

# 肺炎鏈球菌

王志堅 謝育嘉 邱政洵

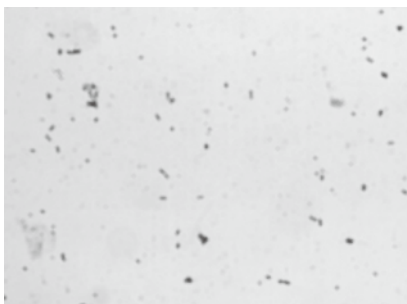
## 一、介紹

肺炎鏈球菌最早命名為*Micrococcus pasteurii*，因為會造成肺炎所以也稱做Pneumococcus，另外在革蘭氏染色下呈現球狀且常成對出現，故又稱肺炎鏈球菌，直到1974年發現此菌在培養時呈鏈狀，最後才命名肺炎鏈球菌（*Streptococcus pneumoniae*）。此菌是造成兒童及成人感染的最重要致病菌之一，會引起中耳炎、鼻竇炎、肺炎、敗血症及腦膜炎等常見的感染症；尤其是嬰兒及老年人更是好發的年齡層。在過去，根據美國的統計資料，每年的發生率是每10萬人口有15~30個病例，每年約有6,200名腦膜炎，5萬名菌血症，50萬名肺炎及700萬的中耳炎病例。其中未開發國家情況更嚴重，每年小於5歲的幼兒有14萬人因為肺炎鏈球菌引起的腦膜炎，及120萬的呼吸道感染而造成死亡[1]。

## 二、微生物

肺炎鏈球菌是革蘭氏陽性細菌〈圖一〉，它在實驗室的特色為：（1）在血液培養皿中呈現 $\alpha$ 溶血，（2）catalase測試為陰性，（3）溶解於bile salt中，（4）對optochin具敏感性。外觀類似半橢圓形，常成鏈出現，菌體外有一層透明的莢膜，目前已知

有超過90種血清型；能造成兒科病人感染的血清型主要有14、6、18、19、23、4、9、7、1及3等，不過這是國外的統計資料[2]，在臺灣的調查中，由小兒科侵襲性感染病人所分離的肺炎鏈球菌，發現最常見的血清型為14、6B、23F及19F等[3,4]。自



圖一

從七價結合型肺炎鏈球菌疫苗使用後，之前常見的血清型逐漸減少，非疫苗所能涵蓋的血清型有增加。例如血清型19A[5]。根據疾病管制局的報告，在2010年及2011年，血清型19A是5歲以下兒童最常見造成侵襲性肺炎鏈球菌疾病的血清型。在2012年，19A占5歲以下侵襲性肺炎鏈球菌約60%，正常兒童及成人的鼻咽腔，肺炎鏈球菌的帶菌率因地區不同及年齡而有所差別，國外兒童的帶菌率約為30～50%，國內兒童的帶菌率則在20%左右，成人的帶菌率則較兒童低[4,6]。

### 三、致病機轉

肺炎鏈球菌的自然傳染窩（natural reservoir）只有人類的鼻咽部，從這兒它可以經由呼吸道飛沫的方式傳給別人。在大部分情況下，肺炎鏈球菌被無症狀的攜帶在人體的上呼吸道；當被感染者在某些特定情況下，如免疫功能有缺陷時或是先前病人有病毒感染上呼吸道時，就比較容易發生疾病。好發季節是冬季及春季。

肺炎鏈球菌的莢膜（capsule）是最早被發現的致病因子。莢膜是由重複的寡醣（repeating oligosaccharides）在細胞質內合成後，被運送到細菌表面。這些多醣體與peptidoglycan及細胞壁的多醣體（polysaccharide）共價結合在一起。莢膜的功用主要

是抑制宿主白血球對肺炎鏈球菌的吞噬（phagocytosis）。其可能的機制包括（1）宿主的吞噬細胞缺乏可以辨認莢膜的接受器（receptor）。（2）出現電化學的力量（electrochemical forces）阻止吞噬細胞的作用。（3）抗體或補體C3b無法有效帶領肺炎鏈球菌讓吞噬細胞吞噬。不同血清型的肺炎鏈球菌會有不同的致病力，主要是因為不同成分的莢膜活化補體的作用不同，誘發的抗體反應也不同[7-9]。

在過去一直認為莢膜是肺炎鏈球菌致病力的唯一因子，曾經有學者將肺炎鏈球菌血清型3的莢膜去除後，發現肺炎鏈球菌的致死劑量由原來的2~3CFU（colony-forming unit）升高到 $2\sim3\times10^7$  CFU [10]。此一實驗更加深人們認為莢膜是肺炎鏈球菌致病力的唯一因子。隨著分子醫學的進步，人類發現莢膜並不是唯一的致病因子。包括細胞壁（cell wall），pneumococcal surface protein A（PspA），hyaluronidase，pneumolysin，autolysin，pneumococcal surface antigen A（PsaA），choline binding protein A（CbpA），及neuraminidase都在肺炎鏈球菌的致病性上扮演重要角色。

肺炎鏈球菌引起的疾病中，以菌血症、腦膜炎的死亡率最高。如果病人有先天性或後天免疫不全、鐮刀型貧血、腎病症候群、脾切除或器官移植者均因為免疫功能有問題，會增加疾病的嚴重性；另外有些疾病如糖尿病、先天性心臟病、慢性肺病變和腎衰竭等也會增加得到較嚴重感染的可能性。有些病人如果有腦脊髓液外漏，顱骨骨折，或接受神經外科手術，則有機會發生反覆性腦膜炎。

肺炎鏈球菌的潛伏期因疾病而有所不同，最短的約1~3天。

## 四、臨床表現

因為肺炎鏈球菌會引起各式各樣的臨床疾病，由非侵襲性的

中耳炎、鼻竇炎到侵襲性疾病如肺炎、敗血性關節炎、敗血症、腦膜炎等，但每一種病的臨床表現均不一樣，因此需視感染的部位而定。

## 五、診斷

由身體所取得的化膿物質，須做革蘭氏染色及細菌培養，另外只要是懷疑由肺炎鏈球菌所引起的侵入性感染，都要同時做血液培養；並且依疾病的不同也可做腦脊髓液及肋膜積水的培養。如果發燒的幼兒，白血球超過2萬以上也要懷疑是由肺炎鏈球菌引起的菌血症，因為正常人的上呼吸道也會有肺炎鏈球菌的存在。目前也可以用快速診斷法如latex agglutination，可使用腦脊髓液或肋膜積水等偵測抗原的存在。此方法的最大用途是當採集標本前已使用抗生素且無法培養出細菌時，仍可偵測抗原的存在而加以診斷。另外還有偵測肺炎鏈球菌的抗原套組，可使用病人的尿液做快速鑑定，大約15分鐘以內就可以有結果，且敏感性甚高。

## 六、治療

以前盤尼西林（penicillin）是治療肺炎鏈球菌的主要抗生素，但是從1967年開始，全世界陸續由臨床檢體中分離出抗penicillin肺炎鏈球菌，到了1990年代抗藥性情形愈來愈嚴重，世界各地的抗藥性比較高的國家如韓國、匈牙利、西班牙、南非等國比例約為50～80%之間，最近臺灣地區所做的調查，包括不同地區或全國性的結果顯示，臺灣的抗penicillin肺炎鏈球菌的比例高達75～90%，另外對巨環素（macrolide）的抗藥性也高達90%，此外，對第二代及第三代頭芽孢素的抗藥性分別也高達60%及25%[11-14]。這些抗藥性菌株絕大部份都是屬於多重抗藥性。只要有肺炎鏈球菌從無菌部位（如腦脊髓液，血液，

中耳液，胸水或關節液）被分離出來，就必需做oxacillin紙錠測試，如果對oxacillin有抗藥性（ $\leq 19\text{mm}$ ），就要做penicillin的最低抑菌濃度測試，以決定是否具抗藥性。根據臨床暨實驗室標準制定機構（Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI）2008年的建議，就腦膜炎診治的標準（meningitis criteria）而言，肺炎鏈球菌對penicillin的最低抑菌濃度（MIC） $\leq 0.06\text{ug/ml}$ 為具感受性（susceptible），介於0.1到1.0ug/ml之間為中度抗藥性（intermediate）， $\geq 2\text{ug/ml}$ 為高度抗藥性（resistant）；就非腦膜炎診治的標準（non-meningitis criteria）而言，penicillin的最低抑菌濃度 $\leq 2\text{ug/ml}$ 為具感受性，4ug/ml為中度抗藥性， $\geq 8\text{ug/ml}$ 為高度抗藥性。而第三代頭芽孢素腦膜炎診治的標準， $\leq 0.5\text{ug/ml}$ 為具感受性，1ug/ml為中度抗藥性， $\geq 2\text{ug/ml}$ 為高度抗藥性；非腦膜炎診治的標準， $\leq 1\text{ug/ml}$ 為具感受性，2ug/ml為中度抗藥性， $\geq 4\text{ug/ml}$ 為高度抗藥性。

針對肺炎鏈球菌不同部位感染的治療，其方法略有不同，詳述如下：

### （一）中耳炎：

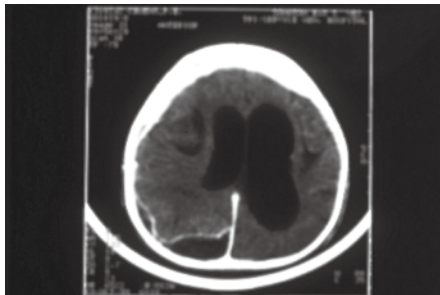
目前雖然抗藥性增加，但中耳炎的治療仍然建議以amoxicillin當做第一線藥物，因為amoxicillin以一般劑量（40～45mg/kg/day）經口服使用吸收力佳，在局部的濃度仍然可以達到2～4  $\mu\text{g/ml}$ ，因此目前建議可以將劑量加倍至80～90mg/kg/day使用。如果屬於高抗藥菌株（MIC  $> 2\mu\text{g/ml}$ ）可考慮選用第二線口服抗生素如amoxicillin/clavulanic acid或cefuroxime[15]。



圖二

## （二）肺炎〈圖二〉或菌血症：

目前並沒有標準的治療方法，但對敏感性及低抗藥性菌株（MIC： $0.1\sim 2\mu\text{g/ml}$ ）使用penicillin當做第一線藥物，對於高抗藥性菌株（ $>2\mu\text{g/ml}$ ）則可考慮使用第三代頭芽孢素或vancomycin治療[16]。



圖三

## （三）腦膜炎：〈圖三〉

在penicillin抗藥性超過20%的地區，目前建議一開始治療腦膜炎的經驗性抗生素為第三代頭芽孢素（cefotaxime或ceftriaxone）加上vancomycin，之後再視抗生素敏感性結果，加以調整。對第三代頭芽孢素產生抗藥性的菌株還可加上rifampin。年齡大於2個月的幼兒及較大的孩童，除了使用抗生素治療外，可在使用抗生素之前或同時，使用類固醇如dexamethasone  $0.6\text{mg/kg/day}$ 分成4次，連續使用4天，或許可減輕神經性後遺症，但仍需大規模研究結果，以證實其效用。

## 七、預後

肺炎鏈球菌引起的肺炎死亡率為10%，尤其是老年人或免疫功能不全者的死亡率更高，至於有潛在性疾病，如癌症、糖尿病、脾臟切除、器官移植、愛滋病患、發生菌血症，其死亡率更可高達10～30%，而發生腦膜炎的死亡率約為15%，較其他細菌如流行性腦脊髓膜炎球菌或b型嗜血桿菌為高。存活者的神經性後遺症則高達30～40%[17]。

## 八、預防

在住院期間，並不需要特別加以隔離。如有接觸到肺炎鏈球菌的病人，不需使用預防性抗生素預防感染。

### （一）主動免疫

肺炎鏈球菌疫苗目前最常用的疫苗有兩種，一種為多醣體疫苗（Pneumococcal Polysaccharide Vaccine，簡稱PPV），目前僅有23價上市；23價多醣體疫苗包含的血清型有1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、與33F。另一種為結合型疫苗（Pneumococcal Conjugate Vaccine，簡稱PCV），所謂結合型疫苗就是將多醣體結合到一種蛋白，藉此達到有效刺激兒童產生良好的抗體反應。市面上目前有13價疫苗與10價疫苗，13價疫苗包含了1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F。7價結合型疫苗（PCV7）包含7種血清型（4、6B、9V、14、18C、19F、23F）。10價疫苗比7價多了1、5、7F。

#### 1. 23價多醣體疫苗（PPV23）

它包含了85%到90%常造成肺炎鏈球菌感染的血清型。由於它的safety與efficacy均不錯，所以被各國政府廣泛建議於老年人或患有特殊疾病的病人上施打。23價多醣體疫苗只能使用在2歲以上的兒童，建議使用情況如下：

- （1）大於2歲以上的小孩，如果有鐮刀型貧血、無脾症、腎病症候群、慢性腎衰竭、免疫功能受到抑制、腦脊髓液外漏時均需給予0.5ml的肺炎鏈球菌疫苗，由皮下或肌肉注射。
- （2）接受脾切除的病人，最好在手術的2星期前，注射肺炎鏈球菌疫苗。接受化學治療的Hodgkin's病人或器官移植病人在給藥前2星期，最好也先注射肺炎鏈球菌疫苗。



臺大研究發現23價疫苗接種於慢性阻塞性肺疾病的病人身上，的確能有效使對抗肺炎鏈球菌的抗體上升 [18]。

## 2. 13價肺炎鏈球菌結合型疫苗（PCV13）

13價肺炎鏈球菌結合型疫苗（PCV13；Prevenar13<sup>®</sup>）則是繼承自7價肺炎鏈球菌結合型疫苗（PCV7）的成功經驗，新一代具有更廣泛涵蓋率的肺炎鏈球菌結合型疫苗。肺炎鏈球菌是導致嬰幼兒及成年人罹患菌血症、腦膜炎、及肺炎主要病原菌，也是造成鼻竇炎以及急性中耳炎最主要的原因。在PCV7成功上市後，已經在許多國家都證實可以非常有效降低這些肺炎鏈球菌疾病的發生率，然而臨床上仍有一些非疫苗血清型別（non-PCV serotypes），可能導致肺炎鏈球菌感染個案，尤其是血清型19A，它的發生率在全球各地都有增加的趨勢[19,20]。PCV13所涵蓋的血清型別，除了原先PCV7中的血清型4、6B、9V、14、18C、19F及23F外，額外增加了血清型1、3、5、6A、7F及19A六種血清型別。PCV13在2010年上市後，在美國及英國等地，陸續取代原先兒童PCV7疫苗的接種時程，用以降低非PCV7血清型別肺炎鏈球菌的疾病發生率。由英國健康預防中心Health Protection Agency（HPA）的全國統計顯示，PCV13疫苗證實對於兩歲以下施打過一劑以上PCV13的嬰幼童，可有效降低額外六種血清型別侵襲性個案的發生率[21]。而美國CDC Active Bacterial Core Surveillance System的資料同時也證實，PCV13可有效降低五歲以下PCV13相關的血清型別IPD，尤其是血清型19A以及7F，同時也觀察到其對18歲以上成年人產生間接保護（indirect protection） [22]。而Pichichero MC等人的研究也證實，PCV13可有效降低非PCV7型別所造成的兒童中耳炎病例[23]。在2011年，PCV13陸續在歐美等地取得五十歲以上成人適應症，進一步用以預防成人肺炎及侵襲



性肺炎鏈球菌疾病。PCV13的疫苗涵蓋率，可能會因為不同年齡層及地區的肺炎鏈球菌盛行率而有變化。而根據臺灣地區2010年侵襲肺炎鏈球菌疾病的通報統計資料來看，PCV13對五歲以下兒童的涵蓋率為93.4%，相較於PCV7 & PCV10僅剩下46.4%的涵蓋率。然而對65歲以上成年人，PCV13的涵蓋率則約為77%[24]。

### 3. 10價肺炎鏈球菌結合型疫苗

10價肺炎鏈球菌多醣體與嗜血桿菌蛋白質D結合型疫苗（PHiD-CV），是基於7價疫苗的血清型外，另外加上1、5、7F三個血清型，其中8個血清型結合到不分型嗜血桿菌（NTHi）的蛋白質D上。臺灣核准適用年齡6週大到5歲，預防侵襲性肺炎鏈球菌感染症與急性中耳炎。

在一項於捷克與斯洛伐克進行的大型隨機雙盲肺炎鏈球菌中耳炎預防效果試驗中[25]，共有4,968名嬰兒依3、4、5與12-15個月的疫苗接種時程接種了11價的試驗性疫苗（11Pn-PD），此疫苗含有Synflorix®的10種血清型（以及預防效果未被證實的血清型3），或是接種對照疫苗（A型肝炎疫苗）。此PHiD-CV疫苗對首次發生疫苗血清型相關AOM的預防效果為52.6%（95% CI：35.0；65.5）。對任一肺炎鏈球菌血清型所引發之AOM的預防效果為51.5%（95% CI：36.8；62.9）。對嗜血桿菌所引發之AOM的預防效果為35.6%（95% CI：3.8；57.0）。在這項研究中，可歸因於其他細菌性病原或非疫苗血清型之AOM的發生率並未出現升高的現象。對所有臨床中耳炎（不考慮病因）的估計預防效果為33.6%（95% CI：20.8；44.3）。此研究證實包含蛋白質D的載體能提供額外的保護，預防由嗜血桿菌引起的急性中耳炎。

在一項於芬蘭進行的大型隨機雙盲臨床試驗中[26]，共有47,369名小於19個月大的嬰兒，依不同組別接種了試驗疫苗10價

肺炎鏈球菌疫苗Synflorix<sup>®</sup>，或是接種對照疫苗（A型肝炎疫苗或B型肝炎疫苗），評估2+1與3+1時程對IPD預防的有效性。此10價疫苗顯示針對10個疫苗血清型別引起之IPD的預防效果，於3+1的時程觀察到為100%（95% CI：83；100）。於2+1的時程觀察到為92%（95% CI：58；100）。另外針對不分型別所引起的IPD預防效果為93%（95% CI：75；99）。證實在抗體不劣性標準外，於實際臨床試驗展現此新一代疫苗對IPD的保護力。

## （二）被動免疫

對先天性或後天性免疫功能不全的病人可以給予肌肉注射或靜脈的免疫球蛋白，以預防肺炎鏈球菌引起的感染。

## （三）預防性抗生素的使用

如有脾臟功能不全或無脾症時，也可建議每日使用penicillin V（小於5歲，每日2次，每次125mg；大於5歲則使用250mg），直至成年期。

# 九、如何施打肺炎鏈球菌疫苗[27]

肺炎鏈球菌結合型疫苗建議幼兒於2、4、6個月大，及12到15個月大時各施打一劑。最小施打年齡為6週大。低體重的早產兒（very low birth weight,  $\leq 1,500\text{g}$ ）在實際年齡（chronologic age）6到8週之間就可接受疫苗。採肌肉注射。在幼兒59個月大以前，如未完成接種，可按表完成補接種（catch-up immunization）〈表一〉。肺炎鏈球菌結合型疫苗可與其他幼兒常規疫苗同時施打於不同身體部位。但須注意：

1. 國內目前10價肺炎鏈球菌結合型疫苗核准用於五歲以內之幼兒，13價肺炎鏈球菌結合型疫苗則核准於未滿六歲之幼兒及五十歲以上成人。

2. 針對年齡介於24到59個月，感染肺炎鏈球菌疾病高危險群的兒童：肺炎鏈球菌疫苗的施打建議如〈表二〉所示。
3. 針對五歲以上高危險群兒童，肺炎疫苗之免疫效果資料有限，可按照年齡選擇施打一劑13價肺炎鏈球菌結合型疫苗，或23價多醣體疫苗。如果兩種疫苗都選擇施打，應先施打一劑結合型疫苗，間隔至少兩個月後，再施打23價多醣體疫苗。

## 十、不同肺炎鏈球菌結合型疫苗如何轉換施打？ [28]

有關不同肺炎鏈球菌結合型疫苗之使用，原則上不建議轉換施打。然面對疫苗之快速發展，並考量國內流行病學概況，「衛生署傳染病防治諮詢會預防接種組（ACIP）」針對市面上不同肺炎鏈球菌結合型疫苗之使用，目前建議如下：

1. 已接種PCV7，後續劑次可以PCV10或PCV13完成。
2. 已接種至少2劑同廠牌PCV，後續劑次可轉換他廠牌。
3. 以PCV7及 / 或PCV10完成接種者，至少再接種1劑PCV13。

表一、肺炎鏈球菌結合型疫苗於兒童的建議施打方式

年齡	接種肺炎鏈球菌疫苗史	建議施打方式 <sup>1</sup>
2到6個月	零劑	打3劑，間隔2個月；第4劑於第12到15個月時施打
	一劑	打2劑，間隔2個月；第4劑於第12到15個月時施打
	二劑	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後；第4劑於第12到15個月時施打
7到11個月	零劑	打2劑；間隔2個月；在第12個月大時接受第3劑
	在7個月大前接受過1或2劑	在第7到11個月大時接受1劑；在第12到15個月大時再接受1劑，2劑之間要間隔2個月
12到23個月	零劑	打2劑，間隔2個月
	在12個月大前接受過1劑	打2劑，間隔2個月
	在12個月大後接受過1劑	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後
	在12個月大前接受過2或3劑	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後
24到59個月		
健康兒童	任何不完整疫苗接受史	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後
高危險群兒童 <sup>2</sup>	接受過小於3劑的任何不完整疫苗接受史	打2劑，間隔2個月；第一劑需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後
	接受到3劑的不完整疫苗接受史	打1劑，需距離最近一次肺炎鏈球菌疫苗2個月後

<sup>1</sup> 小於12個月的兒童，2劑疫苗之間最少需間隔4個星期，12個月大或更大的兒童，2劑疫苗之間最少需間隔8個星期。

<sup>2</sup> 高危險群兒童，及可能為高危險群兒童之定義，請見〈表一〉。

表二、肺炎鏈球菌結合型疫苗或23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗於高危險群<sup>1</sup>或可能為高危險群<sup>2</sup>兒童的施打方式

年齡	接種肺炎鏈球菌疫苗史	建議施打方式
小於等於23個月大	無接種肺炎鏈球菌疫苗史	肺炎鏈球菌結合型疫苗施打方式，如〈表一〉
24到59個月大	已接受過4劑肺炎鏈球菌結合型疫苗	在24個月大接受1劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗，但需距離最後一劑肺炎鏈球菌結合型疫苗需至少8個星期；在第一劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗施打後的3到5年再接受第二劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗 <sup>3</sup>
24到59個月大	已接受過1到3劑肺炎鏈球菌結合型疫苗	接受1劑肺炎鏈球菌結合型疫苗，至少8個星期後再接受1劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗；在3到5年後再接受第2劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗
24到59個月大	已接受過1劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗	在接受過最後1劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的6到8星期後，先接受2劑肺炎鏈球菌結合型疫苗，中間需間隔8個星期；在最後1劑23價肺炎鏈球菌疫苗後的3到5年後，再接受1劑23價肺炎鏈球菌疫苗
24到59個月大	未接受過23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗或肺炎鏈球菌結合型疫苗	先接受2劑肺炎鏈球菌結合型疫苗，需間隔8個星期；距離最後1劑肺炎鏈球菌結合型疫苗的8個星期後打一劑23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗，3到5年後再打一劑23價肺炎鏈球菌疫苗

<sup>1</sup> 高危險群兒童：

- 鐮刀型貧血，先天性或後天性無脾症，脾臟功能失調
- 人類免疫缺陷病毒感染
- 耳蝸植入者

<sup>2</sup> 可能為高危險群兒童：

- 先天性免疫缺陷：一些B細胞或T細胞缺陷，補體缺陷（特別是C1, C2, C3, 與C4），或吞噬功能異常（chronic granulomatous disease排除在外）
- 慢性心臟疾病（特別是發紺性先天性心臟病與心臟衰竭）
- 慢性肺疾病（包括氣喘以高劑量類固醇治療的孩童）
- 因先天性異常，顱骨骨折或其他神經程序造成的腦脊髓液滲出
- 慢性腎衰竭，包括腎病候群
- 使用免疫抑制劑或接受放射療法（包括惡性腫瘤，白血病，淋巴瘤，與器官移植者）
- 糖尿病

<sup>3</sup> 因為施打第二劑23價肺炎鏈球菌疫苗之免疫效益尚未被確認，目前只建議2歲以上患有鐮刀型貧血，先天性或後天性無脾症，脾臟功能失調及其它先天或後天免疫缺陷患者使用。

**【作者簡介】**

王志堅

**◎現職**

三軍總醫院小兒部主任

國防醫學院小兒學科教授

**◎學歷**

國防醫學院醫科所博士



謝育嘉

**◎現職**

林口長庚兒童醫院感染科主治醫師

長庚大學小兒學科助理教授

**◎學歷**

臺灣大學臨床醫學研究所博士



邱政洵

**◎現職**

林口長庚兒童醫院兒童內科部主任

長庚大學小兒學科教授

**◎學歷**

長庚大學臨床醫學研究所博士



## 【參考文獻】

1. Centers for Disease Control Prevention. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the advisory committee on immunization Practices (ACIP) . MMWR. 1997;46 (noRR~8) :1~24.
2. Mats K. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. Thorax 1998;53:159~62.
3. Hsueh PR, Chen HM, Lu YC, Wu JT. Antimicrobial resistance and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae strains in southern Taiwan. J Formos Med Assoc 1996;95:29~36.
4. Lo WT, Wang CC, Yu CM, Chu ML. Rate of nasopharyngeal carriage, antimicrobial resistance and serotype of Streptococcus pneumoniae among children in northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2003;36:175-81.
5. Hsieh YC, Lin PY, Chiu CH, Huang YC, Chang KY, Liao CH, Chiu NC, Chuang YC, Chen PY, Chang SC, Liu JW, Yen MY , Wang JH, Liu CY, Lin TY. National Survey of Invasive Pneumococcal Diseases in Taiwan under Partial PCV7 Vaccination in 2007: Emergence of Serotype 19A with High Invasive Potential. Vaccine. 2009;27:5513-8 ( SCI, IF:3.616, 20/93 )
6. Chiou CC, Liu YC, Huang TS, Hwang WK, Wang JH, Lin HH, Yen MY, Hsieh KS. Extremely high prevalence of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae among children in Kaohsiung Taiwan. J Clin Microbiol 1998;36:1933-7.
7. Fine DP. Pneumococcal type-associated variability in alternate complement pathway activation. Infect Immun 1975;12:772-778.
8. Hostetter MK. Serotypic variations among virulent pneumococci in deposition and degradation of covalently bound c3b: Implications for phagocytosis and antibody production. J Infect Dis 1986;153:682-693.
9. Brown EJ, Joiner KA, Cole RM, Berger M. Localization of complement component 3 on streptococcus pneumoniae: Anti-capsular antibody causes complement deposition on the pneumococcal capsule. Infect Immun 1983;39:403-409.
10. Watson DA, Musher DM. Interruption of capsule production in streptococcus pneumonia serotype 3 by insertion of transposon tn916. Infect Immun 1990;58:3135-3138.



11. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An Overview. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83.
12. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Ho SW, Luh KT. Extremely high incidence of macrolide and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan. *J clin Microbiol* 1999;37:897-901.
13. Lu CY, Lee PI, Hsueh PR, Chang SC, Chiu TF, Lin HC, Lee CY, Huang LM. Penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* infections in children. *J Microbiol Immuno Infect* 1999;32:179-86.
14. Lin WJ, Lo WT, Chou CY, Chen YY, Tsai SY, Chu ML, Wang CC. Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from children in Taiwan 1999-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:189-96.
15. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM, Rakowsky A, Schwartz B. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance- a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1-9.
16. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:337-82.
17. Mufson MA. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York, NY: John Willey & Sons; 1990:1539-50.
18. Lai CC, Lee LN, Yu CJ, Hsueh PR, Yang PC, Kuo SH, Luh KT. Antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in taiwanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2007;106:196-203.
19. CDC. Emergence of antimicrobial-resistant serotype19A *Streptococcus pneumoniae*-Massachusetts 2001 -2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1077-80; PMID:17947966.
20. Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M, Bishop CJ, GodoyD, Pelton SI, et al. Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 2007; 195:347-52.

21. Elizabeth Miller et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate Vaccine Vaccine 29 (2011) 9127- 9131
22. Moore M et al. Presented at ISPPD, March 11-15, 2012, Iguazu Falls, Brazil
23. Pichichero MC et al. Presented at ISPPD, March 11-15, 2012, Iguazu Falls, Brazil
24. 行政院衛生署疾病管制局疫情報導 第27卷 22期 侵襲性肺炎鏈球菌疾病在 2008~2010台灣各地區流行概況
25. Prymula R, et al. Lancet 2006; 367: 740-8
26. Arto A. Palmu et al. 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Thessaloniki; Greece 8-12 May 2012.
27. Red book (2009) , 28th edition
28. 衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組。幼童結合型肺炎鏈球菌疫苗 (PCV) 建議使用原則。 <http://web.cdc.gov.tw/public/Data/11617444371.pdf>, accessed on 2011/1/26.