

## 第二十三章

### 人體疫苗之發展

#### Human Vaccine Development

林宜玲

中央研究院 生物醫學研究所 副研究員

#### 一、簡介

自從十八世紀末Dr. Edward Jenner利用牛痘（cowpox virus）預防天花以來，疫苗就成為最符合經濟效益的疾病預防方法，而廣泛地實施預防接種，也已大幅地降低了許多疾病的發生率。1980年「世界衛生組織」( World Health Organization, WHO ) 正式宣布天花自全球絕跡，使得天花成為人類史上首件預防接種成功之案例，下一個針對的目標是小兒麻痺。「世界衛生組織」在1988年開始推動全球小兒麻痺絕跡計劃，而在1994和2000年分別宣佈了美洲以及西太平洋地區為無小兒麻痺區。但是在2000年時，未經認證為小兒麻痺絕跡的國家仍有一百多個，到了2002年六月時歐洲地區終於被「世界衛生組織」認定為無小兒麻痺地區。但是，如何避免小兒麻痺再由鄰近的印度半島傳入，仍然是個不容忽視的問題，而小兒麻痺的威脅也只有在全球將它滅絕之後才能略為紓解。至於其他的疾病是否也都能有效地以疫苗來消滅呢？則取決於該疾病的慢性帶原狀況、疫苗的效果、疫苗的副作用、以及此病原體於自然界中存在的情形等因素。

疫苗最主要的目的是要先行刺激免疫系統產生“記憶細胞”（memory cell），以期在人體遭遇到病原體（pathogen）時，能產生強而有力的免疫反應，因此疫苗必須要能在正確的生理部位引發有效的免疫反應。此外，疫苗本身所引起的副作用也應降至最低，而價格也應低廉以適用於大量的預防接種，這兩點在製藥公司考慮疫苗研發時，是和疫苗效力一樣重要的；而低廉價格的要求，也常常使得製藥公司在投資新疫苗的研發上裹足不前。除此之外，若疫苗會干擾到對該疾病發生的偵測，則可能會被排除在一般的預防接種流程之外。

目前世界上大約百分之八十的兒童都有接受六種疫苗：白喉、麻疹、百日咳、小兒麻痺、破傷風以及肺結核的預防注射，然而在某些非洲國家其疫苗接種率卻低於百分之五十，導致每年仍有約兩百萬的兒童死於可以使用疫苗來預防的疾病。因此如何增加疫苗的普及率、降低疫苗的價格、簡化施打的次數以及發展出更方便、更有效的新疫苗，已成為各國衛生機構的當務之急。此外，至今仍然有許多的疾病並沒有有效的疫苗可以使用，而隨著人們

對於免疫系統更加瞭解，以及生物技術的突飛猛進，多種新的或是改良的疫苗都已進入了研發或是人體試驗的階段，希望在未來的五至十五年之間，新一代的疫苗能夠研發成功而拯救上百萬的生命。

針對以往疫苗工作進度不彰的原因，以世界各國的研究學者、公共衛生官員及疫苗製造廠商等為對象所作的問卷調查顯示，疫苗發展主要的困難為：缺乏經費、缺乏強有力的領導者以及科學上的未知。這些原因使得十年前列名為最迫切需要的疫苗，在十年後的今天還是一樣的缺乏，而部份疫苗在今日又再次被提出為迫切需要之疫苗，是否十年後我們會有這些疫苗可供使用呢？這就有賴我們這代的努力了。

## 二、疫苗研發策略

目前主要的疫苗可分為以下幾類：

1. 整個致病病原體 ( whole-organism )：這是疫苗所使用最古老也是最普遍的一個策略，最著名的例子：天花疫苗即是利用牛痘病毒 cowpox virus ( vaccinia ) 所製成的。這類的疫苗又可分為活的減毒疫苗 ( attenuated ) 和死的去活化疫苗 ( inactivated ) 兩大類。
  - (a) 減毒疫苗是應用無病原性的細菌或是病毒來產生所需要的免疫力，其優點為能持續地刺激免疫系統而產生記憶細胞，而且因為它非常類似致病體的自然感染 ( nature infection )，所以可以引起類似自然感染的各種免疫反應。但是因為這疫苗是活的，所以也有轉變成有害的致病體的危險，此外它也不適用於免疫不全的個人。近年來人們利用遺傳工程方法企圖將致病體的毒力基因移除，來降低減毒疫苗可能產生的危險性。減毒疫苗的例子有：預防肺結核的卡介苗、小兒麻痺的沙賓疫苗、麻疹、腮腺炎以及德國麻疹疫苗等。
  - (b) 去活化疫苗是利用加熱或化學方法將整個致病體殺死，使其不能在人體內繁殖，這類疫苗一般來說比較沒有危險，但是也並非完全沒有安全上的顧慮，例如百日咳疫苗的內毒素 ( endotoxin ) 偶而會引起施打者的過敏反應。而且去活化疫苗不一定都可引起有效的免疫力，為求連續地刺激免疫系統通常需要多次的注射。而這類的疫苗不能在體內複製，只能夠引起體液性免疫 ( humoral immunity )，所以對於細胞內的感染經常是束手無策的。去活化疫苗的例子有：霍亂、百日咳、流行性感冒、狂犬病以及小兒麻痺的沙克疫苗等。
2. 純化的次單位抗原 ( purified subunit antigen )：使用整個病原體有以上所述的潛在危險，而若只使用會引發適當免疫反應的病原體部份作為疫苗的話，即可避免不必要的毒素，也可去掉其它可能會遮蔽有效反應的物質。然而要做到如此精準則必須對病原體的各部

位有詳盡的瞭解，以期做到最好的組合。使用此類的疫苗通常都能引起免疫反應，然而卻無法確保其會引起正確的免疫記憶。產生純化抗原的一個方法是利用致病菌的多醣體外套膜（polysaccharide coat），但是多醣體外套膜通常會引起與T細胞無關的B細胞免疫反應（T cell-independent B cell response），而沒有isotype switching以及記憶細胞的產生，因此不一定會產生有效的保護。即使加入攜帶蛋白質（carrier protein）幫忙產生記憶細胞，其專一性也可能是針對攜帶蛋白質而非針對致病原，所以不一定會有所幫助。純化的次單位抗原疫苗的例子有：嗜血性B型桿菌（*Haemophilus influenzae* type b）疫苗。

3. 基因重組表現的抗原（recombinant antigen）：由致病體中分離萃取出次單位抗原來作為疫苗，通常是很危險而且相當不經濟的。近數十年來重組DNA技術已被成功地應用來更快、更有效率而且更安全地大量表現抗原作為疫苗使用。第一個商業化成功的例子為B型肝炎疫苗，以前B型肝炎抗原必須由少數的B型肝炎帶原者分離得到，這是一個非常昂貴的過程，而且需要經過嚴密的測試，以確保不含具感染力的病毒顆粒的存在。利用遺傳工程技術以無病原性的酵母菌來大量生產B型肝炎抗原，已排除了疫苗遭病毒污染的危險，也使得B型肝炎疫苗得以列入孩童的正規預防接種流程中。這一類的疫苗還包括有口蹄疫疫苗等。
4. 合成胜肽（synthetic peptide）：自從基因選殖以及DNA定序等技術快速發展以來，合成胜肽也被應用在疫苗研發上。體液免疫反應是經由B細胞產生抗體，而B細胞大多是辨認抗原在自然狀態（native form）下的conformational epitope。而T細胞就大不相同了，它主要是辨認經由major histocompatibility complex (MHC)分子表現出來，由9至11個胺基酸的短胜肽所形成的linear epitope，而且不同人的MHC分子會辨識不同胺基酸序列的胜肽，因此可能並無一種胜肽可適用於廣大且多樣性的人群使用。然而胜肽疫苗依然對於下列各項有其相當的影響：（1）在細菌性疾病方面，合成胜肽主要被用來中和細菌毒素，目前已被開發的例子有抗白喉毒素，以及抗霍亂毒素等。（2）在病毒方面，目前主要集中在尋找變異性較低的胺基酸部份，利用合成胜肽來製成疫苗使用，目前在研發當中的有HIV等。（3）科學家們也希望找到對抗瘧原蟲的專一性胜肽以預防瘧疾。
5. 基因重組載體（recombinant vector）：一般T細胞只會辨識細胞內經過處理（process）後，由MHC分子所表現出來的抗原，而這個步驟需要有感染時才會發生。因此為了克服去活化疫苗或是抗原疫苗無法引起T細胞免疫反應的缺點，基因重組載體例如vaccinia virus，即被用來表現各種致病細菌或病毒的抗原。其優點是會引起體液免疫以及細胞免疫反應，其缺點是對於免疫不全的人，例如愛滋病患者可能會有危險而不適用。其他的減毒載體，例如小兒麻痺病毒（poliovirus）、腺病毒（adenovirus）、沙門氏菌（salmonella）以及卡介苗（BCG）等，其發展成疫苗用載體的可能性也都在評估中。

其中又以沙門氏菌因為會引起在很多感染中均扮演重要角色的粘膜免疫 ( mucosal immunity ) 而相當受到矚目。

6. 基因疫苗 ( DNA vaccine ) : 長久以來蛋白質性物質一直是疫苗的主要成份, 而這個觀念在90年代初期被徹底地改變了。研究發現直接將表現抗原的DNA質體 ( plasmid ) 注射到動物體內, 利用質體在細胞內表現內生性的蛋白質 ( endogenous protein ), 會進而刺激產生各種形式的免疫反應。目前基因疫苗已經在相當多的細菌、病毒甚至寄生蟲的實驗動物模式內, 顯示除了抗體之外也能有效地引起細胞免疫反應, 並且在接受致病體挑戰 ( challenge ) 後也會有保護的效果。而基因疫苗與其他也能引起細胞免疫反應的減毒疫苗或是載體疫苗比較起來, 因為不具有複製致病原的可能性, 所以即使在免疫缺失的患者也算是相當安全可用的疫苗。此外基因疫苗也有較容易製造、較容易保存等生產以及配送上的優點; DNA疫苗不會被抗體中和掉, 可能可以克服新生兒疫苗注射時, 會被來自母體的抗體干擾的問題; 也可以針對其基因序列做適度的修改使得其更具抗原性; 或是添加各種的免疫調控基因例如: GM-CSF或IL-12等到所構築的抗原表現載體上, 也都有增強或是導引適當免疫效果的能力。由上所述可知基因疫苗為近年來疫苗研發在觀念上的一大突破, 人們期待其臨床試驗的成功, 以及對於其作用機制更加地瞭解, 那當可對於疫苗使用有革命性之影響。

此外新的疫苗概念還包括有食物疫苗、以及貼布疫苗等, 希望能夠更廣泛地、也更安全地以免注射的經濟方法, 應用在最需要疫苗的第三國家世界。食物疫苗主要是利用遺傳工程方法, 將致病體的保護抗原基因轉殖到可食用的植物, 而經由食用這種植物達到免疫的效果。目前已發現若餵食小白鼠含有霍亂基因的馬鈴薯, 會達到免疫小白鼠的目的。而表現B型肝炎抗原的馬鈴薯, 也會有增強免疫效果的功能。接下來研究人員也會嘗試利用香蕉或是黃豆來製造可食性疫苗。然而食物疫苗主要需面對的問題是: 所攜帶的抗原是否會很快地在消化道內被分解掉? 如何控制疫苗的劑量與其一致性? 應該以食物還是藥物來管制呢? 而這類的疫苗又是否會被大眾所接受呢? 此外利用霍亂毒素直接透過皮膚輸送疫苗的研究也指出: 白喉和破傷風疫苗可以和霍亂毒素混合, 直接敷在小白鼠的皮膚上, 就可以引發有效的免疫力。這一類的新疫苗概念若發展成功的話, 將使醫護人員不再需要接受打針訓練及消毒針頭, 大大提昇第三世界國家的預防醫學效能。

目前疫苗研發主要是在已開發國家的私人機構中進行, 因此疫苗也主要是針對這些工業化國家的需要而設計, 然而有些病原體其包含有各種不同的血清型, 也會引起各種不同的疾病, 因此所研發的疫苗不一定適用於開發中國家的廣大民眾。舉例來說: 在開發中國家每年有超過一百萬的孩童死於肺炎雙球菌 ( *Streptococcus pneumoniae* ) 所引起的肺炎, 這類細菌有超過83種血清型, 而在已開發國家中主要的相關疾病為內耳感染導致失聰。先前的疫苗研發一直是針對內耳炎, 而非引起廣大孩童死亡的肺炎。另一個例子是AIDS疫苗, 目前主

要的疫苗是針對HIV-1的十個亞型其中之一，而這個亞型主要流行於已開發國家，而非目前案例最多的開發中國家。因此如何以廣大民眾的福祉，而非商業考量為依歸，去推動疫苗研發將是考驗當今衛生領導者的一大難題。

未來的疫苗研發重點則包括有：

1. 新的免疫方式的研發：如何發展出比現存的疫苗更有效的免疫方式，來增進目前已使用的疫苗以及應用在尚無疫苗的疾病上。
  - (a) 核酸疫苗 ( nucleic acid vaccine )：
    - (1) 研發創新的載體以及傳送方式來增進這類疫苗的進展。
    - (2) 評估如何將核酸疫苗導向Th-1或是Th-2免疫力，以及其對於保護效果的影響。
    - (3) 測試核酸疫苗是否能應用在新生兒。
    - (4) 檢定DNA初打 ( priming ) 再加上其他免疫方式來增幅 ( boosting ) 的免疫效果。
  - (b) 黏膜免疫 ( mucosal immunization )：
    - (1) 發展能誘發良好黏膜免疫力的佐劑。
    - (2) 增進能導向黏膜組織的疫苗。
    - (3) 測試由鼻腔輸送抗原的適用性。
    - (4) 檢查全身免疫方式是否會誘發耐受性 ( tolerance )。
  - (c) 新生兒期間的疫苗：
    - (1) 如何克服由母體來的抗體會抑制疫苗的作用。發展能誘發良好黏膜免疫力的佐劑。
    - (2) 如何在免疫系統尚未發展完全時，誘發出一個好的而且完整的免疫力。
  - (d) 組合疫苗 ( combined vaccine )：
    - (1) 闡明多重抗原一起施打時，是否會有不良的傷害性或是互相增進或抑制的效果。
    - (2) 評估蛋白質和多醣體疫苗的交互作用。
2. 新的傳送方式 ( delivery system ) 的研發：發展出較為簡化的疫苗給予方式，以達到劑量最少卻有長期保護的效果。
  - (a) 控制釋放的疫苗 ( controlled-release vaccine )：
    - (1) 發展出單一劑量 ( single-dose ) 的破傷風疫苗。
    - (2) 測試其它疫苗例如白喉、百日咳等，應用單一劑量疫苗的適用性。
  - (b) 增進次單位疫苗的免疫性 ( improved immunogenicity of subunit vaccine )：
    - (1) 確認具有佐劑效果的化合物或組合物。
    - (2) 開發能做為胜肽疫苗或是多醣類疫苗的攜帶傳送物質 ( carrier )。
  - (c) 活的載體 ( live vector )：

- (1) 評估現存的載體是否適用於免疫力有缺陷的宿主。
- (2) 檢測預先存在的免疫力是否會干擾載體所攜帶抗原的表現。
- (3) 研究利用活的載體、核酸以及次單元疫苗等，在不同的初打-加打（prime-boost）策略上，以達到最佳的免疫效果。

### 三、廣泛使用中的疫苗

1974年世界衛生組織開始推動「擴大的疫苗計畫」( Expanded Programme on Immunization, EPI ) 時，全世界只有不到百分之五的一歲以下孩童，完成接種首輪計畫中的六種疫苗：白喉、麻疹、百日咳、小兒麻痺、破傷風以及肺結核。而到了1990年時，每年一億三千萬新生兒中，則有百分之八十在他們滿週歲前完成了這些預防注射，也因此在這二十多年內拯救了三百萬孩童的性命，和至少七十五萬個孩童免於終身殘疾的惡夢。之後到了90年代時EPI也決定將B型肝炎疫苗納入其計畫當中，並建議黃熱病流行區也將黃熱疫苗納入其計畫內。讓我們來看看這些疫苗成功的例子：

1. 小兒麻痺 ( Polio ) : 「世界衛生組織」預估在西元2005年前，小兒麻痺將繼天花之後於世上絕跡。目前有兩種小兒麻痺疫苗：去活化的注射疫苗由沙克博士於1955年所發明，以及減毒的口服疫苗由沙賓博士於1961年所發明。這兩種疫苗對於三種類型的小兒麻痺病毒的預防都相當有效，然而其作用機制卻不盡相同。口服疫苗較便宜方便，而且會引起腸胃道的免疫反應，然而在大約每五百萬個施打中，會造成二個接種者或是與接種者有密切接觸的人有麻痺現象的案例。去活化疫苗可以有效的保護個人不會得到小兒麻痺，但是因為它只能引起相當低的腸胃道免疫力，所以並不能完全阻止病毒的複製，因此也不能用來消除小兒麻痺病毒。然而在一些已開發國家例如美國，每年大約有5至10個小兒麻痺病例，而這些大多與口服小兒麻痺疫苗有關，因此在這些國家建議於四劑的疫苗當中，前兩劑使用去活化疫苗，而後兩劑再使用口服疫苗，當較為安全。而對於仍然有野生型小兒麻痺病毒存在的國家，則使用口服小兒麻痺疫苗才得以斷絕病毒之傳播。
2. 麻疹 ( Measles ) : 麻疹依然是世界上主要的孩童殺手，每年估計有七十七萬個兒童死於麻疹。目前麻疹疫苗的缺點是，在孩童九個月前施打的話可能會被來自母體的抗體給中和掉，因此麻疹疫苗是目前六個EPI疫苗中最晚施打的。然而在高危險地區，「世界衛生組織」建議孩童在六個月大時即施打第一劑，而於九個月時追加一劑，以免這個年紀的幼兒一旦感染麻疹的話常常會致命。理想的麻疹疫苗應該要能用在較低年紀的孩童、不需注射、對溫度穩定等。目前正在猴子測試研發當中的疫苗包括有：利用於植物中抽取出來的免疫增強劑混以麻疹病毒蛋白質；利用鳥的痘病毒 ( avian poxvirus ) 來攜帶以及

表現麻疹病毒蛋白質；以及利用卡介苗來表現麻疹病毒蛋白質等。若第三種策略能夠成功的話，那將可同時針對肺結核以及麻疹進行預防接種。此外麻疹的DNA疫苗、一種可以吸入的疫苗、以及利用轉殖老鼠表現麻疹病毒的細胞受體（receptor），來作為較便宜的動物感染模式等，也都正在研究當中。

3. 破傷風（Tetanus）：新生兒破傷風多發生於衛生環境不良地區，當沒有保護性抗體的婦女，於生產過程當中若受到感染，常常會造成生產婦女和胎兒的死亡。目前使用的破傷風疫苗為類毒素（toxoid）所製成，需要經過相當多次的施打才能維持其有效性，因此在有些地區接種的普及率並不是太高。目前的研究主要是發展只需施打一次的破傷風疫苗，其中之一是將破傷風類毒素製成可以在體內慢慢釋放出來的膠囊，初步的結果顯示這樣的疫苗不太穩定，雖能引發免疫反應，但是沒有增幅（boosting）的效果，其他成份的膠囊配方目前也正在研究以解決此問題。此外利用減毒的沙門氏菌（*Salmonella typhi*）攜帶具有保護力但不具有毒性的破傷風毒素基因，來發展口服的破傷風疫苗；或是利用不同的佐劑來增強現有疫苗的免疫力，也都在研究當中。
4. 白喉（Diphtheria）：白喉疫苗是利用白喉菌的類毒素所製成，隨著白喉疫苗普及率的增加，白喉病例已明顯地降低，因此人們被白喉菌自然感染的機率也隨之降低。然而疫苗引起的免疫力會隨著時間而趨弱，在沒有自然感染來追加其免疫力時，就使得免疫力不足的人越來越多，而有造成流行之可能，值得大眾加以注意。
5. 百日咳（Pertussis）：1994年時預估全球有四千萬個百日咳病例，而造成三十六萬人死亡。目前由整個百日咳菌（*Bordetella pertussis*）所製成的疫苗，已使用了將近一個世紀，而由純化的部份細菌體所製成的非細胞性百日咳疫苗（acellular pertussis vaccine），目前也已經在日本以及美國使用。雖然這個疫苗的製作成本較高，但是它的測試成本較低也較簡單，而且大部份有毒而無保護力的菌體部份，在純化過程中都已經被去除掉，它的副作用也遠低於傳統的全菌死疫苗。然而因為目前大部份的白喉、百日咳、破傷風混合疫苗（DPT）是在開發中國家製造的，這些國家目前並不完全具有生產新疫苗的能力，因此大部份的地區仍然使用傳統之疫苗。
6. 結核病（Tuberculosis, TB）：結核病有死灰復燃捲土重來的趨勢，已成為了感染病症中的頭號殺手，每年大約造成兩百萬人死亡，而在HIV帶原者中肺結核更經常造成嚴重的結果。目前使用的結核病疫苗卡介苗（BCG）是於1921年發展出來的減毒疫苗，然而其對於最嚴重的孩童結核菌感染，只有百分之五十至八十的保護力，而對於成人的感染其保護力更低。因此目前的研究著重於發展可以預防孩童以及年輕人結核病的新疫苗。因為卡介苗是由牛的結核菌（*Mycobacterium bovis*）所製成的，它很可能不帶有保護人類所需要的成份。新疫苗即針對此點加以改善，其中的策略包括有將人類的結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）的部份基因選殖到卡介苗，或是選殖具有免疫增強作用

的細胞激素 (cytokines) 到卡介苗以增加其免疫效果。此外也急需對於結核病保護性免疫機制的基礎研究有更深入的瞭解，那也將可以利用具保護性的細菌蛋白質、DNA疫苗或是prime-boost的策略來預防結核病。

7. B型肝炎 (Hepatitis B)：1991年時EPI決定將B型肝炎疫苗也納入其計畫當中，第一代的B型肝炎疫苗於1981年上市，是由B型肝炎帶原者的血漿中分離而來的，廣泛使用至今算是相當安全而且有效，但是其缺點為人們擔心它可能攜帶血液性疾病，而且它的價錢也偏高。第二代的疫苗於1986年上市，它是利用遺傳工程方法以酵母菌或是組織培養細胞，來大量生產B型肝炎病毒表面抗原，因此它的危險性已大為降低了。
8. 黃熱病 (Yellow fever)：在非洲黃熱病的流行地區，「世界衛生組織」也建議將黃熱病疫苗納入EPI預防接種流程當中。自從1937年起就有相當安全有效而且只需施打一次的減毒疫苗來預防黃熱病，然而目前黃熱病的危險地區也就是世界上最為貧窮的地區，如何能鼓勵更多的捐贈者來支持此疫苗計畫是當今衛生工作者的一大課題。

#### 四、已經存在但並未在開發中國家廣泛使用的疫苗

1. 流行性感冒 (influenza)：目前使用的傳統去活化疫苗，能夠降低老年人感染後的罹病率和死亡率，但是其效果仍有待增進，再加上其表面抗原時常改變，疫苗製造者必須經常更新其產品，都使得這個疫苗有相當大的改善空間。目前的研發策略為：改良現有的疫苗，例如利用不同的佐劑來增進疫苗的效力，以及發展會誘發黏膜免疫力的去活化疫苗；研發活的減毒疫苗以及DNA疫苗來誘發更強的細胞免疫反應；以及發展出一種利用連續細胞株來製備疫苗，以取代目前所使用的雞胚。
2. 嗜血性 B 型桿菌 (*Haemophilus influenzae* type b) (Hib disease)：Hib 為孩童下呼吸道感染的主要原因，每年預估有五十萬兒童死於其所引起的肺炎，此外它也會引起腦膜炎。1985 年時利用純化的多醣體製成的疫苗上市，然而它對於 18 個月以下的幼兒沒有效，1990 年時利用多醣體再加上攜帶蛋白質 (carrier protein) 的新結合性疫苗，即可施打於兩個月大的嬰兒。目前主要的研究著重於發展較便宜的疫苗，策略包括有降低劑量、與破傷風疫苗合用而省略了第一劑、人工合成多醣體、或是免疫懷孕婦女以使得新生兒由母體得到免疫力等，都在測試當中。
3. 德國麻疹 (Rubella)：德國麻疹感染兒童時通常引起溫和的疾病，若懷孕的前三個月感染的話，則很可能造成嬰兒的殘疾甚而流產。德國麻疹疫苗為減毒疫苗，可以單獨使用、與麻疹疫苗混合使用、或是再加上腮腺炎疫苗而成為三合一疫苗。大部分的工業化國家已經把德國麻疹納入預防接種流程中，有些國家則是接種青春期的女孩，選擇性接



種的缺點是無法根除病毒而造成感染年齡層的往後移。

4. 水痘 (Chickenpox) : 水痘是一種很普通的孩童疾病，若成年人感染則可能引起嚴重的後果，減毒性疫苗於 70 年代就已於日本使用。
5. 日本腦炎 (Japanese encephalitis) : 目前使用的疫苗為去活化疫苗，其價格對於大部份日本腦炎流行地區來說是太貴了。中國大陸已發展出一減毒活疫苗，在中國大陸使用的結果顯示其相當地有效，對於其安全性還需要更詳盡的研究。目前的研發重點是希望能發展出安全、有長效期、價格較低而且可以廣泛使用的疫苗。研發當中的有基因重組疫苗以及一種黃熱病/日本腦炎雙效疫苗。
6. A 型肝炎 (Hepatitis A) : 目前使用的為去活化疫苗，其相當地安全而且有效，大部份是已開發國家的人民要到開發中國家旅行時所使用。
7. 霍亂 (Cholera) : 霍亂是一個非常古老的疾病，曾經造成嚴重的大流行，近年來其病例有增加的趨勢，而且還有新的霍亂菌株 (serogroup O139) 被發現。目前的疫苗是由整個菌體經過去活化處理所製成，其效期只有短短的四個月，因此目前此疫苗多只用於要到流行區旅行的人。研發中的疫苗有：包含有死菌以及重組表現的霍亂毒素的口服疫苗、可以對抗 O1 以及 O139 兩種血清型的雙價去活化疫苗、去除掉有毒基因的減毒口服疫苗、以及雙價的減毒口服疫苗等。
8. 傷寒 (Typhoid fever) : 傳統的疫苗是由整個菌體經過去活化處理所製成，其缺點是有不良的副作用而且需要多次的注射。新的疫苗有一種是口服疫苗、一種是純化多醣體製成的注射疫苗。研發中的有單劑口服遺傳工程疫苗以及多醣體和蛋白質的結合疫苗。

## 五、目前還在研發當中的疫苗

1. 肺炎球菌相關疾病 (Pneumococcal disease) : 每一年在開發中國家都有超過一百萬個五歲以下的兒童死於肺炎雙球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 所引起的肺炎，疫苗研發的一大困難為這類細菌有相當多種的血清型都與疾病有關。這些血清型與疾病的相關性會隨著年代、地區以及族群而有所不同。多醣體的結合疫苗已進入臨床試驗中，科學家們也致力於尋找有保護性的共同抗原，希望能用來對抗各種不同的血清型。此外對懷孕婦女施打疫苗，以使新生兒獲得免疫力的可行性也在測試當中。
2. Meningococcal meningitis : 此疾病是由 *Neisseria meningitidis* 所引起，於六〇年代就已經發展出多醣體疫苗，其可有效地控制 A 以及 C 型細菌的感染，然而類似 Hib 疫苗，它對於兩歲以下的兒童效果不佳，新的多醣體/蛋白質的結合疫苗已在臨床試驗中。此外

B 型細菌的疫苗也正在研發當中，然而其多醣體被發現與腦組織有相似性，潛在危機是可能引起自體免疫反應，經修飾後的多醣體疫苗正在研究當中。

3. Respiratory syncytial virus (RSV)：RSV 具有高傳染性，世界上大多數的兒童在兩歲以前就已被感染，估計每年造成九十萬人死亡。目前疫苗研發工作因為六〇年代第一個在人體測試的疫苗產生了不良的結果而大受阻礙，當時發現施打過去活化疫苗的孩童，在很多年後若被 RSV 感染，反而可能引起相當嚴重的後果，因為對此原因目前依然不了解，所以疫苗試驗大多侷限於實驗動物或是 RSV 血清試驗呈現陽性的成人以及兒童。測試中的疫苗有一種是由牛的 RSV 發展來的減毒疫苗，另一種是經低溫繼代培養得來的減毒疫苗，另外也有利用純化病毒蛋白質製成的次單位疫苗，以及免疫懷孕婦女的可能性也都在研究當中。
4. 輪狀病毒 (Rotavirus)：輪狀病毒是造成兒童脫水性腹瀉的主要原因，幾乎每個嬰兒在一歲之前就已經被感染。研發中的主要疫苗是口服的減毒活疫苗，這是經由人的以及動物的輪狀病毒株經重組置換 ( reassortment ) 所得到的。此外研發當中的也有：將活的或是死的輪狀病毒包入膠囊的單劑疫苗、利用昆蟲桿狀病毒 ( baculovirus ) 表現的類病毒顆粒 ( virus-like particle ) 疫苗、以及 DNA 疫苗等。此外研究人員也在尋求是否可利用基因轉殖植物來製成食物疫苗。
5. 痢疾 ( Shigella )：注射用的多價多醣體結合疫苗，包含有數種會引起痢疾的志賀氏桿菌的多醣體，接合在重組蛋白質或是破傷風類毒素上。口服的疫苗則是利用遺傳工程方法去除掉有害的細菌基因，或是將有保護性的基因裝入大腸桿菌表現載體內。若是口服疫苗可行的話，將有可能利用遺傳工程方法，製成可以對抗輪狀病毒、志賀氏桿菌痢疾、霍亂以及傷寒等的多價疫苗。
6. ETEC ( enterotoxigenic *Escherichia coli* )：ETEC 為開發中國家內造成腹瀉的主要原因，目前研發中的疫苗是利用能阻礙細菌附著到腸道的抗原所製成的口服基因重組疫苗，這是個冷凍乾燥品，服用時加水即可。因此若成功的話將可與霍亂疫苗在同一杯中服用，此外活的減毒疫苗也在研發當中。
7. HIV/愛滋病 ( AIDS )：HIV 感染持續地以驚人的速度增加，在 1994 年時全世界有兩百五十萬個人受到新的感染，相當於每分鐘就有五個新感染病例，因此愛滋疫苗被已開發以及開發中國家列名為最急需的疫苗。然而 HIV 感染人體免疫細胞，並且會癱瘓其免疫功能，愛滋疫苗的研發一直是科學界的一大挑戰。在不清楚愛滋病的致病機轉下，人們擔心是否減毒疫苗也會造成免疫系統的破壞？而感染後通常需要長時間才會發展成愛滋病，也不確定何種免疫作用是有保護性的。HIV 可分為 HIV-1 和 HIV-2 兩型，近年來又發現 HIV-1 至少有 10 種以上的亞型，這些不同型別的病毒間是否有交互保護性也還沒有

定論。另外一個問題是利用實驗室內的病毒株所製成的疫苗，是否對於野生病毒株會有保護力呢？而對於一個如此善變的病毒，疫苗是否對於體內新滋生的病毒也會有保護力呢？然而不論這些科學上的障礙，目前已有超過了二十種的疫苗候選者在進行臨床試驗當中。其中包括有由病毒外套膜構成的重組次單位疫苗、利用 adenovirus 或 BCG 來表現部份 HIV 基因的重組載體疫苗、利用化學方法合成的勝肽疫苗、DNA 疫苗、傳統的減毒疫苗以及去活化疫苗等也都在研發當中。近年來愛滋疫苗的最大進展是，人們已瞭解了以抗體誘發為主的疫苗，可能在對抗愛滋病上是束手無策的，如何誘發宿主產生毒殺 T 細胞可能才是未來希望之所繫。主要的研發策略為 DNA 疫苗、活的病毒載體 (live viral vectors) 疫苗以及運用這二者在不同的 prime-boost protocol 上。然而在宿主免疫的壓力下，是否 HIV 也會演化出逃避毒殺 T 細胞的變種，而使得這類的疫苗失效呢？很不幸地，目前已經在猴子的動物模式中發現逃避毒殺 T 細胞的 HIV 變種，但這在人體內是否會發生呢？而又要如何避免其發生呢？這些都是研究學者們未來重要的課題。

8. 瘧疾 (Malaria)：瘧疾每年在開發中國家奪走了超過一百五十萬條生命，估計每三十秒就有一名兒童死於瘧疾，而目前並沒有任何一個對抗寄生蟲的疫苗被發展成功。瘧疾疫苗的研發主要受限於：缺乏適當的動物模式來研究和測試瘧疾疫苗，以及瘧原蟲 (*Plasmodium falciparum*) 複雜的生活史。理想的瘧疾疫苗應該是一種雞尾酒式的混合疫苗，要能作用在瘧原蟲的各個生活階段，而阻礙了瘧疾的發生以及瘧原蟲的傳播。目前正在研究的疫苗大部份是利用數種無性世代的瘧原蟲蛋白質，希望能用來阻止疾病的產生，表現的方式包括有：合成蛋白質片段、重組表現蛋白質等。也有針對瘧原蟲的有性世代所研發的疫苗，其主要是希望能造成蚊子的免疫而阻礙瘧原蟲的傳播。此外也有利用減毒的牛痘疫苗載體來攜帶瘧原蟲生活史各階段的七種蛋白質，以求能防治疾病以及控制瘧原蟲傳播。最近也有研究利用瘧原蟲的 GPI 多醣類和攜帶蛋白質結合，而在老鼠體內可以看到保護效果，未來也值得更進一步的研究。
9. 血吸蟲病 (Schistosomiasis)：血吸蟲病是僅次於瘧疾的重要熱帶疾病，估計每年有二十萬人死於此疾病，主要的感染途徑為接觸了含有血吸蟲感染的蝸牛的污染水源。疫苗研發主要是針對尋找保護性抗原。
10. 登革 (Dengue)：每年大約有五千萬的人口受到登革病毒的影響，其中的五十萬需要住院治療而三萬人甚至會死亡。登革病毒可分為四種血清型，彼此之間並沒有相互保護性，甚至先前感染所產生的抗體反而可能增強後來的感染而引起較嚴重的疾病。因此理想的登革疫苗應該要能夠同時對抗四種登革血清型，以免造成反而有害的影響。目前研發當中的疫苗有：包含有四種血清型的四價減毒疫苗 (tetraivalent attenuated vaccine)；利用一種血清型基因體當骨架 (backbone) 來表現其他血清型保護抗原，以求針對一種以上的登革血清型有保護性；或是利用黃熱病毒基因體為骨架來構築黃熱/登革病毒嵌合

體 ( chimera ) ，以求能對這兩種疾病都有保護力；以及 DNA 疫苗等。此外發展出一個適當的登革出血熱/休克症候群動物模式，以及瞭解登革出血熱/休克症候群的致病機轉，也都是登革研究上非常重要也急待解決的課題。

## 六、治療性疫苗 ( Therapeutic vaccines )

治療性而非預防性的疫苗概念也於近年來被廣泛地研究，其主要是於接觸到致病原之後再試圖增強其免疫力，以求去除感染細胞或是抑制疾病的產生，目前研究較多的是在癌症以及慢性疾病方面。

1. 癌症：癌症疫苗研發一直是項艱鉅的工作，其主要的困難是「癌細胞專一性抗原」的尋找。在與病毒相關的癌症中，於癌細胞內表現的病毒蛋白質大多可以用來當作免疫的標的，然而在其他大多數的癌細胞中，都缺乏可以與正常細胞區分的專一性抗原。目前研發的策略有：將整個癌細胞經放射線照射、或是癌細胞的萃取物，加上佐劑例如卡介苗來施打，這一類的疫苗已經顯示可以增加腫瘤內的淋巴細胞，並且延長病人的存活時間。此外也可以利用遺傳工程方法改變癌細胞的抗原性，例如增加癌細胞上 MHC 分子、或是共同刺激分子 ( costimulation molecule ) B7 的表現；也可以利用細胞間素例如 IL-2 來造成腫瘤內部的發炎反應、或是利用 IL-12 來引發 TH1 的免疫反應以利於腫瘤的萎縮 ( regression )。
2. 乳突病毒相關疾病 ( Human papillomavirus-related diseases )：乳突病毒被認為與良性的皮膚和生殖道疣瘤 ( wart ) 以及惡性的子宮頸癌等都有相關，目前預防性疫苗 ( prophylactic vaccine ) 的研發策略是表現其主要的結構性蛋白質 L1，來形成類病毒顆粒 ( VLP, virus like particle )，目前已經在進行臨床試驗。第二代的疫苗可能會加上其他的病毒蛋白質，以及著重在如何誘發黏膜免疫上。除了預防性的疫苗之外，治療性疫苗的研發也一直受到製藥界的注意。策略主要是利用牛痘病毒來表現肉瘤病毒的轉型蛋白質 ( transforming protein ) E6 和 E7，臨床試驗已顯示如此的疫苗能夠引起抗體以及細胞免疫，因此企圖以增強宿主對於轉型蛋白質的免疫力而達到使腫瘤萎縮 ( regression ) 的結果。
3. B 型肝炎：自從普遍接種 B 型肝炎疫苗以來，已經大大降低了 B 型肝炎的罹患率。然而對於已經感染 B 型肝炎病毒的慢性帶原者，目前研究顯示可以利用治療性疫苗的方法增強其細胞性免疫力，而達到清除病毒感染細胞的目的。疫苗的方式包含有勝肽疫苗以及基因疫苗等。
4. 愛滋病：針對 HIV 帶原者所研發的愛滋病治療性疫苗一直是近年來研究的重點，研究主

要集中於如何增強帶原者的免疫力以減緩愛滋病的發生。使用的策略有減毒病毒株、病毒表現載體以及基因疫苗等具有增強細胞性免疫力之疫苗。

## 七、結語

長久以來疫苗已經成為一種最符合經濟效益的疾病預防方法，疫苗研發也廣泛受到學界、業界以及政府機構的重視。如何增加疫苗的普及率、降低疫苗的價格、簡化施打的方式以及發展出有效的新疫苗，已成為疫苗研發的努力目標。為使新疫苗付諸實現，也需要對於致病原本身以及其與宿主免疫系統的相互關係有更詳盡的瞭解，可見疫苗工作為一跨領域的專門學科，需要各方人才的參與，才有可能發展出更新更好的疫苗，以拯救更多的生命。

## 八、參考文獻

1. Ada, G. (1991). Strategies for exploiting the immune system in the design of vaccines. *Molecular Immunology* **28**, 225-230.
2. Baltimore, D. (2002). Steering a course to an AIDS vaccine. *Science* **296**, 2297.
3. Barouch, D. H., Kunstman, J., Kuroda, M. J., Schmitz, J. E., Santra, S., Peyerl, F. W., Krivulka, G. R., Beaudry, K., Lifton, M. A., Gorgone, D. A., Montefiori, D. C., Lewis, M. G., Wolinsky, S. M., and Letvin, N. L. (2002). Eventual AIDS vaccine failure in a rhesus monkey by viral escape from cytotoxic T lymphocytes. *Nature* **415**, 335-339.
4. Borysiewicz, L. K., Fiander, A., Nimako, M., Man, S., Wilkinson, G. W., Westmoreland, D., Evans, A. S., Adams, M., Stacey, S. N., Bournsnel, M. E., Rutherford, E., Hickling, J. K., and Inglis, S. C. (1996). A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* **347**, 1523-1527.
5. Dalglish, A. G. (1992). Immunotherapy of AIDS. *Current Opinion in Biotechnology* **3**, 650-655.
6. Liu, M. A., Hilleman, M. R. and Kurth, R. (1995). DNA Vaccines, a new era in vaccinology. *Annals New York Academy of Sciences*. Vol. **772**. The New York Academy of Sciences, New York, NY.
7. Donnelly, J. J., Ulmer, J. B., Shiver, J. W., and Liu, M. A. (1997). DNA vaccines. *Ann. Rev. Immunol.* **15**, 617-648.

8. Ertl, H. C. J., and Xiang, Z. (1996). Novel vaccine approaches. *J. Immunol.* **156**, 3579-3582.
9. Frontiers in medicine: vaccines. (1994). *Science* **265**, 1371-1404.
10. Gaschen, B., Taylor, J., Yusim, K., Foley, B., Gao, F., Lang, D., Novitsky, V., Haynes, B., Hahn, B. H., Bhattacharya, T., and Korber, B. (2002). Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection. *Science* **296**, 2354-2360.
11. Glenn, G. M., Rao, M., Matyas, G. R., and Alving, C. R. (1998). Skin immunization made possible by cholera toxin. *Nature* **391**, 851-852.
12. Lifson, J. D. and Martin, M. A. (2002). One step forwards, one step back. *Nature* **415**, 272-273.
13. Mitchell, M. S., Harel, W., Kempf, R. A., Hu, E., Kan-Mitchell, J., Boswell, W. D., Dean, G., and Stevenson, L. (1990). Active-specific immunotherapy for melanoma. *J. Clinical Oncology* **8**, 856-869.
14. Playfair, J. (1996). Vaccination. In 'Immunology' (Fourth Edition). Edited by I. Roitt, J. Brostoff, and D. Male, pp. 19.1-19.10. Mosby.
15. Rappuoli, R., Miller, H. I., and Falkow, S. (2002). The intangible value of vaccination. *Science* **297**, 937-939.
16. Robinson, H. L. (2002). New hope for an AIDS vaccine. *Nature Review Immunology* **2**, 239-250.
17. Schofield, L., Hewitt, M. C., Evans, K., Siomos, M., and Seeberger, P. H. (2002). Synthetic GPI as a candidate antitoxic vaccine in a model of malaria. *Nature* **418**, 785-789.
18. Special Conference Issue. International Meeting on Nucleic Acid Vaccines for the Prevention of Infectious Diseases. 5-7 February 1996. NIAID, Bethesda, MD. (1997). *Vaccine* **15**, 785-938.
19. State of the world's vaccines and immunization. (1996). World Health Organization. United Nations Children's Fund. Geneva, Switzerland.
20. Taubes, G. (1997). Salvation in a snippet of DNA? *Science* **278**, 1711-1713.
21. Vitiello, A., Ishioka, G., Grey, H. M., Rose, R., Farness, P., LaFond, R., Yuan, L., Chisari, F. V., Furze, J., Bartholomeuz, R., and Chesnut, R. W. (1995). Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection. I. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J. Clinical Investigation* **95**, 341-349.

22. von Reyn, C. F. and Vuola, J. M. (2002). New vaccines for the prevention of tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* **35**, 465-474.
23. Wareing, M. D. and Tannock, G. A. (2002). Influenza update: vaccine development and clinical trials. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* **8**, 209-213.