

以分子流行病學方法確認苗栗縣南庄鄉與 台中縣和平鄉桿菌性痢疾爆發流行之同源關聯性

蔡韶慧¹、陳安汝¹、王佑文²、廖碧嬋¹、李翠鳳¹

涂志宗¹、蔡麗淑¹、魏孝倫²、邱乾順²

¹衛生署疾病管制局第三分局；²檢驗研究中心中區實驗室

摘要

2005年11月18日至12月5日，苗栗縣南庄鄉發生一起由 *Shigella sonnei* 所引發之桿菌性痢疾群聚感染事件，有12例陽性感染個案（陽性無症狀比率為8.3%），個案包括指標病例及其家人、鄰居與鄰居之親人，總侵襲率為14.5%(12/83)；2006年1月7日至23日台中縣和平鄉也發生一起 *S. sonnei* 群聚感染事件，有5例陽性感染個案，個案包括指標病例與其同班同學、同學家人、班上導師，總侵襲率為14.7%(5/34)。兩事件平均侵襲率為14.5%，所採驗之水檢體陽性率為0%(0/82)。兩起事件發生的時間接近，又有地緣關係；利用脈衝電泳技術(pulsed-field gel electrophoresis)分析所分離菌株之DNA

指紋圖譜，經由圖譜比對指出兩起事件之菌株有同源關係，據此再進行疫情調查，証實和平鄉與南庄鄉感染事件之關聯性；即和平鄉發生的桿菌性痢疾群聚感染事件，與兩名南庄鄉的感染個案有關，因此推測該兩名感染個案將病原帶回和平鄉，再引發後續的人際間的接觸傳染。經與衛生署疾病管制局之 *Shigella* DNA 指紋圖譜資料庫的比對結果，指出兩起事件之菌株，均與印尼來源之菌株最為相近。

前言

桿菌性痢疾(shigellosis)為開發中國家主要腹瀉疾病之一[1]，根據世界衛生組織統計資料顯示，全球每年約有 1 億 6400 萬人遭受感染，導致 67 萬 5 千至 100 萬名五歲以下兒童感染後死亡[2]。痢疾桿菌是引發桿菌性痢疾之病原，包括 *Shigella dysenteriae* (A 群)、*S. flexneri* (B 群)、*S. boydii* (C 群)、*S. sonnei* (D 群) 共四種；痢疾桿菌具高傳染性，約 10-100 個病原體即可能造成感染[3, 4]。桿菌性痢疾經由糞口傳播，傳播模式主要為人與人間之接觸，或經由污染的水或食物為媒介之傳播[5]，在人口擁擠或衛生條件不良之場所，常因而引發大規模群聚感染，兒童或老人為高危險群[6, 7]。台灣不是桿菌性痢疾的高盛行地區，分離之菌種以 *S. flexneri* 及 *S. sonnei* 為主，前者主要在山地鄉原住民部落間流行感染[8]，後者經常在平地鄉鎮地區引發群聚感染事件，人口密集之學校、教養院、軍營為常見之流行場所[9]。台灣絕少見 *S. dysenteriae* 與 *S. boydii*，偶見於境外感染病例。

2005 年 11 月 26 日苗栗縣衛生局接獲轄區為恭醫院通報 1 例桿菌性痢疾個案，衛生單位介入追蹤調查後，又陸續發現新病例，共確認 12 名陽性病例，証實是一起群聚感染事件。2006 年 1 月 14 日台中縣衛生局也接獲署立豐原醫院通報一桿菌性痢疾病例，追蹤調查也証實為一較小規模共 5 名陽性病例的群聚感染事件。由於兩起群聚流行的事件，菌株經鑑定皆為 *S. sonnei*，加上發生時間點接近，且有鄰近之地緣關係，因而懷疑和平鄉之桿菌性痢疾

群聚感染可能與南庄鄉有關聯性。

脈衝電泳(pulsed-field gel electrophoresis, PFGE)是近年來廣被使用在細菌分子分型分析的技術，其具高分型效力與高再現性，分析結果能有效應用於病原細菌株傳播過程之追蹤與傳染病爆發流行事件之調查，疾管局於 2002 年開始業已建立標準化之 PFGE 操作流程，做為數種病原細菌之例行性分型工具，並建立數種菌種之 PFGE (DNA)指紋圖譜資料庫，可應用電腦進行圖譜比對工作；過去疾管局的數個研究工作，也驗證 PFGE 技術在桿菌性痢疾流行事件研究調查上，的確具有優越效用[12, 13]。本研究 PFGE 基因分型法和藥物敏感性試驗，分析所分離之 *S. sonnei* 菌株的 DNA 指紋圖譜和藥物感受性圖譜，探討兩起案件間之關聯性，同時比對疾病管制局所建立之 *Shigella* DNA 指紋圖譜資料庫，追查菌株之最初來源。本研究結果證明兩起事件有關聯性，同時指出菌株可能源於印尼，本研究也展示了 PFGE 基因分型與 DNA 指紋圖譜資料庫，在桿菌性痢疾流行病學調查之應用價值。

材料與方法

疫情調查與採檢送驗：由衛生單位針對兩起桿菌性痢疾群聚感染事件指標病例之家人、密切往來之親戚、鄰居及同班同學等接觸者進行訪視，並採得直腸擦拭拭子(rectal swab)檢體，送至衛生署疾病管制局(簡稱疾管局)實驗室檢驗，以偵測可能之桿菌性痢疾感染者；同時調查指標病例所就讀學校學童健康狀況，凡發現出現腹瀉情形者，立即採取其直腸擦拭拭子檢體送驗，但因和平鄉指標病例所就讀學校全校師生人數僅 77 人，因此台中縣衛生局採全校所有師生直腸擦拭拭子檢體，進行檢驗。在發現新的陽性個案後，即重覆病例之追蹤調查與採檢送驗之程序。總計苗栗縣衛生局及台中縣衛生局分別採得檢體 66 件及 113 件，送疾管局研檢中心中區實驗室檢驗。苗栗縣南庄鄉群聚事件和台中縣和平鄉群聚事件分別在 2005 年 12 月 29 日與 2006 年 2 月 14 日所有陽性個案連續兩次痢疾桿菌檢驗呈陰性後，結束監視追蹤工作。

病例定義：「確定病例」為兩起桿菌性痢疾群聚感染事件中，在指標病例與之後之陽性個案發病前後 5 日，曾出現一日腹瀉二次以上且檢體檢驗為痢疾桿菌陽性者；「疑似病例」為曾出現腹瀉症狀，但經兩次採驗皆未檢出痢疾桿菌者；「無症狀帶菌者」為無腹瀉症狀卻檢出痢疾桿菌者。

感染來源追查：(一)針對兩起群聚感染事件指標病例之家庭與就讀學校用水來源進行調查，測量水中餘氯含量，並採集廚房、廁所、水塔、飲水機等處水檢體共 82 件，送交疾管局實驗室進行檢驗。(二)訪視指標病例鄰居及居住地鄰近開業醫師，尋查指標病例發病前是否有可疑之桿菌性痢疾病患，並清查指標病例鄰居，是否有外籍新娘、外籍勞工或有曾到國外旅遊之腹瀉者，尋找可能之感染來源。

實驗室細菌分離培養與鑑定：直腸擦拭拭子檢體，以Cary-Blair輸送培養基，冷藏方式送至疾管局研檢中心中區檢驗室。檢體先經細菌培養於Hekton Enteric (HE)與*Shigella-Salmonella* (SS)培養基，經 35°C 隔夜培養後，再把可疑之非發酵菌落菌株培養於Triple Sugar Iron (TSI)、Lysine Iron (LI)與Sulfite-Indol-Motility (SIM)等培養基進行生化試驗鑑定。菌株反應符合TSI為紅/黃、H₂S為陰性、LI之lysine發酵為陰性及SIM之運動性為陰性者，再以生研公司 (Denka Seiken, Japan) 生產之*Shigella*抗血清進行血清學之凝集試驗與鑑定分型[13]，並以API20E (bioMérieux, France)作生化代謝鑑定。

藥物敏感性試驗：以紙錠擴散法(disk diffusion method)進行藥物敏感性試驗[10]。試驗之抗生素分別為 amikacin (AN, 30 μg)、ampicillin (AM, 10 μg)、cefazolin (CZ, 30 μg)、cefixime (CFM, 5 μg)、cefotaxime (CTX, 30 μg)、cephalothin (CF, 30 μg)、chloramphenicol (C, 30 μg)、ciprofloxacin (CIP, 5 μg)、enrofloxacin (ENO, 5 μg)、gentamicin (GM, 10 μg)、kanamycin (K, 30 μg)、nalidixic acid (NA, 30 μg)、norfloxacin (NOR, 10 μg)、ofloxacin (OFX, 5 μg)、penicillin (P, 10 U)、streptomycin (S, 10 μg)、teteracycline (TE, 30 μg)與 tobramycin (NN, 10 μg)等計 18 種。

PFGE 圖譜分析與比對：以美國疾病管制中心 PulseNet 的標準方法[11]，進行菌株之包埋、菌體分解與膠體清洗工作。染色體 DNA 分別以 NotI 與 XbaI 限制酵素進行切割後，以 Bio-Rad 公司之 CHEF MAPPER 脈衝式電泳儀 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) 進行膠體電泳分析。經 ethidium bromide 染色後，以 Kodak Electrophoresis Documentation and Analysis System 290 (Kodak; Rochester, NY) 數位拍照系統拍照，儲存為 TIFF 影像檔，PFGE 圖譜以 BioNumerics (Applied Maths, Kortrijk, Belgium) 圖譜分析軟體進行圖譜分析，結果鍵入疾管局之 *Shigella* DNA 指紋資料庫，並與之前貯存之 *Shigella* 菌株圖譜比對，尋找相近圖譜，推測菌株來源。

結果

苗栗縣南庄鄉桿菌性痢疾群聚感染的流行病學調查：指標病例 1 (南 1，見表一) 居住於南庄鄉東村，於 2005 年 11 月 18 日發病，家中有 4 人，11 月 23、26 日其小弟 (病例南 2) 及大弟相繼出現腹瀉症狀，曾赴為恭醫院就醫治療，顯示有家族成員間曾發生相互傳染。指標病例 1 與大弟就讀於甲國小，小弟未就學。甲國小共有師生 299 名，經該校校護調查全校師生健康狀況，發現教師無人出現疑似症狀，惟指標病例 1 之 3 名同班同學 (11 月 26-28 日發病，分別住於東村、西村、南江村)，其它班級 8 名學童 (11 月 24 日至 12 月 1 日發病，分別住於東村及南江村，其中 1 人為病例南 8) 及一名附設托兒所幼兒 (11 月 28 日發病，住於南江村) 於 2005 年 11 月 24 日後出現腹瀉症狀，疑疫情已擴散至校園，因此再擴大調查有症狀學童家人之健康狀況，唯未發現其它腹瀉者。因指標病例 1 住院時，兩位弟弟曾暫住外公家，因此又調查指標病例 1 之外公家 (位於南江村，該戶同住者共 19 人)，發現有 6 人出現腹瀉症狀，且外公鄰居 3 人 (分屬兩戶人家，同住者各有 4 人、5 人) 亦有相同症狀，顯示疫情可能由東村擴散至南江村 (陽性病例居住地之相對位置，請見圖一)，且由家族內傳染發展為社區傳染。2005 年 11 月 28 日至 12 月 5 日衛生局陸續採取指標病例 1 家人及所有出現腹瀉症狀之學生、外公家

人、外公鄰居等接觸者直腸擦拭拭子檢體送驗。2005 年 12 月 1 日檢出 1 例 *S. sonnei* 陽性，為指標病例 1 之小弟（病例南 2），12 月 4 日再驗出 7 例痢疾桿菌陽性，其中 4 名為指標病例 1 之外公家人（病例南 3-南 6）（表一），另 3 名是外公的鄰居（病例南 8 - 南 10）。12 月 6 日再檢出 1 例痢疾桿菌陽性，為指標病例 1 之外公家人（病例南 7），為無腹瀉症狀之感染者；甲國小之學童除指標病例 1 及外公鄰居 1 人（病例南 8）外，無發現其它檢驗陽性者，顯示病原未傳播到指標病例就讀之國小。

2005 年 12 月 8 日苗栗縣為恭醫院再通報一例 77 歲林姓病例（病例南 11），居住於南庄鄉東河村，12 月 1 日發病，疫調得知該病例為中風患者，照顧者為其媳婦，媳婦平日居住於南江村，為指標病例 1 外公之鄰居，為便於照顧其婆婆（病例南 11），自 11 月 14 日後經常帶孫子往返南江村及東河村居住，而其孫子則常與指標病例 1 外公家小孩玩耍，此家庭成員經衛生局採樣檢驗後，雖未發現陽性病例，但卻可能是病例南 11 之可疑感染來源。另外在病例南 11 生病期間，其居住在公館鄉的孫媳婦（病例南 12）亦曾於 12 月 1-2 日至東河村看顧病例南 11，12 月 4 日病例南 12 開始出現腹瀉症狀，苗栗縣衛生局遂進行病例南 12 相關接觸者疫調及採檢工作；檢驗結果証實病例南 11、南 12 係遭受 *S. sonnei* 感染，推測疫情已由南江村擴散至東河村和公館鄉。

苗栗縣南庄村群聚感染事件，計有 11 例確定病例，11 例疑似病例，一例無症狀感染者，總侵襲率為 14.5%（表三）。由事件之病例地理分佈圖（圖一）及流行病學曲線圖（圖二，A）顯示，本次疫情可能包含三波感染，第一波感染（2005 年 11 月 18 日至 23 日）發生於指標病例 1 家中，第二波感染（2005 年 11 月 23 日至 29 日）擴散至指標病例 1 外公家及其鄰居家，第三波感染（2005 年 12 月 1 日至 4 日）是發生於指標病例 1 外公鄰居之東和村及公館鄉家人間，傳染模式為家族及社區內人與人之接觸傳染，感染區域涵蓋三個村落、兩個鄉鎮（表三）。

台中縣和平鄉桿菌性痢疾群聚感染的流行病學調查：指標病例 2 (和 1，見表二)家人 5 人均無腹瀉症狀，2006 年 1 月 7-8 日指標病例 2 曾至爺爺家(同住者 4 人)居住，爺爺於 2006 年 1 月 11 日出現腹瀉症狀。指標病例 2 就讀乙國小，該國小及其附設幼稚園共有學童 60 名，指標病例 2 的導師、同班同學 1 名、其它班級學童 8 名、學童家人 1 名均有腹瀉症狀。2006 年 1 月 12-24 日台中縣衛生局陸續採取指標病例 2、指標病例 2 之爺爺、導師、有症狀同班同學之家人接觸者及乙國小全校師生直腸擦拭拭子檢體送驗。2006 年 1 月 20 日檢出 2 例 *S. sonnei* 陽性個案，為指標病例 2 同班同學(病例和 2)及導師(病例和 3)(表二)。1 月 23 日再檢出 2 例 *S. sonnei* 陽性個案，皆為病例和 2 的家人(病例和 4、和 5)。總計，本事件確定病例 5 例，疑似病例 9 例，總侵襲率為 14.7% (表四)。由流行病學曲線圖(圖二，B 圖)分析，疫情可能包含 2-3 波感染，先為校園內接觸傳染(2006 年 1 月 7 日至 8 日)，續發展為家族內傳染(2006 年 1 月 12 日至 17 日)(表四)。

實驗室診斷與菌株分析：經由實驗室細菌培養，確定兩起事件皆為 *S. sonnei* 所感染，確定陽性個案苗栗縣南庄鄉事件計有 12 例(表一)，台中縣和平鄉事件計有 5 例(表二)，南庄鄉事件有 4 例在後續追蹤檢體中，又分離出菌株，總計兩事件共分離 21 株菌株。所有菌株皆進行 PFGE 圖譜分析和 18 種抗生藥物敏感性分析，所得到之 DNA 指紋圖譜存入疾管局之 *Shigella* DNA 指紋圖譜資料庫，並和資料庫貯存之 1,700 餘株 *Shigella* 菌株之 DNA 指紋圖譜進行比對，找尋具相同或相近親緣關係之菌株。菌株之 DNA 圖譜樹狀圖(圖三)，顯示 21 株分離自南庄鄉與和平鄉之菌株有 4 種 PFGE 圖譜，I、II、III 與 IV (C05.2121 與 C05.2163 菌株有一 DNA 片段之差異，但電腦分析軟體無法區分開)，4 種圖譜間之相似度高，圖譜間只存在 1-3 條片段的差異；南庄鄉與和平鄉分離菌株有共同的 PFGE 基因型(I)，但南庄鄉流行晚期之病例(南 6、南 9 與南 10)之菌株已有變異，出現新的 PFGE 圖譜(表一、圖三)；病例

南 9 相隔 4 日所分離之菌株，也有不同之基因型(III 與 IV)，由抗藥圖譜(圖三)之差異研判，兩種基因型菌株應同時存在第一次採檢之檢體中。

與 *Shigella* DNA 指紋圖譜資料庫之圖譜比對，發現與一株來自印尼的菌株(N05.0012)有相當接近的親緣關係(圖三)，該菌株係 2005 年 3 月一名空服員在印尼被感染帶入台灣。印尼菌株和基因型 I 之流行菌株，有一 DNA 片段的差異(圖三箭頭指示)，且有不同抗藥圖譜。

藥物敏感試驗分析顯示 21 株菌株中，有 20 株菌株具有相同抗藥圖譜(不考慮中間型與感受型、抗藥型間之差異)(圖三)，但菌株 C05.2121 少了 amikacin (AN)與 gentamicin (GM)的抗藥性，此和印尼菌株(N05.0012)相似，C05.2121 與印尼分離株缺少一共同的 DNA 片段(圖三箭頭指示)，推測此 DNA 片段可能帶有 amikacin (AN)與 gentamicin (GM)的抗藥基因。印尼株另一項特徵是對 nalidixic acid 具有感受性。

苗栗縣南庄鄉群聚事件感染來源與感染途徑：本事件出現桿菌性痢疾病例之 A-E 五個家庭所使用水源皆為自來水，檢測其水樣餘氯量平均為 1.0 ppm；另甲國小使用水亦為自來水，餘氯量平均為 0.5 ppm。同時，採取五個家庭及甲國小之水樣送驗後，皆未檢出 *S. sonnei*，因此水源遭污染致感染痢疾桿菌之可能性相當低。

為追蹤指標病例可能的感染來源，疾管局第三分局派員至苗栗縣南庄鄉東村，針對指標病例鄰居進行訪視與問卷調查。訪視發現指標病例所居住地區人口密度甚低，500 公尺內僅有 7-8 戶人家，且除指標病例一家為原住民外，其它鄰居均為客家人，故指標病例家人與其鄰居間互動甚少。訪視 5 戶鄰居與該地區開業醫師後得知，2005 年 11 月份鄰居皆無人出現腹瀉症狀，指標病例發病前 2 週，鄰居中僅 3-4 人因呼吸道疾病及慢性病就醫，指標病例之同班同學亦無人出現腹瀉症狀。

另為探查感染源是否可能來自國外，訪視時特別詢問該地區居民之身分，並無外籍新娘或外籍勞工居住於此，僅發現指標個案家中於 2003 年間

曾聘僱一名印尼籍看護，該名看護於 2003 年 9 月已返回印尼。

所有 12 位病例都感染到同一種 *Shigella* 菌株(*S. sonnei*)，由他(她)們發病日期順序(表一)，推測傳染模式應為人與人之間的接觸傳染。陽性病例家中人口數皆多，例如指標病例外公家約 20 坪大的 2 樓透天厝，住了 19 人；東和村病例(南 11)家中總人口數也有 12 人，公館鄉病例(南 12)同戶也住了 8 個家人，其他的確定病例家人約 4-5 人。在如此擁擠的居住空間、互動接觸頻繁下，接觸傳染應是疾病散播的模式，病例出現的流行曲線也支持此項推測。

台中縣和平鄉群聚事件感染來源與感染途徑：出現桿菌性痢疾病例之兩個家庭及乙國小所使用水源皆為山泉水，但皆在煮沸後飲用。台中縣衛生局採取陽性病例家庭及乙國小水樣送驗後，皆未檢出 *S. sonnei*。另由陽性病例發病日期順序及分佈情形研判，傳染模式應為校園內師生間及及家庭成員間之接觸傳染。

由實驗室所進行之痢疾桿菌菌株抗藥性敏感性試驗及 PFGE 圖譜分型分析結果顯示(圖三)，苗栗縣南庄鄉與台中縣和平鄉之痢疾桿菌應為同源，因此兩起事件應有關聯性。後續調查得知南庄鄉群聚感染事件中之病例南 7、南 9 兩人，原本皆住在台中縣和平鄉，兩人分別是南庄鄉指標病例外公家人與外公鄰居的親戚(表一)，2005 年 11-12 月間曾分別暫住外公與外公鄰居家時被感染。2005 年 12 月 13 日後，兩人皆返回台中縣和平鄉原住所居住，兩人家人中有小孩 3 名分別就讀於和平鄉乙國小及其附設幼稚園，而就讀國小者與本事件指標病例為同班同學。台中縣衛生局曾採取南 7、南 9 在和平鄉同居的家人共 11 人檢體送驗，未發現陽性個案，但就兩起群聚事件菌株之關聯性，病例之發病時序、地緣關係、相關人員在生活接觸的互動情形，推論和平鄉事件之菌株是源於南庄鄉。

討論與建議

依據菌株藥物敏感性試驗結果，衛生單位分別針對陽性病例及其親密接

觸者，成人投予 ciprofloxacin，8 歲以下小孩投予 azithromycin 或 cefixime 藥物進行治療與預防，並請陽性病例及出現腹瀉症狀之學生於二次採驗結果呈陰性前暫時請假不到校上課，如無法配合必須赴校，又會請校方採集中隔離上課方式管理。為降低接觸傳染之機會，衛生單位以漂白水對陽性病例就讀學校及其家庭進行室內擦拭消毒工作。衛生單位亦派員至陽性病例所住社區水源水塔進行加氯消毒，使水中餘氯濃度達 0.5 ppm 以上；同時衛生局人員亦持續監測病例家庭成員及就讀學校學生健康狀況，一旦發現有腹瀉個案即採檢體進行檢驗，且加強病例家庭、社區居民及學校學童個人衛生之教育宣導。

本研究以流行病學田野調查再加上利用脈衝電泳技術，分析兩起群聚感染事件所分離之 *S. sonnei* 菌株，進行 PFGE 圖譜的比對，發現和平鄉事件所分離之菌株和早先之南庄鄉事件分離之菌株有相同之 PFGE 圖譜，推斷兩起事件有關聯；因此，由防疫人員再次進行疫調，而找出兩起事件共同的流病關聯性。此兩起事件說明台灣桿菌性痢疾之典型傳播模式：即經由人與人之接觸傳染，造成家庭、鄰居、同學等之家庭與社區間的群聚感染，經由病例或不顯性感染者，再將病原帶到新的地方，再重覆家庭與社區間的人傳人感染模式。

台灣並不是 *S. sonnei* 桿菌性痢疾盛行地區，雖然山地鄉有 *S. flexneri* 的流行，但整體而言桿菌性痢疾病例並不多；因此，當有 *S. sonnei* 引發之群聚感染事件時，追查最初菌株來源，成為學者有興趣的研究重點。疾管局在 2002 年開始，採納美國疾病管制中心所建立的 PFGE 標準操作方法[11]，分析國內之沙門氏菌 (*Salmonella*)、痢疾桿菌 (*Shigella*)、腦膜炎雙球菌 (*Neisseria meningitidis*)、A 型鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 等菌株，利用 BioNumerics 圖譜分析軟體，建立菌株之 DNA 指紋圖譜資料庫，到 2005 年底資料庫累計已達 10,000 筆以上的資料，其中 *Shigella* 圖譜資料也已超過 1,700 筆。此資料庫有很大功用，可用於比對追蹤菌株來源、長期觀察我國痢疾桿菌菌株之變

動消長、研究傳播感染模式與途徑[8, 12, 13]及國際防疫組織交換疫情與學術合作之平台。本次事件，經由菌株 PFGE 圖譜之比對，發現資料庫中有一菌株與本次引發群聚感染事件之菌株有相近之圖譜，此菌株是一空服員在印尼被感染，在 2005 年 3 月帶進台灣；該印尼菌株和引發南庄鄉與和平鄉群聚感染事件之主要菌株，有一條 DNA 片段的差異(圖三)，而該 DNA 片段可能與 amikacin (AN)與 gentamicin (GM)的抗藥性有關。根據疾管局三分局掌握多年之 *Shigella* 流病與實驗室資料，顯示幾乎所有自境外移入之菌株，皆對 nalidixic acid 具有感受性，但引入台灣造成本土流行後，所分離之菌株皆對 nalidixic acid 產生抗藥性；例如圖三做為對照之菌(sh18922)，即來自印度，隨後引發 2000-2002 年台灣東部與中部的大流行，此菌株亦對 nalidixic acid 具感受性，但隨後分離之大量菌株，皆對 nalidixic acid 有抗藥性；此一觀察結果，很值得重視與深入探討。

由菌株的 PFGE 圖譜和抗藥圖譜，推測引發南庄鄉與和平鄉兩起桿菌性痢疾群聚感染，最早的菌株可能源於印尼。南庄鄉指標病例家中曾於 2003 年 9 月前雇用印尼籍外傭，雖然 *Shigella* 可能長期存在帶原者身上[14]，但時間已相隔兩年多，很難建立此次引發群聚感染的菌株和此印尼籍外傭的關係，但菌株之來源很有可能與印尼有關，可能是由其他人帶入台灣，並在台灣流竄感染。

本研究展示一個收集多年 *Shigella* 菌株之 DNA 指紋圖譜資料庫，在流行病學上的應用價值，雖然目前 *Shigella* DNA 指紋圖譜資料庫，已收集了 1996 至今超過 1,700 餘株菌株之圖譜資料，但是菌株仍以台灣中部和東部的分離株為主；南部少有桿菌性痢疾的感染病例，但北部是桿菌性痢疾病例數最多的地區，可是絕大多數北部地區所分離之 *Shigella* 菌株，並沒有分析 PFGE 圖譜，存入本局的資料庫中。2004-2005 年疾管局研究中心中區實驗室曾利用研究計畫方式，收集台灣所有地區的 *Shigella* 菌株圖譜，存入資料庫中，可惜 2006 年因人力不足而中斷該項計畫，不能再收集全國 *Shigella* 菌株圖譜。

此一建立本土重要病原細菌 DNA 指紋圖譜資料庫計畫，相當成功，曾受國際公共衛生實驗室同行的重視，不能持續執行此項計畫，甚為可惜。

S. sonnei 是重要的旅遊傳染病病原菌，由疾管局研究中心中區實驗室所掌握之菌株 DNA 指紋圖譜與菌株流病資料顯示，台灣大部份的 *S. sonnei* 菌株來源是東南亞、中國和南亞；2003 年底，台灣也曾爆發數個旅遊團在印尼峇里島感染 *S. sonnei* 的事件[15]。目前台灣有數十萬商人到中國、東南亞等疫區經商旅遊，政府也引進達 40 幾萬來自東南亞國家的外勞，加上中國的偷渡客、外籍新娘，台灣正面臨許多外來病原菌株入侵的衝擊；若稍不留意，有可能將威脅國人的健康，也正考驗著台灣的防疫能力。

謝誌

本研究承台中縣衛生局、苗栗縣衛生局、流行病學訓練班學員全力配合執行，使得疫調、流行病學調查與防治工作皆能順利進行，疫情得以迅速控制。另為恭醫院、署立豐原醫院積極配合通報，並提供菌株藥物敏感性試驗報告，特此致謝。

參考資料

1. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, et al: Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ* 1999; 77:651-666.
2. Edwards BH: *Salmonella* and *Shigella* species. *Clin Lab Med* 1999; 19:469-487.
3. DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, et al: Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. *J Infect Dis* 1989; 159:1126-1128.
4. Hale TL: Genetic basis of virulence in *Shigella* species. *Microbiol Rev* 1991; 55:206-224.
5. Mohle-Boetani JC, Stapleton M, Finger R, et al: Communitywide shigellosis: control of an outbreak and risk factors in child day-care centers. *Am J Public Health* 1995; 85:812-816.

6. 邱乾順, 沈玉梅, 楊麗珠等人: 南投縣桿菌性痢疾流行概況— 1995 至 1999 年. *疫情報導* 2001; 第十七卷:341-358.
7. 余燦華, 賴明和, 吳炳輝等人: 台灣地區 90~93 年山地鄉桿菌性痢疾防治成果報告. *疫情報導* 2005; 第 21 卷:665-689.
8. Chen JH, Chiou CS, Chen PC, et al: Molecular epidemiology of *Shigella* in a Taiwan township during 1996 to 2000. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3078-3088.
9. 潘子明: 痢疾之流行趨勢及預防. *疫情報導* 1996; 第十二卷:212-219.
10. NCCLS: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard, 7th ed. NCCLS document M2-A7. Wayne, Pa: NCCLS; 2000.
11. Centers for Disease Control and Prevention: One-day (24-28 h) standardized laboratory protocol for molecular subtyping of *Escherichia coli* O157:H7, non-typhoidal *Salmonella* serotypes, and *Shigella sonnei* by pulsed field gel electrophoresis. In: <http://www.cdc.gov/pulsenet/protocols.htm>. 2004.
12. Lee YS, Liu MC, Ko CF, et al: Molecular epidemiology of *Shigella flexneri* in a long-stay psychiatric nursing center during 2001 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1353-1360.
13. Chiou CS, Hsu WB, Wei HL, et al: Molecular epidemiology of a *Shigella flexneri* outbreak in a mountainous township in Taiwan, Republic of China. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1048-1056.
14. Levine MM, DuPont HL, Khodabandelou M, et al: Long-term *Shigella*-carrier state. *N Engl J Med* 1973; 288:1169-1171.
15. 李祥吉, 陳光爐, 蔡金來等人: 境外移入感染宋內志賀氏菌 (*Shigella sonnei*) 峇里島旅遊案件之分子流行病學調查. *疫情報導* 2004; 第二十卷:56-73.

表一 2005 年苗栗縣南庄鄉桿菌性痢疾群聚感染事件 12 位 *Shigella sonnei* 陽性個案之病徵、年齡、發病日、居住村、PFGE 基因型、家族類別與其流行病學相關性

病例	病徵	分離菌株 編號	PFGE 基 因型	家族	年齡	發病日	居住村	流行病學 關聯性
南 1	腹瀉、水樣 便腹痛、發 燒、咳嗽、 頭痛	C05.2105 C05.2161	I, I	A	9	2005/11/18	東村	指標病例 1
南 2	腹瀉、腹痛	C05.2108	I	A	5	2005/11/23	東村	弟弟
南 3	腹瀉、水樣 便腹痛、發 燒、咳嗽、	C05.2134	I	B	3	2005/11/23	南江村	外公家人
南 4	腹瀉	C05.2120	I	B	15	2005/11/26	南江村	外公家人
南 5	腹瀉、咳 嗽、頭痛	C05.2135	I	B	29	2005/11/27	南江村	外公家人
南 6	腹瀉、水樣 便腹痛、發 燒、咳嗽	C05.2132	IV	B	14	2005/11/29	南江村	外公家人
南 7*	無症狀	C05.2168	I	B	24	無症狀	南江村	外公家人
南 8	腹瀉、腹 痛、發燒、 咳嗽、頭痛	C05.2119 C05.2185	I, I	C	10	2005/11/27	南江村	外公鄰居
南 9*	腹瀉、水樣 便發燒、咳 嗽	C05.2121 C05.2163	III, IV	D	3	2005/11/26	南江村	外公鄰居
南 10	腹瀉、水樣 便	C05.2128 C05.2166	II, II	D	18	2005/11/28	南江村	外公鄰居
南 11	腹瀉、水樣 便嘔吐	C05.2224	I	E	77	2005/12/1	東河村	外公鄰居之婆 婆
南 12	腹瀉、水樣 便	C05.2226	I	E	24	2005/12/4	公館鄉	南 11 之孫媳婦
總計		16 株菌株	4 基因型	5 個家 族	3-77 歲	2005/11/18 -12/4	2 個鄉鎮 3 個村落	

*為 2005 年 12 月 13 日以後回到台中縣和平鄉居住之感染陽性個案

表二 2006 年台中縣和平鄉桿菌性痢疾群聚感染事件 5 位 *Shigella sonnei* 陽性個案之病徵、年齡、發病日、PFGE 基因型與其流行病學相關性

病例	病徵	分離菌株 編號	PFGE 基因型	年齡	發病日	流行病學 關聯性
和 1	腹瀉、水樣便、 腹痛、黏液便、發燒、咳嗽	C06.0082	I	7	2006/1/7	指標病例 2
和 2	腹瀉	C06.0168	I	7	2006/1/7	同班同學
和 3	腹瀉、腹痛、 血便、發燒、 頭痛、嘔吐	C06.0167	I	25	2006/1/8	導師
和 4	腹瀉、腹痛	C06.0180	I	59	2006/1/12	和 2 祖母
和 5	腹瀉	C06.0179	I	9	2006/1/17	和 2 姊姊
總計		5 株菌株	1 基因型	7-59 歲	2006/1/7-17	

表三 2005 年苗栗縣南庄鄉桿菌性痢疾群聚感染事件侵襲率統計表

流行 波次	發病日	侵襲率 (AR%)	水中 餘氯 (ppm)	PFGE 基因型	陽性 確定病例
第 一 波	2005/11/18-23	AR ₀ (指標病例 1 家) = 40	1.0	I	南 1、南 2
	2005/11/18	AR ₁ (甲校同班同學及導師) = 4.3	0.5	I	南 1
第 二 波	2005/11/23-29	AR ₂ (指標病例 1 外公家) = 26.3	1.0	I,IV	南 3-7
	2005/11/26-28	AR ₃ (指標病例 1 外公南江村鄰居) = 15.8	1.0	I,II III,IV	南 8-10
第 三 波	2005/12/1-4	AR ₄ (指標病例 1 外公鄰居之東和村及公館鄉家人) = 11.8	1.0	I	南 11-12
合計	2005/11/18-12/4	AR _{total} = 14.5	0.5-1.0	4 種 基因型	12 例陽性 確定病例

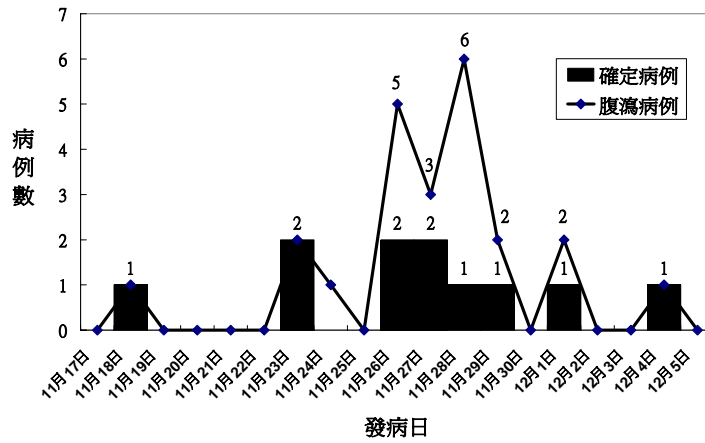
表四 2006 年台中縣和平鄉桿菌性痢疾群聚感染事件侵襲率統計表

流行波次	發病日	侵襲率 (AR%)	水中餘氯 (ppm)	PFGE 基因型	陽性確定病例
第一波	2006/1/7	AR ₀ (指標病例 2 家) = 16.7	0	I	和 1
	2006/1/7-8	AR ₁ (乙校同班同學及導師) = 50	0	I	和 1, 2, 3
	2006/1/8	AR ₂ (指標病例 2 導師家) = 20	0	I	—
	2006/1/11	AR ₃ (指標病例 2 爺爺家) = 0	0	I	和 3
第二波	2006/1/7-17	AR ₄ (和 2 家) = 60	0	I	和 2, 4, 5
第三波	2006/1/17	AR ₅ (和 5 同班同學及導師) = 8.3	0	I	和 5
合計	2006/1/7-17	AR _{total} = 14.7	0	1 種基因型	5 例陽性確定病例

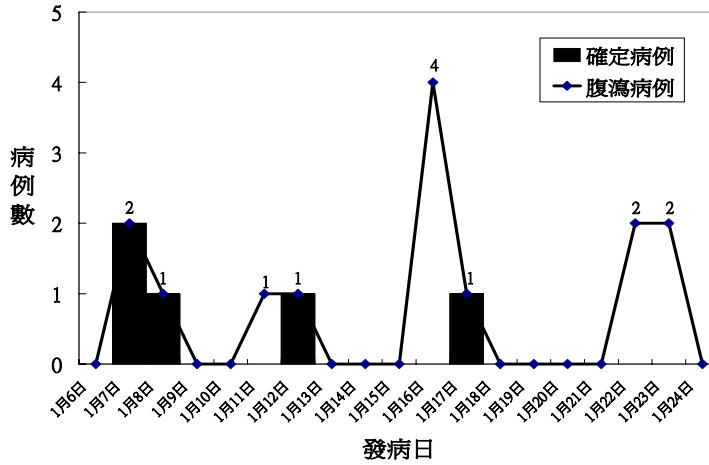


圖一 苗栗縣南庄鄉及台中縣和平鄉桿菌性痢疾確定病例之地理分佈圖。每一黑點代表一感染陽性個案。

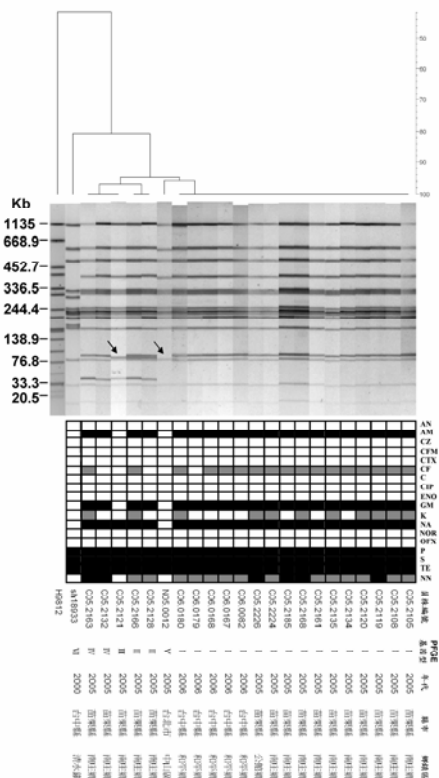
圖A (苗栗縣南庄鄉)



圖B (台中縣和平鄉)



圖二 苗栗縣南庄鄉 (A 圖) 及台中縣和平鄉 (B 圖) 桿菌性痢疾群聚流行的流行曲線圖



圖三、苗栗縣南庄村與台中縣和平鄉桿菌性痢疾群聚感染事件所分離之 *Shigella sonnei* 菌株，其 PFGE 圖譜樹狀關係圖與 18 種抗生藥物之抗藥圖譜。菌株 sh18933 為印度來源之菌株，做為對照菌株；H9812 為 *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype Braenderup 菌株，做為 DNA 片段大小之參考；箭頭指出和 amikacin (AN)與 gentamicin (GM)抗藥性相關之 DNA 片段位置。藥物敏感性試驗，白色四方型代表具感受性；灰色代表中間型；黑色代表具抗藥性。抗生藥物代號分別為 amikacin (AN)、ampicillin (AM)、cefazolin (CZ)、cefixime (CFM)、cefotaxime (CTX)、cephalothin (CF)、chloramphenicol (C)、ciprofloxacin (CIP)、enrofloxacin (ENO)、gentamicin (GM)、kanamycin (K)、nalidixic acid (NA)、norfloxacin (NOR)、ofloxacin (OFX)、penicillin (P)、streptomycin (S)、teteracycline (TE)與 tobramycin (NN)。