

抗蛇毒血漿產製回顧與現況

劉健信^{*}、葉穰慧、陳昭宏、謝文欽

摘要

臺灣位於亞熱帶地區，蛇類種類繁多，臨床上常見毒蛇咬傷種類為百步蛇、赤尾鮎、龜殼花、兩傘節、飯匙倩與鎖鏈蛇等六大毒蛇，目前最有效治療方法仍為施打抗蛇毒血清。衛生福利部疾病管制署為目前國內唯一且具有抗兩傘節及飯匙倩蛇毒血清凍晶注射劑、抗龜殼花及赤尾鮎蛇毒血清凍晶注射劑、抗百步蛇毒血清凍晶注射劑以及抗鎖鏈蛇毒血清凍晶注射劑等 4 種抗蛇毒血清凍晶注射劑藥證，供應全國人民所需產品，數十年來已拯救無數病患生命。

衛生福利部疾病管制署自日據時代起，進行抗蛇毒血清製造迄今已逾70年，期間為尋得合適之免疫馬場進行抗蛇毒血漿產製而屢次搬遷，後於2009年，開始建造我國第一座符合國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, PIC/S) 藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)精神之國家免疫馬匹畜牧場，於2017年試運行、2019年全面啟用，將抗蛇毒血漿製程作業，包含蛇毒抗原配製、馬匹免疫、馬匹採血、血漿採集等程序納入，目前4種抗蛇毒血漿生產量可充足供應國內抗蛇毒血清凍晶注射劑產製所需。近年著手優化馬匹免疫用蛇毒抗原配方，成功提高抗龜殼花及赤尾鮎蛇毒血漿效價至少4倍，且產能顯著提升約36倍，同時降低龜殼花蛇毒使用量約90%，得以減少實驗動物、蛇毒生物材料等使用量，並促進馬匹健康，使其保持於良好狀態，未來將持續精進抗蛇毒血漿製造相關技術及研究並積極優化血漿採集製程，以提高血漿品質，保障國人用藥安全。

關鍵字：抗蛇毒血清凍晶注射劑、國家免疫馬匹畜牧場、蛇毒、抗蛇毒血漿

前言

在熱帶及亞熱帶地區，毒蛇咬傷為被低估的公共衛生問題之一，估計全球每年至少 4.5–5.4 百萬人被毒蛇咬傷，導致 1.8–2.7 百萬人出現臨床疾病，其中有 81,000–138,000 人死亡，此情況在南亞、東南亞及非洲地區特別嚴重[1, 2]。臺灣因地處亞熱帶，多高山、森林茂密且氣候溫暖潮濕，非常適合蛇類棲息。經統計臨床上普見 6 種毒蛇咬傷案例，分別為百步蛇(*Deinagkistrodon acutus*)、赤尾鮎(*Trimeresurus stejnegeri*)、龜殼花(*Protobothrops mucrosquamatus*)、

衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：劉健信^{*}

E-mail: liuch@cdc.gov.tw

投稿日期：2022 年 06 月 29 日

接受日期：2022 年 08 月 23 日

DOI: 10.6524/EB.202404_40(7).0002

鎖鏈蛇(*Daboia russelii siamensis*)、兩傘節(*Bungarus multicinctus*)與飯匙倩(*Naja atra*) [3]；每年的 5 月至 11 月約有 1,000 多人因毒蛇咬傷而就醫[4]。被毒蛇咬傷症狀輕者出現局部腫脹疼痛，重者可造成呼吸障礙、致命性出血敗血症、不可逆之腎功能衰竭、截肢等，甚至死亡。及時使用抗蛇毒血清可有效中止或逆轉蛇咬傷之毒性作用，治癒率高，甚至降低死亡率等。因此，抗蛇毒血清仍是目前臨床毒蛇咬傷最有效的治療方法，並被列於「世界衛生組織基本藥物清單」中[5]。

衛生福利部疾病管制署(以下簡稱疾管署)為我國唯一產製且持有抗蛇毒血清凍晶注射劑藥證者，供應 4 種抗蛇毒血清；其中 2 種為雙價型血清(抗龜殼花及赤尾鮎蛇毒血清、抗飯匙倩及兩傘節蛇毒血清)，另 2 種則為單價型血清(抗百步蛇毒血清、抗鎖鏈蛇毒血清)[6]。國內每年平均需求量約 4,800 瓶，因抗蛇毒血清的種類完整與充足的供給，使臺灣因毒蛇咬傷而死亡的人數大幅下降。根據文獻調查，過去抗蛇毒血清製劑未普遍上市供應前，被毒蛇咬傷者，死亡率達 6.27%；供應充足後，死亡率降至 1%以下[7, 8]。

抗蛇毒血漿製造歷史可溯源自日據時期，當時已利用馬匹進行生產，由於免疫期長、免疫成功率低、中和效價不高，導致抗蛇毒血漿生產量能不足、供不應求。預防醫學研究所遂於 1978 年成立「抗蛇毒血清馬匹免疫研究小組」，前輩歷經數百次的研究、改良，成功將抗飯匙倩抗體效價提升 2 倍[9]。疾管署同仁於 2016 年亦開始研究新免疫方法，以優化抗龜殼花及赤尾鮎蛇毒血漿製造，於 2019 年終於成功提升效價 4 倍，合併免疫成功率提升及採血次數，總計產能提升達 36 倍[10]。

近年來，因應藥品法規及馬匹飼養環境之要求，2009 年開始建造我國第一座符合國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) 藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP) (以下簡寫為 PIC/S GMP) 精神且兼顧動物福祉之馬場—國家馬匹免疫畜牧場(以下簡稱國家馬場)，本篇文章逐步介紹馬場變遷、馬場工作及未來展望，據以揭露抗蛇毒血漿產製過去、現在和未來。

委託代養血漿產製馬匹之馬場變遷

臺灣大學附屬熱帶醫學研究所士林分所(疾管署前身)已開始從事抗蛇毒血清之製造及研發工作，歷經臺灣省血清疫苗研究製造所、預防醫學研究所等沿革，1965 年於南港衛生大樓(昆陽辦公室原址)飼養 30–50 匹血漿產製馬匹生產抗蛇毒血清。隨著時代變遷，周遭環境繁榮且住宅區興盛，在居民的反映下，於 1993 年起搬遷至臺中后里馬場。除代養血漿產製馬匹外，並提供 2 座獨立馬舍，建造血漿採集用潔淨室 1 間與免疫採血保定設施 2 座等，以進行抗蛇毒血漿製程作業。2007 年食品藥物管理署正式推動實施國際 GMP 標準(PIC/S GMP 規範)，后里馬場因設施環境難以符合法規要求，2009 年 8 月 14 日行政院核定辦理「新建免疫馬場計畫」，於國立屏東科技大學內建造我國第一座符合 PIC/S GMP 精神且兼顧動物福祉之國家馬場，以確保抗蛇毒血漿製程作業及抗蛇毒血清品質達國際標準[11]。

國家馬場建築面積約 3,005 坪，包括 6 棟馬舍、2 座強迫運動場、3 座戶外運動場、4 座免疫採血保定設施、削蹄室、蛇毒抗原配製室、血漿採集場所、倉庫、冷藏庫等相關設施，飼養規模可達 75 匹，2017 年完工使用。由於尚未取得畜牧場登記證，所以初期僅能飼養 19 匹馬，為減少人員長途奔波，故就近與臺南馬樂活馬場（以下簡稱臺南馬場）簽立代養合約，飼養馬匹約 47 匹。國家馬場 19 匹馬以產製抗龜殼花及赤尾鮎蛇毒血漿為主，臺南馬場則產製抗龜殼花及赤尾鮎蛇毒血漿、抗兩傘節及飯匙倩蛇毒血漿、抗百步蛇毒血漿及抗鎖鏈蛇毒血漿共 4 種。後於 2019 年國家馬場通過環境影響評估並取得畜牧場登記證後，所有馬匹全數進駐，並委託專業廠商飼養馬匹，始全面啟用。

馬場變遷對於抗蛇毒馬血漿產製之影響

因馬場變遷，故蛇毒抗原配製、馬匹免疫、馬匹採血、血漿採集及血漿保存亦有所差異，各委託代養馬場比較如表一並詳述如下：

后里馬場後期（2007–2016 年）：

至馬場前一日於昆陽疫苗工廠配製蛇毒抗原，工作當日再以保冷箱運送至后里馬場使用。而抗蛇毒血漿製造相關器具亦於昆陽疫苗工廠完成滅菌等準備工作，當日再以不銹鋼箱攜帶至馬場潔淨室進行製造前準備（血袋組裝與抗凝劑添加等）。工作時於保定區完成免疫、馬匹醫療、採血及血球回灌，採血後將血袋運至簡易潔淨室進抗蛇毒馬血漿收集，血漿放置保冷箱中返回臺北冷藏存放。

臺南馬場時期（2017–2018 年）：

至馬場當日於昆陽疫苗工廠配製蛇毒抗原，再以保冷箱運送至臺南馬場使用。抗蛇毒血漿製造相關器具滅菌、血袋組裝與抗凝劑添加於前一日在臺北完成準備，工作當日再以不銹鋼箱攜帶至馬場潔淨室使用。工作時於保定區完成免疫、馬匹醫療、採血及血球回灌，採血後將血袋運至簡易潔淨室進行抗馬血漿收集，血漿放置保冷箱中運送至國家馬場冷藏庫暫存。

國家馬場時期（2019 年迄今）：

製造當日，蛇毒抗原配製及抗蛇毒血漿生產相關器具滅菌組裝皆分別於國家馬場蛇毒抗原配製室及潔淨室完成準備工作，直接於現場使用。隨後於保定區完成馬匹免疫、馬匹醫療、採血及血球回灌，採血時血袋即置於潔淨室內僅採血針及輸送管暴露於一般區，血袋無需運送即可進行抗血漿收集，血漿放置於國家馬場冷藏庫暫存。

由於國家馬場設置蛇毒抗原配製室、潔淨室、冷藏庫、滅菌系統、倉儲系統、純水系統、空調系統及製程相關儀器，為維持運作，所需人力由 3 人增加為 9 人。受益於投入人力的增加及硬體設備的增設，抗蛇毒血漿生產作業得以進一步優化，包括：(1) 器具準備及蛇毒抗原於現場完成，減少製程物品因運送污染、破損的風險；(2) 採血及血漿採集於潔淨室內完成，減低微生物污染風險；(3) 血漿直接

入庫保存，集中後以冷藏車運送，血漿運送過程溫度區間更穩定。綜上所述，硬體設備改善不僅使得潔淨室得以符合 PIC/S GMP 精神，抗蛇毒血漿製程品質亦可顯著提升。

表一、委託代養馬場比較

馬場	后里馬場	臺南馬場	國家馬場
年度	2007–2016年	2017–2018年	2019年至今
蛇毒抗原配製地點	昆陽疫苗工廠實驗室	昆陽疫苗工廠實驗室	國家馬場蛇毒抗原配製室
蛇毒抗原運送	需要	需要	不需要
採血環境	一般區	一般區	潔淨室
血漿製造器準備	昆陽疫苗工廠潔淨室	昆陽疫苗工廠潔淨室	國家馬場潔淨室
血漿製造器運送	需要	需要	不需要
支援系統	簡易空調系統	簡易空調系統	水系統、滅菌系統、空調系統、冷藏系統、倉儲系統及製程相關儀器
製造場所製造部門維護人力	3人	3人	9人
出差工作頻率	2周1次	2周1次	2周1次及不定期出差
血漿製造環境	簡易潔淨室	簡易潔淨室	符合PIC/S GMP精神之潔淨室
血漿運送方式	以保冷箱運送	以保冷箱運送	以冷藏車運送

馬場工作

(一)蛇毒抗原配製、免疫及醫療處理：

每次免疫馬匹需配製約 8–10 組抗原，近年針對抗原配製流程進行優化，包括：(1)依據 WHO 指引[5]，避免各蛇種之蛇毒抗原相互干擾，已於 2021 年開始將同組別中不同蛇種分開配製；(2)使用特規拋棄式針筒取代玻璃針筒，以避免因免疫過程馬匹躁動致針筒破裂；(3)使用不同佐劑配方及無毒化方式，研究提升蛇毒免疫成功率及中和抗體濃度。

每年免疫馬匹約數百匹次不等，由於免期間馬匹將有不同程度之皮膚副作用，常見副作用為無菌性膿瘍，偶有脫毛、肉芽腫等情形，因此例行性免疫工作結束後，人員需逐匹進行傷口醫療處理，以清創、引流、灌洗、傷口消毒上藥等方法，協助傷口快速復原。近兩年因疫情導致馬匹採購延宕，預計 2023 年可引入新馬，預估免疫次數將逐步由每年 300 匹次左右上升至 500 匹次。歷年馬匹免疫工作情形詳如表二。

表二、歷年馬匹免疫工作情形

單位：匹次

年度	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
抗出血	473	539	545	655	576	415	68	55
抗神經	29	51	89	151	79	45	53	102
抗百步	21	29	33	21	133	81	75	96
抗鎖鏈	0	0	0	0	0	0	12	17
總計	523	619	667	827	788	541	208	270

(二)採血、血漿採集：

馬匹經免疫後，需進行馬血中和抗體效價濃度。疾管署檢驗及疫苗研製中心製造科每年須為數百匹馬匹執行效價試驗，符合規格標準後再進行採血，收穫之馬血經由靜置沉降後再執行血漿分離，最後獲得紅血球濃縮液與血漿。血漿以合適包裝後置於國家馬場冷藏庫，待後運送回臺北潔淨室進行血漿初步處理製程，另為了避免馬匹長期失血導致貧血，紅血球濃縮液將另外添加生理食鹽水後回輸馬體，並於採血後以靜脈注射營養補充劑，如血樂命 B12 注射液等。歷年馬匹血漿採集情形詳如表三。

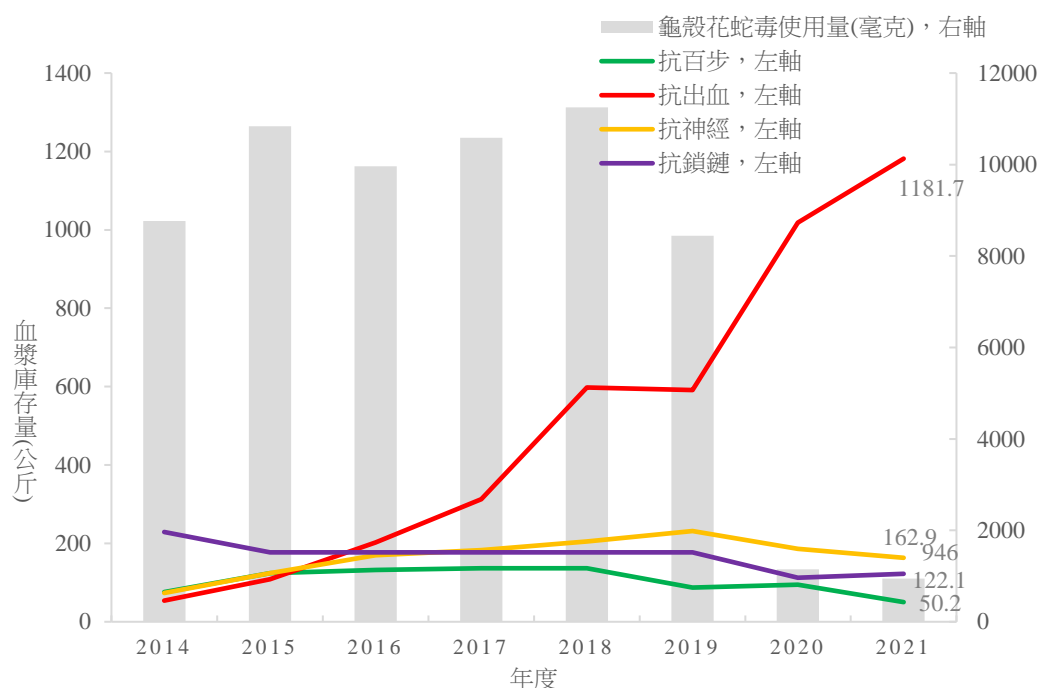
表三、歷年馬匹血漿採集情形

單位：匹次

年度	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
抗出血	35	84	68	93	119	92	41	41
抗神經	8	6	9	7	10	11	12	8
抗百步	6	9	2	1	0	3	2	2
抗鎖鏈	0	0	0	0	0	0	0	2
總計	49	99	79	101	129	106	55	53

(三)抗蛇毒血漿庫存量：

抗蛇毒血漿是抗蛇毒血清凍晶注射劑產製的原料，馬匹在免疫一段時程或一定劑量後進行試血，確認抗蛇毒中和抗體效價達 40 田中單位(Tanaka unit, TU)以上後，再進行採血及血漿收集。一直以來，抗龜殼花及赤尾鮭馬血漿處於供需平衡的狀態，但安全庫存量不足 100 公斤，難以應付緊急需求，易有供貨不及的狀況。為提高庫存量，2016 年開始研究新免疫方法，以優化抗龜殼花及赤尾鮭蛇毒血漿製造，2019 年結果發現龜殼花中和抗體效價可提升 4 倍，最終產能提升約 36 倍，同時降低龜殼花蛇毒使用量約 90%（由 10,000 毫克左右降至 946 毫克）。截至 2021 年底，抗龜殼花及赤尾鮭馬血漿庫存量快速累積至 1,181.7 公斤，以年需求量為 200 公斤計算，目前已具備 5 年以上安全儲備量。其他抗雨傘節及飯匙倩蛇毒血漿、抗百步蛇毒血漿及抗鎖鏈蛇毒血漿，年需求量分別為 60 公斤、25 公斤、15 公斤，目前各類血漿累積至少 2 年以上的儲備量，皆無缺貨之風險。抗蛇毒血漿庫存量詳如圖一。



圖一、2014 至 2021 年臺灣抗蛇毒血漿庫存量

結語及未來展望

疾管署為我國唯一生產 4 種抗蛇毒血漿之機構，自 2015 年以來每年提供約 300 公斤血漿原料予委託製造廠—國家衛生研究院生物製劑疫苗先導工廠，製造 4 種抗蛇毒血清凍晶注射劑，供應全國各地醫療院所及海外相關研究或臨床單位使用，拯救無數病患生命。因應 PIC/S GMP 規範，疾管署興建我國第一座符合 PIC/S GMP 精神之國家免疫馬匹畜牧場，進行馬匹飼養、免疫、採血和血漿採集等工作，除確保抗蛇毒血漿穩定供應，並進一步提升血漿品質。由於血漿製造不易，且勞力密集，未來將持續優化抗兩傘節及飯匙倩、抗百步蛇及抗鎖鏈蛇免疫等方法與技術，及優化抗蛇毒血漿產製製程，例如以「血漿分離機」進行血漿採集，以利與國際接軌，提升我國生技水準，與抗蛇毒血漿品質，並保障國人用藥安全。

參考文獻

1. WHO. health-topics Snakebite envenoming. Available at: https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab_1.
2. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. PLoS Med 2008; 5: e218.
3. 杜銘章：蛇類大驚奇。臺北：遠流出版社，2004。
4. 劉健信、江大雄、連偉成等：2002–2005 年臺灣地區使用抗蛇毒血清的流行病學分析。疫情報導 2009；25(7)：466–78。

5. WHO. Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. Available at: <http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/> (accessed 15 February 2017).
6. Liao MY, Huang RJ. Toxoids and antivenoms of venomous snakes in Taiwan. *J Toxicol-Toxin Rev* 1997; 16(3): 163–75.
7. Hung DZ. Taiwan's venomous snakebite: epidemiological, evolution and geographic differences. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98(2): 96–101.
8. Chang KP, Lai CS, Lin SD. Management of poisonous snake bites in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2007; 23(10): 511–8.
9. Wu PF, Wu SN, Chang CC, et al. Cloning and functional expression of B chains of beta-bungarotoxins from *Bungarus multicinctus* (Taiwan banded krait). *Biochem J* 1998; 334 (Pt 1): 87–92.
10. 王瓊儀、李佳蓉、周祖楨等：蛇毒抗原追加免疫及馬血漿採集頻率評估。衛生福利部疾病管制署 108 年度署內研究計畫(計畫編號：MOHW108-CDC-C-315-000106)。
11. 徐亞莉、吳佳蓉、周祖楨等：臺灣抗蛇毒血清製造之回顧與展望。疫情報導 2013; 29(6)：64–9。

Review And Current Status of Hyperimmune Plasma for Snake Antivenoms in Taiwan

Chien-Hsin Liu*, Rang-Hui Yeh, Chao-Hung Chen, Wen-Chin Hsieh

Abstract

In Taiwan, there are six clinically significant vipers, including *Deinagkistrodon acutus*, *Trimeresurus stejnegeri*, *Protobothrops mucrosquamatus*, *Daboia russelii siamensis*, *Bungarus multicinctus* and *Naja atra*. To save people from envenoming, Taiwan Centers for Disease Control produces and supplies four antivenoms for six vipers from hyperimmune horse. To find a suitable horse facility, the farm was moved several times and finally settled down at the national immunization horse farm in 2019, with Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) and Good Manufacturing Practice, (GMP) designation. Consequently, the following processes can comply with regulations, including antigen preparation, immunization, blood collection, plasma collection, and reinfusion.

Recently we overcame the obstacle of low success rate and low titers for hyperimmune plasma of *Trimeresurus stejnegeri*, and the production capacity increased by approximately 36 times. Meanwhile, we also reduced and refined the use of venom in horses, which led to decreasing the quantity of horses used and the side effects of immunization on horses.

In the future, we will further improve the production capacity for other hyperimmune plasma and establish plasmapheresis on plasma production to ensure the health and safety of people with snakebites envenoming in Taiwan.

Keywords: Antivenoms, national immunization horse farm, snake venom, hyperimmune plasma for snake antivenoms