

# 卡介苗與新冠肺炎的關係

衛生福利部臺中醫院 鐘威昇 顧問醫師

2019 新型冠状病毒疾病 ( coronavirus disease 2019: COVID-19 ) 自 2019 年 12 月自中國大陸武漢市爆發不明原因肺炎且有群聚現象引起注意後，在短時間內就擴展成全球的大流行，至 2020 年 7 月 26 日全球已累計 16,055,909 人確診，644,661 人死亡。COVID-19 由於是新型的冠狀病毒所感染，在 2020 年 2 月 11 日也被世界衛生組織命名為嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 2 ( severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ; SARS-CoV-2 )，其臨床表現可以是沒有症狀、輕中度上呼吸道症狀、到嚴重急性呼吸窘迫症候群。雖然此病毒已經造成全球蔓延，但是各個國家的發生率與死亡率卻有所不同，這固然可能和每個國家的防疫政策 ( 落實邊境管制，良好的資源分配如口罩、隔離衣、全身式防護衣、額或耳溫槍、COVID-19 病毒檢測量能、監測醫療及儲備醫療人力 ) 有關。但是一個有趣的發現是各個國家施行小兒卡介苗 ( Bacillus Calmette-Guerin; BCG ) 的政策不同似乎與 COVID-19 的發生率與死亡率不同有關。沒有全面施打小兒卡介苗的國家如美國及義大利比起有施打小兒卡介苗的國家似乎有比較多的嚴重 COVID-19 個案數。由於 COVID-19 已經造成個人、家庭、社會、國家、乃至全世界健康及經濟的大衝擊，截至目前尚沒有藥物可以明確的治癒 COVID-19，在等待 COVID-19 疫苗問世前，筆者回顧文獻撰文討論卡介苗與 COVID-19 的關係。



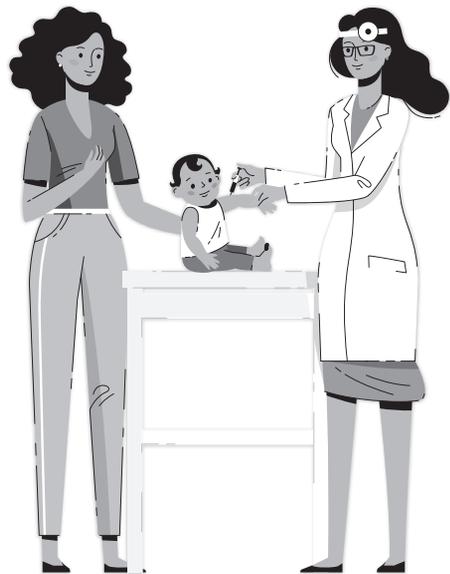
## ❁ 介紹卡介苗

卡介苗是法國學者 Albert Calmette 和 Camille Guérin 所發明。自1908年將牛型分枝桿菌 (*Mycobacterium bovis*) 一株自牛的乳腺炎病灶培養出來的特殊菌株，以膽汁、甘油、馬鈴薯為培養基，每2週次培養1次，共11年(230代)所製成的活性疫苗，經減毒後注入人體，可產生對結核病的抵抗力。20世紀初期在歐洲推行新生兒卡介苗施打後，明顯降低了新生兒的死亡率，這不全然可以由對結核病的抵抗來解釋。根據 Bandim Health Project 裡的研究發現新生兒接種卡介苗可以減少低體重新生兒的死亡率，這可能與卡介苗可以誘導免疫系統來對抗外來入侵的病菌特別是呼吸道感染和新生兒敗血症有關。動物實驗已有報告卡介苗可以降低 A 型流感、呼吸道融合病毒 (respiratory syncytial virus; RSV)、及第二型單純疱疹病毒 (herpes simplex virus type 2; HSV 2) 的病毒量。

## ❁ 卡介苗疫苗施打可使先天性免疫細胞訓練免疫力進而增加後天免疫能力的可能機轉

卡介苗皮下施打後被宿主體內的嗜中性白血球、巨噬細胞、及樹突細胞偵測認知後活化皮下的樹突細胞再將訊息帶到淋巴結去啟動後天性免疫

細胞如 CD4+ 和 CD8+ T 細胞增加分泌丙型肝炎干擾素的量同時也活化 B 細胞產生漿細胞及卡介苗相關抗體來對抗肺結核的入侵。另一方面卡介苗會使體內骨髓細胞的代謝重新編程 (metabolic reprogramming) 及表徵遺傳重寫 (epigenetic rewriting) 進而使得組織蛋白化學結構的改變，增加染色質基因轉錄成對抗其他病菌及增加後天免疫能力，讓體內單核球及自然殺手細胞在遭遇外來病菌入侵時會增加分泌前發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokines) 如 IL-1 $\beta$ , tumour necrosis factor 和 IL-6。長期而言，自體骨髓內的免疫細胞像單核球及自然殺手細胞受到訓練增加我們宿主的防禦能力來對抗肺結核及其他病菌的二次感染。



## ◎ 卡介苗疫苗施打是否能對抗 COVID-19 ?

由於卡介苗的施打可以啟動後天性免疫能力對抗除結核病以外的病菌含呼吸道融合病毒及第二型單純皰疹病毒。儘管有後天性免疫的理論基礎及流行病學的觀察也顯示出有施打卡介苗的國家或地區的族群有比較低 COVID-19 的感染人數及死亡率；但是這些流行病學觀察尚不能提供足夠的因果關係證據；況且種族不同、國家的防疫政策不同、盛行率不同、及 COVID-19 的檢測方法不同都需列入研究干擾變數考量。以色列在 1982 年以前出生的新生兒卡介苗施打率達 90%，1982 年以後只針對高肺結核發生率的國家移民來的才進行卡介苗施打，Hamiel 等學者試著分析 1979 年到 1981 年出生（年齡 39 到 41 歲）的人及 1983 年到 1985 年出生（年齡 35 到 37 歲）的人比較其 COVID-19 的發生率，結果發現兩族群 COVID-19 檢測陽性的發生率及罹患 COVID-19 重症的比率相當都沒有統計上的差異，此研究只是針對卡介苗的施打與否在中

壯年 COVID-19 的發生率比較。根據過往研究顯示新生兒卡介苗的施打對皮膚結核測試隨著年齡增長影響力逐漸減低，在 6 到 7 歲時影響力已經降到谷底，這意味著新生兒卡介苗的施打其免疫能力效果 7 年後就消散，因此以色列的研究尚無法推論卡介苗的施打無法對抗 COVID-19。因為東南亞國家的小孩確實比西方國家的小孩 COVID-19 的發生率低且死亡率也低。由於卡介苗的疫苗施打在新生兒是一個認可且安全的疫苗，現今的研究或許可思考針對高盛行率地區高傳染率及死亡率的族群如醫院工作同仁或老年人執行卡介苗的疫苗臨床試驗，來進行其對抗 COVID-19 的效益評估。

