

第三級危險群細菌的實驗室感染及生物安全

李淑英*、陳育辰、陳國緯、廖美惠、鄧華真、簡正倫

摘要

隨著全球感染症及醫學微生物研究的蓬勃發展，第三級危險群(Risk group 3, RG3)細菌在實驗室的生物安全管理不容忽視。實驗室工作者以及醫療從業人員有必要瞭解常導致實驗室感染的高致病性細菌病原，其傳染途徑、潛在生物風險與預防措施。本文回顧於1961年至2019年間全球39篇文獻報導實驗室感染高致病性細菌的案例及相關生物安全意外事故，總共歸納了1,347個案例，這些RG3的細菌以布魯氏菌(*Brucella* spp.)為最大宗，佔56.05%、土倫法蘭西斯桿菌(*Francisella tularensis*)次之佔21.38%、結核桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)佔17.22%為第三位。主要感染途徑包括呼吸道吸入氣霧或孢子、傷口或黏膜接觸、針扎、動物咬傷等。實驗室預防措施包括應於符合生物安全等級三以上的實驗室操作RG3病原體，並佩戴適當的個人防護裝備。針對可能暴露於這些致病菌的工作人員，提供疫苗或預防性投藥並收集血液進行血清學檢查及追蹤。

關鍵字：第三級危險群細菌、生物安全等級、實驗室感染、生物安全意外

前言

全球感染症及醫學微生物的研究發展日新月異，然而實驗室研究人員如未謹慎地處理致病性或基因改造病原體(包括細菌、病毒、寄生蟲、真菌和立克次體等)，可能衍生生物安全問題。這些生物安全問題不僅危及檢驗及研究人員的生命健康，嚴重時可能擴及社區，甚至造成區域或全球人類及環境安全的危害。在這些致病性病原體中，根據1976年Pike針對全球3,921件實驗室感染意外進行統計，最多生物安全意外來自於細菌(42%)感染[1]。此外，Wei統計2000年至2009年的

衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：李淑英*

E-mail: yingv02@cdc.gov.tw

投稿日期：2019年06月10日

接受日期：2019年09月23日

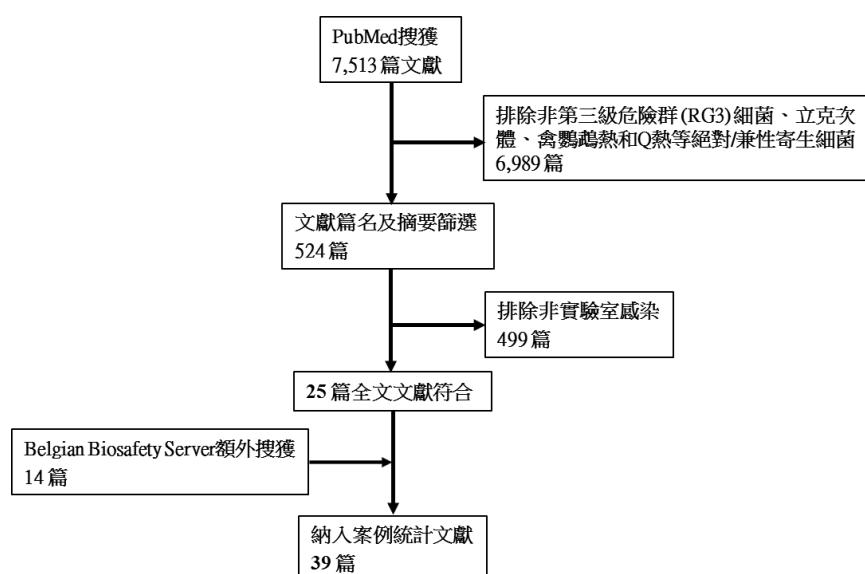
DOI: 10.6524/EB.202012_36(23).0001

實驗室感染案件，總計 83 個案件中同樣以細菌感染的案件最多，有 60 件(72.3%) [2]。因此，操作致病性細菌的實驗人員更需重視操作過程中，工作人員、設施及設備等軟、硬體之防護安全。

致病性細菌當中屬於第三級危險群(Risk group 3, RG3)的細菌包括：炭疽桿菌(*Bacillus anthracis*)、布魯氏菌(*Brucella* spp.; 包含：*B. abortus*, *B. canis*, *B. melitensis* 和 *B. suis*)、類鼻疽伯克氏菌(*Burkholderia pseudomallei*)及鼻疽伯克氏菌(*B. mallei*)、禽鸚鵡熱(avian strains *Chlamydophila psittaci*)、Q 熱(*Coxiella burnetii*)、土倫法蘭西斯桿菌(*Francisella tularensis*，即兔熱病之病原體)、結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex; 包含：BCG 除外的 *Mycobacterium bovis*、*M. canetti*、及 *M. tuberculosis*)、出血性巴氏桿菌(*Pasteurella multocida*; 包含：type B "buffalo" 和其他毒性株)、立克次體(*Rickettsia* spp.)和鼠疫桿菌(*Yersinia pestis*)。這些 RG3 細菌具有高致病性，會嚴重影響人體健康或可能致死。本篇目的在於使實驗室工作者以及醫療從業人員瞭解常導致實驗室感染的 RG3 細菌病原，其導致感染的途徑、潛在生物風險與相關的預防之道。其中的立克次體、禽鸚鵡熱和 Q 熱等絕對或兼性寄生細菌，因病原特性傳播途徑與一般細菌不同，故不列在本文討論範疇。

材料與方法

本文利用 laboratory-associated infection, laboratory-acquired infection, laboratory incident, laboratory exposure, bacteria 等關鍵字組合在 PubMed 資料庫搜尋，共搜尋到 7,513 篇，排除非第三級危險群(RG3)細菌、立克次體、禽鸚鵡熱和 Q 熱等絕對/兼性寄生細菌及主題不符者，共收羅 25 篇，並於 Belgian Biosafety Server (<https://www.biosafety.be/>) 額外搜獲 14 篇，最後以這 39 篇進行案例統計，並分別對發生實驗室感染的高致病性細菌感染途徑及預防措施進行介紹(圖一)。



圖一、第三級危險群細菌實驗室意外感染文獻搜尋流程圖

結果

本文歸納 37 篇有關 RG3 細菌的生安意外報導[3–39]以及 1976 年 Pike[1]和 2013 年 Traxler 綜整的案例[40]總共收集到 1,347 個案例。其中，以布魯氏菌 (*Brucella* spp.) 為最大宗，佔 56.05%(755/1,347)；土倫法蘭西斯桿菌 (*Francisella tularensis*) 次之，佔 21.38% (288/1,347)；結核桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 佔 17.22% (232/1,347)；炭疽桿菌 (*Bacillus anthracis*) 佔 3.49% (47/1,347)；類鼻疽伯克氏菌 (*Burkholderia pseudomallei*) 及鼻疽伯克氏菌 (*B. mallei*) 佔 1.71% (23/1,347) 和鼠疫桿菌 (*Yersinia pestis*) 佔 0.15% (2/1,347)。各 RG3 細菌所佔比例、其感染途徑及其預防措施詳述於表一。

表一、1961-2019 年間經實驗室感染的第三級危險群(Risk group 3, RG3)細菌件數、感染途徑及預防措施。

致病菌 (疾病名)	R G 等 級	生物 戰劑 等級	法定 傳染 病類 別	總 件 數	%	實驗室 傳染 途徑	實驗室預防措施	疫苗
<i>Brucella</i> spp. (brucellosis)	3	B	四	755	56.05	吸入、 結膜接 觸或皮 膚損傷	1. 定期教育實驗人員哪些有可能造成感染布氏桿菌的危險因子，以及布氏桿菌的鑑定。 2. 處理革蘭氏陰性或不確定的桿菌或球桿菌的過程皆在等級 2 的生物安全櫃，直到排除布氏桿菌的可能性。 3. 如果檢體一旦懷疑是布氏桿菌，必須馬上標識清楚，並對此檢體禁止使用嗅覺鑑定以及震盪器劇烈混合。 4. 若不幸發生暴露於布氏桿菌的環境裡，實驗人員可進行預防性藥物治療 (postexposure prophylaxis) 並搜集血液進行血清學檢查及追蹤。	動物疫苗
<i>Brucella melitensis</i>								
<i>Brucella abortus</i>								
<i>Brucella abortus</i> S19 (attenuated)								
<i>Brucella suis</i>								
<i>Brucella canis</i>								
<i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	3	A	四	288	21.38	吸入	只要經過革蘭氏染色鑑定以及菌株呈現 oxidase 與 catalase 陰性反應，它就可以被懷疑是 <i>F. tularensis</i> ，必須操作於等級二的生物操作櫃並按照等級三的生物安全規範。	無 (曾用於 保護實驗 工作者)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (tuberculosis)	3	不適用 (非生物 戰劑)	三	232	17.22	吸入	1. 進行所有涉及直接接觸或可能接觸痰液、血液、體液及其他潛在感染物質之步驟都應穿戴手套，而工作者應預防性接種疫苗。 2. 製作抗酸性抹片避免氣霧的產生，所有與病原體有關之開放性操作，都應於生物安全櫃 (集氣型A2、B1或B2) 中進行。	卡介苗
<i>Bacillus anthracis</i> (anthrax)	3	A	二	47	3.49	吸入	1. 對認為裝有去活性病菌的器材進行充足的滅菌測試。 2. 在實驗室進行對生物戰劑致病菌的能力測試必須先通知公共衛生流行病理學家以防止錯誤的病例報告產生，而國內能力試驗錯誤，應自行矯正，每 2 年送疾管署書面審查。 3. 對可能暴露於此致病菌環境的實驗人員進行疫苗預防。	人類疫苗

(續上頁表一)

致病菌 (疾病名)	R G 等級	生物 戰劑 等級	法定 傳染 病類 別	總 件 數	%	實驗室 傳染 途徑	實驗室預防措施	疫苗
<i>Burkholderia</i> spp. <i>Burkholderia</i> <i>pseudomallei</i> (melioidosis) <i>Burkholderia</i> <i>mallei</i> (glanders)	3	B	四	23	1.71	吸入、 穿刺傷	對可能暴露於此致病菌環境者，提供預防性投藥並監測個人發病狀況及是否產生藥物副作用。	無
<i>Yersinia</i> <i>pestis</i> (plaque)	3	A	一	2	0.15	吸入、 鼠類咬 傷	1. 實驗人員必須依照所建議的生物安全規範進行實驗，處理減毒型菌株也不例外。動物實驗或病理解剖須在適當動物生物安全設施環境及配戴足夠的個人防護裝備。 2. 實驗機構的生物安全委員會應該建立健康監測系統，留意實驗人員是否發生非預期性的急性疾病。 3. 鼠蚤等病媒之防治。	無
合		計		1,347	100			

布氏桿菌一直為最主要造成實驗室感染的致病細菌，1983 年後 52 篇有關布魯氏菌的生安意外報導分析，除了未分類的布魯氏菌(*Brucella* spp.)佔 73.98% (253/342)，其他布魯氏菌又可區分為：馬爾他布魯氏菌(*B. melitensis*)佔 17.54% (60/342)、流產布魯氏菌(*B. abortus*)佔 4.68%(16/342)、減毒型流產布魯氏菌(*B. abortus* S19)佔 3.51% (12/342)、豬布魯氏菌(*B. suis*)佔 0.29% (1/342)，而犬布魯氏菌(*B. canis*)雖有生安事件發生，但所幸未有人員受到感染。直至 2013 年仍有實驗室工作人員操作布氏桿菌造成的生安事件[5]，由於它可經由空氣且僅需要 10 到 100 個細菌個體就可以輕易的造成感染[41]，實驗室感染侵襲率達 30–100% [42]，所以實驗室人員若未做好防護，易造成實驗室感染意外。此外，布氏桿菌病盛行於中東、東非、中南美洲、地中海等地區，在非疫區的國家易忽略該傳染病，在臨床上不熟悉其鑑定方式而誤判，導致許多實驗工作者未作好適當人員防護處理臨床檢體造成感染意外[7]。台灣雖然為非布氏桿菌病疫區，於 1978 年也曾發生學生因於學校實驗操作不當受感染，而 1979 年亦發生已感染的牛隻非法從屏東運送至台北，而造成 16 個人因接觸感染牛隻或污染病材而感染，其中 9 人為實驗室工作人員[43]。使用不適當的生化鑑定方法 API20NE 會誤判布氏桿菌為苯丙酮酸摩拉菌(*Moraxella phenylpyruvica*)或苯丙酮酸冷桿菌(*Psychrobacter phenylpruvicus*) [44]，所以在檢驗時，必須用不同方法進行雙重確認。布氏桿菌除可藉由空氣傳染，有可能擴大成區域性感染，亦曾有文獻報導受感染的實驗研究人員經由性行為而造成人傳人的案例[31]。鑑於許多人員因操作病原體而造成感染，故儘量以非培養的方式進行鑑定，例如以血液檢體或是血瓶進行血清學或分子生物學鑑定。因血清學方法僅適合初期篩選疾病，容易有誤判的情況發生，因此近年來採用 PCR 分子診斷方法有增加的趨勢[45]。

土倫法蘭西斯桿菌(*F. tularensis*)高居實驗室感染 RG3 細菌的第二位，多數造成感染主因為實驗室研究人員在處理病原菌不慎產生感染性氣霧所致，在臨床檢驗上也不容輕忽。2002 年曾發生因誤判土倫法西斯桿菌為嗜血桿菌(*Haemophilus species*)，造成 12 位實驗工作者暴露在土倫法蘭西斯桿菌的感染風險中[25]。

結核桿菌(*M. tuberculosis*)在早期的調查發現，實驗室人員感染此致病菌的機率是平常人的 3 到 9 倍[18]。由於它在人體的潛伏期長，所以很難去追蹤其感染來源，因為無法排除來自實驗室工作以外的感染[46]。此菌所造成之實驗室感染，主要還是因為只需低感染劑量（10 個）的結核桿菌，且可經由實驗過程所產生的氣霧造成感染意外。在 1997 年的報導針對結核菌實驗室進行調查，從 1990 至 1994 年間，有 7 位研究人員發生實驗室感染，原因可能來自於進行大量的檢體操作，以及不充分的安全防護操作流程[29]。

其他 RG3 細菌，包括炭疽桿菌(*B. anthracis*)、類鼻疽伯克氏菌(*B. pseudomallei*)及鼻疽伯克氏菌(*B. mallei*)和鼠疫桿菌(*Y. pestis*)，造成實驗室感染的案例較少，其感染途徑同樣是經由實驗過程所產生的感染性氣霧或細菌培養物的噴濺造成感染意外[19]。

總而言之，RG3 細菌造成實驗室感染主要途徑有以下幾項：

1. 因實驗過程中產生的氣霧造成感染，這是最重要也最常造成生物安全感染意外的方式，包括了樣品移液分注(pipette)、震盪混合(vortex)、處理培養基液體、使用燒鐵接種環於菌株分離、及冷凍組織切片等，或未使用等級二以上的生物安全櫃處理相關樣品。
2. 在非疫區失去警覺，致未納入鑑定流程，或是鑑定方法容易造成誤判，而送出高致病性的樣品給實驗人員。
3. 高致病性細菌的樣品標識不清，或是因酒精類清潔而不慎清除標識[26]。
4. 使用減毒型菌株時，未確認是否完全去活化而忽略生物安全措施或本身實驗工作者免疫缺陷造成減毒型菌株致病性升高[15]。
5. 未謹慎地使用實驗器材，造成器材破裂，導致實驗人員受傷或高致病性細菌的暴露[47]。
6. 動物實驗或病理解剖未在適當動物生物安全設施環境及配戴足夠的個人防護裝備[48]。

結論

研究高致病性微生物對開發疫苗和新的治療是非常重要的，然而，近年來，在 2001 年炭疽信件和美國世界貿易中心的恐怖攻擊事件後，生物恐怖主義的威脅性也益發增強。處理這些高危險性、具生恐潛力的病原體時，實驗室應透過技術和物理防護措施並強化生物安全作為，以保護實驗室人員及公眾安全。為了降低 RG3 病原體造成實驗室感染的風險，在處理革蘭氏陰性或不確定的桿菌或球桿菌時，建議應於等級二以上的生物安全櫃處理生物樣品，在制訂鑑定致病細菌的流程中，

儘量減少劇烈樣品混合的過程，以及可能產生氣霧的動作。一旦懷疑是RG3病原體時，必須立即標識清楚樣品並且告知所有可能參與的實驗工作者，並且於符合生物安全等級三以上的實驗室操作。分離出RG3病原體時，應立即明顯標示，這在病原體運送轉移時尤其重要。若有將RG3病原體移出BSL-3實驗室進行後續分析研究，如基因分型、流式細胞儀、顯微鏡檢驗，和蛋白質體分析等需求，應建立驗證去活化方法的標準作業流程，並在移出BSL-3實驗室前確認病原體已去活化。除此之外，對於經常性處理RG3病原體的實驗室，如炭疽桿菌及肺結核桿菌，可以進行疫苗接種預防。若不幸發生實驗室生物安全意外而暴露於細菌性RG3病原體時，根據可能接觸的程度及評估藥物可能造成的副作用或抗藥性，給予實驗人員進行預防性投藥(postexposure prophylaxis)，並收集血液進行血清學檢查及追蹤。最後，實驗人員必須定期接受生物安全教育訓練，遵循生物安全規範操作實驗，並且建立處理RG3病原體的操作守則以及緊急應變程序。

誌謝

感謝疾病管制署 MOHW106-CDC-C-315-114706（多重病原菌實驗室診斷方法之開發）、MOHW107-CDC-C-315-000123（性病病原菌檢驗、監測與流行病學分析）及 MOHW108-CDC-C-315-000101（奈瑟氏淋病雙球菌的抗藥性監測與流行病學研究）三項研究計畫的經費支持。

參考文獻

1. Pike RM. Laboratory-associated infections: summary and analysis of 3921 cases. *Health Lab Sci* 1976; 13: 105–14.
2. Wei Q, Li XY, Wang L, et al. Preliminary studies on pathogenic microorganisms laboratory-acquired infections cases in recent years and its control strategies. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2011; 25: 390–2.
3. Wurtz N, Papa A, Hukic M, et al. Survey of laboratory-acquired infections around the world in biosafety level 3 and 4 laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1247–58.
4. Tantisiriwat W, Bupphanharun W, Santiwatanakul S, et al. Outbreak of occupational brucellosis in a laboratory technician at Her Royal Highness Princess Sirindhorn Medical Center, Srinakharinwirot University, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2016; 99(suppl 8): 158–65.
5. Garofolo G, Fasanella A, Giannatale E, et al. Cases of human brucellosis in Sweden linked to Middle East and Africa. *BMC Res Notes* 2016; 9: 277.
6. Silver S. Laboratory-acquired lethal infections by potential bioweapons pathogens including Ebola in 2014. *FEMS Microbiol Lett* 2015; 362: 1–6.
7. Dentinger CM, Jacob K, Lee LV, et al. Human *Brucella canis* infection and

- subsequent laboratory exposures associated with a puppy, New York City, 2012. *Zoonoses Public Health* 2015; 62: 407–14.
8. Castrodale LJ, Racznik GA, Rudolph KM, et al. A case-study of implementation of improved strategies for prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Saf Health Work* 2015; 6: 353–6.
 9. Dingle TC, Butler-Wu SM, and Abbott AN. Accidental exposure to *Burkholderia pseudomallei* in the Laboratory in the era of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3490–1.
 10. Traxler RM, Guerra MA, Morrow MG, et al. Review of brucellosis cases from laboratory exposures in the United States in 2008 to 2011 and improved strategies for disease prevention. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3132–6.
 11. Rodrigues AL, Silva SK, Pinto BL, et al. Outbreak of laboratory-acquired *Brucella abortus* in Brazil: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46: 791–4.
 12. Sam IC, Karunakaran R, Kamarulzaman A, et al. A large exposure to *Brucella melitensis* in a diagnostic laboratory. *J Hosp Infect* 2012; 80: 321–5.
 13. Lam ST, Sammons-Jackson W, Sherwood J, et al. Laboratory-acquired tularemia successfully treated with ciprofloxacin. *Infect Dis Clin Pract* 2012; 20: 204–7.
 14. Henkel RD, Miller T, Weyant RS. Monitoring select agent theft, loss and release reports in the United States—2004-2010. *Appl Biosaf* 2012; 17: 171–80.
 15. CDC. Fatal laboratory-acquired infection with an attenuated *Yersinia pestis* Strain--Chicago, Illinois, 2009. *MMWR* 2011; 60: 201–5.
 16. Belchior I, Seabra B, Duarte R. Primary inoculation skin tuberculosis by accidental needle stick. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011: doi:10.1136/bcr.11.2010.3486.
 17. Reddy S, Manuel R, Sheridan E, et al. Brucellosis in the UK: a risk to laboratory workers? Recommendations for prevention and management of laboratory exposure. *J Clin Pathol* 2010; 63: 90–2.
 18. Singh K. Laboratory-acquired infections. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 142–7.
 19. Peacock SJ, Schweizer HP, Dance DA, et al. Management of accidental laboratory exposure to *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: e2.
 20. Demirdal T, Demirturk N. Laboratory-acquired brucellosis. *Ann Acad Med Singap* 2008; 37: 86–7.
 21. Janovska S, Pavkova I, Reichelova M, et al. Proteomic analysis of antibody response in a case of laboratory-acquired infection with *Francisella tularensis* subsp *tularensis*. *Folia Microbio (Praha)* 2007; 52: 194–8.
 22. Leyten EM, Mulder B, Prins C, et al. Use of enzyme-linked immunospot assay with

- Mycobacterium tuberculosis*-specific peptides for diagnosis of recent infection with *M. tuberculosis* after accidental laboratory exposure. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1197–201.
23. CDC. Laboratory exposure to *Burkholderia pseudomallei*--Los Angeles, California, 2003. *MMWR* 2004; 53: 988–90.
 24. Menzies D, Fanning A, Yuan L, et al. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 599–602.
 25. Shapiro DS, Schwartz DR. Exposure of laboratory workers to *Francisella tularensis* despite a bioterrorism procedure. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2278–81.
 26. CDC. Public Health Dispatch: Update: Cutaneous anthrax in a laboratory worker--Texas, 2002. *JAMA* 2002; 288: 444.
 27. CDC. Laboratory-acquired human glanders--Maryland, May 2000. *MMWR* 2000; 49: 532–5.
 28. Walker D, Campbell D. A survey of infections in United Kingdom laboratories, 1994-1995. *J Clin Pathol* 1999; 52: 415–8.
 29. Kao AS, Ashford DA, McNeil MM, et al. Descriptive profile of tuberculin skin testing programs and laboratory-acquired tuberculosis infections in public health laboratories. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1847–51.
 30. Peerbooms PG, van Doornum GJ, van Deutekom H, et al. Laboratory-acquired tuberculosis. *Lancet* 1995; 345: 1311–2.
 31. Ruben B, Band JD, Wong P, et al. Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet* 1991; 337: 14–5.
 32. Grist NR, Emslie JA. Infections in British clinical laboratories, 1988-1989. *J Clin Pathol* 1991; 44: 667–9.
 33. Jacobson JT, Orlob RB, and Clayton JL. Infections acquired in clinical laboratories in Utah. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 486–9.
 34. Grist NR, Emslie J. Infections in British clinical laboratories, 1982-3. *J Clin Pathol* 1985; 38: 721–5.
 35. Schlech WF, 3rd, Turchik JB, Westlake RE, Jr., et al. Laboratory-acquired infection with *Pseudomonas pseudomallei* (melioidosis). *N Engl J Med* 1981; 305: 1133–5.
 36. Green RN and Tuffnell PG. Laboratory acquired melioidosis. *Am J Med* 1968; 44: 599–605.
 37. Burmeister RW, Tigertt WD, and Overholt EL. Laboratory-acquired pneumonic plague. Report of a case and review of previous cases. *Ann Intern Med* 1962; 56: 789–800.
 38. Overholt EL, Tigertt WD, Kadull PJ, et al. An analysis of forty-two cases of

- laboratory-acquired tularemia. Treatment with broad spectrum antibiotics. *Am J Med* 1961; 30: 785–806.
39. Barry MA. Report of pneumonic tularemia in three Boston University researchers. Available from: http://www.bphc.org/whatwedo/healthy-homes-environment/biological-safety/Documents/Boston_Univerity_Tularemia_report_2005.pdf.
 40. Traxler RM, Lehman MW, Bosserman EA, et al. A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3055–62.
 41. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, et al. *Brucella* as a biological weapon. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2229–36.
 42. Yagupsky P, Baron EJ. Laboratory exposures to *Brucellae* and implications for bioterrorism. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1180–5.
 43. Lu YS, Lee YL, Lin DF, et al. Case study on human brucellosis of bovine origin in Taiwan. *Exp Rep TPRIAH* 1994; 30: 127–34.
 44. Batchelor BI, Brindle RJ, Gilks GF, et al. Biochemical mis-identification of *Brucella melitensis* and subsequent laboratory-acquired infections. *J Hosp Infect* 1992; 22: 159–62.
 45. Khan MZ and Zahoor M. An overview of brucellosis in cattle and humans, and its serological and molecular diagnosis in control strategies. *Trop Med Infect Dis* 2018; 3: 65.
 46. Collins CH, Grange JM. Tuberculosis acquired in laboratories and necropsy rooms. *Commun Dis Public Health* 1999; 2: 161–7.
 47. Fiori PL, Mastrandrea S, Rappelli P, et al. *Brucella abortus* infection acquired in microbiology laboratories. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2005–6.
 48. Wong D, Wild MA, Walburger MA, et al. Primary pneumonic plague contracted from a mountain lion carcass. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e33–8.