

葡萄球菌、鏈球菌與中毒性休克症候群

¹ 疾病管制局研究檢驗中心、² 現代中醫聯合診所、³ 衛生署基隆醫院

蘇勳壁¹、鄧振華²、蘇治原³

一、前言

中毒性休克症候群 (Toxic Shock Syndrome, TSS) 是一種與金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcal aureus*) 和 A 型 β 溶血性鏈球菌 (*Group A Streptococcal, GAS*) 等產生外毒素感染有關的症候群。金黃色葡萄球菌和 A 型 β 溶血性鏈球菌主要可經由皮膚、粘膜、腸道等處侵入，即使很小的皮膚傷口，均可能引起細菌感染而產生毒素。引起中毒性休克症候群的毒素屬於超級抗原毒素 (superantigen toxins)。金黃色葡萄球菌的超級抗原毒素包括 SEA、SEB、SEC1、SEC2、SEC3、SED、SEE、SEG、SEH、SEI、SEJ、SEK、SEL、SEM、SEP，及原來命名為 SEF，現改稱為 Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) (Bergdoll, 1983; Spero, 1988) 等。A 型 β 溶血性鏈球菌的超級抗原毒素包括 SpeA、SpeC、SpeG、SpeH、SpeI、SpeJ、SpeL、SpeM、SSA、SMEZn 等。

由動物實驗與臨床觀察得知超級抗原毒素有以下幾種作用：1. 發熱 2. 加重內毒素致死作用 3. 降低宿主網狀內皮系統細胞對異物的清除作用 4. 對 T 細胞具有分裂原作用，使 T 細胞大量增殖，釋放多種細胞激素，干擾並降低宿主個體的免疫 5. 改變毛細血管壁通透性，使血漿外滲，導致血容量不足、低血壓、休克。

二、金黃色葡萄球菌

葡萄球菌中以金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcal aureus*) 產生毒素最強，和人類疾病最有相關性 (Elek, 1959)，能引起食物中毒 (Food poisoning)、骨髓炎 (Osteomyelitis)、中毒性休克症候群 (Toxic shock syndrome)、敗血症 (Septicaemia) 等 (Shah & Watanakunakorn, 1979)。葡萄球菌致病力的強弱，主要決定於毒力因子的多樣性，毒力因子分為三類：① 毒素：細胞毒素 (α 、 β 、 γ 、 σ 及殺白血球素、溶血素、皮膚壞死素和致死毒素等)、中毒性休克症候群毒素 (STSS)、腸毒素 (A、B、C、D、E 等)；② 酶類：凝血酶、纖維蛋白溶解酶、耐熱核酸酶、透明質酸酶、脂酶等；③ 其他：莖膜、細胞壁脛聚糖等。

葡萄球菌腸毒素(staphylococcal enterotoxins, SEs)是一群結構類似,分子量相近(22-30 KDa),等電點介於6.8到8.6,且為抗熱性、耐寒性高的蛋白質,100°C加熱20分鐘亦不能破壞腸毒素,在4°C經67日仍不被破壞,在-70°C冰凍可長期保存。整個分子由多個 β -sheets及數個 α -sheets所組成,內有一個雙硫鍵,並含大量Lysine、Aspartic acid和Tyrosine。SEs根據血清學的方法可分為SEA到SEM,其中SEC可分為SEC1、SEC2、SEC3,此三者間胺基酸序列相似度約92%。(Balaban, 2000)(Bergdoll,1983:Spero,1988)(表1、2)。

表1、金黃色葡萄球菌腸毒素之胺基酸組成(林,1997)

Amino acid	SEA	SEB	SEC _s	SED	SEE
Lysine	11.3	14.9	14.0	12.9	10.8
Histidine	3.2	2.3	2.9	2.7	3.0
Arginine	4.0	2.7	1.7	3.4	4.5
Aspartic acid	15.5	18.1	18.2	16.7	15.1
Threonine	6.0	4.5	5.7	4.5	6.4
Serine	3.0	4.1	5.0	5.1	4.7
Glutamic acid	12.6	9.5	8.6	13.2	12.2
Proline	1.4	2.1	2.2	1.4	1.9
Glycine	1.0	1.0	3.1	2.7	4.1
Alanine	1.9	1.3	1.7	2.0	2.4
Half-cystine	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8
Valine	4.9	5.7	6.0	4.1	4.4
Methionine	1.0	3.5	3.5	1.1	0.5
Isoleucine	4.1	3.5	3.8	6.0	4.3
Leucine	9.8	6.9	6.4	9.3	10.1
Tyrosine	10.6	1.5	10.1	7.2	9.8
Phenylalanine	4.3	6.2	5.4	4.8	4.5
Tryptophan	1.5	1.0	1.0	0.6	1.7
Amide NH ₂	1.8	1.7	1.5	1.7	1.7

表2、金黃色葡萄球菌腸毒素之性質

腸毒素型	分子量	等電點	毒素基因存在位置
A	27,100	8.1 ; 7.3	染色體
B	28,366	8.3 ; 8.6 ; 9.1 ; 9.4	染色體或質體
C1	27,496	8.8 ; 9.2	染色體或質體
C2	27,531	5.6 ; 6.9 ; 7.5 ; 7.6	未知
C3	27,438	8.2	未知
D	26,360	8.4	質體

E	26,425	8.0	染色體
---	--------	-----	-----

所有腸毒素胺基酸排列及生理活性都相當類似，它們是金黃色葡萄球菌生長到對數期（Log phase）或平衡期（Stationary phase）時所產生的水溶性產物，而依據蛋白質序列的相似程度可分為二組，一組為 SEA、SED、SEE 和 SEH，其有 26%~28% 的同源性，另一組為 SEB、SEC 和 SEG，其有 38%~42% 的同源性，而 TSST-1 或 SEI 在氨基酸序列上與其他蛋白質的相似程度較低。這些超級抗原刺激 T 細胞之特異性（Specificity）各不相同，其中，SEA 可以刺激小鼠 TCR β -chain 上 variable region 為 V β 1、V β 3、V β 10、V β 11、V β 17 或是 V β 20 的 T 細胞，而 SEB 則是刺激 TCR V β 7、V β 8.1、V β 8.2、V β 8.3 的小鼠 T 細胞（Marrack and Kappler,1990；Lavoie,1999），根據實驗，成人每次食入 A 型腸毒素 1-25 μ g、B 型腸毒素 20-25 μ g，即可引起中毒。

SEA 基因在染色體上有多個位點，由 771 對鹼基組成，負責編碼 SEA257 個氨基酸；SEA 與 SEB、SEC1、SpeA、TSST-1 的氨基酸序列有 82%、72%、74%、34% 的同源性。SEC 根據等電點的不同，分為 C1、C2、C3 等三型，SEC1 編碼基因為 1095 對核苷酸，有 266 個氨基酸，分子量為 30.5Kd。SED 產毒量低，基因位于 27 Kd 質體上，該質體也負責青霉素抗性的編碼，其氨基酸序列不清楚。SEE 結構基因含有 774 個鹼基對，編碼 258 個密碼子，分子量為 29.4 Kd，SEE 與 SEA 親緣性最接近有 84% 核苷酸序列同源。TSST-1 是金黃色葡萄球菌的外毒素，其肽鏈上沒有二硫化物環，DNA 序列有 708 對鹼基，585 對鹼基編碼 194 個氨基酸，分子量為 22Kd。

三、A 型 β 溶血性鏈球菌

A 型 β 溶血性鏈球菌所造成的化膿性感染有咽喉炎(Pharyngitis)、扁桃腺炎(Tonsillitis)、化膿性皰疹 (Impetigo) 和猩紅熱 (Scarlet fever)，及少見的乳突炎 (Mastoiditis)、肺炎 (Pneumonia)、腦膜炎 (Meningitis)、骨髓炎 (Osteomyelitis)、丹毒 (Erysipelas)、敗血症 (Septicemia) 及產後敗血症 (Puerperal sepsis) 等。非化膿性感染有急性風濕熱 (Acute rheumatic fever) 及急性腎絲球腎炎 (Acute glomerulonephritis)，有極高的危險性。隨著抗生素 Penicillin 的發展，A 型 β 溶血性鏈球菌感染所造成的嚴重併發症已顯著減少。但自 1985 年以來，世界各地因 A 型 β 溶血性鏈球菌感染之病例有逐漸增加趨勢，且臨床症狀呈現多樣性，嚴重程度亦提高許多 (Stevens,1992；Ahmed,1998)。在 1987 年 Cone 等人提出臨床症狀類似金黃色葡萄球菌感染導致的中毒性休克症候群，稱為鏈球菌中毒性休克症候群 (Streptococcus toxic shock syndrome, Strep TSS)，其死亡率高達 30% 以上 (Stevens,1989)。另外，在 1994 年發現多例化膿性鏈球菌性引發的傷口感染，常導致病人截肢或死亡，而將此菌稱為噬肉菌 (Flesh eating bacteria) (Rachel,1994)。另外，侵襲性化膿性鏈球菌感染病例，如壞疽性肌膜炎 (Necrotizing fasciitis)、肌炎、及菌

血症並伴隨有中毒性休克症候群等 (Ahmed et al.,1998 ; Stevens,1999) , 在台灣也有相關的疫情報導。

A 型 β 溶血性鏈球菌致病因子可區分為：

- 1、菌體表面分子：具有保護菌體不被吞噬的 Capsule (Dale,1996)；吸附細胞且同時具有阻礙宿主補體活化及抑制防禦細胞吞噬的 M Proteins (Robinson,1992 ; Dale,1996)；和細胞間質的 Fibronectin 結合且可能與吸附至宿主細胞過程有關的 F proteins (Speziale,1984)；以及分解補體 C5 α 而破壞趨化因子，降低免疫細胞活化的 C5 α peptidase (O'Connor and Cleary,198 ; Ji,1996) 等。其中 M Proteins 依血清學分類有 80 種 (M1~M80)，其中急性風濕熱及侵襲性化膿性鏈球菌感染的病人比急性化膿性鏈球菌感染無併發症的病人其 M1、M3、M12 和 M28 血清型被檢定出來的頻率高 (Johnson,1992)。M 抗原與 A 型鏈球菌致病力有關，尤其是 T1M1 與 Strep TSS 發生有關，因 M 抗原能降低多核白血球對鏈球菌的清除作用，相反的，抗 M 型抗體能提高這種吞噬作用。
2. 細胞外產物：有造成細胞膜破壞及溶血的穿孔性毒素 Streptolysin O、S (Bhakdi,1984)；分解細胞與組織間質促使細菌對組織侵襲及擴散的 Hyaluronidase (DeAngelis,1994)；活化 Plasminogen 形成 Plasmin 來溶解血塊以幫助菌體散布的 Streptokinase (D'Costa and Boyle,1998)；以及熱原性鏈球菌外毒素 (Streptococcal pyrogenic exotoxins, 簡稱 Spe) 等。其中熱原性鏈球菌外毒素也稱作猩紅毒素 (Erythrogenic toxin)，會造成 T 細胞有絲分裂 (Mitogenicity) 及有能力導致類猩紅熱疹子 (Scarlet fever-like rash)、熱原 (Pyrogenicity)、免疫抑制 (Immunosuppression) 等 (Kim,1972)，猩紅毒素共有三種，分別為 SpeA、SpeB 及 SpeC，其分子量為 8Kd、17Kd、13Kd，Spe A、SpeC 及最近發現的 SpeG-M (Norrby,1994) 具有超級抗原之特性 (Hauser,1991 ; Musser,1991)，而 SpeB 具熱原性鏈球菌外毒素性質，也具有蛋白酶 (protease) 功能，會促使週遭蛋白水解，加速組織間的破壞，增強感染的嚴重性 (Ohara,1994)。每株 A 型鏈球菌能產生一種以上毒素，Strep TSS 主要與 SpeA 有關，在嚴重化膿性鏈球菌感染者中，有 90% 菌株含 SpeA 基因，而輕、中度化膿性鏈球菌感染者中，僅 44% 菌株含 SpeA 基因。SpeA 基因與金黃色葡萄球菌 SEB 的氨基酸序列有 50% 同源性。

在多數 M1 感染病例中可發現 SpeA 或 SpeB，在美國 M1 型感染病例中主要是 SpeA，而瑞典和英國以 SpeB 較常見。A 型鏈球菌攜帶 M1 蛋白和 SpeA 者具有極強侵襲力。鏈球菌的 M 蛋白、粘蛋白、脂多醣、溶血素 O 及各種鏈激酶等可能與 Strep TSS 主要致病物質起協同作用。B 群 β 溶血性鏈球菌也能引起 TSS，但不多見。

在加拿大進行 2 年期前瞻性研究中，顯示年齡大和嚴重的慢性病是侵襲性 A 型鏈球菌發生的主因。資料顯示宿主因素和對鏈球菌抗原缺乏獲得性免疫是發生侵襲性疾病的主因。另外，Stevens DL 認為 80 年代後期出現的 A 型鏈球菌感染可能是由毒力增加的 A 型鏈球菌株引起，由於 A 型鏈球菌能分泌多種不同 Spe，而其毒素可通過噬菌體吞噬、轉化、

再傳到其他 A 型鏈球菌菌株，因此可增強其致病能力。Stevens DL 認為雖然 A 型鏈球菌曾引起膿胞病、猩紅熱、風濕熱等流行，但是侵襲性 A 型鏈球菌引起 STSS 大流行的可能性不大，原因是：(1) 多數人對 A 型鏈球菌的一種或多種致病因有免疫力。(2) Strep TSS 的發生需要一定的易感因素如水痘、服用非類固醇抗炎藥(Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs, NSAID)等。(3) 僅少數人對 Strep TSS 先天易感。美國疾病控制中心估計 1998 年美國侵襲性 A 型鏈球菌感染約 10,000 例，而 STSS 發生約 600 例。在美國每年約有 10,000 ~15,000 例侵襲性 A 型鏈球菌感染，導致 2,000 人死亡，其中發生 STSS 約 2,000~3,000 例，其死亡率大約 60%。

四、檢測 TSS 毒素方法

檢測 TSS 毒素免疫學方法有免疫擴散法、蛋白質印漬法、反向被動乳膠凝集法 (RPLA)、酶素免疫吸附法(ELISA)及以 PCR 方法直接偵測菌株，或用流式細胞儀分析菌株是否分泌毒素引起 T 細胞增生，此法可偵測並發現到新的超級抗原。

五、實驗室檢測

實驗室檢測以從血液、尿液、腦脊髓液中檢出病原菌意義最大，另外亦可從皮膚、粘膜等化膿感染部位培養到病原菌。實驗室尚有其它檢查方法可作為輔助性工具，如：

1. 血液常規檢查：白血球計數明顯升高，可達 10×10^9 - 20×10^9 /L，中性顆粒球占 80%以上
2. 尿液常規檢查：尿蛋白可能陽性，尿沉渣可見紅血球甚至血尿。
3. 生化檢查：肝、腎功能異常，造成 ALT 和 Bilirubin 增高，BUN、Creatinine 亦高、CPK 高。
4. 電解質失常：低鉀、低鈉、低鐵、低磷、低鐵。
5. 酸鹼失衡：代謝性酸中毒、血乳酸增高、CO₂ 結合力降低。

六、TSS 診斷標準

美國疾病管制局針對中毒性休克症候群提出診斷標準，如下表 3、4

表 3、金黃色葡萄球菌中毒性休克症候群診斷標準

-
1. 發熱：體溫 ≥ 38.9 C
 2. 皮疹：瀰漫性紅斑丘疹
 3. 脫屑：發病 1-2 週後皮膚脫屑，特別是手掌和腳底。
 4. 低血壓：成人收縮壓 ≤ 90 mmHg
 5. 多器官受損：以下 3 個或 3 個以上器官受損
腸胃道：發病時嘔吐或腹瀉
肌肉：嚴重肌痛或血中 CPK 高于正常值 2 倍以上
粘膜：咽喉、結膜及陰道充血
肝臟：Total bilirubin、ALT、AST 高于正常值 2 倍以上
腎臟：BUN 或 Creatinine 高于正常值 2 倍以上，或尿沉渣有白血球 ≥ 5 /HPF
血液：血小板 $\leq 100 \times 10^9$ /L
中樞神經系統：定向力喪失或意識障礙。
-

6. 其它檢查陰性結果：
 細菌培養：血液、咽喉或腦脊髓液培養陰性(血液培養可能陽性)
 血清學檢查：落磯山斑疹熱、鈎端螺旋體病、風疹血清學檢查不升高

註：以上 6 項均符合，可確定診斷；1 項不符合，診斷為很可能

表 4、A 群鏈球菌中毒性休克症候群診斷標準

1. 分離出 A 群鏈球菌(化膿性鏈球菌)
 - a. 在正常無菌部位：如血液、腦脊髓液、胸腔液、腹腔液、組織活檢、外科無菌切口等
 - b. 在非正常無菌部位：如咽喉、陰道、創傷皮膚等
2. 嚴重的臨床表現
 - a. 低血壓：成人收縮壓 \leq 90mmHg
 - b. 以下 2 項或 2 項以上
 1. 腎臟損害：成人 Creatine 高于正常值 2 倍以上，原有腎臟病者超過基礎 2 倍以上
 2. 肝臟損害：Total bilirubin、ALT、AST 高于正常值 2 倍以上，原有肝臟病者超過基礎 2 倍以上
 3. 凝血病：血小板 \leq 100 \times 10⁹/L，或有 DIC
 4. 全身性斑丘疹或脫屑
 5. 軟組織損傷：
 6. ARDS

註：符合 1a 和 2a+b 者，可確定診斷；符合 1b 和 2a+b 無其它病原菌證據者為可疑

七、鑑別診斷

除必須針對 Staphy TSS 和 Strep TSS 作鑑別診斷外(如表 5)；亦須對川崎病(Kawasaki syndrome, KS)和假單孢菌及腺病毒所引起的 TSS 作鑑別診斷，但假單孢菌及腺病毒所引起的 TSS 的鑑別，有賴病原體檢查。而川崎病是一種罕見症候群，多發生在兒童，成人少見，臨床特徵為持續高熱 5 天以上，眼周充血、口唇乾燥、四肢紅腫、指尖脫屑。臨床上不易區分 KS、Staphy TSS 和 Strep TSS。

表 5、Staphy TSS 和 Strep TSS 鑑別診斷

臨床/細菌學特徵	Staphy TSS	Strep TSS
皮疹形態	猩紅熱樣、脫屑	猩紅熱樣、斑丘疹、瘀點
皮疹發生率	100%	60-80%
感染部位	陰道(經期 TSS)、手術後	軟組織、咽喉、流產、剖腹產
陽性血培養	0%	50%以上
致死率	2-5%	20-30%

八、結語

自 1978 年 Todd 發表中毒性休克症候群後，世界各國上千計病例提供此病症在流行病學、致病機轉和實驗室診斷等方面有長遠的發展，但台灣在此疾病的研究方面仍待更深入，希望此文能對臨床醫師針對狹死性個案及嚴重化膿菌個案的診察有所幫助。

參考文獻

1. Bergdoll, M. S., 1984. *Enterotoxins. In: Staphylococci and Staphylococcal Infections*, Vol. II. Easman, C. S. F., and Adlam, C., eds. Academic Press, New York, 559-598.

2. Bhakdi,S., Roth,M., Sziegoleit,A., *et al.*1984. *Isolation of two hemolytic forms of streptolysin O*. Infect. Immun.46 : 394-400.
3. CDC.1990. Toxic-shock syndrome United States. MMWR. 39:421-4.
4. CDC.1980. Toxic-shock syndrome-United States. MMWR.29-30.
5. D'Costa, S.S. and Boyle,1998. *Interaction of a group A streptococcus within human plasma results in assembly of a surface plasminogen activator that contributes to occupancy of surface plasmin-binding structures*. Microb. Pathog.24 : 341-349.
6. DeAngelis, P.L., Yang, N., and Weigel, P. H.1994. *The Streptococcus Pyogenes hyaluronidase synthetase : sequence comparison and conservation among various group A strains*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 199 : 1-10.
7. Lavoie, P. M. Thibodeau, J., Erard, F., *et al.*1999. *Understanding the mechanism of action of bacterial superantigens from a decade of research*. Immunol. Rev.168, 257-269.
8. Musser, J. M., Hauser, A. R., Kim, M. H., *et al.*1991. *Streptococcus pyogenes causing toxic-shock-like syndrome and other invasive diseases : clonal diversity and pyrogenic exotoxin expression*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 : 2668-2672.
9. Ohara-Nemoto, Y., Sasaki, M., Kaneko, M., *et al.* 1994. *M. Cysteine protease activity of streptococcal pyrogenic exotoxin B*. Can. J. Microbiol.40 : 930-936.
10. Stevens DL.2002. *Streptococcal toxic shock syndrome*. Clin Microbiol Infect. 8:133-136.
11. Stevens DL.1996. *The toxic shock syndromes*. Infect Dis Clin North Am. 10:727-746.
12. Stevens DL.1996. *Invasive group A streptococcal disease*. Infect Agents Dis. 5:157-166.
13. Todd J, Fishaut M, Kapral F, *et al.*1978. *Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci*. Lancet. 25:1116-8, 1978.
14. 陳秋月。1996。 *Expression and Characterization of Streptococcal Pyrogenic Exotoxin B*。國立成功大學生物化學研究所碩士論文。
15. 羅世奇。2002。 *Preparation and Structure determination of active streptococcal pyrogenic Exotoxin B*。國立成功大學生物化學研究所碩士論文。
16. 徐麗君。2002。 *Immunosuppression induced by staphylococcal enterotoxins*。國立成功大學基礎醫學研究所博士論文。