

疫苗發展之過去、現在與未來

王任賢^{1,2}

中國醫藥大學附設醫院¹ 感染科² 感控室

由金納、巴斯德和柯霍三位疫苗前人的事蹟中，讓我們看到疫苗發展中很多必須考慮的面向，這無疑提供了現代疫苗研發時重要的參考。在公共衛生領域預防疾病之三段五級理論裡，「預防接種」屬於第一段的預防工作。在傳染疾病防治的實務方面，疫苗最有效且最具經濟效益的防治方法，尤其是傳播速度及範圍無遠弗界的呼吸道傳染病。因此，自古以來疫苗便成爲預防呼吸道傳染病最重要的工具。疫苗接種的普及化，使民衆擁有免於得病之身體。然而並非每一種疾病均有疫苗可施打，疫苗的抗體效價不一定夠保護人體，以及疫苗本身之副作用等議題，成爲研發疫苗及製定接種政策之重要考量。

疫苗發展源史

人類疫苗起緣於18世紀末英國醫師Edward Jenner（愛德華·金納）的實驗。當時是天花盛行的年代，英國流行著一個謠言：「感染過牛痘的擠牛奶女孩不會再感染天花」。金納醫師也觀察到這種現象，他決定證實他的觀察。他從一農場主人女兒手指上的牛痘膿泡內取得一些膿液，以乾淨的刺絡針，塗抹到一位8歲男孩左胳膊上。幾天之後，小男孩出現輕微發燒症狀，但很快就恢復了。大約2個月後，金納取得一些天花的膿汁，並依一般標準的痘毒接種程序將其接種到男孩身上，結果就如金納所預期

的，男孩沒有出現任何天花症狀。

這是人類第一次用疫苗去防止一個疾病的產生。但若我們深究整個事件的背後，會發現非常不可思議，真的會讚嘆一聲天佑百姓。首先，金納醫師所處的年代還未發現微生物可以致病，因為微生物可致病的理論是在19世紀末20世紀初才出現，所以金納醫師做了半天根本不曉得自己在做什麼。更可怕的是他竟然用另一種完全沒有減過毒的病毒當做疫苗，去防止另外一種病毒疾病，這在現代醫學中是絕對不允許的。幸好他當初選的是牛痘，如果金納醫師選的是猴痘或其他致死率更高之疾病，後果不堪想像。但是這種未經考究製造出來的疫

苗卻有想像不到的效果，進而將天花防堵到全球絕跡，真的是無心插柳柳成蔭！

人類第二次的疫苗研發也是相當偶然的，其源自於微生物學之父巴斯德。19世紀末，歐洲一些國家養狗成風，被瘋狗咬傷而悲慘死去的人不少，巴斯德立志要破解瘋狗咬人致死之謎。他發現在瘋狗的腦和脊椎裡，潛伏著一種微生物，於是一個大膽的設想在他心中形成：他把這種病毒接種到家兔的腦中，因為齧齒類動物是唯一不會被狂犬病毒感染致死的哺乳動物，終於在傳代100次後出現毒性減低的現象。

1885年7月6日，一位中年婦女抱著被瘋狗咬傷14處的兒子麥士特來請求巴斯德幫忙，終於使麥士特成為第一個接受狂犬疫苗接種的男孩，也成為第一個得到狂犬病但沒有死亡的案例。巴斯德也因為證實狂犬病疫苗的效果而聲名大噪。但是若我們細看這個疫苗的產製過程，又不得不為那些勇敢施打疫苗的人捏了一把冷汗！巴斯德製作的狂犬病疫苗，是將活的病源體在兔腦中繁殖，將其減毒後再施打於人體上。這種將病源體減毒後做成疫苗施打的理論雖然廣為現代醫學所接受，但其製作過程完全沒有純化，極有可能讓兔腦組織進入人體，進而對人腦產生不可預期的傷害。

疫苗製造及限制

早期人類發展疫苗，並不是每一

次都像金納與巴斯德一樣順利。其中最著名的失敗案例就是德國醫師柯霍。柯霍醫師與法國巴斯德教授是同一時期的人物；巴斯德是理論派，發現了微生物致病的理論，被稱為微生物學之父；柯霍是行動派，發現了很多疾病之致病菌，並創造出驗證是否為疾病致病菌之柯霍定律，目前仍是辯證疾病病原菌之最高指導原則，被稱為細菌學之父。柯霍並因為發現結核菌而得到1905年諾貝爾醫學獎。柯霍與巴斯德同樣有名，彼此卻有嚴重的瑜亮情結。由於巴斯德發現了狂犬病疫苗而聲名大噪，柯霍當然不甘示弱，就用自己發現的結核菌菌株殺死後做成結核病疫苗。結果施打過疫苗的人再暴露到結核菌後，不但無法防止結核病的產生，反而產生更嚴重的疾病。柯霍因此非常自責而自我流放到印度。

為什麼會如此呢？因為結核菌本身毒性並不強，人感染結核菌後產生的病變及症狀大部分是來自於人體對結核菌之反應。這也難怪當人攜帶了抗體後再感染結核菌會產生更強的反應，這就是我們所謂的抗體不良反應。具有這種反應的病源菌是很難產生有效疫苗的。

由3位古人的事蹟讓我們看到了疫苗發展中很多必須要考慮的面向，這無疑提供了現代疫苗研發時很多重要的參考。在公共衛生領域裡面，疫苗是防止呼吸道傳染病散播之最重要工具，疫苗的位階甚至高於口罩及隔

離病房的防護。因為呼吸道傳染病的傳染力是無遠弗界的，要以口罩防範必須戴N95，偏偏N95口罩又無法久戴，不像接觸傳染病靠著洗手或戴手套就能得到預防。因此，自古以來疫苗便成為預防呼吸道傳染病最重要的工具。

人類很長時間的疫苗研發均是遵循古法煉造，也就是利用各種物理、化學、或生物的方法將整隻致病菌滅毒後做成疫苗。但是在滅毒的過程中不能妥協產生保護性抗體的能力，這就有點難度了！不但保護性抗體產生的能力不能減低，其他不想要的抗體也不能產生，這就更難了，因為在產製的過程中如何能預期將來施打後會在人體產生哪種不預期的反應，即使想要預防也無從使力。以前第一代麻疹的疫苗就隱含了這種不預期的抗體反應，有些打過疫苗的小孩在感染後竟然會產生出血型的麻疹，結果當然是巨額賠償加上疫苗下市了。

所以以整隻致病菌滅毒後做成疫苗存在著太多不預期的風險，研發是否成功運氣的成分佔很高。近年來疫苗的研發已經漸漸的揚棄以整隻致病菌滅毒後做成疫苗的概念，而改用能產生保護性抗體成分製做的疫苗。這種疫苗的好處很多：一是可以產生需要的抗體；二是疫苗只含有病源體的一個成分，因此不是活菌，無感染之虞；三是對於一些無法培養或很難培養的病源菌，我們甚至可以用分子生物學的方法合成抗原，進而做出疫

苗，例如B型肝炎疫苗及子宮頸癌疫苗皆是如此。

這種成分疫苗並非那麼完美的，因為是否能拿到產生保護性抗體的關鍵抗原成分，是整個疫苗產製的成敗決定因素。而此成分離開菌體以後是否同樣能產生保護性的抗體也是非常值得觀察的。為什麼會如此呢？因為抗體的產生與抗原的三度空間結構是有密切關係的，在菌體上抗原的三度空間結構在離開菌體後還能不能保持，是決定能否產生抗體的重要因素。以前對於病源體較簡單的病毒，仍有些不是以全病源體做成的疫苗，但是對於病源體較大的細菌就非得使用成分疫苗不可了！

正如我們所預期的，成分疫苗產生保護性抗體的能力差異頗大，很多不見得能產生具保護力的抗體效價。在近20年來這一個問題真的是疫苗界的困境，有些真的必須要防治的疾病，但就生產不出好的疫苗，例如禽流感和瘧疾。現在這種困境將會有所突破，因為人類已經研發出能夠刺激抗體產生的有效佐劑。佐劑一直以來都有，是疫苗中的添加物，可以協助疫苗產生抗體。以前的佐劑都是鋁化合物，為何會使用鋁呢？這是在疫苗以明礬沉澱的過程裏無意中添加進去的，卻意外地發現能產生較佳的抗體反應。以後雖然疫苗產製的技術進步了，但是鋁化合物仍然成為常規的疫苗添加物。但是這一類的佐劑在碰到超級難纏的抗原時，也難以產生有效

抗體保護效價，其中H5N1禽流感病毒就是一例。所幸現在出現了另一類強而有力的佐劑，能夠讓這一類冥頑不靈的抗原也能頑石點頭，產生很好的抗體效價。這一類佐劑的成分到底是什麼呢？目前仍沒有人知道，因為這是極高度的商業秘密。

疫苗保護效益及涵蓋率

在以前疫苗幾乎都使用於兒童。新生兒免疫力低，由母體得來的抗體6個月內就會消失，施打疫苗是防止傳染病的不二法門，要評估疫苗的效價只需抽血驗抗體即可。現在疫苗的發展已經邁向防止成人傳染病及癌症了，例如禽流感疫苗、肺炎疫苗及子宮頸癌疫苗。但是成人施打疫苗限制很多，因為成人從小到大感染不斷，身上已經有了一大堆抗體，疫苗施打後有多少抗原會被既有抗體中和？不得而知。既然不得而知，就很難由施打疫苗來評估疾病降低的效益。如此一來對於推廣疫苗注射就會有很大的阻礙，最近剛問世的子宮頸癌疫苗就是一例。子宮頸癌是由人類乳突狀病毒感染所致，子宮頸癌疫苗可以防止病毒入侵子宮頸，也可以排除已入侵的病毒，理論上可以預防子宮頸癌。在人體施打時的年齡不同，疫苗被自體抗體中和的程度也不同，因此很難評估效果。要證實此一現象，必須由病毒感染一直追蹤到癌症發作，約需30年。目前大概沒有一位學者能夠持續觀察30年證實其效益。所以成人

疫苗的紛歧度是遠高於兒童疫苗的。

一個疫苗要成功的防止疾病，除了疫苗本身要能產生足夠的抗體外，疫苗施打時的執行面也是非常關鍵的成敗因素。這就是為什麼很多疫苗都在施打，但是疾病卻還是不斷產生出來的原因。疫苗在施打時涵蓋率是很重要的，所謂涵蓋率指的是該接受疫苗注射的人中有多少百分比的人士確實注射了疫苗。一般而言，疫苗的涵蓋率最少要95%以上，要達到此目標各個地方政府衛生局都必須要確實去執行，如果涵蓋率不夠，立即就能提供傳染病足夠的易感宿主，一旦疾病傳入，就會很快的擴散。

不過涵蓋率要提高不是只有公共衛生人員努力就能達成，還要靠其他配套政策才能成功。疫苗如果要達到全國施打的目標，勢必全國的山地、海邊及所有偏遠鄉鎮均能配發到疫苗，而且在施打到病人身上之前一定要冷藏得宜。所以一個國家的交通是否普及以及電力公司是否經常停電都會影響到疫苗施打的結果。一般估計疫苗在搬運或儲存過程中的平均耗損就有15%，加上個人施打後的抗體反應也有15%是不足的，因此即使全國每一個易感宿主都能施打到疫苗，真正具有有效抗體保護的人也不過是70%，如果施打的比例又不高那會更慘！

結 論

近年來疫苗產業現已被視為國防

產業的一部分。如果碰到全球性的傳染病，各國政府一定以本國人民的需求為優先。以2009年H1N1新型流感的疫情為例，全球藥廠都卯足全力研發新流感疫苗，使得今年季節流感疫苗劑量會比往年減少，而新研發新型流感疫苗量產時間延後。疫苗產國以本國人民的需求為優先的情況下，此時沒有疫苗產業的國家，其致病風險相對提高。因此，各國為了自己的國人及戰備考量必須建構自己的疫苗產業。疫苗產業是一種長期的投資，剛

開始時為了達成品管的要求，一定要不斷地投資，因此絕對不能短視近利。

參考文獻

1. Muzumdar JM, Cline RR: Vaccine supply, demand, and policy: a primer. *J Am Pharm Assoc* 2009;49:87-99.
2. Bhattacharya S, Dasgupta R: A tale of two global health programs. Smallpox eradication's lessons for the antipolio campaign in India. *Am J Public Health* 2009;99:1176-84.
3. Robbins A.:The public needs to know social benefits of vaccination. *Nature* 2008;15;453: 281.