

百日咳院內感染的分子生物學調查

洪國禎¹ 林曉娟¹ 王任賢² 莊麗玲² 邱乾順³

中國醫藥大學附設醫院¹ 兒科部² 感染管制委員會³ 疾病管制局中區分局

中部某醫學中心，在民國 91 年 12 月 7 日有一名 3 個月大的男嬰，因急遽咳嗽合併發紺而入院，經診斷為疑似百日咳個案，給予紅黴素治療，於該月 14 日出院。另一 4 個月大的女嬰在 91 年 12 月 6 日因蜂窩性組織炎住院治療，該月 12 日出院後，自同月 31 日起持續嚴重咳嗽 3 個禮拜，陪同照顧的母親也有陣發性咳嗽的表現，因同一病房、相鄰病床、住院時間重疊的關聯性，疑似院內感染，由感染管制小組調查，執行必要的隔離措施。微生物學檢驗從男嬰母親與 1 伯母及女嬰分離出百日咳桿菌，並進行菌株之脈衝式電泳分子分型，結果顯示三者的百日咳菌株基因圖譜相同，推測此為一起院內感染事件。此事件的發生，在於懷疑男嬰患有百日咳之虞時，未能將其隔離，而傳染同病房之女嬰。在女嬰再次入院治療時，醫護人員採取呼吸道隔離措施，並將女嬰隔離至單一病房、投藥治療後，未再發生其它感染事件。（感控雜誌 2004;14:223-9）

關鍵詞：百日咳、院內感染

前 言

百日咳是由百日咳博德氏菌(*Bordetella pertussis*)感染造成的，此菌為嗜氧性革蘭氏陰性桿菌，人是唯一宿主，可藉由患者飛沫，傳染給無百日咳免疫力的成人或小孩，因為具高度傳染力，幾乎接觸者都會受到感染，此症的潛伏期是 7-10 天。

雖然目前白喉、百日咳、破傷風三合一疫苗(以下簡稱三合一疫苗)的普及率很高，但注射疫苗 3-5 年後，所產生的抗體會逐年降低，免疫力只能維持 12 年[1]；另外成人百日咳的臨床表現較輕微，常被誤以為感冒而忽略[2]，所以成人常成為此菌傳播的重要來源，對於小於 6 個月的嬰兒，未接種完百日咳疫苗，產生的抗體不足，又容易導致肺炎、腦部病變和抽搐等後遺症。在台灣自民國 44 年全面使用三合一疫苗，病例數大幅下降，但自民國 81 年起 報告病例數有增加的趨勢，發病季節集中在 4-9 月，1 歲以下所占的比例最多，常有家庭聚集的現象[3]，群突發(outbreak)也發生在嬰兒室的院內感染[4]；家庭內雙胞胎感染[5]；國小學童間傳染[6]等，確定病例每年約 10-50 人(81 年曾高達 101 名)，不過這可能是成人未有明顯症狀，少做檢驗而被低估。由於科技日新月異，分子生物學已成為院內感染調查的新利器，作為菌株異同的判斷依據，本篇乃是利用此技術，對百日咳院內感染事件所作的調查，藉此使醫護人員了解百日咳處理原則，防止疾病群突發的再發生。

材料與方法

一、流行病學調查

該院一般兒科病房有 64 床：4 人房有 10 間，2 人房有 11 間，單人房有 2 間，調查期間由民國 91 年 12 月 7 日至民國 92 年 3 月 31 日止，調查對象包括病人及其家屬和醫護人員共 29 人。

民國 91 年 12 月 7 日一名 3 個月大男嬰因急遽咳嗽持續 2 個星期，入院前咳嗽即會到發紺的情形，該病人未曾接種過三合一疫苗，血液中白血球高達 6 萬 /mm³，以淋巴球占多數(76%)，醫師疑似百日咳感染，給予紅黴素治療，並對個案與其接觸的家人作鼻咽培養和血清檢驗，病人於 12 月 14 日出院。另住同病房之一名 4 個月大女嬰，在 91 年 12 月 6 日因蜂窩性組織炎住院，於 12 月 12 日出院，12 月 31 日開始出現持續 3 個禮拜的陣咳，在門診治療但未见改善，於 92 年 1 月 21 日入院，該女嬰在入院一個月前打過一劑三合一疫苗，且連同在住院照顧的母親也有陣咳不斷的情形，疑似院內感染，於是感染管制小組展開調查。

二、細菌學、血清學和分子生物學檢驗

1. 菌株分離培養鑑定:以衛生署疾病管制局(以下簡稱疾管局)提供的鼻咽拭子 (nasopharyngeal swab)及輸送培養基(Regan-Lowe medium)，由醫師採集鼻咽分泌物後，送疾管局檢驗。檢體接種於 Bordet-Gengou agar，置於 37°C 培養箱培養 3-5 天，挑取針頭大小之銀灰色疑似菌落進行鑑定，鑑定包括革蘭氏染色鏡檢、生化反應、血清凝集試驗、與 PCR 偵測 pertussis toxin 基因；2. 血清學檢驗：採集血清 2 mL 低溫保存，送疾管局以血清酵素免疫分析法(ELISA)測定 IgM, IgA[7]。確定病例的定義為鼻咽培養陽性反應或血清 ELISA 檢驗 IgM 抗體呈陽性反應者；高度懷疑感染者為血清 ELISA 檢驗 IgA 陽性或符合臨床定義咳嗽至少持續 2 週以上，有陣發性咳嗽、呼吸性哮喘或後續性嘔吐，且沒有其他臨床上顯著病因者。3. 分子生物學檢測:將所培養出的百日咳菌株，以 XbaI 切割基因體，進行脈衝式電泳分析(pulse-field gel electrophoresis; PFGE)，比對 DNA 指紋圖譜，以判定菌株基因型之異同。

結 果

感控小組於女嬰再次入院時，採取呼吸道隔離，給予單獨病房、獨立的空調、投藥治療，要求醫護人員和其照顧的家屬在照顧病人時，必須配戴外科口罩，確實洗手，禁絕不必要訪客。並對男嬰、女嬰和其密切接觸的家人共 8 人，作鼻咽培養及血清檢驗，其結果如表一，並給予紅黴素治療 14 天。檢驗結果證實男嬰的母親、伯母及女嬰是百日咳確定病例，因兩嬰兒接觸至女嬰發病時間隔為約 2-3 星期，又有同一病房相鄰病床接觸史，疑似院內感染。將該三人鼻咽培養分離出的百日咳菌株，進一步作脈衝式電泳分析，比對 DNA 指紋圖譜，結果顯示從男嬰的母親、伯母和女嬰所分離之百日咳菌株之基因型相同，與對照組有極大的差異如(圖一)，此表示菌株可能為同源，因而判斷極可能是院內感染所造成。調查發現在診斷該男嬰為百日咳患者之同時，未按規定將其隔離，使得同一病房之女嬰遭受感染。感控小組調查當時照顧這兩位嬰兒的醫護同仁 21 人，若出現咳嗽症狀者，必須執行血清檢驗和鼻咽培養，停止工作，給予紅黴素治療 5 天後，才能恢復上班，且持續監測六週，並未有人員發生呼吸道相關症狀。

討 論

此次調查結果女嬰的百日咳是受到同一病房的男嬰所感染，而男嬰又可能遭受到家人攜帶之百日咳菌所感染。自 12 月起第一例患者入院之後，在懷疑百日咳的同時，對於該細菌傳染力的警覺性不夠，未強制執

行呼吸道隔離，且並未警告醫護人員，在接觸病人時要確實戴口罩、加強洗手等基本防護措施，另外病房老舊的通風設備不良，也是造成病原體傳播的重要原因之一[4]。

早期診斷百日咳對於流行病學工作是很重要的。目前有鼻咽培養、血清毒素免疫分析法測定、鼻咽分泌物的顯微免疫螢光法(immunofluorescence microscopy)，另外由於分子生物學的進步，以鼻咽分泌物聚合西每連鎖反應作為診斷的工具，有高特异性、高敏感度和快速的優點[8]，幫助臨床醫師得以早期診斷、儘早治療，避免進一步擴散。另外對同一細菌作較精確分型，使細菌的分子流行病學和院內感染調查有更深入的分析，其中以脈衝式電泳分析技術，可以看出整條染色體基因的變異，區分能力最佳，幾乎所有細菌都能適用，且容易判讀，目前已被視為是細菌分型的標準作法[9]，也成為院內感染調查有利的佐證。最後我們有數點建議

在預防方面：

- 1.對於未按時接種三合一注射的嬰幼兒，要加強宣導，促使儘早完成和補種，減少罹病率和併發症。
- 2.成人或6歲以上兒童可以使用非細胞型百日咳疫苗預防[10]，防止成人將病原菌帶回家傳染給沒有抵抗力的嬰幼兒，減少嬰幼兒得到百日咳的機會。醫護人員也可以接種此疫苗，以預防院內感染[11]。

在早期診斷方面：

- 1.百日咳的發現大多因嬰幼兒有較典型的症狀，而進一步才發現家庭群聚感染的情形，所以兒科醫師應對百日咳有更高的警覺性。
- 2.另外對長期咳嗽的成人，百日咳要列入鑑別診斷。

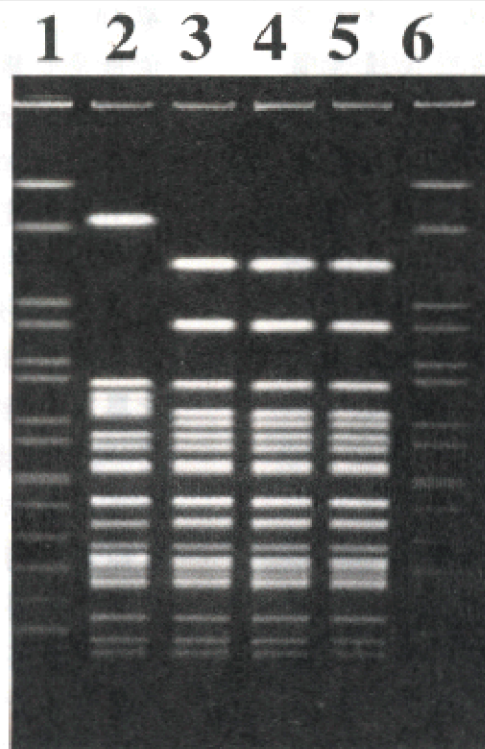
在感染管制方面：

- 1.如果發現疑似百日咳的個案應立即採取呼吸道隔離，給予單獨病房、獨立的空調，醫護人員接觸時要戴外科口罩、洗手，謝絕不必要的訪客[12]。
- 2.給予個案紅黴素治療，可以減少傳播的機會，必須在服用藥物後5天，才可以解除隔離。
- 3.對百日咳個案的家中成員或其他密切接觸者，必須完成血清檢驗和鼻咽培養，及服用紅黴素14天；小於7歲的兒童若未完成三合一注射的計劃，要儘速補種，或完成四劑不到3年者，追加一劑。接觸過病患者，需觀察21天，看是否有呼吸道的症狀。
- 4.紅黴素(40-50 mg/kg/day,qid)在疾病發生的早期或陣發期均可以治療百日咳感染，減少嚴重程度，縮短病程[13]，也可以消除鼻咽細菌，達到降低傳染的機會，必須服用14天。另外可改用 clarithromycin(10 mg/kg/day,bid) 7天或 azithromycin(10 mg/kg/day,qd) 5天，以減少紅黴素在腸胃道的副作用和服用次數天數，增加服藥順從性[14]。
- 5.出現咳嗽症狀的醫護同仁，也要完成血清檢驗和鼻咽培養，給予紅黴素治療，停止上班，服用藥物5天後，才可恢復工作。希望本文能提高醫護人員對成人及嬰幼兒百日咳的認識，進而早期診斷，作體體的採樣和病患隔離，使病人早期治療、避免傳染，保護其他病患及家屬，也保護自己。

表一 百日咳病例家庭成员採檢與檢驗結果

人員	年紀	發病日	採檢日	IgM 抗體	IgA 抗體	鼻咽培養
男嬰病例	3m	91/11/20	91/12/10	-	-	-
男嬰母	28y	91/12/7	91/12/10	-	+	+
男嬰伯母	38y	91/12/8	91/12/11	-	-	+
男嬰祖母	65y	91/10/11	91/12/11	-	+	-
男嬰父	33y	-	91/12/10	-	-	-
女嬰病例	4m	91/12/30	92/1/21	-	-	+
女嬰母	30y	91/12/30	92/1/21	-	+	-
女嬰父		-	92/1/29	-	-	-

發病日 "-" 表該人員無相關症狀， "-" 表示陰性， "+" 表示陽性



圖一 百日咳菌株之脈衝式電泳圖譜。Lane 1、6 為 *Xba* I 切割之 *Salmonella braenderup* H9812 基因體 DNA 片斷，做為分子大小標誌；Lane 2 為對照之菌株。Lane 3、4 為男嬰患者之母與伯母所分離之菌株；Lane 5 為女嬰患者所分離之菌株。具流病關連性之三株菌株具有相同脈衝電泳圖譜，但與對照菌株 (Lane 2) 之圖譜明顯不同。

誌謝

本次調查得以順利完成，感謝疾病管制局細菌組協助鼻咽培養鑑定及血清檢驗。

參考文獻

1. Long SS: Pertussis. In: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB eds. Nelson Textbook of Pediatrics 16th ed. Philadelphia: Saunders 2000: 838-42.
2. Morse SI: Pertussis in adult. Ann Intern Med 1968;68:953-4.
3. 潘子明, 邱秀櫻, 李永盛等: 1995 年臺灣地區之百日咳。疫情報導 1996;12: 379-88。
4. 王永芳: 院內感染群突發之調查。感控雜誌 1996;5:245-50。
5. 陳信方, 張美齡, 楊文理: Pertussis in twin infants. Acta Pediatrics Tw 2001;4:83-4。
6. 潘子明: 持久而擾人的咳嗽-百日咳。疫情報導 1998;4:120-31。
7. 李永盛, 邱秀櫻, 潘子明等: 漫談百日咳菌檢驗。疫情報導 1994;10:198-209。
8. He Q, Mertsola J, Soini H, et al: Comparison of polymerase chain reaction with culture and enzyme immunoassay for diagnosis of pertussis. J Clin Microbiol 1993; 31:622-5.

9. 廖旭方：利用分子生物學方法作細菌分型(III)。感控雜誌 1996;7:119-23。
10. Campins-Marti' M, Cheng HK, Forsyth K, et al: Recommendation are needed for adolescent and adult pertussis immunization: rationale and strategies for consideration. Vaccine 2001;20:641-6.
11. Weber DJ, Rutala WA: Pertussis: a continuing harzard for health care. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:736-40.
12. Christie CD, Glover AM, Willke MJ, et al: Containment of pertussis in the regional pediatric hospital during the Greater Cincinnati Epidemic of 1993. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:556-63.
13. Hoppe JE, Haug A: Treatment and prevention of pertussis by antimicrobial agents (part II). Infection 1988;16:148-52.
14. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, et al: Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. J Pediatr 1996;129:761-4.

Investigation of Nosocomial Pertussis Outbreak

Kuo-Chen Hung¹, Hsiao-Chuan Lin¹, Li-Ling Chuan², Jen-Hsien Wang², Chien-Shun Chiou³

¹Department of Pediatrics, ²Committee of Nosocomial Infection Control, ³China Medical University Hospital, The Central Branch Office, Center for Disease Control, Taiwan

Pertussis is a highly contagious respiratory tract infection. It is transmitted by the route of aerosol or droplets at close range. A 3-month old male infant was admitted to a teaching hospital in central Taiwan on December 7, 2002, with the chief complaint of severe cough with cyanosis for two weeks prior to admission. The infant had not been given DPT vaccination. Under the impression of pertussis, erythromycin was prescribed. In the same room, there was a 4-month old female infant who had been hospitalized on December 6 as a result of cellulites, and was discharged on December 12. The first dose of DPT had been given one month prior to her admission. She started to have severe cough since December 31 that lasted for 3 weeks, and was admitted again. Her mother who cared for the baby in the hospital also had the paroxysmal cough about the same time. Because of the overlap in the hospital stay and in the same room with the index case, nosocomial pertussis was suspected. An investigation and all measures for infection control were initiated. Throat swab for cultures were obtained from all 8 family members of both infants. B. pertussis was isolated from the female infant and the mother and the aunt of the male infant. Pulse field gel electrophoresis was performed. The DNA fingerprints were nearly identical among the 3 isolates. The diagnosis of nosocomial pertussis was made. This infection could have been prevented if the index case had been isolated from the female infant and from his family. After the use of erythromycin, and respiratory isolation procedures for the female patient on the second hospitalization, there was no new case with pertussis-like symptoms.(Infect Control J 2004;14:223-9)

Key words: pertussis, nosocomial infection