

專 欄-台灣結核菌在各族群間的分子流行病學

杜鴻運 蘇益仁

國家衛生研究院 臨床研究組

根據世界衛生組織的報導，結核病已成為全球性危機，估計全球已有三分之一的人感染結核菌，其中三百萬人更會因結核病及其併發症死亡。分子流行病學是集合了分子生物學、臨床醫學、統計學及流行病學的一門科學，其目的為研究自然存在的微生物與造成流行性疾病的微生物其分子層次差異性。事實上，分子流行病學著重於基因與環境危險因子在疾病發生時所扮演的角色，更具體的來說，分子流行病學是試圖用一種多重科學的方法來確認造成疾病發生、繁殖、散播之因果關係的科學。一般而言，短期的分子流行病學調查可以幫助瞭解地方性疾病的发展，長期的分子流行病學調查可以觀察全球性流行疾病的傳播及演化的趨勢。成功的分子流行病學調查可以評估疾病是屬於新感染的或是再次復發的感染、某些族群是否具有抗藥性或是有無特殊的感染途徑。

研究結核菌 *M. tuberculosis* 的困難之處在於其傳播動力學(transmission dynamics)的難以評估，因為暴露而導致疾病發生的潛伏期長短不一，再加上大部分(約 90%)感染 *M. tuberculosis* 的個體並不會有症狀出現，因此疾病傳播的關鍵時間點難以被記錄下來。大部分結核菌的感染控制(尤其是開發中國家)是以結核菌素的皮膚測試及胸部的 X 光來進行篩選及持續追蹤。有一些研究報告指出，偶然的與結核病人接觸即有可能造成 *M. tuberculosis* 的散播，因此持續的追蹤調查對於感染控制而言是非常重要的。但由於結核菌的傳播方式非常複雜，偶發的感染案例雖不被列入流行病學的統計中，但也有一定可觀的比例存在，因此造成結核菌的感染有被低估的現象，雖然如此，分子流行病學的調查還是可以辨識出高危險族群與高感染區域的分佈。

在台灣，肺結核仍然是一個非常嚴重的公共衛生問題。臺灣結核病的人口分佈包括原住民、榮民、一般漢族(閩南、客家)等特定族群。這些不同族群間結核菌株的感染傳遞方式、毒性、與抗藥性可能因遺傳及環境因素而不同。最近由於新的高解析基因型分析技術被廣為運用於分枝桿菌的研究，為了探討上述問題必要作有系統的菌株收集並運用嶄新基因型分析技術予以澄清，是否不同族群間傳播特定的基因型菌株，進而瞭解宿主與結核病病菌傳染模式的關聯性。

過去一年，國家衛生研究院結核病實驗室進行臺灣各不同族群的結核菌株研究，以不同基因型技術包括 MIRU-VNTR typing、spoligotyping 等方法分析各不同族群菌株的基因型，初步發現漢人與榮民主要感染之結核菌株為 Beijing strain，而原住民則為 Harrelm strain 和 Beijing strain。此外，進一步依據演化時程將 Beijing strain 區分，發現在此三類族群中漢人主要是以 Beijing modern strain (NTF 1::IS6110 insertion branch) RD genotype 5 為主；榮民主要是以 Beijing RD genotype type 3 為主；而在原住民族群主要感染的菌株屬於 Beijing ancient strain (N branch) 包括 RD genotype 2、3、4。顯示在臺灣主要流行的北京株在不同族群其菌株在演化階段亦不相同，推測結核病的傳染可能和宿主基因和環境因素有關，而且結核菌的傳遞路徑相對較固定，須長期接觸且可能與種族的遺傳因子相關。根據文獻資料，北京株現代型(modern strain)可能在抗藥性及傳播上較佔優勢，且卡介苗預防接種(BCG vaccine)的保護力較有限，北京株現代型的廣泛發生可能是結核病防治的一大挑戰。

為確認上述發現，我們將擴大收集上述各不同族群間的結核菌株樣本，進行完整的分子分型，及進一步選出各族群間的代表性結核病菌株五株，進行全基因體學研究及分析，以瞭解其特定基因的致病機制以及宿主的關聯性，包括評估不同族群間菌株分布與抗藥性的關係。以現有資料為基礎，進一步深入探討上述研究，將可澄清不同族群間結核菌株的差異及傳遞，這些結果將有助於臺灣結核病的防治。

參考文獻

- 1.Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al: Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. Proc Natl Acad Sci U.S.A 2006;103:2869-73.
- 2.Hirsh AE, Tsolaki AG, DeRiemer K, et al: Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human host populations. Proc Natl Acad Sci U.S.A 2004;101:4871-6.
- 3.Tsolaki AG, Gagneux S, Pym AS, et al: Genomic deletions classify the Beijing/W strains as a distinct genetic lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2005;43:3185-91.