

A 型肝炎與疫苗

倪衍玄

一、A 型肝炎在台灣流行之歷史與現況

A 型肝炎是世界各地都會發生的流行性疾病〔1、2〕。在公共衛生環境較差的地區較為盛行，但在已開發國家偶爾也可以見到它的局部流行〔3、4〕。絕大多數的人都是在孩童時期感染，大部分的人都是毫無症狀，感染之後又免疫，反而一直未曾造成嚴重的流行。隨著經濟起飛、公共衛生的進步，使飲水與食物的污染減少，個人與社會衛生的知識增加，糞口傳染的路徑日益減少，接觸感染 A 型肝炎機會越來越少。如此一來，反而有許多人未曾在兒童期感染，一旦流行，往往在成人造成較嚴重的症狀，而且會使流行的規模大得不可收拾。1988 年上海三十萬人的大流行，就是一個很好的例子〔5〕。

三十年前的台灣，幾乎百分之九十的人口均曾接觸過這種病毒，1980 年以前的研究顯示，90% 的成人均曾感染過 A 型肝炎〔6、7〕。而且其感染大部分發生在兒童期。根據 1975~1976 年黃綠玉醫師等人的研究，當時 6 歲以下 15.2% 的人曾感染 A 型肝炎，6~10 歲的人 15%~25% 的人受感染，而 10~15 歲的青少年更高達 50%~86% 受感染〔8〕。在 1984 年許宏遠醫師等人在台北市的研究顯示，6 歲以下的兒童 A 型肝炎感染盛行率只有 1% 左右，6~10 歲的兒童其盛行率在 5% 左右，而 10~15 歲的青少年其盛行率在 10%~13%〔9〕。在台大醫院黃立民醫師等人的研究，收集 1981~1986 台大小兒科住院診斷為肝炎的病例，也同樣證實這個趨勢〔10〕。1989 年鄭光志醫師等人又作了一次台北市血清流行病學的大規模研究，這次的資料更令人見到 10 歲以下的兒童無人感染 A 型肝炎的情況，即使 10~15 歲的兒童亦僅僅 5% 有感染 A 型肝炎〔11〕。到 1999 年，曾馨儀醫師等人再度於台北市調查 A 型肝炎的流行狀況，發現 25 歲以下的年輕人 95% 未曾接觸過此病毒，表示目前 A 型肝炎在台灣甚少見其蹤跡。公共衛生的長足進步以及社會經濟的發達，大大改變了 A 型肝炎在台灣地區盛行的面貌〔12〕，發生的比例大大減少。

感染盛行率的降低固然反映了社會衛生環境的進步，但也同樣地顯示具有抵抗力的人越來越少，一旦爆發大流行，新生代幾乎可說完全暴露在此病毒之威脅下。隨著國民旅遊發達，進口食物與外勞人數增加，A 型肝炎在台灣爆發大流行的陰影絕非是杞人憂天，既然有疫苗可以預防這個疾病，疫苗的適當使用是絕對有其必要性。

二、A 型肝炎病毒微生物學與致病機轉

A 型肝炎病毒是一種很小的核糖核酸病毒 (picornavirus)，A 型肝炎病毒大約是含有 7500 核甘酸 (7.5 kb)，乃單股核糖核酸，其病毒大小是 27nm，它的遺傳物質是一種正性的核糖核酸 (positive-strand RNA)，病毒蛋白的製造主要由位於 5' 端的非轉譯區中之內在核糖體進入位所啓動。由此製造出的病毒蛋白最後會形成四個結構性蛋白及七個非結構性蛋白。與病毒的毒性強弱最有關的地方是 2C 區的核甘酸序列〔13〕。其詳細的致病機轉仍不十分清楚，目前所知 A 型

肝炎疾病的嚴重度除了病毒的毒性之外，被感染的宿主對 A 型肝炎病毒免疫反應的強弱也十分重要，病毒越毒，免疫反應越強，通常臨床症狀越明顯。

三、A 型肝炎的臨床症狀與診斷

A 型肝炎病毒主要的傳染途徑是經口傳染，這種病毒侵入人體之後，然後經由腸胃道及血液進入肝臟，它會在肝臟中繁殖，隨著膽汁的分泌再回到消化道，最後由糞便中排出。它主要會攻擊肝臟，使人生病。其他人不小心接觸到這些含有病毒的大便，就會得到感染。潛伏期平均一個月左右。病人在臨床症狀產生前 1~2 週，病毒在糞便中的濃度最高，所以也最具感染力。主要的傳染途徑是經口傳染，偶爾也有經輸血傳染的報告，但是非常罕見〔14〕。

A 型肝炎的臨床症狀的發生是急性的。常見症狀包括黃疸、茶色尿液、疲倦、食慾不振、嘔吐、噁心、全身肌肉酸痛、與發燒等等。大約一半的病人會出現黃疸，85% 病人黃疸會在兩週內消失。病人的肝功能 (ALT) 常大於 500 IU/L，可能需要數週至數月才恢復正常。

基本上 A 型肝炎應會自然痊癒，只要一般支持性療法即可，並無特殊治療。本病的嚴重度與年齡有關，一般而言，兒童感染幾乎都沒有症狀，往往不自覺曾經感染過這種病毒。成人大多會有症狀，黃疸相當常見，所幸併發猛爆性肝炎甚少，平均約略少於 1%，當然也是隨年齡而增加猛爆性肝炎的機會〔15、16〕。一旦康復，就是完全康復，並且終生免疫，毫無慢性肝病、肝硬化等嚴重的後遺症問題。比起 B 型和 C 型肝炎，算是較輕微的疾病。但因為仍有少數人急性感染時會有黃疸等臨床症狀，甚至會引起猛爆性肝炎，因此仍然是值得我們注意的疾病。

一旦真的得到猛爆性肝炎時，就必須依照猛爆性肝炎的方法給予治療。診斷主要依據血清中 anti-HAV IgM 陽性反應，anti-HAV IgM 在疾病恢復的早期便達到高峰，抗體效價會逐漸下降，但陽性反應可能會持續半年。至於 anti-HAV IgG 就較晚出現，但一旦出現，可數十年持續陽性反應，故較不具診斷急性 A 型肝炎之價值〔17〕。

四、預防與疫苗

剛開始發展 A 型肝炎疫苗時，主要有兩種策略：一是運用減毒活疫苗，另外是用不活化的病毒或病毒其中一部份蛋白來作疫苗。事後證明經口給與減毒活疫苗，無法產生免疫反應以預防 A 型肝炎感染，目前已放棄這條路徑。

我國現在所用的 A 型肝炎疫苗是一種已殺死的減毒病毒疫苗 (Smith Kline Beecham, Biologicals)。它是由一罹患 A 型肝炎澳洲病患的糞便中分離出來一隻病毒株 (viral strain HM175)〔18〕，然後在非洲綠猴的腎臟細胞中繁衍。最後再套用到人的肺細胞株 (Human diploid lung cell, MRC5)。在一代代的傳遞繁衍中 (passage)，病毒活性逐漸降低，大約經過 3 週之後，使用反覆冷凍與融化來自細胞株中收集減毒病毒，再加以純化，純化的過程包括過濾、超過濾，以及色層相分析濃縮〔19〕，最後又用福馬林處理 (37°C、15 天) 以完全減毒〔20〕。所得到的 A 型肝炎病毒，再拿回生物體內測試，確實肯定該減毒病毒已完全不活

化。如此研發出的 A 型肝炎疫苗最開始是在老鼠與狢（Marmoset）作實驗，證實它確可激發抗體的產生，而且可以阻止病毒的繁殖與致病。以後進入人體試驗，這種 A 型肝炎疫苗目前已在三十餘國合法上市使用。

這種 A 型肝炎疫苗初引入國內時，我們在大人與小孩均作了臨床試驗，並長期追蹤這些被接種的人以確定疫苗的效果〔21、22〕。在兒童方面共 103 位受試，他們打了 360 單位（ELISA）的 A 型肝炎疫苗，疫苗注射時程為 0、1、6 個月，注射在三角肌內，兒童組受試的年齡在 1~6 歲，發現 100% 的受試者在 6 個月時均產生足夠的抗體效價，而在第三劑之後 1 個月（第 7 個月），再偵測其抗體效價，更可以發現此一追加疫苗使抗體效價更提高十餘倍。而 2 年及 5 年追蹤的結果，發現所有的人在 2 年及 5 年之後其 A 型肝炎抗體效價仍然是大於 20mIU/ml，也就是說仍然具有保護力，再進一步依抗體效價逐年降低的速度來推算，24.5 年後，一半的人抗體效價才會降到不具保護作用（<20mIU/ml）〔23、24〕。所以這種疫苗應該是一種長期有效的疫苗。台灣地區其他有關兒童施打 A 型肝炎疫苗成效的研究也獲致相同的結論〔25〕。

目前台大醫院所用的 A 型肝炎疫苗是一種已殺死的病毒疫苗。建議施打疫苗的時程是共打兩劑，兩劑之間隔為 6 個月。我們對疫苗的臨床試驗證明，該項疫苗對肝功能無不良影響，接種禁忌與一般減毒疫苗相同，除非有特殊重大疾病或對疫苗有過敏反應，否則 2 歲以上的兒童或成人均可接種。

由於它的價格目前仍相當昂貴，尚未引入政府全面免費施打疫苗的項目，未來如果疫苗的價錢下降或財政寬裕，A 型肝炎疫苗應該要全面予以接種。在此之前，應該優先接種 A 型肝炎疫苗的對象，包括將前往疫區旅行的遊客，A 型肝炎者家中未曾感染的成員，職業或平時接觸的環境容易得到感染者，同性戀或雙性戀、血友病患、注射藥癮者、慢性肝病者，以及高危險的族群包括長期在疫區工作，住在較擁擠的地方如育嬰中心、監獄、教養院等等的人〔26、27〕。新的研究顯示，慢性肝炎患者，特別是 C 型肝炎患者，如果感染 A 型肝炎，併發猛爆性肝炎的可能性大大提高〔28〕，總體而言，台灣地區 C 型肝炎，雖然不算高流行地區，但是在一般自願捐血者的篩檢中，也有 0.95% 感染 C 型肝炎〔29〕，所以潛在仍有不少病人，值得注意。香港的報告指出 B 型肝炎患者，如果感染 A 型肝炎其臨床症狀也會比較嚴重〔30〕。

未來可以努力的方向包括在台灣地區全面施行 A 型肝炎疫苗接種，可以先由兒童著手，配合 B 型肝炎疫苗接種的時程，一起施打〔31〕，國內外年輕成人同時施打 A 型肝炎疫苗及 B 型肝炎疫苗接種，初步成效良好〔32、33〕。另外一件重要的發展是縮短接種行程。原來的接種行程需要 6 個月，對於即將出國往疫區的人根本緩不濟急，在美軍的研究發現一個月內給予兩劑 A 型肝炎疫苗即可產生足夠的防疫效果，當然第三劑的補強更能鞏固抗體效價〔34〕。未來藉由此種有效疫苗的推廣，當可使 A 型肝炎對本地國民健康的損害降到最低，進而期待在不久的將來可以使 A 型肝炎在台灣地區絕跡。

如果未曾注射疫苗或不具抗體的人，不小心接觸到病毒，需要馬上得到保護

效果的人，可以立即注射免疫球蛋白，但這種球蛋白必須在接觸後 2 週內給予，而它的效果在 3 個月內可達 80~90% 的保護效果〔35〕。但它是被動性免疫，並無長期保護效果，所以應儘早施打 A 型肝炎疫苗。至於短期內將前往疫區旅行的遊客，應立即注射兩倍劑量之疫苗，可在 2 週內快速獲得免疫力〔36、37〕。

其他的預防措施包括環境衛生的進步、個人清潔洗手、飲食消毒、這些一般保健事宜在 A 型肝炎的防止上一樣是不可忽視的項目。

【作者簡介】

倪衍玄

◎現職

台大醫院小兒部主治醫師

台大醫學院小兒科副教授

◎學歷

台大臨床醫學研究所博士

◎經歷

台大醫學院小兒科助理教授

台大醫院小兒部住院醫師

【參考文獻】

1. Hadler SC: Global pattern of hepatitis A virus infection changing patterns. In *Viral Hepatitis and Liver Disease*, ed. F. B. Hollinger, S.M. Lemon and H. Margolis, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, pp.14-20.
2. Fisherman LN, Jonas MM, Lavine JE: Update on viral hepatitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:57-74.
3. Shapiro CN, Margolis HS: Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993;18:S11-S14.
4. Hutin YJ, Pool V, Cramer EH, Nainan OV, Weth J, Williams IT, Goldstein ST, Gensheimer KF, Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Margolis HS. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. National Hepatitis A Investigation Team. *N Engl J Med* 1999;340:595-602.
5. Yao G: Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in the 1988 Shanghai epidemic. In *Viral Hepatitis and Liver Disease*, ed. F.B. Hollinger, S.M. Lemon and H. Margolis, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, pp76-8.
6. Sung JL, Chen DS, Yu JY et al: Hepatitis A virus infection in Taiwan. *Trop Geogr Med* 1980;32:324-8.
7. Wu JS, Chen CH, Chiang YH, Lee MH, Ko YC, Hu HT: Hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1980;79:694-9
8. Hwang LY, Beasley RP, Yang CS, Hsu LC, Chen KP: Incidence of hepatitis A virus infection in Taipei, Taiwan. *Intervirology* 1983;20:149-54.
9. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL: Changing seroepidemiology of

- hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1985;17:297-301.
10. Huang LM, Chang MH, Hong JY, Lee CY, Chen DS: Clinical study of acute viral hepatitis in children. *Acta Paed Sin* 1987;28:309-20.
 11. Tzen KT, Chang MH, Tsen YJ, Lee CY, Chen DS: Hepatitis A virus infection in Taipei city in 1989. *J Formosan Med Assoc* 1991;90:138-40.
 12. Wu TC, Hsieh KS, Wang HC et al: Seroepidemiology of hepatitis A infection in children in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1982;81:1012-6.
 13. Yokosuka O. Molecular biology of hepatitis A virus: significance of various substitutions in hepatitis A virus genome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15: Suppl D91-7.
 14. Mannucci PM, Santagostino E, Dibona E, et al: The outbreak of hepatitis A in Italian patients with hemophilia: Facts and fancies. *Vox Sang* 1994;67:S31-S35.
 15. Schiff E: Immunoprophylaxis of viral hepatitis: A practical guide. *Am J Gastroenterol* 1987;82:287-91.
 16. Koff RS: Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992;10 (suppl 1):S15-7.
 17. Decker RH, Kosakowski SM, Vanderbilt AS, Ling CM, Chairez R, Overby LR: Diagnosis of acute hepatitis A by HAVAB-M, a direct radioimmunoassay for IgM anti ~HAV. *Am J Clin Pathol* 1981;76:140-8
 18. Gust ID, Lehmann NI, Crowe S, McCrorie M, Locarnini S, Lucas CR: The origin of the HM175 strain of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1985;151:365-7.
 19. Andre FE, Hepburn A, D ondt E: Inactivated candidate vaccines for hepatitis A. *Prog Med Virol* 1990;37:72-95.
 20. Binn LN, Bancroft WH, Marchwicki R, et al: Inactivated hepatitis A virus vaccine produced in human diploid MRC-5 cells. In Zuckerman AJ ed: *Viral hepatitis and Liver disease*. Alan R. Liss, New York, 1988;91-3.
 21. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:359-62.
 22. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy adult volunteers. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:338-41.
 23. Lee WT, Chang MH, Lee CY, Chen DS, Safary A, Andre FE: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in healthy children: Two years?follow ~up. *Acta Paed Sin* 1995 36:331-5.
 24. Fan PC, Chang MH, Lee PI, Safary A, Lee CY: Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in healthy children: Results after 5 years. *Vaccine* 1997;15: 232-5.

25. Lee SD, Lo KJ, Chan CY, Yu MY, Wang YJ, Safary A: Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children. *Gastroenterology* 1993;104:1129-32.
26. Anonymous: Prevention of hepatitis A infections: guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin: American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease. *Pediatrics* 1996;98:1207-15.
27. Rosenthal P: Hepatitis A vaccine: current indications. *J Pediatr Gastroenterol Nutri* 1998;27:111-3.
28. Vento S, Garofando T, Renzini C, et al: Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection inpatients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
29. Chen DS, Kuo GC, Sung JL, et al: Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: The Taiwan experience. *J Infect Dis* 1990;162:817-22.
30. Sung JJ. Epidemiology of hepatitis A in Asia and experience with the HAV vaccine in Hong Kong. *J Viral Hepat* 2000;7:suppl 1:27-8.
31. Tsai IJ, Chang MH, Chen HL, Ni YH, Lee PI, Chiu TY, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of the combined hepatitis A and B vaccine in young adults. *Vaccine* 2001;19:437-41.
32. Leroux ~Roels G, Noreau W, Desombere I, Safary A: Safety and immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in young healthy adults. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1027-31.
33. Kallinowski B, Bock HL, Clemens R, Theilmann L: Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A/B candidate vaccine: first results. *Liver* 1996;16:271-3.
34. DeFraités RF, Feighner BH, Binn LN, et al: Immunization of US soldiers with a two ~dose primary series of inactivated hepatitis A vaccine: Early immune response, persistence of antibody, and response to a third dose at one year. *J Infect Dis* 1995;171(suppl 1):S61-9.
35. Immunization Advisory Committee: Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1990;39:1-26.
36. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Safary A: Single-dose hepatitis A vaccination: comparison of different dose levels in adolescents. *Vaccine* 1996;14:1092-4.
37. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Wang YJ, Lo KJ, Safary A: Single dose-inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1360-2.