

O157 型大腸桿菌感染症

方啓泰 張上淳 謝維銓

國立台灣大學醫學院附設醫院 內科部

摘要

O157 型大腸桿菌能產生 Shiga-like toxin, 能造成無發燒之血狀腹瀉及劇烈腹痛。部分患者會有溶血尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) 及腦病變 (encephalopathy) 等嚴重併發症。對疑似病例, 應採取糞便檢體以 sorbitol-Maconkey agar 培養。治療應避免使用 hyoscine butylbromide (Buscopan®), 或 loperamide (Imodium®) 等腸道蠕動抑制劑, 亦不可使用 sulfamethoxazole-trimethoprim (Baktar®) 或 gentamicin, 以免使病情惡化。可考慮以 norfloxacin 或 fosfomycin 治療, 但療效仍存疑。患者應接受接觸隔離及腸胃道隔離, 以防傳染給其他人, 並應向衛生單位報告。發生 HUS, 腦病變等併發症之病例, 應照會專科醫師協助處理。透析支持及血漿治療, 為 HUS 基本之治療原則, 此時應避免輸血小板。本症防治不能倚靠抗生素, 而是著重於病例偵測、早期診斷、支持療法、病患隔離, 及找出污染源加以消除。這需要臨床醫師、檢驗室及衛生單位之密切配合。

前言

自從 O157 型大腸桿菌 (*Escherichia coli* O157:H7) 於 1982 年首先在美國造成出血性大腸炎群突發後, 能產生 Shiga-like toxin (或稱

verotoxin) 之大腸桿菌的致病潛力開始受到廣泛注意。發現 *E. coli* O157:H7 與美國兒童之溶血尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) 有關之後, 對於此種浮現中傳染病 (emerging infectious disease) 開始有深入之研究。現知不僅 O157: H7 血清型 (serotype), 其他血清型如 O157:H- (或稱 O157:NM, NonMotile 之縮寫以下亦同), O26:H-, O111:H-, O18:H-, O114:H-, O26:H11, O111:H8, O104:H21, O115:H19, O128:H2, O145:H- 等多達 60 餘種血清型的大腸桿菌, 亦能分泌 Shiga-like toxin。由於 *E. coli* O157:H7 之病例及研究占絕大多數, 本文仍將以“O157 型大腸桿菌感染症”來稱呼所有這些能產生 Shiga-like toxin 之腸道出血性 (enterohemorrhagic) 大腸桿菌感染引起之疾病。1996 年此型病菌在日本爆發近萬人之大流行, 並造成十幾人死亡, 引起軒然大波。我國地處鄰近, 更應及早注意此病潛在的威脅。

E. coli O157:H7 之微生物學特性

基本概念

細菌之構造與行為係由其遺傳物質 (genome) 決定, 其致病力主要取決於所產生之毒力因子 (virulence factor) — 大多為具特殊功能之蛋白質, 少數為多醣。這些“特殊功能”包括: (1) 直接造成宿主病變, 毒素 (toxin) 為此類總稱。(2) 幫助細菌黏附及穿過人體組織, 如 pili 及 hyaluronidase 之類。(3) 使細菌能抗拒白血球

Title: Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* Infection

Author: Chi-Tai Fang, Shan-Chwan Chang, Wei-Chuan Hsieh

Department of Internal Medicine National Taiwan University Hospital

Key words: *E. coli* O157:H7, hemolytic uremic syndrome, infectious diarrhea, thrombotic thrombocytopenic purpura, enterohemorrhagic *E. coli*

及抗生素之攻擊，例如莢膜(capsule)及 beta-lactamase 之類。同種細菌，若產生之毒素功能不同，則引起之病症亦不相同。反之，不同種細菌，若產生之毒素功能相似，則會有相似的臨床表現。大腸桿菌為典型格蘭氏陰性菌，外膜上附有 lipopolysaccharide(LPS)具有內毒素作用，血清學上謂之 O 抗原。由外膜伸出之鞭毛(flagella)為大腸桿菌之運動器官，血清學上謂之 H 抗原。以抗血清(antiserum)和大腸桿菌外層之 O 抗原及 H 抗原作凝集試驗(agglutination)，是菌株鑑別最基本的方法。具有相同 O 抗原之菌株，常具有相似之生化反應特性及臨床表現。

E. coli O157:H7 之微生物學特性

E. coli O157:H7 係由 O 抗原及 H 抗原血清型命名，具有產生 Shiga-like toxin 或稱 verotoxin 之能力。Verotoxin 名稱來自於對非洲綠猴 Vero cell 細胞株之毒性。所謂 Shiga toxin，為痢疾志賀氏菌(*Shigella dysentery* type 1)所產生之腸毒素。Shiga-like toxin 以其構造，作用類似 Shiga toxin 而命名。目前已知 Shiga-like toxins 有兩型：Shiga-like toxin 1 及 2。Shiga-like toxin 1 之構造現已解明：由一個 A subunit 和 5 個 B subunits 組成。Shiga-like toxin 1 除了氨基酸序列略有不同外，其構造功能及抗原反應和 Shiga toxin 幾乎相同。Shiga-like toxin 2 之抗原反應則頗為不同。兩種毒素皆能致病。有些菌株只分泌其中一種，有些則兩種均可分泌。兩種毒素皆經由抑制蛋白質的合成而毒害細胞。

致病機轉

如前所述，*E. coli* O157:H7 產生之毒素與痢疾志賀氏菌之 Shiga toxin 十分類似。痢疾志賀氏菌是造成細菌性痢疾（在我國為法定傳染病）之病原體，在歷史上曾多次造成瘟疫。志賀氏菌除了引起典型出血性大腸炎（“赤痢”）之外，亦常引起毒性巨大結腸症(toxic megacolon)、溶血尿毒症候群(HUS)、熱性痙攣(febrile convulsion)等嚴重併發症致人於死。而

且，因具高度傳染力，食入 100 隻細菌即可致病，能藉人與人間接觸而傳染。*E. coli* O157:H7 既能產生 Shiga-like toxins，其致病力和傳染力也就接近可怕的痢疾志賀氏菌，亦能產生類似痢疾之出血性大腸炎及溶血尿毒症候群等一些嚴重的併發症。這和一般之大腸桿菌大不相同。不過雖然會產生相似的毒素，但 *E. coli* O157:H7 亦有一點和 *Shigella* 不同，它較不會直接侵犯腸黏膜，因此較不會引發病患高燒。Shiga-like toxin 在人體之致病機轉尚未確定，但由動物實驗結果可看出，Shiga-like toxin 可傷害腸黏膜及血管內皮細胞，而分別引起出血性大腸炎及溶血尿毒症候群(HUS)。在兔子的實驗中，Shiga-like toxin 能經由特殊受體(receptor)進入大腸黏膜細胞，造成細胞凋亡(apoptosis)。在試管中，Shiga-like toxin 1 能毒害血管內皮細胞，若將其注射到兔子血管內，能產生類似人類 HUS 之血栓性微血管病變。雖然尚缺乏直接證據，許多研究者相信毒素經由出血性大腸炎破損之黏膜侵入全身血流，是 HUS 之成因。這與臨床觀察上發現，有嚴重血狀腹瀉之患者比無便血患者容易發生 HUS 的情形相符合。

臨床診療

歷史回顧與流行病學資料

E. coli O157:H7 於 1982 年首先出現於美國。當時造成的群突發(outbreak)經調查後，認為和某一家速食連鎖店供應之未熟牛肉有關。後續的研究發現美國兒童急性腎衰竭最常見原因—溶血尿毒症候群，絕大多數皆由感染 *E. coli* O157:H7 引起，因而引起公眾關切。進一步的調查發現在北美地區 *E. coli* O157:H7 是出血性或非出血性腹瀉之常見原因。根據 1985-1986 西雅圖地區每十萬人年發生八例之發生率推估，美國全國每年約有二萬例 *E. coli* O157:H7 感染，估計約 250 人因併發症死亡。迄 1995 年已有 32 個州將 *E. coli* O157:H7 列為報告傳染病。除了北美洲外，南美、歐、亞、澳、非各大洲皆有報告(圖一)。然而由於 *E. coli* O157:

H7之檢驗並非例行糞便培養項目，各地發生率目前並不清楚。

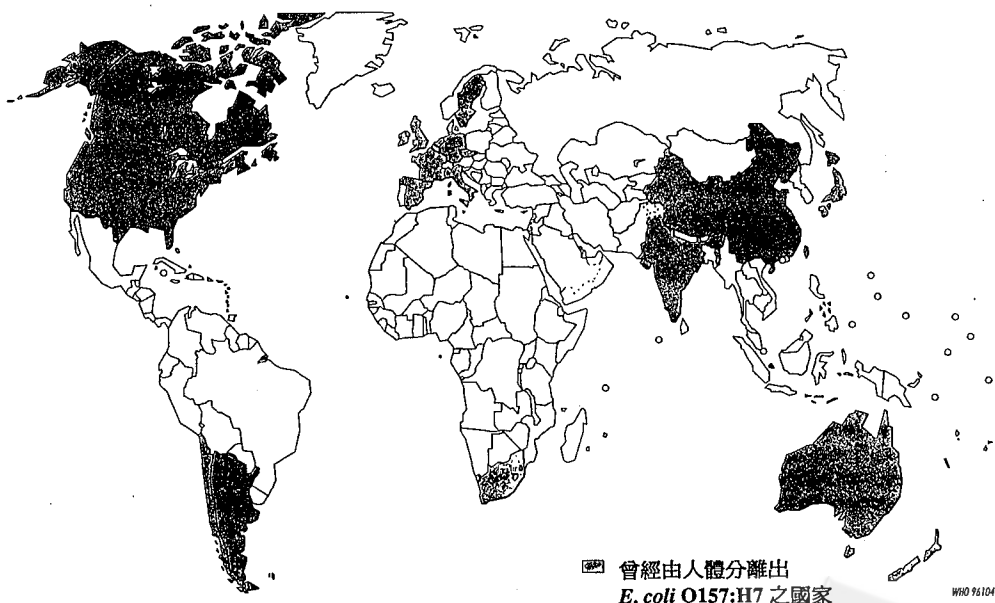
傳播途徑咸信以病從口入，食用受細菌污染之未熟食品、飲水為主。*E. coli* O157:H7對熱敏感，75°C加熱一分鐘即可殺死。但對低溫適應力強，在家用冰箱之冷凍庫中仍能生存，在水中更能長期生存。曾有因生飲未經妥善消毒之自來水引起感染及在受糞便污染之湖泊中游泳而被感染之報告。

然而人與人直接接觸亦會造成傳染。*E. coli* O157:H7耐酸性強，在胃酸pH 3.5的環境下仍能存活，故傳染力高，僅需食入100隻細菌即可致病，因而可經直接接觸而傳染。此點和志賀氏菌相同，具有造成二次感染（傳染給接觸者）或院內感染的危險。此點在病人臨床照顧及公共衛生措施上必須特別注意。

臨床症狀

E. coli O157:H7感染的潛伏期為1-8天(大多為3-5天)。嚴重度可由無症狀，輕微腹瀉，到出血性大腸炎皆有。在有症狀患者中，6%

會併發溶血尿毒症候群(HUS)或血栓性血小板低下性紫斑(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)。出血性大腸炎的病例常以劇烈腹痛、水樣腹瀉開始，通常無發燒或僅輕微發燒。半數患者會噁心嘔吐。第2、3天開始出現明顯血便，有時解出的幾乎全部都是血，甚至可嚴重到以下消化道出血來表現。容易混淆的鑑別診斷如表一所列，包括缺血性大腸炎，偽膜性大腸炎及盲腸炎等。*E. coli* O157:H7腸炎在鋇劑下消化道攝影及大腸鏡檢下之表現，可和缺血性大腸炎及偽膜性大腸炎極為相似。在國外亦曾有患者由於劇烈腹痛及壓痛，被認為可能是外科急症而被剖腹探查。在小孩子、老年人、有嚴重血狀腹瀉、嗜睡、血球計數白血球增高、及曾接受腸道蠕動抑制劑(antimotility agents)之病人，要小心併發HUS或TTP之可能。HUS-TTP可在腹瀉開始後二到十四天(平均六天)出現，患者可發生急性腎衰竭(以寡尿、水腫、血尿、蛋白尿、血清creatinine上昇表現)，血小板減少及小血管病變



資料來源：世界衛生組織 暨 美國疾病管制中心 (CDC)

圖一：*Escherichia coli* O157:H7 全球分佈圖

溶血性貧血 [microangiopathic hemolytic anemia]，周邊血液抹片可見破碎紅血球 (fragmented RBCs)。血液生化檢查可見 LDH 上昇，血清 bilirubin 上昇。若到 TTP 程度尚會出現腦病變(以頭痛、嗜睡、躁動、幻覺、意識不清、或痙攣來表現)及發燒等症狀。一旦發生 HUS-TTP，如無血漿治療及必要時之透析，死亡率相當高，此時應儘速將病人轉介至區域醫院或醫學中心。

診斷

1、*E. coli* O157: H7 之實驗室診斷：

一般例行使用之糞便培養基無法區別 *E. coli* O157: H7 和一般大腸桿菌。欲檢出 *E. coli* O157: H7 可用 sorbitol-Macconkey agar。*E. coli* O157: H7 發酵 sorbitol 較一般大腸桿菌慢，可用 colony 顏色判斷 sorbitol-negative colony，再用 O157 anti-serum 檢驗是否為 O157 型。Sorbitol-negative 之 O157 型 *E. coli* 可認定幾乎都是 *E. coli* O157: H7(但也有例外)。確認則需在 reference laboratory 檢驗 H 抗原型是否為 H7。*E. coli* O157: NM 菌株(失去鞭毛 H 抗原，而變成 Non-Motile)若能產生 Shiga-like toxin，也可以是出血性大腸炎的致病菌。

2、溶血尿毒症候群(HUS)及血栓性血小板低下性紫斑(TTP)之診斷：

HUS 和 TTP 兩者是由同一病理機轉—thrombotic microangiopathy—所造成，只是程度輕重及侵犯之器官範圍多寡有別。典型 TTP 有五項表現：(1)小血管病變溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia)。(2)血小板減少，但骨髓血小板母細胞數目正常或增加(thrombocytopenia with normal or increased numbers of megakaryocytes in the marrow)。(3)腎功能惡化(renal dysfunction)。(4)起起伏伏的中樞神經系統功能障礙(fluctuating central nervous system deficit)。(5)非感染性之發燒(fever, non-infectious)。

若只有 1~3 的表現則為典型 HUS。許多病患之臨床表現介於典型 TTP 與典型 HUS 之間。周邊血液抹片若發現破碎的紅血球

表一：*E. coli* O157:H7 腸炎之鑑別診斷

傳染性腸炎	志賀氏菌 (<i>Shigella</i>)
	沙門氏菌 (<i>Salmonella</i>)
	曲狀桿菌 (<i>Campylobacter</i>)
	艱難梭菌 (<i>Clostridium difficile</i>)
	阿米巴痢疾 (<i>Entamoeba histolytica</i>)
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
其他	急性盲腸炎 (Acute appendicitis)
	腸套疊 (Intussusception)
	憩室炎 (Diverticulitis)
	缺血性大腸炎 (Ischemic colitis)
	潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis)
	克隆氏症 (Crohn's disease)
	腸繫膜動脈栓塞
	其他引起下消化道出血之原因

(取材自 Boyce TG et al: N Engl J Med 1995;333:364.)

(fragmented RBCs)，則意味有 microangiopathy，在診斷上特別有幫助。LDH 上昇亦是診斷之有力佐證。

治療原則

1. 支持療法：

讓病人安靜休息，補充水份，給予容易消化之食品。無法進食之患者，則給予靜脈輸液。絕不可使用止瀉劑，尤其是 hyoscine butylbromide (Buscopan®)，或 loperamide (Imodium®)等腸道蠕動抑制劑。因抑制腸道蠕動，可能使細菌及毒素在體內停留時間增加，而使病情惡化，甚至發生併發症。腹痛之症狀治療，亦有諸多顧忌。Morphine, meperidine (Demerol®)會抑制腸道蠕動，對病情不利；而 NSAIDs 則影響止血機能，恐怕引起血便惡化，或肝腎功能惡化。日本厚生省建議可給予 pentazocin 每次 5-10mg 皮下注射或肌肉注射，但次數不要太多。

2. 抗生素：

志賀氏菌痢疾可使用口服抗生素有效的加以治療。想用抗生素治療 *E. coli* O157: H7 腸炎是合理的想法。然而，到目前為止抗生素之選擇仍莫衷一是。在日本有抗生素無法改善症狀之報告，甚至有因使用 sulfamethoxazole-trimethoprim (Baktar®)，gentamicin 而使病情惡化成 HUS 之報告。有人認為這是因為細菌被抗生素殺死後，釋放出大量毒素，而使病情惡化，故不鼓勵使用抗生素。日本厚生省建議主治醫師在使用抗生素治療病人時，應將上述可能列入判斷給藥之依據。若決定用藥，日本厚生省建議如下：

在發現前驅症狀時應儘可能迅速給予口服下列藥品：

兒童: fosfomycin, norfloxacin, kanamycin 成人: fosfomycin, new quinolones。

目前日本大多使用 fosfomycin 2-3 g/day, 兒童 40-120mg/kg/day，分 3-4 次服用。Norfloxacin 為錠劑，未滿五歲兒童應確認能服用錠劑才可使用。嬰兒不考慮使用 norfloxacin。在我國抗生素之使用建議選擇為口服 fluoroquinolone 或 fosfomycin。若菌株對 ampicillin 具感受性，可考慮改用 ampicillin。

抗生素一般使用 3-5 天，產生抗藥性時應立即停用。不使用抗生素時，可給予乳酸菌製劑。乳酸菌製劑亦可與抗生素合併使用。

此外，必須留心的是：病人在接受靜脈輸液或抗生素治療後，症狀雖已改善，但常有可能 2-3 天後，又發生症狀急遽惡化之情形，故此時仍不可掉以輕心。

3. 併發症之治療

對於小孩子、老人、有嚴重血狀腹瀉、嗜睡、血球計數白血球增高、及曾接受腸道蠕動抑制劑之病人，要有可能併發 HUS 或 TTP 之警覺。腦病變通常較 HUS 早或與 HUS 同時發病。腦病變之前驅症狀有頭痛、嗜睡、躁動、幻覺等，若病人出現上述症狀時，估計約數小時至 12 小時後，將開始出現痙攣、昏迷故須預做準備以為因應。

一旦 HUS 診斷成立，即須依急性腎衰竭之原則來處理。維持體液及電解質之平衡，必要

時需透析治療。血漿治療可改善預後。TTP 如治療不得法，死亡率高達 90% 以上。治療要領為儘快進行血漿置換術 (plasmapheresis)，避免輸血小板，以免引起栓塞。儘速將病人轉介至能施行血漿置換術的醫院或醫學中心。並且應緊急照會血液科專科醫師協助處理病人。

院內感染之預防

除了加強飲食衛生，改善飲用水質外，防止疫情擴大之最重要措施為患者之隔離，以避免二次感染及院內感染。*E. coli* O157: H7 腸炎患者應接受腸胃道隔離及接觸隔離，直到糞便培養兩次呈陰性為止。

1. 腸胃道隔離：(1) 患者之糞便應以 Lysol 浸泡 30 分鐘後再沖走。(2) 被患者糞便污染之衣物、床單須以消毒水浸泡後再清洗。(3) 清理患者排泄物時應戴手套，結束後再確實洗手。(4) 患者應避免與別人共用一缸水洗澡。

2. 接觸隔離：預防人與人之間交互感染最重要的工作是確實洗手。照顧病患的醫護人員及家人，在接觸病人身體、衣物、床鋪後必須以自來水及肥皂確實洗手。為患者聽診及量血壓，須使用專屬之聽診器及血壓計，不可與其他病患共用。清理患者糞便排泄物時應戴手套，結束後再確實洗手。若不慎手被排泄物污染，須以消毒劑 chlorhexidine 或用酒精清洗消毒。需養成用餐前、排便後洗手之習慣。病患本身在排便後同樣須洗手及消毒。病患本身排便後曾接觸之地方皆須消毒，如門把、洗臉臺等。

3. 飲食衛生：避免生食，食物須充分加熱煮熟，烹調後立即食用。切生肉生菜及熟食之菜刀砧板須分開。接觸過生肉之菜刀、砧板、碗盤等，用後須熱水消毒。

4. 無症狀帶菌者之處理：無症狀帶菌者須確實依原則洗手及消毒。抗生素是否能消除帶菌狀態目前仍不明瞭。日本厚生省建議若考慮使用抗生素治療，約使用 3 天左右。

臺灣地區 O157 型大腸桿菌感染症之防治策略

臺灣地區疫情

曾經由人體分離出 *E. coli* O157:H7 之國家分佈如圖 1。雖然我國尚未有證實 *E. coli* O157:H7 感染之病例報告,但至少在民國八十五年六月及七月,發生食品中毒案件之食品檢體中,曾發現 *E. coli* O157:H7 之污染。

防治策略

1. 病例偵測：地區醫院以上之臨床微生物檢驗室及各地區檢疫單位應建立檢定 *E. coli* O157:H7 之能力,至少須備有 Sorbitol-MacConkey agar。而臨床醫師對下列兩類病人應採取糞便檢體送檢：(1)食物中毒群突發之所有病患。(2)所有無發燒之血便腹瀉患者。對於疑似或確認為 *E. coli* O157:H7 感染之病例應立刻向衛生單位報告,以便掌握疫情。

2. 治療策略：基層醫師對疑似或證實為 *E. coli* O157:H7 感染之病人應注意：(1)避免使用 Buscopan®, imodium®。(2)避免使用 Baktar®, gentamicin 口服。(3)HUS-TTP 之診斷要領及處置方法如前所述,抗生素之使用建議選擇為口服 fluoroquinolone。若菌株對 ampicillin 具感受性,可考慮改用 ampicillin。惟確實之療效,仍有待進一步評估。其他一般性支持療法則如前面“治療原則”中所述。而患者之隔離應確實執行。

3. 生態調查：假定第一階段“病例偵測”發現國內病例眾多,則需進行 O157 型大腸桿菌之生態調查,其策略為：(1)將 Sorbitol-MaConkey agar 列為臨床微生物檢驗室糞便培養之例行培養基,其成本可考慮由防疫經費支出。(2)進行自來水、市面肉品、餐廳食品之抽樣檢查培養。以便了解 O157 型大腸桿菌之傳播方式及傳染窩(reservoir)資料,作為衛生防疫單位介入之參考。

待解明的問題

1. 臺灣地區是否如同美國一樣,有大量 *E.*

coli O157:H7 之散發性病例 (sporadic cases)? 若是,則對國際旅客之檢疫管制即無太大意義;反之,則須加強防止境外移入病例。

2. 國人喜熟食,與美、日喜生食習慣不同。是否熟食可大大降低 *E. coli* O157:H7 之發生率?若是,則 *E. coli* O157:H7 在我國將不是太大問題,僅須管制西式及日式餐廳之衛生標準即可;反之,則須調查食品受二次污染之來源,對所有餐廳之衛生標準及自來水品質皆須設法改善。

結語

O157 大腸桿菌在醫療衛生之先進國家--美國、日本造成大規模流行,但臺灣地區目前仍未有病例報告。是真的沒有,或尚未檢測出來,有待澄清。本症防治不能倚靠抗生素,而是著重於病例偵測、早期診斷、支持療法、病患隔離,及找出污染源加以消除。這需要臨床醫師、檢驗室及衛生單位之密切配合。

(本文中“臨床診療”部份原載於當代醫學第 23 卷 12 期“腸道出血性大腸菌 *Escherichia coli* O157: H7”一文,感謝當代醫學同意轉載)

推薦讀物

1. 日本厚生省: O-157 型病原性大腸菌感染症治療指南, 1996 年 8 月 2 日
2. Center for Diseases Control: Update: Multistate outbreak of *Escherichia coli* O157: H7 infections from hamburgers—Western United States, 1992-1993. *MMWR* 1993; 42:258.
3. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM: *Escherichia coli* O157: H7 and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995;333: 364-8.
4. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983; 308:681-5.
5. Robson WL, Leung AK, Kaplan BS: Hemolytic

- uremic syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1993;23:16-33.
6. Su C, Brandt LJ: *Escherichia coli* O157: H7 infection in humans. *Ann Intern Med* 1995; 123:698-714.
 7. Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA: Thrombotic microangiopathies in the 1980s: Clinical features. *Blood* 1992;80:1890-5.
 8. Center for Diseases Control: Enhanced detection of sporadic *Escherichia coli* O157:H7 infections—New Jersey July 1994. *MMWR* 1995;44: 417-8.