ISSN 1021-3651

噬肉菌－A 群鏈球菌感染性壞疽－在台灣之現況分析

摘　要

自民國 80 年元月起至 83 年 6 月間計收集全灣各醫學中心共 27 位 A 群鏈球菌引發感染性壞疽之病例，包括下到三組：侵犯性蜂窩組織炎 4 例，壞死性筋膜炎 14 例，壞死性筋膜炎併發鏈球菌毒素休克症候 9 例。所有 27 例患者之潛在疾病以糖尿病佔第一位(8 / 27，29.6 %)，致病因素以外傷(13 / 27，48.1 %)最爲常見，臨床徵候則以局部軟組織之紅、腫、痛，發燒，水泡(bullae)形成等爲主。發病部位則以下肢肢體之侵犯最多(17 / 27，62.9 %)。比較三組病患上述之臨床相關因素均無顯著之差異。疾病之治療以抗生素加上外科引流爲主，一般之預後良好。但 27 例中所有死亡之 6 例，均集中於併發鏈球菌毒素休克症候群之患者，故臨床上宜早期辨認出該症候群相關之危險因子，如偏高之年紀、低血壓、腎功能衰竭、腹瀉、A 群鏈球菌菌血症等，並及早予以積極之治療。有關臺灣地區 A 群鏈球菌感染性壞疽併發毒素休克症候群，其特異之致病機轉則有待進一步之探討及研究。

前　言

1994 年 5 月英國某報以驚人的頭條新聞報導了一則「噬肉菌」的新聞[(1)]，該菌侵蝕人類體表，造成患者皮肉之缺損及壞疽。患者顏面成殘的照片，一時之間頓成爲轟動國際的新聞，似乎感染界在一夕之間又多出了一支食人魚般的新菌種。這則新聞在 1990 年代飽受愛滋困擾的社會與醫界裡，無疑地又激起了一陣漣漪及恐慌。然而最後事實證明，「噬肉菌事件」只不過是由新聞界所主導，1994 年最具噱頭的醫藥新聞罷了。原來噬肉菌非它，正是人類所曾面

臨最古老的傳統致病菌之一：A 群鏈球菌(group A streptococ - cus)。早在顯微鏡尚未發達，人類尚不知道「微生物致病論」的年代，它便常造成戰傷或外科傷口之化膿性感染[2]。1846 年，Selnmelweiss 有名的發現：在解剖屍體與檢查產婦兩者間所傳播的「屍毒」，日後證實正是A 群鏈球菌[3]。該菌經常引起日常社區性之感染，如蜂窩組織炎，化膿性扁桃腺炎，猩紅熱等。其所引發之後遺症如風濕性心臟病、腎絲球腎炎更是醫界之重要課題。A 群鏈球菌由於能分泌許多種毒素，侵犯皮膚及軟組織系統，臨床上偶爾可以呈現皮膚壞死，潰瘍，或深至筋膜，甚至肌肉層等壞疽性之病變，造成「噬肉」之錯覺，此乃本次事件之主因。事實上，早在 1924 年Meleney 便首次發表了溶血性鏈球菌所引起的壞死性筋膜炎(necrotizing fasciitis)－鏈球菌性壞疽(streptococcus gangrene)，正是今日事件之濫殤[4]。然而自 1980 年代中期以後，A 群鏈球菌又以一全新之姿態面對世人：鏈球菌性毒素休克症候群(streptococcal toxic shock－like syndrome，STSS)[5,6]，而其臨床表徵亦包括筋膜壞死之病變，故仍有一併重新檢視之必要。本文章即在衛生署生防疫處之策劃下，收集台灣地區近年來由A 群鏈球菌引起軟組織「感染性壞疽」之病例，並試分析探討之。

材料與方法

本研究採回溯性病例分析，由衛生署防疫處發函收集全國各醫學中，必過去上年來「A 群鏈球菌感染性壞疽」之個案，加以整理及進行病例分析。「A 群鏈球菌感染性壞疽J 之定義如下：感染性壞疽乃急速進行之軟組織感染，且併發廣泛之淺部或深部組織(如筋膜．肌肉等)之壞死者[7]。本研究則包括下列二者：

(1)傳統之蜂窩組織炎併發局部皮膚壞死性缺損，亦即侵犯性蜂窩組織炎(invasive cellulitis)。

(2)壞死性筋膜炎，其定義如下：急性之軟組織感染且侵犯至淺部或深層之筋膜者，於本研究則以外科醫師臨床認定及手術所見爲診斷依據。除上述二條件外，病患之感染部位或血液之培養應分離出 A 群鏈球菌，如此方得收案並進行病例分析。

針對近年出現之鏈球菌毒素休克症候群(STSS)，本研究亦將符合症候群之病例另行集中分析，並比較有無STSS 之壞死性筋膜炎，其兩組之間各相關因素之異同。所謂鏈球菌毒素休克症候群，依美國疾病管制中心(CDC)於 1993 年所頒布之定義[8]。符合確定診斷如下：

(1)由正常狀態卜之無菌部位(血液、腦脊髓液、肋膜或腹腔液、組織活體切片、外科傷口等)分離培養出 A 群鏈球菌。

(2)且兼具有下列 A 、B 兩項臨床癥候者：

A ：血壓過低，成人之心收縮壓≦90 mmHg ，或於小兒其心收縮壓低於該年齡正常值之五個百分比者稱之。

B ：下列各器官部位之侵犯至少兩項：

a)腎功能病變：肌氨酸酊(creatinine)≧ 2 mg / dL ；或者大於等於該年齡正常值之兩倍；至於先前已有腎功能障礙，則較其平常值上升兩倍以上者。

b)凝血機能異常：血小板藝 100，000 / mm^3，或者有廣泛性血管內凝血病變(DIC)之證據者。

c)肝功能病變：轉氨薛 GOT，GPT 或總膽紅素之值大於等於正常值之兩倍以上；之前已有肝功能障礙者，則較其平常值上升兩倍以上者。

d)成人呼吸窘迫症候群：急性瀰漫性肺浸潤且呈低血氧狀態，而徘除心衰竭、急性肺水腫、白蛋白不足所引起之積水者。

f)軟組織壞死，包括壞死性筋膜炎、肌炎或壞疽者。

上述收集之病例，各依其年齡、性別、潛在疾病、致病因素，感染部位，臨床症狀及預後等進行統計及分析。資料的統計則以 chi－square test 、ANOVA 及 t－test 來加以分析，同時定 $p < 0.05$ 才具有統計學上之意義。

結　果

自民國 80 年元月起至 83 年 6 月止，計收集台北、台中、高雄榮民總醫院，台北、高雄長庚醫院，台北馬偕、國泰醫院，成大附設醫院，高醫附設醫院等醫學／準醫學中心共 30 例，其中符合 A 群鏈球菌感染壞疽之定義者計有 27 例。以地域分，17 例來自南台灣，9 例來自北台灣，1 例來自台灣中部。27 例中，侵犯性蜂窩組織炎有 4 例(第一組)；其餘 14 例爲一般之壞死性筋膜炎(第二組)，另 9 例則爲壞死性筋膜炎併發鏈球菌毒素休克症候群(第三組)”所有 27 例病患發病之月份見圖一，由該表觀之，一半以上(16 / 27)集中於十月至二月秋、冬之際。男女性別之比，三組依序各爲 3 : l，1 0 : 4，7 : 2 ，各組均以男性爲主。年齡之分佈則見圖二，各組病患之平均年齡依序各爲 34.0±27.7，43.6 ±26.1，60.9±18.7 歲(平均值±1 標準差)，雖無統計學之差異

(ANOVA test，P = 0.131)但第三組(STSS)似有年齡偏高之趨勢。所有病患潛在疾病、致病因素之分布則如表一所列。以糖尿病爲最常見之潛在疾病，而外傷則爲最常見之致病因素，各相關因素在三組病人之間並無顯著之差異性。所有病患之臨床癥候見表二，局部紅、腫、痛、發燒等典型炎症反應仍是最常見之臨床症狀，而一般軟組織感染較少見發炎部位之水泡(bullae)形成，則居第五位佔 44.4 ％。比較三組之臨床癥候，「腹瀉」僅見於毒素休克症候群患者，具統計學意義(P＝0.034)所有4 例之侵犯性蜂窩組織炎其病灶均有或膿樣或漿性的分泌物，此點乃由於收案定義之故。三組中鏈球菌毒素休克症候群患者傾向併發菌血症(5 / 8，62.5 %)。表三爲疾病侵犯之部位，發病部位仍以肢體爲主，最多侵犯下肢，佔 62.9 %(17 / 27)。就侵犯之器官觀之，除軟組織感染外，鏈球菌毒素休克症候群之器官侵犯以腎功能障礙(7 / 9，77.8 %)最爲常見；至於非毒素休克症候群之患者中，僅有一人併有血壓降低之變化。27 例之治療均以抗生素加上外科筋膜切開術或其他引流爲主。總計所有病患之死亡率爲 22.2 %(6 / 27)；所有死亡之 6 例均爲鏈球菌毒素休克症候群患者(P < 0.05)，故罹患該症群之死亡率爲 66.7 ％。

討　論

A 群鏈球菌早在 19 世紀以前即是典型的人類致病菌，主要侵犯人類之皮膚軟組織系統，或者侵犯咽喉炎並可引發風濕熱，腎臟炎等，也因此對於其致病毒性之研究頗多[9]。菌體本身具致病毒素者包括：細胞膜之玻尿酸(hyluronic acid)，可抵抗白血球之吞噬作用；細胞壁之lipoteichoid acid 及F 蛋白，使細菌得以移生人類上皮細胞。細胞壁組成尚包括T 蛋白及M 蛋白，T 蛋白與細菌分型較有關係，M 蛋白則與A 群鏈球菌之致病毒性有密切之相關性，直接啓動疾病之產生[10,11]。A 群鏈球菌尚司藉外毒素而增強其致病毒性，如鏈球菌溶解素(streptolysin O＆S)可破壞紅血球，甚至白血球及血小板。其餘如DNase 酶、坡尿酸酶、鏈球菌激酶(streptokinase)等酵素，均得以破壞結締組織之架構，更有助於A 群鏈球菌對於軟組織之侵犯及擴散。

A 群鏈球菌原本不屬於皮膚之正常菌叢，但接觸適當之環境後，可經由F 蛋白而移生於人類體表。一旦皮膚因外傷、擦挫傷、或昆蟲叮咬使得皮膚產生隙裂[12]，則該菌即得以侵人表皮，再藉各毒素之分必而形成皮膚及軟親織之感染。一般臨床上常見紅腫熱痛，偶有水泡形成，但明顯之皮膚缺損則不常見；其潛在病因多爲足癬、下肢淋巴腫、或心血管繞道手術術後等。只角在少數病

思，以美國CDC 1 99 之年之資料爲例約 5 至 10 %[13], A 群鏈球菌才會侵犯至深部軟組織，導致嚴重之壞死性筋膜炎或所謂之「噬肉現象」本研究計收集三年半內台灣地區 27 例病例，由於中部僅台中榮總一家醫學中心，因此病例明顯分布於南北部，尤以南台灣 17 例爲多，是否由於南台灣地處熱帶，氣候因素及生活型態均影響到皮膚之暴露及外傷的機會[14]則有待進一步證實。所有 27 例以疾病嚴重度觀之，僅 4 例爲蜂窩組織炎併發皮膚潰瘍／壞死者，其餘 23 例均爲壞死性筋膜炎。壞死性筋膜炎依文獻記載，最早在Meleney 於 1924 年在中國觀察到並提出報告，當時稱之爲鏈球菌性壞疽，其致病菌應即爲A 群鏈球菌。然而以近代醫學所見，典型之壞死性筋膜炎仍以下列所述爲主：其致病菌包括至少一種厭氧菌及其他革蘭氏陰J 性桿菌所組成的複合性筋膜發炎感染[15]。以歐氏之研究顯示，台北榮總 6 年來 58 例之壞死性筋膜炎，約 20 ％之個案均爲上述之典型感染，而僅有 2 例是由A 群鏈球菌所引起。其他文獻亦有類似之報告[16,17]，可見A 群鏈球菌引發壞死性筋膜炎目前並不多見，致病機轉亦不同於厭氧菌之複合感染，此或許與其分泌獨特之毒素有關。

所有 27 例之性別以男性爲主，當與男性暴露在外較易遭受外傷有關。潛在病因以糖尿病 8 例居首，使用類固醇者 6 例居次，服用黑藥丸者 4 例，餘如酒癮、惡性腫瘤、水痘感染、腎病症候群等，俱代表了包含皮膚屏障、吞噬球功能、細胞免疫等程度不同之免疫功能缺失。致病因素則以外傷 9 例最多，挫傷、抓傷、稻梗刺傷均有之；傷處外敷草藥者有 4 例，餘如水痘症、昆蟲叮咬等皆導致皮膚完整性之破壞，大量之細菌得以侵入皮下引發感染。上述之潛在及致病因素均有別於一般之蜂窩組織炎，且與國外文獻所記載者大抵相似[18,19]，唯「口服黑藥丸」及「外敷草藥」兩者爲頗具本地特異性者；前者由於黑藥丸多摻雜類固醇使得服用者細胞免疫力降低，後者則有可能因在傷口處敷抹未經消毒處理的草藥，反而導致更大量的菌體入侵，終於形成感染性壞死。近年國外之報告多強調自發性感染，即患者多爲健康且沒有任何潛在或致病因素之年輕人，但本系列僅有一例未發現任何致病因素。

27 例之臨床表徵仍以傳統局部之紅、腫、痛、及發燒爲主，因此診斷爲軟組織之感染並不困難；水泡形成佔 44.4 % ，則有助於在早期與一般之軟組織感染做鑑別診斷。感染性壞死，或噬肉現象的表徵，如潰瘍、壞疽、局部膿樣或漿性分泌物，在發病初期則僅佔 19－37 ％不等。至於腹瀉及神智障礙皆屬於系統性症狀，在本研究中僅見於毒素休克症候群之患者，因此雖不屬於

CDC 收案之標準，仍應對這類患者提高警覺。

併發鏈球菌毒素休克症候群之患者計有 9 例(33.3 %)，以其定義言，臨床上均見有血壓過低，壞死性筋膜炎，及至少一項其他器官侵犯。器官之侵犯本研究以腎功能障礙 7 例最多，與部份文獻報告類似[19,20]，。但 9 例中無一例發生皮膚疹或脫皮之現象，此點有異於國外之報告。除l 例未做過血液培養外，併發菌血症者有 5 例(62.5 %)，雖未達統計學上之意義，卻有偏高之趨勢。然而據文獻[21]，小兒A 群鏈球菌菌血症患者併發毒素休克症候群的機會反而低於成人，顯示菌血症並非鏈球菌毒素休克症候群的絕對相關因素。但至少菌血症仍代表著大量的細菌入侵人體，再配合其他免疫學之因素，仍有可能成爲毒素休克症候群的致病因素之一。

鏈球菌毒素休克症候群之個案在歐美自 1980 年代中期起日漸增多而受到重視，患者多爲原本健康、無潛在疾病之年輕人。目前國外之研究已知其致病因素與Ml 或M3 型A 群鏈球菌，其分泌之「鏈球菌熱原性外毒素」(streptococcal pyrogenic exotoxin，SPE)有關[22 23]。SPE 過去又稱發紅性毒素(erythrogenic toxin)，正由於其可引起猩紅熱患者之皮疹現象。SPE 中主要以SPEA 在此症候群中扮演了超級抗原(Super antigen)的角色，啓動人體之細胞激素，激發起一連串之自體免疫系統，因而導致類似敗毒性休克之臨床表癥[24]。唯本研究結果似乎與上述國外文獻有所不同：患者年紀偏高，且不乏有潛在病因者，同時國內對於A 群鏈球菌SPE 基因之研究(高雄榮總、台南省立醫院)亦未能顯示有SPEA 爲主之證據，再證之臨床少有皮疹或脫皮之現象，均可推論國內鏈球菌毒素休克症候群之致病機轉應有異於上述者。推測國內患者仍以多重因素，如SPEB 之蛋白酵素(Protease)導致深部軟組織之侵犯，再加上大量菌體侵犯、老年、免疫不全等綜合表現爲主。是否有其他外蛋白(exoprotein)扮演了另一個超級抗原，或是與台灣A 群鏈球菌獨特的M 蛋白分型有關，均有待進一步之研究。感染性壞疽之治療仍以抗生素加上外科引流爲主。由於A 群鏈球菌對一般抗生素仍頗具感受性，故抗生素之選擇並非決定預後之因素，但原則上仍應以penicillin 爲首選藥物。外科切除／引流則應儘早施行再輔導以日後之植皮手術，一般預後良好。由於所有 27 例中死已之 6 例全屬於毒素休克症候群患者，故宜早期辨認出鏈球菌毒素休克症候群之危險因子，如年紀偏高且臨床上有血壓降低、腎功能衰竭、腹瀉、神智障礙、菌血症等，進而及早投予藥物及積極之外科引流／切除，再輔以文獻上所舉之療法[25]；如clin -

damycin 抗生素之使用可抑制毒素之產生，經靜脈投予免疫球蛋白或血漿交換術有助於中和毒素等，期能挽救患者之生命。

此篇報告爲台灣地區過去三、四年來有關噬肉菌概況之報導，希望能提醒醫師同仁對於高危險群患者之臨床警覺，並以最恰當、及時的醫療幫助患者對抗噬肉菌之侵犯。有關進一步致病機轉及毒素之研究，則是全體醫界同仁下一個努力的目標。

撰稿者：顏慕庸[1]、萬樹人[1]、劉永慶[1]、楊世仰[2]

1 .高雄榮民總醫院感染科

2 .衛生署防疫處

參考文獻：

1.Nowark R.Flesh-eating bacteria : not new，but still worrisome.Science 1994 ; 264 : 1665.

2.Parker MT，Ball LY.Streptococci and aerococci associated with systemic infections in man.J Med Microbiol 1976 ; 9 : 275－302.

3.Bisno AL.Streptococcus pyogenes.In : Mandell GL，Douglas RG，Bennett JE eds.Principles and Practice of Infectious Diseases.4th ed.New York : Churchill Livingstone，1995 : 1786－1798.

4.Meleney FL.Hemolytic streptococcus gangrene.Arch Surg 1924 ; 9 : 3 17－364.

5.Barter T，Dascal A，Carroll K，et al." Toxic strep syndrome " : a manifes - tation of group A streptococcal infection.Arch Intern Med 1988 ; 148 : 1421－1424.

6.Stevens DL，Tanner MH，Winship J，et al.Severe group A streptococ - cal infections associated with a toxic shock－like syndrome and scarlet fever toxin A.N Engl J Med 1989 ; 321 : 1－6.

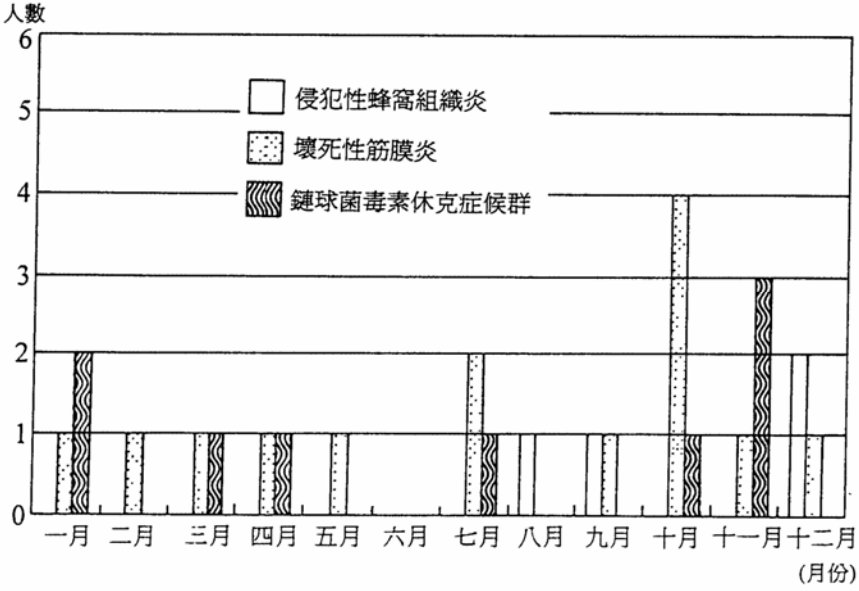
7.Swartz MN.Cellulitis and superficial infections.In : Mandell GL，Douglas RG，Bennett JE eds.Principles and Practicq of Infectious Diseases.3rd ed.New York : Churchill Livingstone.1990 : 796－807.

8.Working group on severe streptococcal infections : Defining the group A streptococcal toxic shocksyndrome : rational and consensus defini - tion.JAMA 1993 ; 269 : 390－391.

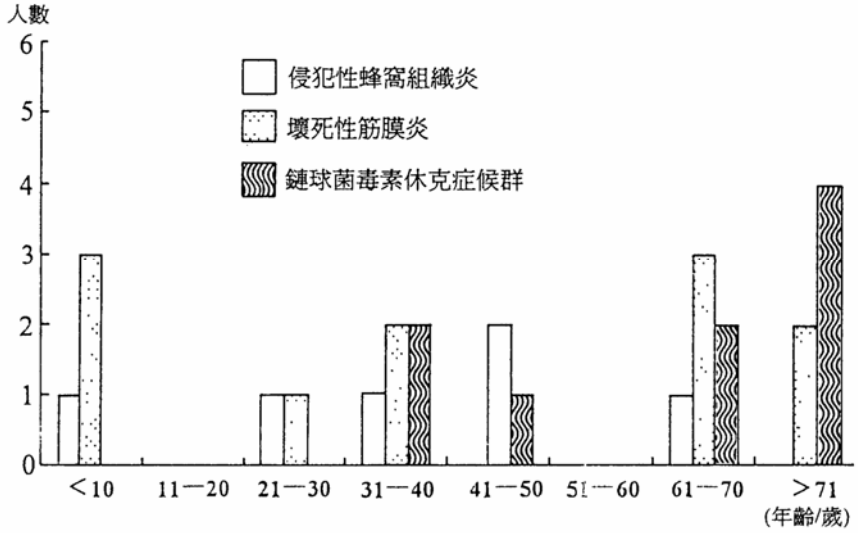
9.Potter EV，Svartman M，Mohammed I，et al : Tropical acute rheumatic fever and associated streptococcal infections compared with concurrent acute glomerulonephritis.J Pediatr 1978 ; 92 : 325-333.
10.Beachey EH，Ofek I.Epithelial cell binding of group A streptococci by 1ipoteichoic acid on fimbriae denuded of M protein.J Exp Med 1976 ; 143 : 759-771.
11.Bisno AL.Alternate complement pathway activation of group Astrepto - cocci : role of M protein.Infect Imrnun 1979 ; 26 : 1172－1176.
12.Ferrieri P，Dajani AS，Wannamaker LW，et al.Natural history of impetigo .I.Site sequence of acquisition and familial patterns of spread of cutaneous streptococci.J Clin Invest 1972 ; 51 : 2851－2862.
13.CDC : Invasive group A streptococcal infections－United Kingdom，1 994，JAMA 1 994 ; 272 : 276.
14.Taplin D，Lansdell L，Allen AM，et al.Prevalence of streptococcal pyoderma in relation to climate and hygiene.Lancet 1973 ; 1 : 501－503.
15.Giuliano A，Lewis F Jr，Hadley K，et al.Bacteriology ofnecrotizing fasciitis.Am J Surg 1977 ; 134 : 52－57.
16，Ou LF，Yeh FL，Fang RH，et al.Bacteriology of necrotizing fasciitis : a review of 58 cases.Chin Med J(Taipei)1993 ; 51 : 271－275.
17.Rea WJ，Wyrick WJ Jr.Necrotizing fasciitis.Ann Surg 1970 ; 172 : 957 - 964.
18.Hoge CW，Schwartz B，Talkington DF，et al.The changing epidemiol - ogy of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome，a retrospective population - based study.JAMA 1993 ; 269 : 384－389.
19.Stevens DL.Invasive group A streptococcus infections.J Clin Infect Dis 1 992 ; 14 : 2－1 3.
20.Wood TF，Potter MA，Jonasson O. Streptococcal toxic shock-like syndrome，the importance of surgical intervention.Ann Surg 1993 ; 2 17 : 109－114，
21 Davies HD.Matlow A，Scriver SR，et al.Apparent lower rates of strep - tococcal toxic shock syndrome and 1ower nlorlality in children with Invasive group A streptococcal infections compared with adults.Pedialr Infect Dis J 1 994 ; 13 : 49－56.

22.Hauser AR，Stevens DL，Kaplan EL，et al. Molecular analysis of pyro - genic exotoxins from streptococcus pyogenes isolated associated with toxic shock-like syndrome.J Clin Microbiol 1991 ; 29 : 1562－1567.
23.Cleary PP，Kaplan EL，Handley JP，et al，Clonal basis for resurgence of serious Streptococcus pyogenes disease in the 19805.Lancet 1992 ; 339 : 5 18－521.
24.Murry DL，Ohlendorf DH，Schlievert PM.Staphylococcal and stre - toCoccal superantigens : their role in human diseases.ASM News 1995 ; 61 : 229－235.
25.Wann SR，Yen MY，Chen YS，et al.Streptococcal toxic shock syndrome in southern Taiwan.J Formos Med Assoc 1995 ; 94 : 172 - 177.

圖一　民國 80－83 年台灣地區 27 例 A 群鏈球菌感染性壞疽發病月份



圖二　　民國 80－83 年台灣地區 27 例 A 群鏈球菌感染性壞疽無齡分佈



表一　民國 80－83 年台灣地區 27 例 A 群鏈球菌感染性壞疽之潛在疾病及致病因素

變　　項	侵犯性蜂窩組織炎 N＝4	壞死性筋膜炎 N＝14	鏈球菌毒素休克症候群 N＝9
潛在疾病：			
糖尿病	1	4	3
類固醇	1	2	3
口服中藥丸	0	2	2
酒癮	1	1	1
惡性腫瘤	1	0	2
腎病症候群	1	1	0
痛風	0	1	1
致病因素：			
外傷	2	8	3
外敷草藥	1	1	2
痘	0	3	0
昆蟲叮咬	1	0	1
瘡	0	1	0
手術	1	0	0
齲齒	0	1	0
自發性	0	0	1

表二　27 例 A 群鏈球菌感染性壞疽之臨床表癥

變　項	侵犯性蜂窩組織炎 N＝4	壞死性筋膜炎 N＝14	鏈球菌毒素休克症候群 N＝9
患處腫漲	3	11	6
患處發紅	3	11	5
患處疼痛	4	9	6
發燒	4	9	5
水泡形成	1	6	5
患處分泌物＋	4	3	3
皮膚潰瘍	1	4	4
軟組織壞疽	1	3	1
發冷	1	1	2
噁心／嘔吐	0	2	2
腹瀉＊	0	0	3
意識變化	0	0	1
菌血症	0	2	5
低血壓＊＊	0	1	9

＊ Chi-square test，Global，P=0.034

＊＊ Chi-square test，Global，P< 0.001，收案定義導致差異

＋ Chi-square test，Global，P =0.033，收案定義導致差異

表三　27 例 A 群鏈球菌感染性壞疽之侵犯部位及預後

變　項	侵犯性蜂窩組織炎 N＝4	壞死性筋膜炎 N＝14	鏈球菌毒素休克症候群 N＝9
發病部位			
壞死性筋膜炎	0	14	9
下肢	3	10	4
上肢	1	1	3
頭頸部	0	1	1
腰大肌	0	1	1
軀幹	0	1	0
侵犯器官			
壞死性筋膜炎	0	14	9
腎臟	0	1	7
肝臟	1	0	3
胃腸道	0	0	3
血液相	0	0	2
肝臟	0	0	1
死亡＊	0	0	6

＊ Chi-square test，Global，P<0.05