

出國報告（出國類別：參加會議及研習）

# 參加第 49 屆美國生物安全協會年度 訓練研習報告

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱：王德原科長

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 95 年 10 月 11 日至 10 月 20 日

報告日期：中華民國 96 年 01 月 19 日

# 目次

一、目的-----	3
二、行程與工作紀要-----	4
三、會議內容重點	
(一) 生物毒素的歷史沿革-----	5
(二) 生物毒素的類型-----	9
(三) 生物毒素的特徵與醫療管理 -----	12
(四) 個人防護等級-----	26
四、心得與建議-----	28

## 一、目的

本次於 95 年 10 月 11 日至 95 年 10 月 20 日赴美國波士頓市參加之會議與訓練課程，係美國生物安全協會（American Biosafety Association, ABSA）主辦之 2006 年第 49 屆美國生物安全會議（49th Annual Biological Safety Conference），該會議共舉辦二十二場次與生物安全議題相關之研習課程，基於本局已正式啓用生物安全第三等級實驗室之管理需要，以及配合疾病管制局於 95 年 3 月 26 日公告實施之感染性生物材料管理與傳染性病人檢體採檢辦法後，本局生物安全第二級以上感染性生物材料輸出入與異動管理需要，赴美參與該研習課程，以學習歐美先進國家在生物毒素（biological toxins）安全管理方面的最新知識與技術，包括（一）生物毒素的歷史沿革、（二）生物毒素之類型以及（三）生物毒素之特徵與醫療管理等課程。以期可將相關生物安全與生物保全技巧，運用於本局生物安全委員會與生物安全工作小組的例行業務中，提升本局生物安全之水準，並藉參與研習方式，建立國際溝通之管道，達到積極參與國際交流之目的。

## 二、行程與工作紀要

日期	工作紀要
十月十一日	啓程（台北→舊金山）
十月十二日	轉機（舊金山→波士頓）
十月十三日	參加研習
十月十四日	參加研習
十月十五日	假日
十月十六日	參加研習
十月十七日	參加研習
十月十八日	返程（波士頓→舊金山）
十月十九日	轉機（舊金山→台北）
十月二十日	抵台

### 三、會議內容重點

#### (一) 生物毒素的歷史沿革 (**History of Biological Toxins**)

- 何為毒素學 (**What is Toxinology**)

毒素學 (toxinology) 為一研究毒素之科學，毒素學係為一跨領域 (multidisciplinary field) 的研究學門。西元 1878 年的法國生理學家 Claude Bernard 對於毒素的研究，即提出下列看法：對生理學家而言，嘗試以小心操作毒素方式來探討其致生命個體死亡的機轉，可間接學習到生命個體的許多生理過程 (physiological process)，因此毒素 (poisons) 已成為解析與分析生命構造精細現象的有效工具 (Claude Bernard, *La Sciences Experimentales*, Paris, 1878)。

對早期的人類族群而言，從日常生活的試誤學習中，已經知道必須遠離具有毒素效果之動物的毒液 (animal venoms) 與有毒的植物 (poisonous plants)。甚至更將這些有毒物質在生活中善加運用，來改善狩獵的技巧，運用在戰場殺敵，以及謀害人命。

目前西方文明有記錄的最早有關於有毒物質的文獻，為在埃及出土與古埃及西元前 1550 年之埃伯斯紙紗草紙 (Ebers papyrus, 1550 B.C.) (或稱埃伯斯古醫書)，為已知的最古老醫學著作之一。該紙卷中收錄巫醫處方以及民間偏方 70 多種，對於一些古老毒物亦有詳細描述，例如毒芹屬植物 (hemlock)，為古希臘官方使用的毒物 (state poison of the Greeks)；烏頭毒草 (aconite)，為古代中

國人拿來塗佈弓箭頭的毒藥 (arrow poison of ancient Chinese)；鴉片 (opium)，則已被發現同時具有毒素與解毒之功效 (used as both poison and antidote)；重金屬 (heavy metals)，如鉛 (lead)、銅 (copper)、銻 (antimony) 等已知其有劇毒。

西元前 400 年左右，古希臘名醫希波克拉提斯 (Hippocrates, 400 B.C.)，已開始在其著作中描述最初期的毒理學管控原則 (primitive principles of toxicology control)，並提出對於毒性物質在治療上以及給予過度劑量時的吸收效果等看法 (absorption of toxic materials in therapy and overdose)。而在此時期，以動物或植物毒素來進行下毒謀殺則已是相當普遍的行為，例如當時最有名的古希臘哲學家蘇格拉底 (Socrates, 470-399 B.C.) 以及帶領雅典人民對抗馬其頓人入侵的狄摩西尼大將軍 (Demosthenes, 385-322 B.C.)，皆是遭毒殺身亡。

至於毒理學的創使者，在西方文明歷史公認非十九世紀的西班牙籍醫師馬修歐菲拉 (Mattieu Joseph Bonaventura Orfila, 1787-1853) 莫屬，馬修歐菲拉為當時法國國王路易十八世 (Louis XVIII) 的御用醫師，其透過對成千隻狗所進行的毒素試驗觀察結果，嘗試將當時已知毒素的化學性訊息與生物性資訊找出系統化之關連 (a systematic correlation between the chemical and biological information)。

十九世紀後葉的路易雷文 (Louis Lewin, 1854-1929)，其出版了許多有關毒理學的著作，來討論甲基、乙基或更高階之酒精 (methyl, ethyl and higher alcohols)、四氯化碳 (氯仿 chloroform)、長期使用鴉片 (chronic opiate use) 與

來自植物卻會引起幻覺（hallucinogenic）物質等的毒理機制。

至於生物毒素的啓蒙，則與微生物學的進展有密切關係。在十九世紀末至二十世紀初期的許多研究，皆描述了有關生物（細菌）毒素的生成原因，例如德國細菌學家克雷伯斯（Edwin Klebs, 1834-1913），發現了葡萄球菌（staphylococci）的存在，德國細菌學家科霍（Robert Koch, 1843-1920）則發現了霍亂弧菌（*Vibrio cholerae*）的存在，更在 1882 年利用蔡司顯微鏡發現分枝桿菌是導致結核病的原因。克雷伯斯在 1883 年和另一位德國細菌學家勒夫勒（Friedrich Loeffler, 1852-1915）一起在實驗室中成功培養出白喉的病源白喉棒狀桿菌（*Corynebacterium diphtheriae*）。而法國微生物學家羅克斯（Emile Roux, 1853-1933）和耶耳森（Alexander Yersin, 1863-1943）則在 1888 年於巴黎巴斯德研究所（Pasteur Institute）成功的自菌液中分離出白喉毒素（diphtheria toxin），白喉毒素更是人類第一種分離出的生物細菌毒素。費爾伯（Knud Faber）、提諾尼（Tizzoni）與卡塔尼（Cattani）則是在 1890 年發現了梭狀芽孢破傷風桿菌（*Clostridium tetanus*）及其所產生的破傷風神經毒（Clostridial neurotoxins）。Clostridial neurotoxins（*Clostridium botulinum*）。

肉毒桿菌中毒的英文“botulism”係由拉丁文香腸“botulus”而來，起因於早期在歐洲，許多民眾，吃了家中自製的香腸後而致病，因此疾病名稱由此而來，而直到西元 1895 年，這種病原菌才被知名的比利時微生物學家凡爾曼金（van Ermengen）發現，為梭狀芽孢肉毒桿菌，且為一種厭氧菌，所以在一般的空氣

環境中難以培養出來。肉毒桿菌易在低酸性食品中增殖，凡爾曼金進一步的研究發現，這種細菌常存在於腐敗的罐頭食物、肉品以及醃製食品中，並分泌毒素而導致食入者產生疾病，凡爾曼金於 1897 年首次從菌體中成功分離出肉毒桿菌毒素（botulinum toxin）。

至於其他種化學毒素（chemical toxins）的發展歷史，如瑞士化學家保羅穆勒（Paul Muller）在 1874 年首次合成出 DDT 化合物，並在 1939 年發現 DDT 具有殺蟲效果，至 1940 年美國開始大量使用 DDT 為除蟲劑，穆勒更因此在 1948 年獲頒諾貝爾化學獎。而二次世界大戰時，德國的科學家魯道夫彼得斯（Rudoiph Peters）於 1945 年以二硫醇（dimercaprol）發展出戰場毒氣砷氣（arsenic-containing war gas）的解毒劑（antidote）。1980 年代，Lange 與 Schrader 發現有機磷亦具有殺蟲效果，研發出有機磷殺蟲劑（organophosphorus insecticides）。



## (二) 生物毒素的類型 (Types of Biological Toxins)

### ● 生物毒素的定義 (Definition of Biological Toxins)

生物毒素 (biological toxins)，係指來自生命個體 (living organisms)，且具有令人類、動物與植物產生臨床上嚴重反應的物質 (adverse clinical effects on humans, animals and plants)。例如炭疽桿菌 (*Bacillus anthracis*) 會產生炭疽毒素，梭狀芽孢肉毒桿菌 (*Clostridium botulinum*) 會產生肉毒桿菌毒素，金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 會產生葡萄球菌腸毒素 (SEB)，蓖麻子 (*Ricinus communis*) 會產生蓖麻毒素、部份真菌則會生成黃麴毒素 (Aflatoxin) 與 T-2 毒素 (T-2 Mycotoxin) 等真菌毒素，海洋生物則產生石房蛤毒素 (Saxitoxins) 與芋螺毒素 (Conotoxins)，脊椎動物的爬蟲類則有廣效生物活性 (spectrum of biological activity) 的蛇毒 (Snaketoxins) 等。

### ● 生物毒素的分類 (Types of Biological Toxins)

#### 1. 細菌毒素 (Bacterial Toxins)

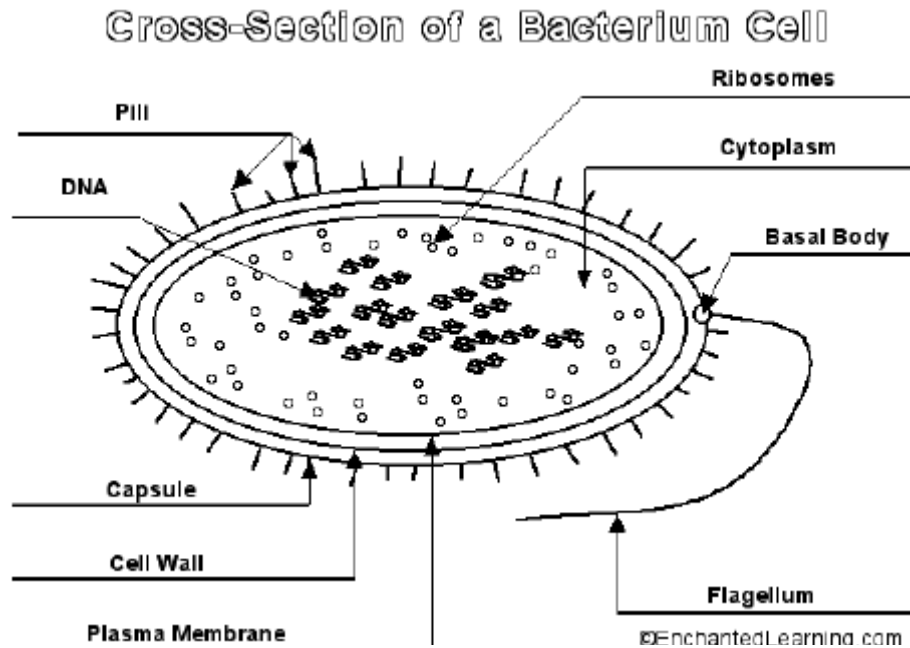
細菌毒素自 1888 年勒夫勒發現白喉毒素以來至 2004 年止的 116 年間，包含自然變異種 (natural variants)、血清型 (serotypes)、異構物 (isoforms) 與對偶型 (allelic forms) 在內，總計發現了 339 種以細菌蛋白或 peptide 為主體的細菌毒素。其中有 47% (160 種) 來自格藍氏陽性菌 (Gram positive bacteria)，有 52% 中 (179 種) 來自格藍氏陰性菌 (Gram negative bacteria)；

此外在 339 種細菌毒素中，有 85%的毒素屬於細胞外或細胞相連( extracellular or cell-associated) 之毒素，僅有 15%的毒素屬於細胞內 (intracellular) 之毒素。而 339 種細菌毒素中，已被發現多半都具有酵素活性( enzymatic activity)，如下所示：

- ADP-Ribosylating Toxins (Transferase, DNase)
- Phospholipases (*C. perfringens*, *P. aeruginosa*)
- Adenylate Cyclases (*Bordetella pertusis*, *B. anthracis*)
- Metalloproteases (Tetanus and Botulinum)
- RNA N-Glycosidases (*S. dysenteriae* shiga toxin, ricin)
- Glucosyl Transferases (*C. difficile*, *C. sordellii*)
- Deamidase Activity (*E. coli* cytotoxic necrotizing factor-1)
- Protease Activity (*S. aureus*, *S. pyogenes*)
- Deoxyribonuclease Activity (Cytotoxic toxins from Gm-)

細菌毒素可區分為內毒素 (endotoxins) 與外毒素 (exotoxins) 二種主要類型，內毒素為格藍氏陰性桿菌的細胞壁成分脂多醣 (lipopolysaccharides, LPS)，外毒素則是由細菌合成且分泌到細胞外的蛋白質，如葡萄球菌屬 (*Staphylococcus* spp.) 或梭狀芽胞桿菌 (*Clostridium* spp.) 的細菌所分泌之

毒素（如下圖）。



## 2. 真菌毒素 (Fungal Toxins)

如麴菌屬 (*Aspergillus* spp.) 黃麴菌 (*Aspergillus flavus*) 所產生黃麴毒素 (Aflatoxin)，穗霉菌 (絲孢網真菌) 屬 (*Stachybotrys* spp.) 的真菌產生之 T-2 Mycotoxin。

## 3. 藻類毒素 (Algal Toxins)

藍綠藻類，如引起紅潮的單胞原蟲 *Pfisteria piscicida*。

## 4. 動物毒素 (Animal Toxins, Zootoxins)

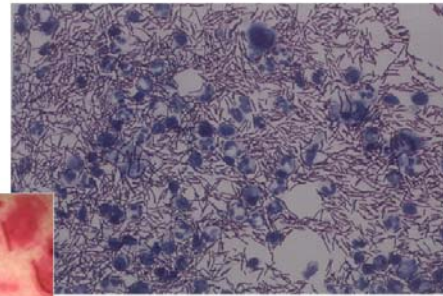
如兩生類 (arthropods) 的蛙毒、爬蟲類的蛇毒以及某些魚類所產生的毒素。

### (三) 生物毒素的特徵與醫療管理 (Characteristics and Medical Management of Biological Toxins)

- 炭疽桿菌：炭疽桿菌 (Anthrax: *Bacillus anthracis*)

炭疽桿菌為格蘭氏陽性、生成內孢子 (spore-forming) 之桿菌，在美國與我國之生物安全分類

*Bacillus anthracis*  
Gram Stain

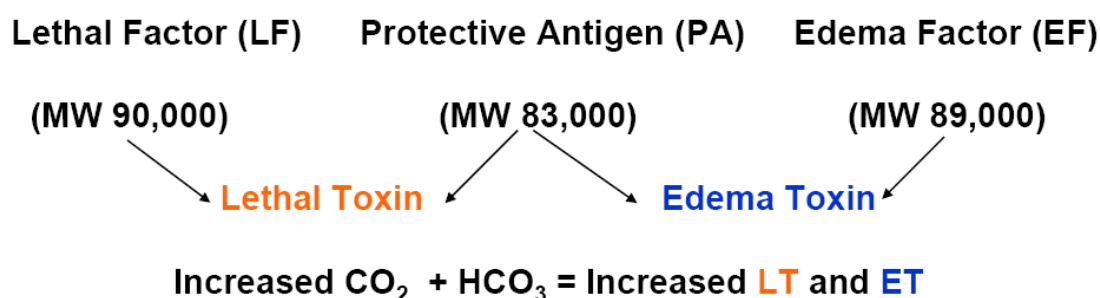


上皆屬於生物安全第二級 (Biological Safety Level 2, BSL-2) 之select agent，可感染人類與動物，在澳洲、紐西蘭、比利時、瑞士、英國、德國、歐盟、新加坡與日本皆屬於生物安全第三級 (Biological Safety Level 3, BSL-3)。炭疽桿菌不具運動性，其大小為  $1-1.5 \mu\text{m} \times 3-10 \mu\text{m}$ ，具有poly-D-glutamic acid成份之莢膜 (capsule)，會在宿主體內產生二氧化碳與碳酸 ( $\text{HCO}_3$ )。炭疽桿菌以羊血培養基 (sheep blood agar) 培養時，不產生溶血 (non-hemolytic) 現象，而產生大的、粗造的、灰色的、不規則的菌落 (large, rough, grayish, irregular colonies)，且常長滿一整片培養基 (如下圖)。



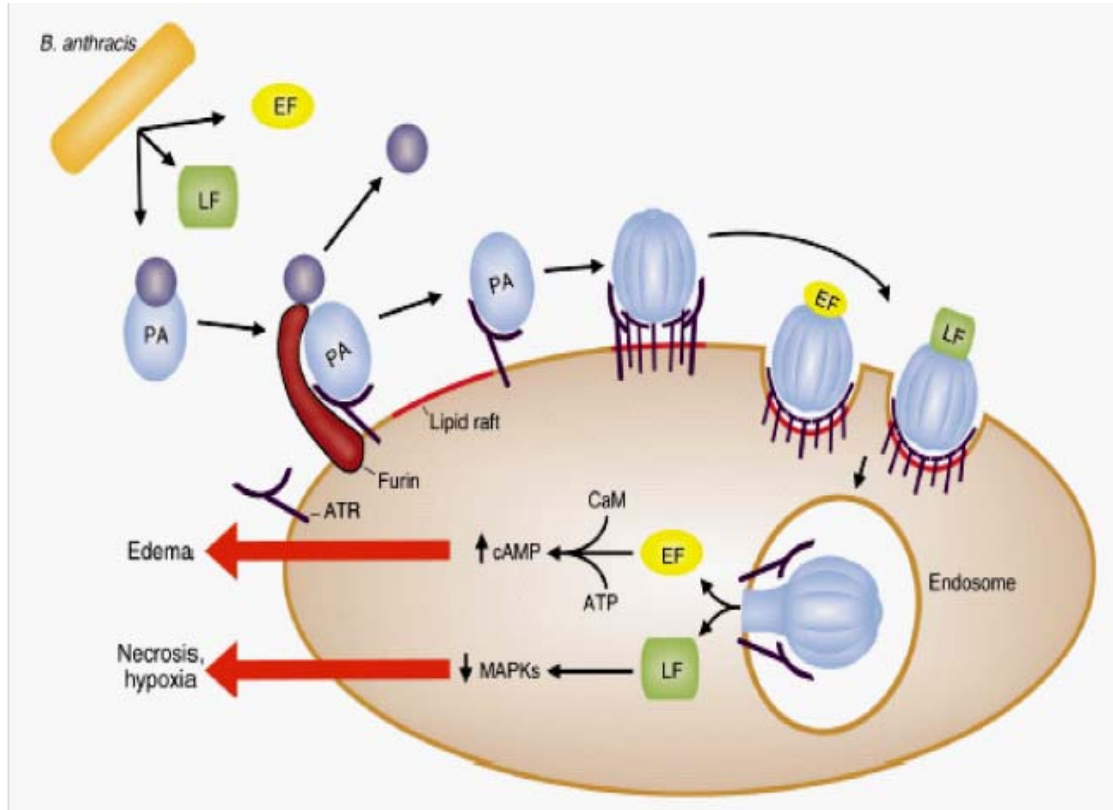
炭疽桿菌在宿主體內不會產生孢子，但是當炭疽桿菌一旦進入惡劣環境如土壤中，其細胞質會濃縮，在細胞中央（central）或中央側方（paracentral）形成卵形（oval）孢子，此孢子對環境具有極強之抗性（resistant）。

炭疽桿菌的外毒素係由致死因子（lethal factor, LF）、水腫因子（edema factor, EF）與保護抗原（protective antigen, PA）三種蛋白質所構成，而致死因子與保護抗原又形成致死毒素（LF + PA = LT, lethal toxin），水腫因子與保護抗原則形成水腫毒素（EF + PA = ET, edema toxin）。保護抗原為一種與宿主細胞結合之成份（cell-binding component），可分別與致死因子及水腫因子結合，並引發宿主細胞進行胞飲作用（endocytosis），讓致死因子與水腫因子進入細胞質中（如下圖）。



致死因子為一種鈣離子依賴型金屬蛋白酵素（zinc-dependent metalloprotease），其作用在當進入細胞質後，會攻擊皮膚、呼吸道與消化道之宿主上皮細胞 MAPKs 訊息傳遞路徑，從而引發細胞進行 apoptosis 或 necrosis 等細胞凋亡作用。而水腫因子則為一種鈣離子 / 攜鈣素依賴型環鳥糞嘧磷生成酵素（calcium/calmodulin-dependent adenylate cyclase），進入皮膚、呼吸道與消化道之宿主上皮細胞後，在細胞質內合成大量 cAMP，改變細胞質滲透壓，使水分子

大量擴散入細胞質中，進而導致細胞、組織水腫。而當宿主體內二氧化碳與碳酸的濃度越高，顯示致死毒素與水腫毒素的產生量越大（如下圖）。



炭疽病因其病原體可在動物屍體接觸空氣時產生孢子，並以此形式存於土壤中，因此其分佈乃遍即全世界，為畜牧業長久以來之人畜共通傳染職業病（occupational illness），亦為動物傳染病（zoonotic disease）。可透過皮膚（cutaneous）、腸胃道（gastrointestinal）與吸入（inhalation）等途徑感染宿主。炭疽病的潛伏期為 1 至 6 天，最低吸入感染劑量為  $> 8,000$  孢子。



炭疽病的預防 (prophylaxis)，可透過接種已取得美國 FDA 核准上市許可之減毒型去莢膜株炭疽疫苗 (uncapsulated, attenuated strain licensed vaccine)，達成身體的主動免疫 (active immunization) 效果，惟接種該疫苗仍有 0.2 至 2.8 % 比例的接種者會產生副作用 (side effects)。



炭疽病的治療，則以口服或靜脈注射費 (oral or IV) 青黴素 (penicillin) 治療 7 至 10 天的方式最為普遍，對於抗青黴素分離株 (PEN-resistant isolates) 而言，則可以四環黴素 (tetracycline)、紅黴素 (erythromycin)、氯黴素 (chloramphenicol) 等替換青黴素使用。而頭孢菌素 (ceftriaxone) 則可用於預防性投藥。

炭疽病的清潔與消毒，以肥皂與清水清洗遭污染物件，可去除大量微生物群 (microbial burden)，但若有效殺死炭疽桿菌，則可使用 0.5% NaOCl (次氯酸鈉) 浸泡 10 至 15 分鐘。

- **肉毒桿菌神經毒素、臘腸桿菌中毒 (Botulinum Neurotoxins, Botulism) ..**

肉毒桿菌神經毒素具有 A、B、C、D、E、F 及 G 等七種血清型，係由格藍氏陽性厭氧桿菌 (Gram positive anaerobic bacillus) 所產生肉毒桿菌與梭狀芽孢肉毒桿菌 (*Clostridium botulinum*)，肉毒桿菌在美國與我國之生物安全分類上皆屬於生物安全第二級之 select agent，可感染人類及動物。在澳洲、紐西蘭、比利



時、瑞士、英國、德國、歐盟與日本亦皆分類在生物安全第二級，僅新加坡將其分類為生物安全第三級。

肉毒桿菌神經毒素  
亦為肉毒桿菌所分泌之蛋白質外毒素，其分子量約



為 150,000 Dalton，為已知最有效力的毒素，會對人體產生威脅生命（life-threatening）之神經肌肉麻痺（neuromuscular paralysis）作用。其臨床症狀為臘腸桿中毒（botulism）。

肉毒桿菌毒素的致命性（lethality）係依據其血清型與製備方式之不同而有所差異，其致命性以小鼠腹腔注射致死劑量（mouse IP lethal dose: IP LD<sub>50</sub>）的報告，取代其他毒素常用的每微克毒素/公斤體重（ $\mu\text{m}/\text{kg}$ ）的表達方式。雖然A、B、C、D、E、F、G七種血清型肉毒桿菌毒素皆具有特定的免疫辨識性，惟其分子量皆約為 150,000 Dalton，由一 100,000 Dalton之heavy chain與一 50,000 Dalton之light chain，透過雙硫鍵（disulfide bond）鏈結。

肉毒桿菌毒素 heavy chain 的 carboxy terminus（Hc），含有神經受體結合位（nerve receptor binding site），而在 heavy chain 的 amino-terminal end（Hn）則含有將毒素送入被攻擊神經細胞內的功能。而將實驗動物以肉毒桿菌毒素的 Hc 片段進行免疫，則可使該動物產生高度之保護力價，足以對抗肉毒桿菌毒素的致死



攻擊。而其 light chain 含有酵素功能，具有阻止神經細胞外分泌 (neuroexocytosis) 的作用。

肉毒桿菌中毒的流行病學分析指出，肉毒桿菌主要透過食物傳染 (food-borne)、傷口 (wound)、嬰孩 (infant) 與吸入 (inhalation) 等四種途徑

感染人類族群。在食物傳染方面，該菌好存在未經適當處理的罐裝食物，使食入污染食物之多人感染，且以 A、B、E 及 F 血清型為此類型感染的主要類型，其中又以感染 A 血清型肉毒桿菌的死亡率最高，以感染 B 血清型肉毒桿菌的死亡率最低。在傷口感染方面，美國於 1943



至 1982 年間共發生 27 起案例，以感染 A 及 B 血清型肉毒桿菌為主，潛伏期達 4-18 天，典型案例為感染年輕男孩，僅有一例爆發群聚感染。在嬰孩部份，自 1975 年起在美國有



此類型之案例發生，患者年齡多介於三週至八個月大，幾乎所有患者都被 A 血清型肉毒桿菌感染。而吸入傳染者，主要係發生在實驗室感染事件 (laboratory accident)，或遭受生物武器攻擊 (biological warfare attack) 事件。

肉毒桿菌中毒的臨床特徵，為運動神經方面症狀 (motor symptom) 之神經肌肉麻痺 (neuromuscular paralysis)，當臨床症狀出現後，會持續 24 至 36 小時甚至持續數日之久，會產生骨骼肌與呼吸肌兩側下行肌肉麻痺症狀 (symmetrical

descending flaccid paralysis of skeletal and respiratory muscles), 首先麻痺頭骨神經 (cranial nerves) 而產生視力模糊不清 (blurred vision)、複視 (diplopia)、眼瞼下垂 (ptosis) 與畏光 (photophobia) 等症狀, 皆者延髓神經失去功能 (bulbar nerve dysfunction) 會導致關節異常 (dysarthria)、發聲困難 (dysphonia) 與吞嚥困難 (dysphagia) 等症狀, 最後呼吸肌肉逐漸無力導致呼吸衰竭死亡 (progressive weakness of extremities and respiratory muscles >> respiratory failure)。至於吸入與食入肉毒桿菌皆引發類似的臨床症狀。

肉毒桿菌中毒的預防方式, 目前已有五價肉毒桿菌類毒素 (botulinum pentavalent toxoid) 在美國進行臨床試驗 (IND status), 以 A、B、C、D、E 等五種血清型為主, 此毒素接種實驗動物後, 明顯增加動物身體血清中肉毒桿菌抗毒素的量, 目前已有數以千計的實驗室人員自願加入臨床評估, 此類毒素的接種時程為分別在第 0、2、12 週各接種一劑, 並在一年後追加一劑, 有超過 90% 的受試者體內產生有效之保護效價。而在非人類靈長類執行的縮短接種時程 (第 0、2 週), 可有效對抗吸入感染之菌體。該類毒素的優點在於能有效對抗氣膠感染 (aerosol challenge), 缺點在於該類毒素係為福馬林去活化產品 (formalin-inactivated product), 毒性較高, 且供應量有限, 然其組成同質性高、簡易大量生產且可產生長期之免疫保護, 仍為其成為疫苗的唯一原因。

肉毒桿菌中毒的醫療管理, 需要密集加強的支持性照顧, 特別是在大部分產生嚴重呼吸衰竭與致死的案例, 更須如此。在 1950 年之前, 美國仍有高達 60

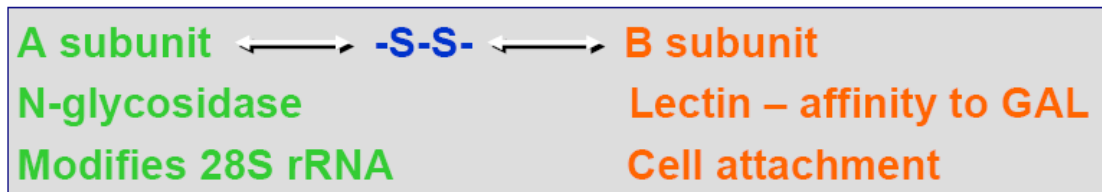
%的死亡率，治療上仍以抗毒素處理、使用呼吸器與加強支持性照護為主要方式。肉毒桿菌抗毒素 (botulinum antitoxin) 主要用途在中和血液循環中的肉毒桿菌毒素，肉毒桿菌抗毒素的使用必須在感染早期 (24 小時以內) 給藥才有效，因此有效且準確的早期診斷是治療成功與否的關鍵。

肉毒桿菌毒素的醫學用途，在於利用其麻痺神經肌肉之特性，常以低劑量處理眼睛與神經失調 (ophthalmological and neurological disorders)，因該毒可阻擋自神經傳往肌肉之神經脈衝 (impulse)，以放鬆肌肉間接促成皮膚平順無皺摺，因此目前亦用在醫學美容與整型外科領域，惟僅有短期效果。



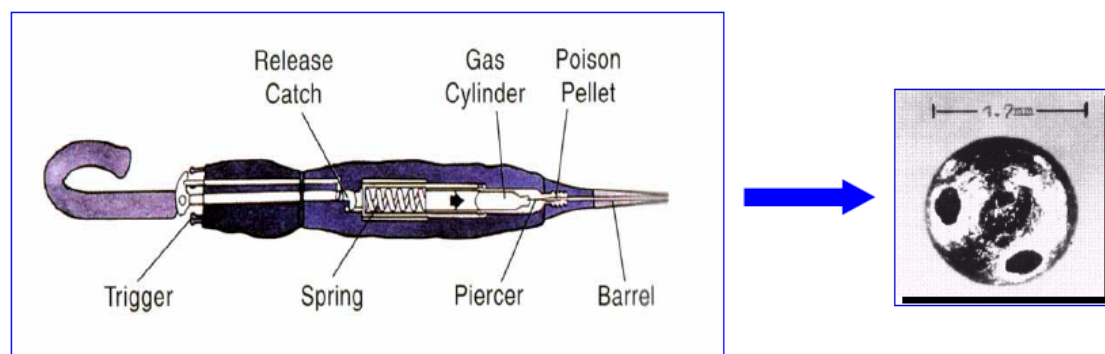
- 蓖麻毒素 (Ricin Toxin)

蓖麻毒素 (Ricin Toxin) 為一種植物毒素，係為植物 Ricinus communis 的種子～蓖麻子 (castor bean) 中所含有的成份。蓖麻毒素為一球狀之醣蛋白 (globular glycoprotein)，分子量為 66,000 Dalton，具有 A、B 二 subunits，由一雙硫鍵形成鏈結，其中 A subunit 為 N-glycosidase，具有修改 28S rRNA 的功能，而 B subunit 為 lectin，具有和 GAL 細胞接觸的高親合力 (如下圖)。



蓖麻毒素的主要作用在抑制細胞內蛋白質的合成（inhibits cellular protein synthesis）。其臨界毒性（marginal toxicity）低，僅公斤體重以 3 – 30 微克蓖麻毒素即已達 LD 50，因此具有成爲生物武器之潛力，雖然需要數以噸計的蓖麻子來提煉，但是蓖麻子卻是很容易取得的食用油榨油原料。粗估每年世界各地約有一百萬噸的蓖麻子被拿來榨取食用油，而這些原料殘渣的百分之五即爲蓖麻毒素，且僅需要低技術水準作業。

蓖麻毒素在 1978 年被當時的蘇聯特務機關實際運用在暗殺作業，當時有名蘇聯間諜 Geogri Markov 在英國投誠，蘇聯爲避免其洩漏機密，於是派出殺手，在倫敦街頭，用裝有內含蓖麻毒素之高壓氣體發射針的雨傘（如下圖），不經意往 Geogri Markov 身上刺了一下發射蓖麻毒針，導致其產生類似吸入蓖麻毒素般在肺臟出現嚴重之毒性作用。



蓖麻毒素的臨床特徵，視其感染途徑有所不同，人若是食入蓖麻子（castor bean），潛伏期約 8 至 10 小時，會產生噁心（nausea）、嘔吐（vomiting）、腹部痙攣（abdominal cramps）、嚴重下痢（severe diarrhea）與血管萎縮（vascular

collapse) 等症狀。由死後驗屍 (post-mortem) 可發現死者在三日內死亡、黏膜有嚴重出血、胃腸亦出血，且在心臟、肝臟、腎臟、脾臟與淋巴結處都出現器官衰竭現象。

若是吸入蓖麻毒素，在病徵出現前的潛伏期無明顯特徵，發病後在低溫 (hypothermia) 與肺水腫 (pulmonary edema) 出現後，接續出現發燒 (fever)、胸緊 (chest tightness)、咳嗽 (cough)、呼吸困難 (dyspnea)、噁心 (nausea) 等症狀。

在醫療管理上，蓖麻毒素中毒的患者，視感染途徑的不同，仍以給予支持性療法為主要醫療作為，吸入性暴露者，蓖麻毒素會引起嚴重肺部損傷與水腫，腸胃道中毒者，則可以給予活性碳吸附劑 (super-activated charcoal) 來減低體內毒素量。

在預防上，因蓖麻毒素不具皮膚活性，因此物理性防護為目前最有效之做法，例如在實驗室內使用正壓呼吸器操作蓖麻毒素。而目前尚無人用疫苗可供接種，基因工程疫苗與傳統型疫苗皆處於研發階段。

- **葡萄球菌腸毒素 (Staphylococcal Enterotoxins)**

葡萄球菌腸毒素的病原體以金黃葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 為代表，金黃葡萄球菌在美國與我國之生物安全分類上皆屬於生物安全第二級之 non-select agent，可感染人類及動物。在澳洲、紐西蘭、比利時、瑞士、英國、

德國、歐盟、新加坡與日本亦皆分類在生物安全第二級。

腸毒素以金黃葡萄球菌腸毒素 (Staphylococcal Entrotoxins) SEB，以及其他相關腸毒素 SEA、SEC1、SEC2、SEC3、SED、SEE 與 TSST1 等爲此類毒素之代表。腸毒素進入動物體內會引起發熱反應，又稱熱原 (pyrogen)，爲發熱毒素 (pyrogenic toxins)，爲格藍氏陰性葡萄球菌的內毒素，爲常見食用未適當處理食物導致食物中毒的主兇，而當人體吸入或食入腸毒素後，會引起廣泛的生物活性反應。

腸毒素係由單一之 polypeptide 鏈所構成，帶有一組雙硫基環 (-S-S-loop)，腸毒素不含碳水化合物 (carbohydrate)、脂質 (lipid) 或核酸 (nucleotides) 成份，分子量介於 27,500 至 30,000 Dalton 之間，其 peptide 之 PI 值介於 pH 7.0 至 pH 8.6 之間。腸毒素會刺激腸道神經中樞，引起催吐反應 (emetic response)。腸毒素 A、B、C1 對於免疫細胞而言，亦爲顯著之細胞分裂劑 (potent mitogens)。

醫療管理上，腸毒素中毒以支持性療法爲主，目前並無專一性之抗毒素可供人體使用。

預防上，目前亦無人用疫苗可供接種，但已有基因重組腸毒素疫苗 (recombinant SE vaccine) 與福馬林不活化 (formalin-treated product) 處理之疫苗正用於猴子試驗中。

- **真菌毒素 (Trichothecene Mycotoxins)**

Trichothecene 真菌毒素，係由 *Trichothecium roseum*、*Fusarium*、*Stachybotrys*、*Cephalosporium*、*Myrothecium*、*Giberella* 與 *Trichoderma* 等至少七種真菌所生成分子量低於 40,000 Dalton 之蛋白質。通常係由於人類或動物食入發霉之穀類而中毒。

真菌毒素常在農業環境中被偵測到，以 T-2 mycotoxin、Diacetoxyscirpenol (DAS)、Nivalenol 與 4-Deoxynivalenol (DON) 為代表。在蘇聯曾發生過以真菌毒素製作生化武器發生意外所造成的黃雨 (yellow rain) 事件。

T-2 係為最安定與容易生產的真菌毒素，甚至在經過 121°C/30 min 高溫高壓滅菌後，仍能保有其生物活性。因此 T-2 污染物之消毒，須使用氫氧化鈉與次氯酸鈉的混合液來處理。

T-2 真菌毒素可透過吸入、口服與皮膚接觸等方式導致人體中毒，其吸入致死劑量為每公斤體重吸入 50 至 100 微克毒素，口服致死劑量則為每公斤體重食入 5 至 10 毫克毒素，而僅需奈米克至微克毒素即可令皮膚壞死。

T-2 真菌毒素的作用機轉有以下數種：

- 抑制真核細胞合成蛋白質。
- 抑制粒線體的有氧呼吸作用。
- 改變細胞膜之結構與功能。

- 損害DNA合成。
- 抑制部份含硫酵素活性。

真菌毒素中毒之臨床特徵，包括體重減輕、嘔吐、出血性下痢（**bloody diarrhea**）、瀰漫性出血（**diffuse hemorrhage**）、皮膚發炎，甚至死亡。若以靜脈注射或氣膠吸入方式給予實驗動物高劑量之 T-2 真菌毒素，會引起急性毒性反應會快速引發動物出現循環系統休克（**circulatory shock**）、乳糖酸血症（**lactic acidosis**），並在 12 至 24 小時內死亡。

預防上，針對 T-2 真菌毒素的主、被動免疫疫苗皆仍在研發階段。對皮膚傷害則可使用發泡性乳膏塗抹皮膚來阻擋與毒素的接觸。清潔程序上可以肥皂和清水處理遭污染之物件。

### ● 黃麴毒素（**Aflatoxins**）

黃麴毒素係由黃麴菌（*Aspergillus flavus*）、*A. parasiticus*與*A. nomius*所產生，包含黃麴毒素（**Aflatoxins**）**B<sub>1</sub>**、**B<sub>2</sub>**、**G<sub>1</sub>**、**G<sub>2</sub>**四種類型。常污染花生、玉米與棉花種子。人若食入遭黃麴毒素污染的食物，會引起急性肝損傷（**acute liver damage**）與肝硬化（**liver cirrhosis**）。長期暴露則會引起腫瘤生成，亦具有抑制免疫功能之效果。黃麴毒素亦影響蛋白質能量代謝、血紅蛋白量與疫苗效用。

### ● 石房蛤毒素（**Saxitoxin**）



係為生活在冰島區域的腰鞭毛蟲（*Gonyaulax catenella*）所生成，但其為石房蛤之食物來源，因此早期科學家物認為是蛤類本身合成之毒素。石房蛤毒素係（saxitoxin）分子量為 301 Dalton（化學式： $C_{10}H_{17}N_7O_4$ ）之小分子蛋白。食入體內具神經麻痺效果，若由吸入則毒性更強。毒素本身為細胞鈉離子通道之阻止物（sodium channel blocker）。

- **芋螺毒素（Conotoxin）**

芋螺毒素分子量為 2,264 Dalton之小分子蛋白，化學式為 $C_{88}H_{138}N_{26}O_{44}$ ，其為NMDA結抗物（antagonist）。

#### (四) 各人防護分類等級 (Levels of Personal Protection)

- **A 級防護 (Level of Protection: A)**

A 級個人防護，係用在處理最危險生物毒素環境 (hot zone)，須使用含 NIOSH 認證合格拋棄組 (escape pack) 之自行獨立呼吸裝置 (self-containing breathing apparatus, SCBA)，搭配含內衣、防護手套、鞋子、頭套在內之全包覆式防護衣 (a fully encapsulated suit)。

- **B 級防護 (Level of Protection: B)**

B 級個人防護，係用在處理次危險生物毒素環境 (warm zone)，可使用 SCBA，或使用拋棄式供氣裝置，搭配化學性防護衣 (a chemical-resistant suit) 與適當之防護手套、鞋子和頭套等。

- **C 級防護 (Level of Protection: C)**

C 級個人防護，化學性防護衣可用於已知無對皮膚產生嚴重侵害或經皮膚吸收之毒素場所，並搭配使用適當之防護手套、鞋子和頭套等，並使用面罩 (face shield)、眼罩 (goggles) 或安全玻璃在身體前方。

- **D 級防護 (Level of Protection: D)**

D 級個人防護，使用拋棄式外科手術用口罩，若有必要，可穿著工作服 (work uniform)、醫院手術袍 (hospital gown) 或實驗衣 (lab coat)、手套與鞋子。若有

增加對頭部之防護，則可再使用面罩、眼罩或安全玻璃阻擋於前方。

#### 四、心得與建議

(一) 生物安全管理議題，在美國自 1930 年代起已經投入了將近 80 年的時間，來探討實驗室感染事件的預防與處理，進而衍生出生物安全與生物保全的管理規則與制度，而自 1984 年成立的美國生物安全協會 (ABSA)，歷經 49 年不斷累積的研究、教育、推廣經驗，業已為世界各國生物安全管理領域之翹楚。其經驗與制度對於我國正在起步的生物安全管理制度。反觀國內自 92 年 12 月發生 SARS 實驗室感染事件後，疾管局開始正式推動國內生物安全觀念，陸續開辦相關課程，自 94 年 9 月公告感染性生物材料管理及傳染性病人檢體採檢辦法，建立生物安全法源依據，且自 95 年起委託台灣生物安全協會 (TBSA)，接續辦理訓練，惟在生物安全議題掌控、微生物管制技術、生物安全實驗室設置維護與生物保全管理經驗分享等各方面，皆無法與美國經驗相比。而本局各業務單位近來已陸續設置生物安全第二等級以上實驗室，且檢驗業務亦使用多種第二等級以上感染性生物材料，建議仍需持續派員赴美歐等國家參與最新生物安全相關研習課程，即時掌握此領域之管理與技術最新發展，並將研習成果轉化為本局例行生物安全訓練教材，以逐步健全本局生物安全管理制度。

(二) 本組自 93 年起，逐年派員參加美國、加拿大等國家辦理之生物安全研習課程，綜觀這三年來之管理趨勢可發現，歐美先進國家在生物安全領域之管理趨勢，已從專注於生物安全 (biological safety) 管控方面，加入生物

保全(biological security)管制措施, 朝向生物危害風險管理(biological risk management) 整合, 以期能建立全方面的管理。而本局目前已開始在生物安全管控方面進行管理, 如業務單位建置適當等級之生物安全實驗室, 以及將使用之感染性生物材料建檔管制, 因此建議繼續透過本局生物安全委員會議規劃本局之生物保全規定, 透過持續訓練推廣與定期檢核方式, 建立本局完整之生物危害風險管理規則與程序, 以因應未來挑戰。

(三) 目前國內感染性生物材料之管理, 僅限於微生物個體之管理, 對於相關生物毒素之管理仍待加強, 然而以國外實驗室感染案例經驗來看, 微生物所衍生之毒素有時所引起之傷害更甚於病原體自身, 如蓖麻子與蓖麻毒素之關係。而本局各業務組所從事之檢驗, 不論為生物藥品封緘檢驗之百日咳毒素、霍亂毒素與白喉毒素相關檢驗, 或食品中毒事件之金黃葡萄球菌(SEB)、肉毒桿菌(肉毒桿菌)等微生物培養鑑定, 皆有接觸生物毒素之需求或風險, 甚至肉毒桿菌素自身亦為生物藥品之一種。因此本局同仁對於自 1888 年至 2004 年間發現的 339 種生物毒素中與本局業務相關者, 對其特徵、臨床症狀、作用機轉、預防與治療方式應有基本之認識, 以確保檢驗人員的安全, 有關此次赴美學習到之生物毒素管理訊息, 將納入 96 年度生物安全訓練內容, 以達成有效宣導與推動。