

登革熱疫苗研發進展

鍾 瑋^{*}、陳奕安、江正榮

摘要

隨著地球村時代的來臨，登革病毒正藉由進入疫區的旅客往返迅速地擴展，使登革熱疫情不再只侷限部分地區，而演變為受全球重視的公衛議題。這情況使得人們更容易被不同血清型的登革病毒交叉感染，大大提升出血性登革熱的發生，導致受感染者死亡率提升或者出現嚴重後遺症。可惜的是，目前並無針對登革病毒之特效藥，這使得疫情更受到國際關注。加上登革病毒可藉由病媒蚊保毒，讓消除病毒更顯得不易，在這樣的情況下登革熱疫苗的開發更顯得迫切與重要。本文簡介目前已進入臨床階段之登革熱疫苗其研發方向與阻礙，並就其發展問題供大家討論。

關鍵字：登革熱；四價疫苗；疫苗介紹

前言

登革熱 (Dengue fever, DF) 是經由登革病毒 (Dengue virus, DENV) 所引起的一種急性傳染病。最早於 1779 年埃及開羅、印尼雅加達和美國費城發現，當時根據病毒所引起的臨床特徵命名，患者普遍會出現高熱，肌肉、骨髓及關節疼痛等症狀，所以臺灣俗稱斷骨熱或天狗熱；最後於 1869 年由英國倫敦皇家內科學會正式命名為登革熱；1943 年由日本科學家首先分離出登革病毒 [1]。

登革病毒屬於黃病毒科 (Flaviviridae)，黃病毒屬 (flavivirus)。病毒顆粒形狀為球形，直徑約 50nm。遺傳物質為單股正鏈 RNA((+)ssRNA)，長約 11kb，可轉譯出 3 個結構蛋白 (capsid protein C, membrane protein M, envelope protein E) 和 7 個非結構蛋白 (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5)。根據抗原性的不同，登革病毒又可以

衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心 投稿日期：2014 年 4 月 8 日

通訊作者：鍾瑋^{*}

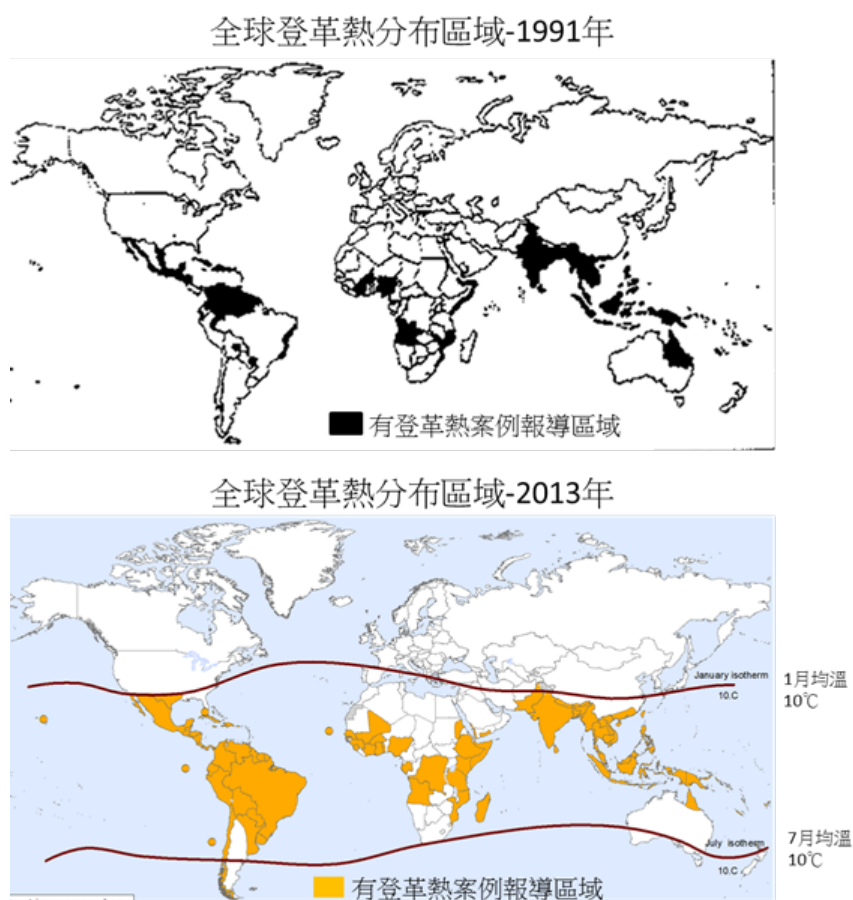
接受日期：2014 年 5 月 9 日

E-mail：chung-wei@cdc.gov.tw

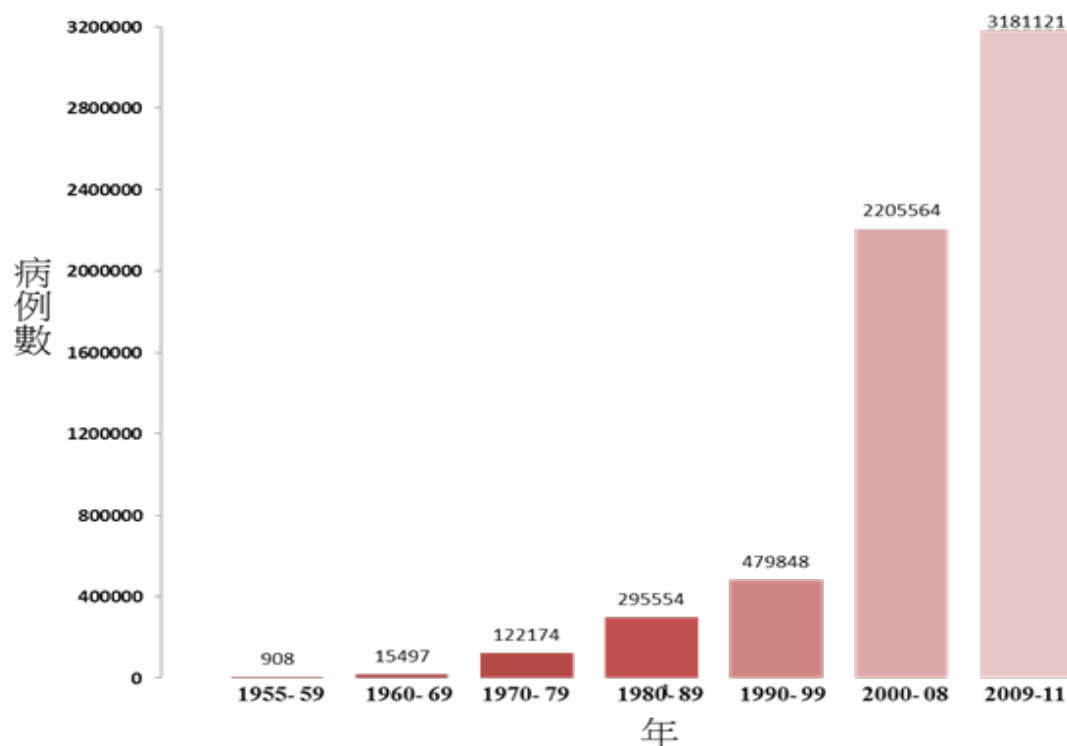
DOI：10.6524/EB.20150428.31(8).001

分為四種血清型，分別是 1、2、3、4 等四型 [2]；2013 年美國德克薩斯大學醫學分校的 Nikos Vasilakis 博士依據所採集之病患檢體提出有第 5 型的存在 [3]。一般來說如果患者感染到其中一型的登革病毒，就會對其終生免疫，但是對其他型別的登革病毒僅有 2-9 個月的短暫保護作用，過了這段期間之後仍然可能會感染其他的型別 [2]。

登革熱主要流行於熱帶及亞熱帶地區，特別是在東南亞地區容易出現地方性的流行，但自 1960 年代開始，交通運輸工具的進步，加上人口越來越稠密，使得病毒的傳播更為快速，直到 1990 年登革熱迅速擴散成為全球公衛議題，由 1991 年及 2013 年各國回報世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 資料(圖一)，登革熱在北半球 1 月均溫 10°C 及南半球 7 月均溫 10°C 範圍內的區域急速擴增，而染病人數在這 20 年內也激增 10 倍 (圖二)，這讓 WHO 將之列為重點傳染病之一。臺灣處於亞熱帶地區，夏季氣候濕熱，正是適合病媒蚊孳生的溫床，如果環境衛生稍不注意就容易造成地方性的流行。在臺灣光復前曾發生 3 次(1915-1916、1931 和 1942-1943 年)全島性登革熱大流行，臺灣光復後數十年內未再有登革熱流行。直到 1981 年在屏東縣琉球鄉爆發第 2 型登革熱流行；1987 年 10 月高屏區發生登革熱第 1 型流行，當時有 4,916 個確定病例；2002 年亦有 5,388 確診病例，顯示南部地區皆有不定期流行；而 1995 年開始於臺中、臺北等地出現病例 [4]。



圖一、資料來源 WHO：於 1991 及 2013 年調查全球登革熱發生區域



圖二、資料來源 WHO：統計 1955 到 2011 年全球登革熱病例發生數

登革熱流行病學

登革熱主要的傳播媒介是埃及斑蚊 (*Aedes aegypti*) 與白線斑蚊 (*Aedes albopictus*)。科學家可由捕獲的白線斑蚊與埃及斑蚊身上分離出登革病毒顆粒，因而推測此二種斑蚊應該是病毒的儲存宿主。當病媒蚊與具有傳染性的病患體液接觸後病毒會進入蚊體。自然宿主除人外，還包括部分靈長類動物（黑猩猩、長臂猿、獼猴） [2]。

依據 WHO 於 1980 年所發表之定義，典型登革熱的潛伏期一般為 5 到 8 天左右，發病的初期症狀可能會有高燒、畏寒、嚴重頭痛、肌肉酸痛、眼球後方疼痛、關節疼痛及皮膚出紅疹等。出血性登革熱(dengue hemorrhagic fever, DHF)是骨、關節痛不明顯反而出血傾向嚴重，包含嘔血、咯血、血尿、便血等，並經常伴隨兩個以上器官大量出血，出血量大於 100ml，血小板數小於 $100 \times 10^9/L$ ，若無及時搶救則會惡化成登革休克症候群(dengue shock syndrome, DSS)，血壓會快速下降、昏睡、昏迷等現象出現，死亡率可達 10~50% [2]。

登革熱疫苗自 1940 年代便展開研究，第一個成功的疫苗為單價(DENV-1)不活化鼠腦疫苗。1970 年開始以組織培養方式馴化病毒 [5]，但在多價疫苗發展上一直無法有所突破，直到近幾年運用重組 DNA 技術 (Recombinant DNA approaches) 進行病毒的改造或基因置換才讓登革熱疫苗研製有了突破性進展。

登革熱疫苗臨床進展

儘管目前尚未有登革熱疫苗上市，多種候選疫苗已經在開發中，包含了活性減毒疫苗(live attenuated vaccine)、嵌合活性減毒疫苗(chimeric live attenuated vaccine)、不活化疫苗(Inactivated purified vaccine)、重組蛋白疫苗(Recombinant protein vaccine)、DNA 疫苗(DNA vaccine)及次單位疫苗(subunit vaccine)等。無論如何，最主要的考量還是在於疫苗是否可以引起足夠的抗體同時平衡對抗四種不同血清型的登革病毒。活毒疫苗首先進入臨床試驗，但遭遇到困難，例如對四種血清型病毒產生的免疫反應不相等或互相干擾，接著基於較高安全性的基因工程疫苗也逐步加入研發行列。由於疫苗開發技術日新月異，許多較新穎的登革熱疫苗發表，若無法順利進入到臨床實驗階段，則表示其可行性較低，因此本文將只針對已進入臨床實驗階段的疫苗進行介紹與說明(表一) [6、7]，並補充其他較新穎之技術。

表一、已進入臨床試驗之登革熱疫苗名稱、開發單位、臨床試驗階段與疫苗型式[6、7]。

Dengue Vaccine candidate	Organization	Stage of development	Production platform
TetraVax-DV	Johns Hopkins University/NIH/Instituto Butantan	Phase 2 clinical testing	Live attenuated
TDEN	WRAIR/GSK	Phase 2 clinical testing	Live attenuated
DENVax	CDC/Inviragen	Phase 2 clinical testing	Chimeric live attenuated
CYD-TDV	Sanofi Pasteur	Phase 3 clinical testing	Chimeric live attenuated
TDEN-PIV	WRAIR/GSK	Phase 2 clinical testing	Inactivated purified vaccine
DENV-1 PIV	WRAIR	Phase 1 clinical testing	Inactivated purified vaccine
HBV-001 D1	Merck & Co.	Phase 1 clinical testing	Recombinant protein
TVDV	NMRC/Vical	Phase 1 clinical testing	DNA

一、活性減毒疫苗 (Live attenuated vaccine)

活性減毒疫苗為對細胞毒性較弱的活病毒，可以成功地對病毒的結構或非結構性蛋白質引發主動免疫反應，但病毒複製的能力必須要被嚴格限制以避免引發病理反應，不幸的是，利用類似技術的登革熱活性減毒疫苗遇到的困難相對更多[8]。

臨床前試驗研究初期，主要是使用來自狗的腎臟初代培養細胞，經由一系列繼代培養產製之DENV活性減毒疫苗，接種於恆河猴並測試病毒血症與免疫反應。曼谷Mahidol大學及美國Walter Reed Army研究院(WRAIR)的研究團隊[4]，分別藉由馴化初代細胞培養出不同血清型的DENV，並發展活性減毒DENV候選疫苗。Mahidol團隊使用四價登革熱疫苗在美國及泰國進行臨床一、二期實驗，受試者為成人與小孩(phase 1: 6 - 9歲, N = 7 和 12 - 15個月, N = 34, phase 2: 12個月到50歲, N = 300)。但非所有的受試者對於四種DENV血清型都有效且免疫反應都不近相等(對於DENV-2反應較低、其次為DENV-4、DENV-1和3反應較高)。此外部分受試者無法產生足夠的血清免疫反應(Immunogenicity)，故無法進入第三期臨床試驗。雖然此類活性減毒疫苗在臨床二期亦顯示可以提高安全及免疫原性，但保護效價仍需要更進一步的評估[8-9]。

目前新的趨勢為使用點突變技術，針對病毒基因修改導致病毒毒性減弱，第一個被證實有效減弱登革病毒的疫苗為DEN4 Δ 30，主要是刪除DENV-4基因組中3' 未轉錄區域的30個核苷酸(Δ 30)。美國衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 與約翰霍普金斯大學 (Johns Hopkins University) 合作研究出之四價活性減毒疫苗 (TetraVax-DV)，即為DENV1~4的四株減毒突變病毒株混合製成，便是屬於此型。然而當DENV-1及DENV-4使用此方式策略奏效時，DENV-2及DENV-3卻無法達到相同的效果。因此另一種替代DENV-2與DENV-3的嵌合疫苗策略因應而生，主要以DEN4 Δ 30為骨架建構DENV-2及DENV-3(稱為DEN2/4 Δ 30及DEN3/4 Δ 30)，這些單價的DENV活性減毒疫苗株分別為DEN1 Δ 30、DEN2/4 Δ 30、DEN3/4 Δ 30、DEN3 Δ 30/31和DEN4 Δ 30。四價疫苗在臨床試驗一期中也已證實不會引發受試者產生病毒血症(viremic)，在1,000 PFU的劑量下可對DENV-1、2、3產生均衡的免疫反應，現正於巴西進行第二期臨床試驗[8、10]。

二、嵌合活性減毒疫苗 (Chimeric live attenuated vaccine)

目前最先進的產品為法國Sanofi Pasteur公司製造的ChimeriVax四價登革熱疫苗(CYD-TDV)，主要是使用已經取得藥證的黃熱病17D (YFV-17D)疫苗為骨幹，使YFV-17D分別帶有四種DENV的prM及E基因。臨床前試驗已證實基因型和表現型穩定，不會干擾DENV抗原呈現，且神經毒性比YFV 17D疫苗更少。另外在猴子實驗中成功產生免疫原性，並能夠引起TH1細胞發生細胞免疫反應[11]。四價CVD疫苗的一期臨床試驗顯示高安全及相對較低的病毒血症，而在二期臨床試驗(phase II b, 7-14歲, vaccine group: 2452, placebo group: 1221)中，經接種疫苗後受試者血清中的抗體效價皆有上升。整體而言對DENV-1、3和4可提供61.2%、81.9%和90%的保護效果，然而對DENV-2只有3.5%；其中有134位受試孩童在試驗期間感染登革病毒，以此來分析得到疫苗保護效果有30%[12]。

2013年已進入第三期臨床試驗，於泰國、馬來西亞及中南美洲等登革熱流行疫區共招募31,000名兒童與成人試驗者[11]，其中在馬來西亞250名2-11歲的受試孩童的結果顯示，注射CYD-TDV後可以對四種型別的DENV產生中和效價，最低的為4.8倍 (DENV-1)、最高為8.1倍 (DENV-3) [13]。

美國疾病管制與預防中心也將其所開發之嵌合活性減毒疫苗 (DENVax) 授權Inviragen公司，此疫苗株以減毒的DENV-2型作為骨幹 (DEN-2 PDK-53)，分別把其他3種DENV之套膜(prM)及封套(E)基因置換於該病毒中，獲得DENVax疫苗株，然後利用狗的腎臟初代培養細胞進行繼代。美國、哥倫比亞、新加坡及泰國等地已完成臨床一期與二期 [14]。此外中國北京Li等科學家開發之ChinDENV嵌合疫苗，以日本腦炎病毒 (Japanese Encephalitis Virus, JEV) 活毒疫苗SA14-14-2為骨架嵌合DEVN2封套(E)基因發展而來，於小鼠及非人靈長類動物之臨床前試驗上均獲得抵抗DENV的效果，另外也能抵抗JEV之侵襲 [15]。

三、不活化疫苗 (Inactivated purified vaccine)

不活化疫苗的優點，第一是安全，病毒沒有機會活化重新複製；第二是較簡單，對於四價疫苗來說可以較容易引起四種血清型的免疫反應，然而仍有技術性問題待克服，例如缺乏NS蛋白的免疫原性以及需要佐劑強化免疫反應等。經純化的DENV-2不活化疫苗混和佐劑，接種於小鼠及恆河猴動物實驗中，證實能引起免疫原性及保護效用，其產生大量的中和抗體也可以保護並對抗病毒血症[14]。

目前葛蘭素史克(GlaxoSmith-Kline, GSK)開發的不活化疫苗(TDEN-PIV)最受到重視，其疫苗株以VERO細胞作為宿主進行增殖，不活化後加入GSK開發之AS03B或AS01E佐劑，在美國及波多黎各兩地已完成臨床一期試驗，此刻正進行臨床二期[14]。

四、重組蛋白疫苗及 DNA 疫苗 (Recombinant protein and DNA vaccine)

近年來由於分子生物學的蓬勃發展，重組蛋白、DNA及次單位疫苗紛紛加入登革熱疫苗的研發。經由酵母菌或昆蟲細胞表現之重組E蛋白，經動物實驗評估也具有一定的免疫效果及保護效價[15]。默克公司(Merck & Co)從Hawaii Biotech承接HBV-001 D1疫苗之技術，該抗原的生成是利用果蠅細胞作為宿主，以重組方式得到經過短截的四種DENV封套E蛋白，此部分刪減的E蛋白 (Truncated E proteins, DEN-8E)添加鋁鹽為佐劑，於美國Missouri進行小型的一期臨床試驗[7、16]。

DENV的E蛋白中第三區塊(EDIII)為受器結合位，可以引起中和抗體產生。在小鼠及非人類靈長類的動物實驗中，重組E蛋白EDIII被證實可以引起中和抗體產生抵抗DENV的侵襲。為了發展四價疫苗，因而開發了cEDIII重組蛋白，替換四種DENV的E蛋白胺基酸同源序列(包含DENV-1~DENV-4 EDIII的序列)，小鼠實驗顯示cEDIII可以有效的引起抗體產生，並能交叉中和DENV-1~4，

在非人靈長類動物上也可以抵抗DENV-2 [7]。脂蛋白接合EDIII(recombinant lipo-EDIII)為重組蛋白EDIII接上一個脂蛋白訊號分子，此重組蛋白也可以有效引起抗體產生，甚至比單純的EDIII加上鋁鹽佐劑效果更好。混合此四價疫苗與鋁鹽佐劑所產生出來的登革熱疫苗lipocEDIII，也被證實可以中和四種血清型的DENV及引發免疫反應的記憶性，然而最近的研究指出，由EDIII所引發的抗體無法在人體內持續且大量表現，*in vitro*實驗也顯示此抗體只具有部分中和病毒的功能，因此以EDIII為基礎的疫苗還需進一步探索與測試[17]。

另外在美國海軍醫學研究院(Naval Medical Research Institute, NMRI)也開發出DENV的DNA疫苗，該疫苗的抗原設計是以套膜prM及封套E基因的DNA序列為主體的環狀DNA抗原，該DNA疫苗也已完成臨床一期試驗，試驗中分為低劑量(1 mg, n=10)與高劑量(5 mg, n=12)兩個組別，受試人員除局部紅腫、疼痛外無過敏反應。在注射完三劑後四成的受試者能夠產生對DENV的專一性IgM與IgG，其中又有一半的人可以引起T-Cell產生IFN- γ 。然而，可惜的是與活性減毒疫苗相比，DNA疫苗幾何平均抗體效價(GMT, geometric mean titer)偏低，最高測得的中和效價為1:135 (DENV-1, 高劑量組) [18-19]。現已轉由與懷科公司(Vical)合作，使用該公司專為DNA抗原所設計的佐劑(Vaxfectin®)，依據非人靈長類動物臨床前試驗結果所示，含有佐劑之疫苗其保護能力較高，因此重新以含佐劑DNA疫苗進行臨床一期試驗[7]。

臺灣同樣也是登革熱流行的地區，也有許多單位投入登革熱疫苗的研究行列，其中較為有成果的屬國家衛生研究院疫苗研發中心團隊所研發之重組次單位蛋白疫苗[20]；國光生技也向美國疾病管制與預防中心取得登革熱DNA疫苗開發技術授權。可惜的是，均尚未進行臨床試驗。

五、其他

除了上述已經進入臨床試驗的疫苗種類外，各國研究學者仍繼續尋找新式登革熱疫苗發展的可行性，如 Jaiswal S.等人利用腺病毒為載體表現登革病毒的套膜prM及封套E基因；White L.J.的研究團隊則是以Non-propagating Venezuelan equine encephalitis virus replicon particles當作套膜prM及封套E的表現平臺。運用此兩種病毒載體之目的，均是希望該病毒能引起較高體液免疫與細胞免疫的特性，可用來提升登革病毒抗原的免疫原性 (immunogenicity)並兼具佐劑用途，雖然在動物實驗上有不錯效果，但目前只局限於單價的登革熱疫苗[16-21]。

未來展望

隨著氣候變遷與因為人口擴增造成棲地擴大，病媒蚊的分布也越來越廣，加上國際交流與交通的便利性，使得人類成為登革病毒的重要傳播宿主。根據WHO統計2012年全球因登革病毒感染死亡的人數達2萬1千人，若此狀況不變，未來全球

每年受感染人數將可達5千萬人~5億人[1]。目前對於登革病毒感染患者在治療上並無特效藥，仍以支持性療法為主，依據WHO資料，亞洲國家平均在每一個登革熱病患所花費成本為US\$ 357，在美洲則為US\$ 793[21]。如果疫情無法趨緩，於登革熱流行區域包括亞洲、中南美洲、非洲及澳洲北部，以及部分太平洋地區島嶼等國，會使得社會成本大量增加及造成經濟與國民健康上的負擔。

依據Mahoney R.T.等人以生產活性減毒登革熱疫苗所耗費之成本為例，在生產6,000萬劑情況下可使每劑成本壓低到0.19~0.69美元（表二）。而2012年巴西因登革熱疫情支出成本高達4億7千萬美金，以總人口數8成2接種，再依最新臨床數據施打後約略有3成的人有效，如此可省下1億3千萬美金的醫療支出成本[21]。因此，登革熱疫苗的研發上市是一個相當迫切的議題，除了具有龐大的商機外，也能減少因登革熱帶來的醫療資源與社會成本耗損。

雖然法國Sanofi Pasteur公司製造的ChimeriVax (CYD-TDV)四價登革熱疫苗是近年來最有可能通過臨床三期而上市、且最令人期待的首支登革熱疫苗，但依據WHO專家會議對於該疫苗臨床二期(phase II b)結果之評估，認為仍未有足夠的數據顯示能夠完全抵禦四型DENV的感染，應慎重解釋該疫苗之防護效力[22]。不管是正進行臨床試驗的疫苗或是還在臨床前試驗的疫苗，其發展仍需克服下列幾點障礙：

（1）須對四種登革病毒血清型都能具有保護效力，否則仍可能發生施打疫苗後仍感染其他型別的登革病毒，甚至造成誘發出血性登革熱症狀的疑慮；（2）疫苗提供的防護力要能持久；（3）需完整了解人類對於登革病毒免疫及發病機制，進一步優化疫苗研發。現在大家正期待即將上市的登革熱疫苗具有良好的安全性和免疫原性，並能於臺灣5~12月登革熱流行期時保護國人健康。但是，在尚未有登革熱疫苗問世前，仍須不斷呼籲民眾應盡量避免被蚊蟲叮咬，積極清除積水容器，減少病媒蚊孳生方為遠離登革熱之根本。

表二、以活性減毒登革熱疫苗為例：每年生產6,000萬劑時，1人份劑量與10人份劑量之成本估算表[21]。

生產成本	劑型	
	1 人份劑量	10 人份劑量
材 料 費 用	20.786	2.91
人 事 費 用	5.092	2.55
廠 房 管 理 費 用	11.28	2.34
總 成 本	37.158	7.79
折 舊	4.07	4.07
總 支 出	41.67	11.86
每劑價格(US\$)	0.69	0.19

參考文獻

1. Kimura R and Hotta S 1944. Studies on dengue fever (VI). On the inoculation of dengue virus to mice (in Japanese). *Nippon Igaku* 3380, 629-33.
2. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. World Health Organization, Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland, 2009: 3-17.
3. Hanley KA, Monath TP, Weaver SC, et al. Fever versus fever: the role of host and vector susceptibility and interspecific competition in shaping the current and future distributions of the sylvatic cycles of dengue virus and yellow fever virus. *Infect Genet Evol.* 2013;19:292-311.
4. 洪敏南、王昱竺、黃樹樺、林立人。2012。2011 年台灣登革死亡病例報告。衛生署疾病管制局。疫情報導 28(20); 327-334。
5. Robert E. Dengue vaccines approach the finish line. *Clin Infect Dis.* 2007 :15:56-60.
6. Thomas SJ, Eckels KH, Carletti I, et al. A phase II, randomized, safety and immunogenicity study of a re-derived, live-attenuated dengue virus vaccine in healthy adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(1):73-88.
7. Li XF, Deng YQ, Yang HQ, et al. chimeric dengue virus vaccine using Japanese encephalitis virus vaccine strain SA14-14-2 as backbone is immunogenic and protective against either parental virus in mice and nonhuman primates. *J Virol.* 2013;87(24): 13694-705.
8. Rothman A L. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11: 532-43.
9. Lindow JC, Durbin AP, Whitehead SS, et al. Vaccination of volunteers with low-dose, live-attenuated, dengue viruses leads to serotype-specific immunologic and virologic profiles. *Vaccine.* 2013 ; 31(33):3347-52.
10. Beaumier C M., Gillespie P M., Hotez P J., et al . New vaccines for neglected parasitic diseases and dengue. *Transl. Res.* 2013;162(3): 144-55.
11. Hss AS, Koh MT, Tan KK. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-11 years in Malaysia: a randomized, placebo-controlled, Phase III study. *Vaccine.* 2013;31(49):5814-21.
12. Sabchareon A1, Wallace D, Sirivichayakul C, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. 2012: *Lancet.* 2012 ;380:1559-67.
13. Ratnam I, Leder K, Black J, et al. Dengue fever and international travel. *J Travel Med.* 2013;20(6):384-93.
14. Yauch LE, Shresta S.. Dengue virus vaccine development. *Adv Virus Res.* 2014; 88:315-72.

15. Thomas SJ, Endy TP. Vaccines for the prevention of dengue: development update. *Hum Vaccin* 2011;7:674 – 84.
16. Beckett CG, Tjaden J, Burgess T. Tetravalent Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a Phase 1 clinical trial. *Vaccine*. 2011 29(5):960-8.
17. Stahl HC1, Butenschoen VM, Tran HT, et al. Cost of dengue outbreaks: literature review and country case studies. *BMC Public Health*. 2013 6;13:1048-57.
18. Ishikawa T, Yamanaka A, Konishi E . A review of successful flavivirus vaccines and the problems with those flaviviruses for which vaccines are not yet available. *Vaccine*. 2014;32(12):1326-37.
19. Durbin A. P., Whitehead S. S. Next-Generation Dengue Vaccines: Novel Strategies Currently Under Development. *Viruses* 2011;3:1800-14.
20. 國家衛生研究院全球資訊網。國家衛生研究院研究成果行銷摘要表。
http://www.nhri.org.tw/NHRI_WEB/nhriw001Action.do?status=Show_Dtl&nid=20110706724261260000&uid=20110706724261260000
21. Mahoneya R.T., Francisb D.P., Frazatti-Gallina N.M, et al. Cost of production of live attenuated dengue vaccines: A case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil. *Vaccine*. 2012;30:4892-96.
22. World Health Organization (2012). Questions and Answers on Dengue Vaccines:Phase IIb study of CYD-TDV http://www.who.int/immunization/research/committees/WHO_dengue_vaccine_QA_september2012.pdf.
23. Coller BA, Clements DE, Bett AJ, et al. The development of recombinant subunit envelope-based vaccines to protect against dengue virus induced disease. *Vaccine*. 2011;29(42):7267-75.

破傷風疫苗回顧

楊惠晴^{*}、溫振谷、李政道

摘要

破傷風是由 *Clostridium tetani* 桿菌所造成的疾病，其歷史記載可追溯至西元前 400 年；而破傷風類毒素(Tetanus toxoid, TT)於 1924 年被發明之後，拯救了無數人的性命。我國亦於 1955 年針對幼童開始全面施打含 TT 的白喉、破傷風、全細胞型百日咳三合一疫苗(DTwP)，歷經多次疫苗演進及常規預防接種的政策調整推動，我國近年破傷風報告病例多在 20 例以下。然而依據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 在 2008 年所作的推估，全球約有 50,000 例新生兒死於新生兒破傷風，雖較 1980 年代有 92% 的下降，但在貧窮及中低收入國家中，破傷風仍然是一項重要的公共衛生議題。我國已達新生兒破傷風 (Neonatal Tetanus, NNT) 消除標準，未來防疫重點除維持相關常規疫苗高接種完成率外，亦應著力確保疫苗供應來源與提升民眾預防觀念。

關鍵字：破傷風；破傷風毒素；破傷風類毒素；新生兒破傷風；佐劑

前言

「病人緊咬著嘴巴，眼睛充滿了淚水，他的雙腳因為僵硬而無法併在一起」－這是「醫學之父」Hippocrates 在約西元前 400 年對破傷風這個古老而致命的疾病所作的描述[1]。在不明白病因且沒有疫苗的年代，病人只能靠自己的求生意志與死神搏鬥，直到 1884 年亞瑟·尼可賴爾 (Arthur Nicolaier) 從土壤樣本中分離出破傷風桿菌；同年，來自義大利的兩位病理學家，安東尼奧·卡爾 (Antonio Carle) 和喬治·瑞東 (Giorgio Rattone) 取病人身上的膿液注入兔子體內，發現兔子產生破傷風症狀，才得知造成疾病的來源。1889 年，師於羅伯特·科霍 (Robert Koch) 的日本細菌學家北里柴三郎從患者身上分離了病原菌，培養後注入動物體內造成相同疾病，並從中發現特殊抗體能中和毒素；8 年後，艾德蒙·諾卡 (Edmond Nocard) 證實了破傷風抗毒素的保護效力，於第一次世界大戰時開始做為預防及治療之用。1924 年德斯康拜 (Descombey) 發現類毒素可作為疫苗，廣泛使用在第二次世界大戰，使破傷風發生率由第一次世界大戰的十萬分之 13.4 下降至十萬分之 0.44[2]，人們不再束手無策，終於找到對抗破傷風的武器。

衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心 投稿日期：2014 年 4 月 2 日

通訊作者：楊惠晴^{*}

接受日期：2014 年 10 月 3 日

E-mail：hcyang@cdc.gov.tw

DOI：10.6524/EB.20150428.31(8).002

病原菌

破傷風是由 *Clostridium tetani* 桿菌所造成的疾病，*C. tetani* 屬於絕對厭氧性革蘭氏陽性菌，菌體擁有細長棒狀的外觀，長約 $4\sim 8\ \mu\text{m}$ ，寬約 $0.3\sim 0.5\ \mu\text{m}$ ，最適生長溫度為 37°C 、 $\text{pH}7.0\sim 7.5$ ；環境不適宜時會在菌體一端形成孢子，形成似鼓棒或網球拍的形狀。破傷風孢子可在土壤及動物腸道或排泄物發現，對環境抵抗力相當高，可耐受 10 至 15 分鐘、 121°C 滅菌及一般抗菌劑；在皮膚表面及受污染的海洛因亦可以發現孢子的蹤跡[2]。

C. tetani 基因序列在 1986 年被公開[3, 4]，其環狀染色體擁有 2,799,250 鹼基對，估計約有 2,372 個基因[5]，其質體 (pE88) 具有 74,082 鹼基對，估計約有 61 個基因，毒素基因即位於 pE88 質體上，產生溶血素 (tetanolysin) 及痙攣毒素 (tetanospasmin) 兩種外毒素。溶血素的功能目前仍不清楚，但應與致病性有關；痙攣毒素屬於神經毒素，破傷風的臨床症狀大多是由此毒素所引起，毒力僅次於肉毒桿菌毒素，1 個 70 公斤的成人約只要 175 毫微克 (ng) 即可致死[2]。

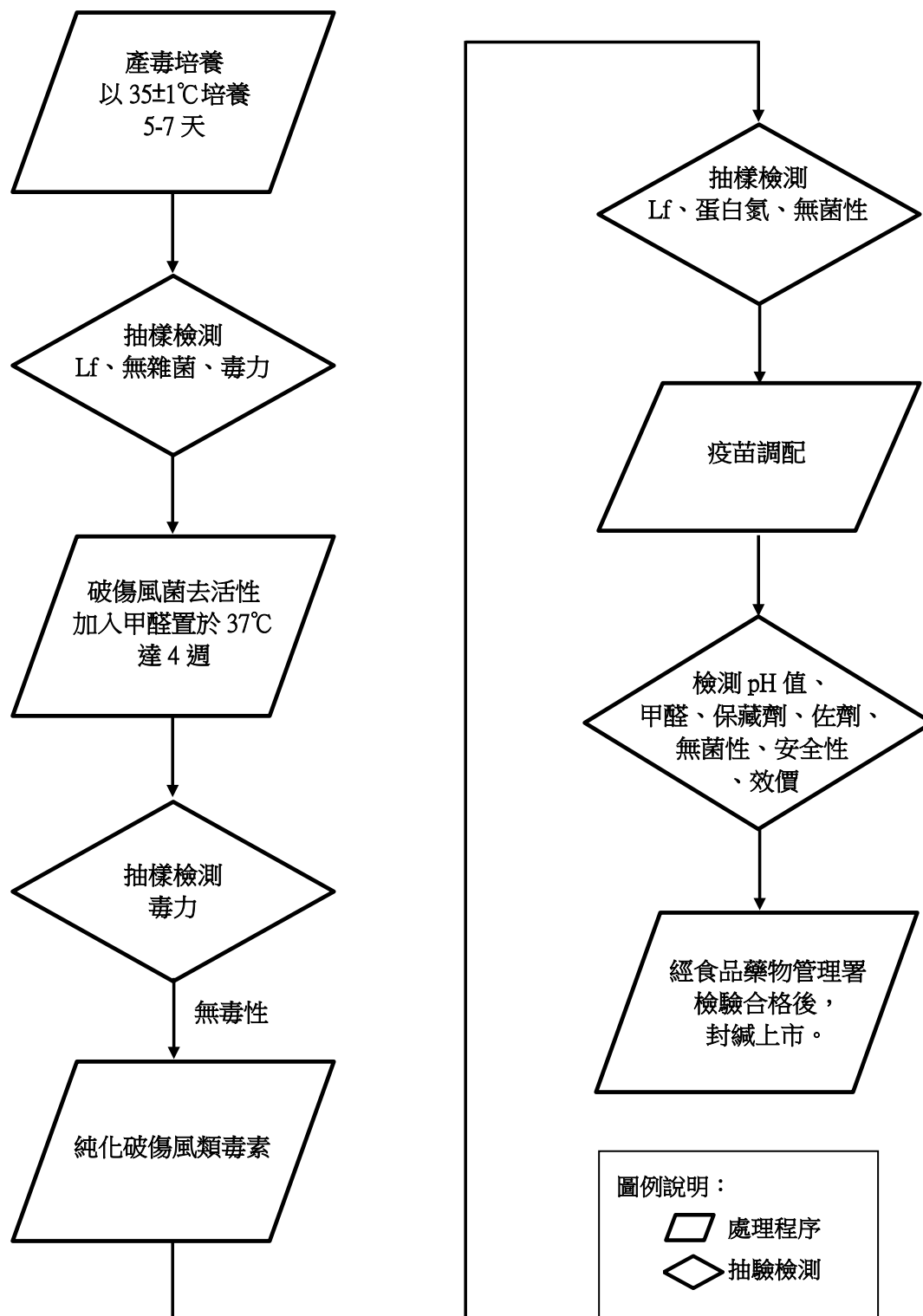
傳染途徑及臨床症狀

破傷風桿菌或其孢子通常是藉由深度傷口進入體內，在局部缺氧環境形成病灶後分泌毒素，藉由血液及淋巴循環全身，至週邊運動終板 (motor end plate) 被吸收後，沿著神經纖維逆行至中樞神經系統，與抑制性突觸 (inhibitory synapse) 結合，阻止抑制性神經傳導物質釋放，造成橫紋肌痙攣。潛伏期約 3 至 21 天，一般為 8 天，但傷口越靠近中樞神經系統發病越快，死亡率也較高。破傷風依臨床症狀可分為 (1) 局部區域型破傷風 (Local tetanus)：此類型較不常見，在傷口附近的肌肉發生持續性的痙攣，可持續數週，但也可能是一般型破傷風的前驅症狀，死亡率約 1%。(2) 頭部型破傷風：通常是由於頭部受傷或耳朵感染，細菌在中耳繁殖，導致面部區域的神經受到影響，此類型極少發生。(3) 一般型破傷風：大約 80% 為此類型，症狀從頭部開始往軀幹延伸，最先出現的是牙關緊閉 (Trismus)，伴隨而來的是頸部僵硬、吞嚥困難及腹部肌肉僵直。其他症狀包含體溫升高、冒汗、血壓升高及偶發性的心跳加快，痙攣時常發生且每次約持續數分鐘，症狀 3 至 4 週才會緩解，完全恢復可能需要數月的時間[2]。

隨著病程變化，患者可能出現咽喉或呼吸肌痙攣影響呼吸順暢，持續的痙攣可能導致脊椎或長骨的骨折，也可能因自律神經的高度活化造成心跳異常或高血壓。以美國為例，近年來破傷風死亡率約為 11%[2]，其中有 20% 的死亡病例其死因並非由破傷風毒素直接引起。目前對於遭受破傷風折磨的病人，僅能提供支持性療法，並妥善維持其呼吸道的暢通；值得注意的是，因極微量毒素即可造成疾病，但卻不足以誘發免疫力的產生，所以痊癒後也無法終身免疫，病人仍需在狀況穩定後施打疫苗。

疫苗製造及組成

TT 是由高產毒性的 *Clostridium tetani* 菌株在合適的培養基中培養所釋出的毒素，經由無毒化及純化再製而成，其製造流程 (圖) 說明如下 [6]：



圖、破傷風類毒素疫苗製造流程圖

一、破傷風菌進行產毒培養

雖然破傷風菌屬於厭氧菌，但要培養菌產生大量破傷風毒素反而不可在完全無氧的環境下進行；產毒培養適當的環境溫度為 $35\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，須培養 5 至 7 天。培養後以絮狀沉澱反應試驗（Flocculation test）檢測培養液 Lf（Limit of flocculation）含量，若培養成功，一般可測得毒素約有 60 至 80 Lf/mL。除測量毒素含量外，還需以革蘭氏染色法檢查有無雜菌污染，以及進行動物實驗測量其毒力。

二、破傷風菌去活性(inactivated)、毒素去毒化成類毒素

當產毒培養完成，接下來需進行破傷風菌去活性及將毒素去毒化這兩項步驟，而這兩項步驟之先後順序並不會影響最後 TT 的產量。去毒化是將甲醛加入破傷風毒素，使其失去毒性形成類毒素，所需的甲醛體積百分濃度加入後要達總體積的 0.5%，再將其放置於 37°C 達 4 週，4 週後並以動物實驗測試是否仍具毒性。

三、純化破傷風類毒素

在去毒化完成後，此時所收集的溶液體積通常都高達上百公升，且溶液中除破傷風類毒素外還含有許多雜質，因此須進行純化步驟來降低體積並提高濃度及純度。這項步驟最普遍採取的方式是鹽析法，需先加入以低濃度（12-15%）的硫酸銨將雜質沉澱，去除沉澱出的雜質後，再加入一次硫酸銨調高濃度（~25%）使破傷風類毒素沉澱析出。去除上清液所收集到 TT 沉澱物大約為原本含量的 60-70%，雖然喪失了 30-40% 的 TT，但可將純度提高，並且以適當體積將毒素回溶，如此體積約可減縮達 1/50 倍。TT 的純度以 Lf/mg protein nitrogen 為單位，代表 TT 與其所含蛋白質量的比值，世界衛生組織建議純化後所收集的 TT 經檢驗後須達 1000 Lf/mg protein nitrogen 以上。純化完成的 TT 要進行過濾確保無菌，之後在 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的儲存環境下可放置好幾年備用，但長時間貯存，要進行調配成疫苗前則必須重新檢測其 Lf 含量[6]。

四、疫苗調配

純化後所得高濃度 TT 再經稀釋調製成疫苗，製成疫苗時並可選擇是否添加鋁鹽作為佐劑，但每劑疫苗的鋁含量應不超過 1.25 mg，以 Thimerosal 為保存劑之濃度在 0.01%w/v 以下。WHO 建議沒加佐劑的疫苗每劑類毒素含量需高於 10 Lf，有加佐劑的每劑類毒素含量則須高於 5 Lf。此外，疫苗在臺灣上市前須檢測 pH 值、甲醛、保藏劑與佐劑含量及無菌性、安全性、效價等應符合中華藥典規範。

破傷風類毒素若使用鋁鹽作為佐劑，可誘導增強免疫反應，其機制包括透過局部發炎反應吸引免疫作用細胞，活化抗原呈現細胞（單核球細胞）和誘發第 2 型（體液性）免疫反應，並具暫儲效應（depot effect），可延長抗原和發炎細胞的接觸時間長達數日。雖有研究推測 macrophagic myofasciitis 這種全身性疾病可能與鋁鹽有關[7]，但至今仍未有明確證據。WHO 則認為含鋁鹽疫苗並不會造成健康上

的風險，因為雖然理論上鋁鹽在體內累積會造成傷害，但作為佐劑的鋁鹽可從尿液迅速排出，不會造成健康負擔[7]。

預防接種政策

破傷風病例發生情形遍及全球，在臺灣以 1956 年發生 1,004 例最高。我國自 1954 年開始供應 DTwP，並於 1955 年起全面施打於 6 至 24 個月嬰幼兒[8]。雖然於 1959 年停止施打含破傷風類毒素的疫苗，但隨著其他年齡施打普及率上升，破傷風病例於 1972 年減至 100 例以下，1980 年則恢復 DTwP 的常規接種，而近年破傷風報告病例皆在 20 例左右，死亡病例也逐年減少至數例[9]。

我國亦於 2010 年起於嬰幼兒 2、4、6 及 18 個月時公費提供白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血桿菌及不活化小兒麻痺五合一疫苗（DTaP-Hib-IPV），取代了之前使用的傳統 DTwP 疫苗；並於滿 5 歲至入小學前追加 1 劑減量破傷風、白喉、非細胞性百日咳及不活化小兒麻痺混合疫苗（Tdap-IPV）取代先前使用的破傷風、減量白喉混合疫苗（Td）及 Tdap 疫苗，疫苗接種率已達 95% 以上。其他先進國家，破傷風現在亦為罕見，僅有少數臨床醫生有機會觀察到。根據 WHO 2002 年的病例統計，在美國僅有 27 例，加拿大 0 例，墨西哥 101 例。以美國為例，破傷風感染案件由 1947 年每 10 萬人的 0.4 人，至 1990 年代後期降為每 10 萬人的 0.02 人[10]。經由積極的接種計畫加上醫療水平的提升，使得即使因意外事故造成開放性創傷而感染破傷風的機率極微，近期在美國已沒有接受過常規疫苗的個案因破傷風而死亡的案例[10]。而現今美國與我國預防接種諮詢委員會（Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP）對於含破傷風相關疫苗的接種建議詳如下列比較表，最主要的除了能銜接破傷風的免疫力，又加強了對百日咳的預防。

表、我國破傷風相關疫苗接種建議與美國比較乙覽表

國家	臺灣		美國	
常規疫苗 接種時程	接種年齡	疫苗種類	接種年齡	疫苗種類
	2 個月	DTaP-Hib-IPV	2 個月	含 DTaP 或相關多合一
	4 個月		4 個月	疫苗
	6 個月		6 個月	
	18 個月		15-18 個月	
			4-6 歲	
	滿5歲至入國小前	Tdap-IPV	11-12 歲	Tdap
追加接種	建議工作會接觸土壤、 污物、動物者及易受意外 創傷的高危險群，每10年 追加1劑	Td*	19 歲以上	以 1 劑 Tdap 取代 Td， 之後每 10 年接種 1 劑 Td

*其中如為易感染或傳染百日咳之高危險群如醫療照護人員、孕前婦女、嬰兒照顧者應優先以 Tdap 疫苗接種 1 劑。

新生兒破傷風 (Neonatal Tetanus, NNT)

發生 NNT 通常是因為臍帶處理不當或不清潔，導致破傷風桿菌感染引起。新生兒破傷風致死率高達 80%，出生後愈早發病，致死率愈高。近年來我國新生兒破傷風病例極為罕見，僅 1993 年及 1994 年各發生 1 例，直至 2001 年底又發生 1 例，係在家生產自行以剪刀斷臍所致[12]。

NNT 可藉由母親接種疫苗產生抗體傳遞給新生兒來預防，我國因為有效的疫苗接種計畫與高接種率及醫療衛生水平提高，近年來已無通報案例。鄰近國家如大陸、日、韓及越南等，均已被 WHO 宣布為 NNT 消除的國家。然而在疫苗接種完成率低的國家，破傷風仍舊是嚴重問題，全球大部分感染破傷風及其死亡案例主要發生在撒哈拉以南的非洲國家，其中 40% 主因為 NNT，在全球新生兒死亡原因排名第二，僅次於麻疹。1988 年 WHO 估計全球通報的 787,000 件新生兒死亡案例，NNT 的比例佔出生數的 6.7‰，顯示 NNT 的嚴重性。因此世界衛生大會 (World Health Assembly, WHA) 在 1995 年訂立消除母子破傷風的目標[13]。在 2008 年，WHO 估計全球破傷風相關死亡率大幅下降了 92%，而多數案例發生在貧窮及中低收入國家，其關鍵因素在於破傷風相關疫苗接種計畫的推廣涵蓋了青少年和年輕女性，致孕婦的抗體可通過胎盤使得新生兒得到保護[10]。

雖然 NNT 近年在臺灣已無病例，但由於外籍配偶比例增多，且其中可能來自疫苗接種計畫完成率不高的國家；另偏遠地區衛生環境與醫療資源較為不足等因素的危險機率，仍不可掉以輕心疏於防範，下列防治重點策略仍必須持續：

一、提高並維持疫苗的高接種完成率

藉由母親提供抗體可以給予嬰兒最直接的防護，我國嬰幼兒破傷風相關疫苗接種率已達 95% 以上，完整的疫苗接種約可提供保護力至青少年期，貫徹疫苗接種計畫是最有效的第一道防線。WHO 建議針對疫苗接種完成率不佳地區的懷孕及哺育幼童的婦女進行 TT 的追加接種，以有效預防新生兒破傷風[13]，我國雖然學幼童常規含 TT 關疫苗接種率都在 95% 以上，但婦女的生育年齡逐漸延後，如何監測實施加強策略保護新生兒，仍需持續評估有效因應。

二、加強疫情監測

目前國內婦女在醫院生產比例已達 99% 以上，醫院消毒完善的分娩過程與適當的產科照護，防堵了 NNT 發生的機率，因此重點在於院外生產嬰兒之及時掌握，採取介入措施，阻斷 NNT 的發生，同時調閱出生通報系統院外生產嬰兒資料，監測四星期內死亡之新生兒案例，針對疑似 NNT 關聯者，即展開疫病調查作業，都是目前監測要項。

三、加強衛生教育

針對偏遠地區及醫療資源缺乏地區的孕婦加強產前檢查及至合格醫療院所生產的宣導，並衛教依照國家預防接種計畫時程按時接種疫苗的必要性；加強醫療院所對於 NNT 的認知、預防與治療，提供適當的資訊及協助等，有助減少病例發生。

追加接種

證據顯示按常規疫苗接種時程完成 DTP 疫苗對於破傷風等疾病防禦很有成效，95%完成接種的人可達 10 年左右的保護效果，但無法證實在受傷後例行性注射 TT 相關疫苗的成效。TT 施打後無法即刻產生免疫力，通常要 4 天才能偵測出體內產生抗體，年長者可能需要 1 週以上，受傷後注射破傷風類毒素僅能提供接種者未來 10 年內減少發病的風險，無法保證對此次受傷具破傷風防護力[10]。

根據調查數據，破傷風發生率有隨著人年長而增加的趨勢[10]。在北美，有 75% 破傷風死亡案例是免疫力不足的老年人。根據美國 CDC 的資料，在 1995 至 1997 年，有 60% 的通報案例年齡 > 40 歲，有 33% 年齡 > 60 歲，不過這其中 88% 從未注射過疫苗。在近 20 年，除了靜脈注射藥癮（IDU）患者感染破傷風死亡的案例，從未有接受過完整常規疫苗接種計畫者因為感染破傷風而死亡[10]。

相對於年輕族群（6 至 11 歲孩童）有 91% 完成破傷風相關疫苗的高接種率，在 1998 年美國健康調查指出僅 40% > 65 歲年長者在近 10 年間有追加過破傷風類毒素疫苗，超過 70 歲年長者僅 31% 接受過破傷風類毒素疫苗[10]。因此歐美多建議年長者更應該定期追加接種含破傷風相關疫苗。

我國於 1978 年以後，破傷風病例年齡大多為 45 歲以上[14]，據 2006 年所做的血清流行病學調查顯示，破傷風抗體濃度隨著年齡增加而下降，約 10% 大於 50 歲的成人破傷風抗體濃度太低而不具有保護性（ $< 0.11 \text{ IU/mL}$ ）[15]。未來防疫策略應評估高危險群接種追加劑的加強策略或強制性，以提供適當的保護力，降低暴露者可能的防疫缺口。

結語

TT 發明至今將近百年的歷史，為一使用廣泛且有效的疫苗，以流行病學的角度來看，含 TT 的混合疫苗亦不斷研發上市，相關疫苗的運用接種拯救了千千萬萬個可能遭受破傷風病菌侵襲的案例，有效地阻止其對人類的危害，大幅減少疾病發生率與死亡率及社會成本。未來仍應積極提升民眾對於破傷風的認知與防範，確保國內 TT 及含 TT 相關疫苗的穩定供應貨源，維持疫苗高接種完成率，同時密切監測疫情及掌握國民免疫力，及時修訂接種政策，是國內破傷風防治及消除新生兒破傷風最有效的絕對策略。

參考文獻

1. Katsarou I, Potamitis N, Papadopoulos K, et al. The father of modern medicine: the first research of the physical factor of tetanus. 2006; Available at: <http://www.blackwellpublishing.com/eccmid16/abstract.asp?id=50854>.
2. The Pink Book-Tetanus. 2012; CDC: 291-300.
3. U Eisel, W Jarausch, K Goretzki, et al. Tetanus toxin: primary structure, expression in *E. coli*, and homology with botulinum toxins. EMBO J., 1986; 5 (10) : 2495 – 502.

4. N.F. Fairweather, Val A. Lyness. The complete nucleotide sequence of tetanus toxin. *Nucleic Acids Res.*, 1986; 14: 7809-12.
5. Bruggemann H, Baumer S, Fricke WF, et al. The genome sequence of *Clostridium tetani*, the causative agent of tetanus disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100 (3) : 1316 – 21.
6. Manual for the production and control of vaccines: tetanus toxoid. Geneva, World Health Organization, 1977 (BLG/UNDP/77.2)
7. Theeten H, Van Damme P, Hoppenbrouwers K, et al. Effects of lowering the aluminium content of a dTpa vaccine on its immunogenicity and reactogenicity when given as a booster to adolescents. *Vaccine*, 2005; 23: 1515 – 21.
8. 預防接種紀要 Available at: <http://www.cdc.gov.tw/downloadfile.aspx?fid=F237292898B428FE>
9. Tetanus. Available at: <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=BEAC9C103DF952C4&nowtreeid=898C1009F8778A1D&tid=57819C14386BB905>
10. Rhee P, Nunley MK, Demetriades D, et al. Tetanus and Trauma: A Review and Recommendations. *J Trauma*, 2005; 58 (5) : 1082-8.
11. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) , 2011; CDC: MMWR: 1424-6.
12. 慎防新生兒破傷風 . 2003; Available at: <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=BEAC9C103DF952C4&nowtreeid=54CDD648906C7D82&tid=F8DAA50F9AC2C146>.
13. Khan AA, Zahidie A, Rabbani F, Interventions to reduce neonatal mortality from neonatal tetanus in low and middle income countries - a systematic review. *BMC Public Health*, 2013; 13 (322) .
14. 台灣地區破傷風的罹患率及死亡率。疫情報導 1985;1:34-6。
15. Wu CJ, Ko HC, Lee HC, et al. Decline of tetanus antitoxin level with age in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2009 May;108 (5) :395-401.

2015 年世界瘧疾日

盧欣嶸

自 2007 年召開第 60 屆世界衛生大會後，決議每年的 4 月 25 日訂為世界防治瘧疾日(World Malaria Day)。今年瘧疾防治主軸仍延續自 2013 年訂定的主題「投資未來:戰勝瘧疾」(Invest in the future. Defeat malaria)，其目的亦是喚起世界各國、研究機構、慈善組織與基金會等全球夥伴對於該疾病的重視，並挹注相關防治經費與防治人才，朝向全球「消除瘧疾」(malaria elimination)的目標邁進。

2013 年全球約有 1 億 9 千多萬人感染瘧疾，並造成 58 萬 4 千餘人死亡。迄今瘧疾仍是非洲造成孩童死亡前三名的疾病之一；感染瘧疾死亡的人數約有 90% 位於非洲，且死亡兒童年齡大都小於 5 歲。簡而言之，在非洲每 60 秒鐘，就有 1 名孩童因感染瘧疾而死亡，故其疾病之影響力實不能小覷。有鑑於此，聯合國為表達對於瘧疾防治的重視，於 2000 年的聯合國千禧年宣言目標(The Millennium Development Goals)中包含了對抗瘧疾(combat malaria)之任務目標。今(2015)年為該目標執行的最後一年，經過多年各國的努力，防治瘧疾已有相當顯著的成效，如非洲瘧疾死亡率已下降至 54%(全球瘧疾死亡率已降至 47%)；經由有效治療等方式已拯救 420 萬條生命；52 個國家預計於 2015 年減少 75% 的瘧疾發生率等等。而世界衛生組織考量各國國土民情不同，故於去(2014)年的世界瘧疾日，頒布新的消除瘧疾情境規劃手冊” From malaria control to malaria elimination: a manual for elimination scenario planning” 手冊中更提供了一個參考框架，期望各國依實地瘧疾消除計畫涵蓋之程度與允許經費狀況進行自我評估後，訂定出最符合該國國情之瘧疾消除程序與時間表，更為有效能地達成瘧疾消除之目標。

戰勝瘧疾需要三個層面進行：

- 一、控制瘧疾(Control)：針對瘧疾高盛行疫區(或國家)投入防控瘧疾手段與措施，以減少死亡或疾病擴散。
- 二、消除瘧疾(Elimination)：針對瘧疾低盛行周邊國家進行消除瘧疾措施，以縮減瘧疾地圖(shrink the malaria map)。
- 三、研究瘧疾(Research)：鼓勵瘧疾學術研究與開發檢測瘧疾方法，以取得瘧疾抗藥性防治的先機。

衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：盧欣嶸

E-mail：tmumt4009@cdc.gov.tw

DOI：10.6524/EB.20150428.31(8).003

臺灣自 1965 年宣布瘧疾根除至今將近 50 年，目前仍維持瘧疾保全期，藉由疾病管制署持續進行瘧蚊調查、罹病人員追蹤治療、維持居家環境整潔與消毒等防治策略，並積極開展國際合作、開發新型檢驗方法等等，以確保臺灣為「非瘧區」之得來不易且傲人防治成果。經統計臺灣 2014 年瘧疾罹病者計 19 名，皆為自亞、非、中南美洲等境外移入個案，但因全球氣候變遷、各國間交通日益頻繁與全球化的影響，只要世界瘧疾尚未根除，臺灣就存在著瘧疾入侵的風險。因此，臺灣的瘧疾防治工作等保全期作為仍不可有任何鬆懈之日，同時亦應謹慎思考當前世界瘧疾防治之政策進行必要調整，確保臺灣防治瘧疾策略與國際無縫接軌，維護國人健康，並呼應世界瘧疾日的最終目標-消除瘧疾的理想邁進。

世界免疫週

黃淑卿

預防接種是疾病防治三段五級之初段預防策略，更是傳染病防治最具成本效益的公共衛生措施，全球各國均將其視為防疫重要基石，因此，世界衛生組織(World Health Organization, WHO)將每年 4 月的最後一週(4 月 24 至 30 日)訂為「世界免疫週(World Immunization Week)」，宣導預防接種重要性，以使各國重視並跟隨推廣，期能有效控制疾病的發生及傳播。

近年來雖有新疫苗的問世，但部分地區國家仍因疫苗供應不足、民眾無法獲得健康服務、民眾不易獲得預防接種訊息、缺乏政治及資金的支持等因素影響，導致全球每 5 名兒童中仍有 1 名無法獲得疫苗的保護。因此，今年全球預防接種週將以「消除疫苗接種差距(Close the immunization gap)」為主題進行宣導，並透過全球疫苗行動計畫(Global Vaccine Action Plan, GVAP)，朝向加強常規疫苗接種的涵蓋率、加速對疫苗可預防疾病的控制、導入新的及改良的疫苗、促進新疫苗及新技術的研發為目標，期於 2020 年不分國籍區域的人們都能普遍獲得疫苗的保護。

我國在政府積極推動各項預防接種政策、基層衛生單位及醫療院所之落實執行下，各項疫苗接種完成率，2013 年出生幼兒之五合一疫苗第三劑完成率達 97.4%，2012 年出生幼兒之 MMR 疫苗第一劑完成率 98.1%，已超越 WHO 訂定之目標接種率 90%甚多，使國內疫苗可預防疾病獲得良好有效控制，甚至根除。且今(2015)年亦將結合型肺炎鏈球菌疫苗納入幼兒常規接種之疫苗項目，惟隨之增加的預算則是影響現行接種作業之持續及未來新疫苗導入期程之挑戰，將持續積極爭取多重財源挹注疫苗基金，期以疫苗接種作業永續運作並能與國際趨勢接軌。

衛生福利部疾病管制署急性傳染病組

通訊作者：黃淑卿

E-mail：hsc@cdc.gov.tw

DOI：10.6524/EB.20150428.31(8).004

日期:2015 年第 14-15 週(2015/4/5-2015/4/18) DOI:10.6524/EB.20150428.31(8).005

疫情概要：

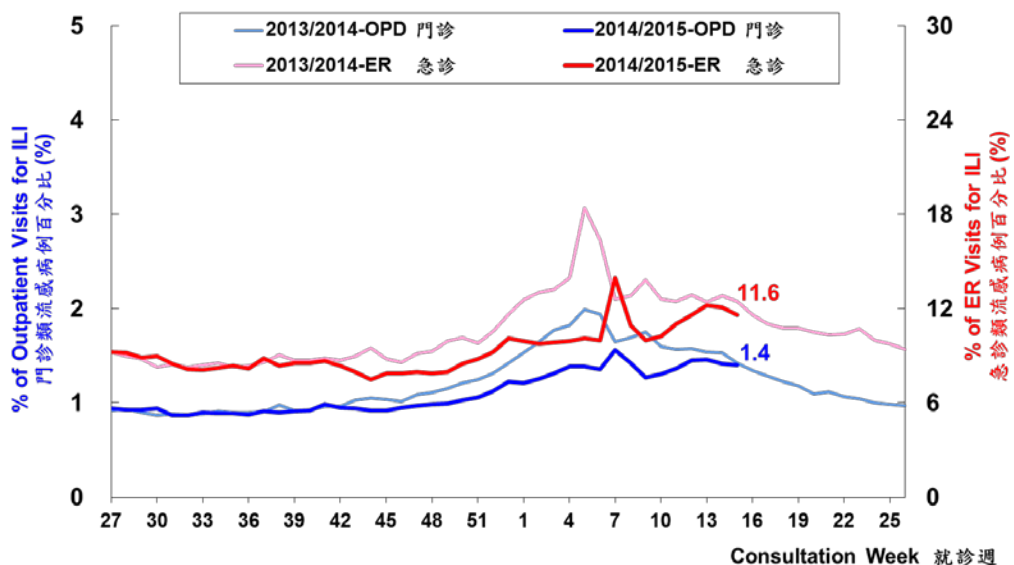
國內流感疫情逐漸趨緩，社區流行病毒以 H3N2 為主，B 型有增加趨勢。近期本土登革熱多為散發疫情，惟個案發病至通報平均日數介於 4-6 日，較整體平均值(3.3 日)高，另部分病例發病至首次就醫達 5 日，就醫次數達 3-4 次始被通報，呼籲民眾及醫師提高警覺，若有疑似症狀即時就醫及通報。腸病毒疫情於預警值上下波動，社區主要流行病毒株為 Coxsackie A，持續監測疫情及流行病毒株變化。

中國大陸、日本、美國、加拿大、歐洲及香港季節性流感疫情均呈下降趨勢。另中國大陸近期 H7N9 流感疫情下降，惟仍持續出現散發病例，請民眾前往流行地區勿走私及接觸禽鳥，並落實洗手等個人衛生習慣。西非幾內亞伊波拉病毒感染疫情呈上下波動，獅子山則呈穩定、賴比瑞亞無新增病例。

一、流感

(一)國內疫情

1. 今年迄4/20累計298例流感併發重症(52例H1N1、209例H3N2、4例A未分型、33例B型)，其中42例死亡。
2. 今年第13週社區流感病毒陽性率為27.3%，較前一週上升，檢出病毒以H3N2為主，B型流感病毒近期增加。無抗藥性病毒株出現。
3. 今年第15週急診類流感就診病例百分比比較前一週下降。



圖一、2014-15 年門診及急診類流感病例百分比趨勢

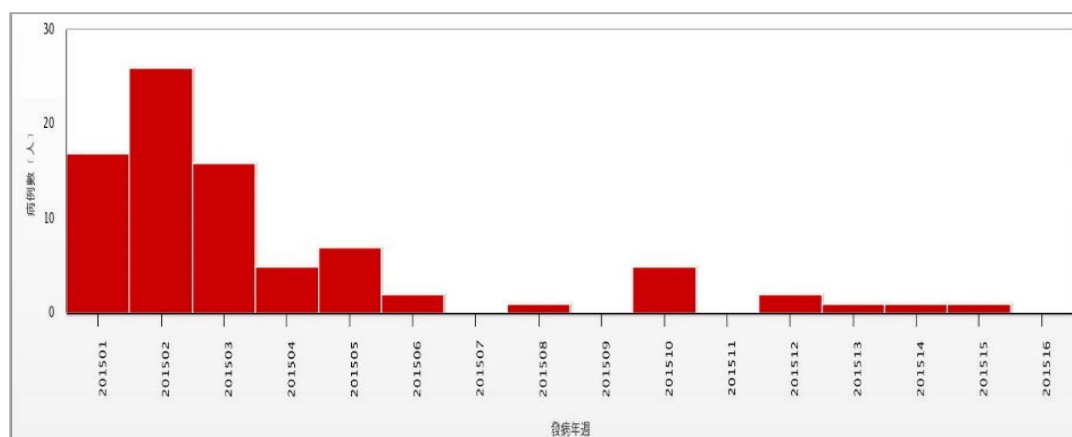
(二)國際疫情

- 1.中國大陸：南、北方省份均呈下降趨勢，流行病毒以 B 型為主；B 型 Yamagata 株多數與現疫苗株吻合。
- 2.歐洲：流感活動續降，流行病毒以 B 型為主；21%之 B 型 Yamagata 株與現疫苗株吻合，餘多與南半球疫苗株相似。
- 3.加拿大：流感活動續降，流行病毒以 B 型為主；多數與現疫苗株吻合。
- 4.美國：流感活動續降，流行病毒以 B 型為主；B 型多數與現疫苗株吻合。
- 5.香港：流感活動降至接近基準值，流行病毒以 H3N2 型為主，B 型有增加趨勢。
- 6.日本：流感活動已低於基準值，流行病毒以 H3N2 型為主，B 型有增加趨勢。

二、登革熱

(一)國內疫情

- 1.本土病例：多為散發病例，居住地主要為高雄市；今年迄 4/20 累計 100 例。
- 2.境外移入病例：今年迄 4/20 累計 66 例，感染國別以印尼、馬來西亞及越南為多。



圖二、2015 年登革熱確診病例趨勢

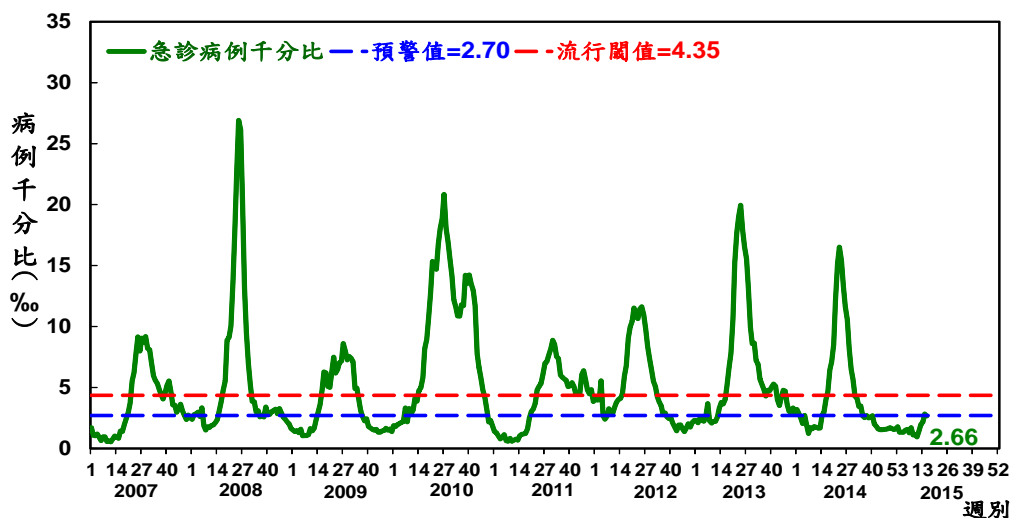
(二)國際疫情

- 1.新加坡：呈下降趨勢，截至第 13 週累計逾 2 千例；較去年同期下降 40%，約為近 5 年同期平均的 2 倍。
- 2.馬來西亞：呈下降趨勢，截至 4/19 累計逾 3 萬 7 千例，約為去年同期 1.4 倍，且高於近 5 年同期平均，以西南部雪蘭莪州約占 60%最多。
- 3.柬埔寨：呈緩升趨勢，尚處低點，今年截至第 12 週累計 342 例，約為去年同期 1.8 倍，病例多集中於東南部，預計 8-9 月達高峰。

三、腸病毒

(一)國內疫情

- 1.今年第 15 週急診腸病毒就診病例千分比 2.66，較前一週略降。
- 2.今年第 13 週社區腸病毒陽性率 47.4%，較前一週下降，主要流行病毒株為 Coxsackie A(約占 77.8%)。今年共計 1 例腸病毒重症個案(感染型別 CB5)。



圖三、2007-15 年急診腸病毒病例千分比趨勢

(二)國際疫情

- 1.中國大陸：呈緩升趨勢，今年截至 3 月累計逾 15 萬例，較去年同期下降 39%；另北京市 3 月疫情亦低於去年同期；整體疫情約自 3 月起上升，5-6 月達高峰後下降。
- 2.日本：疫情呈每週增加 1,300-1,600 例之趨勢，今年第 14 週通報逾 1,400 例，高於近 5 年同期；病毒型以 CA16 為主。
- 3.新加坡：疫情下降，今年截至第 13 週，累計近 7,000 例，約為去年同期及近 5 年同期平均 1.7 倍。

四、新型 A 型流感 — H7N9 流感

(一)中國大陸

- 1.近 2 週浙江省、福建省新增 11 例病例(3 例死亡)，其中 9 例具活禽接觸或活禽市場暴露史，另安徽省合肥市新增 1 例，3 歲男童，4/7 發病，目前已無症狀且檢驗呈陰性。
- 2.3 月累計 20 例(4 例死亡)，低於去年同期報告數，90%具活禽接觸或活禽市場暴露史；該國表示近期疫情呈下降，惟仍可能出現病例，長期趨勢有待觀察。

- (二)全球：去年入秋(2014/10/1)以來累計 201 例，全球自 2013 年迄 4/20 累計 654 例，包含中國大陸 634 例、香港 13 例、臺灣 4 例、加拿大 2 例、馬來西亞 1 例，世界衛生組織(WHO)3/31 更新 253 例死亡。

五、伊波拉病毒感染

- (一)WHO 4/17 更新西非三國累計病例數 25,855 例，10,702 例死亡，其中醫護人員 864 例，503 例死亡。
- (二)幾內亞疫情呈上下波動；獅子山穩定，近一週分別新增 28、9 例，4-6 成新病例為已掌握之接觸者；賴比瑞亞無新增病例，預計觀察至 5/8，可望結束。

六、國際間旅遊疫情建議等級表

疫情	國家/地區		等級	旅行建議	發布日期
人類禽流感	中國大陸	新疆維吾爾自治區、江蘇省、浙江省、廣東省、福建省、上海市、江西省、雲南省、貴州省、安徽省、山東省、湖南省、四川省	第二級 警示(Alert)	對當地採取加強防護	2014/10/18-2015/3/17
		其他省市，不含港澳	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般預防措施	2013/6/28
	埃及		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般預防措施	2014/12/9
登革熱	東南亞地區 9 個國家：印尼、泰國、新加坡、馬來西亞、菲律賓、寮國、越南、柬埔寨、緬甸		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般預防措施	2013/7/15
麻疹	中國大陸、菲律賓、越南				2014/1/21-4/10
中東呼吸症候群 冠狀病毒 感染症 (MERS-CoV)	沙烏地阿拉伯		第二級 警示(Alert)	對當地採取加強防護	2014/4/23
	中東地區通報病例國家：阿拉伯聯合大公國、約旦、卡達、伊朗、阿曼		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般預防措施	2014/5/30-2015/1/20
伊波拉病毒 感染	幾內亞、獅子山、賴比瑞亞		第三級 警告(Warning)	避免所有非必要旅遊	2014/8/1
小兒麻痺症	巴基斯坦、阿富汗、以色列、伊拉克、喀麥隆、赤道幾內亞、索馬利亞、奈及利亞		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一般預防措施	2014/5/7

創刊日期：1984 年 12 月 15 日

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地 址：臺北市中正區林森南路 6 號

電 話：(02) 2395-9825

文獻引用：[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull 2015;31:[inclusive page numbers].[DOI]

發行人：郭旭崧

總編輯：李翠鳳

執行編輯：陳倩君、劉繡蘭

網 址：<http://www.cdc.gov.tw/>