

2011至2015年臺灣A群鏈球菌侵襲性感染及 毒性休克症候群流行病學分析

陳英彥、姚淑滿、江春雪*

摘要

A 群鏈球菌侵襲性感染或毒性休克症候群(Invasive group A streptococcal disease/streptococcal toxic shock syndrome, IGASD/STSS)可能造成死亡、嚴重後遺症或增加醫療負擔等，是重要傳染病之一。2011年香港發生A群鏈球菌感染引起的猩紅熱大規模疫情，感染個案較往年增加3倍以上，且多位兒童受到A群鏈球菌的侵襲性感染或併發毒性休克等症狀。因此，疾病管制署在2011年7月建立「IGASD/STSS」通報系統，籲請國內醫療院所醫師主動自願通報，以監測此感染症在國內流行情形，此系統業已於2015年6月終止。

本研究針對2011年7月至2015年6月期間，經此通報系統收集的IGASD/STSS的流行情形。這段期間各醫療院所共通報876例感染個案，年發生率每十萬人口0.9人；各年發生率以2011年7月到2012年6月最高，每十萬人口1.2人；以7至10月為主要流行季節。感染個案數及發生率隨年齡上升而增加，75歲以上長者年發生率最高，每十萬人口4.5–6.5人；男性個案較女性個案為多，各年齡層差距在1.4–4.2倍之間。感染個案的致死率為3.1%。

本研究報告整理IGASD/STSS近年國內的流行情形，以為未來防治的參考依據。

關鍵字：侵襲性A群鏈球菌感染、毒性休克症候群、猩紅熱

前言

A 群鏈球菌(GAS, Group A *Streptococcus*)，又稱化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)，藉由呼吸道或親密接觸而傳染，是造成人類廣泛感染症的重要病原菌。

衛生福利部疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：江春雪*

E-mail：cschiang10@cdc.gov.tw

投稿日期：2017年02月22日

接受日期：2020年11月17日

DOI：10.6524/EB.202102_37(3).0001

經由呼吸道引起的感染症，較輕微的有咽炎(Pharyngitis)、鼻咽喉炎(Nasopharyngitis)、中耳炎(Otitis media)及猩紅熱(Scarlet fever)等；較嚴重的有侵入性感染的菌血症(Bacteremia)、敗血症(Septicemia)、肺炎(Pneumonia)及毒性休克症候群(Streptococcal toxic shock syndrome)等。經由接觸感染，有較表層感染的膿皰疹(Impetigo)及丹毒(Erysipelas)，及較深層感染的蜂窩性組織炎(Cellulitis)及壞死性肌膜炎(Necrotizing fasciitis)等[1-2]。

GAS 引起的非侵襲性的猩紅熱，在世界各國仍是一個常見傳播流行的重要疾病，我國自建立國內傳染病通報管理系統開始，即將猩紅熱列為法定傳染病，納為監測對象，2007 年調整法定傳染病時將猩紅熱自法定傳染病中移除。猩紅熱於監測期間的流行病學資料顯示，每年約有 500 到 1,000 例確定個案，好發季節為 12 月到隔年 6 月間，感染族群主要為學齡前後兒童；由歷年法定傳染病通報的資料顯示，自 2000 年開始有升高趨勢，從每十萬人有 2.5 人受感染，到 2006 年增加為每十萬人有 4.9 人受感染，而且在其好發的 5-14 歲年齡層，每十萬人有 27.5 人受感染[3]。香港於 2011 年 3 月，發生猩紅熱大規模疫情，感染個案上升超過 1,000 例，為以往感染個案 3 倍以上，且有許多兒童得到 A 群鏈球菌侵襲性感染或併發毒性休克等症狀群[4]。由於當時，國內缺乏 A 群鏈球菌侵襲性感染或毒性休克症候群(Invasive group A streptococcal disease/streptococcal toxic shock syndrome, IGASD/STSS)的相關資料，因此疾病管制局（後改制為疾病管制署）在 2011 年 7 月起籲請國內醫療院所醫師通報「IGASD/STSS」，以了解及監控國內此感染症的流行情形，時至 2015 年 6 月止，共計 4 年的階段性任務。IGASD/STSS 列為我國五大類法定傳染病以外之其他傳染病類別，非屬強制通報的疾病，因此是由醫療院所主動自願通報來進行監測。

自 1980 年代中後期開始，世界各國陸續有論文發表，顯示 GAS 引起的侵襲性感染症有增加趨勢[5]。2000-2005 年間美國、加拿大、荷蘭、挪威及英國等研究資料顯示，每年每十萬人約 3-4 人感染 IGASD，美國及澳洲的原住民更高達每十萬人約 12 人以上感染[1,6,7]。至於國內 IGASD/STSS 的流行情形，文獻資料多為地區或醫療院所的監測研究報告，尚缺乏具全國代表性的流行概況分析。

本研究彙整上述四年期間的監測資料，以分析國內 IGASD/STSS 的流行概況，提供未來防治及國內 GAS 研究的參考依據。

材料方法

一、感染個案及菌株來源

自 2011 年 7 月至 2015 年 6 月，全國各醫療院所依傳染病通報模式，將符合通報定義之 IGASD/STSS 個案，通報至疾病管制署（以下簡稱疾管署），並將分離自感染個案之菌株送至疾管署實驗室，進行菌株之鑑定分析。個案定義為由 GAS 引起之侵襲性疾病（如：肺炎、菌血症、肌炎、壞死性筋膜炎、關節炎、骨髓炎、腦膜炎、敗血症等），或具有毒性休克症候群之臨床症狀，

並自無菌部位的臨床檢體分離鑑定出 GAS。凡符合以上條件之確定個案，即列為本研究報告的分析對象。

二、菌株培養鑑定

將檢體接種於血液平板培養基，於 35°C 含有 5% 二氧化碳的空氣狀況下培養 18–24 小時。挑取直徑約在 0.5–1.5 mm、呈黏液狀、光滑、灰白色、周圍有明顯 β 溶血環之疑似菌落，次培養以進行菌株鑑定工作。經革蘭氏染色為革蘭氏陽性球菌，並進行 Bacitracin 感受性試驗、PYR 試驗及抗血清乳膠凝集試驗，依此鑑定為 GAS。

三、資料蒐集分析

由傳染病通報系統蒐集個案之性別、年齡、發病日期、臨床症狀、死亡、通報醫院及通報醫院縣市區域等相關資料。發病年以每年 7 月到隔年 6 月區分，例如 2011–2012，表示發病日期自 2011 年 7 月到 2012 年 6 月底。年齡層區分為 4 歲以下、5–14 歲、15–24 歲、25–34 歲、35–44 歲、45–54 歲、55–64 歲、65–74 歲及 75 歲以上。地區別區分為臺北區（北北基、宜蘭及金馬）、北區（桃竹苗）、中區（中彰投）、南區（雲嘉南）、高屏區（高屏及澎湖）及東區（花東及蘭嶼綠島）。年發生率依據內政部戶政司人口資料庫之歷年各縣市人口數按性別及單一年齡分資料[8]計算每十萬人口發生率，如 2011–2012 的發生率以 2011 年 12 月底人口數計算。

結果

一、國內各縣市流行概況

自 2011 年 7 月至 2015 年 6 月，全國各地都有 IGASD/STSS 感染個案發生，通報總確定個案數為 876 例，以四年年底人口數總合計算，年發生率每十萬人口 0.9 人。依通報醫療院所所在縣市分析，國內發生率前 4 名縣市為花蓮縣、臺東縣、嘉義縣及嘉義市，其平均年發生率分別為每十萬人口 5.6 人、4.8 人、3.0 人及 2.5 人；其他縣市平均年發生率每十萬人口均低於 1.5 人（表一）。

六都中的臺北市、新北市、臺南市及高雄市，雖然感染個案數較高，但因這些地區居住人口較多，年發生率均低於每十萬人口 1.5 人。四年期間的前 3 年，六都的年發生率都略低於非六都的年發生率。相較人口數較少的縣市，如花蓮縣在 2011–2012 及 2012–2013 年，都有全國最高的年發生率，分別為每十萬人口 11.2 人及 8.7 人，但在 2013–2014 及 2014–2015 年卻降到每十萬人口分別為 1.7 人及 0.5 人；除花蓮縣以外，臺東縣年發生率在這幾年都是全國最高的縣市。另外，年發生率有高於每十萬人口 3.0 人的縣市有嘉義縣及嘉義市。綜觀這幾年 IGASD/STSS 感染發生率，在各縣市有增有減，無固定趨勢（表一）。

表一、2011年7月至2015年6月臺灣A群鏈球菌侵襲性感染及毒性休克症候群個案數及年發生率

地區/發病年 ¹	發病人數(年發生率/每十萬人)				
	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	四年
臺北市	47 (1.5) ²	46 (1.5)	28 (1.0)	46 (1.5)	167 (1.4) ³
新北市	33 (0.9)	21 (0.6)	37 (1.1)	23 (0.6)	114 (0.8)
基隆市	2 (0.5)	3 (0.7)			5 (0.3)
宜蘭縣	3 (0.6)		1 (0.2)	3 (0.6)	7 (0.3)
臺北區	85 (1.1)	70 (0.9)	66 (0.9)	72 (0.9)	293 (1.0)
桃園市	6 (0.3)		3 (0.2)	6 (0.3)	15 (0.2)
新竹縣	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.5)		10 (0.5)
新竹市	2 (0.6)				2 (0.1)
北區	13 (0.4)	2 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)	27 (0.2)
臺中市	5 (0.2)	5 (0.2)	10 (0.4)	8 (0.3)	28 (0.3)
彰化縣	7 (0.5)	10 (0.7)	10 (0.7)	15 (1.1)	42 (0.8)
南投縣	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.4)		4 (0.2)
中區	13 (0.3)	16 (0.4)	22 (0.5)	23 (0.5)	74 (0.4)
臺南市	37 (2.0)	21 (1.1)	27 (1.3)	20 (1.0)	105 (1.4)
雲林縣	4 (0.5)	1 (0.1)		4 (0.6)	9 (0.3)
嘉義縣	18 (3.1)	13 (2.5)	23 (4.4)	11 (2.2)	65 (3.0)
嘉義市	7 (2.6)	5 (1.8)	9 (3.3)	6 (2.2)	27 (2.5)
南區	66 (1.9)	40 (1.1)	59 (1.6)	41 (1.2)	206 (1.4)
高雄市	30 (1.1)	26 (1.0)	25 (0.9)	35 (1.3)	116 (1.1)
屏東縣	7 (0.7)	10 (1.1)	8 (0.8)	11 (1.2)	36 (0.9)
高屏區	37 (1.0)	36 (1.0)	33 (0.9)	46 (1.2)	152 (1.0)
臺東縣	15 (6.2)	8 (3.4)	12 (4.9)	11 (4.5)	46 (4.8)
花蓮縣	39 (11.2)	31 (8.7)	6 (1.7)	2 (0.5)	78 (5.6)
東區	54 (9.1)	39 (6.6)	18 (3.0)	13 (2.1)	124 (5.2)
全國	268 (1.2) ⁴	203 (0.9)	204 (0.9)	201 (0.9)	876 (0.9)
六都 ⁵	158 (1.0)	119 (0.8)	130 (0.8)	138 (0.9)	545 (0.9)
非六都	110 (1.4)	84 (1.1)	74 (1.0)	63 (0.8)	331 (1.1)

註：1.以個案發病日計，2011-2012 代表 2011 年 7 月到 2012 年 6 月，餘者類推；四年代表 2011 年 7 月到 2015 年 6 月。

2.各縣市、各區、六都及非六都的 2011-2012 發生率，分別以各縣市、各區、六都及非六都 2011 年 12 月底人口每 5 歲分成 20 個年齡層計算粗發生率，再以 2011 年 12 月底全國人口年齡結構為標準計算人口標準化發生率，餘者類推。

3.各縣市、各區、六都及非六都的四年發生率，分別以各縣市、各區、六都及非六都 2011-2014 年每年 12 月底人口數總合每 5 歲分成 20 個年齡層計算粗發生率，再以 2011-2014 年每年 12 月底人口數總合的全國人口年齡結構為標準計算人口標準化發生率，餘者類推。

4.全國 2011-2012 發生率，以 2011 年 12 月底全國人口數計算，餘者類推；全國四年發生率，以 2011-2014 年每年 12 月底全國人口數總合計算。

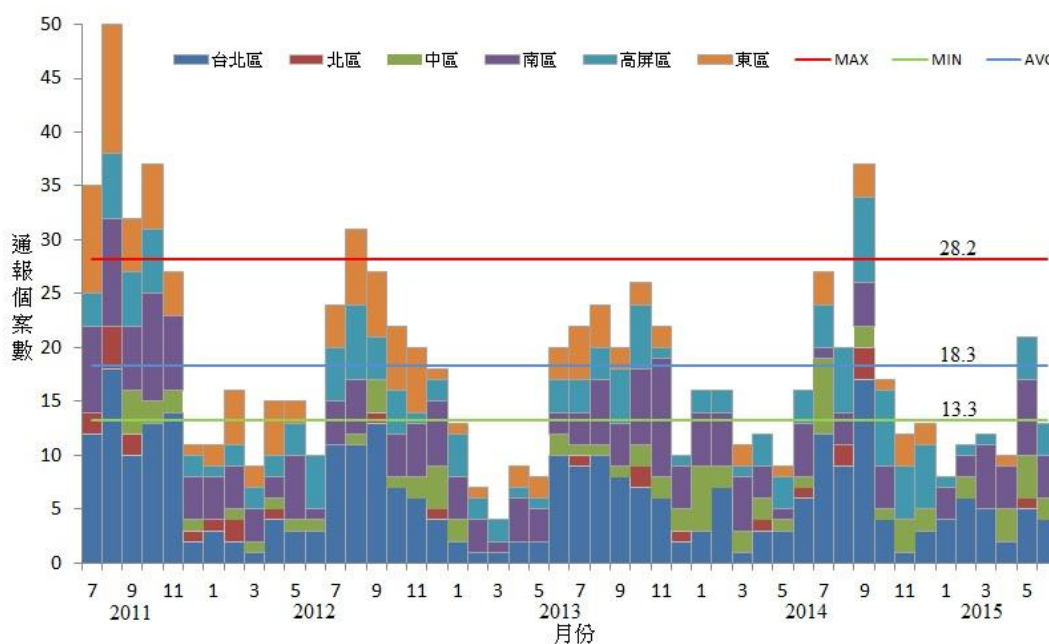
5.六都含臺北市、新北市、桃園市、臺中市、臺南市及高雄市；非六都為六都以外的其他縣市，其中金門縣、連江縣、苗栗縣和澎湖縣沒有通報個案。

二、通報醫療院所分析

由於 IGASD/STSS 感染的確認，須採集無菌部位的臨床檢體檢驗鑑定為 GAS 感染，才為符合個案。因此，依據 2015 年版衛生福利年報之 2014 年醫院評鑑結果的資料分析，所有感染個案均由具有自行檢驗鑑定能力之地區級以上醫院所通報，共有 68 家醫療院所通報，分別由 15 家醫學中心、38 家區域醫院和 15 家地區醫院通報 305、510 和 61 例。通報醫院佔全國各級醫院數的比例，以 15 家醫學中心佔 79%(15/19)最高，區域醫院佔 47%(38/81)，而地區醫院佔 5%(15/324)，顯示醫學中心參與本研究監測的比例最高。

三、感染個案之月份分布

依感染個案之發病日期分析，平均每月個案數為 18.3 例。2011–2012、2012–2013、2013–2014 及 2014–2015 四年平均每月個案數分別為 22.3、16.9、17.0 及 16.8 例，7 到 10 月為各年個案數最多的月份，月平均個案數為 28.2 例，其他月份的月平均個案數為 13.3 例（圖一）。



圖一、2011 年 7 月至 2015 年 6 月臺灣各月份各地區 A 群鏈球菌侵襲性感染及毒性休克症候群個案分布

註：MAX：7–10 月個案數月平均值。MIN：1–6 月及 11–12 月個案數月平均值。

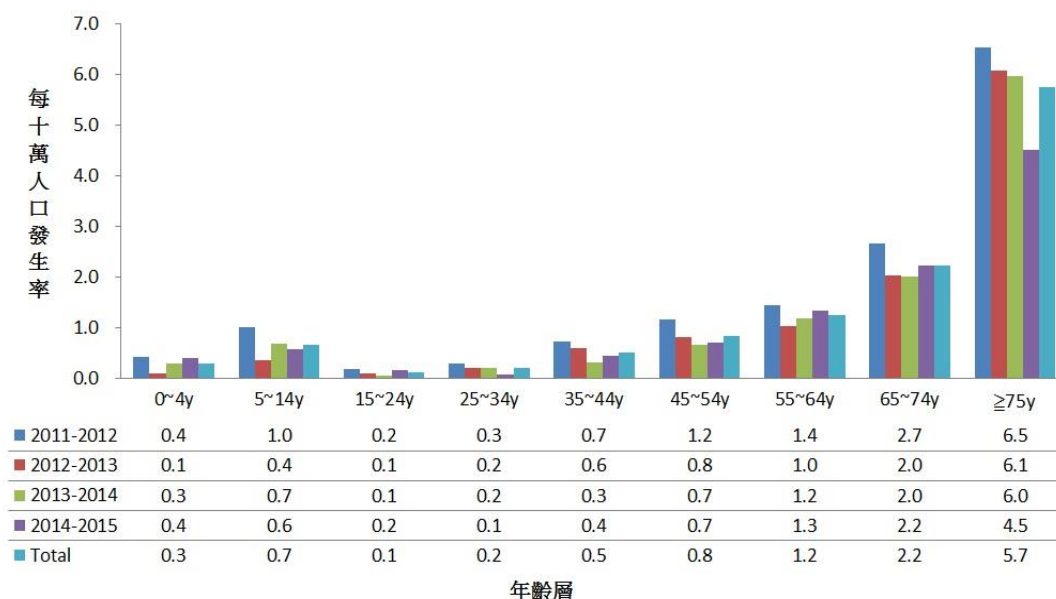
AVG：所有感染個案月平均值。

四、感染個案的年齡層及性別分析

這段期間各年齡層均有確定個案發生，4 歲以下、5–14 歲、15–24 歲、25–34 歲、35–44 歲、45–54 歲、55–64 歲、65–74 歲及 75 歲以上的個案數分別佔總個案數的 1.4%、7.3%、1.8%、3.4%、8.9%、14.2%、16.9%、15.0%及 31.2%。

以各年齡層人口數計算每十萬人口年發生率，可觀察到隨著年齡增加，年發生率呈上升趨勢；55 歲以上人口感染的年發生率已超過總感染的年發生率（每十萬人口 0.9 人）；75 歲以上長者年發生率這幾年均為各年齡層最高，年發生率為每十萬人口 4.5–6.5，為國內受 IGASD/STSS 影響最主要的族群；45 歲以下年輕人口中，以 5–14 歲發生率最高，平均每十萬人口 0.7 人（圖二）。

在性別差異上，男性受感染者較女性多，總感染人數男性約為女性的 2 倍；各年齡層同樣也是男性感染者較多，男女比值範圍在 1.4-4.2 之間。



圖二、2011 年 7 月至 2015 年 6 月臺灣各年各年齡層 A 群鏈球菌侵襲性感染及毒性休克症候群發生率分布

五、感染個案致死率分析

以受感染導致死亡個案數佔全部受感染者的比率，計算粗略的個案致死率，國內 IGASD/STSS 個案致死率約 3.1%；最主要感染年齡層 75 歲以上長者的個案致死率約為 3.7%，而 55–64 歲年齡層感染者的個案致死率最高（4.7%）。

六、感染個案的臨床症狀表現

以資料較完整的 652 例感染個案，分析由各醫療院所通報之臨床診斷及症狀。臨床診斷以菌血症最多(20.7%)，其次為休克(15.5%)、壞死性筋膜炎(10.7%)及蜂窩性組織炎(8.1%)。各年齡層最主要的診斷不同，55 歲以上為菌血症，35–54 歲為休克，15–34 歲為菌血症及壞死性筋膜炎，而 14 歲以下則為休克及肺炎。14 歲以下個案，其臨床診斷為敗血症、菌血症及休克等全身性感染者，與壞死性筋膜炎及蜂窩性組織炎等局部性感染者的比例為 5：1，15 歲以上個案的比例約為 2：1。（表二）。

表二、2011 年 7 月至 2015 年 6 月臺灣各年齡層 A 群鏈球菌侵襲性感染及毒性休克症候群個案臨床表現

	年齡層 (個案數)	百分比					全年齡 (652)
		≤14y (55)	15–34y (32)	35–54y (163)	55–74y (207)	≥75y (195)	
臨床 診斷	敗血症	1.8%	6.3%	4.9%	5.8%	4.1%	4.8%
	菌血症	1.8%	9.4%	18.4%	24.2%	26.2%	20.7%
	壞死性筋膜炎	0.0%	9.4%	14.7%	15.0%	6.2%	10.7%
	蜂窩性組織炎	1.8%	6.3%	4.3%	11.6%	9.7%	8.1%
	肺炎	5.5%	3.1%	3.1%	4.3%	6.2%	4.6%
	腹膜炎	0.0%	3.1%	1.2%	1.0%	0.5%	0.9%
	關節炎	1.8%	0.0%	0.6%	2.4%	2.1%	1.7%
	休克	5.5%	6.3%	22.1%	14.0%	15.9%	15.5%
臨床 症狀	發燒	78.2%	50.0%	50.9%	50.2%	57.9%	55.1%
	患部腫痛	14.5%	40.6%	38.0%	48.3%	37.9%	39.4%
	紅疹/皮疹	41.8%	6.3%	4.3%	3.4%	1.0%	6.3%

註：同一感染個案可能出現 2 種以上不同臨床診斷及症狀。

討論

本研究顯示我國 IGASD/STSS，在 2011–2015 年間，每年約通報 200–250 個感染個案，年發生率為每十萬人口 0.9 人，男性感染人數約為女性的 2 倍，75 歲以上為受感染的主要年齡層。其他國家的流行情形，Waddington et al 蒐集 2000–2004 年間相關研究資料指出，在資源充裕的國家（美國、加拿大、歐洲已開發國家及澳洲）年發生率每十萬人口約 1.5–3.5 人，而開發中國家及資源較匱乏的地區（非洲肯亞、大洋洲斐濟及澳洲昆士蘭北部地區），雖然其流行病學資料較不齊全，但預估其年發生率高出幾倍以上[7,9]。雖然本研究可能低估國內感染人口，然而資料所顯示的發生率隨著年齡上升而增加的趨勢，與歐美已開發國家的流行分布相同[7,9]。不過，在感染年齡層分布上，美國及紐西蘭的監測資料顯示，另一高危險年齡層為 4 歲以下幼童[10,11]，而本研究顯示 5–14 歲的發生率比 4 歲以下幼童為高，平均發生率分別為每十萬人口 0.7 人和 0.3 人。這種好發年齡層的差異亦存在於我國侵襲性肺炎鏈球菌感染症：2008–2012 年國內針對侵襲性肺炎鏈球菌感染症的研究報告顯示，高危險主要為 2–4 歲年齡層，而美國、英國及加拿大等其他國家則為 2 歲以下幼童[12]。侵襲性肺炎鏈球菌感染症在我國為法定傳染病，所有被檢驗出受到肺炎鏈球菌侵襲性感染的個案都要依法通報，故其通報之流行病學資料應能代表該疾病在臺灣的情況。

相對於同樣是由 GAS 感染引起的猩紅熱，本研究所針對的侵入性感症症的流行情況有許多明顯不同的地方，這在一些針對感染菌株進行分子特性分析的報告中也有記載[7,10]，包括主要流行月份（12 月到隔年 6 月相對於 7–10 月）、主要感染年齡族群（5–14 歲學齡前後兒童相對於 75 歲以上長者），另外，較嚴重

之 IGASD/STSS，也有較高的個案死亡率。這些差異，推測可能與感染菌株的特性有關，例如感染部位、產毒性及對藥物抵抗性等等，需要對這些菌株進行深入分析來探討。

本研究分析國內各縣市流行情形時，以全國人口年齡結構為標準計算以去除縣市別年齡結構差異後，發現花蓮縣在 2011–2012 及 2012–2013 年，發生率分別高達每十萬人口 11.2 人及 8.7 人，為本研究監測期間內最高之年發生率，但在 2013–2014 及 2014–2015 年發生率下降到每十萬人口分別為 1.7 人及 0.5 人；此一明顯下降與部分縣市通報個案數普遍較少，可能是真的沒有個案，也可能是無意願通報或者不清楚通報條件所導致，這也影響本研究報告 IGASD/STSS 的全國代表性問題。另一東部地區縣市臺東縣，在這段期間年發生率都頗高，除花蓮縣外各年發生率都高於其他縣市。這樣的高發生率可能受到許多因素影響的結果，包括前置疾病、族群分布、醫療資源、社經資源、是否有特殊的感染菌株以及是否有較易受感染的個體存在等等，需要蒐集更詳細的人口學資料、病歷資料，以及分析感染菌株的分子特性，以進一步探究可能的危險因子。另外，東區人口較少，其統計值變動會較大，亦可能為造成發生率較高的原因，須謹慎判讀。Williamson et al 研究指出，紐西蘭原住民族感染 IGASD 的發生率，高於一般人口的發生率[10]；Nelson et al 在 2005–2012 年間透過美國疾病管制局主動監測(ABCs)的研究指出，美國非白人族群感染的發生率高於白人族群[13]；這些研究發現感染菌株的分子型別也有差異存在。另外，Tse et al 利用香港 2005–2010 年間收集的感染 GAS 的菌株與 2011 年爆發大流行的菌株進行比較分析，發現個體的免疫狀況、特定流行菌株及菌株帶有特殊致病基因，都可能是造成該次大流行的原因之一[14]。

Stockmann et al 分析美國猶他州在 2002–2010 年間，感染 IGASD 年發生率從每十萬人 3.5 人上升到 9.8 人[11]；Williamson et al 及 Olafsdottir et al 分別在紐西蘭及冰島進行 10 年以上的監測研究，發現 IGASD 的發生率也呈上升的趨勢[10,15]。不過，這與 Nelson et al 的研究結果不同，其在美國的 10 個州 2005–2012 年間的研究，顯示這幾年這些地區的發生率約在每十萬人 3–4 人之間[13]。本研究中，我國這四年間的流行情形並沒有明顯的變化趨勢。然而，這樣的趨勢是否會有變化，需要更長時間或階段性的監測。

本研究有許多的限制，一是我國 IGASD/STSS 並非強制通報之法定傳染病，感染個案皆由參與本研究監測的醫療院所自願主動通報，所以推測我國的實際發生率應該高於本研究報告的數值，而自願通報也可能導致監測上代表性不足的問題，不過，有 79%醫學中心及 47%區域醫院參與，據了解也是國內規模最大的監測，因此本研究資料仍具有相當之參考價值；二是雖然我們有完善的通報系統以蒐集流行病學相關資料，但缺少更詳盡的資料，如醫師診斷的臨床病歷以及感染個案的種族、生活方式等等特性；三是目前缺少對感染菌株特性的分析（如抗生素感受性及分子型別等）；若能增加這些資料，將能更了解國內 IGASD/STSS 的流行概況。

IGASD 會引起較嚴重之全身性感染及高致死率。此外，感染 2–3 週後，有些個案會有較嚴重之後遺症(Post-streptococcal infection sequelae)，如風濕熱(Acute rheumatic fever)、急性腎絲球腎炎(Acute glomerulonephritis)及有心臟病史病患的急性風濕性心臟病(Acute rheumatic heart disease)等，這可能與 GAS 致病因子引起患者本身的自體免疫紊亂有關[1–2]。因此，在治療上也需要較高的醫藥負擔[16]。雖然不完全是針對侵襲性感染，國內過去亦有不少 GAS 感染相關的研究報告，顯示國人對此感染症的重視[17–20]。本研究報告，藉由收集全國醫療院所自願通報四年的資料及菌株，完成一份較具全國代表性的 IGASD/STSS 的流行概況資料，以為疾病防治工作參考。而這些資料有賴於長期的蒐集與實驗分析，能提供更為穩定的趨勢資料，在感染症的防治工作上具有更高的參考價值。

誌謝

感謝協助通報之醫療衛生單位人員提供本論文研究材料，以及疾管署疫情中心及急性傳染病組同仁，建立 IGASD/STSS 通報規範及維護資料庫。

參考文獻

1. Ferretti J, Kohler W. History of Streptococcal Research. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016-.
2. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470–511.
3. 行政院衛生署疾病管制局：傳染病統計暨監視年報-95 年。臺北：行政院衛生署疾病管制局，2007；11–2。
4. Hsieh YC, Huang YC. Scarlet fever outbreak in Hong Kong, 2011. *J Microbiol Imm Infect* 2011; 44: 409–11.
5. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685–94.
6. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000–2004. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 853–62.
7. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016-.
8. 內政部戶政司：人口統計資料庫。取自：<https://www.ris.gov.tw/app/portal/346>。

9. Waddington CS, Snelling TL, Carapetis JR. Management of invasive group A streptococcal infections. *J Infect* 2014; 69 Suppl 1: S63–9.
10. Williamson DA, Morgan J, Hope V, et al. Increasing incidence of invasive group A streptococcus disease in New Zealand, 2002-2012: a national population-based study. *J Infect* 2015; 70: 127–34.
11. Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL, et al. Evolving epidemiologic characteristics of invasive group a streptococcal disease in Utah, 2002-2010. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 479–87.
12. Chiang CS, Chen YY, Jiang SF, et al. National surveillance of invasive pneumococcal diseases in Taiwan, 2008-2012: differential temporal emergence of serotype 19A. *Vaccine* 2014; 32: 3345–9.
13. Nelson GE, Pondo T, Toews KA, et al. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 478–86.
14. Tse H, Bao JY, Davies MR, et al. Molecular characterization of the 2011 Hong Kong scarlet fever outbreak. *J Infect Dis* 2012; 206: 341–51.
15. Olafsdottir LB, Erlendsdottir H, Melo-Cristino J, et al. Invasive infections due to *Streptococcus pyogenes*: seasonal variation of severity and clinical characteristics, Iceland, 1975 to 2012. *Euro surveill*; 2014; 19: 5–14.
16. Hughes GJ, VAN Hoek AJ, Sriskandan S, et al. The cost of hospital care for management of invasive group A streptococcal infections in England. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 1719–30.
17. Chiang-Ni C, Zheng PX, Wang SY, et al. Epidemiology analysis of *Streptococcus pyogenes* in a hospital in southern Taiwan by use of the updated emm cluster typing system. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 157–62.
18. Lin JN, Chang LL, Lai CH, et al. Emergence of *Streptococcus pyogenes* emm102 causing toxic shock syndrome in southern Taiwan during 2005-2012. *PloS One* 2013; 8: e81700.
19. Chen YY, Huang CT, Yao SM, et al. Molecular epidemiology of group A streptococcus causing scarlet fever in northern Taiwan, 2001-2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 289–95.
20. Chiou CS, Wang YW, Chen PL, et al. Association of the shuffling of *Streptococcus pyogenes* clones and the fluctuation of scarlet fever cases between 2000 and 2006 in central Taiwan. *BMC microbiol*; 2009; 9: 115.