

魚與人的魚型鏈球菌感染症



黃子鳴 本所生物研究組

簡介

在臺灣，魚類鏈球菌症對養殖漁業造成重大的經濟損失。常見感染魚的鏈球菌有 *Streptococcus iniae*，*S. agalactiae*，*Lactococcus garvieae* 與 *S. dysgalactiae* 等。最早的魚類鏈球菌症病例是 1958 年自日本的虹鱒 (*Oncorhynchus mykiss*) 所分離，而魚型鏈球菌 (*Streptococcus iniae*) 是 1976 年自亞馬遜的淡水海豚 (*Inia geoffrensis*) 的皮下膿瘍所分離，是近數十年來所浮現的重要魚類病原，而自 1980 年代之後，在日本、新加坡、以色列、臺灣等地皆有出現魚類的魚型鏈球菌症病例，直到今日，幾乎在養殖漁業盛行的地區都可見魚型鏈球菌症。使用疫苗為防治魚型鏈球菌症的方法之一，最早實行魚型鏈球菌疫苗計畫的國家是以色列，1995 至 1997 年使用於虹鱒，

成功降低養殖虹鱒的死亡率。近來發現除了在魚類之外，魚型鏈球菌也可在人類感染造成疾病，包含我國的許多國家都有發現人類的病例。

宿主與分布

搜尋發表文獻可以找出至少有 27 種魚對魚型鏈球菌有感受性，包含鮭魚 (salmon)、香魚 (ayu)、金目鱸 (barramundi)、烏魚 (mullet)、吳郭魚 (tilapia)、條紋鱸 (striped bass)、日本鱒 (chudd)、比目魚 (Japanese flounder)、石斑 (grouper)、鸚鵡魚 (parrot fish)、河豚 (puffer fish)、臭肚 (rabbit fish)、虹鱒 (rainbow trout)、紅鼓魚 (red drum)、青甘鱈 (yellowtail)、亞馬遜淡水海豚等魚種，有病例報告的地區包括臺灣、日本、美國、以色列、新加坡、澳洲、加拿大、中國和香港等地。而河



鯰 (channel catfish) 與金魚 (goldfish) 則對魚型鏈球菌具有抵抗性，較不易感染。依據本所生物組例行魚病檢診和與各地防治所合作收集的病例發現，在臺灣，魚鏈球菌症中最常被分離到的病原為無乳鏈球菌 (*S. agalactiae*) 與魚型鏈球菌 (*S. iniae*)，其他偶有分離到格氏乳酸球菌 (*Lactococcus garvieae*) 與屬於G群鏈球菌的 *S. dysgalactiae*。一般來說，海水養殖的魚種較易分離到魚型鏈球菌，而淡水養殖的魚種則較易分離出無乳鏈球菌，另外 *L. garvieae* 的感染有種別特異性，主要分布於烏魚與午仔魚 (East Asian fourfinger threadfin)。

細菌鑑定

魚型鏈球菌屬於革蘭氏陽性球菌，是兼性厭氧 (facultatively anaerobic) 的好氧菌 (aerobe)，具有莢膜 (capsule)，細胞成長鏈狀排列。魚型鏈球菌不會與 Lancefield 分類抗原作用，無法以 Lancefield 分類。在血液培養基上培養隔夜之後出現直徑大小約 1 公厘的白色突出型態菌落，菌落周圍呈現完全溶血 (beta-hemolytic)，而完全溶血的外圍則圍繞著擴散的不完全溶血環溶血 (alpha-hemolytic) (如圖 1)，培養至 48 小時菌落顏色偏黃，而且溶血圈比

較大而明顯，可與無乳鏈球菌鑑別。無乳鏈球菌屬於 Lancefield 分類的 B 群鏈球菌 (Group B Streptococcus, GBS)，在血液培養基隔夜培養菌落呈現白色，奶油狀的小菌落，菌落周圍為完全溶血 (beta-hemolytic) (如圖 2)，在臺灣的魚類無乳鏈球菌分離株，偶而可見黏稠狀菌落，而這種黏稠狀菌落生長較慢，血清型鑑別為不同之血清型。臨床上可



圖 1、魚型鏈球菌 (*Streptococcus iniae*) 在血液培養基上的型態。



圖 2、無乳鏈球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 在血液培養基上的型態。

以利用市售之細菌生化性狀鑑定套組進行魚類鏈球菌分離株的種別鑑定，如 API 20 STREP、RAPID Strep strip、ATB Expression 與 Vitek 2 系統等，可正確鑑定無乳鏈球菌、*L. garvieae* 與 *S. dysgalactiae*，但對魚型鏈球菌則會出現錯誤鑑定，常會得到無法鑑定或低可能性 (low probability) *S. dysgalactiae* 的結果 (如圖 3)，主要原因是因為這些商品化鑑定系統的細菌資料庫並不包含魚型鏈球菌。若是使用商品化鑑定系統得到無法鑑定或低可能性的結果，可利用

16s rDNA 基因定序比對或以具種別特異性的啟動子 (primer) 進行聚合酵素連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 鑑定。在亞洲，人的魚型鏈球菌病例分離株，菌株型態較大而且呈現黏液狀。

病變與致病機制

感染鏈球菌的魚隻臨床上會出現單側或雙側的眼球突出 (exophthalmia)、角膜混濁 (corneal opacity)、體色變黑 (melanosis)、昏睡 (lethargy)、失去方向感、泳姿怪異、呼吸急促 (tachypnoea)、厭食、消瘦、猝死

bioMerieux Customer: System #:	Laboratory Report	Printed Sep 7, 2012 15:37 CST Printed by: labsuper
Patient Name: Isolate Group: cy1010131-2		Patient ID:
Bionumber: 051412361353471 Selected Organism: Low Discrimination		

Comments:	

Identification Information	Card: GP	Lot Number: 242229640	Expires: Mar 28, 2013 12:00 CST
	Completed: Apr 18, 2012 19:15 CST	Status: Final	Analysis Time: 8.00 hours
Selected Organism	Low Discrimination		
SRF Organism	Bionumber: 051412361353471	Confidence: Low discrimination	
Analysis Organisms and Tests to Separate:			
Low Discrimination Organism			
Streptococcus dysgalactiae ssp equisimilis	Str.sero.A(0),dMANNITOL(1).		
Streptococcus porcinus	Str.sero.A(0),dMANNITOL(99).		
Streptococcus pyogenes	Str.sero.A(100),dMANNITOL(1).		
Analysis Messages:			
Contraindicating Typical Biopattern(s)			
Streptococcus dysgalactiae ssp equisimilis	PyrA(1),dMAN(1).		
Streptococcus porcinus	BGURr(90),PUL(80),PyrA(1),BGUR(90).		
Streptococcus pyogenes	LAC(93),dRIB(1),O129R(92),dMAN(3).		

圖 3、以 Vitek 2 生化性狀鑑定魚型鏈球菌的結果。



等。病變可見頭顱內水腫 (intracranial edema)、出血性全眼炎 (hemorrhagic panophthalmitis)、腹水、腹膜炎、肛門周圍體表出血、化膿性腦膜炎等 (圖 4)。魚型鏈球菌分離株的毒力表現跟宿主種別有關，以虹鱒、金目鱸或吳郭魚進行動物試驗，半致死劑量 (median lethal dose) 約為 3×10^4 到 10^8 CFU。魚型鏈球菌帶有許多毒力因子 (如圖 5)，包含 SiM 蛋白，就是鏈球菌的 M 蛋白，位在細菌表面，可以與 fibrinogen 結合而避免被炎症細胞吞噬，也可與虹鱒免疫球蛋白的 Fc 部位結合；C5a 胜肽酶 (C5a peptidase) 可水解嗜中性球的趨化性補體 C5a 而損害宿主細胞的抵抗能力；Interleukin-8 蛋白分解酶 (IL-8 protease) 可以藉由分解 IL-8 而增加對嗜中性球的抵抗力，並可促進細菌在體內的散播；Streptolysin S 可以破壞紅血球造成溶血，破壞細胞膜使細胞破裂；CAMP 因子為孔洞生成毒素 (pore-forming toxin)，可破壞紅血球，並可與免疫球蛋白的 Fc 部位結合；免疫球蛋白結合蛋白，細菌在血清中生長時可結合抗體以躲避抗體攻擊；莢膜 (capsule) 的多醣體可以保護細菌抗原避免被抗體或吞噬細胞所辨認，藉以躲避與抵抗免疫細胞吞噬作用

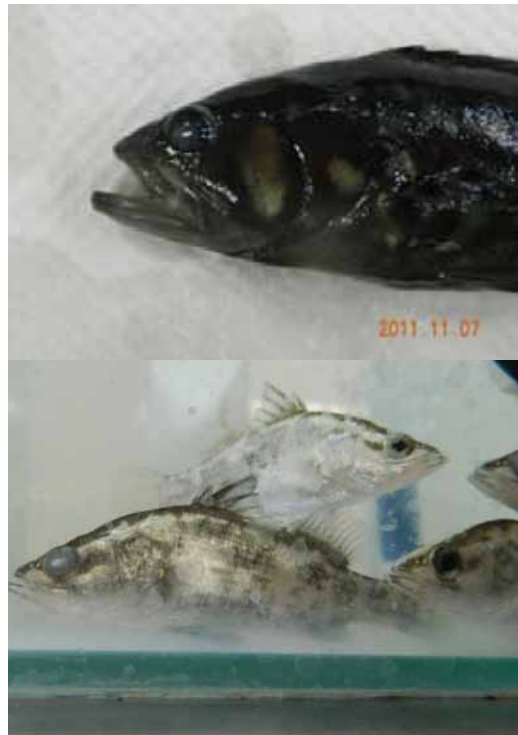


圖 4、感染魚型鏈球菌的龍膽石斑 (上) 和金目鱸 (下)，出現全眼炎和角膜混濁的情形

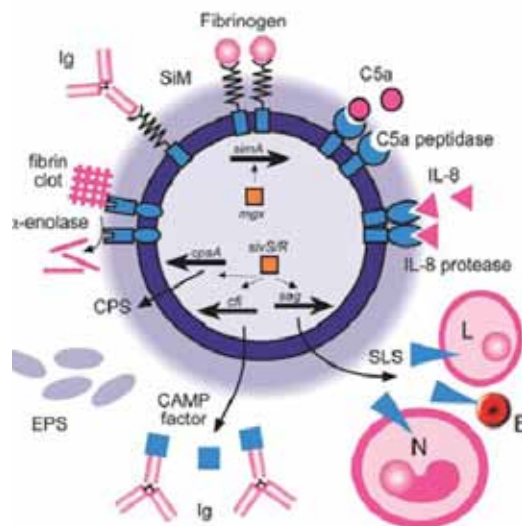


圖 5、魚型鏈球菌的毒力因子

(摘自 Emerging Infectious Diseases 15:1891, 2009)

(phagocytosis)；phosphoglucomutase與 exopolysaccharide (EPS) 的功用與醣類代謝及莢膜合成有關； α -enolase可分解宿主的纖維素，促進細菌在體內散布。

防治

魚型鏈球菌感染症常出現在年輕的魚隻（約 1 個月齡之後），主因多半是夏季溫度過高造成水質不良或過度密飼造成緊迫有關，所以防治本病的首要之務是改善水質，避免水中魚型鏈球菌菌量過多。依據本所生物組的例行病例分離菌株藥物感受性結果，魚型鏈球菌對水產動物用藥品使用規範中所核准的廣效性或抗革蘭氏陽性菌抗生素皆具有感受性，目前未見到有抗藥性的出現，但在臨床上使用時，停藥之後會有疾病復發的狀況，顯示若未改善環境水質，單靠投予抗生素的治療效果有限。在國外，使用疫苗預防魚型鏈球菌感染症已行之有年，最早大規模使用疫苗防治的國家是以色列。以色列於 1995 至 1997 年間，將自家分離的魚型鏈球菌分離株利用福馬林不活化後，以腹腔接種的方式對養殖的虹鱒免疫，使用後成效很好，大大降低魚隻的死亡率。然而好景不常，1997 年時又再度爆發魚型鏈球菌感染症，分析其分離株發現，造成新

爆發的菌株與原先使用之疫苗株的生化性狀不同，莢膜成分改變。所以使用不活化疫苗是可以預防魚型鏈球菌感染症的發生，但是疫苗使用會促使菌株篩選或演化出新的血清型。目前國外已有許多商品化的疫苗，例如 Intervet 公司的 Norvax® Strep Si，屬於單價不活化疫苗，可浸泡或注射投予；Schering-Plough 公司的 AQUAVAC™ GARVETIL™ 則為魚型鏈球菌與格氏乳酸球菌雙價不活化疫苗，可以浸泡或混合於飼料中口服投予；在日本有核准上市使用於青甘鱈的 α 溶血性鏈球菌症不活化疫苗與使用於魚（比目魚）的 β 溶血性鏈球菌症不活化疫苗。而美國農部研發新型魚型鏈球菌疫苗，以誘發 novobiocin 抗藥性的方式減低菌株毒力表現，製造減毒的活菌疫苗，也有許多的研究學者利用表現蛋白的方式製造次單位疫苗，或直接接種細菌基因 DNA 以產生免疫反應，這些新型疫苗都還在實驗階段，尚未見到商品化的產品。在臺灣目前尚無核准引進國外魚類鏈球菌疫苗，而以國內發病病例分離的魚型鏈球菌分離株研發不活化疫苗則在進行中。

人的魚型鏈球菌感染症病例

魚型鏈球菌也可感染人類，最早



有文獻記載的是 1995 至 1996 年間在加拿大多倫多有 4 例人的侵入型感染 (invasive infection) 病例，而這些感染者都有處理魚隻的接觸史。文獻考察到目前為止，至少有 25 個已知的人類病例，分別發生在美、加、新加坡、香港等地，臺灣在 2007 年由三軍總醫院發表 1 例糖尿病與 C 型肝炎感染婦女的魚型鏈球菌感染病例。事實上人類感染的病例數應該遠高於文獻上所能找到的數目，因為如前述魚型鏈球菌不在目前常用的商品化細菌生化鑑定套組的資料庫內，因此例行的細菌鑑定並不能正確的鑑定出本菌。人類感染魚型鏈球菌多半曾有接觸或處理魚隻，而且多有合併免疫受損 (immunocompromised) 的問題。另外，風行一時的「魚醫師 (Doctor Fish)」、「溫泉魚美容」等利用小魚吃掉腳部皮膚角質層，也容易造成魚的鏈球菌感染人類，所以在國外有許多地方都明令禁止這種活動。

結論

魚型鏈球菌是重要的魚類病原，易侵害海水養殖的魚類，造成養殖漁業的經濟損失。魚型鏈球菌感染症爆發主要與溫度有關，高溫造成水質惡化與細菌增生而使魚隻感染，防治方法以改善水

質與投予抗生素為主，目前監測結果本菌尚未見到有明顯抗藥性出現。尚未有核准的疫苗可以使用，但國內已有不活化疫苗在研發中。在臺灣，人的魚型鏈球菌感染症曾有被發表過，但可能是處於一個低估的狀態。

參考文獻

1. Agnew W, Barnes AC. 2007. *Streptococcus iniae*: an aquatic pathogen of global veterinary significance and a challenging candidate for reliable vaccination. *Vet. Microbiol.* 122:1-15.
2. Baiano JC, Barnes AC. 2009. Towards control of *Streptococcus iniae*. *Emerg. Infect. Dis.* 15:1891-1896.
3. Pridgeon JW, Klesius PH. 2011. Development and efficacy of a novobiocin-resistant *Streptococcus iniae* as a novel vaccine in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Vaccine.* 29:5986-5993.
4. Sun JR, Yan JC, Yeh CY, Lee SY, Lu JJ. 2007. Invasive infection with *Streptococcus iniae* in Taiwan. *J. Med. Microbiol.* 56:1246-1249.