

計畫編號：DOH93-DC-1027

行政院衛生署疾病管制局九十三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  
七年縱向追蹤研究

計畫名稱

全程計畫總報告

執行機構：台灣大學

計畫主持人：張美惠

研究人員：

執行期間：86 年 7 月 1 日至 93 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.....	( 4 )	頁
3. 前言.....	( 6 )	頁
4. 病患與方法.....	( 7 )	頁
5. 結果.....	( 11 )	頁
6. 討論.....	( 14 )	頁
7. 參考文獻.....	( 20 )	頁
7. 表.....	( 23 )	頁
8. 圖.....	( 25 )	頁

Abstract:

**Aims:** To determine (1) the long-term immunogenicity and protection of universal hepatitis B vaccination in a large scale community-based population, which is seldom studied; (2) the decay rate of hepatitis B surface antibody (anti-HBs) whether anti-HBs levels measured by enzyme immunoassay (EIA) was closely associated with those assayed by radioimmunoassay (RIA) methods.

**Subjects and Methods:** A group of 1337 apparently healthy 7-year-old school children (696 boys and 641 girls), who were born after the launch of hepatitis B vaccination program, were recruited into this study. Among them, 1200 received complete hepatitis B vaccination They followed annually for hepatitis B markers for 7 years. In addition, 1861 serum samples from 922 of the children in this study were analyzed for anti-HBs by both RIA and EIA methods at age 13-15 years. The Anti-HBs values by EIA and RIA methods were correlated.

**Results :** No new hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier was observed during follow-up. Eleven children had new HBV infection with anti-HBc positivity as the only marker. None had detectable HBV DNA or HBsAg. In non-boosted children, the decay of anti-HBs showed one year of increase in time induces a 1.4-fold reduction of geometric mean titer during age 7 to 15 years. There was a good correlation between serum anti-HBs levels measured by RIA and EIA methods ( $r = 0.92$ ,  $p < 0.0001$ ). An equation of RIA to EIA level conversion was established. In this study, the range of S/ N was between 185.15 and 0.16, suggesting generally low levels of anti-HBs at age 13-15 years.

**Conclusion:** Long-term efficacy against chronic hepatitis B virus is maintained up to 14 years of age after the universal hepatitis B vaccination program. The protection against infection with isolated anti-HBc seroconversion is not complete, especially when serum anti-HBs titer falls to low levels. Yet routine booster vaccination may not be needed before age 15. The anti-HBs titers measured by EIA can correlate well with S/N assayed by RIA. The annual decay rate of log anti-HBs level may be used to plan revaccination of hyporesponders or individuals at risk in adolescence.

Keyword: anti-HBs , RIA , EIA , antibody decay rate

研究報告中文摘要：

**[目的]：**(一) 探討全面施打 B 型肝炎疫苗後之長期免疫產生力、保護力，與抗體衰退率；(二) 比較以酵素免疫測定法 EIA 測定 B 型肝炎表面抗體所得到的結果是否與 RIA 測定方式有密切關聯？

**[方法]：**1337 名外表正常、曾經在嬰兒期施打 B 型肝炎疫苗兒童參與本研究，從七歲起每年以 RIA 追蹤 B 型肝炎病毒表面抗體 (696 男孩與 641 女孩)。其中 1200 人於嬰兒時期曾接受 3 劑以上 B 肝疫苗。接 92 年報告方法中之段落連續七年，每年檢查一次 B 型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)，表面抗體(anti-HBs)，B 型肝炎病毒核心抗體(anti-HBc)。對於 200 名沒有足以保護的 anti-HBs 濃度的學童，在七歲時施予一追加劑疫苗。當懷疑新的 B 型肝炎病毒感染時，以聚合酶鏈反應(PCR)將收集的血清標本中測試 HBV DNA。此外，分析來自 13 到 15 歲期間的 922 人共 1861 個血清檢體，其 B 型肝炎表面抗體也以 EIA 測定。抗體效價分別使用 EIA 定量以 mIU/ml 為單位；使用 RIA 測定時則以檢體與陰性對照組的比值 (S/ N) 表示。

**[結果]：**有保護力的 anti-HBs( $\geq 10$  S/N)的百分比從七歲時的 58% 降到 14 歲時 anti-HBs 陰性接受追加疫苗者後來的 anti-HBs 均視為陰性，則 14 歲時 anti-HBs 陽性降至 24.4%被追加疫苗者中百分之六大出現抗體再生作用，但是新感染 B 肝病毒的危險在追加群與非追加

群間沒有差異。九名兒童出現新的 B 肝病毒感染，其 anti-HBc 陽性是六年追蹤中唯一 B 肝陽性的標記。其中八人在新 HBV 感染之前的 anti-HBs 濃度降到 100mIU/mL 以下。沒有人的 HBsAg 新變成陽性。八個新近感染的小孩使用 PCR 檢測血中 HBV DNA，沒有一個是陽性的。在 7 歲到 15 歲未施打追加劑的兒童中，B 型肝炎表面抗體的 GMT 值平均每年下降 1.4 倍。血清 B 型肝炎表面抗體濃度以 EIA 與 RIA 測定的結果有很好的相關性 ( $r = 0.92$ ,  $p < 0.0001$ )。我們建立了 RIA 與 EIA 轉換的方程式。本研究結果的 S/ N 範圍介於 185.15 到 0.16 間，指出在 13 到 15 歲期間，B 型肝炎表面抗體濃度普遍很低。

[結論]：

B 肝疫苗在嬰兒期之注射，對抗慢性 HBsAg 帶原的長期預防效力可被維持至 14 歲。但對於以單獨的 anti-HBc 陽性為 B 型肝炎病毒新感染標記的保障並不完全，特別是當血清 anti-HBs 濃度降到低濃度時。到目前為止，在十五歲之前為了要維持免疫記憶或保護，以免慢性感染 B 型肝炎病毒而例行性地施打追加劑可能是不必要的。以 EIA 測定 B 型肝炎病毒表面抗體效價，能與 RIA 測得之 S/N 有好的關聯。B 型肝炎病毒表面抗體濃度對數值之年衰退率，可以用作計畫不反應者或青春期有風險之個體再施打疫苗的參考。

中文關鍵詞(至少三個)：B 型肝炎病毒，B 型肝炎疫苗，B 型肝炎表面抗體，RIA，EIA，抗體衰退率

## [前言]

B 型肝炎病毒 (HBV) 感染是一個全球性的健康問題，在盛行區尤然。台灣高達 15% 到 20% 的一般人口是 B 型肝炎表面抗原的慢性帶原者，出生前後 HBV 感染率達到帶原群中的 40% 到 50% [1-3]。1984 年台灣啟動了全球首次全國性普遍施打疫苗計畫，顯著地將慢性帶原率降低：兒童的帶原率由 10% 降到少於 1% [4]。B 型肝炎病毒感染所引發慢性併發症之發病率與死亡率亦降低，包括兒童時期的肝細胞癌 [5]。B 肝疫苗保護的持久力和追加劑施打的最佳時間仍然未知。很多長期追蹤研究的結果顯示，B 肝疫苗的保護效力以及長期的免疫記憶甚至可以在缺乏具保護濃度的 anti-HBs 下，達到 5-12 年。新的 HBV 的感染很少，而且這些感染最主要的證明只有 B 型肝炎病毒核心抗體陽性，而沒有明顯的肝炎或慢性 HBsAg 帶原。然而，這些追蹤研究大多數是在成人或是母親帶原的高危險群嬰兒以及少數住在高盛行率的人口為背景的研究。長期追蹤應該要繼續監控嬰兒期被施以疫苗注射的社區中的個體，尤其是住在高危險環境中的施打疫苗群以觀察其在成長過程中是否有顯著的 B 型肝炎病毒感染發生。

我們從 1994 年起，在台北執行一個前瞻性的，以表面上看起來正常的社區學童為基礎的追蹤研究。這樣的族群很適合代表居住在 HBV 高盛行率地區的一般兒童人口。我們檢驗了 B 肝疫苗的長期免疫



力以及外加追加劑的效果。前兩年追蹤的先期結果已經發表了。我們現在把觀察範圍擴大到追蹤七年—亦即在嬰兒期施打 B 型肝炎疫苗的 14 年後。

最近的研究顯示 HBV DNA 在 HBsAg 陰性，而 anti-HBc 陽性的慢性肝病病人，經常可以利用聚合酶連鎖反應 (PCR) 被偵測到。然而，兒童在施打完整的 B 肝疫苗後，發展出單獨 anti-HBc 血清陽性的 HBV DNA 的狀況還不甚明瞭。在這個研究中，我們評估了這些個案的盛行率以及 HBV DNA 的陽性率。

此外，由於 B 型肝炎病毒血清標記使用不同方式測量，從追蹤期間前六年的放射免疫測定法 (RIA)，逐漸發展成追蹤期間最後兩年所使用的酵素免疫測定法 (EIA)；這種轉變使我們對於 B 型肝炎表面抗體持久狀況的了解造成困難。因為過去從來沒有比較過這兩種定量方式之關係，我們將青少年的 B 型肝炎表面抗體分別使用 RIA 與 EIA 測定之測定值產生關聯，同時也研究 B 型肝炎表面抗體的衰退率。

### [病患與方法]

我們從台北市三個區 (中正、大安、信義區) 的三所國民小學，徵得家長同意，得到 1337 名外表健康的七歲兒童 (696 男孩及 641 女孩) 加入了這個研究。所有的受試者都在同一年級，而且接受了同

樣的政府規定的 B 型肝炎疫苗注射流程。其參加率為 77%，在三所學校都差不多（分別是 75，77 和 79%）。所有參與的家長都被要求提供學童過去 B 肝疫苗記錄。在這 1337 名兒童中，1200 名（89.8%）在嬰兒期接種了三劑或三劑以上的 B 型肝炎疫苗的兒童，是我們樣本的主體。母親 B 型肝炎病毒的狀況在 1200 兒童中的 911 名可以獲得；在這之中，151 名母親（12.6%）是 HBsAg 帶原者。

#### B 肝疫苗注射流程

依政府規定這個計畫兒童於初生及 1，2 和 12 個月大時，接受 5ug 的血清淬取之 B 型肝炎疫苗（Hevac B, Institut Pasteur, Marnes-la-Coquette, France）共四劑。此外，母親帶有 e 抗原（HBeAg）或母體血清中 HBsAg 濃度的倒數大於 2560 倍的嬰兒，在出生廿四小時內給予注射 0.5ml（145 IU）的 B 型肝炎免疫球蛋白。

#### B 肝疫苗追加劑排程

在 504 個非帶原兒童而最初 anti-HBs < 10（S/N 比率）者，有 200 名兒童在七歲的時候接受了一劑 20ug 基因工程疫苗的追加劑（Engerix-B, SmithKline Beecham, Rixensart, Belgium）或 5mg 的 Recombivax-B（Merk, Sharp & Dohme, Westpoint, VA）。這些兒

童接著每年追蹤直到 15 歲。每次前來追蹤都會收集一個血液標本。另共 46 名兒童在沒有建議追加的情況下在七歲之後接種了額外的 B 肝疫苗。

## 實驗室研究

### 1. 血清 B 肝標記分析

血清 B 型肝炎表面抗體(anti-HBs)、表面抗原、及核心抗體 (anti-HBc)，在 7-15 歲的病患使用 Ausria II、Ausab 與 Corab (Abbott laboratories, North Chicago, IL) 做放射免疫測定 (RIA)，另對於 13 到 15 歲使用後來廣泛被使用的酵素免疫法 (EIA) 測定。在被目前的 EIA 方法取代之前，RIA 有好幾年的時間被廣泛的使用於醫學中心。

參與者被選擇接受施打追加劑與否，是依據七歲時 B 肝表面抗體的濃度與患者意願。本研究並比較在這個計畫中追蹤的青少年，在 2000 年到 2002 年間收集的血清，使用 EIA 與 RIA 法測定所得血清 B 型肝炎表面抗體值。以 RIA 法重新檢驗 B 型肝炎表面抗體 (Ausab)。以 RIA 測定 B 型肝炎表面抗體所得之檢體與陰性對照組的比值 (S/N) 乃依照廠商之描述計算。使用 EIA 定量血清表面抗體，濃度以 mIU/mL 為單位。具有保護力的 B 型肝炎表面

抗體定義為：以 RIA 測定值  $S/N \geq 10$ ，以及以 EIA 測定時值  $\geq 10$  mIU/mL。

## 2. 使用 PCR 偵測 B 肝病毒(HBV) DNA

當第一次 anti-HBc 陽轉的結果出現，血清被收集來以 PCR 方法測試 DNA。20ul 的血清以 Proteinase K(100ng/ml)，0.25% SDS 和 Tris (pH 8.0) 分解。接著以酚 / 氯仿抽提，並混合酒精以沈澱 DNA，沈澱物以 10 : 1 的水回溶。HBV DNA 抽取及 PCR 測定的方法先前已經描述。簡而言之，PCR 使用兩個表面基因序列專一的引子：引子 P7 (21 鹼基 5'GTGGT,GGACT,TCTCT,AATTT,T3') 和引子 P8 (20 鹼基 5'CGGTA,WAAAG,GGACT,CAMGA3')，分別從表面抗原基因圖譜位置 256(正向序列)和 796 (反向序列)開始，增幅出一 541 鹼基的片段。進行 30 循環，1 分鐘 90°C 去活性，1 分鐘 50°C 黏合，1 分鐘 72°C 增長。增幅的 DNA 以洋菜膠體電泳分析，EtBr 染色。所有的實驗都同時有陽性及陰性對照組。

## 3. 血清氨基轉化酶的定量由自動分析儀測定。

### 定義與統計

在追加劑研究中，追加劑抗體再生反應是指兒童在七歲的時候

缺乏足夠保護濃度的 anti-HBs (S/N <10)，而在施打追加劑後，能在八歲時產生及維持足夠保護的 anti-HBs 濃度。

參與者的血清測出 HBsAg 陽性、anti-HBc 陽性或兩者都陽性時，被認為有「新的 B 型肝炎病毒感染」。任何人超過六個月的 HBsAg 陽性，則被定義為慢性 B 型肝炎病毒感染。

顯著性測試使用卡方分析。P 值 < 0.05 被認為有統計學上的意義。

## [結果]

### *使用 RIA 與 EIA 測定之 B 型肝炎表面抗體量之關聯*

以 EIA 與 RIA 兩種方式來測定 B 型肝炎表面抗體濃度。比較每一參與者的 B 型肝炎表面抗體之 EIA 效價與 RIA 的 S/N 值；因此，我們共收集了 922 位參與者 (477 名男孩與 445 名女孩) 的 1861 個血清資料。

B 型肝炎表面抗體使用 RIA 與 EIA 測定結果的關連性使用散佈圖來評估之。他們的血清 B 型肝炎病毒表面抗體濃度，使用 RIA 者以 S/N 值表現為 0.16 到 185.15；使用 EIA 者則介於 0.1 到 1000 mIU/ml。使用 RIA 法與 EIA 法來測定血清 B 型肝炎表面抗體有很好的相關性 ( $p < 0.0001$ ,  $r=0.92$ ) (圖一)。RIA 與 EIA 之間轉換的線性回歸方程式為： $\text{Log EIA titer} = 0.31 + 1.31 * \text{Log (S/ N.)}$ 。

### 第一次施打B型肝炎病毒疫苗後7到14年之表面抗體效力價

依據他們的追加劑與七歲時的表面抗體狀況，1200名兒童進一步的被分為二子群。由於家長的選擇，7歲時B型肝炎病毒表面抗體S/N < 10，亦即第一大群，再被分為兩群：(1) Ia群在追蹤期間沒有接受任何追加劑；(2) Ib群：7歲時B型肝炎病毒表面抗體也小於10 S/N，在7歲的時候接受了追加劑。第二大群（683兒童）7歲時B型肝炎表面抗體濃度S/N ≥ 10，且在追蹤期間沒有接受追加劑。五十名兒童在7歲後接受了追加劑，包含47位7歲時B型肝炎表面抗體 < 10 S/N的兒童，與3位七歲時B型肝炎表面抗體 ≥ 10 S/N的兒童，因為追加劑的方式不同，故這些人被排除，不在分析內。十人在七至十四歲間於血清學上出現HBV新感染的證據（核心抗體陽轉）。沒有人在追蹤過程中產生具有血清B型肝炎病毒表面抗原陽性之慢性B型肝炎感染；新的B型肝炎病毒核心抗體陽轉者，我們在Ia群中觀察到0.008%（2/257），而在Ib子群則是0.005%（1/200）（p=0.71，卡方分析）。第II群中的7位（0.01%）對象在7到14歲有新的B型肝炎病毒核心抗體陽轉發生。

### B型肝炎表面抗體在施打疫苗後衰退情形

只有追蹤過程中B型肝炎病毒表面抗原與B型肝炎核心抗體呈陰性反應的檢體，才包含在B型肝炎表面抗體濃度的幾何平均數的計算中。

各群之間 13 歲到 14 歲的 B 型肝炎病毒表面抗體效價之幾何平均數使用變異分析來比較。各群之間頻度的比較使用卡方分析檢定。兒童具有保護力的 B 型肝炎病毒表面抗體的百分比會隨著年齡增長漸漸的降低 ( $p < 0.05$ )。平均 B 型肝炎表面抗體效價也逐漸隨著年齡而下降 ( $p < 0.05$ )。每個年齡時期，第 II 大群參與者的 B 型肝炎表面抗體效價之幾何平均數最高，而 Ia 群則是最低 ( $p < 0.05$ ) (表 2)。

### 施打追加劑與未施打追加劑兒童，B 型肝炎病毒表面抗體之年衰退率

我們以七歲時接受追加劑者 (Ib 群) 與追蹤期間未接受追加劑者 (Ia 群與第 II 群)，其 1994 年到 2003 年每年收集的血清來分析 B 型肝炎表面抗體產生與維持之動力學。每一群、追蹤其間的每一年，B 型肝炎表面抗體濃度之幾何平均數的對數值都被標繪。在嬰兒時期已經接受首次 B 型肝炎疫苗的 Ib 群施打了追加劑。根據抗體反應的估計，他們在 8 歲的時候 B 型肝炎表面抗體濃度的幾何平均數大幅增高，而在 8 歲後迅速的減少 (圖二 a)。這三群在 B 型肝炎表面抗體濃度對數值與年齡關係上，有粗略的線性減少現象；進一步的說，這三個趨勢彼此之間是平行的 (圖二 b)。以 RIA 測定 Ia 群和第 II 群 B 型肝炎表面抗體衰退的斜率等於  $-0.12$  (圖二 c)。使用每個時點收集的個體 B 型肝炎表面抗體 S/N 值，我們完成了根據我們所提出的對數方程式計算出來的 7 至 12 歲時的對應 EIA 的效價，與 B 型肝炎表面

抗體之幾何平均效值(GMT)在追蹤過程中減少的情形。以 EIA 測定 7 歲到 15 歲的 B 型肝炎表面抗體 GMT 的對數值比率是  $-0.15$ (圖二 c)。在 7 歲到 14 歲未施打追加劑的兒童中，B 型肝炎表面抗體的 GMT 值平均每年下降 1.4 倍。

### [討論]

我們的研究資料顯示，很多注射過 B 型疫苗的人無法維持具有保護力的抗體，但是沒有人變成慢性 HBsAg 帶原者。這個現象主要是因為，雖然保護性血清 anti-HBs 已測不到了，保存的人體對 B 肝病毒的細胞性免疫記憶仍提供持續性的保護。免疫記憶在本研究的族群中經由疫苗追加劑被證明。200 名追加疫苗的兒童在嬰兒時接受了足夠的基本疫苗注射，但是在 7 歲時失去了完整保護力的抗體 ( $<10$  S/N)，在 7 歲時他們接受了一劑追加 B 肝疫苗。這些人中有 60% 在接受了追加疫苗一年後出現了抗體再生作用，並且在追蹤期間維持具保護力抗體的濃度。疫苗追加組與無追加組的感染危險率並沒有明顯的差異，也許有以下原因：(1) 因為自然感染的 HBV 機率很低，本研究樣本數目仍不足，(2) 追蹤期不夠長，尤其是在青春期後，性行為的增加導致感染風險提高，應繼續追蹤，(3) 這些施打追加疫苗的兒童在七歲時的 anti-HBs 濃度很低，他們對於追加疫苗的反應較差。



十一名接受疫苗的兒童在七年追蹤中有後期 HBV 新感染，這被其 anti-HBc 新陽轉結果所確定。這些事件都沒有伴隨著 HBsAg 陽轉。這些結果與其他研究的 HBV 疫苗追蹤結果一致。有母親資料的 10 個新感染個案中的 5 個兒童，母親為 HBsAg 帶原者，這明顯的高於沒有 anti-HBc 反應的兒童[6]。這暗示了在家裡與帶原者母親的接觸是嬰兒期施打過疫苗的兒童感染 HBV 的主要模式。其餘母親不是帶原者而被感染的人，也許是由於學校裡或環境中有 HBsAg 帶原的玩伴或感染原所傳染的。

在 11 個新感染的兒童中，10 人在第一次 anti-HBc 陽轉時的 anti-HBs 濃度很低 ( $< 100\text{mIU/mL}$  或測不到，另一人無資料)。這個發現顯示，對 HBV 的免疫以 anti-HBs  $> 10\text{mIU/mL}$  為標記，可以免於疫苗施打者成為慢性 HBsAg 帶原者，但是不能完全消除單獨 anti-HBc 血清陽轉之新的 HBV 感染的風險。由於極少兒童其 anti-HBs  $> 100\text{mIU/mL}$  會伴隨著 anti-HBc 陽性的發生，可能高濃度的 anti-HBs 可以預防此種 HBV 感染。

只有 anti-HBc 陽轉而沒有伴隨陽性 HBsAg 通常象徵過去或無症狀的 HBV 感染。最近的研究顯示，HBV DNA 經常能在 anti-HBc 陽性，而 HBsAg 陰性的個體上被偵測出來。這些報導指出單獨的 anti-HBc 血清陽性的角色為潛伏的病毒帶原，而不只是過去曾經感染過。一些

研究也揭示了新的 HBV 感染可能發生在 HBsAg 陰性而 anti-HBc 陽性的捐肝者，在肝臟移植時傳染給受肝者。然而，在我們的個案中，曾施打疫苗而有新的 anti-HBc 反應者，在本研究中至少都用 PCR 方法偵測血中 HBV DNA 結果為陰性。我們的研究結果無法提供施打完整 B 肝疫苗的小孩中，單獨 anti-HBc 陽性者 B 肝病毒存在的顯著證據。然而，血清 HBV DNA 呈陰性，並不能排除在肝臟組織裡有 HBV 病毒在增殖。

B 型肝炎追加疫苗應該只提供給特別容易罹患慢性 B 型肝炎病毒感染或肝臟疾病的疫苗接受者。我們的數據顯示，在 7 歲施打追加疫苗並不會提供對新的 B 肝病毒感染 (HsAg 血清陽性、anti-HBc 血清陽性，或兩者皆陽性) 的額外保護。此外，血清中只有 anti-HBc 陽性標記的新 HBV 感染者，其 HBV DNA 都測不到。本研究不會建議在 15 歲之前定期施打追加疫苗，未維持免疫記憶和增加對於慢性 HBV 感染的保護。然而，在青春期後藉由性傳遞路徑暴露於 HBV 的機會將會增加。我們需要更進一步的追蹤研究持續到青春期，來確定這些孩子到青春期以及有性活動之後是否維持對 B 肝病毒之保護力。

血清標記被用來診斷與監控 B 型肝炎病毒感染。近年來，使用 EIA 偵測 B 型肝炎病毒血清標記漸增並取代 RIA，其優點為：EIA 系統的半生期長、沒有放射性同位素的問題、不需要執照以及 RIA 的處

置管理。流行病學與實驗室研究 B 型肝炎病毒免疫球蛋白(HBIG)所引發的被動性免疫，以及施打血清製劑疫苗造成的的主動免疫指出，血清中 B 型肝炎表面抗體濃度以 EIA 測定 $>10$  mIU/ml 或以 RIA 測定 $>10$  S/ N 能賦予臨床上 B 肝病毒感染保護 [7]。然而，有關 B 型肝炎病毒表面抗體使用 RIA 或 EIA 定量之間的相關性之文獻卻付之闕如。我們以 922 位青少年進行的研究發現，B 型肝炎表面抗體效價使用 EIA 測定的結果，確與 RIA 測定的 S/N 值有良好的相關性，暗示 S/ N 比值可以相對的表現出精確的 B 型肝炎表面抗體效價。

我們的研究結果顯示 B 型肝炎表面抗原的免疫記憶在第一次施打後至少會持續 7 年。追蹤至 13 到 14 歲這段期間，針對三個施打疫苗的族群(Ia, Ib, II 群)長期定量抗體的效價顯示，在七歲時具有保護性的 B 型肝炎表面抗體者（第 II 群）仍舊維持最高的 B 型肝炎表面抗體 GMT。而在七歲時不具備有保護性的 B 型肝炎表面抗體者間，Ib 在接受追加劑之後與未接受追加劑的 Ia 相較，表現出更高的 B 型肝炎病毒表面抗體，但衰退率也比較快，造成在追加後兩年抗體曲線便趨於平行的情形（圖二 a）。本研究與其他研究都顯示，B 型肝炎表面抗體濃度的確會在施打疫苗後逐漸消逝，而打完疫苗後初始抗體效價就較低的不反應者，比正常反應者，在更短的時間內就失去了可偵測到的抗體量 [8]。

我們的研究顯示，在台灣，十五歲以前不需要以常態性的追加劑來提供對 B 型肝炎病毒慢性感染的保護〔6〕，B 型肝炎表面抗原特異性記憶的維持，甚至可以在偵測不到抗體的狀況下提供對抗臨床侵入感染的保護〔9-11〕。本研究針對台灣在嬰兒期施打過初次疫苗的青少年的七年追蹤結果顯示，對 B 型肝炎病毒感染的長期保護效果很長，而七歲時施打追加劑，在十五歲之前並沒有顯著的增加保護性。為了探索 B 型肝炎疫苗初期施打，是否可以繼續保護因為增加性行為與其他注射穿洞，或刺青等行為暴露的 B 型肝炎病毒感染風險，更進一步的大規模青少年及青年長期研究是需要的。

Jilg *et al.* 在 1984 年首次有系統的闡釋 B 型肝炎表面抗體保護濃度的維持問題〔12〕。近來，不同的數學模型被提出以描述抗體減少的比率，最符合計算與觀察 B 型肝炎表面抗體的是 B 型肝炎表面抗體衰減雙對數方程式（ $\log_{10}$  濃度， $\log_{10}$  追加後的時間）〔13-18〕。所有先前的研究顯示抗體衰退率與抗體的種類、施打規則、疫苗接受者的性別與年齡無關。B 型肝炎表面抗體衰退以雙對數尺規標繪之斜率等於-1.0〔13〕（圖三）。在我們的研究中，以 B 型肝炎表面抗體 GMT 的對數值與施打追加劑後時間的對數值做圖，得到的趨勢線斜率為-1.9；這裡的衰退率比之前的報告快許多。不過這些之前的研究進行的對象數量與血清檢體數量都很少。本研究之追蹤期

為 7 歲到 15 歲，反映了未曾被調查過的青少年在嬰兒期初次施打疫苗後的抗體衰退率。再者，本研究中有 1200 名為數較多的嬰兒期 B 肝疫苗接受者，遠勝其他已發表研究之對象數。Shih et al [19] 定量 39 位 7 歲非帶原，但僅具有低濃度 ( $S/N < 10$ ) B 型肝炎病毒表面抗體嬰兒期 B 肝疫苗接受者，顯示 39 位兒童中的 36 位 (92%) 的 B 肝表面抗體效價  $< 10$  mIU/mL。雖然 B 型肝炎病毒引發抗體的定量細節並未被研究，本研究所顯示的 B 型肝炎表面抗體濃度以 EIA 及 RIA 測定值的良好關聯指出：不論是 EIA 或 RIA，對於偵測抗體衰退的敏感性極為相似。

雖然體液反應衰退時，但卻可以在施打追加劑疫苗後，測到細胞性的免疫記憶之存在 [20]。然而，當個體處於 B 型肝炎病毒感染高風險環境時，我們不能只依賴這種可能的保護性。B 型肝炎疫苗注射後的 B 型肝炎表面抗原抗體濃度是目前唯一可實質用來預測保護效力衰退的試驗，並用來規劃追加劑的管理。這種在未施打追加劑，但接受過初次疫苗兒童身上發生的 B 型肝炎病毒表面抗體年衰減率，可以用來作為計畫暴露於感染風險下的青少年施打追加劑的基礎。我們可以用這個 B 型肝炎表面抗體效價衰退曲線來排定施打追加疫苗的時程。這個抗體衰退率可以用來減少再次試驗所要花費的預算，並且可以計畫長期的 B 型肝炎疫苗追加注射時程。

總之，B 型肝炎表面抗體效價以 EIA 法測定，與 RIA 法測定出的 S/N 值有強烈的關聯性。在青少年到達 15 歲以前，不需要常態性的施打追加劑。

### 參考文獻

1. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J infect Dis* 1982;146:198-204.
2. Tsen YJ, Chang MH, Hsu HY, Lee CY, Sung JL, Chen DS. Seroprevalence of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1989: five years after a mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1991;34:96-9.
3. Stevens CF, Beasley RP, Tsui JJ, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-4.
4. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
5. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. 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: 1855-9.

6. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY and Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003;187(1):134-8.
7. West DJ and Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14:1019–1027.
8. Jilg W, Schmidt M, and Deinhardt F. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1988;6:201-7.
9. West DJ, Watson B, Lichtman J, Hesley TM and Hedberg K. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:745-747.
10. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M. *et al.* Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994;21:250-254.
11. 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.
12. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F and Zchoval R. Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* 1984;ii: 458.
13. Coursaget P, Yvonnet B, Gilks W, Wang CC, Day NE, Chiron JP, *et al.* Scheduling of revaccination against hepatitis B virus. *Lancet* 1991;337: 1180–1183.
14. Mintai Z, Kezhou L, Lieming D and Smego RA Jr. Duration and

- efficacy of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk Chinese adolescents. *Clin Infect Dis* 1993;16:165–167.
15. Bryan JP, Sjogren MH, Macarthy Ph, Cox B, Kao T-C and Perine PL. Dosing schedule for recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1991;163:1384–1385.
  16. Goilav C, Prinsen H and Piot P. Protective efficacy of a recombinant DNA vaccine against hepatitis B in male homosexuals: results at 36 months. *Vaccine* 1990;8:S50–S52.
  17. Couroucé AM, Jungers P, Benhamou E, Laplanche A and Crosnier J. Hepatitis B vaccine in dialysis patients. *N Engl J Med* 1984;311:1515–1516.
  18. Geseman M and Scheiermann N. Quantification of hepatitis B vaccine-induced antibodies as a predictor of anti-HBs persistence. *Vaccine* 1995;13:443-447.
  19. 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.
  20. 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.



表一、施打疫苗後在各群之間 B 型肝炎病毒感染情形

施打疫苗群	進入本研究時 B 型肝炎病毒標記		追蹤 人年	7 歲至 14 歲新 B 型肝炎病毒感染	
	HBsAg(+) (No. )	Anti-HBc(+) (No. )		新的 HBsAg 陽轉 No. (%)	新的 Anti-HBc 陽轉, No. (%)
Ia (n=267)	8	10 <sup>b</sup>	1807	0(0%)	2(0.11%)
Ib (n=200)	0	0	1528	0(0%)	1(0.07%)
II (n=683)	0	7	4498	0(0%)	7(0.16%)
Total (n=1150 <sup>a</sup> )	8	17	7833	0(0%)	10(0.13%)

Ia 群：7 歲時 B 型肝炎表面抗體 < 10 S/ N 的兒童，在追蹤期間沒有施打任何追加劑。Ib 群：7 歲時 B 型肝炎表面抗體 < 10 S/ N 並在 7 歲時施打追加劑。第 II 群：7 歲時 B 型肝炎表面抗體 ≥ 10 S/ N 的兒童，在追蹤期間沒有施打追加劑。a：五十個人被排除因為他們在七歲之後施打了追加劑。b：10 位 B 型肝炎核心抗體陽性的參與者中的八名 B 型肝炎表面抗原也呈陽性，另外的兩個只有 B 型肝炎核心抗體陽性。HBs Ag：B 型肝炎表面抗原，Anti-HBc：B 型肝炎核心抗體

表二、 13 到 14 歲間，在施打 B 型肝炎病毒疫苗與施打追加劑兒童中以 EIA 測試的 B 型肝炎表面抗體濃度衰減

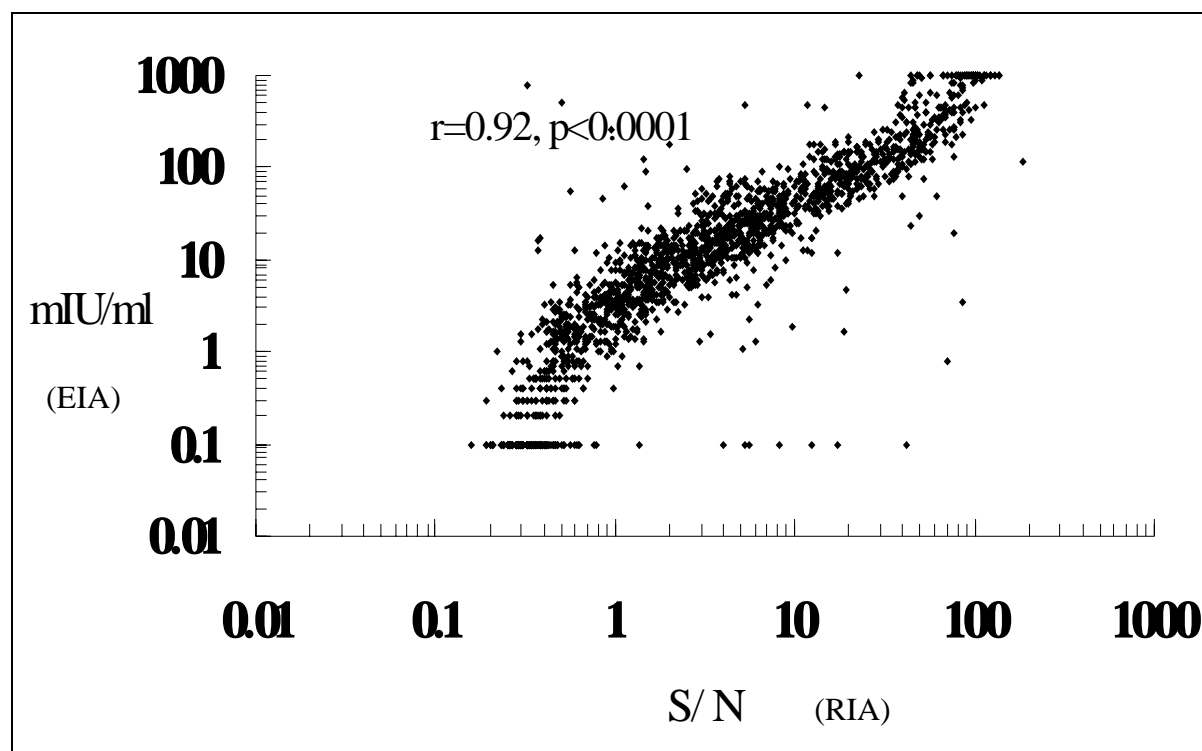
年齡	施打疫苗族群	Anti-HBs(mIU/ml)			
		<10	10-100	>100	GMT*
13 歲	Ia (n=170)	84.7%	12.4%	2.9%	1.4
	Ib (n=154)	56.5%	32.5%	11.0%	7.2
	II (n=432)	21.5%	54.2%	24.3%	32.6
	Ia+II(n=602)	39.4%	60.6%		
14 歲	Ia (n=162)	85.2%	11.7%	3.1%	0.9
	Ib (n=140)	61.4%	26.4%	12.1%	5.7
	II (n=384)	26.8%	51.0%	22.1%	26.4
	Ia+II(n=546)	44.1%	55.9%		

GMT\*：效價之幾何平均數, mIU/mL

Ia 群：7 歲時 B 型肝炎表面抗體 <10 S/ N 的兒童，在追蹤期間沒有施打任何追加劑。Ib 群：7 歲時 B 型肝炎表面抗體 <10 S/ N 並在 7 歲時施打追加劑。第 II 群：7 歲時 B 型肝炎表面抗體 ≥10 S/ N 的兒童，在追蹤期間沒有施打追加劑。

圖一、1861 血清檢體以 EIA 與 RIA 測定 B 型肝炎表面抗體濃度之關聯。

RIA：放射免疫測定，EIA：酵素免疫測定



圖二、 7 到 16 歲間 B 型肝炎表面抗原抗體濃度之幾何平均數

- a. 各群以 RIA 測定濃度之幾何平均數。
- b. 各群以 EIA 測定濃度之幾何平均數。

