

計畫編號：MOHW105-CDC-C-315-000124

衛生福利部疾病管制署 105 年科技研究計畫

性病病原菌檢驗、監測與流行病學研究

年度研究報告

執行機構：行政院衛生福利部疾病管制署

計畫主持人：李淑英

研究人員：李淑英、陳育辰、廖美惠、陳國緯、黃彥康、任柏宇

執行期間：105 年 1 月 1 日至 105 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

目 錄

計畫摘要	1
一、 中文摘要.....	1
二、 英文摘要.....	5
本文.....	9
一、 前言	9
二、 材料與方法.....	18
三、 結果	21
四、 討論	29
五、 結論與建議.....	36
六、 計畫重要研究成果與具體建議.....	38
七、 參考文獻.....	40
八、 圖與表.....	44
附錄：圖表目錄.....	60

計畫摘要

一、 中文摘要

關鍵詞：性傳染病；淋菌；高危險性網絡；生殖道披衣菌；抗藥性監測；
分子流行病學；國際化監測

性傳染病從古至今尤其在我們的社會一直都是隱晦、難以啟齒的話題。社會的歧視及標籤化更促使性病疫情在暗夜中滋長。因此對於性病的防治，包括整個國家的性病盛行率、不同性病的共同感染及進行流行病學調查和推行防治措施都比其他傳染病更困難。感染性病不但反映出個人生殖健康的危機，也透露出接觸高危險性網絡(high-risk sexual network)的警訊。感染性病會增加包括 HIV 及其他性傳染病感染的機率，針對高危險族群積極的監測和預防，除了有助於疾病治療外，亦可減少 HIV 和其他性病的傳播。針對性病的治療及防治目前國內面對的議題有九，包括：(1) 性病與 HIV 感染連動性高，應整合防治，(2) 臨床上重要性病的感染率、盛行率資料缺乏且被嚴重低估，(3) 和性病相關的細菌出現多重抗藥性且與日俱增，(4) 境外引入新型別發生小規模流行，(5) 需要更友善且兼顧病人隱私的性病就醫和篩檢等相關配套措施，(6) 高危險族群多元化、年輕化、高科技化且不易掌握，且伴隨使用娛樂用藥、酒精、賣春等議題，加以其行為及觀念導正困難，增加防治的困難度，(7) 國人尤其是青少年性觀念開放，但缺乏安全性行為知識，(8) 社群網站、通訊媒體、手持式行動上網的普及使得年輕世代性接觸場域多元化及個人化，造成網交及一夜情等危險性行為的氾濫，易使涉世未深的青少年不慎進入高危險性網絡。(9) 致病及抗藥性機轉需要更深入探討。

針對上述問題，本研究計畫針對國內臨床重要性病建立參考實驗室，發展標準及先進核酸檢驗及分子分型方法，與醫療院所合作架構淋菌國家

收菌及流行病學監測網絡 **Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE)**，長期監測抗藥性及分子流行病學趨勢。藉由分析病原分子型別及性狀，我們得以瞭解病原引入、傳播的情形，鑑別高危險族群並深入瞭解其感染及傳播方式。另一方面，我們也配合大規模性病匿名篩檢活動、友善性病門診推薦及教育輔導計畫，提供篩檢服務並增加檢測的方便性及可近性，以期能引導病患接受治療及衛教宣導，進而阻止病菌繼續傳播。此外，我們深入探討分子層次，並發展全基因體定序(Whole genome sequencing) 及比較基因體分析技術，期能釐清國內重要性病致病原的致病及傳播機制及菌株在國內各醫院及高危險族群間，以及國際間的崛起及傳播的原因。

本年度主要研究進展有七：**第一**、廣泛文獻探討國際間淋菌監測情形及其後續防治作為。**第二**、分析台灣淋菌2016年收集菌株，發現感染年齡層青壯年化之現象，但也不斷出現愈來愈年輕的患者，尤其是女性，其中隱含著高危險性網絡，推測在青壯年族群間手持式行動上網工具的普及而使得性活動複雜化所造成。值得注意的是感染者男/女性別比方面由2000年的4.2:1攀升至2016年的12.49:1，患者男女比的升高，推測是因為男同性戀間傳播增加之故。我們也發現淋病北部地理區的聚集，提供防治優先順序制訂之參考。**第三**、2016年度淋菌抗藥性監測發現1437株淋菌菌株紙錠抗生素敏感性測試抗藥性penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefepodoxime及ceftriaxone之抗藥性分別為45.51%、94.92%、0%、0%和0%，至今尚未發現對第三代頭孢菌素敏感性下降的菌株。而高抗藥性azithromycin菌株(MIC \geq 256mg/l) 在今年發現有28株 (佔1.9%)，經PFGE以及NG-MAST分子分型分析，推測與中國近幾年內所報導的azithromycin高抗藥性菌株來自同一來源，尤其以ST1866型別為最大宗。個別菌株抗藥性及型別資料已回饋

給貢獻菌株的醫療院所，並透過研討會及論文發表等多個管道呼籲應從 quinolone 類轉為頭孢菌素類抗生素治療淋菌外，對第三代頭孢菌素降低敏感性菌株的崛起也應密切監測。不同地理區 ST 型別分布也不同。我們追蹤型別的消長，更密切監測高危險族群網絡的動向及高抗藥性菌株的傳播情形。我們自行研發出軟體技術將分子型別分類，並將型別、抗藥性強弱、可能的性傳播網絡對時間的關係圖像化，期望能補強流病資料的不足，並有助於淋菌之監測及發布警告。**第四**、針對近期內不論國內外對 azithromycin 高抗藥性菌株的崛起，我們析這些高抗藥性菌株的抗藥性分析發現，它們皆在 23S rRNA 的四個 allele 產生 A2059G 的點突變，所以我們利用 DPO primer oligonucleotide (DPO) PCR 技術，發展了快速檢驗方法，盼能在臨床上提供用藥的依據。**第五**、繼發表國內第一株也是全球第三株淋菌菌株全基因體定序資料後，進行淋菌之比較基因體學研究。**第六**、探討特殊淋菌抗藥性逐漸增強的原因及與毒力與傳播力之關係。

2012 年 WHO 於全球發佈有關淋菌高抗藥性警訊及可能無藥可用的危機。許多國外臨床報告已經發表第三代頭孢菌素治療淋病失敗的病例。G-NICE 監測資料適時提出台灣淋菌抗藥性資料，顯示國內第三代頭孢菌素抗藥性淋菌菌株比例仍在 WHO 建議的 5% 閾值以下，在我們的監測範圍內幸好也尚未發現抗藥性特別高或治療失敗的案例，因此目前我們仍建議以口服 cefixime 或 ceftriaxone 針劑做為標準療程。

從廣泛的收集先進國家監測及防治政策，輔以本國研究數據作為科學佐證，我們提出九點呼籲及建議，包括：(1) 重視性病的再興；(2) 整合防治性病及愛滋病；(3) 重視性病高危險族群的年輕化及多元化；(4) 界定性網絡的概念及其特性，優先鑑別並防治核心高危險族群(網絡)；(5) 落實伴侶/性網絡追蹤、治療、防治的概念；(6) 淋菌抗藥性的嚴峻現況，應持續監測抗

藥性的趨勢，適時修訂抗生素治療建議；(7) 高危險族群定期篩檢的重要性；(8) 進行分子流行病學分析，追蹤型別盛行及變遷情形，提供防治及未來疫苗選擇的參採；(9) 呼籲大眾維持忠誠單一性伴侶，慎選性接觸史單純且未感染的伴侶，避免重疊式的性關係及跨性網絡接觸，與性網絡脫勾，避免群交。我們的研究成果也提供給權責疾病組，協助鑑別高危險族群，研擬更周延的防治策略，亦將提供相關單位作為性教育知識的參考，抗藥性及型別資料則持續回饋提供菌株的醫師以供治療及諮詢之參考。

二、英文摘要

keywords : Sexually transmitted infections, *Neisseria gonorrhoea*, high-risk sexual network, *Chlamydia trachomatis*, Antibiotics susceptibility surveillance, molecular epidemiology, international surveillance

Infections with sexually transmitted diseases remain a taboo, especially in our society. Social discrimination and stigmatization has further fostered “the hidden epidemics”. Consequently, it is difficult to have a precise estimation of the numbers of the infected patients, co-infection rate, conduct epidemiological studies and implement control measures. Sexually-transmitted infections (STIs) signal the information of individual’s health status, sexual behavior and possible involvement in high-risk sexual networks. Patients infected with one STI have higher risk to acquire HIV or other STIs than healthy people. Therefore, timely detection and treatment of high-risk groups can help to reduce the social costs ensued by STIs and the transmission of HIV. Ten issues of STI prevention and treatment are essential in Taiwan, which include: (1) STIs and HIV infections are frequently associated, thus, integrated programs aiming at preventions of STIs and HIV are needed; (2) underestimation and a lack of epidemiological data of clinical important STIs; (3) the increase in the incidence and prevalence of antibiotic-resistant STI pathogens; (4) introduced new strain types of *Neisseria gonorrhoeae* causing local small-scale outbreaks; (5) more friendly and easily accessible STI clinics and diagnostic services are urgently needed; (6) high-risk groups are diversified and younger, and familiar with high-tech devices and are difficult to access, which are further complicated by drug use for sexual pleasure, alcohol and commercial sex which has compromised intervention efforts; (7) recent liberalization of sexual behavior in general population are not accompanied by updated safe sex information especially in young adolescents; (8) The prevalence of social network, communication media

and hand-held mobile internet device has changes the social behaviors, sexual encounter venues and increase internet sex and one-night stand; (9) more support to studies of pathogenesis and antibiotics resistance mechanisms are necessary.

To address these issues, in this project, we have constructed a reference laboratory for STIs, aiming to develop standardized and advanced diagnostic and molecular typing methods for STIs. We have cooperated with hospitals/clinics to establish a laboratory-based surveillance system for *Neisseria gonorrhoeae*, namely **Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE)**, to collect representative strains, to trace long-term antibiotic resistance trend and conduct molecular epidemiology studies. Integrating phenotypic and genotypic data of specific clones to monitor the introduction, emergence and spread of specific STI clones in Taiwan and to identify high-risk groups as well as trace transmission dynamics of STIs within distinct sexual networks. We have provided diagnostic services for large-scale anonymous screening and friendly STI outpatient service in a hope to reduce the barrier of the hidden patients to seek treatment and receive STI-related consultation. In addition, we investigated molecular level and conduct whole genomes sequencing and comparative genomic analysis of domestic representative STI pathogens to elucidate genetic mechanisms underlying resistance and virulence and to gain deeper insight of the emergence and transmission of STIs between high-risk sexual networks domestically and internationally.

Our major findings can be summarized into six points: **Firstly**, we have surveyed and compared the surveillance projects and control strategies for gonococcal infections in other nations, for example, UK, USA, and Australian. **Secondly**, epidemiological analysis of gonorrhoea cases in 2016 and found doubling of prevalence in male increase in younger age group which are mainly

from high-risk sexual networks. This may be due to increase of sexual encounters of adults with the rising popularity of mobile devices. We also identified clustering of gonorrhea cases in northern region which may help to prioritize control efforts. **Thirdly**, In 2016, resistance rates of 1437 *N. gonorrhoeae* isolates to penicillin, ciprofloxacin, cefixime, cefpodoxime and ceftriaxone were 45.51%, 94.92%, 0%, 0% and 0% by disc assay, respectively. So far this year, we have not detected any isolates with resistance to cephalosporins. However, we have found 28 isolates (1.9%) with high level resistance to azithromycin ($MIC \geq 256 \text{ mg/l}$). Though PFGE and NG-MAST genotype analysis, we expected these isolates might come from the same origin, reported by China recently. The resistance and genotype data of respective strains have been feed back to hospitals contributing strains. The resistance trend has been made public through symposium and publications to aid treatment recommendation that fluoroquinolones are no longer recommended for treatment of gonococci and cephalosporins should be used instead. **Fourthly**, In view of the recent rise of azithromycin-resistance strains, we analyzed these strains found that they countain 23S rRNA A2059G point mutation in four alleles. Thus we developed a dual priming oligonucleotide (DPO) PCR assay specified for this mutant, and we hoped this rapid assay can be used to the point-of-care test for drug usage of *N. gonorrhoeae* therapy in the future. **Fifthly**, we published a whole genome sequence of a MDR *N. gonorrhoeae* strain TCDC-NG08107 and studied comparative genomics of gonococci. **Sixthly**, we investigate the mechanisms of drug-resistance and their correlation with virulence and transmissibility.

In 2012, the World Health Organization (WHO) has announced the growing threat from antibiotic-resistant gonorrhea and of running out the last treatment option. Furthermore, treatment failure cases have been reported in many countries. We timely issued G-NICE surveillance data on resistance trend

in Taiwan, indicating that the percentage of gonorrhea isolates resistant to 3rd generation cephalosporin is still below the 5% threshold recommended by WHO and within our panel of collection we have not discovered treatment failure cases yet. Thus, oral cefixime or injectable ceftriaxone are still recommended as treatment options.

Based on our research data and surveillance and control policies of many countries, 10 strategies are recommended : (1) re-emergence of STIs, (2) integrate STI and HIV control can help to dampen HIV epidemic, (3) high-risk groups for STIs is diversified and is extending to younger generation, (4) concept of sexual network and delineation of domestic sexual networks, control of extremely high risk groups (networks) should be prioritized, (5) trace, treat and control sexual networks, (6) imminent threat of gonorrhea multiple-drug resistance and necessity of monitor resistance trend and molecular epidemiological study to timely switch antibiotic usage, (7) importance of routine STI screening for high risk groups, (8) survey genotype prevalence and change to provide information for control and vaccine choice, (9) promote monogamy, avoid overlapping sexual relationship, get off sexual networks and avoid group sex, (10) educate people to refrain from cross network contact and be particular in choosing uninfected partner with uncomplicated contact history.

These findings will be provided to our control divisions to identification and characterization of core risk groups and fine tune their control strategies. The information on high-risk sexual-networks will be available to safe-sex educational material. We will also feedback the resistance and subtyping data to respective hospitals/clinics which have contributed strains to this surveillance programs to refine their therapy regimens and patient consultation.

本文

一、前言

多數性病不會在短時間內出現強烈的感染症狀，再加上性病患者容易被貼上不道德標籤，在華人社會裡一直都是隱諱的話題，種種因素造成患者的就醫意願低落，各種性病的盛行率有相當程度被嚴重低估的傾向，是為一大隱憂。以美國為例，其國內性病通報病例估計僅為其實際病例的 50% 到 80%，國內研究也指出類似的現象¹，其他新興性病的盛行率資料更是零星，或是完全付之闕如，造成性病防治的障礙。性傳染病是全球日趨嚴重的公衛議題，尤其近年來我國以及各個先進國家的性病患者有增加的趨勢，在美國 2002 年的性病患者有 1500 萬，到了 2010 年已增加至 1900 萬人，美國因性病衍生的醫療支出更高達 170 億美元。尤其令人憂心的是，性病患者有一半以上為 15-24 歲的青少年。因此如何整合各醫療院所進行長期的性疾病監測，研擬高危險族群篩檢及治療計畫，推動衛教及預防措施來遏阻性病的傳播愈加重要。

在全球商業活動、旅遊頻繁的現實情況下，臨床常見重要性病如淋病、梅毒、生殖道砂眼披衣菌、甚至愛滋病(HIV)，因為國人出國買春、性工作者入境而跨國傳播。1990 年以來因性交易增加及性行為的多樣化，許多先進國家均同步發現性病及 HIV 感染增加的現象，尤其以都會地區為甚。今(2012 年)年度內世界衛生組織(World Health Organization, WHO)曾刊登抗藥性淋菌之報導，引起防疫單位注目，文中對於目前淋病已對現階段所採用的所有藥物出現抗藥性，其中也包括一種普遍被當作最後一線治療的抗生素「頭孢菌素」(cephalosporins)。實際上在去年國內媒體就曾報導兩則關於淋病抗藥性的新聞，其一是說明日本出現了「超級淋菌」，其二是英國政府衛生機構發布歐洲 2009-2010 年已有若干以第三代頭孢菌素治療淋病失敗

的病例²。關於前者，事實上在 2009 年日本研究者已發現此菌株，它對 cefixime 之 MIC 高達 8 mg/L、對 ceftriaxone 之 MIC 更高達 4 mg/L，是全球第一例確認的 ceftriaxone 抗藥性菌株^{3, 4}。從這幾年國際上對於淋病抗藥性的重視可以發現，在國際交流頻繁的今日，我們面臨的性傳染病挑戰更為嚴峻，除了密切關注國際疫情，研發利於國際接軌之檢驗及分子分型方法、聯合監測流行病學之變化，才能有效遏阻國際疫情延燒至國內。

英國防疫單位在保護病患隱私權的前提下，試圖說服患者取得完整的流病資料及性傾向，經分析後做為推動政策的依據。英方積極推動醫療院所加入「泌尿生殖道專科診治紀錄系統」(Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset, GUMCAD)，整合淋菌抗藥性監測計畫(Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme, GRASP)、國家披衣菌監測計劃(National Chlamydia Screening Programme, NCSP)及國家產前疾病篩檢計畫(National Antenatal Infections Screening Monitoring Programme, NAISMP)，其防疫重點放在提高性傳染病監測覆蓋率、更方便地取得性相關保健服務，以及性行為健康教育，具體表現在實務面上則前二者有 GUMCAD 系統，後者則增加投入網站、電視廣告等媒體的支出。值得注意的是，除了宣導「使用保險套」、「減少性伴侶數目」這兩項「老生常談」之外，還特別強調「性伴侶圈子不重疊」，目的是降低感染第二種性病的風險，也阻擋高抗藥性菌株在不同性網絡間的流竄。這也是各國目前共通的新思維，對未來高抗藥性菌株必然出現及 HIV、梅毒共同感染的嚴苛情況而言，更形重要。

美國本土有美國疾管局推動的 GISP 計畫，拉丁美洲及加勒比海週邊區域則在世界衛生組織協助之下建立 GASP-LAC 計畫，兩者皆發現性病患者持續增加的情況。美國本土以砂眼披衣菌患者最多，2010 年全年新增病

例約 131 萬人，佔美國 2010 年總人口數 0.42%，因此美方政府持續推動 25 歲(含)以下年輕婦女年度披衣菌篩檢。另一方面，美國政府針對不同防治對象設計不同宣導內容，其目的皆相同：希望這些群體皆能做到一年至少主動接受一次性病篩檢。

澳大利亞總人口數大致與我國相當，2011 年淋病患者共 12,118 人，是我國六倍。澳國政府推動 16-25 歲青少年接受砂眼披衣菌篩檢，頻度至少一年一次，另外針對原住民族(毛利人及澳洲北端托勒雷海峽群島原住民)提供篩檢服務，將這些社經上較弱勢、且較少與其他族群發生性關係的群體列為重點政策對象。

國內社會同時也面臨幾個問題。社會風氣的開放及社交行為的改變使得性病高危險族群趨於多樣化，明顯的實例是，本計畫研究發現近兩年來(2013-2015 年)仍以 20-29 歲為淋病最大宗的年齡層，是目前淋病需要強化防治與宣導的重點年齡層，估計明年(2016 年)仍然會維持高比例且可能再度攀升。而國內的高危險族群除了 HIV 患者、女性性工作者等傳統族群外，新興族群如藥物成癮者、矯正機構留置者、援交族、網交族等，特別是近年手持式行動上網工具的盛行及普及化，對於高危險族群的社交活動也有明顯的改變，衛生單位和醫療體系需要瞭解族群人口特性、危險因子及流行動態，才能設定優先順序，進行符合成本效益的篩檢。另一方面，性病與性接觸 HIV 有相同的傳染途徑，從事危險性行為的性病患者及其性伴侶感染 HIV 的機率也高。性病患者感染愛滋病毒的機率比常人高出許多。近年來研究顯示，非潰瘍性性病如淋菌、砂眼披衣菌的感染，可能增加 3 到 4 倍 HIV 的感染及傳播的機率^{5,6}；若是潰瘍性性病例如初期梅毒、軟性下疳、性器官疱疹等，增加的機率則更高達 10 到 20 倍以上。此外，若淋菌等性病感染在 HIV 之後，可能意味著患者感染 HIV 後仍無視於散佈病毒給伴侶

的風險，持續從事危險性行為，此舉嚴重時可視為犯罪行為。由此觀之，性病的檢驗及監測將間接有助於 HIV 的防治。

多數性病的預防和治療並不困難，過去各國醫療機構多以抗生素治療，也有了良好的成效，但是近年來性病病菌的抗藥性迅速增強，以淋菌為例，從 1980 年代末期 penicillin 和 tetracycline 已不再被推薦用來治療淋病，到了 2000 年初 quinolone 抗藥性菌株散播到全球讓用藥的選擇變得更狹窄^{7,8}。台灣在 1990 年以前尚未發現對 quinolone 類藥物產生抗藥性的菌株，但是近來 ciprofloxacin 抗藥性已急遽攀升至七成以上，甚至可能高達九成，國內薛博仁醫師分析 1999 到 2003 年的 55 株菌株顯示，ciprofloxacin 抗藥性菌株已由 25% 竄升至 93%⁹，本研究由所收集到的淋菌菌株也得到相近的數值 (98%)。值得注意的是，紙錠抗生素敏感性測試 Quinolone 類的抗藥性菌株在 2009 年一度攀至高峰達 93.4%，而後(2011-2012 年)有逐年減少抗藥性的比率(89.6%、87.7%、81.7%)，但今年 2016 年監測到的 quinolone 類的抗藥性菌株迅速攀升至 94.92%，此劇烈改變除了和醫師的用藥策略有關，另外一個即是出現某一類對 quinolone 類抗生素特別有抗藥性的特殊族群，且迅速在國內蔓延開來所致，而紙錠抗生素敏感性測試口服頭孢菌素 cefixime 的抗藥性菌株在 2003 年約佔 9%，到 2007 年台灣淋菌對 cefixime 及同屬於第三代頭孢菌素的 cefpodoxime 的抗藥性已經急增到 17.3%和 23.1%^{9,10}，然在本計畫的推行與相關防疫政策的宣導之下，自 2008 年起，本實驗室監測到的第三代頭孢菌素類抗藥性有明顯下降，從 2008 年對 cefixime 及 cefpodoxime 的 7.7%和 12%到今年已降至 1%和 0%，足見防疫政策推行和長期監測對淋病防治確有收到立竿見影之效。

然而，目前對 penicillin 和 ciprofloxacin 產生多重抗藥性的菌株若對第三代頭孢菌素也發生抗藥性後且散播開來，醫療體系將面臨無藥可用的窘

境。而在預防的政策面方面，可藉由加強檢驗、衛教宣導諮詢、高危險族群的擴大篩檢、性伴侶追蹤及管理治療、施打疫苗等防治介入措施加以遏阻。性病因為它傳染途徑的特殊性，有一個殊異於其他疾病的流行病學特徵，也就是共同感染的情形十分普遍，據估計約有 60% 的患者，同時感染至少以下二種性病：梅毒(*Treponema pallidum*)、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、砂眼披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、陰道滴蟲(*Trichomonas vaginalis*)、生殖道黴漿菌(*Mycoplasma genitalium*)、人類黴漿菌(*Mycoplasma hominis*)、杜克氏嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)及解尿支原體(*Ureaplasma urealyticum*)等。

淋病是由格蘭氏陰性雙球菌 *Neisseria gonorrhoeae* 感染所引起，每年全球淋病新增病例高達 6 千 2 百萬人，發生率與感染率在歐美國家有逐年上升的趨勢；許多國家也報導淋病病例在 MSM (Men who have Sex with Men)¹¹ 族群及年輕男性增加最多。淋菌主要感染子宮內頸及尿道等生殖泌尿道黏膜細胞，但是近年來口咽及直腸部位的感染亦屢見報導，引發的症狀包括尿道炎、子宮頸炎、骨盆腔炎，最嚴重會導致不孕、子宮外孕(ectopic pregnancy)等嚴重長期後遺症。日本最近報告顯示口咽的感染因為治療不易，經由口咽的傳播或許是日本近年來淋菌增加的主因¹²。根據國內疾病管制署的監測統計，2011 年淋病的病例新增 2,036 例，發生率約為每十萬人 8.8 人。不過由於缺乏精確的檢驗，病例被低估的可能性極大¹。近十年來淋菌對抗生素如 penicillin 和 tetracycline 的抗藥性迅速增加，quinolone 抗藥性菌株的迅速竄起更限制了用藥。ciprofloxacin 抗藥性菌株傳播擴及全球，尤其在亞洲為甚^{13, 14}。在北台灣，依據 2005 年薛博仁醫師及本研究 2007 年與台北市立聯合醫院合作的資料顯示，ciprofloxacin 抗藥性菌株佔比例甚高，高達 75-95%^{9, 10}。抗藥性菌株迅速增加，勢必削減治療及防治的效果，因此有必

要建立參考實驗室，長時間持續進行系統化的抗藥性監測，在流行病學上有助於了解其散播模式，在臨床上則能即時提出用藥修正指引，例如在某些地區或針對特殊族群做出停用 fluoroquinolone 的建議¹⁵。

淋菌可以分子分型方法如 *N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing (NG-MAST) 輔以流病調查資料，來瞭解病菌在高危險族群中的流行傳播趨勢及高抗藥性菌株在國際間之崛起及流竄情形。英國倫敦以 MAST 為分型方法，輔以流病接觸史調查資料，得以建立更精確的性接觸網絡 (sexual network)，並進而發現在異性戀族群中，淋菌型別與膚色種族、性別和是否感染愛滋病具有相關性，而少數獨特在英國罕見型別則好發在年長且具國外接觸史之患者¹⁶。荷蘭在阿姆斯特丹一項調查研究也指出，特殊 MSM、異性戀、偏好網交等高危險族群各有其獨特流行病學樣貌¹⁷。結合 NG-MAST 和淋菌抗藥性樣式有助於鑑別帶有抗藥性菌株的特殊高危險族群^{10,18}。英國分析其國內抗藥性菌株型別後顯示，多屬 WI 血清型，進一步以 NG-MAST 分型屬於 ST338 型，不僅如此，感染 ST338 多屬 MSM 男同性戀、在英國本國感染或有多位性伴侶之患者¹⁹。顯示網路化並以 *por* 和 *tbpB* 基因序列為主的 NG-MAST 分型不僅已成國際型別公認命名法，也是十分有效的分型工具，但由於淋菌在同種間具有高度重組能力，相對於 MAST 分型方式，全基因體定序 (Whole genome sequencing) 及比較基因體分析技術更能深入的了解淋菌菌株的性病致病原的致病及傳播機制及菌株在國內各醫院及高危險族群間，國際間的崛起及傳播的原因，以及造成抗藥性的基因變化，成為目前研究淋菌流行病學日趨重要的技術²⁰⁻²³。

另外發現由於 *gyrA* 與 *parC* 的胺基酸序列中發生突變，導致淋菌對於 quinolone 類抗生素如 ciprofloxacin 產生高度抗藥性，以及 *penA* 基因結構改變如出現鑲嵌型構造 (mosaic structure) 可能與頭孢菌素抗藥性有關²⁴，此外

mtrR、*porB1b*、*ponA*、和 *pilQ* 的基因變異都有可能增加對頭孢菌素抗藥性^{25,26}；以及單一核酸突變於 23S rRNA 就能造成 azithromycin 的高抗藥性^{27,28}。所以，利用基因定序的方式與抗藥性檢測的結果進行關連性比較，可得知台灣地區的淋菌在基因上是否有哪些變異，而導致抗藥性菌株的產生。依據結果，除了可作為醫師用藥上的參考，也可以得知台灣地區淋菌抗藥性菌株的流行病學。本計畫擬廣泛收集國內淋病菌株，加以 PFGE-spe、NG-MAST 分型，配合流病資料、抗藥性樣式及抗藥性基因之定序，以更明確瞭解淋病在國內傳播之模式。我們的研究顯示歷年來台灣淋病好發於 21-50 歲族群(約佔 82-87%)，曾出現的主要型別有 ST421、ST419、ST547、ST2180 和 ST835 等，自今年起則有 ST11624 迅速崛起，此型雖然抗藥性弱，但其增加的速度帶來重要的警訊。ST547 和 ST835 曾為國外報導之型別，而 ST547 更是英國男同性戀 MSM 族群中盛行的型別之一。值得注意的是每一種型別的族群各有不同抗藥性模式、梅毒及 HIV 共同感染率。再在張顯彰顯出對於不同高危險群，必須擬定不同的防治與投藥策略及優先順序之重要性。

對於淋菌而言頭孢菌素幾乎已是目前的最後線用藥，因此淋菌將在何時對頭孢菌素產生抗藥性、崛起機制可能為何、有否方法可加以抑止特別受到矚目，這是全球共同的趨勢，也是本研究聚焦的重點。可能影響頭孢菌素的抗藥性的基因有 *penA*、*mtrR*、*penB*、與/或 *ponA1* 基因，不同種類的頭孢菌素其機制及涉及的基因也不同。以 cefixime 的抗藥性而言，主要是由於在轉譯 penicillin-binding protein 2 (PBP 2) 的 *penA* 基因中嵌入一段約 60 個胺基酸的鑲嵌構造(mosaic structure)。這段來自共生性非病原性奈瑟氏菌的 DNA 片段會造成淋菌對 cefixime 的抗藥性大幅提昇。其他抗藥性決定基因如 *mtrR*、*penB*、*ponA1* 雖然也會提升些許 cefixime 抗藥性，但影響

並不大。然而，*mtrR* 和 *penB* 對淋菌的 ceftriaxone 抗藥性的貢獻度與 *penA* 幾乎一樣大。至於 *ponA1* 則不論對 cefixime 或 ceftriaxone 的影響均不大²⁹。其原因究竟為何，研究者仍在積極地探究之中。而具有鑲嵌狀構造 *penA* 的淋菌既然能大幅提升對 cefixime 的抗藥性，其傳播特性及流行病學便值得特別注意，目前許多證據均顯示這類菌株集中在少數株系持續做株系傳播 (clonal expansion)；但另一方面又可藉由基因的平行轉移，將抗藥性傳遞給其他株系³⁰。在本研究的長期監測中，已經發現了近百株帶有 mosaic *penA* 的淋菌病例，並且發現了一場小型的高毒性重組菌株(recombinant)爆發，由 2010 年四月延伸至 2012 年十月底，這現象顯示出帶 mosaic *penA* 的菌株可能已經打進了低抗藥性淋菌的傳播網絡內，其後續發展必須密切注意。關於這場小型爆發的研究報告已投稿至國際期刊 JAC。

為求對於國內重要性病原如淋菌可能的抗藥性機制以及具有臨床意義的基因能有更深的了解和研究，我們選取了國內的淋菌菌株進行全基因體定序。國內第一株高抗藥性淋菌的全基因體序列已在 2011 年 1 月發表於 *Journal of Bacteriology*²³，其染色體大小為 2.15 Mb，另有一個大小為 39,054 bp 的質體，在 GenBank 之登錄號分別是 CP002440 (染色體)及 CP002441 (質體)。

若能透過方便的篩檢及高準確度的診斷，追蹤新生病例的源頭，大部分的常見性病可以藉由適當的抗生素及性伴侶共同治療，加以控制。因此發展快速正確的檢驗方法十分重要。本多年期研究計畫長期針對國內數個重要性傳染病，建立檢驗方法及分子流行病學資料庫、監測抗藥性病菌傳播趨勢、協助鑑別高危險族群，提供醫療體系防治性病的參考。本研究逐步釐清病原抗藥性／高病原性菌株在國內各醫院及高危險族群之間、以及跨國間傳播的情形，並且從分子層次上深入探討本土盛行菌株致病和傳播

之機制，進而有助於性病臨床治療及防治對策的研擬。

二、材料與方法

1. 菌株與檢體的收集

從國內外各菌種中心引進標準菌株，菌株來源主要來自於認可的醫療院所，收集檢體臨床檢體及菌株，所有菌株皆加以保菌及繼代培養。淋菌培養基為巧克力培養基(Creative Microbiological Products, Taipei County, Taiwan)。

2. 病原分離株及檢體 DNA 的萃取

細菌分離株培養後用 PUREGENE DNA Purification Kit (Gentra, Minneapolis, Minnesota, USA) 萃取 DNA。簡言之，在培養基培養 1-2 天後，取兩個接種環的細菌量攪散於 2ml PBS 內，加入 10-15 μ l 分解酵素，置於 37°C 過夜。13,000 x g 離心 3 分鐘之後，去除上清液；加入 2 ml Cell Lysis Solution，將細胞胚累沖散以達到分解細胞的效果。之後加入 1 ml Protein Precipitation Solution，高速震盪 20 秒；13,000 x g 離心 10 分鐘。取上清液加入 100% 異丙醇使 DNA 沉澱；以 70% 酒精洗過後，加入 50 μ l 的 Hydration Solution 讓 DNA 溶水。以分光光度計測 DNA 的質量，保存於-80°C。性病尿液及生殖泌尿道拭子則依循市售 QIAamp viral RNA minikit (Qiagen, Hilden, Germany) 套組，按照其說明書指示進行尿液與子宮頸拭子檢體 DNA 萃取的實驗。

3. 瓊脂膠體電泳分析(agarose gel electrophoresis)

使用 2.0% (wt/vol) 的瓊脂膠體搭配 1X 的 TBE 緩衝溶液(0.1 M Tris, 0.09 M boric acid, 1 mM EDTA [pH 8.4]) 100V 進行電泳 1~2 小時；染膠 15 分鐘，接者以蒸餾水去染數次。

4. 淋病的 multiantigen sequence typing (MAST)

增幅 *por* 基因的約 737 bp 片段使用 5'-³⁵⁰CAAGAAGACGACCTCGGC

AA³⁶⁶-3' (*por* forward) 和 5'-¹⁰⁸⁶CCGACAACCACTTGGT¹⁰⁷¹-3' (*por* forward)。增幅 *tbpB* 基因的約 589 bp 片段使用 5'-¹⁰⁹⁸CGTTGTCGGCAGCGCGAAAAC¹¹¹⁸-3' (*tbpB* forward) 和 5'-¹⁶⁸⁶TTCATCGGTGCGCTCGCCTT G¹⁶⁶⁶-3' (*tbpB* forward)。PCR 反應條件詳見前人文獻³¹。

5. 核酸序列比對及資料庫建立

將定序後的圖形檔轉入 Bionumerics 6.5 分析軟體，在軟體上比對每個 locus 的序列後，上網(<http://www.ng-mast.net/>)比對各 locus 的基因型。並且可將所有菌株所有 loci 的型別組合為個別的 NG-MAST 型別，建立台灣菌株之資料庫。NG-MAST 是目前常用於尋找傳染鏈(transmission chain)的方法，其原理以 2 個表面抗原基因 *por* 和 *tbpB* 的片段作分型，因為表面抗原具有迅速突變與重組的特性，檢驗出同型別菌株的患者可以合理判斷為屬於同一傳染鏈。但透過這方式得到的傳播網絡是「破碎而不連貫」的，原因在於當核酸序列發生點突變即視為不同型別，則許多雖屬於同一個性網絡的菌株會被分割成多條不同傳染鏈，且彼此不相連通。這樣的情況，對於「阻止性伴侶圈子重疊」的防疫目標幫助十分有限。原因有二：如果要針對每條傳染鏈做防治，則人力和金錢成本勢必增加；但相反地，如果只針對一個大網絡的一部份做防治，則好不容易削減的病患數目很快又會得到填補，先前投入的資源等於白白浪費。在防疫層面上，若能一次就界定出一個性網絡的大致範圍，將同一株菌株因為轉換宿主而發生的自然突變一齊囊括在內，則上述問題應可以獲得改善。本實驗室已發展出一套結合分子分型和生物資訊技術的界定性網絡方法(grouping)，可以部分解決這個問題。

6. 淋病的抗藥性檢測

以 penicillin、ciprofloxacin、ceftriaxone、cefixime、spectinomycin、
cefpodoxime、及 azithromycin 等七種抗生素紙錠測試之。

三、 結果

1. 歷年淋病病例之人口學分析

台灣 2006 年至 2016 年 10 月淋病通報病例逐月趨勢呈現如 (圖 一)。淋病病例數變化大略由 2010 年 3 月達到病例數高峰後隨即下降，而後 2011 年、2012 年、2013 年的 5-6 月及 8-9 月皆重覆性的出現病例數較多的狀況。由歷年之發生率來看，2016 年截至 10 月比起 2006 年新增 2,438 病例，2016 年發生率約每十萬人 16.5 人相較 2015 年發生率約每十萬人 13.2 人明顯上升，對於淋病的防疫，不得不慎。

分析 2016 年淋病病例在各月份之分佈，通報案例在每個月分的分布並無明顯的差異，而在地理區上的分布以北部為主，尤其是新北市及台北市就佔 43% 的總病例數，相較於 2015 年的病例地理區分布，除了桃、竹、苗是呈現負成長，其他的差異性並不大(表 一，圖 一)。

累計 2006-2016 年共 24,822 病例中，男性為 22,919 例，女性為 1,903 例，分析 2016 年各年齡層分布狀況以 20-29 歲之病例數最多(圖 二)，佔所有病例數約 53.47%，而男性與女性病例年齡層分佈略有不同，男性病例數分佈於 20-34 歲之間，佔男性病例 68.1%；女性則分布於 15-29 歲之間，佔女性病例 61.97% 較去年略為增加。在病例數上，其中是否牽涉到非法青少年性交易及性虐待等社會議題，有關當局必須密切關注。2016 年男女比約為 12.49:1 比起 2000-2012 年病例男女性別比 10.1:1 男性的比率略為升高，是否與 MSM 有關仍需密切注意。

2008 年下半年開始，本計劃所收集的淋病病例範圍逐漸擴大，今年 2016 年至 10 月統計，本計畫收集之菌株數量已涵蓋全國通報病例約 40.52%，且範圍擴及北中南東，不再只集中於少數地區及醫院(圖 三)。配合本實驗室自 2008 年起自行發展出的生物資訊方法，可有效估計各性網

絡之性傾向，進行性傾向與就診患者人數之間關聯性的分析。在 2008 的結果指出，男男性行為患者(MSM)在此橫跨五年的時段中約佔總人數的 25%，每年新增就診病例數呈現穩定的上升趨勢；異性性行為患者在總體數量上佔 75%。如何阻止性病在 MSM 群體中蔓延，是今後非常重要的課題。

2. 歷年由台灣各醫療院所收集菌株之情形

本年度持續與台灣各醫療院所合作，進行淋菌菌株的收集，2016年截至10月初已收集1437株淋菌菌株，參與醫療院所共有72家，總計歷年來共收集5,255株淋菌，2016年詳細數量與地區見圖三。2008年以前以臺北市立聯合醫院昆明院區為主要菌株的來源，2008年以後擴大至全台灣各醫療院所收集，目前仍以北部地區所收集到的菌株為最多，以今年2016年為例，以台北市及新北市為最大宗829株佔57.68%，其次為南部與中部，東部則偶有醫院參與。

此外，本研究對收集之淋菌菌株進行抗生素敏感性試驗，結果都能儘速回饋給提供菌株的醫療院所，提供醫師作為參考，達到互利互惠之效。

3. 淋菌菌株之人口學分析

累計從2006年到2016年10月從全台灣各醫療院所醫院中總共收集到5,255株的臨床分離菌株。感染淋病的病患年齡範圍從0至86歲，並發現在男性20至39歲的年齡層為感染淋病主要族群而女性則是15至29歲為主要的感染族群。今年至10月初所收集的菌株主要仍來自於男性，男女比例約11.09:1。

4. 淋菌抗藥性基因之分析

淋菌 *penA* 基因轉譯出的 penicillin-binding protein 2 (PBP2) 已被證實與淋菌的抗藥性高度相關，目前其他國家的研究者將在臨床上出現過的 PBP2

依其胺基酸序列區分為 39 個型別 (I 到 XXXIX 型^{24, 32-35}，只要有一個胺基酸不同，即判定為不同型別。此命名系統主要來自日本和澳洲的淋菌研究團隊)，大體上而言，具有鑲嵌結構(mosaic structure)的 *penA* 基因將使得該菌株對 penicillin、tetracycline、 β -lactam 等類藥物的抗藥性大幅增強^{24, 35-37}。39 型之中，X³⁷、XXIV、XXV、XXVII、XXVIII³⁵、XXX、XXX、XXXII、XXXIV 及 XXXV^{4, 33} 皆具有鑲嵌結構，的親緣性分析也顯示出 mosaic 與 non-mosaic *penA* 轉譯之 PBP2 可明顯分為兩群。雖然尚未有真正的抗藥性菌株出現，但是帶有 mosaic *penA* 基因的菌株及帶原族群將是防治的重點，是清楚可見的。然而在 2016 年並未對 cefixime 或 ceftriaxone 產生抗藥性菌株，所以並未進行 mosaic *penA* 基因的分析，不過仍是值得我們關注的重點之一。

5. 淋菌針對不同抗生素的藥物敏感性分析

本研究利用 penicillin、cefixime、cefpodoxime、ciprofloxacin、ceftriaxone、spectinomycin 共六種不同的抗生素紙錠針對 5,255 株臨床分離菌株進行抗藥性檢測，並且於 2015 年加入了 azithromycin 進行抗生素的藥物敏感性分析，分析結果列於圖 四。整體而言，2016 年台灣淋菌菌株對於 penicillin 與 ciprofloxacin 的抗藥性比率仍分別高達為 45.51% 與 94.92%，淋菌抗 penicillin 的菌株比起去年略為上升，ciprofloxacin 的抗藥性則與去年沒什麼變化。對頭孢菌素類抗生素 cefpodoxime 的抗藥性僅有二株，對 ceftriaxone 與 cefixime 感受性下降的菌株則在今年並未被發現，而今年 azithromycin 的抗藥性比率為 1.94%(n=31)，年齡中位數為 31 歲，以北部地區為主(n=28)，其中僅只有一株來自女性病例的菌株。就北、中、南地理區的淋菌抗藥性來說，各地對於 penicillin 與 ciprofloxacin 的抗藥性趨勢雷同，從 2013 至 2016 年的趨勢來看，對第三代頭孢菌素類抗生素且抗藥性之菌株並未有上升的警訊，不

過仍需持續監控之外，還是有積極防治之必要。

6. 利用 NG-MAST 分型探討國內淋菌之分子流行病學

在本研究中利用 NG-MAST 的分型方法，針對 2006-2016 年的淋菌分離株進行基因分型比對，目前發現台灣地區有 17 種主要的基因型，其中的以每年皆有的 ST421 出現比率居冠佔 8.54%，盛行於 2009 至 2011 年，而 ST419 佔 4.09%次之，其它分別為 ST9918、ST2318、ST7871、ST738、ST3821、ST4654、ST7848、ST2992、ST359、ST225、ST2194、ST835、ST2180、ST547 與 ST2148 (圖 五)。由已知性傾向之流行病學資料分析 ST 型別分佈呈現於，發現感染 ST547 及 ST2180 這 2 個型別的病患以男同性戀和雙性戀為主。相對而言，感染 ST421、ST419、ST225 與 ST2194 這 4 個型別的病患則以異性戀為主。在 2016 年，ST11624 基因型它在此之前在台灣並無任何的案例，卻在今年突然竄起，截至目前為止，已是今年為數最多的基因型族群佔 7%，年齡層多分布於青壯年族群 20-29 歲(佔 55.74%，圖 十)，此型別目前僅發現僅在男性病患，推測其與 MSM 有相關並且與去年最大族群 ST9918 具有高度同源性(圖 十)；此外 ST3821 與 ST2318 仍為最主要女性病患存在的族群，而在男性病患則是分別佔第二高(ST2318)及第三高(ST3821)，因此推測此兩型可能為 2016 年最主要感染淋病的異性戀族群(圖 六)。

7. 淋菌針對不同抗生素的藥物敏感性分析

本研究利用 penicillin、cefixime、cefpodoxime、ciprofloxacin、ceftriaxone、spectinomycin 共六種不同的抗生素紙錠針對 5,255 株臨床分離菌株進行抗藥性檢測，並且 2015 後半年加入了 azithromycin 進行抗生素的藥物敏感性分析，分析結果列於圖 四。整體而言，2016 年台灣淋菌菌株對於 penicillin 與 ciprofloxacin 的抗藥性比率仍分別高達為 45.51% 與 94.92%，比起去年

penicillin抗藥性菌株略為上升，ciprofloxacin的抗藥性比率仍呈現高比率的抗藥性。對cefepodoxime的抗藥性僅只有二隻，對頭孢菌素類抗生素cefepime與ceftriaxone感受性下降的菌株則在今年並未被發現(圖四)，而azithromycin的抗藥性比率為1.95% (28/1437) (圖七)。對於從2013至2016年的趨勢來看，對第三代頭孢菌素類抗生素且抗藥性之菌株並未有上升的警訊，不過仍需持續監控之外，還是有積極防治之必要。

8. 具高抗藥性 azithromycin 菌株抗藥性基因分析及國際上分布

由於 azithromycin 在台灣可用於治療披衣菌(chlamydia)及淋菌的共同感染，並且在中國被視為第一線用藥³⁸，越來越廣泛的使用此類藥物，導致有許多國家陸續發現具 azithromycin 高抗藥性菌株的出現，包括了中國、美國、英國、愛爾蘭、法國、加拿大、義大利、蘇丹、澳洲及日本等³⁹⁻⁵⁰。因此，此監測計畫從 2015 年七月開始對 azithromycin 進行監測，並且分析了 2015 年七月至 2016 年七月所有具 azithromycin 高抗藥性菌株 (共 37 株) 其中有 28 株 NG-MAST 分型屬於 ST1866，其他分別屬於 ST8784 (2015)、ST10211 (2015)及 7 株 ST13838 (2016)。此外，2016 年的 10 月也發現新型的高抗藥性菌株 ST5309 及 ST304 如圖七。經由分子分型演化樹分析，可以發現 ST13838、ST10211 皆與 ST1866 同源，而在 PFGE 圖譜分析方面 (圖八)，ST8784、ST10211、ST13838、ST5309 及 ST304 也與 ST1866 圖譜呈現高度相似 (>80%相似度)，然而其中不具抗藥性的 ST1866 則呈現相異較高的圖譜樣式。為了探討其抗藥性基因，我們分析了曾經被報導與 azithromycin 的相關性基因，包括了 *mtrR*、*erm* 相關基因、以及 23S rRNA，經由定序分析發現所有對 azithromycin 產生高抗藥性菌株均在 23S rRNA 的 4 個基因組皆具有 A2059G 點突變。

9. 高抗藥性 azithromycin 菌株快速檢測方法

如前述高抗藥性 azithromycin 菌株皆有 A2059G 突變，為了盼能提供更快速的檢測方式，以提供臨床醫生的用藥選擇，所以我們發展了 dual priming oligonucleotide (DPO) based PCR 檢測方法。如圖 九所示，我們選用不同的 NG-MAST 型別但具 AZM-HR 的菌株作測試，可以發現它能專一性的放大具 A2059G 的片段，並且有效的偵測。此外，37 株高抗藥性菌株測試皆可用此方法偵測 (圖 九)。

10. 各國淋菌監測計畫之比較

以英國、美國、澳洲等重視性傳染病的國家為例，英國 HPA (Health Protection Agency, 相當於我國的 CDC) 在 2008 年已推動醫療院所加入「泌尿生殖道專科診治紀錄系統」(GUMCAD)，整合淋菌抗藥性監測計畫 (GRASP)、國家披衣菌監測計劃 (NCSP) 及國家產前疾病篩檢計畫 (NAISMP)，在保護病患隱私權的前提下，取得完整的流病資料，經分析後做為推動政策的依據。英方的重點放在提高性傳染病監測覆蓋率 (STI screening coverage)、更方便地取得性相關保健服務 (easier access to sexual health services)，以及性行為健康教育 (sexual health education)，體現在實務面上則前二者有 GUMCAD 系統，後者增加投入網站、電視廣告等媒體的支出，值得注意的是，除了宣導「使用保險套」、「減少性伴侶數目」這兩項「老生常談」之外，HPA 還特別強調「性伴侶圈子不重疊」，目的是降低感染第二種性病的風險，也阻擋高抗藥性菌株在不同性網絡間的流竄。配套措施是他們要求 GUMCAD 各診所加強詢問患者的性傾向，據以研判患者可能所屬的性網絡 (表 二)。這也是各國目前共通的新思維，對未來高抗藥性菌株必然出現及 HIV、梅毒共同感染的嚴苛情況而言，更形重要。

美國本土有美國疾管局推動的 GISP (Gonorrhea Isolate Surveillance Project) 計畫，始自 1986 年 (表 三)。拉丁美洲及加勒比海週邊區域則在

世界衛生組織協助之下建立 GASP-LAC (Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Surveillance Program in Latin America and Caribbean)計畫，長期下來也都發現性病病患持續增加的情況。美國本土性病患者以砂眼披衣菌最多，2010 年全年新增病例約 131 萬人 (佔美國 2010 年人口數 3.09 億的 0.42%)。砂眼披衣菌多為無症狀感染，但是長期下來可能造成女性不孕，因此美方政府持續推動 25 歲(含)以下年輕婦女年度披衣菌篩檢。另一方面，美國政府針對不同防治對象設計不同宣導內容，而其目的皆相同：希望這些群體皆能做到一年至少主動接受一次性病篩檢。這種以簡易、可量化的實務條件主導衛教宣導的思維，似乎較少見於我國過去的防治政策。

澳大利亞總人口數大致與我國相當，2011年淋病患者共12,118人，是我國六倍。澳國政府推動16-25歲青少年接受砂眼披衣菌篩檢，頻度至少一年一次，另外針對原住民族(毛利人及澳洲北端托勒雷海峽群島原住民)提供篩檢服務，將這些社經地位上較弱勢、且較少與其他族群發生性行為的群體列為重點政策對象。我國目前在性病防治(不包括HIV)政策上，似乎亦可考慮將原住民患者切割出來，透過訪談和公費篩檢，以深入研究族群的行為模式(表四)。

表五總結英國、澳洲、美國等有推展大型淋病監測計畫之經驗的國家的計畫概況，以及目前之警訊與用藥建議。綜觀而言，目前以英國的淋菌抗藥性情形最為嚴峻，而其用藥劑量在四國當中也最高，甚至在2010年已出現cefixime及azithromycin治療失敗的案例。近年來英國45歲以上民眾性病如疱疹、梅毒、淋菌和尖形濕疣(菜花, genital warts)有增加的趨勢。英方防疫單位推測其原因，可以歸納為：國際旅遊的頻繁、網路交友的盛行、壯陽藥物容易取得、該年齡層懷孕風險下降以致減少使用保險套，以及性網絡的交錯重疊。我國目前的情況在國際中雖並不最為嚴重，目前尚未發

現治療失敗的例子，頭孢菌素類抗生素的建議劑量目前仍無需提高，但是如前所述，抗藥性淋菌的崛起、以及國際交通的頻繁，仍使得我們曝露在風險之中。

11. 高抗藥性淋菌菌株全基因體定序

國內目前尚未擁有自力定序的淋菌全基因體序列，這使得國內的相關研究多半都必須引用韓國菌株(NCCP11945)，甚至更早發表的美國菌株(FA1090)，對於研究本土淋菌的多重抗藥性、性狀—基因型間關聯性、以及分子流病特性的迫切需要來說，終究有所隔閡。2009年我們經藥敏實驗後挑選出具有強力多重抗藥性的本土菌株(編號 TCDC-NG08107)，並使用光學圖譜技術加以分析，標記出其中多個重要的基因位置。在2015年我們選用 ST3821 且 penA 是 X 型的二株，但對 cefixime 有不同藥物感受性的菌株作全基因體序列分析，期能找出針對 cefixime 抗藥性菌株的基因特異點。

12. 國內及國際合作

已將抗藥性及分子型別資料回饋給參與監測貢獻菌株的醫師，並且透過研討會、公開演講及論文發表等多個管道公佈國內性病病菌抗藥性趨勢，以協助治療準則的修訂。我們也與聯合醫院昆明院區實驗室人員互相派員觀摩學習，交流檢驗技術，並派員演講報告性病新知。

四、 討論

全球及我國目前都面臨相似的問題：細菌性性傳染病如淋病、梅毒、砂眼披衣菌，病毒性性傳染病如HIV等各類病例逐漸增加，這現象的背後當然有複雜的社會因素，例如性觀念開放、全球商業活動和旅遊的頻繁、多重性伴侶、性伴侶間的乒乓效應、藥物成癮患者增加等等，可說是頭緒紛紜，但是這也正是醫療體系以及政策面上可以著力之處。而在擬定有效的對策之前，必須有研究數據做基礎，尤其是砂眼披衣菌、淋病、梅毒等性傳染病有必要進行實驗室為主的長期監測，建立檢驗方法及分子流行病學資料。本研究計畫長期監測性病病原體在國內，尤其是高危險族群如HIV感染者、男同性戀、多重性伴侶族群的分子流行病學趨勢，也已取得了具體成果。其中特別值得注意的是，國內、國際淋菌相較於其他細菌性性病來說，已發現抗藥性問題十分嚴重，削減了治療時用藥的選擇及防治的效果，因此有其必要建立參考實驗室進行系統化的國境內抗藥性監測，以期能即時提出用藥修正指引。先前的報告也指出，具抗藥性的淋病在MSM族群及HIV感染者中有再興起的趨勢，需要密切監控其在這類高危險族群中的(共同)感染情形，防堵其傳播至異性戀性接觸網絡及社區之中。本研究在2015年持續發展淋菌及砂眼披衣菌的檢驗及分型方法、架構國內長期淋菌實驗室監測網絡、瞭解淋菌對於第三代頭孢菌素抗藥性之盛行率，以及流行病學資料及分子型別特性並率先引入危險性網絡概念，以實際應用圖像化來明顯表示防治的重點區域及族群。

與其他已開發國家如歐洲、日本與美國的情形相似^{12, 51, 52}，近年來我國淋病的通報病例數有逐漸上升的趨勢。本研究進行2000年至2012年10月台灣淋病通報病例監測資料的流行病學分析，由2000年7月緩步上升到2003年4月後，隨即於同年10月達到高峰，直到2004年中為止均呈現患

者數量多的情況，隨後緩慢下降至 2006 年底後，又開始有逐漸增加的趨勢，在 2010 年 3 月又達到病例數高峰後隨即下降。2003 年 10 月至 2004 年中的病例數量增多情形，推測為社會風氣逐漸開放，例如：同性戀者遊行活動、Home party 盛行等所導致，而從 2006 年底至今年病例逐漸增加的現象，推論為應是加強監測之故所致。同時在 2010 年台灣新增 2,309 病例，發生率約每十萬人 9.98 人，高於 2008 年和 2009 年的每十萬人 7.08 及 9.27 人，而截至 2016 年 10 月為止，2016 年發生率約每十萬人 16.5 人相較 2015 年發生率約每十萬人 13.2 人通報病例明顯上升，故仍須加強持續的安全性觀念衛教措施與疾病監測。

從健保資料庫與成功大學團隊針對淋病的通報資料進行分析¹，雖然淋病列為第三類法定傳染病，但由於其疾病的特性，只有少數人感染後其泌尿生殖道有明顯的症狀，因此增加了疾病傳播的危險，導致實際疾病的盛行率極可能是被低估的數值。而將淋病、HIV 及梅毒等法定性傳染病的通報病例進行逐年趨勢分析發現，彼此之間似乎沒有相關性，梅毒病例遠高於淋病的現象似乎是台灣特有的。有必要修正通報反映梅毒實際現行感染情形。

統計 2006-2016 年台灣各地理區淋病盛行率分佈，發現仍以台北地區為最高，這也與國外研究如在紐約、倫敦等大都會之趨勢相仿，這些都會地區都有人口密集、居民國際化程度高、教育水準高、觀念較開放及同性戀人口較多之特性。因此，在人口密集度高的都會區更需加強衛教之宣導。

淋病病例男/女性別比方面由 2000 年的 4.2:1 攀升至 2004 年的 11.1:1 及 2008 年的 11.9:1，至今年 2016 年的 12.49:1，推測與男同性戀間傳播增加有關。女性性病例數遠低於男性，可能肇因於女性於感染淋菌後，有半數以上產生不顯性感染或症狀不明顯，導致病人忽視病情或延誤就醫，其

對女性健康、生育能力與公共衛生防治將可能造成的負面效應，也值得我們未來更需加強女性高危險族群之鑑定與追蹤，並能從中思考防範對策。

我國感染淋病的年齡層在20-29歲的病例數最多，占所有病例數53.47%，但男性病例數分佈於20-34歲之間，占男性病例68.1%；女性則分佈於15-29歲之間，占女性病例61.97%。觀察個別年齡層發現，男性及女性皆有15-19歲和20-24歲年齡層，分別為最高和次高的發生率增加倍數之現象，國內青少年提早發生初次性體驗及涉入性工作行業之現象值得大加警惕，學校及家長除了應該提早落實性教育及性向的諮詢輔導外，社會更應強化價值觀之導正⁵³。

本年度(2016年)接續2015年持續進行台灣淋菌實驗室監測，直到10月底為止共收集了全國1437株菌株，累計自2006年4月起已收集了5,255株淋菌臨床菌株。先前的研究發現，在2003年台灣地區分離到的淋菌針對於ciprofloxacin的抗藥性比率高達95.2%⁹。而我們已發表的研究也指出，從2006年4月到2007年8月之間所分離到的菌株對於ciprofloxacin的抗藥性比率也仍然相當高³⁶，甚至今年(2016年)所監測到的抗藥性比率高達94.92%比起去年高了0.5%。同時，世界各國在最近幾年也陸續發現對於ciprofloxacin有抗藥性的淋菌有散播的現象，且該抗生素已逐漸失去其治療的效果，在台灣亦然。因此，目前治療淋病的抗生素已由floroquinone類的抗生素轉換成使用頭孢菌素類的抗生素，成為治療淋病的第一線藥物。然而，世界各國也陸續發現有一小部分的淋菌針對於頭孢菌素的抗藥性也有逐漸上升的現象⁵⁴。依照歷年對penicillin、cefixime、cefpodoxime、ciprofloxacin、ceftriaxone及spectinomycin，6種不同的抗生素抗藥性趨勢之分析發現，在2010年對於penicillin的抗藥性趨勢有3.6%的增加，對ciprofloxacin則下降3.8%，而頭孢菌素類抗生素cefixime和cefpodoxime的

抗藥性趨勢也呈現下降的現象，ceftriaxone 雖然尚未有抗藥性菌株出現，對其感受性下降之菌株已經增加。但在今年度，ciprofloxacin、penicillin 抗藥性趨勢比起去年略為上升，而 cefixime 與 ceftriaxone 感受性降低之菌株數及 spectinomycin 抗藥性菌株數亦未發現。雖然如此，持續、密集地針對台灣地區，淋菌的臨床菌株進行頭孢菌素的藥物敏感性試驗仍是必要的。此外，從 2015 年七月開始監測對 azithromycin 高抗藥性菌株測試，AZM-HR 主要為 ST1866 為主，而今年則有 ST13838 竄升，並且這些 AZM-HR 菌株皆有 A2059G 突變。對此，我們利用 DPO PCR 技術，能成功的檢測出此突變，減少需要定序的時間，未來將可用於多重抗藥性基因檢測或是快速檢驗。

淋菌菌株隨著人群的移動散佈全球，國內、外的疆界已經模糊，因此，使用具有高分型效能的分子分型技術去監測某些基因型的國際與國內分佈是相當重要的。由此可觀察到某些基因型的菌株已經在台灣散佈、流傳，其中以 ST421 的菌株數最多，其他為 ST419、ST9918、ST2318、ST7871、ST738、ST3821、ST4654、ST7848、ST2992、ST359、ST225、ST2194、ST835、ST2180、ST547 與 ST2148，為台灣主要流行的基因型。尤其是 ST11624 為今年最重要的。

經分析國外針對性病設計的公共衛生策略後，我們發現其中有四個共通點：(1) 除了宣導使用保險套、減少性伴侶數量之外，還必須遏止不同性伴侶傳染圈間的重疊；(2) 青少年是重點防治群，必須加強作為；(3) 推動性病普遍篩檢，頻度至少一年一次；以及(4) 要求患者與性伴侶一同就診。我們可藉他山之石以攻玉，配合本計劃研究成果和我國國情，修正目前的性病對策。

國內呼籲使用保險套、減少性伴侶數量已經行之有年，而我們從歷年

監測中發現不同網絡具有其獨特的性傾向、抗藥性樣式及 HIV 和梅毒的共同感染率，持續警示一旦高危險族群網絡菌株傳入其他網絡會造成抗藥性的迅速蔓延及第二種性病(如 HIV 和梅毒)感染率的增加。與國外提出的性伴侶圈子不可重疊的新概念不謀而合。

我們將 NG-MAST 的技術所得到的資訊，用於鑑別病患所感染的菌株是否屬於高危險性的基因型，或是身處於高危險族群的性接觸網絡之中。利用 NG-MAST 的方法也可以了解與監測具有抗藥性的淋菌散佈與流行的情形。在英國倫敦的研究指出，近幾年有 6 種主要具有抗藥性的基因型在高危險的族群裡流行與散佈⁵⁵。本研究中發現國內主要型別 ST547 和 ST359 不僅主要發現於 MSM 族群，其抗藥性樣式與國內抗藥性情形迥異(對 ciprofloxacin 等多種抗生素為敏感性)，推測極可能是透過 MSM 高危險族群之國外接觸後引入國內，進而在該族群中流傳，再次印證了國際化監測之重要性。本研究也發現所有屬於 ST2180、ST835、與 ST2253 與 ST3084 的菌株對於 penicillin 與 ciprofloxacin 皆有抗藥性，同時也是對於 cefixime 與 cefpodoxime 的較具抗藥性的主要型別，推測也是抗藥性菌株崛起的主要源頭。這些再再印證強調每一種型別的族群各有其主要流行的群體(病人性向)、不同抗藥性樣式、梅毒及 HIV 共同感染率，也代表了不同的性接觸網絡。這些成果彰顯了鑑別出不同高危險群，對於擬定防治與投藥策略及優先順序之重要性。

國外對於性病防治經驗和防治建議可以提供我們借鑑，以英國、美國、澳洲等重視性傳染病的國家為例，英國 HPA (Health Protection Agency, 相當於我國的 CDC) 主導的性病監測計畫在過去已建立「泌尿生殖道專科診治紀錄資料庫 (Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset, GUMCAD)」及「國家披衣菌監測計劃 (National Chlamydia Screening Programme, NCSP)」，在

保護病患隱私權的前提下，取得性傾向等完整的流病資料，經過分析後做為推動政策的依據。根據 HPA 2010 年官方報告，該年度英國全國新增性病病例數約下降 1%，經年齡層分析後顯示下降最多的是 25 歲以下的年輕族群⁵⁶，顯示採行的預防和宣導措施已經有了成效。這個趨勢恰好與我們過去幾年大聲疾呼的現象相反，國內年輕人感染性病數目年年上升，這一點值得我們學習。英方的措施分成四個重點：加強健康促進策略(enhanced health promotion)、性行為健康教育(sexual health education)、提高性傳染病監測覆蓋率(STI screening coverage)，以及更方便地取得性相關保健服務(easier access to sexual health services)。這情況也顯示，以民眾之方便取得各項服務為設計政策的出發點，比之於單純的宣導或許更能達成防治的效果，國內目前仍偏向於後者，面對將來性觀念、社會風氣必然愈來愈開放的社會實況，或許將沒有足夠的誘因能使得民眾願意主動尋找資源自我防護，甚至就醫。

依過去的經驗，日本與我國地緣和觀光活動往來頻繁，淋菌疫情與我國有連動關係，日本方面與我國有一個重要的相異處：日方研究者及醫師過去已成立「日本性感染症學會」(<http://jssti.umin.jp/>)，建立「認定醫、認定士」制度，換言之是通過考試後可以取得的一種榮譽性資格。認定醫以醫生為對象，認定士則涵括醫師以外的醫療從業人員，例如藥劑師、看護師、醫檢師等。雖然因為國情不同，我們難以評估這樣的制度對當地民眾就醫的選擇和意願究竟有多大的影響，但是「資格認定」的概念，或許可以嚐試施之於國內，並且配合宣傳，降低密醫、民眾在藥局自購抗生素等等問題。

本研究顯示青少年的性早熟及初次性經驗體驗提早，以及淋病可能在性活躍男同志間傳播增加，這些都是值得注意的公共衛生現象。本研究顯

現出青少年性教育、持續監測抗藥性趨勢、特殊菌株型別透過性接觸網絡傳播動態以及管理性活躍男同性戀，對防治性病病菌及遏阻抗藥性菌株崛起的重要性。我們的型別資料也即時回饋給提供菌株的醫師以供治療及諮詢之參考，研究發現亦將提供權責疾病組，以研擬更周延的防治策略。

五、 結論與建議

本年度主要研究進展有六：**第一**、廣泛文獻探討國際間淋菌監測情形及其後續防治作為。**第二**、分析台灣淋菌2016年收集菌株，發現感染年齡層青壯年化之現象，但也不斷出現愈來愈年輕的患者，尤其是女性，其中隱含著高危險性網絡，推測在青壯年族群間手持式行動上網工具的普及而使得性活動複雜化所造成。值得注意的是感染者男/女性別比方面由2000年的4.2:1攀升至2016年的12.49:1，患者男女比的升高，推測是因為男同性戀間傳播增加之故。我們也發現淋病北部地理區的聚集，提供防治優先順序制訂之參考。**第三**、2016年度淋菌抗藥性監測發現1437株淋菌菌株紙錠抗生素敏感性測試抗藥性penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefpodoxime及ceftriaxone之抗藥性分別為45.51%、94.92%、0%、0%和0%，至今尚未發現對第三代頭孢菌素敏感性下降的菌株。而高抗藥性azithromycin菌株(MIC \geq 256mg/l)在今年發現有28株(佔1.9%)，經PFGE以及NG-MAST分子分型分析，推測與中國近幾年內所報導的azithromycin高抗藥性菌株來自同一來源，尤其以ST1866型別為最大宗。個別菌株抗藥性及型別資料已回饋給貢獻菌株的醫療院所，並透過研討會及論文發表等多個管道呼籲應從quinolone類轉為頭孢菌素類抗生素治療淋菌外，對第三代頭孢菌素降低敏感性菌株的崛起也應密切監測。不同地理區ST型別分布也不同。我們追蹤型別的消長，更密切監測高危險族群網絡的動向及高抗藥性菌株的傳播情形。我們自行研發出軟體技術將分子型別分類，並將型別、抗藥性強弱、可能的性傳播網絡對時間的關係圖像化，期望能補強流病資料的不足，並有助於淋菌之監測及發布警告。**第四**、針對近期內不論國內外對azithromycin高抗藥性菌株的崛起，我們析這些高抗藥性菌株的抗藥性分析發現，它們皆在23S rRNA的四個allele產生A2059G的點突變，所以我們利用DPO primer

oligonucleotide (DPO) PCR技術，發展了快速檢驗方法，盼能在臨床上提供用藥的依據。**第五**、繼發表國內第一株也是全球第三株淋菌菌株全基因體定序資料後，進行淋菌之比較基因體學研究。**第六**、探討特殊淋菌抗藥性逐漸增強的原因及與毒力與傳播力之關係。

六、計畫重要研究成果與具體建議

本研究提出具體建議共十二項

1. **性病的再興**的議題不容坐視。
2. **性病與HIV**應整合防治。
3. **性網絡的概念**：因應性病高危險族群的年輕化及多元化，應有因「性網絡」制宜的防治策略。核心高危險族群(網絡)的應加強鑑別並優先防治。
4. **正視淋菌抗藥性的嚴峻現況**：持續監測淋菌抗藥性發展並進行分子流行病學分析。
5. **性行為必須戴保險套**：與臨時邂逅或新認識的性伴侶進行性接觸時一定要戴保險套。
6. **定期篩檢及衛教**：高危險族群(如青少年或MSM)應定期接受HIV／STI檢驗。青少年(尤其是男性)性早熟及初次性經驗提早，父母及教育機構均應妥為因應，提早在青少年性活躍期前落實安全性教育，並告知性病及未婚懷孕風險。醫療機構應提供青少年及年輕男同志諮商的管道，加強諮詢輔導。
7. **避免重疊式的性關係**：減少性伴侶數及避免劈腿、同時與多人交往等重疊式的性關係(overlapping sexual relationships)，以減少感染性病的機會。
8. **避免跨性網絡接觸**：避免與不同屬性性網絡的人進行性接觸。
9. **忠實的性關係**：維持忠誠單一性伴侶，盡量與未感染且接觸史單純的人交往。
10. **與網絡脫勾**：涉入任何性網絡均會使感染性病的風險大幅升高，接觸危險(性、藥癮)網絡則感染性病機率大增。高危險網絡(性、藥癮)碰

不得，儘量與任何性網絡脫勾，以捍衛自己及伴侶的健康。

11. **避免群交：**避免群交(group sex)或與陌生人接觸的轟趴，避免在酒精或娛樂性用藥影響興奮下與陌生人進行性接觸。不要因為同儕壓力(peer pressure)下參與群交、轟趴或任何(不帶套的)不安全性行為。
12. **鑑定及分型服務：**由疾管局主動提供鑑定及分型服務，教育訓練及技術推廣。持續建立可國際接軌之全國性分型資料庫平台，參與國際監測，進行國內、國際型別交流比較。以實驗室監測檢驗技術及資訊，與其他國家進行菌株及型別資料之交流，持續進行實質國際合作交流。

七、 參考文獻

References

1. Hsieh YH, Kuo MJ, Hsieh TC, et al: Underreporting and underestimation of gonorrhea cases in the Taiwan National Gonorrhea Notifiable Disease System in the Tainan region: evaluation by a pilot physician-based sentinel surveillance on *Neisseria gonorrhoeae* infection. *Int J Infect Dis* 2009;13:e413-9.
2. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al: Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16.
3. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, et al: Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:148-9.
4. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al: Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3538-45.
5. Fleming DT, Wasserheit JN: From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
6. Rotchford K, Strum AW, Wilkinson D: Effect of coinfection with STDs and of STD treatment on HIV shedding in genital-tract secretions: systematic review and data synthesis. *Sex Transm Dis* 2000;27:243-8.
7. Tapsall J: Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is diminishing available treatment options for gonorrhea: some possible remedies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:619-28.
8. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM, Jr.: Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;148:606-13.
9. Hsueh PR, Tseng SP, Teng LJ, et al: High prevalence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Northern Taiwan. *Clin Infect Dis* 2005;40:188-92.
10. Wong WW, Huang CT, Li LH, et al: Molecular epidemiological identification of *Neisseria gonorrhoeae* clonal clusters with distinct susceptibility profiles associated with specific groups at high risk of contracting human immunodeficiency virus and syphilis. *J Clin Microbiol* 2008;46:3931-4.
11. Fox KK, del Rio C, Holmes KK, et al: Gonorrhea in the HIV era: a reversal in trends among men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001;91:959-64.
12. Matsumoto T: Trends of sexually transmitted diseases and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S35-9.
13. Anonymous: Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2005. *Commun Dis Intell* 2006;30:430-3.
14. Bauer HM, Mark KE, Samuel M, et al: Prevalence of and associated risk factors for fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in California, 2000-2003. *Clin Infect Dis* 2005;41:795-803.

15. Newman LM, Moran JS, Workowski KA: Update on the management of gonorrhoea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 3:S84-101.
16. Choudhury B, Risley CL, Ghani AC, et al: Identification of individuals with gonorrhoea within sexual networks: a population-based study. *Lancet* 2006;368:139-46.
17. Kolader ME, Dukers NH, van der Bij AK, et al: Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Amsterdam, The Netherlands, shows distinct heterosexual and homosexual networks. *J Clin Microbiol* 2006;44:2689-97.
18. Morris SR, Knapp JS, Moore DF, et al: Using strain typing to characterise a fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* transmission network in southern California. *Sex Transm Infect* 2008;84:290-1.
19. Palmer HM, Young H: Dramatic increase in a single genotype of TRNG ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in men who have sex with men. *Int J STD AIDS* 2006;17:254-6.
20. Ezewudo MN, Joseph SJ, Castillo-Ramirez S, et al: Population structure of *Neisseria gonorrhoeae* based on whole genome data and its relationship with antibiotic resistance. *PeerJ* 2015;3:e806.
21. Demczuk W, Lynch T, Martin I, et al: Whole-genome phylogenomic heterogeneity of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased cephalosporin susceptibility collected in Canada between 1989 and 2013. *J Clin Microbiol* 2015;53:191-200.
22. Hess D, Wu A, Golparian D, et al: Genome sequencing of a *Neisseria gonorrhoeae* isolate of a successful international clone with decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5633-41.
23. Chen CC, Hsia KC, Huang CT, et al: Draft genome sequence of a dominant, multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain, TCDC-NG08107, from a sexual group at high risk of acquiring human immunodeficiency virus infection and syphilis. *Journal of bacteriology* 2011;193:1788-9.
24. Ameyama S, Onodera S, Takahata M, et al: Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 gene (*penA*) in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3744-9.
25. Lindberg R, Fredlund H, Nicholas R, et al: *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: association with genetic polymorphisms in *penA*, *mtrR*, *porB1b*, and *ponA*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2117-22.
26. Thakur SD, Starnino S, Horsman GB, et al: Unique combined *penA*/*mtrR*/*porB* mutations and NG-MAST strain types associated with ceftriaxone and cefixime MIC increases in a 'susceptible' *Neisseria gonorrhoeae* population. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69:1510-6.
27. Galarza PG, Abad R, Canigia LF, et al: New mutation in 23S rRNA gene associated with high level of azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1652-3.
28. Chisholm SA, Dave J, Ison CA: High-level azithromycin resistance occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes. *Antimicrob*

- Agents Chemother 2010;54:3812-6.
29. Zhao S, Duncan M, Tomberg J, et al: Genetics of chromosomally mediated intermediate resistance to ceftriaxone and cefixime in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3744-51.
 30. Tapsall JW, Ray S, Linnios A: Characteristics and population dynamics of mosaic penA allele-containing *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sydney, Australia, 2007 - 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2009.
 31. Martin IM, Ison CA, Aanensen DM, et al: Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *The Journal of infectious diseases* 2004;189:1497-505.
 32. Lee SG, Lee H, Jeong SH, et al: Various penA mutations together with mtrR, porB and ponA mutations in *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime or ceftriaxone. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010;65:669-75.
 33. Ohnishi M, Watanabe Y, Ono E, et al: Spread of a chromosomal cefixime-resistant penA gene among different *Neisseria gonorrhoeae* lineages. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1060-7.
 34. Osaka K, Takakura T, Narukawa K, et al: Analysis of amino acid sequences of penicillin-binding protein 2 in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone. *J Infect Chemother* 2008;14:195-203.
 35. Takahata S, Senju N, Osaki Y, et al: Amino acid substitutions in mosaic penicillin-binding protein 2 associated with reduced susceptibility to cefixime in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3638-45.
 36. Huang CT, Yen MY, Wong WW, et al: Characteristics and dissemination of mosaic penicillin-binding protein 2-harboring multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced cephalosporin susceptibility in northern Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4893-5.
 37. Ito M, Deguchi T, Mizutani KS, et al: Emergence and spread of *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates harboring mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 in central Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:137-43.
 38. Chen SC, Yin YP, Dai XQ, et al: First nationwide study regarding ceftriaxone resistance and molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in China. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016;71:92-9.
 39. Tanaka M, Furuya R, Irie S, et al: High Prevalence of Azithromycin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolates With a Multidrug Resistance Phenotype in Fukuoka, Japan. *Sex Transm Dis* 2015;42:337-41.
 40. Stevens K, Zaia A, Tawil S, et al: *Neisseria gonorrhoeae* isolates with high-level resistance to azithromycin in Australia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2015;70:1267-8.
 41. Bercot B, Belkacem A, Goubard A, et al: High-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolate in France, March 2014. *Euro Surveill* 2014;19.
 42. Allen VG, Seah C, Martin I, et al: Azithromycin resistance is coevolving with reduced

- susceptibility to cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae* in Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2528-34.
43. Gose SO, Soge OO, Beebe JL, et al: Failure of azithromycin 2.0 g in the treatment of gonococcal urethritis caused by high-level resistance in California. *Sex Transm Dis* 2015;42:279-80.
 44. Lynagh Y, Mac Aogain M, Walsh A, et al: Detailed characterization of the first high-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* cases in Ireland. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2015;70:2411-3.
 45. Chisholm SA, Wilson J, Alexander S, et al: An outbreak of high-level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* in England. *Sex Transm Infect* 2015.
 46. Starnino S, Stefanelli P *Neisseria gonorrhoeae* Italian Study G: Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains recently isolated in Italy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009;63:1200-4.
 47. Palmer HM, Young H, Winter A, et al: Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008;62:490-4.
 48. Zhu BY, Yu RX, Yin Y, et al: Surveillance of antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* in Nanning, China, 2000 to 2012. *Sex Transm Dis* 2014;41:501-6.
 49. Jacobsson S, Golparian D, Cole M, et al: WGS analysis and molecular resistance mechanisms of azithromycin-resistant (MIC >2 mg/L) *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Europe from 2009 to 2014. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016.
 50. Ni C, Xue J, Zhang C, et al: High prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin in Hangzhou, China. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016;71:2355-7.
 51. Fenton KA, Lowndes CM: Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 2004;80:255-63.
 52. Phipps W, Stanley H, Kohn R, et al: Syphilis, chlamydia, and gonorrhea screening in HIV-infected patients in primary care, San Francisco, California, 2003. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19:495-8.
 53. Mueller TE, Gavin LE, Kulkarni A: The association between sex education and youth's engagement in sexual intercourse, age at first intercourse, and birth control use at first sex. *J Adolesc Health* 2008;42:89-96.
 54. Tapsall JW: Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 4:S263-8.
 55. Ison CA, Easmon CS: Changes in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolated in London. *J Med Microbiol* 1989;30:239-44.

八、圖與表

表一、2006 - 2015 年實驗室監測全台灣淋菌菌株來源

地區	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
北	基隆市	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
	宜蘭縣	0	0	0	0	0	0	0	1	2	6	
	台北市	78	136	121	203	326	293	218	326	130	433	486
	新北市	0	4	11	133	154	95	62	9	45	189	315
	桃園縣	0	11	27	42	50	29	26	23	26	171	271
	新竹市	0	5	9	11	5	10	8	3	10	14	23
	新竹縣	0	0	3	35	28	27	44	18	19	1	1
中	台中市	0	0	11	4	1	2	0	9	0	38	101
	彰化縣	0	0	2	0	0	0	0	14	33	38	
	南投縣	0	0	0	0		0	0	0	0	2	
	雲林縣	0	0	4	25	11	26	9	5	5	14	20
南	嘉義縣	0	0	1	4	11	2	9	2	7	2	2
	嘉義市	0	0	0	0	0	0	0	0	13	8	
	台南縣	0	0	17	35	44	35	19	0	4	0	0
	台南市	0	0	0	4	8	4	6	23	19	79	84
	高雄市	0	0	3	11	5	5	4	12	5	16	21
	屏東縣	0	0	0	9	0	0	0	0	0	9	13
東	台東市	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0
	花蓮市	0	0	0	0	0	0	0	0	35	41	
離島	馬公市	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
總計	78	156	209	519	644	528	489	431	285	1051	1432	

表二、英國公衛部門對性病政策概要

篩檢方式	篩檢項目	專責機構	醫療體系配套	重點防治群	策略	現況	我國或可參採處
GRASP ^a	Gonorrhea	HPE ^b	GUMCAD ^d (since 2008)	1. 16-24 歲青少年。 2. 男同性戀者。 3. 藥物成癮者 4. 非裔及加勒比海 周邊國家黑人。 5. 孕婦。 6. 性工作者。	1. 衛生宣導重點有三：「使用保險套」、「減少性伴侶」、「性伴侶圈子不重疊」。 2. GUMCAD 系統加強調查患者的性傾向。 3. 全國設立超過 50 個藥物成癮協助站。 4. 開設網站 Sex worth talking about (http://www.nhs.uk/worhtalkingabout/Pages/sex-worth-talking-about.aspx)。 5. 要求患者的性伴侶一同就醫及參加衛教講習。	2015 年新 增淋病患 者 41,193 人，砂眼 披衣菌 200,288 人。	1. 增加宣導「性伴侶圈子不重疊」。 2. 加強調查患者性傾向，並提供保密。 3. 以「宣傳」取代「宣導」。
NSCP ^c	Chlamydia	HPE					
NAISMP ^e	HIV, Hepatitis B, Syphilis, Rubella	HPE					
UAPMP ^f	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C	HPE					

^a GRASP, Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme

^b HPE, Health Protection England.

^c NSCP, National Chlamydia Screening Programme

^d GUMCAD, Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset

^e NAISMP, National Antenatal Infections Screening Monitoring Programme (針對孕婦)

^f UAPMP, Unlinked Anonymous Prevalence Monitoring Programme (針對藥物成癮者)

表 三、美國公衛部門對性病政策概要

篩檢計畫	篩檢項目	專責機構	重點防治群	策略	現況	我國或可參採處
GISP ^a	Gonorrhea	CDC ^b	1. 16-24 歲低收入戶青少年。 2. 男同性戀者。 3. 孕婦。 4. 少數族裔。 5. 25 歲以下年輕女性 (披衣菌篩檢)。 6. 性工作者。	1. 衛生宣導重點有三：「使用保險套」、「減少性伴侶」、「性伴侶圈子不重疊」。 2. 針對不同防治群宣導每年至少需做一次性病篩檢。 3. 要求患者的性伴侶一同就醫及參加衛教講習。	2014 年新增淋病患者 350,062 人 (比 2013 年增加 5.1%)，砂眼披衣菌 1,441,789 人 (比 2013 年增加 2.8 倍)。	1. 增加宣導「性伴侶圈子不重疊」。 2. 要求患者的性伴侶一同就醫及參加衛教。
Chlamydia Profiles and Prevalence Monitoring Project	Chlamydia	CDC				
SEE ^c	Syphilis	CDC				
STD ^d Surveillance	Hepatitis infection, HPV ^e , Genital herpes	CDC				

^a GISP, Gonococcal Isolate Surveillance Project

^b CDC, Centers for Disease Control and Prevention

^c SEE, Syphilis Elimination Effort

^d STD, sexually transmitted disease

^e Human papillomavirus

表 四、澳大利亞公衛部門對性病政策概要

篩檢計畫	篩檢項目	專責機構	重點防治群	策略	現況	我國或可參採處
National Sexually Transmissible Infections Strategy	Gonorrhea ^a	DHA ^b	1. 16-25 歲青少年。 2. 男同性戀者。 3. 大陸及離島原住民族。 4. 性工作者。	1. 衛生宣導重點有三：「使用保險套」、「減少性伴侶」、「性伴侶圈子不重疊」。 2. 在學校課程中加強性教育。 3. 要求 16-25 歲青少年接受披衣菌篩檢。	2014 年新增淋病患者 15,728 人。	1. 加強性教育，納入正規課程並制定時數下限。 2. 研擬配套措施，讓青少年接受披衣菌篩檢。
	Chlamydia	DHA				
	Syphilis	DHA				
National Hepatitis B Strategy	Hepatitis B	DHA				
National Hepatitis C Strategy	Hepatitis C	DHA				

^a under the Australian Gonococcal Surveillance Programme (AGSP)

^b DHA, Department of Health and Ageing

表 五、各國淋菌抗藥性監測計畫之現況

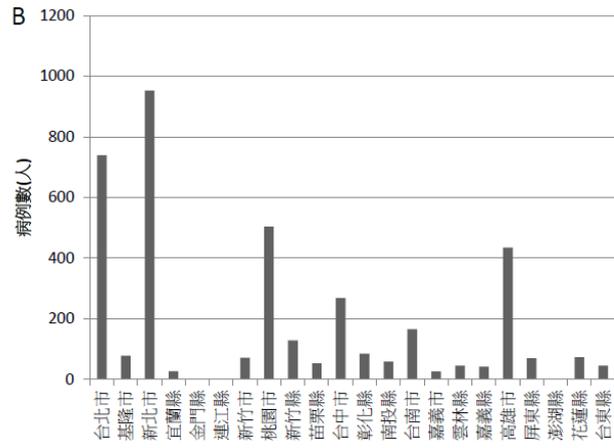
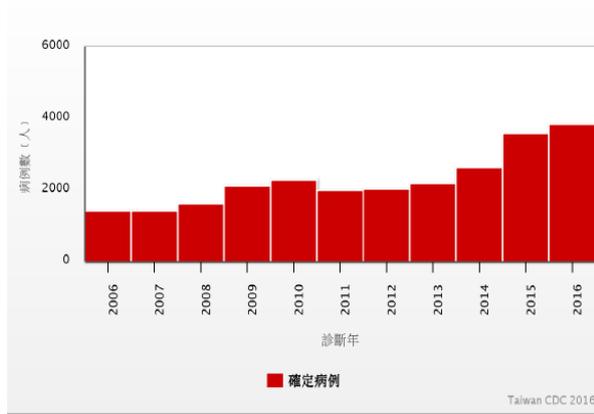
國別	權責單位	目前計畫名稱	監測期間	最新公告年度通報病例數	最新公告年度內分離菌株敏感性降低比例		警訊	用藥建議 ^f
					Cefixime (≥0.125mg/L)	Ceftriaxone (≥0.125mg/L)		
臺灣	CDC	G-NICE ^a	2006-2016	3587 (2015)	0.73% (2015)	0% (2015)	尚未發現 ceftriaxone 治療生殖道淋病感染失敗案例。	目前尚無需更換 cephalosporin 類用藥及劑量
英國	PHE	GRASP ^b	2001-2016	41,193 (2015)	1%	0%	<ol style="list-style-type: none"> 1. 菌株對 cefixime 及 ceftriaxone 之 MIC 值持續升高。 2. 出現 cefixime 及 azithromycin 治療失敗病例。 3. 2015 年 Leeds 首次出現 azithromycin 高抗藥性菌株 (MIC ≥ 256 mg/L)，2016 年已在 Leeds 以外的地區出現。 4. 對 azithromycin 有抗藥性 (MIC > 0.5 mg/L) 的菌株達 10%，已超過 WHO 的抗藥性閾值 (resistance threshold) 5%。 	Dual therapy: Ceftriaxone 500mg (注射) 與 azithromycin (口服) 1g。

澳洲	DHA ^c	AGSP ^d	1981-2016	15,728 (2014)	Cefixime was not examined in AGSP	Decreased susceptibility 5.4% (MIC 0.06-0.125 mg/L)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 菌株對 cephalosporin 敏感性下降，且數量有增加趨勢 2. 發現少數 azithromycin 抗藥性菌株 MIC 達 16 mg/L 3. 2013 年出現使用 500 mg ceftriaxone 治療咽部淋病感染失敗案例。 4. 2013 年發現多重抗藥性菌株 A8806，ceftriaxone MIC 達 0.5 mg/L。 	Dual therapy: Ceftriaxone 500 mg (注射) 與 azithromycin 1 g (口服)。
美國	CDC	GISP ^e	1986-2016	350,062 (2014)	0.8% (MIC ≥0.25 mg/L)	0.1%	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2014 年對 azithromycin 感受性下降 (MIC ≥2.0 mg/L) 的菌株比例 (2.5%) 較 2013 年 (0.6%) 多，應避免使用 azithromycin 單一治療。 2. 2014 年對 cefixime 感受性下降 (MIC ≥0.25 mg/L) 的菌株比例 (0.8%) 較 2013 年多 0.4%。 	Dual therapy: Ceftriaxone 250 mg (注射) 與 azithromycin 1 g (口服)。

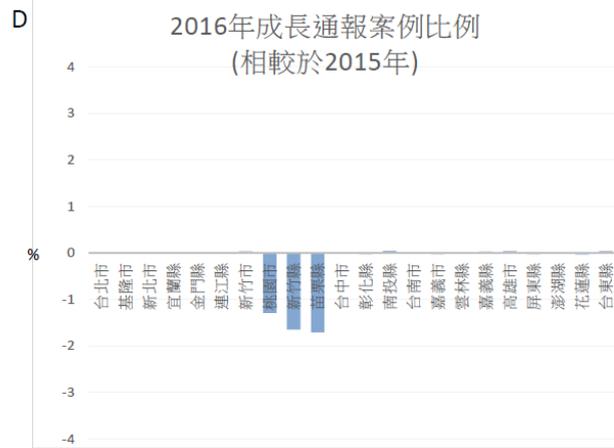
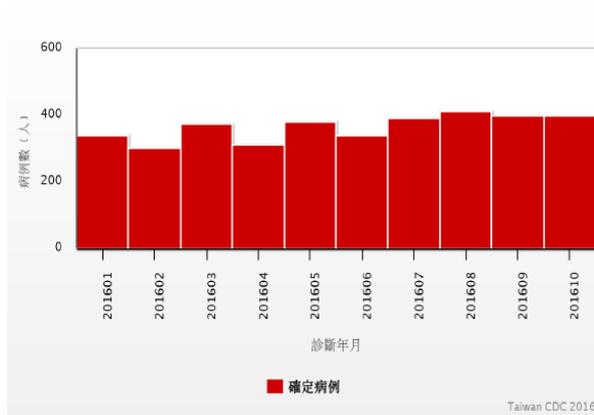
^a G-NICE: The Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology; ^b GUMCAD: The Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset; GRASP: The Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme; ^c DHA: Department of Health and Ageing; ^d AGSP: The Australian Gonococcal Surveillance Programme; ^e GISP: The Gonorrhoea Isolate Surveillance Project.; ^f WHO 建議：治療生殖泌尿道淋病之臨床藥物以對 95% 患者有效為基準，因此當分離株中超過 5% 呈現抗藥性時，即建議更換用藥。英國及澳洲即採行此方式。

圖一、2006年 - 2016年10月淋病確定病例統計

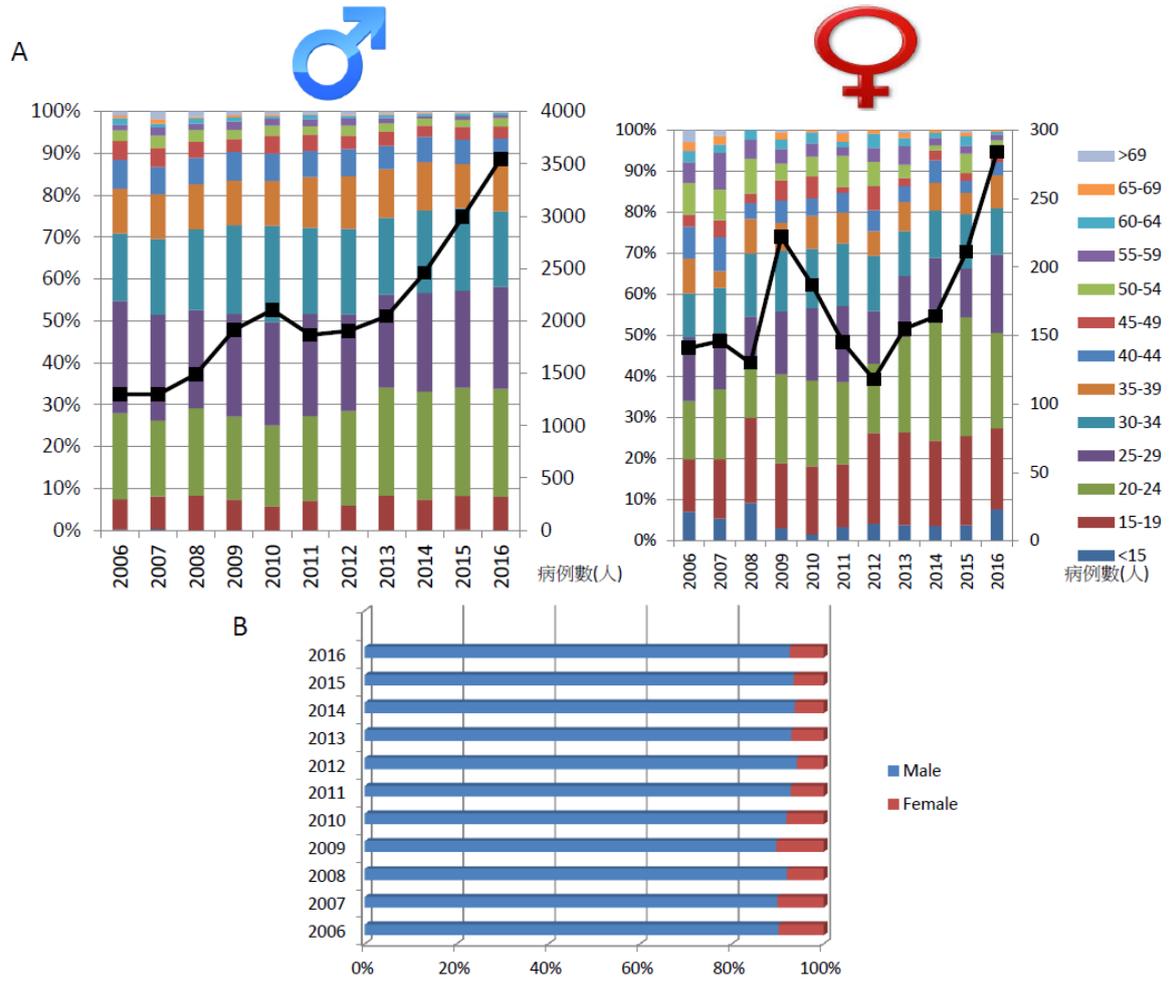
A 全國淋病本土病例及境外移入病例趨勢圖(2006年-2016年)



C 全國淋病本土病例及境外移入病例趨勢圖(2016年01月-2016年10月)



圖二、2006 - 2016 年淋菌確定病例男／女比例及年齡分佈



圖三、2016年G-NICE參與縣市及案例分布

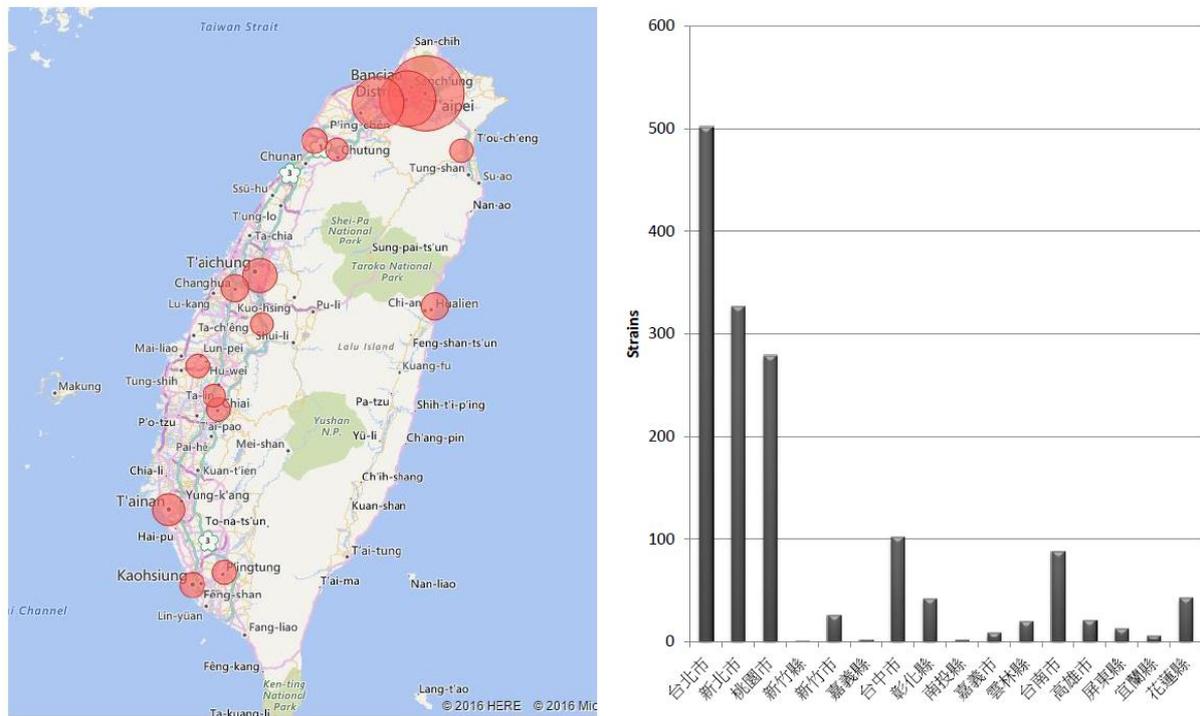


圖 四、2006 - 2016 年台灣淋菌抗藥性趨勢監測

	penicillin	cefixime	cefpodoxime	ceftriaxone	ciprofloxacin	spectinomycin	total cases
2006	58.67%	8.00%	13.33%	0.00%	65.33%	0.00%	75
2007	70.78%	17.53%	23.38%	0.00%	90.26%	0.00%	154
2008	64.73%	7.73%	12.08%	0.97%	93.17%	0.00%	207
2009	66.67%	3.08%	5.59%	1.35%	93.45%	0.00%	519
2010	70.34%	3.88%	2.95%	1.24%	89.60%	0.00%	644
2011	60.34%	1.33%	1.52%	0.00%	87.67%	0.00%	527
2012	51.04%	0.41%	1.66%	1.24%	81.74%	0.00%	241
2013	60.87%	0.00%	0.00%	4.35%	95.65%	0.00%	23
2014	49.23%	4.62%	0.00%	0.00%	93.85%	0.00%	65
2015	39.40%	0.73%	1.47%	0.00%	95.38%	0.00%	1363
2016	45.51%	0.00%	0.00%	0.00%	94.92%	0.00%	1437

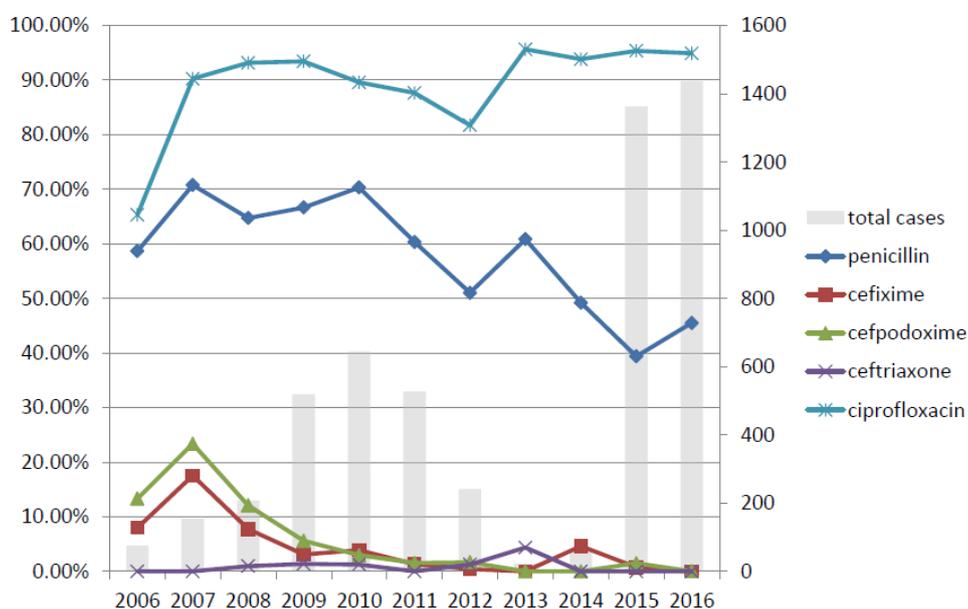
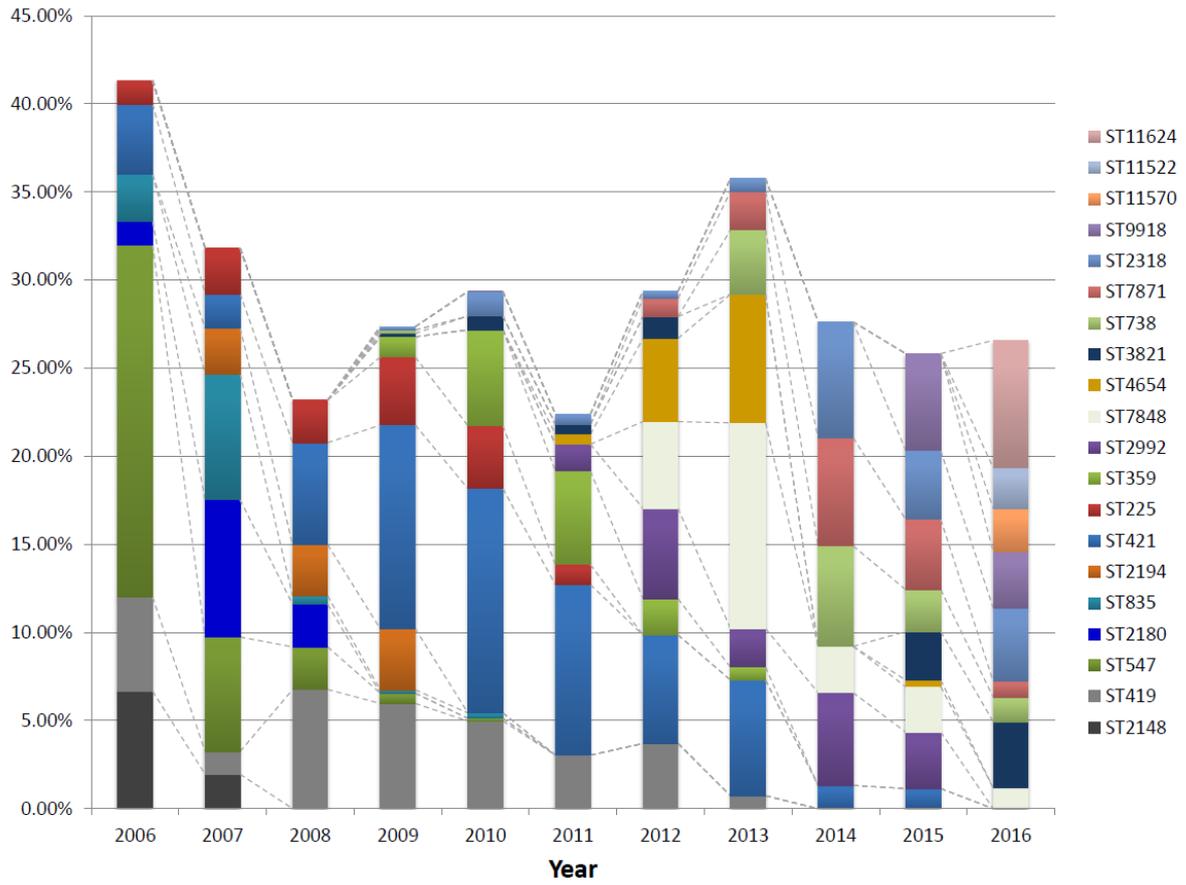


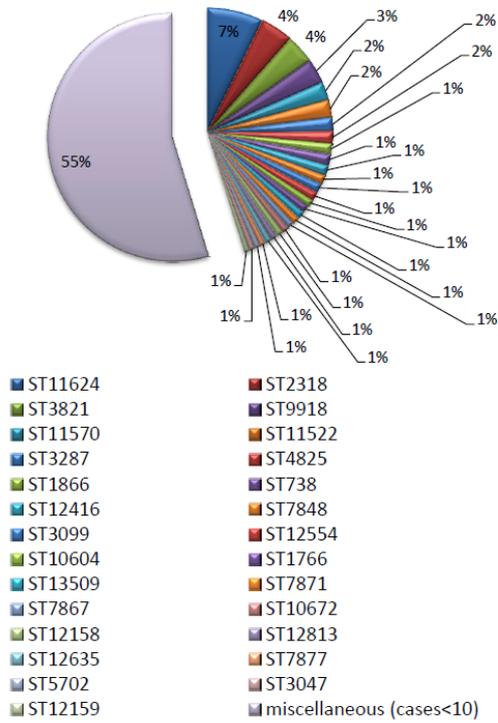
圖 五、2006 - 2016 年台灣淋菌主要 ST 型別比例及消長趨勢



圖六、2016年台灣淋菌主要ST型別

A

NG-MAST types in 2016



B

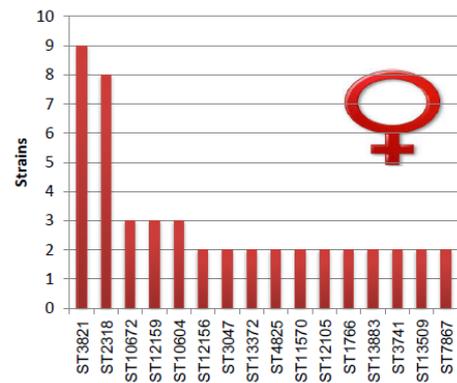
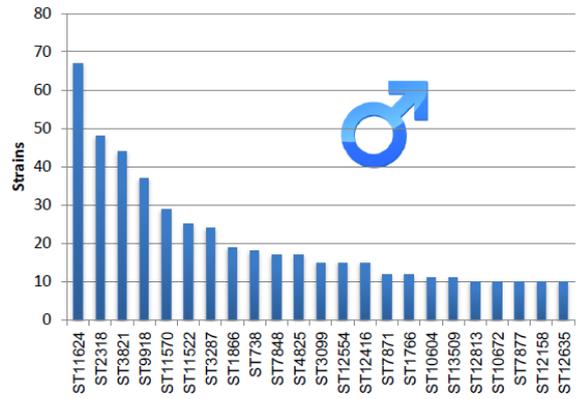


圖 七、2016 年台灣高抗藥性 azithromycin 淋菌菌株 ST 型別及與國際比較
(azithromycin MIC $\geq 256 \mu\text{g/ml}$)

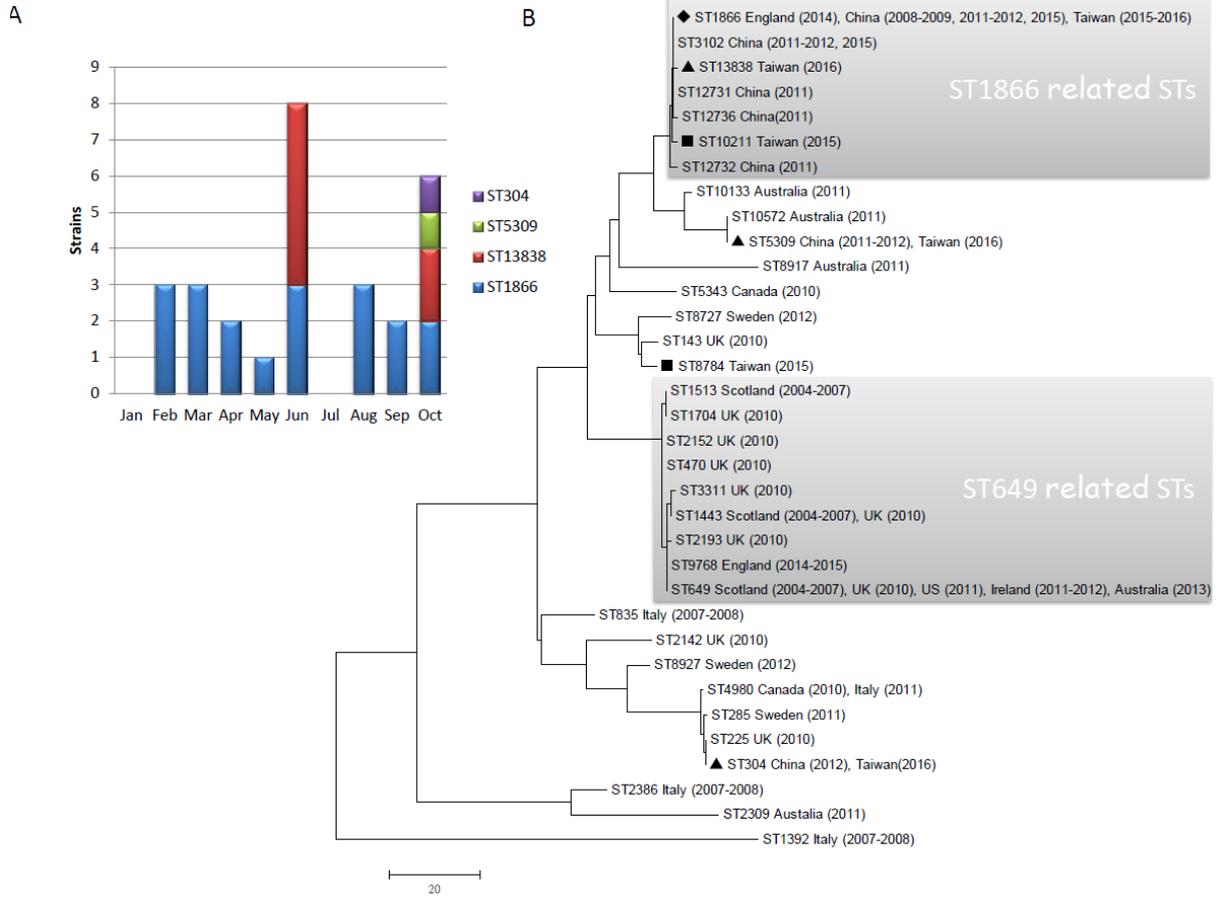


圖 八、2015 - 2016 年台灣高抗藥性 azithromycin 淋菌菌株 PFGE 分析

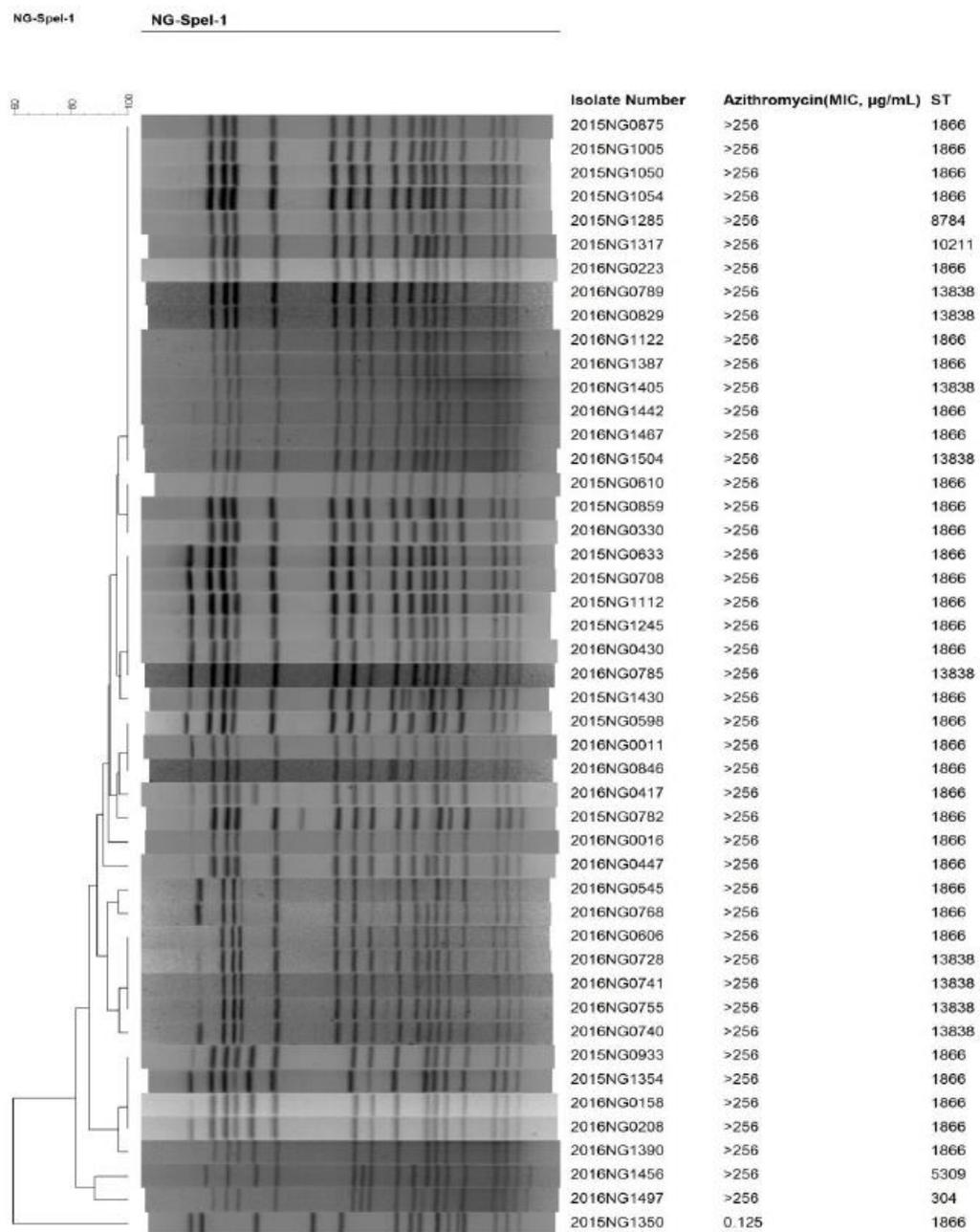


圖 九、利用 dual priming oligonucleotide (DPO)-based PCR 方法偵測 azithromycin 高抗藥性菌株

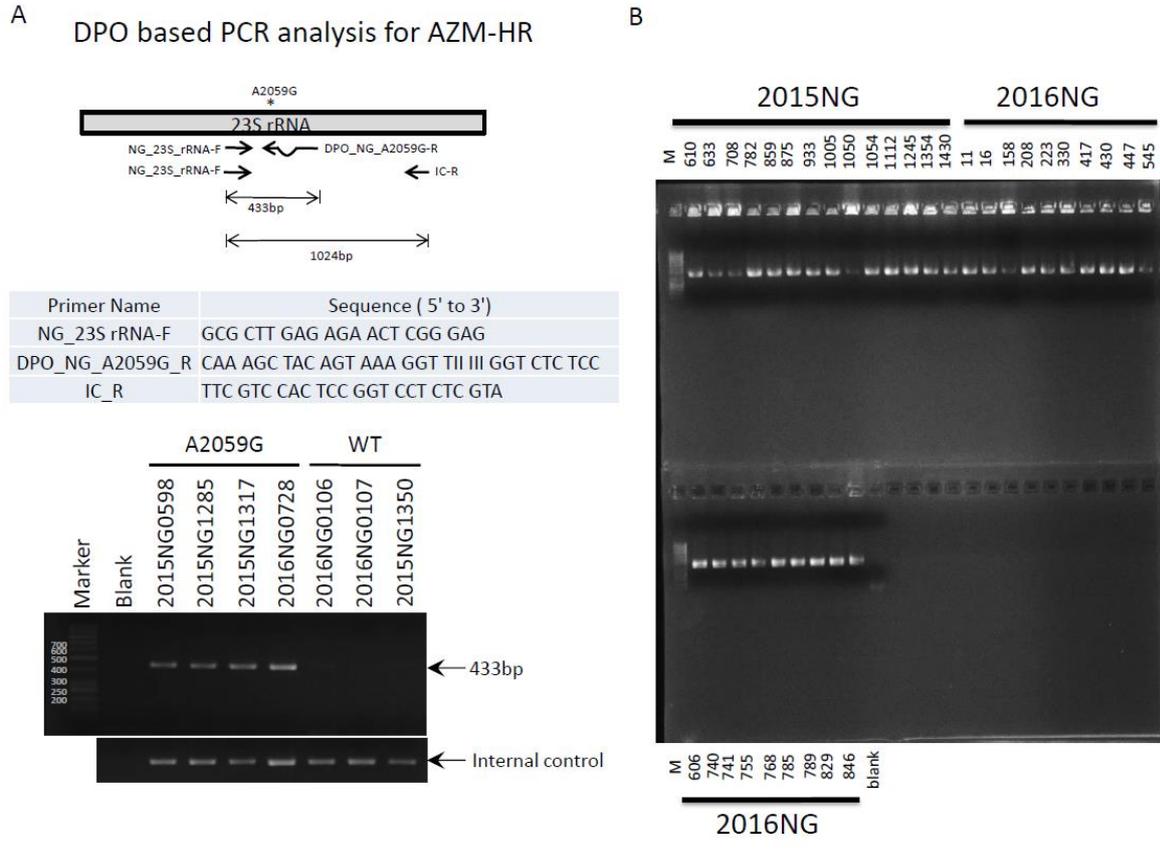
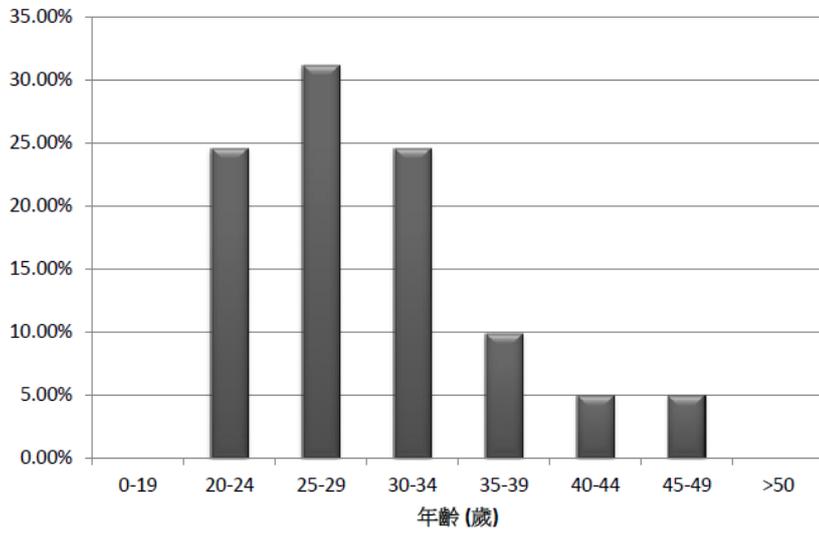


圖 十、 ST11624 親緣分析及年齡層分布情形



附錄：圖表目錄

表 一、2006-2015 年實驗室監測全台灣淋菌菌株來源.....	44
表 二、英國公衛部門對性病政策概要	45
表 三、美國公衛部門對性病政策概要	46
表 四、澳大利亞公衛部門對性病政策概要	47
表 五、各國淋菌抗藥性監測計畫之現況	48
圖 一、2006 年 - 2016 年 10 月淋病確定病例統計	50
圖 二、2006 - 2016 年淋菌確定病例男／女比例及年齡分佈	51
圖 三、2016 年 G-NICE 參與縣市及案例分布	52
圖 四、2006 - 2016 年台灣淋菌抗藥性趨勢監測.....	53
圖 五、2006 - 2016 年台灣淋菌主要 ST 型別比例及消長趨勢.....	54
圖 六、2016 年台灣淋菌主要 ST 型別	55
圖 七、2016 年台灣高抗藥性 AZITHROMYCIN 淋菌菌株 ST 型別及與國際比較 (AZITHROMYCIN MIC \geq 256 μ G/ML).....	56
圖 八、2015 - 2016 年台灣高抗藥性 AZITHROMYCIN 淋菌菌株 PFGE 分析 .	57
圖 九、利用 DUAL PRIMING OLIGONUCLEOTIDE (DPO)-BASED PCR 方法偵測 AZITHROMYCIN 高抗藥性菌株	58
圖 十、ST11624 親緣分析及年齡層分布情形	59