

口服卡介菌苗後結核菌素試驗的陽轉率

陳正仁 關冠卿 蔡如升 李雲郭

(中央生物製品研究所,北京)

(北京市防務委員會)

一. 前 言

卡介菌苗對防癆的功效,早已證實;惟經接種後,尚沒有一種直接的方法可以測驗免疫力的產生,只有從側面用間接的方法來觀察。一種是依靠統計學,從接種者與未接種者對結核病的發病率及死亡率的統計來確定其效力,近三十年來,已有五千餘萬人接種了卡介菌苗,其對結核病的發病率及死亡率是有顯著的降低,但這種方法在接種後短期內不能測出,只有用另一種方法,即根據結核病中免疫力與結核菌素陽性反應兩者同時平行發生的原理,以結核菌素反應來決定免疫力的存在,當結核桿菌進入身體後,在數星期內可使身體產生對結核菌素的敏感性,即在它進入之先,結核菌素試驗呈陰性,俟結核桿菌侵入後,身體組織發生變化,因之結核菌素試驗由陰性轉變為陽性,此時免疫力也同時出現,所以目前卡介菌苗工作者,仍採用結核菌素試驗的陽轉率來測驗接種後所產生的免疫力。

至於接種卡介菌苗的方法,曾經普遍採用的有三種:即口服法、皮內注射法及皮上劃刺法。茲就三種接種法及接種後所產生的結素試驗陽轉率,概括介紹如下:

1. 口服法:

為 Calmette 氏^[1]最初使用的方法,在嬰兒生下第四、六、八或五、七、九日,口服卡介菌苗三次,每次服菌十毫克,此法簡便易行,惟服後陽轉率不高,據 Weil-Halle' 氏^[2]按 Calmette 氏的方法,使嬰兒口服,一年後作結素試驗僅有7.6%呈陽性,隨後另一報告中述說392人經接種一年後有14.2%呈陽性。Calmette 氏^[3]自己試驗的結果,在接種六個月後有28%呈陽性。因為陽轉率不高,此法漸不被採用。但亦有人得較好的結果。如 Debre' 氏^[4]報告嬰兒口服後有88.6%呈陽性,在其另一報告中^[5],在口服後每三個月作結素試驗一次,在三個月時有73%

呈陽性，六個月時有 89%，一年後 91%，二年後達 97%，也就是陽轉率的最高峯，以後漸漸下降。又 Carvalho 氏^[6]的報告中 723 人口服後有 80.5% 呈陽性。惟人們對口服法已有成見，認為口服後陽轉率低，即算有實驗證明有較好的結果，仍不能挽回它的威信，故口服法多不被採用。

2. 皮內注射法：

1927 年 Wallgren 氏^[7]首倡皮內注射法，以稀釋的菌苗，每毫升內含菌 0.5—1.0 毫克，取 0.1 毫升作皮內注射，經注射八星期後，結素試驗有 90% 以上呈陽性。

3. 皮上劃刺法：

1939 年 Rosenthal 氏^[8]倡用密刺法，取很濃的菌苗，每毫升內含菌 20 毫克，置菌苗於皮上，以針刺破表皮，使卡介菌進入皮內。隨後 Birkhaug 氏將針改裝成接種器，以作密刺法，經接種八星期後，結素試驗有 90% 以上呈陽性。1940 年 Negre 及 Bretey 二氏^[9]改用劃刺法，即取濃菌苗，使每毫升內含菌 75 毫克，置於皮上，以針劃破表皮，長約 2 厘米，縱橫交叉劃數道，經接種後結素試驗有 80% 以上呈陽性。

三種方法使用的結果，各有所長亦各有所短，皮內注射法的優點為劑量準確，能控制進入體內菌苗的份量，惟其缺點是引起局部潰瘍及淋巴腺腫大或化膿等現象。皮上法以 Birkhaug 氏接種器滅菌困難，不適宜大批接種。劃刺法以刺時相當痛苦，且引起疤痕亦較大。口服法最為簡單易行，蘇聯自 1923 年開始接種卡介菌苗起，即採用口服法，至今仍繼續使用，所得效果良好^[10]，這種先進經驗，促使我們對口服法從新估價。回憶 1949 年全國解放後，卡介菌苗在我國成為新興的事業，在中央人民政府衛生部的指導下，大量推廣卡介菌苗，對接種的方法亦曾考慮選擇，當時本文作者之一（陳正仁），盲目的認為口服法陽轉率低，皮上法手續麻煩，堅不採用，極力主張使用皮內注射法；總觀三年來推行皮內注射法的結果，雖已推廣至百餘城市，接種了百餘萬人，然而須要接種的人，何止此數？現仍有成千成萬的嬰兒及學齡兒童等待着接種卡介菌苗，以皮內注射法接種人員缺乏，受了技術條件的限制，未能全面推廣，且有時因注射技術不夠純熟而引起潰瘍或其他意外事件，為了貫徹預防為主，面向工農兵的衛生方針，我們應迅速將卡介菌苗推廣到農村去。為了達成這個目的，我們吸取了蘇聯的先進經驗，重新試用了口服法，本文係述在北京市試用口服法所得結果，將此初步經驗向大家介紹，供今後推行卡介菌苗的參考。

二. 試 驗 方 法

卡介菌苗由中央生物製品研究所製造供應，共計使用菌苗 39 批。用來製造菌苗的菌種，係國際所公用者，於 1948 年取自丹麥國立血清研究院，在綜合番薯培養基上保存，製造菌苗時再接種至蘇通液體培養基上，在 37° C 下培育兩星期，收集菌苔，用不銹鋼球搗散菌苔，加稀釋蘇通 (1:3) 作成菌苗，經檢定合格分發各院使用。

選擇平產，父母無結核病史，發育正常，體重在 2,500 克以上的嬰兒，於生後第三、五、七日，每日口服卡介菌苗一次，以服時方法略有不同故分成三組，由數產院或助產機構分別接種，茲將各種方法不同之點分述如下：

甲、將卡介菌苗混合於 15 毫升乳內或涼開水內，用滴管或注射器滴入嬰兒口腔內，且注意在嬰兒空肚時服下，服後半小時內不得喂乳或其他飲料，此係蘇聯現時採用最廣的辦法。

乙、以涼開水一毫升滴入嬰兒口腔內，然後滴入卡介菌苗，隨後再喂涼開水 4 毫升，服後半小時內不得喂奶或其他飲料。

丙、將卡介菌苗滴入嬰兒口腔內，然後以涼開水喂之，將口腔內菌苗全部沖洗潔淨，至肉眼看不見白色菌苗存在為止，水量不受限制，服後 20 分鐘內不得喂乳或其他飲料。

自 1951 年 9 月 6 日至 10 月 31 日，二月中共有嬰兒 230 名按照上述的三種方法口服卡介菌苗，計甲組 50 人，乙組 120 人，丙組 60 人。菌苗濃度為每毫升內含菌 50 毫克，每人每次服一毫升，總計每人共服 150 毫克，服後十週，舉行結核菌素試驗，採用舊結核菌素，(用一批舊結核菌素，惟在不同時期中以磷酸緩衝劑稀釋使每毫升內含 100 結核菌素單位)，以 Mantoux 氏法，即皮內注射 0.1 毫升，內含 10 個結核菌素單位，於注射 72 小時後檢查反應，局部硬塊直徑超過 5 毫米者為陽性，局部反應不及 5 毫米者為陰陽性，局部無反應者為陰性。且為避免注射技術及檢查反應時因人而異的因素，特由北京市防癆委員會指定專人負責，在整個工作中，由他一人負責注射及檢查，所以在本試驗中獲得比較準確而統一的結果。

自 1951 年 11 月 1 日至 1952 年 6 月 26 日，將菌苗濃度改變，即按照蘇聯辦法，使每毫升內含菌 5 毫克，每次服 2 毫升，即每次服菌 10 毫克，總共每人服菌

30 毫克。在此時期內有 1,400 嬰兒仍按上述三種方法口服卡介苗，計甲組 464 人，乙組 734 人，丙組 202 人。服後第十四週舉行結素試驗，亦用 Mantoux 氏法，皮內注射 0.1 毫升，內含十個結素單位，仍由原指定的人負責注射及檢查。

三. 試驗 結果

在本試驗初期，嬰兒口服濃菌苗後，在第十週舉行結素試驗，所得結果如表 1：

表 1 口服濃卡介苗後十週結素試驗結果

口服 方法	菌苗濃度 50毫克/毫升	口服 人數	十週結素 試驗人數	陽性反應		陰陽性反 應人數	陰性反應 人數	頸部淋巴 腺腫大者
				人數	百分率			
甲	3 毫升	50	29	22	75.86%	1	6	無
乙	”	120	88	65	73.86%	13	10	”
丙	”	60	47	33	70.21%	4	10	”
總計		230	164	120	73.17%	18	26	無

此項結果，說明口服卡介苗後，在第十週結素試驗所得陽轉率甚高，達 73.17%，且以三種不同方法口服，所得結果均一致，陽轉率均在 70% 以上。

爲了進一步瞭解口服卡介苗後，將結素試驗時期延長，是否可得更高的陽轉率，故將在第十週結素試驗呈陰陽性的 18 人及陰性反應的 26 人，在第十四週時再舉行一次結素試驗，44 人中除 12 人因地址遷移或患有急性傳染病未舉行試驗外，其餘 32 人中又有 26 名轉變爲陽性，故口服後第十四週結素陽轉率爲 94.96%。

表 2 口服淡卡介苗後十四週結素試驗結果

口服 方法	菌苗濃度 5毫克/毫升	口服 人數	十四週結素 試驗人數	陽性反應		陰陽性反 應人數	陰性反應 人數	頸部淋巴 腺腫大者
				人數	百分率			
甲	6 毫升	464	280	209	74.64%	16	55	2
乙	”	734	461	333	72.23%	99	29	4
丙	”	202	158	98	62.02%	30	30	1
總計		1,400	899	640	71.19%	145	114	7

在本試驗的後期，將菌苗濃度降低，每人共服 30 毫克。在第十四週舉行結素試驗，所得結果如上表(表 2)。

此次結果說明口服淡的菌苗在第十四週結素試驗亦得 71.19% 陽轉率，且三種不同的口服法亦無顯著差別。

四. 討 論

依照此次使用口服卡介菌苗的結果，結素試驗的陽轉率在 71.19% 以上，說明口服法是可以產生免疫力的。然而依照文獻所載，許多卡介菌苗工作者，同樣使用口服法，但所得陽轉率極不一致，自 7.6% [2] 至 97% [5]，實難解釋。惟根據此次使用的結果，可以得到部份的解答，即得知口服後結素陽轉率與舉行結素試驗的時間及菌苗濃度有密切關係。在第十週舉行結素試驗時所得的陽轉率僅 73.17%，但在第十四週重試時則獲得 94.96%，相差僅四週而陽轉率即有顯著的差別。這說明陽轉率的高低與舉行結素試驗的時間有很大的關係。其次是菌苗的濃淡亦與陽轉率有關，口服菌苗每毫升內含菌 50 毫克，三次共 150 毫克，十四週後的結素陽轉率為 94.96%；而服淡的菌苗每毫升內含菌 5 毫克，三次共 30 毫克，在第十四週後的結素試驗陽轉率僅 71.19%。由此可知服用濃的菌苗時，所得陽轉率較高，淡的菌苗所得陽轉率則較低。但菌苗濃度與結素陽轉率並非成正比，雖使用淡了五倍的菌苗，亦有 71.19% 陽轉率，則今後普遍推廣卡介菌苗時，仍是一種最經濟而有價值的方法。

至於口服後結素試驗陽轉率不同的另一解釋是使用結素試驗的方法與結素劑量各有不同。詳細分析以往的工作，得知獲得較低的陽轉率的工作者如 Calmette 及 Weil-Halle' 氏等，都採用 Pirquet 氏結素試驗法；而獲得較高的陽轉率的工作者如 Debre' 氏及 Carvalho 氏等都採用 Mantoux 氏結素試驗法。由此可知 Pirquet 試驗法不及 Mantoux 氏法敏感，即口服卡介菌苗後所引起與免疫力同時產生的敏感性，不易以 Pirquet 氏法測出，今後採用結素試驗時，仍應以 Mantoux 氏法較為準確可靠。

就此次所採用的三種不同的口服方法所得的結果，大致相同，無甚差別。其所以在採用蘇聯方法以外另加其他二種方法是有原因的。在此次工作以前，曾經試用口服法，使用濃菌苗，口服時既不稀釋又不以水沖洗口腔，以致引起較多的頸部淋巴腺腫大的現象。因此推想服較濃的菌苗後，在口腔內必有多數卡介菌停

留在口腔內，可經口腔黏膜進入身體內，因進入的卡介菌特多，以致引起頸部淋巴腺腫大。所以此次工作時，特別注意此點，使用三種方法，將菌苗稀釋或以水沖洗，所見頸部淋巴腺腫大者很少，在初期工作中，經檢查 164 人其中無一人有可捫着的淋巴腺腫大，在後期工作中檢查 899 人，其中僅 7 人有頸部淋巴腺腫大。其腫大情況並不顯著，就外表看去並不見有任何腫大現象，惟以手捫時可觸知有淋巴腺腫大，其直徑約為 15—20 毫米。此種腫大是否有其他原因，因限於人力未能深入作進一步的檢查，即算 7 人均為卡介菌苗所引起，其比例亦極微僅 0.77%，惟此點指出口服卡介菌苗時，應注意將菌苗由口腔中沖洗下去，可避免頸部淋巴腺腫大。

使用口服法時，曾發現一缺點，即住院產婦多在第五、六天出院，因之嬰兒僅服二劑卡介菌苗時即要出院，再給第三次時感到困難。將來是否可將口服日期提前，即在出生的第一、三、五日口服，或三次連續在三日內服完，值得今後作進一步的研究。

五. 摘 要

自 1951 年 9 月至 1952 年 6 月間，在北京有 1,630 名新生嬰兒口服卡介菌苗，其中有 1,063 名在口服後舉行結素試驗，口服 150 毫克菌苗的 164 人中，在第十週結素陽轉率為 73.17%，第十四週時為 94.96%。口服 30 毫克菌苗的 899 人中，在第十四週時結素陽轉率為 71.19%，其中僅 0.77% 有頸部淋巴腺腫大。說明口服卡介菌苗，使用簡單，不須特殊技術，且引起併發症極微，可以廣泛採用，尤其是推廣到農村去時，更為適合。

參 考 文 獻

- [1] Calmette, A., *Ann. Inst. Pasteur*, 1923, **37**, 900.
- [2] Weil-Hallé, B. & Turpin, R., *Ann. Inst. Pasteur*, 1927, **41**, 254.
- [3] Calmette, A., *Ann. Inst. Pasteur*, 1928, **14**, 1.
- [4] Debré, R. & Cafino, E., 1929, *C. R. Soc. Biol. Paris*, Nov. 15th, p. 513.
- [5] Debré, R. Lelong, M. & Pictet., *Ann. Inst. Pasteur*, 1932, **49**, 4.
- [6] Carvalho, A. de, *Brasil-Med.* 1931, **45**, 639.
- [7] Wallgren, A., *J. A. M. A.* 1928, **91**, 1876.
- [8] Rosenthal, S. R., *Am. Rev. Tuberc.* 1939, **39**, 128.
- [9] Negrè, L. & Bretey, J., *Ann. Inst. Pasteur*, 1940, **64**, 189; **66**, 26; **67**, 161.
- [10] Abolnick, S. A., *Chinese Med. J.* 1948, **66**, 564.

TUBERCULIN CONVERSION RATE AFTER ORAL ADMINISTRATION OF BCG VACCINE

CHEN C. J.

National Vaccine and Serum Institute, Peking

K'AN K. C., TSAI J. S. and LEE Y. K.

Municipal Anti-Tuberculosis Commission, Peking

1063 new-born babies divided into two groups were given BCG vaccine by oral administration and tested by tuberculin test 14 weeks afterwards. The first group consisting of 164 babies were given 150 mg. of BCG in three equally divided doses on the 3rd, 5th and 7th days after their birth. The second group of 899 babies were similarly vaccinated but with only 30 mg. of the vaccine. The vaccine was administered in three different ways: 1) the vaccine was diluted with 15 ml. of milk or water for each administration; 2) the vaccine was dropped into the mouth of the baby and washed down with 4 ml. of water; and 3) the vaccine was dropped into the mouth of the baby and followed by washing with water until the vaccine was no longer visible. Fourteen weeks after the oral administration, each baby was subjected to tuberculin test with 10 T.U. given intracutaneously and the reaction read on the third day after the test. The first group showed a conversion rate of 94.96% and the second group revealed 71.19%. There was no noticeable difference in the three different ways of administration. Since the oral administration of BCG vaccine is simple and effective, it is recommended particularly for use in rural districts.