

### 臺灣 2014 年愛滋病毒感染流行病學分析

李政益、吳宛真、楊祥麟、劉定萍\*

#### 摘要

依據疾病管制署資料顯示：2014 年本國籍愛滋感染新增個案數共計 2,236 人，相較 2013 年 2,244 例減少 8 例，為 2009 年以來首度下降。分析本國籍個案性別分布顯示，截至 2014 年底累積 28,710 感染者中，男性 26,892 (93.7%) 人，女性 1,818 (6.3%) 人，性別比 14.8:1。2014 年本國籍新增感染個案中，男性 2,176 (97.3%) 人，女性 60 (2.7%) 人，性別比為 36.3:1，感染者仍以男性為主，但與 2013 年相比，男女性別比有縮小現象。本國籍累積感染者中，15–49 歲個案佔 92.9%；2014 年新增個案仍以年輕族群為主，25–34 歲 979 例(43.8%)最多，其次為 15–24 歲 658 例(29.4%)。分析 2014 年感染個案地區別分布，與 2013 年相比，除南區及臺北區呈現上升趨勢外(幅度分別為 8.3% 及 2.9%)，其餘各區皆下降。累積感染者中性行為仍是主要危險因子，約佔全體個案 74.9%，其次為注射藥癮者(佔 23.8%)；在危險因子為性行為之個案中，75.3% 為男男間性行為個案。本文除分析本土資料外，並比較聯合國愛滋病規劃署(The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS)之整體目標、主要國家流行情形，並檢視二代監測 (Second Generation Surveillance, SGS) 概念，以期深入檢視各項流行病學監測資料以及危險因子分析，配合防治政策的推動與各界努力，降低感染的風險。

**關鍵字：**愛滋病毒感染；危險因子；流行病學分析；二代監測

#### 前言

根據聯合國愛滋病規劃署(The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS)統計資料顯示，截至 2013 年，全球愛滋病毒感染者(HIV infection)存活人數達 3,500 萬(3,320–3,720 萬)人。2013 年，全球新增 210 萬(190–240 萬)名愛滋病毒感染者，相較 2001 年全球新增 340 萬(330–360 萬)名新增感染者，下降幅度達

衛生福利部疾病管制署疫情中心

通訊作者：劉定萍\*

E-mail: dpliu@cdc.gov.tw

投稿日期：2015 年 11 月 11 日

接受日期：2015 年 11 月 17 日

DOI: 10.6524/EB.20151208.31(23).001

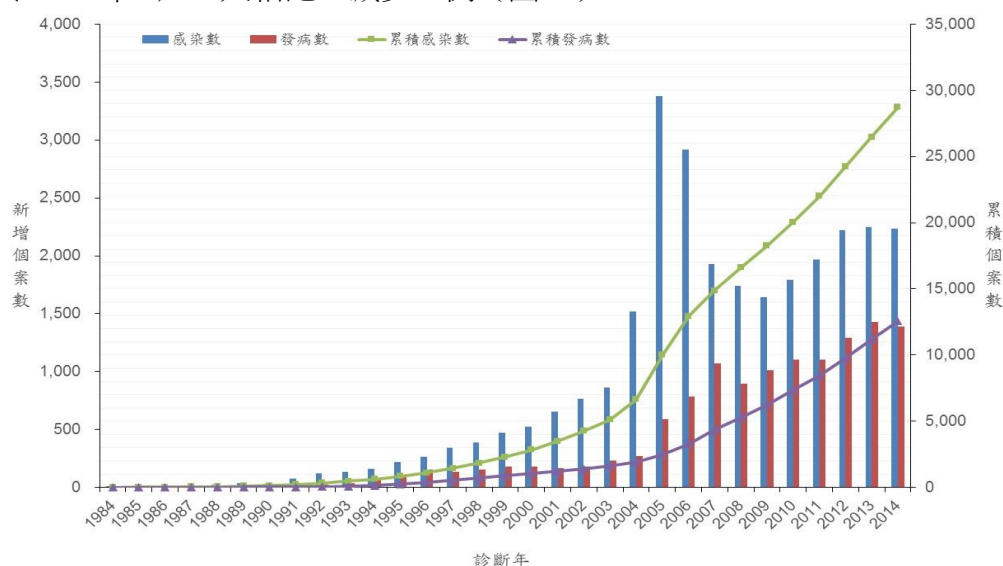
38%。亞太地區截至 2013 年，愛滋病毒感染者存活人數為 480 萬(410–550 萬)人；2013 年估計新增 35 萬名愛滋感染者(25–51 萬)，與 2005 年相比，新增個案數下降 6%。但值得關注的是，自 2005 年到 2013 年，亞洲國家新增感染者多呈現下降的趨勢，但仍有部分國家如印尼，其新增個案數增加幅度達到 48%[1]。為瞭解我國愛滋病毒感染長期流行病學趨勢，並比較 UNAIDS 之整體目標、檢視現有疾病監測方法是否符合國際標準，本文擬深入探討各項愛滋流行病學監測資料以及危險因子分析，佐以世界衛生組織所提二代監測(Second Generation Surveillance, SGS)概念，檢視我國疾病監測的方法，以提供後續防治與監視政策擬定的參考。

## 材料與方法

本次描述性流行病學的分析，係採用 1984 年至 2014 年傳染病個案通報系統及慢性傳染病追蹤管理系統之追蹤資料庫，先使用統計語法及 Excel 2013 等工具進行資料之檢核除錯及確認變數後，對重點指標進行描述說明，並且依照年齡、性別與危險因子等變項進行細部分析。其他國家與亞太地區、北美高所得國家等疫情資料，則引用自 UNAIDS 與主要期刊所載資料，並進行後續彙算分析。

## 結果

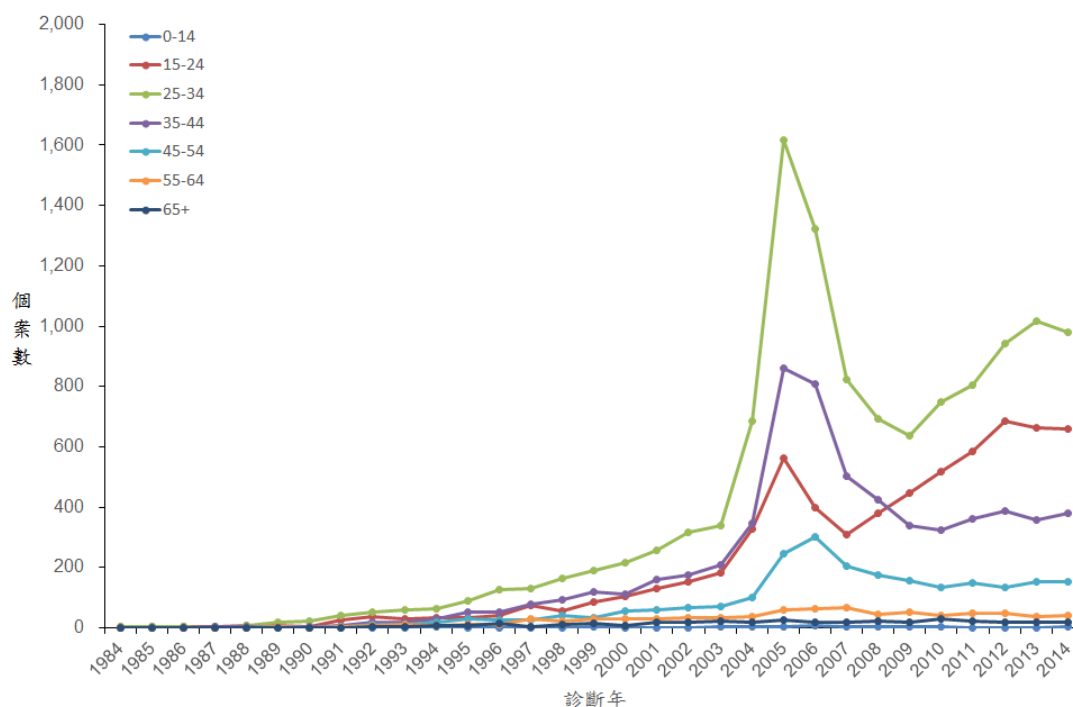
我國自 1984 年發現第一例愛滋病毒感染者後，至 2014 年 12 月 31 日（以診斷日統計）止，累計共有 29,664 例愛滋病毒感染者，死亡 4,693 人。其中，本國籍個案 28,710 例，死亡 4,651 人；外國籍個案 954 例，死亡 42 人。在愛滋病毒感染者當中，已發病者(AIDS)有 12,690 例，其中本國籍個案 12,564 例，外國籍個案 126 例。觀察歷年本國籍愛滋病毒感染者流行趨勢發現，自 1991 年開始，新增個案數明顯有逐年上升現象，至 2005 年達到高峰（3,378 人）後，開始呈現逐年下滑趨勢，並在 2009 年出現近十年最低個案數（1,643 人），但此後新增人數反轉上升，直到 2014 年才出現個案數下降現象。2014 年國內愛滋病毒感染人數為 2,236 人，與 2013 年 2,244 人相比，減少 8 例（圖一）。



圖一、1984–2014 年臺灣本國籍愛滋病毒新增感染個案趨勢圖

分析截至 2014 年累積本國籍愛滋病毒感染者性別分布情形，男性個案 26,892 (93.7%)人，女性個案 1,818 (6.3%)人，男女性別比為 14.8：1。2014 年本國籍新增愛滋感染個案中，男性個案 2,176 (97.3%)人，女性個案 60 (2.7%)人，男女性別比為 36.3：1，顯示感染者仍以男性族群為主，但與 2013 年 42.2：1 相比，男女性別比有縮小現象。

在個案年齡分布方面，截至 2014 年底本國籍累積感染者中，15–49 歲年齡層個案佔 92.9%。若分性別分析，男性個案中 93.3% 為 15–49 歲；女性個案則為 85.6%，但女性個案中此年齡層比例近年來有逐年下降趨勢。2014 年感染個案仍以年輕族群為主，以 25–34 歲 979 (43.8%)例為最多，其次為 15–24 歲 658 (29.4%)例、35–44 歲 380 (17.0%)例、45–54 歲 154 (6.9%)例。與 2013 年各年齡層資料相比，2014 年以 25–34 歲年齡組下降幅度較明顯，共減少 37 人，降幅 3.6%；其次為 15–24 歲年齡組，共減少 6 人，降幅 0.9%（圖二）。

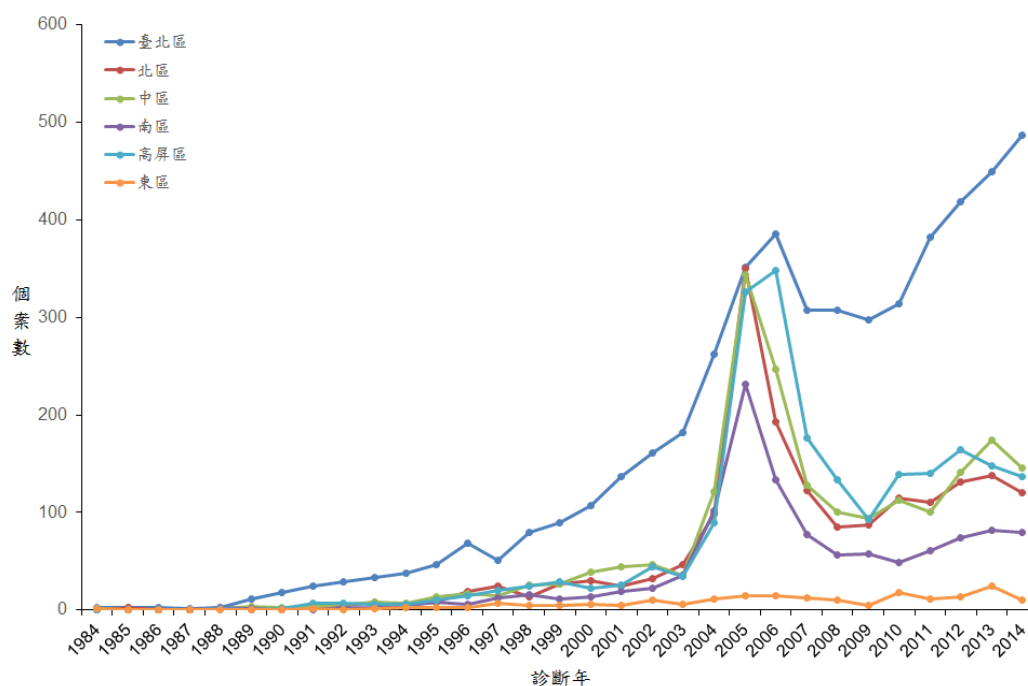


圖二、1984–2014 年臺灣本國籍愛滋病毒新增感染個案依年齡別趨勢圖

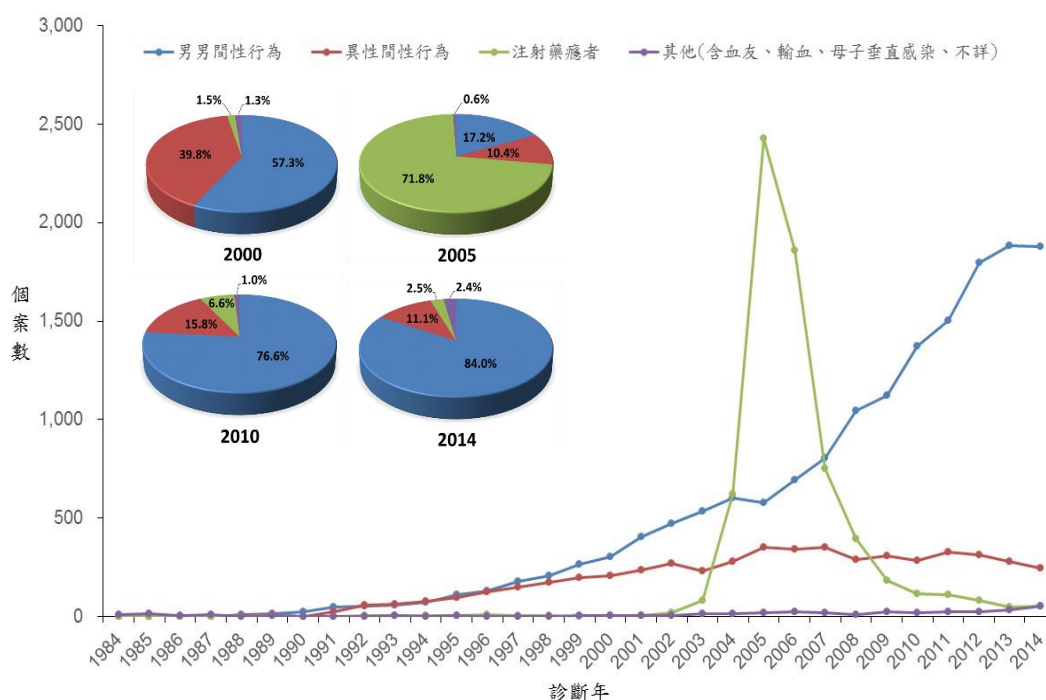
分析感染個案之地區分布顯示，與 2013 年相比，除南區及臺北區呈現上升趨勢外（上升幅度分別為 8.3% 及 2.9%），其餘各區皆為下降現象。15–24 歲青年族群與 2013 年相比，北區個案數下降幅度最大(-14.1%)、其次為臺北區(-11.0%)、東區(-10.0%)，至於南區、高屏區與中區則呈現上升趨勢；25–34 歲年齡層相較 2013 年，除臺北區個案數出現上升趨勢外，其餘各區皆為下降現象（圖三）。

以本國籍愛滋病毒感染者 1984–2014 年進行危險因子分析，性行為仍是造成感染的主要原因，約佔全體感染個案的 74.9%；其次為注射藥癮者（佔 23.8%）。而在危險因子為性行為之個案中，75.3% 為男男間性行為個案。觀察時間軸疫情

趨勢顯示，2004 年以前，個案感染之危險因子主要為性行為；2005 至 2006 年轉為注射藥癮者。2006 年起在政府推動「毒品病患愛滋減害試辦計畫」之後，注射藥癮者新增感染人數明顯趨緩，2007 年迄今，仍以性行為為主要感染危險因子（圖四）。



圖三、1984-2014 年臺灣本國籍 25-34 歲愛滋病毒新增感染個案分區統計



圖四、1984-2014 年臺灣本國籍愛滋病毒新增感染個案依危險因子統計



如果單以 2014 年本國籍感染個案資料進行危險因子分析，新增個案中仍以男男間性行為為主（佔 84.0%），其次為異性間性行為（11.1%），注射藥癮者佔 2.5%，其他（含血友、輸血、母子垂直感染、不詳）佔 2.4%。若以性別而言，2014 年本國籍男性感染個案主要危險因子為男男間性行為，約佔所有男性感染者 86.3%，其次為異性間性行為（9.3%）、注射藥癮者（2.1%）；本國籍女性感染個案主要以異性間性行為為主（76.7%），其次為注射藥癮者（16.7%）。

若以 2014 年各年齡層愛滋病毒感染危險因子分析結果發現，15–24 歲、25–34 歲、35–44 歲，以及 45–54 歲年齡層主要感染危險因子皆為男男間性行為，分佔相對應各年齡層總個案數之 92.2%、91.2%、71.3%、62.3%，隨年齡層增加比例有逐漸減少的趨勢。55–64 歲及 65 歲以上族群主要感染危險因子轉以異性間性行為取代，分佔相對應年齡層總個案數之 68.3% 及 70.0%。

## 討論

西元 2000 年紐約聯合國總部召開的千禧年高峰會(Millennium Summit)中，針對消滅全球化發展過程中所出現的議題提出深入討論，並制訂八大核心目標，稱為「聯合國千禧年發展目標」(Millennium Development Goals, MDGs)[2]。其中對抗愛滋病毒等疾病亦列為八大目標之一，UNAIDS 指出，各國應設立愛滋病毒感染預防、治療與照護支持系統，以達成千禧年發展目標，在 2015 年前使愛滋病疫情反轉並且減半[3]；惟該目標各國均尚有努力的空間。

依據 Murray 等人的分析：2013 年全球經過年齡標準化之愛滋病發生率(age-standardized HIV/AIDS incidence)為每 10 萬人口 24.84(23.10–28.26)，盛行率為每 10 萬人口 400.98(385.51–435.10)，2000–2013 年之年化變動率(annualized rate of change)發生率下降 3.92%(3.15%–4.5%)，盛行率下降 0.20%(0.05%–0.42%)；在亞洲高所得國家（日本、新加坡、韓國等）中，2013 年標準化發生率為每 10 萬人口 0.49(0.28–0.70)，盛行率為每 10 萬人口 7.22(4.81–9.97)，2000–2013 年之年化變動率發生率下降 1.55%(-5.91%–1.57%)，盛行率上升 6.29%(4.49%–8.22%)；在北美高所得國家（美國、加拿大等）中，2013 年標準化發生率為每 10 萬人口 7.43(3.46–17.16)，盛行率為每 10 萬人口 135.49(78.21–220.57)，2000–2013 年之年化變動率發生率上升 2.01%(-3.23%–9.49%)，盛行率上升 1.24%(-1.09%–4.97%)[4]。顯見即使在先進國家，針對愛滋疫情雖已大力投注資源，但感染個案數的控制仍差強人意。我國若依前揭國際比較標準，2000–2013 的年化變動率仍呈現上升趨勢，雖 2014 年本國籍愛滋感染新增個案數相較前年降低 0.36%，但是否持續出現反轉趨勢尚言之過早，長期趨勢仍有待觀察，且個案數的降幅相對其他國家仍有努力空間。

WHO 表示，由於愛滋病毒感染個案數減半仍需努力，因此於 2014 年底提出後 2015 年策略目標[5]：特別針對愛滋病毒感染，政府應推出全面醫療服務(universal health coverage)，尤其針對醫療服務與愛滋病政策之間的關係，鼓勵各國政府提出策略性規劃與符合社區化需求的政策。我國愛滋病毒感染者可享受全面性的醫療

照護服務，並由國家負擔相關醫療費用，以治療方面而言，我國愛滋感染者照護政策尚稱完善，但醫療服務連結個案管理上仍有努力的空間。

我國自 2005 年起推動愛滋減害計畫後，注射藥癮者新增感染人數已逐漸趨緩，自 2007 年迄今，傳染途徑即轉為以不安全的性行為為主，且有感染族群年輕化的現象。然依照國際標準，我國的年化變動率仍呈現上升趨勢，危險因子以不安全的男男間性行為為主，亦有年輕化的趨勢，在防治政策上除需確保在學校教育課程設計以及社區推廣教育外，針對年輕族群疫情背後成因及因應策略的掌握，更是愛滋防治策略的重要關鍵。

針對愛滋病毒感染的監測，除醫療院所個案通報外，我國亦執行危險因子的調查以及接觸者的追蹤，每月並定期上網公告愛滋病毒感染相關流行病學資訊及危險因子等資訊，供各界參考並作為防治政策調整依據；配合傳染病統計資料查詢系統，即時揭露病例流行波動情形、縣市地理分布與疾病小百科等資訊，期望藉由主動開放及便捷查詢，強化各界對臺灣愛滋防治政策的瞭解，並協同政府機關與民間團體共同執行防治政策。此作法與 UNAIDS 提出的二代監測[6]概念相似。二代監測之指引與操作型方法於 2000 年提出[7]，主要目的在監測 HIV 與高風險行為的時間趨勢，並且對外發布，以便對未來政府在制訂預防策略與系統性的評估上，作為重要的實證依據。

二代監測相對概念為一代監測(first generation surveillance)，過去各國政府大多仰賴 HIV/AIDS 的個案調查與定點監測等相關研究，但可能出現的問題為監測面未涵蓋全面性的範圍，不利防治政策的擬定。二代監測更加聚焦資訊管道的流通以減少 HIV 的散播，並給予感染者照護資源；強化在高風險族群的監測體系，例如可能出現危險行為的族群，或是年輕族群等；針對 HIV 流行情形與感染危險行為等建立完整的架構圖，以瞭解長期趨勢流行的變化；善加利用通報資訊來源管道，包含傳染病通報監視系統與健康行為調查報告，以增進對於 HIV 流行與其危險行為的瞭解[8]。

由於醫療科技的進步，國際上早已將愛滋感染視為慢性病，對於愛滋感染者不應再有歧見或不平等待遇，我國去(2014)年世界愛滋病日主題為「Close the Gap 愛無異，心更近」，期盼能朝消弭各項愛滋預防、治療及照護上的障礙而努力，讓每個人都能有機會且無差異的接受到完善的醫療照護；今年立法院亦針對「人類免疫缺乏病毒傳染防治及感染者權益保障條例」部分條文修正，使我國愛滋防治政策與國際接軌，外籍感染者不會再因愛滋被拒於境外，可享有平等的居留權，同時愛滋用藥回歸健保給付後，除能讓感染者獲得同等的醫療照護與保障，也能避免因為經濟壓力及其他因素而延遲或不願就醫，本次修法也為感染者權利保障開創新頁。雖然我國自 2009 年迄今，已初步出現愛滋感染個案數出現下降情形，是否持續此趨勢仍有待觀察，且更應深入檢視各項流行病學監測資料以及危險因子分析，配合防治政策的推動與各界努力，期能透過多元化的網絡及場域推廣，宣導愛滋正確認知，以提升民眾對愛滋及自我保護的知能，降低感染風險。

## 參考文獻

1. UNAIDS. UNAIDS 2014 Fact Sheet. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716_FactSheet_en.pdf)
2. United Nations. Millennium Development Goals (MDGs). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs290/en/>
3. United Nations. MDGs. Target 6.A: Have halted by 2015 and begun to reverse the spread of HIV/AIDS <http://www.un.org/millenniumgoals/aids.shtml>
4. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart CGloba, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9947):1005-70
5. World Health Organization. HIV, universal health coverage and the post-2015 development agenda. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/universal-coverage2014/en/>
6. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. Evaluating a national surveillance system. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94321/1/9789241506465\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94321/1/9789241506465_eng.pdf?ua=1)
7. UNAIDS/WHO. Guidelines for Second Generation HIV Surveillance: WHO/CDS/CSR/2000.5, UNAIDS, 2000. Available at: [http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/en/cds\\_edc\\_2000\\_5.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/en/cds_edc_2000_5.pdf)
8. WHO/UNAIDS Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. Guidelines for second generation HIV surveillance. An update: know your epidemic. <http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/2013package/module1/en/>

## 2011–2014年臺灣類鼻疽菌分子型別之分析

陳嘉綾\*、邱詩惠、慕蓉蓉

### 摘要

類鼻疽是由類鼻疽伯克氏菌(*Burkholderia pseudomallei*)所引起之疾病，主要流行地區包括東南亞及澳洲北部。臺灣疾病管制署傳染病監測系統資料顯示，2005至2010年止，確定病例共256例，多集中於臺灣西南部，以高雄市為最主要盛行縣市。本研究中分析2011至2014年臺灣類鼻疽罹病率，發現期間之盛行區域集中於高屏區，並利用脈衝式電泳，探討114例類鼻疽感染個案菌株之分子型別，發現共可區分為7型，其中4型為自2004年來新出現之型別，而88.6%菌株為第VI型，且集中出現於高屏區，該型亦有成為主流型別的趨勢。臨床上，醫護人員對於有國內外流行區域旅遊史之可疑病患，也應將類鼻疽列入考量。

**關鍵字：**類鼻疽；脈衝式電泳；分子分型

### 前言

類鼻疽(melioidosis)是由類鼻疽伯克氏菌(*Burkholderia pseudomallei*)所引起之疾病。類鼻疽伯克氏菌為腐生性、具有運動性及嗜氧之革蘭氏陰性桿菌，存在於土壤或水中，主要傳染途徑為經由皮膚傷口接觸受污染的土壤或水，或經吸入、食入而引起感染，一般而言並不會直接由人傳染給人。所引起之症狀可為臨床下感染，或因症狀不明顯而被忽略為感冒，較嚴重者可造成肺炎、菌血症，甚至導致死亡。

類鼻疽分布於南北緯20度之間，主要流行區域包括東南亞及澳洲北部，東南亞主要的盛行國家有泰國、越南、馬來西亞、緬甸等，其中在泰國東北部致死率可達50%[1]。在澳洲達爾文地區，為引起致死性社區肺炎(community-acquired pneumonia)之最常見原因[2]。其他區域雖亦有案例，但多為曾至流行區域旅行而受感染者，僅少數偶發之本土案例[1]。臺灣首例類鼻疽為1982年的境外移入病例，個案於菲律賓馬尼拉附近河川溺水而感染[3]。依據文獻，1982至2000年間臺灣通報確診類鼻疽17例，其中4例為境外移入[4]。疾病管制署(以下簡稱疾管署)自2000年將類鼻疽納入傳染病監控系統，並在2007年10月納入第四類法定傳染病，以進行監測。

衛生福利部疾病管制署研究檢驗  
及疫苗研製中心  
通訊作者：陳嘉綾\*  
E-mail: clchen@cdc.gov.tw

投稿日期：2015年06月02日  
接受日期：2015年07月06日  
DOI: 10.6524/EB.20151208.31(23).002



臺灣在2000至2005年7月之病例均為散發病例，2005年7月因海棠颱風過境，造成二仁溪區域大規模之類鼻疽群聚事件[5]。依疾管署「傳染病個案通報系統」統計，2005至2010年間，全國平均罹病率為每10萬人0.19例，各縣市之類鼻疽平均罹患率最高為高雄市（每10萬人0.893例），其次依序為澎湖縣（每10萬人0.531例）、臺南市（每10萬人0.500例）及屏東縣（每10萬人0.392例），此4縣市每年之平均罹患率一直遠高於其他地區，若以發生病例數分析，同時期類鼻疽確定病例共計256例，其中以高雄市148例為最多，其次依序為臺南市51例及屏東縣21例，此3縣市病例約占全國之85.9%，顯示臺灣西南部為類鼻疽主要盛行區域。亦有研究針對2004至2010年間臺灣類鼻疽病例之菌株進行分子分型，結果顯示共可區分為24型，且其分佈在地理上及時間上呈現特定分子型別聚集之情形，該期間內，第VI、X、XI、XV及XVI型都曾為主要流行之型別，而二仁溪盆地為此病在臺灣之主要盛行區域，可能與颱風造成此區域淹水有關[6-7]。

脈衝式電泳(pulsed-field gel electrophoresis, PFGE)為目前針對大片段DNA進行分子分型的有力工具，可應用於判定類鼻疽群聚事件及時間地域上菌株相關性之分析[6, 8-9]。本研究希望利用PFGE分子分型的方法，分析類鼻疽病例菌株在地域上的分布性，以了解各區域主要盛行之類鼻疽菌分子型別，亦可藉由與過去研究已知之菌株分子分型比較，了解臺灣各地區盛行的類鼻疽菌型別及其分布是否隨時間而有所不同。

## 材料與方法

### 一、病例資料來源及菌株

2011至2014年期間類鼻疽確定病例資料取自於疾管署「傳染病個案通報系統」及「傳染病疫情調查系統」，經確認檢驗結果為類鼻疽陽性，且API20NE生化試驗或基因定序鑑定完整之個案，擷取其相關的疫情調查資料，並利用個案之菌株進行分子分型。

### 二、API20NE生化鑑定

API 20NE(biomérieux, France)用於進一步確認類鼻疽菌株，依據廠商操作說明進行，試驗後所得之電腦編碼再以APIWEB軟體進行分析，確認為類鼻疽菌。

### 三、基因定序

自類鼻疽鑑定培養基Ashdown agar上沾取2-3個菌落，懸浮於150 µl 二次水中，以100℃水浴滅菌後離心吸取上清液，以此為模板，並針對類鼻疽菌LPS基因特異性片段進行PCR反應，引子F：CTCTCAGATTGC TGACAAACCC，R：CGCATGAACTCGAAATCCACC G，反應條件為95℃ 5分鐘，再以94℃ 30秒、60℃ 30秒、72℃ 45秒重複進行40個循環，以電泳膠確認產物大小後，進行定序確認為類鼻疽菌。

#### 四、脈衝式電泳(PFGE)分子分型

將待測菌株以Tryptic Soy Agar(TSA)培養基37℃隔夜培養，刮取菌落至Cell Suspension Buffer(100 mM EDTA, 100mM Tris, pH 8.0)中，調整適當濁度。以TE buffer(10 mM Tris, 1mM EDTA, pH 8.0)配製1% SKG agarose，取等體積菌液與agarose混合後注入模具。凝固之膠塊置於含100 µg/ml Proteinase K的Cell Lysis Buffer中，於56℃水浴槽中shaking wash 2小時。依序以無菌二次水、TE Buffer於56℃水浴槽分別震盪洗滌3次及4次。將膠塊切成細長狀膠條，置入含有酵素SpeI(10 Units)的限制酵素專用緩衝溶液，於37℃中進行酵素反應16小時。以0.5X Tris-Borate EDTA(TBE)緩衝液配製1% SKG agarose電泳膠。將已被酵素處理後之膠條平貼於齒梳，將齒梳直立於鑄膠台，倒入56℃之1% SKG agarose電泳膠。冷卻凝固後，於預冷至14℃的電泳裝置(Bio-Rad CHEF Mapper XA system)進行電泳。電泳條件為電場梯度6 V/cm、電場角度120°，變換間距2秒至40秒，總時間20小時。將膠片以1 µg/ml之Ethidium bromide染色，利用Electrophoresis Documentation and Analysis System 290(Kodak; Rochester, NY)數位系統拍照，最後以BioNumerics(Applied Maths, Kortrijk, Belgium)分析軟體進行電泳膠圖譜分析。為與2004至2010年間臺灣類鼻疽病例之菌株分子分型進行比較，基因型之分歧性(diversity)及相關性(relatedness)，則以3% optimization及2% tolerance為參數，選取80%相似性(similarity)加以分析。

### 結果

#### 一、確定病例數

利用「傳染病個案通報系統」和「傳染病疫情調查系統」統計出2011至2014年間類鼻疽之全國年平均罹病率為每10萬人0.135例，確定陽性個案共128例（表一），全國22個縣市中有14個曾出現陽性病例，各縣市之類鼻疽平均罹患率最高為高雄市（每10萬人0.868例），其次依序為澎湖縣（每10萬人0.505例）和屏東縣（每10萬人0.260例），且全國僅此3縣市高於全國年平均罹病率。若以病例數分析，以高雄市96例佔第一位，其次依序為屏東縣9例，臺中市6例與臺南市5例，此4縣市病例約佔全國之90.6%。其中臺南市相較2005至2010年，不論罹病率或病例數排序，在2011至2014年間皆呈現下降之情形。

若以臺灣六大區域區分以了解類鼻疽病例區域分布，圖一顯示2011至2014年期間，確定病例皆主要集中出現於高屏區（高雄市、屏東縣和澎湖縣），其次依序為中區（臺中市、彰化縣和南投縣）、南區（雲林縣、嘉義縣市及臺南市）、臺北區（基隆市、臺北市、新北市、宜蘭縣、金門縣和連江縣）、北區（桃園縣、新竹縣市和苗栗縣）及東區（花蓮縣和臺東縣）。

以上結果顯示，高雄市不論在罹病率或病例數，皆為全國最高之縣市，若以區域區分，則以高屏區為最高。

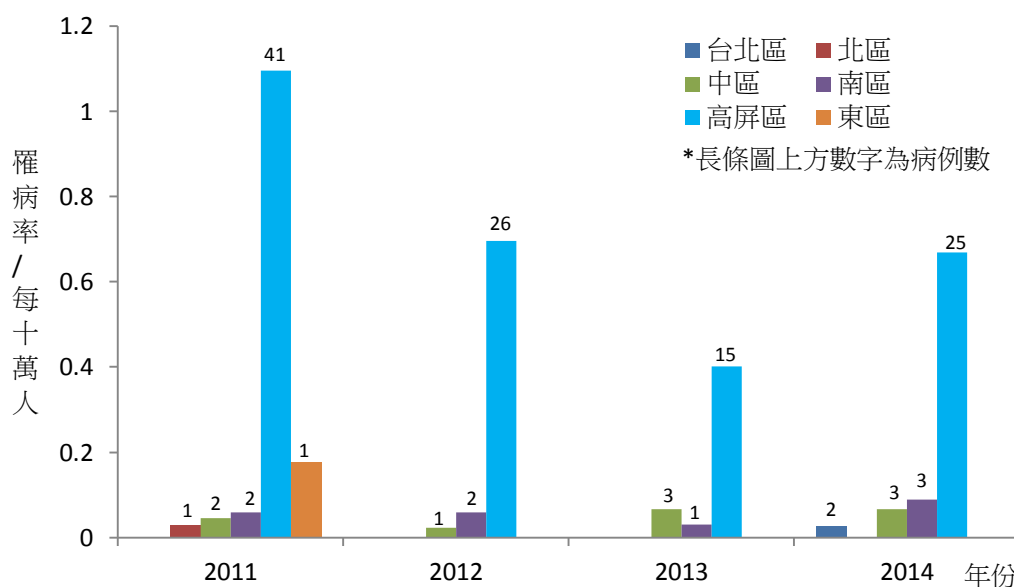
表一、台灣各縣市 2005–2014 年類鼻疽罹病率及病例數統計

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2005-2010		2011-2014		2005-2014	
											平均 罹病率	總病 例數	平均 罹病率	總病 例數	平均 罹病率	總病 例數
台北市	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.040/1	0.000	0	0.010	1	0.004	1
新北市	0.027/1*	0.027/1	0	0.080/3	0	0	0	0	0	0.030/1	0.022	5	0.008	1	0.016	6
桃園縣	0.054/1	0	0.050/1	0	0.050/1	0.050/1	0.050/1	0	0	0	0.034	4	0.013	1	0.025	5
新竹縣	0	0	0	0.200/1	0	0	0	0	0	0	0.033	1	0	0	0.020	1
台中市	0.078/2	0.039/1	0.039/1	0.115/3	0.038/1	0	0.040/1	0.040/1	0.040/1	0.110/3	0.051	8	0.058	6	0.054	14
南投縣	0	0	0.190/1	0	0	0	0	0	0.190/1	0	0.032	1	0.048	1	0.038	2
彰化縣	0	0.076/1	0.080/1	0	0	0.080/1	0.080/1	0	0.080/1	0	0.039	3	0.040	2	0.040	5
雲林縣	0	0.137/1	0	0	0	0.140/1	0	0.140/1	0	0	0.046	2	0.035	1	0.042	3
嘉義市	0	0	0	0	0.370/1	0	0	0	0	0.370/1	0.062	1	0.093	1	0.074	2
嘉義縣	0	0	0	0	0	0.180/1	0	0.190/1	0	0	0.030	1	0.048	1	0.037	2
台南市	1.397/26	0.214/4	0.375/7	0.267/5	0.480/9	0.267/5	0.110/2	0	0.050/1	0.110/2	0.500	56	0.068	5	0.327	61
高雄市	1.490/41	0.472/13	0.253/7	1.048/29	0.939/26	1.154/32	1.410/39	0.760/21	0.540/15	0.760/21	0.893	148	0.868	96	0.883	244
屏東縣	0.445/4	0.670/6	0.340/3	0.340/3	0.450/4	0.110/1	0.230/2	0.460/4	0	0.350/3	0.392	21	0.260	9	0.340	30
澎湖縣	0	1.085/1	0	0	1.060/1	1.040/1	0	1.020/1	0	1.000/1	0.531	3	0.505	2	0.521	5
花蓮縣	0	0	0	0	0.290/1	0	0	0	0	0	0.048	1	0	0	0.029	1
台東縣	0	0	0	0	0	0.430/1	0.440/1	0	0	0	0.072	1	0.110	1	0.087	2
全國	0.33/75	0.12/28	0.09/21	0.19/44	0.19/44	0.19/44	0.20/47	0.12/29	0.08/19	0.14/33	0.190	256	0.135	128	0.17	384

1. \*: 罹病率/病例數

2. 罹病率: 病例數/每十萬人

3. 基隆市、新竹市、苗栗縣、宜蘭縣、金門縣、連江縣在此期間中無病例



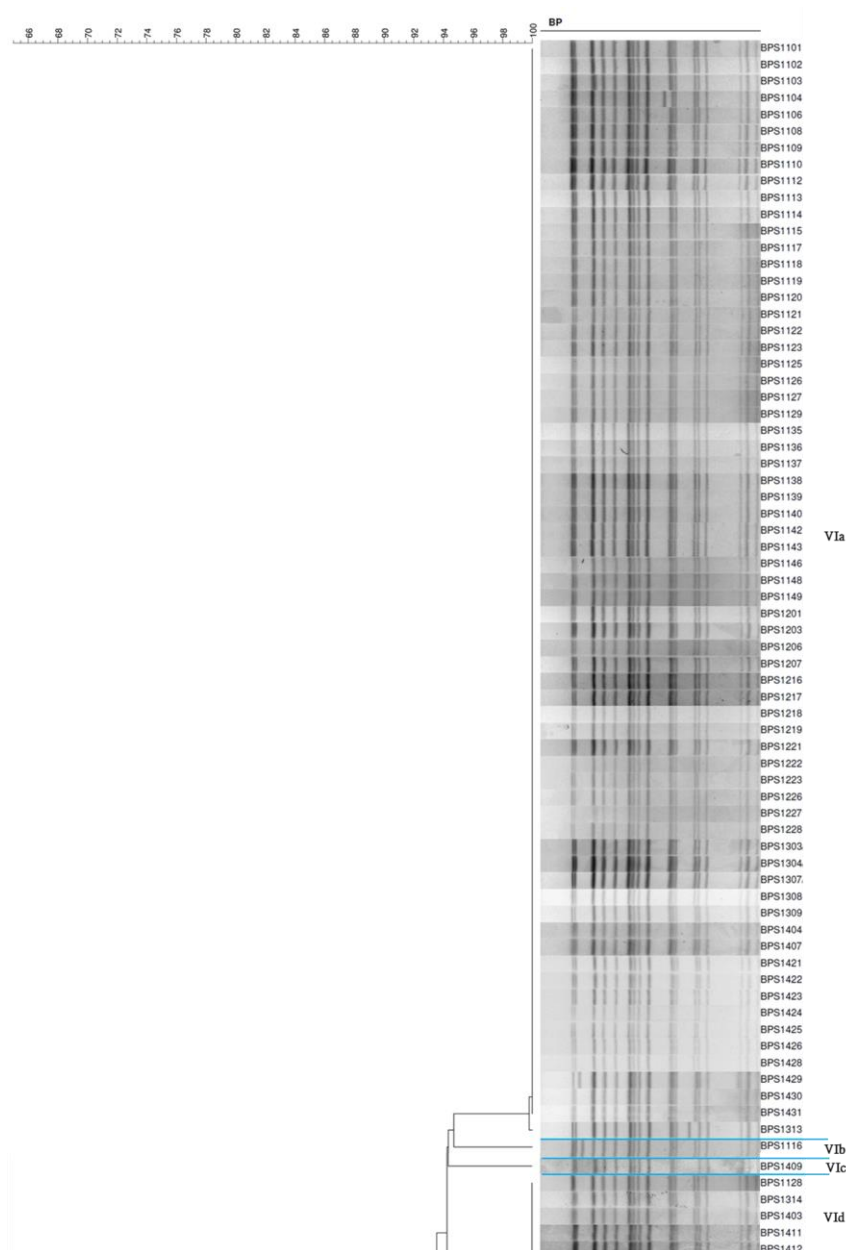
圖一、2011–2014 年類鼻疽各區發生情形

## 二、菌株

自前述128例個案中，篩選出本實驗室保有菌株，以API20NE生化試驗或基因定序鑑定完整之個案，並刪除同一人重複送檢之個案後，本研究將以114例個案共114株菌株進行PFGE分子分型，其中3例為有國外旅遊史之本國人，3例為泰國籍。

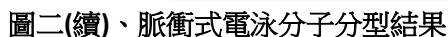
### 三、脈衝式電泳(PFGE)

利用 PFGE 分析選定之 114 株菌株（圖二），並以 80% 相似性比較彼此間的分子型相關性，發現主要可區分為 7 型，經由與 2004 至 2010 年臺灣類鼻疽病例之菌株分子分型進行比較[7]，可發現本研究中有 3 個型別曾於 2004 至 2010 年中出現，包含第 II、VI 及 XIII 型，在本文中將使用相同型別編號，而其餘 4 型為自 2004 年來新發現之型別，接續編號為第 XXV–XXVIII 型。其中 101 例同屬第 VI 型，5 例屬第 II 型，第 XIII、XXVI 及 XXVII 型各有 2 例，而第 XXV 及 XXVIII 型皆僅有 1 例。而第 VI 型若以 95% 相似性進一步分析，可再區分為 14 群(VIa–VIh)，其中 VIa 群共 66 例，佔第 VI 型之 65%。故臺灣以第 VI 型最常見，又以其 VIa 群為最多。



圖二、脈衝式電泳分子分型結果





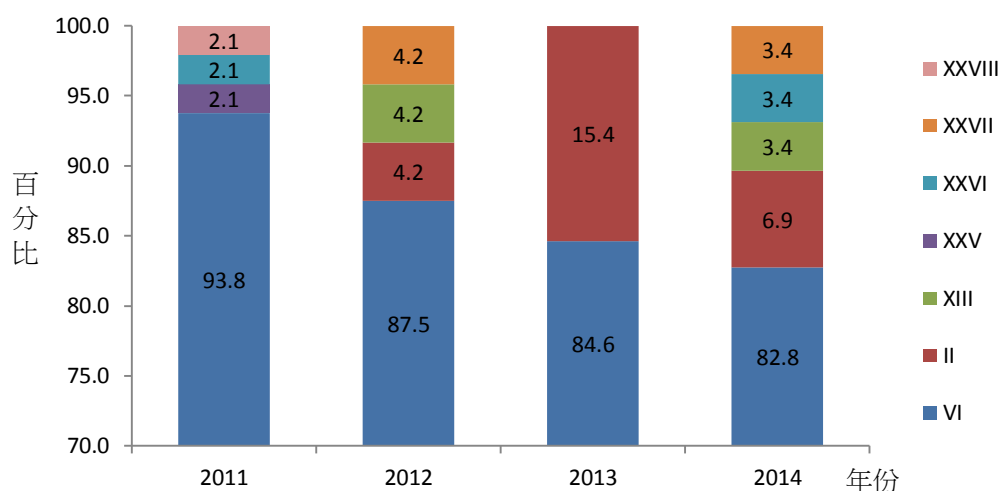
在曾有陽性個案出現之14個縣市中（表二），第Ⅵ型出現在其中12個縣市，並以高雄市80例為最多，其次為屏東縣有8例，最北的縣市為新北市，但未於其以北之縣市及東部發現，可見第Ⅵ型集中出現於高屏地區。而病例數占第二位的第Ⅱ型，則出現在臺中市（2例）、臺南市（2例）及澎湖縣（1例），第Ⅲ、XXVI及XXVII型各有2例，第XXV及XXVIII型則各為1例，分別來自高雄市及臺東市，其中第XXV與XXVI型此3例個案皆來自泰國，且未有本國人屬於此二種型別。以縣市角度分析，僅臺中市、臺南市、高雄市、屏東縣與澎湖縣有2種以上之型別，而彰化縣2例個案為同一分子型，其他縣市則因僅有1例個案而為單一分子型。

縣市/分子型	II	VI	XIII	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	總計
臺北市						1		1
新北市		1						1
桃園縣		1						1
臺中市	2	2			1*			5
南投縣		1						1
彰化縣		2						2
雲林縣		1						1
嘉義市		1						1
嘉義縣		1						1
臺南市	2	2			1*			5
高雄市		80	1	1*				82
屏東縣		8	1			1		10
澎湖縣	1	1						2
臺東縣							1	1
總計	5	101	2	1*	2*	2	1	114

年12月8日·第31卷·第23期

## 五、分子型之時間分布情形

2011至2014年間各型別出現比例之分布（圖三），除第VI型可見於4年間任一年份外，其餘型別於其中1–3年中出現，且各年度皆以第VI型為最主要之型別。近年因第VI型以外之型別案例出現增多，因而造成第VI型之比例有逐年略為下降之趨勢。



圖三、2011–2014 年類鼻疽菌分子型別分析

## 討論

在臺灣，類鼻疽以西南部地區為主要盛行地區，且穩定地集中出現於臺南市、高雄市、屏東縣及澎湖縣，其他縣市則多為偶發型之病例。臺中市近年罹病率雖低，但有穩定發生病例之現象。2005年因海棠颱風過境，造成位處二仁溪盆地旁的臺南市及高雄市病例大量增加，但其中臺南市相較於2005至2010年，近4年之罹病率則已顯著下降( $p = 0.048$ )，使2011至2014年之盛行區域集中於高屏區。

第VI型為臺灣類鼻疽最主要之型別，佔本研究所分析之4年期間所有菌株的88.6%，若將第VI型以95%相似性加以分析，可再區分為14個群，以VIa群為最多數，佔第VI型之65%，VIId群佔9.9%為第二位，VIi及VIj群則皆佔6.9%，且此4群個案皆來自罹病率高於全國平均值之縣市，包含高雄市、屏東縣、澎湖縣及臺南市，或來自案例數較多的臺中市，惟VIa群其中2例來自彰化縣(BPS1104及BPS1313)，此2菌株雖經軟體分析後歸為VIa群，但由PFGE圖譜可發現其與該群其他菌株比較，皆有1個條帶明顯位移之微小差異，而VIj群中BPS1301菌株來自桃園縣，但該個案之通報縣市為高雄市，推測可能有其他未記載於疫調系統之接觸機會，另VIi群中有1個案則來自南投縣(BPS1301)，其餘群組則多為僅有單一個案。綜合以上，可發現臺灣以第VI型為最主要型別，且在罹病率明顯不同之區域間，分子型別仍有些微的差異性。

來自臺北市的個案自述，曾在潛伏期期間至墾丁、知本及花蓮的海灘步行及爬山，其分子型屬第XXVII型，本研究中此型別共計2例，另1例來自屏東縣車城鄉，與臺北市個案潛伏期之活動區域有重疊情形，推測本例雖居住於臺北市，但可能於墾丁活動時感染類鼻疽。第XXVIII型之個案來自臺東縣，而該型別未於其他縣市出現，且與第VI型之相似性僅約65%，為所有本土個案中最低。已有文獻指出，受到類鼻疽菌污染的水源是傳播該疾病之有力媒介，並與病例數增加呈現正相關性[10]，故推測此現象可能因中央山脈在地形上為東西部水系之分水嶺，使臺東縣與臺灣西南部縣市各自屬於不同之水系所致。

111例本國籍個案中，有3例具國外旅遊史，分別為泰國、柬埔寨吳哥窟及中國武夷山，其中具泰國及柬埔寨旅遊史之個案亦屬於第VIa型，而具中國旅遊史之個案來自新北市，曾在武夷山當地從事山林或野地活動，其菌株之分子型雖亦屬於第VI型，但為此型中相似度較低的VI<sub>m</sub>群，相似性約為84%，不能排除在中國感染之可能性。但此3例個案因無法與各國當地之菌株進行比對，故無法完全確認其感染地。

本研究之114個案中有3人為泰國籍外籍人士，其分子型分屬第XXV及XXVI型，且無任一本國人屬於此二個型別，此外與臺灣的主要型別第VI型相似性較低，分別約為68%及70%，而這二個型別彼此的相似性為68%。在一個泰國東北部37例本土散發性類鼻疽的研究中可發現[11]，若以65%相似度檢視，可區分為4個分子型別，以50%相似度區分則有75.7%的案例屬於同一型別，但若相同地以65%相似度檢視本研究中之臺灣類鼻疽菌株，則皆屬於同一型別（皆使用*SpeI*, Dice Coefficient進行分析），推測泰國本地菌株分子型彼此間相似性可能較臺灣本地菌株間低，較具多樣性，且臺灣與泰國所流行之分子型別相似度可能偏低。

Chen YL等人曾發表有關2004至2010年臺灣本土類鼻疽菌分子型分析之研究[6]，該文中第VI型為2004年最主要之流行型別，約佔該年型別之30%，2005年約為22%，但2006年起則不見該型別或比例相當低，而由本研究中結果顯示，自2011年起該型又再度成為主要型別，並持續至2014年，推測臺灣主要盛行之型別有轉換之現象，且第VI型自2011至2014年皆維持80%以上出現比例，顯示有成為主流型別(predominant type)的趨勢。該文中也指出，第VI型可同時於人體及土壤中發現，病例主要散布於南臺灣二仁溪沿岸，亦可於南臺灣及中臺灣的土壤中分離，為在人體及土壤中分布最廣的型別之一，而2005、2006、2009年的主要流行型別（分別為第XV、X及XI型），則皆不易自土壤中分離，已有文獻指出，土壤中可發現類鼻疽菌的區域，通常該疾病的發生率會隨之提高[7]，推論土壤對類鼻疽菌之保存及傳播可能扮演一定之角色，使易在土壤中分離的型別，藉由土壤的保存而造成後續流行，此即可能為第VI型成為主流型別之原因，反之，礙於類鼻疽不易直接人傳人的特性，造成再次流行之能力則較低，例如在2004至2010年的研究中，有多數病患來自茄苳區，但多為感染不易自土壤中分離之型別，故在本研究中，僅4例來自該區，且分子型皆為本文中的第VI型，而非該期間該區之主要盛行型別。

由型別與出現年分之比對，可見近年出現之其他型別雖略為增加，但仍以第VI型仍為最主要之流行型別，無主要流行型別轉換之現象。

在API20NE方面，因類鼻疽菌具有將硝酸鹽(nitrates)還原產生NO<sub>2</sub>或N<sub>2</sub>的能力，但無法產生indole以及無法發酵葡萄糖，因此編碼中的第一碼通常為1，但已有文獻顯示，少數情況下會有第一碼為0的情形發生[12]，顯示已有還原硝酸鹽能力產生變異之類鼻疽菌出現，在本研究中共有4例有此特性，且皆屬於第II型，推測還原硝酸鹽能力變異之菌株較易出現於此型別。

綜合以上結果，2011至2014年臺灣類鼻疽之盛行區域集中於高屏區，而菌株可區分為7種分子型別，其中4型為自2004年來新出現之型別，而第VI型為2011至2014年最主要型別，仍主要出現於高屏區，故臺灣類鼻疽在地理上呈現特定分子型別聚集之情形，且第VI型有成為主流型別的趨勢。臨床上，醫護人員對於有國內外流行區域旅遊史之可疑病患，也應將類鼻疽列入考量。

## 誌謝

感謝劉好嫩小姐於PFGE之協助，以及各醫療院所的醫護人員以及各縣市衛生局所同仁協助資料通報與檢體採集送驗。

## 參考文獻

1. Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chierakul W, et al. Risk factors for recurrent melioidosis in northeast Thailand. Clin Infect Dis. 2006;43(8):979-86.
2. Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chantratita N, et al. A simple scoring system to differentiate between relapse and re-infection in patients with recurrent melioidosis. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(10):e327.
3. Lee N, Wu JL, Lee CH, et al. *Pseudomonas pseudomallei* infection from drowning: the first reported case in Taiwan. J Clin Microbiol. 1985;22(3):352-4.
4. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, et al. Melioidosis: an emerging infection in Taiwan? Emerg Infect Dis. 2001;7(3):428-33.
5. 吳智文、李翠瓊、簡大任等：颱風過後南台灣類鼻疽群聚感染病例之分析。疫情報導 2006;22(11):728-45。
6. Chen YL, Lin YC, Chen YS, et al. Characterisation of predominant molecular patterns of *Burkholderia pseudomallei* in Taiwan. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2013;107(3):165-9.
7. Su HP, Yang HW, Chen YL, et al. Prevalence of melioidosis in the Er-Ren River Basin, Taiwan: implications for transmission. Clin Microbiol. 2007;45:2599-603.
8. Chua KH, See KH, Thong KL, et al. DNA fingerprinting of human isolates of *Burkholderia pseudomallei* from different geographical regions of Malaysia. Trop Biomed. 2010;27(3):517-24.



9. Inglis TJ, Garrow SC, Adams C, et al. Acute melioidosis outbreak in Western Australia. *Epidemiol Infect.* 1999;123(3):437-43.
10. Dai D, Chen YS, Chen PS, et al. Case cluster shifting and contaminant source as determinants of melioidosis in Taiwan. *Trop Med Int Health.* 2012;17(8):1005-13.
11. Koonpaew S, Ubol MN, Sirisinha S, et al. Genome fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis of isolates of *Burkholderia pseudomallei* from patients with melioidosis in Thailand. *Acta Trop.* 2000;74(2-3):187-91.
12. Amornchai P, Chierakul W, Wuthiekanun V, et al. Accuracy of *Burkholderia pseudomallei* identification using the API 20NE system and a latex agglutination test. *J Clin Microbiol.* 2007;45(11):3774-6.

# 臺灣困難梭狀桿菌毒素基因型別分布

魏孝倫<sup>\*</sup>、李欣潔、慕容蓉

## 摘要

困難梭狀桿菌是與院內感染高度相關的病原，會引起人類腹瀉至偽膜性結腸炎等輕重不等的腸道疾病，在國內已有強毒株出現，同時南部醫院更有醫療機構相關感染的報告。本研究針對 59 株困難梭狀桿菌產毒株進行 toxinotype 分析及 *Clostridium difficile* binary toxin(CDT)的測定，這些菌株是在 2008 及 2009 年分離自國內中部 8 家醫院及南部 2 家醫院，並且已知 PCR-ribotype 型別。59 株菌株中，有 48 株是產毒性 A+B+，有 11 株是產毒性 A-B+，在產毒性 A+B+ 中，有 46 株是 toxinotype 0，變異型 VI 型 1 株，新發現的型別 TN1 1 株；在產毒性 A-B+ 中，有變異型 VIII 型 6 株，V-like 型 3 株，及新發現的型別 TN2 2 株。Toxinotype 0 包含了數種 PCR-ribotype，而 VIII 則侷限於單一的 PCR-ribotype，顯示這群 VIII 型分離株來自同一個演化株。CDT 毒素方面，59 株中有 6 株(10.2%)有 CDT 毒素，有 2 株是產毒性 A+B+，其它 4 株是產毒性 A-B+。本研究發現國內 A-B+ 的變異株盛行率較歐美高，與其它亞洲國家相近；但 V-like 及 VI 型是其它亞洲國家未發現的，另外也發現了 2 型新的 toxinotype 型別(TN1、TN2)。

**關鍵字：**困難梭狀桿菌；Toxinotype；PCR-ribotype；*Clostridium difficile* binary toxin

## 前言

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 會引起人類 *C. difficile*-associated disease(CDAD)，其症狀可為自限性的腹瀉、結腸炎，嚴重則造成偽膜性結腸炎。CDAD 較常發生於高齡、免疫力低下、使用過抗生素、有住院史的病人[1]。引起 CDAD 的直接因素為困難梭狀桿菌毒素 A(TcdA)及毒素 B(TcdB)，這兩個毒素的基因是 *tcdA*、*tcdB*，位在染色體上總長度約 19.6 Kb 的致病位址(pathogenicity locus)[2]。目前常用於探討困難梭狀桿菌毒力的分子分型法有 toxinotyping 及 PCR-ribotyping，toxinotyping 是分析致病位址序列的變異，作法是對兩個毒素基因 *tcdA*、*tcdB* 進行限制酶圖譜分析(pulsed-field gel electrophoresis, RFLP)，所得的圖譜再與野生株 VPI10463 的型別 toxinotype 0 比對，與 toxinotype 0 不同的稱為變異型，並依序命名[1]。而 PCR-ribotyping，是針對困難梭狀桿菌 rRNA(*rrn*)操縱子的 16S-23S 間之重覆性變異序列進行增幅，以所得到的圖譜作為分型依據[3]。

衛生福利部疾病管制署研究檢驗

及疫苗研製中心

通訊作者：魏孝倫<sup>\*</sup>

E-mail：slwei@cdc.gov.tw

投稿日期：2014 年 09 月 16 日

接受日期：2014 年 12 月 09 日

DOI：10.6524/EB.20151208.31(23).003

根據過去的研究，較常由病人分離到的 toxinotype 型別為 III、IV、V、VIII、IX、XII[1]，近十年來最著名的困難梭狀桿菌強毒株 B1/NAP1/027 是產毒性 A+B+，分子型別為 toxinotype III，PCR-ribotype 027，它與造成偽膜性結腸炎有高度相關，並在歐美引起大規模院內群聚感染[4]，目前已在亞洲的韓國，日本，澳洲及臺灣出現[5,6]。早期認為只有產毒性 A+B+的菌株才會引起嚴重症狀，之後發現產毒性 A-B+的困難梭狀桿菌同樣會造成病人的偽膜性結腸炎[7]，產毒性 A-B+/toxinotype VIII/PCR-ribotype 017 的菌株曾在荷蘭，法國等國家引起院內群聚感染[8]；而產毒性 A-B+/toxinotype V/PCR-ribotype 078 的菌株常分離自家禽，同時會引起人類嚴重腸道症狀，被認為是人畜共通的病原[9]。根據亞洲國家對困難梭狀桿菌臨床株的調查，發現產毒性 A-B+的菌株盛行率高於歐美國家，而臺灣最近也發現一株產毒性 A-B+/toxinotype V/PCR-ribotyping 0126 (078 的相關型) 造成病人的偽膜性結腸炎，並引起醫療機構相關感染[10]。

*Clostridium difficile* binary toxin(CDT)是部份困難梭狀桿菌產生的另一種毒素，是由 *cdtA* 及 *cdtB* 基因分別編碼出 CDTa 酵素活性區及 CDTb 酵素結合區，再組合而成的毒素，*cdtA* 及 *cdtB* 基因位在困難梭狀桿菌染色體有別於致病位址的區域[11]。CDT 在體外實驗會造成細胞病變效應[11]，但在動物模式中並無顯著致病性[12]，是否會造成人類疾病尚無定論。目前 CDT 的偵測應用於 toxinotype 的分型參考[1]，一項對多家醫院的調查發現，CDT 基因的平均盛行率約 6%，但各別的醫院差異很大，約在 0.2%至 12%之間，這可能與各醫院流行的產毒型別及 toxinotype 型別有關[1,11]，因 CDT 較常存在產毒性 A-B+的 toxinotype 變異型別[11]。

我們在 2008 及 2009 年進行困難梭狀桿菌的篩檢[13,14]，這次將篩檢出的 59 株產毒性困難梭狀桿菌，進行 toxinotype 分型及 CDT 毒素檢測，以了解這些產毒株的型別及分佈狀況，我們一共發現了 6 種 toxinotype，其中有 2 種是新的型別，另外兩種 VI 及 V-like 是亞洲較少見的型別，同時也討論了 toxinotype 與 PCR-ribotype 的關係。

## 材料與方法

### 一、檢體、菌株及菌株資料之收集：

#### (一) 菌株及檢體收集：

自 2008 年 1 月至 2009 年 12 月，本實驗室與 8 家中區及 2 家南區的醫學中心或地區醫院合作，收集 *C. difficile* 菌株及檢體，醫院分離到的 *C. difficile* 菌株送至疾病管制署（以下簡稱疾管署）研檢中心進行進一步確認；另外，醫院協助採檢呼吸照護病房病人的糞便檢體，置入厭氧保存管，於 24 小時內送至疾管署研檢中心進行 *C. difficile* 的分離純化。

#### (二) 菌株：

自合作醫院分讓及自行分離出 175 株 *C. difficile* 臨床分離株，經 PCR 及 ELISA 方法鑑定出 59 株產毒株。有標準菌株 3 株購自英國菌種中心

(NCTC, London, UK), 分別是: NCTC13366 分子型別為 toxinotype III, PCR-ribotype 027; NCTC13287 分子型別為 toxinotype VIII, PCR-ribotype 017 (本研究的 R17); 及 NCTC13307 分子型別為 toxinotype I, PCR-ribotype 012。另一株標準菌株 BCRC17702 (VPI10463) 購自食品工業研究所生物資源中心, 分子型別為 toxinotype 0。

本研究進行的檢體及病人資料收集經疾管署倫理委員會審核通過後執行 (編號 IRB980009)。

### (三) 資料收集:

由合作醫院提供該菌株分離來源患者之性別、出生年月日、居住縣市、發病日期、採檢日期、住院日期、症狀等資料。

## 二、菌株分離及產毒株鑑定

檢體培養於 Cycloserine Cefoxitin Fructose Agar (Oxoid, Hampshire, UK) 選擇性培養基, 選擇黃色毛邊狀菌落, 挑一顆菌落至 1 ml 純水中, 於乾浴器煮沸 15 分鐘作為 DNA 材料, 依 Lemee 設計的方法[15], 以 tpi-F 及 tpi-R (表一) 增幅 tpi 基因來鑑定是否為 *C. difficile*。

表一、*C. difficile* 鑑定, tcdA、tcdB 毒素測定, toxinotype 基因分型用, cdtA、cdtB 毒素測定用引子組

PCR 產物	引子	序列	片斷大小(Kb)	annealing temp (°C)	reference
<i>tpi</i>	tpi-F	AAAGAAGCTACTAAGGGTACAAA	0.23	55	[15]
<i>tcdA</i>	tpi-R	CATAATATTGGGTCTATTCTAC			
	tcdA-F	AGATTCCTATATTTACATGACAATAT	0.369/ 0.11	55	[15]
<i>tcdB</i>	tcdA-R	GTATCAGGCATAAAGTAATATACTTT			
	tcdB-F	GGAAAAGAGAATGGTTTTATTAA	0.16	55	[15]
	tcdB-R	ATCTTTAGTTATAACTTTGACATCTTT			
<b>B1</b>	B1C	AGAAAATTTTATGAGTTTAGTTAATAGAAA	3.1	57	[16]
	B2N	CAGATAATGTAGGAAGTAAGTCTATAG			
<b>A3</b>	A3C	TATTGATAGCACCTGATTTATATACAAG	3.1	47	[16]
	A4N	TTATCAAACATATATTTTAGCCATATATC			
<i>cdtA</i>	cdtA-F	TGAACCTGGAAGAGGTGATG	0.353	52	[11]
	cdtA-R	AGGATTATTTACTGGACCATTTG			
<i>cdtB</i>	cdtB-F	CTTATTGCAAGTAAATACTGAG	0.49	52	[11]
	cdtB-R	ACCGGATCTCTTGCTTCAGTC			

產毒株是利用 tcdA-F 及 tcdA-R (表一) 增幅 *C. difficile* 的 tcdA 基因[15], 若產生 369 bp 的片斷表示產生毒素 A, 標示為 A+, 若產生 110 bp 的片斷, 表示不產生毒素 A, 標示為 A-; 以 tcdB-F 及 tcdB-R 增幅 tcdB 基因, 若產生 160 bp 片斷, 表示產生毒素 B, 標示為 B+。PCR 反應的總體積 20  $\mu$ l, 組成分為 2  $\mu$ l DNA, 0.5  $\mu$ M 引子, 200  $\mu$ M dNTP, 0.5 U Tag polymerase (BioVan, 臺灣), 10 mM Tris-HCL, 50 mM KCL, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 溫度反應條件為(1) denature: 94°C 5 分鐘; (2) cycling: 94°C 30 秒、55°C 30 秒、72°C 30 秒 30 個循環; (3) 72°C 3 分鐘。



PCR 反應預測為 A+B+或 A-B+的菌株，再以 *C. difficile* 毒素 A 及 B 測試套組(Remel Inc., KS, USA)，依廠商說明書，以 ELISA 方法測定是否產毒，若為陽性才確認為產毒株。

### 三、PCR ribotype 分型：

取得自先前的研究，利用 Bidet 設計之引子組（表一）增幅 *C. difficile* 的 *rrn* 基因[3]，引子以 FAM 螢光標示，PCR 反應的總體積 20  $\mu$ l，組成分為 25 ng 的 DNA，5 nM 的引子，200  $\mu$ M dNTP，1 U Tag polymerase (BioVan, 臺灣)，10 mM Tris-HCL，50 mM KCL，3 mM MgCl<sub>2</sub>，溫度反應條件為(1) denature：95°C 5 分鐘；(2) cycling：95°C 30 秒、57°C 1 分鐘、72°C 1 分鐘 35 個循環；(3) 72°C 3 分鐘。產生的片斷以 ABI3130 片斷分析儀(Applied Biosystems)進行毛細管電泳分析，測定 PCR-ribotype[13]。

### 四、毒素基因分型(toxinotype)：

依照 Maja Rupnik 的方法[16]，增幅 *C. difficile* 的染色體上致病位址之 *tcdA* 毒素基因的 A3 重覆序列片斷及 *tcdB* 毒素基因的 B1 重覆序列片斷，再以限制酵素處理 PCR 產物，引子序列及反應溫度如表一。簡述如右，PCR 反應的總體積 50  $\mu$ l，組成分為 0.5  $\mu$ M 的引子，200  $\mu$ M dNTP，0.5 U Tag polymerase (BioVan, 臺灣)，10 mM Tris-HCL，50 mM KCL，1.5 mM MgCl<sub>2</sub>，溫度反應條件為(1) denature：94°C 5 分鐘；(2) cycling：94°C 30 秒、47 或 55°C 30 秒、72°C 10 秒，45 個循環；(3) 72°C 3 分鐘。A3 片斷的增幅產物以 *EcoRI* 限制酵素處理，B1 片斷的增幅產物以 *AccI* 及 *HincII* 處理，反應總體積 10  $\mu$ l，各反應物濃度為，各基因增幅產物 5  $\mu$ l，限制酶 10 U，緩衝液 1 倍，於 37°C 反應 4 小時，經電泳分析所得之圖譜型式與網頁上(<http://www.mf.uni-mb.si/tox/>)已知的型別比對，得知毒素型別[1]。

CDT 毒素以同時偵測到 *cdtA* 及 *cdtB* 視為陽性，*cdtA* 以引子 *cdtA-F* 及 *cdtA-R*；*cdtB* 以引子 *cdtB-F* 及 *cdtB-R*（表一）進行 PCR 反應[11]，反應總體積為 10  $\mu$ l，組成分為 0.15  $\mu$ M 的引子，200  $\mu$ M dNTP，0.5 U Tag polymerase (BioVan, 臺灣)，10 mM Tris-HCL，50 mM KCL，1.5 mM MgCl<sub>2</sub>，溫度反應條件為(1) denature：94°C 5 分鐘；(2) cycling：94°C 45 秒、52°C 1 分鐘、75°C 1 分鐘，30 個循環；(3) 75°C 3 分鐘。

## 結果

### 一、Toxinotype 型別分佈

在 59 株產毒株中，有 46 株為 toxinotype 0，佔 78%，其它型別還包括 V-like(5.1%)、VI(1.7%)、VIII(10.2%)及無法與 Rupnik 的分型比對到的型別，我們分別命名為 TN1(1.7%)及 TN2(3.4%)（表二）。大部份的 toxinotype 型別包含了一個或以上的 PCR-ribotype 型別，toxinotype 0 型包含了 11 個 PCR-ribotype 型別；VIII 型有 6 株，均屬於 R17 型 PCR-ribotype；V-like 型有

3 株，分屬於 R23 型及 R23 相似型的 PCR-ribotype(表二)。野生型別 toxinotype 0 廣泛分佈於個各醫院，而其它變異型別也未集中於特定醫院(表二)。

表二、59 株 *C. difficile* 產毒株的產毒性、毒素基因型別、CDT、PCR-ribotype、來源醫院、分組數量、症狀數及不同年齡層患者數

產毒性	Toxinotype	CDT	PCR ribotype*	醫院**	數量	有症狀數/ 無症狀數/ 無資料	老人/ 青年/ 小孩 ***
A+B+	0	-	R10	CA,CC,CG,CH,CI,CK	13	3/4/6	2/0/1
	0	-	R106	CA,CI,CJ,CK	9	2/5/2	1/1/0
	0	-	R18	CA,CC,CG	4	0/1/3	NA
	0	-	R18 related type	CA	2	0/0/2	NA
	0	-	R4	CG	1	0/0/1	NA
	0	-	R41	CM,SO	4	0/2/2	NA
	0	-	R45	CA,CG,CI,SQ	8	1/3/4	0/0/1
	0	-	R45 related type	SQ	1	1/0/0	0/0/1
	0	-	R66	CH,CI	2	0/2/0	NA
	0	-	ND	CM	1	0/0/1	NA
	0	-	R29	SQ	1	1/0/0	0/0/1
	VI	+	R32	CA	1	0/0/1	NA
	TN1	-	R15	CC	1	1/0/0	1/0/0
A-B+	V-like	+	R23	CA,CG	2	0/0/2	NA
	V-like	+	R23 related type	CG	1	0/0/1	NA
	TN2	+	R8, ND	CA,CJ	2	1/0/1	NT
	VIII	-	R17	CA,CC,CH	6	3/0/3	1/0/2

\* ND 表示未做

\*\*CA, CC, CG, CH, CI, CJ, CK, CM, SO, SQ 為醫院代碼

\*\*\*顯示各組有腹瀉症狀的老人(≥65 歲)、青年(15 至 64 歲)、及小孩(<15 歲)的數目，NA 表示該組無腹瀉患者，NT 表示缺年齡資料

## 二、CDT 毒素的盛行率

59 株中，有 6 株菌是 CDT+，其中產毒性 A+B+的有 1 株，產毒性 A-B+的有 5 株(表二)。

## 三、產毒株的流行病學特性

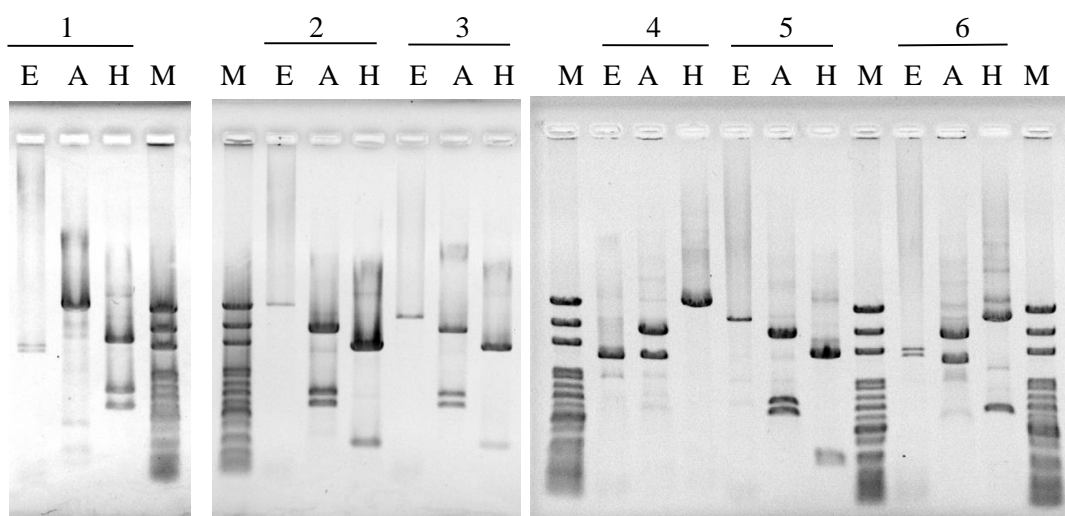
59 株產毒株中有 30 株有流行病學資料，其中 13 株與腹瀉有關，造成腹瀉症狀的菌株並未侷限於特定的 toxinotype(表二)。在 30 株有流行病學資料的菌株中，有 26 株是 A+B+產毒株，4 株是 A-B+產毒株。在 13 株腹瀉相關菌株中，A+B+產毒株佔 69.2%(9/13)，其中 toxinotype 0 佔 61.5%(8/13)，toxinotype TN1 佔 7.7%(1/13)；A-B+產毒株佔 30.8%(4/13)，其中 toxinotype VIII 佔 23%(3/13)；toxinotype TN2 佔 7.7%(1/13)。

在 13 株的腹瀉相關菌株中（表二），有 38.5%(5/13)是分離自 65 歲以上的患者，這些包括了 23.1%(3/13)的產毒性 A+B+/toxinotype 0 菌株；8%(1/13)的產毒性 A+B+/toxinotype TN1 菌株；8%(1/13)的產毒性 A-B+/toxinotype VIII 菌株。另外，有 46.2%(6/13)是分離自小於 15 歲的兒童，這些包括了 30.8%(4/13)的產毒性 A+B+/toxinotype 0 菌株；15.4%(2/13)的產毒性 A+B+/toxinotype VIII 菌株。

#### 四、新型別的限制圖譜

Toxinotype TN1 型別中，在致病基因位址(pathogenic locus) A3 區域的 *EcoRI* 限制圖譜為第 1 型，B1 區域經 *AccI* 切出 1.2 Kb 及 2 Kb 大小的片斷，與 B1 第 5 型相同；經 *HincII* 切出 0.5 Kb 及 2.5 Kb 大小的片斷（圖一），綜合 A3 及 1B 的限制圖譜，無法在 Rupkin 的研究中找到相似的型別(<http://www.mf.uni-mb.si/tox/>)。

Toxinotype TN2 型別中，在致病基因位址的限制圖譜與 VI 型別相似，A3 區域的 *EcoRI* 限制圖譜為第 3 型，B1 區域限制圖譜為第 5 型（圖一），唯一與 VI 型不同的是，VI 的產毒性為 A+B+，而 TN2 型為 A-B+，無法在 Rupkin 的研究中找到相似的型別(<http://www.mf.uni-mb.si/tox/>)。



圖一、國內 *C. difficile* 臨床分離株的 toxinotype 型別。每個 lane 上方的 E、A、H 表示作用的限制酶，E 表示 *EcoRI*；A 表示 *AccI*；H 表示 *HincII*，M 為 100 bp–3 kb 標示。菌株號碼 1–6 分別代表的是 1：toxinotype 0，2：toxinotype V-like，3：toxinotype VI，4：toxinotype VIII，5：toxinotype TN2，6：toxinotype TN1。

#### 討論

這個研究收集來自 10 家醫院的 *C. difficile* 進行 toxinotype 分型，以了解國內 *C. difficile* 的毒素基因型別及分佈狀況。

本研究發現臺灣 A-B+變異型別約佔 17%（表二），與其它亞洲國家的 14.5% 相近[16]而高於歐美國家的 1.3%–11%[2,18]。根據 Rupnik 的調查，在歐洲最流行

的型別是 toxinotype 0、III、VIII，其次為 IV、V、VI、IX、XI[1]。在 2003 年，一項跨國研究調查日本，韓國及印尼的 *C. difficile* 菌株的 toxinotype 型別[17]，發現亞洲流行的 toxinotype 型別不同於歐洲，除了野生型的 toxinotype 0 一樣為主流之外，其它的流行株則以產毒性 A-B+的變異型為主，如 VIII、XIX 型別，再其次才是 IV、IX、XII、III 等產毒性 A+B+的型別，歐洲常見的 VI、VII 型別則沒發現[17]。國內的主要流行型別為 0，其次為產毒性 A-B+的變異型，如 VIII、V-like 型、及 TN2 型(表二)，其中 V-like，TN2 型未在其它亞洲國家發現[17]，顯示臺灣產毒性 A-B+變異型的高盛行率，與亞洲其它國家相似，但流行的型別仍有很大不同。但由於本研究收集的菌株集中於中部的醫院及少數南部的醫院，而且流行病學資料多所缺漏，不能有效的代表整個臺灣的狀況，進一步有系統的收集菌株才能更精確的得知實際的流行情形。

產毒性 A+B+的 III 型別是目前最常造成偽膜性結腸炎的型別[2]，也是歐洲常見的型別，但在亞洲地區的盛行率不高[17]，推測與亞洲目前尚未有 III 型造成的群聚感染有關。產毒性 A-B+的 VIII 型在各個地區都常見，在歐洲已有 VIII 型造成的群聚感染[8]，亞洲雖有 VIII 造成偽膜性結腸炎的案例[19]，但尚無相關群聚感染，卻仍有高盛行率，推測 VIII 型在亞洲人中有高帶原率。不同於 toxinotype 0 型別包含了數個 PCR-ribotype，本研究 6 株 VIII 型分離株都屬於同一個 PCR-ribotype 017，雖然這些分離株來自 3 個不同的醫院，但依據之前的研究這些分離株有相似的「多重位址重覆變異序列分析」(Multiple-Locus Variable number tandem repeat Analysis, MLVA)型別，推測這些分離株都來自同一個來源株(clonal origin)[13]，這與 Johnson 分析來自不同國家的 VIII/017 菌株，也發現是相同來源株的情形一致[20]。

國內臨床分離株 CDT 基因的盛行率(8.5%)高於法國的 6%及美國的 5.8%[2, 11]，由於 CDT 基因較常存在 A-B+產毒性的 toxinotype 變異型，推測與國內產毒性 A-B+變異型別的高盛行率(17%)有關。

我們發現了兩個新的 toxinotype 型別，TN1 型別與資料庫中的 XXI 型別最為相近，在致病基因位址的 A3 區有相同的 *EcoRI* 切位，在 B1 區有相同的 *AccI* 切位，但在 *HincII* 多一個限制酶切位，造成 0.5 kb 及 2.5 kb 的片段，另外，與 XXI 型別相同，產毒型都是 A+B+，都不具有 CDT (CDT-)，因此推測為 XXI 的一個 minor type; TN2 型別的 B1 限制圖譜為 3 型，A3 限制圖譜為 5 型，與 VI 型相同，但卻是產毒性 A-B+，PCR-ribotype 為 R8，也與 VI 型分離株 R32 不同，因此應為不同型別的分離株。

近期的研究認為老人的 CDAD 多屬於院內感染，而青少年的 CDAD 與社區感染較相關[1]，本研究中 13 株腹瀉相關菌株中，分離自老人(表二)的各個 toxinotype 型別株均來自住院患者(未顯示資料)，分離自未滿 15 歲兒童(表二)的有 toxinotype 0 (4 株)及 toxinotype VIII (2 株)，而這兩個型別各有 2 及 1 株的菌株是分離自門診患者，推測這些菌株應是來自社區感染。我們的結果顯示兒童的 CDAD 感染有



部份來自社區，這與之前的研究一致[1]，而社區型的感染並未侷限於特定型別。

幾乎所有型別都有腹瀉的個案，我們並未發現與腹瀉症狀關連性特別強的 toxinotype 型別，可能的原因是收集的腹瀉個案都是輕症，且部份資料缺漏，無法達到顯著的結果。

綜合上述，本研究發現我國 *C. difficile* 的毒素基因型分布有別於歐美，除了野生型外，最主要的是產毒性 A-B+ toxinotype 變異型分離株，這些變異型一樣有致病的能力，因此在監測時，不能僅著重於國外目前流行的產毒性 A+B+的強毒株，而忽視掉其它的型別。

## 誌謝

感謝疾病管制署提供經費執行「臺灣困難梭狀桿菌流行狀況之研究」。

## 參考文獻

1. Rupnik M. Heterogeneity of large clostridial toxins: importance of *Clostridium difficile* toxinotypes. FEMS microbiology reviews. 2008;32(3):541-55.
2. Geric B, Rupnik M, Gerding DN, et al. Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. Journal of medical microbiology. 2004;53(Pt 9):887-94.
3. Bidet P, Barbut F, Lalande V, et al. Development of a new PCR-ribotyping method for *Clostridium difficile* based on ribosomal RNA gene sequencing. FEMS microbiology letters. 1999;175(2):261-6.
4. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 2005;366(9491):1079-84.
5. Hung YP, Cia CT, Tsai BY, et al. The first case of severe *Clostridium difficile* ribotype 027 infection in Taiwan. The Journal of infection. 2014.
6. Clements AC, Magalhaes RJ, Tatem AJ, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. The Lancet Infectious diseases. 2010;10(6):395-404.
7. Limaye AP, Turgeon DK, Cookson BT, et al. Fritsche TR. Pseudomembranous colitis caused by a toxin A(-) B(+) strain of *Clostridium difficile*. Journal of clinical microbiology. 2000;38(4):1696-7.
8. Alfa MJ, Kabani A, Lysterly D, et al. Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Journal of clinical microbiology. 2000;38(7):2706-14.
9. Dahms C, Hubner NO, Wilke F, et al. Mini-review: Epidemiology and zoonotic potential of multiresistant bacteria and *Clostridium difficile* in livestock and food.

- GMS hygiene and infection control. 2014;9(3):Doc21.
10. Hung YP, Lin HJ, Tsai BY, et al. *Clostridium difficile* ribotype 126 in southern Taiwan: A cluster of three symptomatic cases. *Anaerobe*. 2014.
  11. Goncalves C, Decre D, Barbut F, et al. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(5):1933-9.
  12. Geric B, Carman RJ, Rupnik M, et al. Binary toxin-producing, large clostridial toxin-negative *Clostridium difficile* strains are enterotoxic but do not cause disease in hamsters. *The Journal of infectious diseases*. 2006;193(8):1143-50.
  13. Wei HL, Kao CW, Wei SH, et al. Comparison of PCR ribotyping and multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA) for improved detection of *Clostridium difficile*. *BMC microbiology*. 2011;11:217.
  14. Wei HL, Wei SH, Huang CW, et al. Molecular typing and epidemiology of *Clostridium difficile* in respiratory care wards of central Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2013;S1684-1182(13);00067-4.
  15. Lemee L, Dhalluin A, Testelin S, et al. Multiplex PCR targeting *tpi* (triose phosphate isomerase), *tcdA* (Toxin A), and *tcdB* (Toxin B) genes for toxigenic culture of *Clostridium difficile*. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(12):5710-4.
  16. Rupnik M, Avesani V, Janc M, et al. A novel toxinotyping scheme and correlation of toxinotypes with serogroups of *Clostridium difficile* isolates. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(8):2240-7.
  17. Rupnik M, Kato N, Grabnar M, et al. New types of toxin A-negative, toxin B-positive strains among *Clostridium difficile* isolates from Asia. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(3):1118-25.
  18. Pituch H, van den Braak N, van Leeuwen W, et al. Clonal dissemination of a toxin-A-negative/toxin-B-positive *Clostridium difficile* strain from patients with antibiotic-associated diarrhea in Poland. *Clinical microbiology infection*. 2001;7(8):442-6.
  19. Toyokawa M, Ueda A, Tsukamoto H, et al. Pseudomembranous colitis caused by toxin A-negative/toxin B-positive variant strain of *Clostridium difficile*. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2003;9(4):351-4.
  20. Johnson S, Sambol SP, Brazier JS, et al. International typing study of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* variants. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(4):1543-7.

## 2015年入夏以來臺灣登革熱死亡個案初探

陳秋美、郭宏偉、劉定萍\*

## 摘要

我國 2015 年 5 月入夏以來至 11 月 23 日累計 37,224 例本土登革熱確定病例，其中 174 例死亡（致死率 4.7‰），為近 10 年臺灣疫情規模最大的一次，且造成臺南市及高雄市跨縣市流行。分析 174 例死亡病例，結果顯示男性死亡數略高於女性、60 歲以上為多（中位數 76 歲），95.4% 個案有慢性病史，其中以高血壓及糖尿病為多，此與過去我國登革熱死亡個案之趨勢一致。針對高雄市及臺南市死亡個案之性別、年齡、慢性病史、警示徵象、重症診斷條件、個案發病至通報及發病至死亡時效分析等變項進行初步分析，除年齡外，其餘變項無顯著差異；另由個案發病至通報、發病至死亡平均日數分析，發現個案病程變化快速，其原因需再進一步探討。

**關鍵字：**登革熱；死亡；警示徵象；重症診斷條件

## 背景

2015 年我國本土登革熱疫情為近 10 年疫情規模最大的一次，且為臺南市及高雄市跨縣市大流行。疫情自 5 月開始，7 月逐漸升溫，9 至 10 月於臺南市造成大流行，累計病例數達 22,563 例，為該市歷年病例數最多的一年，至 10 月底疫情逐步緩解。高雄市疫情則於 11 月進入流行高峰期，截至 11 月 23 日，累計病例數達 13,952 例，超過歷年同期病例數。

自 2015 年 5 月 1 日入夏以來至 11 月 23 日止，全國累計 37,224 例登革熱本土確定病例，主要集中於臺南市及高雄市（占 98.0%），其中 174 例死亡。各月致死率介於 0‰至 5.7‰，全國致死率達 4.7‰（表一）。過去研究顯示，1% 登革熱感染者可能進展成嚴重出血、休克、器官損傷等登革熱重症，甚至導致死亡[1]。為瞭解今年登革熱死亡病例特徵，本文針對死亡病例進行分析。

表一、2015 年 5 月至 11 月 23 日登革熱病例數及死亡數

發病月	臺南市			高雄市			全國		
	死亡數	總病例數	致死率(‰)	死亡數	總病例數	致死率(‰)	死亡數	總病例數	致死率(‰)
8月以前	24	4265	5.6	1	516	1.9	25	4869	5.1
9	71	12815	5.5	14	2109	6.6	87	15168	5.7
10	17	4817	3.5	31	5132	6.0	48	10154	4.7
11	0	666	0.0	14	6195	2.3	14	7033	2.0
總數	112	22563	5.0	60	13952	4.3	174	37224	4.7

通訊作者：劉定萍\*

E-mail: dpliu@cdc.gov.tw

DOI: 10.6524/EB.20151208.31(23).004

## 方法

登革熱列為第二類法定傳染病，若醫師診治疑似登革熱個案時，應於 24 小時內完成通報。今年 5 月起，疾病管制署（以下簡稱疾管署）為掌握通報個案入院狀況，於傳染病個案通報系統附加資訊增列「警示徵象」、「通報時狀況」、「重症診斷條件」等欄位，由收治個案醫院鍵入資料。另疾管署針對登革熱死亡確定病例，依蒐集之病歷相關資料進行審查，以研判死因相關性。本文分析 174 例登革熱死因相關個案之傳染病個案通報系統資料，並進行臺南市及高雄市病例比較。

## 分析結果

### 一、個案基本流行病學分析

死亡病例中，個案居住地為臺南市 112 例(64.4%)、高雄市 60 例(34.5%)、屏東縣 2 例(1.1%)。女性 84 例、男性 90 例（女：男 = 1.0：1.1）。年齡介於 35 至 96 歲（中位數 76 歲），平均 75 歲。95.4% 個案具有慢性病史，其中以高血壓(71.7%)、糖尿病(48.8%)為多，其次為慢性腎病、心臟病及惡性腫瘤，86.8% 有二項以上慢性病。分析臺南市及高雄市個案之性別、年齡、慢性病史等變項，除年齡外( $p = 0.03$ )，其餘無顯著差異（表二）。

### 二、個案通報時狀況、警示徵象及重症診斷條件分析

死亡病例中，通報時狀況以急診(待床)44.8%為多，入住加護病房占 18.4%、入住一般病房占 17.2%。有警示徵象者（腹部疼痛及壓痛、持續性嘔吐、臨床體液蓄積、黏膜出血、嗜睡/躁動不安、肝臟腫大超出肋骨下緣 2 公分、血比容增加伴隨血小板急速下降等）占 39.7%，無警示徵象者占半數以上(52.9%)；另具有重症診斷條件者（嚴重血漿滲漏導致休克、嚴重血漿滲漏導致體液蓄積及呼吸窘迫、嚴重出血、嚴重器官損傷等）占 74.1%。分析臺南市及高雄市個案，兩縣市與全國均呈一致趨勢，且無顯著差異（表二）。

### 三、時效分析

死亡病例中，發病至通報日為 0 至 8 天（中位數 1.0 天），平均值 1.9 天；發病至死亡日數為 0 至 68 天（中位數 5.0 天），平均值 6.4 天。

縣市分析上，臺南市死亡個案發病至通報日及發病至死亡日數平均值均較高雄市略低，惟兩縣市無顯著差異（表三）。

## 討論

今年 5 月入夏以來迄 11 月 23 日，全國登革熱致死率 4.7‰，男性死亡個案數略高於女性、平均年齡 75 歲，95.4% 個案有慢性病史，其中又以高血壓及糖尿病為多，此與我國往年登革熱死亡個案之趨勢一致，且由本土研究發現，60 歲以上與糖尿病患者為登革出血熱重症患者死亡的預測因子[2-3]；另與鄰近之登革熱流行國家相比較，我國致死率高於新加坡、馬來西亞、泰國及越南等，可能原因為我國登革熱感染者以 50 歲以上中高年齡層為多，年長者多具有慢性疾病，死亡風險相對增高，此趨勢與東南亞國家，登革熱好發於青壯年以下年齡層不同[4-12,13]。

表二、2015 年 5 月至 11 月 23 日登革熱死亡案例分析

	臺南市(n=112)	高雄市(n=60)	全國(n=174)	臺南 VS 高雄
	死亡數 ( % )	死亡數 ( % )	死亡數 ( % )	p-value
性別				0.53
男	56 ( 50.0 )	33 ( 55.0 )	90 ( 51.7 )	
女	56 ( 50.0 )	27 ( 45.0 )	84 ( 48.3 )	
年齡(平均值±SD)	76.3±11.1	72.6±9.7	75.0±10.7	0.03*
慢性病史**				1.00
有(以下為前5大疾病)	107 ( 95.5 )	57 ( 95.0 )	166 ( 95.4 )	
高血壓	78 ( 72.9 )	40 ( 70.2 )	119 ( 71.7 )	
糖尿病	51 ( 47.7 )	28 ( 49.1 )	81 ( 48.8 )	
慢性腎病	34 ( 31.8 )	14 ( 24.6 )	48 ( 28.9 )	
心臟病	19 ( 17.8 )	11 ( 19.3 )	31 ( 18.7 )	
惡性腫瘤	12 ( 11.2 )	4 ( 7.0 )	16 ( 9.6 )	
無	4 ( 3.6 )	2 ( 3.3 )	6 ( 3.4 )	
不明	1 ( 0.9 )	1 ( 1.7 )	2 ( 1.1 )	
警示徵象**				0.85
有	42 ( 37.5 )	25 ( 41.7 )	69 ( 39.7 )	
無	59 ( 52.7 )	33 ( 55.0 )	92 ( 52.9 )	
不明	11 ( 9.8 )	2 ( 3.3 )	13 ( 7.5 )	
通報時狀況				0.77
急診(待床)	49 ( 43.8 )	29 ( 48.3 )	78 ( 44.8 )	
加護病房治療	20 ( 17.9 )	11 ( 18.3 )	32 ( 18.4 )	
一般病房治療	20 ( 17.9 )	10 ( 16.7 )	30 ( 17.2 )	
門診	11 ( 9.8 )	7 ( 11.7 )	18 ( 10.3 )	
其他	12 ( 10.7 )	3 ( 5 )	16 ( 9.2 )	
重症診斷條件**				0.80
有	85 ( 75.9 )	43 ( 71.7 )	129 ( 74.1 )	
嚴重血漿滲漏導致休克	22 ( 25.9 )	18 ( 41.9 )	40 ( 31.0 )	
嚴重血漿滲漏導致體液蓄積及呼吸窘迫	30 ( 35.3 )	12 ( 27.9 )	42 ( 32.6 )	
嚴重出血	20 ( 23.5 )	15 ( 34.9 )	36 ( 27.9 )	
嚴重器官損傷	45 ( 52.9 )	25 ( 58.1 )	71 ( 55.0 )	
無	27 ( 24.1 )	15 ( 25.0 )	43 ( 24.7 )	
不明	0 ( 0 )	2 ( 3.3 )	2 ( 1.1 )	

\*p&lt;0.05

\*\*p僅針對有無項目分析

表三、2015 年 5 月至 11 月 23 日登革熱死亡個案時效分析

	臺南市 (n=112)		高雄市 (n=60)		全國 (n=174)		臺南 VS 高雄
	中位數	平均值	中位數	平均值	中位數	平均值	p-value
發病至通報日	1.0	1.7	2.0	2.1	1.0	1.9	0.08
發病至死亡日	5.0	5.9	5.0	7.6	5.0	6.4	0.19



截至目前，臺南市致死率(5.0‰)高於高雄市(4.3‰)，亦高於全國平均值，惟針對高雄市及臺南市死亡個案之性別、年齡、慢性病史、警示徵象、重症診斷條件、個案發病至通報及發病至死亡時效分析等變項進行初步分析，發現兩縣市各變項趨勢大致相似，除年齡外，其餘變項無顯著差異。

另於時效分析上發現，死亡個案發病至通報平均 1.9 天，顯示死亡個案及醫療體系對登革熱症狀警覺性高，惟個案發病至死亡平均僅 6.4 天，病情變化快速。探究其他變項分析，發現半數個案無警示徵象、六成個案通報時需急重症治療、七成個案具有重症診斷條件，而於過去研究發現，入院 24 小時內出現重症診斷條件和死亡有統計意義[14]，今年個案病程變化快速是否與今年流行病毒型別或個案二次感染有關，需進一步探討。

## 限制

本研究僅就死亡個案分析，無法預測死亡之危險因子，另係運用傳染病通報系統資料進行分析，無進行病歷回顧以確認資料正確性。此外，醫療院所可能未隨個案病情變化更新系統資料，及考量通報便利性，附加資訊為非必填欄位，故可能致資料不完整。

## 誌謝

感謝疾管署疫情中心王小棋技術員提供登革熱國際疫情資料。

## 參考文獻

1. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. 2019.
2. 周郁茹、蔡懷德、田鴻毅等：2015 年 5 月至 9 月登革熱死亡個案分析。疫情報導 2015；31(21)：532-8。
3. 劉英姿、方啟泰、顏哲傑：2003 至 2013 年台灣地區登革熱併發登革出血熱危險因子分析。台灣衛誌 2015；34：437-46。
4. Ministry of Health, Singapore. Available at: [http://www.moh.gov.sg/content/moh\\_web/home/statistics/infectiousDiseasesStatistics/weekly\\_infectiousdiseasesbulletin.html](http://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home/statistics/infectiousDiseasesStatistics/weekly_infectiousdiseasesbulletin.html)
5. National Environment Agency, Singapore. Available at: <http://www.dengue.gov.sg/subject.asp?id=73>
6. Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control Ministry of Public Health, Thailand. Available at: <http://www.boe.moph.go.th/index.php?nphss=nphss>
7. Vector Borne Disease Control Center, Thailand. Available at: <http://www.thaivbd.org/n/home>.
8. Limkittikul K, Brett J, L'Azou M. Epidemiological trends of dengue disease in

- Thailand (2000-2011): a systematic literature review. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Nov;8(11):e3241
9. Ministry of Health, Malaysia. Available at: <http://idengue.remotesensing.gov.my/idengue/index.php>
  10. Ng L-C, Chem Y, Koo C, Mudin RNB, Amin FM, Lee K-S, et al. 2013 Dengue Outbreaks in Singapore and Malaysia Caused by Different Viral Strains. Am J Trop Med Hyg. 2015 Apr 6;14–0588.
  11. Abdul Hamid Mohd-Zaki, Jeremy Brett, Ellyana Ismail, et al. Epidemiology of Dengue Disease in Malaysia (2000–2012): A Systematic Literature Review. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Nov; 8(11): e3159.
  12. World Health Organization. Western Pacific Region. Available at: [http://www.wpro.who.int/emerging\\_diseases/DengueSituationUpdates/en/](http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/DengueSituationUpdates/en/)
  13. 羅一鈞、洪敏南：2015 年台南市本土登革熱與 2013 年新加坡登革熱疫情比較。疫情報導 2015；31(19)：486-90。
  14. 魏欣怡、洪敏南：2014 年台灣登革出血熱臨床表現及死亡風險因子探討。2015 年聯合年會口頭報告。

日期:2015 年第 46-47 週(2015/11/15-2015/11/28) DOI:10.6524/EB.20151208.31(23).005

#### 疫情概要:

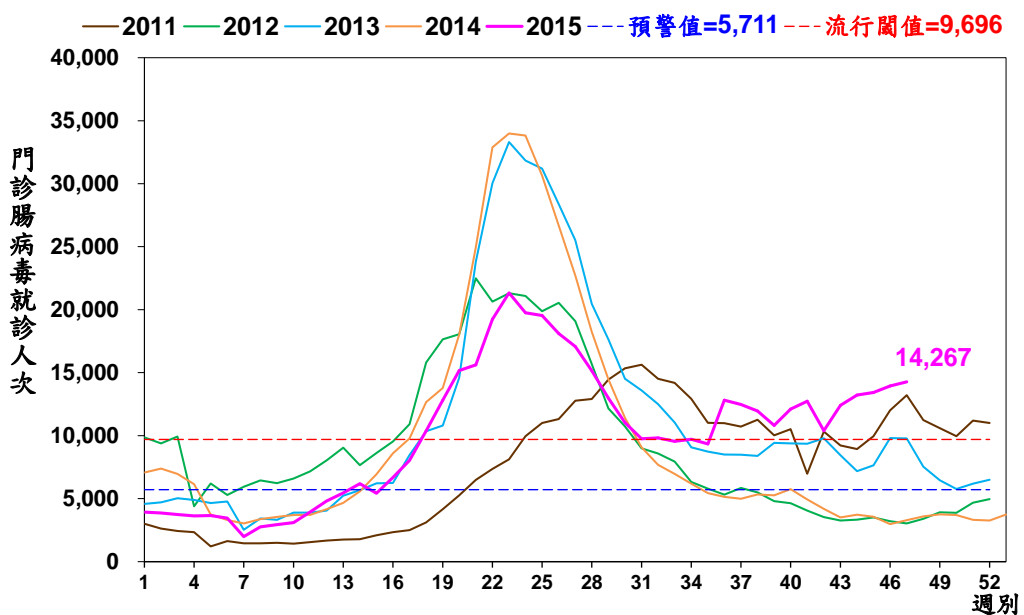
腸病毒疫情處於流行期，急診病例千分比仍高於流行閾值，持續監測疫情及流行病毒株變化。臺南市登革熱疫情緩解，高雄市疫情於第 47 週首見下降，目前仍為流行高峰期，呼籲持續清除孳生源，嚴防疫情跨冬。流感疫情近期緩升，目前流感病毒抗原分析均與本流感季疫苗株吻合。

香港腸病毒疫情處高點。泰國、馬來西亞、新加坡等東南亞國家登革熱疫情仍處高點。美國、加拿大流感疫情緩升。中國大陸廣東省確認今年入秋首例 H7N9 流感病例，故提升該省旅遊疫情建議至警示(Alert)。世界衛生組織 11/20 公布賴比瑞亞疫情再現，故提升旅遊疫情建議至警示(Alert)。

### 一、腸病毒

#### (一)國內疫情

- 1.第 47 週門診就診人次較前一週上升，且均高於近 4 年同期；急診病例千分比高於流行閾值。
- 2.第 45 週社區腸病毒陽性率 20.7%，較前一週下降，主要流行克沙奇 A 型病毒(CA)。
- 3.今年累計 5 例腸病毒重症個案(感染型分別為 3 例 CB5，2 例 CA16)，2 例死亡。



圖一、2011-15 年腸病毒門診就診人次趨勢

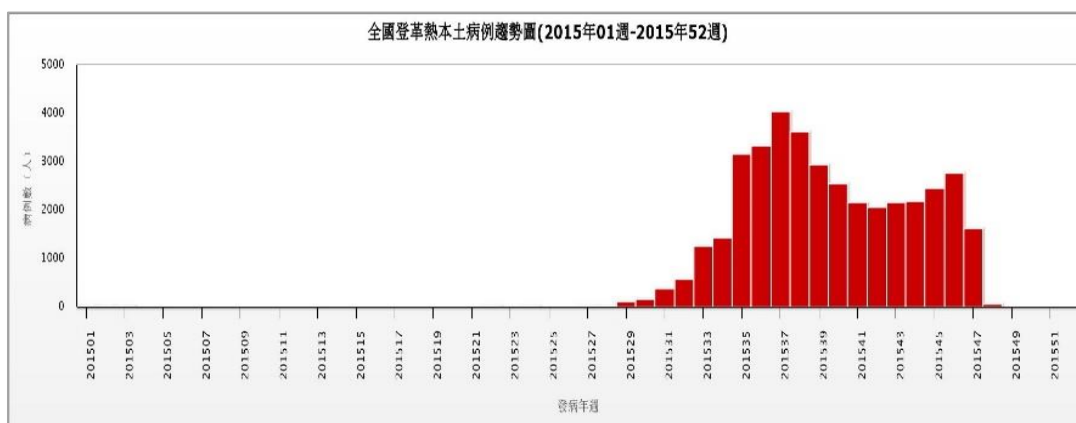
## (二)國際疫情

- 1.香港：疫情處高水平，截至 11/26 累計 56 例腸病毒 71 型感染個案及 575 起人口密集機構疫情，高於近 2 年同期；迄今累計 14 名腸病毒嚴重個案，6 名感染腸病毒 71 型。
- 2.新加坡：疫情持平，截至 11/14 累計逾 2 萬 4 千例，較去年同期上升 30%。
- 3.日本：疫情下降，截至 11/15 累計逾 37 萬例，低於近 4 年同期；病毒型別以 CA6 及 CA16 為主。
- 4.中國大陸：疫情下降，截至 10 月底累計逾 176 萬例，114 例死亡，腸病毒 71 型病毒型別約佔 25%，疫情流行強度及嚴重度顯著低於去年同期；疫情主要集中於東部、中部及南部省份。

## 二、登革熱

### (一)國內疫情

- 1.本土病例：臺南市疫情緩解，新增病例數以東區為多。高雄市疫情於第 47 週首見下降，主要發生於過去流行之三民、苓雅、鳳山及前鎮區。今年入夏以來迄 11/30 累計死亡 184 例。
- 2.境外移入病例：今年迄 11/30 累計 316 例，感染國別以印尼、馬來西亞、菲律賓及越南為多。



圖二、2015 年登革熱本土確定病例趨勢

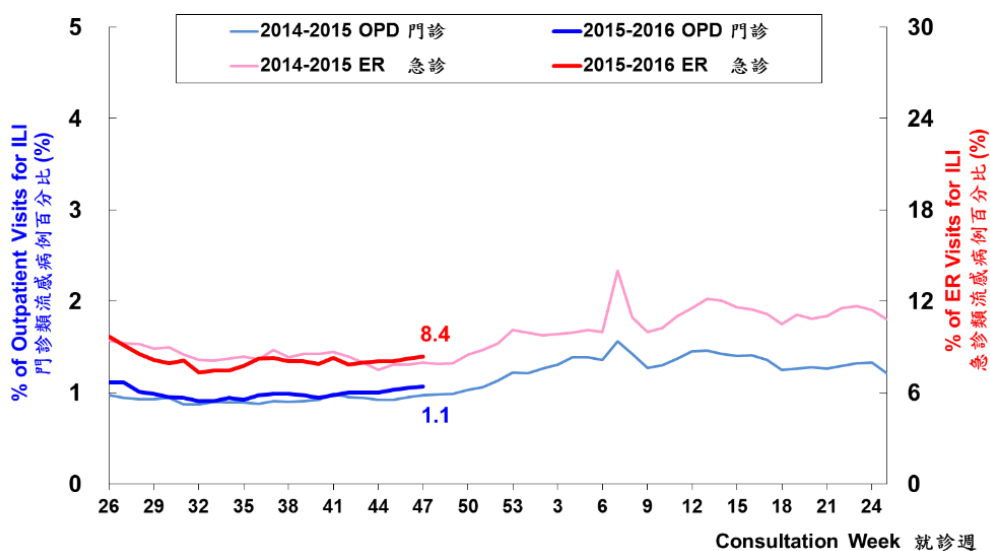
### (二)國際疫情

國家	累計數	2015 年			
	疫情趨勢	截止點	報告數	死亡數	DHF/DSS
泰國	持平，仍處高點	11/22	117,012	113	46,512
馬來西亞	上下波動，處相對高點	11/27	102,801	293	-
新加坡	上下波動，處相對高點	11/14	8,984	3	10
菲律賓	趨緩，處相對高點	10/17	124,728	374	-
越南	持續，處相對高點	11/2	53,464	36	-
中國大陸	持平	10/31	3,352	0	-
柬埔寨	緩降	10/13	12,218	34	-
緬甸	持續	9月	35,993	27	-
印度	持續	10/25	64,058	135	-

### 三、流感

#### (一)國內疫情

- 1.第 47 週類流感門急診就診病例百分比較前一週略升。
- 2.第 45 週社區流感病毒陽性率 11.1%，檢出病毒以 H3N2 佔 50%，B 型佔 40%。
- 3.本流感季累計 149 例流感併發重症病例，其中 26 例死亡。每百萬人口累計發生率及死亡率均以 65 歲以上為高。



圖三、近二個流感季類流感門急診監測

#### (二) 國際疫情

趨勢 國家	2015-2016年流感季				
	活動度	週別	監測值	流行型別	疫苗 吻合度
加拿大	緩升	第46週	陽性率：1.52%	H3N2型	吻合
美國	緩升	第46週	陽性率：1.1%	H3N2型	吻合
中國大陸	持平	第47週	陽性率：全國1.9% (南方2.3%，北方1.5%)	H3N2型、南方B型 (Yamagata株)增	吻合
歐洲	低	第47週	定點陽性率：3%	H3N2型、H1N1型、 B型	-
香港	低	第47週	陽性率：0.79%	H3N2型、H1N1型、 B型	吻合
韓國	低	第47週	門診就診千分比：5.1	H3N2型、H1N1型、 B型	-
日本	低	第47週	定醫平均報告數：0.19	H3N2型、H1N1型、 B型	-

### 四、H7N9 流感

- (一)中國大陸：廣東省梅州市新增 1 例 H7N9 流感病例，此名個案為該省今年入秋後首例，發生地區大埔縣高陂鎮 11/23-30 禽類市場全面休市。提升該省旅遊疫情建議至警示(Alert)。



(二)全球：自 2013 年迄 11/30 累計 682 例，包含中國大陸 662 例、香港 13 例、臺灣 4 例、加拿大 2 例、馬來西亞 1 例，WHO 於 11/13 更新 275 例死亡。

## 五、伊波拉病毒感染

(一)賴比瑞亞：世界衛生組織(WHO)11/20 公布疫情再現，目前共計 3 例，來自首都蒙羅維亞(Monrovia)同家庭成員，初步調查結果顯示，首例為 15 歲男性，近期無外遊或參加葬禮，亦未接觸病患，該個案暫不列為此事件指標病例，持續調查感染源，目前約 150 名接觸者，其中 10 名為醫療工作者。提升該國旅遊疫情建議至警示(Alert)。

(二)幾內亞：連續 3 週無新增病例，最後 1 例個案 11/16 第 2 次檢驗陰性起算 42 天觀察期，可望於 12/28 宣布疫情結束。

(三)WHO 11/30 公布西非三國累計 28,601 例，11,299 例死亡。

## 六、國際間旅遊疫情建議等級表

疫情	國家/地區		等級	旅行建議	發布日期
人類禽流感	中國大陸	浙江省、廣東省	第二級 警示(Alert)	對當地採取 加強防護	2015/11/24
		各省市，不含港澳	第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2015/8/18
登革熱	東南亞地區 9 個國家： 印尼、泰國、新加坡、馬來 西亞、菲律賓、寮國、越南、 柬埔寨、緬甸		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2013/7/15
麻疹	中國大陸、剛果民主 共和國、馬來西亞、哈薩克				2014/1/21-11/10
中東呼吸症 候群冠狀病 毒感染症 (MERS)	沙烏地阿拉伯		第二級 警示(Alert)	對當地採取 加強防護	2015/6/9
	中東地區通報病例國家： 阿拉伯聯合大公國、約旦、 卡達、伊朗、阿曼、科威特		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2014/5/30- 2015/9/30
伊波拉病毒 感染	幾內亞		第三級 警告(Warning)	避免所有 非必要旅遊	2014/8/1
	獅子山、賴比瑞亞		第二級 警示(Alert)	對當地採取 加強防護	2015/11/24
小兒麻痺症	巴基斯坦、阿富汗、 奈及利亞		第一級 注意(Watch)	提醒遵守當地的一 般預防措施	2015/11/30

創刊日期：1984 年 12 月 15 日

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地 址：臺北市中正區林森南路 6 號

電 話：(02) 2395-9825

文獻引用：[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull 2015;31:[inclusive page numbers].[DOI]

發行人：郭旭崧

總編輯：黃婉婷

執行編輯：陳學儒、劉繡蘭

網 址：<http://www.cdc.gov.tw/>