

計畫編號：DOH95-DC-2001

行政院衛生署疾病管制局九十五年科技研究發展計畫



研究報告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局

計畫主持人：王宗曦

協同主持人：蔣榮先、顏哲傑、邱展賢、鄭萬金、張上淳

研究人員：石雅莉、謝志欣、王思博、劉詠熙、張志凱

執行期間：九十五年三月一日至九十五年十二月三十一日

目錄	
摘要	1
誌謝	2
第一章 風險評估及其架構.....	3
第二章 危害辨識.....	6
2.1 危害辨識的定義	6
2.2 生物危害物質的等級與生物安全防護等級分級	6
2.3 危害辨識的流程	7
2.4 危害辨識的方法與步驟	8
2.4.1 辨識生物危害物質的方法	9
2.4.2 生物危害物質的分類	11
2.4.3 收集生物危害物質基礎資訊	12
2.5 A類生物戰劑之危害辨識資料	14
2.5.1 何謂A類生物戰劑	14
2.5.2 危害辨識資料	14
第三章 危害特徵描述.....	20
3.1 危害特徵描述的定義	21
3.2 危害特徵描述的運作步驟	21
3.2.1 資料收集與估計	23
3.2.2 生物危害物質描述	24
3.2.3 劑量反應評估	26
3.2.4 驗證	31
3.2.5 感染劑量查詢-使用範例	32
第四章 暴露評估.....	36
4.1 暴露評估的定義	36
4.2 暴露評估的操作型定義	36
4.3 暴露評估的估算原理	36
4.3.1 暴露評估的要素	37
4.3.2 估算介質中生物危害物質濃度	37
4.3.3 在暴露評估上最重要之四種環境介質，為水、食物、空氣及土壤： ...	38
4.3.4 暴露評估中暴露劑量的估算方法	39
4.3.5 不確定性描述	42
第五章 風險特徵描述.....	44

5.1 風險特徵描述的定義	44
5.2 風險特徵描述流程圖	44
5.2.1 來自暴露評估所有資訊	45
5.2.2 劑量反應評估模型	45
5.2.3 蒙地卡羅模擬法(Monte Carlo Simulation)	45
5.2.4 計算各種途徑的風險	45
5.2.5 總計各途徑的風險	45
5.3 不確定性與變異性分析以及資料的侷限性與缺陷性	46
5.3.1 不確定性與變異性分析	46
5.3.2 資料的侷限性與數據缺陷	46
5.4 範例一：特定即時食品中李斯特菌風險評估	47
5.5 範例二：2005 年高雄市登革熱風險評估	57
第六章 總結.....	71

附錄 A

摘要

本研究旨在嘗試論述建立生物危害物質對人體健康所造成危害的健康風險評估的方法，導引對人群及經濟帶來之影響分析，進而據以提出以實證為基礎之預防或降低危害的措施得供決策者做為參考使用。本研究提出以四個主要步驟來執行生物危害物質風險評估，分別為(一)危害辨識(Hazard Identification)，(二)危害特徵描述(Hazard Characterization)，(三)暴露評估(Exposure Assessment)與(四)風險特徵描述(Risk Characterization)，其中危害辨識主要強調辨識未知生物物質與此未知生物物質是否對人體健康產生危害及其危害程度等；危害特徵描述主要著重於描述生物危害物質引發疾病的本質、嚴重性與期間長短並以定量的方式進行劑量反應評估(Dose-Response Assessment)。亦即評估生物危害物質劑量對人體健康的反應、生物危害物質劑量與個體或群體感染疾病之機率的關係等；暴露評估與危害特徵描述應同時出現與同時進行，暴露評估主要以定量方式評估生物危害物質經由不同之暴露途徑進入人體的劑量或機率。其中還需要考慮生物的特性，如成長速率等並且對於定量評估方式中所可能造成之不確定性因素也應描述清楚；風險特徵描述，在此步驟整合前三步驟之結果，以定量的方式估算所評估的人群在各種暴露條件下，可能產生某種健康危害的機率，同時說明此估算結果含有的各種不確定性。一般可使用蒙地卡羅模擬法來降低各因素帶來之不確定性。根據本研究所提出之風險評估的方法，以李斯特菌(Listeria)及登革熱(Dengue Fever)為例，做一可行實證。

綜合而言，風險管理人員透過本研究所建立之風險評估結果，不僅能讓風險評估人員瞭解其所可能對民眾健康造成危害之程度，亦使在制定生物危害物質的相關政策時能有實證基礎，據此進行的防治決策將更為正確，亦而達到風險管理中“最低風險、最低成本與最大效益。”的目標。

誌謝

首先，我們想要感謝我們老師的指導與疾管局王宗曦科長給予我們大力的協助及資源，包括對於文詞內容上的詳加潤飾。以及承蒙各位專家在會議中給予我們諸多的建議，分別是吳焜裕博士，辛致偉教授，陳國東教授以及柯風溪主任。沒有諸位的指導和建議，本研究也無法順利完成。在此特此致謝。

第一章 風險評估及其架構

一般而言，風險評估就是評估某一特定情況之風險，包含瞭解可能潛在帶來的危害，加以預防並降低危害的程度，危害主要分三方面：(1)個人危害，如健康狀況；(2)環境性的危害，如物理、化學、生物、人為因子等危害因子；(3)安全性的危害，如火災、爆炸等。而危害帶來的結果可能是死亡、疾病、或財產上的傷害。

風險評估的範圍相當廣泛，從單一個體，如個人健康、產品、公司營運，到以地區為單位的，如一生活商圈的評估、社區環境評估，甚至可以是國家或是洲為單位的風險評估，如SARS對亞太地區的健康或經濟影響的風險評估。本研究旨在嘗試論述建立生物危害物質(註一)對人體健康所造成危害的健康風險評估的方法，導引對人群及經濟帶來之影響分析，進而據以提出以實證為基礎之預防或降低危害的措施得供決策者做為參考使用。

利用現有最進步的科學技術與知識以評估某一行為或事件可能對人體健康造成的負面影響稱為健康風險評估(Health Risk Assessment; HRA)，美國國家工程學院(The National Academy of Engineering)與國家科學院(The National Academies of Sciences, NAS)於1972年起舉行健康風險評估研討會，並由其共同隸屬之美國國家研究院(National Research Council, NRC)出版相關之系列報告。最後於1983年的「紅皮書」中(全名為「健康風險評估之運用於聯邦政府相關事務」, Risk Assessment in Federal Government: Managing the Process)，正式提出以四個主要步驟來執行健康風險評估。其流程如圖1.1，分別是(一)危害辨識(Hazard Identification)，(二)危害特徵描述(Hazard Characterization)，(三)暴露評估(Exposure Assessment)與(四)風險特徵描述(Risk Characterization)，以下依序針對這四個主要步驟概略描述，而詳細內容則依章節分別說明。

(一)危害辨識：危害辨識為決定某一危害物質是否會增加某種危害健康情形之發生率。

(二)危害特徵描述：以定性的方式詳細描述生物危害物質，若數據充分(如，感染劑量)，則進行劑量反應評估(Dose Response Assessment)，劑量反應評估亦即定量評估劑量與暴露族群中之某種健康效應之發生率的關係。

- (三)暴露評估：主要在測量人體暴露到環境中物質的程度、頻率和持續期間，以及暴露途徑。
- (四)風險特徵描述：綜合前述各步驟的健康效應，估計在各種暴露情況下的風險值，並就過程中的主要假設及不確定性進行討論。

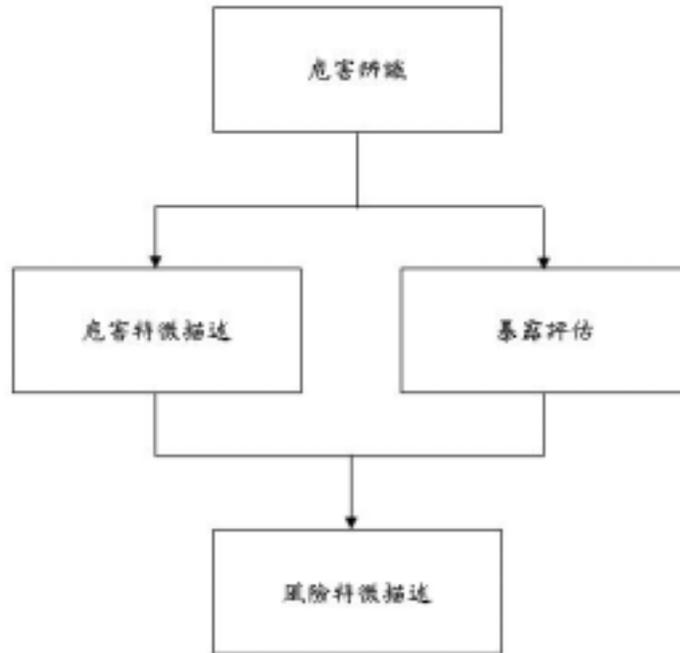


圖 1.1、風險評估架構圖

由風險評估架構圖所示，危害特徵描述與暴露評估是平行的，即應同時進行和同時出現的，因為危害特徵描述與暴露評估兩者互為因果關係，在評估時皆需考慮兩者的狀況，而風險特徵描述為綜合上述三項步驟進行綜合性評估，將風險予以量化，以估計該危害物質影響人體健康之風險程度高低與影響之方式。讓決策者瞭解在暴露評估的設定條件下，人體可能經由何種方式暴露於危害物質中，進而對人體健康產生多大之影響，並依此擬定該危害物質的風險管理策略。

目前生物性危害物質風險評估的文獻較少過去國內曾有健康風險中心但只針對於化學危害物質之風險評估，而國外對於生物性危害物質風險評估亦剛起步不久且文獻大部分都著重在於與食品安全衛生相關之風險評估，例如因食入食品中過多的生物危害物質而致病等，因此本研究希望訂定一套生物性危害物質風險評估之方法

流程來協助國內建立生物危害物質風險評估。

由於本研究為生物危害物質風險評估，主要是評估生物危害物質對人體健康的危害，因此也包含於健康風險評估當中，故本研究亦採用 1983 年美國健康風險評估紅皮書中提出之四大架構為基礎，分述生物危害物質之風險評估。內容共分為五章，第一章主要是描述風險評估的簡介及其架構，第二章至第五章將分別對於生物危害物質風險評估的四個主要的架構：危害辨識、危害特徵描述、暴露評估及風險特徵描述，就其定本身定義、評估原理、評估方法等加以說明，論述風險評估正確的執行步驟，期許本研究能夠提供風險評估人員正確且清晰的評估指引。

註一：生物危害物質泛指對人體健康造成影響的微生物(如細菌、黴菌、立克次體、病毒等)及生物毒素(生物所產生之毒素，如黃麴毒素等)

第二章 危害辨識

危害辨識(hazard identification)為生物危害物質之風險評估架構中的第一個步驟。本研究將說明生物危害物質對人體健康之危害與危害辨識步驟，同時當欠缺辨識資料時，如何藉由動物實驗或流行病學等作為危害辨識之基準，建立生物危害物質基本特性與健康危害描述。最後 2.5 節中將以某 A 類生物戰劑為例，建立 A 類生物戰劑危害辨識資料。

2.1 危害辨識的定義

危害辨識定義為「決定某一物質是否會增加某種負面健康狀態(如癌症、先天性缺陷、疾病等)之發生率的過程」，在這裡我們將範圍縮小到生物危害物質，因此本步驟主要是對生物危害物質對人體健康之危害作一確認，使我們能夠瞭解生物危害物質對人體健康所造成之影響，例如感冒、發汗、抽搐、敗血、死亡等。因此除了可以利用查詢資料庫、動物實驗及一些檢測系統的資料來判斷危害之外，也不乏利用一些流行病學上的資料，根據這些資料來判斷生物危害物質之危害程度。在 2.2 節將先援引各國對於生物危害物質分類的等級及生物安全防護等級，藉由生物危害物質的分級，可讓風險評估人員很快地瞭解一個生物危害物質可能造成危害的程度與範圍以及該採取何種等級的安全防護措施。

2.2 生物危害物質的等級與生物安全防護等級分級

世界衛生組織(WHO)、美國疾病管制中心 CDC/國家衛生研究院 NIH、歐洲及澳洲等均將傳染性微生物的生物危害分成四級。根據 WHO 之生物危害分級，世界其他各國也相對應的將安全防護分成四等級，如世界衛生組織和美國將其分為生物安全第一等級(Biosafety Level 1, BSL1)至生物安全第四等級(Biosafety Level 4, BSL4)。而歐洲與澳洲的分級為物理性防護第一等級(Physical Containment 1, P1)至物理性防護第四等級(Physical Containment 4, P4)。生物安全防護的分級原則乃根據生物性危害的等級再依其致病力、傳染途徑、對個人及社會大眾的健康影響嚴重度、操作方式、操作環境、有無有效疫苗、有無醫療處理方法或預防措施、接

觸微生物劑量大小、對抗生素抗藥性、傳染媒介的存在、是否為本土性病原體、對其他動物或植物的可能影響等因素，分成四個可視情況而隨時調整的防護等級。衛生署訂定的「感染性生物材料管理及檢體採檢送驗辦法(草案)」，乃參照世界衛生組織及美國國家衛生研究院對病原微生物依其危險性，分為第一級危險群(Risk Group 1, RG1)的微生物，至第四級危險群(Risk Group 4, RG4)的微生物，其分級標準與特性如下表所述：

分級	分級標準與特性
第一級危險群 (RG1, 低度或無傳染危險)	不會導致健康成人生病的病原，如大腸桿菌及金黃色葡萄球菌等。處理此類微生物或其所導致相關疾病的檢體，其生物安全等級上為 BSL1。
第二級危險群 (RG2, 中度傳染危險)	經皮膚傷口、食入或黏膜傳染，很少導致嚴重疾病且通常有預防及治療方法的病原。如志賀菌、淋病雙球菌、梅毒螺旋體、阿米巴原蟲、一般流行性感冒病毒、腮腺炎病毒、德國麻疹病等，處理此類傳染性為生物或其所導致相關疾病的檢體，其生物安全等級原則上為 BSL2。
第三級危險群 (RG3, 高度傳染危險)	經呼吸道傳染，且可導致重症或致命，但可能有預防及治療方法的本土或竟外傳入病原。如多重抗藥性結核分枝桿菌、炭疽桿菌、AIDS、日本腦炎病毒、漢他病毒等。處理此類傳染性為生物或其所導致相關疾病的檢體，其生物安全等級原則上為 BSL3。
第四級危險群 (RG4, 極度傳染危險)	經呼吸道或不明傳染途徑傳染，極度致命危險，且通常無預防和治療方法的本土或竟外傳入病原。如伊波拉病毒、馬堡病毒等。處理此類傳染性為生物或其所導致相關疾病的檢體，其生物安全等級原則上為 BSL4。
疑似或可能為傳染病	疑似或可能為傳染病者。此類病患生物危害等級尚未確立或不明，因此亦無法確立生物安全防護等級。為確立或不明生物危害等級的操作，其生物安全防護等級至少要 BSL2 以上。

2.3 危害辨識的流程

本研究建議以圖 2.1 為生物危害物質進行危害辨識的步驟流程，以質譜儀分析、生物晶片等辨識方法來確定生物危害物質之種類後，再根據美國生物安全協會 (American Biological Safety Association, ABSA) 所提供各國(美、澳、德、英)對於生物危害物質有關生物安全防護等級之資料將生物危害物質分類到所屬之風險群組中。此舉可快速先建立基本的安全防護機制，再視情況變化調整其安全防護等級。後續，主要是透過查詢網路資料、流行病學、動物實驗資料之方式收集相關數據，最終進行生物危害物質的基本特性與健康危害之描述。

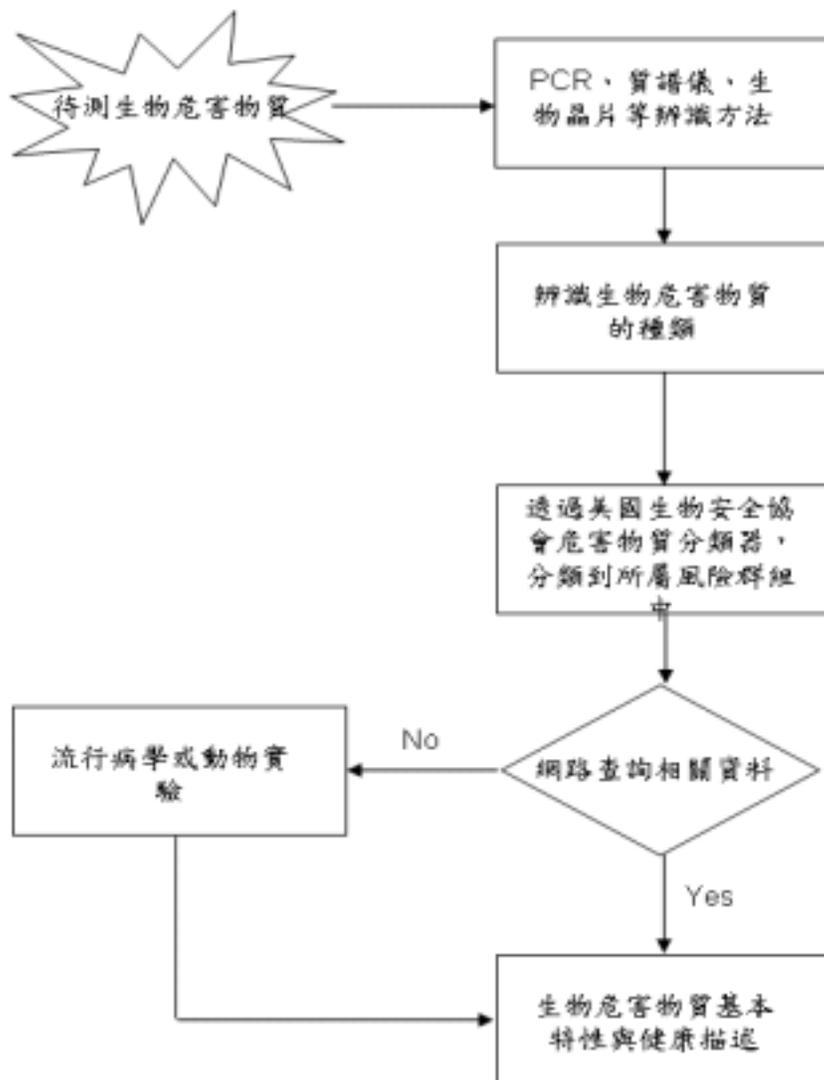


圖 2.1、危害辨識流程圖

2.4 危害辨識的方法與步驟

2.4.1 辨識生物危害物質的方法

由於生物危害物質有可能對人體健康、社會經濟造成相當大的危險，例如，一些傳染性及致死率特高的危害物質(如天花病毒、禽流感病毒、炭疽桿菌等)，可能在短時間內造成人口大量死亡。故不僅要精確辨識出已知或未知生物危害物質更要快速，才能迅速提出應變措施與安全防護等級。下面提到幾種主要辨識生物危害物質的方法：

(一)、聚合酶鏈反應(Polymerase Chain Reaction：PCR)

PCR 是到目前為止在病原核酸擴增檢測方面最為成熟的技術，可以用於檢測細菌和病毒的 DNA，通過反轉錄也可檢測 RNA 病毒。隨著越來越多病原體的全基因組被定序，建立基於核酸的 PCR 檢測方法可以快速地檢測出病原體的種類。應注意的是，PCR 檢測方法只能針對已知病原體，但在時間和人力及設備具備的情況下，基於核酸的檢測方法無疑是高度靈敏與特異的。但 PCR 仍有其缺點，它無法偵測毒素，因為毒素裡沒有 DNA。

(二)、基於免疫學方法的檢測

免疫學方法可以用來檢測病原或毒素，是用抗體檢測病原的特異蛋白，可以做到廣泛的生物危害物質檢測，速度快且易於實現自動化。目前基於免疫學反應的檢測方法大致可分為兩大類：一類是免疫層析快速檢測，原理與目前市售的妊娠檢測試紙條類似，檢測所需的試劑全部乾燥在試紙條上，非常方便，結果易於判斷，可以實現自動化且能對檢測物半定量；另一類是生物感測器，不需要任何的附加步驟和額外試劑即可實現現場快速檢測。生物感測器通過免疫學反應後引發的螢光、電化學發光、電位變化或膠乳顆粒凝集後的光散射變化等實現檢測。隨著奈米技術(nanotechnology)、微空腔(microcavity)技術和微型機電技術的發展，感測器將會小型化，且靈敏度會更高，檢測速度更快。

(三)、質譜儀分析(Mass spectrometry)

靈敏及準確地分析空氣、飲用水、食物加工廠、農產品和醫療中心是否被微生物感染，是一個關係民生甚巨的問題。特別是人為蓄意的破壞，如波斯灣戰爭可疑的細菌戰劑，更會造成深遠的影響。傳統的微生物偵測方法仰賴生理性的、營養性的測試，並經宿主(host)測試的證實，因此需要微生物培養及乾

淨的樣品，其過程相當耗時。另一種辨識方法是利用化學分類法 (chemotaxonomy)，就是根據物種特有的生物標籤 (biomarkers) 來作分析，這些生物標籤包括磷脂 (lipid)、碳水化合物 (carbohydrate)、去氧核糖核酸 (DNA) 或是蛋白質。其中蛋白質的偵測已漸漸地受到重視，因為它們不但提供菌株 (strain) 間特有的訊息，而且大量存在於細胞內，使得偵測靈敏度大為增加。

質譜儀的高靈敏度及準確度，使它非常適合做微生物化學分類，簡單的說，質譜儀是一種測量帶電分子重量的儀器，在 1975 年，第一篇利用質譜儀結合高溫裂解技術 (pyrolysis) 來辨識致病細菌的報導曾被提出，細菌內的各種組成在高溫下揮發或是裂解成無數小分子，這些氣體分子隨後被離子化並送入質譜儀內分析重量，之後也有不少這方面的研究，但是這個方法的缺點是靈敏度不高，且分析混和物時，質譜圖過於複雜，雖然後來結合氣相層析儀，藉由分離技術簡化質譜圖，同時也有另一快速原子撞擊 (fast atom bombardment) 質譜術的發明，但仍然無法解決靈敏度不高的問題，直到最近，兩種質譜技術-基質輔助雷射脫附游離和電噴灑游離質譜術 20-的發明，加上新的數據分析模式如資料庫搜尋，使得分析微生物的靈敏度及準確度大為提高，

(四)、光譜學檢測

光譜學檢測 (Spectroscopy) 可用於遠端檢測技術 (Standoff Technology)，其檢測原理是用高強度的雷射脈衝照射遠距離欲檢測地域的空氣層，收集並分析由空氣中顆粒性物質 (如分子、氣溶膠、雲霧或粉塵) 反射回來的光學資訊。目前對生物危害物質的即時檢測很大程度上依賴氣溶膠中細菌在紫外光激發後產生的可見螢光。然而，不同種類的細菌的內在螢光的差異並不顯著，可能要通過多波長激發條件下的螢光特性才能作出滿意的判斷。共振拉曼散射方法也可以用於檢測，雷射光束在某些紫外波長激發細菌後同時產生螢光和共振拉曼 (Raman) 散射光，兩者能量強度相近時，用常規方法分析就會有強背景干擾，影響結果的準確性。若用低於 260nm 的雷射器激發，螢光就會被抑制而只產生共振拉曼散射光，會在重要的化學震動指紋區 (chemical vibrational fingerprint region) 給出更為詳盡的資訊供分析。而許多微生物都在 190—280nm 有其標誌性的紫外線吸收，如革蘭氏陽性菌與陰性菌的判別可

透過 222nm 的雷射激發波長，辨別出來。因此通過實驗對不同微生物確定最佳的雷射激發波長，結合先進的識別技術，該方法有望成為準確的微生物鑑定技術

(五)、生物晶片

利用晶片大量平行的處理能力，可將對人類健康具有威脅性的病原菌和病毒的基因，接合在晶片上。理論上，基因晶片上一萬點的容量已經可以囊括所有已知的病原菌和病毒的基因，因此在檢測病患時，即可在一次的診斷中，檢查出所有可能致病的原因，大幅減少診斷時間及避免誤診的可能。

檢測原理

當人體受到病菌攻擊時，身體免疫系統會發揮功能，藉由 DNA 上基因的表現產生抗體，用以抵抗或消滅外來的病菌。每一種特殊的人體反應如過敏、疼痛、發炎、搔癢等都有一組專門的基因負責進行身體處理程序，只要把這些基因放入晶片中，即可作為毒性反應的初步確認參考。而當人體受到病毒侵犯時，會引發細胞中的基因發生突變，利用這個特點，在基因晶片植入可能的基因變化，當被檢驗的血液樣本也出現同樣的變化時，晶片便能經由電腦比對程序而分辨出樣本是否已受到病毒感染，這種新型的檢驗方式只需要幾分鐘就可以判定結果，將可大幅減少診斷時間。

而檢驗原理簡單來說：人類的基因組成為兩兩成對，並為一個雙股互補型態的螺旋體結構，不同形式的基因並不會結合，利用這種特性，我們於晶片上植入其中一股基因型態並加以標示，通常是在此基因中加入一段螢光放射基因，當測試樣品中之基因與其結合後，此段螢光放射基因便會表現而放出螢光，利用偵測此種螢光放射的方式，可以得知人體是否發生病變，並判定人體遭受何種致病原所感染。

2.4.2 生物危害物質的分類

包含美國在內的許多國家，根據風險危害程度將生物危害物質分類到不同的風險群組上，其分類生物危害物質的考慮因素，主要係根據致病力、傳染方式和感染宿主範圍、可能的預防措施(如疫苗)、可能的治療方法(如抗生素)等… 本指引參考

美國生物安全協會(American Biological Safety Association, ABSA)所提供的分類系統(<http://www.absa.org/XriskgroupsX/>),得知其他國家對於此生物危害物質分類的層級為何,可快速提供風險評估人員參考。

2.4.3 收集生物危害物質基礎資訊

收集生物危害物質的基礎資訊,主要是透過查詢網路資料、流行病學、動物實驗資料之方式,讓風險評估人員對某一生物危害物質能瞭解其相關基本特性,基本特性的主要之內涵如下:

1. 危害物質基本物理特性,如種屬、學名、大小、傳染窩(reservoir)等。
2. 生物危害物質的等級。
3. 傳染途徑。(如空氣、接觸或食入)
4. 致病力、致命率。
5. 健康的危害程度,即感染後的症狀。(如出血、發燒、休克等)
5. 可能的治療方法。(如抗生素治療)
6. 可能的預防措施。(如疫苗等)

以下將針對上述提到收集基礎資訊之方式:(一) 查詢網路資料,(二)流行病學,(三)動物實驗資料,分段敘述。

(一)、查詢網路資料

由於網際網路的發達,使得資訊交流變得快速與方便,在本研究中透過美國疾病管制中心的網頁,提供生物危害物質的相關基本特性。網址為:

<http://www.cdc.gov/node.do/id/0900f3ec8000e035>。該網頁以按字母排序方式展示若干類別疾病,涵括各類生物危害物質引致的人類疫病。另外,加拿大公共衛生部門也提供了易感染危害物質的物質安全資料表(Material Safety Data Sheet, MSDS)可供查詢。此物質安全資料表主要提供的健康危害資訊有感染劑量、活性(含清消資訊)、醫學資訊、實驗室危害、建議預防措施等提供作業人員參考,其網址如下:

<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>

(二)、流行病學

流行病學是研究與人體健康相關的事件或狀態的科學，它藉著嚴謹的觀察或實驗，以及縝密的因果邏輯推理，來描述社區間的疾病型態，比較族群間的疾病差異、研究疾病的自然史、探討疾病的危險因子、推論疾病的作用機制、促進疾病防治措施的發展並評估防治的效益。同時，因為流行病學調查結果是唯一可以提供人體接觸到危害物質後，可能產生生物效應之比率的資料來源，因此利用流行病學資料來推估暴露與疾病的因果關係時，通常要注意以下幾點：

- (1) 正確的時序性：在因果相關中，”因”一定要出現在”果”之前，也就是說致病因子應該在疾病發生之前侵襲到研究對象，而且從受侵襲到發病之間的時間間隔，必須要較疾病的誘導期或潛伏期為長。
- (2) 重複研究的相關一致性：如果在各種不同研究的設計下，所得到的相關其一致性越高，該相關具因果性的可能性也越高。但若相關不具有有一致性，並不一定就能夠排除其因果關係的可能性。
- (3) 相關強度：相關強度越大，假說變項間具因果關係的可能性就越高。如果致病因子和發病危險性之間不僅其相關強度高，而且呈現明顯的劑量效應關係，則假說變項間屬於因果相關的可能性也就更大。
- (4) 相關特異性：特異性指的是一個變項的發生，可以預測另一變項會發生的準確性。在研究設計時，可以藉著適當的細分因果，來提高特異性，也可藉著資料分析時的分組分析、調整、複回歸模式等來進一步探討病因和疾病間的相關特異性，在去除外在因子的干擾之後，是否會相對增加；或是該特異性，只能用於推論某一類的研究對象。
- (5) 相關的合理解釋：如果病因和疾病之間的關係，可以用現存生物醫學知識來得到合理的解釋，也就是生物學贊同性(Biological Plausibility)高；則兩者間的相關屬於因果相關的可能性就較大。

(三)、動物實驗資料

多數危害辨識資料來自動物試驗分析的資料。由於物種間代謝情形相差甚大，因此來自動物實驗的資料並不是全都適用於人體。另外，常見在多種不同動物的多次實驗中，雖發現某危害物質具有致病性，但缺乏流行病學的證據或

足夠的臨床觀察對象來做驗證。由於人道與法令關係，無法進行人體實驗來驗證此危害物質對人體之致病性，因此傳統上還是利用動物實驗的LD₅₀ (Median Lethal Dose)、ID₅₀ (Median Infectious Dose)或其對器官的傷害反應來判斷某一特定危害物質的對人體健康效應之影響大小。

2.5 A類生物戰劑之危害辨識資料

2.5.1 何謂A類生物戰劑

生物戰劑依美國疾管中心的分類建議，主要區分成A、B、C三種等級。其分類標準，乃根據生物戰劑的個別特性，如表2.1：

表 2.1

美國疾管中心對可能生物戰劑的分類	
分類	分類標準與特性
A	<ol style="list-style-type: none"> 1. 高度容易地在人與人之間擴散和散播。 2. 高的死亡率和潛在對公眾健康的影響。 3. 可能會造成公眾恐慌和社會的瓦解。 4. 需要對公眾健康作特殊的行動。
B	<ol style="list-style-type: none"> 1. 中度容易地散播。 2. 導致中度罹病率和死亡率。 3. 需要疾管中心具體提升診斷能力並且加強疾病監視者。
C	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可得性。 2. 便於生產與散播。 3. 潛在高度罹病率和死亡率及其巨大健康危害。

* C類主要為新興致病原且為易傳染之危害物質，如漢他病毒等。

下節將以四個主要的A類生物戰劑為例說明建立辨識資料的程序。

2.5.2 危害辨識資料

主要的A類生物戰劑為炭疽、天花、鼠疫、兔熱病這四種，我們根據收集來的文獻資料，整理出這四種生物戰劑的比較表(表2.2)及其危害辨識資料。在本節，僅列出炭疽病的危害辨識資料，其餘三種生物戰劑，將置於附錄A中。

表 2.2

	炭疽病	天花	鼠疫	兔熱病
致病原	<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Variola virus</i>	<i>Yersinia pestis</i>	<i>Francisella tularensis</i>
潛伏期	1-6 天	7-17 天	2-10 天	3-5 天
辨識方法	PCR、質譜儀分析、光譜學等	PCR、質譜儀分析等	PCR、質譜儀分析等	PCR
各國採取的生物防護等級	2~3	4	3	2-3
致死率	1%-50%	30%-50%	50%-60%	5%-7%
傳播方式	接觸、食入、呼吸吸入	人與人	齧齒類動物	吸血性節肢動物傳播
主要病徵	發燒、疲勞，然後突然發生呼吸問題，休克，肺炎，2-3 天內死亡	出疹前 1-4 天發燒(>102°F) 虛脫、嚴重頭痛、嘔吐	不舒服，淋巴節壓痛，可能導致出血，循環障礙，死亡	突然出現高燒、寒顫、頭痛、疲倦、淋巴結和肝脾腫大
疫苗	有，數量少	有	有	有

範例：炭疽病(Anthrax)危害辨識資料



一、致病原

炭疽桿菌 (*Bacillus anthracis*) 係一種專性嗜氧 (obligate aerobic) 革蘭陽性產孢子 (spore-forming) 桿菌。

二、自然界棲息地

普遍存在於水中、土壤、或野生動物如牛、羊、馬等、以及郊野。

三、大小、型態

1. 無運動性(Motility -)
2. 長約 5-10 μm ，寬約 1-3 μm ，為長鏈狀在感染之組織中以單一或成雙菌體存在。
3. 菌落(colony)：大(直徑約 2~3mm)、不透明、邊緣不規則、粗糙、兩端方形或中間凹陷，blood agar plate 測試為不溶血性(non hemolytic)，R-form 及 s-form 都具有毒性。
4. 菌體細長，並連續排成線狀。
5. *B. anthracis* 具莢膜(capsule)=>毒性大
6. 於自然環境和培養基中比較容易形成孢子(約 1 μm)，在組織內則較不容易。

四、適合生長環境

對培養皿、空氣、溫度的需求並不挑剔；但產芽孢需在有氧且溫度為 25°C 至 28°C 的環境下才可以開始生長。在 42°C 至 43°C 亦能生長，但會失去莢膜而喪失毒力(孢子體可在乾燥的環境下存活數年，可利用作為生物武器。

五、培養特性

此菌可培養在大多數之培養基上，但接種於無抗生素之百分之五血液瓊脂平板(blood agar plate)上才可顯現菌落之型態特性，具毒性菌株之菌落表面較粗糙、形大、灰白色、不透明、不溶血、邊緣弧曲、不規則，在顯微鏡下顯示長捲髮狀，將其培養於培養基上，置於二氧化碳瓶中，即可形成莢膜，且菌落表面呈水樣，在對數增值期終了時開始形成內孢子(endospore)，培養 48 小時，內孢子增加，在細菌抹片上即可看到位於菌體中央之內孢子。

六、致病性或應用

(一) 臨床感染：炭疽桿菌是很嚴重的人類致病原，會引起炭疽病(anthrax)，病例以亞、非洲較多，其病徵依傳染途徑可分為三類，。

1. 皮膚炭疽 (cutaneous anthrax)：致死率 15-20%

絕大部分的人類病例(95%)屬於此類，在健康完整的皮膚通常不會感染，要在皮膚受損如擦傷、刀傷的情況下才有可能感染。在潛伏期通常是 2-7 天，初始症狀是出現皮膚隆起的丘疹，再來會有水泡，最後會形成直

徑大小約 1 至 3 公分形圓規則的病灶，除非該皮膚病灶有續發感染 (secondary infection)，通常不會產膿也不會疼痛。90%病灶發生在暴露的身體部位，如臉部、頸部、手及臂部，病灶的部位可反應病人的職業，一般而言只有一個病灶，但有時會出現兩個或以上的病灶。

感染皮膚型炭疽病通常不會有全身性的症狀，但在某些免疫功能較差的人身上，炭疽菌可能會進入血液中導致菌血症，伴有局部淋巴腺輕度壓痛及腫大，有時會有輕微發燒、頭痛及全身不適等症狀產生、當病菌波及全身時會造成高燒的嚴重症狀。

需採取抗生素來治療以避免進一步的淋巴腺發炎感染，醫師鑑別診斷時應考慮鼠疫 (plague) 及兔熱病 (tularemia)。

2. 吸入型炭疽 (inhalation anthrax)：致死率 90%。

吸入型炭疽病是此三類型炭疽病中最為嚴重的一種，潛伏期通常是 1-6 天(亦有長達 43 天的案例)，初始臨床症狀表現呈現兩階段變化 (biphasic clinical pattern)，初期症狀頗類似感冒，在 2 至 3 天之內進入第二階段，情況變得猛爆又嚴重，高燒、毒血症、呼吸困難及發疔，最後發展為休克而死亡。超過 50%的病例會有炭疽腦膜炎之併發症。

早期的診斷是極為必須，甚至應在確立診斷前投以預防性的抗生素，在狀況惡化之下投藥往往無效。

3. 腸胃型炭疽 (gastrointestinal anthrax)：致死率 25-60%

因誤食污染的飲料或食物而引起，潛伏期通常是 3-7 天，臨床表現又分為腸型(intestinal)與口咽型(oropharygeal)兩種。此種傳染途徑較為很罕見。先有非特異性症狀如噁心、嘔吐、發燒、厭食，之後發生腹痛、血便、吐血、大量腹水等急性腹症，毒血症與休克發生後便會死亡。口咽型較腸型更不常見。

(二)致病病理

1. 致死主因為炭疽菌分泌 D-麩胺基酸莢膜 (poly-D glutamic acid capsule) 和三種複合外毒素 (component protective exotoxin) 等。能夠產生莢膜毒素及酵素之基因密碼，位於炭疽菌原生質之 pX01 及 pX02。

而外毒素的三種蛋白質，能形成抗原，即 protective antigen (PA, 83kDa)、lethal factor(LF, 90kDa)及 edema factor(EF, 89kDa)。LF、EF 單獨存在時並無毒，但與 PA 複合時，則可成為寄主動物及培養細胞不等的病原性。PA+LF 可形成致死毒素，PA+EF 為水腫毒素。

2. 炭疽菌內孢子會被巨噬細胞吞噬，未被破壞存活下來的內孢子被運送到縱膈膜和支氣管附近的淋巴結，並發芽繁殖。炭疽菌的內孢子一旦發芽成長，即迅速產生病徵，導致出血性縱膈膜炎（註：過去蘇俄炭疽病死者驗屍，都發現有出血性縱膈膜炎，並多有出血性腦膜炎。），且散佈毒素到全身血液。血液中毒素一旦超過某關鍵量，即使用再多的抗生素，亦無法作用。
3. 某些毒力強的炭疽菌菌株，其細胞表面所覆蓋之一層高分子多肽類莢膜（含 D-麩胺基酸），能抵抗寄主動物之吞噬細胞，具高度抗原性，炭疽菌之致病力常取決於此。某些炭疽菌的菌株 (strains)，莢膜上又另覆蓋有 S-layer 兩種連續的蛋白質而更加難以破壞。

(三)致病性之測定

1. 動物接種：將培養菌注射於天竺鼠，若在 48 小時內因敗血症致死，且心臟血液和脾臟中可發現典型桿菌，即可確定為炭疽桿菌感染。
2. 阿斯柯里試驗(Ascoil test)：是一種沈澱反應，用以檢查動物是否因感染炭疽桿菌而死亡，將小塊動物脾臟或待檢皮煮 15 分鐘後冷卻、過濾，將此萃取液和等量抗炭疽桿菌血清作毛細管沈澱試驗；若有炭疽桿菌抗原 PA(protective antigen)存在，界面會出現白色沈澱環。
3. 日本最近利用巴斯德氏溶液 (Pasteur II) 培養，再以 BCA(Bacillus cereus selective agar) 培養分離及 PCR (polymerase chain reaction) 鑑定，發展出一套簡單快速的炭疽菌檢測方法，可以迅速的檢出潛伏的炭疽病或受炭疽菌污染的肉類。日本 Makino 等另發展出一套快速分離空氣中炭疽菌之檢測方法：以空氣採樣設備（高量採樣器）採取 100 公升之空氣，

然後刮出懸浮於濾膜上的炭疽菌芽孢，置於 BCA 培養皿上挑出炭疽菌菌落，再以 PCR 鑑定確認。

(四) 抗原性

炭疽桿菌的莢膜成分係高分子多肽生類，由 D-麩胺酸(glutamic acid)所組成，具高度抗原性，對宿主之吞噬細胞具有抗性，故和致病能力有關。

(五) 致病力

唯有帶有莢膜，能產生毒素之菌株才有高度之毒性。炭疽病主要為家畜及野獸之疾病，但其感受性有別。實驗動物中，小白鼠、天竺鼠、家兔、綿羊，及猴具有高度感受性。

炭疽之傳染機轉有三：(1)吞入芽孢污染之牧草或肉類，(2)吸入芽孢，(3)由破裂之皮膚侵入。炭疽桿菌芽孢在土壤中可生存數十年，芽孢污染牧草，牛羊吞吃牧草，則芽孢經口、胃、腸破裂處通過黏膜，侵入血流而發病。而畜牧場裏的馬虻(horse fly)亦可能為炭疽菌機械式傳播之病媒。

(六) 治療

對 G(+)有效的抗生素都可用來治療，青黴素、紅黴素、鏈素、及四環類抗生素均有效。Cipro，被證實為最能有效殺死炭疽桿菌之抗生素。

美國疾病管制中心(CDC)對最危險的吸入性炭疽桿菌病例建議 60 天療程，一開始用點滴注射 Ciprofloxacin(Cipro)或 doxycycline，並在另外七種藥物中選擇一兩種做為補充。這些補充藥物包括用於治療各種感染的 penicillin、Imipenem、經常用來治療肺結核的 rifampin、用於治療鏈球菌感染的萬古黴素、用於治療會損害肝臟的感染的 Chloramphenicol、用於治療青春痘的 Clindamycin、用於治療細菌性呼吸道感染的 Clarithromycin。對於皮膚性炭疽病例，則使用 Cipro 或 doxycycline 點滴注射，療程 60 天，但無需補充其他藥物。這些藥物可能對孕婦造成問題，但因吸入性炭疽熱死亡率極高，所以無法兼顧治療藥物可能造成的副作用。

(七)預防

1. 要殺死未寄生人體的孢子，只要使用漂白水擦拭物體表面，或碘酒，雙氧水，福馬林，甚至洗潔精也可消除之。信封、郵包使用電子束機消毒槍進行消毒。
2. 工作人員應避免接觸感染動物；動物屍體需加以焚燒或深埋處理。
3. 來自流行區的動物製品如毛、皮等需以二氧化乙烯氣體殺菌。
4. 處理可能傳染之物質，時宜穿防護衣、帽、手套及口罩。
5. 注射減毒疫苗可供家畜使用

人類可注射明礬沉澱之保護抗原，或利用炭疽桿菌毒蛋白之 PA(protective antigen)及 LF(lethal factor)，將之注射於 BALB/c mice(近交系小鼠)小鼠體內，製成具炭疽病免疫作用之血清，以行預防接種。

第三章 危害特徵描述

危害特徵描述(hazard characterization)為風險評估中的第二步驟，主要描述生物危害物質對人體健康之效應，最理想的危害特徵描述是能夠建立生物危害物質之劑量反應評估，經由此定量的評估方法作為風險評估之基準。

3.1 危害特徵描述的定義

危害特徵描述主要是提供生物危害物質對人體危害作用的嚴重程度及持續時間長短的定量與定性的描述，同時也評估生物危害物質所引發疾病的本質、嚴重性、與期間長短。如果相關資料(如生物危害物質爆發調查報告、年度的健康統計資料與傳染病流行病學等…)提供劑量反應評估的數據(如感染劑量、致死率等)相當充分，則可據此進行劑量反應評估(Dose-Response Assessment)——也就是評估生物危害物質劑量對人體健康的反應、生物危害物質劑量與個體或群體感染疾病之機率的關係、以及評估暴露在多少劑量下能導致人群中多少人受到疾病感染之關係。

3.2 危害特徵描述的運作步驟

危害特徵描述應描述生物危害物質的本體特性(如致病力、致死率、傳染性)、宿主之易感性(如年齡、抵抗力)、暴露途徑與傳播介質(如經由食物食入、空氣吸入)等特性，並藉由收集的資料，不斷的把之前對危害物質的描述中較為模糊的語句予以精鍊化，亦即以定量及定性的方式描述。

舉例而言，風險管理人員原本對某一種生物危害物質的所獲得的資訊如下：1. 它是大腸桿菌。2. 它會造成人腸胃的疾病。3. 沒有傳染性。但是當收集了更多的資料後，風險評估人員可能會從收集的資料中獲得這個危害物質的新特徵，如致死率有多高，或是原本比較模糊的描述，能夠找到更清楚甚至是定量或是定性的描述方法。因此透過這種方法不斷地將需要的資訊或是問題清楚描述出來。而最重要的是要從這些收集資料中獲得建立劑量反應評估的數據。因為危害特徵描述步驟，最重要的就是建立劑量反應評估。透過劑量反應評估定量、定性的輸出結果，風險管理人員就能夠判斷此生物危害物質對人群的危害程度。

圖 3.1 為危害特徵描述之流程圖，首先收集相關資料，經由資料的閱讀與評估，反覆的以更明確的方式描述危害物質，包含以定量、定性的方式描述此生物危害物

質的特性，如在此過程中獲得的數據充分，則進入劑量反應評估程序，並驗證評估結果之正確性。若劑量反應評估尚在進行，且有他項資料或者是劑量反應評估的結果經驗證與過去資料不符，則回過頭來繼續收集資料並進行評估。反之，若已無任何相關資料或劑量反應評估結果正確，則可顯示最後結果。

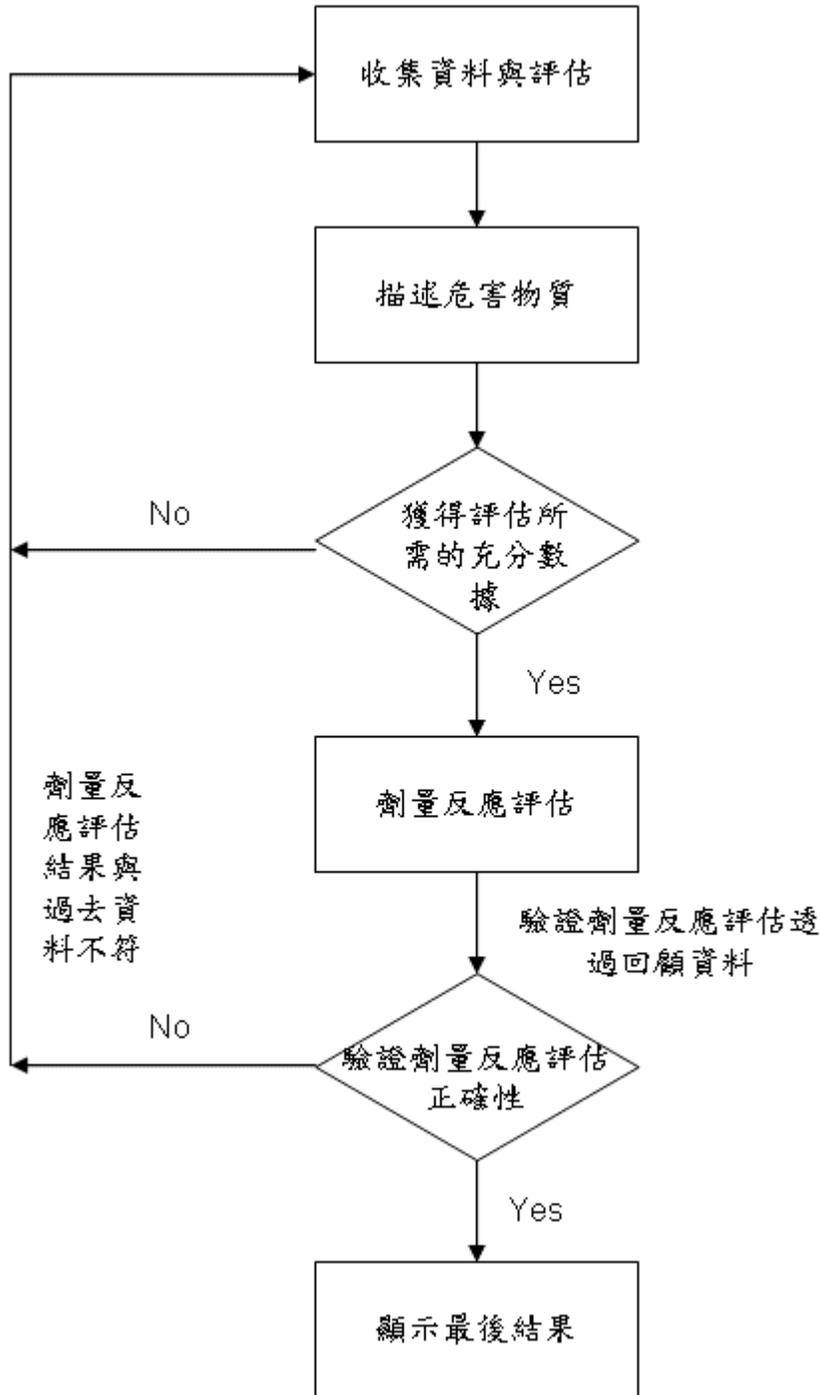


圖 3.1、危害特徵描述運作之流程圖

3.2.1 資料收集與估計

收集生物危害物質相關資料(如原有流行病學資料、危害物質爆發事件報告等…)，藉由解讀充分的資料，才能進行更多有關該危害物質的描述，甚至建立其劑量反應評估中詳細的資訊基礎。主要收集的相關資料包括以下五種：疾病爆發調查報告、監測與一年的健康統計資料、自願人體實驗資料、生物標記等。以下將逐一詳述：

(一)、生物危害物質爆發的調查報告

當一種生物危害物質有足夠的爆發事件調查報告，完整的流行病學的調查資料應提供爆發流行的原因鑑定、限制它更進一步的擴散以及在未來要如何預防等資訊。當流行疫情爆發時，應追溯其爆發原因，如暴露途徑及傳播介質，若能夠獲得當時情況的劑量數據，則實際的劑量反應關係就能夠被精準的量測，即便無法量測，也能以實驗的數據，推得劑量效應的關係。爆發事件所獲得的資訊是最後劑量反應模型能不能信賴，與風險評估能否被驗證的重要途徑。

(二)、監測資料與年度的健康統計資料

現在許多國家與國際組織都有收集彙整傳染性疾病的健康統計資料，像這樣的資料非常適合用來描述生物危害物質所造成的健康危害。除此之外，監測性的資料往往可以結合疾病調查的資料，建立生物危害物質的劑量反應關係。需要注意的是，分析這些監測性的資料需要許多的假設，因此增加了許多不確定性(Uncertainty)。

(三)、自願人體實驗的資料

建立生物危害物質的劑量反應關係，最需要的資訊，就是在一些條件控制

之下，實際危害物質暴露在人體所產生相關效應的資訊。而從人體實驗所獲得的訊息也最為接近人體實際的情況，然而並不是每一種生物危害物質都能夠進行人體實驗，大多數只能選擇具有疫苗的生物危害物質來進行相關實驗。

(四)、生物標記

生物標記是生物體上顯著特性的指標，常被四種一般的模式所使用：(1) 在生物學或法醫學上，辨認生物體的出現。(2)在風險評估上，估計生物體預先暴露情況。(3)在毒物學或診斷醫學上，辨認在生物體上的變化或是作用。(4)在基因學或藥理學上，評估生物體的易感受性。

美國國家科學院依據生物標記的功能，主要將生物標記分成三類：

暴露性生物標記	暴露性生物標記是外在的物質或是其代謝物亦或是外來危害物質與目標細胞或分子的產物，在一個被量測的生物體內。它是一個生物體內劑量的指標。
影響生物標記	一個生物體內的一個可量測的生物化學、生理、行為或其他的改變，能作為一種定義的或可能的健康損傷或是疾病
易感性生物標記	一種與生俱來或是後天獲得的，對外來物質暴露的挑戰做出相對回應的生物體能力限制的指標。

(五)、動物研究資料

動物的研究資料被用來克服對於自願人體實驗的許多邏輯與倫理上的限制，有很多種類的動物模型被建立以用來廣泛地瞭解生物危害物質、宿主與環境介質等因素，其中也包含了被用來建立劑量反應關係。

3.2.2 生物危害物質描述

生物危害物質描述能夠有條理地敘述某一生物危害物質對於人體健康範圍的影響以及人體健康範圍是如何被宿主本身、生物危害物質的特徵及環境介質等所影響。

(一)、描述與疾病過程相關的資訊

當開始進行危害特徵描述時，為了確認生物危害物質造成疾病的原因，其中一個重要的初始動作就是估算危害物質在人健康上造成負面作用的相關證據的可信度。這證據的可信度可以從現有的數據中，利用因果推論的邏輯獲得。而部分所需的定量、定性或是自然的檢查結果可從臨床與流行病學的研究中獲得。

(二)、描述與生物危害物質相關的資訊

這類資訊主要被用來分析決定生物危害物質的哪些特徵具有造成疾病的能力。這些分析將生物危害物質與造成疾病的機制納入考量。原則上危害物質特徵描述適用於所有的生物危害物質與相關的疾病，不過在此我們主要的研究目標在於單次暴露下對人體健康所產生的急性反應與影響，而不是在緩慢的暴露下對人體健康所造成的長期影響。生物危害物質造成疾病的能力主要受到下列因素的影響：1. 生物危害物質的固有特性，2. 毒性和致病力的機制，3. 宿主的特異性，4. 潛在的二次感染率等... 這些因素都應該描寫清楚，以便於風險評估人員進行評估。

(三)、描述與宿主相關的資訊

主要是描寫哪些宿主的潛在特徵對於某一暴露在生物危害物質人群具有敏感性。如年齡、免疫能力、使用藥物狀況、體重、社會風俗與個人習慣等等。

(四)、描述與環境介質相關的資訊

主要是描寫生物危害物質在不同環境介質中會有怎樣不同的影響，例如同一生物危害物質透過不同的食物(如生食與熟食)其感染率可能也大不相同。

(五)、描述劑量反應關係的資訊

這是在危害特徵描述中最後也是最重要的描寫項目之一，包含吸入劑量、感染劑量、健康影響等。由於描寫劑量反應關係的資訊牽涉到生物危害物質本身、宿主、環境介質有關，所以必須之前的描述都相當的清楚才能根據之前的

描述做出對劑量反應關係作定量或定性的描述。

3.2.3 劑量反應評估

(一)、劑量反應評估的定義

美國國家科學院將劑量反應評估(Dose-Response Assessment)定義為「一種物質的劑量，與暴露人群中某種不良健康效應發生率之間關係的描述，並且以人類暴露到此物質的函數，來估計此效應的發生率之過程」。大部分健康效應的資料是基於動物實驗，其劑量通常比人類從環境中的暴露要高很多；因此需要應用外推法(extrapolation)：由動物推測到人類，由高劑量推測到低劑量，來估計潛在的人體健康效應。而評估時所使用的統計方法與生物上的不確定因素也應當詳細描述清楚。

(二)、劑量反應評估的操作型定義

本指引對於劑量反應評估的操作型定義為：先判斷某一生物危害物質是否為生物毒素，若為生物毒素則透過國際癌症中心判斷此生物毒素是否會致癌，若為致癌物質，則可在國際癌症中心查詢到其斜率因子，並計算致癌風險；若不為致癌物質則進行動物實驗，得到參考濃度，並計算危害指數，最後判別是否為可接受的風險。若此生物危害物質為微生物，經由動物實驗數據、流行病學資料或人體實驗資料的資料蒐集，得到人體感染疾病機率與生物危害物質劑量對應曲線圖，如圖 3.2 為沙門氏菌(*salmonella*)經由不同暴露途徑與介質的感染劑量曲線圖，又以圖中最左曲線為例，與感染機率 50% 相交所對應的感染劑量為~2 cfu，~2 cfu 即為半感染劑量。一般生物危害物質的感染劑量(Infectious Dose)，係取感染機率的中間值(50%)所對應的劑量值，稱為半感染劑量(ID₅₀)；亦即當生物危害劑量到達該半感染劑量(ID₅₀)時，實驗的受體會有一半的數量遭受感染。然後與其它相關因子(暴露途徑、介質等)計算出危害指數或者是經由統計數學的方法，推估生物危害物質的特性，如感染率、致死率等，並考慮暴露途徑、人體對危害物質的易感受性(依年齡、性別等)，進而求出危害物質對人體或人群劑量反應的關係。最後再依據法規明定的建議值，

如食品衛生管理法中食物中生物危害物質含量最高容許值，飲用水管理條例中的水中生物危害物質含量的標準等，計算出健康風險值。詳細步驟流程請參考圖 3.3。

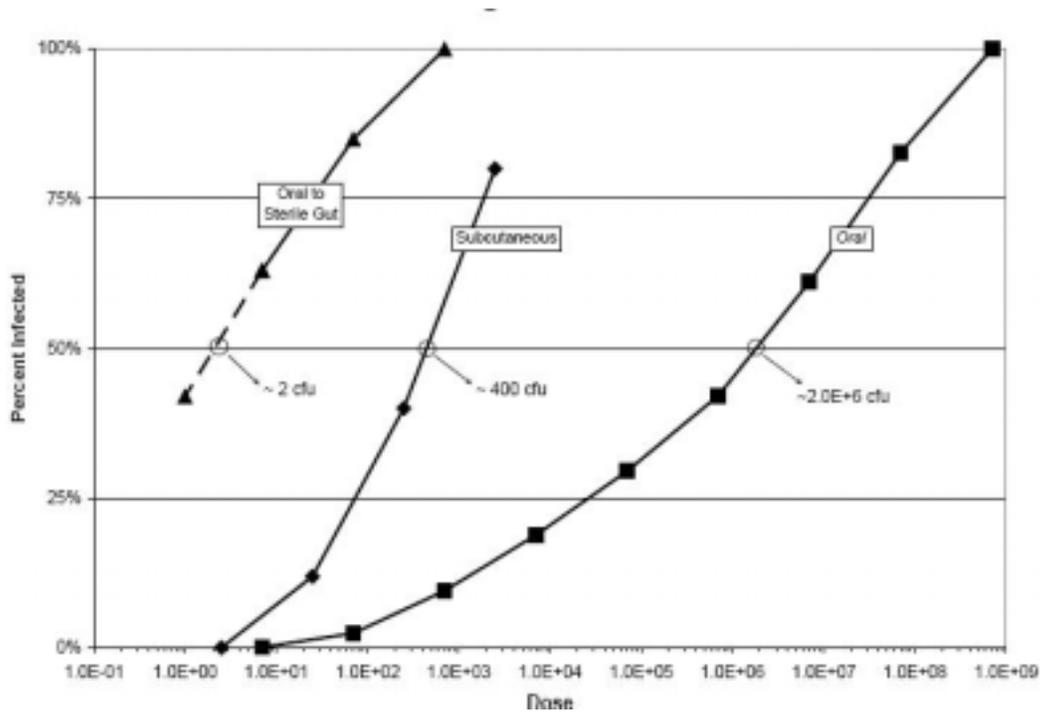


圖 3.2、感染劑量曲線圖

圖中三條曲線由左至右分別為沙門氏菌(*salmonella*)經由不同暴露途徑與介質的感染劑量曲線圖。1. 經口注入到無菌的腸中。2. 皮下注射。

3. 口服。縱軸代表感染機率，橫軸代表暴露的劑量

劑量單位為：cfu/ml，cfu為菌落形成單位(colony-forming unit)

取自：OSHA Infectious Dose White Paper

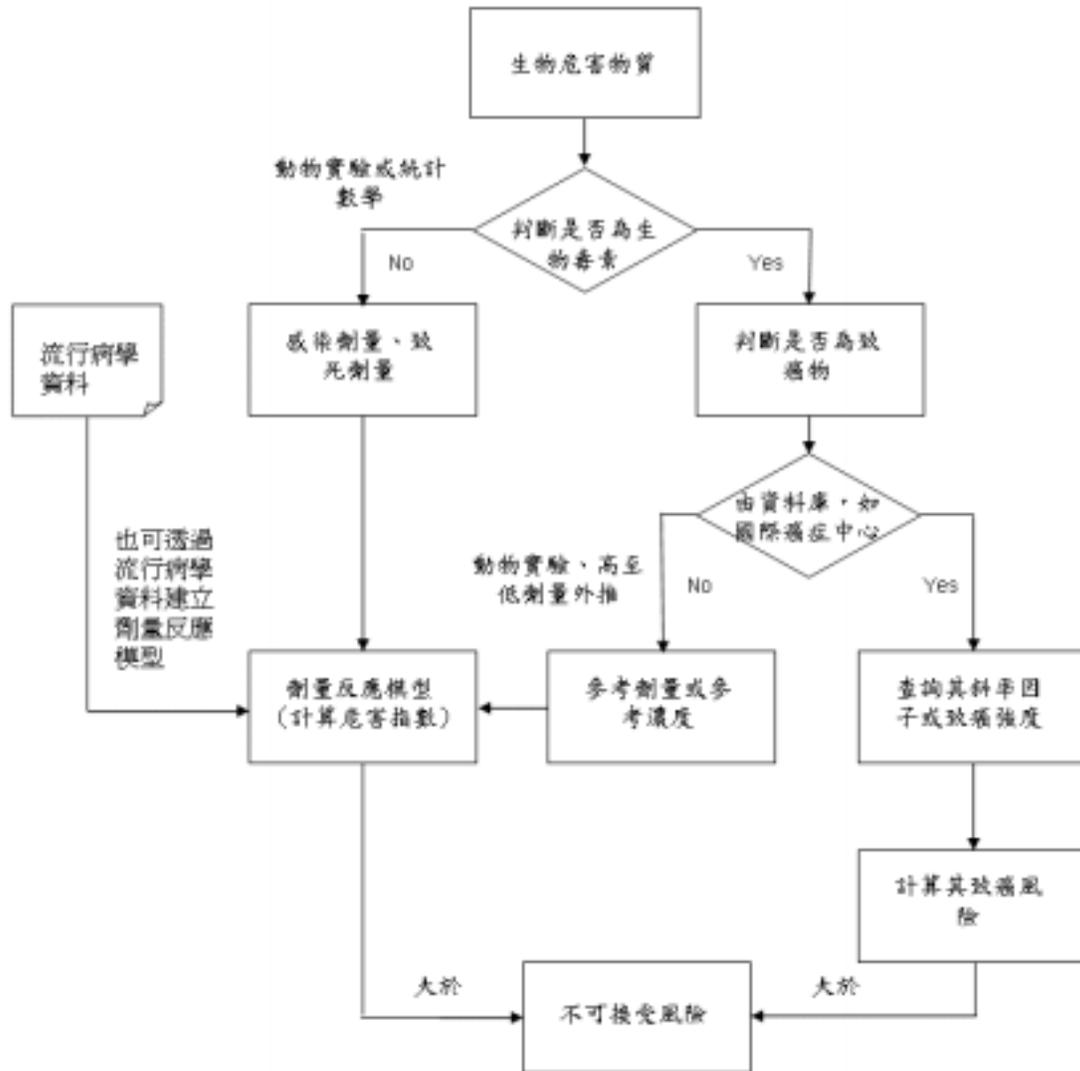


圖 3.3、進行劑量反應評估之步驟流程圖

(三)、劑量反應評估方法

劑量反應評估，應先決定暴露程度的高低、產生反應的可能性與嚴重程度的關連，也就是建立危害物質劑量與人體健康反應之關係，其主要的評估方法有(1)基於動物實驗數據的由高至低劑量的外插法，與動物推衍至人類的外插法。(2)統計數學模式。(3)流行病學資料。詳述如下：

(1)基於動物實驗數據的由高至低劑量的外插法，與動物推衍至人類的外插法：

a. 高至低劑量的外插法：

人體健康風險評估多數是基於動物實驗數據，而動物實驗大都採用高暴露劑量，因此產生出來的資料，並不能完全適用於低暴露劑量之情況下。因此，已發展出許多數學模式以便由高劑量數值，利用外插方式估計低劑量暴露之危險性。不同的外插模式都可以合理地適用於實驗上之高暴露劑量資料，但是由此外插法延伸到相對於低劑量的風險評估值確實可能產生極大之差異。目前最廣泛的數學外插模式為「線性多階段模式」(Linearized Multistage Model, LMM)，此多項式的係數及係數的最高信賴限值是由最大概似估計式(Maximum Likelihood estimation)而決定，由於模式本身含有線性推估的限制，此多項式係數的最高限值所決定的劑量反應關係為直線型的，尤其當暴露劑量在極低的範圍內。

b. 由動物至人類的外插法

由於人體健康風險評估多數是基於動物實驗數據，因此由動物推衍至人類的外插法是必須的，但過程中仍需考慮生物種屬上的差異，如體積大小、代謝等，都有可能造成不同的結果或是引起不同的健康反應。

(2)統計數學模式：

在建立劑量反應關係模型中，也有人利用統計數學等模式，來建構劑量反應關係模型。然而，模型在不同程度上雖反映人體實際疾病過程，但仍有一定程度的不確定性。儘管如此，它仍是現在進行對人體健康產生不良作用的預測時最常用方法，並且在制定政策時也是行之有效的。透過既往生物危害物質爆發流行事件的資料，可以用來驗證所建構劑量反應關係模型是否符合危害物質劑量與疾病感染率或死亡率變化的曲線，藉此驗證機制提高劑量反應關係模型的正確性。

目前常用的數學模式有三種，分別是指數模型、Beta-Poisson模型與Weibull-Gamma模型。首先所有的模型均假定每一個生物危害物質均獨立地發生作用，而且每一個細菌都具有致病的可能性(最小的感染劑量為一個個

體)。在指數模型中，假定在所攝入的生物危害物質中，每一個危害物質個體引起感染的概率均相同，並用單一參數來表示這一個概率，即 r 值。雙參數的Beta-Poisson模型在生物危害物質與宿主的相互作用中引進了異質性的概念，並且假定 r 是變量。Weibull-Gamma模型是一種三參數模型，除了解決生物危害物質與宿主的異質性，還包括一個修正劑量反應曲線的參數。目前最常被使用的為指數模型和Beta-Poisson模型這兩種，以下為一最簡單指數模型的劑量反應關係式：

$$P(D; r) = 1 - e^{-rD}$$

P 代表宿主受到感染的機率， r 是常數， D 代表實際吸收的劑量。

此外，以下還介紹了一些數學算式應用於實際的例子，如估計某生物危害物質劑量使人群感染的機率：

a. 某生物危害物質劑量使人群感染的機率

$$P(k) = \sum_{j=1}^{\infty} P_1(j/d) P_2(k/j)$$

P 為危害物質使某一人群感染之機率， P_1 為在劑量 d 下攝取量 $\geq j$ 的機率，也隱含著人與人間的暴露差異； P_2 代表著攝取 j 者其體內存活 k 的微生物而足夠誘發感染的機率，也隱含著微生物與宿主間的交互作用與人與人易感性間的差異。其中 k 可能有一最小值，記為 k_{\min}

k 的數值代表存活在宿主體內危害物質的個數，故 k_{\min} 表示在宿主體內小於此數值的危害物質個數，在人體內不會發生作用。

b. 某生物危害物質劑量使某一人群感染的機率

$$P_I(d) = \sum_{k=k_{\min}}^{\infty} \sum_{j=k}^{\infty} P_1(j/d) P_2(k/j)$$

$k_{\min} > 1$ ，意指生物危害物質個數大於1作用下，才足以誘發感染。

$k_{\min} = 1$ ，指單一生物危害物質本身的就足以產生作用事實上， k_{\min} 可

能不是一特定值，而是一統計分佈，如果分布範圍足夠大時， $P_I(d)$ 就是一劑量反應關係函數

(3)生物危害物質流行病學資料：

我們經常會經由流行病學的研究，來計算某種暴露下的人體健康風險，利用流行病學資料的優點，乃在於流行病學研究，取得的資料，將最接近實際人體反應，而其缺點為：(1)族群間的體質差異性會影響健康效應的表現程度，(2)干擾因子的存在，(3)暴露難以明確定義及界定，(4)抽樣選擇的誤差，而其不確定性則來自將高劑量的動物實驗結果推估到低劑量人體時的步驟。

流行病學的研究經常需要用到另一組樣本叫做對照組。因此測量時通常需要測量兩個或兩個以上的群體(研究組與對照組)，得到兩組或兩組以上的分子與分母，而產生兩個以上的率。互相比較而產生率比(Rate Ratio)與率差(Rate Difference)，即為作用的測量(Measurement of an effect)。依據不同研究類型，流行病學研究常見的有世代研究(Cohort Study)、病例對照研究(Case Control Study)。

世代研究：選擇一個世代，同一時間具有某種共同特徵，如具有某種暴露因子的一群人，經過一段時間的追蹤，探討某種疾病的發生是否與這個因子有因果關係。

病例對照研究：選擇一群有疾病的人和一群沒有此疾病的人，回溯過去是否有某種因子之暴露，以探討這個因子是否與疾病的發生有關。

3.2.4 驗證

驗證劑量反應模型之四個步驟如下

劑量反應模型的驗證可透過對某一特定對象，其模型的精確度。Dee (1995)定義了四個循序漸進的步驟來驗證模型的正確性。1. 概念的驗證。 2. 演算法的驗證。

3. 程式碼的驗證。4. 功能的驗證。說明如下：

(1)概念的驗證

一個模型都會包含許多概念，舉例而言有閾值或是無閾值的機制是一個概念、單獨作用或是協同作用也是一個概念等。因此以生物危害物質劑量反應評估而言，也包含了許多概念，如生物危害物質透過食物食入口中、生物危害物質具有傳染性等。

(2)演算法的驗證

把模型的概念，透過數學公式，寫成演算法。

(3)軟體程式碼驗證

把數學公式透過程式語言軟體表達。

(4)功能驗證

將軟體程式碼模擬或是計算出來的結果，與真實世界資料比較是否符合。

3.2.5 感染劑量查詢-使用範例

炭疽孢子參考感染劑量查詢

以炭疽桿菌為例，其英文名稱為 *Bacillus anthracis*，為了進行劑量反應評估，首先要先獲得感染劑量的資料，我們去加拿大的衛生署的物質安全資料表格查詢，網址為 <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>，詳細的操作流程會在下頁說明。

在得到炭疽孢子的感染劑量(8,000-50,000)之後，則可以反推人體抵抗力的大小值，而得到最簡單的劑量反應關係模型，例如，感染劑量取 20,000，也就是假設吸收 20,000 的劑量百分之百會致病，可得到人的易感性為 $r=1.08 \times 10^{-3}$ ，建立的劑量反應關係模型為 $p = 1 - e^{-rD}$ ，換言之，實際攝取的劑量達 20,000 時，其感染的機率 p 為 1。當然，這是相當粗糙的計算，實際的劑量反應模型依不同的生物危害物質會變得更複雜。

步驟一：進入上述之網址，根據英文字母查詢生物危害物質名稱

Recommendations contained in these Material Safety Data Sheets are compiled from sources believed to be reliable, we accept no responsibility for the accuracy, sufficiency, or reliability or for any loss or injury resulting from the use of the information. Newly discovered hazards are frequent and this information may not be completely up to date.

MENU

A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M
N | O | P | Q | R | S | T | U | V | W | X | Y | Z

A

- [Actinobacillus spp.](#) (currently under revision)
- [Actinomyces spp.](#) (currently under revision)
- [Adenovirus \(types 1, 2, 3, 4, 5 and 7\)](#) (currently under revision)
- [Adenovirus \(types 40 and 41\)](#) (currently under revision)
- [Aerococcus spp.](#) (currently under revision)
- [Aeromonas hydrophila](#) (currently under revision)
- [Ancylostoma duodenale](#) (currently under revision)
- [Angiostrongylus cantonensis](#) (currently under revision)
- [Ascaris lumbricoides](#) (currently under revision)
- [Ascaris spp.](#) (currently under revision)
- [Aspergillus spp.](#) (currently under revision)

B top

- [Bacillus anthracis](#) (currently under revision)
- [Bacillus cereus](#) (currently under revision)
- [Bacteroides spp.](#) (currently under revision)
- [Balantidium coli](#) (currently under revision)
- [Blastocystis hominis](#) (currently under revision)

步驟二：點選進入後，則可查詢到有關 *Bacillus anthracis* 相關資料。

Section 1：主要是描述生物危害物質的全名、簡稱、特徵。

Section 2：提供的資料有病理、流行病學描述、宿主、感染劑量、感染途徑、潛伏期等資訊。

Section 3：提供的資料有傳染窩(reservoir)、是否為人畜共通疾病等

Section 4：危害物質的活力(viability)等資訊。

Section 5：跟醫學相關的資訊，如治療方式、是否能造成免疫。

Section 6：實驗室危害資訊，如是否曾有實驗室報告此種生物危害物質的爆發流行。

Section 7：建議的預防措施等資訊。

Section 8：處理的資訊，例如怎麼處理已經遭感染的物品或是屍體。

Section 9：其它相關資訊。

Français	Contact Us	Help	Search	Canada Site
Home	Centres & Labs	Publications	Guidelines	A-Z Index
Child Health	Adult Health	Seniors Health	Surveillance	Health Canada

Office of
Laboratory
Security

MSDS

Home : Material Safety Data Sheets - Infectious Substances :

MATERIAL SAFETY DATA SHEET - INFECTIOUS SUBSTANCES

SECTION I - INFECTIOUS AGENT

NAME: *Bacillus anthracis*

SYNONYM OR CROSS REFERENCE: Anthrax, woolsorters' disease

CHARACTERISTICS: Aerobic, large Gram positive rods occurring in chains; non-motile; forms resistant spores

SECTION II - HEALTH HAZARD

PATHOGENICITY: Cutaneous anthrax - skin lesion becoming papular, then vesiculated and developing into a depressed eschar (5-20% case fatality in untreated cases); inhalation anthrax - respiratory distress, fever and shock with death shortly thereafter; intestinal anthrax - abdominal distress followed by fever, septicemia and death (rare); oropharyngeal form described

EPIDEMIOLOGY: Infrequent and sporadic in most industrial countries; occupational hazard of workers who process hides, hair, wool, bone and bone products; of laboratory workers and of veterinarians and agricultural workers who handle infected animals; endemic in agricultural regions where anthrax in animals is common (Africa, Asia and Middle East)

HOST RANGE: Humans, cattle, sheep, goats, horses, pigs

INFECTIOUS DOSE: 8,000 to 50,000 organisms by inhalation

MODE OF TRANSMISSION: Infection of skin by contact with infected animal tissues and possible by biting flies feeding on such animals, or by contaminated hair, wool, hides or products made from them; inhalation anthrax results from inhalation of spores in contaminated soil areas, dried or processed skins and hides of infected animals; intestinal anthrax from ingestion of contaminated undercooked meat

INCUBATION PERIOD: Within 7 days of exposure, usually 2 to 5



SECTION III - DISSEMINATION

RESERVOIR: Spores are resistant to adverse environmental conditions and remain viable for years in soil, dried or processed hides

ZOOZONOSIS: Yes - disease spreads among grazing animals through contaminated soil and feed and among omnivorous and carnivorous animals through contaminated meat, bone meal or other feed; vultures have been reported to spread the organism from one area to another

VECTORS: Infection of skin may possibly occur through biting flies which had fed on infected animals

SECTION IV - VIABILITY

DRUG SUSCEPTIBILITY: Susceptible to penicillin (except for inhalation anthrax in which the mortality remains high); ciprofloxacin, doxycycline, tetracyclines, erythromycin, chloramphenicol

SUSCEPTIBILITY TO DISINFECTANTS: Spores are resistant to many disinfectants; susceptible to 2% glutaraldehyde formaldehyde and 5% formalin (overnight soak preferable)

PHYSICAL INACTIVATION: Spores are highly resistant to drying, heat, and sunlight; adequate sterilization requires direct exposure to 121°C for at least 30 min

SURVIVAL OUTSIDE HOST: Spores remain viable in soil, skins and hides of infected animals and contaminated air and wool for decades; survival in milk - 10 years; dried on filter paper - 41 years; dried on silk threads - up to 71 years; pond water - 2 years

SECTION V - MEDICAL

SURVEILLANCE: Monitor for suspicious skin lesions and other symptoms; laboratory confirmation through direct microscopy, culture, immunological techniques

FIRST AID/TREATMENT: Prompt treatment with high-dose antibiotics

IMMUNIZATION: Vaccine available through the Centers for Disease Control and Prevention and is recommended for those workers with frequent exposure to clinical specimens and cultures; vaccination of cattle or other livestock may be justified in anthrax-endemic areas

PROPHYLAXIS: Antibiotic treatment (oral ciprofloxacin or doxycycline)

SECTION VI - LABORATORY HAZARDS

第四章 暴露評估

4.1 暴露評估的定義

在風險評估中暴露評估(Exposure Assessment)與危害特徵描述是平行的，亦即應同時進行以及同時出現。暴露評估的定義為：「測量或是估計人體接觸於環境中的生物危害物質的程度(生物危害物質的濃度)、頻率(暴露的次數)和持續期間(暴露的時間)，或評估生物危害物質進入環境中可能引起實際的與預期的暴露情境」。至於評估的方法，可以經由問卷調查、訪查員現場訪問、實地量測或生物標記方法等方法來進行。

4.2 暴露評估的操作型定義

暴露評估的操作型定義為計算生物危害物質經由不同暴露途徑，如吸入、食入及皮膚接觸，進入人體的劑量大小。而暴露劑量就是計算人體的總暴露量，包含暴露途徑、物質存在的介質以及在人體中的變化，都會影響暴露劑量的值。我們由暴露劑量進而評估，人體間健康風險是否在可接受的範圍內，或者會對人體造成何種危害。

4.3 暴露評估的估算原理

降低健康風險的最有效途徑，就是減少暴露。暴露評估主要是探討人體暴露在各種介質及危害物質的途徑(如呼吸吸入、皮膚接觸、食入)與危害物質在環境(空氣、水、土壤)中的變化及傳輸途徑，進而導出人體經過一段時間的總暴露劑量估計值。

人體暴露危害物質的主要的途徑包含呼吸道吸入、皮膚接觸以及經口食入。這些途徑傳播的介質不同，例如吸入藉由空氣、食入藉由食物或飲水等；因此評估時應當考慮所有的暴露途徑及介質的特性，得到人體吸收劑量的總和，作為整體評估的依據。以造成腸胃道疾病的微生物為例，它的所有暴露途徑(圖 4.1)，包含了經由人體排泄再散至海洋、湖泊、河流、地下水等，然後又再透過貝殼魚類、供水系統、農作物等，最後經由人體吸收。

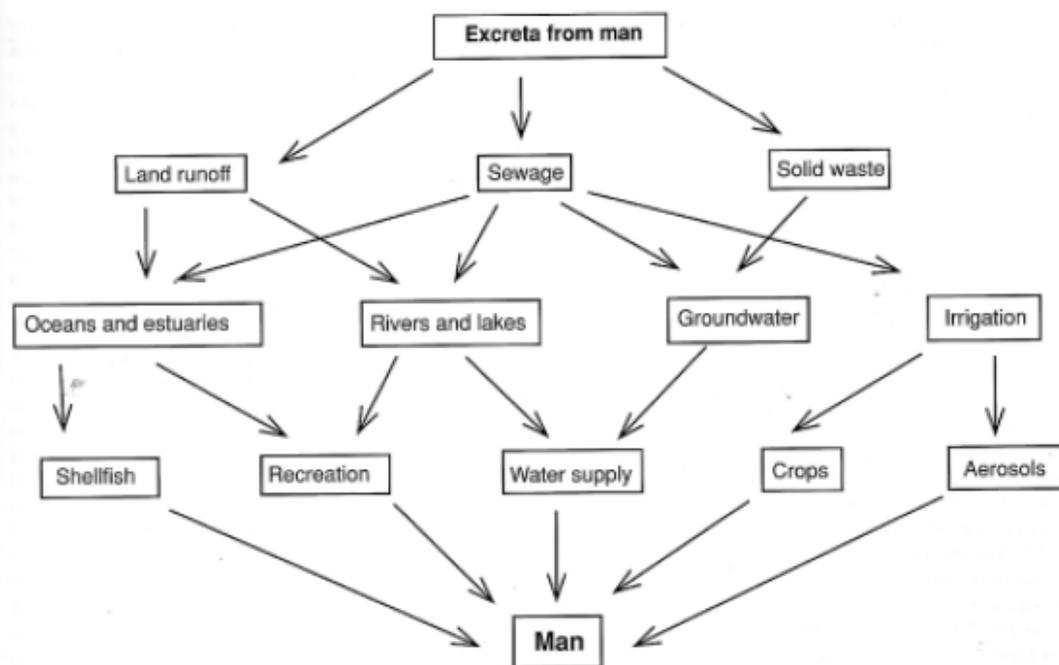


圖 4.1、造成腸胃道疾病的微生物暴露途徑

4.3.1 暴露評估的要素

無論生物危害物質的致死率或是感染率有多高，若是沒有暴露就不會有風險，因此暴露評估最主要的因素為(1)人群接觸到此生物危害物質的機率?(2)有哪些人群是會暴露在此生物危害物質中?(3)生物危害物質進入人體的資料(如，生物危害物質的濃度、暴露的途徑經由何種方式被人體吸收等)。在大部分的情況下，暴露資料是不完整而需要進行預測的，因此在暴露過程中的不確定性或是各項假設必須加以說明。

4.3.2 估算介質中生物危害物質濃度

生物危害物質在介質中的濃度關係到人體暴露在此介質中是否會受到影響。當然最直接估算生物危害物質濃度的方式就是實地量測，藉由實地量測所得到的數據最為可信，但可能不易取得，而且需考慮分析方法的敏感度、專一性與正確性。另外也有人利用數學方法去估算生物危害物質的濃度，藉由過去爆發流行的事件資

料，來驗證數學估算模式的可靠度。

生物危害物質濃度在介質中的增長

在進行暴露評估時，需考量生物危害物質在介質中的濃度有可能因為微生物的繁殖而逐漸增長，以李斯特菌(*Listeria monocytogene*)在食物中的情形為例，從原料，製成食品，包裝，運送，販賣，購買，到消費者食入，這種途徑中，李斯特菌的數目可能已經增加數百倍、數千倍甚至更多，表 4.1 顯示了李斯特菌數量的增長情形。亦即，危害風險也因此提高，因此在暴露評估時應該把生物危害物質的繁殖成長情形考慮進去。

表 4.1

無菌牛奶從購買至消費的儲藏其間因細菌生長繁殖導致李斯特病風險增加的估計值

	Normal-risk population		High-risk population		Mixed population	
	Mean	(s.e.) ⁽¹⁾	Mean	(s.e.)	Mean	(s.e.)
With growth (baseline model)						
Cases per 100 000 population	1.6×10^2	(5.0×10^4)	5.2×10^1	(3.1×10^2)	9.1×10^2	(4.7×10^2)
Cases per 1 000 000 servings	1.0×10^3	(1.0×10^6)	2.2×10^2	(9.0×10^4)	5.0×10^3	(2.0×10^4)
Without growth						
Cases per 100 000 population	1.3×10^4	(6.7×10^6)	3.8×10^4	(1.6×10^6)	6.7×10^4	(2.4×10^7)
Cases per 1 000 000 servings	5.9×10^7	(3.1×10^9)	1.7×10^5	(7.5×10^6)	3.6×10^5	(1.4×10^8)
Increased risk with growth relative to that without growth (n-fold increase)						
Cases per 100 000 population	1 231		1 366		1 358	
Cases per 1 000 000 servings	1 695		1 294		139	

Key: (1) s.e. = Standard error of the mean.

資料來源:WHO, risk assessment of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods,2004

4.3.3 在暴露評估上最重要之四種環境介質，為水、食物、空氣及土壤：

(一)水

包含地表水(溪流、河川、湖泊、海洋)及地下水。在日常生活中，人類最可能直接受到的感染來自攝取的飲用水，如 1854 年倫敦爆發的霍亂，即是人類飲用了受(生物危害物質)污染的水，此外也可能間接攝取受水污染的食物，如攝取生長在受到生物危害物質污染的魚蝦貝類等海產。再者，也可能攝取飲用受到污染水的動物所生產的奶、蛋及肉類等。

(二)食物

日常生活中，除了攝取受到生物危害物質污染的水之外，攝取受到生物危害物質污染的食物也是相當常見，因為食物若未經妥善保存，放置一段時間之後，食物本身則成了生物危害物質的大溫床，提供了生物危害物質充足的營養，因此生物危害物質大量繁殖，而人類在攝取了這類的食物之後，也因攝取大量生物危害物質而特別容易感染發病。

(三)空氣

主要分成室外空氣及室內空氣兩個部分來討論，其中以室內空氣最為重要，因為人類日常生活大部分的活動都在室內，因此室內的各種物質會造成室內空氣受到污染的風險，也不容小覷。加上相對於室外空氣，室內空氣的流量低，所以生物危害物質在室內空氣停留的時間較長且穩定，容易造成人體暴露過多劑量而感染。而另外一個使室內空氣變得重要的因素，就是中央空調系統，由於科技的發達，現今一般的大樓、醫院、百貨公司等，都裝有空調系統，也由於空調系統是採用循環式的空氣交換，因此若在建築物的空氣中存在著生物危害物質，那麼此生物危害物質將有可能透過空調系統而使得整棟建築物的人蒙受感染的風險。

(四)土壤

土壤是存在有最多種類生物危害物質的介質，一般主要分成地表土壤(surface soil)與地下土壤(subsurface soil)，地表土壤是指從地表到地下30-60公分間的淺層土壤，為主要人體暴露的環境介質，其暴露可由皮膚接觸、意外誤食及吸入塵埃。地下土壤是從地表下到約一公尺深處，大都是從事建築、園藝或農業的人比較容易暴露在此環境中。一般對於地下土壤的暴露評估研究，著重於地下土壤中的生物危害物質經由水的流動而污染到地下水。

4.3.4 暴露評估中暴露劑量的估算方法

暴露評估中最重要的參數就是暴露劑量，而劑量的測定與吸收劑量及暴露途徑有關，以下估算方式為主要原則：

介質中生物危害物質濃度=生物危害物質濃度×生物危害物質成長速率×保存期間

暴露劑量=介質中生物危害物質濃度×暴露期間攝取量

除了主要的原則之外，透過吸入、食入、皮膚接觸三種不同的途徑，到人體吸收的劑量其估計也有所不同。例如透過食入，需考慮被胃酸殺死的比率，透過皮膚接觸，需考慮暴露皮膚是否有傷口等。此外，溫度、濕度、風速、生物在介質中繁殖速率、人體抵抗力等其他因子，也應事先假設清楚或視情況而納入考量。

(一)、吸入：

吸入指的是危害物質通過呼吸道，進入人體中，例如呼吸。通常，危害物質存在於傳播的介質中，如空氣、土壤。故要評估有多少危害物質進入人體，可以評估有多少傳播介質進入到人體，例如，每天呼吸多少量的空氣、吸入多少量的灰塵等，然後，根據危害物質在傳播介質中的濃度，以此作為評估人體對於以吸入方式吸收了多少危害物質的劑量。故主要考慮的因素為(1)生物危害物質在空氣中的濃度，(2)呼吸速率(可參考表 4.2)，(3)人體抵抗力，(4)暴露時間、頻率及期間及(5)空氣流通率等。

表 4.2 不同年齡層在不同狀態下的呼吸速率

狀態	呼吸速率($\frac{m^3}{hr}$)			
	休息	輕微	中間	深呼吸
成年男性	0.6	1.3	2.8	7.1
成年女性	0.6	1.3	2.4	4.9
平均成年人	0.6	1.3	2.6	6.0
小孩，10 歲	0.4	1.7	3.3	4.2
小孩，6 歲-	0.4	1.4	2.1	2.4

(二)食入：

食入是指經口攝取水、食物、土壤、空氣中之危害物質到人體中，同吸入途徑的評估方式一樣，危害物質的劑量，可由危害物質存在介質之濃度來計算，其主要評估因素為(1)危害物質在介質中的濃度，(2)危害物質的成長速率，(3)

危害物質被胃酸殺死之比率，(4)人體抵抗力，(5)平均一天食入的食物、水的量。

(三)皮膚接觸：

考慮透過皮膚接觸生物危害物質之情況，我們發現其暴露劑量與皮膚表面積有絕對成正比之關係，表 4.3 對人體表面有詳細的統計，其主要評估要素為(1)危害物質在介質中的濃度，(2)皮膚表面積(3)暴露時間等。

但上述明顯排除了被皮膚抵擋在外的生物危害物質，然而在這些危害物質當中，有不少是若皮膚有傷口，則它們會通過傷口而長驅直入人體，例如類鼻疽菌等，因此，必須將此情況也納入考量，而此時需考慮的就是：是否有傷口暴露在外、傷口大小等，而不再與暴露皮膚的表面積有關係。

表 4.3、計算暴露劑量常用之人體參數(美國環保署資料表 1997)

身體部位	男性			女性		
	平均值(標準差)	最小值-最大值	樣本數	平均值(標準差)	最小值-最大值	樣本數
頭	0.118(0.0160)	0.090-0.161	29	0.110(0.00625)	0.0953-0.127	54
軀幹	0.569(0.0140)	0.306-0.893	29	0.542(0.712)	0.437-0.867	54
上肢	0.319(0.0461)	0.169-0.429	48	0.276(0.0241)	0.215-0.333	57
手臂	0.228(0.374)	0.109-0.292	32	0.210(0.0129)	0.193-0.235	13
上臂	0.143(0.0143)	0.122-0.156	6	-	-	-
前臂	0.114(0.0127)	0.0945-0.136	6	-	-	-
手	0.084(0.0127)	0.0596-0.113	32	0.0746(0.00510)	0.0639-0.0824	12
下肢	0.636(0.0994)	0.283-0.868	48	0.626(0.0675)	0.492-0.809	57
腿	0.505(0.0885)	0.221-0.656	32	0.488(0.0515)	0.423-0.585	13
大腿	0.198(0.1470)	0.128-0.403	32	0.258(0.0333)	0.258-0.360	13
小腿	0.207(0.0379)	0.093-0.296	32	0.194(0.0240)	0.165-0.229	13
足部	0.112(0.0177)	0.0611-0.156	32	0.0975(0.00903)	0.0834-0.115	13

總計	1.94(0.00374) ^a	1.66-2.28 ^b	48	1.69(0.00374) ^a	1.45-2.09 ^b	58
a：中位數						
b：百分比(5%-95%)						

4.3.5 不確定性描述

在風險評估的過程中，經常必須面對許多尚未經科學證實的局面，不確定性的問題因而形成，舉例而言，不論是在劑量反應評估中利用動物實驗的結果來外插推論至人體；或是在暴露評估中，涉及複雜的暴露環境(如，氣象變化、土壤、地下水的特性等)及暴露個體多樣的生活條件時，凡此均難以一個常數來代表暴露的特性。所以，實際在執行風險評估上，對於不確定性的部分，也就是資訊不足的部分，是以假設性的方法，以最保守的條件，採用過量的狀況來評估風險，如此才能達到保護人體健康的目標。

由於風險評估的每一個步驟中均涵蓋不確定性，所以當完成風險量化的工作時，同時亦必須對量化工作的不確定性予以說明，說明的重點如下列：

(一)、假設了些什麼事情

在暴露的過程中，暴露濃度的評估必須藉助電腦的模擬以了解危害物質的流向狀況。因此，我們是假設電腦能夠正確的解釋危害物質的傳輸現象。或是在劑量反應評估時以動物高劑量外插推衍至人體的低劑量，需假設其外插法能夠合理的解釋人體對於該危害物質之劑量反應。因此，在風險評估中，比需將假設的狀況予以充分說明。

(二)不確定性的來源

不確定性的來源，主要分成三大類：

(1)情境型(scenario)的不確定性

不確定性的產生，出於缺乏足夠的資訊，用以描述暴露及劑量。這種型式的不確定性稱之為情境型的不確定性，其內容包括

- a. 描述型誤差-如對新生物危害物質之辨識資訊錯誤，因而產生誤判
- b. 專業判斷上之誤差-每一個風險評估人員，均有其固定而特有的風險評估習性，但是並非每一個風險評估案例均相同，因此在這個過程便會

形成專業判斷誤差

c. 不完整的分析-例如，一個危害物質的來源可能有許多個，要是少考慮到某些來源，則暴露評估的結果即會形成不完整的分析。

(2) 參數型(parameter)的不確定性

a. 測量誤差：如儀器不精確

b. 採樣誤差：由於經費、人力、物力及時間性的考量，我們對於資訊的獲取是以部分的樣本來代表母體，因此採樣的程序設計不當，就會造成誤差。

c. 使用代用或一般性的資訊：在評估的過程中，如果資訊不足，通常以代用的資訊，或者是假設一般性的狀況作為評估的依據，如此就會增加不確定的來源。

(3) 模型(model)的不確定性

不確定性因數學模型的使用，而產生的誤差，因為通常風險評估人員會以簡化的數學式子來表示複雜的環境現象，因此在這個過程中就形成了模式的誤差。

4.3.6 暴露評估範例-SARS

經由研究調查，嚴重急性呼吸道症候群(SARS)，主要的傳染途徑為：(1)經由病患的飛沫傳染。(2)直接接觸病患體液或排泄物。

(1)經由病患的飛沫傳染：通常為說話的口沫或是打噴嚏的飛沫經由呼吸道吸入而感染。其傳染距離通常為一公尺內，最遠不會超過兩公尺。由於其傳染原是人類，因此其暴露途徑可能要考慮醫院、室內、室外、電梯等各種與病患接觸情況。

(2)直接接觸病患體液或排泄物：病患的手沾到帶有病毒體液經接觸而感染到其他人。但也有可能是間接接觸傳染，例如碰到病患的排泄物或沾有病患體液的門把等。所以主要評估為室內及廁所等空間。

因此，SARS 的暴露評估主要在於空間的大小、空氣流通與否、暴露時間的長短、此空間有病患的機率與人數等。

第五章 風險特徵描述

即綜合危害辨識、危害特徵描述以及暴露評估的資料與結果，以定量的方式估算所評估的人群在各種暴露條件下，可能產生某種健康危害的機率，同時說明此估算結果含有的各種不確定性。

5.1 風險特徵描述的定義

風險特徵描述為風險評估的最後一個步驟，其定義為「根據危害辨識、危害特徵描述和暴露評估結果，對產生不良健康影響的可能性及一個特定人群中已發生或可能發生的不良健康影響的嚴重性所作的定性和（或）定量估計，包括相關的不確定性。」(Codex Alimentarius Commission Procedural Manual, 15th Edition, 2005)。因此，風險特徵描述整合前述三大步驟(危害辨識、危害特徵描述及暴露評估)所得之結果提出總結，以供決策者做參考。

5.2 風險特徵描述流程圖



5.2.1 來自暴露評估所有資訊

這裡包含了在暴露評估中的所有資訊，例如暴露的途徑、估算生物危害物質的濃度、生物危害物質在不同介質生長的資訊、攝取劑量的估算方式等，其用途於結合劑量反應評估模型，計算各途徑的風險。

5.2.2 劑量反應評估模型

在危害特徵描述中的劑量反應評估模型，透過一些參數模擬真實世界的情形，而所需的參數大都來自於暴露評估所獲得的資訊。因此，透過劑量反應評估模型與暴露評估資訊的結合，計算各種途徑的風險。

5.2.3 蒙地卡羅模擬法(Monte Carlo Simulation)

蒙地卡羅模擬法主要用於不確定性因素的分析，由於許多風險評估的因素具有不確定性，因此不能以一個常數來描述。因此，利用電腦對於不確定性因素在一合理範圍給定隨機數值，重複進行大量次數的模擬，使其平均值更接近於真實的情況。

5.2.4 計算各種途徑的風險

此步驟根據劑量反應評估模型與暴露評估的資訊，針對各單一暴露途徑作量化的評估，並結合蒙地卡羅模擬法，做多次的模擬評估，使具不確定性的因素影響各途徑的風險降低，亦使各途徑的風險更趨一般化。

5.2.5 總計各途徑的風險

總計各途徑的風險主要分成風險特徵的定性描述與風險特徵的定量描述。

風險定性的特徵描述包含假設前提、不確定性與變異性分析、重要結論、資料侷限性與缺陷性等描述。不確定性與變異性分析以及資料侷限性與缺陷性在下節(5.3)會詳加描述。

風險特徵定量的描述則是利用數值來量化描述風險的高低程度，例如個人的風險值、個人的年風險值、社會的風險圖(圖5.2)等等。

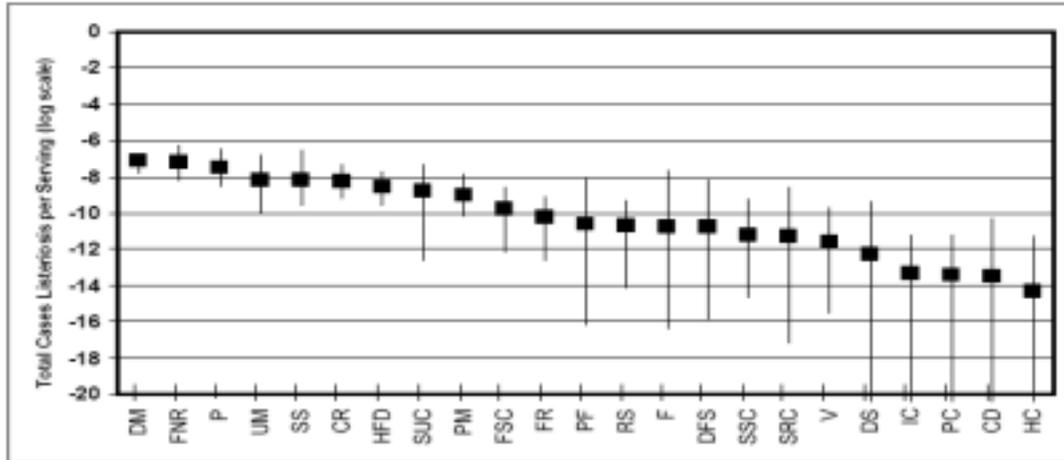


Figure V-2. Predicted Cases of Listeriosis (log scale) Associated with Food Categories for the Total United States Population on a per Serving Basis

[The box indicates the median predicted number of cases of listeriosis (log scale) and the bar indicates the lower and upper bounds (i.e., the 5th and 95th percentiles). The y-axis values are presented on a log scale. For example a log of -6 is equivalent to 1 in a million.]

圖5.2 社會的風險圖

取自：Quantitative Assessment of Relative Risk to Public Health from Foodborne *Listeria monocytogenes* Among Selected Categories of Ready-to-Eat Foods

5.3 不確定性與變異性分析以及資料的侷限性與缺陷性

5.3.1 不確定性與變異性分析

風險評估過程中的不確定性來源為評估的模式、使用的參數與數據的變異性 (variability)，而這些不確定性是無法避免的，為了降低所有評估的不確定性，在表達的風險分佈範圍除了以風險的上限估計外，也需考慮中央值 (central tendency descriptor)，即以中位暴露值來推估風險，可表示族群承受風險的變異性。此外也可利用蒙地卡羅模擬法對不確定性因素進行分析

5.3.2 資料的侷限性與數據缺陷

在風險評估中常常需要做一些假設或是針對某些特定的對象、地區或是評估項目，因此產生的風險評估資料也跟著侷限於某些特定的對象、地區或是評估項目，故這樣的資料並不一定適用於其他對象、地區或評估項目。

另外，在風險評估中所使用的統計數據，常常來自於其他機構或是國家所做的資料，而這些資料大部分都不是為了風險評估而做的資料，因此會有不確定性和缺

陷，所以在風險評估中，需將資料的侷限性與數據缺陷具體而微的說明清楚，以降低風險評估資料的誤判機率。

5.4 範例一：特定即時食品中李斯特菌風險評估

1. 危害辨識

(一) 基本特性：

單核細胞增多李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)，簡稱李斯特菌，在分類上屬於直立細菌目(*Enbacteriales*)、棒狀桿菌科(*Corynebacteriaceae*)、李斯特菌屬(*Listeria*)。最適生長溫度為30~37°C，溫度限制在1~45°C間，能長時間生存於冷凍食物。可生存於pH值5.5~9.6間，無法在60°C下長時間生存。其自然界棲息地相當的廣，土壤、水、下水道、人與動物的皮膚、未妥善處理的食物等，都可能發現。李斯特菌對環境適應性強，能在高鹽及酸性環境下生長。李斯特菌屬低溫菌，極易在溫度控制不當的食品製造場所中污染食品，生肉、乳製品或生菜是最容易受到李斯特菌污染。人體遭李斯特菌感染而發生之疾病，通稱李斯特菌症。

(二) 傳播途徑：

很久以前獸醫們就知道這種細菌會造成家畜的流行性傳染病，例如牛和羊的腦膜炎或死產，但對於人類的感染則屬於伺機性的感染。大多數的人類感染是由單核細胞增多李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)引起的，此菌的傳染途徑目前雖不完全明瞭，但大多數的感染都被認為是透過食物及水傳染給人，但若有直接暴露的機會，也可由眼睛及皮膚感染。身上帶有李斯特菌的人，有可能因身體抵抗力下降而病發。要注意的是，此菌的致病力強，一九八七年在美國就曾有一千六百多名感染李斯特菌的個案，當中竟有四百多人因此而死亡，其死亡率之高，堪稱防不勝防。

然而在現代社會中，李斯特菌的主要傳染途徑是遭受污染的牛奶，或是牛的排泄物污染水源或食物（如乳酪、生肉、生菜未經殺菌處理的牛奶、軟起士、雪糕、菜絲、沙律、肉醬、鵝肝醬、煙燻魚及冷藏的即吃食物等）所致。若牛奶未經徹底消毒，則製成的乳製品便可能會帶有致病菌。我們之所以把食物保存於冰箱大部分

是因為細菌於冰冷的低溫下不易生長繁殖，可是李斯特菌生長的溫度從攝氏一度至四十五度，所以冷藏的乳製品及冰品如果在製造過程中消毒不完全或是未妥善保存，就可能帶這個細菌。

(三)潛伏期及病徵：

一旦感染了李斯特菌，每個人出現的症狀都可能會因為年齡、性別，和抵抗力強弱等等，而有所不同。但一般會在進食沾染此病菌後大約十二小時內，出現類似感冒的症狀及發燒，頭痛或腸胃不適，例如嘔吐、腹瀉等。

一般來說健康的成人及小孩，對李斯特菌具有抵抗力，不會造成嚴重發病。但如果一般成年人得到李斯特菌症後，症狀大多數為腦膜炎或是敗血症。由於李斯特菌的致病力強，感染後的死亡率高。致病力強的李斯特菌，對於孕婦、初生嬰兒、老人及免疫能力較低者，具有高度的危險性。嚴重病患則可能會出現腦炎、子宮炎、腦膜炎、敗血病等症狀，更嚴重者還會引發休克致死。

屬於高危險群之一的孕婦，罹患李斯特菌感染症時，有些人可能毫無症狀，有些人可能會出現發燒、倦怠、寒慄、腹瀉、腰酸背痛等類似流行性感冒或是泌尿道感染的症狀。如果在懷孕初期遭此細菌感染，可怕的細菌李斯特菌可能透過胎盤來感染胎兒，導致流產、早產或胎死腹中。如果在懷孕後期才受感染，通常症狀較輕微，但分娩時胎兒會受到產道感染，可能在出生後一至四星期會出現細菌性腦膜炎。

在一般動物感染方面，較有可能受感染的動物有綿羊、山羊、牛、雞、火雞、野鳥等等，但是很少感染豬和狗。而受到李斯特菌感染的動物常見的症狀有：流產、幼畜敗血症和腦膜炎等等。

目前在美國已被列為是報告傳染病了，在台灣目前也有零星的病例出現，值得注意。然而這細菌廣泛的存在於環境之中，要避免接觸此菌似乎相當困難。

2. 危害特徵描述

(一)生物危害物質的分類

由下圖(圖 5)可看到單核細胞增多李斯特菌在 ABSA 的生物安全等極為 2

Genus: <i>Listeria</i>		Species: <i>monocytogenes</i>	
	Biosafety Level	Notes	
Australia/New Zealand 2002:			
Belgium 2004:	2		
Switzerland 2003:	2		
United Kingdom 2004:	2		
Germany 2001:			
NIH 2002			
European Community 2000:	2		
Singapore 2004:		Singapore Schedule:	
Japan:	2		
Human Pathogen: Yes		Select Agent CDC: No	
Animal Pathogen: Yes		Select Agent USDA: No	
Plant Pathogen: No			
MSDS: http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds96e.html			

圖 5、李斯特菌在 ABSA 生物安全分類的等級

(二) 李斯特菌病

與李斯特菌病有關的許多臨床症狀，可分為兩大類：侵染性李斯特菌病和非侵染性李斯特菌病。

侵染性李斯特菌病是指單核細胞增生李斯特菌最初對腸器官的侵染導致身體其他無菌部位的感染，受到感染最多的器官為孕婦子宮，中樞神經系統以及血液。對來自 20 個國家 782 例李斯特菌病的匯總資料表明，43% 是與懷孕有關的感染，57% 是與懷孕無關的病例，後者可進一步歸類為 29% 敗血症感染，24% 為中樞神經系統感染，4% 為非一般形式。除了嚴重的臨床症狀，李斯特菌病的致死率也相當的高，在 20% 至 30% 之間 (Mead 等人, 1999 年)，最近的一項研究報導 (Mead 等人, 1999 年)，有 95% 侵染性李斯特菌病的病例，是由食品誘發的。

非侵染性李斯特菌病，主要是在若干次爆發流行中出現過，由於發病率、發作因素及現有數據也不完整，故在本評估中，不考慮非侵染性李斯特菌病，因此下述評估中所指的李斯特菌病一詞皆是指侵染性李斯特菌病。

(三) 劑量反應評估模型

劑量反應模型：在本評估中所採取的是簡化的指數模型，其公式為：

$$P = 1 - e^{-r*N}$$

其中，P 表示感染的機率，N 代表攝取的劑量(指攝取李斯特菌的數量，單位為 CFU/g)，r 為單一細菌致病的機率，r 會隨著個人抵抗力的不同，也跟著改變。

指數模型假設單一單核細胞增生李斯特菌具有很小但確定的致病率，如果劑量減少 10 倍，患病的機率也減少 10 倍。此外，排除高劑量的狀況，特定水平受到污染的 1000 份食品與微生物含量降低 10 倍的 10000 份食品對公共健康的影響是相同的。應用指數模型的另一個好處是，對不同的群體的一組 r 值，可透過流行病學研究獲得相對風險而計算出來。在本評估中對健康群體採用的 r 值是 5.34×10^{-14} (美國 FDA/FSIS, 2001)(圖 5.1)與對易感病群體 r 值為 8.39×10^{-12} (圖 5.2)。與 r 值相關的不確定性包括用於推導該數據的不確定估計值，其描述於圖 5.1 中的 NOTE(1)。而評估不同群體的相對感病率，其公式為：

$$\text{相對感病率} = RS = P_{\text{cancer}} / P_{\text{healthy}} = [1 - \exp(-r_{\text{cancer}} * N)] / [1 - \exp(-r_{\text{healthy}} * N)]$$

其中， P_{cancer} 與 P_{healthy} 分別表示癌症患者與健康成人罹患李斯特菌病的機率，當暴露在劑量為 N 的單核細胞增生李斯特菌下，而圖 5.2 則是採用上述公式根據美國流行病學數據所估算出不同類型患者的 r 值。

圖 5.1 The effect of assumed maximum individual dose level on the calculated r-values for *Listeria monocytogenes* for the population with decreased susceptibility. The estimations assume that all cases of severe listeriosis are due to ingestion of servings only at the highest dose level (see Note (1)).

Maximum log dose per serving (CFU)	Median Maximum-Dose Derived r-value	5 th Percentile r-value	95 th Percentile r-value
7.5	2.23×10^{-13}	5.82×10^{-14}	4.22×10^{-13}
8.5	5.34×10^{-14}	1.42×10^{-14}	1.02×10^{-13}
9.5	1.45×10^{-14}	3.75×10^{-15}	2.74×10^{-14}
10.5	7.18×10^{-15}	1.85×10^{-15}	1.15×10^{-14}
7.5 to 10.5 ⁽²⁾	2.37×10^{-14}	3.55×10^{-15}	2.70×10^{-13}

NOTES: (1) Values were obtained by Monte Carlo simulation techniques, assuming that (i) the percentage of the population with increased susceptibility to *L. monocytogenes* varied between 80 and 85%, (ii) that the percentage of cases of total severe listeriosis cases associated with this increased susceptibility population ranged from 2 to 20%, and (iii) the uncertainty of the estimates of the total number of cases is $\pm 25\%$. (2) Uncertainty of maximum dose level described by RiskDuniform(7.5; 8.0; 8.5; 9.0; 9.5; 10.0; 10.5) distribution.

圖 5.2 Dose-response curves for different susceptible populations calculated using relative susceptibility information from the United States of America. Relative susceptibilities for the different sub-populations are based on the incidences of listeriosis cases (outbreak and sporadic) in these groups.

Condition	Relative susceptibility	Calculated r-value ⁽¹⁾	Comparable outbreak r-value
Perinatal	14	4.51×10^{-11}	Los Angeles cheese 3×10^{-11}
Elderly (60 years and older)	2.6	8.39×10^{-12}	
Intermediate-age population (reference population)	1	5.34×10^{-14}	

NOTES: (1) The r-value assumed for the reference population – “Intermediate-age population” – was 5.34×10^{-14} , which is the median of the r-values calculated under the assumption of a maximum level of $8.5 \log_{10}$ CFU per serving.

SOURCE: FDA/FSIS, 2001.

3. 暴露評估

(一) 暴露評估-牛奶

在本次的暴露評估中，主要是針對牛奶從商店販賣到購買食用的這段期間，並未涵括產品生產線到配送的相關考量，係為簡化評估模型，也降低評估模型的不確定性，從而降低最終風險估計值的變化範圍。其中考慮了李斯特菌的成長速率、家庭保藏食品時間及冰箱溫度、以及每份食品的數量(圖 5.3)及攝取次數(圖 5.4)，對評估食用時攝取李斯特菌的劑量進行計算。其中圖 5.3 及圖 5.4 的健康族群與易感性族群乃是統計加拿大 18-74 歲成人的人口，取其 15%(3.3 百萬)為易感性族群，剩下的 85%(18.7 百萬)為健康族群。而圖 5.5 則是根據李斯特菌的成長速率評估在每份受到污染牛奶中的李斯特菌的濃度。(Listeria assessment in specific in RTE foods, WHO)。

圖 5.3 Selected quantiles (1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95% and 99% points) from simulated distribution of annual days with milk consumption among all individuals in non-susceptible and susceptible adult populations in Canada.

Population	Cumulative probability								
	.01	.05	.10	.25	.50	.75	.90	.95	.99
Non-susceptible	2.3×10^8	2.8×10^8	3.1×10^8	3.5×10^8	4.0×10^8	4.5×10^8	4.9×10^8	5.2×10^8	5.6×10^8
Susceptible	3.5×10^8	4.5×10^8	5.1×10^8	6.1×10^8	7.2×10^8	8.2×10^8	9.0×10^8	9.4×10^8	1.0×10^9

■ 5.4 Selected quantiles (1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95% and 99% points) from simulated distribution of daily amount (g) of milk consumption among milk consuming individuals in non-susceptible and susceptible populations.

Population	Cumulative probability								
	0.01	0.05	0.10	0.25	0.50	0.75	0.90	0.95	0.99
Non-susceptible	5.3 g	15.4 g	20.7 g	61.8 g	185.0 g	365.9 g	671.1 g	889.2 g	1 363 g
Susceptible	5.3 g	15.5 g	30.9 g	62.0 g	182.7 g	335.4 g	519.5 g	686.7 g	1 011 g

■ 5.5 Selected quantiles from simulated distributions of log₁₀ number of *Listeria monocytogenes* organisms in contaminated milk servings at point of consumption.

log ₁₀ CFU in serving	Cumulative probability	
	Non-susceptible population	Susceptible population
0	0.004 (2.06×10 ⁻⁵ s.e.)	0.003 (1.26×10 ⁻⁵ s.e.)
1	0.055 (5.74×10 ⁻⁵ s.e.)	0.046 (5.83×10 ⁻⁵ s.e.)
2	0.298 (1.07×10 ⁻⁴ s.e.)	0.304 (1.28×10 ⁻⁴ s.e.)
3	0.686 (8.31×10 ⁻⁵ s.e.)	0.701 (1.06×10 ⁻⁴ s.e.)
4	0.884 (7.10×10 ⁻⁵ s.e.)	0.890 (8.36×10 ⁻⁵ s.e.)
5	0.957 (5.94×10 ⁻⁵ s.e.)	0.960 (5.62×10 ⁻⁵ s.e.)
6	0.987 (3.55×10 ⁻⁵ s.e.)	0.988 (4.12×10 ⁻⁵ s.e.)
7	0.996 (1.87×10 ⁻⁵ s.e.)	0.997 (2.40×10 ⁻⁵ s.e.)
8	0.9992 (8.95×10 ⁻⁶ s.e.)	0.9993 (9.32×10 ⁻⁶ s.e.)
9	0.99987 (3.06×10 ⁻⁶ s.e.)	0.99988 (3.31×10 ⁻⁶ s.e.)
10	0.999994 (7.81×10 ⁻⁷ s.e.)	0.999998 (6.62×10 ⁻⁷ s.e.)
11	1	1

NOTE: s.e. = standard error of the mean.

(二) 暴露評估-冰淇淋

在本次暴露評估中，主要是針對冰淇淋產品在商店販賣到購買食用這段期間，並未涵括產品生產線到配送的相關考量，係為簡化評估模型，也降低評估模型的不確定性，從而降低了最終風險估計值的變化範圍。其中考慮每份食品的數量(圖 5.6)、攝取次數(圖 5.7)以及每份冰淇淋在食用時的濃度(圖 5.8)，對評估食用時攝取李斯特菌的劑量進行計算。李斯特菌在冰淇淋冷藏溫度中不會生長甚至會死亡，故不需考慮李斯特菌的生長速率。圖 5.6 及圖 5.7 的健康族群與易感性族群乃是統計加拿大 18-74 歲成人的人口，取其 15%(3.3 百萬)為易感性族群，剩下的 85%(18.7 百萬)為健康族群。並假設產品受到污染的機率為 0.5%

圖 5.6 Selected quantiles (1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95% and 99% points) from simulated distribution of annual days with ice cream consumption among all individuals in non-susceptible and susceptible adult populations in Canada.

Population	Cumulative probability								
	0.01	0.05	0.10	0.25	0.50	0.75	0.90	0.95	0.99
Non-susceptible	7.4×10 ⁸	1.0×10 ⁹	1.2×10 ⁹	1.5×10 ⁹	1.9×10 ⁹	2.2×10 ⁹	2.6×10 ⁹	2.9×10 ⁹	3.3×10 ⁹
Susceptible	1.2×10 ⁹	1.7×10 ⁹	2.0×10 ⁹	2.7×10 ⁹	3.5×10 ⁹	4.5×10 ⁹	5.3×10 ⁹	5.9×10 ⁹	6.9×10 ⁹

圖 5.7 Selected quantiles (1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95% and 99% points) from simulated distribution of daily amount (g) of ice cream consumption among individuals in non-susceptible and susceptible adult populations in Canada.

Population	Cumulative probability								
	0.01	0.05	0.10	0.25	0.50	0.75	0.90	0.95	0.99
Non-susceptible	8.5 g	19.1 g	33.2 g	46.9 g	75.4 g	130.3 g	168.8 g	210.3 g	335.8 g
Susceptible	8.4 g	16.9 g	28.1 g	38.7 g	66.5 g	102.8 g	133.0 g	152.4 g	266.1 g

圖 5.8 Selected quantiles from simulated distributions of log₁₀ number of *Listeria monocytogenes* organisms in contaminated ice cream servings at point of consumption.

Quantile (log ₁₀ CFU in serving)	Cumulative probability	
	Non-susceptible population	Susceptible population
0	7.23×10 ⁻⁴ (1.04×10 ⁻⁵ s.e.)	8.36×10 ⁻⁴ (7.99×10 ⁻⁵ s.e.)
1	0.019 (3.40×10 ⁻² s.e.)	0.022 (4.22×10 ⁻² s.e.)
2	0.147 (6.73×10 ⁻² s.e.)	0.163 (7.93×10 ⁻² s.e.)
3	0.630 (1.04×10 ⁻¹ s.e.)	0.683 (7.98×10 ⁻² s.e.)
4	0.993 (2.68×10 ⁻² s.e.)	0.996 (2.27×10 ⁻² s.e.)
5	1	1

NOTE: s.e. = standard error of the mean.

(三) 暴露評估-煙燻海鮮製品

在本評估的暴露評估中，主要是針對煙燻海鮮製品在商店販賣到購買食用這段期間，並未涵括產品生產線到配送的相關考量，係為簡化評估模型，也降低評估模型的不確定性，從而降低了最終風險估計值的變化範圍。其中統計美國 220 百萬人，消費煙燻海鮮食品的特性，每年食用的頻率為 2 億份、每份食品的量為 58 克以及產品受到污染的機率為 18%，對評估食用時攝取李斯特菌的劑量進行計算。而圖 5.9 則是根據李斯特菌的成長速率評估在每份受到污染牛奶中的李斯特菌的濃度。

(*Listeria* assessment in specific in RTE foods, WHO)

圖 5.9 Modeled Percentage Distribution of Food Servings Contaminated with *Listeria monocytogenes* at Time of Consumption

Food Category	Median Percentage of Servings Contaminated at Different Levels ^a									
	<1 cfu/serving		1 - 1000 cfu/serving		10 ³ - 10 ⁶ cfu/serving		10 ⁷ - 10 ⁸ cfu/serving		> 10 ⁸ cfu/serving	
	Median	Percentiles ^b	Median	Percentiles ^b	Median	Percentiles ^b	Median	Percentiles ^b	Median	Percentiles ^b
Seafood										
Smoked Seafood	93.6	(51.6, 98.7)	5.3	(0.8, 24.8)	1.2	(0.2, 15.0)	0.2	(<0.1, 8.2)	<0.1	(<0.1, 0.5)

4. 風險特徵描述

將風險暴露的結果帶到劑量反應模型的式子中，並且假設產品受到污染的機率為 0.5%，則統計每年的病例數以及每食用一份牛奶罹患李斯特菌病的機率為結果如下表 5.1 與表 5.2。

表 5.1

	健康族群	易感性族群
食用牛奶平均每十萬人每年的病例數	1.69	75.43
食用冰淇淋平均每十萬人每年的病例數	$1.28 * 10^{-3}$	0.06
食用煙燻海鮮製品平均每十萬人每年的病例數	0.1758	No data

表 5.2

	健康族群	易感性族群
食用一份牛奶罹患李斯特菌病的機率	$7.902 * 10^{-10}$	$1.048 * 10^{-7}$
食用一份冰淇淋罹患李斯特菌病的機率	$1.288 * 10^{-12}$	$5.967 * 10^{-10}$
食用一份煙燻海鮮製品罹患李斯特菌病的機率	$1.934 * 10^{-8}$	No data

(1)根據評估的結果，健康族群的每年病例數以及食用一份牛奶罹患李斯特菌病的機率都比易感性族群的低。

(2)食用一份牛奶罹病的機率比食用一份煙燻海鮮製品罹病機率來的低，但因為牛奶每年的消耗量比煙燻海鮮製品大，因此在每年每十萬人平均罹病數，牛奶還是比煙燻海鮮製品來的高。故針對食用頻率高、消費量大的產品，改善其控制措施將能有效的降低每年罹病的病例數。

(3)為更進一步了解，李斯特菌劑量對人體所產生的影響，本研究採取同樣的指數模型來評估，並假設 r 值為 $5.34 * 10^{-14}$ ，每份食品的消費量為 50g，評估李斯特菌劑量從 0.4CFU/g、10CFU/g、100CFU/g、10000CFU/g 以及 1000000CFU/g 對罹患李斯特菌病機率的影響程度為何，如下表 5.3。

表 5.3

李斯特菌病劑量(CFU/g)	食用每份食品罹患李斯特菌病的機率	比率(base line 0.4CFU/g)
0.4	$1.068 * 10^{-12}$	1
1	$2.67 * 10^{-12}$	2.5
10	$2.67 * 10^{-11}$	25
100	$2.67 * 10^{-10}$	250
10000	$2.67 * 10^{-8}$	25000

本假設研究發現，劑量與罹病機率成正比，當劑量增大 10 倍，罹病機率也同樣增加 10 倍。

5. 不確定性分析

(一)劑量反應模型的不確定性

在本評估中，劑量反應模型中的 r 值是一個固定的常數，無法真正回應每個個體間不同的易感性。此外，另一個參數，攝取的劑量 N，因為計算時所採數據的不確定性，亦同樣具有一定的不確定性。

(二)建立食用產品頻率的不確定性

食用頻率的數據，是根據約十年前的統計資料，在一般健康成人族群中其不確定性不高，但在高易感性族群中，其消費差異會比較大，因此所產生的不確定性會相對比較高。此外，統計數據如何外推每天消費的量到每年消費的量，以及從十年前消費的量推到現行消費量，也是造成此評估數據的不確定因素之一。

(三)建立食用產品消耗量的不確定性

食用產品消耗量的數據，是根據約十年前年的統計資料，資料的敏感性與健康族群或易感性族群的組成並無太大關係。主要的不確定性在於報告究係高估或低估的誤差，估計法的誤差，數種產品代碼用途和估計的誤差。而且產品在獨自食用或是搭配其他餐點食用的量以及在不同場合，如在家或是在外，所飲用的量也會有所不同。除此之外，統計數據如何外推每天消費的量到每年消費的量，以及從十年前消費的量推到現行消費量，也是造成此評估數據的不確定因素之一。

(四)產品受到污染機率的不確定性

在本評估中，產品受到污染的機率乃是假設 0.5%，並無實地統計或是參考任何流行病學數據，因此會產生相當不確定性的誤差。

6. 重要的結果

- 所制訂的模型預測結果顯示，幾乎所有的李斯特菌病例均是食入大量的致病菌所致。相反地，若食入少量的李斯特菌所導致的機率則很低。此外，高易感性族群，如老年人、孕婦、免疫系統嚴重受損者等，在每次暴露下帶來的患病風險也提升了 10 到 1000 倍之間。在本評估中使用指數劑量反應模型為一機率概率模型，假設了單一單核細胞增生李斯特菌具有很小但確定的致病率，因此若一個高易感性消費者，食入少量的高致病力菌株，其患病機率雖然非常小，但還是可能會致病。故根據流行病學的資料，本評估所用之指數模型確實適合於李斯特菌的風險評估。
- 本評估的劑量反應模型，理當適合每一個國家，因為沒有證據顯示，相同的群體食入了特定相同數量的李斯特菌所產生的風險會因國家而異。不過，不同國家的生產與加工處理，有可能影響產品受到污染的機率，進而影響到每份食品的風險。某種食品對公眾健康的影響可由每份食品的風險與和每個族群一年中的病例數兩者來進行評估。前者是與受到污染的機率以及食品本身含有病菌量的分佈有關。後者則要考慮族群中消費的食品數與族群的大小。因此，若一種食品的每份食品具有很高的風險，但食用這食品的族群很少的話。其對公眾健康影響不大。反之，若一種食品的每份食品具有的風險很小，但如果消費的族群相當龐大而且消費的頻率很高，則每年會產生大量的病例數，對公眾健康的影響也相對比較高。
- 降低污染頻率的控制措施意味著會成比例地降低罹病機率，即使是在高致病力菌株的污染之下。

7. 數據的侷限性與缺陷

- 本評估只針對牛奶、冰淇淋、煙燻海鮮製品進行評估，而且只考慮從販售到食用的過程。

- 風險定性評估的結果受到不確定的影響，這是與用模型模擬真實情況有關，其中包括對發病率(族群的易感性)、細菌數量、生長、消費特點以及實際攝入李斯特菌數量之間關係的簡化。然而採用模擬情況有助於對各因素的不確定性及變異性進行分析。換句話說，採用模擬方法可將模型參數固定，只對單一因素的不確定性進行評估。可讓風險評估員了解此因素的不確定性對於整各風險評估最後結果的影響程度。
- 本評估採用的暴露評估數據以及最後風險特徵描述結果，均未使用蒙地卡羅模擬對產生不確定性因素進行模擬，因此最後計算的結果可能會產生較大的誤差。
- 本評估所用的消費特性主要是美國或加拿大的資料。
- 本評估劑量模型中的 r 值，採用美國的數據，數值的產生主要是觀察李斯特菌不同菌系出現頻率及其相應毒性的流行病學資料。如果不同菌系分佈的狀況出現變化，就必須對 r 值進行重新計算。

5.5 範例二：2005 年高雄市登革熱風險評估

1. 危害辨識

(一) 疾病概述 (Disease description)

登革熱又叫典型登革熱 (classic dengue)，或原發性登革熱 (primary dengue)，係由蚊子 (埃及斑蚊 *Aedes aegypti* 或白線斑蚊 *Aedes albopictus*) 傳播的急性病毒性熱疾，而以高熱、頭部、肌肉、骨頭、關節的奇痛，後眼窩痛以及發疹為主要症狀。另有一種自 1953 年開始，發生在菲律賓、泰國、馬來西亞、新加坡、印尼、印度、斯里蘭卡、緬甸、越南等各地的奇異登革熱，主要侵襲 3~10 歲的兒童，以嚴重而可能致命的出血徵候乃至休克為特徵，成為嚴重的公共衛生問題。因為其感染對象、症狀以及預後與原來的登革熱顯然不同，所以稱登革出血熱 (dengue hemorrhagic fever, DHF)，或登革休克症候群 (dengue shock syndrome, DSS)，也有續發性登革熱 (secondary dengue) 之稱。以下單稱登革熱者均指傳統或典型登革熱。

(二) 致病原 (Infectious agent)

由黃病毒科 (Flaviviridae) 黃病毒屬 (Flavivirus) 中的登革病毒 (Dengue virus) 亞屬所引起，在登革病毒亞屬裡共有四種登革病毒，它們依抗原性的不同分別稱為第一、二、三、四型。

(三) 流行病學 (Epidemiology)

全球登革熱發生的地區，主要在熱帶及亞熱帶有埃及斑蚊及白線斑蚊分布的國家，特別是埃及斑蚊較多之地區，包括亞洲、中南美洲、非洲及澳洲北部，以及部分太平洋地區島嶼。但自 1980 年代後，似有向全球各地蔓延的趨勢，並在部分地區如斯里蘭卡、印度、孟加拉、緬甸、泰國、寮國、高棉、越南、馬來西亞、新加坡、印尼、新幾內亞、菲律賓、密克羅西亞、大溪地、加勒比海群島，以及若干中南美洲國家，已生根成為地方性傳染病。登革熱早年曾在 1915、1931、1942 年發生三次的全島性登革熱流行；1942 年的流行約有六分之五人口 (500 萬) 感染，之後沉寂 40 年，於 1981 年屏東縣琉球鄉發生第二型登革熱流行，而台灣本島於 1987、1988 年在大高雄地區爆發登革熱流行後，除台北縣中和市 (1995 年，179 例)、台中市 (1995 年，8 例)、台北市 (1996 年，10 例) 三次地方性流行發生於中北部外，其他各次地方性流行均發生於高雄縣市、台南市及屏東縣居多，且這些地區均已出現共三至四型之登革熱的流行，並曾發生登革出血熱病例。而 2002 年較大規模的登革熱疫情與 1988 年相似，乃延續前一年疫情之跨年流行，若無法有效阻斷，登革熱可能因此生根，變成地方性疾病，每年都會有自發的本土病例發生，登革出血熱的病人及因而死亡之病例亦會持續增加 (1994 年及 1998 年各有 1 例死亡病例，2002 年計有 21 例死亡個案，2003 年計有 1 例死亡個案)，2003 年發生 86 例本土確定病例，且其中 51 例為 3 月 8 日以前在高屏發生的病例，係 2002 年登革熱疫情之延續，8 月後僅有本土確定病例 35 例。2004 年於屏東縣及高雄縣市等發生本土病例計 336 例，無死亡病例。2005 年本土病例累計 202 例，除了其中 12 例為 2004 年跨年疫情外 (最後 1 例發病日為 2005 年 2 月 23 日)，2005 年入夏後僅高雄市、台南市及高雄縣等三縣市發生本土登革熱流行，另台南縣、嘉義市、彰化縣及屏東縣之個案，經疫情調查發現感染地均在高雄市、高雄縣或台南市。而 2006 年初至 2006 年 12 月 17 日為止，本土病例累積 912 例，較前幾年大幅上生許多，有爆發流行之可能，推測

與今年暖冬造成病媒蚊指數無法下降有關，根據疫情報導大部分的病例均集中於高雄市(709例)與高雄縣(182例)，另屏東縣(10例)、台南縣市(6例)、台北縣(2例)、基隆市(1例)、桃園縣(1例)、台中縣(1例)只有些許個案。

(四) 傳染窩 (Reservoir)

一般認為人與病媒蚊間的傳播循環為唯一的傳染途徑，但在馬來西亞西部與西非，另有猴子與病媒蚊間的傳播循環報告，亦即是森林傳播循環 (forest transmission cycle)。近年分別在千里達及緬甸的仰光發現埃及斑蚊可在自然狀況下將登革熱病毒經卵傳至下一代，只是陽性率較低 (分別為 1/158 及 5/199)。在西非也從森林中之雄蚊分離出登革病毒，顯示登革病毒在自然界可以經卵傳遞。但是這種垂直傳播循環在登革病毒的自然生態循環上到底占有多大份量則尚待評估。也由於有可能經卵而傳遞病毒，因此應用於都市循環環境中，其病媒蚊容易滋生的容器(如廢輪胎、花盆底盤積水處、空瓶等)或是場所(如水窪地、不流動的河川、沼澤等)都有可能成為除了人之外傳遞病毒的幫兇，故縱使沒有境外病例的產生，登革熱病毒也可能透過卵而傳遞到下一代，進而爆發本土型病例。所以定期清理病媒蚊易滋生的容器或場所將有助於減少病媒蚊數量與經由卵傳遞病毒的機率。

(五) 傳染方式 (Mode of transmission)

人被帶有登革病毒的病媒蚊叮咬而受到感染，發病前 1 天至發病後 5 天間，病人血液中有病毒活動，稱之為病毒血症期 (viremia)。台灣重要的病媒蚊為埃及斑蚊 (*Aedes aegypti*) 及白線斑蚊 (*Aedes albopictus*)。病媒蚊經叮咬病毒血症期的病患 8~12 天後，則具有終生傳染病毒的能力，其時期可能長達幾個月。此外接觸病人並不會感染疾病。

(六) 臨床症狀

1. 典型的登革熱將會顯現下列的臨床症狀以及病程：

(1) 潛伏期：3~8 天。

(2) 前驅症狀：在發燒的數小時至 12 小時前，可能有頭痛、厭食、背痛、僵硬、違和、臉部潮紅、蕁麻疹等前驅症狀。

(3) 發燒：體溫驟然升高至 39°~40°C，而持續 3~6 天。有時會呈現雙峰型的發燒 (所謂馬鞍狀發燒)，即約於第 3 天起體溫下降 1~2 天後，再度發燒 2

~3 天。開始發燒時，會伴隨有惡寒。

(4)疼痛：與發燒同時，頭痛將更劇烈。在首24 小時內，病患將訴苦極度的骨痛、關節痛、肌肉痛、背痛，而這些疼痛會使病患極為難受。所謂斷骨熱 (breakbone fever)之稱就是為了形容這種劇型的疼痛而來。轉動眼球或按住眼球時，眼窩後部會感覺特別的痛。

(5)發疹：約於發病第4 或第7日，明顯的疹子將出現，先從手腳開始，進而擴散至軀幹。有時像斑狀丘疹，有時似猩紅熱紅斑，有的發疹會引起搔癢。有些病患會有非典型的發疹，也有不發疹的。皮疹將於發燒末期，或退燒後消退。

2. 登革出血熱與登革休克症候群

若病人以前曾感染過其他型之登革病毒，再次感染時可能因抗原-抗體反應而引起急遽的病況惡化。另有一說，因登革病毒突變，使毒性增加，也可能導致登革出血熱或登革休克症候群。這時候病人顯得不安、腹痛、四肢冰冷和發紺，並且出現明顯的出血現象，脈搏加快、血壓下降、甚至休克，最後死亡。

典型登革熱的病人，經過適當的治療預後很好，不過，先前如有慢性病，例如：肝硬化、尿毒症、慢性阻塞性肺病、心臟衰竭、狹心症、消化性潰瘍、多年糖尿病等，有致命的危險性。

(七) 預防方式

最好的方法是杜絕蚊患，措施包括：

1. 消除積水，包括花盆碟、花槽、屋頂邊溝等。
2. 保持溝渠暢通。
3. 密蓋貯水容器、水井及貯水箱。
4. 把沒用的瓶子、樽等放於垃圾箱內並將桶蓋好。
5. 外遊時要盡量穿著長袖衫及長褲，並可在外露的皮膚和衣物噴上含避蚊胺 (N, N-diethyl-meta-toluamide, DEET) 或 dimethylphthalate 的驅蚊水。盡量避免在樹叢內久留，及使用隔蚊簾或帳。

(八) 治療

目前並無疫苗或其他藥物能有效地控制登革熱，發燒時應用溫水抹身和正確使用退燒藥(含 acetoaminophen)來降溫，不要服用含有阿斯匹靈藥物，因為會令出血加

劇。最後，多休息以及補充水分能舒緩症狀加速復元。

(九) 常用偵測登革病毒的方式

1. 病毒核酸偵測 (RT-PCR)
2. 血清學抗體偵測(ELISA)

2. 危害特徵描述

(一) 生物危害物質的分類

由下圖(圖 2.1)可看到登革病毒在 ABSA 的生物安全等級為 1-3，其原因在於登革熱在緯度太高的地方，會影響傳染媒介蚊子的種種活動，因此登革熱危害程度低，但在低緯度且人民對於防範登革熱缺乏概念的國家或地區，其造成的危害就相當嚴重，如古巴、印尼、墨西哥等地區，常常每年都有數千人受到登革熱的感染。

Viruses Search Results		
Viralgroup: Flaviviridae		Name: Dengue virus
	Biosafety Level	Notes
Australia-New Zealand 2002:	1	Dengue 1, 2, 3 and 4
Belgium 2004:	3	
Germany 2001:	3	AR
United Kingdom 2004:	3	(Types 1-4)
European Community 2000:	3	type 1-4
NIH 2002:	2	(Serotypes 1, 2, 3, and 4)
Singapore 2004:	2	Singapore Schedule:
Human Pathogen: Yes		Select Agent CDC: No
Animal Pathogen: No		Select Agent USDA: No
MSDS: http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftse/msds50e.html		

圖 2.1、登革病毒在 ABSA 的生物安全等級

(二) 劑量反應評估

登革熱是由帶有登革病毒的蚊子叮咬所致，因此不考量攝取多少劑量的問題。一般流行病學研究，乃針對當一個或數個病例產生之後(如本土產生或是境外移入)，接下來會有多少病例會產生和疾病擴散的情況。

(三) 登革熱的傳染基數(the Basic reproduction number, R_0)

在本研究利用傳染基數 R_0 (Basic reproduction number)來評估疾病爆發時，疾病流行的程度。一般而言，若 $R_0 < 1$ ，則疾病病例下降，最後滅絕；若 $R_0 > 1$ ，則代表疾病仍會持續流行。本研究採用公式如下：(Anderson & May 1991, Massad et al. 2001)

$$R_0 = \lambda * D \quad (1)$$

$$\lambda = a \frac{M}{H} a \frac{e^{-\mu\tau}}{\mu} bc \quad (2)$$

在這公式中，M 和 H 代表的是成年雌蚊和人類的密度，所以 M/H 為平均每人分配到多少成年雌蚊的數目，a 為每天雌蚊叮咬的次數，b 為病毒傳染的機率從蚊子到人，c 為病媒蚊吸血感染到登革病毒的機率從感染登革熱的人身上在病毒血期(viremia)中， τ 為外潛伏期(extrinsic incubation period)，外潛伏期是病媒蚊在吸了帶有登革病毒的血之後到能夠傳染登革病毒給人的這段期間，也就是說在外潛伏期間內，病媒蚊仍無法傳染病毒給人。 μ 為每天成年雌蚊的死亡率，D 為病毒血期。詳細數據如下表 2.1

表 2.1

參數	符號	取自文獻	可能的數值範圍
病毒血期	D	Focks(1995):5 天 Newton & Reiter(1992):3 天	3-5
每天雌蚊叮咬頻率	a	Scout et al.(2000):0.76 in Tailand and 0.63 in Puerto Rico Newton & Reiter (1992): 0.5 and 1 Focks (2000): 0.75 at 26°C and 1.2 at 32°C, considering three blood meals per gonothropic cycle	0.6-1.2
病毒傳染的機率從蚊子到人	b	Focks (1995): 0.9 for <i>b</i> Watson & Kay (1999): 0.9 for <i>b</i>	0.4-0.9
病毒傳染的機率從人到蚊子	c	Jonathan A. Patz et al(1998):0.45	0.4-0.9
外潛伏期	τ	Focks (1995): 8 days at 30°C Watts et al. (1987): 7 days at 32°C to 35°C. At 30°C: 12 days for high viral doses and 25 days for low viral doses	7-25
每天雌蚊的死亡率	μ	Focks (1993): <i>S</i> = 0.91 Watson & Kay (1999): <i>S</i> = 0.85 Harrington et al. (2001): <i>S</i> = 0.73 (Puerto Rico) and <i>S</i> = 0.82 (Thailand) Costero (1998): <i>S</i> = 0.96 Muir & Kay (1998): <i>S</i> = 0.91 <i>S</i> 為生存率	0.04-0.17 基於生存率區間為 0.86-0.96
每人平均分配到的蚊子數	M/H	Focks(2000) 0.34-2.75	0.12-11.2

可能的數值範圍參考 Paula Mendes Luz et al. (2003)

3. 暴露評估

登革熱的傳染途徑是登革熱病患在發病前一天至發病後的第五天，稱為病毒血症期，病媒蚊吸取了在此期間登革熱病患的血液，登革病毒就會在病媒蚊體中大量繁殖，經過外潛伏期(8-12天)後，使病媒蚊具有傳染登革熱給人的能力，而一般正常人在被具有傳染能力的病媒蚊叮咬後就會感染，如此循環，如下圖 3.1



圖 3.1

因此，影響感染登革熱的因素，主要在於病媒蚊防治，像是加強民眾基本知識與增強防疫措施(減少病媒蚊滋生、減少被叮咬的機率、噴灑殺蟲劑等)、氣候與溫度(影響了病媒蚊的繁殖、叮咬頻率)等

在本暴露評估中，主要針對氣候與溫度對病媒蚊密度、叮咬頻率以及外潛伏期做評估，並沒有考慮各地方的衛生防疫措施、民眾對登革熱的知識的瞭解，因此簡化傳染基數的複雜度，也降低傳染基數的不確定性。

(一)病媒蚊的密度

根據文獻(Focks et al. 2000)指出，病媒蚊的密度在氣溫 28°C 時，在不同地區量測的病媒蚊密度(pupage/person)從 0.34 至 2.75 間，取其平均值為 1.54。此外，表 3.1(Focks et al. 2000)顯示了溫度與蛹孵化成蚊的時間的關係。若假設蛹的數量夠多，則病媒蚊密度與孵出速率成正比。

表 3.1

溫度(°C)	Pupal development period(days)	孵出速率比	數值
22	4.06	1	0.77
24	3.33	1.22	0.94
26	2.66	1.53	1.18
28	2.04	2	1.54
30	1.46	2.78	2.14
32	0.92	4.41	3.40

(二)叮咬頻率

蚊子的叮咬頻率在本傳染基數的公式中，佔了相當大的比率，圖 3.2()顯示了蚊子的叮咬頻率與氣溫和蚊子存活率的關係。在計算的時候本研究採取存活率為 0.91 的叮咬頻率。

Average number of potentially infectious replete feeds per newly-emerged female as a function of temperature and daily survival probability. This figure makes, for the purpose of comparisons, the unrealistic assumption that all mosquitoes take an infectious blood at one day of age. The actual number of potentially infectious bites per replete feed is unknown and may be as high 2 or 3 or more interrupted feeding attempts with resumption on the same or different host.⁸

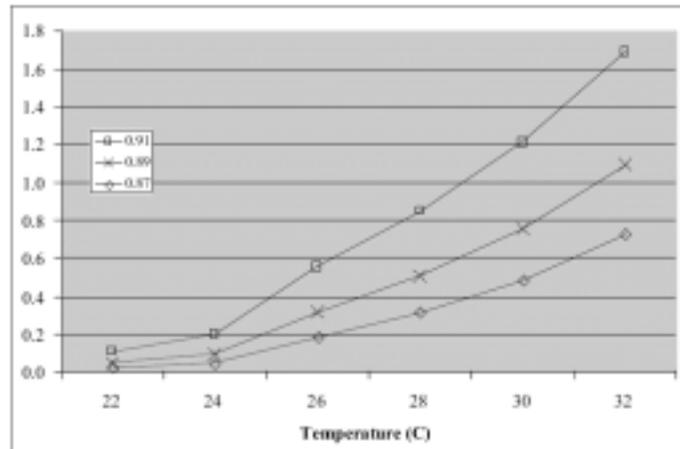


圖 3.2

(三)外潛伏期

許多研究顯示溫度的高低會影響登革熱的外潛伏期，溫度高則外潛伏期相對變短，而外潛伏期變短也代表登革熱病媒蚊能夠感染人的天數便多，除此之外，潛伏期變短也表示下一波新的登革熱病例會提早產生，而防範登革熱繼續擴散的第一時間就是外潛伏期，在這段期間內隔離登革熱患者、撲滅病媒蚊、減少被病媒蚊叮咬的機率將是降低下一波病例的最佳黃金時間。圖 3.3(Watts et al. 1987)顯示溫度與外潛伏期之間的關係。

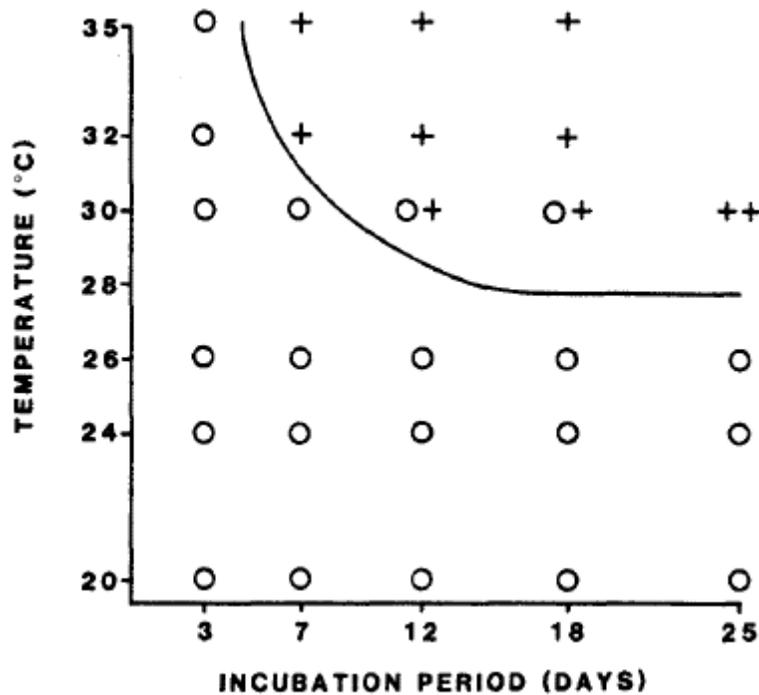


圖 3.3 ○代表沒有感染力，+代表具有感染力

4. 風險特徵描述

本研究利用高雄市 2005 年每月的平均溫度，根據暴露評估溫度與病媒蚊密度、叮咬頻率、外潛伏期計算高雄每月的傳染基數(R_0)。下表 4.1 是高雄市 2005 年每月的平均溫度。由於部分月份的溫度，在研究數據中沒有，因此本研究假設病媒蚊密度在 18°C 和 20°C 時，分別為 0.385 和 0.62。而假設叮咬頻率在 <20°C 皆為 0.1。而外潛伏期在 30°C 為 12 天，溫度 <20°C 皆為 25 天，而 30°C 到 20°C 則假設和溫度成反比。此外，固定的參數有 $D=4$ 天， $b=0.8$ ， $c=0.45$ ， $\mu=0.09$ 。

詳細 R_0 計算範例置於本研究最末。而預測結果在圖 4.1，2005 年高雄市登革熱確定病例在圖 4.2 藍色與紫色部分

風險特徵描述最後的結果與 2005 年高雄每月的確定病例數有所偏移，推測其原因可能與降雨量讓病媒蚊密度提高、上月登革熱病患多且未及時隔離造成帶病毒的蚊子數量增加，使本月的仍有一定病例數增加等有關。

表 4.1

月份	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
溫度(°C)	18.6	20.5	20.5	26.0	28.3	27.9	29.2	28.8	28.8	27.3	25.1	19.4

資料來源：氣象局

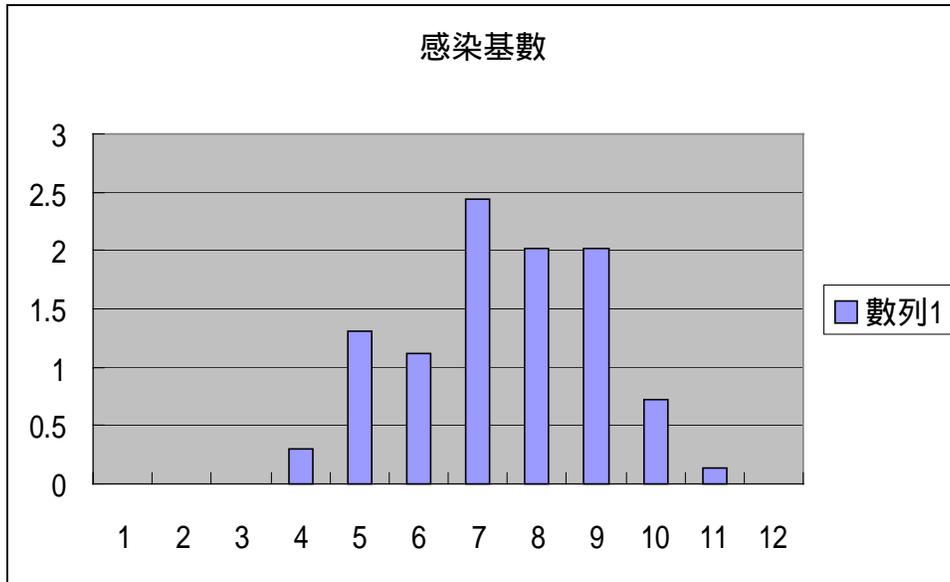


圖 4.1 2005 年高雄市每月平均溫度與 R_0 的關係圖

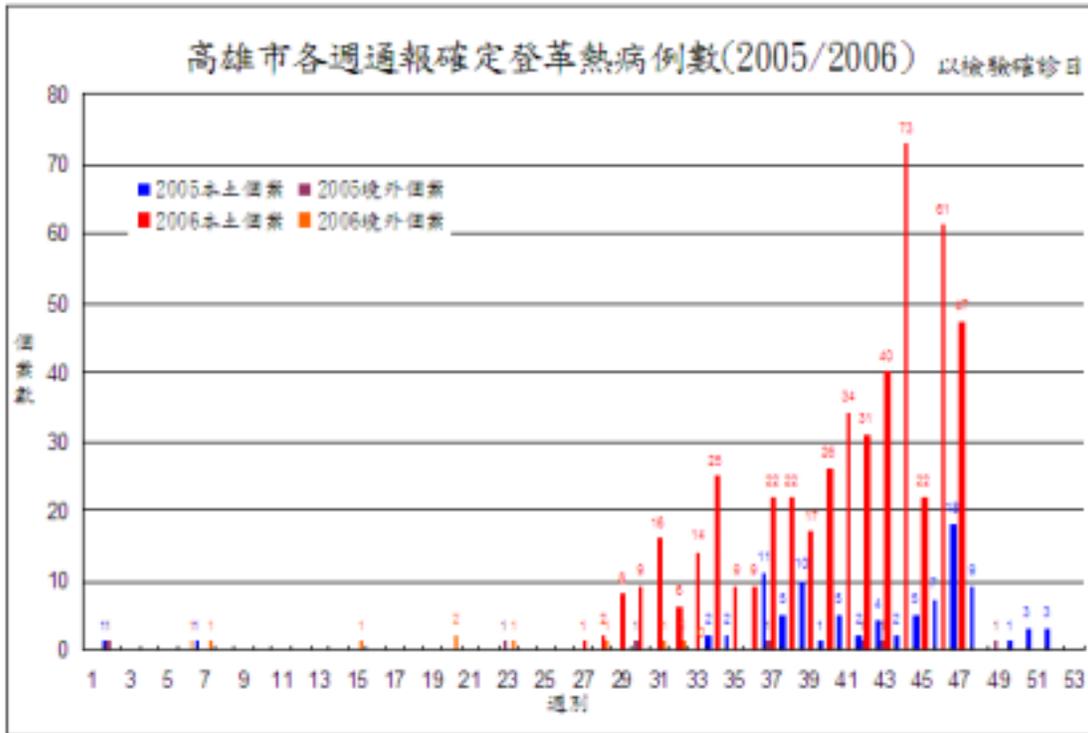


圖 4.2 資料來源：高雄市政府衛生局疾病管制處

5. 不確定性分析

(一) 傳染基數的不確定性

傳染基數裡的部分參數，如 D 、 b 、 c 和 μ ，我們是假設一個固定的常數，無法反應實際情況，因此產生的數據具有不確定性。

(二) 病媒蚊密度的不確定性

病媒蚊的密度是採取 Focks et al. (2000) 的數據，研究於墨西哥(Mexico)、泰國(Thailand)、波多黎各(Puerto Rico)和宏都拉斯(Honduras)四各國家的城市的病媒蚊密度，並不是採自高雄的病媒蚊密度，因此對最後數據會產生不確定性。

根據研究(Viroj Wiwanitkit 2005, Dave D. Chadee 2005)指出，降雨量也會影響病媒蚊的密度，而在本研究中，則是忽略降雨量對病媒蚊的影響，因此對最後數據會產生不確定性。

(三) 叮咬頻率的不確定性

蚊子叮咬的頻率與國家地理位置的不確定性較低，但是不同的生存率，其叮咬

的頻率也有所差異，本研究是採用存活率為 0.91 的叮咬頻率，加上此數據之前還有假設一些前提，因此會對最後的結果產生不確定性。

(四)外潛伏期的不確定性

在文獻中，外潛伏期為一曲線，在本研究中為了計算方便，對於外潛伏期做了部分假設，像是 $<20^{\circ}\text{C}$ 外潛伏期一律設定為 25 天，而介於 30°C 與 20°C 之間，則取其直線方程式所對應的值，當作外潛伏期，因此會產生不確定性的誤差。

6. 重要的結果

- 根據風險特徵描述最後的結果，發現 5 到 9 月的傳染基數皆大於 1，意即 5 至 9 月易發生登革熱流行。
- 根據傳染基數公式顯示，病媒蚊叮咬頻率影響最鉅，若叮咬頻率變為兩倍，則整各的值會變為四倍，其次是外潛伏期、再次為病媒蚊密度。
- 風險特徵描述最後的結果與 2005 年高雄每月的確定病例數有所偏移，推測其原因可能與降雨量讓病媒蚊密度提高、上月登革熱病患多且未及時介入造成帶病毒的蚊子數量增加，使本月的仍有一定病例數增加等有關。

7. 數據的侷限性與缺陷

- 本研究所使用的傳染基數公式，部分參數是固定為常數的，如病毒血期、雌蚊死亡率等，因此最後的結果可能會有所誤差。
- 本研究並沒有使用蒙地卡羅模擬法，對具有不確定性的參數進行多次模擬，因此最後評估的數據，將較不具一般性。
- 病媒蚊密度並沒有採用實地量測的方法取得，也沒有將降雨量納入考量，而採用的文獻數據多為在中南美洲地區實驗的數據，因此會具有不確定性和缺陷。
- 根據文獻指出，降雨量影響病媒蚊的密度相當大，在本研究中並未納入考慮有可能是本研究傳染基數結果造成最大不確定性原因之一。

8. 傳染基數計算範例-以 1 月和 6 月為例

1 月:

氣溫：18.6

$$R_0 = \lambda * D$$

$$\lambda = a \frac{M}{H} a \frac{e^{-\mu\tau}}{\mu} bc$$

D(病毒血期)：4 天

a(叮咬頻率)：因為<20°C，根據假設，設為 0.1

M/H(病媒蚊密度)：利用內插法求得

$$0.385+(18.6-18)*((0.62-0.385)/(20-18))=0.4555$$

$$\mu : 0.09$$

τ ：溫度<20°C 皆為 25 天

$$b : 0.8$$

$$c : 0.45$$

代入 R_0 的公式得到數值：0.001918266

6 月：

氣溫：27.9

$$R_0 = \lambda * D$$

$$\lambda = a \frac{M}{H} a \frac{e^{-\mu\tau}}{\mu} bc$$

D(病毒血期)：4 天

a(叮咬頻率)：0.83

M/H(病媒蚊密度)：利用內插法求得：1.18+1.9*((1.54-1.18)/(20-18))=1.52

$$\mu : 0.09$$

τ ：利用內插法求得：25+(27.9-20)*((12-25)/(30-20))=14.73

$$b : 0.8$$

$$c : 0.45$$

代入 R_0 的公式得到數值：1.112539833

第六章 總結

風險評估發展迄今已經二十餘年，在各個行業領域皆有長足發展，唯獨在生物性危害物質的領域上仍然方興未艾，缺乏一致化的評估程序。尤其在 2001 年美國 911 事件後的炭疽信件攻擊，讓人們體認到未來恐怖攻擊採取生物戰劑的可能性。然而生物戰劑及新興致病原種類繁多，在物資及防治上的動員皆有所不同，因此事先對生物危害物質採取風險評估，了解其帶來之風險與嚴重性，便顯得重要。

生物危害物質帶來的影響不只有疾病本身而已，若此一危害物質長期存在於某個地區或國家中，無法有效根治，會對經濟與民眾心理帶來巨大的影響，舉例而言，若一個國家長期有霍亂的發生，旅客容易對這地區與落後、不衛生劃上等號，因而國家形象受損，觀光客的數量減少而遊客也會因怕得到霍亂，減少對於海鮮或是市集小攤販食物的購買與食用。當地居民也需擔心不定時的霍亂流行而染病或收入的不穩定，因而最後選擇搬離這地區。因此對抗生物危害物質所帶來的危害，不僅僅只是對於生物危害物質所帶來疾病疫苗的購買，也應當投入更多的資源及預算，徹底防範或是根治此一生物危害物質，才能避免更大的經濟損失。

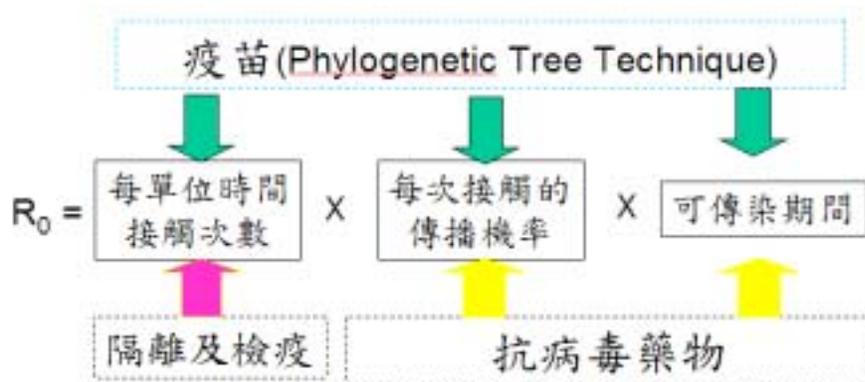
由此可知，生物危害物質的風險評估應為對抗疫病的首要工作，而風險評估的結果，更是制定相關政策的重要依據。舉例而言，以李斯特菌的風險評估結果，單食用一份煙燻海鮮製品的風險比食用一份牛奶的高，但是由於牛奶食用的頻率高於食用煙燻海鮮製品，因此每年因食用牛奶而患病的人數比食用煙燻海鮮的還要多。故當政府為了要降低李斯特菌的風險，制定的政策宜朝加強牛奶的控管，降低牛奶被污染的機率，如此將能達到最大的效果。因此，藉由風險評估結果配合適當的措施來降低風險，便是風險評估管理的精神與價值。

風險管理為一管理風險的過程，其中包括風險的辨識、風險的評估和發展應付風險的策略。目的是把可以避免的風險減至最小，將成本及損失極小化。理想的風險管理，是一連串排好優先次序的過程，使當中可以引致最大損失及最可能發生的事情優先處理、而相對風險較低的事情則延後處理。但在現實情況裏，這最佳化的過程往往很難決定，因為風險和發生的可能性通常並不一致，所以需要權衡兩者的比重，以便作出最合適的決定。

最近幾年禽流感的流行，尤其是跨越宿主傳染到人類的 H5N1 型，讓各國逐漸開始重視禽流感的風險評估與管理。禽流感為一種禽類病毒性流行性感冒，在禽類間的感染率和致死率相當高，但由於其病毒為 A 型流感病毒，變異性大，容易突變，有可能從禽類跨越物種而影響到人類，主要的病原有 H5N1 與 H5N2，其中 H5N2 為低致病性病毒對人類影響較低，但高致病性病毒 H5N1，其致死率高達 5 成，令人聞風色變。加上流感病毒容易突變，在未來的三到五年間有可能演變為「人傳人」的情況發生，若是透過空氣傳染，其傳染率將比 SARS 更高。

因此各國政府開始策劃該以怎樣的防疫措施預防流感大流行的發生及降低新型流感的風險。但研究時因囿於尚未有具規模之流行疫情，因此風險評估的傳染基數 R_0 一直沒有定論，然而現有的研究指向很可能其傳染基數會大於 SARS 的 2.5~3。同一時間，也有學者《陳秀熙》提到套用類似傳染模式的疾病風險管理措施到新型流感的防治上。

以一般的流感風險評估而言，其傳染基數大致與每單位時間接觸次數、每次接觸的感染機率與可傳染期間成正比，因此可從這些參數做適當的防疫措施來降低風險，如下圖 6.1。而圖 6.2 則是圖 6.1 不同的防疫措施在科學證據下，H2N2 的防治效益。：



資料來源：陳秀熙 禽流感社區流行防治-人對人傳染之未雨綢繆

圖 6.1

資料來源：陳秀熙 禽流感社區流行防治-人對人傳染之未雨綢繆				
介入措施	個案 /每1000人		有效控制率(%)	
	$R_0=1.4$	$R_0=1.7$	$R_0=1.4$	$R_0=1.7$
沒有任何介入措施	211	384	--	--
80%藥物	0.13	149	0.98	0.33
70%隔離	0.17	1.00	0.98	0.57
80%藥物+50%疫苗	0.02	0.16	1.00	0.98
80%藥物+70%隔離	0.06	0.14	1.00	1.00
80%藥物+50%疫苗+70%隔離	0.02	0.03	1.00	1.00

圖 6.2 H2N2 不同措施的防治效益

由圖 6.2 可以發現越多的防疫措施，其有效控制率越高，但是相對的付出的成本也越大，因此最符合成本效益的風險管理措施為「80%藥物+50%疫苗」與「80%藥物+70%隔離」，但這僅適用於 $R_0 \leq 1.7$ 之情況下。若 $R_0 > 1.7$ ，則可能就需要「80%藥物+50%疫苗+70%隔離」。而「80%藥物+%50 疫苗+70%隔離」的防疫措施，套用到新型流感應當是不夠的，必須加重防疫措施的比重甚而發展其他的防疫措施才行。而其他的防疫措施，則要仰賴醫學研究、流行病學家、政府、民眾的禽流感知識建立等各方面的努力，例如快速檢測病原體方法、研發新型流感疫苗、研發抗新型流感病毒藥物、找出正確的新型流感的傳染基數、勸導民眾不要進入疫區工作或旅遊、從疫區回國要經過檢疫、建立良好快速的通報監測系統等，如此方能應付這可能突如其來的流感大流行。

但是，由於生物上的不確定性，使得現今的生物危害物質風險評估絕大多數仍侷限於食品衛生之風險評估，亦即生物危害物質以食物為媒介對人體健康產生危害之風險評估。因為其風險主要為食入過多生物危害物質而致病甚至死亡，因此其暴露途徑較為簡單與固定，大致分為食品原料生產、原料製作過程、運送過程、商店儲藏販售期間到消費者冰箱儲藏到食用期間。而在定量生物危害物質濃度評估方面，亦變得簡單，只要針對其介質食品抽樣調查即可，而且此類的生物危害物質通常不具有人傳人的特性。反之，仍有些生物危害物質由於具有某些特性使得風險評估的過程變得相當困難，如動物傳人(或人傳人)的特性、感染方式為由空氣感染、

潛伏期就具有傳染能力或極少量即可致病等。因此未來對於生物危害物質風險評估的方向，可先由食品衛生面向或是蟲媒性疾病等，較簡易模式先做起，等累積了一些評估經驗之後，再進一步建立模式更為複雜的生物危害物質之風險評估。

過去政府思維屬於第一, 第二類法定傳染病的生物危害物質才會對社會造成風險，如 1997 香港禽流感等案例、美國 2001 年 911 炭疽事件與 2003 年台灣 SARS 均為風險案例，然而美國菠菜事件、郵輪諾瓦克病毒爆發流行(Noro virus)與美國 Tacobell 事件均證明了小兵也可會導致致命危機與莫大的經濟損失，可以讓企業有立即關門的危機，因此政府除了對風險進行防治與預防之外，也應對企業提供宣導及課程服務。讓企業面對這些衝擊時，能夠順利的應變及安然度過危機。

總而言之，生物危害物質的風險評估是生物危害物質風險管理中最為重要也最困難的部分，越精確詳盡的評估報告，越能降低生物危害物質與各種評估情境帶來的種種不確定因素。亦使在制定生物危害物質的相關政策時能有實證基礎，據此進行的防治決策將更為正確，亦而達到風險管理中”最低風險、最低成本與最大效益”的目標。

參考文獻

1. 生物危害物質的分類層級、收集危害辨識資料 available from
<<http://www.cdc.gov/>>
2. Charles N. Hass, Joan B. Rose, and Charles P. Gerba. Quantitative Microbial Risk Assessment. Barbara Johnson. OSHA Infectious Dose White Paper. Applied Biosafety, 8(4) pp. 160-165, 2003
3. Principles And Guidelines For Incorporating Microbiological Risk Assessment In The Development Of Food Safety Standards, Guidelines And Related Texts. The joint FAO/WHO, 2002.
4. Guidelines For Exposure Assessment. U.S. Environmental Protection Agency, 1992.
5. Microbiological Risk Assessment Series, No. 5, Technical Report, WHO, 2004.
6. Expert Consultation on Risk Assessment of Microbiological Hazards in Foods. The joint FAO/WHO, 2001.
7. Hazard Characterization for Pathogens in Food and Water Guidelines, MRA Series. WHO publications, 2003. CDC-NIH. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (Section V) (p. 77). Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1999.
8. Risk assessment of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods. Technical Report, WHO / FAO, 2004
9. Quantitative Assessment of Relative Risk to Public Health from Foodborne *Listeria monocytogenes* Among Selected Categories of Ready-to-Eat Foods. FDA, 2003.
10. DANA A. FOCKS, RICHARD J. BRENNER, JACK HAYES, ERIC DANIELS. Transmission Thresholds for Dengue in Terms of Aedes Aegypti Pupae Per Person With Discussion of Their Utility in Source Reduction Efforts. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000.
11. Paula Mendes Luz, Cláudia Torres Codeço, Eduardo Massad, Claudio José Struchiner. Uncertainties Regarding Dengue Modeling in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 98(7): 871-878, October 2003.
12. DOUGLAS M. WATTS, DONALD S. BURKE, BRUCE A. HARRISON, RICHARD

Efficiency of *Aedes Aegypti* for dengue 2 virus. The American Society of Tropical
Medicine and Hygiene. Am. J. Trop. Med. Hyg.m 36(1), pp. 143-152, 1987.

13. 陳秀熙. 勤留感社區流行防治-人對人傳染之未雨綢繆.
14. 吳焜裕. 微生物風險評估.
15. 許惠悰. 風險評估與風險管理, 1993.

附錄 A

天花(smallpox)



一、致病原

天花(smallpox)是由天花病毒(variola virus)引起，在分類上屬正痘病毒(orthopoxviruses)屬，其他尚有猴痘(monkeypox)、苗痘(vaccinia)、牛痘(cowpox)，其中只有天花病毒會經由人傳染給人。

二、自然界棲息地

人體，WHO於1980宣告已經滅絕。

三、大小、型態

- (a) 構造像磚形。
- (b) 大小 200nm。

四、適合生長環境

人體。

下圖為在空氣中之存活率。

溫度(°C)	相對濕度(%)	苗痘病毒存活率(%)			
		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

參考文獻 Airborne micro-organisms: survival test with four viruses.

五、培養特性

將天花病毒注入人類細胞中培植，一週內可繁殖出第二代。

六、傳染方式

與天花病人之間直接接觸，或經由吸入天花病毒而傳染。天花病人之唾液、血液、組織液、水泡液、脫落的皮屑、結痂、排泄物及天花病人使用過沾有天花病毒的物品等，都具傳染力。

七、致病性或應用

(a) 臨床感染：

(一) 主要型天花(variola major)

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，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 3 週至 4 週，痂皮剝離後由於皮脂腺之破壞，肉芽組織萎縮及纖維化，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(reticulum cell)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。致死率 30%~50%

(二) 緩和型天花

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。致死率約 1%

(三) 出血性天花

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。

(b) 鑑別診斷

由於天花與水痘的症狀類似，故以表 1 來表示天花與水痘症狀的差別。

表 1

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 °F)。虛脫嚴重頭痛背痛腹痛嘔吐。	出疹前沒有或輕微的前驅症狀。病變多為表面。
其他鑑別診斷	疹子集中臉部、遠端四肢成離心分佈。 疹子以相同的速率進展，在身體的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與足底 結痂期會癢，從丘疹至膿泡，疾病持	疹子多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在身體上混在一起發生。 大多發生在手掌及足底。 丘疹至結痂<24 小時，疾病持續 4 至 7 天。

	續 14-21 天。	
--	------------	--

(c) 潛伏期

天花的潛伏期由 7 至 19 天不等，平均是 13 天。

(d) 致病病理

- (一) 病毒血症。
- (二) 皮膚潰爛也可能引起嚴重的細菌感染，其它包括像角膜及結膜炎等病變。

(e) 致病性之測定

- (一) 九成以上病人有典型症狀，診斷不難。
- (二) 中和性抗體在發疹後第二週出現，以後一直持續多年。
- (三) 檢體處理應該在 BSL-4 實驗室內，由已有免疫力者執行。
- (四) 可將皰疹中液體用電子顯微鏡檢查，可與 HSV、VZV 分別。
- (五) 可以 PCR 或 restriction fragment-length polymorphism 很快就認定病毒。

(f) 致病力

天花病毒主要是經由飛沫傳染，病毒效價在發病後的 1 週最高，此時期也是感染力最強的時候，但天花病毒在空氣中兩天就會失去活性；只要在可感染期內與患者近距離接觸，吸入病患釋放具有感染性的唾液飛沫，或接觸到脫落後結痂均會感染（脫落後的結痂也含有病毒，只是感染力小於唾液許多），其感染力會持續到疹子消失為止（即所有的結痂均脫落），它的傳播率相當高，兩週內的感染人數即可增加 20 倍。

(g) 治療

接觸傳染源之後的三天之內接受疫苗注射，將可以預防天花疾病或顯著地減輕天花在大多數人身上的嚴重病症。接觸傳染源之後的四天到七天之內接受疫苗注射，可能提供預防疾病的保護作用或者可以緩和疾病的嚴重。超過這個時間，則僅能給予症狀療法（如靜脈液體補充，以藥物來控制發燒或疼痛等），並以抗生素治療續發性感染。

(h) 預防

(一) 注射疫苗

暴露之控制

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。不需要將所有暴露的病人都隔離，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。

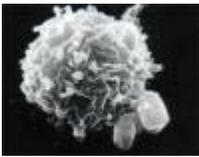
醫療機構之院內感染群突發常發生於懸浮微粒之遠距離傳播，1970 年德國 Meschede 一家醫院單獨病室之天花病人就因合併咳嗽，因循環空調懸浮微粒經由一樓散播三層樓，造成 17 人感染之群突發。

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 25mmH₂O，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 $0.3\mu\text{m}$ 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，採用腳踏式或自動感應式水龍頭開關，廢水經消毒後始可排放。

照顧病患採用空氣防護、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，醫療器材個別使用，非危險醫療器材丟棄，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與，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，超過 7 天者，可用疫苗合併痘痘免疫球蛋白(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，臨床上仍採用支持性療法，續發細菌性感染時加上抗生素治療。

兔熱病(Francisella tularensis)



一、致病原

Francisella tularensis

二、分類地位

Francisella tularensis 屬於弗朗西斯氏菌屬 (*Francisella*)，為革蘭氏陰性桿菌 G(-)。 *Francisella tularensis* 會引起 Tularemia (兔熱病—1911 年在美國加州 Tulare 首先發現)。1921 年被 Edward Francis 一位致力研究 Tularemia 病源學起因及發病的美國細菌學家發現其病原菌，並將此疾病命名為 Tularemia。之後為了紀念 Francis 的功勞，Tularemia 的病原菌即被命名為 *Francisella tularensis*。

三、自然棲息地

Francisella tularensis 分為兩型：A (biovar tularensis)、B (biovar palaeartica) 兩者分布於不同的自然棲息地。A 型本質上只能在北美洲被發現，特別是在兔類動物及齧齒動物體內，也可存在潮濕環境中數週甚至數月。B 型則存在於歐洲、亞洲及美洲，存在於各種齧齒動物體內、天然水 (河流、湖泊) 中及被動物污染的農產品中。

四、大小型態

為短桿菌或球桿菌，菌種極小約 $0.2 \times 0.2 \sim 0.7 \mu\text{m}$ ，在感染的組織中其形狀會更短小。無芽胞，不形成孢子，不易被染色，在生體內時可見有莢膜。在適當的培養基上（液態培養基、 37°C 震盪），其活躍生長期相對上型態較多相同，之後很快發現多型性現象產生，在衰落時期其細胞開始延長，絲狀細胞開始產生然後細絲裂殖頻繁地發生。生殖時利用出芽法，對分裂法，產生絲狀菌體。具有濾過性。

五、適合生長環境

最適合生長溫度 $35^\circ\text{C} \sim 37^\circ\text{C}$ 及潮濕的環境中，氫硫基化合物 Cysteine or Cystine 為其生長必需。自然界生存力較強，耐低溫及乾燥，但對物理化學因素抵抗力不強，加熱 $55 \sim 60^\circ\text{C}$ 、10 分鐘即死亡。

六、培養特性

為專性好氧細菌，無運動性。普通培養基無法培養，需要特別的增殖培養基（complex medium enriched with blood or tissue extract），如 blood-cystine-glucose agar 會生長。在此培養基培養於 35°C ，經 2-3 天可長出形小，透明，點滴狀菌落，黏膩而易研化。分解 glucose, maltose, mannose，但不產生氣體，其他醣類的發酵不定。在 glucose-cysteine-blood agar 上會形成平滑偏灰的菌落，菌落周圍呈綠色。

七、傳播方式

土倫病法蘭西斯氏菌 (*Francisella tularensis*) 屬於多變性，其傳染方式可分為：

1. 經吸血性節肢動物傳播。包括壁蝨、蠅、跳蚤、蚊子、蝨子和。這些節肢動物可為機械性的傳播，或者生物性的傳播，即細菌可在體內發育繁殖，可經由這些病媒的叮咬或是其排泄物污染宿主的皮膚，而造成感染。由於兔熱病危敗血性疾病，因此受感染的動物常出現虛弱和沉鬱，思此有利於吸血性節肢動物的傳播，這種傳播方式，可經動物傳染給動物，亦可經動物傳染給人。
2. 直接接觸感染的動物。這也是人受到感染的最常見方式，在美國估計有 90% 人的病例，視因直接接觸兔子，這些兔子主要是棉花尾兔子，其他尚包括 jack rabbit 和少數的靄鞋野兔 (snowshoe hare)。直接接觸可將兔熱病傳染給人，亦有特蘇的病例是由人傳染給人。一班認為土倫病菌可穿透接觸的皮膚，在很多人的病歷，適恩接觸帶菌兔子的屍體而造成感染，而當時皮膚並無任何的傷口。
3. 經口感染。動物間的傳播，可經由食入帶菌兔子屍體而造成。人的感染可因食入未煮熟的兔肉。而帶菌的齧齒動物屍體亦可污染河水，當人或其他脊椎動物在飲用此種水實惠感染本病。
4. 吸入感染，此種方式很少發生。即吸入糞便的灰塵或是在剝皮時的灰塵。

人感染兔熱病可由接觸感染野兔的組織、血液或分泌物，或者食入未煮熟的兔肉。特別值得注意的是土倫病菌可穿入結膜和正常的皮膚。而兔熱病亦可經由壁蝨和蠅的叮咬而感染。最常見傳染給人的節肢動物有壁蝨 (*Dermacentor andersoni*, *D. variabilis*; *Amblyomma americanum*) 和鹿蠅 (*Chrysops discalis*)。在瑞典和蘇俄，斑蚊 (*Aedes*) 可能傳播給人。

八、生化測試

具有微弱的 catalase 正反應，oxidase 負反應，對碳水化合物代謝緩慢，且產酸但不產氣。Cysteine or cystine 為其生長所需，產硫化氫。DNA 的 G+C mol% 為 33% ~36%。對 Penicillin 不敏感。

九、致病性及應用

Francisella tularensis 是兔熱病 (Tularemia 一種急性發熱性敗血症) 的病原菌，可感染 250 種以上的野生及飼養的哺乳類、鳥類、爬蟲類、魚類、及人類。兔熱病是典型人畜共通感染疾病，主要傳染源為野兔及田鼠，能由飛沫、直接接觸、攝食、昆蟲傳染。依據生化及毒力可分為兩型，A 型只存在北美，毒力很強；人感染沒有治療，致死率可達 5% ~7%。B 型存在北美及歐亞，毒力較弱，幾乎普遍從齧齒動物或病原污染的水而感染。一年四季均可流行，特別在夏季。一般症狀可見發熱、疲倦、淋巴結腫大、頭痛和感染部位疼痛。可用鏈黴素 (streptomycin) 來治療。

(a) 臨床病例：在臨床表現上，經過潛伏期後，會突然出現高燒、寒顫、頭痛、疲倦、肌肉痛、感染部位疼痛，並伴有盜汗。若不及時治療，疾病可遞延數月。病程期間常伴有淋巴結和肝脾腫大、食慾減退等現象。根據感染方式和部位，可分為：

(一) 潰瘍腺體型 (ulceroglandular type)：伴隨局部性淋巴腺結節腫大的皮膚潰瘍，此型最為常見，一般係由叮咬感染，佔發病總數的 75 至 85%。在病原入侵處會產生一小潰瘍，輕度疼痛，皮膚可見發炎、膿瘍性丘疹，之後潰瘍附近的腋下或腹股溝淋巴結腫大或壞死，50% 經 1 至 2 個月後消退。偶而會有淋巴結破潰流膿、傷口經久不癒的病患；

(二) 腺體型 (glandular type)：有一個或以上腫大疼痛的淋巴結節，但無原發性皮膚潰瘍；

(三) 眼部及口咽型 (oculoglandular type and oropharyngeal type)：發膿結膜炎，眼瞼有黃色的肉芽腫，並伴隨耳前淋巴腺炎；咽頭炎或扁桃腺炎並伴隨頸部淋巴腺炎；眼結膜及咽部潰瘍，頸或鎖下淋巴結腫大或化膿，形成潰瘍，其膿液可培養出土倫病菌；

(四) 胃腸型 (intestinal type)：係由攝食被污染的食物或水而感染，細菌經小腸黏膜侵入。除會發冷、發熱外，還會有腹痛、噁心、嘔吐、腹瀉、腸道膜淋巴結腫大等現象，偶有腹膜炎；

(五) 肋膜肺部型 (pleuropulmonary type)：經血液感染，細菌侵入肺部及肋膜腔。病徵為咳嗽、少痰、胸骨壓痛。可能併發支氣管發炎、肺炎、肺囊腫、初級肺肋膜病變或胸膜炎等，肺門淋巴結異常腫大；

(六) 類傷寒型 (typhoidal type)：臨床表現似傷寒，肝脾腫大，血液培養陽性，病情較重，死亡率高；符合上述臨床症狀，且有節肢動物叮咬、與感染病原哺乳類宿主之接觸史、或接觸可能受污染的水等暴露史。

(b) 潛伏期

症狀會在接觸受污染源的一天到十四天之後出現，但通常在三天到五天之間就會出現病症。

(c) 治療

病人分類	建議的治療方法
受感染的病人	

成人	建議： Streptomycin, 1g IM twice daily Gentamicin, 5 mg/kg IM or IV once daily 其他替代方法： Doxycycline, 100 mg IV twice daily Chloramphenicol, 15 mg/kg IV 4 times daily Ciprofloxacin, 400 mg IV twice daily
小孩	建議： Streptomycin, 15 mg/kg IM twice daily (should not exceed 2 gm/d) Gentamicin, 2.5 mg/kg IM or IV 3 times daily 其他替代方法： Doxycycline, If weight \geq 45 kg, 100 mg IV If weight $<$ 45 kg, give 2.2 mg/kg IV twice daily Chloramphenicol, 15 mg/kg IV 4 times daily Ciprofloxacin, 15 mg/kg IV twice daily
孕婦	建議： Gentamicin, 5 mg/kg IM or IV once daily Streptomycin, 1 g IM twice daily 其他替代方法： Doxycycline, 100 mg IV twice daily Ciprofloxacin, 400 mg IV twice daily
大量病患的安置和後暴露預防	
成人	建議： Doxycycline, 100 mg orally twice daily Ciprofloxacin, 500 mg orally twice daily
小孩	建議： Doxycycline, and If \geq 45kg give 100 mg orally twice daily If $<$ 45 kg then give 2.2 mg/kg orally twice daily Ciprofloxacin, 15 mg/kg orally twice daily
孕婦	建議： Ciprofloxacin, 500 mg orally twice daily Doxycycline, 100 mg orally twice daily

(d)預防

- (一) 避免節肢類動物的叮咬。到戶外有很多蚊蟲的地區時要噴灑驅蟲劑。
- (二) 避免使用已知患病野生動物的地區中未經處理過的水，這包括飲用水，泡澡水，游泳或在水中工作。
- (三) 當剝皮或處理野生動物尤其是野兔類時，戴上橡膠製手套。
- (四) 徹底煮熟野兔類和鼠類動物之後，方可食用。
- (五) 阻止兒童觸摸野兔或其它可能會傳染的患病野生動物。
- (六) 如果在化驗室檢驗兔熱病，穿戴合宜的私人保護裝備和採取適當的阻遏政策。

鼠疫(plague)



一、致病原

Yersinia pestis

二、分類地位

Gram-negative

Enterobacteriaceae 腸道桿菌科

Yersinia 菌屬，為病原菌

三、自然棲息地

其分佈非常廣，全世界各大洲皆有其分佈，此種菌曾在超過 100 種不同的齧齒類動物中找到，但鮮少在肉食性動物中找到。此外也可在包含已死亡而受感染的齧齒類及蚤類的土壤中找到，此種菌可以在地面下很深的洞穴中存活好幾個月。

四、大小型態

無運動力之球桿菌或桿菌，最長可達 2 μ m。當培養在 37 $^{\circ}$ C。的適當培養基或活的宿主中，會形成具有功能如同莢膜 (capsule) 的外套 (envelope)。在鏡檢時，用 Gram's stain 可看見紅色球桿菌或桿菌；若使用 Wayson's stain，則會出現 bipolar staining (雙極染色) 的現象。此菌並不產孢子或特殊的內含物。

五、適合生長環境

Yersinia pestis 最適合生長在 25-28 $^{\circ}$ C 環境中，屬兼性厭氧菌。

六、培養特性

(a) 為兼性厭氧菌，用一般培養基就可培養。

(b) 在 nutrient agar (NA) 中以 30 或 37 $^{\circ}$ C 培養 24~30 小時後，*Yersinia pestis* 形成直徑約 0.1mm 的小菌落，用肉眼不易觀察。在培養 48 小時後，菌落的直徑可增加至 1.0~1.5mm，菌落呈輕微不透明、平滑，邊緣有些不平整。使用含 serum、blood 及 yeast extract (酵母菌抽出物) 的 enriched media 並無法明顯增加其生長，且在 48 小時後，其菌落大小和在 NA 上所培養出來的並無差異。

(c) 當在 nutrient broth (NB) 中培養時，*Yersinia pestis* 會在底部形成沉澱，而 tube 的上層則保持清澈。

(d) 所有 *Yersinia* 這屬菌在 37 $^{\circ}$ C 下培養皆不具運動力，但若培養在 22~29 $^{\circ}$ C 的環境中，除了 *Yersinia pestis* 以外皆具運動力。

(e) *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* 可以忍受到 3.5%NaCl，而其他本屬的菌可以忍受到 5%NaCl。

(f) 具致病力的 *Yersinia pestis* 在 37 $^{\circ}$ C 下生長需要 Ca²⁺ 及 ATP。

(g) *Yersinia pestis* 及 *Yersinia pseudotuberculosis* 兩種菌在 28 $^{\circ}$ C 下培養並不產生 acetoin，有別於其它同屬的菌，至於在 37 $^{\circ}$ C 培養，則皆不產氣。

(h) 大部分 *Yersinia* 發酵醣類並不產氣，但 *Yersinia pestis* 及 *Yersinia pseudotuberculosis* 會產氣，但其他的菌在 28 $^{\circ}$ C 下培養 2~3 天，有時會產生微量氣泡。

七、傳播方式

腺鼠疫主要由被感染跳蚤（尤其是 *Xenopsylla cheopis* 印度鼠蚤）叮咬吸取人類血液或是人類處理被感染動物（尤其老鼠和家兔）的組織時，不慎接觸膿液而感染。肺鼠疫和喉鼠疫藉空氣散播，吸入飛沫（原發性肺鼠疫病人或已發展出末期鼠疫肺炎的腺鼠疫病人之飛沫）而感染。

七、生化特性

Catalase	+
methyl red test	+
Deoxyribonuclease	+
Oxidase	-
Urease	-
Gelatinase	-
Indole production	-
Citrate	-
H ₂ S produce(Kligler)	-
Lipase(Tween 80)	-
Nitrate reduce to nitrite	d
Acid produce from:	?
Glucose	+
Lactose	-
Sucrose	-
Cellobiose	-
Melibiose	d

symbol: +:90~100% of strains are positive。-:90~100% of strains are negative。d:11-89% of strains are positive

八、致病性或應用

(a)臨床病例

被帶菌跳蚤叮咬 1-7 天後出現症狀。

淋巴腺鼠疫的最初症狀包括淋巴結疼痛、腫大、發燒。這時最靠近叮咬處的淋巴結疼痛，可有寒戰、肌痛、虛弱、疲勞、嘔吐、頭痛。如果肺部受染，發生極嚴重的肺炎，甚至致死。肺鼠疫的典型症狀是發燒、淋巴結腫大、咳嗽、胸痛、唾液含血。

潛伏期一般為 2~5 日。腺鼠疫或敗血型鼠疫 2~7 天；原發性肺鼠疫 1~3 天，甚至短僅數小時；曾預防接種者，可長至 12 天。

臨床上有腺型、肺型、敗血型及輕型等四型，除輕型外，各型初期的全身中毒症狀大致相同。

(一) 腺鼠疫 占 85~90%。除全身中毒症狀外，以急性淋巴結炎為特徵。因下肢被蚤咬機會較多，故腹股溝淋巴結炎最多見，約占 70%；其次為腋下，頸及頷下。也可幾個部位淋巴結同時受累。局部淋巴結起病即腫痛，病後第 2~3 天症狀迅速加劇，紅、腫、熱、痛並與周圍組織粘連成塊，劇烈觸痛，病人處於強迫體位。4~5 日後淋巴結化膿潰破，隨之病情緩解。部分可發展成敗血症、嚴重毒血症及心力衰竭或肺鼠疫而死；用抗生素治療後，病死率可降至 5~10%。

(二) 肺鼠疫 是最嚴重的一型，病死率極高。該型起病急驟，發展迅速，除嚴重中毒症狀外，在起病 24~36 小時內出現劇烈胸痛、咳嗽、咯大量泡沫血痰或鮮紅色痰；呼吸急促，並迅速呈現呼吸困難和紫紺；肺部可聞及少量散在濕羅音、可出現胸膜摩擦音；胸部 X 線呈支氣管炎表現，與病情嚴重程度極不一致。如搶救不及時，多於 2-3 日內，因心力衰竭，出血而死亡。

(三) 敗血型鼠疫 又稱暴發型鼠疫。可原發或繼發。原髮型鼠疫因免疫功能差，菌量多，毒力強，所以發展極速。常突然高熱或體溫不升，神志不清，譫妄或昏迷。無淋巴結腫。皮膚粘膜出血、鼻衄、嘔吐、便血或血尿、DIC 和心力衰竭，多在發病後 24 小時內死亡，很少超過 3 天。病死率高達 100%。因皮膚廣泛出血、瘀斑、紫紺、壞死，故死後屍體呈紫黑色，俗稱“黑死病”。

繼發性敗血型鼠疫，可由肺鼠疫、腺鼠疫發展而來，症狀輕重不一。

(四) 輕型鼠疫 又稱小鼠疫，發熱輕，患者可照常工作，局部淋巴結腫大，輕度壓痛，偶見化膿。血培養可陽性。多見於流行初、末期或預防接種者。

(五) 其他少見類型

1. 皮膚鼠疫 病菌侵入局部皮膚出現痛癢性紅斑點，數小時後發展成水泡，形成膿皰，表面覆有黑色痂皮，周圍有暗紅色浸潤，基底為堅硬潰瘍，頗似皮膚炭疽。偶見全身性膿皰，類似天花，有天花樣鼠疫之稱。

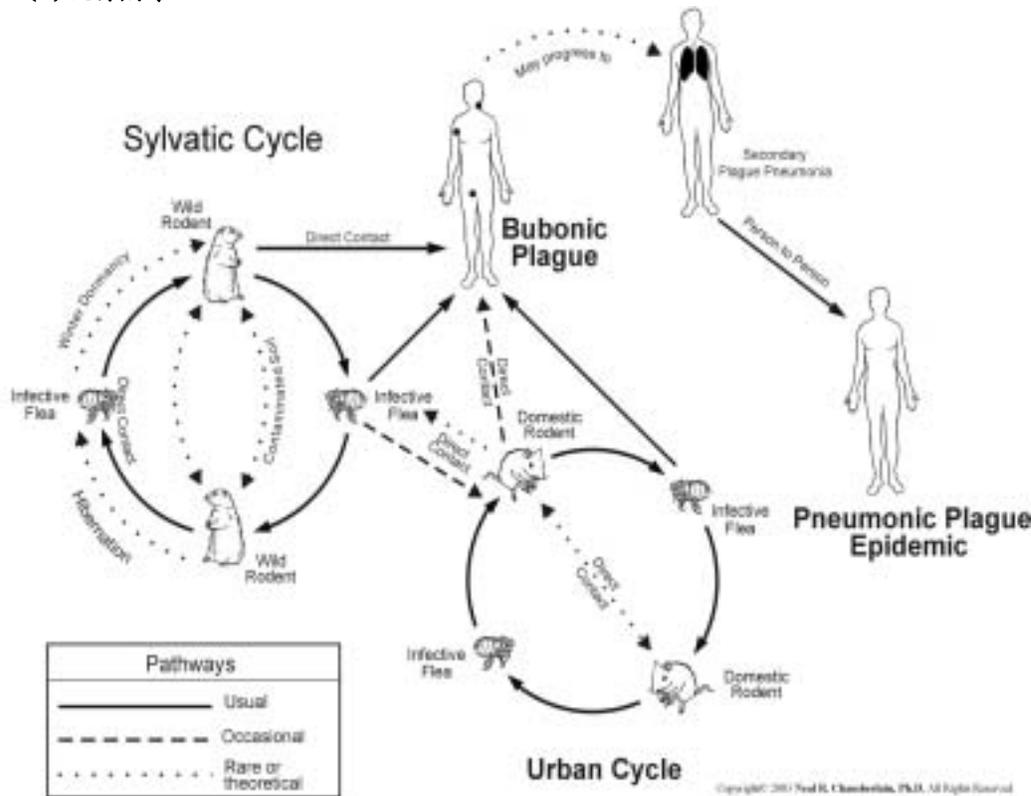
2. 腦膜腦炎型 多繼發於腺型或其他型鼠疫。在出現腦膜腦炎症狀、體征時、腦脊液為膿性，塗片或培養可檢出鼠疫桿菌。

3. 眼型 病菌侵入眼結膜，致化膿性結膜炎。

4. 腸炎型 除全身中毒症狀外，有腹瀉及粘液血樣便，並有嘔吐、腹痛、裏急後重，糞便可檢出病菌。

5. 咽喉型 為隱性感染。無症狀，但從鼻咽部可分離出鼠疫桿菌。見於預防接種者。

(b) 流行病學



都市循環圖：有高的死亡率的一種爆炸大流行的疾病，在 6 世紀殺死 1 億人和在 14 世紀殺死 2500 萬人。

台灣地區最早發表鼠疫之時間為光緒 22 年 (1896)，嗣後每年皆有病例發生，其中以光緒 27 年 (1901) 患者 4,496 人、死亡 3,670 人及光緒 30 年 (1904) 患者 4,494 人、死亡 3,370 人，這兩年最猛烈。經過長期防疫工作，自 1918 年起至 1945 年就不再有鼠疫。但於本省光復初期，因海港檢疫工作一時停頓，民國 35 年遂有鼠疫再度侵入 (14 名病例)，經政府採取積極而有效的防疫措施，台灣地區自民國 37 年起已無病例報告。民國 39 年金門曾發生病例迄民國 42 年亦告絕跡。目前鼠疫之流行地區主要為南美洲、非洲及東南亞。根據世界衛生組織報告，全世界每年約有 1,000~3,000 個病例

(c) 診斷

對第一例病人及時發現與確診，對本病的控制與預防極為重要。

(一) 流行病學資料 當地曾有鼠間鼠疫流行或有赴疫區史；有接觸可疑動物或類似患者。

(二) 臨床資料 根據各型臨床特點。

(三) 實驗室診斷 是確定本病最重要依據。對一切可疑病人均需作細菌學檢查，對疑似鼠疫屍體，應爭取病解或穿刺取材進行細菌學檢查。血清學應以雙份血清升高4倍以上作為診斷依據。

1、常規檢查

(1) 白細胞總數大多升高，常達 $20\sim 30\times 10^9/L$ 以上。初為淋巴細胞增高，以後中性粒細胞顯著增高，紅細胞、血紅蛋白與血小板減少。

(2) 尿量減少，有蛋白尿及血尿。

(3) 大便 腸炎型者呈血性或粘液血便，培養常陽性。

2、細菌學檢查 采淋巴結穿刺液、膿、痰、血、腦脊液進行檢查。

(1) 塗片檢查 用上述材料作塗片或印片，革蘭氏染色，可找到G—兩端濃染的短桿菌。約50~80%陽性。

(2) 細菌培養 檢材接種于普通瓊脂或肉湯培養基。血培養在腺鼠疫早期陽性率為70%，晚期可達90%左右。敗血症時可達100%陽性。

(3) 動物接種 將標本製成生理鹽水乳劑，注射於豚鼠或小白鼠皮下或腹腔內，動物於24~72小時死亡，取其內臟作細菌檢查。

(4) 噬菌體裂解試驗 用鼠疫噬菌體加入已檢出的可疑細菌中，可看到裂體及溶菌現象。

3、血清學檢查

(1) 間接血凝 用F1抗原檢測患者或動物血清中F1抗體。F1抗體持續1~4年，故常用於流行病學調查及回顧性診斷。

(2) 螢光抗體染色檢查 用螢光標記的特異性抗血清檢測可疑標本。特異性、靈敏性較高。

(3) 其他 酶聯免疫吸附試驗，放射免疫沉澱試驗可測定F1抗體，靈敏性高，適合大規模流行病學調查。

[鑒別診斷]

(一) 腺鼠疫 應與下列疾病鑒別。

1、急性淋巴結炎 此病有明顯的外傷，常有淋巴管炎、全身症狀輕。

2、絲蟲病的淋巴結腫 本病急性期，淋巴結炎與淋巴管炎常同時發生，數天後可自行消退，全身症狀輕微，晚上血片檢查可找到微絲蚴。

3、兔熱病 由兔熱病菌感染引起，全身症狀輕，腺腫境界明顯，可移動，皮色正常，無痛，無被迫體姿，預後較好。

(二) 敗血型鼠疫 需與其他原因所致敗血症、鉤端螺旋體病、流行性出血熱、流行性腦脊髓膜炎相鑒別。應及時檢測相應疾病的病原或抗體，並根據流行病學、症狀體征鑒別。

(三) 肺鼠疫 須與大葉性肺炎、支原體肺炎、肺型炭疽等鑒別。主要依據臨床表現及痰的病原學檢查鑒別。

(四) 皮膚鼠疫 應與皮膚炭疽相鑒別。

(d) 治療

就醫，並給予抗菌素治療。及早診斷與治療至關重要，如未治療，有一半淋巴腺鼠疫患者將致死。及時治療可將死亡率降到5%以下。肺鼠疫患者在治療的頭三天應嚴密隔離。

凡確診或疑似鼠疫患者，均應迅速組織嚴密的隔離，就地治療，不宜轉送。隔離到症狀消失、血液、局部分泌物或痰培養（每3日1次）3次陰性，肺鼠疫6次陰性。

(一) 一般治療及護理

1、嚴格的隔離消毒 患者應嚴格隔離於隔離病院或隔離病區，病區內必須做到無鼠無蚤。入院時對病人做好衛生處理（更衣、滅蚤及消毒）。病區、室內定期進行消毒，病人排泄物和分泌物應用漂白粉或來蘇液徹底消毒。工作人員在護理和診治病人時應穿連衣褲的“五緊”防護服，戴棉花沙布口罩，穿第筒膠鞋，戴薄膠手套及防護眼鏡。

2、飲食與補液 急性期應給患者流質飲食，並供應充分液體，或予葡萄糖，生理鹽水靜脈滴注，以利毒素排泄。

3、護理 嚴格遵守隔離制度，做好護理工作，消除病人顧慮，達到安靜休息目的。

(二) 病原治療 治療原則是早期、聯合、足量、應用敏感的抗菌藥物。

1. 鏈黴素 為治療各型鼠疫特效藥。成人首劑量 1g，以後每次 0.5g，每 4 小時 1 次，肌注，1~2 天后改為每 6 小時 1 次。小兒 20~40mg/kg/日，新生兒 10~20mg/kg/日，分 2~4 次肌注。對嚴重病例應加大劑量，最初二日，每日 4g，繼以每日 2g，分 4 次肌注。鏈黴素可與磺胺類或四環素等聯合應用，以提高療效。療程一般 7~10 天，甚者用至 15 天。

2、慶大黴素 每日 24~32 萬 μ ，分次稀釋後靜脈滴入，持續 7~10 天。

3、四環素 對鏈黴素耐藥時可使用。輕症者初二日，每日 2~4g，分次口服，以後每日 2g；嚴重者宜靜脈滴注，第 1 次 0.75~1g，每日 2~3g，病情好轉後改為口服。療程 7~10 天。

4、氯黴素 每日 3~4g，分次靜脈滴入或口服，退熱後減半，療程 5~6 天。對小兒及孕婦慎用。

5、磺胺嘧啶 首劑 5g，4 小時後 2g，以後每 4 小時 1g，與等量碳酸氫鈉同服，用至體溫正常 3 日為止。不能口服者，可靜脈注射磺胺，只對腺鼠疫有效，嚴重病例不宜單獨使用。

(三) 對症治療 煩躁不安或疼痛者用鎮靜止痛劑。注意保護心肺功能，有心衰或休克者，及時強心和抗休克治療；有 Dic 者採用肝素抗凝療法；中毒症狀嚴重者可適當使用腎上腺皮質激素。對腺鼠疫淋巴結腫，可用濕熱敷或紅外線照射，未化膿切勿切開，以免引起全身播散。結膜炎可用 0.25% 氯黴素滴眼，一日數次。

(e) 預防

(一) 預防措施：最主要為避免被跳蚤叮咬，直接接觸具感染性之組織及暴露於肺鼠疫病人活動地區。

1、在流行地區宣導民眾此疾病的傳染方式，防止啮齒類動物進入住屋並避免接觸及處理其死屍，如發現屍體須報告衛生當局。

2、定期調查啮齒類動物之族群，並評估其發病流行情形及防治效果。

3、清除鼠類及蚤類，滅蚤須在滅鼠之前或同時進行。因為老鼠死亡時其寄生之跳蚤有可能跳到新的宿主（人）繼續吸血。

4、來自疫區之輪船或港區倉庫須防鼠、滅鼠及滅蚤。

5、死菌疫苗主動免疫可提供數月防護力，適用於高發病率地區的居民、旅客、處理鼠疫桿菌或被感染動物的實驗室人員或防疫人員，且須與其他防護方法一併使用。

(二) 病人、接觸者、周圍環境之處理

1、報告衛生當局：依傳染病防治法規定，屬第一類傳染病，應立即通報。

隔離：即刻以有效安全的殺蟲劑撲滅病人身上、衣服之跳蚤，所有病人須嚴格隔離，以防傳染，俟抗生素治療三天病情好轉以後方可解除，腺鼠疫病人假如無咳嗽及胸部 X 光檢查無病灶，在有效治療開始後則須小心處理其膿液及排泄物 3 天。

2、排泄物及污染物須消毒，病人出院後須實施終期消毒。鼠疫死者的屍體在處理時，務須符合無菌操作的規定，避免遭受感染。

3、腺鼠疫接觸者應實施滅蚤並監視 7 天，且實施預防投藥步驟。肺鼠疫接觸者應進行預防投藥（成人每天 tetracycline 15~30 mg/kg 或 chloramphenicol 30mg/kg 分四次服用，連續服用 7 天）並監視 7 天。每天至少量體溫 4 次，一旦出現發燒或其他的臨床症狀即立刻施以追加治療。

4、調查接觸者及感染源。

5、特定療法：streptomycin, gentamycin tetracycline, chloramphenicol 及早使用有效（肺鼠疫發作 8~24 小時內），penicillin 無效。在對藥物治療有滿意的反應後，某些病人在第五、六天會呈現自限性的突發性發燒，但是並沒有任何其他症狀，可能是該感染原對藥物具有抵抗力或是發生其他併發症，此時應立即採取病人的痰檢體，再依據檢驗結果給予適當的抗生素治療，若發現化膿性淋巴腺腫應予以切開及引流。

(二) 大流行之措施：

1、必要時以驗屍或實驗室檢驗調查所有可能因鼠疫死亡者。建立最好的診斷及治療中心並提醒醫護人員發現該病立即通報。

2、加強衛教宣導及各項防治措施。

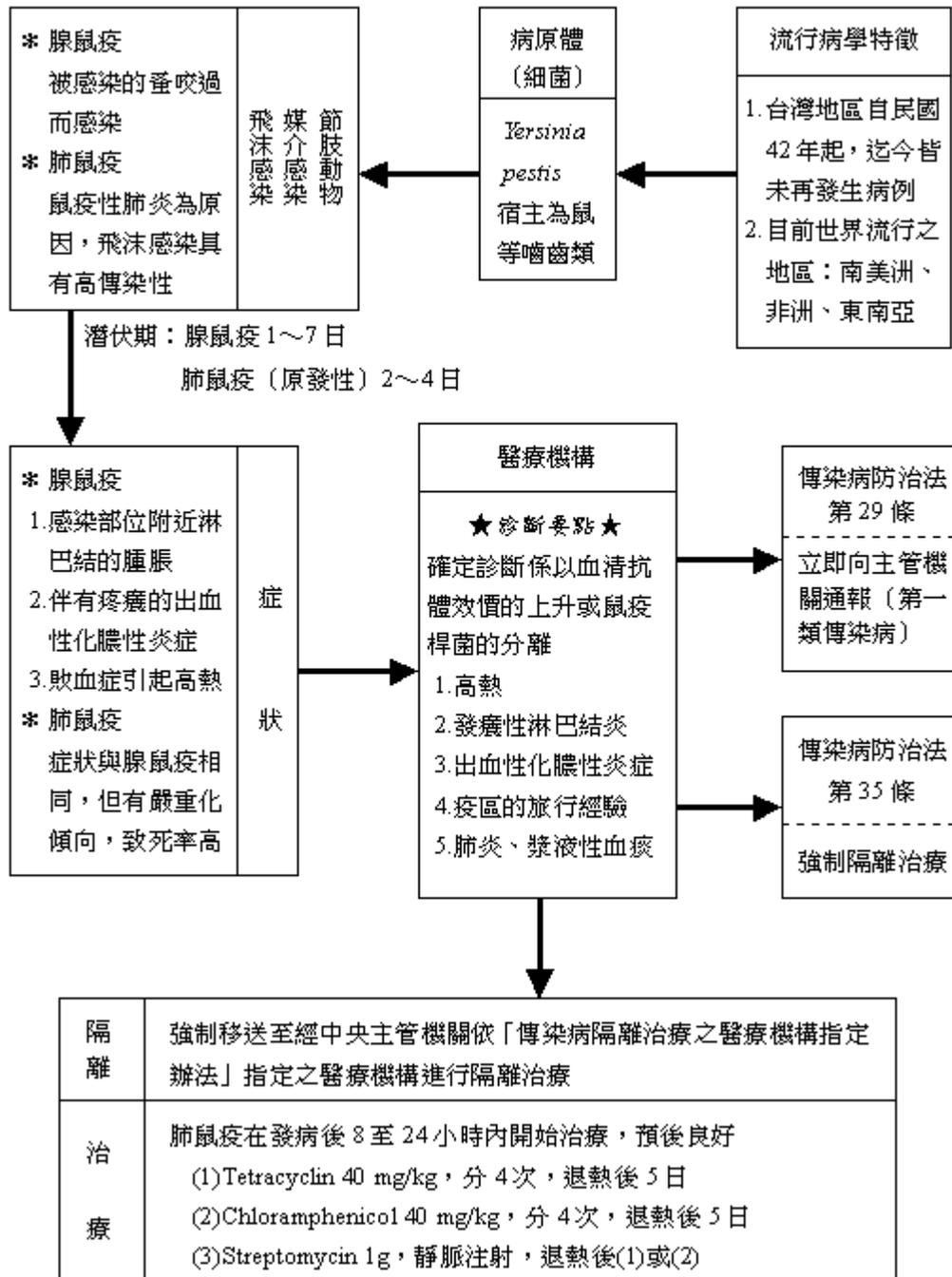
3、撲滅各種跳蚤孳生源。

4、撲滅鼠類及其他宿主。

- 5、保護接觸者，施予預防投藥。
- 6、田野工作者採用有效防止跳蚤叮咬措施，如使用殺蟲劑，穿長袖衣，褲等。

附註：「鼠疫之傳染途徑、診斷、檢驗、治療及處置流程」，如下圖
(附圖)

鼠疫之傳染途徑、診斷、檢驗、治療及處置流程



資料來源：疾病管制局

參考文獻：

1. <http://www.cdc.gov/>
2. <http://www.cdc.gov.tw/>
3. <http://microbiology.scu.edu.tw/micro/bacteria/microlab.htm>
4. <http://cdc.health.gov.tw/offten/07.htm#chart>
5. Airborne micro-organisms: survivaltest with four viruses. Harper GJ. J Hyg 1961;59:479-86.