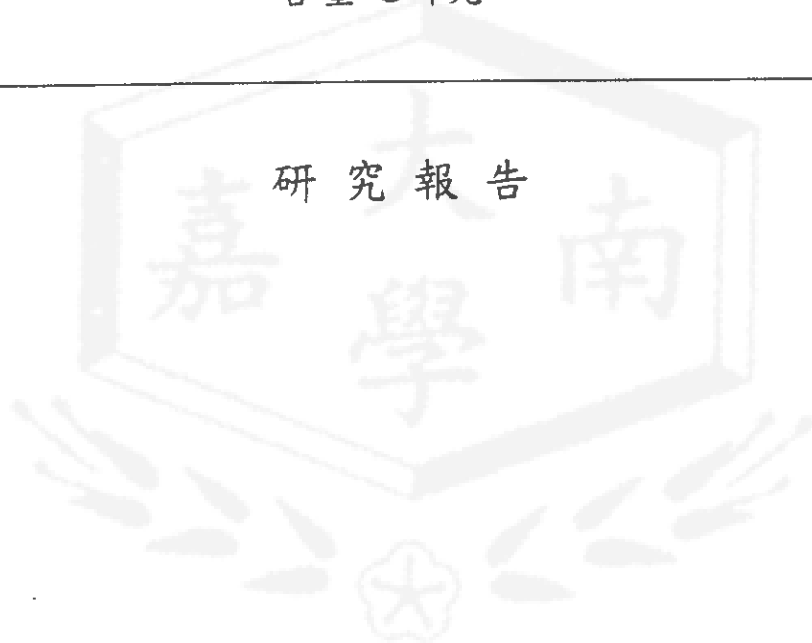


計畫編號：DOH92-DC-1021

行政院衛生署疾病管制局九十二年度科技研究發展計畫

台灣大專生接受四劑日本腦炎疫苗後產生的病毒中和抗體

含量之研究



執行機構：嘉南藥理科技大學

計畫主持人：邱淑媛

研究人員：邱淑媛、陳志瑋

執行期間：92年1月1日至92年12月31日

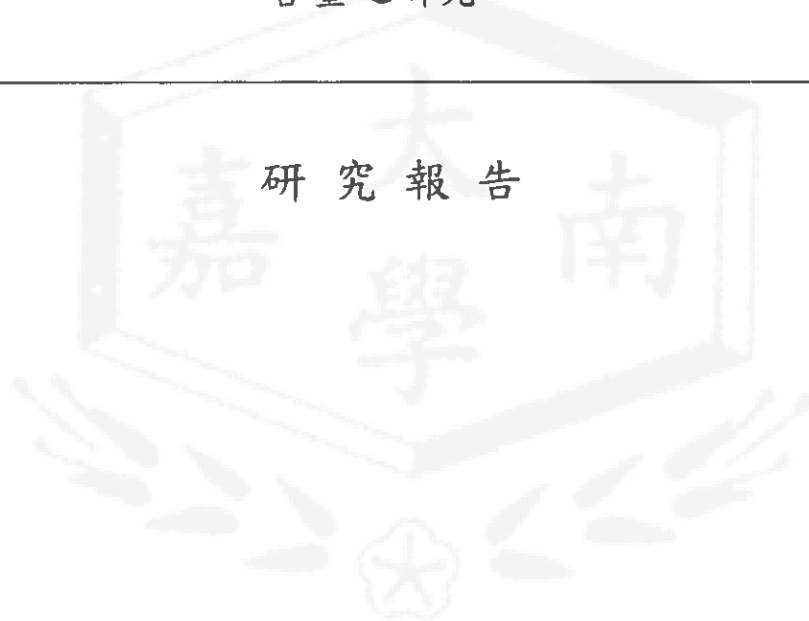
\*本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見\*

計畫編號：DOH92-DC-1021

行政院衛生署疾病管制局九十二年度科技研究發展計畫

台灣大專生接受四劑日本腦炎疫苗後產生的病毒中和抗體

含量之研究



執行機構：嘉南藥理科技大學

計畫主持人：邱淑媛

研究人員：邱淑媛、陳志瑋

執行期間：92年1月1日至92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

封面.....	1
目錄.....	2
圖次.....	3
表次.....	4
壹、中文摘要.....	5
貳、英文摘要.....	6
參、報告內容	
(一) 前言.....	8
(二) 材料與方法.....	9
(三) 結果.....	12
(四) 討論.....	15
(五) 結論與建議.....	16
(六) 參考文獻.....	17
(七) 附圖.....	19
(八) 附表.....	22
(九) 附件.....	33

## 圖 次

- 圖一 四地區受試者 Nakayama 株與 Beijing 株中和抗體效價之關係....19
- 圖二 受試者疫苗株與異株病毒中和抗體效價之關係.....20
- 圖三 感染季節前後受試者對三株 JE 病毒中和抗體強度的比較.....21



## 表 次

表一、四地區受試者對不同 JE 病毒之中和抗體陽性率比較.....	22
表二、Nakayama 抗體陽性者對野生株 JE 病毒之中和抗體陽性率.....	23
表三、四地區受試者對不同 JE 病毒株之中和抗體幾何平均效價.....	24
表四、受試者對四株 JE 病毒中和抗體之平均效價分布.....	25
表五、進行統計分析的問卷基本資料.....	25
表六、以平均效價當作二元變項之相關性檢定結果.....	29
表七、以抗體有無分群後各群與變項之相關性檢定.....	30
表八、流行季節前後似地區受試者對 Nakayama 株中和抗體陽性率.....	31
表九、流行季節前後受試者對不同 JE 病毒中和抗體陽性率比較.....	32

## 中文摘要

日本腦炎是台灣地區重要的病毒性腦炎之一，每年的五至十月是流行季節。雖然預防接種普及使病例數明顯下降，但病例年齡卻逐漸提高至以10歲以上的青年或成年人為主。由於疫苗抗體有自然衰退現象，且可能因為自然感染不足的緣故，抗體陽性率最低的年齡層約為20~40歲，因此本研究乃以距離預防接種已有一段時間，但自然感染補強可能不足的大學生為對象，檢測對日本腦炎中和抗體的含量。

本研究根據日本腦炎病毒中和抗體盛行率與野外病毒株的分離情形，以台北市、苗栗縣、南投縣與台南縣等四地區大學生為目標族群，對相同對象於流行季節前後分別抽血，檢測對疫苗株與對近年分離野生株的中和抗體的效價。流行季前共有男性113名女性167名接受檢測，而流行季後則分別回收男性73與女性138名樣本。

以溶斑減少中和抗體試驗進行檢測，採用溶斑減少70%以上為抗體陽性判定標準，結果顯示大學生日本腦炎中和抗體：(1)對疫苗株的陽性率與幾何平均效價均較對野生株高，(2)不同居住地區個體之抗體陽性率在統計上有顯著差異，但在具有抗體的個體中，抗體強度差異與居住地區無關，(3)在感染季節後未發現效價提昇達四倍的受試者。

本研究結果顯示日本腦炎疫苗預防接種的影響力仍及於大學階段。然而推測由於個體的接種經驗，致使對Nakayama疫苗株的中和抗體效價遠高於對野生株的中和抗體效價。在評估該年齡層大學生是否具備中和野生株病毒的抗體時，亦宜考慮以北京株進行。

**關鍵詞：**日本腦炎、中和抗體、溶斑減少中和抗體試驗

## 英文摘要

Japanese encephalitis (JE) is an important encephalitis in Taiwan. The endemic season is from May through October. It is caused by a flavivirus. In Taiwan, the major amplification host of JE is pig. It is transmitted from animal to human via mosquito bite. Many factors were known to affect the protection efficacy of one's neutralizing antibodies. Among these factors, sufficient number of vaccination, time after the latest immunization, antigenic heterogeneity and the frequency of natural infection are of the most important.

Because of the mass vaccination program starting from 1968 in Taiwan, in the past 30 years dominant population of JE confirmed case has gradually shifted from children to those more than 10 years old. Recently, the lowest positive rate of neutralizing antibody was observed among people of 20-40 years old. Therefore, the capability of college students to neutralize JE virus became one of the most concern topics in public health.

This project was conduct to compare positive rates and titers of neutralizing antibodies against one JE vaccine strain (Nakayama) and two JE wild strains (CJN and TN207) among college students. Antibodies titers before and after prevalence season were also compared. Four residential areas in this study were selected according to the prevalence of JE in pig. One hundred and thirteen male and 167 female volunteers were enrolled in this study. All are college students of 19~22 years old. After prevalence season, blood samples of 73 male and 138 female among these volunteers were collected.

Titers of antibodies in blood samples before and after prevalence season

were analyzed by plaque reduction neutralization test (PRNT), with 70% of plaque reduction as the criteria of seropositivity. Seropositive rates against Nakayama strain were higher than that against two wild JE strains. Seropositive rates among different residential areas were significantly differed. However, titers of neutralizing antibodies were found not different among the residential regions. Four times of booster in neutralizing titer were not observed after the prevalence season.

The results indicated that the protections of 4-doses vaccination in college students born in 1981~1984 were still observed. However, their immune responses against vaccine strain were significantly stronger than that against wild JE strains. It might be better on consider of using another JE strain — Beijing, to evaluate the efficacy of neutralizing antibodies against wild JE strain for these people.

**Key words:** Japanese encephalitis, Neutralizing antibodies, Plaque reduction neutralization test (PRNT)



## 前 言

日本腦炎是台灣地區重要的病毒性腦炎之一，每年的五至十月是流行季節，病原為黃質病毒屬的 RNA 病毒，在自然界中由蚊子傳播，不會在人與人之間傳染。豬是台灣地區過去重要的增幅宿主。

預防接種可以有效地降低日本腦炎的發生率。台灣地區自民國 57 年開始實施預防接種之後日本腦炎之發病率明顯下降，但發病年齡層卻逐漸提高 [1,2]，以近幾年為例，20~29 歲間的確定病例數約佔三分之一（衛生署統計資料）。

抗體的衰退是影響日本腦炎免疫狀態的一項重要因子。日本估計學童預防接種後抗體陽性率可維持 3~5 年，而抗體的量在 3 年間會減為原來的 1/2~1/3 [3]。美國對接種三劑中山株疫苗的軍人調查，發現有抗體效價衰退的現象，但由抗體陽性率卻看不出來 [4]。國內在 1989~1991 年之調查發現抗體陽性率隨接種後的時間增長而降低，由小學生 48.74%，國中生 38.03%，專科生 33.84%至大學生降為 28.83% [5]。亦有研究指出接種兩劑疫苗之效率約為 80%，但隔年即降為 59%，若接種三劑疫苗，在 10 年之內效率平均為 80% [2]。2000 年的研究指出日本腦炎高危險地區居民的中和抗體陽性率在 40 歲以下隨年齡增加而減少 [6]。

在未接受預防接種的族群中觀察到抗體效價隨年齡層提高而增加 [6-9]，在未接種疫苗的學童中可發現抗體陽轉 [10]，均顯示自然感染可提高個體免疫力。自然感染發生的機率在泰國的經驗約為 47:1 [11]。

異株病毒間的抗原差異是另一個可能影響免疫效果的因子。日本早於 1989 年起已全面改用北京株疫苗 [3]。國內也有許多相關的研究，例如有學者認為北京株較中山株疫苗更適合幼兒之接種 [12]。接種北京株疫苗的幼兒，不論抗體陽性率，或抗體幾何平均效價均較中山株強，且有較強的野生病毒株中和能力 [10]。學童即使對中山株中和抗體具有高效價也不一定中和野外株 [13]。自然感染的族群對中山株具有中和能力，但由中山株誘發的抗體對野外病毒的中和能力卻不理想 [7]。接種三劑北京株疫苗的 3~6 歲兒童中和抗體陽性率明顯較接種三劑中山株高 [9]。泰國有研究指出接種三劑北京株或中山株疫苗後，對同株病毒的中和抗體陽性率雖然均可達 100%，但幾何平均效價仍以北京株較高 [14]。

由於影響日本腦炎中和抗體的因子很多，20~40 歲間的成人中和抗體的陽性率又較低，本研究乃以居住於不同日本腦炎盛行率地區的大學生為對象，檢測日本腦炎中和抗體的含量，以野外病毒株評估中和抗體之保護力，並比較感染季節前後中和抗體之變化，以作為日本腦炎疫苗政策的參考。

## 材料與方法

### 一、研究對象

本研究以 19-22 歲居住於台北市、苗栗縣、南投縣與台南縣的大學生為研究對象。選擇 19-22 歲的理由為 (1) 依據預防接種時程，該年齡層應接受過四劑日本腦炎預防接種，(2) 疫苗抗體的衰退，大學生距離最後一

次預防接種的時間已有 12 年以上。選擇大學生的理由是大學生暴露於自然感染的機會可能較同年齡層其他人低。選擇苗栗縣與南投縣，則是依據 Chang 等人[15]依據動物宿主（豬）的日本腦炎中和抗體存在的情形--苗栗縣為日本腦炎盛行率高（盛行率 71%）之地區，南投縣則為日本腦炎盛行率低（盛行率 49%）之地區。台北市為城市對照組。台南縣為鄉村對照組暨測試用之野生病毒 TN207 分離地。

## 二、抽血

公開徵求受試者後，自願參加人員於 92 年 2 月 24 日至 3 月 31 日與 9 月 22 日至 10 月 3 日，分別進行流行季節前與流行季節後的採血。血液 3mL 於室溫下凝血一小時，以 3,000 rpm 轉速離心 10 分鐘，收集血清，-80°C 保存。

## 三、中和抗體測定

以溶斑減少中和抗體試驗法(plaque reduction neutralization test, PRNT) 進行中和抗體效價測定。測定前兩天先將 BHK-21 細胞懸浮為  $5 \times 10^6/\text{mL}$  濃度，置於 12 孔細胞培養盤中，以含有 10%胎牛血清與 1%抗生素之 MEM 培養基於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下培養。受測血清先於 56°C 去補體 30 分鐘，再於 96 孔盤中以含有 5%胎牛血清之 PBS 做 10、20、40、80、160、320 倍（或視需要再提高倍數）稀釋。以含有 5%胎牛血清之 PBS 做 negative control，以已知抗體效價之血清做 positive control。將稀釋之血清或控制組與日本腦炎病毒做 1:1 的混合進行中和反應，再將病毒與血清混合液加入兩天前預先培養於 12 孔盤之 BHK-21 細胞上進行吸附，每個濃度的稀釋血清做 2 重複。經病毒吸附之 BHK-21 細胞以含有 1%甲基纖維素、2%胎牛血清與 1%抗生素之 MEM 培養基培養 72 小時，以結晶紫染色，計算溶

斑數目。感染季節前後抗體效價有改變者，將前後的血清再以成對的方式重新確認效價。

#### 四、日本腦炎病毒

1. Nakayama：疫苗株
2. Beijing-1：疫苗株
3. CJN：野生株（1998年，人腦，台北）
4. TN207：野生株（2000年，蚊子，台南）[16]

#### 五、抗體陽性率與幾何平均效價

抗體陽性：以溶斑數目減少 70%為中和抗體陽性之判斷標準。若 10 倍稀釋之血清不呈陽性則當作陰性，效價記為 1。

抗體幾何平均效價 (Geometric mean titer, GMT)：將血清呈陽性反應之最高稀釋倍數視為該樣品之抗體效價 ( $10\times \sim 20480\times$ )，個別樣品的抗體效價先取對數值，進行平均後再取指數即為幾何平均效價。

#### 六、問卷訪視

問卷內容如附件。

#### 七、統計分析

將問卷所回收的資料以電腦登錄存檔之後，以 Chi-square test 或 Exact test 進行抗體效價或抗體陽性率與變項之相關性檢定。P 值小於 0.05 時視為在統計上有顯著的差異。變項有：性別、居住地區、居住環境、個人生活習慣、旅遊史、疾病史等。

## 結 果

### 採血與問卷調查

流行季前共有男性 113 名女性 167 名接受檢測，而流行季後則分別回收男性 73 與女性 138 名樣本。流行季節前後各地區與性別接受抽血檢測的人數示列於相關的抗體結果的表中（參見表一與表八）。在問卷調查方面，只有基本資料中(1)[是否曾經施打日本腦炎疫苗]與(2)[最後一次施打疫苗是在何時]兩題問題在回答時有困難，受試者大多無法明確作答而僅表示「該打的疫苗都有打」，因此在後續統計時排除問卷上的這兩個問題。

### 日本腦炎中和抗體陽性率

92 年 3 月所採的血進行溶斑減少中和試驗法檢測抗體效價，以 1:10 稀釋且溶斑數目減少 70%以上作為陽性的標準，對疫苗株 Nakayama 與兩株野生株 CJN 及 TN207 的抗體陽性率示如表一。四個地區的抗體陽性率，三株測試病毒均以南投地區最高。平均而言受試者對 Nakayama 株的抗體陽性率平均為 70.71%，明顯高於對野生株 CJN 的 36.78%，亦高於對 2000 年蚊子分離株 TN207 的 27.14%。

在具有 Nakayama 抗體者中，有 56.8%可中和野生株其中的一株，有 51.3%具有 CJN 抗體，有 38.1%具有 TN207 抗體（表二）。換言之，有將近半數具有 Nakayama 抗體的人無法中和野生病毒。

### 日本腦炎中和抗體幾何平均效價

第一次採血的抗體幾何平均效價示如表三。Nakayama 株的抗體幾何平均效價遠高於其他兩株野生株。南投地區受試者對三株病毒的中和抗體幾何平均效價均高於其他三個地區，台南縣次之。

將 Nakayama 的抗體效價為橫軸，Beijing 株效價為縱軸作圖，結果示如圖一，四個地區受試者的 Nakayama 抗體強度均較 Beijing 抗體高，且以南投縣與台南縣這兩種抗體的強度較接近。

將 Nakayama 抗體陽性者之抗體強度對應 Beijing、CJN 與 TN207 抗體強度作圖（圖二 A），以及將 Beijing 株抗體陽性者的抗體強度對應 Nakayama、CJN 與 TN207 作圖（圖二 B），由斜率可知具有 Nakayama 抗體者中和其他三株病毒的趨勢相近；但具有 Beijing 株抗體者中和兩株野生株病毒的趨勢相近，然而卻與 Nakayama 株有明顯差異。不同地區受試者之北京株抗體對應其他三株的趨勢與圖二相近（數據未列）。

將受試者對 Nakayama、CJN、TN207 與 Beijing 等四株病毒中和抗體的效價取幾何平均當作個體抗體強度的指標，稱為[平均效價]。對四株病毒均無抗體時，平均效價記為  $10^0=1$ 。男性有 30%，女性有 25%不具任何抗體，另外約 40%抗體的平均效價小於 10。抗體效價大於 100 者男性佔 8% 女性佔 5.5%。在具有抗體的人當中，有 60%的人抗體平均效價在 10 以下，有 30%的人抗體平均效價在 10~100 之間（表四）。

### 影響日本腦炎中和抗體平均效價之因素

問卷基本資料示如表五。以前文所述的平均效價代表受試者抗體強度當作二元變項，在不控制其他變項的情況下以 Chi-square test 或 Exact test 檢定平均效價與變項之相關性，無變項顯著（表六），表示抗體的強度與各項因子均無關。將無抗體者刪除，以平均效價當作連續變項並將變項重新分類時，最佳選取模式為

$$\text{平均效價} = -447.17 + 183.44 \text{ 性別} + 207.38 \text{ 住屋型態} + 221.71 \text{ 河流}$$

$$-72.71 \text{ 叮咬頻率} + 195.77 \text{ 睡眠時被叮咬} + 316.05 \text{ 旅遊天數}$$

除了叮咬頻率之外其餘變項均顯著，然而此模式並無法解釋平均效價的大

部分差異。

將受試者重新以(1)不具備任何抗體、(2)具備兩株疫苗株中至少一株的抗體、(3)具備疫苗株抗體至少一株與野生株抗體至少一株，區分為三群，在不控制其他變項的情況下，以 Chi-square test 或 Exact test 進行群與其他類別變項之相關性檢定，顯著的變項為[居住地區]與[日間在屋內被叮咬] (表七)，顯示：是否具有抗體 (而不管抗體效價多高)，與居住地區及蚊蟲的叮咬有關。

由於抗體的有無與居住地區有顯著關係存在，將無抗體的資料移除後以模式

平均效價=居住地區+性別

，在調整性別後檢定居住地區對平均效價的影響是否顯著，結果發現居住地區 (p 值=0.1468)及性別(p 值=0.0697)都不顯著。即使將性別由模式中移除，以新模式

平均效價=居住地區

居住地區 (p 值=0.1865)對平均效價的影響仍舊不顯著，顯示：在有抗體的個體中，抗體的強度沒有地域上的差異。

### 感染季節前後日本腦炎病毒中和抗體的變化

在完成兩次檢測的 211 名受試者中，完全沒有人出現對任一株病毒抗體效價的四倍提高，但有效價兩倍提高，也有效價衰退者。四個地區流行季節後之 Nakayama 抗體陽性率除了南投地區外均有小幅提高 (表八)。對野生株 CJN 與 TN207 的陽性率也有提高，但對野生株 CJN 的抗體陽性率則下降 (表九)。若將感染季節後各株的抗體效價對感染季節前作圖，以斜率為依據，TN207 株的抗體量在感染季節前後呈現相當的趨勢，至於 Nakayama 與 CJN 株的抗體的趨勢則呈現下降。

## 討 論

本研究以溶斑減少 70%以上作為抗體陽性的判斷標準，大學生對 Nakayama 株的抗體陽性率仍可達 70%，若以 50%為標準陽性率可達 80%以上（數據未列）。雖然研究地區不同，比較吳 1998 年與曾 2000 年的 Nakayama 株抗體陽性率，與本研究受試者相當的年齡層人群在該研究當時的抗體陽性率分別為 77%（15~19 歲組）[17] 與 83.5%（10~20 歲組）[6] 相較，抗體陽性率相當，而較張與曾 1992 年的研究之大學或專科組的 28~33% [5] 提高很多，顯示接受四劑日本腦炎預防接種可提高抗體陽性率，即使是在最後一劑預防接種（小學一年級）之後至少 12 年期間仍有效。由圖二「具備 Nakayama 株抗體者對 Beijing 株與兩株野生株抗體的效價關係」及「具備 Beijing 株抗體者對 Nakayama 株與兩株野生株抗體的效價關係」兩圖相較，顯然 19~22 歲大學生對台灣早期使用之 Nakayama 株抗原仍有記憶，亦可佐證四劑疫苗接種之保護力。

本研究發現抗體陽性率與幾何平均效價之分布均與病毒在野外的盛行率不符，加上感染季節前後抗體效價之提昇不顯著，顯示大學生之自然感染不普遍。由於自然感染是累積性的，在一個感染季無法顯現出明顯的效價提昇這是合理的。

由於南投地區對 Nakayama 株及野生病毒的抗體陽性率與幾何平均效價均為最高，無法以野外日本腦炎的盛行率解釋，加上南投地區 Beijing 株與 Nakayama 株抗體效價相關性較高，指出幾種可能：(1)此二地區的受試者可能使用過 Beijing 株疫苗接種；(2)兩地因自然感染普遍提高了對 Beijing 株的辨識力。然而在分別將四個地區具有 Nakayama 株抗體與具有 Beijing 株抗體者的抗體對其他病毒的抗體效價仿照圖二作圖後（數據未



列)，並無法證明南投地區受試者曾經接種過北京株疫苗。在自然感染不普遍的前提下，應有其他因素造成南投（及台南）地區抗體較其他地區強。

受試者對於 Nakayama 病毒的中和反應遠高於對野生株及另一疫苗—Beijing 株的反應，且由於具有 Nakayama 抗體者有約一半的人無法中和試驗中使用的野生株病毒的任一株，顯示以 Nakayama 株的抗體效價預測個體是否能夠中和野生病毒，會有高估保護力的危險。若以效價 10 作為可中和野生株病毒的標準，在本研究的受試者中，Beijing 株抗體效價分別應達 32 與 69，才分別具有中和 CJN 與 TN207 的能力，而 Nakayama 株抗體效價則應分別達到 84 與 190。對本研究的受試者而言，Beijing 株抗體的強度較接近野生株的中和能力。

## 結論與建議

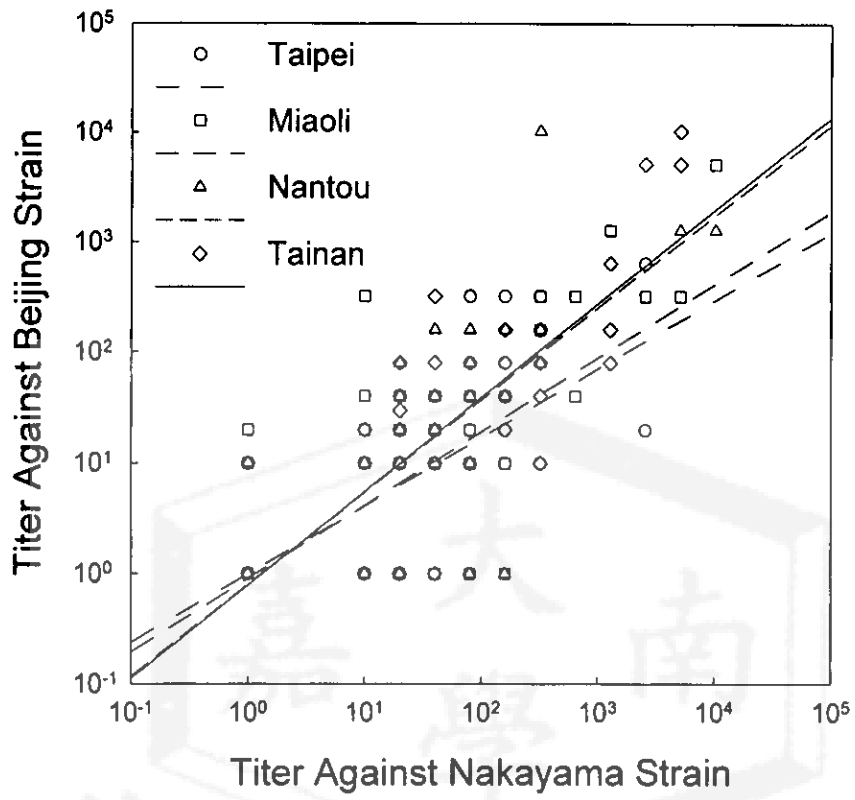
本研究可獲致以下結論：(1)日本腦炎疫苗預防接種的影響力及於大學階段；(2)大學生日本腦炎中和抗體陽性率及幾何平均效價，對疫苗株均較對野生株高；(3)是否具備抗體與居住地區有關，但個體的抗體的強度則與居住地區無關；(4)大學生的自然感染應該有，但不顯著，且與居住地區野外日本腦炎盛行率無關。

由於日本腦炎並非人群中相互傳染的疾病，且無抗體的個體可改變生活習慣與行為降低感染的機會，因此，不論細胞性免疫是否有助於預防感染，目前看來，追加第五劑疫苗似乎無迫切的需要。此外，由於大學生對 Nakayama 疫苗株的中和抗體效價遠高於對野生株的中和抗體效價。建議在評估該年齡層大學生是否具備中和野生株病毒的抗體時，可考慮以 Beijing 株進行。

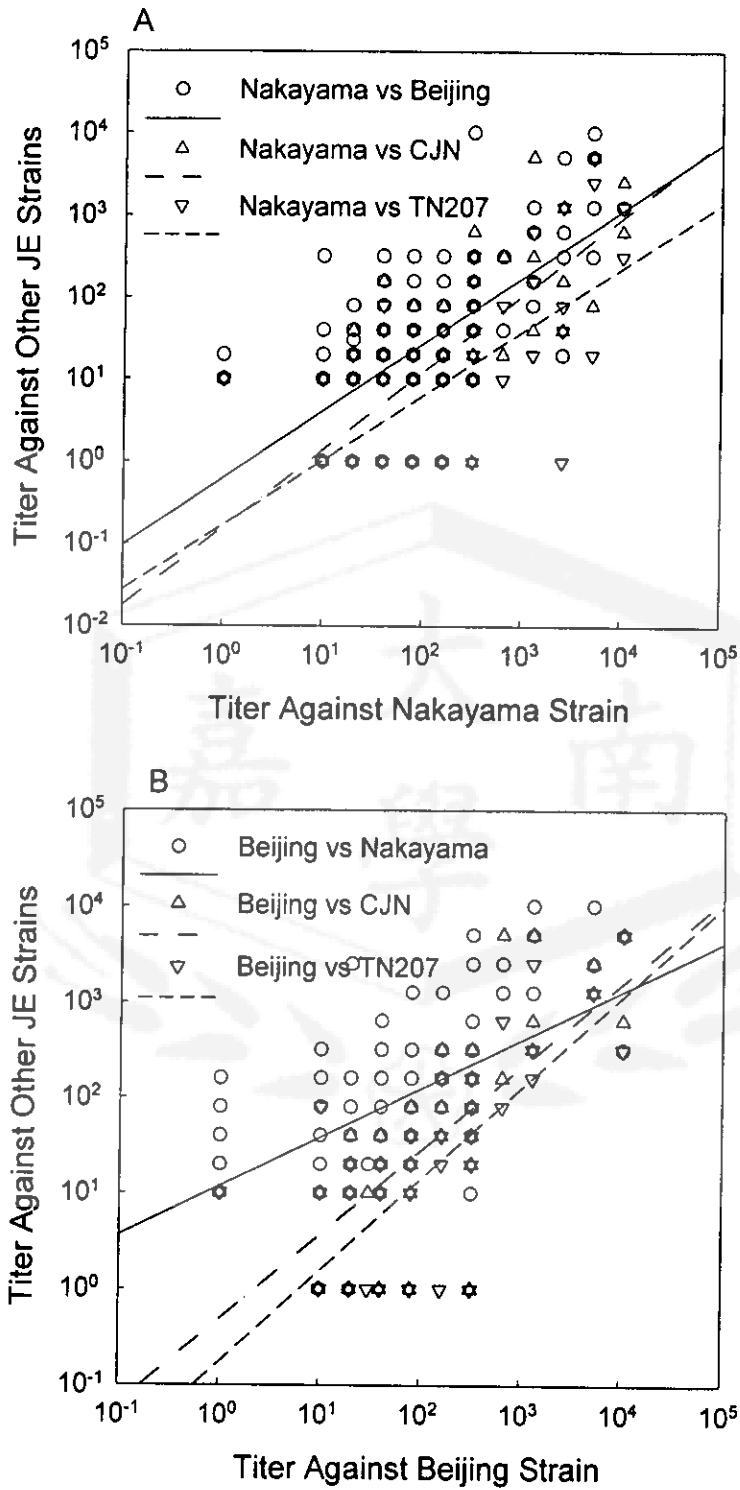
## 參考文獻

1. 黃柏榮、黃耀雄、吳炳輝、吳盈昌、陳國東。(1996)。日本腦炎病例後遺症調查報告。疫情報導 1996;12:35。
2. Wu YC, Huang YS, Chien LJ, Lin TL, Yueh YY, Tseng WL, Chang KJ, Wang GR: The epidemiology of Japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:78-84.
3. Kurane I, Takasaki T: Immunogenicity and protective efficacy of the current inactivated Japanese encephalitis vaccine against different Japanese encephalitis virus strains. *Vaccine* 2000;18(Suppl 2): 33-35.
4. Gambel JM, DeFraitas R, Hoke C, Jr Brown A, Sanchez J, Karabatsos N, Tsai T, Meschievitz C: Japanese encephalitis vaccine: persistence of antibody up to 3 years after a three-dosage primary series. *J Infect Dis* 1995;171: 1074.
5. 張國井、曾燦璋。台灣地區日本腦炎血清流行病學之研究 (1989 年 1 月~1991 年 12 月)。中華微免雜誌 1992;25:25-37.
6. 曾泓富。日本腦炎高危險地區居民血清流行病學研究及流行預測。行政院衛生署研究計劃報告 (DOH89-TD-1008)。2000。
7. Shyu WR, Wang YC, Chin C, Chen WJ: Assessment of neutralizing antibodies elicited by a vaccine (Nakayama) strain of Japanese encephalitis virus in Taiwan. *Epidemiol Infect* 1997;119:79-83.
8. 吳盈昌、林昌運、陳守堅、黃耀雄、樂怡雲、簡麗蓉。台灣地區日本腦炎病毒血清流行病學研究。行政院衛生署預防醫學研究所研究年報 1998;12:171-199。
9. 許麗卿、吳盈昌、林雪蓉、金傳春、何美鄉、盧志葑、許須美、陳國東、洪其璧。台灣北中南東四區山地和平鄉 3-6 歲兒童日本腦炎病毒感染的血清流行病學研究。中華微免雜誌 1997;30:194-206。

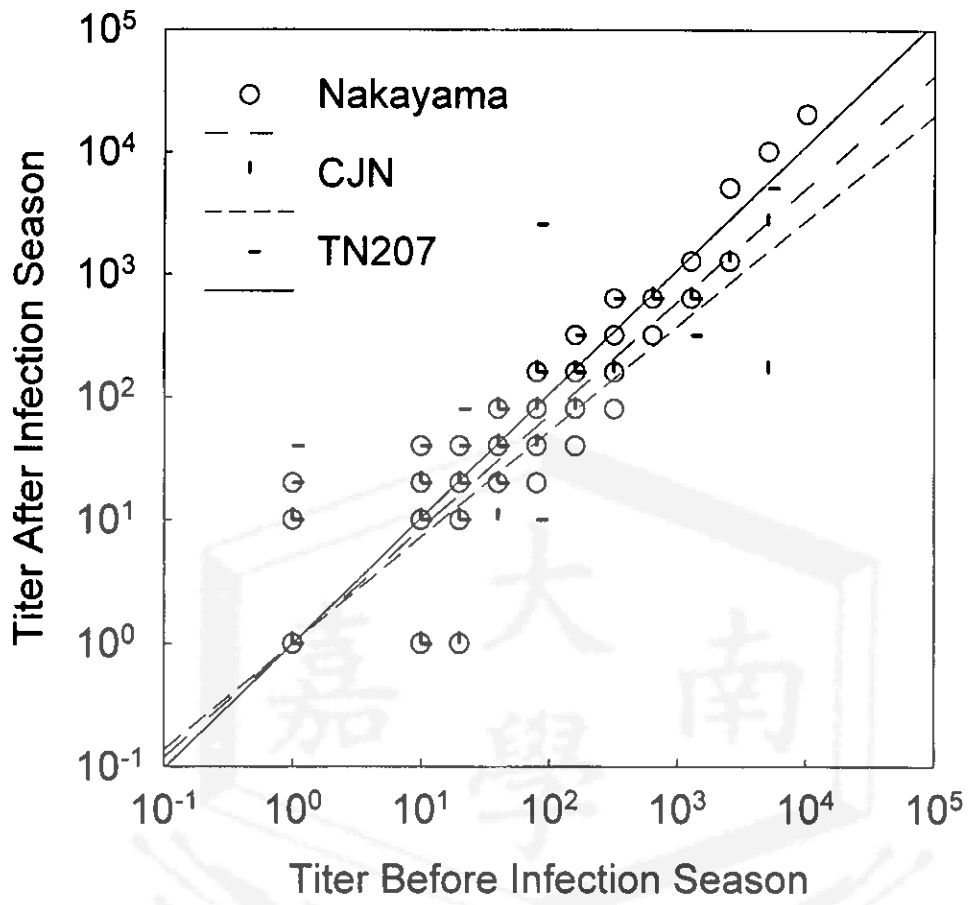
10. Ku CC, King CC, C. Y. Lin CY, Hsu HC, Chen LT, Yueh YY, Chang GJ: Homologous and heterologous neutralization antibody responses after immunization with Japanese encephalitis vaccine among Taiwan children. *J Virol* 1994;44:122-131.
11. Hoke CH, Nisalak A, Sangawhipa N, Jatanasen S, Laorakapongse T, Innis BL, Kotchasenne SO, Gingrich JB, Latendresse J, Fukai K, Burke DS: Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. *N Engl J Med* 1988;319:608-14.
12. 洪其璧、陳寶輝、林勝育等。日本腦炎預防接種與中和抗體反應之關係調查研究。行政院衛生署預防醫學研究所研究年報。1994;9:24-30。
13. 林上青。台灣地區不同生態環境國小學童與社區居民的日本腦炎病毒中和抗體血清流行病學研究。台灣大學公共衛生研究所碩士論文。1995。
14. Nimmannitya S, Hutamai S, Kalayanaroj S, Rojanasuphot S: A field study on Nakayama and Beijing strains of Japanese encephalitis vaccines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995;26:689-693.
15. Chang KJ: Seasonal prevalence of anti-Japanese encephalitis virus antibody in pigs in different regions of Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:12-16.
16. Liu JL: Phylogenetic analysis of Japanese encephalitis virus genome. Master Thesis, Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University. 2000.
17. 吳盈昌。台灣地區日本腦炎病毒血清流行病學研究。行政院衛生署研究計劃成果報告 (DOH87-TD-1012)。1998。



圖一 台北市、苗栗縣、南投縣與台南縣四地區 18-22 歲大學生 Nakayama 株與 Beijing 株中和抗體效價之關係



圖二 18-22 歲大學生疫苗株與異株病毒中和抗體效價之關係  
 (A) Nakayama 株抗體陽性者 (B) Beijing 株抗體陽性者



圖三 感染季節前後 18-22 歲大學生對 Nakayama、TN207 與 CJN 三株日本腦炎病毒中和抗體強度的比較

表一、台北市、苗栗縣、南投縣與台南縣四地區 18-22 歲大學生對不同日本腦炎病毒之中和抗體陽性率比較（抽血時間：民國 92 年 3 月）

地區	性別（樣本數）	中和抗體陽性率（%）		
		Nakayama	CJN	TN207
台北市	男性 (n=24)	62.50	33.33	16.67
	女性 (n=34)	70.59	29.41	17.65
	合計 (n=58)	67.24	31.03	17.24
苗栗縣	男性 (n=34)	73.53	26.47	26.47
	女性 (n=48)	66.67	29.17	16.67
	合計 (n=82)	69.51	28.05	20.73
南投縣	男性 (n=21)	80.95	52.38	52.38
	女性 (n=35)	77.14	57.14	37.14
	合計 (n=56)	78.57	55.36	42.86
台南縣	男性 (n=34)	61.76	29.41	26.48
	女性 (n=50)	74.00	42.00	32.00
	合計 (n=84)	69.05	36.90	29.76
總計	男性 (n=113)	69.02	33.63	29.20
	女性 (n=167)	71.86	38.92	25.75
	合計 (n=280)	70.71	36.78	27.14

表二、Nakayama 抗體呈陽性之 18-22 歲大學生對野生株日本腦炎病毒之中和抗體陽性率（抽血時間：民國 92 年 3 月）

地區	性別	中和抗體陽性率 (%)		
		CJN 或 TN207	CJN	TN207
台北市	男性	61.5	61.5	30.8
	女性	45.8	41.7	25.0
	合計	51.4	48.6	27.0
苗栗縣	男性	36.0	36.0	36.0
	女性	50.0	40.6	25.0
	合計	43.9	38.6	29.8
南投縣	男性	82.4	64.7	64.7
	女性	71.4	71.4	46.4
	合計	75.6	68.9	53.3
台南縣	男性	52.4	47.6	42.9
	女性	62.2	56.8	40.5
	合計	58.6	53.4	41.3
總計	男性	<b>55.3</b>	<b>50.0</b>	<b>43.7</b>
	女性	<b>57.9</b>	<b>52.9</b>	<b>34.7</b>
	合計	<b>56.8</b>	<b>51.3</b>	<b>38.1</b>



表三、台北市、苗栗縣、南投縣與台南縣四地區 18-22 歲大學生對不同日本腦炎病毒之中和抗體幾何平均效價 (抽血時間：民國 92 年 3 月)

地區	性別 (樣本數)	中和抗體幾何平均效價		
		Nakayama	CJN	TN207
台北市	男性 (n=24)	9.20	2.42	1.60
	女性 (n=34)	17.98	2.51	1.80
	合計 (n=58)	13.60	2.47	1.72
苗栗縣	男性 (n=34)	20.88	3.19	2.71
	女性 (n=48)	10.73	2.43	1.60
	合計 (n=82)	14.16	2.72	1.99
南投縣	男性 (n=21)	25.80	7.62	6.46
	女性 (n=35)	21.83	6.36	3.10
	合計 (n=56)	23.26	6.81	4.10
台南縣	男性 (n=34)	11.73	3.15	2.66
	女性 (n=50)	19.67	4.91	3.00
	合計 (n=84)	15.94	4.10	2.85
總計	男性 (n=113)	<b>15.34</b>	<b>3.52</b>	<b>2.83</b>
	女性 (n=167)	<b>16.58</b>	<b>3.70</b>	<b>2.27</b>
	合計 (n=280)	<b>16.07</b>	<b>3.62</b>	<b>2.48</b>

表四、18-22 歲大學生對四株日本腦炎病毒中和抗體之平均效價分布（抽  
血時間：民國 92 年 3 月）

平均效價	男性			女性		
	人數	百分率 A*	百分率 B*	人數	百分率 A*	百分率 B*
1	34	30.3	-	42	25.5	-
~10 <sup>1</sup>	46	41.1	59.0	73	44.5	59.8
~10 <sup>2</sup>	23	20.5	29.4	40	24.4	32.8
~10 <sup>3</sup>	6	5.4	7.7	6	3.7	4.9
>10 <sup>3</sup>	3	2.7	3.9	3	1.8	2.5
<b>總計</b>	<b>112</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>164</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

\*註：百分率 A 是以所有受試者為分母，百分率 B 是以平均效價 > 1  
者為分母

表五、進行統計分析的問卷基本資料—性別、居住環境、蚊蟲叮咬頻率

變項		頻率	百分比	累積頻率	累積百分比
地區	台北市	55	20.1	55	20.1
	苗栗縣	82	29.9	137	50.0
	南投縣	54	19.7	191	69.7
	台南縣	83	30.3	274	100.0
性別	女	163	59.5	163	59.9
	男	111	40.5	274	100.0
居屋型態	公寓或大樓	55	20.1	55	20.1
	透天或別墅	194	70.8	249	90.9
	農舍	18	6.6	267	97.4
	其他	7	2.5	274	100.0
增幅宿主 (隻數)	0	182	66.4	182	66.4
	1~10	48	17.5	230	83.9
	11~100	38	13.9	268	97.8
	101~200	2	0.7	270	98.5
	201~300	1	0.4	271	98.9
	301~500	1	0.4	272	99.3
	501~700	1	0.3	273	99.6
	2000	1	0.4	274	100.0
離家200公	否	180	65.7	180	65.7
尺有水田	是	94	34.3	274	100.0
離家200公	否	185	67.5	185	67.5
尺有河川	是	89	32.5	274	100.0

表五、進行統計分析的問卷基本資料—性別、居住環境、蚊蟲叮咬頻率(續)

變項		頻率	百分比	累積頻率	累積百分比
蚊蟲叮咬	很少	118	43.4	118	43.4
頻率	一週一兩次	99	36.4	217	79.8
	每天	44	16.2	261	96.0
	每天很多次	11	4.0	272	100.0
(叮咬場所)	否	121	44.2	121	44.2
野外	是	153	55.8	274	100.0
(叮咬場所)	否	248	90.5	248	90.5
日間屋內	是	26	9.5	274	100.0
(叮咬場所)	否	142	51.8	142	51.8
黃昏時分	是	132	48.2	274	100.0
(叮咬場所)	否	196	71.5	196	71.5
睡眠時	是	78	28.5	274	100.0
(叮咬場所)	否	268	97.8	268	97.8
其他	是	6	2.2	274	100.0
使用防蚊措	0	12	4.4	12	4.4
施的數目	1	57	20.8	69	25.2
	2	77	28.1	146	53.3
	3	81	29.6	227	82.9
	4	38	13.9	265	96.7
	5	9	3.2	274	100.0
是否在意	不在意	144	52.5	144	52.5
被蚊子叮	在意	130	47.5	274	100.0

表五、進行統計分析的問卷基本資料—性別、居住環境、蚊蟲叮咬頻率(續)

變項		頻率	百分比	累積頻率	累積百分比
叮咬處的	無反應	254	92.7	254	92.7
紅腫時間	持續一週	9	3.3	263	96.0
	持續二週	6	2.2	269	98.2
	持續三週	3	1.1	272	99.3
	持續一月	2	0.7	274	100.0
過去五年滯	0	248	90.5	248	90.5
留於國外日	1~5	12	4.4	260	94.9
本腦炎流行 區的總天數	6~10	9	3.3	269	98.2
	11~30	3	1.1	272	99.3
	31~50	2	0.7	274	100.0
曾經不明	否	268	97.8	268	97.8
原因發燒	是	6	2.2	274	100.0
曾經罹患	否	274	100.0	274	100.0
日本腦炎	是	0	0.0	274	100.0
曾經罹患	否	274	100.0	274	100.0
登革熱	是	0	0.0	274	100.0
曾經罹患	否	274	100.0	274	100.0
腦膜炎	是	0	0.0	274	100.0

表六、以平均效價當作二元變項與各變項之相關性檢定結果

變項	p 值	顯著與否 (set alpha=0.05)
居住地區	0.3853	否
性別	0.3182	否
住屋型態	0.4282 (exact)	否
增幅宿主	0.5312	否
水田	0.7170	否
河流	0.2924	否
蚊子叮咬頻率	0.7466	否
叮咬處所—野外	0.7598	否
叮咬處所—日間屋內	0.9569	否
叮咬處所—黃昏時分	0.8138	否
叮咬處所—夜間睡眠	0.6204	否
叮咬處所—其他	0.3623	否
防蚊措施數目	0.9921	否
是否在意被叮	0.1417	否
叮咬後反應持續時間	0.7843	否
國外旅遊時間	0.1496	否
曾經不明原因發燒	0.7405	否

表七、以抗體有無分群後各群與變項之相關性檢定

變項	p 值	顯著與否 (set alpha=0.05)
居住地區	0.0025	是
性別	0.4433	否
住屋型態	0.3693 (exact)	否
增幅宿主	0.7970	否
水田	0.9363	否
河流	0.5269	否
蚊子叮咬頻率	0.7833 (exact)	否
叮咬處所—野外	0.1685	否
叮咬處所—日間屋內	0.01	是
叮咬處所—黃昏時分	0.8179	否
叮咬處所—夜間睡眠	0.2819	否
叮咬處所—其他	0.7043(exact)	否
防蚊措施數目	0.7228	否
是否在意被叮	0.3082	否
叮咬後反應持續時間	0.9629	否
國外旅遊時間	0.3434	否
曾經不明原因發燒	0.4371	否

表八、流行季節前後台北市、苗栗縣、南投縣與台南縣四地區 18-22 歲大學生對日本腦炎病毒 Nakayama 之中和抗體陽性率比較

地區	性別 (樣本數)	中和抗體陽性率 %	
		流行季前	流行季後
台北市	男性 (n=18)	66.67	72.22
	女性 (n=27)	74.07	77.77
	合計 (n=45)	71.11	75.56
苗栗縣	男性 (n=24)	79.17	70.83
	女性 (n=40)	70.00	90.00
	合計 (n=64)	73.43	82.81
南投縣	男性 (n=10)	60.00	60.00
	女性 (n=26)	69.23	69.23
	合計 (n=36)	66.67	66.67
台南縣	男性 (n=21)	61.90	61.90
	女性 (n=45)	75.55	88.88
	合計 (n=66)	71.21	80.30



表九、流行季節前後 18-22 歲大學生對不同日本腦炎病毒中和抗體陽性率比較

抗原	性別 (樣本數)	中和抗體抗體陽性率 %	
		流行季前	流行季後
Nakayama	男性 (n=73)	68.49	67.12
	女性 (n=138)	71.01	83.33
	合計 (n=211)	70.00	77.72
CJN	男性 (n=73)	32.88	43.83
	女性 (n=138)	41.03	39.86
	合計 (n=211)	38.39	27.01
TN207	男性 (n=73)	28.77	31.51
	女性 (n=138)	26.81	51.45
	合計 (n=211)	27.49	44.55

# 附錄：研究調查問卷

## 日本腦炎中和抗體受測者 基本資料表

填表日期：92 年 月 日

### 一、基本資料

姓名：\_\_\_\_\_ 生日（民國）：\_\_\_\_\_ 身分證字號：\_\_\_\_\_  
性別：\_\_\_\_\_ 戶籍地址：\_\_\_\_\_  
戶籍電話：\_\_\_\_\_ 聯絡電話：\_\_\_\_\_  
是否曾經施打日本腦炎疫苗：沒有 不知道 是（接下題）  
最後一次施打疫苗是在何時：不確定 小學一年級 幼稚園 學齡前 要問父母 上次出國時

### 二、居住環境

過去的居住地區（縣/市）  
大學：\_\_\_\_\_ 高中：\_\_\_\_\_ 國中：\_\_\_\_\_ 小學：\_\_\_\_\_  
目前的住家（戶籍地）是何種型式：公寓或大樓 透天或別墅 農舍 其他  
過去 5 年來住家附近 200 公尺曾經有豬舍、養雞或養鴨場嗎：有（最多約 \_\_\_\_\_ 隻） 沒有  
過去 5 年來住家附近 200 公尺曾有水田嗎：有 沒有  
過去 5 年來住家附近 200 公尺曾有河川、灌溉水道或水池嗎：有 沒有

### 三、生活習慣

夏季期間是否常被蚊子叮咬：很少 一週一兩次 平均每天都會被咬 每天很多次  
在哪些場合較容易被蚊子叮咬（複選）：野外旅遊 白天在屋內 傍晚黃昏屋外 夜間睡眠時  
其他（請說明）  
是否使用防蚊措施（鈎選，複選）：紗窗 電蚊香 防蚊液 補蚊燈 殺蟲劑 蚊帳  
介意被蚊子叮咬嗎：很在意 無所謂  
被蚊子叮咬是否有紅豆冰出現，又多久會痊癒：否 是  
(痊癒時間一週內 兩週內 不到一個月 大於一個月)

### 四、個人醫療與國外旅遊史

過去五年來（1998 年/民國 87 年元旦起）曾經到過亞、澳地區旅遊的時間總計

<input type="checkbox"/> 日本，總計_____天	<input type="checkbox"/> 印尼，總計_____天
<input type="checkbox"/> 韓國，總計_____天	<input type="checkbox"/> 緬甸，總計_____天
<input type="checkbox"/> 中國大陸，總計_____天	<input type="checkbox"/> 菲律賓，總計_____天
<input type="checkbox"/> 蘇聯，總計_____天	<input type="checkbox"/> 印度，總計_____天
<input type="checkbox"/> 新加坡，總計_____天	<input type="checkbox"/> 尼泊爾，總計_____天
<input type="checkbox"/> 馬來西亞，總計_____天	<input type="checkbox"/> 澳洲，總計_____天
<input type="checkbox"/> 泰國，總計_____天	<input type="checkbox"/> 紐西蘭，總計_____天
<input type="checkbox"/> 越南，總計_____天	<input type="checkbox"/> 其他，總計_____天

個人是否曾經罹患過（複選）：日本腦炎 登革熱 腦炎 腦膜炎 不明原因發燒及頭痛