

北京基因型結核分枝桿菌

蔡偉宏¹ 林慶雄¹ 黃美麗²

彰化基督教醫院¹胸腔內科²感染管制室

世界衛生組織報告指出結核分枝桿菌是世界上感染率最高的感染性疾病。同時也是全球各種傳染病中引起最多死亡的疾病。結核菌菌株分型有一特殊菌株--北京株最早(1995年)發現於東亞中國大陸蒙古及蘇聯等。在東亞大陸、蒙古、泰國、越南及蘇聯均為高盛行率地區。它也曾經在美國、南非引發大流行。根據台灣衛生署周如文等人的報告,2002年台灣地區421株結核分支菌株桿菌基因分型發現北京株族群(Beijing family)佔了44.4%(187/421)北京株佔了40.9%(172/421),類北京株3.6%(15/421)。同時發現北京株比較非北京株似乎對Isoniazid(INH)及Rifampicin(RMP)有較高的抗藥性。預測未來北京株可能是成為台灣結核病感染的主要菌株。

據世界衛生組織估計，全球人口中幾乎有三分之一的人口約20億人感染結核菌，是世界上感染率最高的感染性疾病。全球每年約有800萬人新發生結核病，約有200萬人死於結核病，結核菌是全球各種傳染病中引起最多死亡的疾病[1]。結核病在已開發國家中發生的病例逐漸上升，使得結核菌不再局限於未開發及開發中國家的專利，已演變成全球的問題。1995年Van Soolingen等人首先針對東亞各國家包括中國大陸、蒙古、前蘇聯、南韓和泰國之結核分枝桿菌分型。由於中國大陸之結核菌菌株分型當中，有一特殊菌株佔相當高比例(>80%)，命名為北京株(Beijing strain)[2]根據研究資料顯示北京株在世界各國有逐漸蔓延的趨勢。北京株較非北京株有較高的致病性，傳播率及耐藥性。

北京基因型結核分支桿菌命名

1995年Van Soolingen等曾對北京基因型結核分支桿菌進行了定義並報導在中國(主要是北京)、韓國、前蘇聯和南非等國該基因型菌株均有較高水平的流行，北京地區分離出有一特殊菌株佔相當高比例(>80%)，命名北京基因型結核菌株。北京株在世界各國有逐漸蔓延的趨勢，北京基因型結核菌株族群中之W株更曾於1990年後期流行於美國、南非等已開發國家。在中國大陸的盛行率為85%、蒙古50%、南韓43%、泰國37%、印尼34%、前蘇聯(45-56%)、台灣(40.9%)[7,12]。(圖一)

快速傳播致病

Barnes等研究發現北京株具有易霧化(aerosolized)特徵，所以比較快速傳播致病[3]。Zhang等研究團隊發現北京基因型結核菌株在吞噬細胞或單核球內，比起其它非北京基因型結核菌株有更好的生長能力[4]。

Kong及其同事研究發現北京株發生肺外結核的比例為非北京株的2.85倍(95% CI 1.33-6.12)[5]。在西歐、美國發現北京株患者大都來自於移民族群或亞裔族群[11]。

北京基因型結核菌株定義[12]

間距寡核酸分型法(Spoligotyping)

利用萃取結核分枝桿菌之技術做重複序列 將此結核分枝桿菌特有之 43 個重複序列(direct repeat DR)之區間分型稱為 spoligotyping。

- (1)北京株：僅出現重複序列 35-43 之 9 個間隔片段序列。
- (2)類北京株：重複序列 35-43 出現小於 9 個間隔片段序列。
- (3)其他菌株：不符合以上之結核菌菌株。

IS6110-RFLP 限制性斷片長度多態型分型法

(樣本菌株(reference strain)比對配合並以相似係數(Dice coefficient)計算其相似度)。

- (1)北京株：所有的譜帶有>80%比對符合。
- (2)其他菌株：<75%比對符合。
- (3)介於 75%-80%比對符合需利用間距寡核酸分型 (Spoligotyping)或(Region A RFLP) Region A 限制性斷片長度多態型分析法再做進一步確認。

Spoligotyping 為一簡單快速且易標準化之結核桿菌鑑定及分型方法，可同時鑑定結核分枝或非分枝桿菌。此分析方法可輔助現行標準之 IS6110-RFLP 限制性斷片長度多態型分析法，以應用於菌株鑑定與分子流行病學研究[7]。

發病年齡趨勢

感染發病年齡(與大於 50 歲比較設 OR 為 1)，北京株所佔比例以 30 歲以下青少年比例最高[11]。

根據台灣衛生署周如文研究中發現<24 歲結核病患者，北京株所佔比例(16/26)為 61.54%，25-34 歲北京株所佔比例為(17/35)48.57%，>65 歲北京株所佔比例為(102/218)46.79%，這結果顯示在較年輕的族群中，北京株所佔比例較高[7]([表二](#))。

北京株逐年增加之趨勢

以西班牙 Gran Canaria Island 的研究為例，1993 年北京株僅佔 5.5%；1994 年佔 8.1%；1995 年達 16.4%；而 1996 年已達 27.1%[9]，由此數據可以看出北京株之增加情形([圖二](#))。

抗藥性

結核分枝桿菌北京型與非北京型的抗藥性比例([表二](#))

根據 2002 台灣衛生署周如文博士等人所做台灣地區結核病分子流行病學之研究，發現台灣地區 421 株結核菌檢體中，北京基因型 187 株佔 44.4%，北京基因型以北部(51.63%)與東部(46.24%)的比例較高；致病比例與男女性別無統計上顯著性；就年齡層分析小於 24 歲族群感染比例最大(16/26)61.54%。在北部區域所收集

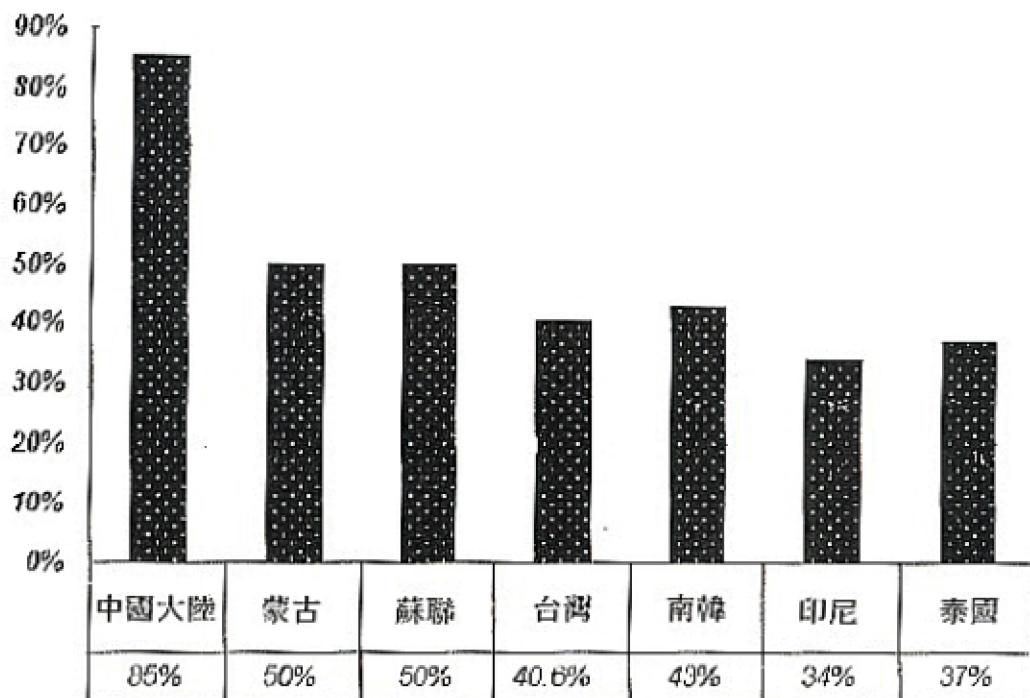
之 10 株 24 歲以下病人菌株經分析後發現，北京基因型比例竟高達 90%。進一步，若以 34 歲以下病人進行統計，則北京株所佔比例高達 54.1%。另發現北京基因型的抗藥性比例也比非北京基因型高，這結果與國外研究結果相符合[7]。

藥物耐藥性

Annika Kruuner 及其同事研究愛沙尼亞之北京株與抗藥基因的研究發現，Isoniazid 與 Rifampin 對應的抗藥基因 katG315 與 rpoB531，在北京株當中有 96.8% 的 katG315 以及 77.3% 的 rpoB531 發生突變，然而相較於非北京株，僅有 85.7% 及 28% 突變頻率[8]，由此推測北京株較易突變為抗藥性菌株。Rad 及其同事[10]發現北京株在一般公認 mut 基因發生突變，這個基因涉及突變 DNA 的修復；這也表示北京株有較佳的突變能力以適應週遭不良的環境，包括後天對抗結核藥物產生的耐藥性[10]。Drobniewski 等[6]研究發現相較於非北京株，北京株產生抗藥的機率為其 1.8 倍(RR,1.8;95%CI, 1.9-3.0)，另外發現流浪漢(OR,5.6: 95%CI 1.1-6.3) 及從前曾坐牢者(OR,2.0:95%CI 1.5-2.7)與北京株感染有密切相關[6]。

結 論

北京株在世界各國有逐漸蔓延的趨勢。北京株致病比例與男女性別無統計上顯著性，北京株在 30 歲以下青少年比例較高，流浪漢及從前曾坐牢者與北京株感染有密切相關。北京株較非北京株可能有較高的致病性，傳播率及耐藥性。2002 年台灣地區北京株族群佔 44.4%(187/421)，極有可能在台灣持續演化成最主要的致病菌株。Spoligotyping 為一簡單快速且易標準化之結核桿菌鑑定及分型方法，可同時鑑定結核分枝或非分枝桿菌。此分析方法可輔助現行標準之 IS6110-限制性斷片長度多態型分析法，以應用於菌株鑑定與分子流行病學研究[7]。

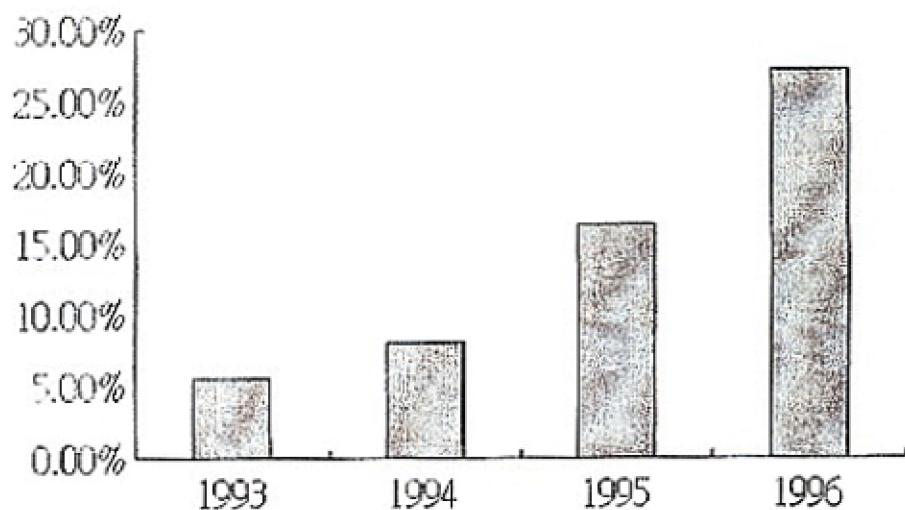


圖一 北京株高盛行率的國家 [7,12]

表一 北京株發病年齡比例 [11]

西歐(不包括荷蘭)	OR:2.2 (30-49y/o) OR:3.9 (<30y/o)	(95%CI 1.1-4.2) (95%CI 1.8-3.3)
蘇聯和愛沙尼亞	OR:1.1 (30-49y/o) OR:1.7 (<30y/o)	(95%CI 0.70-1.8) (95%CI 1.1-2.9)
非洲	OR:1.9 (30-49y/o) OR:2.1 (<30y/o)	(95%CI 1.1-3.4) (95%CI 1.2-3.7)
亞洲	OR:1.5 (30-49y/o) OR:2.7 (<30y/o)	(95%CI 1.0-2.2) (95%CI 1.7-4.2)

* 肥大於 50 歲 OR 為 1



圖二 西班牙 Gran Canaria 島北京株感染的趨勢圖

表二 抗藥性比例

		INH	RMP	EMB	SM	MDR
台灣	(n=411)					
北京型	(n=172)	33.7%	20.99%	27.07%	20.99%	19.34%
非北京型	(n=239)	24.42%	15.70%	27.33%	36.63%	15.70%
蘇聯	(n=561)					
北京型	(n=350)	75.1%	64.2%	35.0%	57.7%	61.9%
非北京型	(n=211)	41.7%	29.9%	15.6%	30.8%	26.1%
印尼	(n=92)					
北京型	(n=31)	37%	7%	4%	15%	7%
非北京型	(n=61)	20%	4%	5%	5%	4%

*MDR:INH 及 RMP 抗藥

參考文獻

- WHO. Tuberculosis. WHO information fact Sheets NO. 104, April, 2000, WHO, Geneva.
- 2000.

2.Dick Van Sooligen, LishiQian, Petra E, et al:

Douglas, humadou. Predominance of a Single

Genotype of

Mycobacterium tuberculosis in

countries of East Asia.

J Clin Microbiol 1995;32:34-8.

3.Barnes PF, Cave MD: Molecular epidemiology

of

tuberculosis. N Engl J Med 2003;349:1149-56.

4.Zhang M, Gong T, Yang Z, et al:

Enhance capacity of a widespread strain of Mycobacterium

tuberculosis to grow in human macrophage. J Infect

Dis 1999;179:1213-7.

5.Kong y, cave MD, Zhang L, et al: Association

between Mycobacterium tuberculosis

Beijing/W Lineage Strain Infection and extrathoracic

Tuberculosis. J Clin Microbiol 2007;45:409-14.

6.Drobniewski F, Balabanova Y, Nikolayevsky V, et al:

Drug-resistance tuberculosis, clinical virulence, and

the dominance of the Beijing strain family in

Russia. JAMA 2005;293:2726-31.

7.周如文，黃偉倫，張素英，陳盟勳：行政院衛生署九十二年度台

灣地區結核病分子流行病學之研究。

8.Annika Kruuner, Sven E. Hoffner, Heinart Sillastu,

Manfred Danilovits, Klavdia Levina, Stefan B Svenson,

Solomon Ghebremichael, Tuija

Kiovula, and Gunilla

Kallenius. Spread of Drugresistant Pulmonary

Tuberculosis in Estonia.

J Clin Microbiol 2001;39:3339-45.

9.Mokrousov I, Otten T, vyazovaya A, et al:

PCR-based methodology for detecting

multidrug-resistant strains of Mycobacterium

tuberculosis Beijing family circulating in Russia. Eur J clin Microbiol Infect Dis 2003;22:342-8.

10.Rad ME, Bifani P, Martin C, et al: Mutations in putative mutator genes of Mycobacterium tuberculosis strains of the W-Beijing family. Emerg Infect Dis 2003;9:838-45.

11.European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis.
RIVM, Bilthoven, the Netherlands. Beijing/W genotype Mycobacterium tuberculosis and drug resistance Emerg Infect Dis 2006;12:736-43.

12.Reinout Van C, Ron H.H N, Wilma de L, et al: CDC-Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype strains associated with febrile response to treatment. Netherlands.
Emerg Infect Dis 2001;7:880-3.