

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

台灣地區巴東體屬細菌感染症之流行病學與生態學探討

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2320-B-039-019-

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

執行單位：中國醫藥大學公共衛生學系

計畫主持人：張照勤

計畫參與人員：國立中興大學獸醫教學醫院內科林荀龍醫師、中山醫學大學公衛系王凱淞助理教授

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 10 月 27 日

(計畫名稱)

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 91 - 2320 - B - 039 - 019 -

執行期間： 91年 8月 1日至 92年 7月 31日

計畫主持人：張照勤

共同主持人：無

計畫參與人員：國立中興大學獸醫教學醫院內科林荀龍醫師、中山醫學大學公衛系王凱淞助理教授

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：中國醫藥大學公共衛生學系

中華民國 92年 10月 27日

中文摘要

巴東體屬感染症為近十年來才被國際認知的重要新興傳染病，因此台灣地區急待開發此傳染病研究領域與瞭解此傳染病於國內現況。巴東體屬感染症中最著名且被瞭解較為清楚的包括了由 *Bartonella bacilliformis* 引起的卡利森氏病，*B. quintana* 引起的戰壕熱，以及 *B. henselae* 引起的貓抓熱。而由於對巴東體屬細菌特性的更加了解，許多新菌種也被分離出，其中包括亦由貓中分離出而認為可引起人類貓抓熱的 *B. clarridgeiae*。此外，最近由貓中分離出之 *B. koehlerae*，也急待進一步的流行病學與臨床調查了解是否為人畜共通傳染病原。本年度研究目標為建立台灣地區巴東體屬細菌分離、分子微生物學及血清學方法標準診斷程序，相關技術建立並應用於台灣地區家貓與流浪貓之感染流行病學調查。結果顯示相關診斷技術已成功建立，並應用於田野調查。本研究調查發現，以採集 118 隻貓之全血樣本中，以 *B. henselae* 為抗原製備之間接免疫螢光分析玻片加以測定，血清抗體陽性率為 56% (66/118)。以巧克力固體培養基為基底進行之全血培養結果顯示菌血症盛行率為 21% (25/118)。分離出之巴東體屬細菌株經進一步之分子生物學分析與菌種定序鑑定，顯示皆為 *B. henselae*。感染之重要危險因子顯示為包括小於一歲之幼貓並有跳蚤寄生、與流浪貓等。顯示台灣貓族群中的確攜帶此重要新興人畜共通傳染病原，應加以宣導重視此傳染病對台灣居民健康之威脅性，未來並需更深入執行大規模之流行病學調查。

關鍵詞：巴東體屬感染症、診斷、流行病學調查

Abstract

Bartonella infections are recognized as important emerging infectious diseases worldwide until recent ten years. It is of urgent need to understand the epidemiologic characteristics of the infections in Taiwan. The diseases caused by *Bartonella* infections include Carrion's disease by *B. bacilliformis*, trench fever by *B. quintana*, cat scratch disease (CSD) by *B. henselae*. Through the understanding of the microbial characteristics of *Bartonellaceae*, more new human *Bartonella* pathogens have been identified, e.g., *B. clarridgeiae*, another agent of CSD. This one-year study was conducted to develop the standard operational standards of culture, molecular and serological diagnoses of *Bartonella* spp.. The techniques were further applied to epidemiological investigations of *Bartonella* infections in cats in central Taiwan. The results showed the overall seroprevalence and bacteremic prevalence of *Bartonella* infections in cats were 56% and 21%, respectively. All bacteremic cats were infected with *B. henselae* through the thoroughly molecular identifications. The most important risk factor associated with the infection was young kittens with concurrent flea infestation, and the history of being stray cats. The research results highlight the potential health threat of the residents in Taiwan, through close cat contacts. More public health education campaigns need to be initiated, and further epidemiological investigations will be executed to achieve the better control of *Bartonella* infections in Taiwan.

Key words: *Bartonella* infections, diagnosis, epidemiological investigation

緒言

巴東體屬感染病在近年來被認為是一重要的新興傳染病(emerging infections)。此細菌屬好氧之革蘭氏陰性桿菌。此菌大小為寬約 0.3 至 0.5 微毫米且長為 1 至 1.7 微毫米。此菌的培養不易，因此在過去臨床上被感染的病患可能因無法正確的被診斷出來而忽略其重要性。真正認識及瞭解此菌在臨床上的重要性乃茲因於愛滋病的流行。研究者發現在愛滋病人身上所生成的類似卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma) [9]。然而此不正常的增生結節在顯微病理切片經特殊銀染色法後，有未知名的桿菌聚集[10]。經由分子生物學的進步及基因比對的結果，發現此桿菌與造成人類因貓抓或咬產生之淋巴結病變中的細菌吻合，而後命名為 *B. henselae* [11-16]。經由之後的研究，至今已瞭解貓為此細菌之保菌宿主(reservoir)。

一般免疫健全(immunocompetent)的人在感染此細菌後，通常會自我康復。若短期之內未完全康復，會造成局部淋巴結腫大的病變，並持續數月之久。用手觸摸腫大淋巴結處，病患會有劇烈的痛覺。在病理組織切片下，淋巴結組織內可見許多血管內皮細胞增生，小動脈壁變厚等不正常增生現象。在 *B. henselae* 感染的病人中，有 15% 左右的人會產生較嚴重的非典型(atypical)貓抓病或全身性的感染症[17]。這些症狀包括了 Parinaud's oculoglandular syndrome、神經系統感染所生的腦病變、心肌炎、肺炎、及重覆性菌血症(relapsing bacteremia)。此細菌感染為在 HIV 病人身上最為嚴重，因會造成致命的血管內皮細胞增生病變，稱為 bacillary angiomatosis(BA)。BA 在皮膚上的結節病變類似 Kaposi's sarcoma [9]，因此若未做進一步病理診斷可能會誤診而延誤抗生素治療時機。BA 也可見於實質器官，如肝臟或脾臟，稱為 peliosis hepatis 或 splenic peliosis [18]。

貓在感染此細菌之後，臨床上並無明顯病徵，然而卻有長時期的菌血症(bacteremia)。據 University of California, Davis 實驗室中之調查，發現以實驗方式以真皮下接種此菌至貓體內，菌血症可持續數月至一年多的時間 [19]。藉由數次流行病學調查及本研究室利用無特異性病原感染(specific-pathogen-free, SPF)貓作研究，已成功建立了貓蚤為於家貓之間傳播此病原之重要媒介 [20, 21]。人類會感染此症的來源據臨床醫師的問診及流行病學之調查，認為與貓抓(cat scratches)有關。過去雖認為貓咬(cat bites)也有可能導致人類的感染，然而根據在夏威夷之流行病學調查中發現，值菌血期的貓之唾液 DNA 萃取物中並不含此病原 [22]。在澳洲一項調查中，研究者曾發現一名個案可能經由跳蚤的叮咬而感染此症，然而並無確切之科學證據支持此項發現[23]。張等於美國加州地區的調查結果[5]，顯示硬蜱 (hard

tick) 亦可能扮演一重要的傳播病媒，值得進一步加以探討。

在此疾病的診斷上，目前為止較建議的是結合問診的疾病暴露史去尋找是否有貓或蚤之暴露、排除其他會造成淋巴結腫大的原因、淋巴結的病理組織切片染色、及血清學的診斷和細菌的培養。此細菌之培養極為不易，需利用新鮮之兔血所做成之 5% 血培養基(blood agar)，在 37°C 培養箱中(但 *B. bacilliformis* 為 28°C)培養至少十天之後，才可在培養基上見到此菌之菌落(bacterial colony)。因此在一般微生物實驗室中，常會因前一至二天未觀察到此菌而無法做確診。進一步之菌種區分需靠分子生物學之診斷，最常見的便是以聚合酶鏈鎖反應(polymerase chain reaction)配合限制酶切割後的限制片段長度多型性結果(restriction fragment length polymorphism)加以分型。標的基因的選擇包括 16S rRNA, *gltA* 基因等 [14, 15, 24, 25]。最有趣的是在 *B. henselae* 中，被發現有兩種不同的亞型(subtypes)稱做 type I 及 type II。根據現有的流行病學資料，發現各國之間有感染此菌的人或貓族群之中，type I 或 type II 的盛行率(prevalence)有很大的差異 [26-30]，是否與菌株的致病力有關，為研究者及感興趣之問題。而張等[31]最近於愛滋病患者之分子流行病學調查中，已發現不同分子型別與感染病灶之間有顯著相關。

台灣地區在貓抓病的研究相當有限，在過去曾有一名病例報告，然而其確診方式為藉由血清學之方法及既往貓的暴露史[32]。根據台灣大學獸醫學系潘銘正教授等的初步調查，台灣地區的貓的確有感染此菌的現象，且在流浪貓中的感染率也似乎明顯地高於家貓，然而正確的流行病學數據仍待探討。由於 *B. henselae* 於貓抓病上角色的真正瞭解始於 1990 年代，因此此菌在台灣地區尚乏人探討，值得研究努力。然而，在進行一連串的流行病學調查前，首要工作便是於台灣地區建立本土的 *B. henselae* 標準診斷流程。

材料與方法

貓血液樣本採集及其危險因子資料的收集

本研究主要採以橫斷式研究的架構與便利採樣之方式，於國立中興大學獸醫教學醫院與野外流浪貓中收集貓的血液檢體，共計 118 隻。攜回實驗室之野貓以麻醉劑進行腹腔注射，待昏迷後進行心臟採血及採血期間觀察其身上有無任何的外寄生蟲(包括蚤、蜱)等寄生。此外貓的來源(如家貓、流浪貓等)、飼養方式(如限制於家中飼養、放養方式)、年齡、性別、採集地點與採集時間等資料亦加以收集登錄。

巴東體屬細菌的分離及培養

所有血液收集於 2 毫升 EDTA 管中後，便立即冰凍於-70°C 冰箱至少 24 小時以利分離。解凍後之血液取 100ul，均勻塗於新鮮之巧克力固體培養基上。經隔夜血液已充分吸收至培養基後，上蓋朝下之方式置於玻璃瓶中，於瓶內點燃蠟燭，旋上上蓋，置於 37 培養箱中保存至少一個半月，每星期觀察一至二次以確定有無菌落生成。若有疑似菌落生成，便挑單一菌落(single colony pick)作繼代培養，此由單一菌落所培養出的純細菌株便被用來作分子生物學方法的菌種分析診斷鑑定。

聚合酶鏈鎖反應及限制片段長度多型性分析(PCR/RFLP 分析)與菌種別之定序鑑定

在標的基因的選擇上，我們欲採用最被廣泛使用的 *gltA* 基因作分子型別區分 [5]。經 PCR 反應及以電泳法確認其產物大小正確之後(400-bp)，將此產物以 *Tag I*、*Hha I* 與 *MseI* 限制酶作切割。此外菌株並以 Jensen 等人[33]發展之單步驟 PCR 法進行菌種別二次確認。所得之 *gltA* 基因產物並加以進行定序鑑定，結果以 NCBI 網站之 BLAST 方式進行最相似 DNA 序列搜尋，第三次確認菌種別。

B. henselae 間接免疫螢光抗體測試法的建立

依據 Regnery 等人所描述的方式，以 *B. henselae* 標準株(*B. henselae* U-4, University of California at Davis) 感染 Vero 細胞株後以全細胞(whole cell)方式進行抗原製備[14]。血清抗體陽性檢測依特異性之螢光顆粒強度定由 1(最弱)到 4(最強)四個等級，判定準則依美國疾

病管制局的判定為於 1:64 倍稀釋時仍有 2 的螢光強度。陽性檢體並進行系列稀釋(如 1:64, 1:128, 1:256 等)以求得其最終抗體力價。每片玻片上皆有一槽為 *B. henselae* 血清陽性的貓血清(ID No. TW-1)及一槽為添加 PBS 液作為陽性及陰性試驗的控制樣本。

統計分析

統計分析以 EpiInfo 軟體 (Version 6.04; CDC) 進行, 依不同統計分析的目的需要利用卡方檢定、Fisher exact 檢定與 McNemar 卡方檢定等進行統計學分析檢定。

結果

依據美國疾病管制局所訂立之標準血清學間接免疫螢光染色玻片之製備方法與陽性結果判定依據, 另結合分子生物學之菌種鑑定方法, 已成功地於台灣中部地區建立貓抓熱之標準診斷方法。利用相關方法實際應用於田野調查後, 本研究於過去一年調查結果顯示(見表 1), 台灣中部地區貓族群之血清抗體陽性盛行率為 56%, 巴東體屬菌血症盛行率為 21%。

在其他因子的單變項分析方面(見表 2), 教學醫院中所收集的貓血液檢體之血清抗體陽性盛行率與菌血症盛行率明顯的低於野外採集之流浪貓檢體(分別為 28.6% vs. 61.9%; 0% vs. 25.8%)。在採集季節方面, 血清抗體陽性率於冬季最高, 而菌血症盛行率於春季最高。總體而言, 貓身上有無出現跳蚤並未與其菌血症與血清陽性狀況有關; 然而, 若以貓齡加以分層分析(見表 1), 顯示幼貓身上有跳蚤寄生似乎為重要的相關因子, 其血清抗體陽性率與菌血症盛行率皆比無跳蚤寄生之貓之為高。此外, 菌血症之盛行率與血清陽性率高低並未受性別不同之顯著影響。為進一步瞭解血清學診斷陽性結果是否可預測菌血症之有無(見表 3), 若以菌血症做為感染此病之黃金標準(gold standard), 血清學診斷的敏感度為 64%, 特異性約 69%; 血清學診斷的陽性預測值不佳為 36%, 但具有 88%之陰性預測值。

為評估最佳之固體培養基以利巴東體屬細菌之分離, 本研究中亦以 18 隻貓之血液檢體以 5%新鮮製備之兔血固體培養基及巧克力固體培養基同時進行培養。結果顯示以巧克力固體培養基進行培養有顯著較好的效果, 18 隻檢測檢體中共計有 4 隻有巴東體屬特異菌落生成, 然而在相同時間與相同環境的培養之下, 利用兔血固體培養基進行培養, 只有一隻具有較高菌血症(2.4×10^3 CFU/ml)之貓血檢體有菌落生成。所有分離出之巴東體屬菌株於巧

克力固體培養基上進行初次培養時(primary culture), 顯現出菌落的時間皆需於一週後, 為巴東體屬細菌之典型特性。

此研究中也以籠中飼養一隻正值菌血症之幼貓, 以每月固定一次採血方式探討菌血症於自然感染之貓的持續感染期。至目前結果顯示至少可持續一個月, 且血中細菌量由第一次檢測出之 2.4×10^3 CFU/ml 升高至一個月後超高菌血症(too many to count/ml, TMTC/ml)。

具菌血症之 25 隻貓, 所得菌株以 *gltA* PCR 反應之結果皆呈現出正確之 400-bp 大小之產物, 顯示應屬巴東體屬菌。*gltA* PCR 產物進一步以 *TaqI*、*HhaI* 與 *MseI* 限制酶加以切割, 顯示皆屬 *B. henselae*。為求菌種鑑定之正確性, 菌株亦以單步驟之 16S-23S intergenic spacer region PCR 反應進行單步驟之菌種快速鑑定, 結果也再次確定所分離之菌株皆為 *B. henselae* (PCR 產物為 172 -bp)。由 *gltA* 基因 PCR 所得之產物也進行基因序列分析, 所得結果在經由 GenBank 資料庫比對後, 最相近菌株仍為 *B. henselae*, 相似度為大於 97 %。

討論

本研究為台灣地區於貓族群中首次初步之貓抓熱病原的流行病學調查, 亦為國際研究中首次進行的完整一年流行病學報告。有助於更深入了解此病的流行病學特徵。總體結果顯示血清抗體陽性率為 56% 且菌血症盛行率為 21%。若進一步探討流浪貓危險族群, 菌血症盛行率達 26% 且血清抗體陽性率為 62%。此結果對於台灣目前日益嚴重之流浪犬貓的問題, 或政府積極推行流浪貓狗的認養活動時, 無疑地更顯現出此新興人畜共通傳染病對台灣居民的威脅, 未來應列為流浪貓病原檢疫基本項目之一。此病雖在一般免疫功能健全之正常人屬於自我限制疾病(self-limiting disease), 不需特殊之治療。然而感染後亦會造成局部之淋巴結腫大, 發燒等症狀, 持續數星期, 對病患造成困擾。此外, 有 15% 左右的人會產生較嚴重的非典型(atypical)貓抓病或全身性的感染症[17], 尤其是小朋友。這些症狀包括了 Parinaud's oculoglandular syndrome、神經系統感染所生的腦病變、心肌炎、肺炎、及重覆性菌血症(relapsing bacteremia)。此細菌若感染 HIV 病人身上更為嚴重, 會造成致命的血管內皮細胞增生病變的桿菌性血管瘤(bacillary angiomatosis, BA)。BA 在皮膚上的結節病變類似 Kaposi's sarcoma [9], 因此若未做進一步病理診斷可能會誤診而延誤抗生素治療時機。在 HIV 病人尋求如貓等寵物為精神慰藉的同時, 如何於台灣地區快速而有效的找出帶有此病原的貓為重要的工作。本研究中發現幼貓且身上有跳蚤寄生為重要隻感染因子, 與之前流

行病學研究結果相符。然未來仍須繼續擴大樣本數之收集以進行完整之台灣地區貓抓熱流行病學探究。

過去由實驗室感染 *B. henselae* 之貓結果顯示菌血症可持續達一年以上。本研究中欲研究以自然感染之方式探討菌血症持續期，目前顯示至少可持續一個月，且菌血值有往上增加的趨勢。未來仍計劃加以定期追蹤或甚至欲採野放與重捕捉(release and re-capture)的方式進行深度探討自然感染 *B. henselae* 於貓中的變化。

在血清抗體診斷的方法上，由於本研究為先驅研究，台灣地區本土分離株並未取得，因此本研究中主要是以美國的本土分離株 *B. henselae* U-4 (University of California, Davis, USA)為抗原來偵測抗體的存在。然而，不同地區的 *B. henselae* 抗原特性可能會有差異，因此可能會造成檢測時敏感度或特異度的影響。未來應進一步比較美國分離株與台灣本土分離株之抗原特性有無差異，以考慮是否台灣地區應用本土分離株為抗原來作為於本疾病之血清學診斷。

過去在巴東體屬菌種鑑定之方法上，PCR/RFLP 分析與定序方法為最常使用的方式，然而這些方法費時且花費大。Jensen 等人所發展的單步驟菌種鑑定法具有快速且省錢之方法[33]，然至目前為止此法仍未實際的應用於田野調查，僅止於實驗室內利用標準菌株測試的階段。本研究中首次利用此法進行田野分離株之快速菌種鑑定，結果與 PCR/RFLP 分析與定序方法結果一致。為未來台灣地區巴東體屬病原的診斷建立有效之快速診斷方向。未來研究為朝向全血 PCR 之快速診斷法的建立，以避免等待菌落生成時間。

隨著台灣國際化的腳步越加快速，無遠弗屆的便利交通幾乎已無國界之分，而台灣對於各種海外傳染病的傳入較之從前有更大的壓力。而根據過去我們於美國加州大學戴維斯分校的調查顯示，巴東體屬菌感染的哺乳動物種類甚多，野生鼠類、家犬、牛、鹿以及野生貓科動物等皆為重要動物宿主。因此未來對於此類病原的檢疫工作實為重要。經由本次調查結果，在未來的流浪貓認養檢疫中更應多加注意，以避免此類傳染病對台灣居民的健康造成威脅。

致謝

本調查承蒙國科會一般型專題研究計畫經費補助及中山醫學大學王凱淞助理教授與中興大

學獸醫教學醫院林苟龍醫師協助流浪貓與家貓血液與相關危險因子資料收集，本調查始克完成，謹此深致謝忱。

參考文獻：

1. Breitschwerdt, E. B., D. L. Kordick, D. E. Malarkey, B. Keene, T. L. Hadfield, and K. Wilson. endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. *J Clin Microbiol.* 1995;33:154-160.
2. Roux, V., S. J. Eykyn, S. Wyllie, and D. Raoult. Report of *Bartonella vinsonii* subspecies *berkhoffii* as an agent of afebrile blood culture negative endocarditis in man. *J Clin Microbiol* 2000;38:1698-1700.
3. Chang C.C., Yamamoto K., Chomel B.B., Kasten R.W., Simpson D., Smith C., Kramer V.. Sero-epidemiology of *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* infection in California coyotes, 1994-1998. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 711-715.
4. Chang C.C., Kasten R.W., Chomel B.B., Simpson D.C., Hew C.M., Kordick D.L., Heller R., Piemont Y., Breitschwerdt E.B.. Coyotes (*Canis latrans*) as the reservoir for a human pathogenic *Bartonella* sp.: molecular epidemiology of *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* infection in coyotes from central coastal California. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4193-4200.
5. Chang C.C., Chomel B.B., Kasten R.W., Romano V.. Molecular evidence of *Bartonella* spp. in questing adult *Ixodes pacificus* ticks in California. *J Clin Microbiol* 2001; 39(4): 1221-1226.
6. Chang C.C., Koehler J.E., Chomel B.B., Kasten R.W.. Molecular Epidemiology of *Bartonella henselae* infection in people with HIV/AIDS and their cats (in preparation for submitting to *Journal of Infectious Diseases*).
7. Chang C.C., Chomel B.B., Kasten R.W., Heller R., Kocan K.M., Ueno H., Yamamoto K., Bleich V.C., Gonzales B.J., Swift P.K., Boyce W.M., Jang S.S., Boulouis H., Piemont Y.. *Bartonella* spp. isolated from wild and domestic ruminants in North America. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 306-311.
8. Welch, D. F., K. C. Carroll, E. K. Hofmeister, D. H. Persing, D. A. Robison, A. G. Steigerwalt, and D. J. Brenner. Isolation of a new subspecies, *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis*, from a cattle rancher: identity with isolates found in conjunction with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* among naturally infected mice. *J Clin Microbiol* 1999;37:2598-2601.
9. Stoler, M. H., T. A. Bonfiglio, R. T. Steigbigel, and M. Pereira. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983;80:714-8.
10. LeBoit, P. E., T. G. Berger, B. M. Egbert, T. S. Yen, M. H. Stoler, T. A. Bonfiglio, J. A. Strauchen, C. K. English, and D. J. Wear. Epithelioid haemangioma-like vascular proliferation in AIDS: manifestation of cat scratch disease

bacillus infection? Lancet 1988;1:960-3.

11. Anderson, B., C. Kelly, R. Threlkel, and K. Edwards. Detection of *Rochalimaea henselae* in Cat-Scratch disease skin test antigens. J Infect Dis 1993;168:1034-6.
12. Dolan, M. J., M. T. Wong, R. L. Regnery, J. H. Jorgensen, M. Garcia, J. Peters, and D. Drehner. Syndrome of *Rochalimaea henselae* adenitis suggesting cat scratch disease. Ann Intern Med 1993; 118:331-6.
13. Koehler, J. E., F. D. Quinn, T. G. Berger, P. E. Le Boit, and J. W. Tappero. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. N Engl J Med 1992;327:1625-31.
14. Regnery, R. L., B. E. Anderson, J. E. d. Clarridge, M. C. Rodriguez-Barradas, D. C. Jones, and J. H. Carr. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. J Clin Microbiol 1992;30:265-74.
15. Relman, D. A., J. S. Loutit, T. M. Schmidt, S. Falkow, and L. S. Tompkins. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. N Engl J Med 1990;323:1573-80.
16. Welch, D. F., D. A. Pickett, L. N. Slater, A. G. Steigerwalt, and D. J. Brenner. *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. J Clin Microbiol 1992;30:275-80.
17. Carithers, H. A. Cat-scratch disease: an overview based on a study of 1200 patients. Am J Dis Child 1985;139:1124-33.
18. Perkocha, L. A., S. M. Geaghan, T. S. Yen, S. L. Nishimura, S. P. Chan, R. Garcia-Kennedy, G. Honda, A. C. Stoloff, H. Z. Klein, R. L. Goldman, and et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1990;323:1581-6.
19. Yamamoto, K., B. B. Chomel, R. W. Kasten, C. C. Chang, T. Tseggai, P. R. Decker, M. Mackowiak, K. A. FloydHawkins, and N. C. Pedersen. Homologous protection but lack of heterologous-protection by various species and types of *Bartonella* in specific pathogen-free cats. Vet Immunol Immunopathol 1998;65:191-204.
20. Chomel, B. B., R. W. Kasten, K. Floyd-Hawkins, B. Chi, K. Yamamoto, J. Roberts-Wilson, A. N. Gurfield, R. C. Abbott, N. C. Pedersen, and J. E. Koehler. Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. J Clin Microbiol 1996;34:1952-6.
21. Koehler, J. E., C. A. Glaser, and J. W. Tappero. *Rochalimaea henselae* infection - a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA 1994;271:531-5.

22. Demers, D. M., J. W. Bass, J. M. Vincent, D. A. Person, D. K. Noyes, C. M. Staeger, C. P. Samlaska, N. H. Lockwood, R. L. Regnery, and B. E. Anderson. Cat-scratch disease in Hawaii: etiology and seroepidemiology. *J Pediatr* 1995;127:23-6.
23. Flexman, J. P., N. J. Lavis, I. D. Kay, M. Watson, C. Metcalf, and J. W. Pearman. *Bartonella henselae* is a causative agent of cat scratch disease in Australia. *J Infect* 1995;31:241-5.
24. Matar, G. M. Inter- and intraspecies identification of *Bartonella* species by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of a fragment of the ribosomal operon [letter; comment]. *J Clin Microbiol* 1995;33:3370.
25. Norman, A. F., R. Regnery, P. Jameson, C. Greene, and D. C. Krause. Differentiation of *Bartonella*-like isolates at the species level by PCR-restriction fragment length polymorphism in the citrate synthase gene. *J Clin Microbiol* 1995;33:1797-803.
26. Bergmans, A. M., J. F. Schellekens, J. D. van Embden, and L. M. Schouls. Predominance of two *Bartonella henselae* variants among cat-scratch disease patients in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 1996;34:254-60.
27. Bergmans, A. M., C. M. de Jong, G. van Amerongen, C. S. Schot, L. M. Schouls, A. M. Bergmans, J. F. Schellekens, J. D. van Embden, and L. M. Schouls. Prevalence of *Bartonella* species in domestic cats in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 1997;35:2256-61.
28. Chomel, B. B., E. T. Carlos, R. W. Kasten, K. Yamamoto, C. C. Chang, R. S. Carlos, M. V. Abenes, and C. M. Pajares. *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* infection in domestic cats from the Philippines. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:593-7.
29. Maruyama, S., Y. Nakamura, H. Kabeya, S. Tanaka, T. Sakai, and Y. Katsube. Prevalence of *Bartonella henselae*, *Bartonella clarridgeiae*, and the 16S rRNA gene types of *Bartonella henselae* among pet cats in Japan. *J Vet Med Sci* 2000;62:273-9.
30. Sander, A., M. Posselt, N. Bohm, M. Ruess, and M. Altwegg. Detection of *Bartonella henselae* DNA by two different PCR assays and determination of the genotypes of strains involved in histologically defined cat scratch disease. *J Clin Microbiol* 1999;37:993-7.
31. Chang, C.C., Chomel, B.B., Kasten R.W., Tappero, J.W., Sanchez, M.A., Koehler, J.E.. Molecular epidemiology of *Bartonella henselae* infection in human immunodeficiency virus-infected patients and their cat contacts, using pulsed-field gel electrophoresis and genotyping. *J Infect Dis* 2002;186(12) (in press).
32. Lee, S.C., Fung, C.P., Lee, N., Shieh, W.B.. Cat-scratch disease caused by *Bartonella henselae*: the first case

- report in Taiwan. J Form Med Assoc 1998;97: 569-572.
33. Jensen, W.A., Fall, M.Z., Rooney, J., Kordick, D.L., Breitschwerdt, E.B.. Rapid identification and differentiation of *Bartonella* species using a single-step PCR assay. J Clin Microbiol 2000;38(5):1717-1722.
34. Maruyama S., Sakai, T., Morita, Y.. Prevalence of *Bartonella* species and 16S rRNA gene types of *Bartonella henselae* from domestic cats in Thailand. Am J Trop Med Hyg 2001;65(6):783-787.
35. Gurfield, A.N., Boulouis, H.J., Chomel, B.B., Heller, R., Kasten, R.W., Yamamoto, K., and Piemont, Y.. Coinfection with *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* and with different *Bartonella henselae* strains in domestic cats. J Clin Microbiol 1997;35:2120-2123.
36. Chomel, B.B., Abbott, R.C., Kasten, R.W et al.. *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. J Clin Microbiol 1995;33(9):2445-2450.
37. Maurin, M., Birtles, R., and Raoult, D.. Current knowledge of *Bartonella* species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:487-506.

表 1. 菌血症與血清抗體陽性盛行率之分佈

年齡	貓隻數(百分比)		
	總計	菌血症	血清陽性
幼貓 (小於 1 歲)			
有跳蚤	13	4(30.8%)	8(61.5%)
沒跳蚤	10	1(10.0%)	2(20.0%)
成貓			
有跳蚤	45	8(17.8%)	26(57.8%)
沒跳蚤	50	12(24.0%)	30(60.0%)
總計	118	25(21.2%)	66(55.9%)

表 2. 菌血症與血清抗體陽性之危險因子單變項分析

變項	總隻數	菌血症	血清抗體陽性
貓隻來源			
教學醫院	21	0(0.0%)	6(28.6%)
野貓	97	25(25.8%)	60(61.9%)
貓齡			
幼貓	23	5(21.7%)	10(43.4%)
成貓	95	20(21.1%)	56(58.9%)
採集月份			
Spring	21	8(38.1%)	12(57.1%)
Summer	30	3(10.0%)	15(50.0%)
Autumn	56	11(19.6%)	31(55.4%)
Winter	11	3(27.3%)	8(72.7%)
跳蚤			
有	58	12(20.7%)	34(58.6%)
無	60	13(21.7%)	32(53.3%)
貓性別			
公	21	5(23.8%)	14(66.7%)
母	85	17(20.0%)	52(61.2%)

表 3. 菌血症與血清抗體陽性結果的關係

血清學	菌血症	
	(+)	(-)
陽性(> 64)	16	29
陰性(≤ 64)	9	64