

# 防癆利器卡介苗，100 歲了！

疾病管制署結核病研究中心 周如文

## 前言

牛型結核菌卡介苗（*Mycobacterium bovis* bacilli Calmette–Guérin, BCG），後來簡稱為卡介苗（*Bacillus Calmette–Guérin*, BCG），原先是供預防牛隻感染牛結核病使用的實驗性疫苗，係由法國 Léon Charles Albert Calmette 醫師（1863–1933）及獸醫師 Jean-Marie Camille Guérin（1872–1961），依循 Edward Jenner 所發明動物牛痘（cowpox）疫苗的理念，開發預防人類天花（smallpox）疫苗的成功經驗。終於1921年，在法國里耳（Lille）的巴斯德研究室中，成功研發減毒的活牛型結核菌疫苗。

因為在1921年7月18日當天，法國有位罹患結核病的母親在巴黎 Charité 醫院生產後數小時死亡，而且必須負責照顧新生兒的祖母也是結核病患者。幸好是當時 Benjamin Weill-Halle 及 Raymond Turpin 醫生的仁心仁術，考量新生兒的健康照護，決定給予新生兒口服的實驗性卡介苗。緣此，開啟預防結核病疫苗預防接種的創世紀作為。實證上，卡介苗對兒童的粟粒性（miliary）結核病及結核性腦膜炎（meningeal）提供良好的保護效果，但是對於青少年及成年人的肺結核保護效果則並不理想。

時至2021年，卡介苗已經100歲了，仍然是全球唯一被核准使用於預防人類結核病的疫苗。此外，研究證明卡介苗所引起的免疫反應，也可以預防其它感染（例如：漢生病、非特異性的非結核分枝桿菌感染與因其它病原感染引起的肺炎等），以及非肌肉侵犯型（non-muscle-invasive）膀胱癌的免疫治療等。姑且簡要梳理卡介苗相關脈絡如後：

## 卡介苗的起源

1882年3月24日，德國羅伯特柯霍（Dr. Robert Koch）醫師發表以特殊染色在結核病人肺中以顯微鏡觀測到細菌，並成功在體外（in vitro）培養後，

再以動物實驗證實為結核的病原菌，命名為結核菌（*Bacterium tuberculosis*）。至1901年，他才接受造成人類和牛結核病是由2種不同病原造成。1890年，他宣稱由培養液過濾掉菌體後的上清液「結核菌素（tuberculin）」的「疫苗」，

可以預防及治療結核病。然而，無數的臨床研究卻證實無效。雖然，後續有嘗試直接將結核菌進行減毒或使用其它宿主（如：禽類或冷血動物等）的分枝桿菌，也未能成功。

1906年，Albert Calmette 協同 Camille Guérin 開始依循導師路易士巴斯德（Louis Pasteur）的策略，選用來自患有結核性乳房炎（tuberculous mastitis）牛隻所分離出的牛型結核菌致病性 lait Nocard 菌株，在含有甘油/小牛膽汁/馬鈴薯的培養基中，進行繼代培養以減弱牛型結核菌的致病性。他們自1908年起，每3個禮拜利用此種培養基，繼代培養菌株1次，隨著培養代數的增加，牛型結核菌的毒性也隨著降低。時至第13年的1920年，發現一共繼代培養230代的減毒牛型結核菌，已經使得減毒菌株具有喪失區間差異1（region of difference 1, RD1），亦即有9個蛋白質（Rv3871、PE35、PPE68、ESAT-6、CFP-10、Rv3876、Rv3877、Rv3878及Rv3879c）的基因座（locus）的特性，後續也證實在所有製造卡介苗的菌株，皆具有RD1缺失的特性。因此，卡介苗的疫苗株僅會對實驗動物（如：天竺鼠、兔子及非人類靈長類動物）造成感染，但是已經不再會導致結核病。於是，能夠預防人類結核病的疫苗終於研發成功。

## 卡介苗的疫苗株

卡介苗其實已經不是組成份一致的疫苗。原因是：最初由巴斯德研究所提供的1961年特定繼代數批次的菌株，在分送至全球數個實驗室後，因為不是使用統一標準的培養基，於是在經過40-50年間數代的體外培養後，已經各自演化成基因組成互異的疫苗株。包含：缺RD1的早期次菌株（earliest substrain），例如：第一群的BCG Russia、Moreau、Japan株，及第二群的Birkhaug及Sweden株。後續缺RD2的晚期次菌株（late substrain），例如：第三群的BCG Prague、Glaxo、Danish、Mérieux株，及第四群的BCG Tice、Montreal（又稱為Frappier）、Connaught、Phipps及Pasteur株。其中，全球最廣為（>90%）使用於卡介苗生產製造的疫苗株為：Pasteur 1173 P2、Danish 1331、Glaxo 1077（衍生自Danish株）、Tokyo 172-1及Russian BCG-I株。由多個觀察性（observational）研究結果顯示，不同的卡介苗疫苗株，是造成接種者不同的免疫反應、保護力及副作用的主要因素之一。

回顧臺灣最初使用由馬尼拉提供的液態卡介苗。1953年臺灣的卡介苗生產線受到世界衛生組織認證後，使用BCG舊Pasteur疫苗株（晚期次菌株），

1958年使用 BCG 新 Pasteur 1173 P2 疫苗株（晚期次菌株），1979年則改為自製凍晶乾燥 BCG Tokyo 172（早期次菌株）卡介苗。由於早期次菌株含有 MPT64、MPT70 及 MPT83 蛋白質，改變疫苗株後的影響（如：副作用等），因缺乏平行比較，結論不一。

### 卡介苗的保護效果

卡介苗預防接種是希望在宿主尚未受到結核菌感染前，先接種減毒活菌卡介苗，藉此讓免疫力正常的接種者，可以在6-8週後產生後天免疫（innate immunity）的細胞型免疫（cell-mediated immunity）。當後續不幸受到致病的結核菌感染時，正常的免疫記憶約會在48-72小時內，再活化有效的細胞型免疫反應，以控制或清除入侵的結核菌。倘若缺乏後天免疫力的保護，則受到結核菌感染後，免疫力正常的宿主，仍約須1星期才能產生細胞型免疫。雖然絕大多數免疫力正常的成人，可以在結核病發病前，產生有效的細胞型免疫，而不致於立即發病。但是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或不足（特別是嬰幼兒），往往會導致嚴重的結核病。雖可以治療，但是會有後遺症。

至於，先天免疫（innate immunity）反應是宿主抵抗病原入侵

的第一道防線，藉由 DNA 核酸偵測系統，可辨識外來的病原。2008年發現先天免疫反應中，干擾素（Interferon）刺激因子（Stimulator of Interferon Genes, STING）是細胞質接受器（cytosolic receptor），是抵抗病原感染的重要蛋白。當細胞質內出現病原 DNA 時，會被環狀 GMP-AMP 合成酵素（cyclin GMP-AMP synthase, cGAS）的感受器偵測到，會結合及活化 STING 蛋白，後續觸發產生細胞激素（cytokines）及細胞免疫（cellular immune）反應，藉以消滅入侵的病原。而傳統卡介苗因為缺乏 STING 活化作用，有可能對結核菌感染的免疫保護效果不足。

此外，免疫相關研究解析卡介苗與訓練免疫（trained immunity）關聯性，瞭解如何藉由修飾先天免疫細胞，建立病原體的記憶（memory）。訓練有素的免疫不會在第二次感染時產生抗體，而是主要由表觀遺傳調控（epigenetic modification）免疫力。也因為並不會改變原始 DNA 序列，相較於典型的免疫記憶，通常產生的非特異性免疫力可持續數月之久。2018年，加拿大研究證明訓練造血幹細胞（hematopoietic stem cell, HSC）的重新編程（reprogramming），可以誘發訓練免疫作用。證實卡介苗進入骨髓後，可改變造血幹細胞（hematopoietic

stem cell, HSC) 及多功能前驅細胞 (multipotent progenitor) 的轉錄作用，導致局部細胞擴增及骨髓生成增強，強化宿主免疫機能。

然而，在不同地區執行的研究結果顯示，卡介苗的保護效果介於0% (南印度) 到80% (英國)。臆測造成保護差異性並不是單一因素：研究設計、研究族群性別、接種後的年齡及時間、罹患結核病風險及地理緯度等皆有可能交互的影響。至於，在膀胱癌治療及其他感染症防治的非特異性效果，亦是卡介苗所引起宿主異質 (heterologous) 或偏離目標 (off-target) 免疫反應的神奇功能。

## 卡介苗的使用

1921年7月18日使用第一劑 (2 mg) 口服卡介苗後，於1921-1922年間共接種120位出生10天內的嬰兒，每隔一天接種1 mg，共接種3劑。至1927年，共有21,220位嬰兒接種。1928年為確保接種劑量，施打方式改為延用至今的皮內注射卡介苗；但是動物接種仍使用口服方式。1976年世界衛生組織將卡介苗納入全球擴大疫苗接種計畫 (Expanded Program on Immunization, EPI)，每年約有1億疫苗接種量。自1995年開始，世界衛生組織不建議追加接種卡介苗策略。已知在2019年，

全球有88% 嬰兒在出生一年內接種卡介苗。至於全球多於200個國家，卡介苗政策及使用的過去及現況細部參考資料，可以在創立於2011年的卡介苗世界地圖 (BCG World Atlas) 網站取得，並已於2020年更新成第3版，網址為 <http://www.bcgatlas.org/index.php>。現況為，全球大多數國家仍採用卡介苗全面施打政策，多個歐洲及北美洲國家只建議特定族群卡介苗施打政策。國際抗癆聯盟建議只有在2個條件都符合時才停止全面的卡介苗接種：詳實的結核病通報系統及每年通報痰塗片陽性個案發生率每十萬人小於5例；或過去5年，5歲以下孩童結核腦膜炎的平均通報率為每千萬人口小於1例，亦即連續5年沒有結核腦膜炎個案；或年感染危險率小於0.1%。實務上，僅少數國家 (1990年奧地利及丹麥、2015年愛爾蘭等) 終止卡介苗施打政策。

臺灣於1951年開始施打卡介苗，先是針對結核菌素測試陰性的學齡兒童為主要接種對象，逐步擴大至學齡前兒童。並於1965年開始，實施對1歲以下的嬰幼兒初次接種卡介苗，自1973年停止施打第2劑。接種卡介苗可以降低約85% 嚴重的兒童結核性腦膜炎及粟粒性結核病。自2007年臺灣疾病管制署實施加強卡介苗不良反應主動監測計畫：小於等於5歲疑似肺外結核病嬰幼



兒的菌株或病理檢體，須由疾病管制署實驗室執行鑑別診斷。至2016年，依據卡介苗不良反應主動監測結果，建議卡介苗接種時間改為出生滿5-8個月。

## 卡介苗的意外事件

1928年聯合國前身的國際聯盟（The League of Nations）公衛委員會，宣稱並認可卡介苗安全性，可普遍提供新生兒接種。然而十分安全的卡介苗，卻很遺憾的於1930年在德國呂貝克（Lübeck），發生誤用致病性結核菌株生產製造卡介苗意外事件。起因是1929年負責當地結核病防治的醫療單位人員 George Deycke 及 Ernst Altstaedt，有鑑於卡介苗已成功接種數萬名新生兒，遂向 Calmette 取得疫苗株，但是卻將其與會致病的結核菌株一起儲放在醫院的同一實驗室中。除了誤用生產結核菌素的致病菌株製造卡介苗外，接種前又未經過嚴謹品質管理程序所須的動物安全性試驗合格。陰錯陽差的意外，造成215位使用口服卡介苗疫苗嬰兒中，有72位死亡。從此，嚴格規範結核菌素與卡介苗不可於同一實驗室生產。此單一事件，後續由 Albert Moegling 主導的調查，排除是由減毒的活菌卡介苗所導致，釐清及再次確認減毒活菌卡介苗的安全性。

## 卡介苗的副作用

嬰幼兒接種卡介苗後，一般較輕的副作用為：約1-2週注射部位有小紅結節，會逐漸變大且微有痛癢但無發燒。約4-6週會變成膿瘍或化膿淋巴腺炎，無須擦藥或包紮，但要保持清潔及乾燥；若有流膿則避免擠壓，照護上可用無菌紗布擦拭。約2-3個月會自動癒合結痂。然而，因少數個案有先天性免疫缺損，會較造成較嚴重的副作用，如：瀰漫性卡介苗感染症或骨炎/骨髓炎，但是幼童經過醫療照護後，多半能恢復正常生活。預防改善方式為，事先透過篩檢評估後再接種。

依據臺灣卡介苗不良反應主動監測，若僅計算通報個案鑑定結果為卡介苗者，則2008-2015年出生世代骨炎/骨髓炎發生率，約每百萬人50例；而2016年出生世代，因延期至5-8個月接種，發生率下降為每百萬人28.5例。若不幸有幼童因卡介苗接種引起副作用，衛生單位會協助家屬依「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」，儘速申請及透過審議得到實質救濟。根據疾病管制署民國1989年到2020年9月的統計，申請救濟給付案例中，最多的是因為確定為卡介苗接種副作用。

## 結核病疫苗的研發進展

疫苗在結核病防治的應用有預防及治療兩大方向，例如：預防潛伏結核

菌感染、控制進展成結核病及促進結核病治療成效。疫苗可行的運用範疇為：供結核菌曝露前後的卡介苗追加注射、用活菌疫苗以取代現有新生兒結核菌曝露前卡介苗用等。此外，研究亦嘗試以靜脈注射或噴霧（aerosol）不同形式，探討免疫保護效果。

2021年世界衛生組織公布的2020年全球結核病年報指出，共有14款候選疫苗正在臨床試驗中，包含：3款在第1期臨床試驗、8款在第2期臨床試驗及3款在第3期臨床試驗。簡介疫苗研發設計策略及臨床試驗中的主要候選疫苗：

#### (1) 不活化 (inactivated) 疫苗：

由 Archivel Farma 公司開發的治療用 RUT1 疫苗，RUT1 是多重抗原脂質體（liposome）疫苗，包含結核菌的去毒性片段，與正規的結核病治療藥物搭配使用。正在第2a期臨床試驗，適用於治療結核病、抗藥性結核病及結核菌潛伏感染者。

#### (2) 減毒活菌 (live attenuated) 疫苗：

由國際 AIDS 疫苗倡議（International AIDS Vaccine Initiative）組織以基因刪除方式發展的預防用 MTBVAC 減毒疫苗，適用於嬰兒及成年人，準備進入第

3期臨床試驗。

#### (3) 載體 (vector-based) 疫苗：

由英國牛津大學使用腺病毒（Adenovirus）及痘瘡（Vaccinia）病毒載體開發的預防用 ChAdOx1.85A + MVA85A 疫苗，目前在第1期臨床試驗中。

#### (4) 次單位重組蛋白佐劑疫苗

(adjuvanted recombinant protein-based)：

2019年葛蘭素史克（GlaxoSmithKline, GSK）公司公布結核病治療用 M72/AS01E 疫苗的二期臨床數據，顯示對於結核菌潛伏感染者，在追蹤注射疫苗三年後約有50%的總體保護效果。

### 小結

結核病仍是全球最令人憂心忡忡的傳染病，帶有結核菌的人在呼吸間就可能傳播病菌，預防感染不易。卡介苗100歲了！累積施打劑量龐大，效果雖評價不一，但是對兒童的保護無庸置疑。預防勝於治療，新疫苗仍是令人引頸期待的結核病有效防治利器。此外，卡介苗引起的非特異免疫效果，無論是在急/慢性傳染病或癌症的運用，都有十分驚奇成效。相信卡介苗在人類健康史上，將持續扮演關鍵性角色。