞即瓦解死亡，而大量釋放出病毒體約需花4~5小時。

小兒麻痺病毒有三種血清型（血清型1、2、3）（PV1、PV2、PV3）[14-17]，不同血清型無法被其他型的抗體中和掉。每一種血清型的capsid protein略微不同，但產生相同的疾病症狀。PV1是自然界最常見的血清型，但所有三種血清型的毒性都很強。

小兒麻痺病毒是一種高度傳染性的病原體，容易經由人與人接觸而傳播，在疫區，野生小兒麻痺病毒主要感染人類群體。在溫帶地區，小兒麻痺症是一種季節性疾病，高峰期是在夏天和秋

季，冬季則減少。在熱帶地區，小兒麻痺病毒傳播則無明顯季節差異。

無症狀或非癱瘓性小兒麻痺症的潛伏期約3~6天，而癱瘓性小兒麻痺症出現癱瘓的潛伏期則約7~21天。初次感染小兒麻痺病毒後，糞便排出病毒顆粒的時間可持續數個星期[18]。疾病主要經由糞-口途徑傳染，也有可能經由口-口途徑傳染。傳染危險期在症狀出現前後7至10天最高，但只要病毒仍然存在唾液或糞便，就仍有傳染的可能性。有些因素會增加小兒麻痺病毒感染的危險性或影響疾病的嚴重度，如：免疫缺陷、營養不良[19]、懷孕、扁桃腺切除、注射引起的肌肉受傷、癱瘓後立即的體力活動[20]。

懷孕期間，小兒麻痺病毒可穿過胎盤，然而，胎兒是否受母體感染野生小兒麻痺病毒，或小兒麻痺疫苗影響，目前似乎不清楚[21]。孕婦產生的小兒麻痺病毒抗體能夠通過胎盤，提供被動免疫保護嬰兒在前幾個月免於感染小兒麻痺症[22]。

三、臨床表現

(一) 分類

當一個易感宿主接觸到小兒麻痺病毒後可能出現下列幾種結果：(1) 無症狀的不明顯感染；(2) 微恙 (abortive poliomyelitis)；(3) 非癱瘓性小兒麻痺症 (無菌性腦膜炎)；(4) 癱瘓性小兒麻痺症。

大多數免疫系統正常的人，小兒麻痺病毒會被人體清除，所以感染小兒麻痺病毒通常是無症狀 (~95%)，或產生微恙的症狀 (4%~8%)：發燒、喉嚨痛、疲倦、昏睡、頭痛、噁心、嘔吐、便秘或少數有腹瀉[23]。

約有1%~2%感染患者發展成非癱瘓性小兒麻痺症[24]，症狀包括：發燒、喉嚨痛、嘔吐、疲倦，兩天後出現腦膜炎症狀，包括頭部、背部肌肉僵硬，劇烈頭痛伴隨嘔吐、四肢、背部和頭部疼痛。病程約2~10天，爾後迅速完全恢復，少數會有短暫輕微的肌肉無力或癱瘓。

不到1%的小兒麻痺病毒感染會導致癱瘓性疾病，其肌肉變得軟弱、軟癱（floppy）、無法控制，最後完全癱瘓；這種情況被稱為急性癱瘓性麻痺（acute flaccid paralysis, AFP）。視其癱瘓的部位，癱瘓型小兒麻痺症分為脊髓（spinal）、腦幹（bulbar）、腦幹脊髓（bulbospinal）。

（二）機轉

小兒麻痺病毒自口腔進入後，經由結合細胞表面的免疫球蛋白樣受體（簡稱小兒麻痺病毒受體或CD155），感染扁桃腺，小腸M細胞[25]。一旦進入人體的細胞，病毒在穿透腸道襯裡（lining）前，會先在胃腸細胞中複製、分裂約一個星期。穿透腸道襯裡後，病毒經腸系膜進入血液，而且經Peyer's patches進入淋巴系統。一旦小兒麻痺病毒進入血液成為病毒血症，就會擴散到整個身體。這種病毒可以在血液和淋巴中長時間存活和繁殖，有時可長達十幾個星期。少部分的案例，病毒可以在其他地方蔓延和複製，如棕色脂肪（brown fat）、網狀內皮組織、肌肉[26]。這一持續複製引起繼發性病毒血症（secondary viremia），導致發展輕微的症狀。

少數地，病毒侵犯中樞神經系統，引起局部發炎反應。小兒麻痺病毒擴散到中樞神經系的機制，目前不甚清楚[27]。約1%至2%的小兒麻痺病毒感染，病毒會引起腦膜炎，造成非癱瘓性無菌性腦膜炎。

少於1%的小兒麻痺病毒感染，病毒在脊髓、腦幹或大腦皮質的運動神經元複製，導致癱瘓性小兒麻痺症。發展成癱瘓性小兒麻痺症的可能性，和感染的血清型、患兒的年齡有關。在兒童，癱瘓型比例約1比1,000，而在成年人，約1比75[28]。小兒麻痺病毒第1型的癱瘓比例最高（1比200），第2型最低（1比2,000）[29]。

癱瘓型小兒麻痺症的症狀為雙相性（biphasic），早期症狀為非特異性，包括發燒、頭痛、嘔吐、倦怠、背部和頸部僵硬、肌肉無力、觸覺敏感、吞嚥困難、肌肉疼痛、躁動不安、便秘或小便困難。數天後，發展成癱瘓且症狀惡化，當發燒停止時，癱瘓通常完成[30]。兒童在5歲以下，癱瘓單一下肢是最常見的。成年人較常發生廣泛性的癱瘓，如軀幹、胸部及腹部的肌肉、影響到所有四肢—四肢麻痺。

（三）脊髓小兒麻痺症

脊髓小兒麻痺症是最常見的一種癱瘓性小兒麻痺症。這種形式的疾病導因於病毒侵犯到脊髓前角細胞（anterior horn cell）的運動神經，或脊柱（spinal column）的前方灰質段（ventral gray matter），這些神經負責軀幹、肢體、和肋間肌的肌肉活動[31]。小兒麻痺病毒入侵引起脊柱內的神經細胞發炎，導致運動神經節的損壞。發炎也會改變灰質的顏色和外觀，使之出現紅腫。

當脊髓神經元死亡，Wallerian degeneration發生，造成由死去的神經細胞所控制的肌肉無力[32]。神經細胞的破壞意指肌肉不再接收任何從大腦或脊髓傳來的訊息。沒有神經刺激後，肌肉開始萎縮、變得無力、軟癱和控制不佳，最後完全癱瘓。惡化到癱瘓相當迅速，而且通常伴隨著發燒和肌肉疼痛。

病毒可能會影響身體雙側的肌肉，但更多時候癱瘓不對稱

而影響身體部位的平衡。癱瘓往往是肢體的近端比遠端更嚴重，尤其是膕旁肌、大腿以及頸部等近端肌肉。深部肌腱反射（deep tendon reflexes）也受到影響，通常是全無或減弱反射。感覺能力不受到肢體癱瘓的影響。在一歲以下的兒童，脊髓小兒麻痺症主要的三特徵為：發燒、頸部僵硬、背部肌肉僵硬。而在此年齡的嬰幼兒中，脊髓的侵犯遠多於腦幹的侵犯。

（四）腦幹小兒麻痺症

腦幹小兒麻痺症是指小兒麻痺病毒侵犯腦幹的bulbar region引起的癱瘓性小兒麻痺症。這種形式的疾病約佔癱瘓性小兒麻痺症的2%。

腦幹是同源於脊髓，但其運動神經通過各種腦神經控制與眼球運動有關的肌肉如：三叉神經和顏面神經支配面頰、淚管、牙齦、臉部肌肉等；舌咽神經部分控制喉嚨的吞嚥及功能、舌頭的運動和味覺；迷走神經傳遞信號到心臟、腸子、和肺；副神經（accessory nerve）控制頸部運動。在腦幹小兒麻痺症，病毒浸潤和破壞這些神經，減少呼吸驅動力（respiratory drive），造成說話及吞嚥困難。

約有19%的癱瘓性小兒麻痺症表現出一種脊髓及腦幹小兒麻痺症的混合症狀，這種形式的疾病叫做呼吸道小兒麻痺症（respiratory polio）或腦幹脊髓小兒麻痺症（bulbospinal polio）[33]。在腦幹脊髓小兒麻痺症中，病毒侵襲上頸部脊髓（C3-4-5），而發生橫膈膜癱瘓。關鍵的影響是膈神經（phrenic nerve）和支配吞嚥功能的神經。這類型的小兒麻痺症會因這些神經的破壞而影響到呼吸，使得病人在沒有呼吸器的支持下很難或不可能呼吸。它能夠導致胳膊和腿的癱瘓，也可能影響吞嚥和心臟循環系統的功能。

在極其罕見的情況下，通常是在免疫力受損的患者，可能發生整個大腦無法控制的感染，稱為猛暴性腦炎（fulminating encephalitis）[34]。即使注射抗病毒藥物和加護治療，這些病例的死亡率還是非常高的。

（五）後小兒麻痺症候群

一些在童年罹患癱瘓性小兒麻痺症的倖存者，大約在30~40年後，約有25~40%的病人會發展新的症狀，尤其是肌肉疼痛，無力加劇或出現新的癱瘓，稱為後小兒麻痺症候群（post-polio syndrome, PPS）[35]。愈是積極復健肌肉者，肌肉無力症狀愈厲害。PPS形成原因並不十分清楚，目前較支持的理論為：急性期時多數前角細胞被破壞，而倖存的前角細胞發展出軸突支配已失去神經支配的肌肉，因此肌肉得以恢復原來力氣。但隨著歲月增長，這些前角細胞也會因過度工作（overworked）而衰竭。遺憾的是，目前沒有任何方法可以阻止這種過程[36]。後小兒麻痺症候群的危險因子包括：急性小兒麻痺感染後時間的長短、急性期恢復後出現永久癱瘓者、女性。後小兒麻痺症候群並非是一種感染過程，病人經歷這種症候群不會分泌小兒麻痺病毒。

四、診斷

要診斷麻痺性小兒麻痺須根據下列幾項表現：（一）臨床表現、（二）病毒學的測試、（三）特殊檢查、（四）症狀發生後60天仍有神經學的缺陷。

（一）臨床表現

根據臨床表現可區別是否為癱瘓性小兒麻痺。病例定義為年齡小於6歲，病發時發燒，在4天內迅速進展到麻痺最厲害的程度[37]。根據此項病例定義，其敏感度為64%、準確度為82%。若加

上癱瘓的型態為近端單側癱瘓或四肢皆無癱瘓這項，則可增加準確度但敏感度會降低。

（二）病毒學測試

由於其他腸病毒及其他病毒也會引起急性鬆弛性癱瘓，因此實驗室測試確定為小兒麻痺病毒是診斷小兒麻痺所必要的。培養出小兒麻痺病毒並且區分出是野生株或疫苗株是相當重要的，世界衛生組織已設立一套分離出小兒麻痺病毒的標準[38]。

世界衛生組織建議糞便檢體應培養在兩種細胞株，一是來自人類橫紋肌肉癌的RD細胞株，一是來自人類類上皮肉癌的Hep2細胞株。RD細胞可讓非小兒麻痺病毒的腸病毒生長，可幫助診斷。最近又加入一種經由基因工程改變使其可表現小兒麻痺病毒受體的老鼠細胞株（L20b）[39,40]。而這些老鼠細胞並無法支持非小兒麻痺病毒之腸病毒生長。小兒麻痺病毒可從發病不久後病人之糞便、喉嚨擦拭和脊髓液分離出來，而糞便持續一段時間都仍可分離出小兒麻痺病毒。大約在種下病毒後3~6天就可看到細胞株的細胞病理變化，之後再做中和試驗來鑑定型別。世界衛生組織要求疑似個案必須在24小時內連續送兩套糞便檢體，因為小兒麻痺病毒在糞便中排出並非連續的，而且病毒培養率也非百分之百。在發病後前兩週，自糞便分離出小兒麻痺病毒的分離率為63%~93%，而第三至第四週為35%~75%，到了第五至第六週降為50%以下[41]。若小孩之前曾接受過疫苗，曾有類似的抗體，或是曾受相似的小兒麻痺病毒感染過，則小兒麻痺病毒在腸中排出時間將縮短[41]。

在確定小兒麻痺病毒之血清型後，可利用下面五種方法來區別所分離出來的小兒麻痺毒是疫苗株或是野生株。（1）enzyme-linked immunosorbent assay with polyclonal cross-absorbed antisera

(PAB-E) [42,43]、(2) a neutralization assay with type-specific monoclonal antibody (MAB-N) [44]、(3) a restriction fragment length polymorphism (PFLP) assay [45]、(4) 沙賓疫苗病毒型專一性的聚合酶連鎖反應 (PCR) [46]、(5) 沙賓疫苗病毒型專一性的cRNA引子雜交試驗 (ProbHyb) [47]。這五種方法的正確率都在91.9%~97.4%之間，但正確區分出是野生株或是疫苗株小兒麻痺病毒是非常重要的，會影響至計畫決策的進行，因此世界衛生組織要求必須要有二種不同屬性的測試結果，也就是要選擇一種抗原屬性的測試 (PAB-E或MAB-N)，再加上一種核酸系列屬性測試 (RFLP或PCR或Prob Hyb)。

血清學的檢查對診斷確立的幫助並不大，有時甚至會造成困擾，因在第一次抽血時抗體就可能已上升，而且可能因之前接受疫苗的影響已存在有一種或多種血清型抗體，甚至原存在的血清型抗體碰到另一血清型病毒感染時也會有上升的現象。也無法區別是野生株或是疫苗引起的抗體。

(三) 特殊的檢查

神經傳導和肌電圖檢查可區別造成癱瘓的神經解剖學部位，是脊髓的前角細胞被破壞引起的或是由周邊神經的去髓鞘化所引起的，可幫助排除最常見急性癱瘓性麻痺原因之一的Guillain-Barré症候群[48]。磁振掃描可看到脊髓前柱的病灶[49]。在麻痺性小兒麻痺，脊髓液內的白血球通常在10~200顆/ml，很少超過500顆/ml[50,51]。在中樞神經症候發生的時候，多形核白血球比淋巴球多，但幾天內，淋巴球就比多形核白血球多了。剛開始脊髓液裏的蛋白質只有些微的上升，在非癱瘓小兒麻痺平均約46 mg/dl，而在麻痺性小兒麻痺平均約68 mg/dl，範圍從25~250mg/dl之間。在癱瘓性小兒麻痺病例脊髓液中的蛋白質逐漸升高至第二週達最

高，爾後逐漸下降，至第六週時回復正常[50]。脊髓液中葡萄糖的值通常在正常範圍內。

五、被動免疫法

早在1915年即有人建議利用病人回復時期的血清作為治療小兒麻痺之用[52]。出生後幾個月內之嬰兒極少得到小兒麻痺，可能是受母體經胎盤來的抗體保護，可是其半衰期28天而且在六個月大後幾無抗體，所以保護效果很短。在1952年美國嬰兒癱瘓國家基金會進行一大型田野試驗，在可能接觸小兒麻痺病毒之前給予肌肉注射每公斤體重0.14 ml免疫球蛋白的確有預防效果，但只能維持5~8週。

對於免疫不全的病人，尤其是無免疫球蛋白或免疫球蛋白低下者，要對小兒麻痺作被動免疫是經由補充治療，也就是每個月則給予靜脈注射免疫球蛋白每公斤100~400mg。

六、疫苗發展史

1936年，紐約大學助理研究員Maurice Brodie，曾試圖從猴子的脊髓，用福馬林處理，製造小兒麻痺疫苗。Brodie先對他本人和他的幾名助手測試疫苗，接著，有3千名兒童接受他的疫苗：結果許多兒童有過敏反應，但沒有人產生免疫力[53]。

重大突破是在1948年，由John Enders在波士頓兒童醫院領導的一個研究小組，成功的在實驗室裡從人體組織培育出小兒麻痺病毒。這個發展大大促進疫苗研究，並最終導致小兒麻痺疫苗的開發[54]。Enders和他的同事，Thomas H. Weller 及Frederick C. Robbins，因此項努力獲得1954年的諾貝爾醫學獎[55]。其他導致小兒麻痺疫苗開發的重要進展包括：鑑別出三個血清型小兒麻痺病毒（Poliovirus type 1（PV1 or Mahoney），PV2（Lansing），

and PV3 (Leon)) ; 發現產生癱瘓前，病毒必須存在於血液；gamma-globulin抗體可防止癱瘓性脊髓灰質炎[52]。

首次有效的小兒麻痺疫苗，是在1952年由匹茲堡大學的Jonas Salk發展出來。Salk疫苗（非活性小兒麻痺疫苗，IPV），是基於三個野生參考株，Mahoney type 1、MEF1 type2 和Saukett type3，生長在一種猴腎組織培養（Vero細胞），然後用福馬林將之去活化[56]。注射Salk疫苗可使血液產生IgG抗體，防止小兒麻痺病毒進展到病毒血症（viremia），保護運動神經，從而消除癱瘓性小兒麻痺症和後小兒麻痺症候群的危險。

1954年，Salk疫苗在Arsenal小學和Watson Home for Children（賓州匹茲堡）測試，然後使用在由湯姆斯法蘭西斯（Thomas Francis）主持之大型田野試驗（Francis Field Trial），是史上最大的醫學實驗[57]。田野試驗結果在1955年4月12日發表，Salk疫苗對小兒麻痺病毒第一型（PV1）有60~70%的效力，小兒麻痺病毒第二型（PV2）和第三型（PV3）有超過90%的效力。Salk疫苗在1955年獲准使用，並立即展開兒童的疫苗接種工作。

活性小兒麻痺疫苗的研究開始得相當早，約在1910年代即有[58]，到了1940年代組織細胞培養小兒麻痺病毒才有了重大的進步。這時候許多努力於（1）維持在細胞培養和人類腸道內高度的感染力、（2）可在高比率的血清陰性接受者上引起足夠的中和抗體、（3）在猴子身上表現極低的神經毒性、（4）在人身上無麻痺症狀產生、和（5）在人身上複製維持極穩定的基因組合[59]。這些努力到了1955~1959年有了很好的成果，並且作了許多田野試驗，在1958年對各種可能的活性小兒麻痺疫苗做了相當仔細的評比，最後選擇了沙賓株（Sabin strains）。之後，無論是使用執照、製造、應用幾乎都是只用沙賓株[60,61]。

沙賓株和野生株在分子生物學基因上有何不同呢？對第一型小兒麻痺病毒而言，在7441核苷酸中散布有56個突變，造成21個胺基酸的改變，要變回原來的神經毒性非常困難[62]。對第二型而言，有23個單點突變，其中在5'端非譯碼區481位置之突變對神經毒性最為重要[63,64]。對第三型小兒麻痺病毒而言，在7429核苷酸中只有10個不同於野生株，而且只有2個或3個變異和減毒有關。最重要的是在472和2034位置的C到U的單點突變[65]。另外在2493處的C到U單點突變反而會增加病毒神經毒性。對這三型而言，第一型480位置，第二型481位置和第三型的472位置是決定減毒最重要的位置。

Sabin減毒小兒麻痺疫苗非常有效的在腸道原發感染部位複製，但無法在神經系統組織複製。OPV證實比Salk疫苗在使用上更優異，並提供更長久的免疫力。雖然Salk疫苗在1950年代初，已將小兒麻痺發病率降低到一個很小的比例，但是直到OPV才能夠在美國徹底消除了小兒麻痺病毒。

七、去活性小兒麻痺疫苗（IPV）

（一）去活性小兒麻痺疫苗的組成

1. IPOL®. 每劑（0.5ml）含有三種血清型的病毒株：第一型（Mahoney），第二型（MEF-1），及第三型（Saukett）。經過濃縮、純化及福馬林將之去活化後，每劑疫苗含40D 抗原（第一型），8D抗原（第二型），32D抗原（第三型）。每劑疫苗也含有0.5%的2-phenoxyethanol，高達200ppm的formaldehyde，和微量的新黴素（neomycin）、鏈黴素（streptomycin）及polymyxin B，但不含硫柳汞（thimerosal）。

2. POLIOVAX®.每劑（0.5ml）同樣含有三種血清型的病毒株：第一型（Mahoney），第二型（MEF-1），及第三型（Saukett）。經過濃縮、純化及福馬林將之非活化後，每劑疫苗也含有40D抗原（第一型），8D抗原（第二型），32D抗原（第三型）。每劑疫苗含有0.5%的2-phenoxyethanol，27ppm的formaldehyde，0.5%的人類白蛋白，20ppm的Tween 80™，<1ppm的牛血清，和微量的新黴素、鏈黴素及polymyxin B，但不含硫柳汞。

（二）免疫反應

在美國所做的研究顯示[66]，在2、4、18個月大注射IPV的小孩，在6個月大時（注射第二劑後兩個月）有99~100%對三種血清型小兒麻痺病毒皆有抗體。在注射第二劑後14個月中，對三種血清型小兒麻痺病毒皆有抗體的比例，並沒有增加或減少。而且，抗體的幾何平均值在第二劑及第三劑後，增加五至十倍。其他研究顯示，注射二劑IPV後，90~100%的小孩對三種血清型小兒麻痺病毒皆有抗體，而注射三劑後，有99~100%的小孩產生抗體[67,68]。

（三）去活性小兒麻痺疫苗在免疫功能不全的病人的免疫效果

早產兒若在一般的產後年齡施打去活性小兒麻痺疫苗，其效果並不會打折扣[69,70]，除非此嬰兒是有慢性病的[71]。然而若在足月產未滿月的新生兒施打去活性小兒麻痺疫苗，則其效果遠不如在之後施打，其原因可能是在新生兒仍有相當高的母體抗體[70,72]。

感染人類免疫不全病者（HIV）的小孩若在嬰兒早期施打二劑去活性小兒麻痺疫苗其免疫反應相當好，可能在此時其免疫系

統尚健全[73]。血友病的成人，如果感染人類免疫不全病毒，則對去活性小兒麻痺疫苗沒有反應[74]。在長期接受洗腎的病人，有90%以上在接受二劑以上去活性小兒麻痺疫苗後，都能成功引起抗體[75]。

（四）分泌的免疫球蛋白A反應和局部免疫力

一般而言，去活性小兒麻痺疫苗的分泌免疫球蛋白A的反應不如口服小兒麻痺疫苗。百分之九十的去活性小兒麻痺疫苗接受者具有對抗小兒麻痺病毒的分泌免疫球蛋白A，而百分之百的口服小兒麻痺疫苗接受者具有對抗小兒麻痺病毒的分泌免疫球蛋白A，而且在口服小兒麻痺疫苗接受者之IgA效價是去活性小兒麻痺疫苗接受者之3~4倍以上[76-79]。〈表一〉為經過三劑非活性小兒麻痺疫苗或口服小兒麻痺疫苗或是混合施打後的全身和局部免疫反應比較[76]。

表一、小孩在接受三劑去活性、口服小兒麻痺疫苗或混合施打後，其全身及局部免疫反應

	OPV-OPV-OPV			eIPV-eIPV-eIPV			eIPV-eIPV-OPV		
	第一型	第二型	第三型	第一型	第二型	第三型	第一型	第二型	第三型
血清中和抗體陽性率%	100	100	100	96	100	100	100	100	100
幾何平均效價	1470	3578	1522	1954	5835	5187	3044	10693	2348
鼻咽部分泌IgA抗體陽性率%	100	100	100	89	91	89	75	81	81
幾何平均效價	69	97	128	24	25	31	19	22	23

（五）去活性小兒麻痺疫苗的效力

在湯姆斯法蘭西斯所主導的大型田野試驗中[80]，大約40萬的小孩隨機接受疫苗注射或是安慰劑，其他20萬個小孩皆接受疫

苗注射，然後和未接受疫苗注射的小孩一起觀察。在接受疫苗注射的小孩中有71例得到癱瘓性小兒麻痺，而在對照組有445例得到。而在此研究的安慰劑對照組中，接受安慰劑者有70例得到癱瘓性小兒麻痺，接受疫苗者有11例得到癱瘓性小兒麻痺[80]。此去活性小兒麻痺的效力對預防癱瘓性小兒麻痺為80~90%，而對所有型的小兒麻痺的效力為60~70%。之後，有許多研究顯示去活性小兒麻痺疫苗的效力在一劑之後為36%，二劑之後為89%，而完成三劑後可超過90%[81-84]。

（六）群體免疫力

去活性小兒麻痺疫苗有群體免疫力的最佳證明即是在美國的經驗，在1955年起，美國開始使用去活性小兒麻痺疫苗，一直到1962年為口服小兒麻痺所取代。在這段期間（1955~1962年），無論是癱瘓性或是非癱瘓性小兒麻痺病例皆迅速下降。下降的數目遠超過疫苗注射的數目[85]。

（七）免疫的時效

研究顯示依2、4、12個月大注射去活性小兒麻痺疫苗比依2、4、6個月大注射，在4歲大時有較高的中和抗體[86]。另一在法國所做的研究顯示，在18個月大時再追加一劑去活性小兒麻痺疫苗，有94%對三種血清型小兒麻痺病毒皆有抗體，若再追加一劑，則在12歲時仍有95%的小孩有中和抗體[87]。

有些學者認為只要有基礎注射後，就有記憶的免疫力[88-90]，但有些研究顯示要有記憶的免疫力須至少在6個月大小孩再注射才有[91]。不管如何，較中肯的建議便是如現行美國所施打的時間表，在2、4和18個月大及4至6歲時施打去活性小兒麻痺疫苗，再下去是否要再追加，目前並不建議。

（八）安全性

在所有注射IPV的國家，並沒有發現和疫苗有關的嚴重反應。整體而言，去活性小兒麻痺疫苗在接受度相當好[87]。若單獨給予嬰兒肌肉注射去活性小兒麻痺疫苗，局部紅有0.5~1.5%，局部腫塊有3~11%，局部疼痛有14~29%。若和其他疫苗合併給予如DTP或Hib，不會增加副作用[92]。曾報告過注射去活性小兒麻痺疫苗有6%會有系統性紅斑狼瘡活化的現象 [93]，但這現象在口服小兒麻痺疫苗也有相同的比例，並且研究中皆無對照組作比較。理論上，有對鏈黴素、polymyxin B和新黴素過敏的危險性。

（九）注射禁忌

過去曾對去活性小兒麻痺疫苗或鏈黴素、polymyxin B和新黴素有嚴重過敏者，因IPV含有微量的鏈黴素、polymyxin B和新黴素。

餵哺母乳、輕微上呼吸道疾病、上一劑疫苗引起輕微局部反應、目前使用抗生素皆不是禁忌。雖然尚未有IPV對孕婦或胎兒的副作用報告，但除非孕婦有感染小兒麻痺的危險，儘量避免在懷孕時接種。

去活性小兒麻痺疫苗和DTP、Hib或B型肝炎同時施打不會互相干擾。

◎ 小孩注射IPV之建議

- （1）例行注射：在2、4和6至18個月大及4至6歲時施打。若在4歲前已經施打三劑IPV，則在入學時要再施打第四劑IPV。若第三劑IPV在4歲以後才施打，則不需要施打第四劑IPV。
- （2）與OPV交替注射：若依照疫苗建議的年齡及間隔接種，在4至6歲以前只要接種四劑（IPV或OPV任何混合），都可視

為完全接種。假如IPV在OPV之後接種，至少須間隔四個星期。證據顯示，在接受OPV基礎接種後再追加注射IPV，可產生很強的免疫球蛋白A反應[94]。

- (3) 根據1997年美國ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 的建議，在美國則為先施打兩劑去活性小兒麻痺疫苗再用二劑口服小兒麻痺疫苗，或全用去活性小兒麻痺疫苗或全用口服小兒麻痺疫苗皆可。但自2000年，美國ACIP建議全部使用去活性小兒麻痺疫苗。
- (4) 與其他疫苗注射：IPV可與DTP、DTaP、Hib、HepB、varicella vaccine和MMR同時注射。

◎ 成人注射IPV之建議

- ▲ 在美國並不建議成人例行接受小兒麻痺疫苗，如果成人需要小兒麻痺疫苗的基礎注射則必須使用去活性小兒麻痺疫苗，不能使用口服小兒麻痺，因為在18歲以後和疫苗有關癱瘓性小兒麻痺 (Vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP) 機會增加。
- ▲ 在下列幾種情況下，建議成人接種IPV：(1) 即將旅遊至小兒麻痺疫區者、(2) 社區有人員感染野生株小兒麻痺病毒、(3) 和野生株小兒麻痺病毒接觸的實驗室工作者、(4) 密切接觸會分泌野生株小兒麻痺病毒的醫護人員、(5) 若大人之前並未接受過疫苗，且家中有小孩接受了口服小兒麻痺疫苗，則此大人必須接受去活性小兒麻痺疫苗。
- ▲ 未接種疫苗的成人若有感染的危險需以IPV為基礎注射。前二劑相隔1~2月，第三劑在第二劑之後6~12個月。若三劑無法在保護需求之前接種完成，可依下列各種情況接種：(1) 若距離保護需求有八個星期以上，則三劑IPV可在相隔四個星

期之下注射完成。(2)若距離保護需求介於四至八個星期之間，則二劑IPV可在相隔四個星期之下注射完成。(3)若距離保護需求少於四個星期，則建議注射一劑IPV。

▲成人若之前已接受OPV或IPV基礎接種，若有感染的危險，可注射另一劑IPV。

◎免疫功能低下者

無論是先天或後天免疫功能低下者，包括感染人類免疫不全病毒者，皆建議給予去活性小兒麻痺疫苗，因為若給予口服小兒麻痺疫苗，則有可能得到和疫苗有關癱瘓性小兒麻痺 [95]。家中的成員，若接受口服小兒麻痺疫苗可能會排出疫苗株小兒麻痺病毒而感染免疫功能低下者，因此也建議家中成員也該接受去活性小兒麻痺疫苗。

八、口服小兒麻痺疫苗 (OPV)

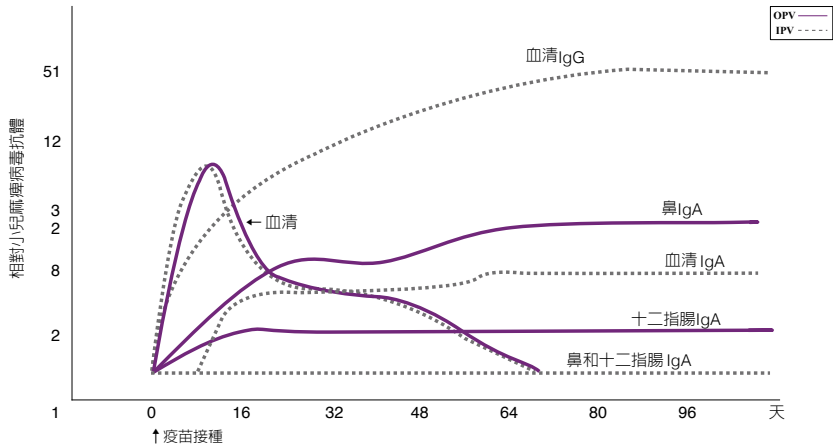
(一) 口服小兒麻痺疫苗的組成

OPV含有三種血清型的減毒病毒株。每一劑OPV至少含有 10^6 TCID₅₀的第一型 (LSc 2ab)， $10^{5.1}$ TCID₅₀的第二型 (P712 Ch 2ab)，和 $10^{5.8}$ TCID₅₀的第三型 (Leon 12a1b)，依10:1:3比例組成。除了三種血清型的小兒麻痺病毒外，每一劑 (0.5cc) 疫苗內容含有各25 μ g的鏈黴素和新黴素以及氯化鎂或Sorbitol穩定劑，並且含有phenol red作為酸鹼度的標示。

(二) 免疫反應

口服小兒麻痺疫苗的給予模擬自然感染小兒麻痺病毒自口腔進入，接著引起一連串複雜的過程，最後得到全身性的體液和局部的黏膜免疫保護力。在感染後1~3天便開始產生IgM抗體，一直持續到2~3個月。在此同時IgG抗體也漸漸上升，並可能終生存

圖二、口服小兒麻痺疫苗和去活性小兒麻痺疫苗引起血清和分泌抗體之比較圖



在 [96]。〈圖二〉顯示口服小兒麻痺疫苗和去活性小兒麻痺疫苗引起血清和分泌抗體之比較[97]。雖然細胞毒殺T細胞（cytotoxic T cell）參與小兒麻痺病毒感染中樞神經系統引起發炎反應和細胞壞死，但到底細胞免疫對於預防小兒麻痺病毒感染有何重要性尚不清楚。

接受口服小兒麻痺疫苗在第二至第五天之間血清中可找到病毒，之後可找到和抗體結合在一起的病毒[98,99]。對小兒麻痺病毒易感的嬰孩中，70~90%在接受小兒麻痺疫苗後會排出疫苗株病毒。和這些嬰孩接觸者也會因此得到疫苗株病毒，接著在接觸者糞便中也有疫苗株病毒排出。

接受三劑OPV基礎接種後，超過95%產生長期（可能是終生）對三種血清型小兒麻痺病毒的免疫力。在接受第一劑後，將近50%接種者就產生抗體[66]。OPV可引發腸胃道的免疫力，

抵抗小兒麻痺病毒的再感染。OPV可阻斷野生小兒麻痺病毒感染的這一特性，使得它在控制小兒麻痺流行上相當重要。IPV和OPV均可引發腸胃道黏膜的免疫力，但OPV引發黏膜的免疫力較佳[100,101]。IPV和OPV均可有效降低小兒麻痺病毒在咽喉的複製，及後續口對口的傳染。

臺灣乃處於亞熱帶，邁向已開發國家，在臺灣一項研究顯示在給予兩劑口服小兒麻痺疫苗後，對第一型和第二型都100%有抗體保護力，對第三型，97%有效的保護力抗體，在經過三劑的口服小兒麻痺疫苗，100%對三種血清型皆有保護抗體[102]。

（三）口服小兒麻痺疫苗的穩定性

因為口服小兒麻痺疫苗是活的疫苗，它非常不穩定，除非是在冷凍狀態下貯存。根據世界衛生組織的規定，若口服小兒麻痺疫苗在37°C下2天將會失去了 $0.5\log_{10}$ 。此疫苗無論在貯存或運送都必須在冷凍狀態下，當解凍後必須放在10°C以下且超過30天之後就必須丟棄。

（四）口服小兒麻痺疫苗有效果的證據

自1950年代末期有大量的實驗和科學證據顯示口服小兒麻痺疫苗可以有效預防癱瘓性小兒麻痺。口服小兒麻痺疫苗率先在蘇聯全面使用[103,104]，之後在許多國家也全面使用，很快地小兒麻痺的疫情受到控制甚至使小兒麻痺在某些國家絕跡。最好的範例便是口服小兒麻痺疫苗在全球根除小兒麻痺計劃中的成果，如1994年西半球便由國際認證委員會（International Certification Commission）證明已根除野生株小兒麻痺病毒[105]。

口服小兒麻痺疫苗可使接觸接種者的人也被感染，達到非直接接種，許多人認為這點較去活性小兒麻痺疫苗好，無論是在工業化國家或是開發中國家，無論是由病毒學或是由血清學上前瞻

性研究都證明口服小兒麻痺疫苗病毒株可傳播給未接種者[106-109]。

（五）免疫的持久性

由於口服小兒麻痺疫苗是減毒性病毒，其引起的免疫反應和野生株小兒麻痺病毒相似，而我們認為野生株小兒麻痺病毒所引起的免疫力是一生的，因此很合理地，口服小兒麻痺疫苗所引起的免疫應該也是終生的。一項在離群索居的愛因斯基摩人族群所做研究顯示，野生株小兒麻痺病毒所引起的免疫至少可維持40年[96]。在以往曾接受口服小兒麻痺疫苗的青少年或成人未再有發生小兒麻痺且持續存在抗體。在前瞻性研究中，無論是在美國的軍人或學齡兒童，或是在甘比亞的學齡前兒童其口服小兒麻痺疫苗引起的抗體可持續數年以上[110,111]。

（六）副作用

口服小兒麻痺疫苗最大的副作用便是和疫苗相關的癱瘓性小兒麻痺（vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP）。產生VAPP的危險率少於每百萬劑疫苗0.42個（或是少於二百四十萬分之一），且平均發生率為每百萬人0.14個。在接受第一劑口服小兒麻痺疫苗後，機會最大，約為後續劑次的6.8倍。免疫不全者也是高危險群，最常見在影響B細胞系統，免疫球蛋白缺乏者[112]。在免疫健全者引起VAPP最常見為第三型小兒麻痺病毒，相反地，在免疫功能不全者最常見為第二型，很少見第一型引起VAPP[113]。

羅馬尼亞和匈牙利一直有較高的VAPP，在匈牙利可能和初次接種都是使用單價第三型有關[114]，而羅馬尼亞則和發生麻痺前30天內多次肌肉注射有關[115]。

表二、口服小兒麻痺疫苗（OPV）接種之禁忌和注意事項

		美國	開發中國家（世界衛生組織）
禁忌	免疫不全、功能低下	是	是
	免疫不全、功能低下之家屬	是	不適用
	HIV感染	是	若有臨床疾病才是
	十八歲以上	是	不適用
注意事項	懷孕	是*	不適用
	腹瀉	不是	是（要再吃一次）

* 若要緊急預防小兒麻痺，IPV 或OPV皆可使用

IPV：去活性小兒麻痺疫苗

OPV：口服小兒麻痺疫苗

（七）疫苗接種禁忌和注射注意事項

口服小兒麻痺疫苗接種的禁忌依國家、地區不同，在工業化國家規定禁忌較多，開發中國家較少〈表二〉。整體而言，在已知免疫不全和接受癌症化學治療者是絕對禁忌。

（八）和其他疫苗同時接種

口服小兒麻痺疫苗常和其他疫苗同時接種如BCG，白喉、百日咳、破傷風、B型肝炎、麻疹、b型嗜血桿菌等，彼此之間不會互相干擾[116]。

◎ OPV之使用建議

在美國以及大多數已開發國家都已不再施行例行性的OPV接種，OPV用來緊急控制小兒麻痺爆發。世界衛生組織建議在小兒麻痺流行的國家使用四劑口服小兒麻痺在出生、6個星期、10個星期和14個星期大時接種。這在常有境外移入或流行小兒麻痺病毒的國家特別重要[59]。對這些國家而言，儘早且迅速完成基礎接種是相當重要的。許多國家建議在第二年，通常是18個月大時再接種一劑口服小兒麻痺疫苗。

1. OPV用來控制小兒麻痺爆發（outbreak）

ACIP 建議用OPV來控制小兒麻痺爆發，其臨床及經驗支持如下[117]：（1）與IPV比較，投予一劑的OPV有較高的血清陽性率。（2）有較佳的腸胃道免疫力，可阻斷野生小兒麻痺病毒在社區的傳播。（3）疫苗株可經由腸胃道的釋放、傳播，提高社區整體保護力。

2. 其他使用OPV情形

- （1）未接種小兒麻痺疫苗的小孩，在少於四週內前往小兒麻痺流行區。若沒有OPV，則應注射IPV。
- （2）小孩未注射足夠的疫苗數，但這些小孩只能在第三及第四劑時使用OPV。同時，醫護人員須在與家屬討論可能有VAPP的危險性下才給予OPV。

◎ 接序接種和混合接種時程表

小兒麻痺疫苗接種時程表可完全用口服小兒麻痺疫苗，或完全用去活性小兒麻痺疫苗或是先用去活性小兒麻痺疫苗，再用口

表三、三種不同小兒麻痺疫苗接種方式之好壞處

	只用OPV	只用IPV	IPV/OPV接序接種
VAPP*	每年8~9例	無	預估每年2~5例
全身性免疫	高	高	高
黏膜免疫	高	較低	高
可傳播疫苗株病毒	是	否	是
增加注射次數	否	是	是
對疫苗時間表之順從性	高	可能降低	可能降低
未來成爲合併疫苗 (combination vaccines)	不可能	較高	中等

IPV：去活性小兒麻痺疫苗

OPV：口服小兒麻痺疫苗

VAPP：和疫苗有關癱瘓性小兒麻痺

* 以美國人口數計算

改編自MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46 (RR3) : 1-25, 1997 美國

服小兒麻痺疫苗的接序接種（sequential administration）方式。其好壞處列在〈表三〉中。

接序接種方式有下列好處：（1）可減少95%接種者的VAPP，且二劑去活性小兒麻痺疫苗可引起口腔免疫力進而減少疫苗株病毒的散佈；（2）接下來使用口服小兒麻痺疫苗可引起有效的腸道免疫力，對預防外來的野生株小兒麻痺病毒的社區免疫力有幫助[68]；（3）仍有機會經由口服小兒麻痺疫苗的接種而散佈疫苗株病毒，使未接種者也能獲得免疫力；（4）和完全用去活性小兒麻痺疫苗比較，第二年須打針的次數減少，可增加順從性；（5）可使得醫療機構同時備有口服及非活性小兒麻痺疫苗，提供醫護人員和被接種者不同的選擇。丹麥、立陶宛、匈牙利和以色列都推薦此種接序接種方式[118]。接序接種方式與其免疫產生力和所用的疫苗、接種年齡、接種次數和時間間隔都有關係。

在美國一系列的研究顯示，不論是單純用去活性疫苗或口服小兒麻痺疫苗，或是接序或混合使用，只要三劑以上，對三種血清型小兒麻痺病毒95%以上有抗體[119]。

不同接序接種方式對黏膜免疫力顯示在〈表四〉。這個研究在美國所做的，在18個月大時也就是接受完最後一劑小兒麻痺疫

表四、完成不同時程表小麻痺疫苗接種後，給予18個月大嬰兒口服小兒麻痺疫苗做測驗，其病毒排出情形

組（人數）疫苗		病毒排出比例（%）		
		第一型	第二型	第三型
A（79）	2 IPV, 1 OPV	27	11	54
B（80）+	2 IPV, 2 OPV	14	4	20
C（70）+	2 IPV, 3 OPV	14	3	17
D（74）+	3 IPV	18	39	78
E（73）+	3 OPV	4	3	10

+B、C、D、E組有顯著差異

IPV：去活性小兒麻痺疫苗；OPV：口服小兒麻痺疫苗

苗後3個月，投予口服小兒麻痺疫苗作測試，於測試前、後3、7、21天收集大便檢體做分析。結果顯示至少須二劑口服小兒麻痺疫苗才能引起足夠黏膜免疫力[68]。

在開發中國家最重要的是如何增強口服小兒麻痺疫苗的免疫產生力。在熱帶開發中國家利用接序接種，先給予去活性小兒麻痺疫苗，再給予口服小兒麻痺疫苗，可增加其免疫產生力。

在開發中國家，一大規模研究顯示混合接種（同時給予口服和去活性小兒麻痺疫苗）比單純給予口服或單純給予去活性小兒麻痺疫苗，其免疫力都來得好。而且黏膜免疫力和單純給予口服小兒麻痺疫苗者可相提並論，遠較去活性小兒麻痺疫苗來得好[120]。

九、使用小兒麻痺疫苗的建議

- (一) 小兒麻痺根除的（polio-free）國家：考慮到因OPV疫苗比境外移入或實驗室操作野生株引起的小兒麻痺危險性高，這些國家可完全用IPV或IPV/OPV接序接種方式。
- (二) 熱帶開發中國家：考慮到仍有從鄰近小兒麻痺流行國家輸入病毒的危險、在WHO EPI（expanded programme on immunization）疫苗計劃下IPV的免疫力、IPV價格高及執行的複雜性，暫不建議採用IPV。
- (三) 小兒麻痺流行的國家：世界衛生組織建議使用四劑口服小兒麻痺在出生、6個星期、10個星期和14個星期大時接種。對這些國家而言，儘早且迅速完成基礎接種是相當重要的。許多國家建議在第二年，通常是18個月大時再接再劑口服小兒麻痺疫苗。
- (四) 臺灣自民國72年起全面實施五劑口服小兒麻痺疫苗，於幼兒出生滿2、4、6、18個月和小學一年級時接種。由於我國

現今已處小兒麻痺根除後之保全期，為因應WHO之根除期程改用IPV取代OPV之建議，同時避免VAPP的可能發生，我國自99年3月起將五合一疫苗（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混合疫苗）納入幼兒常規接種項目，以取代先前使用之DTP及OPV，接種時程為出生滿2、4、6、18個月，而於99年入學的國小新生仍維持口服一劑OPV。另針對100年9月以後入學之國小新生則改提供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）。

◎全球小兒麻痺根除之後

持續使用OPV可能導致小兒麻痺再浮現，並不符合根除的目的，但考慮注射IPV的花費及接種率，WHO並不建議每個國家持續使用IPV。

（1）國家仍保存小兒麻痺病毒用來生產IPV，及小兒麻痺病毒研究設施，需持續使用IPV。（2）已不保存小兒麻痺病毒的國家，可選擇停止接種任何小兒麻痺疫苗，且依賴WHO的庫存及對控制小兒麻痺病毒再傳入的反應能力。（3）國家已不保存小兒麻痺病毒，但自知有小兒麻痺病毒再傳入的危險（如鄰近國家有小兒麻痺病毒研究設施），可決定使用IPV。

十、全球根除小兒麻痺行動

在1988年第四十一屆世界衛生大會上，166個出席會員國代表通過了一項全球根除小兒麻痺的決議，這顯示由世界衛生組織、國際扶輪社、美國疾病防治中心和兒童基金會發起的全球根除小兒麻痺行動正式啓動。這是繼天花在1980年根除認證，美洲在1980年代消滅小兒麻痺病毒取得進展，以及國際扶輪社承諾籌措資金以保護所有兒童避免該疾病侵襲之後的另一行動。

自從全球根除小兒麻痺行動實行17年以來，整體而言，病例數已減少了99%以上，由1988年估計的35萬病例下降至2005年的1,951個報告病例。1988年，全世界還有超過125個國家有小兒麻痺流行，而2006年時，流行國只有四個。

世界衛生組織美洲區域（36個國家）於1994年宣布小兒麻痺根除地區，隨後，2000年臺灣所處的世衛組織西太平洋區域（37個國家和地區），及2002年6月世衛組織歐洲區域（51個國家）也獲得認證。1988年小兒麻痺還在五大洲流行，而現在僅見於非洲和南亞部分地區。

全球根除小兒麻痺行動的目標是：

- 儘快阻斷野生株小兒麻痺病毒傳播。
- 達成全球根除小兒麻痺認證。
- 促進衛生系統發展，強化例行性疫苗接種及傳染病的系統性監測。

世界衛生組織運用下列四項核心策略，以便在受該疾病影響或被認為再感染危險性極大的地區阻止野生小兒麻痺病毒傳播：

- 在一歲內完成四劑口服小兒麻痺病毒疫苗（OPV），且維持高接種覆蓋率。
- 在補充疫苗活動（supplementary immunization activities, SIAs）期間，給予所有5歲以下兒童口服小兒麻痺疫苗，以快速斷絕小兒麻痺病毒的傳播。
- 經由報告和實驗室檢測15歲以下兒童的所有急性癱瘓麻痺（AFP）病例，來監測野生株小兒麻痺病毒。
- 將野生株小兒麻痺病毒傳播限制在某一特定地區，實施有目標的「堅壁清野」運動。

全球根除小兒麻痺行動戰略計劃2004～2008包括四個主要的目標和里程碑：

- 阻斷小兒麻痺病毒傳播（2004～2005）
- 實現全球根除小兒麻痺認證（2006～2008年）
- 為全球口服小兒麻痺疫苗（OPV）停止階段開發產品（2006～2008年）
- 全球根除小兒麻痺主流行動（Mainstreaming the Global Polio Eradication Initiative）（2009年及以後）

世衛組織區域要獲得小兒麻痺根除認證，必須符合三個條件：（一）至少三年無野生株小兒麻痺病毒引發的小兒麻痺病例；（二）監測達到極高的認證標準；（三）各國必須說明其偵測、報告和應付「輸入性」小兒麻痺病例的能力。在認證全球小兒麻痺根除之前，實驗室貯存的病毒必須嚴密保存，對於減毒小兒麻痺疫苗（IPV）生產地點的野生病毒必須妥善處理。

十一、結論

小兒麻痺，這種自遠古時代即威脅人類的疾病，在20世紀初成為工業國家的流行病。經由疫苗的發展和使用，得以有效控制小兒麻痺之疫情，西半球在1994年已宣布小兒麻痺絕跡，西太平洋地區在2000年也宣布已根除小兒麻痺。臺灣雖然在2001年有一例因小兒麻痺疫苗衍生株引起的病例出現，但自1991年後無野生株病例報告。展望未來，經由人類的努力，全球可能在21世紀達到根除小兒麻痺之目標，使得小兒麻痺變成歷史名詞。

附註：本文是在前一版作者丘秀慧醫師的基礎上修改而成。

【作者簡介】

李忠成

◎現職

高雄長庚醫院兒童感染科主治醫師

高雄長庚醫院兒童內科助理教授

◎學歷

高雄醫學院醫學系

◎經歷

高雄長庚醫院小兒科住院醫師

林口長庚兒童醫院感染科研究員

高雄長庚醫院兒童感染科主治醫師

美國西雅圖華盛頓大學兒童感染症研究



【參考文獻】

1. Horstmann, D. M.: The poliomyelitis story: A scientific hegira. *Yale J. Biol. Med.* 58:79-90, 1985.
2. Underwood, Michael. Debility of the lower extremities. In: *A treatise on the diseases [sic] of children, with general directions for the management of infants from the birth*, 1789.
3. Pearce J. "Poliomyelitis (Heine-Medin disease)". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 (1): 128, 2005.
4. Robertson S (1993). Module 6: Poliomyelitis. *The Immunological Basis for Immunization Series*. World Health Organization. Geneva, Switzerland.
5. Melnick JL (1990). Poliomyelitis. In: *Tropical and Geographical Medicine*, 2nd ed., McGraw-Hill, p. 558-576.
6. Trevelyan B, Smallman-Raynor M, Cliff A (2005). "The Spatial Dynamics of Poliomyelitis in the United States: From Epidemic Emergence to Vaccine-Induced Retreat, 1910-1971". *Ann Assoc Am Geogr* 95 (2): 269-293, 2005
7. Chen CL, Chu W, Lee KS: Survey on the incidence of poliomyelitis in Taichung city. *Maternal & Child Health in Taiwan, Taiwan Provincial Maternal Child Health Institute* 66, 1963
8. 李慶雲：臺灣地區的小兒麻痺及預防, *臺灣醫界*, 26 (8) 53-57.
9. Hsu ST, Lyn ST: Poliomyelitis in Taiwan I. *Epidemiology, J. Formosan Med assoc*, 70 (1) : 5, 1971.
10. Kim-Farley RJ, Rutherford G, Lichfield P, Hsu ST, Orentein WA, Schonberger LB, Bart KJ, Lui KJ, Lin CC. Outbreak of paralytic poliomyelitis, Taiwan. *Lancet* 1984;2:1322-1324.
11. Health Statistics. I. General Health Statistics 1991. National Health Administration, Taiwan Provincial Health Department, Taipei City Health Department, KaoHsiung City health Department, 1992;370.
12. Yang CF, Chen HY, Jorba J, et al. Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient. *J Virol* 79:12623-12634, 2005.
13. Scharff MD, Levintow L. Quantitative study of the formation of poliovirus antigens in infected Hela cell. *Virology* 19:491-500,1963.
14. Bodian D, Morgan IM, Howe HA. Differentiation of types of poliomyelitis viruses. III. The grouping of fourteen strains into three basic immunologic types. *Am J Hyg* 49:234-245,1949.
15. Kessel JF, Pait CF. Differentiation of three groups of poliomyelitis virus. *Proe Soc Exp Biol Med* 70:315-316, 1949.

16. Murdin AD, Lu HH, Murray MG, Wimmer E. Poliovirus antigenic hybrids simultaneously expressing antigenic determinants from all three Serotypes. *J Gen Virol* 73:607-611, 1992.
17. Armstrong C. The experimental transmission of poliomyelitis to the Eastern cotton rat, *Sigmodon hispidus hispidus*. *Pub. Health Rep.* 54: 1719-1721, 1939.
18. Racaniello V. "One hundred years of poliovirus pathogenesis". *Virology* 344 (1): 9-16, 2006.
19. Chandra R. "Reduced secretory antibody response to live attenuated measles and poliovirus vaccines in malnourished children". *Br Med J* 2 (5971): 583-5, 1975.
20. Horstmann D. "Acute poliomyelitis relation of physical activity at the time of onset to the course of the disease". *J Am Med Assoc* 142 (4): 236-41, 1950.
21. Joint Committee on Vaccination and Immunisation, David Salisbury (Editor), Mary Ramsay (Editor), Karen Noakes (Editor) (2006). *Immunisation Against Infectious Disease 2006 Chapter 26: Poliomyelitis*. Edinburgh: Stationery Office, 313-329.
22. Sauerbrei A, Groh A, Bischoff A, Prager J, Wutzler P. "Antibodies against vaccine-preventable diseases in pregnant women and their offspring in the eastern part of Germany". *Med Microbiol Immunol* 190 (4): 167-72, 2002.
23. Yin-Murphy M, Almond JW (1996). *Picornaviruses: The Enteroviruses: Polioviruses in: Baron's Medical Microbiology* (Baron S et al, eds.), 4th ed., Univ of Texas Medical Branch.
24. Charlotte Leboeuf, *The late effects of Polio: Information For Health Care Providers*. Commonwealth Department of Community Services and Health, 1992.
25. He Y, Mueller S, Chipman P, Bator C, Peng X, Bowman V, Mukhopadhyay S, Wimmer E, Kuhn R, Rossmann M. "Complexes of poliovirus serotypes with their common cellular receptor, CD155". *J Virol* 77 (8): 4827-35, 2003.
26. Sabin A. "Pathogenesis of poliomyelitis; reappraisal in the light of new data". *Science* 123 (3209): 1151-7, 1956.
27. Mueller S, Wimmer E, Cello J. "Poliovirus and poliomyelitis: a tale of guts, brains, and an accidental event". *Virus Res* 111 (2): 175-93, 2005.
28. Gawne AC, Halstead LS. "Post-polio syndrome: pathophysiology and clinical management". *Critical Review in Physical Medicine and Rehabilitation* 7: 147-88, 1995.
29. Nathanson N, Martin J. "The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity, and disappearance". *Am J Epidemiol* 110 (6): 672-92, 1979.
30. Silverstein A, Silverstein V, Silverstein Nunn L (2001). *Polio*. Berkeley Heights, NJ: Enslow Publishers.
31. Frauenthal HWA, Manning JVV (1914). *Manual of infantile paralysis, with modern methods of treatment*. Pathology: p. 79-101. Philadelphia Davis.

32. Cono J, Alexander LN. Chapter 10, Poliomyelitis. in *Vaccine Preventable Disease Surveillance Manual*, 3rd ed., Centers for Disease Control and Prevention, p. 10–1, 2002.
33. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. (2007). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book)*, 10th ed., Washington DC: Public Health Foundation.
34. Frauenthal HWA, Manning JVV. *Manual of infantile paralysis, with modern methods of treatment. Special Types of Poliomyelitis*. Philadelphia: Davis, pp. 179-183, 1914.
35. Trojan D, Cashman N. "Post-poliomyelitis syndrome". *Muscle Nerve* 31 (1): 6-19, 2005.
36. Billings FT Jr., Collins RD. Theodore E. Woodward Award: The devastating backlash of a dread disease: poliomyelitis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 116:57-63, 2005.
37. Andurs JK, de Quadros CA, Olive JM, et al. Screening of cases of acute flaccid paralysis for poliomyelitis eradication: Ways to improve specificity. *Bull World Health Organ* 70:591-596, 1992.
38. Expanded Programme on Immunization. *Manual for the Virological Investigation of Poliomyelitis*. Geneva, World Health Organization, 1990.
39. Ren R, Constanini F, Gorgacz EJ, et al. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: A new model for poliomyelitis. *Cell* 63:353-362, 1990.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Status of the global laboratory network for poliomyelitis eradication. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:692-694, 1997.
41. Alexander JP, Gary HE, Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implications for acute flaccid paralysis surveillance: A review of the literature. *J Infect Dis* 175 (suppl 1) :S176-S182, 1997.
42. Van Wezel AL, Hazendonk AG. Intratypic differentiation of poliomyelitis virus strains by strain-specific antisera. *Intervirology* 11:2-8, 1979.
43. Osterhaus ADME, van Wezel AL, Hazendonk T, et al. Monoclonal antibodies to poliovirus-Comparison of intra typic strain differentiation of poliomyelitis type 1 using monoclonal antibodies versus cross-absorbed antisera. *Intervirology* 20:129-136, 1983.
44. Jarzabek Z, Jabicka J, John A, et al. Application of monoclonal antibody panels in the virological and epidemiological review of poliomyelitis in Poland, 1981-1990. *Bull World Health Organ* 70:327-333, 1992.
45. Balanant J, Guillot S, Candrea A, et al. The natural genomic variability of poliovirus analysed by restriction fragment length polymorphism assay. *Virology* 184:645-654, 1991.
46. Yang CF, De L, Yang SJ, et al. Genotype-specific in vitro amplification of sequences of the wild type 3 polioviruses from Mexico and Guatemala. *Virus Res* 24:277-296, 1992.

47. De L, Nottay B, Yang CF, et al. Identification of vaccine-related polioviruses by hybridization with specific RNA probes. *J Clin Microbiol* 33:562-571,1995.
48. Wiechers D. Electrophysiology of acute polio revisited. Utilizing newer EMG techniques in vaccine-associated disease. *Ann N Y Acad Sci* 753:111-119,1995.
49. Malzberg MS, Rogg JM, Tate CA, et al. Poliomyelitis hyperintensity of the anterior horn cells on MR images of the spinal cord. *AJR Am J Roentgenol* 161:863-865,1993.
50. Bernstein HGG, Clark JMP, Tunbridge RE. Acute anterior poliomyelitis among service personnel in Malta: Account of epidemic. *Br Med J* 1:763-767,1945.
51. Fraser FR. A study of the cerebrospinal fluid in acute poliomyelitis. *J Exp Med* 18:242-251,1913.
52. Hammon WM, Coriell L, Wehrle P, et al. Evaluation of Red Cross gamma globulin as a prophylactic agent for poliomyelitis. 4. Final report of results based on clinical diagnosis. *JAMA* 151:1272-1285, 1953.
53. Pearce J. "Salk and Sabin: poliomyelitis immunisation". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (11): 1552, 2004.
54. Enders J, Weller T, Robbions F. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science* 109:85-87,1949.
55. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1954". The Nobel Foundation. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1954/
56. Kew O, Sutter R, de Gourville E, Dowdle W, Pallansch M. "Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication". *Annu Rev Microbiol* 59: 587-635, 2005.
57. Beale A. The development of IPV. In Plotkin S, Fantini B (eds) *Vaccinia, Vaccination, Vaccinology: Jenner, Pasteur, and Their Successors*. Paris, Elsevier, 1996, pp 221-227.
58. Flexner S, Lewis PA. Experimental poliomyelitis in monkeys. Seventh and eighth notes. *JAMA* 54:1789, 1910.
59. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries. *Rev Infect Dis* 13:926-939, 1991.
60. Melnick JL, Problems associated with the use of live poliovirus vaccine. *Am J Public Health* 50:1013-1031, 1960.
61. Melnick JL. Tests for safety of live poliovirus vaccine. *Acad Med N J Bull* 6:146-167, 1960.
62. Racaniello VR. Poliovirus neurovirulence. *Adv virus Res* 35:217-246, 1988.
63. Ren R, Moss EG, Racaniello VR. Identification of two determinants that attenuate vaccine-related type 2 poliovirus. *J Virol* 65:1377-1382, 1991.

64. Macadam AJ, Pollard SR, Gerguson G, et al. The 5' noncoding region of the type 2 poliovirus vaccine strain contains determinants of attenuation and temperature sensitivity. *Virology* 181:451-458, 1991.
65. Westrop GD, Wareham KA, Evans DMA, et al. Genetic basis of attenuation of Sabin type 3 oral polio vaccine. *J Virol* 63:1338-1344, 1989.
66. McBean AM, Thoms ML, Albrecht P, Cuthie JC, Bernier R. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol* 1988;128:615-28.
67. Faden H, Modlin JF, Thoms ML, McBean AM, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 1990;162:1291-7.
68. Modlin JF, Halsey NA, Thoms ML, et al. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccine-live attenuated poliovirus vaccine immunization schedules. *J Infect Dis* 1997;175(suppl 1): S228-S234.
69. Adenyi-Jones S, Faden H, Ferdon M, Kwrong M. Systemic and local immune responses to enhance potency inactivated poliovirus vaccine in premature term infants. *J Pediatr* 120:686-689,1992.
70. Linder N, Yaron M, Handsher R, et al. Early immunization with inactivated poliovirus vaccine in premature infants. *J Pediatr* 127:128-130, 1995.
71. Ohea TM, Dillard RG, Gillis DC, Abramson JS. Low rate of response to enhanced inactivated polio vaccine in preterm infants with chronic illness. *Clin Res Reg Affairs* 10:49-57,1993.
72. Weckx L, Schmidt BJ, Herrmann AA, et al. Early immunization of neonates with trivalent oral poliovirus vaccine. *Bull World Health Organ* 70:85-91,1992.
73. Barbi M, Bardare M, Luraschi C, et al. Antibody response to inactivated polio vaccine (e-IPV) in children born to HIV-positive mothers. *Eur J Epidemiol* 8:211-216,1992.
74. Varon D, Handsher R, Dardik R, et al. Response of haemophilic patients to poliovirus vaccination: Correlation with HIV serology and with immunological parameters. *J Med Virol* 40:91-95,1993.
75. Sipila R, Hortling L, Hovi T. Good seroresponse to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in patients on chronic dialysis. *Bone Marrow Transplant* 8:295-300,1991.
76. Halperin S, Eastwood B, Langley J. Immune response to pertussis vaccines concurrently administered with viral vaccines. *Ann NY Acad Sci* 754:89-96,1995.
77. Ogra P, Karzon D, Righthand F, et al. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. *N Engl J Med* 279:893-900, 1968.

78. Zhaori G, Sun M, Faden H, Ogra P. Nasopharyngeal secretory antibody response to poliovirus type 3 virion proteins exhibit different specificities after immunization with live or inactivated poliovirus vaccines. *J Infect Dis* 159:1018-1024,1989.
79. Faden H, Duffy L. Effect of concurrent viral infection on systemic and local antibody responses to live attenuated and enhanced-potency inactivated poliovirus vaccines. *Ann J Dis Child* 146:1320-1323,1992.
80. Francis T, Korn R, Voight R, et al. An Evaluation of the 1954 Poliomyelitis vaccine Trials. Ann Arbor, University of Michigan, 1955.
81. Stoeckel P, Schlumberger M, Parent G, et al. Use of killed Poliovirus vaccine in a routine immunization program in West Africa. *Rev Infect Dis* 6 (suppl 2) :S463-S466, 1984.
82. Robertson S, Traverso H, Drucker J, et al. Clinical efficacy of a new enhanced-potency, inactivated poliovirus vaccine. *Lancet* 1:894-899, 1988.
83. Paralytic poliomyelitis-Senegal. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 37:257-259, 1988.
84. Varughese P, Carter A, Acres S, Furesz J. Eradication of indigenous poliomyelitis in Canada: Impact of immunization strategies. *Can. J Public Health* 80:363-368,1989.
85. Chin TDY. Immunity induced by inactivated poliovirus vaccine and excretion of virus. *Rev Infect Dis* 6 (suppl 2) :S369-370, 1984.
86. Faden H, Duffy L, Sun M, Shuff C. Long-term immunity to poliovirus in children immunized with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines. *J Infect Dis* 168:452-454, 1993.
87. Vidor E, Meschievitz C, Plotkin S. Fifteen years of experience with Vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 16:312-322, 1997.
88. Salk J. Persistence of immunity after administration of formalin-treated poliovirus vaccine. *Lancet* 2:715-723, 1960.
89. Salk J, Are booster doses of poliovirus vaccine necessary? *Vaccine* 8:419-420, 1990.
90. Salk D, Induction of long-term immunity to paralytic poliomyelitis by use of non-infectious vaccine. *Lancet* 2:1317-1321, 1984.
91. Swartz T, Handsher R, Stoeckel P, et al. Immunologic memory induced at birth by immunization with inactivated polio vaccine in a reduced schedule. *Eur J Epidemiol* 5:143-145, 1989.
92. Vidor E, Caudrelier P, Plotkin S. The place of DPT/e IPV vaccine in routine paediatric vaccination. *Rev Med Virol* 4:261-277,1994.
93. Schattner A, Ben-Chetrit E, Schmilovitz H. Poliovaccines and the course of systemic lupus erythematosus-a retrospective study of 73 patients. *Vaccine* 10:98-

- 100, 1992.
94. Herremans MPT Tineke, Reimerink JHJ, Buisman AM, Kimman TG, Koopmans MPG. Induction of mucosal immunity by inactivated poliovirus vaccine is dependent on previous mucosal contact with live virus. *J Immunol* 1999;162:5011–8.
 95. Sutter R, Prevots D. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 11:426-438, 1994.
 96. Paul JR, Riordan JT, Melnick JL. Antibodies to three different antigenic types of poliomyelitis virus in sera from North American Eskimos. *Am J Hyg* 54:275-285, 1951.
 97. Ogra PL, Karzon DT. Formation and function of poliovirus antibody in different tissues. *Prog Med Virol* 13:156-193, 1971.
 98. Horstmann DM., Opton EM, Klemperer R, et al. Viremia in infants vaccinated with oral poliovirus vaccine (Sabin) . *Am J Hyg* 79:47-63, 1964.
 99. Melnick JL, Proctor RO, Ocampo AR, et al. Free and bound virus in serum after administration of oral poliovirus vaccine. *Am J Epidemiol* 84:329-342, 1966.
 100. Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, Thomas ML, Losonsky GA, Bernier RH. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. *J Infect Dis* 163:1–6, 1991.
 101. Henry JL, Jaikaran ES, Davies JR, et al. A study of poliovaccination in infancy: excretion following challenge with live virus by children given killed or living polio vaccin. *J Hyg (Cambridge)* 64:105–20, 1966.
 102. Lu CY, Lee CY, Lee PI, Tsai HY, Chiu TF, Lin HC, Huang LM. Immunogenicity of Oral Poliovirus Vaccine in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 98:859-862, 1999.
 103. Ago1 VI, Drozdov SG. Russian contribution to OPV. *Biologicals* 21:321-325, 1993.
 104. Sabin AB. Role of my cooperation with Soviet scientists in the elimination of polio. *Perspect Biol Med* 31:57-64, 1987.
 105. Centers for Disease Control and Prevention. Certification of poliomyelitis eradication-the Americas, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 43:720-722, 1994.
 106. Horstmann DM, Emmons J, Gimped L, et al. Enterovirus surveillance following a community-wide oral poliovirus vaccination program: A seven-year study. *Am J Epidemiol* 97:173-186, 1973.
 107. Sabin AB, Ramos-Alvarez M, Alvarez-Amezquita J, et al. Live, orally given poliovirus vaccine-effect of rapid mass immunization on population under conditions of massive enteric infections with other viruses. *JAMA* 173:1521-1526, 1960.
 108. Chen RT, Hausinger S, Dajani AS, et al. Seroprevalence of antibody against poliovirus in inner-city preschool children. Implications for vaccination policy in

- the United States. *JAMA* 275:1639-1645, 1996.
109. Ramsay ME, Begg NT, Ghandi J, Brown D. Antibody response and viral excretion after live polio vaccine or a combined schedule of live and inactivated polio vaccines. *Pediatric Infect Dis* 13:1117-1121, 1994.
 110. Orenstein WA, Wassilak SGF, DeForest A, et al. Seroprevalence of poliovirus antibodies among Massachusetts school children (abstract 512) . In 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1988, p198.
 111. Kelley PW, Petruccioli BP, Stehr-Green P, et al. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections:A national serosurvey of US army recruits. *JAMA* 266:2724-2729, 1991.
 112. Sutter RW, Prevots DR. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 11:426,429-430, 435-438, 1994.
 113. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 14:568-579, 1992.
 114. Domok I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959-1982. *Rev Infect Dis* 6 (suppl 2) :S413-S418, 1984.
 115. Strebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, et al. Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine-a risk factor of vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* 332:500-506, 1995.
 116. American Academy of Pediatrics. 1997 Red Bwk:Report of the committee on infections Disease. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997.
 117. CDC. Notice to readers. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: revised recommendations for routine poliomyelitis vaccination. *MMWR* 1999;48:590.
 118. World Health Organization. Overview of Immunization Programmes in the European Region. Copenhagen, World health Organization, Regional Office for Europe, 1995.
 119. Poliomyelitis prevention in the United States: Introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46 (RR-3) :1-25,1997.
 120. WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: Results of a randomized trial in the Gambia, Oman, and Thailand. *J Infect Dis* 175 (suppl 1) :S215-S227, 1997.

b型流行性感冒嗜血桿菌與疫苗

王志堅

一、歷史背景

流行性感冒嗜血桿菌（簡稱流感嗜血桿菌）是在1889年一場大流行性感冒中，首次被Dr. Richard Pfeiffer從病患之痰中分離出來的[1]，當時還被誤認為是流行感冒之致病因，至1920年Winslow重新以“*Haemophilus influenzae*”來命名此菌[2]，主要是因為此菌生長必須有血液factor V and factor X及紀念其發現於流行性感冒大流行期之相關性。

後至1933年Dr. Margaret Pittman[3,4]，發現流感嗜血桿菌可分有莢膜及無莢膜兩類，在有莢膜此類中依據血清型可分為六型（a~f），亦發現在流感嗜血桿菌引起腦膜炎之嬰幼兒腦脊髓液（CSF）、血液中以b型最常見，而無莢膜型之流感嗜血桿菌常在成人之上呼吸道分泌物中發現。另外亦發現b型（Hib）莢膜抗體可以保護致命之Hib動物感染，此一發現促成了在抗生素未發展前治療Hib感染之血清療法，及50年後Hib疫苗發展之基本概念。在過去50年雖然發明了很多有效抗生素及早期快速診斷方法，但Hib疾病之發生率、死亡率及其併發症，仍然是高居不下，故針對這一嚴重之嬰幼兒疾病，有效疫苗之發展已成爲近10年來控制Hib最有效的突破。

二、細菌特性

流感嗜血桿菌是一種格蘭氏陰性球桿菌，一般為需氧菌但在特定狀況時亦可為兼性厭氧菌，由於其體外生長必需X（hemin）及V（Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD）兩因子，故含有上述兩因子之巧克力瓊脂培養基是為其分離之首選，相對一般用以培養細菌之血瓊脂培養基，是不適合的[5]。

此菌依其外層是否有多醣體（polysaccharide）組成之莢膜可分成有莢膜（encapsulated）及無莢膜（unencapsulated）兩大類，莢膜之多醣體主要成份是polyribosyl-ribitol phosphate（PRP），另依不同抗原與生化反應對有莢膜流感嗜血桿菌又可分a至f六種血清型，其在細菌之致病性與免疫反應上扮演很重要角色。一般在侵襲性感染中（如腦膜炎、菌血症等），95%是由b型引起（Hib），而相對在呼吸道相關之感染中（如中耳炎、氣管炎、肺炎等）則以無莢膜型（Nontypable）為主。

三、致病機轉

此菌進入人體主要是經過鼻咽部位，大部分人之上呼吸道均有無莢膜型之流感嗜血桿菌移生（colonization），正常孩童與嬰兒約有0.5~3%在鼻咽部帶有Hib菌。至於真正從帶菌情狀變至疾病（進入血液）之發展機轉，至目前仍未全明，不過先前合併病毒或黴漿菌（mycoplasma）的感染，可能是一誘發因素。

另外由於不同年齡對Hib抗體之高低差別，造成Hib疾病之年齡感受性特色：一般來說6個月內之嬰兒，因有母親傳過來抗體之保護，發病率較低，6個月~5歲因抗體消失而為發病率變成高峰，過5歲則大部分孩童均已有保護抗體少有Hib感染的疾病[6,7]。

四、流行病學

在Hib結合疫苗問世前，歐美先進國家，每十萬名5歲以下的兒童，每年侵襲性b型流感嗜血桿菌感染的比率約為50~80人，而其中腦膜炎超過50%以上：故大多數歐美國家兒童細菌性腦膜炎約三分之一是由b型流感嗜血桿菌所引起，所以它可說是兒童的頭號殺手[8,9]。

在臺灣部分，根據1992~1994年間，全省86家中大型醫院所進行的追溯性調查及1996~1997年[11,12]主動調查均顯示，5歲以下兒童發生侵襲性b型流感嗜血桿菌侵襲感染的盛行率約十萬人中有1.9~2.2人[10-12]，這個比率遠低於歐美先進國家。

分析如此低盛行率的原因，可由下列數點來解釋：

- (一) 臨床上對於嬰幼兒上呼吸道感染尤其是發燒之嬰兒，常習慣大量使用抗生素，故造成培養陰性之化膿性腦膜炎比例很高。
- (二) Hib之培養與鑑定條件較一般細菌為複雜，故國內很多中小型檢驗室，無法正確培養出Hib菌。
- (三) 人種差異：從日本、中國大陸及香港之調查可得知5歲以下Hib 腦膜炎之發生率分別為3.4~10件、10件及2.7件/100,000兒童，顯示東方人其發生率是較低於歐美白種人或其他人種[14-17]。
- (四) 根據三軍總醫院於2003年間，針對北臺灣511位5歲以下健康兒童所進行的調查顯示，26位（5%）兒童可從鼻咽部培養出流感嗜血桿菌，其中b型流感嗜血桿菌（Hib）佔了三株（0.6%）。在未接種疫苗兒童的鼻咽內，b型流感嗜血桿菌帶菌率為1.2%，而接種過至少一劑Hib結合疫苗的兒童帶菌率則為零。整體的疫苗接種率為52.5%[18]。

由這些數據來看，臺灣盛行率低的原因之一，可能與抗生素濫用，鼻咽部帶菌率低，及此細菌培養的方法不盡理想等原因有關。

另外，三軍總醫院在民國85~86年間與衛生署預防醫學研究所合作[11]，收集小於14歲之侵襲性流感嗜血桿菌病例分析中得知，80%為Hib疾病，其中2歲以下佔73%。疾病之分類，腦膜炎73%，預後方面，腦膜炎中有8%死亡，併發水腦症有16%，故從我們調查資料或1993年長庚兒童醫院之資料，及1988~1992成大小兒科之報告[19]，均顯示Hib是為臺灣地區嬰兒腦膜炎中最重要的致病菌。

五、臨床疾病

Hib可引起嬰幼兒全身各部位嚴重之疾病，其好發年齡以5歲以下，而其中大部分病例發生於2歲以下。

引起疾病以腦膜炎為第一位，約佔55~65%，其次是肺炎、敗血症及其他有少部分疾病如蜂窩性組織炎（cellulitis）、關節炎（arthritis），另外會厭炎（epiglottitis）好發於較大年齡（3歲為發病高峰）之孩童，如處置不當，可造成病患死亡或是殘障[6,7]。

在上述所有疾病中，腦膜炎之早期診斷不易，一旦發生，雖使用很有效之抗生素仍然有3~8%的死亡率，而嚴重度不同之神經後遺症，亦可以有20~45%之發生率[20]。

六、診斷與治療

治療兒童b型流感嗜血桿菌感染最重要的是必須早期診斷及使用適當抗生素。診斷Hib感染可抽取各種體液，如脊髓液、血液、肋膜液或關節液來做細菌培養，或Hib抗原測定，脊髓液的革蘭氏染色抹片也可早期診斷此病。

治療方面由於在國外用來當第一線治療Hib感染之抗生素ampicillin在臺灣地區約50%有抗藥性[11-13]，故對懷疑有腦膜炎、敗血症之病童，往往需要使用到第三代頭芽孢抗生素，由於即使正確使用抗生素：病人仍然有高死亡率及後遺症，所以發展安全又有效的b型流感嗜血桿菌疫苗成爲各研究中心的主要目標。

七、疫苗之發展

（一）第一代Hib疫苗

1933年Fothergill及Wright，發現到Hib 腦膜炎與嬰幼兒年齡及有無殺菌血清（bactericidal serum）有直接相關性，直至1973年證實此一殺菌血清中抗體主要是Hib莢膜之polyribosyl-ribitol phosphate（PRP）之抗體，故第一代Hib疫苗是由純PRP當抗原製成，由於PRP是與T細胞不相關（thymus-independent）的抗原，故對於小於18~24月以下嬰兒無法使其產生抗體，再加上對於較大孩童抗體產生及再注射後抗體上升效果均不佳，故雖在1985年於美國上市，但僅推薦於24~59月之嬰兒使用，從上市後Hib疾病發生之數字得知其對於預防整個Hib疾病之發生並無太大效果。[21-24]

（二）第二代Hib 結合疫苗

爲解決PRP對於小於18個月以下的嬰兒抗體之無法產生，PRP必須再結合一個與T細胞相關（thymus-dependent）的抗原（又稱攜帶性蛋白，carrier protein），如此則可以刺激嬰幼兒之淋巴球，再促使B淋巴球之活化，故這類Hib結合型疫苗，對於2個月大之嬰兒，即可以促使其產生anti-PRP抗體（大部分爲IgG），另外可增強追加（booster）效果，目前在歐美市場上之Hib 結合型疫苗有四種，其疫苗名稱、製造廠商、商品名、及其攜帶性蛋白、接種方式如〈表一、二〉。

在臺灣地區，根據藥物食品檢驗局的資料顯示自1995引進自費的Hib結合型疫苗以來，初期（2001年以前）上市的有美商默沙東藥廠之PedvaxHIB及賽諾菲安萬特藥廠所出產之Act HIB，惠氏藥廠所出產之Hib TITER，及荷商葛蘭素史克藥廠之Hiberix。2002年以後則以賽諾菲安萬特藥廠所出產之Tripacel+Act-Hib（四合一）、Pediaceel（巴斯德五合一）和荷商葛蘭素史克藥廠所出產之Infanrix-IPV+Hib（嬰護寧五合一）及Infanrix-Hexa（嬰護寧六合一）等混合疫苗（或稱多合一疫苗）為主。2002年以後每年封緘的Hib結合疫苗皆在二十萬劑以上並有逐年增加的趨勢。

Hib結合型疫苗雖然各個抗體上升快慢有點差別，但其整體對嬰兒（大於2個月起）之保護作用均高達95~100%，故從大多數已實施常規Hib結合型疫苗接種之國家資料顯示，侵襲性Hib疾病幾近乎消失[21-24]，對照疾病管制局所統計的臺灣地區2001年~2008年間侵襲性b型流感嗜血桿菌的確定病例發生率可以發現：由2001年間的每10萬人口0.22人，自2002年以後隨著疫苗封緘劑數的增加而逐年下降至2008年的每10萬人口0.05人，總共降低了77%的確定病例發生率。未滿5歲的確定病例發生率也由2001年間的每10萬人口2.40人，下降至2008年的每10萬人口0.87人，降低了63%的確定病例發生率。

就各年齡層發生率來說，2001~2008年間以未滿一歲的發生率最高，約每10萬人口2.11~4.45人；其次為1~4歲，每10萬人口0.59~1.94人次之。值得注意的是Hib結合型疫苗使用的增加除了使原本未滿五歲的確定病例發生率大幅下降外，也發現在65歲以上的老人的確定病例發生率由2001年的每10萬人口0.21人下降至2008年的每10萬人口0.00人。上述資料顯示，Hib結合型疫苗似乎產生了「群體免疫」的效果。

另外有關於Hib 結合型疫苗之副作用，一般而言僅輕微之局部疼痛，與其他之疫苗（如DPT, OPV或MMR）均可以同時不同部分接種。

八、結語

在國內雖然Hib之疾病盛行率不如歐美其他地區來的高，但一旦感染造成疾病後之死亡率與後遺症，對於個人家庭及社會均會造成不可彌補之傷害。疾病管制局已將侵襲性Hib感染列入第3類報告傳染病，對於每一證實病例均需通報。

Hib結合型疫苗是一種安全且對預防嬰幼兒侵襲性Hib嚴重感染非常有效的疫苗，1999年2月行政院衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組（ACIP）已建議將Hib結合型疫苗列為欲推展全國性常規疫苗之一，因此，衛生署依據ACIP建議之新增常規預防接種項目優先順序，於2010年3月起將五合一疫苗（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混合疫苗）納入幼兒常規接種項目，於幼兒出生滿2、4、6及18個月時各接種一劑。

【作者簡介】

王志堅

◎現職

國防醫學院小兒學科教授
三軍總醫院小兒感染科主任

◎學歷

國防醫學院醫學系
國防醫學院醫學科學研究所博士

◎經歷

三軍總醫院小兒部主任



【參考文獻】

1. Pfeiffer R.. Vorlaufige mit Heilungen er die Erreger der Influenzae. Dtsch Med Wochenschr 18:28-34, 1892.
2. Winslow CE, Broadhurst J, Buchanan RE, et al. The families and genera of the bacteria. J Bacteriol 5:191-229, 1920.
3. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species H influenzae. J Exp Med. 53:471-495, 1931.
4. Pittman M. Theaction of type-specific H. influenzae antiserum. J Exp Med 58:683-706, 1933.
5. Campos JM, Haemophilus, In Murray PR, Baron EJ, et al. Manual of clinical Microbiology, 7th ed. Washinton, D.C. American Society for Microbiology, 1999; 604-613.
6. Todd JK, Bruhn FW. Wevere H. influenzae infections: spectrum of disease. Am J Dis Child 129:607-611, 1975.
7. Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorthi MC. Systemic H. influenzae disease: An overview. J Pediatr 94:355-364, 1979.
8. CDC. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b disease among infant and children. United States, 1993~1994, MMWR, 1995, 44:545-50.
9. Levine OS, Schwartz B, Pierce N, et al. Development, evaluation and implementation of Haemophilus influenzae type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. Pediatr infect Dis J. 17:s95-s113, 1998.
10. Wang CH, Lin TY. Invasive H. Infuenzae diseases and purulent meningitis in Taiwan. JFormas Med Assoc, 95:599-604, 1996.
11. Chen MK, Wang CC, Chu ML, Pan TM. Prospective surveillance of children with invasive Haemophilus influenzae disease in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 32:257-60, 1999.
12. Wang CC , Siu LK, Chen MK, Yu YL, Lin FM, Ho M, Chu ML.. Use of automated riboprinter and pulsed-field gel electrophoresis for epidemiological study of invasive Haemophilus influenzae in Taiwan. J. Med. Microbiol.50:277-83, 2001
13. Lin HC, Wang CC, Yu CM, Chu ML.. Prevalence of antimicrobial resistance

- among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 98:319-25, 1999
14. Kamiya H, Uehara S, Kato T, et al. Childhood bacterial meningitis in Japan *Pediatr Infect Dis J.* 17:s183-s185, 1998.
 15. Yang Y, Shen X, Jiang Z, et al. Study on *Haemophilus influenzae* type b diseases in China. *The Pediatr Infect Dis J.* 17:s159-s165, 1998.
 16. Lau YL, Yung R, Low L, et al. *Haemophilus influenzae* type b infections in Hong Kong. *Pediatr Infect Dis J.* 17:s165-9, 1998.
 17. Peltola H. Spectrum and burden of severe *Haemophilus influenzae* type b diseases in Asia. *Bulletin of the WHO,* 77:878-887, 1999.
 18. Wang SR, Lo WT, Chou CY, Chen YY, Tsai SY, Chu ML, Wang CC. Low rate of nasopharyngeal carriage and high rate of ampicillin resistance for *Haemophilus influenzae* among healthy children younger than 5 years old in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 41:32-40, 2008.
 19. Liu CC, Chen JS, Lin CH, et al. Bacterial meningitis in infant and children in southern Taiwan: emphasis in *Haemophilus influenzae* type b infection. *J Formos Med Assoc* 92:884-888, 1993.
 20. Taylor HG, Mills EL, Ciampi Aetal. The sequelae of *H. influenzae* meningitis in school-age children. 323:1657-1663, 1990.
 21. Levine OS, Schwartz B, Pierce N, et al. Development, evaluation and implementation of *Haemophilus influenzae* type b vaccines for young children in developing countries:current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis. J.* 17:s95-s113, 1998.
 22. Decker MD, Edwards KM. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: history. choice and comparisons. *Pediatr Infect Dis J.* 17:s113-s116, 1998.
 23. CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infant and children-United States, 1987~1997. *MMWR* 47:995-8, 1998.
 24. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin. Microbiol. Rev.* 13:302-317, 2000.

日本腦炎與疫苗

黃高彬

一、介紹及歷史

日本腦炎是一種經蚊子媒介傳染的病毒性疾病，在亞洲，它是兒童最常見的病毒性腦炎，據估計，每年至少有50,000個病例，10,000個病例因而死亡[1,2]。其病原是日本腦炎病毒，屬於黃色病毒（Flavivirus），1924年，此病毒首先在日本從死亡病例的腦組織分離出來，當年，日本爆發流行的病例數高達6,125例。至目前，至少有5屬26種蚊子能傳染日本腦炎，其中最主要的是三斑家蚊（*Culex tritaeniorhynchus*），而環紋家蚊（*Culex annulus*）、尖音家蚊（*Culex pipiens*）、東鄉斑蚊（*Aedes togoi*）、白頭家蚊（*Culex fusocephalus*）、白吻家蚊（*Culex vishnui*）和環喙家蚊（*Culex annulirostris*）等均能媒介此病[3]。

日本腦炎過去稱為「日本B型腦炎」（Japanese B Encephalitis）或「日本夏季腦炎」（Japanese Summer Encephalitis），廣泛的分佈於日本、韓國、中國大陸、臺灣、中南半島、菲律賓、印尼、印度、關島和蘇聯等亞洲地區國家，緬甸、孟加拉、印尼、馬來西亞、越南、斯里蘭卡和尼泊爾等更屬於高度流行地區，這些地區的致死率很高，可達20~50%[4]。

本病流行於夏季，感染多為不顯性，顯性與不顯性之比約為1：300～500。除人類外，多種動物亦會受感染，如豬、牛、馬、蝙蝠、蜥蜴、青蛙、蛇和烏龜；豬更是與每年流行有關的增幅動物宿主（amplifying host）。

據文獻記載，日本學者Sakai 首先在1935年報告臺灣「夏季腦炎」病例，根據其臨床表徵，「夏季腦炎」很可能就是現在所謂的「日本腦炎」[5]。1938年，Kobayashi 自臺北「流行性腦炎」死亡病例分離出日本腦炎病毒，証實臺灣有日本腦炎存在[6]。由於日本腦炎每年夏天均會流行，而且致死率高，為有效防治此病，政府在1955年將其列為報告傳染病。1958年，葛雷斯頓（Grayston）、王三聘和顏春暉等人自臺大醫院一名8歲死亡病例之腦組織再度分離出日本腦炎病毒[7]。1967年全臺灣地區共有1,024報告病例，每十萬人口發生率為7.66，致死率為20.1%，而確定病例的發生率為10萬分之2.05[8]。1968年對2歲幼童實施二劑全面預防接種以後，報告病例數和確定病例數均逐年下降[9]，1968至1975年間確定病例數介於44～279之間，1976至1985年則在36～67之間；1986年開始，每年確定病例數則介於6～35之間，除1992年的11.1%外，致死率也都降到10%以下。1997年只有6個確定病例，發生率是每10萬分之0.03，1998和1999年的確定病例數分別是22和24，而2000年至2010年每年的病例數則是介於13～35之間，但死亡病例數多在2個以下〈表一〉。流行的季節依確定病例來分析，近二十年來，每增十年，流行高峰月份即提前1個月，1966～1968年的高峰是8月，1976～1978年高峰為7月，1986年以後至今，流行尖峰均為6月開始，此與增幅動物宿主的抗日本腦炎病毒血清盛行率有關，1980年以後，臺灣的豬的血清盛行率在5月份即已超過50%，臺灣南部往往比北部快1～2個星期到達50%以上，一般而言，豬的抗日本腦炎病毒血清盛行率超過50%時，

表一、臺灣地區日本腦炎報告和確定病例數

年度	報告病例數	確定病例數
1994	214	13
1995	284	27
1996	332	21
1997	342	6
1998	417	22
1999	412	24
2000	387	13
2001	400	33
2002	310	19
2003	309	25
2004	319	32
2005	306	35
2006	251	29
2007	263	37
2008	261	17
2009	260	18
2010	341	33

在1個月內即可上昇超過90%，人的流行尖峰也就提前至6月開始 [10]。

確定病例年齡層近年來有持續升高的趨勢，臺灣地區確定病例1976年以後10歲以下的發生率已下降，1986~1988年10歲以下的發生率更大幅下滑，10~19歲發生率居次，20歲以上的發生率上升，而1995年更以30~39歲的發生率最高，可能因為近二十幾年來流行幅度減小，加上這些人可能沒有接種疫苗，所以發生率升高[8]。1996年的病例年齡平均分佈在5到44歲之間，此後至2006年，病例年齡多集中在30歲至59歲之間，是否顯示年齡增長，抗體保護力減低？有待進一步研究或更換疫苗。

本病流行地區廣泛，遍及臺灣地區，各縣市均有病例分佈，惟其發生率之長期變遷較不規則，根據1966～1988年的分析，花蓮縣、臺東縣、桃園縣、新竹縣市及苗栗縣的發生率較高。1989～1991年三年確定病例的地理分佈以大臺北盆地及高屏河流域病例最多[8]，其次是桃竹苗經中部延伸至嘉南平原[11]。1994年以彰化縣和臺北縣的病例數較多，1995年則是臺北市和臺中縣最多[12]。1998年高雄縣市的病例數佔全部的41%，1999年臺北縣的病例數稍多，其餘則分佈在其他縣市，只有1例死亡。2000年以後至2006年，以臺北縣、臺中縣、彰化縣、臺南縣、高雄縣和屏東縣之病例數較多，顯示病例多在鄉間平原。

二、微生物

日本腦炎病毒是黃色病毒屬中之一種，本屬有70種病毒[13]，除日本腦炎病毒外，黃熱病（yellow fever）病毒和多種其他病毒的基因序列均已被定位出來。形態上，黃色病毒是球形，直徑約40～50微米（nm），有一層脂質外膜，膜上分布細小而短的小突起（spikes），膜內有核蛋白和單股RNA構成的核，直徑為30微米[14]。外膜表面的突起包含有糖化外套（glycosylated envelope, E）和膜（membrane, M）蛋白，成熟型的膜前蛋白（premembrane, prM, protein）。日本腦炎病毒RNA的長度是10,976核苷酸，有一組不間斷的ORF（open reading frame）密碼。黃色病毒可在脊椎和節肢動物的細胞複製，病毒可經接受器進入細胞，其路徑有二，一是經由形成的小囊泡（coated vesicles）進入，或是直接與漿膜融合而進入[15]。

分離自不同地區和不同時期的日本腦炎病毒可藉多株和單株抗體（polyclonal and monoclonal antibodies），雙向凝膠電泳法（two-dimensional gel electrophoresis）和基因定序法（genomic

sequencing) 進行生化特性、抗原性和基因關係的比較[16-18]，日本腦炎病毒的分子種系發生 (molecular phylogeny) 是根據病毒膜前 (prM) 蛋白240核苷酸的序列 (nucleotide sequence)，將日本腦炎病毒分成4種不同的基因型 (genotypes)，最大的一型包含分離自日本、琉球、中國大陸、臺灣、越南、菲律賓、斯里蘭卡、印度和尼泊爾；第二型來自泰國北部、柬埔寨；第三型分離自泰國南部、馬來西亞、沙勞越、澳洲和印尼；第四型是5株印尼株，分別分離自爪哇 (Java)、巴里 (Bali)、佛羅里斯 (Flores)，這5株彼此相似但不同於別的印尼株[19-24]。

分離自同一地區但不同時期的日本腦炎病毒，其核苷酸序列有相當程度的相似性，如分離自越南的日本腦炎病毒株在1964和1988年的差異性只有3.2%，琉球病毒株在1968和1992年的差異性只有4%，但小差異確實存在，或許將來亦有可能造成基因型置換或移位 (displacement) [20-22]。

三、致病機轉及免疫學

當被日本腦炎病毒感染的蚊子叮咬人體時，病毒先在局部淋巴結複製，隨後病毒散佈至他處繼續複製，進入血液中形成病毒血症，再進一步侵犯中樞神經，病毒可經由胞外間隙或在細胞內直接進入中樞神經[25]，活化的幫助型T細胞 (helper T-cells) 藉巨噬細胞和淋巴細胞匯集在血管週圍造成炎症反應，此炎症反應會清除感染的神經原而形成神經膠原結節 (glial nodules) [26]。存在腦脊髓液的主要細胞是幫助型 (CD4+) T細胞和B淋巴球，且大多存在於血管週圍之間隙[27]。臨床上發現死亡的病人腦脊髓液 α -干擾素 (interferon alfa) 數值很高，但病毒特異性的IgM和IgG數值卻很低，顯示局部抗體產生的不良或延遲導致無法抑制病毒繁殖，造成不好的後果[28]。相反的，在痊癒的病人身上發

現對結構和非結構性蛋白會產生抗體，呈現CD4+和CD8+T細胞增殖性反應，以對抗病毒[29]，但是也有人提出此反應與存活無關的報告[30]。

有關細胞素（cytokines）在致病機轉和恢復上的角色，至目前為止尚無明確的調查報告。干擾素在感染後並沒有治療效果。一氧化氮（NO）在體外可抑制日本腦炎病毒複製，然而在動物實驗上不但沒有效果反而會使感染變嚴重[31]。

為什麼幾百個感染者只有1個會演變成有症狀的疾病？至今尚不清楚，或許和年齡、基因和後天的宿主因素有關[32-33]，基因的因素在小白鼠已被描述過，所以有人建議是否可在白人和亞裔人口中找出流行病學的差異性[34]。

四、臨床表現

絕大部份的感染是不顯性的，只有約250分之1的機會會導致有症狀的病變[34]，臨床的主要表徵是腦炎、較不嚴重的無菌性腦膜炎與單純的發燒合併頭痛，輕微的表徵往往沒有被診斷出來[35]。

病人在4~14天的潛伏期後，初期症狀類似感冒，有發燒、頭痛、煩躁不安、流鼻水、咳嗽、噁心、嘔吐、食慾不振、腹痛、感覺異常等症狀，很容易因而延誤診斷治療。接著病情開始惡化，病人在2~3天內出現言語不順、運動障礙、腦膜刺激、意識不清、痙攣（尤其是小孩）、肌肉僵硬、步履蹣跚、不隨意性運動、深腱反射過度或低下和病理性反射現象。超過75%的小孩病人會抽筋，相反的，大人常有頭痛和類腦膜炎（meningism）症狀。

全身無力和過度反射是很常見的，局部的運動障礙如截癱、半身不遂、四肢麻痺和腦神經麻痺（特別是顏面神經）也常看

到，但感覺異常則很少見。隨後併發症即開始出現，包括呼吸急促、高血壓、肺積水、尿液滯留和因腦壓升高引起的視乳突水腫等，錐體外徑路症候如震顫、面具樣臉、四肢僵直等均是日本腦炎的特殊表徵，但也有可能因早期的全身無力而變得不明顯。病人可能意識變差而進入昏睡或昏迷，需要呼吸器幫助呼吸，有些病例發燒在第6~7天左右消退，神經症狀在第二週末開始慢慢緩解，這些病人多可存活下來，但是，嚴重的病例常發燒不退，甚至體溫更高，神經症狀更嚴重，出現重度昏迷和心、肺、腎衰竭，病人多在7~10天內死亡，少有超過14天者。

實驗室檢查會有末梢血液白血球和中性球升高與貧血現象，血鈉降低是抗利尿荷爾蒙分泌不當所致，是很常見的，腦脊髓液中白血球增加，從少數幾個到幾百個均有可能，以淋巴球為主，50%的病人蛋白質會有中等度增加。電腦斷層（computed tomography, CT）和核磁共振（magnetic resonance imaging, MRI）掃描會顯示有低密度區和不正常的訊號強度，如視丘、基底核和橋腦等處[36]。視丘的急性病變對其他原因引起的腦炎的鑑別診斷是有幫助的，核磁共振掃描 T2-weighted在視丘部位會出現高強度的病變，代表出血現象。脊柱病變亦會出現在核磁共振掃描，顯示日本腦炎不只有腦炎病變，亦有脊髓炎。腦波（electroencephalography, EEG）會有典型的彌漫性 δ 波出現。

五、診斷

日本腦炎因為有地域性的關係，所以在流行地區、流行季節或旅遊者曾至流行地區而有腦炎的症狀時均要懷疑患上本病的可能性，確定診斷則要靠實驗室的証實。

日本腦炎病毒在神經侵犯前期（preneuroinvasive phase），也就是發病後3~7天內可從血液中找到，若用Toxorhynchites

splendens 蚊子培養，68%病人的腦脊髓液可以找到病毒[37]，培養可用的細胞包括Vero，LLC-MK2和PS細胞，若在體液中找不到病毒，則可由腦組織中病毒的存在証實感染。C6/36 和AP61蚊細胞和T. splendens 蚊子胸內接種也是敏感的分離病毒方法。

血清學診斷是最廣泛被使用來診斷日本腦炎，其中又以特異性IgM抗體，以酵素免疫分析法（ELISA）法最常用，此特異性IgM抗體可由腦脊髓液和血清中檢查出來，75%的病人在病發4天內可測出抗體，幾乎所有的病人在病發7天後均可測得此特異性抗體[38]，腦脊髓液中IgM特異抗體在被測出之前，約有30%的病人可藉由間接螢光（IF）抗體測出細胞中的抗原，但此法的敏感性（58%）遠低於IgM ELISA[37]。聚合酶鏈鎖反應（polymerase chain reaction，PCR）和T-7 promoter based assay也已被用來測定腦脊液中的病毒，然而，其實用性仍有待加強[39]。傳統的特異性診斷方法是由抗體力價在恢復期比急性期有四倍或四倍以上的增加來判定，這些抗體的檢測方法包括紅血球凝集抑制試驗（hemagglutination inhibition）、補體結合試驗（complement fixation）、間接螢光抗體（IF antibody）、酵素免疫分析法（ELISA）或中和試驗（neutralization），但需要和登革病毒和西尼羅病毒（West Nile viruses）鑑別，因為會有偽陽性反應產生[40]。

六、治療

日本腦炎並沒有特異性的治療方法，但支持性療法即可明顯的降低罹病率和死亡率。Mannitol 和glycerol用來降低腦壓。Trihexyphenidyl hydrochloride 和中樞dopamine催化劑可治療急性錐體外徑路症候群[41]。中國大陸發展出來的鼠中和單株抗體在一個小型臨床對照試驗中顯示可改善臨床的結果[42]。另外，在

小白鼠和猴子的試驗也提出干擾素應會有正面效果的潛力[43]。當病人有細菌性感染發生時，抗生素的使用是必需的。至於抗病毒藥物，如ribavirin體外試驗有效，但實際的臨床效果仍有待評估。類固醇的使用，除末期之神經病變外，並無明顯的好處。

七、預後

罹患日本腦炎的病人中20~30%會死亡，有些病人是在猛爆病程進行幾天後即死亡，也有在持續昏迷後才死亡。小於10歲的病兒較容易死亡，若倖存也更容易有神經後遺症，整體而言，30~50%的存活者會遺留嚴重的神經症狀[44]。主要的後遺症包括記憶喪失、認知缺陷、行為障礙、痙攣、無力或麻痺、肢體張力不正常和不協調等，在小兒病例，運動方面的不正常多可以獲得改善或甚至痊癒，但行為和精神上缺陷的恢復則至少需2~5年，而且，只有75%會恢復。

預後不良的因子有（1）前驅期很短、（2）意識深度障礙、（3）呼吸官能障礙、（4）持續性延長性發燒、（5）局部病灶、（6）持續性痙攣、（7）錐體外徑路症候或病理性反射[45,46]。

有報告顯示，在某些病例雖然病好了，但感染並沒有完全被排除，急性期過後幾個月復發，即使病人已經具有循環抗體，仍可由病人週邊血液的淋巴球中發現日本腦炎病毒。也有病人在痊癒後幾個月臨床上沒有症狀，但血液中仍帶有病毒。亞急性或持續性的感染是可能的，約有5%的病人腦脊髓液中帶有病毒的期間可達3個星期，或帶有IgM抗體達50~180天，臨床上意義則尚不清楚[47]。50%以上的存活病人，其腦波在一年後仍屬不正常。

八、疫苗

根據Wang等人對病媒蚊的調查，發現臺灣的日本腦炎病媒蚊

是以三斑家蚊和環紋家蚊爲主[3]。動物的血清學研究顯示：豬是此病毒的主要增幅動物[48]。這些特徵的了解有助於防疫工作之推行，而對人類和增幅動物做全面性的疫苗接種，是控制此病有效且實際的方法之一。目前在人體使用的日本腦炎疫苗有三種：第1種是源自鼠腦的不活化疫苗（mouse brain-derived inactivated vaccine），第2種是經細胞培養的不活化疫苗（cell culture-derived inactivated vaccine），第3種是活的減毒疫苗（live attenuated vaccine）[49]。

（一）源自鼠腦不活化疫苗（mouse brain-derived inactivated vaccine）

日本腦炎源自鼠腦不活化疫苗首先於1954年從鼠腦組織萃取病毒（Nakayama strain）經福馬林去活化處理後製成，1965年再以高速離心法和乙醇－硫酸魚精蛋白（protamine sulfate）純化，減少疫苗的鼠蛋白含量，因而降低「接種後腦炎」（post-vaccination encephalitis）的發生率[53]。此疫苗廣泛的使用於日本、韓國、臺灣、越南、泰國、印度等國家。1965年許等人在臺灣北部北、桃、竹、苗四縣對24萬3～7歲兒童進行疫苗效果評估，結果顯示經二劑接種後可產生81%的保護力[9]。1967年由臺灣血清疫苗研究製造所（後來改爲預防醫學研究所，現在已併入疾病管制局）開始自製生產日本腦炎疫苗，產品均經日本國立預防衛生研究所檢驗合格，疫苗品質之化學、安全、不活化和無菌試驗等均完全合標準[54]。1968年臺灣地區即開始對2歲小孩展開二劑全面預防接種。1974年，除二劑基礎接種外，隔年再一劑追加接種。1983年，再增加國小一年級的追加接種。1968年日本腦炎疫苗全面接種後，病例的發生率逐年下降，至1975年達到最低點，1976年以後發生率雖稍有起伏，但大致呈現穩定狀態，由近

三十年臺灣的流行狀況可以看出日本腦炎疫苗仍有相當效果，每年雖有二、三百個報告病例，但確定病例每年均介於6~35之間。然而，根據許等於1995年對3~6歲幼童之血清流行病學調查結果發現，完成三劑疫苗接種者，中和抗體陽性率為67%，接種二劑者為66%，僅接種一劑者為33%，未接種者為40%，顯示雖然自然感染率高，但接種二劑以上疫苗接種者仍具較高的保護力[55]。平均而言，接受3劑疫苗，在10年內的疫苗效果仍可超過80%。接種時程為出生滿15個月大時接種第一劑，隔2週後接種第二劑，隔年（出生滿27個月）接種第三劑，於國小入學時接種第四劑。未滿3歲之幼兒每次皮下注射0.5ml，3歲以上幼兒每次接種1ml。

除了中山株（Nakayama strain）外，此類疫苗另外發展出北京株（Beijing-1 strain）疫苗，比中山株有較高的異種抗體（heterologous antibody）力價[56]。1984年又發展出雙價（bivalent）疫苗，包含中山株和北京株[57]，在泰國的研究發現第一劑打中山株，隔1~4週打雙價疫苗，其有效率可達到91%，比單獨打中山株者高，若以中和試驗抗體測血清陽轉率，在接種後一個月陽轉率高達98%，但一年後會降到79%[58]，本疫苗的缺點是較貴。臺灣的另一篇報告顯示：根據過去30年的經驗，單劑的中山株日本腦炎疫苗即有足夠的保護力，特別是對經濟條件較差的地區或國家人民[59]。

此類疫苗有中等度的副作用，會有輕微和一過敏性的局部和全身性反應，1989年後在歐洲、北美和澳洲旅遊者接種後發現會導致蕁麻疹、四肢、口唇和口咽部腫脹與呼吸困難，低血壓、多形性紅斑、結節性紅斑和關節腫等，澳洲和加拿大的發生率遠高於歐洲[60]。

(二) 經細胞培養的不活化疫苗 (cell culture-derived inactivated vaccine)

本疫苗於1967年由中國大陸利用P3株在初級大鼠腎細胞 (primary hamster kidney cells, PHK cells) 培養製成，針對6~12個月大的嬰兒接種，1週後打第二劑，在中國大陸的試驗發現罹病率可降低4~20倍，本製劑雖然不貴，但血清陽轉率在前2劑接種後只有60%，第2年的追加接種雖可達93%的陽轉率，但2年後只剩下68%[61]。法國巴斯德馬里士 (Pasteur Merieux) 正在研發一種高純度Vero細胞培養的不活化疫苗，已進入臨床試驗階段，第2期的實驗，血清陽轉率高達95~100%[62]。

(三) 活的減毒疫苗 (live attenuated vaccine)

1988年中國大陸四川成都生物製劑研究所由初級大鼠腎細胞培養SA14-14-2病毒株製成活的減毒疫苗，SA14-14-2的前身是SA14-5-3，由於該疫苗的免疫性不夠強，經繼代培養後選殖的SA14-14-2病毒株製成的疫苗，接種一劑的有效率 (effectiveness) 達80%，一年後接種第二劑後，其有效率高達97.5%，保護期間至少有5年，此活性疫苗在中國大陸已有超過2億小孩接種，它不但便宜，而且安全，副作用極少，或許它可在國際上被廣泛使用來預防日本腦炎[63-65]。

尼泊爾從1999年開始使用單劑SA14-14-2疫苗來預防，1年的保護率是98.5%，5年的保護率仍可達96.2%[66,67]。

除了上述三種已使用多年的疫苗外，還有超過10種的日本腦炎疫苗在研發中，分述如下：

- (1) Vero cell culture-based.
- (2) Recombinant protein-based.
- (3) Envelope protein synthesized in the E. coli expression system.
- (4) Protein synthesized in the baculovirus expression system.

(5) Particulate virus immunogens synthesized in cell culture-based expression systems. (6) Recombinant virus-based. (7) Recombinant poxviruses synthesizing virus proteins. (8) Recombinant adenovirus synthesizing virus proteins. (9) Recombinant yellow fever virus expressing virus proteins. (10) Plasmid DNA-based. (11) DNA vaccines expressing virus structural proteins. (12) DNA vaccines expressing virus nonstructural proteins[68]。

在日本，源自鼠腦不活化疫苗（mouse brain-derived inactivated vaccine）已於2005年停產，原因是：（1）其中的安定劑含gelatin，（2）含鼠腦蛋白或神經組織，容易導致過敏反應甚或腦神經病變，如急性散播性腦脊髓炎（acute disseminated encephalomyelitis, ADEM）[69,70]。至今，已有2種新的日本腦炎疫苗上市：

1. 源自Vero cell不活化日本腦炎疫苗（Vero cell-derived, inactivated JE virus vaccine），又稱為IC51日本腦炎疫苗或Ixiaro，已於2009年在美國、歐洲、加拿大、香港、以色列和澳洲上市，但僅用於18歲以上之成年人，其免疫反應、保護力和安全性均令人滿意[71,72]。
2. Chimeric 活性減毒日本腦炎疫苗（chimeric live-attenuated Japanese encephalitis vaccine），它是將日本腦炎病毒株SA14-14-2中之結構基因（prM和E）併入黃熱病疫苗病毒之非結構基因（nonstructural genes）中，只要單劑即可達94~99%的保護效果，本疫苗已在澳洲和泰國上市使用[73]。

【作者簡介】

黃高彬

◎現任

中國醫藥大學附設醫院小兒感染科主任

感控小組主任

感控制委員會主任委員

臺灣寄生蟲學會理事長

臺灣醫院感染管制學會常務理事

臺灣微生物學會監事



◎學歷

高雄醫學院醫學士

高雄醫學院熱帶醫學研究所醫學碩士

高雄醫學院醫學研究所醫學博士

◎經歷

長庚紀念醫院高雄分院 兒童內科部部主任、臨床教授

高雄醫學大學醫學系小兒科副教授

高雄醫學大學醫學系寄生蟲學科副教授

高雄醫學大學熱帶醫學研究中心主任

高雄醫學大學附設中和紀念醫院一般小兒科主任

高雄醫學大學附設中和紀念醫院感染控制管理委員會召集人

臺灣醫院感染管制學會理事長（第二屆）

臺灣寄生蟲學會理事長（第六、七、九屆）

臺灣兒科醫學會理事

臺灣感染症醫學會理事

【參考文獻】

1. WHO. Annex Table 3 Burden of disease in DALYs by cause, sex and mortality stratum in WHO Regions, an estimate for 2001; 2002. P.192-7.
2. Umenai T, Krzysko R, Bektimirov TA, Assaad FA. Japanese encephalitis: Current worldwide status. *Bull World Health Organ* 1985 ; 63:625-31.
3. Wang SP, Grayston JT, Hu SMK. Encephalitis on Taiwan III. Virus isolation from mosquitoes. 1962 ; 11:141-8.
4. Burke DS, Leske CJ. Japanese encephalitis. In Monath TP (ed) . *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. Vol.3. Boca Raton, FL, CRC Press 1988 ; 63-92.
5. Sakai K. Summer encephalitis among children in northern Formosa , Taiwan . *Igakkai Zasshi* 1935; 34:87-8.
6. Kobayashi H. On the virus of encephalitis epidemica isolated in Taihoku and Sintiku provinces in the summer, 1938. *Acta Jap Med Trop* 1940; 2:55-62.
7. Grayston JT, Wang SP, Yen CH. Ecephalitis on Taiwan I. Introduction and epidemiology. *Am J Trop Med Hyg* 1962 ; 11:126-30.
8. 吳盈昌、連日清、郭兆溪。揮之不去的夏季訪客－日本腦炎。科學月刊 1989 ; 20 : 750-7.
9. Hsu TC, Chow LP, Wei HY, Chen CL, Hsu ST, Huang CT, Kitaoka M, and Sunaga H. A controlled field trial for an evaluation of effectiveness of mouse-brain Japanese encephalitis vaccine. *JFMA* 1971; 70:55- 61.
10. Wu YC, Huang YS. Chien LJ, Lin TL, Yueh YY, Tseng WL, Chang KJ and Wang GR. The epidemiology of Japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 (1) :78-84.
11. 強國井、曾燦璋。臺灣地區日本腦炎血清流行病學之研究（1989年1月～1991年12月）。中華微免雜誌 1992 ; 25:25-37.
12. 行政院衛生署預防醫學研究所。民國八十三年、四年臺灣地區日本腦炎偵測年報。民國八十五年八月 ; 1-46.
13. Kuno G, Chang G-JJ, Tsuchiya KR, et al . Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol* 1998 ; 72:73-83.
14. Murphy PA. Togavirus morphology and morphogenesis. In Schlesinger RW (ed) .

- The Togaviruses : Biology , Structure and Replication . New York, Academic Press, 1980, pp 241-316.
15. Gollins SW, Porterfield JS. Flavivirus infection enhancement in macrophages: An electron microscopic study of viral cellular entry . *J Gen Virol* 1985 ; 66:1969-1982.
 16. Poidinger M, Hall RA, Mackenzie JS. Molecular characterization of the Japanese encephalitis serocomplex of the flavivirus genus. *Virology* 1996 ; 218: 417-21.
 17. Hasegawa T, Yoshida M, Kobayashi Y, Fujita S. Antigenic analysis of Japanese encephalitis viruses in Asian by using monoclonal antibodies. *Vaccine* 1995; 13:1713-21.
 18. Hasegawa T, Yoshida M, Fujita S, Kobayashi Y. Comparison of structural proteins among antigenically different Japanese encephalitis virus strains. *Vaccine* 1994; 12:841-4.
 19. Chen WR, Tesh RB, Rico-Hesse R. Genetic variation of Japanese encephalitis virus in nature. *J Gen Virol* 1990; 71:2915-20.
 20. Chen WR, Rico-Hesse R, Yesh RB. A new genotype of Japanese encephalitis virus from Indonesiay. *Am J Trop Med Hygiene* 1992; 47:61-9.
 21. Huong Vt, Ha QDQ , Deubel V. Genetic study of Japanese encephalitis viruses from Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ;49:538-44.
 22. Tsuchie H, Oda K, Vythilingam I, et al. Genotypes of Japanese encephalitis virus isolated in three states in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56:153-8.
 23. Ma SP, Arakaki S, Makino Y, Fukunaga T. Molecular epidemiology of Japanese encephalitis virus in Okinawa. *Microbiol Immunol* 1996; 40:847-55.
 24. Chung YJ, Nam JH, Ban SJ, Cho HW. Antigenic and genetic analysis of Japanese encephalitis viruses isolated from Korea. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55:91-7.
 25. Hase T, Summers PL, Ray P. Entry and replication of Japanese encephalitis virus in cultured neurogenic cells. *J Virol Methods* 1990; 30:205-14.
 26. Li ZS, Hong SF, Gong NL. Immunohistochemical study of Japanese B encephalitis. *Chin Med J* 1988; 101:768-71.
 27. Iwasaki Y, Sako K, Tsunoda I, Ohara Y. Phenotypes of mononuclear cell infiltrates

in human central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 1993; 85:653-7.

28. Ghosh SN, Prasad SR, Thakare JP, et al. Evidence for synthesis of immunoglobulins within central nervous system of Japanese encephalitis cases. *Indian J Med Res* 1987; 86:276-83.
29. Konishi E, Kurane I, Mason PW, et al. Japanese encephalitis virus-specific proliferative responses of human peripheral blood T lymphocytes. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53:278-83.
30. Desai A, Ravi V, Chandramuki A, Gourie-Devi M. Proliferative response of human peripheral blood mononuclear cells to Japanese encephalitis virus. *Microbiol Immunol* 1995; 39:269-273.
31. Lin Y, Huang Y, Ma S, et al. Inhibition of Japanese encephalitis virus infection by nitric oxide: Antiviral effect of nitric oxide on RNA virus replication. *J Virol* 1997; 71:5227-35.
32. Ogata A, Nagashima K, Hall WW, et al. Japanese encephalitis virus neurotropism is dependent on the degree of neuronal maturity. *J Virol* 1991; 65:880-6.
33. Kiura K, Onodera T, Nishida A, et al. A single gene controls resistance to Japanese encephalitis virus in mice. *Arch Virol* 1990; 112:261-70.
34. Halstead SB, Grosz CR. Subclinical Japanese encephalitis. I. Infection of Americans with limited residence in Korea. *Am J Hyg* 1962; 75:190-201.
35. Lincoln AF, Sivertson SE. Acute phase of Japanese B encephalitis. Two hundred and one cases in American soldiers, Korea, 1950. *JAMA* 1952; 150:268-73.
36. Kumar R, Misra Uk, Kalita J, et al. MRI in Japanese encephalitis. *Neuroradiology* 1997; 39:180-4.
37. Gajanana A, Samuel PP, Thenmozhi V, Rajendran R. An Appraisal of some recent diagnostic assays for Japanese encephalitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996; 27:673-9.
38. Innis BL, Nisalak A, Nimmannitya S, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to Characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis cocirculate. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40:418-27.
39. Meiyu F, Huosheng C, Cuihua C, et al. Detection of flaviviruses by reverse

- transcriptase-polymerase chain reaction with the universal primer set. *Microbiol Immunol* 1997; 41:209-13.
40. Burke DS, Nisalak A, Gentry MK. Detection of flavivirus antibodies in human serum by epitope-blocking immunoassay. *J Med Virol* 1987; 23:165-73.
 41. Huy BV, Tu HC, Luan TV, Lindqvist R. Early mental and neurological sequelae after Japanese B encephalitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994; 25:549-53.
 42. Ma WY, Jiang SZ, Zhang MJ, et al. Preliminary observations on treatment of patients with Japanese B encephalitis with monoclonal antibody. *J Med Coll PLA* 1992; 7:299-302.
 43. Harinasuta C, Nimmanitya S, Titsyakorn U. The effect of interferon alpha A on two cases of Japanese encephalitis in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985 ;16:332-6.
 44. World Health Organization. Japanese encephalitis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81:331-40.
 45. Kumar R, Mathur A, Singh KB, et al. Clinical sequelae of Japanese encephalitis in children. *Indian J Med Res [A]* 1993;97:9-13.
 46. Ravi V, Parida S, Desai A, et al. Correlation of tumor necrosis factor levels in the serum and cerebrospinal fluid with clinical outcome in Japanese encephalitis. *J Med Virol* 1997;51:132-6.
 47. Ravi V, Desai A, Shenoy PK, et al. Persistence of Japanese encephalitis virus in the human nervous system. *J Med Virol* 1993;40:326-9.
 48. Wang SP, Grayston JT, Chu IH. Encephalitis on Taiwan V. Animal and bird serology. *Am J Trop Med Hyg* 1962; 11:155-8.
 49. Sabchareon A, and Yoksan S. Japanese encephalitis. *Ann Trop Paediat* 1998; 18:S67-S71.
 50. Chambers TJ, Tsai TF, Pervivkov Y, Monath TP. Vaccine development against dengue and Japanese encephalitis: Report of a World Health Organization meeting. *Vaccine* 1997; 15:1494-1502.
 51. Konishi E, Kurane I, Mason PW, et al. Induction of Japanese encephalitis virus-

- specific cytotoxic T lymphocytes in humans by poxvirus-based JE vaccine candidates. *Vaccine* 1998;16:842-9.
52. Guirakhoo F, Zhang Zx, Chambers TJ, Delagrave S, Arroyo J, Barrett ADT, and Monath TP. Immunogenicity, genetic stability, and protective efficacy of a recombinant, chimeric yellow fever-Japanese encephalitis virus (ChimeriVax-JE) as a live, attenuated vaccine candidate against Japanese encephalitis. *Virology* 1999; 257:363-72.
53. Takaku K, Yamashita T, Osanai I, et al. Japanese encephalitis purified vaccine. *Biken J* 1968;11:25-39.
54. 許書刀。國內生產之預防疫苗及其接種。中兒醫誌1972;13:174-83.
55. 許麗卿、吳盈昌、何美鄉等。臺灣鄉村地區3~6歲兒童日本腦炎病毒感染的血清流行病學調查。疫情報導1995;11:229-39.
56. Kitano T, Yabe S, Kobayashi M, et al. Immunogenicity of JE Nakayama and Beijing-1 vaccines. *JE HFRS Bull* 1986; 1:37-41.
57. Hoke CH, Nisalak A, Sangawhipa N, et al. Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. *N Engl J Med* 1988; 319:608-14.
58. Rojanasuphot S, Charoensook O, Ungchusak K, Srijagrawalwong A, Panthumachinda B. A field trial of inactivated mouse brain Japanese encephalitis vaccines produced in Thailand. *Mosquito-Borne Dis Bull* 1991; 8:11-16.
59. Yang SE, Pan MJ, Tseng HF, et al. The efficacy of mouse-brain inactivated Nakayama strain Japanese encephalitis vaccine – Results from 30 years experience in Taiwan. *Vaccine* 2006; 24:2669-73.
60. CDC. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1993; 42:1-13.
61. Xin YY. Japanese encephalitis vaccine implementation in China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995; 26 (suppl. 3) : 51-3.
62. Lyons A, Kanesa-thasan N, Kuschner RA, et al. A Phase 2 study of a purified, inactivated virus vaccine to prevent Japanese encephalitis. *Vaccine* 2007; 25:3445-53.
63. Liu ZL, Hennessy S, Strom BL, et al. Short term safety of live attenuated Japanese

- encephalitis vaccine (SA 14-14-2) : result of a randomized trial with 26,239 subjects. *J Infect Dis* 1997;176:1366-9.
64. Hennessy S, Zhengle L, Tsai TF, et al. Effectiveness of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2) : a case-control study. *Lancet* 1996; 347:1583-6.
65. Tsai TF, Yong-Xon Y, Li Li J, et al. Immunogenicity of live attenuated SA14-14-2 Japanese encephalitis vaccine-A comparison of 1- and 3-month immunization schedules. *J Infect Dis* 1998; 177:221-3.
66. Ohrr H, Tandan JB, Sohn YM, et al. Effect of single dose of SA14-14-2 vaccine 1 year after immunisation in Nepalese children with Japanese encephalitis : a case-control study. *Lancet* 2005; 366 (9494) :1375-8.
67. Tandan JB, Ohrr H, Sohn YM, et al. Single dose of SA14-14-2 vaccine provides long-term protection against Japanese encephalitis : A case-control study in Nepalese children 5 years after immunization. *Vaccine* 2007; 25:5041-5.
68. Bharati K, and Vrati S. Japanese encephalitis : development of new candidate vaccines. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4 (2) :313-24.
69. Sakaguchi M, Inouye S. Two patterns of systemic immediate-type reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Vaccines* 1998;16:68-9.
70. Sakaguchi M, Nakashima K, Takahashi H, et al. Anaphylaxis to Japanese encephalitis vaccine. *Allergy* 2001;56:804-5.
71. Schuller E, Klingler A, Dubischar-Kastner, et al. Safety profile of the Vero cell-derived Japanese encephalitis virus (JEV) vaccine IXIARO. *Vaccine* 2011;29:8669-76.
72. Wilder-Smith A and Halstead SB. Japanese encephalitis: update on vaccines and vaccine recommendations. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:426-31.
73. Ishikaw T, Wang G, Widman DG, et al. Enhancing the utility of a prM/E-expressing chimeric vaccine for Japanese encephalitis by addition of the JEV NS1 gene. *Vaccine* 2011; 29:7444-55.

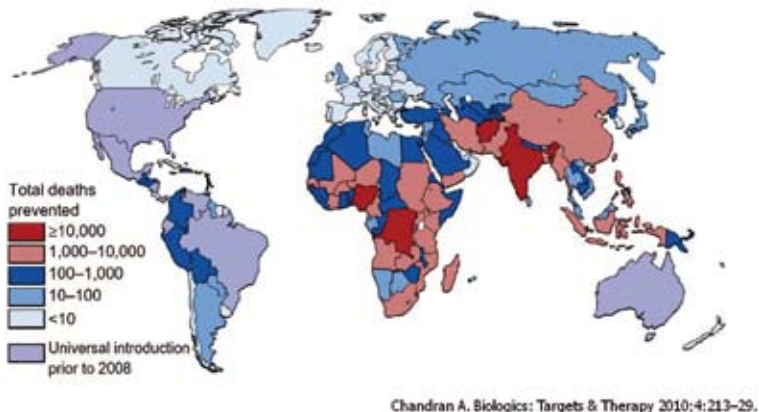
輪狀病毒感染及疫苗

陳伯彥 林捷忠

一、前言

1960年代，輪狀病毒首度由動物中被發現。1973年澳洲的畢夏普（Bishop）女士以電子顯微鏡，從腹瀉的病童的小腸粘膜發現了輪狀病毒，並證實是嬰幼兒腹瀉的最主要病原。研究與分析發現：大部分的學者認為五歲以前兒童，應該都有輪狀病毒感染的腹瀉經驗。在較落後的地區或國家，感染的年齡較早，如南亞的印度、孟加拉、巴基斯坦、印尼、非洲、中南美洲與中國大陸等地區，大部份的幼兒在二歲前即已感染輪狀病毒，而且由於醫療資源的不足與不便，因此常造成嚴重的併發症與死亡。輪狀病毒感染的高峰期為六個月至二歲，第一次的感染通常造成嚴重的腹瀉，併發迅速而嚴重脫水與電解質失衡，因此常有生命危險。依據美國疾病控制與防治中心（CDC）的分析統計：全球每年因而輪狀病毒腹瀉致死的嬰幼童，估計有四十至六十萬人之多（圖一）。已開發國家或地區，如歐洲、美國、日本、韓國、新加坡與臺灣等，嬰幼兒感染的年齡較晚，雖然致死的病例很少，但嚴重水瀉，造成脫水而需住院的比率仍然很高，統計發現：25~50%的嬰幼兒腹瀉，住院病因是輪狀病毒所造成。在美國每

圖一、輪狀病毒腹瀉造成的五歲以下幼兒死亡分布圖



年估計約有五萬人感染輪狀病毒腹瀉住院，其中約有20~40名兒童因而死亡[3,4]。環境衛生的進步、飲水資源的改善、母乳哺育的推廣與口服電解質補充液的推廣使用等，並不能遏止輪狀病毒腹瀉的發生與併發症。

二、輪狀病毒的病毒學

輪狀病毒在電子顯微鏡下看起來像一個輪子，大小約70nm，屬於Reoviridae科。不具外膜，因此不容易被一般的清潔劑或酒精所破壞。病毒核心為11段雙股核醣核苷酸（ds-RNA），控制了病毒的六種結構蛋白VP1至VP4、VP6、VP7，與六個非結構蛋白NSP1至NSP6〈表一〉。輪狀病毒的內層為『群』專一性抗原，稱為VP6群抗原，依此分為7種血清群（A群到G群）（常用的糞便快速檢驗試劑，只能偵測到A群的輪狀病毒）。其中只有A、B與C三群可感染人類：大部份幼兒腹瀉是A群的輪狀病毒感染所造成的。A群的輪狀病毒可感染多種動物，除人類外，猿猴、

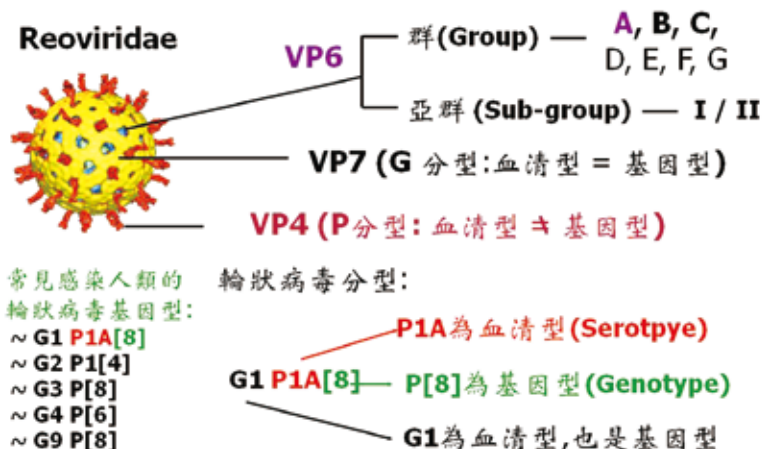
表一、輪狀病毒基因的特性及功能

蛋白	功能
VP1	RNA-dependent RNA polymerase; ssRNA 的結合; 與VP3形成轉錄複合體。
VP2	病毒顆粒內的核心蛋白; VP1複製酶活動時所需。
VP3	與VP1形成複合體, 擔任病毒複製過程的角色。
VP4	病毒外層突出狀的結構蛋白, 具專一性中和抗原; 基因與血清型常不相同; 目前已知約二十六型, 只有部分型別常見於人類感染, 如P4、P6、P8等; 負責粘附被感染的腸道細胞, 具血球凝集功能 (Hemagglutinin), 可被腸道的消化酶~trypsin分解為VP5及VP8, 增加感染力。
NSP1	與病毒骨架有關, 不同型之間的基因差異大。
VP6	輪狀病毒主要的結構蛋白, 位於病毒顆粒的中間層, 為群抗原; 依此可分為A至G共七群, 只有A、B與C群, 可感染人類。
NSP3	參與病毒蛋白的轉譯 (translation)。
NSP2	為NTPase 及 helicase; dsRNA 形成所必要。
VP7	病毒外層的結構醣蛋白, 具專一性中和抗原; 基因與血清型相同, 目前已知約十五型, 只有部分型別常見於人類感染, 如G1、G2、G3、G4、G9、G5、G8、G12等。
NSP4	一種醣蛋白, 具有腸毒素 (enterotoxin) 的功能, 調節細胞內鈣離子與RNA 的複製過程。
NSP5	位於病毒顆粒內, 與NSP2及NSP6共同作用, 形成複合體; 參與醣化與磷酸化的過程, 為病毒的複製過程。
NSP6	位於病毒顆粒內, 與NSP5共同作用。

各種牲畜 (馬、豬、牛、狗、貓、兔子與鼠類等) 及鳥禽類動物也會被感染。在較落後的地區與國家, 動物來源的A型輪狀病毒比例偏高, 常因兩種輪狀病毒同時感染, 導致基因重組的發生; 此基因重組型的現象, 是未來潛在的新型輪狀病毒流行的重要原因。B群的輪狀病毒的感染多為零散性, 曾在中國、印度與孟加拉等地以群聚感染出現。C群的輪狀病毒感染通常症狀輕微或無症狀。輪狀病毒的糞便篩檢試劑只能檢驗A群輪狀病毒 (可感染

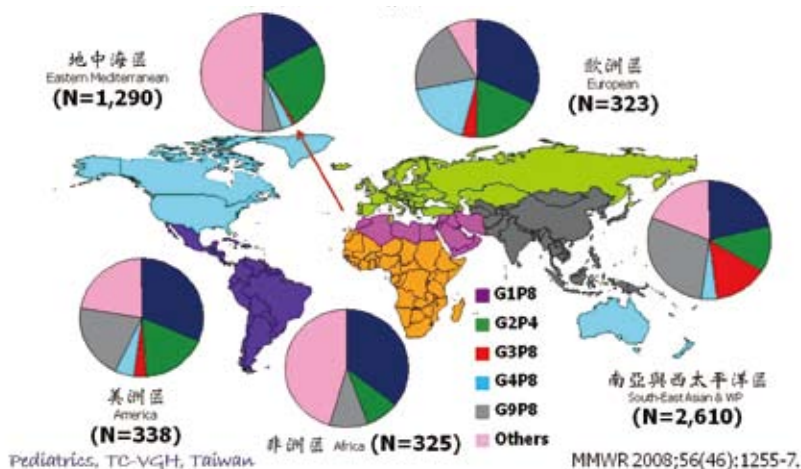
人的B群與C群的輪狀病毒無法檢驗出來），其敏感度為每毫升十萬個輪狀病毒量（100,000/ml）。急性水瀉期的輪狀病毒感染，糞便中的病毒量高達每毫升含十億隻以上；所以很容易檢測出來。約五至七天後，腸道抗體產生，輪狀病毒的排泄量就快速減少，而不易檢測出來。病毒最外層的二個結構分別為P抗原（一種蛋白質-Protease sensitive protein，由VP4結構基因負責，已知至少有26型）與G抗原（代表醣蛋白-Glycoprotein，由VP7結構基因負責，已知至少有15型），二者與VP6蛋白（中間層，為群抗原，分A, B, C, D, E, F共六群，但只有A, B, C三群可以感染人類）都具有專一性的抗原性，可誘發人體的免疫反應。G抗原的基因型（以分子生物學RT-PCR方法鑑定）與血清抗體反應通常一致，而P抗原的基因型與血清抗體反應通常並不一致，因此在區分輪狀病毒的型別上便有特定的區分方式，如G1P1A[8]所代表的意義是A群輪狀病毒G抗原第一型的基因型（也是血清型）及P抗原1A型的血清型（但基因型則是第8型〈圖二〉）。

圖二、輪狀病毒的分類與命名



只有少數特定組合的P抗原與G抗原輪狀病毒會流行及感染幼童，而非每一種都會感染人類。全球性的輪狀病毒監測與研究發現G1P1A[8]是全世界共同的主要流行型別（Santos N, 2005），在歐美與澳洲的比例可以超過七成；中南美洲與亞洲略低，約佔六成；而非洲地區最低，只佔約四成。G2P1B[4]、G3P1A[8]與G4P1A[8]則是次要的流行型別，然而後續的監測發現（如Asian Rotavirus Surveillance Network, ARSN），輪狀病毒流行的型別常常每年都會有所差異，常常G1、G2、G3與G4等交差流行。值得住注意的是：2000年以來G1P9[8]的基因型，在全世界各地都逐漸增多，臺灣三分之一的病例都是此基因型所造成。總而言之，較進步的已開發國家與地區，輪狀病毒流行的型別比較單純，而且以G1P1A[8]為主；而開發中國家與地區，幼童多、接觸環境中參養的動物多，輪狀病毒流行的型別也較繁多，因此常有動物與人的基因重組型（Reassortant）輪狀病毒出現，如G5P[8]與G12P[6]

圖三、人類A群輪狀病毒基因型監測統計分析



等。〈圖三〉為2000年至2008年間CDC/WHO輪狀病毒監測系統的統計分析結果；不過隨著疫苗的使用普及性及區域的特性，會影響與改變。

三、致病機轉及免疫學

輪狀病毒由口腔進入人體，並感染小腸的最表層的絨毛細胞，在Trypsin消化酶的協助下，藉由外殼的VP4蛋白附著到細胞上，造成小腸細胞破壞。輪狀病毒嚴重水瀉的原因，除了感染後的腸黏膜細胞損傷，造成的鈉、醣、水份的吸收降低，及乳糖酶及蔗糖酶的量減少外；NSP4醣蛋白，亦證實具有腸毒素（enterotoxin）的功能。

輪狀病毒感染後可以引起體液性及細胞性免疫反應。感染時的血清及十二指腸液中都可以測得到輪狀病毒的IgM、IgG及IgA抗體，但只有腸道的輪狀病毒IgA抗體具有保護性，血液中的IgG及IgA抗體僅能反應出感染過的狀況。嬰幼兒感染過輪狀病毒腸胃炎的人體免疫反應並不健全，所以以後再接觸時，仍然可以被感染，並出現腸胃炎的症狀，只是其症狀通常輕微或無症狀。再感染如為同型（Homotypic）的輪狀病毒（亦即同一G型或同一P型），有較好的保護效果；但不可否認的，不同型（Heterotypic）的輪狀病毒感染，雖然亦有不等程度的保護效果，但一般來說，保護效果較差。

四、臺灣地區輪狀病毒的流行病學

臺灣地屬亞熱帶地區，腹瀉或胃腸炎是常見的疾病。1961年彭瑞雲等曾估計，北臺灣約三分之二的兒童每二個月有一次腹瀉經驗。從1939至1948年，大約8~10%的住院兒童是腹瀉導致的，而且死亡率為12~15%，夏季的死亡率高於冬季的死亡率，分別

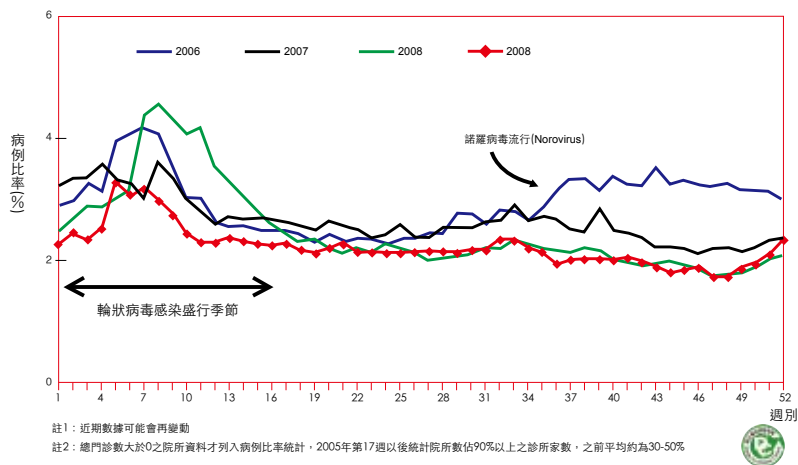
爲10~24%和0~9%。在這期間共收集了623份糞便標本，病原檢測顯示細菌是腹瀉的主要病原（主要是志賀氏菌和沙門氏菌）。1984年，臺北馬偕醫院包括3,634名腹瀉病童的研究顯示：沙門氏菌、曲狀桿菌和志賀氏菌等細菌性腹瀉比病毒性腹瀉常見。但是，隨著臺灣地區衛生條件的改善，在過去20年中細菌性腹瀉正在逐漸減少。另一方面，病毒性腹瀉尤其是輪狀病毒，已成爲臺灣小於5歲兒童季節性腹瀉的主要原因。

一般認爲，無論是開發中或已開發國家，大部分的兒童在5歲以前多已經被輪狀病毒感染過。新生兒有來自母親的抗體，加上母乳哺育及與環境的接觸較少，因此嬰兒在六個月大之前較少受到感染。6~24個月大的嬰幼兒是輪狀病毒感染的高峰期。

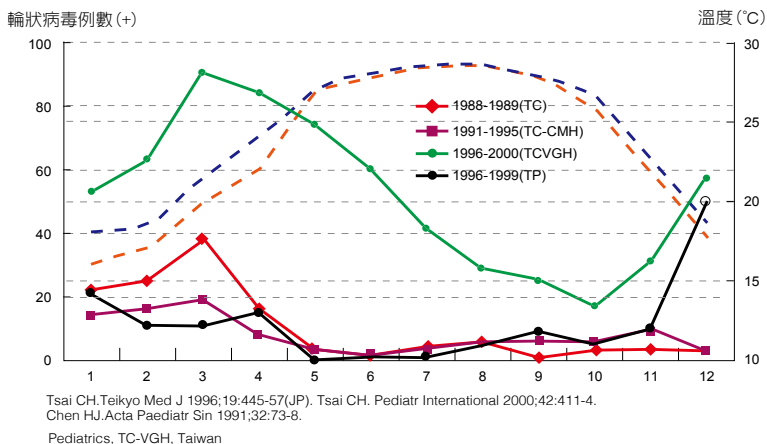
臺灣輪狀病毒感染的季節性：輪狀病毒通常在主要一年中的寒冷季節發生，而且感染率每年也各不相同。輪狀病毒在溫帶地區主要發生在冬季，所以稱爲冬季腹瀉，但在熱帶地區則無明顯季節性。1984年再臺灣北部以醫院爲基礎的研究，共調查3,634各住院病人，結果顯示輪狀病毒腸胃炎以1至3月份的冬季最常見。臺北縣某醫院1988至1989年間的統計研究，包括125名病人，輪狀病毒腹瀉的冬季聚集性並不明顯。2001至2003年臺灣疾病管制局的全省性調查研究顯示：臺灣地區的輪狀病毒腹瀉全年都有，不過冬天仍然最多（陳國東等，JID 2006）。最近的持續性監測研究（包括臺灣疾病管制局、臺灣大學附設醫院與臺中榮民總醫院）也顯示，臺灣全年皆有輪狀病毒的感染，不過冬天及早春仍然是病例最多的季節；此結果與疾病管制局的定點醫師腹瀉通報系統資料相吻合（如〈圖四〉）。近年來全球氣候的不穩定改變可能是一個影響因素，而托嬰中心、幼兒照護中心與幼稚園數量的增加，人們在擁擠的大購物中心停留時間過長，也是重要的影響。

1984年研究曾試圖評估臺北地區輪狀病毒感染與氣象因素之

圖四、臺灣定點醫師通報腹瀉病例比率圖



圖五、臺灣地區季節性輪狀病毒腸胃炎與氣候（溫度）的相關性

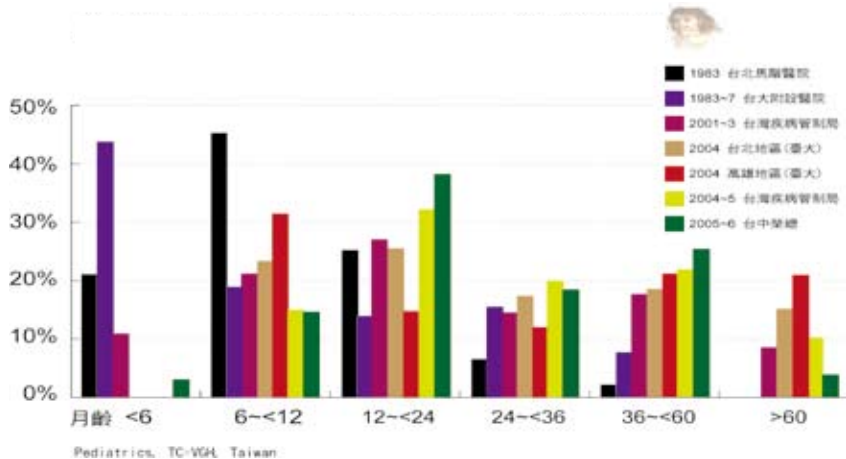


間的關係：結果發現溫度明顯影響輪狀病毒的活動，但是溼度和降雨量似乎對輪狀病毒的活動沒有影響。在臺中地區的研究也發現相似的結果，即溫度影響輪狀病毒活動〈圖五〉。

輪狀病毒腹瀉發生的年齡：多數的學者專家認為大多數的兒童在5歲以前都曾經被輪狀病毒感染過（多數都有症狀）。在發展中國家，90%的兒童到2歲時都曾感染輪狀病毒。1980年代，臺灣北部地區（馬偕醫院）的醫院統計顯示，約七成至九成的輪狀病毒病腹瀉病患，年齡在2歲以下。1990年代，馬偕醫院（1991~1995）與臺灣大學附設醫院（1993~1997）的回顧性研究顯示：輪狀病毒腹瀉主要仍然感染2歲以下的嬰幼兒，而且其中超過半數為6個月以下的嬰兒。2001年開始，亞洲輪狀病毒監測網啓動（ARSN），加上臺灣參與了輪狀病毒疫苗的全球性研究，因此輪狀病毒的監測由醫院回溯性的統計分析，逐漸變成前瞻性與主動性監測統計；配合了『定點醫師腹瀉通報系統』與『學校傳染病監視通報』資料，使我們對於臺灣輪狀病毒的流行狀況，得以更加的清楚明朗。目前臺灣地區兒童感染輪狀病毒的年齡層已逐漸增高，6個月以前感染的機率大大減少至不及一成，6個月至1歲感染的比率約一成至二成，感染的高峰期在1歲至2歲之間，在2歲前，大約只有60%感染，不少病例在2歲以後才感染；此情況類似於香港與新加坡（2007年曼谷的世界小兒感染醫學會議~WSPID資料）。〈圖六〉顯示臺灣地區不同年代輪狀病毒腸胃炎的年齡分布比較。

輪狀病毒傳播途徑：輪狀病毒主要的經由糞一口傳染途徑傳播；但是經由病童糞便中大量排泄出來的輪狀病毒，常常會污染環境的介面（如地面、桌面、玩具或醫療器具等）以及照護者（包括醫護人員與親人），所以在幼稚園、醫院等場所都可以傳播，因此常常引起院內感染與群突發。一般相信輪狀病毒在幼童較多的場所，如托兒所、幼稚園，甚至醫院裡的門、急診或病房裡，群突發感染應該相當常見，不過常被忽略。因為腹瀉時輪狀病毒的排放量多、不易清潔消毒（無法以快乾酒精性洗手劑破

圖六、臺灣地區不同年代兒童感染輪狀病毒的年齡層分布比較



壞)、容易經由照護者(父母親)及醫護人員的醫療過程散播，而且若未適當隔離，空氣也可能傳播病毒。1994年10月至1995年5月間，中臺灣某醫學中心的育嬰室就曾爆發新生嬰兒的輪狀病毒群聚感染，包括16%的新生兒受到感染。北部二家醫學中心亦曾報告兒童群聚感染，其中以兒科急診室及病嬰室為主要場所。一般的清潔劑、洗手液無法消滅輪狀病毒，含氯的清潔劑才可以用來消毒。紫外線燈或較高的溫度，是病房與幼童衣物可以用來消毒輪狀病毒的可用方法。

輪狀病毒感染的臨床表現和併發症：輪狀病毒的潛伏期短，約二天，傳染途徑為糞一口傳染，病毒可以在大便中排泄達10天之久，免疫功能差的嬰兒或病患可以持續更久。輪狀病毒腹瀉的症狀通常為突發性的水瀉（次數多，可以高達一、二十次以上）、嘔吐、發燒、食慾差和煩躁性哭鬧，短者三至五天，長則七至十天以上。部分病人有呼吸道症狀，有些研究發現呼吸道分泌物亦可檢驗出輪狀病毒，所以飛沫傳染也可能是傳播途徑。不

等程度的脫水（通常迅速且嚴重）、電解質失衡、胃腸脹氣，甚至脫水性休克是常見的併發症；抽筋或驚厥可以是病毒侵犯中樞神經、電解質失衡、低血醣或高燒等因素造成，通常為自限性，無後遺症。2001至2003年臺灣的監測統計2,600名小於5歲腹瀉住院病童的要症狀發現：腹瀉（94.3%）、發熱（63.3%）、嘔吐（57.9%）、脫水（51%）、血樣便（23.1%）和驚厥（2.6%），沒有發現腸梗阻或腸套疊。平均住院天數為 5.2 ± 5.6 天。少部分幼童合併腸道腺病毒或細菌性感染（*Salmonella* spp.）。臺灣地區的醫療服務便利，因此麻痺性的腸阻塞、嚴重的脫水、休克等嚴重併發症和死亡在臺灣地區很少發生。

輪狀病毒的院內感染：兒科病房中輪狀病毒腹瀉的醫院內感染率為2~70%。一項為期10年的回顧性研究估計每年約有1.1~6.7%的兒科住院病患，於住院中罹患院內感染性腹瀉；而輪狀病毒腹瀉是這些醫院內感染性腹瀉的最主要原因，平均佔了63.1%（23.1~81.5%）。1991~1995年間臺灣北部某醫學中心統計發現，1167名院內感染者中，輪狀病毒佔了10.5%。輪狀病毒院內感染的高峰期與社區輪狀病毒感染的高峰期是一致的；但是統計發現前者容易侵犯影響年齡小的幼兒。地點以新生兒加護病房、嬰兒室、病嬰室及兒科急診室的發生率最高。1994年10月至1995年5月的輪狀病毒流行季節期間，臺灣中部的一所醫學中心的嬰兒室曾爆發一起輪狀病毒院內群聚腹瀉，累積共有81名新生嬰兒受感染；基因分析證實是G1P6型輪狀病毒所引起。進一步的核苷酸序列分析顯示，檢出的G1P6型輪狀病毒與社區中流行的輪狀病毒株是不同的。Sung YL等報導在臺灣南部的兒科院內感染性腹瀉中的92%為輪狀病毒所引起。很多因素會導致院內感染：包括醫護人員或護理人員的無症狀帶原、病房擁擠、病人的未作適當的隔離，以及洗手與環境的消毒不正確等〈圖七〉。

圖七、文獻報告有關評估輪狀病毒院內感染的研究

Location	Citation	Time frame	Age range	Study site	Study design	Nosocomial case definition	Method of RV antigen detection	% of nosocomially acquired RV among total RV cases	*Incidence of nosocomial rotavirus infection
Turin, Italy	¹ Gianino et al. 2002	12/1999-5/2000	1-18 mo	Pediatrics ward	Prospective, 6 mo of active surveillance	>24 h after admission through <72 h after discharge	EIA	32.6% (61 of 187)	27.7% (61 of 220)
Stanford, California	² Rodriguez-Baez et al. 2002	1998-2000	<5 y	Pediatric general and organ transplant wards	Prospective, 2 y of active and passive surveillance	>72 h after admission	EIA	*14.3% (3 of 21)	+0.97% (3 of 309)
Amsterdam, the Netherlands	³ Widdowson et al. 2002	10/1999-2/2000	Neonates	Neonatal Medium Care Unit	Outbreak	>48 h after admission	RT-PCR	100%	39.8% (47 of 118)
Austria, Germany, Switzerland	⁴ Fruhwith et al. 2001	12/1997-5/1998	≤4 y	Pediatric ward or Pediatric GI clinic	Cohort study	≥48 h after admission	EIA	24.3% (159 of 653)	1.0-2.3 cases per 1000 hospital d
Freiburg, Germany	⁵ Berner et al. 1999	1/1987-12/1996	<15 y	General pediatric ward	Retrospective	>72 h after admission	Chart review	50.8% (453 of 892)	+12.5% (453 of 3618)
Belem, Brazil	⁶ Gusmao et al. 1999	11/1992-11/1994	<5 y	General pediatric ward	Prospective, 2 y, case-controlled study	>72 h after admission	EIA and PAGE	*30% (18 of 60)	+5.8% (18 of 310)
Poland	⁷ Mrukowicz et al. 1999	1994-1996	<60 mo	Pediatric ward	Retrospective	>72 h after admission	Lab logs	*38.7% (196 of 506)	+14.6% (196 of 1342 GI admissions)
New Delhi, India	⁸ Bhan et al. 1993	11/1986-10/1988	Neonates	Maternity unit	Prospective, 2 y cohort study	Birth through 4 d after discharge	EIA and PAGE	100%	73% (148 of 204)
Ga-Rankuwa, South Africa	⁹ Steele et al. 1993	1/1989-12/1989	>6 mo-<12 y	Pediatrics ward	Prospective, 1 y surveillance of children with diarrhea	>72 h after admissions through <48 h after discharge	Rotavirus EIA	43% (37 of 86)	+6.1% (37 of 605 GI admissions)

J Pediatr 2006;149:441-7.

五、輪狀病毒臨床診斷

病毒性的腹瀉，小腸細胞為主要病毒感染的部位，因此水性、不含血絲與沒有白血球的腹瀉為主要的特徵，與沙門氏菌、志賀氏痢疾、曲狀桿菌等細菌性腸胃炎的腹瀉，糞便中常出現黏液與血絲的狀況不同。除了輪狀病毒以外，其他病毒性腸胃炎的病原，還包括星狀病毒（Astrovirus）、腸道腺病毒（Enteric adenovirus）第40及41型、杯狀病毒（Calicivirus：包括Norovirus與Sapovirus）與冠狀病毒（Coronavirus）等〈表二〉。

表二、常見的病毒性腹瀉比率、腹瀉持續時間及病毒大小比較

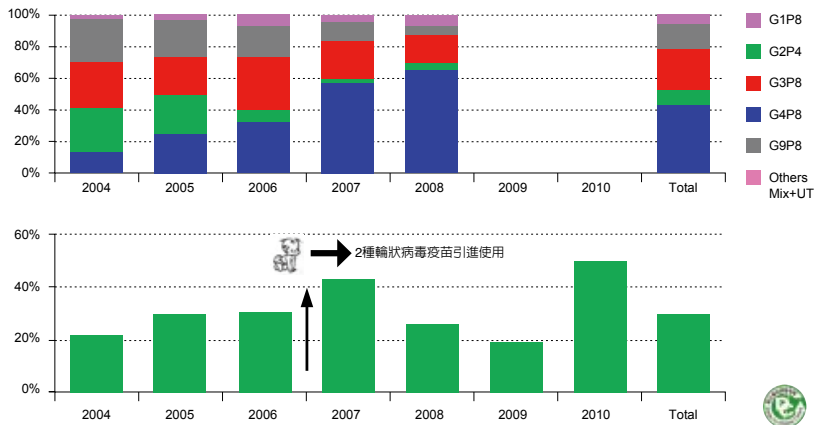
病原體	數目	比率 (%)	平均腹瀉時間 (天)	病毒大小	
輪狀病毒	600	42.3	5.9	1~50	70 nm
腺病毒40/41	182	12.8	6.8	2~19	80 nm
星狀病毒	155	10.9	6.1	2~18	28 nm
杯狀病毒	74	5.2	4.7	2~20	27 nm
冠狀病毒	2	-	-	-	80~180 nm

六、實驗室診斷

最常用的診斷方法是偵測糞便中的輪狀病毒抗原，所用的測試方法包括乳凝膠凝集（latex agglutination）與酵素免疫測定法（Enzyme-linked immunoassay），相較於電子顯微鏡檢查，其敏感度大約可達90%左右，在臨床應用上是較適合的檢驗方法。其他的實驗室檢查方法，包括電子顯微鏡、聚合酵素連鎖反應、核酸雜交技術、病毒培養等，都只應用於研究。

輪狀病毒的基因診斷：輪狀病毒最表層的G蛋白與P蛋白，具型專一性的免疫反應，因此以分子生物學的方式區分型別，可以評估輪狀病毒疫苗的有效性與流行病學的趨勢。目前大多參照美國疾病管制與預防中心的檢驗模式，進行輪狀病毒的基因分型。亞洲地區自2000年以來，在世界衛生組織及其子機構的資助下，亦有常態性的監測系統，亦即『亞洲輪狀病毒監測網』（ARSN）。臺灣地區目前以疾病管制局、臺灣大學附設醫院及臺中榮民總醫院有常態性的基因檢測。輪狀病毒有很多的基因或血清型別，但仍然以G1、G2、G3、G4及G9最常見，但每年及每個地區都會不同。2000年以前，大部份的輪狀病毒分子研究都是臺大醫學院附設醫院所貢獻的，G1型一直是主要流行病毒株，某些年份，G2、G3或G4型病毒株可以檢測到。G9型病毒株在2001年開始與G1型二者成爲主要流行株，而G2與G3也會間歇性的流行（如〈圖八〉）。在2001年4月至2003年3月期間，臺灣疾病管制局主導的一項全臺灣的輪狀病毒監測結果發現，在391件糞便病毒株中，G1型31.5%、G2型9.7%、G3型7.7%、G4型4.1%、G9型32.2%，而未分型或陰性結果的占13.9%。不同的區域或醫院之間（臺灣北部、中部和南部）的輪狀毒株分布，並沒有顯著性的差異。2003年以來，臺灣疾病管制局與臺中榮民總醫院也加入了輪狀病毒的監測研究，G1、G2、G3與G9型目前仍然爲間插流行的

圖八、臺灣地區兒童腹瀉病原監測：輪狀病毒比例與基因型別分析
Rotavirus detection rate and the distribution of G/P in Taiwan



狀態。必須注意的是近年來曾被檢驗出來的G5、G12與其它未分型的輪狀病毒未來的趨勢，這些可能是來自其他動物或基因重組型輪狀病毒。

七、輪狀病毒的治療

病毒性腸胃炎的治療主要是預防與治療脫水，以及維持充足的營養。脫水的治療可以使用口服電解質補充液，一般的運動飲料與米湯也稍微有些幫助，但是並非理想的補充液，至於汽水、水果汁等液體則不宜使用。如果出現嚴重的脫水或是進食困難，就需要使用靜脈注射液，來補充水份與電解質。

母乳含有特異性的少量抗體及非特異性的酵素或蛋白，可以減輕腹瀉的嚴重度，因此可以繼續哺育母乳。餵食配方奶的嬰兒可以適當的調整稀釋配方奶濃度繼續餵食；不含乳糖的奶粉對於大多數的腹瀉兒童並非必要，這種特殊奶粉對於慢性腹瀉的治療才屬必要。最近有些研究顯示口服益生菌可能可以縮短病程，但

其效果有待進一步確認。止瀉藥一般幫助有限，並不建議常態性使用。

八、輪狀病毒疫苗

流行病學調查發現，在公共衛生良好的國家或地區，細菌性腸胃炎的發生率明顯減少，但是輪狀病毒腸胃炎的發生率則不大受到影響。在醫藥衛生進步的國家或地區，輪狀病毒腸胃炎很少引起死亡，但是嚴重脫水等需要住院醫療的情形還是常常發生，造成社會經濟相當大的負擔。另外研究證實輪狀病毒感染雖然不能完全保證不會再度感染，但是確實可以有減輕症狀的效果，所以值得嘗試用疫苗來取代自然感染。臨床的觀察也發現：幼童第一次感染輪狀病毒腹瀉，臨床症狀通常相當嚴重，不過即使往後仍然會再度被感染，腹瀉的程度通常輕微（Velazquez FR. 1996）。因此輪狀病毒疫苗的發展主要是使用減毒的活性口服方式，來修飾或減輕自然感染的嚴重性。〈表三〉顯示目前輪狀病毒疫苗發展的近況。

九、輪狀病毒疫苗發展三大類

第一類為以動物型輪狀病毒為基礎所發展的疫苗（如〈表三〉）：早期輪狀病毒疫苗的研發，利用猴類與牛的輪狀病毒做成活性減毒疫苗，但通常為單一血清型。研究的結果雖然大多是有效的，但是研究的成效差異性很大。動物型輪狀病毒進到嬰幼兒體內，通常不易繁殖，因此病毒量少，多為無症狀的感染；但是如果病毒量夠多，仍然可以誘發抗體反應。此類疫苗利用牛、羊、豬或猴的輪狀病毒，經過處理與減毒而製成。動物的研究發現，除了相同G/P血清型（或基因型）的型專一性抗體外（相同血清型抗體—homotypic），不同G/P血清型（或基因型）的輪

表三、輪狀病毒疫苗發展現況 (Kang G. 2006)

輪狀病毒疫苗名稱	輪狀病毒疫苗分類與組成	發展公司/單位	說明
BIOVIRx (RotaShield)	四價人—牛基因重組疫苗： RRV x D (P5[3], G1) RRV x DS1 (P5[3], G2) RRV (P5[3], G3) RRV x ST3 (P5[3], G4)	BIOVIRx, US (Wyeth-Ayerst)	1998美國FDA核准上市並納入常規疫苗接種時程,1999因腸套疊的疑慮而移除。目前尚未再生產。
RotaTeq	五價人—牛基因重組疫苗： WC3 x WI79 (P7[5], G1) WC3 x SC2 (P7[5], G2) WC3 x WI78 (P7[5], G3) WC3 x BrB (P7[5], G4) WC3 x WI79 (P1A[8], G1)	MSD, US	2006年FDA核准，臺灣也核准上市。已在>100個國家申請上市 (>30個國家使用)
Rotarix	單價人輪狀病毒減毒疫苗： 89-12 (P1A[8], G1)	GSK, 比利時	2004年首先在墨西哥及多明尼加上市。臺灣於2006年核准上市。目前已在>70個國家上市使用
LLR	羊輪狀病毒減毒疫苗： LLR (P[12], G10)	CDC, 中國	2000年中國大陸上市。只有部份省份使用
UK	四價人—牛基因重組疫苗： UK x Wa (P7[5], G1) UK x DS1 (P7[5], G2) UK x P (P7[5], G3) UK x ST3 (P7[5], G4)	NIH, 美國	預計直接與中國印度及巴西等國合作疫苗生產
UK	六價人—牛基因重組疫苗： UK x D (P7[5], G1) UK x DS1 (P7[5], G2) UK x P (P7[5], G3) UK x ST3 (P7[5], G4) UK x 1290 (G8) UK x AU32 (G9)	NIH, 美國	研發中
RV3	單價新生兒輪狀病毒減毒疫苗： P2A[6], G3	澳洲墨爾本大學, Biopharma, 印尼	抗原性不佳
116E I321	單價新生兒輪狀病毒減毒疫苗： 116E: P8[11], G9 I321: P[11], G10	Bharat/印度-美國 consortium	116E的VP4基因來自牛；而I321為牛輪狀病毒，但其中二段基因來自人輪狀病毒
VLP	類病毒顆粒的非活性成份型疫苗	美國baylor醫學院	研發中：動物研究成果不錯
DNA	結構蛋白基因	美國麻州醫學院	研發中：動物研究成果不錯

狀病毒間，也有不同效果的交叉保護效果（異型血清型抗體—heterotypic）。此類型的疫苗於人體試驗的效果並不理想，因此發展受阻。目前僅蘭州疫苗（羊的輪狀病毒LLR~G10P[12]）屬於動物型的減毒輪狀病毒疫苗；此疫苗於2000年在中國大陸上市，使用於六個月至三歲大嬰幼兒，但僅於部份省份使用。研究顯示此疫苗對G1, G2, G3與G4有60%~80%的交差保護性（Heterotypic）效果，且副作用少。然而對其真正的免疫效果、安全性與有效性等詳細資料並未發表，因此普遍受到質疑。

第二類為以人輪狀病毒為基礎的單價減毒疫苗：早在1980年代初期，葛蘭素史克公司（GSK）即開始輪狀病毒疫苗的研發（如〈表三〉）。最後以幼兒的輪狀病毒株89-12（G1P1A[8]）為基礎，經過多次的繼代培養與減毒，製作而成輪狀病毒疫苗—Rotarix。此疫苗建議於使用於嬰兒6周至6個月大之間的嬰兒，共口服2劑，間隔至少一個月。此疫苗的研究發展，由於受到1998年美國上市的RotaShield（Wyeth）可能導致腸套疊疑慮的影響，因此與另一個輪狀病毒疫苗—RotaTeq（MSD）一樣，對於疫苗安全性的要求（尤其是與腸套疊相關的安全性），都特別的嚴謹。因此，Rotarix與RotaTeq兩種疫苗都羅致了至少七萬名以上的嬰幼兒來參與研究。Rotarix疫苗主要在中南美洲進行，少部份在芬蘭；對於任何嚴重度的輪狀病毒腹瀉的效果為70~72%；對於嚴重的輪狀病毒腹瀉效果則為85%。但在歐洲的後續研究，效果更好（可能是較進步的國家，G1比例高，homotypic的保護更顯著）。在此疫苗於2004年率先在墨西哥與多明尼加上市使用，隨後在中南美洲、歐盟、亞洲、非洲與澳洲等數十個國家也陸續上市使用。

南亞的印度，新生兒感染輪狀病毒嚴重腹瀉與相關是嬰幼兒生命健康上的嚴重威脅。印度的116E輪狀病毒於1985年於New Delhi的群聚感染中被分離出來，其基因型為G9P8[11]，是人與牛

自然基因重組型的輪狀病毒，但只有VP4基因（P8[11]）來自牛，其餘基因片段都來自人的輪狀病毒。同樣由印度發現的另一株新生兒輪狀病毒株—I321（基因型為G10P8[11]），也是人與牛自然基因重組型的輪狀病毒，但9段基因屬於牛輪狀病毒，另2段基因則來自人輪狀病毒。目前以這二種單價人與牛基因重組型的輪狀病毒發展而成的疫苗，單次口服的動物實驗已有不錯的效果。澳洲墨爾本兒童醫院發現的輪狀病毒株—RV3（G3P2A[6]）感染嬰兒，通常並不會腹瀉，但卻可以保護嬰幼兒免於再被感染；單次口服的副作用少，但血清抗體反應不佳。目前以三劑方式投予，免疫反應可提高至54%，而且保護效果不錯。印尼的Bandung公司嘗試提高此疫苗的病毒含量，以進一步改善其效果。

第三類為人與動物輪狀病毒的基因重組型多價輪狀病毒疫苗：包括RotaShield（Wyeth），RotaTeq（MSD）與BRV-TV（NIH, US）三種。1998年8月31日美國FDA通過了惠氏公司的四價人與猴基因重組型輪狀病毒疫苗RotaShield（Wyeth），並納入美國嬰幼兒的常規疫苗接種時程，於二、四與六個月的嬰兒共服用三劑。RotaShield疫苗的病毒株以含有G3血清型的恆河猴輪狀病毒（rhesus rotavirus）為骨幹，然後將G1、G2、與G4血清型的人類輪狀病毒基因，經由病毒培養篩選出基因重組的四價疫苗。RotaShield在美國與芬蘭的研究，對於嚴重腹瀉的保護效果超過九成，但在委內瑞拉則只有七成的效果。1999年，即使已施用了三百萬劑，因為第一劑使用後所發現的腸套疊（Intussusception）的疑慮無法立即釐清，而自動自市場撤回。後續的大規模研究嘗試釐清輪狀病毒（疫苗）與腸套疊的關係，並排除其相關性：首先，輪狀病毒季節性明顯，而腸套疊的病例並未在流行病學上發現有任何的正相關。其次，腸套疊的致病機轉通常是腸道的淋巴結或其它腫塊所形成誘發點，導致腸套疊的發生。已知的呼

吸道腺病毒，其關聯性還高一些。第三，由不同國家腸套疊病例，所切除下來的組織，並未發現輪狀病毒的蹤跡。最後，服用 RotaShield 併發腸套疊的嬰兒，八成的病例都是在三個月大以後才服用第一劑，而此時腸套疊的自然發生率已開使增加（可以是時間上的巧合，剛好碰在一起）；因此如果第一劑的 RotaShield 都在出生後的第六週至三個月之間服用，腸套疊發生的機會將大大的減少。基於上述原因 RotaShield 由 BIOVIRx 接收後，目前正積極佈局再上市。基於 RotaShield 的經驗，MSD 的 RotaTeq 疫苗建議第一劑的輪狀病毒疫苗應在出生後的第六週至三個月之間服用，以降低湊巧碰到腸套疊的風險。

表四、輪狀病毒疫苗的比較

	動物型的輪狀病毒疫苗	動物與人的輪狀病毒基因重組型疫苗	
代表性疫苗	蘭州疫苗 (中國大陸)	RotaShield (Wyeth, BIOVIRx)	BRV-TV
輪狀病毒來源與基因型	羊: LLR - G10P12	人: G1, G2, G4, P[8] 猴: RRV-G3P[3]	人: G1, G2, G3, G4 牛: P7[5]
接種時程	每年1劑共3劑 (6月~3歲)	3劑 (2, 4, 6月)	2劑 (2, 4月)
疫苗效果 ~任何RV腹瀉	NM	70%	
~嚴重RV腹瀉	NM	70~100%	>80%
腸胃道繁殖	很少	很少	很少
病毒排泄	少	少	少
腸套疊危險性	無資料	新研究顯示：三個月大前給予第一劑時，風險降低	未分析
疫苗副作用 ~發燒	1.13%	<10%	32.4% (vs. 51.6%)
~腹瀉	0.33%		34.7% (vs. 47.8%)
小兒麻痺疫苗的影響	無資料	IPV不影響 OPV主要干擾第一劑輪狀病毒疫苗的效果	可能不受影響

1980年代默克公司（MSD）即開始以牛輪狀病毒（WC3）為基礎參與研發輪狀病毒疫苗（如〈表四〉）。2006年美國與歐盟分別通過默克公司（MSD）的五價輪狀病毒疫苗RotaTeq（G1—4P[8]）使用於2、4與6個月大時的嬰兒，共需口服3劑；但目前由於安全性的資料不足，因此尚不建議於八個月以後的幼兒接種使用。RotaTeq可預防或減輕74%的任何程度的輪狀病毒腹瀉，對於嚴重輪狀病毒腹瀉的效果更可以高達98%。而副作用輕微，對於腸套疊的安全性也已証實。

輪狀病毒疫苗的使用：嬰幼兒在4~5個月大後，來自母親抗體的保護力減少、嬰兒本身的免疫功能還在成長中，尚未成熟，

人輪狀病毒減毒的基因重組型疫苗	
RotaTeq（MSD）	Rotarix（GSK）
人:G1,G2,G3,G4,P[8] 牛:WC3—G6P7[5]	人:89-12—G1P1A[8]
3劑（2, 4, 6月） 首劑6~12週,間隔至少4週, 最後一劑需在8個月大前給予	2劑（2, 4月） 首劑6~14週,間隔至少4週, 第二劑需在8個月大前給予
74% 98%	70~72% 85%
很少	可
少（<10%）	部份（~50%）
與對照組比較，並無增加的危險性 （RR=1.6）	與對照組比較，並無增加的危險性 （RR=0.85）
（42天內） 19.7%（vs. 19.1%） 40.9%（vs. 43%）	（15天內） 12%（vs. 7%） 39%（vs. 36%）
IPV不影響 有些國家已核准可與OPV同時服用	IPV不影響 OPV輕微影響第一劑輪狀病毒疫苗的效果，但建議間隔二週

此時抵抗力弱，加上嬰幼兒在6個月大以後，與外界頻繁接觸，且在地上探索時間長，較易遭受感染，而且通常是初次感染，症狀明顯而且較嚴重。因此如同其它常規疫苗接種一樣，在6個月大至2歲感染的高峰期前接種此疫苗。臺灣已上市的Rotarix（GSK）與RotaTeq（MSD）輪狀病毒疫苗，目前核准使用於嬰兒6週至6個月或8個月大的嬰幼兒。對於年齡符合但特殊情況的接種考慮，美國疫苗接種委員會（ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices）建議如下：

（一）建議接種

1. 餵食母乳不會干擾接種效果
2. 可同時與目前使用的常規疫苗同時接種，而不會相互干擾（DTaP, b型嗜血桿菌疫苗、注射型小兒麻痺疫苗、B型肝炎疫苗、肺炎疫苗等）
3. 輕微疾病不會影響疫苗效果

（二）接種禁忌：

1. 對疫苗成份過敏者或先前口服此疫苗曾有不良反應者

（三）接種時應注意的情況

1. 免疫功能有障礙或不全的病童
2. 中重度疾病時（包括急性腸胃炎）
3. 慢性腸胃道疾病
4. 曾罹患腸套疊的嬰幼兒

（四）接種時應考量或注意的情況

1. 小於37週的早產兒
2. 嬰幼兒家中有同住的免疫功能不全的病患
3. 嬰幼兒家中有同住的孕婦
4. 口服疫苗後容易嘔吐的嬰兒

5. 嬰幼兒接受疫苗後曾住院者

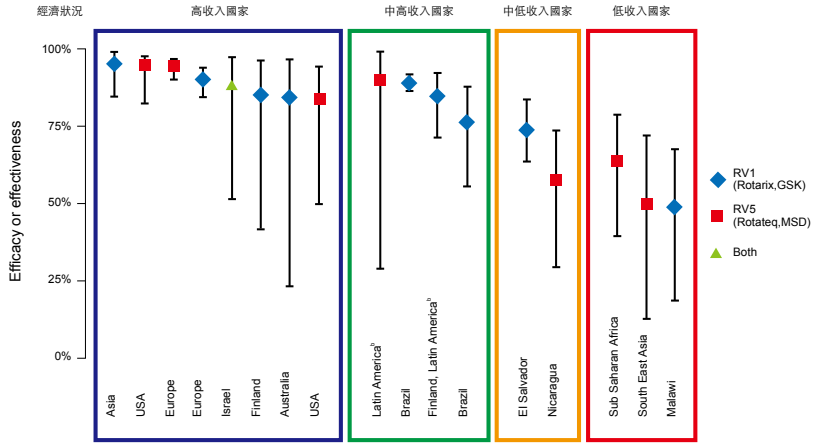
對於白血病及癌症病童、免疫抑制劑治療中的病童、免疫力功能不全的幼兒（包括AIDS）與42天內曾接受血液製劑者（包括免疫球蛋白）等，因安全性資料不足，目前尚不建議接種。因此小朋友若抵抗力不佳、發育不良或免疫力功能障礙的幼兒，使用輪狀病毒疫苗前應該審慎評估。

雖然輪狀病毒在國內的致死率相當低，但是小寶寶生病住院的醫療花費與其他父母請假照顧所需的社會成本，實在難以估計。目前北部地區依據健保局資料庫與醫院腸胃炎的醫療進行研究分析，臺灣中部地區也對幼童輪狀病毒腸胃炎的疾病負擔、醫療花費與流行型別監測進行研究分析，相信能提供臺灣地區使用輪狀病毒疫苗的合理性適當參考。

輪狀病毒疫苗未來的挑戰與問題：輪狀病毒疫苗可以降低開發中國家的幼兒被感染的死亡，減少已開發國家醫療的負擔。一旦此疫苗大量使用，後續可能衍生的問題仍需持續的去追蹤與探討：

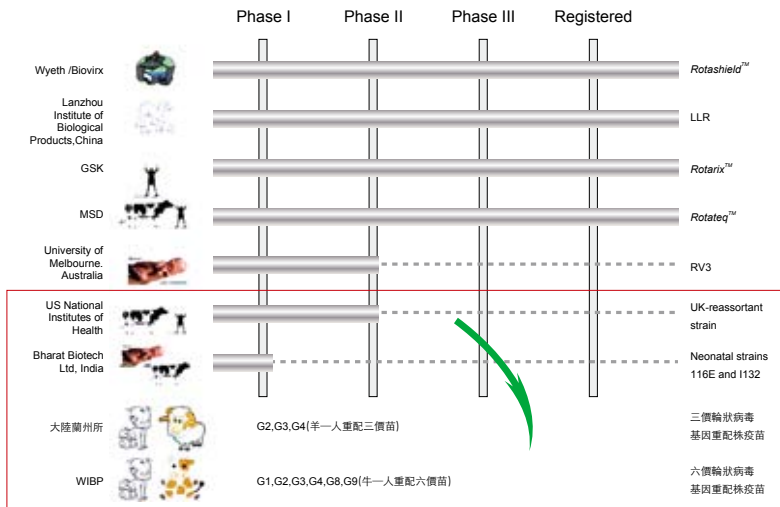
- (1) 輪狀病毒疫苗只能預防眾多腹瀉原因中的其中一種，接種了輪狀病毒疫苗，還是有很多種常見病因的腹瀉，父母會接受嗎？會不會有疫苗效果不好的爭議與困擾？
- (2) Rotarix（GSK）輪狀病毒疫苗的研究著重於開發中國家；而RotaTeq（MSD）輪狀病毒疫苗的研究著重於歐美先進國家，使用於開發中國家是否一樣有效？一旦此二種疫苗大量使用，是否會有輪狀病毒型別改變的問題？〈圖九〉表列不同國家使用輪狀病毒疫苗後的效果比較。
- (3) 輪狀病毒疫苗對目前流行的輪狀病毒基因型與新浮現的輪狀病毒基因型別的預防效果？單一效價的Rotarix在此情況是否仍然可以維持良好的保護效果？而五效價的RotaTeq又如何呢？是否需增加為六或七個效價？〈圖十〉表列新的輪狀病

圖九、二種輪狀病毒疫苗在世界不同國家使用的效益評估與比較



Chandran A. Biologics: Targets & Therapy 2010;4:213-29.

圖十、輪狀病毒疫苗的發展與效果比較



Pediatrics, TC-VGJ, Taiwan

毒疫苗發展現況（中國）。

- (4) 輪狀病毒感染的年齡層有延後至二至五歲的趨勢，如臺灣、香港與新加坡等。服用此二種輪狀病毒疫苗，即使到4歲的幼兒仍然有不錯的效果（對於嚴重的腹瀉：RotaTeq第一年的保護效果為98%，第二年為88%，第三年又回升至95%）。目前對於八個月大以後的幼兒仍無使用的研究建議。
- (5) 輪狀病毒疫苗在世界各國使用至今的監視通報情形顯示，此疫苗仍是安全的（尤其是腸套疊）。

【作者簡介】

陳伯彥

◎現職

臺中榮民總醫院兒童醫學部兒童感染科主任
中華民國小兒科專科醫師
中華民國新生兒科專科醫師
中華民國感染症專科醫師



◎學歷

東海大學生物系畢業
陽明大學學士後醫學系畢業
衛生署感染症研究及訓練計劃班第二期畢業

◎經歷

臺中榮民總醫院兒童醫學部住院醫師
臺北榮民總醫院兒童醫學部與微生物科進修
臺中榮民總醫院兒童醫學部兒童感染科主任
美國亞特蘭大疾病管制及預防中心腸道病毒實驗室研究

【作者簡介】

林捷忠

◎現職

臺中榮民總醫院兒童醫學部兒童腸胃科主任
中華民國小兒科專科醫師
中華民國腸胃科專科醫師

◎學歷

中國醫藥學院醫學系畢業

◎經歷

臺中榮民總醫院兒童醫學部住院醫師
臺北榮民總醫院兒童醫學部進修
美國芝加哥大學附設醫院進修



【參考文獻】

1. Glass RI. New hope for defeating rotavirus. *Scientific American* 2006;4: 47~55.
2. 彭瑞雲、陳德三、陳炯霖等。母親對嬰兒下痢症處理之實態調查。中兒醫誌 1961;2:289-93.
3. 許瑞雲。臺灣地區小兒下痢症之回顧。中兒醫誌1985;26 (6) :492-502.
4. Chyou SC, Leu YJ, Huang FY, Lee HC, Yang DI. An etiological study of infectious diarrhea in infants and children in Taipei area. *Acta Paed Sin* 1988;29 (4) :213-20.
5. Lin CL, Huang FY, Chyou SC, Lee HC. Clinical observation of rotavirus gastroenteritis in Children. *Acta Paed Sin* 1984; 4:407-11.

6. Lo YS, Huang BL, Tsai LY, Lu CC, Chen TS. Clinical observations of infants and children with rotavirus gastroenteritis in southern Taiwan. *J Med Sci* 1988;4 (6) :358-63.
7. 賴玫娟、邱南昌、李聰明、黃富源。兒科輪狀病毒腸胃道感染調查：社區與院內感染之比較。院內感控雜誌1997;7:141-6.
8. 黃秀梅、孫春轉、張瑛瑛、王麗華、楊麗瑟、張上淳、李慶雲。某醫學中心小兒科院內輪狀病毒腸胃炎之十年回顧。院內感控雜誌1997;7:277-84.
9. Chen HN, Dennehy PH, Oh W, Lee CN, Huang ML, Tsao LY. Outbreak and control of a rotaviral infection in a nursery. *J Formos Med Assoc* 1997;96:884-889.
10. Chiu TF, Lee CN, Lee PI, Kao CL, Lin HC, Lu CY, Tseng HY, Hsu HL, Lee CY, Huang LM. Rotavirus gastroenteritis in children: 5-year experience in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33 (3) :181-6.
11. Tsai CH, Chiu HH, Abe T. Epidemiologic features of rotavirus infection in Taiwan: a review. *Pediatr Int* 2000;42 (4) :411-4.
12. Lee CN, Lin CC, Kao CL, Zao CL, Shih MC, Chen HN. Genetic characterization of the rotaviruses associated with a nursery outbreak. *J Med Virol* 2001;63 (4) :311-20.
13. 李君男。急性腸胃炎致病病毒性因子之探討。行政院衛生署疾病管制局九十二年度科技研究發展計畫（計畫編號：DOH92-DC-1047）
14. 李君男、黃琬婷、急性腸胃炎致病病毒性因子之探討。行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫（計畫編號：DOH93-DC-1009）
15. 吳芳姿、梁淑媛、王明琴。病毒性腹瀉症候群分子檢測監測系統之發展及流行病學研究。行政院衛生署疾病管制局九十四年度科技研究計畫（計畫編號：DOH94-DC-2006）
16. 陳伯彥、李君男、黃立民。臺灣輪狀病毒研究。中國計劃免疫2005年12月第11卷增刊：20~9.
17. Chen Kow-Tong, Chen PY, Tang RB, Huang YF, Lee PI, Yang JY, Chen HY, Bresee J, Erik Hummelman E, Glass RI. Sentinel Hospital Surveillance for Rotavirus Diarrhea in Taiwan, 2001–2003. *J Infect Dis* 2005; 192:S44–8.

18. Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD, Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005;192:S133~45.
19. Nelson EAS, Tam JS, Yu LM, Ng YC, Bresee JS, Poon KH, Ng CH, Ip KS, Mast TC, Chan KS, Parashar UD, Fok TF, Glass RI. Hospital-based study of the economic burden associated with rotavirus diarrhea in Hong Kong. *J Infect Dis* 2005;192:S64~70.
20. Chen KT, Fan SF, Tang RB, Huang YF, Lee PI, Chen PY, Tang CW, Chen HC. Hospital-based study of the economic burden associated with rotavirus diarrhea in Taiwan. *Vaccine* 2007;25:4266~72. (前瞻性研究)
21. Lu CY, Lauderdale TL, Fang YH, Wang CY, Ho YH, Hung CL, Chang LY, Lee CY, Huang LM. Disease burden and related medical costs of rotavirus infections in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2006;6:176~.
22. O' Ryan M, Matson DO. New rotavirus vaccines: renewed optimism. *J Pediatr* 2006;149:448-51.
23. Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus vaccines: Recent developments and future considerations. *Nature Reviews - Microbiology* 2007;5 (7) :529-39.
24. Kang G. Rotavirus vaccines. *Indian J Med Microbiol* 2006;24 (4) :252-7.
25. The American Academy of Pediatrics. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2007;119:171-82.
26. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2006;55 (RR-12) .
27. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Jiang B, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, Jiang B, Gentsch J. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368: 323-32.
28. Dennehy PH. Rotavirus vaccines—An update. *Vaccine* 2007;25:3137-41.
29. Dennehy PH. Rotavirus Vaccines: An Update. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:839-40.

30. Nakagomi O, Cunliffe NA. Rotavirus vaccines: entering a new stage of deployment. *Current Opinion in Infect Dis* 2007;20:501–7.
31. BATTERY JP, Kirkwood C. Rotavirus vaccines in developed countries. *Current Opinion in Infect Dis* 2007, 20:253–8.
32. Kapikian AZ, Simonsen L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Chanock RM, La Montagne JR, Murphy BR. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis* 2005;192:S22-9.
33. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *J Infect Dis* 2005; 192:S160~6.
34. Chandran A, Fitzwater S, Zhen A, Santosham M. Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines. *Biologics: Targets & Therapy* 2010;4:213–29.
35. Rotavirus Surveillance-Worldwide, 2001–2008. *MMWR* 2008;56 (46) :1255-7.
36. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Noscomial rotavirus infection: A systemic review. *Pediatr* 2006;149:441-7.
37. Global networks for surveillance of rotavirus gastroenteritis, 2001–2008 *Weekly Epidemiolo Record* 2008;47 (21) :421-8.

人類乳突病毒與疫苗

李秉穎

一、病毒特徵

乳突病毒（papillomavirus）含有7.9 kb的雙股環狀DNA，病毒大小約55nm，每個病毒顆粒由72個小單位構成正二十面體，外表沒有脂肪包被（lipid envelope），所以對平常用來消毒用的有機溶劑有較高的抗性。病毒有七種早期基因（early genes）E1到E7，與病毒複製與代謝有關，其中E6與E7蛋白與致癌有關，也是人體細胞性免疫（cellular immunity）反應的標的。E6蛋白可與p53腫瘤抑制基因產物結合而加速其崩解，E7蛋白可與視網膜母細胞腫瘤（retinoblastoma）蛋白及其相關的腫瘤抑制基因產物結合進而抑制其功能。兩種晚期基因（late genes），則分別製造L1與L2兩種構造性蛋白，它們是人體漿液性免疫（humoral immunity）反應作用的標的。

乳突病毒總共有200種以上，其中至少96種可以感染人類，被稱為人類乳突病毒（human papillomavirus）。這類病毒無法在體外被培養出來，所以難以直接研究它們對人類的致病力。一直到最近分子生物技術的發展，才證實人類乳突病毒不只可以引起良

性的疣（warts）或其他腫瘤，它更是子宮頸癌（cervical cancer）的元兇。

不同型別的人類乳突病毒引起的疾病種類不太一樣，其中大約40種可以感染肛門生殖器，其中大約15~20種最容易引起侵襲性子宮頸癌與其他生殖道癌，被稱為高危險或高致癌性病毒，另外有大約10~15種低危險或低致癌性病毒，它們可以引起生殖道疣（俗稱菜花）或良性子宮頸病變。目前已知的高危險病毒包括16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82等型別，低危險病毒則包括6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81等。

二、感染病程

人類乳突病毒的主要傳染途徑是人與人之間的密切接觸，尤其是性行爲。只要發生性行爲，無論男女都可能感染人類乳突病毒，而且有研究顯示沒有真正性器官接觸的異性間親密行爲，也可能傳染病毒，所以國外發現有些處女也會得到感染。保險套對於傳染有些保護作用，但無法完全防止傳染，可能是因為露在保險套外面的皮膚，也可能有著效率較低的感染風險。年輕族群的人類乳突病毒DNA陽性率較高，年齡漸大之後，陽性率逐漸下降。這種跟年齡相關的感染率變化，可能跟女性荷爾蒙與其伴隨發生的生殖道細胞變化有關。根據估計，有性行爲的人口之中，至少有一半在其一生之中都曾經感染過人類乳突病毒，其感染率則以開始性行爲後幾個月急速上升。

人類乳突病毒的感染大多沒有症狀，所以會使病人在不自覺的情形下罹患嚴重疾病。根據病毒型別的不同，有的在局部出現生殖器疣，有的則引起癌症。男生得到感染後，比較快就能夠清除病毒；女生則因為生殖道內壁細胞很適合病毒繁殖，所以通常會拖比較久，大約90%以上可在兩年內將病毒清除乾淨。但有

10%受感染者無法清除病毒的族群，在經過數年乃至於數十年的慢性感染以後，局部細胞不斷受到人類乳突病毒的刺激，有些就可能演變為子宮頸癌。

是否會進展到子宮頸癌的決定因素，除了人類乳突病毒的型別之外，宿主T細胞清除病毒感染的能力也是關鍵因素之一。而人類清除病毒的能力，又跟許多免疫反應相關基因的表現有關，例如HLA DRB1*1301可降低子宮頸癌發生率，MTHFR、WAF1、IL-101、CTLA-4、MGMT、XRCC1、CYP1A1、GSTM1、GSTT1等許多基因的多形性變化，都被報告與子宮頸癌的發生有關。

三、子宮頸癌與相關病變

有些人類乳突病毒的持續感染，會慢慢造成子宮頸細胞發生變化，尤其是人類乳突病毒16、18型等高危險病毒感染。當這些變化還沒到癌症階段的時候，被稱為子宮頸表皮內腫瘤（cervical intraepithelial neoplasia），英文簡稱為CIN，其中CIN的第一期、第二期及第三期是變成癌症之前的逐漸惡化階段，但還有可能自行恢復正常。到了最後期，人類乳突病毒的DNA會嵌入子宮頸細胞的染色體裡面，而形成真正的癌症細胞。通常從病毒感染到進展成為第二期或第三期CIN，大概需要經過大約4~5年，再經過9~15年以後，其中部分會惡化成為最嚴重的子宮頸癌。這些變化一開始都沒有明顯症狀，一旦出現症狀的時候大多已經有大範圍侵襲現象。

子宮頸癌病人診斷的年齡平均大約50歲左右，百分之六十的病例都在45到65歲之間。如果有症狀，子宮頸癌最早出現的異常大多是帶有血絲的陰道分泌物。這種不正常的陰道出血常發生於性行為後，大多沒什麼疼痛的感覺，所以很容易被忽略掉。晚期的子宮頸癌會侵犯到鄰近的器官組織，可能出現腰痛、腳痛、下肢水腫、血尿、血便等多樣性症狀。

四、台灣的子宮頸癌與篩檢

子宮頸癌一直是台灣地區發生率很高的婦女癌症，每年約有6,000多例子宮頸癌新病例，與乳癌、大腸癌、肺癌及胃癌並列為目前台灣女性五大癌症。根據衛生署統計，台灣地區婦女子宮頸癌的發生率約為每年每十萬女性20位病例，約佔所有婦科癌症的30%。比起美國的每年每十萬女性10位病例，台灣算是發生率高的地區，有資料顯示可能跟本地的飲食習慣有關。子宮頸癌的死亡人數在早期曾位居台灣首位，近年因為醫療技術的進步，加上子宮頸癌篩檢的推廣，目前在台灣女性癌症的死因中位居第五名，次於肺癌、肝癌、大腸癌與乳癌。

為了降低子宮頸癌的危害，國外多年前就開始進行篩檢工作。1943年Papanicolaou醫師發明了一種方法，拿到子宮頸部細胞之後加以固定、染色，可以在顯微鏡下早期發現尚未發展成侵襲性癌症的異常細胞，此法被大幅推廣，成為著名的Papanicolaou氏抹片，也成為子宮頸癌篩檢的標準作法。台灣從1995年開始建議年滿30歲的女性在三年內每年接受篩檢一次，如果都正常，則以後改為每三年篩檢一次。最近台灣女性接受子宮頸抹片的比率約50%，比起歐美先進國家的80%卻相去甚遠，不過台灣子宮頸癌的死亡率已有逐漸下降的趨勢。

Papanicolaou氏抹片有著一些缺點，根據國外大規模統計顯示，利用這種檢查偵測子宮頸異常的敏感度在30~87%之間，平均51%，也就是說有大約一半的異常會被當成正常而忽略掉。這種檢查的特異性則有86~100%，平均98%，意思是如果檢查結果異常，將近100%在事後都被證實的確有問題。現在我們知道人類乳突病毒是子宮頸癌的元兇，甚至很多人相信只要沒有這種病毒感染，就不可能得到子宮頸癌。於是有人開始用子宮頸細胞，作人類乳突病毒DNA的檢查。這種檢查不但可以看有沒有人類乳突

病毒感染，還可以進一步看是哪一型的病毒。學術上對於人類乳突病毒DNA篩檢的臨床價值仍有爭議，不過在台灣許多地方都可以自費做到這種檢查。

五、生殖器疣與其他腫瘤

生殖器疣也跟人類乳突病毒有關，這就是俗稱的「菜花」，有性行為的人大約有1%的機率得到感染，好發部位包括肛門周圍、會陰部、外陰、陰道、子宮頸、陰莖、陰囊等處。其外表像是很多小突起聚集成成的腫塊，所以中文俗稱之為菜花，部份病人會有癢、灼熱感、陰道分泌物與出血症狀，但大多數的菜花並無症狀，大約40%的生殖器疣會自行縮小，因為沒有抗病毒藥物，所以治療上必須用外科、冷凍、雷射、藥物等破壞性療法。此外，人類乳突病毒也跟復發性呼吸道乳突瘤、與肛門、陰部、口咽及皮膚部位的癌症有關。

六、人類乳突病毒疫苗的發展

人類乳突病毒引起的子宮頸癌，是極常見且嚴重威脅婦女生命的疾病，又無法靠抹片篩檢完全消除這種疾病，所以疫苗的發展成爲一項熱門話題。人類乳突病毒的外表構造主成分是一種叫做L1的蛋白，如果人體具有針對這種蛋白的免疫力，就可以預防感染。於是科學家分離出人類乳突病毒製造L1蛋白的基因，然後把這個基因插入酵母菌或受到桿狀病毒（baculovirus）感染的昆蟲細胞內，命令它們代爲製造L1蛋白。這種基因重組技術製造出來的L1蛋白，每360個會自動合成一個像人類乳突病毒的顆粒，所以外表跟原型病毒幾乎沒什麼兩樣，被稱爲類病毒顆粒（virus-like particle）。又因爲疫苗只含有病毒外套蛋白，而沒有核酸基因，所以完全沒有活性，打了以後不必擔心反而得到感染。

七、雙價人類乳突病毒疫苗

目前已研發出兩種疫苗，其一是用桿狀病毒技術做出的雙價疫苗，它含有人類乳突病毒16型與18型（商品名為Cervarix，葛蘭素史克藥廠製造），全世界的資料顯示70%的子宮頸癌都是兩型病毒引起的，台灣的研究也將近60~70%。這種疫苗採用刺激免疫系統更強的ASO4免疫佐劑，以0、1、6月的時程肌肉注射三劑，可以引起極高的抗體反應，其抗體反應比起自然感染病毒還要高出許多，所以保護16與18型人類乳突病毒感染的效果極佳。最常見的副作用是局部注射部位酸痛反應，其發生率幾達百分之百。這種疫苗初步證實能夠預防感染與CIN等癌前病變，其抗體持續與保護效果至少可以維持5年以上。

八、四價人類乳突病毒疫苗

另一種疫苗含有人類乳突病毒6、11、16、18等四型（商品名為Gardasil，默克藥廠製造），利用酵母菌製造。它也可以針對人類乳突病毒16與18型所引起大約佔70%的子宮頸癌進行防護，而另外兩種6與11型病毒則是生殖器疣80~90%以上的病因。所以，四價疫苗不只能夠預防子宮頸癌，它也可預防生殖器疣。這種疫苗採用傳統的含鋁佐劑，以0、2、6月的時程肌肉注射三劑，一樣可以引起極高的抗體反應，所以保護6、11、16與18型病毒感染的效果都很好。最重要的副作用也是局部注射部位酸痛反應，其發生率約90%。四價疫苗已經被證實可以有效地預防女性生殖器疣與子宮頸表皮內腫瘤等癌症相關病變，也可預防男性的生殖器疣，其抗體持續與保護效果至少可以維持5年以上。

十、疫苗的應用

- 適用年齡：過去疫苗上市前的研究對象主要是15~25歲女性，其他年齡則有零星研究資料或正在進行中的研究，目前大致上

認為9~26歲的女性都可以接種，以後可能會逐步放寬到40~50歲。男性也可接種四價疫苗以預防生殖器疣，目前有的國家許可9~26歲，有的只許可15~26歲。目前對於人類乳突病毒感染的自然史還不太清楚，有可能許多較大年齡的感染，其實是源自於年輕時感染後的慢性感染。若然，則較大年齡接種疫苗的效益將會降低。

- **建議接種年齡：**根據研究，發生第一次性行為之後數月間，得到人類乳突病毒感染的機率就會直線上升。美國女大學生的研究則發現，第一次性行為之後五年內，大約60%女生至少得過一次感染。所以疫苗接種的時間必須在第一次性行為發生前，才能發揮其效用。國內的零星資料顯示台灣民眾第一次性行為的年齡有逐年下降的趨勢，在18歲前發生過性行為的成人中，其第一次性行為平均年齡為16.8歲，2005年一個全世界問卷調查統計（Durex report）則顯示，台灣民眾的第一次性行為平均在18.9歲。美國建議接種疫苗的年齡是11~12歲，台灣的兒科醫學會、婦產科醫學會與家庭醫學會的共同建議則為12~15歲。至於未曾接種疫苗的26歲以下成人女性，也都適合接種疫苗。
- **禁忌：**這是一種沒有活性的基因重組疫苗，所以除了發燒等急性病症，與對疫苗成分過敏之外，沒有特殊禁忌。但對於疫苗的過敏反應是無法預測的，所以接種疫苗後最好在醫療單位觀察半小時，以免出現嚴重的過敏反應而無法即時治療。
- **注意事項：**青少年接種疫苗有時出現暈厥現象，其中有些是血管迷走暈厥（vasovagal syncope），建議於施打疫苗時採取坐姿，以免跌倒受傷。另有一些為心因性疾病（psychogenic illness），俗稱為暈針，可表現出二、三天恢復的急性焦慮反應（anxiety reaction）或長達數週的焦慮症狀合併運動功能異常等轉化症（conversion disorder）症狀。這類心因性疾病以女性為

多見，大多發生於集體接種疫苗時。個別接種疫苗，可降低其發生率。

- 得過感染後接種有沒有效：如果目前正有人類乳突病毒感染，打了疫苗並沒有效。如果以前曾經得到感染但已清除病毒，再接種疫苗的成效如何尚待研究，但可能還是有效。
- 疫苗接種前是否需要先檢驗有無病毒感染：上市的疫苗含有兩型以上病毒，即使其中有些正在感染而會使接種疫苗無效，但疫苗還可以對其他型別病毒產生保護力。所以疫苗接種前不需要先檢驗病毒，但可於疫苗接種同時進行爲了篩檢感染與病變的目的檢驗。
- 打了疫苗以後是否就不會得到感染：疫苗的保護力無法保證百分之百，而且會引起子宮頸癌與生殖道疣的種類多達數十種，所以疫苗只能降低感染風險，而無法百分之百預防所有疾病。
- 以後是否需要追加疫苗：目前疫苗剛使用沒多久，所以不知道以後是否需要追加疫苗。
- 接種疫苗後是否還需要作抹片篩檢：疫苗無法預防所有型別的人類乳突病毒，而且保護效果也不是百分之百，所以打疫苗以後，還是需要注意安全性行爲，一定年齡的女性也需要繼續進行定期子宮頸癌的篩檢。
- 懷孕與授乳能不能打疫苗：在疫苗研究的時候，有些婦女不知道自己懷孕，或打疫苗以後不久懷孕。從這些個案的經驗看來，疫苗似乎對胎兒沒有明顯影響。但在安全考量下，懷孕時不建議接種疫苗。所以在接種疫苗前，必須先確認有無懷孕並詢問月經日期，必要時做懷孕試驗。反之，如果打疫苗後才發現懷孕，也不需要擔心疫苗影響胎兒，只需要做好產前檢查即可；如果有未完成的疫苗劑次，則需要在生產後補完。至於授乳母親，則可以接種疫苗。

【作者簡介】

李秉穎

◎現職

臺大醫學院小兒科副教授

臺大醫院小兒部主治醫師

◎學歷

國立臺灣大學醫學系畢

國立臺灣大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

國立臺灣大學醫學院醫學系講師

臺大醫院小兒部住院醫師



【參考文獻】

1. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
2. Moscicki AB, Shibaski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132:277-84.
3. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
4. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.
5. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
6. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 2007;298:743-53.
7. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
8. Harper DM, Franco EL, Wheder CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like-particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
9. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-26.
10. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23:2388-94.
11. Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health* 2005;37:S10-S16.
12. Padilla-Paz LA. Human papillomavirus vaccine: history, immunology, current status, and future prospects. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:226-40.

腦膜炎雙球菌

邱政洵

一、微生物及臨床表現

腦膜炎雙球菌是一種革蘭氏陰性雙球菌，為細菌性腦膜炎中較易引起流行的病原菌之一，人類是腦膜炎雙球菌的唯一天然宿主（鼻咽帶菌）。傳染方式係直接接觸感染者的喉嚨和鼻腔分泌物或飛沫，而主要是經由接觸無症狀的帶菌者。潛伏期是2~10天，通常為3~4天，主要引起腦脊髓膜炎及菌血症，臨床病徵包括發燒、劇烈頭痛、噁心、嘔吐、頸部僵直、出血性皮疹以及瘀斑，並伴有譫妄、抽搐或昏迷現象，偶爾會出現猛爆性敗血症個案，發作時會立即出現瘀斑及休克。病程進展快速，有很高致死率，而臺灣將其所致的流行性腦脊髓膜炎列為法定第二類傳染病。

二、流行病學

腦膜炎雙球菌的感染流行，好發於春、冬二季（約每年11月至隔年3月），目前國際主要的流行地區為撒哈拉沙漠以南的非洲地區。臺灣並非流行地區，多為偶發性的案例。臺灣在1911年後曾有二段高發生率時期（1919~1926年、1933~1946年），當時

平均每年報告病例數約300例，最高曾達每年600例以上。臺灣於1996至2005年間每年分別通報17至81例案例。

腦膜炎雙球菌感染的好發族群為嬰幼兒（特別是1歲以下的嬰兒）、擁擠的學校學生、監獄囚犯或精神病院病人及新兵訓練中心之青少年或青年。血清中補體缺乏者、脾臟功能缺乏或無脾臟者為高危險群，極易被感染或再次感染。大部分人僅會短暫帶菌，即經由免疫反應產生保護性的抗體，然而在極少數人身上，腦膜炎雙球菌會穿過黏膜進入血流而致病。

腦膜炎雙球菌可分為下列十三種血清群：A、B、C、D、29E、H、I、K、L、W135、X、Y及Z。其中A、B、C、W135、Y及X等血清群，容易造成流行，而A群更是引起世界各地大流行的主因。但臺灣近年來則以B群為主（平均約佔所有菌株的六成），其次為W135群（平均約佔所有分群菌株的一成七）、Y群（平均約佔所有可分群菌株的一成六）。

林口長庚兒童醫院曾針對由1998年7月至2005年12月曾因腦膜炎雙球菌感染而住到該院的病童做臨床及血清群之分析，於7年半的研究期間，共有16位病童確診為腦膜炎雙球菌感染，所分佈之年齡為1個月大至15歲大，其中發現6個月以下嬰兒最多，佔了約四成；第二多為6歲至15歲，佔了約兩成。所分析到之血清群中第一名為B群，佔約四成（7位病童）；其次為W-135群，佔二成五（4位病童）；其餘為A群及Y群各一位；有3位無法分析出致病菌的血清群。於2001年就有6位病童感染，其中W-135群佔五成，由此可知當時可能有W-135群突發。2002～2005年之所有個案均為B群。有六成病患之臨床主要表現為菌血症合併腦膜炎，有一成病患死亡。存活下來之病童中只有1位有聽力受損，一般而言，腦膜炎雙球菌引起的腦脊髓膜炎的病人，都能存活，約10～20%會有長期神經學後遺症。

三、預防措施

避免接觸病人或帶菌者的鼻咽分泌物、飛沫，有良好的個人衛生習慣，並避免到過度擁擠、通風不良的場所。改善居住和工作環境的擁擠度，如軍營、學校。

四、預防接種

現有之疫苗僅對A、C、Y及W135群有效，B群尚無有效疫苗。現有之疫苗有兩種，Meningococcal polysaccharide vaccine (MPSV4) 及Meningococcal conjugate vaccine (MCV4型)。MPSV4係多醣體型之四價疫苗（A、C、Y、及W135），屬每劑0.5毫升皮下注射之劑型，僅需注射一次，核准用於2歲以上的民衆。並不建議大規模接種，目前依美國小兒科醫學會建議，僅建議高危險群的民衆接種，包括住校的大一新生、前往流行地區旅行的民衆、當地有A、C、Y、或W135群腦膜炎雙球菌爆發流行之居民、及對腦膜炎雙球菌感染屬高危險群的民衆（例如C5-C9或properdin補體缺乏者、脾臟功能缺乏或無脾臟者、新兵、及經常接觸腦膜炎雙球菌之工作人員）。其中2至10歲屬高危險群的小孩建議接種該型疫苗，因非MCV4型疫苗的核准使用年齡範圍內。MCV4型係結合型之四價疫苗（A、C、Y、及W135），屬每劑0.5毫升肌肉注射之劑型，僅需注射一次，核准用於11至55歲以上的民衆。目前依美國小兒科醫學會建議，除上述高危險群的民衆建議接種外，全部11至12歲青少年和全部高中入學新生（約15歲）亦建議全面接種。應注意的是對於曾接種過MPSV4的高危險群民衆，若仍屬高危險群，建議於3至5年後再追加一劑MCV4。

MPSV4及MCV4型疫苗接種的常見副作用為輕微的局部注射處疼痛、頭痛、或疲累感。約2至5%的接種者會有發燒情形。應注意的是孕婦若屬高危險群仍應盡速接受施打，勿因懷孕而延誤。

再美國曾有報告施打MCV4之後得到Guillain-Barré syndrome，所有患者治療後都已復原，由於發生率較未施打者高，醫師及所有接受此疫苗接種者仍應注意此副作用發生之可能性。

五、預防性投藥

目前臨床上主要以rifampin 進行預防性投藥。只建議用在患者家人和與患者有親密接觸的民衆。執行方式為每日2次、連續用2天。每次劑量如下：成人為600mg，1個月以上的小孩為10mg/kg，1個月以下的小孩為5mg/kg。

【作者簡介】

邱政洵

◎現職

長庚大學醫學系教授

長庚兒童醫院兒童感染科主治醫師

長庚兒童醫院兒童內科部主任

◎學歷

長庚大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

中華民國小兒科專科醫師

中華民國感染科專科醫師

中華民國小兒急救加護、重症專科醫師



【參考文獻】

1. Chiou CS, Liao JC, Liao TL, Li CC, Chou CY, Chang HL, Yao SM, Lee YS. Molecular epidemiology and emergence of worldwide epidemic clones of *Neisseria meningitidis* in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2006;6:25.
2. Red Book, 27th edition (2006), American Academy of Pediatrics, p. 452~460.
3. 流行性腦脊髓膜炎教材, 衛生署疾病管制局, 2006.

沙門氏菌感染及其疫苗

邱政洵

一、微生物

沙門氏菌 (*Salmonella*) 是一種革蘭氏陰性桿菌，其命名是來自於美國微生物學家Daniel E. Salmon，沙門氏菌屬 (genus *Salmonella*) 是腸內菌科 (Enterobacteriaceae) 的細菌中，分類最複雜的一屬，目前常用的分類為抗原分類法：

依細菌表面體表抗原 (O antigens，是一種外膜蛋白) 之不同，分為許多血清群 (serogroup)，再依鞭毛抗原 (H antigens，是一種flagella抗原) 之不同，更細分為許多血清型 (serovar或serotype)，依據Kauffman-White Schema，沙門氏菌共有A、B、C1、C2、D、E1~E4、F、G、H、I等血清群，而血清型則更複雜，有2500多種以上。

一般的臨床微生物檢驗室，在做人類臨床檢體培養時，通常會採用簡易分類法做報告，比如，糞便培養長出*S. enterica* serogroup B，即代表血型群B的某一種血清型造成了這個患者的感染，至於依Kauffman-White Schema做詳細血清型的鑑定對醫院的臨床微生物室而言並非必要，通常只用於流行病學調查或研究的用途上。

二、流行病學

傷寒沙門氏菌 (*S. Typhi*) 只會感染人類，引起傷寒 (Typhoid fever)，而非傷寒沙門氏菌 (*S. Typhi* 以外的其他所有血清型) 則主要是感染動物，但經由污染人類的食物及飲水，也會感染人類。沙門氏菌有所謂的「宿主特異性」 (host specificity)，即某一種血清型的沙門氏菌，只會對某一種動物造成全身性感染，如 *S. Typhi* 對人類，*S. Choleraesuis* 對豬，*S. Typhimurium* 對鼠類，但非傷寒沙門氏菌若也感染人類，其臨床症狀則不相同，比如 *S. Typhimurium* 通常在人類只造成腸炎，而不會引起傷寒。

沙門氏菌感染皆是經由糞-口途徑傳染，其致病所需最少菌量，健康的成人若食入 10^6 以上菌數便會發病，推估嬰幼兒可能吃入較少的菌量即足以致病。臺灣地區地處亞熱帶，加上人口密集，沙門氏菌感染症，尤其是非傷寒沙門氏菌感染非常猖獗；至於傷寒，由於公共衛生的進步，臺灣已不是傷寒疫區，每年只有少數境外移入或本土偶發性病例發生。全台每年感染人數約 100 人次，四分之一至三分之一為兒童。

在歐美地區，非傷寒沙門氏菌感染以往最常見的血清型是 *S. Typhimurium*，近年來 *S. Enteritidis* (血清群 D 中的一種血清型) 有增加甚而凌駕之勢，大部份為食物，特別是蛋製品受到污染所引起。台灣地區的情形亦復如此，在 1994 年所做的一項調查中 [1]，*S. Typhimurium* 仍佔所有非傷寒沙門氏菌臨床分離株的第一位，但近年來，D 血清群感染的病例所佔比例逐漸增加，而且大多數證實也是 *S. Enteritidis* [2]。值得注意的是，台灣地區由 *S. Choleraesuis* 所引起的感染病例較之歐美為多，可能與國人喜食豬肉或養豬業豬隻的排泄物污染到食物或飲用水有關，*S. Choleraesuis* 這種血清

型在人類通常造成侵襲性感染，比如敗血症、感染性動脈瘤、關節炎、骨髓炎等，病程一般較為急性而且嚴重。

三、致病機轉

沙門氏菌主要是經由糞—口途徑感染人類，由於對胃酸相當敏感，所以需要較高的菌量（ $>10^6$ 菌數）才會致病，但在無胃酸症（achlorhydria）、接受胃全切除術（gastrectomy）或長期服用制酸劑的病人，少於此菌量亦足以致病。以下分別就傷寒及非傷寒沙門氏菌的致病機轉做說明：

（一）傷寒沙門氏菌

傷寒的潛伏期約14天，範圍為7~60天不等，這段時間內，傷寒沙門氏菌會穿過腸壁，進入腸道淋巴結（mesenteric lymph nodes），再經由淋巴循環進入血液，此時為primary bacteremia，時間很短暫，細菌迅即被單核細胞、巨噬細胞吞噬，並帶到網狀內皮系統內（reticuloendothelial system），包括肝、脾、骨髓等組織，由於沙門氏菌為兼性細胞內細菌（facultative intracellular organism），能夠抵抗吞噬細胞的殺菌作用，傷寒沙門氏菌便在這些器官內複製、生長，這段細菌轉移、增生的過程便是潛伏期。當細菌在這些組織中複製到一定的菌量，便再度被釋出至血流中，造成secondary bacteremia，此時病人開始出現症狀，包括高燒、畏寒等，隨著血液循環，細菌可能轉移（metastasis）至其他臟器，如關節、腦部、腎臟等造成局部感染，另外肝臟內大量的傷寒沙門氏菌亦可沿著膽道系統進入膽囊，若病人有膽結石，可造成膽囊炎及慢性帶菌狀態，而細菌隨著膽汁再度進入腸道，病人此時會發生腸道發炎的反應，臨床甚至有出血或穿孔的可能。

（二）非傷寒沙門氏菌

非傷寒沙門氏菌的致病機轉與傷寒菌不同，非傷寒沙門氏菌在人類所引起最常見的感染是腸炎。非傷寒沙門氏菌感染的位置主要是迴腸及大腸，一般認為它能夠侵犯腸道細胞（enterocyte），特別是一種M細胞，在穿透M細胞後，細菌進入局部淋巴結（Peyer's patch），再由此進入淋巴及血液循環。許多非傷寒沙門氏菌亦已被證實能夠製造並分泌一些腸毒素（enterotoxins），這些腸毒素在抗原結構上近似霍亂毒素（cholera toxin）及大腸桿菌毒素（*E. coli* heat-labile toxin），然而這些腸毒素在非傷寒沙門氏菌的致病機轉上所扮演的角色尚不十分明確。

非傷寒沙門氏菌感染的特色是有「宿主特異性」（host-specificity），某血清型在其特異宿主可引起全身性感染，而在別的動物宿主可能只會引起局部感染如腸炎，最明顯的例子是鼠傷寒沙門氏菌（*S. Typhimurium*），若感染帶有It_y基因（位於老鼠第一對染色體）品系的老鼠[3]，很低的菌量即可引起瀰漫性感染而使其死亡，然而鼠傷寒沙門氏菌若感染人類，絕大多數卻只造成腸炎。人類是傷寒沙門氏菌的特異宿主，由於有宿主特異性，使得非傷寒沙門氏菌感染人類的臨床表現與傷寒症大不相同。控制這種宿主特異性的分子機轉尚不十分清楚，可能是由多重基因所共同調控，且這些基因都位於染色體上而非質體。

值得注意的是，非傷寒沙門氏菌偶亦在人類引發菌血症，甚至轉移性的局部感染，如骨髓炎、腦膜炎等[4]，發生這種情形的機轉主要非取決於細菌的毒性，而是由宿主因素（host factor）所決定。由於沙門氏菌是一種兼性細胞內細菌，即使被吞噬球吞噬進入細胞內，仍能抵抗各種殺菌的機轉而存活，所以當人類的細

表一、容易發生嚴重沙門氏菌感染的各種宿主因素

細胞免疫力下降	愛滋病 (AIDS) 器官移植 (Transplantation) 腫瘤 (Cancer)
吞噬球功能異常	血紅素病變 (Hemoglobinopathy) 慢性肉芽性疾病 (Chronic granulomatous disease) 瘧疾 (malaria)
年齡	新生兒 (Neonate) 老年人 (Elderly)
胃酸鹼度	長期服用制酸劑 (Antacid) 無胃酸症 (Achlorhydria)
不正常腸道菌落	長期服用抗生素 (Antibiotic) 腸道手術 (Bowel surgery)
慢性腸道疾病	發炎性腸道疾病 (Inflammatory bowel disease)

胞免疫力 (cellular immunity) 下降時，其發生嚴重沙門氏菌感染的危險便大增，其他的危險因子還包括年齡（嬰兒及老人）、吞噬球功能異常的病人等等〈表一〉。某些血清型的沙門氏菌，如 *S. Choleraesuis* 及 *S. Dublin*，當感染人類時，常引起菌血症，但卻無明顯的腸炎的現象[4]，這些高侵犯性血清型的非傷寒沙門氏菌對人類的毒性機轉尚未十分明瞭。有些血清型的非傷寒沙門氏菌帶有毒性質體 (virulence plasmid)，這些毒性質體在感染其特異宿主時，在致病性上扮演重要角色，但在人類感染症的角色尚不明確，研究顯示可能不是那麼重要，而且毒性質體也與宿主特異性無關[7,8]。

四、臨床表現

(一) 急性腸炎 (Acute enterocolitis)

由非傷寒沙門氏菌所引起，最常見的是serogroup B，但近年來serogroup D 有增多的趨勢。潛伏期約6~72小時，平均24小時，病人以腹痛、腹瀉、裡急後重來表現，約70%會發燒，糞便外觀常呈血絲、黏液狀、量很少，部分病人初期亦可能呈水瀉。有些菌株會分泌腸毒素，人類被感染後會在極短時間內發生急性食物中毒 (food poisoning)，症狀則是以上吐、下瀉、腹痛及脫水為主。一般沙門氏菌腸炎在7天之內症狀即會緩解，但嬰幼兒及免疫功能不全的病人，其症狀可能持續數週。

(二) 菌血症 (Bacteremia)

由非傷寒沙門氏菌所引起的菌血症，大多為續發性菌血症 (secondary bacteremia)，也就是說先有腸胃炎，再併發菌血症 [1]。有些屬於短暫性菌血症 (transient bacteremia)，亦即不需使用抗生素，靠病人本身的免疫系統即可克服此感染，但仍有1~5%病人會表現出高燒、發冷及急性病容 (toxic appearance)，這種情形比較容易發生在較小的嬰兒。

有幾種血清型，如*S. Choleraesuis*及*S. Dublin*，容易引起原發性菌血症 (primary bacteremia) [1]，這些血清型的感染途徑也是糞口途徑 (fecal-oral)，但這些菌株極易直接侵犯進入血液或淋巴系統，而不會引起明顯腸胃道炎的症狀。

(三) 腸道外局部感染 (Extra-intestinal focal infections)

循血流途徑，沙門氏菌基本上可以轉移到任何器官引起局部感染。較常見的是骨、關節感染及腦膜炎，其他如泌尿道感染、心內膜炎、肺炎、感染性動脈瘤亦被報告過[1,4]。

（四）傷寒（Typhoid fever）或副傷寒（Paratyphoid fever）

由*S. Typhi*或*S. Paratyphi*所引起，經過約2~3週的潛伏期後，開始發病，包括發燒、頭痛、全身虛弱、腹痛等，身體檢查可見肝脾腫大，至於相對性心跳減慢（relative bradycardia）及皮膚疹（rose spots）在兒童較少見。在急性期，傷寒沙門氏菌亦可循血行引起局部感染，如腦膜炎、骨、關節炎感染及腎臟炎等，在亞急性期，由於細菌經過膽道系統回到腸道，此時會激發患者免疫系統，引起嚴重發炎反應，出現腸阻塞、出血、甚至穿孔的情形。這些傷寒的嚴重併發症較常出現在成人或較大的小孩[9-11]。副傷寒的致病機制與傷寒相同，但是臨床症狀較為輕微。

（五）無症狀性帶原（Asymptomatic carrier）

傷寒沙門氏菌感染後，偶會引起病患長期帶菌的現象，而經由糞便排出，可能引起傷寒的群突發（outbreak），但這些慢性帶菌的情形通常只發生在老人或肝、膽系統有疾病的病人。非傷寒沙門氏菌通常不會引起病人長期無症狀性帶菌，兒童若得到急性腸炎，在臨床症狀改善後，確實有一段時間仍可在其糞便中分離出沙門氏菌，這種情形只是暫時的，只持續數週或數月，極少超過1年以上。

五、診斷

急性腸炎的病人，其糞便檢查常可看到膿細胞（pus cell），然而從糞便、直腸擦取物、血液、尿液、骨髓、腦脊髓液做細菌培養仍然是診斷沙門氏菌感染最根本的方法，若能培養出細菌，不僅可做為確定診斷的證據，亦可進一步做抗生素敏感性測試，可做為臨床上治療的根據。對於傷寒，亦可抽取血清偵測傷寒菌的抗體（Widal test），由於臺灣不是傷寒的流行地區，一般認

爲一次O抗體大於1：320，或是二次血清呈現O或H抗體有4倍以上的上昇，且二次測試至少間隔2週以上，即應考慮傷寒的診斷[12,13]。欲以血清學的方式診斷傷寒，很重要的一點是必須先排除其他有類似臨床表現的感染可能性。

六、治療

(一) 腸炎

對於單純性（uncomplicated）沙門氏菌腸炎應以症狀治療爲主，注意病人是否有脫水或電解質不平衡的現象。抗生素在臨床上並無療效，而且有些抗生素還會延長沙門氏菌從糞便排除的時間，所以不應使用[14,15]。有些病人屬沙門氏菌侵襲性感染的高危險群，包括3個月以下嬰兒、惡性腫瘤患者、血紅素病變、後天免疫不全病毒感染，接受免疫抑制劑治療者或嚴重大腸炎患者，這些人若得到沙門氏菌腸胃炎，可以考慮採用抗生素治療。

(二) 非傷寒沙門氏菌菌血症或其他腸道外局部感染

應使用抗生素治療，可以使用的藥物包括ampicillin、sulfamethoxazole－trimethoprim、cefotaxime、ceftriaxone、chloramphenicol等，fluoroquinolone亦有效，但尚未核准於小兒科病人使用。值得注意的是，不能使用aminoglycoside或第一、二代cephalosporins來治療沙門氏菌感染，即便沙門氏菌在in vitro對這些藥物有感受性（susceptibility）。由於抗藥性的問題日趨嚴重[16,17]，對於重症患者，若必需使用抗生素，可以考慮先使用第三代cephalosporin，之後再依據細菌敏感性試驗的結果做調整。治療的時間，若爲菌血症，必需10～14天，骨髓炎4～6週，而腦膜炎則至少4週。有些局部感染還必須配合外科手術治療，如腦膜炎併發腦膜下積膿、骨髓炎、感染性動脈瘤等。

（三）傷寒

可以用14天ampicillin、chloramphenicol或sulfamethoxazole-trimethoprim來治療，效果很好，早期使用的話病人幾乎可以完全復原而無併發症，也有人報告用5天的第三代cephalosporin，比如ceftriaxone來治療，其效果跟14天的chloramphenicol一樣好[18]。病人若發生休克（shock）、昏迷（coma）或意識不清（obtundation），可考慮使用類固醇（corticosteroid）做輔助性治療。對於慢性傷寒沙門氏菌帶原者，可注射高劑量ampicillin或口服amoxicillin，或使用fluoroquinolone，最重要的是若有膽道疾病，必須同時治療，如施行膽囊切除術（cholecystectomy）。

七、疫苗

預防沙門氏菌感染症最重要的是適當的衛生方法處理及準備食物，供應清潔的水，洗手及個人衛生教育。傷寒為法定傳染病，發現病例立即向有關之衛生主管機關報告，調查流行之情形。

住院病患必須施行腸道感染管制措施。對傷寒患者應持續至停用抗生素後，所做之糞便培養連續三套都不生長才可取消隔離措施。

至於疫苗，針對傷寒目前有三種疫苗可供使用：不活性全細胞疫苗（heat-pheno-inactivated whole cell vaccine），活性減毒疫苗（Ty21a）及Vi多醣疫苗，這些疫苗的接種方式及優缺點，請見〈表二〉[19-23]。目前亦有Vi conjugate疫苗正在發展中，此疫苗2歲以下兒童亦可使用，初步顯示在兒童亦可引起良好的免疫反應[24]。由於臺灣並非傷寒的疫區，所以不需常規接種這些疫苗，只有要到流行地區旅遊或經商者才需接種，但必須至少在抵達前一週要完成接種。

表二、各種傷寒疫苗的比較

項目	不活性疫苗	Ty21a	Vi疫苗
給藥途徑	皮下或肌肉注射	口服	皮下或肌肉注射
接種方式	2劑 (0、28天)	4劑 (各劑間隔2天)	1劑
副作用*	< 35%	< 5%	< 7%
主要抗體種類	IgG	IgA	IgG
同時對副傷寒的保護力	無	有	無
建議最低接種年齡	6月	6歲	2歲
隔多久需追加接種	3年	5年	2年
群體免疫	無	有	無
主要優缺點	副作用較大、 保護力較差。	方便、副作用少、但 6歲以下兒童、免疫功能不全病人、孕婦 不能使用。	副作用比不活性 疫苗少，但2歲 以下幼兒不能使用。

* 副作用包括局部性（紅、腫、痛）及全身性（發燒、頭痛、全身倦怠）。

【作者簡介】

邱政洵

◎現職

長庚大學醫學系教授

長庚兒童醫院兒童感染科主治醫師

長庚兒童醫院兒童內科部主任

◎學歷

長庚大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

中華民國小兒科專科醫師

中華民國感染科專科醫師

中華民國小兒急救加護、重症專科醫師



【參考文獻】

1. Chiu CH, Lin TY, Ou JT. Predictors for extraintestinal infections of non-typhoid *Salmonella* in patients without AIDS. *Int J Clin Pract* 1999; 53:161-164.
2. Li WC, Chiang CS, Chiu NC, Weng LC, Yang DI, Cheng CP, Lee HC, Yeung CY, Huang FY. Characterization of group D1, non-typhoid *Salmonella* isolates by serotyping and pulsed-field gel electrophoresis. *Acta Paediatr Tw* 1999; 40:430-433.
3. Lissner CR, Swanson R, O ien A. Genetic control of the innate resistance of mice to *Salmonella typhimurium*: expression of the *Ity* gene in peritoneal and splenic macrophages isolated. *J Immunol* 1983; 131:3006-3013.
4. Cohen JI, Bartlett JA, Corey R. Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66:349-388.
5. Gulig PA. Virulence plasmids of *Salmonella typhimurium* and other *Salmonella*. *Microb Pathog* 1990; 8:3-11.
6. Chu C, Hong SF, Tsai C, Lin WS, Lin TP, Ou JT. Comparative physical and genetic maps of the virulence plasmids of *Salmonella enterica* serovars Typhimurium, Enteritidis, Choleraesuis, and Dublin. *Infect Immun* 1999; 67:2611-2614.
7. Chiu CH, Lin TY, Ou JT. Prevalence of the virulence plasmids of nontyphoid *Salmonella* in the serovars isolated from humans and their association with bacteremia. *Microbiol Immunol* 1999; 43:899-903.
8. Chiu CH, Lin TY, Ou JT. Age-related differences of nontyphoid *Salmonella* bacteremia in clinical presentation and outcome: association with specific serovars but not necessarily with the virulence plasmid. *Clin Infect Dis* 2000; 30:239-240.
9. Chiu CH, Lin TY. Typhoid fever in children. *Lancet* 1999; 354:2001-2.
10. Chiu CH, Tsai JR, Ou JT, Lin TY. Typhoid fever in children: a fourteen-year experience. *Acta Paediatr Tw* 2000; 41:28-32.
11. Ferreccio C, Manterola A, Prenzel. Benign bacteremia caused by *Salmonella typhi* and paratyphi in children younger than 2 years. *J Pediatr* 1984; 104:899-901.
12. Pang T, Puthuchearry SD. Significance and value of the Widal test in the diagnosis of typhoid fever in an endemic area. *J Clin Pathol* 1983; 36:471-475.
13. Levine MM, Grados O, Gilman RH, Woodward WE, Solis-Plaza R, Waldman W.

- Diagnostic value of the Widal test in areas endemic for typhoid fever. *Am J Trop Med Hyg* 1978; 27:795-800.
14. Nelson JD, Kusmiesz H, Jackson LH, Woodman E. Treatment of Salmonella gastroenteritis with ampicillin, amoxicillin, or placebo. *Pediatrics* 1980; 65:1125-1130.
 15. Chiu CH, Lin TY, Ou JT. A clinical trial comparing oral azithromycin, cefixime and no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated Salmonella enteritis in children. *J Paediatr Child Health* 1999; 35:372-374.
 16. Yang YJ, Liu CC, Wang SM, Wu JJ, Huang AH, Cheng CP. High rates of antimicrobial resistance among clinical isolates of nontyphoidal Salmonella in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17: 880-883.
 17. Su LH, Chiu CH, Chu C, Ou JT. Antimicrobial resistance in nontyphoid Salmonella serotypes: a global challenge. *Clin Infect Dis* 2004; 39:546-551.
 18. Islam A, Butler T, Kabir I, Alam NH. Treatment of typhoid fever with ceftriaxone for 5 days or chloramphenicol for 14 days: a randomized clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1572-1575.
 19. Woodruff BA, Paria AT, Blake PA. A new look at typhoid vaccination: information for the practicing physician. *JAMA* 1991; 265:756-759.
 20. Kantele A, Arvilommi H, Kantele JM, Rintala L, Makela PH. Comparison of the human immune response to live oral, killed oral or killed parenteral Salmonella typhi Ty21 vaccine. *Microb Pathog* 1991; 10:117-126.
 21. Martin SW. Precautions with oral live typhoid (Ty21a) vaccine. *Lancet* 1990; 336:631-632.
 22. Keitel WA, Bond NL, Zahradnik JM, Gramton TA, Robbins JB. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccine. *Vaccine* 1994; 12:195-199.
 23. Chen CC, Lin HH, King CC. Adverse reactions to killed parenteral typhoid vaccine (TAB) and recommendations for military typhoid control. *Chin J Public Health (Taipei)* 1997; 16:170-176.
 24. Szu SC, Kossaczka Z, Lin FYC, et al. Clinical trials in Vietnam of polysaccharide conjugates against Salmonella (abstract O37) .In: Proceedings of the 4th International Symposium on Typhoid Fever and Other Salmonellosis, 1999 Dec. 5-8, Taipei, Taiwan.

愛滋疫苗研發新希望

陳宜民 林郁婷

目前爲了控制愛滋病的蔓延，全球已經致力於愛滋病毒疫苗的研究與發展，長遠來說預防性的愛滋病毒疫苗將是我們阻止AIDS流行唯一的希望[1]。愛滋病毒疫苗目前分爲兩大類：治療性疫苗（therapeutic vaccines）及預防性疫苗（preventive vaccines），治療性的疫苗是針對本身已經感染HIV的病人，利用病人本身的免疫反應來控制病情，一般是用來輔助其他的治療方法；預防性疫苗是針對沒有感染HIV的人，預防其將來得到HIV的感染，大部分預防性的疫苗在作臨床試驗時，也會評估其作爲治療性疫苗的可行性。

近年來在臨床效能試驗的發展上有一大突破，給愛滋疫苗研發帶來了一線曙光。由泰國及美國陸軍所組成的研究團隊在泰國當地針對超過16,000人所作的第三期臨床試驗（RV144臨床試驗）有了重大突破[2]，讓人們對愛滋疫苗重新燃起希望。RV144臨床試驗主要是施打兩種不同的疫苗（ALVAC-HIV vCP1521及AIDSVAX gp120 B/E），ALVAC-HIV vCP1521疫苗爲一種滅毒的金絲雀痘病毒載體帶有HIV的外套膜（env）、gag及蛋白（pro）基因，此種疫苗能產生大量的毒殺T細胞（CTL）來清除被HIV感染的細胞，且由於它不會在人體複製，因此安全性佳；

而AIDSVAX gp120 B/E疫苗則是HIV醣蛋白（gp120）B亞型及CRF01_AE的重組蛋白，由於泰國當地在靜脈藥癮（IDU）族群及男同志（MSM）族群以感染B亞型病毒株為主，而異性戀族群則以感染CRF01_AE重組病毒株為主，因此選擇B亞型及CRF01_AE的重組蛋白作為疫苗的成份，此種疫苗能誘導出較高的抗體效價，因此免疫性較佳。臨床試驗施打的策略為初打（prime）兩劑ALVAC-HIV vCP1521疫苗，兩劑間隔一個月，在第二劑施打兩個月後追加（boost）兩劑AIDSVAX gp120 B/E疫苗加上ALVAC-HIV vCP1521疫苗，兩劑間隔三個月，整個施打/追加的過程包括四劑ALVAC-HIV vCP1521疫苗以及兩劑AIDSVAX gp120 B/E疫苗，為期半年。過去單獨使用這兩種疫苗的結果不甚理想，但當結合兩種疫苗並結合初打/追加的策略後顯示有接受疫苗注射的組別在預防愛滋感染上有顯著的效力（31.1%）。此臨床試驗的資料及結果將作為未來愛滋疫苗發展上的重要資訊。

愛滋病毒疫苗在發展的過程中遭遇到不少的瓶頸，其中包括愛滋病毒高度的變異性、抗原的多樣性、由黏膜及受感染的細胞傳播病毒、野生型病毒株對中和性血清有耐受性、病毒的基因會嵌入宿主細胞染色體內、病毒潛伏在靜止的記憶T細胞內、在宿主體內很快出現突變以及造成組織相容抗原第一型（MHC class I）表現量降低等。病毒反轉錄酵素的高錯誤率會導致HIV基因的突變，造成HIV基因多樣性及高變異性的特性，尤其是外套膜（envelope）的區域，但在HIV核心及調控基因則變異的範圍較小。目前全球HIV亞型的分佈主要以C亞型為主（47.2%），其次是亞型B、A及E[3-8]，不同國家流行的亞型不盡相同。這些資料對於愛滋病毒疫苗的設計有非常大幫助，因為對某一種亞型有保護作用的疫苗可能對其他亞型或重組病毒株並沒有保護能力，或是只有部分的保護效果而已。

雖然對於具有保護效果的免疫機制仍不清楚[9]，但兩種免疫系統（體液性免疫及細胞性免疫）都被認為是保護作用中十分重要的元素，HIV感染後典型的免疫反應包括產生中和性抗體及細胞性免疫反應，而好的疫苗能有效地防止宿主在暴露HIV後被其感染。然而，儘管有這些免疫系統存在，HIV持續性的感染反映出HIV不但能逃脫免疫系統的攻擊，且能在抗原呈現細胞（antigen-presenting cells, APC）及免疫細胞內複製，使得病毒能一直不斷地補充。產生中和性抗體及毒殺T細胞來對抗HIV病毒株是發展愛滋病毒疫苗最終努力的目標[10]，體液性免疫所產生的中和性抗體會徹底的阻止病毒感染新的宿主細胞，目前國際間已經建立國際中和性抗體聯盟（International Neutralizing Antibody Consortium），並與國際愛滋疫苗發起組織（International AIDS Vaccine Initiative, IAVI）共同經營及募集資金。由於HIV病毒突變非常快速以至於能躲避一般抗體的辨識，因此一個有效的愛滋疫苗必須能中和世界上大部分的HIV病毒株，而此疫苗必須仰賴某些成份去成功誘發免疫系統產生中和性抗體，這也是目前全球許多科學家及國際愛滋疫苗發起組織優先研究的方向。

抗病毒的細胞性免疫反應在控制病毒複製上扮演相當重要的角色，尤其是急性感染的時期[11,12]，因此若能製造出有特異性細胞性免疫的愛滋病毒疫苗，可以在未被感染的人身上增加抵抗HIV-1的CD4記憶細胞及CD8毒殺細胞，便能使這些細胞在病毒一開始感染的時候快速增生，理論上，這些立即增生的細胞會引發病毒與免疫系統間的作用，造成病毒感染的細胞快速被CTL清除及維持較低的病毒量[13]。目前疫苗研發的策略著重在發展細胞性免疫反應，尤其是經由對HIV有特異性的CD8細胞毒性。

利用疫苗產生細胞性免疫反應是需要疫苗載體（vector）將病毒免疫原基因送入抗原呈現細胞內，目前已有一些載體在臨床前

期（preclinical）及臨床試驗早期作測試，另外也包括各種複製缺陷的病毒及所謂的DNA載體也應用在其中。除此之外，愛滋病毒疫苗也缺乏相關的動物模式，過去在非人類靈長動物模式中，這些疫苗已經可以產生免疫反應來減緩病毒感染的情形，依不同的個體有高低不同的效果[14]。

在愛滋病毒疫苗發展的過程中遭遇許多的困難，包括分配給愛滋病毒疫苗資金的不足、整合方法的缺乏、在開發中國家的管理權、批准過程緩慢、試驗方法及試劑的標準化以及臨床試驗期耗費的時間（尤其是效能試驗）等，因此目前執行愛滋病毒疫苗臨床試驗是十分困難、耗時及昂貴的。不僅如此，在招募低危險族群（臨床試驗第一期）以及處於危險族群（效能試驗第二、三期）的自願者都是相當困難的，因為這些自願受測者在試驗期間容易遭受污名烙印及歧視、謠言及誤解以及新聞媒體輿論的攻擊，因此保護開發中國家受測者個人的權利及福利是發展疫苗優先考慮的議題。過去許多國家已經參與國際愛滋病毒疫苗的發展，從經驗中也逐漸提升其倫理委員會及管理代辦機構的能力，但在縮短耽擱期間仍須投入更多的努力。

自1987年第一個預防性愛滋病毒疫苗進入臨床試驗以來，已有超過一百五十個候選疫苗進行安全性及免疫抗原性的評估試驗，其中三個候選疫苗目前已進入效能試驗〈表一〉。估計在1987至2009年間，已有超過四萬個未被HIV感染的自願者參與愛滋臨床試驗，人類愛滋病毒疫苗臨床試驗的資料庫目前已經由國際愛滋病毒疫苗發起組織（IAVI）（www.iavi.org）以及美國國家衛生院疫苗研究中心（www.vrc.nih.gov）所建立，可提供其他個別試驗詳盡的細節及相關參考資料。下面將針對不同的愛滋病毒疫苗作說明。

表一、過去及目前進行的第二及第三期臨床試驗

年份 (國家)	臨床 試驗期	策略 (初打/追加)	疫苗產物	受測 人數
2009* (美國等)	IIa	DNA / 痘病毒載體	pGA2/JS7 DNA; MVA/HIV62	225
2009* (美國)	II	DNA / 腺病毒載體	VRC-HIVDNA016-00-VP; VRC-HIVADV014-00-VP	1,350
2007* (泰國)	I/II	DNA / 痘病毒載體	pHIS-HIV-AE; rFPV-HIV-AE	8
2007 (法國等)	I/II	DNA / 痘病毒載體	DNA-C; NYVAC-C	147
2006 (美國)	IIa	腺病毒載體 / 腺病 毒載體	VRC-HIVADV014-00-VP; VRC-HIVADV014-00-VP	66
2006* (美國)	I/II	DNA / 痘病毒載體	HIVIS-DNA; MVA-CMDR	60
2005* (南非)	IIb	腺病毒載體	MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef	800
2005 (美國等)	II	DNA / 腺病毒載體	VRC-HIVDNA016-00-VP; VRC-HIVADV014-00-VP	480
2005 (南非等)	II	腺相關病毒	tgAAC09	84
2005 (東非)	I/II	DNA / 腺病毒載體	VRC-HIVDNA016-00-VP; VRC-HIVADV014-00-VP	326
2004 (法國)	II	蛋白質	lipopeptide (LIPO-5)	156
2004 (芬蘭)	I/II	DNA	GTU-MultiHIV clade B DNA	28
2004 (美國)	I/II	痘病毒載體 / 蛋白質	ALVAC vCP1452; LIPO-5	174
2003 (泰國)	III	痘病毒載體 / 蛋白質	ALVAC-HIV vCP1521; AIDSVAX gp120 B/E	16,395
2003 (美國)	IIa	DNA / 痘病毒載體	DNA.HIVA; MVA.HIVA	115
2002 (美國)	I/II	DNA / 痘病毒載體	DNA.HIVA; MVA.HIVA	120

2000 (巴西等)	II	痘病毒載體 / 蛋白質	ALVAC vCP1452; MN rgp120	200
2000 (美國)	II	痘病毒載體 / DNA	ALVAC vCP1452; AIDSVAX B/B	330
2000 (泰國)	I/II	痘病毒載體 / 蛋白質 / 蛋白質	ALVAC-HIV vCP1521; gp160 THO23/LAI-DID; rgp120/HIV-1 SF-2	120
2000 (韓國)	I/II	痘病毒載體 / 蛋白質	ALVAC-HIV vCP1521; gp120 C4-V3	120
1999 (泰國)	III	蛋白質	AIDSVAX B/E	2,500
1999 (美國)	I/II	蛋白質	UBI HIV-1 Peptide Vaccine, Microparticulate Monovalent	24
1999 (美國)	I/II	蛋白質 / 蛋白質	AIDSVAX B/B; AIDSVAX B/E	120
1998 (美國)	III	蛋白質	AIDSVAX B/B	5,400
1997 (美國)	II	痘病毒載體 / 蛋白質	ALVAC-HIV MN120TMG strain; rgp120/HIV-1 SF-2	420
1997 (美國)	I/II	痘病毒載體 / 蛋白質	ALVAC vCP1452; AIDSVAX B/B	48
1993 (澳洲)	I/II	蛋白質	UBI HIV-1 V3 Peptide Immunogen, Multivalent	24
1992 (美國)	II	蛋白質 / 蛋白質	rgp120/HIV-1 SF-2; MN rgp120	296

*目前仍進行中。摘自國際愛滋病毒疫苗發起組織。

一、基因重組外套膜次單元 (Recombinant envelope subunits)

外套膜醣蛋白完整結構型態在產生中和性抗體是十分重要的，目前外套膜候選疫苗能產生出與gp120結合且具高力價的抗體，但這種具有中和性的抗體能對抗實驗室組織培養的病毒株，

卻無法對抗原代培養的HIV-1病毒株[16]。全球已經著手進行多種方法來克服這些障礙，其中包括將原代病毒株取得的gp120與醣蛋白gp140三聚體混合，結果顯示混合後的分子會增加免疫抗原的效力。另外將醣化的部分移除以露出中和性抗原決定位置（epitope），或是利用gp120-CD4的複合物，或是去除gp120第一及第二變異環狀結構（loop）的方法都已被拿來作為免疫抗原，結果顯示都能產生廣泛地中和性抗體[17]。

HIV的Tat是比外套膜更高度保留的蛋白，它是病毒生活史中不可缺少且在早期表現的一種基因產物，有報告指出不論在人類或是猴子身上，Tat引發的體液性免疫及細胞免疫反應與延緩疾病進展是相互關連，顯示Tat是愛滋病毒疫苗發展上一個理想的標的，能夠用來控制病毒複製及防止疾病的產生，已有研究證實此種疫苗在動物模式中能產生部分的保護效果，目前也在人體作測試[18]。而gp120 nef/tat融合的次單元疫苗則會在人體產生中度的免疫反應[19]。

二、合成的胜肽鏈（Synthetic peptides）

不論是線性或是分支的合成胜肽鏈免疫抗原，最初都集中在gp120的V3環狀結構上，但是由於它的耐受度高，因此在體內並不會產生中和性抗體來對抗原代培養的病毒株[20,21]。雖然胜肽鏈及蛋白質在體內試驗中通常不會產生第一型的CD8免疫反應，但脂肪胜肽鏈能產生廣泛地細胞性免疫反應[22-24]。

三、活性重組載體（Live recombinant vectors）

活性重組載體疫苗是利用減毒活性病毒株或減毒活性細菌株作為載體〈表二〉，攜帶會做出抗原蛋白的HIV基因，在體內產生體液及細胞性免疫反應。痘病毒（例：牛痘病毒載體）是

表二、應用在愛滋病毒疫苗的活性重組載體

病毒株	細菌株
痘疹病毒：牛痘病毒、金絲雀痘病毒（ALVAC）、雞痘病毒、修飾過的牛痘安卡拉（MVA）、減毒痘病毒（NYVAC）	結核桿菌 沙門氏菌
腺病毒	志賀氏桿菌
腺相關病毒（AAV）	乳酸菌
阿爾發病毒：委內瑞拉馬腦炎病毒、辛德畢斯病毒、森林病毒（SFV）	鏈球菌 李斯特桿菌
黃病毒：黃熱病病毒	
棒狀病毒：水泡性口炎病毒、狂犬病病毒	
黏液病毒：流行性感冒病毒	
副黏液病毒：仙臺病毒、麻疹病毒	
小RNA病毒：小兒麻痺病毒	

摘自Excler JL 2005.[15]

最早在動物及人體試驗的載體，由於在免疫力不好的人身上缺乏安全性來對抗重組牛痘病毒，因此使得這些人必須選擇減毒牛痘病毒株，例如減毒痘病毒（NYVAC）或修飾過的牛痘病毒安卡拉（MVA），都是高度減毒且限制宿主範圍的牛痘病毒株。在非人類的靈長類中，發現在接種SHIV或SIV之後，基因重組MVA能產生有效的CTL反應及控制部分病毒量的產生[25]。另外有一種新的MVA載體是經由將尿嘧啶-DNA醣基解酵素基因刪除而阻止痘病毒進入複製週期，猴子在注射這種MVA載體後發現會比原始MVA產生更多的CD8及CD4 T細胞增生。其他在哺乳動物細胞內並不會進行複製的痘病毒也已經慢慢建立起來，包括金絲雀痘病毒（ALVAC）或雞痘病毒（fowlpox），雖然這些不會進行複製的痘病毒在人體中是安全的，但比起牛痘病毒其免疫抗原性較差[26]。

人類腺病毒第四、五、七型能經由口腔或鼻腔接種產生系統免疫及黏膜免疫，最近發現一種會表現HIV-1 Gag的重組腺病毒第五型（Ad5）能順利地在恆河猴身上產生細胞性免疫反應，並在接種致病的SHIV之後能減弱感染的情形及緩和疾病的進展，也發現先用DNA再用重組Ad5接種能在人體產生較強的細胞性免疫反應。

腺相關病毒（AAV）是一種自然發生的病毒，它需依靠輔助的病毒來進行複製，雖然在美國及歐洲已經發現人體內普遍存在抗AAV的免疫反應，但是大規模的流行病學研究已經指出這種病毒是不具有致病力的。臨床前期的資料顯示在動物利用肌肉注射AAV疫苗，可產生抗體及T細胞反應，而且可持續至少六個月。目前以AAV愛滋病毒疫苗臨床試驗已經在歐洲開始進行。對於過去曾經接觸過某個載體且對此種載體已產生免疫的人來說，大部分重組活性病毒或細菌載體在這些人身上的免疫抗原性較低，也有研究指出已經具有較低Ad5抗體效價的人會比高抗體效價的人產生較強的細胞性免疫反應[27]。

四、DNA疫苗（Naked DNA）

質體DNA攜帶抗原基因並在適當的轉錄促進子（promoter）控制下表現抗原，將純化的質體DNA注射到肌肉或皮下，大部分會產生Th1免疫反應。然而單獨的DNA疫苗或是合成密碼子最佳化（codon-optimized）的HIV-1基因，或是將DNA疫苗與細胞激素或其他傳遞系統一起設計的方法，在靈長類或是人體中都只能產生微弱的免疫反應[28]。

初打-追加（Prime-boost）的概念：在動物體內，初次施打病毒載體或核酸疫苗，接著追加施打其他載體或次單元 / 胜肽鏈，比單獨接種任何一種疫苗能產生較強的免疫反應[29]。利用

DNA疫苗作初次施打，再用MVA或雞痘病毒疫苗作追加施打，可以在猴子體內產生最好的CTL反應[30]，且在接種致病的SHIV之後能減低病毒量及延長存活的時間[31]。在猴子身上用DNA疫苗施打再追加雞痘病毒疫苗的試驗發現，雖然用DNA疫苗施打兩次再用雞痘病毒疫苗追加一次，比用DNA疫苗施打三次產生較高的ELISpot INF γ 反應，但在接種病毒後兩者降低病毒量的程度是差不多的。而利用脂肪胜肽鏈及鳥痘病毒作為初打-追加的策略顯示不能改善只有單獨脂肪胜肽鏈所產生的免疫反應，所有的疫苗在施打胜肽鏈之後都能測到淋巴球的增生，但施打鳥痘病毒之後只有百分之三十八有淋巴球的增生[32]。為了防止人體內已經存在對抗疫苗載體的免疫反應，目前疫苗朝向鮮少在人體感染的腺病毒亞型發展，例如腺病毒第11型(Ad11)及腺病毒第35型(Ad35)。在動物實驗中，腺相關病毒第一型似乎比第二型能產生較強的免疫反應。當利用重組載體時，異質性的初打-追加策略似乎比同質性的更能產生較強的細胞免疫反應[33]。

二十一世紀愛滋病毒疫苗的發展正代表著科學上及人類史上空前的挑戰，愛滋病毒疫苗似乎是最終的防治工具來補足現今愛滋防治策略的不足，經由多種科學方法以及臨床試驗來加速疫苗的研發，或許是達到此目的最好的方法，而長期的努力更是需要靠政府強而有力的領導、變通性的程序、醫學與科學的奉獻與合作與社會大眾一同來參與的。臺灣由於資源有限，唯有著重整體性的疫苗發展策略，由上、中、下游同心協力分工合作，整合政府、學術、產業的研發體系，暢通基礎研究、技術發展及商品化的管道，將基礎研究的成果經過技術改良及整合，再移轉至產業界〈圖一〉。近年來國科會對疫苗研發十分重視，體認愛滋疫苗研發在生技產業及衛生外交上的重要性，期待未來臺灣也能在愛滋疫苗發展上盡一份心力。

圖一、臺灣愛滋疫苗發展策略



【作者簡介】

陳宜民

◎現職

國立陽明大學 微生物及免疫學研究所 特聘教授
國立陽明大學 愛滋病防治及研究中心 主任

◎學歷

陽明醫學院醫學士
微生物及免疫學研究所碩士
美國哈佛大學公共衛生學院 癌生物學系科學博士



◎經歷

國立陽明大學 研發處研發長

國立陽明大學 國際事務處國際長

國立陽明大學 國際學術交流中心主任

國立陽明大學 公衛所教授兼所長

美國國家衛生院癌症醫學中心HIV抗藥研究計畫訪問科學家

中研院生物醫學科學研究所副研究員

林郁婷

◎現職

國立陽明大學 愛滋病防治及研究中心 博士
後研究員

臺灣預防醫學學會 秘書長

◎學歷

臺北醫學大學 公共衛生學士

國立陽明大學 公共衛生研究所碩士

國立陽明大學 公共衛生研究所博士



【參考文獻】

1. Esparza J, Bhamarapravati N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, when, where, and how? *Lancet* 2000; 355:2061-6.
2. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Prensri N, Namwat C, de Souza M, Adams E, Benenson M, Gurunathan S, Tartaglia J, McNeil JG, Francis DP, Stablein D, Birx DL, Chunsuttiwat S, Khamboonruang C, Thongcharoen P, Robb ML, Michael NL, Kunasol P, Kim JH; MOPH-TAVEG Investigators. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med.* 2009;361 (23) :2209-20.
3. Mandal D, Jana S, Panda S, Bhattacharya S, Ghosh TC, Bhattacharya SK, Chakrabarti S. Distribution of HIV-1 subtypes in female sex workers of Calcutta, India. *Indian J Med Res* 2000;112:165-72.
4. Chakrabarti S, Panda S, Chatterjee A, Sarkar S, Manna B, Singh NB, Naik TN, Detels R, Bhattacharya SK. HIV-1 subtypes in injecting drug users & their non-injecting wives in Manipur, India. *Indian J Med Res* 2000;111:189-94.
5. Gadkari DA, Moore D, Sheppard HW, Kulkarni SS, Mehendale SM, Bollinger RC. Transmission of genetically diverse strains of HIV-1 in Pune, India. *Indian J Med Res* 1998;107:1-9.
6. Halani N, Wang B, Ge YC, Ghapure H, Hira S, Saksena NK. Changing epidemiology of HIV type 1 infections in India: Evidence of subtype B introduction in Bombay from a common source. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:637-42.
7. Sahni AK, Prasad VV, Seth P. Genomic diversity of human immunodeficiency virus type-1 in India. *Int J STD AIDS* 2002;13 :115-8.
8. Tripathy S, Renjifo B, Wang WK, McLane MF, Bollinger R, Rodrigues J, Osterman J, Tripathy S, Essex M. Envelope glycoprotein 120 sequences of primary HIV type 1 isolates from Pune and New Delhi, India. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996;12:1199-202.
9. Nathanson N, Mathieson BJ. Biological considerations in the development of human immunodeficiency virus vaccine. *J Infect Dis* 2000;182:579-89.
10. Letvin NL. Progress in the development of an HIV-1 vaccine. *Science* 1998;280: 1875-80.

11. Letvin NL, Walker BD. Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. *Nature Med* 2003;9:861-6.
12. Blattner WA, Ann Oursler K, Cleghorn F, Charurat M, Sill A, Bartholomew C, Jack N, O'Brien T, Edwards J, Tomaras G, Weinhold K, Greenberg M. Rapid clearance of virus after acute HIV-1 infection: correlates of risk of AIDS. *J Infect Dis* 2004;189:1793-801.
13. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, Goh LE, Cohen MS; Quest Study; Duke-UNC-Emory Acute HIV Consortium. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis* 2004;189:1785-92.
14. Desrosiers RC. Prospects for an AIDS vaccine. *Nature Med* 2004;10:221-3.
15. Excler JL. AIDS vaccine development: perspectives, challenges & hopes. *Indian J Med Res.* 2005;121 (4) :568-81. Review.
16. Choopanya K, Tappero JW, Pitisuttithum P, Suntharasamai P, Kaewkungwal J, Vanichseni S, et al. Preliminary results of a phase III HIV vaccine efficacy trial among injecting drug users in Thailand. XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 11-16 July 2004. (Abstract ThOrA1427) .
17. Srivastava IK, Ulmer JB, Barnett SW. Neutralizing antibody responses to HIV: role in protective immunity and challenges for vaccine design. *Expert Rev Vaccines* 2004;3 (Suppl 1) :S33-52.
18. Fanales-Belasio E, Cafaro A, Cara A, Negri DR, Fiorelli V, Butto S, Moretti S, Maggiorella MT, Baroncelli S, Michelini Z, Tripiciano A, Sernicola L, Scoglio A, Borsetti A, Ridolfi B, Bona R, Ten Haaf P, Macchia I, Leone P, Pavone-Cossut MR, Nappi F, Vardas E, Magnani M, Laguardia E, Caputo A, Titti F, Ensoli B. HIV-1 Tat- based vaccines: from basic science to clinical trials. *DNA Cell Biol* 2002;21: 599-610.
19. Horton H, Beckham C, Stucky J, Hallstrom J, Lee D, Ferrari G, et al. Induction of IL-2 secreting CD4+ T-cells capable of proliferation in seronegative subjects receiving the HIV-1 gp120/NefTat subunit vaccine. AIDS Vaccine 2004, Lausanne, Switzerland, August 30th-September 1st 2004. (Abstract 54) .
20. Gorse GJ, Keefer MC, Belshe RB, Matthews TJ, Forrest BD, Hsieh RH, Koff

- WC, Hanson CV, Dolin R, Weinhold KJ, Frey SE, Ketter N, Fast PE. A dose-ranging study of a prototype synthetic HIV-1MN V3 branched peptide vaccine. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Vaccine Evaluation Group. *J Infect Dis* 1996;173:330-9.
21. Salmon-Ceron D, Excler JL, Sicard D, Blanche P, Finkelstzjen L, Gluckman JC, Autran B, Matthews TJ, Meignier B, Kieny MP, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant HIV type 1 glycoprotein 160 boosted by a V3 synthetic peptide in HIV-negative volunteers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995;11:1479-86.
 22. Gahery H, Silbermann B, Figueiredo S, Surenaud M, Bouillette M, Salmon D, et al. Specific immune responses induced by a new formulation of HIV lipopeptide vaccine that combined HIV-1 CD8+ T-cell epitopes with a tetanus toxoid CD4+ T-cell epitope (ANRS VAC-12). *AIDS Vaccine 2004*, Lausanne, Switzerland, August 30th-September 1st 2004 (Abstract 52).
 23. Hosmalin A, Andrieu M, Loing E, Desoutter JF, Hanau D, Gras-Masse H, Dautry-Varsat A, Guillet JG. Lipopeptide presentation pathway in dendritic cells. *Immunol Lett* 2001;79: 97-100.
 24. Gahery-Segard H, Pialoux G, Figueiredo S, Igea C, Surenaud M, Gaston J, Gras-Masse H, Levy JP, Guillet JG. Long-term specific immune responses induced in humans by a human immunodeficiency virus type 1 lipopeptide vaccine: characterization of CD8+-T-cell epitopes recognized. *J Virol* 2003;77:11220-31.
 25. Im EJ, Hanke T. MVA as a vector for vaccines against HIV-1. *Expert Rev Vaccines* 2004;3 (Suppl 1) :S89-97.
 26. Franchini G, Gurunathan S, Baglyos L, Plotkin S, Tartaglia J. Poxvirus-based vaccine candidates for HIV: two decades of experience with special emphasis on canarypox vectors. *Expert Rev Vaccines* 2004;3 (Suppl 1) :S75-88.
 27. Barouch DH, Pau MG, Custers JH, Koudstaal W, Kostense S, Havenga MJ, Truitt DM, Sumida SM, Kishko MG, Arthur JC, Koriath-Schmitz B, Newberg MH, Gorgone DA, Lifton MA, Panicali DL, Nabel GJ, Letvin NL, Goudsmit J. Immunogenicity of recombinant adenovirus serotype 35 vaccine in the presence of pre-existing anti-Ad5 immunity. *J Immunol* 2004;172:6290-7.

28. Giri M, Ugen KE, Weiner DB. DNA vaccines against human immunodeficiency virus type 1 in the past decade. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:370-89.
29. Excler JL, Plotkin S. The prime-boost concept applied to HIV preventive vaccines. *AIDS* 1997;11 (Suppl A) :S127-37.
30. Kent SJ, Zhao A, Best SJ, Chandler JD, Boyle DB, Ramshaw IA. Enhanced T-cell immunogenicity and protective efficacy of a human immunodeficiency virus type 1 vaccine regimen consisting of consecutive priming with DNA and boosting with recombinant fowlpox virus. *J Virol* 1998;72:10180-8.
31. Vogel TU, Reynolds MR, Fuller DH, Vielhuber K, Shipley T, Fuller JT, Kunstman KJ, Sutter G, Marthas ML, Erfle V, Wolinsky SM, Wang C, Allison DB, Rud EW, Wilson N, Montefiori D, Altman JD, Watkins DI. Multispecific vaccine-induced mucosal cytotoxic T lymphocytes reduce acute-phase viral replication but fail in long-term control of simian immunodeficiency virus SIVmac239. *J Virol* 2003;77:13348-60.
32. Salmon D, Gahery H, Silbermann B, Jackson A, Mazarin V, Souag N, et al. Safety and immunogenicity of HIV lipopeptides associated or not to a live HIV recombinant canarypox (ALVAC-HIV, vCP1452) in non-HIV-infected volunteers (ANRS VAC 10) . *AIDS Vaccine 2004, Lausanne, Switzerland, August 30th – September 1st 2004. (Abstract 57) .*
33. Schultz AM, Connell MM, Koff WC, Wyand M, Anklesaria P, Johnson PR. Immunogenicity of two different AAV-based HIV vaccine candidates in non-human primates. *AIDS Vaccine 2004, Lausanne, Switzerland, August 30th - September 1st 2004. (Abstract 16) .*

瘧疾

黃高彬

一、介紹及歷史

瘧疾為一古老疾病，遠在三千年前，在埃及、印度、以及中國的醫事古籍中均記載相似的病症。直到西元1880年，一位法國軍醫Charles Louis Alphonse Laveran在阿爾及利亞的研究，首次觀察到病人紅血球中寄生著一種原蟲——瘧原蟲，隨後於1897年，英國軍醫Ronald Ross在印度進一步發現瘧蚊是傳播此病的主要媒介，終於解開了這困惑人類已久的千年之謎，這兩位軍醫的寶貴貢獻也因此分別獲頒1907年與1902年的諾貝爾生理及醫學獎。

第二次世界大戰期間及戰後，因有效運用氯奎寧抗瘧藥物及殺蟲劑DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane)，確實為全球根除瘧疾的希望帶來一線曙光。然而氯奎寧抗藥性的惡性瘧疾遍布全世界，其他抗瘧藥物之抗藥性也不斷在各地發生，對氯奎寧抗藥性的間日瘧已在印尼、巴布亞新幾內亞 (Papua New Guinea)、索羅門群島 (Solomon Islands) 和緬甸有報告，導致人類對抗瘧疾的戰役再度陷入困境，現今瘧疾仍是熱帶發展國家一個棘手的問題，每年約有3億到5億人發病，有上百萬人死於瘧疾，而全世界仍有40%的人口生活在瘧疾流行區，包括拉丁美洲、亞洲、中

東、以及非洲。在撒哈拉以南非洲（sub-Saharan Africa），嚴重瘧疾和死於瘧疾的大多都是小於5歲的孩童及懷孕婦女，是懷孕婦女和胎兒自然流產和死產的危險因子。

臺灣在積極防治下，於1965年獲得世界衛生組織宣佈為瘧疾根除區域，至今雖然沒有本土性疫情，但現在每年約有20到30的境外移入病例，主要來源是東南亞地區、非洲及大洋洲，而以間日瘧為最多，次為惡性瘧，三日瘧及卵形瘧則罕見。

間日瘧和惡性瘧是最常見的種類，間日瘧流行於印度次大陸和中美洲，惡性瘧則多見於非洲、海地（Haiti）和巴布亞新幾內亞（Papua New Guinea）。南亞、東南亞、大洋洲和南美洲以間日瘧和惡性瘧最多。熱帶瘧之病例雖然少見，分佈亦廣。卵圓瘧常見於西非，但也在其他地區出現。由於社會變遷與交通工具發達，不同區域之間相互往來密切，類似這種盛行於某些地區的傳染病當然是旅遊醫學中必要注意的課題，近年來地球暖化問題日益嚴重，這些熱帶性傳染病極可能再度反撲釀成災禍，所以研發有效的防治策略已成為熱帶醫學研究刻不容緩的一大課題。

間日瘧和卵圓瘧因潛伏肝時期感染，所以容易復發，持續性低濃度寄生蟲血症也會導致惡性瘧和熱帶瘧的再發。在高度流行的非洲和亞洲，具有部分免疫力病人的再感染往往只是寄生蟲血症，而沒有症狀。

二、微生物

瘧原蟲屬（*Plasmodium*）屬於原生生物門，孢子蟲綱，血孢子目，瘧原蟲科，瘧原蟲屬，是一類單細胞、寄生性的原生動物。本屬生物通稱為瘧原蟲。本屬生物中有四種瘧原蟲會使人類感染瘧疾，包括惡性瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*）、三日瘧原蟲（*Plasmodium malariae*）、卵圓瘧原蟲（*Plasmodium ovale*）及

間日瘧原蟲 (*Plasmodium vivax*)。而其他種類的瘧原蟲會感染它種動物，包括其他靈長目動物、齧齒類動物、鳥類及爬蟲類。寄生於人的瘧原蟲可引起週期性的發冷發熱，俗稱「打擺子」。

瘧原蟲的生活史中有兩種寄主，瘧蚊為傳播媒介以及終寄主，脊椎動物（如：人）為中間寄主。無性生殖發生在人體中，可以分為紅血球內時期（erythrocytic phase）和紅血球外時期（extra-erythrocytic phase）。有性生殖發生在瘧蚊，分別為配子生殖期和孢子生殖期。譬如，寄生於人的間日瘧原蟲的生活史可分3個時期：（1）裂體生殖：在人體中進行。帶蟲的媒介雌蚊，其唾液中有許多細小長形的芽孢（sporozoites）。瘧蚊吸人血時，芽孢隨唾液注入人體血中，在半小時內即進入肝臟的實質細胞進行裂體生殖，這一階段稱紅血球外期。紅血球外期短的為7天，可產生1萬個以上的裂殖子（merozoites）；有的芽孢進入肝細胞不馬上發育，而呈休眠狀態，稱隱眠體（hypnozoites），數月或更長的時間後才開始裂體生殖形成裂殖子。所有在肝細胞中形成的裂殖子，都不重新感染新的肝細胞，而是直接進入血液侵入紅血球中，開始紅血球內的裂體生殖，這一階段稱紅血球內期。裂殖子先形成早期的滋養體。此時細胞質包圍了一大空泡，並與核形成戒指狀，特稱為環狀體期。早期滋養體用胞口吞食紅血球的細胞質，不斷長大，統稱滋養體。此時經消化吸收後殘留下的血紅素，在蟲體內成為許多黃褐色的顆粒狀物，稱為瘧色粒。與此同時，紅血球細胞膜出現點狀損傷，用Giemsa液染色時呈現淡紅色小點，稱薛氏點。滋養體長大之後，核開始連續分裂，即所謂裂殖體（schizocytes）。裂殖體成熟時（核數目12~24個，通常16個），核分裂停止，細胞質圍繞著核開始分成與核數目相等的裂殖子，裂殖子的集團在未破紅血球而出之前合稱為分裂體，紅血球破裂，分裂體中的裂殖子散出，各侵入一個新的紅血球，

再重複其紅血球內的裂體生殖。每個無性生殖（即裂體生殖週期）就是裂殖子侵入紅血球至下一代裂殖子破紅血球而出的一個週期，共需48小時。每當紅血球破裂，裂殖子散出時，其瘧色粒和其他代謝產物進入血液，使患者最初出現寒顫繼而發高熱。

（2）配子生殖，從人體開始，在蚊胃完成。在人體紅血球中進行反覆裂體生殖後，一部分進入紅血球的滋養體不再進行裂體生殖（即核不再分裂），而是長成雌配子母細胞或雄配子母細胞（gametocytes）。當媒介蚊吸病人的血時，雌雄配子母細胞便進入蚊胃，雄配子母細胞核分裂成4~8個，隨即有4~8條細胞質的絲狀突出，每一條含一個核，稱「出絲」，最後形成相同數目的絲狀小配子（雄性）。每一雌配子母細胞在蚊胃中進一步成熟為一個大配子（雌性）。雄配子在胃中與雌配子結合成合子，完成配子生殖的過程。（3）孢子生殖，在蚊體中進行。受精後的合子延長成錐狀，能動，故稱動合子。動合子穿過胃壁在血管一側的蚊胃彈性纖維膜下形成了圓形的卵囊，卵囊逐漸增大，突出在胃腔中，其中的核進行反覆分裂，最後移入突出的細胞質中形成眾多的長形或新月形的子孢子。子孢子鑽破卵囊而出，進入蚊的血體腔中，隨蚊的血液淋巴到達蚊的唾液腺內。在外界溫度為攝氏25度時，約需8~12天完成。

公認的寄生人體的瘧原蟲有4種，即間日瘧原蟲、惡性瘧原蟲、卵圓瘧原蟲和三日熱帶瘧原蟲。前3種在人體的裂體生殖週期均為48小時，第四種為72小時，4種中以間日瘧原蟲和惡性瘧原蟲流行最廣，在亞、非、拉丁美洲為害最烈。

三、致病機轉及免疫學

疾病發作間隔是以各種瘧原蟲在人體血液內進行無性分裂週期而定，和釋放出裂殖子及升高TNF- γ 有關，如間日瘧及

卵形瘧均為48小時，三日瘧為72小時，惡性瘧則不規則。若病患在接受藥物治療期間，發病週期會有混亂的情況，而又以惡性瘧最為嚴重，甚至有脾腫大、黃疸、休克或肝、腎衰竭、急性腦病變、昏迷、死亡，死亡率超過百分之十以上，對於間日瘧、三日瘧、卵圓瘧則較不具致命性。傳染方式：主要病媒蚊是瘧蚊（*Anopheles*），在臺灣地區則是矮小瘧蚊（*Anopheles minimus*）。此外，傳播亦可由輸血或消毒不良的注射器所引起，先天性感染則罕見。

四、臨床表現

典型的症狀是陣發性的發燒、寒顫、冒冷汗與頭痛。當感染趨於一致時，陣發性反應即變為週期性，感染的蟲種不同，發燒的週期也不同，可能隔天或隔三天。其他的症狀包含噁心和嘔吐、下痢、咳嗽、關節痛和腹背痛，貧血和血小板減少相當常見，溶血所致的臉色蒼白和黃疸與肝脾腫大均可能發生。

惡性瘧多較嚴重，臨床表徵常是熱性非特異性類流感病徵，且沒有局部症候。嚴重者會有下列症狀：

- 腦性瘧疾，會有各種不同的神經表徵，包括痙攣、腦壓升高症候、意識不清、呆滯、昏迷和死亡。
- 嚴重貧血，是重度寄生蟲血症和溶血所致。
- 低血糖，有時與quinine之使用有關，需緊急處置。
- 呼吸衰竭和代謝性酸血症。
- 非心因性肺水腫，不易治療，易致死，但小孩少見。
- 腎衰竭，起因於急性腎小管壞死（小於8歲的小孩少見）
- 休克，合併低體溫和腎上腺功能不足。
- 無脾症的小孩容易致死。

間日瘧和卵圓瘧常會有下列症狀：

- 脾功能亢進（hypersplenism），易脾臟破裂。
- 貧血，歸因於急性寄生蟲血症。
- 復發，初感染後5年內發生，起因於肝時期的潛伏。

熱帶瘧有關的症候是：

- 腎病症狀，免疫複合體沈積在腎臟。
- 慢性無症狀的寄生蟲血症，可持續好幾年。

先天性瘧疾少見，起因於週產期之感染，臨床表徵類似新生兒敗血症，病兒會發燒、食慾不振、煩躁不安和嗜睡。

五、診斷

瘧疾診斷的首要為病史及症狀，包括患者曾否到過瘧疾流行地區旅遊或居住，或近期接受過輸血或曾患過瘧疾等，凡在三個月內去過流行地區且有症狀者，均要高度懷疑被感染。另外，其他診斷就得端賴於周邊血液抹片來鑑定出各種瘧原蟲（特別是在發冷期間），此為瘧疾的標準檢查。雖然Wright solution即可將此寄生蟲染出來，但是Giemsa stain可將其型態的細節加以強調，而獲得更大的準確性。所謂的厚片塗片（thick smear），必須在染色前去除掉血紅素，此法在篩檢大量血液中所含的寄生蟲方面，較之薄片塗片（thin smears）更有效率，而薄片塗片是目前對瘧原蟲種類鑑別最有用的診斷方法。且利用血液塗片來估計血液中瘧原蟲的密度，這可以反映出疾病的嚴重度。在某些情況下，在獲取血液塗片的24至48小時的期間內即予檢查，對於診斷的確立是有必要的，若初次檢查為陰性，則必須在12到24小時重複檢查，到72小時才能停止。在高度流行地區不能只靠抹片，還要參考臨床表徵，因為此地區之小孩常有低濃度的寄生蟲血症和部分免疫力。

另有，針對顯微鏡檢查不能提供或缺乏專業訓練人員的地區，快速診斷方法可以當作輔助診斷，有兩種形式：ParaSight

F和OptiMAL test，兩者的敏感度和特異性分別為77~100%和83~100%。ParaSight F是針對惡性瘧原蟲的histidine-rich protein 2（HRP-2），而OptiMAL test是偵測瘧原蟲的LDH（lactate dehydrogenase）。

至於針對各種瘧原蟲的抗體所做的血清學檢查，並不能區分是現在的或是過去的感染，所以血清學的測試對於急性瘧疾的診斷價值仍是有限的。新的診斷方法包括聚合酶連鎖反應（PCR）、DNA探針和ribosomal RNA，可以提供快速而正確的診斷。

六、治療

早期診斷和正確治療，是決定瘧疾預後的重要關鍵。抗瘧藥物的使用決定於瘧原蟲種類、抗藥性和疾病之嚴重度，當寄生蟲血症大於5%、腦性瘧疾、休克、酸血症和/或低血糖時稱為重度瘧疾，病人需要加護病房照顧和靜脈藥物治療至寄生蟲血症小於1%，且已可口服藥物。當寄生蟲血症超過10%時，可用換血治療。惡性瘧病人需要不斷的做抹片檢查來監測治療效果，現又有新藥在做臨床治療和預防試驗中。

在輕度瘧疾病人，若為惡性瘧感染且又對氯奎寧有效的話，可以使用氯奎寧做治療；但在有抗藥性地區，WHO建議用兩種不同機制的藥物合併治療，且要以青蒿素類（artemisinin-based drug）藥物為主的合併治療，目的是為了避免抗藥性產生和增加治癒率。熱帶瘧比較單純，仍可以氯奎寧做治療。但間日瘧和卵形瘧就比較麻煩，因為可以隱藏在肝臟等數星期或數年後再復發，所以在治療完血液中的瘧原蟲後，需要加primaquine做根治治療（radical treatment）。當然，在瘧疾輕症的病人也要密集監測，以防變為瘧疾重症。

七、預防

根據WHO建議，目前預防用藥只有給予短期要前往高危險疫區的觀光客以及高流行區工作的軍人、警察或勞工等。而預防用藥必須依不同地區的抗藥性而給予不同藥物。

控制的措施包括病人的治療、化學藥物預防法（chemoprophylaxis）防止瘧疾的急性感染、使用含有DEET的防蚊藥膏、防護衣物與蚊帳以減少被蚊子叮咬的機會、利用殺蟲劑或其他方法消除病媒蚊的存在等。

流行區旅行者的化學藥物預防法：適當的化學藥物預防取決於旅遊地區得到瘧疾的危險性或暴露於對氯奎寧有抗藥性的惡性瘧原蟲的危險性。預防的藥物必須在抵達疫區前一星期即開始給予，以便有足夠時間可以達到理想的血中濃度，並且也可評估其副作用。

除了巴拿馬運河以西的中美洲、海地、多明尼加共和國、中東與埃及以外，對氯奎寧產生抗藥性的惡性瘧原蟲在所有的瘧疾疫區都被報告過。旅客到未報告有抗藥性地區旅遊時，只要在暴露期間單獨服用氯奎寧，一週一次。另外，在離開疫區後，仍須服用氯奎寧四週。

但在對氯奎寧有抗藥性瘧原蟲存在的地區旅遊，需要在出發前一週起，開始服用mefloquine，一週一次，旅行期間也要繼續每週服用一次，至旅行結束四星期後才可以停藥。

懷孕期間若感染瘧疾，會增加母親死亡或流產的危險性，也會導致死胎或嬰兒體重不足的現象，所以建議懷孕婦女盡量不要去危險疫區旅行；若真的必要，需要做好完善的預防措施，如預防蚊子叮咬，或正確使用預防藥物。藥物的選擇除了考慮依不同地區的抗藥性外，還要考慮藥物的安全性。Mefloquine不建議

在第一產期使用，doxycycline更不可以在懷孕任何時期使用。另外，體重小於5公斤的小孩、用 β -blockers的病人，有癲癇或嚴重精神異常的病人，都不建議使用mefloquine做預防藥物。

Doxycycline是無法使用mefloquine的短程旅客的另一種替代藥物，其副作用包括腹瀉、光敏感度與得到念珠菌陰道炎危險增加等。在懷孕時期和小於8歲的孩童是禁止服用的，因為會有牙斑染色（dental staining）的危險。

當旅客對mefloquine是禁忌或不適用doxycycline的時候，malarone（atovaquone/proquanil）可以當替代用藥。

在離開間日瘧或卵圓瘧流行的疫區後，如欲防止復發，可以考慮使用primaquine phosphate，但不可使用在G6PD缺乏的人身上。

曾經前往疫區的人必須瞭解，不管是否有服用預防藥物，返國後三個月內若有不明原因發燒，都應該要及早就醫，並主動告知旅遊史，以有利於早期診斷與治療。

【參考文獻】

1. Polhemus ME, Remich S, Ogutu B, Waitumbi J, Lievens M, Ballou WR, Heppner DG Jr.: Malaria Treatment with Atovaquone-Proguanil in Malaria-immune Adults; Implications for Malaria Intervention Trials and for Pre-Exposure Prophylaxis of Malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2008.
2. Rakotonirina H, Barnadas C, Raheirijafy R, Andrianantenaina H, Ratsimbasoa A, Randrianasolo L, Jahevitra M, Andriantsoanirina V, Menard D.: Accuracy and reliability of malaria diagnostic techniques for guiding febrile outpatient treatment in malaria-endemic countries. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78 (2) :217-21.
3. Laufer MK, Djimde AA, Plowe CV.: Monitoring and deterring drug-resistant malaria in the era of combination therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (6 Suppl) :160-9.
4. Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM.: Vivax malaria: neglected and not benign. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (6 Suppl) :79-87.
5. Day N, Dondorp AM.: The management of patients with severe malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (6 Suppl) :29-35.
6. Gwer S, Newton CR, Berkley JA.: Over-diagnosis and co-morbidity of severe malaria in African children: a guide for clinicians. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (6 Suppl) :6-13.
7. Haldar K, Murphy SC, Milner DA, Taylor TE.: Malaria: Mechanisms of Erythrocytic Infection and Pathological Correlates of Severe Disease. *Annu Rev Pathol* 2007;2:217-249.
8. Dal-Bianco MP, Koster KB, Kombila UD, Kun JF, Grobusch MP, Ngoma GM, Mastsiegui PB, Supan C, Ospina Salazar CL, Missinou MA, Issifou S, Lell B, Kremsner P.: High Prevalence of Asymptomatic Plasmodium falciparum Infection in Gabonese Adults. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (5) :939-942.
9. Song JY, Park CW, Jo YM, Kim JY, Kim JH, Yoon HJ, Kim CH, Lim CS, Cheong HJ, Kim WJ.: Two cases of Plasmodium vivax Malaria with the clinical picture resembling toxic shock. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (4) :609-11.

10. Grobusch MP, Egan A, Gosling RD, Newman RD.: Intermittent preventive therapy for malaria: progress and future directions. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20 (6) 613-20.
11. Egan TJ, Kaschula CH.: Strategies to reverse drug resistance in malaria. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20 (6) :598-604.
12. AlKadi HO.: Antimalarial drug toxicity: a review. *Chemotherapy* 2007;53 (6) : 385-91.
13. Bacon DJ, Jambou R, Fandeur T, Le Bras J, Wongsrichanalai C, Fukuda MM, Ringwald P, Sibley CH, Kyle DE.: World Antimalarial Resistance Network (WARN) II: in vitro antimalarial drug susceptibility. *Malar J* 2007;6:120.
14. Price RN, Dorsey G, Ashley EA, Barnes KI, Baird JK, d'Alessandro U, Guerin PJ, Laufer MK, Naidoo I, Nosten F, Olliaro P, Plowe CV, Ringwald P, Sibley CH, Stepniewska K, White NJ. : World Antimalarial Resistance Network I: clinical efficacy of antimalarial drugs. *Malar J* 2007;6:119.
15. Tripathy R, Parida S, Das L, Mishra DP, Tripathy D, Das MC, Chen H, Maguire JH, Panigrahi P.: Clinical manifestations and predictors of severe malaria in Indian children. *Pediatrics* 2007;120 (3) :e454-60.
16. Adeoye GO, Nga IC.: Comparison of Quantitative Buffy Coat technique (QBC) with Giemsa-stained Thick Film (GTF) for diagnosis of malaria. *Parasitol Int* 2007;56 (4) :308-12.
17. Chung HC, Wang JT, Sun HY, Wang JL, Lo YC, Sheng WH, Hsieh SM, Fang CT, Hsueh PR, Chen YC, Chang SC.: Clinical experience of 17 cases of imported malaria at a Taiwan university hospital, 1999-2005. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40 (3) :209-15.
18. Elsheikha HM, Sheashaa HA.: Epidemiology, pathophysiology, management and outcome of renal dysfunction associated with plasmodia infection. *Parasitol Res* 2007;101 (5) :1183-90.
19. Kristoff J.: Malaria stage-specific vaccine candidates. *Curr Pharm Des* 2007;13 (19) :1989-99.

20. Kato Y, Ohnishi K, Sawada Y, Suenaga M.: Purpura fulminans: an unusual manifestation of severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101 (10) :1045-7.
21. Faye B, Ndiaye JL, Ndiaye D, Dieng Y, Faye O, Gaye O.: Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Senegal. *Malar J*2007;16:80.
22. Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Le Bras J, Danis M, Fontanet A, Durand R; for the French National Reference Centers for Imported and Autochthonous Malaria Epidemiology and Chemosensitivity Network.: Risk factors for imported fatal Plasmodium falciparum malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2007;13 (6) :883-8.
23. Tetteh KK, Polley SD.: Progress and challenges towards the development of malaria vaccines. *BioDrugs* 2007;21 (6) :357-73.
24. Gamain B, Smith JD, Viebig NK, Gysin J, Scherf A.: Pregnancy-associated malaria: parasite binding, natural immunity and vaccine development. *Int J Parasitol* 2007;37 (3-4) :273-83.

弓漿蟲病

黃高彬

一、介紹及歷史

本病分佈全世界，此蟲可感染大部分溫血動物及冷血動物，包括45種哺乳動物，70種鳥類，5種爬蟲類；貓是弓漿蟲的天然終宿主。人類感染弓漿蟲可分為後天性感染、先天性感染及眼睛感染。人類會受到感染是因為吃了未熟且含有囊體的肉，或是誤食污染卵囊（oocyst）的食物，也有因水源污染導致群突發的報告。曾有報告在國外的感染率約是每1,000名活產兒有1名發生感染，但受感染的嬰兒只有20%會出現臨床症狀。國內懷孕年齡婦女以血清抗體調查感染的比率大約是10%左右。有30%的婦女感染後，產生可以保護胎兒不被感染的抗體，沒有抗體的懷孕婦女可能面對胎兒死亡和先天畸形的可能。

二、微生物

弓漿蟲（*Toxoplasma gondii*）簡稱弓蟲，是屬於一種細胞內寄生的原蟲類寄生蟲，是唯一的一種弓蟲（*Toxoplasma*），且是對人類有致病性者。貓科動物為最終天然宿主，弓蟲只會在貓科

的小腸上皮細胞中行有性生殖，雌、雄配子結合形成卵囊，隨脫落的小腸上皮細胞排出體外，經口感染到糞便檢查呈陽性約需2~4週。卵囊要先經過2~4天的芽孢化才具感染力。貓科動物以外的動物都只是中間宿主，感染弓漿蟲後糞便中不會有卵囊。弓蟲在中間宿主體內只能進行無性生殖，破壞組織。對環境耐受性強，卵囊在適當條件下可存活1年以上，但是在70°C乾熱、煮沸、強碘及強氨下，很快被殺滅。

三、致病機轉及免疫學

貓是弓漿蟲的終宿主，經食入感染過的動物，如老鼠或未煮熟的肉之後，在貓的小腸內行有性生殖，約3天到30天之後，卵囊(oocyst)從貓的糞便中排出(可持續排出7至14天)，經過24到48小時在室溫下成熟之後，再度經口傳染，進入受感染的動物(如羊、豬、牛)體內(如腦、心肌、骨骼肌或其他器官)形成組織囊腫。這樣的組織囊腫會在宿主體內存在一輩子。人類之所以會受到感染，一則是吃了未熟的肉，內含囊腫(cyst)的食物；一則是誤食泥土中或污染卵囊(oocyst)的食物，也有因水源污染導致群突發的報告。也曾經有報告過經由輸血或器官移植(心臟與骨髓)而感染，弓漿蟲不會人與人之間傳染，實驗室意外造成的感染很少。先天性的感染往往源自母親孕期的感染，先天性感染大多是孕婦第一胎，經由胎盤傳染給胎兒。

四、臨床表現

懷孕婦女得到弓蟲病主要是擔心會有傳染給胎兒的危險性，不過這個危險性僅限於懷孕期間之感染是第一次感染的婦女。但是若懷孕婦女本身為免疫功能缺陷者，則懷孕前所感染到的弓漿蟲可能會因之後的寄生蟲血症再活化而傳染給胎兒。

剛出生時，有70%到90%先天性感染的病例並沒有症狀，經過幾個月後，某部分的病人開始出現視力不良、學習障礙和心智發育遲緩現象。先天性弓漿蟲病患者出生時的臨床表徵包括有皮膚紅斑丘疹、全身淋巴結腫大、肝脾腫大、黃疸以及血小板低下。若在胎兒時期發生腦膜腦炎的病嬰，則可能出現腦脊髓液不正常、水腦症、小腦症、視網膜脈絡炎以及癲癇發作等後遺症。頭部X光、電腦斷層或超音波檢查可能會發現顱內鈣化點，嚴重感染的病嬰可能會胎死腹中或出生後數天內死亡。

後天性弓漿蟲感染大多數並無症狀，故常常不容易被發覺。如有症狀時，也是非特異的，如倦怠、發燒、喉嚨痛以及肌肉疼痛。其中最常見的為淋巴結腫大，尤其是頸部。病人常常表現出類似單核球症的病徵，紅斑丘疹及肝脾腫大也可能發生。臨床上須與感染性單核球增多症（infectious mononucleosis）或巨細胞病毒感染作鑑別診斷。病程多半良性且自行痊癒。可能的併發症包括肺炎、心包炎及心肌炎。愛滋病患者罹患此症後可能會從中樞神經系統再度活化，造成嚴重病變，甚至死亡。

弓蟲症所致的視網膜脈絡炎（chorioretinitis）可為急性後天性感染（acute acquired infection）或由於子宮內感染之後的再活化（reactivation）所致。單獨侵犯眼睛的弓漿蟲症絕大部分是先天感染造成的，但也不能排除後天感染的可能性；若視網膜脈絡炎為子宮內感染後遺症所致的話，病人年齡常為20~30歲且眼球的影響常為雙側性、網膜結痂（retinal scar）且會擴及黃斑部；反之，若視網膜脈絡炎為急性感染所致，則病人年齡層常為40~60歲，眼睛的影響常為單側且很少擴及黃斑部及引起網膜結痂。急性眼睛病變常以視力模糊和視網膜浸潤來表現。眼睛的感染，不論在健康的宿主或免疫缺陷病人，都有可能在初次感染之後數年再度活化。

在慢性感染且免疫缺陷的病人，如人類免疫缺乏病毒（HIV）感染，其得到的感染往往是由於感染的再活化所致。感染再活化會導致腦炎或肺炎，少數會引起全身性弓漿蟲病。若母親是HIV感染者或因其他原因造成免疫缺陷，或是慢性感染者，其生下的嬰兒可能因母親的寄生蟲血症再活化而造成先天弓漿蟲病。

患者為免疫功能低下的成人或孩童，如人類免疫缺乏病毒（HIV）感染者，其發病往往是由於感染的再活化所致。

五、診斷

需要與弓蟲病作鑑別診斷者包括淋巴腫瘤、EB病毒引起之感染性單核球增多症、巨細胞病毒引起的單核球增多症、貓抓病、結核病、兔熱病及轉移性腫瘤等。

診斷主要依靠血清學檢查，但結果的判讀需相當小心。一般利用間接性免疫螢光分析來測定免疫球蛋白G專一性抗體。此抗體力價在感染一兩個月之後達最高，並維持相當一段時間的陽性反應。為了確定是急性感染，可用ELISA來測定特異性免疫球蛋白抗體。專一性免疫球蛋白M抗體在感染後兩週可以偵測到，一個月達到最高濃度，之後逐漸降低，到六至九個月左右消失；很少數病人的免疫球蛋白M可能存在達兩年之久。

血清試驗由陰性轉為陽性或者專一性免疫球蛋白G抗體力價上升四倍以上表示近期的後天感染。但這必須先排除是由實驗室的變異性誤差所引起的。所以這類病人應該同時測定專一性免疫球蛋白M抗體的力價。

IgA和IgE抗體的測定可用來區別先天性感染和懷孕婦女感染時期，因為此二種抗體比IgM抗體更早消失。

先天性弓漿蟲病的正確診斷可由胎兒血或羊水中找到寄生蟲或胎兒血中測出IgM或IgA特異性抗體，羊水中用PCR測弓漿蟲的

DNA也是安全和正確的診斷方法。胎兒超音波之檢查可藉測腦室變大與否和其他的症候，懷疑是否已感染。

產後的檢查包括眼科、聽力和神經學檢查，腰椎穿刺和頭部電腦斷層檢查，配合血清學特異性IgM或IgA之測定，先天性感染嬰兒之IgG特異性抗體可持續一歲以上，若為感染，經胎盤來的IgG抗體在6至13個月大時消失。

愛滋病患感染弓漿蟲時IgG抗體的力價或高或低，但很少出現IgM抗體。而且血清試驗由陰轉陽或是力價上升四倍以上的情況也很少出現。所以要用血清學做診斷相當困難，這類病人只要出現典型的中樞神經系統病徵和影像發現，加上任何的弓漿蟲抗體陽性就足以診斷為弓漿蟲的感染。在組織、血液或腦脊髓液中找到蟲體、抗原或DNA則可以確定診斷。眼部弓漿蟲症患者也可能出現血清IgM特異性抗體或IgG特異性抗體。

六、治療

大部份免疫功能正常的後天感染者，除非其有嚴重且顯著器官傷害否則並不需要特別的抗微生物製劑治療。需要治療的情況包括視網膜脈絡炎或明顯的器官傷患者，此時可合併使用pyrimethamine與sulfonamides，此兩種藥具有藥效共乘性。最廣為接受的藥物治療方式為pyrimethamine先用2mg/kg/day（每天分兩次口服）的起始劑量給1~3天，再改成1mg/kg/day（每天兩次）的維持劑量吃四個星期（最大劑量25mg/day）；加上sulfadiazine或 trisulfapyrimidine 100 mg/kg/day（每天分四次口服）吃至少四個星期（最大劑量8mg/day）。若病人無法忍受sulfadiazine，可以用pyrimethamine合併clindamycin當作替代藥物。類固醇用來治療眼睛合併症和中樞神經病症仍在爭議中。

若感染的病人為免疫功能低下，且有明顯症狀者，在劑量上通常要高些，且治療時間建議持續至症狀改善後的4-6星期。病人若為HIV感染者又有弓漿蟲腦炎時，終其一生均需使用抗微生物製劑治療。當HIV感染者其CD4低於 $100/\mu\text{L}$ 時，建議給予預防性用藥（trimethoprim-sulfamethoxazole），小孩方面的數據尚未建立。

對於先天性感染者，不論有無症狀均應予以治療，建議合併sulfadiazine、pyrimethamine和folinic acid治療至少1年。若為孕婦感染弓蟲病時，初次感染孕婦可用spiramycin，spiramycin主要目的在於降低胎兒垂直感染的可能性。不過一旦胎兒先天性感染已發生，則懷孕母親的治療並無法降低先天性感染後遺症的發生，若於懷孕第十八週羊水穿刺檢測確定胎兒已感染時，則宜合併使用pyrimethamine、sulfadiazine及folinic acid來治療受感染的胎兒。

七、預防及防治措施

懷孕婦女避免接觸貓糞並且避免清理貓砂，也應避免靠近貓出沒的花園或庭院。必要清理貓糞時應戴手套，且貓的糞物必須每天清理（卵囊在排出24至48小時內尚無感染力）。家貓應用市售的貓食餵食，要禁止牠捕時野生的老鼠或吃未煮熟或生的廚餘。

造成感染是由於吃入遭貓糞便所污染且含有感染的卵囊體（oocysts）之食物、水或其他來源。未烹調或未煮熟的肉品，特別是豬肉和牛肉，是人類感染重要的來源。屠宰肉品嚴格檢查，勿生食肉類，食肉必須完全冷凍、徹底加熱，故得教育民眾及懷孕婦女肉類食用前要以 66°C 以上加熱或煮熟，肉類貯於 -20°C ，24小時也是一個安全方法，在烹調的過程中應避免試吃。接觸過生肉的手、砧板、水槽、菜刀及其他物品都要以肥皂水、清水洗淨。另外，食用的蔬菜應清洗乾淨，特別是自家庭院種植的蔬菜。

【参考文献】

1. Zhang X, Wang C, Hengwei W, Li X, Li D, Ruan Y, Zhang X, Shao Y: Risk factors of HIV infection and prevalence of co-infections among men who have sex with men in Beijing, China. *AIDS* 2007;21 Suppl 8: S53-7
2. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J.: Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27 (1) :27-32.
3. Długońska H, Gatkowska J, Kur J, Gasior A.: [The vaccines against toxoplasmosis-current status of the studies] *Wiad Parazytol* 2007;53 (3) :195-201.
4. Tamma P.: Toxoplasmosis. *Pediatr Rev* 2007; 28 (12) :470-1.
5. Dabritz HA, Miller MA, Atwill ER, Gardner IA, Leutenegger CM, Melli AC, Conrad PA.: Detection of *Toxoplasma gondii*-like oocysts in cat feces and estimates of the environmental oocyst burden. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231 (11) :1676-84.
6. El Mansouri B, Rhajaoui M, Sebti F, Amarir F, Laboudi M, Bchitou R, Hamad M, Lyagoubi M.: [Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women in Rabat Morocco] *Bull Soc Pathol Exot* 2007;100 (4) :289-90. French
7. Lopes FM, Goncalves DD, Mitsuka-Bregano R, Freire RL, Navarro IT.: *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. *Braz J Infect Dis* 2007; 11 (5) :496-506.
8. Kankova S, Flegr J.: Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis. *BMC Infect Dis* 2007;7:114.
9. Tan HK, Schmidt D, Stanford M, Tear-Fahnehjelm K, Ferret N, Salt A, Gilbert R; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT) .: Risk of visual impairment in children with congenital toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144 (5) :648-653.
10. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M.: *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade.; *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77 (3) :405-10.
11. Singh S.: Mother-to-child transmission and diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Indian J Med Microbiol* 2003; 21 (2) :69-76.
12. Barbosa CJ, Molina RJ, de Souza MB, Silva AC, Micheletti AR, dos Reis MA, de Paula Antunes Teixeira V, Silva-Vergara ML.: Disseminated toxoplasmosis

- presenting as sepsis in two AIDS patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007; 49 (2) :113-6.
13. Havelaar AH, Kemmeren JM, Kortbeek LM.: Disease burden of congenital toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (11) :1467-74.
14. Martinelli P, Agangi A, Maruotti GM.: Screening for toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet* 2007; 369 (9564) :823-4.
15. Leal FE, Cavazzana CL, de Andrade HF Jr, Galisteo AJ Jr, de Mendonca JS, Kallas EG.: *Toxoplasma gondii* pneumonia in immunocompetent subjects: case report and review. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (6) : e62-6.
16. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. : Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (11) :1638-43.
17. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Thiebaut R, Leproust S, Chene G., Gilbert R.: Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369 (9556) :115-22.
18. Hu IJ, Chen PC, Su FC, Hsieh CJ, Jeng SF, Liao HF, Su YN, Lin SJ, Hsieh WS.: Perinatal toxoplasmosis, northern Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (9) :1460-1.
19. Dodds EM.: Toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17 (6) :557-61.
20. Pradhan S, Yadav R, Mishra VN. : *Toxoplasma* meningoencephalitis in HIV-seronegative patients: clinical patterns, imaging features and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101 (1) :25-33.
21. Scherrer J, Iliev ME, Halberstadt M, Kodjikian L, Garweg JG.: Visual function in human ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 2007;91 (2) :223-6.
22. Campagna Dde S, Miagostovich MP, Siqueira MM, Cunha RV.: Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *J Pediatr* 2006;82 (5) :354-8.
23. Eza DE, Lucas SB.: Fulminant toxoplasmosis causing fatal pneumonitis and myocarditis. *HIV Med* 2006;7 (6) 415-20.
24. Podlasin RB, Wiercinska-Drapalo A, Olczak A, Beniowski M, Smiatacz T, Malolepsza E, Juszczak J, Leszczyszyn-Pynka M, Mach T, Mian M, Knysz B, Horban A.: Opportunistic infections and other AIDS-defining illnesses in Poland in 2000-2002. *Infection* 2006;34 (4) :196-200.

25. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, Van den Ende J.: Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics. *J Travel Med* 2006;13 (4) :191-7.
26. Cavalcante GT, Aguilar DM, Camargo LM, Labruna MB, de Andrade HF, Meireles LR, Dubey JP, Thulliez P, Dias RA, Gennari SM.: Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in humans from rural Western Amazon, Brazil. *J Parasitol* 2006;92 (3) :647-9.
27. Bhopale GM.: Development of a vaccine for toxoplasmosis: current status. *Micobes Infect* 2003;5 (5) :457-62.
28. Bale JF Jr.: Congenital infections. *Neurol Clin* 2002;20 (4) :1039-60.

阿米巴症

黃高彬

一、介紹及歷史

*E. histolytica*可致侵犯性疾病，但*E. dispar*則是非侵入性，不會導致疾病。阿米巴感染症為世界性疾病，主要分布於熱帶、亞熱帶開發中國家或是在社會經濟條件差的地區，如印度、墨西哥及哥倫比亞，約4億8千萬人感染此病，導致5千萬人有症狀，且每年約有4萬到10萬人死亡，其流行率為5~81%。本病發生與擁擠和環境衛生不良有關，如長期集體生活之孤兒院、教養院、收容所、監獄等為易發之場所。此外，男同性戀者、赴疫區返國者、來自疫區外勞及外籍新娘等為高危險族群。從民國89年起，疾管局要求各醫療院所必須對寄生蟲及阿米巴原蟲的檢驗方法採取標準作業，使得痢疾阿米巴原蟲的陽性數大幅增加。臺灣的感染率隨著環境衛生的改善而降低，惟近年外勞和外籍新娘仍維持高的感染率。本病（阿米巴痢疾）屬第二類法定傳染病。

痢疾阿米巴為人類常見之病原，也發生於非人類之靈長類，其他動物如狗、貓、豬、牛及鼠則較少感染。報告指出犬貓感染本原蟲並不會排出成熟囊體，且傳染給人類的機會很小，反而主要是由人類傳染給犬貓。

感染的發生是吞食被糞便（含阿米巴囊體）所污染的食物或飲水所致，而吞入營養體則不會造成感染；因為它們將被胃酸與腸酵素所破壞。在美國，常見的傳染模式是人與人之間的散佈（person-to-person spread），偶而也有因食入被污染的食物或水所引起，臺灣則多是經由後者。阿米巴感染的潛伏期常見的約為一至四星期，但是變異性相當的大，可自數天至數月，甚至數年。

二、微生物

阿米巴症是由痢疾阿米巴（*Entamoeba histolytica*）原蟲所引起，阿米巴原蟲主要感染人類的可分為2種：*E. histolytica*和*E. dispar*，此2種外型相同但遺傳基因不相同，故只能以抗原分析法（antigen analysis）、等酵素分析法（isoenzyme analysis）或酵素鏈鎖反應（PCR）才得以區別。以人為主要宿主及貯存宿主，但也發生於非人類之靈長類，其他動物（如狗、貓、豬、牛、鼠）則較少感染。其中較為盛行的為*E. dispar*，其感染的人多為無症狀帶原者。而*E. histolytica*有侵襲力，會引起臨床症狀。

阿米巴原蟲屬變形蟲綱（Sarcodina）、根足蟲目（Rhizopoda）、Endamoebidae科之寄生性原蟲。人類感染痢疾阿米巴原蟲是因為食入污染成熟囊體的食物、水等，囊體大小約 $10-18\ \mu\text{m}$ ，可以抗低溫、用來淨水的氯氣、胃酸及消化酵素；但在溫度 55°C 是可以被殺死的。當具四核的成熟囊體（cyst）被宿主食入後，於小腸脫囊（excystation）且釋出八個滋養體（trophozoites），即阿米巴型（amoeboid form），大小約為 $25\ \mu\text{m}$ ，其單一圓核中具有核染色質和一中心核仁，有時在顯微鏡下可以看到其細胞質中有紅血球。當滋養體往大腸移動，在大腸腔中體型漸增並開始行二分裂繁殖，稱滋養期（trophozoite phase），此時蟲體會侵入宿主組織內，一段時間後，蟲體開始

形成囊體，並由糞便排出，新形成之囊體只具一個核，爾後核分裂成二核，再繼續分裂成四核而形成成熟囊體，從糞便中排出之囊體，各種發育階段皆有。但感染者的糞便中可以排出囊體（cysts）或滋養體（trophozoites）。

三、致病機轉及免疫學

急性感染時，痢疾阿米巴滋養體產生的毒性因子至少有四種：（1）Gal-lectin（2）cysteine proteinase（3）pore-forming protein（4）surface lipophosphoglycan。

侵入性痢疾阿米巴滋養體利用其細胞表面所含有的D-galactose/N-acetyl-D-galactosamine的specific lectin（簡稱Gal-lectin）黏附到大腸的黏膜細胞或其他靶細胞表面，展開致病的開端。Lectin的種類很多，是一種醣蛋白（glycoprotein），可以和帶有某些特殊醣分子的細胞凝集（這種凝集並非抗原抗體反應後所發生的凝集），稱為凝集素；痢疾阿米巴滋養體所含有的Gal-lectin是利用雙硫鍵以O-linked或N-linked與靶細胞黏連。Gal-lectin分子量約260kD，具有兩個次單元包括170kD的Heavy chain（hgl）和35kD之Light chain（lgl）的heterodimer蛋白分子。當哺乳動物細胞表面缺乏D-galactose與N-acetyl-D-galactosamine residue時，就具有抗痢疾阿米巴滋養體的黏附作用。紅血球表面具有D-galactose與N-acetyl-D-Galactosamine的醣分子，所以容易成為痢疾阿米巴滋養體黏附的對象而被吞食。當滋養體附著在細胞上後會釋放pore-forming peptides, phospholipases和hemolysin來殺死或破壞寄主細胞。

Amoebic cysteine proteinase會殺死細胞或破壞宿主防衛系統，在肝膿瘍的細胞溶解液中含有大量的amoebic cysteine proteinase，它是一種非常有效率的蛋白溶解酵素，從接觸、黏附到殺死中性

白血球瞬間完成，在不到 70秒的時間中性白血球內的顆粒就開始溶解。

Pore-forming protein是由77個氨基酸組成，約5kD的protein，共有三種異構體（isoform），稱為Amoebapore A、B、C。具有在宿主細胞中形成oligomerization的能力，影響細胞膜的機能，造成宿主細胞的溶解和死亡。它藉著活化人體 caspase以觸發細胞凋亡因子。隨後靶細胞的細胞質顆粒開始消失，細胞核溶解，最後宿主的 T-cell 或 NK cell 才將這個受損的細胞溶解。

在痢疾阿米巴的細胞表面，廣佈著lipophosphoglycan（LPG）分子；LPG是利用glycosyl phosphotidyl inositol（GPI）anchor固定在痢疾阿米巴的細胞表面，其主要的功能與毒性有關。重點是LPG具有抗原性，可以誘發特異性抗體，用以檢測區別致病性的痢疾阿米巴（LPG抗原陽性）與非致病性的類痢疾阿米巴（LPG抗原陰性）。

不管是侵襲性或非侵襲性的痢疾阿米巴感染，都會引發抗體IgA和IgG反應，來對抗lectin protein。IgA可以直接破壞Gal-lectin的主要結構carbohydrate recognition site。

四、臨床表現

痢疾阿米巴感染臨床表徵是多樣化而且差異很大的，它可以是沒有症狀，或者有些出現非特異的、輕微的腸胃道症狀；例如腹脹、腹鳴和便秘，時而會有稀軟便。痢疾阿米巴感染有90%是無症狀的，但因為可能會變為侵入性，所以一定要治療。較為嚴重的疾病多發生在兒童、懷孕婦女、營養不良和使用類固醇的患者身上。腸外的感染少見，多發生在肝臟，少數有可能發生在肺、心包膜、腦、泌尿生殖道。

腸胃道阿米巴症，若在臨床上出現病徵，則以帶有絞痛感的間歇性腹瀉較為常見；也有一些阿米巴患者以類似痢疾的帶血黏液便、腹痛、裡急後重和下痢來表現，糞便中會有血絲、黏液和少許的白血球。通常只有三分之一的病人會發燒。在嬰兒和幼童有嚴重的大腸炎，易有腸道外感染，且有較高的死亡率，特別是在熱帶地區。另外，大腸的侵犯可導致毒性巨腸症和猛爆性大腸炎，而結腸的潰瘍患部可導致腸破裂，引起腹膜炎。此外，在慢性阿米巴大腸炎中，有時會形成阿米巴瘤（ameboma）。阿米巴瘤似發炎性腸病（inflammatory bowel disease），它可以在結腸出現，容易被誤診為大腸癌（colonic carcinoma）。

肝膿瘍往往是非常急性，合併發燒、腹痛、呼吸急促和肝部位壓痛，或是亞急性表現，合併體重減輕、腹部不適和煩躁不安，膿瘍破裂會致死，病人少有下列，但會有右上腹痛或右肩痛。在糞便檢查中，通常50%有肝膿瘍的病人是呈現陰性的。

五、診斷

確定診斷端賴自糞便中或由患部所取得的組織鑑定出此微生物。在無症狀與輕度感染的病人，囊體仍間歇性地自糞便釋出，所以要找出此病原體，則收集多次的糞便檢體是必要的。液狀糞便比成形便更可能含有營養體；但除非儘速地將檢體保存於固定劑中，否則營養體將在運送中很快的破壞。若無法在短時間內將檢體送至實驗室，則須藉助一種在家自行收集糞便，內含10%福馬林（formalin）與polyvinyl alcohol等固定液的一組容器來保存檢體，送檢後才能診斷。新鮮糞便、大腸內視鏡刮屑或生檢之組織切片，可在濡濕包埋後即刻鏡檢，但永久特殊染色切片仍需進行，以確定此診斷，並作為將來病況之參考。膿瘍（abscess）的

吸取物 (aspirates) 很少含有阿米巴原蟲的，反而有時可於潰瘍之周壁 (wall) 切片中鑑識出此微生物。此外，有多種血清學測試法可以利用，包括雙重滲析 (double diffusion)、間接免疫螢光法 (indirect immunofluorescence)、逆向電泳分析法 (countercurrent electrophoresis)、酵素免疫分析法 (ELISA)，以及最常使用的間接血球凝集法 (indirect hemagglutination, IHA)。間接血球凝集法對於侵犯性感染 (invasive disease) 的測試很有幫助的，因為雖然只有約10%無症狀的帶原者與少於50%阿米巴腹瀉的患者會出現高或等於1:256的間接血球凝集力價；但確有85%的侵犯性阿米巴痢疾 (invasive amebic dysentery) 與95%的肝膿瘍病人會有高於或等於此力價的血清測試結果。超音波和電腦斷層掃描可用來區別肝膿瘍和其他部位的感染。針抽可檢查營養體，但往往都找不到原蟲。

六、治療

藥物治療分為二種：Iodoquinol和Paromomycin屬於腸道內治療藥，另有diloxanide furoate，主要針對腸道內的滋養體和囊體，常用於無症狀的帶原者或症狀較輕的腸炎。另外一種藥metronidazole則屬於組織性殺蟲劑，通常合併腸道內殺蟲劑用於肝膿瘍及侵犯性的阿米巴痢疾。當侵入性的阿米巴症治療失敗時，可以投予dehydroemetine再加上amebicide一個療程。肝膿瘍病人以metronidazole治療失敗時，可用chloroquine phosphate代替，合併dehydroemetine治療，其後再以metronidazole (或tinidazole) 治療。一般阿米巴肝膿瘍不建議引流，除非在膿瘍快破裂或已經破裂時，或者是在臨床上對於治療4~6禮拜效果仍不佳的患者才需要以經皮針抽吸或外科開刀抽吸治療。

糞便應每兩個禮拜就要檢查一次，直到完全治療後且檢查結果為陰性時為止，才能確定已經治癒。

七、預後

大多數感染都是無症狀帶原或是已被治癒的，5%腸道外感染會導致死亡。

八、防治措施

有效控制痢疾阿米巴傳播的措施包括：便前後與進食前須好好洗手、防止糞便成為污染的來源、糞便處理需符合衛生，並且需供給無污染之飲用水。發現帶蟲者立即採取腸道隔離措施及治療，以防止疾病散播。與病人有親密身體接觸的人，則需仔細篩檢其是否為無症狀之感染（asymptomatic infection）。保險套的使用，可避免因性接觸而傳染。

住院病人需做標準的防護措施，腸排泄物需小心處理，應要著隔離衣、戴手套，排泄物浸泡0.1%漂白水30分鐘後倒入衛生下水道，有效治療後連續兩次的糞便檢查痢疾阿米巴呈陰性反應，即可解除隔離措施。

屬第二類法定傳染病，醫師診斷後，須於24小時內上網、傳真、電話等方式通報。

【作者簡介】

黃高彬

◎現任

中國醫藥大學附設醫院小兒感染科主任

感控小組主任

院感控制委員會主任委員

臺灣寄生蟲學會理事長

臺灣醫院感染管制學會常務理事

臺灣微生物學會監事



◎學歷

高雄醫學院醫學士

高雄醫學院熱帶醫學研究所醫學碩士

高雄醫學院醫學研究所醫學博士

◎經歷

長庚紀念醫院高雄分院 兒童內科部部主任、臨床教授

高雄醫學大學醫學系小兒科副教授

高雄醫學大學醫學系寄生蟲學科副教授

高雄醫學大學熱帶醫學研究中心主任

高雄醫學大學附設中和紀念醫院一般小兒科主任

高雄醫學大學附設中和紀念醫院感染控制管理委員會召集人

臺灣醫院感染管制學會理事長（第二屆）

臺灣寄生蟲學會理事長（第六、七、九屆）

臺灣兒科醫學會理事

臺灣感染症醫學會理事

【參考文獻】

1. Bercu TE, Petri WA, Behm JW.: Amebic colitis: new insights into pathogenesis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9 (5) :429-33.
2. Ishihara S, Kitayama J, Nagawa H.: Clinical challenges and images in GI. Amoebic appendicitis. *Gastroenterology.* 2007;133 (5) :1412, 1747.
3. Hardin RE, Ferzli GS, Zenilman ME, Gadangi PK, Bowne WB.: Invasive amebiasis and ameboma formation presenting as a rectal mass: An uncommon case of malignant masquerade at a western medical center. *World J Gastroenterol.* 2007;13 (42) :5659-61.
4. Karp CL, Auwaerter PG.: Coinfection with HIV and tropical infectious disease. I. Protozoal pathogens. *Clin Infect Dis* 2007;45 (9) :1208-13.
5. Salles JM, Salles MJ, Moraes LA, Silva MC.: Invasive amebiasis: an update on diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5 (5) :893-901.
6. Kimura M, Nakamura T, Nawa Y.: Experience with intravenous metronidazole to treat moderate-to-severe amebiasis in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77 (2) :381-5.
7. Helmy MM, Rashed LA, Abdel-Fattah HS.: Detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* isolates in clinical samples by PCR. *J Egypt Soc Parasitol* 2007;37 (1) :257-74.
8. Stanley SL Jr.: Vaccines for amoebiasis: barriers and opportunities. *Parasitology* 2006;133 Suppl:S81-6.
9. Stark D, van Hal S, Marriott D, Ellis J, Harkness J.: Irritable bowel syndrome: a review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis. *Int J Parasitol* 2007;37 (1) :11-20.
10. Dans L, Martinez E.: Amoebic dysentery. *Clin Evid* 2006; (15) :1007-13.
11. Mohan S, Talwar N, Chaudhary A, Andley M, Ravi B, Kumar A.: Liver abscess: a clinicopathological analysis of 82 cases. *Int Surg* 2006;91 (4) :228-33.
12. Ackers JP, Mirelman D.: Progress in research on *Entamoeba histolytica* pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2006;9 (4) :367-73.
13. Kenner BM, Rosen T.: Cutaneous amebiasis in a child and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2006;23 (3) :231-4.

14. Snow MJ, Stanley SL Jr: Recent progress in vaccines for amebiasis. *Arch Med Res* 2006;37 (2) :280-7.
15. Nozaki T, Kobayashi S, Takeuchi T, Haghghi A.: Diversity of clinical isolates of *Entamoeba histolytica* in Japan. *Arch Med Res* 2006;37 (2) :277-9.
16. Ozdogan M, Baykal A, Kavuklu B, Aran O.: Surgical treatment of chronic amebic colitis. *World J Surg* 2005;29 (11) :1440-3.
17. Nazir Z, Qazi SH.: Amebic liver abscesses among neonates can mimic bacterial sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24 (5) :464-6.
18. Petri WA.: *Entamoeba histolytica*: Clinical Update and Vaccine Prospects. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4 (2) :124-129.

核酸 (DNA) 疫苗

呂俊毅

一、前言

核酸疫苗是一種新的疫苗技術，也可以說是疫苗發展史上一個重要的進展。傳統的疫苗都是將完整的微生物或微生物的一部分成份加以處理製造而成，其中最重要的抗原成份就是微生物的蛋白質。微生物的蛋白質成分，在人體內誘發免疫反應，產生抵抗力。核酸疫苗則是將微生物的遺傳物質-基因，也就是去氧核糖核酸 (DNA) 片段，直接接種至動物或人體身上，這個DNA片段隨後在接種者的體內表現成爲蛋白質，而後引起接種者的免疫反應。除了DNA以外，也有人用RNA做成疫苗，這類以微生物的DNA或RNA做成的疫苗，統稱爲核酸疫苗，也可以稱爲基因疫苗 (genetic vaccine)。現有關於核酸疫苗的研究，仍然是以DNA疫苗爲主。本文將以DNA疫苗這個名稱來代表這一類的疫苗，並就DNA疫苗的歷史、原理、優缺點、以及應用等方面作一簡單的介紹。

二、歷史背景

長久以來，科學家一直有利用DNA注射到人或動物體內來誘發免疫反應的想法。早在40多年前，Atanasiu 等人已經發現，將

polyoma virus DNA注射到天竺鼠（hamster）體內，不但可以使其產生腫瘤，也可以誘發抗體產生[1]。這可以說是DNA疫苗的濫觴。從今天的角度來看，將質體（plasmid）轉殖（transfect）至真核細胞（eukaryotes）中，使該質體所帶有的基因在細胞中表現，並製造出蛋白質產物，可以說是分子生物學的基本技術之一。此時，如果此蛋白質產物具有抗原性，它便有機會誘發免疫反應。不過，早年的專家普遍認為，外來的裸露DNA（naked DNA）是很不穩定的，它們不像病毒的核酸有蛋白外套的保護，在進到體內以後，很快便會被破壞掉，所以十分懷疑外來的DNA可以在體內表現，也因此認為DNA疫苗很難有實際上的用途。

1990年，Wolff等人發現，直接將含有chloramphenicol acetyltransferase（CAT）或Lactase基因的質體，經由肌肉細胞注射至老鼠的四頭肌（quadriceps）後，可以在肌肉細胞中找到CAT蛋白或Lactase的表現，並維持一段相當長的時間[2]。在1992年，Tang等人利用基因槍（gene gun）將生長激素基因打入人體皮膚，成功地產生對抗生長激素的抗體[3]。這些證據，終於讓科學家相信：外來的DNA可以在體內表現出蛋白質，並誘發免疫反應。也激起科學家對這項技術在醫學上的應用，產生極大的興趣。相關的研究和討論如雨後春筍般冒出。

Ulmer等人1993年所發表的報告，可以說是最早利用DNA疫苗預防傳染病的實驗。他們將表現流感病毒nucleoprotein的DNA疫苗，以肌肉注射的方式成功地預防了實驗老鼠感染流行性感冒[4]。隨後，Wang等人證明DNA疫苗可以誘發針對HIV的免疫反應[5]。到今天，已經有許多實驗證明了DNA疫苗可以有效誘發保護力對抗許多病毒、細菌、或寄生蟲。到2007年，至少已經有兩種動物用的DNA疫苗已經獲得上市的許可：一個是用在馬的西尼羅河病毒（West Nile virus）DNA疫苗，一種是用

在鮭魚（salmon）的感染性造血壞死病（Infectious Hematopoietic Necrosis）DNA疫苗[6]。

三、DNA疫苗的優點

疫苗的種類與型式很多，各有各的優缺點〈表一〉。相較於傳統的疫苗技術，DNA疫苗有什麼優點？而除了學術上的興趣，它又有什麼值得大力研究或臨床應用的地方？

儘管生物技術的發展，已經使疫苗的開發有顯著的進步，但仍面臨許多困難。主要的困難是：活性疫苗的製造不易，使用上又有安全顧慮；去活性的疫苗又是以誘發體液性免疫反應為主（humoral immunity），部分的微生物具有細胞內生長的特性，光是體液性免疫，也就是只有抗體反應，並不足以有效預防致病原感染。即使是使用體外重組製造的抗原蛋白質用作疫苗，也可能無法產生有效的第一型MHC（MHC-I）限制的細胞毒殺性T細胞（MHC-I restricted cytotoxic cell）反應，所能提供的保護效果終究有限。

一個好的疫苗最好能夠同時引發體液性及細胞性免疫反應（cellular immunity）。體液性免疫反應主要是經由抗原呈獻細

表一、各類疫苗的比較

	減毒活性疫苗	死菌或成份疫苗	DNA疫苗
安全性	有致病的風險 免疫功能不全者不適用	高	高，但是有致癌 或其他未知風險 的疑慮
抗體反應	強	強	較弱
細胞反應	強	無	有
製造	需要嚴格品管	較簡單	簡單
儲存	低溫	低溫	室溫
製造成本	高	高	較便宜

胞（antigen presenting cell, APC）吞噬外來的抗原，經由吞噬、分解後與第二型MHC（MHC-II）分子結合，表現在抗原呈獻細胞的細胞表面上，然後藉由與CD4陽性的T細胞上的T細胞接受器（T-cell receptor）結合，活化CD4陽性T細胞。被活化的CD4陽性T細胞則可以活化B細胞，促使其製造與分泌抗體，利用抗體來中和病原菌。因為抗原為細胞外的物質，而非細胞本身合成的，所以此呈獻途徑稱為外生性途徑（exogenous pathway）。體液性免疫反應主要由B細胞產生抗體，來對抗病原體的侵略。其缺點是效果侷限於對抗細胞外的致病菌，因為抗體對於已經進入細胞內的病原菌並無多大作用。相對地，細胞性免疫反應則有不同的機轉：細胞內病原菌在有核細胞內合成的蛋白質，經由proteosome分解成胜肽（peptides）片段，並藉由antigen peptide transporters（TAP1, TAP2）等的協助，將胜肽送入內質網（endoplasmic reticulum, ER）中，與MHC-I分子結合，再送到細胞表面。同樣地藉由與T細胞接受器結合，可以活化CD8陽性的T細胞。被活化的CD8陽性T細胞，部分具有毒殺細胞的功能，故又稱為細胞毒殺性T細胞（cytotoxic T lymphocyte）。這些毒殺細胞可以殺死被病原菌感染的細胞，對抗細胞內病原菌的感染，對於消滅細胞內的病原體非常的重要。此抗原呈獻途徑稱內生性途徑（endogenous pathway）。傳統的疫苗大多是利用外來的蛋白質抗原，所以大部分的抗原都是經由外生性途徑活化免疫系統，產生的免疫反應以抗體為主，無法進入內生性途徑，不能刺激細胞毒殺性T細胞，對於存在細胞內的微生物感染，保護效果也就有限。

DNA疫苗提供我們一個新的選擇，因為DNA質體可以進入細胞內，在體內長期表現其錄製的蛋白質，這些蛋白能夠在細胞內與第一型MHC分子結合，刺激CD8陽性的細胞毒殺性T細胞。這樣的過程，與病毒自然感染時所經的途徑較為接近，可以產生

全面性的免疫反應，其中包括了體液性及細胞性免疫反應。這是DNA疫苗主要的優點之一。

除此之外，DNA疫苗還有許多優點。首先，它不含有微生物體。不論是在製作過程或是在使用過程，都不必擔心會有意外感染的情形。也不會有其他疫苗成分干擾免疫效果，或導致不良的免疫反應的問題。所以，無直接的安全顧慮是DNA疫苗的另一個優點。再者，許多病原菌的表面抗原會進行快速且頻繁的突變，而一再抗原突變的結果，將使得體內所產生的中和抗體無法辨識新生成的抗原。DNA疫苗的製造，相對地比較容易，可以輕易製造出同時具有數個基因的DNA疫苗，用來同時預防數種血清型，甚至數種致病原的感染。此外，也是由於DNA疫苗的製備，相對來說比較容易，也就比較容易爭取時效，對於製造疫苗來預防新興(emerging)或再浮現性(re-emerging)感染症，可以有及時的效果。除了病原的基因以外，還可以加上免疫佐劑的基因，加強免疫效果。除此之外，DNA疫苗的製造費用較低。而且，因為DNA疫苗在室溫下很穩定，不必考慮冷鏈(cold chain)的問題，儲存及運送較容易，尤其適用於第三世界國家。

四、DNA疫苗的設計

DNA疫苗的基本設計並不複雜。通常是將我們想要預防的病原菌的某個基因，接在適當的驅動子(promoter)之後，再利用適當的載體(vector)送入體內。CMV promoter是最常用的驅動子，因為它可以在哺乳類動物細胞內驅動表現出大量的蛋白產物。其他有關病原菌基因的設計，還牽涉有許多分子生物的技术。科學家至今已經了解有許多特別的技術，可以使DNA疫苗產生較好的效果。以下舉例說明。

（一）序列最佳化（**optimization**）

雖然自然界所有物種的蛋白質DNA密碼是一樣的（同樣的DNA序列表現出同樣的胜肽鏈），但由於不同物種的tRNA數量有所不同，所以不同DNA密碼的轉譯效率也有所差異。微生物的DNA序列不一定最適合於人體內表現，所以要將微生物的基因做成疫苗用在人體，必須先將該DNA序列最佳化，成爲適用於人體內的表現。

同樣地，RNA也有最佳化的問題。RNA序列中若有過高的G/C含量，則容易產生二級結構，阻礙蛋白的轉譯。或者有些RNA序列中有cis-acting elements。會受到其他其他基因產物的調控。例如HIV的gag蛋白有rev-responsive element，如果缺乏rev蛋白，gag不會大量表現，也會一直陷在細胞核內。若把這個部分去掉rev，就可以大量表現，此時拿來當作疫苗成功的機會較大[7]。

（二）CpG 序列

DNA本身的一些特性可以決定該DNA疫苗是否會引發好的免疫反應。大腸桿菌單股DNA容易引起B細胞多發性活化（polyclonal activation）的現象，若經DNase處理過，則此現象即會消失。有趣的是，若改用哺乳動物的DNA（如牛胸腺DNA），則無此種現象[8]。顯然低等生物的DNA與高等生物DNA之間存在著些許差異，造成在哺乳動物引發免疫反應的程度有明顯不同。1995年首先有人發現，細菌DNA特別容易引起免疫反應的原因主要是在細菌DNA中，CpG雙核甘酸的位置通常沒有甲基化，而哺乳動物則有[9]。此表示哺乳動物的免疫系統會針對沒有甲基化的CpG產生多發性活化的反應。這樣的CpG結構小段（CpG motif），也稱作免疫刺激序列（immunostimulatory sequence, ISS），可以激發非特異性免疫系統，產生一系列的細胞激素，包

括IL-6、IL-12、以及IFN- α 、IFN- β 等等，在DNA疫苗的免疫機轉上，佔有重要的地位[10-12]。加入CpG motif，有可能可以提高DNA疫苗的免疫效果。

（三）不表現的DNA序列

許多微生物的基因當中，含有5端或3端的不表現序列（UTR, untranslated region）。這些序列雖然不表現，但可以調控微生物基因的表現。把這些序列加到DNA疫苗中，也有可能可以增加微生物基因的表現效率與疫苗的效果。同樣的道理，一般mRNA所擁有的poly-A tail，可以增加mRNA的穩定度。有研究發現，B型肝炎的DNA疫苗若加入poly A tail，確實可以增加抗原的表現與抗體的產生[13]。

五、DNA疫苗載體

目前比較常用的DNA疫苗載體有以下數種：

（一）質體（plasmid）載體

DNA疫苗最常用的設計是利用雙股環狀的質體（plasmid）來當作載體。一般是將微生物具有抗原性的蛋白基因放入質體中。為使該質體可以大量表現該基因，產生大量的蛋白質產物，該質體必須具有一個很強的驅動子（promoter）。這也是DNA疫苗的先決條件。不同的驅動子，有不同的蛋白質表現量。表現量高而穩定的病毒驅動子，例如CMV（cytomegalovirus）或RSV（Rous sarcoma virus）驅動子，是目前最常用的兩種DNA疫苗驅動子。除此之外，質體中尚必須有複製起始點以及抗藥性基因，以便可以在細菌中大量製造及篩選。

而DNA疫苗最簡易的使用方法是將此含有微生物DNA的質體，溶於生理食鹽水或其它的溶液，然後以肌肉注射的方式送入

肌肉細胞內。肌肉注射以後，肌細胞會自動將此質體帶入細胞內，並進行轉錄及轉譯的工作。

DNA疫苗除了本身的設計以外，溶解DNA所用的溶液、質體的形式及投予的路徑等因素都會影響質體DNA在體內表現的程度。除了肌肉注射，DNA疫苗也可以用皮下或皮內注射投予。另外，基因槍是將質體DNA附著在金質的小珠（gold beads）上，再利用物理的力量直接打入細胞內。利用基因槍可以減少DNA疫苗的注射量，或者獲得較佳的免疫反應，因為基因槍可以把DNA疫苗直接送入細胞內，效率較高[14]。除此之外，也有人嘗試以靜脈注射、口服後經由胃黏膜吸收、甚至經由鼻黏膜或氣管內投予。不過這些實驗大多是使用reporter gene的表現情形來判定，是否能引發免疫反應必須更進一步的研究。將DNA與微脂體（liposome）或lipofectin混合在一起，也可達到以靜脈注射、腹腔注射、或其他途徑給予的目的[15]。不同的施打方式，產生的免疫反應可能會有所不同。目前的研究顯示，肌肉注射應該是一個理想的注射方式，因為它使用最方便，也可以引起足夠的免疫反應。此外，肌肉注射的結果主要是以TH-1反應為主；相對的，以基因槍施打的核酸疫苗，則主要是誘發TH-2反應[16]。

（二）病毒載體

利用病毒會感染宿主細胞的特性，可以將DNA疫苗帶入體內。經過適當的設計以後，製造出會感染人或動物體，卻不會致病的病毒載體。將DNA疫苗插入到這類病毒載體的基因體之中，當病毒感染人或動物體時，便會順便將設計好的DNA疫苗一起帶入體內，並在體內表現成抗原，引起宿主的免疫反應。

常用的病毒載體有反轉錄病毒（retrovirus）及腺相關病毒（adeno-associated virus）等等。利用病毒載體的主要問題是，病

毒載體的製備及純化過程較為複雜，並且病毒載體也有可能誘發宿主的免疫反應，甚至有安全性的顧慮，這些問題限制了它的應用。不過病毒載體的應用在DNA疫苗，甚至更廣泛的基因治療領域內，仍有十分值得重視的角色。

（三）細菌載體

某些細菌會在人或動物體的細胞內繁殖，我們可以利用基因工程的技術，設計製造出一些會感染人體但是不會致病的減毒細菌（attenuated bacteria），再將抗原的DNA插入到其基因體之中。使其在感染人或動物體的同時，順便將該DNA帶入體內，達到體內表現並誘發免疫反應的目的。最早的實驗可能是 Sizemore 等人於1995年，利用志賀氏菌（*Shigella*）攜帶大腸桿菌的 β -galactosidase基因經由鼻腔（intranasal）送入老鼠體內，發現可以產生 β -galactosidase的抗體及淋巴增生反應[17]。此外，也有人使用低致病性的沙門桿菌（*Salmonella typhimurium*）來攜帶李斯特菌（*Listeria monocytogenes*）的基因，製成口服的疫苗[18]。

六、DNA疫苗引發免疫反應的可能分子機制

一般相信，DNA疫苗的基本原理是，當DNA疫苗注射進入體內以後，便會利用宿主體內的工具與材料進行轉錄及轉譯的工作，產生蛋白質。此蛋白質產物再進一步誘發宿主體內的免疫反應。然而這當中仍有許多細節值得探討。除了經由傳統的蛋白質表現途徑，是否有其他新的表現途徑可以引發免疫細胞的活化，至今沒有確定的答案。DNA疫苗在肌細胞內的產物量很低，可能只有picogram或nanogram的量。動物實驗觀察到的免疫反應，卻遠大於這樣微量的蛋白質可以誘發的程度。而且，肌細胞本身並不是一種好的抗原呈獻細胞，雖然利用組織切片染色的方

式可以證明蛋白質可以由肌肉細胞產生，但是無論是在肌肉母細胞（myoblast）或是肌肉小束（myotube），它們表現MHC-I及MHC-II分子的能力並不好，而表現其他附著分子（adhesion molecule）的能力也不好。更難以說明DNA疫苗免疫反應的機制。可能的解釋包括：DNA可能直接進入骨髓衍生的抗原呈獻細胞中，但更可能的是DNA由肌肉細胞所吸收，再將產生的蛋白質（或DNA本身）傳給專業性抗原呈獻細胞，而由此細胞產生MHC-I或MHC-II限制的T細胞反應。從這個角度來思考，很可能有一些效率較佳的抗原呈獻細胞參予在DNA疫苗的免疫反應中。

目前已有實驗證明，若先在試管中使流行性感冒病毒的核蛋白（nucleoprotein）DNA疫苗在肌肉細胞中表現，只要再將這些細胞打入未受感染naive老鼠的四頭肌中，該老鼠即可產生很好的抗感冒病毒的免疫力。更進一步，利用不同H-2 haplotype的老鼠建立出混種老鼠（chimera mice）。此老鼠先經放射線照射而後植入另一品系老鼠的骨髓細胞，使混種老鼠的肌肉細胞表現原來的H-2 haplotype，但骨髓衍生的（bone marrow derived）抗原呈獻細胞卻表現另一H-2 haplotype。由此實驗結果得知，引發細胞毒殺T細胞反應（CTL）是來自骨髓衍生的抗原呈獻細胞（APC）而非肌肉細胞本身。這與我們一般所了解的抗原呈獻的途徑相當的不同。究竟肌肉細胞如何將合成好的蛋白質或是質體由肌肉細胞中直接分泌出來，而交由抗原呈獻細胞的MHC-I分子呈獻給細胞毒殺T細胞認識，目前尚不清楚。

至於注射入的DNA疫苗，在體內可以持續表現多久的時間，則受許多因素影響[19]。在Wolff的研究中，打入pRSV-L質體，可以在老鼠的肌肉細胞中表現出Luciferase活性的時間，長達19個月以上[20]。由此可以推測，DNA的表現可以維持老鼠的一生，因為19個月對老鼠來說，已經接近自然死亡的時間。

七、調節DNA疫苗免疫反應的方法

DNA疫苗並非用在各種疾病的預防上，都能奏效。有時還需要有免疫佐劑（adjuvant）或其他輔助刺激分子的幫忙，才能產生較好的免疫反應。有一個例子是在施打DNA疫苗前先在肌肉同一位置打入cardiotoxin。Cardiotoxin是由蛇毒中萃取出來的成份，可以引發肌肉纖維的再生，但不會破壞血管的組織，也不會傷害到附近負責肌肉細胞再生的衛星細胞（satellite cells）。經由cardiotoxin預先破壞肌肉細胞的處理後，抗B型肝炎表面抗體（HBsAg）的濃度很快就上升了。相對的，不先打cardiotoxin而只打DNA疫苗，則晚10天才測到抗B型肝炎表面抗體，並且抗體的量低了很多[21]。細胞激素（cytokine）也可當作DNA疫苗的佐劑。若同時打入IL-2或GM-CSF的質體和欲表現蛋白質的質體，即可大大的增加對抗該蛋白質的抗體和細胞毒殺性T細胞（CTL）反應。不同的細胞激素也有不同的免疫效果；例如IL-4質體可以使免疫反應往Th-2的形式發展。反之，IL-2質體則可以往Th-1發展。Chow等人曾經利用同時注射表現IL-12及IFN- γ 的質體，使B型肝炎病毒DNA疫苗誘發的免疫反應偏重Th1反應[22]。而在過敏疾病的治療上，若在肺黏膜進行IFN- γ 基因殖入的方法，則可以抑制老鼠的肺部過敏反應。由此可知，細胞激素質體不但可增進免疫反應，同時可以調節免疫反應的形式，使由Th-1轉變成Th-2，或相反的使Th-2轉變成Th-1。

熱休克蛋白（heat shock protein, HSP）是一群結構互相類似，而且普遍存在於各種生物的蛋白質。它們的功能主要是和細胞內蛋白質的摺疊（folding）及運輸（transportation）有關。當生物體處在壓力（stress）底下時，它們的表現量會增加。這種現象不論是在真核生物或是原核生物都是一樣的。有越來越多的研究顯示，熱休克蛋白實際上是許多病原菌的重要抗原[23]。一

個合理的解釋是，病原菌在感染宿主的過程中，因為受到宿主免疫反應的壓力，而大量表現出熱休克蛋白。這些大量表現的熱休克蛋白，誘發了宿主對它們產生了抗體等免疫反應。事實上，在一些細菌、原蟲、或線蟲的感染中，都會產生熱休克蛋白65及70（HSP65, HSP70）的抗體及T細胞反應[24]。這些針對熱休克蛋白的免疫力並不具備物種特異性，這些特性剛好讓它可以拿來作為疫苗的成分或免疫佐劑使用。已經有一些實驗證實，利用熱休克蛋白65及70與病原菌抗原的融合蛋白，可以加強具特異性的免疫反應，包括體液性與細胞性免疫反應[25]。

另外有些腫瘤的DNA疫苗（如CEA plasmid），若加上輔助刺激分子（costimulator）的質體（如B7-I），則可以使抗癌能力大大提升。因癌症之所以能逃避免疫系統，一個重要的原因是其輔助刺激分子的表現量很低，將輔助刺激分子和腫瘤抗原質體一起打入體內，即可增加抗癌的免疫力了[26]。

Sun等人的研究發現結合昆蟲的DNA與未甲基化的CpG可以作為很好的免疫佐劑，其效果甚至於比Freund佐劑更好[27]。Sparwasser等人的研究顯示，CpG可以刺激樹突細胞（dendritic cell）成熟並活化[28]，由此除了進一步證實CpG結構小段可以幫助DNA疫苗誘發免疫反應以外，更可以推測樹突細胞在DNA疫苗的作用機轉中扮演重要的角色。1997年，Chu等人更進一步發現，CpG結構小段可以使老鼠對雞蛋lysozyme蛋白的免疫反應，由Th2轉變為以Th1反應為主[29]。

由此看來，DNA疫苗打入人體後，其誘發免疫反應的機制應分兩個成份來考慮：第一是轉訊單位（transcription unit），即該質體製造出的蛋白質量；另一方面則是佐劑單位（adjuvant unit）。此乃指質體的骨架中是否含有特別的核酸序列，可以刺激抗原呈獻細胞或體細胞產生高量IFN及IL-12。換個角度來說，就

是DNA疫苗本身可以作為它自己的佐劑。我們現在仍不十分清楚轉訊單位和佐劑單位各佔有多大的角色，以及它們是如何相互作用的，包括佐劑單位的數量及處在質體中的確實位置及其如何影響免疫反應的表現。這些都需要更進一步的研究才能回答。

八、DNA疫苗預防傳染病的應用

DNA疫苗應用的領域很廣，至今已經被用在預防至少數十種傳染病的實驗上[30-32]。部分已經用在動物的養殖業上[33,34]，其中包括病毒、細菌及原蟲等各種型式微生物的感染症。也有人把DNA疫苗用在部分傳染病的治療上。此外它也被用在某些癌症的預防或治療上[35]。

(一) B型肝炎

B型肝炎病毒(HBV)的DNA疫苗是目前被研究得最詳細的DNA疫苗之一。現行B型肝炎疫苗的成分是以基因工程技術合成的表面抗原製成。一般而言，這種疫苗的效果相當不錯。但是免疫力正常的年輕人仍有少於5%的人無法產生足夠的抗體。研究發現，利用肌肉注射B型肝炎病毒DNA疫苗即可產生較好的免疫保護：同時產生抗HBV的抗體及細胞毒殺性T細胞反應[36]。在B型肝炎病毒DNA疫苗中，CpG結構小段是很好的免疫刺激劑，它加強了B型肝炎病毒DNA疫苗的免疫反應[37]。除了動物實驗，B型肝炎病毒DNA疫苗的人體實驗，包括用在預防及治療，都已經展開。對於一部份在接受傳統疫苗注射之後，無法產生足夠保護力的個體，DNA疫苗也有不錯的效果[38,39]。不過在黑猩猩的實驗顯示，B型肝炎病毒DNA疫苗的效果，依賴的DNA量很大，而且必須一再的追加注射才能維持長期的免疫力[40]。這似乎限制了B肝DNA疫苗的實用性。

除了用在預防B型肝炎病毒感染，也有人利用B型肝炎病毒DNA疫苗來治療B型肝炎。在一個B型肝炎病毒轉殖鼠的研究當中，B型肝炎病毒DNA疫苗成功地誘發了B型肝炎病毒表面抗體，不但清除了血液中的B型肝炎病毒表面抗原，肝細胞中B型肝炎病毒的mRNA也消失，同時並不會對肝細胞本身造成傷害，表示具有B型肝炎病毒特異性的T細胞也參與其中的反應[41]。除了B型肝炎以外，也有許多人研究DNA疫苗在C型肝炎的應用[42]。

（二）流行性感冒病毒（Influenza）

流行性感冒病毒的一個重要特徵是它會不斷的突變，主要是其hemagglutinin 及neuraminidase兩個表面蛋白會不斷變異，出現新的病毒株，進而導致大規模的流行。流行性感冒病毒的核蛋白（nucleoproteins, NP），相對地比較不會有變異，可能可以產生跨種病毒的保護力。可惜在自然感染下，核蛋白本身並不足以產生足夠的免疫力，保護宿主免於感染。

近年來H5N1等禽流感（avian flu）的威脅，更讓專家們急於找到一種可以快速生產效果又可靠的流感疫苗。現行的去活性疫苗注射，必須每年預測當年可能流行的病毒株，然後再進行疫苗的製造。現有流感疫苗是在雞的胚胎中製造，製造的過程加上各種測試，以及運送至全球各地，至少需要六到九個月的時間。每年流感疫苗的注射時間都很緊迫，若遇到突發的大流行，現有的疫苗製造往往緩不濟急。一旦疫苗工廠出現品管的問題，連季節性流感都可能出現沒有疫苗可用的窘境。另外，如果流行的流感病毒株預測錯誤，或有全新的病毒株出現，則現有的流感疫苗可能無效。就這些角度來看，DNA疫苗確實提供了許多優勢，因為流感病的hemagglutinin基因可以很輕易的以分子生物學的技術複製與放大（cloned and amplified），解決了時間上的急迫性。

事實上，流行性感冒病毒是DNA疫苗最早的實驗對象之一。很早就有人成功地利用流行性感冒病毒的hemagglutinin (H7) 基因，在雞身上產生保護力[43]。流感的DNA疫苗，也已經被證明可以有效的在靈長動物誘發足夠的免疫反應[44]。雖然早年的實驗顯示，DNA疫苗在人體可能不能產生足夠的抗體反應，最近的研究發現，使用基因槍 (gene gun) 可以有效提高了人體產生流感病毒抗體的情況[45]。可惜，抗體產生需要大約兩個月的時間，這又顯得緩不濟急。也有部分的研究發現，流感病毒的核蛋白基因的DNA疫苗，並不能提供足夠的保護力[46]。可見這方面仍存在許多不確定性，也需要更多的研究。此外，針對流行性感冒病毒會不斷突變的問題，曾經有人利用含有流行性感冒病毒核蛋白基因的DNA疫苗，在老鼠體內誘發出針對不同種 (發生了 antigenic drift) 的A型流行性感冒病毒的保護力[47]。這樣的結果若證明能應用在人體身上，將是流感的預防工作上一個很重要的突破，因為解決了流感病毒經常突變的問題。

(三) 人類免疫不全病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV)

雖然抗愛滋病藥物的研發，近年來愛滋病的治療已經有許多進展。但是，抗病毒藥物的副作用很大：愛滋病毒會出現抗藥性；既使藥物控制良好，一旦停藥，病毒又將增生，甚至發病；再加上藥物的費用很昂貴，大部分愛滋病盛行的國家都負擔不起。這些因素加在一起，使得發展一種有效的愛滋病毒疫苗，仍然是值得努力而且有可能奏效的方向。

愛滋病毒疫苗的研發至今已經有許多進展，但是，愛滋病毒疫苗的研發也面對其它許多難以解決的難題。首先，活性減毒疫苗的危險性極高，很少人相信可以製造出一種安全有效的活性愛

滋病毒疫苗。其次，愛滋病毒破壞的對象就是宿主的免疫系統本身，即使是自然感染，愛滋病毒也不會產生免疫力；而且，愛滋病毒會一再突變、它還可以把基因插入（integrate）到宿主的基因體中、自然界中可供研究的動物模式又不多或不方便使用等等。至今，有關病毒成份疫苗（subunit vaccine）的研究非常多，可惜幾乎所有的愛滋病毒疫苗都未能有效預防愛滋病毒感染[48]。所以，即使愛滋病毒可以說是人類有史以來研究得最透徹的病毒之一，專家們仍然找不出一個有效的方法，包括各種傳統的疫苗技術，來預防它的感染[49]。DNA疫苗的進展，給愛滋病毒感染的預防帶來許多希望[50]。

利用DNA疫苗的技術，可以把愛滋病毒致病的關鍵基因剔除，而取其結構蛋白基因（例如gag, env）製成疫苗。現有的研究，確實也有部分令人興奮的結果。例如，在一些以恆河猴（rhesus macaque）作為實驗對象的研究中，以愛滋病毒的gp160基因為主成份的DNA疫苗，可以保護恆河猴，使其免於被人類免疫不全病毒（human immunodeficiency virus, HIV）-猿類免疫不全病毒（simian immunodeficiency virus, SIV）混種病毒（chimeric virus of HIV and SIV, SHIV）的感染[51]。另一個實驗中，黑猩猩（chimpanzee）在接受以人類免疫不全病毒的gp160及gag-pol基因製成的DNA疫苗以後，獲得了免受其他型人類免疫不全病毒感染的免疫力[52]。類似的實驗很多，可惜結果並不一致。主要的關鍵在於DNA疫苗所使用的策略，以及所選擇的病毒株有關。其中，這類實驗面臨的一個困難是，人類免疫不全病毒（HIV）幾乎不會感染恆河猴，會感染猿類動物的是猿類免疫不全病毒（SIV），但是一開始卻不可能用人類來做這類的實驗，所以只好以小動物來做實驗[53]。比較好的動物實驗模式可能是用猿類免疫不全病毒（SIV）搭配非人類靈長類動物，或用人類

免疫不全病毒（HIV）與猿類免疫不全病毒（SIV）的混種病毒（SHIV）搭配非人類靈長類動物的動物模式，來代替實際的人類免疫不全病毒（HIV）／人類模式。然而，這樣的動物模式難免失真，是否可以代表人類受到愛滋病毒感染的實際情形，其實仍有疑問。事實上，近年來愛滋病毒DNA疫苗的人體實驗已經展開，若干個初步的實驗已經證實了愛滋病毒DNA疫苗的安全性[54]。卻也有部分實驗證明愛滋病毒會一再突變，最終躲過DNA疫苗所誘發的細胞性免疫力，導致疫苗失敗[55]。

和用在預防其他的傳染病一樣，愛滋病毒DNA疫苗的效果也可以用細胞激素來加強。在一個實驗中，同時施打IL-2的基因，可以讓愛滋病毒gag及env基因的DNA疫苗效果加強，產生更好的抗體及細胞毒殺性T細胞反應，並且避免愛滋病症狀的出現[56]。

（四）結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）

結核病至今仍是全世界最重要的傳染性疾病之一，尤其在愛滋病及其他免疫力缺陷病患的數目增加以後，結核病的重要性又逐漸提高。抗藥性結核菌的出現及逐漸普遍，也使得預防結核菌感染日形重要。卡介苗（bacille Calmette-Guérin, BCG）是目前最常用來預防肺結核的疫苗，但有關卡介苗效果的研究，有的是完全無效，有的則有80%的保護力。目前普遍接受的觀念是，卡介苗可以預防嚴重的結核菌感染，例如結核菌腦膜炎或彌散性結核菌感染，但是並不能預防所有的結核菌感染。另外一方面，卡介苗的施打有一個明顯的壞處，那就是使得往後的結核菌素皮膚測驗（PPD skin test）變得難以判讀。所以，發展更好的結核菌疫苗有很高的必要性。

在結核菌的慢性感染中，結核菌通常會表現出一些感染晚期特有的蛋白，例如19-kDa抗原、PhoS、及熱休克蛋白10、65、70

等等[25]。這些抗原可以引起強烈的免疫反應[57]，可能可以用作DNA疫苗的主要成份。動物實驗已經證實，含有熱休克蛋白65的DNA疫苗，施打在小鼠身上以後，可以減少感染後的結核菌量[58]。Th1細胞反應在結核菌感染的控制上非常重要，而DNA疫苗可以誘發強烈的Th1細胞反應，應是可以減少隨後感染後細菌量的主要原因。除了預防，也有人把DNA疫苗用在結核菌感染的治療上。Lowrie DB等人的研究顯示，含有HSP65的DNA疫苗用在感染後的動物，可以減少動物體內的結核菌量，並增強抗結核菌藥物的療效，使得治療的時間可以縮短[59]。這樣的結果有很高的臨床價值，因為結核菌的治療曠日費時，治療不完全又容易導致抗藥性結核菌的產生，若能藉由DNA疫苗來提昇治療的效果，並縮短治療所需的時程，將可以克服這些問題。

結核菌的DNA疫苗，雖然目前已經有一些不錯的實驗結果，但與全面成功仍有極大距離。為達到有效的保護力，光靠DNA疫苗似乎有所不足，仍需搭配傳統的蛋白質疫苗（例如傳統的卡介苗）作為追加（booster）[60]。其他可能的應用方式，還包括結合結核菌的DNA疫苗或細胞激素如IL-12等，合併或系列使用[61]，有可能達到比單獨施打卡介苗更好的保護力。

（五）瘧疾（Malaria）

雖然臺灣地區已經沒有本土性的瘧疾，但以全球的角度觀之，瘧疾仍是今天人類健康最大的威脅之一。非洲、南亞等熱帶地區，瘧疾仍然十分猖獗。同樣的，近年來抗藥性瘧疾的浮現及普遍化，也使得瘧疾的預防不再可以輕忽。

雖然抗瘧疾抗體也有一定的角色，瘧疾的預防還是要靠細胞性免疫。瘧疾的DNA疫苗已經有許多成功的老鼠及靈長類動物實驗。1998年更有一個人體實驗證明，瘧疾的DNA疫苗可以在人體產生具特異性的毒殺細胞反應（CTL）[62]。接受過DNA疫苗的

人在受到抗原刺激以後，會出現免疫增強的現象[63]。

(六) 人類乳突瘤病毒 (HPV) 感染與子宮頸癌

除了用做預防，DNA疫苗也被用在某些疾病的治療上。子宮頸癌的DNA疫苗是一個最好的例子。子宮頸癌是人類重要的癌症之一，就發生率來說它是全球女性前幾名的癌症。絕大部分的子宮頸癌與人類乳突瘤病毒 (HPV) 的感染有關[64]，預防人類乳突瘤病毒 (HPV) 的感染就可以預防子宮頸癌的發生。目前已經有兩種人類乳突瘤病毒 (HPV) 的感染疫苗可以使用 (Gardasil 與Cervarix)，它們都是利用HPV的L1蛋白來誘發人體的免疫反應。不過這些子宮頸癌疫苗成本昂貴，需要反覆注射，只針對特定的HPV種類有效，尤其對於已經感染HPV的人甚至已經形成子宮頸癌的病患，都不適用。所以，即使今天已經有子宮頸癌疫苗可以使用，子宮頸癌的DNA疫苗研究，一直沒有中斷。

絕大部份子宮頸癌組織裡，都有人類乳突瘤病毒的E6與E7蛋白表現，利用針對這些蛋白而製造的DNA疫苗，可以誘發人體對這兩個蛋白的免疫反應，尤其是T細胞免疫反應，進一步誘導人體免疫系統攻擊癌細胞，達到治療的效果。這樣的概念，為子宮頸癌或其他癌症的治療提供了新的方向，但是E6或E7本身會使細胞癌化，如何讓這些蛋白在表現之後可以誘發免疫反應，但是不會導致細胞癌化，是一個非常重要的課題。這部分可以藉由修改E6或E7的DNA，使其失去致癌能力[65]。子宮頸癌的DNA疫苗概念性研究，已經陸陸續續被驗證，大部分都呈現有潛力的結果[66]。不過最常遇到的問題還是DNA疫苗誘發的免疫反應較弱。目前也已經有許多研究，探討如何增強DNA疫苗的免疫反應。舉例來說，如何增加呈現抗原的樹突細胞 (dendritic cells)、促進樹突細胞的抗原呈現功能、以及如何強化樹突細胞與T細胞的交互作用等等[67]。

九、DNA疫苗的副作用及毒性

進入體內的質體DNA會不會插入宿主的染色體中？如果可以，會不會恰巧活化某個致癌基因（*oncogene*）？或抑制了某個腫瘤抑制基因（*tumor suppressor gene*）而導致細胞的癌化？事實上，這樣的機會是很低的。分析發現，打入老鼠四頭肌（*quadriceps*）的質體只存在其四頭肌及腿後腱肌（*hamstrings*）中，在其它器官或組織並無法偵測到質體的存在。而且大部分打入的質體DNA都很快就被破壞掉。此外，質體存在的方式為游離態的形式（*episomal form*），非插入染色體的形式（*integral form*）。事實上，在不會分裂的細胞中，質體並沒有機會插入染色體中。據估計，由於DNA疫苗注射造成插入，而使宿主細胞產生突變的機會，遠遠小於自然突變機會一千倍[68]。這些實驗的結果，雖不完全排除潛在的危險性，但是提供了我們對DNA疫苗未來臨床應用的更多信心與期待。

另外一個重要的問題是：DNA疫苗是否會在體內產生大量的抗DNA抗體，而造成自體免疫疾病？哺乳動物本身的DNA，並不會產生抗DNA抗體。但是在正常人類血清中，可以測到抗細菌DNA抗體。雖然細菌DNA在哺乳動物體內會造成抗DNA抗體的產生，但是在正常老鼠中此抗細菌DNA抗體，卻不會與哺乳動物的DNA產生交叉反應（*cross reaction*）。所以在正常老鼠並不會造成自體免疫性疾病。令人興奮的是，若在有自體免疫傾向的NZB/WFI老鼠，打人大腸桿菌的DNA，則會產生「好」的抗DNA抗體。此抗體不但不會導致自體免疫疾病，它甚至可以減緩疾病產生的蛋白尿，並且可以降低死亡率。換句話說，現有的研究顯示，DNA疫苗在哺乳動物體內，雖會產生抗細菌DNA抗體，但是卻不會造成自體免疫疾病，甚至在自體免疫疾病的老鼠的發病過程中，可以扮演治療的角色[69]。

另外一個可能的問題是，如果外來的抗原長期在體內表現，有沒有可能會導致免疫耐受性（immune tolerance）產生？反而阻礙了宿主自然的免疫反應。還好到目前為止，除了luciferase reporter gene以外，並沒有任何DNA疫苗的動物模式研究顯示會有這種現象。Luciferase可能因為是免疫性特別低，才可以幾乎無限期地表現，導致出現免疫耐受性的現象。

疫苗的施打，一般是在學齡前的兒童身上進行。但最近研究發現將瘧疾的DNA疫苗注射到剛出生2~5天的老鼠身上，會造成老鼠無法產生抗瘧疾抗體。但此現象在蛋白質疫苗中並不會發生。由此可知DNA疫苗與傳統的疫苗相當不同。在更進一步分析其抗體的抗原決定位種類（epitope type）時發現，DNA疫苗在成鼠所造成的免疫反應；其所認識的抗原決定位（epitope）與由蛋白質疫苗所產生的不同。此研究在DNA疫苗的應用中相當的重要，更進一步去探討是否DNA疫苗會導致免疫癱瘓，是相當重要的。

十、結論

DNA疫苗是一個很有潛力的疫苗技術。但是，至今對於其免疫機制，臨床效果，以及可能導致的副作用，仍然存在有許多疑問，需要更多的研究及長期仔細的評估。部分人體實驗也顯示DNA疫苗在人體的免疫效果，似乎不如在動物體內的顯著，使得DNA疫苗的臨床廣泛使用蒙上一層陰影。雖然如此，此項新的疫苗方式畢竟突破了傳統疫苗相當多的限制，提供了一個新的領域。對於至今仍然盛行卻缺乏有效疫苗的傳染病，DNA疫苗的巧妙應用，有機會有效預防或者治療傳染病，DNA疫苗仍然是一個值得研究發展的方向。

【作者簡介】

呂俊毅

◎現職

臺大醫院小兒部主治醫師

◎學歷

臺大醫學院臨床醫學研究所博士

中國醫藥學院醫學系

◎經歷

臺大醫院小兒部住院醫師

國衛院傳染病臨床與研究訓練班

美國國家衛生研究院（NIH）過敏與感染研究所（NIAID）分子病毒實驗室研博士 後研究員



【參考文獻】

1. Atanasiu P, Orth G, Rebiere JP, Boiron M, Paoletti C. [Production of tumors in the hamster by inoculation of desoxyribonucleic acid extracted from tissue cultures infected with polyoma virus.]. *Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des sciences.* 1962; 254: 4228-30.
2. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science (New York, NY.* 1990; 247 (4949 Pt 1) : 1465-8.
3. Tang DC, DeVit M, Johnston SA. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature.* 1992; 356 (6365) : 152-4.
4. Ulmer JB, Donnelly JJ, Parker SE, Rhodes GH, Felgner PL, Dworki VJ, et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science (New York, NY.* 1993; 259 (5102) : 1745-9.
5. Wang B, Ugen KE, Srikantan V, Agadjanyan MG, Dang K, Refaeli Y, et al. Gene inoculation generates immune responses against human immunodeficiency virus type 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1993; 90 (9) : 4156-60.
6. Laddy DJ, Weiner DB. From plasmids to protection: a review of DNA vaccines against infectious diseases. *International reviews of immunology.* 2006; 25 (3-4) : 99-123.
7. Qiu JT, Song R, Dettenhofer M, Tian C, August T, Felber BK, et al. Evaluation of novel human immunodeficiency virus type 1 Gag DNA vaccines for protein expression in mammalian cells and induction of immune responses. *Journal of virology.* 1999; 73 (11) : 9145-52.
8. Shimada S, Yano O, Tokunaga T. In vivo augmentation of natural killer cell activity with a deoxyribonucleic acid fraction of BCG. *Jpn J Cancer Res.* 1986; 77 (8) : 808-16.
9. Krieg AM, Yi AK, Matson S, Waldschmidt TJ, Bishop GA, Teasdale R, et al. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature.* 1995; 374 (6522) : 546-9.

10. Sato Y, Roman M, Tighe H, Lee D, Corr M, Nguyen MD, et al. Immunostimulatory DNA sequences necessary for effective intradermal gene immunization. *Science* (New York, NY. 1996; 273 (5273) : 352-4.
11. Kojima Y, Xin KQ, Ooki T, Hamajima K, Oikawa T, Shinoda K, et al. Adjuvant effect of multi-CpG motifs on an HIV-1 DNA vaccine. *Vaccine*. 2002; 20 (23-24) : 2857-65.
12. Klinman DM, Yamshchikov G, Ishigatsubo Y. Contribution of CpG motifs to the immunogenicity of DNA vaccines. *J Immunol*. 1997; 158 (8) : 3635-9.
13. Zinckgraf JW, Silbart LK. Modulating gene expression using DNA vaccines with different 3'-UTRs influences antibody titer, seroconversion and cytokine profiles. *Vaccine*. 2003; 21 (15) : 1640-9.
14. Han R, Reed CA, Cladel NM, Christensen ND. Immunization of rabbits with cottontail rabbit papillomavirus E1 and E2 genes: protective immunity induced by gene gun-mediated intracutaneous delivery but not by intramuscular injection. *Vaccine*. 2000; 18 (26) : 2937-44.
15. McCluskie MJ, Brazolot Millan CL, Gramzinski RA, Robinson HL, Santoro JC, Fuller JT, et al. Route and method of delivery of DNA vaccine influence immune responses in mice and non-human primates. *Molecular medicine* (Cambridge, Mass. 1999; 5 (5) : 287-300.
16. Feltquate DM, Heaney S, Webster RG, Robinson HL. Different T helper cell types and antibody isotypes generated by saline and gene gun DNA immunization. *J Immunol*. 1997; 158 (5) : 2278-84.
17. Sizemore DR, Branstrom AA, Sadoff JC. Attenuated *Shigella* as a DNA delivery vehicle for DNA-mediated immunization. *Science* (New York, NY. 1995; 270 (5234) : 299-302.
18. Darji A, Guzman CA, Gerstel B, Wachholz P, Timmis KN, Wehland J, et al. Oral somatic transgene vaccination using attenuated *S. typhimurium*. *Cell*. 1997; 91 (6) : 765-75.
19. Molnar MJ, Gilbert R, Lu Y, Liu AB, Guo A, Larochelle N, et al. Factors influencing the efficacy, longevity, and safety of electroporation-assisted plasmid-based gene transfer into mouse muscles. *Mol Ther*. 2004; 10 (3) : 447-55.

20. Wolff JA, Ludtke JJ, Acsadi G, Williams P, Jani A. Long-term persistence of plasmid DNA and foreign gene expression in mouse muscle. *Human molecular genetics*. 1992; 1 (6) : 363-9.
21. Fomsgaard A, Nielsen HV, Nielsen C, Johansson K, Machuca R, Bruun L, et al. Comparisons of DNA-mediated immunization procedures directed against surface glycoproteins of human immunodeficiency virus type-1 and hepatitis B virus. *Apmis*. 1998; 106 (6) : 636-46.
22. Chow YH, Chiang BL, Lee YL, Chi WK, Lin WC, Chen YT, et al. Development of Th1 and Th2 populations and the nature of immune responses to hepatitis B virus DNA vaccines can be modulated by codelivery of various cytokine genes. *J Immunol*. 1998; 160 (3) : 1320-9.
23. Zugel U, Kaufmann SH. Immune response against heat shock proteins in infectious diseases. *Immunobiology*. 1999; 201 (1) : 22-35.
24. Young RA. Stress proteins and immunology. *Annual review of immunology*. 1990; 8: 401-20.
25. Silva CL. The potential use of heat-shock proteins to vaccinate against mycobacterial infections. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 1999; 1 (6) : 429-35.
26. Conry RM, Widera G, LoBuglio AF, Fuller JT, Moore SE, Barlow DL, et al. Selected strategies to augment polynucleotide immunization. *Gene therapy*. 1996; 3 (1) : 67-74.
27. Sun S, Kishimoto H, Sprent J. DNA as an adjuvant: capacity of insect DNA and synthetic oligodeoxynucleotides to augment T cell responses to specific antigen. *The Journal of experimental medicine*. 1998; 187 (7) : 1145-50.
28. Sparwasser T, Vabulas RM, Villmow B, Lipford GB, Wagner H. Bacterial CpG-DNA activates dendritic cells in vivo: T helper cell-independent cytotoxic T cell responses to soluble proteins. *European journal of immunology*. 2000; 30 (12) : 3591-7.
29. Chu RS, Targoni OS, Krieg AM, Lehmann PV, Harding CV. CpG oligodeoxynucleotides act as adjuvants that switch on T helper 1 (Th1) immunity. *The Journal of experimental medicine*. 1997; 186 (10) : 1623-31.

30. Davis HL, McCluskie MJ. DNA vaccines for viral diseases. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 1999; 1 (1) : 7-21.
31. Chattergoon M, Boyer J, Weiner DB. Genetic immunization: a new era in vaccines and immune therapeutics. *Faseb J*. 1997; 11 (10) : 753-63.
32. Lowe DB, Shearer MH, Kennedy RC. DNA vaccines: successes and limitations in cancer and infectious disease. *Journal of cellular biochemistry*. 2006; 98 (2) : 235-42.
33. Haygreen L, Davison F, Kaiser P. DNA vaccines for poultry: the jump from theory to practice. *Expert review of vaccines*. 2005; 4 (1) : 51-62.
34. Heppell J, Davis HL. Application of DNA vaccine technology to aquaculture. *Advanced drug delivery reviews*. 2000; 43 (1) : 29-43.
35. Lowe DB, Shearer MH, Jumper CA, Kennedy RC. Towards progress on DNA vaccines for cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2007.
36. Geissler M, Tokushige K, Chante CC, Zurawski VR, Jr., Wands JR. Cellular and humoral immune response to hepatitis B virus structural proteins in mice after DNA-based immunization. *Gastroenterology*. 1997; 112 (4) : 1307-20.
37. McCluskie MJ, Davis HL. CpG DNA is a potent enhancer of systemic and mucosal immune responses against hepatitis B surface antigen with intranasal administration to mice. *J Immunol*. 1998; 161 (9) : 4463-6.
38. Schirmbeck R, Bohm W, Ando K, Chisari FV, Reimann J. Nucleic acid vaccination primes hepatitis B virus surface antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in nonresponder mice. *Journal of virology*. 1995; 69 (10) : 5929-34.
39. Rottinghaus ST, Poland GA, Jacobson RM, Barr LJ, Roy MJ. Hepatitis B DNA vaccine induces protective antibody responses in human non-responders to conventional vaccination. *Vaccine*. 2003; 21 (31) : 4604-8.
40. Triyatni M, Jilbert AR, Qiao M, Miller DS, Burrell CJ. Protective efficacy of DNA vaccines against duck hepatitis B virus infection. *Journal of virology*. 1998; 72 (1) : 84-94.
41. Mancini M, Hadchouel M, Davis HL, Whalen RG, Tiollais P, Michel ML. DNA-mediated immunization in a transgenic mouse model of the hepatitis B surface

- antigen chronic carrier state. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996; 93 (22) : 12496-501.
42. Duenas-Carrera S. DNA vaccination against hepatitis C. *Current opinion in molecular therapeutics*. 2004; 6 (2) : 146-50.
43. Robinson HL, Hunt LA, Webster RG. Protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with a haemagglutinin-expressing plasmid DNA. *Vaccine*. 1993; 11 (9) : 957-60.
44. Liu MA, McClements W, Ulmer JB, Shiver J, Donnelly J. Immunization of non-human primates with DNA vaccines. *Vaccine*. 1997; 15 (8) : 909-12.
45. Drape RJ, Macklin MD, Barr LJ, Jones S, Haynes JR, Dean HJ. Epidermal DNA vaccine for influenza is immunogenic in humans. *Vaccine*. 2006; 24 (21) : 4475-81.
46. Robinson HL, Boyle CA, Feltquate DM, Morin MJ, Santoro JC, Webster RG. DNA immunization for influenza virus: studies using hemagglutinin- and nucleoprotein-expressing DNAs. *The Journal of infectious diseases*. 1997; 176 Suppl 1: S50-5.
47. Donnelly JJ, Friedman A, Martinez D, Montgomery DL, Shiver JW, Motzel SL, et al. Preclinical efficacy of a prototype DNA vaccine: enhanced protection against antigenic drift in influenza virus. *Nature medicine*. 1995; 1 (6) : 583-7.
48. Whitney JB, Ruprecht RM. Live attenuated HIV vaccines: pitfalls and prospects. *Current opinion in infectious diseases*. 2004; 17 (1) : 17-26.
49. Calarota SA, Weiner DB. Approaches for the design and evaluation of HIV-1 DNA vaccines. *Expert review of vaccines*. 2004; 3 (4 Suppl) : S135-49.
50. Giri M, Ugen KE, Weiner DB. DNA vaccines against human immunodeficiency virus type 1 in the past decade. *Clinical microbiology reviews*. 2004; 17 (2) : 370-89.
51. Boyer JD, Wang B, Ugen KE, Agadjanyan M, Javadian A, Frost P, et al. In vivo protective anti-HIV immune responses in non-human primates through DNA immunization. *Journal of medical primatology*. 1996; 25 (3) : 242-50.
52. Boyer JD, Ugen KE, Wang B, Agadjanyan M, Gilbert L, Bagarazzi ML, et al. Protection of chimpanzees from high-dose heterologous HIV-1 challenge by DNA vaccination. *Nature medicine*. 1997; 3 (5) : 526-32.

53. Lu S, Santoro JC, Fuller DH, Haynes JR, Robinson HL. Use of DNAs expressing HIV-1 Env and noninfectious HIV-1 particles to raise antibody responses in mice. *Virology*. 1995; 209 (1) : 147-54.
54. MacGregor RR, Boyer JD, Ugen KE, Lacy KE, Gluckman SJ, Bagarazzi ML, et al. First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection: safety and host response. *The Journal of infectious diseases*. 1998; 178 (1) : 92-100.
55. Barouch DH, Kunstman J, Kuroda MJ, Schmitz JE, Santra S, Peyerl FW, et al. Eventual AIDS vaccine failure in a rhesus monkey by viral escape from cytotoxic T lymphocytes. *Nature*. 2002; 415 (6869) : 335-9.
56. Barouch DH, Santra S, Schmitz JE, Kuroda MJ, Fu TM, Wagner W, et al. Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination. *Science (New York, NY)*. 2000; 290 (5491) : 486-92.
57. Mehra V, Gong JH, Iyer D, Lin Y, Boylen CT, Bloom BR, et al. Immune response to recombinant mycobacterial proteins in patients with tuberculosis infection and disease. *The Journal of infectious diseases*. 1996; 174 (2) : 431-4.
58. Lowrie DB, Silva CL, Colston MJ, Ragno S, Tascon RE. Protection against tuberculosis by a plasmid DNA vaccine. *Vaccine*. 1997; 15 (8) : 834-8.
59. Lowrie DB, Tascon RE, Bonato VL, Lima VM, Faccioli LH, Stavropoulos E, et al. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature*. 1999; 400 (6741) : 269-71.
60. Skinner MA, Buddle BM, Wedlock DN, Keen D, de Lisle GW, Tascon RE, et al. A DNA prime-Mycobacterium bovis BCG boost vaccination strategy for cattle induces protection against bovine tuberculosis. *Infection and immunity*. 2003; 71 (9) : 4901-7.
61. Li H, Li R, Zhong S, Ren H, Zou Y, Chen X, et al. The immunogenicity and protective efficacy of Mtb8.4/hIL-12 chimeric gene vaccine. *Vaccine*. 2006; 24 (9) : 1315-23.

62. Wang R, Doolan DL, Le TP, Hedstrom RC, Coonan KM, Charoenvit Y, et al. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in humans by a malaria DNA vaccine. *Science* (New York, NY. 1998; 282 (5388) : 476-80.
63. Wang R, Richie TL, Baraceros MF, Rahardjo N, Gay T, Banania JG, et al. Boosting of DNA vaccine-elicited gamma interferon responses in humans by exposure to malaria parasites. *Infection and immunity*. 2005; 73 (5) : 2863-72.
64. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189 (1) : 12-9.
65. Lin K, Doolan K, Hung CF, Wu TC. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc*. 2010; 109 (1) : 4-24.
66. Oosterhuis K, Ohlschlager P, van den Berg JH, Toebes M, Gomez R, Schumacher TN, et al. Preclinical development of highly effective and safe DNA vaccines directed against HPV 16 E6 and E7. *Int J Cancer*. 2011.
67. Tsen SW, Paik AH, Hung CF, Wu TC. Enhancing DNA vaccine potency by modifying the properties of antigen-presenting cells. *Expert review of vaccines*. 2007; 6 (2) : 227-39.
68. Nichols WW, Ledwith BJ, Manam SV, Troilo PJ. Potential DNA vaccine integration into host cell genome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995; 772: 30-9.
69. Roman M, Martin-Orozco E, Goodman JS, Nguyen MD, Sato Y, Ronaghy A, et al. Immunostimulatory DNA sequences function as T helper-1-promoting adjuvants. *Nature medicine*. 1997; 3 (8) : 849-54.

成人疫苗與旅遊疫苗

張上淳 謝思民

一、前言

近代醫學的發展，對於疾病的預防除了公共衛生改善生活環境外，最重要的就是利用疫苗注射來預防疾病的發生。而過去疫苗的發展中，多數都是希望從嬰幼兒時期即給予注射，以便從小就可預防疾病的發生。因此可見到大多數國家規定或建議例行的疫苗注射都是在嬰幼兒及兒童時期。在臺灣，過去政府規定的例行疫苗注射也都是如此，而早年在成年人可能注射的疫苗，如霍亂、傷寒等，隨著生活環境衛生條件的改善，再加上早年所製造的疫苗並不理想，因此已經很久不再使用了；或者是像天花疫苗，因全球疾病的消除，而不再接種，因此成人疫苗接種有很長一段時間幾乎都不受重視，甚至很少被提到。

近年來隨著生物技術以及疫苗學的進步，再加上老年人口及慢性病人的持續增加，這些人得到各種感染疾病的機會都比一般成年人為高，一旦得病，併發症及死亡率也都很高。因此近10年來，成人疫苗注射也愈來愈受到重視，有愈來愈多的疫苗被建議使用於成年人。此外，對於出國旅遊者，特別是到較落後地區的旅遊，為了預防感染疾病，當然也會有各種建議使用的疫苗。

二、成人疫苗接種

一般成年人若於兒童時期已接受完整疫苗接種，對於大多數疫苗可預防之疾病均具有免疫力，大致不需再接種疫苗，但少數兒童時期接種疫苗的免疫力會隨時間而逐漸降低，因而需再於固定時間接受Booster的追加注射，以持續保持足夠的免疫力，例如破傷風（Tetanus）；此外，隨著年齡增長一般免疫力也日漸衰退，而於進入老年時得到某些感染疾病後容易發生併發症而造成死亡或嚴重後果，因此，對於年紀大的老年人亦建議應接受一些疫苗注射，以預防得到這些疾病，例如流行性感冒（influenza）和肺炎鏈球菌（pneumococcus）疫苗的注射。

（一）破傷風、百日咳及白喉

在幼兒普遍均接受DTP疫苗接種之情形下，破傷風已經變成主要是侵犯成年人之疾病，主要原因乃是因為成年人未定期追加接種破傷風疫苗，以致體內免疫力逐漸降低。目前多數成年人除了服兵役時會追加注射外，很可能就只有因外傷而至醫院就診時，醫師可能會處方Toxoid給予注射。若不曾因外傷而至醫院就診，就完全沒有機會接受破傷風疫苗的追加注射，這些人因而於年紀漸長之後若不慎因小外傷未到醫院就診就可能得到破傷風，其中部份病人情況會變得很嚴重，甚至造成死亡。一般建議每隔十年應追加接受破傷風疫苗之注射一次，以持續保持足夠的免疫力，可用單獨Toxoid或用Td（破傷風+減量白喉混合疫苗）。

臺灣大多數民衆均曾接受過DPT疫苗，但破傷風或白喉應每隔10年追加注射一次Td疫苗，在臺灣的民衆通常在小學一年級後即未再追加注射，故出國旅遊仍有可能得到破傷風或白喉。因而若出國到疫區或有受傷接觸污物的可能時（例如前幾年俄羅斯有白喉的流行），仍應注意自己是否已10年未接受Td疫苗注射，若無，應考量補接受Td疫苗的注射。

百日咳雖主要是兒童疾病，但一般人雖於兒童時期接受過疫苗注射，成年時，免疫力仍會漸漸降低，因而於成年後仍有相當機會再得到百日咳桿菌（*Bordetella pertussis*）的感染，根據國外的調查報告，成年人若得到呼吸道感染疾病而出現長時間的咳嗽，其中約有四分之一是因為百日咳桿菌感染所造成的；而更多的成年人可能得到百日咳桿菌感染，但卻沒有症狀，然而這些成年人仍有可能將百日咳桿菌傳染給家中的小朋友，而造成這些小朋友得到百日咳。因而成年人仍然需考慮是否應追加接種百日咳疫苗。國內對於成年人的百日咳桿菌感染情形，並無足夠的調查資料，以瞭解是否需要考慮成年人之百日咳疫苗接種，有待進一步的研究。

目前已有acellular pertussis vaccine (ap) 可用於成年人接種，不會像whole cell vaccine一樣產生厲害的副作用，其安全性及刺激抗體產生的能力均已被証實。此外，對於容易發生感染或傳播給其他人的高危險群，也可能會有接種的價值，包括像醫護人員、幼稚園和托兒所的工作人員、家庭保姆等。

因此，目前對於成年人一般的建議是，破傷風、白喉或百日咳的疫苗接種史不清楚或是未完成基礎接種者，建議應接受3劑的Td，前兩劑至少間隔四週，第3劑距離第2劑至少間隔6個月。而為增加百日咳免疫力，19~64歲成人，其中任一劑Td疫苗可使用Tdap 取代。

可能接觸一歲以下嬰兒之19~64歲成人（產婦、準備懷孕之婦女及其家屬）、1歲以下嬰兒之親密接觸與照護者，及過去未曾接種過Tdap疫苗且會直接照護病人之醫療工作者（特別是婦產科、小兒科、急診、嬰幼兒托育機構之員工），建議施打1劑Tdap疫苗。Tdap疫苗距離上一次Td疫苗之最短間距為兩年，可視需要或風險而縮短。

懷孕婦女若距離最後一次Td疫苗接種超過10年，建議可在第二或第三孕期時追加一劑Td。懷孕婦女若距離最後一次Td疫苗接種未超過10年，建議可在生產後立即追加一劑Tdap疫苗。

（二）流感疫苗

流感病毒分為A，B，C三型，其中C型不太造成人體的疾病，而B型造成人體的疾病不如A型來得那麼嚴重，因此A型流感是我們最需預防的一型，尤其A型病毒又會有hemagglutinin及neuraminidase的抗原改變（包括antigen shift及antigen drift），讓我們無法因自然感染後產生長久的免疫力，而會重覆感染，也使得流感在每年流行期均會有許多人發生感染。B型病毒的抗原性比起A型病毒雖然較為穩定，但是也會有抗原的改變，因此，B型流感也是常可造成感染的流行。

典型的流感除了造成發燒、咳嗽、喉嚨痛、肌肉酸痛等上呼吸道感染的症狀外，還會造成病人嚴重的倦怠感、全身不舒服，且常持續數天令人無法工作。更可造成嚴重的病毒性肺炎或細菌性肺炎，甚至造成死亡。老年人與一些有其他慢性疾病的病人在得到流感病毒感染後，很容易產生嚴重的併發症而威脅到生命，當然也增加了住院的機率。因此，對於這些高危險群的病人應給予疫苗注射以減少這些人得到流感的機會。

目前在世界各地常是可能同時有H3N2及H1N1兩種A型病毒流行、以及B型病毒流行，因此現今的流感疫苗均同時包含一種H3N2病毒、一種H1N1病毒以及一種B型病毒三種成分在內，希望一次注射即可同時預防三型病毒的感染。而每年採用H3N2中那一種抗原性的病毒株、H1N1中那一種抗原性的病毒株、B型中那一種抗原性的病毒株，則是依世界衛生組織在全球各地持續監視流行病毒的抗原性所推測次一年將會是那一抗原性病毒株的流行，

而建議應接受何種病毒株的疫苗注射，疫苗製造廠商即據此製造新年度的疫苗提供給世界各國使用。而因為每年可能流行的病毒株抗原性完全不相同或不太相同，因此接受疫苗注射者每年均需接受一次注射。

對於一般成年人，接受流感疫苗注射後，可產生高力價的抗體，並足以預防相同或相類似抗原性病毒株的感染。若當年流行的病毒株與疫苗中所含病毒株是相同或相類似的抗原性，對於65歲以下的健康成年人若接種過流感疫苗，可有70%~90%的預防得病的效果。但對於老年人及有慢性疾病或免疫有障礙的病人而言，注射流感疫苗所能產生抗體的力價就不是那麼理想了，注射疫苗後仍有可能會得到流感病毒造成的上呼吸道感染，但疫苗注射仍然可減少續發的併發症，並因此減少住院的機會。對於住在家中的老人而言，流感疫苗注射可減少30%~70%因肺炎或流感而住院的機會；對於住在安養之家的老人而言，流感疫苗注射雖只可有30%~40%預防得到流感的機會，但可減少50%~60%因肺炎而住院的機會，減少80%因流感而造成的死亡。

美國疾病管制局（Centers for Disease Control and Prevention）目前建議任何6個月大以上的人，不論是因為年紀或是因一些其他疾病而造成得到流感後容易發生併發症，只要是希望減低感染或傳播流感之風險者均可接種疫苗。醫護人員或是家中有高危險群病人的家庭成員也被建議應接受疫苗的注射，以免得到流感後傳播給所照顧的那些容易發生併發症之高危險群的病人。容易發生併發症之高危險群病人包括：

1. 年紀 \geq 65歲的老年人。（美國疾病管制局於2000年以後的建議中已修改為年紀 \geq 50歲的人）
2. 住在安養院、老人之家且有慢性疾病的住民。
3. 有慢性心肺疾病的小孩及成年人，包括小兒氣喘的病人。

4. 在前一年曾因慢性新陳代謝疾病（如糖尿病）、慢性腎功能不全、血紅素疾病、免疫受抑制或免疫障礙等疾病而住院或持續到門診追蹤診療的小孩或成年人。
5. 有容易造成吸入性肺炎或呼吸功能障礙或呼吸道分泌物處理能力障礙之小孩或成年人（例如認知障礙、脊髓功能受損、癲癇或其他神經肌肉功能疾病）
6. 6個月至18歲大的兒童、青少年，若長時間在服用aspirin時，因他們可能在得到流感後併發Reye's syndrome。
7. 在流感流行季節時將會懷孕之婦女。
8. 6個月至2歲大的嬰幼兒。

此外，為免於因得到流感而需到醫療院所就診、急診，因而近年來美國疾病管制中心也建議2歲至5歲的小孩以及50歲至65歲的成年人也接受流感疫苗注射。容易將流感傳播給高危險群病人者包括：

1. 在醫院或診所工作的醫護人員及其他工作人員。
2. 安養院、老人之家的同仁。
3. 從事居家護理的人員。
4. 家中有高危險群病人（含家中有5歲以下之小孩子）的其他家庭成員。

自1998年起行政院衛生署疾病管制局逐步提供免費疫苗給高危險群病人、醫療機構之同仁以及慢性收容機構之同仁注射，包括：

1. 65歲以上之老年人。
2. 有慢性心肺疾病或曾因糖尿病、中風或健保重大傷病而住院者。
3. 住在安養、養護、長期照護機構、榮民之家者，以及其工作人員。

4. 各醫療機構之工作人員。
5. 6個月至2歲大的嬰幼兒。

在目前有H5N1禽流感病毒禽傳人之疫情下，疾病管制局也提供給禽畜業者和其他與禽鳥有接觸之工作人員免費流感疫苗注射，以避免這些人員同時感染人流感與禽流感，避免兩種病毒有基因重組的機會。

此外，逐年隨著購買疫苗預算的增加，疾病管制局也計劃逐步擴大接種的對象，例如，2007年起國小一、二年級學童也開始可以免費接種流感疫苗。綜上所述，目前衛生署對於季節性流感疫苗的建議如下：

1. 所有成人均建議接種。
2. 目前公費實施對象包括：（1）65歲以上老人，居住於安養、養護等長期照護機構之受照顧者及工作人員，罕見疾病患者。（2）醫事及衛生等單位之防疫相關人員。（3）禽畜養殖等相關行業工作人員、動物園工作人員及動物防疫人員。（4）重大傷病者。前述實施對象可能因年度流感疫苗接種計畫調整。
3. 65歲以上老人，居住於安養、養護等長期照護機構之受照顧者及工作人員，懷孕婦女，罹患心肺疾病、糖尿病、腎臟功能不全、血紅素疾患、免疫不全及其他影響呼吸道功能疾病之慢性病等高危險群對象，特別建議每年接種1劑流感疫苗。

（三）肺炎鏈球菌疫苗

肺炎鏈球菌（*pneumococcus, Streptococcus pneumoniae*）可引起人體許多部位的感染，包括：中耳炎、鼻竇炎、肺炎、菌血症、腦膜炎等等。發生肺炎鏈球菌感染時，固然可用適當的抗生素加以治療，大多數亦可痊癒，但仍有部份病人感染情況可以變得非常嚴重而導致死亡，特別是腦膜炎的病人及部份肺炎病人。

尤有甚者，對傳統治療肺炎鏈球菌感染的首選藥物—penicillin—具抗藥性之肺炎鏈球菌菌株已佔愈來愈高的比例（臺灣地區已可達60~70%以上），使得對於肺炎鏈球菌感染的治療愈來愈困難。

肺炎鏈球菌因莢膜（capsule）的不同而可分為很多種不同的血清型，廠商根據歐美國家常造成人體感染的血清型別製造了含有23種polysaccharide capsule血清型的疫苗，在歐美國家已使用了許多年。近年臺灣地區的一些研究報告認為這種含有23種血清型的疫苗亦可顧及臺灣常見感染的型別，因而於1998年也已在臺灣上市使用。

美國疾病管制局建議對於容易得到肺炎鏈球菌感染或感染後易發生併發症的人應接受肺炎鏈球菌疫苗的注射，包括：

1. 所有65歲以上的老年人。
2. 有慢性肺病、心臟血管疾病、糖尿病、長期酗酒、肝硬化、慢性腎衰竭及腦脊髓液滲漏的病人。
3. 免疫有缺陷的病人，例如：脾臟切除的病人、multiple myeloma、lymphoma、Hodgkin's disease、HIV感染、或器官移植的病人。
4. 較容易發生肺炎鏈球菌感染之種族，例如：美國原住民（印地安人）。
5. 居住或生活在擁擠環境中的人，例如：軍人、監獄中的犯人、安養之家的住民等。

目前衛生署對於肺炎鏈球菌疫苗（肺炎鏈球菌多醣體疫苗）的接種建議如下：

1. 原則上僅需接種一劑，下列免疫功能持續低下者，5年之後可考慮再接種一劑，65歲以下人士，若已接種過一劑疫苗，年滿65歲以後可再接種一劑。

2. 65歲以下高危險群包括免疫功能低下者：人類免疫缺乏病毒感染者、脾臟功能缺損者、器官移植者、接受免疫抑制劑治療者（化學治療或持續14天以上之高劑量類固醇治療），慢性病人：慢性心血管疾病（如充血性心衰竭等）、慢性肺臟疾病（如慢性阻塞性肺疾病、肺氣腫、氣喘等）、慢性肝腎疾病（如肝硬化、慢性腎衰竭、腎病症候群等）、糖尿病患、腦脊髓液滲漏病患、人工耳植入者等，建議接種一劑。
3. 接受脾臟手術、人工耳植入、癌症化學治療或免疫抑制治療者最好在治療兩週之前接受本疫苗注射，以達最佳免疫效果。對於無症狀或有症狀之人類免疫缺乏病毒患者，在確定診斷後應儘速接種。

（四）A型肝炎

早年臺灣成年人大都於兒童時期即已感染過A型肝炎，故大都具有抗體，不需考慮A型肝炎疫苗的注射，但隨著衛生環境條件的改善，現在年輕的一輩大都不具有A型肝炎抗體，因此對於高危險群，應該考慮接受A型肝炎疫苗的注射，例如：出國旅遊者（尤其是往返流行地區工作者）、男同性戀者、靜脈毒癮者、進行A型肝炎研究之工作人員。此外，廚工由於可能成爲傳播者目前衛生署亦建議接種。

一般成年人注射劑量爲兒童劑量之兩倍，且需追加注射一劑，以使體內可有長久之抗體。目前衛生署對於A型肝炎疫苗的接種建議如下：對於患有慢性肝病、血友病、曾經移植肝臟病人，還有男同性戀或雙性戀或藥物成癮者，以及因職業或環境易受感染、長期居住、工作或往來於流行地區者，建議接種兩劑A型肝炎疫苗，兩劑間隔6~12個月。

(五) B型肝炎

臺灣地區是B型肝炎盛行率很高的地方，一般成年人可有高達20%的帶原率，因此醫護人員於日常醫療中遇見B型肝炎帶原病人的機會很高。而醫護人員於日常的醫療護理工作中發生尖銳物品扎傷的機會也很高，這些尖銳物品又常是病人已使用過的，例如病人使用過的針頭、手術中使用的器械、刀片、縫合傷口用的縫針等等，因此醫護人員因尖銳物品扎傷而發生血液傳播疾病的機會相當大，其中又以B型肝炎是最常見的。

B型肝炎帶原病人通常因其血液中的病毒量較高，因此發生扎傷只需一點點血液污染即足以傳播足量的病毒造成感染，平均而言，被B型肝炎帶原者用過之針頭扎傷，約有30%的人會造成感染發生（相對的C型肝炎大約只有3%的感染率，而HIV大約只有0.3%的感染率）。若再加上病人中有高比例的B型肝炎病毒帶原率，醫護人員因工作傷害而感染B型肝炎可能是過去醫護人員的較嚴重職業傷害中最常見的。

成年人才首次感染到B型肝炎病毒時往往可能出現較嚴重的症狀，甚至造成肝細胞大量壞死而引起肝衰竭，並往往就因此而死亡。因此，對於醫護人員如何預防發生因工作而感染B型肝炎當然是非常需要重視的。目前各醫院除了提供適當的醫療器材及給予教育訓練，以減少扎傷的發生外，對B型肝炎的預防最有效的方式就是疫苗的注射。醫護人員應先接受檢查以瞭解自己的B型肝炎抗原抗體狀態，若屬HBsAg陰性及AntiHBs抗體陰性，即應接受疫苗的注射，以產生保護性的AntiHBs抗體。一般建議是三劑的注射，第一劑注射後一個月及六個月各追加注射一劑，以確保能產生足量的抗體以便能長期有保護作用。

若醫護人員本身即為HBsAg陽性之帶原者，或是已經是AntiHBs抗體陽性者（已具有保護作用），即不需再接受疫苗注射。至於HBsAg與AntiHBs均陰性，但AntiHBc陽性的工作人員，許多專家建議仍應接受疫苗注射，希望能使其變成AntiHBs陽性，以確保其能預防以後再次感染到B型肝炎病毒。

在接受完三劑疫苗注射後，應抽血檢測是否變成AntiHBs抗體陽性，有極少數的人在接受三劑B型肝炎疫苗注射後仍然是抗體陰性。對於這些工作同仁，一般建議再接受一次三劑疫苗的注射（也是第0個月，1個月，6個月各注射一劑），並於第二次三劑注射完成後，再次檢測抗體狀態，若仍為AntiHBs抗體陰性，就不再需要注射疫苗了。爾後若發生扎傷，就只能採行接觸後的預防措施（post-exposure prophylaxis）。

除了醫護人員外，其他醫療團隊中的工作人員，包括醫檢人員、清潔人員等也都可能於工作中發生意外扎傷，也都建議應如醫護人員般接受檢查與疫苗注射。此外，還有一些其他高危險族群也應該考慮接受B型肝炎疫苗注射，可減少被感染的機會。目前衛生署對於B型肝炎疫苗的接種建議如下：

1. 已依時程完成B型肝炎疫苗接種，經檢驗為B型肝炎表面抗體陰性者，若為B型肝炎感染高危險群，可自費追加一劑B型肝炎疫苗，1個月後再抽血檢驗，若表面抗體仍為陰性（ $<10\text{mIU/ml}$ ），可以採「0-1-6個月」之時程接續完成。若非B型肝炎感染高危險群，尚無須全面再追加一劑B型肝炎疫苗，惟個案可自費追加一劑。
2. 高危險群包括血液透析病人、器官移植病人、接受血液製劑治療者、免疫不全者；多重性伴侶、注射藥癮者；同住者或性伴侶為帶原者；身心發展遲緩收容機構之住民與工作者；可能接觸血液之醫療衛生等工作人員等，應接種疫苗。

接觸後的預防措施需根據病人的B型肝炎帶原狀態以及接觸者本身的抗原抗體狀態及是否接受過疫苗注射，而採取不同的措施，如下表所列：

被扎傷醫護人員之 抗原抗體狀態	病人B型肝炎之帶原狀態		
	HBsAg陽性	HBsAg陰性	HBsAg狀態不明
HBsAg陽性	不必治療	不必治療	不必治療
AntiHBs陽性	不必治療	不必治療	不必治療
HBsAg陰性且 AntiHBs陰性	HBIG' 2* 或HBIG' 1 並開始疫苗注射	不必治療	緊急檢測病人之HBsAg狀態，或若病人為HBsAg陽性之高危險群即先當病人為HBsAg陽性處理
接受過疫苗但 AntiHBs狀態不明	緊急檢測被扎傷者之AntiHBs狀態，再據而處理	不必治療	緊急檢測被扎傷者之AntiHBs狀態及病人的HBsAg狀態，再據而處理

* HBIG：Hepatitis B immune globulin，接受過疫苗注射但不產生抗體者即應使用二次的HBIG（間隔一個月），以預防發生B型肝炎病毒感染。未曾接受過疫苗注射者，先給一劑HBIG後，隨即開始三劑疫苗的注射。HBIG應於被扎傷後72小時內使用，最好能於24小時內使用。

目前臺灣地區的醫院評鑑項目中已要求醫院應對所有工作人員進行檢測B型肝炎的抗原抗體狀態，並應進行工作人員B型肝炎疫苗的注射。當然也要求醫院提供適當的教育訓練與防護用品，以防止扎傷事件的發生。

（六）水痘帶狀疱疹病毒（Varicella-zoster virus）

水痘以前主要都是小孩的疾病，但隨著公共衛生的進步，愈來愈多的人小時候不會得過水痘，因此到了成年人對水痘帶狀疱疹病毒不具有抵抗力，而可能在成年人接觸到水痘或帶狀疱疹病人後才首次感染而發病。成年人得到水痘往往症狀可能較厲害，並可能會有肺炎、腦炎等併發症出現，甚至威脅到生命。

醫護人員不可避免的會在醫療工作中照顧到水痘或帶狀疱疹的病人，因此若醫護人員過去不曾感染過水痘帶狀疱疹病毒，也不曾接受過疫苗注射，此時即有被感染的危險。在國內的醫護人員中過去確曾發生被感染水痘的情形，因此爲了避免因工作而被感染，甚至出現併發症，醫護工作同仁有必要瞭解自己的水痘帶狀疱疹病毒抗體狀態，若爲抗體陰性者，應考慮接受水痘疫苗之注射。尤其是常有機會照顧到水痘或帶狀疱疹病人的醫護工作同仁，更應考慮進行抗體檢測及接受疫苗接種。此外，目前一般建議水痘疫苗應接種二次，間隔4~8週，以確保能有較高比例的抗體陽轉率及較高力價的抗體產生。

帶狀疱疹是先前（通常是小孩子時期）感染了水痘帶狀疱疹病毒後，病毒潛藏於人體之神經節內，待年紀漸長，免疫力下降或因其他疾病使得免疫力下降時，病毒延著神經路徑侵犯到皮膚所表現出來的疾病，對於成年人（特別是年長者），目前已有疫苗上市。

三、旅遊者之疫苗接種

旅遊前需注射的疫苗視個人的免疫狀況（過去是否已接受疫苗注射及是否曾感染過特定的傳染疾病）、前往旅遊的地區、旅遊的型態（只是大都市的旅遊或是深入鄉間、甚至荒野探險）、到該地區停留時間的長短等因素而會有不同的考量，例如曾罹患過水痘、麻疹，當然就不再需要再注射水痘、麻疹的疫苗，又例如已有了A型肝炎病毒、B型肝炎病毒的抗體，就不再需要注射A型肝炎、B型肝炎的疫苗。目前國際間比較被要求的檢疫疾病僅剩黃熱病（yellow fever），其餘均已只是部份國家地區要求或是

被醫界所建議應注射疫苗，避免被感染到某些傳染病，以下將其中重要者分述如後。

(一) 黃熱病

近年黃熱病仍屬世界衛生組織（WHO）所認定的國際檢疫疾病，故前往有黃熱病病例的地區或國家，必須已接受疫苗注射，並有注射證明始得入境該地區或國家，而由那些地區離開到其他國家或返國也必須有疫苗注射的證明，始得入境。目前仍有黃熱病的地區包括南美洲的亞馬遜河流域及北緯15度與南緯10度之間的赤道非洲地區。

黃熱病疫苗是活的減毒病毒疫苗（attenuated live-virus vaccine），必須在出國前10天以上接受注射，以確保產生足夠的免疫力。若先前曾接受疫苗注射，則每隔10年需追加注射一次疫苗。9個月大以上的幼兒、小孩及成人均可使用，使用於9個月大以下的幼兒可能會出現疫苗相關的腦炎，故應避免使用，尤其是4個月大以下的幼兒絕對禁止使用，4~9個月大的幼兒也只有在非要進入正在流行黃熱病的地區不可且無法避免蚊子的叮咬時，才應不得已的接受黃熱病疫苗注射。目前在臺灣出國前若要注射黃熱病疫苗注射，可接洽衛生署疾病管制局及其委辦國際預防接種之院所。

接受黃熱病疫苗注射後的5~10天可能會有2~10%的人會出現輕微頭痛、肌肉酸痛、輕微發燒等副作用，但一般都很輕微，且自然會恢復。對於雞蛋有過敏史的人不可接受黃熱病疫苗的注射，懷孕婦女一般也不建議接受注射。

(二) 霍亂（Cholera）

以前霍亂也是世界衛生組織認定的國際檢疫疾病，故國際

疫苗注射證明書（常被稱為黃皮書，International Certificate of Vaccination）上除了須有黃熱病的疫苗注射證明外，也必須有霍亂的疫苗注射證明，但自1988年起世界衛生組織已不再要求必須接受霍亂的疫苗注射，主要是因為目前注射的霍亂疫苗效果並不好，並不足以預防霍亂，故即使到霍亂疫區旅遊（例如南美洲），也不必接受霍亂疫苗的注射，但必須非常注意食物與飲水，絕對避免生飲生食或食入不潔受污染的食物和飲水。

（三）鼠疫（Plague）

這是另一個早年被認定屬國際檢疫的疾病，但目前到任何國家，鼠疫疫苗注射已非必須，然而若到鼠疫流行地區，一般仍建議最好接受疫苗注射，以避免發生感染。鼠疫目前仍在少數地區及國家有病例出現，例如東南亞地區、南亞地區、南美及非洲地區，但即使到這些地區，若只是到都市或是一般觀光景點旅遊，居住條件不錯的話，是不需要接受鼠疫的疫苗注射；若到鼠疫較多的鄉下地區或是動物身上流行鼠疫的地區從事田野工作，則仍建議最好接受疫苗注射，以防感染。但是即使接受疫苗注射，並不能防範得到肺炎型的鼠疫（pneumonic plague）。目前國內並無提供此一疫苗。

（四）狂犬病（Rabies）

目前全球只有少數地區是屬於狂犬病根除的地區，因此若到流行地區且與動物有接觸的機會（特別是狗），則應接受疫苗注射，大多數開發中國家或未開發國家與地區均應考慮認定為仍有狂犬病流行的地區。狂犬病疫苗的注射需接受三至四次的注射（視疫苗產品的種類而定），可採皮下或肌肉注射，但需注意預防瘧疾而使用的chloroquine和mefloquine會干擾狂犬病疫苗的效果，若同時在口服這些抗瘧疾的藥物時，狂犬病疫苗一定要採肌

肉內注射，以確保能有好的免疫刺激效果。目前一般建議旅客還是以暴露後接種為主，除非是一些高危險族群如獸醫、動物園工作者或實驗室可能暴露到狂犬病病毒者才建議暴露前預防接種。

（五）傷寒（Typhoid fever）

傷寒在許多開發中國家仍是常見的傳染病，故到這些地區旅遊經由食入或飲用受污染的食物飲水得到傷寒的機會仍相當不小，因而到這些較落後的地區或國家旅遊仍建議要接受傷寒疫苗的注射，尤其是若要到這些國家衛生條件較差的鄉下地區，或是傷寒正在流行的地區，更是最好能事先接受傷寒疫苗的注射。目前有兩種新開發完成的傷寒疫苗可供使用，一種是口服使用的活性減毒疫苗（由Ty21a細菌株所製成的），需連續口服四次，每次間隔一天，免疫效力可維持五年。另一種是注射用的Vi capsular polysaccharide（ViCPS）疫苗，注射一次即可大約有70%機會的保護力，對於要立刻出發旅遊的人可使用此種疫苗。而早年發展的全細胞疫苗，因其副作用較大且免疫刺激力也不比另兩種疫苗為佳，故一般已不建議使用這種疫苗。

使用口服傷寒疫苗需注意避免與抗生素或抗瘧疾藥物mefloquine一起使用（chloroquine則沒有關係），因抗生素及mefloquine會抑制疫苗株*Salmonella*的生長繁殖，故會影響疫苗的效果，疫苗與藥物的使用必需間隔24小時以上，以免影響免疫力的產生。此外，必需注意，即使接受了傷寒疫苗亦不能確保100%的免疫力，仍有機會可能得到傷寒感染，故雖接受了疫苗，飲食仍需小心防範避免吃入不潔的食物與飲水。不過，目前國內並無供應，鼓勵民衆注意飲食衛生。

（六）小兒麻痺（Polio）

1994年美洲地區即已被宣佈為小兒麻痺根除的地區，2000

年西太平洋地區也被世界衛生組織（WHO）認定為小兒麻痺根除地區（印尼除外），到這些地區當然不擔心會得到小兒麻痺，但到其他地區的開發中國家仍需擔心是否會得到小兒麻痺病毒的感染。若依臺灣常規疫苗注射的時程接受疫苗注射或口服，則出國時不擔心會感染得到小兒麻痺。若未曾接受注射或口服小兒麻痺疫苗或接種史不明，但必須在流行地區停留工作者，或是小孩子尚未完成三劑疫苗的使用但不得前往流行地區，則需考慮以較快、較短的時程完成三劑小兒麻痺疫苗的注射（成人應使用IPV，每劑間隔4週）。

（七）日本腦炎（Japanese encephalitis）

日本腦炎主要流行於東南亞與遠東地區，臺灣亦屬疫區，故日本腦炎疫苗是臺灣兒童常規即需接受的疫苗，若在兒童時期未曾接受疫苗注射或未完成完整的四劑疫苗注射，出國前往疫區國家長期停留（1個月以上），尤其是到鄉下地區，仍建議應接受日本腦炎疫苗的注射，一般是使用三劑皮下注射，分別在第0天、第7天及第30天注射。若時間來不及亦可採用第0天、第7天及第14天注射的快速疫苗注射流程。目前衛生署對於日本腦炎疫苗的接種建議如下：

1. 居住或工作場所鄰近豬舍、其他動物畜舍或病媒蚊孳生地點有感染之虞的成人，其未曾接種或接種史不明者：建議施打三劑，第一、二劑間隔2週，隔年接種第三劑。（第二、三劑間隔至少6個月）。
2. 針對旅遊民眾可採0、7、30天三劑時程；若因時間限制可採0、7、14天三劑時程。

（八）A型肝炎

如前面所述，早年臺灣屬於A型肝炎盛行地區，故大多數人

均曾感染過而有抗體，出國也不擔心會再感染A型肝炎。但隨著公共衛生的進步及一般民衆生活水準的提升，年輕一代的臺灣人已愈來愈少體內帶有抗體，出國到較落後地區或國家就可能會得到A型肝炎病毒感染，而成年人得到急性A型肝炎，症狀往往較為嚴重，故若為A型肝炎抗體陰性者，要前往除了美國、加拿大、日本、澳洲、紐西蘭、西歐以外之國家或地區旅遊，尤其是停留工作者，均應考慮接受A型肝炎疫苗或免疫球蛋白注射，以防得到A型肝炎病毒感染。

2歲以上的兒童及成年人均可使用A型肝炎疫苗，但注射疫苗至產生足夠的保護力需4週的時間，故需在出發前4週以上即接受注射。若時間緊迫，離出發已不足4週，則可在出發前於不同部位同時注射免疫球蛋白的和A型肝炎疫苗。對於2歲以下的幼兒，則只能使用免疫球蛋白的注射，一次免疫球蛋白的注射，可維持3個月的保護效果，若要長期停留在疫區，每隔4至6個月需補追加注射一次。至於疫苗注射，若要維持長期的免疫力，應間隔6至12個月再追加注射一次。目前衛生署對於A型肝炎疫苗的接種建議如前面所述。

（九）B型肝炎

B型肝炎在開發中國家及落後地區仍相當普遍，臺灣也是B型肝炎高盛行地區，而1986年7月以後出生者幾乎於嬰幼兒時期已接受B型肝炎疫苗的注射，故大多數人均已有B型肝炎病毒表面抗體，不會再感染B型肝炎病毒。但仍有少數人是表面抗原、抗體均陰性者，這些人出國若到開發中國家長期停留，在當地有血液、體液接觸的機會，或是與當地居民有性接觸的機會，仍應考慮B型肝炎疫苗的注射。B型肝炎疫苗一般是採三劑注射的方式（第0個月、1個月後、6個月後三劑）；若時間緊迫也可採用第0

個月、1個月後、2個月後的三劑注射方式，若採後者，需於12個月後接受第四劑的追加注射。

（十）流行性腦脊髓膜炎（**Meningococcal meningitis**）

在撒哈拉沙漠以南的非洲地區、沙烏地阿拉伯等地，流行性腦脊髓膜炎仍是流行地區，因此到這些地區或其他流行地區有必要接受腦膜炎球菌疫苗注射，以防得到感染。此外，沙烏地阿拉伯要求入境朝聖者均需接受流行性腦脊髓膜炎疫苗的注射。目前有A / C / Y / W135的四合一腦膜炎球菌多醣體疫苗，注射一次至少可維持3至4年的免疫力，但2歲以下的小孩可能無法產生足夠的免疫力。注射後1~2天可能會有注射部位的紅腫、疼痛等輕微副作用。懷孕婦女一般不建議使用。在美國，新近還有結合流行性腦脊髓膜炎、白喉，還有破傷風的結合型疫苗（conjugate vaccine）的上市。

附錄：衛生署ACIP（Advisory Committee for Immunization Practice）於民國100年3月所決議通過之成人及旅遊預防接種建議時程表。

成人預防接種建議時程表

疫苗種類 \ 年齡或特定族群	19-26	27-49	50-59	60-64	65-74	75-79	> = 80
破傷風、白喉、百日咳相關疫苗 (Td/Tdap) ¹	每10年接種一劑Td，其中一劑以Tdap取代Td				每10年追加1劑Td		
麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗 ²	2劑						
季節性流感疫苗 ³	1劑				1劑		
B型肝炎疫苗 ⁴	3劑						
A型肝炎疫苗 ⁵	2劑						
肺炎鏈球菌多醣體疫苗 ⁶	1劑				1劑	1劑	
日本腦炎疫苗 ⁷	3劑						
人類乳突病毒疫苗 ⁸	3劑 (女)						

國家預防接種政策，應接種（公費）。

建議接種，尤其是高危險群應接種（自費）。

建議接種（自費）。

如有感染疾病之風險，可依建議接種（自費）。

無接種建議。

備註：

1. 破傷風、白喉、百日咳相關疫苗 (Td/Tdap)：

- (1) 破傷風、白喉或百日咳的疫苗接種史不清楚或是未完成基礎接種者，建議應接受3劑的破傷風、減量白喉混合疫苗 (Td)，前兩劑至少間隔四週，第3劑距離第2劑至少間隔6個月。而為增加百日咳免疫力，19-64歲成人，其中任一劑Td疫苗可使用Tdap 取代。
- (2) 可能接觸一歲以下嬰兒之19-64歲成人（產婦、準備懷孕之婦女及其家屬）、1歲以下嬰兒之親密接觸與照護者，及過去未曾接種過Tdap疫苗且會直接照護病人之醫療工作者（特別是婦產科、小兒科、急診、嬰幼兒托育機構之員工），建議施打1劑Tdap疫苗。Tdap疫苗距離上一次Td疫苗之最短間距為兩年，可視需要或風險而縮短。
- (3) 懷孕婦女若距離最後一次Td疫苗接種超過10年，建議可在第二或第三孕期時追加一劑Td。懷孕婦女若距離最後一次Td疫苗接種未超過10年，建議可在生產後立即追加一劑Tdap疫苗。

2. 麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗：

- (1) 未曾接種、接種史不清楚者或檢驗未具麻疹或德國麻疹抗體者，應完成2劑MMR疫苗接種，且2劑間隔至少四週。
- (2) 下列對象特別建議完成2劑MMR疫苗：

- A. 醫療照護人員：對於不具有麻疹或德國麻疹抗體陽性證明的醫療照護人員，建議應接種2劑麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗(MMR)，且間隔至少4週。另依據我國傳染病防治諮詢委員會預防接種組暨「傳染病防治審議委員會-麻疹消除證明組」第二次會議建議：為降低醫療院所人員感染及傳播麻疹的風險，且基於國內血清流行病學資料、風險評估、檢驗成本及政策推行之可行性，優先針對1981年(含)以後出生之醫護人員，未持有相關疾病之抗體陽性證明者，統一接種1劑MMR疫苗。
- B. 無疫苗接種紀錄或是麻疹/德國麻疹抗體陽性證明之育齡婦女，應接種2劑。因為孕婦若感染麻疹，易導致胎死腹中或早產。孕婦若感染德國麻疹，胎兒可致先天性德國麻疹症候群，出現多項先天性畸形。
- C. 前往疫區旅遊者：欲前往流行國家者，在出國前應先了解評估個人之MMR疫苗接種史以釐清是否具有 麻疹、腮腺炎或德國麻疹的抗體保護力。
3. 季節性流感疫苗：
- (1) 所有成人均建議每年接種1劑。
 - (2) 目前公費實施對象包括：A、65歲以上老人，居住於安養、養護等長期照護機構之受照顧者及工作人員，罕見疾病患者。B、醫事及衛生等單位之防疫相關人員。C、禽畜養殖等相關行業工作人員、動物園工作人員及動物防疫人員。D、重大傷病者。前述實施對象可能因年度流感疫苗接種計畫調整。
 - (3) 65歲以上老人，居住於安養、養護等長期照護機構之受照顧者及工作人員，懷孕婦女，罹患心肺疾病、糖尿病、腎臟功能不全、血紅素疾患、免疫不全及其他影響呼吸道功能疾病之慢性病等高危風險群對象，特別建議每年接種1劑流感疫苗。
4. B型肝炎疫苗：
- (1) 已依時程完成B型肝炎疫苗接種，經檢驗為B型肝炎表面抗體陰性者，若為B型肝炎感染高危風險群，可自費追加1劑B型肝炎疫苗，1個月後再抽血檢驗，若表面抗體仍為陰性(<10 mIU/ml)，可以採「0-1-6個月」之時程接續完成。若非B型肝炎感染高危風險群，尚無須全面再追加1劑B型肝炎疫苗。惟個案可自費追加1劑。
 - (2) 高危風險群包括血液透析病人、器官移植病人、接受血液製劑治療者、免疫不全者；多重性伴侶、注射藥癮者；同住者或性伴侶為帶原者；身心發展遲緩收容機構之住民與工作者；可能接觸血液之醫療衛生等工作人員等，應接種疫苗。
5. A型肝炎疫苗：對於患有慢性肝病、血友病、曾經移植肝臟病人，還有男同性戀或雙性戀或藥物成癮者，以及因職業或環境易受感染、長期居住、工作或往來於流行地區者，建議接種2劑A型肝炎疫苗，兩劑間隔6-12個月。
6. 肺炎鏈球菌多醣體疫苗：
- (1) 原則上僅需接種1劑，下列免疫功能持續低下者，5年之後可考慮再接種一劑，65歲以下人士，若已接種過一劑疫苗，年滿65歲以後可再接種1劑。
 - (2) 65歲以下高危風險群包括免疫功能低下者：人類免疫缺乏病毒感染者、脾臟功能缺損者、器官移植者、接受免疫抑制劑治療者(化學治療或持續14天以上之高劑量類固醇治療)，慢性病人：慢性心血管疾病(如充血性心衰竭等)、慢性肺臟疾病(如慢性阻塞性肺疾病、肺氣腫、氣喘等)、慢性肝腎疾病(如肝硬化、慢性腎衰竭、腎病症候群等)、糖尿病患、腦脊髓液滲漏病患、人工耳植入者等，建議接種1劑。
 - (3) 接受脾臟手術、人工耳植入、癌症化學治療或免疫抑制治療者最好在治療兩週之前接受本疫苗注射，以達最佳免疫效果。對於無症狀或有症狀之人類免疫缺乏病毒患者，在確定診斷後應儘速接種。
7. 日本腦炎疫苗：
- (1) 居住或工作場所鄰近豬舍、其他動物畜舍或病媒蚊孳生地點有感染之虞的成人，其未曾接種或接種史不明者：建議施打3劑，第1、2劑間隔2週，隔年接種第3劑。(第2、3劑間隔至少6個月)。
 - (2) 針對旅遊民眾可採0, 7, 30天3劑時程；若因時間限制可採0, 7, 14天3劑時程。
8. 人類乳突病毒疫苗：依現行仿單核准年齡(9~26歲)接種。

【作者簡介】

張上淳



◎現職

臺大醫院副院長
 臺大醫學院副院長
 臺大醫學院醫學系主任
 臺大醫院感染科主任
 臺大醫學院內科教授
 臺大醫學院臨床藥學研究所教授
 臺大醫學院共同教育與教師培訓中心主任

◎學歷

1974-1981 國立臺灣大學醫學系 醫學士
 1987-1992 國立臺灣大學臨床醫學研究所 醫學博士

◎經歷

1989-迄今 臺大醫院 內科部主治醫師
 1999-迄今 臺大醫院 內科部感染科主任
 2000-迄今 國立臺灣大學醫學院 內科教授
 2000-迄今 國立臺灣大學醫學院 臨床藥學研究所教授
 2002-2008 臺大醫院 教學部主任
 2003-2009, 2011- 衛生署感染症醫療網 台北區指揮官
 2006-2009 國立臺灣大學醫學院 一般醫學科主任
 2007-2008 臺大醫院 內科部副主任
 2008-2009, 2011- 國立臺灣大學醫學院 副院長
 2008-2009, 2011- 國立臺灣大學醫學院 共同教育室主任
 2008-2009, 2011- 臺大醫院 副院長
 2009-2010 行政院衛生署 副署長

【作者簡介】

謝思民

◎現職

臺大醫院 內科部 感染科 主治醫師

臺大醫學院 醫學系 臨床助理教授

臺灣感染症醫學會 副秘書長

臺灣愛滋病學會 理事



◎學歷

臺北醫學大學醫學系

◎經歷

臺大醫院 內科部 住院醫師

臺大醫院 愛滋病防治中心 主治醫師

醫療工作者之疫苗接種

顏慕甫

一、前言

遠在十九世紀尚未發現抗生素之前，人類即已曉得利用疫苗來對付古老的傳染病，並且獲致了部份成效。一百多年來，疫苗計畫很自然地以毫無保護性抗體的幼兒為其接種目標；也唯有經過大規模全方位的幼兒接種，吾人始有可能達成預防或根除疾病的最終願景。

近年來一方面由於全球化導致生態變遷、全球暖化及新興傳染病浮現等影響，另一方面由於疫苗發展進步，因此公衛政策上也開始考量成人的疫苗接種。由於成人在成長過程中大部份多已獲得後天免疫，所以成本效益及公衛防疫之考量，反倒成了制定成人疫苗政策時的重要思維。在有限的醫療資源下，唯有針對特定之高危險族群，加上流行病學資料據以制訂成人疫苗政策，方有可能獲得最大之成效[1]。而醫療工作者（health care-worker, HCW）由於其職業特性，正是疫苗效益明顯可期之特殊族群。

早在西元1846年發生於維也納，醫學史上第一樞院內感染事件裡，病理醫師Kolletschka即因解剖屍體不慎針扎導致感染而死亡[2]。顯示醫院的環境不但可能傷害到病人，連HCW本身也可

能遭受波及，而這項鐵則至今仍然未變。HCW之威脅過去以B肝病毒（hepatitis B virus, HBV）為主，但在我國由於長期偏高的B肝盛行率，卻使得國人忽略了針扎事件背後所隱藏的危機[3]，進而忽視了HCW應該擁有一個安全的工作環境。此一偏差終於導致2003年SARS（severe acute respiratory syndrome）風暴侵襲我國時，原本應以救人為職志之醫院本身反成為疫病中心，而原本以救人醫病為職志之HCW則成了職場安全之受害者[4]。如今SARS雖已遠颺，但H5N1流感伺機蠢動已取而代之成為全球大流行之最大威脅，2009年暴起的H1N1新型流感全球大流行更證實了流感疫情之不可預料性。而日常生活之慢性傳染病仍然存在愛滋與結核，其盛行率未稍歇息仍時刻威脅著HCW的健康與安全[5]。本文即針對此一日益重要之議題，討論接種疫苗所能提供HCW可能之保護。所謂「醫療工作者，HCW」，即指其工作性質在醫療照護或實驗室之場合裡，有機會接觸到病患或其血液、體液及其他分泌物者[6]。實際上則包括了醫、護、藥、檢師，技術員、實習學生、行政及工級、外包人員，社工、志工，甚至緊急醫療體系之緊急救護技術員（Emergency Medical Technician, EMT）等均屬於本文討論之對象。

二、HCW院內感染致病機轉

幾乎所有感染症都有機會因病患之求醫行為而聚集醫院，再加上現代化醫院之設計均屬於中央空調式的封閉性空間，因此HCW在醫院的環境裡不可避免地會接觸到各式的病原體。例如經過空氣傳播之結核、飛沫傳播之病毒或接觸傳播之疥瘡等[7]。上述之病原菌及傳播途徑似乎複雜且不可避免，但經過人體免疫及病原體兩者之互動後，HCW可能罹病之機轉約可歸納為下列數種模式：

(一) 具高度傳染性，傳統典型之傳染病

大抵以空氣、飛沫、接觸、針扎或腸胃道等途徑之傳播為主。由於其高效率之傳染性，縱使免疫功能正常之HCW仍有可能面臨下列後果，並散播給醫院之重症病患或其他工作同仁[8-12]：

1. HCW由於未曾感染過該疾病而不具免疫力，本身即屬於易感之高危險群，但屬自限性疾病。例如：麻疹、腮腺炎、水痘症等。
2. 感染後本身成爲無症狀之帶原散播者，例如：流行性感
influenza、A型肝炎、沙門氏菌salmonella等。
3. 感染後對HCW自身可能產生重大後遺症者，例如：SARS、小兒麻痺症、HBV、德國麻疹等。

(二) 非高效率傳染性之感染症

以經體液、近距離密切之接觸或飛沫等方式散播，由於其缺乏高效率之傳染性，較不容易對HCW造成群聚之傷害。但HCW仍有可能成爲無症狀之帶原者而將病原散播至醫院或社區，甚至傳染給自己小孩或家人。例如：疥瘡、葡萄球菌、嗜血流行桿菌*Hemophilus influenzae*、腦膜炎雙球菌 meningococci 等。少數可能對HCW產生重大後遺症者，則包括了HIV、C型肝炎（Hepatitis C virus, HCV）、抗藥性結核（MDR-TB）等。

(三) 醫院所在之社區爆發群突發或發生大災難時，HCW與社區之居民均暴露在同樣的感染危機裡。例如：SARS、H5N1流感、白喉、霍亂，或恐怖生物戰如炭疽病等。

(四) 免疫缺失之HCW，例如：懷孕員工、腎病、其他免疫缺失疾病或年老之HCW等，其罹患各式機遇性感染（cytomegalovirus, legionellosis等）之風險與醫院之嚴重患者並無二致。

三、HCW疫苗政策之必要性

HCW既然先天上便容易暴露於眾多傳染性疾病中，其影響當然不止於自身之職業安全衛生而已。經由HCW傳播而致病人罹患院內感染，此一途徑更應予以阻斷。而現實之醫療生態日漸注重成本精算，一旦員工因上述機轉罹病，不但醫病花費醫療成本，其所造成之人力資源短缺，對院方已捉襟見肘之人力運用及醫療品質，更會產生骨牌效應[13]。而要阻絕此一惡性循環，院內感染管制之不二法門：「洗手政策，隔離及標準防護措施，HCW之疫苗政策」恰構成了防護之鐵三角[7]。前二者在國內經過多年之耕耘，基本上已落實紮根基層。而國內醫界對於疫苗制度原已處於起步階段，後煞時期更獲重視正是效益可期之要角。雖然並非上述所有疾病均能以疫苗預防，但近年之進步對於主要之疫苗接種多已有所突破，如〈表一〉所列之疫苗，其有效度大多可達到 85~95% 以上 [12,14]。

表一、疫苗種類及其效力

疫苗	效力
A型肝炎	95%~100%
B型肝炎	85%~95%
流行性感冒	90%
肺炎鏈球菌	60%~95%
小兒麻痺	100%
麻疹及德國麻疹	95%~98%
破傷風 / 白喉	95%~100%
水痘	70%~90%

四、疫苗接種個論

(一) B型肝炎疫苗：

針扎事件乃對HCW造成最大傷害之單一事件。經過針扎行為，來自病人身上的血液得以穿透HCW完整的皮膚而直接進入血管內。其可能導致的傳染源雖多達數十種[15]，然而後果影響深遠且目前仍缺乏有效藥物根治者仍屬HBV、HCV、HIV三者。遭帶原者扎傷後之感染率以HBV最高（6.0~30.0%），HCV次之（0.4~6.0%），HIV最低（0.25~0.04%）[15]。也因此過去數十

年在愛滋紀元之前國外HCW之防護均以HBV為主，並已發展出完整的作業規定。國內HBV屬高盛行率疾病，約10~20%原本即為帶原者，其餘80%左右也已產生抗體[16]，因此HBV之議題在國內基本上並未造成太大的威脅，卻也導致國內HCW及醫院行政單位過去長期忽略針扎之防護，蕭等之報告亦指出國內HCW通報針扎事件者明顯偏低[3]。一直到HIV威脅顯現，在「全面性防護措施」(universal precaution)及醫院病人安全議題引領下，國人方始重視針扎事件。而針對HBV疫苗，我國在在學童幼兒之研究固然舉世矚目[17]，但在HCW方面雖經行政命令頒佈疫苗接種法則，但仍有待評鑑之督考方得確切落實至第一線之HCW。以HBsAg、anti-HBsAb兩者均呈陰性之高危險群員工而言，部分心結尚待突破而排斥疫苗接種。這些高危險族群雖僅佔少數人口，但反而可因接種疫苗而得到最大之成本效益。以筆者對高雄榮總員工血清狀態之調查〈表二、表三〉，上述HBsAg、anti-HBsAb

表二、民國87年高雄榮總新進人員B型肝炎血清狀態調查

職稱	檢驗完成 No.	HBsAg (-) & anti-HBs Ab (-)	
		No.	%
主任	1	0	0.00
主治醫師	1	1	100.00
住院醫師	14	3	21.43
實習醫師	26	4	15.38
藥師	6	0	0.00
護理人員	124	14	11.29
技術員	27	8	29.63
行政人員	10	3	30.00
工友	1	0	0.00
其他(未註明單位)	9	1	11.11
總計	219	34	15.53

表三、民國87年高雄榮總新進人員B型肝炎疫苗接種統計表

職稱	HBsAg (-) & anti-HBs Ab (-)	接受疫苗 接種人數	完成檢驗	
			產生抗體	無抗體
主任	0	-	-	-
主治醫師	1	0	-	-
住院醫師	3	0	-	-
實習醫師	4	2	1	0
藥師	0	-	-	-
護理人員	14	6	2	0
技術員	8	4	2	0
行政人員	3	1	0	1
工友	0	-	-	-
其他(未註明單位)	1	1	0	0
總計	34	14	5	1

均呈陰性之高危險群，施打疫苗後仍有80%可呈現有意義之抗體反應，與一般民衆之反應並無二致。證之此項疫苗政策仍應落實執行，且要後續追蹤接種疫苗後之抗體反應。一旦完成系列標準程序之三劑注射後，抗體卻仍呈現陰性反應時，可施予下列之加強措施：

1. 確定施打部位是否在正確的手臂三角肌。
2. 抗體追蹤期應為最後一劑接種後6個月內，否則6個月後有可能產生抗體消退現象，但並不代表接種失敗。因一旦接觸抗原時仍可激發抗體上升之保護現象。
3. 確定為真正之不反應者後，可再追加一劑20mg/ml之疫苗，如此可再增加20%之反應率。或再重新接受一系列最多三劑之接種，約可再提昇30~50%之反應率。
4. 對於免疫功能不全，例如接受洗腎患者，宜將每次接種劑量提高一倍至40 mg/ml，如此可得到較佳之抗體反應[14]。

我國自1984年起推動新生兒全面施打B肝疫苗，於近年追蹤20歲族群發現約有四至五成的抗體消退現象，而其中之HCW身為針扎高危險群之一，亦該列為追蹤對象並建議於必要時接受一劑追加劑量。

(二) 小兒麻痺 (poliovirus) 疫苗

小兒麻痺經過政府過去數十年之疫苗政策，近年雖已無野生株病例出現，不過一旦疫苗政策出現隙縫，或再加上遭逢境外移入案例時，仍有爆發群突發之可能。民國71年臺灣即曾發生過最後一次大流行，而民國89年疑似沙賓疫苗副作用事件，事後雖證實為錯誤之認知，卻也可能影響家長降低幼兒接種意願而致出現空窗。再加上小兒麻痺疫苗病毒偶而仍會導致無菌性腦膜炎住院的情況，均使得國內HCW仍有接觸到小兒麻痺病毒之危機。民國55年後出生之HCW理論上均已完成一系列小兒麻痺疫苗接種並已對疾病具備終身免疫力[16]，唯一旦要面對群突發事件而得處理住院的小兒麻痺患者時，身處第一線之HCW仍應採取下列措施：

1. 由於成人第一劑服用活性口服沙賓疫苗 (oral polio vaccine, OPV) 發生麻痺併發症的機會略高於幼童，約為120萬分之一[14]。因此建議過去從未接種而為第一次接受小兒麻痺疫苗之HCW應接種三劑，且第一劑應為肌注之去活化性沙克疫苗 (enhanced-potency inactivated polio vaccine, e-IPV) [1]，再繼之以二劑的OPV或e-IPV。
2. 未完成系列接種 (或不確定過往接種史) 者：如第一劑為口服OPV，可在一年內完成含OPV或e-IPV (兩者任選) 完整系列共三劑之接種。如第一劑為接種e-IPV則可在一年內完成含OPV或e-IPV (兩者任選) 完整系列共四劑之接種。
3. 上述接種計畫可在間隔1~2個月的時間完成前二劑接種，即可

達到98~100%之抗體陽轉率，第三劑可在1個月後~12個月內完成。

4. 過去已完成系列接種之HCW，在面對群突發之病例時，仍建議接種追加（booster）劑量，且以OPV為佳，可得到立即之保護效果[18]。
5. OPV不適於用免疫缺失或會接觸到免疫缺失病患之HCW，應代之以e-IPV。
6. 於新進員工之接種計畫，原則上針對不確定疫苗接種史且可能接觸病毒之高危險群HCW，可考慮優先進行抗體篩檢。

（三）麻疹、腮腺炎、德國麻疹疫苗（**measles/mumps/rubella, MMR**）

臺灣過往原本即屬MMR之流行地區，再加上MMR高效率之空氣傳播，很容易在醫院內散播而威脅到HCW及病人。這其中又以麻疹在成人造成肺炎、腦炎等併發症，及德國麻疹對女性生育年齡之HCW / 病人造成先天性畸胎之潛在危險最值得關注。臺灣地區的麻疹在五十年代以前由於地狹人稠，幼兒時期感染麻疹非常普遍，但自從民國57年開始接種麻疹疫苗，近年接種率大幅提高，已少見臨床病例。然而我國在2005年有一小波境外移入個案，2007年日本群體免疫不足導致麻疹暴起之疫情，以上均使得麻疹疫苗之防疫效益應持續列入考量。近年我國對外經貿旅遊發達，臺北市在2010年亦發生5例本土性麻疹散在性之群聚現象，然並未造成疫情擴大，證之我國麻疹政策及95%以上之疫苗覆蓋率得以有效發揮防疫效能。惟類此事件，一歲以下尚未施打麻疹疫苗之嬰幼兒因其他疾病住院時，反而成為目前我國麻疹群聚之高危險群。此時HCW確實施打麻疹疫苗或具備陽性抗體狀態，以避免成為病毒散播者，反而成為防治嬰幼兒麻疹群聚之重點。德國

麻疹自民國40年起每10年一次大流行，民國70年後仍見散在性小流行[17]。雖然自民國81年起開始對育齡婦女及國小學童全面接種MMR疫苗，然而臨床上仍可見散在性病例。在筆者屢次教育演講場合裡所做的即席調查，均仍有少數HCW尚不瞭解本身MMR之免疫狀態，臺北市立聯合醫院在2005年針對226位新進員工之檢測亦顯示有6.7%沒有德國麻疹抗體〈表四〉。針對上述背景資料，HCW之疫苗接種政策亦當有所應對。

1. 新進入醫院時之資料建檔：經由文件（疫苗接種手冊）證明，或臨床醫師之明確診斷，或經抽血證實對MMR之免疫力，均宜詳細記載於入院時之體檢資料[12]。雖然國內在民國74年以前並無本土資料，但在民國57年以前出生者，原則上均經過後天之自然感染，可視為對麻疹已具免疫力。
2. 上述原則均適用於MMR，如果是年輕育齡之女性HCW，或有機會接觸孕婦之HCW，更應將德國麻疹之篩選列為必要條件。
3. 不確知自己MMR免疫狀態之HCW，則應接受一劑MMR疫苗接種。MMR疫苗可分開個別施打或三合一接種。麻疹疫苗或第二劑MMR疫苗可考慮於一個月後接種以提高抗體陽性率至95%以上[10-12]。

表四、臺北市立聯合醫院2005年新進員工相關抗體檢測結果

n=226	陽性數	%
腮腺炎Mumps IgG	195	86.3
德國麻疹Rub IgG	211	93.3
A型肝炎HAV Ab	69	31.0
C型肝炎Anti-HCV	5	2.2
麻疹Measles IgG	211	93.3
水痘VZV-IgG	208	92.0

4. 接種疫苗前、後是否要測試抗體，仍應依本益比考量[19]。如不確知自己MMR免疫狀態之HCW僅為少數，則可先針對這些個案測試抗體再決定疫苗之接種。
5. 過去9個月內曾經接受過血液製劑者宜暫緩接種MMR疫苗[20]。

(四) 水痘疫苗 (varicella)

水痘疫苗乃上述疫苗中最晚上市者。由於水痘病毒在出疹前1、2天至出疹後第5天均可維持高效率之空氣傳染性，可算是最常導致HCW院內感染的病原體之一。過去臺灣社區雖未曾有過報告，但可推斷在此一擁擠之社區，至少90~95%的人口在成年以前均已感染過水痘[21,22]，唯仍有約5~10%的成年人屬於易感族群。至於醫院，郭等曾報告11.3%之HCW仍屬於易感族群[23]，而臺北市立聯合醫院新進員工之檢測亦顯示有8.0%缺乏水痘抗體 <表四>，顯示與一般社區流病資料相去不遠。對於這些少數之易感族群，其發作成人型之水痘雖屬自限性疾病，然而部份患者仍有併發肺炎、肝炎、中樞神經性腦炎之可能。過去尚未研發出疫苗之年代，固然有acyclovir可供治療，且對於被動免疫球蛋白VZIG注射之時機、劑量及出疹隔離之方式均有詳細規定。然而HCW一旦感染水痘，在發疹期間前後可能接觸免疫不全之病童或病患，將增加醫院絕對隔離或注射VZIG之成本，因此疫苗政策仍有其必要性。

1. 新進員工於體檢時，如有明確的疫苗注射史或疾病過去史，或曾被醫師診斷為水痘者，應先予建檔列管。
2. 免疫狀態不明者，仍有71~93%為無症狀之感染者並已具備免疫力，依建議可先測試抗體狀態後再決定是否施打疫苗[19]。
3. 成人於4~8週之間隔宜施打二劑水痘疫苗，如此有70~90%可得到具保護性之陽性抗體。目前已知抗體效價可維持7~10年，

之後是否需再追加接種，則有待進一步流病資料彙整觀察以做為下一階段決策之參考[14]。

4. 女性育齡之HCW接種疫苗後1~3個月內不宜懷孕。
5. 過去3個月內曾接受免疫球蛋白者不直接種疫苗。6週內不可服用aspirin。暴露或接觸水痘病毒後，可在3天內注射疫苗或在96小時內施打VZIG，但接種疫苗2個月內不宜給予VZIG。
6. 接種疫苗後出現紅疹者，仍應視同具有傳染性[24]。應明確規範其不得照顧免疫不全患者。
7. 接種疫苗後短期內如接觸到水痘患者時，應即測試抗體。如屬陰性可於五天後重驗，部份可因抗體之記憶效應（anamnestic response）[14]而出現陽性反應。如果仍為陰性反應，再當作易感宿主處理之。
8. 水痘疫苗屬活性病毒，不可用於免疫缺失或罹患活動性結核病之HCW。

（五）流行感冒（influenza）疫苗

歐美先進國家自1940年代即鼓勵老人、心肺疾病患者及幼兒等高危險群每年定期接種。而由於在醫療照護上，HCW最常接觸到這一類高危險族群，對於在急診、器官移植或愛滋病房、老年病房或慢性安養中心等單位工作之HCW，亦鼓勵於每年秋季注射流感疫苗以避免自身成為病毒帶原者而影響病患。而在門診、急性病房、精神病房等較封閉或擁塞之場合裡，亦常見呼吸道流感病毒之傳播，此時HCW也可因施打疫苗而降低罹病率及請假率[25,26]。我國政府自民國87年起依公衛考量開始試辦對65歲以上曾罹患心肺疾病之老年人施打流感疫苗，以減少併發肺炎及死亡的機會，並視成效逐年擴大實施對象至其他高危險族群。HCW原本並未列入常規接種對象，然而2003年抗煞一役，政府基於醫

護為染煞之高危險群，且SARS與流感之早期徵候類似，因此自2003年底即要求將第一線HCW列入流感疫苗常規施打對象，以避免與SARS產生混淆而造成防疫之困擾。2004年則因H5N1禽流感威脅日增而持續此一政策，然此時最重要之考量已轉為防範禽流感病毒在HCW體內與人流感病毒產生融合突變[27]。至2006年度我國HCW流感疫苗施打率已達94.4%，此一領先全球之高施打率在2009年H1N1新型流感全球大流行中，對於我國整體防疫及醫院保全均有所貢獻[28]。而針對禽流感疫情持續演化，H5N1全球大流行之可能威脅日益嚴峻，我國抗疫策略最重要之H5N1疫苗在近日亦有所突破：針對HCW防疫人員在大流行前期施予第一劑疫苗株之共識，國家已儲備計相當之流行前H5N1疫苗株，一旦疫情進入A1級，即有可能先針對第一線防疫人員予以施打第一劑疫苗[29]。而我國後煞時期每年對HCW之季節性流感疫苗接種策略，該疫苗包括目前流行之人類流感病毒H3N2及H1N1，最近部分相關動物實驗及人類血清試驗之文獻報告研究顯示該疫苗之N1成分仍有可能對H5N1產生部份之交叉保護性[30]。因此建議醫院應全力提高季節性流感員工施打率以期獲得H5N1流感疫情整備之利基，而接種計劃均應就時間、地點之可近性及宣導通路等進行流程設計及管理之考量以達成全面接種率。

(六) A型肝炎疫苗、破傷風、白喉疫苗及肺炎雙球菌疫苗

下列疫苗由於僅影響到特定高危險群之HCW，並不需要全面性的篩選或接種，只需視個人因素或醫院政策做個別之考量。

1. A型肝炎疫苗

早年五、六十年代臺灣公衛條件不佳，成人A肝抗體陽性率幾達90%以上[31]。近年則由於公共衛生進步，一般民眾接觸A肝病毒之機會也大幅減少，導致族群抗體陽性率逐年下降[32]。我

國自民國84年起開始A肝疫苗接種政策，唯現階段只侷限於山地鄉與高危險群，因此在群體免疫下降之都會區仍有可能經由水產污染等途徑，導致小型群突發[33]。2005年臺北市立聯合醫院檢查發現新進員工只有31.0% 擁有A肝抗體〈表四〉，證實HCW仍有機會因照護病患接觸A肝病毒而成爲高危險群。因此下列特定之HCW仍以接種A肝疫苗爲宜。

- (1) 伙房、營養室、胃腸科肝炎病房、愛滋病房、安養中心、慢性精神院所、新移民健檢病房、檢驗室、清潔工之HCW宜檢討A肝抗體狀態，並視結果在6個月~1年之間隔內接種二劑A肝疫苗，抗體陽轉率幾可達100%[22]，如單一劑量亦可達80~90%，且在兩週後開始見效。
- (2) 可能已接觸到感染源之HCW，可同時接種疫苗及0.02ml/kg（最多2ml）之IVIG以達到立即的保護措施[14]，且不會影響抗體之產生。
- (3) 雖然A肝疫苗上市已滿十年，將來是否需要接種第三劑追加劑量，仍須作長期之觀察。接種A肝疫苗前是否需先篩檢抗體，仍宜就本益比做前瞻性之分析考量。

2. 破傷風白喉疫苗（tetanus-diphtheria toxoid, Td）、減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗（Tdap）及肺炎雙球菌疫苗（pneumococcus）

「破傷風及減量白喉疫苗」簡稱Td，小d乃因白喉類毒素在成人劑型含量較少之故。Td在國內早已行之有年，原本每10年即需追加接種一次[1]。近年來臺灣地區災難醫學方興未艾，當HCW例如急診醫師、EMT等，離開院區進入災難第一現場時，亦增加了受傷之機會。因此Td仍應定期或視需要，於可能出外勤或出國赴疫區人道醫療支援或旅遊時追加接種[14]。

肺炎雙球菌之抗藥性近年來持續上升，再加上目前臺灣亦已建立本土之流病資料[34]，證實肺炎雙球菌疫苗Pneumovax（23 valent）亦可有效含括臺灣之主要流行菌株，因而開始有成人接種之議。HCW一旦年齡超過50歲，即有三分之一的HCW其本身之免疫機能開始退化，而成爲肺炎雙球菌感染之高危險群[35]，因此可視個人之需求決定是否接種疫苗。其餘注意事項如下：

- (1) HCW一旦受傷時，Td疫苗與抗毒素（antitoxin）之投予應間隔3~4週以上[13]，因此仍建議於事前例行（每10年）追加接種爲宜。
- (2) 民國45年以前出生之HCW，未確定曾接受三劑完整系列疫苗接種者，如身體遇有傷口則需接種Td，並完成共三劑之接種。
- (3) 從事外傷高危險性之HCW，如急診、災難應變小組之成員、EMT等均宜定期（10年）接受追加劑量，如此則不需要每逢小傷口即接種Td，也可避免產生過敏反應。但如果是遭到污染之大傷口，則應檢視過去5年內是否曾接受過追加劑量。
- (4) 原則上可對HCW在50歲時考慮例行接種一次Td，同時並就自身免疫狀態評估是否接種肺炎雙球菌疫苗。
- (5) 新近上市之非細胞性百日咳（pertussis）疫苗亦可研究其接種於HCW之可能性[36]，HCW可接種一劑適用於成人的減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗（Tdap），以預防感染百日咳傳染幼兒。

(七) 其他疫苗

極少數之HCW曾因接觸到腦膜炎雙球菌（meningococcus）而造成院內感染。其機轉多經由密切接觸病人或於口對口人工呼

吸、氣管插管時遭患者呼吸道之分泌物噴濺，或在實驗室接觸細菌而罹病。然而由於其機率很低，且服用rifampin 600mg bid 2天即可以有效清除鼻咽部之帶原狀態，因此除非是遇到社區大流行或針對特定之實驗室人員（時常處理腦膜炎雙球菌水溶性檢體者）[18]，一般並不建議HCW例行接種疫苗。另一類似情況，當病患之呼吸道培養出*Hemophilus influenzae* 時發生，HCW由於擔心成爲帶原者感染到自己小孩，縱使未並與病患有密切接觸，往往過度服用預防性之rifampin。針對這一特殊考量，建議HCW自己小孩接種*Hemophilus influenzae* type b (Hib) 疫苗方爲根本之計。

其他疫苗例如霍亂疫苗或傷寒疫苗，由於其疫苗效價不夠穩定[1]，另一方面目前臺灣本土案例稀少，且已發展出有效之藥物治療，因此並不建議對HCW接種此類疫苗。其他如狂犬病或黃熱病等疫苗，目前臺灣並無本土性病例，只要併入災難或旅遊醫學或特定實驗室檢驗人員之考量即可。另一特殊情況則爲天花疫苗（*Vaccinia vaccine*），2001年美國紐約恐怖攻擊後，生物戰議題再度浮現檯面，我國除成立生物反恐應變組織外，並重新評估我國現行天花疫苗接種政策[36]以確保醫療體系第一時間之應變動能。

臺灣一直屬於結核病流行地區，雖然過去鮮有確證爲院內感染之案例，後煞時期國家重整防疫策略，積極在疾病通報管理及實驗室診斷方面進行佈建，也因而發現數起HCW罹患肺結核院內感染之群聚案例[38]。尤其近年來大型醫院不斷翻新或建造，一改往日通風良好之房舍而成爲密閉之中央空調系統，更加深了院內感染結核的可能性[39]。衛生署雖然努力推動肺結核之院內感染防治，然而如果HCW仍然輕忽第一線的篩檢之責，未予及

早發現個案，則這些未被診斷出開放性肺結核之患者仍將散落在各個病房單位，而造成HCW院內感染肺結核之最大威脅[5]。臺灣地區之另一特點乃目前仍全面針對嬰兒施打卡介苗（*Bacille Calmette-Guérin vaccination, BCG*），造成HCW及成人判讀皮膚試驗（PPD）之困擾。一般國人的觀念普遍認為由於嬰兒時期接種BCG之政策，使得成人的PPD皮膚試驗不似西方國家般具有判讀之價值[19]。惟筆者在一項針對高危險群之HCW進行調查時發現：初次接受PPD皮膚試驗之HCW，仍有40~50%（20 / 43）呈現陰性反應。爾後半年一次的積極追蹤下，仍可發現約15% PPD皮膚試驗轉陽性的個案[40]，黃等之研究針對無預警無防護狀態下暴露於結核菌之HCW，亦有29.0%之皮膚試驗陽轉率[41]。顯示成人或HCW以PPD追蹤結核感染的政策，在臺灣仍具討論的價值及活用的空間，對於PPD皮膚試驗持續呈現陰性之HCW，在排除免疫缺失的可能性後，應可考慮予以接種BCG。在國外過去雖不建議對HCW例行接種BCG[42,43]，唯近年針對多重抗藥性結核（MDR-TB）攀升，開始有在MDR-TB高盛行區接種BCG之建議，亦可作為我國策略之參考[36]。

六、疫苗接種的行政考量

以上列舉至少8種證實有效的疫苗，是否應如預防幼兒疾病般地全面、全數接種？HCW之疫苗接種固然攸關職場安全，惟仍應權量疫苗效益與安全風險之平衡。且如果毫無選擇的對HCW施打所有疫苗，亦應考慮到過度激發自體免疫系統的可能性。另一方面某些HCW由於錯誤過時的觀念，縱使身為醫療人員仍有排斥接種疫苗者。醫療決策者如何在這兩者之間取得協調，可以由下列5W著手：

(一) Which & Who，那些HCW該施打何種疫苗：

雖然醫院有義務對於員工施予全方位的保護，但考量風險效益，HCW順從性及免疫之可能過度激發，且大部分HCW均已接受過後天免疫的洗禮，原則上並不建議毫無選擇地對所有員工接種所有疫苗。參考美國CDC近年發布之指引[36,44]合併我國之現況建議優先考量接種者有以下幾點：

1. 基於畸胎之後遺症，所有可能接觸到德國麻疹患者，或照護懷孕患者，或正值生育年齡之HCW，均應對德國麻疹具備免疫力。
2. 可經由空氣傳染並具高度傳染性之麻疹，可能在院內造成群突發。故所有可能接觸到麻疹患者或照護一歲以下嬰幼兒之HCW應對麻疹具備免疫力。
3. 由於其嚴重之後遺症，在流行期間可能接觸到小兒麻痺患者之HCW，應對小兒麻痺具備免疫力。
4. 可能接觸到病人血液、體液之HCW應對HBV具備免疫力。
5. 所有照護高危險群病患，尤其是老年患者之HCW，應每年接種流感疫苗。基於季節性流感疫苗接種仍有可能成爲將來H5N1流感疫情準備之利基，仍建議HCW全面接受季節性流感疫苗接種。
6. 水痘雖不會產生嚴重之後遺症，但基於其高發生率，及可能對醫療行政資源所產生的影響，亦建議抗體陰性或未曾有水痘病史者應考慮接種。
7. 其餘如破傷風、白喉(Td)疫苗、肺炎雙球菌疫苗、A肝疫苗等可依HCW自身之健康狀況或工作性質自行考量。進一步建議則應基於各地區本土資料再作決定，例如近兩年產後護理及托嬰機構屢傳嬰幼兒感染百日咳群聚事件，機構內之相關照護人員建議接種一劑減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗(Tdap)，以預防該等人員感染百日咳傳染新生幼兒。

(二) How，如何實施HCW之疫苗接種政策

每家醫院應依本身醫院屬性、規模、特色，於感管會中對疫苗接種方式制訂自己醫院之政策並確實據以實施。例如是否需要全面施打或僅接種部份之HCW？是否需強制接種或採志願接種？以HBV為例，基於國內流病資料及國家現行政策[16]，建議醫院對員工應採強制接種，並免費供給疫苗施打。在此政策下HCW如果仍然拒絕接種疫苗，則發生針扎事件時，則應自負其責。至於是否需針對各個疾病例行全面進行抗體篩檢後再接種疫苗，基於本益比之考量並不實際。最好依據各疾病本土之盛行率，再決定是否進行第一線篩檢或逕行接種。例如HBV在美國並不必作事先之篩檢而採全面接種[14]，但在國內目前仍應篩檢找出高危險群HCW再予接種。如為自限性疾病、無嚴重後遺症且發生率很低者，例如A型肝炎，則不需要進行全面篩檢，只要在感染管制政策上保有早期偵測群突發之能力即可。反之如有嚴重後遺症，例如德國麻疹，則應加以積極主動之監測。

(三) When & Where，何時及何處接種疫苗

HCW接種疫苗之最佳時機，無疑是在醫學生時期或者新進人員接受聘僱時[45]。建議在新進員工接受體檢時，應就過去疫苗接種史，明確之醫生診斷史或過去之抗體檢驗報告等先行調查登錄。如為自述之過去病史，尤其是麻疹，仍有發生誤差的可能，僅可供作參考[14,46]，但自述病史如為水痘時，其陽性預測值可達96.7%[23]。唯有經過上述問診及接續之檢查，並完成必要的疫苗接種後方得上任。一般醫院目前僅於僱用HCW時檢驗HBV而已，應至少擴充至MMR，水痘等。所以選擇於新人進用時實施疫苗政策，在於此時醫院對新人最具權威性，且單一窗口合併辦理亦可減少額外負擔。更重要者乃多數HCW之院內感染或針扎事件多發

生在新手實習之階段，因此這一時期是提供保護的最佳時機。

至於其他需定期施打（例如流感疫苗）或追加注射（如Td, HBV）者，則可由感管會及勞安會列管追蹤並利用院內網路系統主動通知。接種疫苗的地點，第一考量為方便及可近性，例如於HCW年度例行體檢時，或利用全科集會之場合一併施打，或在流行感冒季節時到各個病房單位主動出擊以提高接種率。

七、結語

在已邁入高科技二十一世紀的今日，時代變遷的速度遠超乎過去我們所能預期者。不但人類與病原體之間的互動因陸續開發了疫苗而產生變化，另一方面醫療文化也產生了質變。醫院行政當局在實施HCW之疫苗政策時，其考量不再僅限於成本效益、節約成本、保護病人等因素。SARS所開啓全新之後煞感染控制紀元，醫療防疫行政管理最新的課題當屬提供員工一個免於職業傷害或威脅之工作環境[47]；此一精神也清楚的落在2007年新制醫院評鑑之必要條款：「對員工實施每年定期體檢，提供疫苗注射，並在不同疾病流行時期依情況對員工每天查看健康狀況的機制」。因此對於上述種種院內感染，除了加強感染管制之各項措施外，醫院當局有義務利用各種資源及方法促使所有員工接種必要之疫苗以預防感染。

一個成功的HCW疫苗政策，唯有醫院主管認知到其重要性及可能的影響，賦予感染管制委員會支持，並把握「強迫接種，免費接種，方便接種」等三大要點[18,19]，而一持續且有系統之追蹤計劃更是不可或缺。原則上，執行單位仍以感染管制委員會之策略制定為主，而以勞工安全委員會之執行管考為輔。並依下列幾點原則[12,13]，明文制訂政策據以施行：

1. 檔案之列管、紀錄、保存及分析。如此不但可建立醫院自身之本土資料，據以分析研究，並可作為制訂或修改政策之參考。
2. 建議接種疫苗之種類。宜就各醫院自身之屬性、特色，及上述調查之流病資料決定接種疫苗之種類及優先順序。
3. 教育及宣導。教育永遠是落實感染管制的不二法門，可於新進人員受訓或年度例行教育時，針對院內感染及疫苗保護效率之資訊盡到告知之責任（right to know law），並糾正部分HCW對於疫苗似是而非的錯誤觀念，以提高疫苗接種率。
4. 暴露於感染源後的補救措施。例如追加疫苗或免疫球蛋白之注射或工作限制等原則，亦應將未接種疫苗者之應變計劃列入討論。
5. 疫苗追蹤計劃及副作用之評估。需系列接種之疫苗，例如HBV疫苗，常有逃避接種或遺忘而僅接種一劑者，可利用日漸發達之院內網路系統保持動態及相關副作用的追蹤。

最後由於臺灣土地狹人稠，對於許多感染，吾人自然獲得後天免疫的機會大幅增加，有別於國外情況，故無法完全移植或師法西洋文獻之記載及建議。另一方面，目前全面對於幼兒接種各種疫苗，間接降低了後天性自然免疫的產生，而幼兒時期疫苗之抗體效價是否足夠提供長期之保護，也仍有待觀察；以上種種均將影響未來成人疾病之流病分布型態。然而國內過去對於HCW之相關資料大多付諸闕如，近年始見少數研究陸續發表。吾人仍應持續前瞻性的研究及觀察，同時掌握具備本土特色及新興疾病之議題，以備與時並進修訂最適合本土HCW之疫苗政策。

【作者簡介】

顏慕庸

◎現職

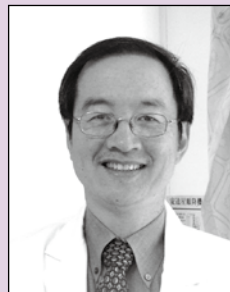
臺北市立聯合醫院昆明院區院長
臺北市衛生局疾病管制處代理處長
臺灣醫院感染管制學會常務理事
臺灣愛滋病學會常務理事

◎學歷

高雄醫學院醫學系畢
美國哥倫比亞大學內科研究員
國立中山大學EMBA碩士班畢

◎經歷

臺北榮總住院醫師
臺北榮總內科部總醫師
臺北榮總內科部主治醫師
高雄榮總感染科主治醫師
高雄榮總急診部急診醫學科主任
臺北市立仁愛醫院副院長
臺灣醫院感染管制學會理事長
感染症醫學會理事
國立陽明大學助理教授



【參考文獻】

1. Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. *N Engl J Med* 1993;328:1252-1258.
2. Murphy FP. The etiology, the concept and the prophylaxis of childbed fever. Originated by Semmelweis I. New York .The classics of Surgery Library, 1994
3. Shiao JSC, McLawa ML, Huang KY, Ko WC, Guo YL. Prevalence of nonreporting behavior of sharps injuries in Taiwanese health care workers. *Am J Infect Control* 1999;27:254-257.
4. 施文儀，抗SARS關鍵紀錄。衛生署疾病管制局出版—臺北市，2004,106-116
5. CDC. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations, recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. *MMWR*. 1995;44 (RR-11) :19-34.
6. CDC. Public health service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 1998;47 (RR-7) 1-34.
7. Gestal JJ. Occupational hazards in hospitals: risk of infection. *Br J Intern Med* 1987;44:435-442.
8. Poland GA, Nichol KL. Medical students as sources of rubella and measles outbreaks. *Arch Intern Med* 1990;150:44-46.
9. Davis RM, Orenstein WA, Frank JA, Sacks JJ, Dales LG, Preblud SR, Bart KJ, Williams NM, Hinman AR. Transmission of measles in medical settings-1980 to 1984. *JAMA* 1986;255:1295-1298.
10. Weber DJ, Rutala WA, Orenstein WA. Prevention of mumps, measles, and rubella among hospital personnel. *J Pediatr* 1991;119:322-326.
11. Wharton M, Cochi SL, Hutcheson RH, Schaffner W. Mumps transmission in hospitals. *Arch Intern Med* 1990;150:47-49.
12. Krause PJ, Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Martone WJ, McGowan JE. Sweet RL, Wenzel RP. Quality standard for assurance of measles immunity among health care workers. *Infection Control Hosp Epidemiol* 1994;15:193-199.
13. Weinstein RA. Management advisory-health care delivery: immunization. *Am J*

- Infect Control 1994;22:42-46.
14. Poland GA, Haiduvan DJ. Adult immunizations in the health-care worker. In: Olmsted RN, ed. APIC infection control and applied epidemiology, principles and practice. St. Louis: Mosby; 1996:24.1-24.34.
 15. Jagger J. National surveillance of occupational blood exposures. 1st international congress of the Asia pacific Society of Infection Control. Hong Kong, August 11,1999
 16. 李慶雲主編。預防接種及重要感染症手冊。行政院衛生署編印。中華民國八十四年十月
 17. Hwang LY, Lee CY, Beasley RP. Five-year follow-up of HVB vaccination with plasma derived vaccine in neonates: evaluation of immunogenicity and efficacy against perinatal transmission. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. Viral hepatitis and liver disease. Baltimore: Williams & Wilkins;1991:759-761.
 18. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro CN, Deitchman SD. Guideline for infection control health care personnel, 1998. Am J Infect Control 1998;26:289-354.
 19. Diekema DJ, Doebbeling BN. Employee health and infection control. Infection Control Hosp Epidemiol 1995;16:292-301.
 20. Siber GR, Werner BG, Halsey NA. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. J Pediatr 1993;122:204-211.
 21. Whitley RJ. Varicella-zoster virus. In:Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principle and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:1580-1586.
 22. Gardner P, Eickhoff T, Poland GA, Gross P, Griffin M, LaForce M, Schaffner W, Strikas R. Adult immunizations. Ann Intern Med 1996; 12:35-40.
 23. Kuo HE, Chen CC, Lu DY, Chou HN, Kang HY, Tsai CR, Chien JM. A small outbreak of varicella among pediatric nurses in a regional hospital. [Abstract]. 8th Annual Congress of Nosocomial Infection Control Society, ROC, 2001, Taipei.2001:48.
 24. Gershon AA. Varicella vaccine: its past, present, and future. Pediatr Infect Dis J 1995;14:742-744.

25. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Jordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals—a randomized trial. *JAMA* 1999;281:908-913.
26. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, MacFadden R, Hauge M, Mangan S, Drake M. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889-893.
27. 顏慕庸。因應禽流感之醫院抗疫動線管理。榮總護理雜誌 2006;23;9-16.
28. Hsieh PR, Lee PI, Chiu AW-H, Yen MY. Pandemic (H1N1) 2009 Vaccination and Class Suspensions after Outbreaks, Taipei City, Taiwan. *EID* 2010;16(8):1309-1311.
29. 顏慕庸、王永衛、宋晏仁。臺北都會區因應新型流感全球大流行之整備策略。Taiwan Epidemiology Bulletin 2007;23(1):P17-28.
30. Matthew R. Sandbulte, Gretchen S. Jimenez, Adrianus C. M. Boon, Larry R. Smith, John J. Treanor, Richard J. Webby. Cross-Reactive Neuraminidase Antibodies Afford Partial Protection against H5N1 in Mice and Are Present in Unexposed Humans. *PLoS Med* 2007;4:e59
31. Wu JS, Chen CH, Chiang YH, Lee MH, Ko YC, Hu HT. Hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1980;79:694-699.
32. Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993;18(suppl 2):S11-14.
33. Halliday ML, Kang LY, Zhou TK. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw calms in Shanghai, China. *J Infect Dis* 1991;164:852-859.
34. Fung CP, Hu BS, Lee SC, Liu PYF, Jang TN, Leu HS, Kuo BI, Yen MY, Liu CY, Liu YC, Lau YJ, Yu KW. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Taiwan: an island-wide surveillance study between 1996 and 1997. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2000;45:49-55.
35. ACP Task Force on Adult Immunization, Infectious Diseases Society of America: Guide for adult immunization, Philadelphia, 1994, America College of Physician, p1.6.
36. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro CN, Deitchmann SD.

- Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. AJIC 1998 ;19:289-354.
37. Hsieh SM, Chen SY, Sheu GC, Hung MN, Chou WH, Chang SC, Hsu KH. Clinical and immunological responses to undiluted and diluted smallpox vaccine with vaccinia virus of Lister strain. Vaccine. 2006 Jan 23;24:510-515.
 38. Chou MY, Sun CC, Yeh PF, et al. Nosocomial Transmission of Mycobacterium tuberculosis found through screening for severe acute respiratory syndrome - Taipei, Taiwan, 2003. MMWR 2004;53:321-322
 39. Yen MY. Infection control policy in nosocomial tuberculosis. NICN 1993; 3:17-19.
 40. Lee CH, Chao HL, Yen MY, Chen YS, Huang WK, Liu YC. Infection control of nosocomial tuberculosis in high risk health care workers. [Abstract]. 8th Annual Congress of Nosocomial Infection Control Society, ROC, 2001, Taipei. 2001:46.
 41. 黃婉瑩、鄭舒倬、莊意芬、劉勝芬、索任。桃園某區醫院醫療人員結核菌素測驗五年追蹤調查。感染控制雜誌2007;17:69-78.
 42. CDC. ACIP: use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by the ACIP and the advisory committee for elimination of tuberculosis. MMWR 1988; 37 (43) :669-675.
 43. CDC. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the advisory council for the elimination of tuberculosis and the advisory committee on immunization practices. MMWR 1996;45 (RR-4) :1-18.
 44. Williams WW: Centers for Disease Control and Prevention Guideline for infection control in hospital personnel. Am J Infect Control 1984;12:34-57.
 45. Poland GA, Nichol KL. Medical schools and immunization policies: missed opportunities for disease prevention. Ann Intern Med 1990;113:628-631.
 46. Murray DL, Lynch MA. Determination of immune status to measles, rubella, and varicella-zoster viruses among medical students: assessment of historical information. AJPH 1988;78:836-838.
 47. 顏慕庸，後繁紀元醫院感染管制與醫院評鑑之變革。感染控制雜誌 2004; 14:175-80.

旅遊疫苗接種

湯仁彬

一、介紹及歷史

近年來經濟成長快速且交通便捷，國人赴世界各地旅遊人口大增，許多感染疾病皆經由旅遊發生，因此疫苗接種預防感染疫病也顯得相對重要。感染疾病經由旅行的傳播，會造成人類極大災難。感染疾病與人類的關係一再相互交鋒，在過去數千年，感染疾病常伴隨戰爭、饑餓，一再蛻變，捲土重來，造成人類歷史上的大災難。蒙古帝國的西征，鼠疫桿菌經由西經的路程到達歐洲，十四世紀的黑死病屠殺了三分之一的歐洲人。哥倫布發現美洲，天花、麻疹、白喉、腮腺炎等疾病的入侵，造成美洲印第安人的滅族慘案。近代交通科技的進步及世界經濟的相互交流，世界村觀念的興起，加速國際間的旅遊，增加疾病的感染，所幸近代醫學的發展，人類偉大的發明，有效的疫苗阻止許多流行疾病，改變了疾病的流行病學，確保身體健康，預防注射對旅遊者仍是最佳的保護方法。旅遊者應在出發前4至6週至醫師接受諮詢及注射。

世界衛生組織及先進國家如美國疾病管制中心均有其預防政策須求，其疫苗注射的建議根據美國小兒科醫學會American

Academy of Pediatrics (AAP)，美國疾病管制中心 (CDC) 預防接種諮詢委員會，家庭醫師學會 American Academy of Family Physicians (AAFP) 及婦產科醫學會 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)。國際旅遊健康疫苗注射[1,2]，包括兒童及成人常規疫苗接種[3-5]，特定人群的旅遊需求，及其他旅遊疫苗特別的建議[1,2]，說明如下：

二、特定人群的旅遊需求

對於老年人、懷孕婦女、兒童及免疫缺損的人群均有不同的旅遊疫苗須求。健康的老年人，慢性呼吸道阻塞疾病及氣喘患者每年注射一次肺炎球菌疫苗及流行性感感冒疫苗。

孕婦女疫苗須考慮婦女及胎兒的安全性，不活性疫苗通常可接種，包括 (Killed, inactivated vaccines, toxoids 及 polysaccharides)。活性病毒疫苗，諸如麻疹、德國麻疹、腮腺炎，水痘，卡介苗及黃熱病疫苗均為禁忌。安全性不確定者，如傷寒疫苗、日本腦炎疫苗。

兒童旅遊所須的預防注射如同成人，差別為不同疫苗的注射年齡及劑量。

三、常規兒童預防注射

有些疫苗出生數日可注射，包括卡介苗、B型肝炎；有些須6週後注射，包括不活性小兒麻痺疫苗，白喉，破傷風等。常規兒童預防注射，在不同的國家，各有其不同的預防政策需求。常規疫苗注射，目前許多地區為 (DTP) 及 (MMR) 合併注射。其他合併注射的例子如 hepatitis A+B, hepatitis A + typhoid, IPV+DTP, IPV+DTP+Hib及IPV+DTP+HepB+Hib。臺灣現行預防接種時程如〈表一〉。近年來主要的改變如下：

小兒麻痺疫苗有二種，不活性小兒麻痺疫苗（IPV）及口服小兒麻痺疫苗（OPV）。建議根據小兒科醫學會，美國疾病管制中心（CDC）預防接種諮詢委員會，家庭醫師學會，使用IPV較安全，不易產生疫苗相關性小兒麻痺，特殊情形如父母親不願兒童接受注射，則給予OPV。

表一、我國現行幼兒預防接種時程

疫苗	接種年齡	24hr內儘速	≥24 hr	1 months	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	24 months	27 months	30 months	滿5歲至入國小前
卡介苗 (BCG)			第一劑											
B型肝炎疫苗 (HepB)		第一劑		第二劑			第三劑							
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)					第一劑	第二劑	第三劑			第四劑				
水痘疫苗 (Varicella)								第一劑						
麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗 (MMR)								第一劑						第二劑 [◎]
日本腦炎疫苗 (JE) *									第一劑 第二劑			第三劑		第四劑
流感疫苗 (Influenza) §								初次接種二劑，之後每年一劑						
A型肝炎疫苗 (HepA) #											第一劑		第二劑	
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)														一劑 [◎]

* 日本腦炎疫苗出生滿15個月接種第一劑；間隔二週接種第二劑。

§ 初次接種流感疫苗應接種2劑，2劑間隔1個月以上。

A型肝炎疫苗免費接種之實施對象為設籍於30個山地鄉、9個鄰近山地鄉之平地鄉鎮及金門、連江兩縣之兒童，接種時程為出生滿2歲接種第1劑，間隔6個月接種第2劑。

◎ 101年9月入國小就讀之學童，實施於入學前接種。日本腦炎疫苗第4劑，101年仍於國小一年級接種。

白喉及破傷風類毒素，百日咳疫苗（Diphtheria, tetanus and pertussis vaccine）：白喉及破傷風類毒素，非細胞性百日咳疫苗（DTaP）為較佳的選擇，另一方面接受的選擇為舊型全細胞百日咳疫苗，不適用於難以控制的癲癇及進行性的腦病變。99年3月起國內幼童常規接種全面提供白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b型嗜血桿菌及不活化小兒麻痺混合之五合一疫苗（DTaP-Hib-IPV）。

人類乳突病毒疫苗：在11~12歲女性兒童可初次接種，第二劑在2個月後及第三劑在6個月後接種。

麻疹、腮腺炎、德國麻疹（MMR）：出生滿12個月以上接種，於國小入學時接種第二劑。前往流行地區探親或旅遊，避免攜帶尚未完成疫苗接種的幼童，若幼兒必須前往且已達接種MMR疫苗年齡，務必按時接種，以免遭受感染。

若需長期居留流行地區，應考慮讓幼童按當地建議接種時程在當地接種疫苗。如因當地時程或疫情需要，提前於幼兒滿6個月後接種一劑麻疹疫苗或滿9個月後接種一劑MMR疫苗者，因該劑疫苗效力僅約八成，故於滿12個月及國小一年級時仍應依規定各接種一劑MMR疫苗。

b型嗜血桿菌結合疫苗（*Haemophilus influenzae* type b vaccine）：結合型第二代多醣外膜結合蛋白，新疫苗經由T-cell-dependent產生體液性抗體，2個月大幼兒均可產生抗體，自1987年上市後，5歲以下侵犯性Hib大幅度下降95%，許多地區尚未為常規注射，可與DTP及小兒麻痺合併注射。

肺炎鏈球菌疫苗（Pneumococcus vaccine）：目前使用的肺炎鏈球菌疫苗包括23種肺炎球菌多醣體疫苗，包括了90%的菌血症感染，建議使用於65歲以上的成人及2歲以上兒童，及高危險性的人群包括糖尿病、腎臟病、肝硬化、慢性心肺功能疾病、脾臟解剖及功能上失調者，兒童可使用結合型疫苗（PCV13; Prevnar®），特別

為2歲以下，2月大即可接受注射。兒童常規接種之群體效益可延伸至55歲以上的成人，侵襲性肺炎球菌疾病可下降53%。

流感疫苗 (Influenza vaccine)：有二種，三價不活性疫苗 (TIV) 至少6月大給予，活性減毒疫苗 (LAIV) 在2歲後給予。但目前臺灣只進口或生產不活性疫苗。高純化，不活性的病毒包括 hemagglutinin (H) 及 neuraminidase (N)，以A型流感來說，H1、H2、H3 及 N1、N2 的經常改變，造成不同的流行及疫苗效果不持久，每年均須注射，流感建議注射的年齡為65歲以上，高危險群如心肺疾病，肝腎疾病，服用免疫抑制藥物，長期照顧人員及醫護人員，任何人想減少流感的危害性均可注射。兒童6~59月大時注射，3歲以下，劑量減半。9歲以下初次注射，間隔4週注射二劑。

水痘疫苗 (varicella vaccine)：水痘的感染通常輕微，有時會有嚴重的併發症，特別為成年人，水痘疫苗的有效率高達95%，用於1歲後。13歲後未注射的兒童及成人須接受二劑量，間隔4週。

B型肝炎疫苗 (hepatitis B vaccine)：B型肝炎，母親為HBsAg陰性反應的嬰兒，接受三劑量的B肝疫苗。出生兩天後即可接受第一劑疫苗，第二劑在第一劑後1月，第三劑至少在第一劑後4月，第二劑後2月且年齡在6個月之後。母親為HbsAg陽性反應的嬰兒，在出生後加注射B型肝炎免疫球蛋白 (HBIG)。

輪狀病毒疫苗 (rotavirus vaccine)：至少6週大以上給予，第一劑開始於6~12週大，不要遲於12週，最後一劑在32週之前。

A型肝炎疫苗 (hepatitis A vaccine)：A型肝炎為常見急性的感染，雖然不會造成慢性感染，但可造成猛暴性肝衰竭，兒童感染較輕，成人感染症狀較明顯，易有黃疸。現階段有二種A型肝炎疫苗，分別由GlaxoSmithkline及Merck公司製造，均證實效果佳，保護期長，至少可持續10年以上，兒童建議為12至23月大時接種二次，間隔至少6月。亦為旅遊應建議注射的疫苗。

流行性腦脊髓膜炎疫苗 (Meningococcal vaccine)

四、青少年常規疫苗

青少年疫苗偏重於過去未接受水痘，B型肝炎，第二劑MMR疫苗，及五年未注射破傷風及白喉類毒素的青少年。

五、成人常規疫苗

成人往往是忽略的一群，成人的常規疫苗包括肺炎球菌疫苗、流行性感冒疫苗、破傷風及白喉疫苗。其他高危險性個人的疫苗包括MMR疫苗、水痘疫苗，A、B型肝炎疫苗。

年輕的成人最重要的是完成兒童的預防注射，50歲以上的成人常規疫苗的評估包括肺炎球菌疫苗、流感疫苗及破傷風、白喉疫苗。

成人破傷風、白喉及百日咳相關疫苗，有破傷風減量白喉混合疫苗 (Td) 及減量破傷風白喉非細胞型百日咳混合疫苗 (Tdap) 兩種。關於Tdap，我國於2003年及2007年陸續核准兩種廠牌上市，適用於4~64歲間之追加接種。自2009年3月開始針對小一學生提供Tdap以取代Td，做為預防白喉和破傷風加上百日咳的追加免疫。

建議成年人每10年注射一次破傷風減量白喉混合疫苗 (Td)。如不清楚過去接種史，則接受三劑基本預防；第二劑4週後，第三劑6至12月後。19~64歲之成人，可使用Tdap取代其中任一劑Td疫苗。

麻疹、腮腺炎、德國麻疹疫苗 (MMR)：成人在1957年前出生，被認為具有免疫力，1957年後出生，須接受一劑。第二劑建議在流行地區、過去接受不活性疫苗，在醫療工作場所或國際旅遊接種。欲前往流行國家者，在出國前應先了解評估個人之MMR

疫苗接種史以釐清是否具有麻疹、腮腺炎或德國麻疹的抗體保護力。

水痘疫苗 (varicella vaccine) : 對水痘沒有抵抗力的成人均建議注射。水痘的感染通常輕微，有時會有嚴重的併發症，特別為成年人。水痘疫苗的有效率高達95%，用於1歲後。13歲後未注射的兒童及成人須接受二劑量，間隔4至8週。

流感疫苗 (Influenza vaccine) : 高純化，不活性的病毒包括hemagglutinin (H) 及neuraminidase (N)，以A型流感來說，H1、H2、H3 及N1、N2 的經常改變，造成不同的流行及疫苗效果不持久，每年均須注射。流感疫苗建議注射於慢性病患，高危險心肺疾病，包括氣喘，慢性代謝疾病，包括糖尿病，肝腎疾病，無脾症，肌肉神經疾病等，服用免疫抑制藥物，長期照顧人員及醫護人員，任何人想減少流感的危害性均可注射。

A型肝炎疫苗 (hepatitis A vaccine) : A型肝炎為常見急性的感染，雖然不會造成慢性感染，但可造成猛暴性肝衰竭，兒童感染較輕，成人感染症狀較明顯，易有黃疸。適用於國際旅遊等。現階段有二種A型肝炎疫苗，分別由GlaxoSmithKline及Merck公司製造，均證實效果佳，保護期長，至少可持續10年以上，建議使用二劑。兒童建議為12至23月大時接種二次，間隔至少6月。亦為旅遊應建議注射的疫苗。

B型肝炎疫苗 : B型肝炎疫苗，用於高危險性人群，包括用於凝血機能不良，慢性肝病，性接觸、同性戀、非法藥物上癮、醫護工作人員等，職業接觸或國際旅遊等。

流行性腦脊髓膜炎疫苗 (Meningococcal vaccine) : 腦膜炎球菌 (*Neisseria meningitidis*) 的感染包括菌血症及腦膜炎，可發生在世界各地，C型流行於學校、軍營中。當旅遊至流行地區，可考慮注射。現階段生產的腦膜炎球菌疫苗 (MPSV4) 為四價血清

型A、C、Y、W-135。在二歲以上高危險群使用，如無脾症或低補體症患者。

b型嗜血桿菌結合疫苗：用於6週至71月大嬰兒，雖然沒有資料對青少年及成人有效資料，但對sickle cell disease, leukemia或HIV感染或脾臟切除病患並非為禁忌使用。

六、旅遊疫苗特別的建議

旅遊常發生的感染，如A型肝炎及傷寒為常見熱帶地區的疾病，流行性感冒為世界性疾病，有些疾病發生在特定的國家，特定的區域，較長期的停留增加感染的機會，相關疫苗說明如下：

（一）卡介苗Bacillus Calmette-Guérin（BCG）：

常規卡介苗接種在許多國家實行，包括臺灣，但美國不實施卡介苗常規接種。當旅遊至肺結核高發生的地區，卡介苗接種仍應考慮。

嬰兒在2個月以下，可直接接種，較大嬰兒卡介苗接種，先確定結核皮膚試驗陰性，方可接種。有症狀的愛滋病不直接種。

（二）A型肝炎疫苗（Hepatitis A vaccine）、B型肝炎疫苗（Hepatitis B vaccine）：

A型肝炎疫苗用於12個月以上兒童及未具免疫力成人，接受2劑，B型肝炎疫苗3劑。

（三）傷寒疫苗（Typhoid vaccine）：

來自於腸道的細菌，*Salmonella typhi*，經污染的食物及水，由糞口傳入。傷寒發生在許多的國家，嬰兒以母乳哺育可避免傷寒，非母乳哺育的嬰兒宜注意飲食及用水的安全。口服疫苗（Ty21a）給予三劑，間隔2日給予，7天後有效性約67%。注射性疫苗，Capsular Vi polysaccharide vaccine（Vi CPS），一次注射，

7天後有效性為72%，可維持1.5年，三年後有效性仍有50%。上述疫苗代替傳統性全細胞疫苗，副作用少，但對2歲以下未具有效性。口服疫苗前後一週宜避免抗生素給予（proguanil, mefloquine 及 antibiotics）。然而，臺灣目前並無進口任何傷寒疫苗。

（四）霍亂疫苗（Cholera vaccine）：

來自於*Vibrio cholerae*造成的一種嚴重性的腹瀉，自60年代早期的亞洲，擴散至非洲，大洋洲，至90年代初的拉丁美洲，近年來，在東南亞發生一種新血清型O139，可造成流行。

旅遊發生霍亂的危險性不大，國際旅遊者一般不建議常規注射，高危險地區的初步免疫以二劑為原則，兒童極少須接受注射，特別為6月以下的嬰兒不建議注射，不活性疫苗在二劑後6月的保護性可高達（85~90%），在5歲後的保護性亦高達62%。

霍亂的預防主要為避免污染*Vibrio cholerae*的水及食物，非氯化的水、生的海鮮等均為高危險性的項目，母乳化及非母乳的嬰兒宜注意飲食及用水的安全可避免霍亂。

未來疫苗的選擇包括口服不活動性（killed）及活性疫苗，一種來自遺傳工程，活性，減毒*Vibrio cholera* O1（CVD 103-HgR株）疫苗，其有效性為62~64%。目前臺灣並無進口霍亂疫苗，世界各國也不會於入境時查驗霍亂國際預防接種證明書。如欲前往霍亂可能流行區，注意食物與飲水的衛生是最重要的，不要喝不乾淨的水，或者食用沒充分煮熟的食物。

（五）日本腦炎疫苗（Japanese B encephalitis vaccine）：

日本腦炎是夏季腦炎的一種，流行於遠東地區，其發生的地區，北起日本、西伯利亞，西至中國大陸、朝鮮半島，南迄菲律賓、印尼、印度，東到關島，日本腦炎是一種病毒感染，為節肢動物媒介病毒（*Flaviviridae*），蚊子為媒介，主要為三斑家蚊、

斑紋家蚊，豬為重要的增幅宿主，感染蚊子咬到人，大多沒有症狀，發生腦炎的症狀為發作快，發燒、噁心、頭痛，可產生腦部後遺症或死亡的機會。

旅遊者得到日本腦炎的機會依居住在流行地區的期間、季節及流行情形變化。在臺灣地區，日本腦炎疫苗為常規預防接種，15月大幼兒，在每年3月流行期開始以前接種二劑的初步預防。

（六）流行性腦脊髓膜炎疫苗（Meningococcal vaccine）：

欲前往非洲流行區工作或旅遊者，或者前往聖地參加朝聖的信徒，至少於出發10天前，接種一劑流行性腦脊髓膜炎疫苗。留學生如遇學校規定，也須於出國前10天注射一劑流行性腦脊髓膜炎疫苗。2歲以上的兒童或成年人，MPSV4應注射一劑，保護效果至少3年。在特殊情況下，對於3個月至2歲大的兒童，可以建議使用MPSV4。這些兒童應注射二劑，第一劑與第二劑間隔3個月。

（七）黃熱病疫苗（Yellow fever vaccine）：

黃熱病，顧名思義，有發生黃疸的可能性，亦可能輕微如同感冒的症狀，至嚴重的肝炎或出血性熱。黃熱病是由蚊子傳播的一種病毒疾病，蚊子咬大多數發生在白天，主要發生在非洲及部分南美，嚴重病例的死亡率高達50%。疫苗效果佳（近100%），惟須10年追加接種一次。

旅遊者發生黃熱病的機會不大，但進入黃熱病流行的地區，須要接受預防接種。世界衛生組織認可的黃熱病疫苗來自於雞胚培養的減毒活性疫苗，國際衛生條例規定每10年要補接種一劑。在1歲以上均可注射，在1歲之內，則視情況，兒童旅遊至黃熱病報導流行地區，9月大以上，即可注射。6~9月大，如不能有效預防蚊子叮咬，可予注射，小於6月以下嬰兒，接種後腦炎的發生率為1%，故不予注射。

疫苗的副作用低，可發生的現象為2~5%，在注射後5~10日發生微燒，頭痛等症狀。接種禁忌包括先、後天性免疫缺乏及有症狀的愛滋病患，無症狀的愛滋病患注射反應較差，且CD4至少須200cells/mm³以上。懷孕婦女不建議赴流行地區，9月以下幼童不建議注射。

(八) 狂犬病疫苗 (Rabies vaccine) :

狂犬病為少見疾病，長期旅遊至狂犬病發生的地區，諸如某些非洲、亞洲及拉丁美洲開發中國家，可接受狂犬病疫苗的注射，狂犬病是可致命的腦部感染，由感染動物的唾液傳播。狗是狂犬病主要的宿主，兒童特別須避免，目前的疫苗包括新的human diploid cell rabies vaccine (HDCV) 及rabies vaccine adsorbed (RVA) 二種。

若在狂犬病疫區被動物咬傷，預防措施如下：

1. 暴露後傷口處理原則

- (1) 立即及徹底的以肥皂及清水沖洗傷口15分鐘，再以優碘或70%酒精消毒。
- (2) 送醫做進一步治療，施予破傷風類毒素，並視需要給予狂犬病疫苗。除非萬不得已，不可縫合或遮蔽傷口；如需縫合，應儘可能地寬鬆，不可影響血流及其他分泌物順暢地流出。
- (3) 儘可能將咬人之動物觀察10天，如動物染患狂犬病，通常在五至八天內會有病徵變化。但若動物兇性大發，則不要冒險捕捉，以免增加被咬傷的機會。

2. 特殊免疫措施

- (1) 被患有狂犬病之動物咬傷後，儘快地施打人類免疫球蛋白 (HRIG)，應儘可能地以HRIG浸潤於傷口，以中和病毒，若有剩餘之免疫球蛋白，可進行肌肉注射。並於另一不同部

位（遠離HRIG之注射處），接種狂犬病疫苗，引發其主動免疫。

- (2) 曝露後狂犬病疫苗共需注射五劑，第一劑盡可能在咬傷後隨即注射，其餘則在第3、7、14和28天時各施打一劑。

至於曝露前預防接種，一般建議有特殊風險的旅遊族群施打，如：從事狂犬病相關研究之人員，在流行地區從事動物工作之人員，或前往流行地區旅行卻無法及時獲得醫療照顧者等等。醫師須先與民眾就「曝露風險」進行討論，並應考量旅遊當地是否有可以施打狂犬病疫苗及HRIG的合格醫療院所。曝露前接種一般建議應接種三劑，分別於0, 7, 21或28天注射狂犬病疫苗，須於旅遊出發前一個月接受完曝露前接種，以便達到良好的免疫效果。已接受過完整曝露前疫苗施打之民眾，若被疫區之動物咬傷，仍需再接種兩劑狂犬病疫苗，一劑立即接種，另一劑3天後接種(0,3)，可不需施打HRIG。

(九) 鼠疫疫苗 (Plague vaccine) :

鼠疫來自於*Yersinia pestis*的感染，來自於極快速的高燒、發冷、頭痛、肌肉痛，肺鼠疫型的特徵為咳嗽、呼吸困難，腺鼠疫型的特徵為頸部、腋下淋巴腺腫大為主，不治療的致命率高達50%。鼠疫的帶原來自跳蚤、野鼠、貓、人，經由跳蚤叮人，或吸入肺鼠疫型的飛沫。因接觸鼠疫的機會不高，現階段不主張接種鼠疫疫苗。

(十) 萊姆病 (Lyme disease) :

徒步旅行者及露營在已知感染壁蝨 (tick; *B. burgdorferi.*) 地區及季節性 (春天至初秋)。可能建議給予疫苗或穿戴衣服蓋住接觸皮膚。目前疫苗僅使用在美國，肌肉注射計三劑，用於15至70歲年齡。

七、結論

旅遊者是否須接受新的疫苗，視當地的流行情形，配合兒童及成人常規疫苗接種，特定人群的旅遊需求，及其他旅遊疫苗特別的建議。當旅遊到熱帶及亞熱帶地區時，危險性的接觸感染如瘧疾、登革熱及某些病毒，沒有疫苗可供預防，可採用化學藥物預防。

【作者簡介】

湯仁彬

◎現職

榮民總醫院兒童醫學部部主任
國立陽明大學小兒科兼任教授

◎學歷

國防醫學院醫學系

◎經歷

榮民總醫院童醫學部兒童感染科主任
榮民總醫院童醫學部一般兒科主任
榮民總醫院童醫學部專科醫師
榮民總醫院童醫學部總醫師
榮民總醫院童醫學部住院醫師



【參考文獻】

1. Center for Disease Control. Vaccine-preventable diseases, vaccines and vaccination Travelers' Health. <http://www.cdc.gov/travel/diseases>.
2. INTERNATIONAL TRAVEL AND HEALTH 2007 WHO publication www.who.int/ith/
3. Pickering LK, ed. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006
4. Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0-18 Years—United States, 2007. 2007 childhood and adolescent immunization schedules released by CDC, AAP, and AAFP. MMWR. 2006;55 (51&52) :Q1-Q4. (<http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm>)
5. 2006/2007 adult immunization schedule released by CDC, AAFP, and ACOG. Recommended Adult Immunization Schedule—United States, October 2006-September 2007. MMWR. 2006;55 (40) :Q1-Q4. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041645.htm>
6. CDC. Human Rabies Prevention—United States, 2008: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2008;57 (RR-03) :1–28.

治療性的疫苗

于鴻仁 楊崑德

一、疫苗的種類

最早有免疫概念的時代是十一世紀的中國，當時人們把健康的小孩抱去與感染天花的兒童接觸或以天花皮屑預防天花，但危險性仍高。這種概念和技術傳入中東再到英國，才由金納（Edward Jenner）於兩百年前應用到種牛痘（cow pox）以預防天花（small pox）而開啓了疫苗的接種，並且真正根除天花疾病。疫苗的接種對於重大傳染病的控制與根除扮演極重要的角色。隨著時代的演進，傳染病盛行狀況有所變化，疫苗的使用也在演變。在過去疫苗幾乎都使用在感染性疾病的預防，比如先前提過的用牛痘來預防天花，以及口服沙賓疫苗用來預防小兒麻痺。但在跨入二十一世紀的今天，在高生物科技的推波助瀾下，疫苗已朝向治療性的方向發展。尤其是治療性基因疫苗的設計更是具有潛力，我們可以藉著調整宿主的免疫反應或病原的抗原性而得到較好的治療。現今治療性疫苗的應用大致上可歸納為如〈表一〉所示的四類：（一）腫瘤疫苗、（二）自體免疫疾病疫苗、（三）過敏性疾病疫苗、（四）感染性治療疫苗。本文簡要介紹前三種治療性疫苗然後再詳細介紹感染症的治療性疫苗。

表一、治療性疫苗 (therapeutic vaccine) 分類

治療性疫苗分類	原理	代表性應用現況	Reference
腫瘤治療疫苗	第一代腫瘤疫苗		
	1. 腫瘤抗原	1. 黑色素瘤, 黑色素瘤 GM2 抗原、前列腺癌	1,2,3,4
	2. 卡介苗 (BCG) 使用	2. 膀胱癌	5
	3. 映像抗體疫苗 (antiidiotypic antibodies vaccines)	3. 黑色素瘤 anti-HMW-MAA 抗體	6
	第二代基因修飾腫瘤疫苗		
	1. 細胞激素基因疫苗	1. IL-6/ sIL-6R 基因導入黑色素瘤	7,8
2. 腫瘤抗原基因疫苗	2. PSA 基因疫苗治療前列腺癌	9	
3. 樹突細胞與自然殺手細胞疫苗免疫療法	3. 惡性神經膠質瘤、大腸直腸癌、鼻咽癌、子宮頸癌	10,11	
感染治療疫苗	胜肽類 peptide analog	合成 HIV gp-160 或 gp-120 蛋白	12
	基因疫苗 DNA vaccine	轉植 HIV 的 Nef 基因	13
	其他活病毒	合成的痘病毒載體, 如 vaccinia virus	14
自體免疫疾病治療疫苗	胜肽類 peptide analog		
	1. T細胞受器胜肽 TCR peptide	1. 用 V β 3, V β 14, V β 17 peptide 治療類風濕關節炎	15
	2. 抗原胜肽 Antigen peptide	2. 518-529 peptide 小鼠實驗自體免疫葡萄視網膜炎	16
	基因疫苗 DNA vaccine		
	細胞激素和免疫反應基因調控	1. IL-1R antagonist/soluble TNF-R 基因治療關節炎 2. MBP gene 誘發鼠體第二型 T 輔助細胞反應	17
映像抗體疫苗 (idiotypic antibodies vaccine)	重症肌無力症	18	
過敏性疾病治療疫苗	減敏治療 (過敏原皮下注射)	合成類過敏抗原 (recombinant allergen) 應用於減敏治療	19
	基因疫苗 gene vaccine 加佐劑 (CpGODN, IL-12, anti-IL-5)	免疫氣喘治療	20,21
	阻斷特異過敏原 IgE		
	1. IgE 結合半抗原	1. 花粉過敏治療	22
2. 抗 IgE 抗體	2. γ hu Mab-E25 應用於氣喘治療	23	

在介紹治療性疫苗前，有必要簡介幾個與免疫治療相關的免疫重要細胞：樹突細胞（dendritic cells）、毒殺性T細胞（cytotoxic T cells）、自然殺手細胞（nature killer; NK cells）及自然殺手T細胞（NKT cells）。

樹突細胞在功能上是一種很有效的抗原呈現細胞（antigen presenting cell）。樹突細胞是從骨髓造血原生細胞（bone marrow hemopoietic progenitor cells）發展而來，這些原生細胞最初分化成未成熟的樹突細胞。未成熟的樹突細胞具有高度吞飲活動和低度T細胞活化作用能力。未成熟的樹突細胞會利用它本身具有的識別感受器（pattern recognition receptors, PRRs）（例如Toll-like receptors）來接收環境中病原菌的訊息，未成熟的樹突細胞也具有吞食外來抗原的能力。一旦未成熟的樹突細胞接觸了抗原，他們會變成成熟的樹突細胞並且開始移居到淋巴結，並利用細胞內的蛋白酵素，將抗原加以處理，並放在主要組織相容蛋白（major histocompatibility complex, MHC）上，然後呈現在MHC I 或MHC II上，來活化毒殺T細胞或輔助T細胞。在此同時，他們也為加強其它輔助受器例如CD80（B7）、CD86（B70）和CD40來幫助活化T細胞，達到期望的免疫反應。毒殺性T細胞帶有CD8的細胞標記和第一類組織相容性複合體（MHC I），一旦受到活化，它就可以攻擊遭受病原體感染的細胞以及癌細胞。

自然殺手細胞（NK細胞）是一種特殊的毒殺淋巴球。NK細胞在病毒感染和腫瘤排斥方面扮演重要角色。它們透過放出穿孔素（perforin）和顆粒酶（granzyme）造成腫瘤細胞和被病毒感染細胞產生凋亡（apoptosis）反應。有研究人員將黑色素瘤、肝癌、肺癌等癌症病患的NK細胞取出，在體外培養增生後，再由靜脈點滴方式注入病患體內，試驗顯示NK細胞可以抑制腫瘤細胞的生長和轉移。

而自然殺手T細胞（NKT cells）則是一種非典型的T淋巴球，它同時表現自然殺手細胞受體及T細胞受體 α 、 β 鏈，其中T細胞受體的 α 鏈為不變鏈。自然殺手T細胞可辨識CD1d所呈現的醣脂質抗原（傳統T細胞則藉由胜肽-MHC複合體辨識抗原）。自然殺手T細胞具備自然殺手細胞（NK細胞）的特質，它可透過放出顆粒酶（granzyme）造成腫瘤細胞和被病毒感染細胞產生凋亡（apoptosis）反應。

（一）腫瘤治療性疫苗

腫瘤疫苗的使用最早可追溯到一百年前William Coley，一位最早的腫瘤免疫學家，他從培養的鏈球菌中，分離出特別的物質來治療腫瘤[24]。而百年後的今天，我們依舊努力研究試圖找到更好的方法去活化免疫機轉來對抗腫瘤。事實上細胞毒殺作用（cellular cytotoxicity）目前被認為是消滅腫瘤細胞最主要的機轉。而活化細胞毒殺作用則至少需要三個訊息的協同作用：

（1）特殊腫瘤抗原（specific tumor antigen）經由具人類組織配對抗原（MHC）細胞呈現給免疫細胞，（2）輔助性刺激訊號（costimulatory factor；如B7分子），（3）細胞激素的傳播訊息（propagation signal；如interleukin-2等細胞素）。腫瘤疫苗的基礎就是用具有免疫刺激性的特殊腫瘤抗原加上一些佐劑（adjuvant）或細胞素來喚醒或加強抗腫瘤反應，以期能對抗腫瘤細胞。

腫瘤疫苗可分成二代：第一代主要是由腫瘤全細胞或是腫瘤細胞溶解產物，加上一些非特異性的佐劑而成，在臨床使用約有20%的反應，而且目前也持續在做臨床測試。例如：Morton等人[25,26]曾嘗試使用黑色素腫瘤抗原加上卡介苗（BCG）作為佐劑在75個第四期的病人身上使用，結果五年存活率為26%，比用其它療法的人存活率只有6~10%來得好。

至於所謂第二代的腫瘤疫苗主要是應用基因修飾過的腫瘤細胞、基因轉植抗原呈現細胞（antigen presenting cells）或基因合成的腫瘤抗原來達到治療的目的。經基因修飾過的腫瘤細胞帶有免疫細胞辨識分子，例如以B7分子來加強免疫細胞的辨認；或是讓腫瘤細胞帶有不同的細胞激素基因，當腫瘤細胞生長時就可分泌不同的細胞激素，以達到調整免疫反應之功用。我們也可利用基因修飾的方式讓抗原呈現細胞（antigen presenting cells）把特殊的腫瘤抗原訊息帶給輔助T細胞（helper T cells）或殺手T細胞（cytotoxic T cells）。這些第二代的腫瘤疫苗有著更高的特異性及更少的毒性，並且許多已進入了第一期或第二期的試驗階段（phase I / II trials），例如：使用IL-6及soluble IL-6 receptor基因修飾過的老鼠可表現持久的抗腫瘤反應[27]。相信不久的將來便有更令人振奮的結果。還有的新方法是在病毒誘導的腫瘤病人身上，以病毒抗原加上免疫反應刺激原來催化T細胞反應達到治療的效果。這一類的治療會在未來幾年被廣為應用在EB病毒，人類乳突瘤病毒（HPV）或C型肝炎上。

近年來以樹突細胞為基礎的疫苗免疫療法，用在治療癌症領域逐漸被重視，初步臨床試驗也獲得良好的成效。原理是分離病人血液單核球並以藥物誘導分化成成熟的樹突細胞，再將其與腫瘤抗原一起培養，便可培養出帶有腫瘤抗原的樹突細胞，再將此攜有腫瘤抗原之樹突細胞做為一治療性疫苗，注射入癌症病人體內，以刺激病人自身淋巴球發展成抗腫瘤的毒殺淋巴球，進而殺死腫瘤之細胞。目前有多項研究以此種方式治療惡性腫瘤包括惡性神經膠質瘤、大腸直腸癌、鼻咽癌、子宮頸癌等。也有學者從病人血中分離出自然殺手細胞或自然殺手T細胞，在體外培養後，使其增殖並保持其活性，然後再輸回病人體內，希望靠這些大量的自然殺手細胞或自然殺手T細胞可捕殺病人體內癌細胞，增強病人的免疫力，達到預防癌症的抑制[11,12]。

（二）自體免疫疾病治療性疫苗

在過去自體免疫疾病（如關節炎、多發性硬化症等）都只能用一些免疫抑制劑來控制，但這些免疫抑制劑的作用都是非選擇性的，會把許多好的免疫功能都抑制掉。因此近年來許多專家學者致力於開發特異性免疫過盛的治療，加上分子生物學的進步，在此方面的確有所進展。

自體免疫疾病多為特異性免疫功能過盛或失調所致，因此目前的治療性疫苗大致都是從B淋巴細胞及第一型與第二型輔助T細胞之平衡來著手。譬如類風濕關節炎的病人其關節液中含有T細胞會攻擊自己的關節組織，而這些T細胞的受器（T-cell receptor）會表現大量的Vb3、Vb14、Vb17，因此有人嘗試用Vb3、Vb14、Vb17胜肽做為疫苗，以誘導患者產生抗體來與T細胞受器結合，使T細胞受器無法做辨認之用。重症肌無力是一種自體抗體異常的疾病，因此有人嘗試利用互補胜肽（complement peptide）製造出映像抗體（Anti-idiotypic antibody）來中和掉自體抗體，以達到治療疾病的目的。另外許多自體免疫疾病都有第一型與第二型輔助T細胞反應不平衡的現象。因此我們也可以嘗試使用胜肽／蛋白質疫苗（peptide vaccine）或基因疫苗（DNA vaccine）輔以不同的佐劑，經由不同的注射方法來改變第一型與第二型輔助T細胞的平衡以達到治療效果。例如：老鼠的EAE（experimental autoimmune encephalitis）以第一型輔助T細胞反應為主，我們可用MBP（major basic protein）基因，利用基因槍（gene gun）打入鼠體內誘導偏向第二型輔助T細胞反應以治療疾病。另外因為炎症反應常會產生大量的細胞激素，如關節炎時關節腔液可見大量的interleukin-1（IL-1）、tumor necrosis factor（TNF）。若用反轉錄病毒（retrovirus）把IL-1受器拮抗體（IL-1 receptor antagonist）或可溶性腫瘤壞死因子受器（soluble TNF receptor）的轉錄因子（transcription factor）帶入動物關節腔內，可減少細胞激素的作

用而減緩發炎反應。另外就是利用病人自己的幹細胞（CD34+細胞），在注入帶有調節免疫功能的基因後輸注回去，來達到治療的目的，這也是另一個主流發展。

（三）過敏疾病治療疫苗

過敏疾病的治療性疫苗，過去多指以能夠降低或修飾過敏疾病的過敏原萃取物，在給予皮下注射後，使體內免疫反應逐漸改變，藉以減低敏感度，以達到治療的目的，例如使用塵蟎抗原進行皮下減敏治療。近年來有推展鼻噴、口服或舌下的方式給予來減少皮下注射的副作用。但是減敏療法是費時又花錢的長期治療方法，而且治療效果也受到許多因素的影響，未必優於局部藥物控制，於是有新一代的過敏疾病治療疫苗的發展。新一代的過敏疾病治療疫苗發展方向如下：

1. 合成不具過敏性過敏原（nonanaphylactic allergens），以期減少減敏治療時過敏性休克的機會。許多過敏原都有它們的同形物（isoform），它們同樣具有致敏性，但某些性質又不盡相同。例如樺樹的花粉（birch pollen）天然過敏原Betv1的同形物與天然過敏原具同樣的免疫刺激性卻不會引起過敏性休克[19]。
2. 基因疫苗（DNA vaccine）。以過敏原的質體核酸（plasmid DNA）作為疫苗可誘導免疫反應朝向第一型輔助T細胞反應進行，體內會產生更高的丙種干擾素（INF- γ ），相反的降低了體內的第四型、第五型介白素（IL-4、IL-5），進而減少嗜酸球（eosinophil）及IgE，減輕過敏症狀[28]。華濟醫院許清祥醫師、臺大醫學院蔡考圓教授、陶秘華教授和故長庚兒童醫院謝貴雄院長合作由動物實驗中發現老鼠先注射基因疫苗，再讓其吸入過敏原，可以降低抗體IgE的生成，從而抑制了氣喘的發生[20,21]。更值得注意的是，即使老鼠已經患了氣喘，再注射基

因疫苗，發現也有很好的治療效果。這項研究成果是全世界的首例報告，引起相當廣泛的重視。

3. 發展能與IgE結合之半抗原（hapten），如此就能在過敏原（allergen）與IgE結合前搶先一步與肥大細胞（mast cell）上的IgE結合，避免肥大細胞破裂釋放出化學激素[22]。
4. 有些B細胞株體（B-cell line）會產生過敏原的特異性單株IgG，若大量繁殖此B細胞株體或合成大量抗體打回去生物體內，則這些IgG會與IgE競爭和過敏原結合，減少過敏反應。例如針對樺樹花粉過敏原Betv1產生的B細胞株（BAB1）可產生專一的單株抗體[29]。
5. 抗IgE抗體。若能發展出可與IgE的Fc部位結合的單株抗體，則可阻斷IgE與肥大細胞之結合。例如張子文教授開發出可與人類IgE Fc epsilon R1 binding domain接合的單株抗體rhu MAb-E25，它可以抑制IgE與肥大細胞結合，又不會激發肥大細胞。在臨床上使用於氣喘病人，結果可有效減少氣喘發作，並改善肺功能[23]。
6. 拮抗細胞激素的抗體或基因。我們知道在許多過敏性疾病如氣喘等，嗜酸球及其釋放的化學物質扮演了發炎反應中很重要的角色。而第五介白素（interleukin-5）又主宰了嗜酸球的增生與活化。因此就有學者想到何不使用IL-5的抗體來阻斷IL-5的作用，或是以拮抗IL-5mRNA表現來降低過敏反應，以期能抑制嗜酸球進而控制過敏疾病。實驗証實，經由靜脈注射或肌肉注射IL-5抗體的確能大大減少動物體內嗜酸球的數目及活性，只是目前這個抗體必須持續的使用才能維持效果，而且可能不足以阻斷所有的過敏性發炎反應[30]。另外第四介白素（IL-4）是調控IgE產生的關鍵角色，故也有學者從抗IL-4抗體著手來治療氣喘[31]。

7. 趨化激素受器拮抗體。現在已知除了細胞激素（cytokines）外，趨化激素（chemokines）也在過敏反應中扮演了重要的角色。趨化激素受器CCR3 receptor就是一個例子，它可接受許多化學激素如eotaxin、MCP3（monocyte chemotactic protein 3）、RANTES等等的刺激，參與第二型輔助T細胞及嗜酸球活化的過敏反應。目前已有學者想到利用CCR3受器拮抗蛋白來減輕過敏發炎反應[32]，這方面我們認為應該還有很大的發展潛力。
8. 轉錄因子（transcription factor）調控。最近發現有些轉錄因子會選擇性的表現在第一型或第二型輔助T細胞。例如GATA-3好表現於第二型輔助T細胞（Th2），而T-bet好表現於第一型輔助T細胞（Th1）。Ferber等人[33]試著把GATA-3模板DNA轉植到第一型輔助T細胞，結果促進了IL-4、IL-5的分泌，卻抑制了丙種干擾素（INF- γ ）的分泌，於是把Th1細胞轉化為Th2細胞。因此未來我們也可應用這個機轉把T-bet模板DNA轉植到氣喘病人的輔助T細胞上，讓Th2轉向Th1細胞，用以治療氣喘。

（四）感染病治療疫苗

因為感染病治療疫苗的目標病原太廣，我們只能在此引述幾個較重要的病原體以及相關的治療疫苗發展，我們把病毒感染治療性疫苗整理在〈表二〉；而把細菌和寄生蟲治療疫苗列於〈表三〉說明。感染性治療疫苗目前的應用原理大致可分為胜肽或蛋白質疫苗、基因疫苗、疫苗加佐劑及其它四大類。以下我們就以原理分類來說明其使用現況。

1. 病毒疾病的治療性疫苗〈表二〉

（1）治療性的胜肽或蛋白質疫苗

胜肽 / 蛋白質疫苗的應用是較早就開始發展的，因此我們對於胜肽 / 蛋白質疫苗的安全性及效果也較清楚。一般來說，由於

表二、感染性治療疫苗使用現況

病毒	疫苗分類	應用原理	人體試用	效果	參考文獻
人類後天免疫不全病毒	胜肽 / 蛋白質疫苗	合成gp-160蛋白/合成gp-120蛋白	Phase III	CTL ↑ 淋巴增生反應 ↑	12,34
		映像抗體	Phase II	中和病毒	35
		改變HLA應對抗原性	<i>In vitro</i>	增加HLA-A0201 peptide complex穩定度, CTL ↑	36
	基因疫苗	轉植Nef基因	動物實驗	Memory cells ↑, CTL ↑	14,37
		轉植核酸酶基因	Phase II	抑制HIV複製, 病毒活性 ↓	38~42
	基因疫苗 + 佐劑	Gp-160 gene/ Alum/ CpG 合成物	動物實驗	IgG2a ↑ (Th0/Th1) ↑, INF- γ ↑	43
其他活病毒	合成的痘病毒載體帶有HIV外套抗原	<i>In vitro</i>	CTL ↑	14	
單純疱疹病毒	胜肽 / 蛋白質疫苗	Subunit疫苗 (gB2+gD2) + 佐劑	Phase II	中和抗體 ↑ 復發 ↓	44,45
	基因疫苗	單純疱疹第二型gD基因	動物實驗	Th1 ↑ Ab ↑	46
	其他活病毒	疱疹抑制性合成疱疹病毒	<i>In vitro</i>	抑制wild type virus複製100-200倍	47
B型肝炎病毒	胜肽 / 蛋白質疫苗	lipopeptide vaccine	Phase II	CTL ↑	48
	基因疫苗	B型肝炎各種抗原基因	Phase II	CTL ↑, IgG ↑ IgG2a ↑ > IgG1 ↑	49~51
		B型肝炎表面抗原基因內含肝細胞的B型肝炎受器分子基因	動物實驗	HbsAg清除 ↑, anti-HBS Ab ↑	52
	基因疫苗 + 佐劑	HBV表面抗原基因+INF- γ / IL-12基因	動物實驗	IgG2a ↑ ↑ CTL ↑ ↑	53
C型肝炎病毒	胜肽 / 蛋白質疫苗	找到 specific Ag epitope 可與HLA-A2, HLA-A3, HLA-B7結合辨識	Phase I	CTL ↑ ↑	54
	基因疫苗	C型肝炎各種抗原基因	動物實驗	IgG2a ↑, CTL ↑, HTL ↑	55,56
	基因疫苗 + 佐劑	HCV NS3, NS4, NS5基因 + GM-CSF基因	動物實驗	T-cell 增生 ↑	57
		Anti-PD-1 免疫治療	<i>In vitro</i>	Treg expansion ↑ Treg 活性 ↑	58
	其他活病毒	鳥類黏液囊疾病病毒	Phase II	B型及C型肝炎患者減少復發, 病程縮短, 緩解增加	59

胜肽 / 蛋白質對於宿主細胞而言是外來的抗原，故引發的免疫反應是以輔助型T細胞及B細胞產生特異性抗體為主。Benson等人[60]嘗試用人類後天免疫不全病毒（HIV）的類病毒粒子（viral like particle）P24-VLP加上治療性藥物Zidovudin，使用在HIV無症狀的患者身上，發現可加強這些患者的特異殺手T細胞反應，而單獨使用P24-VLP或Zidovudin就沒有此種效果。Sandstrom等人[12]則是利用合成的HIV外套蛋白gp-160做為疫苗使用於患者，同樣的也有加強淋巴增生及特異性殺手T細胞的功能，而使用愛滋病毒外套蛋白gp120做為疫苗使用於患者則已進入Phase III研究[34]。我們知道HIV進入T細胞時必須靠外套蛋白gp120與T細胞的CD4結合，而後就有人發展出CD4的映像抗體，這種抗體的抗原結合區結構與CD4的部份相似，因此也可與HIV的gp120外套蛋白結合，可以中和掉病毒並抑制HIV導致的細胞融合現象，映像抗體（anti-idiotypic antibody）的應用也是治療性疫苗的重點之一。

我們知道處理過的抗原必須與抗原呈現細胞的MHC結合才能表現給免疫細胞，Pogne等人[36]曾嘗試把與HLA-A0201結合的愛滋病毒抗原結合區第一個位置的tyrosine改為isoleucine，結果發現可增加HLA-A0201與抗原結合的穩定度並促進殺手T細胞反應。

治療性疫苗在單純疱疹病毒（HSV）的治療上也有些不錯的效果，Nesburn等人[44]把HSV的醣蛋白gD1和gD2加上佐劑打到那些有反覆疹性角膜炎的兔子眼眶周圍，發現能減少反覆感染的次數，並且淚水中的IgA有升高的情形。同樣的，這個方法也被應用在那些有反覆生殖器疱疹病毒感染的女性，但改使用肌肉注射的方法，結果發現那些接受疫苗的女性子宮頸分泌的中和抗體IgA及血中IgG抗體可上升數倍[45]，至於實際臨床治療效果仍待進一步臨床研究。

由於也有證據顯示，在感染性疾病的治療與控制中，其實與MHC-I結合的殺手T細胞反應扮演了主要角色。以往胜肽 / 蛋白質疫苗誘發的是以體液型免疫反應為主，而殺手T細胞反應都不佳，因此就有學者想出一個組合型疫苗，其中利用B型肝炎病毒核抗原胜肽18-27做爲殺手T細胞辨認區（epitope），以破傷風類毒素胜肽830-843做爲輔助T細胞辨認區，另外加上脂肪酸做爲佐劑來加強免疫反應，這個三合一的治療性疫苗（Theradigm-HBV）已証實可在人體誘發強烈的特異殺手T細胞反應，且已進入了第二期（phase II）臨床試驗[48]，但這種疫苗有肝組織被免疫細胞大量破壞的潛在危險。同樣的，如果我們能找到或合成一個C型肝炎病毒抗原epitope，可與HLA更穩定結合，則也可彌補自然感染所引起不足的免疫反應，用於治療C型肝炎[54]。

（2）治療性基因疫苗（DNA vaccine）

由於胜肽 / 蛋白質疫苗的效果較短，價格昂貴且不易誘導細胞型免疫反應，因此近年來大家都把重心轉移到基因疫苗。

一開始有人注意到有些人具有很強的對抗HIV-1 nef蛋白的殺手T細胞反應，這些人就算暴露在HIV的危險環境下，也不易被感染。這個nef蛋白是HIV的一個調節蛋白，與其它HIV蛋白比起來，它具有較少的多樣性，於是Asakura等人[13]想到利用nef蛋白的質體作爲基因疫苗經由肌肉注射到鼠體內來誘導特異性殺手T細胞來治療病毒。

目前HIV的基因治療有兩大主流，一是利用修改過的基因來對抗病毒，例如RevM10基因、核醣酵素基因（ribozyme gene）。另一派則是使用自殺基因，利用病毒複製時啓動自殺基因，終結受感染細胞。

第一型愛滋病毒（HIV-1）有一個調節蛋白rev，它是未修剪的mRNA要從細胞核送到細胞質所不可缺少的調控因子，這個rev蛋白有一種trans-dominant變異型，叫RevM10，很特別的是，RevM10卻會抑制愛滋病毒的複製，因此有人想到用RevM10質體做為基因疫苗種入造血幹細胞，以抑制愛滋病毒在T細胞內的複製[38,39]。另外有學者則嘗試用一種核醣核酸酵素基因（ribozyme gene）植入愛滋病毒感染的T細胞，這種基因會製造核醣酵素，這種核醣核酸酵素外型像髮夾，所以叫hairpin ribozyme，並在愛滋病毒複製時切斷愛滋病毒的RNA，這個方法不只可以阻止受感染細胞的基因表現，也可以預防下一個新細胞受到感染[39,40]。自殺基因的發展也是這幾年才興起的。有一種自殺基因是利用疱疹病毒的tyrosine kinase基因，當受愛滋病毒感染的細胞被植入這種自殺基因後會使得受感染細胞容易被gancyclovir殺死，這樣就不讓病毒有機會繼續複製壯大[39,41]。另一種自殺基因則是利用單純疱疹病毒的virion host shutoff（vhs）基因，它會製造一種加速mRNA衰退（degradation）的蛋白質，把它植入受HIV感染的細胞則會抑制病毒複製，達到治療的效果[42]。

相似的原理，轉植HIV病毒基因疫苗的原理也可以應用在其他病毒的治療上，例如轉植gD基因之於單純疱疹[46]，轉植B型肝炎病毒核抗原或表面抗原之於B型肝炎[49-51]及轉植C型肝炎病毒外套蛋白E2以及非結構蛋白（non-structural protein）NS3, NS4, NS5之於C型肝炎[55,56]，這些基因疫苗在老鼠都可誘導出第一型輔助T細胞為主的免疫反應和特異性IgG2a。

（3）基因疫苗 + 佐劑

佐劑是疫苗中用來加強免疫反應的物質。一般來說，佐劑是經由以下幾個方法來加強免疫反應：（1）使抗原保持更久、（2）加大抗原有效刺激分子、（3）誘導巨噬細胞吞噬、

(4) 促進細胞激素分泌。佐劑可分為二類，包括(1)有機性的(biological)、(2)無機性的(non-biological)。

有機性的佐劑包括一些脂肪酸、類毒素、卡介苗成份等，或是一些帶有功能的質體如細胞激素質體、細胞分子質體(plasmid of accessory molecule)。有一種比較特殊的寡去氧核糖核酸序列(Oligodeoxynucleotide sequence, ODN)，若其中含有胞嘧啶(cytosine)及鳥嘌呤(guanine)相接，且又有未甲基化的胞嘧啶核酸基時，我們稱之為unmethylated CpG ODN sequence，這種CpG ODN具有特殊的免疫誘導效果，可促使免疫反應偏向第一型輔助T細胞，促進IL-12、IFN- γ 的分泌及IgG2a的產生。這種效果與未甲基化程度及胞嘧啶和鳥嘌呤相連的多寡成正比。於是我們可利用此現象來調控我們想要的免疫反應。

而無機性的佐劑最為大家所熟知的是鋁鹽(AI)(氫氧化鋁或磷酸鋁鹽)，它可加強免疫原(immunogen)的穩定及有效性，甚至促進某些細胞激素的分泌(如IL-1)，可惜它促進的主要都是體液型(humoral)的免疫抗體反應。

Deml等人[43]曾使用HIV外套蛋白抗原gp160 gene加上鋁鹽及CpG核酸序列注射到鼠體，改變了原來以gp-160 gene混以鋁鹽引發的第二型輔助T細胞反應，而促使分泌十倍以上之三種干擾素(IFN- γ)及大量的IgG2a，抑制了IL-5的產生。同樣的，直接把細胞激素如IL-12或三種干擾素的基因與B型肝炎表面抗原基因嵌在一起，當做基因疫苗打入鼠體內，也可以加強第一型輔助T細胞免疫反應[53]。若嵌入的是顆粒球骨髓細胞生長刺激素(GM-CSF)基因，則可大量的促進T淋巴球增生，這個現象已經在C型肝炎病毒上觀察到了[57]，而且有證據指出如果把C型肝炎NS(non-structural)蛋白基因與GM-CSF基因分開注射，則效果會比合成一個質體注射來的差。

臺大醫院江伯倫教授與生物醫學科學研究所陶秘華教授等人曾製造了表現B型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）的質體DNA。當小鼠接受B型肝炎基因疫苗注射後，第二週即出現專一性抗體及殺手T細胞反應，此免疫效價可以維持10個月以上[53]。後來也證實基因疫苗可以在接種後的兔子和豬引發高效價的專一性抗體。與目前使用的B型肝炎蛋白疫苗比較，基因疫苗不但引起的抗體效價較高，而且抗體存在的時間也遠長於蛋白疫苗引發的抗體。另外他們也發現當合併細胞激素（cytokine）基因interleukin-2（IL-2）於B型肝炎病毒質體DNA，不但能提高抗體效價，而且可以減低注射劑量達100倍。目前使用的B型肝炎蛋白疫苗雖然證明十分有效，但是也有5~15%的人對它不起反應，這種不反應現象和特定的組織抗原蛋白有關，有些品系的小鼠對B型肝炎蛋白疫苗也有這種不反應現象。初步的實驗證明，基因疫苗，尤其是同時表達B型肝炎病毒表面抗原和IL-2的基因疫苗，可以在這些不反應小鼠（B10.M）引發高效價的保護性抗體[53]，至於此方法是否可運用於人體則有待進一步研究。

也有學者發現其實B型肝炎表面抗原與抗體的複合體其實對免疫的刺激效果比單獨使用B型肝炎表面抗原HBsAg來的好，因此可做為佐劑之用，但可惜引發的反應偏向體液免疫反應，於是人們嘗試利用B型肝炎表面抗原抗體複合物加上B型肝炎表面抗原質體，希望能擷取兩者的優點，果然得到了更好的細胞型免疫反應。接下來就有人想到是不是把B型肝炎表面抗原質體換成C型肝炎核抗原質體也有此種效果，經過實驗證實B型肝炎表面抗原抗體複合物與C型肝炎核抗原質體共同做為疫苗注射鼠體，不但可使得C型肝炎核抗原抗體增加，同時也能加強B型肝炎表面抗原抗體複合物的免疫刺激效果。近來文獻已知慢性感染可以造成免疫抑制作用，例如C型肝炎會使人類白血球表現趨向死亡因子

(programmed death-1, PD-1) 而鈍化T細胞免疫功能。利用佐劑拮抗PD-1以增強免疫力去清除慢性感染[58]。如果合併疫苗使用，也許有重要的應用。

(4) 其它活病毒

就如武俠小說中的以毒攻毒一般。有學者嘗試用一種病毒來治療另一種病毒感染。Yao等人[47]在1999年報告他們合成了一種新的單純疱疹病毒，這種病毒會表現出一種trans-dominant negative HSV-1 UL9 origin接合蛋白，經過實驗這種蛋白不但可抑制本身病毒的複製高達一百萬倍，更證實此種蛋白可抑制野型(wild type)單純疱疹病毒的複製達一百至二百倍。這種新病毒為單純疱疹病毒的治療開了一道新方向。Csatory等人[59]嘗試使用無致病性的鳥類黏液囊疾病病毒(avian bursal disease virus)來治療B型及C型肝炎患者，他們發現這些經過治療的病人他們轉變成慢性活動性肝炎的比例與使用傳統療法比較起來還來的少，另外復發率也下降了。在治療的一個月內肝炎緩解率上升，整個肝炎病程也從7~8個星期縮短成3~4個星期。另外他們也發現這些病毒對於肝功能失常的慢性肝炎患者也有令人振奮的療效。

2. 細菌疾病的治療性疫苗〈表三〉

幽門螺旋桿菌慢性感染與急慢性胃炎、胃潰瘍、胃癌及低度B細胞淋巴瘤有著密切的關係[56]。由於抗生素的治療很容易引起抗藥性，故有許多專家學者致力於治療性疫苗的研究，希望能找到更好的治療方法。就目前所知慢性幽門螺旋菌感染在人類引發的主要是第一型輔助T細胞免疫反應，但似乎第二型輔助T細胞免疫反應比較能有效治療幽門螺旋桿菌，所以在幽門螺旋桿菌的治療性疫苗方面，目前開發的多為胜肽/蛋白質疫苗。而由於胃部黏膜免疫反應對於治療幽門螺旋桿菌又比系統性免疫反應來

的重要，故口服劑型的應用及適當可誘發胃部黏膜強大免疫反應的佐劑更是發展重心。臨床上幽門螺旋桿菌可分為三種亞型：第一型菌株占65%可產生兩種細胞毒素，分別為空泡樣細胞毒素A（vacuolating cytotoxin A，簡稱Vac A）及與細胞毒素有關的基因A（cytotoxin-associated gene A，簡稱Cag A）具有這種毒素的菌株比較容易在人體身上產生潰瘍及慢性胃、十二指腸炎。第二型菌株占19%，既不會產生Cag A，也不會產生Vac A。第三型菌株占16%，其遺傳表現型（phenotype）與第一型菌株類似，但它無法產生Cag A及Vac A。

老鼠的體外實驗中，給予口服純化的空泡樣細胞毒素（Vac A）會導致上皮細胞空泡的形成及胃糜爛病變，這意味著Vac A在幽門螺旋桿菌所造成的疾病方面，扮演相當重要的角色。Crabtree等人曾[61]使用合成的幽門螺旋菌抗原Vac A及CagA加上滅毒的大腸桿菌腸毒素（E. coli enterotoxin），做為疫苗直接注入老鼠胃內，發現可以有有效的治療慢性感染並能對抗再次感染（reinfection）。Mattsspm等人[63]嘗試著用口服BS-WC疫苗（含有霍亂弧菌B subunit及幽門螺旋桿菌完整死菌whole cell）給予那些受幽門螺旋桿菌感染的患者，發現那些患者的胃竇部份（antrum）的IgA分泌細胞可大量增加，比起未受感染的人可高達八十倍。以霍亂弧菌B subunit做為佐劑，除了可促進胃壁黏膜分泌IgA外，它也少有免疫容忍性（immune tolerance）的問題。

雖然世界衛生組織一直在努力提升環境衛生及控制感染，但*Mycobacterium tuberculosis*（結核菌）依舊是人類的主要致病原。根據統計每年有高達三百萬人死於結核菌感染，所以結核菌的控制是一個重要的課題。卡介苗（BCG vaccine）已經被廣為使用於結核菌的預防，但結核菌的治療依舊必須靠多種藥物的長期使用。不僅只是藥物服用困擾，抗藥性菌種的快速產生也是令人束

表三、細菌與寄生蟲感染治療性疫苗使用現況

分類	疫苗分類	應用原理	人體試用	效果	參考文獻
細菌					
幽門螺旋桿菌	胜肽 / 蛋白質疫苗	合成Vac A及Cag A抗原 + 減毒大腸桿菌腸毒素	phase I	有效的治療慢性感染並對抗再次感染	61
		urease + 佐劑	phase I	痊癒	62
		BS-WC 疫苗 (幽門螺旋桿菌完整死菌+霍亂弧菌毒素B subunit)	Phase II	病患胃竇IgA分泌細胞 ↑	63
結核桿菌	基因疫苗	結核菌抗原基因疫苗	動物實驗	殺死結核菌	64
		結核菌自殺基因疫苗	<i>in vitro</i>	抑制結核菌生長	65
		熱休克蛋白基因疫苗	動物實驗	抑制結核菌生長	66
	其他結核死菌	<i>Mycobacterium vaccae</i> strain NCTC 11659	Phase II	與藥物合併使用可減少失敗	67
寄生蟲					
瘧原蟲	胜肽 / 蛋白質疫苗	合成SPf66抗原	Phase II	治療效果?	68
	基因疫苗	轉植PfcSP基因	動物實驗	特異性CTL	69

手無策。因此發展出治療性的疫苗用以加強宿主本身的免疫功能加上治療藥物的使用以達到有效治療的目的似乎是一個具潛力的方向。

因為基因疫苗誘導的主要是第一型T輔助細胞反應，故基因疫苗被視為極具潛力的結核菌治療方法。1999年Lowrie等人[64]報告用基因疫苗合併傳統治療藥物來治療結核菌感染的小鼠，發現可改善原來較弱的免疫反應，殺死病菌。另外有人用熱休克蛋白65 (HSP65) 基因做為基因疫苗給予小鼠單次肌肉注射，結果發現脾臟及肺臟中的活菌數大量減少；如果先給予傳統藥物治療再加上基因疫苗，結果絕大多數的結核菌都被清除乾淨。而Rom等

人[65]則嘗試用一段突變的RNA聚合酶基因來做為自殺基因，希望能抑制結核菌的轉錄（transcription）步驟，初步結果証實可以抑制結核菌的生長。目前大家都認為要有效治療細胞內寄生菌必須靠第一型輔助T細胞的作用，既然用TB結核菌做為疫苗引發的第一型輔助T細胞反應並不是這麼有效，就有人試著用同屬性但較易誘導第一型輔助T細胞的他種結核菌如*Mycobacterium vaccae*做為疫苗以治療結核菌，結果發現與傳統藥物合併使用後可明顯減少治療失敗的機會及降低死亡率[66]，但是另一篇報告[67]就沒有這麼好的效果。

3. 寄生蟲疾病的治療性疫苗〈表三〉

瘧原蟲SPf66抗原曾於拉丁美洲及非洲等地被用來預防瘧病感染，根據統計它能提供百分之三十八點八到百分之六十的預防效果[68]，至於用於治療用途效果則未見有明確報告。而Wang等人[69]曾報告有20個未受瘧病感染的自願者在接受熱帶瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*）的PfCSP抗原體肌肉注射後，可以明顯的加強特異性殺手T細胞反應。Weiss等人[70]則報告用鼠瘧疾抗原PyCSP質體可促進使老鼠產生特異性抗體對抗瘧原蟲孢子的感染，如果再合併GM-CSF質體則效果更好。由於瘧原蟲的多變抗原性與抗藥性的特性，使得基因疫苗的開發更顯得重要。

二、未來具潛力的發展方向

並不是每種病原感染都急需發展治療性的疫苗，事實上只有那些因個人免疫基因型較容易有特定感染，或是容易促成癌症發生的潛在感染，以及那些容易產生抗藥性或目前沒有發展出適當的治療藥物而病原體又能逃避免疫系統的攻擊且危害人體者才需要發展治療性疫苗。我們認為治療性疫苗的進一步發展，仍必須建立在對致病機轉、免疫活化及免疫忍受性的進一步瞭解，因此

表四、未來有潛力的感染治療性疫苗發展方向及應用標的

調整方向	機轉	可能的應用例子
病原體	重組抗原或活菌減毒以加強抗原效果	結核菌（細胞壁脂質/分泌蛋白）、
	以ribozyme中斷病原體的複製中和毒素	HIV病毒/B型肝炎病毒（RNA）、肉毒桿菌（毒素）、例如蕃薯幽門螺旋桿菌/瘧疾等治療疫苗
	病原基因轉殖植物食品疫苗	
抗原呈現細胞	改變抗原呈現細胞屬性	用樹突細胞加病毒基因疫苗治療EBV和HPV潛伏感染
	調整白血球抗原（MHC，CCR5，CTLA-4）	調整白血球接受器以防治CMV和HIV感染
免疫細胞	駕馭T細胞免疫反應偏向，如Th1活性	結核菌（趨化激素/ICAM-1）/麻疹病毒（CTLA-4抗體）
	選擇性活化細胞分子路徑	愛滋病毒（CD28抗體）/巨大細胞病毒
宿主細胞	阻斷病原體二次進入宿主細胞	愛滋病毒（趨化激素受器）/瘧疾（Duffy抗原）
	促進受感染宿主細胞死亡或凋亡	愛滋病毒（抗Fas抗體）/EB病毒（Fas/FasL）

我們必須了解人類免疫功能對抗病原體（host defense vs. organism invasion）之間的一些互動關係。

就免疫學的觀點，我們認為未來有潛力的感染治療性疫苗應是針對病原的生活特性以及人體的免疫死角來達成治療的目的。我們可以從病原體、抗原呈現細胞、免疫細胞及宿主細胞等四方面來著手。（表四）

（一）修飾病原抗原的表現

就持續性病毒感染而言，目前已知病毒逃避免疫系統追緝的方式，可能有幾種。例如單純疱疹或帶狀疱疹病毒會躲藏在神經元中而不表現活性，因此免疫系統偵測不到病原抗原。另外，許多實質器官中較少免疫細胞浸潤（這或許是缺乏沾黏分子adhesion molecule的關係），因此有些病毒會懂得藏身在此種器官中，例如巨大細胞病毒（cytomegalovirus）好感染腎臟及唾液腺。有些

病毒如HIV或B型肝炎病毒則會改變它們的抗原表現，讓免疫細胞來不及反應。諸如此類，坐載合適抗原來表現才能有治療潛伏感染的可能。

例如B型肝炎病毒表面抗原HbsAg其中的一個氨基酸序列arginine會突變為glycine，導致原有的B型肝炎疫苗無法誘發B細胞產生B型肝炎表面抗原抗體；而B型肝炎病毒核酸序列的pre-C部份，也是突變好發位置。這種B型肝炎持續感染的治療，正有待更穩定、更專一的抗原質體或佐劑以進一步加強專一的免疫反應來達成。又例如結核菌富含脂質的細胞壁是很特殊的結構，它可對抗補體及巨嗜細胞釋放的游離根，其中lipoarabinomannan更可幫忙結核菌在巨嗜細胞內存活，而acylated trehaloses則與誘導細胞分泌細胞激素有關。而且活的結核菌也會分泌一些死菌不會分泌的蛋白質，如BCG-85複合體、BCG-a，經實驗證實那些蛋白質與菌體沾黏有關，並可刺激淋巴球增生，所以活菌疫苗的效果總是比死菌好。這些成份似乎是開發減毒結核菌疫苗時需一併考量的。

再者B型肝炎病毒的共價封閉環狀DNA（covalently closed circular DNA, cccDNA）穩定性大概是B型肝炎病毒治療上最令人頭痛的問題，而我們知道B型肝炎病毒的RNA除了可轉譯病毒蛋白外，還可像愛滋病毒一樣，利用反轉錄酶製造cccDNA，躲在肝細胞核內，以期長久寄宿。因此我們可能可以考慮應用核糖核酸酵素（ribozyme）抑制愛滋病毒的原理，合成B型肝炎病毒RNA的核糖核酸酵素，把B型肝炎病毒的RNA切掉，使它無法合成cccDNA。對於那些藉由分泌毒素而致病的病原體則可以嘗試發展毒素中和物質來治療，例如肉毒桿菌素中毒。有些病原體會製造保護蛋白，如腺病毒蛋白E3-14, 7k, E3-10,4k / 14,5k及E1B-19k可保護受感染細胞不被腫瘤細胞壞死因子（TNF）溶解，單純疱疹

病毒的gC, gE, gI蛋白類似抗體Fc部位及補體會干擾抗體及補體的作用，我們可以尋找專一性的蛋白合成抑制物質，以減少病原蛋白合成，或是利用這些病原蛋白加以處理後，讓它們變成了強力的免疫刺激原。

現在用基因工程方法製造出的疫苗，大多是利用細菌系統來製造。雖然細菌系統有生產速度快及產量大的優點，但其所生產的疫苗往往可溶性太低，又常存有細菌毒素，需要多次化學處理及純化，致使生產成本提高。近年來許多先進國家積極研發基因轉殖的動植物疫苗，尤其是植物疫苗。利用基因轉殖植物生產的疫苗具有可溶性高、品質佳、安全、可大量生產、價格低廉之優點。前面提過，有許多病原菌致病是經由侵犯表皮黏膜細胞，例如幽門螺旋桿菌。要防治這類病原菌，通常透過黏膜免疫反應來產生IgA，會比注射途徑來的有效。但是口服接種所需的疫苗量大約是注射途徑的一千倍，因此藉由轉殖基因技術讓可食農作物的某部份產生大量的疫苗成份，似乎可達到此目的。此外使用基因轉殖作物產生的食物疫苗還有易於儲藏運送的優點，而且也很能被兒童所接受。目前食物疫苗的研究普遍是使用馬鈴薯，這可能是由於歐美人士常以馬鈴薯為主食，而且馬鈴薯也容易操作基因轉殖之故，但或許稻米及蕃薯更適合國人使用。目前成功利用基因轉殖植物生產的疫苗有B型肝炎病毒的表面抗原、大腸桿菌毒素的B蛋白（LT-B）及霍亂毒素的B蛋白（CT-B）等[71]。相信不久的將來，我們也可以針對不同種類的腸病毒（enterovirus）轉殖栽種出不同編號的蕃薯，例如當克沙奇病毒A16流行時，衛生署就鼓吹民衆吃長庚16號蕃薯；當腸病毒71型流行時，大家都改吃長庚71號蕃薯。同樣的，食物疫苗也可做為防治自體免疫疾病的一大利器。我們知道大多數第一型糖尿病（IDDM）病患，體

內會產生麩氨酸脫羧基酵素（Glutamic acid decarboxylase, GAD）抗體，目前的理論基礎是克沙奇病毒的某一段蛋白質與GAD結構類似，當病人被克沙奇病毒感染後有些人會具有交叉作用（cross-reaction）的抗體，這個抗體跑去攻擊具有GAD的胰島素細胞，於是就造成了糖尿病。理論上給予GAD抗原做減敏療法可以治療IDDM，而以基因轉殖的菸草葉片及馬鈴薯餵食老鼠已被證實可預防老鼠罹患糖尿病[72,73]。相同的道理，也許未來我們就要吃富含雙股DNA的香蕉來治療系統性紅斑性狼瘡了。

最近報載會發出綠色螢光的基因轉殖蚊子已被發展出來，於是吾人聯想到如果能讓瘧原蟲抗原基因轉殖的蚊子在叮咬人類同時能釋放瘧原蟲抗原，使被基因轉殖蚊子叮咬的同時可對瘧原蟲產生免疫力，並大量繁殖這種蚊子野放到瘧疾盛行的落後國家，不知道是不是對瘧疾的防治會有所助益。

（二）調整抗原呈現細胞（antigen presenting cell）

抗原呈現細胞可決定後續的免疫反應，抗原呈現細胞也具有可塑性強的優點，因此已有學者著手嘗試分離出抗原呈現細胞，再利用抗原質體、抗原蛋白或佐劑來加以選擇性的大量繁殖，使偏向第一型樹突細胞（DC1）或第二型樹突細胞（DC2），或加強特異免疫功能以達到我們想要的免疫反應。例如Ranieri等人[74]曾把樹突細胞分離出來，再利用腺病毒載體把EB病毒抗原Latent membrane protein 2B基因帶入突棘細胞與殺手T細胞混合培養，證實可誘發很強的殺手T細胞反應，甚至可抗殺EB病毒感染的B淋巴母細胞，這讓人想到此方法似乎可用於治療EB病毒感染引起的一些惡性腫瘤。另外Rauscher Leukemia Virus（RLV）對老鼠而言相當於人類的HIV病毒，在正常情形下樹突細胞會分泌IL-12促進T細胞的增殖，而樹突細胞如果被RLV病毒感染後會增

加IL-4的分泌，減少了IL-12的分泌。但是如果把RLV病毒感染過的樹突細胞加入IL-12後又可重新令樹突細胞分泌IL-12並促進T細胞增殖[75]。

就人類免疫功能來說必須先有組織抗原（HLA）的抗原辨識功能，再有T細胞和B細胞的活化，接著是執行功能和終止活化反應進入記憶過程。證據顯示特殊個人的HLA辨認、免疫活化以及終止活化等基因譜的變化對各種感染的感受性都不相同。例如HLA-DRB的基因譜與慢性B型肝炎的活動性有關，有報告指出具有HLA-DQA1 *0501、HLA-DQB1 *0301的人有較高比率會有慢性B型肝炎，而具有HLA-DRB及HLA-DRB *1301-1302的人則較少有慢性感染的情形[76-78]。另外HIV和CMV感染都有抑制MHC-1分子表現以便逃避免疫攻擊的特性，所以利用基因疫苗加強MHC-1分子表現可能也是一個治療之道。不同型趨化激素接受器（CCR5）與HIV的感受性有關，例如具同型接合子（homozygote）CCR5-Delta 32對偶基因者，對HIV-1似乎有較強的抵抗力，而具同型接合子CCR5-59356-T對偶基因者卻較易於嬰兒期受HIV-1傳染[79]；而T細胞終止反應分子CTLA-4的基因譜不同則與麻瘋病的感受性有關[80]。這種特定個人基因型與疾病的關係的釐清也是未來以免疫基因疫苗防治特定感染症的方向之一。

（三）重塑免疫細胞

今天人們已漸漸學會如何利用不同性質的抗原及質體，經由不同的投藥途徑，輔以不同的細胞激素及佐劑來做一些免疫調控。例如抗原質體與抗原蛋白相比較，誘發的是偏向第一型輔助T細胞（Th1）反應。經由肌肉注射相較於皮下注射也是偏向第一型輔助T細胞反應。而以IL-4質體用基因疫苗帶入胞內，則在IL-4

大量分泌下，誘導了第二型免疫反應，以三種干擾素及IL-12質體則反之。我們對免疫反應愈瞭解就愈能掌控免疫反應。

就對抗結核菌感染而言：第一時期結核菌入侵後靠巨嗜細胞的包圍、吞嚥，這是最重要的防衛機制，這時期必須有TNF- α 、INF- γ 等細胞激素（cytokines）參與作用。而第二時期趨化激素（chemokines）和ICAM-1的表現則扮演了重要的角色。若第一時期的巨噬細胞或TNF- α /INF- γ 分泌活化路徑出問題，那麼結核菌就不易消滅；若第二時期的T細胞或趨化激素的分泌或內皮細胞的ICAM-1表現出問題，那麼結核菌就容易散播到其它器官。這也就是為什麼愛滋病患因輔助T細胞的缺失而容易得到散播型結核菌感染的原因。一旦我們確實了解疾病致病徵結所在，我們就可能可以利用更強力的抗原及佐劑活化免疫細胞，或者利用基因疫苗加強細胞激素 / 趨化激素的分泌，加強內皮細胞ICAM-1表現，免疫細胞的趨化激素受器表現等等，以達到治療之目的。

此外也有學者嘗試著眼於細胞分子調控，例如T細胞上的CD28分子是活化分子，而CTLA-4是抑制分子。CD28與抗原性呈現細胞上B7-1分子結合而CTLA-4則與B7-2分子結合，有學者認為AIDS患者體內CD4+T細胞減少是因為患者的抗原性呈現細胞表面的B7分子有問題，無法與T細胞上的CD28分子結合，故特異T細胞會死亡或不活化，因此用CD28抗體可取代B7分子與CD28結合而活化特異T細胞。同樣的利用CTLA-4抗體與B7-2分子結合也可促使免疫細胞凋亡，用以治療某些自體免疫疾病或過敏疾病。例如疱疹基質角膜炎（herpetic stromal keratitis）是一種發生在老鼠由疱疹病毒感染啓動的自體免疫疾病，如果給予CTLA-4抗體後，可抑制特異第一型輔助T細胞則有治療的效果[81]。依此Fas、FasL、B7或其它分子都可類似應用，但需視不同疾病而利用不同的機制。

（四）修飾宿主細胞（target host cell）

許多病原體進入宿主細胞時都需要宿主細胞表面上的分子存在，例如愛滋病毒（HIV）需巨噬細胞與T細胞上的CXCR4分子或T細胞上的CCR5受器分子，瘧原蟲的merozoite form進入紅血球需Duffy血型抗原，如果證實這些細胞分子扮演的角色對人體影響不大，則可以利用一些基因疫苗或藥物的方法改變或降少這些細胞分子的表現，使病原體不易二次感染其它健康宿主細胞。瘧原蟲感染的紅血球表面會表現一些蛋白如PfEMP-1（*Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte membrane protein 1）與脾臟內皮細胞的表面分子ICAM-1、E-selectin接合，如此脾臟可抓住這些受感染的紅血球來加以破壞。對於有抗藥性的瘧原蟲感染患者，我們可利用基因來加強脾臟的接合分子表現，加強清除受感染紅血球的功能。宿主細胞抵抗B型肝炎病毒感染主要是靠甲種干擾素（ $\text{INF-}\alpha$ ），而B型肝炎病毒感染後會使肝細胞對於甲種干擾素的敏感度下降，因此利用基因疫苗提高甲種干擾素的產量或增加肝細胞的甲種干擾素受器，是治療B型肝炎患者可以考量的方向之一。許多病原體都是進入宿主細胞以後，利用宿主細胞去自我繁殖，例如愛滋病毒等。有人發現愛滋病患者的單核球的FasL表現會大量減少，這可能是病毒為防止受感染宿主細胞凋亡的傑作。實驗證實給予愛滋病患者anti-Fas抗體，可促進受感染宿主細胞凋亡，進而抑制九成以上的病毒增生[82]。同樣的，有些病毒會躲在免疫細胞不易到達的地區，如巨大細胞病毒好感染唾液腺及腎臟；人類乳突腫瘤病毒好感染真皮區，因此如果能強化局部組織與T淋巴球間的沾黏分子，吸引T淋巴球到那些區域，或許能達到治療的目的。EB病毒也會產生BCRF-1蛋白來刺激B細胞複製及變性，產生LMP-1來活化宿主細胞的BCL-2進而抑制宿主細胞凋亡，因此我們也可以合成一些自殺基因，選擇性的種到受感染

細胞，使受感染細胞Fas表現增加或活化宿主相對細胞的FasL，促使受感染細胞凋亡，以進一步消滅病原體，當然也可以活化免疫細胞的FasL或利用Fas抗體達到相同目的。

三、結語

人類已經利用牛痘疫苗終結了天花病毒，國人也用B型肝炎疫苗加上高效價抗體阻斷母親感染嬰兒的管道。目前最需要治療性疫苗的是愛滋病毒、EB病毒、疱疹病毒和巨大細胞病毒以及瘧疾、結核病和胃幽門螺旋菌等感染的治療。隨著我們對免疫與病原的了解以及生物科技的進步，或許以後冠狀動脈疾病（CAD）也可以因披衣菌治療性疫苗的使用而得到控制；多發性硬化症（multiple sclerosis）可以使用重組免疫細胞受器而得到治療；第一型糖尿病也可能以腸病毒治療性疫苗來調節其自體免疫反應來達到治療效果。達到所謂知己知彼、百戰百勝。總之，我們若能了解宿主的優缺點，並注意生態的改變和平衡；再針對其不平衡的部份用治療性疫苗加以治療，那麼就成功在望。相反地！若不能了解生態與宿主隨時有動態的互動存在，想要達到人定勝天的境界則十分不易。同樣也要反省的是當一個疫苗終結了某個傳染病後，也會帶動另一個生態的變動！新的病原或不同的免疫狀態都會改變人類的疾病型態。我們不能只安於減少了一個傳染病；我們更要有生態平衡的眼光去維繫「人定勝天」和「萬物之靈」的理念。

【作者簡介】

于鴻仁

◎現職

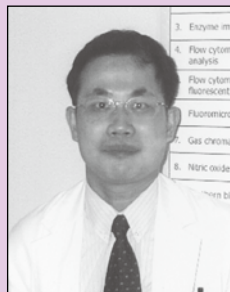
高雄長庚兒童醫院兒童過敏氣喘免疫風濕科
主治醫師
助理教授

◎學歷

長庚大學臨床醫學研究所博士班畢業

◎經歷

中華民國兒科醫學會專科醫師
中華民國免疫學會專科醫師、臺灣兒童過敏
氣喘免疫學會專科醫師



3. Enzyme m
4. Flow cytome
analysis
Flow cytome
fluorescent
Fluorimicro
Gas chromat
8. Nitric oxide
phen ba

【作者簡介】

楊崑德

◎現職

秀傳醫療體系 營運中心 醫研副營運長

彰濱秀傳小兒科 教授級主治醫師

◎學歷

國防醫學院醫學系畢業（1983）

國防醫學院醫學科學研究所 博士（1989）

美國猶他大學醫學院 臨床免疫博士後研究員（1987-1989）

美國哈佛醫學院 分子藥理博士後研究員（1991-1992）

◎經歷

三軍總醫院小兒科 住院醫師 總醫師（1983-1991）

三軍總醫院小兒科 主治醫師（1991-1997）

美國猶他大學醫學院 臨床病理科講師（1987-1989）

國防醫學院小兒學科 助教（1983-1987）副教授（1989-1995）

教授（1995-1997）

長庚大學 醫學系暨臨研所 教授（1997-2011）

高雄長庚醫院 副院長（1997-2003）

高雄長庚醫院醫學研究部 主任（1997-2011）

高雄長庚兒童醫院過敏氣喘免疫風濕科主任（2003-2011）

高雄兒童過敏氣喘免疫醫學會 理事長2002-2005）

美國約翰霍普金斯醫院 訪問教授（2007-2008）

臺灣小兒科醫學會專科醫師

臺灣兒童過敏氣喘免疫專科醫師

臺灣新生兒醫學會專科醫師



【參考文獻】

1. Bystryn JC. Clinical activity of a polyvalent melanoma antigen vaccine. *Recent Results Cancer Res* 1995; 139: 337-48.
2. Bystryn JC, Oratz R, Roses D, Harris M, Henn M, Lew R. Relationship between immune response to melanoma vaccine immunization and clinical outcome in stage II malignant melanoma. *Cancer* 1992; 69: 1157-64.
3. Livingston PO, Kaelin K, Pinsky CM, Oettgen HF, OLD LJ. The serologic response of patients with stage II melanoma to allogeneic melanoma cell vaccines. *Cancer* 1985; 56: 2194-200.
4. Goldman B, DeFrancesco L. “The cancer vaccine roller coaster,” *Nature Biotechnology* 2009; 27: 129-39.
5. Alexandroff AB, Jackson AM, Onnell MA, James K. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet* 1999; 353: 1689-94.
6. Mittelman A, Wang X, Matsumoto K, Ferrone S. Antiantidiotypic response and clinical course of the disease in patients with malignant melanoma immunized with mouse antiidiotypic monoclonal antibody MK2-23. *Hybridoma* 1995; 4: 175-81.
7. Mackiewicz A, Gorny A, Laciak M, Malicki J, Murawa P, Nowak J, Wiznerowicz M, Hawley RG, Heinrich PC, Rose-John S. Gene therapy of human melanoma. Immunization of patients with autologous tumor cells admixed with allogeneic melanoma cells secreting interleukin 6 and soluble interleukin 6 receptor. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 805-11.
8. Mackiewicz A, Wiznerowicz M, Roeb E, Nowak J, Pawlowski T, Baumann H, Heinrich PC, Rose-John S. Interleukin 6 type cytokines and their receptors for gene therapy of melanoma. *Ann NY Acad Sci* 1995; 762: 361-74.
9. Kantoff P, Schuetz T, Blumenstein B., et al., “Overall survival (OS) analysis of a phase II randomized controlled trial (RCT) of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC),” *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 1099-105.
10. Luptrawan A, Liu G, Yu JS. Dendritic cell immunotherapy for malignant gliomas. *Rev Recent Clin Trials*. 2008; 3: 10-21.
11. Fujii S. Exploiting dendritic cells and natural killer T cells in immunotherapy against malignancies. *Trends Immunol*. 2008; 29: 242-9.
12. Kundu SK, Katzenstein D, Valentine FT, Spino C, Efron B, Merigan TC. Effect

- of therapeutic immunization with recombinant gp160 HIV-1 vaccine on HIV-1 proviral DNA and plasma RNA: relationship to cellular immune responses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 15: 269-74.
13. Asakura Y, Hamajima K, Fukushima J, Mohri H, Okubo T, Okuda K. Induction of HIV-1 Nef-specific cytotoxic T lymphocytes by Nef-expressing DNA vaccine. *Am J Hematol* 1996; 53: 116-7.
 14. Ray SC, Lubaki N, Dhruva BR, Siliciano RF, Bollinger RC. Autologous strain-specific cytolytic T lymphocyte responses directed against human immunodeficiency virus type 1 Env. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: 3-13.
 15. Bridges SL Jr, Moreland LW. T-cell receptor peptide vaccination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheu Dis Clin North Am* 1998; 24: 641-50.
 16. Kezuka T, Sakai J, Yokoi H, Takeuchi M, Okada A, Taguchi O, Usui M, Mizuguchi J. Peptide-mediated suppression of experimental autoimmune uveoretinitis in mice: development of a peptide vaccine. *Int Immunol* 1996; 8: 1229-35.
 17. Lobell A, Weissert R, Storch MK, Svanholm C, de Graaf KL, Lassmann H, Andersson R, Olsson T, Wigzell H. Vaccination with DNA encoding an immunodominant myelin basic protein peptide targeted to Fc of immunoglobulin G suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 1998; 187: 1543-8.
 18. Yi Q, Pirskanen R, Lefvert AK. Anti-idiotypic T cells in early stages of myasthenia gravis: increase in the number and prevalence correlated to clinical improvement in patients. *Scand Immunol* 1996; 44: 630-7.
 19. Ferreira F, Hirthenlehner K, Briza P, Breiteneder H, Scheiner O, Kraft D, Breitenbach M, Ebner C. Isoforms of atopic allergens with reduced allergenicity but conserved T cell antigenicity: possible use for specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 125-7.
 20. Hsu CH, Chua KY, Tao MH, Lai YL, Wu HD, Huang SK, Hsieh KH. Immunoprophylaxis of allergen-induced immunoglobulin E synthesis and airway hyperresponsiveness in vivo by genetic immunization. *Nat Med* 1996; 2: 540-4.
 21. Hsu CH, Chua KY, Tao MH, Huang SK, Hsieh KH. Inhibition of specific IgE response in vivo by allergen-gene transfer. *Int Immunol* 1996; 8: 1405-11.
 22. Ball T, Vrtala S, Sperr WR, Valent P, Susani M, Kraft D, Valenta R. Isolation of an immunodominant IgE hapten from an epitope expression cDNA library. Dissection

- of the allergic effector reaction. *J Biol Chem* 1994; 269: 28323-8.
23. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1285-93.
 24. Nawrocki S, Mackiewicz A. Genetically modified tumour vaccines here we are today. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 29-46.
 25. Morton DL, Hoon DS, Nizze JA, Foshag LJ, Famatiga E, Wanek LA, Chang C, Irie RF, Gupta RK, Elashoff R. Polyvalent melanoma vaccine improves survival of patients with metastatic melanoma. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 690: 120-34.
 26. Morton DL, Foshag LJ, Hoon DS, Nizze JA, Famatiga E, Wanek LA, Chang C, Davtyan DG, Gupta RK, Elashoff R, Irie RF. Prolongation of survival in metastatic melanoma after active specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. *Ann Surg* 1992; 216: 463-82.
 27. Mackiewicz A, Gorny A, Laciak M, Malicki J, Murawa P, Nowak J, Wiznerowicz M, Hawley RG, Heinrich PC, Rose-John S. Gene therapy of human melanoma. Immunization of patients with autologous tumor cells admixed with allogeneic melanoma cells secreting interleukin 6 and soluble interleukin 6 receptor. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 805-11.
 28. Raz E, Tighe H, Sato Y, Corr M, Dudler JA, Roman M, Swain SL, Spiegelberg HL, Carson DA. Preferential induction of a Th1 immune response and inhibition of specific IgE antibody formation by plasmid DNA immunization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5141-5.
 29. Visco V, Dolecek C, Denepoux S, Le Mao J, Guret C, Rousset F, Guinnepain MT, Kraft D, Valenta R, Weyer A, Banchereau J, Labecque S. Human IgG monoclonal antibodies that modulate the binding of specific IgE to birch pollen Bet v 1. *J Immunol* 1996; 157: 956-62.
 30. Zia-Amirhosseini P, Minthorn E, Benincosa LJ, Hart TK, Hottenstein CS, Tobia LA, Davis CB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563, a humanized monoclonal antibody directed to human interleukin-5, in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 1060-7.
 31. Kurup VP, Murali PS, Guo J, Choi H, Banerjee B, Fink JN, Coffman RL. Anti-interleukin (IL) -4 and -IL-5 antibodies downregulate IgE and eosinophilia in mice exposed to *Aspergillus* antigens. *Allergy* 1997; 52: 1215-21.

32. Nibbs RJ, Salcedo TW, Campbell JD, Yao XT, Li Y, Nardelli B, Olsen HS, Morris TS, Proudfoot AE, Patel VP, Graham GJ. C-C chemokine receptor 3 antagonism by the beta-chemokine macrophage inflammatory protein 4, a property strongly enhanced by an amino-terminal alanine-methionine swap. *J Immunol* 2000; 164: 1488-97.
33. Ferber IA, Lee HJ, Zonin F, Heath V, Mui A, Arai N, O arra A. GATA-3 significantly downregulates IFN-gamma production from developing Th1 cells in addition to inducing IL-4 and IL-5 levels. *Clin Immunol* 1999; 91: 134-44.
34. Haynes BF, Putman SB, Weinberg JB. Update on the issues of HIV vaccine development. *Ann Med* 1996; 28: 39-41.
35. Sutor GC, Dreikhausen U, Vahning U, Jurkiewicz E, Hunsmann G, Lundin K, Schedel I. Neutralization of HIV-1 by anti-idiotypes to monoclonal anti-CD4. Potential for idiotypic immunization against HIV. *J Immunol* 1992; 149: 1452-61.
36. Pogue RR, Eron J, Frelinger JA, Matsui M. Amino-terminal alteration of the HLA-A*0201-restricted human immunodeficiency virus pol peptide increases complex stability and in vitro immunogenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8166-70.
37. Boyer JD, Chattergoon M, Shah A, Ginsberg R, MacGregor RR, Weiner DB. HIV-1 DNA based vaccine induces a CD8 mediated cross-clade CTL response. *Dev Biol Stand* 1998; 95: 147-53.
38. Bonyhadi ML, Moss K, Voytovich A, Auten J, Kalfoglou C, Plavec I, Forestell S, Su L, Bohnlein E, Kaneshima H. RevM10-expressing T cells derived in vivo from transduced human hematopoietic stem-progenitor cells inhibit human immunodeficiency virus replication. *J Virol* 1997; 7: 4707-16.
39. Cotton P. High-tech assault on HIV: gene therapy. *JAMA* 1994; 272: 1235-6.
40. Wong-Staal F, Poeschla EM, Looney DJ. A controlled, Phase 1 clinical trial to evaluate the safety and effects in HIV-1 infected humans of autologous lymphocytes transduced with a ribozyme that cleaves HIV-1 RNA. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 2407-25.
41. Kestler HW, Chakrabarti BK. A live-virus suicide vaccine for human immunodeficiency virus. *Cleve Clin J Med* 1997; 64: 269-74.
42. Hamouda T, McPhee R, Hsia SC, Read GS, Holland TC, King SR. Inhibition of human immunodeficiency virus replication by the herpes simplex virus virion host shutoff protein. *J Virol* 1997; 71: 5521-7.

43. Deml L, Schirmbeck R, Reimann J, Wolf H, Wagner R. Immunostimulatory CpG motifs trigger a T helper-1 immune response to human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) gp 160 envelope proteins. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 199-204.
44. Nesburn AB, Burke RL, Ghiasi H, Slanina SM, Wechsler SL. A therapeutic vaccine that reduces recurrent herpes simplex virus type 1 corneal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1163-70.
45. Straus SE, Corey L, Burke RL, Savarese B, Barnum G, Krause PR, Kost RG, Meier JL, Sekulovich R, Adair SF, Dekker CL. Placebo-controlled trial of vaccination with recombinant glycoprotein D of herpes simplex virus type 2 for immunotherapy of genital herpes. *Lancet* 1994; 343: 1460-3.
46. Sin JI, Bagarazzi M, Pachuk C, Weiner DB. DNA priming-protein boosting enhances both antigen-specific antibody and Th1-type cellular immune responses in a murine herpes simplex virus-2 gD vaccine model. *DNA Cell Biol* 1999; 18: 771-9.
47. Yao F, Eriksson E. A novel anti-herpes simplex virus type 1-specific herpes simplex virus type 1 recombinant. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 1811-8.
48. Livingston BD, Crimi C, Grey H, Ishioka G, Chisari FV, Fikes J, Grey H, Chesnut RW, Sette The hepatitis B virus-specific CTL responses induced in humans by lipopeptide vaccination are comparable to those elicited by acute viral infection. *J Immunol* 1997; 159: 1383-92.
49. Huang Z, Lu S, Liu N. [Specific immune responses in H-2d mice after DNA immunization of HBV core gene] . [Chinese] *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih* 1999; 7: 107-9.
50. Malanchere-Bres E, Payette PJ, Mancini M, Tiollais P, Davis HL, Michel ML. CpG oligodeoxynucleotides with hepatitis B surface antigen (HBsAg) for vaccination in HBsAg-transgenic mice. *Journal of Virology* 2001; 75: 6482-91.
51. Xu DZ, Zhao K, Guo LM, Li LJ, Xie Q, Ren H, Zhang JM, Xu M, Wang HF, Huang WX, Bai XF, Niu JQ, Liu P, Chen XY, Shen XL, Yuan ZH, Wang XY, Wen YM. A randomized controlled phase IIb trial of antigen-antibody immunogenic complex therapeutic vaccine in chronic hepatitis B patients. *PLoS One*. 2008 2; 3 :e2565.
52. Hui J, Mancini M, Li G, Wang Y, Tiollais P, Michel ML. Immunization with a plasmid encoding a modified hepatitis B surface antigen carrying the receptor binding site for hepatocytes. *Vaccine* 1999; 17: 1711-8.

53. Chow YH, Chiang BL, Lee YL, Chi WK, Lin WC, Chen YT, Tao MH. Development of Th1 and Th2 populations and the nature of immune responses to hepatitis B virus DNA vaccines can be modulated by codelivery of various cytokine genes. *J Immunol* 1998; 160: 1320-9.
54. Yutani S, Komatsu N, Shichijo S, Yoshida K, Takedatsu H, Itou M, Kuromatu R, Ide T, Tanaka M, Sata M, Yamada A, Itoh K. Phase I clinical study of a peptide vaccination for hepatitis C virus-infected patients with different human leukocyte antigen-class I-A alleles. *Cancer Sci.* 2009;100:1935-42.
55. Forns X, Emerson SU, Tobin GJ, Mushahwar IK, Purcell RH, Bukh J. DNA immunization of mice and macaques with plasmids encoding hepatitis C virus envelope E2 protein expressed intracellularly and on the cell surface. *Vaccine* 1999; 17: 1992-2002.
56. Encke J. zu Putlitz J. Geissler M. Wands JR. Genetic immunization generates cellular and humoral immune responses against the nonstructural proteins of the hepatitis C virus in a murine model. *J Immunol* 1998; 161: 4917-23.
57. Cho JH, Lee SW, Sung YC., Enhanced cellular immunity to hepatitis C virus nonstructural proteins by codelivery of granulocyte macrophage-colony stimulating factor gene in intramuscular DNA immunization. *Vaccine* 1999; 17: 1136-44.
58. Franceschini D, Paroli M, Francavilla V, Videtta M, Morrone S, Labbadia G, Cerino A, Mondelli MU, Barnaba V. PD-L1 negatively regulates CD4+CD25+Foxp3+ Tregs by limiting STAT-5 phosphorylation in patients chronically infected with HCV. *J Clin Invest.* 2009; 119: 551-64.
59. Csatory LK, Telegdy L, Gergely P, Bodey B, Bakacs T. Preliminary report of a controlled trial of MTH-68/B virus vaccine treatment in acute B and C hepatitis: a phase II study. *Anticancer Res* 1998; 18: 1279-82.
60. Benson EM, Clarkson J, Law M, Marshall P, Kelleher AD, Smith DE, Patou G, Stewart GJ, Cooper DA, French RA. Therapeutic vaccination with p24-VLP and zidovudine augments HIV-specific cytotoxic T lymphocyte activity in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 105-13.
61. Malfertheiner P, Schultze V, Rosenkranz B, Kaufmann SH, Ulrichs T, Novicki D, Norelli F, Contorni M, Peppoloni S, Berti D, Tornese D, Ganju J, Palla E, Rappuoli R, Scharschmidt BF, Del Giudice G. Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterology.* 2008; 135: 787-95.

62. Bégué RE, Cruz AR, Ramgoolam A, Breslin MB. Immunogenicity of *Helicobacter pylori* urease B protein and DNA vaccines in a mouse model. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 493-6.
63. Mattsson A, Lonroth H, Quiding-Jarbrink M, Svennerholm AM. Induction of B cell responses in the stomach of *Helicobacter pylori*-infected subjects after oral cholera vaccination. *J Clin Invest* 1998; 102: 51-6.
64. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, Dela Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Saunderson P, Sakatani M. Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine.* 2009; 27: 3267-70.
65. Rom WN, Yie TA, Tchou-Wong KM. Development of a suicide gene as a novel approach to killing *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1993-8.
66. Changhong S, Hai Z, Limei W, Jiase A, Li X, Tingfen Z, Zhikai X, Yong Z. Therapeutic efficacy of a tuberculosis DNA vaccine encoding heat shock protein 65 of *Mycobacterium tuberculosis* and the human interleukin 2 fusion gene. *Tuberculosis* 2009; 89: 54-61.
67. Anonymous. Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 116-9.
68. Ambroise-Thomas P. [Antimalarial vaccination] . [French] *Sante* 1995; 5: 411-5.
69. Wang R, Doolan DL, Le TP, Hedstrom RC, Coonan KM, Charoenvit Y, Jones TR, Hobart P, Margalith M, Ng J, Weiss WR, Sedegah M, de Taisne C, Norman JA, Hoffman SL. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in humans by a malaria DNA vaccine. *Science* 1998; 282: 476-80.
70. Weiss WR, Ishii KJ, Hedstrom RC, Sedegah M, Ichino M, Barnhart K, Klinman DM, Hoffman SL. A plasmid encoding murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor increases protection conferred by a malaria DNA vaccine. *J Immunol* 1998; 161: 2325-32.
71. Arakawa T, Yu J, Langridge WH. Food plant-delivered cholera toxin B subunit for vaccination and immunotolerization. *Adv Exp Med Biol* 1999; 464: 161-78.

72. Wong FS, Janeway CA Jr. Insulin-dependent diabetes mellitus and its animal models. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 643-7.
73. Ma S, Jevnikar AM. Autoantigens produced in plants for oral tolerance therapy of autoimmune diseases. *Adv Exp Med Biol* 1999; 464: 179-94.
74. Ranieri E, Herr W, Gambotto A, Olson W, Rowe D, Robbins PD, Kierstead LS, Watkins SC, Gesualdo L, Storkus WJ. Dendritic cells transduced with an adenovirus vector encoding Epstein-Barr virus latent membrane protein 2B: a new modality for vaccination. *J Virol* 1999; 73: 10416-25.
75. Kelleher P, Maroof A, Knight SC. Retrovirally induced switch from production of IL-12 to IL-4 in dendritic cells. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2309-18.
76. Thio CL, Carrington M, Marti D, Orien SJ, Vlahov D, Nelson KE, Astemborski J, Thomas DL. Class II HLA alleles and hepatitis B virus persistence in African Americans. *J Infect Dis* 1999; 179: 1004-6.
77. Diepolder HM, Jung MC, Keller E, Schraut W, Gerlach JT, Gruner N, Zachoval R, Hoffmann RM, Schirren CA, Scholz S, Pape GR. A vigorous virus-specific CD4+ T cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 244-51.
78. Hohler T, Gerken G, Notghi A, Lubjuhn R, Taheri H, Protzer U, Lohr HF, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Rittner C. HLA-DRB1*1301 and *1302 protect against chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1997; 26: 503-7.
79. Kostrikis LG, Neumann AU, Thomson B, Korber BT, McHardy P, Karanicolas R, Deutsch L, Huang Y, Lew JF, McIntosh K, Pollack H, Borkowsky W, Spiegel HM, Palumbo P, Oleske J, Bardeguez A, Luzuriaga K, Sullivan J, Wolinsky SM, Koup RA, Ho DD, Moore JP. A polymorphism in the regulatory region of the CC-chemokine receptor 5 gene influences perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 to African-American infants. *J Virol* 1999; 73: 10264-71.
80. Kaur G, Sachdeva G, Bhutani LK, Bamezai R. Association of polymorphism at COL3A and CTLA4 loci on chromosome 2q31-33 with the clinical phenotype and in-vitro CMI status in healthy and leprosy subjects: a preliminary study. *Hum Genet* 1997; 100: 43-50.
81. Gangappa S, Manickan E, Rouse BT. Control of herpetic stromal keratitis using CTLA4Ig fusion protein. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86: 88-94.
82. Sieg S, Smith D, Yildirim Z, Kaplan D. Fas ligand deficiency in HIV disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 5860-5.

疫苗經濟評估

－決定（Deterministic）及 隨機（Probabilistic）模式

陳秀熙 范靜媛 嚴明芳 陳立昇 邱月暇

一、疫苗經濟評估之必要

傳染病除了少數疾病（如愛滋病或肺結核）外，其疾病潛伏期均相當短（數天或數週），因此不像慢性病可以透過篩檢方法早期發現，進而加以治癒或延長生命。此外，由於傳染病發病後所引起的結果往往相當嚴重導致無法治療，如小兒麻痺造成殘障，百日咳造成死亡及併發症（包括肺炎，痙攣及腦部病變），因此透過疫苗預防接種（vaccination），防止傳染病發生之初段預防是公共衛生上的重要課題。其成功例子包括B型肝炎疫苗、白喉-百日咳-破傷風混合疫苗、小兒麻痺疫苗、麻疹-腮腺炎-德國麻疹混合疫苗及日本腦炎疫苗等。雖然大部份疫苗在上市之前皆經過臨床試驗證明其安全性（safety）及有效性（efficacy），但其應用於族群中是否可以達到效益（effectiveness）還必須仰賴其他因素共同決定，包括可感染宿主大小，病菌之毒力（virulence），疫苗接種順從性（compliance）等，這也解釋了並非所有國家皆實施相同預防注射政策的原因，即使是同一國家其預防注射政策也會隨年代變遷而有所不同，因此任何疫苗接種政策，其效益大小必須評估，更重要的是疫苗接種措施經常是由政府來補助，因此除了接種的效益外，尚必須考慮以社會觀點為主的成本面。

就醫療經濟角度來看，疫苗接種評估有別於其他慢性疾病之處主要有三項：第一、疫苗接種是一種預防性服務（preventive service），因此就時間偏好（time preference）層面來看，成本花費的時間點是比效益要來得早，因此透過效益及成本折扣（discount）之後是否具成本效益（cost-effective）通常必須評估；第二、疫苗接種除了預防相關傳染病的發生之外，透過集團免疫（herd immunity）還可以防止傳染病傳佈，這即是經濟學所謂的「外部效果」，如何在成本效益評估中加入此項相當重要；第三、疫苗接種成本效益分析通常必須考慮間接成本（indirect cost），否則很難正確反映是否真正具成本效益。例如B型肝炎疫苗接種評估中，若僅考慮因疫苗接種所減少的B型肝炎、慢性肝病及肝癌，其成本效益結果仍具經濟效益，不過沒有預期來得大。但是若再考慮因為慢性肝病或B型肝炎住院所導致生產力損失，則相當具成本效益。綜合而言，預防接種屬於預防性服務，具有外部效果，因此在成本效益分析中必須考慮生產力損失等間接成本，不過在經濟評估分析比較複雜而且困難。

針對醫療經濟評估之專業技術層面來看，由於成本效益評估之結果和所使用參數之不確定性（uncertainty）有關，過去為克服此不確定性乃以非隨機決定性模式（deterministic Model）針對某參數之範圍（如疫苗注射率及疫苗效益等）進行一維及多維敏感度分析（sensitivity analysis）來評估此參數不確定性對於結果之影響，此種方法最大缺點是未能以統計機率分佈正確考慮此參數在不同文獻因樣本數大小不同影響其不確定性，而且對於考慮多重參數之不確定性也不盡理想，近年來其趨勢已轉為由傳統以某變項為主之敏感度分析變成以機率統計分佈隨機敏感度分析（probabilistic sensitivity analysis），因此有必要對此部份進行了解。

本章內容乃是針對疫苗經濟評估進行探討，第二節主要介紹醫療經濟評估基本概念、步驟及傳統非隨機模式；第三節介紹經濟評估新穎隨機模式（probabilistic approach）；第四節則以水痘疫苗注射為例進行非隨機及隨機敏感度模式在經濟評估之應用；第五節著重在如何應用疫苗經濟評估實證結果之回顧；第六節為疫苗經濟評估結論及展望。

二、衛生經濟評估基本概念及傳統非隨機模式

（一）基本概念

衛生經濟評估（health economic evaluation）是評估不同決策其所花費成本及獲得效益的一種方法。同時計算成本與效益，可提供決策者針對不同的可行方案，決定執行的方式或優先執行的順序。不過由於成本效益分析不但牽涉到成本分析，也牽涉疾病在不同政策或介入下所產生之效益。因此對於正式成本效益評估，若依Drummond（1987）所提出模式應包含：

1. 替代方案比較：不同預防接種政策比較，此包括預防接種及未接種、追加接種及未追加接種或不同起始年齡接種政策。
2. 同時評估不同替代方案成本及效益之得失。

Drummond利用此兩種性質將一般經濟評估分為下列四種：

- （1）未考慮替代方案之研究稱為成本分析（只考慮成本）及描述性或調查性研究（descriptive study or survey）（只考慮效益）。
- （2）成本—效果描述：沒有替代方案評估。
- （3）有替代方案：此種研究又依是否同時考慮效益及成本，若僅考慮效益是一般臨床試驗則稱為療效評估，而若僅考慮成本則僅是成本分析比較。

(4) 正式經濟評估：此部份包含成本及效益在不同替代方案之間比較，依據不同結果考量又可分為成本效果（*cost-effectiveness analysis*）、成本效用分析（*cost-utility analysis*）及成本效益分析（*cost-benefit analysis*）。一般而言，成本效果分析是在選擇適當效益單位（如死亡及併發症減少，預防接種率增加）進行不同替代方案其增加成本和增加效益之比值；而成本效用分析則是將個人對於結果喜好及價值觀等效用（*utility*）也一併考慮進去的一種成本效果分析變型；至於成本效益分析則是將成本及效益皆換算成幣值（*monetary value*）後，再進一步求取不同替代方案其成本及效益之差值或比值。一般而言，因為在健康領域需將效益換算成金錢有些時候相當困難，因此過去在醫療及公共衛生領域通常是使用成本效果分析及成本效用分析而較少使用成本效益分析，然而近年來因為付費意願（*willingness to pay*，簡稱WTP）方法興盛，因此成本效益分析變成經濟評估相當熱門的主題。

（二）成本及效益定義

1. 成本：

在醫療經濟評估中成本係指經濟成本（*economic cost*），也就是花費在某項預防注射政策而失去執行其他方案之機會成本（*opportunity cost*），包括製造成本（*production cost*）與間接成本（*indirect cost*）兩種。製造成本是提供某項醫療服務實際所耗費成本，包括直接成本（*direct cost*），如設備、人力及材料；經常性支出（*overhead*）、誘發（*induced*）和節約（*saving*）成本。有時不同書本或作者其使用名詞可能不同但意義卻相同，例如「間接成本」有些作者使用「機會成本」，而製造成本有時也稱為「資

源成本」，甚至有些人會將經常性支出算成「間接成本」。

在預防接種中除了經常性支出外，直接成本通常指疫苗成本及注射行政成本，另外也包含醫師專業診療費；誘發成本通常指疫苗接種產生副作用所引發成本，例如因百日咳預防接種引發發燒所需花費醫療費用；間接成本則通常泛指因疾病或醫療服務導致生產力損失（productivity loss），最直觀的是因無法工作而造成工作損失、往返醫療院所所花費的交通費用與因疾病而產生的相關花費等。

2. 效益（效果或效用）：

在疫苗注射之經濟評估，通常指預防傳染病個案發生及減少併發症與死亡，但效益也可以指某個預防接種計劃提高預防注射率的大小。

（三）經濟評估方法

醫療經濟評估主要有三種方法：包括成本效果分析（cost-effectiveness analysis，簡稱CEA）、成本效用分析（cost-utility analysis，簡稱CUA）及成本效益分析（cost-benefit analysis，簡稱CBA）。

1. 成本效果分析（CEA）：

在成本效果分析法中，成本是以金錢表示，而效果則是指實際的醫療指標，如減少多少死亡案例、減少多少嚴重併發症個案等。而增加成本效益比（incremental cost-effectiveness ratio）則解釋為每增加一份效果（如減少一個死亡案例）需花費多少成本。

2. 成本效用分析（CUA）：

可以算是CEA的一種變型，只是將效果部分以效用（utility）觀念來看。效用在醫療與健康上最常使用的單位是品質調整後人

年（Quality-Adjusted Life Years, QALY），也就是調整過後的健康人年。衡量QALY的方法很多，常見的方法包括目視尺度（visual-scale）、標準競賽（standard gamble）與時間交換（time trade-off）等。效用的數值表示方法，往往將健康的個體其效用值會設定為1，而死亡則用以0來表示。而其間的健康狀態則以0~1間的數值表示。在考量與評估效用值時，需要將受訪者之偏好亦列入考量，如風險規避（risk aversion）、風險中立（risk neutral）與風險偏好（risk-loving）等狀況。因為標準競賽及時間交換牽涉到文化因素之影響，大部份成本效用分析使用目視尺度法。

3. 成本效益分析法（CBA）：

在成本效益分析中，所謂效益（benefit）是將效果（effectiveness）折算成現值來比較，亦即成本與效益皆轉換為「金錢」單位來表示。關於效益之計算方式，常用的方法包括人力資本法（human capital approach）與願付額法（willingness to pay，簡稱WTP）。人力資本方法視「人」為一項資本，即生產的要素，因此將「工資」代表一個人的生產力。願付額法通常是利用調查方式，取得增加效益所願意花費之值。

（四）測量指標

1. 成本效果分析：

常見成本效果分析方法包括個別的成本效益比，即平均成本效益比（average cost-effectiveness ratio，簡稱ACER）或方案間互相比較的增加成本效益比（incremental cost-effectiveness ratio，簡稱ICER），所謂增加成本效益比為方案A與B之成本差除以方案A與B之效益差，可解釋為每增加一份效益需增加的成本。以汽車之銷售為例，使用方案A促銷，需花費成本100萬元，可賣出140部車子，平均每部車子需花費7,143元促銷成本；使用方案B促

銷，需花費成本220萬元，可賣出200部車子，平均每部車子需花費11,000元促銷成本。對於方案B來說，每多賣一部車子，會比A方案多花費20,000元（（220萬-100萬）/（200輛-140輛）），這時候則需判斷多花20,000元於一部車子是否值得；同樣道理，以B型肝炎疫苗與b型嗜血桿菌疫苗合併施打（計畫A）與單獨B型肝炎疫苗（計畫B）比較，若以上述增加成本效益比來計算為

$$\text{增加成本效益比} = \frac{\text{A計畫成本} - \text{B計畫成本}}{\text{A計畫效益} - \text{B計畫效益}}$$

若效益為增加人年命，Fendrick等人估計其值為\$17,700，其解釋為每挽救一個人年命所須多花費之成本為\$17,700，若就每個計畫平均成本而言，計畫A為\$635,052，而計畫B是\$290,276，一般我們使用增加成本效果比來評估所增加花費是否值得。增加成本效益比愈低則愈具成本效益，反之愈高則愈不具成本效益。一般而言，若增加成本效益比超過\$50,000則通常不考慮執行此方案。

2. 成本效用分析：

其測量指標基本上和成本效果分析相同，只是將增加成本效果比改成增加成本效用比，若效用以品質調整人年命（QALY），則解釋為每增加一個人年命額外花費成本。

3. 成本效益分析：

如同上述，若將「效果」轉換成「幣值」，則是成本效益分析。利用相同單位之成本及效益發展第一種評估指標，即效益/成本比（B/C ratio）。例如：水痘疫苗接種未考慮間接成本其值小於1，若將間接成本考慮進去，則可以得到效益/成本比約為2~9，表示如果從整個社會觀點來看，水痘疫苗是值得施打的。但若僅從醫療照護觀點來看（只考慮直接成本），則可能在施打疫苗政

策上值得再考慮。效益 / 成本比分析法有其限制，如投入成本50元，效益100元，其B / C比為2，而與投入成本500元，效益1,000元之方案相比，其B / C比亦為2，從B / C觀點上看不出兩方案之差異，但實際上後者的效益值明顯比前者高很多，因此第二種測量指標淨效益，即效益淨差值（效益－成本），可以彌補B / C比之缺失。

（五）經濟評估之觀點

預防接種的經濟效益評估除了以上述之方法估計之外，在計算之前，需先確定評估者的觀點，例如評估者是以健康照護的觀點或整體社會觀點等。從不同的觀點與角度切入，將導致不同的結果，所必須包括成本項目亦不同。如以健康照護的觀點來評估，則成本部分僅取直接的醫療成本，若以社會觀點來評估，除直接成本外，尚須考慮間接成本。

（六）折扣率（discounting rate）

在醫療評估中，若成本和效益其計算在不同計畫方案中，其時間水平（time horizon）不同時，例如預防注射計畫可以避免因未施打預防注射而導致將來發生併發症之花費，在處理此類問題必須使用折扣率加以調整，也就是將未來成本及效益轉成現今幣值之過程。值得注意的是折扣率不等於利息率（interest rate），即使在零膨脹率之下人們總是比較喜歡先得利益（benefit）後花錢（cost）。如同上述，預防接種是先花錢而後得到利益，因此若不能夠考慮折扣率則經常會低估增加成本效益比。因此為了能夠公平比較必須能夠將這些未來成本及效益轉成現今值來比較，在成本效益分析中會透過折扣率來校正此問題。

以下述為例，比較兩種預防注射疫苗A及B，每三年內之成本（以 10^6 為單位）在A為5，10，15，而在B則為15，10，4。若未

考慮折扣率則A疫苗注射所花成本（30）比B疫苗注射大（29），而若考慮折扣率為5%，使用公式 $P = \frac{S}{(1+r)^n}$ 來計算，S是未來花費，r是折扣率，P是折現值，則B疫苗注射三年花費成本（26.81）比A疫苗三年花費成本（26.79）還多。

對於效益是否須要折扣目前仍是一個爭論，有人認為需要折扣並不是因為現在實現的效益會比明天好，而是若將花費作折扣，效益卻不作折扣，則每單位效益的花費會逐漸隨時間增加而降低，因此必須將效益作折扣，如此和花費才會相同，如此花費和效益之交換率才不會隨時間而改變。以下舉例說明為何效益須要折扣，假定目前花\$100可以救活10人命，如果將\$100以10%利息存入銀行，則一年後變成\$110，\$110可以救活11條人命，若是二年則變成\$121，可以救活12條人命，若不考慮折扣率則將沒有人願意目前花錢來救活人命。一般而言對於成本折扣率採取3%～5%，而敏感度分析則從0%～8%。對於效益一般也是採取3%～5%，而敏感度分析則從0%～5%。

（七）敏感度分析（sensitivity analysis）

由於經濟評估無論在效益及成本上在最後評估中都必須給定參數，以計算增加成本效果（效用）比、效益/成本比或效益-成本淨差值。例如：在效益方面，包括疫苗減低傳染之功效，傳染病二次侵襲率，併發症發生率及死亡率等參數，成本則包括直接成本及間接成本之參數估計，再加上折扣率之考量，這些參數在估計時皆假設是最基本參數（base-case parameter），因此可能有不確定性存在。為了克服這樣不確定性，在經濟評估上使用敏感度分析克服，在技術上是變化不同參數，然後評估其結果是否不同，有時會使用最好-最壞估計值（best-worst estimation）來檢視結果是否會不同。

透過上述敏感度分析來尋找某個變項（如疫苗成本）在不同方案中結果相同之臨界值。如果二種方案其中任何一個方案（A），在變化不同參數值後其結果均較另一個方案（B）具成本效益，則稱為A比B完全佔優勢（dominant），此稱為臨界值分析（threshold analysis）。

三、經濟評估隨機模式（Probabilistic Approach）

上述敏感度分析運用於決策模式乃為了評估或控制參數的變異對結果的影響。Briggs等人（1994）就健康經濟的文獻中將敏感度分析分成四大類，包括簡單敏感度分析（simple sensitivity analysis）、閾值分析（threshold analysis）及隨機性敏感度分析（probabilistic sensitivity analysis）。

過去大部分研究均是做前述二種簡單敏感度分析。也就是對參數的估計常採取非隨機定值的方式。這種傳統敏感度分析，其缺點是僅能同時控制1-2個參數的變異。Briggs等人（2002a）的研究中此種分析可能會排除具有成本效益的決策。因此許多學者都強調使用隨機模式來掌握不確定性對成本效益分析的重要性。其中Spiegelhalter及Best等人（2003）將不確定性的來源及型態作以下區分：

- （一）隨機變異(chance variability)：此即一級不確定性（first-order uncertainty），乃是一種個人變異性。此部份在一決策分析中可以用期望值方式克服，而在隨機模式可以使用蒙地卡羅抽樣模擬方式來克服。
- （二）異質性（heterogeneity）：為個體間的差異（between-individual variability）。其可能是由於年齡、性別或其它影響因子造成不同的次族群所致。
- （三）參數的不確定性（parameter uncertainty）：此為模式內的不確定性（within-model uncertainty），一般分為二種狀況：

1. 實證資料支持之參數統計分佈：一般而言是指過去研究所產生之參數可以用某種統計分佈來描述，如疾病的發生率等。此種屬於不確定中的二級不確定性（second-order uncertainty），在用機率統計分佈後可對其進行隨機性的敏感度分析（probabilistic sensitivity analysis）。
2. 假設（assumption），含有某種程度對模式的定量的價值判斷，如折扣率。其可視為方法學上的不確定性（methodological uncertainty）的來源之一。
3. 未知變異（ignorance）：乃對模式架構中某一部分的特質未能掌握，如未知之影響因子。其亦為方法學上的不確定性的來源之一。

隨機敏感性測量指標

在隨機模式下所進行之成本效益分析所使用之新的測量指標包括：

（一）蒙地卡羅增加成本效果比（Monte Carlo ICER）之成本效益（C-E）圖

各個參數存在的不確定性（uncertainty）可以利用特定統計分佈表示之，例如某隨機臨床試驗的結果發現疫苗可降低50%的感染率，針對有興趣的參數，依據研究所得的平均值與標準誤得到適當參數機率分佈，進而應用蒙地卡羅電腦模擬的方法，對各個參數的機率分佈隨機抽取一個值做為該參數所應用的數值，並據此計算決策分析的結果，而每次均可計算一組上述所介紹的測量指標，如增加成本效果比，經過重覆抽樣之樣本的增加成本效果比則形成一個隨機分佈，可以提供增加成本效果比之95%信賴區間及在某個付費意願（willingness to pay）之水準下符合成本效果之百分比。這樣產生之圖稱為蒙地卡羅增加成本效果比成本效益

(C-E) 圖。由於C-E平面圖依象限可以分為四個象限，在決定付費意願 (WTP) 之水準下，在曲線下之點即為符合成本效益，若落在第四象限則表示有效益且成本少，稱為cost-saving。

(二) 接受曲線 (Acceptability Curve)

由於成本效果分析比之測量指標常遇分子與分母之數值差異太大，其比例變異性較不穩定，且加上分子及分母正負之影響對於95%信賴區間之求取，有時會產生錯誤之估計，Briggs等人提出以再參數化之方法將增加成本效果比，在將可負擔付費意願 (k) 轉換成增加淨效益 (= 增加成本 - k × 增加效益，其中k是付費意願 (WTP)) 來解決此問題，利用此指標可以在不同付費意願閾值 (ceiling ratio) 可以產生不同決策下符合成本效益之百分比，這樣之曲線稱為接受曲線 (acceptability curve) 分析。

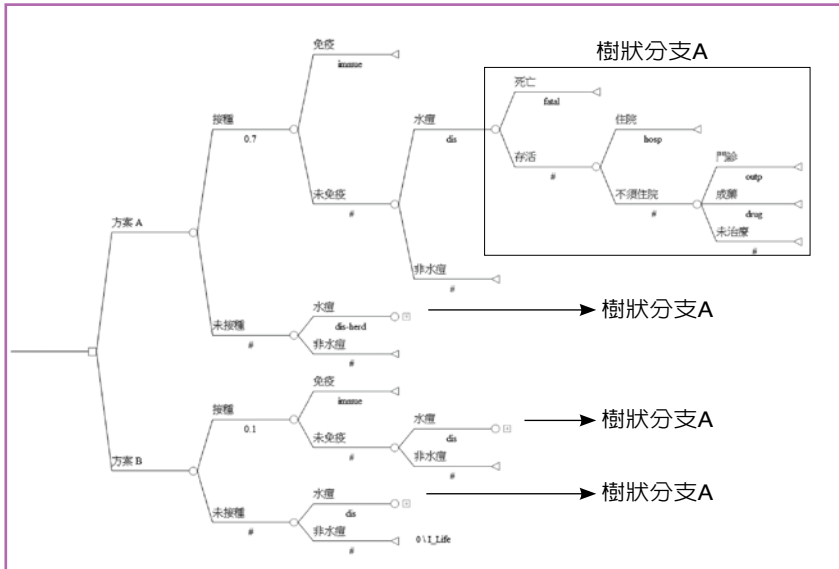
四、疫苗經濟評估應用實例

本節使用水痘疫苗預防注射假想例示範如何進行疫苗經濟評估。

(一) 決策分析模式建構

因為經濟評估牽涉不同替代方案之比較，為清楚起見，通常使用決策分析模式來建構不同替代方案比較。以水痘疫苗接種為例，假設現有兩種方案：70%水痘疫苗接種 (A) 及10%水痘疫苗接種 (B)。其中A計劃通常由政府補助，而B計劃則是一般自費。吾人欲了解因A方案避免併發症住院及死亡之效益及所花費的成本，其效益成本比或效益成本之差，每避免一個水痘住院或死亡必須多花費之成本為何？前者是成本效益分析 (cost-benefit analysis)，而後者則是成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)。〈圖一〉是利用決策分析 (decision analysis) 建構上述兩種方案下水痘發生及其結果。

圖一



(二) 基礎估計參數 (base-case estimate)

前述提及在進行成本效益或效果分析時，必須給予基礎估計參數，這些參數可以來自專家意見、文獻探討、及初級研究資料。〈表一〉列出本實例在計算效益時所需要的基础估計參數，包括水痘每年平均發生率（3.2%）、疫苗功效（假設95%）、因併發症（如腦病變及肺炎）之住院比率（0.2%）、若未住院而其他醫療利用情況（門診34%、服用成藥11%、未治療55%）、及致死率（0.007%）。

(三) 與效益相關結果之估算

在上述參數下，本範例計算臺灣地區每年30萬出生人口，以固定追蹤世代方式分析在兩種方案下，至30歲時水痘發生率及其結果之經濟評估。

表一、水痘疫苗注射和效益相關之基礎參數

變項	基礎參數 估計值	分佈
1. 水痘年平均發生率 (至30歲大約有96%罹患水痘)	3.2%	
2. 疫苗功效 (Efficacy)	95%	Beta (5,95)
3. 致死率	0.007%	Gamma (7,10 ⁵)
4. 住院率 ^a	0.2%	Beta (2,998)
5. 非住院之醫療利用率 ^b		
(1) 門診比例	34%	Dirichlet (34,11,55)
(2) 成藥	11%	
(3) 未治療	55%	
6. 集團免疫 (>70%注射率) 降低未接種感染率	15%	Beta (15,85)

a. 若同一人有住院及門診則將其歸類為住院

b. 假設 (1) & (2) 是不重疊的

假設水痘每年平均發生率為3.2%，則至30歲整個世代大約為96%（不過實際上水痘發生率會隨著年齡的不同而有變異，但為方便示範起見，以平均值來計算）。利用樹狀分析圖及上述所指定之參數，可以計算A方案中，70%接種者在96%感染率及95%之疫苗功效下，會產生10,080名水痘個案；而30%未接種中，假設預防注射會有集團免疫（herd immunity）之效果，若在70%注射率之下會保護15%未接種者免於感染，如此產生水痘之感染率降低為81%，而共產生72,900名水痘個案。兩者相加產生總個案數為10,080 + 72,900 = 82,980名水痘個案。在82,980名個案中，預期有6名死亡，而在82,974名存活個案中，有166名個案因併發症住院，其餘則有28,155名個案則接受門診治療，9,109名個案服用成藥。

同樣方法可計算方案B（僅有10%注射率，因此假設無法達到集團免疫之效果），其結果產生260,640名水痘個案，其中18名個案死亡、521名個案因併發症住院、88,434名接受門診、28,611名

個案則接受成藥治療。以效益觀點而言，兩案相比較發現，A方案較B方案可以避免12例死亡、355例住院、60,279例門診治療、以及19,502例接受成藥治療。

(四) 成本估算

1. 直接成本

因本例主要是示範，此處成本估算暫以文獻常用美金貨幣為基準。在方案A中疫苗之直接成本為\$10,825,500（ $51.55 \times 300,000 \times 70\%$ ），而水痘之治療成本為\$2,514,627，合計共\$13,340,127；同樣的在方案B之直接成本為\$9,444,939（包括預防注射成本\$1,546,500、治療成本為\$7,898,439）。

2. 間接成本

通常間接成本是指因水痘感染而造成生產力工作損失（如父母親必須請假照顧）。假設上述因門診、住院及買成藥者平均在家休息4天，而且50%需要家人照顧，而每天所損失的

表二、水痘疫苗注射和成本相關之基礎參數估計值

變項	基礎參數估計值	分佈
1. 直接成本		
(1) 疫苗成本（含醫師診察費/每劑）	\$51.55	Triangular (48.3,55,57.1)
(2) 水痘治療成本（每個個案）		
(A) 住院	\$1715	Triangular (1215,1715,2215)
(B) 門診	\$75	Triangular (50,75,100)
(C) 成藥治療	\$13	Triangular (10,13,16)
2. 間接成本		
(1) 平均損失工作天數	4天	
(2) 生產力損失/天	\$68	Triangular (34,68,136)

成本為\$68，則方案A之生產力損失為\$7,704,824，而方案B為\$24,200,836。若將直接成本加上間接成本，則方案A總成本為\$21,044,951，而方案B為\$33,645,775。

(五) 不同觀點評估疫苗成效

若僅從健康照護觀點來看（僅含直接成本），方案A在疫苗預防注射成本比方案B多\$9,279,000，而治療成本比方案B節省5,383,812。因此就直接成本而言，方案A較方案B為了減少水痘個案、併發症及死亡個案，必須多花費\$3,895,188。僅就直接成本而言，由成本效果分析可知，每減少一個死亡、併發症住院及水痘個案，所得到的增加成本效益比分別為\$313,168、\$10,966、及\$22。再就成本效益分析而言，若以效益 / 成本來表示則為0.58

表三、水痘疫苗注射方案A（70%注射率）與方案B（10%注射率）成本及效益之比較

成本 / 效益	方案A	方案B	A-B淨差成本（節約）
1. 成本（美元）			
(1) 直接成本			
(A) 疫苗注射成本	10,825,500	1,546,500	9,279,000
(B) 水痘治療成本	2,514,627	7,898,439	(5,383,812)
(C) 醫療總成本	13,340,127	9,444,939	3,895,188
(2) 間接成本	7,704,824	24,200,836	(16,496,012)
生產力損失			
(3) 總成本	21,044,951	33,645,775	(12,600,824)
2. 效益			
	方案A	方案B	避免個案 / 死亡
(1) 水痘個案	82,980	260,640	177,660
(2) 住院個案	166	521	355
(3) 門診	28,155	88,434	60,279
(4) 成藥治療	9,109	28,611	19,502
(5) 死亡	6	18	12

(5,383,812 / 9,279,000)，其解釋為每投資\$1疫苗成本，在方案A僅有\$0.58效益回收。若以效益—成本之淨差而言方案A所花費成本比所得到之效益多出\$3,895,188。

若從整個社會觀點來看，也就是加入生產力損失之間接成本，則方案A較方案B多得到\$12,600,824。因此就總成本的比較上，方案A得到較多效益，而成本花費較少，以成本效果分析方法來看表示方案A比方案B完全佔優勢。就成本效益分析而言，其效益成本比為2.36 (21,879,824 / 9,279,000)，表示每多花\$1在方案A (70%注射率)，可以有\$2.36的效益回收。若效益—成本之淨差而言，若考慮間接成本則方案A所得到效益較所花成本多\$12,600,824。

(六) 考慮折扣率

上述成本計算並未考慮折扣率 (discounting rate)。對於折扣率加入成本之計算，若每年所須成本不同時，其計算較為複雜。為示範方便，假設30年每年成本平均分攤為S，如此可以利用 $P = \frac{S}{(1+r)^N}$ (其中S表示為未來之成本，P表示為S的現存價值，r為折扣率，N為追蹤年數) 來計算30年內除了疫苗預防注射外的成本。假設折扣率為3%，其他成本乘上一個折扣因子0.65 (=1 / [1 / (1+r) + … + 1 / (1+r)³⁰])，則考慮折扣率後，如果以整個社會觀點來看，以成本效果而言，仍然是A較B完全佔優勢 (效益多而成本少)，至於就成本效益分析而言，其B / C值則為1.53。若以效益—成本之淨差值在考慮折扣率之後其值為\$4,942,886。

(七) 敏感度分析及臨界值分析

為了解變化不同參數是否會影響評估結果，〈表四〉列出不同疫苗功效、治療水痘成本、生產力損失及折扣率下成本效益

表四、由社會觀點出發之水痘疫苗接種敏感度分析結果

參數	成本效益分析	成本效果分析 (增加成本效益比)		臨界值分析 (Threshold Analysis)
	效益/成本比	(1)避免死亡	(2)避免住院	
1. 疫苗功效 ^a				
80%	1.30	Dominant	Dominant	--
95% (基礎參數估計)	1.53	Dominant	Dominant	--
100%	1.59	Dominant	Dominant	--
2. 治療水痘成本 ^a				
0.5×基礎參數估計	1.34	Dominant	Dominant	--
基礎參數估計	1.53	Dominant	Dominant	--
1.5×基礎參數估計	1.72	Dominant	Dominant	--
3. 生產力損失 ^a (間接成本)				
0.5×基礎參數估計	0.95	33,632	1178	36.65美元
基礎參數估計 (68美元)	1.53	Dominant	Dominant	--
4. 折扣率				
1%	2.03	Dominant	Dominant	--
3%	1.53	Dominant	Dominant	--
5%	1.20	Dominant	Dominant	--

a. 上述計算均以3%折扣率為主

分析及成本效果分析之結果。若由社會觀點來看，疫苗功效由80%~100%之變化、水痘治療成本在0.5~1.5之倍數下及折扣率由1%~5%間，方案A皆比方案B具成本效益。表示這些變化參數之確定性不會影響其由社會觀點所得到之結果，不過若由效益/成本比來看，疫苗功效愈高，水痘成本愈高；而折扣率越低，則方案A較方案B更具成本效益。至於間接成本則會對結果有所影響，當每天生產力損失為36.65元時，兩者方案並沒有差別；若小

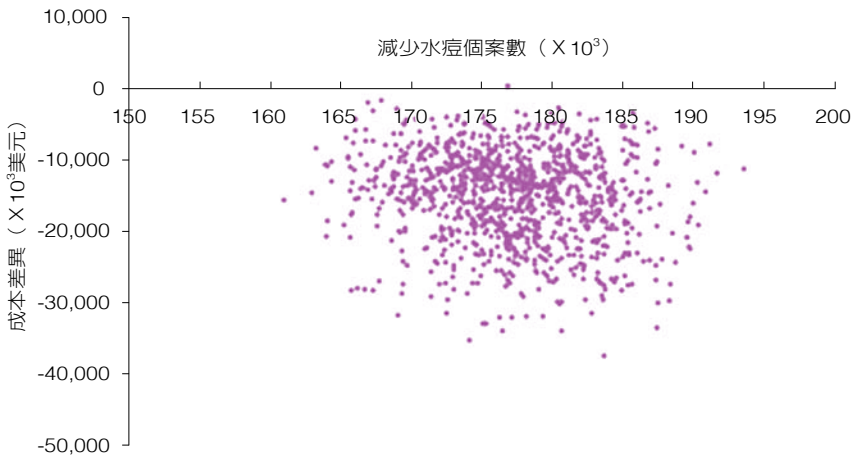
於36.65元則B較A具成本效益，若大於36.65元則A較B具成本效益。

（八）隨機性敏感度分析

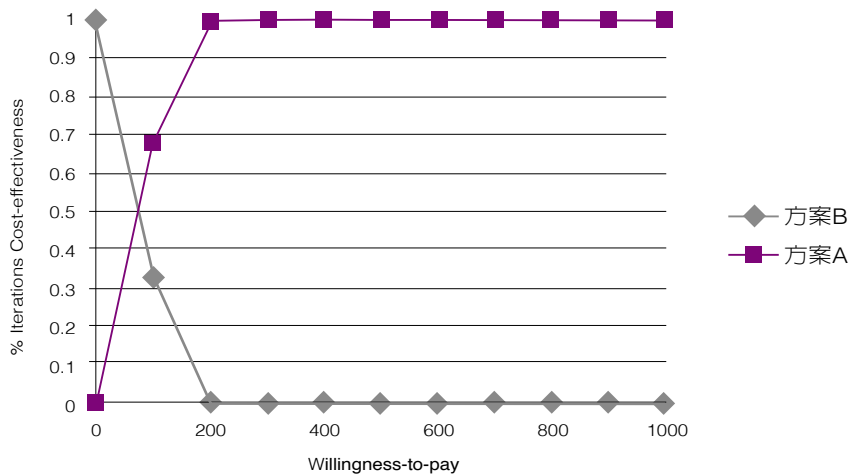
〈表一〉之最後欄位示範如何以不同統計分佈來描述不同參數，例如以貝他分佈（Beta（95,5））來描述疫苗功效為95%之參數，以伽瑪分佈（Gamma（7,10⁵））來描述致死率，以三角分佈來描述相關之成本參數。

〈圖二〉是根據上述各參數以蒙地卡羅抽樣抽取1,000個樣本值對方案A相對於方案B所產生之增加成本效果比之分佈圖，由於大部份之點落於第四象限，結果符合成本效益的比例幾乎達100%，若以接受曲線分析來看，在非常低的支付意願（200美元）下，方案A達到成本效益幾乎為100%。

圖二、水痘疫苗方案比較之成本效益差異散佈圖（方案A比方案B）



圖三、水痘疫苗方案比較之接受曲線



伍、疫苗經濟評估實證結果之回顧

20年前全世界約有500萬小孩死於麻疹、破傷風、百日咳、白喉、肺結核及小兒麻痺，在1974年世界衛生組織開始實施擴展性疫苗注射（expanded programme on immunization，簡稱 EPI），直至1991年，超過80%小孩由於疫苗注射而免於死亡，據統計，EPI計畫每年可以避免300萬死於麻疹、百日咳及破傷風，而且可以避免44萬個小兒麻痺，雖然疫苗接種相當有效益，但其花費成本相當大，而且是否所有疫苗接種政策皆符合經濟效益，必須使用上述正式衛生經濟評估方法來判斷。〈表五〉選取部份過去有關重要疫苗可預防之傳染病，包括A型肝炎、B型肝炎、百日咳、水痘、流行性感冒疫苗及b型嗜血桿菌疫苗等之經濟評估實證結果。值得注意的是在不同研究之間由於目標族群並不相同，比較方案或分析方法也不盡相同，因此要對其結果進行比較恐怕相當困難，以下針對這些傳染病之經濟評估進行探討。

（一）A型肝炎預防注射

在美國，因為大於50歲以上之民衆其A型肝炎發生率雖然低，但致死率則比一般民衆高5~10倍，因此爲了能夠減低死亡，衛生當局乃考慮對於這些民衆採取A型肝炎預防注射。然而在此預防政策中到底要採取全面施打或採取高危險政策，也就是先檢測A型抗體是否陽性，若是陰性再施打疫苗注射，透過上述第三節之成本效果分析方法得到每拯救一個人年命，全面施打較無接種政策多花費\$230,100，而若比較全面施打與高危險政策則必須多花費 20×10^6 ，若以\$50,000做爲判決點，則表示全面施打或高危險政策所必須花費的成本相當高。由敏感度分析可發現A型肝炎發生率、致死率及疫苗成本對於分析結果會有影響，當疫苗成本小於\$7或致死率大於17%則施打疫苗將具成本效益。

Das等人（1999）進行同樣的三種不同方案之成本效用分析，但是其增加成本效用比較O'connor等人降低很多，其最大原因是因爲Das等人是針對2歲兒童，其A型肝炎發生率約爲50歲以上民衆的2倍，由臨界值分析可以發現只要疫苗成本小於\$57或發生率大於 2.7×10^{-4} ，則全面實施疫苗注射就可具成本效益。

Postma等人（2004）除了利用傳統成本效益比進行分析，得到爲避免一個A型肝炎感染，須多花費11.2歐元，再進行隨機性敏感度分析得到27%之模擬值其增加成本效果比的結果落在第四象限（cost-saving），而95%之信賴區間由第四象限（負值）到52.6歐元。

（二）B型肝炎預防注射

在B型肝炎預防接種經濟評估中，Grautz等人（1997）針對五種不同方案（I）：12~13歲青少年；（II）：新生兒；（III）：（I）+（II）；（IV）：（I）+B型肝炎帶原孕婦預防注射；

(V)：無預防注射。由成本效果分析結果可以得到在10年追蹤後，相對於(V)無疫苗預防注射，每避免一個B型肝炎個案必須多花費之成本在(I)、(II)、(III)及(IV)中分別為\$850、\$2,564、\$1,170及\$820，若以\$50,000為切點，則這樣的B型肝炎預防注射應相當具成本效益。

Ginsberg等人(1992)在以色列利用成本效益分析比較B型肝炎預防注射與無預防注射二種政策，若僅由健康照護觀點來看(僅含直接成本)，其效益/成本比為1.88，其效益—成本之淨差則為 32.1×10^6 ，表示具有成本效益，若再加入生產力損失之間接成本(以社會觀點來看)則其效益/成本比增加至3.13，而再加入避免死亡效益則效益/成本比增加至3.57，此顯示B型肝炎疫苗之經濟評估其間接成本影響相當大，這可能是因為若感染B型肝炎而成為慢性肝炎或其他慢性肝臟疾病者，其長期住院所產生的生產力損失相當大。

為評估B肝疫苗施打之短期及長期效益並使用隨機模式進行分析，洪惠芳及陳秀熙(2009)利用1984年30萬出生世代進行模擬並以決策分析方法比較實行B型肝炎疫苗及不實行B型肝炎疫苗兩種策略個別之總成本及效益。族群無進行B肝疫苗施打時之疾病自然進程包含易感期、免疫期、感染期、無症狀帶原期、慢性肝炎、代償性肝硬化、失償性肝硬化、肝癌或死亡等階段。而此自然病史在B肝疫苗施打後勢必產生改變，改變後的結果將據以做為決策分析比較時所用。

每個慢性B肝病毒感染之疾病進程所相對應之進程參數，以及B肝疫苗所產生的效益都予以機率，而非固定數值。例如疫苗施打可考量一段範圍87%至94%，疫苗效益經15年追蹤約為74%與97%。臺灣懷孕婦女B型肝炎帶原盛行率為9.5%，其中41%為B肝表面抗體陽性，且約三分之一B型肝炎病毒量超過150pg/ml，而

懷孕母親垂直傳染機率為13%至89%。這些參數可同時考量來自不同研究數據的結果，並利用貝氏方法在決策分析中進行更新。同時參數可視為不同之機率分佈，例如在長期追蹤下的疾病發生率，可以伽瑪分佈（Gamma）描述，而疫苗效益或B肝盛行率可以貝他（Beta）分佈描述分析模式考量與疫苗施打、醫療照護相關等直接及間接成本，成本參數亦均給定特定之分佈，可以三角（Triangular）分佈進行評估。

比較實行B型肝炎疫苗及不實行B型肝炎疫苗兩種策略，其相關之每生命人年及生活品質人年調整採以3%之折扣率計算後獲得增加成本效益比。利用每一年為一馬可夫週期之馬可夫模式進行效益分析，並利用蒙地卡羅模擬出每個馬可夫週期下經給定特定分佈之相關參數，以及增加成本效益比。

在考量相關參數之不確定性下，B型肝炎疫苗是否較不實行B型肝炎疫苗具成本效益，在蒙地卡羅模擬出5,000個增加成本效益比後，繪製蒙地卡羅成本比效果比之成本效益圖（C-E Plane）及接受曲線圖（acceptability curve）。

其結果為實行B型肝炎疫苗策略較不實行可降低約86%的肝癌及肝癌死亡個案，平均可獲得3.9生命人年，且由隨機敏感度分析結果無論是以蒙地卡羅成本比效果比之C-E圖或是以接受曲線圖來分析其結果落於第四象限（cost-saving）之機率為100%，實行B型肝炎疫苗策略較不實行B型肝炎疫苗不但可以獲效益，而且可以減少成本（cost-saving）。

（三）百日咳預防注射

Beutels等人（1999）針對百日咳不同注射率（0%、50%、60%、70%、80%、90%）進行成本效果及成本效益分析，若包含間接成本則成本效果分析預防注射均佔優勢（dominant），而且增加效益成本隨著注射涵蓋率增加而增加。表示百日咳疫苗預防

注射應具經濟效益，但若僅包含直接成本，則雖然注射疫苗仍具有經濟效益，但其效益 / 成本比會降低。

在百日咳經濟評估的另一個研究方向是比較非細胞疫苗及全細胞疫苗二種注射方案，前者成本高但副作用少，後者則是成本低，副作用大，利用成本效果及效益分析得知全細胞疫苗注射45%最具經濟效益，其效益 / 成本比為6.83，不過在此研究中並未將間接成本考慮進去。

Greer等人（2011）以隨機敏感度分析針對小兒科加護病房工作醫療照護人員進行百日咳非細胞疫苗追加注射經濟評估。結果發現若追加注射率是25%則大部份之成本效果比會落於第四象限（cost-saving），但若追加注射率高於25%則會落於第一象限但具成本效益，研究者也針對GDP進行臨界值分析，其結果列於〈表五〉。但此研究並未真正使用蒙地卡羅成本效果比之C-E圖及接受曲線來呈現隨機敏感度分析之結果。

（四）麻疹疫苗預防注射

Louise等人（1992）針對加拿大麻疹疫苗追加注射方案與只注射一劑進行成本效益分析，其不同方案之效益 / 成本比介於2.61~4.31之間，表示第二劑以麻疹疫苗注射追加計畫在控制麻疹爆發流行相當具成本效益。

Eric等人（1990）利用病例對照得到第二劑接種之效益，進而使用成本效果分析得到避免每個個案發生所有學生均注射，1980年前注射疫苗及出生15個月前注射三種方案須分別多花費\$10,469、\$7,015及\$2,629，由於花費成本低，表示麻疹疫苗再接再種可以控制爆發流行，應具成本效益。

（五）水痘疫苗預防注射

〈表五〉列出兩個有關水痘疫苗經濟評估（Huse等人1994及

Lieu等人1994)均顯示若從健康照護觀點來看水痘疫苗接種不具成本效益(效益/成本)，但以社會觀點來看水痘疫苗注射應具成本效益，表示間接成本對於水痘疫苗經濟評估相當重要。

Lenne等人(2006)評估西班牙針對1~2歲幼兒全面注射水痘疫苗的經濟評估，全面預防注射的策略再分為是否於開辦當年針對2~11歲補打水痘疫苗，於五年內達到100%涵蓋率，追蹤期間則達50年。其主要以傳統非隨機經濟評估模式進行，採社會觀點時，不論是否加上2~11歲補打，全面注射相對於未注射均為成本降低且效益增加。採健康照護體系觀點時，全面注射但未補打相對於未注射，其增加成本效果比為3,982歐元/LYG；全面注射加上2-11歲兒童補打相對於未注射，其增加成本效果比為13,312歐元/LYG。雖然該研究亦有將成本部分以均等分布建構以進行隨機敏感度分析，但其結果並未真正使用蒙地卡羅成本效果比之C-E圖及接受曲線來呈現。

(六) B型嗜血桿菌疫苗預防注射

Haruis等人(1994)計算2、4及12個月的小孩接受b型嗜血桿菌疫苗預防注射，其成本效用分析結果為每避免一個QALY須花費\$1,965；同樣Hay等人(1990)也得到效益/成本比為3.57，表示b型嗜血桿菌疫苗相當具成本效益。

Broughton等人(2007)評估印尼針對1歲幼兒全面注射b型嗜血桿菌的經濟評估，追蹤期間為終生。其結果顯示當疫苗價格採6.68美元/劑時，全面預防注射相對於無預防注射增加成本效果比為67美元/DALY(95%信賴區間：56.1~77.1美元/DALY)；採疫苗價格1.10美元/劑時其成本降低且效益增加(cost-saving)。支付意願為1,280美元/DALY時，全面注射要具成本效益則需疫苗價格 \leq 30美元/劑。

(七) 肺炎鏈球菌疫苗預防注射

Diez-Domingo等人(1999)進行西班牙瓦倫西亞地區嬰幼孩童全面注射十三價肺炎鏈球菌疫苗經濟評估，他們模擬10個出生世代，共543,971個嬰幼孩童全面注射三劑的十三價肺炎鏈球菌疫苗之成本效益，追蹤時間為終生。集團免疫的效果依0-20%的範圍進行非隨機敏感度分析，其它指標包括效益、疫苗成本、涵蓋率、肺炎發生率、肺炎住院成本、疫苗功效、簡單和複雜的急性中耳炎(acute otitis media, AOM)的成本及發生率等均進行傳統一維的敏感度分析。以基礎值5%集團免疫效果，25%菌種代換(serotype replacement)計算時全面注射相對於未注射時可以多拯救2,729人年及3,354 QALY；相對應之增加成本效果比為12,794歐元/LYG(life year gained)、增加成本效用比為10,407歐元/QALY。若無集團免疫效果時則增加成本效用比為34,702歐元/QALY。

Rozenbaum等人(2010)利用隨機模式評估不同效價肺炎鏈球菌之成本效用及成本效果分析，相較於無預防注射，施打三劑疫苗每拯救一個生活品質人年則七價疫苗組須多花費6萬歐元而十三價疫苗則須多花費5萬歐元。若以隨機敏感度分析來看，當支付意願(WTP)為8,000歐元，以接受曲線分析十價及十三價達成本效益幾乎是100%而七價僅為40%，若WTP提高至16,000歐元則七價疫苗會達到80%。

(八) 流行性感冒疫苗預防注射

由於不同國家之流感病毒株、流感季節、流感就診及住院率等均不相同，對老人流行性感冒疫苗施打之經濟評估，特別是在高密度人口地區應持續評估。Wang等人(2004)針對臺北縣65歲以上226,997位老人於流感季節2000年10月1日及2001年3月31

日期間，評估流感疫苗施打後因而降低死亡率及住院率之效益。結果顯示，在全死因方面，施打流感疫苗可降低29%（95%CI：23-35%）死亡率，而對一般民衆而言，可降低20%（95%CI：9-30%）住院率，而對高危險群民衆（心血管疾病、慢性肺病、糖尿病患者等）而言，僅降低4%（95%CI：-4-11%）住院率。以社區爲主老人流感疫苗政策之效益顯示可降低死亡率，但無法顯著降低住院率。不施打疫苗策略，醫療相關支出成本（直接及間接成本）約爲美金18,233,534元，但有2,610位老人死亡，施打流感疫苗總支出則約爲美金21,320,239元，但有1,856位老人死亡，而針對65歲以上老人施打流感疫苗與不施打疫苗策略進行成本效益比較，每避免一位老人死亡之增加成本效益比爲美金3,899元，每增加老人一個生命人年之增加成本效益比爲美金309元，因此在死亡避免及生命人年的獲得上，老人流感疫苗的實行是具成本效益。

Marchetti等人（2006）則針對不同年齡層之嬰幼兒進行A型流行感冒疫苗施打之成本效益進行評估，不論針對6至60個月兒童施打疫苗或6至24個月兒童施打疫苗，兩種策略與不施打疫苗相較都是成本少且效益多（cost-saving），若使用接受曲線圖分析，當使用者願付成本爲50,000歐元時，對6至60個月或對6至24個月兒童施打疫苗策略分別對不打疫苗策略有89%及90%機會具成本效益。

（九）人類乳突病毒（HPV）疫苗

有關最近子宮頸癌預防之人類乳突病毒（Human Papillomavirus, HPV）疫苗之成本效益分析，大部份皆使用隨機敏感度分析。Rogoza等人（2009）比較加入針對12歲女童進行HPV 16/18型疫苗注射政策於子宮頸抹片相較於未施打政策之每拯救一人年其成本效果比約爲22,700歐元。有關傳統敏感度分析，

Rogoza等人考慮疫苗價格及折扣率並進行臨界值分析，若以接受曲線分析則在約24,800歐元，95%機會具成本效益。

Chen等人（2011）將每年一次抹片檢查、每五年一次抹片加上人類乳突病毒去氧核醣核酸檢測、每三年一次抹片加上人類乳突病毒去氧核醣核酸檢測、人類乳突病毒疫苗加上每三年一次抹片檢查等不同預防策略，與每三年一次抹片檢查之預防策略進行比較由機率式成本效益分析中可以知道每年一次抹片還是最符合成本效益的篩檢方式，而由於目前疫苗成本仍舊過高，使得人類乳突病毒疫苗加上每三年一次抹片檢查，仍不具成本效益。若我們將傳統每年一次抹片、每三年一次抹片、抹片及每五年一次人類乳突病毒去氧核醣核酸檢測、每三年一次抹片和人類乳突病毒去氧核醣核酸檢測以及疫苗加上每三年一次抹片，五種策略作成

表五、疫苗預防注射經濟評估部分實證結果

傳染病種類	目標族群	比較方案 / 分析方法	評估指標 / 結果
一、A型肝炎			
(1) O'Connor等人 1999，美國	≥50歲	(I) 預防注射 (II) 抗體陽性測試+預防注射 (III) 無效預防注射 /成本效果分析	增加成本效益比 (I)/(III)：\$230,100 (I)/(II)：\$20×10 ⁶
(2) Das 1999，美國	2歲兒童	(I) 大規模預防注射 (II) 抗體陽性+預防注射 (III) 無預防注射 /成本效用分析	增加成本效用比 (II)/(III)：\$7,267/QALY (I)/(III)：\$12,833/QALY

本效益分析，可以發現每年一次抹片還是目前最符合成本效益的篩檢方式，而當付費意願（willingness to pay）可以提高到美金4萬元（\$US40,000 per life year gained），每三年一次抹片加上人類乳突病毒去氧核糖核酸檢測也可以符合成本效益，如果是人類乳突病毒疫苗加上每三年一次抹片檢查，則要再將疫苗的成本降低才有可能符合成本效益。若進行隨機敏感度分析，以接受曲線分析圖發現相較於現行每三年做一次抹片檢查，每年抹片檢查，施打疫苗加每三年一次抹片檢查及HPV檢測加每三年一次抹片檢查，具成本效益之機率為分別為65.52%、35.84%及52.08%。

Demarteau等人（2012）針對HPV二價及四價疫苗以機率敏感度分析進行成本效益分析，發現以蒙地卡羅成本效果比之C-E圖發現二價相較於四價大部份落於第四象限（cost-saving）。

	傳統敏感度分析影響變項	敏感度分析 機率性敏感度分析
	分析變項及臨界值分析	
(1) A型肝炎發生率 (2) 疫苗成本 (3) 致死率	疫苗價格<\$7 致死率 \geq 17% (I) 較(III)具成本效益	無
A型肝炎年發生率	(1) 疫苗價格<\$57 (II) / (III) 具經濟效益 (2) 發生率 $>27 \times 10^5$ (II) / (III)	無

傳染病種類	目標族群	比較方案 /分析方法	評估指標 / 結果
(3) Postma等人 2004, 荷蘭	阿姆斯特丹 來自少數族 群 (Turkish, Maroccan) 的 兒童	(I) 大規模預防注射 (II) 小規模預防注射 /成本效果分析	增加成本效益比 (每避免掉一個A 肝感染) (I) / (II) : 11.2歐元 (cost-saving- 52.6)
二、B型肝炎			
(1) Grautz等人 1997, 西班牙	新生兒及 13歲青少年	(I) 12~13歲青少年 (II) 新生兒 (III) (I)+(II) (IV) (I)+B型肝炎帶原之孕 婦 (V) 無預防注射 /成本效果分析	增加成本效益比 (I) / (V) : \$850/QALY (II) / (V) : \$2,564/QALY (III) / (V) : \$1,170/QALY (IV) / (V) : \$820/QALY
(2) Ginsberg & Shouval 1992, 伊朗	<16歲	(I) 預防注射 (II) 無預防注射 /成本效益分析	(1) 僅含直接成本 效益 : 668.8×10^6 成本 : 336.7×10^6 效益 / 成本 = 1.88 (2) 包含生產力損失之 間接成本及效益 效益 / 成本 = 3.13 (3) 包括(2)+避免死亡效益 效益 / 成本 = 3.57
(3) Hung & Chen 2009, 台灣	嬰兒	(I) 全面注射 (II) 無預防注射 /成本效果分析&成本效 用分析	增加成本效果比 (I) / (II) : \$-14,190/LY (cost- saving) 增加成本效用比 (I) / (II) : \$-13,238/QALY (cost- saving)

	傳統敏感度分析影響變項 分析變項及臨界值分析	敏感度分析 機率性敏感度分析
注射率	無	
疫苗成本	10mg劑量 < \$0.6 20mg劑量 < \$1.9	無
無	無	無
注射率	無	蒙地卡羅成本效果比之C-E平面圖及接受曲線發現落於第四象限 (cost-saving) 的機率為100%

傳染病種類	目標族群	比較方案 /分析方法	評估指標 / 結果
三、百日咳			
(1) Beutels等人 1999, 義大利	新生兒施打疫 苗追蹤至6歲	(I) 90%注射率 (II) 80%注射率 (III) 70%注射率 (IV) 60%注射率 (V) 50%注射率 (VI) 0%注射率 /成本效果分析及 成本效益分析	1. 包含間接成本 成本效果分析： (以(VI)作為基礎組) (I) Dominant (II) Dominant (III) Dominant (IV) Dominant (V) Dominant 成本效益分析： 增加效益成本比 (V) / (VI) : 1.21 (IV) / (V) : 1.46 (III) / (IV) : 2.15 (II) / (III) : 2.65 (I) / (II) : 2.80 2. 僅包含成本 (1) 成本效果分析： (以(VI)作為基礎組) (I) 2,064 (II) 1,721 (III) 766 (IV) Dominant (V) Dominant (2) 成本效益分析： (V) / (VI) : 0.83 (IV) / (V) : 1.00 (III) / (IV) : 1.37 (II) / (III) : 1.64 (I) / (II) : 1.69
(2) Tormans等人 1998, 德國	1-6歲小孩	(I) 非細胞疫苗注射率90% (II) 非細胞疫苗注射率45% (III) 全細胞疫苗注射率45% (IV) 注射率0% /成本效果分析及 成本效益分析	成本效果分析： (以(VI)為基礎組) (II) 6,597 (III) 6,597 (IV) 4,314 成本效益分析： 效益/成本比 (I) / (IV) : 4.46 (II) / (IV) : 4.47 (III) / (IV) : 6.83

傳統敏感度分析影響變項	敏感度分析
分析變項及臨界值分析	機率性敏感度分析

折扣率

無

無

- (1) 疫苗功效
- (2) 注射率
- (3) 族群免疫力
- (4) 間接成本

- (1) 非細胞疫苗成本 <14.57馬克
- (2) 若考慮間接成本則即使非細胞疫苗成本高達40馬克仍舊比全細胞疫苗具成本效益

無

傳染病種類	目標族群	比較方案 / 分析方法	評估指標 / 結果
(3) Greer等人 2011, 加拿大	小兒科加護病房醫療照護人員	(I) 再接再種率95% (II) 再接再種率75% (III) 再接再種率50% (IV) 再接再種率25% (V) 再接再種率0%	成本效益分析： 成本/QALY比 (I)/(V)：\$108,900 (II)/(V)：\$103,583 (III)/(V)：\$35,658 (IV)/(V)：\$-16,718

四、麻疹

(1) Louise等人 1992, 加拿大	18個月-18歲 或5-18歲	(I) 18個月第二劑MMR+ 大量18個月+8歲MR (II) 5歲時MMR第二劑+5-18 歲時追加MR (III) 只有18個月時第二劑 MMR (IV) 5歲時第二劑MMR但未 大量追加 (V) 只注射一劑 /成本效益分析	成本效益分析： (I)/(V)：2.61 (II)/(V)：2.93 (III)/(V)：3.58 (IV)/(V)：4.31
---------------------------	--------------------	--	---

(2) Eric等人 1990, 美國	以學校為基礎 的病例對照研 究，共185人	(I) 所有學生均注射 (II) 1980年前注射疫苗 (III) 出生15個月前注射疫苗 (IV) 出生12個月前注射疫苗 /成本效果分析	增加成本效益比： (以(VI)為基礎組) (I)/(IV)：\$10,469 (II)/(IV)：\$ 7,015 (III)/(IV)：\$ 2,629
------------------------	-----------------------------	--	---

五、水痘

(1) Huse 1994, 美國	15個月~30歲	(I) 施打疫苗 (II) 不施打疫苗 /成本效益分析	從健康照護觀點之成本： (I) 施打疫苗\$4.9×10 ⁶ (II) 不施打疫苗\$1.7×10 ⁶ 從社會觀點之成本： (I) 施打疫苗\$5.4×10 ⁶ (II) 不施打疫苗\$12.0×10 ⁶ B/C：0.36 (健康照護觀點) 2.45 (社會觀點)
----------------------	----------	-----------------------------------	---

傳統敏感度分析影響變項	敏感度分析
分析變項及臨界值分析	機率性敏感度分析

當GDP < \$39,000 部份落於第四象限具成本效益 (cost-saving)，部份具高度成本效益。
若達3倍GDP (\$117,000) 時，皆具成本效益 (cost-effective)

25%再接種率其增加成本效果比大部份落於第四象限 (Cost-saving)，其餘再接種率策略是符合成本效益的並無真正進行蒙地卡羅成本效果比之C-E圖及接受曲線圖

- (1) 涵蓋率
- (2) 大量追加時
疫苗行政成本
- (3) 大量追加時
MR之成本
- (4) 控制爆發流行
時之成本
- (5) 折扣率

無

無

- (1) 不同疫苗的使用
- (2) 不同疫苗的效能
- (3) 單一麻疹抗原
- (4) 假設爆發性流行
在第二代即終止

無

無

無

無

無

傳染病種類	目標族群	比較方案 /分析方法	評估指標 / 結果
(2) Lieu 1994, 美國	0歲~30歲	(I) 施打疫苗 (II) 不施打疫苗 /成本效益分析	從健康照護觀點之成本： (I) 施打疫苗 9.8×10^7 (II) 不施打疫苗 9.0×10^7 從社會觀點之成本： (I) 施打疫苗 14.6×10^7 (II) 不施打疫苗 52.9×10^7 B/C: 0.9 (健康照護觀點) 5.4 (社會觀點)
(3) Lenne等人 2006, 西班牙	1-2歲幼兒	(I) 1-2歲全面預防注射 (II) 1-2歲幼兒全面預防注射 +開辦當年2-11歲追加 注射 (III) 無預防注射	採社會觀點時： (I) 及(II) 相對於(III)均為成本降 低且效益增加。 採健康照護體系觀點時： (I)/(III) 其增加成本效果比為 3,982歐元/LYG (II)/(III) 增加成本效果比 其增加成本效果比為13,312歐元/ LYG。
六、b型嗜血桿菌疫苗			
(1) Haruis等人 1994, 澳洲	2、4及 12個月小孩	(I) 預防注射 (II) 無預防注射 /成本效用分析	增加成本效用比 (I)/(II) : \$1,965/QALY
(2) Hay等人 1990, 美國	18個月小孩	(I) 預防注射 (II) 無預防注射 /成本效益分析	效益/成本比 (I)/(II) : 3.57
(3) Broughton 2007, 印尼	1歲幼兒	(I) 1-2歲全面預防注射 (II) 無預防注射	疫苗價格採6.68美元/劑時(I)/ (II)其增加成本效果比為67美元/ DALY: 採1.10美元/劑時其成本降 低且效益增加。
七、肺炎鏈球菌			
(1) Diez-Domingo等 人2011, 西班牙	嬰幼童	(I) 13價疫苗(2+1劑) (II) 無預防注射 /成本效果分析	增加成本效果比 (I)/(II) : 12,794歐元/LYG 增加成本效用比 (I)/(II) : 10,407歐元/QALY

傳統敏感度分析影響變項		敏感度分析 機率性敏感度分析
分析變項及臨界值分析		
無	無	無
成本、折扣率、疫苗功效、追蹤期間	無	成本部分由均等分布抽樣，並進行10,000次模擬但其結果未以真正進行蒙地卡羅成本效果比之C-E圖及接受曲線圖呈現。
疫苗成本	無	無
(1) 注射率 (2) 疫苗功效	無	無
致死率、發生率、疫苗功效、治療成本	支付意願為1,280美元/DALY時，要具成本效益，疫苗價格需≤30美元/劑	疫苗價格採6.68美元/劑時 (I)/(II)其增加成本效果比，10,000次模擬結果所得到增加成本效果比的95%信賴區間為56.1-77.1美元/DALY
集團免疫效果、菌種代換率、疫苗成本、涵蓋率、肺炎發生率、肺炎住院成本、疫苗功效、簡單和複雜的AOM的成本及發生率	無	無

傳染病種類	目標族群	比較方案 /分析方法	評估指標 / 結果
(2) Rozenbaum 等人 2010, 荷蘭	嬰兒	(I) 7價疫苗 (II) 10價疫苗 (III) 13價疫苗 (IV) 無預防注射 /成本效果分析	增加成本效用比 三劑 (2+1) (I) / (IV) : 113,891 歐元/QALY (II) / (IV) : 99,151 歐元/QALY (III) / (IV) : 91,705 歐元/QALY 四劑 (3+1) I) / (IV) : 59,937 歐元/QALY (II) / (IV) : 52,947 歐元/QALY (III) / (IV) : 50,042 歐元/QALY
八、A型流行性感冒/H1N1			
(1) Wang 等人 2004, 台灣	65歲以上老人	(I) 施打老人流感疫苗 (II) 不施打老人流感疫苗	增加成本效益比 (I) / (II) : \$3,899/避免一個死亡 \$309/LYG
(12) Marchetti 等人 2006, 義大利	6至60個月兒童	(I) 6至60個月兒童施打疫苗 (II) 6至24個月兒童施打疫苗 (III) 無疫苗注射	社會觀點之增加成本效益分析 (I) / (III) : 優勢策略 (II) / (III) : 優勢策略
九、人類乳突病毒 (HPV) 疫苗			
Rogoza 等人 2009, 荷蘭	12歲	(I) HPV(16/18型)疫苗 + 子宮頸抹片篩檢 (II) HPV(16/18型)疫苗 + 無子宮頸抹片篩檢 /成本效果分析	增加成本效益比 (I) / (II) : 22,700 歐元

傳統敏感度分析影響變項		敏感度分析 機率性敏感度分析
分析變項及臨界值分析		
致死率、疫苗功效、直接成本、間接成本、效用值	無	<p>以接受曲線呈現支付意願 WTP為8,000歐元/QALY時，10價及13價疫苗具成本效益的機率均達100%；7價疫苗則 <40%</p> <p>WTP為16,000歐元/QALY時：7價疫苗亦可達80%的機率</p>
考慮外加成本（包括治療其他疾病成本）	考慮外加成本增加成本效益比 (I) / (II)：\$8,749/避免一個死亡 \$695/LYG	無
年齡	無	<p>社會觀點下當使用者願付成本以接受曲線圖分析支付意願額為50,000歐元，為對6至60個月或對6至24個月兒童施打疫苗策略分別對不打疫苗策略有89%及90%機會具成本效益。</p>
(1) 折扣率 (2) 疫苗價格	<p>(1) 疫苗80歐元則ICER改善為17,900歐元</p> <p>(2) 折扣率4% ICER為84,200歐元。折扣率1.5% ICER為20,100歐元</p>	<p>以接受曲線圖分析22,000歐元開始具有成本效果，當23,000歐元時可高達95%具成本效益</p>

傳染病種類	目標族群	比較方案 / 分析方法	評估指標 / 結果
(2) Demarteau 等人 2012, 台灣	12歲	(I) 兩價HPV疫苗 (II) 四價HPV疫苗	增加成本效益比 (I)/(II): 落於第四象限 (cost-saving) 即多救768 QALY且少花費新台幣11,643,196元
(3) Chen 等人 2011, 台灣		(I) 每三年作一次子抹 (II) 每5年作子抹及HPV檢測 (III) 每3年作子抹及HPV檢測 (IV) HPV疫苗及每3年作子抹 (V) 每年作子抹	增加成本效益比 (V)/(I): 31,698美金 (III)/(I): 36,627美金 (IV)/(I): 44,688美金

六、疫苗經濟評估結論及展望

本章先介紹疫苗經濟評估重要性，再導入經濟評估基本概念並介紹傳統及新穎隨機模式之成本效益分析，並利用水痘疫苗預防注射示範兩種經濟評估應用實例，最後選擇部份過去有關疫苗經濟評估之實證結果說明疫苗經濟評估之應用。其中值得注意的是在疫苗經濟評估中，間接成本對於結果之影響相當大，例如在B型肝炎疫苗及水痘疫苗接種考慮間接成本與否對於結果影響相當大，除此，折扣率及敏感度分析及臨界值分析也對於醫療經濟評估推論相當重要，而且對於不確定性之處理已由傳統之一維及二維敏感度分析採取以統計機率分布之隨機敏感度分析，最後在比較不同方案使用增加成本效益比或效益 / 成本比或效益 - 成本淨差來表示不同方案比較之邊際效用，且在隨機敏感度分析上使用蒙地卡羅C-E圖及接受曲線來評估在不同支付意願下各種疫苗策略其成本效益之機率。希望透過本章之介紹可以讓沒有正式受過衛生經濟訓練之醫療人員可以了解如何使用及應用實證評估結果。雖然過去疫苗經濟評估已有一些實證結果，而且對不確定性處理也開始重視，不過若要使經濟評估更加科學化，可能必須發展更具數量評估方法摘要如下：

傳統敏感度分析影響變項 分析變項及臨界值分析		敏感度分析 機率性敏感度分析
疫苗功效	無	以蒙地卡羅成本效果比之C-E圖分析(I)/(II)有98.2%會落於第四象限(cost-saving)
(1)疫苗價格 (2)疫苗功效	當每3年作子抹及HPV檢測策略，HPV疫苗價格低於250美金時，68%具有成本效益	以接受曲線圖分析具有成本效益 (V)/(I)：65.52% (III)/(I)：52.08% (IV)/(I)：35.84%

1. 發展精確及複雜之疾病進展在無預防注射介入模式下，模擬疾病自然病史及傳染病發生率如何隨年齡變化不同而不同，在一些經濟評估中會使用馬可夫模式來模擬每個人其一生中自然病史之發展即是其中一例，此部份因牽涉到較複雜數學模式，所以研究仍然偏少，這對於慢性傳染病之疫苗經濟評估可能相當重要。
2. 發展效用測量方法，如使用目視尺度、標準競賽法及時間交易法來正確反應各個疾病狀態或結果之效用，這一部份在疫苗經濟評估中即使在近年來之隨機模式中仍然較缺乏，在將來的研究中可以再多加強。
3. 疫苗經濟評估若使用成本效益應加入所謂付費意願之效益測量，這在水痘及其他一些自費性疫苗經濟評估相當重要。
4. 透過傳統臨界值分析仍然可以得到許多決策分析上之指標，例如水痘疫苗成本小於多少金額，實施全面施打會具成本效益，但如果可以善加利用新穎隨機模式中之接受曲線分析則可以提供多種政策在不同支付意願額(WTP)下之比較及決策。

最後希望透過成本效果/效用分析及成本效益分析，在資源有限情況下並考慮許多不確定性之情境下，提供疫苗預防注射在不同健康及非健康政策之優先性。

【作者簡介】

陳秀熙

◎現職

國立臺灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所教授

◎學歷

英國劍橋大學生物統計博士

◎經歷

國立臺灣大學公共衛生學系主任

國立臺灣大學生物醫學統計諮詢中心主任

芬蘭坦沛雷大學公共衛生學院客座教授



嚴明芳

◎現職

臺北醫學大學口腔衛生學系助理教授

◎學歷

英國倫敦大學生物統計博士

◎經歷

國立台灣大學博士後研究員



陳立昇

◎現職

臺北醫學大學口腔衛生學系助理教授

◎學歷

國立陽明大學公共衛生博士

◎經歷

彰化基督教醫院研究部副研究員



范靜媛

◎現職

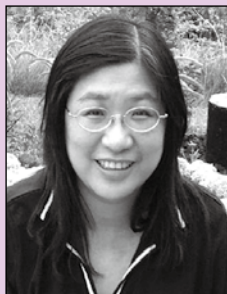
開南大學健康產業管理系系助理教授

◎學歷

國立臺灣大學醫療機構管理博士

◎經歷

國立臺灣大學醫學院及公共衛生學院博士後研究員



邱月暇

◎現職

長庚大學管理學院醫務管理學系助理教授

◎學歷

國立陽明大學公共衛生博士

◎經歷

臺灣大學公共衛生學院博士後研究員
芬蘭坦浦雷大學公共衛生學院博士後研究員



【參考文獻】

1. Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Inter Med* 1993;118:298-306
2. Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ* 1994;3:95-104.
3. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic Analysis of Cost-Effectiveness Models: Choosing between Treatment Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease. *Medical Decision Making* 2002a;22:290-308
4. Briggs AH, O'Brien BJ, Blackhouse G. Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health*, 2002b;23:377-401.
5. Broughton EI. Economic evaluation of Haemophilus influenzae type B vaccination in Indonesia: a cost-effectiveness analysis. *J Public Health (Oxf)* . 2007 Dec;29 (4) :441-8.
6. Chen MK, Hung HF, Duffy S, Yen AM, Chen HH. Cost-effectiveness analysis for Pap smear screening and human papillomavirus DNA testing and vaccination. *J Eval Clin Pract.* 2011 Dec;17 (6) :1050-8.
7. Das A. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. *Hepatology* 1999;29:548-552.
8. Demartean N, Tang CH, Chen HC, Chen CJ, Van Krieking G. Cost-effectiveness analysis of the bivalent compared with the quadrivalent human papillomavirus vaccines in Taiwan. *Value Health*. 2012 Jul-Aug;15 (5) :622-31.
9. Doorslaer EV, Tormans G, Damme PV. Cost-effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers. *J Med Virol* 1994;44:463-469
10. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods of the economic evaluation on health care programmes.* Oxford: Oxford University, 1997
11. Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. *J Infect* 1996;32:197-204
12. Garuz R, Torrea JL, Amal JM, Forcen T, Trinxet C, Anton F, Antonanzas F. Vaccination against hepatitis B virus in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 1997;15:1652-1660
13. Ginsberg GM, Berger S, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *WHO* 1992;70:757-767

14. Ginsberg GM, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide neonatal inoculation programme against hepatitis B in an area of intermediate Endemicity. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:587-594
15. Greer AL, Fisman DN. Use of models to identify cost-effective interventions: pertussis vaccination for pediatric health care workers. *Pediatrics*. 2011 Sep;128 (3) :e591-9.
16. Harris A, Hendrie D, Bower C, Payne J, Klerk N, Stanley F. The burden of Haemophilus influenzae type b disease in Australia ana an economic appraisal of the vassine PRP-OMP. *Med J Aust* 1994;160:483-488.
17. Hay JW, Daum RS. Cost-benefit analysis of Haemophilus influenzae type b prevention: conjugate vaccination at eighteen months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:246-252.
18. Hung HF, Chen TH. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the long-term effect of universal hepatitis B vaccination: an experience from Taiwan with high hepatitis B virus infection and Hepatitis B e Antigen positive prevalence. *Vaccine*. 2009;27 (48) :6770-6.
19. Huse DM, Meissner HC, Lacey MJ, Oster G. Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994;124:869-874.
20. Jonsson B. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. *Postgraduate Med J* 1987;63, (Supl. 2) :27-32
21. Koplan JP, Prebuld SR. A benefit-cost analysis of mumps vaccine. *Am J Dis Child* 1982;136:362-364
22. Krahn M, Guasparini R, Sherman M, Detsky AS. Costs effectiveness of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. *Am J Public Health* 1998;Vol 88 No11:1638-1644
23. Lenne X, Diez Domingo J, Gil A, Ridao M, Lluch JA, Dervaux B. Economic evaluation of varicella vaccination in Spain: results from a dynamic model. *Vaccine*. 2006 17;24 (47-48) :6980-9.
24. Lieu TA, Black SB, Rieser N, Ray P, Lewis EM, Shinefield HR. The cost of childhood chickenpox: parents' perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:173-177
25. Littenberg B, Ransohoff DF. Hepatitis B vaccination: Three decision strategies for the Individual. *Am J Med* 1984;77:1023-1026

26. Mangtani P, Hall AJ, Normand CEM. Hepatitis B Vaccination: The cost-effectiveness of alternative strategies in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:238-244
27. Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin*. 2007 Jan-Feb;3 (1) :14-22.
28. Mauskopf JA, Bradley CJ and French MT. Benefit-cost analysis of hepatitis B vaccine programs for occupationally exposed workers. *J Occup Med* 1991;33:691-698
29. Myers RP, Gergor JC, Marotta PJ. The cost-effectiveness of Hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:834-839
30. O'Connor JB, Imperiale TF, Singer ME. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A vaccination strategies for adults. *Hepatology* 1999;30:1077-1081
31. Pelletier L, Chung P, Duclos P, Manga P, Scott J. A benefit-cost analysis of two-dose measles immunization in Canada. *Vaccine* 1998;16:989-996
32. Postma MJ, Bos JM, Beutels P, Schilthuis H, van den Hoek JA. Pharmaco-economic evaluation of targeted hepatitis A vaccination for children of ethnic minorities in Amsterdam (The Netherlands) . *Vaccine*. 2004;22 (15-16) :1862-7.
33. Rogoza RM, Westra TA, Ferko N, Tamminga JJ, Drummond MF, Daemen T, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands. *Vaccine*. 2009 Jul 30;27 (35) :4776-83.
34. Rozenbaum MH, Hoek AJ, Hak E, Postma MJ. Huge impact of assumptions on indirect effects on the cost-effectiveness of routine infant vaccination with 7-valent conjugate vaccine (Prevnar) . *Vaccine*. 2010;28 (12) :2367-2369
35. Spiegelhalter DJ, Best NG. Bayesian approaches to multiple sources of evidence and uncertainty in complex cost-effectiveness modelling. *Stat Med* 2003;22:3687-709.
36. Tormans G, Damme PV, Carrin G, Glaraand R, Eylenbosch W. Cost effectiveness analysis of prenatal screening and vaccination against hepatitis B virus - the case of Belgium. *Sec. Sci Med* 1993;37:173-181
37. Villa GD, Sepe A. Immunization programme against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness. *Vaccine* 1999;17:1734-173
38. Willan AR, Briggs AH, Hoch JS. Regression methods for covariate adjustment and subgroup analysis for non-censored cost-effectiveness data. *Health Econ* 2004; 13: 461-75.

發展中的新疫苗

鄭嘉琪 詹珮君 吳秉昇 李建德 黃立民

人類與微生物的戰爭仍持續進行中，尚未看到終點。因此新疫苗的發展仍是目前感染症防治的主流。由於我們對微生物致病機轉與免疫學的瞭解不斷進展，因此新疫苗的發展一直有進展。本章將介紹數種有潛力的疫苗，在可預見的將來，這些疫苗可能會完成人體試驗，成為成熟上市的疫苗。隨著這一天的到來，象徵我們在與微生物的戰爭中又跨出一大步。

一、B型鏈球菌

(一) 病原

B群鏈球菌（Group B streptococcus, GBS）為兼性厭氧革蘭氏陽性鏈球菌，在固體培養基上形成小的灰白色菌落。GBS在Lancefield鑑定分類上屬B群，故名為B群鏈球菌。在實驗室的鑑定上尚包括：在血液培養基呈現 β 溶血、對bacitracin和trimethoprim-sulfamethoxazole有抗藥性、缺乏bile esculin的水解作用、以及cAMP（cyclic adenosine monophosphate）factor的表現。

B群鏈球菌依據莢膜多醣體（capsular polysaccharides, CPS）的不同而有不同的血清型（serotype），CPS也是重要的致病因子並會誘發免疫抗體的產生。到目前為止，已有9種血清型被鑑定出來，包括Ia、Ib、II、III、IV、V、VI、VII、和VIII。

（二）致病機轉

B群鏈球菌通常存在於人體的腸胃道、產道和泌尿道，至於如何從帶原變成侵入性的疾病，其致病機轉目前仍然不是很清楚，有研究指出GBS可能是藉由侵犯肺泡組織進到血液。

已知某些GBS致病因子和侵襲性疾病的發生有相關聯，其中以莢膜多醣體最為重要。研究顯示GBS莢膜多醣體的唾液酸（sialic acid），在缺乏抗體的情況下，可防止補體路徑（alternative complement pathway）的活化，進而保護病原體不被中和吞嚥掉（opsonophagocytosis）。其他可能的致病因子包括表面蛋白（surface protein，幫助黏附至宿主細胞上）、C5a peptidase（可抑制多型性白血球的徵召）、及 β 溶血素（hemolysin）等。

（三）臨床疾病

1. 新生兒的感染

大約有5~40%的育齡婦女身上帶有GBS菌落，絕大多數沒有症狀，但是卻有一半的新生兒會在生產過程中得到此菌，新生兒感染後的發病率為1~2%左右；另外則有極少數的新生兒是在子宮內即經由胎盤的血流而受到感染。

新生兒GBS感染可以分為早發型（early onset，指出生後到一週內發病）及晚發型（late onset，指出生後一週到三個月內發病）。早發型GBS感染與破水時間的長短有相關，而晚發型GBS感染則與垂直感染或在出生後與母親、或其他人的接觸有相關。

目前研究發現，容易發生新生兒感染B群鏈球菌的危險因子，除了孕婦本身在產道或泌尿道帶有菌落外，還包括：產婦發燒、早期破水超過18個小時、早產、產婦小於20歲、以及上一胎的寶寶發生過B群鏈球菌感染之孕婦。

臨床上發病的新生兒，可能出現輕重不一的症狀，如：呼吸較費力、喝奶量減少、嘔吐、嗜睡或不安、體溫過低或過高等等，並且有可能進展到呼吸窘迫、肺炎、腦膜炎，或是敗血症，致死率可以高達20~40%，而存活的寶寶當中，將近一半會留下神經系統の後遺症。

早發型GBS感染幾乎都有菌血症，其中1/3至1/2有肺炎及呼吸窘迫的表現，1/3有腦膜炎的表現。晚發型GBS感染大多以腦膜炎來表現，而且大部分與血清型III有關。

2. 成年人的感染

多數成年人B群鏈球菌的感染與懷孕和分娩有關。周產期發燒為最常見的表現，有時伴隨著子宮內膜炎（endometritis）或絨膜羊膜炎（chorioamnionitis），其血液培養及陰道拭子培養常為陽性。

此外，老年人及免疫缺乏者，如糖尿病及癌症患者也是易受感染的一群，常以蜂窩性組織炎、軟組織（包括感染性糖尿病皮膚潰瘍）的感染、泌尿道感染、肺炎、心內膜炎、和細菌性關節炎來表現。

（四）疫苗發展現況

在預防新生兒GBS感染上，美國疾病管制局（center of disease control, CDC）建議所有孕婦，應於懷孕35~37週間，接受陰道和肛門直腸的B群鏈球菌篩檢，篩檢陽性的準媽媽們，在分娩過程中給予預防性抗生素治療（chemoprophylaxis）；如果細菌培養的結果未知，可觀察待產過程有無發燒或破水時間過久的情形，

決定是否給予靜脈注射抗生素。至於來不及做篩檢就已經生產的孕婦，則根據危險因子的有無，分別對新生兒作不同處理。分娩過程中給予預防性抗生素治療可以降低75%早發型新生兒GBS感染，不過，對於晚發型新生兒GBS感染的預防卻沒有太大的幫助。臺灣目前也開始推廣孕婦接受B群鏈球菌篩檢，以預防新生兒發生B群鏈球菌感染。

此外，建議一般女性接受疫苗以降低GBS的帶原；準媽媽在懷孕第三妊娠期接受疫苗，產生抗體並通過胎盤保護胎兒，是另一個發展中的策略。

鏈球菌的莢膜多醣體可誘發血清型專一性的免疫生成，但試驗顯示一般人對多醣體抗原之免疫反應不佳，若發展蛋白結合型疫苗（protein-conjugated）則可提高免疫反應。目前常被使用的結合蛋白為破傷風類毒素（tetanus toxoid，TT）、或從鼻腔內給予重組的霍亂毒素次單元B（recombinant cholera toxin B subunit）以增強黏膜抗體的反應、或GBS表面抗原，如C5a peptidase、C protein、LmbP（laminin binding protein）、Sip（surface immunogenic protein）、LrrG（Leucine-rich repeat protein）。根據WHO 2006年資料指出目前在臨床第一期及臨床前期階段的疫苗種類詳列於〈表一〉。其中二價Ia和Ib PS-TT蛋白結合疫苗在婦女受試者無不良反應且呈現與劑量相關（dose dependent）的抗體反應。而血清型III PS-TT 蛋白結合疫苗在第三妊娠期懷孕婦女身上無不良反應且產生的PS專一性抗體能通過胎盤給予胎兒，且在新生兒2個月大時仍能偵測到此抗體。Microscience（美國）和 Intercell（英國）正發展以表面蛋白質作成的疫苗。

近年來，基因學與蛋白質學的進步也應用在疫苗的發展上，而相對於前述傳統製作疫苗方法的耗時，此應用使疫苗的發展更有效率。

發展B群鏈球菌疫苗的主要困難在於不同的地區有不同的流行血清型的分布；適合歐洲或美洲人的疫苗可能不適合亞洲人。另一個阻礙為臨床試驗第三期的進行有其困難度。因為對新發展的疫苗可能會造成先天缺陷的懼怕及隨後的責任，使疫苗要在孕婦身上施打變得困難。

表一、B群鏈球菌臨床第一期及臨床前期階段的疫苗種類

(WHO 2006年二月)

疫苗種類	製藥公司或研發群	研發階段
血清型Ia，Ib結合型疫苗	NIH	臨床第一期
血清型III結合型疫苗	NIH；Baxter	臨床第一期（孕婦）
新型膜蛋白次單元疫苗	Microscience；Intercell	臨床前期

*NIH, national institute of health of the U.S.

【參考文獻】

1. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. Nat Rev Microbiol. 2006 Dec;4 (12) :932-42.
2. Vaccines under development: group B streptococcus, herpes-zoster, HIV, malaria and dengue. J Pediatr (Rio J) . 2006 Jul;82 (3 Suppl) :S115-24.
3. Cherry JD. Adenoviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:1158-1169
4. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_bacterial/en/index6.html
5. http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/Status_Table.pdf

二、結核病疫苗

過去的十年中，可能成爲進入臨床試驗的抗結核疫苗新藥，在鼠及豬爲主的動物實驗中，展現出它們的潛力。這樣的發展速度是可喜的！在抗結核疫苗的發展中，仍然得面對諸多限制，例如沒有真正可以作爲暴露後接種疫苗效果評估的動物模式，沒有潛在性感染的模式可用，也沒有已存在的安全性或毒性的標準模式。上述模式都是這些新疫苗要能進行大規模臨床試驗，是否能成功的重要關鍵。先介紹目前使用的卡介苗的歷史和困境，再簡短地介紹目前最可能成爲進入臨床試驗或已經在進行臨床試驗的抗結核疫苗新藥，最後討論一下抗結核疫苗，需要哪些要件，才能成功。

根據世界衛生組織的估計，超過64個國家實施新生兒卡介苗接種的政策，來保護幼兒得到嚴重的結核病（腦膜炎、粟粒型結核），而超過167個國家施打卡介苗。從1921年卡介苗被發明到1961年世界衛生組織大力推薦目前所使用的乾粉型卡介苗，卡介苗的疫苗株在世界各地不斷地繼代培養，自然就會有不同的型別。主要分成Tokyo株（同一類的還有Moreau, Russia和Sweden）和Pasteur株（同一類的還有Copenhagen, Glaxo和Tice）兩種。前者分泌大量的MPB70，在IS6100有兩套嵌入序列，且擁有methoxymycolate和MPB64基因。後者不太分泌MPB70，僅有一套IS6100嵌入序列，且沒有methoxymycolate和MPB64基因。臺灣使用的卡介苗爲Tokyo株的子代。根據2004在JAMA發表的一個長達六十年的世代追蹤，發現單一劑的卡介苗接種，保護力在五、六十年後，仍然在接種及非接種組達統計上的顯著差異。然而卡介苗的缺點在於，對於最常見的「肺」結核，保護力差異極大，在不同的研究中，甚至可以從馬拉威的完全沒有保護力，到英國的80%。即便如此，卡介苗還是目前世界上最廣爲使用的疫苗之一，也是中高結核盛行率國家，國家結核防治策略重要的一環。

新一代的疫苗的設計分成三類，以下逐一舉例說明：

- (一) 次單元疫苗 (subunit vaccine)，選用具有激起免疫效果的結核抗原來做，在此介紹三種。第一個進入人類臨床試驗的疫苗是使用結核桿菌的72F蛋白所做的次單元重組疫苗 (GSK M72)，在豬的實驗證實比卡介苗的保護力還好，2010年已由藥廠執行第二期臨床試驗。第二種是由三個重要抗原85A, 85B, and TB10.4結合並使用adenovirus作載體的疫苗 (AERAS-402 / Crucell Ad35)，目前已經進入第二期 (phase II b) 臨床試驗。第三種用Ankara重組修飾過的 (recombinant modified) vaccinia病毒做結核桿菌Ag85A抗原的載體，稱為MVA-85A (MVA85A / AERAS-485)，對於接受過卡介苗刺激的宿主在肺的淋巴節產生強烈的免疫反應，目前也已經進入第二期 (phase II b) 臨床試驗。此外，由HyVac4 (H4) (其實就是85B及TB10.4的結合蛋白) 目前在第一期臨床試驗的疫苗 (SSI HyVac4 / AERAS-404)，上述多種疫苗都以「卡介苗追加」為發展策略。
- (二) 重組卡介苗疫苗，利用基因重組替卡介苗加掛上強有力的抗原，使宿主產生的免疫反應更有效力，此類候選疫苗包括表現結核桿菌Ag85B的重組卡介苗疫苗，目前已進入第一期臨床試驗。還有兩個起步較慢，但頗有潛力的rBCG:RD1及rBCG-hly。同樣外掛抗原，前者是將卡介苗已缺失掉，能分泌ESAT-6的RD1基因與卡介苗重組，後者則是利用李斯特菌 (*L. monocytogenes*) 的listeriolysin打洞的特質 (VPM-1002)，幫助卡介苗原本缺失的尿素酶 (urease) 基因，表現給第一類MHC (major histocompatibility complex)。目前後者已在歐洲進行第一期臨床試驗。
- (三) 第三類為去活性的結核桿菌疫苗，此類的代表疫苗 (如：

phoP) 單一基因突變 (使之不活化以減少結核桿菌的侵襲性) 及營養體突變 (結核桿菌H37Rv株將lysA及panCD兩個基因刪除), 目前在動物實驗都有不錯的表現。

新一代的疫苗必須要考慮到以下四個點才有機會成功: 一、要比自然感染結核桿菌所產生的免疫反應更強才能提供足夠的保護力。二、有1/3的人口已被結核桿菌感染, 所以必須要能預防發病且具免疫療效的。三、由於有相當數量的病人同時有HIV和結核桿菌的感染, 新一代的疫苗必須至少與卡介苗一樣的低致病率, 才夠安全。四、必須要在已施打過卡介苗的族群進行測試成功。我們衷心地期盼隨著世界衛生組織2006提出之終止結核夥伴聯盟, 更多的經費人力投入結核疫苗的發展, 在未來的十年內, 提供有效且安全的疫苗, 讓結核病也能像其他幾個重要的流行病一樣, 因為疫苗的使用而達到全球控制結核病的目標。

【參考文獻】

1. World Health Organization. W. H. O. statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. Bull WHO 1995; 73: 805–806.
2. World Health Organization. Joint statement. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. Wkly Epidemiol Rec 1987; 62: 297–299.
3. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Longterm efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. JAMA 2004; 291: 2086–2091.
4. Black GF, Weir RE, Floyd S, et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies. Lancet 2002; 359: 1393–1401.
5. Martin C. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? Eur Respir J 2005; 26: 162–167
6. Orme IM. Preclinical testing of new vaccines for tuberculosis: A comprehensive review. Vaccine 2006; 24: 2–19
7. Martin C. Tuberculosis vaccines: past, present and future. Curr Opin Pulm Med 2006; 12: 186–191.
8. Website of The Aeras Global TB Vaccine Foundation. <http://www.aeras.org/portfolio/index.php>. accessed on 2011/3/1

三、登革熱疫苗

登革熱為世界上分佈最廣的病媒傳染疾病（vector-born disease）之一，估計每年約有五千萬至一億人口感染登革熱，而超過五十萬人為嚴重感染，亦即登革出血熱（dengue hemorrhagic fever, DHF）及登革休克症候群（dengue shock syndrome, DSS）。登革出血熱及登革休克症候群之死亡率約為1%，主要病例集中於嬰幼兒，其發生時間有兩個高峰，其一為年齡6~9個月仍有母親抗體存在時感染登革熱，其二為之前曾感染過而此次又感染不同登革熱血清型的幼童。這些臨床上的觀察都說明了，之前不同血清型登革熱的抗體存在，可能在之後再次感染而產生登革出血熱及登革休克症候群的致病機轉中，扮演了一定的角色。

目前可能造成登革出血熱及登革休克症候群的免疫機轉，包括有：

（一）抗體加強理論（antibody enhancement hypothesis, ADE）

登革熱病毒具有四種血清型，所謂血清型的分類乃是根據能中和病毒的抗體來進行病毒分類，這類的抗體並無交叉保護力（cross-protection）。事實上在感染登革熱後，另外會有許多不具保護力的抗體產生，如針對外套膜蛋白（envelop protein）及非結構性蛋白（NS1及NS3）之抗體，此類抗體則在不同血清型之病毒中具有交叉反應。所謂抗體加強現象，指的是某些病毒抗體（如外套膜蛋白抗體）與單核球表面的Fc γ 接受器同時存在時，反而會加強病毒與目標細胞之結合而增強感染。因此若有之前的抗體存在時，其後的登革熱病毒感染便可能加重病毒量並增加疾病嚴重度。然而這個現象雖然存在，卻不足以解釋所有的臨床觀察結果，可見登革熱之治病機轉可能受到多重因子影響（multifactorial process）。

（二）病毒本身的毒性

例如美洲病毒株DENV-2很少引起DHF或DSS，而亞洲病毒株較易引起DHS或DSS，至於病毒基因型與臨床癒後的關係至今仍不清楚。

（三）宿主反應

有些作者提出人類組織相容抗原型別（HLA）可能與DHF或DSS的好發有關，然而至今仍未找到具關聯性之基因位點。

（四）T細胞的角色

Rothman & Ennis提出T細胞活化可能會導致血漿滲漏（plasma leakage）的理論。當病毒蛋白分子由吞噬細胞（macrophage）呈現而激活T細胞後，便會產生大量的促進發炎之細胞激素（如IFN- γ 及TNF- α ），而活化的吞噬細胞則造成內皮細胞受損及血漿滲漏，而加重疾病的嚴重度。這一點可由DHF的病人含有較高量的血清細胞激素可以觀察到。T細胞可因對感染的反應而分成血清型專一性（serotype-specific）及交叉反應性（cross-reactive）T細胞，後者可能與第二次感染後造成嚴重疾病有關。如果第二次登革熱病毒感染後的抗體，主要來自第一次感染產生之具有交叉反應的記憶性B cell，則其產生的抗體對於第二次感染的病毒則親和力較弱，因而使得病毒清除減弱並增加免疫強度，此現象稱為「初次感染的抗原性之惡」（original antigenic sin）。這可能是另一個可以解釋登革熱致病的機轉。

（五）交叉反應抗體的誘發

嚴重的登革熱病毒感染會造成血清中IL-6的上升，進而使得內皮細胞之組織血漿酶原激酶（tissue plasminogen activator, tPA）上升，導致纖維蛋白（fibrin）的分解。另外因具有交叉反應之抗體的產生（如NS1-專一性抗體），也可能因自體免疫反應造成血管壞損。

針對此一威脅世界上三分之一人口的病毒感染，目前僅能從病媒蚊（埃及斑蚊，*Aedes aegypti*）控制著手，所得的成效短暫而有限。安全而有效登革熱疫苗接種或許是最好的解決方法，然而目前仍未發展出可用於人體的登革熱疫苗，原因在於登革熱病毒並不像傳統的黃色病毒疾病（flavivirus diseases），如黃熱病及日本腦炎一般，它不僅有四種血清型，並且感染後產生的抗體之間可能造成抗體加強反應（antibody enhancement），這就是為什麼一個成功的登革熱疫苗的條件，包括要能同時產生四種血清型的抗體，而且追加疫苗的時間點（timing of booster dose）必須要仔細估算，以免因上一劑疫苗所產生具保護力的中和抗體（neutralizing antibody）消失，而具交叉反應的加強抗體（cross-reacting enhancing antibody）仍然存在，而可能造成更嚴重的登革熱疾病。

目前登革熱疫苗發展的方向包括：

1. 活性登革熱減毒疫苗（live attenuated vaccine）

目前有泰國曼谷Mahidol大學（Aventis Pasteur）及美國Walter Reed Army Institute of Research（GlaxoSmithKline）兩個團隊，利用細胞株系列傳遞的方式進行活性減毒疫苗之研發。在接種兩劑後，於幼童身上約可得到四種血清型80~90%的血清陽轉（seroconversion）效果。然而是否減毒病毒會因突變而恢復毒性仍是一個問題。另外，不同血清型病毒及其產生的免疫反應之間，是否會產生相互干擾的現象而造成保護效果不完全或疾病嚴重度的惡化，仍有待觀察。

2. 基因改造登革熱病毒疫苗（genetically modified infectious virus clones）

目前有數種方式，包括使用以17D黃熱病疫苗病毒株作

為骨架，並以登革熱病毒之外套膜蛋白基因取代之改造病毒（ChimeriVax-Dengue, Aventis Pasteur），或使用基因工程突變的減毒登革熱病毒，其主要的問題仍在於是否會病毒重組而產生具毒性之病毒。

3. 登革熱病毒部分基因重組疫苗（genetic vaccination）

如利用減毒之腺病毒作為重組病毒載體，而為克服抗體加強反應，插入的登革熱病毒片段為非結構蛋白（NS1及NS3），保護效果及安全性有待評估。目前仍為實驗動物階段。

總而言之，因多種血清型及其引發的複雜免疫反應機轉仍不清楚，使得登革熱病毒疫苗經數十年的發展，仍然無法應用於臨床上。至少目前的趨勢是使用減毒疫苗多次接種，而疫苗中的四種血清型病毒的在體內的複製，及其引發的免疫反應，都必須能達成平衡。而非結構蛋白（NS1 and NS3）之抗體或許能避免如外套膜蛋白之抗體所引發之抗體加強現象，然而安全性仍需要更進一步的評估。

4. DNA疫苗

5. 類病毒粒子疫苗（virus-like particle（VLP）vaccines）

6. 純化之去活性疫苗（purified inactivated virus vaccines）

【參考文獻】

1. John R. Stephenson. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bull World Health Organ.* 2005;83（4）:308-14.
2. Julia S., John R., Alan B., Joachim H. Next generation dengue vaccines: A review of candidates in preclinical development. *Vaccine.* 2011;29:7276-84.

四、瘧疾疫苗

瘧疾 (malaria) 是因為感染瘧原蟲 (*Plasmodium genus: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae*) 而導致的嚴重急性傳染病。人類經由帶有瘧原蟲的瘧蚊 (*Anopheles*) 叮咬而感染，典型的表現除了高燒、發冷以及類似感冒的症狀外，還有因溶血所引起的貧血、血小板低下和肝脾腫大。特別是在懷孕婦女和幼童身上，惡性瘧原蟲 (*P. falciparum*) 的感染常引起腦部感染 (cerebral malaria)、低血糖、非心因性肺水腫、呼吸衰竭、代謝性酸中毒、腎衰竭以及休克等重症，致死率也隨之上升。相對於惡性瘧原蟲，間日瘧原蟲 (*P. vivax*) 和卵圓瘧原蟲 (*P. ovale*) 的感染多以反覆發熱所導致的貧血和脾臟腫大 (hypersplenism) 來表現。三日瘧原蟲 (*P. malariae*) 則以免疫複合體沈積產生的腎病症候群 (immune complex mediated nephritic syndrome) 為其特色。

瘧疾在全世界仍然是重要的衛生問題，每年估計全世界仍約有三到五億的病例，並造成約一百萬人（主要為孩童）的死亡。瘧疾盛行率高的地區，往往也是貧窮與經濟發展落後的地區，再加上近年來瘧原蟲和瘧蚊的抗藥性問題，在在使得全球的瘧疾防治持續受到關注。因此，對於有效對抗瘧原蟲疫苗的研究與開發，已經成爲一個迫切的課題。

瘧原蟲的生活史較其他原生動物複雜許多。在經由帶有瘧原蟲的雌蚊叮咬後，瘧原蟲的孢子體 (sporozoites) 進入血液，循血流至肝臟中，並在肝細胞中發育爲包含有多個裂子 (schizonts) 的營養體 (trophozoites)，此段稱爲前紅血球期 (pre-erythrocytic/liver stage)。直到肝細胞破裂後，這些裂子形成裂殖體 (merozoites) 並釋放至血液中，此時進入血液期 (blood

stage)：裂殖體在血液期藉著反覆感染紅血球增殖，也有些裂殖體會分化為雄雌配子 (gametocytes)，並藉由叮咬再度回到雌瘧蚊體內，結合形成合子 (zygotes) 後，在瘧蚊前腸 (foregut) 分化成卵囊 (oocyst)，最終卵囊裂解釋出孢子體，回到雌瘧蚊的唾腺中，才完成有性生殖期 (sexual stage) 及整個生活史。

疫苗的研發在過去幾十年來，一直難有突破的進展，主要也是根源於瘧原蟲複雜的生活史，使得要選擇那段生活史中的何種抗原來製造疫苗，成了很大的問題。儘管如此，一些臨床上的觀察，包括反覆的感染會產生自然免疫力 (naturally acquired immunity)，使得蟲血症、併發症與死亡率都下降，以及從康復病患血液分離出來的免疫球蛋白，可以成功地提供被動免疫保護看來，疫苗的開發仍大有可為。目前的疫苗主要針對不同生活史階段的瘧原蟲抗原設計，簡單分述如下：

(一) 前紅血球期疫苗 (pre-erythrocytic vaccines)

典型的代表為現已進入第三期臨床試驗的RTS, S/AS02 vaccine (GlaxoSmithKline)。此疫苗以生物工程技術，在酵母菌中大量表現接合了孢子體表面circumsporozoite protein (CSP) 與HBsAg的抗原蛋白，不僅可成功地引發第一型T細胞反應，同時也能在人體產生高濃度的anti-CSP IgG。此外尚有融合多個T和B細胞抗原 (multi-epitope string, ME string) 與TRAP (thrombospondin-related adhesion protein，掌控瘧原蟲與肝細胞附著感染的主要蛋白) 的DNA疫苗；DNA疫苗和病毒載體疫苗 (recombinant viral vector vaccines, 如vaccinia virus Ankara, MVA及fowlpox strain 9, FP9) 併用的heterogenous prime-boost immunization protocol (如：

DNA-MVA, DNA-FP9)，已證實可產生有效的免疫反應，目前DNA-MVA也已經在甘比亞地區進行第二期的臨床試驗中。

（二）血液期疫苗（blood stage vaccines）：

血液期疫苗的預防策略可分成預防瘧原蟲（anti-parasite vaccines）和預防瘧疾疾病（anti-disease vaccines）兩項。疫苗可藉由阻止裂殖體感染紅血球、加速已感染紅血球的清除、以及防止感染紅血球在人體內隔離（sequestration）三種方法之一，來預防感染與發病。目前除針對裂殖體表面抗原（merozoite surface protein, MSP）研發疫苗MSP1/AS02及MSP3-based vaccines（Phase I trial）外，由於*P. falciparum*感染紅血球後，會經由PfEMP1（*P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1）附著至血管內皮細胞或是胎盤融合營養細胞（syncytio-trophoblast）上，故另一研發策略為藉產生高濃度的anti-PfEMP1抗體，來防止如腦部瘧疾和孕婦的胎盤感染。血液期疫苗研發過程中的主要挑戰在於，這些在血液期生活史時表現的抗原，其變異性也較高，科學家們未來希望能透過蛋白體學（proteomics）的功能研究，來克服抗原變異的問題。

（三）傳播阻斷疫苗（transmission-blocking vaccines, TBVs）

TBVs的原理乃藉著產生對瘧蚊體內的有性世代瘧原蟲的免疫力，使得已感染者無法繼續傳播瘧疾。目前的疫苗，已經可產生對Pfs28、Pfs25兩抗原的有效抗體，來抑制配子在瘧蚊內的鞭毛生成（exflagellation）與受精（fertilization）。由美國國家衛生研究院研發的TBV25-28 vaccine並已完成動物實驗，現正進行第一期臨床試驗中。

五、愛滋病疫苗

(一) 病原

HIV (Human Immunodeficiency Virus) 屬於反轉錄病毒科 (family Retroviridae)，慢病毒屬 (genus *Lentivirus*)，具有套膜和反轉錄酶 (reverse transcriptase)，基因體為兩條單股正鏈 (single-stranded positive sense) RNA，長度為9.5 kb。基因產物為Gag (切斷後成為Matrix, Capsid, Nucleocapsid)，Pol (切斷後成為Protease, Reverse Transcriptase, Integrase) 和Env (160 kD糖蛋白最後切成gp120-external subunit和gp41-transmembrane subunit)。另外還有非結構蛋白，如調節蛋白Tat、Rev和附屬蛋白Nef、Vif、Vpr和Vpu。Gp120次單元會和CD4受體以及CCR-5或CXCR-4共同受體結合，而gp41則與病毒和細胞膜融合扮演重要角色。

目前HIV可分兩型：HIV-1 (1983年分離) 分佈較廣；HIV-2 (1986年分離) 侷限於西非，毒性較低。HIV-1可分M，N，O三型，其中M型造成全世界的大流行，又可再細分10種亞型 (A-K)。不同亞型之間也會發生重組，形成circulating recombinant forms (CRF)。

(二) 臨床疾病

HIV感染CD4+輔助性T細胞，造成免疫不全和伺機性感染出現。當CD4+輔助性T細胞數目低於200/mm³，稱為後天免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)。

美國疾病控制中心製定之HIV感染分類法：

1. 第一族群：急性感染 (group I acute infection)。
2. 第二族群：無症狀期 (group II asymptomatic HIV infection)。
3. 第三族群：持續性全身淋巴腫 (group III PGL)。

4. 第四族群：愛滋病相關症候群與愛滋病（ARC and AIDS），其中包括，

- (1) 亞族群A 體質性疾病（subgroup A constitutional disease）
- (2) 亞族群B 神經系統病（subgroup B neurologic disease）
- (3) 亞族群C 續發性感染疾病（subgroup C secondary infectious disease）
- (4) 亞族群D 續發性癌症（subgroup D secondary cancers）
- (5) 亞族群E 其他病症（subgroup E other conditions）

（三）免疫反應

HIV的疫苗研發過程中受到諸多瓶頸，主要是HIV的高度變異性、抗原的多樣性、病毒傳播方式（黏膜或血液）、野生型病毒株對中和性血清有耐受性、病毒基因會嵌入宿主細胞染色體內、病毒潛伏在靜止的記憶T細胞內、在宿主內很快出現突變以及造成組織相容抗原第一型（MHC class I）表現量降低等，使得病毒能在抗原呈現細胞（Antigen-presenting cell, APC）及免疫細胞內複製，並且一再逃脫免疫系統的攻擊。產生中和性抗體及毒殺T細胞（CTL）來對抗HIV病毒株，是發展HIV疫苗最終努力的目標。

（四）疫苗發展現況

第一個Phase I疫苗臨床試驗是在1987年在美國進行，到目前為止已有超過30種疫苗，進行過80次Phase I/II臨床試驗，總共有超過10,000名健康受試者參與。三個Phase III臨床試驗中，目前有兩個已經完成。以下簡介目前已發展或發展中的疫苗種類：

1. 活性減毒疫苗（Live attenuated vaccines）

研究發現恆河猴接種去除nef的變種SIV（simian immunodeficiency virus）後，在面對致病性的SIV時具有保護力，

然而對於野生株病毒則只能減輕疾病，並無法預防感染。事實上該疫苗會引起終生持續的低度感染，對於幼小猴子口服該疫苗甚至會引發AIDS。目前因安全性考量，已放棄此一方法。

2. 次單元疫苗 (Subunit vaccines)

此類疫苗是以gp120單體並添加鋁鹽為基礎 (VaxGen)，該疫苗進行過兩個Phase III臨床試驗：其中在美國、加拿大、荷蘭等地進行的，是兩種B亞型gp120的混合疫苗，共有5,000名男性參加 (大多有同性性行為)；另一個在泰國進行，主要針對靜脈毒癮者，選用E亞型 (CRF_AE) 和B亞型gp120的混合疫苗，共有2,500人參加。結果發現施打疫苗者的HIV感染在統計上並未顯著減少。

目前在泰國進行的另一個Phase III臨床試驗，即以此E/B亞型gp120的混合疫苗，和帶有E亞型 (CRF_AE) gp120以及B亞型Gag、Pol和Nef的重組鳥痘病毒 (canarypox virus, ALVAC) 搭配，進行初打-追加 (prime-boost)，共有16,000名自願者參加 (有異性性行為)，自2003年底開始，預計進行4年。

其他仍在早期臨床階段的疫苗包括：

- (1) gp140三體分子 (gp120和gp41在細胞外的部分)，同時去除第二環狀變異結構 (V2 loop)，藉以產生包含CD4結合部位的中和性抗體。
- (2) gp140寡體分子和類CD4分子的共價鍵結複合體，藉以產生包含共同受器 (CCR5或CXCR4) 的中和性抗體。
- (3) gp120/gp41三體分子，內部再以雙硫鍵穩定其結構，藉以產生中和性、細胞膜融合的阻斷抗體。

另有重組寡體gp41分子的疫苗，藉以產生細胞膜融合的阻斷抗體，不過還未進入臨床階段。

3. 活性重組疫苗 (Live recombinant vaccines)

此方法有別於產生中和性抗體，而是刺激T-細胞（主要是CD8+ CTL）。然而，此類疫苗免疫效果微弱，以IFN- γ ELISPOT測定，小於35%受試者呈現陽性。DNA疫苗和此類疫苗用於初打-追加（prime-boost），已在猴子試驗中，證實對曝露於致死劑量下的SHIV，可以減低病毒量及延緩發病，但是仍然無法預防感染。目前表現HIV抗原的質體DNA和痘病毒疫苗（修飾過的牛痘病毒、雞痘或鳥痘病毒）已完成 Phase I/II臨床試驗。但結果令人失望，在肯亞的人類受試者無法重現動物（猴子）的免疫效果。

另一個代表性載體，是複製有缺陷的人類第五型腺病毒（Ad5）。利用重組基因使其表現HIV-1 gag/pol/nef，此疫苗已進入Phase II臨床試驗，共有1,200名男性和400名女性，為期3年，共3劑（0、4、26週）（Merck）。但Ad5常會受到受試者的抗體干擾，特別是發展中國家。目前的解決之道是採用較少見的人類腺病毒11、24、35型，甚至用黑猩猩的腺病毒。在恆河猴進行Ad5初打-痘病毒追加獲致良好的效果，但在人類受試者仍不理想（Merck、Sanofi Pasteur）。

其他試驗中的載體還有很多，包括：

- (1) BCG（日本國家衛生院NIH）
- (2) 沙門氏菌（國際愛滋疫苗發起組織IAVI/馬里蘭大學）
- (3) 委內瑞拉馬腦炎病毒（VEEV；Alphavax）
- (4) 腺相關病毒（AAV）（國際愛滋疫苗發起組織IAVI）
- (5) 仙台病毒（日本國家衛生院NIH）
- (6) 水泡性口炎病毒（耶魯大學/惠氏）
- (7) 新堡病毒（Newcastle disease virus, NDV；紐約西奈山、日本京都大學）

(8) 麻疹病毒 (巴斯德研究所/GSK)

4. 其他疫苗方法

- (1) 利用HIV p24Gag蛋白和去毒性的炭疽桿菌 (*Bacillus anthracis*) 致死因子製造成融合蛋白，來產生HIV Gag-specific CD8+ CTL，目前進行Phase I臨床試驗。(Avant Therapeutics and WRAIR)
- (2) 利用胜肽鏈、融合蛋白和長鏈脂肪胜肽鏈的混合疫苗，不管單獨施打或與其它活性重組疫苗進行初打-追加，仍在早期臨床研究階段。目前在美國和法國有Phase II臨床試驗，採用脂肪胜肽鏈的序列近似Gag和Nef病毒蛋白來產生CTL (NIAID/ANRS)。
- (3) 其他另有疫苗是針對非結構蛋白：Tat、Rev、Vif和Nef。利用病毒載體如修飾過的牛痘病毒或Ad5 (bioMérieux/Transgene)、雞痘病毒 (AVC)、DNA (Vical, Istituto superiore dei Sanita/Parexel)、重組蛋白 (FIT Biotech, 人類病毒學研究所)、融合蛋白 (GSK) 或polyepitopic胜肽鏈 (惠氏 / 杜克大學, Epimmune)。

【參考文獻】

1. 愛滋病學。第二版第26章:愛滋病毒疫苗研發現況與展望。(林郁婷、陳宜民)
2. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_std/en/index4.html

【作者簡介】

鄭嘉琪

◎現職

國立臺灣大學附設醫院 兼任主治醫師

◎學歷

國立臺灣大學醫學院醫學學士

2008 國立臺灣大學醫學院 臨床醫學研究所碩士

◎經歷

2001-2004 國立臺灣大學附設醫院小兒科住院醫師

2004-2006 國立臺灣大學附設醫院小兒科學術總醫師

2004-2006 國立臺灣大學附設醫院小兒感染科臨床研究醫師

2006- 國立臺灣大學附設醫院兼任主治醫師



詹珮君

◎現職

行政院衛生署疾病管制局 第三組 防疫醫師

◎學歷

國立成功大學醫學系畢業

臺大流行病學研究所畢業

◎經歷

臺大醫院小兒部住院醫師

臺大醫院小兒感染科研究員

臺大醫院小兒部兼任主治醫師



【作者簡介】

吳秉昇

◎現職

財團法人佛教慈濟醫院臺北分院小兒科主治醫師

◎學歷

臺北醫學大學醫學系畢業

◎經歷

臺大醫院小兒科住院醫師

臺大醫院小兒感染科研究員



李建德

◎現職

臺大醫院雲林分院小兒部主治醫師

臺大醫院雲林分院感染管制委員會委員

衛生署疾病管制局潛伏結核感染合作醫師

◎學歷

臺灣大學醫學系畢業

◎經歷

臺大醫院小兒部住院醫師

臺大醫院小兒部小兒感染科研究員



黃立民

◎現職

臺大醫院小兒部科主治醫師

◎學歷

臺灣大學醫學系畢業

◎經歷

臺大醫院小兒科住院醫師

臺大醫院小兒感染科主任



預防接種受害救濟

陳如欣 邱南昌

一、前言

我國自1944年引進牛痘疫苗起，開啓了臺灣預防接種史。其後自1954年開始使用白喉、破傷風、百日咳混合疫苗，因此在1981年之後，白喉即不再有病例報告[1]。其他諸如小兒麻痺口服疫苗（OPV）、日本腦炎疫苗、麻疹疫苗等，對於這些疾病的防治均有極顯著的功效，病例數也已經大幅減少。臺灣在積極推行預防接種之後，許多傳染病在短期之內根除或發生率及死亡率明顯降低；也由於預防接種的徹底執行，臺灣十大死因也由原本的傳染病型態轉為癌症及中老年慢性疾病，所以預防接種的普及，是疾病防治的重要課題，也是國家重要的公共衛生政策。

預防接種導致發生嚴重不良反應或副作用的風險很低，然而為了群衆的利益，疫苗的開發與安全須符合最高的標準。疫苗副作用的發生因素甚多，如疫苗的成分、劑型、劑次、接種方式、貯存、運輸和個人的潛在疾病等。在開發中國家，對於疫苗安全性的關注主要在於疫苗製造的品質控管、施打時是否使用乾淨的針具及消毒是否完善。但是在已開發國家，隨著公共衛生的進

步，高疫苗接種率伴隨疫苗可預防疾病的日漸稀少，大眾對於預防接種安全性的關注更高，甚至可能因擔心副作用的發生而降低疫苗接種率。

相較於治療疾病時對象本身已經罹病，疫苗接受者施打時多為健康狀態，民衆感受不到立即性的好處，而且目前大部份疫苗均納入國家預防接種計畫，由政府推動並鼓勵施打，這些因素都讓大眾對疫苗風險的忍受度降低，即使副作用再罕見，仍會影響父母和醫療保健提供者預防接種的行為。疫苗的臨床試驗及後續上市前的審查是極為嚴格的，但是因為副作用發生率低，臨床試驗時研究對象相對就顯得不夠多[2]。疫苗的第一期試驗（phase I trial）是針對20~100位自願者評估有無嚴重副作用的發生；第二期試驗（phase II trial）是徵求數百位自願者，進行數個月至三年的研究，目的是評估達到效果的最佳劑量及安全性；第三期試驗（phase III trial）徵求數百至數千位自願者，進行數年的研究，以評估副作用的發生情形。但即使最高臨床試驗的人數高達一萬多人，仍不足以評估可能發生極為罕見的副作用，這是為何疫苗上市後仍要進行後續監測的原因。藉由疫苗安全性的持續觀測與不良反應的通報，方能評估預防接種的風險與利益，藉以保障接種者的權益。

二、國外情形

以美國為例，在1996年並無任何孩童感染野生株小兒麻痺病毒，但是同年度估算卻可能有8~10位孩童因口服小兒麻痺疫苗而導致麻痺[3]。在1980年代大眾開始關注疫苗相關副作用，媒體大量報導全細胞型百日咳疫苗的副作用，負面宣傳下，使得英國、瑞典及日本的疫苗接種率下降，導致後來百日咳疫情的爆發[4,5]。

美國在1980年代，由於大眾關切全細胞型百日咳疫苗可能的副作用，許多糾紛進行法律訴訟中，以致部分疫苗製造廠商不願生產、疫苗價格飆漲、疫苗供應量短缺，使得公共衛生部門擔憂百日咳可能再度流行。除了1980年代百日咳疫苗之相關判決外，1974年有關廠商未直接或確定提供服用OPV的可能風險訊息之判決，以及1976年豬流感疫苗可能導致多發性神經病變之事件，皆引起社會大眾對於疫苗安全性之質疑。爲了避免此類情況發生，美國國會於1986年頒布兒童疫苗受害法（National childhood vaccine injury act），於1988年實施預防接種受害救濟制度（Vaccine injury compensation program，簡稱VICP），並於1990年由美國疾病管制局及食品暨藥物管理局共同建置疫苗副作用報告系統（Vaccine adverse event reporting system，簡稱VAERS）[5]，美國疾病管制局亦於1990年開始成立疫苗安全資料庫連結（Vaccine safety datalink，簡稱VSD）[6]。VICP及VAERS的制度已在加拿大、澳洲等國實施[7]，VSD的制度亦已於加拿大及英國實施。

預防接種受害救濟的目的是讓因預防接種導致不適反應者，能夠立即得到救濟及評估，但非「補償」，並且藉由專家會議討論個案，希望能即時釐清原因，維持民衆信心，分散廠商風險。涵蓋的疫苗種類包括所有美國疾病管制局建議使用之任何疫苗。VICP採行「無過失（no fault）」的精神，即申請者不需舉證醫療照護者或製造商的過失便可申請；申請後由專家群審核其病歷及相關資料，參考「疫苗受害表」〈表一〉審議並決定救濟金額。1988年至2006年已受理共7,500多件案例，救濟金額達美金九億多元[8,9]。針對疫苗安全性之監測，可分爲被動及主動監測兩大類。被動監測系統，如VAERS接受所有個體的自願通報：包括患者、父母、醫療保健提供者、藥劑師和疫苗製造商，以收集和分

表一、美國兒童疫苗受害法疫苗受害表（2008.11.10生效）

疫苗種類	不良反應類別	接種後至反應出現時間
1. 含破傷風類毒素之疫苗（如DTaP、Tdap、DTP-Hib、DT、Td、TT）	A.過敏或過敏性休克 B.臂叢神經炎 C.上述反應的任何急性合併症或後遺症(包括死亡)	0-4小時 2-28天 不適用本表
2. 含百日咳抗原之疫苗(如DTaP、Tdap、DTP、P、DTP-Hib)	A.過敏或過敏性休克 B.腦症(或腦炎) C.上述反應的任何急性合併症或後遺症(包括死亡)	0-4小時 0-72天 不適用本表
3. 任何混合麻疹、腮腺炎或德國麻疹病毒之疫苗(如MMR、MR、M、R)	A.過敏或過敏性休克 B.腦症(或腦炎) C.上述反應的任何急性合併症或後遺症(包括死亡)	0-4小時 5-15天 不適用本表
4. 含德國麻疹病毒疫苗(如MMR、MR、R)	A.慢性關節炎 B.上述反應的任何急性合併症或後遺症(包括死亡)	7-42天 不適用本表
5. 含麻疹病毒疫苗(如MMR、MR、M)	A.血小板減少性紫斑症 B.免疫不全個案之麻疹疫苗株病毒感染 C.上述反應的任何急性合併症或後遺症(包括死亡)	7-30天 0-6月 不適用本表
6. 含活性小兒麻痺病毒之疫苗(OPV)	A.麻痺性小兒麻痺症 1. 非免疫不全者 2. 免疫不全者 3. 疫苗相關之社區感染個案 B.疫苗株小兒麻痺病毒感染 1. 非免疫不全者 2. 免疫不全者 3. 疫苗相關之社區感染個案 C.上述反應的任何急性合併症或後遺症(包括死亡)	0-30天 0-6月 不適用本表 0-30天 0-6月 不適用本表 不適用本表
7. 含去活性小兒麻痺病毒之疫苗(如IPV)	A.過敏或過敏性休克 B.上述反應的任何急性合併症或後遺症(包括死亡)	0-4小時 不適用本表
8. 含B肝抗原之疫苗	A.過敏或過敏性休克 B.上述反應的任何急性合併症或後遺症(包括死亡)	0-4小時 不適用本表
9. Hib多醣體或結合型疫苗	A.無特定之條件	不適用本表
10. 水痘疫苗	A.無特定之條件	不適用本表
11. 輪狀病毒疫苗	A.無特定之條件	不適用本表
12. 肺炎鏈球菌結合型疫苗	A.無特定之條件	不適用本表
13. 經衛生服務部秘書處公佈後，由疾病管制局建議使用於兒童常規接種之任何新疫苗	A.無特定之條件	不適用本表

U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration (HRSA), Vaccine Injury Table. Available at: <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/table.htm>

析可能的有害事件。主動監測系統如VSD，經由流行病學的研究方法，串連管理式醫療組織（Managed care organizations）之資料庫進行抽樣調查，分析抽樣者之預防接種紀錄、住院、門診及急診之相關診斷與相關醫療紀錄，針對VAERS所建立之疫苗副作用事件的假說進行檢定，來提升對疫苗安全的評估。

三、臺灣的情形

（一）發展沿革

臺灣預防接種受害救濟制度的建立，可溯自1986年某幼童於診所接受口服小兒麻痺疫苗後，引起類似小兒麻痺之症狀。當時雖然無法證實是由小兒麻痺病毒疫苗株所引起，但是此事件使社會各界開始重視接種疫苗者的權益 [10]。故行政院衛生署為使因預防接種而導致嚴重疾病、殘障或死亡個案能迅速獲得救濟，於1988年公告「預防接種傷害救濟基金設置要點」，並於1992年修正公告「預防接種受害救濟要點」，明確規定受害救濟之申請、審理與給付標準與程序。另外對於疑似預防接種後死亡之個案，鼓勵解剖鑑定，以利釐清死因是否與預防接種有關。而為完善救濟制度，提高實施成效，其間並經多次修法，如2001年發布的「預防接種受害救濟基金收支保管及運用辦法」與「預防接種受害救濟作業要點」及2004年發布並在2007年修正之「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」。最近一次修正為2010年修訂之「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」，內容詳如附件一[11]。

（二）目前實施情況

衛生署目前設有預防接種受害救濟審議小組，針對施打領有中央主管機關核發許可證或專案核准進口，並經檢驗合格封緘疫

苗所引起之傷害進行審議與救濟。救濟基金主要來源是疫苗製造或輸入廠商繳納徵收金之收入。依據傳染病防治法，因預防接種而受害者，得請求補償。

預防接種受害救濟之申請，應於請求權人知有受害情事日起二年內或自受害發生日起五年內向接種地主管機關提出申請，衛生單位受理申請後，應於七天內進行調查，同時收集相關資料，送交衛生署預防接種救濟審議小組審議。審議小組設置委員十九人至二十五人，委員除醫藥、衛生、相關預防接種專家，也包含解剖病理學家、法學專家及社會公正人士。其中法學專家及社會公正人士的人數不得少於三分之一。至於受害救濟給付認定基準可分為四類，分別為死亡、身心障礙、嚴重疾病及其他因預防接種致不良反應者[11]。其中前三類再依據預防接種與不適反應間的因果關係，分為三種情況：因預防接種導致、無法排除是否因預防接種所致、因其他原因所致。審議的基準是依據因果關係的強弱決定救濟給付的金額，但是本著「救濟」的精神，因此無法排除是否因疫苗引起時，也可能依據病情嚴重度給予給付。最高給付金額依因預防接種致死者、致身心障礙者、致嚴重疾病者，分別為新臺幣六百萬元、五百萬元、一百萬元。而嚴重疾病之認定，乃依照全民健康保險重大傷病範圍及藥物不良反應通報規定所列公告之疾病。另外對於疑因預防接種受害致死，為鼓勵解剖釐清病因，經病理解剖者，給付喪葬補助費新臺幣三十萬元。孕婦疑因預防接種致死產或流產，經解剖或檢驗其胎兒或胚胎，孕程滿二十週以上者，給付新臺幣十萬元；孕程未滿二十週者，給付新臺幣五萬元。此外，預防接種後疑似嚴重不良反應者，為釐清其症狀與預防接種之關係，依其嚴重程度，所施行之合理檢查及醫療費用，最高給予新臺幣十萬元。

依據疾病管制局統計〈表二〉[11]，自1988年至2011年12月底預防接種救濟審議小組，共受理1,157件申請（詳見預防接種受害救濟申請案件及審定結果統計），其中以H1N1新型流感疫苗521例為最多，其次是季節性流感疫苗156例、白喉、破傷風、百日咳三合一混合疫苗（DTP）121例、卡介苗83例、23價肺炎鏈球菌疫苗38例及日本腦炎疫苗37例。1,157例中有137例因與疫苗相關、266例時間相近無法排除而分別給予救濟金。另有86名死亡個案進行病理解剖給予喪葬補助費、8名胎兒給付胚胎解剖及相關檢驗費及135名個案給予醫療補助費。給付金額總計達七千五百萬元。

（三）1988至2004年底預防接種受害救濟案例的分析

臺灣自1988年成立「行政院衛生署預防接種受害救濟審議小組」，並設置救濟基金，自同年開始接受預防接種受害救濟申請。筆者曾與疾病管制局合作，分析自1988年3月至2004年12月底全國各醫療院所通報申請預防接種受害救濟的個案，總計共有206例。資料提供如下以茲參考：

1. 申請救濟者中男女比為1.45：1（122:84），死亡的個案有77例，殘障的有33例，病人大多因有嚴重後遺症而申請救濟。其中獲得救濟的有106例，接受病理解剖的有56例。
2. 年齡分布：以小於一歲者居多（佔66%），其中以2至4個月月齡者最多（26%），概因2個月開始接種DTP及口服小兒麻痺疫苗（OPV）之故。
3. 地區分布〈圖一〉：在地區分布上，並無花蓮縣、及連江縣之病例，推測可能肇因於施打人數少而無病例、家屬較無覺察副作用、不知副作用與疫苗可能有關、不知可申請救濟等等，真正原因仍未清楚。
4. 申請疫苗種類分析：最多的為DTP（55%）及OPV（52%），而二者多同時接種。其他的依頻率由大而小依序為B型肝炎疫

表二、預防接種受害救濟申請案件及審定結果統計（1988年至2011年12月止）

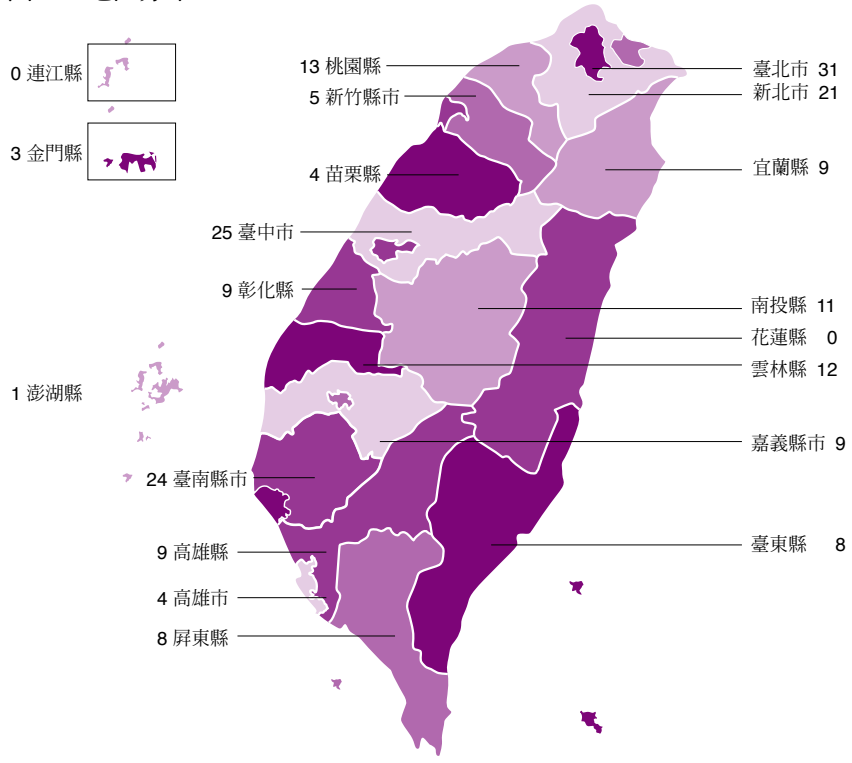
疫苗種類	申請 案件數	給予救濟			不予 救濟
		與疫苗 相關	時間相近 無法排除	小計	
卡介苗 (BCG)	83	64	10	74	9
卡介苗及B型肝炎疫苗 (BCG+HBV)	7	0	1	1	6
白喉、破傷風、非細胞性百日咳混合疫苗、 b 型嗜血桿菌混合疫苗及口服小兒麻痺疫苗 (DTaP+Hib+OPV)	1	0	0	0	1
白喉、破傷風、非細胞性百日咳混合疫苗及 口服小兒麻痺疫苗 (DTaP+OPV)	4	0	2	2	2
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血 桿菌混合疫苗 (DTaP-Hib)(四合一)	1	1	0	1	0
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血 桿菌混合疫苗及口服小兒麻痺疫苗 (DTaP- Hib+OPV)	1	0	0	0	1
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血 桿菌、不活化小兒麻痺混合疫苗 (DTaP-Hib- IPV)(五合一)	28	12	2	14	14
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血 桿菌、不活化小兒麻痺混合疫苗、季節性 流感疫苗及口服小兒麻痺疫苗 (DTaP-Hib- IPV+Flu+OPV)	1	0	1	1	0
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血 桿菌、不活化小兒麻痺混合疫苗及B型肝炎 疫苗 (DTaP-Hib-IPV+HBV)	5	0	2	2	3
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血 桿菌、不活化小兒麻痺混合疫苗及日本腦炎 疫苗 (DTaP-Hib-IPV+JE)	2	0	1	1	1
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜 血桿菌、不活化小兒麻痺混合疫苗、7價肺 炎鏈球菌疫苗及輪狀病毒疫苗 (DTaP-Hib- IPV+PCV+Rota)	1	0	0	0	1

疫苗種類	申請 案件數	給予救濟			不予 救濟
		與疫苗 相關	時間相近 無法排除	小計	
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血桿菌、不活化小兒麻痺混合疫苗及及輪狀病毒疫苗 (DTaP-Hib-IPV+Rota)	2	0	0	0	2
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血桿菌、不活化小兒麻痺疫苗、B型肝炎疫苗 (DTaP-Hib-IPV-HBV)(六合一)	3	0	3	3	0
白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血桿菌、不活化小兒麻痺疫苗、B型肝炎疫苗及 7 價肺炎鏈球菌疫苗(DTaP-Hib-IPV-HBV+PCV)	1	0	0	0	1
白喉、破傷風、百日咳混合疫苗 (DTP)	121	11	51	62	59
白喉、破傷風、百日咳混合疫苗、B型肝炎疫苗及口服小兒麻痺疫苗 (DTP+HBV+OPV)	11	0	4	4	7
白喉、破傷風、百日咳混合疫苗及不活化小兒麻痺疫苗 (DTP+IPV)	1	0	1	1	0
白喉、破傷風、百日咳混合疫苗及口服小兒麻痺疫苗 (DTP+OPV)	4	0	2	2	2
季節性流感疫苗 (Flu)	156	7	37	44	112
季節性流感疫苗及H1N1新型流感疫苗 (Flu+H1N1)	24	0	4	4	20
季節性流感疫苗及麻疹疫苗 (Flu +Measles)	1	0	0	0	1
季節性流感疫苗、麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗及口服小兒麻痺疫苗 (Flu+MMR+OPV)	1	0	1	1	0
季節性流感疫苗及23價肺炎鏈球菌疫苗及 (Flu+PPV)	5	0	2	2	3
H1N1新型流感疫苗 (H1N1)	521	3	68	71	450
人用流感A/H5N1疫苗(H5N1)	3	0	0	0	3
B型肝炎疫苗 (HBV)	16	3	10	13	3

疫苗種類	申請 案件數	給予救濟			不予 救濟
		與疫苗 相關	時間相近 無法排除	小計	
A型肝炎疫苗 (HAV)	2	0	0	0	2
人類乳突病毒疫苗 (HPV)	6	0	2	2	4
日本腦炎疫苗 (JE)	37	7	19	26	11
日本腦炎疫苗及麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗(JE+MMR)	3	0	0	0	3
日本腦炎疫苗及減量破傷風、白喉、非細胞性百日咳混合疫苗 (JE+Tdap)	2	0	1	1	1
麻疹疫苗 (Measles)	1	0	0	0	1
麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗 (MMR)	17	2	6	8	9
麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗及7價肺炎鏈球菌疫苗(MMR+PCV)	1	0	1	1	0
麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗及水痘疫苗 (MMR+Varicella)	2	0	1	1	1
口服小兒麻痺疫苗 (OPV)	6	0	5	5	1
口服小兒麻痺疫苗及減量破傷風、白喉、非細胞性百日咳混合疫苗(OPV+Tdap)	1	0	1	0	1
7價肺炎鏈球菌疫苗 (PCV)	5	0	4	4	1
7價肺炎鏈球菌疫苗及輪狀病毒疫苗 (PCV+Rotavirus)	1	0	0	0	1
23價肺炎鏈球菌疫苗 (PPV)	38	15	18	33	5
輪狀病毒疫苗 (Rotavirus)	5	0	1	1	4
德國麻疹疫苗 (Rubella)	2	0	1	1	1
破傷風、減量白喉混合疫苗 (Td)	8	3	2	5	3
減量破傷風、白喉、非細胞性百日咳混合疫苗 (Tdap)	13	8	0	8	5
破傷風類毒素疫苗 (TT)	1	0	1	1	0
水痘疫苗 (Varicella)	2	1	1	2	0
合計	1157	137	266	403	756

註：此處指因果關係判定上無關而不予救濟的案件數，不討論醫療補助、喪葬補助、胚胎解剖與檢驗補助之核定數。

圖一、地區分布



苗（18%）、日本腦炎疫苗（9%）、卡介苗（8%）、流行性感
 冒疫苗（8%）、麻疹、德國麻疹、腮腺炎疫苗（MMR）
 （7%）。相較之下非細胞型白喉、百日咳、破傷風三合一疫苗
 （DTaP）及注射型小兒麻痺疫苗較無不良反應之報告（共只有
 三例通報），但此二者無所有施打之母數來做比較。

在陳情疫苗種類中，最多的DTP及OPV就佔了一半以上，這
 與國外的報告中DTP最易產生不良副作用的觀點是相同的[12-
 15]。因此美國自2001年已不再施打DTP，而改為全面接種DTaP
 及注射型小兒麻痺疫苗[16]；結果7歲以下孩童通報DTaP不良反

應的個數大幅下降至DTP時期的一半以下[17]。以往認為臺灣之百日咳盛行率不高，且礙於財政支出，故以施打DTP為主，但近來發現12歲以後施打DTP產生的百日咳抗體大多消失，因此許多久咳的大人實為百日咳感染；大人的症狀並不明顯，卻可能傳染給嬰幼兒，導致嚴重病情，故對成人定期追加百日咳疫苗是未來的趨勢。

5. 傷害發生與預防接種相隔時間：2%發生於施打疫苗後的30分鐘內，30分鐘至24小時內通報數最多（58%），總計3天內發生者共76%。而大於一個月發生者以化膿性關節炎、骨髓炎、脂肪萎縮為多。

在施打疫苗後30分鐘內出現不適反應的共有4人，一人確定在施打日本腦炎疫苗後產生過敏性休克，緊急施打藥物後即恢復，並囑咐以後勿再接再種日本腦炎疫苗[18]。一人是在施打DTP後30分鐘內產生熱性痙攣。兩位老人施打流行性感疫苗後數分鐘內暴斃，病理解剖均未見過敏性休克之典型咽喉水腫，因此判定與疫苗無關而不予救濟，但兩位老人解剖報告皆可見嚴重冠狀動脈狹窄，因此即使疫苗非直接致死之因，但注射本身是否會造成病患的疼痛恐懼，進而血壓升高加速疾病之惡化而致死是無法排除的，所以此類患者是否應考慮救濟？但相同的道理，不少病例是在接種後產生肢體麻痺、中風等等，影像學或解剖發現有腦出血或腦梗塞，其中一人疑似兒虐，到底是完全不相關、純屬時間上巧合或預防接種加速疾病之惡化？在因果關係之界定上實在困難，也增加了統計分析上之難度。而救濟與否，除了學理層面也牽涉許多人為因素，如家屬態度（甚至暴力相向）、媒體報導、民意代表關說、社會輿論等，因此為了減輕基層醫護之壓力，即使並無明顯相關性，但因時間上相近也可能給予適量救濟。

6. 申請救濟病例所表現之副作用症狀：依頻率由大至小依序為發燒（97人，47%）、痙攣（64人，31%）、到院前死亡（50人，24%）、接種處發炎（含紅腫、蜂窩組織炎、膿瘍：14%）、嘔吐（13%）、肢體麻痺（11%）、意識障礙（10%）、腦炎腦症（10%）、不安啼哭（9%）、皮疹（含蕁麻疹及史蒂芬強森症候群，9%）、腦出血或梗塞（5%）、敗血症（4%）、關節炎或骨髓炎（3%）、脂肪萎縮（2%）等。在申請救濟病例所表現之副作用症狀上，以發燒、痙攣、到院前死亡最多，而此三項以DTP佔大多數。

在通報發燒的97病例中，個數較多的有DTP 44例，日本腦炎疫苗11例，MMR 9例，卡介苗8例。在通報接種處發炎（含紅腫、蜂窩組織炎、膿瘍）的28病例及通報皮疹（含蕁麻疹及史蒂芬強森症候群）的19病例中，無特定疫苗種類居多。

在通報痙攣的64病例中，個數較多的有DTP疫苗49例，B型肝炎疫苗8例，日本腦炎疫苗8例。在通報到院前死亡的50病例中，個數較多的為DTP和OPV有31例，B型肝炎疫苗17例，卡介苗3例，流行性感冒疫苗4例，日本腦炎疫苗2例。有3位在接受DTP後出現嬰兒點頭性痙攣（infantile spasm），目前的研究並不認為DTP會造成嬰兒點頭性痙攣或其他慢性腦病變[19]，只是接種DTP的年紀與嬰兒點頭性痙攣出現症狀的時間相近，但DTP的確易引起發燒並降低發生痙攣的閾值，故對於本身有癲癇病史、熱性痙攣或腦部病變者，在神經病變穩定控制後，仍建議施打非細胞型百日咳疫苗。

有19人疑似嬰兒猝死症候群而死亡。他們所施打的疫苗由多至少依次為DTP及OPV（第一劑：12人，第二劑：3人），B型肝炎疫苗6人（3人同時施打DTP和OPV），卡介苗1例。但近年來國外文獻接認為DTP和嬰兒猝死症為時間上之巧合，並無確定

的因果關係[20-23]。

7. 預防接種受害鑑定：確認其副作用係因預防注射所致者，共24例，鑑定與預防注射無直接相關但因時間點相近而無法排除者，計有75例，確認其副作用與預防注射無關者，計有107例。在關聯性的鑑定上，最具代表性的為卡介苗，4例確定相關。其中一位在出生一天後接種卡介苗，一個月大時卡介苗接種處未癒合並持續有滲出液，接著皮膚陸續出現許多紅斑，皮膚切片證實為結核菌感染（卡介苗株），之後證實有嚴重的免疫力低下（severe combined immunodeficiency），十五個月大時死亡，病理解剖證實為全身多重器官遭受卡介苗株之結核菌感染。此外有3位因施打卡介苗而產生左上臂骨髓炎（2位）和胸骨骨髓炎（1位），皆無典型細菌性骨髓炎之持續高燒，三位皆在施打後數月才發現手臂活動受限或腫塊，經病理切片檢查和鏈聚合酶反應（PCR），確認為卡介苗株之結核菌感染，不過3位皆未做免疫系統之檢測。卡介苗為活菌疫苗，對於細胞性免疫力低下者可能會造成嚴重感染。卡介苗可能造成骨髓炎的首例是在1976年提出，WHO估計發生率約為一百萬分之一。但出生後滿24小時即可接種卡介苗，而此時並不易從外觀判斷有無免疫缺失，美國由於是肺結核低流行地區，故未常規接種卡介苗，而臺灣每年結核病發生率高達每十萬人口66.67人，粗估的盛行率為0.14%，卡介苗的施打可有效減少嬰幼兒結核性腦膜炎和粟粒性肺結核的機率，故在臺灣仍建議施打。

有一位6歲男童在入學時追加口服的小兒麻痺疫苗，6個月後發生左手無力，數天內進展成四肢無力、吞嚥困難、眼球運動神經麻痺及呼吸肌麻痺，最後需要氣切輔助，病人復原後殘留下肢麻痺的現象。此病人咽喉培養、糞便培養及PCR定序皆證實為小兒麻痺病毒第一型感染（腦脊髓液內並未驗出病毒），

因此為類小兒麻痺症候群（poliolike syndrome-bulbospinal form）。此病人後來診斷有免疫不全症；推測當環境中沙賓疫苗株進入腸道後，在沒有足量A型免疫球蛋白（IgA）保護下，病毒迅速進入全身血液進而侵襲神經系統所導致。免疫缺失患者不應接受口服小兒麻痺疫苗，但有時難以事先察知。

8. 有不少家屬認為時間上與疫苗相關而產生的不良作用，其實肇因於病患潛在而之前未發現之疾病，如先天性心臟病、先天性粒線體異常、胺基酸代謝異常、副甲狀腺機能低下、先天性免疫缺失、癲癇等等，這時家屬的認知便有賴良好的醫病關係及詳盡的解釋，使病患未來能有更好的醫療照護，而非只是消極地一味埋怨預防接種。

四、解讀預防接種傷害救濟資料上應注意的事項

在解讀不論是臺灣或是國外預防接種傷害救濟、預防接種副作用的通報資料時，皆應注意偏差（bias）的可能性。由於依賴主動通報，因此無法確知產生副作用的母群體數，無法估算發生率、相對危險性。因此在計算統計學上有無相關性或信賴區間時必須要謹慎。唯有了解它先天上的施行對象、方法及限制，方能有效而正確的使用此類資料於疫苗安全性上的評估〈表三〉 [24]。

表三、被動性監測（主動通報）的優缺點

優點	缺點
<ol style="list-style-type: none"> 1. 整個國家的資料 2. 較具經濟效益 3. 即時性 4. 可以偵測較少見、較為嚴重的副作用對於發現的新現象可以產生假說進行進一步的驗證 5. 可偵測已知副作用發生頻率的改變趨勢 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 通報上的誤差：無法避免低報、過度通報、媒體事件的影響 2. 大多無法確定疫苗施打與不適反應間的因果關係 3. 無法知道發生率

解讀預防接種傷害救濟資料的好處是這些資料的收集是全國性的，有全國性的視野，除了可偵測副作用發生頻率的增加或減少，也較易能以具經濟效益的方式即時發現罕見的副作用，散發性的個案較不會被忽略[25]。比如美國發現在1997年不建議施打口服小兒麻痺疫苗後，未再出現疫苗相關性小兒麻痺（vaccine-associated paralytic polio）[17]。此外依據1995至1998年間的資料調整疫苗施打的政策，停用DTP，全面改用DTaP[13]。再如快速發現輪狀病毒疫苗Rotashield與腸套疊的關聯性，讓廠商主動回收此型疫苗[26]。還有發現17D-derived 黃熱病疫苗較易導致年長者出現內臟或神經相關疾患，因而訂出高危險族群進而警示[27]，如60~69歲之長者較一般族群出現全身性副作用的風險為1.5倍，70歲以上長者發生之風險則為一般族群的3倍，因此決定是否針對年長者施打黃熱病疫苗時，應詳加評估其利弊得失。由於通報後會調查疫苗之批號及其他細節，藉此也可以監測疫苗間不同批號產生的問題。

但是它也有其他限制性，如病例通報的品質不一、低報或過度通報、無法確定因果關係、無對照組（未施打疫苗的族群）。標準化的個案定義有助於通報後的分析及研判，但是對於疫苗相關副作用，很難制定標準化的個案定義（standardized case definition）[28]。由於疫苗研製技術的進步，越來越多多合一疫苗上市，要藉由被動式的監測分析疫苗的安全性也益發困難[29]。主動監測可以找到更多的不適反應，不過大多為輕症，較適用於新上市的疫苗。而被動監測為例行性疫苗較可行的副作用監測方式。被動監測雖無法確定因果關係，不過藉由觀察可提出假說，以進行進一步較為嚴謹的調查來釐清。如2002年曾經通報Guillain-Barré syndrome發生在流感疫苗施打之後，但是進一步的流行病學調查顯示在澳洲施打流感疫苗產生Guillain-Barré syndrome的發生

率低於未施打的族群[24]。現在認為也許是因流感疫苗使用量增加，同時Guillain-Barré syndrome的診斷也增加所造成的巧合，而非流感疫苗提高罹患後者的風險[30]。

由於依賴被動通報，因此低報或過度通報是它先天上的缺點。Rosenthal及Chen曾經調查「通報有效性」（reporting efficiency），指特定疫苗施打後發生不適反應者中，有多少比例真的被通報出來。他們發現OPV造成麻痺症狀者72%被通報，但是施打MMR疫苗後出疹的只有1%被通報；此外嚴重副作用或是施打疫苗後迅速出現不適情形的人較易被通報出來，而延遲性反應較少被聯想而通報出來[31]。通報的數量也受疫苗或不適反應的種類影響，如新疫苗較舊疫苗易被通報，因為施打者較不熟悉新產品的副作用[32]。

不同疫苗間比較不適情形的通報率是不恰當的，因為施打年齡層的不同，其發生特定疾病的風險也不同。比如國外早期認為B型肝炎疫苗與多發性硬化有關，進一步研究才發現無法證實[33]。又如嬰兒猝死症候群好發於2~6個月大的嬰兒，目前尚無任何研究證實疫苗施打與嬰兒猝死症候群有關，反倒是在宣導嬰兒不要趴睡後，嬰兒猝死症候群通報的數量也下降[34]。1998年首度由Wakefield及同事發表12個孩童罹患自閉症與MMR疫苗可能相關，引起許多家屬的恐慌，但在丹麥進一步的流行病學調查中，發現校正干擾因子後，MMR疫苗與自閉症並無顯著相關性[35]。類似的許多研究也顯示相同的結果[36-39]。在2004年Wakefield團隊已經正式撤回MMR疫苗與自閉症有關的假說[40]，甚至在2010年Lancet雜誌編輯群在發現Wakefield團隊之研究有其道德及倫理瑕疵後，罕見地對外宣布撤銷此文章之發表[41]。高劑量的汞具有神經毒性，至於用於疫苗中保存劑的硫柳汞（thimerosal，屬於乙基汞）是否也有類似的毒性，曾引起廣泛的討論。在丹麥的流行病

學調查中，比較使用全細胞型DTP疫苗（含硫柳汞）與非細胞型DTaP疫苗（不含硫柳汞）的孩童，發現DTP疫苗與自閉症並無顯著相關性[35]。WHO、European Medicines Evaluation Agency及美國的Immunization Safety Committee也分別進行同樣議題的研究，發現硫柳汞並未證實對人體有害。儘管美國仍然要求疫苗製造商減少、甚至避免硫柳汞的使用[42,43]。

由於預先形成的印象會影響通報率，因此通報情形極容易受新聞事件或是已經公開的文獻報告所影響。若是通報個案採取法律途徑提出訴訟，甚至被媒體大量宣傳，相關疫苗通報副作用的比率便會大幅上升[44]。如加拿大在2000年通報流感疫苗後出現輕微過敏者的數量是往年的3~5倍，便是因為媒體報導所致[45]。此外因為先天條件上的限制，因此大多只能知道時序性上是否符合，無法確定疫苗施打與不適反應之間的因果關係[32,46,47]。相關資料若被人為、不適當的判讀便可能導致法律訴訟，甚至藉由輿論影響公共政策[48]，這些都是在解讀資料時所應格外注意的。

五、結論

預防接種傷害救濟的設立，是期望因接種而導致疾病甚至死亡之傷害者能被即時評估，並迅速獲得救濟，以增加民衆施打的意願，也降低基層醫護人員面對病患的壓力[49,50]。整體而言，較為嚴重的副作用才會申請救濟，因此預防接種受害救濟的申請人數應低於副作用的通報率，無法代表真實的發生率。而「副作用」的發生可能與疫苗接種純屬時間上的巧合，二者間的因果關係並不容易判斷。但這些資料可作為被動監測的參考指標，若發現異常增加可提出假說，進行進一步流行病學上較為嚴謹的驗證。藉以提供臺灣人民高品質、低副作用的疫苗，維持大眾對疫苗的信任，提高接種完成率，達到群體預防的效果，提升國民的健康。

【附件一、預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法】

中華民國九十三年七月十三日行政院衛生署署授疾字第0九三0000六六二號令訂定發布全文十四條

中華民國九十三年十月一日行政院衛生署署授疾字第0九三0000九七七號令修正發布名稱及增訂第二條之一條文(原名稱：預防接種受害救濟審議辦法)

中華民國九十六年十月十八日行政院衛生署署授疾字第0九六0000九七八號令修正發布名稱及第一條、第二條之一、第七條、第十三條條文；並增訂第二條之二條文(原名稱：預防接種受害救濟基金徵收基準及審議辦法)

中華民國九十八年五月二十六日行政院衛生署署授疾字第0九八0000五三五號令修正發布第七條條文

中華民國九十九年二月十二日行政院衛生署署授疾字第0九九0000一七六號令修正發布第四條、第四條之一、第七條、第八條及第十四條條文；並自九十八年十一月一日施行

第一條 本辦法依傳染病防治法第三十條第四項規定訂定之。

第二條 因預防接種而受害者，得依本辦法之規定請求救濟。前項預防接種之範圍，包括施打領有中央主管機關核發許可證或專案核准進口，並經檢驗合格封緘之疫苗。

第二條之一 疫苗製造或輸入廠商應繳納一定金額充作預防接種受害救濟基金；每一人劑疫苗徵收新臺幣一元。基金之徵收基準如下：

- 一、依疫苗檢驗合格封緘之劑數按劑計算。
- 二、依本法第五十一條規定緊急專案採購之疫苗，以其製造或輸入之劑數按劑計算。

前項疫苗製造或輸入廠商應於中央主管機關核發疫苗檢驗合格封緘證明或檢驗報告書之次日起三十天內，繳納徵收金至預防接種受害救濟基金。疫苗製造或輸入廠商逾期繳納徵收金者，應自繳納期限屆滿之次日起，每逾二日按滯納金額加徵百分之一滯納金；逾三十日仍未繳納者，移送強制執行。

第一項徵收金之免徵範圍如下：

- 一、製造供輸出之疫苗。

二、由主管機關專案採購以援助外國之疫苗。

三、其他專案申請中央主管機關核准免徵之疫苗。

第二條之二 中央主管機關得委託其他機關（構）或團體辦理本辦法所定各項工作。

第三條 中央主管機關為辦理預防接種受害救濟之審議，應設預防接種受害救濟審議小組(以下簡稱審議小組)，其任務如下：

一、預防接種受害救濟事項之審議。

二、預防接種受害原因之鑑定。

三、預防接種受害救濟給付金額之審定。

四、其他預防接種受害相關事項之審議。

第四條 審議小組置委員十九人至二十五人；委員由中央主管機關就醫藥、衛生、解剖病理、法學專家或社會公正人士聘兼之，並指定一人為召集人。

前項法學專家、社會公正人士人數，合計不得少於三分之一。

委員任期二年，期滿得續聘之；任期內出缺時，得就原代表之同質性人員補足聘任，其任期至原任期屆滿之日止。審議小組之召集人，負責召集會議，並擔任主席。召集人因故不能出席時，由委員互推一人為主席。

第四條之一 審議小組審議預防接種受害救濟案時，得指定委員或委託有關機關、學術機構先行調查研究；必要時，並得邀請有關機關或學者專家參與鑑定或列席諮詢。

第五條 審議小組置幹事二人，承召集人之命，協助預防接種受害救濟審議相關事項；均由中央主管機關所屬疾病管制局現職人員中派兼之。

第六條 為因應救濟審議業務需要，中央主管機關所屬疾病管制局得聘用相關專業或技術人員一人至二人。

第七條 審議小組審議預防接種受害救濟，應依下列救濟項目及認定基準為之：

一、死亡給付：

(一) 因預防接種致死者，最高給付新臺幣六百萬元。

(二) 無法排除因預防接種致死者，最高給付新臺幣三百五十萬元。

(三) 因其他原因致死者，不予給付。

二、身心障礙給付：

(一) 因預防接種致身心障礙者，最高給付新臺幣五百萬元。

(二) 無法排除因預防接種致身心障礙者，最高給付新臺幣三百萬元。

(三) 因其他原因致身心障礙者，不予給付。

三、嚴重疾病給付：

(一) 因預防接種致嚴重疾病者，最高給付新臺幣一百萬元。

(二) 無法排除因預防接種致嚴重疾病者，最高給付新臺幣六十萬元。

(三) 因其他原因致嚴重疾病者，不予給付。

四、其他因預防接種致不良反應者，最高給付新臺幣二十萬元。

五、預防接種後疑似嚴重不良反應者，為釐清其症狀與預防接種之關係，依其嚴重程度，所施行之合理檢查及醫療費用，最高給予新臺幣十萬元。

前項第三款嚴重疾病之認定，依全民健康保險重大傷病範圍及藥物不良反應通報規定所列嚴重不良反應公告之疾病。給付種類發生競合時，擇其較高金額給付之；已就較低金額給付者，補足其差額。疑因預防接種受害致死，並經病理解剖者，給付喪葬補助費新臺幣三十萬元。孕婦疑因預防接種致死產或流產，經解剖或檢驗其胎兒或胚胎，孕程滿二十週以上者，給付新臺幣十萬元；孕程未滿二十週者，給付新臺幣五萬元。

第八條

前條預防接種受害救濟之請求權人如下：

一、前條第一項第一款：受害人之法定繼承人。

二、前條第一項第二款至第五款：受害人本人或其法定代理人。

關於死亡給付，依民法相關規定辦理。

- 第九條 請求權人申請預防接種受害救濟金，應填具預防接種受害救濟申請書(以下簡稱申請書)，並檢附受害證明或其他足資證明受害之資料，向接種地主管機關提出申請。
- 第十條 接種地主管機關受理前條申請後，應於七天內就預防接種受害情形進行調查，並將調查結果填入預防接種受害調查表，連同申請書及相關證明資料，送請中央主管機關審議。
- 第十一條 中央主管機關應於案件資料齊全之日起交由審議小組於六個月內完成審定。必要時，得予延長一次，並以三個月為限。
- 第十二條 中央主管機關應將審議小組之審定結果報請機關首長核定後，以書面通知請求權人，並副知接種地主管機關。
- 第十三條 救濟給付由中央主管機關依前條核定結果，一次撥付請求權人。但審定結果需視預防接種受害人之受害程度或治療情況分次給付者，不在此限。救濟給付應於救濟給付行政處分送達日起三個月內完成撥付手續。
- 第十四條 本辦法施行日期，除九十九年二月十二日修正發布之第四條、第四條之一、第七條及第八條修正條文，自九十八年十一月一日施行者外，自發布日施行。

【作者簡介】

陳如欣

◎現職

疾病管制局總局急性傳染病組 防疫醫師
臺北馬偕醫院小兒感染科兼任主治醫師

◎學歷

國立臺灣大學醫學系畢業

◎經歷

馬偕醫院小兒科住院醫師
馬偕醫院小兒感染科研究員
疾病管制局:熱帶醫學人才培訓計畫-登革熱
國外實務訓練 (越南)
疾病管制局:瘧疾病媒蚊防治及檢驗診斷
實務訓練-國外實務訓練 (泰國Mahidol
University)
旅遊醫學訓練 (英國London School of
Hygiene & Tropical Medicine)
熱帶醫學訓練 (International Health and
Tropical Medicine, 比利時利浦親王熱帶醫學
研究中心)



邱南昌

◎現職

馬偕紀念醫院小兒科主治醫師
 行政院衛生署疾病管制局諮詢委員
 行政院衛生署疾病管制局急性肢體麻痺監視計劃委員
 行政院衛生署全國藥品不良反應通報系統評估專家
 臺灣小兒神經醫學會常務理事
 中華民國兒童保健協會秘書長



◎學歷

高雄醫學院醫學系畢業

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師
 馬偕紀念醫院臺東分院小兒科主任
 美國杜克大學小兒科研究員
 馬偕紀念醫院小兒神經科主任
 馬偕紀念醫院小兒感染科主任

【參考文獻】

1. 衛生署疾病管制局全球資訊網. Available at: http://www.cdc.gov.tw/file/38667_4631481481 台灣公共衛生成就.doc.
2. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for safety after immunization: vaccine adverse events reporting system-United States, 1991-2001. *MMWR* 2003; 52: SS-1.
3. Lee CJ, Lee LH, Lu CH, Huang YJ, Chu ML. Safety monitoring in vaccine development and immunization. *Acta Paediatr Tw* 2005; 47: 7-13.
4. Kimura M, Kuno-Sakai H. Development in pertussis immunization in Japan. *Lancet* 1990; 336: 0-2.
5. Miller D, Medge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *BMJ* 1993; 307: 1171-6.
6. 美國疾病管制局. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/vsd.html>
7. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. Pink book, 10th ed, Washington DC: Public Health Foundation Press; 2007: 45-58. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>.
8. Edlich RF, Olson DM, Olson BM, Greene JA, Gubler KD, Winters KL, et al. Update on the national vaccine injury compensation program. *J Emerg Med* 2007;33:199-211.
9. Marcia L. Assessing Information from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) . In: *Pediatric Pharmacy* 10 (5) , 2004. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/479548>.
10. 李慶雲等著, 預防接種及重要感染症手冊, 疾病管制局出版, 2001: 31-2.
11. 衛生署疾病管制局全球資訊網. Available at: http://www.cdc.gov.tw/index_info.asp?p_data_id_2=889&act=init.
12. Rosenthal S, Chen R, Hadler S. The safety of acellular pertussis vaccine v.s. whole-cell pertussis vaccine: a post-marketing assessment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 457-60.
13. Braun MM, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, Ellenberg SS, and the VAERS Workig Group. Infant immunization with acellular pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS). *Pediatr* 2000; 106: E51.

14. Geier DA, Geier MR. Serious neurological conditions following pertussis immunization: an analysis of endotoxin levels, the Vaccine Adverse Event reporting System (VAERS) database and literature review. *Pediatr Rehab* 2002; 5: 177-82.
15. Yeh SH. Pertussis: persistent pathogen, imperfect vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 113-27.
16. Zanoni G, Nguyen TM, Valsecchi M, Gallo G, Tridente G. Prevention and monitoring of adverse events following immunization: the “Green Channel” of the Veneto region in Italy. *Vaccine* 2003; 22: 194-201.
17. Skagges P, Jennings C, Hunt K, McFadden K, Dworkin MS, Parker MJ, et al. Pertussis outbreak among adults at an oil refinery --- Illinois, August--October 2002. *MMWR* 2003; 52: 1-4.
18. Plesner AM. Allergic reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 23: 665-97.
19. Geier DA, Geier MR. A review of the Vaccine Adverse Event Reporting System database. *Expert Opin* 2004; 5: 691-98.
20. Sivan Y, Shen G, Schonfeld T, Nitzan M, Nutman J. Sudden infant death syndrome in the Tel Aviv and Petah Tikva districts. *Israel J of Med Sciences* 1992; 28: 430-5.
21. Carvajal A, Caro-Paton T, Martin D, Martin A LH, Alvarez RA, Lobato A. DTP vaccine and infant sudden death syndrome, Meta-analysis. *Medicina Clinica* 1996; 106: 649-52.
22. Braun MM, Ellenbery SS. Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991-1994. *J. Pediatr* 1997; 131: 529-35.
23. Michael G, Steven HL, Martin HB. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine* 1998; 16: 225-31.
24. Issacs D, Lawrence G, Boyd I, Ronaldson K, McEwen J. Reporting of adverse events following immunization in Australia. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 163-6.
25. Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, VAERS working group. An overview of the vaccine adverse event reporting system as a surveillance system. *Vaccine*, 1999; 17: 2908-17.
26. US CDC. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: United States, 1998-1999. *MMWR* 1999; 48: 577-81.

27. US CDC. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination: United States, 2001-2002. *MMWR* 2002; 51: 989-93.
28. Ball R, Halsey N, Braun MM, Moulton LH, Gale AD, Rammohan K, et al. Development of case definitions for acute encephalopathy, encephalitis, and multiple sclerosis reports to the vaccine adverse event reporting system. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 821-30.
29. Ellenberg SS, Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep* 1997; 112: 10-20.
30. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-802.
31. Rosenthal S, Chen RT. Reporting sensitivities of two passive surveillance systems for 1 vaccine adverse events. *Am J Public Health*; 1995: 85: 1706-9.
32. Zhou W, Pool V, Iskander J, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for safety after immunization: vaccine adverse event reporting system: United States, 1991-2001. *MMWR* 2003; 52(SS1): 1-24.
33. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson A, Okoro CA, Benson P, Black SM, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-9.
34. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J, et al. The UK accelerated immunization programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001; 322: 822-5.
35. Hviid A. Postlicensure epidemiology of childhood vaccination: the Danish experience. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5: 641-9.
36. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, et al. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004; 364: 963-9.
37. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002; 324: 393-6.
38. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rebella vaccination and autism. *NEJM* 2002;347(19):1477-82.

39. Mrozek-Budzyn D, Kieltyka A, Majewska R. Lack of association between Measles-Mumps-Rubella vaccination and autism in children. *PIDJ* 2010;29(5):397-400.
40. Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004; 363: 750.
41. Dyer C. Lancet retracts MMR paper after GMC funds Andrew Wakefield guilty of dishonesty. *BMJ* 2010;340:281.
42. WHO website: global advisory committee on vaccine safety (July 2006). Available at: www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/inde.html.
43. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: EMEA public Statement on thiomersal in vaccines for human use-recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines. Available at: www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf.
44. Verstraeten T, Baughman AL, Cadwell B, Zanardi L, Haber P, Chen RT, et al. Enhancing Vaccine Safety Surveillance: A Capture-Recapture Analysis of Intussusception after Rotavirus Vaccination. *Am J Epidemiol*, 2001; 154: 1006-12.
45. Bureau of Infectious Diseases. Oculo-respiratory syndrome in association with the influenza vaccine: Canada, October-November 2000. *Can Commoun Dis Rep* 2000; 26: 1-2.
46. Begier EM, Burwen DR, Haber P, Ball R, and the Vaccine Adverse Event Reporting System Working Group. Postmarketing Safety Surveillance for Typhoid Fever Vaccines from the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 1990 through June 2002. *CID* 2004; 38: 771-9.
47. Varricchio F, Iskander J, DeStefano F, Ball R, Pless R, Braun M, Chen RT. Understanding vaccine safety information from the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 287-94.
48. Goodman MJ, Nordin J. Vaccine adverse event reporting system reporting source: a possible source of bias in longitudinal studies. *Pediatrics*, 2006; 117: 387-90.
49. White AA, Kan YW. AMA offers recommendations for vaccine injury compensation. *JAMA* 1984; 252: 2942-6.
50. Evans G. Vaccine injury compensation programs worldwide. *Vaccine* 1999; 17: S25-35.

國家圖書館出版品預行編目

感染與疫苗 = Infection and Vaccine / 行政院衛生署
疾病管制局, 臺灣兒科醫學會, 臺灣感染症醫學
會編. -- 第一版. -- 臺北市 : 衛生署疾病
局, 2013. 02
面 : 公分. -- (防疫學苑系列 : 041)
ISBN 978-986-03-6255-8 (平裝)

1. 傳染性疾病防制 2. 疫苗 3. 預防接種

412.4

102004080

防疫學苑系列 041

感染與疫苗 Infection and Vaccine

編者：行政院衛生署疾病管制局

臺灣兒科醫學會

臺灣感染症醫學會

出版機關：行政院衛生署疾病管制局

地址：臺北市林森南路6號

電話：02-23959825

網址：www.cdc.gov.tw

印刷：日創社文化事業有限公司

地址：臺北市民權東路六段11巷43-1號5樓

電話：02-77378585

出版年月：2013年2月

版次：第一版

定價：新台幣850元

展售處：

基隆	五南文化海洋書坊	地址：(202) 基隆市北寧路二號	電話：(02) 2463-6590
台北	國家書店松江門市	地址：(104) 台北市松江路209號1樓	電話：(02) 2518-0207
	五南文化台大店	地址：(100) 台北市羅斯福路四段160號	電話：(02) 2368-3380
	誠品信義旗艦店	地址：(110) 台北市信義區松高路11號	電話：(02) 8789-3388
	五南文化台大法學店	地址：(100) 台北市中正區銅山街1號	電話：(02) 3322-4985
台中	五南文化台中總店	地址：(400) 台中市中山路6號	電話：(04) 2226-0330
	逢甲店	地址：(407) 台中市河南路二段240號	電話：(04) 2705-5800
雲林	五南文化環球書坊	地址：(640) 雲林縣斗六市鎮南路1221號	電話：(05) 534-8939
高雄	五南文化高雄店	地址：(800) 高雄市中山一路290號	電話：(07) 235-1960
屏東	五南文化屏東店	地址：(900) 屏東市中山路42-6號	電話：(08) 732-4020

網路書店：國家網路書店 網址：<http://www.govbooks.com.tw>
五南網路書店 網址：<http://www.wunanbooks.com.tw/>
誠品網路書店 網址：<http://www.eslitebooks.com/>
博客來網路書店 網址：<http://www.books.com.tw/>

GPN：1010200488

ISBN：978-986-03-6255-8 (平裝)

請尊重智慧財產權，欲利用內容者，須徵求本局同意或書面授權

Infection and Vaccine



防疫視同作戰·團結專精實幹

網址：<http://www.cdc.gov.tw>

民眾疫情通報及諮詢專線 1922

ISBN 978-986-03-6255-8



GPN：1010200488

定價：新台幣850元

防疫學苑系列 041

INFECTION & VACCINE

感染與疫苗

Infection and Vaccine

防疫學苑系列
041

感染與疫苗



行政院衛生署疾病管制局

Infection and Vaccine

Infection and Vaccine



防疫視同作戰·團結專精實幹
網址：<http://www.cdc.gov.tw>
民眾疫情通報及諮詢專線1922

ISBN 978-986-03-6255-8



GPN : 1010200488
定價：新台幣850元