

Z H I S T O R I I M E D Y C Y N Y

ZYGMUNT MOSKWA

HISTORIA SZCZEPIEŃ PRZECIWGRUŻLICZYCH I POWSTANIE
SZCZEPIONKI BCGZ Wojewódzkiej Przychodni Chorób Płuc i Gruźlicy w Opolu
Kierownik: dr med. Z. Moskwa

W 1981 roku minęła 60 rocznica od zastosowania po raz pierwszy przez paryskiego lekarza *Weill-Hallé* szczepionki BCG doustnie. Od tego czasu, zwłaszcza po II wojnie światowej, szczepienia BCG stały się najbardziej masową akcją w zapobieganiu gruźlicy u ludzi.

W planowej akcji zwalczania choroby gruźliczej, obok wczesnego wykrywania i leczenia, nie może zabraknąć takich metod, które dążą do powstania czynnej, swoistej odporności względem gruźlicy. Zachęcające wyniki, uzyskiwane szczepieniami przeciw liczным chorobom zakaźnym, od dawna inspirowały licznych badaczy do poszukiwań skutecznej szczepionki, chroniącej przed tak rozpowszechnioną chorobą zakaźną, jak gruźlica.

Prób szczepień przeciwgruźliczych było wiele, datują się bowiem od chwili wykrycia w 1882 roku prątka gruźlicy przez *Roberta Kocha*. Celem czynnego uodpornienia próbowano szczepienia prątkami gruźliczymi zabitymi, żywymi osłabionymi lub niejadliwymi oraz żywymi zjadliwymi.

Wśród sposobów szczepienia zabitymi prątkami gruźliczymi tylko parę zyskało większy rozgłos. We Włoszech *Maragliano* zaproponował w 1903 roku szczepionkę w postaci glicerolowej zawiesiny zabitych przez ogrzewanie prątków typu ludzkiego (12). Szczepiono nią dzieci metodą skaryfikacji, uzyskując pojawienie się alergii tuberkulinowej w 2—3 miesiące po szczepieniu. W ciągu 35 lat zaszczepiono we Włoszech ponad sto tysięcy osób. W Anglii *Raw* szczepił dzieci i bydło podskórnymi zastrzykami zabitej hodowli prątków bydłowych, w Niemczech zaś *Langer* i *Opie* podali śródskórnym kilkudziesięciorgu dzieciom zabite ciepłem młode generacje hodowli prątków (15).

Autorzy, stosujący żywe prątki gruźlicze, usiłowali uzyskać szczepionkę przez zadziałanie na zarazki gruźlicy środkami chemicznymi (chlor, jod, fluorek sodu, cholinę, kwas mlekowy, owolecytyna, eter, alkohol metylowy) lub bodźcami fizycznymi (światło słoneczne, promienie pozafioletowe itp.).

Czyniono również próby z prątkami zjadliwymi albo zupełnie niejadliwymi dla danego gatunku zwierząt. *Hericourt* i *Richet* stosowali prątki typu ptasiego do doświadczeń na psach, *Trudeau* takie same prątki do doświadczeń na królikach, natomiast *Behring*, a później *Koch* i *Schütz* prątki typu ludzkiego do doświadczeń na bydło, *Valle* zaś prątki pochodzenia końskiego do szczepienia cieląt (17).

W 1886 roku *Marfan* zwrócił uwagę na wzrost odporności na gruźlicę płuc po wygojonym toczniu lub żółzach. Spostrzeżenie to skierowało uwagę wielu badaczy na rolę prątków zjadliwych w powstawaniu zja-

wisk immunologicznych. W tym samym roku *Cavagnis* przygotował szczepionkę z płwociny chorych na gruźlicę, dodając do niej 50% fenolu (6). Szczepił nią świnki morskie i króliki, nie uzyskując jednakże dostatecznych wyników. *Behring* przygotował w 1902 roku szczepionkę z prątków typu ludzkiego, wysuszonych w niskiej temperaturze i nazwał ją „*bovovaccin*”. Wstrzykiwano ją dożylnie cielętom w ilości 4 mg, natomiast po trzech miesiącach powtarzano iniekcję w ilości 20 mg. Wprawdzie zwierzęta uzyskały pewną obronność przed naturalnym zakażeniem, ale dalsze badania, zwłaszcza *Webera*, *Titzego* i *Griffitha* wykazały, że jałówki szczepione „*bovovaccin*” wydalały z mlekiem zjadliwe prątki przez szereg miesięcy, a *Dammann* wykrył je również w ich mięśniach (12). Doświadczenia te ograniczono więc głównie do szczepienia zwierząt doświadczalnych. Jedynie *Webb* i *Williams* (16) — opierając się na hipotezie *Welcha*, jakoby żywe prątki, nie pozbawione zjadliwości, mogły spowodować w szczepionym organizmie odporność na ponowne chorobotwórcze nadkażenie — zaszczepili w 1911 roku zupełnie nieosłabionymi prątkami gruźliczymi dwóch chłopców z ujemnymi odczynami tuberkulinowymi. Rodzice tych chłopców chorowali na gruźlicę płuc. Szczepienia dokonywano w odstępach tygodniowych, metodą *Barbera*, 13 razy wzrastającymi dawkami od 1 do 150 prątków (16). Ogólnie wstrzyknięto każdemu dziecku 607 prątków, zdaniem autorów „skuteczne”, mimo że u żadnego z chłopców nie nastąpiło przestrojenie alergiczne (6). *Selter* przypuszczał, że stało się tak z powodu zbyt małych dawek prątków (12, 16). Wprowadził więc podskórnie dziewięciu dzieciom z ujemnym odczynem tuberkulinowym dawki zawierające od 10 do 20 tysięcy żywych prątków o małej zjadliwości. U dzieci, które w szczepionce otrzymały ponad 1000 prątków, wystąpił wyprysk i pryszczykowate zapalenie spojówek. Szczepienie żywymi, zjadliwymi prątkami uznano za zbyt niebezpieczne, nawet twórcy tej metody zaniechali dalszych szczepień.

Niepowodzenie ze szczepionkami, sporządzonymi ze zjadliwych lub słabo zatenuowanych prątków typu ludzkiego, bydłęcego i ptasiego, były bodźcem do coraz nowszych badań.

Podobnie jak większość wielkich odkryć biologicznych, poznanie właściwości prątków BCG stało się częściowo dziełem przypadku. Doktor medycyny *Albert Calmette* i doktor weterynarii *Georges Guérin*, obaj narodowości francuskiej, próbowali zapobiec gruźlicy u świnek morskich za pomocą szczepienia im słabo zjadliwych żywych prątków otrzymanych od konia, uprzednio zakażonego gruźlicą. Istotnym postępowaniem w pracach tych badaczy było uzyskanie takich hodowli prątków gruźlicy, które nadawałyby się do sporządzania równomiernych i najdelikatniejszych zawiesin. Uzyskali to przez wysiewanie bakterii na pożywkę, zawierającą bydłą żółć. Wynikło to z obserwacji, że dodatek 50% żółci, mimo zasilenia zasadowego oddziaływania, nie hamował wzrostu prątków na pożywce ziemniaczano-glicerolowej, hodowla zaś z łatwością uległa emulgowaniu. Autorzy ci zaczęli stale stosować przesiewanie prątków gruźliczych na czystej żółci z dodatkiem gliceryny, przy czym jako podłoża stałego używano ziemniaków, zanurzonych w żółci.

Obaj badacze żywili nadzieję, że skład ich pożywki wpłynie również obniżająco na zjadliwość prątków gruźlicy, podobnie jak *Neufeldowi* i *Krausemu* udało się zmniejszyć złośliwość pneumokoków przez dodatek żółci do pożywki. Wyjściowym szczepem do przesiewów był zjadliwy

szczep prątka bydłęcego („lait de Nocard”), wyosobniony przez francuskiego bakteriologa *Nocarda* w 1903 roku z wymienia krowy chorej na perlicę (16, 17). Pierwsze ich pasażę wykazały w doświadczeniach na zwierzętach odmienne własności od tego samego szczepu, hodowanego na zwykłych pożywkach, a po 15 przesiewach prątki „żółciowe” — jak je początkowo nazwano — wykazały wyraźne osłabienie zjadliwości dla świnki morskiej, wywołały bowiem tylko zmiany miejscowe. Jednak już po 30 pasażach, dokonanych w 25-dniowych odstępach, szczepionka uzyskana z hodowli stała się praktycznie nieszkodliwa dla cieląt, wkrótce po tym i dla małą. W 1919 roku prątki „żółciowe” nie wywołały już postępującej gruźlicy u morskich świnek, królików i psów. W ciągu 13 lat hodowania na ziemniakach z żółcią i po 230 przeszczepach, badacze uzyskali w 1921 roku taki szczep prątków, który nie był zjadliwy w tym sensie, że nie wywoływał choroby gruźliczej; pozostał jednak jadowity, wytwarzał tuberkulinę i był dobrym antygenem, zachowując zdolność alergo- i immunotwórczą w stosunku do organizmu dotychczas nie zakażonego, powodując powstanie w nim swoistych przeciwciał na zarazki gruźlicze. Tak uzyskaną przez siebie odmianę prątka nazwali jej twórcy „prątkiem Calmettea-Guerina” (*Bacille Calmette-Guerin*, BCG).

Od czasu wykrycia prątka BCG datują się liczne badania nad nim. Badania te miały odpowiedzieć na pytanie, czy istnieje możliwość powrotu jego pierwotnej zjadliwości, jakie powstają zmiany histopatologiczne pod wpływem jego działania w zależności od drogi wprowadzenia i dawki oraz w jakim stopniu uodpornia on na superinfekcję? Wykazano, że prątek BCG nie odzyskuje swojej zjadliwości, nie jest w stanie wywołać postępującej gruźlicy u zwierząt doświadczalnych, a zmiany histopatologiczne, które powstawały pod wpływem bardzo dużych dawek BCG i polegały na tworzeniu się rozsianych gruzełków w narządach mięszo- wych i serowaceniu w węzłach chłonnych, z reguły ulegały samowyleczeniu i nigdy nie były przyczyną śmierci zwierzęcia (17).

W 1921 roku podjęto szczepienia bydła na kilku francuskich fermach (*Guerin, Richart, Boissiere*) oraz doświadczenia na małpach (*Wilbert*), które dały doskonałe wyniki uodpornienia zwierząt (16). Ponadto, dowiodły nieszkodliwości szczepionki BCG. W tymże roku paryski lekarz *Weill-Halle* zaryzykował po raz pierwszy zastosować szczepionkę BCG u noworodka, pochodzącego z matki chorej na gruźlicę, która wkrótce zmarła po porodzie (10, 11). Dziecko nie zapadło na gruźlicę, chociaż wychowywała je babka, również chora na gruźlicę płuc. W latach trzydziestych dr *Weill-Halle* miał odczyt w warszawskim pałacu *Staszica* o pierwszych wynikach szczepień BCG, a pierwsze dziecko przez niego zaszczerpione szczepionką BCG, dziedzicznie obciążone gruźlicą obojga rodziców, żyło jeszcze w latach sześćdziesiątych szczęśliwie, zdrowo i za- możnie w Stanach Zjednoczonych (7, 11).

Szczepienia ludzi należało, zdaniem *Calmettea*, przeprowadzać jak najwcześniej po urodzeniu, a to z dwóch powodów (15). Po pierwsze, aby wprowadzić szczepionkę do ustroju jeszcze wolnego od zakażenia gruźliczego, i po wtóre — aby móc podać szczepionkę drogą przewodu pokarmowego jeszcze wtedy, kiedy szanse przeniknięcia prątków do organizmu są największe.

W 1928 roku Sekcja Higieny Ligi Narodów zwołała konferencję ekspertów, która potwierdziła nieszkodliwość stosowania szczepionki BCG

u człowieka. Od tego czasu szczepienia te znalazły szerokie zastosowanie we Francji i innych krajach, z wyjątkiem Anglii i Austrii, gdzie szczepienia ograniczono tylko do bydła oraz Niemiec w okresie ustalania przyczyn, tzw. „katastrofy w Lubece”. Zaszczepiono tam bowiem, w okresie od grudnia 1929 do kwietnia 1930 roku, 251 noworodków szczepionką BCG, zanieczyszczoną na skutek niedopatrzania zjadliwym szczepem prątków gruźliczych typu ludzkiego (13). Z 251 noworodków, zakażonych w ten sposób gruźlicą, 72 zmarło z powodu gruźlicy (29%). Pomimo bezstronnych i dokładnych publikacji, zwłaszcza badaczy skandynawskich, w pełni potwierdzających wartość szczepień BCG — „tragedia w Lubece” stała się ze zrozumiałych względów przyczyną niechęci niemieckiego społeczeństwa do szczepień BCG, jak też źródłem antypropagandy szczepień w innych krajach (14).

W Polsce szczepienia BCG rozpoczęto w 1926 roku, głównie w Poznaniu, Warszawie i Wilnie. Produkcję szczepionki powierzono Państwowemu Zakładowi Higieny w Warszawie, zaś organizację szczepień Polskiemu Związkowi Przeciwgruźliczemu. Do 1939 roku zaszczepiono u nas ponad 70 tysięcy osób.

Po drugiej wojnie światowej, już w październiku 1945 roku, sprowadzono do Polski szczep BCG (*Telatycki, Biernacki, Szczygieł*), wznowiono produkcję szczepionki oraz doustne szczepienia noworodków. Dwa lata później Ministerstwo Zdrowia zawarło umowę z Duńskim Czerwonym Krzyżem i *International Campaign* w sprawie szczepień BCG. W latach od 1947 do 1950 masową akcją szczepień objęto dzieci i młodzież w wieku od 1 do 18 roku życia. Próby tuberkulinowe wykonano u 5,5 miliona osób i zaszczepiono śródskórną 4,5 miliona dzieci i młodzieży (do 1939 roku tylko 70 tysięcy).

Z początkiem lat 50 rozwój szczepień BCG zahamowała antypropaganda, szerząca się nie tylko wśród matek, ale i pracowników służby zdrowia. Powodem tego były uprzedzone powikłania poszczepienne pod postacią zapaleń węzłów chłonnych u noworodków szczepionych doustnie. Zmiana metody na śródskórną nie zmniejszyła, ale nawet zwiększyła liczbę „adenitów”, zmieniając jedynie ich umiejscowienie. Radykalna poprawa nastąpiła dopiero po zmianie podszczeputu duńskiego na brazylijski, ten ostatni bowiem praktycznie nie dawał powikłań. Od tego momentu obserwuje się wzrost odsetka noworodków szczepionych BCG śródskórną.

Należy jednak zaznaczyć, że szczepionka BCG, jako szczepionka żywa, wymaga stałe precyzyjnych badań tak *in vitro*, jak i *in vivo*. W tym celu Komisja BCG Międzynarodowej Unii Przeciwgruźliczej z udziałem Światowej Organizacji Zdrowia prowadzi od 1957 roku systematyczne, eksperymentalne badania w 15 laboratoriach różnych krajów, do których należy również Polska (8).

Od 1951 roku, w wyniku szerokiego rozwoju szczepień BCG w Polsce, możliwości produkcyjnych szczepionki, tuberkuliny oraz stanu organizacyjnego służby zdrowia, szczepienia BCG są u nas obowiązkowe (1—3). O obowiązku szczepienia BCG mówi również ustawa przeciwgruźlicza z dnia 22 kwietnia 1959 roku (4).

W rezultacie coraz konsekwentniej realizowanego programu zwalczania gruźlicy, w tym w wyniku masowej akcji szczepień BCG, nastąpił w Polsce poważny spadek gruźlicy u dzieci, a przede wszystkim u niemowląt (5).

PIŚMIENICTWO

1. Dz. Urz. MZ., 1960, 4, poz. 15. — 2. Dz. Urz. MZ i OS., 1961, 13, poz. 912. — 3. Dz. U. 1955, nr 3, poz. 13. — 4. Dz. U. 1959, nr 27, poz. 170, art. 2, pkt. 1. — 5. *Hornung S.*: Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie gruźlicy w otwartym leczeniu. Warszawa 1969. — 6. *Jaroszewicz W.*: Gruźlica. Warszawa 1968. — 7. *Kiełanowski T.*: Elementy etiologii gruźlicy człowieka. Warszawa 1965. — 8. *Kuryłowicz W.* i wsp.: Pol. Tyg. Lek., 1952, 25, 837. — 9. *Misiewicz J.*: Ftyzjatria. Warszawa 1954. — 10. *Orłowski W.*: Nauka o chorobach wewnętrznych. Warszawa 1951, tom III.
11. *Stopczyk J.*: Ftyzjatria. Warszawa 1968. — 12. *Telatycki M., Zajączkowska J.*: Szczepienia BCG. Warszawa 1954. — 13. Urząd Zdrowia III Rzeszy: Die Säuglingstüberkulose in Lübeck. Arb. a. d. Reichsgesundsamte, 1935, tom 69. — 14. *Wallgren A.*: The Lancet, 1939, 1, 359. — 15. *Zeyland J.*: Szczepienia przeciwgruźlicze ze szczególnym uwzględnieniem sposobu Calmetta. Nakł. Polskiego Związku Przeciwegruźliczego, Warszawa 1931. — 16. *Zeyland J.*: Gruźlica płuc u dzieci. *Tetzlaw/Górski*, Warszawa—Poznań 1937. — 17. *Zapaśnik-Kobierska M.H.*: Szczepienia przeciwgruźlicze. Warszawa 1966.

Otrzymano: 1.III.1982.

Adres autora: Wojewódzka Przychodnia Chorób Płuc i Gruźlicy, ul. Katowicka 64. 45-060 Opole.