

# 肉毒桿菌素的發展

■ 林宏謙

中世紀的傑出醫師兼哲學家巴拉塞爾士（Paracelsus, 1493-1541）曾說：「所有東西都是毒物，劑量調整是成為療方或毒物的重要關鍵。」這正可用以說明肉毒桿菌素是如何意外成為醫療藥物的過程。

## 食物中毒的出現

食品和中毒的關聯最早可追溯到 9 世紀拜占庭帝國利奧六世發布「血香腸」的禁令。19 世紀初，德國符騰堡邦也發現一連串食物中毒致死的案例，於是 1802 年 7 月政府發布「煙燻血香腸具有毒害危險」的公告警示民眾。

在研究過程中，曾懷疑氫氰酸是香腸中毒事件的元兇。直到柯勒醫師（Justinus Kerner, 1786-1862）於 1821 年進行動物實驗，開啟尋找「香腸毒素」的起因後才有了重大突破。

柯勒把毒素混合蜂蜜餵食多種動物，如貓、兔、鳥、蛙、蝸牛、蝗蟲、蒼蠅等，僅在貓科動物中觀察到近似於人類中毒時的臨床症狀，包含肌肉及自主神經症狀，如昏睡、倦怠、食欲不振、眼瞼下垂、吞嚥困難、肌肉張力下降、瞳孔放大等，動物最終死於呼吸及心臟衰竭，但似乎不影響大腦意識。他也發現中毒與否和香腸的保存方式有關，因此建議香腸須風乾保存，並於煮沸後食用。當時他認為毒素可能來自於製成香腸的腐肉，因此推測毒素來自於動物，可惜的是他並未成功分離出毒素。

## 毒素的發現

80 年後，34 名比利時音樂家在一次喪禮後的餐會中，食用煙燻火腿而出現和血香腸中毒一樣的症狀，3 人因此死亡。當時比利時的微生物學家爾緬鑑（Emile Pierre Van Ermengem, 1851-1922）分析火腿及死者中毒原因後，在 1895 年分離出製造毒

素的厭氧細菌—*Bacillus botulinus*，並與 80 年前柯勒描述的香腸毒素連結，往後才更名為目前熟知可製造肉毒桿菌素的細菌—*Clostridium botulinum*。

知道 *Clostridium botulinum* 可製造致死毒素後，德國人於第 1 次世界大戰期間曾想利用它製成生化武器，但未成功。1920 年代，美國加州大學學者索默（Herman Sommer）成功分離出毒素，並命名為「肉毒桿菌素」（botulinum toxin）。

第 2 次世界大戰期間，美國科學研究院進行一項祕密研究，仍想藉由肉毒桿菌素的毒性發展生化武器。美國戰略情報局也擬訂了利用中國妓女暗殺日本軍人的計畫，預定把裝有肉毒桿菌素的小膠囊混入飲食中以毒害日軍。但在毒性測試實驗中，含毒的膠囊被實驗的驢子服下後竟意外存活，這暗殺計畫便告終止。多年後才發現驢子可能是少數對肉毒桿菌素具有抗性的物種。

## 開始用於治療

1954 年，加拿大醫師布洛克斯（Vernon Brooks）發表首篇注射肉毒桿菌素可抑制運動神經釋放乙醯膽鹼，進而降低肌肉活動的報告後，美國眼科醫師史考特（Alan Scott）開始進行肉毒桿菌素治療斜視的研究。他認為肉毒桿菌素可放鬆眼球肌肉進而改善斜視病況，1978 年獲得美國食品藥物管理局（FDA）的支持，並進行大規模的人體研究。自此之後，醫學界便對肉毒桿菌素有著濃厚的興趣，神經科醫師發現把肉毒桿菌素施打在身上較大肌肉群，也可有效抑制肌肉收縮。

FDA 終於在 1989 年核准 A 型肉毒桿菌素的第 1 個應用於人體的適應症，可治療



肉毒桿菌素注射在美容醫學上一直獨占鰲頭  
（圖片來源：種子發）

顏面不自主痙攣、斜視與眼瞼痙攣。此外，學者發現肉毒桿菌素對於斜頸、肌肉震顫、偏頭痛，以及某些語音障礙都有正面療效。至於皮膚科醫學美容的應用，則是一個美麗的意外。

## 美容醫學的應用

1987 年，加拿大眼科醫師琴恩·卡如瑟斯（Jean Carruthers）在為有眼瞼痙攣的病患注射肉毒桿菌素後，發現他們的皺眉紋竟都消失了。她把這一臨床觀察與她的丈夫阿拉斯泰爾·卡如瑟斯（Alastair Carruthers）分享，恰好他是一位皮膚科醫師，對這意外的發現十分感興趣，認為這在美容醫學上具有相當的發展性。

1996 年，阿拉斯泰爾·卡如瑟斯發表第 1 篇使用肉毒桿菌素達到美容效果的文章。2002 年 4 月 15 日，FDA 始核准以肉毒桿菌素治療皺眉紋，成為第 1 個醫美方面的適應症。

自 2002 年至今約 10 年間，肉毒桿菌素注射在美容醫學上一直獨占鰲頭。以 2010 年台灣市場為例，1 年的施打產值就超過新台幣 10 億元，台灣進口肉毒桿菌素的總金額在 10 年間成長約 12 倍。到底肉毒桿

菌素有何魔力，它的作用機轉及臨床應用又是如何，會不會有安全疑慮呢？

## 藥理學性質

肉毒桿菌素是一種神經毒素，不同 *Clostridium botulinum* 細菌株可以製造出不同血清亞型的肉毒桿菌素，目前可分成亞型 A、B、C1、D、E、F、G 7 種，各型之間有不同的分子大小、生物合成過程、藥效長短與穩定性。

目前已運用於臨床醫學的僅有亞型 A 及 B 兩種，其結構上分成輕鏈、重鏈、連接輕鏈與重鏈之間的雙硫鍵 3 部分。整個分子量約為 150 千道爾頓，生物合成過程中會包覆不等分子量的蛋白質，形成總分子量 500 ~ 900 千道爾頓的肉毒複合物。

## 作用機轉

在了解肉毒桿菌素的作用機轉之前，須先說明神經信息傳遞與支配肌肉收縮的基本原理。神經信息的傳遞是藉由前後連接的數個神經元所構成，兩個神經元之間並不直接相連，而是經過一個稱為突觸的特殊空間構造，把神經傳導物質由上一個神經元—突觸前神經元，傳遞給下一個神經元—突觸後神經元，就像接力賽一般。最後一棒的神經元把神經衝動傳給肌肉細胞造成肌肉收縮，突觸間的神經傳導物質則扮演了信息傳遞中相當重要的角色。

肉毒桿菌素的作用便是抑制突觸間神經傳導物質的釋放，就好像接力賽的棒子無法繼續傳遞，跑者最終便無法抵達終點線一樣。

注射肉毒桿菌素後，肉毒分子會進入突觸間隙，藉由與突觸前神經元細胞膜上的



注射肉毒桿菌素可放鬆活躍過度的眼皮肌肉  
(圖片來源：種子發)

接受體相接而進入神經元本體。輕鏈緊接著與肉毒分子分離，進而破壞可幫助神經傳導物質釋放至突觸間隙的分子，一旦神經傳導物質無法正常釋放，神經衝動傳遞中斷，肌肉便不會收縮，因此可減少因臉部表情肌肉過度活躍造成的動態皺紋。除了放鬆肌肉之外，支配汗腺的自主神經也遭到阻斷，因此施打肉毒桿菌素還可以減少排汗。

不過，以上的效果並非永久。神經元被阻斷後，會尋找別的出路，重新與肌肉或汗腺形成新的連結，逐漸恢復終端器官原有的功能。

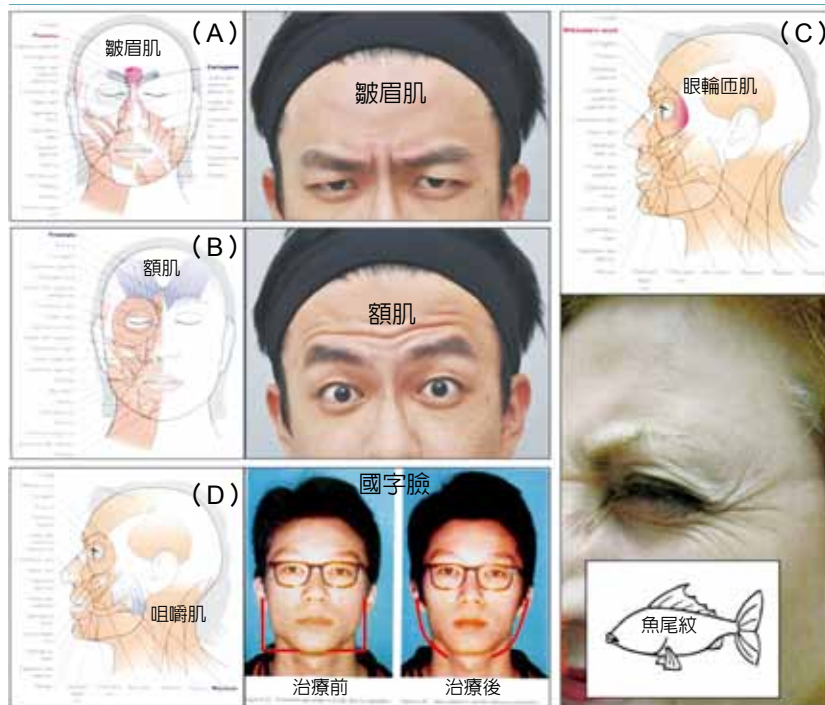
## 目前的臨床應用

在眼科方面，肉毒桿菌素可用於治療斜視、眼球震顫與眼瞼痙攣。

針對因糖尿病、高血壓等因素所造成的缺血性腦神經麻痺而引發的斜視，在與麻痺肌肉相拮抗的肌肉注射肉毒桿菌素，使其暫時麻痺，就可免除病人斜視的症狀，但有些斜視仍需開刀才能改善。

由於眼球肌肉的不自主運動造成的視力不穩定，注射肉毒桿菌毒素可降低肌肉的收縮力而減緩震顫並恢復視力。此外，眼皮

一般而言，若治療使用量在建議劑量以內及適當的稀釋，加上熟練的注射技巧，肉毒桿菌素是相當安全的，最常見的副作用僅是施打時的疼痛與皮膚局部瘀青。



肌肉收縮的方向會與皮膚皺摺的紋路垂直，因此一對水平的皺眉肌收縮時，眉間會出現垂直的皺眉紋，如圖(A)；垂直走向的額肌收縮會出現一條條水平的抬頭紋，如圖(B)；眼輪匝肌是圍繞眼眶的環狀肌肉，收縮時皺紋呈現放射狀，若把眼睛想成是一條魚的身體，眼尾的紋路就好似魚尾一般，俗稱魚尾紋，如圖(C)；咀嚼肌在施打肉毒桿菌素一段時間後，肌肉體積縮小，臉形由較方變較圓，如圖(D)。

肌肉不自主收縮影響眼瞼開合或不受控制的頻繁眨眼，也可藉由注射肉毒桿菌素放鬆過度活躍的眼皮肌肉。

在神經科方面，可用於治療半臉痙攣、上肢痙攣、頸部肌肉張力異常與慢性偏頭痛。

曾有醫師在治療額頭皺紋時，意外發現病人的頭痛也獲得改善，隨後的研究顯示肉毒桿菌素可能對某種形式的頭痛有療效，包含頭痛發作頻率、時間、嚴重程度等的改善。FDA 已於 2010 年 10 月核准 A 型肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛。

在泌尿科方面，可治療膀胱過動症。FDA 於 2011 年 8 月核准肉毒桿菌素治療因多發性硬化症或脊椎受傷導致尿失禁，而必須服藥或使用導管的病患，注射後可放鬆膀

胱肌肉以儲存更多尿液。

在皮膚科方面，則可用於治療動態性皺紋、全臉拉提、肌肉肥大和局部多汗症。

人類臉部有許多條大小及深淺不一的表情肌肉，收縮時會牽扯皮膚而形成動態皺紋，不同表情肌收縮會造成不同的紋路，包括皺眉紋、抬頭紋、魚尾紋、皺鼻紋、動態法令紋、嘴周皺紋、木偶紋等。若能用適量的肉毒桿菌素注射至過度活躍的臉部表情肌，就可減低肌肉張力，進而改善臉部動態皺紋。

臉部肌肉可分為上提肌與下降肌兩大肌群，若下降肌群較發達，會使整體臉部有下垂感，較顯老態。如以肉毒桿菌素抑制部分下降肌群收縮，並微調各肌肉的作用，可達到全臉拉提的回春效果。

由於肉毒桿菌素具有獨特的分子結構及生物特性，加上與人體細胞的高度親和力，使得它具有可治療其他疾病的發展潛力。

當牙關咬緊時，可見較明顯的咀嚼肌收縮，若咀嚼肌過度肥厚，會使臉形變方變寬，俗稱國字臉。注射肉毒桿菌素後，可使支配咀嚼肌的神經活性降低，肌肉便會減少收縮。根據用進廢退的原理，也就是愈常使用的肌肉愈發達，不常使用的肌肉較萎縮，使咀嚼肌體積縮小，就可使臉部曲線變平滑，達到肉毒瘦臉的治療目的。同理，小腿腓腸肌肥大會形成俗稱的蘿蔔腿，也可藉由注射肉毒桿菌素達到雕塑小腿的目的。

局部多汗是一個相當惱人的症狀，包括腋下多汗、手心多汗、前額多汗、頭皮多汗等。肉毒桿菌素可阻斷汗腺的神經支配，只要把藥劑以多點的方式均勻施打於患處，便可有效減少汗液排放。維持時效與注射劑量、技巧有關，一般約可維持半年左右。腋下多汗症藉由注射肉毒桿菌素改善後，同時可緩解狐臭，一舉兩得。

## 安全性

一般而言，若治療使用量在建議劑量以內及適當的稀釋，加上熟練的注射技巧，肉毒桿菌素是相當安全的，最常見的副作用僅是施打時的疼痛與皮膚局部瘀青。但若施打的肌肉位置偏差或注射劑量過多，可能影響其他肌肉群，造成肌肉麻痺。例如，施打皺眉紋時，若藥劑擴散至附近的眼皮肌肉，可能造成眼瞼下垂；治療抬頭

紋時，也可能影響抬眉的肌肉，造成眉毛下垂。

另一個值得探討的問題是產生可中和毒素的抗體，可能造成越打越沒效果。這種現象曾在治療頸部張力不全的案例上出現，在醫學美容的適應症上卻鮮少發生。目前，在藥劑的製成技術上已研發出無蛋白質複合物包覆的肉毒桿菌素，或許可以減少產生抗體的機會。

## 未來治療潛力

由於肉毒桿菌素具有獨特的分子結構及生物特性，加上與人體細胞的高度親和力，使得它具有可治療其他疾病的發展潛力。在基因工程的配合下，目前已參與糖尿病、呼吸系統疾病和免疫疾病的治療進程，甚至可達到增強癌症給藥的療效。

一個名為「毒素」的物質，竟能成為未來潛力無窮的治療希望，這或許是近 200 年前首位投入肉毒研究的柯勒醫師始料未及的吧！

林宏謙

成功大學醫學院附設醫院皮膚部