

探討百日咳疫苗

——訪長庚醫院小兒科林奏延醫師

採訪 / 賴憲宏 李岡遠
執筆 / 賴憲宏

百日咳疫苗是最受大家所廣為討論的一種疫苗，因它是所有常規疫苗中，副作用最大的一種，而台灣近年來曾發生過一些在注射白喉、百日咳、破傷風混合疫苗(DPT)後而發生死亡的報告，讓大家覺得百日咳疫苗似乎是一種很危險的疫苗。到底百日咳疫苗安不安全，有沒有效，它與嬰兒的死亡有無關聯？讓我們來一探究竟。在這方面，我們很榮幸訪問到長庚小兒科林奏延醫師；林醫師是小兒感染疾病的專家，對疫苗有非常深入的研究，透過以下的報告內容，相信大家對百日咳疫苗會有更深入的瞭解。

簡介百日咳

百日咳(Pertussis)是一種百日咳桿菌(*Bordetella pertussis*)所引起的嚴重傳染病。世界衛生組織(WHO)預估全世界一年約有60萬左右的人死於百日咳，絕大部份是未受免疫的小孩；而在美國，如果是6個月以下的小孩得百日咳，74%住院，20%併發肺炎(pneumonia)，2.6%有癲癇發作(seizures)，0.8%會有腦病變(encephalopathy)，1%會死亡。美國在實施預防注射前，一

年約有11萬到27萬個病例，其中約5千到1萬個死亡，而實施預防注射後，每年約只有1千到4千個病例，其中僅5到10人死亡，由此可見疫苗有很好的效果。嬰兒易受百日咳及其併發症所侵犯，顯示在防止百日咳方面嬰兒並未受到母親抗體良好的保護，所以百日咳疫苗最好由嬰兒早期即開始施打。

百日咳依其臨床表現可分為3期：1. 卡他期(Catarrhal stage)：約10~14天，其症狀似上呼吸道感染，會流鼻水，打噴嚏，輕微咳嗽，有時有輕微眼結膜感染；此時期最易接觸感染。2. 陣發期(Paroxysmal stage)：約持續1~4週，小孩子為了要咳出氣道中又黏又稠且又多量的分泌物時，會咳得愈來愈用力，有明顯的陣咳，臉部發紅而嘴唇發紺，有時會嘔吐，咳到最後會長吸氣而發出吼聲(whooping)，此期有明顯的淋巴球總量增多(lymphocytosis)的現象。3. 恢復期(Convalescent stage)：咳嗽漸漸少了，在此時期無傳染性，但咳嗽的陣發(paroxysms of coughing)可能持續幾個星期至幾個月。

百日咳的併發症，在呼吸系統方面可能會造成肺炎，肺擴張不全(atelectasis)等，在中樞神經系統方面會有癲癇發作，半身麻痺(hemi-

plegia)，失語症(aphasia)及去大腦性僵直(decerebrate rigidity)等，其他如因壓力(secondary pressure effect)而引起的有出血(hemorrhagic events)，疝氣(hernia)，皮下肺氣腫(subcutaneous emphysema)等等。

百日咳可用Erythromycin這種抗生素來治療，但抗生素的使用通常要在早期(即卡他期)才有效，不過在此時一般不會考慮到百日咳，除非是遇上流行；而到了陣發期，治療效果已不大，在治療幾天後病菌會消失掉而不會傳染給別人，然而對此病的病程卻沒有影響；得到此病通常都相當痛苦。

百日咳疫苗的副作用

一項由美國Centers for Disease Control所做的研究調查，統計1922~1981年的百日咳病例數及死亡人數，發現自從美國使用百日咳疫苗後，病例數及死亡人數都大幅下降，可見疫苗確實相當有效，據統計，此種百日咳疫苗(指全細胞疫苗(whole cell vaccine))的保護效率有百分之八十幾。然而，其副作用在所有兒童常規疫苗中卻是最大的；根據洛杉磯加州大學(UCLA)在1萬5

千多名注射 DPT 及 784 個注射 DT (不含百日咳疫苗) 的嬰兒的研究中，可發現 DPT 所引起的一些副作用比例相當高(見表 1)，如注射部位發紅占約 37%，腫占 41%，痛約占一半等，但注射 DT 者比例就低很多了，可見這些副作用主要就是由百日咳疫苗所引起的。

台灣方面的情况

台灣民國 80 年底到 81 年初，曾有打了 DPT，而後發生了一些頗為嚴重的症狀，甚至死亡的報告出來；為什麼會有這許多的報告出來呢？林醫師認為有二點原因：(一)台灣近幾年有公佈一個「預防接種救濟辦法」，這個辦法主要目的是爲了要提高預防接種的比率，因爲預防接種並非 100%無副作用，有些疫苗可能有些微的副作用，爲了防止因副作用而影響到民衆接種的意願，所以訂定此辦

法，也就是說，如果是因常規接種而後有嚴重副作用的，可以向政府來申請救濟，但並非說有救濟就表示政府有過錯，此辦法是讓大家來申請救濟的，政府並沒有什麼過錯。有了這個救濟辦法，那民衆有什麼問題就會反映出來，所以就會有這許多的報告出來。(二)台灣在民國 80 年底到 81 年初這段期間，尤其在中部地區，有明顯的呼吸道病毒流行，包括流行性感
冒病毒；而這些病毒可能與嬰兒猝死症候羣(sudden infant death syndrome, SIDS)有關係，也就是說，可能因呼吸道病毒感染而導致 SIDS 增多，而有些 SIDS 剛好在打完 DPT 後發生，故民衆報告的病例數就增加出來。根據目前的研究結果，DPT 與 SIDS 之間並未顯示有何關聯性存在；我們可以估算，對 2 個月大的嬰兒，打完 DPT 3 天內，發生 SIDS 的，全台灣算起來每年約有 12 個，如果我們用一種絕對零副作用的疫苗來打，打完 3 天內，發生 SIDS 的，每年也是約 12 個，換句話說，就算用一個最好最沒有副作用

的疫苗，還是會碰上 SIDS。DPT 的副作用是最大的沒有錯，但那些死亡的個案經過調查發現並非死於疫苗注射，而是死於 SIDS 或其他原因(如敗血症)，所以目前認為這些死亡個案與 DPT 是沒有關係的，疫苗還是繼續的施打。

不接種疫苗其後果 可能產生大流行

我們來看看一些國家的情况：由於百日咳疫苗的副作用大，有些工業化的國家其民衆因此不願意施打疫苗而使得接種率降低，甚至於都停止接種；以英國爲例，其在 1974 年有 77%的接種率，在 1978 年降到 30%，這樣的低接種率結果在 1977~1979 年造成大流行，有 10 萬多個病例，在 1982~1983 又造成第二次流行。再來看看瑞典，其在 60 年代中期，有 90%的接種率。1972 年只有 762 個病例，但在 1979 年完全取消了百日咳疫苗的接種，結果在 80~85 年間造成大流行，有 3 萬 6 千多個病例。由此可看出，如果大家都不接種百日咳疫苗，使接種率降低，在往後幾年勢必發生大流行，對於幾個國家的前車之鑑，我們不可不慎。

日本的研究

講百日咳疫苗，就不能不提到日本；日本在 1971 年有 85%的接種率，只有 206 個病例，3 個死亡；但在 1975 年發生了 2 個在接種後死亡的個案，引起日本全國相當大的恐慌，於是有關當局就停止 DPT 的注

表 1 在 15752 個 DPT 及 784 個 DT 接種後所觀察到的反應

反 應	DPT(%)	DT(%)
局部性		
發紅(Redness)	37.4	7.6
腫(Swelling)	40.7	7.6
疼痛(Pain)	50.9	9.9
全身性		
發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	46.9	9.3
發燒 $\geq 39^{\circ}\text{C}$	6.1	6.7
嗜眠(Somnolence)	31.5	14.9
躁動不安(Irritability)	53.4	22.6
過度哭鬧(Excessive crying)	3.1	0.7
高頻率哭聲(High pitch crying)	0.1	—
癲癇(Seizure)	0.06	—
以休克狀態(Shock-like state)	0.06	—

摘自 Cody et al. Pediatr 1981; 68:650

射，但2個月後還是決定要注射，只不過把注射年齡由3個月提高到2歲，這種提高注射年齡的做法頗受爭議，因為這樣做雖能避開SIDS發生的年紀，但卻忽略了最易受百日咳感染的年齡。日本政府在發生了上述事件後便組成了百日咳疫苗的研究小組，積極發展安全又有效的新疫苗。自從1975年發生那2例死亡病例後，1976年的接種率降到只有約14%，結果在1979年造成大流行，有1萬3千多個病例，41人死亡。

在經過長期的研究下，日本終於發展出新的百日咳疫苗，稱為無細胞性疫苗(Acellular vaccine)，並在1981年10月份開始全面性接種，不過接種年齡仍設在2歲。日本是目前唯一全面接種無細胞性疫苗的國家，其他各國（包括台灣在內）都還是接種舊疫苗，也就是全細胞疫苗，但大家都很密切注意日本接種新疫苗的情況。百日咳桿菌有2種最主要的抗原，一種是Filamentous hemagglutinin(FHA)，它的作用是使細菌附著於表皮細胞而引起感染，另一種是Lymphocyte promoting factor(LPF)，或叫百日咳毒素(Pertussis toxin, PT)，它的作用是使淋巴球增多，細菌的附著及造成細胞傷害。FHA的抗體anti-FHA能抑制百日咳桿菌附著，而PT的抗體在臨床免疫上是非常重要的；其他的一些抗原尚有agglutinogens, endotoxin, adenyl cyclase, tracheal cyto-toxin等，它們的作用尚不是很明瞭。

無細胞性疫苗主要就是由那2種重要的抗原，FHA及PT，所構成的疫苗，有兩種類型，B type及T type；B type是由PT及FHA各半混合做成的，而T type則以FHA為主。另外有一種稱為69kDa的蛋白質近年來也被廣為討論；69kDa是百日咳桿菌的一種外膜蛋白質(outer

membrane protein)，可能與產生免疫的效果有關，但詳細情況還不很清楚，T type疫苗含有69kDa，B type則沒有；目前一般認為69kDa並不太重要，只是看看加入此成分會不會對免疫效果有所影響，重要的成分還是PT及FHA。

自從1981年用了新疫苗後，日本的百日咳病例就明顯地下降；那新疫苗的副作用如何呢？由Kimura M.等學者在Lancet所發表的一篇研究來看，新疫苗所產生的發燒及局部反應的確少了很多（見表2）；另外在日本也有很好的補償辦法(compensation system)，類似台灣的預防接種救濟辦法，有問題者可以申請救濟，而由救濟的申請來看人數少了很多，由此也可看出無細胞性疫苗使用後副作用比以往有明顯減少。而在保護效率方面，Kimura M.等學者也做了許多調查，發現1~2歲的保護效率為83%，2~5歲為93%，6歲以上比較低，為54%；而由Gary R. Noble等多位美國學者對日本的一篇百日咳疫苗的訪問報告中，提到

無細胞性疫苗的保護效率，在1歲或1歲以上的兒童，約為78%到92%，看起來相當樂觀。自從規定接種年齡由2歲開始以來，日本百日咳的病例大多數都在2歲以下，為了改善這種情況，而且看起來無細胞疫苗有效也安全，於是日本政府在1988年12月即建議可在3個月大以後開始打。

不過由瑞典在1988年所發表的一篇報告，所得的結果卻不太能令人滿意；瑞典是最適合做百日咳疫苗調查的國家，因為它不打百日咳疫苗；1988年瑞典發表一篇報告，有3801個年紀在5~11個月的嬰兒接種新疫苗(PT+FHA)，結果保護效率只有69%，比不上舊疫苗的百分之八十幾，所以世界各國對無細胞性疫苗都還存著觀望的態度。不過目前瑞典還有許多有關這方面的研究調查正在進行，包括含有5種成分的疫苗（有PT，FHA，agglutinogens I、II，69kDa）在進行研究，也許在不久後，會得到令人滿意的結果。

表2 二種百日咳疫苗的副作用比較

疫苗與劑量數	注射的人數	24小時內發燒 $>37.5^{\circ}\text{C}$	24小時後的局部反應	
			發紅(Redness)	變硬(Induration)
全細胞疫苗				
第一劑	2025	166(8.2%)*	1003(49.5%)*	371(18.3%)*
第二劑	1517	112(7.4%)	751(49.5%)	295(19.4%)
第三劑	836	84(10.0%)	463(55.4%)	208(24.9%)
追加	652	77(11.8%)	439(67.3%)	150(23.0%)
無細胞性疫苗				
第一劑	1906	12(0.6%)	134(7.0%)	72(3.8%)
第二劑	1901	13(0.7%)	380(20.0%)	183(9.6%)
第三劑	917	9(1.0%)	199(21.7%)	92(10.0%)
追加	546	12(2.2%)	138(25.3%)	58(10.6%)

* $P < 0.0001$, 2×2 Contingency test for all pairs of reactions of whole cell vaccine and of acellular vaccine.

摘自 Kimura M, Kuno-Sakai H. Developments in pertussis immunisation in Japan. Lancet 1990; 336:P30

成分疫苗

目前又有一種新的疫苗——成分疫苗 (component vaccine)，這是比無細胞性疫苗更新的一種疫苗，它包含有下列幾項優點：1. 主成分 PT 及 FHA 純度更高，其他的成分 (如 agglutinin, endotoxin) 則含量很少；無細胞疫苗雖然也是以 PT 及 FHA 為主，但仍含有一些其他物質，純度不如成分疫苗。2. PT 及 FHA 的比例可以維持一定。3. 高度的免疫性 (immunogenicity) 4. 副作用很低 5. 較為經濟。

台灣對新舊疫苗的評估

台灣有關新疫苗的研究方面，林醫師與台大李慶雲主任曾對 366 位 2 個月大的嬰兒做這方面的評估，把嬰兒分成三羣，分別用三種疫苗來打

：全細胞疫苗，無細胞性疫苗及成分疫苗，而分別來看其副作用及抗體產生的反應好不好。

在副作用方面，可看出使用 2 種新疫苗的嬰兒其副作用發生的比例要比打全細胞者低了很多，除了像是睏倦 (sleepiness)，哭，以及嘔吐三種疫苗都差不多外，其他如發燒，食慾缺乏，不安，局部發紅，變硬 (induration) 及疼痛在無細胞性及成分疫苗都比全細胞疫苗要有意義地少很多。在此研究中三種疫苗都沒有發現有像癲癇，休克或腦病變等嚴重副作用。在抗體的反應方面，由表 3 可看出，在 6.7.19 個月時 2 種新疫苗對 PT 及 FHA 產生抗體的反應效果有意義地高於舊疫苗；對 FHA 產生抗體的反應 2 種新疫苗的效果差不多，但對 PT 的抗體則成分疫苗的效果要比無細胞性疫苗好；對凝集素價 (agglutinin titer) 的高低，則全細胞疫苗 > 無細胞性疫苗 > 成分疫苗，此乃因成分疫苗幾乎不含凝集素的抗原，而無細胞性及全細胞疫苗都還含有凝集素的抗原所致，不過凝集素對免疫作用效果不大，重要的還是 PT 及 FHA 的抗體；以上三種疫苗都是與白喉及破傷風一起混合施打。

建議部分開放新疫苗

目前台灣常規使用的是全細胞疫苗的 DPT，不過林醫師建議可以開放新疫苗給想要副作用較小的民衆來自費接種，等將來研究結果更為成熟，而且政府能夠配合，再全面改成接種新疫苗。

未來與展望

對於未來百日咳疫苗的展望，林醫師提到，在新的百日咳疫苗中，第一代是無細胞性疫苗，第二代為成分疫苗，而第三代的新疫苗可以用 recombinant DNA 的方法來做，並加入一些保護的成分，希望其保護效率、副作用的減少都要能比現今的疫苗要好。而一個好的疫苗，除了要安全有效外，希望也可以施打於成人、孕婦而不會有問題，我們期待這樣好的疫苗能早日研究成功，也希望下一代的兒童能不再受百日咳的侵犯。

參考資料：

1. 林奕廷，百日咳疫苗之現況與展望，台灣醫界 1989 Dec. 32:12, 49-51。
2. Kimura M, Kuno-Sakai H. Developments in pertussis immunisation in Japan. Lancet 1990;336:30-32.
3. 李慶雲，林奕廷，Immunogenicity and safety of acellular and component pertussis vaccines in young infants. (投稿中)
4. Noble GR, Bernier RH, Esber EC, et al. Acellular and whole cell pertussis vaccines in Japan: Report of a visit by US scientists. JAMA 1987;257: 1351-1356.

表 3 對不同的百日咳疫苗其抗體反應的比較

抗體	疫苗	2 個月	6 個月	7 個月	18 個月	19 個月
PT (EU/ml)	全細胞	2.94	4.51	5.32 ^a	4.07	8.96 ^a
	無細胞性	5.3	18.77	30.94	4.15	37.02
	成分	5.3	33.70	54.42	4.67	58.14
FHA (EU/ml)	全細胞	6.59	9.01 ^b	12.50 ^b	3.16	22.10 ^b
	無細胞性	4.15	22.69	44.62	6.25	152.81
	成分	5.11	20.16	38.80	5.92	108.79
PA	全細胞	6.81	41.63	139.95	9.46	129.61
	無細胞性	5.06	7.80	11.66	5.32	12.6
	成分	5.24	5.14	5.25	5.00	5.12

a：成分 > 無細胞性 > 全細胞 PA：pertussis agglutinin

b：成分 & 無細胞性 > 全細胞

資料提供：林奕廷醫師