王道還

百日咳捲土重來

新生兒出生第一年，都要接種好幾種疫苗，其中一種是白喉、破傷風、百日咳（DTP）三合一疫苗。新生兒 2、4、6 個月大，各注射一劑；一歲以後，小學一年級，各追加一劑。因此年輕人應該幾乎不可能罹患百日咳。可是，在美國，公元兩千年以來，百日咳病例開始大幅上升。例如 1976 年不過 1,000 人，去年（2012 年）5 萬人，是 1955 年以來最高峰。專家研究之後，發現禍首是現行的 DTP 疫苗。

話說 1906 年，科學家發現了百日咳細菌，立即開始研發疫苗，歷經艱辛，直到 1920 年代後期，才有可靠的疫苗問世。1940 年代，第一代 DTP 疫苗上市。不過，當年的百日咳疫苗在少數病人體內會引發嚴重的副作用，包括高燒、痙攣，甚至死亡。在美國，那些副作用成為反疫苗運動的燃料，家長出面控訴疫苗廠「殺害孩子」。1980 年代，家長勝訴，疫苗廠被迫研發製作疫苗的新方法。1990 年代，新型疫苗終於上市。

這個發展造成的後果，直到兩千年左右才變得明朗。一方面，大藥廠對於研發疫苗，興趣開始降低。另一方面，百日咳似乎捲土重來，再度成為公共健康的威脅。而專家已經有扎實的人體與動物實驗的證據，證明新型百日咳疫苗保護力不夠，比不上傳統疫苗。

百日咳傳統疫苗與新型疫苗的關鍵差異在於：傳統疫苗以完整的細菌製作；新型疫苗只用了純化的細菌抗原。專家逐漸覺悟，過去對百日咳疫苗在身體內的作用了解不夠，而研究揭露的謎團比答案還多。

例如，新疫苗在人體內引起的免疫反應比較強，傳統疫苗引起的比較弱，可是新疫苗的保護力會在 5 年內逐漸消退。在百日咳流行期間，過去接受過一次傳統疫苗注射的人，感染百日咳的風險比較低，只有嬰兒期注射過新疫苗的人的一半。過去認為，傳統疫苗的副作用，是百日咳菌細胞膜上的內毒素引起的。現在學者發現：百日咳菌內毒素可以引發強大的免疫反應，對付所有的格蘭氏陰性細菌（例如大腸菌、醫院內感染常見的綠膿桿菌、梅毒、結核菌），而不只是百日咳菌。

此外，新證據顯示：傳統疫苗造成的副作用之一—腦病變—可能有複雜的原因，疫苗不是直接肇因。

不過，更嚴肅的問題可能是：我們該如何面對自己的「無知」？

圖片來源：種子發

百日咳的長期影響

過去兩個世紀，人類壽命不斷增加是全球的趨勢，只是在歐美國家中最早出現而已。至於這個趨勢的因果機制，仍有許多不清楚的地方。有些學者相信，新生兒來到世間後頭一年，感染疾病的「考驗」會產生長遠的影響。一方面，疾病扮演篩選機制，使天賦異稟的人存活下來。另一方面，疾病可能在身體裡留下「傷疤」，倖存者日後的健康狀況比一般人差。

瑞典隆德大學卡蘭卡（Luciana Quaranta）今年 6 月完成的博士論文，具體分析了 3 種嬰兒疾病的長期影響：百日咳、猩紅熱、痲疹。她利用的是瑞典南部 5 個郊區教區的人口資料，時間涵蓋一個半世紀（1813 ～ 1968 年），居民的平均壽命從 38 歲上升到 80 歲。卡蘭卡發現：百日咳流行期間出生的人，成年後死於呼吸道疾病、心血管疾病的風險較高，而且與性別、原生家庭的社經地位無關。她推測：百日咳病原在呼吸道造成的生理「傷疤」，提升了健康的風險。

榜樣的重要

藍山雀（*Cyanistes caeruleus*）是歐洲常見的鳥，牠們的本領很早就引起學者注意。早在 1921 年，英國人便發現藍山雀會偷襲一早送到家門口的牛奶：以喙嘴刺穿玻璃瓶的紙瓶蓋飲用牛奶。

這種行為散播得很快，到了 1947 年，英國各地都可觀察到牠們的傑作。可是關於這一行為的發生機制，學者仍然沒有達成共識。有人認為英國各地的藍山雀族群分別發明了盜取牛奶的本領，然後那一技倆在自己的族群中透過學習機制散播。然而，以另一種山雀（*Poecile atricapillus*）做的實驗，卻令人懷疑山雀的學習能力非常貧乏。

藍山雀（Maximilian Dorsch 攝影）

最近，英國牛津大學的一個研究團隊捕捉了野生藍山雀做實驗，發現學習的確是新奇取食技術的散布機制。實驗組的鳥兒都能看見經過訓練的「榜樣」表演新奇的取食技倆，牠們有一半學會了那一技倆；而缺乏榜樣的 32 隻鳥，沒有一隻發明取食的技術。不過，個體的個別因素也決定了學習的成敗。例如社會地位較高的雄性，最不可能學習新奇的行為，而年輕雌性最能受益於學習機會。

突變基因的影響

5 月 14 日，美國《紐約時報》刊出知名影星安潔莉娜裘莉（Angelina Jolie）的文章〈我的醫療選擇〉，立即引起廣泛的注意。安潔莉娜現年 38 歲，公開宣布自己已動過乳房切除手術。因為她的基因組裡有一個乳癌基因 BRCA1，罹患乳癌的風險是 87%，而她的母親與卵巢癌纏鬥了 10 年，於 56 歲過世。

問題在於：沒人知道那個所謂的乳癌基因是如何導致乳癌的。而且，乳癌，或者說癌症，是複雜的疾病，需要累積許多突變基因才會造成組織癌化，也就是惡性腫瘤。因此安潔莉娜的決定引起了兩極的評論。

關於突變基因的作用，最好的例子都只涉及一個基因。例如血紅素是身體不可或缺的蛋白質；要是製造血紅素的基因有缺陷，生產出有缺陷的血紅素，會導致嚴重的後果：貧血、血栓。然而，基因組裡大部分基因都與其他基因有複雜的互動。一個基因發生突變後，造成的影響可能並不顯而易見，也很難分析。科學家早就發現同一個突變基因，在不同人體內可能產生不同的影響。因此，安潔莉娜有一個乳癌基因，並不等於她一定會罹患乳癌。這是常識。

最近美國密西根州立大學動物學研究生查利（Sudarshan Chari）以果蠅作研究，發現一個突變基因的影響，有 75%是基因組背景造成的。每個個體的基因組都不一樣，因此同一個「致癌基因」在不同人體內導致的病變不同，甚至同一個療法產生的療效不同，都是可以預期的結果。

人類懷孕期

圖片來源：種子發

在歌頌母親的文字中，說起母親的勞績，必然有「十月懷胎」這一樁。具體地說，是 280 天。至於為什麼 10 個月只有 280 天，就沒人追究了。可是產科醫師很早就發現，只有 4%孕婦在預估的產期那天生下寶寶；只有 7 成孕婦在預產期 10 天內生產。懷胎期有那麼大的個別差異，可能的理由有二，一來難以推估受孕日；二來每個個體都有獨特的生理個性，各有各的發育步調。

美國環境健康科學院（NIEHS）的團隊為了找出人類懷胎期的變異範圍，最近完成了一個研究。首先，他們追蹤 125 位婦女尿液荷爾蒙的變化，以判斷排卵日。由於受孕發生於排卵之後 24 小時內，這個方法可以準確判定受孕日。結果，從受孕日到生產日，最短 247 天，最長 284 天，中位數是 268 天。與其他哺乳類相比，這個變異範圍並不算離譜。

你所不知道的明礬

明礬的化學式是 $KAl(SO_4)_2$，它有許多名字，如鉀鋁礬、鋁明礬、鉀礬、白礬、生礬。我們小學時就知道：明礬可以淨化水質。其實明礬的用途很多，在化妝品中當除臭劑；身體出現小傷口，可用以止血。可是幾乎沒有人知道明礬與我們關係最密切的用途：疫苗佐劑。

注射疫苗的目的，是動員身體的免疫系統，為對付特定病原做準備。研發人員早就發現：有些疫苗必須加入一些物質，才能有效刺激免疫系統。1920 年代，英國免疫學家葛藍尼（Alexander Glenny）無意中發現明礬是良好的疫苗佐劑。

葛藍尼的團隊當時正在研發白喉疫苗。研究人員提煉出白喉菌分泌的蛋白質毒素，再把那個蛋白質毒素注射到天竺鼠體內，刺激天竺鼠生產抗體。研究人員想找一種化學物質，防止抗原分子溶解。因為研究人員相信，使抗原分子維持原有的蛋白質構形，才能有效刺激免疫系統產生抗體。1926 年，研究人員發現了明礬。不久之後，人類疫苗中就開始添加明礬。現在抗 A 型肝炎疫苗、人類乳突病毒都有佐劑；白喉、破傷風、百日咳疫苗更是需要佐劑。

在美國，常用疫苗中只有痲疹疫苗、腮腺炎疫苗、流感疫苗不含佐劑；所有食品藥物管理局（FDA）批准的含佐劑疫苗，都有明礬。

明礬做為疫苗佐劑，超過 80 年，功效穩定，最大的優點是：它能刺激免疫系統，但是不會過度刺激，造成劇烈而危險的反應。

至於明礬究竟如何發揮作用，科學界一直沒有確定的答案。一開始，葛藍尼認為明礬在注射疫苗的部位，扮演的角色是控制抗原的釋放。由於疫苗中含有明礬，因此抗原分子會分批釋放到血液中，持續不斷地刺激免疫系統。直到去年，才有實驗證據證明：這個理論是錯的。新的實驗證據顯示：明礬的作用涉及免疫系統中的特定免疫細胞，例如突觸細胞，並與抗體生產機制有關。現在已經有好幾條線索，分別由幾個研究團隊進一步追蹤。

顯然，明礬的作用是個複雜現象，不會有簡單的答案。另一方面，對抗瘧疾、結核病之類的疾病，需要一類特殊的免疫細胞（T 細胞），因此明礬一點用都沒有。全世界的疫苗研發團隊都希望開發更有用的佐劑，了解明礬的作用可能是最穩健的起點。找出佐劑的運作原理，才可能有計劃地開發新的佐劑，甚至提升明礬這種傳統佐劑的功用。

目前看來，明礬的醫學用途遭到取代的可能性微乎其微。過去一個世紀的臨床醫學史，最大的教訓大概就是：可靠的新藥並不多。

（參考資料：Lesile, M. (2013) Solution to Vaccine Mystery Starts to Crystallize, *Science*, 341, 26-27）

王道還
中央研究院歷史語言研究所人類學組