新一代帶狀疱疹疫苗－Shingrix herpes zoster vaccine

江文心 程思偉

一、前言

水痘帶狀疱疹病毒（Varicella-zoster virus, VZV）在臨床上會引起水痘及帶狀疱疹兩種疾病。原發性VZV感染會導致水痘，隨後VZV基因組會終生潛伏在背根或顱神經節中，等待VZV特異性的細胞免疫（VZV-specific cell-mediated immunity）隨著年齡、疾病或藥物治療等因素降低之際再次活化，而導致帶狀疱疹。再次活化的VZV會在感覺神經節內傳播並影響多個感覺神經，接著在對應皮膚（通常為單側且以胸部與腰部皮區最常見）產生皮疹及急性神經炎，並可能造成充血性結膜炎、葡萄膜炎、鞏膜外層炎和角膜炎、急性視網膜壞死、Ramsay Hunt症候群、神經系統及帶狀疱疹後神經痛（post-herpetic neuralgia, PHN）及細菌感染等併發症。

年齡增加是帶狀疱疹的主要危險因子（40%病例發生在60歲以上），嚴重程度與發生併發症的可能性亦隨年齡而增加，相較於50歲以下的病人，年齡大於50歲的病例發生帶狀疱疹後神經痛的風險增加了27倍1，嚴重且持續（數月、數年甚至終生）的疼痛甚至可能造成心理社會功能障礙。透過疫苗接種，可以有效降低高風險族群的帶狀疱疹及帶狀疱疹後神經痛等併發症的發生風險。本文將介紹非活性基因重組帶狀疱疹疫苗（使用$AS01_B$佐劑）Shingrix的用藥資訊與相關研究結果。

二、作用機轉

目前市面上有效的帶狀疱疹疫苗有兩種（表一），一種是Zoster virus vaccine live（ZVL；Zostavax）屬於活性減毒疫苗（含有活性減毒Oka VZV株），另一種是Recombinant zoster vaccine（RZV；Shingrix）屬於基因重組次單位疫苗，因為RZV的療效優於ZVL，美國FDA已在2017年核准Shingrix，並於2020年停止Zostavax使用。

RZV是由DNA重組技術製造而得的VZV特有醣蛋白抗原（glycoprotein E, gE）及AS01B佐劑懸液所組成。gE是VZV感染細胞表面最豐富表達的醣蛋白，是中和抗體和T細胞的標靶，能誘發CD4+ T細胞和體液免疫反應；而AS01B佐劑則是由植物萃取物Quillaja saponaria Molina中純化的皂苷QS-21與來自Salmonella minnesota的細菌脂多醣修飾物3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A（MPL）包含在微脂粒載體中所組成。$AS01_B$佐劑能誘使先天免疫系統發生暫時性及局部的活化，其中，QS-21能刺激先天免疫細胞中的炎症小體，並協同第四型類鐸受體刺激物（toll-like receptor type 4 agonist）MPL，透過產生IFN-γ（interferon-γ）進而幫助帶有gE抗原的抗原呈現細胞在引流

淋巴結中聚集並活化，最終強化gE特異性免疫反應[2, 3]。潛伏的VZV再活化與VZV特異性的T細胞免疫力下降有關，透過施打RZV疫苗能使對於水痘帶狀疱疹病毒已有預存免疫力者產生VZV特異性抗體和CD4+ T細胞反應，而能預防帶狀疱疹，進而降低其相關併發症，如：PHN。

三、接種時程與注意事項

RZV可適用於50歲(含)以上成人及18歲(含)以上且具有較高罹患帶狀疱疹風險的成人，以預防帶狀疱疹及其相關併發症。

每劑RZV（0.5ml）含有50微克gE抗原粉末與AS01B佐劑懸液（含QS-21 50 微克及MPL 50微克），使用前須配製，配製後應立即使用，或存放於冰箱（2˚C 至 8˚C）並於6小時內施打。初次接種者共需肌肉注射兩劑，兩劑需間隔2至6個月；因已知疾病或治療引起免疫缺陷或免疫抑制，或將因較短疫苗接種時程而受益的人，可縮短兩劑間隔為1至2個月；之前曾接種過ZVL者仍可依上述時程完整接種[2]（美國CDC建議接受ZVL後至少等待8週才能使用RZV）。倘若第二劑RZV過早於第一劑接種後四週內就施打，應該在過早給藥後至少四周補接種有效的第二劑；若第二劑與第一劑間隔超過六個月，無須重新施打第一劑。RZV可與未使用佐劑的季節性四價流感疫苗、23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV23）或抗原減量的白喉-破傷風-無細胞性百日咳疫苗（tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine, Tdap）同時施打在身體的不同部位，不會干擾個別疫苗的免疫反應或產生安全性問題；但與含佐劑流感疫苗和COVID-19疫苗的臨床研究，仍在進行中[4]。施打RZV常見的副作用為注射部位反應（疼痛、發紅、腫脹）、肌痛、頭痛與腸胃道症狀（包括:噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛）。

四、臨床研究

兩項大型臨床試驗ZOE-50和ZOE-70平均追蹤3.2年及3.7年，結果顯示以兩個月的間隔肌肉注射兩劑RZV，對老年人帶狀疱疹和PHN的預防產生了顯著的效益。在ZOE-50試驗中，RZV與安慰劑相比能降低50歲(含)以上成人得到帶狀疱疹的風險達97.2%（95% CI, 93.7- 99.0; P<0.001；0.3對9.1/1000人年），在50至59歲疫苗效力為96.6%，60至69歲為97.4% [5]；在ZOE-70試驗中，RZV相較於安慰劑則能降低70歲(含)以上受試者（共16,596人）的數據，結果顯示疫苗對抗帶狀疱疹的療效為91.3%（95% CI, 86.8- 94.5；P<0.001），且在≥70歲和≥80歲的成年人中，療效均能保持在90%以上；在≥70歲成年人，對抗PHN的療效則為88.8%（95% CI，68.7 - 97.1；P<0.001）[6]。根據上述兩個臨床試驗的擴展研究（LTFU）之期中分析顯示，經過7.1年的追蹤，不但預防帶狀疱疹的療效高達90.9%，在進行本中期分析的最終評估時，在疫苗接種後第8年療效

仍保持＞84%；在免疫反應持續性方面，抗gE抗體幾何平均濃度的中位數及gE特異性CD4[2+] T細胞反應出現頻率的中位數均仍可維持在接種疫苗前的6倍以上[7]。相較之下，隨著時間的推移ZVL預防帶狀疱疹的有效性會大大減弱，接種後7-8年期間，觀察性研究估計的有效性範圍只剩21.8%-31.8%[8]，到接種後9-11年時有效性估計甚至已不再具有統計學意義[9]。

RZV在免疫力低下群體（≥18歲）對帶狀疱疹的預防效力，亦透過臨床研究獲得證實，在接受自體造血幹細胞移植者中可達68.2%，事後療效分析中亦顯示在患有血液惡性腫瘤的病人及未服用免疫抑製藥物的免疫介導疾病病人，分別可達87.2%及90.5%，不過對於即將接受免疫抑制劑治療者，仍建議在治療前先施打RZV，並且在第二劑RZV施打兩週後再開始免疫抑制劑療程，以達到最佳免疫反應；相較之下，ZVL禁用於此群體。

表一、活性減毒疫苗（ZVL）和非活性的基因重組次單位疫苗（RZV）的比較

藥名	Zoster virus vaccine live （ZVL；Zostavax）	Recombinant zoster vaccine （RZV；Shingrix）
成份	活性減毒疫苗（含有活性減毒Oka VZV株）	基因重組次單位疫苗（含gE及$AS01_B$佐劑懸液）
FDA	2020年停止在美國使用	2017年核准上市
ACIP	≥60歲的免疫功能正常的成人	≥50歲的免疫功能正常的成人 ≥19歲且免疫缺陷或免疫抑制的成人
療程	單劑量	兩劑需間隔2至6個月
給藥途徑	皮下注射	肌肉注射
降低帶狀疱疹發生率	追蹤1.3年[11] 50-59歲 70%	追蹤3.2年[5] ≥50歲 97.2% 60-69歲 97.4% 50-59歲 96.6% ≥70歲 97.9%
	追蹤3.1年[10] ≥60歲 51% 60-69歲 63.9% ≥70歲 37.6%	追蹤3.7年[6] ≥70歲 89.8%
長期療效	接種後7-8年期間[8] 60-69歲 32.1% 70-79歲 21.8%	追蹤7.1年[7] 平均67.2歲 90.9% 疫苗接種後第8年療效仍保持＞84%
降低PHN發生率	≥60歲 66.5% ≥70歲 66.8% [10]	≥70歲 88.8% [6]

五、結論

高齡社會的台灣在2025年推估將邁入超高齡社會（65歲以上人口占總人口比率達到20%），年齡增加不僅提高長者罹患帶狀疱疹的風險，更可能發生嚴重的併發症而影響其生活品質，RZV對老年人帶狀疱疹和PHN的預防療效優於ZVL且療效持久，更是第一個獲准用於免疫功能低下者的帶狀疱疹疫苗，建議50歲(含)以上成人及18歲(含)以上且具有較高罹患帶狀疱疹風險的成人，可施打RZV以有效降低帶狀疱疹及併發症的發生風險。

六、參考資料

1. Choo PW, Galil K, Donahue JG, et al. Risk factors for postherpetic neuralgia. Arch Intern Med 1997; 157:1217.
2. US Food and Drug Administration. Package Insert – SHINGRIX. https://www.fda.gov/media/108597/download
3. Coccia M, Collignon C, Hervé C, et al. Cellular and molecular synergy in AS01-adjuvanted vaccines results in an early IFNγ response promoting vaccine immunogenicity. NPJ Vaccines 2017 Sep 8; 2:25.
4. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:80–84.
5. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015; 372:2087.
6. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med 2016; 375:1019.
7. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, et. al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. Clinical Infectious Diseases, 20 July 2021.
8. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. Long-Term Effectiveness of the Live Zoster Vaccine in Preventing Shingles: A Cohort Study. Am J Epidemiol 2018; 187:161.
9. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. MMWR / January 26, 2018 / 67(3);103–108.

10. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352:2271.

11. 1Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. Clin Infect Dis 2012; 54:922.