

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

男同志族群無症狀感染腸道病原與性傳染病：多中心分子流病 調查與微菌叢分析（重點代號L03）

報告類別：成果報告
計畫類別：個別型計畫
計畫編號：NSTC 111-2629-B-006-003-MY2
執行期間：111年08月01日至113年07月31日
執行單位：國立成功大學醫學系內科學科

計畫主持人：蔡進相
共同主持人：柯文謙、李南瑤、湯宏仁、蔡佩珍、陳柏齡
王竣令、林綺英、黃崧溪

計畫參與人員：碩士級-專任助理：陳品竹
學士級-專任助理：黃俐婷
其他-兼任助理：黃新惠

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關衛生福利部
(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)
本研究具影響公共利益之重大發現：否 是

中華民國 113 年 10 月 23 日

中文摘要：近年來男同志的性傳染性腸道感染，呈現新的流行病學特徵。本研究旨在探討台灣MSM族群中無症狀腸道病原體帶原的盛行率及相關危險因子，並調查直腸披衣菌感染的分子流行病學特徵。2019–2022年間納入375位MSM進行橫斷性調查，發現7.2%檢出腸道病原體，首次證實質子幫浦抑制劑使用與無症狀帶原顯著相關(22.2% vs 2.0%, $P < 0.001$)。在341位MSM的直腸披衣菌監測中，發現盛行率達6.2%，首次在遠東地區報告L2b型淋巴肉芽腫感染(26.3%)。追蹤分析發現2015年後台灣本土志賀氏菌症以MSM族群為主(64.2%)，2018年以後以*S. flexneri* 2a為主，且出現fluoroquinolone及azithromycin抗藥性。本研究結果顯示台灣MSM族群面臨新興性傳染性腸道感染的威脅，建議加強監測系統建立、謹慎評估PPIs使用，並建立跨國合作網絡因應這些新興公衛挑戰。

中文關鍵詞：男同志、無症狀感染、腸道病原、質子幫浦抑制劑、直腸披衣菌、淋巴肉芽腫、志賀氏菌、分子流行病學、抗藥性、性傳染性腸道感染。

英文摘要：Recent years we have witnessed emerging epidemiological patterns of sexually transmitted enteric infections (STEIs) among men who have sex with men (MSM) in Taiwan. This study investigated the prevalence and risk factors of asymptomatic enteric pathogen carriage, while characterizing the molecular epidemiology of rectal chlamydial infections. A cross-sectional survey of 375 MSM during 2019–2022 revealed 7.2% carried enteric pathogens, with proton pump inhibitor use significantly associated with asymptomatic carriage (22.2% vs. 2.0%, $P < 0.001$). Among 341 MSM screened for rectal chlamydia, 6.2% tested positive, marking the first report of L2b lymphogranuloma venereum (26.3%) in the Far East. Analysis of shigellosis trends showed a shift toward MSM predominance in domestic cases after 2015, and predominantly *S. flexneri* 2a after 2018, with emerging fluoroquinolone and azithromycin resistance. We further documented the first case of urogenital L2b lymphogranuloma venereum in Asia. These findings highlight emerging STEI threats among Taiwan's MSM population, suggesting the need for enhanced surveillance, cautious PPI prescription, and international collaboration to address these emerging public health challenges.

英文關鍵詞：Men who have sex with men (MSM), Asymptomatic carriage, Enteric pathogens, Proton pump inhibitors, Rectal chlamydia, Lymphogranuloma venereum, Shigellosis, Molecular epidemiology, Antimicrobial resistance, Sexually transmitted enteric infections.

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

男同志族群無症狀感染腸道病原與性傳染病：

多中心分子流病調查與微菌叢分析

報告類別：進度報告

成果報告：完整報告/精簡報告

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSTC 111-2629-B-006 -003 -MY2

執行期間：111 年 8 月 1 日至 113 年 7 月 31 日

執行機構及系所：國立成功大學醫學院醫學系內科學科

計畫主持人：蔡進相

共同主持人：黃崧溪、林綺英、王竣令、蔡佩珍、李南瑤、柯文謙、陳柏齡、湯宏仁

計畫參與人員：

專任助理：黃俐婷(111/8/1-113/2/29)、陳品竹(113/3/1-113/7/31)

兼任助理：黃新惠

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 ____ 份：

執行國際合作與移地研究心得報告

出席國際學術會議心得報告

出國參訪及考察心得報告

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關疾管署
(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)

本研究具影響公共利益之重大發現：否 是

中 華 民 國 113 年 10 月 31 日

前言

近年來男同志(MSM)的性傳染性腸道感染(STEIs)及性傳染病呈現新的流行病學特徵。主要包括：

1. 志賀氏菌症(Shigellosis)在台灣從境外移入為主轉變為本土感染，且以 MSM 族群為主。
2. 直腸披衣菌感染，特別是淋巴肉芽腫型(LGV)開始在遠東地區出現。
3. 質子幫浦抑制劑(PPIs)的使用可能增加腸道感染風險。

研究目的

1. 探討台灣 MSM 族群中無症狀腸道病原體帶原的盛行率及相關危險因子。
2. 調查 MSM 族群中直腸及生殖道披衣菌感染的分子流行病學特徵與臨床表現。
3. 分析台灣志賀氏菌症的流行病學變遷及抗藥性趨勢。
4. 評估 PPIs 使用對 MSM 族群腸道感染的影響。

過去文獻探討

- 1 志賀氏菌症流行病學變遷：
 - 1.1 1900 年代初期主要為水源性及食源性感染
 - 1.2 1990 年代後歐美國家出現 MSM 族群流通。
 - 1.3 2015 年後台灣本土病例以 MSM 族群為主。
- 2 披衣菌感染特徵：LGV 型在西方國家 MSM 族群中普遍。遠東地區過去未有 LGV 感染報告。
- 3 台灣的性傳染腸道感染症(sexually transmitted enteric infection, STEI)目前尚未有全面性的流行病學調查，包括無症狀帶原者的監測。PPIs 與腸道感染：已證實增加一般族群感染風險。在 MSM 族群中的影響尚待釐清。

研究方法

- 1 橫斷性調查(2019-2022)：納入 375 位 MSM 受試者。收集問卷資料、糞便檢體。
- 2 檢測方法：BD Max 多重 PCR 系統(9 種腸道病原體)、*OmpA* 基因定序(披衣菌分型)。
- 3 志賀氏菌感染分析：回顧 1900-2022 年流行病學資料。探討 2015 年後臨床病例、微生物學分析。

結果

近期台灣男同志(MSM)的性傳染性腸道感染(STEI)及性傳染病出現新的流行病學特徵。其中志賀氏菌感染(桿菌性痢疾亦稱 Shigellosis)最具代表性，從早期以環境傳播為主轉變為性傳播為主。直腸披衣菌感染(rectal chlamydia)，特別是本研究發現的淋巴肉芽腫型(rectal LGV)也在遠東地區首次被發現。

1 男同志無症狀腸道病原帶原&PPI 使用的關聯性

- 1.1 2019 年 12 月至 2022 年 11 月，成大醫院納入了 375 位無症狀的 MSM，包括 188 位 HIV 感染者(50.1%)、使用 PrEP 者、匿名篩檢者。研究步驟包含問卷收集、糞便檢體提供、實驗室的 multiplex PCR 檢測。我們的主要發現是男同志的腸道病原整體陽性率：43 例(11.4%)至少一種病原體陽性、27 例(7.2%)檢出腸道病原體、23 例(6.1%)檢出淋病或披衣菌。腸道病原體分布：梨形鞭毛蟲(8 例, 2.1%)、痢疾阿米巴(6 例, 1.6%)、志賀氏菌(5 例, 1.3%)、沙門氏菌(3 例, 0.8%)、彎曲桿菌(3 例, 0.8%)、產志賀毒素大腸桿菌(2 例, 0.5%)。
- 1.2 我們也做了危險因子分析，發現 **PPIs 使用是腸道病原無症狀攜帶的顯著危險因子 (帶原組 22.2% vs 非帶原組 2.0%, $P<0.001$)**。另外口肛性行為帶原組 37.0% vs 非帶原組 20.5%， $P=0.044$ 。特定病原體分析：志賀氏菌、沙門氏菌、彎曲桿菌與 PPIs 使用顯著相關，或許與胃酸抑制有關。淋病/披衣菌感染：與多重性伴侶相關(21.7% vs 6.5%, $P=0.007$)、梅毒病史相關(56.5% vs 32.7%, $P=0.02$)，與 PPIs 使用無關。
- 1.3 年齡、多重性伴侶、藥愛、HIV 感染、梅毒都不是腸道病原無症狀帶原的相關因素。這篇研究意義在於首次證實 PPIs 與 MSM 腸道病原體帶原關係，發現不同病原體有不同的危險因

子，為臨床用藥提供新的考量。我們應謹慎評估 MSM 族群 PPIs 使用，加強安全性行為衛教

2 男同志直腸披衣菌感染

2.1 2020 年 1 月至 2022 年 4 月，成大醫院的監測納入了 341 位 MSM，包括 HIV 感染者、PrEP 使用者、匿名篩檢者(VCT)。利用糞便樣本，檢測技術則是 BD Max multiplex PCR 檢測披衣菌及其他腸道病原。陽性檢體進行 ompA 基因定序分型。我們的主要發現，是總體盛行率呈現出 21 例陽性(6.2%)，其中 12 例(57.1%)為 HIV 感染者，10 例(47.6%)有梅毒病史。基因型分布(19 例成功定序)則發現 Da 型 5 例(26.3%)、L2b 型 5 例(26.3%)、B 型 4 例(21.1%)、J 型 3 例(14.3%)、G 型 2 例(9.5%)。我們發現直腸 LGV 都是 L2b 型。臨床表現包含腹瀉、肛門疼痛或分泌物。相關病史包含 80% 合併 HIV 感染或梅毒病史、40% 有近期志賀氏菌感染病史、1 例合併慢性 C 型肝炎。風險因子分析指出(多變量分析)直腸披衣菌感染的獨立危險因素，包含合併直腸淋病(OR 6.78, 95% CI 1.44-31.91)、多重性伴侶(OR 1.373, 95% CI 1.002-1.882)。這是首次在遠東地區報告 L2b 型 LGV 感染。L2b 型感染者臨床表現較嚴重，需要較長療程(口服 doxycycline 至少 14 天)。建議針對有症狀的直腸炎進行 LGV 檢測。

2.2 生殖道感染：亞洲地區首次報告 L2b 型尿道炎病例。這是一名 non-HIV 男同志患者，於參加 2022 年台南同志大遊行時篩檢出。臨床表現包括排尿疼痛及兩側腹股溝淋巴結腫大。經過感染科門診評估，給予 21 天 doxycycline 後順利康復。

3 桿菌性痢疾(志賀氏菌感染)特徵：2015 年後本土病例主要特點是 MSM 族群為主，且出現對於 fluoroquinolone 的抗藥性，分子流行病學調查發現與國際流行株基因相近。可以從以下幾個方面來說明台灣志賀氏菌症的流行病學轉變，歷史時期劃分與變遷：

3.1 1900-2008 年：本土感染為主

3.1.1 主要發生在人口密集機構(如學校、軍營、養護中心)，與飲用水及衛生條件較差有關。山地鄉鎮地區較易發生群聚感染。

3.1.2 早期紀錄(1900-1940s)：1905 年：第一例由 *S. dysenteriae* 引起的痢疾在澎湖馬公港被記錄。1910 年代開始在台北、新竹、台中、嘉義和花蓮都有非 *S. dysenteriae* 引起的痢疾爆發報告。1929-1935 年期間有台北一項 346 例兒童志賀氏菌症研究顯示主要菌株分布。至於群聚感染場所，文獻記載志賀氏菌症常在以下場所爆發：學校、軍營、護理之家、矯正機構、精神照護機構、山地村落、自來水品質不良地區。文獻提到幾個具體群聚感染案例：1995-1999 年南投縣的感染案例研究、2012 年花蓮某原住民部落的爆發、2016 年花蓮某長期精神照護機構的群聚感染。研究指出主要傳播原因包括：人口密集機構中的人際接觸、精神照護機構中的衛生習慣問題、颱風期間山區不穩定的供水系統。防治措施包含 2001-2004 年衛生署疾病管制局執行山地鄉與偏遠地區痢疾防治計畫、改善飲水管線、改善污水系統、提供衛教、加強醫療人員教育、建立主動監測系統。過去研究也發現季節性：主要發生在 6-10 月、地理分布：東部和北部發生率最高、環境因素：當溫度超過 21°C 且濕度在 70-74% 時，夏季發生率增加。這些資料顯示 1900-2008 年期間，台灣的志賀氏菌症主要確實是由本土感染所致，且與人口密集、衛生條件及供水系統等環境因素密切相關。這種流行病學特徵在 2009 年後才開始改變。

3.2 2009-2014 年：境外移入為主。隨著國內公共衛生改善，本土病例明顯下降。大多數病例源自東南亞等地區旅遊感染。

3.3 2015 年後再次以本土感染為主，但 MSM 族群為主要感染群體，HIV 感染者比例增加，出現 fluoroquinolone 跟 azithromycin 抗藥性菌株。多中心回溯研究數據佐證 2015 年前後的病例來源比例明顯改變。2015 年後的本土病例中：64.2% 為 MSM 族群、76.2% 為 HIV 感染者、81.7%

合併有其他性傳染病。

- 3.4 分子流行病學證據：2015 年 3-5 月：出現 fluoroquinolone 類抗藥性的 *S. sonnei* 菌株，基因型與日本、美國流行株相近，所有案例均為 MSM 族群。2015-2016 年：出現 azithromycin 抗藥的 *S. flexneri* 3a 菌株，基因序列分析顯示與英國流行菌株高度相關（尚未發表）。**2017 年後：以 fluoroquinolone 抗藥性的 *S. flexneri* 2a 為主**。危險因子分析研究發現 MSM 族群感染的主要風險因素包括：HIV 病毒量未受控制、合併其他性傳染病如梅毒、淋病、口肛性行為、藥愛(Chemsex)、娛樂性用藥。這種轉變反映疾病傳播模式從環境相關轉為性行為傳播，與國際 MSM 族群間的疾病傳播網絡連結，同時抗藥性問題日益嚴重，需要新的防治策略與介入措施。

討論

- 1 重要發現：PPIs 使用增加 MSM 腸道病原體帶原風險、首次發現遠東地區 L2b 型 LGV 感染、首次發現亞洲地區披衣菌 L2b 型導致 urine LGV。首次報導志賀氏菌 *Shigella flexneri* serotype 2a 的臨床表徵與抗藥性並成為台灣本土個案的主流菌株。
- 2 臨床意義：謹慎處方 PPIs、需注意國內 LGV 感染的診斷與治療、加強桿菌性痢疾抗藥性監測。
- 3 建議作為：強化衛教宣導、建立監測系統、進行多中心研究、制定防治策略。本研究結果對於 MSM 族群的性健康照護及感染管理提供重要實證基礎，可作為臨床治療及公共衛生政策制定的重要參考依據。

本計畫研究成果

1. **Tsai CS**, Lee NY, Chen PL, Chen SY, Lin YJ, Tsai PF, Tsai HP, Wang JL, Ko WC. Asymptomatic enteric pathogen carriage and its association with proton pump inhibitors use in men who have sex with men in Taiwan, 2019-2022. *Int J Infect Dis*. Accepted Oct 16, 2024 (IF=4.8, *Infectious Diseases Q1*, 17/132=12.9%)
2. **Tsai CS**, Wang JL, Liao YS, Fukushige M, Chiou CS, Ko WC. Shigellosis in Taiwan: an old enteric pathogen with changing epidemiology and increasing antimicrobial resistance. *J Microbiol Immunol Infect*. 2024 Jun;57(3):346-353. (IF=4.5, *Infectious Diseases Q1*, 23/132=17.4%)
3. **Tsai CS**, Wang JL, Lee NY, Chen PL, Lin YJ, Tsai HP, Su SL, Huang HH, Mao LW, Toh HS, Ko WC. A case of urogenital lymphogranuloma venereum in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023 Oct;56(5):1116-1117. (IF=4.5, *Infectious Diseases Q1*, 23/132=17.4%)
4. **Tsai CS**, Chen PL, Lee NY, Tsai HP, Huang SH, Chen SY, Tang YW, Lin YC, Tsai PF, Mao LW, Su SL, Wang JL, Ko WC. Characteristics of rectal chlamydia among men who have sex with men in southern Taiwan, 2020-2022: an emerging threat of rectal lymphogranuloma venereum L2b. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023 Apr;56(2):408-415. (IF=4.5, *Infectious Diseases Q1*, 23/132=17.4%)
5. **Tsai CS**, Hung CC, Tsai BY, Lin CY, Huang HH, Lin YC, Tsai HP, Ko WC. Emergence of *Chlamydia trachomatis* genotype B as sexually transmitted infection among at-risk population in Taiwan: a study of molecular epidemiology. **Oral presentation**, Japan-Taiwan Joint Symposium on HIV/AIDS 2024, Yokohama, Japan.
6. **Tsai CS**, Huang HH, Tsai BY, Hung CC, Lin CY, Huang SH, Ko WC. Clonal spread of lymphogranuloma venereum L2b among men who have sex with men in Taiwan: a laboratory-based surveillance, 2020-2023. **Oral presentation**, Asia-Pacific HIV Research Forum 2024, Taipei, Taiwan.

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫

「研究中的性別考量」報告表

計畫編號：NSTC 111-2629-B-006 -003 -MY2

研究人員姓名：蔡進相

任職機關系所：國立成功大學醫學院醫學系內科學科 職稱：臨床助理教授

計畫名稱：男同志族群無症狀感染腸道病原與性傳染病：多中心分子流病調查與微菌叢分析

說明：本年度專題研究計畫涉及「人體試驗」或「人體研究」，請於計畫進度報告/成果報告時一併繳交「研究中的性別考量」報告表。

項次	項目	說明												
1	<p>是否有記錄已招募/納入之研究參與者或人體檢體樣本數之生理性別比例？</p>	<p><input type="checkbox"/> 有，比例如下： Male: _____ (%) Female: _____ (%)</p> <p><input type="checkbox"/> 有，請參考進度報告/成果報告第__頁。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 無，本計畫採單一性別研究設計，理由：_____ 男同志腸道病原監測 (結束填答)</p> <p><input type="checkbox"/> 無，本計畫規劃不記錄性別，理由：_____ (結束填答)</p>												
2	<p>是否有依生理性別分組報告結果？ (例：Clayton & Tannenbaum, 2016, JAMA)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <caption>Table. Suggested Approach for Reporting Demographic Characteristics of Study Participants and Outcome by Sex and Gender (N = 59)</caption> <thead> <tr> <th colspan="2">Demographic Characteristics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total No.</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>Age range, y</td> <td>18-90</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Outcome, No. (%)^d</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>20 (74)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>30 (94)</td> </tr> </tbody> </table>	Demographic Characteristics		Total No.	59	Age range, y	18-90	Outcome, No. (%) ^d		Male	20 (74)	Female	30 (94)	<p><input type="checkbox"/> 有，研究結果已發表，請參考文獻： _____</p> <p><input type="checkbox"/> 有，研究結果未發表，請參考進度報告/成果報告第__頁。</p> <p><input type="checkbox"/> 無，研究進行中，尚無結果。(結束填答)</p> <p><input type="checkbox"/> 無，本計畫規劃不依性別分組報告結果，理由：_____ (結束填答)</p>
Demographic Characteristics														
Total No.	59													
Age range, y	18-90													
Outcome, No. (%) ^d														
Male	20 (74)													
Female	30 (94)													
3	<p>是否有對生理性別進行分析(例如差異分析、相關與迴歸分析等)？</p>	<p><input type="checkbox"/> 有，研究結果已發表，請參考文獻： _____</p> <p><input type="checkbox"/> 有，研究結果未發表，請參考進度報告/成果報告第__頁。</p> <p><input type="checkbox"/> 無，本計畫未規劃對生理性別進行分析。</p>												