

由「不活性傷寒疫苗之副作用」談軍中傷寒防治策略

陳志成¹ 林錫勳² 金傳春³

本研究以海軍某艦艇單位施打不活性傷寒疫苗(TAB)來評估疫苗副作用，並針對軍中傷寒防治提出建議。1994年六月，海軍某艦艇男性士官共92人，其中有84人(82.4%)接種TAB疫苗，年齡在20到28歲(21.9±0.7)，一般身體狀況良好，無發燒或特殊病史。採皮下注射0.5cc，並發給問卷，記錄接種後48小時內之各項症狀。問卷回覆者共73人(86.9%)，其中33人(45.2%)記錄至少一種副作用。所記錄的副作用人數和比例為：打針部位疼痛29人(39.7%);打針的手臂疼痛無力15人(20.6%);發熱全身倦怠8人(11.0%);打針部位發紅腫脹6人(8.2%);頭暈4人(5.5%);腹瀉3人(4.1%);頭痛2人(2.7%);頸部淋巴結腫大1人(1.4%)。這位淋巴結腫大者後來診斷確定是「急性淋巴球白血病」(acute lymphoblastic leukemia)，洽由此次疫苗接種提早發現。本文依據文獻資料比較TAB疫苗與活性口服傷寒疫苗(Ty21a)在疫苗效力、方便性及副作用等的差異，並建議軍中停止每年全面施打此副作用大但保護效果卻有限的不活性傷寒疫苗(TAB)；若有任務需要可採用免疫效果更好且副作用極少的活性口服傷寒疫苗(Ty21a)。其他相關建議包括：(一)「食勤人員」的體檢項目，應增加糞便之傷寒細菌培養檢查，以發現潛伏的無症狀傷寒帶原者，減少引爆流行之可能；(二)定時做供水系統的傷寒菌偵測，以確保飲水安全；(三)對醫院檢驗科工作同仁，給予活性口服傷寒疫苗Ty21a，以增加免疫力。(中華衛誌 1997；16(2)：170-176)

關鍵字：傷寒，預防接種，副作用。

前 言

疾病的特性、疫苗的保護效果、副作用的大小以及接種的經濟效益，是疫苗政策均需考慮的因素。軍中每年全面施打傷寒疫苗，本研究以海軍某艦艇單位施打傷寒疫苗

的經驗來評估其副作用的大小，並針對上述問題提出討論及建議。

傷寒的致病因子為沙門氏傷寒桿菌(*Salmonella typhi*)，經由污染的食物和飲水傳染給人，人是唯一宿主。傷寒的主要症狀有持續性發燒、頭痛、倦怠、便秘或腹瀉，有時可見到脾臟腫大，胸腹壁出現玫瑰疹(rose spot)。若未治療，可能因腸胃道的出血和破洞而死，平均致死率可達25%[1]。治療上以抗生素氯黴素(chloramphenicol)和安匹西林(ampicillin)為主，但已有抗藥性菌株的出現[2,3]。傷寒在公共衛生上的重要性，是會產生帶原者，成為病菌的「貯存窩」，帶原者

¹曾任職海軍總醫院內科部，現職台大醫院小兒部

²曾任職海軍總醫院內科部，現職高雄榮總內科部

³台大公共衛生學院流行病學研究所

聯絡人：金傳春

聯絡地址：臺北市仁愛路一段一號15樓

電話：TEL:(02)341-4347

投稿日期：84年1月4日

接受日期：85年11月21日

的糞便或尿液污染水源或食物而傳播病菌。因此對於帶原者的追蹤管理是否做得徹底，是預防傷寒流行的重要關鍵[1]。

材料與方法

1994年六月，海軍某艦艇士官兵共92人，均為男性。其中有84人(82.4%)接種傷寒疫苗，年齡在20到28歲(21.9±0.7)。未接種者8人皆是軍官，因其採志願方式，年齡在26到45歲之間(29.5±1.8)。

參加接種者一般身體狀況良好，並無發燒或特殊病史。疫苗採用軍中現行使用的TAB傷寒不活性疫苗(killed parenteral vaccine, TAB Vaccine Berna)，皮下注射0.5cc。每一個人入伍受訓時均已接種一至兩劑此疫苗，本研究是軍中每年全面接種的追加劑(booster)。接種後，隨即發給一結構式問卷，以記錄接種後48小時內之各項症狀。

結 果

有回覆問卷者佔所有參加疫苗接種的86.9%(73/84)。有9份沒有列入統計，主因這9人(平均年齡為21.8±0.4)在接種完後隨即輪休放五天假。因其回來後所填的答案是回溯性，可信度較低。為慎重起見，所以未列入分析。但每一位皆曾詳問得知，並無任何明顯特殊的副作用。

分析記錄之副作用人數和佔回覆問卷的比例見表一，發現回答具任一副作用者共有33人(45.2%)，和回答沒有任何副作用者，在年齡上並沒有統計差異(21.8±0.3 vs. 21.9±0.4, P>0.1)。副作用可大致區分為(1)「局部性」：如打針部位疼痛、發紅腫脹、打針那隻手臂痠軟無力等，共31人(42.5%)；和(2)「全身性」：如發熱、全身倦怠、頭暈、頭痛等，共13人(17.8%)。所有副作用中，以「打針部位疼痛」佔39.7%(共15人)為最多。

此外有一位來自臺東阿美族的士官，年齡28歲，體形狀碩，且是籃球健將。在接種

表一 傷寒不活性疫苗(TAB)的副作用

副作用	人數(%)
打針部位疼痛	29(39.7)
打針的手臂疼痛無力	15(20.6)
發熱全身倦怠	8(11.0)
打針部位發紅腫脹	6(8.2)
頭暈	4(5.5)
腹瀉	3(4.1)
頭痛	2(2.7)
頸部淋巴結腫大	1(1.4)
有上述任一副作用者	33(45.2)
回覆問卷總人數	73 (100.0)

傷寒疫苗後4-5小時，發生頸部淋巴結和扁桃腺急劇腫大，造成呼吸困難。後進入某醫院在「慢性扁桃腺炎」的臆診下，由耳鼻喉科割除兩側腫大的扁桃腺。扁桃腺病理檢驗結果懷疑為惡性組織，後轉診某教學醫院，診斷確定為「急性淋巴球白血病」(acute lymphoblastic leukemia, ALL)。

討 論

本研究進行海軍某艦艇施打傷寒不活性疫苗(TAB)副作用的統計分析，及描述一位因施打疫苗偶然發現的白血病(ALL)案例。目前不活性傷寒疫苗引人爭議處在於：(一)副作用比例過高(40-65%)；(二)保護效果有限[4]。在Yugoslavia和Guyana等地的研究顯示[5,6,7]，傷寒不活性疫苗的局部性副作用比例在35-54%，與本研究的42.5%相符合；而全身性副作用比例在23-29%，稍高於本研究的結果(17.8%)。究其原因，可能為他們接種兩劑疫苗，本研究中僅施打一次，且參加對象是20幾歲的青年，一般健康情形良好，所以副作用比例較低。儘管本研究結果可能低估，但也指出打TAB疫苗的副作用比例將近一半(45.2%)。此種疫苗的另外一個缺點是預防效果並非百分之百，因為如果吃下大量病菌，感染者仍然可能發病。如吃下10⁷個細菌，疫

苗保護效果約25%；吃下10⁹個細菌，疫苗保護效果等於零[5,8]。這些原因造成傷寒不活性疫苗在防疫功效上有所局限。

由於副作用過大、保護效果差，TAB疫苗已漸漸不被採用。我國衛生單位也早已停止使用TAB疫苗。目前最新且普遍被接受的傷寒疫苗是「活性」口服疫苗(live oral vaccine)Ty21a [9]。表二比較TAB和Ty21a傷寒疫苗的一些特性[10,11,12,13]，其中Ty21a副作用極少(小於0.01%)，在人體產生的特異性和非特異性免疫能力也都優於不活性疫苗(TAB)。另一個值得重視的因素是給藥時程，TAB疫苗需在第0和28天，採注射方式打兩

劑；Ty21a疫苗需在第0、2、4天，採口服方式分三劑給予。前者需相距28天才能完成接種程序，後者只要4天。且給藥方式，「口服」比「注射」方式要方便有效率。這對於接獲命令需立即前往疫區作戰的軍隊，在接受程度與應變時效上，無疑是更好的選擇。表三列舉這兩種傷寒疫苗的使用時機與禁忌。

另有一種新的傷寒疫苗是多醣Vi抗原疫苗(Vi polysaccharide vaccine)[14]，它只需一劑皮下或肌肉注射，保護效果可達21個月以上。副作用方面，在施打部位會疼痛者約34-36%，有1-2%打完會發燒，稍低於TAB疫

表二 傷寒不活性疫苗(TAB)與活性疫苗(Ty21a)的比較

特徵	TAB	Ty21a
給藥途徑	皮下或肌肉注射	口服
給藥時程	第0, 28天(時程較長)	第0, 2, 4天(時程較短)
副作用	40-65%	0.01-8.9%
主要抗體種類	IgG	IgA
細胞性免疫力(第30天的殺菌力)	17%	53%
對 <i>S. paratyphi</i> A, B的抑制	沒有	有
對環境影響	糞便無IgA	糞便會排出IgA且無病原菌散佈

REF: Nisini R, *et al.* (1993); Woodruff BA, *et al.* (1991); Martin SW, *et al.* (1990); Kantele A, *et al.* (1991)

表三 傷寒疫苗的使用對象與禁忌

對象/禁忌	TAB不活性疫苗	Ty21a活性疫苗
對象	<ol style="list-style-type: none"> 1.到流行疫區旅遊或工作者 2.相關實驗室之工作人員 3.與帶原者共同生活之家屬 	<ol style="list-style-type: none"> 1.一般對象同TAB 2.大規模接種如軍隊、社區
相對禁忌	<ol style="list-style-type: none"> 1.急性期發燒或腸胃道疾病的人 2.前次接種後有嚴重不良反應者 3.免疫缺失的人(包括正使用免疫抑制劑治療者) 	<ol style="list-style-type: none"> 1.一般禁忌同TAB 2.六歲以下兒童、免疫功能缺失(含HIV帶原者)、孕婦和哺乳婦女應絕對避免服用

REF: Hornick RB(1991); Levine MM(1988); Wolfe MS(1990)

苗，但仍比Ty21a疫苗高出甚多。但它好處是可以用在有免疫缺陷的人身上，但至目前尚未普遍應用。

傷寒疫苗在這位偶然發現的ALL個案扮演何種角色，是值得探討的問題。目前ALL的病因仍未確定，文獻上曾提到的可能原因有輻射、病毒感染、化學藥物和遺傳等[15]，但未曾有任何疫苗(包括傷寒疫苗)導致惡性組織的報告。回顧個案的家族史中並沒有惡性疾病(malignancy)病史，個案為職業軍人，一個可能的原因是他發病五年前曾擔任軍艦信號台之收發工作約四年，信號台的輻射能量較強。之後轉到本艦，主要業務是文書。另一可能的因素是，他曾於82年六月因為打籃球跌倒造成顱下出血，在某醫院動過頭部手術，期間照過X光和電腦斷層。但這些因素是否即為ALL的罪魁禍首，實在難以定論。此次施打傷寒疫苗所引發的頸部淋巴結腫大，在時間上只有4-5小時，既不符合產生惡性組織所該有的醞釀期，也比一般微生物感染潛伏期為短。再仔細回溯病史發現患者在83年三月，即因「扁桃腺腫大」耳鼻喉科醫師曾建議開刀。也許那時腫大的扁桃腺已經暗示出白血病的前兆，而在接種傷寒疫苗時恰好提早發現此隱藏的嚴重疾病。

在未開發國家，傷寒仍是重大的公共衛生課題，主要原因是缺乏乾淨的水源供應。而在已開發國家，絕大部分的傷寒病例是因為到流行地區旅遊感染所致[16,17]。由世界各國的流行經驗來看，疫苗接種的保護效果有限且短暫，而且必須持續進行，才能維持族群一定的保護力(herd immunity)。反之，環境衛生的改善，如建立良好的污水處理系統和提供安全的飲水，將更為經濟有效[18,19]。

以臺灣富裕經濟和改進中的衛生環境水準而言，漸邁向已開發國家之林。近十年來，每年少於150名的確實病例。此數字限於通報的完整性，可能有所低估。但每年仍有散發性發生的本土傷寒病例，甚至造成流行

[20, 21]，其中最主要的關鍵在於缺乏對傷寒帶原者良好的追蹤管理。按理此法定報告傳染病的所有病例均應報告衛生主管機關登記列管，並給予完整的藥物治療，以免造成無症狀帶原者(carrier)，甚而助長抗藥性菌株的產生[22]；而我國衛生署規定曾感染者需至少連續三次糞便檢查呈陰性，衛生單位才可以解除監視列管[23]。因此每年持續發生的病例數，顯示基層公共衛生的執行仍未徹底，有待改進。若確定是帶原者，應該禁止其參與飲食處理的工作[24]，並避免其糞便或尿液污染水源。

傷寒帶原者在病菌的散播上扮演「供給者」的角色，也是爆發流行的最主要危險因子。但檢討現在軍中「食勤人員」的體檢項目，並未包含傷寒帶原者的檢測，這是防疫上的一大漏洞。對食勤人員的體檢項目，可以考慮增加糞便之傷寒細菌培養檢查(stool culture)，以消除潛伏的無症狀傷寒帶原者引爆流行之可能。整體的防治策略，包括：(一)消除病菌的可能來源(帶原者)；(二)切斷其傳播途徑，定時做好供水系統的水質檢驗偵測(surveillance)[25]，一方面發現帶原者，一方面確保供水安全；(三)對於醫院檢驗科的工作同仁，因為常接觸傳染性檢體，感染的危險性極高[26]，除了加強「洗手」等操作安全技術外，應考慮給予傷寒活性口服疫苗Ty21a，以提供主動免疫[27]。

建 議

從以上的結果與討論，我們對軍中傷寒之防治提出如下誠懇建議：

1. 基於經濟效益的考量，每年不需花費龐大人力、物力接種預防效果有限但副作用卻很大的TAB傷寒疫苗。倘若基於任務需求，可以採用效果更好、副作用更少且給藥方便的Ty21a疫苗。
2. 重新評估食勤人員的體檢項目。建議增加糞便的傷寒培養檢查，以及早發現潛伏之無症狀傷寒帶原者，減少引

爆流行的可能。

3. 定時做供水系統的水質檢驗傷寒細菌偵測，確保安全的飲水供應。
4. 對醫院檢驗科的工作同仁，給予活性口服傷寒疫苗Ty21a，以增其基本免疫力。

致 謝

本研究能順利進行，首要感謝海軍某軍艦艦長暨全體官兵的熱心配合，也謝謝海軍總醫院內科部楊雲志主任的鼓勵與林自強醫師的諮詢，並誠摯地以本文紀念不幸因白血病去世的士官長。

參考文獻

1. Butler T, Knight J, Nath SK, Speelman P, Roy SK and Azad MAK. Typhoid fever complicated by intestinal perforation: A persisting fatal disease requiring surgical management. *Rev Infect Dis* 1985; **7**(2):244-56.
2. 謝維銓、賴明陽、劉建榮：抗氣黴素傷寒病例。臺灣醫誌1975; **86**:207-211。
3. Kobayashi K, Kitaura T, Goto N and Nakaya R. Studies on multiple drug-resistant *Salmonella typhi* isolated from two independent patients treated with chloramphenicol. *Microb Immunol* 1979; **23**(5):423-6.
4. Hornick RB. Typhoid fever. In: Evans AS, Brachman PS eds. *Bacterial Infections of Humans, Epidemiology and Control* 2nd. New York: Plenum-Medical, 1991; 803-818.
5. Levine MM. Typhoid fever vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA eds. *Vaccines*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1988; 333-61.
6. Ashcroft MT, Morrison-Ritchie J and Nicholson CC. Controlled field trial in British Guyana school-children of heat-killed-phenolized and acetone-killed lyophilized typhoid vaccines. *Am J Hyg* 1964; **79**:196-206.
7. Yugoslav Typhoid Commission. A controlled field trial of the effectiveness of acetone-dried and inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines in Yugoslavia. *Bull World Health Organ* 1964; **30**:623.
8. Hornick RB, Greisman SE, Woodward TE, Dupont HL, Dawkins AT and Snyder MJ. Typhoid fever: pathogenesis and immunologic control [parts 1 and 2]. *N Engl J Med* 1970; **283**:686-91, 739-46.
9. Hackett J. *Salmonella*-based vaccine. *Vaccine* 1990; **8**:5-11.
10. Woodruff BA, Paria AT and Blake PA. A new look at typhoid vaccination: information for the practicing physician. *JAMA* 1991; **265**:756-9.
11. Kantele A, Arvilommi H, Kantele JM, Rintala L and Makela PH. Comparison of the human immune response to live oral, killed oral or killed parenteral *Salmonella typhi* Ty21a vaccines. *Microb Pathog* 1991; **10**: 117-126.
12. Nisini R, Biselli R, Matricardi PM, Fattorossi A and D'Amelio R. Clinical and immunological response to typhoid vaccination with parenteral or oral vaccines in two groups of 30 recruits. *Vaccine* 1993; **11**(5):582-6.
13. Martin SW. Precautions with oral live typhoid(Ty21a) vaccine. *Lancet* 1990; **336**: 631-2.
14. Keitel WA, Bond NL, Zahradnik JM, Cramton TA and Robbins JB. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. *Vaccine* 1994; **12**:195-9.
15. Champlin R and Golde DW. The Leukemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS

- eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th eds. New York:McGraw-Hill, 1993; **vol(2)**:1552.
16. Rice PA, Baine WB and Gangarosa EJ. *Salmonella typhi* infections in the United States, 1967-1972: Increasing importance of international travelers. *Am J Epidemiol* 1977; **106(2)**:160-6.
 17. Ghosh SK. Typhoid fever in present-day Britain. *Public Health(London)* 1974; **88**:71-8.
 18. Cvjetanovic B, Grab B and Uemura K. Epidemiological model of typhoid fever and its use in the planning and evaluation of antityphoid immunization and sanitation programmes. *Bull WHO* 1971; **45**:53-75.
 19. Sundaresan TK, Grab B, Uemura K and Cvjetanovic B. Comparative epidemiological analysis of sanitation and immunization in the control of typhoid and cholera. *Am J Public Health* 1974; **64(9)**:910-912.
 20. 施忠憲：對省立臺北醫院五年來傷寒住院患者之研究。公共衛生1981; **8(1)**:114-21.
 21. King CC, Chen CJ, You SL Chuang YC, Huang HH and Tsai WC. Community-wide epidemiological investigation of a typhoid outbreak in a rural township in Taiwan, Republic of China. *Int J Epidemiol* 1989; **18(1)**:254-260.
 22. Koh TS and Goh KT. Enteric fever surveillance in Singapore. *Singapore Med J* 1976; **17(1)**:32-7.
 23. 中華民國行政院衛生署疫情報導，法定傳染病報告病例數(74-83年)。
 24. Fortune RAJ. Investigation of a typhoid outbreak on Dominica. *Bull Pan Am Health Org.* 1981; **15(4)**:311-6.
 25. Shinohara N, Tanaka H, Saito T, et al. Surveillance for typhoid fever in Matsuyama city during 1974-1981 and detection of *Salmonella typhi* in sewage and river waters. *Jpn J Med Sci Biol* 1983; **36**:191-7.
 26. Blaser MJ, Hickman FW, Farmer III JJ, Brenner DJ, Balows A and Feldman RA. *Salmonella typh*: The laboratory as a reservoir of infection. *J Infect Dis* 1980; **142(6)**:934-8.
 27. Haedicke TA. Typhoid fever in vaccinated laboratory workers. *J Infect Dis* 1947; **80**: 113-6.

ADVERSE REACTIONS TO KILLED PARENTERAL TYPHOID VACCINE(TAB) AND RECOMMENDATIONS FOR MILITARY TYPHOID CONTROL

CHIH-CHENG CHEN¹, HSI-HSUN LIN², CHWAN-CHUEN KING³

Two specific aims of this study are : (1) to evaluate the adverse reactions of killed parenteral typhoid vaccine (TAB), and (2) to give recommendations for military typhoid control strategies in Taiwan, R.O.C. Eighty four (82.4%) male soldiers (mean age 21.9±0.7) in one naval ship (total 92 persons, age 20-28y/o) received the TAB vaccine with a dosage of 0.5cc through subcutaneous injection in June, 1994. Seventy three (86.9%) persons answered a structured questionnaire about adverse reactions. Among them, 33 cases (45.2%) had at least one of the following adverse reactions: local tenderness at the injection site, pain and soreness of arm, fever and general malaise, local swelling at injection site, dizziness, diarrhea, and headache. One case with

neck lymphadenopathy was finally diagnosed as acute lymphoblastic leukemia which was detected earlier through this immunization. According to adverse reactions and vaccine delivery practices between TAB and Ty21a vaccines, we recommend to stop using TAB vaccine but immunize soldiers with Ty21a vaccine for its better protection and less side effects. Other recommendations include: (1) to screen "stool culture" of typhoid bacilli routinely among food handlers, (2) to set up a periodic bacterial surveillance of water supply, and (3) to immunize hospital diagnostic laboratory personnel with Ty21a vaccine. (*Chin J Public Health. (Taipei): 1997; 16(2):170-176*)

Key Words: *Typhoid fever, Immunization, Adverse reaction.*

¹ Medical department of General Naval Hospital (Previous), Pediatric Department of National Taiwan University Hospital (Current)

² Medical Department of General Naval Hospital (Previous), Medical department of Kaohsiung General Veteran Hospital (Current)

³ Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University