

計畫編號：DOH85-TD-015



行政院衛生署八十五年度委託研究計畫

注射白喉、百日咳、破傷風疫苗後  
局部按摩對副作用及免疫力之影響

## 研究報告

執行機構：馬偕醫院

計畫主持人：黃富源

執行期限：84年7月1日至85年6月30日

\*\*\*本研究報告僅供參考用，不代表本署意見\*\*\*

DOH81-TO-015

馬槽醫院

璫黃富源

注射白喉、百日咳、

破傷風疫苗後局部

按摩對副作用及免疫

力之影響

白喉、百日咳、破傷風混合疫苗進入臺灣地區常規疫苗接種已有 20 年以上，由臨床上白喉，破傷風及百日咳病例大量減少可知此疫苗接種已在本地區發揮效果。由於百日咳疫苗由整隻百日咳細菌練製而成，屬於較粗糙疫苗，相對地副作用也較多，因此一般民眾對此疫苗頗有忌諱，即使醫護人員也有許多值得商榷的觀念。就臨床醫師而言，一個常被問到的問題是"接種三合一疫苗後要不要揉？" 本研究即欲對此問題做一徹底澄清。我們將從副作用、免疫力觀點來看接種三合一疫苗後有否局部按摩及按摩程度所產生的影響。在本計劃中我們將收集 800 名嬰兒，隨機將其分為 4 組，A-1 組嬰兒接種傳統三合一疫苗後不予以局部按摩，A-2 組嬰兒接種傳統三合一疫苗後予以局部按摩 2-3 分鐘，B-1 組接種非細胞性三合一疫苗不予以局部按摩，而 B-2 組嬰兒接種非細胞性三合一疫苗後予以局部按摩 2-3 分鐘。A-2、B-2 兩組嬰兒在接種當天將要求家長以溫毛巾熱敷。每個嬰兒在 2、4、6 個月各接種一劑三合一疫苗後連續 3 天均會由一名調查訪視員詢問並記載各種副作用。所有母親在生產後 2 個月及 4 組嬰兒在 2 個月時每組將選 100 名嬰兒抽一次血檢驗白喉、百日咳、破傷風抗體以了解疫苗接種前抗體狀況。在 7 個月時每組也將選 100 名嬰兒抽一次血檢驗，以了解 4 組嬰兒免疫力產生情況。

白喉、百日咳、破傷風混合疫苗接種於嬰兒已有數十年歷史。其中白喉及破傷風疫苗是將白喉菌及破傷風菌之毒素處理成類毒素，然後以此為疫苗，效果及安全性都極良好<sup>13</sup>。至於百日咳則因早期對其了解較不完全，所以是以整隻細菌做為疫苗。雖然由實際使用情形發現此疫苗保護力不錯<sup>48</sup>，但也發現此疫苗有許多副作用，美國十幾年前一個大規模調查發現不論是局部(紅、腫、痛)或全身性(發燒、焦燥、嗜睡)副作用均在百分之三十至五十之間<sup>9</sup>。極少數還會出現抽筋或腦症(encephalopathy)。為此百日咳疫苗一直是常規疫苗接種一個爭議話題。但不可諱言地百日咳疫苗是一個有效的疫苗，自從其使用後，臨床上百

咳個案及其死亡率大幅下降<sup>10</sup>。一些國家如英國<sup>6</sup>、日本<sup>11</sup>曾因為一些原因全面停止百日咳疫苗接種，結果很快地百日咳個案大量增加，且因百日咳而死亡者也數目大增。因此雖然百日咳疫苗有不少副作用，絕大多數國家還是將其列在常規疫苗接種中。

如何減少百日咳疫苗副作用一直是細菌學及公共衛生研究的重點工作，有人嘗試從不同廠牌及接種位置分析<sup>12</sup>，結果發現就局部症狀如腫、痛接種臀部較大腿為輕，全身性副作用如發燒、倦怠則與接種部位無關。不同廠牌百日咳疫苗間並無差異，同一廠牌不同批號間確實可觀察到副作用出現頻率及程度有所不同，但其原因來自疫苗製作方法較粗略，導致不同批次疫苗品質不穩定，並無法利用以降低副作用。在此研究中發現對前一次接種疫苗產生嚴重副作用者，在下次接種半量疫苗可有效減少副作用。目前看來，最可靠

減少疫苗副作用的方法是改善疫苗的製造。

由於近年對百日咳細菌知識的累積，我們已認知百日咳細菌有效成分<sup>13</sup>，並可將之活化製成疫苗，目前稱之為非細胞性百日咳疫苗(*acellular pertussis vaccine*)，由於此疫苗不含一些易導致副作用物質如細菌內毒素 (*endotoxin*)，因此臨床使用後副作用機會及程度較傳統全細胞百日咳疫苗 (*whole cell pertussis vaccine*)有大幅改善<sup>14,15</sup>，但非細胞性百日咳疫苗目前只核准使用於 18 個月時追加 (*booster*)，尚未擴及一歲以下嬰兒。

在現在情況，正確使用白喉、百日咳、破傷風混合疫苗是確保其免疫力及減少副作用最佳策略。目前臺灣地區接種白喉、百日咳、破傷風混合疫苗一個很大的困擾是疫苗注射後要不要按摩及回家後可不可熱敷。這個問題目前在專家群中尚未形成共識，之所以出現此疑惑主要來自接種白喉、百日咳、破傷風疫苗後容易出現局部副作用，包括紅、腫及偶而有無菌膿瘍 (*sterile abscess*)。紅腫主要因為疫苗中含有輔助劑 (*adjuvant*)，輔助劑主要是 *alum*<sup>16</sup>，作用是要吸引各種細胞到疫苗接種部位，尤其是免疫細胞。此外輔助劑會使疫苗濃縮在接種處，慢慢釋放造成對免疫系統長期刺激，加強免疫力。因此白喉、百日咳、破傷風疫苗造成局部紅腫是可理解的。無菌膿瘍產生推測也是與輔助劑有關<sup>17-19</sup> 或來自對破傷風毒素的過敏反應<sup>20</sup>。一些人直覺上認為為了使疫苗抗原保存於局部，接種後不該按摩。但如此可能使局部形成大硬結，長時間後甚至會導致肌肉萎縮。在硬結中心之抗原也可能因局部纖維化太厲害，無法釋放

，反而減少免疫力。理論上疫苗注射後按摩有助於疫苗較平均分散開，不致形成太大硬結，不論對副作用及免疫力均有其好處。我們於民國八十年<sup>21</sup>所做研究發現在疫苗注射後按摩數次可增強疫苗之免疫效果，其中對百日咳三種抗原(百日咳毒素、纖維狀紅血球凝集素、凝集素)及白喉類毒素抗體均大為增加，增加幅度統計上是有意義的。副作用方面，有按摩會稍增加疼痛及發燒比率，不過分析後知道增加發燒個案多屬輕度(攝氏 38 至 39 度)。因此我們認為接種白喉、百日咳、破傷風疫苗後應局部按摩。

爲了對是否按摩的困惑做進一步澄清，且配合衛生署白喉、百日咳、破傷風疫苗安全性政策重點，我們提出本計劃。此計劃不僅人數較我們已完成者多，我們也要加入非細胞性三合一疫苗，以了解揉或不揉對新的百日咳疫苗是否有相同影響。本結果可做爲接種三合一疫苗後該不該按摩的政策參考，非細胞性百日咳疫苗的結果並具學術價值。

本計劃目的要解答下列問題:

- (1) 接種白喉、百日咳、破傷風疫苗後該不該局部按摩，對於副作用及免疫效果有甚麼影響？
- (2) 將來接種新百日咳疫苗 (非細胞性疫苗)後局部按摩所造成的影響又是如何？

這將是一個前瞻性單盲 (**prospective single blinded**)追蹤計劃。我們預定收及 800名嬰兒，隨機分成四組，兩組不揉(A-1、B-1組)，兩組揉 5 分鐘後並回家熱敷(A-2、B-2 組)。每個嬰兒都會被追蹤完成三劑白喉、百日咳、破傷風疫苗接種。其中 A-1、A-2 各 300人，接種傳統白喉、百日咳、破傷風疫苗，B-1、B-2各 100 人，接種白喉、非細胞性百日咳、破傷風混合疫苗。每組中會選 100 名在接種前及接種三劑後檢驗抗體。每次接種後將會有一個不知道嬰兒編組之調查訪視員詳細調查各種副作用。所有母親在嬰兒 2 個月大時也將抽血一次檢驗抗體，以了解嬰兒可能由母親而來抗體效價。

本計劃為期 24 個月, 工作項目包括:

前 12 個月為

- (1) 收集 800 名嬰兒, 在 2, 4, 6 個月時予以接種 3 劑三合一疫苗, 並予以分成 4 組, 分組情況如上述。
  - (2) 接種三合一疫苗後詳細記載副作用
  - (3) 在疫苗接種前 (兩個月大時) 及接種後一個月(七個月大時) 抽血。
- 後面 6 個月為

- (1) 繼續收滿 800 名嬰兒, 在 2, 4, 6 個月時予以接種 3 劑三合一疫苗, 並予以分成 4 組, 分組情況如上述。
- (2) 接種三合一疫苗後詳細記載副作用
- (3) 檢驗白喉, 破傷風及百日咳抗體
- (4) 分析結果並撰寫報告



### (一) 收案及分組

我們將在健兒門診收集 800 名嬰兒，經徵得家長同意後進入本研究。這些嬰兒將依照亂數表分成 4 組：

A-1 組：接種傳統三合一疫苗後不局部按摩，回家後也不熱敷，共 300 人。

A-2 組：接種傳統三合一疫苗後局部按摩 2-3 分鐘，回家後熱敷約 15-20 分鐘，共 300 人。

B-1 組：接種非細胞性三合一疫苗後不局部按摩，回家後也不熱敷，共 100 人。

B-2 組：接種非細胞性三合一疫苗後局部按摩 2-3 分鐘，回家後熱敷約 15-20 分鐘，共 100 人。

### (二) 疫苗接種及局部按摩

傳統白喉、百日咳、破傷風疫苗將使用目前一般衛生所及診所正使用廠牌，非細胞性三合一疫苗則將採用日本化血研廠製造之疫苗。所有研究個案將會接種同一批號 (lot) 之疫苗。為使注射及按摩一致，將由同一名護士為所有個案接種三合一疫苗。第一劑三合一疫苗接種於左大腿，第二劑於右大腿，第三劑左大腿。

### (三) 副作用調查

每個家長在疫苗接種後均會給與一張 "疫苗副作用記錄單" (附件 1) 請其記錄一星期內出現之副作用，並連續 3 天量嬰兒肛溫，一個訪視員將在疫苗接種後 3 天時以電話詢問家長副作用，如有需要將到個案家中訪視。該訪視員並不知道嬰兒所屬組別

。下次回診時回收疫苗副作用記錄單。

#### (四) 採血

所有母親在嬰兒 2 個月大時都會抽血一次。在嬰兒 2 個月大和 7 個月大時每組嬰兒會選 100 名抽血一次。所有血清保存於攝氏零下 20 度冰箱中以備抗體檢驗。

#### (五) 抗體檢驗

所有血清都會檢驗白喉、破傷風及百日咳抗體。被動血球凝集測試法 (Passive Hemagglutination Assay) 將用以測定破傷風類毒素抗體，中和法 (Neutralization assay) 將用以測定白喉類毒素抗體。至於百日咳抗體檢驗，我們將使用酵素免疫法 (Enzyme immunoassay) 來測定百日咳毒素 (pertussis toxin) 及纖維狀紅血球凝集素 (filamentous hemagglutinin) 抗體。百日咳凝集素 (agglutinin) 及前述各種抗體檢驗詳細方法我們已報告過<sup>22</sup>。

#### (六) 分析結果及撰寫報告

最後我們將利用電腦分析局部按摩與副作用及各種抗體產生的關係。Chi-square test 或 Fisher's exact test 將用以比較副作用之產生比率，Linear trend analysis 用以比較副作用嚴重程度，而 Student's t test 將用以比較抗體效價。由於是多次比較 (multiple comparison)，除了 Linear trend analysis p 值小於 0.05 算有意義，其餘統計 p 值小於 0.01 才算有意義。

## 結果

本年度先收集 A1 及 A2 組，研究接種傳統疫苗後揉或不揉對免疫效果及副作用的影響。第一年共收集 598 名個案，隨收案日期分成 A1 組計 303 名與 A2 組計 295 名。其中 229 人在接種第一劑三合一疫苗前及接種完三劑後一個月各抽血一次檢驗白喉、百日咳、及破傷風抗體。

表一顯示接種傳統三合一疫苗後的全身性副作用。大致上有無按摩對全身性副作用影響不大，各種副作用差異均不到統計上有意義程度，所有  $p$  值均大於 0.01，只有接種第一劑後厭食 (anorexia) 及接種第二劑後嚴重哭泣~~有~~<sup>在</sup>按摩組比率較高， $p$  值為 0.02，接近有意義程度。

表二顯示接種傳統三合一疫苗後的發燒情形。兩組間並無統計上有意義的差別，唯一的例外是接種第二劑後雖然以卡方檢定 (contingency table)  $p$  值為 0.125，但以直線趨勢檢定 (linear trend)  $p$  值為 0.048，達到有意義的差別。

表三至表五列出顯示接種傳統三合一疫苗後的局部副作用。一般而言，按摩會增加局部副作用的頻率及嚴重度。接種第二劑後按摩組局部發紅明顯增加 (卡方檢定  $p$  值為 0.0096)，而且發紅程度也較強 (直線趨勢檢定  $p$  值為 0.0013)。接種前兩劑後局部疼痛也在按摩後有較嚴重的情況，卡方檢定與直線趨勢檢定  $p$  值均達有意義的程度。至於局部腫脹則與疼痛類似，接種前兩劑後在按摩組兒童中均較嚴重， $p$  值均達有意義的程度。

目前已完成百日咳 PT、FHA 及凝集抗體檢驗，白喉抗毒素檢驗也已完成，結果顯示在表六。按摩組與不按摩組在百日咳 PT、FHA 及凝集抗體上平均效價並無統計上明顯差異。雖然在七個月時不按摩組平均白喉抗毒素效價明顯高於按摩組，但未達統計有意義程度 ( $p=0$ )

.02)，且兩組平均效價都遠高於保護濃度 (0.01 U/mL)。A1 組每個人在七個月時抗體均高於 0.01 U/mL，而 A2 組 101 人中有 100 人抗體均高於 0.01 U/mL，因此臨床上白喉抗毒素平均效價的差異並不是很有意義。

## 討論

本計畫為兩年研究，由第一年結果看來，接種傳統三合一疫苗後若予以局部按摩三分鐘，再加以回家後熱敷約 15 分鐘，對百日咳之 PT、FHA 及凝集抗體與白喉抗毒素產生並沒有太大的影響。但確可能增加副作用發生頻率，其中全身性副作用如厭食、煩躁、嘔吐、嗜睡、嚴重哭泣等並無影響。主要影響到局部副作用包括發紅、疼痛及腫脹。按摩加熱敷使得這些局部副作用不管是頻率及嚴重度均增加，不過主要是發生在接種前兩劑後，在第三劑後影響即不顯著。

我們曾做過一個初期研究，在注射傳統三合一疫苗後給予局部按摩約三十秒，回家後沒有再熱敷，結果發現如此會使得輕微發燒比例增加同時也會使 PT、FHA、及凝集抗體與白喉抗毒素產生有意義地增強。本研究嘗試延長局部按摩時間外加熱敷，以了解其對抗體與副作用的影響。由本研究結果看來再延長局部按摩時間並不能再得到好處，反而更加重局部反應，又失去了原先可增強抗體產生的優點。

由於傳統三合一疫苗含有佐劑 (adjuvant)，會在局部形成肉芽腫 (granuloma)，如予以輕度按摩，可使得肉芽腫不致太大，所注射的抗原均可接觸到免疫系統，發揮最大效益。我們初期研究證實此一理論，發燒反應很可能代表免疫系統被激發，與抗體產生有平行的趨勢。本研究發現按摩組發燒反應並未明顯加強，抗體產生也沒有更良好。

我們認為佐劑除了吸引免疫細胞到抗原沉積處外，另一重要功能是抓住抗原 (sequestration)，使其慢慢釋放，對免疫系統形成長期刺激，而得到更良好免疫反應。過度的局部按摩可能使得肉芽腫形成不佳，抗原很快均暴露於免疫系統，無法達到長期刺激免疫系統的效果。因此適度的局部按摩 (約 30 秒) 可能是最適當的。

至於局部按摩對非細胞性百日咳疫苗的影響正在進行中，明年即可得到最後結果。

## 參考文獻

1. Cooke JV, Holowach J, Atkins JE, et al: Antibody formation in early infancy against diphtheria and tetanus toxoids. *J Pediatr* 1948; 33: 141-6.
2. Di Sant Agnese PA: Combined immunization against diphtheria, tetanus, and pertussis in newborn infants I. Production of antibodies in early infancy. *Pediatrics* 1949; 3: 20-33.
3. Di Sant Agnese PA: Combined immunization against diphtheria, tetanus, and pertussis in newborn infants II. Duration of antibody levels. Antibodies after booster dose. Effect of passive immunity to diphtheria on active immunization with diphtheria toxoid. *Pediatrics* 1949; 3: 181-94.
4. Hinman AR, Koplan JP: Pertussis and pertussis vaccine. Reanalysis of benefits, risks and costs. *JAMA* 1984;251:3109-13.
5. Miller DL, Alderslade R, Ross EM: Whooping cough and whooping cough vaccine: the risks and benefits debate. *Epidemiol Rev*1982; 4: 1-24.
6. English PC: Diphtheria and theories of infectious disease. *Pediatrics* 1985; 76: 1-9.
7. Chen RT, Broome CV, Weistein RA, et al: Diphtheria in the United States, 1971-81. *Am J Public Health* 1985; 75: 1393-7.
8. Body JSK: Tetanus in the African and European theaters of war, 1939-1945. *Lancet* 1946; 1: 113-9.

9. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DPT and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68: 650-60.
10. Department of Health Executive Yuan, Taiwan Provincial Health Department, Taipei City Health Department, Kaoshiung City Health Department: 1. General Health Statistics 1988 Republic of China. Health Statistics, 1988.
11. Kanai K: Japan's experience in pertussis epidemiology and vaccination in the past thirty years. *Jpn J Med Sci Biol* 1980; 33: 107-43.
12. Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD. DPT-associated reactions: an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, and dose. *Pediatrics* 1984; 73(1): 31-36.
13. Sato Y, Sato H: Bordetella pertussis infection in mice: correlation of specific antibodies against two antigens, pertussis toxin, and filamentous hemagglutinin with mouse protectivity in an intracerebral or aerosol challenge system. *Infect Immunol* 1984; 46: 415-21.
14. Sato Y, Kimura M, Fukumi H: Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet* 1984; 1: 122-6.
15. Aoyama T, Murase Y, Kato T, Iwata T: Efficacy of an acellular pertussis vaccine in Japan. *J Pediatr* 1985; 107: 180-3.
16. White RG, Coons AH, Connolly M. Studies on antibody

- production: III. the alum granuloma. *J Exp Med* 1955; 102: 73-82.
17. Bell JA. Pertussis prophylaxis with two doses of alum precipitated vaccine. *Public Health Rep* 1941; 56: 1535-1546.
  18. Sako W. Studies on pertussis immunization. *J Pediatr* 1947; 30: 29-40.
  19. Bernier RH, Frank JA, Nolan TF. Abscess complicating DTP vaccination. *Am J Dis Child* 1981; 135: 826-828.
  20. Church JA, Richards W. Recurrent abscess formation following DTP immunization: association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 1985; 75: 899-900.
  21. Hsu CY, Huang LM, Lee CY, Lin TY, Lee PI, Chen JM. Local massage enhances the immunogenicity of DTP vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 567-572.
  22. Huang LM, Lee CY, Hsu CY, Kuo T. Immunogenicity of primary DPT vaccination. *J Formosan Med assoc* 1991; 90:670-674.



# Table 1. Systemic reactions after vaccination

	No message			With message		
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3
Irritability	119 (39.3)	128 (42.2)	114 (37.6)	102 (34.6)	130 (44.1)	119 (40.3)
Vomiting	18 (5.9)	15 (5)	6 (2)	19 (5.4)	16 (5.4)	11 (3.7)
Sleepiness	79 (26.1)	49 (16.2)	40 (13.2)	60 (20.3)	61 (20.7)	36 (12.2)
Anorexia	74 (24.4)*	120 (39.6)	78 (25.7)	97 (32.9)	122 (41.4)	72 (24.4)
Crying	79 (26.1)	71 (23.4)*	53 (17.5)	62 (21)	93 (31.5)	54 (18.3)

Numbers in parentheses denote percentage; \* p=0.02.

# Table 2. Fever after vaccination

	No message			With message		
	Dose 1	Dose 2*	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3
<38°C	253 (83.5)	202 (66.7)	190 (62.7)	234 (79.3)	173 (58.6)	190 (64.4)
38-38.9°C	47 (15.5)	91 (30)	98 (32.3)	59 (20)	109 (36.9)	86 (29.2)
>=39°C	3 (1)	10 (3.3)	15 (5)	2 (0.7)	13 (4.4)	19 (6.4)

Numbers in parentheses denote percentage; \*: p=0.048 by linear trend analysis.

# Table 3. Redness after vaccination

	No message			With message		
	Dose 1	Dose 2*	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3
Grade 1	50 (16.5)	63 (20.8)	79 (26.1)	51 (17.3)	68 (23.1)	91 (30.8)
Grade 2	24 (7.9)	29 (9.6)	23 (7.6)	34 (11.5)	30 (10.2)	29 (9.8)
Grade 3	30 (9.9)	25 (8.3)	33 (10.9)	36 (12.2)	48 (16.3)	30 (10.2)

Numbers in parentheses denote percentage; \*: p=0.0096 by chi-square and p=0.0013 by linear trend test.

# Table 4. Pain after vaccination

	No message			With message		
	Dose 1*	Dose 2*	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3
Grade 1	87 (28.7)	79 (26.1)	70 (23.1)	59 (20)	70 (23.7)	79 (26.8)
Grade 2	63 (20.8)	53 (17.5)	44 (14.5)	94 (31.9)	74 (25.1)	59 (20)
Grade 3	29 (9.6)	30 (9.9)	35 (11.6)	34 (11.5)	52 (17.6)	35 (11.9)

Numbers in parentheses denote percentage; \*: p<0.01 by chi-square test and p<0.05 by linear trend analysis.

表六. 接種後抗體之幾何平均值

	PT抗體		FHA抗體		百日咳凝集抗體		白喉抗毒素	
	兩個月	七個月	兩個月	七個月	兩個月	七個月	兩個月	七個月
No message	7.27 (n=99)*	34.13 (n=99)	22.24 (n=99)	63.83 (n=99)	5.32 (n=100)	256.33 (n=100)	0.003 (n=100)	2.203 (n=100) #
With message	7.93 (n=102)	38.04 (n=102)	20.24 (n=102)	71.58 (n=102)	5.18 (n=100)	284.45 (n=100)	0.003 (n=102)	1.554 (n=101)

\*: case number tested; #: p=0.02 by Student's t test.

# Table 5. Induration after vaccination

	No massage			With massage		
	Dose 1*#	Dose 2#	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3
Grade 1	68 (22.4)	81 (26.7)	79 (26.1)	71 (24.1)	86 (29.2)	99 (33.6)
Grade 2	58 (19.1)	45 (14.9)	42 (13.9)	65 (22)	50 (17.3)	33 (11.2)
Grade 3	63 (20.5)	34 (11.2)	38 (12.5)	85 (28.8)	51 (17.3)	32 (10.8)

Numbers in parentheses denote percentage; \*: p<0.01 by chi-square test; #: p<0.05 by linear trend analysis.