

2020年嬰兒型肉毒桿菌中毒個案調查報告

魏欣怡^{1*}、莊惠雯¹、許書菁²、沈仲敏²、蔡玉芳¹、董曉萍¹、謝瑞煒¹

摘要

2020年6月疾病管制署接獲一例4個月大男嬰疑似肉毒桿菌中毒之通報。個案於初次食用副食品10日後陸續出現便秘、食慾不振及活動力下降等症狀。肉毒桿菌相關檢驗於糞便中檢出肉毒桿菌核酸後確診。國內案例極為罕見，此例為2015年以來，我國第二例確診嬰兒型肉毒桿菌中毒案例。

在治療部分，嬰兒型肉毒桿菌中毒可使用肉毒桿菌抗毒素中和血液中游離的毒素，避免其繼續傷害神經肌肉接合受器。疾病管制署更新之2018年肉毒桿菌抗毒素領用注意事項中之使用說明中有未滿1歲嬰兒之建議劑量，經臨床醫師審慎評估後可申請使用。本文彙整個案發病經過及調查發現，旨在提醒家長製備副食品須徹底高溫加熱，以破壞肉毒桿菌毒素及孢子，並提供臨床醫師診治此類病例參考。

關鍵字：嬰兒型肉毒桿菌中毒、肉毒桿菌抗毒素、肉毒桿菌孢子、SIADH、製備副食品

前言

肉毒桿菌(*Clostridium botulinum*)所產生之毒素導致中毒，稱之肉毒桿菌中毒(botulism)。然而，嬰兒型肉毒桿菌中毒之來源為攝食含此菌孢子之食品，而非因食品中有此毒素[1]。1歲以下之嬰兒，因胃酸酸度不足，且免疫系統尚未健全，腸道菌叢亦未發展完全，若食入肉毒桿菌孢子，此菌在腸內增殖產生毒素而造成中毒。肉毒桿菌孢子普遍存在自然界，食品(如蔬果表面)、灰塵、或蜂蜜皆可能發現[2]，要破壞孢子須甚高溫度。

¹衛生福利部疾病管制署台北區管制中心

投稿日期：2020年10月30日

²台北國泰醫院小兒部

接受日期：2020年12月18日

通訊作者：魏欣怡^{1*}

DOI：10.6524/EB.202112_37(23).0001

E-mail：januarylly@cdc.gov.tw

2020年6月疾病管制署（以下簡稱疾管署）接獲一例疑似嬰兒型肉毒桿菌中毒之通報，隨後經檢驗確診。相關案例通報確診極其罕見，自2011年來僅有7例通報，其中2例確診，上一例個案為2015年確診之五個月大女嬰[3]。本文案例報告彙整個案發病經過及調查發現，目的在提醒家長製備副食品須澈底高溫加熱，以破壞肉毒桿菌毒素及孢子，並提供臨床醫師診治此類病例參考。

案例報告

病患為4個月大男嬰，生長發育正常，主食為母乳。2020年6月中開始食用白米粥、高麗菜泥與胡蘿蔔泥等副食品，未曾服用蜂蜜。繼添加副食品第10日起，陸續出現便秘、食慾不振及活動力下降等症狀。兩日後因呼吸急促及發燒，至診所就醫，同日因症狀未改善，前往鄰近醫院急診就醫後收治住院。隔日因心跳快與血壓偏高，轉入加護病房。住院第三日個案出現肢體無力、深部肌腱反射下降、眼皮下垂、尿液瀦留，無腸蠕動等症狀。然而個案意識清楚，腦部超音波及脊髓液檢查均正常，故臨床醫師通報肉毒桿菌中毒。通報兩日後獲知肉毒桿菌檢驗報告陽性（表一）。在支持性治療之下，個案住院第二週因神經學症狀及便秘狀況改善，未申請抗毒素使用。然而住院第17天，個案突發全身強直陣攣（generalized tonic-clonic seizures），醫師予以插管並以呼吸器輔助其呼吸。臨床醫師擔心可能與肉毒桿菌毒素中毒惡化相關，向疾管署申請七價肉毒桿菌抗毒素使用。使用抗毒素過程中，個案僅曾出現短暫紅疹，無其他過敏現象或嚴重不良反應。

經查個案當時血鈉過低，臨床醫師判斷為突發痙攣的原因，後續追蹤仍偶有低血鈉情形，診斷為抗利尿激素不適當分泌症候群（syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH），為嬰兒型肉毒桿菌中毒相關之併發症。

之後個案持續接受支持性治療與復健活動，於一個月之後移除氣管內管，並練習由口吸吮瓶裝奶，整體神經肌肉功能恢復情形堪稱良好。

然而個案因長時間插管導致氣管息肉併發症，影響呼吸。拔管適應自行呼吸過程中曾再次插管使用呼吸器，後續經轉介專門兒童胸腔科團隊進行氣管雷射手術以移除息肉。

表一、人體檢體肉毒桿菌相關檢驗結果

檢體種類	檢驗方法	檢驗結果
糞便	PCR*	陽性（肉毒桿菌 / 毒素 B 型）
血清	毒素鑑定（動物實驗）	陰性

*PCR：polymerase chain reaction，聚合酶連鎖反應

感染源調查

一、副食品製備相關

衛生局食藥科前往個案住家進行現場勘查，調查可能受到肉毒桿菌污染的食物、食物調理過程及器具。個案發病前食用之高麗菜泥、白米粥及胡蘿蔔泥，其調理過程為：

1. 清洗食材（胡蘿蔔有洗淨並削皮）。
2. 切塊後食材放入新購之副食品調理機，該機器係以水煮沸成水蒸氣後，加熱聚丙烯(PP)材質容器內之食材，約 15 至 20 分鐘後，再將食物攪拌成食物泥。
3. 食物泥倒於市售副食品分裝盒後置入冷凍庫，製備成冷凍食物泥磚。
4. 個案食用前，使用新購之「溫奶及食物加熱器」以 PP 材質容器隔水加熱食物泥磚，為避免加熱器內的水加溫後滾溢出來，過程需調低加熱器溫度成保溫模式。
5. 待食物泥回溫後，餵食個案。

二、食餘檢體檢驗

高麗菜泥已食用完畢，家中冰箱剩餘食物泥檢送食品藥物管理署進行肉毒桿菌相關檢驗，結果如下：

表二、食品檢體肉毒桿菌相關檢驗結果

檢驗項目	檢驗結果	
	胡蘿蔔泥	白米粥
real-time PCR*	陰性	陰性
增菌液培養 3 天檢液	陰性	陰性
增菌液培養 8 天檢液	陰性	陰性
微肉毒桿菌微生物學檢驗	陰性	陰性

*PCR：聚合酶連鎖反應

感染源推估

嬰兒型肉毒桿菌中毒之神經症狀，通常於攝食後 3–30 天出現。經疫調個案主食為母乳，6 月中初次食用副食品，十日後出現便秘和食慾差等症狀。因攝食史單純，推估感染源應為受肉毒桿菌孢子污染的蔬果所製作之副食品。雖然胡蘿蔔泥和白米粥檢驗陰性，然高麗菜泥無法驗證是否帶有肉毒桿菌。再者，調查發現家長用以加熱調理和冷凍後復熱之容器，皆為塑膠製品（聚丙烯），說明書註明之加熱上限為攝氏 100°C，在容器經加熱未損壞下，可能實際加熱溫度未超過 100°C，亦不排除此個案家中副食品調理機器產生的蒸汽溫度可能異常偏低，導致食物中心溫度不足，故蔬果表面殘存之孢子受溫度破壞程度輕微。而溫奶器加熱為隔水加熱，水煮滾後會溢出，調理者為避免此情況需在水溢出溫奶器前調降溫度。綜上，上述烹調及復熱副食品過程，皆可能有加熱溫度或加熱時間不足情況，致殘存活性的孢子仍有機會在稚齡嬰兒腸道繁殖增生後產生毒素而致病。

討論

嬰兒型肉毒桿菌中毒最早於 1976 年被發現，通常會影響 1 歲以下的嬰兒[4]。國內案例極為罕見，自 1997 年 10 月肉毒桿菌中毒列為傳染病防治法規定之第四類傳染病以來[1]，查詢傳染病統計暨監視年報，1997 年迄今僅確診兩例[5]。對比美國 2001 年至 2016 年，每年嬰兒型肉毒桿菌中毒確診數在 85 至 150 例之間[6]，我國發生率遠低於美國，詳細原因不明。

肉毒桿菌適合生長之條件為完全無氧、溫度 25°C–42°C、pH 5.7–8.0，當環境不適合生長時，會形成芽孢型態以抵抗惡劣環境[7]。孢子普遍存在泥土、農產品、海底、動物及魚類腸道中。蜂蜜被認為是嬰兒型肉毒桿菌中毒的主要來源，然而事實上，大多數情況皆未能確定肉毒桿菌孢子的確切來源[4,8]。肉毒桿菌毒素不耐熱，加熱大於 85°C 5 分鐘以上可將其去活化[9]，但其孢子甚為耐熱，破壞不同種的孢子的條件依實驗設計有所不同[10–13]，需 180°C 下乾熱 5–15 分鐘或 100°C 下濕熱 5 小時或高壓蒸氣 121°C 30 分鐘方能殺死孢子[14]。然而，這是以滅菌(sterilization)的觀點而視之[15]，非適用於食物調理。一般食物烹調，並非都能達成上述加熱條件，但簡而言之，有效破壞孢子需要較高溫度、高壓或更長時間加熱。英國的食物標準局(Food Standards Agency)發布關於冷藏櫃食品關於非蛋白分解肉毒桿菌(non-proteolytic *Clostridium botulinum*)管理之指引，提及殺死孢子的溫度時間組合，可用 90°C 加熱十分鐘或 100°C 加熱一分鐘[3]，然而這是針對於冷藏櫃食品管理觀點而言。

在治療部分，嬰兒型肉毒桿菌中毒可使用肉毒桿菌抗毒素中和血液中游離的毒素，避免其繼續傷害神經肌肉接合受器。然而，以人類血清製成用以治療嬰兒型肉毒桿菌中毒之 BabyBIG 僅在美國可取得，其他國家多是使用馬源性之抗毒素[16]。早先在 2017 年以前疾管署公告之「肉毒桿菌抗毒素領用注意事項」曾提及：「因 1 歲以下之嬰兒若需使用馬源性肉毒桿菌抗毒素治療，文獻中曾提及少部分個案可能引起終身對馬血清製劑或馬源性蛋白發生過敏反應(hypersensitivity)，或使用時可能發生因馬源性蛋白的過敏反應」[17]。

然而，疾管署自 2018 年自三價肉毒桿菌抗毒素轉換成七價肉毒桿菌抗毒素，更新版之肉毒桿菌抗毒素領用注意事項已不見以上敘述，且另於使用說明中有述明未滿 1 歲嬰兒之建議劑量[18]。在美國之外的其他國家使用馬源性抗毒素之經驗逐漸累積，近年可見有相關文獻發表馬源性抗毒素用於嬰兒之安全性[16]；目前，疾管署肉毒桿菌防治工作手冊中建議：「小於 1 歲嬰兒，建議給予支持性照顧為主，馬源性肉毒桿菌抗毒素治療大多用於 1 歲以上之個案，若需申請使用，須經臨床醫師審慎評估」[19]。

以此案之經驗而言，個案使用馬源性抗毒素未出現嚴重副作用。建議臨床醫師診治此類個案時權衡利弊，考慮儘速施用，以避免腸道內肉毒桿菌持續釋出之毒素造成後續傷害，並勿過度強調抗毒素可能造成過敏[7]。

關於個案突發痙攣，臨床醫師當下曾擔心此為肉毒桿菌中毒惡化，然而經檢查評估後，發現個案血鈉明顯過低，導致中樞神經細胞因電解質不平衡而出現全身強直陣攣。所幸經積極監測和調整輸液治療後，狀況改善，病程未再有痙攣。早在 1987 年即有文獻提出，嬰兒型肉毒桿菌中毒可能併發 SIADH[20]，可能解釋原因為遠端四肢癱瘓，導致靜脈血滯留於周邊組織，心房充盈減少，刺激抗利尿激素分泌，因而血鈉過低。提醒臨床醫師若遇此類個案，需定期監測血中鈉濃度，避免相關併發症。

預防嬰兒型肉毒桿菌，除了衛教家長勿餵食嬰兒蜂蜜，澈底清洗蔬果，可參考疾管署肉毒桿菌防治工作手冊，以 100°C 加熱 10 分鐘破壞毒素[19]。本文建議調理嬰兒食品或冷凍／冷藏復熱皆進行高溫加熱，例如以直火或電鍋加熱金屬／玻璃等耐熱容器至內容物沸騰，以確保加熱溫度。

誌謝

本案例調查報告經個案家長同意後使用疫調報告及病歷資料撰寫及發表，謹代表家長向臨床照護團隊表達由衷感謝，包括台北國泰醫院沈仲敏醫師、許書菁醫師及加護病房暨復健醫療團隊，中國醫藥大學附設醫院兒童胸腔科宋文舉醫師及醫療團隊。

本文作者群感謝個案家長無私分享，新北衛生局防疫科及食藥科同仁提供疫調相關資訊，食品藥物管理署研究檢驗組及疾病管制署檢驗及疫苗研製中心腸道及腹瀉病毒實驗室提供檢驗資訊。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署：傳染病與防疫專題：傳染病介紹：第四類法定傳染病：肉毒桿菌中毒：疾病介紹。取自：<https://www.cdc.gov.tw/professional/downloadfile.aspx?fid=EFF27ADE05359DC5>。
2. 衛生福利部疾病管制署：奉核版肉毒桿菌中毒病例定義暨防疫檢體採檢送驗事項(2019/10/31)。取自：https://www.cdc.gov.tw/File/Get/gAMp_7hIsMnV80poQ-P5xg。
3. 程盈瑜、蔡懷德、陳俐文等：臺灣近 10 年首例嬰兒腸道型肉毒桿菌中毒案。疫情報導 2015；31(14)：364–8。
4. Arnon SS, Midura TF, Clay SA, et al. Infant botulism. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects. JAMA 1977; 237: 1946–51.
5. 衛生福利部疾病管制署：傳染病統計暨監視年報。取自：<https://www.cdc.gov.tw/InfectionReport/List/DRiONFTwYxu8T162Hm6yFw>。
6. CDC. National Botulism Surveillance: Surveillance System Overview: Annual Summaries. Available at: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/exposure/monitoring-and-movement-of-persons-with-exposure.html>.
7. 衛生福利部疾病管制署：肉毒桿菌中毒核心教材（2012/10/01 更新）。取自：https://www.cdc.gov.tw/File/Get/DmRkB_wIxORJH9LXKu6oxA。
8. Botulism and infant botulism (*Clostridium botulinum*). In: LK Pickering et al., eds. Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases. 29th ed. Elk: Grove Village, IL. 2012; 281–4. Available at: https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12_interior.pdf.
9. World Health Organization. Botulism. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism>.

10. Ito KA, Seslar DJ, Ercern WA, et al. The thermal and chlorine resistance of *Clostridium botulinum* types A, B, and E spores. In: Ingram M, Roberts TA, eds. *Botulism 1966*. London: Chapman & Hall; 1967; 108–22.
11. Roberts TA, Ingram M. The resistance of spores of *Clostridium botulinum* type E to heat and radiation. *J Appl Bacteriol* 1965; 28: 125–37.
12. van Asselt ED, Zwietering MH. A systematic approach to determine global thermal inactivation parameters for various food pathogens. *Int J Food Microbiol* 2006; 107: 73–82.
13. Food Standard Agency. The safety and shelf-life of vacuum and modified atmosphere packed chilled foods with respect to nonproteolytic *Clostridium botulinum* 2017; p.12. Available at: <https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/vacpacguide.pdf>.
14. 彰化縣衛生局：食品衛生：食品衛生專區：認識肉毒桿菌。取自：<https://www.chshb.gov.tw/node/190922455>。
15. World Health Organization. *Methods of sterilization*. The International Pharmacopoeia. 19th ed. 2019; 1-3. Available at: <https://apps.who.int/phint/pdf/b/7.5.9.5.8-Methods-of-sterilization.pdf>.
16. Vanella de Cuetos EE, Fernandez RA, Bianco MI, et al. Equine Botulinum Antitoxin for the Treatment of Infant Botulism. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 1845–9.
17. 衛生福利部疾病管制署：肉毒桿菌抗毒素領用注意事項(2017)。取自：<https://www.cdc.gov.tw/uploads/files/201701/3d6e1514-f128-44ee-bbab-10b21f79eb33.pdf>。
18. 衛生福利部疾病管制署：衛生福利部疾病管制署專案進口肉毒桿菌抗毒素申請及使用注意事項（107年9月）。取自：<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/myJR1YZKIissylkfBQAepA>。
19. 衛生福利部疾病管制署：傳染病防治工作手冊：肉毒桿菌中毒(2020-10-06)。取自：<https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/eUrAiE0iD8mpmTZ44VRr8w>。
20. Kurland G, Seltzer H. Antidiuretic hormone excess in infant botulism. *AJDC* 1987;141: 1227–9.