

流感與疫苗

—新型流感及疫苗

吳宗儒 黃立民

曾經有學者將人類所有的感染症做回顧，在文獻中共找到了1,415種病原體[1]。其中61%的病原體是由動物傳染給人類。如果考慮新興傳染病，其中更有高達75%的病原體是由動物傳播而來。44%的新興傳染病是病毒感染，其中對人類社會威脅最大的，莫過於流感了。由於流感病毒容易突變，若病毒的抗原性發生重大改變；或因不明原因，造成症狀及感染宿主發生重大變化之新病毒，我們稱之為新型流感。我們俗稱的禽流感，即屬於新型流感。要了解新型流感，就要對病毒本身有一定的了解。

流感病毒依核心蛋白可分為A、B、C3型，對人類社會有威脅的屬於A型流感病毒，新型流行性感冒病毒即屬於此類。A型流感病毒是表面有套膜（envelope）、遺傳物質是8段負向（negative sense）單股RNA的正黏液病毒（Orthomyxoviridae），其中2段製造病毒表面的醣化蛋白：血球凝集素（hemagglutinin, HA）及神經胺酸酵素（neuraminidase, NA），也是流感病毒最重要的2個表面抗原，將流感病毒區分為H1到H16及N1到N9共144種不同的亞型[2,3]；其他6段RNA分別負責製造3種聚合酶蛋白（PA, PB1, PB2）、基質蛋白（M）、非結構性功能蛋白（NS）、核心蛋白

(NP) 等。RNA病毒在複製遺傳物質時對於複製過程並沒有偵錯的能力，使得流感病毒的約複製1,000個核苷酸就可能會有一個突變[4]，若因此在HA或NA造成胺基酸的變化，稱為抗原微變（antigen drift）。也因為流感病毒的RNA分為八段，有可能不同亞型的病毒感染同一個宿主時可以交換這些分段的RNA，稱為重組；若子代病毒因重組而造成HA或NA整段抗原的改變，稱為抗原移型（antigen shift）。並非A型流感病毒的所有亞型都能感染人類；在西元1997年以前，已知感染人類的只有H1、H2、H3及N1、N2這些亞型，特殊的亞型可以感染特別的動物，這樣的現象還出現在馬（H3N8, H7N7）、豬（H1, H3及N1, N2）及一些哺乳類動物身上[5]。隨著我們對流感病毒的重視，對流感病毒生態的研究，陸續在豬隻身上仍然可以發現新的流感亞型病毒[6–8]；已知感染馬的亞型病毒也可以在狗身上發現[9]。然而大體而言，能感染這些哺乳類動物的流感病毒仍然依不同的病毒亞型而有著物種障礙（interspecies barrier）。這些在人類身上致病的病毒我們稱為流感；而禽流感則指只會在禽鳥類致病，並不會危害其他的物種的流感病毒亞型；對人類而言，新型流感是指沒有感染過人類的新亞型，或是曾經感染過人類，但是由於抗原變異太大，人類對新抗原沒有很好的免疫力，導致造成嚴重的臨床症狀的流感病毒。水鳥（aquatic waterfowl）是A型流感病毒的天然宿主，在牠們身上可以分離出所有的亞型[10,11]，通常感染的水鳥並不會有症狀，病毒在水鳥的腸道內繁殖[12]，藉由季節性的遷徙，將流感病毒帶到世界各地，經由糞口傳播的途徑傳染給當地的家禽，或更進一步傳染給當地其他的動物；研究也認為哺乳類流感病毒的來源亦是水鳥[13]。流感病毒在水鳥身上並不演化[14]；演化發生在各地不同的生態環境下，藉著前述病毒重組及突變的機轉，成為不同的病毒株。有的病毒株侵襲性比較強，就有可能變成新

型流感病毒，在局部地區爆發疫情，甚至造成世界性大流行。由於禽流感目前是全球一致關心的新病毒，本文主要的討論即針對H5N1禽流感病毒。

新型流感曾經造成人類重大的流行疫情

H5N1禽流感之所以讓人聞之色變，引起世界的關注，其實是有歷史背景的。在21世紀，人類歷史記載著3次流感的世界流行，在西元1918年、1957年及1968年，分別造成了約4千萬人以上、4百萬人及100萬人因為流感病毒的侵襲而死亡[10,15,16]。其中最嚴重的1918年流感，經研究認為是當時的H1N1流感病毒由水鳥傳染到人類[17-19]。1918年流行後，H1N1流感病毒即存在人類社會中，直到1957年來自水鳥的H2N2流感病毒和人類的H1N1流感病毒發生了基因重組[20]，新的H2N2病毒造成了人類社會第二次的大流行。1968年同樣的事情重演，來自水鳥的H3流感病毒和已經存在在人類社會的H2N2流感病毒發基因重組[20]，新的H3N2病毒再次造成了人類社會的大流行。第1次的大流行可以說是全新的流感病毒入侵人類社會；後2次則是藉由流感病毒基因重組的特性，以新的抗原入侵人類社會。一般流感病毒造成的嚴重疾病和死亡大多集中在幼兒、老年及原本就有心肺疾病的人，在1957及1968年的2次流行其死亡曲線（mortality curve）與一般流感類似，有著U型的特徵，意即死亡個案發生在年齡的兩個極端：幼兒及老年人。1918年大流行死亡曲線則有顯著的不同，有著W型的特徵，造成的死亡除了幼兒及老年人外，在20至40歲的青壯年也有相當高的死亡率，主要的病症包括白血球低下、肺水腫及出血、多重器官衰竭等[21]。這3次大流行，因為都是新的病毒，全世界的人都沒有抗體；但造成的疾病嚴重度有這麼大的差異，病毒本身的致病力應該也扮演著重要的角色。

1997年發生在香港的H5N1禽流感冒病雞直接感染人類[22,23]，再度引發人類社會極大的震撼。震撼的不只是因為當時超過3成的疾病死亡率，以及直接觀察到禽流感冒鳥類打破物種障礙直接傳染給人類，更包括因為流感冒病毒善變的特性，在未來是不是有可能造成世界性流行的恐懼。1997年的疫情在香港全面撲殺雞隻後獲得短暫的控制，但在2003～2004年起H5N1禽流感冒再度在東亞及東南亞國家造成嚴重的疫情，一波又一波有如星火燎原不可收拾，至2007年，疫情廣佈亞洲、歐洲及非洲，除了造成經濟上面嚴重的損失外，也對人類的健康帶來相當大的威脅。至於人類感染H5N1禽流感冒的國家至2007年7月11日止共有12個，包含吉布地、埃及、亞塞拜然、伊拉克、土耳其、泰國、越南、印

表一、H5N1禽流感冒累積實驗室確診的人類感染個案及死亡率

國家	2003		204		2005		2006		2007		總計	
	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)	病例	死亡 (*)
亞塞拜然							8	5 (63%)			8	5 (63%)
東甬寨					4	4 (100%)	2	2 (100%)	1	1 (100%)	7	7 (100%)
中國	1	1 (100%)			8	5 (63%)	13	8 (62%)	3	2 (67%)	25	16 (64%)
吉布地							1	0 (0%)			1	0 (0%)
埃及							18	10 (56%)	19	5 (26%)	37	15 (41%)
印尼					20	13 (65%)	55	45 (82%)	27	23 (85%)	102	81 (79%)
伊拉克							3	2 (67%)			3	2 (67%)
寮國									2	2 (100%)	2	2 (100%)
奈及利亞									1	1 (100%)	1	1 (100%)
泰國			17	12 (71%)	5	2 (40%)	3	3 (100%)			25	17 (68%)
土耳其							12	4 (33%)			12	4 (33%)
越南	3	3 (100%)	29	20 (69%)	61	19 (31%)			2	0 (0%)	95	42 (44%)
總計	4	4 (100%)	46	32 (70%)	98	43 (44%)	115	79 (69%)	55	34 (62%)	318	192 (60%)

資料來源：世界衛生組織

*死亡率至2007年7月11日止

表二、自1997年以來禽流感病毒直接感染人類的報告

年份	病毒亞型	疫情描述
1997	H5N1	香港，18個案，6人死亡
1998,1999,2003	H9N2	香港及廣東，無死亡報告
2003	H5N1	香港及中國，2人死亡
2003	H7N7	荷蘭，78個結膜炎，7個類流感，1人死亡
2004	H7N3	加拿大，結膜炎
2004迄今	H5N1	東亞、中亞、中東、非洲的個案及死亡

尼、柬埔寨、中國、奈及利亞及寮國，總計318人感染，其中192人死亡，平均死亡率約六成〈表一〉。除了H5N1病毒外，在1999年香港及中國有人類感染H9N2禽流感的個案[24,25]，在2003年荷蘭有人類感染H7N7禽流感的個案[26,27]；陸續的人類禽流感疫情報告整理如〈表二〉。雖然這些禽流感病毒的臨床症狀不如H5N1禽流感嚴重，但以1958及1967年流感大流行的例子，絕不能忽略流感病毒的特性，任何一種亞型的流感病毒都有可能未來因為突變或重組而演變成爲新型流感，造成世界大流行。

H5N1禽流感的流行病學及臨床重要訊息

在這些人類禽流感的報告當中，感染H5N1病毒的臨床症狀最爲嚴重。會感染H5N1病毒的人大多數還是有禽鳥接觸史，很多都是接觸病死雞，不過也有的地方是接觸病死天鵝[28]。有很少數可能是人傳人的個案報告[29]，但證據並不直接，而即使可以人傳人，傳播效率也很低：在1997香港禽流感後的血清學調查，發現一些跟養雞場相關的工作人員、禽流感病人照顧者、家人等可能是無症狀的感染者，在血中可以測到抗體反應[30,31]；但在越南的調查，與病人或病人檢體相關的醫院工作人員並沒有人有任何抗體反應[32]。有一些病人無法找到確切的接觸史，但是其生活環境和病死雞場有地緣關係，不能排除有環境上的間接接觸

[33]。也有一些家族病例群聚的現象報告，因此除了接觸史外，也有學者認為不能排除宿主（人）的基因決定對病毒的感受性及發病後的嚴重程度[33]。

2003年後的疫情，從一些文獻的報告歸納[34]，感染禽流感後潛伏期大約為3至4天而出現症狀，最常見的症狀包括發燒、咳嗽、而惡化到呼吸困難，也有部份病人有肌肉酸痛、腹瀉等症狀；有的病人腹瀉甚至比呼吸道症狀早出現；有2個病人甚至只有急性腦病變及腹瀉的症狀。大多數病人在症狀出現後4~5天就需要住院，實驗室檢查常見的異常包括：白血球低下、淋巴球低下、血小板低下，也有不少病人有肝功能異常及肌酸激酵素的增加。平均約在症狀後7天胸部X光可以看到病變；多為雙側的變化，初期多以下葉為主，而由浸潤迅速演變成部份或廣泛性的實質化，而肋膜積水或肺門淋巴結則屬少見[35]。重症個案住院後平均1至2天就需要呼吸器治療，若病情惡化而死亡，死因大多是急性呼吸窘迫症候群造成呼吸衰竭，也有部份是死於敗血症、多重器官衰竭，死亡天數約在症狀出現後8到23天，病情進展的相當急速。所有死亡個案都找不到細菌感染的證據。死亡個案的危險因子包括是否產生急性呼吸窘迫症候群，白血球、血小板及淋巴球是否降低等[36]。若以年齡別區分，以10到39歲的死亡率最高，小於10歲次之，大於50歲的死亡率反而較低。但是因為流感病毒不斷在演變，未來的臨床症狀也有可能會有新的表現。

診斷除了需詢問是否有和病死鳥類的接觸史、及臨床症狀外，快速的病毒檢測也相當重要，以反轉錄聚合酶鏈鎖反應，敏感度最高。目前常用來快速偵測人類流感抗原的檢驗套組對於H5N1病毒的敏感度很差，不能使用[36,37]。較容易偵測到病毒的檢體為咽喉拭子及氣管內抽取物，鼻子反而病毒量較少[38,39]。在少數有病理檢驗的個案中我們也發現肺部的變化為瀰漫性的肺

泡傷害[40]、骨髓切片有組織球增生合併噬血症候群的表現、脾臟及淋巴結切片則發現淋巴球數目相當少[36,41]。治療方面，沒有很好的臨床試驗，只能由有限的個案經驗及以往對流感病毒的認識來建議治療的方式。依照世界衛生組織的專家建議[42]，如〈表三〉，仍然是以神經胺酸酵素抑制劑為治療的主軸，在特殊的情況下輔以金剛胺類的藥物；隨時要監測H5N1病毒對這些抗病毒的藥物是否產生抗藥性。但基於臨床表現呼吸窘迫症候

表三、世界衛生組織對H5N1流感病毒感染的治療及預防建議

	時間	年紀（歲）				
		1～6	7～9	10～12	13～64	大於65
Oseltamivir						
治療	5天	依體重調整劑量 ¹	依體重調整劑量 ¹	依體重調整劑量 ¹	75mg 一天兩次	75mg 一天兩次
預防 ²	7-10天	劑量比照治療劑量 一天一次	劑量比照治療劑量 一天一次	劑量比照治療劑量 一天一次	75mg 一天一次	75mg 一天一次
Zanamivir						
治療	5天	沒有 使用許可	10mg （兩吸） 一天兩次	10mg （兩吸） 一天兩次	10mg （兩吸） 一天兩次	10mg （兩吸） 一天兩次
預防	7-10天	1-4歲NA ³ 5-6歲10mg （兩吸） 一天一次	10mg （兩吸） 一天一次	10mg （兩吸） 一天一次	10mg （兩吸） 一天一次	10mg （兩吸） 一天一次
Amantadine						
治療	5天	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	100mg 一天兩次	100mg 一天兩次	每日劑量 小於100mg
預防	7-10天	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	100mg 一天兩次	100mg 一天兩次	每日劑量 小於100mg
Rimantadine						
治療	5天	沒有 使用許可	沒有 使用許可	沒有 使用許可	100mg 一天兩次	100mg 一天一次
預防	7-10天	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	5mg/kg/day, 上限150mg, 一天兩次	100mg 一天兩次	100mg 一天兩次	100mg 一天一次

1：≤15kg, 30mg bid; >15-23kg, 45mg bid; >23-40kg, 60mg bid; >40kg, 75mg bid

2：暴露後儘早開始預防性投藥

3：NA=not applicable

群及噬血症候群與一些重症患者血中的細胞激素相當高的發現 [38,41,43]，有些專家認為免疫調節治療也有一定的角色，包括類固醇、免疫球蛋白、 α 干擾素等；但現階段很難有一致的治療建議。很多學者認為人體的免疫機制對於H5N1病毒的致病機轉也扮演著很重要的角色。〈表四〉為人類感染H5N1病毒及目前H3N2/H1N1病毒的簡略比較。整體而言，我們可以發現，人類感染H5N1病毒的症狀表現與1918年H1N1病毒世界性流行時比較接近，也一樣在青年人造成了比較多的死亡率。為了不讓1918年的浩劫重演，我們必須對H5N1病毒要有更進一步的了解，以找到更好的方法，降低病毒對人類可能的危害。

表四、人類感染H5N1病毒與H3N2/H1N1病毒的比較

項目	禽流感H5N1	人類流感H3N2/H1N1
傳染來源	受感染的鳥類傳染給人	人傳人
傳染途徑	接觸病鳥為主	飛沫傳染，空氣傳染，接觸傳染
傳播效率	差，有物種障礙	迅速
潛伏期	1-8天，平均3-4天	1-4天，平均2天
易感染的人	視行為決定，以10-30歲居多	老人及小孩
發病到住院	平均4-5天	若住院大約是發病2-3天
發病期	8-28天	5-15天左右
症狀	重症多，以肺炎為主	上呼吸道感染的症狀為多
CD4+：CD8+比值	有反轉的現象	沒有反轉的現象
快速診斷	RT-PCR為主	檢測病毒抗原，RT-PCR
病毒量最高的期間	約發病後4-8天	發病後2-3天
較易檢出病毒的檢體	氣管抽取，喉頭拭子	鼻咽抽取，喉頭拭子
病毒散播	發病後10-20天仍能測到病毒	健康成人通常小於5天
治療	神經胺酸酵素抑制劑5天或更久	通常不需特別治療，嚴重個案以神經胺酸酵素抑制劑5天
併發症	多，急性呼吸窘迫症候群及多重器官衰竭；常會有免疫失調的情形死亡率5至6成	細菌性肺炎，中耳炎，鼻竇炎等；較少免疫失調的情形重症死亡率約1成
預後	死亡率5至6成	重症死亡率約1成
疫苗	研發中	有

H5N1病毒的致病機轉

流感病毒藉由血球凝集素HA和宿主細胞的表面接受器唾液酸（sialic acid）結合，進而與細胞膜融合，感染宿主細胞。鳥類的呼吸道細胞的唾液酸是以 $\alpha 2,3$ 方式與半乳糖結合（SA $\alpha 2,3$ Gal），只能和禽流感病毒結合；而人類呼吸道細胞的唾液酸是以 $\alpha 2,6$ 方式和半乳糖結合（SA $\alpha 2,6$ Gal），只能和人類流感病毒結合[44]。這種病毒與接受器的結合是有專一性的，也是流感病毒感染為何會有物種障礙的原因之一。但是後來的研究發現，其實人類的呼吸道細胞也含有（SA $\alpha 2,3$ Gal）[45]，只是數目比較少，分佈的位置在肺泡及小支氣管末端[46]。這也可以解釋為什麼H5N1病毒的臨床症狀以肺炎為主，病毒以氣管抽取的檢體較易偵測。病毒在肺部攻擊的細胞以第二型肺泡細胞及肺泡的巨噬細胞為主[47]；第二型肺泡細胞負責肺泡張力及滲透壓的維持，假如這些細胞都被感染而破壞或喪失功能，不難想像临床上感染的病人會呈現急性呼吸窘迫症候群的現象。是否小孩的呼吸道帶有（SA $\alpha 2,3$ Gal）細胞的分佈與成人不同，或著這樣的細胞分佈受到基因影響，可能需要再釐清，看是否能解釋小孩感染個案較多，或有些個案有家族群聚的表現。除了肺部外，不少病人在腸道也可以偵測到H5N1病毒的正向RNA[48]，顯示這些病毒也能感染腸道細胞，因此以腹瀉表現的病人也不在少數。除了呼吸道或腸道，其他的器官極少證實病毒侵犯複製。因此病人嚴重症狀的表現，就必需有更好的致病機制，包括敗血症、多重器官衰竭及噬血症候群，都像是免疫失調導致細胞激素風暴的表現；在臨床病人的血液檢查中證實很多細胞激素異常且持續的升高。也有研究指出病毒量高的病人其細胞激素也較高[49]，在在說明了病毒本身的致病性也和免疫失調的嚴重度有直接相關。有一孕婦感染H5N1病毒而死亡，其胎盤及胎兒的肺及單核球皆有病

毒複製的現象，但沒有發炎反應。這表示經由母體垂直傳染給胎兒是可能發生的，唯是否會造成胎兒發育的問題，目前仍無解答[50]。

流感病毒的致病性，其實是所有8段基因綜合起來的結果。其中血球凝集素HA、聚合酶PB2及非結構功能蛋白NS1的變異對致病性影響較大，最常被提及[51]。在1997年的H5N1病毒研究中發現HA有著多鹼基切割部位（polybasic cleavage site）[21]，讓HA分子更容易被切割。由於HA的切割是病毒要進入宿主細胞時和細胞表面融合的必須過程，HA的容易切割表示病毒更容易去感染細胞；這也是H5N1病毒最重要的致病力所在。PB2的一些變化可以增加病毒複製的效率，NS1的一些變化可以增加病毒對於身體干擾素的抵抗力[52]；這些變化在H5N1病毒也都有觀察到。然而自1997年以來所分離出來的H5N1病毒的基因樹分析，顯示病毒仍在繼續在演化，演化的中心大體上是在中國南方，然後再向世界各地傳播[53,54]。目前最流行的病毒，不一定是未來造成世界大流行的病毒。

疫苗是最好的解決方案

流感病毒要造成全球大流行，要有3個要件：（1）是全新的病毒，大部份的人沒有抵抗力，（2）病毒的致病力強，（3）可以有效率的人傳染人。所有的專家都同意，流感病毒的全球大流行不是會不會發生的問題，而是何時會發生、是什麼樣的病毒造成的問題。要預防全球大流行，最好的方法還是靠疫苗。〈表五〉是流感病毒各種抗原與人類產生的免疫反應[55]，大體而言可以歸納如下：

- （一）要預防病毒的感染，唯一有效的抗體是能夠中和血液凝集素的抗體。

表五、A型流感病毒不同的蛋白與人體免疫反應

蛋白種類	蛋白特性	免疫反應	附註
血球凝集素HA	表面蛋白，亞型病毒專一性	中和抗體可以預防感染 HA無變異抗體保護力可達終生 可產生亞型病毒專一性的細胞免疫反應	H5N1的HA免疫性不佳
神經胺酸酵素NA	表面蛋白，亞型病毒專一性	抗體可以阻斷NA的功能，無法預防感染 若NA無變異抗體保護力可達終生 可產生亞型病毒專一性的細胞免疫反應	大約有20%的人身上有低效價的anti-N1抗體，可與H5N1的N1交叉反應
基質蛋白M1	在A型流感中較無變異	抗體沒有保護力 可產生不同亞型病毒之交叉細胞免疫反應	H5N1的M1蛋白有毒殺淋巴球的共通抗原
基質蛋白M2	在A型流感中較無變異	抗體可以阻止病毒由細胞中釋出 抗體對不同亞型病毒有交叉保護力 可產生不同亞型病毒之交叉細胞免疫反應	H5N1的M2蛋白受到免疫的演化壓力
核蛋白NP	在A型流感中較無變異	抗體沒有保護力 可產生不同亞型病毒之交叉細胞免疫反應	H5N1的NP蛋白有毒殺淋巴球的共通抗原
聚合酶複合物 polymerase complex (PA,PB1,PB2)	變異性低	可產生不同亞型病毒之交叉細胞免疫反應	H5N1的PA, PB1, PB2蛋白有毒殺淋巴球的共通抗原

(二) 針對神經胺酸酵素的抗體，及能讓人產生毒殺T細胞免疫的內蛋白抗原，無法預防病毒的感染，但是能讓感染後的症狀減輕。

- (三) 針對血液凝集素及神經胺酸酵素的抗體，對不同亞型的病毒沒有作用；而針對內蛋白抗原產生的人類毒殺T細胞免疫則可能對不同亞型的病毒會有交叉的保護效果。
- (四) 流感病毒的表面抗原變異性高，但是內蛋白抗原的變異性不高，不同亞型的病毒內蛋白有共通抗原存在。

根據這些現象，我們來討論對於禽流感疫苗的現況、限制、及未來的展望。

目前世界衛生組織對於各地收集到的H5N1病毒加以分析，依照基因樹的分支選定一些代表性病毒株做為疫苗株[56]：分支一（clade 1）利用質體的反向遺傳（reverse genetics）技術已經做成疫苗，第一期臨床試驗的結果並不理想，疫苗的免疫性不佳，需要大量的抗原（90ug）才能在人類身上誘發足夠的抗體[57]；另針對分支二（clade 2）的3個小分支（subclade：clade2.1, 2.2及2.3），已選定病毒株做為疫苗株。然而有一些問題必需要克服：

- (一) 一些研究發現，由於H5N1病毒對人類而言是全新的病毒，所以人類對疫苗的免疫反應比人類流感病毒疫苗來得弱。一般人類流感病毒疫苗會選擇副作用少的裂解病毒疫苗及成份疫苗，是因為全病毒疫苗雖然免疫性強，但是副作用也高[58]；但是對於H5N1病毒的疫苗可能要考慮全病毒疫苗才能產生更多的抗體。
- (二) 傳統的疫苗作法必需要利用雞胚製造病毒，取得抗原；但是H5N1病毒對雞胚致病力太強，雞胚無法存活，也無法用此方法取得抗原。
- (三) 利用反向遺傳的技術可以做出減毒的H5N1病毒[59]，讓雞胚在疫苗製作的過程可以存活，但以雞胚製造出來的疫苗在時效上或在劑量上都難以達到及時阻絕世界大流行的需

求。同樣用反向遺傳的技術，在雞胚裡H5N1病毒疫苗的產量又比人類的流感病毒疫苗要低[60]。有人計算過，以目前的疫苗製作的能力，從選定病毒到疫苗完成至少要六個月，若每個人以現在疫苗的建議劑量（15ug）施打2劑，可能只能夠4億5千萬人施打，不到全世界人口的10%，這還不考慮疫苗施打的劑量可能要提高到6倍（90ug）才有效。

（四）各地病毒的變異性大，如何預測正確的病毒株是很大的挑戰。

針對種種問題，目前醫學的進展可以歸納如下：

- （一）針對反向遺傳技術做出的病毒生長較慢的問題，另外找到了生長速度較快的骨架病毒（backbone virus）[61]，利用新的骨架病毒可以縮短疫苗製作的時間。
- （二）除了利用反向遺傳的技術外，目前以細胞培養（cell culture based）的疫苗製程發展漸趨成熟[62]。這種疫苗製程優點為製程容易控制、速度比較快可以大量生產；在哺乳動物細胞形成的疫苗病毒會比較接近感染人類的病毒[63]。缺點是要注意可能的污染[64]，曾經有報告因為其他的病毒也在這些細胞裡生長而污染疫苗。
- （三）新的疫苗佐劑（adjuvant）的發展，例如以MF59或鋁鹽為佐劑的疫苗已經有實驗證明可以增加疫苗的免疫性[65]；一方面這表示可以用比較少的抗原來達到同樣的效果，可以增加疫苗的生產劑量，另一方面也因為免疫性較強而可以對不同的病毒株產生交叉免疫的效果。
- （四）減毒活性疫苗的優點是它可以誘發呼吸道黏膜IgA抗體及免疫記憶的產生，而且對相近而不同的病毒株也有交叉免疫

的效果[66]。但是這個方法必需強化減毒疫苗的嗜冷（cold adapted）特性；因為減毒疫苗病毒也有造成嚴重疾病的可能性，而且感染後和人類流感病毒有產生基因重組的機會，是對H5N1病毒是否適合做成減毒活性疫苗最大的疑慮。

- （五）以其他病毒做為疫苗載體，最近的研究包括利用 baculovirus 或 adenovirus 為載體表現血球凝集素，有些初步的結果[67,68]。
- （六）DNA疫苗在動物實驗身上有一些成功的報告，但是以目前的進度來看，要能真的應用在人類身上還有一段不短的路要走[69,70]。
- （七）如同前面所提，流感病毒的內蛋白抗原變異性不高，也能誘發人體的免疫反應。包括M2蛋白的抗體及內蛋白所造成的毒殺細胞的免疫反應[71,72]，對不同亞型的流感病毒都有交叉保護的作用。雖然這些免疫反應不足以保護人類免於被病毒感染，但是有機會降低感染後病毒的致病力。這個通用疫苗（universal vaccine）的概念，或許是我們在面對世界大流行流感病毒時可以考慮的一個方向。

由目前的疫苗進展看來，一旦發生世界大流行，疫苗就算能及時製造也肯定供不應求。疫苗的使用就可能會演變成爲不只是醫療問題，而是綜合政治、社會的問題，面臨的是與目前醫學倫理完全不同的情境，想像起來十分不可思議，但是很有可能會發生。疫苗的供給不再是給醫療上最需要的人，而是給社會上重要人物；目的已經不只是救人，而還要考慮維繫社會功能的運作。問題是，誰是社會的重要人物？誰能決定？能想到的解答之一，

就是臺灣應該要加緊腳步朝自製流感疫苗的方向前進。當世界大流行時，很有可能臺灣會買不到疫苗，只有發展自製疫苗，才能提升國家的防疫及應變的能力，維護國民的健康。

【作者簡介】

吳宗儒

◎現職

臺北市立聯合醫院小兒科主治醫師

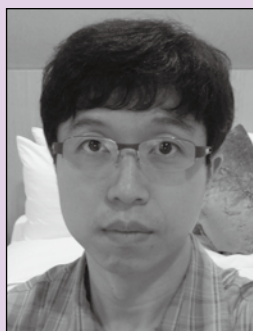
◎學歷

臺灣大學醫學系畢業

◎經歷

臺北市立婦幼綜合醫院小兒科住院醫師

臺大醫院小兒感染科臨床研究員



【作者簡介】

黃立民

◎現職

臺大醫院小兒部科主治醫師

◎學歷

臺灣大學醫學系畢業

◎經歷

臺大醫院小兒科住院醫師

臺大醫院小兒感染科主任



【參考文獻】

1. Taylor LH, Latham SM, and Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:983-9.
2. Cox NJ, Fuller F, Kaverin N, et al. Family Orthomyxoviridae. In Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL et al. (11 co-editors), eds. *Virus Taxonomy*. Academic Press, London, 2000, 585–597.
3. Fouchier RAM, Munster VJ, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79:2814-22
4. Parvin JD, Moscona A, Pan WT, Leider JM, Palese P. Measurement of the mutation rates of animal viruses: influenza A virus and poliovirus type 1. *J Virol*. 1986; 59: 377-83.
5. Matrosovich MN, Klenk HD, Kawaoka Y, Kawaoka Y, editors. *Influenza virology*:

- current topics. Receptor specificity, host-range, and pathogenicity of influenza viruses, vol. 4. Norfolk, England: Caister Academic Press; 2006, 95–137.
6. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, et al. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *J. Virol.* 2005;79:10821–5.
7. Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res* 2002;85:199–210.
8. Peiris JS, Guan Y, Markwell D, Ghose P, Webster RG, Shortridge KF. Cocirculation of avian H9N2 and contemporary “human” H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? *J. Virol.* 2001;75:9679–86.
9. Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, et al. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science* 2005;310:482–5.
10. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56:152–79.
11. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol* 2000;74:3–13.
12. Webster RG, Yakhno M, Hinshaw VS, Bean WJ, Murti KG. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 1978;84:268–78.
13. Webster RG, Bean Jr WJ. Evolution and ecology of influenza viruses: inter-species transmission. In K. G. Nicholson, R. G. Webster, and A. J. Hay (ed.), *Textbook of influenza*. Blackwell, Oxford, United Kingdom, 1998, p. 109–19.
14. Bean WJ, Schell M, Katz J, et al. Evolution of the H3 influenza virus hemagglutinin from human and nonhuman hosts. *J Virol* 1992;66:1129–38
15. Crosby AW. *Epidemic and peace 1918*. Greenwood Press, Westport, CT. 1976, p. 145–170.
16. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002;76:105–15.

17. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1651–6.
18. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. *Science* 1997; 275:1793–6.
19. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77–80.
20. Scholtissek C, Rohde W, von Hoyningen V, Rott R. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology* 1978;87:13–20.
21. Hsieh YC, Wu TZ, Liu DP, et al. Influenza pandemics: past, present and future. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:1-6.
22. Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998; 279:393–6.
23. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351:467–71.
24. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999; 354:916–7.
25. Guo Y, Li J, Cheng X. Discovery of men infected by avian influenza A (H9N2) virus. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 1999; 13: 105–8.
26. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 1356–61.
27. Meijer A., Bosman A, van de Kamp EE, et al. Measurement of antibodies to avian influenza virus A (H7N7) in humans by hemagglutination inhibition test. *J Virol Methods* 2006;132:113–20.
28. Gilsdorf A, Boxall N, Gasimov V, et al. Two clusters of human infection with influenza/A/H5N1 virus in the Republic of Azerbaijan. *Euro Surveill* 2006;11: 122-6.

29. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1) N Engl J Med 2005;352:333-40.
30. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. J Infect Dis 1999;180:1763-70.
31. Bridges CB, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. J Infect Dis 2000;181: 344-8.
32. Liem NT, Lim W; World Health Organisation International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. Emerg Infect Dis 2005;11:210-5.
33. Sedyaningsih ER, Isfandari S, Setiawaty V, et al. Epidemiology of Cases of H5N1 Virus Infection in Indonesia, July 2005–June 2006. J Infect Dis 2007; 196:522–7.
34. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. N Engl J Med 2005;353:1374-85.
35. Baya A, Etlik O, A. Faik O, et al. Radiological and clinical course of pneumonia in patients with avian influenza H5N1. Eur J Radiol 2007; 61: 245–250
36. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg Infect Dis 2005;11:201-9.
37. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med 2004;350:1179-88.
38. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. Nat Med 2006; 12: 1203-1207.
39. Oner AF, Bay A, Arslan S, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. N Engl J Med 2006;355:2179-2185.
40. Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsiriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. Emerg Infect Dis 2005;11:1036-41.

41. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Reemergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363:617-9.
42. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 21-31
43. Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34 (Suppl 2):S58-S64.
44. Connor RJ, Kawaoka Y, Webster RG, Paulson JC. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology* 1994;205:17-23.
45. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004;101:4620-4.
46. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian Xu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440:435-6
47. van Riel D, Munster VJ, de Wit E, et al. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science* 2006;312:399
48. Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsiriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1036-1041
49. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12:1203-7.
50. Gu J, Xie Z, Gao Z, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet* 2007; 370: 1137-45
51. Obenauer JC, Denson J, Mehta PK, et al. Large-scale sequence analysis of avian inXuenza isolates. *Science* 2006;311:1576-80
52. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001;293:1840-2.
53. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially

- pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209–13.
54. Chen H, Smith GJ, Li KS, et al. Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia: implications for pandemic control. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006;103:2845–50.
55. Cinatl jr J, Michaelis M, Doerr HW. The threat of avian influenza A (H5N1). Part IV: development of vaccines. *Med Microbiol Immunol* 2007;
56. World Health Organization. Antigenic and genetic characterization of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pandemic vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:328–330.
57. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:1343–51.
58. Jennings R, Potter CW, Massey PM, Duerden BI, Martin J, Bevan AM. Responses of volunteers to inactivated influenza virus vaccines. *J. Hyg. (London)* 1981;86:1–16.
59. Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 2004; 363:1099–103.
60. Stephenson I, Gust I, Pervikov Y, Kieny MP. Development of vaccines against influenza H5. *Lancet Infect Dis* 2006;6:458–60.
61. Nicolson C, Major D, Wood JM, Robertson JS. Generation of in Xuenza vaccine viruses on Vero cells by reverse genetics: an H5N1 candidate vaccine strain produced under a quality system. *Vaccine* 2005;23:2943–52.
62. Cinatl J Jr, Cinatl J, Rabenau H, Rapp J, Kornhuber B, Doerr HW. Protein-free culture of Vero cells: a substrate for replication of human pathogenic viruses. *Cell Biol Int* 1993;17:885–95.
63. Schild GC, Oxford JS, de Jong JC, Webster RG. Evidence for host-cell selection of influenza virus antigenic variants. *Nature* 1983;303:706–9.

64. Walter L. Straus. The United States Vaccine Supply: Challenges in Preparing for an Avian Influenza Pandemic. *Yale J Biol Med.* 2005;78:255-64.
65. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, et al. Safety and antigenicity of non-
adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine:
a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet*
2001;357:1937-43.
66. Belshe RB, Nichol KL, Black SB, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of live,
attenuated, cold-adapted influenza vaccine in an indicated population aged 5-49
years. *Clin Infect Dis* 2004;39:920-7.
67. Treanor JJ, Wilkinson BE, Masseoud F, et al. Safety and immunogenicity of a
recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine* 2001;
19:1732-7.
68. Hoelscher MA, Garg S, Bangari DS, et al. Development of adenoviral-vector-based
pandemic influenza vaccine against antigenically distinct human H5N1 strains in
mice. *Lancet* 2006;367:475-81.
69. Liu MA, McClements W, Ulmer JB, Shiver J, Donnelly J. Immunization of non-
human primates with DNA vaccines. *Vaccine* 1997;15:909-12
70. Ulmer JB, Fu TM, Deck RR, et al. Protective CD4+ and CD8+ T cells against
inXuenza virus induced by vaccination with nucleoprotein DNA. *J Virol* 1998;
72:5648-53.
71. Ernst WA, Kim HJ, Tumpey TM, et al. Protection against H1, H5, H6 and H9
inXuenza A infection with liposomal matrix 2 epitope vaccines. *Vaccine* 2006;
24:5158-68
72. Bender BS, Croghan T, Zhang L, Small PA Jr. Transgenic mice lacking class I major
histocompatibility complex-restricted T cells have delayed viral clearance and
increased mortality after influenza virus challenge. *J Exp Med.* 1992;175:1143-5.