

群體健康的守護者—— 疫苗

近來爆發了新流感疫情，再度看到滿街戴著口罩的人，甚至行政人員在工作地點也神經質地在辦公室門口拿著溫度計測量來客體溫，這是人們面對未知和不確定災難時的正常反應。

■ 許修誌

疫苗接種的起源

使用疫苗預防傳染疾病的發展歷史，可以回溯到千年以前的中國和印度。當時並沒有所謂疫苗的觀念，使用的抗原是把人體上轉移感染或結痂刮下來的感染病原體，經過乾燥處理後得到的減毒病原體，以針或納入鼻的方式接種到人體，使產生免疫反應以保護人體免受天花病毒的感染，有人稱它是痘苗接種法。

當時並沒有近代科學如微生物學或免疫學的背景，但這種方法卻沿用千年之久，直到金納（Jenner）發現接種牛痘的方法。時至今日，沒有人知道當時這個預防傳染病的方法是如何發現和發明的，只能留待歷史學者去探究。

近代疫苗的發現和發展

18世紀末，英國的金納博士經由實際觀察，發現擠牛奶的少女感染了牛痘，在輕微的發病後，可以避免天花的感染，當時並不知道天花是由病毒引起的。

經過實際的觀察並和擠牛奶的少女交談後，金納博士得到幾個心得：其一，他觀察到牛隻也會產生類似天花的牛痘，這些牛痘會經由擠牛奶的過程傳染給少女，然而這些少女只會輕微地發病，不會像天花一樣嚴重危及生命；其二，在天花流行時，這些少女並沒有天花感染的症狀。因此他提出一個大膽的假設：輕微的牛痘感染可以讓擠牛奶少女獲得對天花的免疫力。因為這個深刻的觀察，使得沿用千年之久的痘苗接種法不再像謎霧般難解。

直到今天，使用非人類的動物或組織培養病原體的方法，依舊大量應用在減毒疫苗的製造上，並且有效地預防了多種傳染疾病。



科學家發現微生物是引起傳染病的原因（圖片來源：種子發）

金納博士接著就是想辦法驗證。由於牛痘在少女身上並沒有引起嚴重的疾病，因此他假設在其他人身上可能也不至於引起重症，若把牛痘接種到正常人身上，應可驗證是否真能預防天花的感染。這在今天幾乎是不可能的事，因為人體實驗必須經過嚴格的審核。

雖然人們難以接受人牛關聯的科學實驗，使他受到非常多的阻擾，但他仍堅持實驗的執行，終於發現是牛痘病毒所引起的交叉保護作用預防了天花病毒的感染。這使得不知所以然，也不知發明人是誰的

痘苗接種法得以合理使用，並導致了免疫學的發展。

到了 19 世紀，歐洲大陸科學家發現了微生物是引起傳染病的原因，科霍（Koch）建立了確定微生物引起傳染病的實驗模式。巴斯德（Pasteur）等人除了建立微生物和人類生活與疾病的關係外，更進一步發明了以化學方式減低微生物毒性並製作成疫苗的方法。直到今天，使用非人類的動物或組織培養病原體的方法，依舊大量應用在減毒疫苗的製造上，並且有效地預防了多種傳染疾病。

目前使用的疫苗種類與應用（摘錄自世界衛生組織）

疫苗種類名稱	預防的傳染病	備註
DTP	白喉、破傷風、百日咳	混合疫苗
HBV vaccines	B 型肝炎	蛋白質次單位疫苗
Polio vaccine	小兒麻痺病毒	
Hib vaccine	嗜血桿菌	多醣體次單位疫苗
Pneumococcal conjugate vaccine	肺炎鏈球菌	多醣體次單位疫苗
Rotavirus vaccine	輪狀病毒	
¹ Measles vaccine	麻疹病毒	
HPV vaccine	乳突狀瘤病毒	類病毒顆粒疫苗
Japanese encephalitis vaccine	日本腦炎病毒	
Yellow fever vaccine	黃熱病病毒	
Typhoid fever vaccine	傷寒熱菌	
Cholera vaccine	霍亂菌	
Meningococcal vaccine	腦膜炎球菌	多醣體次單位疫苗
Hepatitis A vaccine	A 型肝炎病毒	
Rabies vaccine	狂犬病病毒	
¹ Mumps vaccine	腮腺炎病毒	
¹ Rubella vaccine	德國麻疹病毒	
Influenza virus vaccine	流行性感冒病毒	

台灣正使用或使用過的疫苗和這表格所列部分疫苗相同，這表格參考並摘錄自聯合國世界衛生組織（WHO）網站，因為疫苗實行政策上的問題，若讀者發現有任何疫苗使用上的變動或更新，歡迎指教。

¹表格中所列部分疫苗在某些地區採用混合疫苗的注射方式，例如三合一疫苗（MMR），就是麻疹、腮腺炎和德國麻疹疫苗混合注射，其他有五合一疫苗等多種混合型疫苗，各界看法不同，有些地區並不採用某些混合疫苗。

疫苗的接種並不是治療行為，而是預防傳染疾病的發生和散播。

同樣的情況，以化學方式製造去活化疫苗的方法一樣在使用。到了 21 世紀的今天，大部分的疫苗依舊使用上述兩種方法，即使有部分的全病原體或毒素疫苗正在或考慮使用基因工程方法減低或去除疫苗的毒性，一樣離不開減低或去除病原體毒性的觀念。

傳染疾病治療上的極限

一般病理學上探討引起疾病的原因時，經常把不同型的疾病分成幾類。其中傳染疾病這類通常由不同類型的病毒或微生物所引起，像天花或流行性感冒就是病毒引起的，又如肺結核是由細菌造成的慢性傳染病，瘧疾則是原生類寄生蟲引起的疾病。

當傳染疾病發生時，醫師的處理方法通常是針對每一個已發病的病人進行治療行為。但在治療發生效力前，病原體可能已經傳染給群體中其他的個體，並已造成傳染疾病的流行。因此治癒每一個到醫院就醫的個體，並不代表已有效控制或遏止傳染病在群體中的散播，這是治療行為在控制傳染疾病上的局限。

疫苗的接種並不是治療行為，而是預防傳染疾病的發生和散播。想像一下，一個接受預防接種的個體，即使接觸到已感染傳染病的病人，因為病原體無法在他身上複製，當然不會把疾病從他身上散播出去，這代表著預防接種的對象並不是個體而是群體。

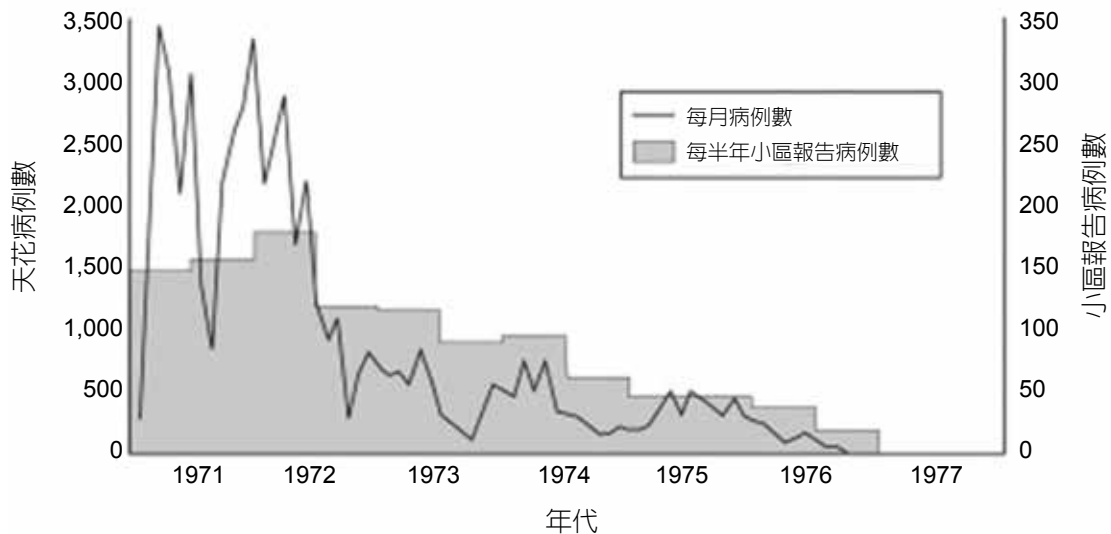
疫苗的貢獻

從 18 世紀末到 21 世紀的今天，疫苗的推廣和使用已大幅提升了民眾抵抗傳染疾病的能力，更大幅改善了公共衛生的環境。回想在 20 世紀以前，當天花病毒流行時，有多少家庭圍繞在家人墳墓旁哀悼難過，忘了我們是在守護者的翼護下而不自知。

想當年國內受到新型流感 (H1N1 / 2009) 或 SARS 那樣突發又非穩定性季節流行的傳染病襲擊時，街上空無一人，恐怖的氣氛也隨著各種謠言散布。因為在沒有疫苗或必須試驗新疫苗時，無論這些突發襲擊是自然發生或人為造成的，即使其嚴重性比不上天花或 1918 年的全球性流行感冒，也沒有人可以百分之百保證能有效圍堵病原體的散播。因此在享受守護者防護下的安逸生活時，更應未雨綢繆，免得溼透狼狽。

使用中疫苗的發展與成效

目前使用中的疫苗可以分成幾大類，其中一類是沿用痘苗接種法和金納博士接種牛痘的觀念，如麻疹、腮腺炎和德國麻疹疫苗，把活的病原體培養在動物組織或細胞裡，行繼代培養以減低病原體的毒性，如此製備出的疫苗稱作活體減毒疫苗。第二類疫苗則是仿效巴斯德等人發明的化學去毒法，利用化學的方法殺死病原體，去除病原體的毒力，這類疫苗稱作去活化疫苗，如白喉、破傷風、百日咳等。2009 年的新流感疫苗也有一部分是使用化學去毒



1971 到 1977 年聯合國世界衛生組織在非洲衣索比亞地區的天花撲滅計畫成果（圖片來源：Vaccine 2011 Dec 30; 29 Suppl 4: D30, doi: 10.1016/j.Vaccine.2011.10.001）

法的觀念製造的。上述兩類是最普遍使用的疫苗。

直到最近，有一類使用病原體一部分結構為成分的次單位疫苗已開始使用。這類疫苗由病原體的外部結構成分所組成，成分是蛋白質或多醣體，如 B 型肝炎疫苗就是 B 型肝炎病毒的表面抗原。另外像肺炎球菌疫苗或嗜血桿菌疫苗，其疫苗成分則是莢膜的多醣體。

次單位疫苗通常和佐劑一起混合後進行預防注射，所使用的已不是完整的病原體，而是用分子生物學或化學方法製造或純化病原體的部分結構。這類疫苗最大的優點是不具感染性，也沒有全病原體的副作用，但是並不一定適用於所有的病原體，目前只有一部分次單位疫苗可供使用。即使已有成效的 B 型肝炎疫苗，也發現有一些小缺點，例如在某些個體上並不能有效刺激免疫反應。但是瑕不掩瑜，台灣已因為推廣這型疫苗的預防注射，使得後人可免受 B 型肝炎和有關疾病之苦。

新型疫苗

最後要介紹的這一大類已經使用的疫苗，是最近發展出的新一代疫苗，這型疫苗是次單位疫苗的延伸，乳突狀瘤病毒疫苗就屬於這一型。與其他次單位疫苗類似之處，是可以用分子生物學的方法製造，不同的則是這些疫苗形成規則的顆粒狀結構。這型 HPV 疫苗不僅在臨床試驗上有效，並且申請專利後已實際使用於一般大眾。難能可貴的是，臨床上對已患病的患者同樣有不錯的療效，因此同時可以應用到免疫治療。

這型疫苗的最大優點是不具感染性，同時不含病原體的核酸分子（DNA 或 RNA），可以避免這部分結構引起的病理反應。由這類疫苗的結構，能夠清楚地看到蛋白質形成固定的大小、規則且穩定的構造。這類疫苗同時具備奈米等級的尺寸，可以進行奈米層次的設計和操作，這在疫苗的製造純化上是另一項優點。

亟待開發疫苗的傳染疾病

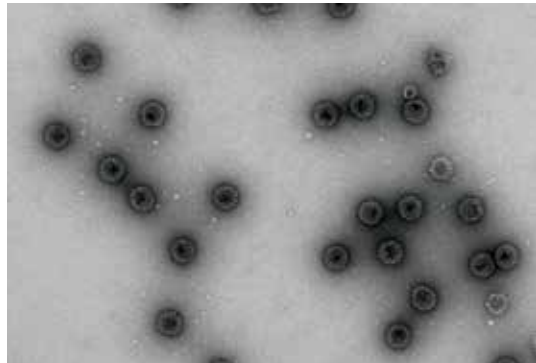
除了前述列舉可以使用疫苗預防的傳染疾病外，另有幾種重要的傳染疾病，急需發展有效的疫苗予以預防。這幾類疾病除了難以發展疫苗外，在各地散播的狀況也非常嚴重。以下是世界衛生組織最近統計的傳染病流行近況，這些訊息隨時更新，有興趣的讀者可以到世界衛生組織網站查詢，當中有幾種傳染病也特別在台灣流行，值得密切注意。

依據世界衛生組織的統計，過去幾十年來愛滋病毒已直接或間接奪去全球超過 2,500 萬條的人命，到 2011 年為止，無論已開發或開發中的國家，已有約 3,400 萬人感染愛滋病毒。對開發中國家具有威脅性的另一傳染病是瘧原蟲造成的瘧疾，到 2010 年為止，全球大約有兩億一千九百萬人感染瘧疾，調查非洲地區的兒童感染死亡人數約為四十九到八十幾萬人。

另一嚴重的細菌感染疾病，是由結核分枝桿菌造成的肺結核，到 2011 年止，已引起 8,700 萬人發病，1,400 萬人死亡。台灣地區也有結核病的困擾，同時又和中國大陸有頻繁的往來，更應密切注意。

最後要介紹的是流感病毒引起的流行性感冒，每年造成全球 300 到 500 萬人的嚴重病例，25 萬到 50 萬人的死亡。和其他呼吸道的感染疾病一樣，它可以飛沫傳染，因此必須嚴格追蹤控制。特別是人畜間傳染的突變型流感，像 H5N1 這類的禽流感病毒，每年在不同地區造成死亡病例，我們所居住的台灣鄰近中國大陸，更應提高警覺。

下面介紹的兩類病毒，除了在世界各地產生傳染疾病外，在台灣也造成嚴重的問題。登革熱病毒是一種經由蚊蟲傳染的



使用穿透式電子顯微鏡鑑定的類病毒顆粒疫苗（圖片來源：Proceeding National Academy Sciences of the United States of America 1992, 89, 12182，由任職美國國家癌症研究院的 John T. Schiller 博士提供）

病毒感染疾病，因為不同基因型病毒的感染，嚴重時可以造成出血性的登革熱。登革熱病毒已造成全球每年 5 千萬到 1 億人的感染，在台灣南部地區經常可以發現傳染病例，目前並無可用的疫苗，但有數種正在開發中，有興趣的讀者可至世界衛生組織的網站查閱。

另一類在台灣盛行的嚴重傳染病是 C 型肝炎病毒，這型病毒經常造成和 C 型肝炎有關的肝病，如慢性肝炎、肝硬化、肝癌等。C 型肝炎病毒並非台灣專屬的傳染疾病，全球大約有 1 億 5 千萬的感染人數。因為感染 C 型肝炎病毒會引起慢性肝炎疾病，每年約有 35 萬的死亡病例。現在只有 B 型肝炎疫苗可供使用，並沒有 C 型肝炎疫苗，和登革熱病毒疫苗一樣，正在研發中，以上資料由世界衛生組織網站提供，有興趣讀者可以查閱，若有可供疫苗使用的消息或有任何病例數字上的錯誤歡迎讀者指正。

發展疫苗的困境和瓶頸

目前有些傳染疾病仍無法使用疫苗控制，原因可能是尚未發展出有效的疫苗或是難以使用疫苗控制，以下介紹的就是這

目前有些傳染疾病仍無法使用疫苗控制，原因可能是尚未發展出有效的疫苗或是難以使用疫苗控制。

類疫苗發展的困境，其中最有名的是愛滋病毒。愛滋病毒是一種反轉錄病毒，因為具有非常高的液遞傳染特性，且遺傳物質可以隱藏在感染細胞內造成長期潛伏的感染。此外，免疫系統也難以完全去除病毒，更嚴重的是病毒本身可以感染免疫細胞造成免疫系統的崩潰，進一步引起其他微生物的感染。

到目前為止，即使最新的臨床試驗提供了一點保護性免疫反應的線索，但所有傳統或新型的疫苗仍無法刺激有效的免疫保護作用，只能大量使用抗反轉錄病毒藥物以控制病人的病情，有興趣的讀者可以密切注意這方面的發展。

另一個例子是瘧疾原蟲造成的瘧疾。寄生蟲疾病感染的最大特色，是複雜的生活史和多種變化的形態，經常在流行病學的防治或免疫系統的預防上造成困擾。瘧原蟲的散播包含了以蚊蟲為中間宿主的一段生活史，表面抗原經常改變，這些特質是疫苗發展的難處，曾經有多次疫苗的臨床實驗是以失敗收場。可賀的是最近在特定地區的幾次臨床實驗，具備了百分之五十的保護效力，稍露曙光。台灣雖早已不是瘧疾疫區，仍應注意這方面的進展。

在過去一段很長的時間，肺結核桿菌通常可以用卡介苗預防控制，但是這些年來，人們發現卡介苗只在特定地區才有保護效力，且只能預防一部分的結核病症。另因為愛滋病的盛行，使得這類傳染疾病

的預防雪上加霜，因為和其他病菌一樣經常發展出對抗生素的抗藥性。台灣地區一直有結核病的問題，鄰近國家又多是疫區，預防上確實需要注意。這型傳染病菌能形成長期的潛伏感染，等病人免疫功能下降時伺機出現，造成嚴重的病症。

C 型肝炎病毒是一種 RNA 病毒，和 B 型肝炎病毒在病毒分類學上並不屬同一類，這類病毒經由體液或血液傳染。過去 B 型肝炎病毒因為不能進行活體外培養，曾經造成病毒學研究和疫苗研發上的瓶頸，所幸最終發展出效果不錯的次單位疫苗。C 型肝炎病毒也有很長一段時間，不知病毒的結構和複製機制，一直到最近，才有科學家突破發展出活體外培養病毒的方法。

目前並無疫苗可以預防 C 型肝炎，一般採用的抗病毒藥物和干擾素配合治療，有一定的療效，但是對特定類型的 C 肝病毒療效仍不佳。和其他病毒一樣，不同基因型經常造成各種治療和預防上的困擾。

最後要談的是流行性感感冒疫苗的發展。流行性感感冒是一種呼吸道傳染，可以使用傳統疫苗方法預防，也就是金納博士或巴斯德發展的活體減毒疫苗或去活化疫苗的方法。問題是這型病毒和愛滋病毒一樣有非常高的突變率，每隔一段時間就必須更換使用的病毒疫苗株。尤其是引起呼吸道感染的病毒傳染病不僅是流行性感感冒病毒，事實上，有幾類的呼吸道感染病毒目前都沒有疫苗可以預防，因此發展上非常不容

易。更令人擔心的是，這類病毒和流行性感
冒病毒一樣傳染迅速，也不分國界。

回歸理性

雖然已事過境遷，但記憶猶新。十餘年前筆者和家人兩次從倫敦搭機返台，第一次正逢 SARS 流行，只看到機場出關口排滿了戴口罩和拿體溫計的海關人員，旅客人人表情凝重嚴肅，捷運站搭車的人也寥寥無幾。第二次返國時，雖然沒有爆發流行疫情，但是 SARS 的陰影未散，海關人員一樣手拿體溫計。

近年，又爆發了新流感疫情，再度看到滿街戴著口罩的人群，甚至工作地點的行政人員也神經質地在辦公室門口拿著溫度計測量來客體溫。這是人們面對未知和不確定災難的正常反應，雖然在專家眼裡看來有些不恰當。

近來美國有些家長因為對已經過長久驗證有效疫苗的安全性存疑，而未讓兒童接種。未料 2010 年在美國加州地區就爆發了百日咳疫情，造成至少 10 名兒童死亡。2011 年上半年，美國疾病防制中心也接到至少 21 例麻疹病毒感染的通報，這是發生在西方先進國家的實際案例。這些爆發的傳染疾病並非是沒有安全疫苗可以預防的新興傳染病，各位可以想像，若是沒有疫苗預防注射會產生怎樣的危險。

有少數科學家認為已使用過或正在使用中疫苗的成功例子，像牛痘或小兒麻痺病毒疫苗，只是幸運的例子。但金納博士並沒有依靠運氣做事，他從實際生活的觀察裡發現了牛痘預防天花傳染病的證明，



流行性感
冒是一種呼吸道傳染病（圖片來源：種子發）

而且不只一例，這是敏銳的科學觀察。更甚有之，除了智慧的判斷外，要驗證這些想法更需要勇氣。今日人們面對的已不是天花或小兒麻痺病毒的疾病，而是各種千變萬化的病毒和細菌。

歷經了無數新開發疫苗預防新型傳染疾病的挫敗後，再回顧金納博士的成功故事，我們更應靜下心來思考這些累積的科學數據和失敗試驗背後代表了什麼樣的意義。

許修誌

中央研究院基因體研究中心
