

應用實驗室傳染病自動通報系統於李斯特菌感染監測： 現況與自動研析機制之建置

林民浩*、葉芝廷、鄭皓元、劉宇倫、郭宏偉、李佳琳、劉定萍

摘要

單核細胞增多性李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 主要透過食物媒介，感染後除有腹瀉等腸胃道症狀外，可能引發流產及腦膜炎等嚴重症狀，甚而死亡。臺灣過去並無針對李斯特菌感染的全國性系統監測，鑒於其潛在的健康危害及現行監測缺口，本研究利用實驗室傳染病自動通報系統資料，分析李斯特菌感染者人口學特質、就醫情形並勾稽死亡通報資料，探討社區流行之輪廓，並據以建置自動研析機制。研究期間之李斯特菌檢驗陽性資料總計 194 筆，歸人後，感染人數共 109 人，感染者年齡 65 歲以上者共 52 人(48%)，未滿 1 歲者 7 人(6%)。至少 95 例(87%)個案為侵襲性感染。資料與衛生福利部統計處死亡通報資料勾稽，顯示其中 21 人(19%)在當次就醫後 30 天內死亡。本研究資料分析之經驗，有助國內建構整合前瞻性發生趨勢監測、空間分析及個案資訊邏輯關聯之自動研析機制，能更有效偵測群聚發生。綜合而言，李斯特菌感染之發生趨勢與嚴重性已不容輕忽，建議應持續監測、分析，並整合如健康保險資料、菌株基因型別、抗藥性特徵等資訊，增進病原體流行偵測的敏感度與警示之準確性，提供後續追蹤、啟動調查及介入的關鍵資訊，並據以評估將李斯特菌感染納入法定傳染病之列。

關鍵字：實驗室傳染病自動通報系統、李斯特菌、疾病監測

衛生福利部疾病管制署疫情中心

通訊作者：林民浩*

E-mail: linmh@cdc.gov.tw

投稿日期：2016 年 10 月 03 日

接受日期：2017 年 01 月 03 日

DOI: 10.6524/EB.20170613.33(11).001

前言

單核細胞增多性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*，以下簡稱為李斯特菌)，是一種葛蘭氏陽性桿菌，為人畜共通感染的病原。李斯特菌除母子垂直感染及局限性皮膚感染等傳染模式外，主要是透過食物媒介，如生菜、生乳、乳酪或是熟食肉品等，都曾有李斯特菌汙染的記錄[1]。臺灣食品藥物管理署也於 2015 年「即食生鮮蔬果」抽驗中，檢出李斯特菌[2]。事實上，近年國際間有多起食物受李斯特菌汙染造成大規模疫情爆發。如 2011 年美國農場哈密瓜汙染，造成至少 147 人感染，其中 143 人住院，並有 33 人死亡[3]。老人、懷孕婦女、新生兒及有免疫功能障礙者為主要的易感族群(vulnerable group)。人類感染後除有腹瀉等腸胃道症狀外，還可能引發腦膜炎、腦膜腦炎和敗血症等，嚴重者甚而死亡，若懷孕婦女感染，更可能導致流產、死胎、早產，及新生兒感染[1, 4]。據世界衛生組織(World Health Organization)綜理相關文獻推計，約有 20.7% 李斯特菌症源於周產期感染，致死率(fatality rate)為 14.9%，而非源於周產期感染之病例致死率則為 25.9%[5]。

臺灣過去沒有針對李斯特菌感染的全國性系統監測，食品藥物管理署之食品中毒事件調查指出，臺灣近十年並無因李斯特菌導致的食品中毒事件[6]。部分醫學中心收集其李斯特菌症(Listeriosis)患者及感染者資料加以分析。綜合研究結果發現，醫學中心之李斯特菌感染者年齡多在 65 歲以上，各研究之致死率定義儘管稍有差異，但均約為三成左右[7-9]，值得關注的是，這些研究皆指出不論是李斯特菌症或李斯特菌感染的人數，近年皆有持續增加之趨勢。前述以醫院為基礎(hospital-based)之資料收集與分析，雖然可提供李斯特菌感染與發生的初步資訊，但要瞭解臺灣民眾整體之李斯特菌感染情形，仍需仰賴涵蓋全國範疇的監測系統。

疾病管制署(以下簡稱疾管署)於 2014 年啟動臺灣防疫雲計畫，建置實驗室傳染病自動通報系統(Laboratory Automated Reporting System, LARS)，透過連結醫院檢驗與資訊系統，即時收集病原體檢驗陽性結果，以期能掌握特定病原體發生的整體趨勢。自 2014 年 9 月至 2015 年底，已有來自全國 29 家醫院參與此監測系統(包含 17 家醫學中心及 12 家區域醫院，並於 2016 年 8 月起陸續新增 2 家醫學中心、6 家區域醫院及其分院)，即時傳送李斯特菌等 20 種病原體陽性檢驗資料 [10]。

鑒於李斯特菌對健康可能造成嚴重危害，以及現行李斯特菌感染監測之缺口，本研究利用實驗室傳染病自動通報系統資料，分析系統啟用以來通報李斯特菌陽性檢出情形。透過描述感染個案的基本人口學特質、就醫情形，並勾稽死亡通報資料，以期完整瞭解李斯特菌在臺灣之流行概況，並由分析經驗建置疫情自動研析機制。

材料與方法

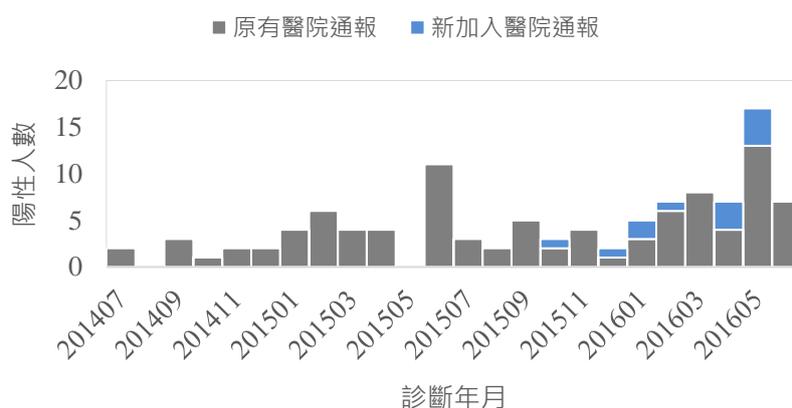
本研究資料來源為實驗室傳染病自動通報系統，資料擷取期間為資料傳送日介於 2014 年 9 月至 2016 年 6 月間，所有李斯特菌培養陽性資料。因臨床實務上，會有同時採檢不同檢體，或同一病程追蹤治療之情形，故同一人、同一病程可能會有多於 1 筆檢驗陽性資料，因此本研究皆先以身分證字號歸人後再行分析。感染者資料並與衛生福利部統計處死亡通報資料勾稽，以瞭解李斯特菌感染者的預後。本研究使用 SAS Enterprise Guide 7.1 進行資料分析及後續自動化研析機制之建置，並使用 Microsoft Power BI Desktop 將分析結果視覺化呈現。

結果

一、李斯特菌感染個案特質分布與就醫情形

研究期間，由實驗室傳染病自動通報系統所收集之李斯特菌檢驗陽性資料總計 194 筆。歸人後，感染人數共 109 例，其中 95 例(87%)至少有 1 檢體為血液或腦脊髓液培養陽性，2 例(1.8%)為組織或胎盤培養陽性，其他個案則是在尿液、引流管、胸腔積液、腹水等檢體檢出李斯特菌。

雖然 2015 年及 2016 年參與實驗室自動通報系統的醫院家數不同（分別為 20 家及 29 家），但就流行趨勢而言，2016 年上半年李斯特菌感染人數高於 2015 年同期（圖一）。在人口學特質的部分（表一），李斯特菌感染者年齡多超過 45 歲，65 歲以上者約佔半數（52 人，48%），未滿 1 歲者佔 6%（7 人）。男女性分布約略各佔半數，分別為 52%與 48%。李斯特菌感染者主要是至醫學中心就醫並通報（84 例，77%），當次就醫類型主要為急診（60 例，55%），住院次之（48 例，44%）。109 名個案資料經與衛生福利部統計處死亡通報資料勾稽，發現其中 49 人(45%)已死亡，且 21 人(19%)是在李斯特菌檢驗陽性當次就醫後 30 天內死亡。



圖一、2014 年 7 月至 2016 年 6 月臺灣實驗室傳染病自動通報系統診斷李斯特菌感染個案流行趨勢 (N = 109)

* 實驗室傳染病自動通報系統自 2014 年 9 月開始啟用傳送資料，但有兩筆李斯特菌檢驗陽性結果其傳送日是在 2014 年 10 月，診斷日為 2014 年 7 月。

**2015 年 10 月之前，原有 20 家醫院參與實驗室傳染病自動通報系統，2015 年 10 月之後，增加為 29 家醫院。故圖內將個案區分為由原有醫院通報及新加入醫院通報。

表一、2014年7月至2016年6月臺灣李斯特菌感染個案基本人口學分佈及就醫情形 (N = 109)

變項	人數 (%)
陽性檢出檢體種類	
含血液或腦脊髓液	95(87)
僅組織或胎盤	2 (2)
其他*	12 (11)
年齡	
未滿 1 歲	7 (6)
1-19 歲	2 (2)
20-44 歲	13(12)
45-64 歲	35(32)
65 歲以上	52(48)
性別	
男	57(52)
女	52(48)
死亡情形	
30 天內	21(19)
大於 30 天	28(26)
未死亡／無法連結**	60(55)
通報醫院層級	
醫學中心	84(77)
區域醫院	25(23)
初診就醫類型	
急診	60(55)
住院	48(44)
其他	1 (1)

二、疑似群聚之偵測

2016年5月，實驗室傳染病自動通報系統通報17例李斯特菌感染陽性（圖一）；疾管署疫情中心於同年6月3日進行資料分析時，已傳入14例個案資料。分析感染者基本人口學特徵，其分布與過往資料無顯著差異，也沒有同一發病年週內的病例居住於相同鄉鎮市區。因為無其他資訊顯示個案有群聚之跡象，故僅持續觀察疫情發展趨勢。6月17日再次更新資料，5月份資料已悉數回補，仍未見顯著人口學特徵或地理區域群聚的跡象。然而有兩個案居住鄉鎮鄰近，分別住於新北市新店區與新北市土城區，但無其他分析結果足供研判病例間之發生關聯。

其後持續監測李斯特菌感染病例數增加情形，6月30日分析時，6月份陽性病例僅5例，疫情無擴大之趨勢。但在該次分析時，發現5月份診斷之病例中，有二個案具不同身份證字號卻有相同聯絡電話，其一為22歲女性（診斷日期為5月7日，對應發病年週次為18週）、另一為0歲男嬰（診斷日期為5月10日，對應發病年週次為19週），皆居住於同一行政區。因有機構或家庭群聚之虞，遂請所轄疾管署區管中心針對個案進行疫情調查。調查結果指出兩個案為母子關係，該名22歲女性於懷孕6個月時出現發燒症狀(38.3°C)，赴住家附近婦產科診所就醫未改善，其後入住產科病房產下男嬰。男嬰出生後即因極度早產，且有重度呼吸窘迫合併敗血症，由醫師宣告死亡，此調查顯示該例應為一母子垂直傳染的個案。

從分析歷程來看，先前之分析須待「當月」感染人數累積到一定數量之後，才警示趨勢異常，且僅以人口學特徵分析或是由感染個案來自於相同居住地，尚不具充足資訊以研判個案之間的疾病關聯性。相較之下，聯絡資訊可能是連結個案關係的線索之一，但未在第一時間發掘。

討論

藉由實驗室傳染病自動通報系統所收集之李斯特菌檢驗陽性資料，本研究初步探索臺灣民眾的李斯特菌感染情形，並累積資料分析經驗，進一步建置監測機制。

一、李斯特菌感染的社區流行與健康危害

本研究分析實驗室傳染病自動通報系統資料，指出李斯特菌感染個案以 65 歲以上最多，年齡介於 45 到 64 歲感染人數次之。從死亡原因回探，此年齡層的感染者可能同時伴有其他疾患，如免疫功能缺陷或癌症。前述人口學特徵與過去文獻及國外監測結果相似[2, 5-7]。致死率雖也與世界衛生組織推計結果相近[4]，但實際致死率可能更高。一則是因死亡通報資料庫的資料只佔全部死亡人數八成；再者，7 名未滿 1 歲之感染者中，有 2 名勾稽到死亡通報資料，但因實驗室傳染病自動通報系統中，多數新生兒出生時通報之身分證字號欄位為醫院或系統暫行編碼，所以死亡資料勾稽結果可能不完整，故推測實際致死率應高於目前監測之結果。若不論是否死亡，本研究發現至少有 87% 的感染個案在血液（包含骨髓）或腦脊髓液分離出李斯特菌，屬於病情嚴重度較高之侵襲性感染。且當次就醫幾乎皆是經由急診甚或被收治住院，這也隱含感染後對個案健康狀態的嚴重衝擊。種種分析結果凸顯預防李斯特菌感染對於維護民眾健康的重要性，而感染人數之增加趨勢，更說明需要防疫行動的介入。

二、自動監測與研析之機制建立

檢視本研究資料分析歷程，發現原有之分析架構具有以下限制：

- (一) 對於李斯特菌感染個案趨勢之監測，未有前瞻性(prospective)趨勢預警，無法在病例數增加初期即行監測警示。
- (二) 未以最小空間、時間單位分析，可能造成監測上漏失群聚事件(cluster)。如分別居住於新北市新店區與土城區之兩個案，若以行政區為分析單位，兩案會被認為係獨立個案，但以地理資訊系統計算，兩地人口中心距離為 10.6 公里，車程距離僅 10 分鐘，更合理反映兩個案地理分布的關聯。另於時間分析上，之所以未能覺察 22 歲女性與 0 歲男嬰間的可能關聯，主因在於原先以「週次」為時間分析的單位，但兩案雖於不同週次確診，然而診斷日僅相隔 3 天，顯示時間分析單位的切割可能使個案群聚關係無法被發現。

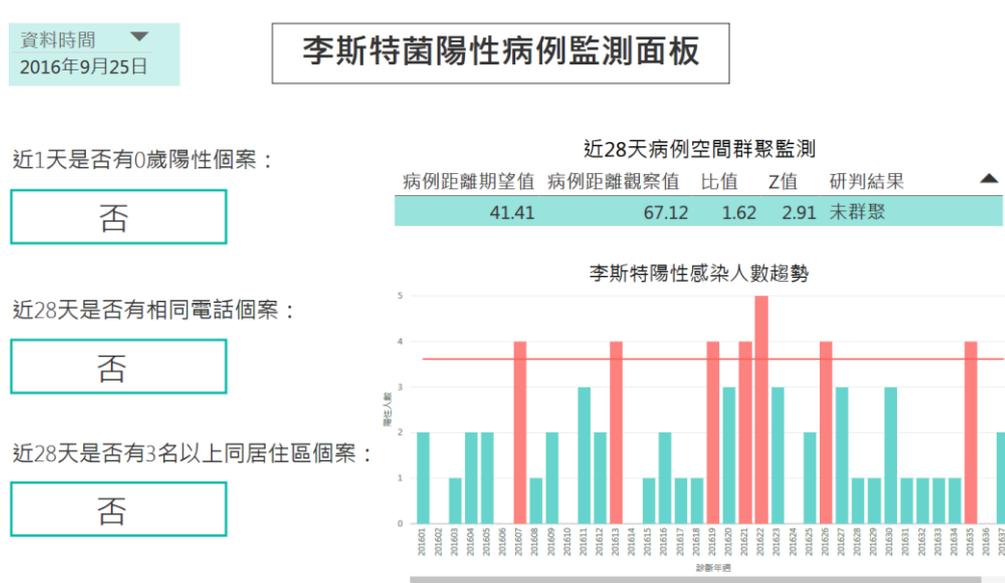
(三) 未將個人資訊納入分析。過去在資料分析時，因電話號碼欄位無法進行統計分析，又基於分析效能之考量，所以往往資料分析第一步驟即將該欄位排除。但本研究發掘之母子垂直感染案例，即由不同身分證字號卻有相同電話號碼，覺察到兩筆獨立資料間的可能關聯，提供疫情研判輔助資訊。

鑑於前述經驗，疫情中心建置自動監測與研析機制，其包括：

- (一) 病例發生趨勢監測：除現有的發生數趨勢監測外，在機制中也引入指數加權移動平均(exponentially weighted moving average, EWMA)管制圖，這是以統計控制過程(statistical process control, SPC)為基礎的數理方法，其將過去病例數發生趨勢依時間加權後，求得發生趨勢異常的閾值(threshold)。此方法已長期被應用於公共衛生監測[11]。過去研究也指出，此方法對腸胃道症狀監測有很高的敏感度[12]，更重要的是 EWMA 為前瞻性(prospective)監測[13]，亦即在病例數增加之初期，偵測發生趨勢的異常，有助及早開展介入措施，阻斷疫情大規模傳播。以本波疫情為例，若利用 EWMA 監測，訂定 2 個母體標準差(σ)為管制上界，得提前在 5 月 22 日發現趨勢異常；訂 3 個母體標準差為管制上界，則會在 6 月 3 日警示趨勢異常。而此方法也可具體研析感染人數趨勢異常時間範圍為 5 月 22 日至 6 月 10 日之間，而非整個 5 月。
- (二) 空間聚集監測：病例發生趨勢監測是就病例數的增減情形加以監視，但卻未能探索病例之間的可能關聯。且群聚事件發生雖會導致病例數增加，但病例數增加不一定會導致發生趨勢有顯著變化。故若僅使用趨勢監測作為指標，可能會遺漏潛在的群聚。因此，考量疾病病程，在限定的時間間隔內，檢視病例間的空間關係，能更完整考量病例發生的關聯。在本中心建置之自動監測與研析機制中，納入近鄰指標(nearest neighbor index)分析。先估計病例在空間維度上，為隨機分布時的距離「期望值」，再計算病例間實際距離的「觀察值」；若是病例間距離觀察值顯著小於期望值，即表示病例發生有空間群聚的現象。以近鄰指標監測病例空間群聚，而不只是計算行政區內病例數，可避免病例數被行政區分割而造成對疫情低估或錯失群聚。套用近鄰指標，前文所提到新北市 2 感染個案，連同 6 月初另一居住於石碇區個案，其空間關係經分析達統計顯著群聚，值得進一步匯集實驗室菌株分型結果與臨床資料，以釐清病例間之關聯。
- (三) 引入邏輯關聯分析：除時間與空間面向分析外，個人資訊也是探索群聚事件的另外一途徑。國外疾病監測單位即曾在腸胃道傳染病的疫情調查中，從信用卡消費執據、會員卡登錄與社群媒體中挖掘共同訊息，而區辨潛在群聚關係[14]。李斯特菌感染監測中，則可利用不同個案具相同電話號碼，即隱含其可能來自相同家庭、機構或是團體，而推測潛在

之群聚發生。未來再輔以檢體類型和菌株的抗藥性資訊，更有助增進研判的準確性。

- (四) 自動研析、自動發報：實驗室傳染病自動通報系統為每日傳送之資料。因此，有前述數理方法為基礎，即可自動化並逐日研析資料，達成以最小時間、空間單位分析與及早偵測病例群聚之目的。分析結果自動通知示警，並將監測資訊完整視覺化呈現以利判讀（圖二）。



圖二、李斯特菌陽性病例監測面板

三、限制

實驗室傳染病自動通報系統雖有全國超過 30 家主要醫學中心、區域醫院及其分院參與，但仍未完整涵蓋全國所有個案（如未涵蓋診所就醫或輕微症狀感染者），代表性尚待探究，這是研究推論上的首要限制。其次，實驗室傳染病自動通報系統所傳送的是實驗室檢驗結果，未包括完整的臨床資訊。因此在本文中僅知個案為李斯特菌感染，而無法確知是否為李斯特菌症診斷。個案罹病嚴重程度僅能依靠就診類型作為代理變數探知，也有待取得相關臨床資料方能確知。

四、結論與建議

本研究經由實驗室傳染病自動通報系統，探討我國李斯特菌感染之流行情形，更汲取資料分析經驗，建構整合前瞻性發生趨勢監測、空間分析及個案資訊邏輯關聯之自動研析機制，有助於未來群聚事件之監測。綜合本文研究結果與過去文獻，李斯特菌感染發生趨勢與嚴重性已不容輕忽。目前如美國、加拿大、英國、澳大利亞、德國等經濟合作暨發展組織(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)會員國，都已將之列入法定傳染病。建議未來應持續監測、分析社區病原流行情形，並整合如健康保險資料、菌株基因型別、抗藥性特徵等資訊，增進病原體流行偵測的敏感度與警

示之準確性，提供後續追蹤、啟動調查及介入的關鍵資訊，更據以評估將李斯特菌感染納入我國法定傳染病之列。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署：李斯特菌症。取自：<http://www.cdc.gov.tw/professional/diseaseinfo.aspx?treeid=82CE806A312CEFEC&nowtreeid=F0FD5A55BBB6C41A&tid=D4090DC3C44F755E>。
2. 衛生福利部食品藥物管理署：本署新聞：正視「即食生鮮蔬果」可能發生的風險~吃安心健康又樂活。取自：<http://www.fda.gov.tw/tc/newsContent.aspx?id=21251&chk=2a333c2e-a99e-4794-94d7-21f65a12ba5e#.V9IjBfl96Uk>。
3. CDC. Multistate outbreak of listeriosis linked to whole cantaloupes from Jensen Farms, Colorado (final update). Available at: <http://www.cdc.gov/listeria/outbreaks/cantaloupes-jensen-farms/index.html>.
4. CDC. *Listeria* (Listeriosis): Definition & symptoms. Available at: <http://www.cdc.gov/listeria/definition.html>.
5. de Noordhout CM, Devleesschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(11): 1073–82.
6. 衛生福利部食品藥物署：李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)。取自：<http://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=1953#.V9IMDfl96Uk>。
7. Huang YT, Ko WC, Chan YJ, et al. Disease Burden of Invasive Listeriosis and Molecular Characterization of Clinical Isolates in Taiwan, 2000-2013. *PLoS One* 2015; 10(11): e0141241.
8. Lee CY, Tsai HC, Kunin CM, et al. Emergence of sporadic non-clustered cases of hospital-associated listeriosis among immunocompromised adults in southern Taiwan from 1992 to 2013: effect of precipitating immunosuppressive agents. *BMC Infect Dis* 2014; 14(1): 145.
9. Huang SL, Chou YT, Hsieh YC, et al. Epidemiology and clinical characteristics of *Listeria monocytogenes* bacteremia in a Taiwanese medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(6): 485–90.
10. 郭宏偉、張啟明、柯志嶸等：實驗室自動通報系統於傳染病監測之應用。醫療資訊雜誌 2016；25（1）：13–21。
11. Woodall WH. The use of control charts in health-care and public-health surveillance. *J Qual Technol* 2006; 38(2): 89–104.
12. Oleg Ivanov, Per H. Gesteland, William Hogan, et al. Detection of pediatric respiratory and gastrointestinal outbreaks from free-text chief complaints. *AMIA Annu Symp Proc* 2003; 318–22.

13. S Unkel, C Farrington, PH Garthwaite, et al. Statistical methods for the prospective detection of infectious disease outbreaks: a review. *J R Statist Soc* 2012; 175(1): 49–82.
14. Hancock-Allen J, Cronquist AB, Peden J, et al. Notes from the field: typhoid fever outbreak associated with an asymptomatic carrier at a restaurant—Weld County, Colorado, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016, 65(23): 606–7.