國內外新知

實驗室大規模暴觸馬爾他布氏桿菌事件

實驗室工作人員因操作相關微生物或處理感染性生物材料不慎，稱之為實驗室意外暴露，若因此造成感染，可稱之為實驗室相關感染事件 (Laboratory-acquired infection)，常見的實驗室相關感染之細菌包含布氏桿菌 (*Brucella* species)、志賀氏菌 (*Shigella* species)、沙門氏菌 (*Salmonella* species)、結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 以及腦膜炎奈瑟氏菌 (*Neisseria meningitidis*)，其他還有一些經由血液暴觸而感染的病原體如 B 型肝炎病毒 (Hepatitis B virus)、C 型肝炎病毒 (Hepatitis C virus)、人類免疫缺乏病毒 (Human immunodeficicency virus) 等。制定良好的防護措施來避免實驗室相關感染相當重要，同時若不慎暴露到這些病原體，應有暴露後預防措施來保護實驗室工作人員的安全。根據先前的統計報告，布氏桿菌病為最常見實驗室相關細菌感染致病原之一。

布氏桿菌病是一種人畜共通的傳染病，主要由流產布氏桿菌 (*B. abortus*)、馬爾他布氏桿菌 (*B. melitensis*)、豬布氏桿菌 (*B. suis*) 等布氏桿菌屬 (*Brucella* species) 細菌感染所引起的，此菌為革蘭氏陰性嗜氧性球桿菌，人類主要是因接觸到含有病原體的牛、羊、豬或受到汙染的畜產品而致病。布氏桿菌病臨床表現很多元，可由無症狀至多重器官衰竭，雖然死亡率極低，但有可能會造成宿主急性或慢性感染導致虛弱。布氏桿菌可經由空氣微粒方式傳播，在感染性微生物危險群分類上屬於第 3 群 (Risk group 3)，需要在生物安全等級第 3 級環境下 (Biosafety Level 3) 進行操作，而一般臨床微生物實驗室大多屬於生物安全等級第 2 級實驗室，臨床工作人員容易在不知情的狀況下，對臨床檢體進行鑑定培養時，接觸或吸入病原，造成意外感染事件。根據疾病管制局 (Center of Disease Control and Prevention) 所制定的布氏桿菌之風險評估及暴露後處置指引，建議暴露者應接受血清學追蹤與預防性投藥，而在台灣人類感染布氏桿菌病例很少見，但近年來陸續出現幾起境外移入感染布氏桿菌確定個案。故本篇選擇 Sam 等人 (2012) 之研究，主要就是分享布氏桿菌在實驗室意外暴露後的處

理經驗，此外在馬來西亞人類感染布氏桿菌病例也很少見，因此本篇研究也希望可以藉由實驗室工作人員的血清抗體檢測，來研究分析實驗室工作者的血清流行病學。

此篇研究於馬來西亞吉隆坡的一家醫學中心進行，其微生物診斷實驗室為生物安全等級第 2 級。2009 年 2 月有一名因發燒住進醫院的病患，其血液及骨髓培養呈陽性反應。實驗室工作人員於開放式工作台上，經由標準作業程序進行接種、生化鑑定、藥敏試驗，結果顯示為布氏桿菌 (*Brucella* species) 感染，之後經由 16s rDNA 序列分析以及聚合酶鏈鎖反應 (PCR)，證實為馬爾他布氏桿菌 (*B. melitensis*)。再次詢問病史得知病人曾引用未消毒的牛奶。

在開放式工作台執行布氏桿菌檢驗工作可能導致病原的散播，於此期間在微生物實驗室的工作者均屬於暴露者，所有可能接受到馬爾他布氏桿菌暴露的工作人員，將依據美國疾病管制局 (Centers of Disease Control and Prevention) 所制定的暴露後處置指引進行處理，工作人員可分為高風險暴露者與低風險暴露者：

* 高風險暴露者

1. 執行布氏桿菌之菌種鑑定及分離者。
2. 在開放式工作台執行布氏桿菌檢驗實驗室中，在進行布氏桿菌檢驗過程可能產生氣膠當下，距離開放式工作台 1.5 公尺範圍內的工作人員。

* 低風險暴露者

除前項高風險暴露者外，其他在此實驗室工作，距離超過 1.5 公尺以上的工作人員。

對於高風險暴露者，建議給予預防性用藥。每日服用 Doxcycline 100 mg 兩次以及 Rifampin 600 mg 一次，連續 3 周。所有暴露者將進行血清學檢驗追蹤，以流產布氏桿菌 (*B. abortus*)、馬爾他布氏桿菌 (*B. melitensis*) 的抗原，進行血清試管凝集試驗 (Serum tube agglutination test, SAT)，分別對暴露後當下的基礎血清、第 2 週、第 4 週、第 6 週以及第 8 個月 (美國疾病管制局指引為第 6 個月) 進行追蹤。暴露後當下的基礎血清為暴露後第四天到第九天的血清。因為病人的血清學檢驗價數為≧1:160，如果工作人員血清學檢驗價數≧1:80，則被歸類為疑似病例，將進行玫瑰苯試驗 (Rose Bengal test)、庫姆斯氏試驗 (Coomb’s test)，以及補體結合試驗 (Complement fixation tests) 做進一步確認。

此一暴露事件，共有 51 名工作人員被列為暴露者，其中 27 位工作人員被列為高風險暴露者，包括在開放式工作台執行布氏桿菌檢驗者、距離開放式工作台 1.5 公尺範圍內的工作人員、在開放式工作台執行 DNA 萃取，加熱菌體時所造成的暴露者、執行感染性廢棄物清除的工作人員，以及在黴菌實驗室對此病人黴菌血瓶

檢體，執行革蘭氏染色檢驗的工作人員。除此之外，另有其他 24 位實驗室工作人員被列為低風險暴露者。

在高風險暴露者中，只有 12 位 (12/27) (44.4%) 願意接受預防性用藥，但其中只有 8 位 (8/12) (66.7%) 完成 3 週的預防性用藥，有 3 位因出現腸胃道不適症狀，1 位出現肝臟功能異常而停止服藥，其他低風險暴露者都未使用預防性用藥。

關於血清學追蹤的部分，在暴露後當下、第 2 週、第 4 週、第 6 週以及第 8 個月進行血清學追蹤，共檢測 5 次。在高風險暴露者中，完成血清學追蹤比率只有 65.2% (88/135)，在低風險暴露者中只有 24.1% (29/120)。其中在第 4 週完成血清學追蹤的比例最低只有 13.7% (7/51)，大部分的人都延至第 6 周才進行抽血檢驗。另外在所有暴露者中，有 7 位低風險暴露者拒絕接受任何檢驗 13.7% (7/51)。

有 4 位高風險暴露者的血清試管凝集試驗 (SAT) 價數為≧80，因此有進一步進行其他驗證試驗，但都為陰性，顯示這些抗體價數有可能是早已存在的，或者為非專一性結合所導致。此 4 位高風險暴露者中，有 1 名工作人員血清價數有明顯的轉換，從第 1 次的基礎血清值＜1:40，到第 2 週檢測時上升至1:80，因此該名工作人員有額外多服用 3 周預防性抗生素，其血清價數在第 6 週時下降至＜1:40，但從其他驗證試驗顯示無法確認為感染個案，此現象有可能為非專一性結合所導致。另外，有 1 名工作人員其血清價數從一開始即為 1:160，該員在小時候有喝生牛奶的習慣，並拒絕服用預防性用藥，但進一步驗證試驗都為陰性，此工作人員表示其健康狀況良好。

為了偵測此病在微生物實驗室工作者的血清流行病學，本研究除了本次暴露者 51 位外，另外再收集其他微生物實驗室工作者的血清檢體 28 位，以及其他生化實驗室工作者血清 68 位。利用血清試管凝集試驗 (SAT) 偵測，以血清抗體價數≧1:160 當作陽性。在微生物實驗室工作者共 79 位，其中只有 2 位血清抗體價數≧1:160 (2.5%)，在生化實驗室工作者血清共 68 位，其中只有 1 位血清抗體價數≧1:160 (1.5%)，顯示此兩者並無顯著差異 (P = 1.0)。

許多研究證實造成實驗室意外感染布氏桿菌之原因，都是因為在開放式工作台執行工作時，不慎吸入氣霧化的病原造成感染。為防止意外暴露以及感染事件的發生，此實驗室制定新的標準作業程序。包含：

1. 在執行陽性血瓶的接種與革蘭氏染色時，建議在第 2 級生物安全操作櫃進行。
2. 所有可能疑似感染布氏桿菌的檢體，如生長較緩慢的病原體、或病患有疑似接觸史，建議都在生物安全操作櫃進行工作，並配戴個人防護裝備，如手套、隔離衣、口罩等進行防護。

在此意外事件的監視過程中，無出現陽性病例，且依據暴露後處置指引完成血清學追蹤及預防性用藥的執行率亦不高，無法證實有接受預防性用藥及血清學追蹤是否有幫助，然而在其他研究中顯示確實接受預防性用藥以及進行血清學追蹤是有幫助的。另外，也因為此病原在馬來西亞相當少見，有將近 20 年時間未出現在實驗室，導致實驗室人員缺乏經驗、警覺性不足，因此造成暴露時間過長，暴露者眾多。經過此事件後，改善了實驗室生物安全措施，期望能避免下一次實驗室意外暴露及感染事件的發生。

【譯者評】本篇作者提供了布氏桿菌在實驗室意外暴露後的處理經驗供大家參考，也提醒大家實驗室生物安全的重要性。依據台灣農委會的資料，台灣的乳牛及乳羊，已超過 20 年都未偵測出布氏桿菌病，因此台灣大部分細菌實驗室也都缺乏檢測及處理布氏桿菌的經驗。在民國 100 年，台灣共發生 5 起境外移入感染布氏桿菌確定個案，為因應布氏桿菌病境外移入病例增加，101 年行政院衛生署公布將布氏桿菌病列入第 4 類法定傳染病。平時應該加強實驗室人員生物安全教育，瞭解病原生物安全等級分類，以及其傳播途徑，並採取適當的防護措施，如使用生物安全櫃、穿著隔離衣、手套、口罩等，來保護實驗室工作人員的安全，避免類似事件再次發生。【新光吳火獅紀念醫院　林筱萱/張藏能　摘評】

參考文獻

1. 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.
2. Singh K: Laboratory-acquired infections. Clin Infect Dis 2009;49:142-7.
3. Sayin-Kutlu S, Kutlu M, Ergonul O, et al: Laboratory-acquired brucellosis in Turkey. J Hosp Infect 2012;80:326-30.