

## 灼傷病人 *Pseudomonas aeruginosa* OprF-OprI 疫苗治療之效益及其安全性評估

灼傷病人 *Pseudomonas aeruginosa* OprF-OprI 疫苗治療之效益及其安全性評估

編輯部

*Pseudomonas aeruginosa* 屬伺機性感染菌，是臨床上常見的致病菌，也常導致嚴重且致命性疾病，更是院內感染常見菌株。同時這類感染者通常是抵抗力低下的病人，如灼燒、免疫功能不良、AIDS……等，在醫藥如此發達的今日，多重抗藥性的 *P. aeruginosa* 院內感染之治療是當前棘手的問題。藥物上市的速度卻遠不及細菌產生抗藥性的速度，尋求一種不同於目前市面上使用藥品類別之藥物似乎才可能是解決之道。疫苗即是一個可能性。根據文獻報導，早在二十年前即有 *P. aeruginosa* 疫苗發展之記錄，當時是分離出 *P. aeruginosa* 各血清型之 lipopolysaccharides (LPS) 方式製成，若以 LPS 或是以菌株的整個蛋白質粹取來製成疫苗，可能會引起發炎性細胞激素(cytokines)反應而引發局部或全身性副作用(例如 LPS 相關之 lipid A protein toxicity)而無法被運用。近年來則有利用 4 株減毒之 *P. aeruginosa* 的 outer membranes 粹取物製成疫苗，經實驗證明老鼠接種該疫苗後可以產生抗體能有效對抗致命性 *P. aeruginosa*，該疫苗近期在灼傷病人進行測試。雖然如此，目前仍無已經針對院內感染高危險群患者有效、安全且完成臨床實驗者又可常規使用之疫苗。

有研究團隊在近十年來利用雜交蛋白(hybrid protein)方法製成疫苗，為避免二十年前 LPS 之毒性問題，疫苗的製作改用 outer membraneproteins 上的基因產物(OPRs)，運用 OPRs 基因產物有數個優點：首先是可以產生交互保護作用(cross protection)，也就是說其疫苗的效應可以涵蓋 *P. aeruginosa* 的 17 個血清型；另外，可利用 DNA 合成技術(recombinant DNA technology)製成，且不含 LPS；再者，經定序的基因可以運用於全 DNA 免疫(naked DNA immunization)。製作方法是先將主要的 OPRs 就是 OprF 及 OprI 定序，然後找出二者相關的保護性 epitopes(relevant protectiveepitopes)，最後再合成一個包含有一個完整的 OprI molecule 和只有 OprF 的 carboxy-terminal sequen-ce (aa190-342)融合之雜交蛋白後再加以定序，即產生可含有上述二者之 Met-Ala-(His)6OprF190-342-OprI21-8 雜交蛋白。再將其植入 *Escherichia coli* 複製後提煉製成，並經數個動物實驗發現可以產生有效的抗體。首次的人體實驗(pilot study)是在 1998 年，有 32 個健康受試者參與實驗，分組授予四種不同的劑量 20、50、100 及 500ug 的注射劑型，在注射一劑疫苗後，接受 100 及 500ug 劑型之受試者即產生 *P. aeruginosa* 之 OprF 及 OprI 抗體指數有效上升情形。

本文即是報告在灼傷病人進行臨床試驗結果。研究設計屬第一階段的臨床試驗，無對照組，位於德國 Ludwigshafen 灼傷中心病患進行，收案條件包括：年齡介於 16-60 歲之間、2 度或 3 度灼傷者、灼傷面積占總體表面積之 35-55%及 ABSI 分數介於 6-10 分之間。個案排除條件有：當灼傷病人合併任何其它疾病者、電灼傷病人、成人病患曾被確認有 *P. aeruginosa* 感染者，孕婦及對疫苗或其相關之化學成份過敏者皆排除。由於首次人體試驗時顯示 100ug OprF-OprI 即可有效的產生抗體，故選用 1ml(100ug) OprF-OprI 肌肉注射。當符合收案條件之患者進入該加護病房第 1 天即注射第一劑的 OprF-OprI 疫苗，在第 7 天及第 21 天分別追加第二及三劑；同時在其它不同部位肌肉注射 TetanolR 及 Tetagam R，以便同時進行其抗體產生情形之對照。在注射疫苗前及注射疫苗後第 7、16 及 35 天分別抽血以檢測抗體產生情形。每次疫苗注射後 2 天及治療期間都會持續抽血檢測其血液學檢查。局部或全身性不良反應之記錄分成無症狀、輕微、中度及重度反應等，

以 0-3 分來計分，期間持續監測個案的體溫、血壓、心跳速率變化，且在每次疫苗注射後二日亦會進行生理評估。血清抗體陽轉定義：指注射後抗體指數比注射前抗體指數超過最少 8 倍以上稱之，抗體檢測方法是以 ELISA 檢測血清中 immunoglobulinG(IgG)濃度。同時為能監測是否有 *P. aeruginosa* 或其它細菌感染，定期進行血液及導管尖端培養。所有個案都取得受試者同意書，而同意書內容及疫苗是經德國相關單位之認同及安全性試驗檢測通過。

收案情形及結果：共收個案 11 人，最少注射二劑疫苗以上。病患年齡 21-60 歲，平均年齡 39 歲。2 名女性 9 名男性。病患灼傷面積是 35-48%(平均為 38%)，ABSI 分數介於 7-10 分之間(平均 8 分)。研究期間有 8 名完成三劑疫苗之注射及所有疫苗注射後之追蹤；3 名個案因心血管合併症死亡，死亡之個案多是灼傷面積較大(>46%)且 ABSI 分數較高者(~90 失 9 分)者。所有患者對疫苗之接受度很高，並未對疫苗產生嚴重反應，特別是無免疫反應之連鎖反應，例如：發燒或心跳加速。研究期間個案在治療期間及治療之後皆無 *P. aeruginosa* 血流感染(即無血液培養陽性)。有 7 人之 OprF-OprI 及破傷風血清抗體陽轉情形。另外，從 8 個臨床實驗個案的抗體產生情形與先驅研究(pilot study)中的 32 個健康受試者抗體產生情形比較，健康受試者注射只要接受一劑的疫苗 14 天後即可產生血清抗體陽轉反應，但灼傷病人則需要二劑來達到類似的效果；另，灼傷病人產生之抗體量之平均值則只有健康受試者平均值的 85%。作者文中提出該實驗團隊研發之 *P. aeruginosa* 的 Met-Ala-(His)<sub>6</sub>OprF190-342-OprI21-83 疫苗，經臨床實驗後所產生的抗體，能有效的對抗 *P. aeruginosa* 且無副作用之結論。

[譯者評]灼傷患者會產生炎症反應及免疫抑制情形是眾所周知的，本研究特別選擇灼傷病患使用重組的 *P. aeruginosa* OprF-OprI 疫苗對抗 *P. aeruginosa*，來證實其疫苗之安全且有效是用心良苦，所研發之疫苗，人體對其產生的抗體可以有效的對抗 *P. aeruginosa* 且無副作用，真令人振奮，經年的期盼及多人的努力，終有一線曙光。但對於其它類別之個案，例如：器官移植者、灼傷面積更大(超過 50%者)、其它院內感染菌株或是曾進行大手術患者是否適用則不得而知。疫苗研發是曠日費時，也緩不濟急，雖然看似可行，從實驗完成到臨床使用仍需一段時日，但抗藥性細菌的情形已在眼前，防堵最重要的方法仍是臨床人員對院內感染的重視、貫徹隔離措施之執行、審慎選用抗生素……等確實執行院內感染防治措施為首要。在多重抗藥菌崛起的這個時代裡，我們真的期待這類的治療能快快上市，以便能更有效率的拯救更多病患、降低感染率以及減少醫療費用。[印筱娟摘評]

## 參考文獻

1.Mansouri E, Blome-Eberwein S, Gabelsberger J, et al: Clinical study to assess the immunogenicity and safety of a recombinant *Pseudomonas aeruginosa* OprF-OprI vaccine in burn patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;37:161-6.