

# O157大腸桿菌感染症

許清曉

省立花蓮醫院病理科及醫學教育委員會

## 前言以及名稱的釐定

腸桿菌科 (family Enterobacteriaceae)、假單胞菌科 (family Pseudomonaceae)、及弧菌科 (family Vibrionaceae) 為主要的嗜氧革蘭陰性人類致病桿菌。其中腸桿菌科是最常見的，大部份的社區及院內感染由此類細菌引起，又通稱為 enteric gram-negative rods、enterics、或 coliforms。它包括至少有 28 個屬，其中臨床上常見的致病菌屬有：*Citrobacter*、*Enterobacter*、*Escherichia*、*Klebsiella*、*Morganella*、*Proteus*、*Providentia*、*Salmonella*、*Serratia*、*Shigella* 等。它們有以下共通點：可以使葡萄糖發酵、可將 nitrates 還原成 nitrites、缺乏 cytochrome oxidase、及不需要高濃度的 NaCl 就可生長。它們表面有 (somatic) O 抗原、及 (flagellar) H 抗原，有些還有 (capsular) K antigen，可以藉以分為許多不同的血清型。

大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 是該屬中最主要而臨床上最重要的菌種。它是腸內正常菌叢之一，但可以進入其他組織而引起各種感染，例如：泌尿道感染、血流感染、腦膜炎、肺炎、傷口感染等。它又可以有不同的菌株，各有不同的毒性 (virulence) 而引起不同形態的消化道感染。這些包括：可產生 Shiga toxin 而引起小孩出血性大腸炎的 Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC，以前稱為 enterohemorrhagic

*E. coli*，簡稱 EHEC)、可產生腸毒素而頻繁水瀉的 enterotoxigenic *E. coli* (ETEC)、可引起腸細胞病變的 enteropathogenic *E. coli* (EPEC)、可引起和 shigellosis 相似症狀的 enteroinvasive *E. coli* (EIEC)、可在大孩子引起瀉痢的 enteroaggregative *E. coli* (EA g g EC)、以及或許可能引起腸炎的 diffusely adherent *E. coli* (DAEC) 等。這些菌株的表顯型 (phenotype) 是以是否具噬菌體攜帶的 (bacteriophage-coded) 或質體攜帶的 (plasmid-coded) 毒素基因所產生，以及在 HEp-2 cell culture 上的附著樣式表現 [1,2]。其中 STEC 自 1990 年初在世界各地由血清型 *E. coli* O157 引起大流行以及死亡病例而受到廣泛的注意，諸如蘇格蘭有 400 餘名感染、十八名因合併症而死亡，日本大阪地區近一萬人感染、十三名死亡，德國有近一千名感染，美國華盛頓區七百餘名感染、四名死亡等。前三例皆發生在 1996 年以後 [2]。

*Escherichia coli* 可依 O 抗原 (有 160 種以上) 及 H 抗原 (有 60 種以上) 分類。其中 *E. coli* O157:H7 近十餘年來被發現很容易導致流行病，引起出血性腸炎 (hemorrhagic enterocolitis) 而被稱為 EHEC。它可以產生對非洲綠猴腎細胞 (African green monkey kidney cell; Vero cell) 有毒性之 cytotoxin，因此又被稱為 verocytotoxic *E. coli* (VTEC); 又因為此 verotoxin 可以被 anti-Shiga toxin (S.

*dysenteriae* type 1 之外毒素(exotoxin)中和，所以又被稱為Shiga-like toxin-producing *E. coli* (SLTEC)，近年來更被改稱為Shiga toxin-producing *E. coli*(STEC)。70%左右之STEC O157為motile O157:H7，而其餘為non-motile O157:H(-)。Motile O157:H(-)者則幾乎都不能產生toxin。產生毒素之Shiga toxin gene係由噬菌體帶入*E. coli*中，因此non-O157也可能有Shiga toxin gene而可產生toxin。近兩年來之調查顯示non-O157 *E. coli*產生Shiga toxin之比例隨地區而異。在澳洲及阿根廷non-O157之STEC多過O157菌株[2]，只是*E. coli* O157似乎較容易引起大流行。更有*Citrobacter freundii*及*Enterobacter cloacae*也產生Shiga toxin之報告[3,4]。

總之，非O157:H7血清型之*E. coli*也可產生Shiga toxin；故非所有STEC都會引起出血性大腸炎；亦非所有STEC所致的出血性大腸炎都是由O157:H7血清型引起。因此VTEC、及SLTEC包含於STEC [1,2]。

### 歷史性回顧

1983年，Riley等[5]報告出血性大腸炎(acute painful bloody diarrhea)之兩起流行，都不是由於典型傳統病原菌，例如*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*等，而是由少見的*E. coli* O157:H7所引起；兩起流行都與速食店的漢堡有關；此菌須於病程早期之糞便培養才可能出現。在此報告以前，儲存於CDC之*E. coli* O157:H7只有一株。

同年，Karmali等[6]報導兒童得

hemolytic-uremic syndrome (HUS；溶血性尿毒症候群)後之糞便中的毒素可殺死Vero cell，此verocytotoxin是由糞便中之*E. coli*產生(又名為verocytotoxic *E. coli*; VTEC)。八位具verotoxin之病人中兩名糞便中有*E. coli* O157:H7。HUS大部份發生在十歲以下兒童，有溶血性貧血、血小板減少、急性腎衰竭而可致死亡之症候群。以前不知其因；但曾有報告將HUS和shigellosis相聯。

不到一年，O'Brien等[7]發現此菌之verotoxicity可以anti-Shiga toxin中和，因此HUS和VTEC及*Shigella dysenteriae*終於有了關連。而VTEC又被稱為Shiga-like toxin-producing *E. coli* (SLTEC)，最近改稱為Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC)。其實以DNA相關性看來，genus *Escherichia*及genus *Shigella*本來就是很相近而同屬於tribe(族) *Escherichieae*。

STEC之毒素和*Shigella*之toxin效果相同，作用於腸、腎、及腦的血管內皮細胞，為腸毒素、神經毒素、且對腎有毒性[8-10]，因此可說明HUS時之全身性小血管病變(microangiopathic changes)，而導致HUS及thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP；血栓性血小板缺乏紫斑症)。毒素作用於60S核糖體 ribosomal subunit (28SrRNA上之adenine A4324)，抑制蛋白質合成而使細胞死亡[11,12]。Shiga toxin又可促進腸細胞內cAMP及cGMP之產生而引起頻繁瀉痢[13]。STEC之毒素有Shiga toxin 1 (Stx1，以前稱為SLT-I或verotoxin 1、VT1，和*Shigella*之toxin兩者間構造只相差一個胺基酸)及Shiga

toxin 2 (Stx2, 以前稱為SLT-II或verotoxin 2、VT2)兩種。1990年Kleanthous等[14]之研究顯示HUS之發生幾乎全和Stx2-producing *E. coli*有關。到1995年, Louise及Obrig[15]之實驗證實Stx2對人類腎微血管內皮細胞(human renal microvascular endothelial cell)之毒性一千倍於Stx1者, 間接地證明Stx2確實是導致HUS之主要因素。

除此之外, Li等報告[16]: 沒有Stx2或其質體之EHEC O157:H7仍然可以引起兔腸黏膜損傷, 因此可能還具有由染色體媒介的致病因子。*E. coli* O157:H7還可產生intimin<sub>O157</sub> (一種穿梭細菌細胞膜的蛋白質, 由染色體之Locus for Enterocyte Effacement region內*eaeA* gene產生), 促進被附著細胞之肌動蛋白凝聚(actin aggregation)而致在HPE-2細胞上表現出“attaching and effacing lesion”。但它是否和發生HUS有何關連則尚不清楚。已有一病例報告顯示該病人因由產生Stx2之*E. coli* OX3:H21感染而引起HUS, 但該細菌並無*eae* gene[17]。表示*eae* gene以及在HPE-2細胞上呈現的“attaching and effacing lesion”和HUS無關。

又有趣者, Newburg等[18]發現發生HUS病人紅血球上Shiga toxin之醣酯接受器(glycolipid receptor, globotriosylceramide)濃度比沒有發生HUS病人者明顯地低。可能globotriosylceramide可以結合毒素, 而減少血液中游離之毒素, 而可防止HUS的發生。果真如此, 或許可以先測量各種動物紅血球上之此分子濃度, 而以高濃度之動物血液做為口服治療STEC感染, 在腸

管內中和Stx2以預防HUS發生之藥物。

## 臨床症狀

90%被診斷有O157大腸桿菌感染者有出血性大腸炎, 10%有非出血性瀉痢, 小於十歲者及老年人約有10%發生HUS, 其他合併症約5%。合併症包括: 膽囊炎、大腸穿孔、腸套疊、胰臟炎、膽結石、大腸狹窄、脫肛、盲腸炎、細菌性迴腸盲腸炎、龜頭炎、出血性膀胱炎、腹痛等。無症狀者之頻率不明, 因為無血便者通常不被懷疑有此感染, 因而不做糞便之特殊細菌培養。但已知無長期帶菌者。在美國, 此菌從所有糞便檢體有0.4%分離率, 血便有7.8%分離率。所有分離菌中有68%是從血便檢體。

感染後潛伏期為2-8天, 然後有短暫發燒、腹絞痛, 頻繁的無血性腹瀉, 可能嘔吐, 再1-2天內變為出血性腹瀉, 退燒, 腹部壓痛, 再經4-10天痊癒。合併症中最嚴重者為HUS。它通常在腹瀉開始後一兩星期內發病。是由於毒素從腸管被吸收, 傷害血管內皮細胞所致。有小血管病性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia)而出現破碎的紅血球、少尿、水腫、痙攣、全身出血現象, 可能成為慢性腎衰竭, 甚至需要慢性洗腎(50%需洗腎, 75%需輸血或輸血小板)。5-10%死亡。其合併症包括痙攣、昏迷、中風、大腸穿孔、胰臟炎、血糖過高、高血壓、成人呼吸窘迫症候群(adult respiratory distress syndrome)、心肌病變、肝膽系統病變、及猝死(15%)。又一嚴重的合併症為TTP, 也是毒素引起微血管病變的結果。這類血

栓性小血管病變常發生在成人，神經病變明顯。以前其原因不明。自從STEC之研究發展之後對TTP發生之機轉也出現了一道曙光。

成人之感染可能不像小孩，不一定有血便，臨床調查較不容易。Rodrigue等[19]執行了一樁美國大學生宴席後*E. coli* O157群突發之調查，值得詳細回顧。該宴席有226名參加，事後193名接受調查，小於5歲、大於65歲者有8%。宴席後十天內發病才納入調查。結果有：(一)13個確定病例(有血便瀉痢超過24小時)，31個疑似病例(無血便之瀉痢超過24小時，又有腹部絞痛、噁心、嘔吐)，17個可能病例(只有非血便瀉痢，或腹部絞痛)，共61名(32%)發病。另五名在十天後發病而未被列入統計。發病者82%有瀉痢、84%有腹部絞痛、約50%有噁心、38%有頭痛、16%發燒；非血便瀉痢者有61%。(二)O157:H7培養陽性者：28個糞便檢體中有8個陽性(3個為確定病例，3個為疑似病例，2個為可能病例)；37個未發病參宴者之檢體中有3個陽性。(三)對O157 lipopolysaccharide之血清抗體(發病11-47天採檢)陽性者包括：確定病例之8/10，疑似病例之6/14，可能病例之4/10，未發病參宴者之10/29，及未參宴對照血清之2/66。可見成人無血便、或無症狀者之比例幾佔80%以上。這個結果表示只要有瀉痢，病患都可能是由於STEC感染，將來對有瀉痢病患之處理將更為複雜。

## 診斷

目前檢出*E. coli* O157之方法可利用

以下三項：

*E. coli* O157:H7及O157:H(-)不會利用sorbitol發酵(ferment)，而絕大部*E. coli*則可。因此，將MacConkey培養基中之乳糖換成sorbitol (sorbitol-MacConkey agar)，則*E. coli* O157為無色之菌落，而一般*E. coli*呈紅色。

*E. coli* O157:H7及O157:H(-)無 $\beta$ -glucuronidase，而其他*E. coli*有92%具有。因此，如培養基中加4-methylumbelliferyl  $\beta$ -D-glucuronide (MUG)，則一般*E. coli*可分解MUG而產生有螢光之產物，可用紫外線偵測(MUG assay)。

利用附著有O157抗體(對lipopolysaccharide antigen)之乳膠粒，可引起乳膠凝聚(latex agglutination)者應該是*E. coli* O157 (Wellcolex *E. coli* O157)。但它可以和*Escherichia hermannii* (sorbitol-negative), *Salmonella* group N, *Citrobacter freundii*, *Yersinia enterocolitica*等交叉反應。另外，還可以用O157抗體和糞便檢體直接作用，以螢光免疫法檢測*E. coli* O157。不過，這些利用抗體的方法都要用細菌培養來証實。細菌培養本身是相當不敏感的方法，而且大便中病菌的排泄也可能時有時無。

其他方法有：利用mitomycin (有bacteriophage-inducing effect)來增加STEC之毒素產量，以檢測糞便中之STEC[20]；以ELISA檢查血清中*E. coli* O157抗體(血清中之IgA及IgM在diarrhea開始後4-8週內降到正常值)[21]；以DNA probes測糞便中之毒素[22]；以PCR測糞

便中之Stx1及Stx2[23]等。最後，因為STEC不一定是O157型，甚至其他種細菌也可產生Shiga toxin而導致HUS，以ELISA用monoclonal antibody測糞便中之Stx是最合理、最可推行的方法[24]。

### 個案的臨床處理

一般腹瀉頻繁之病人應該詢問是否其家人、同學、或密切接觸者有同樣症狀者。如有，則應該馬上採檢糞便，做各種可能導致大流行之腸胃病原菌培養。對血便更要強調病原菌培養之重要性。這些病原菌應該包括：*Salmonella*, *Shigella*, (用XLD, SS, EMB, 或MacConkey等培養基), *Campylobacter jejuni* (用CAMPY-BA, 10% O<sub>2</sub>, 24-48小時, 43°C), *Vibrio parahemolyticus* (用TCBS, 18小時, 35°C), *Yersinia enterocolitica* (CIN, 48-96小時, 30°C), 及STEC (sorbitol-MacConkey, MUG assay, latex agglutination) 及ameba、rotavirus等。另外如有試劑，應測驗糞便中之Stx2、Stx1[25]。對含有疑似感染致病菌之食品則應通知檢疫總所或其他相關衛生單位予以檢驗。

對脫水、或嘔吐、腹痛不能進食之病人應給予靜脈輸液。能進食者依年齡給予容易消化的食物。對腹痛病患可以謹慎地給予少量pentazocine類麻醉藥品（一次5-10 mg皮下或肌肉注射）。止痛劑使用次數不要太多，以免產生副作用。Buscopan等scopolamine類藥品應該儘量避免，對腹瀉症狀也不可用止瀉劑，因為它們會抑制腸管蠕動，而促進Stx1/Stx2從腸管吸

收，而增加導致HUS之機會。

抗菌劑對於有菌血症之病患當然應該立即使用。但是對於只有腸炎病患是否要使用抗菌劑則尚未有定論。因為有報告指出抗菌劑無法改善病況，也有報告指出trimethoprim/sulfamethoxazole, 或gentamicin的投予使病情惡化成為HUS, 因此一般不使用抗菌劑[2]。日本厚生省建議在發現前驅症狀時，儘可能迅速給予口服quinolones或fosfomycin(40-120 mg/kg/day, 分3-4次服用, 連續3-5天), 但要謹慎觀察病情，必要時立即停藥。乳酸菌製劑應該可以同時口服併用。

1996年春季的日本經驗中[26]，約有1%之出血性大腸炎（腹絞痛，頻繁的腹瀉，血便）成為HUS或發生神經系統症狀（嗜睡，浮躁，幻覺，痙攣，昏迷）。如有少尿、血尿、水腫、神經症狀、出血斑、黃疸則列為疑似HUS，如有貧血、血小板減少、腎功能不全、血液抹片中有破碎的紅血球則診斷為HUS。其他還會有WBC的增加，GOT、GPT、LDH、bilirubin等血清值的上升，及尿蛋白的出現。住院病人應該每天檢查水腫、尿量、並做尿液分析。而且視病情，每天做血液常規檢查，如血紅素、血小板數量有急速降低現象，就考慮輸血或輸血小板。

### 預防

牛似乎為此菌之傳染窩(reservoir); 流行原常和牛肉、牛奶及它所接觸的食物、飲用水等有關，因此要煮熟牛肉，不可喝生牛奶。STEC可以75°C一分鐘殺死。有病患之家庭，更要煮沸或加熱處理任何蔬

菜等食品；接觸過生肉的砧板、菜刀、食器等須用熱水消毒。

STEC之傳染力強，可以人對人傳播。在有污染的水中游泳也可受感染。可致感染菌量(infecting dose)很低，約100個細菌就可引起感染（相對的，ETEC需 $10^6$ - $10^{10}$ 個，*Salmonella*需數百個，*Shigella*則只需十個）。因此應常用肥皂洗手。上廁前後、用餐前後、照顧病患後，皆須用肥皂及自來水徹底洗手。接觸過患者糞便後，更須要用消毒肥皂水或消毒性酒精擦洗。病患接觸過之廁所、洗臉台、門把等地方要用消毒性肥皂水或家庭用漂白水(以自來水稀釋1:10)擦洗或擦拭。碗盤可用洗碗精及自來水沖洗。病患使用過之衣服、床單、糞便污染之物品須用漂白水浸泡再清洗或煮沸。

托兒所、養老院等場所之小孩及居民有瀉痢時應予以隔離，至糞便細菌培養二次陰性為止、又無症狀後才可再回原托兒所或養老院。（使用抗菌藥者應停藥後經48小時以上，再連續兩次檢驗陰性）。

STEC感染已被列為報告傳染病，如果發現新病例，應通報衛生單位。

## 討論

*Escherichia coli* O157之胃腸道感染可以引起HUS及TTP等致命之併發症，且傳染性極高，近幾年來已有數起大型之群突發且有不少病患之死亡。牛是最常見的*E.coli* O157傳染窩。這兩年來對此類感染又增加了兩項重要的瞭解：一、成人的感染不一定有血便，症狀可能較輕，甚至無症狀；二、會產生Shiga toxin之non-O157

*E.coli*菌株數目不在少數，依地區，可能比O157 *E.coli* 還要多。

台灣目前仍無此菌感染之報告[21]，可能是因為尚未對此菌給予應有之關注。在教學、醫學中心可能只對有血便之病人、對HUS及TTP之案例做糞便之sorbitol-MacConkey agar細菌培養；一般醫院可能只會做*Salmonella*及*Shigella*之糞便培養。一般診所則可能只給病患症狀治療，因為輕度腸胃炎通常是會自癒的。不過不同的細菌感染有相異的預後，也可以有較特殊的處理法。除了*Salmonella*會有長期帶菌者及*Shigella*會有各種合併症之外，*Campylobacter*會有血便，可用erythromycin治療；*Yersinia enterocolitica*感染則症狀雖輕，但可致菌血症(在無症狀之下細菌會在血中存活數週，導致捐血輸血後之院內感染)，且有可能被誤診為盲腸炎；*Vibrio parahemolyticus*也常引起腸炎流行。這些都是屬於最常見的腸炎病原細菌，單從臨床症狀實難做病原菌之判斷。阿米巴痢疾、輪狀病毒、enteric adenoviruses、Norwalk virus及其他寄生蟲的可能性也會使病原調查更為複雜。原則上，每一個瀉痢案件都希望能夠知道其原因。但是對這些可以自癒、又不一定會引發群突發的病人都做各種病原的調查是不實際、不合乎成本效益的。防疫主管單位應提供指引，建議醫師對某些案例做較徹底的調查。

為以後訂定診治台灣胃腸炎指引之參考，防疫單位可能需要主導幾項調查：一、在台灣各地定期定點，對於每一個瀉痢之病人用特別的培養基，試圖指認包含*E.coli* O157在內之以上數種常見病原；二、對台

灣各地的血清檢體做*E. coli* O157多脂醣(lipopolysaccharide)抗體之調查，分析不同年齡層、地域、及有其他不同因素背景者之抗體陽性率，以做為台灣居民已受此菌感染者之盛行率調查；三、對台灣各地之牛群糞便做sorbitol-MacConkey agar細菌培養，並以更敏感之檢驗法測試*E. coli* O157之存在；四、從各醫學中心及大型教學醫院收集台灣HUS及TTP案例之發生率，及臨床檢驗調查之結果。

生物科技的發展是台灣追求的目標之一。從世界各地STEC流行逐漸增加之趨勢看來，對這一感染診斷所需試劑的需求量必將大增，因此台灣可以自行製造Stx2及Stx1之monoclonal antibodies，以做為偵測糞便檢體中Shiga toxin用。又利用Vero cell及STEC測試出何種動物之紅血球帶有豐富的Stx2 receptor (globotriosylceramide)，並給予適度純淨(purify)，以期將來用以對糞便中有Stx（尤其是Stx2）患者經口投予治療，預防HUS、TTP之發生。

同時，衛生主管單位也應協助設立快速方便統一的台灣醫療資訊及疫情資料查詢系統，收集通常未能從Science Citation Index查知之台灣醫學報告，以便利本土性醫學研究。

### 參考文獻

1. Tarr PI: *Escherichia coli* O157 : H7 : Clinical, diagnostic, and epidemiologic aspects of human infection. Clin Infect Dis 1995;20 : 1-8.
2. Acheson DWK, Keusch GD: Editorial response : Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotype OX3 : H21 as a cause of hemolytic-uremic syndrome. Clin Infect Dis 1997;24 : 1280-2.
3. Tschape H, Prager R, Streckel W, et al: Verotoxigenic *Citrobacter freundii* associated with severe

- gastroenteritis and cases of haemolytic-uremic syndrome in a nursery school : green butter as the infection source. Epidemiol Infect 1995;114 : 441-50.
4. Paton AW, Paton JC: *Enterobacter cloacae* producing a Shiga-like toxin II related cytotoxin associated with a case of hemolytic-uremic syndrome. J Clin Microbiol 1996;34 : 463-5.
5. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 1983;308 : 681-5.
6. Karmali MA, Petric M, Lim C, et al: The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. J Infect Dis 1983;151 : 775-82.
7. O' Brien AD, Lively TA, Chang TW, et al: Purification of *Shigella dysenteriae* I (Shiga)-like toxin from *Escherichia coli* O157 : H7 strain associated with haemorrhagic colitis. [letter]. Lancet 1983;2 : 573.
8. Louise CB, Obrig TG: Human renal microvascular endothelial cells as a potential target in the development of the hemolytic uremic syndrome as related to fibrinolysis factor expression in vitro. Microvasc Res 1994;47 : 377-87.
9. Fujii J, Kita T, Yoshida S-I, et al: Direct evidence of neuron impairment by oral infection with verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 : H- in mitomycin-treated mice. Infect Immun 1994;62 : 3447-53.
10. Kelly J, Oryshak A, Wenetsek M, et al: The colonic pathology of *Escherichia coli* infection. Am J Surg Pathol 1990;14 : 87-92.
11. O' Brien AD, Tesh VL, Donohue-Rolfe A, et al: Shiga toxin : biochemistry, genetics, mode of action, and role in pathogenesis. Curr Top Microbiol Immunol 1992;180 : 65-94.
12. Calderwood SB, Auclair F, Donohue-Rolfe A, et al: Nucleotide sequence of the Shiga-like toxin genes of *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84 : 4364-8.
13. Obrig TG, Louise CB, Lingwood CA, et al: Endothelial heterogeneity in Shiga toxin receptors and responses. J Biol Chem 1993;268 : 15484-8.
14. Kleanthous H, Smith HR, Scotland SM et al: Haemolytic-uremic syndrome in British Isles, 1985-8 : association with verotoxin producing *Escherichia coli*. Part 2 : microbiological aspects. Arch Dis Child 1990;65 : 722-7.
15. Louise CB, Obrig TG: Specific interaction of *Escherichia coli* O157 : H7-derived Shiga-like toxin II with human renal endothelial cells. J Infect Dis 1995;172 : 1397-401.
16. Li Z, Bell C, Buret A, et al: The effect of

- enterohemorrhagic *Escherichia coli* on intestinal structure and solute transport in rabbits. *Gastroenterol* 1993;104 : 467-74.
17. Keskimaki M, Ikaheimo R, Karkkainen P, et al: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* OX3 : H21 as a cause of hemolytic uremic syndrome. *Clin Infect Dis* 1997;24 : 1278-9.
  18. Newburg DS, Chaturvedi P, Lopez EL, et al: Susceptibility to hemolytic-uremic syndrome relates to erythrocyte glycosphingolipid patterns. *J Infect Dis* 1993;168 : 476-9.
  19. Rodrigue DC, Mast EE, Greene KD. et al: A university outbreak of *Escherichia coli* O157 : H7 infections associated with roast beef and an unusually benign clinical course. *J Infect Dis* 1995;172 : 1122-5.
  20. Hull AE, Acheson DW, Echeveria P, et al. Mitomycin immunoblot colony assay for detection of Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* in fecal samples : Comparison with DNA probes. *J Clin Microbiol* 1993;31 : 1167-72.
  21. Bitzan M, Ludwig K, Klemm M, et al: The role of *Escherichia coli* O157 infections in the classic (enteropathic) haemolytic uraemic syndrome : results of a Central European multicenter study. *Epidemiol Infect* 1993;110 : 183-96.
  22. Thomas A, Chart H, Cheasty T, et al: Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli*, particularly serogroup O157, associated with human infections in the United Kingdom : 1989-1991. *Epidemiol Infect* 1993;110 : 591-600.
  23. Rowe PC, Orrbine E, Lior H, et al: A prospective study of exposure to verotoxin-producing *Escherichia coli* among Canadian children with haemolytic uraemic syndrome. The CPKDCR Co-investigators. *Epidemiol Infect* 1993;110 : 1-7.
  24. Acheson DWK, De Bruckner S, Donohue-Rolfe A, et al: Enzyme immunoassay for direct detection of Shiga-like toxins in stool samples (abstract no. B-62). In : Proceedings of the 94th annual meeting of the American Society for Microbiology 1994;39.
  25. 施養志、王貞懿、闕麗卿：產生verotoxin之大腸桿菌感染(一)及(二)。疫情報導，1997;13 : 171-86, 209-20 檢疫總所疫情組譯。
  26. 資料來源：日本厚生省1996年8月2日公佈：O157型病原性大腸桿菌感染症治療指南。