



A 型肝炎臨床處置及預防

林冠吟¹ 洪健清^{2,3}

¹ 台大醫院金山分院 感染科

² 台大醫院 內科部感染科

³ 台大醫學院 寄生蟲學科

摘要

急性 A 型肝炎為感染 A 型肝炎病毒後所造成之肝臟發炎症狀，藉由糞口感染作為傳播途徑，為食媒傳染疾病的重要病因之一。預防急性 A 型肝炎的有效措施，包含改善衛生條件、注重個人衛生與接種 A 型肝炎疫苗。現今經過實施 A 型肝炎預防措施後，許多國家已經由 A 型肝炎高感染密度轉變為低感染密度國家。然而，在低感染密度國家，由於缺乏對於 A 型肝炎病毒保護性抗體之易感受宿主增加，因此只要引入 A 型肝炎病毒於易感受族群中，仍有可能在高風險族群間造成群突發。近年來，流行病學證據顯示於亞洲、歐洲、美國等 A 型肝炎低感染密度地區，陸續傳出於高風險族群之間，急性 A 型肝炎的群突發感染疫情。台灣自 2015 年 6 月起，更經歷了大規模超過 1400 多位急性 A 型肝炎通報案例的群突發疫情，因此鼓勵疫苗注射，以減少 A 型肝炎感染傳播，是一件刻不容緩的事。接種 A 型肝炎疫苗後，於免疫健全者能產生極佳的血清保護性抗體與臨床預防效果；於免疫不全者，雖血清保護性抗體產生較緩慢，但在群突發之際也能達到良好的臨床預防效果。本文報告近年新興急性 A 型肝炎於高風險族群的疫情，並介紹 A 型肝炎傳播途徑及臨床症狀表現，以及提供 A 型肝炎疫苗的施打建議。

關鍵詞：A 型肝炎病毒 (Hepatitis A virus, HAV)

高風險族群 (At-risk population)

群突發 (Outbreak)

疫苗接種 (Vaccination)

血清反應 (Serologic response)

人類免疫缺乏病毒感染 (Human immunodeficiency virus, HIV)

前言

A 型肝炎 (Hepatitis A) 為一久遠年代便被認知發生於人類的疾病。自 1855 年開始，急性 A 型肝炎即被描述為一種造成黃疸的疾病；於 1973 年，首次於罹病人糞便內分離出 A 型肝炎

病毒 (hepatitis A virus, HAV)。A 型肝炎病毒為一種無套膜、單鏈核糖核酸 (RNA) 病毒，具有七種基因型。其對強酸、有機溶劑如酒精、熱相對穩定，需要在大於 85°C 加熱至少一分鐘才能完全去活化 A 型肝炎病毒；但其對氯及福馬林敏感，因此環境清消可以含氯漂白水進行

消毒¹。由於 A 型肝炎發現的年代較早，已有有效的預防措施來降低急性 A 型肝炎的發生率，因此其重要性已逐漸被忽略。近年來新興的急性 A 型肝炎群突發 (outbreak)，卻再次提醒了我們 A 型肝炎的重要性，以及使我們重新認識此疾病的不同風貌。

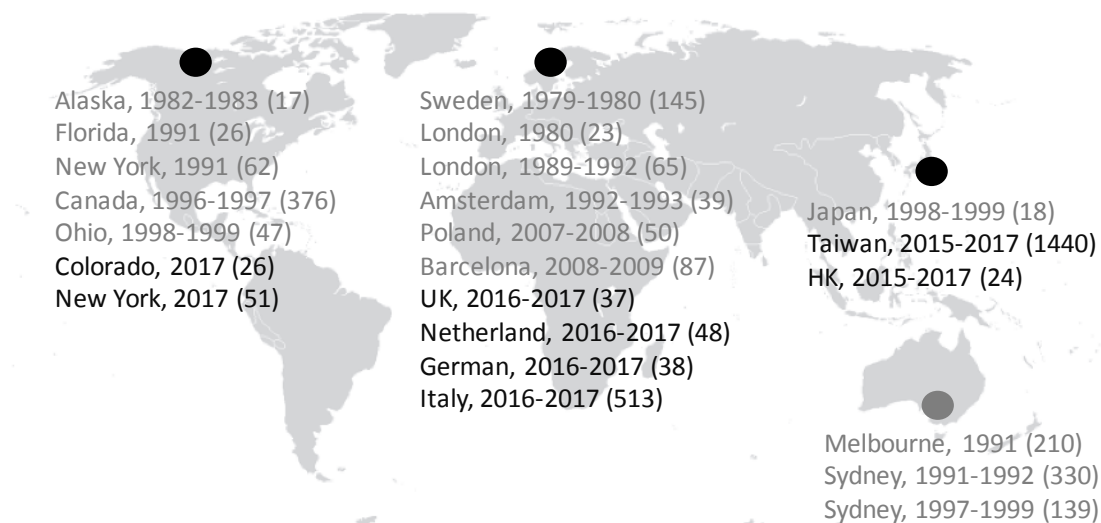
傳播途徑與流行病學

A 型肝炎病毒係藉由糞口傳染 (fecal-oral transmission) 作為其傳播途徑，因此為食媒性疾病的主要病因。其糞口傳播途徑可藉由改善環境及個人衛生條件而預防。此外，A 型肝炎疫苗 (HAV vaccine) 於 1990 年代上市，其所提供之抗體保護力能進一步提供預防效果。在 2010 年的世界統計資料指出，共有 13.7 百萬的 A 型肝炎病例發生，並造成 28,000 的死亡病例²。然而在 2015 年的世界統計資料則指出，A 型肝炎病例已逐年減少，降低至造成 11,000 的死亡病例³。經過改善衛生與施打 A 型肝炎疫苗的預防措施後，許多國家都已從 A 型肝炎的高感染密度 (high endemicity) 轉為低感染密度 (low endemicity) 國家。於高感染密度國家，病患多於孩童時代便已感染過 A 型肝炎；隨著感染密度逐漸降低，由於較不易感染 A 型肝炎，因此罹患 A 型肝炎的病患年齡層會逐漸上升。於低感染密度國家，感染 A 型肝炎的機會更少，

因此罹病病患則多為感染高風險族群 (at-risk population)⁴。

台灣早年由於衛生環境欠佳，因此亦曾為 A 型肝炎盛行地區。台灣自 1980 年代起，公共衛生提倡對於改善飲食及環境清潔的策略；而自 1990 年代起，於山地鄉及其鄰近城鎮推動孩童之 A 型肝炎疫苗施打。經過預防措施的執行後，流行病學調查顯示出台灣已轉為 A 型肝炎的低感染密度國家^{5,6}。然而在低感染密度國家，由於對於 A 型肝炎病毒不具抗體保護力的易感受宿主 (susceptible host) 增加，因此只要引入 A 型肝炎病毒於易感受宿主之間，便有可能在高風險族群之間造成群突發。這些高風險族群包含，前往 A 型肝炎盛行地區旅遊或工作者、食用受 A 型肝炎病毒污染的食物者、與感染者密切接觸者 (特別是肛吻、肛交、口交等接觸)、使用受到污染針劑娛樂性物質的藥癮者等⁴。

過去被報導的急性 A 型肝炎群突發，多為受病毒污染食物所引起。然而自 1980 年起，已陸續於亞太及歐美地區，有研究報告關於男男間性行為者以及藥癮者之間急性 A 型肝炎的群突發疫情 (如附圖一)⁷。自 2015 年，於亞太地區、歐洲數國、美國紐約等，接連報導男男間性行為者之間急性 A 型肝炎的群突發；2017 年，於美國加州聖地牙哥更爆發於遊民與藥癮



圖一：世界各國於男男間性行為者之間，急性 A 型肝炎的群突發疫情 (國家/城市，年份，通報病例數 [台灣統計至 2017 年 9 月])。

者之間大規模的急性 A 型肝炎疫情^{8,9}。台灣則是自 2015 年 6 月起，經歷了大規模、超過 1400 多位急性 A 型肝炎通報病例的群突發 (如附圖二)；通報病例中，男性病患比例為 90%，合併愛滋病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染的病患比例則為 44%^{10,11}。另外，近來發生於荷蘭的急性 A 型肝炎群突發，亦發現其流行病毒株與台灣此波群突發之流行病毒株具高度相似性，這暗示了透過頻繁的國際交流，會更增加 A 型肝炎病毒相互傳播的機會¹²。

臨床表現症狀

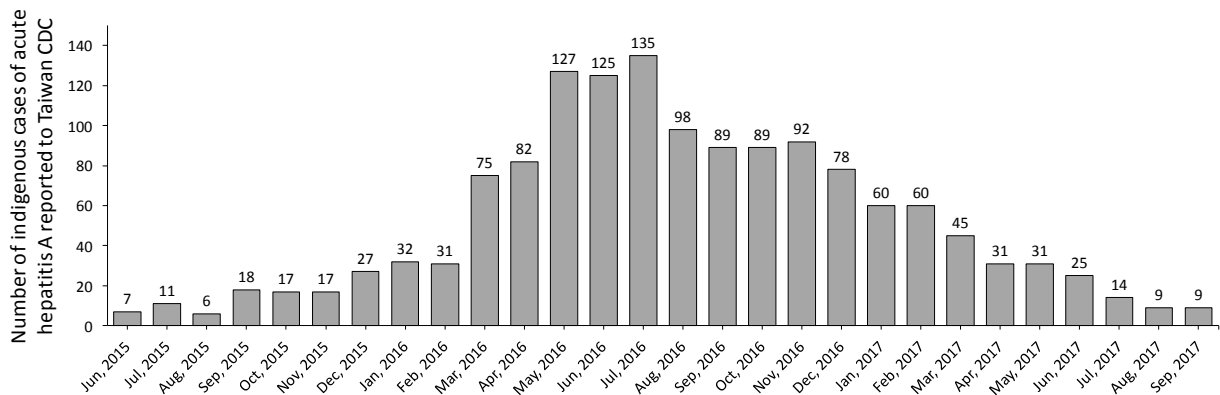
感染 A 型肝炎病毒後，其潛伏期為 15 至 50 天。在發生臨床症狀的前 2 週就會在病患糞便與血液中存在大量 A 型肝炎病毒，此時即已有傳染性；此傳染力會持續至黃疸出現後 8 天。感染者有可能無臨床症狀，但大部份有輕微症狀；有少數案例會發生猛爆性肝炎，但死亡率低，在大於 40 歲以上者死亡率為 1.1%。急性 A 型肝炎常見症狀包含，發燒、噁心嘔吐、食慾不振、疲倦、上腹疼痛、腹瀉、黃疸、肝脾腫大等 (如附表一)。臨床症狀約在第 3 個禮拜會好轉，近乎所有病人於 6 個月內會完全痊癒，且沒有慢性帶原狀態。急性 A 型肝炎於成人所引起的症狀較為嚴重；在小於 5 歲的孩童出現黃疸的機會為 7%，但在 18 歲以上的成人出現黃疸的機會則高達 85%。目前 A 型肝炎並沒有特殊治療藥物，均以一般支持性療法，大部份便會自然痊癒。感染 A 型肝炎時，

可以急性期所產生之 A 型肝炎 IgM 抗體 (anti-HAV IgM) 協助診斷；感染痊癒後，則會產生持續終生的保護性 A 型肝炎 IgG 抗體 (anti-HAV IgG)¹。

免疫不全患者如愛滋病毒感染，相較於未感染者，於感染 A 型肝炎後，其 A 型肝炎病毒量較高，且病毒存在於糞便與血液中的時間較長，因此會增加傳染力¹³。在台灣 2015 年後發生的急性 A 型肝炎群突發疫情，一項國內觀察性研究則指出，有較高比例的病患會發生黃疸、茶色尿液、以及 A 型肝炎復發¹⁴。但於免疫不全患者感染 A 型肝炎後，臨床症狀是否有別於免疫健全者，目前仍不明確。

表一：急性 A 型肝炎之相關症狀與徵兆

症狀 (symptoms)	發生比率
無症狀	14%
發燒	48-87%
噁心 / 嘔吐	56-88%
食慾不振	66-96%
疲倦	49-80%
上腹疼痛	43-82%
腹瀉	8-23%
徵兆 (signs)	
黃疸	24-99%
肝臟腫大	7-78%
脾臟腫大	18-30%



圖二：台灣自 2015 年 6 月起之急性 A 型肝炎群突發疫情趨勢。

預防疫苗接種

在低感染密度國家，由於對於 A 型肝炎病毒不具抗體保護力的易感受宿主增加，因此需要接種 A 型肝炎疫苗，以增加群體免疫力 (herd immunity)。過去的數理模型研究指出，在男男間性行為者，需要達到 70% 以上的群體具有免疫力，才能完全遏止群突發的發生¹⁵。然而，近來一項國內血清學調查指出，於 2012 至 2016 年間收納的愛滋感染者，僅有 21% 的群體具有保護性 A 型肝炎 IgG 抗體¹⁶。台灣與美國之預防接種諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 皆有對於高風險族群的接種建議 (如附表二)¹⁷，但過去由於對於 A 型肝炎的忽略，導致於疫苗接種涵蓋率 (vaccine coverage) 普遍不高¹⁸。

A 型肝炎疫苗能產生極佳的血清保護性抗體與臨床預防效果。目前國內核准上市的不活化 A 型肝炎疫苗包含 Havrix® 與 Vaqta® 兩種；其適合接種年齡為出生滿 12 個月以上，接種時程皆為 2 劑，間隔至少 6 個月。A 型肝炎疫苗接種後有至少 95% 能產生保護性抗體的血清反應 (serologic response)，94-100% 的疫苗臨床保護力 (vaccine effectiveness)，以及維持至少 20 年的保護力^{1,10}。然而，免疫不全患者如愛滋病毒感染者，其接種後的血清反應約僅有 49% 至 94%，相較於未感染者明顯較差。過去的臨床研究嘗試針對免疫功能不佳者，於第 0, 1, 6 個月施打 3 劑 A 型肝炎疫苗，其能產生較高的抗體效價以及維持較長期的免疫力^{7,19}。

因應台灣自 2015 至 2017 年爆發之急性 A 型肝炎疫情，除了醫院鼓勵高風險族群施打 A 型肝炎疫苗外，疾病管制署也提供公費疫苗於

以下對象：(1) 國內設籍山地鄉、9 個鄰近山地鄉 (高感染風險之平地地區) 及金馬地區兒童 (2 劑公費疫苗)；(2) 急性病毒性 A 型肝炎確定病例接觸者 (家庭成員、同住者、性伴侶等)，其於 1971 年 (含) 以前出生未具 A 型肝炎 IgG 抗體者或 1972 年 (含) 以後出生且年齡在出生 12 個月以上 (1 劑公費疫苗)；(3) 1977 年 1 月 1 日 (含) 以後出生確診愛滋病毒感染或新確診梅毒、淋病者，以及 1977 年 1 月 1 日以前出生且 A 型肝炎 IgG 抗體陰性之愛滋病毒感染者 (1 劑公費疫苗)。由於完成 2 劑 A 型肝炎疫苗施打後才能確保長期免疫力，且免疫不全患者若僅接種 1 劑 A 型肝炎疫苗所能產生的血清反應較差，因此仍需繼續鼓勵民眾完成 2 劑 A 型肝炎疫苗施打，以預防 A 型肝炎感染¹⁰。

隨著 A 型肝炎疫苗之鼓勵施打，台灣此次急性 A 型肝炎疫情逐漸趨緩 (如附圖二)。雖然免疫不全患者其接種後的血清反應較差，但在近期針對此次疫情之國內觀察性研究發現，A 型肝炎疫苗於免疫不全患者如愛滋病毒感染者之臨床保護力仍高達 96%，突顯出接種 A 型肝炎疫苗於免疫不全患者的重要性²⁰。

結語

A 型肝炎可經糞口途徑藉由食物或密切接觸傳播，症狀大部份輕微但少數案例會引起猛爆性肝炎。由於隨著衛生條件改善，A 型肝炎發生率減少，會使得不具保護性抗體之易感宿主增加，並以不同的傳染途徑出現，造成高風險族群間之群突發。因此，需建議高風險族群施打 A 型肝炎疫苗，以獲得足夠免疫力預防 A 型肝炎感染及群突發。

表二：台灣與美國之預防接種諮詢委員會建議接種 A 型肝炎疫苗之對象

台灣	美國
<ol style="list-style-type: none"> 1. 前往 A 型肝炎流行地區 (例如非洲、南美洲、中國大陸、東南亞及南亞地區等) 旅遊或工作者等。 2. 特殊職業如廚師及餐飲食品從業人員、醫療照護者、嬰幼兒保育工作者。 3. 患有慢性肝病、血友病、曾經移植肝臟的病人、靜脈藥癮者、男男間性行為者。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 男男間性行為者、藥毒癮者。 2. 從事 A 型肝炎病毒研究人員。 3. 患有慢性肝病、血友病者。 4. 前往 A 型肝炎流行地區旅遊或工作者。 5. 預期與自 A 型肝炎流行地區之被領養者有密切接觸者。

參考文獻

1. Averhoff F, Khudyakov Y, Bell BP. Hepatitis A virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Co. 2015; 2095-112.
2. Havelaar AH, Kirk MD, Torgerson PR, et al. World Health Organization global estimates and regional comparisons of the burden of foodborne disease in 2010. *PLoS Med* 2015; 12: e1001923.
3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211-59.
4. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 488-96.
5. Su SB, Lin CY, Sheu MJ, et al. Decrease in seroprevalence of hepatitis A after the implementation of nationwide disposable tableware use in Taiwan. *BMC Public Health* 2010; 10: 719.
6. Tsou TP, Liu CC, Huang JJ, et al. Change in hepatitis A epidemiology after vaccinating high risk children in Taiwan, 1995-2008. *Vaccine* 2011; 29: 2956-61.
7. Lin KY, Chen GJ, Lee YL, et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3589-606.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – third update, 28 June 2017. 2017. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex>. Accessed on 1 December, 2017.
9. Kuschel M. Hepatitis A outbreak in California-addressing the root cause. *N Engl J Med* 2017. doi: 10.1056/NEJMp1714134.
10. 謝瑩蓉、邱珠敏、周玉民、楊靖慧。愛滋病毒感染者合併感染 A 型肝炎之流行病學與防治策略。愛之關懷 2017; 101: 26-33.
11. Chen GJ, Lin KY, Hung CC, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men in a country of low endemicity of hepatitis A infection. *J Infect Dis* 2017; 215: 1339-40.
12. Freidl GS, Sonder GJ, Bovee LP, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* 2017; 22: pii: 30468.
13. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 379-85.
14. Chen NY, Liu ZH, Shie SS, et al. Clinical characteristics of acute hepatitis A outbreak in Taiwan, 2015-2016: observations from a tertiary medical center. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 441.
15. Regan DG, Wood JG, Benevent C, et al. Estimating the critical immunity threshold for preventing hepatitis A outbreaks in men who have sex with men. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 1528-37.
16. Lee YL, Lin KY, Cheng CY, et al. Evolution of hepatitis A virus seroprevalence among HIV-positive adults in Taiwan. *PLoS One* 2017; 12: e0186338.
17. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2012. *Ann Intern Med* 2012; 156: 211-7.
18. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: impact of HAV vaccination. *Liver Int* 2017. doi:10.1111/liv.13468.
19. Tseng YT, Chang SY, Liu WC, et al. Comparative effectiveness of two doses versus three doses of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected men who have sex with men. *Hepatology* 2013; 57: 1734-41.
20. Lin KY, Hsieh SM, Sun HY, et al. Serologic responses and effectiveness of hepatitis A vaccination among HIV-positive individuals during the outbreak of acute hepatitis A. *Hepatology* 2018. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/hep.29780.

Hepatitis A Virus Infection and Vaccination

Kuan-Yin Lin¹, and Chien-Ching Hung^{2,3}

*¹Department of Medicine, National Taiwan University Hospital Jin-Shan Branch,
New Taipei City, Taiwan;*

*²Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and
National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan;*

³Department of Parasitology, National Taiwan University College of Medicine

Hepatitis A is an acute inflammatory condition of the liver caused by hepatitis A virus (HAV), which is transmitted fecal-orally and has been one of the major etiologies of foodborne diseases. The effective prevention strategies, including improvement of sanitation and personal hygiene and HAV vaccination, have shifted several countries from high HAV endemicity to low endemicity. However, any introduction of HAV into the susceptible populations may potentially cause outbreaks, especially in those with risky behaviors. Since 2015, outbreaks of HAV infection have been occurring among at-risk populations in Asia-Pacific region, the United States, and several European countries. Moreover, a large-scale outbreak with more than 1400 indigenous cases of acute hepatitis A has occurred in Taiwan since June 2015. While HAV vaccination is highly immunogenic and effective in the general population, suboptimal serologic response to HAV vaccination in individuals with moderate to severe immunodeficiency has been shown in several studies. Despite the suboptimal serologic response among immunodeficient individuals, HAV vaccination was highly effective in preventing acute HAV infection among HIV-positive patients during the outbreak in Taiwan. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 68-73)