

全球豬黴漿菌疫苗市場 現況與發展趨勢

撰文/林俊宏

近年來，豬呼吸道疾病發生成因日趨複雜，且流行規模日益嚴重，造成豬農為數不少的經濟損失。除了豬生殖及呼吸道症候群 (Porcine Reproduction and Respiratory Syndrome, PRRS) 外，尚有諸多病原會導致相關豬呼吸道疾病之發生，如豬黴漿菌、豬巴氏桿菌及豬胸膜肺炎放線桿菌等。由於豬黴漿菌為一原發性病原，與上述其他兩者為二次性感染病原不同，以下將進一步針對豬黴漿菌及其疫苗市場分析。

疾病概述

黴漿菌為目前所知能在細胞外自行複製的最小細菌，與多種人類或動物之呼吸道疾病有關。豬黴漿菌性肺炎（或稱為豬地方性肺炎，swine enzootic pneumonia, SEP）是由豬肺炎黴漿菌 (*Mycoplasma hyopneumoniae*) 所引起，可在受感染豬隻的鼻道內分離出此類黴漿菌，這種病菌的主要感染源是攜帶病原的豬隻，透過與鼻分泌物的直接接觸，可使病原在豬隻間散播。豬肺炎黴漿菌會附著於氣管與支氣管上皮細胞的纖毛上，造成纖毛自上皮細胞脫落。由於上皮細胞的纖毛屬於呼吸道的天然免疫防禦系統，纖毛被破壞後就無法藉由擺動來清除塵埃及細菌，因而使豬隻容易受到其他病原的侵襲及感染。其所引起的豬黴漿菌肺炎是傳染性高但死亡率低的慢性呼吸道疾病，雖然此病死亡率並不高，但會降低豬隻的飼料換肉率，導致生長遲緩，造成豬隻的發炎性反應，並產生免疫抑制作用，更因經常

伴隨併發如胸膜肺炎放線桿菌、巴氏桿菌、或豬鏈球菌等的二次性感染，最後造成嚴重的經濟損失。據估計，每年豬肺炎黴漿菌導致美國養豬產業逾 20 億元的損失。

由於台灣地區屬亞熱帶季風氣候，溫度與溼度非常適合豬肺炎黴漿菌的生長繁殖，另外豬隻飼養密度高且交流頻繁，使得本病在台灣地區的豬場中感染範圍可達 30-93%；由此可見在台灣地區，豬黴漿菌肺炎實在為不容忽視的豬隻呼吸道傳染性疾病。就目前台灣地區對於本疾病的防治策略而言，一般豬場是採取於飼料中添加抗生素類的藥物做為防治方法，但實務經驗顯示此方法的效果並不如預期；且長期在飼料中添加抗生素，容易產生抗藥性菌種，導致往後用藥上的困擾，並進而造成肉品中抗生素殘留等問題，嚴重影響肉品衛生。

另外，從現場實務經驗得知，感染過豬肺炎黴漿菌的豬隻再度遭受感染的機率較低，顯示豬隻本身對此疾病病原的免疫性相當良好，故認為使用疫苗接種應是一種非常可行的防治措施。自從國外幾種不活化針劑疫苗問世後，豬黴漿菌肺炎在現場的病例件數確實也有下降的趨勢。

豬黴漿菌疫苗市場現況

（一）國內市場概況

台灣早在 1980 年代即開始研究及發展豬肺炎黴漿菌疫苗，1990 年代輝瑞率先自國外引進疫苗，

當時為國內唯一可預防豬肺炎黴漿菌疫苗之產品，每劑量售價平均都在 30 元以上，與當時其他豬細菌性疫苗一劑量約 5 元相比，利潤極高。台灣動物科技研究所後於 1995 年成功研發出豬肺炎黴漿菌疫苗，並將此技術移轉至全亞洲製藥廠，自此開啟國內銷售自製疫苗的大門，為台灣自製疫苗打入一劑強心針。可惜因 1997 年台灣爆發豬隻口蹄疫，使台灣豬隻年在養頭數由 1,200 多萬劇降到 600 多萬，因此疫苗產業也受到波及，無法即時開拓更大的豬肺炎黴漿菌疫苗市場。

根據農委會家畜衛生試驗所動物用藥品檢定分所之疫苗檢定資料，2000 年到 2008 年豬用疫苗檢定用量統計如表一，豬肺炎黴漿菌疫苗使用量僅次於口蹄疫及豬瘟疫苗，最近五年平均使用量均在 900 萬劑上下，年產值約在 1-1.5 億元間。目前台灣市售國產黴漿菌肺炎疫苗主要廠商有全亞洲及大豐兩家，技術來源均為台灣動物科技研究所；國外進口的代理商則有極佳、英特威 (Intervet)、東盈、龍馬躍、經農、卜蜂、益瑞、建盈、先靈葆雅

(Schering Plough)、百靈佳 (Boehringer Ingelheim) 等 (英特威後於 2007 年 9 月被先靈葆雅併購，現以 Intervet/SPAH 為共同品牌銷售)。由於豬黴漿菌疫苗的生產門檻嚴格但利潤高，除了最早由輝瑞 (Pfizer) 藥廠所製造的 RespiSure® 外，陸續吸引其他廠商投入，如法國龍馬躍 (Merial) 公司生產的 Hyoresp®、美國惠氏 (Wyeth) 藥廠生產的 SuvaxynRespifend® MH、美國先靈葆雅 (Schering-Plough) 的 M+PAC、西班牙喜伯樂 (Hipra) 的麥普疫 (Mypra Vac Suis) 及德國百靈佳公司製造的 Ingelvac® M.hyo 等。

由於生產供應廠商增加，彼此間在殺價競爭的情況下，使得豬肺炎黴漿菌疫苗由原先每劑超過 30 元的價格，一路跌到 12 元，目前簽約廠商甚至可用每劑 10 元以下的價格購得。而早期國產豬肺炎黴漿菌疫苗尚可採取低價策略搶占國內市場，在群雄並起、低價廝殺之情況下，國內廠商的市占率遂從最高的 11% 一路降低到只剩下 2%。但隨著國內研發單位 (台灣動物科技研究所) 策略的改變，以產研銷三方合作模式，使國產品市占率又上升至 7%。

表一 歷年豬肺炎黴漿菌疫苗使用量及所佔比率

單位：萬劑

| 年度 | 豬用疫苗 | | | 豬肺炎黴漿菌疫苗 | | | |
|------|--------|------------|-------|----------|-------|-----|-------|
| | 總量 | 豬肺炎黴漿菌疫苗用量 | 比率(%) | 國產 | 比率(%) | 進口 | 比率(%) |
| 2000 | 8,032 | 304 | 4 | 45 | 15 | 259 | 85 |
| 2001 | 8,093 | 671 | 8 | 30 | 4 | 641 | 96 |
| 2002 | 8,896 | 761 | 9 | 30 | 4 | 731 | 96 |
| 2003 | 10,860 | 928 | 9 | 46 | 5 | 883 | 95 |
| 2004 | 8,782 | 1081 | 12 | 121 | 11 | 960 | 89 |
| 2005 | 8,032 | 957 | 12 | 53 | 6 | 904 | 94 |
| 2006 | 7,175 | 836 | 12 | 23 | 3 | 813 | 97 |
| 2007 | 7,163 | 933 | 13 | 16 | 2 | 917 | 98 |
| 2008 | 5,532 | 887 | 16 | 58 | 7 | 829 | 93 |

資料來源：農委會家畜衛生試驗所動物用藥品檢定分所。

（二）國外市場概況

由於豬肺炎黴漿菌感染豬隻後，無法由外表觀察並迅速診斷之，也無法比照一般疾病採用豬隻淘汰的策略，且通常臨床上出現呼吸道症狀後，無論投藥或施打疫苗均無法有效防止本病感染與擴散。歐美國家在已經清除豬瘟與口蹄疫之情況下，豬肺炎黴漿菌疫苗為常規使用之疫苗，使用覆蓋率超過 50%；亞洲地區使用覆蓋率較低，台灣、日本及韓國均超過 30%；其他國家使用覆蓋率則估計不及 5%。全球豬肺炎黴漿菌疫苗市場並無詳實數據可供查詢，唯一揭露產值公司為百靈佳 (Boehringer Ingelheim)，根據 Animal Pharm Report 於 2005 年的報告指出，2004 年百靈佳之豬肺炎黴漿菌疫苗產值約新台幣 6 億元左右。

為進一步瞭解豬肺炎黴漿菌疫苗之市場概況，遂以全球豬隻頭數進行估算。根據世界農糧組織資料 (FAO) 顯示，2007 年全球豬隻生產頭數 (在養頭數*2) 約為 18.36 億頭，其中亞洲 10.7 億頭最多，其次為歐洲 3.96 億頭，其他依序為北美洲 1.54 億頭、南美洲 1.12 億頭、非洲 0.5 億頭、中美洲 0.36 億頭及澳洲 0.12 億頭。亞洲豬隻生產頭數以中國 8.5 億頭最多，其次為越南 5,300 萬，其他依序為菲律賓 2,700 萬、日本 1,940 萬、韓國 1,920 萬、泰國 1,660 萬、緬甸 1,400 萬及台灣 1,280 萬。以目前每劑市價約新台幣 12 元估算，且歐洲及北美地區的使用覆蓋率為 50% 時，估計兩地區的市場規模約為新台幣 66 億元。目前豬肺炎黴漿菌疫苗在中國、韓國及日本銷售頗佳。若亞洲以 3% 覆蓋率計算，市場規模估計為新台幣 8 億元左右，由於歐美市場大都已經飽和，而亞洲市場發展潛力無限，估計亞洲每增加 1% 的使用覆蓋率，則疫苗市場規模可增加新台幣 2.5 億元，其中又以中國最被看好。

中國目前自製疫苗大都為弱毒疫苗，主要以中國獸醫藥品監察所研發的乳兔繼代弱毒株及江蘇農科院研製的 168 無細胞培養弱毒株為主，國外疫苗廠則有輝瑞、百靈佳、富道 (Fort-Dodge)、Intervet/

SPAH、蘇威 (Solvay) 等國際大廠。關於目前中國豬肺炎黴漿菌疫苗之使用量並無詳細資料，但江蘇農科院 168 弱毒株於 2008 年使用量即超過 3,000 萬劑，顯示中國境內對於豬肺炎黴漿菌疫苗的需求甚為殷切。

豬肺炎黴漿菌疫苗研發現況

豬肺炎黴漿菌疫苗研究早在 1960 年代就已經開始，到目前絕大多數研究都以不活化疫苗為主要研究標的，研究的內容在於探討豬肺炎黴漿菌菌體、培養上清液及兩者混合之疫苗功效；綜合所有研究總結，黴漿菌不活化疫苗必須結合菌體與上清液才會有效，這也是目前所有市售疫苗的主要成分。不過市售疫苗為了區分彼此的市場，也都各有宣傳的重點，例如許多市售疫苗其免疫劑量只需要 1 毫升，藉此與其他需要免疫 2 毫升之產品進行區別；特殊佐劑劑型如油水佐劑與其他商品不同；強調只需要免疫一次，就可達到兩次免疫的功效，進而減少多次免疫造成的緊迫；疫苗所含之有效抗原種類多寡、抗原量的高低，藉此強調其比較完整的保護效果；添加豬肺炎黴漿菌次單位疫苗來增加免疫的保護效果等。即使各廠牌在疫苗劑型設計上略有不同，但基本主要成分仍為不活化之黴漿菌培養菌液，與過去數十年的研究相符合。

不活化疫苗除了單純的針劑外，尚有口服劑型，台灣動物科技研究所從 1992 年開始發展口服不活化黴漿菌微膠囊疫苗，歷經十年的時間，疫苗製造方式從溶液蒸發法轉為同步噴霧乾燥法，從實驗室製程放大至工業製程，終於在 2001 年完成整個製程的開發，成品亦在豬隻中表現很好的免疫及攻毒保護效果，2003-2005 年也與美國輝瑞大藥廠洽談雙方合作開發事宜。

由於針劑注射或口服疫苗均為免疫轉移，非直接於呼吸道產生免疫反應而產生保護作用，因此活毒疫苗歷年來也是研究項目之一。目前豬肺炎黴漿菌疫苗除了市售的不活化疫苗外，中國大陸也發展出經過十多年不斷繼代自然發展的兔化減毒疫苗及

168 無細胞培養減毒疫苗。該疫苗使用鼻腔、氣管或肺臟表面直接免疫方法，但目前僅在中國大陸獲得使用許可執照，也只在中國大陸販售。

豬黴漿菌疫苗未來發展

由於豬肺炎黴漿菌不活化疫苗研發已有一段很長的時間，市售疫苗也大都為類似的成份，因此為了爭取廣大的市場，各大藥廠也紛紛找尋合作的對象，希望可以有新的發現來爭取市場占有率。目前豬黴漿菌疫苗的發展重心有三：次單位疫苗、DNA 疫苗及新病原研究。次單位疫苗是未來的研發重點所在，目前歐美專利庫中，關於豬肺炎黴漿菌次單位疫苗已有數十個之多，所涵括的重要抗原超過 20 個，但目前仍僅限添加於不活化疫苗中使用，未有單獨的商品化次單位疫苗。DNA 疫苗則是 2002 年澳洲所發展的新技術稱之為 Expression Library Immunization(ELI)，該技術使用 DNA library 技術，將大部分豬肺炎黴漿菌基因序列打入豬隻以誘發免疫反應，產生保護效果。

新抗原研究則是台灣動物科技研究所於 2002 年經過攻毒試驗，證明豬鼻黴漿菌亦會引起豬黴漿菌肺炎，隨著此研究結果在 2006 年刊登於獸醫微生物學雜誌，各國也開始思考豬鼻黴漿菌致病性的問題。目前已知歐洲、韓國及日本均有類似的報告，顯示豬鼻黴漿菌引發豬黴漿菌肺炎並非單一地區病例，而可能是全球性問題。由於豬鼻黴漿菌與豬肺炎黴漿菌間的血清交叉反應很弱，因此在豬場疫苗的使用調查中發現，施打豬肺炎黴漿菌疫苗的豬隻並無法對豬鼻黴漿菌感染產生保護效果；對於經兩種黴漿菌混合感染的豬隻，若單獨施打豬肺炎黴漿菌疫苗，初期會見到防治的成效，但是 2-3 個月後症狀往往會更加嚴重，豬隻經過剖檢仍可見黴漿菌肺炎發生，且經過黴漿菌分離鑑定發現以豬鼻黴漿菌為主，顯示施打單一豬肺炎黴漿菌疫苗會造成豬鼻黴漿菌的快速發展並引發病變，故推論必須施打混合兩種黴漿菌抗原的疫苗才能產生足夠的保護效果。因此，其他國際動物用疫苗大廠紛紛肯定雙價疫苗的發展潛力，預料未來雙價豬黴漿菌疫苗將可取代現有單價疫苗的龐大商機。

AqBIO

林俊宏 台灣動物科技研究所 動物醫學組 副研究員

參考文獻

1. Animal Pharm Report 2005.
2. FAOSTAT. From <http://faostat.fao.org/site/575/default.aspx#ancor>
3. Lin et al., (2002) In vivo and in vitro comparisons of spray-drying and solvent- evaporation preparation of microencapsulated Mycoplasma hyopneumoniae for use as an orally administered vaccine for pigs. Am J Vet Res. 63(8):1118-1123.
4. Lin, J. H., Chen, S. P., Yeh, K. S., Weng, C. N. (2006) Mycoplasma hyorhinis in Taiwan: Diagnosis and isolation of swine pneumonia pathogen. Vet Microbiol. 115: 111-116.
5. Moore, R. J., Lenghaus, C., Sheedy, S. A. and Doran, T. J. (2002) Improved vectors for expression library immunization-application to Mycoplasma hyopneumoniae infection in pigs. Vaccine 20:115-120.
6. United States Department of Agriculture. From <http://www.usda.gov/wps/portal/usdahome>
7. 行政院農業委員會，From http://www.coa.gov.tw/show_index.php
8. 行政院農委會家畜衛生試驗所動物用藥品檢定分所，From <http://www.nvri.gov.tw/Module/PageContent/100/89.aspx?pid=QA7azwwTqck%3D>
9. 邵國青 (2003) 豬氣喘病的藥物防治與疫苗。中國動物保健，第8期，頁21-23。