

認識肺炎鏈球菌

認識肺炎鏈球菌

呂旭峰 1,2,3 陳媛孃 3

1 振興復健醫學中心臨床病理科 2 輔仁大學民生學院 3 元培科學技術學院醫技系

肺炎鏈球菌發現史

1881 年美國 George Sternberg 與法國 Louis Pasteur 首次各別從唾液中發現微尖型的雙球菌，Pasteur 將患有狂犬病病逝小孩之唾液植入兔子，而 Sternberg 將自己唾液植入兔子，二者結果皆可在兔子周邊血液中分離出雙球菌。

1886 年 Fraenkel 認為應將該菌歸類為肺炎球菌，同年 Weischelbaum 建議命名為 *Diplococcus pneumoniae*，但是直到 1920 年才正式被承認，而目前的命名 *Streptococcus pneumoniae* 是在 1974 被確定，主要是經過 rRNA 的定序分析而得名。

1967 年之前，肺炎鏈球菌被公認對 penicillin 不具抗藥性，最早期 MIC(minimal inhibitory concentration) 皆小於 0.08mg/L，1965 年 Kislak 發現 1%肺炎鏈球菌其 MIC 增加至 0.125-0.25mg/L，1967 年 Hansman 與 Bullen

分離到 MIC 為 0.6 mg/L 之肺炎鏈球菌，1971 年 Hansman 再度提出從新幾內亞與澳洲原住民分離出 16 株對 penicillin 具抗藥性之肺炎鏈球菌，肺炎鏈球菌除了對 penicillin 具抗藥性之外，同時對各種 macrolides 抗生素具有抗藥性，另外對 tetracycline、SXT(trimethoprim-sulfamethoxazole)、clindamycin、chloramphenicol 也同時產生抗藥性。

1980 年多重抗藥性菌株迅速襲捲全世界，尤其西班牙、保加利亞、南非等地，逐漸形成難以收拾的局面。

美國曾經統計肺炎鏈球菌是造成社區感染肺炎與腦膜炎排名第一位的細菌，並且可引起中耳炎、菌血症，結果可能導致嚴重疾病與致命，尤其由肺炎鏈球菌所引起的腦膜炎每年發生的病例高達每十萬人就有一至二個病例，並且平均高達 30 到 40% 死亡率。肺炎鏈球菌所造成的菌血症每年發生的病例高達每十萬人就有大約五至十個，但仍然高達 15 到 24% 致死率。另外肺炎鏈球菌引起心包炎、腦膿瘍、鼻竇炎、關節炎、結膜炎與蜂窩組織炎等感染。

流行病學感染率調查

芬蘭每年成人感染率為 9.1/10 萬人口，丹麥每年所有年齡族群感染率 18/10 萬人口，不同年齡層具有不同的感染率，年紀少於 5 歲為 23/10 萬人口，當年紀大於 65 歲之後，感染率會隨著年紀增加而升高，>65 歲感染率為 27.1/10 萬人口，>75 歲感染率為 35.8/10 萬人口，>85 歲為 44.5/10 萬人口[1]，美國俄亥俄州調查發現菌血症感染率為 9.5/10 萬人口，但>65 歲老人則為 83/10 萬人口，然而阿拉斯加的調查卻為成年人 105/10 萬人口感染肺炎菌菌血症，少於 2 歲小孩感染率高達 1,195/10 萬人口，比美國其它州高出近數十倍[2]。

美國南加州發現該州菌血症感染率由 1975 至 1987 年增加 2.5 倍，然而該菌之菌血症所造成之死亡率由 21% 降至 18%，另外黑人感染菌血症為白人的 2.5 倍。埃及的調查感染率則為 14.5/10 萬人口，其中 4.7/10 萬人口(16-34 歲)，7.7/10 萬人口(35-54 歲)，18.1/10 萬人口(55-65 歲)，51.9/10 萬人口(>65 歲)，可以發現各國感染率有些許差異。

菌血症與季節具相關性，年底 12 月至隔年 4 月為高峰期。國內也有類似報告，每 10 萬人口發生肺炎鏈球菌侵襲性感染的比例為 1 至 10。另外好發的季節也是在冬春兩季[3]。

致病機轉

肺炎鏈球菌可移生在健康人的鼻咽腔。肺炎鏈球菌可改變基因表現，當其欲感染下呼吸道的時候，會轉變為透明型並與 N-acetyl glucosamine β 1-3galactose 接合，當其進入血液中，必須轉變為渾濁型才能於血中運行，整體而論，該菌先黏附在肺泡壁細胞的 glycoconjugate，glycoconjugate 會將菌體轉給血小板活化因子，再經由內食泡將細菌運入人體肺泡細胞內，過程中因為細胞壁的 peptidoglycan 以及含膽鹼的 teichoic acid 會與人類肺泡細胞的血小板活化因子以及 CD14 結合，產生 IL-1(Interleukin-1)與 TNF(tumor necrosis factor)，進入細菌的細胞核引起基因表現的改變，刺

激肺炎鏈球菌產生細胞毒殺效應，細菌本身殺死自己並同時放出 H₂O₂ 與 pneumolysin 造成上皮細胞，致使細胞死亡。

2 歲以下幼兒因為 IgG2 及補體含量較低，較易感染肺炎鏈球菌。成人與幼童感染後具有下列顯著差異，包括成人較易併發肺炎、休克、死亡率較高並且常需使用呼吸器。脾臟被切除的病患其感染率提升至 92-110/10 萬人口，因脾臟可清除血管內的肺炎鏈球菌，另外鎌刀狀貧血造成脾臟失去功能，所以罹患該疾病且年齡小於 2 歲感染率為 5,700-42,100/10 萬人口，因此患有鎌刀狀貧血的幼童需接種疫苗預防，腎臟病患由於易流失血清中的補體與 IgG，因此也易感染肺炎鏈球菌。有些血液疾病同樣具高感染率，例如 Hodgkin's disease、急性淋巴性白血病、多發性骨髓瘤，慢性淋巴性白血病。另外，糖尿病、嗜酒、肝硬化、癌症病患感染菌血症機率為正常人之 2.5 倍。

幼童鼻咽腔帶有肺炎鏈球菌，當免疫力減低時，細菌就有機會引起兒童中耳炎、敗血症、肺炎及腦膜炎。肺炎鏈球菌肺炎發病常較為急性，會有寒顫、高燒、咳嗽時帶有黃綠色痰或痰中帶血，生肺炎之前，病患常有上呼吸道感染，胸部 X 光可見肺實質化，有些病患會有肺容積減少現象，多半以下葉病變為主，常伴隨肋膜積水，甚至發展成肺膿瘍。肺炎病患無論是由

PRSP(penicillin-resistant, *S. pneumoniae*)或 PSSP(penicillin-susceptible *S. pneumoniae*)所感染其臨床症狀差異並不大，甚至於死亡率也差異不大。肺炎鏈球菌所引起的死亡率在美國各州具不同結果例如波士頓約為 28%、紐約 24.7%、華盛頓 30.5%。不同國家具不同結果，例如瑞典為 7%。另外老人感染後死亡率較幼童為高〔4〕。

正常人的上呼吸道中可移生致病性的 *S. pneumoniae*。但一般呼吸道黏膜細胞都具有相當程度的抵抗力，只有在宿主免疫功能不全或呼吸道有傷口時，才容易使肺炎鏈球菌造成進一步的感染。另外，肺炎鏈球菌並非產生毒素而致病，其致病力主要是由莢膜所造成。莢膜可保護此菌逃避吞噬細胞的吞噬，而在人體組織中大量繁殖而致病。

美國科學家日前已訂出了肺炎鏈球菌的完整基因圖譜藉此協助人類徹底了解該細菌的毒性，開發新的疫苗。藉由肺炎鏈球菌的基因定序，可開發出新的抗生素。此菌基因組包含 2,236 個編碼區域，其中 64%具有生物學功能。基因組中的與細胞黏性和細胞表面蛋白有關的序列，以及肺炎鏈球菌不同菌株之間的基因序列差別，這些差異導致了菌株毒性的差別。研究並發現，肺炎鏈球菌似乎"偏愛甜食"，因為它擁有大量負責糖代謝的基因，與其他已測序的細菌相比，肺炎鏈球菌含的糖分運輸器的百分比最高。

肺炎鏈球菌菌株之鑑定與分型

肺炎鏈球菌較其他的細菌更具嚴格的生長條件，培養亦較困難，而且其營養需求度相當高，所以很少存在於自然環境中，一般說來，他們會分佈在身體上，如：在人的身上以眼、耳、鼻處較多；其次為腸道、皮膚及泌尿系統等，該菌是人類呼吸道的正常菌叢。

肺炎鏈球菌鏡檢為柳葉刀狀(lancet-shaped)的革蘭氏陽性雙球菌，為兼性厭氧。其莢膜非常明顯，無芽孢及鞭毛，所以不具運動性。直徑約為 $0.5\text{-}0.25\ \mu\text{m}$ ，而且大多為成對存在，只有少數菌體單獨存在或許多菌體排列成鏈狀。

具有莢膜的菌株會在血液培養基上呈現圓形、半透明、扁平且表面光滑的菌落。生長時 H_2O_2 會堆積，導致自溶現象，而使得菌落中央凹陷呈火山口狀，呈 α 型溶血，依膽鹽溶解試驗(bile solubility)陽性及 Optochin 紙錠感受性陽性結果鑑定之。

培養基中必需含有血液或血清時才能生長，主因血液中含有過氧化氫酶，可移除肺炎鏈球菌所產生的過氧化氫。雖然此菌能在微酸性環境下生長，但過分酸性則會立即死亡。另外 *S. pneumoniae* 大部分能量都來自葡萄糖的發酵，而伴隨所產生的乳酸會抑制其生長，若此血液培養基中若含有葡萄糖，則能刺激莢膜的產生。

肺炎鏈球菌的血清型分佈會隨著時間及地理位置不同而有所差異，同時年齡層也可能與血清型分佈有關，台灣地區的相關研究顯示在中部地區最常見的血清型依次為 23 型(佔 23.4%)，14 型(佔 18.2%)，6 型(佔 16.9%)，9 型(佔 9.1%)，19 型(佔 7.8%)，3 型(佔 7.8%)[5]。南台灣常見的血清型依次為 14 型(佔 19.1%)，3 型(佔 17.4%)，以及 23 型(佔 15.7%)[6]。而全國的調查發現，最常見的血清型分別是 23 型(22.9%)，6 型(18.8%)、14 型(17.7%)及 19 型(8.7%)[3]。

世界各國抗生素感受性概況

針對台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染的病人研究，發現 penicillin 的抗藥性高達 76%，對紅黴素的抗藥性更高達 90.6%，美國兒童的抗藥性只有 25-30%，因抗藥性強，台灣兒童感染肺炎鏈球菌的死亡率高達 9.6%，比美國的 2% 死亡率高出將近四倍[3]。另外在北部地區，從健康的孩子身上分離出的肺炎鏈球菌，其 penicillin 的抗藥性也高達 85%[7]。而南部地區篩檢 2905 名健康兒童，咽喉內之肺炎鏈球菌對 penicillin 抗藥性為 71%，對紅黴素達 95% 抗藥性。亦即台灣兒童，即使不生病，不吃藥，仍可能在托兒所、幼稚園感染到抗藥性細菌，增加以後生病時治療上的困難[8]。

1996年至1997年間,共996株肺炎鏈球菌由亞洲11個國家分離出,並評估抗藥性情形。對penicillin不具感受性的菌株統計,其中以韓國的分離率最高,為79.7%;日本次之,分離率為65.3%,越南第三位,分離率為60.8%、再依序為泰國、斯里蘭卡、台灣、新加坡等[9]。

由世界各國對penicillin抗藥性分析可了解隨時間遞增,抗藥性遞增相當迅速,尤其在1995-2000年,西班牙、匈牙利、希臘與美國已經接近50-60%抗藥性,此時亞洲國家例如韓國與日本已經接近80%,日本則由1995年36.3%迅速於1999年竄升至65.3%,至於國家的文明程度與抗藥性比例則無相關性可言。

世界各國家之間的抗藥性差距相當大,這其中的原因很多,基本上可能是抗生素使用的情況不同,而導致不同抗藥性菌株的產生,而某些抗藥性菌株亦僅在某些區域流行而已,可能是由於各區域常流行的菌株血清型分佈不同,然而,也可能是研究菌株數量不夠所造成統計誤差,況且,我們並不清楚參與的實驗室是否完全遵照NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)建議的流程來操作。再則檢體種類與採檢者的年齡層可能也有不同結果。例如Anna Marton研究匈牙利肺炎鏈球菌流行情形,發現了痰液的抗藥性高於血液與腦脊髓液,幼童的PRSP高於成人[10]。

NCCLS 抗生素感受性的標準規範

根據NCCLS2002年之規範含有2-5%被溶解馬血的Mueller-Hinton為執行抗藥性之規定培養基(2001年為羊血)。amoxicillin、ampicillin、cefepime、cefotaxime、ceftriaxone、cefuroxime、imipenem、meropenem可以被用作治療肺炎鏈球菌,但是常規的紙錠擴散法報告正確性是不可靠的,必須使用MIC方法才可靠。臨床上若是由腦脊髓液分離出肺炎鏈球菌,則penicillin、meropenem以及cefotaxime、ceftriaxone二者擇一必須要有抗藥性報告,除此之外還必須附上vancomycin抗藥性報告,但vancomycin可以使用紙錠擴散法或MIC方法,建議常規使用1 μ g oxacillin disks以紙錠擴散法來預測肺炎鏈球菌對penicillin的敏感性,假若1 μ g oxacillin disk的抑制環大於20mm,代表對penicillin具敏感性,同時對amoxicillin、ampicillin、cefepime、cefotaxime、ceftriaxone、cefuroxime、imipenem、meropenem、amoxicillin-clavulanic acid、ampicillin-sulbactam、cefaclor、cefdinir、cefetamet、cefixime、cefprozil、ceftibuten、cefpodoxime、ceftizoxime、loracarbef、皆具敏感性,不需要實驗室測試。假若1 μ g oxacillindisk的抑制環小於或等於19mm,代表此株菌對penicillin

有可能是感受性、中間型或抗藥性，必須再使用 MIC 方法更進一步定量，若 MIC 小於或等於 0.06 mg/L ($\mu\text{g/mL}$)，代表此菌株仍為感受性。另外當 1 μg oxacillin disk 的抑制環小於或等於 19mm 的時候，還必須以 MIC 方法定量 meropenem 以及 cefotaxime、ceftriaxone 二者擇一，筆者曾經發現 cefotaxime、ceftriaxone

二者紙錠擴散法與 MIC 方法結果差異甚大甚至會造成抗生素無效卻通報有效。任何肺炎鏈球菌對 vancomycin 抑制圈皆大於 17mm，若發現小於 17mm 則必須送至參考實驗室做進一步鑑定。

結 論

由於肺炎鏈球菌對 penicillin 的抗藥性增加，同時也發現多重抗藥性細菌的不斷增加，尤其對第二、三代頭芽孢素產生抗藥性使治療由肺炎鏈球菌所引起的腦膜炎更加困難，因此可警醒世人治療侵襲性疾病不是發明更強悍的抗生素，而是如何管理抗生素的使用。

目前隨著 penicillin 抗藥性菌株分離率增加，實驗室的藥敏試驗對於治療的過程及結果就顯得日益重要，雖然遵循 NCCLS 的操作建議，再三被提醒，然而，只有少數的實驗室可以使用昂貴的 E test 或 broth dilution 的方法取代傳統紙錠擴散法，但因為實驗室講求成本，因此將會影響報告品質，二者不易並存。

致 謝

誠摯感謝振興醫院葉明陽副院長與疾病管制局陳英彥先進的鼎力支持。

參考資料

1. Nielsen SV, Henrichsen J: Incidence of invasive pneumococcal disease and distribution of capsular types of pneumococci in Denmark, 1989-1994. *Epidemiol Infect* 1996;117:411-6.

2. Davidson M, Schraer CD, Parkinson AJ, et al: Invasive pneumococcal disease in an Alaska native population 1980 through 1986. JAMA 1989;261:715-8.

3. Siu LK, Chu ML, Ho M, et al: Epidemiology of invasive pneumococcal infection in Taiwan: Antibiotic resistance, serogroup distribution and ribotypes analysis. Microb Drug Resist 2002;8:201-8.

4. Marrie TJ: Pneumococcal pneumonia: epidemiology and clinical features. Sem Resp Infect 1999;14:227-36.

5. Lu HF, Tsai WC, Tsou MF, et al: Surveillance of Antimicrobial Resistance and Serotype of Streptococcus pneumoniae Strains at medical center in central Taiwan from 1998 to 1999. J Biomed Lab Sci 2001;13:108-16.

6. Hsueh PR, Chen HM, Wu JJ, et al: Antimicrobial resistance and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae strains isolated in southern Taiwan. J Formos Med Assoc 1996;95:29-36.

7. 醫療-醫療環境-抗藥性危機侵襲台灣。摘自 <http://www.commonhealth.com.tw/New-Med/environment/anti.asp>

8. 摘自 <http://www.uhealthy.com/chinese/uhealthy-network/healthy-bulletin/news-014.htm>

9. Song JH, Lee NY, Satoshi I, et al: Spread of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Asian countries: Asian network for surveillance of resistant pathogens

(ANSORP) study.

Clin Infect Dis 1999;28:1206-11.

10.Marton A: Pneumococcal antimicrobial resistance: The problem in Hungary. Clin Infect Dis 1992;15:106-11.