

Vibrio cholerae O139 引起的霍亂—病例報告

前 言

霍亂(cholera)是感染霍亂弧菌引起的急性腸病，是一個具有臨床及流行病學意義的症候群，通常是由產毒性O1 血清型霍亂弧菌所引起。嚴重的病例，可引起大量米湯狀的腹瀉而導致快速脫水。若未經適當治療，不管小孩或成年人都可在幾小時內造成低容積休克、酸中毒和死亡。根據歷史記錄，在十九及二十世紀，曾發生七次世界大流行，前六次是由典型生物型(classical biotype)的霍亂弧菌所引起，第七次始自 1961 年，由艾托生物型(EI Tor biotype)所引起⁽¹⁾。而在 1992 年底，在印度及孟加拉南部發生由一種新型屬於產毒性非O1 霍亂弧菌所引起類似霍亂症狀之大流行，由於起始於孟加拉灣沿岸城市，因此命名為霍亂弧菌O193 孟加拉型(vibrio cholerae O139Bengal)⁽²⁻⁴⁾。新型的霍亂弧菌似乎較O1 霍亂弧菌更容易存活，散佈更快，因此流行病學專家擔心引起第八次的世界大流行。

本文報告國內第一個由霍亂弧菌O139 孟加拉型引起的霍亂病例。

病例報告

某個案，71 歲男性，於 1997 年 8 月 26 日因嘔吐與腹瀉三個小時到醫院急診室求診。患者在 24 年前因罹患消化性潰瘍合併出血而接受次全胃切除手

術，此外並無其它疾病。患者於二天前參加旅遊，當天中午在屏東里港參加約有三百人左右的聚餐，席間曾生食二顆甲魚蛋及若干熟食的甲魚肉。返家後離生食甲魚蛋約 48 小時，開始發生嘔吐及腹瀉，尤其是大量米湯狀水瀉歷三小時約 20 次還不止，因此到本院急診室求診。當時理學檢查：神智清醒，呈急性病容，血壓 120/79mmHg，脈搏 120 次/分，呼吸 20 次/分，體溫 36°C，腹部聽診呈過度蠕動腸音，其它並無異常。實驗室檢查如下：血液常規檢查：白血球 13,170/cumm，中性球 78%，帶狀形球 3%，淋巴球 10%，單核球 9%，血色素 12.1gm，血容比 41.7%，血小板 282,000/cmm；尿液常規檢查：紅血球 0-2，白血球十，蛋白質 300mg/dl，糖 0.5gm/dl，潛血十；糞便常規檢查：紅血球 1-2，白血球 1-2；血液生化檢查：GOT70 U/L，GPT75 U/L，ALP111 U/L,LDH202U/L，BUN26mg/dl，Creatinine2.2mg/dl，Na 134mmol/l，K4.0mmol/L，Cl100mmol/L，Glucose370mg/dl，Amylase127mg/dl；動脈血氣體分析：PH7.278，PCO₂19.6，PO₂108.3，HCO₃8.9。患者至急診室後仍持續腹瀉，當天次數多達 50 次，體重由原本 75 公斤降至 64 公斤，在急診室血壓最低降至 78/57mmHg，心跳 160/分，呈低容積休克狀態，急診室立即給予大量水分及電解質補充。患者血壓雖恢復至正常，而BUN 升至 37mg/dl，Creatinine 升至 4.1mg/dl，K3.2mmol/l，Na123mmol/L，PH7.227，HCO₃7.9，呈現因急性腹瀉引起急性腎衰竭及酸中毒，因此予入院進一步治療，同時通知衛生單位有疑係霍亂病例出現。病人第二天米湯狀水瀉仍將近 30 次，革蘭氏染色可見革蘭氏陰性彎曲狀桿菌，除了繼續補充水分及電解質，同時服用tetracycline 每 6 小時 500mg。病人腹瀉持續三天，共約 100 次，第三天BUN 升至 62mg/dl，Creatinine 升至 5.7mg/dl。病人的腎功能經治療後於第七天恢復正常。糞便培養結果為霍亂弧菌O139，對tetracycline 呈敏感，對chloramphenicol 及trimethoprim-sulfamethoxazole 呈抗藥性。病人tetracycline 共服用七天。在連續三次糞便培養陰性且病情穩定後出院。

討 論

霍亂弧菌依其外膜脂多醣體抗原可分類為約 150 種血清型，其中O1 及新型的O139 霍亂弧菌可以產生霍亂腸毒素，可以引起霍亂臨床症狀及造成大流行。而其它O2 至O138 統稱為非O1 群，只有小於 1%會產生腸毒素，雖然也有偶發性的急性腹瀉病例發生及少數腸胃道外如傷口、耳道等感染，但從未造成大流行⁽⁵⁾。霍亂弧菌O1 可分二個生物型，傳統生物型(classical biotype)及艾托生物型(E1Tor biotype)，又可根據體抗原的A、B 及C 三種抗原因子分為 3 個血清型，含A、C 者稱Inaba，含A、B 者稱Ogawa，含A、B、C成分者稱Hikojima，三種血清型以Ogawa 型較常見。台灣地區自民國以後分別在民國 1 年、8-9 年、35 年和 51 年發生四次大流行，患者人數共 11,036 人，自民國 51 年本土霍亂絕跡後，只有境外移入的偶發病例報告⁽⁶⁾。本文報告的是國內第一個由霍亂弧菌O193 孟加拉型引起的霍亂病例。

首先我們來回顧這O193 孟加拉型的歷史。1992 年 10 月在印度南部之 Madras, Tamilnadu 兩地發生了 48 例典型霍亂症狀的病例⁽³⁾，隔年 1 月在 Madurai 又發現了 28 例，Vellore 也發現了 48 病例，這 124 株霍亂弧菌都不會與O1 抗血清凝集，也不會與O1 的A、B 及C 抗原因子的單株抗體產生作用，而由DNA 探針檢查及ELISA 方法檢驗，這些非O1 霍亂弧菌都可以產生霍亂腸毒素，因此初步認為是由某種非O1 霍亂弧菌引起的霍亂。而同時在印度東部的Calcutta 也發現非O1 霍亂弧菌感染不正常的增加，在 12 月份佔當地霍亂病例 95%以上。隔年也就是 1993 年 1 月至 4 月共計有有 13,275 人因霍亂症狀住院，434 人死亡，死亡率 3.2%。在細菌學證實的 115 個由非 O1 霍亂弧菌引起的病例中，93%有嘔吐，77.4%有嚴重脫水。20 位病人中有 17 位白血球增生($>11 \times 10^9/L$)，這在O1 型引起的霍亂通常較少見。再看孟加拉的疫情，在 1992 年 12 月 22 日在孟加拉南部的Bagerhat 及Perojpur 兩城市分別收集到第一例O139 病例，在之後 3 個月內共有 107,297 病例，其中 1,473 人死亡(1.4%)⁽⁴⁾。發生的病例大都是成年人，在這次的感染者許多人以前都曾感染過O1 霍亂弧菌，顯示他們這次所得的是新型菌種，對他們而言並無免疫力，這與當地的O1 霍亂弧菌通常侵犯孩童(60%小於 15 歲)的流行病學不同。而臨床症狀及對治療的反應與O1 引起的並無法區別。這些分離出的病原菌具有典型的霍亂弧

菌性狀，但與O1血清不發生凝集，與非O1的O2至O138也都不產生凝集，因此是一種新型的O139型，因發生啓源於孟加拉灣沿岸城市，因此又稱為孟加拉型(Bengal)。它們較接近EI Tor生物型，對Polymyxin B有抗藥性，與雞的紅血球凝集試驗為陽性，都可以產生霍亂腸毒素。而腸毒素的主要毒性特徵、專一性及toxin-coregulated pilus與EI TO：生物型的霍亂弧菌O1都無法分別。一般認為O139是O1及非O1的雜交新型。有關霍亂弧菌O139的特性簡列於表一，以供參考。

霍亂弧菌O139的傳播似乎較O1更為快速。在1993年的4月到6月即在泰國曼谷發現17例非O1的霍亂病例，其中有9例證實為O139型，相較於O1的EI Tor生物型花了三年時間才從印尼經泰國而傳至印度，似乎更有爆發流行的潛力。此後陸續也在巴基斯坦、尼泊爾、中國、Kazakhstan、阿富汗及馬來西亞發現病例，在美國及英國也有境外移入的病例報告⁽⁷⁾。流行病學專家已擔心引起第八次世界大流行⁽⁸⁾，世界衛生組織已要求會員國，如發現O139霍亂患者時，應通報該組織。此外在1993年6月在孟加拉境內河流、池塘、水池等92處採集水檢體作檢驗，結果有11處培養出O139霍亂弧菌(12%)，而同時只有1處培養出EI Tor生物型O1霍亂弧菌。而這11株以PCR的方法檢驗都可以產生霍亂腸毒素，皆可測出ctx A基因302bp的片段。一般而言即使在疫區，O1在水檢體的陽性率通常小於0.1%，而O139卻高達12%，似乎暗示了O139比O1更頑固，更容易在環境中存活，因此可能也更有潛力引起流行。而此次衛生單位在養殖場也培養出O139霍亂弧菌，對國內防疫體系是個重大警訊，更提醒國人必須注重個人衛生。

提到個人衛生實是預防的不二法則，所謂病從口入，霍亂是典型代表。民眾必須絕不飲用生水及生吃任何食物，一般而言飲水加熱55°C 10分鐘可將之殺死，牛奶、水或飲料經巴斯德滅菌法處理，應已足夠保證安全。即使誤食霍亂弧菌，胃酸可殺死其中大部分，其它腸道細菌拮抗作用、腸道蠕動、腸黏液分泌、酶及膽鹽等都可抑制其繁殖。在健康的志願者要引起霍亂症狀，霍亂弧菌的劑量必須高達 10^{11} ，若先以2gm的碳酸鈉中和胃酸， 10^6 可引起90%的發生率⁽⁹⁾，因此對於曾接受胃切除手術或無胃酸的病人必須特別防範。本報告病例即曾接受胃切除手術又生食甲魚蛋而致感染。

治療方面，水分及電解質的補充最為重要，嚴重未治療的患者可在幾小時內死亡，致死率可超過 50%，但如加以適當治療，則可降至 1% 以下。抗生素治療可以縮短腹瀉時間，及減少水份的喪失。Tetracycline 是首選藥物，一般是每 6 小時 250mg 至 500mg 服用 3-5 天，單一劑量 doxycycline 300mg 也有人建議，對於 tetracycline 抗藥性的菌種，trimethopdm -sulfamethoxazole，furazoldone，erythromycin，及 quinolones 都是可考慮的藥物。在孟加拉，霍亂弧菌 O1 有 70% 對 tetracycline 呈抗藥性，而 O139 幾乎對 tetracycline 都呈敏感性，而對 trimethoprim-sulfamethoxazole(98%)，streptomycin(92%)，及 furazoldone(86%) 呈抗藥性。

第一個本土霍亂弧菌 O139 孟加拉型霍亂病例的發現，對我們的防疫體系是一個重大的挑戰，衛生單位必須要密切注意疫情有無蔓延，設法找出傳染源並教育民眾勿生飲水及食物，而臨床醫師對於任何急性腹瀉的病人更必須將其列入鑑別診斷。

撰稿者：林錫勳、劉永慶、王任賢、王堯顯、萬樹人、李欣蓉、邱貞嘉
林椿欽、黃文貴〔高雄榮民總醫院內科部感染科及微生物科〕

參考文獻：

1. Kaper JB, Morris JG, Levine MM. Cholera. Clin Microbiol Rev 1995;8:48-86.
2. Albert MJ, Siddique AK, Islam MS, et al. Large outbreak of clinal cholera due to Vibrio cholerae O1 in Bangladesh. Lancet 1993;341:704.
3. Ramamurthy T, Garg S, Sharma R, et al. Emergence of novel strain of Vibrio cholerae with epidemic potential in southern and eastern India. Lancet 1993;341:703-704.
4. Albert MJ, Ansaruzzaman M, Bardhan PK, et al. Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by Vibrio cholerae O139 synonym Bengal. Lancet 1993;342:387-390.
5. Morris JG, Takeda T, Talbot B, et al. Experimental non-O1, group Vibrio cholerae gastroenteritis in humans. J Clin Invest 1990;85:697-705.
6. 潘子明：霍亂弧菌之分類及鑑定。疫情報導 1995;11(11):209-309.

7. CDC . Imported cholera associated with a newly described toxigenic *Vibrio cholerae* O139strain-California, 1993. MMWR1993;42:501-503.
8. Swerdlow DI, Ries AA . *Vibrio cholerae* non-O1-the eighth pandemic ? Lancet1993;342:382-383.
9. Cash RA , Music SI , Libonati JP , et al. Responses of man to infection with *Vibrio cholerae* . I . Clinical, serologic , and bacteriologic responses to a known inoculum . J Infect Dis1974;129:45-52.

表一、*V. Cholerae* O139 的特性

Gram negative

Curved bacilli measuring $2-3 \times 0.5\mu\text{m}$

Single polar flagellum

Darting motility not stopped by antisera to *V cholerae* O1

Yellow colonies on TCBS agar

Greyish opaque colonies with dark centres on TTG agar

Positive for oxidase and gelatinase

Fermented glucose, maltose, sucrose, and mannose
without producing gas

Did not ferment inositol or arabinose

Decarboxylated lysine and ornithine

Did not dihydrolyse arginine

Produced indole

Grew in 0% and 3% salt but not in 8% salt

Variable haemolysis of sheep RBC

Resistant to polymyxin B(50IU), co-trimoxazole, and DADP(10 and 150ug)

Agglutinated chicken RBC

Resistant to Mukherjee's IV and V phages for O1

eryt Susceptible to tetracycline, ampicillin, chloramphenicol,

hromycin, ciprofloxacin

TCBS=taurocholate, citrate, bismuth sulphate;

TTG=taurocholate, tellurite, gelatin;

RBC=red blood cells;

DADP=vibriostatic compound 2,4-diamino-6,7-di-isopropylpteridine(0/129)

(資料來源：參考文獻 4)

編者註：

本次 O139 霍亂雖為台灣地區首次發現，但在衛生、醫療單位密切合作下，疫情監測體系有效發揮早期通報迅速處理之功能，指標病例楊姓個案於 8 月 26 日吐瀉住進高雄榮總，8 月 27 日榮總向高市衛生局報告，8 月 28 日本署預防醫學研究所南部檢驗站證實為產毒性 O139 型霍亂菌，經由各衛生單位之疫情調查，完成追蹤採檢 244 人均為霍亂菌陰性；而本署檢疫總所亦自來源之甲魚養殖池檢出霍亂菌，並由高雄縣政府有關單位於 9 月間完成該養殖場所有養殖池之消毒工作，目前該養殖場業已停養。

而本署參考世界組織宣告霍亂疫情解除之模式，由本案唯一病例自 8 月 26 日住院隔離起，經二個潛伏期(十天)，完成疫情調查未發現其他病例，因此宣告疫情於 9 月 4 日解除。