

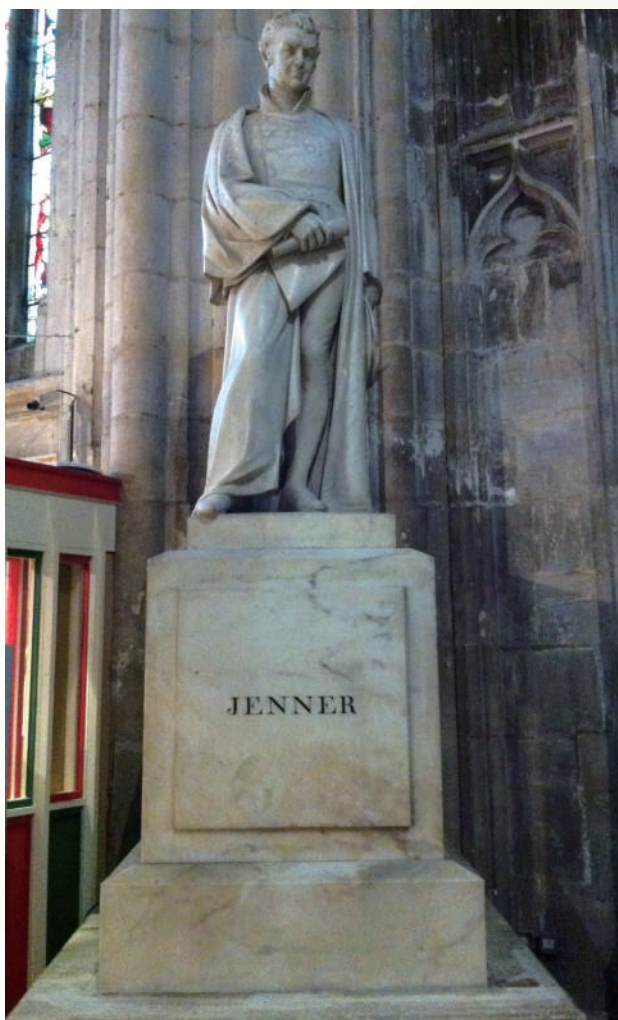
疫情之下談疫苗的過去與未來

文·圖/呂俊毅

1796年左右，英國醫生Edward Jenner在一個男孩的手臂上劃一個傷口，並將牛痘（cowpox）病人的水泡內容物塗抹上去，成功地讓這個男孩免於感染天花（smallpox）。他後來寫了一本書，描述這樣一個先感染一種較不嚴重的疾病（cowpox），來預防另一種較嚴重疾病（smallpox）的過程。Edward Jenner後來被尊稱為疫苗之父。18-19世紀之間全世界廣泛使用種牛痘的方法預防天花病毒感染，最終於1979年人類成功根除天花病毒。

疫苗的歷史

事實上，疫苗的概念出現得比Edward Jenner更早。在16-17世紀，中國人即使用「人痘接種法」來預防天花，包括讓健康人穿上天花患者的衣服，稱為「痘衣法」；或把天花患者皮膚上的痂皮研磨成粉末，加水調和後裹在棉花裡塞入健康人的鼻孔，數天之後接受的人會發燒並長出水泡，症狀緩解後就對天花免疫了。這樣的作法等於是讓病人感染天花，有很大的風險，而這就是利用人工方法誘發人體免疫力，以預防後續感染的原型。到了19世紀末20世紀初，細菌學的進步讓各種細菌疫苗陸續被研發出來，例如霍亂（cholera）疫苗、炭疽病（anthrax）疫苗、鼠疫（plague）疫苗、以及預防結核菌的卡介苗（Bacillus-Calmette-Guerin, BCG vaccine）等，其中卡介苗至今都還在使用。1923年，有人成功用福馬林破壞



疫苗之父Edward Jenner塑像，英國格洛斯特座堂內（1825）。（取自https://en.wikipedia.org/wiki/File:Memorial_to_Edward_Jenner_in_Gloucester_Cathedral.jpg）

了破傷風神經毒素之毒性之後拿來用作疫苗，開始有了類毒素疫苗。除了破傷風，白喉與百日咳疫苗也是利用類似的概念製成^[1]。

1950年代病毒學開始蓬勃發展，也開始出現更多病毒疫苗。最有名的就是沙克（Jonas Salk）發明的非活性小兒麻痺疫苗，它是在實驗室裡培養出大量的小兒麻痺病毒，再用化學藥品將其破壞，以製成疫苗。1954年美國開始大量使用沙克小兒麻痺疫苗以後，隔年起小兒麻痺的發生率就顯著的下降。1960年代沙賓（Albert Sabin）發明了口服活性



Jonas Edward Salk (1914-1995)，美國病毒學家，研發出世界上首例安全有效的「脊髓灰質炎疫苗」，小兒麻痺疫苗，通稱為沙克疫苗。（取自<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SalkatPitt.jpg>）

表1：各種疫苗發明的年代

（資料來源: Proc Natl Acad Sci USA. 2014 Aug 26;111(34):12283-7.）

年代	發明的疫苗
1796	天花（種牛痘）
1881	炭疽病
1885	狂犬病
1890	破傷風
1896	傷寒、霍亂
1914	百日咳
1926	白喉
1927	卡介苗
1938	破傷風
1948	白喉破傷風百日咳（DTP）三合一
1955	小兒麻痺（非活性）
1954	日本腦炎
1963	麻疹
1966	小兒麻痺（活性減毒）
1967	腮腺炎
1969	德國麻疹
1977	肺炎鏈球菌
1978	腦膜炎雙球菌
1981	B肝
1984	水痘
1985	B型嗜血桿菌
2000	A肝
2001	接合型肺炎鏈球菌
2006	輪狀病毒
2006	人類乳突瘤病毒
2000	接合型肺炎鏈球菌
2013	腸病毒71型
2015	登革熱
2019	伊波拉
2020	新冠病毒

減毒小兒麻痺疫苗，它是經過實驗室裡多輪的培養，挑出毒性減弱的變種小兒麻痺病毒當作疫苗。後來沙克與沙賓小兒麻痺疫苗在全球普遍使用的結果，小兒麻痺已經接近全球絕跡的程度。

疫苗的價值

以上提到的天花疫苗已經完全根除了天花的病例，小兒麻痺疫苗也接近將小兒麻痺病毒根除，至今全球只有極少數國家有小兒麻痺的病例。早年非常盛行的白喉、百日咳、破傷風等傳染病，到今天都因疫苗的大量使用而變得罕見。除了這些例子，還有日本腦炎、b型嗜血桿菌等疫苗，都很成功的減少了全球97%以上的個案。從這些例子可以很清楚的看出疫苗的價值，現在的人只要打疫苗，就不必擔心這些嚴重傳染病的威脅。2019年底爆發的新型冠種病毒感染，至今肆虐全球，施打疫苗也是唯一可能有效控制全球疫情的方法。接下來再舉一個比較接近我們的例子來說明疫苗的價值。

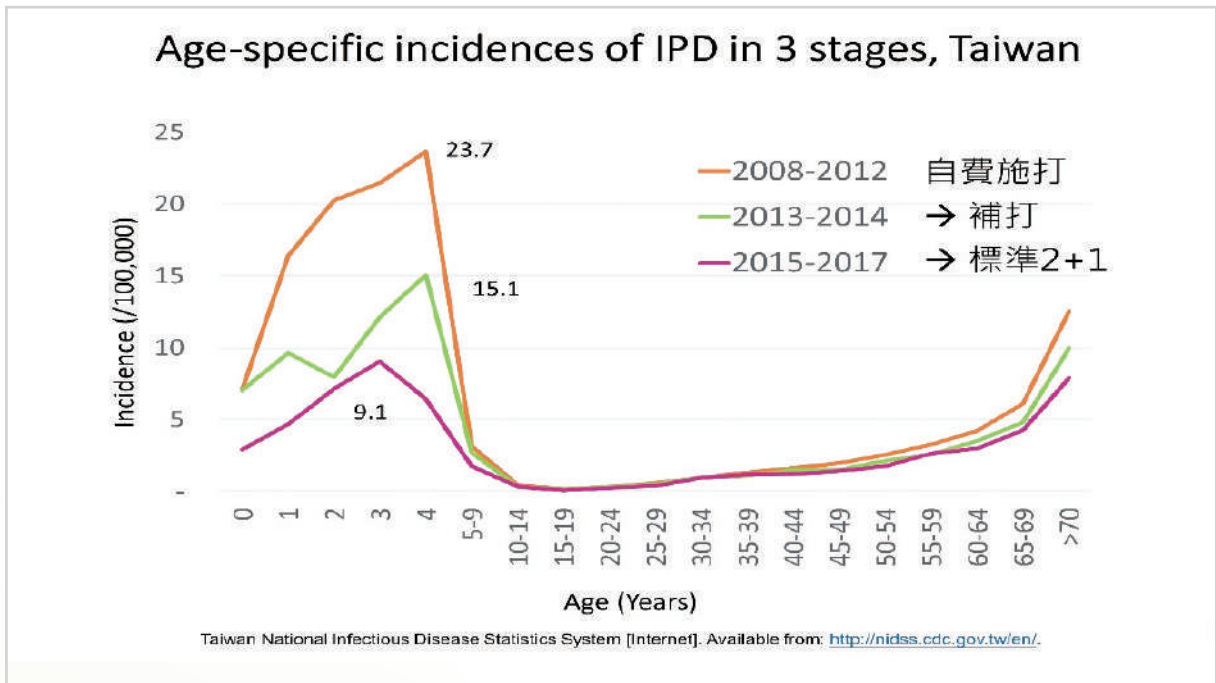
大約從1990年代開始，臺灣的兒童肺炎鏈球菌肺炎個案越來越常見，而且越來越多個案有併發症。很多兒童感染了肺炎鏈球菌以後，除了會出現大葉性肺炎，還會併發膿胸。同一時間，國內外肺炎鏈球菌的抗藥性比例也越來越高，導致治療上越來越困難。很多小孩得到肺炎鏈球菌肺炎併發膿胸，除了抗生素治療、還需要手術治療，把積在肋膜腔的膿清掉，才能復原。

這個問題困擾了我們很久。傳統的肺炎鏈球菌疫苗是使用肺炎鏈球菌的表面多醣體（polysaccharide）製造而成，在2歲以下的兒童無法誘發足夠的免疫力。一直到後來出現了接合型肺炎鏈球菌疫苗（pneumococcal conjugate vaccine, PCV），將肺炎鏈球菌的表面多醣體與一個蛋白質結合，才可以有效的誘發兒童的免疫反應，以才有辦法預防兒童的肺炎鏈球菌感染。兒童的肺炎鏈球菌感染的問題，一直到PCV的使用，才有機會獲得改善。

肺炎鏈球菌有許多血清型，最早的接合型肺炎鏈球菌疫苗含有7種血清型，稱作7價的肺炎鏈球菌疫苗（PCV7）。2001年起，美國全面在嬰兒使用7價的接合型肺炎鏈球菌疫苗，獲得非常好的效果。疫苗所含有的7種血清型（vaccine serotypes）的肺炎鏈球菌感染



沙賓疫苗為口服的小麻痺疫苗。（取自<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Poliodrops.jpg>）



臺灣5歲以下兒童侵襲性肺炎鏈球菌感染發生率在三個階段的演變過程，2013-2014針對2-5歲與1-5歲特殊的補打（catchup）方式，快速有效的降低了兒童的侵襲性肺炎鏈球菌感染發生。

快速大量減少。雖然如此，不含在這7種血清型裡面的血清型，所謂的非疫苗血清型（non-vaccine serotypes）不僅沒有減少，反而有些微增加，這現象叫做血清型的替換（serotype replacement）。

血清型的替換現象在某些國家特別嚴重，包括臺灣。臺灣在2006年引進7價肺炎鏈球菌疫苗，很快就看到7種疫苗血清型的發生率有明顯的下降。但是在同時新興血清型的感染，尤其是19A卻明顯快速的增加。而且到了2011與2012年左右，新興血清型感染增加的數目幾乎完全填補了7價疫苗所預防掉的7種血清型感染的數目。換句話說，在那個年代，臺灣兒童的侵襲性肺炎鏈球菌感染總數幾乎沒有下降。肺炎鏈球菌在接合型疫苗使用後發生血清型置換的現象，在全世界都引起關注。為了因應這個問題，7價疫苗就被擴充，市場上出現了10價與13價肺炎鏈球菌疫苗（PCV10, PCV13）。

除了19A血清型特別嚴重，臺灣的肺炎鏈球菌感染還有一個重要的流行病學特徵，那就是臺灣兒童的侵襲性肺炎鏈球菌好發在2-5歲的兒童。這和其他國家有明顯的不同。在大部分國家，肺炎鏈球菌感染發生率最高的是小於2歲的兒童，而且是以菌血症為主。臺灣則是2-5歲兒童的大葉性肺炎與膿胸為主。

為了控制本土具特殊流行病學特徵的肺炎鏈球菌問題，那就是肺炎鏈球菌感染好發於2-5歲的兒童，而且19A的盛行率特別高，政府在2013年實施了一個全世界沒有人做過的事

情，那就是提供免費的13價肺炎鏈球菌疫苗（PCV13）給2-5歲的兒童每人施打一劑。2014年更將施打對象向下延伸到1-5歲，2015年才採用標準的嬰兒開始施打時程。PCV13原本的設計是從2個月大開始施打，4個月、6個月、與12-15個月大時各打一劑，總共打四劑，稱為3+1時程。超過此年紀的兒童，1-2兩歲者打兩劑，2-5歲者打一劑。臺灣當時在還沒有標準的肺炎鏈球菌疫苗3+1時程之下，推動2-5歲公費疫苗接種，遭到國內外一些專家的質疑，畢竟這樣的打法效果如何，當時並沒有經驗。事後看來，這樣一個創新的打法，其實是非常成功的，2013年與2014年兒童的侵襲性肺炎鏈球菌感染的發生率快速的下降，尤其是2-5歲的兒童下降最明顯，包含19A的感染個案，減少了八成左右。臺灣的本土流行病學資料，採用創新的階段性的疫苗接種政策，在最短的時間內，用最少的資源解決了兒童肺炎鏈球菌感染的問題（如左圖）。

當然，目前的兒童還是有肺炎鏈球菌感染，19A等血清型獲得控制以後，還是有一些更新的血清型出現，例如15A或15B。將來很可能還是需要新一代更多價的疫苗，持續的監測肺炎鏈球菌血清型的變化。

我們需要更多的疫苗

雖然今日的疫苗已經很進步，但是疫苗的研發仍有許多困境待突破。舉例來說，除了以上提到接合型肺炎鏈球菌疫苗的價數需要再增加以外，流感疫苗也是一亟待改進的疫苗。現有的流感疫苗每年打一次，即使沒有疫苗株與流行株不相符（mismatch）的問題，整體效果只有七成左右，而且只能維持半年。最好能有廣效性的流感疫苗，效果很廣泛又很持久。除此之外，全球也還有許多重要的傳染病，基於不同的理由，仍缺乏有效的疫苗，例如愛滋病毒、呼吸道融合病毒、結核病、與各種新興傳染病等，都迫切需要科學家們繼續努力研發疫苗。

加速疫苗研發以因應突發的疫情

即使在人類的歷史上，過去或現有疫苗已經成功的預防了許多的疾病，拯救了無數的生命，現今仍有許多傳染病有待研發更安全更有效的疫苗。早年疫苗研發的瓶頸在於找出傳染病的病原體，通常要花很長的時間才能找到病原體並大量培養，然後就有機會用傳統基本的方法做成疫苗。隨著各種科學技術的進步，疫苗學的發展一日千里，尋找病原體不再是疫苗研發主要的瓶頸。反而，疫苗的研發過程漸趨繁複，新技術的演進，引進了各種新的疫苗平台與佐劑系統，像mRNA疫苗就在這次新冠疫情中大放異彩。還有法規的要求

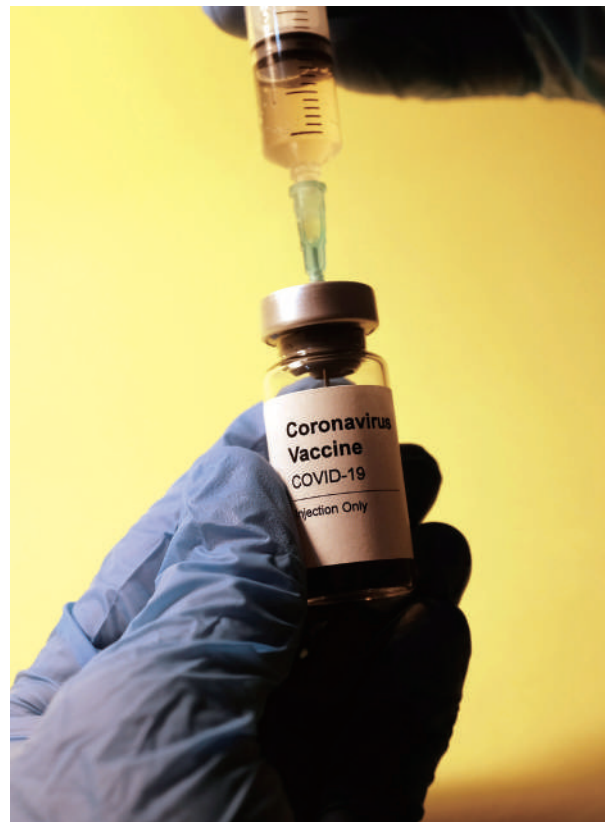
也越來越嚴格。越新的技術，需要越嚴謹的法規要求，任何新疫苗的研發，其效果與安全性必須經過嚴格的驗證。近年來，每一種新疫苗在實驗室裡被做出來，幾乎都要花費5-10年完成動物試驗，與第一到第三期人體臨床試驗，才有可能獲得主管機關核可使用。

為了疫苗接受者的安全，疫苗研發需要通過嚴格的檢驗與試驗是必須的。然而，在面對突發大規模新興傳染病的時候，太過嚴謹的法規要求與5-10年的研發過程反而成為一種障礙。像2019新型冠狀病毒疾病（COVID-19）爆發以後，疫情規模之大與嚴重，讓全球的專家們思考如何才能鬆綁法規的要求，讓疫苗可以快速上市，同時能確保疫苗的效果與安全性。^[3]

透過加速與濃縮的動物及人體臨床試驗過程，很多國家負責疫苗審查的法規單位也同意在人體臨床試驗在未完全完成的情況下，若能證明其根據當下所有可得的科學證據，包括足夠的對照臨床試驗結果（如果有的話），足以相信該疫苗可以預防SARS CoV-2病毒感染。而且使用該疫苗的好處高過已知或潛在的風險，也就是排除了嚴重副作用的可能。再加上當下缺乏足夠、可替代、已獲許可之疫苗可用，就可以提早授予緊急使用許可（Emergent use authorization, EUA）。

免疫橋接（Immune bridge）

隨機對照臨床試驗是驗證一個新疫苗是否有效最標準的方法。將受試者分成兩組，一組施打疫苗，一組施打安慰劑（Placebo），追蹤一段時間，看看施打一劑是否可以有效減少疾病的發生。然而，有時候無法直接進行一個疫苗的保護效力試驗，例如該疾病的發生率低，使試驗必須耗費太久的時間。或者已經有另外有效的疫苗，若故意讓部分受試者施打安慰劑病感染疾病有倫理爭議。此時可以考慮利用免疫橋接的概念來驗證一個疫苗的保護效力。



由於COVID-19疫情嚴峻，各國緊急授權對應疫苗的注射。（photo ig: @hakannural, <https://unsplash.com/photos/niBllet7sTw>）

免疫橋接的做法通常是利用免疫學的測量值（最常用的是抗體濃度）來估計一個疫苗的效果，這個免疫學的測量結果稱為保護力關聯性指標（correlate of protection, CoP），這個指標有可能就是免疫力的實際執行者，也可能只是一種具關聯性的測量，所以又稱為 surrogate endpoint（替代指標或代理終點）。透過諸如（a）輸注病癒者中和抗體測試未受感染是否可免疫、（b）疫苗臨床試驗中，比較感染者與未感染者體內抗體濃度比較、（c）動物或人體攻毒（challenge）實驗等方法，許多疫苗已經找到明確的保護力關聯性指標。表2所列示其中一些例子。^[5]

表2：常見疫苗的免疫力關聯性指標


（資料來源Vaccine 2020 Feb 24;38:2250-2257.）

疫苗	試驗	需要的濃度
白喉	毒素中和試驗	0.01-0.1 IU/ml
A肝	ELISA	10 mIU/ml
B肝	ELISA	10 mIU/ml
流感	HAI	40倍稀釋
日本腦炎	中和試驗	10倍稀釋
麻疹	中和試驗	120 mIU/ml
肺炎鏈球菌	ELISA, opsonophagocytosis	0.2-0.35 ug/ml, 8倍稀釋
小兒麻痺	中和試驗	8倍稀釋
水痘	ELISA	64倍稀釋, >=5 IU/ml

一旦有了明確的保護力關聯性指標，任何疫苗只要誘發的抗體（或其他替代指標）可以達到該保護力關聯性指標，就代表具有保護力。藉由關聯性指標的應用，也就是應用免疫橋接的概念，可以加速疫苗的臨床試驗過程。在擴大原有疫苗適用對象（例如不同年齡、種族等）、舊疫苗更新為新一代疫苗、擴充疫苗價數等情況下，免疫橋接應用得非常廣泛。在全新的疫苗研發中，也可以使用免疫橋接，但是必須花比較多的功夫去研究找出免疫力關聯性指標。不論如何，應用免疫橋接的目的，是要讓更多人更快獲得新疫苗的使用。

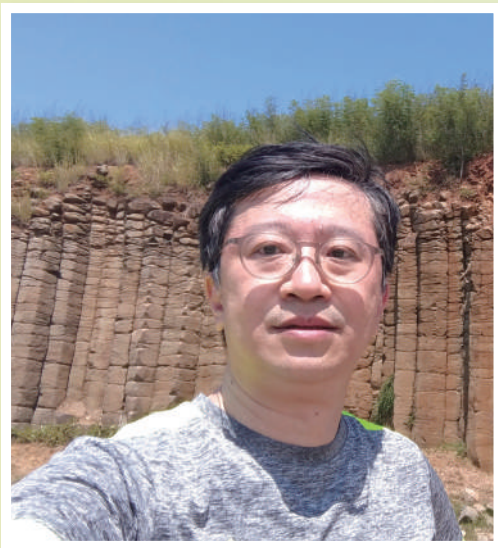
結語

歷史上，疫苗的使用幫助人類免除了許多疾病的威脅，大大延長了人類的壽命，提升了人類的健康。在發生傳染病大流行的時候，更是需要安全有效的疫苗來終結疫情。未來，舊有與新興傳染病的威脅不會減少，人類必須充分應用科學，包括基礎與臨床醫學的

知識及技術，研發新的疫苗讓人類用以控制疫情。同時也必須依情境適度提供彈性的作法，讓疫苗發揮最大的效用。（本期專題策畫／醫學院婦產科施景中教授&生命科學系鄭貽生教授）

參考文獻：

- [1] Stanley Plotkin. History of vaccination. Proc Natl Acad Sci USA. 2014 Aug 26;111(34):12283-7.
- [2] Lu CY, Chiang CS, Chiu CH, Wang ET, Chen YY, Yao SM, Chang LY, Huang LM, Lin TY, Chou JH. Successful Control of Streptococcus pneumoniae 19A Replacement With a Catch-up Primary Vaccination Program in Taiwan Clin Infect Dis. 2019 Oct 15;69(9):1581-1587. doi: 10.1093/cid/ciy1127.
- [3] Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. Front Immunol. 2020 Oct 14;11:585354.
- [4] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>
- [5] Stanley A Plotkin. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. Vaccine 2020 Feb 24;38(9):2250-2257.



呂俊毅小檔案

現任臺大醫學院小兒科副教授暨臺大醫院小兒部感染科主任。專長為兒童感染症與疫苗。曾參與數項新疫苗上市前的臨床試驗，也進行疫苗相關的基礎研究，包括臺大醫學院臨床研究所博士班時期之研究主題：B型肝炎疫苗的長期免疫力、近年的研究重點包括肺炎鏈球菌疫苗的成效、血清型的演變、與成本效益分析等。同時擔任疾病管制署疫苗傷害救濟委員會委員、臺灣疫苗推動協會秘書長。為《臺灣疫苗之父——兒科大師李慶雲》一書的共同作者。