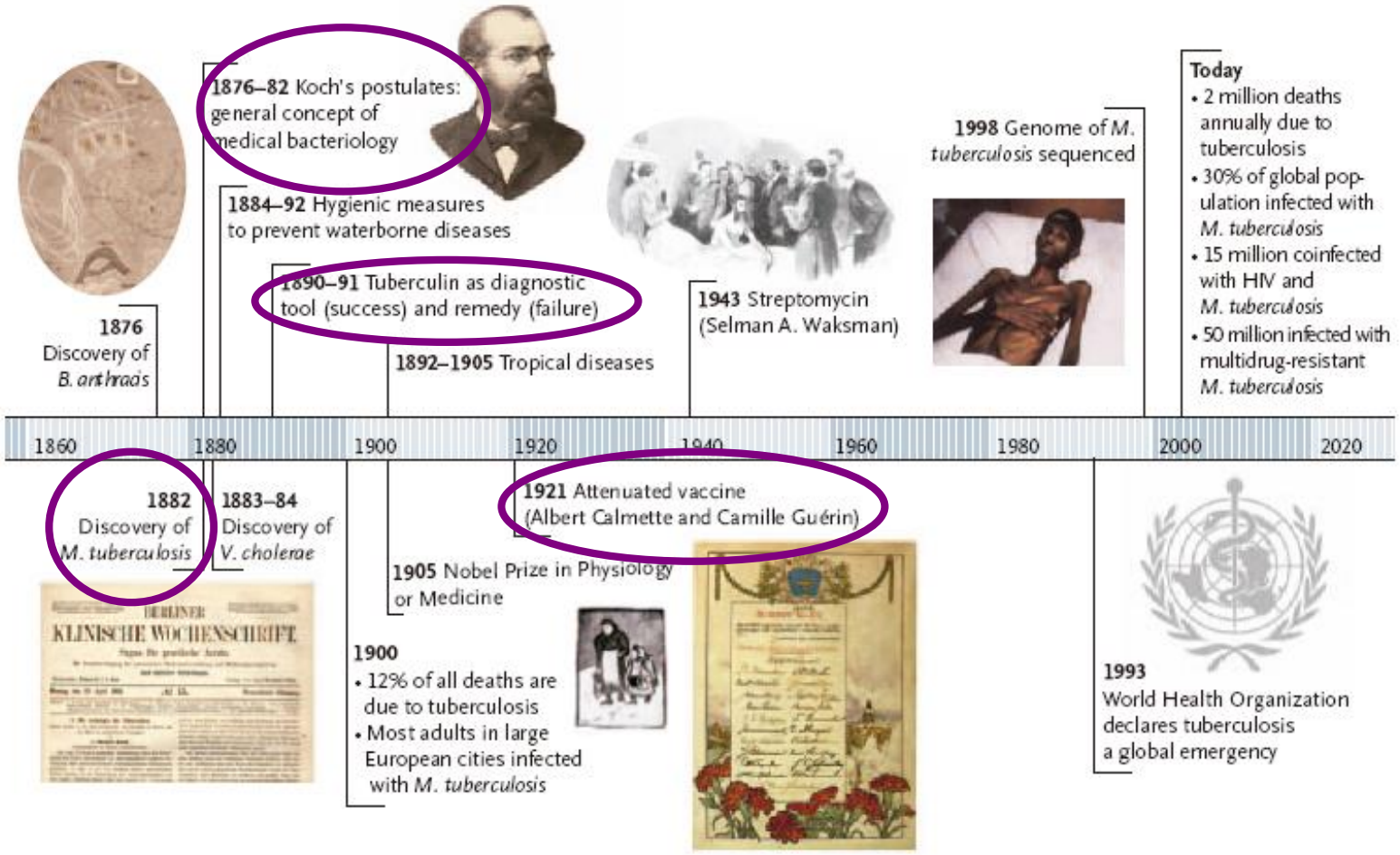
卡介苗接種的意義及政策

結核菌的發現—Robert Koch



Stefan HE Kaufmann. Robert Koch, the Nobel Prize, and the Ongoing Threat of Tuberculosis. n engl j med 2005;353:2423-6

卡介苗的歷史

- 1921-巴斯德研究中心由牛結核分離出來的疫苗，第一次接種在人身上，用來預防結核病。
- 最早的卡介苗研究-挪威的護生接種後可預防結核病→ 二次大戰後在歐洲開始大規模使用。
- 1950s-哥本哈根株做出來的卡介苗效果最佳，於是WHO等組織於1970s開始廣泛推廣。
- 美國和荷蘭的研究卻顯示，卡介苗沒有明顯的預防效果→採取不同於其他國家的防治結核病策略。

全球卡介苗接種率

TABLE 1. Vaccination coverage by vaccine and World Health Organization (WHO) region — worldwide, 2014*											
WHO region	**Vaccination coverage (%)**										
	BCG	**HepB BD**	**HepB3**	**DTP3**	**Hib3**	**Polio3**	**Rota last**	**PCV3**	**Rubella**	**MCV1**	**MCV2**
Total (worldwide)	**91**	**38**	**82**	**86**	**56**	**86**	**19**	**31**	**46**	**85**	**56**
African	84	10	77	77	77	77	30	50	10	73	11
Americas	95	69	88	90	90	90	71	83	92	92	51
Eastern Mediterranean	89	24	83	82	72	82	22	45	42	77	66
European	94	39	82	95	85	95	7	44	94	94	84
South-East Asia	92	29	75	84	30	83	0	0	12	84	59
Western Pacific	97	80	92	96	21	97	1	2	91	97	93

Harris, J. B., Gacic-Dobo, M., Eggers, R., Brown, D. W., Sodha, S. V., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Global routine vaccination coverage, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 63(46), 1055-8.

卡介苗菌株

BCG strain (Seed Lot. No.)	Mean score	Culturable bacilli	Manufactured doses	Producers
		^{3}/dose)	N (10^6/yr)	n
French (Pasteur 1173 P2)	4.3	37.5-500	59	6
Danish (Copenhagen 1331)	4.0	15		3
Japanese (Tokyo 172)	3.0	3000		
British (Glaxo 1077)	2.0	200-1000	40	2
Montreal (Connaught)	-	200-3200	9	2

加拿大、澳洲

日本、韓國(80%) 、台灣

韓國(20%) 、香港

卡介苗的效果-1

- Rodrigues（1993）研究指出，在隨機分派試驗中，卡介苗對結核性腦膜炎/粟粒性結核病的保護力為86%（95% CI: 65%-95%）；在病例對照的研究中，其保護力為75%（95% CI: 61%-84%）。
- Colditz （1995）研究指出，卡介苗對結核性腦膜炎的保護力為64%（95% CI:30%-82%），對瀰漫性結核病之保護力為78%（95% CI:58%-88%）。

Rodrigues, L.C., V.K. Diwan, and J.G. Wheeler, Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. International journal of epidemiology, 1993. 22(6): p. 1154-1158.
Colditz, G.A., et al., The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics, 1995. 96(1): p. 29-35.

卡介苗的效果-2

- Mangtani（2014）研究指出，卡介苗對結核性腦膜炎/粟粒性結核病的保護力為85%（95% CI: 69%-92%）。在避免因結核病死亡的保護力部分，統合性分析炎研究結果指出，可以提供65%、71%的保護力。

Mangtani, P., et al., Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. Clinical infectious diseases, 2014. 58(4): p. 470-480.

對於追加卡介苗的效果評估

- 仍有國家進行卡介苗的追加，或對特殊高危險群進行接種 (HCWs in Europe)。
- 但沒有証據顯示追加對成人型態的結核病(主要為肺結核)有幫助 。

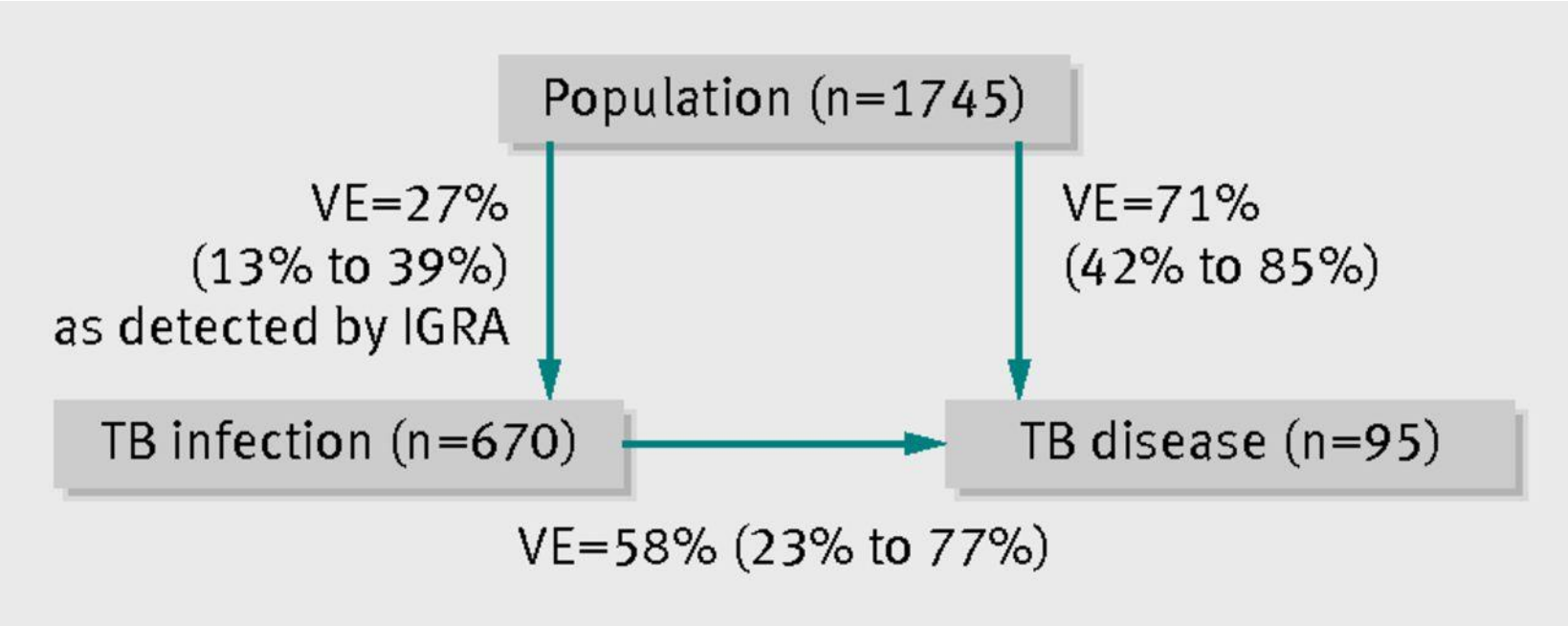
- Sepulveda RL. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. Tubercle and Lung Disease 1993; 73: 372-377.
- Tala Heikkila M. Bacillus Calmette Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1324-1327.
- Karonga Prevention Trial Group. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Lancet 1996; 348: 17-24.
- Zwerling A. PLOS Medicine 8(3): e1001012

卡介苗對結核”感染”真的沒效嗎?

- 過去的研究無法探討這個問題，但透過新的診斷技術，啟動探討卡介苗對TB infection的效果。
- 在土耳其的家庭內感染研究顯示，打過卡介苗的孩童與同年齡未接種孩童比較，透過新的檢查技術証明，可以減少四成的感染率。

Ahmet Soysal, Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. Lancet 2005; 366: 1443–51

Schematic representation of protective effect of BCG immunisation against Mycobacterium tuberculosis infection, active tuberculosis, and progression to active tuberculosis from infection during screening from subset of six articles with data on active tuberculosis (vaccine efficacy (VE) and 95% confidence intervals).



A Roy et al. BMJ 2014;349:bmj.g4643

Table 2. Vaccine Efficacy.*

Outcome	QFT Conversion Threshold	H4:IC31 Group				BCG Group				Placebo Group
			Vaccine Efficacy				Vaccine Efficacy			
	IU/ml	*no./total no. (%)*	*point estimate (%)*	*80% CI (one-sided P value)*†	*95% CI (two-sided P value)*‡	*no./total no. (%)*	*point estimate (%)*	*80% CI (one-sided P value)*†	*95% CI (two-sided P value)*‡	*no./total no. (%)*
QFT conversion: primary outcome§	≥0.35	44/308 (14.3)	9.4¶	−18.3 to 30.6 (0.32)	−36.2 to 39.7 (0.63)	41/312 (13.1)	20.1¶	−4.8 to 39.1 (0.14)	−21.0 to 47.2 (0.29)	49/310 (15.8)
Sustained QFT conversion: secondary outcome‖	≥0.35	25/308 (8.1)	30.5¶	3.0 to 50.2 (0.08)	−15.8 to 58.3 (0.16)	21/312 (6.7)	45.4¶	22.3 to 61.6 (0.01)	6.4 to 68.1 (0.03)	36/310 (11.6)
Exploratory outcome										
Sustained QFT conversion**	<0.2 to >0.7	24/308 (7.8)	23.2¶	−8.8 to 45.8 (0.16)	−30.9 to 54.9 (0.33)	19/312 (6.1)	41.6¶	15.2 to 59.8 (0.03)	−3.3 to 67.0 (0.06)	31/310 (10.0)
End-of-trial sustained QFT conversion††	≥0.35	24/308 (7.8)	34.2¶	7.7 to 53.0 (0.05)	−10.4 to 60.7 (0.11)	20/312 (6.4)	48.2¶	25.9 to 63.8 (0.008)	10.5 to 70.0 (0.02)	36/310 (11.6)
QFT conversion‡‡	>4.0	22/308 (7.1)	34.5§§	6.8 to 54.2 (NA)	−12.1 to 62.3 (0.13)¶¶	19/312 (6.1)	45.1§§	20.5 to 62.2 (NA)	3.8 to 69.3 (0.04)¶¶	33/310 (10.6)
QFT conversion in ITT population‖‖	≥0.35	63/331 (19.0)	6.0¶	−17.7 to 24.9 (0.36)	−32.6 to 33.4 (0.72)	57/330 (17.3)	16.7¶	−4.9 to 33.9 (0.15)	−18.5 to 41.5 (0.30)	67/329 (20.4)

Nemes et al. NEJM 2018

Announcement of WHO on BCG vaccination(1995)

- Re-vaccination of BCG is not recommended as there has been no proof on its efficacy, and to repeat vaccination more than 3 times is never recommended in any occasion.
- Tuberculin skin test results should not be used to select subjects for BCG re-vaccination as there is little relation between post-vaccination TR and the protective immunity.
- In countries with high incidence and/or prevalence of TB, BCG vaccination should be done as early as possible after birth, and in any case, within the first year of life.

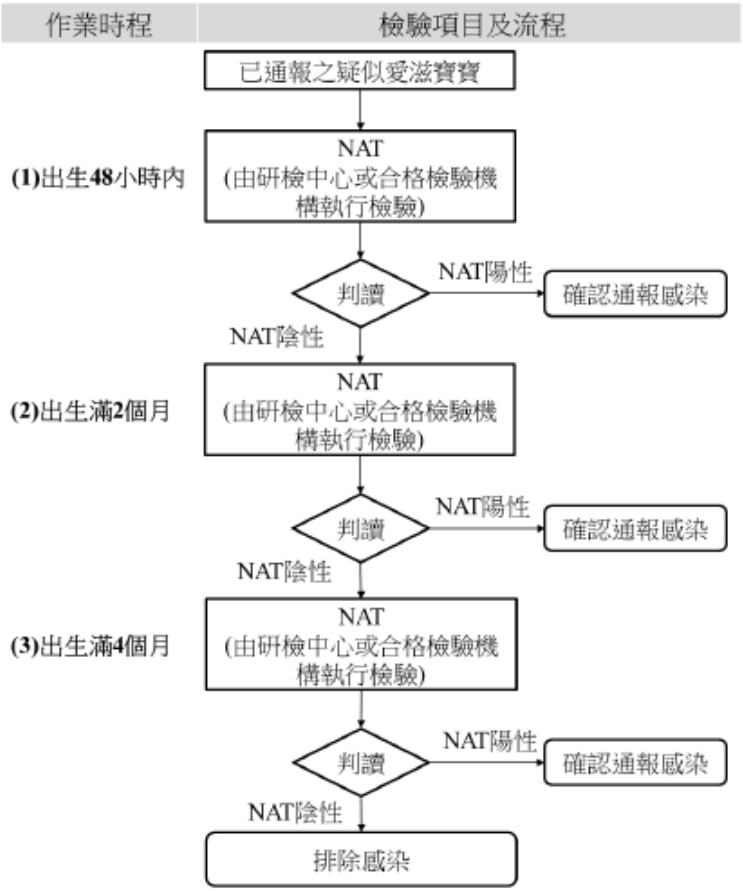
WHO.Global tuberculosis programme and global programme on vaccines. Statement on BCG revaccination for prevention of tuberculosis. Wkly Epidemiol Rec 1995; 70:229-231

疑似HIV寶寶的接種建議

- 確定感染愛滋病毒的寶寶：不應接種卡介苗。
- 疑似感染愛滋病毒的寶寶：排除為愛滋感染者後，可評估接種。

「愛滋病防治工作手冊」
第四章個案管理

圖 4-3：疑似愛滋寶寶篩檢作業流程



※備註：

1. 請以EDTA或非heparin抗凝血試管（紫頭管）採檢全血3-5ml、4℃低溫24小時內送驗。
2. 檢驗項目說明：分子生物學核酸檢測（Nucleic Acid Testing，NAT）、酵素免疫分析（Enzyme Immunoassay，EIA）、顆粒凝集法（Particle Agglutination，PA）。
3. 合格檢驗機構包含衛生福利部認可傳染病檢驗機構及愛滋檢驗能力試驗合格單位，機構名冊詳見本署全球資訊網專業版：通報與檢驗/檢驗資訊/傳染病認可檢驗機構及傳染病介紹/第三類法定傳染病/人類免疫缺乏病毒感染/通報檢驗/檢體送驗相關資訊。
4. 疑似愛滋寶寶出生已滿4個月，而過去採檢紀錄不符本作業流程，須有兩次出生滿4個月且不同日期採檢之分子生物學核酸檢測(NAT)為陰性，方可排除感染。
5. 疑似愛滋寶寶出生滿6個月，而過去採檢紀錄不符本作業流程，除以前項方式排除感染，亦可以兩次出生滿6個月且不同日期採檢之抗體篩檢檢測(EIA或PA)陰性結果排除感染。
6. 若48小時內未完成NAT檢驗，出生滿2個月及出生滿4個月NAT檢測均為陰性者，亦可排除感染。

以上治療請參照「愛滋病檢驗及治療指引」。

卡介苗菌株在台灣的演進史

1940

liquid form BCG produced from Manila (0.1mg/0.1ml, intradermal)

1950

The BCG production line was validated by WHO in 1953.
Old Pasteur Strain from Pasteur Institute was used to produce BCG.

1960

Shifted to New Pasteur Strain since 1958.

1970

Tween 80 was removed from vaccine since 1971.

Halving the dose since 1972; 0.05mg to .025mg for <1 y/o
0.1mg to 0.05mg for >= 1y/o.

1980

Shifted the vaccine strain to Tokyo 172 since 1979.

2016

日本製皮內注射型卡介苗 (Tokyo 172)

卡介苗評價-
嬰兒淋巴腺腫大人數統計(1969-1982)

年別	疫苗型態	卡介苗菌種	劑量	檢查完成人數	淋巴腺腫大		腫大部位		
					人數	%	腋下	頸部	其他
58年	液體	Pasteur 1173P2	0.05mg	9227	158	1.7	139	19	-
59年	液體	Pasteur 1173P2	0.05mg	4547	349	7.7	315	34	-
60年	液體	Pasteur 1173P2	0.05mg	5193	170	3.3	159	11	2
61年	液體	Pasteur 1173P2	0.05mg	5157	908	17.7	853	52	18
62年	液體	Pasteur 1173P2	0.025mg	3693	188	5.1	168	20	-
63年	液體	Pasteur 1173P2	0.025mg	3343	148	4.4	133	16	1
64年	液體	Pasteur 1173P2	0.025mg	4803	129	2.7	117	13	-
66年	乾燥	Pasteur 1173P2	0.025mg	1237	105	8.5			
66年	乾燥	Tokyo 172	0.05mg	827	3	0.4			
67年	乾燥	Tokyo 172	0.05mg	856	9	1.1			
71年	乾燥	Tokyo 172	0.05mg	1266	1	0.1			

＊資料來源：歷年春秋二季卡介苗評價及乾燥卡介苗評價接種後第十二週複查結果

＊依據專家建議 61 年起卡介苗疫苗中去除 Tween 80

日本製卡介苗-1

	國家衛生研究院製卡介苗	日本製皮內注射型卡介苗
卡介苗	10 支安瓿/盒 1.5 毫克(mg)/安瓿 	100 支安瓿/盒 0.5 毫克(mg)/安瓿
稀釋液	10 支安瓿/盒 10 毫升(mg)/安瓿 	100 支安瓿/盒 1 毫升(mL)/安瓿

日本製卡介苗-2

◎檢視製造日期、失效日期及安瓿內所含疫苗劑量。

◎將卡介苗安瓿頸部以安瓿切割器輕刮，用酒精棉球消毒安瓿頸部圓周。

◎以滅菌膠紙緊密捲妥安瓿後，再折斷安瓿頸部。

◎將滅菌膠紙取下使空氣緩慢入安瓿中，以避免安瓿內粉末噴灑出來。

日本製卡介苗-3

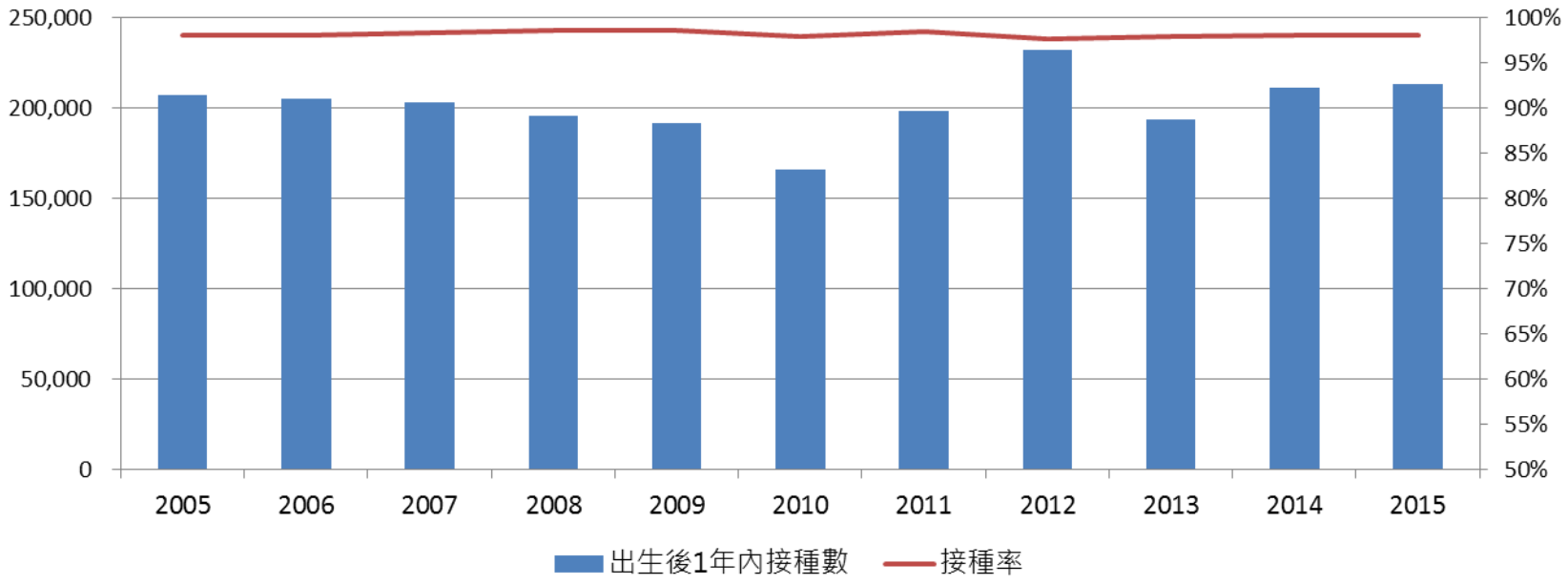
◎用1ml或3ml塑膠空針抽取1ml稀釋液加入卡介苗安瓿。
(不得使用其他種類稀釋液)
(使用前1天放置於冰箱內保冷)
(開啟稀釋液時無須使用安瓿切割器)

◎輕輕搖動卡介苗安瓿，使其成為0.5mg/mL之卡介苗懸浮液，放入保冷杯內。
◎每次抽吸稀釋後之卡介苗前，應注意搖勻。

單次接種之懸浮液體積

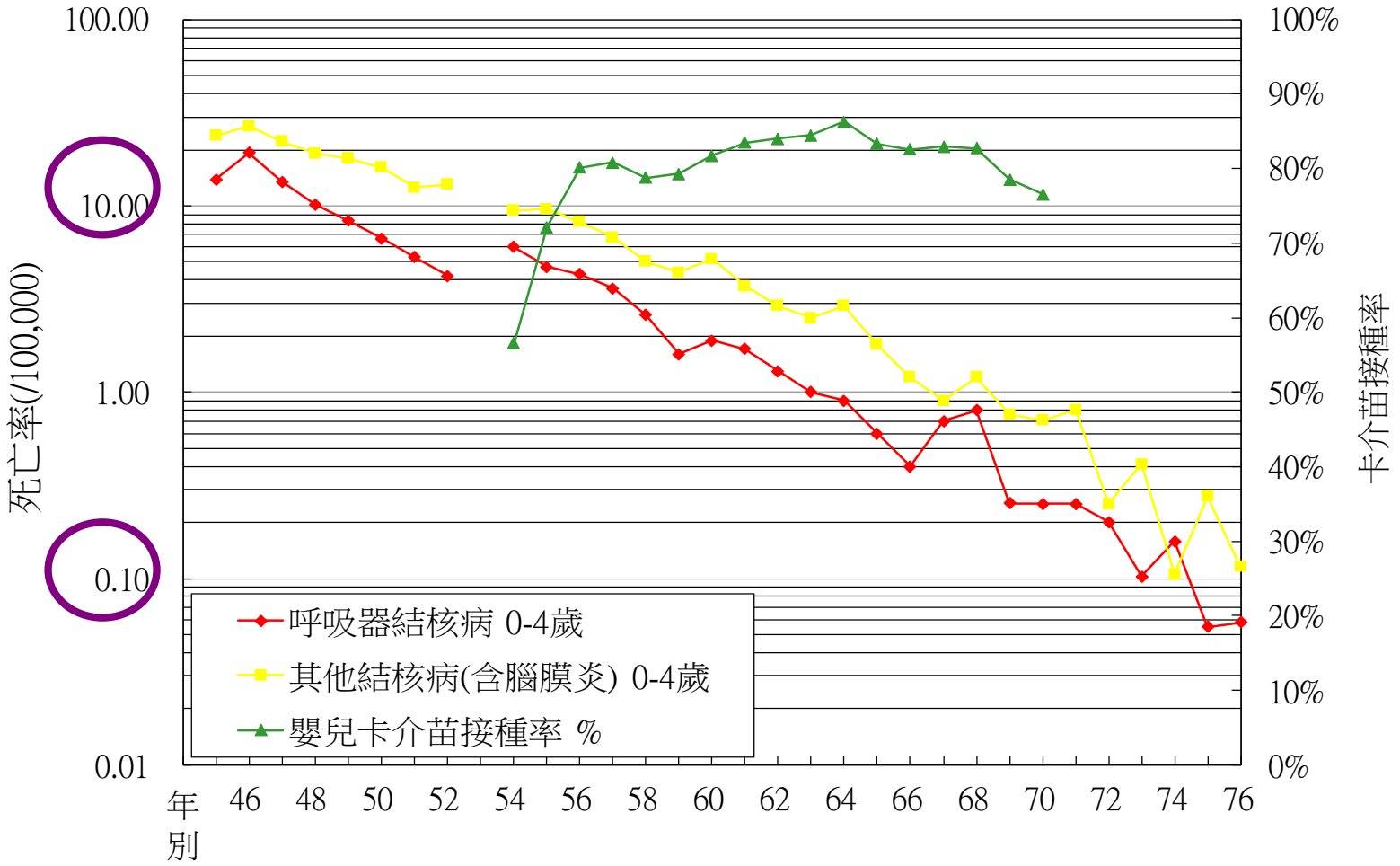
◎未滿1歲：0.05毫升(mL)
◎1歲以上：0.1毫升(mL)

卡介苗接種率



建議接種時間	出生滿5個月		出生24小時後
出生世代	2017年1-6月		2015年
	接種數	接種率(%)	接種率(%)
建議接種時間1個月內 (出生6個月內)	72,662	75.6	45.0
建議接種時間7個月內	92,331	96.0	96.1

嬰兒卡介苗接種率與結核病死亡率(0-4歲)



卡介苗對於結核腦膜炎的保護力

BCG vaccination \ TB meningitis	+	-	Incidence (/per 10^5)
+	4	1,244,240	0.32
-	3	19,668	15.25

- **Around 1.6% infants did not complete BCG during year 2003-2008**
- **The relative risk of TB meningitis risk in children without BCG vaccination vs. children with BCG vaccination is 47.4 times (10.6~212.0,p<0.0001, Poisson)**
- **If only 50% of Infants get BCG, 15 meningitis cases/ year could probably occur**

卡介苗的缺點

- 不是一個對疾病100%保護的疫苗。
- 無群體免疫效果。
- 對感染是否有保護力仍有討論空間。
- 在結核低盛行地區，又是低風險時，將影響結核菌素測驗結果(可能造成偽陽性)，而造成LTBI判斷的困難。

卡介苗正常態樣(嬰幼兒)

(1-2週)

注射部位會呈現一個小紅結節，之後逐漸變大，微有痛癢但不發燒。

4-6週

會變成膿瘍或潰爛，不必擦藥或包紮，只要保持清潔及乾燥，如果有膿流出可用無菌紗布或棉花拭淨，應避免擠壓。

2-3個月

會自動癒合結痂，留下一個淡紅色小疤痕，經過一段時間後會變成膚色。

卡介苗不良反應態樣

Vaccine injury	N	BCG (Yr)	Compensation (Yr)	Age at inoculation (Day)	Age at onset (Month)
Supurative lymphadenitis	1	2006	2007	33	3.0
Cellulitis of left wirst, r/o osteitis	1	2006	2007	10	12.3
Osteitis/ osteomyelitis	8	1997~2006	1998~2007	13.5 (1~76)	11.2 (3.5~21.0)
Disseminated BCG-itis	2	1998, 2002	2001, 2006	1, 2	7.3, 6.7
Total	12	1997~2006	1998~2007	1~76	3.0~21.0

Su WR et al. summary of BCG injury compensated by VICP 1998~ 2007

接種部位的局部併發症

- Koch ‘s phenomenon
  柯霍氏反應
- The accelerated reaction
  加速型反應
- Local abscess
  局部膿瘍
- Large or indolent ulcers
  大而持久的潰瘍

柯霍氏反應

- Occurs when a tuberculin-positive person is vaccinated.
- A severe breakdown at the site of vaccination which reaches a maximum in 48 hours.
- Center of vaccination area sloughs in copious purulent discharge; but the subsequent healing is surprisingly rapid.
- The condition soon resolved, but may leave an ugly scar.

卡介苗接種部位局部膿瘍之臨床處置建議

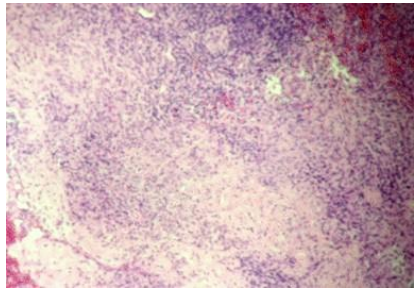
卡介苗接種部位以往會依據期程進展，在接種後2-3個月自動癒合結痂，留下一個淡紅色小疤痕，經過一段時間後會變成膚色。

近來發現，部分嬰幼兒在接種3個月後，膿瘍未自動癒合結痂（如圖），建議採行下列方式：

- 若膿瘍及紅腫未再擴大，可持續觀察，待其自動排膿癒合，建議每1-2個月回診1次。
- 再觀察1-3個月後，膿瘍及紅腫未有消退跡象或持續變大，可考慮依病灶情形，採用針頭抽吸（needle aspiration）排膿；不宜採用手術切除。
- 若傷口持續有滲出液等情形，可考慮使用口服或局部抗結核藥物，宜轉診兒童感染科。
- 不宜使用外用類固醇藥膏。

大而持久的潰瘍

- The normal ulcer produced by BCG vaccination should not exceed 10 mm in diameter and should heal in 4 weeks at most.



卡介苗接種部位局部膿瘍的影響因子

- Strength of vaccination
  卡介苗力價
- Number of bacilli vaccinated
  接種的活菌數目
- Depth of vaccination
  接種深度
- Presence of immunity
  免疫力
- Site of vaccination
  接種位置

接種月齡

嚴重卡介苗併發症

- 全身性卡介苗感染症
- 卡介苗骨髓炎

- 儘速通報
- 儘速送驗鑑定
- 轉介小兒科醫師診治
- 減少過度外科治療
- 追蹤關懷
- 協助申請VICP

卡介苗不良反應主動監測

- 面對卡介苗為減毒疫苗造成一定比例的卡介苗感染，故需進行不良反應主動監測
  - 2007/10~送驗小於等於5歲的肺外菌株做鑑定
  - 2010~2011 擴展監視到15歲以下
  - 2012 ~恢復送驗小於等於5歲的肺外菌株做鑑定

未滿5歲卡介苗不良反應主動監測

出生世代	接種人數	骨炎/骨髓炎人/率(每百萬人)		接種部位膿瘍(人)	淋巴結炎(人)
2008	202,035	11	54.4	1	11
2009	197,775	10	5		
2010	171,075	6	3		
2011	202,380	10	49.4	2	33
2012	238,422	22	92.27	4	29
2013	197,291	7	35.48	8	21
2014	203,728	10	49.09	11	18
2015	1,133	8	37.89	18	13
	60	2	9.51	73	33
	60	0	0.00	31	22

2008年推行卡介苗不良反應主動監測

2016年延後卡介苗接種時間/使用日本製卡介苗

- 疑似卡介苗不良反應個案之肺外檢體，可由醫療院所將檢體送本署免費進行分子生物學鑑定，以釐清與卡介苗接種之因果關係。
- 骨炎/骨髓炎僅計算鑑定結果為*M. bovis* BCG者，2008-2011年出生世代發生率約58例/百萬人口。
- 注射部位膿瘍及淋巴結炎案例則不考慮鑑定結果，2016年出生世代案例數有上升趨勢。

卡介苗接種敬告家長書

接種的目的

接種卡介苗可避免幼童發生嚴重結核病，研究顯示，未接種卡介苗的幼童罹患結核性腦膜炎的發生率約為百萬分之152.5，是有接種者的47倍，此類疾病若未及早診治會造成腦骨髓等不可逆病變(無法自理生活、智商受損等)，並伴隨約20%~40%致死率。

宜何時接種

- 若無接種禁忌症的嬰幼兒，宜於出生滿5個月(建議接種時間為出生滿5-8個月)，至遲1歲前完成。
- 長住高發生率地區或即將前往結核病高盛行國家之嬰兒，建議家屬考慮提早接種卡介苗。

接種後可能的不良反應

- 常見但不嚴重的不良反應：局部腫痛、淋巴結炎等。
- 不常見但較嚴重的不良反應：骨炎/骨髓炎等。
- 我國自2007年起開始主動監測卡介苗不良反應，資料顯示骨炎/骨髓炎發生比率約百萬分之50，尚在世界衛生組織估計範圍內。

副作用 / 資料來源	骨炎/骨髓炎	瀰漫性卡介苗感染
我國監測資料(2008-2011年出生世代)	約50例/百萬人口	0例/百萬人口
世界衛生組織2000年報告	2-700例/百萬人口	2例/百萬人口

5歲以前要注意的事

幼童如果出現局部腫痛/腫脹等疑似卡介苗不良反應時，宜提醒醫師將卡介苗接種因素納入評估；或洽地方衛生局(所)協助轉介醫院小兒科診治(或請小兒科醫師進行會診)，以便進一步釐清病因。疑似/確認因接種卡介苗受傷害者，可透過接種地衛生局的說明與協助，申請預防接種受害救濟。

接種前

- 請先確認父母雙方家人沒有疑似先天性免疫缺失之家族史（如幼年因不明原因感染而死亡）。另對於後天免疫不全病毒(HIV)感染母親所生之嬰幼兒，請諮詢感染科醫師後，始得接種。

接種時

- 出生滿5-8個月之嬰兒活動力佳，故須妥善固定嬰兒，以利進行卡介苗皮內注射，請家屬配合工作人員的專業指導，讓注射過程順利完成。

接種後

- 請家屬定期為嬰兒修剪指甲；腫痛或潰爛時，得以乾紗布覆蓋接種部位並以膠帶固定，或穿著有袖的衣服，以避免嬰兒抓傷接種部位，引發不必要的感染。

接種後正常情形

1-2週

注射部位會呈現一個小紅結節，之後逐漸變大，微有痛癢但不發燒。

4-6週

會變成膿瘡或潰爛，不必擦藥或包紮，只要保持清潔及乾燥，如果有膿流出可用無菌紗布或棉花拭淨，應避免擠壓。

2-3個月

會自動癒合結痂，留下一個淡紅色小疤痕，經過一段時間後會變成膚色。

注意事項

部分嬰幼兒於接種3個月後，接種部位腫瘡仍未自動癒合結痂，請於下次接種常規疫苗的時間或提前回診，由醫師為您的嬰幼兒作適當的評估與處置。

其他資訊

如果您需要其他卡介苗相關訊息，歡迎至衛生福利部疾病管制署全球資訊網http://www.cdc.gov.tw之傳染病介紹/結核病主題網查閱。

敬告家長書回條：

☐已詳閱「卡介苗接種敬告家長書」並接受相關衛教指導。

幼童姓名：_____(或ooo之子/女)　家長簽章：_____

知情同意 (嬰幼兒)

知情同意
(國小一年級)

國小一年級學童卡介苗預防接種家長通知書

一、接種目的：

接種卡介苗可避免幼童發生嚴重結核病，研究顯示，未接種卡介苗的幼童罹患結核性腦膜炎的發生率約為百萬分之 152.5，是有接種者的 47 倍，此類疾病若未及早診治會造成腦脊髓等不可逆病變 (無法自理生活、智商受損等)，並伴隨約 20%~40%致死率。

二、接種後可能的不良反應：

(一)常見但不嚴重的不良反應：局部膿瘡、淋巴結炎等。

(二)不常見但較嚴重的不良反應：骨炎/骨髓炎等。

(三)我國自 2007 年起開始主動監測卡介苗不良反應，資料顯示骨炎/骨髓炎發生比率約百萬分之 50，尚在世界衛生組織估計範圍內。

副作用 資料來源	骨炎/ 骨髓炎	瀰漫性 卡介苗感染
我國監測資料 (2008-2011 年出生世代)	50 例/ 百萬人口	0 例/百萬人口
世界衛生組織 2000 年報告	2-700 例/ 百萬人口	2 例/百萬人口

三、接種後正常情形：

- 1-2 週：注射部位會呈現一個小紅結節，之後逐漸變大，微有痛癢但不發燒。
- 4-6 週：會變成膿瘡或潰爛，不必擦藥或包紮，只要保持清潔及乾燥，如果有膿流出可用無菌紗布或棉花拭淨，應避免擠壓。
- 2-3 個月：會自動癒合結痂，留下一個淡紅色小疤痕，經過一段時間後會變成膚色。

學生姓名：_____班級：____年_____班

親愛的家長：

經查詢貴子弟之「兒童健康手冊」等相關預防接種資料，未曾接種過卡介苗，請您評估後依幼童最大健康利益決定接種與否。若欲接種卡介苗，可以前往下列建議的衛生所/醫院進行評估與接種：

(各縣市衛生局/所依民眾居住地及轄區卡介苗接種服務地點，在此處提供建議院所名單)

台灣的卡介苗推行

- 1951–開始施打新生兒卡介苗
- 1965–全面推廣 (1966年1歲內接種率72.2%)
- 1975–1個月內接種率達8.73%，1歲內接種率達86.5%
- 2001–超過一半的的新生兒在1個月內接種完畢且98.15%的孩子在1歲內接種
- 1997–不再六年級追加，只在一年級無疤兒童做結核菌素測試-> 未受感染則補接種
- 2016–建議接種時程由出生24小時後，調整為出生滿5-8個月
- 2017-國小一年級學童補接種卡介苗前，無須先進行結核菌素測驗

調整卡介苗建議接種時程

◆評估:

- ✓ 我國未達國際抗癆聯盟（IUATLD）卡介苗停止接種的標準，因此不建議全面停止接種卡介苗。
- ✓ 我國2003-2012出生世代，結核性腦膜炎/粟粒性結核與卡介苗骨髓炎個案數分別為14例及64例(比例約1:5)。
- ✓ 我國卡介苗接種時程實務上已自然遞延。

◆具體方向：

- ✓ 全面延打，不停打。
- ✓ 建議接種時程由出生24小時後，2016年起調整為出生滿5個月(建議接種時間為出生滿5-8個月)，至遲1歲前完成。

何時可以選擇性施打疫苗

- 國際抗癆聯盟建議只有在以下2個條件都符合時才停止全面的卡介苗接種(SHIFT TO SELECTIVE BCG VACCINATION)
- 詳實的結核病通報系統及以下條件:
  - 年通報痰塗片陽性個案發生率小於5/100,000；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人 (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% 。

Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. Tubercle and Lung Disease (1994) 75. 179-181.

錯誤接種案例-1

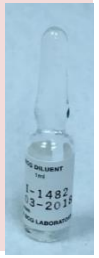
1 拿錯稀釋液

-誤取其他疫苗稀釋液

注意：請記得將日本製卡介苗及其稀釋液放在一起

◆ 日本製卡介苗
- 100支安瓿/盒
- 0.5毫克(mg)/安瓿

◆ 日本製卡介苗原廠稀釋液
- 100支安瓿/盒
- 1毫升(mL)/安瓿



2 拿錯疫苗

-誤取卡介苗進行結核菌素測驗

錯誤接種案例-2

3 接種錯誤劑量

4 重複接種卡介苗

-接種者及紀錄者未確實分工、預防接種資料登錄缺漏。

-未檢視其他國家接種紀錄卡，為往返各國嬰幼兒重複接種。

5 接種屆效卡介苗

結核菌素測試的
演進及流病意義

結核菌素(Tuberculin)

- **Old Tuberculin (OT)**

  Take six-weeks-old culture of tubercle bacilli in 5% glycerin bouillon; evaporate it down to 1/10 of original volume; kill the bacilli by heat and then filter.

- **Purified Protein Derivative (PPD)**

  extracted from old tuberculin the tuberculo-protein.

- **Tuberculin PPD-S**

  a special batch prepared by Dr. Florence B. Seibert and identified as lot no. 49608 (Am Rev Resp Dis, 99:480, 1969)

- **Tuberculin-10-GT**

  (Chiron Behring, Marburg, Germany) bioequivalent to 5 units of the international PPD-S standard

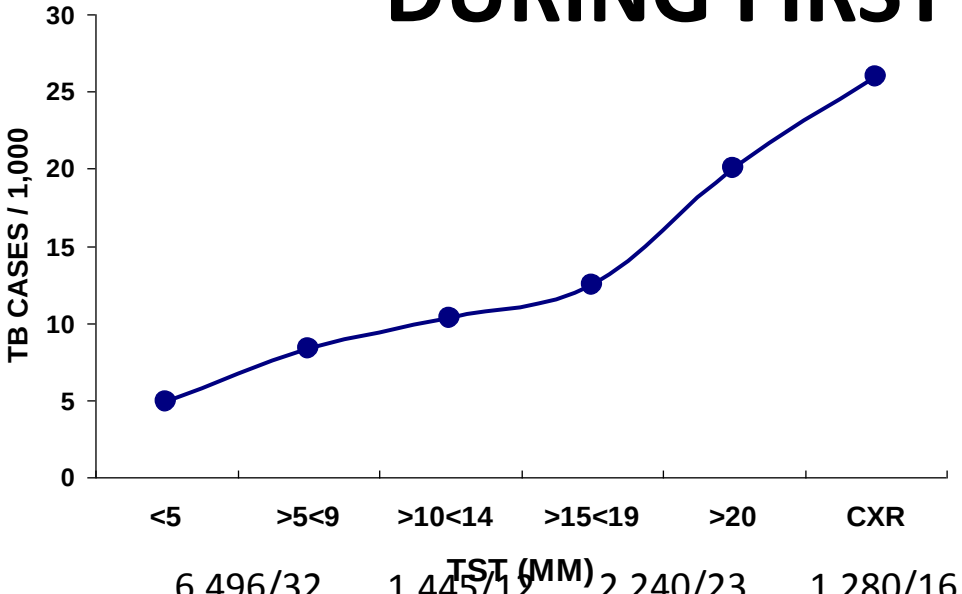
- **purified protein derivative RT23**

  (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark)

結核菌素測驗之用途

- 幫助診斷：未曾接種過卡介苗，而結核菌素測驗反應陽性者，表示曾被結核菌感染過。
- 作為檢查結核病接觸者方法之一，篩選已受感染者。
- 結核病流行病學調查方法之一，由結核病感染率之高低，可瞭解結核病流行的情形 (ARTI)。
- 卡介苗接種後效果之評價 (但WHO已不推薦)

RISK OF TB AMONG HOUSEHOLD CONTACTS DURING FIRST YEAR



6,496/32 1,445/12 2,240/23 1,280/16 801/16 308/8

S Ferebee et al Am Rev Respir Dis 1962

The tuberculosis risk in 0-12-year-old contacts according to the induration size of the first tuberculin skin test (TST) applied

TST size mm	TB rate/100,000 (95%CI)	HR (95%CI)*
0-4	149 (0-355)	Reference
5-9	0	-
10-14	273 (0-808)	1.66 (0.15-18.38)
≧15	1908 (252-3564)	11.79 (2.28-61.08)‡
Total	332 (103-561)	

Ling DL et al, Contact Investigation of Tuberculosis in Taiwan– Contacts Younger than 20 Years-old during 2005. accepted by IJTLD, July 2010

Tuberculosis risk in 0–10-year-old contacts according to the size of the first TST applied

TST size mm	Total at risk *n*	TB cases* *n*	TB rate/100 000 (95%CI)	HR (95%CI)*
0–4	2110	17	806 (504–1287)	Reference
5–9	18	1	5 556 (987–25 758)	5.9 (0.75–47.0)†
10–14	33	14	42 424 (27 235–59 193)	91.1 (42.6–195.0)‡
⩾15	51	34	66 667 (52 968–78 030)	176.1 (95.5–324.7)‡
Total	2212	66	2 984 (2352–3778)	

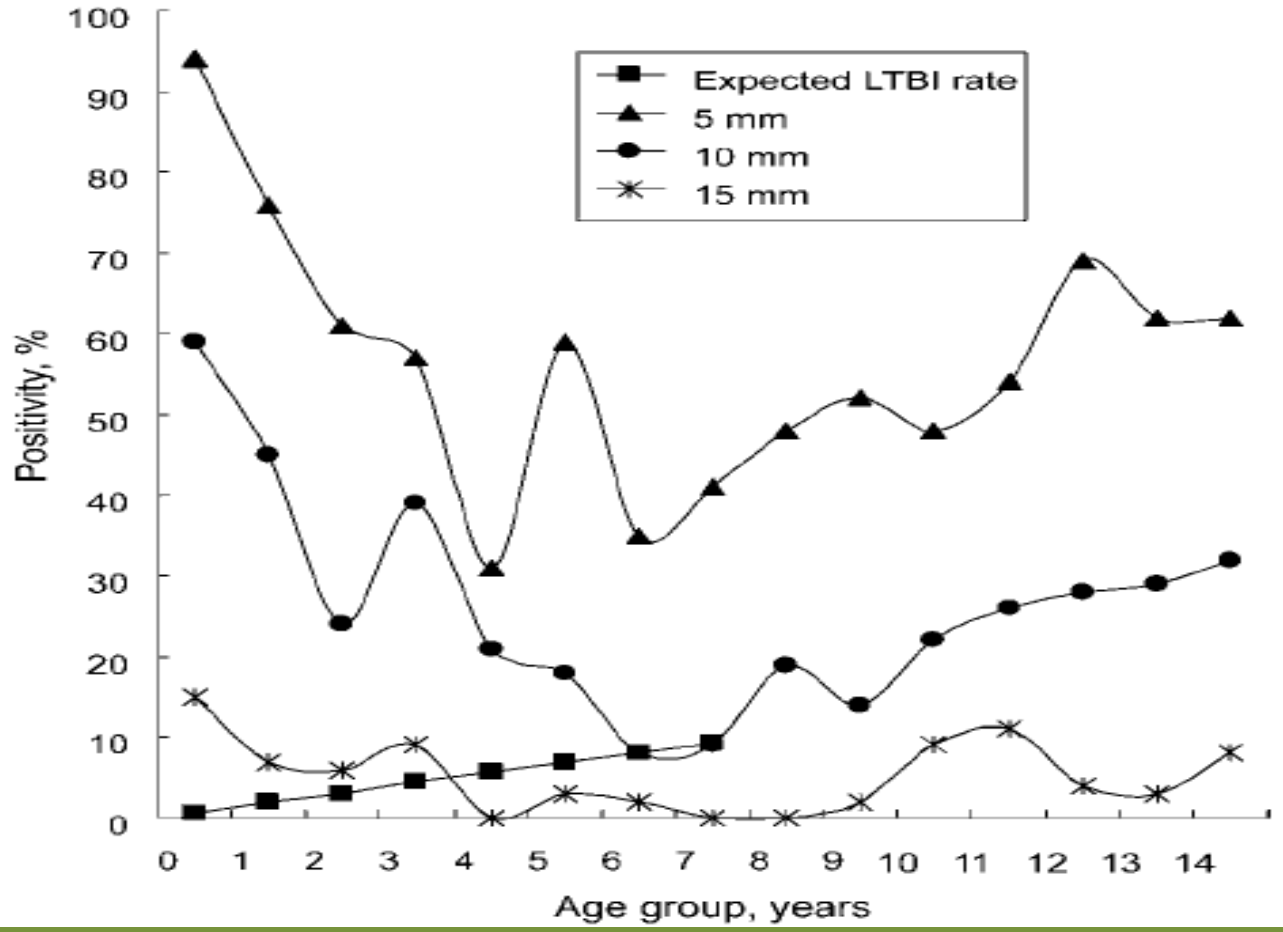
Morán-Mendoza, O.; Marion, S. A.; Elwood, K.; Patrick, D. M.; FitzGerald, J. M.. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Volume 11, Number 9, September 2007, pp. 1014-1020(7)

Factors That May Influence the Effect of BCG Immunization on the TST

Factors	Comment
Age at immunization	Least effect if vaccinated at birth
Time since immunization	Most effect soon after immunization
Exposure to NTM	More effect with increased exposure
Prevalence of TB infection	Positive predictive value of TST increases with increasing prevalence of LTBI
Type of BCG vaccine used	Increased effect with increased number of viable bacilli

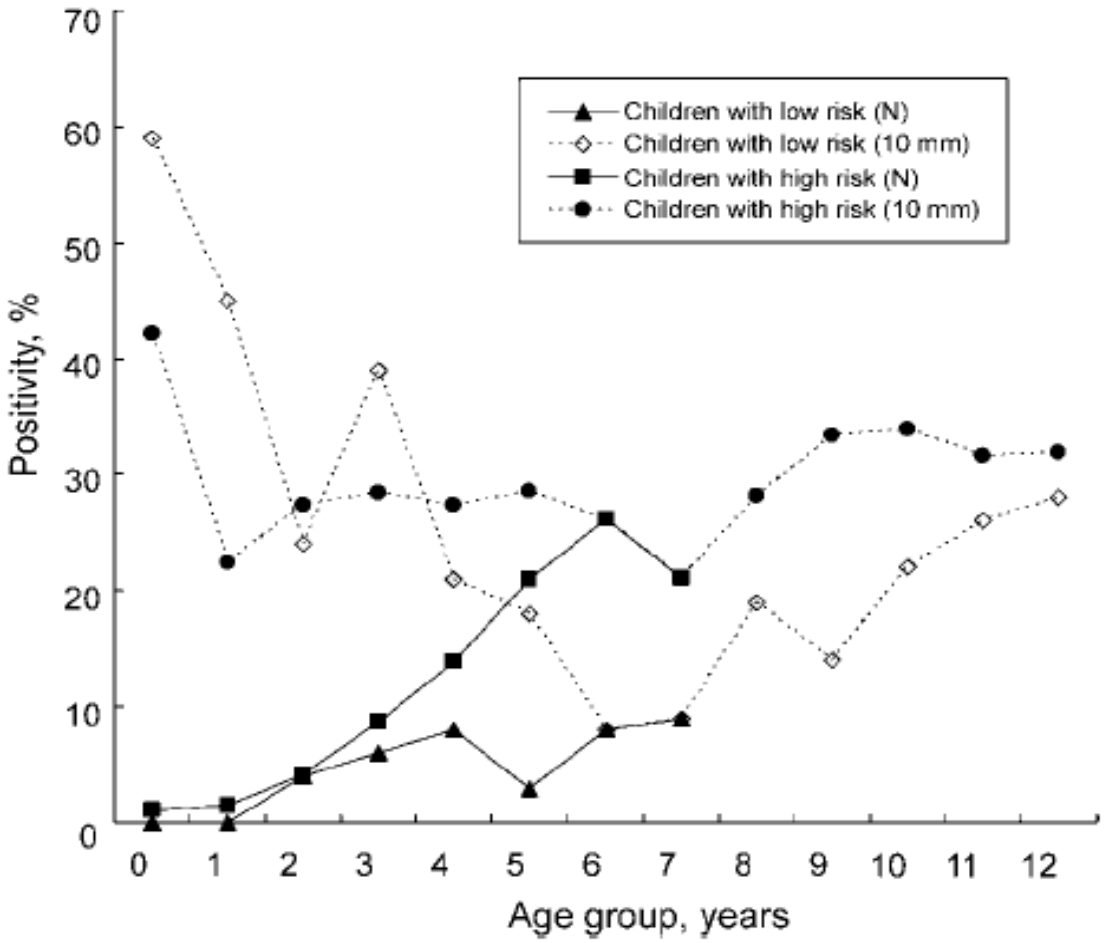
Pediatric Tuberculosis Collaborative Group.Pediatrics 2004;114;1175-201.

卡介苗對結核菌素測驗的影響-1



Chan PC, Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(12):1401-6.

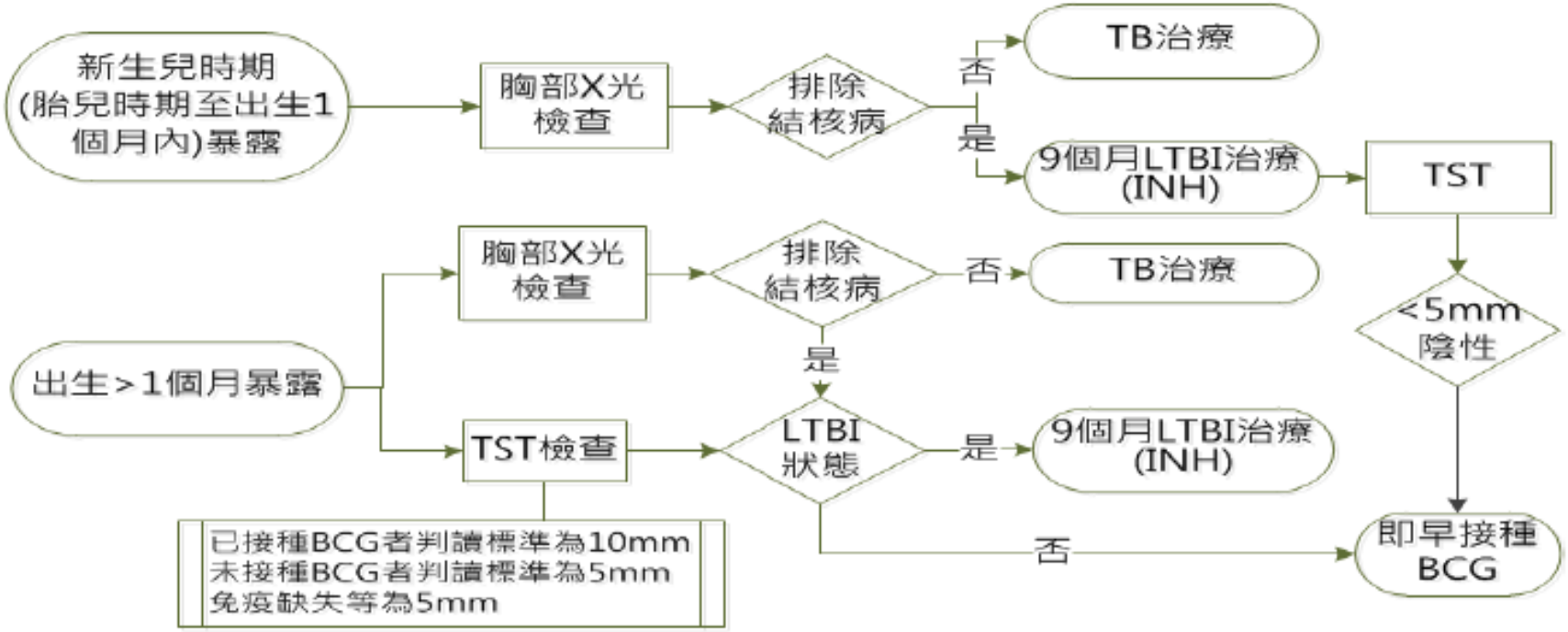
卡介苗對結核菌素測驗的影響-2



Chan PC, Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(12):1401-6.

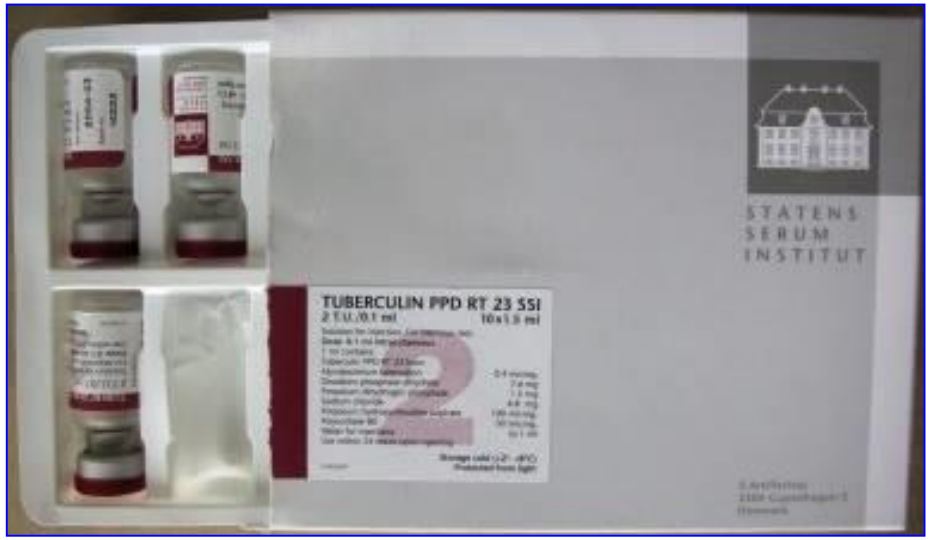
結核菌素測驗政策

- 剛接種卡介苗的孩子在接受TST時，有一定的比例出現偽陽性。但考慮TB接觸者發病風險高，為了幼童健康，仍建議其接受LTBI治療。



結核菌素測驗

- PPD RT23 with Tween 80
- 2 tu/0.1ml (0.04mcg)
- Mantoux test (皮內試驗)
- 左前臂掌側中段
- 48-72小時內判讀
- 記錄硬結橫徑
  (非紅暈)



結核菌素測驗 (tuberculin test)

- 一般在結核菌自然感染或注射卡介苗之後3-8週(2-12週)結核菌素測驗出現反應。
- 台灣自民國91年起採用PPD (purified protein derivative) RT23 2 tuberculin units。
- 包括長期接受類固醇治療在內，需要接受免疫抑制治療之兒童，應於治療開始前做結核菌素測驗。[AAP2003]

結核菌素測驗

判讀方法

與前臂長徑垂直之方向測量反應硬結之橫徑。

TST不良反應處理方式-1

■不良反應態樣

常見(1/10-1/100)	注射部位疼痛、搔癢、刺激感
不常見(1/100-1/1,000)	淋巴結病、發燒
少見(1/1,000-1/10,000)	皮膚壞死、注射部位水泡
非常少見(<1/10,000)	過敏，包含休克反應
頻率未知	頭痛、蕁麻疹

■禁忌症

– 曾使用結核菌素注射出現嚴重過敏者

精製結核菌素仿單(http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=10000736)

TST不良反應處理方式-2

- **案例：某接觸者進行TST後出現過敏症狀**
  - 1/22進行TST施針，1/25判讀為17mm
  - 1/25左上臂及臉頰出現紅疹
  - 1/28全身搔癢，發燒至38.3℃

- **處理方式**
  - 釐清時序關係、不良反應態樣、拍照確認
  - 就醫緩解症狀、提供必要關心

丙型干擾素測驗(IGRA)

- **QuantiFERON®-TB Gold *In Tube*** (3G) (QIAGEN)
  CE marketed, FDA approved: CDC (US) guideline
  - 2 (or 3) tubes
  - 3 antigens MTB-specific (ESAT-6, CFP10 and TB 7.7) in one tube
  - single cut-off at 0.35 IU IFN-γ (antigens tube)

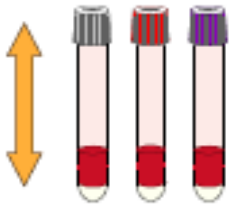
- **T-SPOT®.*TB*** (Oxford Immunotec UK)
  CE marketed, FDA approved: NICE (UK) guideline, CDC (US) guideline
  - 96 wells plate
  - 2 antigens MTB-specific (ESAT-6 and CFP10) in 2 separate wells
  - single cut-off at 6 SFC (any antigen)

使用結核分枝桿菌的專一抗原，故不受BCG的干擾

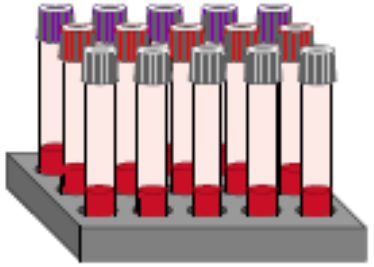
QuantiFERON®

Assay Quick Reference Guide

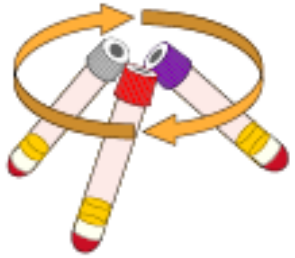
Stage One – Blood Incubation and Harvesting



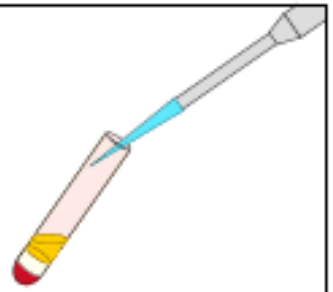
After blood collection, mix QuantiFERON®-TB Gold tubes thoroughly, by shaking vigorously for 5 seconds.



As soon as possible, and within 16 hours of collection, incubate tubes upright at 37°C for 16-24 hours.

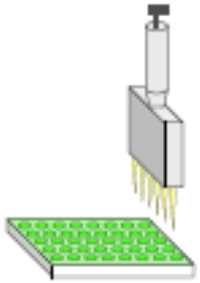


Centrifuge tubes at 2000-3000 g (RCF) for 15 minutes.

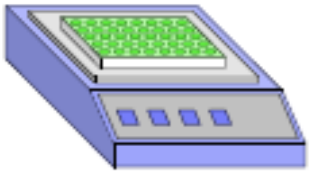


Harvest at least 200 µL plasma from each tube. Store in racked microtubes or uncoated microplates.

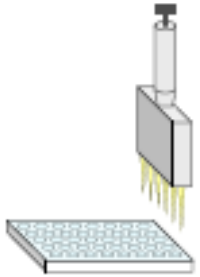
Stage Two – Human IFN-γ ELISA



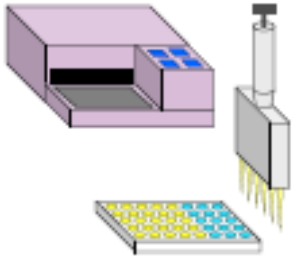
Add 50 µL of conjugate solution to each well. Add 50 µL of plasma or standard.



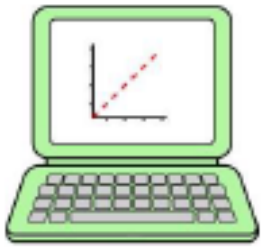
Shake covered plate for 1 min. Incubate for 120 minutes at Room Temperature.



Wash plate ≥6 times. Add 100 µL of substrate. Incubate 30 min. at Room Temperature.



Add 50 µL of stop solution. Read absorbance within 5 min at 450nm (620-650nm ref).



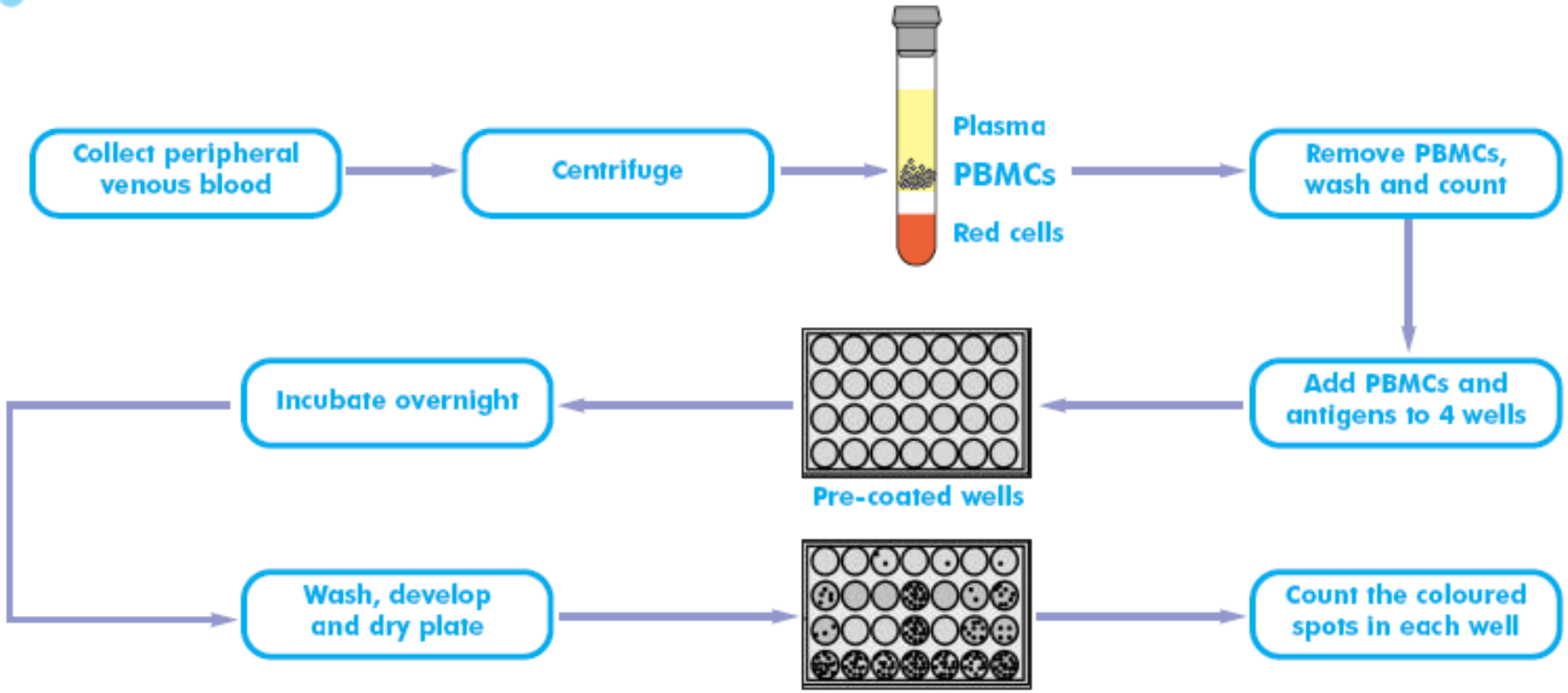
Calculate Results using QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Analysis Software.

QIAGEN

T-SPOT.TB

Quick Procedure Guide

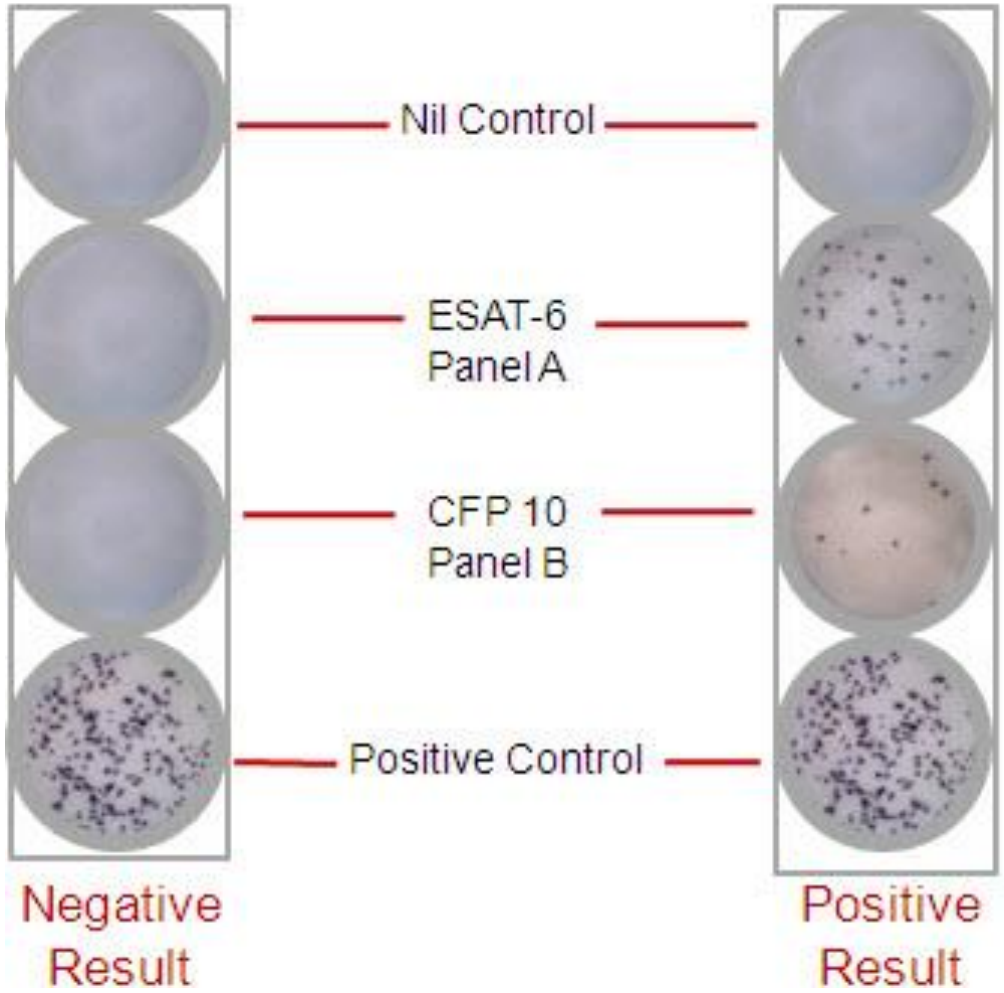
Please read the Package Insert before using this abbreviated protocol.
The Quick Procedure Guide is provided for your convenience, but is not intended for first-time users.



Oxford Immunotec
Harnessing the power of T cell measurement

T-SPOT® and the Oxford Immunotec logo are trademarks of Oxford Immunotec Limited. © Oxford Immunotec Limited. 2006. All rights reserved. QPG-TB-UK-V2 240706

TSPOT. TB

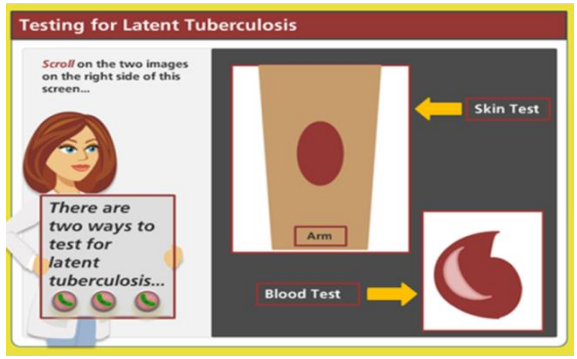

Nil Control
ESAT-6
Panel A
CFP 10
Panel B
Positive Control
Negative
Result
Positive
Result

IGRA-國際現況

- 大部份的先進國家接受TST、IGRA並存，但有不同的偏好。高盛行率的國家，常都不提供IGRA。
- 在美國，此兩種檢查使用在接觸者檢查以及高風險職業暴露者，擇一即可。若檢查結果為陽性或陽轉者，建議接受LTBI治療。
- 在英國，建議先做TST，再做IGRA。但未滿5歲的接觸者，則建議先做TST，如果陰性， 6週再同時進行IGRA & TST，任一陽性則給予治療。
- 未滿5歲幼童(有些國家如日/韓則為6歲)使用IGRA，大多數國家認為對”陰性”要小心解釋，而且這個年齡層有較高比例為”無法判定”(~17%)。

IGRA-台灣

- TB接觸者：
  5歲以上接觸者以IGRA為LTBI檢驗工具。
- 非TB接觸者 (例如: 留學生健檢, 美國移民)



結論

- 目前卡介苗仍然是預防嚴重幼童結核病最有效的方式(減少死亡及重症)，因此全面接種卡介苗還是必要的。
- 施打前告知家長接種的益處和風險，落實知情同意後再給予接種。
- 只有落實個案管理，持續地減少活動性肺結核，再加上對於新近感染者進行LTBI治療，才有不用施打卡介苗的一日!

謝謝您的聆聽

The fight has been ignited fully
and the enthusiasm for this goal
is so broad that I am not afraid
that it will cease again. If we continue
to work in such a powerful
way, victory will be achieved ~ Robert Koch