

計畫編號：MOHW109-CDC-C-114-000111

衛生福利部疾病管制署 109 年委託科技研究計畫

卡介苗接種後之皮膚反應與不良反應之臨床處置建議

## 年度研究報告

執行機構：台灣基督長老教會馬偕醫療財團法人馬偕紀念醫院

計畫主持人：邱南昌

研究人員：王曉萱

執行期間：109 年 01 月 01 日至 109 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 160 萬元整

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意\*

## 目錄

封面

目錄

壹、摘要

一、中文摘要· . . . . . 1

二、英文摘要· . . . . . 3

貳、本文

一、前言· . . . . . 5

二、材料與方法· . . . . . 8

三、結果· . . . . . 10

四、討論· . . . . . 19

五、結論與建議· . . . . . 23

六、重要研究成果及具體建議· . . . . . 24

七、參考文獻· . . . . . 25

八、圖次· . . . . . 27

九、表次· . . . . . 33

十、附錄· . . . . . 41

參、經費支用情形· . . . . . 48

## 壹、摘要

### 一、中文摘要

#### 研究目的

考量到結核病盛行率逐年下降，與少數施打卡介苗可能產生的嚴重副作用(例如骨炎)，自 2016 年開始，卡介苗施打時程從原訂嬰兒出生後滿 24 小時即施打，延後至出生滿 5-8 個月。自接種時程更改後，嬰幼兒接種卡介苗處的皮膚反應似乎有變動之趨勢，也因為皮膚反應程度與時序和過往資料不同，即便為正常的反應，有些嬰幼兒仍因此接受了不必要的處置或用藥。探討 5-8 個月大之嬰兒，施打卡介苗後接種處皮膚反應的常態變化，因此有其必要性。且因供貨問題，於 2016 年 7 月開始改配送日本製卡介苗使用，但自 2020 年 9 月再改回國內公司製造的卡介苗，也有必要比較兩者反應差異。

#### 研究方法

收集追蹤嬰幼兒施打卡介苗後的反應照片，然後分析歸納 5-8 個月大嬰幼兒施打卡介苗後皮膚反應正常時序與程度，並追蹤有較明顯不良反應個案之處置方法和結果，且比較國內製造和日本製造卡介苗之反應情形。

#### 主要發現

總計 800 名嬰兒加入研究，其中 531 (66.4%)接種本國製，269 (33.6%)人接種日本製卡介苗。開始產生皮膚反應平均時間為接種後  $1.6 \pm 1.2$  週。

注射處皮膚反應中以紅疹為最常見之反應，其次為腫脹，再來為瘀青。平均在接種後第  $6.0 \pm 1.7$  週產生化膿反應，並且持續 2-3 個月。有 12 名(1.5%) 嬰兒接種後產生淋巴腺腫。國產疫苗產生的皮膚反應時間略晚，反應程度略大，但並無實際臨床上差異。

### **結論及建議事項**

卡介苗延至 5-8 月接種後，產生皮膚化膿反應的時間略為較晚出現，且化膿反應時間延長。建議根據本研究結果修改衛教資訊。

**關鍵詞：**卡介苗、皮膚反應、局部副作用、淋巴腺腫

## 二、英文摘要

### **Objective**

Children in Taiwan used to receive Bacillus Calmette-Guérin (BCG) at 24 hours old. Considering the decline of tuberculosis prevalence and the occasional serious side effects, *e.g.* BCG osteitis, the time of BCG vaccination has been postponed to 5-8 months of age since 2016. Almost all vaccine recipients experience an injection site reaction. The skin reactions of BCG seem to be stronger and longer after the new inoculation schedule. Some infants might receive unnecessary management for the usual skin reactions. As a result, it is important to build a new notification for the parents to let them know the normal skin reactions after BCG inoculation. Most applied BCG vaccines were manufactured in Taiwan, however, Japan-made BCGs were provided during the period of 2016 July to 2020 September. Differences of reactions between them also need to be clarified.

### **Methods**

We followed the skin reactions and collected the pictures of infants' injection site after inoculation. Then analyzed the data and figured out the normal time course and appearance of the skin reactions. The data of reactions to Taiwan-made and Japan-made BCGs were compared.

### **Results**

A total of 800 children were registered to our study, of whom 531 (66.4%) received BCG manufactured from Taiwan and 269 (33.6%) from Japan. The average first skin reactions started in  $1.6 \pm 1.2$  weeks after inoculation. Red papule was the most common reaction, followed by swollen, bruise. The skin reactions progressed to ulceration with discharge in the average of  $6.0 \pm 1.7$  weeks after inoculation. The duration of ulcerative could persist for 2-3 months.

Twelve (1.5%) children had regional lymphadenitis. The reactions between Taiwan-made and Japan-made BCG had no meaningful difference.

### **Conclusion**

Child received BCG at 5-8 months of age had postponed and longer duration of ulcerative skin changes than early inoculation age. The authority may revise the health education information of BCG vaccination.

Keywords : Bacillus Calmette-Guérin, skin reactions, localized BCG adverse reaction, lymphadenitis

## 貳、本文

### 一、前言

台灣地區 2017 年結核病發生率負擔之推估值為為每十萬人口 41.4 人，在國際間仍屬結核病中度負擔之國家[1]。兒童感染結核分枝桿菌後，發病率較高，而且較容易出現肺外結核病(extrapulmonary tuberculosis)與瀰漫性感染(disseminated infection)。卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin)是一種減毒活性疫苗，可以預防嬰幼兒受結核菌感染導致結核菌腦膜炎或瀰漫性結核病，並且降低嬰幼兒感染結核菌而死亡或產生併發症[2]。根據我國 2002 至 2007 年資料分析，未接種卡介苗的幼童相較接種卡介苗者，增加了 16 倍罹患結核性腦膜炎的風險[3]。以我國近年出生人口數推估，倘目前即全面停止接種卡介苗，則必須承擔每年可能有 30 例幼童罹患結核性腦膜炎的風險，而這些結核性腦膜炎患者大部分會死亡，或終生重度殘疾，耗費鉅額的社會成本。在此狀況下，用以預防可能致命的結核腦膜炎及散發性結核病，嬰幼兒接種卡介苗仍有其必要性。使用卡介苗預防針防預防嚴重結核病，至今仍是必要且無法取代的。

台灣參照世界衛生組織建議，於 1953 年開始全面施打卡介苗。一開始是使用舊型巴斯德菌株(Pasteur strain)，後來經更改，自 1979 後，固定使用 Tokyo 172 疫苗株。目前每年約 20 萬名兒童施打卡介苗，2002-2012 年卡介苗接種完成率維持在 97-98%。原本施打時程為為出生 24 小時後施打，但因本國肺結核發生率逐年下降，以及考量降低卡介苗之嚴重副作用如骨炎、骨髓炎等，自 2016 年起延後為 5 個月大施打，建議接種時程更改為 5-8 個月大嬰幼兒[4,5]。

幾乎所有的嬰幼兒，在接種卡介苗後皆會經歷以下反應：先是在注射處出現紅色突起丘疹(papule)，該丘疹可能會疼痛；接下來數週該處皮膚逐

漸轉潰爛，最後癒合結痂留下一個表淺的小疤痕。有時與注射處同側的淋巴腺會腫大，位置大部分為左側腋下淋巴腺，少數為頸部或鎖骨上。儘管用正確的皮內(intradermal)方式注射卡介苗，局部反應還是會發生；而發生的程度與疫苗株、菌量、注射技巧等因素有關。這種輕微的局部反應(包括局部淋巴結腫)大部分不需要治療會自然痊癒[6,7,8]。少數嬰幼兒會出現較大的局部副作用包括：局部性狼瘡反應(lupoid reaction)、蟹足腫(keloids)、結核性狼瘡(tuberculous lupus)等[9,10]。

卡介苗也可能引起較嚴重的不良反應，像是骨髓炎。主持人於 104 年接受衛生福利部疾病管制署(前衛生署疾病管制局)委託執行「因接種卡介苗之預後追蹤調查暨受害救濟給付原則研究」計畫，就 88 至 103 年期間向預防接種受害救濟委員會申請卡介苗接種受害救濟資料進行分析。該收案期間共有 71 件與卡介苗相關的骨炎/骨髓炎救濟申請案件。研究發現卡介苗所導致的骨炎/骨髓炎侵犯到脊椎骨或四肢長骨生長板的個案較可能導致中度以上後遺症，其餘大部分個案實際預後還不錯[11]。依照此研究建立之「卡介苗接種受害救濟金額給付依據建議表」，已做為預防接種受害救濟委員會參考項目。

目前國民健康署的兒童健康手冊中卡介苗資訊提到：卡介苗注射處正常變化的時程依序為(1)接種後 1-2 週注射部位呈現一個小紅結節；(2)接種後 4-6 週變成膿瘍或潰爛；(3)接種後 2-3 個月癒合結痂。唯該資訊是根據過往接種時程(新生兒出生至滿月前即接種卡介苗)的觀察所描述。自卡介苗更改接種時程改變為 5-8 個月大後，嬰幼兒接種卡介苗處的皮膚整體變化反應有改變之趨勢。臨床上發現，似乎有較多嬰幼兒因為接種處局部反應較大或反應時間較久而就醫。主持人根據 101 年至 106 年出生接種卡介苗孩童申請預防接種受害救濟至 108 年 12 月，共計 231 例的個案資料(包括 2 例有



2 種不良反應)，統計分析年齡五個月前和五個月後施打反應的差異性。計有注射部位反應 82 例(35.2%)、淋巴腺腫 79 例(33.9%)、骨髓炎 65 例(27.9%)、遠端軟組織炎 7 例(3.0%)。出生五個月後施打卡介苗者較年齡更小就施打者，發生骨髓炎的危險性顯著降低(RR, 0.32; 95% CI, 0.16 - 0.64)，但是注射部位皮膚反應比例顯著增加(RR, 8.82; 95% CI, 5.04 - 15.44)，淋巴腺炎也是顯著增加(RR, 2.24; 95% CI, 1.44 - 3.45)[12]。證明將卡介苗施打時間延後政策之實施，確實讓因卡介苗引起的骨髓炎案件減少，不過注射部位較嚴重的皮膚反應和淋巴腺炎個案明顯增加，也會讓第一線工作人員有所困擾。

上述資料屬於反應較嚴重而申請預防接種受害救濟委員會的結果，不過較輕微的一般反應情形尚缺乏資料。然而，因為目前衛教資訊未更改，醫護人員沿用舊時的衛教資訊作為診治判斷，導致有些嬰幼兒可能因此接受了不必要的處置或用藥，甚至接受不必要的手術清創或切除。也有部分家屬，誤認為是醫護人員施打卡介苗技術不佳或不正確，而導致此皮膚變化，造成了雙方的誤解與對立。因此，研究卡介苗接種時程改變後的皮膚常態變化，有其必要性。

因製造廠商供貨問題，於 2016 年 7 月開始改配送日本製皮內注射型卡介苗至接種服務單位供接種使用，取代原先國內製造之卡介苗。而自 2020 年 9 月再度全面改回國內公司製造的卡介苗。儘管兩者使用的卡介苗菌株相同，但是究竟產製過程沒完全相同，建議施打的劑量也不相同，二者接種後的反應有何不同，自然也是值得探討的議題。

本計畫著眼於解決上述問題，希望得知卡介苗接種時程改變後及更換廠牌前後的皮膚常態變化，並據此訂定更正確的衛教資訊，提供給醫護人員與家長。經由對於卡介苗預防針施打後反應有更正確的了解，期望在推動施打計畫時能給予民眾和醫護人員更大的信心。



## 二、研究方法

### (一)卡介苗施打種類之分配

1. 本研究共收集 800 人參加。收集對象為現行卡介苗接種政策建議施打年齡介於 5-8 月大之嬰幼兒。參加者追蹤六個月。自 109 年 3 月開始收案。
2. 於馬偕兒童醫院施打卡介苗者，皆使用國產卡介苗。
3. 於淡水醫院施打卡介苗者，在 109 年 9 月以前施打日本製卡介苗，於 9 月後改打國產卡介苗。

### (二)蒐集卡介苗施打者接種後反應樣態

1. 於施打卡介苗當日，取得個案父母或監護人同意，登錄其資料。
2. 施打疫苗當日給予家屬接種後反應圖片衛教。施打後第一、二、三、四、六週及第二、三、四、五、六個月追蹤反應。
3. 與收案對象父母或監護人，建立 Line 群組，請家長測量皮膚紅腫大小並拍照回傳。有其他病變也請家長紀錄，有問題就由醫護人員提供意見幫忙解決。電話協助追蹤未由 Line 回覆者的反應。
4. 製作塑膠尺，給參加者塑膠尺和小禮物。上頭有先打好不同尺寸大小的圓洞及直尺功能，供家長比對皮膚反應之大小。
5. 以 Line 傳回來的資料做登錄和統計。由專人統計接種後各不同時間點的皮膚反應的大小和型態。不同年齡、具有不同潛在疾病者的反應狀況也列入紀錄。

### (三)統整並建立接種卡介苗後正常皮膚樣態表現

1. 統計追蹤個案的皮膚反應。歸納皮膚反應之型態、大小，並且分析各種反應型態發生於疫苗施打後發生與持續的時間，以及過程中是否接受醫療措施介入癒合等情況。

2. 若有施打後其他副作用，也一併統整，分析其處置與預後。
3. 比較國產與日產二種卡介苗施打後反應之情況。
4. 將本研究之結果與目前台灣疾管署提供的卡介苗接種敬告家長書以及相關衛教資訊做比對，探討其適用性。

#### (四)統計分析方法

資料經蒐集、譯碼及登錄建檔後，以 SPSS 24.0 for Windows/PC 套裝軟體進行統計分析，且以  $\alpha = 0.05$  訂為顯著差異之標準，各項統計方法分述如下：

1. 描述性統計量：以平均值(Mean)及標準差(SD)描述連續變項。
2. 次數分配及百分比：以個數(n)及百分比(%)呈現類別變項分布情形。
3. 卡方檢定(Chi-square test)：適用於兩個類別變項的相關，但當細格數小於 5 時，則需使用費雪精確檢定(Fisher' s exact test)。
4. Mann-Whitney U test：適用於兩組平均數差異之檢定(當樣本不足或資料不符合常態分配)。
5. 獨立樣本 t 檢定(Independent t test)：適用於兩組平均數差異之檢定。
6. Kruskal-Wallis test：適用於三組以上平均數差異之檢定(當樣本不足或資料不符合常態分配)。若達顯著差異( $p < 0.05$ )，則需進一步做事後比較(post hoc test)，以了解其組間差異情形。

### 三、結果

本計畫收案期間為自 109 年 3 月 2 日開始收案，至 109 年 9 月 22 日。總計收入 800 名個案。其中男嬰為 425 人(53.1%)，平均施打年齡為 5.3 打年齡為為月。其中 5-6 個月大施打者為 736 人(92.1%)、6-7 個月大為 46 人(5.8%)、7-8 個月大為 14 人(1.8%)、大於 8 個月為 3 人(0.4%)。使用本國產疫苗者為 532 人(66.5%)、日產疫苗 268 人(33.5%)。因部分個案追蹤時間尚未全部完成，在不同時間點回傳案件數不一，本報告統計收集至 109 年 9 月 22 日之資料，後續追蹤資料之後會持續收集至全部個案施打後六個月。

#### (一)施打卡介苗後各時間點的反應

因部分個案追蹤時間尚未全部完成，在不同時間點回傳案件數不一，以回傳登記個案之反應情形統計如下：(圖 1、2)

##### 1. 第 1 週

施打卡介苗後第 1 週之分佈情形(表 1)。施打卡介苗後第 1 週有反應共有 553 人次(79.9%)、沒有反應共有 139 人次(20.1%)；施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(72.5%)，其次為腫(31.8%)；統計有反應者其反應範圍大小，注射部位平均腫脹大小為  $4.8 \pm 2.4\text{mm}$ 、注射部位平均發紅大小為  $5.2 \pm 2.0\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小為  $5.6 \pm 2.3\text{mm}$ 。

##### 2. 第 2 週

施打卡介苗後第 2 週之分佈情形(表 2)。施打卡介苗後第 2 週有反應共有 535 人次(80.9%)、沒有反應共有 126 人次(19.1%)；施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(74.9%)，其次為腫(32.8%)；而注射部位平均腫脹大小為  $4.3 \pm 1.6\text{mm}$ 、注射部位平均發紅大小為  $4.7 \pm 1.7\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小

為  $5.7 \pm 2.8\text{mm}$ 。

### 3. 第 3 週

施打卡介苗後第 3 週之分佈情形(表 3)。施打卡介苗後第 3 週有反應共有 567 人次(89.3%)、沒有反應共有 68 人次(10.7%)；施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(85.5%)，其次為腫(45.7%)；而注射部位平均腫脹大小為  $4.6 \pm 1.7\text{mm}$ 、注射部位平均發紅大小為  $4.9 \pm 1.6\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小為  $5.8 \pm 4.2\text{mm}$ 。

### 4. 第 4 週

施打卡介苗後第 4 週之分佈情形(表 4)。施打卡介苗後第 4 週有反應共有 594 人次(95.7%)、沒有反應共有 27 人次(4.3%)；施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(93.9%)，其次為腫(72.8%)；而注射部位平均腫脹大小為  $6.1 \pm 3.0\text{mm}$ 、注射部位平均發紅大小為  $7.1 \pm 3.4\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小為  $7.4 \pm 4.6\text{mm}$ 。

### 5. 第 6 週

施打卡介苗後第 6 週之分佈情形(表 5)。施打卡介苗後第 6 週有反應共有 567 人次(99.1%)、沒有反應共有 5 人次(0.9%)；施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(96.9%)，其次為腫(83.9%)；而注射部位平均腫脹大小為  $7.3 \pm 3.3\text{mm}$ 、注射部位平均發紅大小為  $8.3 \pm 3.2\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小為  $7.7 \pm 3.9\text{mm}$ 。

### 6. 第 2 個月

施打卡介苗後第 2 個月之分佈情形(表 6)。施打卡介苗後第 2 個月有反

應共有 476 人次(96.9%)、沒有反應共有 15 人次(3.1%);施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(93.5%)，其次為腫(73.5%);而注射部位平均腫脹大小為  $6.8 \pm 3.4\text{mm}$ 、注射部位平均發紅大小為  $7.3 \pm 3.3\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小為  $7.7 \pm 4.7\text{mm}$ 。

#### 7. 第 3 個月

施打卡介苗後第 3 個月之分佈情形(表 7)。施打卡介苗後第 3 個月有反應共有 327 人次(95.9%)、沒有反應共有 14 人次(4.1%);施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(91.8%)，其次為腫(52.2%);而注射部位平均腫脹大小為  $5.9 \pm 2.8\text{mm}$ 、注射部位平均發紅大小為  $6.0 \pm 2.5\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小為  $7.0 \pm 3.8\text{mm}$ 。

#### 8. 第 4 個月

施打卡介苗後第 4 個月之分佈情形(表 8)。施打卡介苗後第 4 個月有反應共有 218 人次(95.2%)、沒有反應共有 11 人次(4.8%);施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(90.4%)，其次為腫(31.4%);而注射部位平均腫脹大小為  $5.6 \pm 2.4\text{mm}$ 、注射部位平均發紅大小為  $5.3 \pm 1.5\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小為  $5.7 \pm 2.1\text{mm}$ 。

#### 9. 第 5 個月

施打卡介苗後第 5 個月之分佈情形(表 9)。施打卡介苗後第 5 個月有反應共有 118 人次(90.8%)、沒有反應共有 12 人次(9.2%);施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(87.7%)，其次為腫(23.8%);而注射部位平均腫脹大小為  $5.5 \pm 2.0\text{mm}$ 、注射部位平均發紅大小為  $5.2 \pm 1.4\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小為  $4.6 \pm 2.9\text{mm}$ 。

## 10. 第 6 個月

施打卡介苗後第 6 個月之分佈情形(表 10)。施打卡介苗後第 6 個月有反應共有 47 人次(88.7%)、沒有反應共有 6 人次(11.3%)；施打疫苗後的反應，以紅的反應最高(88.7%)，其次為腫(13.2%)；而注射部位平均腫脹大小為  $5.3\text{mm} \pm 1.3$ 、注射部位平均發紅大小為  $5.2 \pm 1.0\text{mm}$ 、注射部位平均瘀血大小為  $5.0 \pm 0.0\text{mm}$ 。

### (二)施打疫苗後開始反應的時間(表 11)

施打卡介苗後有反應其平均反應時間為  $1.6 \pm 1.2$  週。施打卡介苗後腫脹平均反應時間為  $2.9 \pm 1.9$  週、發紅平均反應時間為  $1.7 \pm 1.3$  週、瘀青平均反應時間為  $4.1 \pm 3.5$  週、化膿平均反應時間為  $6.0 \pm 1.7$  週、淋巴結腫平均反應時間為  $5.8 \pm 3.6$  週。

### (三)施打疫苗後開始反應最大值(圖 3)

#### 1. 腫脹

施打疫苗後開始腫脹反應最大值分組之分布情形。腫脹 $<10\text{mm}$  有 483 人次(75.6%)、 $10\text{mm} \leq$ 腫脹 $<15\text{mm}$  有 124 人次(19.4%)、 $15\text{mm} \leq$ 腫脹 $<20\text{mm}$  有 23 人次(3.6%)、 $20\text{mm} \leq$ 腫脹 $<25\text{mm}$  有 6 人次(0.9%)、 $25\text{mm} \leq$ 腫脹 $<30\text{mm}$  有 2 人次(0.3%)、腫脹 $\geq 30\text{mm}$  有 1 人次(0.2%)。

#### 2. 發紅



施打疫苗後開始發紅反應最大值分組之分布情形。發紅 $<10\text{mm}$  有 484 人次(66.9%)、 $10\text{mm}\leq\text{發紅}<15\text{mm}$  有 186 人次(25.7%)、 $15\text{mm}\leq\text{發紅}<20\text{mm}$  有 34 人次(4.7%)、 $20\text{mm}\leq\text{發紅}<25\text{mm}$  有 11 人次(1.5%)、 $25\text{mm}\leq\text{發紅}<30\text{mm}$  有 3 人次(0.4%)、發紅 $\geq 30\text{mm}$  有 6 人次(0.8%)。

### 3. 瘀青

施打疫苗後開始瘀青反應最大值分組之分布情形。瘀青 $<10\text{mm}$  有 177 人次(76.0%)、 $10\text{mm}\leq\text{瘀青}<15\text{mm}$  有 41 人次(17.6%)、 $15\text{mm}\leq\text{瘀青}<20\text{mm}$  有 5 人次(2.1%)、 $20\text{mm}\leq\text{瘀青}<25\text{mm}$  有 7 人次(3.0%)、 $25\text{mm}\leq\text{瘀青}<30\text{mm}$  有 1 人次(0.4%)、瘀青 $\geq 30\text{mm}$  有 2 人次(0.9%)。

#### (四)施打疫苗後開始反應最大值分組與基本資料之相關性

以卡方檢定(Chi-square test)及 Kruskal-Wallis test，探討施打疫苗後開始反應最大值分組與基本資料(性別、年齡、開始反應的時間)之相關性。

##### 1. 施打疫苗後反應最大值分組與性別之相關性

男性 426 人，女性 374 人。施打疫苗後腫脹和發紅反應最大值與性別未達統計上顯著相關( $p>0.05$ )；但施打疫苗後瘀青反應最大值與性別在 $<10\text{mm}$  和 $\geq 10\text{mm}\sim<15\text{mm}$  組別中有達統計上顯著相關( $p=0.006$ )，其中瘀青 $<10\text{mm}$  組男性少於女性(分別為 68.2%、85.6%)，但在 $\geq 10\text{mm}\sim<15\text{mm}$  組

男性多於女性(分別為 24.8%、8.7%)；若以<20mm 分組，則無男女差異存在。

## 2. 施打疫苗後反應最大值與年齡之相關性

施打疫苗後腫脹、發紅、瘀青反應最大值皆與接種年齡未達統計上顯著相關( $p>0.05$ )。

## 3. 施打疫苗後反應最大值與開始反應的時間之相關性

施打疫苗後腫脹反應最大值與開始反應的時間達統計上顯著相關( $p<0.05$ )，其中腫脹 $\geq 20\text{mm}$  其平均開始反應的時間(2.2 週)較 $<10\text{mm}$ (1.4 週)及 $\geq 10\text{mm}\sim <15\text{mm}$ (1.8 週)晚，但該組僅有 9 人( $p=0.003$ )；施打疫苗後開始發紅、瘀青反應最大值分組則與開始反應的時間皆未達統計上顯著相關( $p>0.05$ )。

## (五)特殊反應個案

1. 反應範圍大於20mm個案，腫脹者共計8名，平均在第7週出現超過20mm反應，在第10.3週反應變小於20mm；發紅者共計23名，平均在第5.7週出現超過20mm反應，在第8.8週反應變小於20mm；瘀青者共計10名，平均在第4.7週出現超過20mm反應，在第7.3週反應變小於20mm。除了衛教請家長安心，儘量不要碰觸，皆未接受其他特殊處理。
2. 有27名個案在施打4週後仍無反應，15名個案在施打6週後仍無反應，所

有個案在六個月時都有反應。最慢出現反應的個案是在施打二個月後才看到，其反應較輕微，僅10mm。

#### (六)施打疫苗後的注射部位皮膚反應比例與疫苗產地之相關性

參加本研究之個案中，共計有 532 位(66.5%)施打國產卡介苗，有 268 位(33.5%)施打日產卡介苗。以卡方檢定(Chi-square test)，探討施打疫苗後的反應與疫苗產地之相關性(表 12、圖 4-7)，發現在第 1 週方面，僅發紅、瘀青與疫苗產地達統計上顯著相關( $p < 0.05$ )，其中發紅反應以日產比例(79.5%)較高、瘀青反應則以國產比例(12.9%)較高；在第 2 週方面，僅發紅反應與疫苗產地達統計上顯著相關( $p < 0.05$ )，其中發紅反應以日產比例(82%)較高；在第 3 週方面，僅發紅、瘀青與疫苗產地達統計上顯著相關( $p < 0.05$ )，其中發紅反應以日產比例(90.7%)較高、瘀青反應則以國產比例(9%)較高；在第 4 週方面，僅瘀青、化膿與疫苗產地達統計上顯著相關( $p < 0.05$ )，其中瘀青反應則以國產比例(15.7%)較高、化膿反應以日產比例(17.2%)較高；在第 6 週方面，僅腫脹、化膿與疫苗產地達統計上顯著相關( $p < 0.05$ )，其中腫脹反應則以國產比例(87.2%)較高、化膿反應以日產比例(56.4%)較高；在第 2 個月方面，僅腫脹、瘀青與疫苗產地達統計上顯著相關( $p < 0.05$ )，其中腫脹反應則以國產比例(76.7%)較高、瘀青反應以國產比例(23.3%)較高；在第 3 個月方面，僅瘀青與疫苗產地達統計上顯著相關( $p < 0.05$ )，其中瘀青反應

以國產比例(13.9%)較高；在第 4 個月方面，僅腫脹與疫苗產地達統計上顯著相關( $p < 0.05$ )，其中腫脹反應則以國產比例(37.9%)較高；在第 5 個月方面，腫脹、發紅、瘀青、化膿，皆與疫苗產地未達統計上顯著相關( $p > 0.05$ )；在第 6 個月方面，腫脹、發紅、瘀青、化膿，皆與疫苗產地未達統計上顯著相關( $p > 0.05$ )。

#### (七)施打疫苗後注射部位皮膚的反應大小與疫苗產地之相關性

以 Mann-Whitney U test、獨立樣本 t 檢定(Independent t test)，探討施打疫苗後的反應與平均大小之差異性(表 13、圖 8-10)，發現在第 1 週方面，僅腫脹、發紅與疫苗產地達統計上顯著差異( $p < 0.05$ )，其中國產平均腫脹反應大小(5.1mm)較日產(4.2mm)高、國產平均發紅反應大小(5.6)較日產(4.5mm)高；在第 2 週方面，僅發紅與疫苗產地達統計上顯著差異( $p < 0.05$ )，其中國產平均發紅反應大小(5.0mm)較日產(4.4mm)高；在第 3 週方面，僅發紅與疫苗產地達統計上顯著差異( $p < 0.05$ )，其中國產平均發紅反應大小(5.0mm)較日產(4.7mm)高；在第 4 週方面，腫脹、發紅、瘀青反應大小，皆與疫苗產地未達統計上顯著差異( $p > 0.05$ )；在第 6 週方面，僅腫脹、瘀青與疫苗產地達統計上顯著差異( $p < 0.05$ )，其中國產平均腫脹反應大小(7.6mm)較日產(6.8mm)高、國產平均瘀青反應大小(8.2mm)較日產(6.5mm)高；在第 2 個月方面，僅腫脹、發紅與疫苗產地達統計上顯著差異( $p < 0.05$ )，其中國

產平均腫脹反應大小(7.2mm)較日產(6.0mm)高、國產平均發紅反應大小(7.6mm)較日產(6.8mm)高；在第3個月方面，腫脹、發紅、瘀青反應大小，皆與疫苗產地未達統計上顯差異( $p>0.05$ )；在第4個月方面，僅發紅與疫苗產地達統計上顯著差異( $p<0.05$ )，其中國產平均發紅反應大小(5.5mm)較日產(5.0mm)高；在第5個月方面，腫脹、發紅、瘀青反應大小，皆與疫苗產地未達統計上顯差異( $p>0.05$ )；在第6個月方面，腫脹、發紅、瘀青反應大小，皆與疫苗產地未達統計上顯差異( $p>0.05$ )。

#### 四、討論

本研究收案對象平均年齡為 5.3 個月，絕大部分嬰兒於 5-6 個月大之間施打疫苗。顯示大部分嬰兒到屆滿可以施打卡介苗的年齡，很快就接受預防注射，對於該疫苗的施打時程順應性極佳。

施打後的反應方式與時程方面，本研究結果顯示：在注射後滿 1 週，約八成的嬰兒開始出現反應，反應表現以紅色丘疹為主(72.5%)，另有約三成伴隨腫脹，少數嬰兒有疼痛(8%)以及瘀青(10.7%)之現象。整體而言注射卡介苗後的第 1-3 週，反應結果類似。其中有 8 名嬰兒(1.2%)，在注射後第 1 週即出現第一次化膿，時程上比預期要早，但這 8 名個案皆沒有接受特別處理。雖大部分嬰兒於前兩週即開始產生皮膚反應，但本研究發現：施打疫苗後第 2 週，有 19.1% 嬰兒尚未出現任何反應。至注射後滿一個月時，仍有 4.3% 的嬰兒未出現紅、腫、瘀青、化膿等任何注射後反應。至接種疫苗後 6 週，則大部分嬰兒(99.3%)已產生反應。顯示嬰幼兒於滿 5 個月後接種卡介苗，約 1/5 嬰兒其皮膚開始產生紅、腫、瘀青等反應的時間較為延後，到注射後滿 3-4 週才開始反應，但此延後開始的皮膚反應仍屬正常現象，家長不需認為沒適當打進疫苗，而因此就醫。

現版兒童健康手冊的衛教資訊中提到：接種後 1-2 週注射部位呈現一個小紅結節。對照本研究施打疫苗後各種反應的時間：開始有皮膚反應(腫、紅、瘀青、或化膿)的時間平均為第 1.6 週，此吻合目前衛教資訊所提供訊息。另外本研究也進一步提供產生紅、腫、瘀青反應的平均時程。注射處皮膚發紅通常是最早產生的反應，發生在第 1-2 週；接下來是腫脹平均發生在第 2-3 週；瘀青則好發在第 4 週左右。這些漸進性的反應，尤其是瘀青的表現，因先前沒有記錄於疾管署施打卡介苗衛教資訊中，家長看到往往相當擔心。然而注射部位瘀青，屬於接種後的正常反應，無需特別處理，嬰

兒也似乎沒有因瘀青而特別疼痛或照顧上有困難。建議可將此資訊新增於衛教內容。

至於化膿或潰爛反應與之後的癒合結痂反應，現版兒童健康手冊的衛教資訊紀錄為：接種後 4-6 週，接種處會變成膿瘍或潰爛；接種後 2-3 個月癒合結痂。本研究的資料則顯示：接種滿一個月，僅約 1 成的嬰兒開始產生化膿。至滿 6 週，則約為半數嬰兒正經歷化膿反應。之後比例逐漸減少，施打後第 2 個月有約三成有化膿，第 3 個月有 8% 的嬰兒在疫苗注射處有化膿反應，第四個月仍尚有 3% 的嬰兒化膿反應未結束，整體而言平均開始化膿的時間為第 6 週。顯示嬰幼兒於滿 5 個月後接種卡介苗，大部分嬰兒開始化膿的反應會延遲至 6 週才開始，且化膿的時程可能持續 2-3 個月。這些觀察到的結論與目前衛教資料不吻合。有些家長會因打完一個月還沒化膿或 3 個月還在化膿而就醫，實際上是可繼續觀察。因此，需修正先前的衛教資料。

本研究 800 例個案中，有 12 例(1.5%)產生局部淋巴結腫大的反應，若將發生率換算為每百萬劑，數值為每百萬劑 15,000 例，遠高於先前主持人研究文獻統計的每百萬劑 61.8 例或世界衛生組織公布的每 1000 至 10,000 劑發生 1 例[6,12]。發生率的巨大差異，乃是因為本研究是主動追蹤紀錄，而先前的研究大都為被動回溯，是個案因為該症狀就醫或申請疫苗接種不良反應救濟才列入發生率統計，所以不適合用來比較。本推測的另一佐證資料為在丹麥所施行的主動追蹤研究亦顯示：在 2118 名接受施打卡介苗(Danish strain 1331)的嬰兒中，有 13 名(0.6%)產生局部淋巴結腫大的反應[13]。本研究透過主動追蹤，反映出真實機率，實際上打完介苗產生淋巴結腫並不罕見。但這些個案未經特殊處理淋巴結皆自行消退，表示打完卡介苗產生的局部淋巴結腫是一良性自癒性的反應，絕大多數在觀察後會自然消失，

不需特別處置。

施打後反應的大小，無論是腫脹、發紅或瘀青，大部分嬰兒反應小於 1 公分(66.9-76%)，其次是介於 1-2 公分(19.7-30.4%)，反應大於 2 公分者比例為 1.4-4.3%，大於 3 公分者比例為 0.2-0.8%。反應大於 2 公分者，於追蹤期間皆不需接受藥物或手術之治療，即自然癒合。這樣的結果與過去文獻的建議相似。某一英國所做的研究顯示，88%接種卡介苗後產生皮膚併發症的嬰兒，在保守治療觀察後的 6 個月內，傷口會自然癒合[14]。因此，本研究認為，即便是皮膚反應較大者，也可以先觀察，不用立即給予藥物治療或是給予侵入性的處置。

進一步分析施打後反應最大值與基本資料之相關性。發現施打後發紅與腫脹的反應程度，在性別上無統計上差異。瘀青部分，男嬰瘀青反應大小較女嬰大，達統計上顯著相關，但男嬰及女嬰瘀青反應 $<20\text{mm}$  分別為 94.5%及 97.1%，若以是否 $\geq 20\text{mm}$  分組比較，就無統計上差異，且疼痛反應男女並無差異。表示男嬰雖瘀青反應稍大，但實際上生活並未受影響，照顧上也無需不同，不需特別處理。

至於施打年齡與反應大小的差異分析，本研究發現腫脹大小 $\geq 20\text{mm}$ 者，平均施打年齡較大為  $5.5\pm 0.8$  月，但該組個案數只有 9 人，且未達統計上顯著差異。是否年齡較大者施打完疫苗會產生較強烈局部皮膚反應，仍需進一步追蹤。腫脹大小 $\geq 20\text{mm}$ 者開始產生皮膚腫脹反應的時間較晚，達統計上有意義，但發紅及瘀青並無統計學上差異，也因該組別案數過少，其臨床意義仍需進一步評估。

根據本國先前申請預防接種受害救濟的資料，嬰幼兒在出生 5 個月後才施打卡介苗者比小於此年齡者，產生注射處局部不良反應(腫脹或膿瘍)的相對風險(relative risk)提高為 8.8 倍[12]。另一法國的文獻也提到相較於一



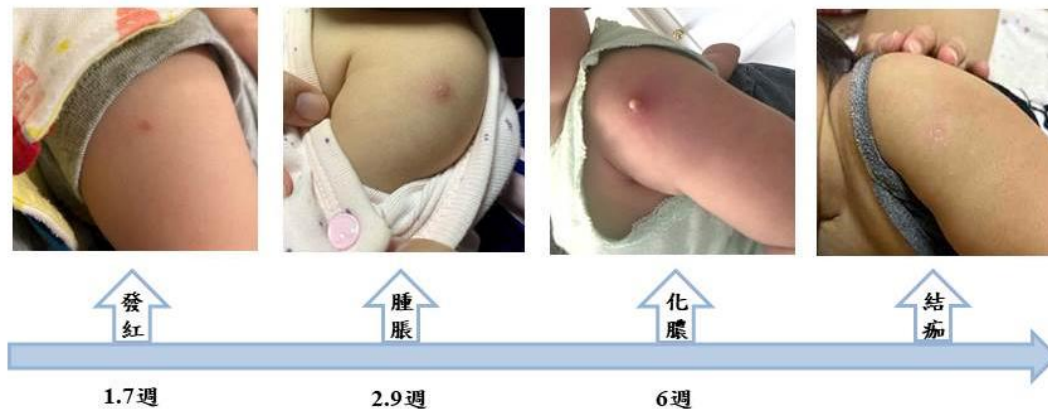
歲以下的嬰兒，年齡大於 1 歲兒童施打卡介苗後產生局部不良反應的機率較高[15]。這樣的結果可能與年齡較大免疫反應較強烈有關。但日本的最近研究資料顯示：5-8 個月嬰幼兒施打卡介苗相比於出生滿 24 小時接種的族群，注射處皮膚產生併發症的比率並未提高[16]。這可能是與接種器材方式的不同有關；在日本卡介苗是用 9 支短針以類似蓋章方式施打，深度可固定，不會因為嬰兒扭動導致施打過深。顯示施打技術、注射深淺，也會影響皮膚反應的程度[17]。面對 5 個月以上，可能已經相當會扭動的孩童，抓好被施打者，避免打太深，是絕對需要的。

關於台灣與日本產製的卡介苗，注射後反應資料分析顯示日產疫苗於第 1-3 週產生發紅的比例較高，因發紅反應為施打卡介苗後最常見的皮膚反應，表示日產疫苗產生皮膚反應的時間比國產疫苗早。另一個佐證這項推測的證據為日產疫苗於第 1 月與第 6 週化膿的比例皆較高，分別為 17.2 % vs 7.6 % 與 56.4% vs 36.5%(日產 vs 國產；兩者 p 值皆 $<0.001$ )，要至施打後兩個月，兩者化膿比例才相當。反觀國產疫苗，則於第 1 週、3 週、第 1-3 個月，瘀青反應的比例略大於日產疫苗。於第 1 週、6 週、第 2 個月，腫脹大小在統計上大於日產疫苗，其他時間點，國產疫苗腫脹程度差異雖未達統計顯著，但平均大小皆大於日產疫苗。施打疫苗後的第 4 週、第 6 週、第 2 個月、第 4 個月，產生皮膚腫脹情形的比例亦高於日產疫苗。表示雖然使用同一卡介苗菌株，整體而言國產疫苗產生的皮膚反應時間較晚，反應程度較大。但即使反應大小達統計上顯著差異，實際數值差異介於 0.5~1.7mm 間，若不拿尺仔細去測量，光憑肉眼是看不出兩者差異，且反應之平均大小也皆小於 10mm，臨床上應不具真實意義。國產和日產卡介苗的反應可視為相當。

## 五、結論與建議

5-8 個月大嬰兒施打卡介苗，相比先前出生至滿月及施打產生皮膚反應的時程略為延後，傷口化膿的時間也比預期的長。但這些結果應歸之為正常現象，參與本研究之個案經過追蹤後都不需醫療介入處理，對於較擔心的家長，給予口頭說明即可。目前兒童健康手冊衛教上關於卡介苗接資訊的衛教資料，可根據本研究結果略做修正，並提供目前衛教單張建議於附錄三。

施打卡介苗發生各種反應的平均開始時間



## 六、重要研究成果及具體建議

1. 本研究發現5-8個月大嬰兒施打卡介苗後的皮膚反應與先前出生後即施打疫苗所提供的衛教資訊不符，產生化膿反應的時間延後。鑑於目前嬰兒皆遵循政府建議，於5-8個月接種卡介苗，衛教資訊應將化膿反應時間從注射後4-6週，更新為注射後滿1-2個月，避免家長因為誤會孩子沒有化膿反應而不必要的就醫。
2. 約1/5嬰兒於接種疫苗後，至第3-4週才開始有任何皮膚反應。約4%嬰兒更會延至第4-6週才開始有皮膚反應。這點建議補充於衛教資訊，囑咐家長可以先安心等待反應出現，以避免家長誤會孩子沒有施打成功而就醫。另外，也建議在衛教資訊上新增皮膚紅疹、腫脹、瘀青好發的時間點，供醫療人員參考與提供衛教訊息。
3. 反應程度較大者，平均注射年齡較晚。雖在本研究兩者關係未達統計意義，但因先前研究已顯示延後施打卡介苗，產生局部不良反應的機率會增加，因此該現象仍需密切追蹤。至於是否因此進一步建議將卡介苗施打的時程從目前的5-8個月限縮為5-6個月，需進一步資料佐證。本研究仍有約半數嬰兒正在持續追蹤，或許後續資料可以提供更明確的訊息。另一建議的研究方式，是將目前產生較大皮膚局部反應申請疫苗救濟的個案收集，將其反應大小的平均年齡與本資料做交互分析，觀察是否呼應。
4. 國產疫苗相較於日產疫苗，開始皮膚反應與化膿的時間較晚，腫脹與瘀青較大。但整體而言產生劇烈皮膚反應(反應大於2公分者)個案數不多，也無需醫療介入處理。因此雖然觀察到此現象，臨床上不具意義。

## 七、參考文獻

1. 台灣結核病防治年報 Taiwan Tuberculosis Control Report 2017.
2. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271:698-702.
3. Chan PC, Huang LM, Kuo SH. Is Neonatal Bacillus Calmette-Guérin Vaccination Protective in Taiwan? *J Formos Med Assoc* 2008;107:195-7.
4. Provincial Chronic Disease Control Bureau. A review of the tuberculosis control program in Taiwan, 1949–1989: chronological development of the program, BCG vaccination. Taipei, Taiwan: Provincial Chronic Disease Control Bureau 1991:4-37.
5. Sheu GC, Yang SL, Lee CD, et al. Adverse Events Induced by BCG Immunization in Taiwan. *Taiwan Epidemiol Bull* 2008;24:357-71.
6. WHO vaccine reaction rates information sheets: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/BCG\\_Vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/BCG_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1)
7. Moreira TN, Moraes-Pinto MI, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Weckx LY. Clinical management of localized BCG adverse events in children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2016;58:84.
8. Cuello-García CA, Pérez-Gaxiola G, Jiménez Gutiérrez C. Treating BCG-induced disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(1)
9. Misery L, Combemale P. Urticaire systémique révélant un lupus tuberculeux post-vaccinal, *Annals de dermatologie et venerologie* 1993;120:233–5.
10. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvert E. BCG complications: estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Advances Tuberculo Res*

1984;21:107-193.

11. Huang CY, Chiu NC, Chi H, Huang FY, Chang PH. Clinical Manifestations, Management, and Outcomes of Osteitis/Osteomyelitis Caused by Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin in Children: Comparison by Site(s) of Affected Bones. *J Pediatr* 2019;207:97-102.
12. Huang W, Chiu NC, Chi H, Huang FY, Huang CY. Inoculation age of Bacillus Calmette-Guérin Tokyo-172 strain and vaccine-related adverse reactions in Taiwan birth cohort of 2012-2017. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 22:ciaa1235.
13. Nissen TN, Birk NM, Kjærgaard J, Thøstesen LM, Pihl GT, Hoffmann T et al. Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in new-born infants-an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial. *Vaccine* 2016;34:2477-82.
14. Venkataraman A, Yusuff M, Liebeschuetz S, Riddell A, Prendergast AJ. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. *Vaccine* 2015;33:5470-4.
15. Dommergues MA, de La Rocque F, Guy C, Lécuyer A, Jacquet A, Guérin N, Fagot JP, Boucherat M, d'Athis P, Cohen R. Local and regional adverse reactions to BCG-SSI vaccination: a 12-month cohort follow-up study. *Vaccine* 2009;27:6967-73.
16. Ujiie M. Trends in the incidence of reported adverse events after changing the Bacillus Calmette-Guérin vaccination age in Japan. *Clin Infect Dis* 2020 Oct 28:ciaa1640.
17. Chiu NC, Huang W. Reply to Ujiie. *Clin Infect Dis* 2020 Oct 28:ciaa1641.

## 八、圖次

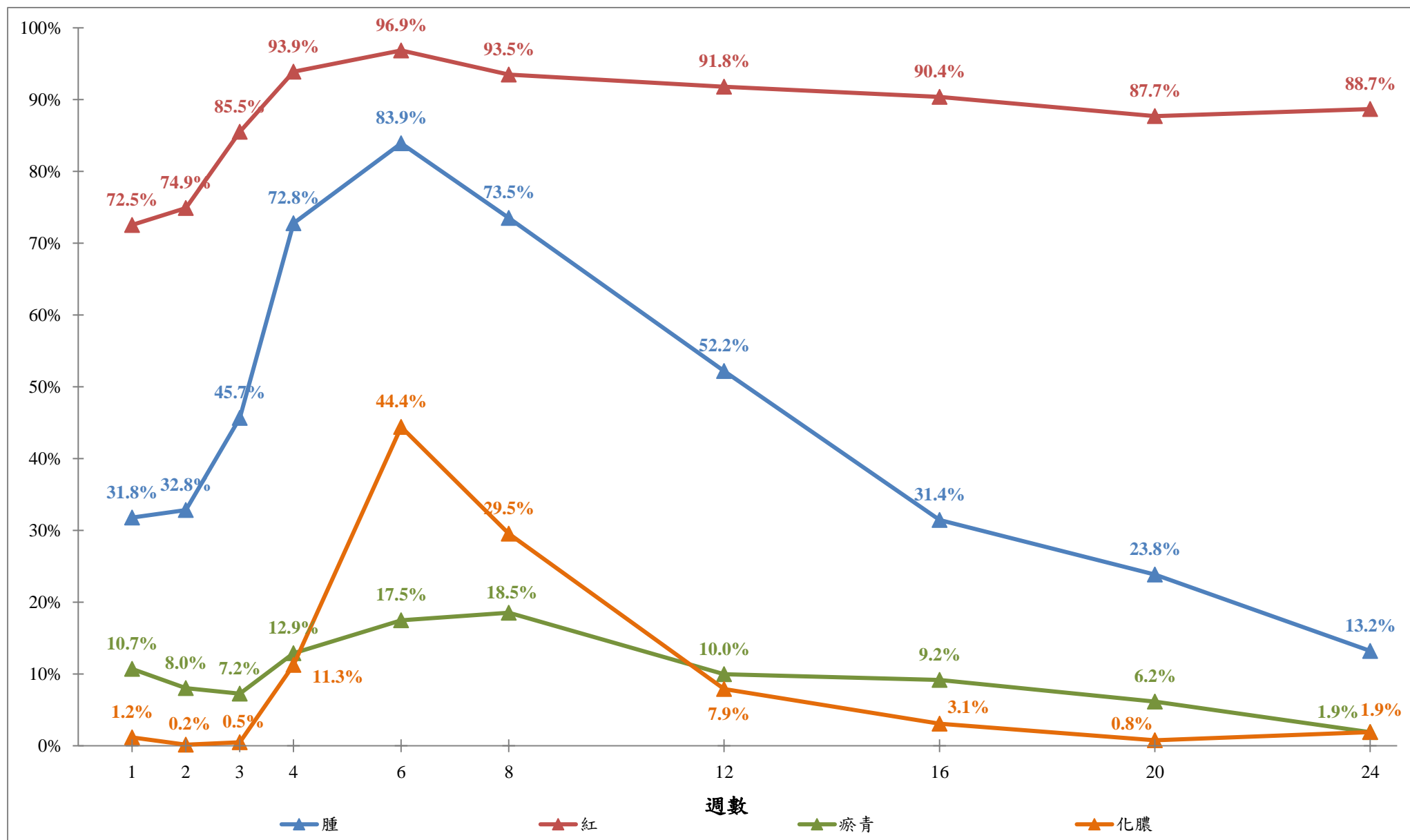


圖 1、施打卡介苗後各時間點反應之比例

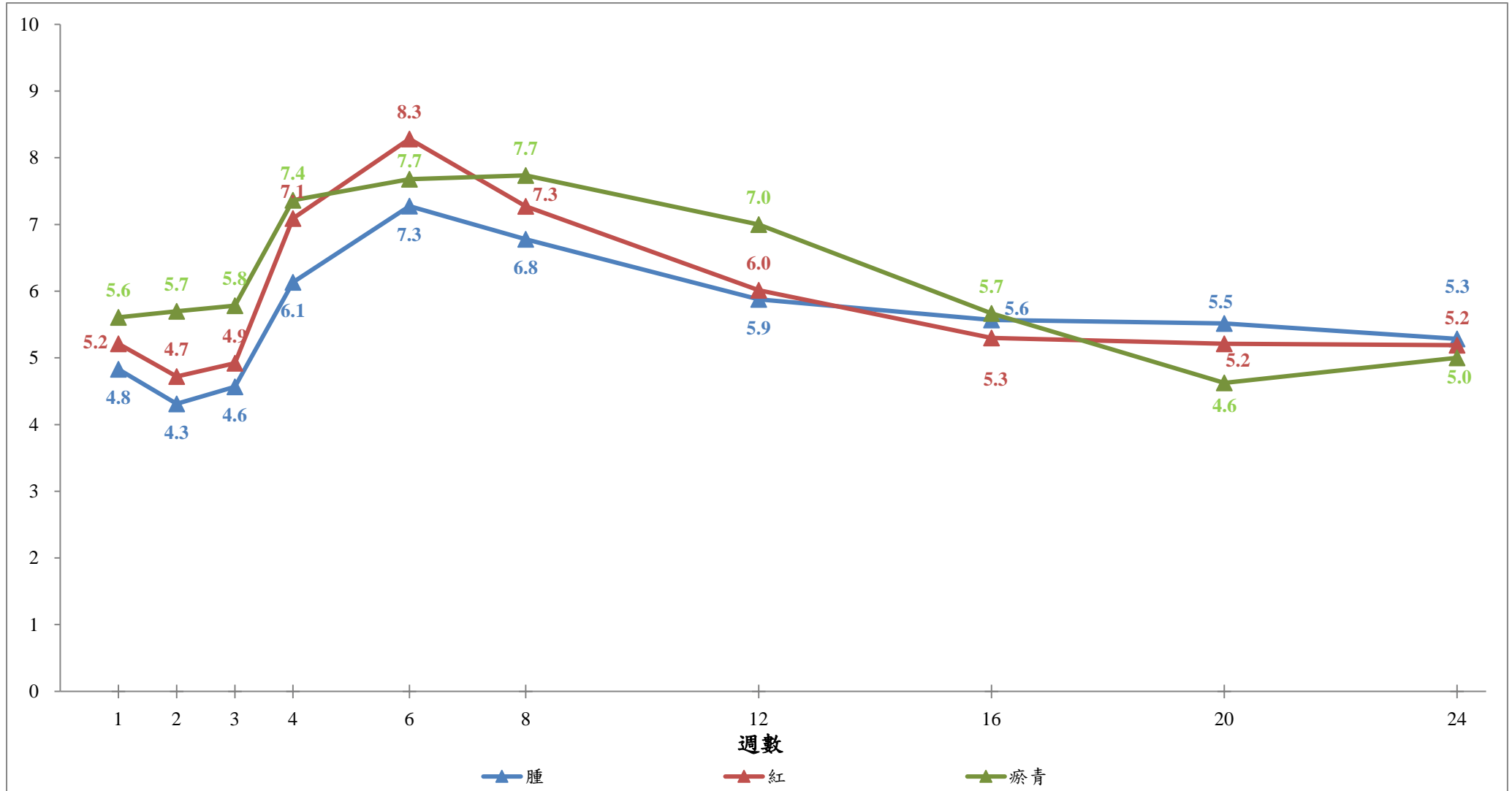


圖 2、施打卡介苗後各時間點反應之平均大小

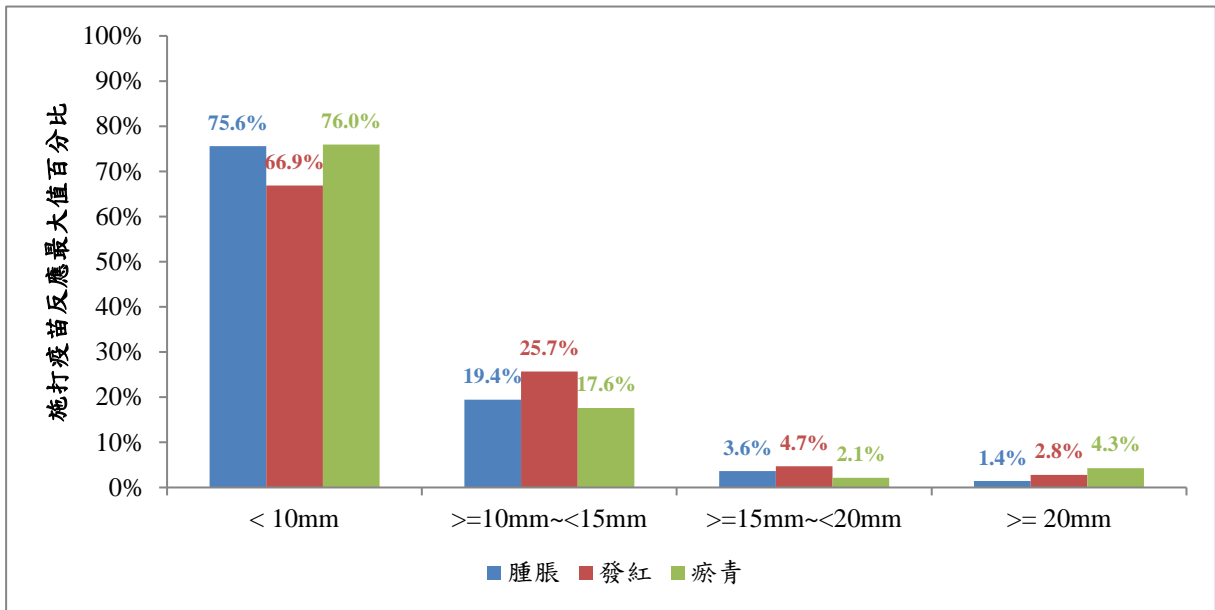


圖 3、施打卡介苗後腫脹/發紅/瘀青反應之最大值

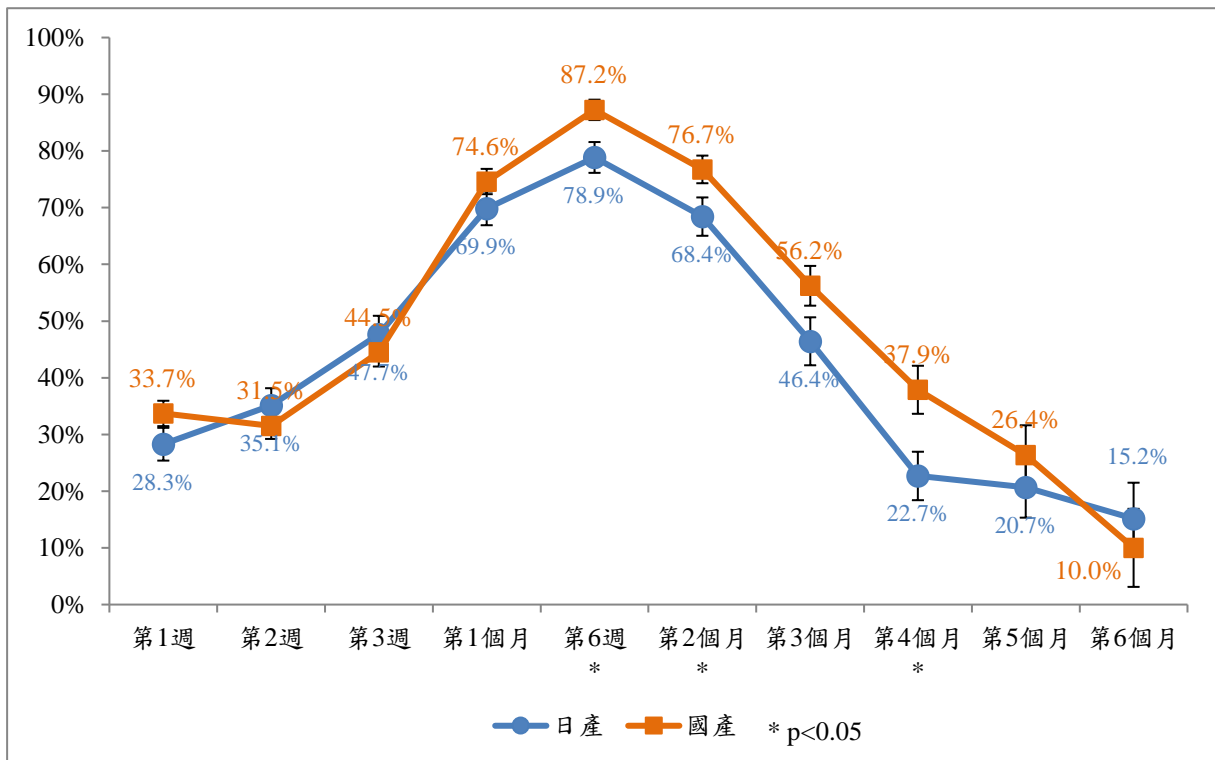


圖 4、施打日產和國產卡介苗後腫脹反應之比例



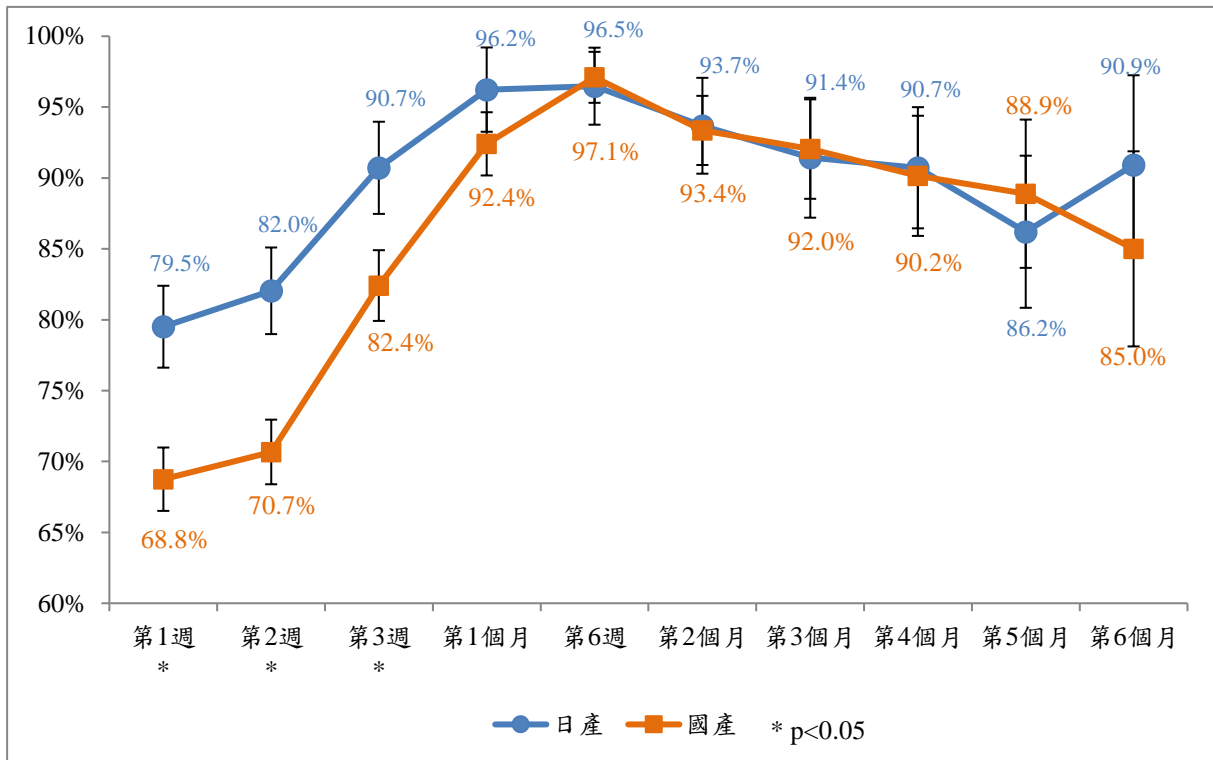


圖 5、施打日產和國產卡介苗後發紅反應之比例

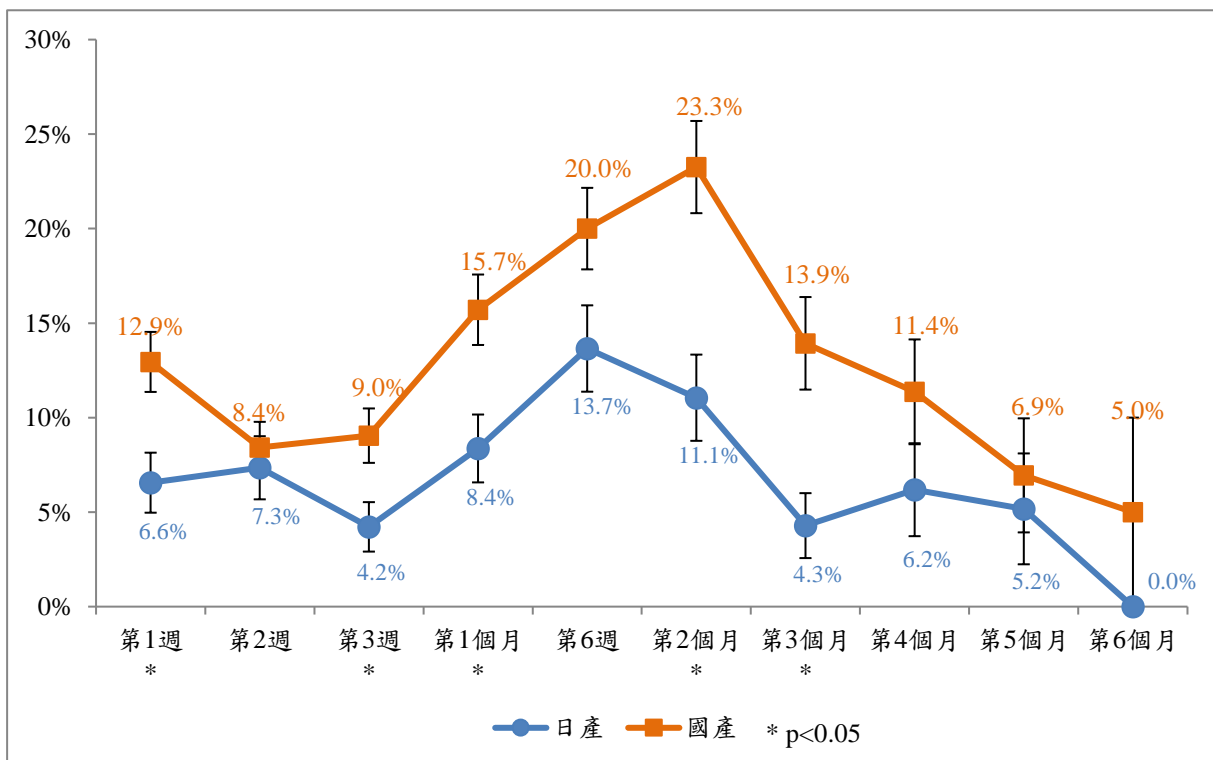


圖 6、施打日產和國產卡介苗後瘀青反應之比例

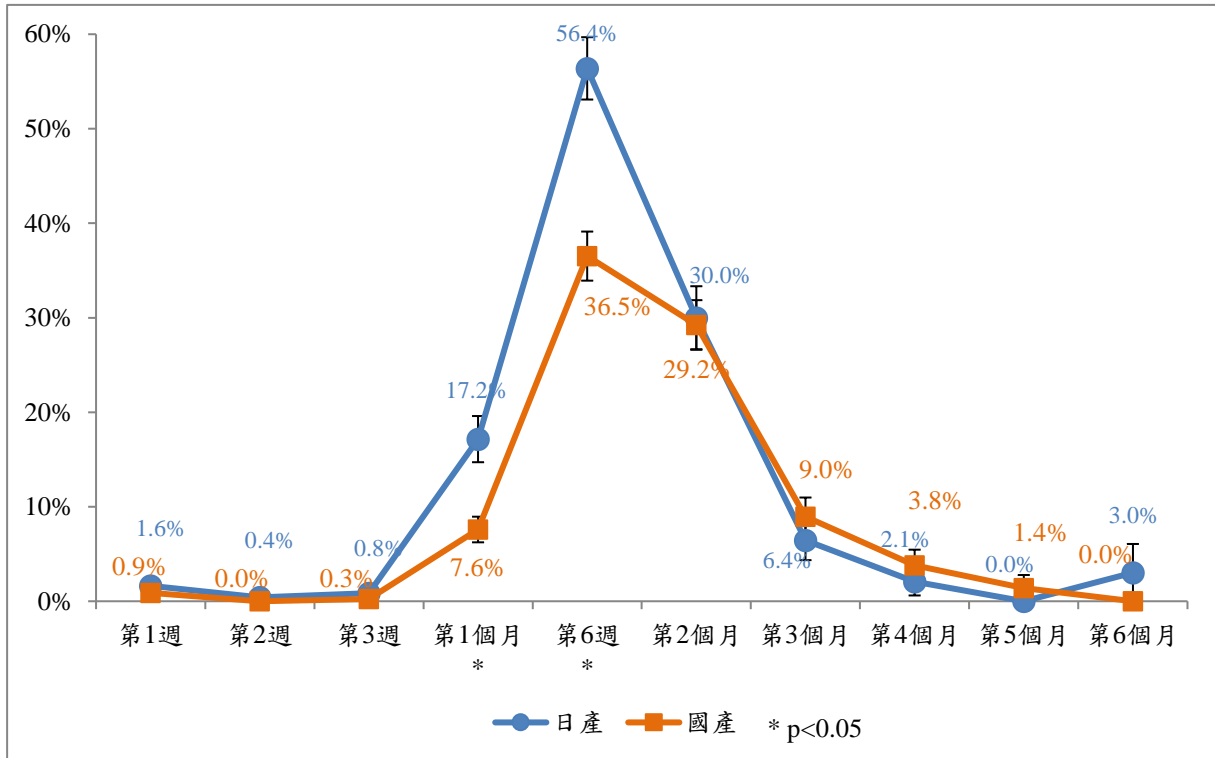


圖 7、施打日產和國產卡介苗後化膿反應之比例

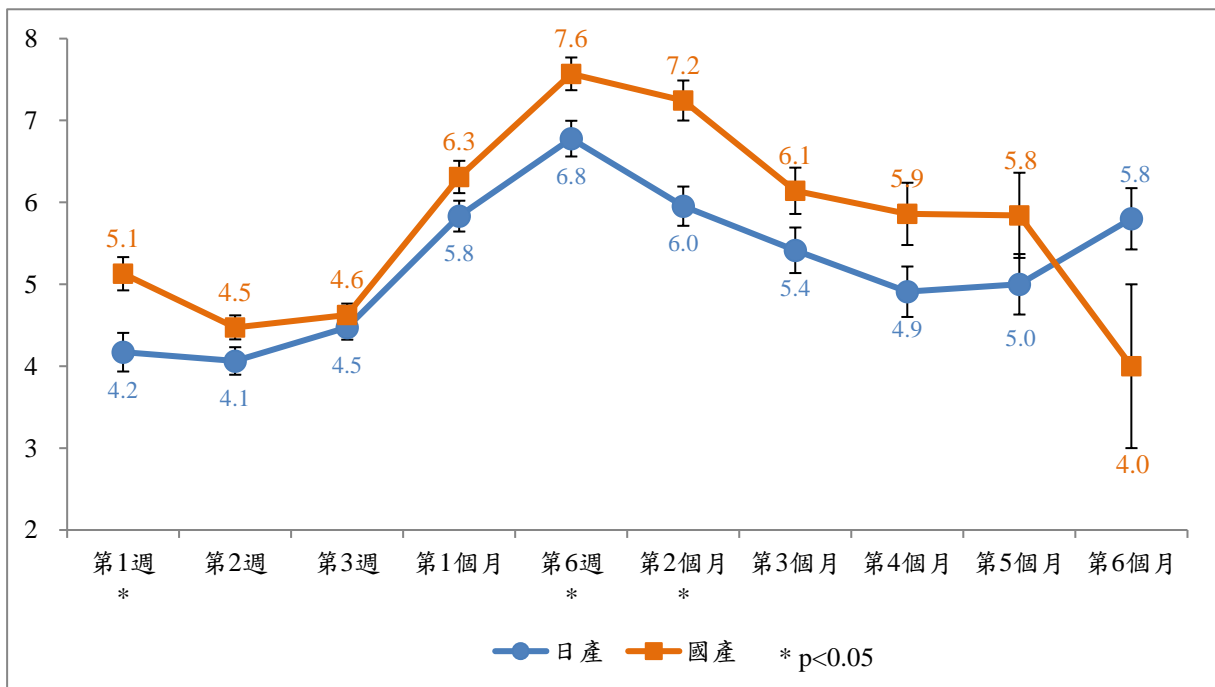


圖 8、施打日產和國產卡介苗後腫脹反應之平均大小

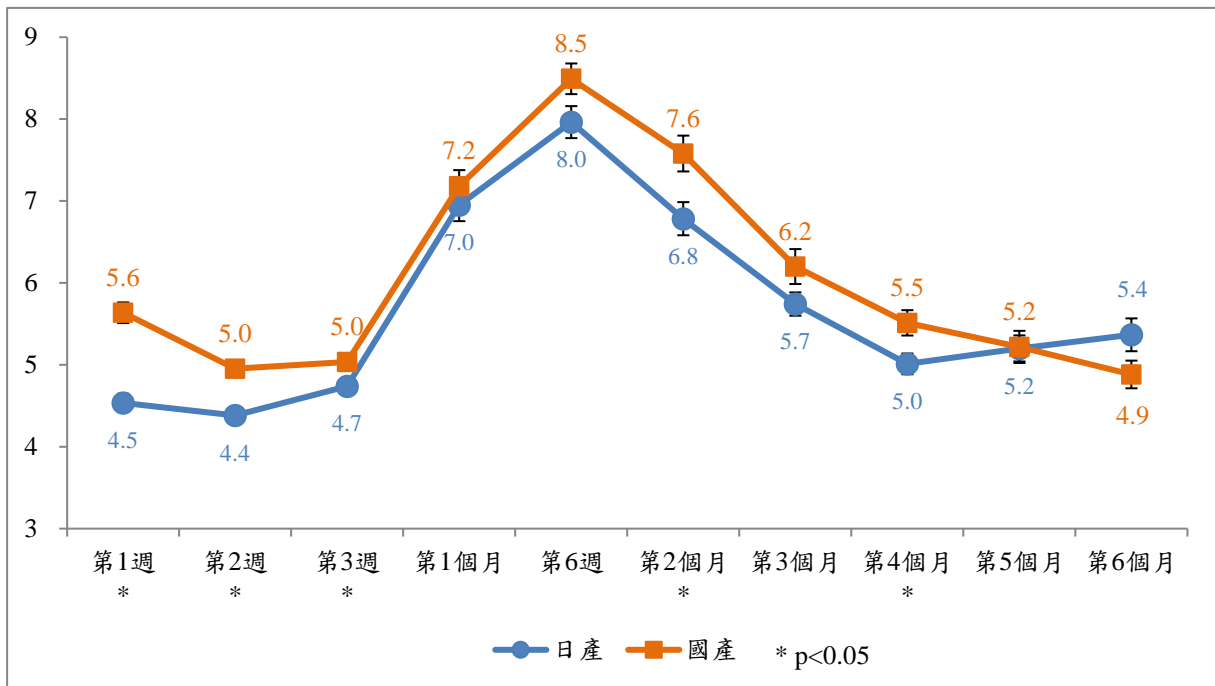


圖 9、施打日產和國產卡介苗後發紅反應之平均大小

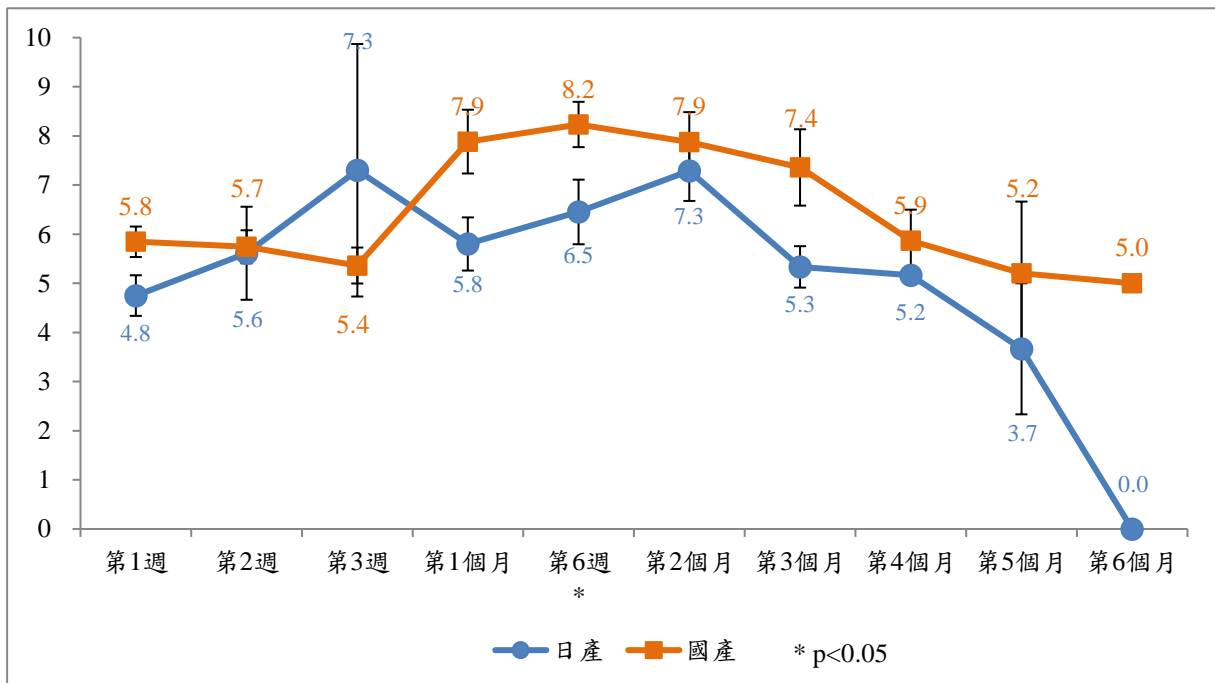


圖 10、施打日產和國產卡介苗後瘀青反應之平均大小

## 九、表次

表 1、施打卡介苗後第 1 週

施打卡介苗後第 1 週	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	778			
已回傳人次	692			
有反應	553	553/692(79.9%)		
無反應	139	139/692(20.1%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	56	56/692(8.1%)		
腫	220	220/692(31.8%)	4.8	±2.4
紅	502	502/692(72.5%)	5.2	±2.0
瘀青	74	74/692(10.7%)	5.6	±2.3
化膿	8	8/692(1.2%)		
淋巴結腫	1	1/690(0.1%)		

表 2、施打卡介苗後第 2 週

施打卡介苗後第 2 週	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	742			
已回傳人次	661			
有反應	535	535/661(80.9%)		
無反應	126	126/661(19.1%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	20	20/661(3%)		
腫	217	217/661(32.8%)	4.3	±1.6
紅	495	495/661(74.9%)	4.7	±1.7
瘀青	53	53/661(8%)	5.7	±2.8
化膿	1	1/661(0.2%)		
淋巴結腫	2	2/660(0.3%)		

表 3、施打卡介苗後第 3 週

施打卡介苗後第 3 週	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	713			
已回傳人次	635			
有反應	567	567/635(89.3%)		
無反應	68	68/635(10.7%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	24	24/635(3.8%)		
腫	290	290/635(45.7%)	4.6	±1.7
紅	543	543/635(85.5%)	4.9	±1.6
瘀青	46	46/635(7.2%)	5.8	±4.2
化膿	3	3/635(0.5%)		
淋巴結腫	2	2/624(0.3%)		

表 4、施打卡介苗後第 4 週

施打卡介苗後第 4 週	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	678			
已回傳人次	621			
有反應	594	594/621(95.7%)		
無反應	27	27/621(4.3%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	55	55/621(8.9%)		
腫	452	452/621(72.8%)	6.1	±3.0
紅	583	583/621(93.9%)	7.1	±3.4
瘀青	80	80/621(12.9%)	7.4	±4.6
化膿	70	70/621(11.3%)		
淋巴結腫	5	5/621(0.8%)		

表 5、施打卡介苗後第 6 週

施打卡介苗後第 6 週	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	659			
已回傳人次	572			
有反應	567	567/572(99.1%)		
無反應	5	5/572(0.9%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	68	68/572(11.9%)		
腫	480	480/572(83.9%)	7.3	±3.3
紅	554	554/572(96.9%)	8.3	±3.2
瘀青	100	100/572(17.5%)	7.7	±3.9
化膿	254	254/572(44.4%)		
淋巴結腫	3	3/572(0.5%)		

表 6、施打卡介苗後第 2 個月

施打卡介苗後第 2 個月	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	590			
已回傳人次	491			
有反應	476	476/491(96.9%)		
無反應	15	15/491(3.1%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	29	29/491(5.9%)		
腫	361	361/491(73.5%)	6.8	±3.4
紅	459	459/491(93.5%)	7.3	±3.3
瘀青	91	91/491(18.5%)	7.7	±4.7
化膿	145	145/491(29.5%)		
淋巴結腫	2	2/491(0.4%)		

表 7、施打卡介苗後第 3 個月

施打卡介苗後第 3 個月	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	460			
已回傳人次	341			
有反應	327	327/341(95.9%)		
無反應	14	14/341(4.1%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	7	7/341(2.1%)		
腫	178	178/341(52.2%)	5.9	±2.8
紅	313	313/341(91.8%)	6.0	±2.5
瘀青	34	34/341(10%)	7.0	±3.8
化膿	27	27/341(7.9%)		
淋巴結腫	3	3/341(0.9%)		

表 8、施打卡介苗後第 4 個月

施打卡介苗後第 4 個月	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	327			
已回傳人次	229			
有反應	218	218/229(95.2%)		
無反應	11	11/229(4.8%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	2	2/229(0.9%)		
腫	72	72/229(31.4%)	5.6	±2.4
紅	207	207/229(90.4%)	5.3	±1.5
瘀青	21	21/229(9.2%)	5.7	±2.1
化膿	7	7/229(3.1%)		
淋巴結腫	2	2/227(0.9%)		

表 9、施打卡介苗後第 5 個月

施打卡介苗後第 5 個月	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	223			
已回傳人次	130			
有反應	118	118/130(90.8%)		
無反應	12	12/130(9.2%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	0	0/130(0%)		
腫	31	31/130(23.8%)	5.5	±2.0
紅	114	114/130(87.7%)	5.2	±1.4
瘀青	8	8/130(6.2%)	4.6	±2.9
化膿	1	1/130(0.8%)		
淋巴結腫	0	0/130(0%)		

表 10、施打卡介苗後第 6 個月

施打卡介苗後第 6 個月	人次	比例(%)	平均(mm)	標準差(mm)
應回傳人次	104			
已回傳人次	53			
有反應	47	47/53(88.7%)		
無反應	6	6/53(11.3%)		
施打疫苗後的反應：				
痛	0	0/53(0%)		
腫	7	7/53(13.2%)	5.3	±1.3
紅	47	47/53(88.7%)	5.2	±1.0
瘀青	1	1/53(1.9%)	5.0	±0
化膿	1	1/53(1.9%)		
淋巴結腫	0	0/53(0%)		



表 11、施打卡介苗後開始反應的時間

施打卡介苗後的反應	人次	平均(週)	標準差(週)	中位數(週)
有反應(腫/紅/瘀青/化膿)	733	1.6	±1.2	1
腫	639	2.9	±1.9	3
紅	724	1.7	±1.3	1
瘀青	233	4.1	±3.5	4
化膿	364	6.0	±1.7	6
淋巴結腫	12	5.8	±3.6	5

表 12、施打卡介苗後各時間點疫苗產地與反應比例之比較

時間	反應	日產	國產	p value
第 1 週	腫	69/244(28.3%)	151/448(33.7%)	0.143
	紅	194/244(79.5%)	308/448(68.8%)	<b>0.002</b>
	瘀青	16/244(6.6%)	58/448(12.9%)	<b>0.009</b>
	化膿	4/244(1.6%)	4/448(0.9%)	0.462
第 2 週	腫	86/245(35.1%)	131/416(31.5%)	0.340
	紅	201/245(82%)	294/416(70.7%)	<b>0.001</b>
	瘀青	18/245(7.3%)	35/416(8.4%)	0.626
	化膿	1/245(0.4%)	0/416(0%)	0.371
第 3 週	腫	113/237(47.7%)	177/398(44.5%)	0.433
	紅	215/237(90.7%)	328/398(82.4%)	<b>0.004</b>
	瘀青	10/237(4.2%)	36/398(9%)	<b>0.023</b>
	化膿	2/237(0.8%)	1/398(0.3%)	0.559
第 4 週	腫	167/239(69.9%)	285/382(74.6%)	0.197
	紅	230/239(96.2%)	353/382(92.4%)	0.053
	瘀青	20/239(8.4%)	60/382(15.7%)	<b>0.008</b>
	化膿	41/239(17.2%)	29/382(7.6%)	<b>&lt;0.001</b>
第 6 週	腫	179/227(78.9%)	301/345(87.2%)	<b>0.008</b>
	紅	219/227(96.5%)	335/345(97.1%)	0.675
	瘀青	31/227(13.7%)	69/345(20%)	0.051
	化膿	128/227(56.4%)	126/345(36.5%)	<b>&lt;0.001</b>

第 2 個月	腫	130/190(68.4%)	231/301(76.7%)	0.042
	紅	178/190(93.7%)	281/301(93.4%)	0.886
	瘀青	21/190(11.1%)	70/301(23.3%)	0.001
	化膿	57/190(30%)	88/301(29.2%)	0.857
第 3 個月	腫	65/140(46.4%)	113/201(56.2%)	0.075
	紅	128/140(91.4%)	185/201(92%)	0.840
	瘀青	6/140(4.3%)	28/201(13.9%)	0.003
	化膿	9/140(6.4%)	18/201(9%)	0.395
第 4 個月	腫	22/97(22.7%)	50/132(37.9%)	0.014
	紅	88/97(90.7%)	119/132(90.2%)	0.885
	瘀青	6/97(6.2%)	15/132(11.4%)	0.180
	化膿	2/97(2.1%)	5/132(3.8%)	0.702
第 5 個月	腫	12/58(20.7%)	19/72(26.4%)	0.448
	紅	50/58(86.2%)	64/72(88.9%)	0.644
	瘀青	3/58(5.2%)	5/72(6.9%)	0.731
	化膿	0/58(0%)	1/72(1.4%)	0.999
第 6 個月	腫	5/33(15.2%)	2/20(10%)	0.697
	紅	30/33(90.9%)	17/20(85%)	0.661
	瘀青	0/33(0%)	1/20(5%)	0.377
	化膿	1/33(3%)	0/20(0%)	0.999

§ Chi-square test or Fisher's exact test

表 13、施打卡介苗後各時間點疫苗產地與反應平均大小之比較

時間	反應	人次	日產平均大小(mm)/標準差	人次	國產平均大小(mm)/標準差	p value
第 1 週	腫 <sup>††</sup>	69	4.2±2.0	151	5.1±2.5	0.005
	紅 <sup>††</sup>	194	4.5±1.5	308	5.6±2.2	<0.001
	瘀青 <sup>††</sup>	16	4.8±1.7	58	5.8±2.4	0.087
第 2 週	腫 <sup>††</sup>	86	4.1±1.6	131	4.5±1.7	0.072
	紅 <sup>††</sup>	201	4.4±1.4	294	5.0±1.8	<0.001
	瘀青 <sup>††</sup>	18	5.6±4.0	35	5.7±2.0	0.873
第 3 週	腫 <sup>††</sup>	113	4.5±1.6	177	4.6±1.8	0.464
	紅 <sup>††</sup>	215	4.7±1.5	328	5.0±1.6	0.035
	瘀青 <sup>†</sup>	10	7.3±8.1	36	5.4±2.2	0.839
第 4 週	腫 <sup>††</sup>	167	5.8±2.4	285	6.3±3.3	0.080
	紅 <sup>††</sup>	230	7.0±3.0	353	7.2±3.7	0.433
	瘀青 <sup>††</sup>	20	5.8±2.4	60	7.9±5.0	0.079
第 6 週	腫 <sup>††</sup>	179	6.8±2.9	301	7.6±3.5	0.011
	紅 <sup>††</sup>	219	8.0±2.9	335	8.5±3.4	0.060
	瘀青 <sup>††</sup>	31	6.5±3.7	69	8.2±3.8	0.032
第 2 個月	腫 <sup>††</sup>	130	6.0±2.7	231	7.2±3.7	<0.001
	紅 <sup>††</sup>	178	6.8±2.7	281	7.6±3.7	0.008
	瘀青 <sup>††</sup>	21	7.3±2.8	70	7.9±5.1	0.617
第 3 個月	腫 <sup>††</sup>	65	5.4±2.2	113	6.1±3.0	0.092
	紅 <sup>††</sup>	128	5.7±1.6	185	6.2±2.9	0.075
	瘀青 <sup>†</sup>	6	5.3±1.0	28	7.4±4.1	0.408
第 4 個月	腫 <sup>††</sup>	22	4.9±1.4	50	5.9±2.7	0.056
	紅 <sup>††</sup>	88	5.0±1.2	119	5.5±1.7	0.013
	瘀青 <sup>†</sup>	6	5.2±0.4	15	5.9±2.4	0.544
第 5 個月	腫 <sup>††</sup>	12	5.0±1.3	19	5.8±2.3	0.252
	紅 <sup>††</sup>	50	5.2±1.1	64	5.2±1.6	0.943
	瘀青 <sup>†</sup>	3	3.7±2.3	5	5.2±3.3	0.539
第 6 個月	腫 <sup>†</sup>	5	5.8±0.8	2	4.0±1.4	0.105
	紅 <sup>††</sup>	30	5.4±1.1	17	4.9±0.7	0.109
	瘀青 <sup>††</sup>	0	—	1	5.0±0.0	—

†: Mann-Whitney U test

††: Independent t test

## 十、附錄


### (一)收案時家長說明書


## 家長說明書

接種卡介苗可有效保護幼童免於發生結核性腦膜炎，並間接降低幼童死亡率或終生殘疾的風險。考量到結核病發生率逐年下降，與少數施打卡介苗可能產生的嚴重副作用（例如卡介苗骨炎），自 2016 年開始，施打時程從原訂嬰兒出生後滿 24 小時即施打，延後至出生滿 5-8 個月施打。

目前疾管署提供的衛教資訊，卡介苗接種部位一般在接種後 2 至 3 個月會癒合結痂，留下一個膚色小疤痕(如下圖一)，但自卡介苗接種時程更改為 5-8 個月大，嬰幼兒接種卡介苗處的皮膚整體反應似乎有延後之趨勢，有少部分嬰幼兒在接種 3 個月後膿瘍及紅腫沒有消退跡象或持續擴大，無法自動癒合結痂，臨床上也發現，有較多嬰幼兒因為接種處局部反應較大或反應時間較久而就醫(如下圖二)。

#### 接種後正常情形

1-2週	4-6週	2-3個月
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。	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。	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。
		



因為皮膚反應程度與時序和過往資料不同，為此馬偕兒童醫院小兒科醫師團隊與疾管署合作卡介苗接種後之皮膚反應與不良反應之臨床處置建議研究計畫，期望透過觀察嬰幼兒施打卡介苗後之反應情形，分析本研究所獲得之資訊，做為醫護人員日後臨床處置及衛教家長之參考。

## 計畫進行流程

接種卡介苗當日，取得家長同意，  
給予參加者傷口測量尺及小禮物

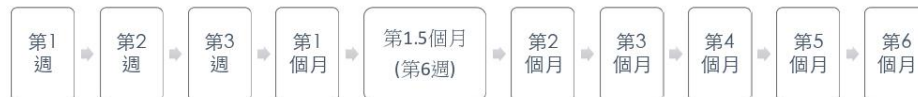


加入Line官方帳號

家長依計畫時程於Line官方帳號  
回傳卡介苗注射部位照片及線上問卷

追蹤結束後給予精美小禮物一份

## 回傳照片及問卷時間點



## 拍照範例

利用傷口尺拍攝注射部位兩張照片(側邊直尺及圓形洞洞尺各一張)

請呈現傷口全貌，測量傷口發紅最大範圍，不規則傷口需測量傷口長寬



## (二) 各種反應照片

1. 發紅：



2. 瘀青：



3. 腫脹：



4. 化膿：



5. 結痂：



## 卡介苗施打後反應



卡介苗為皮內注射接種，注射時要將針頭與皮膚間保持0-15度的斜角。家長應配合護理師指導，將孩子頭部及雙腿以環抱方式固定。



近七成在注射1週後開始發紅。約2%到6週後才出現。八成多至6個月後仍微紅。



四分之三的接種者腫脹小於1公分，約1.5%大於2公分。腫脹會逐漸變小，在4個月時約有三成仍有腫脹。



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。



備註：  
各種反應出現時間可能略有差異，約有1.5%在左腋下會出現淋巴腺腫脹，這些大部分都不必特別處理，會自行消退。

109年11月初版

#### (四)討論會議記錄

1. 109年6月19日會議討論事項:
  - (1) 討論計畫內容是否有需要變更的地方
  - (2) 討論收案遇到的困難及如何解決
  - (3) 討論追蹤結束後的小禮物發放方式
2. 109年10月13日會議討論事項: 討論期末報告撰寫內容
3. 109年10月22日會議討論事項: 討論期末報告初稿內容
4. 109年10月27日會議討論事項: 討論期末報告初稿統計疑義及增加統計項目
5. 109年11月3日會議討論事項: 討論期末報告初稿內容
6. 109年11月10日會議討論事項: 討論期末報告定稿內容



(五)兩場教育訓練課程表和照片

疫情時代-預防接種受害救濟研討會

1. 時間：109 年 10 月 6 日、30 日
2. 邀請對象：各縣市衛生局、各院所醫事人員
3. 規模：70 人
4. 指導單位：衛生福利部疾病管制署
- 5.主辦單位：社團法人國家生技醫療產業策進會（生策會）、馬偕兒童醫院、輔仁大學附設醫院

議程：

第一場 10 月 6 日（二）：馬偕兒童醫院 15 樓階梯講堂（台北市中山區中山北路二段 92 號）

時間	題目	主持人／主講人／與談人
08：40-09：00	報到	
09：00-09：10	致詞-引言與講者介紹	總主持人：馬偕醫院名譽顧問 黃富源醫師
09：10-10：00	專題演講（一）：疫苗研發程序與緊急授權	醫藥品查驗中心新藥科技組 詹明曉醫師/組長
10：00-10：50	專題演講（二）：新冠肺炎疫苗的發展	馬偕兒童醫院兒童感染科主任 紀鑫醫師
10：50-11：00	BREAK	
11：00-11：50	專題演講（三）：卡介苗的不良反應與延後施打時程後的反應改變	馬偕兒童醫院兒童醫務部主任 邱南昌醫師
11：50-12：00	綜合討論	
12：00	散會	

第二場 10月30日(五)：輔仁大學附設醫院(新北市泰山區貴子路69號)

時間	題目	主持人／主講人／與談人
08：40-09：00	報到	
09：00-09：10	致詞-引言與講者介紹	總主持人：輔仁大學附設醫院 洪焜隆副院長
09：10-10：00	專題演講(一)：疫苗研發程序與緊急授權	醫藥品查驗中心新藥科技組 詹明曉醫師/組長
10：00-10：50	專題演講(二)：新冠肺炎疫苗的發展	馬偕兒童醫院兒童感染科主任 紀鑫醫師
10：50-11：00	BREAK	
11：00-11：50	專題演講(三)：卡介苗的不良反應與延後施打時程後的反應改變	馬偕兒童醫院兒童醫務部主任 邱南昌醫師
11：50-12：00	綜合討論	
12：00	散會	

參、經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
印刷	50,000	彩印家長說明書共 126 元 影印受試者同意書共 13,557 元  合計 13,683 元
參加者小禮物費	345,000	參加者小禮物:有機棉造型圍兜 100 元 x1500 個 =150,000 元 參加者小禮物:脆餅禮盒 150 元 x800 個 =120,000 元 合計 270,000 元
資料蒐集處理費	120,000	建立 line 群組資料庫、建立等相關費用 Catch U 業務版方案 14,498 元 Line 官方帳號中用量月費 4,592 元 助理使用非上班時間整理進案個案上傳的追蹤照片及問卷資料, 建立 LINE 群組資料庫 80,000 元  合計 99,090
郵電	120,000	郵資 1,534 元  合計 1,534 元
文具紙張	45,000	信封 100 個 110 元 文具 17880 元  合計 17,990 元
測量尺	30,000	測量尺 12.5 元 x1600 個=20,000 元 +5%稅額(1,000 元)  合計 21,000

人事費	417,437	<p>研究助理 109/1/13 至 6/30 及 8 月一整個月薪資及雇主提繳金額</p> <p>研究助理薪資 19,318 元+31,520 元 x6 個月=208,438 元</p> <p>勞保 1,490 元+2,484 元 x6 個月=16,394</p> <p>勞退 1,145 元+1,908 元 x6 個月=13,025 元</p> <p>健保 1,414 元 x7 個月=9,898</p> <p>計畫主持人費 10,000 元 x11 個月=110,000</p> <p>合計 357,755 元</p>
專家諮詢會議費	56,400	<p>會議共 5 場,一場 800 元</p> <p>合計 4000 元</p>
電腦處理費	26,000	<p>電腦時間處理費 26,000 元</p> <p>合計 26,000 元</p>