



疫調快報

2011年5月兩例境外移入 布氏桿菌病病例報告

黃湘婷¹、巫英豪²

董曉萍¹、陳婉青¹、蘇家彬²

張淑境²、賴俊麟¹

1. 行政院衛生署疾病管制局第一分局
2. 行政院衛生署疾病管制局第二分局

摘要

台灣已有卅年未曾出現的人感染布氏桿菌報告病例，2011年五月份兩週內連續發生兩起境外移入確定感染事件。經疫情調查顯示兩起感染應為獨立事件，指標個案分別因參加北非旅遊團(案一)及赴馬來西亞探親(案二)時，感染布氏桿菌；其主要暴露危險因子，均為至高風險地區旅遊時，曾食用當地未煮熟牛羊肉及乳製品，或飲用羊乳；且其中案一亦有高風險地區之動物接觸史。兩名個案分別於不同醫院就醫，並經醫師通報及採集檢體送疾病管制局檢驗後確認感染。

關鍵字：布氏桿菌病、人畜共通傳染病

事件緣起

本年5月6日，台北市A醫院通報1名54歲居住台北市女性疑似布氏桿菌病個案(案一)，其於4月因發燒、腹痛至該院就醫，且主動告知醫師2至3月有北非旅遊史及動物接觸史，經診斷合併有肝功能異常情況後收住院治療，並通報疑似布氏

桿菌病及採檢送驗。另本年5月10日台北市B醫院通報一名居住桃園縣72歲女性馬來西亞華僑(案二)，於4月初因脊椎痠痛、下背痛及發燒等症狀，至桃園某醫院急診就醫，後因症狀未見改善，轉診至該醫院就醫。以上兩案皆因個案就診醫院，於其血液檢體中，自行培養鑑定出馬爾他布氏桿菌(*Brucella melitensis*)後，通報疾病管制局，並送個案血清檢體檢驗，其抗體檢驗結果皆為布氏桿菌病陽性。

疫情描述

一、疾病介紹：

布氏桿菌病在許多國家為重要的人畜共通傳染病，全球每年約有50萬例病例報告[1]，歐洲地中海地區、北非、東非、中東、中亞、南亞、中南美洲等地，為高風險流行地區[2-3]。

布氏桿菌病的病原為布氏桿菌屬(*Brucella* spp.)之革蘭氏陰性球桿菌，目前已知有8種菌種，分別為流產布氏桿菌(*B. abortus*)、豬布氏桿菌(*B. suis*)、馬爾他布氏桿菌(*B. melitensis*)、森鼠布氏桿菌(*B. neotomae*)、羊布氏桿菌(*B. ovis*)、犬布氏桿菌(*B. canis*)以及近年在海洋哺乳動物發現

本期內容

疫調快報

168 2011年5月兩例境外移入布氏桿菌病病例報告

原著文章

172 天花疫苗發展概況

生安專欄

177 傳染病檢驗能力試驗盲樣檢體之異動管理

179 實驗室生物安全之屏障防護策略

創刊日期：1984年12月15日
 出版機關：行政院衛生署疾病管制局
 發行人：張峰義
 總編輯：吳怡君
 執行編輯：吳麗琴、劉繡蘭
 電話：(02) 2395-9825
 地址：台北市中正區林森南路6號
 網址：<http://teb.cdc.gov.tw/>
 文獻引用：
 [Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull
 2011;27:[inclusive page numbers].

的鯨豚布氏桿菌(*B. cetaceae*)、鱈腳哺乳類布氏桿菌(*B. pinnipedialis*)。此菌屬主要感染牛、羊、豬、駱駝、狗等動物，人類為偶發宿主(accidental host) [2-3]。

布氏桿菌主要存在感染動物的血液與乳汁中，肌肉組織的菌量較低，肝、腎、脾、乳房和睪丸的帶菌量則較高[2]；人類主要因接觸感染動物組織、食入其乳製品或實驗室

人員直接接觸、吸入病菌而感染，少數研究證實人際間密切接觸或性接觸可能為傳播途徑，亦有經捐血、器官移植(尤其骨髓移植)而感染，但一般而言，人傳人情況較為少見[2]。此外，一般與寵物相處時，因少有體液(血液、精液)及胎盤接觸，受到寵物傳染的機會不大[3]。因此食品衛生安全及牧場、屠宰場工作人員、獸醫、實驗室人員之職業安全，均為預防此疾病重點。

動物布氏桿菌病主要臨床症狀為流產、睪丸炎。人布氏桿菌病多由感染馬爾他布氏桿菌(*B. melitensis*)造成，又有馬爾他熱、波狀熱等稱呼；潛伏期約數天至數個月，所有年齡的人都可能感染此菌，因可侵犯不同的器官系統而造成併發症，患者有發燒、精神不濟、痠痛、盜汗及下背痛等諸多臨床症狀(表一)，且可能出現再次感染或慢性局部性感染；多數病人症狀輕微，但即便是症狀較嚴重的患者，也難從臨床症狀診斷，需要實驗室血清抗體檢驗協助判斷[2-3]。

表一：感染馬爾他布氏桿菌(*B. melitensis*)之人類病例臨床症狀及其百分比

臨床症狀 (Symptoms and signs)	個案數 (N=500)	%	臨床症狀 (Symptoms and signs)	個案數 (N=500)	%
精神不濟 (Lack of energy)	473	95	淋巴節腫大 (Lymphadenopathy)	160	32
發燒 (Fever)	464	93	病態 (Ill appearance)	127	25
痠痛 (Aches)	457	91	脾腫大 (Splénomegaly)	125	25
盜汗 (Sweats)	437	87	咳嗽 (Cough)	122	24
關節及下背痛 (Joint and back pain)	431	86	蒼白 (Pallor)	110	22
畏寒 (Chills)	410	82	睪丸痛/副睪丸炎 (Testicular pain/epididymo-orchitis)	62 ^a	21
頭痛 (Headache)	403	81	肝腫大 (Hepatomegaly)	97	19
食慾不振 (Loss of appetite)	388	78	皮疹 (Rash)	72	14
體重下降 (Weight loss)	326	65	腹瀉 (Diarrhoea)	34	7
脊柱壓痛 (Spinal tenderness)	241	48	中樞神經系統異常 (Central nervous system abnormalities)	20	4
便秘 (Constipation)	234	47	心雜音 (Cardiac murmur)	17	3
腹痛 (Abdominal pain)	225	45	肺炎 (Pneumonia)	7	1
關節炎 (Arthritis)	202	40	黃疸 (Jaundice)	6	1

a.統計自男性個案(共計290人)。

(本附表編譯自 Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7 : p.5 , table 1.)

台灣於 1978 年出現首例人類病例報告；此個案為獸醫研究所研究生，因實驗室操作而感染，至 1981 年為止，陸續有獸醫、畜牧業者及實驗室人員等 16 人，因直接接觸感染牛隻或操作試驗而感染[4]。此外，經疾病管制局「疫情資料倉儲 Business Objects (BO)系統」，查詢 1984 年至 2011 年布氏桿菌病通報情形，僅有 2004 年(1 例)、2005 年(4 例)、2006 年(3 例)、2007 年(1 例)、2009 年(1 例)、2011 年(3 例)，曾有人類布氏桿菌病通報，且僅本(2011)年通報個案(案一、案二)為檢驗陽性，其餘個案均為檢驗陰性或未送檢體檢驗。另外，有關動物防疫方面，台灣已於 1987 年撲滅乳牛布氏桿菌病；另於 1986 年起進行乳羊篩檢，而後陸續對種豬、肉/乳用牛、肉/乳用羊及犬隻進行篩檢，除了少數犬隻曾檢出犬布氏桿菌(*B. canis*)抗體外，其餘動物皆未檢出布氏桿菌或抗體[5]；目前國內將牛、羊及豬之布氏桿菌病，列為乙類動物傳染病[6]，依據「動物傳染病防治條例」，若上述動物罹患、疑患此傳染病，或有因此病致死之屍體，須要通報動物防疫機關，並視需要進行撲殺並予燒毀、掩埋、化製或消毒等處置，若違反可處 1 至 15 萬罰鍰[7]。近年來國內均未見畜產動物[5]及人類病例報告。

二、疫情規模：

案一經台北市政府衛生局疫調發現，該名個案曾於本年 2 至 3 月偕親友共 3 人參加旅行團（同團旅客共計 25 名，領隊 1 名），前往北非(摩洛哥、阿爾及利亞)旅遊，除個案出現發燒及腹痛症狀外，同行表妹亦出現疑似症狀（同時通報，檢驗結果為陰性），其餘同團旅客經健康監視追蹤結果，皆健康狀況良好。

案二經桃園縣政府衛生局疫調發現，該名個案為馬來西亞華僑，於本年 2 至 3 月初，單獨前往馬來西亞探視國外親屬，並至檳城等地旅遊，同行國外家屬約 7 名，僅有

通報個案出現疑似症狀，其餘國外家屬，經間接詢問個案，健康狀況均為良好。

三、感染源調查：

案一：經與旅行團領隊及通報個案疫調後，列舉可疑感染源：該團團員皆曾在摩洛哥食用 5 分熟牛排及帶血烤羊，個案於早餐喝咖啡時，會加入少量牛奶，另旅途中曾食用起司及奶酪（表妹則完全沒有食用）。該團所有團員均曾參加「騎駱駝看日落」行程，也都曾與駱駝拍照。另阿爾及利亞及摩洛哥地區每年各約有數千例及數十例人類病例報告[1]，兩國主要流行菌株以流產布氏桿菌(*B. abortus*)及馬爾他布氏桿菌(*B. melitensis*)為主[3]。綜上述，推論本案可能於北非旅遊時感染；曾食用之起司、奶酪或生牛羊肉為可能之感染源。

案二：個案出國期間無動物接觸史，國外家人曾帶個案至檳城附近景點遊玩，並於當地購買路邊商店所販售之玻璃瓶裝羊奶供個案飲用，但羊奶之商標包裝及購買地點已無清楚記憶，因此無法確認該羊奶是否完成滅菌消毒。另經查國際相關疫情，馬來西亞檳城某農場曾於 4 月份發現羊隻遭布氏桿菌感染，並有當地民眾因飲用該農場生產之未煮羊奶而受感染[8]。

四、相關檢驗結果及個案臨床症狀，詳如表二。

相關單位之防治作為

衛生局於接獲醫院通報疑似個案後，立即進行相關疫情調查，追蹤案一之同團旅客及案二家屬健康情形及衛生教育，提醒接觸者若有症狀應儘速就醫。疾病管制局督導衛生局進行個案疫調、採檢送驗等相關防治作為，且參考國際疫情報導，分析可能感染源，並發布本年第一、第二例境外移入布氏桿菌病之新聞稿兩則[9-10]，及布氏桿菌病疾病介紹乙篇，以提醒民眾相關疫情資訊、疾病預防方法及注意事項等防治措施。

表二、檢驗結果及臨床症狀

案例編號	性別/年齡	發病日期	通報日期	臨床症狀	檢驗結果		暴露危險因子		
					醫院自行檢驗	農委會家畜試驗所血清-抗體檢測	旅遊地及旅遊時間	動物接觸史	飲食史
1	女/54	4/24	5/6	午後間歇發燒、餐後出現上腹痛、噁心、嘔吐、肝功能異常	<i>B. melitensis</i>	+	北非 2/18-3/12	駱駝	食用未熟牛/羊肉、起司、奶酪
2	女/73	4/1	5/10	發燒、脊椎關節痠痛、下背痛	<i>B. melitensis</i>	+	馬來西亞 2/14-3/9	-	喝羊奶

建議與討論

本次發布之兩例布氏桿菌病檢驗陽性個案，為近三十年首見之境外移入病例報告。而鑑定檢出之馬爾他布氏桿菌(*B. melitensis*)，主要可感染綿羊、山羊、牛、駱駝，少數感染豬及人[2]，在非洲、中亞、南亞等高風險地區，由於感染動物之相關乳製品於製程中可能未完全消毒滅菌，且病菌於儲放在陰涼環境的乳製品中可存活數個月，旅行者常因食用污染之乳製品而感染[2-3]。兩名個案可能的暴露風險，皆因前往布氏桿菌病疫區旅遊，接觸當地動物或食用當地未熟牛(羊)肉及乳製品，與過去文獻報告相符[2-3]；然本次疫情調查缺乏食餘或動物檢體檢驗結果予以佐證，因此無法明確判斷感染源。

鑑於布氏桿菌病是常見人畜共通傳染病之一，國人出國旅遊前2至4週，可前往國際預防接種合約醫院諮詢「旅遊醫學門診」，了解旅遊地點之傳染病疫情；旅途中，應避免接觸動物或生食(生飲)動物肉、奶、奶酪或冰淇淋等乳製品，並留意自身及同團旅客健康狀況；返國後，若出現疑似症狀，應即早就醫，並主動告訴醫師旅遊史及動物接觸史。另臨床醫師可至世界動物衛生組織(OIE)網頁，或利用全球傳染病與流行病學資料

庫(GIDEON)，查詢布氏桿菌病「高風險國家」流行資訊，對有高度風險地區旅遊史與相關飲食史的病患，應提高警覺，加強鑑別診斷，並可於「傳染病個案(含疑似病例)報告單」中「其他傳染病」項下勾選「其他」欄通報，註明病名，並採檢體送疾病管制局檢驗，以提升治療成效及協助國內防疫。

另建議疾病管制局於網頁之「國際旅遊資訊」專區，及「人畜共通傳染病」專區，提供此病最新國際疫情，以供民眾查閱。

參考文獻

1. GIDEON. Brucellosis. Available at:<http://web.gideononline.com/web/epidemiology>
2. Corbel MJ. Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7. Available at:<http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>
3. 潘銘正、許清曉、李欣蓉：布氏桿菌病。行政院衛生署疾病管制局主編：人畜共通傳染病臨床指引。第二版。台北市：衛生署疾管局，2009；114-7。
4. Lu YS, Lee YL, Lin DF, et al .Case study on human brucellosis of bovine-origin in Taiwan. Exp. Rep. TPRIAH 1994;30:127-134.

5. 黃淑敏、黃春申、郭靜蕙等：2006年動物布氏桿菌診斷與血清抗體監測。家畜試驗所研報2007；42：21-8。
6. 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局-重要動物傳染病-乙類動物傳染病：Available at : http://www.baphiq.gov.tw/lp.asp?CtNode=1418&CtUnit=691&BaseDSD=7&mp=1&xq_xCat=2
7. 行政院農業委員會：動物傳染病防治條例-第12條、第20條第2款、第23條、第43條、第45條。Available at: <http://www.baphiq.gov.tw/public/Data/972817253171.doc>
8. MyHEALTH Kementerian Kesihatan(馬來西亞衛生部)-Dangerous bacteria found in goat milk. Tuesday, 19/04/2011. Available at: <http://www.myhealth.gov.my/myhealth/index.php/en/component/content/article/2043>
9. 疾病管制局全球資訊網-最新消息-國人赴非洲遊旅感染布氏桿菌病，提醒民眾出國旅遊應避免接觸動物及食用衛生條件不佳之奶類製品，返國後如有不適速就醫。 Available at: <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=34091&ctNode=220&mp=1>
10. 疾病管制局全球資訊網-最新消息-布氏桿菌病卅三年未見，台灣兩週內發生兩起境外移入病例。 Available at :<http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=34162&ctNode=220&mp=1>

原著文章

天花疫苗發展概況

吳國豪、胡雅容、周玉民、周淑玫、陳昶勳

衛生署疾病管制局第四組

摘要

天花是由天花病毒(variola virus)所引起之急性傳染病，在 1970 年以前，全球每年感染死亡人數至少 200 萬人。之後因天花疫苗問世及世界衛生組織(World Health Organization, WHO)推動全球性疫苗接種政策，於 1980 年 WHO 正式宣布天花根除，天花病毒成為第一個由人類從自然界根除之病毒。然由於天花具高傳染性及高致命性等特質，加以科技日新月異，導致恐怖組織運用其做為生物戰劑之可能性漸增，故有部分國家進行天花疫苗儲備來予以因應，特別是在 2001 年遭受恐怖攻擊的美國，除將天花疫苗作為遭受攻擊之戰備物資，並投入大量資源提昇天花疫苗的製程、品質及安全等工作，進而研發出第二代及第三代天花疫苗。面對全球化的挑戰，我們無法預測天花生物武器攻擊會不會發生，但惟有預先做好準備，才能將其威脅及危害的風險降至最低。

關鍵字：天花病毒、天花疫苗、第二代天花疫苗、第三代天花疫苗

前言

天花曾經是流行於地球上最可怕的傳染病之一，直到 WHO 於 1967 年推動天花根除計畫(smallpox-eradication campaign)，在全球天花疫苗預防接種之努力下，於 1977 年非洲索馬利亞(Somalia)出現最後一例自然感染病例後 [1-2]，WHO 在 1980 年正式宣布天花病毒自地球上完全根除，且不會再自然發生，並建議世界上所有國家停止牛痘疫苗的接種[2-3]。臺灣由於推動天花疫苗成效卓越，自 1979 年起即停止天花疫苗接種，故 1979 年以後出生之臺灣民眾均為未接種族群 [3]。

WHO 在 1996 年建議於 1999 年 6 月 30 日前銷毀所有貯存的天花病毒，目前僅有美國亞特蘭大疾病控制和預防中心(Centers for

Disease Control and Prevention in Atlanta)及俄羅斯新西伯利亞地區科索夫的國家病毒和生物技術中心(Laboratory for Applied Microbiology at Koltsovo in Novosibirsk Region)兩處儲存供研究用之天花病毒[1,3]。此外，全球最後天花病例係 1978 年英國伯明罕市實驗室意外事件導致兩位醫療人員感染[2]，突顯實驗室控管疑慮，加以天花病毒易於人傳人且高致命性，於環境中穩定，不同其他生物戰劑需要特別武器化或散播設備等因素，因而被視為世界上極富潛力及危險之生物武器。

美國在 2001 年天花演習評估，於國內爆發天花疫情 2 個月後，將會有 3 百萬人感染，其中 1 百萬人會死亡[4]，另有研究指出，蓄意釋放天花病毒，就算一開始只感染 50~100 人，之後感染人數將會以 10~20 倍或更大的倍數上升。這些評估結果與目前人口對於天花病毒屬於低免疫程度有關，美國於 1972 年停止例行性天花疫苗接種(不包含美國軍人)，將近 4 成人口(約 1 億)未接種過天花疫苗[5]；就臺灣而言，自停止接種天花疫苗至今，也大約 4 成(約 9 百萬)民眾未接種，再加上已接種過的人口現今是否還有免疫力等不確定狀態，一旦遭受直接或間接天花病毒之生物武器攻擊、意外釋放所導致之情況，勢必將對公共衛生單位及醫療體系造成極大衝擊，因此，在沒有有效治療方法下，疫苗扮演著重要的角色，並將成為政府有效應變及防止疾病擴散之利器。

天花病毒特性

天花病毒(variola virus)屬於 DNA 病毒，在分類上屬於痘病毒科(Poxviridae)之正痘病毒群(orthopoxvirus)中的一種，除天花病毒外，其他正痘病毒群可感染人類的尚有 cowpox、monkeypox 及 vaccinia 等病毒[1]。天花病毒主要藉由飛沫途徑散佈傳染，也可經接觸污染之物質而感染，其除具高傳染

性、容易大量培養、高致命性外，病人幸運存活後，通常要面臨終身併發症及包含失明、關節炎、腦炎及嚴重的全身性痘疤等後遺症 [6]。

天花病毒所引起病情之嚴重程度可分為 2 種疾病類別，一種為造成疾病較嚴重之 variola major，另一種產生比較溫和疾病的 variola minor。Variola minor 是為比較輕微的臨床症狀和比較小的皮疹而命名，感染後造成未接受疫苗接種之患者死亡率約為 1%；而 variola major 可能造成扁平型和出血型的天花，其致死率很高，可導致曾接受和未接受預防接種患者之死亡率各約為 3%和 30%。

天花疫苗發展歷程

早在幾百年以前中國的醫療人員就知道利用牛身上跳蚤製成藥劑服用來預防天花，此為最早口服預防接種，另外也有利用管子將取自天花病患膿包之粉狀物質吹入鼻子來達到預防天花的效果。印度也採用類似的方式，將兒童暴露於取自輕微天花症狀病患物質中，成年人則是以將該些物質注入人體的方式達到預防效果。不過這些利用活病毒的接種方式不僅無效且危險[7]。直到 1796 年英國醫生 Edward Jenner 發現牧場擠牛奶女工感染牛痘後不易再感染天花的現象，並進行牛痘接種預防天花實驗，才真正開啓以安全且有效的預防接種方式預防天花之門[8]。150 年後，大約是 1950 年左右，由於發展出保存疫苗之冷凍乾燥(freeze-drying)技術，使得疫苗運送及施打更為方便有效[1]。

隨著時代變遷及科技不斷進步，天花疫苗不再只是單純訴求疾病的消弭，更多是爲了因應意外事件或生物武器攻擊之預防性儲備，並考量第一代天花疫苗效期及接種之族群，逐漸著重於疫苗的製程效率、品質及安全性等，進而研發出第二代及第三代天花疫苗。

第一代天花疫苗

主要是指經冷凍乾燥處理的活疫苗，如美國使用之第一代天花疫苗為 DryVax 疫苗(Wyeth Laboratories, Inc.)，為取自小牛淋巴之萃取物(calf-lymph-lived vaccines)並經冷凍乾燥處理的活疫苗，並不包含會導致天花之天花病毒[9]，該疫苗於 1931 年核准上市，並於 1982 年停止生產，由於考量 DryVax 疫苗於 2008 年 2 月 29 日屆效問題，美國自該年 2 月後陸續將其自國家儲備計畫(Strategic National Stockpile, SNS)移除，並改以儲備第二代天花疫苗 ACAM2000[10-12]。

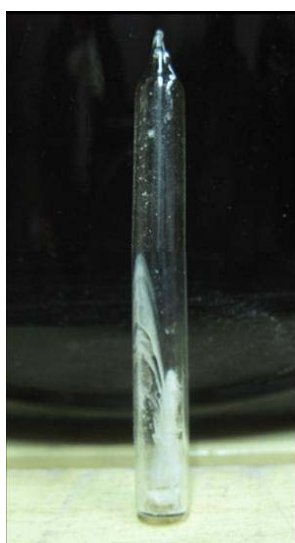
美國 DryVax 疫苗使用之病毒種株(seed virus)屬於 New York City Board of Health (NYCBH) strain，世界上其他還有使用像是 EM-63 strain(USSR)、Temple of Heaven strain(中國)及 Lister 或 Elestree strain(英國)等[8]。世界各國如荷蘭、丹麥、法國、德國、新加坡及英國等 40 個國家所儲備之天花疫苗，大部分為第一代天花疫苗，主要是於 WHO 天花疫苗根除計畫時期使用時所購置[13-14]。

我國儲備之天花疫苗為購自英國之第一代 Lister strain 凍乾疫苗(圖一)，於 1981

年之前製造，係將痘病毒接種於綿羊表皮所得之高力價痘漿，經精製並以真空凍結乾燥而成之微黃色或灰白色粉團，復原後為灰白色之混濁懸浮液並含 0.4w/v%以下之石炭酸為保藏劑[3]，需使用雙叉針(圖二)接種，且需經由受過專業訓練人員進行接種。於 2003 年曾針對 219 位自願受試者進行「稀釋倍數痘苗之人體臨床反應評估」研究，以隨機分組方式，對 97 位從未接種者測試 5 倍及 10 倍稀釋劑量效果；對 122 位曾接種者測試 10 倍及 30 倍稀釋劑量效果；結果顯示，均能有效引發免疫反應。我國目前儲備有 70 萬劑，以 1 劑稀釋 10 倍以雙叉針接種 4 人計算，儲備量為 2 千 8 百萬劑，足供全人口使用[15]。

第二代天花疫苗

主要指的是由英國生物技術公司 Acambis(已於 2008 年被法國賽諾菲安萬特公司併購)所製造之 ACAM2000 凍乾疫苗，使用 Dryvax 疫苗株(NYCBH strain)並以細胞培養技術製造，使疫苗可以大量快速生產，品質易控制，且較為純化，除了與 Dryvax 疫苗一樣需使用雙叉針接種外，能引發之免疫反應也相似[16]。



圖一、Lister strain 凍乾疫苗



圖二、雙叉針(bifurcated needle)

Acambis 從 2000 年開始由美國衛生部 (Department of Health and Human Services, HHS) 資助研發第二代疫苗，最初研究包括經人類肺胚胎 (MRC-5) 細胞培養之 ACAM1000 及經非洲綠猴腎臟細胞 (Vero) 培養之 ACAM2000，後來經由美國 CDC (Center for Disease Control and Prevention) 考量相關非臨床及臨床試驗數據於 2003 年 2 月建議停止 ACAM1000 開發並集中資源研發 ACAM2000；ACAM2000 於 2007 年 8 月獲美國 FDA (Food and Drug Administration) 核准上市，目前美國儲備約 2 億劑，為美國主要儲備之天花疫苗 [17-18]。

第三代天花疫苗

主要指的是丹麥生物製藥公司 Bavarian Nordic 製造之 IMVAMUNE 疫苗，為高減毒活牛痘 Ankara 病毒 (Highly attenuated modified vaccinia Ankara, MVA)，減毒之痘病毒失去在人體細胞複製之能力，無法產生下一代及釋放新病毒，因此，不會造成感染及傳播，該病毒源自於該公司之 MVA-BN[®] (Modified Vaccinia virus Ankara - Bavarian Nordic) 病毒株，其大約於 1970 年於德國開始進行研究 [14, 19]，目前人體臨床試驗第三階段 (Phase III) 進行中。該疫苗採肌肉或皮下注射，不需使用雙叉針；不含佐劑及防腐劑，須接種二劑 (間隔 28 天)。

美國過敏與感染疾病研究中心 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) 於 2003 年開始資助研發第三代天花

疫苗，而 Bavarian Nordic 將該疫苗定位成能保護：(1) 軍人及第一線應變人員；(2) 對傳統疫苗有禁忌症者，如人類免疫不全病毒 (human immunodeficiency virus) 感染者、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 患者及其家人等，這部分研究指出對傳統疫苗有禁忌症者佔一般人口 25% [20]；(3) 一般民眾。美國衛生部於 2007 年向該公司購置 2 千萬劑疫苗作為儲備使用；該疫苗目前尚未獲美國 FDA 核准上市 [18, 21]。

各代天花疫苗之特性比較

每一代天花疫苗之研究製造均有其不同之時代、科技技術及訴求等背景，第一代及二代天花疫苗雖技術製程不同，但皆建議及警告諸如異位性皮膚炎、使用類固醇治療之眼疾患者、免疫功能不全者及孕婦等為施打後發生嚴重副作用之高風險族群 [22]，因此，將該兩代疫苗列為傳統型天花疫苗，而第三代天花疫苗之研發則為適合該些有禁忌症族群施打之產品，故將其稱為新型天花疫苗。

傳統及新型疫苗各有其特性，若將其做比較 (表一)，可以發現新型疫苗主要優勢在於安全性及接種方式。傳統天花疫苗除了有禁忌症族群能否接種之疑慮外，有研究指出傳統天花疫苗接種後會造成包括殘疾之副作用及死亡等嚴重不良事件，接種安全性受到質疑。美國於 2003 年針對生恐事件第一線應變人員之實施天花疫苗接種計畫，當時使用的疫苗為第一代天花疫苗 Dryvax，總共

表一、傳統及新型天花疫苗之比較

	傳統疫苗(第一和二代疫苗)	新型疫苗(第三代疫苗)
疫苗名稱	Dryvax /ACAM2000	IMVAMUNE
有效性	佳	佳
安全性	差	研究顯示較佳
接種方式	較難操作(雙叉針頭)	較簡便(皮下或肌肉注射)
劑量	一劑	二劑

有 37,901 人自願者接種，通報 822 件不良事件，其中 100 件發生嚴重副作用，包含心(肌)包炎(myo-/pericarditis)者 21 例，死亡 3 例[23]；有研究顯示接種 Dryvax 發生心(肌)包炎症狀為千分之 10.38，而接種第二代天花疫苗 ACAM2000 發生心(肌)包炎症狀為千分之 5.73[16-17, 22]；死亡率部分有研究評估接種第一代天花疫苗 NYCBH strain 疫苗死亡率為百萬分之 1.4，而接種第一代天花疫苗 Lister strain 疫苗死亡率為百萬分之 8.4[24]。

新型天花疫苗所使用之減毒病毒因在人體細胞之複製週期後段被封鎖，並無法產生新病毒，這代表其無法傳播，除不會像牛痘病毒能複製而造成之嚴重副作用，也不會發生接種者傳播給親密接觸者之事件[25]。研究顯示試驗者於接種新型天花疫苗 IMVAMUNE 疫苗後狀況良好，連傳統疫苗接種禁忌症者也是相同的結果[14, 19]。雖然新型疫苗已獲得美國政府採購合約，且強調安全高於傳統疫苗，不過該疫苗畢竟還未獲得美國 FDA 核准上市，因此其安全性還有賴於更長期的試驗及觀察來佐證。

結語

目前自然界中的天花病毒雖已滅絕，然天花病毒極具成爲生物武器之潛能，爲因應生物恐怖攻擊之預防性儲備需求，第二代及第三代天花疫苗已因應而生。天花疫苗是政府擬訂生物恐怖攻擊應變策略中相當重要的物資，現階段我國雖已儲備足量之第一代天花疫苗(Lister strain)，不過仍應將對於傳統疫苗有禁忌症者、第一線應變人員及實驗室人員等接種族群、疫苗安全性及經費需求等因素納入考量，並於評估風險後找出最適合我國之儲備方案，防範於未然，才能將威脅及危害的風險減至最低。

參考文獻

1. Puskoor R, Zubay G. Smallpox (Variola Virus). In: Agents of Bioterrorism: pathogens and their weaponization. New York: Columbia University Press, 2005; 229-51.
2. WHO. Media Centre - Smallpox. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/smallpox/en/>
3. Taiwan CDC. Condition notice - Smallpox. Available at: http://www.cdc.gov.tw/sp.asp?xdurl=disease/disease_content.asp&id=1655&mp=1&ctnode=1498#1(in Chinese)
4. HIS. DARK WINTER. Available at: http://www.homelandsecurity.org/darkwinter/docs/DARK_WINTER.pdf
5. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, et al. Smallpox as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. JAMA 1999;281:2127-37.
6. Albert M, Ostheimer K, Liewehr D, et al. Smallpox manifestations and survival during the Boston epidemic of 1901 to 1903. Ann Intern Med 2002;137:993-1000.
7. Ryan JR, Glarum JF. BIOSECURITY &BIOTERRORISM: Containing and Preventing Biological Threats. Burlington: Butterworth-Heinemann, 2008;55-9.
8. Lindler LE, Lebeda FJ, Korch GW. Biological Weapons Defense: Infectious Diseases and Counterbioterrorism. New Jersey: Humana Press, 2004;99-120.
9. Frey SE, Newman MS, Cruz J, et al. Dose-related effects of smallpox vaccine. N Engl J Med 2002;346:1275-80.
10. FDA. FDA Approves Second - Generation Smallpox Vaccine. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108976.htm>

11. Davies DH, Wyatt LS, Newman Fk, et al. Antibody Profiling by Proteome Microarray Reveals the Immunogenicity of the Attenuated Smallpox Vaccine Modified Vaccinia Virus Ankara Is Comparable to That of Dryvax. *J Virol* 2008;82:652-63.
12. CDC. Notice to Readers: Newly Licensed Smallpox Vaccine to Replace Old Smallpox Vaccine. *MMWR* 2008;57:207-8.
13. Arita I. Smallpox vaccine and its stockpile in 2005. *Lancet Infect Dis* 2005;5:647-652.
14. Vollmar J, Arndt N, Eckl KM, et al. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE, a promising candidate as a third generation smallpox vaccine. *Vaccine* 2006;24:2065-70.
15. Hsieh SM, Chen SY, Sheu GC, et al. Clinical and immunological responses to undiluted smallpox vaccine with vaccinia virus of Lister strain. *Vaccine* 2006;24: 510-5.
16. FDA. ACAM2000 (Smallpox Vaccine) Questions and Answer. Available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/QuestionsaboutVaccines/ucm078041.htm>
17. FDA. ACAM2000 Smallpox Vaccine. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4292B2-02.pdf>
18. CIDRAP. Smallpox: Current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prophylaxis. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/cifrap/content/bt/smallpox/bi ofacts/smallpox-summary.html>
19. Frey SE, Newman FK, Kennedy JS, et al. Clinical and immunologic responses to multiple doses of IMVAMINE® (Modified Vaccine Ankara) followed by Dryvax® challenge. *Vaccine* 2007;25:8562-73.
20. Kemper AR, Davis MM, Freed GL. Expected Adverse Events in a Mass Smallpox Vaccination Campaign. *Eff Clin Pract* 2002;5:84-90.
21. Bavarian Nordic A/S. Annual Report 2009. Available at: <http://www.bavarian-bordic.com/investor/annual-report-2009.aspx>
22. FDA. ACAM2000-Product Information. Available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm180810.htm>
23. Casey CG, Iskander JK, Roper MH, et al. Adverse Events Associated With Smallpox Vaccination in the United States, January-October 2003. *JAMA* 2005;294:2734-43.
24. Kretzschmar M, Wallinga J, Teunis P, et al. Frequency of Adverse Events after Vaccination with Different Vaccinia Strains. *PLoS Med* 2006;3:1341-1351.
25. CDC. Secondary and Tertiary Transmission of Vaccinia Virus from US Military Service Member. Available at: <http://www.cdc.gov/eid/content/17/4/718.htm>

生安專欄

傳染病檢驗能力試驗盲樣檢體之異動管理

蔡威士、吳文超、顏哲傑

衛生署疾病管制局第五組

國內大多數醫療機構或醫事檢驗機構為確保醫檢人員之技術能力，每年皆會參與外部能力試驗。有關傳染病檢驗之能力試驗，主要是參加疾病管制局、台灣醫事檢驗

學會或美國病理師學院 (College of American Pathologists, CAP) [1] 等國內、外單位所辦理之活動。由於傳染病檢驗之能力試驗可能使用具感染性或致病性之盲樣檢體或菌株，對其使用及異動安全是否有相關法規規範，藉此予以釐清。

傳染病防治法」[2] 第 4 條第 4 項之「感染性生物材料」係指「傳染病病原體與其具感染性衍生物，及經確認含有此等病原體或衍生物之物質」。另外，依據「感染性生物材料管理及傳染病病人檢體採檢辦法」[3] 規定，第二級以上感染性生物材料之異動（包括新增、銷毀、分讓及寄存），應經其設置單位生物安全委員會（或專責人員）同意，始可為之；屬於第三級以上感染性生物材料者，應事先報請中央主管機關核備。因此，傳染病檢驗之能力試驗所使用之盲樣檢體或菌株，應先釐清是否符合「感染性生物材料」，才能確認是否受前述辦法之規範。

在傳染病檢驗之能力試驗，一般常見「染色」、「鏡檢」、「培養」、「鑑定」、「藥物敏感性試驗」、「抗體試驗」及「抗原試驗」等項目[4]。除「藥物敏感性試驗」外之能力試驗項目所製備之盲樣檢體，可能未含有病原體或是無活性之病原體，故不符合前述「感染性生物材料」之定義。雖然能力試驗機構知道所製備之盲樣檢體所含之病原體，然而與接受測試之設置單位，如於檢體異動時，依前述辦法規定經雙方生物安全委員會（或專責人員）同意，則失去「盲樣」測試之意義。其次，「藥物敏感性試驗」項目所使用之菌株，雖符合「感染性生物材料」之定義，但對於參加國外該項能力試驗時，恐難要求國外能力試驗機構，依前述辦法之相關規定辦理其異動同意及核備。因此，為避免行政管理規定鉗制檢驗品質之維持與提升，故傳染病檢驗能力試驗之盲樣檢體、菌株使用及異動，得免依前述辦法規定辦理，惟仍應

遵守相關包裝、運輸及操作安全之規定。

為確保傳染病檢驗之能力試驗活動之生物安全，國內辦理該等能力試驗之機構應將相關安全措施(包括盲樣檢體或菌株之製備安全、包裝運送安全以及受測單位之實驗室安全等級要求等)納入能力試驗計畫中規範，經其設置單位生物安全委員會審核通過後，始可辦理。至於參與能力試驗之單位，除於受測過程中應注意人員操作防護安全外，對於完成能力試驗後之剩餘檢體或菌株，原則上應一律銷毀，並將檢驗結果通報該設置單位之生物安全委員會。如欲將鑑定後之陽性檢體或菌株進行增殖、分讓、使用、研究、品管或保存時，應先經受試之設置生物安全委員會同意，並依「感染性生物材料管理及傳染病病人檢體採檢辦法」規定辦理。

參考文獻

1. What is proficiency testing? 2007. College of American Pathologists (CAP). Available at: http://www.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&cntvwrPtlActionOverride=%2Fportlets%2FcontentViewer%2Fshow&_windowLabel=cntvwrPtlActionForm.contentReference}=proficiency_testing%2Fsurveyintro.html&_state=maximized&_pageLabel=cntvwr
2. 行政院衛生署疾病管制局：傳染病防治法。行政院衛生署疾病管制局編：傳染病防治法規彙編。第六版。臺北市：行政院衛生署疾病管制局，2009；1-2。
3. 行政院衛生署疾病管制局：感染性生物材料管理及傳染病病人檢體採檢辦法。行政院衛生署疾病管制局編：傳染病防治法規彙編。第六版。臺北市：行政院衛生署疾病管制局，2009；46-60。
4. 台灣醫事檢驗學會：能力試驗。Available at: <http://www.labmed.org.tw/test/test10.asp>

實驗室生物安全之屏障 防護策略

陳奕禎、吳文超、顏哲傑

衛生署疾病管制局第五組

「實驗室生物安全」係指藉由適當防護裝備、設備與設施，及優良微生物操作規範等措施，防止實驗室人員無意暴露於具危害之病原微生物或其衍生物的環境。在實驗室生物安全防護方面，主要包含初級屏障（primary barrier）與二級屏障（secondary barrier）之生物防護（biocontainment）策略。

實驗室人員於操作例行性實驗過程，可能暴露於具危害風險環境中，應確保實驗過程遵守相關生物安全規範，藉此減低或隔絕實驗室人員、物品及環境遭受感染或污染之危害風險。初級屏障適用於操作生物危害等級較低之生物材料，例如實驗室人員具備優良微生物操作技術及穿著個人防護裝備（personal protective equipment），且於適當安全防護設備（例如生物安全櫃、密閉式離心機等）內進行實驗，如此可防範人員感染外逸之具感染性氣膠（aerosols）或噴濺物。個人防護裝備包含手套、防護衣、口罩或面罩、安全眼鏡或護目鏡及鞋套等，但若因特殊情況（例如大型動物試驗）無法於安全防護設備內操作時，個人防護裝備即為實驗室人員防範感染病原微生物之唯一防線，就得視需要提升防護等級，如 N95 口罩、連身式防護衣或動力式空氣過濾呼吸防護具（Powered Air-purifying Particulate Respirators, PAPR）等。

另外，實驗室人員於操作具高危害風險性之病原微生物實驗時，初級屏障似嫌不足於防範人員安全，故必須具備二級屏障之安全防護設計，即藉由實驗室安全設計之建築結構與設施、動線規劃與負壓系統、進排氣

處理系統及 HEPA 過濾系統等硬體建構嚴密防護網，確保病原微生物圍堵於實驗室內，或減低病原微生物含量，防範感染源波及實驗室內、外部環境之相關人員[1]。

實驗室生物安全之重點在於應事先認知所操作病原微生物之危害風險等級，再藉由不同生物安全等級實驗室屏障與各項管理規範要求，換言之須於生物材料之危險群（Risk Group, RG）等級相對應之生物安全等級（Biosafety Level, BSL）實驗室內進行實驗。生物安全實驗室等級可分為四個等級，每提高一等級需包含次一等級之安全防護需求，再增添實驗室軟、硬體安全防護設計與規範[2]。實驗室主管應依據實驗所操作病原微生物危害風險等級與傳染途徑等，訂定符合實驗室人員安全防範需求之個人防護裝備[3]，並根據風險評估結果確定該病原微生物適切之實驗室生物安全等級，進而提升實驗室必要之硬體項目。有關各等級實驗室之個人防護裝備及硬體設施規定，將另以專章論述。

綜觀上述，一套完整實驗室安全防護措施，雖然包含初級屏障與二級屏障之設計，具備「多重屏障、雙重備源」之概念，但最終仍需落實於實驗室人員行為表現上；因此，透過教育訓練提升認知與遵從性，及有效稽核管理機制是必要的，方能確保其工作環境安全無虞。

參考文獻

1. CDC. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL). 5th ed., 2009;22-59.
2. WHO. Laboratory biosafety manual. 3rd ed., 2004;1-2.
3. Taiwan CDC. Safety Guidelines for Biosafety Level 3 Laboratory. 2nd ed., 2011;33.