

德國流行之志賀氏毒素大腸桿菌 O104:H4 感染

2011年5月19日，德國國家衛生單位羅伯特-科赫研究機構 (Robert Koch Institute) 被通知漢堡 (Hamburg) 地區，同一時間發生三例兒童溶血性尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome; HUS)[1]。啟動疫情調查後，證實爆發志賀氏毒素大腸桿菌 O104:H4 流行。除德國外，其他國家也陸續傳出曾去德國旅遊，而被感染零星個案。世界衛生組織在 2011 年 7 月 7 日，發佈新聞稿指出最少已有 16 個國家受到波及；全球確定產志賀氏毒素大腸桿菌 O104:H4 感染個案數也增加到 3,941 個，其中併發溶血性尿毒症候群個案 909 例，通報死亡個案達 52 例[2]。

為釐清這次大流行情形，Frank Christina 等人根據德國境內通報 3,222 個案 (回溯從 2011 年 5 月 1 日至 2011 年 6 月 18 日為止)，及 59 個在漢堡大學醫學中心追蹤最少 14 天個案，進行流行病學分析及臨床特色描述。研究中志賀氏毒素大腸桿菌腸炎，定義為實驗室確認病菌且臨床上至少有腹瀉 (24 小時內三次或三次以上糊便)，肚子絞痛或嘔吐，其中一樣症狀；溶

血性尿毒症候群，定義為血小板少於 150,000/uL，溶血性貧血和急性腎衰竭。實驗室若檢驗出產志賀氏毒素的大腸桿菌，或帶有 *stx* 基因微生物，都要通報至衛生單位。致病因子基因分析篩檢，包括 *stx1*、*stx2*、*eae*、*ehx*、*aatA*、*aggR*、*aap*、*aggA*、*aggC* 等。

所有通報個案中，810 (25%) 個案發生溶血性尿毒症候群，多是成年人 (89%) 且女性佔 68%；男女平均年齡分別是 41 歲和 44 歲，族群粗死亡率約 3.3%。產志賀氏毒素大腸桿菌腸炎，女性佔 58%，整體死亡率約 0.5%。疾病平均潛伏期約 8 天，從腹瀉發生到演變成溶血性尿毒症候群約 5 天。

臨床症狀方面，在資料收集完整 141 位病人中，16% 一開始就表現出溶血性尿毒症候群。所有病人皆未出現發燒 (體溫大於 37.5°C)，成人和幼兒出現血便機率分別有 96% 和 59%，出現腹痛為 92% 和 89%。嘔吐在小孩較常出現，約 69%，大人只有 20%。多數病人白血球小於 13,000/uL，C 反應蛋白分布於 15 到 35 mg/L (正常 <5

mg/uL)。出現和未出現溶血性尿毒症候群成人患者比較，除貧血、腎衰竭、血小板低下有明顯差別外，較容易出現嘔吐、黃疸、乳酸脫氫酶上升。幼童發生溶血性尿毒症候群個案中，僅有貧血、血小板低下、乳酸脫氫酶上升，有統計學上意義。在溶血性尿毒症候群出現當天，乳酸脫氫酶和 C 反應蛋白會突然爬升，而血小板突然地降至 10 萬以下。

致病菌株生化特性，包括乳糖檢驗陽性、 β -葡萄糖醛酸酶陽性、subtilase 陰性反應；和 24 小時內發酵山梨醇 (sorbitol)。有別於過去菌株帶有 *stx1*、*eae*、*ehx* 產毒基因，本次大流行菌株致病帶有 Shiga-toxin 2 variant (*stx2a*) 及腸聚集性 (enteroaggregative) 大腸桿菌致病基因於質體中，如 *aatA*、*aggR*、*aap*、*aggA*、*aggC*。所有菌株對 ampicillin 和第三代頭孢菌素有抗藥性，對 carbapenems 和 ciprofloxacin 是有感受性的。這些菌株可產生 β -lactamase，包括 CTX-M15 和 TEM-1。流行期間收集來自不同病人菌株，做脈衝場凝膠電泳分析，顯示屬於同一來源。

【譯者評】這篇論文收集本次德國境內產志賀氏毒素大腸桿菌 O104:H4 流行通報個案，流行病學敘述和臨床特性分析，有助於了解這種新興感染症。臨床大腸桿菌菌株，可根據 O 與 H 兩種蛋白抗原分類。產志賀氏毒素大腸桿菌，臨床上可造成患

者腹瀉、腹部絞痛、嘔吐，甚至引起出血性腹瀉、溶血性尿毒症候群、急性腎功能衰竭、或栓塞性血小板減少性紫斑症 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) 等症狀[3,4]。

1980 年 Karmali 首次報導產志賀氏毒素大腸桿菌造成腹瀉後溶血性尿毒症候群[5]，之後全球陸續有疫情傳出。先前通報疫情，主要是大腸桿菌 O157:H7 造成；它造成溶血性尿毒症候群比例，低於德國大腸桿菌 O104:H4 新流行株；過去患者主要是小孩，但大腸桿菌 O104:H4 以成人為主[6-10]。雖然其他血清型，如 O26、O111、O103、O121、O45、O145 等，曾被報導能引發溶血性尿毒症候群，仍以侵犯幼兒為主[11,12]。過去文獻大腸桿菌 O104:H4 感染，只有零星個案報導[13]。2001 年德國曾從溶血性尿毒症候群小孩，分離出類似本次流行菌株，但無多重抗藥特性[14]。本篇論文還揭露這次德國流行菌株，有罕見高臨床致病力和高致死率，除了志賀氏毒素 2 變異 (Shiga-toxin 2 variant) 外，也有腸聚集性大腸桿菌致病基因。腸聚集性大腸桿菌之特性，就是它能以堆疊方式 (stacked-brick pattern) 附著於組織培養細胞表面，被稱為凝集吸附作用；特性讓流行菌株黏附腸道上皮細胞能力更強，增加人體對毒素吸收和作用[14]。這些發現部分解釋較高比例的成人出現溶血性尿毒症候群。腸聚集性大腸桿菌多從人類分離而得，因此德國科學

家推測感染來源可能和人相關，而非動物污染。另外本次流行大腸桿菌 O104:H4，具有廣效性乙內醯胺酶 (CTX-M15)。此特性讓實驗室容易發現這些菌株，但這些抗藥性基因和致病基因，是否會傳到其它大腸桿菌造成另一次流行，是令人擔憂的。

台灣為加強監測腸道出血性大腸桿菌感染症，已擴大病例定義，並要求醫療人員 24 小時內通報。修訂後通報定義，除原本 O157:H7 型菌株外，亦包括其他型別產類志賀毒素大腸桿菌感染症。對台灣而言，本次德國爆發大腸桿菌 O104:H4 大流行，可做為政府防疫借鏡。面臨新興傳染疾病時，除立即疫情調查、疾病監控和適當醫療體系緊急應變外，同時加強衛生教育宣導、院內感控、提升實驗室診斷能力、和全民防疫等措施，能減少新興傳染病威脅。【成大醫院黃基彰/柯文謙 摘評】

參考文獻

1. Frank C, Werber D, Cramer JP et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany-Preliminary report. N Engl J Med 2011;22.
2. World health organization. 2011.07.07. Outbreaks of *E. coli* O104:H4 infection: update 29. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/emergencies/international-health-regulations/news/news/2011/07/outbreaks-of-e-coli-o104h4-infection-update-29>
3. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2005;365:1073-86.
4. Levine MM. *Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. J Infect Dis 1987;155:377-89.
5. Karmali MA, Steele BT, Petric M. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. Lancet 1983;1:619-20.
6. Paul S, Patricia M. *Escherichia coli* O157:H7. Lancet 1998;352:1207-12.
7. Fukushima H, Hashizume T, Morita Y, et al. Clinical experiences in Sakai City Hospital during the massive outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 infections in Sakai City, 1996. Pediatr Int 1999;41:213-7.
8. Talan D, Moran GJ, Newdow M. et al. Etiology of bloody diarrhea among patients presenting to United States emergency departments: prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and other enteropathogens. Clin Infect Dis 2001;32:573-80.
9. Söderström A, Osterberg P, Lindqvist A. et al. A large *Escherichia coli* O157 outbreak in Sweden associated with locally produced lettuce. Foodborne Pathog Dis 2008;5:339-49.
10. Guh A, Phan Q, Nelson R. et al. Outbreak of *Escherichia coli* O157 associated with raw milk, Connecticut, 2008. Clin Infect Dis 2010;51:1411-7.
11. Brooks JT, Sowers EG, Wells JG et al. Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States, 1983-2002. J Infect Dis 2005;192:1422-9
12. Käppeli U, Hächler H, Giezendanner N. et al. Human infections with non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, Switzerland, 2000-2009. Emerg Infect Dis 2011;17:180-5.
13. Bae WK, Lee YK, Cho MS. et al. A case of hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O104:H4. Yonsei Med J 2006;47:437-9.
14. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W. et al. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. Lancet Infect Dis 2011;11:671-6.