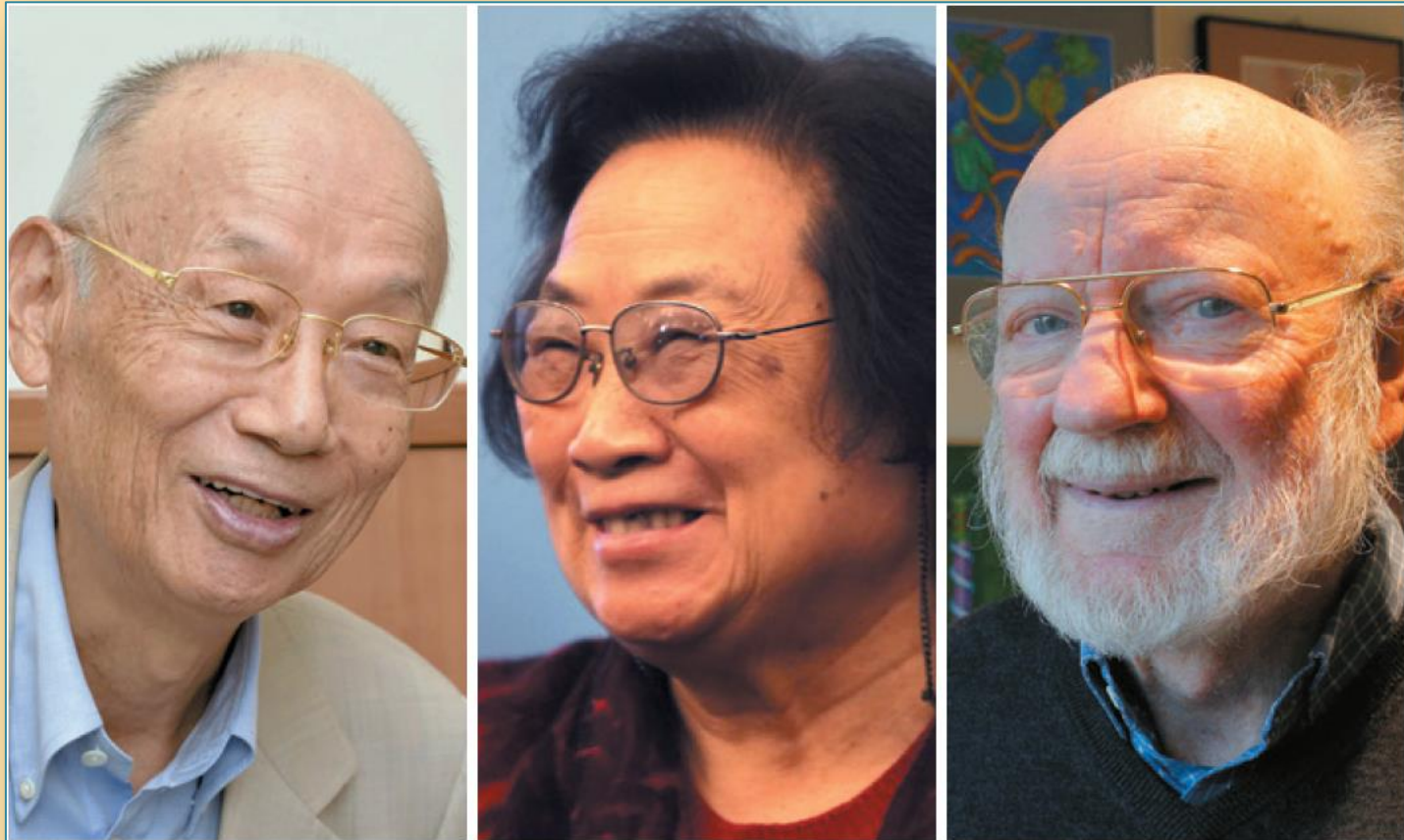


# 21世紀對抗寄生蟲病的希望

蕭信宏助理教授/臺大醫學院寄生蟲學科



Satoshi Ōmura, Youyou Tu and William C. Campbell share the Nobel Prize in Physiology or Medicine.

2015年的諾貝爾生理醫學獎，一半共同頒給坎貝爾 (William C. Campbell) 博士與大村智教授 (Satoshi Omura)，因他們發現對抗寄生性線蟲 (roundworm) 感染的治療藥物；另一半則頒給發現純化抗瘧疾藥物新方法的屠呦呦。

寄生蟲疾病長期讓人類蒙受痛苦，並成為全球主要健康問題。蟠尾絲蟲(*Onchocerca volvulus*)感染最終會導致失明，也就是大家常聽到的河盲症(*river blindness*)；淋巴絲蟲病(*lymphatic filariasis*)會引發慢性腫脹，導致一生外表難看及失能的臨床症狀，如象皮病(*elephantiasis*)。瘧疾的感染是由瘧原蟲(*Plasmodium spp.*)所引起，且需藉由瘧蚊叮咬而傳播，瘧原蟲會入侵紅血球，引起發燒，貧血，脾臟腫大，甚至造成腦性瘧疾而導致死亡。這些疾病影響世界上最弱勢的居民，特別是非洲撒哈拉沙漠以南區域、南亞洲、及中南美洲，對於人類健康與福祉，形成巨大阻礙。2015年諾貝爾生醫獎得主，徹底改變這些會帶來嚴重災難疾病的治療方式。大村智教授從土壤中尋找生物活性物質，以及分離出具顯著特性的鏈絲菌新品系*Streptomyces avermitilis*。坎貝爾博士則證實大村智教授所培養微生物具抗寄生蟲活性，並研究該有效物質(*Avermectin*)，以對抗家畜或農場動物的各種寄生蟲。現今(*Avermectin*)的衍生物(*Ivermectin*)，是消滅河盲症與淋巴性絲蟲病的良好治療藥物。屠呦呦為了對抗瘧疾，將研究轉移至傳統藥草醫學，自古代文獻探尋治療方式。她發現黃花蒿(*Artemisia annua*)萃取物能抑制瘧原蟲生長；並分離出高效力抗瘧疾活性物質-青蒿素(*Artemisinin*)。現今以青蒿素為基礎的藥物組合治療(*Artemisinin-based therapy*)已大幅減少瘧疾發生率及死亡率，拯救全世界數百萬生命。坎貝爾、大村智，以及屠呦呦所發現的寄生蟲有效治療方式，對全世界的影響及對人類的效益是無法衡量的。

細菌與寄生蟲長期以來對人類造成不小的危害，甚至致命，因此醫療體系長期尋找能戰勝細菌感染的新治療方法。Gerhard Domagk因發現磺醯胺(*sulfonamides*)而獲得1939年諾貝爾獎；Alexander Fleming因發現青黴素(*penicillin*)、Ernst Chain與Howard Flory因分離出活性成分並證明能有效對抗細菌感染，共同獲得1945年諾貝爾獎。Selman Waksman自土壤分離鏈黴菌(*Streptomyces*)，進而發現能對抗結核病(*tuberculosis*)的鏈黴素(*streptomycin*)，獲得1952年諾貝爾獎。相對於細菌感染的新治療方法，很長一段時間，開發對抗寄生蟲病的有效治療法，卻進展有限。許多寄生蟲引起的疾病，如河盲症或淋巴絲蟲病，都沒有暨安全又有效的治療法；且一些其他疾病如瘧疾，已經對傳統藥物產生耐久性及抗藥性，導致難以進行長期的有效治療。過去全世界極力嘗試去發展的新治療法，若不是效果有限，就是會產生副作用，直到2015年三位諾貝爾獎得主的發現，才戲劇性地改變這種情況。

大村智是微生物學家，他曾在日本北里研究所工作，對於天然物分離有非常傑出的研究成果。1971年，大村智教授前往美國衛斯理大學(Wesleyan University)的Max Tishler實驗室，擔任訪問研究科學家。Tishler是Merck藥廠Shape and Dome研究實驗室(簡稱MDRL)的前主任，是大村智教授與該實驗室舉行共同會議的促成者。1972年，Merck藥廠的首席微生物學家Boyd Woodruff前往日本北里研究所與大村智教授建立合作關係，針對微生物發酵，研究開發新的抗微生物物質。Tishler與Woodruff都曾與Selman Waksman共事。大村智教授聚焦土壤中能產生抗菌物質的一群鏈黴菌(*Streptomyces*)，過去，Selman Waksman曾經從鏈黴菌中發現鏈黴素(*Streptomycin*)，但長久以來，由於鏈黴菌很難在實驗室培養，導致不容易發現新品系的鏈黴菌。後來大村智教授藉由獨特方法大規模培養這些細菌，然後分離出土壤中的鏈黴菌新品系，並在實驗室成功培養。大村智教授從數千個鏈黴菌培養液中，選取約50個最有希望的培養液，生產二次代謝物，目的是進一步分析抗菌活性(*antimicrobial activities*)。其中在日本伊豆地區高爾夫球場附近找到的鏈黴菌新品系之一，後來發現是能產生Avermectin的鏈黴菌*Streptomyces avermitilis*，該品系後來被稱作*Streptomyces avermectinius*。William C. Campbell是寄生蟲生物學專家，曾工作於Merck藥廠MDRL實驗室，透過與北里研究所的合作協議，獲得大村智教授所培養菌液及研究其效力。冷凍乾燥後的菌液被混在食物中，藉由受寄生蟲感染的小鼠，檢驗菌液對寄生蟲感染力的影響。結果發現有一組小鼠食用某菌液後，再接受線蟲(*Nematospiroides dubius*)感染，儘管小鼠死亡率高，但寄生蟲有減少現象。該結果促使大村智教授精製培養菌液，以便在製備過程去除寡黴素(*oligomycin*)的毒性汙染。與Campbell緊密合作的Thomas W. Miller，對菌液有效成分加以分析，發現有效成分是Avermectin。Campbell接著確認該成分具抗寄生蟲活性，並證實該活性對家畜或農場動物的各種寄生蟲也都具有活性。接著大村智教授應用分子生物學、化學、及微生物學等多種技術，決定該生物體的分類地位；後來根據所建立的基因體序列及遺傳學研究，提出*Streptomyces avermectinius*的命名。

Campbell與Merck藥廠MDRL實驗室的同事，之後共同將Avermectin經由化學方法改變結構為Ivermectin，它能更有效地對抗寄生蟲感染。Ivermectin是由2個氫化作用修飾Avermectin的半合成型式(semisynthetic version)。因此，Campbell的研究團隊進一步確認Avermectin分子的幾項特性：(1)在不同宿主，對抗不同線蟲的活性；(2)對抗腸道以外寄生蟲，如血液中的微絲蟲(microfilariae)，具長期持久的活性；(3)對抗苯并咪唑(benzimidazole)有抗藥性的線蟲也具有活性；(4)對宿主具良好耐受性，有良好的用藥安全界限。受動物實驗正面結果啟發，特別是犬心絲蟲(*Dirofilaria immitis*)減少的結果，讓Campbell於1977年認為Avermectin類之藥物，能測試蟠尾絲蟲寄生蟲感染的人類。1981~1982年，Merck藥廠MDRL實驗室的河盲症專家Mohammed Aziz博士，首次在人類成功試驗。結果清楚顯示：給予病患Ivermectin單一劑量，當一段時間未接觸到絲蟲成蟲，能完全除去或幾乎除去微絲蟲。班氏絲蟲(*Wuchereria bancrofti*)會引起淋巴絲蟲病(lymphatic filariasis)，若給予受感染病患Ivermectin單一劑量處理後，能有效清除血液內微絲蟲。

Ivermectin的作用模式目前仍未十分瞭解，但與開口型麩胺酸鹽氯離子通道(glutamate-gated chloride ion channels)、無脊椎動物肌肉的活化 $\gamma$ -氨基丁酸氯離子通道(GABA-activated chloride channels)之抑制，以及線蟲神經細胞有關聯。該抑制會增加細胞膜對氯離子通透性，造成細胞膜過極化，導致寄生蟲肌肉麻痺。該效果造成寄生蟲慢性死亡、減少宿主發炎反應、及緩和疾病的臨床症狀。這些專一性受器，出現在線蟲、昆蟲、及蛛形綱動物，但未出現在條蟲與吸蟲。這些開口型配體(ligand-gated)氯離子通道，也部分表現在哺乳動物的中樞神經系統，但它們親和性低，且受到血腦障壁(blood-brain barrier)保護。因此，Ivermectin其在濃度時不會對宿主造成傷害，就能殺死寄生蟲，屬高選擇性藥物。現今，Ivermectin被認為是高效力治療法，僅需一年服用1~2次。因此即使世界上最偏遠地區的居民也能使用該療法，這功勞應歸功於Merck藥廠總裁(CEO)Roy Vagelos博士，因他將該藥廠的Ivermectin藥劑，無償提供給各國政府及需要治療河盲症及淋巴絲蟲病的患者。另外，消滅河盲症及象皮症，也被世界衛生組織(WHO)列為減少受漠視熱帶疾病區域性策略的重要目標。根據WHO報告，2012年已有超過2億人接受Ivermectin為期1~25年的治療。

為了減少淋巴絲蟲病患，已有1億1千8百萬人接受Ivermectin及胺基甲酸甲酯(albendazole)為期1~11年的治療。2013年，WHO提出2020年淋巴絲蟲病、2025年蟠尾絲蟲病，能達到絕跡的全球目標。大村智教授及Campbell博士共同努力的卓越貢獻，證實新發現的藥劑能極有效對抗寄生蟲。

早在西元前2000多年前，埃及與希臘早期、以及中國古代文獻，就有記載瘧疾的紀錄。埃及法老王圖坦卡門(Tutankhamun)以及馬其頓的亞歷山大三世，(即亞歷山大大帝)都是死於瘧疾。瘧疾長久以來一直影響人類的生存，對人類基因體產生演化壓力，如不同族群有演化出不同的基因保護型式。例如，鐮形血球貧血症(Sickle-cell Disease)及地中海型貧血(Thalassemia)，兩種先天性血液機能失常貧血者，較常被發現分佈於瘧疾高發生率區。瘧疾(malaria)名稱衍生於中世紀的義大利語(Mala aria)，意指「不潔的空氣」，起源於古羅馬人認為瘧疾來自沼澤的刺激性氣體。瘧疾是由單細胞寄生蟲-瘧原蟲(*Plasmodium*)所引起。現在已知有5種瘧原蟲能感染人類，導致發抖、發熱、及冒汗的週期性症狀。而較嚴重的腦病變-腦部瘧疾以及死亡，通常是由惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)所引起，而其它瘧原蟲引起的症狀通常較溫和。瘧疾是藉由瘧蚊(*Anopheles spp.*)傳播，當受瘧疾感染的雌性瘧蚊叮咬人類，它會將瘧原蟲孢子體(*sporozoite*)引入至血液中。該瘧原蟲孢子體會入侵肝細胞處，產生數千個能無性生殖的裂殖體(*merozoites*)，導致肝細胞破裂，*merozoites*被釋放至血液感染紅血球，被感染紅血球隨後受到破壞，再釋放許多*merozoites*，去感染其它的正常紅血球。另外，寄生蟲的有性繁殖，則藉由吸血瘧蚊叮咬達成，以繼續它的生活史。根據WHO 2014年全球瘧疾報告，每年約有34億人面臨瘧疾感染風險。僅2013年，全球就有將近3億瘧疾感染病例，並導致約80萬人死亡。瘧疾病患約有90%的死亡病例發生於非洲，其中年齡未滿5歲的兒童占死亡人數的80%。

瘧疾的嚴重衝擊，刺激科學家在過去百年密集地努力研究，產生一系列的諾貝爾生理醫學獎得主。在印度工作的英國陸軍外科醫生**Sir Ronald Ross**，因發現瘧疾是藉由蚊子傳播，獲得1902年諾貝爾獎。在阿爾及利亞當地醫院工作的法國醫生**Charles Laveran**，因發現感染瘧疾病患的紅血球存在寄生蟲，獲得1907年諾貝爾獎；他也證實奎寧(quinine)治療能清除血液內寄生蟲。瑞士化學家**Paul Herman Müller**因發現DDT對許多節肢動物如蚊子是接觸性毒物，獲得1948年諾貝爾獎。不久之後，高效力殺蟲劑DDT就被廣泛使用在消滅蚊子，希望減少寄生蟲在個體間傳播。臺灣在光復初期每年大約有120萬個瘧疾病例，後來使用DDT來撲滅瘧蚊，最後WHO在1965年宣布臺灣是瘧疾根除國家。後來新開發的抗瘧疾藥劑-氯化奎寧(chloroquine)的出現，最初其治療方式有效地減少許多國家的瘧疾發生率，但僅經過幾十年，蚊子就對DDT產生抗藥性，人們也嚴重關切DDT殺蟲劑對環境造成的衝擊。惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)抗藥性品系的出現及擴散，使人懷疑氯化奎寧的抗瘧耐久性，這些因素導致1960年代瘧疾死亡率上升及擴散。當時，瘧疾發生率不斷上升，屠呦呦的研究團隊戮力發展瘧疾新療法，她將研究重心轉移至傳統中國醫學，探索數千年來治療發燒的處方。屠呦呦的研究團隊發現有一種植物-黃花蒿(*Artemisia annua*)，在數百種中藥處方中常重複出現。她們最初進行青蒿萃取物測試時，發現它能抑制嚙齒目動物的瘧疾寄生蟲感染。但青蒿的活性卻並不一致，後續實驗發現有12~40%的抑制變異。因此屠呦呦查閱古代文獻後，發現西元340年葛洪(東晉，283-343)所著的中醫方劑(肘後備急方)一書中的(治寒熱諸瘧方)中的記載：「青蒿一握，以水二升漬，絞取汁，盡服之。」而受到啟發，懷疑高溫可能破壞青蒿抗瘧的有效成分，於是決定將原本以乙醇萃取的方法改為以沸點較乙醇低的乙醚萃取法。經使用此低溫萃取程序，獲得100%殺死受感染小鼠及猴子瘧疾寄生蟲的一致性結果。因此，萃取青蒿素(Artemisinin)新方法的重大發現，是對抗瘧疾的轉捩點。

受這些實驗發現的鼓舞，屠呦呦經臨床測試後發現，青蒿萃取物能快速降低發燒，以及降低瘧疾病患血液內寄生蟲數目。屠呦呦團隊進一步研究，去分離萃取物的活性成分，該成分後來被稱作青蒿素(**Artemisinin**)，並建立其化學結構式。青蒿素是抗瘧疾的代表性新藥劑，當紅血球受到感染，初期就能破壞瘧疾寄生蟲。雖然它的作用機制目前仍然不是完全瞭解，但證據顯示可能與蛋白質 **Kelch 13**有關。有研究顯示蛋白質 **Kelch 13**的突變與延緩寄生蟲清除有關，被認為是世界上一些地區出現青蒿素抗藥性的原因。為了對抗在南亞，而不是在非洲的青蒿素抗藥性，WHO建議青蒿素結合其它抗瘧疾藥物的治療方式(**Artemisinin-based Combination Therapy, ACT**)。ACT是目前世界衛生組織推薦的瘧疾標準療法，所搭配的口服第一線治療用藥 **Winthrop® (artesunate + amodiaquine)** 及第二線治療用藥 **Coartem® (artemether+ lumefantrine)**。

**Ivermectin**及青蒿素的發現，深遠地改變寄生蟲疾病的治療方式，這些疾病主要影響居住在社會邊緣區域、最脆弱的居民。僅瘧疾就造成每年80萬人的死亡，90%發生在非洲，且令人悲傷地，80%是不到5歲的兒童。以青蒿素為基礎的治療法，能顯著減少瘧疾死亡率，特別是罹患嚴重瘧疾的兒童。根據WHO 2015年報告，近15年來，瘧疾全球總死亡人數已下降30-50%。線蟲感染經常發生於兒童時期，且造成終身痛苦及失能。線蟲引起的多種疾病，以河盲症與淋巴絲蟲病最為嚴重，分別有高達2千5百萬人及1億2千萬人罹患。這些疾病屬受漠視的熱帶疾病(**neglected tropical diseases**)，造成「失能調整後存活年(**disability-adjusted life years ;DALYs**)」每年總損失幾乎無法計量。因此，這些疾病是造成疾病及失能的最顯著全球性原因。非洲約占這些疾病全球健康及經濟負擔的一半。現今，寄生蟲疾病的有效治療方法，能藉由服用**Ivermectin**每年1次或2次劑量解決。因此，在寄生蟲分別攻擊人類眼睛及淋巴系統之前，**Ivermectin**就能有效消滅這些寄生蟲，避免造成失能。因其作用方式，**Ivermectin**也已被視為預防性藥劑。**Ivermectin**及青蒿素的治療法，對全球的影響遠遠超過個人疾病負擔的減少。因這些寄生蟲疾病會產生龐大的疾病負擔，不成比例地影響貧困及脆弱的居民。特別是受感染者，一生承受疾病負擔，被剝奪接受教育及學習必要技術的機會，影響支撐個人及家人的生活，進一步壓迫及迫使他們貧窮一生。這些疾病不僅導致慢性疾病，也與身體及心理的失能有關，阻礙個人整體健康、福祉、及生計。

經過持續努力地減少這些疾病的傳播，現在河盲症與淋巴絲蟲病，正處於被消滅的邊緣。由世界衛生組織(WHO)、非政府組織(NGOs)、以及各國政府所發起的全球行動，提出2025年前消滅河盲症及2020年前消滅淋巴絲蟲病的目標。一些國家先前遭受瘧疾侵襲，現在當地也已免除瘧疾傳播。2015諾貝爾生理醫學獎得主的發現，代表醫學典範的轉移，它不僅提供革命性的治療方式，使病患免於遭受毀滅性寄生蟲疾病，也促進個人及社會的健康與繁榮。他們的發現對全世界的影響及對人類的效益是無法衡量的。