

肉毒桿菌與生物戰

林春梅¹ 李文生^{1,2} 謝麗質¹ 黃琬珺¹ 蘇家慧¹

台北醫學大學·市立萬芳醫院¹ 感染控制委員會² 感染科

前 言

所謂生物戰，是指故意使用微生物或是從微生物提煉出之毒素，用來使 人類、動物、植物等死亡或是產生疾病的方法。自歷史的洪流上可見生物戰 是一個古老且並非現在才有的技術；但自 911 事件發生炭疽菌被惡意的使用 後，大家開始重視到生物戰對人類的殺傷力。而肉毒桿菌毒素適合當生物戰 的原因是其無色、無味而且容易在環境中取得，及肉毒桿菌可在實驗室中輕 易的大量被培養出來，只要 1 公克的肉毒桿菌毒素就可以殺死一百萬 的人口，是屬於一個毒性強、致死率非常高的疾病，且一旦人體被感染後則 需要長期的醫療照護。在歷史上二次大戰中日軍曾嘗試它用作武器。另 1991 年波斯 灣戰爭結束後聯合國發現伊拉克有 19,000 公斤濃縮的肉毒桿菌毒素， 其中有一萬公斤已被裝成飛彈武器、以及日本奧姆真理教徒於 1990-1995 年 也曾美軍駐日基地及日本地鐵偷偷施放肉毒桿菌毒素但並未成功[1,2]。

肉毒桿菌中毒是由拉丁文香腸"botulus"而來，起因於早期在歐洲許多民 眾，吃了家中自製的香腸後而致病，因此疾病名稱由此而來，直到 1897 年 E van Ermengen 在比利時的一次食物中毒群突發調查中首次發現了肉 毒桿菌 (Clostridium botulinum)微生物，自此人類開始對肉毒桿菌有了進一層的認 識[3]。而在世界各地因食物污染或罐頭食品所引起的肉毒桿菌中毒案例 都曾發生過，在美國一年約有 200 例因食物造成肉毒桿菌中毒的案例報告 [2,3]。在我國法定傳染病的疾病中雖然通報肉毒桿菌中毒項目一直存在， 然而因國內甚少發生，相對的對醫療人員來說是屬於相當陌生且易被疏忽的 疾病，因此如何提升醫療人員對肉毒桿菌中毒的認識，及是否被使用為生物 戰劑的警覺性是刻不容緩的。

微生物學

肉毒桿菌是一種革蘭氏陽性極厭氣之產孢桿 菌，長 3.0 至 8.0 微米、寬 0.5 至 0.8 微米的兩端鈍圓形桿狀菌，孢子則呈卵 形，多半菌體在自體分解的過程中會釋放出毒素，產生的毒素則是一種會造 成肌肉麻痺的神經性外毒素。肉毒桿菌普遍存在於土壤中，在無氧的狀態下 生長最好，它對酸具有抗性所以不受胃酸的影響，但在高溫下則較不具抗 性，在 100°C 下持續 10 分鐘即可破壞肉毒桿菌毒素。所以遇有不適合其 生長 環境時，肉毒桿菌會以孢子的方式存活，孢子則具有抗熱性，在 100°C 下可存 活數小時以上，但乾熱 180°C 處理 15 分鐘、濕熱 100°C 處理 5 分鐘、高壓滅 菌 120°C 處理 20 分鐘就可以殺死肉毒桿菌孢子 [4,5]。

肉毒桿菌所產生的毒素依血清分型可分為 A-G 等七型，七種分型中 A、 B、E 及 F 型會對人體造成疾病， C 及 D 型則會對其他動物及鳥類造成影 響，而 G 型在 1970 年被鑑定出來但無法確認會對人類或其他動物 造成疾病 [3,4]。在美國疾病管理局的食物肉毒桿菌中毒群突發統計資料中 (1950-1996)可發現大部分案件屬 A 型(37.6%)、B 型(13.7%)、E 型(15.1%)毒素，極少數為 F 型(3%)，另為 未知型(32.9%)[3]。

流行病學特徵

肉毒桿菌會經由下列情形感染人體，最常見於經由污染食物而感染。食物型(food-born botulism)通常是在食入烹飪不完全含有肉毒桿菌毒素的食物後，或食入製罐殺菌不完全(食物存在 PH 值 4.5 以上的厭氧狀態下該菌 就會產生毒素)，最快 2 小時慢至 8 天出現症狀，大多為 12-36 小時後開始 有症狀[1,4]，初期大多有腸胃道的症狀。傷口型(wound botulism)則是 經由傷口感染肉毒桿菌在無氧的情況下產生毒素所致，其潛伏期較長，經常 有發燒情形[2]。腸胃道型(intestinal botulism)及嬰兒型(infant botulism)則見於成人免疫力降低或腸胃道手術改變腸道微生物菌叢或嬰兒 免疫系統不全及腸道菌叢未發展完全，在食入肉毒桿菌的孢子然後在腸道中 繁殖釋出毒素而引起。吸入型(inhalational botulism)目前並沒有個案報告，但動物實驗是暴露後 12-72 小時開始產生症狀，症狀類似腸胃道感染的 症狀[1,7-9](表一)。

當人體當受到肉毒桿菌感染後毒素會經由血流散佈至全身，開始作用在 神經元的前突觸上，抑制突觸(synapses)與肌神經接合處 (neuromuscular)乙炔膽鹼(acetylcholine)的釋放，當肌肉細胞接收不到 乙 炔膽鹼時肌肉就無法被刺激收縮而導致肌肉無力或麻痺的情形發生[1,6]。

臨床症狀

一般來說肉毒桿菌中毒是屬於急性發作、無發燒、對稱性、進展性的從 延髓神經肌肉群開始肢體無力後慢慢麻痺，神經症狀包括 4Ds：複視 (diplopia)、發音不良(dysarthria)、發音困難(dysphonia)、吞嚥困難 (dysphagia)；而症狀發作的時間及麻痺的嚴重程度則與肉毒桿菌中毒的毒 素量有關，潛伏期越短通常症狀越嚴重，常見於肉毒桿菌中毒後 12-72 小時 開始出現症狀[4]。個案早期通常會感到容易疲倦、虛弱無力，進而開始 出現視力模糊、說話及吞嚥困難，神經方面的症狀包括有複視、眼瞼下垂、 瞳孔反射反應較為遲緩或放大、發聲困難或口乾，若未即時給予適當治療， 嚴重者會造成呼吸肌肉麻痺導致窒息而死亡，但在感覺功能上，自發作初期 至最終並無任何的影響或改變[1-4,7-10]。

診斷與治療

醫師可自問診及個案的臨床表徵來判斷是否為肉毒桿菌中毒，但仍須排 除其他可能引起肢體無力或麻痺的疾病做鑑別診斷，如 Guillain-Barre syndrome、Miller-Fisher syndrome、重症肌無力(myasthenia gravis)或其他 中樞神經疾病等[1-4,7-10]。若為肉毒桿菌中毒一般的實驗室檢查大多正 常，但可作為其他疾病的排除依據；在肌電圖(electromyograms)的檢查上 則可發現神經傳導速度正常、感覺功能正常、運動神經原電位幅度變 小、當 在 50Hz 給予重覆的刺激時肌肉反應會增加[1,3]。另可自病患的血清或殘 留的食物中可測得毒素；糞便、嘔吐物或傷口可培養出病原菌，因此在給予 抗毒素治療前必須採集病患檢體以利確診。目前肉毒桿菌毒素檢測是由衛生 署疾病管制局負責，血清檢測以無菌技術採集靜脈血液抽 5-10 西西，如為嬰 兒或小孩則只抽取 1-2 西西血液即可、糞便須 25 公克以上或用無菌水灌腸 後收集 15 西西排泄物、嘔吐物則須 25 公克以上以利檢測，傷口的檢體最好以"厭氧 培養輸送棒"採檢[3]；毒素的測定及類型是將病患的血清注入 至小白 鼠的體內以觀察其症狀及死亡情形[11]。

肉毒桿菌中毒個案若經早期診斷及給予適當治療可降低其死亡率，美國 統計資料中顯示現代醫療的處置將

死亡率自 25%(1950-1959)已降低至 6%(1990-1996)[1,3]；目前臨床上的治療是給予抗毒素血清及支持性的治療法，當醫師懷疑為肉毒桿菌中毒個案時，應立即採集檢體及通報並以電話 連繫衛生署疾病管制局疫情組，並向預防接種組領取抗毒素血清，前往領藥 時請攜帶冰筒及醫師診斷證明書、處方簽、特殊防疫藥品單張(可請預防接種組先傳真填寫)，行政院衛生署疾病管制局儲備有三價肉毒桿菌抗血清 (A、B 與 E 型)；目前大多使用馬的抗毒素血清，以靜脈或肌肉注射方式 給予，當血清型不明或緊急時則使用多價血清但需注意副作用[12]。因病 患病況進展較快故最好在加護中心觀察及治療，可使用呼吸器保持病患呼吸 道的通暢，並密切觀察有無呼吸衰竭情形。另可採取頭高腳低的姿勢除可保 持病患呼吸道的通暢外，亦可避免因痲痺情形導致腹脹而壓迫到橫隔膜影響 呼吸[1]。另可插入鼻胃管以補充病患營養及預防吞嚥困難導致吸入 性肺 炎的可能性，一般來說肉毒桿菌中毒個案均須長期的治療與照護，在重症照 護上須數週至數月，到完全復原則須約一年左右的時間，故須預防當中可能 發生的二次感染。在抗生素使用上對肉毒桿菌中毒並 無特別療效，但可治療 二次感染，切勿使用 aminoglycoside 及 clindamycin，因會抑制鈣離子進入神 經元將 使神經肌肉傳導阻斷更嚴重[1]。

在疫苗的使用上並未全面施行，因為必須重覆的給予注射疫苗，並經數 月後才能獲得免疫，因此美國目前 僅給予高危險的工作人員如實驗室人員及 在工作上可能曝露的人員施打[1,13]。

生物戰的可能性

肉毒桿菌生物戰可經由惡意的污染食物或吸入型造成民眾恐慌。若經查 證為食物污染，則應儘速將污染食 物銷毀；在飲用水部份因肉毒桿菌放入水 中的濃度須相當高，且一旦經過淨水廠的淨化系統均會影響其效 力，故目前 為止並無因飲用水感染肉毒桿菌的案例報告[2]。吸入型肉毒桿菌毒素則 可能被裝入飛彈、炸 彈或噴霧裝置內[7]；當懷疑受到吸入性的肉毒桿菌 攻擊時應以衣物掩蓋口、鼻，並且以肥皂清洗全身，另 可用含 0.1% 漂白水清 洗衣物[1,3,14]並儘速就醫，目前國內軍方約有 5,000-10,000 劑抗 A 抗 B 型抗毒素可 供 受到恐怖攻擊時緊急使用。

感染管制措施及處置

一般民眾要避免食物或食品肉毒桿菌中毒，最好的方法就是仔細清洗蔬 菜避免土壤殘留。對明顯膨漲、生 鏽、凹陷、或有異味的罐頭不要食用。不 要將低酸性食品裝罐或裝瓶，並依製造商指示烹調煙燻或真空包 裝的食品。 一歲以下嬰兒應避免餵食蜂蜜。

若發生肉毒桿菌生物戰時，通常會突然出現很多急性痲痺症狀的個案， 無共同的食物因子，但在地理位置 及時間上都會有相關性。因此當第一線的 臨床醫師發現有急性肢體無力或痲痺個案時，就應有相當的警覺 性，應詳細 詢問其旅遊史、是否有其他類似症狀的個案，以釐清為單一案例或群突發的 發生，甚至可能的 生物恐怖攻擊事件。當發現疑似病例或有聚集現象時應立 即向當地衛生主管機關與衛生署疾病管制局 (CDC)通報，以早期偵測是否 為恐怖行動，及是否啟動緊急應變措施。而在醫療院所之緊急應變措施則應 將 個案集中，於重症加護病房由專業人員照護並適時給予呼吸器的使用。

肉毒桿菌中毒患者並不會人與人之間的直接感染，因此個案並不須隔離，在照護上則以標準防護措施為主；在實驗室之工作人員均須在生物安全等級二級之實驗室操作，處理檢體時應穿著實驗衣、戴手套以及面罩[3,13]。先前衛生署疾病管制局已指定臺大醫院、林口長庚、台北榮總、馬偕醫院、台中榮總、成大醫學院附設醫院、高雄醫學大學附設醫院、慈濟醫院等八家醫學中心擔任疑似生物戰劑感染個案之後送治療醫院。但自去年歷經 SARS 疫情衝擊後，衛生署疾病管制局即成立了「感染症防治醫療網」，以便日後處理相關疫情。因此目前衛生署疾病管制局正在研擬是否將「感染症防治醫療網」亦納入成為生物戰劑感染個案之治療醫院，至今尚未定案。

結 論

在面對不可預期的生物恐怖攻擊最好的方法，就是每個人都能對防範生物戰有相當的了解與認識並有憂患意識，一般民眾若有身體不適且懷疑有生物恐怖攻擊時，應立即就醫並告知醫療人員；而政府機構除有一定的緊急應變措施及處置外，應貯備足夠的疫苗或藥物以應付可能發生的生物恐怖攻擊事件；在醫療院所則應有恐怖攻擊事件發生時的院內的緊急應變方案，如平時人員的教育訓練、疫情發生時個案的安排與處置、及人員的調度等；而站在第一線的醫療人員應更有警覺性，並對各種可能發生的生物戰劑及防護措施有相當的了解，以早期診斷並給予正確的診療方法以降低死亡率、防止疫情的擴散及避免可能造成的院內感染發生。若所有的人均身體力行並作最完善的準備，相信在面對任何的恐怖攻擊時應可將傷害降至最低。

表一 不同肉毒桿菌中毒之臨床症狀

食物型	傷口型	腸胃道型及吸入型	嬰兒型
視力障礙	視力障礙	肢體無力	食慾減低
吞嚥困難	吞嚥困難	吞嚥困難	吞嚥困難
發音困難	發音困難	橫隔膜反射降低	吸吮反射降低
肢體無力	肢體無力	呼吸困難	呼吸困難
噁心	噁心	昏睡	昏睡
嘔吐	嘔吐	焦躁不安	焦躁不安
腹瀉	腹瀉	反應能力降低	反應能力降低
腹痛	腹痛	瞳孔放大	瞳孔放大
暈眩	暈眩	眼瞼下垂	眼瞼下垂
便秘	便秘	便秘	便秘
感覺異常	感覺異常	口乾	口乾
喉嚨不適	喉嚨不適		頭部控制欠佳

參考文獻

1. Stephen SA, Robert S, Thomas VI, et al: Botulism toxin as a biological weapon, JAMA 2001;285:1059-70.
2. Renee FR, Milao CN: Management of botulism, Ann Pharmacother 2003;37:127-31.
3. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Botulism in the United States 1899-1996: Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers. Atlanta, Ga; 1998.
Available.<http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/botulism.pdf>. Accessed(2001, January 16).
4. Robert GD, Christian LC, Kermit DH, et al: Threats in bioterrorism I: CDC category A agents. Emerg Med Clin N Am 2002;20:273-309.
5. 生物恐怖黑名單。行政院衛生署疾病管制局。2002;98-102。
6. 丘志威譯：食品微生物學精要(第一版)。藝軒圖書出版社。2003;135- 71。
7. Bellamy RJ, Freedman AR: Bioterrorism. QJM 2001;94:227-34.
8. Michael W, Alan CS, Tillman AR, et al: Biological agent as weapon 1: smallpox and botulism. MJA 2002;176:431-3.
9. Deborah JP, Patricia A, Charlotte Y, et al: Preparing for bioterrorism: category A agents. The Nurse Practitioner 2001;26:12-29.
10. Thomas PN: Biological and chemical terrorism. Cleveland Clinic J Med 2001;68:1001-16.
11. 行政院衛生署疾病管制局。檢驗業務標準操作程序。肉毒桿菌感染。摘自
<http://203.65.72.83/ch/dsr/ShowPublication.ASP?RecNo=669>。
12. 行政院衛生署疾病管制局。肉毒桿菌抗毒素儲備單位。摘自
<http://203.65.72.83/ch/dsi/ShowPublication.ASP?RecNo=983>。
13. Michael M: Agents of bioterrorism. Infect Dis Clinics North Am 2001;15:1127-56.
14. Prathibha V, Gregory AP, Frankklin RC, et al: Confronting bioterrorism: physicians on the front line. Mayo Clin Proc 2002;77:661-72.