

淺談麻疹疫苗的過去、現在及未來

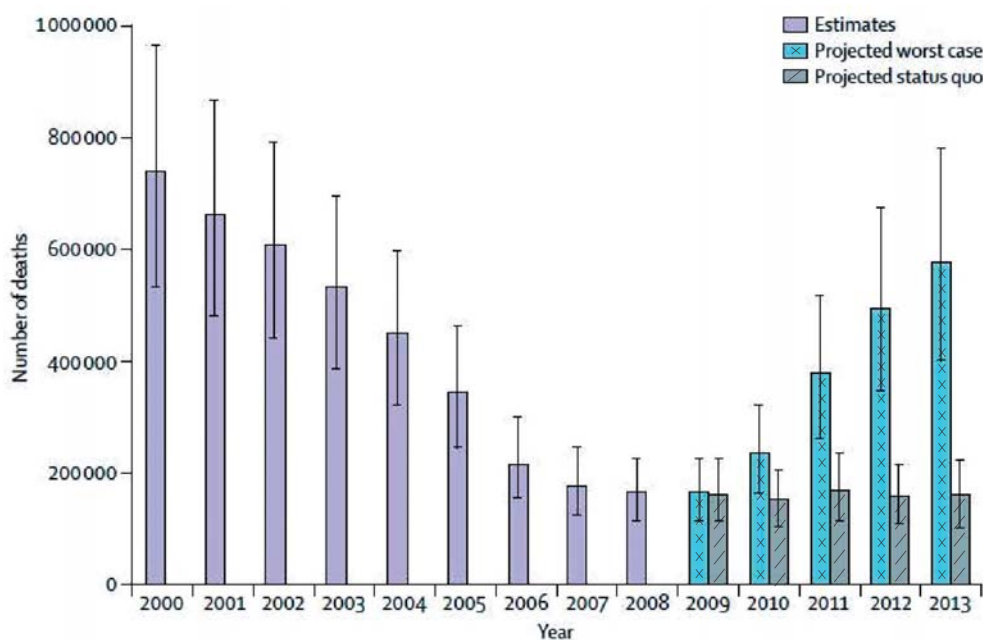
吳思嫻 胡惠美 潘建雄

財團法人國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

麻疹 (measles) 是人類歷史重要的傳染病之一，它是由一個古老的病毒-麻疹病毒 (measles virus, MV) 所引起，文獻記載最早的麻疹記錄在第七世

紀，有超過百萬人因此死亡。隨著疫苗的發展及世界衛生組織 (WHO) 推動施打，麻疹的死亡率及感染率逐年降低，從 2001 年約 75 萬人死亡到 2008 年已減至 20 萬人以下 (圖一)，且超過一半以上都發生在撒哈拉以南



圖一 2000~2008 年全球麻疹死亡人數及 2009~2013 年預估麻疹死亡人數[1]，可見 2000 年後麻疹的死亡人數逐年下降

非洲等低疫苗覆蓋率的區域。近期對台灣較有影響的麻疹群突發，是2008年的日本[1]，當時引起國人相當關注。麻疹病毒雖有多種基因型，但血清型只有一種，不易突變，只有人類或少數靈長類才能被感染，且沒有帶原宿主，如同消滅天花，麻疹病毒的根除也是全世界期待目標[2]。

麻疹的流行及臨床重要性

麻疹病毒屬於 Paramyxoviridae，Morbillivirus，為一單股負向 RNA 病毒，1954 年 John Enders 及 Thomas Peebles 首先從 David Edmonston 這位患者的血液中分離出。感染麻疹病毒通常為急性且具高度傳染力，10~14 天的潛伏期中，病毒在宿主體內複製並經由呼吸道、黏膜傳播。麻疹好發於 12 歲以下嬰幼兒，症狀可見發燒、咳嗽、鼻炎、結膜炎，口腔內側黏膜有柯氏斑點 (Koplik spots)、皮膚有皮疹的產生，將近 30% 的病例有併發症如下痢、中耳炎、肺炎及腦炎。患者因感染麻疹造成免疫抑制、繼發其他病毒及細菌感染導致嚴重併發症而死亡。最嚴重的併發症是肺炎，在麻疹死亡的病例中占了 56~86%。而亞急性硬化性全腦炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) 是一種罕見的中樞神經系統退化性疾病，因長期持續性的麻疹病毒感染腦部引起，平均在感染麻疹後七年發病，每百萬麻疹病例中約有 5~10 例產生

SSPE。宿主的免疫反應對於清除麻疹病毒、臨床恢復及維持長久的免疫力是必須的，早期的先天性免疫反應，例如促進干擾素產生；後天性免疫反應如保護性的抗體，都是不可或缺的[2]。血細胞凝集素 (haemagglutinin, H) 和融合 (fusion, F) 蛋白的抗體有助於中和病毒並足以提供保護。在疫苗發展之前，每年有超過 13 億個麻疹病例，其中 7~8 百萬例死亡，且幾乎每個人都是在孩童時期感染麻疹。20 世紀前半期，發達國家因著生活條件提升，改善了營養狀況，發明了抗生素來對抗繼發的細菌感染，麻疹的死亡率隨之下降。

麻疹疫苗的發展

1962 年 Warren 及 Gallian 首先利用福馬林針對 Edmonston B 型麻疹病毒製成去活化疫苗，施打三劑，此疫苗能誘導出中度的中和抗體，在免疫過後有保護效果，然而抗體力價卻快速的下降，使得這些接種過福馬林去活化疫苗的人，在感染麻疹病毒後會引起更嚴重的病情，稱為非典型麻疹 (atypical measles)，非典型麻疹的特徵包含更高且更長時間的發燒、更嚴重的皮膚損傷、肺炎、腹痛、肝功能障礙、頭痛、嗜酸性粒細胞增多、胸腔積液、水腫等，引發非典型麻疹的機制至今仍不是很明瞭，但研究報告顯示可能與不適當的抗體反應有關[3]。

同時間，活性減毒疫苗 (live

attenuated virus vaccine, LAV) 也問世，以雞胚胎纖維母細胞繼代培養麻疹病毒 Edmonston B 減毒製成，1963 年 LAV 核准使用於人體。LAV 建議第一劑施打年齡為 6~15 個月，因來自母體的抗體會影響疫苗的效果。常規的接種劑量為 $10^3\sim 10^4$ 病毒斑 (Plaqueforming units, PFU)，在嬰兒期麻疹疫苗的單一劑量功效估計為 80%~95%。但是 LAV 仍為活病毒，運輸過程須保持冷凍，冷凍乾燥的 LAV 是很穩定的，但它面臨了還原後迅速失效的問題，在 37°C 一小時就完全失去效力。其次，麻疹疫苗必須注射皮下或肌肉內，因此需有受過訓練的醫務工作者、針頭、注射器和正確的危險廢物處置。在嬰兒早期，母體來源的抗體及免疫不成熟都會降低接種麻疹的保護功效，阻礙了有效的免疫。而在嚴重免疫抑制的病人，LAV 可能會造成嚴重的後果，如肺跟腦的感染。此外，需有第二劑的接種，才能達到足夠水平的人群免疫力，阻斷麻疹病毒傳輸[4]。現今大部分的國家以 LAV 合併腮腺炎 (mumps) 及德國麻疹 (rubella) 的三合一疫苗 (MMR) 來施打，台灣目前常規的接種方案為出生滿 12 個月，及滿 5 歲至入國小前各接種一劑 MMR 三合一疫苗。

麻疹疫苗的現今成就

自疫苗廣泛使用後，感染率及死亡率有效降低，顯示消滅麻疹病毒是

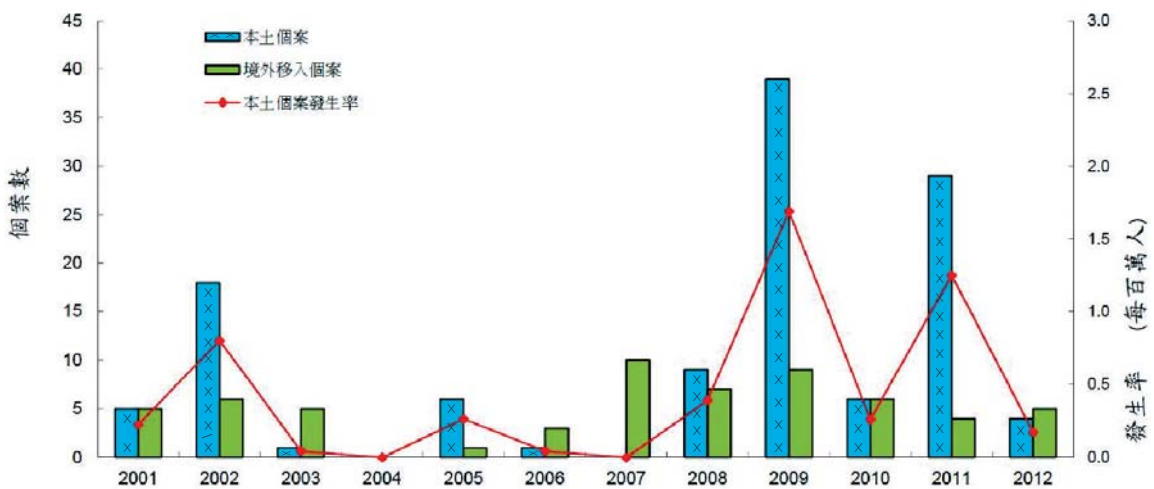
指日可待，1974 年 WHO 推出的免疫擴大方案 (Expanded Programme on Immunization, EPI)，提供包含麻疹在內的 6 種目標疾病疫苗。全球對於 EPI 目標疾病的疫苗接種覆蓋率，自方案開始實施時至 1990 年，已從 5% 提高到 80%。2001 年，WHO 和聯合國兒童基金會 (United Nations Children's Fund, UNICEF) 實施「降低麻疹死亡率策略」，此策略針對 47 個麻疹感染重點國家，內容包含：1. 在 12 月齡兒童，實現和保持麻疹疫苗第一劑的接種覆蓋率，2. 確保所有兒童獲得第二劑的接種機會，3. 監測麻疹病例、血清學確認，4. 提供適當的病例管理[5]。經由小兒麻痺症和麻疹疫苗接種活動，提供維生素 A，進一步促進麻疹死亡率的降低。同年 WHO 在嚴重麻疹流行區，試圖將疫苗的接種年齡前移並提高劑量，使用 100 倍劑量的疫苗，成功提高了嬰幼兒的血清轉換率，隨之而來的卻是接種後 2~3 年，女孩的死亡率跟著上升，高劑量方案因此撤銷。而 2003 年，世界衛生大會 (World Health Assembly) 通過一項決議，目標為在兩年內降低 50% 因麻疹死亡的人數，隔年進行調查，相較於 1999 的全球麻疹死亡率，2004 年已降低了 48%，可謂成效顯著。為了實現並維持高水平的疫苗覆蓋率和人群免疫力，將面臨許多大挑戰，包括人口增長、人口結構的變化、政治衝突以及民眾對疫苗安全性的看法。例如 1998 年有人提出，

MMR 疫苗可能導致自閉症症候群和腸道發炎，這導致民眾質疑疫苗的安全性而減少施打，造成當時麻疹擴大流行，隨後的研究皆推翻了這個假說。在台灣，新生兒 MMR 疫苗接種率達 98%，而 2001 至今，每年的麻疹個案都低於一百人，包含了境外移入病例(圖二)[6]。

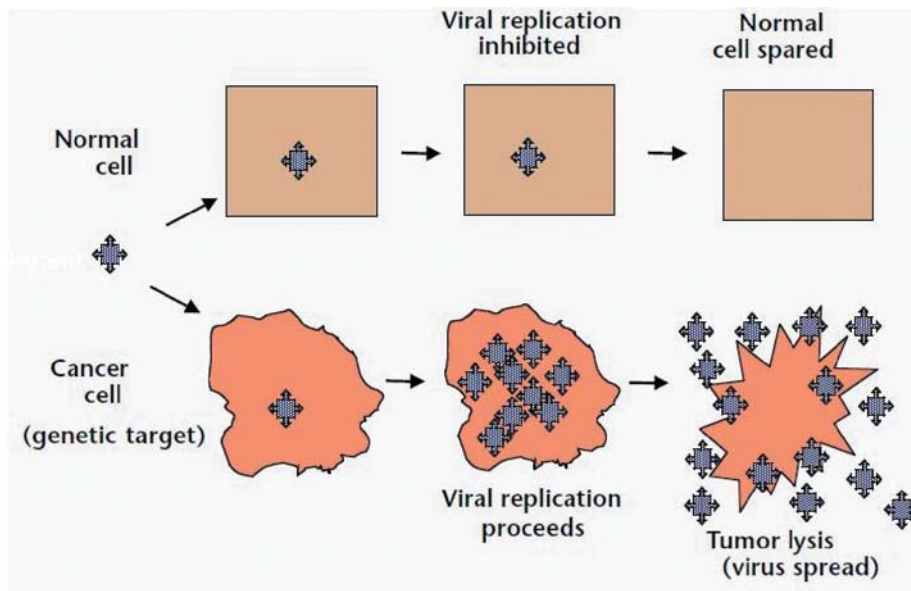
麻疹疫苗未來發展

麻疹疫苗具備安全及引起良好免疫反應的特性，在未來應用上，如同牛痘疫苗，可轉為治療疫苗研發用，目前已有許多「溶瘤病毒療法」的研究。在何杰金氏症 (Hodgkin's disease) 及伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma) 的病例，感染麻疹病毒後，腫瘤有萎縮的情形，推測腫瘤可表現大量的麻疹病毒接受體，麻疹病

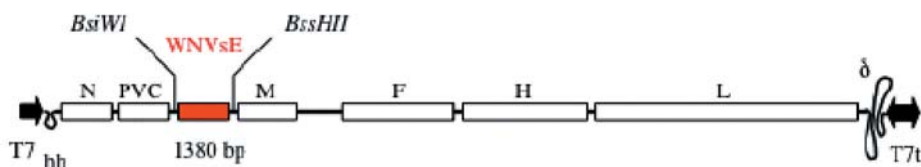
毒感染後使受感染的細胞與周圍細胞融合[7]，產生病變效應 (cytopathic effect, CPE)，形成多核合胞體 (multinucleated syncytia)，接著細胞會因凋亡機制或非凋亡機制而死亡(圖三)[8]。然而正常的細胞上也存在麻疹病毒的接受體，針對這些腫瘤，將麻疹減毒疫苗的 H 蛋白置換成可結合腫瘤抗原的抗體，新的重組麻疹病毒便可直接感染腫瘤，造成腫瘤死亡。在人類腫瘤的小鼠移植瘤模型上，已發現淋巴瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、大腸癌、乳腺癌、肝癌和神經膠質瘤等具有成效[9]。而麻疹溶瘤病毒遇到的另一個問題是，當宿主體內已有對抗麻疹病毒的抗體時，會影響麻疹溶瘤病毒的效果，若能將溶瘤病毒直接打入腫瘤內，便可得到改善。若減毒麻疹疫苗帶有辨識腫瘤抗原的抗體，再接上酵素，接種至患者體內，



圖二 2001~2012 年臺灣麻疹個案發生情形[6]



圖三 溶瘤病毒治療的作用機制[8]，溶瘤病毒在腫瘤細胞內複製、殺死細胞後，釋出並蔓延至腫瘤組織內。而在正常細胞內溶瘤病毒不會複製，因此正常細胞不會受損



圖四 以減毒麻疹做為載體建構西尼羅河病毒疫苗[10]，麻疹病毒基因：N (核蛋白)、PVC (磷酸化蛋白和 V / C 蛋白)，M (基質蛋白)，F (融合蛋白)，H (血球凝集素凝集)，L (聚合酶蛋白)。外來的西尼羅河病毒序列插入在 PVC 及 M 之間

便可偵測腫瘤。此外，麻疹疫苗做為預防性疫苗載體(圖四)，可穩定表達大量外來抗原[10]，在老鼠及獼猴引起強烈的長期免疫反應，這個載體適應多種應用，包括人類免疫缺陷病毒、B 型肝炎病毒、登革病毒、西尼羅病毒[10]和其他新興蟲媒疾病，相關研究皆在進行中。

結 論

麻疹疫苗的發展在傳染病的預防及控制上提供了一個很好的範例，在接種疫苗普遍化、消滅疾病的同時，減毒麻疹疫苗的應用，不論在治療或是預防各種疾病上都深具潛力，也是生物科技領域中同時兼具發展性及前瞻性的研究題材，展望未來，其研究

成果必將對人類的健康與福祉做出重大的貢獻。

參考文獻

1. Centers for Disease Control and Prevention: Multistate measles outbreak associated with an international youth sporting event-Pennsylvania, Michigan, and Texas, August-September 2007. *MMWR* 2008;57:169-73.
2. Griffin AE, Moss WJ: Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:900-8.
3. Polack FP, Hoffman SJ, Crujeiras G, et al: A role for nonprotective complement-fixing antibodies with low avidity for measles virus in atypical measles. *Nat Med* 2003;9:1209-13.
4. Orenstein WA, Hinman AR, Strebel PJ: Measles: the need for 2 opportunities for prevention. *Clin Infect Dis* 2006;42:320-1.
5. World Health Organization/United Nations Children's Fund (2001 年): Measles mortality reduction and regional elimination strategic plan 2001-2005.
6. 衛生福利部疾病管制署 (2013, 7 月 22 日) · 麻疹核心教材 · 摘自 <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=15ea1948ffc4fa7a&nowtreeid=aec97ad890bd4826&tid=A269BB4255FE3A4B>
7. Peng KW, Ahmann GJ, Pham L, et al: Systemic therapy of myeloma xenografts by an attenuated measles virus. *Blood* 2001;98:2002-7.
8. Kirn D, Martuza RL, Zwiebel J: Replication-selective virotherapy for cancer: Biological principles, risk management and future directions. *Nat Med* 2001;7:781-7.
9. Grote D, Russel SJ, Cornu TI, et al: Live attenuated measles virus induces regression of human lymphoma exografts in immunodeficient mice. *Blood* 2001;97:3746-54.
10. Tangy F, Brandler S: Vaccine in development against west nile virus. *Virus* 2013; 5:2384-409.