



話說卡介苗

2013年10月9日，各大媒體出現了這樣的報導。
公視新聞：打卡介苗引發骨髓炎，3歲童穿鐵衣。
華視新聞：卡介苗害胸椎病變？家長控醫延誤。
中央通訊社：種卡介苗得骨髓炎，女童獲救濟。
引起了許多接種卡介苗安全性的疑慮。

■ 瘦驢

卡介苗(Bacillus Calmette–Guérin, BCG)是由法國人Albert Calmette(1863-1933)和Camille Guérin(1872-1961)在位於法國里耳(Lille)的巴斯德研究室中，於1921年研發成功，用來對付結核病的減毒活菌疫苗。90多年來，卡介苗在全球的防癆聖戰中，扮演了相當重要的角色。

一位名叫Jean Antoine Villemin(1827-1892)的法國醫師，在1854年首先發現牛的結核病，並用接種的方式，證明結核病能由牛傳染給兔、人傳給兔或兔傳給兔。德國微生物學家柯霍(Robert Koch, 1843-1910)在1882年發現了結核病的致病菌(Koch's bacillus, Mycobacterium tuberculosis, M. tb)，不久後也發現了牛型結核菌(M. bovis)。

接種牛痘(Cowpox)疫苗，能夠成功地預防人類的天花(Smallpox)。學者們受到牛痘疫苗的啟發，想從患有結核病的牛隻中，尋求可以預防人的結核病的疫苗，19世紀末，在義大利一個用M. bovis作為疫苗的臨床研究，卻造成了大災難，因為M. bovis和M. tb一樣對人類具有毒性，一樣會造成人的結核病！

Calmette和Guérin發現，利用含有甘油-小牛膽汁-馬鈴薯的培養基來培養M. bovis，能讓細菌的毒性減弱，於是從患有結核性乳房炎的乳牛分離出M. bovis，再用這種培養基反覆培養，自1908年起，每3週繼代培養1次，隨著培養次數增多，發現細菌毒性也隨著降低，到1919年，減毒的M. bovis對實驗室內的動物已不再具有毒性，它能成功讓實驗動物受到感染，卻不致發生結核病。實驗移至巴黎的巴斯德研究室繼續進行，直到1921年，經過了13年，合計培養了230代，終於研發成功能夠對付人類結核病的疫苗-卡介苗(M. bovis BCG)。

卡介苗預防接種的原理，是希望在宿主還沒有受到結核菌感染之前，用人工接種的方式，先讓宿主受到無害卡介苗的感染，藉由卡介苗的感染過程，讓正常免疫力的宿主，得以在6-8週後產生後天的細胞型免疫。以後若再接觸到結核菌，就可經由正常的免疫記憶，在48-72小時內，活化有效的細胞型免疫反應，消滅入侵的結核菌(柯霍氏現象，Koch's phenomenon，即第4型免疫反應)。若沒有這後天免疫力的保護，則感染到結核菌之後，正常免疫力的人，仍須花6-8個星期來產生細胞型免疫以保護宿主。絕大多數免疫力正常的成人，可以來得及在結核病發病前，產生有效的細胞型免疫，逐步圍堵和殺滅活躍的結核菌，而不致立即發病。若入侵的結核菌毒性較強，或數量較多，或宿主免疫機能稍差，特別是出生不久的嬰兒，在宿主還來不及產生有效細胞型免疫力之前，可能就被結核菌擊倒(即發病)，且往往是嚴重的結核病，如散播型(粟粒型)結核病或中樞神經結核病，這些嚴重的結核病致死率高，若僥倖存活，也常留下嚴重的後遺症，在抗結核治療藥物還不發達的年代，造成很大的傷亡。

1945年，第2次世界大戰剛結束，當時還沒有足夠有效而普及的抗結核藥物出現，且戰後全球結核病流行情形十分嚴重，聯合國世界衛生組織(WHO)即採用卡介苗預防接種作為結核防治的策略，至1974年估計全球已接種了15億劑卡介苗。1974年以後，WHO推動包括卡介苗接種的全球擴大疫苗接種計畫 (Expanded Programme on Immunization, EPI)，每年估計約1億人接種卡介苗。全球超過8成的國家，卡介苗涵蓋率都已超過80%。卡介苗可以說是全球接種最廣最多，且歷史最悠久的疫苗，其安全性已經過大量的考驗。

台灣在1950年開始推動卡介苗接種工作，先是以學齡兒童為主要對象，逐步擴大至學齡前兒童，1965年開始，即針對1歲以下的嬰幼兒作初次卡介苗接種，當時是和牛痘同時接種，3-4年後接種率已達80%，5歲以下兒童的結核病死亡率隨之加速下降，特別是嚴重結核病的死亡率。近10年來台灣的1歲以下的嬰幼兒卡介苗接種涵蓋率約98%，2011年0-14歲結核病死亡率為0，病人發生數為77，即每10萬人口2.2人。2002-2007間兒童結核性腦膜炎每年約2人，即每10萬人年0.9人；接種卡介苗的兒童結核性腦膜炎的發生率為每10萬人年0.6人；沒接種卡介苗的兒童結核性腦膜炎的發生率則高達每10萬人年10.3人，卡介苗保護率為94%。

正常免疫力的人，接種卡介苗約2-4週後，在接種部位發生小小的無痛紅疹，4-6週時，細胞型免疫力漸漸發威，紅疹內部漸漸化膿，表皮漸漸變薄，小小膿瘍最後破出，6-8週傷



防癆雜誌

口癒合後留下小小的卡介苗疤，成功誘發對抗結核病的細胞型免疫，而不致造成有害的疾病。有時因接種的疫苗毒性較強、接種的活菌量過多、或接種過深，偶爾會在接種部位造成較大的膿瘍、持續的潰瘍或局部腋下或頸部淋巴腺膿瘍，此時只要保持傷口乾淨，通常不須治療，或只給予Isoniazid (INH)治療，經由細胞型免疫的作用，自然可以慢慢痊癒。

現今全球廣為採用的卡介苗為法國巴斯德菌株 (Pasteur 1173P2)和日本東京菌株 (Tokyo172)。前者毒性較後者強，引起的併發症也較多。1979年以前台灣採用液態法國巴斯德菌株，1978年以後，全面改用冷凍乾燥日本東京菌株。

卡介苗接種對正常人而言是無害的，但若接種到免疫力異常的人，則不但無法誘發細胞型免疫力來保護宿主，卡介苗更可直接造成有害的疾病。嚴重先天性免疫異常的嬰兒，若接種了卡介苗，嚴重的可造成全身散播的瀰漫性卡介苗感染症，稍輕的可在全身某一部位的骨頭發生卡介苗骨(髓)炎。這些嚴重卡介苗併發症發生的機會很低，萬一發生，則須給予完整的抗結核藥物治療，因為這類免疫異常的病人，並沒有能力產生有效的細胞型免疫來保護宿主免於發病，若不加以治療的話，卡介苗感染可能會致死或造成嚴重後遺症。M. bovis和卡介苗是先天不怕Pyrazinamide的，治療上通常會採用含INH、Rifampin的處方治療9個月。

台灣疾病管制署在2007年起即加強督導地方衛生主管機關及醫療院所，配合主動監測台灣的嚴重卡介苗併發症，所有5歲以下的肺外結核病童，若有培養陽性的結核菌株，或有適當的病理檢體，都須將菌株或檢體送交疾病管制署作卡介苗的菌種檢定。若確定因卡介苗造成的嚴重併發症，即可依受害的嚴重程度，獲得新台幣\$5,000到\$1,500,000不等的卡介苗受害救濟。依據2007-2008的主動監測資料，台灣卡介苗骨(髓)炎的發生機率是每接種百萬劑約發生53例。

台灣每年的出生數接近20萬，全面接種卡介苗，每年大約會出現10個卡介苗骨(髓)炎的病例。若全面停止卡介苗接種，則每年可能增加20多個兒童的中樞神經結核病例。隨著台灣的結核病例逐漸減少，嬰兒受到結核菌感染的風險漸漸減少，卡介苗接種的整體效益也勢將逐年遞減，雖然估計仍要20-30年，才能達到WHO認可全面停止卡介苗接種的條件，但或許也已到了可以檢討調整卡介苗接種策略的時刻。

10月9日新聞報導中，3歲半小女孩，因卡介苗骨髓炎，導致數節胸椎嚴重變形的後遺症，而須長期穿鐵衣復健。卡介苗骨髓炎往往發生在接種後數個月到數年之間，而肺外結核原本就不容易診斷，唯有家長和醫師提高警覺，兒童若有長期的骨頭疼痛壓痛、行動發育異常、或反復發燒等症狀，須及早請有經驗的小兒專科醫師診治，及早診斷及早治療，可減少嚴重後遺症的發生。