

沙門氏菌感染及其疫苗

邱政洵

一、微生物

沙門氏菌 (*Salmonella*) 是一種革蘭氏陰性桿菌，其命名是來自於美國微生物學家Daniel E. Salmon，沙門氏菌屬 (genus *Salmonella*) 是腸內菌科 (Enterobacteriaceae) 的細菌中，分類最複雜的一屬，目前常用的分類為抗原分類法：

依細菌表面體表抗原 (O antigens，是一種外膜蛋白) 之不同，分為許多血清群 (serogroup)，再依鞭毛抗原 (H antigens，是一種flagella抗原) 之不同，更細分為許多血清型 (serovar或serotype)，依據Kauffman-White Schema，沙門氏菌共有A、B、C1、C2、D、E1～E4、F、G、H、I等血清群，而血清型則更複雜，有2500多種以上。

一般的臨床微生物檢驗室，在做人類臨床檢體培養時，通常會採用簡易分類法做報告，比如，糞便培養長出*S. enterica* serogroup B，即代表血型群B的某一種血清型造成了這個患者的感染，至於依Kauffman-White Schema做詳細血清型的鑑定對醫院的臨床微生物室而言並非必要，通常只用於流行病學調查或研究的用途上。

二、流行病學

傷寒沙門氏菌 (*S. Typhi*) 只會感染人類，引起傷寒 (Typhoid fever)，而非傷寒沙門氏菌 (*S. Typhi* 以外的其他所有血清型) 則主要是感染動物，但經由污染人類的食物及飲水，也會感染人類。沙門氏菌有所謂的「宿主特異性」 (host specificity)，即某一種血清型的沙門氏菌，只會對某一種動物造成全身性感染，如 *S. Typhi* 對人類，*S. Choleraesuis* 對豬，*S. Typhimurium* 對鼠類，但非傷寒沙門氏菌若也感染人類，其臨床症狀則不相同，比如 *S. Typhimurium* 通常在人類只造成腸炎，而不會引起傷寒。

沙門氏菌感染皆是經由糞一口途徑傳染，其致病所需最少菌量，健康的成人若食入 10^6 以上菌數便會發病，推估嬰幼兒可能吃入較少的菌量即足以致病。臺灣地區地處亞熱帶，加上人口密集，沙門氏菌感染症，尤其是非傷寒沙門氏菌感染非常猖獗；至於傷寒，由於公共衛生的進步，臺灣已不是傷寒疫區，每年只有少數境外移入或本土偶發性病例發生。全台每年感染人數約100人次，四分之一至三分之一為兒童。

在歐美地區，非傷寒沙門氏菌感染以往最常見的血清型是 *S. Typhimurium*，近年來 *S. Enteritidis* (血清群D中的一種血清型) 有增加甚而凌駕之勢，大部份為食物，特別是蛋製品受到污染所引起。台灣地區的情形亦復如此，在1994年所做的一項調查中[1]，*S. Typhimurium* 仍佔所有非傷寒沙門氏菌臨床分離株的第一位，但近年來，D血清群感染的病例所佔比例逐漸增加，而且大多數證實也是 *S. Enteritidis*[2]。值得注意的是，台灣地區由 *S. Choleraesuis* 所引起的感染病例較之歐美為多，可能與國人喜食豬肉或養豬業豬隻的排泄物污染到食物或飲用水有關，*S. Choleraesuis* 這種血清

型在人類通常造成侵襲性感染，比如敗血症、感染性動脈瘤、關節炎、骨髓炎等，病程一般較為急性而且嚴重。

三、致病機轉

沙門氏菌主要是經由糞—口途徑感染人類，由於對胃酸相當敏感，所以需要較高的菌量（ $>10^6$ 菌數）才會致病，但在無胃酸症（achlorhydria）、接受胃全切除術（gastrectomy）或長期服用制酸劑的病人，少於此菌量亦足以致病。以下分別就傷寒及非傷寒沙門氏菌的致病機轉做說明：

（一）傷寒沙門氏菌

傷寒的潛伏期約14天，範圍為7～60天不等，這段時間內，傷寒沙門氏菌會穿過腸壁，進入腸道淋巴結（mesenteric lymph nodes），再經由淋巴循環進入血液，此時為primary bacteremia，時間很短暫，細菌迅即被單核細胞、巨噬細胞吞噬，並帶到網狀內皮系統內（reticuloendothelial system），包括肝、脾、骨髓等組織，由於沙門氏菌為兼性細胞內細菌（facultative intracellular organism），能夠抵抗吞噬細胞的殺菌作用，傷寒沙門氏菌便在這些器官內複製、生長，這段細菌轉移、增生的過程便是潛伏期。當細菌在這些組織中複製到一定的菌量，便再度被釋出至血流中，造成secondary bacteremia，此時病人開始出現症狀，包括高燒、畏寒等，隨著血液循環，細菌可能轉移（metastasis）至其他臟器，如關節、腦部、腎臟等造成局部感染，另外肝臟內大量的傷寒沙門氏菌亦可沿著膽道系統進入膽囊，若病人有膽結石，可造成膽囊炎及慢性帶菌狀態，而細菌隨著膽汁再度進入腸道，病人此時會發生腸道發炎的反應，臨床甚至有出血或穿孔的可能。

（二）非傷寒沙門氏菌

非傷寒沙門氏菌的致病機轉與傷寒菌不同，非傷寒沙門氏菌在人類所引起最常見的感染是腸炎。非傷寒沙門氏菌感染的位置主要是迴腸及大腸，一般認為它能夠侵犯腸道細胞（enterocyte），特別是一種M細胞，在穿透M細胞後，細菌進入局部淋巴結（Peyer's patch），再由此進入淋巴及血液循環。許多非傷寒沙門氏菌亦已被證實能夠製造並分泌一些腸毒素（enterotoxins），這些腸毒素在抗原結構上近似霍亂毒素（cholera toxin）及大腸桿菌毒素（*E. coli* heat-labile toxin），然而這些腸毒素在非傷寒沙門氏菌的致病機轉上所扮演的角色尚不十分明確。

非傷寒沙門氏菌感染的特色是有「宿主特異性」（host-specificity），某血清型在其特異宿主可引起全身性感染，而在別的動物宿主可能只會引起局部感染如腸炎，最明顯的例子是鼠傷寒沙門氏菌（*S. Typhimurium*），若感染帶有It_y基因（位於老鼠第一對染色體）品系的老鼠[3]，很低的菌量即可引起瀰漫性感染而使其死亡，然而鼠傷寒沙門氏菌若感染人類，絕大多數卻只造成腸炎。人類是傷寒沙門氏菌的特異宿主，由於有宿主特異性，使得非傷寒沙門氏菌感染人類的臨床表現與傷寒症大不相同。控制這種宿主特異性的分子機轉尚不十分清楚，可能是由多重基因所共同調控，且這些基因都位於染色體上而非質體。

值得注意的是，非傷寒沙門氏菌偶亦在人類引發菌血症，甚至轉移性的局部感染，如骨髓炎、腦膜炎等[4]，發生這種情形的機轉主要非取決於細菌的毒性，而是由宿主因素（host factor）所決定。由於沙門氏菌是一種兼性細胞內細菌，即使被吞噬球吞噬進入細胞內，仍能抵抗各種殺菌的機轉而存活，所以當人類的細

表一、容易發生嚴重沙門氏菌感染的各種宿主因素

細胞免疫力下降	愛滋病（AIDS） 器官移植（Transplantation） 腫瘤（Cancer）
吞噬球功能異常	血紅素病變（Hemoglobinopathy） 慢性肉芽性疾病（Chronic granulomatous disease） 瘧疾（malaria）
年齡	新生兒（Neonate） 老年人（Elderly）
胃酸鹼度	長期服用制酸劑（Antacid） 無胃酸症（Achlorhydria）
不正常腸道菌落	長期服用抗生素（Antibiotic） 腸道手術（Bowel surgery）
慢性腸道疾病	發炎性腸道疾病（Inflammatory bowel disease）

胞免疫力（cellular immunity）下降時，其發生嚴重沙門氏菌感染的危險便大增，其他的危險因子還包括年齡（嬰兒及老人）、吞噬球功能異常的病人等等〈表一〉。某些血清型的沙門氏菌，如 *S. Choleraesuis* 及 *S. Dublin*，當感染人類時，常引起菌血症，但卻無明顯的腸炎的現象[4]，這些高侵犯性血清型的非傷寒沙門氏菌對人類的毒性機轉尚未十分明瞭。有些血清型的非傷寒沙門氏菌帶有毒性質體（virulence plasmid），這些毒性質體在感染其特異宿主時，在致病性上扮演重要角色，但在人類感染症的角色尚不明確，研究顯示可能不是那麼重要，而且毒性質體也與宿主特異性無關[7,8]。

四、臨床表現

（一）急性腸炎（Acute enterocolitis）

由非傷寒沙門氏菌所引起，最常見的是serogroup B，但近年來serogroup D 有增多的趨勢。潛伏期約6～72小時，平均24小時，病人以腹痛、腹瀉、裡急後重來表現，約70%會發燒，糞便外觀常呈血絲、黏液狀、量很少，部分病人初期亦可能呈水瀉。有些菌株會分泌腸毒素，人類被感染後會在極短時間內發生急性食物中毒（food poisoning），症狀則是以上吐、下瀉、腹痛及脫水為主。一般沙門氏菌腸炎在7天之內症狀即會緩解，但嬰幼兒及免疫功能不全的病人，其症狀可能持續數週。

（二）菌血症（Bacteremia）

由非傷寒沙門氏菌所引起的菌血症，大多為續發性菌血症（secondary bacteremia），也就是說先有腸胃炎，再併發菌血症[1]。有些屬於短暫性菌血症（transient bacteremia），亦即不需使用抗生素，靠病人本身的免疫系統即可克服此感染，但仍有1～5%病人會表現出高燒、發冷及急性病容（toxic appearance），這種情形比較容易發生在較小的嬰兒。

有幾種血清型，如*S. Choleraesuis*及*S. Dublin*，容易引起原發性菌血症（primary bacteremia）[1]，這些血清型的感染途徑也是糞口途徑（fecal-oral），但這些菌株極易直接侵犯進入血液或淋巴系統，而不會引起明顯腸胃道炎的症狀。

（三）腸道外局部感染（Extra-intestinal focal infections）

循血流途徑，沙門氏菌基本上可以轉移到任何器官引起局部感染。較常見的是骨、關節感染及腦膜炎，其他如泌尿道感染、心內膜炎、肺炎、感染性動脈瘤亦被報告過[1,4]。

（四）傷寒（Typhoid fever）或副傷寒（Paratyphoid fever）

由*S. Typhi*或*S. Paratyphi*所引起，經過約2～3週的潛伏期後，開始發病，包括發燒、頭痛、全身虛弱、腹痛等，身體檢查可見肝脾腫大，至於相對性心跳減慢（relative bradycardia）及皮膚疹（rose spots）在兒童較少見。在急性期，傷寒沙門氏菌亦可循血行引起局部感染，如腦膜炎、骨、關節炎感染及腎臟炎等，在亞急性期，由於細菌經過膽道系統回到腸道，此時會激發患者免疫系統，引起嚴重發炎反應，出現腸阻塞、出血、甚至穿孔的情形。這些傷寒的嚴重併發症較常出現在成人或較大的小孩[9-11]。副傷寒的致病機制與傷寒相同，但是臨床症狀較為輕微。

（五）無症狀性帶原（Asymptomatic carrier）

傷寒沙門氏菌感染後，偶會引起病患長期帶菌的現象，而經由糞便排出，可能引起傷寒的群突發（outbreak），但這些慢性帶菌的情形通常只發生在老人或肝、膽系統有疾病的病人。非傷寒沙門氏菌通常不會引起病人長期無症狀性帶菌，兒童若得到急性腸炎，在臨床症狀改善後，確實有一段時間仍可在其糞便中分離出沙門氏菌，這種情形只是暫時的，只持續數週或數月，極少超過1年以上。

五、診斷

急性腸炎的病人，其糞便檢查常可看到膿細胞（pus cell），然而從糞便、直腸擦取物、血液、尿液、骨髓、腦脊髓液做細菌培養仍然是診斷沙門氏菌感染最根本的方法，若能培養出細菌，不僅可做為確定診斷的證據，亦可進一步做抗生素敏感性測試，可做為臨床上治療的根據。對於傷寒，亦可抽取血清偵測傷寒菌的抗體（Widal test），由於臺灣不是傷寒的流行地區，一般認

爲一次O抗體大於1：320，或是二次血清呈現O或H抗體有4倍以上的上昇，且二次測試至少間隔2週以上，即應考慮傷寒的診斷[12,13]。欲以血清學的方式診斷傷寒，很重要的一點是必須先排除其他有類似臨床表現的感染可能性。

六、治療

（一）腸炎

對於單純性（uncomplicated）沙門氏菌腸炎應以症狀治療爲主，注意病人是否有脫水或電解質不平衡的現象。抗生素在臨床上並無療效，而且有些抗生素還會延長沙門氏菌從糞便排除的時間，所以不應使用[14,15]。有些病人屬沙門氏菌侵襲性感染的高危險群，包括3個月以下嬰兒、惡性腫瘤患者、血紅素病變、後天免疫不全病毒感染，接受免疫抑制劑治療者或嚴重大腸炎患者，這些人若得到沙門氏菌腸胃炎，可以考慮採用抗生素治療。

（二）非傷寒沙門氏菌菌血症或其他腸道外局部感染

應使用抗生素治療，可以使用的藥物包括ampicillin、sulfamethoxazole－trimethoprim、cefotaxime、ceftriaxone、chloramphenicol等，fluoroquinolone亦有效，但尚未核准於小兒科病人使用。值得注意的是，不能使用aminoglycoside或第一、二代cephalosporins來治療沙門氏菌感染，即便沙門氏菌在in vitro對這些藥物有感受性（susceptibility）。由於抗藥性的問題日趨嚴重[16,17]，對於重症患者，若必需使用抗生素，可以考慮先使用第三代cephalosporin，之後再依據細菌敏感性試驗的結果做調整。治療的時間，若爲菌血症，必需10～14天，骨髓炎4～6週，而腦膜炎則至少4週。有些局部感染還必須配合外科手術治療，如腦膜炎併發腦膜下積膿、骨髓炎、感染性動脈瘤等。

（三）傷寒

可以用14天ampicillin、chloramphenicol或sulfamethoxazole-trimethoprim來治療，效果很好，早期使用的話病人幾乎可以完全復原而無併發症，也有人報告用5天的第三代cephalosporin，比如ceftriaxone來治療，其效果跟14天的chloramphenicol一樣好[18]。病人若發生休克（shock）、昏迷（coma）或意識不清（obtundation），可考慮使用類固醇（corticosteroid）做輔助性治療。對於慢性傷寒沙門氏菌帶原者，可注射高劑量ampicillin或口服amoxicillin，或使用fluoroquinolone，最重要的是若有膽道疾病，必須同時治療，如施行膽囊切除術（cholecystectomy）。

七、疫苗

預防沙門氏菌感染症最重要的是適當的衛生方法處理及準備食物，供應清潔的水，洗手及個人衛生教育。傷寒為法定傳染病，發現病例立即向有關之衛生主管機關報告，調查流行之情形。

住院病患必須施行腸道感染管制措施。對傷寒患者應持續至停用抗生素後，所做之糞便培養連續三套都不生長才可取消隔離措施。

至於疫苗，針對傷寒目前有三種疫苗可供使用：不活性全細胞疫苗（heat-pheno-inactivated whole cell vaccine），活性減毒疫苗（Ty21a）及Vi多醣疫苗，這些疫苗的接種方式及優缺點，請見〈表二〉[19-23]。目前亦有Vi conjugate疫苗正在發展中，此疫苗2歲以下兒童亦可使用，初步顯示在兒童亦可引起良好的免疫反應[24]。由於臺灣並非傷寒的疫區，所以不需常規接種這些疫苗，只有要到流行地區旅遊或經商者才需接種，但必須至少在抵達前一週要完成接種。

表二、各種傷寒疫苗的比較

項目	不活性疫苗	Ty21a	Vi疫苗
給藥途徑	皮下或肌肉注射	口服	皮下或肌肉注射
接種方式	2劑 (0、28天)	4劑 (各劑間隔2天)	1劑
副作用*	< 35%	< 5%	< 7%
主要抗體種類	IgG	IgA	IgG
同時對副傷寒的保護力	無	有	無
建議最低接種年齡	6月	6歲	2歲
隔多久需追加接種	3年	5年	2年
群體免疫	無	有	無
主要優缺點	副作用較大、 保護力較差。	方便、副作用少、但 6歲以下兒童、免疫功能不全病人、孕婦 不能使用。	副作用比不活性 疫苗少，但2歲 以下幼兒不能使用。

* 副作用包括局部性（紅、腫、痛）及全身性（發燒、頭痛、全身倦怠）。

【作者簡介】

邱政洵

◎現職

長庚大學醫學系教授

長庚兒童醫院兒童感染科主治醫師

長庚兒童醫院兒童內科主任

◎學歷

長庚大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

中華民國小兒科專科醫師

中華民國感染科專科醫師

中華民國小兒急救加護、重症專科醫師



【參考文獻】

1. Chiu CH, Lin TY, Ou JT. Predictors for extraintestinal infections of non-typhoid *Salmonella* in patients without AIDS. *Int J Clin Pract* 1999; 53:161-164.
2. Li WC, Chiang CS, Chiu NC, Weng LC, Yang DI, Cheng CP, Lee HC, Yeung CY, Huang FY. Characterization of group D1, non-typhoid *Salmonella* isolates by serotyping and pulsed-field gel electrophoresis. *Acta Paediatr Tw* 1999; 40:430-433.
3. Lissner CR, Swanson R, O ien A. Genetic control of the innate resistance of mice to *Salmonella typhimurium*: expression of the *Ity* gene in peritoneal and splenic macrophages isolated. *J Immunol* 1983; 131:3006-3013.
4. Cohen JI, Bartlett JA, Corey R. Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66:349-388.
5. Gulig PA. Virulence plasmids of *Salmonella typhimurium* and other *Salmonella*. *Microb Pathog* 1990; 8:3-11.
6. Chu C, Hong SF, Tsai C, Lin WS, Lin TP, Ou JT. Comparative physical and genetic maps of the virulence plasmids of *Salmonella enterica* serovars Typhimurium, Enteritidis, Choleraesuis, and Dublin. *Infect Immun* 1999; 67:2611-2614.
7. Chiu CH, Lin TY, Ou JT. Prevalence of the virulence plasmids of nontyphoid *Salmonella* in the serovars isolated from humans and their association with bacteremia. *Microbiol Immunol* 1999; 43:899-903.
8. Chiu CH, Lin TY, Ou JT. Age-related differences of nontyphoid *Salmonella* bacteremia in clinical presentation and outcome: association with specific serovars but not necessarily with the virulence plasmid. *Clin Infect Dis* 2000; 30:239-240.
9. Chiu CH, Lin TY. Typhoid fever in children. *Lancet* 1999; 354:2001-2.
10. Chiu CH, Tsai JR, Ou JT, Lin TY. Typhoid fever in children: a fourteen-year experience. *Acta Paediatr Tw* 2000; 41:28-32.
11. Ferreccio C, Manterola A, Prenzel. Benign bacteremia caused by *Salmonella typhi* and paratyphi in children younger than 2 years. *J Pediatr* 1984; 104:899-901.
12. Pang T, Puthuchear SD. Significance and value of the Widal test in the diagnosis of typhoid fever in an endemic area. *J Clin Pathol* 1983; 36:471-475.
13. Levine MM, Grados O, Gilman RH, Woodward WE, Solis-Plaza R, Waldman W.

- Diagnostic value of the Widal test in areas endemic for typhoid fever. *Am J Trop Med Hyg* 1978; 27:795-800.
14. Nelson JD, Kusmiesz H, Jackson LH, Woodman E. Treatment of *Salmonella* gastroenteritis with ampicillin, amoxicillin, or placebo. *Pediatrics* 1980; 65:1125-1130.
 15. Chiu CH, Lin TY, Ou JT. A clinical trial comparing oral azithromycin, cefixime and no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated *Salmonella* enteritis in children. *J Paediatr Child Health* 1999; 35:372-374.
 16. Yang YJ, Liu CC, Wang SM, Wu JJ, Huang AH, Cheng CP. High rates of antimicrobial resistance among clinical isolates of nontyphoidal *Salmonella* in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17: 880-883.
 17. Su LH, Chiu CH, Chu C, Ou JT. Antimicrobial resistance in nontyphoid *Salmonella* serotypes: a global challenge. *Clin Infect Dis* 2004; 39:546-551.
 18. Islam A, Butler T, Kabir I, Alam NH. Treatment of typhoid fever with ceftriaxone for 5 days or chloramphenicol for 14 days: a randomized clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1572-1575.
 19. Woodruff BA, Paria AT, Blake PA. A new look at typhoid vaccination: information for the practicing physician. *JAMA* 1991; 265:756-759.
 20. Kantele A, Arvilommi H, Kantele JM, Rintala L, Makela PH. Comparison of the human immune response to live oral, killed oral or killed parenteral *Salmonella* typhi Ty21 vaccine. *Microb Pathog* 1991; 10:117-126.
 21. Martin SW. Precautions with oral live typhoid (Ty21a) vaccine. *Lancet* 1990; 336:631-632.
 22. Keitel WA, Bond NL, Zahradnik JM, Gramton TA, Robbins JB. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with *Salmonella* typhi Vi capsular polysaccharide vaccine. *Vaccine* 1994; 12:195-199.
 23. Chen CC, Lin HH, King CC. Adverse reactions to killed parenteral typhoid vaccine (TAB) and recommendations for military typhoid control. *Chin J Public Health (Taipei)* 1997; 16:170-176.
 24. Szu SC, Kossaczka Z, Lin FYC, et al. Clinical trials in Vietnam of polysaccharide conjugates against *Salmonella* (abstract O37). In: *Proceedings of the 4th International Symposium on Typhoid Fever and Other Salmonellosis*, 1999 Dec. 5-8, Taipei, Taiwan.