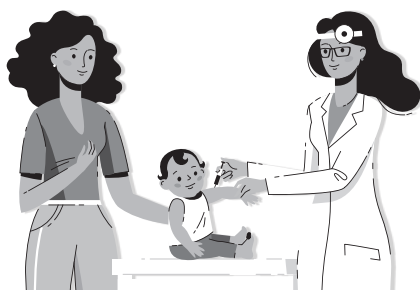


「卡介苗」是否能降低 COVID-19 的感染率或嚴重度？

臺大醫院胸腔內科 阮聖元 醫師

前言

「卡介苗」或稱 BCG (Bacillus Calmette–Guérin) 疫苗，它在 1924 年就被研發出來用以預防結核病，可以說是人類歷史上使用最多的疫苗。雖然世界衛生組織目前仍建議在結核病中高度流行區，新生兒應儘早接種卡介苗，但卡介苗的效果近年來倍受質疑，在美國等國家，卡介苗並沒有被列在建議施打清單內。2020 年年初「新型冠狀病毒肺炎」(COVID-19) 開始盛行之時，卡介苗意外的又獲得了矚目，因為有研究發現，有施打「卡介苗」的國家，其居民 COVID-19 的死亡率顯著較低。這樣的觀察結果並非偶然，背後有其可能的生物理論基礎，本文漫談「卡介苗」影響 COVID-19 病情嚴重度之間的可能關係。



✍ COVID-19 概況

「新型冠狀病毒肺炎」或稱 COVID-19 (Coronavirus disease 2019)，目前為衛生福利部公告的第五類法定傳染病。自 2019 年 12 月此疾病被發現以來，這種由新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 所引發的呼吸道傳染病，已在全球急速擴散，並在許多國家引發大規模流行，造成醫療體系及社會經濟極大的威脅及負擔。截至 2020 年 08 月，全球已有近二百個國家和地區，累計報告近 2300 萬名確診個案。SARS-CoV-2

為一有外套膜之 RNA 病毒，外表為圓形，在電子顯微鏡下可看到類似皇冠的突起因此得名。COVID-19 的症狀以呼吸道為主，包括嗅覺喪失、咳嗽、發燒等。部分受感染者會惡化成較嚴重的重症疾病，如呼吸衰竭及細胞激素風暴 (Cytokine release syndrome) 合併多重器官衰竭等，需要加護病房治療。依一大規模的確診個案統計資料顯示，COVID-19 的病人中約有 80% 的感染者是輕度疾病，20% 是較嚴重的病症，其中約有 5% 是重症患者會進展成呼吸系統衰竭、敗血性休克、多重器官衰竭等

情況。其中，地理區域別及人種別所造成的感染率及死亡率的差異，一直是流行病學家及公共衛生專家很感興趣的議題。國外研究觀察發現，強制施打卡介苗的國家，其確診病例的成長率明顯較低，年輕個案和重症的人數也比較少，反觀沒有強制施打的國家，傳播速度驚人，且年輕個案和重症的人數也偏高。而這樣的差異並無法以個人或國家層面的其他變異來解釋。

✎ 「卡介苗」的非特定保護效應 (Heterologous protective effects)

「卡介苗」是一減毒活性疫苗，是將牛型結核菌 (*M. bovis*) 在特殊培養基中，經多代培養降低細菌毒性而來。「卡介苗」被證實能有效地預防嬰幼兒的進行性原發性感染，例如結核性腦膜炎和血行播散性結核等。但多個大型研究皆無法證明「卡介苗」可以有效的預防肺結核感染。並且長年廣泛施打「卡介苗」的國家包含印度和中國等，結核病的盛行率並沒有因為「卡介苗」的施打而下降。雖然「卡介苗」對結核病的預防效力令人有些失望，但有趣的是，過去累積的研究資料顯示，「卡介苗」可能會在被施打者身上產生一種有益的非特定保護效應 (Heterologous protective effects)，能略微降低非結核菌病原體

(Non-mycobacterial infections) 的感染率或感染後的疾病嚴重度及死亡率。顯示接種卡介苗有非特定保護效應的研究最早來自於非洲，研究發現接種卡介苗的兒童，其急性呼吸道感染的風險降低了40%，後續的研究顯示在成年人身上亦可以觀察到類似的結果。卡介苗的非特定保護效應被報告過的例子還包含瘧疾、呼吸道融合病毒、黃熱病病毒等。另外，「卡介苗」也被用來膀胱內注射以引發免疫反應來治療膀胱癌。

✎ 「卡介苗」非特定保護效應的可能機轉

施打「卡介苗」何以會產生非特定保護效應的背後機轉，目前並不是非常清楚，累積的研究結果顯示，可能和以下幾個生物機轉有關：

(1) Induction of memory in innate

immune cells (Trained immunity):

先天免疫系統 (Innate immunity) 的參與細胞主要包含 Monocytes 和 Dendritic cells 等，研究顯示，在施打過「卡介苗」的受試者血液中分離出來的白血球，在實驗室中暴露其他非結核菌的病原體時，相對於對照組，會產生較高濃度的發炎性細胞激素 (Pro-inflammatory cytokines) 例如 IL-1 β 和 TNF- α 等，這個現象可能可以部份解釋

為何「卡介苗」的被施打者，相較未施打卡介苗者，其免疫系統能對其他非結核菌的病原體快速產生免疫反應而抵抗感染。

(2) Heterologous lymphocyte response :

接種「卡介苗」亦會對 CD4 和 CD8 T-cells 產生作用，進而產生非特定的保護效應。「卡介苗」會藉由調節 Th1 和 Th17 的免疫反應，來達到對其他非結核菌的病原體產生免疫反應，這樣的淋巴球中介非特定保護效應，已在人類乳突病毒（Human Papillomavirus）等的感染研究模型中被證實。

✎ 「卡介苗」作為重組疫苗的載體 (Vector)

COVID-19 疫苗開發的成功與否，被認為是人類是否能成功控制 COVID-19 流行的關鍵，目前世界各地的藥廠及科學家，已如火如荼的投入疫苗研發工作。施打疫苗最主要的目的，是要先行刺激免疫系統使其產生「記憶細胞」(Memory cell)，以使人體將來在遭遇到該病原體時，能快速產生有力的免疫反應。但因為一般 T 細胞只會辨識經過抗原表現細胞處理過後由 MHC 分子所表現出來的抗原，而這個步驟通常需要真正感染時才能有效發生。所以

為了克服去活化疫苗或是基因重組表現抗原疫苗 (Recombinant antigen) 無法引起 T 細胞免疫反應的缺點，所以會需要設計有疫苗載體，例如腺病毒 (Adenovirus) 即是常被使用的減毒載體。此次 COVID-19 疫苗開發期間，有學者認為卡介苗有作為 COVID-19 重組疫苗載體的潛能，因為卡介苗在人類已有悠久使用歷史，已知可以同時激發先天免疫系統 (Innate immunity) 及後天性免疫系統 (Adaptive immunity)，醫學界對它在人體內引發的免疫反應已有一定程度的了解，而且卡介苗有豐富的安全性資料，能全年齡的使用在嬰兒及成人。此外，卡介苗有很好的熱穩定度，且生產價格便宜，這些都是卡介苗作為重組疫苗載體的優勢。目前相關的研究仍在進行，卡介苗是否真的合適作為重組疫苗的載體，有待後續的研究結果來評估。

