專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.202104_31(2).0004

台灣肺炎鏈球菌在疫苗施打前後的血清型分布及抗藥性趨勢

吳綺容[1,2]　楊采菱[1]

[1]國家衛生研究院　感染症與疫苗研究所
[2]國立成功大學醫學院附設醫院　內科部

背　景

肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, Spn) 是重要的社區性細菌病原，可引起局部感染 (如：中耳炎) 至嚴重疾病，包括肺炎、菌血症與腦膜炎。莢膜多醣 (capsular polysaccharide) 是肺炎鏈球菌的主要毒力因子，也是目前肺炎鏈球菌疫苗的標的[1]。依莢膜多醣之組成分類，至今已鑑定出 98 種不同的血清型 (serotype)，雖然其中有幾個血清型全球較普見，但各地區及不同國家盛行的血清型略有差異，菌株間的抗生素抗藥性也不同。

為了預防侵襲性肺炎鏈球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD)，23 價肺炎鏈球菌多醣疫苗 (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23) 與 7 價、10 價和 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine [PCV] 7、PCV10 及 PCV13) 陸續上市供臨床使用[2]。PCV7 涵蓋血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 及 23F，PCV10 較 PCV7 多涵蓋了血清型 1、5 及 7F，PCV13 則較 PCV10 多涵蓋了血清型 3、6A 及 19A [2]。PCV7、PCV10 及 PCV13 分別在 2005、2010 及 2011 年引進台灣，初期為自費施打，而後分別在 2009、2010 及 2012 年由政府提供給高危險群兒童公費施打[3]。為了保護幼童並達群體免疫，自 2015 年 1 月起，PCV13 被納入幼兒常規公費疫苗接種項目[3]。另一方面，在 2007 年至 2017 年間，財團法人王詹樣社會福利慈善基金會及部分縣市政府提供免費 PPV23 給 75 歲 (部分縣市為 65 歲) 以上長者施打[4]，自 2018 年

起則改由疾病管制署統籌提供公費 PPV23，持續守護長者健康。

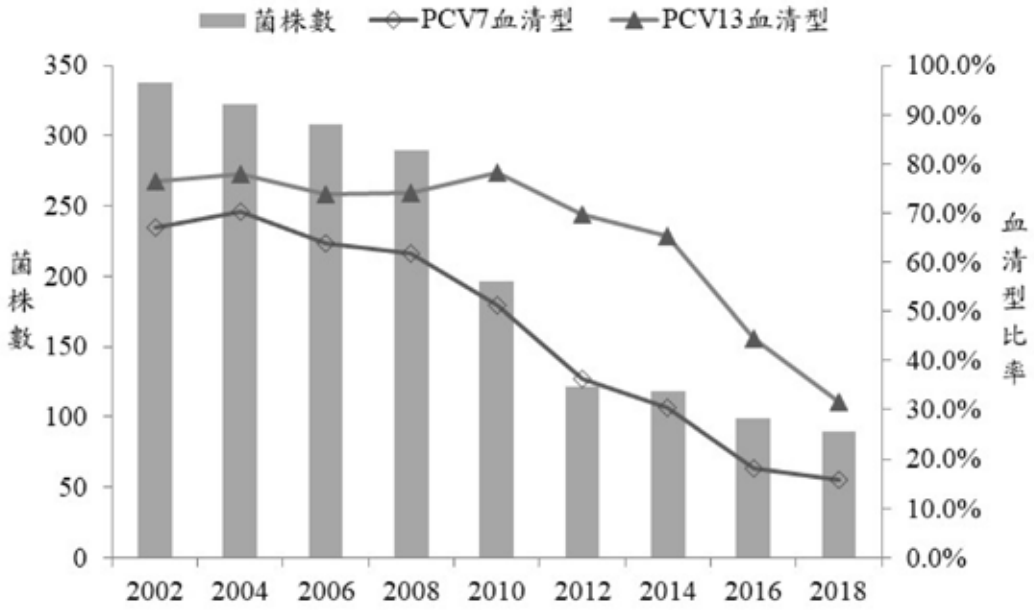
隨著肺炎鏈球菌疫苗 (肺鏈疫苗) 的推廣，台灣及許多國家的 IPD 發生率都出現明顯下降的趨勢[2,3,5,6]。然而，與此同時，非疫苗血清型菌株卻逐漸增加，如 PCV7 施打後興起的血清型 19A 及 PCV13 施打後興起的血清型 15A，其中不乏多重抗藥性非疫苗血清型菌株[5-8]。由於肺鏈疫苗的保護具血清型專一性，Spn 的血清型分布及抗藥性會在疫苗及抗生素使用壓力下持續演化，因此即使在肺鏈疫苗年代，仍需定期監測 Spn 的流行趨勢 [9]。

台灣肺炎鏈球菌血清型及抗藥性監測

為了解台灣肺鏈疫苗施打前後 Spn 流行趨勢的演變，我們分析了國家衛生研究院「台灣微生物抗藥性監測計畫」(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR) 所收集來自台灣各區醫院的 Spn 菌株的血清型及抗藥性[10]。TSAR 自 1998 年起，每兩年從分佈於台灣北中南東四個地區的醫學中心及區域醫院收集各種臨床分離細菌株，自第 3 期 (2002 年) 起，收菌期間皆為 7 月到 9 月，參與醫院是相同的 25 家 (請參閱致謝)，收菌流程也大致相同[10]。在國家衛生研究院，Spn 菌株首先經菌種鑑定確認後，以血清凝集反應或聚合酶連鎖反應進行血清型檢定，並依照「臨床與實驗室標準協會 (Clinical and Laboratory Standards Institute)」操作準則，以微量肉湯稀釋法進行菌株最小藥物抑菌濃度之檢驗及抗藥性判讀[10,11]。以下報告部分結果已發表於 Frontiers in Microbiology 期刊 [10]。

TSAR 在第 3 期至第 11 期 (2002~2018 年) 共收集 1,845 株 Spn 菌株，其中 24.5%、7.3%、28.9% 和 36.7% 的菌株分別來自 ≤5、6~17、18~64 及 ≥65 歲的病人族群。菌株來源的檢體別以呼吸道檢體所占比例最高 (73.7%)，其次為膿 (11.6%) 及血液 (9.9%)。隨著肺鏈疫苗的施打，TSAR 所收集到的 Spn 菌株數逐期減少 (圖一)，在 2002 年 (PCV 疫苗前) 收集到 320 株菌，到 2010 年 (PCV7後/PCV13 前) 則減少至 196 株，而到 2018 年 (PCV13 後) 只收集到 89 株菌，其中菌株屬於 PCV7 與 PCV13 疫苗血清型的比例也逐漸降低，在 2002、2010、2018 年，PCV7 血清型菌株分別佔 66.9%、53.1% 及 15.7%；PCV13 血清型菌株則佔 76.3%、78.1% 及 31.5% (圖一)。

菌株血清型的分佈也於疫苗施打後持續改變，在 2002 年 (PCV 前)，主要的血清型為 23F、19F、6B 及 14，到了 2012 年 (PCV7 後/PCV13 前)，血清型 19A 則超越前述血清型，所佔菌株數比例最高 (20.7%)，血清型 3 (11.2%) 也明顯上升，僅次

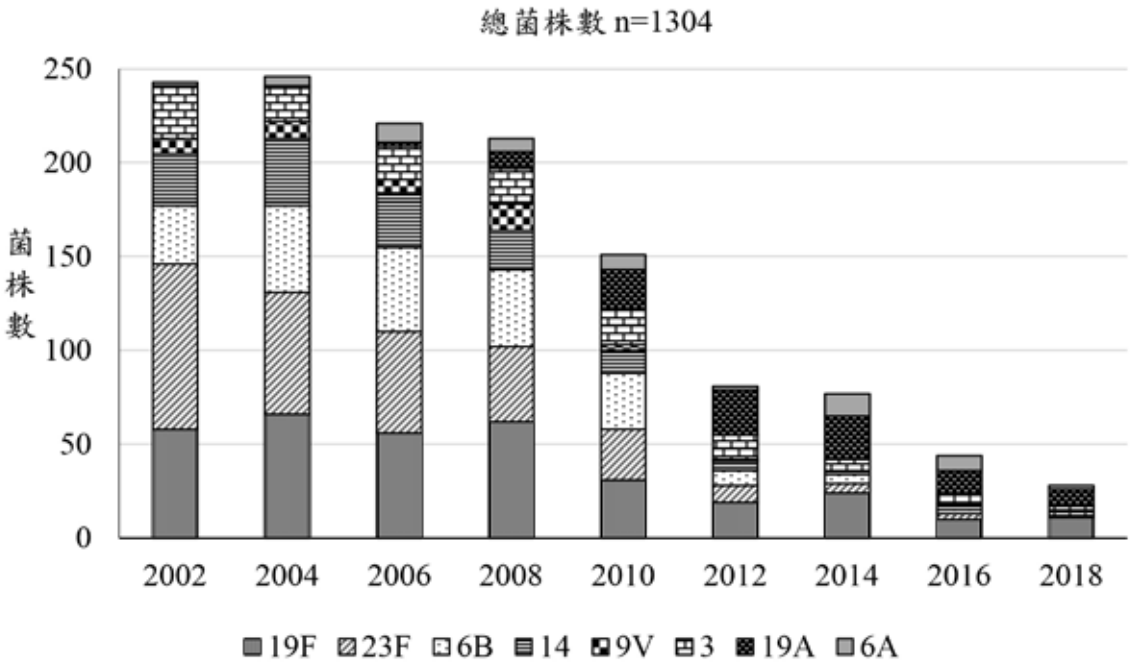


圖一　TSAR 各期肺炎鏈球菌株數及 PCV7 與 PCV13 疫苗血清型所佔比率的變化

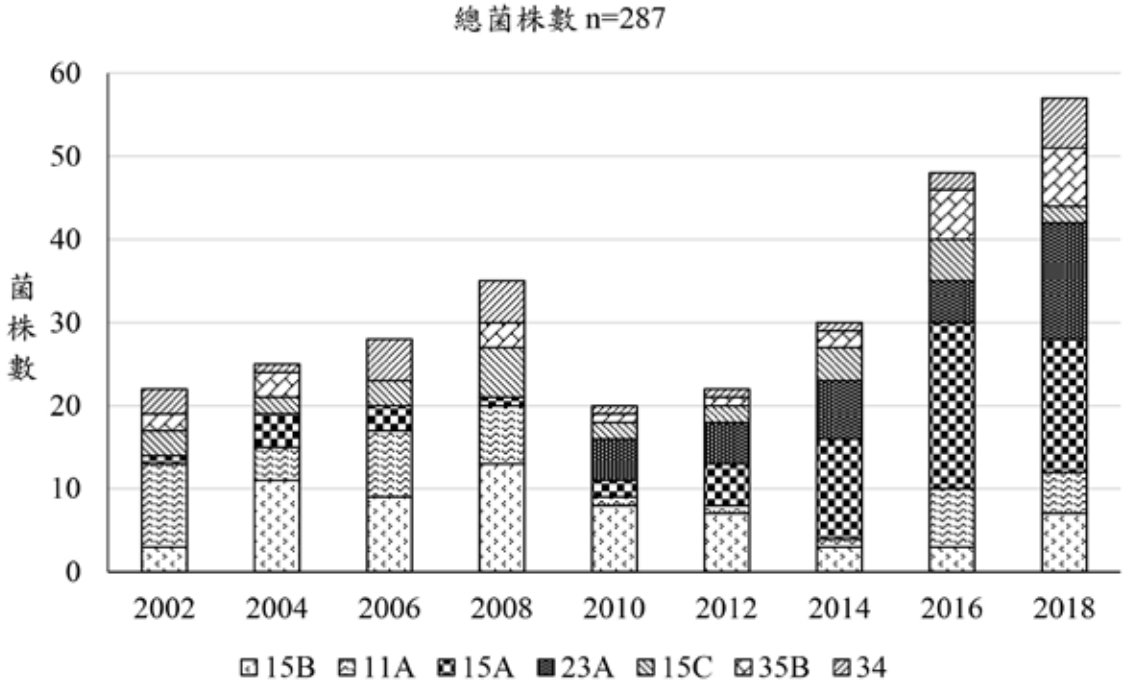
於 19A 及 19F (16.4%)。到了 2018 年，非疫苗血清型 15A (18.0%) 及 23A (15.7%) 更是超越 19F (12.4%) 及 19A (10.1%)，為菌株數最高的前兩名血清型；此外，血清型 15B (7.9%) 及非疫苗血清型 35B (7.9%) 及 34 (6.7%) 菌株也開始增加 (圖二)。次分析發現，在兒童、成人、年長者各族群都出現類似的菌株數逐期下降及流行血清型別改變的趨勢。值得一提的是，2018 年分離自 < 5 歲兒童的菌株中，屬於 PCV13 血清型菌株的比例 (3.8%) 遠低於其他年齡層 (12.5~54.6%)，而來自 > 65 歲長者的菌株中，屬於 PPV23 (非 PCV7/非 PCV13) 血清型的比例 (4.5%) 低於其他年齡層 (9.4~25.0%)。

抗藥性監測顯示 Spn 菌株對 β-lactam 類抗生素藥物具非感受性 (non-susceptibility，此文通稱為抗藥性) 隨著 PCV7 施打略有下降，在 2010 年達到最低，但自 2012 年起又逐步上升 (圖三)，到了 2018 年，分別有 32.6%、80.9% 及 70.8% 的菌株表現 amoxicillin/clavulanate、cefuroxime 及 meropenem 抗藥性；以非腦膜炎/腦膜炎標準而言，分別有 39.3%/88.8%、34.8%/57.3%、47.2%/60.7% 及 42.7%/61.8% 的菌株表現 penicillin、cefotaxime、ceftriaxone 及 cefepime 抗藥性。不同血清型菌株的抗藥性略有差異，但

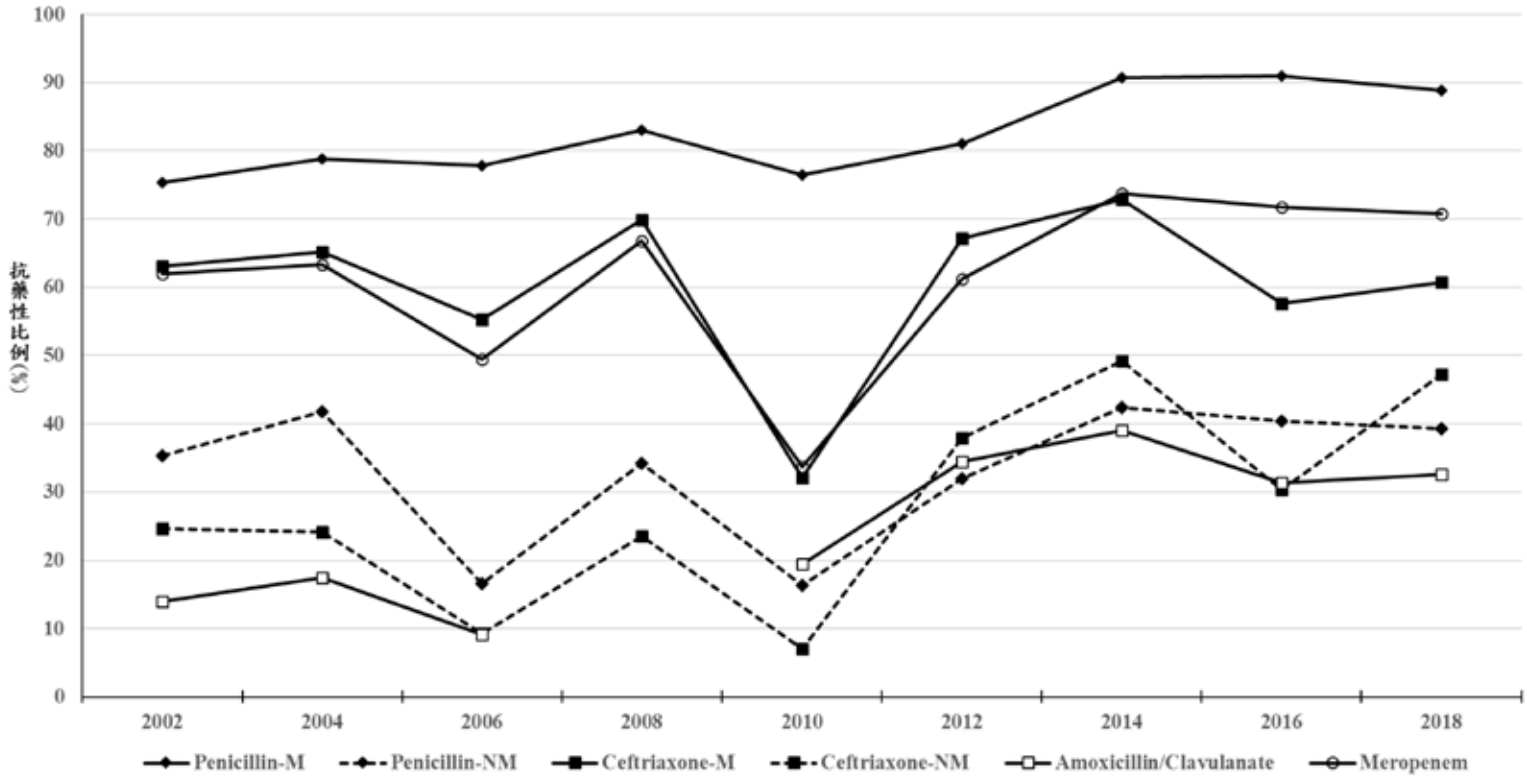
(A)



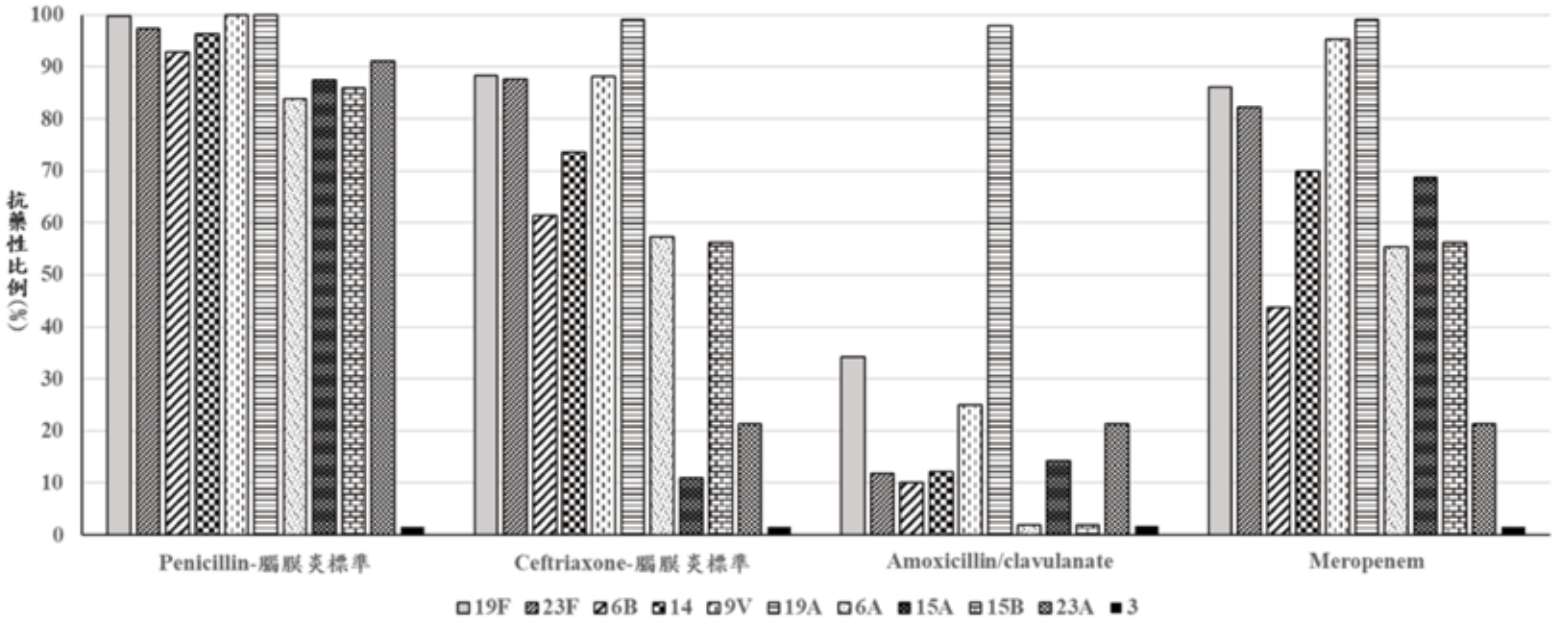
(B)



圖二　TSAR 各期 (A) 主要 PCV13 血清型及 (B) 非 PCV13 血清型肺炎鏈球菌分布



圖三　TSAR 各期肺炎鏈球菌的β-lactam 抗生素藥物抗藥性趨勢
註：M，腦膜炎標準；NM，非腦膜炎標準



圖四　TSAR 肺炎鏈球菌主要血清型菌株的β-lactam 抗生素藥物抗藥性。
註：詳細資料請參考文獻[10]

整體而言，除了血清型 3 之外，上述各期主要血清型菌株的 β-lactam 抗生素抗藥性比例皆不低 (圖四)。以非腦膜炎標準而言，血清型 19A 菌株表現 penicillin 抗藥性的比例最高 (90.2%)，其次為 19F、23F、14、23A 及 6A (17.9~58.4%)，這些血清型菌株表現 ceftriaxone 及 cefepime 抗藥性的比例也偏高，分別為 19.6~71.6% 及 19.6~67.6%。血清型 3、6B 及 15A 菌株則較少表現 ceftriaxone 及 cefepime 抗藥性 (0~3.8%)。

值得注意的是，2010 年以前的 15A 及 23A 菌株幾乎不具 meropenem 抗藥性，但到了 2016~2018 年間，分別約有 80.6% (29/36) 的 15A 菌株及 63.2% (12/19) 的 23A 菌株對 meropenem 感受性降低。我們以多位點序列分型法 (multilocus sequence typing, MLST) 及脈衝電場凝膠電泳法 (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) 進一步分型 15A 及 23A 菌株發現，早期的 15A 菌株多屬 15A-ST3058 菌型，23A 菌株多屬 23A-ST338 菌型，兩型菌株都不具 meropenem 抗藥性。然而，2012~2018 年間的 15A 菌株則多屬於 15A-ST63 菌型、具相似 PFGE 圖譜，且表現 meropenem 中度 (intermediate) 抗藥性；2016~2018 年間的 23A 菌株中，大部分 (55.6%) 屬於 23A-ST166 菌型、具相似 PFGE 圖譜，且表現 meropenem 抗藥性，部分菌株 (38.9%) 則屬於不具 meropenem 抗藥性的 23A-ST338 菌型。這些 15A-ST63 及 23A- ST166 菌株來自台灣北中南各區各年齡層患者，多數分離自呼吸道檢體，少數分離自血液檢體。

在非 β-lactam 抗生素部分，除迄今尚未發現 linezolid 或 vancomycin 抗藥性菌株。)，但高達 94.2%、93.1%、72.2% 及 70.3% 的菌株分別表現 tetracycline、erythromycin、clindamycin 及 TMP/SMX 抗藥性。Levofloxacin 的抗藥性雖然僅 6.2%，但抗藥性比例隨著來源族群年紀增加而上升，來自 > 65 歲年長者菌株抗藥性比例 (11.8%) 高於成人 (5.1%) 及 < 18 歲族群 (1.0%)。整體而言，各期菌株的非 β-lactam 抗生素抗藥性比例雖有上下浮動，但未現明顯的上升或下降趨勢。

討　論

隨著 PCV7 引進及後續 PCV13 納入幼兒公費常規疫苗接種項目，TSAR 的長期監測結果顯示，台灣 Spn 的流行趨勢有以下四點主要演變：(1) 收集菌株數逐期降低；(2) 流行血清型別改變；(3) β-lactam 抗生素抗藥性先降後升；(4) 對 meropenem 具有抗藥性的 15A-ST63 及 23A- ST166 菌株之興起。

雖然 TSAR 收集到的 Spn 菌株數逐期降低，但非疫苗血清型菌株數也逐漸超越疫苗血清型菌株數。在

PCV7 施打後，非 PCV7 血清型 19A 及 3 興起，而在 PCV13 施打後，此兩血清型 (屬 PCV13 血清型) 逐漸下降，由非疫苗血清型 15A 及 23A 取代。各年齡族群也都有類似的菌株數減少及血清型別改變的趨勢。這些觀察和全國各年齡層 IPD 發生率逐年降低及流行血清型別改變的現象一致[3]，顯示 PCV 除了在兒童 (主要施打對象) 發揮了保護的效力，在其他非 PCV 主要施打族群，也同時達到了群體免疫的效果。另一方面，自 65 歲以上長者 (PPV23 主要施打對象) 分離出的 Spn 菌株中，屬於 PPV23 (非 PCV7/非 PCV13) 血清型的比例最低，近期國內研究也顯示曾接種 PPV23 的長者具較低 IPD 的罹病風險及死亡率[12]，意味在長者 PPV23 具有良好的保護效果。這些觀察呼應美國疾病管制局的肺鏈疫苗指引，建議 65 歲以上長者應例行接種 PPV23 疫苗 (https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html)。

在 PCV13 施打後，各國間非 PCV13 血清型的 Spn 菌株分布稍有差異。長庚醫院研究發現，在 2012~2014 年間，台灣由非 PCV13 血清型 15A、15B 及 23A 菌株造成的 IPD 住院發生率逐年增加[13]。TSAR 監測進一步發現，在 2018 年，除了上述血清型 15A、15B 及 23A 菌株的興起，另兩個非疫苗血清型 34 及 35B 菌株也開始增加。有些亞洲國家 (韓國及日本) 也觀察到 15A、23A、34 及 35B 上升的現象[14,15]。未來仍需密切觀察這些非 PCV13 血清型菌株的流行趨勢。

在 β-lactam 抗生素抗藥性部分，因 PCV7 的施打導致高抗藥性血清型 19F 及 23F 菌株數的下降，Spn 整體抗藥性在 2010 降到最低，然而隨著非 PCV7 血清型高抗藥菌株的興起 (主要為 19A)，整體抗藥性自 2012 年起再次上升。有鑑於 β-lactam 抗生素抗藥性大於 50%，因此治療 Spn 腦膜炎患者選擇經驗療法藥物時，需考慮 vancomycin 及 β-lactam 抗生素合併治療。值得注意的是，對 meropenem 具有抗藥性的 15A-ST63 及 23A-ST166 菌株近年來廣佈台灣各區並出現菌株擴散現象，其中包含血液分離菌株，意味此兩型菌株具有引起侵襲性疾病 (敗血症) 的致病力。英國及日本分別在 2011~2014 年及 2012~2014 年期間的 Spn 菌株分析研究中，也發現多重抗藥性 15A-ST63 菌株有上升及擴散的現象[7,8]。另一方面，23A-ST166 則是台灣特有的菌型，韓國及日本分別僅報告過 2 株及 1 株 23A-ST166 菌株 (但未描述是否具 meropenem 抗藥性) [16,17]，其他國家迄今尚未報告過 23A-ST166 菌株。不過，此兩型菌株並未涵蓋在 PCV13 中，也未涵蓋在已進入臨床試驗的 PCV15 (較 PCV13 增加血清型 22F 及 33F) 及 PCV20 (較 PCV15 增加血清型 8、10A、11A、12F 及 15B) 中。最後，

源自年長者的菌株表現 levofloxacin 抗藥性的比例最高，與我們先前發現源自年長者的 *Haemophilus influenzae* 及 *Streptococcus agalactiae* 菌株有較高 levofloxacin 抗藥性比例的現象一致，推測可能與年長者較易暴露到肺炎主要用藥之一的 fluoroquinolone 抗生素有關[18,19]，此觀察也再次呼應了 fluoroquinolone 適當使用的重要性。

結　語

台灣肺鏈疫苗接種政策成功降低了整體社區 Spn 的流行，不過伴隨而來的是非疫苗血清型菌株的興起，其中又以對 meropenem 感受降低性的 15A-ST63 及 23A-ST166 為近年來最主要的流行菌型。這些非疫苗血清型菌株後續的流行趨勢及造成的疾病負擔是未來持續監測的重點，也是未來開發新型肺鏈疫苗選擇涵蓋血清型時的重要參考資料。

致　謝

感謝以下參與 2002 至 2018 所有 9 期 TSAR 的醫院 (除了一家 2008 年未參加) (依筆劃排序)：

北區 (7家)：三軍總醫院、天主教靈醫會羅東聖母醫院、台北市立聯合醫院和平婦幼院區、國泰醫療財團法人國泰綜合醫院、敏盛綜合醫院、醫療財團法人徐元智先生醫藥基金會亞東紀念醫院及羅東博愛醫院。

中區 (8 家)：中山醫學大學附設醫院、仁愛醫療財團法人仁愛醫院、台中榮民總醫院、光田醫療社團法人光田綜合醫院、秀傳醫療社團法人秀傳紀念醫院、童綜合醫療社團法人童綜合醫院、彰化基督教醫院及澄清綜合醫院中港分院。

南區 (7家)：台灣基督長老教會新樓醫院、成功大學醫學院附設醫院、長庚紀念醫院高雄院區、高雄榮民總醫院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、國軍高雄總醫院及戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院。

東區 (3家)：佛教慈濟醫療財團法人花蓮慈濟醫院、臺灣基督教門諾會醫療財團法人門諾醫院、衛生福利部花蓮醫院。

參考文獻

1. Paton JC, Trappetti C: *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide. Microbiol Spectr 2019;7:GPP3-0019-2018.
2. Wantuch PL, Avci FY: Current status and future directions of invasive pneumococcal diseases and prophylactic approaches to control them. Hum Vaccin Immunother 2018;14:2303-9.
3. Lu CY, Chiang CS, Chiu CH, et al: Successful control of *Streptococcus pneumoniae* 19A replacement with a catch-up primary vaccination program in Taiwan. Clin Infect Dis 2019;69:1581-7.
4. 衛生福利部疾病管制署。75 歲以上長者肺炎鏈球菌多醣體疫苗接種作業。https://www.cdc.gov.tw/File/Get/Llu1m3Ci-zckcduIv9SBvw
5. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al: Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales,

2000-17: a prospective national observational cohort study. Lancet Infect Dis 2018;18:441-51.

6. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al: Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. Clin Infect Dis 2014;59:1066-73.
7. Sheppard C, Fry NK, Mushtaq S, et al: Rise of multidrug-resistant non-vaccine serotype 15A *Streptococcus pneumoniae* in the United Kingdom, 2001 to 2014. Euro Surveill 2016;21:30423.
8. Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, et al: Spread of meropenem-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 15A-ST63 clone in Japan, 2012-2014. Emerg Infect Dis 2018; 24:275-83.
9. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, et al: Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. Lancet Infect Dis 2019;19:759-69.
10. Wu CJ, Lai JF, Huang IW, et al: Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in pre-and post-pcv7/13 eras, Taiwan, 2002-2018. Front Microbiol 2020;11:557404.
11. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA. 2019.
12. Tsai YH, Hsieh MJ, Chang CJ, et al: The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old--Taiwan's PPV vaccination program. Vaccine 2015;33:2897-902.
13. Su LH, Kuo AJ, Chia JH, et al: Evolving pneumococcal serotypes and sequence types in relation to high antibiotic stress and conditional pneumococcal immunization. Sci Rep 2015;5:15843.
14. Park DC, Kim SH, Yong D, et al: Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive and noninvasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Korea between 2014 and 2016. Ann Lab Med 2019;39:537-44.
15. Suzuki S, Osato R, Wajima T, et al: Impact of the introduction of a 13-valent pneumococcal vaccine on pneumococcal serotypes in non-invasive isolates from 2007 to 2016 at a teaching hospital in Japan. J Med Microbiol 2019;68:903-9.
16. Choi MJ, Noh JY, Cheong HJ, et al: Spread of ceftriaxone non-susceptible pneumococci in South Korea: Long-term care facilities as a potential reservoir. PLoS One 2019;14:e0210520.
17. Chang B, Morita M, Lee K, et al: Whole-genome sequence analysis of *Streptococcus pneumoniae* strains that cause hospital-acquired pneumonia infections. J Clin Microbiol 2018;56:e01822-17.
18. Wu CJ, Lai JF, Huang IW, et al: Multiclonal emergence of levofloxacin-resistant group B *Streptococcus*, Taiwan. J Antimicrob Chemother 2017;72:3263-71.
19. Kuo SC, Chen PC, Shiau YR, et al. Levofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae*, Taiwan, 2004-2010. Emerg Infect Dis 2014;20:1386-90.