

## 肉毒桿菌於醫療上之應用

### 肉毒桿菌的簡介

肉毒桿菌素 (botulinum toxin) 是由肉毒桿菌 (Clostridium botulinum, 屬於革蘭氏陽性的厭氧芽孢桿菌) 所產生的一種強效神經毒素, 由於具有多種作用機轉, 目前廣泛應用於各個醫學領域。肉毒桿菌素總共有七種血清型 (A 到 G 型), 它們的結構相似, 但血清學和抗原性不同; A、B、E、F 型會造成人類肉毒桿菌中毒, C、D 型則是具有動物毒性; 其中 A 型和 B 型因為作用時間比較長, 而被核准在臨床上使用。肉毒桿菌素不只是醫學美容的新寵兒, 也可以治療許多運動機能亢進疾病、腺體機能亢進疾病, 以及用以改善疼痛狀況。

### 肉毒桿菌的發現與發展

肉毒桿菌的首次露面是在 1897 年, 細菌學家發現它產生的毒素會造成肉毒桿菌中毒 (botulism); 從那時起, 由不同細菌菌株產生的七種肉毒桿菌素血清型陸續被發現。肉毒桿菌素的臨床應用最初是在 1970 年代, 因為鬆弛肌肉的作用, 肉毒桿菌素被用於麻痺眼外肌來矯正兒童斜視; 隨後, 肉毒桿菌素被用於治療各種肌肉過度活動的疾病, 例如眼瞼痙攣、斜頸症等等; 在 1992 年, 第一份利用肉毒桿菌素改善眉間皺紋的報告被發表, 隨著越多的功效被發現, 肉毒桿菌素逐漸在醫療和美容領域大放異彩。

### 肉毒桿菌的作用機轉

#### 1. 肌肉鬆弛:

肉毒桿菌素被注入人體後, 它的重鏈會和運動神經末梢的受體結合, 然後藉由胞吞作用 (endocytosis) 進入細胞質; 進入細胞質後, 它的輕鏈會裂解 SNARE 受體 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor), SNARE 受體是乙醯膽鹼 (acetylcholine) 行胞吐作用 (exocytosis) 所需要的蛋白質複合物, 由於裂解的關係, 乙醯膽鹼不能行胞吐作用而被保留在神經元內, 無法與肌纖維上的受體結合並刺激肌肉收縮; 肉毒桿菌素藉由化學去神經化 (chemodenervation) 來阻斷神經肌肉的傳遞, 進而導致肌肉麻痺; 藉此機轉, 肉毒桿菌素成為治療多種運動機能亢進疾病以及改善動態性皺紋的有用工具。

#### 2. 止痛:

肉毒桿菌素能降低肌肉張力和鬆弛肌肉, 因此有助於減輕肌肉緊繃型頭痛; 除此之外, 因為 SNARE 受體除了會影響乙醯膽鹼的釋出, 也和多種疼痛相關神經傳導物質的釋放 (例如 glutamate、物質 P 等等) 有關, 肉毒桿菌素藉由改變 SNARE 受體的結構來抑制各種疼痛相關神經傳導物質的釋放,

再加上它的肌肉鬆弛作用可以減少周邊血管和神經被壓縮的程度，這些機轉讓肉毒桿菌素具有緩解疼痛的效果。

### 3. 抑制腺體分泌：

肉毒桿菌素的化學去神經化作用，可以讓腺體暫時不受神經支配，此機轉可以改善局部多汗、唾液過度分泌等狀況。

雖然肉毒桿菌素具有多種用途，但它的作用是暫時性的，因為會長出新的側支神經末梢，且原始的神經末梢也會再生，通常在注射後約三個月，神經肌肉接合處開始形成新的神經肌肉連結，肌肉的功能就會開始明顯恢復，因此治療後的三到六個月，可能需要重新注射來維持效果。

### 肉毒桿菌的治療用途

肉毒桿菌素因為具有上述種種機轉，因此可用於痙攣、斜視、腺體過度分泌等狀況，詳細的治療用途如下表所示：

痙攣	創傷性腦損傷、腦性麻痺及腦中風引起之肌肉痙攣；多發性硬化症；脊髓損傷
局部肌張力障礙	眼瞼痙攣；痙攣性斜頸；喉肌/肢體肌/下頷肌/口舌肌/軀幹肌張力障礙；職業性痙攣
斜視	雙眼同向運動；眼球震顫
慢性疼痛與肌肉痙攣引起的疼痛	肌筋膜炎疼痛症候群；肌肉緊縮型頭痛；頸因性頭痛；慢性下背痛；慢性偏頭痛；顳顎關節症候群；神經痛；間質性膀胱炎/膀胱疼痛症候群
腺體過度分泌	過敏性鼻炎；腋窩多汗症/手汗症/腳汗症；唾液分泌過多；Frey 症候群
平滑肌過動症	逼尿肌—括約肌共濟失調；神經性逼尿肌過度活動；尿失禁、尿急與頻尿等膀胱過動症；神經性膀胱功能異常；攝護腺肥大；食道弛緩不能症；先天性巨結腸症；Oddi 括約肌功能不良；痔瘡；雷諾氏症候群；慢性肛裂
不隨意肌的非肌張力障礙疾病	顫抖；抽搐；肌纖維抽搐；聯帶動作 (Synkinesis) <sup>12</sup> ；肌陣攣；耳鳴；牙關緊閉；肛門痙攣；夜間磨牙；半面痙攣
醫學美容	臉部動態性皺紋（皺眉紋、抬頭紋、魚尾紋）；頸闊肌肌束肥大

### 肉毒桿菌的注意事項

根據現有的數據，如果使用正確的劑量、有良好的注射技術與適當的適應症，注射肉毒桿菌素是相當安全

的，副作用通常輕微且短暫，大多在一週內發生；常見的不良反應有注射部位的腫脹和瘀血、輕微頭痛、類流感症狀等等。雖然嚴重不良反應的風險很低，但與注射肉毒桿菌素相關的副作用如吸入性肺炎、過敏反應、免疫反應（immunogenicity）、擴散作用及全身性毒性等還是被報導過。詳細的注意事項如下表所示：

免疫反應	市售的 A 型肉毒桿菌素（Botox，onabotulinumtoxinA）和梭菌蛋白複合，這可能會導致免疫反應的發生；雖然曾有報告指出，因為產生對抗肉毒桿菌素的抗體，而造成治療效果變差，但此現象的發生非常少見。使用最低有效劑量，以及把兩次注射間的時間間隔拉長，可以使免疫反應的發生率降至最低。
擴散作用	雖然肉毒桿菌素直接注射在局部痙攣的肌肉上，可以避免全身性的副作用，但曾有報告指出肉毒桿菌素會擴散至其他部位，導致出現全身肌肉無力、吞嚥困難、呼吸困難等副作用，通常在數小時或數週內發生。
絕對禁忌症	注射部位的感染以及對產品中的任何成份有過敏反應。
相對禁忌症	神經肌肉疾病（例如重症肌無力、Lambert—Eaton 肌無力症候群、肌肉病變、肌萎縮性脊髓側索硬化症等等）：發生全身肌肉無力、複視、眼瞼下垂、發音困難、構音障礙、嚴重吞嚥困難和呼吸困難等不良反應的風險可能會增加。
	呼吸系統疾病：肉毒桿菌素可能會影響此類病患維持足夠換氣所需的輔助肌；嚴重的呼吸困難（包含呼吸衰竭）曾被報導過，發生嚴重吞嚥困難導致的吸入性肺炎（aspiration pneumonia）風險也會增加。
	使用可能會干擾神經肌肉傳導的藥物（例如 aminoglycosides 類抗生素、膽鹼酯酶抑制劑、硫酸鎂、箭毒鹼型肌肉鬆弛劑、succinylcholine 等等）：這些藥品會加重肉毒桿菌素的毒性，所以此類病患應慎用。
其它	孕婦和哺乳婦女：肉毒桿菌素懷孕分級為 C 級，一般而言應避免孕婦注射；因為目前對於肉毒桿菌素的母嬰傳播風險還不明確，哺乳婦女也應避免使用。
	由於預期的治療效果，肉毒桿菌素可能會影響駕駛和操作機器的能力；如果發生肌肉無力或視力受損等狀況，病患應避免開車或從事其他危險活動。

## 結論

肉毒桿菌素除了廣為所知的醫學美容用途，還可以治療多種病症、改善許多患者的生活品質；注射後除了觀察有無任何不適，也需配合醫師的指示復健及持續追蹤，以達到最好的治療效果。

**註：**聯(連)帶動作 Synkinesis 是指「Involuntary movement of muscles or limbs accompanying a voluntary movement」，例如影響到臉部會造成表情無法對稱和眼睛無法閉緊等等。

**參考文獻：**

1. Yasaman Safarpour et al. Botulinum toxin treatment of movement disorders. *Current Treatment Options in Neurology* (2018) 20:4.
2. Giorgio Sandrini et al. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia. *The Journal of Headache and Pain* (2017) 18:38.
3. Christopher J. Chermansky et al. Use of botulinum toxin in urologic diseases. *Urology* (2016) 91:21-32.

藥劑部藥師 張書榕