

專 欄

台灣地區結核桿菌菌株分佈情形探討

陳義元 張嘉茹 杜鴻運

財團法人國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

根據疾病管制署的統計資料得知，台灣每年仍有一萬三千名左右的結核病 (Tuberculosis) 新個案，由此可知結核病在台灣仍屬相當重要的法定傳染病之一。而台灣疾病管制署 2012 年的年報指出，2011 年結核病的發生率為每十萬人口 54.5 人，死亡數 638 人 (每十萬人口 2.8 人)，雖然台灣結核病的發生數與發生率仍持續降低中，但仍顯著高於美國與日本數倍，因此在降低結核病的發生率上我們仍有努力的空間。仔細觀看疾病管制署的統計資料，可發現台灣東部的結核病發生率較西部高，南部的發生率較北部高。2010 年的統計資料顯示，台東縣為我國結核病發生率和盛行率最高的縣市 (發生率每十萬人口 259 人；盛行率每十萬人口 199 人；死亡數每十萬人口 8.6 人)，其次為花蓮縣 (發生率每十萬人口 198 人；盛行率每

十萬人口 152 人；死亡數每十萬人口 7.6 人)。而造成南台灣與東台灣結核病高發生率與盛行率的原因目前仍未有定論。

結核病是由結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 傳播所造成，由 Robert Koch 在 1882 年培養並證明之。結核桿菌長約 $2\text{--}10 \mu\text{m}$ 、寬約 $0.2\text{--}0.6 \mu\text{m}$ ，不產生芽胞，莢膜及鞭毛。且因結核菌的細胞壁含有豐富的脂質，因此在鑑定染色的步驟上一旦染色後便不易被強酸脫色，固有耐酸菌的別名 (acid-fast bacilli)。結核菌的分裂速度非常慢，約 16~24 小時才分裂一次，傳播方式主要因吸入由患者咳嗽或說話所產生散佈的飛沫而導致感染。根據現代分子生物學的方法 (例如：Spoligotyping 或 MIRU-VNTR) 可將結核菌株再細分成不同的型別 (lineage)，而根據目前眾多的分子流行病學調查得知，台灣不同區域盛行不同的結核菌菌株。

北部結核菌菌株的分子流行病學調查

台北為我國首都，2010 年的年中人口數約 260 萬人，結核病發生率每十萬人口 69 人；盛行率每十萬人口 90 人；死亡數每十萬人口 1.9 人。主要居住人口由下列三大族群所組成：原住民、漢人和榮民。根據 Dou 或 Huang 等人的研究報告指出北京株 (Beijing strain) 為台北市最流行的菌株 (53~58%)，其次為荷蘭株 (Haarlem stain) (9~13.5%) 或東非株 (East African-Indian (EAI) strain) (3~11%) [1,2]。依據 RD region 分析的結果得知，台北的結核菌株絕大多數 (96%) 屬於現代株 (Modern strain) [3]，而在臨近的亞洲國家當中，其亦流行於泰國 (79%)，但在日本流行的卻是古老的北京株 (69%) (Ancient modern strain) [4]。根據前人研究可知古老北京株在原住民人口中被分離鑑定出的比率為 50%、榮民為 24%、而其他族群約為 19% [3]。而根據分子流行病學的研究報告和演化分析的結果可知現代北京株較古老北京株具有較不穩定、易變異等特性，這樣的特性或許是造成其具有較高傳染力而造成廣泛分佈的原因[1,3]。

而另外一個令人注目的議題為：北台灣北京株感染年輕人口增加的比率顯著較其他年齡層為高[1]，且從感染北京株的病人分離出的多重抗藥菌株比率亦顯著較其他菌株 (荷蘭株、

東非株和 T 菌株等) 為高[1,3,5]。雖然台灣自民國六十九年起就廣泛施打以 Tokyo 172 菌種所製造的卡介苗於一般民眾身上，但即便有如此高的卡介苗疫苗接種率，此傳統的疫苗顯然並沒有提供足夠的保護並預防年輕族群感染北京結核菌菌株。雖然傳統的卡介苗已被證實可以有效預防幼兒發生結核性腦膜炎，但根據眾多研究報告指出其對成年人的保護性差異相當大，其效價可自 0% 至 80% 不等[6]，由此可見新一代卡介苗疫苗研發對於台灣肺結核防疫的急迫需求。

南部結核菌菌株的分子流行病學調查

高雄為台灣最重要的直轄市之一，2010 年的人口數為 277 萬人。結核病發生率每十萬人口 96 人；盛行率每十萬人口 126 人；死亡數每十萬人口 3.2 人。主要居住人口如同台北市可以區分成三大族群：原住民、漢人和榮民。南部的氣候顯著較北部為高，流行的結核菌株亦與北部有些差異。根據 Chang 等人的分子流行病學研究指出，高雄地區最流行的結核菌株為北京株 (43.3%)，其次為東非株 (32.1%) 和荷蘭株 (8%)。而在原住民族群，最流行的菌株為東非株 (47.7%)，其次為荷蘭株 (20.5%) 和北京株 (18.2%)。特別值得注意的是東非株在北部只佔分離出的結核菌株 11%，在南部地區卻高達 28~32%

[1]，東非株在南部的分離率上顯著高於北部地區。分析人口結構的組成，台北市與高雄市並沒有顯著差異，但為何高雄市具有較高比例的東非結核菌株流行，此為一個值得深入研究的有趣議題。目前推測氣候可能為一個重要的環境因子。由氣象局的溫度監測可知高雄的氣候較接近熱帶氣候，日照充足，冬天和夏天的溫度變化比北部來的小。而分子流行病學的研究報告亦指出東非株盛行於東南亞等國家，特別在熱帶相關國家如：菲律賓(73%)、緬甸和馬來西亞(53%)、越南和泰國(32%) [7]。綜合上述，推測東非株在溫度較高，溫差變化小的南部可能具有較佳的生長環境，較高的傳播能力，但此推論仍待科學實驗證實。

而在南台灣的分子流行病學研究亦觀察到年輕人口感染北京株增加的比率顯著較其他年齡層為高，且有逐年增加的趨勢(3.9~9.3%；2006~2008年) [8]。綜合北部和南部相關的分子流行病學報告可知年輕族群感染北京株的比率顯著增加當中，此為防疫上相當值得關注的議題。

原住民族群結核菌 菌株的分子流行病學調查

原住民約佔台灣總人口數的2.6%，散居於台灣各地，但主要居住於南部與東部地區。研究報告指出原住民感染結核桿菌的盛行率約為其他

族群的4~6倍高[5,9]。而原住民具有較高結核桿菌感染盛行率的原因目前可以歸納如下：1. 原住民本身NRAMP-1基因的變異性導致其具有較高的感受性[10]；2. 因東部地區的醫療資源較不充足，可能延誤早期診斷與早期治療的契機，而導致結核病的擴散。

分子流行病學的研究報告指出台灣原住民流行的結核菌菌株不同於其他族群，Dou等人目前已經證實荷蘭株從原住民分離出的比率約為27%，顯著高於一般族群(13%) [3]。而Chen等人在2013年的研究報告亦發現原住民病人分離鑑定出比例最高的結核菌菌株為荷蘭株(33.9%)，特別在東部區域具有最高的分離率(39.1%) [5]。台灣原住民早在十七世紀漢人移居台灣前便已定居於此，依據史學家和相關學者在語言學和遺傳學上的分類發現台灣原住民屬於南島民族和南島語系(Austronesian)，和大洋洲等南島民族具有密切的關係[11]。遠在數百年前荷蘭殖民時期，荷蘭株可能就導入台灣，源自於原住民因貿易、戰爭等因素與荷蘭人有所接觸導致。綜觀上述與目前的研究報導，推論荷蘭株盛行於原住民，特別是東部地區(39.1%)和部份中部地區(37.1%)可能由於原住民同胞在東部與中部仍保有部落的居住習慣，也因濃厚的人情和部落居住的習慣，原住民同胞彼此間有較密切的接觸機會而導致此菌株在原住民族群間具有較高的盛行率，此

推論尚待更進一步的研究證實。

而另外一個值得特別關切的重要的議題為：許多流行病學研究報告指出多重抗藥肺結核菌株在原住民族群間具有相當高的發生率[5,12]。在東部地區原住民約佔總人口的 29%，但 77% 的多重抗藥結核菌株確是從原住民感染患者身上所分離鑑定出。此情況須從防疫的政策制定和宣導上著手改善。

結 語

綜觀目前分子流行病學的研究報告得知台灣最流行的結核桿菌菌株為北京株，在北部主要亦為北京株，而南部分離出的東非株顯著較北部高出許多。而在原住民最盛行的結核菌菌株則為荷蘭株。然而在台北市與高雄市，台灣兩個最主要的直轄市皆發現年輕族群感染北京株增加的比率顯著較其他年齡層還高，因此在新一代卡介苗的開發上已經刻不容緩，同時並可在篩檢與預防的公衛政策制定層面著手改善，期待能持續並能有效控制結核病的感染與傳播。

參考文獻

- Dou HY, Tseng FC, Lin CW, et al: Molecular epidemiology and evolutionary genetics of *Mycobacterium tuberculosis* in Taipei. BMC Infect Dis 2008;8:170.
- Huang SF, Su WJ, Dou HY, et al: Association of

Mycobacterium tuberculosis genotypes and clinical and epidemiological features-a multi-center study in Taiwan. Infect Genet Evol 2012;12:28-37.

- Dou HY, Tseng FC, Lu JJ, et al: Associations of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes with different ethnic and migratory populations in Taiwan. Infect Genet Evol 2008;8:323-30.
- Chen YY, Chang JR, Huang WF, et al: Genetic diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family based on SNP and VNTR typing profiles in Asian countries. PLoS One 2012;7:e39792.
- Chen YY, Chang JR, Huang WF, et al: Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in aboriginal peoples of Taiwan, 2006-2011. J Infect 2014;68:332-7.
- Fine PE. The BCG story: lessons from the past and implications for the future. Rev Infect Dis 1989;11 Suppl 2:S353-9.
- Demay C, Liens B, Burguiere T, et al: SITVITWEB-a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. Infect Genet Evol 2012;12:755-66.
- Chang JR, Chen YY, Huang TS, et al: Clonal expansion of both modern and ancient genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in southern Taiwan. PLoS One 2012;7.
- Yung-Ming C, Bao-Ying T, Yi-Chun W, et al: Risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in an aboriginal village, Taiwan. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2006;37:161-4.
- Hsu YH, Chen CW, Sun HS, et al: Association of NRAMP 1 gene polymorphism with susceptibility to tuberculosis in Taiwanese aborigines. J Formos Med Assoc 2006;105:363-9.
- Dou HY, Huang SC, Su IJ: Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan: A model for strain evolution linked to population migration. Int J Evol Biol 2011;2011:937434.
- Hsu AH, Lin CB, Lee YS, et al: Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Eastern Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis 2010;14:924-6.