

計畫編號：DOH91-DC-2019

行政院衛生署九十一年度自行研究計畫

台灣地區 D 型痢疾桿菌分子流行病學之研究

研究報告

執行機構：疾病管制局

研究主持人：林鼎翔

研究人員：陳光燻

執行期間：91年1月1日至91年12月31日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

摘要

利用抗藥性試驗(Disk diffusion) 、質體輪廓(Plasmid Profile Assay , PPA)、脈衝式電泳(Pulsed-Field Gel Electrophoresis , PFGE)與 M13 隨意引子聚合酶試驗(Arbitrary Primer Polymerase Chain Reaction , AP-PCR)等基因分型(genotyping)方法, 探討近年來台灣地區發生 D 屬痢疾桿菌(*Shigella sonnei*)聚集(cluster)或群突發(outbreak)感染事件, 彼此間分子關聯性, 並以北部淡水案件為主軸, 將北部、中部、南部及東部各地分離散發菌株一併比對分析, 藉以明瞭地區是否具有相同感染源與菌株差異性。

分析花蓮某高中事件(89 年 11 月)、阿里山案件(90 年 4 月)與去年淡水案件(91 年 6 月)等三件群突發感染事件, 分型結果顯示, 為單一局部感染案件, 彼此間無分子關聯性。進一步以淡水案件菌株為主軸, 比對北部 19 株、中部 10 株及南部 5 株菌株, 利用 *Xba*-I 限制酶脈衝圖譜, 以 Phoretix 1D Advanced Version 5.01 分析軟體, 製成親緣性樹狀圖(dendrogram), 並以相似指數表示其菌株親緣關係, 結果顯示, 北部地區(包括新竹、桃園與台北縣)相似指數分佈在 0.40-0.62 之間(平均 0.51), 中部地區(台中、南投)分佈在 0.42-0.80 之間(平均 0.61), 而南部地區(高雄、嘉義)相似指數則在 0.72。由菌株間親緣關係顯示淡水案件菌株之分子型態與其有明顯不同; 然而, 再比對來自大台北地區(包括北市、北縣等)之 90 年 6 株菌株, 其親源性樹狀圖相似指數則高達為 0.93 以上, 顯示淡水案件菌株與其有明顯分子親緣關係。

花蓮某高中事件、阿里山案件與淡水案件為單一痢疾流行事件, 彼此無相同

分子跡證。進一步探討淡水案件，經交叉比對後，與大台北地區菌株有極高分子相關性，推測係該地區局部水源受到污染而散佈，而其特定藥物敏感型態(如 Ampicillin 與 Nalidixic acid 感受性)與北部抗藥性型態是有所差異的，可能是該區之原生菌種，並非來自他處滋生源。

關鍵字：D 屬痢疾桿菌，脈衝式膠體電泳，分子流行病學

(1) 前言

近年來，台灣地區 D 屬痢疾桿菌感染案件日益增高，去年(90 年)北部地區已有六百多例聚集與散發案件出現，其中以宜蘭縣最多，包括台北縣市、桃園、新竹等地區也有多例感染個案報告；且感染地區不在僅限於山地鄉原住民部落，平地鄉鎮亦有許多痢疾個案發生。以宜蘭縣為例，90 年已五百多個病例，較已往同時期出現大量感染病例的情形，其成因為何？而疫區內大型國際活動舉辦，是否與北部感染案件急增有直接關連性？尚待釐清。另外國人旅遊盛行，東南亞鄰近國家有各種疫病流行，不少痢疾個案係經由國外旅遊而感染之境外移入或外勞、偷渡客者之 D 屬痢疾桿菌感染個案，交錯複雜，難以追查感染源由；而境外移入與本土 D 屬痢疾桿菌菌株間是否有分子差異性？需進一步比對分析。

歷年來台灣地區痢疾流行病學調查主要以 D 屬(*S. sonnei*)及 B 屬(*S. flexneri*)為主，由 84-88 年痢疾流行資料顯示，北、中部地區仍以 B 屬(*S. flexneri*)痢疾案件最多，少部份為 D 屬痢疾案件。前年(89 年)十月間，花蓮某高中大規模 D 屬痢疾桿菌感染群突發事件，造成 65 名病例後，東部地區開始陸續有零星散發病例不斷出

現，而去年(90 年)三月份南部嘉義阿里山也出現首次 D 屬痢疾桿菌聚集案件，造成 20 名病例感染，這些案件與北部地區急劇增加感染個案，彼此菌株間是否有分子關聯性或親緣性？今年(91 年)六月間台北縣淡水鎮水污染事件亦證實為 D 屬痢疾桿菌感染案件，顯示 D 屬痢疾桿菌疫情似乎在台灣地區有逐漸擴大趨勢，值得本局及縣市衛生單位重視的防疫問題。

去年(90 年)北部地區 D 屬痢疾桿菌感染案件明顯急遽增加，其成因為何？尚待釐清，而痢疾桿菌感染常茲因於飲食或水污染所導致，其極高感染力常造成疫病防治上很大困擾，然而痢疾桿菌除人-人與人-水之相關性外，是否菌株本身特性或具有特別致病因子，導致短期內感染病例急遽增加，這都是需要更深入探討與證明。相對的我們更需要瞭解的是，近年來，台灣各地發生群突發或聚集案件與散發病例之間，是否有某種程度的分子關聯性？而本身菌株差異性又為何？本實驗將就近年發生群突發案件如花蓮某高中案件、南部嘉義阿里山及今年淡水鎮桿菌性群突發事件，分析比對各案件相關性，另外也將去年(90 年)北部地區包含宜蘭、桃園及新竹縣三縣市地區散發菌株共計 80 株，一併進行菌株比對及分型探討，以進一步追溯分析淡水鎮桿菌性群突發事件感染源。

貳、材料與方法

1. 菌株分離及生化、血清鑑定：

實驗選擇最近淡水鎮桿菌性疫情 44 株及北、中、南、東散發各地約 38 株人

體分離 D 屬痢疾桿菌與 87-91 年有關桿菌性案件之聚集菌株，將菌株培養於 SS-medium(*salmonella shigella* agar)³⁶，16-18 小時，進行三管基礎生化試驗(triple sugar iron, TSI test)與血清鑑定後，將菌株於-20℃ 下保存。

2. 紙錠藥物敏感試驗(disk sensitivity test)：

選擇 12 種紙錠藥物包括 ampicillin(AM)、trimethoprim-sulfamethoxazole(SXT)、chloramphenicol(C)、streptomycin(S)、tetracycline(T) 及其他種類抗生素如 ciprofloxacin(CIP)、amicin(AN)、cephalothin(CF)、cefamandole(MA)、ceftiraxone(CRO)、gentamicin(GM)及 nalidixic acid(NA)等，菌液在 TSB 之 Mac Freland 0.5 硫酸鋇標準懸浮液下，平均塗抹於 Mueller-Hinton medium(M-H medium)上，37℃，18-20 小時培養後觀察抑制圈大小，依其 BBL 提供抗藥判讀標準。

3. 質體輪廓分型法：

使用市售之 Roche Molecular Biochemicals 之 high pure plasmid isolation kit，依據試劑組所附之標準操作，抽取菌株質體 DNA，使用 1.2 % SK LE agarose 及 0.5× TBE 電泳液，電泳條件為 100V, 3.5 小時，以電泳分析其質體大小，依菌株攜帶不同質體大小(1-20 Kb)作為分型依據。

4. AP-PCR 快速分子分型技術：

使用 M13 單條正股 21bp 引子，進行隨意引子聚合酶試驗，實驗條件為 94℃ 60 秒，36℃ 60 秒，72℃ 120 秒，進行 45 個循環，產物 7λ 進行 1.6 % SK LE agarose 在 1×TAE 電泳液，電壓 100V, 35 分鐘，進行 DNA 大小片段分析。

5.脈衝電泳分析：

依據美國 CDC 所建立之脈衝電泳標準程序操作(Gautom,1997)略加修改，以 *Xba-1* 進行染色體 DNA 切割作用，以不同變換時間方式 5-35 秒，電泳時間為 24 小時，使用 1.2 % SK Gold agarose 及 0.5×TBE 電泳液，進行 DNA 片段分析，經 EtBr 染色及照相，依片段產生不同的分子圖譜，再以 phorxtic 1D 分析軟體，經電腦分析軟體計算大小並排列組合。

6.親緣性樹狀圖：

使用 *Xba-1* 限制酶之脈衝圖譜，以 UPGMA(unweighted pair group method using arithmetic averages)的方式，藉由 Phoretix 1D Advanced Version 5.01 軟體分析，製成菌株親緣性樹狀圖(dendrogram)，以其菌株相似指數表示菌株親緣關係。

參、結果與討論

近年來，台灣地區 D 屬痢疾桿菌感染案件日益增高，尤以北部地區聚集與散發案件出現最多，且因交通便捷及人員互動頻繁，感染地區也不在侷限於山地鄉原住民部落，連平地城鎮亦有許多痢疾個案發生。然而造成病例增多原因尚未明晰，且台灣各地發生之群突發或聚集案件與散發病例之間，是否有某種程度的分子關聯性？或本身菌株差異性為何？值得進一步分析探討。

本實驗將近年發生群突發案件如花蓮某高中、嘉義阿里山案件及今年台北縣淡水鎮案件，一一分析比對各案件的相關性，另外也將 90 年北部地區包含宜蘭、桃園及新竹縣三縣市地區散發菌株，一併進行探討，以追溯分析淡水鎮桿菌性群

突發事件感染源（表一）。

一、花蓮某高中 D 屬痢疾桿菌感染群突發事件：

東部花蓮地區於 89 年 10 月發生某高中群突發 D 屬桿菌性痢疾案件，經流行病學調查疑似地下水污染所導致，有 65 名陽性個案被檢出；同時期 11 月至 12 月間，花蓮市(4)、秀林(1)、吉安(2)、卓溪(2)及新城鄉(1)等地有零星桿菌性痢疾 D 群陽性個案共 10 件被檢出。此案件證實為 D 屬痢疾桿菌感染，但其分子型態為何？是否為相同感染源；而同時期花蓮縣市有零星散發痢疾個案出現，其散發個案是否與高中案件有直接分子流行病學相關性？均需進一步分子流行病學分析。實驗分析 65 株 D 屬桿菌性痢疾菌株，經不同分子分型結果呈現單一菌株型別，證實為單一群突發事件，同時並比對 10 株同一時期花蓮地區零星散發菌株，由抗藥性型質部分及脈衝電泳的基因型顯示，彼此有相同分子型態，證明此案件與零星散發病例有分子擴散跡象（圖一）。

二、阿里山痢疾案件：

南部嘉義 90 年 4 月也出現首次 D 屬痢疾桿菌聚集案件，阿里山達邦村及山美村有 20 名陽性個案發生，此案件係為南部首次聚集案件，菌株抗藥性試驗顯示 AM、MA、CRO、NA、GM、CIP 敏感性，與北部菌株抗藥性型態不盡相同，本案件菌株經脈衝電泳與質體輪廓試驗分析結果呈現單一菌株型別（圖二），證實為

單一群突發事件。

選擇中部地區(包括台中、南投等地)之 10 株菌株與案件菌株進行分型比對，由 PPA、AP-PCR 與 PFGE 方法分析結果顯示，阿里山案件菌株與中部 90 年 7-8 月分離之 5 株菌株極為相似，而與 91 年菌株則有明顯差異（圖二）。由此，就地理位置(南投信義鄉 4 株，90 年)或菌株分離時間而言，推測阿里山 D 屬痢疾桿菌聚集案件與 90 年 7-8 月中部菌株，有某種程度分子關聯性。

三、淡水痢疾案件部分：

今年(91 年)六月間台北縣淡水鎮水污染事件，造成 44 人員感染，此次致病原證實為 D 屬痢疾桿菌所導致；而淡水疫情似有兩波峰型自五月二十八日前 6 名某公寓疑似水污染感染及之後某國小學生感染發生，為明瞭淡水疫情發生情況及是否具有相同感染源，進行各種分子分型來加以釐清；另外，指標病例經疫情調查疑似在中部縣市地區感染，為區分本案件菌株滋源處，將進一步比對了北部、中部及南部特定菌株彼此分子親緣性。

1、淡水疫情菌株分子型態：

為釐清本案件菌株的感染源，實驗將 46 株 D 屬痢疾桿菌菌株，進行抗藥性試驗、質體輪廓，隨意引子及脈衝電泳分型法，其中亦包括二株分離自雲林及桃園菌株編號 45，47 菌株。

使用紙錠抗藥性試驗，分析 18 件淡水案件菌株顯示，對 tetracycline、

streptomycin 及 trimethoprim-sulfamethoxazole 等三種抗生素均呈現抗藥性，而對 ampicillin 與 nalidixic acid 呈現感受性結果的一致性結果。而質體輪廓結果顯示，此 44 株菌株呈現主要 5 條帶之片段，大小分別為 1.7、2.4、10、21、> 40Kb 單一型別結果；進一步使用特定 M13 引子進行隨意引子聚合酶分型試驗，分型圖譜亦呈一致性結果，顯示淡水案件為相同感染源，而利用 *Xba*-I 限制酶的脈衝電泳分型圖譜，亦顯示此案件菌株均具有相同感染源。相對於二株分離自雲林及桃園菌株編號 23，25 則有明顯差異（圖三）。

2、比對北部、中部及南部菌株相關性：

淡水菌株經分型結果顯示，應為單一聚集感染案件，然而值得注意的是對 ampicillin 與 nalidixic acid 藥物均呈現感受性型態，與近年來北部地區分離之大部分痢疾菌株所呈現抗藥性型態是有差異，暗示淡水案件有不同來源處或原生株的可能性，將進一步比對北、中與南部菌株及選擇相同 ampicillin 與 nalidixic acid 感受性型態菌株一併進行分析，以利感染源追溯。

（1）淡水案件與北部地區(包括宜蘭、台北縣市、桃園及新竹等地)比對：

選擇北部地區三縣市 90 年 9 - 10 月之 19 株菌株(ampicillin 與 nalidixic acid 抵抗性)及其 7 株菌株(ampicillin 與 nalidixic acid 感受性)，依其菌株型態與分子差異性進行分析比對，由圖譜結果顯示，北部地區與淡水案件有明顯差異性；進一步分析北部地區脈衝圖譜之親源性樹狀圖其相似指數分佈在 0.40-0.62 之間。顯示淡水案件菌株之分子型態與其北部地區有明顯不同（圖四）。

(2) 淡水案件與中部(包括台中縣市、南投等地)比對情形：

將 10 株中部地區(包含台中、南投等地)菌株，5 株分離自 90 年 7-8 月其抗藥性型態為 ampicillin 與 nalidixic acid 呈現感受性，另外 5 株則分離自 91 年 1-5 月抗藥性型態為 ampicillin 感受性與 nalidixic acid 呈抗藥性，與淡水案件菌株進行交叉比對，M13-PCR 圖形顯示，淡水菌株與 91 年度 5 株痢疾菌株較接近，僅位於 1.5K 大小一條帶差異，相對於 90 年度分離菌株，有二條帶的差異(1.5K 及 2.5K)明顯不同。而採用質體分型試驗時，也有相似結果呈現，91 年度菌株質體大小差異位於 5K 及 11K，而 90 年度菌株質體大小差異則有 1.5K、2K 及 10K。進一步使用 PFGE 分型時，亦得到類似結果，有 2-4 條帶差異，分型程度屬於有相關(closely related)，而脈衝圖譜之親源性樹狀圖其相似指數分佈在 0.42-0.80 之間(平均 0.61) (圖五)。

(3) 淡水案件與南部(阿里山案件)比對情形：

將阿里山案件部分菌株與淡水案件菌株進行比對，M13-PCR 差異位於 1.5K 與 2.5K 大小產物，質體輪廓大小差異則有 1.7K、2.3K、2.7K 及 4K，而 PFGE 圖譜指出有明顯 4 條帶以上差異，分型屬於可能相關(possibly related)，另外親源性樹狀圖其相似指數在 0.72。由各種菌株之分子型態顯示阿里山案件菌株與淡水地區菌株是有明顯不同 (圖六)。

(4) 淡水案件與大台北地區 (包括北市、北縣等) 比對情形：

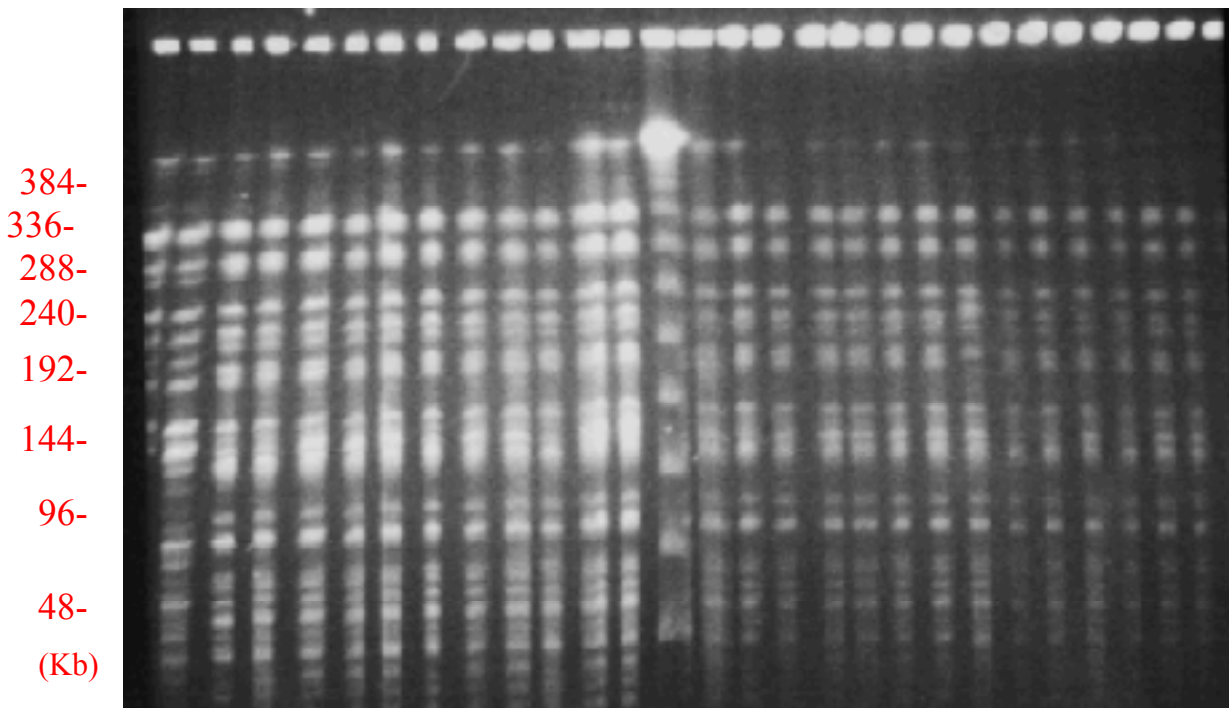
為釐清淡水案件感染源源自何處，本案件與北、中、南各地菌株交叉比對後，其親源性樹狀圖其相似指數分布在 0.40-0.80 之間，雖有部分菌株相似，但仍無法

釐清本案件菌株感染源繫於何處，實驗再選擇屬於大台北地區 90 年 8 月分離之 6 株 ampicillin 與 nalidixic acid 呈感受性菌株，進行感染源之探尋；由聚合酶反應及質體輪廓分析或脈衝電泳圖譜均呈現相似性結果，進一步脈衝圖譜親緣性樹狀圖相似指數高達 0.93 以上（圖六），由種種分子跡象顯示，淡水案件滋源處並非來自他處，極可能係該地區局部水源受到污染而散佈之原生菌種。

表一：近年來台灣地區屬痢疾桿菌案件分析表

Cases	菌株數	分離日期	PFGE type	PPA	M13-PCR	差異指數
* 聚集案件比對						
花蓮某高中案件	65	89/11	A1	P1	M1	
嘉義阿里山案件	20	90/3	B1	P2	M2	
淡水案件	44	91/6	C1	P3	M3	
* 散發菌株比對						
東部地區	10	89/11-12	A1	P1	M1	
北部地區						
宜蘭、桃園	19	90/9-10	X1-X7	P1-P4	-	(平均 0.51)
大台北地區	6	90/3	C1	P3	M3	0.93
中部地區	10					(平均 0.58)
南投信義	5	90/7-8	E1	P4	-	0.36
台中南投	5	91/1-5	D1	P3-2	-	0.80
嘉義阿里山案件	5	90/3	B1	P3-1	M2	0.72

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29



圖一、*XbaI* 脈衝式電泳法對花蓮某高中案件與花蓮地區散發菌株之比較

14 條： -marker 標籤

3~13 條：散發病例

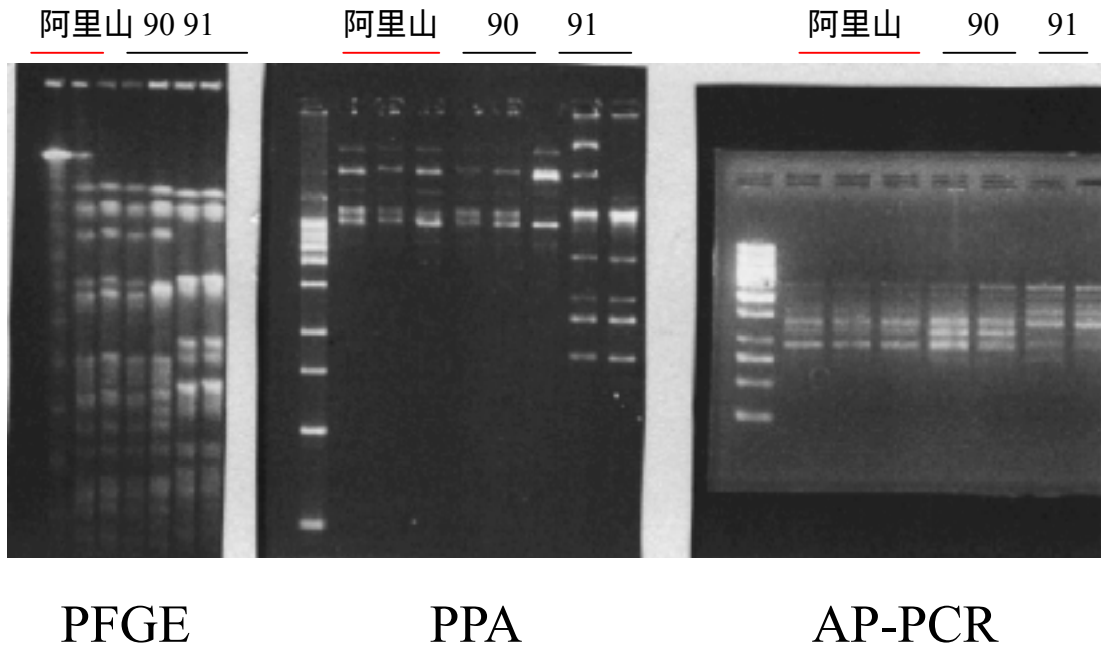
15~29 條：群突發案件

fig1、PFGE of *XbaI*-digested genomic DNA of sporadic and outbreak isolates of *S. sonnei* from Hualien area.

lane14 : lambda ladder marker

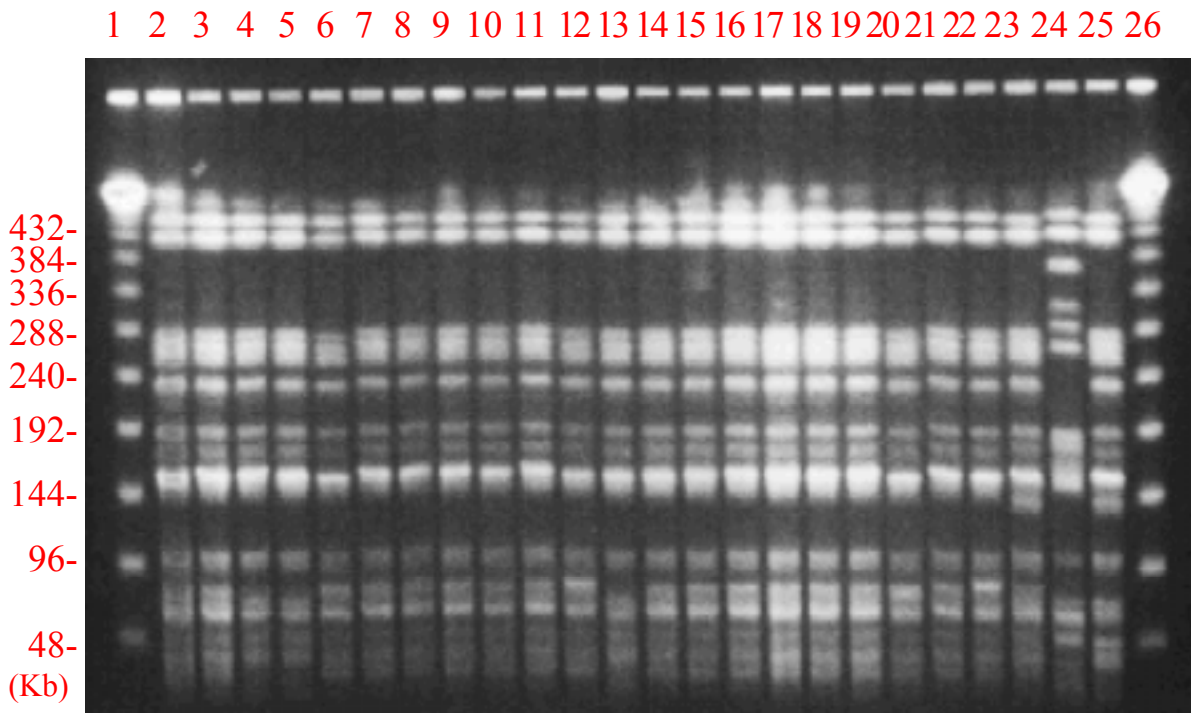
lane3~13 : sporadic cases

lane15 to 29 : outbreak strains



圖二、利用質體輪廓及 M13 隨意引子分型法對嘉義阿里山案件及中部菌株進行比較分析

fig2、Agarose gel electrophoresis of plasmid DNA and M13 Ap-PCR of *S. sonnei* isolated from Alishan cases and Central Taiwan area.



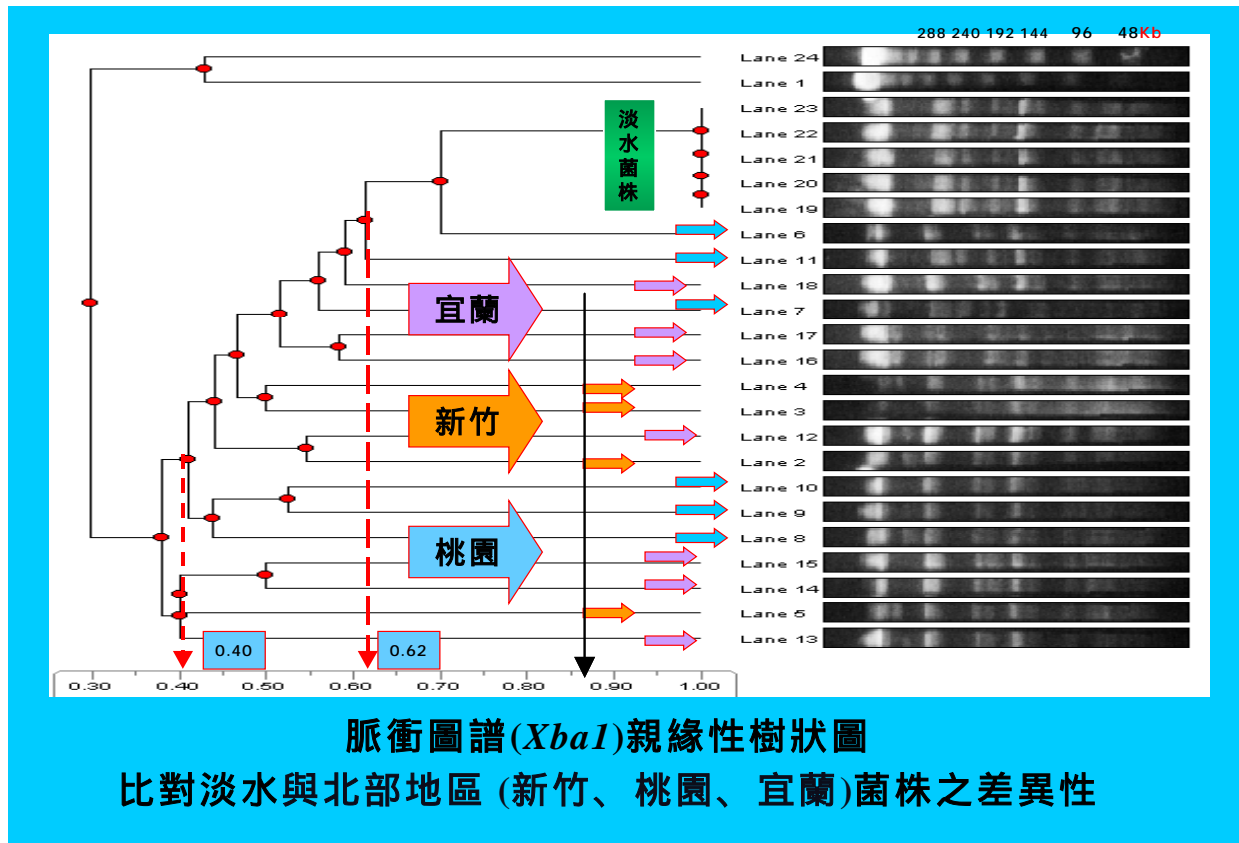
圖三、利用 *XbaI* 脈衝式電泳分析法對淡水案件菌株情形

fig3、PFGE of *XbaI*-digested genomic DNA of Tam shui outbreak isolated of *S. sonnei* .

lane1 : 1 and 26 : 48 kb marker

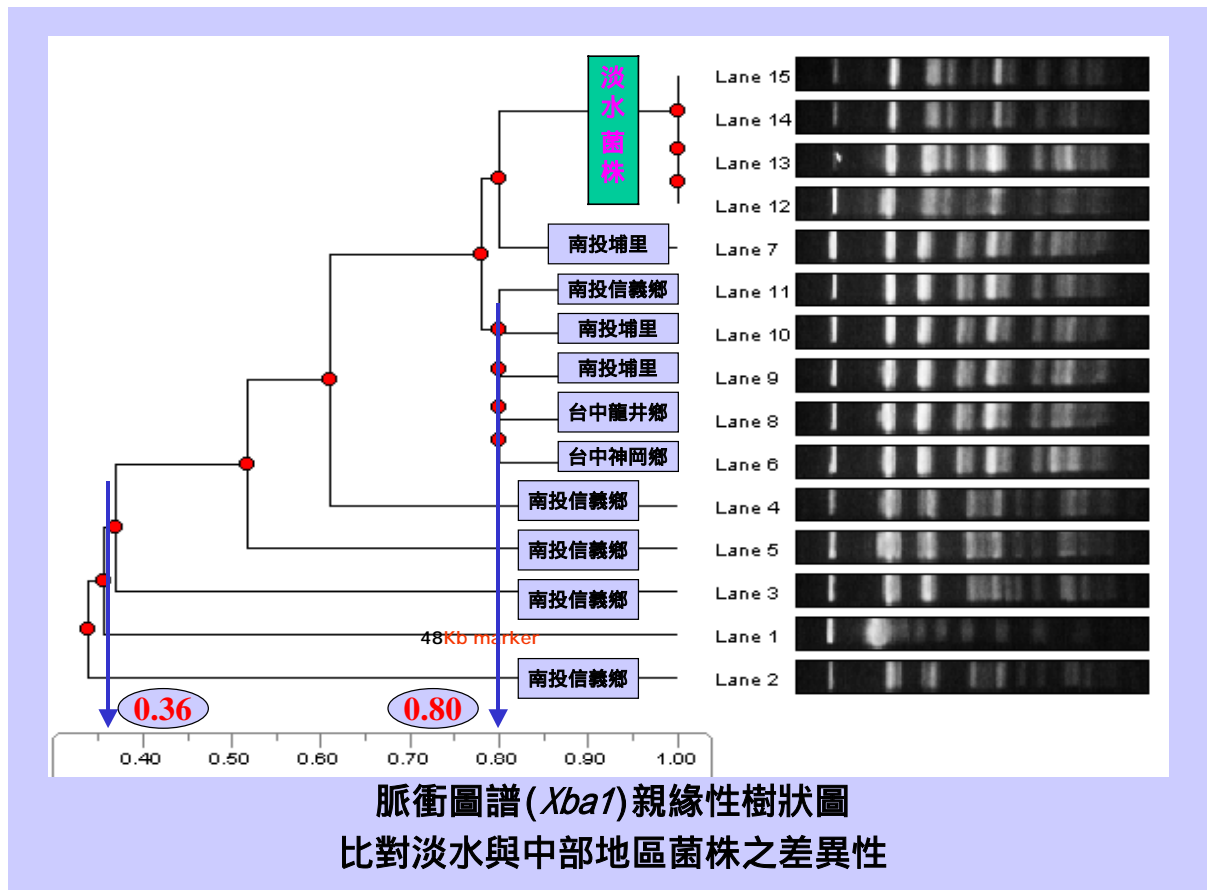
lane24 : isolated from Tao-yuan

lane2 to 23,25 : isolated from Dan-shuei
outbreak



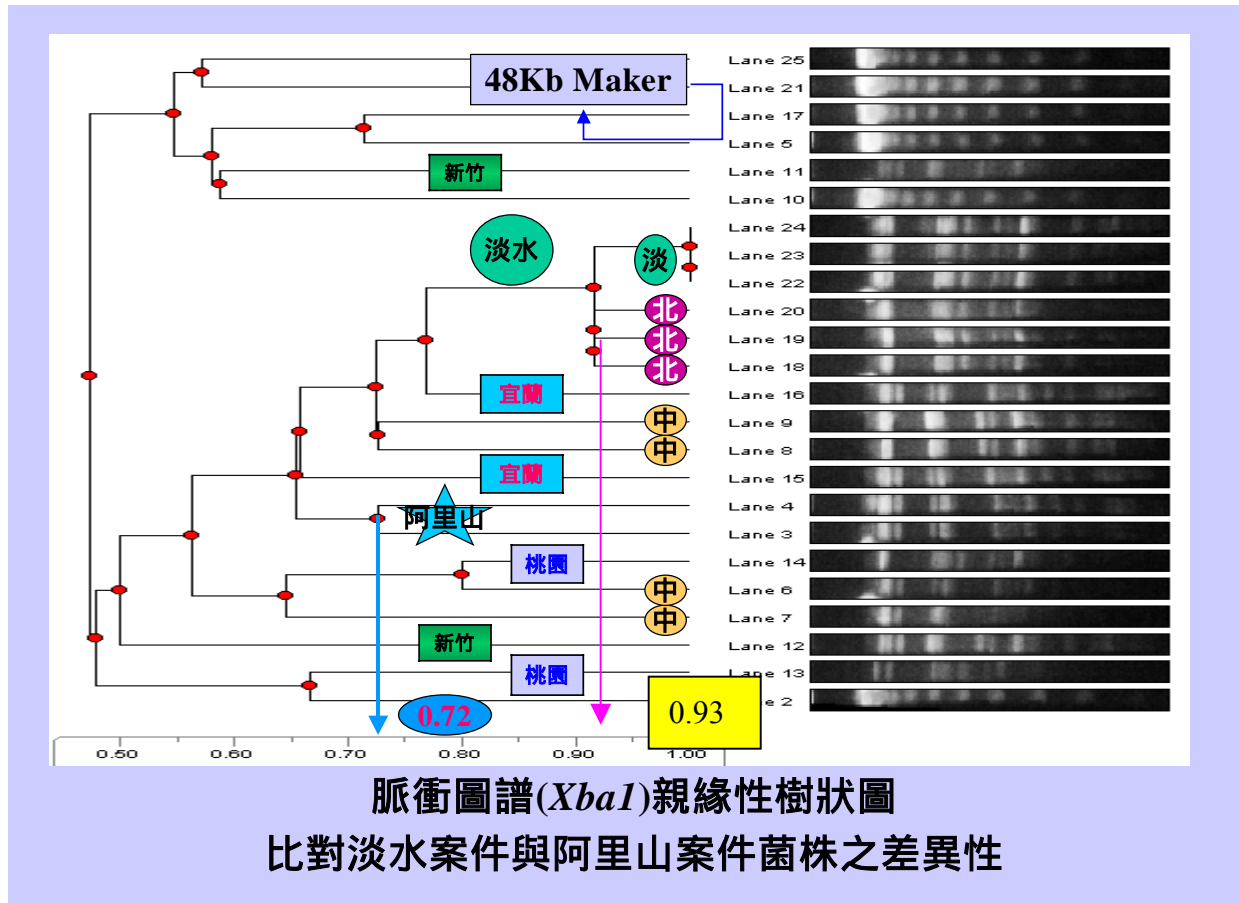
圖四、北部地區與淡水案件菌株比對情形

fig4、PFGE of *XbaI*-digested genomic DNA of Tam shui outbreak isolated of *S. sonne* and North area strains .



圖五、中部地區與淡水案件菌株比對情形

fig5、PFGE of *Xba*I-digested genomic DNA of Tam shui outbreak isolated of *S. sonne* and Central area strains .



圖六、南部地區與淡水案件菌株比對情形

fig5、PFGE of *XbaI*-digested genomic DNA of Tam shui outbreak isolated of *S. sonne* and South area strains .

肆、結論

1、花蓮某高中群突發事件、阿里山聚集案件與淡水痢疾案件，經不同分型方法結果顯示，分別為單一流行或聚集案件且彼此菌株間無分子關聯性。

2、花蓮某高中案件比對同一時期花蓮地區零星散發菌株時，相同圖譜型態證實有分子相關性且菌株有擴散跡象。

3、阿里山案件(90年3月)菌株與中部地區5株菌株(90年7-8月由南投信義鄉分離)極為相似，就地理位置或分離時間，似有某種程度分子關聯性；而相對於91年菌株則有明顯差異。另外，阿里山案件部分菌株與淡水案件進行比對，脈衝圖譜相似指數為0.72，顯示阿里山案件與淡水案件無明顯親緣關係。

5.淡水案件由各地菌株交叉比對後，推測係由該地區局部水源受到污染而散佈，其特定抗藥性型態(Ampicillin 與 Nalidixic acid 感受性)與90年間由北市、北縣分離之6株其脈衝圖譜之親源性樹狀圖相似指數高達0.93以上，有極高相關性，而相對其他地區之親源性樹狀圖相似指數分佈在0.80-0.40之間。

伍、參考文獻

1. Romesh k. Gautam. 1997. Rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for typing of *Escherichia coli* O157:H7 and other gram-negative organisms in 1 day. *J. Clin. Microbiol.* 35 : 2977-2980.
2. Jeremy Sobel, Daniel N. Cameron, Johanne Ismail. 1998. A prolonged outbreak of *shigella sonneri* infection in traditionally observant jewish communities in North America caused by a molecularly distinct. *The Journal of Infection Disease.* 177:1405-1409.
3. C. A. Bentley, J. A. Frost and B. Rowe. 1996. Phage typing and drug resistance of *shigella sonneri* isolated in England and Wales. *Epidemiol Infect.* 116:295-302.
4. M. C. Mendoze, M. C. Martin .1996. Usefulness of ribotyping in a molecular epidemiology study of shigellosis. *Epidemiol. Infect.* 116, 127-135.
5. G. Samonis, L. Elting, E. Skoulika, S. Maraki. 1994. An outbreak of diarrhoeal disease attributed to *shigella sonneri*. *Epidemiol Infect.* 112, 235-245.
6. Michael J. Brain, Rory Van, Irene Townsend, Barbara E. Murray. 1993. Evaluation of the molecular epidemiology of an outbreak of multiply resistant *shigella sonneri* in a day-care center by using pulsed-field gel electrophoresis and plasmid DNA analysis. *J. Clin. Microbiol.* 31 : 12152-2156.
7. Christin M. Litwin, Rebecca B. Leonard, Karen C. Carroll. 1996. Characterization of endemic of *shigella sonneri* by use of plasmid DNA analysis and pulsed-field gel electrophoresis to detect patterns of transmission. *The Journal of infection diseases.* 175: 864-870
8. Antoinette B. Hartman, Malabi Venkatesan, Edwin V. Oaks. 1990. Sequence and molecular characterization of a multicopy invasion plasmid antigen, ipaH, of *shigella flexneri*. *J. of Bacteriology* .172:1905-1915.
9. Peter Yuk-Fong Lin, Yeu-Jun Lau, Bor-Shen Hu. et al. 1995 Analysis of clonal relationships among isolated of *shigella sonneri* by different molecular typing methods. *J. Clin. Microbiol.* 33 : 1779-1783.

10. M.A. Preston, A.A. Borczyk. 1994. Genetic variability and molecular typing of *shigella sonneri* strains isolated in Canada. J. Clin. Microbiol. 32 : 1427-1430.
11. Margarita M. Narvia, Liliana Capitano, Joaquin Ruiz. 1999. Typing and characterization of mechanisms of resistance of shigella spp. Isolated from feces of children under 5 years of age from Ifakara, Tanzania. J. Clin. Microbiol. 37 : 3113-3117.
12. Leonard A. Mermel, Stephen L. Josephson, Jane Dempsey. 1997. Outbreak of *shigella sonneri* in a clinical microbiology laboratory. J. Clin. Microbiol. 35 : 3163-3165.
13. Tsong-Ming Lee, Lin-Li Chang, Chung-Yu Chang et al. 2000. Molecular analysis of *shigella sonneri* isolated from three well-documented outbreaks in school children. J. Med. Microbiol. 49 : 335-360
14. Martha Vargas, Joaquim Gascon, Maria Teria Jimenez. 1999. Prevalence of shigella enterotoxin 1 and 2 among shigella strain isolated from patient with traveler's diarrhea. J. Clin. Microbiol. 37 : 3608-3611.
15. Charles Seymour, Helen M. Crowe, and Mary E. Wilson. 1994. Comparative virulence of blood and stool isolates of *shigella sonneri*. J. Clin. Microbiol. 32 : 835-838.
16. Haruo Watanabe, Eizi Arakawa, Ken-Ichiro Ito, Jun-Ichi Kato. 1990. Genetic analysis of an invasion region by use of a Tn3-lac transposon and identification of a second positive regulator gene, *invE*, for cell invasion of shigella sonneri: significant homology of *invE* with *ParB* of plasmid P1. J. of Bacteriology. 172: 619-629.
17. Shu-Lin Liu, Anthony B. Schryvers, Kenneth E. Sanderson. 1999. Bacterial phylogenetic revealed by genome structure. J. of Bacteriology .181:6747-6755.
18. 邱乾順, 沈玉梅, 楊麗珠等. 2001. 南投縣桿菌性痢疾流行概況-1995 至 1999 年. 疫情報導 ISSN 1021-3651, 341-358.
19. 林建生, 王添貴, 蔡金來. 脈衝電泳法和質體輪廓法分析台灣地區 1995-1996 大

規模細菌性痢疾感染事件. Formosan J med 1997 vol.1 No2 : 152-157

20. 新竹縣關西鎮某國小桿菌性痢疾爆發事件. 疫情報導 ISSN 1021-3651, 147-157