

創傷弧菌感染症——
臨床表現、致病機轉及抗生素療法

莊銀清

奇美醫學中心 醫學研究部及內科部

摘 要

創傷弧菌是一種嗜鹼性的革蘭氏陰性菌，由於對鹽份具有相當耐受性，故利於它存在廣泛的海洋環境中，尤其是海灣附近的港口。此菌自 1976 年被報告可引起人體嚴重的感染且大部分發生在太平洋沿岸及美洲、歐洲等沿海國家。由於此菌引起的感染病程發展非常快速，發病後之死亡率高達 50% 以上，近年來逐漸引起臨床醫師的重視。台灣地區自民國 74 年第一個病例被發現後，病例數有顯著的增加，南台灣的總病例數應在 200 例以上。創傷弧菌的感染造成臨床上的病癥主要有兩種一為原發性敗血症（primary septicemia）：此由胃腸道感染引起，其感染原因是由於吃入生的或未煮熟的海鮮，病人會有發熱、寒顫、皮膚病變及敗血症休克等症狀，死亡率高達 50% 以上，其中大部分在住院 48 小時以內死亡；另一為傷口感染（wound infection）：通常是因傷口接觸到含有病菌的海水或被蝦、蟹類所刺傷，在感染部位有腫脹、紅斑，進而形成水泡，之後出現組織壞死或嚴重的蜂窩組織炎，會發展成嚴重的續發性敗血症（secondary septicemia）造成死亡，死亡率約為 24%。我們的臨床研究顯示，79% 的病人有皮膚病灶，大部分為出血性水泡、壞死性肌膜炎及蜂窩組織炎。75% 以上的病例有潛在性疾病，其中 65% 是慢性肝炎。50% 以上病例可找到明顯的誘因，如生吃海鮮、為海鮮所刺傷或傷口接觸海水，敗血症患者的死亡率為 55%。在臨床治療方面過去認為首選藥物是 tetracycline。但我們的研究顯示 cefotaxime 及 minocycline 二者有加成作用，而在動物實驗 in vivo 的研究亦證實合併療法比單一藥物來得好。此項治療目前不但在國內採用治療效果良好，且已為國際上所公認採用。台灣地區地處熱帶，四面環海養殖漁業發達，民眾喜歡生吃海鮮且為 B 型肝炎盛行區域，符合創傷弧菌感染的條件。臨床醫師對於慢性肝炎或有其他潛在性疾病的病患，若有快速進展的皮膚軟組織發炎或是併發出血性水泡的敗血症性休克病患，應考慮此類感染的可能性。

關鍵詞：創傷弧菌（*Vibrio vulnificus*）
致病機轉（Pathogenesis）
抗生素療法（Anti-microbial therapy）
敗血症性休克（Septic shock）
傷口感染（Wound infection）

引言

自嗜鹽性水生弧菌屬創傷弧菌 (*Vibrio vulnificus*) 被報告可引起人體傷口感染及敗血症以來，因此菌感染導致的病情嚴重，而且病程發展迅速，近年來頗受臨床感染醫學矚目。此類感染症常發生在太平洋沿岸及歐美沿岸國家 1-9 而在過去幾年來，在台灣地區尤其是南部地區，此菌所引起的感染有顯著增加。在我們及其他的文獻報告的病例中，因此菌所引起的原發性敗血症之死亡率高達 50% 以上—其中大部分在住院 48 小時以內，另外，40% 的傷口感染的病人之血液培養呈現陽性，其死亡率亦達 25%。

創傷弧菌是一種存在於海鮮及海水的細菌，且較易於在慢性肝炎及 hemochromatosis 的病患身上造成感染。台灣地區四面環海 B 型肝炎高盛行且一般民眾喜歡吃海鮮類食物，因此創傷弧菌感染症值得吾人注意，故為文介紹之。

病例摘要

根據本人回顧 1992 年前的英文文獻所記載的資料中，在 193 個可分析的病例中，94 例原發性菌血症中有 89 例 (94.7%) 有潛在性病徵，特別是慢性肝病、腎功能異常、痛風、糖尿病及使用類固醇。在 52 例可以找到感染原因中有 41 例 (78.8%) 與食用海鮮有關。潛伏期很短，約 12-16 小時。臨床特點是皮膚的表徵，如瘀血、出血性水泡、壞死性肌膜炎，蜂窩組織炎及肌炎等。有些個案甚至需要接受截肢手術。皮膚的表徵常在住院時或住院 24 小時內發生，而且隨著時間而惡化。原發性菌血症的個案 65% 有續發性的皮膚表徵，臨床進程相當快速，37% 病患接受外科治療，死亡率達 54%；大部分在住院 48 小時內死亡。約有半數的傷口感染的病患 (44 / 80) 有潛在性疾病，大部分為海鮮類所傷或傷口接觸海水。69 例中有 30 例有續發性菌血症，半數病例接受外科治療，死亡率為 25%。

討論

1. 微生物學

創傷弧菌是革蘭氏陰性，具移動性、彎曲的桿菌，普遍存在於海水及含鹽分的水中。因此弧菌引起的疾病常發生在炎熱季節的沿岸地區且常污染海鮮類水產。根據調查，在夏季有一半以上的蠔 (oyster) 及高達 11% 的螃蟹帶有此菌。此菌可在 MacConkey agar, heart infusion medium 及 TCBS agar 生長。大部分弧菌菌屬 (*Vibrio species*) 與產氣單胞菌屬 (*Aeromonas species*) 生化反應極為類似，可利用弧菌菌屬對 O129 (2,4-diamino-6,7-diisopropylpteridine) 藥物為感受性 (S)，與產氣單胞菌屬為耐受性 (R) 做區分。另外約 90% 的創傷弧菌在弧菌區分性培養基 TCBS agar (Thiosulfate-Citrate-Bile salt-Sucrose agar) 外觀呈現綠色菌落；在鹽類耐受性生長試驗中創傷弧菌與腸炎弧菌皆可在含 1% 及 6% NaCl 培養基生長，且其生化反應中 Arginine dihydrolase 和 Lysine decarboxylase 皆陽性，但創傷弧菌可利用 Salicin 產生酸而腸炎弧菌無此特性而有所區別。

2. 流行病學

早在西元前五世紀，蘇格拉底曾描述一位病人因足部劇痛、發燒、畏寒而續發意

識障礙，發病第二天足部紅腫更厲害，且出現黑色小水泡而死亡。醫學歷史家認為此乃因為創傷弧菌之感染所致。

根據文獻記載台灣的第一個病例在民國 74 年 2，在高雄阮綜合醫院發現。民國 76 年有 2 例發生但甚少引起注意直到民國 77 年本人在台南成大醫院連續發現三個病例後才引起廣泛之注意，至民國 90 年 8 月底截止依本人的估計，南台灣有 200 例以上，根據初步菌種的 PFGE

(pulse field gel electrophoresis) 的分析顯示這些細菌存在台灣海域已久，不是一種單一感染源的群突發 (outbreak) 只是過去未能鑑定出該菌。

3.臨床表現

創傷弧菌的感染造成臨床上的病癥主要有兩種 3 一為原發性敗血症 (primary septicemia) : 此由胃腸道感染引起，其感染原因是由於吃入生的未煮熟的魚蝦類或生蠔，病人會有發熱、寒顫、噁心、嘔吐、下痢、皮膚病變、壞死性潰瘍及敗血症休克等症狀，死亡率高達 50% 以上 4,5 ; 另一為傷口感染 (wound infection) : 通常是因傷口接觸到含有病菌的海水或被蝦、蟹類所刺傷，在感染部位有腫脹、紅斑，進而形成水泡，之後出現組織壞死或嚴重的蜂窩組織炎，此時需以外科擴創手術，甚至截肢以阻遏傷口延伸，若不幸惡化會發展成嚴重的次發性敗血症 (secondary septicemia) 造成死亡，死亡率約為 24% 。除以上兩種主要病癥，臨床上創傷弧菌感染也造成急性下痢、腦膜炎、肺炎和角膜炎等。其臨床表現與產氣單胞菌 (*Aeromonas hydrophila*) 所造成的感染症很類似 10,11 。

4.致病機轉

細菌感染造成疾病的致病原因可從細菌及宿主兩方面探討，就宿主而言，創傷弧菌感染症好發於慢性病患，特別是肝硬化、酒精中毒、血色素沉著症及腎衰竭的病患，由這些潛在疾病的共通點推測患者體內之高鐵含量及不健全的免疫系統是創傷弧菌之兩個易感因子 11 ; 就細菌致病因素而言，近年來的研究結果提出此菌株最重要的致病因子可能是其含有 polysaccharide capsule 12 及由人體血液中 transferrin 取 iron 的能力 13,14 。然此二種是否為最重要的致病因子，及其在菌體感染人體所扮演的角色，目前尚未有統一而具體之定論。例如 Simpson 等人 12 及 Yoshida 等人 15 雖然認為具有莢膜 (Capsule) 菌株與致病力息息相關，Linder 等人 16 也報告此菌株在 nonculturable 之狀態，即使含有莢膜之菌株，其致病能力亦大為降低。另一方面 Litwin 等人 17 認為 iron 對此菌株感染之致病機轉扮演很重要之角色，而 Wright 等人 11 卻報告有些菌株具有從 transferrin 取 iron 的能力，卻無使其致病力增加。

由於 *Vibrio vulnificus* 能分泌一些菌體外蛋白質，譬如 hemolysin (cytotoxin) 18 phospholipase 19 及 metalloprotease 20 等，這些菌體外酵素可能是此菌體感染時能侵犯人體及造成臨床上皮膚損傷、水腫及潰爛等病癥的主要致病因子。研究文獻指示 *V. vulnificus* 所分泌之 cytosin 不僅能溶解 Chinese hamster ovary 及紅血球 21，亦造成白鼠的皮膚損傷 18。Phospholipase 可能與膽固醇 (Cholesterol) 結合，誘導 liposomes 釋出 K⁺離子並減低其 Na⁺濃度 22。而 *V. vulnificus* 所分泌的

protease 是屬於一種 metalloprotease，此蛋白分解酵素亦能分解 elastin 及 collagen，致使 mast cells 釋出 histamine 而增加血管通透性，活化血漿 Kallikren-Kinin 系統，使之產生延遲奇諾素(bradykinin) 23。此外，Nishida 等人 24 指出 *V. vulnificus* 所分泌的 protease 可分解人體中含 heme 之蛋白質。而將 *V. vulnificus* 的 cytolysin 注射入小白鼠後，其造成的皮膚潰爛及組織損傷之病徵很類似有傷口的病症，而注射 cytolysin 於小白鼠之靜脈，證明肺是此毒素的主要攻擊器官，可導致肺部組織損害，並造成死亡 25。而有關 *V. vulnificus* 可能的致病因子之基因層次的研究，目前已有 Litwin 等人 17,26,27 選殖出與鐵離子攫取能力有關之 fur 基因、isochorismatase 基因以及 hemo receptor (HutA)基因、Yamamoto 等人 28 所選殖出的 cytosin 基因、Zuppardo 等人選殖出與莢膜合成有關之 epimerase 基因 29、Wright 等人選殖出 cytotoxin-hemolysin 基因 30 以及本人等選殖出 Novel hemolysin (villy) 基因及 metalloprotease 基因 31,32。儘管關於創傷弧菌各種可能致病因子之研究過去陸續有報告發表，然而各種致病因子在創傷弧菌致病過程中真正的作用與扮演的角色卻仍然不是十分清楚，甚至得到不同之結論。譬如最近以分子生物手法將致病菌株之菌體外 elastolytic protease 或 metalloprotease 之基因剔除後之變異株，其對白鼠之致死能力與原菌株相差不多 33,34 此結果與上述生化實驗所得之結論不相一致。

5. 抗生素療法

而另一方面，過去十年來南台灣因創傷弧菌引起之感染病例卻有顯著增加的趨勢 1-3, 35，本人在南台灣已累積了 100 多例的臨床經驗，其中約 1/3 之病例，在住院 48 小時內，急遽死亡，顯見由此菌引起的感染值得重視。因此本人近幾年來，在臨床治療方面積極檢討各種藥物對此菌感染的療效，證實過去認為首選藥物 tetracycline 對此菌感染的療效仍有待改善。我們認為臨床治療 cephalosporine 不比 tetracycline 差 36。我們的研究又顯示 cefotaxime 及 minocycline 二者有加成作用 37，而在動物實驗 in vivo 的研究亦證實合併療法比單一藥物來得好 38,39。而此合併療法，不但在國內廣泛被接受在國際上已被公認而採用。

6. 補助療法

由於創傷弧菌感染病程進展迅速及高死亡率，及早診斷及積極的支持療法相當重要。積極的傷口處理如切開引流術，清創術有助於病情的改善及縮短住院日，近來有些學者主張由於感染常儘限於皮膚及皮下組織，是否執行截肢手術應慎重考慮。

預防

慢性肝病、其他慢性疾病及免疫功能不全的民眾應避免生吃海鮮及未煮熟的海鮮類食物。至於傷口感染較難預防，因其可發生於健康的民眾，唯處理海鮮類時應帶手套以防止被扎傷。

結論

創傷弧菌感染症可引起嚴重的皮膚軟組織感染及敗血症。對於有肝病病患若有敗血症或特殊皮膚表徵的病患，尤其當病患接觸海水、海鮮的病史時，應懷疑此

症的可能性，儘早投予適當的抗生素治療。

致謝

感謝王尹萱及王尹怡二位小姐的幫忙使本文得以完成，謹此致謝！

參考文獻

1. Chuang YC, Yuan CY, Liu CY, Lan CK, Huang AHM. *Vibrio vulnificus* infection in Taiwan: report of 28 cases and review of clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 271-6.
2. 阮仲垠、阮仲洲、魏東界、李阿買、陳定堯。海洋弧菌感染導致敗血症及下肢皮膚壞死－病例報告。台灣醫誌 1987；86：448-51。
3. Chuang YC, Young C, Chen CW. *Vibrio vulnificus* infection. *Scand J Infect* 1989; 21: 721-6
4. Blake PA, Merson MH, Weaver RE, Hollis DG, Heublein PC. Disease caused by a marine vibrio: Clinical characteristics and epidemiology. *N Engl J Med* 1979; 300: 1-5.
5. Klontz KC, Lieb S, Schreiber M, Janowski HT, Baldy LM, Gunn RA. Syndromes of *Vibrio vulnificus* infections. *Ann Intern Med* 1988; 109: 318-23.
6. Dalsgaard A, Frimodt-Moller N, Bruun B, Hoi L, Larsen JL. Clinical manifestations and molecular epidemiology of *Vibrio vulnificus* infections in Denmark. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 227-32.
7. Melhus A, Holmahl T, Tjernberg I. First documented case of bacteremia with *Vibrio vulnificus* in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 81-2.
8. Park SD, Shon HS, Joh NJ, et al. *Vibrio vulnificus* septicemia in Korea: clinical and epidemiologic findings in seventy patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 397-403.
9. 李健明、莊銀清。緊急的感染症－壞死性筋膜炎。內科學誌 1995; 6: 260-5。
10. Ko WC, Chuang YC. *Aeromonas* bacteremia: review of 59 episodes. *Clin Infect. Dis* 1995; 20: 1289-304.
11. Wright AC, Simpson LM, Oliver JD. Role of iron in the pathogenesis of *Vibrio vulnificus* infections. *Infect Immun* 1981; 34: 503-7.
12. Simpson LM, White VK, Zane SF, Oliver JD. Correlation between virulence and colony morphology in *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 1987; 55: 269-72.
13. Simpson LM, Oliver JD. Ability of *Vibrio vulnificus* to obtain iron transferrin and other iron-binding proteins. *Curr Microbiol* 1987; 15: 155-7.
14. Simpson LM, Oliver JD. Siderophore production by *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 1983; 42: 644-9.
15. Yoshida SI, Ogawa M, Mizuguchi Y. Relation of capsular materials and colony opacity to virulence of *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 1985; 47: 446-51.
16. Linder K, Oliver JD. Membrane fatty acid and virulence changes in the viable but nonculturable state of *Vibrio vulnificus*. *Enviro Microbiol* 1989; 55: 2837-42.

17. Litwin CM, Calderwood SB. Cloning and genetic analysis of the *Vibrio vulnificus* fur gene and construction of a fur mutant by in vivo marker exchange. *J Bacteriol* 1993; 175: 706-15.
18. Gray LD, Kreger AS. Mouse skin damage caused by cytolysin from *Vibrio vulnificus* and by *Vibrio vulnificus* infection. *J Infect Dis* 1987; 155: 236-41.
19. Testa I, Daniel LW, Kreger AS. Extracellular phospholipase A2 and lysophospholipase produced by *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 1984; 45: 458-63.
20. Kothary MH, Kreger AS. Production and partial characterization of an elastolytic protease of *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 1985; 50: 534-40.
21. Yamanaka H, Satoh T, Katsu T, Shinoda S. Mechanism of haemolysis by *Vibrio vulnificus* haemolysin. *J General Microbiol* 1987; 133: 2859-64.
22. Yamanka H., Katsu T, Satoh T, Shimatani S, Shinoda S. Effect of *Vibrio vulnificus* hemolysin on liposome membranes. *FEMS Microbiol Lett* 1987; 44: 253-8.
23. Miyoshi S, Shinoda S. Activation mechanism of human Hageman factor-plasma kallikrein kinin system by *Vibrio vulnificus* metalloprotease. *FEBS Lett* 1992; 308: 315-9.
24. Nishina Y, Miyoshi S, Nagase A, Shinoda S. Significant role of an extracellular protease in utilization of heme by *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 1992; 60: 2128-32.
25. Park JW, Ma SN, Song ES, et al. Pulmonary Damage by *Vibrio vulnificus* cytolysin. *Infect Immun* 1996; 64: 2873-6.
26. Litwin CM, Rayback TW, Skimer J. Role of catechol siderophore synthesis in *Vibrio vulnificus* virulence. *Infect Immun* 1996; 64: 2834-8.
27. Christine ML, Burke LB. Cloning and Characterization of an Outer Membrane Protein of *Vibrio vulnificus* Required for Heme Utilization: Regulation of Expression and Determination of the Gene Sequence. *Infect Immun* 1998; 66: 3134-41.
28. Yamamoto K, Wright AC, Kaper JB, Morris LG. The cytolysin gene of *Vibrio vulnificus*: Sequence and relationship to the *Vibrio cholerae* E1 Tor hemolysin gene. *Infect Immun* 1990; 58: 2706-9.
29. Zuppardo AB, Ronald JS. An Epimerase Gene Essential for Capsule Synthesis in *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 1998; 66: 2601-6.
30. Wright AC, Morris JG, JR. Cloning of the Cytotoxin -Hemolysin Gene of *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 1985; 50: 922-4.
31. Chang TM, Chang YC, Su JH, Chang MC. Cloning and sequence analysis of a novel hemolysin gene (vllly) from *Vibrio vulnificus*. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63: 3851-7.
32. Chuang YC, Chang TM, Chang MC. Cloning and characterization of the gene (empV) encoding extracellular metalloprotease from *Vibrio vulnificus*. *Gene* 1997; 189: 163-8.

33. Shao CP, Hor LI. Metalloprotease is not essential for *Vibrio vulnificus* virulence in mice. *Infect Immun* 2000; 68: 3569-73.
34. Jeong KC, Jeong HS, Rhee JH, et al. Construction and phenotypic evaluation of a *Vibrio vulnificus* mutant for elastolytic protease. *Infect Immun* 2000; 68: 5096-106.
35. Tsai WC, Liu YC, Yen MY, et al. *Vibrio vulnificus* infection: experience of thirteen case in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 1998; 31: 46-50.
36. Chuang YC. Use of Tetracycline for treatment of *Vibrio vulnificus* Infections --- Reply. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1072
37. Chuang YC, Liu JW, Ko WC, et al. In vitro synergism between cefotaxime and minocycline against *Vibrio vulnificus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2214-7
38. Chuang YC, Ko WC, Wang ST, et al. Minocycline and cefotaxime in the treatment of experimental murine *Vibrio vulnificus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1319-22.
39. Chuang YC, Sheu HM, Ko WC, et al. Mouse skin damage caused by a recombinant extracellular metalloprotease from *Vibrio vulnificus* and by *V. vulnificus* infection. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 677-84

Vibrio Vulnificus Infection — — Clinical Manifestation,
Pathogenesis and Antimicrobial Therapy

Yin-Ching Chuang

Departments of Medical Research and Medicine,
Chi-Mei Medical Center, Tainan, Taiwan

There has been a dramatic increase in the number of reported cases of infection due to *Vibrio vulnificus* in Taiwan. Although the organism has been etiologically implicated in a variety of clinical syndromes, most cases of *V. vulnificus* infection either are associated with wound infection or are categorized as primary septicemia. In reviewing the literature, 193 cases were available for analysis. For the patients with primary bacteremia, 89 (94.7%) of 94 had underlying diseases, especially chronic liver diseases. Causes of infection could be found in 41 (78.8%) of 52 cases. All of them were related to seafood consumption. The incubation periods were very short, and the most striking clinical manifestations were skin lesions. Secondary skin lesions were found on 61.5% (69 of 106) of the patients with primary septicemia. The mortality rate was as high as 54.2% (51 of 94). More than one-half of cases of wound infection (44 of 80) were associated with underlying diseases. For all but

seven cases (91%) causes for the infection were determined. All of these patients had injuries due to fish bites or seafood handling or wounds that were exposed to salt water. The mortality rate was low (25.3%) compared with that for patients with primary bacteremia. Our in vitro data showed that cefotaxime and minocycline acted synergistically in inhibiting *V. vulnificus*. Furthermore, our in vivo results indicated that combination therapy with cefotaxime and minocycline is distinctly more advantageous than therapy with the single antibiotic regimen for the treatment of severe experimental murine *V. vulnificus* infections. (*J Intern Med Taiwan* 2002; 13:189-193)