

計畫編號：DOH90-DC-2010

行政院衛生署疾病管制局九十年度自行研究計畫

實施全面 B 型肝炎疫苗預防注射之長程免疫效益評估

Long-term efficacy of mass hepatitis B vaccination program in Taiwan.

自行研究成果報告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局

研究主持人：許須美、盧志對

研究人員：許麗卿、林思鳳、劉成娟

執行期間：90 年 1 月 1 日 至 90 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

### 一、摘要

(一) 中文摘要 第 2 頁

(二) 英文摘要 第 3 頁

### 二、本文

(一) 前言 第 4 頁

(二) 材料與方法 第 5 頁

(三) 結果 第 6 頁

(四) 討論 第 7 頁

(五) 結論與建議 第 8 頁

(六) 參考文獻 第 8 頁

(七) 圖表 第 10 頁

## 摘 要

關鍵詞：B 型肝炎預防注射、 B 型肝炎表面抗原、 B 型肝炎表面抗體、 B 型肝炎核心抗體

目的：為瞭解全面 B 型肝炎預防接種後 15 年孩童長期免疫效益

材料與方法：由全國北、中、南、東地理分佈，及市區、鎮、鄉、山地、離島等都市化程度進行分層及隨機抽樣法抽取 3346 名國三學生血清檢體進行 B 型肝炎血清標誌檢測。

主要發現：對於 B 型肝炎病毒感染及 B 型肝炎表面抗原帶原率，男女學生無差異，但女學生之 B 型肝炎表面抗體陽性率略高於男學生，地理分佈無差異，都市化程度有降低病毒感染及帶原驅勢，山地鄉顯著偏高。與同一出生年代之 1993 年國小一年級調查結果比較，B 型肝炎表面抗原帶原率由 1.7% 增加為 2.9%，感染率由 4.3% 增加為 7.5%，B 型肝炎表面抗體由 65.4% 降低為 49.5%。

結論與建議：全面 B 型肝炎預防接種已保護大部份孩童免於 B 型肝炎病毒感染，低都市化鄉村產生較高感染帶原率，尤其是山地鄉。孩童感染率及帶原率上升顯示持續追蹤調查疫苗保護效期以決定是否追加接種有其必要。

## ABSTRACT

**Key words:** HBV vaccination, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc

**Objective**—To study the seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children 15 years after a mass hepatitis B vaccination program was begun in Taiwan.

**Materials and Methods**—Serum samples from 3346 students stratified random sampled from the third year of junior high schools according to northern, central, southern, eastern area and city, urban township, rural township, aboriginal township, offshore township in Taiwan, were tested for HBV markers.

**Main Results**—There was no significant difference between male and female students in HBsAg carrier rate and infection rate, but female students had slightly higher anti-HBs positive rate than male students. The higher infection and carrier rates of students were found among those less urbanization level townships especially in those aboriginal townships. No difference in HBV markers was found among geographical locations. Compared with the seroepidemiologic study in 1993 of the same birth cohort, the carrier rate was increase from 1.7% to 2.9%, infection rate was increase from 4.3% to 7.5%, Anti-HBs positive rate was decrease from 65.4% to 49.5%

**Conclusions**—Most children in Taiwan were protected through mass vaccination program. The prevalence of HBV infection and carrier rate was higher in low urbanized area, highest in aboriginal townships. Increasing in infection and carrier rate in this 1987 birth cohort from 6 years old to 15 years old indicated some children get infection after 6years old. Continuing follow up carefully to determine if protection from HBV infection will last or if booster doses will be necessary.

## 前言：

B 型肝炎感染及其後遺症是台灣地區重要的公共衛生問題。以往在一般人口中，B 型肝炎帶原率高達 15%-20%<sup>(1)(2)</sup>，為世界之冠。而慢性肝炎、肝硬化及肝癌更為國人重要死因<sup>(3)</sup>。周產期母子垂直感染為主要傳染途徑<sup>(4)(5)</sup>。

B 型肝炎預防注射實施計畫奉行政院台衛字第 20333 號函核定。計畫第一、二年，注射對象為 HBsAg 陽性母親之新生兒，第三年起，所有的新生兒全面接種，以後逐年擴大接種對象，包括幼兒、醫護人員、帶原者家屬、青少年、成人等。

B 型肝炎預防注射計畫針對所有懷孕的婦女，鼓勵於產前檢查時，抽血作 HBsAg 測定，陽性者，再進一步測 HBsAg 抗原力價是否高於或等於 2560 倍，或直接測定 HBeAg，端賴各醫院、衛生局之檢驗設備而定。HBsAg (+)，及 HBeAg (+) (或 HBsAg RPHA 1 : 2560) 母親之新生兒，於出生後 24 小時內需注射 0.5ml HBIG，於出生後第 1、5 週、9 週、第 12 個月注射疫苗，每劑 5  $\mu$ g 為 1ml (法國 Pasteur Vaccine S.A. 之 HEVAC B. Vaccine)，如母親為 HBsAg (+) 而 HBeAg (-) (或 HBsAg RPHA < 1 : 2560)，其新生兒僅給予四劑疫苗，即出生後第 1、5、9 週及第 12 個月注射。

B 型肝炎疫苗對於人類預防 B 型肝炎感染的效果已見諸於各研究報告中<sup>(6)(7)(8)</sup><sup>(9)</sup>，我國自民國七十三年起實施新生兒 B 型肝炎疫苗預防注射迄今已達十五年，最初接受全面預防注射之兒童，目前已是國、高中生，且該年齡之青少年將進入性活動活躍之時期，容易受到感染。為了解經過十五年後之 B 型肝炎疫苗保護效益，確有必要進行疫苗注射後之長期效益評估。

我國是世界上第一個推動大規模 B 型肝炎預防注射的國家，我們執行方式的優缺點，以及成效，不僅是供我們檢討改進，亦可供其他國家參辦之模式。

## 材料及方法：

本研究目的係對九十學年度之國中三年級學生（十五歲）抽樣採血，以瞭解全面性B型肝炎疫苗預防注射十五年後，其B型肝炎病毒感染情形。血清檢驗B型肝炎標誌包括：

- 保護性抗體 Anti-HBs 之陽性率及效價， $\geq 10$  mIU/mL 視為陽性<sup>(10)</sup>
- 帶原率，即 HBsAg 之陽性率
- 自然感染率，即 Anti-HBc 之陽性率或 HBsAg 之陽性率

## 研究方法：

1、選定樣本數：預估 3,000 人。

2、抽樣方法：按研究對象北、中、南、東地理分佈，及市區、鎮、鄉、山地、離島等都市化程度進行分層及隨機抽樣法抽取。

第一層抽樣：依北、高二市及台灣省各縣市國民中學八十九學年度名冊及二年級學生數資料，按其學生數分佈比例，估算出北、中、南、東各市區、鎮、鄉、山地、離島應抽出之樣本數。以 40 人為一班計算抽樣班數。以隨機抽樣法抽取某一鄉鎮市。

第二層抽樣：於鄉鎮市區以隨機抽樣法抽取某一國中。

第三層抽樣：於選出之學校中，依照三年級班別資料再行隨機抽樣，選出抽樣班級及後補班級，抽樣班別學生數少於 30 人時由後補班級補充。由本局將各縣市所抽樣出之學校、班級及該班應抽人數及隨機號碼表，將資料寄給各衛生局，再由各衛生局負責連繫及安排有關抽血事宜，抽取血液量則不得少 10 C.C.。取得

血液檢體後，衛生局（所）將血清分離，使血清樣本連同個案登錄表送至本局研究檢驗組檢驗。

3、由本局研究檢驗組使用美國亞培公司 MEIA (AxSYM system) 方法，檢驗 HBsAg、Anti-HBs 及效價及 Anti-HBc，

4、個案之基本資料、實驗室檢驗結果等資料建檔，並合併個案之 B 型肝炎疫苗注射史及其母親之孕婦 B 型肝炎產前檢查資料，進行統計分析。

### 研究結果：

依據台灣地區九十年度國中三年級學生數 286,592 人，預計抽取 3,000 人，分配北區（台北縣市、基隆市、桃園縣、新竹縣市、苗栗縣、宜蘭縣）學生數 131,249 人，應抽 1374 人，中區（台中縣市、彰化縣、雲林縣、南投縣）學生數 69,871 人，應抽 731 人，南區（嘉義縣市、台南縣市、高雄縣市、屏東縣）學生數 76,243 人，應抽 800 人，東區（花蓮縣、台東縣）學生數 7,003 人，應抽 73 人，離島（金門、連江縣、澎湖縣、琉球、蘭嶼）學生數 2,226 人，應抽 21 人。各地區再依市、鎮、鄉、山地國中三年級學生數比例抽取，其中山地及離島地區分配應抽取樣本數只有個位數，因此針對抽取地區國中三年級全班為對象進行，本計畫共採取檢體 3349 件，其中 3 件血清量不足，其餘 3346 件分佈如表 1。

各項 B 型肝炎標誌檢驗結果如表 2，表 3 顯示男女區分，男性 1703 件，女性 1643 件，B 型肝炎表面抗原帶原率男性 3.3%，女性 2.7%，自然感染率男性 7.8%，女性 7.3%，男性略高於女性，但無統計意義，B 型肝炎表面抗體陽性率男性 47.9%，女性 51.2%，男性略低於女性。表 4 比較不同都市化程度地區學生 B 型肝炎標誌檢驗結果，顯示鄉村或山地離島學生 B 型肝炎感染及帶原率顯著高於較都市化之市鎮，

但 B 型肝炎表面抗體陽性率各地區無差異。北、中、南、東各地區間各項 B 型肝炎標誌檢驗結果均無差異（表 5）。

### 討論：

我國自民國七十五年起全面實施新生兒 B 型肝炎疫苗預防注射迄今已達十五年，已是國、高中生，且該年齡之青少年將進入性活動活躍之時期，容易受到感染。為了解經過十五年後之 B 型肝炎疫苗保護效益，本計畫就台灣地區北、中、南、東地區，市、鎮、鄉、山地、離島採檢分析，結果顯示北、中、南、東地區間並無差異，市、鎮、鄉、山地、離島等都市化程度則在疾病感染及帶原率有差異，由其在山地鄉較高與 1993 年王等對全台灣中生之調查報告相似<sup>(11)</sup>，但整體疾病帶原率由平均 18.9% 降至 2.9%，顯示全面嬰兒預防接種已具成效。

本計畫對象出生年 1986 年 949 件 (28.4%)，1987 年 2349 件 (70.2%)，與 1993 年本署針對國小一年級學童調查對象屬同一出生世代<sup>(6)</sup>，比較 9 年來變化顯示血清抗體陰轉，感染及帶原率增加情形均有顯著意義（表 6）。本計畫對象係施打第一代國產血漿疫苗，施打後 18 個月 B 型肝炎表面抗體保有率為 80.7%<sup>(7)</sup>，5 年後（6 歲）為 65.4%<sup>(6)</sup>，15 歲時 49.5%。依據 Ambrosch<sup>(12)</sup> 之觀察，B 型肝炎疫苗追加注射後一個月抗體效價達到最高，但一年後快速下降至最高效價之 13.3%，然後緩慢下降。一般調查 50% 接種者可維持 10 mIU/mL 達 15 年，本計畫調查結果仍屬抗體自然衰退現象，除免疫不全個案外，並不建議全面補接種<sup>(13)(14)</sup>。但本計畫基於道義考量，針對本計畫檢出無抗原抗體個案，接受補接種一劑疫苗，一個月後再抽血檢測 B 型肝炎表面抗體，以觀察追加注射後之抗體反應。黃綠玉等在 805 名嬰孩 10 年追蹤研究，施打之疫苗抗原量高疫苗接種完成後表面抗體效價亦高，疫苗接種完成後表面抗體效價高則多年後消失機率低<sup>(15)</sup>，施打疫苗時年齡小，疫苗接種完成後表面抗體

效價較易降低<sup>(16)</sup>，台灣地區為高感染地區，別無選擇必須嬰兒儘早接受疫苗接種以防止感染，至於抗體保有情況，是否有再次感染機會，則需定期追蹤疫苗接種效益，尤其感染率較高地區。

**結論與建議：**全面 B 型肝炎預防接種已保護大部份孩童免於 B 型肝炎病毒感染，低都市化鄉村產生較高感染帶原率，尤其山地鄉。孩童感染率及帶原率上升顯示持續追蹤調查疫苗保護效期以決定是否追加接種有其必要。

#### **參考文獻：**

1. Chen DS, Sung JL: Hepatitis B virus infection and chronic liver diseases in Taiwan. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1978; 25:423-430.
2. Sun JL, Chen DS, Lai MY, et al: Epidemiological study on hepatitis B virus infection in Taiwan. *Chinese J Gastroenterol* 1984; 1:1-9.
3. Public Health Annual Report of the Republic of China 1999; pp12
4. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292:771-774.
5. Ko TM, Lin KH, Ho MM, et al: Perinatal transmission of hepatitis B in the Tao Yuan Area. *J Formosan Med Assoc* 1986; 85:341-351.
6. 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; 179:367-370.
7. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, Lu CF, Jwo DM, Lee CC, Lu HC, Cheng SH, Wang

- YF, Wang CC, Lo KJ, Shih CJ, Sung JL: Efficacy of a mass vaccination program in Taiwan. Studies on 3464 infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 1989; 260:2231-2235.
8. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan childhood hepatoma study group. *N Engl J Med* 1997; 336:1855-1859.
  9. Chang MH, Shau WY, Chen CJ, Wu TC, Cong MS, Liang DC, Hsu HM, Chen HL, Hsu HY, Chen DS: Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rate in boys and girls. *JAMA* 2000; 284:3040-3042.
  10. Frisch-Niggemeyer W, Ambrosch F, Hofmann H: The assessment of immunity against hepatitis B after vaccination. *J Biol Stand* 1986; 14:255-258.
  11. Wang LY, Cheng YW, Chou SJ, Hsieh LL, Chen CJ: Secular trend and geographical variation in hepatitis A infection and hepatitis B carrier rate among adolescents in Taiwan: An island-wide survey. *J medical Virol.* 1993; 39:1-5.
  12. Ambrosch F, Frisch-Niggemeyer W, Kremsner P, Kunz C, Andre Fk, Safary A, Wiedermann G: Persistence of vaccine-induced antibodies to hepatitis B surface antigen and the need for booster vaccination in adult subjects. *Postgraduate Medical J* 1987; 63: (Suppl. 2) 129-135.
  13. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH: Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-1853.
  14. Kane M, Banatvala J, Villa GD, Esteban R, Franco E, Goudeau A, Grob P,

Jilg W, Rizzetto M, Van Damme P, Van Hattum J, West D, Zuckerman J: Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355:561-565.

15. Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP: Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J infect Dis* 1999; 179:1319-1925.

16. McMahon BJ, Bruden DA, Peterson KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Khristova M, Nainan O, Margolis H. Immunogenicity and duration of protection of hepatitis B vaccine: results of a 15-year follow-up (abstr) . *Hepatology* 2000; 32:379A.

表 1 採檢個案分佈

	市	鎮	鄉	山地	小計	離島
北	1049	155	167	30	1402	連江 50
中	252	227	228	40	747	金門 42
南	441	117	233	16	807	琉球 70 澎湖 9
東	90	30	40	30	190	蘭嶼 30
小計	1832	529	668	116	3145	201

表 2 B 型肝炎標誌檢驗結果：

HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	市 (%)	鎮 (%)	鄉 (%)	山地 (%)	離島 (%)	小計 (%)
-	-	-	869 (47.43)	255 (48.20)	297 (44.46)	49 (42.24)	105 (52.24)	1575 (47.07)
-	-	+	846 (46.17)	241 (45.56)	309 (46.26)	45 (38.79)	78 (38.81)	1519 (45.40)
-	+	+	65 (3.55)	16 (3.02)	27 (4.04)	12 (10.34)	10 (4.98)	130 (3.89)
-	+	-	9 (10.49)	2 (0.38)	5 (0.75)	1 (0.86)	0	17 (0.51)
+	-	-	2 (0.11)	3 (0.57)	3 (0.45)	0	0	8 (0.24)
+	-	+	3 (0.16)	1 (0.19)	2 (0.30)	1 (0.86)	0	7 (0.21)
+	+	-	37 (2.02)	11 (2.08)	25 (3.74)	6 (5.17)	8 (3.98)	87 (2.60)
+	+	+	1 (0.05)	0	0	2 (1.72)	0	3 (0.09)
小計			1832	529	668	116	201	3346

HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	北 (%)	中 (%)	南 (%)	東 (%)	離島 (%)	小計 (%)
-	-	-	673 (48.04)	328 (43.91)	381 (47.21)	88 (46.32)	105 (52.24)	1575 (47.07)
-	-	+	625 (44.61)	370 (49.53)	361 (44.73)	85 (44.74)	78 (38.81)	1519 (45.40)
-	+	+	49 (3.50)	25 (3.35)	36 (4.46)	10 (5.26)	10 (4.98)	130 (3.89)
-	+	-	9 (0.64)	5 (0.69)	3 (0.37)	0	0	17 (0.51)
+	-	-	5 (0.39)	0	1 (0.12)	2 (1.05)	0	8 (0.24)
+	-	+	2 (0.14)	1 (0.13)	3 (0.37)	1 (0.51)	0	7 (0.21)
+	+	-	37 (2.64)	17 (2.28)	21 (2.60)	4 (2.11)	8 (3.98)	87 (2.60)
+	+	+	1 (0.07)	1 (0.13)	1 (0.12)	0	0	3 (0.09)
小計			1401	747	807	190	201	3346

表 3. 台灣地區 15 歲孩童 B 型肝炎血清標誌盛行率—依性別

血清標誌	男 性		女 性		小 計		P 值
	個案數	%	個案數	%	個案數	%	
HBsAg	56	3.3	42	2.7	98	2.9	0.2093
Anti-HBs *	815	47.9	841	51.2	1656	49.5	0.0541
Anti-HBc	127	7.5	110	6.7	237	7.1	0.3902
Infected	132	7.8	120	7.3	252	7.5	0.6240
Sero-negative	828	48.6	747	47.7	1575	47.1	0.0676
Total No	1703	100	1643	100	3346	100	

\* : Anti-HBs $\geq$ 10 mIU/mL

Infected : HbsAg (+) and/or anti-HBc (+)

Sero-negative : All HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc negative

表 4. 台灣地區 15 歲孩童 B 型肝炎血清標誌盛行率—依都市化程度

血清標誌	市	鎮	鄉	山地	離島	小計	P 值
	%	%	%	%	%		
HbsAg	2.2	2.7	4.2	6.9	4.0	2.9	0.0054
Anti-HBs*	49.9	48.6	50.6	50.0	43.8	49.5	0.5268
Anti-HBc	6.1	5.5	8.5	18.1	9.0	7.1	<0.001
Infected	6.4	6.2	9.3	19.0	9.0	7.5	<0.001
Sero-negative	47.4	48.2	44.5	42.2	52.2	47.1	0.2453
Total No	1832	529	668	116	201	3346	

\* : Anti-HBs $\geq$ 10 mIU/mL

表 5. 台灣地區 15 歲孩童 B 型肝炎血清標誌盛行率—依地區別

血清標誌	北	中	南	東	離島	小計	P 值
	%	%	%	%	%		
HbsAg	3.1	2.4	2.9	3.7	4.0	2.9	0.8017
Anti-HBs*	48.3	53.0	49.6	50.5	43.8	49.5	0.1218
Anti-HBc	6.9	6.4	7.6	7.4	9.0	7.1	0.7403
Infected	7.4	6.6	8.1	9.0	9.0	7.5	0.6439
Anti-HBs (+) alone	44.6	49.5	44.7	44.7	38.8	45.4	0.113
Sero-negative	48.0	43.9	47.2	46.3	52.2	47.1	0.2205
Total No	1401	747	807	190	201	3346	

\* : Anti-HBs $\geq$ 10 mIU/mL

表 6 台灣地區學童 6 歲時及 15 歲時 B 型肝炎盛行率比較

	1993		2001		P
	6-yr-old		15-yr-old		
	No	%	No	%	
HBsAg	26	1.7	98	2.9	0.014
Anti-HBs	981	65.4	1656	49.5	0.000
infected	64	4.3	252	7.5	0.000
Sero-negative	492	32.8	1575	47.1	0.000
Total	1500	100	3346	100	0.000

\* : Anti-HBs $\geq$ 10 mIU/mL