登革疫苗的新發展

盤松青　謝思民　王振泰　盛望徽　張上淳

臺大醫院　內科部

登革熱是全世界最嚴重的蟲媒傳染病毒性疾病，每年約有 5 億人次的登革病毒感染，50 萬人因重症而住院，2 萬 5 千人因而死亡。台灣雖非登革熱本土流行的地區，但每年由境外移入、進一步導致散播感染的案例，也多在一千人次左右；2015 年的大流行，更造成四萬人以上的感染、228 人死亡。登革熱的防治，可說是全世界極為重要的課題。

疫苗的發展，向來是控制病毒性傳染病很重要的一環。過去登革熱疫苗的研發，一直不是很成功；直到近年來，TV005 活性減毒四價疫苗的問世，帶來了令人振奮的成果。過去的研究顯示，接種一劑 TV005 疫苗的成年人 (18 到 50 歲)，約有 90% 的人可以同時對四種血清型的登革病毒產生抗體，疫苗的耐受性也很不錯。但過去 TV005 疫苗，鮮少針對年齡 50 到 70 歲的族群進行試驗，在此一年齡族群的免疫生成力與安全性資料都不足。而在台灣，大約超過 40% 感染登革熱的人是屬於 50 到 70 歲族群的人；因此，深入瞭解 TV005 疫苗在 50 歲到 70 歲的人群上之效果與安全性，對於台灣地區是否可以引進 TV005 疫苗，以為登革熱防治之用，是刻不容緩的。

因此 TV005 疫苗在台灣進行了第二期、雙盲性、多中心、安慰劑對照之臨床試驗，初步發現 250 名接受試驗用藥注射的受試者，大部分之局部設定記錄不良事件 (local solicited AE) 及全身性設定記錄不良事件 (General solicited AE) 均為輕微 (mild)，最常見的全身性設定不良事件為皮疹，其次為倦怠，第三為肌肉痠痛。因此若後續免疫生成力有良好的成果，將有機會為台灣高齡民眾提供安全及有效的疫苗。（**感控雜誌 2021:31:123-128**）

關鍵詞： 登革病毒、疫苗

民國 110 年 1 月 6 日受理
民國 110 年 2 月 23 日修正
民國 110 年 4 月 21 日接受刊載

通訊作者：張上淳
通訊地址：台北市中山南路七號
連絡電話：(02) 2312-3456 ext 88799

DOI: 10.6526/ICJ.202106_31(3).0002

中華民國 110 年 6 月第三十一卷三期

登革熱介紹

登革熱 (Dengue fever) 是目前全世界最重要的蚊媒傳播病毒性疾病 (mosquito-borne viral disease)。在全世界有超過 100 個國家，登革熱已成為地區性傳染病 (endemic countries)；超過 40% 的人口，暴露在感染登革病毒的風險下；而每年約有 5 億人次的登革病毒感染，50 萬人因重症而住院，2 萬 5 千人因而死亡[1]。登革熱主要靠斑蚊來傳播，主要分佈在東南亞與中南美洲。

登革熱由登革病毒 (Dengue virus) 所導致；登革病毒有四種血清型 (serotype)，而每一種血清型，都可以引起臨床症狀[2,3]。感染登革病毒之後，約有 70% 的人不會出現 (或僅出現可被忽略的) 臨床症狀；餘下約 30% 的人，其臨床表現多為自限性的 (self-limited) 登革熱，但有少部分的人會進展嚴重的肌肉酸痛、頭痛、皮疹或是登革休克症候群 (dengue shock syndrome)，甚而導致死亡[4]。人類感染某一種血清型的登革病毒之後，可以對該 (同) 種血清型 (homotypic) 的登革病毒產生長期的保護性免疫力；然而，僅對單一血清型登革病毒的免疫力，卻是在感染其他異型血清型 (heterotypic) 登革病毒時，產生重症的危險因子[5]。更有甚者，研究也顯示，由施打疫苗所引發出的抗登革病毒免疫力，如果在四種血清型之間的免疫力有不均衡時 (unbalanced immunity)，也有導致在感染無免疫力的特定血清型登革病毒時，演變成重症的危險。

台灣的登革熱疫情

台灣雖非登革熱的 endemic country，但由於鄰近許多往來密切的國家均為登革熱的 endemic countries，因而每年均因境外移入、繼而散播，而導致不少感染個案的產生。2010 年到 2015 年，分別有 1,888、1,700、1,477、857、15,705、43,832 人感染；而 2016 年至 2017 年 2 月初，則有 706 人感染[6]。其中 2015 年的大流行為近 10 年來最嚴重，甚至導致了 228 個死亡案例。登革熱在台灣的流行病學有其特殊之處：其一，超過 40% 的感染者，年齡在 50 歲以上；其二，主要的感染血清型為第一、二型；其三，死亡患者以 60 歲以上居多；其四，根據 2007 年血清盛行率之調查，台南市之成年人整體血清盛行率為 20%，其中 18~24 歲為 6%，25~34 歲為 4%，35~44 歲為 9%，45~54 歲為 4%，55~74 歲為 36%，顯示我國老年族群之登革抗體血清陽性率比新加坡來的低 (45~54 歲為 71%，55~74 歲為 90%)，得到登革感染的機率仍高[7]；其五，截至目前為止，感染個案主要集中在台南以南，包含台南、高雄、屏東等區域，此與病媒蚊的分布有極大的關係。

現有登革疫苗

由於登革熱的疾病負荷 (disease burden) 極為嚴重，要有效的控制其疫情，疫苗的使用至關重要。有關登革疫苗的發展，最早可以追溯到 70 多年前，Albert Sabin 的研究[8]。一直以來，登革疫苗的研發，以活性減毒疫苗 (live attenuated vaccine) 為主；其主要原因為製備較為容易、在其它許多病毒性傳染病的防治上已有成功的經驗、可以同時誘發中和抗體與細胞性免疫、以及通常只需要一劑即可誘發長期的免疫力[5,9]。然而，由於上述人類對登革病毒免疫反應的特殊性，一個成功的登革疫苗，必須同時提供對四種血清型登革病毒有效而均衡的免疫力；這使得登革疫苗的發展，受到了非常大的阻礙。直到 2006 年才有第一個較為成功的疫苗臨床試驗，即現今 Sanfoi Pasteur 所研發的 CYD-TDV 疫苗，以及後續由 Takeda 所研發的 DENVax 疫苗，才開始露出了曙光[10,11]。然而，這兩個疫苗，仍然存在著缺點：在 WHO 2018 年針對 dengue vaccine 提出的立場文件 (positive paper) 即指出[12]，CYD-TDV 雖然對曾得過登革熱的群眾有良好的免疫反應，但對沒有感染過的族群而言，在接受 CYD-TDV 注射後若發生登革病毒初次感染，可能會增加疾病的嚴重度。因此若以 CYD-TDV 疫苗注射作為國家登革熱防治方法之一，則建議要進行施打前的血清學檢查，進一步只施打於有登革血清反應的族群。若是施打前的血清學檢查不可行，則建議此疫苗只適用於九歲以上人口血清盛行率高於 80% 的國家。因此有效的血清學檢驗也是重要的配套措施，現有的登革血清檢驗如：dengue IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)，雖可有效檢測出過去的感染，但是可能無法作為疫苗施打現場 (point of care) 的檢驗工具，目前現有的快速篩檢 (rapid diagnostic tests)，在敏感性 (sensitivity) 方面尚無法提供跟 ELISA 一致的效果。因此就快速的血清學檢查方面仍需等待進一步的發展。

另一方面，需要多劑疫苗注射，才能誘發對所有的四型登革病毒足夠的保護性免疫力 (特別是第一、二型的免疫力產生，明顯較差)；在第二劑甚或第三劑疫苗注射後，仍然有疫苗病毒株病毒血症 (vaccine viremia) 的發生。目前 CYD-TDV 在 WHO 的建議為三劑疫苗的期程，每劑間隔六個月 (month 0, 6, and 12)；最後，對部分血清型病毒無法產生細胞性免疫。

研究中的新疫苗

由美國國家過敏及感染症研究院 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Bethesda, Maryland) 所研發的疫苗，如 TV003 及 TV005，可能可以帶來突破性的

進展。以 TV005 疫苗為例。此疫苗每劑包含了 rDEN1Δ30 [103 plaque-forming unit (PFU)]、rDEN2/4Δ30 (104 PFU)、rDEN3Δ30/31 (103 PFU)、rDEN4Δ30 (103 PFU) 等四種可以表現 non-structural proteins 的重組病毒株，可以誘發針對所有四型血清型中和性抗體的均衡保護性免疫力，也可以誘發細胞性免疫[5]。其中各單型別重組病毒株均已在動物及人體實驗上，證實其免疫生成效力及安全性。在過去組合成四價疫苗時，主要的問題在對第二型登革病毒免疫反應較低。因此 TV005 疫苗的特色在增加 rDEN2/4Δ30 的劑量。在目前已發表的 TV005 疫苗相關文獻中，接受 1 劑 TV005 疫苗注射的 18 到 50 歲成年人，約 90% 的人可以同時針對四種血型登革病毒產生保護性免疫力；在接受第一劑疫苗注射後 6 個月或 12 個月，再接受第二劑疫苗注射的受試者，其保護性免疫力陽轉的比率並沒有比僅接受一劑時來的高，而且沒有任何受試者在接受第二劑疫苗後發生疫苗病毒株病毒血症[9,13]。

Angelo MA 等人的研究報告更指出，接受 TV005 疫苗注射的人，可以產生十分類似於天然感染 (natural infection) 的細胞性免疫[14]。而此疫苗的安全性也相當高：約 60% 左右的人或出現輕微而暫時的皮疹，50% 左右出現輕微頭痛，28% 出現輕微疲倦，17% 出現噁心，10% 出現輕微肌肉疼痛，7% 出現後眼窩痛，僅有 3%~7% 的人發生輕微而暫時的中性球低下 (neutropenia) 與肝功能異常；沒有人發生明顯的登革熱症狀，更沒有人發生登革出血熱或登革休克症候群。TV005 疫苗，目前也在巴西、泰國、越南等登革熱盛行國家進行評估。

TV005 在台灣高齡族群的臨床試驗初步成果

TV005 疫苗已發表的文獻中，其免疫生成力與安全性，主要都在 18 到 50 歲的成年人評估[15]；對於 50 歲以上的成年人，TV005 疫苗的效果與安全性仍未有完整的研究。有鑑於台灣登革熱疫情的特殊性，在大規模採用 TV005 疫苗為臨床使用前，有必要針對 50 到 70 歲族群的成年人，進行此疫苗的效果與安全性評估。

因此 TV005 疫苗在台灣高齡族群進行第二期、多中心、雙盲性、安慰劑對照、以試驗組與對照組 5:2 比率之塊狀隨機分配 (blocked randomization) 進行分組之臨床試驗。由於世界衛生組織 (WHO) 與美國國家衛生研究院 (NIH) 均建議登革熱疫苗研究應追蹤至 1,080 天；因此，此研究結果尚在進行之中，初步發現 250 名接受試驗用藥注射的受試者，大部分之局部設定記錄不良事件 (local solicited AE) 及全身性設定記錄不良事件 (General solicited AE) 均為

輕微 (mild)，最常見的全身性設定不良事件為皮疹，其次為倦怠，第三為肌肉痠痛。因此若後續免疫生成力有良好的成果，將有機會為台灣高齡民眾提供安全及有效的疫苗。

未來目標

TV005 在台灣高齡族群的臨床試驗，目前顯示受試者接受疫苗後的 180 天施打安全性佳，而全期計畫將持續追蹤受試者至接受疫苗後 1,080 天。期待未來可以進一步了解免疫生成性及持久性的分析結果。

參考文獻

1. Beatty ME, Stn A, Fitzsimos DW, et al: Best practice in dengue surveillance: a report from the Asia-Pacific and Americas Dengue Prevention Boards. PLoS Negl Trop Dis 2010;4:e890.
2. Sabin AB: Research on dengue during World War II. Am J Trop Med Hyg 1952;1:30-50.
3. Innis BL: Antibody response to dengue virus infection. In: Gubler DJ, Kuno G, eds. Dengue and dengue haemorrhagic fever. New York: CAB International, 1997:221-43.
4. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, et al: Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. BMC Infect Dis 2011;11:106.
5. Whitehead SS: Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYTTM vaccine? Expert Rev Vaccines 2016;15:509-17.
6. Hsu JC, Hsieh CL, Lu CY: Trend and geographic analysis of the prevalence of dengue in Taiwan, 2010-2015. Int J Infect Dis 2017;54:43-9.
7. 羅一均，洪敏南：2015 年台南市本土登革熱與 2013 年新加坡登革熱疫情比較。疫情報導 2015;31:486-90。
8. Sabin AB, Schlesinger RW: Production of immunity to dengue with virus modified by propagation in mice. Science 1945;101:640-2.
9. Durbin AP, Kirkpatrick BD, Pierce KK, et al: A 12-month-interval dosing study on adults indicates that a single dose of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases tetravalent dengue vaccine induces a robust neutralizing antibody response. J Infect Dis 2016;214:832-5.
10. Morrison D, Legg TJ, Billings CW, et al: A novel tetravalent dengue vaccine is well tolerated and immunogenic against all 4 serotypes in flavivirus-naïve adults. J Infect Dis 2010;201:370-7.
11. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al: Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med 2019;381:2009-19.
12. Dengue vaccine: WHO position paper-September 2018. Wkly Epidemiol Rec 2018;36:457-76.
13. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, et al: Robust and balanced immune responses to all 4 dengue virus serotypes following administration of a single dose of a live attenuated tetravalent dengue vaccine to healthy, flavivirus-naïve adults. J Infect Dis 2015;212:702-10.
14. Angelo MA, Grifoni A, O'Rourke PH, et al: Human CD4+ T Cell Responses to an Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Parallel Those Induced by Natural Infection in Magnitude, HLA Restriction, and Antigen Specificity. J Virol 2017;91:e02147-16. Published 2017 Feb 14. doi:10.1128/JVI.02147-16
15. Durbin AP, Karron RA, Sun W, et al: Attenuation and immunogenicity in humans of a live dengue virus type-4 vaccine candidate with a 30 nucleotide deletion in its 3'-untranslated region. Am J Trop Med Hyg 2001;65:405-13.

Progress in the Dengue Vaccine

Sung-Ching Pan, Szu-Min Hsieh, Jann-Tay Wang, Wang-Huei Sheng, Shan-Chwen Chang

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Dengue is the most prevalent mosquito-borne viral disease worldwide, causing 500,000 severe infections and leading to 25,000 deaths every year. Although Taiwan is not endemic to dengue, approximately 1,000 infections emerge every year because of epidemics induced by imported patients. In 2015, there was a major outbreak, with over 40,000 infections and 228 deaths. Prevention of dengue is a global health concern. The development of an effective and safe vaccine is the best solution to control viral diseases. After overcoming many hurdles, the dengue vaccine TV005, a live attenuated tetravalent vaccine, was developed. Approximately 90% of adults aged 18-50 years could develop protective immunity against all four serotypes of the dengue virus after a single dose of the TV005 vaccine. However, the immunogenicity and safety of TV005 among people aged 50-70 years are yet unclear. In Taiwan, people aged 50-70 years account for over 40% of those affected by dengue every year. Therefore, understanding the immunogenicity and safety of the TV005 vaccine among people aged 50-70 years is important to determine whether or not TV005 can be introduced in Taiwan as a major intervention to control dengue. Currently, TV005 is undergoing a phase-II, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial in Taiwan. In the initial report of 250 participants, most local and general solicited adverse events were mild. The most common adverse events were skin rash, malaise, and muscle ache. In the future, if the trial can reveal good immunogenicity among participants, can provid evidence to support the use of TV005 among the elderly population in Taiwan to prevent dengue.

Key words: dengue virus, vaccination