



肉毒桿菌中毒

戴國城¹ 溫增光¹

前言

2010年4月，桃園、苗栗分別發生母女與婆媳同時因為食用真空包裝食品，導致呼吸肌麻痺，接受插管治療，甚至中毒死亡。真空包裝食品衛生引起社會大眾關切。依照症狀以及病史研判，加上實驗室診斷，肉毒桿菌為此次中毒事件元兇。肉毒桿菌（*Clostridium botulinum*）是一種極度厭氧的產孢桿菌，產生之毒素可導致嚴重的神經性中毒，稱為肉毒桿菌中毒（Botulism= botulinus intoxication），拉丁文中的botulus意指臘腸，這是一種嚴重的麻痺性疾患。

肉毒桿菌中毒在國內尚屬罕見，大多數臨床醫師沒有診療經驗，基層醫師如何判斷病人是否為肉毒桿菌中毒，並給予即時適切的通報轉介，是重要的課題。

致病因子

1897年Emile van Ermengem首先確認*C. botulinum*會分泌botulinum toxin

¹ 為恭紀念醫院家庭醫學科

關鍵詞：Clostridium botulinum, botulism, antitoxin

。1928年P. Tessmer Snipe and Hermann Sommer首次純化出toxin。1949年Burgen's group發現botulinum toxin 會阻斷neuromuscular transmission。肉毒桿菌為極厭氧，葛蘭氏陽性之產孢桿菌，其所產生之毒素是致病因子。而*C. botulinum*依照其所製造的神經毒素分為A-G七型。其中Types A, B, E 和F(少見)對人類有致病性。Types C and D 只感染鳥和其他哺乳類。Type G，還未曾發現對人類或其他動物有致病性。

大多數患者都是感染到A、B、E型毒素。E型感染通常和食用海產有關。食品處理或保存不當容易產生毒素。例如，醃漬食品酸性不足，未徹底殺菌，沒有冷藏保存（特別是放置於密封容器內），都是毒素產生的原因。肉毒桿菌毒素是不耐熱的，高溫煮沸後其毒性會消失，但若破壞孢子則需要更高溫度。E型毒素在低溫(3°C)時會慢慢地產生。嬰兒肉毒桿菌中毒則是由A或B型毒素引起，感染源是吃進含有孢子的食物，而不是食品中含有毒素。肉毒桿菌孢子存在於灰塵和食物中，蜂蜜就可能含有孢子。而創傷型肉毒桿菌中毒是因為傷口受到還有肉毒桿菌的泥土或細沙感染，也有可能發生在皮



下或肌肉(非靜脈)藥物濫用者身上，使用吸入型古柯鹼這也有可能經由鼻竇傷口，導致肉毒桿菌感染。

流行病學

1. 全世界都有偶發的病例報告：

通常是家庭罐裝食物出了問題，如罐裝水果蔬菜以及魚。商業罐頭及餐廳偶爾也有中毒事件傳出。在美國最常見的食因性感染發生在阿拉斯加，因為當地居民嗜食醃魚而導致E型毒素中毒，1990到2000年間共計有103例，佔美國總數的39%，根據美國CDC統計每年均約有110例肉毒桿菌中毒案例發生；其中72%是嬰兒型，25%是食因型，3%是傷口型。成人感染在美國是不常見。泰國2006年也有吃家庭自製竹筍罐頭中毒的事件，造成209人中毒，141人住院，42人接受呼吸器治療。美國市售紅蘿蔔汁也曾導致A型毒素感染，其原因被懷疑可能是運送過程中，沒有適當的冷藏，再加上這批紅蘿蔔汁沒添加防腐劑和糖鹽，導致肉毒桿菌增殖，進而製造A型毒素。世界各地都有肉毒桿菌中毒之報告，但由於診斷方面的困難，因此無從得知全世界感染情況確切的地理分布。

2. 臺灣病例概況：

1986年彰化蔭花生罐頭事件，造成9人中毒(A型)，2人死亡，這是台灣第一次對botulism進行完整紀錄。因此衛生署於1986年依食品衛生管理法發佈「低酸性

罐頭食品製造、調配、加工場所及設施衛生標準」。2007至2009年間感染之來源，其嫌疑食品以黃豆相關製品為主，顛覆以往動物性蛋白質食品導致「肉毒」桿菌中毒的觀念。在20個確診案例中有13人發病前曾吃過黃豆類食品。近年來發生多起食用真空包裝食品或醃肉而發生的中毒事件。臺灣於2007、2008、2009、2010年五月底前確定病例分別為8、11、1及9例，其中死亡共2例(case-fatality rate: 2/29=6.9%)。

分類及症狀

依照感染方式可分為四類：1.食因性肉毒桿菌中毒；2.腸道型：分為嬰兒（嬰兒肉毒桿菌中毒）或成人（成人腸毒血症）；3.傷口型肉毒桿菌中毒：細菌由污染的傷口進入，並於傷口內增殖而引起；4.其他型：注射A型肉毒桿菌毒素、自殺企圖或生化武器攻擊。分述如下：

1. 食因型肉毒桿菌中毒

這一型的中毒，是因為吃進受肉毒桿菌污染食物中已形成之毒素所引起的。症狀最初(發病的頭兩個小時)為胃腸道症狀，如噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉。（這些胃腸道症狀被認為是由被污染的食物中其他細菌的代謝產物所引起的，如果是將純化的肉毒毒素刻意放在食物或散佈在空氣則不會發生腸胃道症狀。）接下來會有神經症狀，如複視、視覺模糊、瞳孔擴大、光反射變差、眼瞼下垂、吞嚥困難、喉嚨痛、口乾、聲音改變、說話不清楚、

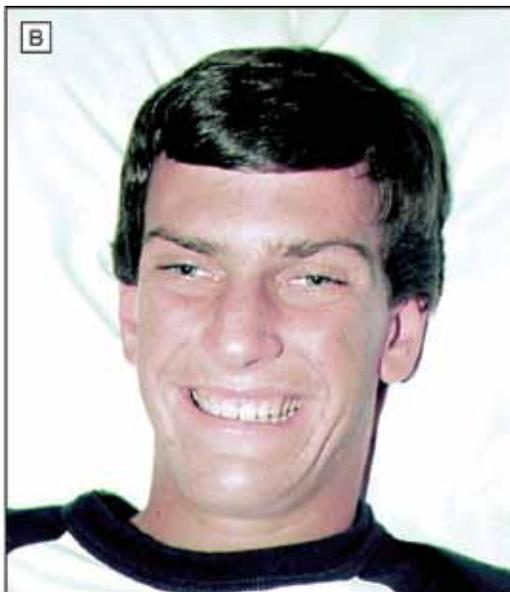
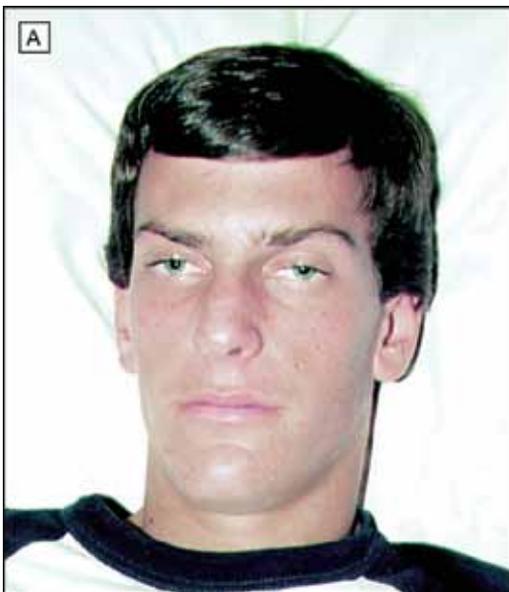


發音困難、四肢麻痺，這種肌無力的特色是從上半身到下半身，向下的對稱性癱瘓，也就是從頭部與肩膀開始，再到上臂以及下肢，嚴重者甚至發生呼吸肌肉麻痺導致窒息死亡。神經性症狀通常於12~36小時出現，但亦有數天後才發作，病人意識通常還是清楚的。潛伏期愈短病情通常愈嚴重，死亡率愈高。若給予適當呼吸系統照護及抗毒素治療，死亡率可低於15.0%；復原緩慢，常需要數個月至數年。

2. 腸道型肉毒桿菌中毒

係因食入肉毒桿菌孢子，此菌在腸內增殖並產生毒素。未滿1歲的嬰兒，特別容易受到影響。從2週~1歲均有可能得到，6個月以內者占94.0%，中間值為13週，因為這個時候嬰兒的免疫系統和腸內菌叢尚不完備。成人一般不會有此種

圖一 輕微肉毒桿菌中毒的17歲病患



A, 病患休息狀態。可以看到兩側眼瞼輕微下垂(ptosis)，瞳孔擴大(dilated pupils)，眼球無法共軛(disconjugate gaze)，兩側臉頰肌肉對稱。

B, 病患被要求做最大幅度的微笑，雙眼周沒有因為笑而產生皺紋，而笑容僵硬且不對稱。

資料來源：參考資料2

感染，除非曾接受過腸道手術導致菌叢改變才會被感染。

其症狀有便秘、餵食困難、活動力降低、失去頭部控制、肌肉張力低下，有時會發展至呼吸無力衰竭而死亡。嬰兒猝死症(sudden infant death syndrome, SIDS)中此病約占5.0%。於良好的醫療照顧下，死亡率可低於2.0%，否則死亡率相當高。

3. 傷口型肉毒桿菌中毒

較少見，神經學症狀和食源性肉毒中毒類似，但無胃腸道症狀。傷口可能不是很明顯，但傷口通常較深而缺血使得肉毒桿菌在無氧環境下增殖，產生毒素。

其他型肉毒桿菌中毒則是像美容用途注射A型肉毒桿菌毒素所引起，症狀與食因型類似。



致病機轉

正常的肌肉組織(圖二左)，在肌肉神經接合處有soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) proteins 可協助acetylcholine的正常釋放。

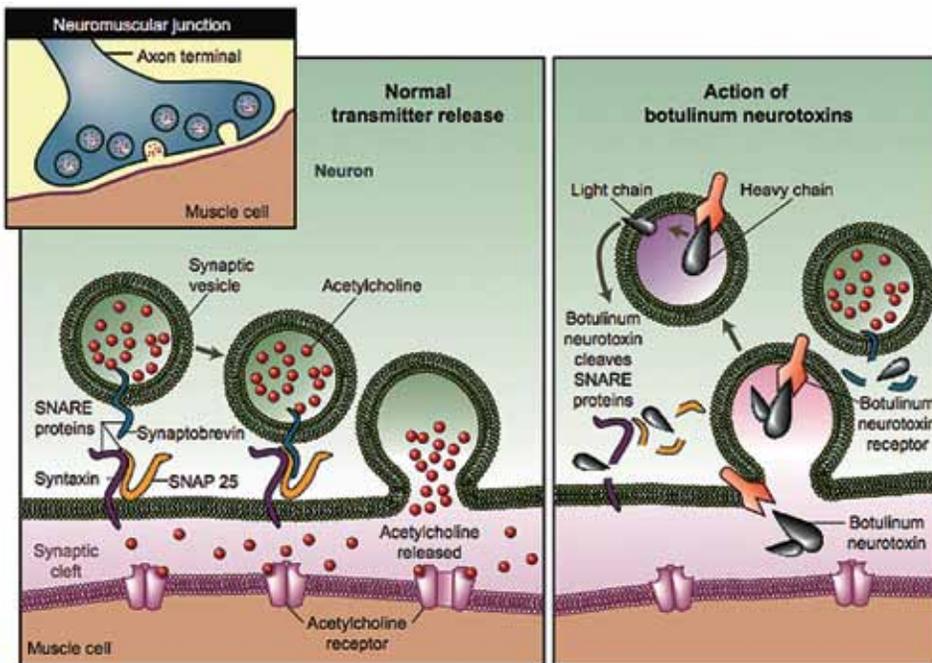
肉毒桿菌毒素分為輕鏈和重鏈，兩者分別有不同作用。重鏈可和synaptic vesicle上的botulinum neurotoxin receptor結合並進入神經元。重鏈進入之後，輕鏈的作用就像一個蛋白酶，去切割能允許神經傳導物質釋放的細胞的蛋白質(SNARE proteins)。這實質上就是破壞了胞吐作用(exocytosis)及神經傳導物質的釋放。當SNARE proteins被 botulinum toxin打斷時

，導致synaptic vesicle的結合受到抑制，使得acetylcholine無法釋放而導致肌肉麻痺(圖二右)。

檢驗診斷

1. 由患者糞便、嘔吐物、殘留食品（各採檢25g）發現毒素或培養出此菌，即可確診是食因型肉毒桿菌中毒，其中血清中毒素的檢測需時5天，而糞便的細菌培養需時14天。血清檢驗出肉毒桿菌素的比例很高(台灣2007~2009年間，13個中毒個案中有11例檢出肉毒桿菌素，比例達84.6%)。而食物上毒素可能分布不均，所以很難從食物檢測。

圖二 肉毒桿菌素的neuromuscular blockade機轉



資料來源：參考資料1



2. 傷口型肉毒桿菌可由「血清中含有毒素或傷口處培養出陽性菌株來確認」以及「糞便無法培養出肉毒桿菌和發現毒素」確認。
3. 嬰兒肉毒桿菌中毒可由患者之糞便或解剖之檢體找出肉毒桿菌或其毒素。
4. 毒素的檢出與型別判定，採檢發病初期治療前的血清10mL，以接種小白鼠實施毒素之檢出與型別的判定，小白鼠中毒初期症狀(2-3小時)顯示腹式呼吸次不明顯，6-9小時後，由於神經傳導受抑制，腹部呼吸用力(明顯凹陷)，腳無力爬行。
5. 此外，為了進一步鑑別診斷，還可以做以下的檢查：(1) 肌電圖 (electromyogram, EMG)：在受影響部位，使用20-50 Hertz的頻率進行快速的電刺激，在肉毒桿菌中毒的個案肌動電位會呈現上升趨勢；而Guillain-Barré syndrome和myasthenia gravis則分別會平緩或減低的反應。(2) Tensilon test：注射Tensilon將幫助鑑別診斷重症肌無力，重症肌無力患者注射後肌力會改善，而肉毒桿菌中毒不會。(3) 腰椎穿刺(Lumbar puncture)– Cerebrospinal fluid protein levels在肉毒桿菌中毒正常但在Guillain-Barré syndrome晚期會上升。(4) Computerized tomography (CT) scan of the head：有助於排除CVA(cerebrovascular accident)。(5)

Magnetic resonance imaging (MRI)：MRI有助於鑑別軟組織或中腦的病灶。如果病史指向重金屬或有機磷中毒，也可進行毛髮或血液的測試。

確診與通報

臺灣自2007年將此疾病列為第四類傳染病，納入法定傳染病監視，符合疑似病例定義者24小時內通報疾病管理局。

病例的確診條件，可分為臨床條件、檢驗條件、及流行病學條件。分述如下：

1. 臨床條件：如上述。

2. 檢驗條件，具有下列任一個條件：

(1) 臨床檢體（糞便或嘔吐物）分離並鑑定出肉毒桿菌（*C. botulinum*）。

(2) 血清檢測肉毒桿菌毒素為陽性。

3. 流行病學條件，具有下列任一個條件：

(1) 發病48小時內曾食用家庭製罐頭食品或醃製蔬菜、水果、魚、肉類、香腸、海產品等。

(2) 傷口受細砂、泥土之污染。

(3) 長期濫用藥物成癮者。

(4) 攝食含肉毒桿菌孢子之食品，如蜂蜜，偶爾含此孢子。

(5) 注射A型肉毒桿菌毒素（如美容）。

其中符合臨床條件者即為可能病例；符合臨床條件及流行病學條件為極可能病例；若符合臨床條件及檢驗條件則為確定病例。



治療

醫療院所通報後，向疾病管制局申請領取三價肉毒桿菌抗毒素（A、B與E型），經疾管局評估後提撥標準劑量（250ml, 2瓶）之抗毒素給予注射。但注射之前，要先收集患者之血液檢體40毫升（血清20毫升）、糞便、嘔吐物、膿液等，送疾管局研究檢驗中心檢驗。依照指示經由靜脈緩慢注射；共500 ml（2瓶），先緩慢輸注250 ml，4~6小時後視症狀可再緩慢輸注250 ml。值得注意的是，注射抗毒素並不能立即改善麻痺症狀，因為它無法移除已經和神經肌肉接合處結合的毒素，只能避免血液中游離毒素繼續傷害神經肌肉接合處，所以只能阻止症狀繼續惡化。需要數週至數月的時間，患者受到影響的神經肌肉接合處才能逐漸復原。對於有呼吸衰竭危險的病人，要送到ICU進行治療，必要時以呼吸器協助呼吸。因此最重要的是要立刻給予加護處理以免呼吸衰竭而造成死亡。創傷型肉毒桿菌中毒除給予抗毒素外，傷口處予以擴創及引流，並以抗生素治療。嬰兒肉毒桿菌中毒要給予支持性之照顧，但不可注射抗毒素以免造成過敏之危險。

預防措施

罐頭食品尤其是低酸性者，要經專業機構確認經過高溫高壓滅菌。所謂低酸性罐頭食品，係指其內容物達到平衡後

pH>4.6，且水活性>0.85（水活性越低，食品越不易腐敗）之非酒精飲料或罐頭食品。低酸性食品包括：醃牛肉、牛肉、雞肉、鰹、牡蠣、蝦、蟹、魚貝類。一般罐頭食品的pH值以果實罐頭<蔬菜罐頭<肉類罐頭。國產罐頭查驗登記字號分兩類，低酸性罐頭食品字號為「衛署食罐字」加上八位數碼，酸化和酸性罐頭食品字號為「衛署食罐酸字」加上八位數碼。選購罐頭食品時必須認清此字號。真空包裝並不代表無菌，必須依規定適當冷藏保存，蓋子凸起之罐頭不可食用。肉毒桿菌是個不耐熱的菌，只要100°C加熱10分鐘即可殺菌，家庭自製之醃製食品及真空包裝食用前也應先加熱至沸騰。避免腸因性肉毒桿菌中毒，一歲以下之嬰兒應避免食用蜂蜜。

結語

肉毒桿菌中毒是可以預防的，在此舉出行政院衛生署食品藥物管理局提供的選購真空包裝黃豆製品「三要」原則：1.「要」冷凍冷藏才買。2.「要」充份加熱才吃。3.「要」看清標示才好。若能遵循這些原則，必能遠離肉毒桿菌中毒的威脅。然而，所有形式的肉毒桿菌中毒都有可能導致肌肉麻痺，通常開始於面部的肌肉，然後向四肢蔓延。嚴重時，會導致呼吸肌麻痺，造成呼吸衰竭。鑑於這種威脅生命的併發症，所有疑似病例都應視為肉毒桿菌中毒來作緊急治療，而公共衛生系統獲報後也應對感染來源加以追查，以防止造成更大規模的感染。



參考資料

1. Dickerson JT, Janda KD : The Use of Small Molecules to Investigate Molecular Mechanism and Therapeutic Targets for Treatment of Botulinum Neurotoxin A Intoxication. ACS Chem Biol 2006; 1: 359-69.
2. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al: Botulinum Toxin as a Biological Weapon Medical and Public Health Management JAMA 2001; 285:1059-70
3. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. : Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 1998; 129: 221-8.
4. Montecucco C. ed: Clostridial neurotoxins : the molecular pathogenesis of tetanus and botulism. Curr Top Microbiol Immunol 1995; 195:1-278
5. Montecucco C, Molgo J. : Botulinal neurotoxins: revival of an old killer. Current opinion in pharmacology 2005; 5: 274-9.
6. CDC Botulism: Information and Guidance for Clinicians <http://www.bt.cdc.gov/agent/botulism/clinicians/index.asp>
7. WHO (World Health Organization). 2002. Botulism Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs270/en/>
8. Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH, Lombard GL, Dowell VR Jr, Gangarosa EJ: Clinical features of Types A and B food-borne botulism. Ann Intern Med 1981;95:442-5.

※99年2月修改版

本會會員限定！

去(99)年度過期「家庭醫學與基層醫療」歡迎索閱

本學會出版之「家庭醫學與基層醫療」尚有少許第二十五卷各期過期存書，歡迎會員來函索閱。

過期庫存：第二十五卷第1~2期，第4~12期（庫存數量不一）

索取期限：即日起至100年3月20日止

索取方法：限書函索閱。來函請註明「索取過期存書」，並附以下資料，

寄至：10046台北市懷寧街92號4樓，台灣家庭醫學醫學會 收

(1)會員編號及姓名

(2)欲索取之期別及數量

(3)郵票（應付郵資請參閱下表）

索閱本數	1本	2本	3本	4本	5本	6本	7本	8本	9本	10本	11本	12本
應附郵資(票)	10元	10元	20元	20元	20元	35元	35元	35元	35元	35元	55元	55元