

計畫編號：MOHW106-CDC-C-315-114712

衛生福利部疾病管制署 106 年科技研究計畫

計畫名稱：發展病原菌株全基因體 DNA 序列分析技術與應用平台

106 年 度/全 程 研 究 報 告

執行機構：疾病管制署檢驗中心

計畫主持人：邱乾順

研究人員：陳柏翰

執行期間：106 年 1 月 1 日至 106 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

目錄

	頁 碼
目錄	
計畫中文摘要	
計畫英文摘要	
計畫內容	
一、前言	(5~7)
二、材料與方法	(8~9)
三、結果	(10~13)
四、討論	(14~15)
五、結論與建議	(16)
六、計畫重要研究成果及具體建議	(17)
七、參考文獻	(18)
	計 14 頁
附錄一、疾管署自行定序 68 株沙門氏菌菌株流病資料	(19~22)

共 4 頁

摘要

隨著次世代定序(next generation sequencing, NGS)技術的成熟與成本的降低，和目前細菌標準基因分型的脈衝電泳(pulsed-field gel electrophoresis, PFGE)技術的侷限，細菌全基因體序列基因分型(whole genome sequence [WGS]-based genotyping)將很快成為未來細菌基因分型之標準工具。應用 WGS 資料進行基因分型，需發展分析龐大 WGS 資料的分析方法，而基因-基因比對(gene-by-gene comparison)的理念產生的基因圖譜(genetic profiles)，容易進行跨實驗室比對，是較理想的分析方法。本研究委託國家衛生研究院開發建立泛基因體對偶基因資料庫(pan-genome allele database, PGAdb)的電腦程式、利用 PGAdb 產生基因圖譜的電腦程式和使用基因圖譜建立菌株遺傳關聯性(genetic relatedness)的電腦程式，利用上述開發的程式，使用7,449條沙門氏菌(*Salmonella*)基因體序列，建立一個 *Salmonella* PGAdb，並使用3組菌株評估該基因資料庫之功用。評估結果證明該資料庫能應用於進行菌株全基因體序列基因分型，且該基因分型結果能有效區分流病相關(epidemiologically-related)與流病不相關(epidemiologically-unrelated)菌株；然而全基因體序列基因分型法和其它基因分型法(例如 PFGE, MLVA)一樣無法區分遺傳非常接近的地方流行(endemic)菌株。因此，流行病學資料仍是解讀全基因體序列基因分型資料不可或缺的依據。

關鍵詞：次世代定序、全基因體多位址序列分型、泛基因體對偶基因資料庫

Abstract

With the advance of next generation sequencing (NGS), dramatic cost reduction of NGS, and some drawbacks of the standardized bacterial genotyping method, pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), whole genome sequence (WGS)-based genotyping will soon become the standard genotyping tool for subtyping of bacterial strains. Currently, many people consider the gene-by-gene comparison approach as the best choice for analysis of huge amount of genomic sequence data for genotyping purpose because the genetic profiles generated using the approach can be easily compared between laboratories. In this study, the National Institute of Health Research (NIHR) was granted to develop computer pipelines for building bacterial pan-genome allele database (PGAdb), generating genetic profiles (wgMLST or cgMLST) using a PGAdb, and constructing genetic relatedness tree with wgMLST or cgMLST profiles. We constructed a *Salmonella* PGAdb with 7,449 *Salmonella* genomes using the PGAdb-builder developed by the NIHR research group. The usefulness of the *Salmonella* PGAdb was evaluated with 3 panels of *Salmonella* isolates. The evaluations indicated that our system (the PGAdb, profiling tool, and dendrogram constructor) was applicable in analyzing WGS data for genotyping of *Salmonella* strains and was efficient in discriminating epidemiologically related strains from epidemiologically unrelated strains. However, neither WGS-based genotyping nor other genotyping methods, for example, PFGE and MLVA, can efficiently discriminate endemic strains. Epidemiological information is critical for interpreting WGS-based genotyping results.

Keywords : Next generation sequencing (NGS), whole genome multilocus sequence typing (wgMLST), pan-genome allele database (PGAdb)

一、前言

隨著次世代定序(next generation sequencing, NGS)技術的發展與定序成本的下降，NGS 已廣泛應用於生物科學之研究(Frese, Katus, & Meder, 2013)。NGS 的技術也已被關注應用於細菌的基因分型，期望能取代目前所使用的各類基因分型技術，用於細菌病原群聚感染(包括院內群聚感染)事件之流行病學調查與疾病的監測工作。

食媒疾病是歐美先進國家關注的焦點，美國疾病管制預防中心(US Centers for Disease Control and Preventional, US CDC)在 1996 年建立的食媒疾病分子分型監測網—PulseNet，即使用標準化的脈衝電泳分型技術(pulsed-field gel electrophoresis, PFGE)做為食媒病原細菌株的分型工具，進行食媒疾病的監控，二十年的運作證明此監測系統擁有早期偵測食媒疾病群聚感染流行事件的良好功能，進行將此系統推廣，建立國際性的食媒疾病分子分型監測網—PulseNet International (Swaminathan, Barrett, Hunter, Tauxe, & Force, 2001)。PFGE 雖然擁有高再現性與分型效力，但其操作不易，需高度操作技巧與經驗，圖譜分析常因個人主觀意念而有差異，同時對高度同質性的菌種如 *Shigella sonnei*, *Escherichia coli* O157:H7 等之分型效力不高等缺點，且 PFGE 普遍性(universality)不足，不同菌種需使用不同限制酶與電泳跑膠條件。過去二十年，有甚多不同基因分型方法例如 MLVA (Wang et al., 2009) 與 CRISPR profiling 被提出(Shariat & Dudley, 2014)，但都因太過於菌種專一性而呈現普遍性差或分型效力不足的缺點。全基因體定序是細菌基因分型的最終方法，然而全基因體定序產生巨量的短序列，需要發展電腦分析工具來處理。

使用全基因體序列進行基因分型，其方法主要有 single nucleotide polymorphism (SNP)與全基因體多位址序列分型法(whole genome multilocus

sequence typing, wgMLST)的方法。SNP 的分析方法需找一個參考基因體序列，但共同的參考基因體序列不易固定化，特別是有些菌種有甚多差異，例如沙門氏菌擁有 2,600 多種血清型，取用任何一個血清型菌株當參考序列，可能和其它血清型有過大差異而不合適；因此 SNP 的分析方法不易標準化，產生的基因圖譜(genetic profiles)也不易進行跨實驗室的比對。

目前已有一些應用 SNP 分析 WGS 序列的研究，指出 WGS-based 基因分型可提供優於 PFGE 之分型效力(Moura et al., 2017)，然而因為 SNP 分析方法難以標準化來產生可以供跨實驗室間容易比對的基因圖譜，因此 PulseNet 實驗室努力於發展 wgMLST 或 cgMLST 的分析平台。這種擴大比對數千個基因的方法，產生優於 PFGE 的分型效力，而實質上，此方法也包括 SNP 的原理，只是將不同對偶基因(alleles)序列以數字代表，因此一個比對 3,500 基因的 cgMLST 方法，產生的基因圖譜是一個具有 3,500 個連續數字的檔案，等於將 NGS 分析 1 株菌株全基因體產生超過 100 Mb 短序列量的資料，按照資料庫基因的順序，整理成一個只有數十 Kb 擁有數千個有順序數字的檔案，如此基因圖譜，非常有利於跨實驗室間交換比對。

雖然 wgMLST/cgMLST 基因分型法是 PulseNet 實驗室的方向，然而目前仍在發展評估階段。應用 wgMLST/cgMLST 基因分型技術，進行跨區域，需要許多實驗室共同合作的疾病監測網，需要使用共同的 PGAdB 資料庫，產生的菌株圖譜才能跨實驗室比對。目前公衛界尚未開放任何菌種的 PGAdB 供外界使用，而如何產生各菌種的 PGAdB，是學界努力的目標。

本研究接續之前在本實驗室服研發替代役的劉儼毅博士所開發建置 PGAdB 與產生菌株基因圖譜的軟體工具(Liu, Chiou, & Chen, 2016)的研究，重新檢視劉博士所開發的電腦工具，並利用改良的電腦工具建置一個由包括 2 百餘種沙門氏菌血清型的 7,449 株菌株基因體序列為材料的 PGAdB，此

Salmonella PGAdb 在進一步開放使用前，需加以檢視分析，並進行其應用性的評估。有關電腦軟體工具的持續開發工作，委託國家衛生研究院執行；本實驗室負責 Salmonella PGAdb 的應用評估，利用 3 組不同來源的菌株評估產生的結果，在區分流病相關與流病不相關菌株的能力。

二、材料與方法

沙門氏菌泛基因體等位基因資料庫(Pan-genome allele database, PGAdb)

本研究使用之 Salmonella PGAdb 資料庫，係使用之前劉儼毅博士開發的軟體工具—PGAdb-builder (Liu, Chiou, et al., 2016)所建置。PGAdb-builder 本年度曾加以優化。Salmonella PGAdb 利用自 NCBI Genome 資料庫下載的 7,449 株沙門氏菌的全基因體序列資料所建置，這些菌株包含至少 218 種血清型，比例最高的前五大血清型分別為 *S. Typhi* 佔 27%、*S. Typhimurium* 佔 15%、*S. Enteritidis* 佔 11%、*S. Heidelberg* 佔 4%、*S. Kentucky* 佔 3%。

菌株與基因體序列來源

使用 3 組菌株進行 Salmonella PGAdb 的應用評估：1) 55 株 *S. Enteritidis* 菌株來自 7 個群聚感染事件(outbreaks)與其它無流病相關病例，其基因體序列由 Minnesota Department of Health 完成定序(Tayler et al. 2015)，貯存在 National Center for Biotechnology Information (NCBI)資料庫，曾取得原作者同意使用。2) 52 株 *S. Enteritidis* 來自 16 個群聚感染事件(outbreaks)與其它無流病相關病例，菌株基因體序列由 Deng 等人(2015)完成定序，貯存在 NCBI 資料庫，網路下載使用。3) 68 株 *S. Typhimurium* 與 *S. Heidelberg* 菌株，來自台灣 5 個確定的群聚感染案件與其它無流病相關病例。菌株資料包括 PFGE 基因型別，有些進一步分析其 MLVA 型別。無流病相關菌株，分別來自 3 個多重抗藥群組：ACSSuT、ASSuT 與 Group G。ACSSuT 菌株染色體攜帶 ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamide, tetracycline 抗藥基因，這群菌株在台灣已流行多年，2000 年前後，人類 *S. Typhimurium* 分離株有 72% 以上屬於 ACSSuT 菌株。ASSuT 菌株和 ACSSuT 相較，少了 chloramphenicol 抗藥基因，此群組菌株在 2008 年才首次在台灣被偵測到，曾在歐洲造成大流行(Yu et al., 2008)，後來取代 ACSSuT 成為主要的 *S. Typhimurium* 流行菌株。Group G 可

能是台灣特有的多重抗藥菌群，其抗藥圖譜(resistance patterns)非常多樣，推測抗藥基因位於質體 (Kuo et al., 2014)，而非和 ASSuT 和 ACSSuT 一樣抗藥基因位於染色體 DNA 上。

全基因體基因分型 (WGS-based genotyping)

上述 3 組菌株基因體序列，使用之前劉儼毅博士開發的 wgMLST-profiling 工具 (Liu, Chen, & Chiou, 2016) 產生基因圖譜。基因圖譜係依據核心基因(core genes) 3,323 個基因位點所產生，稱為 cgMLST 基因型別。

遺傳關係樹(genetic relatedness dendrogram)之建構

以上使用 wgMLST-profiling 與 Salmonella PGAdb 資料庫所產生的 cgMLST 基因圖譜，利用之前劉儼毅博士開發的軟體工具產生遺傳關聯樹。此軟體工具使用 Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean (UPGMA) 為演算法。

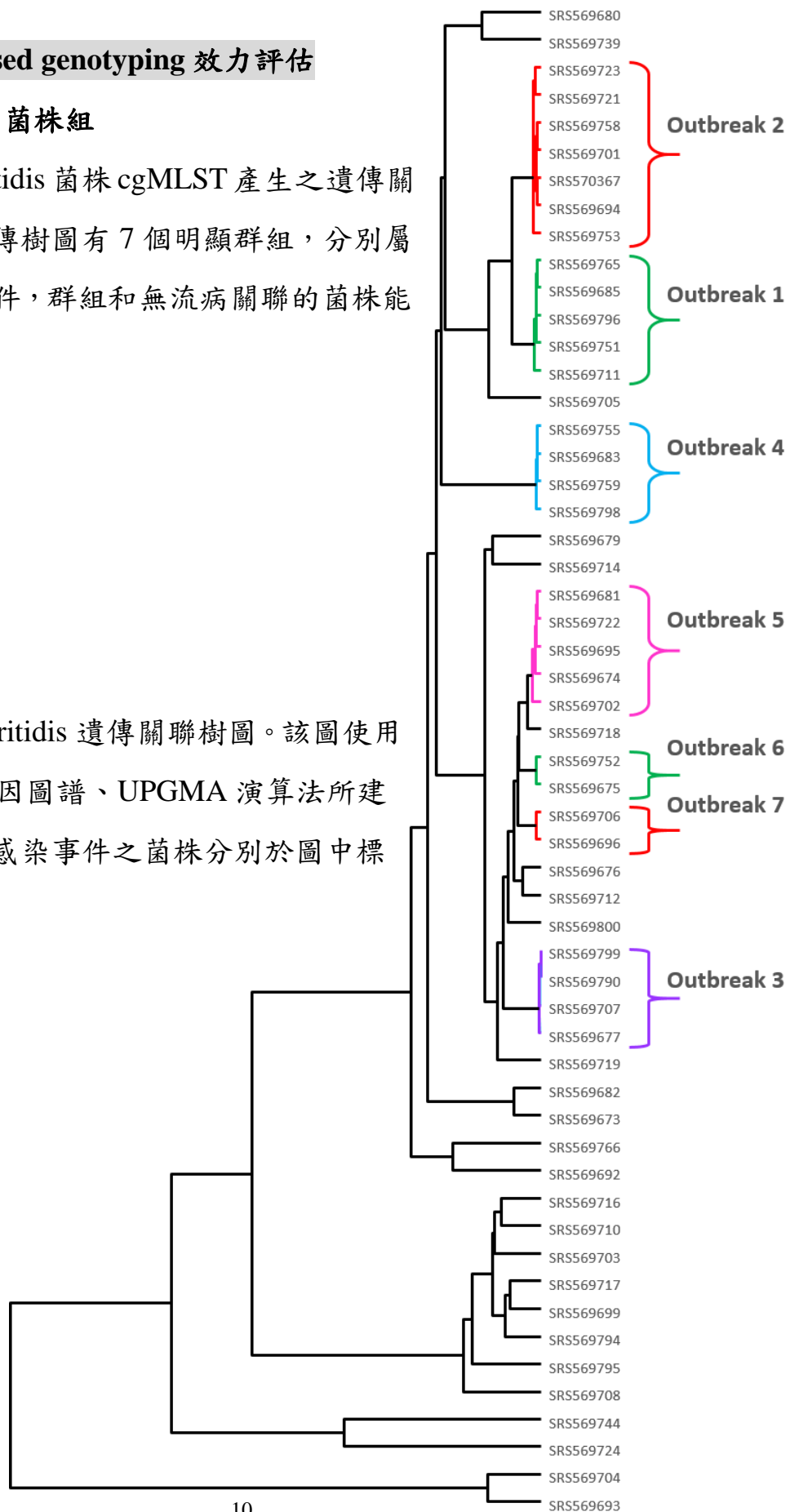
三、結果

沙門氏菌 WGS-based genotyping 效力評估

55 株 *S. Enteritidis* 菌株組

利用 55 株 *S. Enteritidis* 菌株 cgMLST 產生之遺傳關聯樹如圖一。該遺傳樹圖有 7 個明顯群組，分別屬於 7 個群聚感染事件，群組和無流病關聯的菌株能明顯區分。

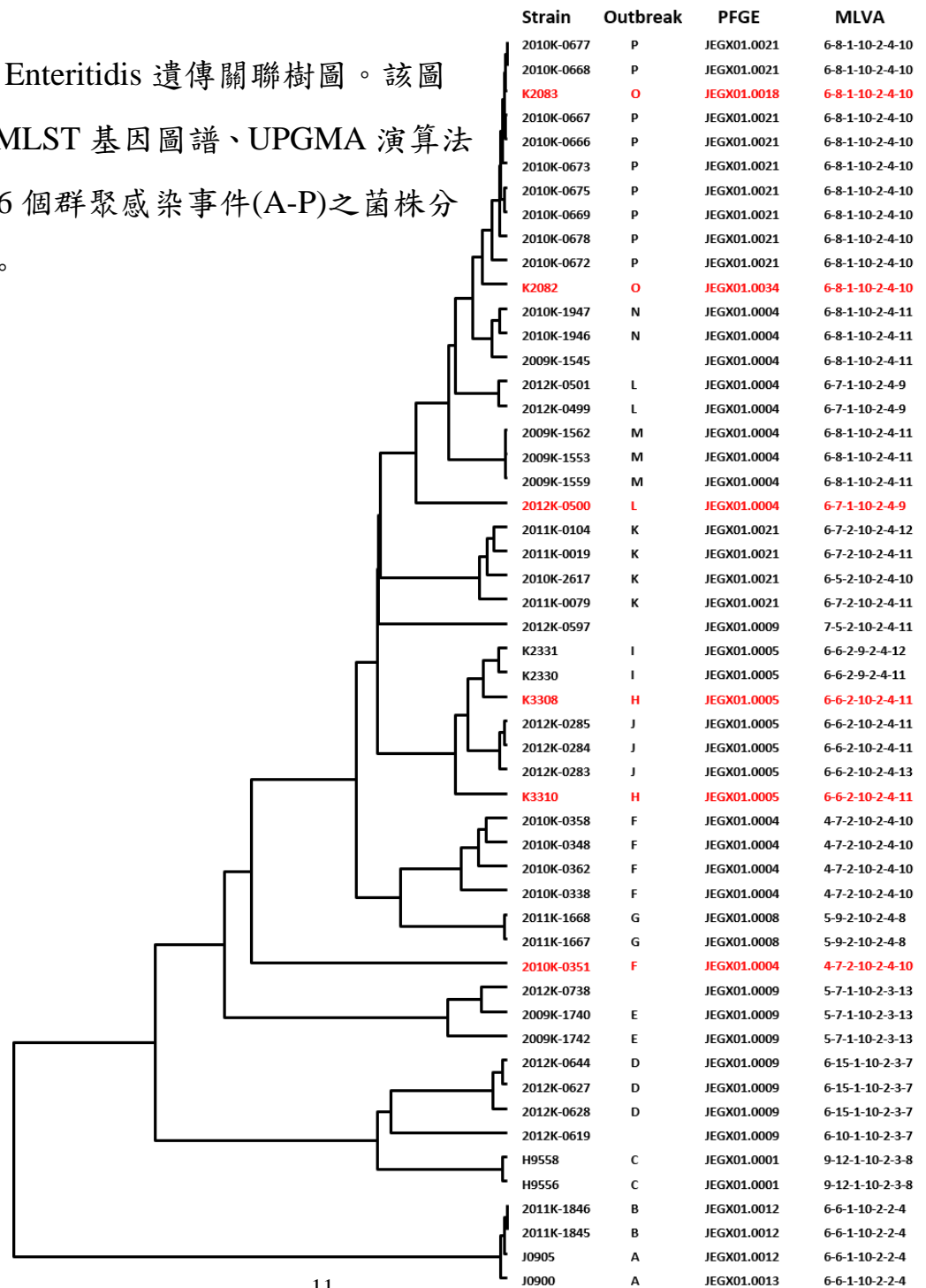
圖一、55 株 *S. Enteritidis* 遺傳關聯樹圖。該圖使用菌株之 cgMLST 基因圖譜、UPGMA 演算法所建構。來自 7 個群聚感染事件之菌株分別於圖中標示。



52 株 *S. Enteritidis* 菌株組

Deng 等人(2015)利用 SNP 方法研究之該組菌株，發現形成 16 個明顯群組 (A-P)，但使用 cgMLST 基因圖譜所建構的關係樹圖中(圖二)，有 6 株菌株未如預期形成群組或不與來自同群聚感染菌株同群組。因無原菌株可供再確認，因此無法確定 SNP 與 cgMLST 分型效力高低。

圖二、52 株 *S. Enteritidis* 遺傳關聯樹圖。該圖使用菌株之 cgMLST 基因圖譜、UPGMA 演算法所建構。來自 16 個群聚感染事件(A-P)之菌株分別於圖中標示。



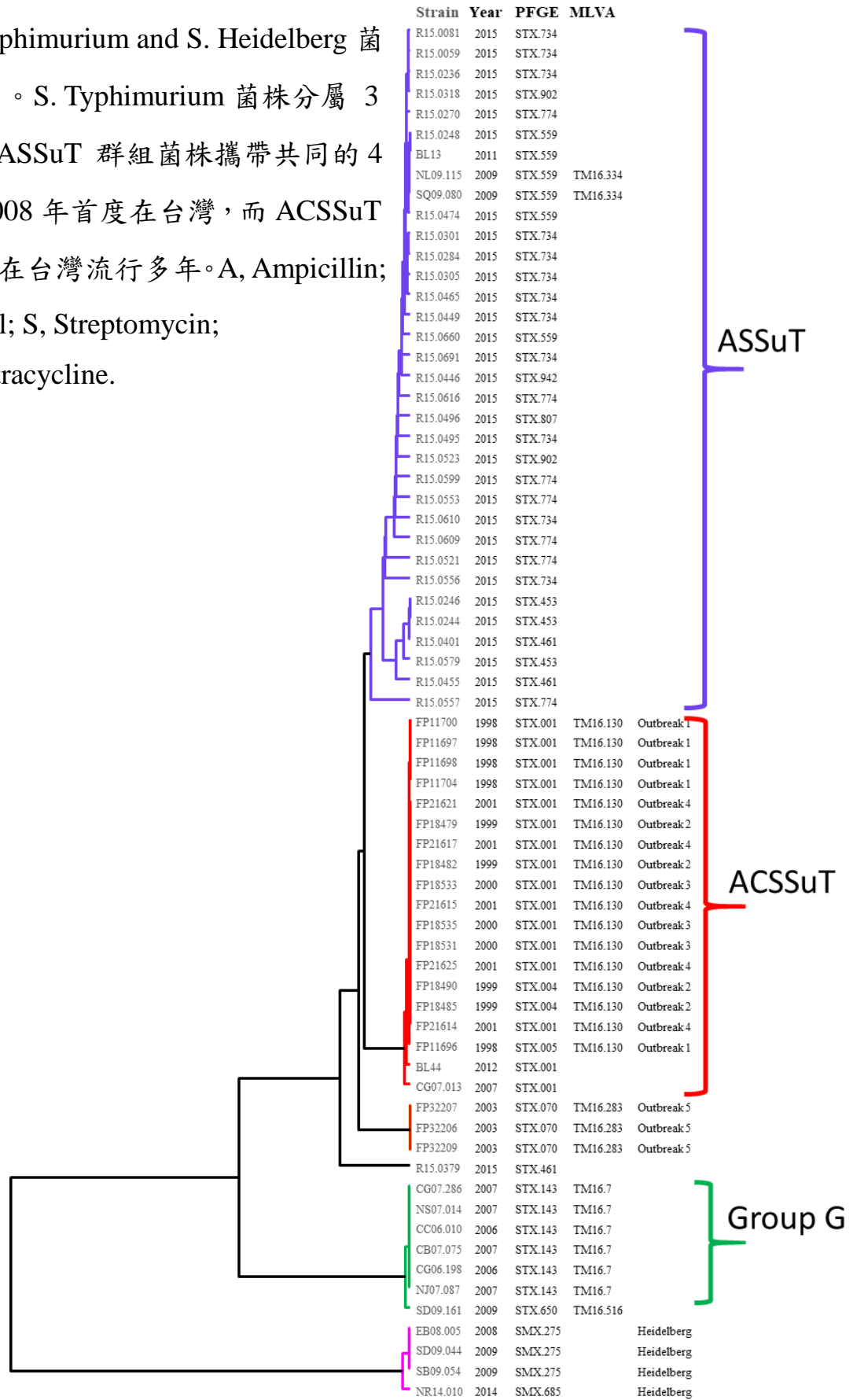
68 株 *S. Typhimurium* 與 *S. Heidelberg* 菌株之評估

利用 68 株 *S. Typhimurium* 與 *S. Heidelberg* 之 cgMLST 基因圖譜建立菌株間之遺傳關聯樹圖(圖三)，顯示來自 5 個群聚感染事件之菌株中，屬於 4 個案件(outbreak 1 – outbreak 4)之菌株具有高度相似 cgMLST 基因圖譜，雖然這些群聚感染案件發生在不同年代，菌株卻同時具有相同 PFGE 與 MLVA 基因型，但利用全基因體序列的 cgMLST 基因分型，亦無法將其區別。此 4 個 outbreaks 的菌株和 outbreak 5 菌株有不同 PFGE 與 MLVA 型別，其 cgMLST 也有明顯差異。

ASSuT 菌株於 2008 年首度在台灣被偵測到，菌株在台灣演化時間應相當短暫，菌株具有相同或相似度高的 PFGE 圖譜，而使用 cgMLST 基因分型亦未能將其明顯區別。

屬於 group G 的菌株雖分離自不同年代，其中相同 PFGE 與 MLVA 基因型之菌株，也具有相同 cgMLST 基因圖譜；而 *S. Heidelberg* 菌株雖分離自不同年代，無明顯流病關係，其中具相同 PFGE 基因型別的菌株也具有相同 cgMLST 基因圖譜。

圖三、68 株 *S. Typhimurium* and *S. Heidelberg* 菌株之遺傳關聯樹圖。*S. Typhimurium* 菌株分屬 3 個多重抗藥群組；ASSuT 群組菌株攜帶共同的 4 種抗藥基因，在 2008 年首度在台灣，而 ACSSuT 與 group G 菌株已在台灣流行多年。A, Ampicillin; C, Chloramphenicol; S, Streptomycin; Sulphonamide; T, Tetracycline.



四、討論

利用 Minnesota Department of Health 具有完整流病資料的 55 株 *S. Enteritidis* 流病菌株(Taylor et al., 2015)，對所建立的 Salmonella PGAdB 用於菌株全基因序列基因分型的效能進行評估，結果顯示，產生的 cgMLST 基因圖譜能明顯將 7 個 outbreaks 菌株區分，而利用 cgMLST 所產生的關係樹分群結果與利用 SNP 分子分型的結果有高度雷同，證明 cgMLST 分子分型方法對此 55 株菌株與 SNP 分子分型方法有相同的辨識力。

利用 Deng 等人研究過的 52 株 *S. Enteritidis* 菌株(Deng et al., 2015)的研究，顯示 cgMLST 基因分型也能區隔 16 個 outbreaks 中大部份的菌株分群，但有 6 株菌株(outbreak F:1 株、H:2 株、L:1 株、O:2 株)無法與文獻中所用的 SNP 分子分型方法呈現一樣的分群(圖二中標記紅色的菌株)。Outbreak O 與 outbreak P 菌株未能明顯分群有所區隔，雖然兩個 outbreak 菌株有不同 PFGE 圖譜，但具有 MLVA 圖譜(圖二);其它不一致菌株包括 1 株 outbreak L, 2 株 outbreak H, 1 株 outbreak F, 與來自同 outbreak 的菌株分有相同的 PFGE 與 MLVA 圖譜，但 cgMLST 圖譜卻將其明顯與同 outbreak 菌株區分，則是無法解釋的不一致結果。將使用 SNP 方法再分析這些菌株，以解釋這些不一致的原因。

68 株自行收集定序的台灣 *S. Typhimurium* 與 *S. Heidelberg* 菌株，cgMLST 基因分型結果顯示，全基因體序列基因分型與其它基因分型方法(PFGE 與 MLVA)亦無法區別演化時間距離短暫的流病不相關菌株。義大利學者最早報告抗 ASSuT (ampicillin, streptomycin, sulfonamide, tetracycline)的 *S. Typhimurium*，其抗藥基因位於染色體序列中。該菌隨後廣泛流行於歐洲，主要在豬群中流行()，而於 2008 年出現於台灣，之後廣泛散播流行，甚至取代最廣泛於全世界流行的抗 ACSSuT (ampicillin, chloramphenicol,

streptomycin, sulfonamide, tetracycline)，成為台灣最主要的 *S. Typhimurium* 流行菌群。由於 ASSuT-*S. Typhimurium* 引入台灣的時間短暫，又廣泛傳播，許多不同流病來源的菌株都有高度遺傳相似性，因此高解析度的 cgMLST 基因分型也無法有效區別這些菌株。因此，基因分型只是探討菌株間的遺傳關係距離，無法單單依據基因分型結果解讀其流病關係；菌株來源的流病資料，仍是應用 cgMLST 基因分型資料重要的依據。

五、結論與建議

本實驗室和國衛院的合作，開發出建置細菌泛基因體對偶基因資料庫 (pan-genome allele database, PGAdb) 的電腦程式，建立 Salmonella PGAdb，且初步評估其具有應用於基因分型以進行群聚感染調查之功能。建立各菌種 PGAdb 是應用新的次世代序列技術於細菌基因分型的基礎，未來將有能力導入細菌全基因體定序的基因分型方法，進行群聚感染的流病調查與疾病偵測。

目前已評估利用委外計畫所建置的「沙門氏菌泛基因體等位基因資料庫」來做 outbreak detection 的效力。目前以 3 套流病菌株測試的結果揭示了 cgMLST 在沙門氏菌分子分型上確實有很高的分辨力。目前正規畫將此系統放置於雲端以提供國內相關實驗室測試與應用，另外，本計劃主要目的在建置雲端院感菌的全基因體分子分型系統，但因委託計畫僅 2 年，後續系統開發、測試與管理勢必有人力需求上的缺口，這部分必須預做規劃。目前在精準醫學的趨勢之下，精準檢測成為很重要的一環，而成敗與否將取決於是否能妥善建立「生物資訊團隊」，或許可以朝向於檢驗中心建置「生物資訊核心實驗室」的方向努力。

六、計畫重要研究成果及具體建議

106年度計畫已完成「沙門氏菌泛基因體等位基因資料庫」應用於outbreak detection的評估。在分析完資料庫中的等位基因位址(locus)豐富度(abundance)後，我們選取core-genome genes共3,323個基因位址來做後續的分子分型測試。我們利用三套沙門氏菌的菌株來測試，絕大部分的outbreak均能被分群在同一個群組，但是我們也發現如果比對的菌株是已經廣泛傳播，單獨利用cgMLST分子分型的資料很難將原始菌株與傳播菌株分群在一起，因此，菌株的流行病學資料對於解讀cgMLST分子分型的結果是非常重要的。另外，由於本計畫主要目的是希望能建置「雲端院感菌的全基因體分子分型系統」，當中的資料分析評估、系統建置等工作勢必產生人力缺口，而目前在精準醫學的趨勢下，精準檢測是關鍵，成敗與否將取決於是否能妥善建立「生物資訊團隊」，或許可以朝向於檢驗中心建置「生物資訊核心實驗室」的方向努力。

七、參考文獻：

- Deng, X., Shariat, N., Driebe, E. M., Roe, C. C., Tolar, B., Trees, E., . . . Engelthaler, D. M. (2015). Comparative analysis of subtyping methods against a whole-genome-sequencing standard for *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *J Clin Microbiol*, *53*(1), 212-218. doi:10.1128/JCM.02332-14
- Frese, K. S., Katus, H. A., & Meder, B. (2013). Next-generation sequencing: from understanding biology to personalized medicine. *Biology (Basel)*, *2*(1), 378-398. doi:10.3390/biology2010378
- Kuo, H. C., Lauderdale, T. L., Lo, D. Y., Chen, C. L., Chen, P. C., Liang, S. Y., . . . Chiou, C. S. (2014). An association of genotypes and antimicrobial resistance patterns among *Salmonella* isolates from pigs and humans in Taiwan. *PLoS One*, *9*(4), e95772. doi:10.1371/journal.pone.0095772
- Liu, Y. Y., Chen, C. C., & Chiou, C. S. (2016). Construction of a Pan-Genome Allele Database of *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis for Molecular Subtyping and Disease Cluster Identification. *Front Microbiol*, *7*, 2010. doi:10.3389/fmicb.2016.02010
- Liu, Y. Y., Chiou, C. S., & Chen, C. C. (2016). PGADB-builder: A web service tool for creating pan-genome allele database for molecular fine typing. *Sci Rep*, *6*, 36213. doi:10.1038/srep36213
- Moura, A., Tourdjman, M., Leclercq, A., Hamelin, E., Laurent, E., Fredriksen, N., . . . Lecuit, M. (2017). Real-Time Whole-Genome Sequencing for Surveillance of *Listeria monocytogenes*, France. *Emerg Infect Dis*, *23*(9), 1462-1470. doi:10.3201/eid2309.170336
- Shariat, N., & Dudley, E. G. (2014). CRISPRs: molecular signatures used for pathogen subtyping. *Appl Environ Microbiol*, *80*(2), 430-439. doi:10.1128/AEM.02790-13
- Swaminathan, B., Barrett, T. J., Hunter, S. B., Tauxe, R. V., & Force, C. D. C. P. T. (2001). PulseNet: the molecular subtyping network for foodborne bacterial disease surveillance, United States. *Emerg Infect Dis*, *7*(3), 382-389. doi:10.3201/eid0703.010303
- Taylor, A. J., Lappi, V., Wolfgang, W. J., Lapierre, P., Palumbo, M. J., Medus, C., & Boxrud, D. (2015). Characterization of Foodborne Outbreaks of *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis with Whole-Genome Sequencing Single Nucleotide Polymorphism-Based Analysis for Surveillance and Outbreak Detection. *J Clin Microbiol*, *53*(10), 3334-3340. doi:10.1128/JCM.01280-15
- Wang, Y. W., Watanabe, H., Phung, D. C., Tung, S. K., Lee, Y. S., Terajima, J., . . . Chiou, C. S. (2009). Multilocus variable-number tandem repeat analysis for molecular typing and phylogenetic analysis of *Shigella flexneri*. *BMC Microbiol*, *9*, 278. doi:10.1186/1471-2180-9-278
- Yu, C. Y., Chou, S. J., Yeh, C. M., Chao, M. R., Huang, K. C., Chang, Y. F., . . . Chu, C. (2008). Prevalence and characterization of multidrug-resistant (type ACSSuT) *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains in isolates from four gosling farms and a hatchery farm. *J Clin Microbiol*, *46*(2), 522-526. doi:10.1128/JCM.00709-07

附錄一

Key	LabID	cdc_id	Serotype	PFGE_XbaI	Isolat Year	Source County	Source City	Source Type	Isolat Date	Patient Sex	Outbreak	MLVA type
FP11697	CDCCFoodPoisoning	FP11697	Typhimurium	STX.001	1998	豐原市	豐原市	Human	1998		3406 泰勞	TM16.130
FP11698	CDCCFoodPoisoning	FP11698	Typhimurium	STX.001	1998	豐原市	豐原市	Human	1998		3406 泰勞	TM16.130
FP11700	CDCCFoodPoisoning	FP11700	Typhimurium	STX.001	1998	豐原市	豐原市	Human	1998		3406 泰勞	TM16.130
FP11704	CDCCFoodPoisoning	FP11704	Typhimurium	STX.001	1998	豐原市	豐原市	Human	1998		3406 泰勞	TM16.130
FP11696	CDCCFoodPoisoning	FP11696	Typhimurium	STX.005	1998	豐原市	豐原市	Human	1998		3406 泰勞	TM16.130
FP18479	CDCCFoodPoisoning	FP18479	Typhimurium	STX.001	1999	台中縣	神岡鄉	Human	1999		4510 泰勞	TM16.130
FP18482	CDCCFoodPoisoning	FP18482	Typhimurium	STX.001	1999	台中縣	神岡鄉	Human	1999		4510 泰勞	TM16.130
FP18485	CDCCFoodPoisoning	FP18485	Typhimurium	STX.004	1999	台中縣	神岡鄉	Human	1999		4510 泰勞	TM16.130
FP18490	CDCCFoodPoisoning	FP18490	Typhimurium	STX.004	1999	台中縣	神岡鄉	Human	1999		4510 泰勞	TM16.130
FP18531	CDCCFoodPoisoning	FP18531	Typhimurium	STX.001	2000	彰化縣	彰化縣	Human	2000		4529 泰勞	TM16.130
FP18533	CDCCFoodPoisoning	FP18533	Typhimurium	STX.001	2000	彰化縣	彰化縣	Human	2000		4529 泰勞	TM16.130
FP18535	CDCCFoodPoisoning	FP18535	Typhimurium	STX.001	2000	彰化縣	彰化縣	Human	2000		4529 泰勞	TM16.130
FP21614	CDCCFoodPoisoning	FP21614	Typhimurium	STX.001	2001	苗栗縣	苗栗縣	Human	2001		5730 泰勞	TM16.130
FP21615	CDCCFoodPoisoning	FP21615	Typhimurium	STX.001	2001	苗栗縣	苗栗縣	Human	2001		5730 泰勞	TM16.130
FP21617	CDCCFoodPoisoning	FP21617	Typhimurium	STX.001	2001	苗栗縣	苗栗縣	Human	2001		5730 泰勞	TM16.130
FP21621	CDCCFoodPoisoning	FP21621	Typhimurium	STX.001	2001	苗栗縣	苗栗縣	Human	2001		5730 泰勞	TM16.130
FP21625	CDCCFoodPoisoning	FP21625	Typhimurium	STX.001	2001	苗栗縣	苗栗縣	Human	2001		5730 泰勞	TM16.130
FP32206	CDCCFoodPoisoning	FP32206	Typhimurium	STX.070	2003	苗栗縣		Human	2003		9421 泰勞	TM16.283
FP32207	CDCCFoodPoisoning	FP32207	Typhimurium	STX.070	2003	苗栗縣		Human	2003		9421 泰勞	TM16.283
FP32209	CDCCFoodPoisoning	FP32209	Typhimurium	STX.070	2003	苗栗縣		Human	2003		9421 泰勞	TM16.283

EB08.005	CDCC2008Hospital	EB08.005	Heidelberg	SMX.27 5	2008	臺東縣	臺東市	Human	2008/6/4	MALE		TM16.239
SB09.054	CDCC2009Hospital	SB09.054	Heidelberg	SMX.27 5	2009	臺南市	北區	Human	2009/8/15	FEMALE		
SD09.044	CDCC2009Hospital	SD09.044	Heidelberg	SMX.27 5	2009	臺南市		Human	2009/6/17	MALE		
NR14.010	CDCC2014Hospital	06-901-22 2010	Heidelberg	SMX.68 5	2014	苗栗縣	竹南鎮	Human	2014/6/5	女		
BL44	NCYU_Kao	BL44	Typhimurium	STX.001	2012	雲林縣	大埤鄉	Pig	2012.04.16			
CG07.013	CDCC2007Hospital	CG07.013	Typhimurium	STX.001	2007	彰化縣	和美鎮	Human	2007/2/21	FEMALE		
CB07.075	CDCC2007Hospital	CB07.075	Typhimurium	STX.143	2007	臺中縣	大雅鄉	Human	2007/6/22	MALE		TM16.7
CC06.010	CDCC2006Hospital	CC06.010	Typhimurium	STX.143	2006	臺中市	西屯區	Human	2006/1/30	FEMALE		TM16.7
CG06.198	CDCC2006Hospital	CG06.198	Typhimurium	STX.143	2006	雲林縣		Human	2006/8/24	FEMALE		TM16.7
CG07.286	CDCC2007Hospital	CG07.286	Typhimurium	STX.143	2007	彰化縣	福興鄉	Human	2007/10/13			TM16.7
NJ07.087	CDCC2007Hospital	NJ07.087	Typhimurium	STX.143	2007	臺北縣		Human	2007/7/13	MALE		TM16.7
NS07.014	CDCC2007Hospital	NS07.014	Typhimurium	STX.143	2007	苗栗縣	造橋鄉	Human	2007/9/7	FEMALE		TM16.7
R15.0244	CDCC2015Hospital	CG15.005	Typhimurium	STX.453	2015	彰化縣 永靖鄉	3718	Human	2015/5/9	男		
R15.0246	CDCC2015Hospital	CG15.007	Typhimurium	STX.453	2015	彰化縣 永靖鄉		Human	2015/5/11	男		
R15.0579	CDCC2015Hospital	CD15.054	Typhimurium	STX.453	2015	南投縣 埔里鎮		Human	2015/6/11	男		
R15.0379	CDCC2015Hospital	CG15.025	Typhimurium	STX.461	2015	彰化縣 和美鎮	3703	Human	2015/5/26	男		
R15.0401	CDCC2015Hospital	CD15.040	Typhimurium	STX.461	2015	台中市 西屯區		Human	2015/6/1	男		
R15.0455	CDCC2015Hospital	NY15.041	Typhimurium	STX.461	2015	新竹縣 竹北市		Human	2015/6/2	女		
R15.0474	CDCC2015Hospital	SA15.021	Typhimurium	STX.559	2015	嘉義縣 竹崎鄉		Human	2015/5/31	男		
BL13	NCYU_Kao	BL13	Typhimurium	STX.559	2011	嘉義縣		Pig	2011.09.05			

NL09.115	CDCC2009Hospital	NL09.115	Typhimurium	STX.559	2009	宜蘭縣	大同鄉	Human	2009/8/14	MALE		TM16.334
R15.0248	CDCC2015Hospital	SB15.001	Typhimurium	STX.559	2015	台南市 北區	無	Human	2015/4/27	女		
R15.0660	CDCC2015Hospital	SA15.044	Typhimurium	STX.559	2015			Human				
SQ09.080	CDCC2009Hospital	SQ09.080	Typhimurium	STX.559	2009	嘉義縣	中埔鄉	Human	2009/9/29	FEMALE		TM16.334
SD09.161	CDCC2009Hospital	SD09.161	Typhimurium	STX.650	2009	臺南市		Human	2009/9/15			TM16.516
R15.0465	CDCC2015Hospital	CG15.027	Typhimurium	STX.734	2015	彰化縣 和美鎮	3703	Human	2015/5/29	男		
R15.0059	CDCC2015Hospital	NC15.001	Typhimurium	STX.734	2015	台北市	其他	Human	2015/4/28	男		
R15.0081	CDCC2015Hospital	NY15.002	Typhimurium	STX.734	2015	新竹市 東區		Human	2015/5/4	女		
R15.0236	CDCC2015Hospital	NY15.009	Typhimurium	STX.734	2015	新竹縣 竹北市		Human	2015/5/11	男		
R15.0284	CDCC2015Hospital	SO15.008	Typhimurium	STX.734	2015			Human				
R15.0301	CDCC2015Hospital	SA15.002	Typhimurium	STX.734	2015	嘉義縣 東石鄉		Human	2015/5/15	女		
R15.0305	CDCC2015Hospital	SA15.006	Typhimurium	STX.734	2015	嘉義市 其他		Human	2015/5/20	男		
R15.0449	CDCC2015Hospital	SD15.012	Typhimurium	STX.734	2015	台南市	安南區	Human	2015/6/2	女		
R15.0495	CDCC2015Hospital	NJ15.036	Typhimurium	STX.734	2015	新北市	無	Human		MALE		
R15.0556	CDCC2015Hospital	NY15.048	Typhimurium	STX.734	2015	新竹市 北區		Human	2015/6/6	男		
R15.0610	CDCC2015Hospital	NJ15.044	Typhimurium	STX.734	2015	新北市	無	Human		FEMALE		
R15.0691	CDCC2015Hospital	SO15.028	Typhimurium	STX.734	2015			Human				
R15.0270	CDCC2015Hospital	CC15.009	Typhimurium	STX.774	2015	台中市	328	Human	2015/5/15	MALE		
R15.0521	CDCC2015Hospital	SA15.028	Typhimurium	STX.774	2015	嘉義縣 番路鄉		Human	2015/6/6	男		
R15.0553	CDCC2015Hospital	NX15.064	Typhimurium	STX.774	2015	桃園市	3204	Human	2015/6/9	MALE		
R15.0557	CDCC2015Hospital	NY15.049	Typhimurium	STX.774	2015	新竹市 北區		Human	2015/6/6	女		

R15.0599	CDCC2015Hospital	CG15.041	Typhimurium	STX.774	2015	彰化縣 鹿港鎮	3702	Human	2015/6/9	女		
R15.0609	CDCC2015Hospital	NJ15.043	Typhimurium	STX.774	2015	新北市	無	Human		MALE		
R15.0616	CDCC2015Hospital	NC15.011	Typhimurium	STX.774	2015	台北市	南港區	Human	2015/6/15	女		
R15.0496	CDCC2015Hospital	NJ15.037	Typhimurium	STX.807	2015	新北市	無	Human		FEMALE		
R15.0318	CDCC2015Hospital	CD15.030	Typhimurium	STX.902	2015	台中市 西屯區		Human	2015/5/20	男		
R15.0523	CDCC2015Hospital	SA15.030	Typhimurium	STX.902	2015	台南市 後壁區		Human	2015/6/8	女		
R15.0446	CDCC2015Hospital	SD15.009	Typhimurium	STX.942	2015	台南市	安南區	Human	2015/6/2	女		