



疫苗的原理及最新發展

陳建甫¹ 徐美菁² 吳克恭³



前言

每年入冬之前，衛生署總是努力宣導民眾能接種流感疫苗，以預防流感。而常常也有民眾懷疑其預防效果，甚至懷疑引起副作用而產生糾紛。究竟疫苗的預防效果如何？為何產生副作用？真的值得我們醫護人員深入了解。而從明瞭疫苗的基本原理及發展開始，更能使我們明白其中的精髓，讓我們在從事醫療工作時，能有所幫忙。

西元1796年，Edward Jenner將牛痘膿液接種到十八歲男孩身上，1798年發表了探究天花疫苗的起因與影響。後來，1880年Louis Pasteur將狂犬病毒(canine rabies virus) 養在兔子組織細胞上，經過一系列的繼代培養後，接種在人身上開始。接種疫苗在預防疾病歷史上，佔著重大的地位。直至今日，研究機構及學者仍致力於愛滋病(AIDS)、結核病(tuberculosis)、C型肝炎(hepatitis C)、登革熱(degue fever)、瘧疾(malaria)

1 佛教大林慈濟綜合醫院 小兒過敏科主任

2 佛教大林慈濟綜合醫院 前院長室專員

3 台北榮民總醫院 小兒感染科主任

關鍵詞: vaccine

等，影響現今人類健康最嚴重疾病的病原疫苗的研究和開發。

疫苗的條件

好的疫苗必需具備安全、有效、時效長、價格便宜，一支疫苗含多種保護抗原的條件。價格便宜可以讓更多人受惠，一支疫苗含多種抗原可以減少挨針的次數，其他分述如下：

一、安全性：

疫苗的安全性，在活性減毒疫苗方面，大部分顧慮是減毒不足或是轉變成野生株。如口服第一劑沙賓(Sabin) 小兒麻痺疫苗，約七十五萬分之一會造成 vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP)。VAPP多發生在口服第一劑的新生兒，因為新生兒免疫力差；或是免疫不全(immunodeficiency)的人遭到 vaccine-derived polioviruses (VDPVs) 感染引致。目前在小兒麻痺根除地區，發現帶有小兒麻痺病毒的案例，多為VDPVs引致，所以世界衛生組織建議小兒麻痺根除地區，應停止使用口服沙賓疫苗。另外，如口服活性減毒輪狀病毒疫苗



(RotaShield)，無法排除導致腸套疊的可能性。

在非活性疫苗方面，主要是毒素(toxin)或過敏反應，如傳統全細胞(whole cell)的百日咳(pertussis)疫苗，其內毒素(endotoxin，細胞壁上lipopolysaccharide的lipid-A)誘使吞噬細胞分泌細胞激素(cytokine)，如interleukin-1、tumor necrosis factor(TNF)等產生發燒、shock-like syndrome等症狀，繼發seizures、急性腦症(acute encephalopathy)。現在在臺灣，可選擇純化非細胞型(acellular component)的百日咳(pertussis)疫苗注射，以避免此副作用。日本腦炎疫苗(Japanese encephalitis virus vaccine)的鼠腦組織蛋白(tissue protein)被懷疑可能誘發delayed T cell-mediated的過敏反應。而基因工程疫苗、DNA疫苗被擔心可能有致癌的危險性。

另外，值得一提的是日前流感疫苗含汞事件，硫柳汞(thimerosal)是一種汞的衍生物(乙基汞)，作為疫苗的保存劑，預防微生物在疫苗貯藏與使用過程中生長，因為可能造成腦部和免疫系統的傷害，導致兒童自閉症而引起爭議。1999年，美國食品藥物管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)評估疫苗添加硫柳汞，沒有證據會造成傷害，但製造同業、美國兒科醫學會等均同意降低去除含汞成份。目前台灣四種流感疫苗，除了Vaxigrip外，其他三家生產的疫苗都含有

微量汞化合物，但硫柳汞標準含量並未超出檢驗標準(安全劑量六十微克)。國內目前的疫苗中，白喉、百日咳、破傷風三合一混合疫苗以及B型肝炎疫苗、日本腦炎疫苗也含有硫柳汞。至今台灣及國際上，並無因為疫苗中含硫柳汞造成傷害的確認案例，世界衛生組織之全球疫苗安全諮詢委員會(the Global Advisory Committee on Vaccine Safety)仍維持含硫柳汞的疫苗可用於各項預防接種。

二、有效性：

好疫苗不只是一定要能引起免疫反應，而且要能引起對病原有效的免疫反應，例如足夠的肌肉或皮下注射可以誘發免疫反應產生高力價的血清抗體免疫球蛋白IgG，對於預防血液感染有保護作用。但是對於呼吸道感染，如流感病毒(influenza)、肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoniae)、b型嗜血桿菌(Heamophilus influenzae type b)等，及腸胃道感染等，因為無法產生足夠的分泌性(secretory)免疫球蛋白sIgA，不具有有效的黏膜保護力。所以，現今正致力於鼻噴入、吸入、口服等活性減毒疫苗的研發。輪狀病毒(rotavirus)疫苗，美國1998年口服活性減毒輪狀病毒疫苗上市，因為無法排除疫苗與腸套疊的相關性，在1999年即下市。目前，臺灣已有兩種口服活性減毒輪狀病毒疫苗上市，一為口服三劑的五價(包括血清型G1, G2, G3, G4, 及P[8])人牛重組疫苗(RotaTeq)；另一



種為口服兩劑的人類G1P[8]輪狀病毒疫苗 (Rotarix)，有效性及安全性方面已提升，對於嚴重輪狀病毒腸胃炎有保護力，並可減少因輪狀病毒腹瀉而住院的機會。但目前仍在衛生署的新藥監測名單，繼續評估其安全性。

三、時間性：

如果要能預防未來感染，則疫苗誘發的免疫記憶，愈長愈好。如活性減毒疫苗(attenuated vaccine) 只打一劑，一般能保護10-15年；而去活性疫苗(inactivated vaccine)，一般打了多劑，也只能產生5-10年的保護效果；而純粹成分疫苗(thymus-independent antigens vaccine)，如23價的肺炎鏈球菌疫苗(Pneumovax)因無法有效誘發免疫記憶，保護力只有2~3年。但是如果只是到疫區旅遊所需短期保護，或是接觸病原後預防感染的疫苗注射，長時間的免疫記憶也許就不是那麼重要了，如腦膜炎雙球菌疫苗。目前台灣秋冬之際，所施打的流感疫苗，含有2株A型(H1N1,H3N2)、1株B型流感病毒的hemagglutinin antigen。因為A型或B型流感病毒，每2-3年hemagglutinin antigen或neuraminidase antigen會點突變(point mutation)一稱之抗原漂移(anitgen drift)，所以每年世界衛生組織(WHO)會統計歸納去年的流行病毒株，作為今年施打的依據。流感疫苗因為是去活性疫苗，一般若只打一劑，沒有追加一劑的話，疫苗之保護力約

只可持續4-6個月，故於每年流感流行期(台灣的為秋末至隔年初春)前施打，建議每年均須接種1次。6個月以上8歲以下兒童若為初次接種，應接種2劑。

疫苗的傳統分類

一、活性減毒疫苗

如水痘(varicella)疫苗、沙賓小兒麻痺疫苗、MMR、卡介苗(bacillus Calmette-Guérin)。其製造主要原理稱之為基因輪盤(genetic roulette)。最初使病原在和原本不同的宿主組織，或環境條件下生長，如polio—猴腎；measles—羊膜、雞胚細胞；mumps—兔腎。經過多次的繼代培養(repeated subpassage)，累積無數次的隨機突變，使其適合於新環境條件新宿主，而對原來的宿主降低成長能力及致毒力。而後動物實驗如猴子，找出non-virulent strains，在人體作臨床試驗後，定出其DNA sequence在大量培養。因其為不可預測的隨機突變(mutations)，所以也就存在著轉變成具有毒性野生株的可能性，例如口服沙賓疫苗三種polio的serotype，Type II和Type III因為只有數個鹼基的改變，較容易再轉變成致毒菌株vaccine-derived polioviruses (VDPVs)。所以現在發展DNA重組技術，希望能得到我們所需要改變的基因。

免疫機制：疫苗施打後，可在人體內自然繁殖而誘發持續宿主免疫反應，而



達致持久的保護力。如口服沙賓小兒麻痺疫苗，減毒小兒麻痺病毒可在人體腸胃道黏膜繁殖。施打卡介苗(BCG)後，M. Bovis 可在皮內繁殖。疫苗抗原經由抗原表現細胞(antigen-presenting cells)表現(present)給T helper cell後誘發細胞性免疫(cell-mediated immunity)及體液性免疫(humoral immunity)，同時產生了T cell和B cell的immune memory，故其通常只需一劑，效力高且保護免疫時間長，可達10-15年。但其免疫效果仍低於自然感染，如自然感染麻疹(measles)、腮腺炎(mumps)或德國麻疹(rubella)後，可終生免疫。所以多年後，仍須再補打一針。而皮內注射卡介苗(BCG)，只能預防兒童結核病，結核性腦膜炎，但是對於肺結核的防治效果卻不好。

而未來流感病毒、呼吸道融合病毒(respiratory syncytial virus)等呼吸道病毒疫苗的研究發展方向，是希望改變其適合生存溫度、如25°C低溫，使其用鼻噴入途徑或吸入活性減毒疫苗後，只能適合生存於上呼吸道定居，而無法在原來較高溫的肺中生長繁衍。

二、去活性疫苗

Killed vaccine，如沙克小兒麻痺疫苗(polio-salk)、A型肝炎疫苗(Hepatitis A vaccine)、百日咳(pertussis)、傷寒(Salmonella typhi)、霍亂(Vibrio cholerae)、鼠疫(Yersinia pestis)。其製造主要原理：用化學劑或加熱去活化。以前

常用甲醛(formaldehyde)處理influenza, polio-salk, pertussis或加熱處理Vibrio cholerae。現在已漸使用 β -propiolactone, ethylenimine等。去活化後，病原即不具感染性。

免疫機制：其去活化後，在體內無法繁殖，故無法持續誘發宿主產生免疫反應，其抗原經抗原表現細胞表現給Th cell後，只能誘發體液性免疫，產生B cell記憶(memory)，T cell記憶(memory)較差。故其效力較低，保護時效較短。常需要多次注射及追加劑，以提高效價。保護時效一般為5-10年（但A型肝炎疫苗可長達20年）。

其他，如類毒素(toxoid，如diphtheria、tetanus)誘發antitoxin抗體，但對病原本身沒有免疫力。Subunit vaccine只有單一的immunogenic protein，如B型肝炎疫苗(hepatitis B vaccine)的HBs antigen誘發anti-HBs antibody。Glycocojugate vaccine：如肺炎鏈球菌、b型嗜血桿菌，其莢膜多醣體(capsular polysaccharides)抗原為半抗原(hapten)，結合適當的蛋白質immunogenic carrier，如白喉、破傷風的toxoid或腦膜炎雙球菌的outer membrane protein，以誘使抗原表現細胞present給Th cell，誘發體液性免疫，產生B cell memory。現在臺灣已上市之7價肺炎鏈球菌疫苗(PCV-7, Prevnar)結合適當的immunogenic carrier(diphtheria CRM197 protein)，含4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F



七種血清型，可用於兩歲以下小孩，可有效降低2至23個月之幼兒侵入性肺炎鏈球菌疾病的發生率。子宮頸癌疫苗(Gardasil)已於2006年6月獲得美國食品藥物管理局(FDA)核准使用，而台灣也已上市。和許多其他亞洲國家一樣，台灣子宮頸癌的人類乳突病毒(human papillomavirus)主要為16、18、58、52型引起。Gardasil是一個基因重組四價人類乳突病毒類病毒顆粒疫苗(human papillomavirus virus-like particle vaccine, HPV VLP vaccine)，含有HPV第6、11、16、18型之非活性L1類病毒顆粒(VLPs)，透過引發體液性免疫反應的作用，可防止此四種人類乳突病毒的感染，但長期安全性尚未被確立。勝肽疫苗(poly peptide vaccine, 通常< 20 amino acid)也是需結合immunogenic carrier。這幾類疫苗免疫機制也是如此，故需多次注射。

三.Thymus-independent (thymus-efficient) antigens vaccine:

其抗原為許多重覆化學結構單位的聚合體(polymers)。大多數為重覆之多醣體結構，如肺炎鏈球菌、腦膜炎雙球菌的莢膜多醣體，有些為重覆之多勝肽結構(polypeptides)。

免疫機制：其抗原幾乎只能直接結合B cell，誘發初級的humoral immunity，大部分為IgM、少數IgG。因此幾乎沒有T cell及B cell的immune

memory。所以不管注射幾次，也只能誘發初級反應。其免疫效力差，時間短，如23價肺炎鏈球菌疫苗((PPV-23, Pneumovax, 23種血清型的capsular polysaccharides antigen)只有2-3年。小於兩歲的小孩，其對付capsular polysaccharides antigen的IgG2量非常少，故效果更差。

一般禁忌

1. 免疫力低下的人不打活性減毒疫苗，如卡介苗、MMR等或口服沙賓小兒麻痺疫苗。尤其是嚴重T cell免疫不全者，因為目前活性減毒疫苗多為病毒，免疫保護力主要為cell-mediated immunity (卡介苗也是如此)。但愛滋病患者，可打MMR，主要是考慮其自然感染的死亡危險性較高。而一般情形下，也可打水痘疫苗，也是此點考慮。
2. 孕婦不打活性疫苗，因為可能通過胎盤造成胎兒感染。
3. 考慮活性減毒疫苗，如MMR或水痘疫苗，產生免疫力效果情形下。接受一般肌肉注射免疫球蛋白(IMIG)後，宜間隔三個月再施打疫苗；輸血後，宜間隔六個月；高劑量靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)後，宜間隔十一個月。而類固醇治療，需視其劑量高低、時間長短、全身性與否，考慮間隔時間。活性疫苗彼此間可一起打，或隔一個月再打。
4. 白喉、百日咳、破傷風三合一混合疫苗



(DPT) 可能會增強日本腦炎疫苗的鼠腦組織蛋白抗原性，建議間隔一個月施打。

結語及展望

目前結核病研發的新疫苗有200種以上，包括減毒的結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)，卡介苗組合抗原(recombinant BCG)，DNA 疫苗，subunit疫苗等，有些已經進入臨床試驗。7價肺炎雙球菌疫苗不包括較高致死性的血清3型，目前正在進行PCV9, PCV11, PCV10 and PCV13等研發，希望能涵蓋更多的血清型。當今影響人類健康最嚴重的病原疫苗的開發，如human immunodeficiency virus (HIV) 的capsid antigen (gp120) 突變快，而core antigen (gp 24) 的antibody免疫力低；C型肝炎病毒(hepatitis C virus)表面抗原突變快；腦膜炎雙球菌(*N. meningitidis*) Type B 的莢膜多醣體抗原 (capsular polysaccharides Ag)含大量sialic acid而抗原性較差；瘧疾生活史複雜，抗原變化大；登革熱疫苗需同時對四種血清型產生有效的抗體，以免產生cross-reacting

antibody而導致出血性登革熱；需要更進一步的研究。而對於禽流感(H5N1) 疫苗的研發，也正如火如荼的進行。也許不久的將來可以有更大的突破，值得我們關心注意。

參考資料

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update on vaccine-derived polioviruses--worldwide, January 2006-August 2007. *MMWR*. 2007; 56:996-1001.
2. Zimmerman RK: HPV vaccine and its recommendations, 2007. *J Fam Practice*. 2007;56:S1-5, C1.
3. Thompson WW, Price C, Goodson B: Vaccine Safety Datalink Team. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med*. 2007; 357:1281-92.
4. Dennehy PH: Rotavirus vaccines--an update. *Vaccine*. 2007; 25:3137-41.
5. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P: Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine*. 2007;25:2194-212.
6. Sable SB, Plikaytis BB, Shinnick TM: Tuberculosis subunit vaccine development: impact of physicochemical properties of mycobacterial test antigens. *Vaccine*. 2007; 25:1553-66.