

計畫編號：DOH100-DC-2032

行政院衛生署疾病管制局 100 年度科技研究發展計畫

計畫名稱：國人 15 歲以上人口日本腦炎中和抗體的長期趨勢--世代研究

研究報告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局

計畫主持人：許麗卿

研究人員：陳昱汝、徐鳳光

執行期間：100 年 01 月 01 日至 100 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

目 錄

第一章 摘要	1
第一節 中文摘要	1
第二節 英文摘要	2
第二章 前言	4
第三章 材料與方法	16
第一節 日本腦炎血清流行病學的世代研究	16
一、研究對象	16
二、樣本抽樣設計	16
三、日本腦炎的抗體保護力	17
四、實驗方法	17
五、日本腦炎中和抗體檢測(溶斑減少試驗法 , PRNT)	17
第二節 1971-2010 年日本腦炎確定病例之分析	18
一、研究設計	18
(一)研究對象	18
(二)通報定義	18
(三)實驗室診斷	18
二、日本腦炎疫苗接種史	19

第三節 分析方法	20
第四章 結果	21
第一節 1971-2010 年日本腦炎確定病例分析	21
一、日本腦炎的發生率	21
二、日本腦炎在不同年齡層的發生率	21
三、日本腦炎在不同出生世代的發生率	21
第二節 國人日本腦炎中和抗體血清流行病學分析結果	22
一、2002 及 2007 年國人 16 歲以上人口日本腦炎中 和抗體分佈	22
二、2002 至 2007 年間日本腦炎中和抗體的變化	22
三、影響日本腦炎中和抗體的可能因子	23
四、被追蹤採血與未被追蹤採血者之人口特質	24
第五章 討論	24
第六章 結論與建議	27
第七章 參考文獻	30

圖目錄

圖 1	The case number of Japanese Encephalitis and incidence rate in Taiwan during 1971-2010	35
圖 2	Age-specific incidence rate of Japanese Encephalitis during 1971-2009	36
圖 3	Japanese Encephalitis incidence rates among 4 birth cohort during 1971-2009	37
圖 4	Seropositive rate of Japanese Encephalitis neutralizing antibody by birth year,2002	38
圖 5	Seropositive rate of Japanese Encephalitis neutralizing antibody by birth cohort,2002 v.s. 2007	39

表目錄

表 1	The demographic character of subjects, 2002 v.s. 2007	40
表 2	間隔 5 年間國人日本腦炎中和抗體變化	41
表 3	Multiple logistic regression analysis of factors associated with Japanese Encephalitis neutralizing antibody in Taiwan	42
表 4	追蹤採血與未被追蹤採血個案人口特質之複迴歸分析	43

摘要

壹、中文摘要

台灣於 1968 年開始針對 3 歲以下幼童全面實施日本腦炎疫苗接種政策，使得日本腦炎個案的發生率快速的下降，而且個案也由早期的低年齡群轉為 30 歲以上中、壯年族群，若以不同出生世代加以分析，即以可能曾接種 2-3 劑疫苗之 1963-1975 年出生世代(27-39 歲)的發生率較高，因此不論是以年齡或出生世代分析，都顯示中、壯年是日本腦炎的高危險族群。雖然疫苗接種政策實施有 40 多年之久，由於早期疫苗的接種率並不高，且接種劑數遠少於 4 劑，又近 10 年來，每年仍有 20-30 名確定病例發生，由於個案可能產生嚴重的後遺症，如語言、認知或運動方面的障礙，對台灣的公共衛生造成衝擊。

由 2002 年及 2007 年血清流行病學結果顯示，二者在不同年齡抗體陽性率的分佈曲線相似，但以 2002 年較高，顯示國人日本腦炎中和抗體的分佈確有衰退的跡象。而由配對檢體的結果也發現，同一群人間隔 5 年採血，二者間日本腦炎中和抗體的陽性率是有差異的。另以複迴歸分析影響日本腦炎中和抗體有無的可能因子顯示，在 2002 年，男性日本腦炎中和抗體的陽性率較女性高；不同出生世代間，相較於 1981-1986 年出生世代，則以可能曾經接種過 2-3 劑疫苗之 1963-1975 年出生世代(27-39 歲)日本腦炎中和抗體陽性率最低，顯示 27-39 歲青、壯年人口為易受感染之危險族群，而 50 歲(1952 年以前出生)以上族群呈現的高抗體陽性率，顯示系早年高自然感染率及累積曝露的結果。又居住在市郊(suburban)或農村(rural)地區，日本腦炎中和抗體的陽性率都比高度都市化地區高，顯示城鄉是有差異的。而 2007 年不管是性別、出生世代或居住地區的都市化程度皆與 2002 年之結果相近，惟危險對比值(Odd ratio)均較 2002 年為低，即抗體陽性率相對的比較低，顯示日本腦炎中和抗體確有略微下降的趨勢。

關鍵字：日本腦炎、日本腦炎中和抗體、日本腦炎疫苗

貳、英文摘要

Since 1968, Taiwan government has launched a comprehensive Japanese encephalitis virus vaccination campaign for kids under age 3. The incidence of the disease has been found to decrease accordingly, and the age distribution of the patients has shifted from younger population in the earlier stage to adults above age 30. If we analyzed the incidence rates by different generation, we found that those born from 1963-1975 (age 27-39) with 2-3 doses of vaccination have higher incidence rates. Whether we analyzed the data by age or generation, it indicated that the adult population, whose vaccination doses were far below 4, was the high risk population of Japanese encephalitis. Although the vaccination campaign has been executed for more than 40 years, the low vaccination rate and low doses in earlier stage have resulted in 20-30 confirmed cases each year in recent 10 years. The severe sequelae of patients such as the impairment of language, cognition and movement also cause great impact on the public health in Taiwan.

The results of sero-epidemiology of subjects collected in 2002 and 2007 showed similar curves of positive rates for JEV neutralizing antibodies among different age groups, but the results of 2002 had a higher level of antibody, indicating a decreasing sign of neutralizing antibodies. Through the pairing specimen, we also found there was a difference between positive rates of antibodies when the blood was taken from same group of subjects at a 5-year interval.

Regression analysis for factors affecting JEV antibodies showed that the positive rate of neutralizing antibodies was higher in men in 2002. Compared to the generation of 1981-1986, that of 1963-1975 (age 27-39) with 2-3 vaccination doses had a lower positive rate of JEV neutralizing antibodies, indicating that the adult population was highly vulnerable to infection. The population of age above 52 (birthed before 1952) showed a high positive rate, indicating that high frequency of natural infection and accumulation of exposure occurred in earlier stage. Compared to people in highly urbanized areas, those live in suburban or rural areas had higher positive rates of antibodies, showing an urban-rural gap. The data of 2007 showed that gender, generation or the urbanized level of subjects are similar with those of 2002, yet the odds ratio and the positive rate of antibody was lower in 2007, showing a slightly decreasing trend of the neutralizing antibodies.

前言

早在 1870 年代日本首先記載日本腦炎發生之臨床個案，當時稱為”夏季腦炎”，半世紀後，日本爆發大規模的流行，當時超過 6,000 名病例及 3,000 人死亡^{1,2}，其後在 1927-1935 年間也曾爆發過流行²，但直至 1938 年才由個案的腦組織中分離出病毒，證實日本腦炎病毒之存在^{1,3,4}。

日本腦炎病毒的感染是亞洲、東南亞及西太平洋地區重要之公共衛生問題，是造成病毒性腦炎的主因，尤其於熱帶地區日本腦炎是引起小孩及成人急性腦炎的主因，全世界約有 3-40 億人口居住在日本腦炎流行的地區^{2,5,6,7,8,9,10}，估計每年約有 30,000-50,000 名日本腦炎病例，病例主要來自中國大陸、印度地區及東南亞國家¹¹，其中約有 10,000-15,000 人死亡^{1,6,12}，部分個案會有嚴重的臨床症狀，估計死亡率約 15-40%，只有 1/3 的人能夠完全恢復，存活個案中約有 30-50% 的人會出現永久性的神經或精神方面的後遺症^{1,7,8,10,12,13,14}，預後不良，這些後遺症包括運動、語言及認知方面的障礙，其中以精神方面的後遺症更是對個人、家庭以及社會造成極大的影響與負擔。目前並沒有特殊的抗病毒藥物可供治療，只有支持性療法，疫苗接種是目前預防日本腦炎病毒感染最有效的方式^{1,5,8,12,15}。

日本腦炎是一種藉由蚊子傳播而造成的疾病，是一種人畜共通傳染病；豬及許多動物被帶有日本腦炎病毒的病媒蚊叮咬而感染，有很多種類的蚊子具有攜帶日本腦炎病毒的能力，其中以家蚊為最重要，如三斑家蚊 (*Culex tritaeniorhynchus*) 是主要的病媒蚊^{1,2,9}，蚊子帶病毒比率約介於 1-3% 之間¹⁶，豬是主要的增幅動物。日本腦炎病毒的傳染率主要視動物宿主的數量如豬、水鳥或候鳥、水稻田面積及病媒蚊密度而定，至目前為止對日本腦炎的傳播方式並不是很清楚，而候鳥的遷徙在病毒的傳播上可能扮演

重要的角色²，通常雨季是流行的高峰¹⁷，居家附近如有水稻田、*Culex tritaeniorhynchus* 或 *Culex vishnui* 分佈，以及養豬場等皆是日本腦炎的危險因子^{7, 18}，日本腦炎的控制需由多方面著手，包括適當的監測，減少水田面積及豬隻的疫苗接種等，而疫苗接種仍然是人類預防日本腦炎最主要、且最有效的方法，雖然實施疫苗接種政策，是快速減少日本腦炎病案數的方式，但不幸的是日本腦炎病毒因動物宿主⁷及能傳播病毒的蚊子種類眾多，因此無法像小兒麻痺或天花病毒般，容易因外力的介入而消失不見¹。

由於日本腦炎病毒感染的不顯性感染的比例相當高大約介於 25:1 至 1000:1 之間^{5, 6, 7, 10, 19, 20}，但一般流行地區居民不顯性感染率約介於 200:1 至 300:1 之間，在非流行地區或派駐東南亞美軍，其不顯性感染率則較高約 25:1⁵。受感染者只有不到 1% 的人會有臨床症狀出現，因此認為可能只有 20% 有明顯症狀的人才會被通報^{8, 21}，使得通報個案數明顯被低估，以致低估病毒感染所造成疾病的真正負荷²²，因此在沒有疫苗接種的情況下，估計亞洲地區 15 歲以下小孩，每年約有 175,000 名日本腦炎個案發生^{22, 23}。在流行地區，以年輕族群的疾病發生率最高，3-15 歲的侵襲率是老年人的 5-10 倍，因此年輕族群的疾病發生率也反應出成人的高免疫力^{5, 24}。

日本腦炎的流行型態大致可分成兩種，在溫帶地區如韓國北部、日本、台灣、中國、尼泊爾及印度北部，主要流行於夏季，通常是在每年的 5-12 月；在熱帶地區如越南及泰國南部、印尼、馬來西亞、菲律賓及斯里蘭卡，大多屬散發性的，整年都有病例發生，流行的尖峰通常是在雨季^{2, 10}，因為雨季使得蚊子數目快速增加，而增加傳染率。在過去 10 年，日本腦炎疫情有擴大且週期性爆發流行的國家包括越南、泰國、尼泊爾及印度等⁵，如印度 Uttar Pradesh 地區在 2005 年曾爆發大規模的流行，有將近 6000 名病例發生及 1000 多人死亡^{8, 25}，同年在尼泊爾也爆發日本腦炎的流行⁸。

流行幅度小的地區有菲律賓、印尼及澳洲昆士蘭北部⁵，而近年流行略有擴大趨勢的國家，有孟加拉、柬埔寨、印尼、寮國及緬甸等^{2, 8, 17, 19}，認為可能是生態、環境、氣候及一些人類行為因子的交互影響，使得病毒擴散開來，如於1990年代，病毒由巴布新幾內亞傳到澳洲北部^{1, 10}，日本腦炎已不再侷限於亞洲國家。

近年來日本腦炎的流行雖有散播至其他新區域的傾向，但在鄰近國家如日本、韓國因實施全面性幼兒預防接種政策、生活條件的改善及農業的機械化等因素，使得病例降低，甚至幾乎完全控制了臨床病例的發生，然在中國及印度病例數的下降，可能可以歸因於全面性疫苗接種政策的實施。

其中日本自1955年開始實施全面性疫苗接種政策，病例數逐年下降，至1992年之後，每年病例數都在10人以下^{23, 26, 27, 28}，病例主要發生在日本南部。另分析1982-2004年361名日本腦炎病例，其中18%的人死亡，50%的人恢復，但合併有神經或精神方面的後遺症，32%的人完全恢復，40歲以上的人佔78%，其中以60-69歲的人居多，主要以老年人為主，認為可能是病毒損害老年人的免疫系統所致²⁶。然日本政府因幼童接種疫苗，疑似發生暫時性的ADEM(acute disseminated encephalomyelitis)症狀，於2005年宣佈停止不活化鼠腦疫苗用於例行性預防接種的政策^{5, 8, 9, 29}，雖然本政府已於2009年宣佈恢復疫苗接種政策，但非全面例行性接種。

韓國在1967年雖有疫苗接種政策，但非全面施打，因此疫苗接種率小於5%，直到1982-1983年連續發生二次日本腦炎爆發流行事件之後，於1983年將日本腦炎列入國家疫苗接種政策(National Immunization Program；NIP)中，針對3-15歲兒童開始實施全面性日本腦炎疫苗接種政策，自1985-1998年的13年間，總共只有21名確定病例發生³⁰，過去15年，每年病例數都在10名以下⁴，而且幾乎都是成人^{3, 10, 23}。

在東南亞地區日本腦炎的病例主要以中國大陸為最多，早期每年報告

病例即超過 100 萬人，1968 年開始施疫苗接種政策，使得病例數大幅下降，但仍是全世界病例最多的國家。目前除青海、西藏及新疆自治區等 3 個地區沒有日本腦炎的流行外^{31, 32, 33}，其他地區都有病例的發生，病例主要集中在四川(含重慶)、貴州、海南、陝西及雲南等地區^{31, 32}，相較於過去，儘管病例數大幅的下降，但因日本腦炎病毒感染仍是造成病毒性腦炎的主因，在公共衛生上仍是迫切需要解決的問題³²。早期疫苗的接種是以自費的方式辦理，但至 2008 年開始，已將日本腦炎列為全面性疫苗接種計畫(Expanded Programme of Immunization ; EPI)的一環³⁴，政府免費提供疫苗供民眾使用，期能解決鄉村或未開發地區日本腦炎日益嚴重的問題，意識到建立完整日本腦炎監視系統的重要性，如個案通報、傳染媒介、病毒、人及豬抗體的監測等^{31, 33, 34}，期能有效控制日本腦炎的流行。

香港自 1967-2004 年共有 50 名日本腦炎病例，雖然香港政府在 2004 年將日本腦炎列為必需立即通報的傳染病，但因屬少數散發性的個案，認為目前沒有實施全面性預防接種的必要性，只有需要在日本腦炎流行地區停留超過一個月的民眾需要接種疫苗，認為日本腦炎的防治，有賴靈敏的監測系統及高危險群的預防接種策略¹¹。

台灣早期也有所謂”夏日腦炎”個案的發生，直到 1938 年經由死亡個案分離出日本腦炎病毒後，證實台灣有日本腦炎病毒的存在^{35, 36}，台灣在 1955 年將日本腦炎列為法定傳染病，目前歸為第三類法定傳染病，各醫療院、所於發現疑似病例時，依規定必須向衛生單位通報。

每年夏天 5-9 月為流行季節，流行地區極為廣泛，遍佈全島，尤以鄉間為甚，在 1960 年代三斑家蚊(*Culex tritaeniorhynchus*)及環紋家蚊(*Culex annulus*)是主要的病媒蚊³⁷，近年則以三斑家蚊(*Culex tritaeniorhynchus*)為主³⁸，自 1986-1990 年，每年夏季均可由野外採集的三斑家蚊(*Culex tritaeniorhynchus*)分離出日本腦炎病毒³⁹，豬是最重要的增幅(Amplifier)動物^{39, 40}。過去每年例行性的針對豬隻日本腦炎抗體的陽轉率進行監控，以

瞭解當年日本腦炎可能的流行期，當豬隻抗體的陽轉率超過50%之後的2-3週即為病例流行的高峰期³⁹，因此藉由豬隻50%抗體陽轉率的監測，以呼籲民眾注意防範。在台灣日本腦炎病毒主要藉由蚊子及豬隻在環境中不斷的繁殖散播。

在流行季節方面，由於豬隻抗體50%陽轉率的時間，由7月往前移至5月，而病例流行的高峰也有逐年往前移的趨勢，1960年代8月份為流行的高峰期，1970年代則為7月份，1980年代則更往前移一個月至5月份³⁹，自1991-2007年流行高峰則往前移至5-8月，顯示日本腦炎病毒的流行型態已有些許的改變，其中氣候的變化可能扮演著重要角色^{41,42}，認為氣候會影響雨季，而雨季則會影響病媒蚊的密度，而病媒蚊密度則是影響日本腦炎發生率的重要因子⁴¹。

台灣在1950-60年代每年均有數百名的報告病例，尤以1966-67年最多，報告病例高達1,791名左右，確定病例的發生率為每十萬人口2.05人，自1968年政府全面實施日本腦炎疫苗接種，確定病例數逐年下降，至1997年每十萬人口的發生率降至0.03人³⁹。早年病例主要發生於10歲以下兒童，近年來雖然確定病例數下降，但年齡層却有上升的現象，早期主要病例為十歲以下兒童，依次為10-19歲青少年，但至1985年以後，主要的病例逐漸轉移至20-29歲成年人，近年更以30歲人口為主要侵襲對象³⁹，近10年來，每年確定病例數約介於20-30名之間，病數明顯高於鄰近日本及韓國，除疫苗接種策略是影響疾病防治成效的因素外，人口的成長、水田的面積、養豬的數量及生活環境的改變等，也都是影響日本腦炎病毒感染的重要因素。

在後遺症調查方面，針對1975至1997年共計277名存活個案的調查結果顯示，存活個案中有59.6% (165/277)的人完全恢復，40%(112/277)的人會產生永久性的神經或精神性的後遺症，其中以沒有接種過疫苗的人發生永久性的神經或精神性的後遺症的比例較高，約43.2%(73/169)，其次為

接種 1-2 劑的人約 38.2%(21/55)，有接種過 3 劑疫苗的人較低約 34%(18/53)³⁹，雖然在統計上沒有達到顯著差異，但仍然可以看到有劑量關係的效應存在，顯示由於預後不良，對個人、家庭以及社會造成極大的影響與負擔。

台灣在 1955 年將日本腦炎列為通報疾病，但在當時並沒有進行系統性的監測，直到 1966 年開始針對通報的個案進行血清學檢驗，作為疾病判定依據³⁹，自 1967 年開始生產日本腦炎疫苗，1968 年針對全國 2-4 歲兒童實施兩劑日本腦炎疫苗接種政策，1974 年接種劑數增加為三劑，近年的日本腦炎疫苗預防接種策略是在每年三至六月進行預防接種工作，第一次接種是滿十五個月幼兒，第二次接種則必須和第一次接種間隔兩個星期，一年以後再接再種第三劑，至 1983 年於小學一年級再追加接種第四劑疫苗。

根據過去的研究結果顯示，預防日本腦炎最有效的方法是接種疫苗，兒童按時接種四劑疫苗其保護效果最佳，相關方面的研究也都証實，完成四劑疫苗接種的抗體陽轉率較高^{43, 44}。在疫苗的接種效益的評估方面，以 1970-1994 年日本腦炎確定病例分析疫苗接種的效益，由於受疫苗接種政策實施的影響，1970-1975 年的出生世代僅接種 3 劑疫苗，疫苗的接種效益為 84.61%；而 1976-1994 年出生世代則接種 4 劑，疫苗的接種效益略高，約為 86.56%，整體來看，接種 2 劑以上疫苗的效益約為 85%³⁹，另一研究分析 1970-2000 年日本腦炎確定病例，在考量族群接種率後，接種 2 劑疫苗的效益為 88.1%，接種 3 劑疫苗的效益為 95.54%⁴⁵。前者係以確定病例進行有無接種疫苗效益評估，後者則有考量族群接種率。

日本腦炎病毒是一種單股(+)RNA 病毒，共有五種基因型，但幸運的是只有一種血清型，目前所使用的疫苗株全部都是基因型第 3 型，疫苗的研發始於 1930 年代，但直到 1950 年代才真正用於例行性的預防接種，疫苗的使用已有超過 50 年的歷史^{5, 21}，雖然相較於過去，現今醫療科技已經相當的進步，但至目前為止，並沒有有效的抗病毒藥物，可用於日本腦炎的

治療，只能用支持性的療法，以降低其死亡率，日本腦炎是一種疫苗可預防性的疾病，積極的推行疫苗接種政策，可以有效的降低疾病的負荷。

不活化鼠腦疫苗是最早且廣被使用的疫苗，但同時也面臨接種劑數較多、副作用大及長期保護效益不夠明確等問題，因此，目前國際間，如 PATH(Program for Appropriate Technology in Health)、WHO、UNICEF(United Nations Children's Fund)及美國 CDC 等，希望能在 2015 年之前，找出更有效控制日本腦炎的策略^{8, 46}，希望能找到一種價格便宜、安全有效，又能減少接種劑數的疫苗。幸運的是一種新型不活化組織培養日本腦炎疫苗(IC51: IXIARO®)，被證實安全有效，副作用少，且接種劑數較不活化鼠腦疫苗少，已於 2009 年在歐洲、澳洲及美國等國取得上市許可，而另一種結合黃熱病毒及日本腦炎病毒之減毒疫苗(**Chimeri VaxJE : IMOJEV®**)刻正申請澳洲及泰國上市許可中^{5, 9, 21, 47}，相信新一代日本腦炎疫苗的使用，能大大降低疾病的負荷(如表 1)。而新一代疫苗的發展，在安全性的保障下，讓我們對日本腦炎的防治，持審慎樂觀的態度，但後續不論是保護力的維持或罕見副作用的監控，都需要長期投入研究。

表 1 日本腦炎疫苗種類

	Vaccine Type	Substrate	Viral strain	manufacture	primary vaccination dosage	Licensed in country	note
<i>First-generation JE vaccines</i>	Inactivated	mouse brain	Nakayama or Beijing-1(P1)	Japan, Thailand, India, Korea, Taiwan, Vietnam, and areas of Malaysia and Sri Lanka	3	JE-VAX(Nakayama): licensed in the United States , Australia and the EU	The manufacturer ceased production in 2005, In Japan
		Vero cells	Beijing-1(P1)	Japan	2		
		primary hamster kidney cells	Beijing-3(P3)	China	3		replaced by Vero-cell in 2005
	live-attenuated	primary hamster kidney cells	SA 14-14-2	China	1	licensed in Nepal, India, Sri Lanka, and South Korea	
<i>Second-generation JE vaccines (Novel vaccine)</i>	Inactivated	Vero cells	SA1 4-14-2	Novartis	2	IXIARO or JESPECT: licensed in Europe, Switzerland, the United States , Canada and, Australia	Licensed for age 17–64
	live-attenuated		insertion of pre M and E from SA14–14-2 into YF 17D viral strain as the viral “backbone”	Sanofi Pasteur	1	ChimeriVax-JE(IMOJE V): it has filed marketing authorization applications in Thailand and Australia	

在亞洲比較富裕的國家如日本、韓國、台灣及中國，部份中、低收入國家如泰國、斯里蘭卡及尼泊爾等因針對幼童實施於全面性疫苗接種政策^{1, 3, 5, 11}，使得日本腦炎病例明顯的下降，其中以日本、韓國及台灣的效果最為顯著^{1, 48, 49 28}，大陸、印度及泰國每年確定病例數也都有明顯下降的趨勢^{2 49}，然各國在日本腦炎疫苗接種政策的實施的時程及疫苗成份不儘相同。大多數亞洲國家，日本腦炎疫苗的組成大多以 Nakayama 疫苗株為主，接種對象通常為 12-36 個月大幼兒，接種 2 劑基礎劑，中間間隔 1-4 週，1 年後追加接種 1 劑，之後每間隔 1-3 年再追加接種，但各國間主要接種族群的年齡、追加接種的時程及劑數則不儘相同(如表 2)。

表 2 亞洲各國疫苗接種時程
Schedule vaccination of JE vaccines in Asia

Country	Vaccine	Volume	Age at 1st dose	No. doses	Schedule
Japan	Beijing-1(P1)	0.5ml(>3 yr) 0.25ml(<3 yr)	6-90 mo.(usually 36 mo.)	5	0, 1-4wk, 7 yr, 9-12 yr and 14-15 yr
South Korea	Nakayama	1.0ml(>3 yr) 0.5ml(<3 yr)	3 yr	8	0, 1-4wk, 1 yr, every 2 yrs to age 14
Taiwan	Nakayama	1.0ml(>3 yr) 0.5ml(<3 yr)	15-27 mo.	4	0, 2wk, 1 yr, 6 yr
Thailand	Nakayama	1.0ml(>3 yr) 0.5ml(<3 yr)	18 -24mo.	4	0, 1-4wk, 1 yr ,7 yr
PRC	Beijing-3(P3)	0.5ml(<10 yr)	12 mo.	5	0, 1wk, 1 yr, 6yr and 10 yr
	PHK cell Inactivated	1.0ml(>10 yr)			
PRC	SA14-14-2 live,attenuated	0.5ml	12 mo.(8mo.)	3	0, 2 yr, 6 yr

Month TP, Curr Top Microbiol Immunol. 2002;267:105-38

Halstead S et al., Vaccines 5th ed. Philadelphia Elsevier, 2008:311–352.

有關日本腦炎中和抗體之血清流行病學調查研究，日本分別以 1994 年 (N=2027) 及 2004 年全國性疫苗可預防性疾病調查 (National Epidemiological Surveillance of Vaccine Preventable Diseases) 檢體行日本腦炎中和抗體檢測，以抗體效價大於 1:10 當作俱有保護力 (PRNT₅₀ Titer \geq 1:10)，抗體陽性率曲線呈現雙峰雙谷的形態，二次的調查都以 3 歲以下年齡層及青壯年的抗體陽性率為最低，低於 50% 的陽性率，其中在青壯年方面，1994 年以 30-34 歲年齡層抗體陽性率最低，2004 年則以 45-49 歲年齡層抗體陽性率最低^{3, 26}，顯示 10 年間抗體在同年齡層間的消長情形，幼童抗體陽性率低可能跟是否疫苗接種有關，然依其疫苗接種實施的時程，推論後者應未接種疫苗，為自然感染之結果。而在印尼爪哇，分別在 2001 年收集 Jakarta 地區一般居民及醫院病人檢體 1,211 件及 1999-2000 年於 Surabaya 地區收集醫院病人檢體 1,751 件，由於當地為登革病毒高度流行的地區，為避免中和抗體可能產生的交叉反應 (cross-reactivity)，因此以日本腦炎中和抗體效價大於 1:160 當作俱有保護力 (PRNT₉₀ Titer \geq 1:160)，結果顯示 Jakarta 及 Surabaya 地區居民抗體的陽性率分別為 2.2% 及 1.8%，但因抗體的保護效價係以 1:160 為切點，因此認為真正的抗體陽性率應會更高⁴⁸。香港 2004 年也收集 1,547 件血清檢體，發現香港居民日本腦炎抗體的陽性率為 2.4%，顯示當地確有日本腦炎病毒的存在¹¹，但可惜未提及檢驗的方法，故無從比較。

日本在 1994 年及 2004 年分別對日本腦炎中和抗體調查，由於檢體來自全國性疫苗可預防性疾病調查，推測應為俱代表性之檢體，惟對調查結果陳述不多，殊為可惜，其餘之研究因判定標準不同或方法不明，以致無法比較。

台灣在 1991 年由全國 (除宜蘭縣外) 各地收集 2,914 件血清檢體中，依年齡、性別選取 368 件檢體進行國人日本腦炎中和抗體調查，以日本腦炎中和抗體效價大於 1:10 當作俱有保護力 (PRNT₇₀ Titer \geq 1:10)，研究顯示平均的抗體陽性率為 61.7%，不同年齡層抗體呈 J 字曲線，隨年齡的增加有逐漸上升的趨勢，其中以 20-29 歲年齡層 (推算為 1962-1971 年生) 的抗體陽性率最低約

41.07%，70歲以上年齡層最高約86.8%，同時認為疫苗對台灣本土株的保護效益只有37.9%，有必要考慮使用有效的疫苗取代現有疫苗⁵⁰。接著1999年在琉球地區收集219件居民檢體(不含學生)，大多是1968年以前出生的世代，以日本腦炎中和抗體效價大於1:10當作俱有保護力(PRNT₇₀ Titer ≥1:10)，調查發現，平均抗體陽性率為48.4%，41歲以下年齡層抗體介於24-34.1%之間為最低，抗體陽性率隨年齡的增加而有上升的現象，以61歲以上年齡層最高約62.5%⁵¹。另在1998年，前衛生署預醫學研究所，為了解國人日本腦炎抗體的變化，曾針對台北市中山、大同二區及台北縣金山鄉進行日本腦炎中和抗體盛行率調查，分別採集1,275及1,304件檢體，以日本腦炎中和抗體效價大於1:10當作俱有保護力(PRNT₅₀ Titer ≥1:10)，結果發現台北市以1957-1966年出生世代(30-34歲)的抗體陽性率為39.1%為最低，台北縣則以1967-1973年出生世代(25-29歲)的抗體陽性率為40.8%為最低，且有城鄉的差異⁵²。此外，1998-1999年也針對高雄縣及屏東縣分別收集2,356件及712件檢體，以日本腦炎中和抗體效價大於1:10當作俱有保護力(PRNT₅₀ Titer ≥1:10)，研究顯示，在高雄縣以1960-1969年出生世代(30-39歲)的抗體陽性率為44.8%為最低，屏東縣則以1960-1979年出生世代的抗體陽性率約52.2-53.3%(21-39歲)為最低⁵³。綜合以上國內日本腦炎中和抗體的相關調查，大多是局限於小區域或小樣本數的研究，且在實驗方法上也略有差異，因為判定值的設定不同也會影響其陽性值。

因此，本研究主要以國民健康局2002年及2007年「台灣地區高血糖、高血脂、高血壓盛行率調查」計畫，分別採集6,594件及4,136件檢體，以溶斑減少試驗法(Plaque Reduction Neutralization Test :PRNT)進行日本腦炎中和抗體檢測，對國人日本腦炎中和抗體的長期趨勢進行世代研究調查研究，瞭解國人於疫苗接種政策實施後抗體之長期趨勢及不同年齡層抗體的消長(anti-body decay)，另一方面，同時分析自1971-2010年通報之1,520名日本腦炎確定病例資料，了解日本腦炎在不同年齡層、不同年度的發生率，以了解

台灣日本腦炎流行的長期趨勢，作為疾病防治及疫苗接種政策之參考。

材料與方法

壹、日本腦炎血清流行病學的世代研究

一、研究對象

本計畫擬以衛生署國民健康局「台灣地區高血糖、高血脂、高血壓盛行率調查」計畫二次採檢之配對檢體，進行日本腦炎中和抗體檢測，了解國人日本腦炎中和抗體之長期趨勢及抗體的消長(anti-body decay)，作為預防接種政策訂定之參考。其中 2002 年國健局之「台灣地區高血糖、高血脂、高血壓盛行率調查」計畫共採集 6602 件血清檢體，其中少數檢體業已耗盡，故有效檢體數計 6,594 件，2007 年追蹤採檢同意保存者計 4,408 件，扣除部分已耗盡或不同意檢體被保存或 2002 年已無剩餘檢體者，計有效檢體共 4,136 件，進行日本腦炎中和抗體檢測。

二、樣本抽樣設計

衛生署國民健康局在 2002 年進行「國民健康問卷調查」計畫，係採分層、多階段、PPS (Probability Proportional to Size, 抽取率與單位大小成比例) 等機率的抽樣設計，首先將台灣地區的 359 個鄉鎮市區依照地理位置和都市生活圈分成七層，每一層第一階段抽出「鄉鎮市區」，第二階段自中選的鄉鎮市區抽出「鄰」，第三階段再自中選的鄰抽出「戶」，中選的戶全查，共抽出 88 個鄉、鎮、市、區，最後再從這 88 個樣本區依每個地區人口數的多寡，各抽出 32 個到 176 個不等的家戶，合計共抽出 6,600 個樣本家戶。而國健局在 2002 年之「台灣地區高血糖、高血脂、高血壓盛行率調查」計畫，係以「國民健康問卷調查」之 6,600 個樣本家戶為抽樣母群體，經隨機選取原理與架構，於大台北都會層中，以原選定之 20 個區域，隨機選取 1/2 鄰數，其所有家戶全選；在其他層別(包含台北縣與基隆市、桃竹苗、中彰投、雲嘉南、高屏澎、以及宜花東等六層)則隨機選取 1/2 之鄉、鎮、市、區，其中所有抽出之鄰數家戶全選；共計選出 824 鄰。

三、日本腦炎的抗體保護力

本研究係以溶斑減少試驗法(Plaque reduction neutralization test(PRNT))進行日本腦炎中和抗體檢測，PRNT 是目前最常被使用於檢測日本腦炎抗體保護效力的方法，也是一種標準方法^{54, 55}，因為人體內日本腦炎中和抗體的存在的多寡，代表對病毒感染的保護力程度，一般來說日本腦炎中和抗體效價(PRNT50 titer \geq 1:10)大於或等於 1:10 表示對日本腦炎病毒的感染具有保護力(Protection)^{54, 55, 56, 57, 58, 59}，而 1:10 的中和抗體效價切點，為是否俱保護力的最低門檻^{21, 57}。

四、實驗方法

由於一直以來，台灣都使用 Nakayama 疫苗株之不活化鼠腦疫苗作為日本腦炎預防接種之用，因此全部檢體均以 Nakayama 病毒株進行日本腦炎中和抗體檢測，配對檢體並在同一次實驗中完成。

五、日本腦炎中和抗體檢測(溶斑減少試驗法，PRNT)

- 1、將 BHK-21 細胞分注於 24 孔盤，濃度為 0.75×10^5 個細胞/孔，放入 37°C，5% CO₂ 培養 48 小時。
- 2、血清檢體以血清稀釋液 (0.01MPBS+5% FCS) 作 10 倍稀釋後，於 56°C 水浴 30 分鐘作不活化處理。
- 3、將日本腦炎中山株 (Nakayama strain) 以 BHA growth medium with 6% GPS 調整濃度至約 100pfu/100ul。
- 4、去活化的稀釋血清 75ul 與等體積的稀釋病毒混合均勻，放入 40°C 冰箱中 18-21 小時進行中和反應。
- 5、取出已培養於 24 孔盤中兩天的 BHK-21 細胞，掉上層培養液，每孔加入 50UL 病毒血清混合液，每個檢體放兩孔 (duplicate)，搖晃均勻後 37°C，5%CO₂ 培養箱內感染 1 時。
- 6、取出 24 盤，每孔加 0.5CC 含 1% Methylcellulose 的 BHK-21 growth medium，放入 37°C，5%CO₂ 培養箱內培養 3 天。

- 7、3 天後取出培養盤，用 Amido Black 固定染色 30 分鐘。
- 8、洗掉殘餘染料，計算溶斑數。
- 9、平均溶斑數少於病毒控制組 50% 者為中和抗體陽性檢體。

貳、1971-2010 年日本腦炎確定病例之分析

一、研究設計

(一)研究對象

本研究收集自 1971-2010 年所發生之日本腦炎確定病例共 1,520 例，主要來自疾病管制局(前身為預防醫學研究所)法定傳染病通報資料。台灣自 1967 年開始針對日本腦炎進行主動監測，凡符合病通報定義之個案，依規定必須向疾病管制局進行通報，並採集個案之血清或腦脊髓液檢體送驗，目前日本腦炎被列為第三類法傳染病，為一限時通之傳染病，依規定各縣、市衛生局或醫療院所應於一週內進行通報。

(二)通報定義

凡符合下列條件之一者，必須於一週內進行通報，1、有腦膜炎症狀，且出現下列任一項症狀：發燒、意識障礙、嘔吐、頸部僵硬、抽筋、肌張力異常、頭痛、腦膜刺激症狀、意識障礙及精神症狀；或 2、未符合前項條件，但醫師高度懷疑，且與確定病例有流行病學上相關⁶⁰。

(三)實驗室診斷

早期日本腦炎的實驗室診斷，主要係以血球凝集抑制試驗(hemagglutination inhibition:HI)進行血清抗體檢測，雖然病毒分離是更直接、且更有證據力的方法，但因人是日本腦炎病毒的最終宿主(dead-end host)，除非是組織檢體如腦組織，否則不易由血清檢體中分離出病毒。近年隨著科技的進步，不斷有新的檢驗技術被開發，因此疾病管制局也積極開發敏感性較高的檢驗方法，如酵素免疫吸附分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay :ELISA)檢測日本腦炎 IgG 及 IgM 抗體，或能早期偵

測病毒的方法如分子生物檢測法等，以利疫情之掌握及個案之治療。因此在1971-1997年間日本腦炎確定病例之實驗室判定是以HI或病毒分離檢測結果為判定依據，其後則採ELISA、real-time PCR或病毒分離結果作為實驗室判定依據。

日本腦炎確定病例實驗室判定標準如下：

凡符合下列任一條件者，定義為確定病例：1)HI檢測法：恢復期血清HI抗體效價必須 $\geq 1:160$ ，且相較於急性期血清，HI抗體效價有4倍上升，或單一次血清HI抗體效價 $\geq 1:320$ 。2)ELISA檢測法：ELISA IgM陽性或ELISA IgG 二次採血，有四倍上升者。3)分子生物檢測方法：real-time PCR陽性。4)病毒分離：經IFA染色結果為陽性。

二、日本腦炎疫苗接種史

台灣自1968年開始實施日本腦炎疫苗接種政策，針對全國3歲以下兒童實施2劑日本腦炎疫苗接種政策，至1974年則於接種2劑基礎劑後1年，再追加接種1劑，接種劑數增加為3劑，直至1976年則針對小學一年級再追加接種1劑，共接種四劑。近年的疫苗預防接種策略是在流行季前的3-6月進行預防接種工作，主要接種對象是滿十五個月大幼兒，間隔兩個星期共接種2劑，一年以後追加接種第1劑，小學一年級再追加接種1劑。

因接種政策的改變，使得不同出生世代的接種劑數也有所不同，依疫苗接種時程及接種對象，認為在1963-1969年的出生世代僅接種2劑的基礎劑，1970-1975年出生世代則接種3劑，1975年以後出生世代則接種4劑，至於1962年以前的出生世代，因疫苗接種政策尚未實施，故為不曾接種疫苗的一群³⁹。

參、分析方法

本研究使用 SAS 版統計軟體進行資料處理與統計分析，再利用 Microsoft Office 2007 軟體進行文書處理與圖表建構。以次數分配、百分比、卡方檢定、McNemar test 進行描述性統計，以邏輯式迴歸分析(logistic regression)，分析影響日本腦炎中和抗體的因素，以 RR 值及其 95% 信賴區間呈現；統計顯著水準 $\alpha=0.05$ 。

結果

壹、1971-2010 年日本腦炎確定病例分析

一、日本腦炎的發生率

台灣自 1968 年開始針對 3 歲以下幼童施實全面性日本腦炎疫苗接種政策，使得日本腦炎確定病例明顯的下降，在發生率方面，由 1971 年的每十萬人口 1.05 人(1.05/100,000)急遽的下降，至 1997 年每十萬人口的發生率降至 0.03 人為最低，但自 1998 年以後，則略有上升的趨勢，每十萬人口的發生率介於 0.06-0.16 人之間，其間除 2000、2002 及 2008-9 年日本腦炎的發生率每十萬人口小於 0.1 人外，其餘各年度日本腦炎每十萬人口的發生率都在 0.1 人以上，另在確定病例數方面，自 1998-2010 年每年確定病例數介於 17-37 人之間，平均每年約有 25 名確定病例發生(如圖 1)，明顯高於鄰近的日本及韓國兩國。

二、日本腦炎在不同年齡層的發生率

在年齡層方面，在 1971 年 0-29 歲每十萬人口日本腦炎的發生率約 1.6 人，其中以 0-9 歲兒童為最高，每十萬人口的發生率約為 3.34 人，其次為 10-19 歲青少年每十萬人口的發生率約為 0.59 人，由長期資料顯示自 1971-1993 年期間，0-29 歲以下年齡層是日本腦炎的主要感染族群，之後則明顯的逐年下降，但自 2001 年之後，則由 30 歲或 30 歲以上族群取而代之，而且發生率明顯的逐年上升(如圖 2)，顯示近十年來日本腦炎的確定病例，已由 29 歲以下年齡層轉移至 30 歲以上的中、壯年族群。

三、日本腦炎在不同出生世代的發生率

若以不同出生世代來看，一直以來都以 1963-1975 年出生世代日本腦炎的發生率較高，尤以 1971-1974 年每十萬人口的發生率介於 1.14-3.27 人之間為最高，之後雖有逐漸下降的趨勢，但仍略高於其他出生世代，但在

2001 年以後，除前者外，1962 年以前之出生世代日本腦炎的發生率也有上升的現象，顯示近十年來日本腦炎確定病例主要發生在 1975 年以前之出生世代(如圖 3)，依疫苗接種史推估，1963-1975 年出生世代為曾接種 2-3 劑疫苗之族群，而 1962 年以前之出生世代則不曾接種過疫苗。

貳、國人日本腦炎中和抗體血清流行病學分析結果

一、2002 及 2007 年國人 16 歲以上人口日本腦炎中和抗體分佈

整體來看，2002 年國人 16 歲以上人口日本腦炎中抗體的陽性率為 71%(4,681/6,594)，女性略高於男性(35.84% vs 35.20%)，其中 16 歲(1986 年出生)年齡層日本腦炎中和抗體的陽性率為 85%(34/40)，但隨著年齡的增加抗體陽性率也逐漸的下降，尤其以 27-40 歲(1962-1975 年出生)年齡層日本腦炎中抗體陽性率最低，介於 47.6-62.5%之間，顯示青、壯年人口有一半的人對日本腦炎病毒不具保護力，為最易受感染之危險族群，之後隨著年齡的增加而有上升的趨勢，61 歲(1941 以前年出生)以上年齡層抗體陽性率則高達 80-90%以上(如圖 4、表 1)，顯示自然感染應是造成 60 歲以上年齡層人口高抗體陽性率的主因。

2007 年追蹤採檢個案，日本腦炎中和抗體的陽性率為 66.42%(2747/4136)，女性亦高於男性，不同年齡層抗體陽性率的分佈曲線與 2002 年相似，且較 2002 年為低，顯示國人日本腦炎中和抗體有衰退的情形(如圖 4、表 1)。

二、2002 至 2007 年間日本腦炎中和抗體的變化

在所有 4129 件配對檢體中，2002 年為陽性，但 2007 年轉為陰性計有 256 件，陰轉率為 8.63%(256/2965)，另也有 2.92%(34/1164)的個案，其日本腦炎中和抗體由陰性轉為陽性，經統計檢定顯示有顯著的差異($p < 0.0001$ for McNemar change test)，顯示間隔 5 年追蹤採血，其日本腦炎中和抗體的陽性率是有差異的(如表 2)。

三、影響日本腦炎中和抗體的可能因子

以邏輯式迴歸分析性別、不同出生世代及居住地之都市化程度對日本腦炎抗體有無可能的影響，以 2002 年採血個案進行分析，結果顯示在控制了出生世代及都市化程度後，男性日本腦炎中和抗體陽性率顯著的高於女性，危險對比值(Odd ratio)為 1.25(95%CI 1.12-1.40)，顯示男性較女性具有保護力。

在控制了性別及都市化程度後，相對於接種過 4 劑疫苗之 19861-1986 年出生世代(16-21 歲)，以過去可能曾經接種過 2-3 劑疫苗之 1963-1975 年出生世代(27-39 歲)日本腦炎中和抗體陽性率最低，其危險對比值(Odd ratio)均為 0.42(95%CI 分別為 0.33-0.53 及 0.34-0.55)，次低為過去可能曾接種過 4 劑疫苗之 1976-1980 年出生世代 (22-26 歲)，其危險對比值(Odd ratio)為 0.66(95%CI 0.47-0.76)；而未曾接種過疫苗者，則以 1953-1962 年出生世代 (40-49 歲)之日本腦炎中和抗體的陽性率較低，危險對比值(Odd ratio)為 0.77(95%CI 0.63-0.95)，1952 年(50 歲)以前出生世代陽性率最高，危險對比值(Odd ratio)為 2.19(95%CI 1.78-2.70)，結果現，過去可能接種過 2-3 劑疫苗之 27-39 歲青、壯年人口為易受感染之危險族群，顯示疫苗抗保護效力的衰退及自然感染率的下降。而 50 歲(1952 年以前出生)以上族群呈現的高抗體盛行率，顯示系早年自然感染的結果。

在控制了性別及出生世代後，相對於高度都市化地區，不論是居住在市郊(suburban)或農村(rural)地區，日本腦炎中和抗體的陽性率都有逐漸上升的趨勢，其中居住於市郊地區(suburban)居民之危險對比值(Odd ratio)為 1.52(95%CI 1.33-1.72)，而居住於農村(rural)地區者則更高，其危險對比值(Odd ratio)為 1.59(95%CI 1.28-1.97)，且達統計顯著差異(如表 3)，顯示都市化程度會影響日本腦炎抗體的有無，主要與水田面積、病媒蚊或增幅動物的數量有關，是影響自然感染的重要因子。

進一步以 2007 年採血個案進行邏輯式迴歸分析，不管是性別、出生世代或居住地區的都市化程度皆與 2002 年之結果相近，惟危險對比值(Odd ratio)均較 2002 年為低(如表 3)，即抗體陽性率相對的比較低，顯示日本腦炎中和抗體確有略微下降的趨勢，究竟是抗體的衰退或自然感染率的下降造成的?或二者合併造成抗體的衰退?則需更多的証據來釐清。

四、被追蹤採血與未被追蹤採血者之人口特質

比較 2007 年被追蹤採血與未被追蹤採血者之人口特質，顯示檢體的追蹤完成率為 66.8%(4408/6602)，但扣除部分不同意檢體被保存或先前檢體已經用盡無剩餘檢體者，2007 年的有效檢體為 4136 件，在控制了出生世代及都市化程度後，女性比男性願意接受追蹤採血，顯示會不會接受追蹤採血，在性別上是有差異。

在控制了性別及都市化程度後，1976-1980 及 1912-1952 年出生世代相對於 1981-1986 年出生世代比較不易被追蹤採血，前者可能工作的關係而移居他處，後者可能因年齡較大，容易因臥病或死亡等因素，導致無法被追蹤採血，而 1953-1962 年出生世代則比較願意被追蹤採血。

在控制了性別及出生世代後，相較於都市(urban)地區，居住於市郊(suburban)地區的人比較願意接受追蹤採血，而居住在農村(rural)地區則沒有差異。(如表 4)

討論

日本腦炎是一種藉由蚊子而傳染的病毒性腦炎，個案一旦出現臨床症狀，容易產生嚴重的精神或神經方面的後遺症，台灣過去曾針對 1975-1997 年 277 名存活個案的調查結果顯示，有 40% 的人產生永久性的神經或精神性的後遺症，且以沒有接種過疫苗的人發生的比例較高³⁹，由於日本腦炎

的預後不良，對個人、家庭以及社會造成極大的影響與負擔，雖然而疫苗是目前最有效的預防方式。

台灣自 1955 年將日本腦炎列為法定傳染病，至 1966 年開始針對通報的個案進行血清學檢驗，作為疾病判定依據³⁹，且自 1968 年開始針對 3 歲以下幼童施實全面性日本腦炎疫苗接種政策，使得日本腦炎確定病例明顯的下降，個案發生率由 1971 年的每十萬人口 1.05 人急遽的下降，且以 1997 年最低，但自 1998 年以後，則略有上升的趨勢，近 10 年來，每年大約有 20-30 名確定病例發生，病例數明顯高於鄰近的日本及韓國二國，是台灣重要的公共衛生議題，除疫苗接種策略是影響疾病防治成效的主要因素外，人口的成長、水田的面積、養豬的數量及方式、病媒蚊的數量及生活環境的改變等，也都是影響日本腦炎病毒感染的重要因素。

台灣早期日本腦炎病例主要以 10 歲以下兒童為主，以 1971 年最高每十萬人口的發生率高達 3.34 人，其次是 10-19 歲青少年每十萬人口的發生率約為 0.59 人，自 1971-1993 年的 23 年期間，30 歲以下年齡層是日本腦炎的主要感染族群，但隨著幼兒全面性疫苗接種政策的實施，青少年以下族群個案漸減少，自 2001 年之後，則由 30 歲以上族群取而代之，而且發生率明顯的逐年上升，顯示 30 歲以上人口是發生日本腦炎的高危險族群。另一方面，若以不同出生世代來看，一直以來都以曾接種 2-3 劑疫苗之 1963-1975 年出生世代(27-39 歲)日本腦炎的發生率較高，此外，不曾接種過疫苗之 1962 年以前之出生世代(40 歲以上)日本腦炎的發生率也有上升的現象，顯示中、壯年是日本腦炎的高危險族群，除台灣外，近年日本及韓國也都面臨病例以成人為主¹⁰的問題，日本甚至以 60-69 歲老人為主要被感染族群²⁶。由於日本腦炎病毒的感染可能產生嚴重的後遺症，如造成病例在語言、認知或運動方面的障礙，使得家庭頓失經濟支柱，同時可能必須面對龐大醫療費用的支出或需要額外的照顧人力而影響生計，對社會及家庭造成衝擊。

另一方面，由血清流行病學調查的結果來看，2002 年國人 16 歲以上人口日本腦炎中抗體的陽性率為 71%，女性略高於男性，其中 16 歲 (1986 年出生) 年齡層的抗體陽性率為 85%，但有隨著年齡增加而逐漸的下降的趨勢，尤其以 27-40 歲(1962-1975 年出生) 年齡層最低，顯示青、壯年人口有一半的人對日本腦炎病毒不具保護力，為最易受感染之危險族群，同時也是發生日本腦炎的主要族群，之後隨著年齡的增加抗體陽性率有上升的趨勢，61 歲(1941 以前年出生) 以上年齡層抗體陽性率則高達 80-90% 以上，顯示自然感染應是造成 60 歲以上年齡層人口高抗體陽性率的主因。相關研究族群於 2007 年進行追蹤採血，日本腦炎中和抗體的陽性率為 66.42%，不同性別、年齡抗體陽性率的分佈曲線與 2002 年相似，且均較 2002 年為低，顯示國人日本腦炎中和抗體的分佈確有衰退的跡象。而由配對檢體的結果也發現，有 8.63% 的人日本腦炎中和抗體由陽性轉為陰性，另外也有 2.92% 的人抗體由陰性轉為陽性，顯示同一群人間隔 5 年採血，二者間日本腦炎中和抗體的陽性率是有差異的。

進一步以複迴歸分析影響日本腦炎中和抗體有無的可能因子，由 2002 年的資料結果顯示，在控制了其他相關因子後，男性日本腦炎中和抗體陽性率顯著的高於女性，危險對比值(Odd ratio)為 1.25，顯示男性較女性具有保護力；在不同出生世代間，相對於過去曾經接種過 4 劑疫苗之 19861-1986 年出生世代(16-21 歲)，以可能曾經接種過 2-3 劑疫苗之 1963-1975 年出生世代(27-39 歲)日本腦炎中和抗體陽性率最低，其危險對比值(Odd ratio)為 0.42；而未曾接種過疫苗者，則以 1952 年(50 歲)以前出生世代陽性率為最高，危險對比值(Odd ratio)為 2.19，顯示過去曾經接種過 2-3 劑疫苗之 27-39 歲青、壯年人口為易受感染之危險族群，有可能是受疫苗抗保護效力的衰退及大環境中自然感染率下降的影響。而 50 歲(1952 年以前出生)以上族群呈現的高抗體盛行率，顯示系早年高自然感染率及累積曝露的結果。由於居住環境是影響日本腦炎自然感染的重要因

子，因此不論是居住在市郊(suburban)或農村(rural)地區，相對於高度都市化地區，日本腦炎中和抗體的陽性率都比較高，其中居住於市郊地區(suburban)居民之危險對比值(Odd ratio)為 1.52，而居住於農村(rural)地區者則更高，其危險對比值(Odd ratio)為 1.59，顯示都市化程度會影響日本腦炎抗體的有無，可能與水田面積、病媒蚊或增幅動物的數量的多寡有關。

而 2007 年不管是性別、出生世代或居住地區的都市化程度皆與 2002 年之結果相近，惟危險對比值(Odd ratio)均較 2002 年為低，即抗體陽性率相對的比較低，顯示日本腦炎中和抗體確有略微下降的趨勢，究竟是抗體的衰退或自然感染率的下降造成的?或二者合併造成抗體的衰退?則需更多的証據來釐清。

結論與建議

- 一、 由於台灣於 1968 年全面針對 3 歲以下幼童實施日本腦炎疫苗接種政策，使得日本腦炎個案的發生率快速的下降，而且個案也由早期的低年齡群轉為高年齡群，尤其是 30 歲以上族群，顯示 30 歲以上人口是發生日本腦炎的高危險群，鄰近國家如日本、韓國，其日本腦炎個案也以高年齡群為主，尤其日本自 1982-2004 年 78%的個案為 60-69 歲老人，因此如何防止高年齡群個案的發生，是未來日本腦炎防治的重要議題。
- 二、 研究結果也發現，不同出生世代日本腦炎的發生率不同，其中以過去可能曾接種 2-3 劑疫苗之 1963-1975 年出生世代(27-39 歲)的發生率較高，此外，不曾接種過疫苗之 1962 年以前之出生世代(40 歲以上)日本腦炎的發生率也有上升的現象，因此不論是以年齡或出生世代分析，都顯示中、壯年是日本腦炎的高危險族群。由於日本腦炎疫苗接種政策實施初期，疫苗的接種率並不是太高，如 1974 年接種

3 劑疫苗的完成率約 50.3%、1975-1986 年接種 3 劑疫苗的完成率約 74-80%、1986 年之後接種 3 劑疫苗的完成率約 80%³⁹，因此究竟是因未接種疫苗或是接種劑數太少(2-3 劑)缺乏足夠的抗保護體，使得個案增多，尚需更多的研究及證據。

三、雖然疫苗接種政策實施有 40 多年之久，但並非開始即接種 4 劑，而是逐步由接種 2 劑、3 劑，至目前則接種 4 劑，因此近 10 年來，每年大約有 20-30 名確定病例發生，病例數明顯高於鄰近的日本及韓國，由於日本腦炎病毒的感染可能產生嚴重的後遺症，如造成病例在語言、認知或運動方面的障礙，使得家庭頓失經濟支柱，同時可能必須面對龐大醫療費用的支出或需要額外的照顧人力而影響生計，對社會及家庭造成衝擊，是台灣重要的公共衛生議題，加上目前國際間已有安全、有效、副作用少、接種劑數不需太多且非鼠腦產製之疫苗上市，對於日本腦炎疫苗接種政策，實有加以檢討之必要。

四、另一方面，由血清流行病學的結果顯示，2002 年國人日本腦炎中抗體的陽性率以 27-40 歲(1962-1975 年出生)年齡層最低，顯示青、壯年人口有一半的人對日本腦炎病毒不具保護力，為最易受感染之危險族群，同時也是發生日本腦炎的主要族群，而 61 歲(1941 以前年出生)以上年齡層抗體陽性率則高達 80-90%以上，顯示自然感染應是造成 60 歲以上年齡層人口高抗體陽性率的主因。又由 2007 年進行追蹤結果顯示，不同性別、年齡抗體陽性率的分佈曲線與 2002 年相似，且均較 2002 年為低，顯示國人日本腦炎中和抗體的分佈確有衰退的跡象。而由配對檢體的結果也發現，同一群人間隔 5 年採血，二者間日本腦炎中和抗體的陽性率是有差異的。

五、進一步以複迴歸分析影響日本腦炎中和抗體有無的可能因子，由 2002 年的資料結果顯示，男性日本腦炎中和抗體陽性率顯著的高於

女性，顯示男性較女性具有保護力；在不同出生世代間，以過去可能接種過 2-3 劑疫苗之 1963-1975 年出生世代(27-39 歲)日本腦炎中和抗體陽性率最低，顯示過去可能曾經接種過 2-3 劑疫苗之 27-39 歲青、壯年人口為易受感染之危險族群，有可能是受疫苗抗保護效力衰退及大環境中自然感染率下降的影響，而 50 歲(1952 年以前出生)以上族群呈現的高抗體陽性率，顯示系早年高自然感染率及累積曝露的結果。由於居住環境是影響日本腦炎自然感染的重要因子，因此不論是居住在市郊(suburban)或農村(rural)地區，相對於高度都市化地區，日本腦炎中和抗體的陽性率都比較高，顯示都市化程度會影響日本腦炎抗體的有無，可能與水田面積、病媒蚊或增幅動物的數量的多寡有關。而 2007 年不管是性別、出生世代或居住地區的都市化程度皆與 2002 年之結果相近，惟危險對比值(Odd ratio)均較 2002 年為低，即抗體陽性率相對的比較低，顯示日本腦炎中和抗體確有略微下降的趨勢，究竟是抗體的衰退或自然感染率的下降造成的?或二者合併造成抗體的衰退?則需更多的證據來釐清。

参考文献

1. Solomon T, 2006. Control of Japanese encephalitis--within our grasp? *N Engl J Med* 355: 869-71.
2. Erlanger TE, 2009. Past, Present, and Future of Japanese Encephalitis. *Emerging Infectious Diseases* 15: 1-7.
3. Halstead SB JJ, 2008. Japanese encephalitis vaccines.
4. Solomon T, 2004. Flavivirus Encephalitis. *New England Journal of Medicine* 351: 370-378.
5. Halstead SB, Thomas SJ, 2010. Japanese encephalitis: new options for active immunization. *Clin Infect Dis* 50: 1155-64.
6. 2006. Japanese encephalitis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 81: 331-40.
7. Tauber E, Dewasthaly S, 2008. Japanese encephalitis vaccines--needs, flaws and achievements. *Biol Chem* 389: 547-50.
8. Wilder-Smith A, Freedman DO, 2009. Japanese encephalitis: is there a need for a novel vaccine? *Expert Rev Vaccines* 8: 969-72.
9. Halstead SB, Thomas SJ, 2011. New Japanese encephalitis vaccines: alternatives to production in mouse brain. *Expert Rev Vaccines* 10: 355-64.
10. Oya A, Kurane I, 2007. Japanese encephalitis for a reference to international travelers. *J Travel Med* 14: 259-68.
11. Lam K, Tsang OT, Yung RW, Lau KK, 2005. Japanese encephalitis in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 11: 182-8.
12. Hossain MJ, Gurley ES, Montgomery S, Petersen L, Sejvar J, Fischer M, Panella A, Powers AM, Nahar N, Uddin AK, Rahman ME, Ekram AR, Luby SP, Breiman RF, 2010. Hospital-based surveillance for Japanese encephalitis at four sites in Bangladesh, 2003-2005. *Am J Trop Med Hyg* 82: 344-9.
13. Solomon T, 2008. New vaccines for Japanese encephalitis. *Lancet Neurol* 7: 116-8.
14. Fischer M, Lindsey N, Staples JE, Hills S, 2010. Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 59: 1-27.
15. Hills SL, Griggs AC, Fischer M, 2010. Japanese encephalitis in travelers from non-endemic countries, 1973-2008. *Am J Trop Med Hyg* 82: 930-6.
16. 1993. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 42: 1-15.
17. Jelinek T, 2008. Japanese encephalitis vaccine in travelers. *Expert Rev Vaccines* 7: 689-93.

18. Liu W, Gibbons RV, Kari K, Clemens JD, Nisalak A, Marks F, Xu ZY, 2010. Risk factors for Japanese encephalitis: a case-control study. *Epidemiol Infect* 138: 1292-7.
19. Misra UK, Kalita J, 2010. Overview: Japanese encephalitis. *Prog Neurobiol* 91: 108-20.
20. Gajanana A, Thenmozhi V, Samuel PP, Reuben R, 1995. A community-based study of subclinical flavivirus infections in children in an area of Tamil Nadu, India, where Japanese encephalitis is endemic. *Bull World Health Organ* 73: 237-44.
21. Wilder-Smith A, Halstead SB, 2010. Japanese encephalitis: update on vaccines and vaccine recommendations. *Curr Opin Infect Dis* 23: 426-31.
22. Hills S, Dabbagh A, Jacobson J, Marfin A, Featherstone D, Hombach J, Namgyal P, Rani M, Solomon T, 2009. Evidence and rationale for the World Health Organization recommended standards for Japanese encephalitis surveillance. *BMC Infect Dis* 9: 214.
23. Tsai TF, 2000. New initiatives for the control of Japanese encephalitis by vaccination: minutes of a WHO/CVI meeting, Bangkok, Thailand, 13-15 October 1998. *Vaccine* 18 Suppl 2: 1-25.
24. Solomon T, 2004. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med* 351: 370-8.
25. Parida M, Dash PK, Tripathi NK, Ambuj, Sannarangaiah S, Saxena P, Agarwal S, Sahni AK, Singh SP, Rathi AK, Bhargava R, Abhyankar A, Verma SK, Rao PV, Sekhar K, 2006. Japanese Encephalitis Outbreak, India, 2005. *Emerg Infect Dis* 12: 1427-30.
26. Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Okabe N, Kurane I, 2008. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. *Jpn J Infect Dis* 61: 333-8.
27. Kuwayama M, Ito M, Takao S, Shimazu Y, Fukuda S, Miyazaki K, Kurane I, Takasaki T, 2005. Japanese encephalitis virus in meningitis patients, Japan. *Emerg Infect Dis* 11: 471-3.
28. Konishi E, Kitai Y, Tabei Y, Nishimura K, Harada S, 2010. Natural Japanese encephalitis virus infection among humans in west and east Japan shows the need to continue a vaccination program. *Vaccine* 28: 2664-70.
29. Fischer M, Casey C, Chen RT, 2007. Promise of new Japanese encephalitis vaccines. *Lancet* 370: 1806-8.
30. Sohn YM, 2000. Japanese encephalitis immunization in South Korea: past, present, and future. *Emerg Infect Dis* 6: 17-24.
31. Wang H, Li Y, Liang X, Liang G, 2009. Japanese encephalitis in mainland china. *Jpn J Infect Dis* 62: 331-6.

32. Xufang Y, Huanyu W, Shihong F, Xiaoyan G, Shuye Z, Chunting L, Minghua L, Yougang Z, Guodong L, 2010. Etiological spectrum of clinically diagnosed Japanese encephalitis cases reported in Guizhou Province, China, in 2006. *J Clin Microbiol* 48: 1343-9.
33. Gao X, Nasci R, Liang G, 2010. The neglected arboviral infections in mainland China. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e624.
34. Yin Z, Wang H, Yang J, Luo H, Li Y, Hadler SC, Sandhu HS, Fischer M, Jiang Y, Zhang Z, Liu G, Li L, Johnson BW, Liang X, 2010. Japanese encephalitis disease burden and clinical features of Japanese encephalitis in four cities in the People's Republic of China. *Am J Trop Med Hyg* 83: 766-73.
35. Grayston JT, Wang SP, Yen CH, 1962. Encephalitis on Taiwan. I. Introduction and epidemiology. *Am J Trop Med Hyg* 11: 126-30.
36. Kobayasi H, 1940. On the Virus of Encephalitis epidemica, Isolated in Taihoku and Sintiku Provinces in the Summer, 1938. *Acta Japonica Medicinæ Tropicalis* 2: 55-62.
37. Detels R, Cates MD, Cross JH, Irving GS, Watten RH, 1970. Ecology of Japanese encephalitis virus on Taiwan in 1968. *Am J Trop Med Hyg* 19: 716-23.
38. Rosen L, Lien JC, Lu LC, 1989. A longitudinal study of the prevalence of Japanese encephalitis virus in adult and larval *Culex tritaeniorhynchus* mosquitoes in northern Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 40: 557-60.
39. Wu YC, Huang YS, Chien LJ, Lin TL, Yueh YY, Tseng WL, Chang KJ, Wang GR, 1999. The epidemiology of Japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. *Am J Trop Med Hyg* 61: 78-84.
40. Wang SP, Grayston JT, Chu IH, 1962. Encephalitis on Taiwan. V. Animal and bird serology. *Am J Trop Med Hyg* 11: 155-8.
41. Hsu SM, Yen AM, Chen TH, 2008. The impact of climate on Japanese encephalitis. *Epidemiol Infect* 136: 980-7.
42. Chen KM, Tsai HC, Sy CL, Lee SS, Liu YC, Wann SR, Wang YH, Mai MH, Chen JK, Wu KS, Chen YJ, Chen YS, 2009. Clinical manifestations of Japanese encephalitis in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 42: 296-302.
43. Hsu TC, Chow LP, Wei HY, Chen CL, Hsu ST, 1971. A controlled field trial for an evaluation of effectiveness of mouse-brain Japanese encephalitis vaccine. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 70: 55-62.
44. Hsu LC, Wu YC, Lin SR, King CC, Ho MS, Lu CF, Hsu HM, Chen KT, Horng CB, 1997. [Seroepidemiology of Japanese encephalitis viral infection among 3-6 years old children from mountainous and plains townships located

- in the northern, central, southern and eastern Taiwan]. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 30: 194-206.
45. Yang SE, Pan MJ, Tseng HF, Liao MY, 2006. The efficacy of mouse-brain inactivated Nakayama strain Japanese encephalitis vaccine--results from 30 years experience in Taiwan. *Vaccine* 24: 2669-73.
 46. Elias C, Okwo-Bele JM, Fischer M, 2009. A strategic plan for Japanese encephalitis control by 2015. *Lancet Infect Dis* 9: 7.
 47. Liu ZL, Hennessy S, Strom BL, Tsai TF, Wan CM, Tang SC, Xiang CF, Bilker WB, Pan XP, Yao YJ, Xu ZW, Halstead SB, 1997. Short-term safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): results of a randomized trial with 26,239 subjects. *J Infect Dis* 176: 1366-9.
 48. Konishi E, Sakai Y, Kitai Y, Yamanaka A, 2009. Prevalence of antibodies to Japanese encephalitis virus among inhabitants in Java Island, Indonesia, with a small pig population. *Am J Trop Med Hyg* 80: 856-61.
 49. Marfin AA, Gubler DJ, 2005. Japanese encephalitis: the need for a more effective vaccine. *Lancet* 366: 1335-7.
 50. Shyu WR, Wang YC, Chin C, Chen WJ, 1997. Assessment of neutralizing antibodies elicited by a vaccine (Nakayama) strain of Japanese encephalitis virus in Taiwan. *Epidemiol Infect* 119: 79-83.
 51. Chiou SS, Tsai KH, Huang CG, Liao YK, Chen WJ, 2007. High antibody prevalence in an unconventional ecosystem is related to circulation of a low-virulent strain of Japanese encephalitis virus. *Vaccine* 25: 1437-43.
 52. 吳盈昌, 林昌運, 陳守堅, 黃耀雄, 樂怡雲, 簡麗蓉, 1998. 台灣地區日本腦炎病毒血清流行病學研究. Department of Health. Annual reports of the National Institute of Preventive Medicine, Department of Health. Taipei: National Institute of Preventive Medicine, Department of Health: P.171-98.
 53. Tseng HF, Tan HF, Chang CK, Huang WL, Ho WC, 2003. Seroepidemiology study of Japanese encephalitis neutralizing antibodies in southern Taiwan: a comparative study between urban city and country townships. *Am J Infect Control* 31: 435-40.
 54. Jelinek T, 2009. Ixiaro: a new vaccine against Japanese encephalitis. *Expert Rev Vaccines* 8: 1501-11.
 55. Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, Rendi-Wagner P, Jilma B, Firbas C, Schranz S, Jong E, Klingler A, Dewasthaly S, Klade CS, 2007. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 370: 1847-53.
 56. Oya A, 1988. Japanese encephalitis vaccine. *Acta Paediatr Jpn* 30: 175-84.

57. Monath TP, 2002. Japanese encephalitis vaccines: current vaccines and future prospects. *Curr Top Microbiol Immunol* 267: 105-38.
58. Eder S, Dubischar-Kastner K, Firbas C, Jelinek T, Jilma B, Kaltenboeck A, Knappik M, Kollaritsch H, Kundi M, Paulke-Korinek M, Schuller E, Klade CS, 2011. Long term immunity following a booster dose of the inactivated Japanese Encephalitis vaccine IXIARO(R), IC51. *Vaccine* 29: 2607-12.
59. Dubischar-Kastner K, Eder S, Buerger V, Gartner-Woelfl G, Kaltenboeck A, Schuller E, Tauber E, Klade C, 2010. Long-term immunity and immune response to a booster dose following vaccination with the inactivated Japanese encephalitis vaccine IXIARO, IC51. *Vaccine* 28: 5197-202.
60. 行政院衛生署疾病管制局, 2008. 法定傳染病監測工作指引. 行政院衛生署疾病管制局, ed. 台北市: 行政院衛生署疾病管制局.

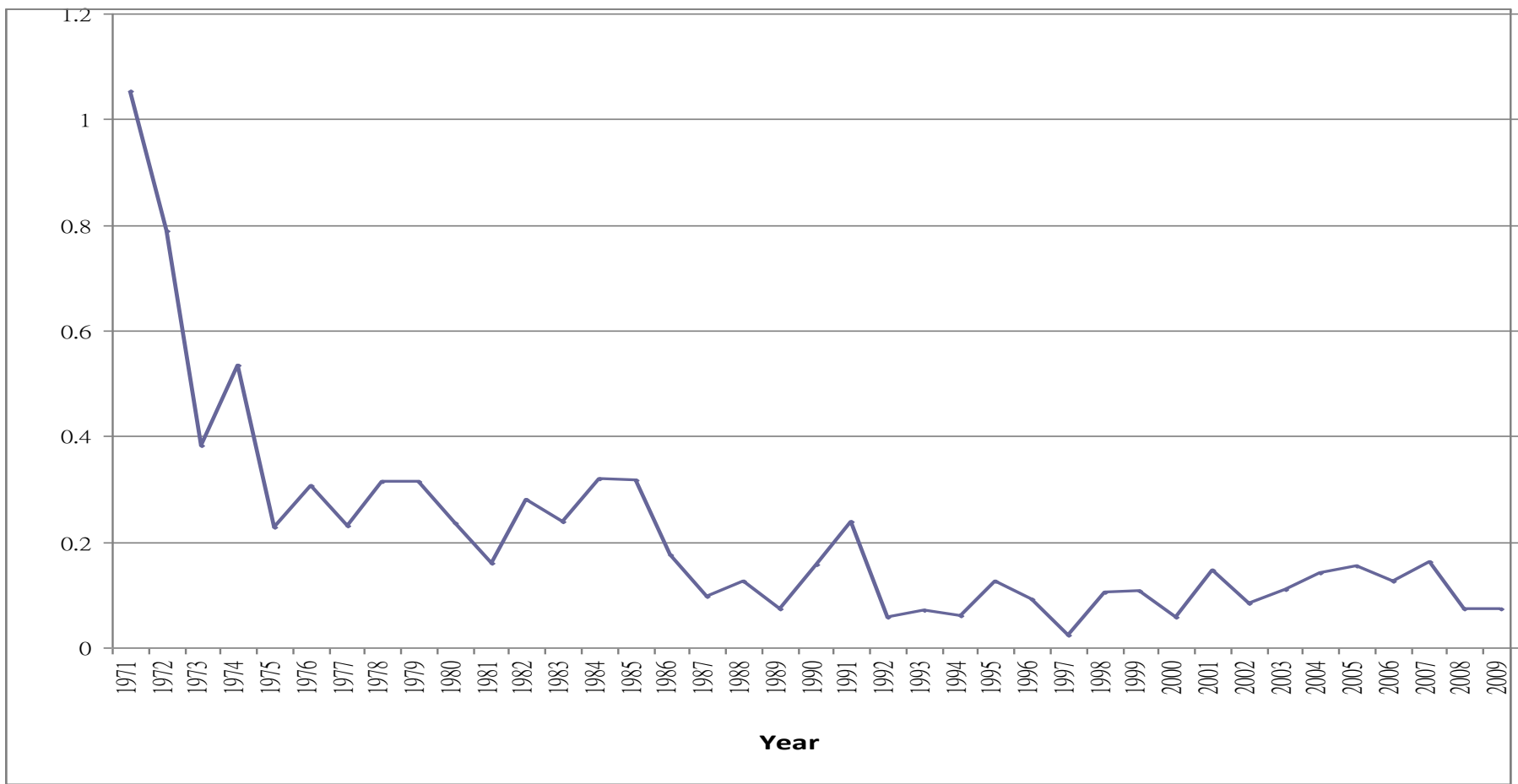


Fig. 1 The case number of Japanese Encephalitis and incidence rate in Taiwan during 1971-2010

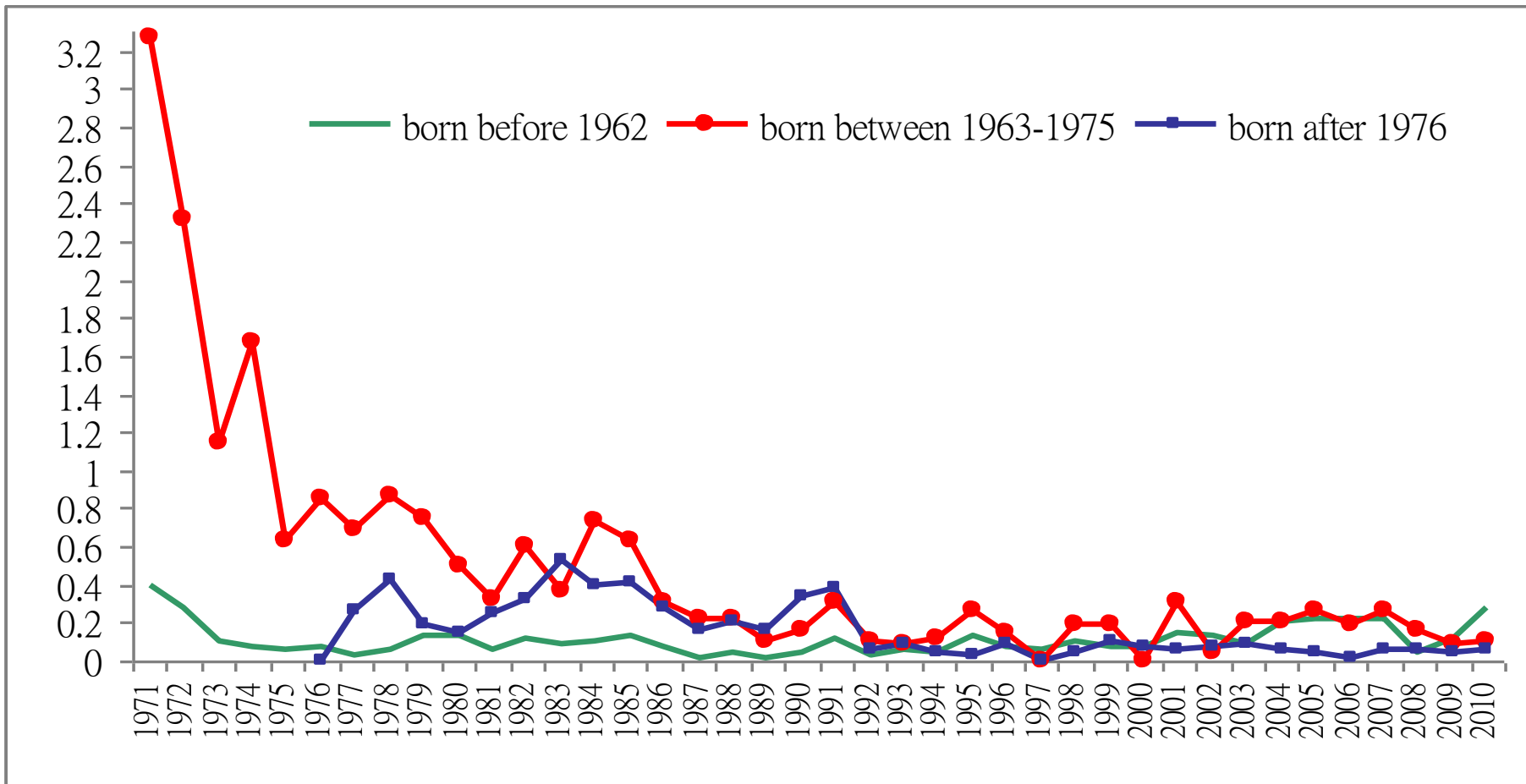


Fig. 2 Age-specific incidence rate of Japanese Encephalitis during 1971-2009

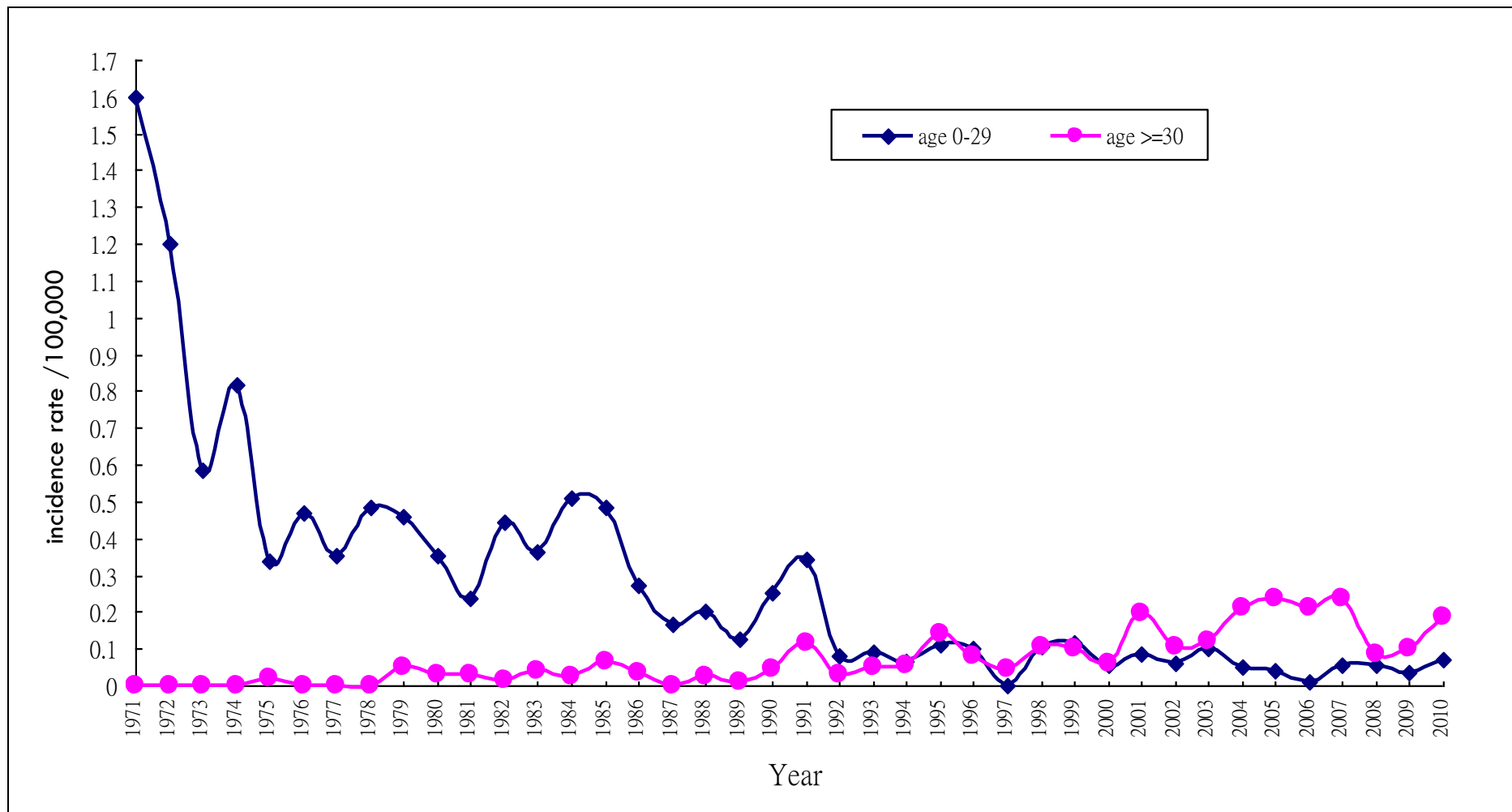


Fig. 3 Japanese Encephalitis incidence rates among 4 birth cohort during 1971-2009

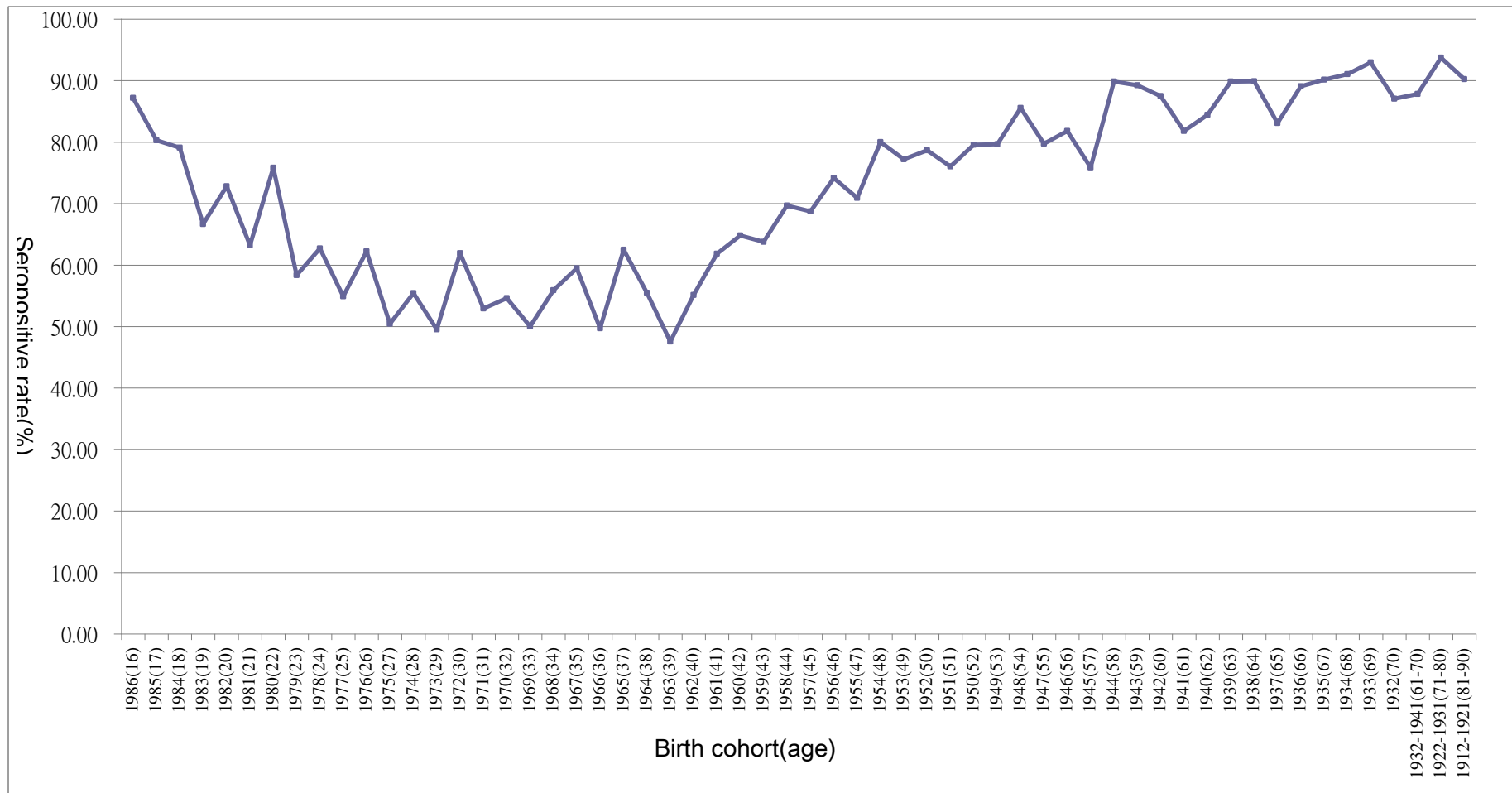


Fig.4 Seropositive rate of Japanese Encephalitis neutralizing antibody by birth year,2002

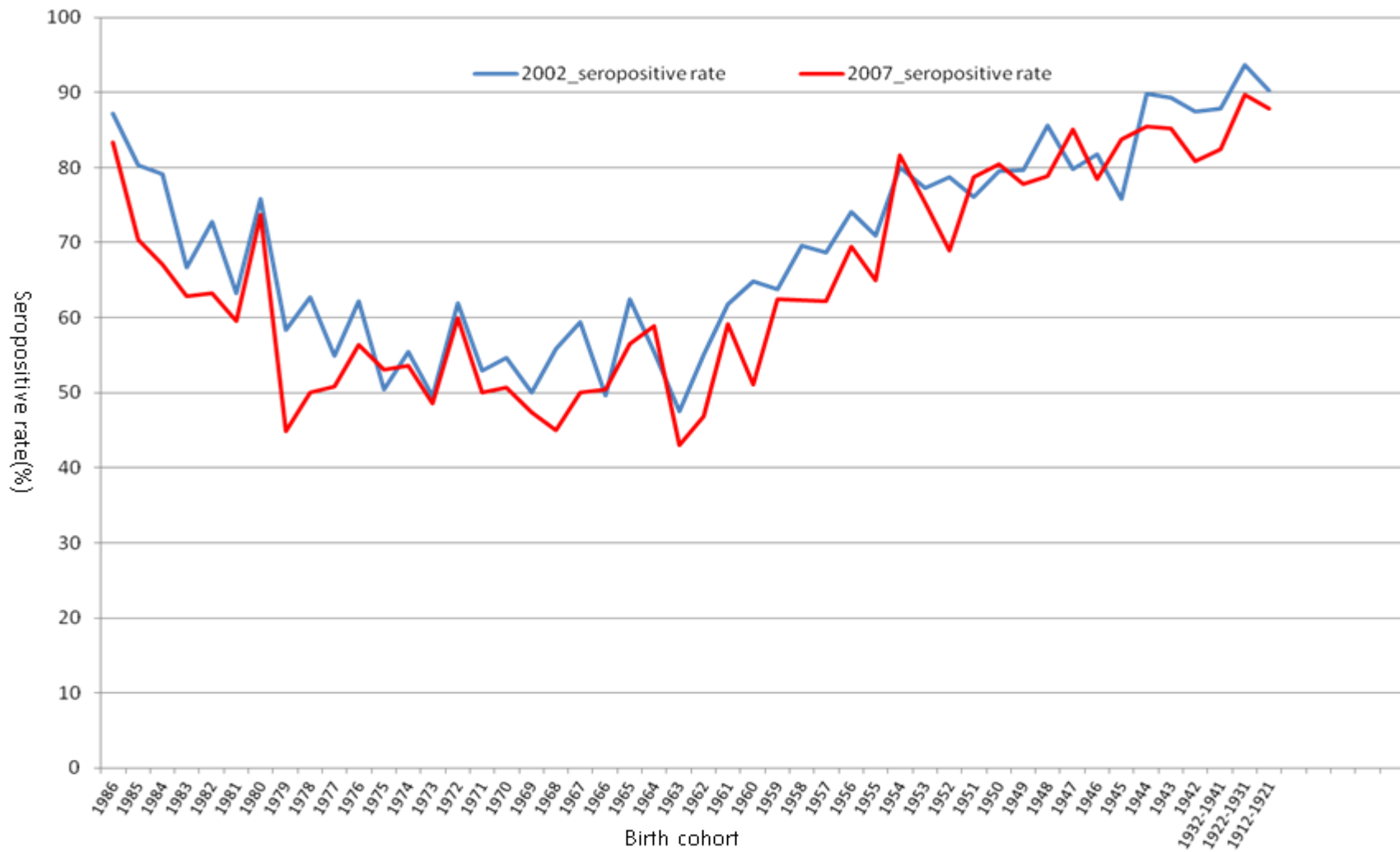


Fig.5 Seropositive rate of Japanese Encephalitis neutralizing antibody by birth cohort,2002 v.s. 2007

Table 1 The demographic character of subjects, 2002 vs. 2007

	2002			2007		
	n	positive rate(%)	p-value for chisq. Test	n	positive rate(%)	p-value for chisq. Test
Total subjects	6594	71.00		4136	66.42	
gender						
male	3163	35.20	<0.0001	1920	32.04	0.001
female	3431	35.84		2216	34.38	
birth cohort						
1981-1986	710	7.98	<0.0001	460	7.42	<0.0001
1976-1980	595	5.69		333	4.52	
1970-1975	676	5.60		410	5.27	
1963-1969	963	7.93		607	7.42	
1953-1962	1409	14.59		982	15.09	
1912-1952	2241	29.21		1344	26.69	
urbanicity						
urban	1380	13.59	<0.0001	834	12.19	0.0002
suburban	4529	49.59		2897	47.51	
rural	685	7.81		405	6.72	

表2 間隔5年間國人日本腦炎中和抗體變化*

	Nt Ab in 2007		total
	+	-	
Nt Ab in 2002			
+	2709	256	2965
-	34	1130	1164
total	2743	1386	4129

***Test for McNemar change test: $p < 0.0001$**

Table 3 Multiple logistic regression analysis of factors associated with Japanese Encephalitis neutralizing antibody in Taiwan

	2002(n=6594)		2007(n=4136)	
	Odds Ratio	95%C.I.	Odds Ratio	95%C.I.
gender				
female	1.00		1.00	
male	1.25	1.12 - 1.40	1.21	1.05 - 1.40
birth cohort				
1981-1986(recived 4doses)	1.00	-	1.00	-
1976-1980(recived 4doses)	0.60	0.47 - 0.76	0.55	0.40 - 0.75
1970-1975(recived 3doses)	0.42	0.33 - 0.53	0.44	0.33 - 0.59
1963-1969(recived 2doses)	0.42	0.34 - 0.52	0.43	0.33 - 0.56
1953-1962(No JE vaccine)	0.77	0.63 - 0.95	0.71	0.55 - 0.91
1912-1952(No JE vaccine)	2.19	1.78 - 2.70	2.06	1.58 - 2.69
urbanicity				
urban	1.00	-	1.00	-
suburban	1.52	1.33 - 1.74	1.45	1.22 - 1.72
rural	1.59	1.28 - 1.97	1.47	1.11 - 1.93

Table 4 追蹤採血與未被追蹤採血個案人口特質之複迴歸分析

	follow-up		lost follow-up		Multiple logistic regression model		
	n	%	n	%	Odds Ratio	95%C.I.	
subjects	4136	62.65	2466	37.35			
gender							
female	2216	64.51	1219	35.49	1.00		
male	1920	60.63	1247	39.37	0.85	0.77	- 0.94
birth cohort							
1981-1986	460	11.12	250	10.14	1.00		
1976-1980	333	8.05	262	10.62	0.69	0.55	- 0.86
1970-1975	410	9.91	266	10.79	0.84	0.67	- 1.04
1963-1969	607	14.68	358	14.52	0.92	0.75	- 1.13
1953-1962	982	23.74	430	17.44	1.24	1.03	- 1.51
1912-1952	1344	32.50	900	36.50	0.82	0.69	- 0.98
urbanicity							
urban	834	20.16	550	22.30	1.00		
suburban	2897	70.04	1636	66.34	1.18	1.04	- 1.33
rural	405	9.79	280	11.35	0.98	0.82	- 1.19