# Escherichia coli O157 感染 及其致病分子機轉

陳星宇1 詹明錦2 孫俊仁3

1台北市立聯合醫院 仁愛院區 三軍總醫院 <sup>2</sup>感染管制室 <sup>3</sup>臨床病理科

大腸桿菌 Escherichia coli O157 在世界各地導致人類嚴重的疾病。E. coli O157 對於生長的環境與溫度範圍很廣,以牛隻為帶菌者。最常見的傳染途徑是食用受汙染的肉製品,或其他受牛隻產生的廢水而汙染的食物導致感染。E. coli O157 內含志賀毒素 (Shiga toxin, Stx),此毒素為一種效強力大的細胞毒素,也是造成出血性大腸炎 (hemorrhagic colitis, HC) 與溶血尿毒徵候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) 的主因。目前治療 E. coli O157:H7 感染只能使用支持療法。本篇文章介紹 E. coli O157:H7 的來源、傳染途徑與毒力因子及與 2011年歐洲爆發 E. coli O104:H4 之比較。因為此感染症藉由糞-口傳染的途徑很多,所以我們藉由一些方法阻隔傳染途徑,如牛奶要先消毒、水經氯氣處理、吃煮熟的食物與常洗手,即可避免感染。 (感控雜誌 2011:21:323-331)

**關鍵詞:** 大腸桿菌、志賀毒素

## E. coli O157 的起源

大腸桿菌為腸內桿菌科 (Enterobacteriacea)的 Escherichia屬, 學名為 Escherichia coli。由 Theodor Escherich 教授於 1885年所發現而以 其姓氏所命名,屬於革蘭氏陰性不產 生芽孢的短桿菌並且為具運動性的兼 性厭氧菌[1]。大腸桿菌是一種與人類 共生的細菌,為動物與人類腸道內的 數量最多的細菌。大腸桿菌的分型依 據主要是以O抗原及H抗原進行血清 分型。O抗原為表面抗原 (somatic Ag) 而 H 抗原則為鞭毛抗原 (flagellar Ag)。除特殊血清型的菌株會造成嚴 重腹瀉外,多數的大腸桿菌對人類是

民國 100 年 9 月 1 日受理 民國 100 年 10 月 31 日接受刊載 通訊作者:孫俊仁

通訊地址:台北市內湖區成功路2段325號 連絡電話:(02)87923311轉88092

無害的。這些特殊的菌株會造成人類 疾病,其中以 E. coli O157:H7 最為常 見[2]。近年來,細菌學相關學者探討 E. coli O157 的起源與演化過程。學者 認為 E. coli O157 是由 E. coli O55:H7 所演化而來[3]。E. coli O55:H7 並不具 有毒力因子,但是可以表現黏附腸道 上皮的相關蛋白,所以對腸道上皮細 胞的親合力較強。其主要特性為具有 發酵且可利用山梨醣醇[4]。在致病能 力方面, E. coli O55:H7 會藉由食物進 入嬰幼兒腸道,造成嬰幼兒的腹瀉, 但是對成人是不會有感染症狀。原始 E. coli O55:H7 在演化過程中首先獲得 志賀毒素 2 (shiga toxin 2, Stx2),接著 再得到一個很大的質體 pO157 [3]。質 體 pO157 上面具備有許多毒力相關基 因,可以表現包含溶血酵素在内的毒 力因子。E. coli O55:H7 獲得 pO157 後 再將表面抗原 O55 置換成 O157,便 形成具致病力的腸道出血性大腸桿菌 (Enterohemorrhagic E. coli, EHEC), 也 就是現在的 E. coli O157:H7。

#### E. coli O157 致病的分子機轉

目前 E. coli O157:H7 在人體內造成疾病的分子致病機轉還不清楚。因為在人體進行試驗會有引起 HUS 的風險及道德問題,所以目前所建立的感染模型是藉由體外系統及動物模型所模擬而推估 E. coli O157:H7 感染人體腸道組織的情形 (圖一) [5]。其中最為人知的是志賀毒素。志賀毒素已被

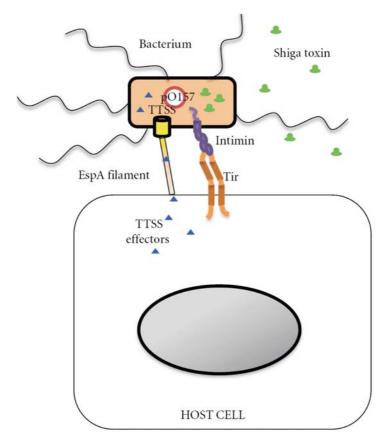
人們了解與其引起的包含 HUS 在內的許多症狀疾病有直接關係。其他重要毒力因子主要存在細菌染色體上的 LEE 致病基因群 (locus of enterocyte effacement pathogenicity island, LEE PAI) 與及質體 pO157 [2]。以下分別簡述此三種致病之毒力因子:

#### 志賀毒素 (Shiga toxin, Stx)

Stx 為志賀毒素,其存在位置為 嗜菌體 DNA 中,一般而言是插入細 菌染色體中形成原噬菌體 (prophage)。志賀毒素可以分成 Stx1 及 Stx2。這兩個毒素 Stx1 及 Stx2 在 整體結構相近並且在胺基酸序列上具 有 56% 的相似度,但是抗原性明顯不 同[5]。也就是說會中和 Stx1 的抗體不 會中和 Stx2, 反之亦然。這兩個毒素 的活化區相同,但是在 Vero 細胞模型 及老鼠模型中發現毒性以 Stx2 具有較 強的毒性。在人類腎臟內皮細胞也發 現相同情形,Stx2 較 Stx1 毒性強約 1.000 倍。亦有文獻指出會產生 Stx2 的菌株較 Stx1 的菌株容易引發 HUS [2,6-8] °

# LEE 致病基因群 (Locus of enterocyte effacement pathogenicity island, LEE PAI)

E. coli O157:H7 會侵襲人類腸道上皮細胞,附著在上皮細胞的細菌會刺激細胞內大量的細胞肌動蛋白質 (actin) 重組聚集 (rearrange and accumulate) 在細菌貼附位置的下方,



圖一 E. coli O157:H7 的分子致病機轉 (此圖摘錄參考文獻[5])。E. coli O157:H7 體內攜帶質體 pO157。細菌首先藉由 TTSS 與 EspA 細絲傳送 TTSS 作用分子 (TTSS effector) 進入宿主細胞內及 Tir 分子於細胞表面。Tir 分子會與細菌外膜蛋白 intimin 連接進而緊密的黏附在宿主細胞表面。並且會分泌志賀毒素 (Shiga toxin) 及溶血素造成腸道血便及溶血性尿毒症候群。

最後會造成微絨毛 (microvilli) 的破壞,並讓細菌能緊密的黏附在宿主細胞表面。緊密的黏附會使腸道細胞微絨毛消失並形成高台狀突起 (pedestal formation),稱為 Attaching and effacing lesion (A/E lesion) [5]。根據基因分析指出,A/E lesion 與 LEE 致病基因群有關。LEE 致病基因群存在細菌染色體上長度約 44 kb,而且可能包含一段7.5 kb 的原噬菌體序列。這段 LEE 致

病基因群上至少可以表現 41 個以上與細菌致病能力相關的蛋白,而這些蛋白可以依據功能性區分成三群。(i) 第三型分泌系統 (type III secretion system, TTSS)。此系統藉由細菌與宿主細胞直接接觸傳送細菌蛋白,使宿主細胞內的細胞訊息傳遞與細胞骨架結構改物血胞影響細胞激素 (cytokine) 的釋出與驅使細胞凋亡 (apoptosis)。(ii) 產生黏附蛋白 intimin 及傳導接受體

(translocated receptor, Tir)。Intimin 為細菌外膜蛋白,其可以黏附細胞表面的因子(β1 integrins 及 nucleolin),Tir 則為黏附蛋白 intimin 接受器。細菌先藉由 TTSS 將 Tir 送至宿主細胞膜上擔任接受器,接著細菌的外膜蛋白質 intimin 與宿主細胞產生緊密的結合。(iii) 產生分泌蛋白 (E. coli secreted Protein, Esp)。Esps 與宿主細胞內訊息傳導有關,且能協同細菌經由 TTSS 送到宿主細胞內進行後續作用[1]。

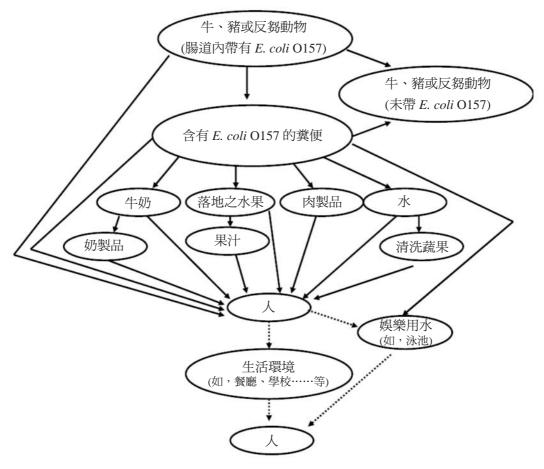
#### 質體 pO157

許多 E. coli O157:H7 菌種都攜帶 著 pO157。質體 pO157 是一個不會經 由接合作用在菌種間傳遞的質體 (non conjugative F-like plasmid), 長度約為 92 到 104 kb 大小不等[9]。質體 pO157 大小及表現功能會因為具備不同跳躍 基因 (transposon)、IS 序列 (insertion sequences)、原噬菌體及其它質體片段 而有所變異。質體 pO157 包含 100 個 開放讀架 (open reading frames, ORFs) [5]。其中 43 個 ORFs 是可以表現蛋白 質而且功能已知,尚有22個ORFs是 目前不知道功能的,其餘的35個蛋白 質是與 E. coli O157:H7 的致病機轉有 直接關係。但是質體 pO157 整體基因 的功能尚未研究透徹,其中目前研究 較為深入的像是第二型分泌系統 (Type II Secretion System, T2SS)、腸溶 血素 (enterohemolysin) 及 ToxB 等重要 致病蛋白的基因。腸溶血素的分泌與 腸道出血有關,而 ToxB 亦與黏附腸

道細胞有直接關係。

#### 傳染途徑

E. coli O157 的主要來源為牛與羊 等反芻動物,而 E. coli O157 對這些帶 菌動物不會致病,為天然宿主。許多 研究分析 E. coli O157 在牛隻糞便中的 流行比率,發現牧場不同而具有非常 大的差異。以乳牛為例,糞便中有 E. coli O157 的比例為 0.2 至 48.8% 不 等,且温暖的月份比寒冷的月份流行 率更高[3]。除了牛隻會攜帶 E. coli O157 之外,在羊與豬身上也分離出 E. coli O157,根據英國文獻指出,在 牛的腸道中所分離的 E. coli O157 占 4.7%, 在羊的腸道 0.7% 而 0.3% 在豬 隻的腸道[3]。根據 1999 年 Mead 等研 究者指出,在美國 E. coli O157 每年導 致 73,480 人感染, 2,168 人住院, 61 人死亡[10]。E. coli O157 造成人類感 染可分為主要傳播模式與次要傳播模 式 (圖二),主要傳播模式為接觸受汙 染的食物、動物、水與環境而造成感 染;次要傳播模式則為接觸被感染人 所污染的環境或水而造成感染。根據 2006 年研究分析各國 (包含英國、愛 爾蘭、丹麥、挪威、芬蘭、美國、加 拿大與日本等八個國家)於 1982年至 2006 年共 90 個感染案例,發現其中 約有 20% 屬於經由次要傳播模式所造 成的[11]。在美國, 感染 E. coli O157 多經由飲食為傳染途徑。因 E. coli O157 生長的溫度範圍很廣,加上可生



圖二 E. coli O157 感染人類的途徑。實線為主要傳播模式 (primary mode of transmission),虛線為次要傳播模式 (secondary mode of transmission)。

### 臨床病徵及歷史相關疫情介紹

E. coli O157 感染症會出現出血性大腸炎、血樣性腹瀉,嚴重者會造成腎衰竭甚至死亡。其中對年長者與小孩較具有威脅性,這族群感染後常會出現溶血性尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) 的症狀,其他嚴重的症狀像是血小板減少症(thrombocytopenia)、溶血性貧血

(hemolytic anemia) 及腎衰竭 (renal failure) 等症狀,甚至是出現其他像是中樞神經系統受損的系統性疾病[5]。如果臨床上觀察到血栓性血小板低下性紫斑症 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 或是溶血性尿毒症候群伴隨嚴重腹瀉,則必須要懷疑為 E. coli O157 感染症。

在歷史上,有紀錄的疫情爆發最早是在1982年的美國,接著在比利時於1987年、非洲於1990年及紐西蘭於1993年都有紀錄。第一次有紀錄的 E. coli O157 感染疫情是在1982年美國的奧勒崗州 (Oregon) 與密西根州 (Michigan),其感染源為民眾食用連鎖

表一 爆發 E. coli O157 的國家與感染源[1,3,10,11]

| 時間(年) | 地點       | 感染源                           | 備註     |
|-------|----------|-------------------------------|--------|
| 1982  | 美國       | 連鎖速食店漢堡                       | 全球第一例  |
| 1987  | 歐洲 (比利時) | 漢堡                            | 歐洲第一例  |
| 1990  | 非洲       | 因雨季將牛糞便所帶汙染菌沖入水中              | 非洲第一例  |
| 1993  | 美國       | 連鎖速食店漢堡                       |        |
| 1993  | 紐西蘭      | 未知感染源                         | 紐西蘭第一例 |
| 1996  | 日本       | 學校午餐提供之汙染的蘿蔔纓                 | 全球規模最大 |
| 1996  | 美國       | 食品製造公司販售汙染的蘋果汁                |        |
| 1997  | 英國       | 參觀農場,疑似接觸動物造成感染               |        |
| 1998  | 愛爾蘭      | 幼稚園接觸傳染                       |        |
| 1999  | 美國 (紐約)  | 露天遊樂場水源受汙染                    | 美國最大   |
| 1999  | 日本       | 生魚片汙染                         |        |
| 1999  | 芬蘭       | 泳池水汙染                         |        |
| 2002  | 加拿大      | 未經消毒的羊奶                       |        |
| 2004  | 加拿大      | 夏季牧場露營,接觸傳染                   |        |
| 2005  | 英國       | 食用學校午餐汙染的肉                    | 英國第二大  |
| 2005  | 加拿大      | 未消毒的起士                        |        |
| 2006  | 美國       | 食用受汙染之菠菜                      |        |
| 2007  | 冰島       | 食用受汙染之萵苣                      |        |
| 2009  | 美國       | 冷凍未煮熟之曲奇餅乾 (Cookie dough) 受汙染 |        |

# 2011 年德國 *E. coli* O104:H4 感染疫情簡介

2011年5月至6月間,德國爆發 E. coli O104:H4 大規模感染疫情,超 過 3,000 人受到感染,數十人不幸喪 命[12-15]。E. coli O104:H4 其菌體抗 原屬於 104 型,鞭毛抗原屬於 4 型, 與 O157:H7 相同之處為皆帶有志賀毒 素,且均為出血性大腸桿菌,因此其 感染症狀相似,會出現溶血性貧血、 血性下痢、血小板過低、急性腎衰竭 等症狀。新英格蘭醫學雜誌 (New England Journal of Medicine) 也針對這 起事件在 2011 年 8 至 10 月號的雜誌 有一系列相關文章報導[13-15]。這起 食物中毒懷疑受菌株汙染的食物從最 開始懷疑西班牙進口的小黃瓜,最後 擴大至懷疑歐洲的黃瓜、萵苣及蕃茄 與有機蔬果都脫離不了關係。最近文 獻以病例對照研究 (case control study) 為研究基礎,包含26個出現溶血尿毒 徵候群的病患作為實驗組與81個一般 病患作為對照組。發現豆芽菜 (sprout) 與黃瓜 (cucumber) 的攝取在兩組中是 具有意義的差距,在實驗組中有25% 的人食用豆芽菜及 88% 的人食用過黃 瓜,但根據數種統計方法分析最後認 為為豆芽菜的攝取與疾病的發生具有 高度關聯性[13]。此外,因為基因定 序技術的進步,在爆發疫情的數週內 已有學者已對該菌株的基因進行全解 碼。根據基因解碼讓我們對 E. coli O104:H4 的起源與所攜帶的毒素與抗

#### 結論

E. coli O157 為一種致命性病原 菌,感染後會出現血樣腹瀉、溶血性 尿毒症候群等嚴重症狀,而且目前無 有效疫苗可供預防。大部分的傳染均 是食用受汙染的食物或飲水所造成, 建議可以遵照 WHO 建議的食品安全 五要點 (5 keys to food safety) 以確保食 物安全。五要點分別為精明選擇 (choose safe raw materials)、保持清潔 (keep hands and utensils clean)、生熟分 開 (separate raw and cooked food)、煮熟 食物 (cook thoroughly) 與安全溫度 (keep food at safe temperature)。因此飲 用經消毒過的牛奶、水加氯處理與食 物烹煮完全後再食用,都是很好的預 防方法。而養成良好的洗手習慣,更 是避免因人與人互動中產生交叉感染 最好的方法。

### 參考文獻

- Lim JY, Yoon J and Hovde CJ: A brief overview of *Escherichia coli* O157:H7 and its plasmid O157. J Microbiol Biotechnol 2010:20:5-14.
- 2. Bielaszewska M, Kock R, Friedrich AW, et al: Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome: time to change the diagnostic paradigm? PLoS One 2007;2:e1024.
- 3. Pennington H: *Escherichia coli* O157. Lancet 2010;376:1428-35.
- Paton JC, Paton AW: Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. Clin Microbiol Rev 1998;11:450-79.
- Mohawk KL, O'Brien AD: Mouse models of *Escherichia coli* O157:H7 infection and shiga toxin injection. J Biomed Biotechnol 2011;2011:258185.
- Mead PS, Griffin PM: Escherichia coli O157:H7. Lancet 1998:352:1207-12.
- 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.
- 8. Cornick NA, Jelacic S, Ciol MA et al: Escherichia coli O157:H7 infections: discordance

- between filterable fecal shiga toxin and disease outcome. J Infect Dis 2002;186:57-63.
- Johnson KE, Thorpe CM and Sears CL: The emerging clinical importance of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. Clin Infect Dis 2006;43:1587-95.
- Mead PS, Slutsker L, Dietz V, et al: Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 1999;5:607-25.
- Snedeker KG, Shaw DJ, Locking ME et al: Primary and secondary cases in *Escherichia coli* O157 outbreaks: a statistical analysis. BMC Infect Dis 2009:9:144.
- 12. Rubino S, Cappuccinelli P and Kelvin DJ: Escherichia coli (STEC) serotype O104 outbreak causing haemolytic syndrome (HUS) in Germany and France. J Infect Dev Ctries 2011;5:437-40.
- 13. Buchholz U, Bernard H, Werber D, et al: German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. N Engl J Med 2011;365:1763-70.
- 14. Rohde H, Qin J, Cui Y, et al: Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4. N Engl J Med 2011;365:718-24.
- 15. Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, et al: Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. N Engl J Med 2011:365:709-17.

# Infection with *Escherichia coli* O157 and Its Molecular Mechanisms

Hsing-Yu Chen<sup>1</sup>, Ming-Chin Chan<sup>2</sup>, Jun-Ren Sun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pathology, Taipei City Hospital Ren-Ai Branch; <sup>2</sup>Infection Control Office and <sup>3</sup>Division of Clinical Pathology, Department of Pathology, National Defense Medical Center and Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan

Escherichia coli O157 is a pathogen that causes severe disease in humans worldwide. The organism adapts to a wide variety of conditions. Healthy cattle serve as a reservoir for *E. coli* O157, and bovine food products, produce, and dairy products contaminated with bovine waste are the most common sources for disease outbreaks. Shiga toxin, a potent cytotoxin, is the major virulence factor linked with the presentation of both hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome. Currently, the treatment of *E. coli* O157:H7 infections is limited to supportive care. This article describes the source, transmission, and virulence factors of *E. coli* O157:H7. We also compare it with *E. coli* O104:H4 from the 2011 European outbreak. Because fecal-to-oral transmission occurs by many routes, there is a need for barriers, such as milk pasteurization, water chlorination, cooking food, and hand washing, to prevent infection.

Key words: Escherichia coli O157, Shiga toxin