

認識「疫苗」

蔡慧婷，黃文鴻

國立陽明大學 衛生福利研究所

ccsuny@kimo.com.tw，huang@ym.edu.tw

人類試圖以接種疫苗來抵禦疾病的歷史可追溯至西元七世紀時的記載，一些印度佛教徒以喝毒蛇液的方式，期能達到免疫效果。在中國的文獻裡，也記載著十七世紀時，將乳牛身上的跳蚤磨成粉狀，再製成藥丸狀，可用以預防天花，此舉可能是在口服疫苗方面最早的嘗試。儘管有這些記載，目前仍視十八世紀英國科學家勤納(Edward Jenner)所進行的牛痘接種研究，為人類採用有計畫、有步驟的接種方法來控制感染性疾病的開始。此後約一百年，法國科學家巴斯德(Louis Pasteur)將病原菌毒性減弱製成抗狂犬病、炭疽病的減毒疫苗，並將疫苗的製造規格標準化，為疫苗的發展跨出另一大步。二十世紀初，由於艾立區(Paul Ehrlich)等學者提出分子層次的免疫反應理論，包括細胞免疫、受體理論及主動免疫與被動免疫的不同，建立了疫苗學的基本理論架構，這時期，新的疫苗種類，包括我們所熟知的傷寒、霍亂、鼠疫等死菌疫苗，及白喉、破傷風等類毒素疫苗相繼問世。1949年起，由於科技上能使病毒漸次穩定地進行細胞培養、繁殖，而開啟了疫苗發展的黃金時代。在活體外培養本只感染人類的病毒種類，是一種相對於過去而言，較容易且安全的方法，因此疫苗發展一日千里，影響至今還在擴大。這時期以降，出現各種疫苗，包括大家耳熟能詳的小兒麻痺疫苗、日本腦炎疫苗、MMR(即麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗)，及新興的基因工程疫苗，如B型肝炎疫苗等。

疫苗究竟透過什麼樣的作用方式，來達到抵抗外來病原體的目的呢？在了解疫苗的作用機制之前，必須先從人體內的免疫反應開始談起。人體的免疫反應可分為對抗原不具專一性的先天性免疫(Innate Immunity)與具有抗原專一性的後天性免疫(Acquired Immunity)兩種，其中疫苗作用的發揮是仰賴人體後天性的免疫反應，後天性免疫反應又可分為「抗體免疫」與「細胞免疫」兩種。「抗體免疫」發生在當體內受到病毒或細菌等外來者入侵時，入侵者表面的一些蛋白質在經身體的一些抗原呈現細胞(Antigen presenting cells)，如巨噬細胞等的處理，將入侵者吞噬並將其蛋白表現在巨噬細胞表面，以期在刺激輔助性T細胞後，繼而活化B淋巴細胞產生抗體，達到中和病毒的效果。「細胞免疫」則發生在病毒感染細胞後，會在細胞內合成其所需蛋白質，而這些被製造出來的病毒蛋白亦可表現在受感染的細胞表面，變成身體另一個淋巴細胞——毒殺性T細胞活化後，欲消滅之標的細胞。傳統的死菌疫苗包括注射型小兒麻痺疫苗、A型肝炎疫苗等，多只能引發「抗體免疫」反應，而目前新發展的「基因疫苗」可引起「細胞免疫」反應，達到較好的預防接種效果。

疫苗的種類很多，包括減毒疫苗、死菌疫苗、純化的蛋白質或是多醣的疫苗及基因工程疫苗。其原理都是將一種無害且能產生免疫效果的物質打入身體，此物質具

有和致病原相同的抗原決定因子，能引起身體對些外來者產生免疫反應，而產生對抗此病原體之能力。十八、十九世紀的疫苗多是「減毒疫苗」、及「死菌疫苗」。「減毒疫苗」包括卡介苗、口服沙賓疫苗、MMR 等，此類疫苗在毒性上已經過處理，能夠在接種者體內複製，具有效力較持久，所需疫苗劑量較小的優點，且較能誘發出免疫反應而得到施打疫苗後產生的保護作用。第二類為「死菌疫苗」，包括注射用的沙克疫苗、A 型肝炎疫苗、流感疫苗等，經加溫過程，將病菌殺死，由於此種病菌已無法在接種者體內複製，因此疫苗過度活化而致病的風險很低，較安全且技術上較容易採行。

即使如此，迄今尚有許多嚴重或可能致命的疾病，如瘧疾、AIDS、C 型肝炎等，由於效果不好，或是因為風險性太高，無法以過去所認知到的疫苗製法來得到所需疫苗。1981 年時，美國人希萊曼(Hilleman) 在慢性 B 型肝炎帶原者身上發現到 B 型肝炎表面抗原(Hepatitis B surface antigen, HbsAg) 並不具有感染性、能產生免疫性而具有保護的作用，於是便致力於純化慢性帶原者血中的 B 肝表面抗原蛋白，成功的取得這項由血清所純化出的疫苗。然而雖然這疫苗安全並且有效，但由於 AIDS 開始流行，民眾與醫師對於血液製劑有所疑慮，再加上此抗原所依賴的血清來源有限，且製程、品管期間過長，使第一代 B 型肝炎疫苗的發展遇到相當的阻礙。直到 1980 年代基因工程技術的發展，才有利用將抗原殖入酵母菌所製造的基因工程 B 型肝炎疫苗問世。

從傳統的疫苗產製方式，到利用基因工程技術製造疫苗，未來的趨勢則朝向基因疫苗。「**基因疫苗**」與傳統的疫苗在構造上有很大的差別。其主要的重點在於藉由基因工程的方式，以「質體¹」為載體，將部分致病原的基因殖入身體內。藉由所殖入的基因，刺激細胞合成部分病原體的抗原，而引起細胞免疫的反應，達到免疫的效果。同時也將病原基因序列中，控管增殖而致病的基因剔除，由於不具傳染能力，將有助於減少因疫苗而感染的風險。注射時，直接將基因打至近皮下的肌肉細胞中，由於已將抗原基因送到細胞內，因此可以處理已滲透至細胞內的病毒感染，相較於過去主要以激發抗體來中和毒性的方式，基因疫苗的作用層次更深入。此外，由於比傳統的疫苗儲存上更方便，而且具有可快速大量生產、同時攜帶多種疾病基因的可能性，再加上製造上具有依個人基因情況「量身訂做」的機會，使得「基因疫苗」相當具有發展潛力。

「疫苗」在「公共衛生」上扮演極為重要的角色。由過去的天花、小兒麻痺、肺結核至今日尚束手無策的 AIDS、伊波拉病毒等，人類一直深受傳染病的威脅。疫苗的發明讓人類在與微生物的戰爭中，有機會對可能造成死亡或重大傷疾的疾病採取事先防範措施。疫苗不但可以保護接種者，同時也因為能夠降低病原體的傳播，減少社會上發生流行的機會，達到保護他人的結果。如果一個團體能夠達到 95% 左右的接種率，那麼這個團體將因為達到「集體免疫」的效果，而使得此病原體無法在此團體

¹ 「質體」--一段由細菌體內取出不具感染力的雙股 DNA。

中散播。

目前台灣常規的接種疫苗，包括：卡介苗、B型肝炎疫苗、三合一疫苗（白喉、百日咳、破傷風）、MMR（麻疹、德國麻疹、腮腺炎）、日本腦炎疫苗等傳統疫苗，較新興的疫苗則包括：改良過的非細胞性百日咳疫苗、A型肝炎疫苗、b型流行性感胃嗜血桿菌疫苗、水痘疫苗及流行感冒疫苗等。在生物科技昌明的二十一世紀，人類由傳統尋找病原體將其減毒、滅菌等打入身體的方式，轉變為致力從基因上尋找治療方式，是否真能在這一生技時代，為瘧疾、AIDS、C型肝炎等傳統疫苗製法無法克服的疾病，找到預防的疫苗，及是否能夠擴大基因疫苗的防治對象，跟上人類疾病型態的轉型，對「惡性腫瘤」、「自體免疫反應所衍生的排斥現象」及「老人癡呆症」等非傳染性疾病出現可供防治的疫苗，將是未來值得觀察的重點。

相關書籍：

Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein. Vaccines 3rd , Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1995; 1-40.

Joseph E.Ciardi, Jerry R.McGhee, Jerry M.Keith. Genetically engineered vaccines, New York, Plenum Press, 1991; 143-299.

Paul F.Basch. Vaccines and world health, New York, Oxford University Press, 1994; 28-200

相關網站：

<http://www.cdc.gov/>

<http://www.sciam.com/>

<http://www.whale.to/vaccines/smallpox.html>

<http://www.vaccines.com/>

<http://www.orc.ru/~yur77/toward.htm>

<http://www.iavi.org/>

<http://www.gval.com/>

<http://www.909shot.com/>

<http://www.cnn.com/>