

# 結核分枝桿菌疫苗的開發與挑戰

中國醫藥大學附設醫院台北分院胸腔內科  
主治醫師 / 部定教授 蘇維鈞醫師

## 前言

結核病對人類健康造成重大的威脅，它感染了世界上近三分之一的人口，每年造成超過一百萬人死亡。要有效控制結核病需要有效的抗結核疫苗。然而，目前的疫苗既不能成功預防感染，一旦被感染也無法縮短治療的時間。結核分枝桿菌的發病機制透過廣泛的研究發現，感染結核菌後存在免疫逃避和調節機制異常現象，使個案從亞臨床潛伏期最終進展到活動性結核病，其中許多機制與疫苗的預期益處直接相悖，留下了一個尚未解決的難題。

## 卡介苗 (BCG)：百歲疫苗，部分效果存爭議

自從新型冠狀病毒疫情大爆發以來，大家就一直在討論打「疫苗」是否對於新冠病毒感染是否有預防效果？其實早在1921年由二位法國學者卡爾梅特 (Albert Calmette) 和介蘭 (Camille Guérin) 研發成功，由減毒的牛結核分枝桿菌 (*Mycobacterium bovis*) 製備而成的活性疫苗，利用接種疫苗來預防結核病，一直沿用至今已超過一百年的歷史，為紀念這兩位學者的貢獻，將此疫苗命名為「卡介苗」(Bacillus Calmette-Guérin, BCG)，它可說是歷史最悠久的疫苗。

卡介苗 (BCG) 是世界上使用最廣泛的疫苗，也是世界衛生組織 (WHO) 批准的唯一一種預防結核病的疫苗，全球

每年接種劑量超過1.2億劑。然而保護作用卻是有限的。儘管 BCG 對兒童 TB 具有保護作用，但該疫苗對成人肺結核以及潛伏感染的預防效力卻非常有限，並導致免疫功能低下個體的併發症。接種卡介苗在兒童時期可提供10至15年的保護期，但這並不保證一定不被感染，更不能預防被高度抗藥性的結核菌感染。免疫力在成年後會減弱，特別是免疫力差的年長者、糖尿病和免疫力低下的病人為高危險族群，且根據流行病學證據，在不同地區卡介苗的保護力呈現0至88%，差異很大。關於為什麼會這樣，有多種理論，其中可能與接觸非結核分枝桿菌 (與結核病同屬於結核分枝桿菌家族，但通常不會引起疾病的細菌) 有關。隨著時間的流逝，卡介苗會逐漸失去保護作用，且在廣泛應用卡介苗的地區與國家，結核病的盛行率並沒

有因此而下降。因此，目前迫切需要開發新型疫苗預防結核病。

## 疫苗開發和挑戰

研發更安全有效的新型抗結核疫苗勢在必行，但為什麼開發新的結核病疫苗如此困難？首先，結核疫苗的開發首先必須了解保護性免疫所需的免疫反應類型。對於許多疫苗可預防的傳染病，通過自然暴露於病原體或通過疫苗誘導的中和抗體產生獲得滅菌免疫來提供保護。然而，接觸結核分枝桿菌無法產生足夠的保護性免疫力，雖然我們知道 Th1 細胞免疫反應對於保護至關重要，對於自然清除結核分枝桿菌感染的核心先天性和適應性細胞免疫反應的複雜性，人們知之甚少，唯有深入了解這些機制才能促進結核病疫苗的開發。

其次，我們不知道什麼樣的免疫反應具有保護力，由於結核分枝桿菌保護性免疫機制的複雜性和缺乏可量化的保護相關性標記（例如抗體）。我們不知道哪種動物模型最能預測疫苗在人體中的表現，目前也無法驗證這些模型。如何挑選適當的疫苗進行大規模、昂貴且耗時的臨床試驗極具挑戰性。

## 新開發的結核病疫苗

截至目前，沒有新的結核病疫苗被批准並廣泛使用。目前幾種新的結核病疫苗正在開發和測試，包括基因重組

疫苗 (recombinant BCG vaccine)、減毒疫苗 (attenuated vaccine)、病毒載體疫苗 (viral vector vaccine)、DNA 疫苗及次單位疫苗 (subunit vaccine)。<sup>1</sup> 活病毒是一種常用的疫苗載體，重組活病毒疫苗能夠模擬病原菌入侵機體並誘導免疫反應的過程，具備形成長效免疫記憶的能力。期待新的疫苗能夠獲得比 BCG 更安全、更有效，並對活動性與潛伏性 TB 患者具有治療價值。

## 一、MVA85A 疫苗

MVA85A 疫苗是天花疫苗 (MVA) 的改良版，可表現結核分枝桿菌蛋白（抗原 85A），是一種減毒活疫苗，不會引起疾病，但仍能刺激免疫系統。在嬰兒臨床試驗中具有良好的耐受性，在先前接種過 BCG 疫苗之嬰兒，MVA85A 可誘導抗原特异性 Th1 和 Th17 細胞，可能提供更有效和更持久的結核病保護，被認為對預防結核病很重要，被寄予厚望。<sup>2</sup> 但卻在南非臨床 III 期實驗中遭遇滑鐵盧，與單獨使用卡介苗相比，聯合使用 MVA85A 和卡介苗沒有更好預防結核病的效果。儘管結果不盡如人意，但該項研究也代表了一個里程碑。

## 二、重組卡介苗 VPM1002

VPM1002 是一種活的減毒卡介苗，它在原有的 BCG 基礎上增加了一種能使細菌進入宿主細胞質的蛋白質，增強 CD8+ T 細胞的活化，從而提高了免

疫反應的效率。其安全性和免疫原性已經通過臨床 I 期和 II b 期試驗，與 BCG 相比，在南非新生兒與免疫功能低下兒童接種該疫苗，呈現比 BCG 更高的安全性以及更高的療效，是最有希望替代卡介苗的疫苗。<sup>3,4</sup> VPM1002 不僅可以預防兒童的重症結核，還可以預防青少年和成人的結核潛伏感染和活動性結核。目前 VPM1002 正在進行多項臨床試驗，包括測試其對新冠肺炎（COVID-19）感染率和嚴重程度的影響。

### 三、M72/AS01E 疫苗

M72/AS01E 結合了兩種 TB 蛋白（Mtb32A 和 Mtb39A）和一種佐劑（AS01E），透過改變疫苗遞送途徑和使用具有強效佐劑的蛋白質次單位疫苗。M72/AS01E 的 2b 期臨床試驗表明，它可以將患有潛伏性結核感染的成年人的結核病發病率降低約 50%，具有顯著和持久的保護作用，是第一個證明對結核病有效的蛋白佐劑疫苗，可預防活動性肺結核病，且沒有明顯的安全問題。<sup>5</sup>

目前雖然有幾種有前途的候選疫苗正在開發中，如使用合成納米顆粒攜帶特定的抗原或蛋白質進入人體的免疫細胞，刺激針對結核病的免疫反應。此外，使用含有 mRNA 代碼棘突蛋白（Spike）和多肽（TB10.4）的脂質奈米顆粒作為雙重預防新冠肺炎和結核病的平台。未來還需要更多的研究來確定它

們在不同人群中的安全性和有效性。

### 設計有效的結核病疫苗可能需要轉變策略

2016 年發表在《自然通訊》(Nature Communications) 上的一項研究顯示，當前的結核病疫苗和研究性候選疫苗引發的免疫反應無法有效控制感染，這並不是因為反應太弱，而是因為反應太慢。<sup>6</sup> 在接種結核病疫苗並隨後感染細菌的人群中，免疫細胞的激活被延遲，從而使細菌得以繁殖。真正有效的疫苗，如麻疹疫苗，可將感染率降低 95% 或更多，而卡介苗 (BCG) 僅可降低感染機率 20%。新疫苗若反應太慢，即使可引發強烈的免疫反應，仍無法轉化為保護作用。目前測試的幾種新疫苗，在動物模型中，無論是使用 BCG 還是測試中的候選疫苗都無法加快針對結核病的免疫反應，皆未能顯著地減少細菌載量。在接種疫苗的小鼠中，活化的 T 細胞即使它們在實驗室中引起強烈的免疫反應，也不會在大約兩週內開始到達感染部位，從而使細菌有時間大量繁殖。這項研究顯示免疫反應的時間而非強度決定了結核病疫苗是否有效。因此，在感染結核病時給予額外的免疫細胞，利用這些額外的免疫細胞加速啟動疫苗的免疫反應或許是個可行的方法。惟在現實環境中執行有其困難，因為無法知道人們何時會接觸到細菌。

## 結論

結核分枝桿菌可以逃脫宿主免疫細胞識別和破壞，唯一獲得許可的結核病疫苗卡介苗 (BCG) 雖可有效預防嬰兒的傳播性疾病，但對成人肺結核的療效差異很大。目前正在開發幾種新的 TB 候選疫苗，採用不同的方法來提高對 TB 的保護。此外，人們越來越關注使用宿主導向療法來提升結核病疫苗的效果。臨床前研究發現，幾種宿主導向療法（例如維生素 D 補充劑和免疫調節劑）可增強結核病疫苗的功效。總之，開發新的結核病疫苗對於改善全球健康和減輕結核病負擔至關重要。未來需要更深入了解這種變異性的原因，以及更徹底了解早期先天性和非抗原特異性保護機制，將有助於設計和開發更有效的疫苗。

## 參考文獻

1. Whitlow E, Mustafa AS, Hanif SNM. An Overview of the Development of New Vaccines for Tuberculosis. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):586. Published 2020 Oct 5. doi:10.3390/vaccines8040586
2. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2013;381(9871):1021-1028. doi:10.1016/S0140-6736(13)60177-4
3. Nieuwenhuizen NE, Kulkarni PS, Shaligram U, et al. The Recombinant Bacille Calmette-Guérin Vaccine VPM1002: Ready for Clinical Efficacy Testing. *Front Immunol*. 2017;8:1147. Published 2017 Sep 19. doi:10.3389/fimmu.2017.01147
4. Loxton AG, Knaul JK, Grode L, et al. Safety and Immunogenicity of the Recombinant Mycobacterium bovis BCG Vaccine VPM1002 in HIV-Unexposed Newborn Infants in South Africa. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(2):e00439-16. Published 2017 Feb 6. doi:10.1128/CVI.00439-16
5. Tait DR, Hatherill M, Van der Meeren O, et al. Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019; 381:2429–39.
6. Griffiths, K., Ahmed, M., Das, S. et al. Targeting dendritic cells to accelerate T-cell activation overcomes a bottleneck in tuberculosis vaccine efficacy. *Nat Commun* 7, 13894 (2016). <https://doi.org/10.1038/ncomms13894>.