

新 光 藥 訊

破傷風

105年10月第143期

陳品豪 黃美智

一、前言

破傷風是一種由破傷風桿菌（Clostridium Tetani）感染所引起的神經系統疾病，是由入侵人體組織的破傷風桿菌釋放之外毒素所引起，最常見的起始症狀為腹部僵硬與肌肉痙攣，典型的破傷風痙攣現象為「角弓反張」（opisthotonus）及臉部表情出現「痙笑」（risus sardonicus）之特徵，死亡率約在10%~90%之間^[1]，其中以老年人與小孩有較高的死亡率，嚴重破傷風在老年人的死亡率可達60%^[2]，新生兒更高達90%以上^[3]。破傷風在台灣為第三類法定傳染病，我國自1954年開始供應含破傷風類毒素的混合疫苗後，通報案例逐年減少，自1981年起，每年破傷風之通報病例皆在20例以下^[4]，本文將回顧破傷風的預防與治療，提供讀者參考。

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

二、流行病學

破傷風桿菌廣泛分布在全球土壤中，特別是在溫暖潮濕的地區更容易發現其蹤跡。破傷風在已發展國家，由於含破傷風類毒素疫苗的廣泛接種，發生率已大幅下降，美國在2002-2012年間每年通報的件數在18-41件間^[5]，大多數歐洲國家的發生率小於0.05人/每十萬人^[6]，疫苗的問世，讓破傷風在全球的死亡人數在1990年到2013年間下降了82.1%^[7]，但在落後國家，可能因醫療資源匱乏、疫苗接種不普及、接生器械滅菌不完全與較易接觸到哺乳類動物的排泄物，使破傷風在這些國度仍是一項重要的公共衛生議題。

三、感染途徑

破傷風桿菌屬於革蘭氏陽性厭氧菌，除廣泛存於土壤外，也是哺乳類動物腸道內的正常菌叢。破傷風桿菌芽胞進入人體之方式，通常是經由受土壤或哺乳類糞便污染之穿刺傷口而

本期要目

- 破傷風.....陳品豪藥師 P1
- 瀕死囉音的藥物處置.....陳品豪藥師 P6
- 住院病人acetaminophen過量之風險因子與預防策略.....陳俐均藥師 P10
- 瘧疾疫苗“提供安全且有效的保護超過1年”.....陳姿燕藥師 P13
- 什麼是巴比妥類藥物？用途，副作用和健康風險.....黃偉倫藥師 P15
- 新光吳火獅紀念醫院105年8月、9月藥品異動總覽.....編輯室 P20
- 藥物不良反應相關公告...編輯室 P22

入，也可能透過撕裂傷、燒傷、槍傷、輾壓傷、滅菌不完全的接生器械而引起，在壞死組織有利此種厭氣性的破傷風桿菌增殖，潛伏期約3~21天(平均為8天)，潛伏期的長短取決於破傷風桿菌芽胞進入部位，

由頭部附近的傷口進入的潛伏期較短，傷口離中樞神經系統越遠的潛伏期越長，此外，越短的潛伏期通常也和破傷風的嚴重程度有關聯。

四、治療方式

破傷風的治療原則為中止破傷風毒素產生、中和體內的破傷風毒素、控制肌肉痙攣和自主神經症狀^[8]。中止破傷風毒素產生主要是透過適當傷口照顧或清創來達成，此外，成人可以考慮使用 metronidazole 500 mg IV Q6H 持續5到10天減少毒素的生成，另一個替代的選擇為 penicillin G 2~4 MU IV Q4~6H 持續7到10天。若懷疑傷口有混合感染，可以考慮使用 cefazolin 1~2 g IV Q8H、cefuroxime 2 g IV Q6H 或 ceftriaxone 1~2 g IV QD，其他替代的選擇包含 doxycycline、macrolides、clindamycin、vancomycin^[9]，但這些替代選擇的療效尚未被清楚建立。這邊要強調，若沒有完整的清創，光靠抗生素是無法根除破傷風桿菌的，因此抗生素的使用在破傷風治療中扮演較次要輔助的角色。

使用人類破傷風免疫球蛋白(human tetanus immune globulin, HTIG)中和體內游離的破傷風毒素是破傷風的標準治療，若高度懷疑或確診為破傷風，應立即肌肉注射一劑3000~6000單位的HTIG，並建議取其中部分劑量注射在傷口周圍(MMWR 2015; Red Book [AAP 2015])，須注意千萬

不可採用靜脈注射，否則易導致低血壓或過敏反應。HTIG最適宜的劑量目前尚未有定論，最常被推薦的劑量為單劑3000~6000單位，視疾病嚴重度在此區間調整劑量，但也有部分專家認為使用單劑500單位的劑量，療效與高劑量相同且能減少注射的不良反應(Red Book [AAP 2015]; WHO 2010)。

破傷風毒素造成的全身性肌肉痙攣若未加控制，可能使病人虛脫耗竭、噎咳造成吸入性肺炎，或因持續的痙攣導致脊椎的骨折，嚴重的甚至會呼吸衰竭而致命。除了支持性療法(維持病人呼吸道暢通、暗室照顧、保持病人環境的安靜等)以外，我們可考慮使用 benzodiazepines 來控制病人的僵直與痙攣，或是使用 propofol 連續輸注減少全身性肌肉痙攣，若以上藥物無法有效控制，在有呼吸器支持的病人上，可以考慮使用神經肌肉阻斷劑(例如 pancuronium 或 vecuronium)，但這些藥物有可能抑制 catecholamine 的再回收，造成自主神經系統的不穩定，使用時須特別注意。在控制破傷風毒素造成的自主神經失調方面，

有許多藥物被研究，包括 magnesium sulfate、labetalol、morphine、clonidine 等，但這些研究多為案例報告(case reports)或系列病例報告(case series)，尚未有決定性的研究證實效果。

破傷風若未妥善及時治療，病人痊癒

後，可能會留下神經系統損傷或腦性麻痺等後遺症，值得注意的是，因極微量毒素即可造成疾病，但卻不足以誘發免疫力的產生，所以痊癒後也無法終身免疫，病人仍需在狀況穩定後施打疫苗。

五、防疫措施與破傷風暴露後預防

含破傷風類毒素的疫苗詳見表一，台灣自1954年開始供應白喉破傷風全細胞性百日咳混合疫苗(diphtheria-tetanus-whole cell pertussis, DTP)，接種四劑DTP疫苗後其破傷風免疫效力可維持10年，自2010年3月起，我國政府針對出生滿二個月、四個月、六個月及十八個月之學齡前幼童全面改提供五合一疫苗(DTaP-Hib-IPV)取代原使用之DTP，詳細預防接種時程請見表二。一般而言，若無外傷造成破傷風後暴露的話，完成表定的接種後，日後不須再補追劑量，但我國疾病管制署建議在工作中會接觸土壤、污物、動物的人，或是軍人、警察等意外創傷高危險群，應每10年追加含破傷風類毒素的疫苗以維持主動免疫力^[1]。

若發現身上傷口有被土壤、動物及人類糞便污染，或被生鏽器具割傷，應進行破傷風暴露後預防，預防的藥物組合請見表三。若病人需要施打含類毒素破傷風疫苗，小於7歲者建議使用白喉破傷風百日咳非細胞性混合疫苗(diphtheria-tetanus-acellular pertussis, DTaP)較破傷風類毒素(tetanus toxoid, TT)為佳，大於七歲者則建議施打減量破傷風白喉非細胞性百日咳疫苗(tetanus toxoid-reduced diphtheria toxoid-acellular pertussis, Tdap)較TT為佳^[1]。若病人需同時施打HTIG，建議劑量為單劑250單位肌肉注射，須注意HTIG注射部位需要和含類毒素破傷風疫苗分開以免影響其效果。

六、結論

當病人有污染性傷口，且伴有肌肉痙攣與不明確的疫苗注射史時，應將破傷風納入考量，支持性治療是避免破傷風毒素造成併發症的主流療法，若醫師高度懷疑或確診為破傷風，應考慮施打HTIG與使用適當的抗生素治療。在破傷風暴露後預防方面，應視病人傷口汙染程度、破傷風疫苗施打史、年紀，來決定是否須施打含

破傷風類毒素疫苗與HTIG。在台灣，因疫苗施打的普及與衛生環境的改善，使全國破傷風發生率每年小於20例，但由於破傷風桿菌廣泛分布於全球土壤，特別像台灣這樣溫暖潮濕的氣候更適合破傷風桿菌的生存，醫療人員仍應知曉破傷風暴露後預防的處置，減少病人因傷口處理不當造成破傷風感染的機會。

表一、含破傷風類毒素疫苗中英對照表

	縮寫	全名
破傷風類毒素	TT	tetanus toxoid (本院品項為國光明巒沉澱破傷風類毒素[tetanus toxoid 1ml/vial])
減量破傷風白喉非細胞性百日咳疫苗	Tdap	tetanus toxoid-reduced diphtheria toxoid-acellular pertussis (本院品項為巴斯德三合一補追疫苗 [adacel 0.5ml/vial])
白喉破傷風非細胞性百日咳、B型嗜血桿菌及不活化小兒麻痺五合一疫苗	DTaP-Hib-IPV	Diphtheria and tetanus toxoid with acellular pertussis, Inactivated polio and haemophilus influenzae type B vaccine
減量破傷風、白喉、非細胞性百日咳及不活化小兒麻痺混合疫苗	Tdap-IPV	Tetanus, diphtheria toxoids, acellular pertussis and Inactivated polio vaccine
吸著白喉破傷風混合類毒素	DT	diphtheria-tetanus toxoids adsorbed
白喉破傷風全細胞性百日咳混合疫苗	DTP	diphtheria-tetanus-whole cell pertussis
白喉破傷風百日咳非細胞性混合疫苗	DTaP	diphtheria-tetanus-acellular pertussis
吸著破傷風白喉混合類毒素	Td	tetanus-diphtheria toxoids adsorbed

表二、我國破傷風接種時程^[10]

適合接種年齡	接種疫苗
出生滿2個月	白喉破傷風非細胞性百日咳、b型嗜血桿菌及不活化小兒麻痺五合一疫苗(DTaP-Hib-IPV)
出生滿4個月	
出生滿6個月	
出生滿18個月	
國小1年級	減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗 (Tdap)

表三、破傷風暴露後預防^[1]

類毒素疫苗施打狀況	乾淨且小的傷口		其他傷口	
	破傷風類毒素疫苗	破傷風免疫球蛋白	破傷風類毒素疫苗	破傷風免疫球蛋白
小於三劑或不確定施打次數	需要	不需要	需要	需要
三劑或三劑以上	最後一劑超過十年才需要施打	不需要	最後一劑超過五年才需要施打	不需要

七、參考資料

1. 破傷風防治工作手冊, 衛生署福利部疾病管制署. 2014.
2. Nolla-Salas M, and Garcés-Brusés J: Severity of tetanus in patients older than 80 years: comparative study with younger patients. Clin Infect Dis 1993; 16: pp. 591-592.
3. Anlar B, Yalaz K, and Dizmen R: Long-term prognosis after neonatal tetanus. Dev Med Child Neurol 1989; 31: pp. 76-80.
4. 傳染病統計資料查詢系統, 衛生署福利部疾病管制署. <http://nidss.cdc.gov.tw/ch/Default.aspx>
5. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Summary of notifiable diseases--United States, 2012. 2014 Sep 19;61(53):1-121.
6. Roper, MH, Wassilak, SGF, Tejpratap, SPT, Orenstein, WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, and Offit PA, eds. Vaccines. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013:746-772
7. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015 Jan 10;385(9963):117-71.
8. Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. Crit Care. 2014 Mar 26;18(2):217.
9. Daniel J Sexton. Tetanus. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on August 16, 2016.)
10. 楊惠晴、溫振谷、李政道. 破傷風疫苗回顧. 衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心疫情報導, 第31卷第8期.