

諾羅病毒感染的防治與疫苗研發

周彥宏

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

背 景

每年全球諾羅病毒 (Noroviruses) 感染案例約有 7 億人，其中 20% 感染者有嚴重下痢甚至死亡 [1]。單就美國案例，每年約有 2000 萬人流行性急性腸胃炎並導致約 7 萬人住院，其中有 800 個死亡 [2]。在全球低及中等收入的國家超過 20 萬人被感染，並導致在衛生醫療 42 億美元的花費及 603 億美元的經濟損失 [3]，諾羅病毒為高度感染的病原，其傳播值 $R_0 > 2$ [4]，因此諾羅病毒感染被全球公認為是嚴重的疾病之一。

諾羅病毒基因多樣性

諾羅病毒為杯狀病毒科 (Caliciviridae)，諾羅病毒屬 (Norovirus)，正單股 (single-stranded, positive-sense) RNA 病毒。1968 年在美国俄亥俄州的諾瓦克鎮發生了流行性急性腸胃炎 (endemic acute

gastroenteritis, AGE)，從患者的糞便裡檢出病毒，被稱為諾瓦克病毒 (Norwalk virus)。諾羅病毒以前稱為類諾瓦克病毒 Norwalk-like virus (NLVs)，另外在日本還發現了札幌病毒。2002 年在巴黎的第 12 屆國際病毒學會議 (International Congress of Virology) 上，這兩種病毒分別被正式命名為「諾羅病毒」和「札幌病毒」。

諾羅病毒分為基因群 I 和基因群 II。基因群 I (genogroup I) 有諾羅病毒、南安普頓病毒 (Southampton virus) 及沙漠盾牌病毒 (Desert Shield virus)；基因群 II (genogroup II) 有雪山病毒 (Snow Mountain virus)、夏威夷病毒 (Hawaii virus) 及多倫多病毒 (Toronto virus) 等。

諾羅病毒感染途徑及症狀

有腹痛、腹瀉、嘔吐、低燒、全身肌肉酸痛等。症狀一般維持 12

至 60 小時後自行消退，但病毒的排泄會延續 2 星期左右。如腹瀉厲害，容易發生脫水、休克等症狀。潛伏期為 12-18 小時，感染高峰期多落在每年的 11 月到 3 月，免疫力較差的人，以及嬰幼兒、老人，感染的機率比較高。嬰幼兒、老人或身心障礙者，可能會因為缺乏照護，而出現體液流失、脫水、電解質不足的現象，嚴重可能導致抽搐以及死亡。諾羅病毒主

要透過糞口途徑傳染，像是透過與患者分享食物、水、器皿，或是接觸到病患的嘔吐物、排泄物或病患曾接觸的物體表面、吃到或喝到污染的食物或飲料。根據美國疾病管制局的資料顯示，諾羅病毒有近 6 成透過食物傳播，另外則有 16% 為人傳人、3% 藉由被病毒污染的水傳播。近五年諾羅病毒大規模爆發案例及時間表（表一）如下：

表一 近五年諾羅病毒大規模爆發案例及時間表 [17]

爆發時間	地點	事件
2018/01	韓國 - 平昌	平昌冬奧會期間累積約 200 例確認感染諾羅病毒病例 [5]。
2018/03	中國 - 廣州	中山大學南方學院爆發諾羅病毒疫情，全校至少有 260 人次受到感染 [6]
2019/01	台灣 - 彰化	和美高中，77 名國中生疑染諾羅病毒 [7]。
2019/02	中國 - 哈爾濱	亞布力俱樂部遊客因食用不淨食物，而感染諾羅病毒，導致 8 人就診，無人住院 [8]。
2019/03	台灣 - 台中	市立豐原高中，8 人經醫師診斷疑似罹患諾羅病毒 [9]。
2019/03	中國 - 福建 福州市	福建工業學校十數名學生出現嘔吐腹瀉 [10]。
2019/03	中國 - 西安	西安電子科技大學有確認發現諾羅病毒感染 [11]。
2019/10	中國 - 杭州	浙江大學通報 69 人發生疑似感染諾羅病毒 [12]。
2019/11	中國 - 天津	天津理工大學部分學生感染諾羅病毒 [13]。
2019/11	台灣 - 台中	台中市立雙十國中，2 人經醫生診斷感染諾羅病毒
2019/12	中國 - 北京	北京大學出現了諾羅病毒感染 [14]。
2020/01	中國 - 廣東 梅州市	學校出現一起 391 例諾羅病毒感染聚集性疫情 [15]。
2020/03	台灣 - 台北	前任台北市長柯文哲 3 月 1 日透過發言人表示，自己疑似感染諾羅病毒。
2020/11	中國 - 黑龍江	哈爾濱市一小學 100 名小學生感染諾羅病毒 [16]。

資料來源：<https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E8%AF%BA%E5%A6%82%E7%97%85%E6%AF%92>

表二 諾羅病毒疫苗進展到臨床試驗階段 [23]

Company	Vaccine Candidate	Adjuvant	Administration Route	Antigen Format	Antigen Genotype	Status of Trial
Takeda	TAK-214	Chitosan/MPLA, aluminum salt	Intranasal, intramuscular	Noroviral VLP	GI.1/GII.4	Phase 2b clinical trial
Vaxart	VXA-NVV-104	Adenovirus expressing double-stranded RNAs	Oral	Adenovirus expressing noroviral VP1	GI.1/GII.4	Phase 1 clinical trial
NVSI	Hansenulapolyomorpha	Aluminum salt	Intramuscular	Noroviral VLP	GI.1/GII.4	Phase 1 clinical trial
IPS/Zhifei	Longkoma	Aluminum salt	Intramuscular	Noroviral VLP	GI.1/GII.3/GII.4/GII.17	Phase 2a clinical trial

諾羅病毒治療及預防方法

目前尚無疫苗可預防治療，對已感染的患者也沒有藥物治療，唯一的治療法是支持性療法，多數的患者都可以自行痊癒。支持性療法包括適度補充營養及水份，電解質的補充防止患者出現脫水症狀，以及獲得足夠的休息。患者需勤於使用肥皂洗手（諾羅病毒對於酒精類消毒劑有抵抗能力，以酒精擦拭效果不佳）。若患者嘔吐或腹瀉嚴重，可使用止吐劑及緩瀉劑以緩解症狀。

2016年世界衛生組織宣布發展諾羅病毒疫苗是高度優先的項目[18]，然而到目前為止廣效型諾羅病毒疫苗發展仍有難度，首先，諾羅病毒的基因型及個別抗原性複雜，諾羅病毒有5種基因群組 (genogroup; GI, GII, GIV, GVIII, and GIX) 及35種基因型 (genotype) [19]，同時發現同種基因群組間的基因變異，例如 genogroup II, genotype 4 (GII.4) GII.4 發現其基因變異頻率很高導致高度

演化 [20-22]。第二，諾羅病毒不能在單一細胞培養下培養，因此無法大量生產病毒並作為減毒或不活化疫苗的抗原來源，因此利用非複製性重組蛋白質的技術如類病毒顆粒 (virus-like particles, VLPs)，作為疫苗抗原的來源應運而生。第三，缺乏標準的方法測試疫苗免役後血清的中和抗體力價，好的實驗動物模式，及被認可的免疫反應測試來呈現疫苗保護效力。雖然有以上不利發展疫苗因素，仍有四種諾羅病毒疫苗進展到臨床試驗階段（表二）[23]如下：

TAK-214疫苗，由武田藥品工業 (Takeda Pharmaceuticals International AG) 研發 [24]，由 GI.1 Norwalk virus (NV) 及 GII.4 共通序列（如 Yerseke/2006a, Den Haag/2006b, and Houston/2002 variants 等變異株）之類病毒顆粒抗原加入佐劑之疫苗，被認為具備廣效性預防不同基因型諾羅病毒的感染。臨床試驗 I 期實施肌肉注射結果顯示其安全性及免疫

保護力，同時在試驗時受試者一年的後續觀察顯示其誘發的抗體在體內仍維持相當的力價 [25]。接續的臨床試驗 IIa 期，TAK-214 諾羅病毒疫苗在加入 chitosan 及 monophosphoryl lipid A (MPLA) 佐劑並實施鼻腔注射，結果顯示可以引起 4 倍的 GI.1 NV 專一性抗體反應，顯著降低流行性急性腸胃炎發生率及 GI.1 NV 感染 [26]。臨床試驗 IIb 期結果顯示 TAK-214 諾羅病毒疫苗在加入 MPLA 及鋁鹽佐劑並實施肌肉注射可以有效降低 GII.4 Farmington Hills/2002 變異株引起的嘔吐及下痢 [27]。以類病毒顆粒結合 histo-blood group antigens (HBGAs) 蛋白質測試方法證明受試者血清的中和性抗體針對 GI.1 NV 及 GII.4 可以有效引起 [28-30]。以上結果顯示武田藥品工業研發的 TAK-214 疫苗可以保護 GI.1 NV 及 GII.4 的感染。

VXA-NVV-104 疫苗，由 Vaxart Pharmaceutical Inc. 研發，以腺病毒載體帶有 GI.1 NV strain and the GII.4 Sydney 變異株的 VP1 基因的技術，此雙價疫苗為口服型，可以在受試者的腸道上皮細胞表達 VP1 形成的類病毒顆粒，引起黏膜性免疫反應保護腸道的感染 [31,32]。臨床試驗 I 期實施口服投與結果證明類病毒顆粒結 HBGAs 蛋白質測試方法證明受試者血清的中和性抗體可以誘發，黏膜性抗體 IgA 生成細胞 (antibody-secreting cells, ASCs) 的增加。臨床

試驗 Ib 期測試在年齡大族群 (55 and 80 歲，Clinical Trials.gov identifier: NCT04854746)。結果顯示疫苗的有效性與安全性，此測試在 June 1, 2022 完成 [33]。

NVSI 疫苗，由中國國家疫苗及血清研究所開發，疫苗抗原帶有類病毒顆粒 GI.1 and GII.4 及鋁鹽佐劑。臨床試驗 I 期 (Clinical Trials.gov identifier: NCT04188691) 對 510 位 6 月至 59 歲健康受試者實施肌肉注射，此測試在 Dec. 13, 2020 完成，然結果並未發表。

Longkoma 疫苗，由中國上海巴斯德研究所 (Institute Pasteur of Shanghai, IPS Shanghai, China) 及中國安徽智飛龍科馬生物製劑公司 (Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co. Ltd., China) 研發，四價 GI.1, GII.3, GII.4, or GII.17 VP1 抗原混和加入鋁鹽的疫苗，已註冊臨床試驗 I 及 IIa 期 (Clinical Trials.gov identifier: NCT04563533)，將測試疫苗安全性，劑量容許性免疫反應及評估後續最佳施打劑量等。對 580 位 6 周至 60 歲健康受試者實施肌肉注射，此測試在 Aug. 5, 2020 開始至 Dec. 18, 2021 完成，然結果並未發表。

Ad-NoV/NoV-P 疫苗，國家衛生研究院，本單位也正開發新穎奈米病毒顆粒平台針對 GII.4 的諾羅病毒疫苗，研究實驗動物模式下的免疫反應機轉，中和性抗體反應及細胞

性免疫反應。目標建立一個疫苗研發平台於符合 GMP 大量生產，創新廣效型腸道疫苗預防諾羅病毒感染。

發展廣效性諾羅病毒疫苗的挑戰及未來展望

許多障礙影響諾羅病毒疫苗的發展，如諾羅病毒多基因型及抗原特性的複雜性，因此在臨床試驗時需證明對諾羅病毒不同變異株的保護效力。由於 GII.4 strain 是目前主要流行病毒株，也是引起流行性急性腸胃炎主要病原，然而 GI 及其他基因型變異株的感染案例也有報導，因此廣效性疫苗的發展是必要的。另外不同基因型納入基因型病毒株例如 GII.3, GII.17[34] 及 GII.2 [35] 也會引起疾病的傳播，因此疫苗的廣效性是發展時須要注重的因素。再則，疫苗保護效力時效長短是另一個重要因子，因此進一步研究疫苗免疫記憶及時效性是必要的。最近研究顯示黏膜反應誘發的 IgA 對於保護諾羅病毒感染是很重要的，因此 Vaxart 疫苗，VXA-NVV-104，是未來發展具備潛力的 [36-39]。細胞培養基礎的中和抗體力價測試，認可的實驗動物攻毒模式的建立，以及免疫反應測試標準來測定疫苗保護效力，是疫苗發展的挑戰。

最後，因應新冠病毒感染而發展並應用的新穎技術，mRNA 疫苗，諾羅病毒 VP1 抗原如同於

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) 的棘蛋白 (spike protein) 為抗原基因運用於 mRNA 疫苗的發展因是可行的方向之一。

參考文獻

- Hall AJ, Glass RI, Parashar UD: New insights into the global burden of noroviruses and opportunities for prevention. *Expert review of vaccines*. 2016;15: 949-51.
- Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al: Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19:1198-205.
- Mortality GBD, Causes of Death C: Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385: 117-71.
- Gaythorpe KAM, Trotter CL, Lopman B, et al: Norovirus transmission dynamics: a modelling review. *Epidemiol infect* 2018;146:147-58.
- 蘋果日報 (2018, 2月13日) · 諾羅病毒大爆發 近 200 人中招 · 摘自 <https://web.archive.org/web/20200502060107/https://tw.sports.appledaily.com/daily/20180213/37932308>。
- 澎湃新聞 (2018, 3月8日) · 高校學生感染病毒群發嘔吐，全校被消毒 · 摘自 https://m.thepaper.cn/newsDetail_forward_2021890. 2018。
- 中央通訊社 (2019, 1月20日) · 和美 77 名國中疑染諾羅病毒 學校停課 3 天 · 摘自 <https://www.cna.com.tw/news/ahel/201901200199.aspx>。
- 人民日報 (2019, 2月11日) · 亞布力患者遊客確認為諾如病毒感染 8 人就診 · 摘自 <https://c.m.163.com/news/a/E700SQI0001899O.html?spss=newsapp>。
- 中央社 (2019, 3月10日) · 學生校外教學後疑染諾羅 中市府將啟動食安調查 · 摘自 <https://www.cna.com.tw/news/aloc/201903100113.aspx>。
- 中國新聞網 (2019, 3月18日) · 福建工業學校多名學生腹瀉 經治療病情均已得到控制 · 摘

- 自 <http://www.chinanews.com/sh/2019/03-18/8782765.shtml>。
11. 財新網 (2019, 3月19日) · 西安一大學發現諾如病毒感染 · 摘自 <http://m.science.caixin.com/m/2019-03-19/101394389.html>。
 12. 澎湃新聞 (2019, 10月25日) · 浙大通報 69 人嘔吐腹瀉：疑感染諾如病毒 · 摘自 https://m.thepaper.cn/newsDetail_forward_4766866。
 13. 新京報 (2019, 11月14日) · 有學生陸續嘔吐腹瀉 天津理工大學：感染諾如病毒 · 摘自 <http://www.bjnews.com.cn/news/2019/11/14/649583.html>。
 14. 北京大學餐飲中心 (2019, 12月27日) · 學校食堂疑似大範圍食品安全問題？ · 摘自 <https://web.archive.org/web/20191228091555/https://bbs.pku.edu.cn/v2/post-read.php?bid=1431&threadid=17476185>。
 15. 新京報 (2020, 2月16日) · 廣東一學校發生諾如病毒感染聚集性疫情 391 人發病 · 摘自 <http://www.bjnews.com.cn/news/2020/02/16/690410.html>。
 16. 新華網 (2020, 11月30日) · 哈爾濱一小學 100 名學生發生諾如病毒感染 · 摘自 https://web.archive.org/web/20210317001014/http://www.xinhuanet.com/local/2020-11/30/c_1126804626.htm。
 17. 維基百科 · 諾羅病毒集體事件時間表 · 摘自 <https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E8%AF%BA%E5%A6%82%E7%97%85%E6%AF%92>
 18. Giersing BK, Modjarrad K, Kaslow DC, et al: Committee WHOPDfVA, Committee WHOPDfVPDA. Report from the world health organization's product development for vaccines advisory committee (PDVAC) meeting, Geneva, 7-9th Sep 2015. *Vaccine*. 2016;34:2865-9.
 19. Chhabra P, de Graaf M, Parra GI, et al: Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *J Genl Virol* 2019;100:1393-406.
 20. Ambert-Balay K, Pothier P. Evaluation of 4 immunochromatographic tests for rapid detection of norovirus in faecal samples. *J Clin Virol* 2013;56:194-8.
 21. van Beek J, de Graaf M, Al-Hello H, et al: Molecular surveillance of norovirus, 2005-16: an epidemiological analysis of data collected from the NoroNet network. *Lancet Infect Dis* 2018;18:545-53
 22. Siebenga JJ, Vennema H, Renckens B, et al: Epochal evolution of GGII.4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *J Virol* 2007;81:9932-41.
 23. Tan M: Norovirus vaccines: current clinical development and challenges. *Pathogens* 2021;10:1641
 24. Baehner F, Bogaerts H, Goodwin R. Vaccines against norovirus: state of the art trials in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:136-9.
 25. Atmar RL, Baehner F, Cramer JP, et al: Persistence of antibodies to 2 virus-like particle norovirus vaccine candidate formulations in healthy adults: 1-year follow-up with memory probe vaccination. *J Infect Dis* 2019;220:603-14.
 26. Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD, et al: Norovirus vaccine against experimental human norwalk virus illness. *N Engl Journal Med* 2011;365:2178-87.
 27. Bernstein DI, Atmar RL, Lyon GM, et al: Norovirus vaccine against experimental human GII.4 virus illness: a challenge study in healthy adults. *J Infect Dis* 2015;211:870-8.
 28. Tan M, Jiang X: Norovirus and its histo-blood group antigen receptors: an answer to a historical puzzle. *Trends Microbiol* 2005;13:285-93.
 29. Tan M, Jiang X: Norovirus gastroenteritis, carbohydrate receptors, and animal models. *PLoS pathogens* 2010;6:e1000983.
 30. Tan M, Jiang X: Norovirus-host interaction: multi-selections by human histo-blood group antigens. *Trends Microbiol* 2011;19:382-8.
 31. Kim B, Chung KW, Lee JH. Non-stop aptasensor capable of rapidly monitoring norovirus in a sample. *J Pharm Biomed Anal* 2018;152:315-21.
 32. Scallan CD, Tingley DW, Lindbloom JD, et al: An adenovirus-based vaccine with a double-stranded RNA adjuvant protects mice and ferrets against H5N1 avian influenza in oral delivery models. *Clin vaccine Immunol* 2013;20:85-94.
 33. Vaxart (2021, May 7). Vaxart announces first subject enrolled in phase 1b norovirus dose-ranging trial in elderly adults. Available <https://investorsvaxartcom/news-releases/news-release-details/vaxart-announces-first-subject-enrolled-phase-1b-norovirus-dose>.
 34. Lindesmith LC, Ferris MT, Mullan CW, et al: Broad blockade antibody responses in human volunteers after immunization with a multivalent norovirus VLP candidate vaccine: immunological analyses from a phase I clinical trial. *PLoS medicine*. 2015; 12:e1001807.
 35. Zhou HL, Chen LN, Wang SM, et al: Prevalence and evolution of noroviruses between 1966 and 2019, Implications for vaccine design. *Pathogens*. 2021;10.

36. Reeck A, Kavanagh O, Estes MK, et al: Serological correlate of protection against norovirus-induced gastroenteritis. *J Infect Dis* 2010;202:1212-8.
37. Ramani S, Estes MK, Atmar RL. Correlates of protection against norovirus infection and disease—where are we now, where do we go? *PLoS pathogens*. 2016;12:e1005334.
38. Costantini VP, Cooper EM, Hardaker HL, et al: Humoral and mucosal immune responses to human norovirus in the elderly. *J infect Dis* 2020;221:1864-74.
39. Labayo HKM, Pajuelo MJ, Tohma K, et al: Norovirus-specific immunoglobulin A in breast milk for protection against norovirus-associated diarrhea among infants. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100561.