

計畫編號：DOH94-DC-1042

行政院衛生署疾病管制局九十四年度科技研究發展計畫

全民B型肝炎預防注射兒童B型肝炎標記之三年縱向追蹤研究

## 研究報告

執行機構：台灣大學

計畫主持人：張美惠

研究人員：倪衍玄

執行期間：94 年 1 月 1 日至 94 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見\*

## 目錄

1. 英文摘要.....	( 3 )	頁
2. 中文摘要.....	( 5 )	頁
3. 簡介.....	( 8 )	頁
4. 病患與方法.....	( 12 )	頁
5. 結果.....	( 15 )	頁
6. 討論.....	( 24 )	頁
7. 參考文獻.....	( 26 )	頁

## **Abstract**

**Aims/Background.** To continue monitoring the long-term immunogenicity and the decay rate of anti-HBs after universal hepatitis B virus (HBV) vaccination, this was launched in 1984. The previous data had shown that the carrier rate was decreased to 0.7% for children under vaccination coverage in Taipei area. This study further expanded the study subjects to the first graders all over the country. Besides, we also study the university students who were born before the launch of the universal vaccination program and to see if there is an increased chance of HBV contraction in the young adulthood.

**Subjects and Methods.** Up to now, a group of 1424 apparently healthy first graders (768 boys and 656 girls) were vaccinated against HBV in infancy. They were randomly selected from the schools all over the country. By using the list from the Ministry of Education as the sampling frame and the total number of entrants in Taiwan primary schools as the sampling denominator, we first stratified the schools by county/city and then by township/district. Based on the proportions of entrants, the sample size of each stratification was calculated. Some extra-samples were preset for any unexpected situation, for example, the sudden withdrawal of the study subjects. All subjects were taken blood and checked for their three HBV serologic markers (HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc, EIA, Abbott, North Chicago, USA). For the university student study, we recruited the senior students by a volunteer basis. Two-hundred senior students in this medical campus were enrolled and also were checked for their HBV serologic markers as mentioned above. We then went back to check their HBV serologic records when they just entered the university. In this university, each freshman needs to take a routine physical check-up and blood sampling when they first enter the school. HBV serologic marker is one of the routine blood check-up items.

**Results:** The total first-grader subjects up to now are 1424 (M:F=768:656). Among them, 12 (M:F=7:5) were HBsAg(+), 781 (M:F=389:392) were anti-HBs(+), and 23 (M:F=12:11) were anti-HBc(+). The positivity rates of HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc were 0.8%, 54.9%, and 1.6% in this age group of students in Taiwan. The geographic distribution is listed in the Table.

Area	Subject no.	HBsAg (%)	Anti-HBs (%)	Anti-HBc(%)
North	616	4 (0.7)	320 (52.0)	9 (1.5)
Middle	411	2 (0.5)	234 (56.9)	4 (1.0)
South	316	4 (1.3)	183 (57.9)	6 (1.9)
East	68	1 (1.5)	36 (52.9)	3 (4.4)
Offshore islands	13	1 (7.7)	8 (61.5)	1 (7.7)

For the university students, 200 were enrolled. Thirteen of them were carriers when they were freshmen. Three years later, these 13 were still the carriers and no new carriers were detected. 43 were anti-HBs(-) and HBsAg(-) at freshmen year and 22 of the 43 received booster dose. 20 of the 22 became anti-HBs(+) after the booster dose. For those with anti-HBs(+) at freshman year, the antibody decay rate was 3.32% per year.

**Conclusion:** The average carrier rate for first graders in Taiwan 20 years after the launch of universal HBV vaccination program is 0.8%. There are some geographic differences; the carrier rate is higher in the eastern part and the offshore islands than the rest of Taiwan. For the university students, there are no new carriers. The booster dose is generally effective but seems not necessary since there is no evidence of new infection.

**Keyword:** hepatitis B virus, anti-HBs, booster, carrier, antibody decay rate

## 研究報告中文摘要：

1984年7月1日起我國首先實施全國性B型肝炎預防注射之政策。此政策成功地降低了我國兒童B型肝炎病毒感染率與帶原率，亦成為其他國家推行全民B型肝炎預防注射之參考對象。實施二十年之後，整體而言，成效斐然，兒童B型肝炎帶原率已降至<1-2%。但是畢竟不能達到完全根除之終極目標，究竟還有那些問題需要克服，方能臻於完美，使所有接受疫苗注射之兒童皆產生足夠的保護抗體？其次，接受預防注射後之長程效果如何？尤其是接受過疫苗注射，但其後數年發現表面抗體呈陰性者，這些人之臨床意義與處理準則有待釐清。他們若再追加注射一劑B型肝炎疫苗後，表面抗體濃度之反應如何？再追加一劑疫苗是否可作為分別「原來即不反應者」或「表面抗體濃度經過多年降至測不到之程度者」，則仍需更進一步研究結果來證明之。這樣的人在進入大學階段，或許性行為、與其他特別的社會行為比諸以水平感染之危險性是否增加，亦是一個很重要的問題。

本計劃第一部份針對1500名國小一年級學童，檢驗B型肝炎預防史及B型肝炎標記，然後作3年前瞻式血清B型肝炎標記縱向追蹤。這1500名國小一年級學童的選擇將是依照地理人口分布，由全國各地以隨機方式篩選且徵得其家長同意進行。1500名中推估約有700到800名不具表面抗體(<10 mIU/ml)的國小一年級學童，對於表面抗體陽性者，則探討抗體年消失率，及抗體濃度變化情形。表面抗原陽性者，以及核心抗體陽轉者，則以聚合酶連鎖反應檢查其血中B型肝炎病毒DNA，陽性者研究其B型肝炎表面抗原基因a決定區與前表面抗原基因(PreS1 and Pre S2)之核酸序列；並經由核心抗體每年之陽轉者，瞭解B型肝炎病毒之自然感染情形。

本計劃今年第二部份將先作一回溯式血清B型肝炎標記縱向分析，徵求本研究第一年在台大醫院實習之醫學院各系學生，檢驗B型肝炎預防史及B型肝炎標記，然後回去檢視其在新生入學時體檢所作之B型肝炎標記。分析入學之後是否有新的帶原者或感染但未帶原者產生，同時了解這種現象的普遍性。

結果發現如下：

全國隨機抽樣 受測人數	1424人 (男/女: 768/ 656)	
HBsAg(+)	12 (7/5)	0.84%
Anti-HBs(+)	781 (389/392)	54.85%
Anti-HBc(+)	23 (12/11)	1.62%

地區	總受測 人數	HBsAg (+)	%	Anti- HBs(+)	%	Anti- HBc(+)	%
北部	616	4	0.65%	320	51.95%	9	1.46%
中部	411	2	0.49%	234	56.93%	4	0.97%
南部	316	4	1.27%	183	57.91%	6	1.90%
東部	68	1	1.47%	36	52.94%	3	4.41%
外島	13	1	7.69%	8	61.54%	1	7.69%

有關台大醫院實習之醫學院各系學生的部分：

新生體檢時：HBsAg(+), anti-HBs(-)帶原者：13

- HBsAg(-), anti-HBs(+)  
有抗體：144
- HBsAg(-), anti-HBs(-)  
無抗體：43 其中新生體檢後 22 人追加疫苗。
- 2005 受測時:HBsAg(+), anti-HBs(-), anti-HBc(+)  
帶原者：13 無新出現之帶原者。
- HBsAg(-), anti-HBs(+), anti-HBc(-)  
疫苗抗體：134
- HBsAg(-), anti-HBs(+), anti-HBc(+)  
感染抗體：13
- HBsAg(-), anti-HBs(-), anti-HBc(-)  
無感染無抗體：39

初步結論：這次調查結果顯示，全國抽樣國小一年級學生平均帶原率是 0.8%，比 1993 年時全國抽樣國小一年級學生帶原率是 1.7%，大約又下降了一半，以地區論，北部及中部較低，南部稍高，東部及外島最高，以抗體陽性而言，全國各

地差不多都是 50%-60%。有關大學生的部分，大學四年期間變化很小，最重要的是不管原先 anti-HBs(+) 的陽性有無，均無新出現之帶原者。疫苗追加產生抗體的比例大約是 90%，但是由本研究小規模的追加疫苗組與未追加疫苗組的對照比較看來，疫苗追加的有無並不重要。

中文關鍵詞(至少三個)：B 型肝炎病毒，表面抗體，疫苗追加，帶原者

## [簡介]

我國國民好發肝炎、肝硬化及肝癌。B型肝炎病毒感染是其最重要的病因。B型肝炎病毒不但是成人慢性肝病及肝癌的主因，也在兒童造成急慢性肝炎、肝硬化及肝細胞癌。母子傳染及兒童早期受水平感染，是B型肝炎無法被清除的重要因素。新生兒，幼稚園兒童及大學生在感染之後變成慢性帶原者之比率，依序為90%，25%[1]及3%[2]左右，顯示新生兒及幼兒感染比成人更容易變成慢性帶原者。我們過去的研究亦顯示由帶原母親所生的帶原兒童清除s抗原及e抗原之機會遠小於非帶原母親所生的帶原兒童[3-5]。帶原母親所生的嬰兒可能在子宮內時，其T細胞已受經胎盤傳送過來的母親之B型肝炎病毒e抗原的影響，以致出生之後一直對B型肝炎病毒產生免疫耐受性而無法清除它[6]。經母親所傳染的兒童，有部分無法產生核心抗體，可能亦是這些兒童對B型肝炎病毒之e抗原及核心抗原產生免疫耐受性的表現[7]。由我們過去的研究顯示兒童感染B型肝炎病毒之後，雖然沒有症狀，但其組織學變化很早就已經開始了[8]。所以B型肝炎之預防工作，應由出生時做起。

除了母子傳染是我國人B型肝炎感染最重要的原因；兒童早期經由家庭成員或注射傳染則是最重要的水平傳染的途徑[9]。我們在1984年全民預防注射之前，曾於台北市兒童作B型肝炎病毒之流行病學研究。其結果顯示在兩歲及兩歲以後，B型肝炎帶原率即一直保持在10%，不再上昇，亦即雖然感染率隨年齡之增加而上昇，但慢性帶原率一直保持恆定。因此更加強了B型肝炎之有效預防應由出生時作起的理論基礎。

自1984年7月1日起我國施行全民B型肝炎預注射之政策[10]；在1984年7月至1986年6月間施行B型肝炎預防注射於帶原母親之新生嬰兒，自1986年7月起，所有新嬰兒均接受免費B型肝炎預防注射，在1987年7月至1988年6月間學齡前兒童接受此注射，在1988年7月至1989年間小學生接受此注射，在1989年7月至1990年6月，中學生自費接受此注射，在1990年7月至1992

年6月間成人自費接受此預防注射。1994年我們的調查研究顯示6歲以下兒童接受3劑以上B型肝炎預防注射率為97-100%，7-8歲者則為84%。

此B型肝炎預防注射之政策成功地降低了我國兒童B型肝炎病毒感染率與帶原率。我們在台北市兒童每隔五年作一次系列性之血清流行病學研究顯示，0-14歲兒童之B型肝炎帶原率由1984年全民B型肝炎預防注射之9.8%逐漸下降至1999年之0.7%[11-14]。核心抗體陽性率由1984年之26.2%下降至1999年的2.9%，表面抗體陽性率則由1984年的23%升高至1999年的75.8%。由此可知此全民B型肝炎預防注射之政策是相當成功的。台灣B型肝炎預防注射的成功，也常被國際文獻拿來作全球肝癌防治的榜樣[15]。

但是這些研究均是橫向間隔性研究。縱向研究，亦即在相同的一群社區對象作長程的追蹤，所下之結論更為正確，而且可得更多資料。過去Beasley等人曾在幼稚園及台灣大學，作縱向式研究，發現學齡前兒童之B型肝炎病毒年感染率為5%[1]，新受感染者其慢性帶原率為25%。大學生則年感染率為1.5%，其慢性帶原率為2.7%[2]。大多數兒童B型肝炎預防注射後長程縱向式之追蹤研究，則多選定帶原母親之兒童為特定研究對象[16-20]。這種研究確有其需要，可以提供有關高危險群兒童接受B型肝炎預防注射之保護效果的資料。

所以本研究將沿襲衛生署許須美技監等人在1989、1991、1993年對1500名國小一年級學生所作全國性之調查，再相同的地點以類似的方法來調查，探討過去十年間B肝預防注射持續進行的成果，是否在國小一年級學生繼續產生重要的保護效果，甚至於更好的成效？同時也了解地理分佈的不同，是否仍造成帶原率與預防注射率的不同？[21]

與血清疫苗比較，B肝之基因工程疫苗亦獲得很好的保護效益[22-25]。然而不管是血清疫苗或基因工程疫苗，均會發生對疫苗無反應或失敗者。我們曾對疫苗無反應者研究其HLA，發現某些特定HLA(HLADR14-DR52)與疫苗無反應者有關[26]。將對血清疫苗低反應者追加注射三劑基因工程疫苗，其抗體反應幾乎達百分之百[27]。然而一般人口中兒童接受預防注射後效果如何？抗體陰性者每

年受 B 型肝炎病毒新感染情況如何？新感染之後變慢性帶原之情形如何？抗體陽性者每年抗體消失情形如何？抗體陰性者再注射一劑 B 型肝炎疫苗後會有何反應？尤其青少年期同儕間關係開始日趨密切，性行為亦增加，在此時水平感染是否會增加？過去的 B 肝預防注射在此時效果如何？這些問題在我們每日之醫療工作中常會被問及，但卻無很好的社區性研究資料可提供答案，目前的答案主要來自少數個案觀察之結果，以及選擇性的對帶原母親之孩子或非帶原母親的孩子分別追蹤所得之資料。我們實在需要一個大規模，長期縱向式之追蹤研究於一般社區無選擇性的兒童人口，以提供系列性正確之資料。但這樣的研究之執行有其不易之處，一般父母不容易同意長程讓健康兒童定期抽血，尤其本研究之樣本數相當大，本研究確有其重要性，故必須克服此困難達成目標。我們在學生們由國小一年級開始，較可能順利地追蹤。

現有的研究大部分顯示，B 型肝炎疫苗的保護效力可以維持 10 到 15 年以上 [28-37]。理論上只要免疫記憶存在，抗體濃度的下降甚或消失，並不代表免疫力的消失 [38]。西元 2000 年，歐洲的報告指出 B 型肝炎疫苗注射後 15 年內並不建議追加注射 [39]。然而，也有些研究報告卻有不同的結論，它們認為 B 型肝炎疫苗注射後 10 到 15 年，免疫力便逐漸下降，有失去保護力而發生感染的可能 [40-42]。這個問題仍存在相當大的爭議性。另外，隨著早期接受 B 型肝炎疫苗注射的嬰兒目前已經陸續進入青春期的年齡，他們也進入另外一個 B 型肝炎傳染的高危險時期，也就是開始進入有性行為的年齡。性行為是 B 型肝炎除了母子垂直感染以外另一種重要的傳染途徑。但是在 18 歲這個年紀的我國年輕人，他們小時候絕大多數接受 B 型肝炎疫苗注射，是否有足夠的保護力，防制 B 型肝炎經由性行為的傳染途徑，亦是一重要課題。所以本計畫同時也設定 18 歲這個年紀的大學生為觀察族群，先在入學時抽血檢驗，當然也分為追加及未追加疫苗兩組，再持續追蹤至畢業，依其 B 型肝炎病毒標記之變化，與問卷調查的結果，盼能回答上述問題。

使用 18 歲這個年紀的大學生為觀察族群，除了上述的原因之外，另外一項

重要的原因是他們 1993 年時是國小一年級的學生，正好也是衛生署許須美技監等人所作全國性之調查的 1500 名研究對象[21]。如此一來，可以兩相對照當年與現在的 B 型肝炎標記(HBsAg, anti-HBs, anti-HBc)，同樣分析是否有新的帶原者或感染但未帶原者產生，同時了解這種現象的普遍性。當然台北的大學生與當初 1993 全國隨機抽樣的國小一年級學生不可能是同一批人，因此並非同一個 cohort，的確不是最理想的長程縱向式之追蹤研究，但是目前這種依相同年齡的研究設計，應該是實際可行的辦法。

## [方法]

### 第一部分

(一)研究對象：我們對家長同意參與本長程追蹤之 1500 名國小一年級學生進行本多年期之研究。這些學童來自全台灣北、中、南、東四個區域各挑選數所學校參與。各校一年級學生全部參與問卷調查。至於如何挑選已使取樣最具代表性，方法如下段所述：

(二)研究設計採用方法及步驟：

#### 1. 抽樣方法：

(1)其抽樣方法按研究世代在台灣地區之分佈比例進行隨機抽樣

(Proportional random sampling)，於國小一年級之研究個案及其父母進行問卷及該研究世代抽血檢驗

(2)按研究對象地理分佈進行隨機抽樣

第一層抽樣：依台灣地區公私立國民小學一年級之名冊及學生數資料，按台灣地區各縣(市)國小學生數分佈比例，估算每縣(市)應抽之樣本數

第二層抽樣：於各縣(市)依其內鄉鎮市區之學校學生數，估算每鄉鎮市區應抽選之樣本數。若一鄉鎮市區應抽選之樣本數太小(<3)者，則與該縣(市)內其他鄉鎮市區合併為一選樣區(cluster)，而估算該區應該抽選樣本數。

第三層抽樣：依教育部編印之公私立小學名冊，於各選樣區(或鄉鎮市區)進行隨機抽樣，選出抽樣學校，再依該區應選取之樣本數做集束抽樣(cluster sampling)

2. 研究工具：抽血檢驗及進行預防接種注射記錄之調查。

#### 1. 前驅研究：

(1)發問卷給所有樣本國小一年級學生的家長，說明此研究之目的及方法，取

得學生家長同意書。建立個人基本檔案包含性別，出生年月日，電話，住址，B 型肝炎預防注射史，家庭成員 B 型肝炎病毒感染史等。

- (2)每位參加學生抽血檢驗 B 型肝炎表面抗原，表面抗體，及核心抗體，並將結果通知學生家長。
- (3)B 型肝炎表面抗體陰性者，告知可以不用再追加疫苗注射，但約一半之學生家長可能不放心者，由於無法確實鑑別其為過去完全沒有 anti-HBs 抗體反應，或者是抗體濃度降低至無法測得之高度，可以給予一劑 B 型肝炎疫苗之追加注射。

## 第二部分

(一) 研究對象：我們對同意參與本長程追蹤之 1500 名台大一年級學生進行本多年期之研究。這些學生來自台灣大學新生入學體檢時予以問卷調查。

(二) 本年度先進行一先驅研究，徵求台大醫學院高年級即將在台大醫院實習的學生，抽血檢測他們的 B 型肝炎表面抗原，表面抗體，及核心抗體，並將結果通知學生。同時回去檢查他們再大一入學時的資料，藉以比較大學階段抗體陰性者每年受 B 型肝炎病毒新感染情況如何？新感染之後變慢性帶原之情形如何？抗體陽性者每年抗體消失情形如何？這些人是出生在 B 型肝炎預防注射之前的世代，所以這一先驅研究可以作為未來與出生在 B 型肝炎預防注射之後的大學生世代比較的基礎。

(三) 研究設計採用方法及步驟：

第一年度之研究：

1. 詢問病史及預防注射紀錄卡確認預防接種史。
2. 建立個人基本檔案包含性別、出生年月日、出生地點、電話、住址、B 型肝炎預防注射史、家庭成員 B 型肝炎病毒感染史等。
3. 每位參加學生抽血檢驗 B 型肝炎表面抗原，表面抗體，及核心抗體，並

將結果通知學生。

實驗室檢查：

a. B 型肝炎標記之測定：

以酵素免疫法測定 B 型肝炎表面抗原，表面抗體，及核心抗體；並以放射免疫法測定表面抗體。將兩法所測得的表面抗體值作比較，找出是否有換算公式可用。

b. B 型肝炎表面抗體濃度之定量測定：

以酵素免疫法測定 B 型肝炎表面抗體濃度。以 WHO 之參考濃度為標準值。

大於 10mIU/ml 者被認定為具保護性抗體。抗體陽性但小於 10mIU/mL 被認定為低濃度。

本研究所得資料，全部輸入電腦，先計算前驅研究(0 個月)之 HBsAg, anti-HBs, anti-HBc 之陽性率，及疫苗注射劑數之分佈，帶原者地理分佈之狀況。

統計方法將採用 Chi-square test, student t test, 及表面抗原濃度以其 log 值再以上二法分析。若數據為非正常分佈，則將以 non-parametric 方法統計之。

[結果]至 94 年 12 月 11 日抽樣全國小學一年級學生

縣市	預篩檢人數	已完成人數	縣市	預篩檢人數	已完成人數
台北市	150	127	雲林縣	45	45
台北縣	246	239	嘉義縣市	54	54
基隆市	25	0	台南縣市	115	84
桃園縣市	146	148	高雄縣市	173	175
新竹縣市	64	66	屏東縣	56	57
苗栗縣	36	36	宜蘭縣	31	31
台中市	81	87	花蓮縣	22	22
台中縣	111	116	台東縣市	15	15
彰化縣	89	92	澎湖縣	5	5
南投縣	34	17	金門縣	8	8

依照地區分類總表

全國隨機抽樣 受測人數	1424人 (男/女: 768/ 656)	
HBsAg(+)	12 (7/5)	0.84%
Anti-HBs(+)	781 (389/392)	54.85%
Anti-HBc(+)	23 (12/11)	1.62%

地區	總受測 人數	HBsAg (+)	%	Anti- HBs(+)	%	Anti- HBc(+)	%
北部	616	4	0.65%	320	51.95%	9	1.46%
中部	411	2	0.49%	234	56.93%	4	0.97%
南部	316	4	1.27%	183	57.91%	6	1.90%
東部	68	1	1.47%	36	52.94%	3	4.41%
外島	13	1	7.69%	8	61.54%	1	7.69%

依照各地區分類表

北部地區國小一年級學童  
B肝帶原率

縣市	國小	總人數	男/女	陽性人 數	男(+) /女(+)	%
台北市	北投區	127	73/50	1	1/0	0.82%
	大同區	299	122/177	2	1/1	
桃園縣	龜山區	25	13/14	0	0	0.69%
	內壢區	25	13/14	0	0	
	蘆竹區	20	17/9	0	0	
	新莊區	25	14/11	1	0/1	
	新輪鄉	23	19/4	0	0	
	中壢區	24	13/13	0	0	
新竹市	鳳凰區	31	14/17	0	0	0
新竹縣	竹東區	35	18/18	0	0	0
苗栗縣	苑裡鎮	12	7/5	0	0	
	大湖鎮	13	9/4	0	0	
	泰安鎮	11	5/6	0	0	



中部地區國小一年級學童  
B肝帶原率

縣市	國小	總人數	男/女	陽性 人數	男(+)/ 女(+)	%
台中市	大墩國	23	10/13	0		0
	大屯國	23	13/10	0		
	大甲國	23	13/10	0		
	大甲國	23	13/10	0		
	大甲國	24	11/13	0		
台中市	豐原國	21	11/10	0		0
	豐原國	20	10/10	0		
	豐原國	21	12/9	0		
	豐原國	25	16/9	0		
彰化縣	彰化國	23	12/11	0		0
	彰化國	23	14/9	0		
	彰化國	23	11/12	0		
	彰化國	23	10/13	0		
南投縣	南投國	17	8/9	1	1/0	5.88%
雲林縣	雲林國	15	7/8	1	1/0	2.22%
	雲林國	15	8/7	0		
	雲林國	15	10/5	0		
	雲林國	15	10/5	0		
嘉義市	嘉義國	21	11/10	0		0
	嘉義國	11	6/5	0		
嘉義縣	嘉義國	11	5/6	0		0
	嘉義國	11	5/6	0		



南部地區國小一年級學童  
B肝帶原率

縣市	國小	總人數	男/女	陽性 人數	男(+)/ 女(+)	%
台南市	大港國	17	10/6	0		3.57%
	大港國	17	9/8	1	0/1	
	大港國	17	5/12	1	0/1	
	大港國	17	7/10	0		
台南市	安南國	16	8/8	1	1/0	0%
	安南國	24	18/6	0		
	安南國	24	14/10	0		
	安南國	24	15/9	0		
高雄縣	新市國	24	14/10	0		0%
	新市國	24	14/10	0		
	新市國	24	14/10	0		
	新市國	24	14/10	0		
	新市國	24	14/10	0		
高雄縣	志興國	10	8/2	0		1.75%
	志興國	10	11/5	0		
	志興國	15	8/7	0		
	志興國	15	8/7	0		
	志興國	17	8/9	0		
屏東縣	內埔國	10	15/4	0		1.75%
	內埔國	11	3/8	0		
	內埔國	11	7/4	0		
	內埔國	19	7/12	1	0/1	



東部及外島地區國小一年級學童  
B肝帶原率

縣市	國小	總人數	男/女	陽性人數	男(+)/女(+)	%
花蓮縣	中山區	31	14/17	1	1/0	1.47%
	中華區	22	10/11	0		
台東市	新玉區	15	9/6	0		7.69%
	大港區	5	5/0	1	1/0	
金門縣	中山區	9	5/4	0		

花東地區帶原率為1.47%

外島地區帶原率為7.69%



北部地區國小一年級學童  
Anti-HBs(+)

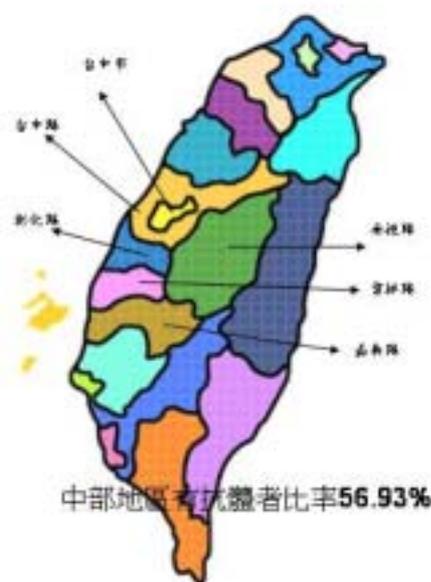
縣市	國小	總人數	男/女	陽性人數	男(+)/女(+)	%
台北市	北化區	127	71/56	63	33/30	62.73%
	大同區	239	122/117	130	60/70	
桃園縣	泰山區	25	11/14	11	3/8	45.95%
	內壢區	25	11/14	14	5/9	
	蘆竹區	20	17/3	12	8/4	
	新庄區	25	14/11	9	4/5	
	中壢區	24	11/13	10	4/6	
	楊梅區	23	10/11	12	10/2	
新竹市	民富區	31	14/17	15	7/8	63.04%
	中央區	35	16/19	27	13/14	
苗栗縣	高枋區	12	7/5	5	3/2	47.22%
	九湖區	13	9/4	7	5/2	
	泰安區	11	5/6	5	1/4	



北部地區有抗體者比率51.95%

### 中部地區國小一年級學童 Anti-HBs(+)

縣市	國小	總人數	男/女	陽性人數	男(+)/女(+)	%
台中市	大墩國	23	10/13	13	5/8	60.50%
	小屯國	23	13/10	12	4/8	
	大平國	23	13/10	16	9/7	
	大甲國	23	13/10	15	5/10	
	太平國	24	11/13	15	7/8	
台中市	西區安南小	21	11/10	14	7/7	51.00%
	潭子國	21	12/9	14	6/8	
	南屯國	20	10/10	7	3/4	
	月津國	25	16/9	17	11/6	
彰化縣	溪湖國	23	12/11	11	5/6	51.00%
	鹿港國	23	14/9	10	5/5	
	二港國	23	11/12	13	7/6	
	伸港國	23	10/13	13	6/7	
南投縣	名間國	17	8/9	6	4/2	35.20%
雲林縣	大屯國	15	7/8	8	4/4	63.33%
	北港國	15	10/5	7	4/3	
	土庫國	15	8/7	9	5/4	
嘉義市	宣化國	21	11/10	11	4/7	62.50%
嘉義縣	太平國	11	6/5	6	3/3	



### 南部地區國小一年級學童 Anti-HBs(+)

縣市	國小	總人數	男/女	陽性人數	男(+)/女(+)	%
台南縣	大港國	17	10/6	8	6/2	52.38%
	小港國	17	8/9	9	3/6	
	三股國	17	5/12	7	1/6	
	新化國	17	7/10	12	6/6	
台南市	新榮國	16	8/8	9	5/4	65.71%
高雄縣	五甲國	24	16/8	13	8/5	
中區國	24	14/10	19	12/7		
橋北國	24	15/9	16	9/7		
新凡國	24	14/10	17	9/8		
高雄縣	志興國	16	8/8	11	6/5	65.71%
	仁壽國	16	11/5	10	7/3	
	麟蹄國	15	8/7	9	3/6	
	鹽田國	15	8/7	9	3/6	
	新甲國	17	8/9	12	5/7	
屏東縣	內埔國	19	15/4	10	7/3	42.11%
	三地國	8	3/5	3	0/3	
	沙鹿國	11	7/4	5	3/2	
	鹽埔國	19	7/12	6	2/4	



東部及外島地區國小一年級學童  
Anti-HBs(+)

縣市	國小	總人數	男/女	陽性人數	男(+)/女(+)	%
宜蘭縣	中山區	31	14/17	18	5/11	52.94%
	中華區	22	10/14	13	10/0	
台東市	新上區	15	9/6	7	5/2	61.53%
	下	5	5/0	3	3/0	
金門縣	中山區	9	5/4	6	3/3	
	下					

東部地區有抗體者比率**52.94%**

外島地區有抗體者比率**61.53%**



北部地區國小一年級學童  
Anti-HBc(+)

縣市	國小	總人數	男/女	陽性人數	男(+)/女(+)	%
台北市	北化區	127	71/56	1	1/0	0.82%
	大同區	239	122/117	2	1/1	
桃園縣	泰山區	25	11/14	0		0.08%
	內壢區	25	11/14	0		
	蘆竹區	26	17/9	0		
	新庄區	25	14/11	1	0/1	
	中山區	24	11/13	0		
	楊梅區	23	10/14	0		
新竹市	民富區	31	14/17	0		3.03%
	中央區	35	18/19	2	0/2	
苗栗縣	苑山區	12	7/5	1	0/1	8.33%
	大湖區	13	9/4	1	1/0	
	泰安區	11	5/6	1	1/0	



北區核心抗體陽性比率**1.46%**

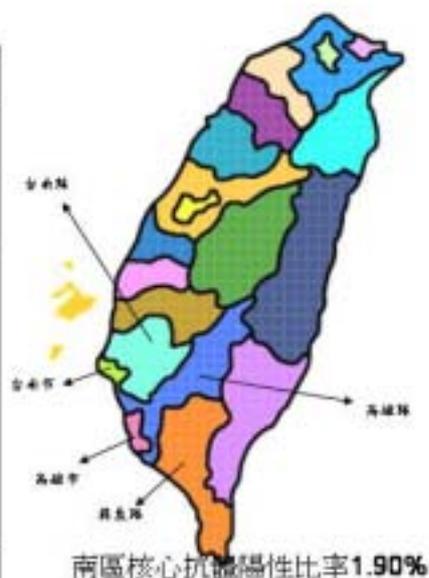
中部地區國小一年級學童  
Anti-HBc(+)

縣市	國小	總人數	男/女	陽性人數	男(+)/女(+)	%
台中市	大墩國	23	10/13	0		0
	大元國	23	13/10	0		
	大平國	23	13/10	0		
	大甲國	23	13/10	0		
	大南國	24	11/13	0		
台中市	西區安樂小	21	11/10	0		0
	東區國	21	12/9	0		
	南區國	20	10/10	0		
	北區國	25	16/9	0		
彰化縣	中區國	23	12/11	0		0
	南區國	23	14/9	0		
	北區國	23	11/12	0		
	東區國	23	10/13	0		
南投縣	中區國	17	8/9	2	2/0	11.76%
雲林縣	大屯國	15	7/8	2	1/1	4.64%
	大崙國	15	8/7	0		
	北港國	15	10/5	0		
嘉義市	東區國	21	11/10	0		0
嘉義縣	太平國	11	8/3	0		



南部地區國小一年級學童  
Anti-HBc(+)

縣市	國小	總人數	男/女	陽性人數	男(+)/女(+)	%
台南縣	大港國	17	10/6	0		3.52%
	中區國	17	8/8	1	0/1	
	北區國	17	5/12	1	0/1	
	南區國	17	7/10	0		
台南市	中區國	18	8/8	1	1/0	1.14%
高雄縣	五甲國	24	16/8	0		
中區國	24	14/10	0			
南區國	24	15/9	0			
高雄縣	北區國	24	14/10	0		1.75%
	北區國	18	8/8	2	1/1	
	中區國	18	11/6	0		
	南區國	15	8/8	0		
	東區國	15	8/7	0		
	西區國	17	8/8	0		
屏東縣	內埔國	19	15/4	0		1.75%
	三地國	8	3/5	0		
	麟蹄國	11	7/4	0		
	麟蹄國	19	7/12	1	0/1	



東部及外島地區國小一年級學童  
Anti-HBc(+)

縣市	國小	總人數	男(±)	陽性人數	男(+)/女(+)	%
花蓮縣	心山國小	21	14/7	3	2/1	4.41%
	中崙國小	22	18/4	0	0	
	新玉源國小	15	9/6	0	0	
澎湖縣	大港國小	5	5/0	1	1/0	7.69%
金門縣	中山國小	8	5/3	0	0	

東區核心抗體陽性比率**4.41%**  
外島核心抗體陽性比率**7.69%**



第二部分：台大醫學院高年級實習學生的先驅研究

樣本個數：台大醫學院見習學生 200 位，性別：M:F = 89:111，年齡：24.5 ± 2.5 yrs (mean±SD) 樣時間：2005.4.7.

新生體檢時：

- HBsAg(+), anti-HBs(-)帶原者：13
- HBsAg(-), anti-HBs(+)**有抗體**：144
- HBsAg(-), anti-HBs(-)**無抗體**：43

新生體檢後 22 人追加疫苗

2005 受測時

- HBsAg(+), anti-HBs(-), anti-HBc(+)**帶原者**：13
- HBsAg(-), anti-HBs(+), anti-HBc(-)**疫苗抗體**：134
- HBsAg(-), anti-HBs(+), anti-HBc(+)**感染抗體**：13
- HBsAg(-), anti-HBs(-), anti-HBc(-)**無感染無抗體**：39

- HBsAg(-), anti-HBs(-), anti-HBc(+)有感染無抗體: 1

新生體檢之帶原者: 13 位, 2005 體檢仍然是 13 位, 無新出現之帶原者。

- Anti-HBs(-)組: 分成兩組, 追加疫苗組 22 人, 追加後產生抗體: 20 人, 追加仍未產生抗體: 2 人。追加疫苗組之抗體濃度變化, anti-HBs(-)者追加疫苗後, anti-HBs > 1000 mIU/ml 者, 以 1000 計算, 追加疫苗後之平均濃度: 440.0 mIU/ml。未追加疫苗組: 21 人, 2005 追蹤時相同於新生入學之情況, HBsAg(-), anti-HBs(-), anti-HBc(-)仍是 21, 無新出現之帶原者。
- 新生體檢後, Anti-HBs(+)之 144 人, 17 人抗體消失, 抗體年消失率約為:  $17/144/3.56\text{yr} = 3.32\%$ , 平均抗體濃度: 362.84 mIU/ml

## [討論]

本研究沿襲衛生署許須美技監等人在 1989、1991、1993 年對 1500 名國小一年級學生所作全國性之調查[21]，以類似的方法來調查，探討過去十年間 B 肝預防注射持續進行的成果，結果我們發現在國小一年級學生不但繼續產生重要的保護效果，而且產生更好的成效，當初許須美技監等人發現施行全民 B 型肝炎預防注射九年，1993 年時全國抽樣國小一年級學生帶原率是 1.7%，這次調查結果顯示，全國抽樣國小一年級學生平均帶原率是 0.8%，大約又下降了一半，以地區論，北部及中部較低，南部稍高，東部及外島最高，但是值得注意的是：東部及外島抽樣樣本較少，事實上只有一位帶原者也造成比例變高。這次調查至今共完成 1424 人，總共也只找到 12 位帶原者，所以這項比例甚低。在下一年度之報告中，我們將完成這些帶原者之分析，了解他們為什麼預防注射失敗。

以抗體陽性而言，全國各地差不多都是 50%-60%，這個結果與我們以前的研究七歲小孩持續抗體陽性 57%[43]，是非常一致。再綜合我們過去的另一篇研究[36]，所以可以確定抗體的半衰期大約就是每十年一半的人會消失抗體。

B 型肝炎病毒的自然接觸由 anti-HBc(+) 的陽性率，也可以有所觀察。北、中、南部的陽性率均為 1% 至 2% 之間，但在東部及外島就比較高。在北、中、南部，其 anti-HBc(+) 的陽性率，大約恰巧就是表面抗原帶原率的兩倍。我們大約可以推論，在實施全民 B 型肝炎預防注射二十年後，仍然有帶原者，因此自然接觸 B 型肝炎病毒的可能性並未完全消失，所以我們歷次的研究調查中均顯示一小部分的帶原者，連帶也有一些 anti-HBc(+) 陽性的人，未來工作目標應是將這些可能性壓到最低。

而由台大醫學院高年級實習學生的先驅研究，我們了解大學四年期間變化很小，最重要的是不管原先 anti-HBs(+) 的陽性有無，均無新出現之帶原者。疫苗追加產生抗體的比例大約是 90%，這也接近以往成人接受疫苗注射的報告。抗體年消失率為 3.32%，也大致上符合先前所言每十年一半的人會消失抗體的推估。由本研究小規模的追加疫苗組與未追加疫苗組的對照比較看來，疫苗追加的有無似乎並不重要，這也符合目前眾多學者的看法。[46] 未來我們將執行前瞻性的

大學生追蹤研究，藉以了解這一階段由於社會行為的改變，性行為的機會提高，是否可能造成B型肝炎感染機會的上升，而感染之後是否會造成慢性帶原者增多，這些觀察將非常有助於未來制定疫苗接種追加的政策。

## 參考文獻

1. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Smuness W, Chen KP. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:198-204.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Ko YC, Twu SJ. Incidence of hepatitis among students at university in Taiwan. *Am J Epidemiol* 1983; 117:213-22.
3. Chang MH, Sung JL, Lee CY, 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.
4. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous HBeAg seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of HBeAg before three years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92,
5. Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen JS, Hsu HC, Chen DS et al. Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in children with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1992;15:382-6,
6. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH, et al. Cellular immune response to hepatitis B core antigen in maternal-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:770-6.
7. Ni YH, Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen DS. The absence or delayed appearance of hepatitis B core antibody in chronic hepatitis B surface antigen carrier children, *J Hepatol* 1993;17:150-4.
8. 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.
9. 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.
  10. Chen DS, Hsu NHM, Sung JL, et al. A mass Vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 1987;257:2597-603.
  11. Hsu HY, Chena MH, Chen DS, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei: A study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
  12. Tsen YJ, Chang MH, Hsu HY, Lee CY, Sung JL, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Taipei, 1989-Five years after a mass hepatitis B virus vaccination program. *J med Virol* 1991;34:96-9.
  13. Chen HL, Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Lee PI, Lee CY, Chen DS.  
Seroepidemiology of hepatitis B virus in children : Ten years after a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *JAMA* 1996;276:906-8.
  14. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area : 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
  15. Kane MA. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:2-3.
  16. 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.
17. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:816-21.
  18. Delage G, Remy-Prince S, Montplaisir S. Combined active-passive immunization against the hepatitis B virus : five-year follow-up of children born to hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:126-30.
  19. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, Wu TC, Chang CY, Yeh CL. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-50.
  20. Chang CY, Lee SD, Tsai YT, Yue MI, Lo. KJ. Long-term follow-up of hepatitis B vaccination in infants born to noncarrier mothers in Taiwan. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chi* 1992;50:83-8.
  21. Hsu HM, Lu CF, Lee SC, Lin SR, Chen DS. Seroepidemiologic survey for hepatitis b virus infection in Taiwan: the effect of hepatitis B mass immunization. *J Infect Dis* 1999; 179:367-70.
  22. Liao SS, Li RC, Li H, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine : a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999;17:2661-6.
  23. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH. A follow-up study of combined vaccination with plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in infants. *Vaccine* 1995;13:1685-9.
  24. Lee CY, Huang LM, Chang MH, Hsu CY, Safary A, Sung JL. The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in infants of HBeAg positive HBsAg carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:299-303.

25. Hsu HM, Lee SC, Wang MC, Lin SF, Chen DS. Efficacy of a mass hepatitis B immunization program after switching to recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan. *Vaccine* 2001; 19:2825-9.
26. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11:1437-40.
27. Cheng KF, Chang MH, Lee CY, et al. Response to supplementary vaccination with recombinant or plasma hepatitis B vaccine in healthy non-responding children. *Vaccine* 1994;12:899-902.
28. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccination against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996;14:1503-5.
29. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997;15:1338-4.
30. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population—Results of a 10-Year Study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.
31. Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T. Serial changes in titers of antibody to hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:270-4.
32. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP, Coll-Seck AM, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994;21:250-4.

33. 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.
34. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine - do we need booster? *J Viral Hepatitis* 2003;10:1-6.
35. Van Hattum J, Maikoe T, Poel J, et al. In vitro anti-HBs production by individual B cells of responders to hepatitis B vaccine who subsequently lost antibody. In: Hollinger FB, Lemon SM, Maccolis HS, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Williams &Wilkins: Baltimore, MD, 1991:774-6.
36. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187:134-8.
37. Young BWY, Lee SS, Lim WL, Yeoh EK. The long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in babies born to carrier mothers. *J Viral Hepatitis* 2003; 187: 23-30.
38. Marsano LS, West DJ, Chan I, et al. A two-dose hepatitis B vaccine regimen: proof of priming and memory response in young adults. *Vaccine* 1998;16:624-9.
39. European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-65.
40. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Sarr M, Vincelot P, N' doye R, Diop-Mar I, et al. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986;2:1143-5.
41. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg

- DF, Ostrow DG, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
42. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A. Longterm hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:F47-51.
43. 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 Dis J* 1999;18:427-32.
44. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187:134-8.
45. 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.
46. Chen DS. Long term protection of hepatitis B vaccine: Lessons from Alaskan experience after 15 years. *Ann Intern Med* 2005;142:384-5.