

# 醫療機構因應天花生物戰之認識與處置

---

醫療機構因應天花生物戰之認識與處置

陳依雯 1 彭銘業 1,2 張峰義 1,2

三軍總醫院 1 院內感染管制委員會 2 內科部感染科

## 前 言

美國九一一事件後發生的痘炭桿菌郵件攻擊，造成全美對生物戰劑之恐慌，由於美英聯軍已對伊拉克動武，伊拉克政府宣稱將發動恐怖攻擊，美國疾病管制中心將天花列為最可能被使用的生物戰劑之一，於是天花重新受到世人的關注。

天花病毒被認為是最有潛力的生物戰劑，因其容易被大量培養，且具備極高的感染力，人與人近距離接觸時，即可透過吸入具感染性飛沫散播，而感染所需劑量又少，一旦天花病毒的懸浮微粒(aerosol)釋放後，散播範圍可以很廣，導致非常嚴重的傷亡。

美國在 1972 年就停止例行性天花疫苗接種，世界衛生組織在 1980 年正式宣佈全球天花根除，同時停止天花疫苗接種。

天花疫苗施打後之免疫效期不明，施打後產生的中和抗體(neutralizingantibody)在 5 至 10 年內漸漸衰退[1]，一般幼兒只接受一劑疫苗，二次接種估計有較長之免疫效期，在一項研究中指出，分別於出生、8 歲及 18 歲完成三劑疫苗者，免疫效期可維持 30 年[2]，目前 31 歲以下人口皆未接受疫苗接種，因此一旦有天花散播，則全世界大部分人口都會因未曾接種疫苗，或免疫力喪失而受感染。由於旅遊人口之增加，天花不僅僅是美國的問題，同時也是全世界之問題，病人常因嚴重症狀住院，故醫療機構將是第一個發現的場所，醫療人員的敏感度很重要，越早發現疫情越容易被控制，所以我們應重新認識這個日漸被人類遺忘的疾病，醫療機構更應建立緊急應變處理機制，一旦發生天花疫情可立刻加以處置，以免二次侵襲而造成院內感染群突發。

## 天花生物戰之歷史

天花可能是世界上第一個被利用做為生物戰劑的病毒，早在西元前 356-323 年，古馬其頓王亞歷山大率兵攻城時，曾將病死者屍體投入城中，以使敵軍患病、士氣瓦解，為生物戰最早之戰例；1763 年英軍對北美賓夕法尼亞(Pennsylvania)印地安人之戰，曾將感染天花患者使用之毛毯贈與印人，引起天花流行，造成 50%以上人員死亡。1796 年英國的鄉下醫生 Edward Jenner 發現擠牛奶女工對天花幾乎免疫而發明疫苗後，天花生物戰之威脅大大減少，1978 年最後一個病例在索馬利亞結束後，隔年英國倫敦發生一例實驗室感染案例後，就一直沒有病例報告。

## 流行病學特點

天花依症狀分為重型天花(ordinary smallpox; variola major)、緩和型天花(modified-type smallpox; variola minor)、惡性天花(malignant smallpox)及出血性天花(hemorrhagic smallpox)，19 世紀末，重型天花造成全世界的流行，到了二十世紀緩和型天花相繼在南非、美國佛州被發現，緩和型天花症狀較輕，疹子不典型且較稀少，常發生在先前曾經接受疫苗接種者，體內仍存有少量抗體。亞洲一次重型天花造成的流行中，未曾接種疫苗致死率大於 30%，緩和型則小於 1%[1]，惡性及出血性天花因診斷不易，沒有流行病學資料。

天花可以經由人傳染給人，主要是直接接觸到感染者口咽部噴出之飛沫核，少數經由懸浮微粒遠距離傳播或接觸皮膚病灶而造成傳染，污染的衣物及床單也有傳播之報告[3]，動物、昆蟲或其他病媒並不會造成傳染。

天花因為疹子出現才會造成傳染，此時病患已因嚴重的前驅症狀臥床或已住院，所以二次侵襲多發生在同住家人或醫療機構，二次侵襲率約 58%(平均 38%-88%)[4]好發季節與水痘、麻疹相似，都在冬季與早春，出疹之第 7 至 10 天傳染性最高，結痂後減弱。

雖然病毒在痂皮內可存活很久，研究顯示溫度 35°C，相對溼度 65%，可以存活 3 週，26°C 存活 8 週，相對溼度調低為 10%，12 週仍存活[5]。一位荷蘭研究者調查甚至證實，擱置 13 年之痂皮仍可分離出天花病毒[6]，但流行病學及實驗證實並不特別具傳染力，可能因為病毒緊緊的凝結在纖維蛋白間質(fibrin matrix)中。

## 微生物學

天花(smallpox)是由天花病毒(variolavirus)引起，屬於 DNA 病毒，構造像磚形，大小 200nm，在分類上屬正痘病毒 (orthopoxviruses) 屬，其他尚有猴痘(monkeypox)、痘苗(vaccinia)、牛痘(cowpox)，其中只有天花病毒會經由人傳染給人。

病理學及臨床表徵自然感染時病毒侵犯口咽或呼吸道黏膜，多少病毒量會致病並未知，但相信是非常微量的[7]，潛伏期 12 至 14 天(平均 7 至 17 天)，典型症狀為高燒(100%)、背痛(90%)、發冷(60%)、嘔吐(50%)、少數咽喉炎及腹痛，有些人此時已合併有紅疹，持續 1 至 3 天。首先斑丘疹出現在口咽黏膜，再到臉部及手前臂，包括手掌及足底，然後延伸至軀幹及下肢，

第 1 天呈現稀疏的斑疹，第 2 天丘疹，第 3 天至 4 天變成水泡，第 5 天至 12 天膿泡，膿泡成圓形緊繃，同時深深埋入真皮，第 13 至 18 天變乾形成痂皮，全程 2 週至 3 週，痂皮剝離後由於皮脂腺之破壞，肉牙組織萎縮及纖維化，在臉部留下特有的凹陷疤痕。發疹的最早表現是在口腔及咽喉形成潰瘍，因缺乏角質層，口咽部首先被病毒侵犯，大量病毒藏在唾液中，病毒效價在第 1 週最高，此時期也就是感染力最強的時候，皮膚症狀除了在皮膚黏膜造成網狀細胞(reticulumcell)增生外，很少侵犯其他器官，也不常合併其他細菌感染。死亡原因多為病毒血症，常發生在發病後第 2 週。

緩和型天花也會有頭痛等前驅症狀，但發疹期縮短，疹子表淺，數量少，通常不會發燒。惡性天花多發生在幼兒，造成嚴重的病毒血症，疹子進程緩慢，連結在一起呈扁平狀，但不會形成膿泡。

出血性天花好發在成人尤其孕婦，因為大量病毒在脾臟及骨髓中繁殖，皮膚上呈現紫斑，皮膚及黏膜明顯的出血，往往在出疹第 5 至 6 天尚未確定診斷就已死亡。

自然感染者體內會產生抗體抵抗感染，中和抗體(neutralizingantibodies)在出疹後第 6 天出現，效價可維持數年，血球凝集抑制抗體(hemagglutinin-inhibiting)也在感染後第 6 至 21 天出現，5 年內漸漸衰退，補體結合抗體(complement-fixing antibodies)2 天後出現，很少維持超過 6 個月[8]，恢復後病毒並不會持續存在體內。實驗室診斷實驗診斷上最常用負染色法(negative stain)，在電子顯微鏡下以病毒的特性鑑識正痘病毒，或光學顯微鏡下或 Gispens 改良鍍銀染色(Gispens modified silver stain)，發現天花病毒凝集物 Guarnieri bodies，但其專一性不足以辨別天花、猴痘、痘苗及牛痘，新進開發的聚合酉每<連鎖反應法(polymerase chain reaction; PCR)則極有潛力，可以基因型進一步做高靈敏度高準確度的診斷。

## 群突發監測

天花由於自然產生的疫情已經不存在，所以有一例經實驗室證實之天花個案，應視為緊急事件，立即通報，並採取主動監測，醫院應指定一人為通報聯絡人，當指標個案發現後，感控小組應每日至急診室回溯監測指標個案以外是否有相同症狀之已返家、住院或轉至他院病患。查閱病房、加護中心之病歷，有無診斷為水痘、帶狀疱疹疑似天花病人，必要時請專科醫師協助鑑別診斷。病理部有無死亡而未通報之水痘、瀰漫性疱疹、單純疱疹或疑似天花病人，實驗室送檢單有無要求檢驗而尚未檢出之瀰漫性水痘、瀰漫性帶狀疱疹、瀰漫性單純疱疹、洛杉磯出血熱、立克次體、克沙奇或伊科病毒等，疑似腦膜炎雙球菌之血液培養亦應注意。

水痘與天花之鑑別診斷(表一)，流行病學上水痘多發生在幼兒，成人沒有免疫力者 20 至 29 歲占 5%，30 至 39 歲占 1%，其致死率 0.001%(每 10 萬人只有 2 至 3 人)，遠低於天花(30%)，二次侵襲率 80%(65%-90%)高於天花(58%)[4]。皮膚病灶方面，水痘疹子非常表層，沒有凹陷，邊緣不規則，疹子向心分布，軀幹多於遠端四肢，且呈現不同階段進展的痘子，水泡與膿泡混在一起發生，幾乎從未發現在手掌與足底;天花疹子離心分布，以相同的速度進展只有一個病程，在身體任何部位都是相同的，水泡就是水泡，膿泡就是膿泡(不會同時發生不同疹子)其他鑑別診斷應包括帶狀疱疹病毒，通常侷限皮膚 1 或 2 處，在免疫低下者也可全身症狀，但其特點是非常疼痛。

## 暴露後感染控制

少數幾個天花病人之隔離最初可在一般醫療機構內完成，但生物戰大量天花群突發事件，衛生單位應啟動特殊醫院或替代機構預作準備，或讓病人住在家中隔離照護。

所有暴露的病人都隔離是不需要的，因為疹子出來才會傳染，接觸者在最後一次接觸後 17 天內，每天晚上量體溫， $>38^{\circ}\text{C}$  者應列為疑似個案立即接種疫苗。若醫療機構天花病人未以獨立負壓空調系統隔離，則全部員工應接受疫苗接種。

醫療機構之院內感染群突發常發生於懸浮微粒之遠距離傳播，1970 年德國 Meschede 一家醫院單獨病室之天花病人就因合併咳嗽，因循環空調懸浮微粒經由一樓散播三層樓，造成 17 人感染之群突發[7]。

天花之傳染期自疹子出現至結痂為止，但有些學者認為，出疹子初期常難以辨識，而在出疹前病人會高燒 2 至 3 天，如能於此時即給予隔離將更恰當。

疑似或確定天花病例均應依適當動線安排住進負壓隔離病室，最好單獨房間(包括前室均為封閉式雙門)負壓空調，壓差 25mmH<sub>2</sub>O，通風系統每小時 6 至 12 次空氣交換及高效率過濾網 (high-efficiency-particulate air filtration; HEPA)，可濾除直徑大於 0.3  $\mu$ m 的微粒子達 99.97%，並定期維護，排氣孔高於建築物之循環氣層(air recirculation zone)。應有專用盥洗室，採腳踏式或自動感應式水龍頭開關，廢水經消毒後始可排放。

照顧病患採空氣防護、接觸防護及嚴格的標準防護措施，天花病人通常經由飛沫傳染給密切接觸者(2 公尺內)，進入病室應戴 N95 口罩、清潔手套、穿防護衣，離開病室脫下，用消毒劑洗手。除非必要應限制搬動病人或轉床，必要時請病人戴口罩，醫材個別使用，非危險醫材丟棄，若需重複使用則應適當清潔及消毒或滅菌。痊癒後才可出院，死亡後屍體在裝入屍袋前需先以 2 層大型不透水塑膠袋包裹於 24 小時內火葬。

如果需要屍體解剖，解剖前應通知疾病管制局，屍體解剖均依照標準防護措施，應在負壓環境中執行，所有門窗應緊閉，不可使用循環空調，只有必要人員且經有效疫苗接種人員參予，人員必須穿著拋棄式防護衣、手套、頭套、口罩及面罩，以預防解剖時體液飛濺，解剖後所有衣物放入生物防護袋中，以高壓滅菌或焚燒處理。

洗衣房人員曾因接觸感染的床單與毯子造成群突發，因此洗衣前或廢棄物焚燒前，放生物防護袋，先高壓滅菌。

檢體需在生物安全防護第 4 級(biosafety level 4; BSL-4)實驗室中進行，建築體空調系統需特殊設計，負壓控制，整體建築維持氣密性，有 HEPA、生物安全操作櫃第 3 級(biological safety cabinets;

BSCS classIII)、高溫高壓滅菌器、廢液除污槽、實驗室除污利用 paraformaldehyde 燻蒸、正壓防護衣(positive pressure containment suits)，人員需經特別訓練。

接觸者在 3 天內進行疫苗接種將可免於疾病的發生，4 至 7 天內接種者可減緩疾病的嚴重度，甚至死亡[9]，超過 7 天者，可用疫苗合併苗痘免疫球蛋白(vaccinia immuno globulin;VIG)，過去曾經接受疫苗注射者，再接種並可加速免疫反應。目前沒有有效的藥物治療，臨床上仍採支持性療法，續發細菌性感染時加上抗生素治療。

## 疫苗接種

### 一、疫苗種類

天花疫苗是由苗痘病毒(vaccinia virus)經冷凍乾燥處理的活的疫苗，並不含有導致天花的天花病毒(variola virus)，美國曾經使用之疫苗有 Pennsylvania 州 Wyeth 實驗室製造之 Dry-vax 及 Aventix pasten 2 種疫苗，所用之病毒種株(seed virus)屬 New York City Board of Health(NYCBOH) stra-in，乃取自小牛淋巴(calf-lymphder-ived vaccines)萃取製備而來，另有正在開發中的細胞培養的疫苗 Acambis(ACAM1000，經人類肺胚胎細胞培養)及 Baxter(ACAM2000，經非洲綠猴細胞培養)[10]，美國目前所使用為公認副作用最少之 Dryvax，使用前需稀釋，稀釋後不會影響疫苗之免疫力，稀釋液為 50% glycerin 及 0.25%phenol 溶於無菌水，1 瓶 0.25cc 可供 100 人注射，每毫升約含 10<sup>8</sup>(1 億)個活病毒，其中並加入少量 polymyxin、neomycin sulfate、chorotetracycline hydrochloride 及 streptomycin sulfate。

### 二、接種注意事項

1.不管是處理已打開的疫苗瓶或分叉針頭(bifurcated needles)或施打疫苗時，均應戴上手套，避免污染疫苗瓶塞，或非注射部位。

2.疫苗接種部位應選擇第 6、7、8 天後方便評估的部位，最佳位置是右上臂外側三角肌，錯開先前接種位置。

3.以肥皂清水清潔接種部位即可，若使用酒精，必須完全乾燥，以免接種部位疫苗不活化。

4.以滅菌過之分叉針放入疫苗瓶中沾浸疫苗，並與地面垂直取出分叉針，與皮膚呈 90 度角快速刺入(3 秒內)，在直徑 5mm 範圍輕刺注射部位 15 下，要有輕微出血，若沒有出血則須重新注射。

5.若針頭已與皮膚接觸過，則不可再置入瓶中。

6.接種後 2 至 5 天，在接種部位可見疹子，14 至 21 天結痂脫落，用紗布敷蓋避免未接種者之接觸傳染，或不經意的接觸自己身體其他部位。

7.若疫苗要儲存後再用，應以無菌的橡皮塞蓋上後儲存於 2°C 至 8°C 環境下。若長期儲存需要 -20°C 。

### 三、副作用及其處理

初次疫苗接種約 21%的人會產生副作用，在一次最近(2002 年)的研究顯示：680 個實驗者中，從接種後至 14 天內產生下述一個或一個以上之副作用包括：暈眩(50%)、頭痛(40%)、肌肉疼痛及發冷(20%)、噁心(20%)、發燒>37.7°C(10%)、注射部位疼痛(86%)、淋巴病變(54%)[11]，但上述副作用很快自行消失，只需症狀治療。

嚴重的副作用如下：

1.在不注意情況下感染其他部位：此為最常見副作用，佔 50%，發生率約為每 100 萬人中有 27.1 至 532 人，發生原因多為自注射部位藉由手感染其他部位，最常見臉、眼臉、鼻、口、生殖器與肛門，通常會自行痊癒，嚴重個案可使用 VIG 治療，碰觸接種部位後立刻洗手是非常重要的。

2.全身性天花：主要由血流散播，特徵為全身性出疹，發生率每 100 萬人中有 17.5 至 222.8 人，為接種後 6 至 9 天發生，免疫健全者會自行痊癒，無需使用 VIG 治療，除非出現嚴重症狀。

3.濕疹：此類副作用發生於接種者本身就有正在發作或已痊癒之濕疹、異位性皮膚炎或其他慢性皮膚病，也可發生在未接種但與最近接種者接觸後，天花的症狀會蔓延至全身有濕疹或皮膚炎的部位，造成發燒與全身性淋巴病變，發生率 100 萬人中有 10.6 至 41.5 人，VIG 可有效治療之。

4.進展性天花(壞死或壞疽)：發生於免疫抑制病人身上，可能導致死亡，主要是注射傷口無法癒合進而壞死，身體的其他部位也可能發生此種病灶，發生率 100 萬人中有 1.0 至 1.7 人，VIG 可以治療。

5.注射後腦炎：通常發生於接種後 8 至 15 天，症狀為發燒、頭痛、嘔吐無力，且偶有痙攣、癱瘓、昏迷等，常發生於 <1 歲的接種者，發生率為 100 萬人中有 2.4 至 8.6 人，15%-25%會死亡，25%以上會有永久性神經後遺症，目前沒有良好的治療方式，VIG 亦無效。

接種疫苗後副作用之首選藥物為 VIG，其次考慮 cidofovir，VIG 用於治療副作用劑量為 0.6mL/kg，且在症狀出現後盡早以肌肉注射，由於使用的劑量很大(如 70kg 患者須注射 42mL)，因此可在 24 至 36 小時內分成若干劑給藥，且以 2 至 3 天為一個循環給藥，直到症狀消失為止。

VIG 是由已接種天花疫苗人類身上得到的血漿免疫球蛋白，1994 在美國由 BaxterHealthcare Corporation 製造之有執照之肌肉注射藥物(VIGIM)，含有 0.01% thimerosal，新的血管注射(VIGIV)不含 thimerosal，除了注射後腦炎外，證實對疫苗副作用有效[10]。cidofovir 是一種核苷酸(nucleotide)，類似 DNA polymerase inhibitor，曾在實驗室(in vitro)或動物研究證實可對抗正痘病毒，在治療痘疫苗副作用之效果不明，即使是低劑量對人類都有腎毒性，並可使動物致癌[12]。

cidofovir 在美國經 FDA 證實可治療 AIDS 病人的巨細胞病毒網膜炎(CMV retinitis)，對於治療疫苗副作用目前仍然被標為研究監視的中新藥 Investigational New Drug; IND)。

#### 四、高危險群

- 1.曾經被診斷出濕疹或異位性皮膚炎者，無論現在是否正在發作。
- 2.急性或慢性皮膚病患者，如燒傷、膿包病(impetigo)帶狀疱疹、嚴重皮膚破損、牛皮癬。
- 3.免疫功能不全病患如 HIV、AIDS、leukemia、lymphoma、gen-eralized malignancy、agammaglobulin-emia 或正接受化療藥物 alkylating agents，或前 3 個月曾接受放射線或大劑量的類固醇治療者。
- 4.一直接受類固醇治療之眼睛疾病患者。
- 5.懷孕或哺乳期間婦女。
- 6.小於 1 歲嬰兒。
- 7.對 polymyxin B、streptomycin、tetracycline 或 neomycin 嚴重過敏者。

環境之去污處理

環境污染傳播天花機會很小，研究顯示，痘病毒以懸浮微粒釋放，若沒有暴露在紫外光之下，最多只能存活 24 小時(表二)，推測天花病毒也有一樣的特性，以痘病毒懸浮微粒釋放大氣中，31°C 至 33°C 高溫，相對溼度 50%，23 小時已無病毒存活，但是低溫環境 10°C 至 11°C，相對溼度 50%，23 小時有 59% 的存活率[13]。污染之床單、衣物應以感染性布單處理，須經高壓滅菌或加氯熱水清洗。環境表面則用 5,000ppm (1:10) 漂白水擦拭。

## 結 論

因生物戰劑無色無嗅，無法以感官測定，且易與自然產生的疫情混淆，偵測鑑定不易，目前國軍採用核生化戰劑取樣包，做可疑檢體取樣，送至預防醫學研究所進行菌株或病毒株鑑定，同時積極籌建生物戰劑偵檢能力，如生物取樣收集機，可對最不易取樣的大氣中懸浮生物浮質加以收集，並予以液化，供鑑定判別用。微生物粒子偵測工作站，可即時針對液化取樣檢體，定量偵測菌株的含量，以判定是否有不明的人工生物浮質，即時提出生物戰劑預警。政府單位應有充裕的防護用具、疫苗的準備。在沒有藥物治療的今天，只有早期偵測疫情、立即給予有效的隔離措施、疫苗接種等，另外加強醫療照顧人員之教育也相當重要，一旦發生天花生物戰，才可將疫情減輕到最低。

**表一 天花與水痘之鑑別診斷**

	天花	水痘
主要鑑別診斷	出疹前 1 至 4 天發燒 ( $> 102^{\circ}\text{F}$ ) 虛脫嚴重頭痛背痛腹痛嘔吐	出疹前沒有或輕微前驅症狀  病變多為表面
其他鑑別診斷	疹子集中臉部、遠端四肢成離心分布  疹子以相同的速度進展，在身體任何部位都是相同的，不會同時發生不同的疹子  初次病變發生在口腔造成黏膜疹接著在臉及手前臂造成皮膚疹  > 50% 可見的病變發生在手掌及足底  結痂期會癢  從丘疹至膿疱數天  疾病期持續 14 至 21 天	疹子在軀幹及近端四肢少數在臉部頭皮  疹子呈現不同階段進展的症狀丘疹水泡結痂再身體上混在一起發生  初次病變發生在軀幹造成少數在臉部  很少發生在手掌及足底  一般不會癢  斑疹丘疹水泡至結痂 < 24 小時  疾病期持續 4 至 7 天

**表二 以懸浮微粒散播痘苗病毒後之存活率 #**

溫度 (°C)	相對溼度 (%)	痘苗病毒存活率 (%)			
		1 小時	4 小時	6 小時	23 小時
10.5-11.5	20	82	79	81	66
	50	83	92	77	59
	82-84	79	59	60	27
21.0-23.0	18-19	66	46	45	15
	48-51	86	57	50	12
	82-84	66	24	18	0
31.5-33.5	17-19	61	51	33	13
	50	51	26	15	0
	80-83	36	5.9	1.2	0

# 摘自參考文獻 [13]

1.Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JD, et al:Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 1999;281:2127-37.

2.El-Ad R, Roth Y, Winder A: The persistence of neutralizing antibodies after revaccination against smallpox. J Infect Dis 1990;161:446-8.

3.Dixon CW: Smallpox. London, England: J & A Churchill Ltd 1962:1460.

4.CDC: Smallpox response plan and guidelines (Versions 3.0), update on Jan.23,2002.

5.Hug F: Effect of temperature and relative humidity on variolavirus in crusts. Bull World Health Organ 1976;54:710-2.

6.Wolff HL, Croon JJ: The survival of smallpoxvirus (variolar minor) in natural circumstances. Bull World Health Organ 1968;38:492-3.

7.Wehrle PF, Posch J, Richter KH, et al: An airborne outbreak of smallpox in a German hospital and its significance with respect to other recent outbreaks in Europe. Bull World Health Organ 1970;43:669-79.

8.Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al: smallpox and its eradication Geneva, Switzerland: World Health Organization 1988:1460.

9. Guide B: Vaccination guidelines for state and local health agencies, CDC. Smallpox response plan and guidelines

(Version 3.0), revised Feb, 27, 2003.

10. Frey SE, Couch RB, Tacket CO, et al: Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1265-74.

11. Cono J, Casey CG, Bell DM, et al: Smallpox vaccination and adverse reactions: guidance for clinicians.

*MMWR*

2003;52(RR04):1-28.

12. Gilead Sciences, cidofovir (package insert). Foster city, CA: Gilead Sciences, Inc, 2000.

13. Harper GJ. Airborne micro-organisms: survival test with four viruses. *J Hyg* 1961;59:479-86.