

流感疫苗的發展趨勢

由於具有高度的抗原變異性，流感病毒可說是最善變的病原體，讓免疫系統防不勝防，也增加其廣泛傳播的風險。除了每年秋冬的季節性流行 (epidemic influenza)，例如 2011 年底開始席捲全台的 B 型流感疫情，還可能會不定期造成全球性大流行 (pandemic influenza)，例如 2009 年的 H1N1 新型流感。

流感可能導致重大併發症或使原有慢性疾病惡化，估計全球每年與流感相關的死亡人數達 250 到 500 萬人，是世界性的公共衛生議題，如何及時製造有效的疫苗以避免大流行帶來的損害是預防流感的重要手段。每年二月世界衛生組織會預測下一年度可能流行的病毒株作為疫苗株，然而從設計、製造到運送的過程至少需時六個月，且每年皆需更新，假如有新興病毒株產生，欲藉此控制大流行恐怕緩不濟急，因此有必要研發製造更快速，並且可激發跨型別保護力的新型疫苗。

A 型流感病毒具有 hemagglutinin (HA) 及 neuroaminidase (NA) 兩種重要的表面蛋白，負責與宿主細胞結合進入細胞，以及新複製的病毒從宿主細

胞釋放，也是誘發人體免疫反應的主要抗原。早期的流感疫苗是以完整病毒顆粒作為抗原 (whole virion vaccine)，後來使用乙醚裂解過後的病毒顆粒，去除了脂質外套，保留結構蛋白與表面蛋白 (split-virus vaccine)，進而純化到以 HA 及 NA 為主的次單位疫苗 (subunit vaccine)，抗原濃度較高而副作用也較小。

目前施打的流感疫苗包含三種病毒株，分別為 A 型 H1N1、A 型 H3N2 與一株 B 型流感抗原。B 型流感感染的病毒株以 Victoria 與 Yamagata 兩株最為活躍，每年會擇一納入季節性流感疫苗製作，然而這兩株病毒間幾乎無交叉保護力，假使當年預測錯誤，即使打了疫苗也無法避免感染，美國自 2001 至 2011 年間便有五個流感季的疫苗株與當時活躍的病毒株不同。有鑑於此，研發四價流感疫苗 (quadrivalent influenza vaccine) 的重要性開始被重視。根據美國疾病管制中心回溯分析，四價疫苗可與 2001 至 2008 年流感季活躍的病毒株吻合，減少高達兩百萬個流感病例的發生，目前已有許多臨床試驗在進行中，待其有效性與安全性確認後，四

價流感疫苗可望成為近期間世的流感新疫苗。

近年發展出的 DNA 疫苗技術逐漸成熟，利用質體 (plasmid) 將抗原的基因帶入人體，在細胞內表現核酸序列並製造抗原蛋白，如此可省去利用雞胚培養複製再純化的冗長過程，並且達到更好的免疫效果。2006 年 Drape 等人首度發表小規模的人體試驗 (Phase I)，使用單價 H3N2 A 型流感的 HA DNA 作為抗原，證實可針對該病毒株產生有效抗體。

而 HA 構造可分為兩部分，一是高度變異的球型部位 (head region)，一是高度保守的主幹部位 (stem region)，在不同型別的 A 型流感病毒 (H1, H2, H6, H8, H9, H11-H13, H16) 此部分都極相似，若疫苗可誘發出針對主幹部位的抗體，不因抗原微變 (antigen drift) 甚至抗原漂移 (antigen shift) 而失效，或許最終能製造出對抗各型流感的疫苗，不必再每年接種一次。2010 年 Wei 等人便已發表動物實驗，證實針對 HA 主幹部位的 DNA 疫苗可誘發跨型別的保護抗體，而 2011 年 Legerwood 等人將研究延伸到人體試驗，並採 DNA 疫苗為基礎劑，蛋白抗原疫苗為追加劑的方式接種，發現針對 H5N1 的疫苗可成功誘發對 H5N1, H5N2 及 H9N2 的中和抗體。未來還能配合免疫調節劑 (immunomodulator)、轉譯密碼最佳化 (codon optimization) 以及增加 NA 抗原等策略，研發出效用更廣泛的流感疫

苗。

此外疫苗的製劑方式也有新發展，將質體 DNA 包覆在大小約 1~3 微米的金粒子上，利用加壓的氬氣將 DNA 粒子以高速 (每小時 1,500 哩) 打進淺層的上皮組織，這種稱為“疫苗槍” (particle-mediated epidermal delivery) 的裝置外觀類似手電筒，不需要針頭注射，DNA 打入的深度比神經末梢更表淺，可大為降低疼痛感；而上皮聚集了大量的抗原表現細胞，僅需傳統疫苗劑量的千分之一即可達到相同效果；另外此劑型呈粉狀故不需冷藏，更易於保存及運輸。還有稱為“基因槍” (gene gun) 的新裝置在研發中，可直接將 DNA 粒子打入上皮細胞的細胞質與細胞核中，讓 DNA 的導入與基因表現更有效率。

【譯者評】雖然 2009 年 H1N1 流感能夠控制未造成嚴重後果，疫苗的施打居功厥偉，但也引發不少負面的評論，使得部分民眾對疫苗失去信心，而連帶使疫苗接種率下降。2011 至 2012 年的流感疫苗施打率已經逐漸回升，可是又遭遇到施打流感疫苗所含的病毒株與流行的病毒株不吻合的問題。現今使用的流感疫苗雖然仍有許多待改進的問題存在，仍是當今最好的流感防範方法，所以醫療照護者應率先施打流感疫苗，一方面保護自己，另一方面也保護所照顧的病人。**【署立台北醫院 宋季純/馬偕醫院 邱南昌 摘評】**

參考文獻

1. Ledgerwood JE, Wei CJ, Hu Z, et al: DNA priming and influenza vaccine immunogenicity. *Lancet Infect Dis* 2011;11:916-24.
2. Ambrose CS, Levin MJ: The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human Vaccine Immunother* 2012;8:1-8.
3. Wei CJ, Boyington JC, McTamney PM, et al: Induction of broadly neutralizing H1N1 influenza antibodies by vaccination. *Science* 2010;329:1060-4.
4. Fiore AE: Seasonal influenza vaccines: current status and future directions., Continuing medical education symposium, International Congress on Infectious Diseases, Miami.
5. Drape RJ, Macklin MD, Barr LJ, et al: Epidermal DNA vaccine for influenza is immunogenic in humans. *Vaccine* 2006;24:4475-81.
6. 行政院衛生署疾病管制局 (100)。認識流感疫苗教學手冊。臺北市。