

要不要用新生技的豬瘟疫苗

陳啟銘

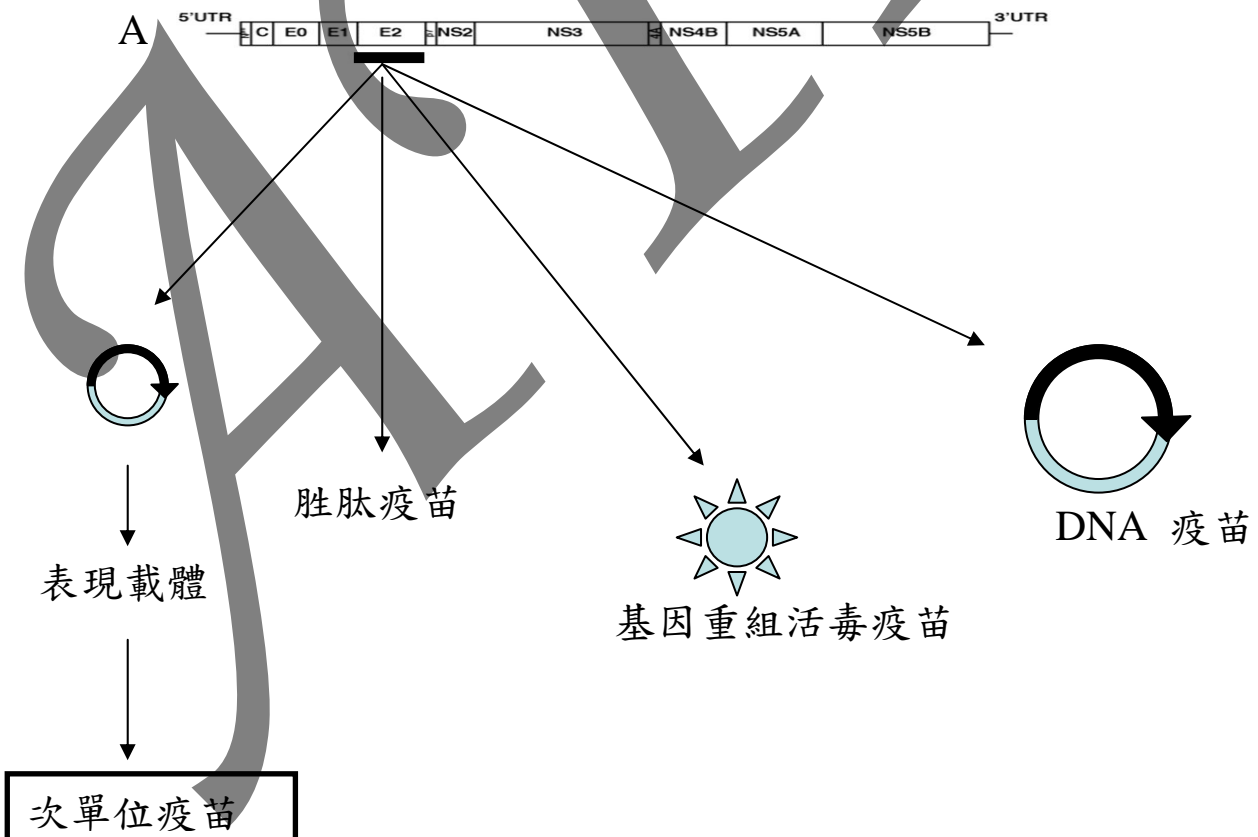
台灣動物科技研究所 副研究員

(註：101年2月刊登於現代養豬月刊之版本有誤，已於101年3月補上誤勘表，本版為修訂版)

科技的進步，使我們可以享用過去作夢才可能擁有的產品。比如手機，剛推出之時，手上一支黑金剛必定是眾人目光的焦點。但是僅僅十數年，手機不但是已經是人手一隻，而且是觸控銀幕，寬頻上網，GPS，等等多樣化的功能任君挑選。其它電子產品也是一樣。電視早已從最初的映像管電視，變身成為LCD，再演化成LED，並再進化為3D，畫面不但更細緻而且栩栩如生。因此，新科技給予所有人先進，並且功能更好的既定印象。

疫苗是否也是如此呢？

當所有生物DNA(或RNA)的關鍵密碼被解開之後，我們終於了解到所有生物的組成都是受到DNA(或RNA)的基因所控制。只要直接掌握最關鍵的基因，理論上就可以利用生物技術完成過去無法傳統無法完成的工作(圖一)。



圖一、豬瘟生物科技疫苗的種類，除胜肽疫苗外均取其基因體(A)之E2作為疫苗表現的標的。方框為目前有發展出成品的疫苗型式。

就以大家所熟知的豬瘟為例，豬瘟是因為豬瘟病毒所導致。近一步研究發現其核酸序列只有E2基因與產生中和抗體密切相關。因此，理論上只要將E2基因以生物技術的方式，進一步生產特異性的豬瘟 E2 蛋白質，只要將此依特異性的抗原打到豬身上。就應該就可以產生具保護作用的豬瘟中和抗體，應該是未來最理想的疫苗的原型之一。而且，由於此種疫苗免疫的豬只產生豬瘟 E2 蛋白質的抗體。其它豬瘟病毒蛋白質當然不會有任何反應，因此又可以利用DIVA (differentiates infected from vaccinated animals，區別感染豬或是免疫豬)來判斷是否有遭到病原入侵。這些益處都是傳統疫苗所無法做到的。因此，新生物技術豬瘟疫苗就如同黑金剛手機一樣，為業者，疫苗廠，以及政府相關權責單位寄予厚望。無不引頸企盼新科技可以解決老問題。

反觀傳統的疫苗，依其是否具有活性，可區分為死毒(菌)或活毒(菌)，死毒(菌)較為單純，只要能培養出細菌或病毒再將其完全不活化後，就幾乎已經大功告成一半了，如現在所使用的口蹄疫不活化疫苗。而活毒(菌)就相對困難許多，因為從野外分離而得的細菌或病毒基本上已經是從發病動物採集而得。想當然爾，當然是具有相當的病原性，因此不可能直接用來做為活毒(菌)疫苗。因此，如何使病原毒力降低到接種動物不會發病，卻可以產生良好的保護，那就是活毒疫苗研發的一門藝術。基本上就是尋找無病原或低病原性的變異株，可以是採用UV照射，溫度提高會降低，培養基改變...等，再進行安全及效力等相關測試看可否符合疫苗使用。如台灣現在使用的兔化豬瘟活毒疫苗即為將野外豬瘟病毒不斷接種兔子，再採集兔子的淋巴組織，再接種到新的兔子，經由此步驟連續達800次後(先由菲律賓引進美國Leaderle公司所開發的Rovac株兔化豬瘟病毒，該種毒已經兔隻繼代 250 代。引進台灣後，再以家兔連續繼代 800 餘代)。新的豬瘟病毒注射到兔子確會引起發燒的感染反應，對豬反而沒有可觀察的臨床病原性，因而得到目前世界上通用的兔化豬瘟病毒株(我國稱為LPC strain，國外通稱為C-strain)。所耗費的時間人力物力還有實驗動物等均極為可觀。但是，此一疫苗不僅台灣在使用，全世界有使用豬瘟疫苗的國家都不約而

同的(日本採用的是以天竺鼠為繼代動物因此通稱為GPE⁻ strain)採用此一病毒株疫苗作為防治的主要工具。歷經數十年，就以一隻疫苗能得到如此的採用。就如同在選美，大家都有共通的選擇。顯示其安全性及有效性是有共識的。但是由於豬瘟活毒疫苗接種豬所產生的免疫反應與野外毒感染的情況近似。因此無法採用DIVA方式區別感染豬或是免疫豬，這也是它最大的弱點。

那麼，傳統以及新生物科技豬瘟疫苗到底該如何才會是最有利選擇呢？

下表為兩種疫苗的比較，活毒疫苗除了在DIVA一項不如次單位外，其他各項均表現就佳。

表一、新舊世代豬瘟疫苗比較

項目	活毒疫苗	E2次單位疫苗
上市國家	全世界	目前國外有兩種，國內有兩種登記中*
有效性**	SPF豬一劑注射第二天可耐過攻毒	完成兩劑後兩週或一劑注射後6週可耐過攻毒
安全性	無毒性回復 兔化疫苗全身性反應較強	有局部反應
移形抗體干擾	強	弱
價格	NT\$5-10視來源通路	估計上市價格每劑約NT\$50(為個人推估可能市價，不代表實際售價)
DIVA***	No	Yes

*見表二

**國外試驗的結果

***豬場若將現有豬瘟疫苗由活毒疫苗換成E2次單位疫苗無法立即使用DIVA判定是否受野外毒感染，目前尚無長期監控的豬場進行此一研究。但估計須再開始換用疫苗，後到母豬完全工更新後再加六個月應可為DIVA陰性。

目前我國新世代的E2次單位豬瘟疫苗的研發有兩種疫苗已經進入最後上市階段(表二)。其中中興大學獸醫研究所是以Baculovirus作為生產蛋白質的載體，

並寄轉給大豐疫苗，已經完成上市前實驗室及田間的安全與效力試驗並經技審會同意登記上市。家畜衛生試驗所是使用豬瘟E2基因重組Baculovirus病毒感染家蠶，再由家蠶體液回收豬瘟E2次單位蛋白質做成疫苗。並已經快進入上市前的實驗室及田間的安全與效力評估試驗。因此就實際應用的角度而言，我國豬瘟E2次單位疫苗即將進入現場使用階段。在養豬專業網路上或養豬相關領域的交流場合，不免有同業會問到是否要採用此一新科技疫苗，以及此一新科技疫苗是否有傳統疫苗沒有的特異功能，對於豬場防疫層次能否確實有助益?國外/國產豬瘟E2次單位疫苗註冊登記如下表，值得注意的是輝瑞於2008主動撤銷在歐盟的上市許可。

表二、國外/國產豬瘟E2次單位疫苗註冊登記概況

生產商/研發機構		商品名	載體*	登記註冊
國外	輝瑞**	Advasure ***	Baculovirus 昆蟲細胞 組織培養	取得歐盟上市許可 但於4 January 2008主動撤銷許可
	英特威	Porcilis Pesti ****	Baculovirus 昆蟲細胞 組織培養	09/06/2000取得歐盟上市許可
國產	大豐 [§]	未知	Baculovirus	已於2011年第三季上市
	家畜衛生試驗所	未知	Baculovirus 蠶	正進行我國防檢局之上市前安全效力田間試驗中

*均採用豬瘟病毒之 E2 glycoprotein 基因為基本架構

**由Bayer(拜耳)提出申請，但公司重組後疫苗所有權歸輝瑞

***安全及有效性科學委員會評估報告

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000053/WC500060860.pdf

****安全及有效性科學委員會評估報告European Medicines Agency *Veterinary Medicines* EMEA/V/C/046

EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT (EPAR) PORCILIS PESTI

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/000046/WC500061841.pdf

[§]中興大學研發技轉大豐生物製劑有限公司

豬瘟由於是豬甲類傳染性疾病的頭號殺手，因此其有效性與安全性的測

試，在EU申請上市許可的豬瘟次單位疫苗所提供的審查資料涵蓋面十分廣泛。除了一般性的有效性與安全性及中和抗體力價之外，更著重於一旦感染，注射疫苗後，是否能有效避免感染以及水平以及垂直感染的評估。在幾個國際豬瘟參考實驗室使用新近分離野外病毒進行攻毒試驗，以評估一旦爆發，使用疫苗能否有效的停止複製和排毒的能力以預防或減少病毒的傳播的試驗，發現一般飼養環境的仔豬，即使是在疫苗接種後21天，仍可導致有限的水平傳播。另一試驗顯示以SPF豬免疫此種疫苗後21天後，再攻毒，並與健康仔豬同居，8組試驗豬有一組會導致排毒。中興大學研發的E2次單位疫苗免疫兩次後，經兩次免疫後，於11週齡時中和抗體即可揚升至8192倍，且可維持至豬隻上市(28週齡)時其平均力價仍高達512倍。以強毒進行接種，且攻毒三天後再將未經免疫的SPF豬隻移入進行同居感染試驗，在同居14天後，結果顯示所有未免疫豬隻皆存活且無任何臨床症狀。顯示可以避免平行感染。

另一方面，由歐盟參考實驗室所進行的關於垂直傳播方面研究，結果顯示在懷孕的母豬，於疫苗接種後2週，以新近野外分離豬瘟病毒(第2型豬瘟病毒)攻毒，100%會導致胎盤感染。另一試驗顯示12頭完成兩次免疫接種的母豬有5頭於攻毒後發生胎盤感染。這兩項有關使用次單位疫苗對於垂直傳播的研究可以得出的結論是；完成兩次免疫接種的懷孕母豬，若使用親源較遠豬瘟病毒株攻毒，是可以保護母豬本身不受感染，但是無法避免病毒水平及垂直的傳播。另一項針對傳統豬瘟活毒疫苗或E2次單位疫苗用於緊急豬瘟防疫的比較試驗，結果顯示使用傳統豬瘟活毒疫苗免疫接種的豬群，接種疫苗之日起即可防止豬瘟病毒的水平傳播。而E2次單位疫苗則需14天後才有作用。並且，傳統豬瘟活毒疫苗肌肉注射後2天即可耐過攻毒，而給予豬瘟E2次單位疫苗注射需14至21天後可達到保護水平，並阻斷傳播感染。因此，生產商建議的疫苗接種為間隔4週注射2劑。

由上述資料，歐盟(參考資料1)以及OIE(參考資料2)對豬瘟E2次單位疫苗的一致認為；豬瘟E2次單位疫苗接種SPF豬需完成兩次免疫後兩週，或單次免疫6週後，才可以保護豬瘟強毒攻毒後臨床症狀的產生。由以上結果可以發現，新的科技是有其顯著性以及獨特性。生物科技在許多領域確實發揮其獨有效能。

比如抗緊迫基因(PSS)也是因此而逐漸消失於豬群之中。不過，疫苗所涉及的領域得先視要面對的疾病所可能衍生的問題而定。豬瘟是極為敏感的題目僅次於口蹄疫，無論政府民間都希望有更好的豬瘟防疫檢疫工具來澈底的解決問題。不過，就豬瘟的疫苗而言，新科技所能引進的確實有傳統疫苗所無法達成的目標。比如DIVA等。不過，就豬場而言，只管便宜又好用，DIVA不是第一優先。如果是種豬場要清除豬瘟，那麼次單位確實是可以選項之一。但是也是要小心謹慎，畢竟疫苗的效果在一個豬場不是一個月、兩個月，抽個血看看力價就高下立判。往往過了一兩年覺得不對勁再追溯可能原因時，已經導致損失。因此，新生物科技疫苗不同於手機，手機的功能通通寫在功能表上，立可驗證。疫苗的功能也寫仿單上，不同的豬場不見得可一體適用。因此，原則上建議先保守一點，看看是否別人用了幾年之後能否達成目標，再考慮為宜。

參考資料

1. **SCIENTIFIC REPORT. Annex to The EFSA Journal (2008) 932, 1-18 and 933, 1-16. Control and eradication of Classic Swine Fever in wild boar¹ and Animal health safety of fresh meat derived from pigs vaccinated against Classic Swine Fever 12 December 2008**
2. **S. Blome, A. Meindl-Böhmer, W. Loeffen, B. Thuer & V. Moennig, Assessment of classical swine fever diagnostics and vaccine performance. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 2006, 25 (3), 1025-1038**