

李斯特單核細胞增生菌

林金絲

三軍總醫院院內感染管制委員會

前言

一九九七年十月初香港傳出部份美國進口的醉爾思雪糕遭受李斯特菌 (*Listeria*) 污染，又再同月十一日在同一公司的「香草雪糕」中再度檢出此菌，一時間引發世界各地一陣驚慌。為了瞭解醉爾思冰品在國內是否也遭受污染，衛生署日前責成台北市衛生局對市售醉爾思不同口味的產品進行全面抽樣，送交藥物食品檢驗局化驗，結果發現冰淇淋類的「草莓無糖」、「香草無糖」、「梅寶無脂悠果」、「奶油胡桃」及「洛基」等五種產品均含有李斯特菌。因此，衛生署立刻通知業者全面回收銷毀。由於大家對此菌不甚瞭解，特別是從事醫療工作之同仁，所以本篇將就李斯特菌之生物特性、流行病學、致病機轉、傳染途徑、臨床徵狀、診斷、治療及預防方法等加以詳細敘述，希望對相關人員有所助益。

生物特性

李斯特菌屬有七種菌種，惟李斯特單核細胞增生菌 (*Listeria monocytogenes*) 是造成人類和動物的主要病原菌。李斯特菌一般廣佈於自然界中，常寄生於動物宿主，對人類則屬於伺機性感染，人類糞便

中帶菌率約為 1 至 5 %。有報告指出原本只造成動物致病的綿羊李斯特菌 (*Listeria ivanovii*) 也曾造成人類致病。其餘的西爾李斯特菌 (*Listeria seeligeri*) 和威爾斯李斯特菌 (*Listeria welshimeri*) 雖曾從人類分離出來，但其並無致病能力。李斯特菌可以經由巴斯德消毒法將之殺死，即加熱至 70 °C，持續三十分鐘。

李斯特單核細胞增生菌是一種兼性厭氧菌，在血液培養基 (Blood agar) 上可產生小型之圓形半透明菌落，具 β -溶血型 (狹窄透明環)。由於在培養基生長的菌落很小，必須小心觀察才不致遺漏。經革蘭氏染色後，在顯微鏡下可見到革蘭氏陽性球桿菌，有時呈成串排列，很容易與鏈球菌混滯。如果染色技術較差，則可能會與革蘭氏陰性桿菌中的棒狀桿菌、豬類丹毒桿菌 (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)、類白喉菌 (diphtheroids) 或腸球菌混滯。此菌在 20 至 25 °C 具運動性且呈翻滾樣；培養在半固態之運動培養基 (motility medium) 中則呈現特殊的傘狀生長，是此菌最重要的鑑定依據。李斯特菌之生化試驗結果包括觸酶反應和 Voges-Proskauer 試驗反應均呈陽性、氧化酶反應陰性、可以水解

esculin，發酵 glucose 及 salicin。

常用來分離李斯特菌的培養基包括 tryptose agar 和 McBride agar。李斯特菌能在較冷溫度中生長，因此可利用「冷增菌法」(cold enrichment) 分離此菌。若檢體為脊髓液，應至少收集 10 毫升以上，因為此菌在人體內無菌部位的菌株數非常稀少。若為食物媒介之感染，食物或糞便檢體可先接種在 *Listeria* enrichment medium 或 UVM modified *Listeria* enrichment broth，並於 35 °C 恒溫箱培養增菌，亦可接種在 tryptose broth 後置於 4 °C 增菌，然後次培養至 McBride *Listeria* agar 或 LPM agar 上，以便分離此菌。

流行病學

李斯特單核細胞增生菌廣泛存在自然界中。許多的哺乳類動物和鳥類均可窩藏此菌 [1]，也可從塵埃、土壤、水、污水和腐爛的植物，包括動物飼料和秣草，分離出此菌。李斯特菌是目前瞭解相當清楚的動物流行病，尤其是流行於牛羊。如今已知至少有四十二種野生和家禽動物，十七種鳥類(含家禽)可以窩藏此菌，同時也曾經從甲殼類動物、鱒魚、扁蟲和蠅等分離出來。李斯特菌已知可以在動物中致病，如牛羊，並造成敗血性流產和基底腦膜腦炎 [1,2]。

在一些歐洲國家，李斯特菌感染的年發生率，預估每百萬人口中有兩個個案，而在美國，由此菌所引起的李斯特菌腦膜炎的年發生率為每十萬人口中有七個 [3]。在大西洋海島居民，李斯特菌敗血症

或腦膜炎的年發生率為每百萬人口中有八個個案 [4]。

調查人體糞便中李斯特菌的帶菌率，在健康人中為 1%。一旦曾經接過有症狀的李斯特菌症患者，則其糞便帶菌率可高達 26%。在屠殺場的工作人員則為 4.8%，以上人員的帶菌時間可持續一個月或少於一個月。由於此菌很難從糞便中被分離出，因此，上述帶菌率仍屬低估。

雖然李斯特菌症發生常與動物有關，但在美國都市內所發現的個案，大部份均與動物無關。同時，此症在人類的發生率以夏天較高，相反的，在動物的發生率則以冬天較高。小牛可以透過飲用母體污染的牛奶而引致乳房炎，人類亦可藉飲用未經徹底消毒(巴斯德消毒)的牛奶而得到感染。此外，人類可能食用污染的牛肉、乳製品和其他食物而致病 [5-7]。獸醫接觸已遭感染的小牛可以引發皮膚病。

李斯特症常見症狀為菌血症或腦膜炎。懷孕婦女感染李斯特菌則容易引起菌血症，幾乎佔了三分之一以上。雖然造成母體死亡個案不常見，惟一旦感染給胎兒則可導致早產和死胎。一般而言，新生兒和免疫抑制病患較容易罹患腦膜炎和菌血症。McLauchlin 曾於 1967 年至 1985 年間共收集 722 個個案，其中 34% 個案與懷孕婦女有關，50% 是與非孕婦成人具併發嚴重的潛在性疾病有關。14% 是與正常人有關 [8-9]。Berenguer 調查 72 個李斯特菌症個案當中，有 22% 具血液腫瘤疾病，15% 是器官移植患者，15% 有糖尿病疾病，14% 是新生兒，8% 為孕婦，而 14% 是健康人 [10]

], 接受過皮質腎上腺類脂醇治療和本身患有白血球減少症是此症之重要潛在因子 [4]。雖然李斯特菌症在愛滋病患者不常見, 其發生率卻是一般人的 64 至 145 倍 [4], 惟其治癒率比前者佳 [11-12]。

自古至今, 有許多報告有關住院病人感染李斯特菌, 有一則報導其感染個案全數均為免疫抑制患者, 另一則則是發生在嬰兒室, 惟兩者均查無感染源 [13]。另外有一則新生兒集體感染李斯特菌的群突發事件, 經調查發現感染源是用來替新生兒洗澡用的礦物油 [14]。1981 年, 在加拿大 Maritime Provinces 曾發生一次李斯特症大流行, 感染個案共計 41 個, 血清型為 4b, 追查感染源證實為捲心菜沙拉 [15], 其實在一年前已從羊隻身上分離出李斯特單核細胞增生菌, 農民們將羊糞當做捲心菜沙拉的肥料。有許多調查報告顯示蔬菜、乳製品、肉類均可遭受此菌之污染 [16-17]。美國一項調查有 20% 之感染個案肇因於食物中毒, 包括受污染的生熱狗、未煮熟的雞肉、乳製品和生菜 [18]。

傳播途徑

李斯特菌的主要傳染途徑是從帶菌牛隻發炎的乳房, 在收集牛乳過程中遭到污染, 或由牛隻的排泄物污染水源、食物所致。若牛奶未經徹底消毒, 就可能出現乳製品帶菌情形。由於李斯特菌生長溫度從攝氏二至四十度, 在攝氏四度冷藏環境下仍可繁殖, 冰箱中存放的乳製品、冰淇淋、雪糕等都可能因產製過程消毒不完

全, 而有帶菌危險。

致病機轉

李斯特菌為兼性胞內寄生菌, 可在巨噬細胞、表皮細胞及纖維母細胞 (fibroblast) 生長。具有毒力菌株能產生 β -溶血素 (李斯特菌溶血素, listeriolysin O), 與鏈球菌溶血素 O 具有相關性, 其對細菌被吞噬後之釋出以及胞內生長具重要性。李斯特菌被吞噬後, 細胞移至胞內, 存於內體 (endosome), 再與溶菌體融合, 在溶菌酶 (lysozyme) 傷害細菌前, 細菌釋出 listeriolysin O 將吞噬溶菌體 (phagolysosome) 膜溶解, 而細菌外圍環繞著動肌蛋白絲狀物 (actin filament), 隨後在細胞複製時變成尾巴將細菌推向巨噬細胞表面, 使細胞形成偽足 (pseudopod) 之延伸物而幫助細菌轉移至另一吞噬細胞, 此過程保護細菌免於與抗體及其他胞外殺菌因子接觸 [19]。值得一提的是, 細菌被活化的巨噬細胞吞噬後, 若氧破壞性溶血素 (oxygen-destroyed hemolysis) 被細胞的氧化代謝所去活化, 將導致細菌的死亡, 因此, 細菌必須設法能在細胞內生存及散佈, 才能免於曝露在抗體及胞外殺菌因子的環境中 [1,4]。

臨床表徵

李斯特單核細胞增生菌常引起懷孕婦女之生殖道感染, 並往往殃及胎兒。婦女在懷孕初期遭此菌感染, 將導致胎兒流產、早產或出生後隨後死亡; 孕婦會併發循環或呼吸障礙、嘔吐、腹瀉等症狀, 有

時出現腦膜炎、肝臟腫大以及腿都或軀幹皮膚上之斑丘疹。若在懷孕後才感染此菌，則往往不發病，或僅出現和感冒相似之溫和病徵，且會自行痊癒。但分娩時胎兒會受到產道感染，可能在出生後一至四星期出現細菌性腦膜炎。

李斯特單核細胞增生菌在成人最常引起腦膜炎，特別是換腎病人及癌症患者約占腦膜炎病因的第五名。而發熱性咽炎，頸部或全身性淋巴腺炎亦不少見。成人若得到散佈性李斯特菌症，則會出現肺炎、膿胸及傳染性內膜炎等症狀。此種全身性感染常發生於癌症患者或免疫機能受抑制的病人，如器官移植者 [10,11]。

診 斷

李斯特菌之診斷必須從無菌部位之檢體中分離出此菌，並且需要在發病後 36 小時內收集檢體，以提高分離率。如果檢體中無其他的菌叢，則可以利用冷增菌法或選擇性培養基予以分離。取自於胎盤、胎糞或胃抽取液，可能有助於此症之及早診斷，因為前述檢體可能需要數週之增菌才可以分離出來，而後者則較常見於腸胃道帶菌者之例行監測。直腸或女性生殖道檢體對診斷李斯特菌症較無臨床意義。

血清學試驗檢查對診斷李斯特菌症並不是一項有用的工具，因為李斯特單核細胞增生菌具有一些抗原，可以和其他革蘭氏陽性菌造成交互反應，可能導致偽陽性結果。因此，對於一些無李斯特菌症症狀之病患，可以偵測其凝集反應效價 [15]，原因是感染此菌後，體內 IgM 的效價明顯升高，而 IgG 則否。惟單憑某一

種抗體 (IgM 或 IgG) 效價之改變無法充份提供此症感染之診斷依據。再者，有研究顯示偵測此菌所用的血清學方法，其敏感度不高，甚至有些病人已分離出細菌，卻測不到其抗體效價 [15]。另外，有研究報告即使在一些新生兒和免疫抑制病人取得配對血清，其偵測結果也不足以信任 [20]。

治 療

臨床上可利用 penicillin G, ampicillin, erythromycin, tetracycline, sulfamethoxazole-trimethoprim 和 aminoglycoside 治療李斯特菌感染，惟僅有後兩者具殺菌作用。在體外試驗測試結果顯示 gentamicin 和 tobramycin 比 streptomycin, kanamycin 及 amikacin 更具療效果。目前尚無最適當的治療藥物供選擇，有報告得知利用 ampicillin 治療李斯特菌感染的成效比 penicillin 為佳 [21,22]。Gentamicin 合併 ampicillin 使用則具協同作用，這也是目前最建議使用的。很不幸的，有不少調查報告發現李斯特菌已對多種抗生素產生抗藥性，包括 penicillin, erythromycin, rifampin, SXT，以及 streptomycin。因此，針對一些嚴重的李斯特菌感染，應該結合其他不同種類的抗生素一併使用以確保其治療效果。遇到對 penicillin 過敏病人，可以選擇 sulfamethoxazole-trimethoprim 予以治療，此藥物可以提供腦脊髓液和血清中足夠的殺菌濃度 [23,24]。

預防方法

因為李斯特單核細胞增生菌廣泛存在於環境中，要避免曝露其中似乎非常困難，易罹患此症之人員，如孕婦、嬰幼兒、老年人和免疫抑制病患，應嚴格執行飲食管制，例如禁止食用未煮熟的肉類、蔬菜、冷凍食品或乳酪製品。衛生主管單位一旦從疑似污染之食物或冷凍食品分離出此菌，則應緊急督促業者全面回收並予以銷毀，另外亦應提醒民衆勿再購買或使用。冷凍食品加工業者也應該加強管制食品製造過程，避免遭受此菌之污染。

結 論

李斯特單核細胞增生菌是一種常見的環境細菌，它是造成李斯特菌症最重要的病原菌。最近的調查均顯示此菌為食物傳染菌，目前為止，乾酪、生乳、冰淇淋、冷凍肉品、生菜沙拉、三明治、披薩、麵包、甜點、巧克力糕餅等均曾檢出此菌，不過以乳製品及生菜沙拉最常見。

感染大量李斯特菌數天內就會發病，一般人感染頂多拉肚子，但孕婦可能發生胎兒死亡、流產。新生兒、兒童、使用免疫抑制劑的器官移植病人、紅斑性狼瘡患者、愛滋病患者及老人是此菌的高感染群，感染此菌可能因併發敗血症、壞血症及腦膜炎死亡。目前李斯特菌症在美國已成為報告傳染病，預估每年至少發生一千七百個嚴重感染個案，並造成四百五十人死亡和一百個死產。國內各醫院的檢驗室應提高警覺，設法改善分離和鑑定技術，以增加此菌之分離率。

參考文獻：

1. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PNR, et al: Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Rev Infect Dis* 1991;13:1108-14.
2. Gellin BG, Broome CV, Bibb WF, et al: the epidemiology of listeriosis in the United States-1986. *Listeriosis Study Group. Am J Epidemiol* 1991;133:392-401.
3. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, et al: Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study, *J Infect Dis* 1990;162:1316-23.
4. Jurado RL, Farly MM, Perira E, et al: Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1993;17:224-7.
5. Schuchat A, Swaminathan B, Broome CV: Epidemiology of human listeriosis. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:169-83.
6. Pinner RW, Reingold AL, Broome CV: Role of foods in sporadic listeriosis. I, Case-control study of dietary risk factors. The *Listeria Study Group. JAMA* 1992;267:2041-5.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Foodborne listeriosis-United States. 1988-1990. *MMWR* 1992;41:251-8.
8. McLauchlin J: Human listeriosis in Britain 1967-1985, a summary of 722 cases. 1. Listeriosis during pregnancy and in the newborn. *Epidemiol Infect.* 1990;104:181-90.
9. McLauchlin J: Human listeriosis in Britain, 1967-1985, a summary of 722 Cases. 2. Listeriosis in nonpregnancy individuals, a changing pattern of infection and seasonal incidence. *Epidemiol Infect* 1990; 104:191-201.
10. Skogberg K, Syrjanen J, Jahkola M, et al: Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 1992;14:815-21.
11. Bergur J, Solra J, Diaz MD, et al: Listeriosis in patients with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1991;13:115-9.
12. Dckr CF, Simon GL, Digiola KA, et al: *Listeria monocytogenes* infections in patients with AIDS: Report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13:413-7.
13. Gantz NM, Myerwitz RL, Mederos AA, et al: Listeriosis in immunosuppressed patients, a cluster of eight cases. *Am J Med* 1975;58:637-40.
14. Schuchat A, Lizano C, Broome CV, et al: Outbreak of neonatal listeriosis associated with mineral oil. *Pediatr Infect Dis J* 1990;10:183-9.

15. Schlech WF, Lavigne PM, Bortolussi RA, et al: Epidemic listeriosis-evidence for transmission by food. *N Engl J Med* 1983;308:203.
16. Fleming DW, Cochi SL, MacDonald KL, et al: Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. *N Engl J Med* 1985;312:404.
17. Linnan MJ, Mascola L, Lou XD, et al: Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. *N Engl J Med* 1988;319:823-8.
18. Association of sporadic listeriosis with consumption of uncooked hot dogs and undercooked chicken. *Lancet* 1988;2:779-82.
19. Geoffroy C, Gaillard JL, Alouf JE, et al: Purification, characterization, and toxicity of the sulfhydryl-activated hemolysin listeriolysin O from *Listeria monocytogenes*. *Infect Immunol* 1987;55:1641-6.
20. Hudak AP, Lee SH, Issekatz AC, et al: Comparison of three serological methods: Enzyme-linked immunosorbent assay, complement fixation, and microagglutination in the diagnosis of human perinatal *Listeria monocytogenes* infection. *Clin Invest Med* 1984; 7:349-354.
21. Lavettr A, Leedom JM, Mathies AW, et al: Meningitis due to *Listeria monocytogenes*: A review of 25 cases. *N Engl J Med* 1971;285:598-603.
22. Nieman RE, Lorbeer B: Listeriosis in adults: A changing pattern: report of eight cases and review of the literature, 1968-1978. *Rev Infect Dis* 1980;2:207-227.
23. Meyer RD, Liu S: Determination of the effect of antimicrobics in combination against *Listeria monocytogenes*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987;6:199-206.
24. Armstrong RW, Slater B: *Listeria monocytogenes* meningitis treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pediatr Infect Dis* 1986;6:712-3.
25. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, et al: *Listeria monocytogenes*. In: Armstrong. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th edition. Churchill Livingstone, United States 1995:1880-5.