

侵襲性 A 群鏈球菌感染之致病機轉與治療趨勢

黃懿娟 黃玉成

長庚兒童醫院 兒童感染科

前 言

A 群鏈球菌(group A streptococcus; GAS)，又稱熱原性(pyogenic)鏈球菌，是人類常見的傳染性致病菌，可引起咽喉炎、猩紅熱、丹毒，甚至可能致命的壞疽性筋膜炎 necrotizing fasciitis)等，其罹病率與死亡率都很高。但自從西元 1945 年發明青黴素後，用它來治療 GAS 感染的效果很好，死亡率也大幅下降。然而 Cone 等人[1]在西元 1987 年發表兩例沒有菌血症的 A 群鏈球菌蜂窩組織炎，卻併發類似毒性休克的症候群(toxic shock-like syndrome)之後，陸續有多位學者的研究報告[2,3]指出，先前健康、年輕的病人在遭受 GAS 感染後，病情嚴重並伴隨發生鏈球菌引起的毒性休克症候群(streptococcal toxic shock syndrome; STSS)。這種情形引起全世界廣泛的重視，對於 GAS 為何再度發威，威脅全球不分男女老少的生命安全，許多學者致力研究它的致病機轉，並提出治療的新看法。

流行病學與疾病定義

根據美國學者[4]的調查，初步估計北美洲人民發生侵襲性 A 群鏈球菌感染(invasive GAS infection)的機率是每年每十萬個人中有 1.5-7.0 個病例。所謂侵襲性 A 群鏈球菌感染，是指從人體中原本是無菌狀態的血液、體液、組織中培養出 GAS 菌株。美國疾病管理局在西元 1995 年的估計，全美國每年每十萬個人中有 3.3 個病例。侵襲性 GAS 感染病例的死亡率介於 15%-20% 之間，若併發 STSS，其死亡率則高達 30%-70%。目前台灣沒有這方面的流行病學統計的數據。而衛生署防疫處在民國 80 年元月至 83 年 6 月從各醫學中心收集到的 9 例 STSS[5]，本院收集過去 5 年來的 12 例 STSS 中[尚未發表]，二者的死亡率都是 66.7%。

爲了幫助全球醫師更認識 STSS 並早期診斷、早期治療，在西元 1993 年時，一群專門研究嚴重的鏈球菌感染的學者[6]，綜合各家研究，訂定統一的診斷標準如下列：

一、臨床表徵

必定有低血壓（成人收縮壓 ≤ 90 mmHg，小孩則小於該年齡正常值之第 5 百分位），加上下列 6 項中至少兩項或以上的條件符合：

1.腎功能損害：成人血中肌酸酐(creatinine) ≥ 2 mg/dL，或比符合年紀的正常上限值有兩倍或以上的上升。若病人原本就有腎臟疾病，則爲超過基礎值有兩倍或以上的上升。

2.肝功能受損：肝功能指數 AST、ALT 或總膽紅素比符合年紀的正常上限值有兩倍或以上的上升。若病人原本就有肝臟疾病，則為超過基礎值有兩倍或以上的上升。

3.凝血功能異常：血小板 ≤ 10 萬/ $\times 3\text{mm}^3$ ，或有散佈性的血管內凝血現象。

4.成人呼吸窘迫症：急性之瀰漫性肺浸潤且呈低血氧狀態，而排除心衰竭、急性肺水腫、白蛋白不足所引起之積水者。

5.全身皮膚起紅疹，隨後也許會脫皮。

6.軟組織壞死，包括壞疽性筋膜炎或肌肉炎，或是壞疽(gangrene)。

二、培養出 A 群鏈球菌

1.由正常無菌的地方，

如：血液、腦脊髓液、組織切片、肋膜液或腹腔液等，培養出 GAS 菌株，稱為確定病例(definitecase)。

2.由正常非無菌處，如：喉嚨、痰液、表皮或陰道等，培養出 GAS 菌株，稱為可能病例(probablecase)。

疾病分類

A 群鏈球菌感染通常分類為：

1.鏈球菌毒性休克症候群

2.侵襲性感染，但未發生低血壓，又細分為：

(1)找不到感染來源的菌血症

(2)局部感染合併有或沒有菌血症

3.猩紅熱

4.非侵襲性感染(表皮或黏膜)

5.非化膿性的後遺症(急性風濕熱或腎絲球腎炎)

致病機轉

有數種毒性因素與近年來 A 群鏈球菌毒性的增強有相關性，以致造成毒性休克，侵襲皮膚、軟組織及引起壞疽性筋膜炎等嚴重感染，這些包括細胞外的熱原性外毒素(pyogenic exotoxins) A、B、C，新近發現的外毒素及超抗原(superantigen)，如：外毒素 F、streptococcal superantigen，以及具有強分化力的超抗原，如：Spe G，Spe H，Spe J，Sme Z，Sme Z-2 等[7]。

致病菌 A 群鏈球菌毒性造成宿主感染的作用機制包括：

1.黏附宿主細胞(adherence)及形成菌落

GAS 要在宿主身上形成菌落最重要之第一步，需先貼附到咽喉或皮膚的表皮細胞上，藉由強力的附著機制，GAS 能夠黏在宿主的組織上，不會被口水沖掉或隨表皮細胞剝落而脫離，這個黏附的過程需要多種 GAS 黏附素(adhesins)幫忙。西元 1976 年 Beachey 和 Ofek 共同提出的 lipoteichoic acid (簡稱 LTA)，是第一個被具體描述的黏附素，它可幫助 GAS 黏附在口腔表皮細胞上的黏附素。在西元 1983 年則發現鏈結 LTA 的接受器，即 fibronectin，位在口腔表皮細胞上。目前知道 GAS 至少有 11 種黏附素和數種宿主細胞外的接受器互相結合，以利 GAS 的貼附黏著。而 GAS 要貼附在皮膚上或咽喉上，又有不同的黏附機制，這個假設說明了為何好發在皮膚或咽喉的感染是不同血清型的 GAS[7]。

2.入侵宿主細胞

以前認為 GAS 只是黏膜細胞外的致病菌，但 Lapenta 在西元 1994 年第一次證實 GAS 也有能力侵入人體表皮細胞內，這種高效率的入侵需憑藉 M 蛋白和/或 fibronectin 鏈結蛋白的作用，所以將這兩種蛋白稱為入侵素(invasins)。Osterlund 將反覆發生扁桃腺炎病人的扁桃腺切除，在組織切片上確實看到 GAS 躲在細胞內，這是 GAS 可以侵入宿主細胞最直接有利的證據[7,8]。

M 蛋白是一種表面蛋白質，也是 GAS 主要的毒性因子，目前已發現有 80 多種血清分型。從臨床報告和流行病學的研究中，發現具有第 1 種和第 3 種 M 蛋白的 GAS 菌株(M1 及 M3 分型)，最常引起侵襲性和毒性的鏈球菌感染。最近的一些研究更證明有一株極具侵犯能力的新菌株，被命名為 M1 inv+，它擁有一個帶有反錄 SPE A 外毒素基因密碼的噬菌體；相對的，在西元 1979 到 1988 年的 M1 分型菌株中，因缺乏這個噬菌體，也就無法製造 SPEA 外毒素。M1 inv+新菌株的出現極可能是近年來嚴重型 GAS 感染突然增加的重要原因[8]。

3.抵抗宿主對感染的免疫反應：調理作用和吞噬作用

GAS 之所以能對抗吞噬作用，要歸功於暴露在菌體表面的 M 蛋白和玻尿酸莢膜 (hyaluronic acid capsule)。經由 M 蛋白上的 Factor H 和纖維蛋白原(fibrinogen)結合，阻斷補體活化路徑，抑制補體複合物沉積在菌體表面而瓦解細菌。其他還有一些 M-like 表面蛋白，如：M49，Enn-49 及 M-related 蛋白，在抵抗被宿主免疫細胞吞噬上，也有一定的角色[7]。

4.鏈球菌熱原性外毒素(streptococcal pyrogenic exotoxins; SPEs)

SPEs 目前被區分為四群，A 到 D。A、B、C 三種被研究的較透徹，D 型仍不太清楚它的功用。這些 SPEs 作為 superantigens 不須經抗原呈現細胞(antigen presenting cells)處理，便可以活化許多的 T 細胞，使 T 細胞複製並釋放過量的細胞激素，如間白素 1 及 2 (IL-1, IL-2)等，引起微血管內液滲出太多而休克，在這些 SPEs 中，以外毒素 A (SPEA)與 STSS 最息息相關。但在 LeePK 的動物實驗中，顯示除了 SPE A 外，也許還要加上其他的因素才會損害軟組織。在北美洲和歐洲報告的 GAS 菌血症和侵襲性感染中，常可發現這些菌株帶有 speA 基因，兩者關聯性可高達 80%-93%，而引起不嚴重感染的 GAS 只有約 15%的菌株有 speA 基因。speA 基因和 speC 基因都由噬菌體攜帶遺傳密碼，而 speB 基因則在染色體上，因此所有的 GAS 都有 speB 基因，但並非全部可以製造外毒素 B (SPE B)。SPE B 也叫鏈球菌蛋白酵素 (streptococcalproteinase)是一種細胞外的 cysteine protease，它可以將 fibron-ectin, vitronectin 及胞外基質中的 metalloprotease 切成活化狀態的分子，進一步引起發炎反應、休克及組織的破壞。有報告指出，得到比較致命性侵襲感染的病人血液中，對抗外毒素 B 抗體的量遠比輕微 GAS 感染的病人低，因此若能以免疫球蛋白中和外毒素 B 的活性，也許能避免嚴重感染[7]。

治療

在體外的抗生素敏感性試驗中，青黴素(penicillin)一向可以有效殺死 GAS，但是最近卻發生臨床治療失敗的例子。高達 30%的小孩在接受 10 天的青黴素治療後，鼻咽部分仍存在 GAS [8]，而嚴重的侵襲性 GAS 感染，例如：敗血症、壞疽性筋膜炎、肌肉炎及膿胸等，單用 penicillin 治療的失敗率也高，且之後往往有重大的罹病後遺症，有時死亡率更高達 85% [9]。為何如此，理由仍不很明朗，不過目前學者大抵歸納出三個原因：

- (1)在局部發炎組織中，若未及時給予適當的治療，GAS 的菌量會很多，生長速度變慢，青黴素結合蛋白(penicillin binding protein)的表現降低，penicillin 就不能有效殺死 GAS，這個現象也叫 Eagleeffect [9]。
- (2)在深層部位的組織受到感染後，形成缺少血流灌注的區域，因此在這些地方抗生素濃度不夠高到足以殺除細菌[9]。
- (3)GAS 可以侵入並活在人體細胞內，因此對只可作用在細胞外的抗生素，如：gentamicin 及 penicillin 就產生抗藥性[7,8]。

因此，對於病況嚴重的 GAS 感染，抗生素建議用一種 β -lactam(penicillin 或 cephalosporin)加上一種 prot-ein synthesis inhibitor (clindamycin 或 erythromycin)，後者可以進入細胞內發揮作用，更可以抑制 M 蛋白或熱原性外毒素的合成[8,10]。

值得注意的是：GAS 對紅黴素(erythromycin)的抗藥性自西元 1959 年被發現後，正逐年上升；在日本，1975 年時，GAS 對紅黴素的抗藥性高達 72%，而台灣在西元 1993 年作的研究報告指出，紅黴素抗藥性也高達 78.8%[11]，在這些抗藥性嚴重的地區，erythromycin 不再適合治療 GAS 感染。

西元 1999 年時，McGeer 等人在加拿大主持一項研究，顯示靜脈注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin; IVIG)的治療，不僅可以中和細菌釋放出的外毒素，更可以阻斷 T 細胞增生，減少細胞激素(IL-6, TNF- α)的產生[12]，極有可能這就是近年來有數例侵襲性 GAS 感染的病人，在單用抗生素治療失敗後，添加使用 IVIG 治療卻成功的原因[13,14]。

結 論

A 群鏈球菌由於基因的改變，製造出各種表面蛋白質和外毒素，來對抗人體的免疫反應，近年來產生了嚴重的侵襲性感染，如壞疽性筋膜炎、毒性休克症候群等，身為第一線的臨床醫護人員，應熟悉其各種臨床表徵，以期早期診斷，早期投與適當有效的治療藥物。面對紅黴素抗藥性日趨嚴重與單用青黴素治療效果不佳的情形下，侵襲性的 GAS 感染建議同時用一種 β -lactam 抗生素加上 clindamycin 治療，甚至可以輸注 IVIG 輔助治療，改善這些致命性疾病的預後。

參考文獻

- 1.Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, et al: Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med* 1987; 317: 146-9.
- 2.Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321: 1-8.
- 3.Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, et al: The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. A retrospective population-based study. *JAMA* 1993; 269: 384-9.
- 4.The working group on prevention of invasive group A streptococcal infections: Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case-patients. Is prophylaxis warranted? *JAMA* 1998; 279:1206-10.
- 5.顏慕庸、萬樹人、劉永慶等：噬肉菌—A 群鏈球菌感染性壞疽—在臺灣之現況分析。疫情報導 1996; 12: 201-11。
- 6.Working group on severe streptococcal infection. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rational and consensus definition. *JAMA* 1993; 269: 390-1.
- 7.Cunningham MW: Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470-511.
- 8.Schlievert PM, Assimacopoulos AP, Cleary PP: Severe invasive group A streptococcal disease: Clinical description and mechanisms of pathogenesis. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 13-22.
- 9.Wolf JE, Rabinowitz LG: Streptococcal toxic shock-like syndrome. *Arch Dermatol* 1995; 131: 73-7.
- 10.Stevens DL: Invasive group A streptococcus infection. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 2-13.
- 11.Hsueh PR, Chen HM, Huang AH, et al: Decreased activity of erythromycin against *streptococcus pyogenes* in Taiwan. *Antimicrob Agents*

Chemother 1995; 39: 2239-42.

12.Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al, and the Canadian streptococcal study group: Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome-A comparative observational study. Clin Infect Dis 1999; 28: 800-7.

13.Barry W, Hudgins L, Donta ST, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. JAMA 1992; 267: 3315-6.

14.Lamothe F, D'Amico P, Ghosn P, et al: Clinical usefulness of intravenous human immunoglobulins in invasive group A streptococcal disease: case report and review. Clin Infect Dis 1995; 21: 1469-70.