

# 卡密特

## 卡介苗的發明人

卡密特是卡介苗（一種治療結核病的疫苗）的發明人之一，  
對於人類結核病的防治，有極重要的貢獻。  
他也是第一位發展出抗毒素血清的學者，  
這項研究成果使得人類得以  
利用抗血清來治療各種毒素引發的疾病，  
包括許多微生物毒素與蛇毒等。

■ 鍾金湯 劉仲康

## 卡密特的早年生活

亞伯特·卡密特（Albert Calmette，1863-1933）在一八六三年七月十二日出生於法國尼斯。他在少年時期曾立志成為一位航行大海的水手，但在13歲那年就讀海軍學校前夕，因患了一場嚴重的傷寒病，而無法入學報到。也許就是因為這場重病，使得他改變心意，想成為一位對抗疾病與救人的醫生。

在18歲那年，他終於如願進入位在法國布瑞斯特的海軍醫事軍團學習與接受訓練。兩年後，因為當時的越南仍受法國統治，他便以海軍艦隊助理醫生的身分被派往遠東服務。就在這段期間，他遇見一位在香港醫學院任職的曼森（Patrick Manson）醫師。曼森醫師是一位研究以蚊子為傳染媒介的絲蟲病專家；他首先發現絲蟲各階段幼蟲在人體內的生活史，以及如何造成人類的象皮病。卡密特在曼森醫師的指導下，研究蚊蟲如何傳遞絲蟲的幼蟲到新的病人身上。他在一八八五年回到法國，並以一篇研究絲蟲病的博士論文獲得巴黎大學醫學博士學位。此時卡密特已下定決心，想更進一步研究其他熱帶疾病的致病機制。

象皮病是由於大量絲蟲在淋巴系統內繁殖，導致淋巴系統的發炎與腫大，經常造成下肢、乳房與陰囊的腫脹與變形，外觀類似大象而得名。絲蟲的幼蟲經由蚊蟲叮咬而傳播，目前仍廣泛存在於非洲、東南亞、以及印度等地。光復初期，台灣省的澎湖縣也曾流行過。嚴重感染的病人，必須切除感染的組織與器官。作家王湘琦曾以此為主題，寫了一本《沒卵頭家》的小說，文中對象皮病有極為生動的描述；之後還拍成電影，轟動一時。

一八八六年，卡密特被派往非洲法屬剛果的加彭，擔任殖民地的外科醫師。在非洲，他持續研究熱帶傳染病，並發表了多篇學術論文。其中一篇研究非洲昏睡病的論文，探討了該病對中樞神經系統所產生的組織上的變化。

一八八七年他回到法國，並與艾蜜莉·莎莉（Emilie de la Salle）結婚成家。但不久他又被派赴位在大西洋紐芬蘭南方的聖皮爾瑞與米魁隆兩個島嶼，照顧當地大約六千位居民（大多為漁夫）的健康。他帶著妻子欣然赴任。新婚的他，仍然醉心於傳染病的研究。就在這段期

間，他閱讀到一篇刊登在巴斯德研究所學刊上有關培養細菌的論文，於是他按照論文中所敘述的方法，自行嘗試分離細菌。

卡密特所選取的對象是當地的醃鱈魚，這種醃製品常被一種細菌污染而產生紅斑，因而降低品質，甚至無法銷售。他按照文章上所敘述的方法成功地分離出這種造成紅斑的細菌，他還發現這種細菌會產生一種具有抵抗力的內孢子。此外，他也證實這種細菌的來源，是由於使用了來自卡迪茲的進口海鹽。他還發現在醃漬鱈魚的滷汁中，只要加入亞硫酸鈉，便可以有效地抑制內孢子的萌發並防止紅斑的產生。他的發現大大改善了當地的漁製品的品質。

法國在一八九〇年成立了「殖民地健康事務部」，而卡密特也決定申請到這個新單位服務。他回到巴黎之後，先參加了一個由巴斯德研究所舉辦的「微生物學技術訓練課程」；課程是由該研究所兩位知名學者伊密·魯克斯（Émile Roux）與伊萊·梅塔尼可夫（Élie Metchnikoff）共同主持。在這個課程中，卡密特見到了他心儀已久的巴斯德本人，而巴斯德也對卡密特在聖皮爾瑞與米魁隆島嶼所做的鱈魚紅斑細菌的研究有非常深刻的印象。



身著軍裝的卡密特（Albert Calmette）。

巴斯德研究所是法國爲了紀念微生物學大師路易·巴斯德（Louis Pasteur）而在一八八八年在巴黎設立的一個非營利的私人財團法人研究中心，是世界上研究微生物學的重鎮；目前在世界各地有23個分所。自從巴黎本所設立之後，次年便開設了「微生物學技術訓練課程」，推廣微生物學的研究技術，世界各地的微生物學家紛紛前來接受訓練。對於微生物學的發展有非常大的貢獻。

一八九一年四月一日，殖民地健康事務部在越南的西貢市（現已改名爲胡志明市）設立了一個研究實驗室。在巴斯德的推薦下，卡密特被任命爲這個實驗室的主任。這個實驗室成立後不久，便改名爲西貢巴斯德研究所。

## 在西貢的歲月

在西貢期間（1891-1893年），卡密特展現出他高度的協調與領導能力。爲了配合當地的熱帶氣候與傳染病特色，他把實驗室的研究主題，專注在探討當地居民常患的傳染疫病上。其中的早期代表作，便是改良了狂犬病抗血清的製造方法。狂犬病的預防需要注射疫苗，而疫苗的製造通常是把狂犬病的病毒注射到兔子身上，再從患病的兔子脊髓液中提煉出減毒的病毒，再次注射到另一隻新的兔子身上，重複多次便可以得到安全的減毒病毒，作爲疫苗使用。然而兔子脊髓來源有限，因此使得疫苗的生產非常昂貴且稀少。卡密特發明了把兔子脊

髓浸泡在甘油中，可以長久保存脊髓的疫苗活性，使得疫苗的生產成本大爲降低。他的發明，立刻受到各界的重視與採用。

此外，卡密特還發現當地居民的天花罹患率非常高，因此他開始利用當地的牛隻進行天花疫苗的研究。他發現在年輕的水牛皮膚上接種天花病毒，可以生產出非常高單位的疫苗。這項研究成果使天花疫苗的生產效率大爲提升，之後的兩年內，約有五十萬的中南半島居民接種了天花疫苗。這段期間，精力無窮的卡密特還研究了當地極爲流行的痢疾與霍亂。

卡密特也對當地的習俗非常有興趣，他觀察到當地人釀造米酒時，只加入一種「中國酵母」即可完成米酒的釀製，而不必先將米中的澱粉轉化成富含糖分的汁液。他成功地從這種「中國酵母」中分離出一株酵母菌（之後被鑑定及分類爲*Amylomyces rouxi*酵母菌），而這株酵母菌可以產生兩種酵素，澱粉酶及醇酶，因此它可以直接利用澱粉來發酵產製米酒。後來這株酵母菌成爲法國釀酒工業上的一株重要菌種。

一般以穀物釀酒時，須先使穀物發芽，以便產生酵素將澱粉轉化成糖分，如此酵母菌才能繼而將糖分發酵成酒精。有時也可以添加麴菌來取代發芽時產生的澱粉水解酵素，因爲麴菌可以分泌酵素將澱粉轉化成糖分。

越南盛產眼鏡蛇，被眼鏡蛇咬傷的病人，必須立刻注射抗蛇毒血清。卡密特也對眼鏡蛇毒感到興趣，他研究蛇毒所造成的病理反應，以及各種治療方法。根據當時一位名叫拉色達（de Lacerda）的學者在南美洲的研究發現，過錳酸鉀可以中和蛇毒；但是一旦蛇毒從傷口擴散到組織內，則亦無能爲力了。卡密特則發現1%的氯化金可以防止蛇毒發作，但是最有效的治療，仍是注射抗蛇毒血清。

事實上，先前幾年（1888-1889年），法國巴斯德研究所的魯克斯以及耶爾辛（Alexandre Yersin）兩人已發現白喉菌所分泌的外毒素，是導致白喉症狀的主要因素；而接下來的范貝林（Emil von Behring）以及北里柴三郎（Shibasaburo Kitasato）也發現了利用免疫的方法來防治白喉與破傷風毒素所造成的傷害。這些發現使得卡密特受到很大的鼓舞，因爲他心中已逐漸明白，免疫血清是對抗眼鏡蛇毒的最有效方法。



位在巴黎甫落成的巴斯德研究所（一八八八年）。



西貢巴斯德研究所。

他嘗試將實驗動物注射蛇毒免疫，以及利用這些動物來製造蛇毒免疫血清。他試驗了許多方法，例如仿照巴斯德製造狂犬病疫苗的程序，將蛇毒連續接種到動物身上，希望能獲得適合做為疫苗的減毒疫苗。又例如將蛇毒加熱處理，以及添加氯化金至蛇毒疫苗中，來改進疫苗效果。然而經過兩年的努力，卡密特並沒有成功，由於工作壓力太大，耗盡了他的精力；他這時又感染上嚴重的痢疾，終於被遣調回法國。

雖然在這段時間卡密特製造眼鏡蛇毒血清的工作並沒有完全成功，但是在他的領導之下，西貢巴斯德研究所已成為世界研究細菌學的一個重鎮。直至今日，該研究所仍豎立著一座當時建造的卡密特半身紀念銅像。

## 研究抗蛇毒血清與抗鼠疫血清

卡密特回到巴黎之後，進入巴斯德研究所魯克斯的實驗室，繼續研究抗蛇毒血清。在一八九四年，他終於成功地開發出可以對抗眼鏡蛇毒的血清。接著他又研究其他的毒蛇蛇毒，包括歐洲腹蛇、澳洲虎蛇、以及一種黑毒蛇。之後證明，卡密特開發出的蛇毒免疫注射，可以成功地誘導受測動物體內產生免疫球蛋白IgG，而產生免疫的效果。

一八九四年六月，香港爆發了鼠疫。耶爾辛立刻動身前往香港進行研究，並成功地分離出致病的鼠疫桿

菌。耶爾辛將這株鼠疫桿菌送達魯克斯的實驗室，卡密特與一位同事波瑞爾（Amédée Borrel）立刻進行抗鼠疫疫苗的研究。不久，耶爾辛從香港歸來之後，也加入卡密特團隊，共同研究鼠疫血清。他們發現將鼠疫桿菌加熱到攝氏58度減毒之後，再注射到天竺鼠與兔子體內，便可以使動物產生抗毒血清。他們還發現，將活菌注射到馬匹體內所產生的抗毒血清，即使存放了六個月之後，仍然可以有效地保護受測試的動物。耶爾辛將這項研究成果，在一八九六年中國爆發的鼠疫事件中，用來測試抗鼠疫毒素血清人體治療的可行性。

法國於一八九五年在里爾設立了另一個巴斯德研究所分所；在巴斯德的推薦下，卡密特被任命為這個研究所的首任所長。雖然有點不願意離開巴黎，但他仍與妻子動身前往里爾，並在那裡擔任了二十餘年的所長，直到一九一九年因為德國占領了里爾，才又回到巴黎。在里爾，卡密特仍繼續研究蛇毒。一八九五年年底，他首先用馬血清來治療被毒蛇咬傷的病人。次年，他應邀到英國倫敦的「醫師與外科醫生皇家學院」，演講與示範如何用抗蛇毒血清來治療被毒蛇咬傷的病人。他的示範，革命性地改變了人類治療毒蛇咬傷的傳統方法。

## 專注公共衛生研究

一八九七年，一位獸醫微生物學家——介倫



現代化的巴黎巴斯德研究所。

(Camille Guérin) 成為卡密特的研究夥伴。他們共同研究天花疫苗在牛隻身上繼代培養，而導致疫苗品質逐漸劣化的問題；結果發現原來是受到牛隻身上雜菌污染而產生的稀釋效應所造成的。他們還發現兔子對牛痘病毒很敏感，因此開發出一種生產牛痘疫苗的替代方法。

卡密特也十分關注公共衛生，他大力提倡及改善社會衛生問題。在他到任里爾巴斯德研究所的次年（一八九六年），便開設了「細菌學」與「實驗治療學」的課程。他研究肆虐法國北部礦工的鉤蟲病及其引發的貧血症；在一位名叫布瑞堂（Maurice Breton）的研究員協助下，他研究這種寄生蟲如何傳染並設計出一套預防感染的方法，包括公眾衛生教育。他還關心都市與工業污水的處理，以及水源污染問題，他曾經親自到英格蘭考察一座污水純化工廠。在數位研究人員的協助之下，卡密特在里爾附近建立了法國第一座以細菌床來處理污水的工廠。

## 開發卡介苗

卡密特在里爾期間所做出的最重要貢獻，就是研究

結核病以及開發出卡介苗。在當時，結核病是人類重要的傳染病，所造成的生命健康損害與經濟上的損失非常巨大。光是在二十二萬人口的里爾市，就有超六千人罹患結核病。而這六千餘人的病患中，每年又有一千至一千二百人死亡。其中嬰兒的死亡率竟高達43%。因此卡密特全心投入對抗結核病的研究與疫苗的開發，前後共達三十餘年。他設立了歐洲大陸第一所結核病診所，為那些無法到結核病療養院治療的病人做早期診斷，以及提供衛生教育資訊，以減少家人間的相互感染。這間診所除了為病人提供醫療協助外，還供應食物、洗衣、躺椅等設施，以方便病人家屬。

在卡密特開始研究結核病的十餘年前（一八八二年），德國著名微生物學家科霍（Robert Koch）已經純化及分離出結核病細菌，並嘗試用這細菌所分泌的「肺結核素」來製造疫苗。然而不幸的是，這種疫苗會導致一種遲發性的過敏反應，而失敗了。

一九〇三年，范貝林（Emil von Behring）倡議年幼病人可從消化道感染結核菌。卡密特和介倫立刻進行實驗來驗證此說法，結果他們發現幼牛果然可以經由吞食

而感染結核菌。而且若吞食一種人類輕微型的結核菌，康復後可以得到免疫的效果，之後便可以對抗毒性較強的結核菌了。卡密特也發現，若將結核菌加熱處理後，仍然可以做為效果不錯的疫苗。此外，他還發現膽汁可以弱化結核菌的毒性。他堅信可以利用弱化後的活菌來做為疫苗。然而就在此關鍵時刻（一九一五年），里爾淪陷在德國軍隊之手，不但他的研究工作被迫中斷，而且他的妻子與其他 24 位婦女也被德軍拘留做為人質。卡密特只好利用這段無法作實驗的時間，將他數年來的研究結果寫成一篇專題論文，之後在一九二〇年發表。這篇論文是人類結核病研究史上的經典之作，也代表了人類對抗結核病的一個重要里程碑。

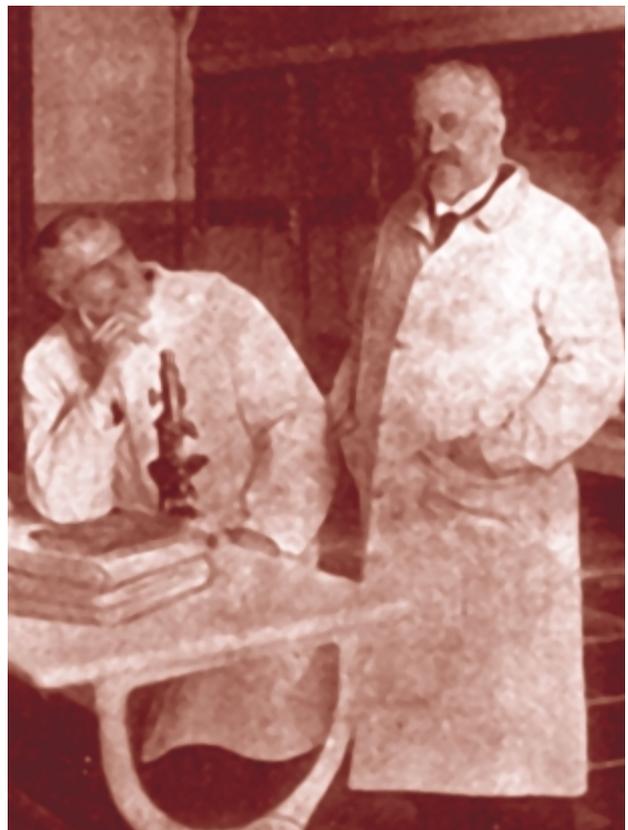
一九一七年，卡密特被任命為巴黎巴斯德研究所的副所長。當時里爾仍在德軍占領之下，卡密特經過重重困難，才輾轉回到巴黎。這時另二位科學家奈格（Leopold Negre）與伯蓋（Alfred Boquet）也加入卡密特與介倫的團隊，共同研究開發對抗結核病的疫苗。經過深入的研究與動物實驗，他們終於製成了一個稱為 BCG（*Bacillus Calmette-Guérin*）的疫苗，亦即我們現今通稱的卡介苗（名中的「卡」與「介」分別代表卡密特與介倫的縮寫）。這個疫苗是利用科霍首先分離出的牛結核菌來製造的；他們將此菌接種在含有膽汁的營養液中培養，每三周便重新接種到新的培養基中。經過 13 年的反覆接種，細菌的毒性逐漸降低，但仍保留了激發動物產生免疫的能力。由於牛結核菌與人類結核菌在遺傳上血緣關係很接近，因此製造出來的疫苗不但可使動物免疫，同時對於人類結核病也有效。

卡介苗在一九二一年進行首次臨床試驗，受測者是一位母親死於肺結核病的嬰兒，結果相當好。當時的巴斯德研究所所長魯克斯，對這疫苗留下深刻的印象，他認為這個疫苗是未來對抗結核病的有利武器。魯克斯於是說服當局，在巴斯德研究所內建造了一棟五層樓的建築物，做為研究結核病之用，這棟樓房是完全由卡密特來設計的。一九三一年，這棟建築物落成時，單單法國一地，每年就有超過十萬個新生嬰兒接種卡介苗；而卡介苗也廣為世界各國所採用。卡密特在結核病的免疫防治上，終於建立了不朽的地位。

然而，卡介苗的開發與使用並非一帆風順，也曾發



卡密特以顯微鏡觀察微生物。



魯克斯（左）與卡密特合照（右）。



紀念卡密特的各國郵票。

生過意外事件及爭論。在一九二九年十二月十日至一九三〇年四月三〇日之間，在德國Lubeck地區，有251位新生嬰兒接種了當地製造的卡介苗，其中207位嬰兒竟出現肺結核症狀，並導致72名嬰兒死亡。這個事件引發了公眾的疑慮，並質疑這個疫苗是否安全；卡密特深受這個事件的打擊。後來經過詳細調查才發現，原來是一位工作人員不慎污染了原先的菌種而導致，並非卡介苗本身有問題。

最初的卡介苗是口服疫苗，後來經過奈格（Léopold Nègre）及佩特（Jean Bretey）的改進，製成注射型疫苗。現在世界各地大多數的嬰兒，都會在出生不久接種



介倫（Camille Guerin）在實驗室接種微生物。

一劑卡介苗，用來預防肺結核，而接種部位的皮膚上也會留下一個輕微的疤痕。在人類醫療史上，卡介苗對於保護人類健康，具有相當的貢獻。

## 卡密特的晚年

晚年的卡密特，雖然已經譽滿全球，但他仍然熱愛研究工作。他又重新回到眼鏡蛇蛇毒的研究主題，他嘗試利用蛇毒來治療小鼠癌症。在他去世前兩年，他回顧一生，寫了一封信給他的子女，他說：「我希望能有機會一直工作到闔眼為止，清楚地知道我這一生已經盡其在我，我的靈魂才得以安息。」當然，他實現了這個願望；卡密特在一九三三年十月二十九日去世於巴黎，而他的科學研究也一直持續到最後一分一秒。他所留給人類的寶貴遺產，不僅是那救人無數的卡介苗，同時他熱愛工作、高貴無私的情操，也分外令人感佩與懷念。

## 近代對卡介苗免疫效果的評估

在二十一世紀的今天，結核病捲土重來，尤其是具備抗藥性的變種結核菌，已經成為人類健康上的一大隱憂。一九九五年，全世界有七百五十萬人感染結核病。根據估計，二〇〇五年時將擴增到一千一百九十萬人；而每年也將有三百萬人死於結核病。無藥物治療的結核病人死亡率可高達55%，而施以藥物控制的病人死亡率也達到15%。

既然人類施打卡介苗已有數十年的歷史，為什麼結核病至今仍然如此盛行呢？其中的一個理由是卡介苗本身有嚴重的缺失，它的免疫效果常常因人而異。例如有些科學家發現，實驗動物天竺鼠接種卡介苗後，減毒細菌可在各個組織中繁殖數個月。但是卡密特當時開發卡介苗時，並沒有連續檢查天竺鼠數個月。同時在統計免疫效果時，卡密特的解釋也不夠嚴謹。一般而言，卡介苗在特定的環境下，對特定人士是具有功效的，但它的整體功效卻被過度誇大了。

其次，卡介苗比較容易受到污染也是一個問題；德國Lubeck事件就是一個殷鑑。因此在製作疫苗時，必須特別小心。此外，卡介苗也會造成接種者產生一些副作用

用。例如天竺鼠接種後會產生淋巴系統的毛病，但是卡密特卻宣稱這種毛病在幾個星期內會自動痊癒。近年來有關注射卡介苗後產生副作用的報導也相當多；例如，導致結核菌腦膜炎的機率增加、併發症提高十倍、印度南部兒童接種後的頭五年結核病例反而增多。甚至有報導指出，接種卡介苗之後，反而有利於結核病菌的侵襲。

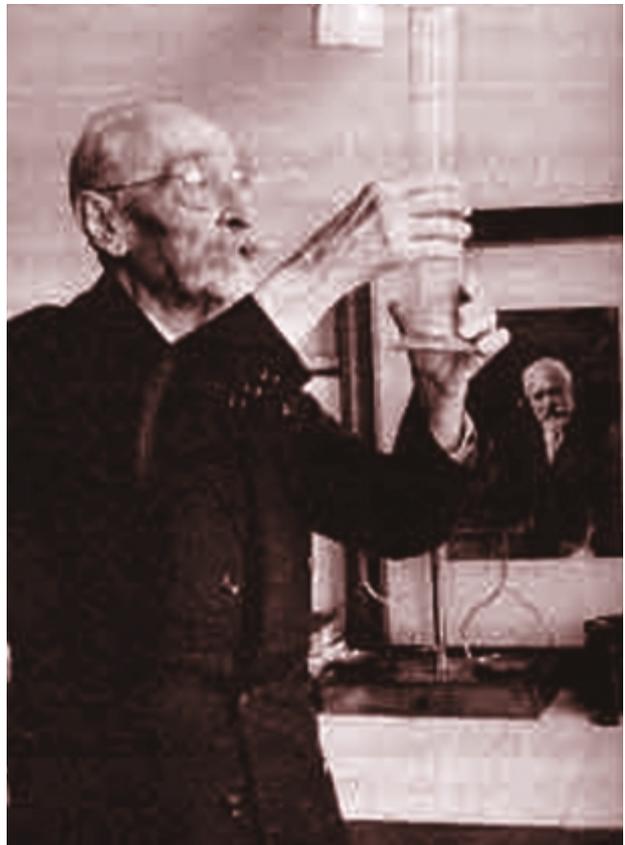
其實最基本的關鍵就在於，卡介苗本身不是一個百分之百有效的疫苗。減毒結核菌體表的脂多醣類是主要的抗原，它可誘導體內產生細胞免疫及體液免疫，而產生的抗體則以IgM型為主。但是一個好的有效疫苗，不但應該產生充足的細胞免疫及體液免疫，同時抗體也應該以IgG型為主。通常當抗原是蛋白質時，所產生的免疫抗體是以IgG型為主，且免疫效果最佳。但由於卡介苗中的減毒結核菌體表含有大量的脂多醣類，掩蓋了體表蛋白質，因此所產生的免疫效果就受到限制了。

一九五〇年代，全世界各國衛生組織在政治考量大於科學考量之下，強制施打卡介苗來預防結核病。而近幾十年來人類在免疫學上的進展，在結核病疫苗的改進上並沒有受到該有的重視。結核病是一個極為複雜而棘手的疾病，它不僅不易找到合適的抗生素來治療，而且免疫預防也受到許多外在因素的影響，例如環境、社會經濟等。以美國而言，她是世界衛生的先進大國，其國民衛生保健一向較佳；但基於上述的種種因素，並沒有對其國民普遍施打卡介苗。目前只有針對一些高風險的民眾進行接種，如經常接觸呼吸疾病的醫護人員或是經常感染肺部疾病的病人。然而世界衛生組織（WHO），則仍然建議開發中國家，對其民眾作早期的施打預防。

## 卡介苗的抗癌作用

近代科學家也發現，結核菌所屬的分枝桿菌類造成感染後，往往會增強宿主對其他微生物的免疫抵抗力、強化宿主的白血球吞噬作用、抑制移植腫瘤細胞的生長、以及增加對移植器官的排斥作用。這些發現讓科學家們認為可以嘗試利用卡介苗來做一些疾病的免疫治療。

早在一九七二年，斯巴（Berton Zbar）等人便發現接種卡介苗可以抑制天竺鼠的腫瘤生長及癌細胞的轉



在實驗室工作的介倫（攝於一九六〇年）背景中的相片是他的夥伴——卡密特（已在一九三三年去世）。

移；之後他們還進一步發現卡介苗可以誘導天竺鼠對腫瘤產生一種延遲性的免疫效果。近年來也有許多研究指出，卡介苗確實可以抑制人類原位性的膀胱癌。雖然卡介苗抑制癌細胞的作用機制尚不完全明瞭，有待生物醫學家做更深入的研究；但是這些臨床發現已經引起醫學界與生物科技學家的高度重視，也為人類對抗癌症開啓了另一道曙光。

回顧卡介苗的研發經過與醫療應用上的歷史，可以發現它是漫長而蜿蜒的。當卡密特最初在研發對抗結核病的卡介苗時，他恐怕從來沒有預料到，有朝一日卡介苗竟可能應用到對抗人類的癌症上吧！在今日，卡介苗的用途似乎已經遠遠超出卡密特以及那個時代科學家們的想像之外，它已經賦予了自己一個「新生命」，並走出一條屬於它自己的道路了。 □

### 鍾金湯

美國曼菲斯大學生物學系

### 劉仲康

中山大學生物科學系