

2016年臺灣 A 型肝炎個案接觸者推行暴露後 預防接種之成效評估

謝瑩蓉*、江百善、邱珠敏、周玉民、楊靖慧

摘要

我國自 2015 年 6 月起，急性病毒性 A 型肝炎疫情驟升，發病年齡集中在 20–39 歲，約六成個案合併感染 HIV、梅毒或淋病，且經疫情調查後發現，男男間不安全性行為為此波疫情主要風險因子。為控制疫情，疾病管制署自 2016 年 1 月 1 日起推行「A 型肝炎確定病例接觸者公費疫苗接種試辦計畫」，以降低接觸者發病及疫情擴散之風險，本研究欲評估此計畫執行一年後之成效。運用傳染病個案通報系統接觸者登錄資料進行分析，1,001 名符合計畫實施對象的接觸者中，應實施暴露後預防接種之接觸者為 979 人，未接種疫苗者計 59 人 (6.0%)，有接種疫苗者計 920 人 (94.0%)，其中如期完成者計 720 人 (78.3%)。經追蹤接觸者後續感染 A 型肝炎情形，未接種疫苗者侵襲率為 8.47%，如期接種疫苗者侵襲率為 1.67%，暴露後預防接種 A 型肝炎疫苗者比未接種者約減少 80% 罹病風險 (相對風險 0.20，95% 信賴區間 0.07–0.54)，證實暴露後預防接種 1 劑 A 型肝炎疫苗，對於 A 型肝炎個案接觸者有其防治成效。因此，自 2018 年 1 月 1 日起，A 型肝炎個案接觸者之暴露後預防接種 A 型肝炎疫苗已納入防治政策，期有效阻絕 A 型肝炎的發生。

關鍵字：急性病毒性 A 型肝炎、接觸者、暴露後預防措施

前言

急性病毒性 A 型肝炎(以下簡稱 A 型肝炎)是由 A 型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)感染所造成的急性肝臟發炎，主要經由糞口途徑(fecal-oral route)傳播，可透過食用、飲用受病毒污染的食物(包括冷凍或未經澈底煮熟的食物)或水而感染，亦可經由與 A 型肝炎個案直接(如：口肛交性行為)或間接接觸而感染。

衛生福利部疾病管制署急性傳染病組

通訊作者：謝瑩蓉*

E-mail：Amber@cdc.gov.tw

投稿日期：2017 年 11 月 23 日

接受日期：2018 年 06 月 28 日

DOI：10.6524/EB.201809_34(17).0001

6 歲以下兒童感染約有 70% 無臨床症狀或症狀輕微，且僅約 10% 會出現黃疸，而較大的兒童或成年人感染後，通常會出現較嚴重的症狀，且超過 70% 的個案會出現黃疸[1]。A 型肝炎的致死率低，約為 0.3%–0.6%，但 50 歲以上的致死率可達 1.8%，相關文獻亦指出 A 型肝炎致死率有隨年齡增加而上升趨勢[2–3]，造成死亡情形多半為猛爆性肝炎，通常發生於老年患者或慢性 B、C 型肝炎患者[4–5]。

根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)估計，全球每年約有 140 萬人感染 A 型肝炎。依據 1980 年國內研究顯示，臺灣 20 歲以上的成人約有 90% 曾感染過 A 型肝炎[6–7]，且其感染人數大多發生在兒童時期[8–9]。但由於公共衛生進步與環境衛生條件改善，使得 A 型肝炎發生率逐漸降低，目前 40 歲以下成年人大多未感染過，為 A 型肝炎易感族群[10–11]。感染人數的降低可反映社會衛生環境的進步，卻也顯示具有抵抗力的人越來越少。此外，我國鄰近的中國、印尼、泰國、菲律賓等國家目前仍為 A 型肝炎流行地區，加上國人旅遊頻繁、來自 A 型肝炎高盛行地區的進口食物增加、大量的外籍勞工及新住民人口移入等因素，亦增加國內 A 型肝炎突發流行風險。我國衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)參採 WHO 及美國 ACIP 之建議[12]，曾於 2011 年針對長期居住、工作或往來於流行地區者，建議接種 2 劑 A 型肝炎疫苗，以預防 A 型肝炎感染。

針對未曾感染 A 型肝炎病毒且未曾接種過 A 型肝炎疫苗之易感族群，除暴露於不潔環境或往來於高流行地區外，接觸 A 型肝炎確定病例亦屬感染之主要風險，而接種疫苗為預防感染的方式之一。美國阿拉斯加州自 1960 年代起，每 8 至 12 年會爆發 A 型肝炎流行疫情，使用免疫球蛋白仍無法有效終止疫情。該州於 1993 年改由提供居民接種 1 劑 A 型肝炎疫苗，結果疫情在提供疫苗後的 4 至 8 週終止[13]。以色列於 1996 年間曾爆發 A 型肝炎疫情，透過提供 8 歲以下病例接觸者接種免疫球蛋白亦無法控制疫情。該國改提供 1 至 6 歲兒童接種 1 劑 A 型肝炎疫苗後，病例數於 2 週後下降，疫情於 6 週內終止[14]，顯示透過疫苗接種可有效控制疫情。後續研究亦發現，A 型肝炎確定病例接觸者於暴露後接種疫苗的侵襲率較未接種者為低[15]，且於暴露後 14 天內接種疫苗，對於短期預防感染 A 型肝炎之效果不遜於接種免疫球蛋白，接種疫苗更可提供接種者長期的保護力[16]。

國內近年 A 型肝炎發生率約為每十萬人口有 0.5 例。2010–2014 年每年本土 A 型肝炎確定病例數平均約為 83 人（介於 67 至 98 人），但自 2015 年 6 月起，A 型肝炎確定病例數逐漸增加：2015 年 6 月至 12 月之本土確定病例數計有 103 人。鑒於接種疫苗為預防 A 型肝炎最有效的措施（接種 1 劑疫苗後，95% 以上的個體可產生保護性抗體[17–18]，依接種期程完成 2 劑接種，免疫力可維持 20 年以上[19–20]），疾病管制署（以下簡稱疾管署）自 2016 年 1 月 1 日起開辦「A 型肝炎確定病例接觸者公費疫苗接種試辦計畫」，針對曾與 A 型肝炎確定病例有密切接觸之高風險族群，公費提供 1 劑 A 型肝炎疫苗。本研究之目的為瞭解國內使用 A 型肝炎疫苗作為暴露後預防措施(post-exposure prophylaxis, PEP)之效益。

材料與方法

一、A 型肝炎確定病例定義

符合 A 型肝炎臨床條件（具有發燒、全身倦怠、噁心、嘔吐、腹部不舒服等任一急性發作症狀，且併有黃疸或 alanine aminotransferase (ALT) 上升）及檢驗條件（血清學 A 型肝炎 IgM 抗體(anti-HAV IgM) 檢測陽性）者。

二、境外移入個案判定標準

個案研判為「境外移入」之邏輯如下：

- (一) 潛伏期間均在國外。
- (二) 潛伏期間部份時間在國外，經疫情調查發現僅於國外有風險暴露或該旅遊國家為 A 型肝炎高盛行率地區。
- (三) 潛伏期間部份時間在國外，其實驗室病毒株親緣性分析結果與前往的國家之病毒株屬於同一個群組(cluster)，或經基因資料庫比對具有地域相關性。

三、符合「A 型肝炎確定病例接觸者公費疫苗接種試辦計畫」之實施對象及方法

經衛生機關疫情調查列為 A 型肝炎確定病例接觸者（病患之家庭成員、同住者及性伴侶，曾接觸疫調懷疑有共同感染源者），應於可傳染期（發病前 14 天至發病後 7 天）最後一次接觸後 14 天內完成 1 劑公費 A 型肝炎疫苗接種。其年齡限制條件如下：

- (一) 1972 年以前出生，且未具 A 型肝炎 IgG 抗體(anti-HAV IgG)者。
- (二) 1972 年（含）以後出生，且年齡滿 12 個月以上者。

四、資料來源及統計分析方法

(一) 自傳染病疫情倉儲資料系統下載歷年 HIV、梅毒或淋病確定病例之感染風險因子及 2016 年 A 型肝炎確定病例等個案資料，勾稽疾病共病情形；並自傳染病個案通報系統下載由衛生局（所）上傳之急性病毒性 A 型肝炎確定病例接觸者名冊登錄資料。內容包含接觸者基本資料、居住縣市、出生日期、A 型肝炎抗體檢驗結果、A 型肝炎疫苗接種資料等。個案資料輸入 Excel 軟體，並以 Epi Info（版本：7.1.5.2）統計軟體進行分析，年齡、性別、縣市、身分別等採用描述性統計。為評估以 A 型肝炎疫苗作為暴露後預防措施之效益，將接觸者名冊與傳染病疫情倉儲系統之 A 型肝炎確定病例進行勾稽，以瞭解有接種疫苗及無接種疫苗接觸者之發病情形，計算侵襲率(attack rate, AR)、相對風險(relative risk, RR) 及 95% 信賴區間(95% confidence interval, 95% CI)。發病情形利用費雪精確檢定(Fisher's exact test)分析，以雙尾檢定 p 值表示。疫苗效益(vaccine effectiveness, VE)則利用「 $VE(\%)=(1-RR) \times 100\%$ 」公式，以百分比表示。

(二) 暴露後預防接種接觸者排除條件：

1. 不符合實施對象者。
2. 先前已接種過 2 劑 A 型肝炎疫苗者。

3. 具 A 型肝炎 IgG 抗體(anti-HAV IgG)者。
 4. 曾經確診為 A 型肝炎感染者。
 5. 年齡未滿 12 個月者(疫苗不建議使用於出生未滿 12 個月的嬰幼兒)。
- (三) 延遲接種：接種時距最後一次與確定病例接觸 14 天以上者，排除於疫苗效益分析之外。

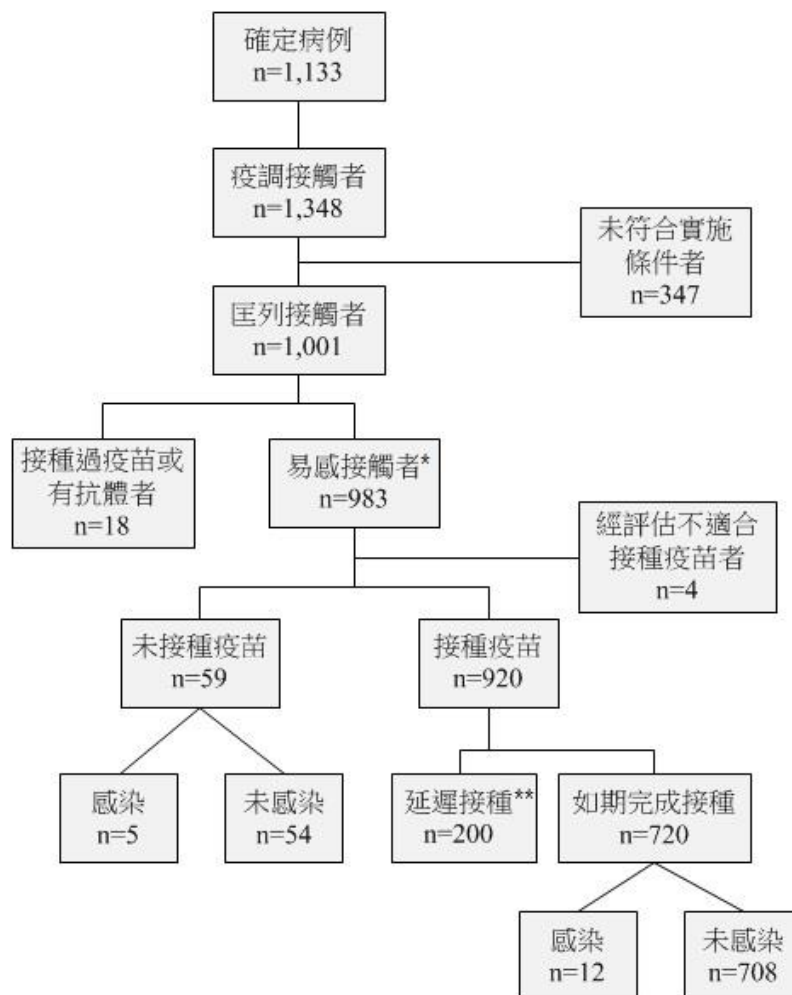
結果

2016 年 A 型肝炎確定病例數累計 1,133 例(含 1,053 例本土病例及 80 例境外移入病例，如表一)，每十萬人口發生率達 4.08。發病年齡層以 20 至 39 歲為主(77.6%)，居住地多集中在臺北區、北區、中區等區域，以都會區(六都)為最多。確定病例中為 1,047 例男性及 86 例女性(男女比為 12.2)。且男性病例中有 671 例曾合併感染 HIV、梅毒或淋病(佔男性 64.1%)。經疫情調查發現男男間不安全性行為為其感染 HIV 之主要風險因子，顯示 A 型肝炎可能透過性行為傳播，而男男間性行為者(men who have sex with men, MSM)亦屬感染 A 型肝炎的高風險族群之一。

表一、2016 年急性病毒性 A 型肝炎確定病例地區分布 (n = 1,133)

	臺北區	北區	中區	南區	高屏區	東區	總計
性別							
男	628	135	176	47	55	6	1047 (92.4%)
女	46	11	20	5	4	0	86 (7.6%)
本土或境外							
本土	614	139	191	49	54	6	1053 (92.9%)
境外	60	7	5	3	5	0	80 (7.1%)
年齡層							
0-9 歲	3	0	0	0	1	0	4 (0.3%)
10-19 歲	13	10	7	3	1	0	34 (3.0%)
20-29 歲	262	60	81	16	29	3	451 (39.8%)
30-39 歲	258	57	73	19	18	3	428 (37.8%)
40-49 歲	102	15	30	5	8	0	160 (14.1%)
50-59 歲	25	1	1	7	1	0	35 (3.1%)
60-69 歲	6	2	1	1	1	0	11 (1.0%)
70 歲以上	5	1	3	1	0	0	10 (0.9%)
年齡中位數 (最大值-最小值)	31 (2-87)	30 (10-73)	30 (11-77)	34 (13-76)	29 (3-61)	30.5 (22-39)	31 (2-87)
匡列接觸者人數	335	119	99	70	378	0	1001
易感接觸者人數	323	118	96	69	377	0	983
暴露後疫苗接種 完成率	95.0%	92.4%	96.8%	97.1%	92.2%	-	94.0%
暴露後接種疫苗 者發病數	5	4	0	2	1	0	12

經匡列符合計畫實施對象共計 1,001 人（表一及圖一），曾接種過疫苗或具有 A 型肝炎抗體者計 18 人，總計易感接觸者（曾於確定病例可傳染期間接觸病患，且未曾接種過 A 型肝炎疫苗或未具 A 型肝炎 IgG 抗體等未具免疫力者）為 983 人，其中經評估不適合接種者計 4 人（如：感冒中），應實施暴露後預防接種為 979 人。在應接種疫苗的接觸者中，因故沒有接種疫苗（如：接觸者時間無法配合）或拒絕接種者（如：自覺不會感染無需接種疫苗）計 59 人（6.0%），完成暴露後預防接種者計 920 人（94.0%），其中如期完成接種者為 720 人（78.3%），而另 200 名為延遲接種（如：因搬遷、工作異動等因素，需透過跨縣市聯繫及追蹤），雖未能於 14 天內完成，為因應防疫需求，仍提供疫苗接種，經後續追蹤此 200 名接種者，並無人感染 A 型肝炎發病，為避免影響疫苗效益之評估，此 200 名接種者排除在本 A 型肝炎疫苗之預防效益分析之外。



*易感接觸者：曾於確定病例可傳染期間接觸病患，且未曾接種過 A 型肝炎疫苗或未具 A 型肝炎 IgG 抗體等未具免疫力者

**延遲接種：接種疫苗時距離最後一次與確定病例接觸 14 天以上者

圖一、2016 年急性病毒性 A 型肝炎確定病例接觸者匡列暨暴露後接種疫苗示意圖

未接種者及如期完成接種者中（表二）以男性居多(64.2%)，年齡主要分布於20–39 歲(62.9%)，主要身分為確定病例之家庭成員(57.5%)、同住者(37.2%)，以及性伴侶(5.3%)。未接種疫苗者及有接種疫苗者後續感染 A 型肝炎之侵襲率分別為8.47%(5/59)及 1.67%(12/720)（表三），暴露後接種 A 型肝炎疫苗者比未接種者約減少 80%罹病風險(RR: 0.20, 95% CI: 0.07–0.54)。

表二、納入暴露後接種 A 型肝炎疫苗預防效益分析之接觸者人口學特質 (n = 779)

接觸者人口學特質	未接種疫苗	有接種疫苗	總計	
性別				
男	41	459	500	(64.2%)
女	18	261	279	(35.8%)
年齡層				
0–9 歲	2	65	67	(8.6%)
10–19 歲	0	83	83	(10.7%)
20–29 歲	34	264	298	(38.3%)
30–39 歲	11	181	192	(24.6%)
40–49 歲	7	92	99	(12.7%)
50–59 歲	1	26	27	(3.5%)
60–69 歲	2	7	9	(1.2%)
70–79 歲	2	2	4	(0.5%)
身分別				
家庭成員	26	422	448	(57.5%)
同住者	29	261	290	(37.2%)
性伴侶	4	37	41	(5.3%)
總計	59	720	779	

表三、暴露後預防接種之罹病相對風險(relative risk, RR)及疫苗效益(vaccine effectiveness, VE)

年齡層	未接種疫苗人數 (發病人數)	有接種疫苗人數 (發病人數)	RR (95% CI)	VE% (95% CI)
0–19 歲	2 (1)	148 (3)	0.04 (0.01–0.24)	95.95% (75.91%–99.32%)
20–39 歲	45 (3)	445 (4)	0.13 (0.03–0.58)	86.52% (41.64%–96.89%)
40–59 歲	8 (1)	118 (5)	0.34 (0.04–2.57)	66.10% (0%–95.52%)
60–79 歲	4 (0)	9 (0)	–	–
總計	59 (5)	720 (12)	0.20 (0.07–0.54)	80.33% (46.06%–92.83%)

討論

本試辦計畫之暴露後疫苗接種完成率達 94%，暴露後有接種疫苗者的疾病侵襲率較未接種疫苗者為低，有接種疫苗者比未接種疫苗者約減少 80%罹病風險，顯示推行 1 劑 A 型肝炎疫苗作為暴露後預防措施，對於 A 型肝炎個案接觸者有其防治成效，且接觸者年齡層低於 20 歲者，其接種疫苗後預防感染的成效高達 96%。

依據文獻，A 型肝炎的二次侵襲率可達 50%[21]。為降低 A 型肝炎傳播風險，美國預防接種諮詢委員會建議，A 型肝炎確定病例接觸者於暴露後 14 天內，可依年齡及疾病史採取不同措施：（一）針對出生滿 12 個月至 40 歲的健康民眾，依其

年齡最適劑量於暴露後接種 A 型肝炎疫苗；(二) 針對年齡大於 40 歲的民眾，建議暴露後注射免疫球蛋白，但若免疫球蛋白無法取得也可接種 A 型肝炎疫苗；(三) 針對出生未滿 12 個月嬰兒、慢性肝病患者、免疫功能不全者及疫苗接種禁忌者，建議暴露後注射免疫球蛋白[22]。免疫球蛋白雖可提供即時的保護力，但其保護力一般來說約只持續 3 至 5 個月，且注射後較不舒服，民眾接受度較低；而 A 型肝炎疫苗除具有主動免疫、已廣泛使用、價格較便宜、安全性高、可與其他活性減毒疫苗一起施打、民眾接受度高及可提供長期保護力等優點，國際研究亦顯示其暴露後預防之效益與免疫球蛋白無顯著差異，因此越來越多國家（如：美國、英國、荷蘭及澳洲等）建議 A 型肝炎確定病例接觸者，以接種 A 型肝炎疫苗作為暴露後預防措施。以荷蘭為例，A 型肝炎的發生率因衛生環境進步而逐年降低[23]，近年疾病的傳播主要侷限於旅行者、MSM 族群及 A 型肝炎確定病例接觸者等高風險族群，為進一步降低 A 型肝炎傳播風險，該國針對接觸者實施注射免疫球蛋白的 PEP 策略，並自 2004 年起依接觸者年齡、暴露時間及疾病史，新增接種 A 型肝炎疫苗作為暴露後預防措施，期望透過誘發該類高風險族群的保護性抗體，減少其感染 A 型肝炎機會；Whelan 等人於 2004 年至 2012 年間追蹤接觸者執行 PEP 之結果，發現接種 A 型肝炎疫苗接觸者的侵襲率僅 7%[24]。澳洲亦自 2009 年起，更新 A 型肝炎防治準則，建議接觸者可於暴露後 14 天內接種 A 型肝炎疫苗，以避免疾病發生，一篇評估該國以 A 型肝炎疫苗做為暴露後預防措施之效益研究顯示，暴露後接種 A 型肝炎疫苗接觸者的侵襲率僅 0.81%[25]。

本試辦計畫提供接觸者 1 劑 A 型肝炎疫苗，計算疫苗效益為 80.3%，雖較澳洲的 95.6% 為低[25]，但與義大利的 82% 相近[15]。另美國紐約州曾於 1991 年於某 A 型肝炎流行社區對 2 至 16 歲社區民眾進行分組試驗，結果發現接種疫苗組在接種後均無發病情形，其疫苗效益高達 100%[26]。顯示不管是國內或國際間執行 PEP 的結果，均可見暴露後接種疫苗具顯著的保護效果。

經回顧本計畫 12 例暴露後接種仍發病者的疫調資料，發現其主要為發病個案的家庭成員或性伴侶，與發病個案共同生活或有較密切的互動；由於 A 型肝炎潛伏期可長達 50 天，致使在共同生活的病例間，不易區辨感染來源係屬共同暴露或二次接觸感染，該 12 例發病個案如與指標個案共同暴露 A 型肝炎病毒，由於暴露時間可能較預期更早，而使得該等個案即使完成 A 型肝炎疫苗接種，也無法及時產生保護性抗體。澳洲曾追蹤 123 例暴露後接種 A 型肝炎疫苗的接觸者，其中 1 例 A 型肝炎病例，亦無法區別該例個案感染來源係共同暴露或二次感染所致[25]。因此，仍建議高風險族群（易感族群）能於暴露前即施打 A 型肝炎疫苗，以有效預防感染。Nelson 回顧文獻研究資料指出，40–49 歲、50–59 歲及 60 歲以上族群在接種疫苗 15 日後的血清抗體陽轉(≥ 20 mIU)比率分別為 74%、54%、30%；30 日後血清抗體陽轉比率始達 90%、81%、50%[27–28]，顯示接種疫苗至抗體陽轉需要約 2 至 4 週，尤其是年齡較為長者。亦印證 A 型肝炎確定病例接觸者須儘早接種疫苗，以及時誘發保護性抗體之重要性。

雖然各國對於 A 型肝炎的 PEP 防治政策，依據可傳染期的定義及接觸者的身分、年齡、疾病史與暴露情形，在注射免疫球蛋白或接種 A 型肝炎疫苗及其時限建議上略有不同，以英國為例，依接觸者持續暴露、單次暴露或間斷暴露情形，建議接觸者分別自確定病例發病日、可傳染期內接觸日或可傳染期內最後一次接觸日起算，於 14 天內完成 PEP[29]。但依據國際研究及本篇國內資料分析結果，皆展現暴露後接種疫苗對於阻斷 A 型肝炎傳播具良好成效，接觸者可經由落實 PEP 而預防 A 型肝炎感染。為有效防治 A 型肝炎，除持續推行暴露後接種 A 型肝炎疫苗的政策外，亦須強化接觸者之追蹤，以儘早完成 A 型肝炎疫苗接種。

A 型肝炎可傳染期長達 3 週，極具傳染性且傳播途徑多元，在辨識感染來源及接觸者匡列、追蹤上有其限制及困難。A 型肝炎確定病例接觸者條件包含家庭成員、同住者及性伴侶等，但由於此波疫情有許多個案為 HIV 感染者或 MSM 族群，部分個案防衛心較高，因此會有隱瞞或不願提供接觸者名單之情形，致防疫人員難以觸及該些接觸者，也無法提供 A 型肝炎疫苗予其接種。為提高接觸者接種意願，公衛人員以免收掛號費及提供公費疫苗之方式，安排個案接觸者至衛生所接種，然部分接觸者亦為 HIV 感染者或 MSM 族群，較為重視個人隱私，其擔心身分曝光，也因此較為排斥防疫人員，雖經防疫人員積極鼓勵及勸說，但對於前往衛生所接種疫苗意願仍低。

確定病例接觸者須經由防疫人員針對個案進行詳實疫情調查後得知，透過掌握相關嫌疑食品或風險場所之人、時、地等訊息關聯性，以及加強防疫人員溝通能力及技巧，增加個案信任度，有助於匡列出更多接觸者。地方防疫人員可透過與愛滋病指定醫院之個案師協調合作，提供個案安全性行為衛教並請個案協助提供接觸者名單；針對拒絕透露之個案及無意願接種 A 型肝炎疫苗之接觸者，傳達 A 型肝炎疫苗之獨特價值訊息，如：保護效力佳、疫苗安全性高及政府提供接觸者保護等。其次，鄰近縣市民眾可能因往來頻繁而增加傳播 A 型肝炎病毒的風險，因此基於區域聯防之概念，需持續加強跨縣市協助完成 A 型肝炎確定病例接觸者疫苗接種，透過各縣市互助合作模式，協助施打疫苗的縣市在保護接觸者的同時，也間接保護轄內民眾健康，以有效控制疫情，降低轄內 A 型肝炎確定病例數，避免特定族群傳播之疫情蔓延至社區。

本研究假設有接受及未接受暴露後預防接種者之感染風險暴露程度相同，但如果具有較高暴露及發病風險之接觸者較有意願接種疫苗，可能會造成有接種疫苗組的侵襲率上升，而低估疫苗效益。另外，若接觸者過去曾經感染 A 型肝炎但未被確診，或由於接觸者記憶偏差，以致公衛人員無法於疫情調查時得知其接種過疫苗，則會被分類成易感族群，但其可能曾經無症狀感染或接種過疫苗而具有保護力，因此，當這群具有免疫力的接觸者於暴露後接種疫苗，則會高估疫苗效益。

結論

鼓勵高風險族群接種 A 型肝炎疫苗，對於建立其長期的免疫保護力及阻斷 A 型肝炎的傳播為一重要介入措施。經由本研究可發現，雖面臨 A 型肝炎潛伏期長及傳播途徑多元等疾病特性之限制，以及計畫實施過程面臨 A 型肝炎確定病例刻意隱瞞或不願提供接觸者名單等困難，但藉由 A 型肝炎確定病例接觸者預防接種之執行，可降低該類高風險族群暴露後感染 A 型肝炎之機會，因此，為提升國內 A 型肝炎防治效能，疾管署自 2018 年 1 月 1 日起，將 A 型肝炎確定病例接觸者列入 A 型肝炎公費疫苗接種實施對象，提供 1 劑疫苗作為暴露後預防接種，以期有效阻絕國內 A 型肝炎的發生，避免未來社區傳播風險。

參考文獻

1. Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis* 2004; 38(5): 705–15.
2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Fiore AE, Wasley A, et al. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-7): 1–23.
3. Hollinger FB, Ticehurst JR. Hepatitis A virus. In: Field BN, et al., eds. *Field's Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 735–82.
4. Keefe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995; 90(2): 201–5.
5. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 286–90.
6. Sung JL, Chen DS, Yu JU, et al. Hepatitis A virus infection in Taiwan. A hospital-based study. *Trop Geogr Med* 1980; 32(4): 324–8.
7. Wu JS, Chen CH, Chiang YH. Hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1980; 79(8): 694–9.
8. Wu TC, Hsieh KS, Wang HC, et al. Seroepidemiology of hepatitis A infection in children in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1982; 81(8): 1012–6.
9. Hwang LY, Beasley RP, Yang CS, et al. Incidence of hepatitis A virus infection in children in Taipei, Taiwan. *Intervirology*. 1983; 20(2–3): 149–54.
10. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, et al. Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1985; 17(4): 297–301.
11. 許須美：臺灣地區 A 型肝炎病毒之血清流行病學研究。行政院衛生署疾病管制局科技研究發展計畫，2002。

12. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1996; 45(RR-15): 1-30.
13. McMahon BJ, Beller M, Williams J, et al. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(7): 733-9.
14. Zamir C, Rishpon S, Zamir D, et al. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20(3): 185-7.
15. Sgaliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9159): 1136-9.
16. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007; 357(17): 1685-94.
17. Bell BP, Negus S, Fiore AE, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(2): 116-22.
18. McMahon BJ, Williams J, Bulkow L, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska Native children and Native and non-Native adults. *J Infect Dis* 1995; 171(3): 676-9.
19. Bovier PA, Bock J, Ebengo TF, et al. Predicted 30-year protection after vaccination with an aluminum-free virosomal hepatitis A vaccine. *J Med Virol* 2010; 82(10): 1629-34.
20. Hens N, Habteab Ghebretinsae A, Hardt K, et al. Model based estimates of long-term persistence of inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies in adults. *Vaccine* 2014; 32(13): 1507-13.
21. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351: 1643-49.
22. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(41): 1080-4.
23. Whelan J, Sonder G, van den Hoek A. Declining incidence of hepatitis A in Amsterdam (The Netherlands), 1996-2011: Second generation migrants still an important risk group for virus importation. *Vaccine* 2013; 31(14): 1806-11.
24. Whelan J, Sonder GJ, Bovée L, et al. Evaluation of hepatitis A vaccine in post-exposure prophylaxis, The Netherlands, 2004-2012. *PLoS One* 2013; 8(10): e78914.

25. Freeman E, Lawrence G, McAnulty J, et al. Field effectiveness of hepatitis A vaccine and uptake of post exposure prophylaxis following a change to the Australian guidelines. *Vaccine* 2014; 32(42): 5509–13.
26. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992; 327(7): 453–7.
27. Nelson NP, Murphy TV, McMahon BJ. Hepatitis A vaccination for post-exposure prophylaxis in persons aged 40 years and older. *Vaccine* 2014; 32(25): 2939.
28. Williams J, Fox-Leyva L, Christensen C, et al. Hepatitis A vaccine administration: comparison between jet-injector and needle injection. *Vaccine* 2000; 18(18): 1939–43.
29. Public Health England. Public health control and management of hepatitis A. 2017.