

根除瘧疾新希望

-瘧疾疫苗與基因轉殖蚊

蕭孟芳 / 國立陽明大學醫學院熱帶醫學退休教授

前言

瘧疾是全球最重要的熱帶寄生蟲病，人類瘧疾主要是由6種瘧原蟲感染造成的，分別是惡性瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*）、間日瘧原蟲（*P. vivax*）、柯蒂斯卵圓瘧原蟲（*P. ovale curtisi*）、沃利氏卵圓瘧原蟲（*P. ovale wallikeri*）、三日瘧原蟲（*P. malariae*）及諾氏瘧原蟲（*P. knowlesi*），而造成瘧疾重症及高死亡率的瘧原蟲主要是惡性瘧。非洲每年有50萬兒童死於瘧疾，5歲以下的幼童佔95%，死亡率更高達96%，幾乎每分鐘就有一個非洲小孩死於瘧疾。目前瘧疾綜合防治的主要策略包括：在瘧疾疫區推廣使用長效含藥蚊帳或室內殘效噴藥、瘧疾抗原快篩診斷、及青蒿素組合療法。個人瘧疾預防包括服用抗瘧預防藥物、使用驅蚊劑及長效含藥蚊帳。在2000年至2015年期間，上述防治策略使瘧疾感染率降低20%（從2.6億降至2.1億），死亡率減少40%（從100萬降至60萬）。但自2015年後，防治成果就無法進一步提升。青蒿素在非洲及東南亞已出現抗藥性，而且非洲80%國家的瘧蚊對除蟲菊精類殺蟲劑產生抗藥性。此外，氣候變遷（全球暖化）與人為措施（室內殘效噴灑及長效含藥蚊帳）影響瘧蚊習性，改變瘧疾流行病學。瘧蚊吸血習性的改變，由室內轉移室外，由夜晚轉為清晨及黃昏，都是瘧疾防治的隱憂。面對瘧蚊及瘧原蟲抗藥性的挑戰，以兩種不同殺蟲劑組合的



甘比亞瘧蚊雌蚊 | 攝於聖多美，非洲島國聖多美普林西比
作者培育瘧蚊時讓瘧蚊吸自己的血。

長效含藥蚊帳取代傳統單一殺蟲劑的含藥蚊帳。新抗瘧治療藥物研發的主要策略是毒殺紅血球期的瘧原蟲滋養體，以降低重症及死亡的風險。目前研發中的新藥，攻擊標的包括瘧原蟲蛋白酶、蛋白激酶及醣運送抑制劑。然而，欲將瘧疾根除，必須增加新的抗瘧思維與策略，如瘧疾疫苗及基因轉殖蚊都可能有助於阻斷瘧疾傳播。瘧疾疫苗RTS,S/AS01接種先導計劃顯示可降低孩童重症瘧疾30%發病率，世界衛生組織於2021年10月6日正式宣佈RTS,S作為對抗瘧疾的第一款疫苗，並在非洲開始推廣5歲以下的孩童接種瘧疾RTS,S疫苗。而

R21/Matrix-M瘧疾疫苗臨床三期試驗顯示高達75%的重症瘧疾降低率，世界衛生組織於2023年10月2日也正式批准R21為第二款瘧疾疫苗以對抗瘧疾。此外，基因轉殖瘧蚊計畫在2至3年內開始田野試驗，以評估在真實世界阻斷瘧疾傳播的有效性。有關環境生態、生物安全、醫學倫理、可負擔性及持久有效性都是基因轉殖蚊備受關注的問題。

本文就瘧疾疫苗與基因轉殖蚊的研發過程與進展作一簡要的介紹，並討論其在全球瘧疾根除計畫中扮演的角色。

瘧疾疫苗研發的里程碑

瘧疾疫苗研發至今已超過半個世紀，期間問題困難重重，迄今才有差強人意的疫苗問世。主要原因是瘧原蟲生活史相當複雜，有兩個絕然不同的宿主，分別寄生在人體（中間宿主/無性生殖）與瘧蚊（確定宿主/有性生殖）兩個不同宿主才能完成傳宗接代，讓瘧原蟲生生不息。人體對瘧疾感染所引發的免疫反應，不僅與瘧原蟲種的特異性（species-specific）有關，且與瘧原蟲生活史的時期階段特異性（

stage-specific）有關。瘧原蟲共約有5300個基因（新冠病毒只有11個基因），瘧疾疫苗所標定的抗原佔整個瘧原蟲不到1%。瘧原蟲基因的演化與變異可以逃脫宿主的免疫攻擊。

疫苗的研發可分別針對瘧原蟲生活史三個主要階段設計（表一），但理想的瘧疾疫苗可能須要涵蓋多階段才能有效阻斷瘧疾的傳播。惡性瘧佔重症瘧疾及死亡的95%，因此，目前瘧疾疫苗的研發主要是聚焦於預防或阻斷惡性瘧感染，例如RTS,S/AS01（簡稱RTS,S），是針對惡性瘧疾設計的疫苗，對其他瘧疾無保護作用。RTS,S疫苗鎖定惡性瘧原蟲孢子小體（sporozoite），阻斷孢子小體侵入肝臟細胞，是一種預防在先的疫苗。孢子小體入侵宿主肝臟細胞是瘧疾複雜生活史的一部份，也是瘧原蟲感染人類，寄生宿主細胞的重要階段。

RTS,S瘧疾疫苗是人類第一款可用的寄生蟲疫苗（表二），由英國葛蘭氏史克公司（GSK）研發製造，於1987年開始進行臨床I期試驗，迄今研發總經費將近8億美元。瘧疾疫苗RTS,S的商標名是Mosquirix[®]。

表一：瘧疾疫苗的標的與種類

瘧疾疫苗標的	作用	機制
有性生殖期（配子生殖期）	阻斷傳播	瘧原蟲在病媒蚊內無法完成有性生殖，無法發育繁殖，對疫苗接種者無保護作用，是一種利他疫苗。
紅血球前期（孢子生殖期）	阻斷感染	阻斷孢子小體感染肝臟細胞，例如RTS,S/AS01、R21/Matrix-M、PfSPZ
紅血球期（裂殖生殖期）	降低重症	降低寄生蟲血症，減少重症及死亡風險，是一種治療性疫苗。

表二：瘧疾疫苗RTS,S研發重要里程碑

1987	英國葛蘭氏史克藥廠開始進行瘧疾疫苗RTS,S人體試驗
2003	莫山鼻克開始臨床IIb試驗
2009-2014	非洲7個國家參與臨床III試驗（布吉納法索、加彭、迦納、肯亞、馬拉威、莫三鼻克、坦桑尼亞）
2015	歐洲藥物管理局批准使用
2019	世界衛生組織先鋒計劃在馬拉威、迦納、肯亞等3國進行
2021	世界衛生組織10月6日宣佈在非洲中高度瘧疾流行區，推廣5歲以下孩童接受疫苗注射
2023	葛蘭氏史克藥廠於兩年內（2024-2025）提供1800萬劑供非洲15國幼童接種瘧疾疫苗

RTS,S/AS01中的R與T分別代表惡性瘧孢子小體表面蛋白質（circumsporozoite protein，簡稱CSP）的中央重複區（central repeat region）與T細胞抗原決定點（T-cell epitopes）。S代表B型肝炎表面抗原（HBsAg），HBsAg抗原可以自我聚合，與R蛋白質及T蛋白質結合成RTS融合蛋白質（fusion protein），RTS與S均由釀酒酵母菌（*Saccharomyces cerevisiae*）表現製造，最後RTS融合蛋白與未融合的B肝表面S抗原組合成RTS,S顆粒，採用的佐劑是AS01。

從2009年至2014年在熱帶非洲有7個國家參加RTS,S疫苗臨床III試驗，主要的對象是6至12週歲的嬰兒及5至17個月大的孩童，接受4劑的完整疫苗接種。結果顯示對嬰兒的保護效力（efficacy）有26%，對孩童的保護效力有36%，此結果與世界衛生組織訴求瘧疾疫苗保護效力至少75%甚遠。此外，RTS,S疫苗在真實世界的有效性（effectiveness）會隨時間而減弱，這些參與試驗的嬰兒及孩童，若沒有接種第4劑疫苗加強針，在臨床試驗結束前，重症瘧疾的風險會升高，尤其是在季節性高盛行率的地區。瘧疾流行病學家利用不同的數學模型，演算出在現有的瘧疾防治策略下（例如使用長效含藥蚊帳及抗瘧藥物預防），加入疫苗RTS,S作為瘧疾防治，可使瘧疾疫區5歲以下孩童的死亡率減少6%至30%。此結果雖不盡人意，但在瘧疾高盛行率的地區，公共衛生防治的成本效益更是明顯。基於臨床III期試驗所獲得的中度保護效力，歐洲藥物管理局(EMA)於2015年批准RTS,S上市。

世界衛生組織於2019年4月在非洲3個國家（馬拉威、迦納、肯亞）啟動一項瘧疾疫苗先導計劃，評估疫苗對孩童死亡率的影響、常規使用的安全性及施打4劑的可行性。配合嬰兒常規疫苗接種，分別在嬰兒6週歲、10週歲及14週歲時，給予RTS,S疫苗肌肉注射（0.5毫升）。較大的孩童（5至17個月大）前3劑疫苗接種的間隔則為1個月。至於第4劑疫苗加強針，則不分年齡層，都在第

3劑接種後18個月施打。雖然此先導計劃預定2023年才結束，但目前的成果發現疫苗RTS,S的確可以降低30%的重症發病率及顯著地減少住院率，受益最大的是超過三分之二沒有使用長效含藥蚊帳的孩童。2021年10月6日世界衛生組織正式推薦撒哈拉沙漠以南的熱帶非洲5個月大以上的兒童接種RTS,S疫苗。自2019年以來，在迦納、馬拉威、肯亞等3個國家已有170萬孩童接受RTS,S疫苗接種。因為RTS,S安全且可減少重症瘧疾及降低死亡率。除了上述3國外，未來兩年（2024至2025），有另外12個非洲國家也將RTS,S疫苗接種列入國家疫苗常規接種計畫，但未來兩年RTS,S疫苗總供應量只有1千8百萬劑，這個數量只佔非洲小孩瘧疾疫苗接種所需的10%，更何況非洲每年新增4百萬個新生兒，至少有28個非洲國家需要瘧疾疫苗作為常規疫苗接種。估計在2016年之前，每年全球瘧疾需求量高達6千萬劑，到2030年，需求量則高達1億劑。英國葛蘭素藥廠（GSK）顯然無法滿足這個需求，而世界衛生組織於2023年10月2日正式宣佈並推薦第二個瘧疾疫苗R21/Matrix-M，將由全球最大疫苗製造公司「印度血清所」於2024年中開始量產，年產量可達1億劑，將可解決疫苗不足的困境。

瘧疾疫苗RTS,S抗原是根據單一惡性瘧蟲株（3D7）的基因序列，設計一段孢子小體表面抗原基因在酵母菌表現抗原蛋白質，因此，此疫苗只能針對具有相同基因匹配的蟲株，發揮較高的保護效力。惡性瘧原蟲在宿主免疫壓力與抗瘧藥物壓力下，產生基因突變以求生存，在非洲瘧疾流行區，超過90%的惡性瘧原蟲株的基因與疫苗株3D7基因是不匹配的。因此RTS,S

疫苗保護效力在對抗基因歧異的瘧原蟲大打折扣。影響RTS,S效力的因素包括疫苗加強接種、孩童比嬰兒效果好、效力隨時間遞減、保護效力在高傳染率的人群差、對基因歧異蟲株的效力差。

第二個瘧疾疫苗R21/Matrix-M（簡稱R21），由英國牛津大學瘧疾疫苗研發團隊主導，產品則由印度血清研究所製造。疫苗成份中的HBsAg是由多形漢森酵母（*Hansenula polymorpha*）表現製造。與RTS,S的重大差異在於R21的成份是含有100%的CSP與HBsAg融合蛋白，而RTS,S成分中所含的CSP與HBsAg融合蛋白只佔20%，其餘80%是沒有與CSP融合的HBsAg（表三）。因此，R21在融合蛋白質顆粒表面具有更高比例的CSP抗原，可以顯著地促進與宿主免疫系統接觸，活化免疫反應。RTS,S使用的佐劑是AS01，而R21採用的佐劑是Matrix-M，後者是由瑞典諾瓦瓦克斯（Novavax）開發，含有植物皂素（saponin），可刺激抗體及細胞免疫反應。佐劑Matrix-M已應用於各種疫苗製備，包括流感疫苗與新冠病毒疫苗。

R21臨床試驗評估對瘧原蟲變異株是否具有較廣的保護效力，在布吉納法索的臨床II期試驗發現對5至17個月大的幼兒，第三劑R21疫苗接種可降低瘧疾臨床發病的效力（efficacy）達80%。而臨床III期試驗在布吉納法索、肯亞、馬利、坦桑尼亞等4個國家，共有4800位年齡5至36個月的小孩參與疫苗接種，對照組則接種狂犬病疫苗。疫苗接種3劑，每劑接種時間間隔4週，並在第3劑接種後12個月追加第4劑。結果顯示在3劑R21疫苗接種後12個月的觀察期間，與單獨使用預防性抗瘧藥物相

比，R21疫苗在季節性瘧疾流行區的效力為75%。此外，在兩年的瘧疾季節流行期間，R21的保護效力降為68%，但第4劑追加疫苗可維持此保護效力。此結果比RTS,S疫苗的保護效力高一些，RTS,S的保護效力在3至5年期間為58%。

目前評估R21疫苗接種的副作用，發現有5個小孩在疫苗接種後兩天內出現與發燒有關的痙攣（對照組有1個）。但因臨床試驗的樣本數太少（只有數千人），無法發現罕見的副作用或不良反應。尼日利亞、迦納及布吉納法索等3國已經授權R21疫苗可以合法使用。

RTS,S 與R21之選擇

RTS,S與R21兩種疫苗的臨床試驗條件與狀況不一樣，結果無法相提並論。例如R21是試驗於瘧疾較不嚴重的季節性流行區（雨季期間流行4至5個月），而RTS,S則試驗於重度瘧疾疫區（全年盛行）。此外，

R21疫苗接種對年齡較小的小孩（5個月至17個月）有較高的保護效力，顯示R21疫苗接種對已經罹患過瘧疾的小孩的保護效力較低。因此，R21疫苗在瘧疾高度流行區（全年瘧疾盛行）的保護效力會較差，因為嬰幼兒可能已感染過瘧疾。瘧疾疫苗保護效力會隨時間減弱，每年加強一劑疫苗接種可恢復保護效力。但是否可以拉長疫苗加強接種的時間，由每年改為每兩年加強接種一次，則有待進一步研究。無論如何，沒有證據顯示兩種瘧疾疫苗孰優孰劣，目前尚未有研究比較瘧疾疫苗RTS,S及R21的效力，威信兩種疫苗的保護效力與時效相似。但就成本及每劑疫苗單價而言，RTS,S是R21的兩倍多，前者一劑為9.5歐元，後者每劑低於5美元，約為2至4美元。瘧疾疫區任何國家選用哪一種疫苗，應以其流行特徵、疫苗供應穩定性與疫苗的可負擔性為依據。

無論是RTS,S或R21，都是對抗瘧疾的新工具，但不完美，有待提升疫苗保護效力的方法包括疫苗接種時程、加強針接種的時

表三：瘧疾疫苗RTS,S與R21/MM之比較

瘧疾疫苗	RTS,S/AS01	R21/Matrix-M
抗 原	3D7蟲株/惡性瘧原蟲CSP四個氨基酸 CSP與HBsAg融合蛋白佔20%	NF54蟲株/類似病毒顆粒的CSP與HBsAg的N端融合 CSP與HBsAg融合蛋白100%
佐 劑	AS01	Matrix-M
試驗年齡	6至12週歲及5至17個月	5至36個月
接種劑數	共4劑（含加強接種1劑）	共4劑（含加強接種1劑）
臨床試驗	完成III期	完成III期
保護效力	重症瘧疾降低30%	有症狀瘧疾降低75%
世界衛生組織推薦日期	2021年10月6日批准用於瘧疾疫區5歲以下的孩童	2023年10月2日批准用於瘧疾疫區5歲以下的孩童

間、佐劑對疫苗免疫原性的增強作用、或加入瘧原蟲生活史不同時期的抗原以提升疫苗的保護效力。然而，要等新的疫苗出現也許還要20年。我們不能等，但也不能樂觀地以為單靠瘧疾疫苗就可以消滅瘧疾，我們必需結合所有可用的其他策略與方法，包括藥物預防與治療、含藥長效蚊帳、使用殺蟲劑，並評估基因轉殖蚊的可行性。但空有方法與技術，若無政治意願與承諾（political will and commitment）以落實政策執行，根除瘧疾只是夢想。

瘧疾減毒活疫苗PfSPZ

RTS,S與R21疫苗都是蛋白質次單元疫苗，但有另一種稱為PfSPZ的減毒瘧原蟲活疫苗，由美國馬利蘭大學疫苗研發與全球健康中心（University of Maryland Center for Vaccine Development and Global Health）主導，此疫苗由在馬利蘭的沙納瑞亞公司（Sanaria Inc）製造，將實驗室培養的惡性瘧原蟲孢子小體（*Plasmodium falciparum* sporozoite）弱化處理（weakened/attenuated），製成仍有活性但不具感染性的疫苗，在人體瘧原蟲挑戰試驗中，證實有90%的保護力。此疫苗目前正在西非進一步執行臨床試驗，參與的對象是成人（年齡從21歲至40歲，包括曾感染瘧疾者）。初期試驗有80位參與者，接受3劑PfSPZ或安慰劑注射。在疫苗接種後6及18個月追蹤，發現疫苗效力分別為48%及46%。在西非曾感染過瘧疾的成人臨床試驗中，此疫苗預防感染與減少重症的效力是52%，效力可維持8至14個月。目前世界衛生組織推薦的兩款瘧疾疫苗RTS,S 與R21，都是針對瘧疾疫區5歲以下的小孩，不適用於較大的兒童及成人。PfSPZ疫苗研發的對象是成人，在1個月內完成3劑接種，適用於軍人及到疫區的旅客。

瘧疾疫苗接種時程

為減少瘧疾疫區孩童重症及疾病負擔，世界衛生組織建議生活在熱帶非洲瘧疾中度及高度流行區5個月大以上，五歲以下的孩童，接受瘧疾RTS,S或R21疫苗注射，完全接種共4劑，前3劑是基本接種（每劑間隔1個月），第4劑是加強針，RTS,S是在第3劑接種後18個月施打，R21則是在第3劑接種後12個月施打。此外，亦可在季節性瘧疾高發地區或有季節性高峰的常年瘧疾傳播地區採用第5劑疫苗加強接種策略，亦即在每年季節性瘧疾爆發流行前施打1劑疫苗，以確保疫苗的保護作用。

現階段的瘧疾綜合防治包括長效含藥蚊帳及第一線用藥青蒿素組合療法。雖然臨床試驗顯示瘧疾疫苗RTS,S在5歲以下孩童的族群只能減少30%重症瘧疾及死亡，但在熱帶非洲瘧疾盛行地區，每分鐘就有1個孩童死於瘧疾的情況下，RTS,S疫苗可以增加孩童的存活率，估計每年將可挽救非洲十幾萬孩童的生命。最近的研究顯示RTS,S疫苗加上季節性（雨季）抗瘧藥物預防，可以降低幼兒瘧疾死亡率70%以上。

瘧疾疫苗臨床試驗的倫理問題

瘧疾疫苗RTS,S研發重要的階段是臨床試驗，臨床試驗須要徵求志願者參加。志願參與臨床試驗者需要被告知疫苗試驗的目的與風險，確定志願者完全了解，且有能力做出決定，在沒有利誘或脅迫的情況下獨立做出決定，簽署同意書。整個過程必須符合醫學倫理準則：尊重自主權（respect for autonomy）、沒有傷害（non-maleficence）、行善（beneficence）、及正義（justice）。

RTS,S疫苗是25種研發瘧疾疫苗中最先完成III期臨床試驗，通過世界衛生組織授權在非洲推廣併入小孩常規疫苗接種。但當臨床試驗結果披露後，許多問題開始浮出檯面。在撒哈拉沙漠以南非洲的真實世界，小孩接種4劑瘧疾疫苗是可行嗎？疫苗接種者是否會以為瘧疾疫苗有完全保護作用而放棄傳統防瘧措施，例如不再使用含藥長效蚊帳？有鑒於瘧疾的複雜性及重複感染的風險，臨床III期試驗的時間相當短，長遠而言，瘧疾疫苗真的可預防死亡？參與臨床II期試驗的小孩經過7年的追蹤後，發現疫苗的保護效力隨著時間而下降，在瘧疾易流行的地區出現反彈的現象。

此外，臨床III期試驗出現與RTS,S疫苗安全有關的三個問題，需要進一步釐清。疫苗接種者的腦膜炎發生率增加10倍，腦性瘧疾的發生率較高，女童接受疫苗接種者的總死亡率（all-cause mortality）增加2倍。這些現象是真的還是人為偶然造成的？為了探討這些問題，世界衛生組織於2019年在自然界，開始啟動一項5年的先鋒計劃，在馬拉威、迦納及肯亞等三個國家進行較大規模疫苗接種，重新評估RTS,S疫苗的安全性及保護作用。

然而這項先鋒計劃卻嚴重違反國際倫理標準，這項先導計劃標榜政府臨床試驗，計劃的主要協議內容是研究導向，提出許多研究問題及研究方法，無論是疫苗接種組或安慰劑組都是隨機取樣，但參與研究的志願者並沒有獲得知情同意（

informed consent），這是科學界憤怒的原因。

知情同意是參與者必須被告知試驗的潛在風險，可能的好處以及其他可取代的介入療法，在不受利誘或威脅下，神智清醒能獨立做出決定是否參加。孩童無行為能力，但可由父母或其照顧者代為決定。自從二戰德國納粹殘忍的人體致病實驗以來，知情同意已成為醫學倫理的金科玉律。然而世界衛生組織否認該先導計劃是研究計劃，並辯稱是默示同意（implied consent）。也就是說，參與疫苗接種的孩童與父母或其照顧者，不需要被告知他們事實上是正參與一項研究計劃。世界衛生組織還聲稱所有有關瘧疾疫苗RTS,S潛在風險的衛教資料都已送達每一個參與國家的衛生部，然而世界衛生組織在送給各國的衛教資料中並沒有提及女童接受瘧疾疫苗接種可能有2倍死亡的風險。參與先鋒計劃的國家衛生部把RTS,S疫苗併入孩童常規疫苗接種時程，對孩童的風險評估，是否有準則依據？

替世界衛生組織RTS,S疫苗先鋒計劃撰寫醫學倫理準則之一的作者，德國查理魏玟（Charles Weijer）教授，在接受德國之音訪問時說「世界衛生組織違反醫學倫理每一條守則」，他說世界衛生組織在瘧疾疫苗先鋒計劃中對非洲國家免除知情同意的要求是雙重標準，如同對富有國家會要求知情同意，但對貧窮國家則不需要知情同意，就像是「殖民科學」（colonial science）。此外，RTS,S疫苗的保護效力只

降低30%的重症瘧疾，這種疫苗如果用於歐美，歐洲人及美國人可以接受嗎？是否非洲人只能認命呢？

RTS,S在臨床III期試驗中所發現的潛在風險如何處理呢？此先鋒試驗之結果又如何呢？根據世界衛生組織2021年10月6日的報告，認為這些顧慮與疫苗RTS,S並沒有關連。但先鋒試驗對個別疫苗接種者並沒有追蹤，且疫苗覆蓋率低，先鋒計劃時程短(事實上還在進行中，預計2023年才結束)，疫苗對女童死亡率真實的影響尚無法得知。疫苗安全性的警示如腦膜炎、腦性瘧疾及女童總死亡率等疑慮不能忽視，迄今已有超過3萬5千位科學家簽名連署請願，呼籲世界衛生組織必須回答上述所提的倫理問題。

雖然熱帶非洲應該儘早開始推廣安全有效的疫苗對抗瘧疾，但瘧疾疫苗研發不該犧牲倫理標準及缺乏透明度。疫苗的保護作用不單是它本身的成份，而且攸關它的信賴。

基因轉殖蚊與病媒蚊防治

基因轉殖蚊已經商品化應用於病媒蚊傳染病防治的有傳播登革熱及茲卡病毒 (Zika virus) 的埃及斑蚊 (*Aedes aegypti*)，例如牛津昆蟲科技 (Oxitec) 在美國德州與佛羅里達州釋放基因轉殖埃及斑蚊OX5034，帶有自我設限基因 (self-limiting gene) 的雄蚊，與野生雌斑蚊交配，其子嗣雌蚊夭折無法長大變為成蚊。降低埃及斑蚊雌蚊數目，則吸

血傳播疾病的可能性就降低，有助於防止疾病爆發流行。但無法阻斷已爆發流行的疾病，且一旦停止釋放基因轉殖斑蚊，野生埃及斑蚊族群數目會逐漸恢復正常。

非基因轉殖蚊技術包括以放射線照射 (irradiation) 或以沃爾巴克氏菌 (*Wolbachia*) 感染埃及斑蚊蚊卵。雄蚊經放射線處理後變成不孕，與野生雌蚊交配無法產生子代。而帶有沃爾巴克氏菌的雄蚊與野生雌蚊交配，所產生的蚊卵無法孵化，埃及斑蚊族群的數目就會降低。影響瘧蚊傳播瘧疾的因素包括瘧蚊壽命、吸血行為、瘧原蟲發育及生殖。在自然界，大多數瘧蚊自羽化成蚊至壽終就寢平均不會超過10天，而惡性瘧原蟲在瘧蚊腸道繁殖變成有傳染性所需時間為12至14天，因此，在自然界約只有10%瘧蚊足以存活夠久具有傳播瘧疾的能力。瘧蚊棲息的環境如溫度與濕度不但會影響瘧蚊的壽命，且會影響瘧原蟲在瘧蚊體內繁殖所需的時間。換句話說，瘧蚊壽命越長，越有機會吸血傳播瘧疾。而且瘧蚊繁殖力越強，瘧蚊數目越多，傳播瘧疾的可能性就增加。發展基因轉殖蚊的兩大策略分別是瘧蚊對瘧原蟲免疫及降低瘧蚊族群數目 (表四)。瘧蚊對瘧原蟲免疫的策略是基因轉殖蚊藉由延長瘧原蟲在瘧蚊腸道繁殖所需要的時間，或破壞瘧原蟲有性生殖的過程，無法產生具有傳染性的孢子小體。降低瘧蚊族群數目的策略是產生畸形瘧蚊，無法正常吸血、不孕或縮短瘧蚊壽命，以達到減少瘧蚊族群數目，可降低疫區瘧疾爆發流行的風險。此兩種策略都能使瘧蚊傳播瘧疾功虧一簣。

表四：基因轉殖蚊抗瘧策略比較

抗瘧策略	基因轉殖方法	作用機制
瘧蚊對瘧原蟲免疫	CRISPR-Cas9基因編輯	瘧原蟲無法在瘧蚊腸道正常發育，延遲或無法產生傳染性孢子小體，阻斷瘧疾傳播鏈。
降低瘧蚊族群數目	植入突變雙性基因或自我設限基因	瘧蚊無法正常繁殖發育，早夭、無法吸血或不孕，使瘧蚊族群數目減少，減少瘧疾傳播風險。

瘧蚊對瘧原蟲免疫之基因轉殖蚊

應用CRISPR-Cas9基因編輯系統可以精準地剪輯基因，英國倫敦帝國理工大學科學家在瘧蚊卵內植入抗瘧基因（可製造具有細胞膜穿孔作用的抗微生物胜肽），基因轉殖蚊野放後，藉由基因驅動（gene drive）系統，經數代（7至11代）交配繁殖後，所有子代都帶有此抗瘧基因，製造兩種抗微生物胜肽，magainin 2 及melittin，可破壞細胞膜雙磷脂層。帶有此抗菌胜肽基因的雌性甘比亞瘧蚊（*Anopheles gambiae*）在吸血後，腸道細胞的基因可表現並製造此兩種抗瘧胜肽，干擾配子細胞受精，抑制合子形成卵動體，無法產生孢子小體，或延遲孢子小體的產生，加上瘧蚊壽命也縮短，減少叮咬吸血傳播瘧疾的機會。此基因轉殖瘧蚊藉由對瘧原蟲免疫，達到阻斷瘧疾傳播的作用。將在2至3年內開始田野試驗，以測試其在真實世界對瘧疾傳播的阻斷作用。

降低瘧蚊族群數目之基因轉殖蚊

英國及義大利科學家應用另一種策略，降低瘧蚊族群數量或減少雌蚊比例，以抑制瘧疾爆發流行。例如在甘比亞瘧蚊卵植入突變的雙性基因（doublesex），蚊卵孵化及蛹羽化後與沒有基因改造的瘧蚊交配。雙性基因是決定昆蟲性別的調節因子，具有純合子的子代雌蚊會有雙性特徵，類似雌雄同體，雄性化的雌蚊，口器畸形無法吸血且生殖系統異常無法產卵，終將斷絕後代。

基因轉殖瘧蚊已在實驗室完成初步試驗，即將在熱帶非洲瘧疾流行區野放。世界衛生組織有嚴格的指南規範基因轉殖蚊的應用，包括道德、安全、可負擔性及有效性等議題，雖然美國疾病控制中心認為基因轉殖蚊對人畜及環境沒有負面影響，但倫理、社會及規範等議題均需要尊重疫區公眾的話語權。基因轉殖蚊對生態平衡的影響，尤其對生態可能造成的浩劫，必須有嚴謹透明度的監督與風險的評估。

全球瘧疾防治現況及未來的挑戰

聯合國千禧年發展目標八大目標之一（6C），在2015年成功地將瘧疾發病率降低20%，死亡率減少40%以上。瘧疾盛行率下降主要有兩個原因：一為含藥長效蚊帳推廣使用，另一為青蒿素組合療法相當有效。青蒿素比奎寧能更有效降低重度瘧疾死亡率。此外，瘧疾快速診斷也提供偏遠地區簡單快速的診斷。以間歇化學藥物預防（intermittent chemoprophylaxis）應用於孕婦及小孩，可降低重症瘧疾感染的風險。孕婦在第2及第3妊娠期各給予1次口服sulfadoxine/pyrimethamine，小孩（3個月大至5歲以下）在雨季時每個月給予1次口服amodiaquine/sulfadoxine/pyrimethamine。間歇化學藥物預防可使孕婦及小孩減少重症瘧疾罹病率及死亡率。

但2015年以後，已推行十多年的瘧疾綜合防治似乎遇到瓶頸，瘧疾發病率與死亡率並沒有進一步的改善。世界衛生組織於2016年重申全球瘧疾根除之願景，並提出瘧疾全球技術策略（Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030），第一個目標設定在2020年，將瘧疾發病率及死亡率減少40%，而在2030年，更進一步降低90%。顯然，第一個目標並未達成。雖然後來世界衛生組織將目標聚焦在瘧疾盛行率高的地區，但新興傳染病如新冠病毒大流行造成瘧疾防治經費的緊縮，讓第二個目標的達成更是不樂觀。

2019年科學家發現青蒿素抗藥性正沿著盧安達北邊與烏干達交界擴散，在此之前，亞洲中南半島已有青蒿素抗藥性的報導，但沒有證據顯示非洲青蒿素抗藥性與亞洲有任何關聯。青蒿素抗藥性的擴散意味著治療瘧疾的王牌藥物已經開始失效，這將是瘧疾防治的危機。雖然有許多新研發的抗瘧藥物已進入臨床試驗，但尋找新的抗瘧藥物曠日費時。此外，諾氏瘧疾是人畜共通傳染病，加重瘧疾根除的困難。

在現有瘧疾防治策略的架構下，全球瘧疾根除雖然面臨許多挑戰，但也充滿契機與希望。例如間日瘧及卵圓瘧因有寄生肝臟隱眠期而復發（relapse）的問題，清除不易。但清除肝臟隱眠小體的新藥tafenoquine，以其單一劑量即可媲美傳統兩星期療程的primaquine，使南美巴西間日瘧流行區之預防復發露出一線曙光。解決瘧蚊對合成除蟲菊精普遍產生抗藥性的問題，以含有兩種作用不同的殺蟲劑使長效含藥蚊帳可以繼續發揮驅蚊與殺蚊的防瘧作用。期待已久的瘧疾疫苗RTS,S，雖然僅減少30%惡性瘧重症及死亡率，不盡人意，但每年仍可以挽救數十萬個幼兒生命。第二款瘧疾疫苗R21的大量生產，將加速非洲瘧疾疫區孩童瘧疾疫苗接種的普及率。基因轉殖蚊可望展開田野試驗，藉抗瘧基因的植入使瘧蚊對瘧原蟲免疫，經由基因驅動，快速將抗瘧基因散播子代，

於瘧蚊腸道產生抗瘧胜肽，延長瘧原蟲生殖週期或阻斷瘧原蟲生殖能力，無法產生孢子小體。而阻斷瘧疾傳播。基因轉殖蚊另一個策略是使野生雌蚊不孕，失去生殖能力，或無法吸血而降低瘧蚊族群數量，從而阻斷瘧疾的傳播。這些新的抗瘧策略如果能有效推行，瘧疾之根除或許指日可待。

社會因素如貧窮、腐敗、動亂與戰爭與是全球瘧疾根除困難的主要原

因，瘧疾防治需要醫學研究及公共衛生的投入，而政治承諾、經濟發展與教育普及的全面整合是奠定瘧疾根除的基石。然而，現實世界的地緣政治紛擾與戰爭、新興傳染病爆發流行、全球經濟衰退以及氣候變遷等不確定因素，使原本的瘧原蟲抗藥性及瘧蚊抗殺蟲劑等問題更棘手。由此可知，全球瘧疾防治計畫充滿變數，展望全球瘧疾根除之際，所面臨的各種挑戰仍有待克服。

表五：瘧疾防治策略之演變

比較	2000s	1950s
目標/結果	清除 (Elimination) / 部份成功	根除 (Eradication) / 失敗
策略	整合	無
室內殘效噴藥	合成除蟲菊精 (Pyrethroid)	DDT
長效含藥蚊帳	耐用3年以上	無
孕婦小孩藥物間歇預防	Fansidar (sulfadoxine/pyrimethamine)	無
診斷	血液抹片、快篩、核酸增幅	血液抹片
常用治療	ACT Artemisinin	Chloroquine Quinine
化學藥物預防	Malarone (atovaquone/proguanil) Doxycycline Mefloquine	Chloroquine
疫苗	RTS,S(2021年)/R21(2023年)	無
目標/結果	清除 (Elimination) / 部份成功	根除 (Eradication) / 失敗

參考文獻

Carballar-Lejarazu, R., et al. (2020). Next-generation gene drive for population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(37), 22805-22814, <https://doi.org/10.1073/pnas.2010214117>

Carrasco-Escobar, G., et al. (2021). Mapping socioeconomic inequalities in malaria in Sub-Saharan African countries. *Scientific Reports*, 11, 15121, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94601-x>

Cox, F.E.G. (2010). History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & Vectors* 2010, 3, 5, <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-5>

Degarege, A., et al. (2019). Improving socioeconomic status may reduce the burden of malaria in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14(1), e0211205, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211205>

- Dong, S., et al. (2022). Mosquito transgenesis for malaria control. *Trends in Parasitology*, 38(1), 54-66, <https://doi.org/10.1016/j.pt.2021.08.001>
- Hoermann, A., et al. (2021). Converting endogenous genes of the malaria mosquito into simple non-autonomous gene drives for population replacement. *eLife*, 10, e58791, <https://doi.org/10.7554/eLife.58791>
- Imrat, et al. (2021). Recent advances in antimalarial drug discovery : Challenges and opportunistes. *IntechOpen*, <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97401>
- Ippolito, M.M., et al. (2021). Antimalarial drug resistance and implications for the WHO global technical strategy. *Current Epidemiology Reports*, 8, 46-62, <https://doi.org/10.1007/40471-021-00266-5>
- Lindsay, S.W., et al. (2021). Threats to the effectiveness of insecticide-treated bednets for malaria control: thinking beyond insecticide resistance. *Lancet Global Health*, 9, e1325-1331. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00216-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00216-3)
- Nissan, H., et al. (2021). Climate-proofing malaria eradication strategy. *Malaria Journal*, 20, 190, <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03718-x>
- Plowe, C.V. (2022). Malaria chemoprevention and drug resistance: A review of the literature and policy implications. *Malaria journal*, 21, 104, <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04115-8>
- Scudellari, M. (2019). Self-destructing mosquitoes and sterilized rodents: the promise of gene drives. *Nature*, 571, 160-162, <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02087-5>
- Sinnis, P., & Fidock, D.A. (2022). The RTS,S vaccine – A chance to regain the upper hand against malaria? *Cell*, 185, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.028>
- St. Leger, R.J.(2021).From the Lab to the last mile: Deploying transgenic approaches against mosquitoes. *Frontiers in Tropical Diseases*, 2, 804066, <https://doi.org/10.3389/fitd.2021.804066>
- Tapanelli, S., et al. (2021). Assessment of Plasmodium falciparum infection and fitness of genetically modified Anopheles gambiae aimed at mosquito population replacement. *Frontiers in Tropical Medicine*, 2, 806880, <https://doi.org/10.3389/fitd.2021.806880>.
- Wise, I.J., & Borry, P. (2022). An ethical overview of the CRISPR-based elimination of Anopheles gambiae to combat malaria. *Bioethical Inquiry*, <https://doi.org/10.1007/s11673-022-10172-0>
- Zavala, F. (2022). RTS,S: The first malaria vaccine. *Journal of Clinical Investigation*, 132(1), e156588, <https://doi.org/10.1172/JCI156588>



作者

蕭孟芳 教授

陽明大學醫學院熱帶醫學研究所教授(2010-2018)
 國防醫學院預防醫學研究所教授兼所長(1998-2000)
 國防醫學院醫學醫學系熱帶醫學及寄生蟲學科教授兼主任(1989-1999)
 國防醫學院醫學系(1979)
 英國倫敦大學衛生及熱帶醫學院臨床熱帶醫學碩士(1983)
 英國倫敦大學衛生及熱帶醫學院感染症免疫學哲學博士(1985)