

# 登革熱疫苗最新的進展

蕭孟芳 / 國立陽明大學醫學院熱帶醫學退休教授



## 前言

登革熱是全球最重要的熱帶感染症，2019年世界衛生組織宣佈登革熱是威脅人類健康的全球十大公共衛生議題之一。登革熱是經由埃及斑蚊或白線斑蚊傳播黃質病毒科四型登革病毒，流行於129個國家，每年高達4億人感染登革熱，其中約有1億人是有症狀的感染。全球約有一半的人口(40億)生活在登革熱疫區，亞洲地區佔7成。從1990年至2019年的30年期間，登革熱病例數增加85%。隨著病媒蚊的擴散，預估到2080年，全球約有60%的人口暴露在感染登革的風險中。

目前登革熱之防治主要包括病媒蚊控制及病例診斷治療。新的病媒蚊生物防治策略包括在野外釋放基因轉殖蚊(Oxitec)或以沃爾巴克氏細菌(Wolbachia)感染的埃及斑蚊，可降低病媒蚊雌蚊的族群，防止爆發流行。但環保議題及氣候變化均可影響此種生物防治的不確定性。

因缺乏有效的抗登革病毒藥物療法，登革熱之治療是採支持療法。個體如果感染兩次不同血清型登革熱的間隔超過18個月，會有高風險變成重症登革熱(出血性登革熱及登革熱休克症候群)。雖然良好的臨床照護可使重症登革熱的死亡率從20%降至1%以下，但在醫療資源貧乏的登革熱疫區，高罹病率及死亡率已是威脅公共衛生的嚴重問題。

長期以來，科學家寄望研發安全有效的登革熱疫苗，作為防治登革熱的利器。登革熱疫苗的研發可追溯到上個世紀1920年代，但受制於對登革熱致病機制缺乏了解及疫苗免疫力必須能對抗四型登革病毒等困難而難以突破。

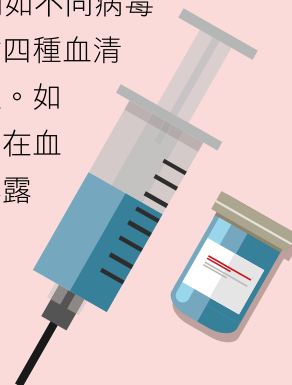
## 登革熱疫苗設計的考量

目前研發中的登革熱疫苗有五種類別，包括減毒活疫苗、滅活疫苗、重組次單元疫苗、病毒載體疫苗及DNA疫苗。其中以減毒活疫苗最為先進，在臨床試驗與實際應用上已經有廣泛的評估。

登革病毒的基因體是單股正鏈核糖核酸（single strand positive-sense RNA），可以編碼3種結構蛋白（衣殼蛋白、膜蛋白及封套蛋白）及7種非結構蛋白（non-structural proteins簡稱NS）。體液免疫反應產生抗體的抗原決定位（epitope）主要是在封套蛋白的EDIII結構域（domains），可誘發專一性中和抗體，而結構域I與III則可誘發廣效的中和抗體。膜蛋白可誘發交叉反應抗體，在疫苗設計上應該避免。由於封套蛋白在黃質病毒科（例如黃熱病、茲卡及日本腦膜炎）的相似性，先前的黃質病毒感染可能產生交叉反應抗體抗登革病毒，引發抗體依賴增強作用（antibody dependent enhancement），促進登革病毒感染宿主細胞。例如，接受黃熱病疫苗的接種者，其先前存在的抗日本腦炎病毒抗體可增強黃熱病毒血症。此外，先前存在的登革病毒抗體，端視濃度高低，可以對抗茲卡病毒或經由抗體依賴增強作用促進茲卡病毒感染。

登革熱自然感染或疫苗接種，其免疫反應隨著時間產生變化。疫苗接種後立即產生高效價的中和抗體固然表示有好的初級（一級）免疫反應，但疫苗的重要性是需要有好的CD4T細胞反應，以長期維持B細胞的記憶性產生續發（二級）免疫反應。因此，疫苗中含有T細胞的抗原決定位有助於增強疫苗的保護效力。誘發細胞免疫反應的抗原決定位主要是在非結構蛋白區，已知活化CD4T細胞及CD8T細胞的抗原決定位大部份是在NS2A/B、NS3及NS5。

四種登革熱血清型具有65-70%的核苷酸序列同一性。理想的登革疫苗是能提供有效的保護作用可以對抗四種不同的血清型而且有最少的不良反應。登革熱四價疫苗的膜蛋白及封套蛋白分別來自四種不同血清型的登革病毒。四價疫苗的配方因抗原的競爭會影響免疫保護力的平衡性，亦即面對四種不同的血清型病毒感染時，可能無法產生相同的保護作用，免疫反應會傾向免疫優勢抗原（immunodominant antigen）的刺激，造成免疫保護效力的偏差。四價疫苗內在的差異，例如不同病毒型的複製速率及免疫原性也會產生免疫反應的傾斜。因此，疫苗可能對四種血清型病毒無法產生完整的保護作用以及存在抗體依賴增強作用等潛在問題。如果接種四價疫苗者只產生部份免疫力而隨之感染其中一種血清型病毒，在血清陰性的疫苗接種者，接種此疫苗就像經歷第一次登革熱感染，若再暴露於第二次異型登革熱感染，反而可能使登革病毒感染變成重症登革熱。



## Dengvaxia疫苗

法國巴斯德賽諾菲 (Sanofi) 出廠的 Dengvaxia 疫苗是 1997 年美國聖路易斯大學 Thomas Chambers 醫師研發、當年他是該校的分生微生物學及免疫學的副教授，後來轉行到民間生藥公司 Acambis 工作，並獲授權在聖路易斯大學繼續研發疫苗預防登革熱、日本腦炎及西奈病毒。Acambis 與賽諾菲合作在亞洲、非洲及拉丁美洲展開人體臨床試驗。2008 年賽諾菲併購 Acambis，但聖路易斯大學擁有 Dengvaxia 疫苗專利。

Dengvaxia 是一種減毒的活病毒疫苗，基於臨床 3 期試驗的安全與效力報告，墨西哥於 2015 年批准授權使用，隨後超過 20 國家跟進。美國食品藥物管理局於 2019 年批准此疫苗上市，疾病管制局 (CDC) 於 2021 年建議適用於登革熱疫區曾經有過登革病毒感染的 9 至 16 歲小孩。接種時程是在第一劑後第 6 個月及第 12 個月分別追加一劑，完成疫苗接種共需三劑。

賽諾菲的登革熱疫苗 Dengvaxia 是目前唯一被美國食品藥物管理局批准上市的減毒活疫苗，此四價疫苗使用黃熱病毒 17D 株 (YF17D) 作為骨幹，其膜蛋白及封套蛋白區分別被四種血清型登革病毒的膜蛋白及封套蛋白基因取代，稱為嵌合黃熱病毒登革病毒四價疫苗 (chimeric yellow fever virus-DENV tetravalent dengue vaccine, 簡稱 CYD-TDV)。此疫苗的整體保護效力 (efficacy) 約為 60%，對登革 3 型及 4 型的疫苗效力超過 70%，但對登革 1 型及 2 型的疫苗效力約只有 40-50%。疫苗效力亦受血清陽性率基線的影響，在登革疫區，血清陽性率隨著年齡增加。雖然疫苗免疫力可持續達 4 年，但接種疫苗後 3 年，登革熱住院的風險會增高。臨床試驗顯示此四

價疫苗對登革 2 型的保護效力較差。整體疫苗效力低的原因可能是此四價疫苗配方中不含非結構蛋白成份。分析四種登革病毒血清型的保守抗原決定位，發現這些主要的抗原決定位是在非結構區。此四價疫苗無法對非結構蛋白質產生中和性抗體及誘發 CD8T 細胞免疫反應，這可以解釋何以保護力低及無法持久的原因。至於為何疫苗效力對登革 2 型較差，可能是登革 2 型的膜蛋白與封套蛋白表現低或免疫原性較差。

2016 年時，菲律賓及巴西將 Dengvaxia 疫苗列為國家登革疫苗接種計畫的一部份，但有 14 位小孩因接種疫苗死亡，此疫苗接種計畫於 2017 年叫停。此疫苗長期的安全性受到質疑，接種疫苗第 3 年的追蹤發現 2 至 5 歲小孩因登革熱住院的風險是沒有接種疫苗者的 7.25 倍，而年齡 6 歲至 11 歲小孩的風險為 0.63 倍，年齡 12 歲至 14 歲的小孩則為 0.25 倍。如果將小孩年齡層分成小於 9 歲與大於等於 9 歲兩組，因登革熱住院的風險比，在前者是 1.58，而後者則為 0.57。進一步分析發現血清陰性 9 至 16 歲的小孩接種此疫苗，其住院風險比為 1.41 至 1.51，而變成重症登革熱的風險比為 1.41 至 6.25。住院與重症風險比上升的現象開始出現在疫苗最後一劑接種的 18 個月以後。疫苗效力對登革 4 型最好，但對登革 2 型最差。

抗體依賴增強作用是登革熱感染的特異現象，亦即抗體與病毒複合體有助於病毒經由吞噬細胞 Fc 接受器進入細胞內。登革病毒感染或登革疫苗接種均可以誘發宿主產生 3 種抗體：血清型專一性中和抗體、交叉反應抗體及廣效中和抗體。一般而言，血清型專一性中和抗體優於交叉反應抗體，因為血清型專一性中

和抗體可以與血清專一性抗原結合以中和特異血清型病毒，血清型專一性中和抗體與免疫保護力有密切的正相關。相反的，交叉反應抗體不但無法將病毒中和以阻斷感染，反而促進病毒進入細胞內。廣效的中和抗體可以辨識四種血清型病毒的保守抗原決定位，能中和四種血清型病毒，但廣效中和抗體罕見。已知有一種廣效中和抗體可以標定病毒封套蛋白質，不僅可以中和四種血清型病毒，亦可中和茲卡病毒。Dangvaxia疫苗在血清陰性個體主要是誘發登革4型專一性抗體，但在血清陽性個體則誘發廣效的中和抗體並增強先前存在的血清型專一性抗體。這個結果等於是在血清陰性的個體所誘發的對登革4型的免疫反應就像罹患登革熱的第一次感染。交叉反應抗體存在的時間很短，起不了什麼作用。但抗登革4型病毒的抗體愈持久愈能使疫苗產生抗體依賴增強作用，也是說當感染其他血清型病毒時，變成重症登革熱的風險增大，Dengvaxia疫苗就是面臨如此窘境。世界衛生組織也修正對Dengvaxia疫苗的背書，推薦此疫苗只適用於曾經感染過登革熱的個體。美國食品藥物管理局則建議此疫苗接種只適合用於生活在登革熱疫區血清陽性（曾感染過登革熱）9至16歲的小孩。

雖然Dangvaxia疫苗只適合接種曾感染過登革熱的個體，但從流行病學的角度看，此疫苗可使全球登革熱發病率每年減少20%至30%。無論如何，在沒有更好的登革疫苗上市前，改善此疫苗的使用與安全性，在接種疫苗前，登革血清檢測確認是否曾罹患過登革熱是必要的篩檢。NS1是高度保守的醣蛋白，在登革熱感染早期會高濃度出現在循環血液中，具有血清學診斷的專一性。Dangvaxia疫苗不含登革病毒NS1蛋白質，血清陰性者

接種後不可能產生抗NS1抗體。接種1個月後分析抗NS1抗體，如果是陰性，可以確認接種者不曾感染過登革熱，因為只有曾感染過登革病毒者才會出現抗NS1抗體。

目前常用的酵素免疫分析不僅需要儀器且需要操作經驗，費時又耗材。有些酵素免疫分析篩檢的專一性差（例如93%），低於理想的專一性門檻100%，還差7%。也就是說有7%血清假陽性個體，如果他們接種疫苗，會因突破性感染（breakthrough infection）而有風險變成重症登革熱。最近新的研究報告使用高專一性（99.4%）的酵素免疫分析檢測抗登革病毒NS1抗體IgG，有助於作為疫苗接種前的登革熱血清抗體基線篩檢，也能作為疫苗接種突破性感染的檢測，但此檢測仍無法區分是原發性與續發性感染。至於登革熱快速診斷試劑雖然便宜簡單，方便應用於田野快篩，但其敏感度與專一性仍須有大量研究證實。

雖然已證實Dengvaxia疫苗對曾感染過登革熱的個體是安全的，對降低重症登革熱是有保護效力的，且在許多國家包括美國都獲得授權使用，但此疫苗接種之推行及使用相當低。已經接種的80多萬名小孩，其免疫後果是好是壞需進一步探討。



## Qdenga疫苗

日本武田 Qdenga (TAK-003) 登革熱疫苗於2022年12月通過歐盟批准上市，接種對象無關乎是否曾感染登革病毒，適用接種於4至60歲的人口族群。除了歐盟外，有阿根廷、巴西、印尼、泰國及英國也批准武田TAK-003以商標名Qdenga上市，作為疫苗接種預防登革熱。印尼是全球第一個國家開始使用Qdenga疫苗，接種對象是6歲至45歲的人群。

武田於2023年7月宣佈自動撤回向美國食品藥物管理局提出的登革熱疫苗生物執照申請 (biologics license application)，原因是武田無法提供美國食品藥物管理局要求的額外資料，例如在疫苗接種後的長期追蹤期間，參與臨床試驗者發燒但不需要住院的資料並沒有記錄，因此無法提供相關資訊。這個爭議，武田與美國食品與藥物管理局無法達成共識。武田表示撤銷生物執照申請並不影響TAK-003疫苗現有的進展，而且對此疫苗頗具有信心。

此四價疫苗使用登革2型病毒 (PDK-53株) 作為骨幹，除了血清2型本身的膜蛋白及封套蛋白外，其他重組嵌合病毒基因包括血清1型、3型及4型的登革病毒的膜蛋白及封套蛋白基因。來自亞洲及拉丁美洲，共有8個國家 (巴西、哥倫比亞、多明尼加、尼加拉瓜、巴拿馬、菲律賓、斯里蘭卡及泰國)，超過2萬8千個4至16歲小孩參與臨床3期試驗，疫苗接種共2劑，間隔3個月。第2劑疫苗接種後12個月內，保護效力為80.2%。分析介於12至18個月間的疫苗效力為73.3%，降低登革熱住院的效力為90.4%，減少登革出血熱的效力為85.9%。在接種TAK-003疫苗前，血清陰性反應的參與者，疫苗效力是66.2%；血清陽性反應的參與者，疫苗效力是76.1%。疫苗不良反應在疫苗接種組與安慰劑組分別是4.0%與4.8%。進一步分析發現對四種血清型病毒的疫苗效力分別是登革1型為69.8%，登革2型為95.1%，登革3型為48.9%，登革4型為51.0%。值得注意的是，接種前血清陰性的參與者，疫苗接種對3型登革病毒無疫苗效力。雖然統計尚未有定論，但對登革3型的免疫反應差，TAK-003疫苗接種在血清陰性者可能會有較多的住院。

TAK-003疫苗接種後24個月的追蹤，疫苗效力是72.7%。接種前血清陽性者疫苗效力為74.8%，血清陰性者的疫苗效力為67%。對登革病毒1型、2型與3型的疫苗效力分別為69.0%、90.8%及51.4%，但對登革病毒4型的疫苗效力則尚未有定論。接種前血清陰性者對登革3型缺乏疫苗保護效力的現象在接種後第2年可持續觀察到。

TAK-003疫苗接種後36個月的追蹤，整體疫苗效力是62.0%。接種前血清陽性者疫苗效力為65.0%，血清陰性者的疫苗效力為54.3%。顯示接種後12個月到36個月，疫苗效力逐漸減弱。同樣的，在血清陰性的參與者，對登革病毒3型沒有看到疫苗效力。此

現象在未來的研究中必須追蹤，在血清陰性的參與者接受疫苗接種若感染登革3型，可能會出現抗體依賴增強作用。

TAK-003疫苗接種後54個月的追蹤，顯示疫苗效力與36個月的結果相似。整體疫苗效力是61.2%。接種前血清陽性者疫苗效力為64.2%，血清陰性者的疫苗效力為53.5%。疫苗對重症登革熱的效力為70%，降低住院的疫苗效力是84.1%。血清型專一性保護效力在登革1型及2型，分別是78.4%及100%，對血清3型則無疫苗效力。因數據不足，血清4型的疫苗效力無法評估。但在曾感染登革熱的個體，疫苗對登革3型的效力是74%。

美國疾病管制局對TAK-003疫苗的結論是：

- (1) 疫苗保護曾感染登革熱者，可預防各型登革病毒感染並降低住院風險；
- (2) 疫苗保護未曾感染登革熱者，可預防1型及2型登革病毒感染並降低其住院風險；
- (3) 疫苗無法保護未曾感染登革熱者免於3型登革熱病毒感染，亦無法降低因登革3型感染的住院風險；
- (4) 疫苗對未曾感染登革熱者是否可預防4型登革病毒感染無法下結論，因為個案數目不足。

TAK-003疫苗所含嵌合病毒3型與4型的免疫原性（immunogenicity）與反應性比1型與2型差，可知不同血清型中出現病毒干擾現象。登革病毒血清型抗原性內在的差異（intrinsic difference）、嵌合病毒傳染性（infectivity）及複製（replication）的快慢均可導致不同血清型間的干擾現象（interserotype interference）。

為克服TAK-003嵌合病毒疫苗所產生的免疫不平衡問題，嘗試不同的疫苗配方，使用不同比例的四種血清型嵌合病毒組合，發現3型與4型的病毒數為1型與2型的一百倍時，可提升抗3型與4型的中和抗體，但改善有限。無論嵌合組合病毒的成份比例如何調整，TAK-003四價疫苗產生的中和抗體仍然不平衡，抗登革4型最低，但抗登革2型最高。然而在Dangvaxia疫苗的嵌合病毒CYD-TDV，其所誘發的抗登革2型保護效力卻是最差的，但在TAK-003卻是最強的。顯示登革2型的膜蛋白及封套蛋白抗原的內在免疫原性並不差。此外，TAK-003疫苗使用登革2型作為嵌合病毒的骨架，不僅膜蛋白與封套蛋白來自登革2型，而且衣殼蛋白及7種非結構蛋白也源自登革2型。相反的，CYD-TDV疫苗只有膜蛋白及封套蛋白來自登革2型。在TAK-003疫苗中，對衣殼蛋白及非結構蛋白的免疫反應可能是此疫苗具有高保護效力對抗登革2型的原因。

## NIH/Butantan/MSD疫苗(NIAID TV003/TV005)

美國國家過敏和傳染病研究所（NIAID）採用不同的方式研發四價減毒疫苗，藉由在基因3'端非轉譯區（untranslated region）將核苷酸刪除並在非結構蛋白區替換核苷酸，創造一系列的減毒登革病毒。經過老鼠及非人類靈長動物實驗，從六種一價（monovalent）登革候選疫苗中挑選出四種，涵蓋所有四種血清型構成四價疫苗（tetraivalent vaccine，簡稱TV，TV001 - TV004）。研究報告證實蚊子不會傳播這些減毒病毒。

臨床1期試驗顯示TV003可誘發最平衡的抗體反應，接種一劑TV003，97%的接種者可產生三價中和抗體反應。接種前曾感染過黃質病毒者，TV003可誘發稍高的登革3型病毒血症，較高的中和抗體效價對抗登革2型、3型及4型。在人類感染登革2型的模型試驗中，TV003可以誘發完全的保護作用對抗登革病毒。

接種TV003第一劑後6個月或12個月，給予加強劑雖然可以提高血清抗登革2型的陽性率，從76%上升至94%。但不會增加中和抗體對抗各種血清型病毒的效價。顯然第一劑疫苗誘發的減毒免疫（sterilizing immunity）可以中和疫苗加強劑。由此可知，TV003疫苗加強劑是不需要的，其益處微不足道。

巴西聖保羅布坦坦研究所（Butantan Institute）於2012年獲得美國國家衛生研究院（NIH）授權製造TV003。原始疫苗須攝氏零下80度保存，不利於運輸儲存。布坦坦研究所將之改良成粉劑，冷凍乾燥適合常溫保存，稱之為布坦坦登革熱疫苗（Butantan-DV）。巴西於2016年開始臨床3期試驗，至2019年共有參與者超過1萬6千人，年齡從2歲至59歲，無論有無感染過登革熱，均接種1劑Butantan-DV，至少追蹤2年監測有無感染登革熱、血清抗體轉化率、疾病嚴重度及住院率。美國默克（MSD）藥廠於2018年加入合作團隊，於2022年12月共同發表臨床3期試驗成果。

臨床2期試驗評估Butantan-DV顯示最常見的不良反應是自癒性皮炎（self-limiting rash），發生在88-92%接受疫苗注射的個體。疫苗接種者無論是否曾感染過登革熱，其不良反應的發生率及接種後的病毒血症並無差別。接種第一劑後3個月的血清陽性率在登革1型、2型、3型及4型分別是94%、82%、82%及88%。若比較接種前是否曾感染過登革熱，未曾感染過登革熱比對曾感染過登革熱的血清轉陽率，在登革2型及登革4型較高，分別是92%比78%與89%比77%。但在登革1型及登革3型則無差別，分別是87%比81%及76%比82%。與未曾感染過登革熱接種者比較，曾感染過登革熱的接種者的中和抗體平均效價對登革1型、2型及3型較高。加強劑並沒有提升血清

轉陽率，也無法增加中和抗體的平均效價。這些結果再度證實單一劑的TV003疫苗就足夠誘發免疫反應對抗登革病毒感染。

臨床3期試驗顯示Butantan-DV整體疫苗效力為79.6%，曾感染過登革熱再接種疫苗者有較高的疫苗效力（89.2%），不曾感染過登革熱接受疫苗接種者的疫苗效力較低（75.3%）。進一步分析對血清型專一性的疫苗效力，對登革1型的總效力是89.5%，曾感染過登革熱型再接種疫苗者對登革1型的效力96.8%，不曾感染過登革熱接受疫苗接種者對登革1型的效力為85.5%。對登革2型的總效力為69.6%，曾感染與不曾感染登革熱對登革2型的效力分別為83.6%與57.9%。

在疫苗臨床試驗期間，登革3型及4型沒有在巴西出現（最近的一次流行是在2012至2014年），無法評估疫苗對此兩型病毒的效力。此臨床3期試驗將在2024年結束，如果還是沒有登革3型與4型出現，解決問題的辦法是在有登革3型與4型流行的國家做臨床試驗，或者以人體試驗測試疫苗效力，但後者牽涉醫學倫理，恐怕不易實行。

為了促進疫苗對血清2型產生更強的免疫反應，在四價疫苗TV005的配方中，將登革2型的病毒量增加十倍。臨床試驗顯示，TV005疫苗接種沒有出現嚴重的不良反應，與TV003疫苗比較，不良反應沒有增加。接種TV005疫苗很明顯可以提高血清轉陽率，也提升血清2型的中和抗體效價，但其他血清型的中和抗體效價沒有改變。疫苗接種後第3個月，單劑量的TV005疫苗可使90%接種者產生四價抗體免疫反應，對比TV003疫苗，只有76%的接種者有反應。

台灣參與TV005疫苗臨床2期試驗（ClinicalTrials.gov NCT04133987），由衛福部疾病管制署共撥款台幣6千多萬委託台灣大學醫學院附設醫院執行，於2016年至2019年，共有250位年齡介於50至70歲的成人參與TV005疫苗安全性與效力的評估。參與者接種一劑TV005疫苗或安慰劑後6個月評估中和抗體效價及安全性，並在12個月時評估疫苗安全性及效力。迄今本文完稿時，臨床2期試驗應當已解盲，但執行單位除了繳交給衛福部兩份簡單的報告外，尚未有詳細的相關研究結果發表。兩份報告的重點是參與者接種疫苗前登革熱2型的血清陽性率是68.8%（170/250），登革熱3型的血清陽性率為55.9%（138/250）。接種後6個月追蹤嚴重不良反應事件有5位，但證實與疫苗接種無關。



## 疫苗接種後的細胞免疫反應

減毒活疫苗的特點就是能產生有效的細胞免疫記憶，丙型干擾素是細胞免疫記憶的重要標誌。登革病毒結構蛋白與非結構蛋白均可誘發丙型干擾素，其比例是結構蛋白佔10-40%，非結構蛋白佔60-90%。登革熱自然感染的細胞免疫反應是能辨識非結構蛋白NS1、NS2A及NS3，但這些細胞免疫反應都不見於CYD-TDV疫苗，因為CYD-TDV疫苗不含登革病毒非結構蛋白基因。CYD-TDV疫苗產生的細胞免疫反應主要是CD8T細胞對抗YF-17D病毒株的NS3蛋白及具有血清專一性的CD4T細胞對抗登革病毒膜蛋白和封套蛋白。TAK-003疫苗可明顯地促進CD8T細胞活化及適度地活化CD4T細胞，主要是NS1、NS3及NS5胜肽的抗原決定位。因為TAK-003疫苗的非結構蛋白都來自登革2型，其對登革2型NS蛋白質的細胞反應遠超過其他三種登革病毒血清型。由此可知，如果疫苗只採用單一株病毒作為骨架，其細胞免疫反應只會侷限在以骨架為主的T細胞反應。

TV003疫苗的非結構蛋白來自三種登革血清型，因此可以產生廣效及交叉的T細胞反應，與登革熱自然感染比較，TV003疫苗的CD8T細胞反應毫不遜色。TV003疫苗誘發丙型干擾素，99.8%來自疫苗的非結構蛋白，而由NS3與NS5高度保守的抗原決定位所誘發的丙型干擾素佔93%。臨床2期試驗發現在接種第一劑TV003疫苗後3個月，94%的疫苗接種者有抗原專一性的CD8T細胞反應，產生丙型干擾素。這些CD8T細胞反應在接種者之前是否曾感染登革熱並無差異。相較於NS3與NS5誘發CD8T細胞反應，衣殼蛋白、NS2A及NS5則誘發CD4T細胞反應。非結構蛋白抗原免疫優勢模式（immunodominance pattern）的差異說明細胞免疫反應的差別，非結構蛋白抗原免疫優勢模式亦見於TV005疫苗接種，其誘發的細胞免疫反應與登革熱自然感染相似。

目前不清楚同型免疫力（homotypic immunity）是否能保護任何一型的登革熱感染免於發病，連續感染兩種不同血清型的登革病毒顯然能保持具有廣效保護作用的混合同型與異型免疫力，這可由臨床上罕見有病人罹患第三次及第四次登革熱而得到證實。四價疫苗的設計是含有各型登革病毒抗原，但因疫苗是活病毒複製，很難避免抗原免疫優勢產生不平衡的同型免疫力及對他型病毒產生交叉反應免疫力。從疫苗臨床試驗學到的教訓是免疫原性不一定會轉譯成臨床效力。Dangvaxia疫苗在泰國的臨床2b期試驗得知對某一型的登革病毒產生中和抗體可預測能產生保護作用對抗同型登革病毒感染。然而即使在接種三劑後，疫苗對各型病毒能產生平衡的中和抗體效價及血清高陽性率（>95%），臨床試驗結果仍然無法達到疫苗主要的保護效力。免疫原性與疫苗效力不匹配現象可見於Dangvaxia 及TAK-003疫苗的臨床3期試驗。ButantanDV疫苗亦出現這種脫節現象，尤其是對登革2型的效力較低。

## 安全好的疫苗比沒有疫苗好

完美的疫苗應該是

- (1) 可以保護不同的年齡層，
- (2) 預防任何血清型登革病毒感染及其疾病，
- (3) 疫苗接種者無論是否曾感染過黃質病毒，
- (4) 中斷病毒在人與蚊子間的傳播，
- (5) 獲得持久的保護直到脫離同型及異型免疫力所造成的險境（如同兩次自然登革熱感染引發重症的風險）。

目前疫苗性能共同的缺點是保護不曾感染登革熱的接種者免於重症的能力不足。疫苗只對曾感染登革熱的接種者有效或許也有其臨床價值，但會缺乏必要的實用性以支持大眾的接受度。雖然「檢測及疫苗接種」（test and vaccinate）策略似乎可行，但很難在廣泛的登革疫區推行。再怎麼好的疫苗如果無法推廣，是看不到好處。

減少重症登革熱可降低整體公共衛生的負擔是有實質的貢獻，預防輕症登革熱不僅可以減少發病率，也可以減少經濟損失（如請病假）。如果疫苗可以降低重症及住院的風險，在疫區爆發大流行時，對公共衛生的影響是巨大的，尤其是在醫療資源不足的中低度開發國家可以減輕醫療負擔。即使疫苗只對某些血清型登革病毒有效，還是有其推廣的價值。在疫區，常有不同血清型的登革病毒同時流行感染人群，如果疫苗不會增加接種者感染登革熱的風險且可以降低重症的風險，尤其是針對某些常發病的血清型如登革1型與2型，及變成重症的登革2型，疫苗是值得推廣的。

疫苗最後一劑接種後18個月至3年的期間，與登革熱感染有關的重症及住院的風險會增加，因此拉長疫苗接種後的監測時間是必要的，有助於評估登革熱疫苗整體的安全性。

三種減毒活疫苗的組成、製程以及其臨床試驗的條件、環境與人群均不同，雖然比較這三種疫苗的有效性（effectiveness）並不是很適當，但表列整理一些重點摘要供讀者參考。



表一：三種減毒活病毒疫苗比較

比較	Dangvaxia	Qdenga (TAK-003)	Butantan-DV (TV003)
製藥公司	法國巴斯德賽諾菲	日本武田	巴西布坦坦/默克
疫苗組成	黃熱病毒株YF17D當骨架，去掉膜蛋白及封套蛋白基因。嵌合四種血清型登革病毒的膜蛋白及封套蛋白基因。不含任何登革非結構蛋白基因。	登革2型PDK-53株當骨架，嵌入登革1型、3型及4型的膜蛋白及封套蛋白基因。只含登革2型的非結構蛋白基因。	含登革1型、3型及4型全長基因體及以登革4型為骨架嵌合登革2型的膜蛋白與封套蛋白基因。含有登革1型、3型及4型的非結構蛋白基因。
接種劑量	3劑（每間隔6個月）	2劑（間隔3個月）	1劑
適用年齡	9至16歲（及成人？）	4至60歲	2歲以上
接種限制	不曾感染登革熱者	沒有	沒有
效力	60%（整體疫苗效力） 60%（曾感染登革熱者） 38%（不曾感染登革熱者）	60-80%（整體疫苗效力） 76%（曾感染登革熱者） 66%（不曾感染登革熱者）	80%（整體疫苗效力） 89%（曾感染登革熱者） 75%（不曾感染登革熱者）
免疫反應優勢的血清型	血清4型	血清2型	血清1型及2型
抗體依賴增強作用	有	可能有	未知
批准使用國家	美國及歐盟等超過20個國家	歐盟、阿根廷、巴西、印尼、泰國及英國	無

### 參考文獻

Biswal, S., et al. (2020). Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 395(10234), 1423-1433, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30414-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30414-1)

Dai, Y.C., et al. (2023). Identification of prior dengue-naïve Dengvaxia recipients with an increased risk for symptomatic dengue during fever surveillance in the Philippines. *Frontiers in Immunology*, 14, 1202055, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1202055/abstract>

Durbin, A.P. (2020). Historical discourse on the development of the live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate TV003/TV005. *Current Opinion in Virology*, 43, 79-87, <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.09.005>

Foucambert, P., et al. (2022). Efficacy of dengue vaccines in the prevention of severe dengue in children: A systematic Review. *Cureus*, 14(9), e28916, <https://doi.org/10.7759/cureus.28916>

Hou, J., Ye, W., & Chen, J. (2022). Current development and challenges of tetravalent live-attenuated dengue vaccines. *Frontiers in Immunology*, 13, 840104, <https://doi.org/fimmu.2022.840104>

Mohanty, L., et al. (2022). Safety and immunogenicity of a single dose, live-attenuated 'tetravalent dengue vaccine' in healthy Indian adults; a randomized, double-blind, placebo controlled phase I/II trial. *Vaccine*:X, 100142, <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2022.100142>

Thomas, S.J. (2023). Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? *NPJ Vaccines*, 8,55, <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00658-2>

Torres-Flores, J.M., Reyes-Sandoval, A., & Salazar, M.I. (2022). Dengue vaccines: An update. *BioDrugs*, 36, 325-336. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00531-z>



作者

**蕭孟芳 教授**

陽明大學醫學院熱帶醫學研究所教授

國防醫學院預防醫學研究所教授兼所長

國防醫學院醫學系、英國倫敦大學衛生及熱帶醫學院臨床熱帶醫學碩士

英國倫敦大學衛生及熱帶醫學院感染症免疫學哲學博士