



批次系統 (seed lot system)，以穩定各 BCG sub-strains 的性狀。依據 BCG 生長後培養基內 methoxymycolates 含量的有無及 BCG DNA insertion sequence 6110 (IS 6110) 的複製數，可將 BCG 菌株區分成 Group 1 和 Group 2[3-5]，或依據 BCG 疫苗在實驗動物上的反應性和免疫性，區分成 Weak strain 和 Strong strain[6-7]；但上述對 BCG 的認識仍不足以解釋為何人體臨床試驗數據所呈現之 BCG 效價可由 0% 至 80%[8]。

野生分枝桿菌在馬鈴薯片試管培養的過程中，因 Region of Difference 1 (RD1) 的缺失而馴化成 BCG，所有 BCG 菌株均帶有此項基因缺損的特徵，由此可知 RD1 是分枝桿菌致病性的關鍵區域。藉由分子生物學技術可找出 BCG 菌株間基因的不同，進而追溯 BCG 菌株的親疏演化關係。較早自巴斯德研究所分讓的 BCG 菌株皆含有 *mpt 64* 基因和 2 組 IS 6110，如 Russian BCG-I、Tokyo 172、Moreau RDJ 等 3 種菌株即屬於此類早期菌株 (early strain)。巴斯德研究所持續培養的 BCG 約於 1925-1926 年間丟失 1 組 IS 6110，例如 Sweden 和 Birkhaug 等分讓菌株；於 1926-1931 年間再丟失 RD2 的 *mpt 64* 基因；因此歸類為晚期菌株 (late strain) 的 BCG 不含有 *mpt 64* 基因且只留有 1 組 IS 6110，例如 Danish 1331、Connaught、Tice、Glaxo 和 Pasteur 1173-P2 等[9]。2007 年分析 *Mycobacterium tuberculosis* 和 *Mycobacterium bovis* 細胞壁上扮演毒性成分的必要脂肪酸 phthiocerol dimycocerosates 和 phenolic glycolipids，發現 Tokyo 172、Moreau RDJ、Glaxo 等 3 種 BCG 菌株的細胞壁脂肪酸含量較少，尤以 Tokyo 172 菌株含量最低[10]；此項發現與 Tokyo 172 菌株在小鼠的毒性試驗結果相符[7]。

### World Health Organization 對 BCG 疫苗的期待

BCG 在預防 Tuberculosis (TB) 的工作上仍扮演重要的角色，更是唯一的疫苗。World Health Organization (WHO) 於 2003-2009 年連續召開 5 場正式和非正式的會議，針對 BCG 的菌株特性、品管和國際參考品分別進行討論，希望全球 BCG 疫苗品質管制能有統一的遵循規範。所有的 BCG 菌株均於 1920 年代分讓自法國巴斯德研究所，但不同培養條件會造成菌株間的基因差異，由此可見 BCG 的基因並非如預期中「固定」(fixed)。在 BCG 疫苗製程中，從培養在 Sauton potato medium、Sauton medium 到製成最終產品，各階段的 BCG 核酸經 Multiplex Polymerase Chain Reaction (mPCR) 檢驗後發現 Russian BCG-I、Tokyo 172、Danish 1331、Glaxo 1077 和 Connaught 等菌株均無發生分子變異證據，屬於基因穩定的 BCG[11]。菌落培養過程中還發現 Tokyo 172 菌株有兩種菌落型態混雜的現象，其差別在於 RD 16 區域的片段分為短少 22 bp 的 Type I 及完整序列的 Type II；Tokyo 172 菌株 Type I 和 Type II 屬於穩定的核酸結構，於持續繼代 20 次的實驗中已沒有新的變異被發現；在以天竺鼠為實驗動物的呼吸道結核菌攻毒模式中，兩種型態也具有相同、無差異的保護力價。此外，Pasteur 1173-P2 和 Danish 1331 也是具有兩種菌落型態混雜的菌株：Pasteur 1173-P2 在 DU2 區域分別有 2 段和 3 段 Tandem duplication 的差異、Danish 1331 在 SenX3-RegX3 區域有 2 重複和 3 重複片段的差異 (77 bp mycobacterial interspersed repetitive unit) [12]。Danish 1331 在繼代 20 次後，其 mRNA 的表現型態與初次培養時並無不同，表示此 BCG 菌株已呈現穩定的基因型態。了解不同 BCG 菌株的基因差異，將有助於建立菌種的鑑別試驗及監控疫苗製程中 BCG 基因的穩定性。

現今大多將人體免疫 BCG 疫苗後的局部皮膚反應和 Tuberculin skin test (TST) 或稱為 PPD 反應 (purified protein derivative reaction), 視為分枝桿菌引起細胞性免疫的反應標記並當成診斷結核病的工具, 但其已不再具有 BCG 疫苗免疫有效性或保護性的實用指標意義[12], 因此 BCG 疫苗有效性和安全性的證據必須來自人體臨床試驗的結果。現有的 BCG 疫苗對於預防人體肺結核的成效未趨一致, 全球平均約 50% 施打 BCG 疫苗的人數會產生預防效果, 對預防嬰幼兒腦結核和腸結核的比例則略高至 75%; 免疫 BCG 疫苗對感染愛滋病的嬰幼兒完全沒有助益, 甚至引發全身瀰漫性結核的病症。截至目前為止, 尚未有決定性的證據支持某一 BCG 菌株可提供較佳的人體保護效價[12]。由天竺鼠肺部感染 TB 的動物模式亦無法區分早期菌株 (Tokyo 172, Russian BCG-I, Moreau RDJ) 和晚期菌株 (Danish 1131, Pasteur 1173 P2, Connaught, Tice) 實質保護效價的差異, 僅有歸類於晚期菌株的 Glaxo, 在此動物模式下的保護效價相對表現不佳。分析人類骨髓單核細胞株 (human myelomonocytic cell line) 經 BCG 菌株誘發所分泌的細胞激素 (IL1  $\beta$ , IL6, IL8, IL12, TNF  $\alpha$ ), 可得知早期菌株會誘發 THP-1 產生較高濃度的細胞激素, 但晚期菌株可能因無法分泌 methoxymycolates 以致產生的細胞激素濃度偏低, 故推測晚期菌株的保護效價不高[12]。

1965 年建立的第一代國際參考品 (international reference preparation) 是由當時在哥本哈根具有國際標準實驗室 (international standard laboratory) 任務的丹麥國立血清研究所 (Statens Serum Institut, Denmark) 所製備, 但於 1975 年發現已不敷使用。全世界超過 90% 的 BCG 疫苗採用 Russian BCG-I、Tokyo 172、Danish 1331、Moreau RDJ 和 Pasteur 1173-P2 當作生產菌種; 1982 年丹麥國立血清研究所收集 4 種候選疫苗株分送 9 國 11 個實驗室做 in vitro/in vivo 的測試, 包含每支安瓿的活菌數 (colony forming unit, CFU)、ATP 含量 (ng) 和 mPCR 圖譜; 其中 3 種候選疫苗株 (Tokyo 172-1、Danish 1331、Russian BCG-I) 有一致的性狀可作為第二代參考品 (reference reagent, RR) [13,14]。現今被 WHO 認可的 pre-qualified BCG 製造廠也減少為 4 家, 分別使用 3 種不同的菌株: Tokyo 172、Russian BCG-I 及 Danish 1331。

mPCR 以 BCG 的 5 個 RD 片段: RD 1、2、8、14、16 和 SenX3-RegX3 區域當作檢測標的, 建立值得信賴之鑑定試驗 (identity test) [15], 將取代以顯微鏡檢視 BCG 抗酸性 (acid-fast) 和菌體型態的傳統鑑定方法。

當 1947 年凍結乾燥卡介苗成功地運用於人體後[16], WHO 擬訂凍結乾燥卡介苗的品質要求 (WHO expert committee on biological standardization: requirements for dried BCG vaccine WHO. Techn Rep Ser 329, 1966), 歷經 1985、1987 年修訂 (requirements for biological substances No. 11: requirements for dried BCG vaccine, revised 1985; WHO technical report series 745, 1987), 述明為提高 BCG 疫苗之活菌數和安定性, 應於製程中 (1) 添加麩胺酸鈉 (monosodium L-glutamate monohydrate) 當作凍結乾燥製程的安定劑、(2) 維持真空或充填氮氣趕走空氣、(3) 採用茶色容器避免陽光的傷害; 更建議已溶解復原之 BCG 疫苗必須存放於 4-8°C 並在 4-6 小時內使用完畢[11]。

WHO 於 2010 年再提出 requirement 修正草稿 (recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines), 指明必須在專用廠房設施及設備製造 BCG 疫苗, 也強調從 Master seed 到 Final lot 的培養代數不可超過 12 代、應以人體臨床試驗證明

疫苗菌株的安全性和有效性、天竺鼠注射 50 劑量疫苗濃度後的存活率需由 60% 提高到 90%、排除致病性分枝桿菌污染疫苗的可能、核酸分型技術 (such as multiplex polymerase chain reaction) 應列入鑑定試驗 (identity test)、需標示菌種的抗生素敏感濃度、可使用快速的力價試驗方法取代活菌數測試、增修 3 種國際參考品等多項要求。預計刪除的品質要求項目則有 3 項：以免疫 BCG 的天竺鼠進行 TST 確認是否產生 Koch phenomenon 反應、37°C 熱安定試驗及耗氧試驗[12]。

### 台灣卡介苗的菌種來源

早期的 BCG 疫苗是液體劑型，效期短。製造部門必須每週生產 3 批，以補足因到期失效而淘汰的疫苗數量。為了使卡介苗的效期由液體劑型的 2 週延長至凍結乾燥劑型的 2 年，省屬台灣血清疫苗製造室在 1970 年開始試製凍結乾燥卡介苗；於 1975 年組織改隸衛生署預防醫學研究所時，成功開發出製造凍結乾燥卡介苗的技術。為釐清凍結乾燥卡介苗的力價和降低淋巴腺腫副作用的問題，引進日本的 Tokyo 172 菌株和當時的卡介苗製造菌株 Pasteur 1173 P2 菌株相互比較[17]。自 1977 至 1978 年，歷經 2 次兒童評估試驗共 7564 人和 3 次嬰兒評估試驗共 5840 人，結果發現 Tokyo 172 菌株在嬰兒造成淋巴腺腫的發生率 0.37-1.05% 遠比 Pasteur 1173 P2 菌株的發生率 8.49% 低。於 1979 年 3 月 31 日召開的凍結乾燥卡介苗人體接種評價試驗討論會中，一致決議以日本的 Tokyo 172 菌株取代法國的 Pasteur 1173 P2 菌株做為凍結乾燥卡介苗製造用菌株[18]；由 1979 年 6 月 1 日起全面改用 Tokyo 172 菌株且劑量一律為 0.05 毫克/ 0.1 毫升。

丹麥國立血清研究所自 1981 年 4 月 29 日起陸續供應我國 5 個批次，由 Japan BCG Laboratory 於 1960 年 10 月 03 日所生產，每支安甌含 2.5 毫克菌塊及麩胺酸鈉為安定劑的 Tokyo 172 菌株 (表一)。本局血清疫苗研製中心現有的 BCG 工作菌種批次 (working seed lot) 是選取 1989 年 11 月 23 日所收到的批號 B 菌株作為母代 (master seed)，放大培養 4 代後，於 1991 年 2 月 7 日製備完成共 1884 支安甌，每支安甌含有 2.5 毫克之菌塊，命名為 Tokyo 172A，批號 A。1993 年 5 月 28 日經品管部門檢驗合格後，於當年度 9 月 15 日正式使用在製程上。收受之 BCG 安甌尚餘批號 C (年代不可考) 和 1991 年批號 D 各 1 支，保存在本局做為母代菌種，其他批號安甌已於 1993 年 4 月 21 日前分別開封培養，製成產品。

表一、丹麥國立血清研究所供應之 Tokyo 172 菌株收受日期和支數

批號	收受日期				
	1981.04.29.	ND*	1985.12.16.	1989.11.23.	1991.05.18.
A	1	2	2	2	—
B	1	2	2	2	—
C	8	2	1	—	1
D	—	2	1	2	9
E	—	2	4	4	—

※:日期不可考

### 凍結乾燥卡介苗半製品和成品的製備

台灣製造凍結乾燥卡介苗的廠房設施及設備為生產卡介苗專用，不與製造其他生物製劑共用，符合國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引附則 2 的規範(PIC/S: guide to good manufacturing practice for medicinal products, 2009, Annexes 2)。製程順序是將 Working seed 以 Sauton potato medium 進行回復培養 3 週，再將漂浮於培養基上的生長菌膜移植到 Sauton medium 放大培養，每週繼代 1 次。收集經過 3 次放大培養後的半乾菌塊，以鋼珠研磨、調製成 50 毫克/毫升的原液 (bulk)。半製品的收穫代數從 Master seed 算起為培養 8 代，仍在不得超過 12 代的培養規範中。除了目視 BCG 菌膜於培養基液面的生長情形外，培養後之 Sauton medium 酸鹼值也是判斷 BCG 是否生長良好的指標。經培養 BCG 生長 1 週後的培養基酸鹼值應大於未培養前之酸鹼值  $7.0 \pm 0.2$ ；在本製程中，BCG 菌株培養後的 Sauton medium 酸鹼值至少大於 7.6。

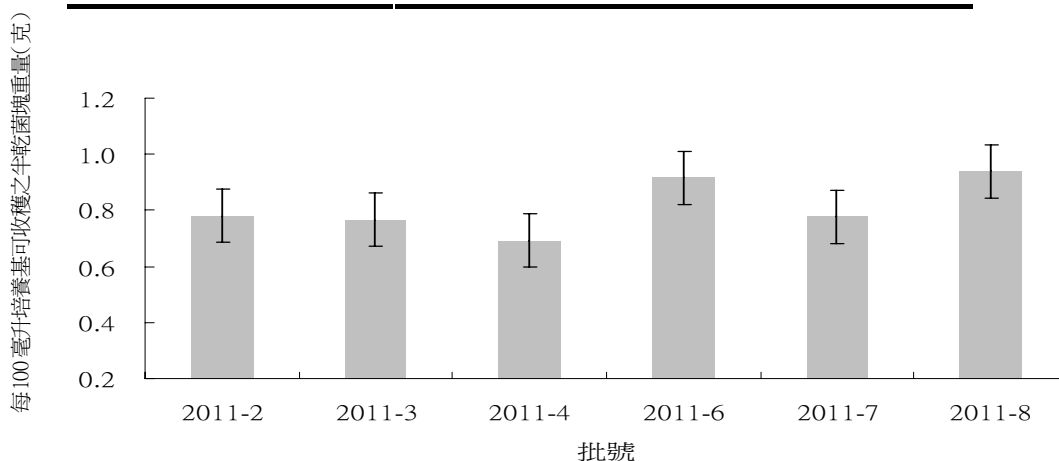
BCG 疫苗不得含有其他雜菌且未添加保藏劑，因此每完成一關鍵製程時，必須採樣接種大豆分解蛋白質-乾酪素培養液 (soybean-casein digest medium) 和硫醇乙酸鹽培養液 (fluid thioglycollate medium)，分別以  $22.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$  和  $32.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$  各培養 14 天的方式檢測，執行無雜菌試驗；每一檢體除卡介苗菌外，不應有任何微生物生長。

原液再藉由分光光度計以 1% 麩胺酸鈉溶液調整成  $OD_{470\text{nm}} \leq 0.2$  的分裝菌液 (final bulk) 後進行分裝，分裝過程需於每盒安甌分裝完畢後，以電子分析天平秤量及列印連續分裝注射器 (分注器) 之分裝量並填寫相關紀錄表，記錄秤量結果和分注器操作者；若分裝量偏離預定值，須重新調整並紀錄分注器之分裝量，方可繼續進行分裝。於分裝完成後進行凍結乾燥和熔封作業：操作安甌真空熔封機時，其熔封溫度至少  $750^\circ\text{C}$  以上、真空度  $\leq 10\text{mBar}$ ，藉以確保卡介苗安甌瓶口熔化密封且瓶內達到真空狀態；熔封完畢需待溫度下降至  $580 \pm 20^\circ\text{C}$  後洩壓解除真空，取出每支安甌。製造全程皆須進行潔淨室環境及作業人員監測：潔淨室動態環境測定包含落塵、微生物並填寫卡介苗製造場所之落塵量測試紀錄表、落菌數測定紀錄表、空中浮游菌測試紀錄表、工作檯表面微生物測試紀錄表；作業人員於每次製造工作結束後進行人員表面微生物測試，分別以直徑 9 公分的大豆分解蛋白質-乾酪素瓊脂培養基 (soybean-casein digest agar medium) 2 片沾黏每一作業員之左右手指和以直徑 5.5 公分的接觸培養基 4 片沾黏左右手肘、前額、前胸等；沾黏採樣的瓊脂培養基以  $22.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$  培養 5-7 天，再調整溫度為  $32.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$  培養 2-3 天的條件進行檢測並填寫人員表面微生物測試紀錄表。製程中需以 Ziehl-Neelsen 染色法觀察分裝菌液和半製品樣品的桿菌型態及抗酸性特質，鑑別是否遭受非分枝桿菌污染。製造過程共執行 16 項製程管制項目 (表二) 以確保製程的一致性：平均每批收穫之半乾菌塊重量約 0.81 克 / 100 毫升 Sauton medium (圖一)、半製品的平均吸光值約 0.18 (圖二)，達到製程管制吸光值  $\leq 0.2$  的合格範圍。真空熔封後的半製品存放於  $4^\circ\text{C}$  冷藏，待品管部門通知檢驗合格結果後，於黏貼瓶籤前須再次以靜電產生器檢查每支安甌是否仍保持良好的真空度；真空度不良的半製品有效價衰退和雜菌污染的疑慮，不適合包裝為成品。品管部門對半製品和成品都會進行抽樣檢測以確保 BCG 疫苗的品質 (表三)。疫苗出廠上市前尚需經過衛生署食品藥物管理局的抽樣和封緘，確定符合中華藥典內生物製劑檢查標準才得以放行出售。除了製程管制項目外，另收集 2 項製程參數作為衡量製程穩定度的參考：其一，完成分裝菌液調製時，每批收穫之半乾菌塊重量和 1% 麩胺酸鈉容量平均維持 0.95% 的重量體積比 (圖三)；其

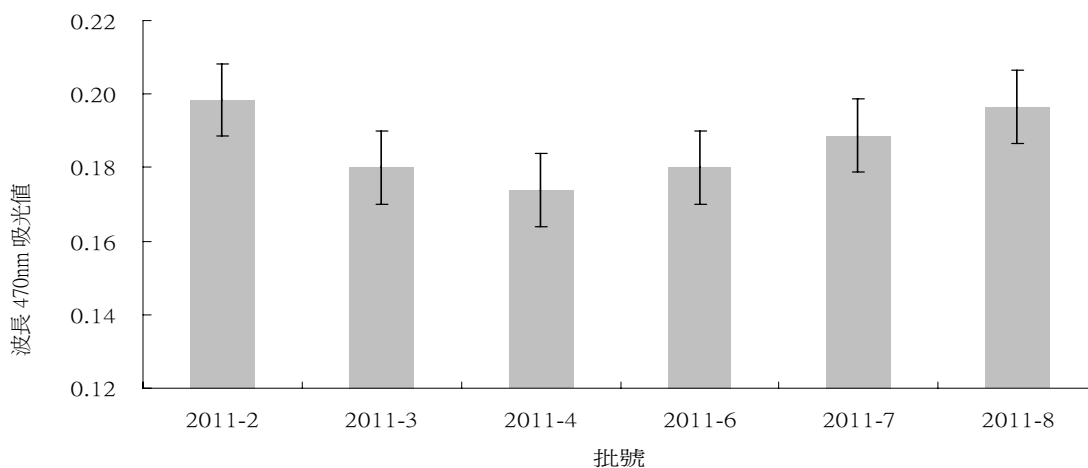
二, Tokyo 172 菌株以擁有能抵抗凍結乾燥製程的特性聞名, 比較 2008 年製程之凍結乾燥前 (final bulk)、後 (intermediate product) 的活菌數, 存活率介於 30-40% (表四), 符合 WHO requirements for dried BCG vaccine Part A (5.5): 存活率至少 20% 的標準。

表二、製造凍結乾燥卡介苗之製程管制項目

製造流程	製程管制
培養	1. 繼代後的無雜菌試驗 2. 菌膜生長情況 3. 測定培養液之酸鹼值 4. 半乾菌塊重量
調配原液	1. 吸光度 2. 無雜菌試驗
調配分裝菌液	1. 吸光度 2. 分裝充填量 3. 染色試驗 4. 無雜菌試驗
真空凍結乾燥	1. 凍乾時間 2. 防潮箱相對濕度
真空熔封	1. 熔封後半製品真空度測定 2. 熔封後半製品吸光度 3. 熔封後半製品無雜菌試驗 4. 染色試驗



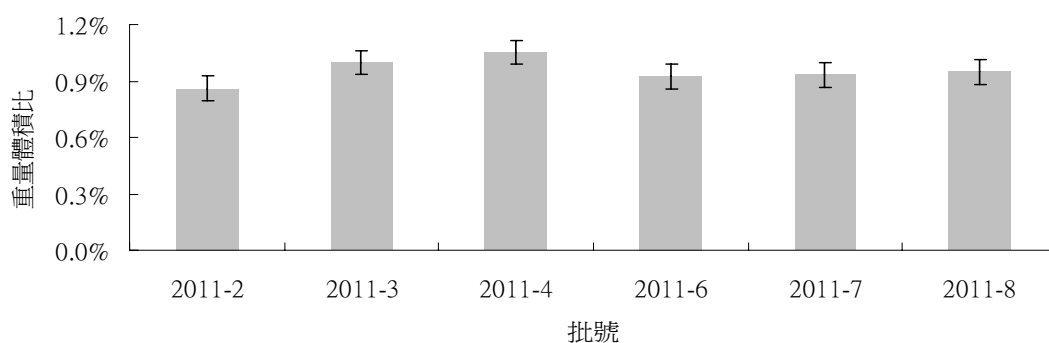
圖一、培養每批次卡介苗所收穫之半乾菌塊產量



圖二、每批次半製品所測得之可見光波長 470nm 吸光度

表三、凍結乾燥卡介苗的品管項目

製品階段	品管檢驗項目
半製品	1. 效價試驗：總菌數 $>15 \times 10^6$ (CFU/mg/mL) 2. 安全試驗：天竺鼠無進行性結核菌感染 3. 染色檢查：抗酸性染色
成品	1. 鑑別：染色檢查 2. 安全性：酸鹼值、無雜菌試驗、安全試驗 3. 有效性：柯霍氏現象、活菌數效價試驗



圖三、調製每批次分裝菌液所需半乾菌塊重量與 1% 麩胺酸鈉容量比例

表四、凍結乾燥製程前後卡介苗活菌數的比較

批號	凍結乾燥後半製品 ( $\times 10^6$ CFU/mL)	凍結乾燥前分裝菌液 ( $\times 10^6$ CFU/mL)	存活率(%)
2008-3	17.9	47.9	37.37
2008-5	18.8	50.2	37.45
2008-7	26.7	77.2	34.58
2008-9	38.3	98.6	38.84
2008-10	17.1	55.3	30.92
2008-11	22.6	56.5	40.00

台灣 BCG 疫苗的活菌數允收標準訂為  $15 \times 10^6$  CFU/mL，高於 Russian BCG-I 菌株的  $1.5 \times 10^6$  CFU/mL [19] 且 WHO 的 3 種國際參考品中，Tokyo 172 菌株的活菌數也遠大於 Russian BCG-I 菌株和 Danish 1331 菌株 [14]，此項特性可彌補 Tokyo 172 菌株免疫刺激性較弱的劣勢。

## 討論

疫苗品質的良莠可反應在兩項指標 (1) 有效性：降低傳染病的發生率、(2) 安全性：接種疫苗造成副作用的多寡。

2001 年台灣新生兒施打 BCG 疫苗預防接種率約達 97%，高於 WHO 所發佈的全球 BCG 疫苗預防接種率 80%，是相當良好的工作成果。實施全面接種 BCG 疫苗政策使得小於 5 歲幼兒的肺外結核症發生率由 1965 年的百萬分之 10 降至 1985 年的百

萬分之 0.1，可說是台灣推行 BCG 疫苗接種 20 年來的成績單[20]。分析 1996-2003 年的 TB 病例，發現 BCG 疫苗可有效降低 5 歲以下幼兒的 TB 及結核性腦膜炎發生率，但對大於 12 歲的兒童卻無法提供相對的保護[21]。BCG 疫苗雖不能提供百分之百的有效性，但對於仍出現結核性腦膜炎病例的台灣而言，還是需要繼續推行免疫 BCG 疫苗的計畫。

2000 年 WHO 公布接種 BCG 疫苗所產生的副作用發生率為局部化膿性淋巴結炎 (suppurative lymphadenitis) 約佔百萬分之 100-1000、卡介苗骨炎/骨髓炎 (BCG osteitis / osteomyelitis) 約佔百萬分之 1-700、全身散播性卡介苗感染症 (disseminated BCG-itis) 約佔百萬分之 2[22]。在使用 Tokyo 172 菌株 BCG 疫苗的國家中，韓國和台灣分別發表過有關卡介苗骨炎/骨髓炎的副作用案例[23-24]，日本和泰國則沒有相關報告；截至目前為止，尚無全球性資料可評估 Tokyo 172 菌株製成之 BCG 疫苗的接種副作用。回顧文獻上 BCG 疫苗接種副作用的相關數據，台灣的卡介苗骨炎/骨髓炎發生率自 2002-2006 年的百萬分之 3.68[22]上升至 2005-2007 年的百萬分之 12.9[23]，雖遠低於 2000 年 WHO 公布的範圍，但逐年增加的副作用發生率反映出過去對於 BCG 疫苗銷售後品質的追蹤 (post-market surveillance) 缺乏系統化的建立。本局從 2007 年起，要求醫療院所送驗與肺外結核症相關之檢體，除了作為 BCG 疫苗接種副作用發生率的評估外也有助於 TB 實際發生率的分析。因此在臨床檢體持續送驗和鑑定的情況下，各項 BCG 疫苗接種副作用的發生率數據得以逐漸累積和分析，將可釐清台灣產製 BCG 疫苗的品質並對推行接種 BCG 疫苗計畫提出新的政策指引。BCG 疫苗是活菌疫苗，會引發先天性免疫功能缺陷的新生兒出現全身散播性卡介苗感染症；尤其是愛滋病高盛行率的國家，如何在新生兒接種 BCG 疫苗前即能診斷出該項缺陷，避免感染 BCG，是近年來 BCG 疫苗接種實務的熱門議題[12]。

台灣製造 BCG 疫苗的基礎在於保存良好的菌種庫和穩定的製程，但疫苗製造的良性發展有賴於專心無驚與永續經營，本局堅持疫苗品質的行動落實在製造過程的每一環節，不論作業人員或廠房設備。在少子化的風潮下，施打於嬰幼兒的 BCG 疫苗不再以產量滿足需求為製造導向，減少接種副作用的產生將成為製造 BCG 疫苗的重心。

## 誌謝

感謝陳曉穎小姐和李佩娟小姐協助實驗技術和收集數據，使本報告得以完成。

## 參考文獻

1. Smith KC, Starke JR. Bacille Calmette-Guerin Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, ed., Vaccines. WB Saunders Co., 1999;111-39.
2. Corbel MJ, Fruth U, Griffiths E, et al. Report on a WHO consultation on the characterization of BCG strains, Imperial college, London 15-16 December 2003. Vaccine 2004;22:2675-80.
3. Abou-Zeid C, Smith J, Grange J, et al. Subdivision of daughter strains of Bacille Calmette-Guerin (BCG) according to secreted protein patterns. J Gen Microbiol 1986;132:3047-3053. Behr MA, Small PM. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. Vaccine 1999;17:915-22.



4. Fomukong NG, Dale JW, Osborn TW, et al. Use of gene probes based on the insertion sequence IS 986 to differentiate between BCG vaccine strains. *J Appl Bacteriol* 1992;72:126-33.
5. Minnikin DE, Minnikin SM, Dobson G, et al. Mycolic acid patterns of four vaccine strains of *Mycobacterium bovis* BCG. *J Gen Microbiol* 1983;129:889-91.
6. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between Bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995;20(1):126-35.
7. Ladefoged A, Bunch-Christensen K, Guld J. Tuberculin sensitivity in guinea-pigs after vaccination with varying doses of BCG of 12 different strains. *Bull World Health Organ* 1976;53:435-43.
8. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature, *J Am Med Assoc* 1994;271(9):698-702.
9. Behr MA, Small PM. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine* 1999;17:915-22.
10. Chen JM, Islam ST, Ren H, et al. Different productions of lipid virulence factors among BCG vaccine strains and implications on BCG safety. *Vaccine* 2007;25:8114-22.
11. WHO. Report on a WHO consultation on the characterization of BCG vaccines, Geneva, 8-9 December 2004.
12. WHO. Report on a WHO informal consultation on standardization and evaluation of BCG vaccines. Geneva, 22-23 September 2009a.
13. WHO. Report on a WHO discussion on the improvement of the quality control of BCG vaccines. Pasteur Institute, Paris, 7 June 2005.
14. WHO. Expert committee on biological standardization: International collaborative study to evaluate and establish WHO reference reagents for BCG vaccine of three different sub-strains. Geneva, 19-23 October 2009b.
15. Markey K, Ho MM, Choudhury B, et al. Report of an international collaborative study to evaluate the suitability of multiplex PCR as an identity assay for different sub-strains of BCG vaccine. *Vaccine* 2010;28:6964-9.
16. Yamamoto S, Yamamoto T. Historical review of BCG vaccine in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:331-6.
17. Chang KJ, Wang YF, Chen CT, et al. Evaluation of efficacy of freeze-dried BCG in primary school children and infants. Collections of research reports of the National institute of preventive medicine, National health administration (1977-1979): 113-20. (In Chinese: English abstract)
18. Chang KJ, Lee JD, Lee YC, et al. Production of lyophilized BCG vaccine and improvement of assaying technique. Collections of research reports of the National institute of preventive medicine, National health administration (1980-1981): 32-5. (In Chinese: English abstract)
19. WHO. Report on a WHO consultation on the characterization of BCG strains, Imperial college, London 15-6 December 2003.
20. Chan PC, Huang LM, Kuo HS. Is neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination protective in

- Taiwan? Journal of the Formosan Medical Association. 2008;107(3):195-7.
21. Chan PC, Huang LM, Wu YC, et al. Tuberculosis in children and adolescents, Taiwan, 1996-2003. Emerging Infectious Diseases. 2007;13(9):1361-3.
  22. GC Sheu, SL Yang, CD Lee, et al. Adverse Events Induced by BCG Immunization in Taiwan. Taiwan Epidemiol Bull 2008;24(5) : 313-25.
  23. Jou R, Huang WL, Su WJ. Tokyo-172 BCG vaccination complication, Taiwan. Emerging Infectious Diseases. 2009;15(9):1525-16.
  24. Kim SH, Kim SY, Eun BW, et al. BCG osteomyelitis caused by the BCG Tokyo strain and confirmed by molecular method. Vaccine 2008;26: 4379-81.

## 疫調快報

### 2011年金門地區恙蟲病疫情事件報告

張靜琪<sup>1</sup>、陳婉青<sup>1</sup>、陳紫君<sup>1</sup>、許珊瑋<sup>2</sup>、王寰峯<sup>1</sup>

1. 衛生署疾病管制局第一分局
2. 金門縣衛生局

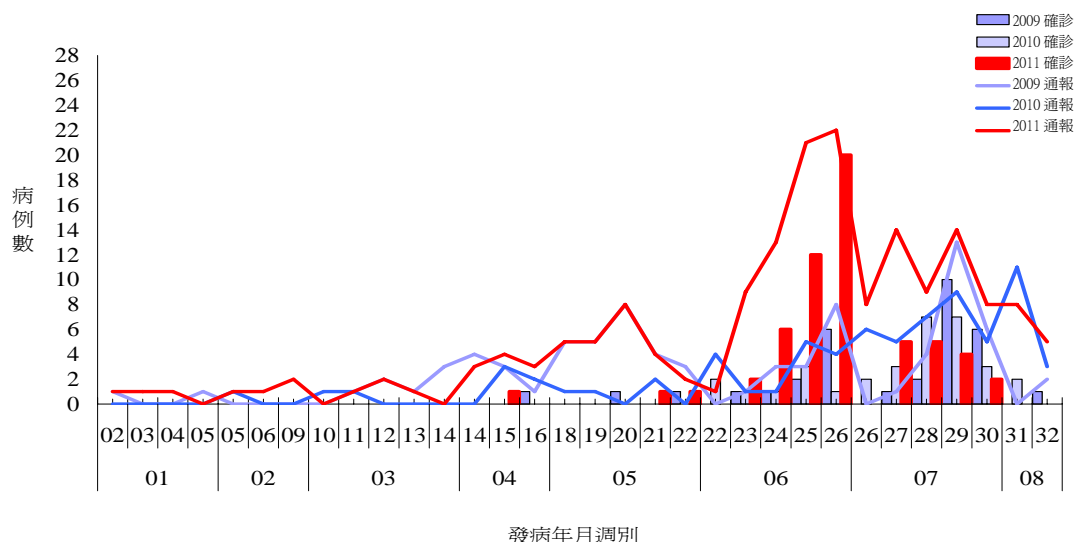
#### 摘要

金門地區 2011 年恙蟲病疫情較往年同期為高且提早於第 26 週（6 月）進入疫情高峰，依據疾病管制局統計資料顯示，截至第 31 週為止，金門地區共計通報 172 名恙蟲病病例，其中確定 59 例，相較於 2010 年同期通報 70 例及確定 32 例，推測原因可能與氣候、全島鼠隻數、恙蟎數、高危險族群及其防護措施等因素相關。疾病管制局會同地方政府緊急動員各項資源，採取綜合性防治作為，包括：全島環境重點整頓，執行高風險區域除草及滅鼠工作、加強民眾衛教宣導、加強醫療院所之診斷及通報，以及與軍方合作與聯繫，此波疫情於第 32 週（8 月）開始趨緩。

**關鍵字：**恙蟲病、金門地區

#### 事件緣起

依據疾病管制局統計資料顯示，金門縣屬台灣地區恙蟲病發生率較高之縣市，且恙蟲病病例數據為金門縣所有法定傳染病確定病例之冠；時序進入炎夏，亦是恙蟲病好發的季節，2011 年截至第 31 週止，金門縣共計通報 172 名恙蟲病病例，其中確定 59 例，相較於 2009 年及去 2010 年同期，通報病例數 59 例及 70 例，與確定 37 例及 32 例，疫情呈明顯上升之趨勢，且第 26 週通報病例達 30 例，該週確定病例 20 例，相較於 2009 年及 2010 年同期通報病例數 8 例及 10 例、確定病例數 6 例及 3 例，已超過 2010 年流行閾值 5.6 (2006-2010) 年各週確定病例數之平均值+2\*標準差=5.6) (圖一)。



圖一、2009、2010 及 2011 年金門縣恙蟲病通報及確定個案發病月份及週別

## 疫情描述

### 一、疾病介紹

恙蟲病是由一種帶有立克次體之恙蟎叮咬而感染的急性發熱性疾。恙蟎的生活史包括卵、次卵、幼蟎、前若蟎、次若蟎、三若蟎及成蟎 7 個時期，各個發育期受溫、濕度的影響很大，其發育最適合的溫度為 20-30℃，且喜好高濕度。雌性成蟎於羽化受精後兩週內開始產卵，經 7~10 天卵殼破裂，稱為次卵，再經 5~7 天，破膜而出現活躍的六足幼蟎。幼蟎爬行於土面，或爬至地面附近之植物上，以待適當的寄主經過，在寄主體上吸食一兩天後，掉落地面而進入靜止狀態。經 1 週發育為前若蟎，再過 1 週蛻化成八足的次若蟎，經 20~26 天進入另一靜止狀態，再過 2~3 天發育為三若蟎，約 10~12 天後蛻變為成蟎。恙蟎從卵到成蟎的時間約 58-76 天。次若蟎及成蟎為自由生活，幼蟎為寄生性，因此導致人類感染恙蟲之病媒，為幼蟎時期。恙蟎主要的宿主為老鼠，因老鼠常出沒在草叢、樹林等地方，身上的恙蟎亦活動在此地區，造成人員接觸雜草叢後被恙蟎叮咬而發病。

台灣最早於 1915 由 Hatori 首先報告，幾乎所有台灣地區均有病例出現，高感染區在金門、馬祖、澎湖、蘭嶼等離島及台灣本島之山區（特別是花蓮、台東等）；季節分布以 6 至 10 月，以夏季為主要流行季節。恙蟲病如未經妥適治療，其死亡率可達 60%；若能提高警覺及早就醫，臨床醫師即時診斷治療，則死亡率小於 5%[5-7]。

### 二、疫情規模

2011 年恙蟲病疫情較往年同期為高，且提早於第 26 週（6 月）進入疫情高峰，2009 年及 2010 年高峰期為第 29 週（7 月）。59 例確定病例之感染地點，分布於金門縣各鄉鎮（圖二），其中金湖鎮及金沙鎮各 20 例，即占 68%；另外，5 月發病者有 2 例，6 月驟增 35 例，7 月 21 例，6-7 月共占 95%；發病症狀中，發燒者 50 例（38%）、皮膚焦痂者 28 例(21%)，具此二項臨床症狀之通報個案，可高達六成為檢驗陽性個案；職業分布為現役軍人 19 例及排雷工作人員 8 例共計 27 例(46%)，其餘一般民眾占 60%；國籍分別為中華民國者 51 例(86%)，柬埔寨及莫三比克國籍各 4 例，（此 8 例均為排雷工作者）；性別男女比例約為 3:1；年齡層以 20-39 歲為主；暴露史以部隊環境訓練曾有草叢接觸史(現役軍人)，以及接觸住家環境草叢接觸(種菜)為主（表一）。

### 三、疫情分析

由文獻分析，恙蟲病之發生及流行應具備以下三個條件：（1）同時具有恙蟎幼蟲（病媒）、中間宿主（老鼠）及人類宿主的存在；（2）環境狀況（包括溫度和濕度）；（3）人口族群的易感受性，且三個條件息息相關，相互影響[4]。

老鼠的活動、數量、季節變化為影響恙蟎之活動，間接影響確定病例數增加與否，通常鼠隻數、恙蟎數及確定病例數應呈正比[4]，鼠隻數及恙蟎數越多地區，確定個案則越多。金門地區 2011 年 1-6 月捕獲老鼠 61 隻及恙蟎 5004 隻，2010 年同期捕獲老鼠 42 隻及恙蟎 3497 隻，2011 年捕獲鼠隻數相較 2010 年捕獲數為多；其中，金湖鎮確定病例數 18 例，為金門地區確定個案最多之鄉鎮，但是捕獲老鼠隻數及恙蟎隻數卻較少；金寧鎮確定病例數 5 例，較其他鄉鎮少，但捕獲老鼠隻數及恙蟎隻數則較其他鄉鎮多，此兩鄉鎮鼠隻數及恙蟎數與確定個案數非成正比，推論原因可能與鄉鎮之環境結構及確定個案職業類別有關[8]；金湖鎮開發早，草叢區較少，但該鎮為駐軍營區，該鎮 18 例個案中，現役軍人有 10 例(55.56%)，屬高危險族群居住之區域；而金寧鄉為較晚開發之鄉鎮，農地、草叢較多，則老鼠及恙蟎數就較多，確定個案皆因住家附近之環境而感染（表二）。



圖二、2011 年金門縣 5 鄉鎮確定個案分布圖

表二、2011 年 1-6 月金門縣 5 鄉鎮鼠隻數、恙蟎數與發生率

月份	金城鎮			金湖鎮			金沙鎮			金寧鄉			烈嶼鄉		
	發生率	鼠數	恙蟲數	發生率	鼠數	恙蟲數	發生率	鼠數	恙蟲數	發生率	鼠數	恙蟲數	發生率	鼠數	恙蟲數
1月	0	5	665	0	1	0	0	2	571	0	2	325	0	0	0
2月	0	2	80	0	1	2	0	4	493	0	1	4	0	0	0
3月	0	1	82	0	3	3	0	7	377	0	1	19	0	3	2
4月	0	0	0	0	2	1	0.99	4	15	0	1	0	0	1	0
5月	9.94	2	1	0.99	0	0	0	2	192	0	4	123	0	0	0
6月	6.95	2	365	10.93	1	65	10.93	3	749	4.97	4	823	0.99	2	47
合計	16.89	12	1193	11.92	8	71	11.92	22	2397	4.97	13	1294	0.99	6	49

發生率：確定病例/人口數（每十萬人口）

表一、2011 年 1-7 月金門縣恙蟲病確定病例基本屬性資料(N=59)

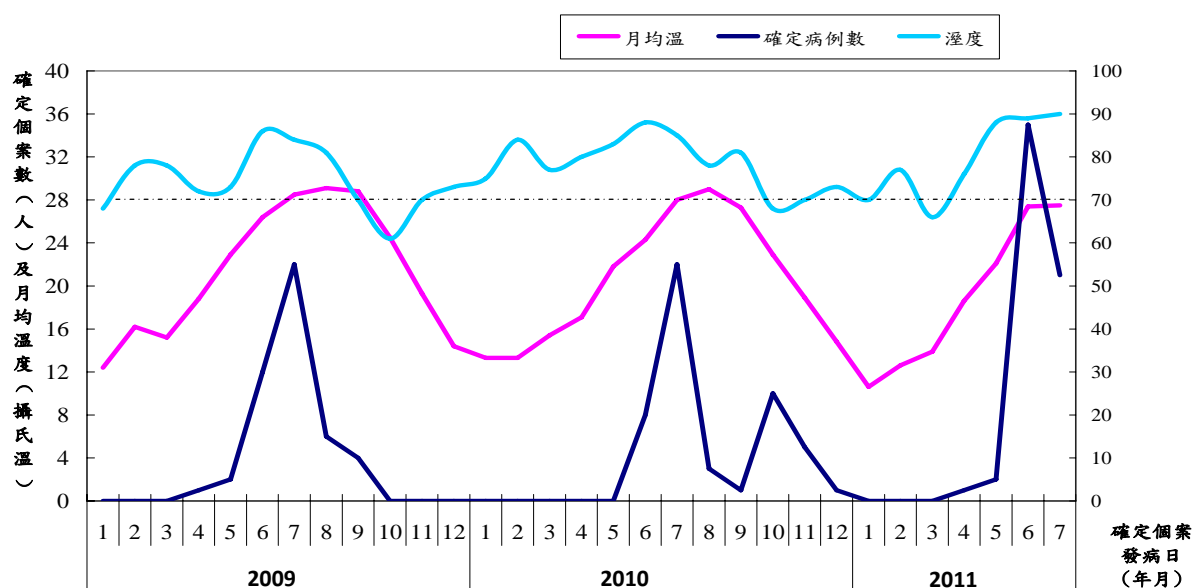
基本資料名稱	N	%
<b>感染地點</b>		
金湖鎮	20	34
金沙鎮	20	34
金城鎮	11	19
金寧鄉	7	11
烈嶼鄉	1	1
<b>發病月份</b>		
4 月	1	2
5 月	2	3
6 月	35	59
7 月	21	36
<b>症狀(次數=132)</b>		
發燒	50	38
皮膚焦痂	28	21
頭痛	26	20
紅疹	12	9
淋巴腺腫	11	8
其他	3	2
倦怠	1	1
腹痛	1	1
<b>職業</b>		
現役軍人	19	32
排雷人員	8	14
居家工作者	13	12
公家短期雇工	8	22
工商服務業	7	14
其他	2	12
學生	2	3
<b>國籍</b>		
中華民國	51	86
柬埔寨	4	7
莫三比克	4	7
<b>性別</b>		
男	45	76
女	14	24
<b>年齡(範圍 15-76) M</b>		
≤19	3	5
20-39	30	50
40-69	18	31
≥70	8	14
<b>暴露史</b>		
住家環境草叢接觸(種菜)	14	24
部隊環境訓練草叢接觸	19	32
排雷	8	14
無草叢接觸	6	10
工作環境草叢接觸(永續就業、農務或養殖場)	11	19
戶外活動草叢接觸(登山、散步)	1	2

據文獻報告，恙蟎的出現及活動，以溫度 25°C 及溼度 100% 為最佳[4-6]。金門地區恙蟲病之確定病例數，有明顯季節性分布變化，以夏季為主要流行季。金門氣候屬亞熱帶海洋性氣候，春夏吹南風或西南風，雨量較充足且濕度大(平均溼度 76%)，雨季一般為四至八月，年平均溫度 21°C，近年來全球暖化出現氣溫上升及降雨量改變，可

能影響恙蟎生長發育及中間宿主散播之能力[3-4]。以圖三來看，金門地區 2009、2010 年 5 月及 6 月均溫 25°C 及溼度平均 88%，適合恙蟎生存之氣候；7 月為全年最高溫之月份(平均 28.5°C)，高溫會減緩恙蟎生長及活動[5]，因此，2009、2010 年 7 月確定病例數最多，8 月確定病例數則驟減；2011 氣候不穩，5 月溫度氣候較溫暖及潮濕(月均溫 22.1°C、溼度 88%)，7 月氣候較濕熱(月均溫 27.5°C、溼度 90%)，因此，2011 年 6 月通報數及確定數皆高於歷年。2009 年及 2010 年恙蟲病流行高峰期均為 7-8 月，2011 年恙蟲病提早 6 月即進入流行高峰期。

就目前相關文獻回顧之結果而言，某些蟲媒傳染病之疫情與溫度上升或氣候變遷相關。但目前仍無法確認可能影響到這些傳染病之流行的環境因子。氣候暖化的確會加速病媒生長發育並縮短其生活史、縮減病媒蛻皮次數及蟲齡、縮短病媒冬眠期、病媒分布改變，以及增加病原體和病媒之活性等，恙蟎生活史容易受氣候暖化之影響，尤以溫度及濕度成為效應之重要因子[4-7]。臺灣地區在面臨全球氣候變遷之過程，應強化環境及疾病之監測系統。

恙蟎的散布主要靠宿主的攜帶，其散布的大小範圍亦因宿主的遷移及活動情形而定，感染機率與宿主職業及活動有極大關係[4-7]。依 59 例確定病例之年齡、性別、職業及暴露史等變項資料，區別為兩類高危險族群，族群一：20-39 歲男性、職業為現役軍人及排雷工作或務農工作者。59 例確定病例，其中現役軍人 19 例，較 2008-2010 年確定數分別為 15、14、7 為高；排雷工作者 8 例，亦較 2008-2010 年確定數 1、0、1 為高。族群二：40-69 歲、女性家管者或男性無業者，此類族群皆因住家附近種菜時，接觸草叢而暴露。2011 年高危險群（現役軍人、排雷工作人員及務農工作者）之確定病例較歷年多，推論原因可能與上揭人員執行任務之地點皆居高危險感染區（如茂密樹林、營區附近草叢及農田中）有關，此外，地雷區為防疫人員禁止進入之管制區，故除草及噴藥防治工作之成效受到限制；再者因排雷工作人員防護措施有漏洞，該群人員於炎熱氣候之下，行經茂密林區後，至管制地雷區內，拆除地雷前才穿著排雷服裝，雖穿著規定排雷服裝，惟仍有暴露於外的皮膚部分，因而提高了感染之風險。



圖三、2009、2010 及 2011 年金門縣月均溫、溼度及恙蟲病確定病例數

## 防治作為及因應措施

### 一、 地方衛生機關

地方政府平時採綜合性防治作為，包括依傳染病防治工作手冊，進行通報個案採檢、感染源疫情調查及治療，並加強住家環境除草及噴藥消毒；確定個案則進行疫情調查及治療；每 2 個月進行全島民眾防恙、防蟻及防鼠之巡迴宣導；6-9 月邀請專家舉辦蟲媒傳染病教育訓練。針對此次疫情，鑑於疾病傳播的特性，因應之防治對策，需考慮由環境控管、自身防護與醫療處置等面向著力。

#### (一) 環境控管

為防止恙蟲病疫情擴大，金門縣衛生局除了金門縣政府由李縣長發動衛生局、環境保護局、民政局及縣民加強環境衛生與環境清潔工作，包括透過環保垃圾車及村里廣播，提醒社區民眾整理環境、並加強金門國家公園管理處除草防治，協請金門防衛司令部加強軍方各營區及排雷區環境衛生，並派專人進行檢查。另由金門縣政府參議主持跨局處滅鼠協調會議，以降低老鼠及恙蟻密度，包括由衛生局、環境保護局、動植物防疫所共同協商滅鼠防恙工作，並擴大辦理之；由其他 5 鄉鎮公所、金防部、金門聯勤支援指揮部、金門國家公園管理處及金酒公司等單位分發捕鼠籠及滅鼠毒餌；提前於 8-9 月間執行滅鼠作業，並於執行前、後，以鼠密度調查結果，做為滅鼠成效判定依據。另提供鄉鎮公所及軍方速益乳劑，進行環境噴藥。

#### (二) 自身防護

衛生局自疫情升高之際，即刻進行恙蟲病防治工作，除環境控管外，並舉辦防疫人員及醫事人員蟲媒傳染病教育訓練、並密集發送防治措施於新聞稿、夾報、金門日報及地方電視台，以及辦理排雷工作者及現役軍人等高危險族群之個人防護教育課程，並分發含 DEET 防蟻劑給軍方、鄉鎮公所以加強相關人員之自身防護。

#### (三) 醫療處置

提醒醫療院所工作人員，加強診斷警覺，以即時提供病患治療，並持續進行軍人發燒監測作業，有疑似症狀者儘早送醫治療。

### 二、 中央主管機關

依傳染病防治手冊進行通報個案及確定個案管理，持續監測恙蟲病，並且掌握金門縣恙蟲病流行動態。疫情升高之初，即督導衛生局進行各項防治工作，包括進行相關檢體採檢及送驗，協助追蹤檢體檢驗結果等。請衛生局加強醫療院所監視通報及社區動員環境整理。以局長及金門縣縣政顧問之名義，致函金門縣李縣長並提出建言。疾病管制局亦派員分別拜會金門縣政府李縣長、金門縣衛生局陳局長及金門防衛司令部指揮官王中將，商討因應金門縣恙蟲病疫情，促請召開跨局處滅鼠協調會議並討論防治工作事宜。

## 建議與討論

2011 年金門地區恙蟲病通報及確定病例增加趨勢，推測原因可能與氣候、全島鼠隻數、恙蟻數、高危險群及其防護措施等因素相關。因此，恙蟲病防治所牽涉的層面，不僅僅單靠衛生單位之努力就可以解決，須由相關單位(如衛生、環境保護、軍方及民眾等)各方面的配合，雖有大自然不可抗拒之環境因素，確實落實防疫措施，仍是確保金門地區民眾健康之重要作為。

## 致謝

感謝金門縣衛生局疾病管制課於疫情調查期間所提供之協助；感謝疾病管制局研究檢驗中心王錫杰博士及夏維泰副研究員、第二組及公關室的協助。

## 參考文獻

1. 行政院衛生署疾病管制局。傳染病防治工作手冊 2009。Available at: <http://www.cdc.gov.tw/lp.asp?ctNode=80&CtUnit=920&BaseDSD=31&mp=1>
2. 謝嘉娟、王志嘉、周稚傑、羅慶徽：全球化與傳染病。當代醫學 2011；38：87-94。
3. 萬國華、王根樹、李芝珊、王秋森：全球環境變遷對公共衛生衝擊之評析。中華公共衛生雜誌 2000；19：20-32。
4. 王錫杰：恙蟲幼蟲之生態研究與利用數學模式了解並預約氣候對樣蟲病病例之影響。行政院衛生署 97 年度科技研究發展計畫 2008。
5. 王根樹：台灣環境變遷與全球氣候變遷衝擊之評析-公共衛生。國立臺灣大學公共衛生學院公共衛生學系研究計畫 1999。
6. 王錫杰、鄧華真、黃淑卿等：金門縣恙蟲病病媒恙蟲防治田野報告。疫情報導 2005；21:36-45。
7. 李淑芳、蔡淑芬、施清河等：1993 年臺閩地區恙蟲病流行病學調查報告。中華公共衛生雜誌 1995；14:334-41。
8. 許珊瑋：金門縣恙蟲病流行之探討。未發表碩士論文（2009）。
9. Yeong-Sheng L, Pei-Hua W, Shu-Jen T, CF Ko. Epidemiology of scrub typhus in eastern Taiwan, 2000 – 2004. Jpn J Infect Dis 2006;59,235-8.
10. 中央氣象局全球資訊網：Available at: <http://www.cwb.gov.tw/>
11. 金門日報社：Available at: <http://www.kmdn.gov.tw/ch/index.aspx>

## 生安專欄

### 我國實驗室生物安全查核實務

陳奕禎、吳文超、顏哲傑

衛生署疾病管制局第五組

我國實驗室生物安全查核制度之發展可分為三個階段：2005 年以前為草創期，主要係建立我國實驗室生物安全查核制度並予以法制化；2005 年至 2009 年為實踐期，主要係依法執行實驗室生物安全查核工作；2009 年後為品質提升期，主要係精進我國實驗室生物安全查核制度，提升查核制度之品質。

我國實驗室生物安全查核制度之緣起，與 2003 年 12 月發生國內實驗室人員感染嚴重急性呼吸道症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS）事件有密切關係。為了解該起事件之始末，於 2004 年 1 月由疾病管制局（以下簡稱本局）人員陪同世界衛生



組織 (WHO) 專家, 訪視當時從事 SARS 病毒檢驗研究之設置單位 (花蓮慈濟醫院、林口長庚醫院、陽明大學及台灣大學醫學院)。期間 WHO 專家並就我國實驗室生物安全管理現況提出相關建議, 其中敘及應列管從事 SARS 檢驗研究之實驗室[1]。

惟具高風險感染性生物材料並非僅侷限於 SARS, 且當時國內相關資源有限, 因此為有助於了解高風險實驗室之生物安全狀況, 本局於 2004 年 11 月邀請美國疾病控制及預防中心與日本國立感染症研究所之專家, 針對當時國內 13 家已啓用及興建中之生物安全第三等級 (BSL-3) 以上實驗室進行訪視 (圖), 並將訪視成果作為修法之參考, 於 2005 年 9 月衛生署訂定頒布之「感染性生物材料管理及傳染病人檢體採檢辦法」第九條第二項及第十一條第一項明列查核對象, 藉以將查核工作法制化, 確立我國實驗室生物安全之查核制度。

2005 年至 2009 年, 國內共計啓用 18 間 BSL-3 實驗室及 1 間 BSL-4 實驗室 (圖), 本局並依據前開辦法針對已啓用之 BSL-3 以上實驗室辦理實地查核工作。在辦理當年度查核工作前, 本局會邀集國內生物安全相關專家及學者, 依據 WHO 文件研訂查核表單[2], 以作為查核委員執行查核工作之用。查核所列缺失事項, 並限期於二個月內完成改善。惟 2009 年國內某醫院發生結核菌檢驗試劑遭污染事件[3], 使得結核菌實驗室

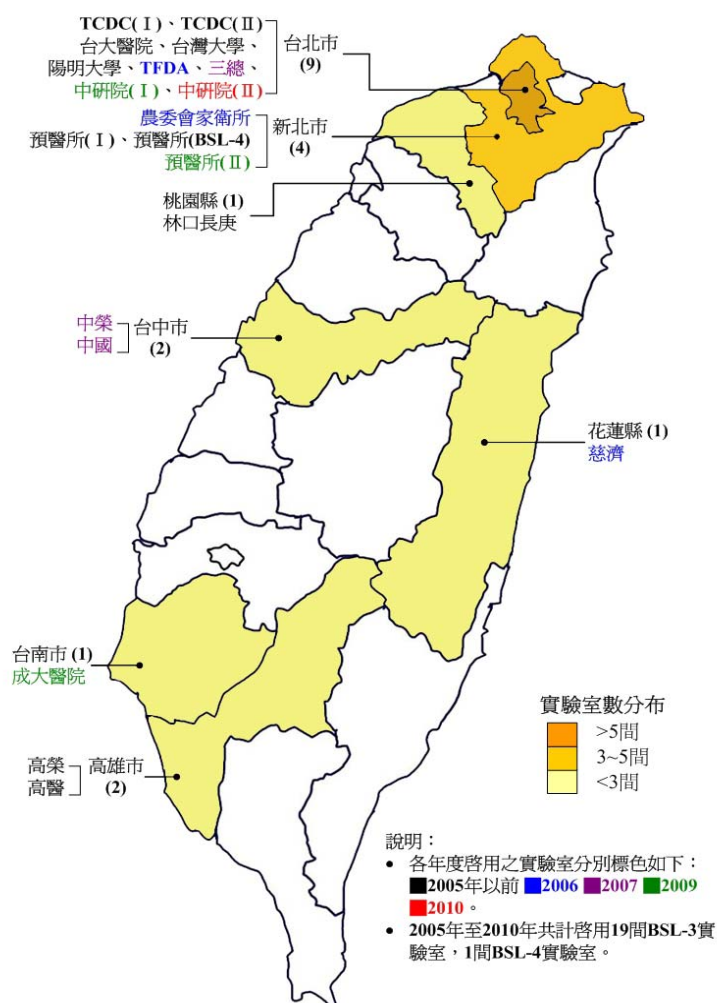


圖 2005 年至 2010 年我國 BSL-3 實驗室分布圖

之生物安全受到關注。我國為結核病高度盛行率之國家，且結核分枝桿菌屬第三級感染性生物材料，故此等實驗室之操作人員亦屬高感染風險族群。為了解從事結核分枝桿菌鑑定及藥敏試驗等高感染風險操作之負壓實驗室其生物安全管理情形，故自 2009 年起，將查核對象擴及至國內從事前項檢驗操作之 34 間結核菌負壓實驗室（之後因故為 32 間）。

考量歷年使用之查核表單皆係引用自 WHO 文件，部分項目恐無法一體適用於國內結核菌負壓實驗室及 BSL-3 實驗室，且亦無法真實呈現各實驗室間之差異性。因此為建立本土化實驗室生物安全查核基準，提升國內設有高風險實驗室之單位生物安全組織其自主管理能力，落實管理與監督之責，本局自 2009 年起逐步規劃辦理查核作業品質提升計畫。

首先，為使查核作業達到「標準化」、「一致化」、「透明化」及「同儕化」之目標，在行政作業部分辦理以下事宜：（一）訂定年度實驗室生物安全查核作業手冊，作為年度查核重點及行政流程之基準；（二）邀集查核委員召開查核作業共識會議，獲取查核委員間之查核共識；（三）邀請受查核單位參加年度查核作業說明會，以利受查核單位清楚查核重點及要求；（四）辦理受查核單位自我評核作業，以利查核委員事先掌握受查核單位基本現況；（五）建立生物安全專家暨種子查核委員人才庫，藉以培植國內具實驗室生物安全實務經驗之查核人才。

其次，邀集國內生物安全相關專家及學者，依據風險危害程度，參考國內現行政策及國外趨勢研訂當年度查核重點及查核基準。2009 年首先自實驗室硬體設施及設備層面著手，包含實驗室設計、工程控制、生物安全櫃等運作及檢測。2010 年進一步著重於實驗室軟體層面，包含實驗室操作規範及安全程序等文件之建立、實驗室維護、除污、廢棄物處理，以及個人防護及訓練等。歷年查核重點不同，受查核單位所開立之缺失事項亦會略有不同。缺失事項之改善期間除涉及硬體工程施作之需花費較長時間改善外，其餘皆限期一至二個月內完成[4-5]。

2011 年起將查核對象擴及至保存第三級以上感染性生物材料之設置單位，查核重點調整自實驗室及感染性生物材料管理之組織層面著手，包含單位生物安全委員會之運作、感染性生物材料保全之管理，以及緊急應變計畫之落實等[6]。為更加精進實驗室生物安全查核制度，本局汲取歷年執行查核工作之經驗及各方建議，將品質管理持續改善之概念導入實驗室生物安全查核作業，包括：（一）將以往採取符合與不符合之評核方式，參考醫院評鑑評核模式，實施等第評核法，藉由 A 至 E 等第之區隔，更真實呈現受查核單位實驗室生物安全之落實程度；（二）導入品質管理循環 PDCA（Plan、Do、Check、Act）觀念，輔導受查核單位建立實驗室生物安全管理計畫及相關安全文件並據以實施，藉由內部稽核或外部查核機制發現缺失或潛在問題，在針對缺失或問題進行矯正或預防措施，以使實驗室生物安全管理，藉由持續改善的機制提升水準。

本局執行實驗室生物安全查核之目的，在於提醒各設置單位之生物安全管理組織應落實實驗室生物安全自主管理。藉由本局查核委員在查核過程中，對受查核單位所提供專業的意見及建議，將促使受查核單位更能注意其潛在危害之風險事項，有效避免或降低發生實驗室感染意外，提升我國整體實驗室生物安全管理水準。

## 參考文獻

1. 張慧真、吳文超、蘇勳璧：國內生物安全第三等級以上實驗室管理查核制度之變革。中華民國醫檢會報 2006;21:62-74。
2. WHO. Laboratory biosafety manual. 3rd ed., 2004;38-43.
3. 監察院。Available at: [http://www.cy.gov.tw/AP\\_HOME/Op\\_Upload/eDoc/調查報告/98/098000231\\_署立彰化醫院結核菌檢驗試劑受污染案調查報告對外公布.pdf](http://www.cy.gov.tw/AP_HOME/Op_Upload/eDoc/調查報告/98/098000231_署立彰化醫院結核菌檢驗試劑受污染案調查報告對外公布.pdf)
4. Wu WC, Tseng SH, Yan JJ. Laboratory biosafety certification of BSL-2 negative pressure laboratories of *M. tuberculosis* in Taiwan, 2009. Taiwan Epidemiol Bull 2010;26:350-7.
5. 陳奕禎、吳文超、顏哲傑：我國高等級防護實驗室設施及設備之常見缺失。疫情報導 2011;27:256-8。
6. Taiwan CDC. 100 年實驗室生物安全查核作業手冊。Available at: <http://www.cdc.gov.tw/public/Attachment/163014234971.pdf>

## 美國所屬實驗室操作管制病原引發意外事件之省思

施玉燕、吳文超、顏哲傑

衛生署疾病管制局第五組

2011 年 9 月 28 日美國明尼蘇達大學傳染病研究和政策中心刊載「395 mishaps at US labs risked releasing select agents」之報告資料顯示[1]：自 2003 年至 2009 年間，美國政府所屬實驗室涉及操作管制病原導致潛在性釋出的意外事件共有 395 件，其中造成實驗室人員感染佔 7 件，引發該感染事件之病原體中，有 4 件是布氏桿菌 (*Brucella melitensis*)、2 件是土倫法藍瑟斯菌 (*Francisella tularensis*)，以及 1 件是粗球孢子菌屬 (*Coccidioides species*) 所引起。而引起病原體潛在性釋出最常見的原因為圍阻失效 (loss of containment)、其次為洩漏 (spills)，其餘原因則為動物咬傷和抓傷、針頭刺傷或尖銳物傷害、設備機械異常、個人防護裝備異常以及標準作業程序問題等因素造成。

基於以上刊載資訊，對於預防病原體於操作過程中意外釋出所造成人員感染議題的討論，確實值得國內借鏡學習。無論在一般基礎教學實驗室、一般衛生服務與診斷服務實驗室，甚至於特殊診斷實驗室以及各級研究實驗室中，實驗室人員除遵守優良微生物操作技術 (microbiological techniques, GMT) 外，風險評估是極為重要的一環，無論所操作的病原微生物危險群等級之高低為何，應確實對所操作病原體進行風險評估、依風險評估結果進行專業判斷進而採取正確的防護與操作規範，以避免實驗室意外事件甚至感染事件發生。而實驗室生物安全風險評估的概念與實務操作，亦可參考本局疫情報導之生安專題文章[2-3]。

不同生物安全等級實驗室所應具備的標準操作規範、特殊操作規範、以及初級與二級防護等四項配合措施是確保實驗室工作人員安全的重要規範[3]。初級防護為

防止人員之意外暴露於感染性物質所須實驗室安全設備，如個人防護裝備與生物安全櫃等；二級防護為預防實驗室內、外區域人員之意外暴露於感染性物質所須實驗室硬體設施與建造的設計，包括除污、滅菌與安全移除實驗室潛在污染源的設備等，例如定向氣流、互鎖式的門控、進出管制、高效率空氣微粒過濾器（High-efficiency particulate air, HEPA）、洗手槽、洗眼器、淋浴間等[4-5]。針對前述實驗室生物安全四項配合措施，設置單位應建立相關標準作業程序、定期進行人員教育訓練以及訂定各項安全設備檢測與維護週期時程表，以免軟、硬體功能異常導致工作人員操作時陷入風險，甚至造成實驗室病原體釋出導致感染的意外事件。

國內外文獻報告或刊載有關實驗室生物安全意外事件的報導，對於所有從事感染性生物材料檢驗作業的工作人員而言，都是一種寶貴的資訊與經驗，可令我們有所警惕，藉以再檢視自己實驗室管理是否存在著相同問題、環境設施是否存在潛在的風險，進而檢討並採取相關改善措施，以達到風險控制、減少意外發生的目的。除此之外，平常落實實驗室生物安全自主管理則是預防實驗室意外事件最重要的作為。

#### 參考資料

1. CIDRAP. Report: 395 mishaps at US labs risked releasing select agents. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/bioprep/news/sep2811accidents.html>.
2. 施玉燕、吳文超、顏哲傑等：實驗室生物安全風險評估概述。疫情報導 2011;27:17-8。
3. 施玉燕、吳文超、顏哲傑等：實驗室生物安全風險評估實務。疫情報導 2011;27:10-2。
4. CDC. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th ed.,2009;30-50.
5. CDC. Guideline for Biosafety Laboratory Competency. MMWR 2011; 60;15.

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

地址：台北市中正區林森南路6號

電話：(02) 2395-9825

發行人：張峰義

總編輯：吳怡君

執行編輯：吳麗琴、劉繡蘭

網址：<http://teb.cdc.gov.tw/>

文獻引用：[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull 2012;28:[inclusive page numbers].