

從汞事件看疫苗安全

江文心 陳宏毅

一、概述

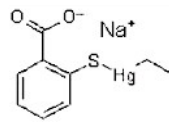
硫柳汞 (Thimerosal) 是一種有機汞(organomercurial)，被作為疫苗最終產品之保存劑由來以久，只需濃度 0.001-0.01%，即可有效預防在疫苗製造、貯藏與使用過程中之微生物生長，一劑疫苗約含有 0.01% 的 thimerosal，每 0.5mL 僅含 50 μ g thimerosal(相當於僅含 25 μ g mercury)。硫柳汞在體內代謝後成為乙基汞(ethylmercury)及 thiosalicylate，乙基汞雖為有機汞，但與會造成傷害的甲基汞不同，目前關於乙基汞與甲基汞的毒性差異，仍有許多需要釐清之處，但自 1930 年代開始使用至今，有許多研究指出，thimerosal 除了可能造成注射部位輕微局部反應外，並無其他不良反應。不過，近年來由於越來越多理論，提出有機汞即使微量也可能造成神經毒性，而且越來越多含 Thimerosal 的疫苗被納入常規預防接種，有機汞在疫苗的使用也越來越受到關注，隨著製造技術的進步，製程中添加保藏劑的需求已顯著減少，也因此疫苗製造商陸續減少(或移除) Thimerosal 的使用，尤其是用於六歲以下(含六歲)兒童常規預防接種的疫苗，除了不活化流感疫苗外，其餘疫苗大多為 preservative-free，即僅含有微量(Trace，每劑 mercury 含量 $\leq 1 \mu$ g，等於 Thimerosal 含量 $\leq 2 \mu$ g) 或不含 Thimerosal(表一)，有機汞是否會造成幼兒神經發展異常，重要的相關研究將於本文討論。

二、汞的危害

汞(Mercury)是一種廣泛存在於日常生活的元素，在水、土壤、動植物中主要以汞元素(溫度計)、無機汞鹽的形式呈現，而經由食物鏈累積在水產品的汞，則主要以甲基汞的形式存在，甲基汞是最常見的有機汞，比無機汞容易經胃腸道吸收(甲基汞因具高度脂溶性，吸收率達 90% -100%)，且不易自體內排除，人體甲基汞的累積，主要是由於大量水產品的食用，甲基汞可輕易通過血腦障壁(Blood-Brain-Barrier, BBB)，為一種神經毒，中毒以神經系統症狀為主，早期可能出現頭痛、疲倦、四肢末梢或口唇周圍麻木、聽覺損傷、視野缺損、異常興奮等，嚴重者可導致小腦功能失調、痴呆、智力發展不足等(對幼童的危害大於成人)。1950 年代，日本氣鹼工廠將含汞的廢水排放至 Minimata 海灣中，經由食物鏈造成魚、貝類累積大量甲基汞(30-102ppm)，再被人類所攝食而造成上千人的中毒(水俣病, Minamata disease)；而在 1970 年代，伊拉克也曾因穀物遭含汞殺菌劑污染，造成數千人中毒。在這些案例中，發現甲基汞對胎兒造成的危

害比成人大，因甲基汞可通過胎盤或經由母體分泌至母乳中，而影響胎兒及嬰兒，可能造成胎兒體重過輕、發育遲緩、肌張力下降等症狀，嚴重可能出現腦性麻痺等重度神經損傷甚至死亡，而母體本身可能無或只有輕微的症狀。

近來，許多流行病學研究探討飲食中含微量甲基汞對身體的影響，先前認為安全的劑量範圍，有的研究指出可能造成認知缺損，有的研究則指出並無影響，甲基汞的暴露標準在各機構中不盡相同，因應不同的需求，介於 0.47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (世界衛生組織)至 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (美國環境保護局)範圍間，2000 年更進一步統一甲基汞的參考劑量(RfD)為 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 。



三、Thimerosal(硫柳汞)

Thimerosal 代謝後會形成乙基汞，也屬於有機汞，但由結構上的差異，可以預見其毒性與甲基汞並不相同，因此兩者的參考劑量也應不同，由於目前對乙基汞的研究資料不足，關於乙基汞與甲基汞的毒性差異，仍有許多需要釐清之處，故 FDA 認為在風險評估上，兩者是相等的，但也有研究指出，乙基汞的排除速率比甲基汞快，且在接觸 Thimerosal 後，可在嬰兒糞便中檢驗出相當量的汞排除。到目前為止，研究指出施打含 thimerosal 的疫苗，主要的不良反應為延遲型的局部過敏反應，包括注射部位的紅腫，通常屬於輕微的過敏反應且僅持續數天，但某些研究指出，引起局部過敏的成分為硫代水楊酸鹽而非 thimerosal，實際上，要明確區分疫苗中何者為過敏原是有困難的。此外，也有研究指出給老鼠服用等量甲基汞及乙基汞，發現甲基汞累積在腦部的量遠高於乙基汞。1999 年，美國食品藥物檢驗局、美國兒科醫學會、美國疾病管制中心等機構，共同開會討論疫苗含 thimerosal 的相關影響，發現小孩從海產類食物就會攝取相當量的汞，研究未發現有造成傷害，卻沒有研究能提出使用含 thimerosal 疫苗與沒有使用此類疫苗對幼兒神經發展的差異，因此同年建議疫苗製造藥廠減少 thimerosal 的使用，近年來，關於施打含 thimerosal 的疫苗會造成幼兒神經發展異常或造成自閉症的消息甚囂塵上，4800 個有自閉症小孩的家庭宣稱 MMR (mumps, measles, and rubella vaccine) 是引起自閉症的元兇，而向疫苗損害賠償計畫(Vaccine Injury Compensation Program)提出賠償，並進入司法程序，為此，美國學界針對 1047 名幼兒做了多項神經心理指標的評估，評估如下：

此研究在探討幼童早期使用以 thimerosal 為防腐劑的疫苗或免疫球蛋白，與幼童神經精神缺陷的相關性，研究中收納了 1047 位年齡介於 7-10 歲的幼童，兒童的醫療紀錄有可能造成神經心理測驗誤差(如:腦炎、腦膜炎、腦水腫等)或其出生體重小於 2500 克等，則不納入研究，進行 42 項神經心理指標的評估，並以電腦疫苗接種紀錄、病歷紀錄、個人疫苗接種紀錄卡及對父母進行訪談來估算

胎兒期、新生兒期間(至出生後 28 天內)、至出生 7 個月期間汞的暴露量(每公斤體重汞暴露量)；結果在胎兒期，少於 11%的兒童在出生前即暴露在汞之下(因為母親接受含汞疫苗或免疫球蛋白)，新生兒期間(出生後 28 天內)，30%的兒童沒有 thimerosal 的暴露，1.6%的兒童有超過 12.5mcg 的汞(來自 B 型肝炎疫苗及免疫球蛋白)，而從出生到 7 個月由 thimerosal 而來的汞暴露累積量中位數為 112.5mcg (range, 0 to 187.5):8.9%的兒童汞暴露累積量少於(等於)62.5mcg，而有 25.1%的兒童暴露量為 150mcg(以上)，有 16 位兒童(1.5%)則無紀錄有暴露於任何含汞的疫苗。

結果 thimerosal 對 42 項神經心理指標評估的影響有正面及負面，但關聯性並不顯著，所以本研究無法支持 7-10 歲幼童早期使用以 thimerosal 為防腐劑的疫苗或免疫球蛋白與幼童神經精神缺陷相關的論點，但是本研究研究上的限制在於挑選的家庭僅有三成同意參與研究，且研究為回溯性，無法控制孩童接受相關的治療(例如語言治療能改善使用 thimerosal 可能造成的語言障礙)，只統計到出生後 214 天內汞的暴露量(理由是，雖然大部分疫苗是在 7 個月之後，12-18 個月施打的，不過每公斤暴露的汞量是相對較低的，因此假設暴露的影響應該很小)等，都可能造成結果的偏差，且本研究未就“泛自閉症障礙症候群(autism spectrum disorders; ASD)”進行評估，故無法得知 thimerosal 是否會造成自閉症。

四、結論

Thimerosal 的代謝物是否造成幼兒神經發展遲緩真相有待更多研究的釐清，但因不確定所造成的恐慌已在所難免，目前的趨勢是疫苗中 thimerosal 的含量將漸漸減少(只殘餘製程中微量的 thimerosal, preservative-free)或除去(thimerosal-free)，目前，國內 6 個月以下嬰兒接受的常規預防接種中(表一)，疫苗的 thimerosal 含量也順應世界趨勢逐漸減少，只剩下白喉、百日咳、破傷風混合疫苗、類毒素、日本腦炎疫苗及部份流感疫苗等，每劑量(0.5ml)含硫柳汞 50 μ g 以下 < 0.01%，約相當於含 25 μ g/mL 的汞，均在安全之劑量範圍(每劑量含硫柳汞 60 μ g = 30 μ gHg 以下)，且因美國曾經發生因疫苗含汞疑慮導致幼兒因未接種 B 型肝炎疫苗致罹患猛爆性肝炎死亡案例，也有父母因相信含汞疫苗與自閉症有關而給兒童注射排汞藥物，引發心律不整致死，而在英國則因對於麻疹-腮腺炎-德國麻疹混合疫苗(MMR)安全性的疑慮，使得疫苗接種率大幅下降，並導致麻疹爆發流行，孰輕孰重由此可知，因此，如同世界衛生組織的看法，美國與部分國家對於硫柳汞的建議，並沒有實證上的任何根據，故目前衛生署仍建議父母讓幼兒依規定接種疫苗，才能保護幼兒的健康。

五、參考資料

1. Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7 to 10 Years. *New England Journal of Medicine*. 357(13):1281-1292, September 27, 2007.
2. Thimerosal and Vaccines - A Cautionary Tale. *New England Journal of Medicine*. 357(13):1278-1279, September 27, 2007.
3. Cases in Vaccine Court - Legal Battles over Vaccines and Autism. *New England Journal of Medicine*. 357(13):1275-1277, September 27, 2007.
4. <http://www.fda.gov/cber/vaccine/thimerosal.htm>
5. Autism claims on thimerosal reach special "vaccine court". *American Medical News*. 50(26):33, July 9, 2007.
5. http://www.cdc.gov.tw/file/38877_481458333395 兒童健康手冊接種時程表 950220.pdf

表一：新生兒接種疫苗一覽表

適合接種年齡	疫苗種類	名稱(thimerosal 含量)/製造廠商
出生後儘速接種(不超過 24 小時)	B 型肝炎免疫球蛋白	HBIG
出生 24 小時以後	卡介苗(BCG)	凍結乾燥卡介苗(-)/行政院衛生署疾病管制局
2-5 天	B 型肝炎疫苗第一劑 (HBV)	Recombivax HB(-)/Merck Engerix B(-) /GSK
1 月	B 型肝炎疫苗第二劑	
2 月	白喉破傷風百日咳混合疫苗第一劑 (DTP)	三合一： Infanrix(-)/GSK
	小兒麻痺口服疫苗第一劑 (OPV)	Tripacel(-)/Aventis-Pasteur 沙賓口服小兒麻痺疫苗 Polio
4 月	白喉破傷風百日咳混合疫苗第二劑	Sabin(-)/GSK 五合一(白喉百日咳破傷風、小兒
	小兒麻痺口服疫苗第二劑	麻痺、b 型嗜血桿菌)：
6 月	白喉破傷風百日咳混合疫苗第三劑	Infanrix-IPV+Hib(-)/GSK 六合一(白喉百日咳破傷風、小兒
	小兒麻痺口服疫苗第三劑	麻痺、b 型嗜血桿菌、B 肝疫苗)：
	B 型肝炎疫苗第三劑	Infanrix Hexa(-)/GSK
12 月	水痘疫苗(VZV)	Varivax(-)/Merck
		Varilrix(-)/GSK

12-15 月	麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗第一劑(MMR)	MMR II(-)/Merck Priorix (-)/GSK
1 年 3 月	日本腦炎疫苗第一劑(JE) 隔兩週第二劑	"國光"日本腦炎疫苗(50µg /0.5ml dose, 0.01%)/國光生技
1 年 6 月	白喉破傷風百日咳混合疫苗第四劑	
	小兒麻痺口服疫苗第四劑	
2 年 3 個月	日本腦炎疫苗第三劑	
國小 1 年級(6 歲)	破傷風、減量白喉混合疫苗	吸著破傷風、白喉混和類毒素 Td(25µg Hg/0.5ml dose)/行政院 衛生署疾病管制局
	小兒麻痺口服疫苗第五劑	
	麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗第二劑	
	日本腦炎疫苗第四劑	
	卡介苗疤痕普查(無疤且測驗陰性者補種)	
視需要施打	A 型肝炎疫苗第一劑	Havrix(-)/GSK VAQTA(-)/Merck
	肺炎鏈球菌疫苗	Prevnar(-)/Wyeth Pneumovax 23(-)/Merck
	流感疫苗 (第一次施打兩劑(隔四週), 此後每年只需施打一劑)	2007/2008 伏流感 Fluarix(0.5µg Hg/0.25ml dose)/GSK 巴斯德瑪里斯 Vaxigrip(-)/Sanofi-Pasteur "國光/北里"流行性感感冒疫苗 KKB/KI-flu (12.5µg Hg/0.25ml dose)/國光生技 其他： Fluvirin(09/28/01 trace(Preservative Free)<1µg Hg/0.5ml dose)/Chiron-Evans FluMist(-)/MedImmune