

## 2015~2016 年威斯康辛 *Elizabethkingia anophelis* 群突發株 演化動態及基因特色

從 2015 年 11 月至 2016 年 5 月，美國威斯康辛總共累積了 63 個 *Elizabethkingia anophelis* (*E. anophelis*) 菌血症病例，其中有 18 名死亡。這是有史以來，最大社區型式的 *E. anophelis* 群突發。威斯康辛公共衛生部及威斯康辛州 Centre for Disease Control and Prevention (CDC) 介入協助調查此群突發的來源。Perrin A 等把美國威斯康辛，這 69 個突變菌株 (分離自 59 位病人) 跟 45 個 *E. anophelis* 可比較型式的菌株 (comparative strains)，並加入其他 *Elizabethkingia* species，作親源演化樹分析 (phylogenetic tree) [1]。透過演化樹分析，清楚確立該次 *E. anophelis* 群突發菌株全部都是源自相同的單一個菌株，也組成一個全新的 sublineage。這個突變株隸屬的 sublineage，推測在演化後，獲得優勢的致病性及適應力，促使它在威斯康辛的社區造成群突發事件。雖然，Perrin A 等想探討 *E. anophelis*

群突發菌株的基因特性，跟群突發狀況的相關性，目前仍有困難。作者也努力地用各種方式，來探討突變株的特殊基因 (例如莢膜構造、陽離子去毒性能力、及糖分代謝、等等)，而這些基因特性在群突發的影響，目前仍尚無法下定論。Perrin A 等在進行這次演化分析以後，因為分類學上的改變及型態學上鑑定的困難，認為需要針對 *E. anophelis* 菌株作重新的分類。例如：作者就發現有幾株 *E. anophelis* 一開始先被鑑定為 *E. meningoseptica*，其實是 *E. anophelis*。也許過去對 *E. anophelis* 的鑑定，可能是被低估的。Perrin A 等的結果，看到此 *E. anophelis* 群突發在時間跟空間上的改變，推測此 *E. anophelis* 細菌在演變成群突發的第一例之前，可能潛伏將近一年的時間，在 2015 年之前，沒有任何確定群突發的 *E. anophelis* 個案。猜測在 *E. anophelis* 感染到人類之前，細菌株有可能已悄悄地在人

群中傳播，或者是菌株已經進行演化多樣化 (diversification)。Perrin A 等的研究使用了基因定序的方法來再鑑定、檢視流行病學假說及群突發傳染模式。通常為期短於 1 年的群突發，其基因多樣性是較少的。但是，此 *E. anophelis* 突變菌株之間多樣性的程度甚大。Perrin A 等使用了兩種獨立的方式來確認突變菌株的變異：Gene-by-gene analysis [core genome multilocus sequence typing (cgMLST)]，及 mapping-based single nucleotide polymorphism (SNP) analysis。Perrin A 等從中發現，這突變菌株的變異，很可能的原因是編碼 adenine glycosylase 的 *mutY* 基因 (負責鹼基切除修復) 被 ICEEa1 元素嵌入而遭阻斷 (disruption)，使得基因修復功能喪失。另外，其中一株透過 *mutS* 基因 [功能是負責編碼跟 DNA 錯誤配對修復 (mismatch repair) 有關的核苷酸結合蛋白] 的基因阻斷 (disruption)，進一步演化成超突變表現型 (hypermutator phenotype)。突變菌株內的有益突變 (beneficial mutation)，可能是在傳染窩或傳染源，移生或感染時，經由正向篩選 (positively selected) 而產生出來。基於發現許多群突發菌株的澱粉利用蛋白 (starch utilization SusD protein) 有變化，或運送蛋白 (polysaccharide transport protein) Wza 或 Wzc 有部分或全部的阻斷，Perrin A 等提出：群突發菌株中多醣體利

用 (polysaccharide utilization) 的缺陷，或莢膜分泌有關蛋白的基因阻斷 (disruption)，是正向篩選的結果。*E. anophelis* 的第 6 子群組 (subcluster 6)，在群突發時期最後幾週的時候，因擁有這兩種特性而成功轉為優勢菌株。Perrin A 等推測菌株失去莢膜多醣體，反而會幫助細菌黏著、移生，導致抗原性 (antigenicity) 降低，因此讓 *E. anophelis* 細菌對表面有更強的附著力，進而更容易造成散佈。Perrin A 等建議由醫療及公衛系統共同去建立一個對 *E. anophelis* 的感染進行實驗室調查 (laboratory based active surveillance)，並且呼籲應提高警覺注意於威斯康辛群突發菌株可能會捲土重來。

【譯者評】Perrin A 等詳細描繪美國威斯康辛 *E. anophelis* 群突發菌株的基因結構，並且跟其他同屬的菌株作交叉分析，發現群突發菌株被 ICEEa1 元素融入 *mutY* 基因後，使其喪失基因修復功能。而修復機制的缺乏，使得一些具有被正向篩選的突變菌株，演化成群突發菌株。從這研究可以學習到，基因定序能協助觀察及鑑定整個群突發的動態變化及追溯到感染源頭。

目前因 MALDI TOF (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight) 資料庫未更新，而使得 *E. meningoseptica* 未及時被判定為 *E. anophelis*，在台灣多家醫院也有這樣

鑑定上的困難，而造成 *E. anophelis* 被低估，可能使我們錯失控制群突發的先機。

Perrin A 的研究中，報導群突發的病人皆來自社區，但在台灣則高達 80% *Elizabethkingia* 的病例來自醫院內，且 60% 是來自加護病房的感染 [2]。威斯康辛群突發的調查雖然未找出被汙染的物品，但從作者的報導中，發現細菌株的附著力因著演化的提升，推測會使被汙染的醫療用品產生生物膜 (biofilm) 而使感染難以控制。除了水源可能被汙染以外，積極地調查院內醫療物品與醫療器材上是否有被 *E. anophelis* 汙染的現象，或許能發現群突發的一些蛛絲馬跡。

在未尋找出感染源頭以前，在照護過程，建議除了有需要落實接觸隔離措施，並加強人員手部衛生和環境清潔消毒，以防止 *Elizabethkingia* 菌造成感染的蔓延與持續。【彰化基督教醫院 鍾承慧醫師/陳昶華醫師 摘評】

## 參考文獻

1. Perrin A, Larssonneur E, Nicholson AC, et al: Evolutionary dynamics and genomic features of the *Elizabethkingia anophelis* 2015 to 2016 Wisconsin outbreak strain. Nat Commun 2017;8:15483.
2. Lin YT, Chiu CH, Chan YJ: Clinical and microbiological analysis of *Elizabethkingia meningoseptica* bacteremia in adult patients in Taiwan. Scand J Infect Dis 2009;41:628-34.