

鏈 球 菌

楊定一

台北馬偕醫院檢驗科

簡 介

鏈球菌是一種革蘭氏陽性球菌，此屬菌可能是人類及動物的致病菌，也可能存在口腔與腸道中以正常菌叢存在，然而這些正常菌亦可“因緣際會”而侵入血液造成菌血症與心內膜炎，在口腔的正常菌尤其與口腔、牙齒的治療有關。在乳品工業方面，某些鏈球菌亦相當重要，如乳糖發酵的鏈球菌與乳酪工業上的關係。

鏈球菌在微生物學上是隸屬於 *Streptococcaceae* 科在人類致病上重要的有 *Streptococcus pyogenes* (A 羣鏈球菌)，*Streptococcus pneumoniae* (肺炎鏈球菌或肺炎球菌)，*Streptococcus agalactiae* (B 羣鏈球菌)，以及口腔正常菌之 Viridans streptococci (綠色鏈球菌，為數種半溶血性之鏈球菌之總稱)。

此其屬之鏈球菌依藍斯費爾 (Lancefield) 分羣為 A、B、C、D、E、F、G……至 R 等十八羣，又依其對溶血素產生之有無以及溶血素之不同所形成在血液培養基 (綿羊血或馬血) 上造成溶

血性之不同而分為半溶血 (又稱為不完全溶血)，全溶血及不溶血，將以上兩種特性結合而簡化其命名，例如溶血性 A 羣鏈球菌，溶血性 B 羣鏈球菌等。

在我們所知的藍斯費爾 (Lancefield) 分羣之 A、B、C、F、G 鏈球菌絕大多數為溶血，而口腔之正常菌叢絕大多數為不完全 (半) 溶血，肺炎球菌亦為不完全溶血，因此在無莢膜的粗糙型肺炎球菌亦往往成為正常菌叢，不易區別，所幸肺炎球菌之致病與多醣類之莢膜有絕對的關係。

鏈球菌生長與代謝特性

鏈球菌為兼性厭氣菌，能在嗜氧與厭氧等兩種環境生長，但往往在厭氧環境中生長更好。培養在 pH 值 7.3 至 7.4 培養中，其生長需較高營養，其對營養之需求至少有十二種氨基酸，三種嘌呤或嘧啶，四種維生素及少數的雙價金屬離子，因此它是算對養份挑剔的微生物。在液體培養基中的生長時，鏈球菌常聚集呈絮狀而沉在容器的底部，此屬菌在 trypticase soy (大豆粹取之氨基酸) 培養基 brain

heart infusion (或心肌, Todd-Hewitt) 培養基生長良好。

所有鏈球菌都能醱酵葡萄糖及麥芽糖，對觸酶呈陰性反應，其對醣類發酵的終產物多為乳酸，在正常菌叢之口腔內鏈球菌多能利用蔗糖及果糖而合成多醣類，為最特殊之性質，因此往往能在培養基中加百分之五的蔗糖而使菌落呈黏性，此因其利用蔗糖造莢膜的多醣之故。

鏈球菌的細胞壁由數層稱為 peptidoglycan (簡稱 PPG) 之聚合物所組成，其相互間以多肽 (peptide) 之鏈狀相連之共架鏈與多醣體相聯，此多醣體為熟稱之 C-碳水化合物亦即藍斯費爾分羣依據，此細胞壁對分羣並對人類之白血球具抗性此外在細胞壁上之脂多醣體為噬菌體之接受位置及溶血素之接受點，現就重要的鏈球菌以及其感染分敘之：

一、*Streptococcus pyogenes*

此菌即我們通稱的 A 羣鏈球菌也是人類最主要之致病性鏈球菌，如果用免疫電泳分析，此菌至少二十五種抗原，然而這其中只有少數幾種被確認及純化出，以動物實驗得知能造成組織之傷害，其重要原因為：

M 蛋白：為細胞表面具抗原性之蛋白，為 A 羣鏈球菌所特有，與致病力有關能抗吞噬作用它呈絲狀結構，其組成物稱為纖毛 (fimbria) 它被蛋白酶分解亦被稱為毒力因子。

T 蛋白：此種蛋白能夠被胃蛋白酶、胰蛋白酶分解但對其他的蛋白酶有抗性，不溶於酒精，它與致病力無關。

外毒素：重要的有鏈球菌溶血素 O(SLO) 及 S(SLS) 泛紅毒素 (erythrogenic toxin)，蛋白質分解酶，鏈球菌激酶，玻尿酸酶 (又稱擴散因子)，nicotinamide adenine dinucleotide glycohydrolase (NADG)，混濁因子 (opacity factor)，心肝毒素 (cardio-hepatic toxin)，限於篇幅，不能一一說明其作用。

(一) A 羣鏈球菌之感染：

A 羣鏈球菌多感染咽喉，扁桃腺、皮膚感染，如在多汗或異位性皮膚炎的病人造成膿疱症 (impetigo)，甚至不潔的病人形成較深層之感染像是蜂窩組織炎，淋巴結發炎及菌血症，此外因傷口造成的腦膜炎之病例，雖然病例少見。近年來曾有在炎夏氣候昆蟲叮咬而造成 A 羣鏈球菌之皮膚與膿疱症及親密接觸造成家庭內流行，此外產褥熱、猩紅熱、急性心內膜炎則為較少見之感染。

(二) 感染後之後遺症：

因鏈球菌感染後造成之風濕性心臟病、腎絲球腎炎，以及風濕性關節炎均為醫護人員所熟悉，以往一直認為這是由於免疫複合型過敏所引起之後遺症，但近年來有不同的說法，歸納起來有下列四項：

1. 風濕毒素 (rheumatic toxin)：

因為 A 羣鏈球菌之分泌中有幾種可引起動物之心肌、心內膜、肝臟、關節及腎臟的傷害，而依實驗動物所知，這些均與風濕因子 (RF) 相同，但在臨床上又如脂多醣體與多醣體之細胞壁複合物，能在老鼠及白兔造成肉芽腫狀病害，以上的理論在七十年與八十年代曾先後被 Gins-

gurg, Glynn, Wannamaker, Unny 及 Middlebrooks 等人提出。

2. 免疫與自動免疫：

Kaplan, Zabriskie 及 Wannamaker 等人先後對此提出解釋，其解釋主要是免疫複合體，及 SLO 形成抗 SLO 之複合體沉集於組織，其有活性之補體，激化之淋巴球經細胞促成型免疫，使釋放出的淋巴激酶作用而形成，這就是 Kaplan 等人建立的哺乳動物與細胞之間交叉免疫之理論。然而卻無法證明這種交叉形成的抗體對細胞產生細胞毒殺性毒素。

3. 基因及生理解剖之差異：

其理由是在風濕熱的病人其細胞型及體液型之免疫反應對鏈球菌之反應較正常人之反應強烈而擴張，但對鏈球菌之外的細菌則無此現象，這可能是風濕熱的病人較正常人有較少量的組織相溶抗原，而這種現象是由基因控制影響之故。

4. 總合以上三種原因所造成

(三) 實驗室之診斷：

在實驗室診斷上可分為培養及快速診斷兩種，培養出的可疑細菌可以 0.04 單位之枯草菌素 (bacitracin) 紙錠測其敏感性，因 A 羣鏈球菌對此抗生素有一致之敏感性。快速法其特異性較差，為醫師診所作篩檢之用，其中主要是直接由病人檢體中去測 A 羣具特異性之 C 蛋白質或 PYR 酵素 (pyrrolidonylamino peptidase) 其可信度為培養法之 80% 至 95% 特異性，但對大型醫院及醫學中心，仍應以培養為檢驗之工具。此外近來有一種稱為光學免疫測定法可直接觀測抗體與無活動性抗原接合在反光面上，其敏感度

可測得低至每毫升中含 1 μ g 之抗體。

(四) 疫苗

A 羣鏈球菌之 M 蛋白質為發展疫苗之依據，但 M 蛋白質可能引起遲緩型過敏，且與心臟之間有交叉反應之可能，疫苗亦不能阻止喉頭上菌落之形成，在 80'S 年代亦有人用融合瘤技術製造單一性疫苗，但問題是到底應該有多少種單一性疫苗才到安全及有效性，因為 A 羣鏈球菌之類型 (type) 特異性有八十餘種之多。

二、*Streptococcus agalactiae*

此菌為溶血性 B 型鏈球菌 (簡稱為 GBS) 此菌因能造成牛乳腺發炎而命名為 *S. agalactiae*，它能造成人與其它動物之感染但對動物的感染有種與種之間的特異性，因此不會造成人與動物，或不同動物間交叉感染，在人類它是造成新生兒敗血症、肺炎、嬰兒腦膜炎及婦女產後子宮內膜炎較多，在一般人少見感染，在新生兒、嬰幼兒之腦膜炎多屬於莢膜之血清第三型，此菌對 penicillin, ampicillin 有效。

此菌的溶血性由於一種類似 streptolydigin S 的溶血素所引起，在此種菌中亦有罕見的非溶血性變異菌出現，由半乳糖、葡萄糖胺、矽酸 (silic acid) 所組成的莢膜抗原具類型之特異性可區分為 I a、I b、II、III 等四形。

此菌對早產兒有高危險性，對四環黴素有抗藥性。

(一) 實驗室鑑定：

在培養上，此細菌可生長在含血液之

培養基，因此菌與金黃色葡萄球菌之 α 毒素可形成半月形的溶血圈或生長於馬尿酸而鑑定之，前者稱為 CAMP 試驗，為廣泛使用之方法而且簡單易讀。

三、*Streptococcus pneumoniae*

此菌呈不完全溶血性之鏈球菌，在染色後之玻片觀察常見披針狀或橢圓形之雙球或短鏈，由感染物中呈現的均帶有莢膜，因其莢膜之抗吞噬作用與致病性有關，在肉湯瓊汁或血液培養基中均生長良好，其中第三型肺炎雙球菌帶廣大的莢膜，因此在培養基上呈大而黏的莢膜此菌最大的特徵為分泌自溶性酵素而使老化的菌落呈火山口狀或甚至扁平狀在液體培養基中則造成代謝性自殺，往往因放置過久而無法分離培養，其生長為好二氧化碳。

肺炎雙球菌可分為八十二型，其分型依靠莢膜之多醣體之成份而異，在流行病學之研究或調查，即使用此抗原與抗體間之調理反應而形成莢膜腫脹現象，由成人大葉性肺炎所分離出之肺炎球菌多為 12、14、15、17、18、19、20、23 及 33 諸型，大約佔所有大葉性肺炎之百分之八十七，此菌之細胞壁上所帶之 C 物質即血清學上所測之 C 反應蛋白質。

任何年齡的人均可能感染上肺炎雙球菌，但對於鐮刀型貧血、脾臟切除、酗酒、頭部外傷及老年體弱免疫力差的病人尤具侵犯性。絕大多數的肺炎球菌對盤尼西林敏感，但極少數對盤尼西林有抗藥性，Gartner 及 Michaels 在 1979 年曾發表大約有百分之二左右的肺炎雙球菌對盤尼西林有抗性，其濃度通常小於 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ ，

通常由漫長的肺炎感染者或復發之腦膜炎患者所分離出來。至於 MIC 大於 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 則很罕見，只有在南非較常見，一般是用 oxacillin 紙錠所發現，對這種抗藥性強的肺炎雙球菌通常以泛黴素 vancomycin 治療。一般用 ethylhydrocupreine(optochin) 的紙錠所產生的抑制圈所判斷，又因膽汁可促使自溶性酵素的作用，因此膽汁溶解試驗亦可用來鑑定此菌。

(一)致病性的探討：

1. 嬰兒在六個月以下，因未能有足夠的調理素及補體。
2. 免疫球蛋白缺乏或不足、Wishott-Aldrich、多發性骨髓瘤。
3. 肺部清除細菌功能不全。
4. 酗酒。
5. 脾臟切除。

以上病人對此菌親和力強，易使這些人致病。

參考文獻

1. Gotschlich EC: Bacterial meningitis: the beginning of the end. Am J Med 1978;65:719.
2. Murphy DJ: Group A streptococcal meningitis. Pediatrics 1983;71:1.
3. Nygren H, Sandstrom T, Stenberg M: Direct visual detection of protein antigen: importance of surface concentration. J Immunol Methods 1983;59:145-7.