

非傷寒沙門氏桿菌感染與毒性質體

邱政洵

林口長庚醫院兒童內科部

Salmonella 是小兒乃至成人感染症中重要的致病菌之一，尤其 nontyphoidal *Salmonella* 更是已開發國家導致腹瀉症的最主要致病菌[1]。在小孩，salmonellosis 主要以腸炎來表現，但其中的 2~39%（平均 6%）會發生菌血症[2-4]，而菌血症中的少數病人甚至可能發生腦膜炎、關節炎或骨髓炎等轉移性感染，這些腸外感染尤其好發於年紀較小或免疫力有缺陷的病人。

Salmonella 根據其表面 O 抗原及 H 抗原來分類，共有 2000 多種血清型，其中毒性最強的為引起傷寒的 *S. typhi*，其他皆統稱為 nontyphoidal *Salmonella*。在台灣，nontyphoidal *Salmonella* 感染以 *S. typhimurium*, *S. choleraesuis*, *S. agona*, *S. derby*, *S. schwarzengrund*, *S. anatum*, *S. muenchen* 等血清型較為常見。

全世界有許多研究者都在研究 nontyphoidal *Salmonella* 的毒性機轉 (virulence mechanism)，目前的研究發現，有數種血清型的 *Salmonella* 帶有一個很大的質體 (plasmid)，而這個質體與細菌的致病力有關，即所謂的毒性質體 (virulence plasmid)，這些血清型包括 *S. typhimurium*, *S. choleraesuis*, *S. dublin*, *S. enteritidis*, *S. gallinarum-S. pullorum* 及 *S. abortusovis* [5,6]。毒性質體的大小，依不同血清型而不同，約在 50~100kb 之

間，這些毒性質體之間有相當程度的相同性 (homology)，包括 DNA 序列上的相同性 (structural homology) 及功能上的相同性 (functional homology)，以後者而言，已有研究證實，*S. enteritidis* 的毒性質體，可以使失去質體 (plasmid-cured) 的 *S. dublin* 恢復對老鼠的毒性，同樣的，*S. gallinarum-pullorum* 的毒性質體，放入 *S. typhimurium* 內，也可以表現出毒性[5,6]，我們知道，這些不同的血清型各有不同的感染宿主，由以上結果看來，毒性質體與 *Salmonella* 的 host-specificity 並無相關。

近年來研究者更發現，所有不同大小的毒性質體，儘管來自不同的血清型，都帶有一段約 8kb 大小的 DNA 序列，進一步研究證實，這段 8kb 的 DNA 上有一個基因，直接與細菌毒性有關，所以以後被命名為 *Salmonella* plasmid virulence, *spv* 基因，事實上，*spv* 是由一個調節基因 *spvR* 及四個結構基因 *spv ABCD* 所組成[5,6]。動物實驗證實，*spv* 基因與 *S. typhimurium* 侵入老鼠的深部臟器如肝臟及脾臟的毒性有關[7]。除了 *spv* 基因之外，有些 *S. typhimurium* 毒性質體帶有抗血清基因 (resistance to serum killing; *rsk*) 及與纖毛合成相關的基因 (plasmid encoded fimbriae; *pef*)，這些基因均間接與細菌毒性有關。在這麼大的毒性質體上，可能還

有更多的基因與毒性有關，這方面有待未來的研究去發現。

值得吾人注意的是，毒性質體是否與*Salmonella*對人類的致病性由血液分離有關？Fierer的研究報告顯示，76%的*S.typhimurium*帶有毒性質體，然而只有42%的糞便分離株有此質體，同樣結果也在一些家禽、家畜的糞便分離株發現[5,8]，雖然這些證據尚嫌不足，但似乎毒性質體在人類感染症上面亦扮演著某種角色。

未來對於毒性質體的研究將趨向於1. 尋找其他毒性基因並闡明其功能及調節。2. 是否有其他外顯型 (phenotype)，如細胞內存活力 (intracellular survival) 或T細胞抑制 (T cell suppression) 等也與毒性質體有關。這方面的研究將有助於吾人未來對於nontyphoidal *Salmonella*感染的預防及控制，因為藉著毒性質體基因型的分析，可應用於*Salmonella*感染的分子流行病學調查；可發展診斷技術（如PCR），加速診斷的確定，如此便可以及早給予治療；更重要的是，了解毒性質體與其他染色體上毒性基因的相互關係，有助

於建構減毒性菌株，以做為未來發展口服疫苗的基礎，屆時，利用減毒性菌株為載具，將其他病原體如A型肝炎、B型肝炎、瘧疾或輪狀病毒的某些蛋白基因帶入人體，藉此產生免疫力，成功的話，更可發展多功能口服疫苗。

參考文獻

1. Chalker RS, Blaser MJ: A review of human salmonellosis, III. Magnitude of *Salmonella* infection in the United States. Rev Infect Dis 1988; 10: 111-24.
2. Davis RC: *Salmonella* sepsis in infancy. Am J Dis Child 1981; 135: 1096-9.
3. Meadow WL, Schneider H, Beem H: *Salmonella enteritidis* bacteremia in childhood. J Infect Dis 1985; 152: 185-9.
4. Torrey S, Fleisher G, Jaffe D: Incidence of *Salmonella* bacteremia in infants with *Salmonella* gastroenteritis. J Pediatr 1986; 108: 718-22.
5. Guiney DG, Fang FC, Krause M, et al: Biology and clinical significance of virulence plasmids in *Salmonella* serovars. Clin Infect Dis 1995; 21 (Suppl 2): S146-51.
6. Guiney DG, Fang FC, Krause M, et al: Plasmid-mediated virulence genes in non-typhoid *Salmonella* serovars. FEMS Microbiol Lett 1994; 124: 1-10.
7. Gulig PA, Danbara H, Guiney DG, et al: Molecular analysis of *spv* virulence genes of the *Salmonella* virulence plasmids. Mol Microbiol 1993; 7: 825-30.
8. Fierer J, Kaue M, Tauxe R, et al: *Salmonella typhimurium* bacteremia: association with the virulence plasmid. J Infect Dis 1992; 166: 639-42.