

尿毒病人B型肝炎之探討

林建成¹ 尤淑婷¹ 鄭珮貞² 盧錫民¹

埔里基督教醫院 ¹腎臟科 ²加護病房

摘要

尿毒症病人的免疫不全包含體液性與細胞性以及其他多種層面，尤其在細胞性缺陷上更是直接影響B型肝炎疫苗的免疫效果，以及其他T細胞依賴性疫苗 (T-cell dependent vaccines)，例如：肺炎球菌疫苗、流行性感感冒疫苗等。這種免疫缺陷也常造成病人是B型肝炎帶原，但HBsAg量太少而測量不到，或病人具免疫力，但Anti-HBsAb量太少而測量不到，故確實診斷與治療尿毒症病人的B型肝炎，實為臨床上重要課題，對其長期洗腎預後亦有關鍵性的影響。

關鍵詞：尿毒症(Uremia)
B型肝炎(Hepatitis B)
洗腎(Hemodialysis)

前言

文獻指出¹⁻⁴注射B型肝炎疫苗之後所產生的抗體效價會隨著時間而降低，然而抗體效價降低是否會喪失對抗B型肝炎病毒的能力呢？在免疫力正常的人只要有確實完成3劑B型肝炎疫苗接種，大多數人的體內淋巴球就會產生記憶，雖然抗體效價隨著時間而降低，但是日後即使受到B型肝炎病毒感染，體內淋巴球會再度受激發而產生抗體將B型肝炎病毒殺死。

但是在尿毒症這種免疫不全的病人身上，則淋巴球不一定會受激發而將B型肝炎病毒殺死，甚至變成B型肝炎帶原者⁵，因此及早正確診斷，尿

毒病人的B型肝炎帶原及免疫狀態，給予適當的治療，是保護病人的重要措施。

台灣地區洗腎病人的B型肝炎現況

據統計資料顯示，台灣地區洗腎病人的HBsAg (+) 所佔比例每年約在10-14%左右，以2004年底台灣地區38709個洗腎病人中就有約5000人為B型肝炎帶原。

尿毒症病人的免疫特性

尿毒病人無論大人或小孩，因為諸多免疫功能缺陷之故(表一)⁶，其疫苗注射後抗體製

表一：尿毒症病人的免疫失調

免疫細胞	功能亢進性異常	功能低下性異常
T 細胞	增加T細胞表現與血清中CD25濃度	減少T細胞分化反應與IL-2製造
B 細胞	增加B細胞表現與血清中CD23濃度	減少免疫球蛋白製造
單核球	增加IL-1 β , TNF- α , IL-6製造	Fc-R媒介反應與抗原表現受損
多核球	增加反應性氧化物 (reactive oxygen species) 製造	氧化反應與細胞吞噬能力受損
自然殺手細胞	變成b2m陰性細胞的活性增加	變成K562細胞的活性減少

造的量比一般人來的少且消退得也快，例如：破傷風疫苗、白喉疫苗、水痘疫苗…等這些非T細胞依賴性疫苗(T-cell independent vaccines)。然而這類病人的免疫缺陷在T細胞依賴性疫苗(T-cell dependent vaccines)卻更明顯，例如：肺炎球菌疫苗、流行性感疫苗、B型肝炎疫苗等。有研究指出，對B肝疫苗不反應者，其DR3與DR7對偶基因出現頻率增加^{7,9}；亦有發現隱性A1 B8 DR3 第二代對偶基因 (recessive A1 B8 DR3 haplotype) 相關的體液性免疫反應缺陷^{9,10}。這結果顯示，B型肝炎抗原的體液性免疫反應與人類白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen, HLA) 連結的免疫反應基因 (HLA-linked immune response gene) 有關，而非免疫抑制基因。

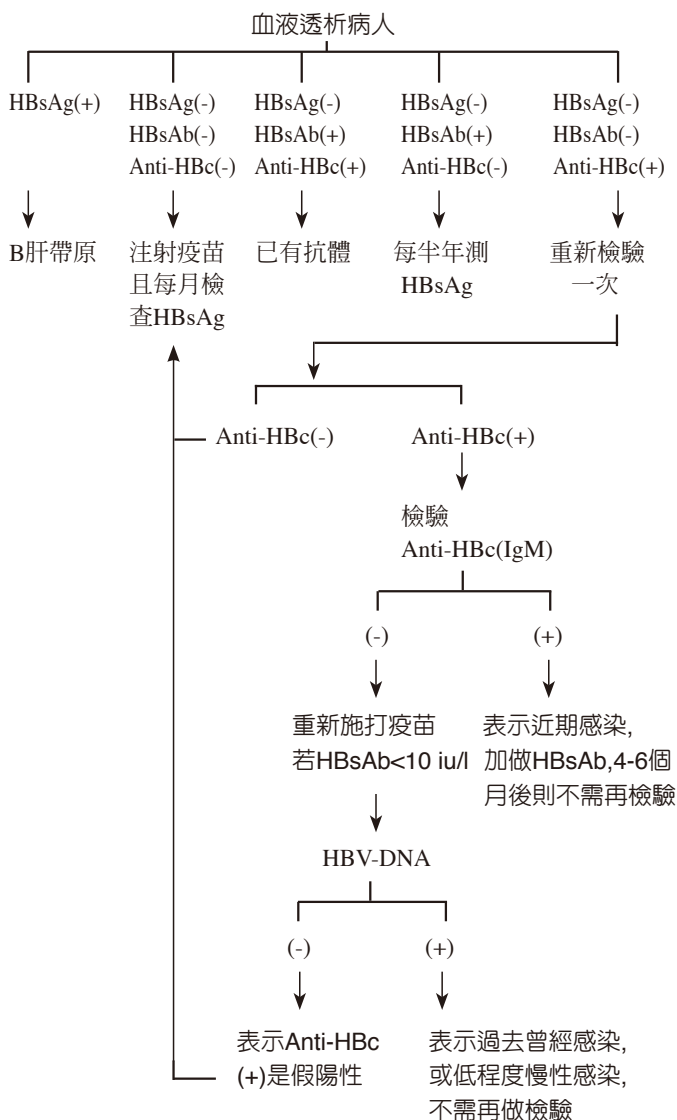
尿毒病人B型肝炎診斷之盲點

埔里基督教醫院162個洗腎病人中有22個B型肝炎帶原者，有103個具B型肝炎免疫力者但有24個病人檢驗報告卻呈現曾經受過B型肝炎病毒感染，但無法判定為帶原者或具免疫力，其報告為Anti-HBcAb(total) (+) (核心抗原抗體)，HBsAg (-) (表面抗原)，Anti-HBsAb (-) (表面抗原抗體)，如何解讀呢？(1) 帶原者之HBsAg量太少而測量不到，但血液仍有感染力，給予疫苗亦無法使Anti-HBsAb升高 (2) 病人具免疫力，但Anti-HBsAb量太少，而測量不到，若給予疫苗則Anti-HBsAb可升高 (≥ 10 IU/L)。¹¹ 可驗Anti-HBcAb (IgM) 及HBV DNA，身體受到B型肝炎病毒感染後Anti-HBcAb (IgM)會持續升高直到8個月後Anti-HBcAb(IgG)才出現。故Anti- HBcAb (IgM) (+) 時表示近期感染，需持續追蹤6個月至Anti-HBs Ab出現，或抗體遲未出現而HBV-DNA (+)，則表示帶原 (圖一)。

尿毒病人B型肝炎疫苗注射之特性

根據研究指出¹²，洗腎病人接受傳統B型肝炎疫苗劑量注射約有60%的免疫成功率，遠低於非洗腎病人的90%以上，但若將疫苗劑量加倍，則可達90%以上的免疫成功率。

除了疫苗劑量外，尚有其他影響免疫(vaccination)成功與否之因素¹²⁻¹⁴，年齡愈大，成



圖一：血液透析病人的B型肝炎檢驗流程。
Anti- HBcAb (IgM) (+) 時表示近期感染，需持續追蹤6個月至Anti-HBs Ab出現，或抗體遲未出現而HBV-DNA (+)，則表示帶原。

功率愈低，每月肌肉注射20 μ g B型肝炎疫苗。共12個月，則小於60歲有100%成功率，60-75歲有75%成功率，大於75歲有50%成功率；C型肝炎帶原者免疫成功率較低；血中白蛋白濃度小於3.5g/dl者免疫成功率較低；若每次肌肉注射40 μ g B型肝炎疫苗，在第0，1，2，6個月共四次，在Anti-HBc (IgG) (-) 的洗腎病人中有80%成功率，但有三分之一病人其抗體很快便消退，只剩三分之二病人可長期保有抗體所以成功率約50%。

根據埔里基督教醫院的經驗，給予洗腎病人每次肌肉注射40 μ g B型肝炎疫苗，共四次的處方，病人Anti-HBsAb > 10 IU/L的比例大於95%，但因病人數不多故不敢忝言成效顯著。

結語

洗腎病人經過B型肝炎篩檢後，不具免疫力且非帶原者給予2倍劑量(40 μ g)疫苗施打，使其免於潛在B型肝炎病毒感染之危險；B型肝炎帶原者則在洗腎中心內置於B型肝炎專區進行血液透析，以確實做好院內感染控制。相信確實的診斷與治療洗腎病人的B型肝炎，對其長期洗腎預後亦有關鍵性的影響。

參考文獻

1. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity: Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-5.
2. Shih HH, Chang MH, Hsu HY, et al. Long term immune response of universal hepatitis B vaccination in infancy: a community-based study in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 427-32.
3. Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, et al. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis* 1999; 179: 1319-25.
4. Lin YC, Chang MH, Ni YH, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187: 134-8.
5. Theilmann L, G Melin K, Rambašek M, et al. HBV DNA and other hepatitis B virus markers in sera from long-term hemodialysis and kidney transplant patients. *Hepatology* 1988; 35: 147-50.
6. Chatenoud L, Jungers P, Descamps-Latscha B. Immunological considerations of the uremic and dialyzed patient. *Kidney International* 1994; 45(Suppl.44): S92-S96.
7. Varla-Leftherioti M, Papanicolaou M, Spyropoulou M, et al. HLA-associated Non-responsiveness to hepatitis B vaccine. *Tissue Antigens* 1990; 35: 60-3.
8. Weissman JY, Tsuchiyose MM, Tong MJ, et al. Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in non responders to the plasma vaccine. *Journal of the American Medical Association* 1988; 260: 1734-8.
9. Pol S, Legendre C, Mattlinger B, et al. Genetic basis of non-response to hepatitis B vaccine in hemodialyzed patients. *Journal of Hepatology* 1990; 11: 385-7.
10. Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagley D, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *New England Journal of Medicine* 1989; 321: 708-12.
11. Girndt M, Trumfheller C, Hunger F, fleischer B, Kohler. Reduced expression of B7-molecules on monocytes of hemodialysis patients is involved in impaired T-cell activation. *Journal of the American Society of Nephrology* 1994; 5: 748(abstract).
12. Jadoul M, Goubau P. Is anti-hepatitis B virus immunizations successful in elderly hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 2002; 58: 301-4.
13. Ismail HK, Mehmeli EY, Ali S, Ali kk, Bunyamin I. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *J Vaccine* 2004; 22: 3963-7.
14. Lewis-Ximenez LL, Oliveira JM, Mercadante LAC, et al. Serological and Vaccination profile of hemodialysis patients during an outbreak of hepatitis B virus infection. *Nephrology* 2001; 87: 17-28.

Discussion on Hepatitis B of Uremic Patients

Jessy Lin¹, Shu-Ting Yu¹, Pey-Jen Jeng², and Ingmar H.M. Lu¹

*¹Department of Nephrology, ²Intensive Care Unit,
Puli Christian Hospital*

The immune defect in uremic patients include humoral and cellular. Especially the cellular defect will influence vaccination of hepatitis B vaccine and the same on other T-cell dependent vaccines include pneumococci and Haemophilus influenzae. Whenever uremic patients infected by hepatitis B virus, their serological markers always fail to increase to be detected such as HBs Ag and Anti-HBsAb. Therefore, accurate diagnosis and treatment on hepatitis B of uremic patients is actually an important issue clinically. It also affect prognosis of long term hemodialysis. (J Intern Med Taiwan 2009; 20: 36-39)