

計畫編號： MOHW107-CDC-C-315-000123

衛生福利部疾病管制署 107 年科技研究計畫

性病病原菌檢驗、監測與流行病學分析

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、廖美惠、陳國緯、簡正倫

執行期間：107 年 1 月 1 日至 107 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.....	3
本文.....	5
一、前言.....	5
二、材料與方法.....	10
三、結果.....	12
四、討論.....	22
五、結論與建議.....	27
六、計畫重要研究成果及具體建議.....	28
七、參考文獻.....	30
八、圖與表.....	32
疾病管制署 107 年度科技研究計畫期末報告審查意見回復表.....	52

圖 表 目 錄

圖 一、2008-2017 年淋病發生率趨勢.....	32
圖 二、2008-2017 年淋病性別及年齡層發生率趨勢.....	33
圖 三、2008-2018 淋病確定病例年齡層分布.....	34
圖 四、2018 年淋病確定病例及 G-NICE 實驗室監測菌株性別及年齡層分佈分佈.....	35
圖 五、2018 年 1-10 台灣奈瑟氏淋病雙球淋菌抗生素敏感性分佈.....	36
圖 六、2015-2018 年奈瑟氏淋病雙球淋菌抗生素抗藥性趨勢.....	38
圖 七、2018 年台灣奈瑟氏淋病雙球淋菌對 azithromycin 具高抗藥性菌株 multiantigen sequence typing (NG-MAST) 型別.....	40
表 一、奈瑟氏淋病雙球菌抽樣菌株最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC) 測試.....	41
表 二、2015-2018 台灣奈瑟氏淋病雙球主要 Multiantigen sequence typing(NG-MAST)型別.....	42
表 三、2018 年台灣奈瑟氏淋病雙球菌主要 multiantigen sequence typing (NG-MAST) genogroup 或 NG-MAST 型別.....	43
表 四、台灣奈瑟氏淋病雙球菌主要 multiantigen sequence typing (NG-MAST) genogroup 或 NG-MAST 型別抗生素敏感性分佈.....	44
表 五、奈瑟氏淋病雙球菌對 cefixime 敏感性下降菌株主要 multiantigen sequence typing (NG-MAST) 型別及別抗生素敏感性分佈.....	45
表 六、奈瑟氏淋病雙球菌對 azithromycin 敏感性下降菌株主要 multiantigen sequence typing (NG-MAST) 型別及別抗生素敏感性分佈.....	46
表 七、英國公衛部門對性病政策概要.....	47
表 八、美國公衛部門對性病政策概要.....	48
表 九、澳大利亞公衛部門對性病政策概要.....	49
表 十、各國淋菌抗藥性監測計畫之現況.....	50

計畫摘要

一、中文摘要

中文關鍵詞：性傳染病；淋菌；抗藥性監測；分子流行病學；國際化監測

淋病是由奈瑟氏淋病雙球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 感染所引起，是僅次於披衣菌 (*Chlamydia trachomatis*) 感染之第二常見的性傳染病。目前尚無淋病疫苗可預防奈瑟氏淋病雙球菌感染，因此根據奈瑟氏淋病雙球菌的抗生素感受性給予有效的治療，極為重要。淋菌對許多類的抗生素產生抗藥性，包括 penicillins、tetracyclines、及 fluoroquinolones 等。近年來世界各地開始出現對最後一線用藥 cephalosporin 具抗藥性的奈瑟氏淋病雙球菌菌株，故多重抗藥性的奈瑟氏淋病雙球菌治療將成為未來全球性棘手的公共衛生問題。因此抗藥性的持續監控與流行病學的調查是淋病防治的重要課題。

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。

本年度主要研究進展有三：**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2018年收集菌株，發現感染年齡層青壯年化之現象，及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2018年的13.2:1，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、2018年度淋菌抗藥性監測發現1621株淋菌菌株紙錠抗生素敏感性測試抗藥性penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefepodoxime及azithromycin之抗藥性分別為52.0%、95.5%、1.2%、2.4%和4.1%，其中對第三代頭孢菌素(cefixime)敏感性下降菌株為近年來最高比率，在用藥方面需要慎重評估。而高抗藥性azithromycin菌株(MIC \geq 256 μ g/mL)在今年發現有65株(佔4.0%)，經NG-MAST分子分型分析，以G16497為最多，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。

WHO 發佈有關全球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。2018年英國出現首例超級淋菌，同時具有 ceftriaxone 和 azithromycin 抗藥性。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。

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*, Antibiotics susceptibility surveillance, molecular epidemiology, international surveillance

Gonorrhoea, caused by the bacterium *Neisseria gonorrhoeae*, is the second most commonly diagnosed bacterial sexually transmitted infection (STI). *N. gonorrhoeae* isolates resistance to various antimicrobials including penicillins, tetracyclines, fluoroquinolones, macrolides, and the last options of the first-line therapies of gonorrhoea, the extended-spectrum cephalosporins, have been reported in the past few decades. There is no gonococcal vaccine; therefore, gonorrhoea treatment depends on effective antimicrobials. Multidrug resistance in *N. gonorrhoeae* becomes a threat in public health and concern in disease control and prevention. In the prevention and treatment of gonorrhoea, to continuous monitoring of antibiotic resistance and epidemiological investigation are important .

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.

Our major findings can be summarized into three 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 2018 and found doubling of prevalence in male increase in younger age groups 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 2018, resistance rates of 1621 *N. gonorrhoeae* isolates to penicillin, ciprofloxacin, cefixime, cefpodoxime and azithromycin were 52.0%、95.5%、1.2%、2.4% and 4.1% by disc assay, respectively. Due to increasing drug resistance, the drugs in medication need careful assessment. In addition, 65 strains (accounting for 4.0%) of highly resistant azithromycin strains ($MIC \geq 256 \mu\text{g/mL}$). According to NG-MAST molecular typing analysis, these strains may come from the same origin as previous reported ST1866 strains from China.

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. The first strain of super-resistant *N. gonorrhoeae* was recently detected in the United Kingdom, which was resistant to ceftriaxone and azithromycin. 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.

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

淋病由格蘭氏陰性雙球菌 *Neisseria gonorrhoeae* 感染所引起，全球每年大約有7.8千萬人感染淋病[1]；在臺灣，淋病奈瑟氏菌感染數量逐漸增加，2009年的病例為1785例，而2016年和2017年分別上升至4469例和4601例，主要感染族群仍以20至39歲男性為主，惟近5年女性感染率平均增加幅度高於男性；另10至19歲青少年感染率亦呈現逐年上升的趨勢。現今，奈瑟氏淋病雙球菌已經發展出對現階段採用的抗生素具有抗藥性，包括 penicillin、tetracyclines、和 fluoroquinolones[2, 3]，也包括最後一線治療的抗生素第三代 cephalosporins 和 azithromycin[4-7]。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[8, 9]。

奈瑟氏淋病雙球菌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，但是近年來奈瑟氏淋病雙球菌的抗藥性迅速增強，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[10, 11]。國內薛博仁醫師分析1999~2003年55株菌株顯示，Ciprofloxacin-抗藥性菌株已由25%竄升至93%[12]。我們2007年與台北市立聯合醫院合作的資料亦顯示，ciprofloxacin 抗藥性高達76.7%[13]。台灣也出現 azithromycin 抗性的奈瑟氏淋病雙球菌[14]。根據本署2017年統計，分離出的奈瑟氏淋病雙球菌菌株對 penicillins 類抗生素抗藥性達50.6%；對 fluoroquinolones 類抗生素 ciprofloxacin 抗藥性達97.4%；對 cephalosporin 類抗生素 cefixime、ceftriaxone、cefpodoxime 抗藥性分別達0.9%、0.3%、1.2%，較不敏感；azithromycin 抗藥性3%；而 aminocyclitols 類抗生素 spectinomycin

則沒有出現抗藥性菌株。2018 年英國及奧地利分別發現同時對 ceftriaxone (MIC= 0.5 mg/L) 和 azithromycin (MIC>256 mg/L) 具抗藥性菌株[15]。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。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[16]。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。

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。

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，本計畫研究發現近年來(2013-2017 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，估計明年仍然會維持高比例且可能再度攀升。

奈瑟氏淋病雙球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奈瑟氏淋病雙球菌增加的主因[17]。

奈瑟氏淋病雙球菌可以利用表現型或基因型分型方法來分類如抗藥性

及外膜蛋白血清型，目前國際主要以分子分型方法 *N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing (NG-MAST)輔以流病調查資料，來瞭解病原在高危險族群之流行傳播趨勢及高抗藥性菌株國際間之崛起及流竄情形。結合 NG-MAST 和奈瑟氏淋病雙球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。英國分析其國內抗藥性菌株型別後顯示，多為 WI 血清型，分子型別屬於 ST338。尤有甚者，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[18]。顯示網路化並以 *por* 和 *tbpB* 基因序列為主的 MAST 分型是國際公認十分有效的分型工具。由於奈瑟氏淋病雙球菌在同種間具有高度重組能力[19]，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奈瑟氏淋病雙球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，成為目前研究奈瑟氏淋病雙球菌流行病學日趨重要的技術[20]。

抗藥性基因檢測發現由於 *gyrA* 與 *parC* 的胺基酸序列中發生突變，導致奈瑟氏淋病雙球菌對於 quinolone 類抗生素如：ciprofloxacin 產生高度抗藥性；*penA* 基因改變發生 PBP2 蛋白結構鑲嵌構造改變可能與頭孢菌素抗藥性有關，此外 *penB*、*mtrR*、*porB1b*、*ponA*、和 *pilQ* 的基因變異都有可能增加對頭孢菌素抗藥性[21]。不同種類的頭孢菌素其機制其涉及的基因也不同，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 片段會造成奈瑟氏淋病雙球菌對 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* 對奈瑟氏淋病雙球菌的 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；Azithromycin 是屬於大環內酯 macrolide lincosamide streptogramin (MLS)類抗生素，有三個造成對 azithromycin 抗藥性高的機制(1)mtrR 基因的 G45D or A39T 變異造成 mtrCDE-encoded efflux pump 的過度表現 (2)修飾核糖體標的的甲基酶作用之 ermB 及 ermF 基因以及 gyrA, ponA and parC 也會造成影響(3)單一核酸突變於 23S rRNA(C2611T) [4]。此外當奈瑟氏淋病雙球菌 azithromycin MIC>256 mg/L 稱為高度 azithromycin 抗藥性(AZM-HR)，與 23S rRNA domain V 的 A2059G 為點突變有關[22]。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，可得知台灣地區的奈瑟氏淋病雙球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，除了可為醫師用藥上的參考，也可得知台灣地區奈瑟氏淋病雙球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、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。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%)，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。更有趣的是每一種型別的族群各有不同抗藥性樣式、梅毒及 HIV 共同感染率。這再彰顯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。

為求對於國內重要性病原如奈瑟氏淋病雙球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，我們選取了國內的奈瑟氏淋病雙球菌菌株進行全基因體定序。國內第一株高抗藥性奈瑟氏淋病雙球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)。經序列比對後發現這個質體與奈瑟氏淋病雙球菌 strain 5289的質體相似，同屬 Dutch 型質體。目前正針對此 genome 和 plasmid 進行更進一步的分析，試圖找出高抗藥性的可能原因、水平基因轉移(horizontal gene transfer)區域、以及基因型與性狀之間的關聯性(genotype-phenotype relationship)。

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。本計畫擬持續監測奈瑟氏淋病雙球菌抗藥性、分子流行病學趨勢，探討奈瑟氏淋病雙球菌抗藥性機制，並利用全基因型定序，闡明抗藥性及傳播之分子機制，以作為公共衛生及臨床實務之參考。

二、材料與方法

1. 奈瑟氏淋病雙球菌菌株之收集

Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE) 計劃收集自疾病管制署法定傳染病監視通報系統之淋病確定病例分離菌株。菌株皆以巧克力培養基(Creative Microbiological Products, Taipei County, Taiwan) 繼代培養並凍存於-80°C 以供後續實驗進行。

2. 淋病的抗藥性檢測

依據 CLSI M-100S27 的標準抗生素紙錠方法 [24]，測試的藥包括 Azithromycin、Cefixime、Ceftriaxone、Cefpodoxime、Ciprofloxacin、Spectinomycin、Penicillin，以抑菌圈大小判定為 susceptible、intermediate 或 resistant。Etest 方法測試的藥包括 Azithromycin、Cefixime、Ceftriaxone、Ciprofloxacin、Gentamicin、Spectinomycin、Penicillin，可直接讀取最低抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)，並判定為 susceptible、intermediate 或 resistant。

3. 病原分離株及檢體 DNA 的萃取

奈瑟氏淋病雙球菌以巧克力培養基(chocolate agar)置於 37°C，5% CO₂ 培養箱培養 16~18 小時後，以 MasterPure yeast DNA Purification Kit (EPICENTRE® Biotechnologies, Madison, Wisconsin) 依試劑說明書萃取 DNA，萃取出 DNA 冰存於-20°C 冰箱中，供後續實驗的分析。

4. 奈瑟氏淋病雙球菌 multiantigen sequence typing(NG-MAST)

NG-MAST (Neisseria gonorrhoeae multiantigen sequence typing)，為分析轉譯為奈瑟氏淋病雙球菌外膜蛋白的二個序列之多變基因，por 及 TbpB

的序列做為淋菌的分類以及個體感染間淋菌親源性的判定，並可與國際資料庫互作比對。PCR 增幅 *por* 基因約750 bp，其正向引子為5'-CAA GAA GAC GAC CTC GGC AA-3'和反向引子為5'-CCG ACA ACC ACT TGG T-3'。增幅 *tbpB* 基因約600 bp，其正向引子為5'-CGT TGT CGG CAG CGC GAA AAC-3'和反向引子為5'-TTC ATC GGT GCG CTC GCC TTG-3'。PCR 反應條件詳見前人文獻。[25]。

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

使用1.5% (wt/vol)的瓊脂膠體搭配0.5X 的 TBE 緩衝溶液(0.1 M Tris, 0.09 M boric acid, 1 mM EDTA [pH 8.4]) 95V 進行電泳0.5-1小時。

6. 奈瑟氏淋病雙球菌菌株之 *por* 及 *TbpB* 序列比對及資料庫建立

以 BioNumerics 6.5分析 *porB* 基因和 *tbpB* 基因的 DNA 序列後將 *porB* 和 *tbpB* 基因的序列上傳至 NG-MAST(*N. gonorrhoeae* Multi-AntigenSequence Typing) 資料庫(<http://test3.mlst.net>)比對 *por* 基因和 *tbpB* 基因之基因型別並獲得基因編號和序列類型 (ST)。

三、結果

(一) 歷年淋病病例之人口學分析

分析來自傳染病個案通報系統診斷年介於2008 - 2017 年淋病確定病例資料，計算年發生率、各年齡層、性別及地區別等發生率；性別比及5 年發生率平均增幅，。

1. 歷年發生率

我國淋病2008-2017每10 萬人口發生率有逐年上升趨勢，2013 年後上升趨勢明顯，2017年每 10 萬人口發生率為19.5。5 年發生率平均增幅18.5 %，2015 年上升最多(圖 一)。2018年1-10月確定病例較2017年同期減少10.3 %。

2. 地區別分布及發生率趨勢

依本署六區管制中心權管縣市範圍，全國各縣市區分為臺北區、北區、中區、南區、高屏區及東區等六區。2017年每10萬人口發生率前三名依序為東區40.1、臺北區26.7及北區23.3。5 年發生率平均增幅以東區、高屏區、中區為最高(圖 一)。

3. 性別分布及發生率趨勢

男性及女性發生率皆逐年上升，2008-2017年性別比為8.5-16.1，2015 - 2017 年下降；2018年1-10月病例性別比為13.2。男性發生率均明顯高於女性，2017年每10萬人口發生率36.1，2013 年後明顯上升；女性2017年每10 萬人口發生率3.1，5 年發生率平均增幅較男性高(圖 二)。

4. 年齡層分布

淋病感染年齡層以20-39歲為主(圖 二)，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；女性則分布於15-29歲之間(圖三)。2017年每10萬人口發生率男性前三名依序為25-29歲129.4、20-24歲117.5、30-34歲86.0；女性前三名則為20-24歲12.0、15-19歲10.5、25-29歲7.9。2018年1-10月病例男女病例與2017年相同男性分佈於20-34歲，女性則分布於15-29歲。

(二) 奈瑟氏淋病雙球菌分離株的分佈和流行病學特徵

2018年1-10月 G-NICE 收集來自74家醫療院所共1,625株奈瑟氏淋病雙球菌，為確認病例(n=3,499)的46.4%。其中以北地區所收集菌株最多佔71.1%(n=1,156)，其他地區中部佔14.1% (n=229)，南部佔12.1% (n=196)，東部佔2.7% (n=44)，離島地區則無菌株。93.4%菌株來自男性(n=1,518)，6.6%菌株來自女性(n=107)。男性年齡中位為28歲(IQR 24-36)，女性年齡中位為24歲(IQR 20-36)。男性菌株以來自25-29歲(26.7%，n=409)及20-24歲(23.2%，n=347)最多，女性則以20-24歲(27.1%，n=29)及15-19歲(18.7%，n=20)(圖四)。

(三) 奈瑟氏淋病雙球菌分離株藥物敏感性測試

以紙錠擴散法(disk diffusion method)測定菌株對cefixime、ceftriaxone、cefepodoxime、azithromycin、spectinomycin、penicillin及ciprofloxacin 7種抗生素感受性。在1,621株分離株未發現對ceftriaxone及spectinomycin有抗藥性；對cefixime、cefepodoxime、azithromycin、penicillin及ciprofloxacin具抗藥性分別為1.2% (n=20)、2.4% (n=39)、4.1% (n=67)、52.0% (n=847)及95.5% (n=1,548)(圖五)。

男性菌株對cefixime、cefepodoxime、azithromycin、penicillin及ciprofloxacin具抗藥性分別為1.2%、2.4%、4.0%、51.2%及95.5%；女性菌

株則為1.9%、1.9%、5.7%、64.2%、95.3%，其中女性菌株對 azithromycin、penicillin 具抗藥性較男性菌株高(圖 五)。

分析 2015-2018 年 1-10 月奈瑟氏淋病雙球菌分離株對 cefixime、ceftriaxone、cefepodoxime、azithromycin、spectinomycin、penicillin 及 ciprofloxacin 7種抗生素感受性，未發現對 spectinomycin 有抗藥性，對 ceftriaxone 僅於 2017 年檢測到佔 0.3%，對 cefixime、cefepodoxime、azithromycin、penicillin 抗藥性為逐年上升，而對 ciprofloxacin 抗藥性 2015-2017 年為逐年上升，2018 年 1-10 月分離菌株較 2017 年些微下降(圖 六)。

(四) 奈瑟氏淋病雙球菌分離株最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC)

G-NICE 自 2017 年起每個月以 E-test method 抽樣檢測 30 株奈瑟氏淋病雙球菌對 cefixime、ceftriaxone、azithromycin、gentamicin、spectinomycin、penicillin 及 ciprofloxacin 等 7 種抗生素菌株最小抑菌濃度 (MIC)，2018 年 1-10 月共計完成 300 株，其中 93.3% 菌株來自男性 (n=280)，6.7% 菌株來自女性 (n=20) (表 一)。

1. Cefixime 最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC)

2018 年 1-10 月抽樣臨床分離菌株對 cefixime 的 MIC 範圍為 <0.16-0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，眾數為 <0.016，MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 分別為 0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及 0.094 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，與 2017 年相似 (2017 年 MIC 範圍為 <0.16-0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，眾數為 <0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 分別為 0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及 0.064 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。2018 年有 6.3% 菌株 MIC \geq 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 比 2017 年 (3.1%) 多。

男性菌株對 cefixime 的 MIC 範圍為 <0.016-0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，眾數為 <0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，MIC \geq 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 佔 6.4%；女性菌株對 cefixime 的 MIC 範圍為 <

0.016-0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，眾數為 $<0.016 \mu\text{g}/\text{mL}$ ， $\text{MIC} \geq 0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 佔5.0%。

2. Ceftriaxone 最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)

2018年1-10月抽樣臨床分離菌株未發現 ceftriaxone 的 $\text{MIC} \geq 0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，MIC 範圍為 $<0.016-0.094 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，眾數為 <0.016 ， MIC_{50} 及 MIC_{90} 分別為 $<0.016 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及 $0.032 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，與2017年相似(2017年 MIC 範圍為 $<0.016-0.094 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，眾數為 $<0.016 \mu\text{g}/\text{mL}$ ， MIC_{50} 及 MIC_{90} 分別為 $0.016 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及 $0.032 \mu\text{g}/\text{mL}$)；2018年 $\text{MIC} < 0.016$ 佔55.6%，2017年則為46.4%。

3. Azithromycin 最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)

2018年1-10月抽樣菌株 azithromycin 的 MIC 範圍為 $<0.016->256 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，眾數為 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ ， MIC_{50} 及 MIC_{90} 分別為 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及 $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。有6.0% ($n=18$)抽樣菌株 $\text{MIC} \geq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，較2017年高(1.9%, $n=7$)；2018年1-10月300株抽樣菌株中有10株 (3.3%)顯示高抗藥性($\text{MIC} \geq 256 \mu\text{g}/\text{mL}$)，也較2017年高($n=6$, 1.7%)。

2018年1-10月抽樣菌株中男性菌株 azithromycin 的 $\text{MIC} \geq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 佔5.4% ($n=15$)，顯示高抗藥性($\text{MIC} \geq 256 \mu\text{g}/\text{mL}$)有8株佔2.9%；女性菌株的 $\text{MIC} \geq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 則為15% ($n=3$)，高抗藥性($\text{MIC} \geq 256 \mu\text{g}/\text{mL}$)有8株。

4. Gentamicin 最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)

gentamicin 在 CLSI 及 EUCAST 尚未有判讀準則，參照先前發表研究 ($\text{MIC} \leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 為 susceptibility， $\text{MIC} 8-16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 為 intermediate susceptibility， $\text{MIC} \geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 為 resistance)，2018年1-10月抽樣臨床分離菌株 gentamicin 的 MIC 範圍為 $0.75-8 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，眾數為 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ ， MIC_{50} 及 MIC_{90} 分別為 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及 $6 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，其中有88.7%抽樣臨床分離菌株 $\text{MIC} \leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，與2017年(85.8%)相似。

2018年1-10月抽樣男性菌株 gentamicin 的 MIC 範圍為0.75-8 µg/mL，眾數為4 µg/mL，≤4 µg/mL 佔88.2%；女性菌株 gentamicin 的 MIC 範圍為1.5-6 µg/mL，眾數為2 µg/mL，≤4 µg/mL 佔95.0%。

5. Spectinomycin 最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)

2018年1-10月抽樣臨床分離菌株對 spectinomycin 的 MIC 參照 EUCAST 判讀準則，未發現 MIC>64 µg/mL 菌株，spectinomycin 的 MIC 範圍為2-24 µg/mL，眾數為8 µg/mL，MIC₅₀及 MIC₉₀分別為8 µg/mL 及12 µg/mL，2017 MIC 範圍為1-16 µg/mL，眾數為8µg/mL，MIC₅₀及 MIC₉₀分別為8 µg/mL 及12 µg/mL。男性菌株 spectinomycin 的 MIC 為0.75-8 µg/mL，眾數為4 µg/mL；女性菌株 spectinomycin 的 MIC 為1.5-6 µg/mL，眾數為2 µg/mL。

6. Penicillin 最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)

2018年1-10月抽樣臨床分離菌株有41.7% penicillin 的 MIC ≥2 µg/mL，與 2017年相似(43.9%)。男性菌株 MIC 眾數為8µg/mL，女性菌株 MIC 眾數則為0.19 µg/mL；MIC ≥2 µg/mL 男性菌株佔40.7%，女性菌株為55.5%。

7. Ciprofloxacin 最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)

2018年1-10月抽樣臨床分離菌株對 ciprofloxacin 具有抗藥性 (MIC ≥1 µg/mL) 有 93.7 % 較 2017 年 (96.9%) 下降為 2-24 µg/mL。男性菌株對 ciprofloxacin 具有抗藥性 (MIC ≥1 µg/mL)佔93.7%，女性菌株則為95.5%。

(五) 奈瑟氏淋病雙球菌分子分型(Molecular epidemiological typing)

1. Multiantigen sequence typing(NG-MAST)型別

G-NICE 自 2017 年起改為每月抽樣 30 株奈瑟氏淋病雙球菌進行 multiantigen sequence typing(NG-MAST)分析。2018年1-10月共300株奈瑟氏

淋病雙球菌，共分型出168種 NG-MAST 型別，其中126種 ST 僅有1株分離菌株，42種 ST 型別為2-20株。主要的 ST 型別(≥ 5 株)分別為 ST 5702 (n=20, 6.7%)，ST 7848 (n=10, 3.3%)，ST 14792 (n=9, 3.0%)，ST 14866 (n=8, 2.7%)，ST 3821 (n=8, 2.7%)，ST 12813 (n=7, 2.3%)，ST 13935 (n=7, 2.3%)，ST 12627 (n=6, 2.0%)，ST 16400 (n=6, 2.0%)，ST 2318 (n=5, 1.7%)，ST 7994 (n=5, 1.7%)，ST 16497 (n=5, 1.7%)。比較2015-2018年 NG-MAST 主要型別顯示，2015年菌株數最多的型別 ST 9918在2018年抽樣菌株未發現；2016年菌株數最多的型別 ST 11624在2018年抽樣菌株僅發現1株(0.3%)；2017年抽樣菌株數最多的型別 ST 7848在2018年抽樣菌株則有10株(3.3%)。2018年主要型別 ST5702、ST 13935、ST14792、ST14866在2015年菌株未發現；ST 16400在2015年及2016年未發現；ST16400、ST7994則在在2015年、2016年及2017年抽樣菌株未發現(表 二)。

2. Multiantigen sequence typing(NG-MAST) genogroup

參照先前文獻將 ST 型別 ≥ 3 株者，以 por 及 TbpB 的序列相似度 $\geq 99\%$ 以上歸類為同一個 genogroup。2018年1-10月300株抽樣菌株，其中199株歸類成33個 genogroup，101株無法歸類。15個 genogroup (臨床分離菌株 ≥ 5 株)最主要分別為 G5702 (n=27, 9.0%)，G7848 (n=14, 4.7%)，G14792 (n=11, 3.7%)，G14866 (n=11, 3.7%)，G13935 (n=11, 3.7%)，G3821 (n=10, 3.3%)，G16497 (n=10, 3.3%)，G5308 (n=8, 2.7%)，G12627 (n=8, 2.3%)，G7994 (n=8, 2.3%)，G2318 (n=8, 2.3%)，G11587 (n=6, 2.0%)，G3827 (n=6, 1.7%)(表 三)。

3. 奈瑟氏淋病雙球菌主要 multiantigen sequence typing(NG-MAST) genogroup 或 NG-MAST 型別比較分析

280株抽樣男性菌株中有134株分別分佈15個 genogroup 或型別，20株抽樣女性菌株則有13株分別分佈在7個主要 genogroup (G5702、G7848、

G14866、G13935、G3821、G16497、G11587)，其中 G14792、G5308、G12627、G7994、G2318、G3287、ST12813、ST16400 僅在男性菌株發現。分析 genogroup 與年齡的關係顯示沒有明確的關聯性，但 G11587 年齡 < 25 歲者的比例為 15 個 genogroup 或型別中最多 (5/6, 83.3%) (表 三)。

分析 NG-MAST genogroup 或 NG-MAST 型別對抗生素敏感性後發現 G16497 的 azithromycin MIC 眾數 (>256 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 高於其他 genogroup 或型別，所有菌株 (n=10) 均對 azithromycin 具高抗藥性 (MIC \geq 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$)；G16497 所有菌株均對 cefixime、ceftriaxone、gentamicin、spectinomycin 具敏感性 (susceptible, S)，而對 ciprofloxacin 抗藥性 (resistant, R)。G5308 對 cefixime 敏感性下降，MIC 眾數 (0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 高於其他 genogroup 或型別，有 7 株菌株 MIC \geq 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；G5308 所有菌株均對 ceftriaxone、azithromycin、gentamicin、spectinomycin 具敏感性，而對 penicillin 為中間性 (intermediate, I) ciprofloxacin 具抗藥性 (resistant, R) (表 四)。

(六) Cefixime 敏感性下降菌株

2018 年 1-10 月對 cefixime 敏感性下降 (MIC \geq 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 共 59 株，其中 27 株 MIC 為 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，28 株 MIC 為 0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，3 株為 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，1 株為 0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；經 NG-MAST 分型分別為 G5308 (n=24, 40.7%)、G6798 (n=16, 27.1%)、G3821 (n=8, 13.6%)、ST14181 (n=2, 3.4%)、G11587 (n=1, 1.7%)、ST4734 (n=1, 1.7%)、ST6778 (n=1, 1.7%)、ST7554 (n=1, 1.7%)、ST13560 (n=1, 1.7%)、ST16860 (n=1, 1.7%)、ST16936 (n=1, 1.7%)、ST17767 (n=1, 1.7%)、ST17903 (n=1, 1.7%)、ST17767 (n=1, 1.7%) (表 五)。其中 ST4734、ST6778、ST7554、ST16860、ST17767 與 G5308 有相同 TbpB 10，而 ST13560、ST17903 與 G3821 有相同 TbpB 29，ST14181 與 G6798 有相同 TbpB 110。

27 株 MIC 為 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 皆對 ciprofloxacin 具抗藥性 (MIC > 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$)；

2株對 azithromycin 具抗藥性(MIC=0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，NG-MAST genogroup 為 G6798；28株 MIC 為0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 皆對 ciprofloxacin 具抗藥性(MIC>32 $\mu\text{g}/\text{mL}$)；2株對 azithromycin 具抗藥性(MIC=0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，NG-MAST genogroup 為 G6798。1株對 ceftriaxone 敏感性下降(MIC=0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，NG-MAST genogroup 為 G5308。3株 MIC 為0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 對 ciprofloxacin 皆具抗藥性(MIC>32 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，NG-MAST genogroup 為 G5308。1株 MIC 為0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 對 ceftriaxone 敏感性下降(MIC=0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$)及對 ciprofloxacin 具抗藥性(MIC>32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) NG-MAST 型別為 ST17767。

(七) Azithromycin 敏感性下降菌株

2018年1-10月 azithromycin 敏感性下降 (MIC \geq 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)共85株，其中9株 MIC 為0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，7株 MIC 為0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，3株 MIC 為1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，1株 MIC 為3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，65株 MIC>256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，經 NG-MAST 分型分別為 G16497 (n=64, 75.3%)、G6798 (n=9, 10.6%)、G5702 (n=4, 4.7%)、G5308 (n=1, 1.2%)、G3287 (n=1, 1.2%)、ST13838 (n=1, 1.2%)、ST16289 (n=1, 1.2%)、ST16396 (n=1, 1.2%)、ST16398 (n=1, 1.2%)、ST16936 (n=1, 1.2%)、ST17204 (n=1, 1.2%) (表 六)。

9株 MIC 為0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 中有4株對 cefixime 敏感性下降 (MIC=0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，NG-MAST genogroup 皆為 G6798及 ST16936。7株 MIC 為0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 中有2株對 cefixime 敏感性下降 (MIC=0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，NG-MAST genogroup 皆為 G6798。3株 MIC 為1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，其 NG-MAST genogroup 為 G5308。65株 MIC>256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 對 azithromycin 具高抗藥性，NG-MAST 分型為 G16497 (n=64)及 ST13838 (n=1)，而 ST13838與 G16497有相同 TbpB 33。

Azithromycin 高抗藥性菌株其 NG-MAST genogroup G16497 包括 ST1866 (n=30)及2018年新型別 ST16497(n=28)、ST16906 (n=2)、ST17079

(n=2)、ST7337 (n=1)、ST16934 (n=1) 。G16497及 ST13838經親緣關係圖分析，可能皆來自同一來源(圖 七)。

(八) 各國淋菌監測計畫之比較

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 七)。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。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(表 八)。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(表九)。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。

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(表十)。

四、討論

目前全球都面臨相似的問題：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，全球奈瑟氏淋病雙球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。本計畫持續監測奈瑟氏淋病雙球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[17, 26, 27]，近年來國內年淋病確定病例，每10萬人口發生率有逐年上升趨勢，2013年後上升趨勢明顯，推測為社會風氣逐漸開放(同性戀者遊行活動、Home party盛行)、青少年提早發生初次性體驗且未具備正確性知識及近年加強監測等有關。截至2018年10月，每10萬人發生率為13.8人，確定病例較2017

年同期減少 10.3%，仍須加強持續的安全性觀念衛教措施與疾病監測。

2008-2017 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。而東部 5 年發生率平均增幅為六區之冠應進一步深入調查，以瞭解發生率大幅升高的原因。

2008-2017 年性別比為 8.5-16.1，男性發生率均明顯高於女性，2017 年每 10 萬人口發生率 36.1，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。

我國淋病感染年齡層以 20-39 歲為主，男性病例數分佈於 20-34 歲；女性則分布於 15-29 歲之間。近年 15-19 歲青少年淋病發生率明顯增加，推測可能與青少年提早發生初次性體驗但未具備正確性知識及涉入性工作行業有關。此外，青少年染病卻不願（敢）就醫，加上未進行自我保護措施，可能是隱性傳播的原因。建議應結合學校及家庭資源，加強青少年安全性行為教育，提供較隱私的性病及未婚懷孕諮詢輔導、定期性病篩檢，以找出隱性傳播族群，提早治療，避免疫情擴大。由於感染年輕化趨勢明顯，對青少年族群之性傳染病防治措施，應有更積極的介入作為。

本年度(2018 年)持續進行台灣奈瑟氏淋病雙球菌實驗室監測，1-10 月共收集了全國 1,625 株菌株。先前的研究發現，2003 年台灣地區分離到的奈瑟氏淋病雙球菌對 ciprofloxacin 具抗藥性比率高達 95.2% [28]。而我們

2010 年發表的研究也指出，從 2006 年 4 月到 2007 年 8 月之間所分離到的菌株對 ciprofloxacin 具抗藥性比率仍然相當高[29]，今年(2018 年 1-10 月)所監測到的抗藥性比率高達 95.5%。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 fluoroquinolone 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奈瑟氏淋病雙球菌對於頭孢菌素的抗藥性也有逐漸上升的現象[30]。2015-2017 年監測國內奈瑟氏淋病雙球菌對 cefixime、ceftriaxone、cefepime、azithromycin、spectinomycin、penicillin 及 ciprofloxacin 7 種抗生素感受性，結果顯示 cefixime、cefepime、azithromycin、penicillin 及 ciprofloxacin 抗藥性逐年上升。在今年度，cefepime 與 penicillin 抗藥性趨勢比起去年略為上升，而對 cefixime 敏感性下降菌株增加。因此，持續、密集地針對台灣地區奈瑟氏淋病雙球菌的臨床菌株進行頭孢菌素的藥物敏感性試驗是必要的。

奈瑟氏淋病雙球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。NG-MAST 是本計畫採用具有高鑑別力的分型技術，可應用於鑑定感染淋病病人身上分離到的淋菌所屬之基因型，協助建立性接觸網絡，進而依據性接觸網絡進行防治。NG-MAST 也被評估可做為預測奈瑟氏淋病雙球菌分離株中是否具特定的有抗生素抗藥性表現型的工具，同時也可監測具有抗藥性的淋菌散佈與流行的情形。2018 年 G-NIC 觀察到 1-10 月台灣奈瑟氏淋病雙球菌 NG-MAST 主要 genogroup 或型別為 G5702、G7848，G14792、G14866、G13935、G3821、G16497、

G16497、G5308、G12627、G7994、G2318、ST12813、G11587、ST16400、G3287，同時觀察到對第三代頭孢菌素 (cephalosporins) cefixime 敏感性下降菌株($MIC \geq 0.125 \mu\text{g/mL}$)多數為 G5308 (n=24, 40.7%)、G6798 (n=16, 27.1%) 及 G3821 (n=8, 13.6%)，且對 ciprofloxacin 皆有抗藥性。

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。

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，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。

本計畫顯示青少年的性早熟及初次性經驗體驗提早，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。加強青少年安全性教育、持續監測抗藥性趨勢、特殊菌株型不透過性接觸網絡傳播動態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

由歷年淋病確定病例分析顯示，國內男性淋病發生率明顯高於女推測可能是性活躍男同性戀間傳播增加之，故需密切監控其在這類高危險族群中的(共同)感染情形，以防止其傳播至異性戀網絡及社區。15-19 歲青少年淋病發生率明顯增加，推測可能與青少年提早發生初次性體驗卻未具備正確性知識及涉入性工作行業有關，故應落實青少年安全性行為教育，提供較隱私的性病及未婚懷孕諮詢輔導、定期性病篩檢，以找出隱性傳播族群，提早治療，避免疫情擴大。

2018 年度以紙錠擴散法監測奈瑟氏淋病雙球菌抗生素敏感性顯示 penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefepodoxime 及 azithromycin 之抗藥性分別為 52.0%、95.5%、1.2%、2.4%和 4.1%，其中對第三代頭孢菌素(cefixime) 敏感性下降菌株為近年來最高比率，在用藥方面需要慎重評估，並應持續密切監測頭孢菌素類抗藥性及株系傳播情形。

為釐清病原抗藥性/高病原性菌株在國內各醫院及高危險族群間，以及跨國間傳播情形可應用分子分型方法與國際資料比對鑑別出不同高危險群，作為投藥策略及排定防治優先順序之參考。

六、計畫重要研究成果及具體建議

本計畫持續監測奈瑟氏淋病雙球菌抗生素敏感性，2018年1-8月G-NICE收集共來自74家醫療院所1,625株奈瑟氏淋病雙球菌菌株，發現感染年齡層青壯年化之現象，及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攀升至2018年的13.2，患者男女比的升高，推測是因為男同性戀間傳播增加之故。以紙錠擴散法檢測結果顯示penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefepodoxime及azithromycin之抗藥性分別為52.0%、95.5%、1.2%、2.4%和4.1%，以Etest檢測其最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)，發現對第三代頭孢菌素(cefixime)敏感性下降菌株為近年來最高比率，在用藥方面需要慎重評估。而azithromycin高抗藥性菌株(MIC \geq 256 μ g/mL)在今年發現有65株(佔4.0%)，較去年高(59株, 3.0%)，經NG-MAST分子分型分析，以G16497相關型別為最多，經親緣關係圖分析，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。不同地理區ST型別分布也不同，我們追蹤型別的消長，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。

本計畫提出具體建議共12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

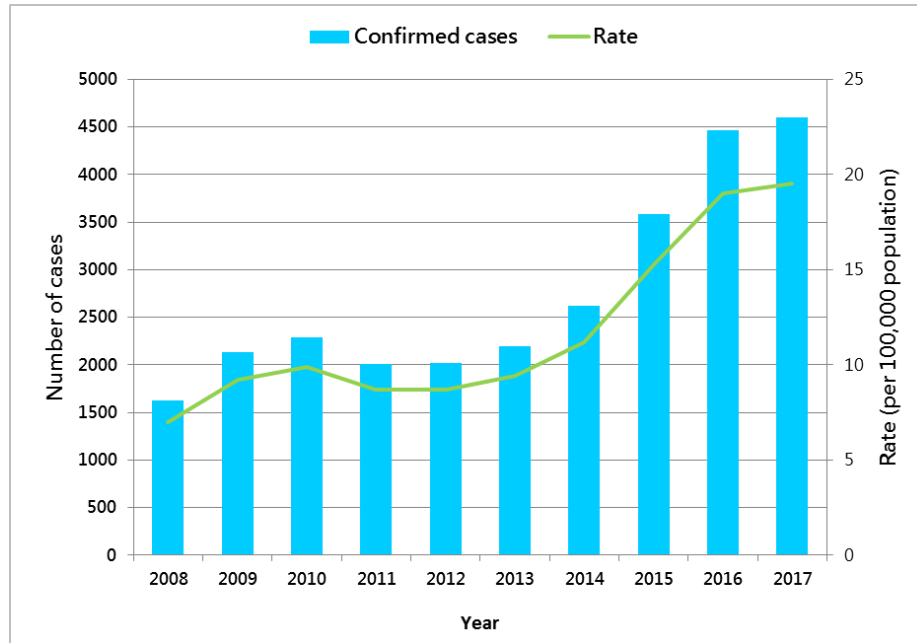
1. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One* 2015;10:e0143304.
2. Lewis DA. The Gonococcus fights back: is this time a knock out? *Sex Transm Infect* 2010;86:415-21.
3. Unemo M and Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:587-613.
4. 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.
5. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1273-80.
6. Bala M, Singh V, Bhargava A, et al. Trends of resistance to antimicrobials recommended currently and in the past for management of gonorrhea in the Apex STD center in India and comparison of antimicrobial resistance profile between 2002-2006 and 2007-2012. *Sex Transm Dis* 2015;42:218-22.
7. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16.
8. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, et al. Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:148-9.
9. 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.
10. 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.
11. Workowski KA, Berman SM, and Douglas JM, Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;148:606-13.
12. Hsueh PR, Tseng SP, Teng LJ, et al. High prevalence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in northern Taiwan. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:188-92.
13. Li SY and Wong WW. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 2009;108:681-2.
14. Liu YH, Huang YT, Liao CH, et al. Antimicrobial susceptibilities and molecular typing of *neisseria gonorrhoeae* isolates at a medical centre in Taiwan, 2001-2013 with an emphasis on high rate of azithromycin resistance among the isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:768-74.
15. England PH. Update on investigation of UK case of *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin and resistance to ceftriaxone acquired abroad. *Health Protection Report* 2018;12.
16. Newman LM, Moran JS, and Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 3:S84-101.
17. Matsumoto T. Trends of sexually transmitted diseases and antimicrobial resistance in *Neisseria*

- gonorrhoeae. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S35-9.
18. Palmer HM and Young H. Dramatic increase in a single genotype of TRNG ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in men who have sex with men. *International Journal of Std & Aids* 2006;17:254-6.
 19. Didelot X and Maiden MC. Impact of recombination on bacterial evolution. *Trends in microbiology* 2010;18:315-22.
 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. 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.
 22. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016;71:3109-16.
 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. Lynagh Y, Mac Aogain M, Walsh A, et al. Detailed characterization of the first high-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* cases in Ireland. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2411-3.
 25. Martin IM, Ison CA, Aanensen DM, et al. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J Infect Dis* 2004;189:1497-505.
 26. Fenton KA and Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 2004;80:255-63.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Tapsall JW. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 4:S263-8.

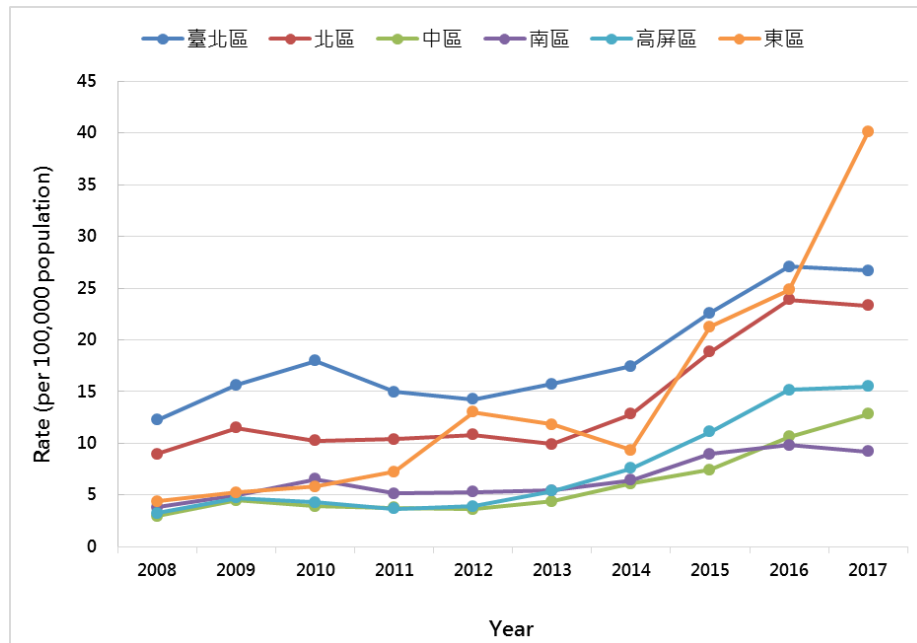
八、圖與表

圖一、2008-2017 年淋病發生率趨勢

全國發生率趨勢

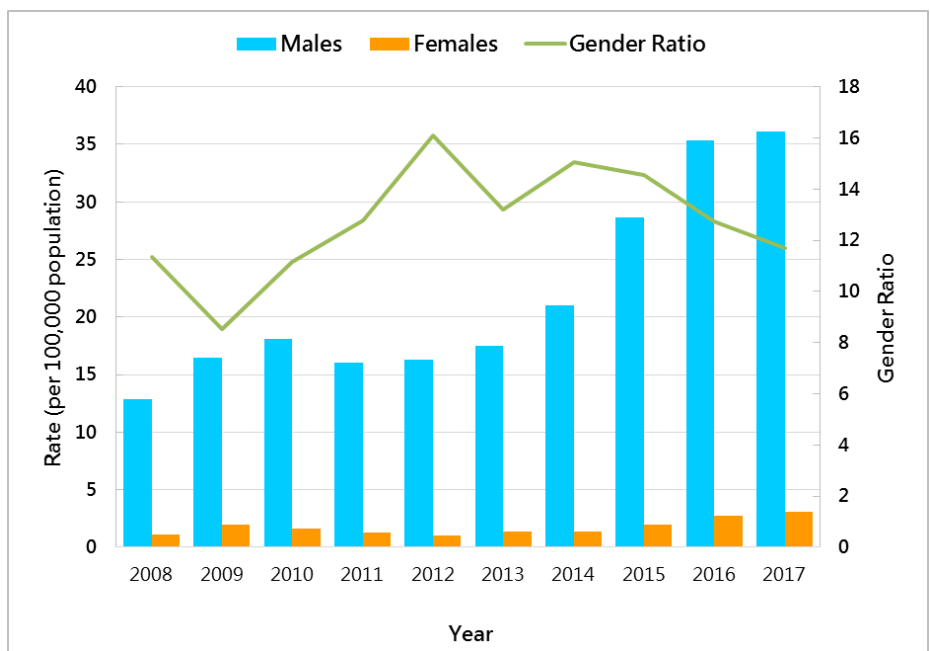


地區別發生率趨勢



圖二、2008-2017年淋病性別及年齡層發生率趨勢

性別發生率趨勢



年齡層發生率趨勢

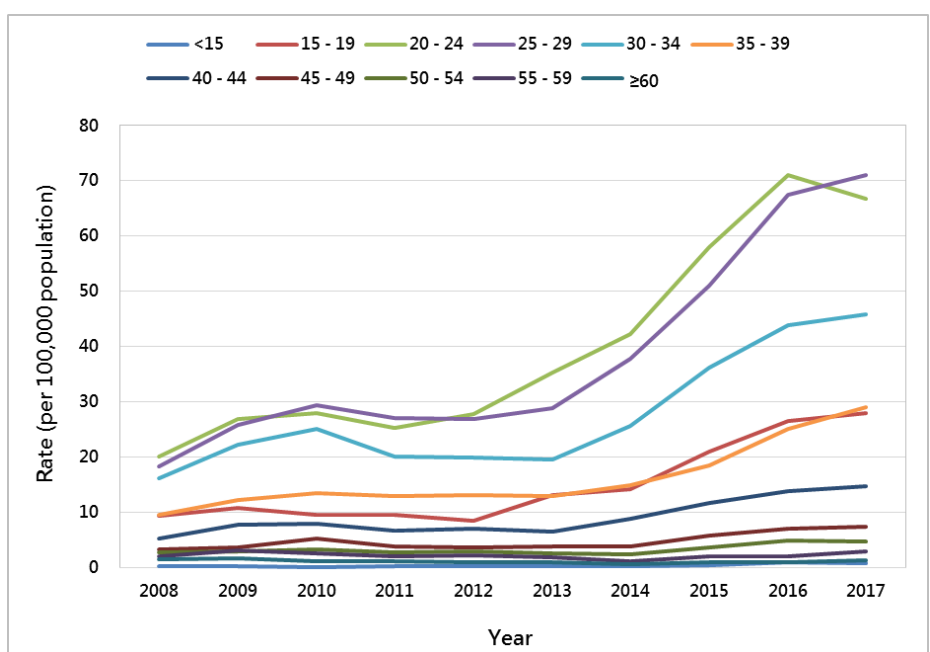
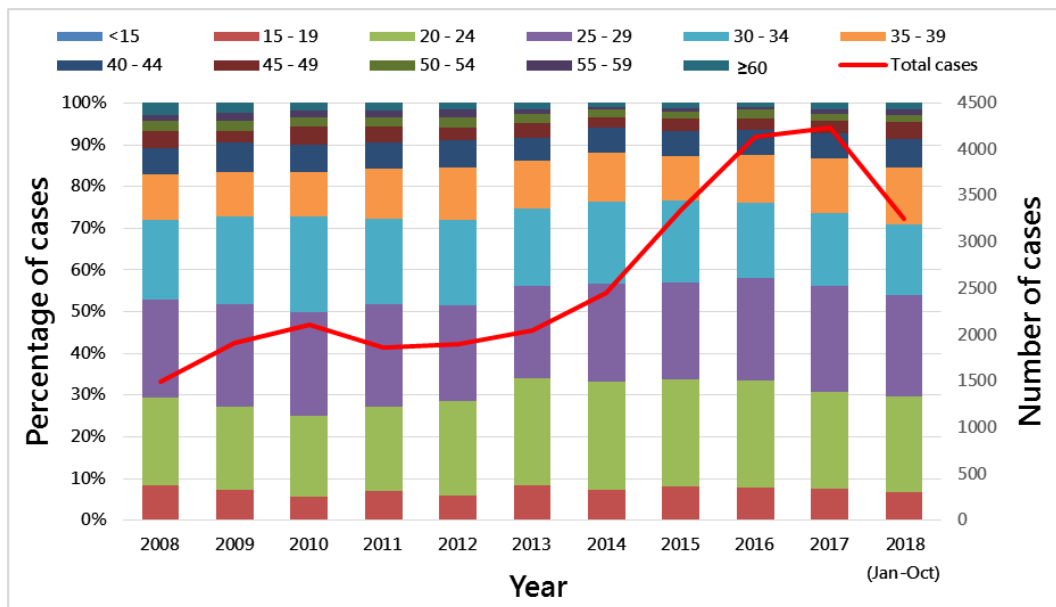


圖 三、2008-2018 淋病確定病例年齡層分布

男性淋病確定病例年齡層分布



女性淋病確定病例年齡層分布

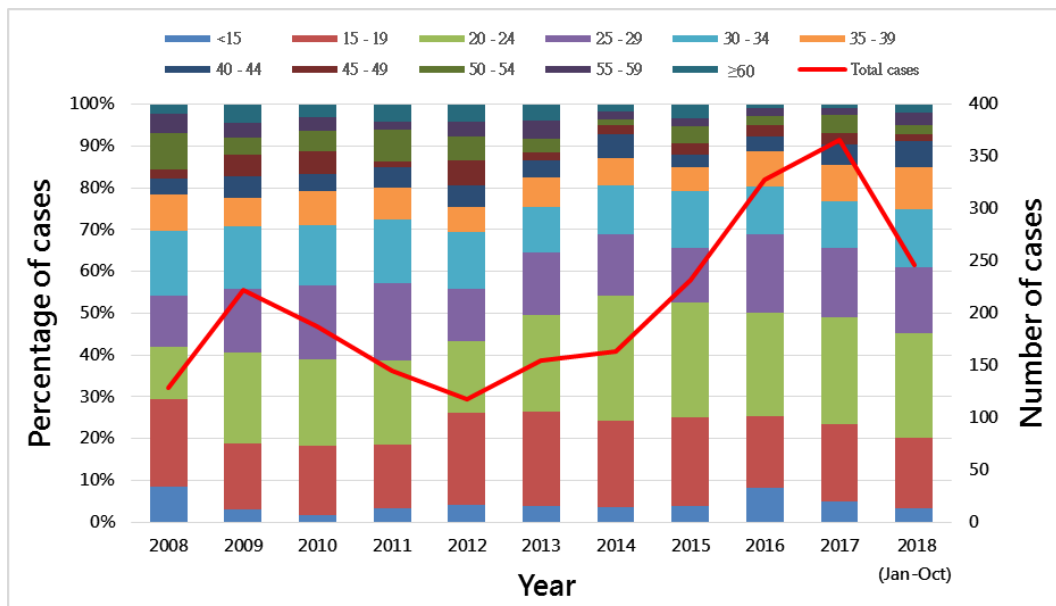
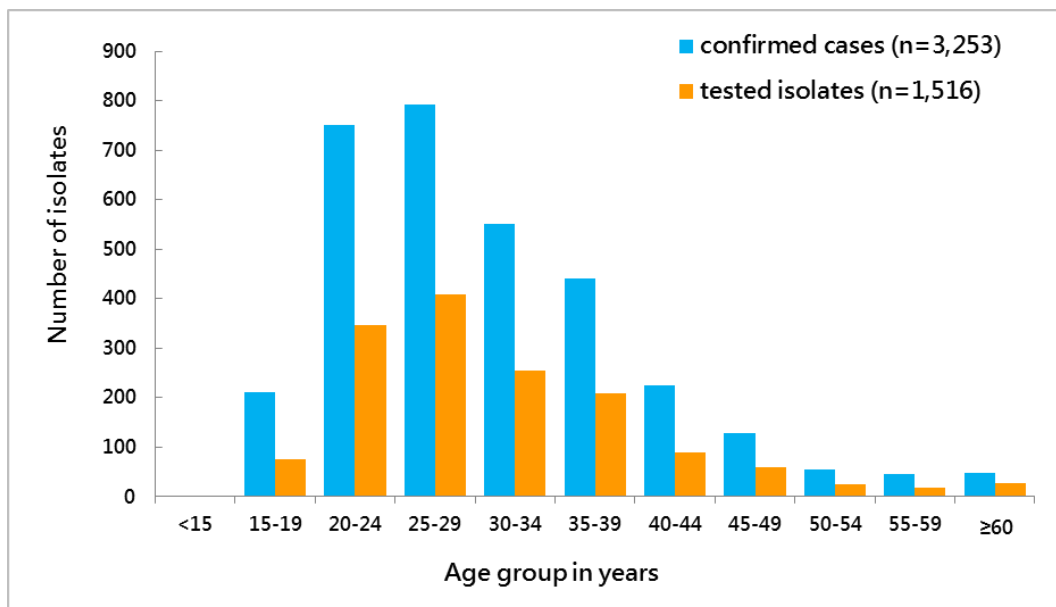


圖 四、2018 年淋病確定病例及 G-NICE 實驗室監測菌株性別及年齡層分佈

男性淋病確定病例及奈瑟氏淋病雙球分離菌株性別及年齡層分布



女性淋病確定病例及奈瑟氏淋病雙球分離菌株性別及年齡層分布

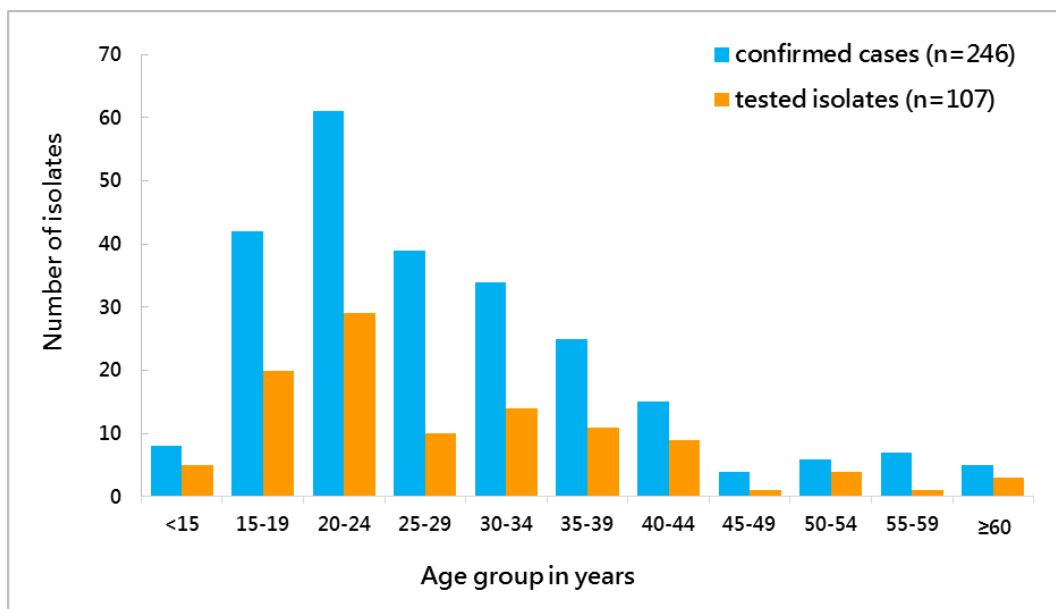
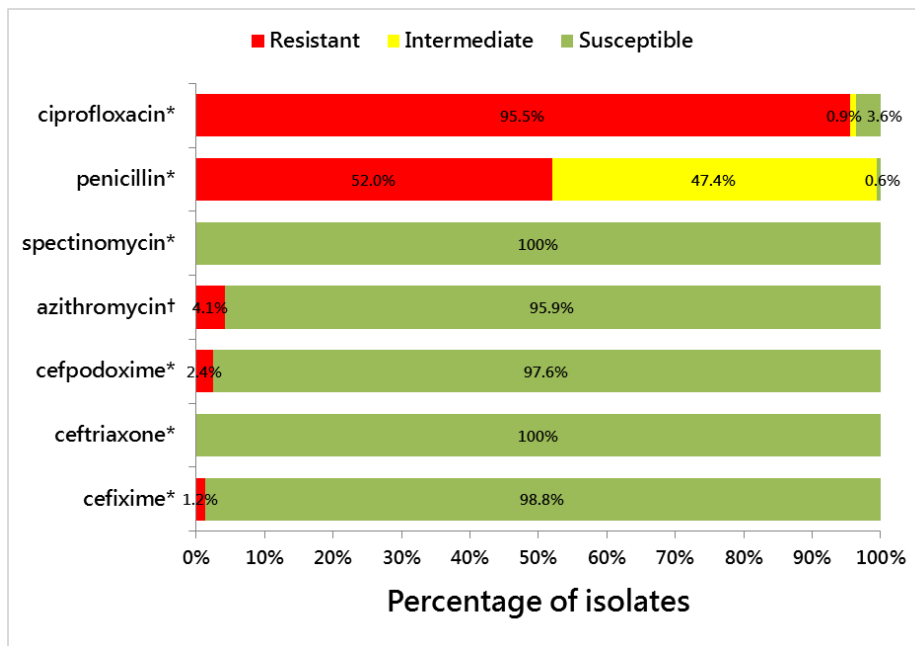
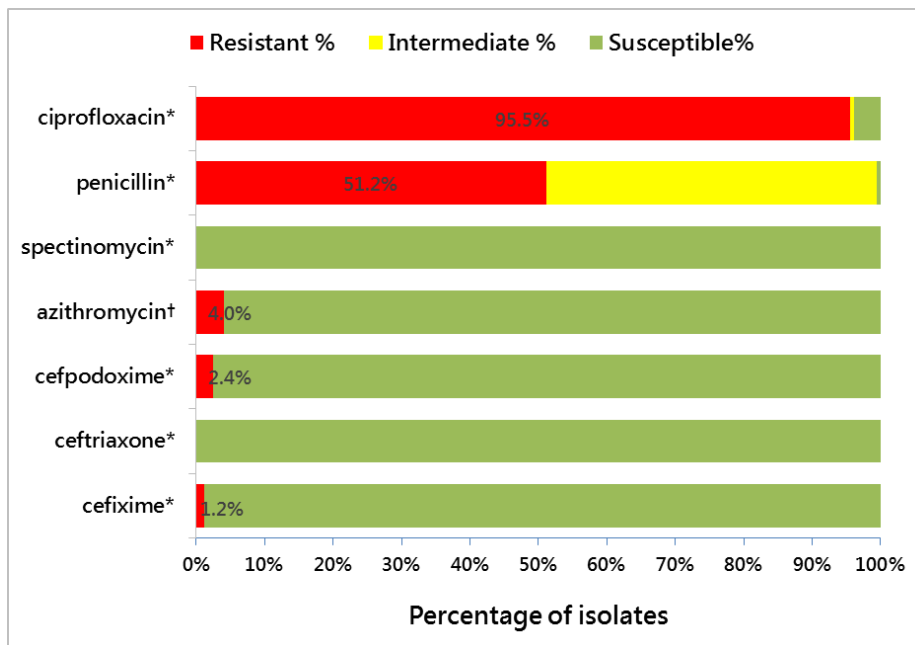


圖 五、2018 年 1-10 台灣奈瑟氏淋病雙球淋菌抗生素敏感性分佈

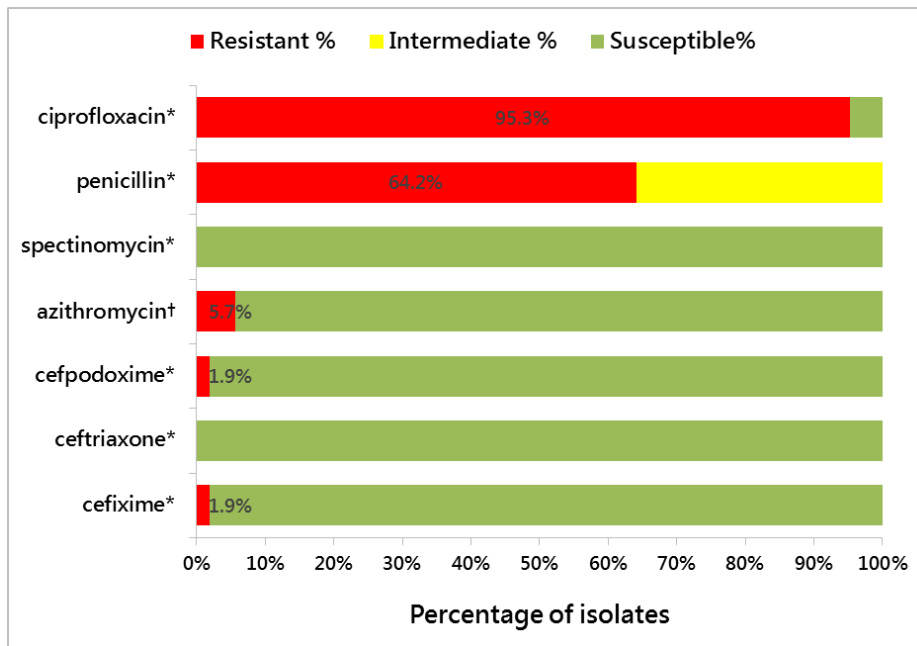
奈瑟氏淋病雙球淋菌抗生素敏感性分佈



奈瑟氏淋病雙球淋菌男性菌株抗生素敏感性分佈



奈瑟氏淋病雙球淋菌女性菌株抗生素敏感性分佈

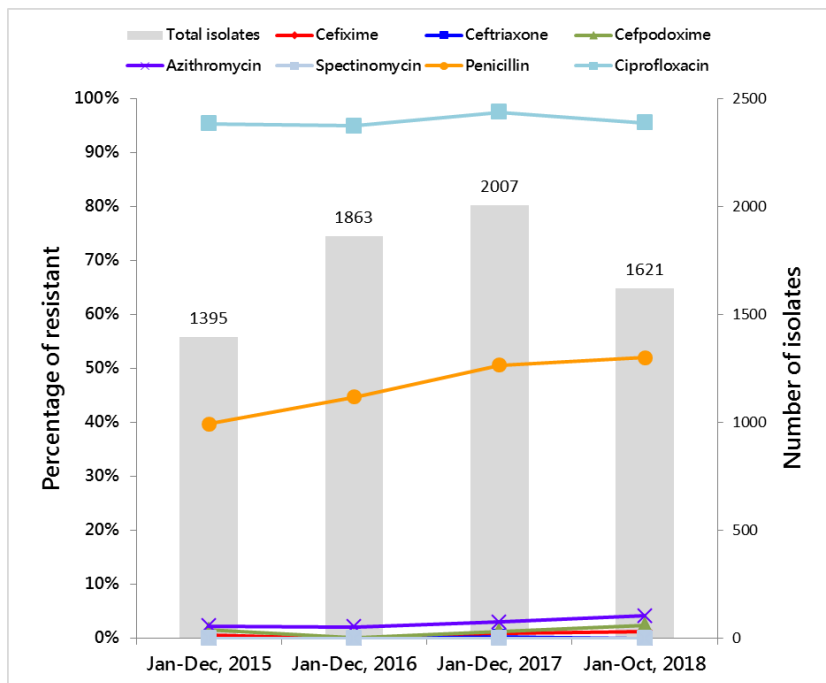


*based on CLSI Breakpoint

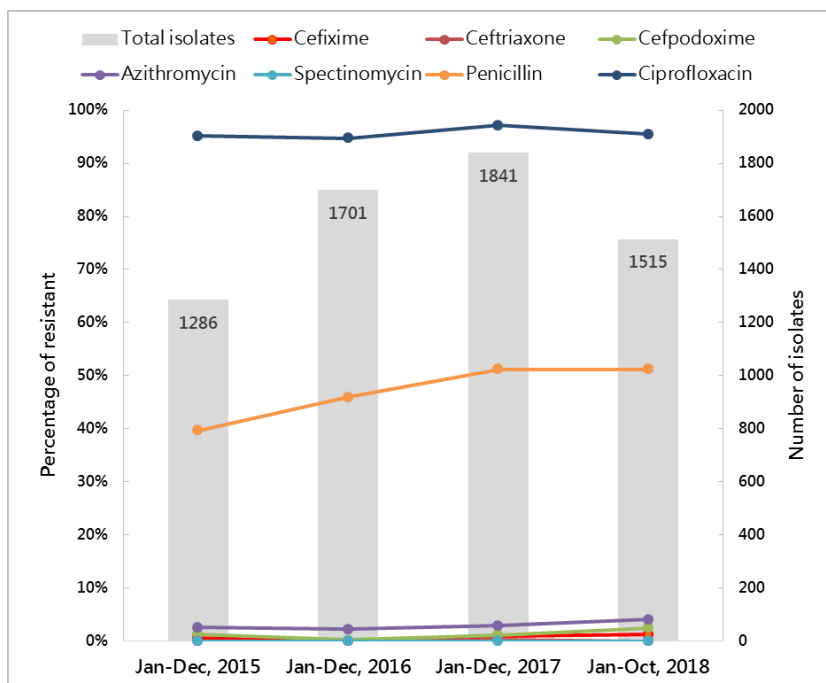
† based on BSAC Breakpoint (British Society of Antimicrobial Chemotherapy)

圖 六、2015-2018 年奈瑟氏淋病雙球淋菌抗生素抗藥性趨勢

奈瑟氏淋病雙球淋菌抗生素抗藥性趨勢



奈瑟氏淋病雙球淋菌男性菌株抗生素抗藥性趨勢



奈瑟氏淋病雙球淋菌女性菌株抗生素抗藥性趨勢

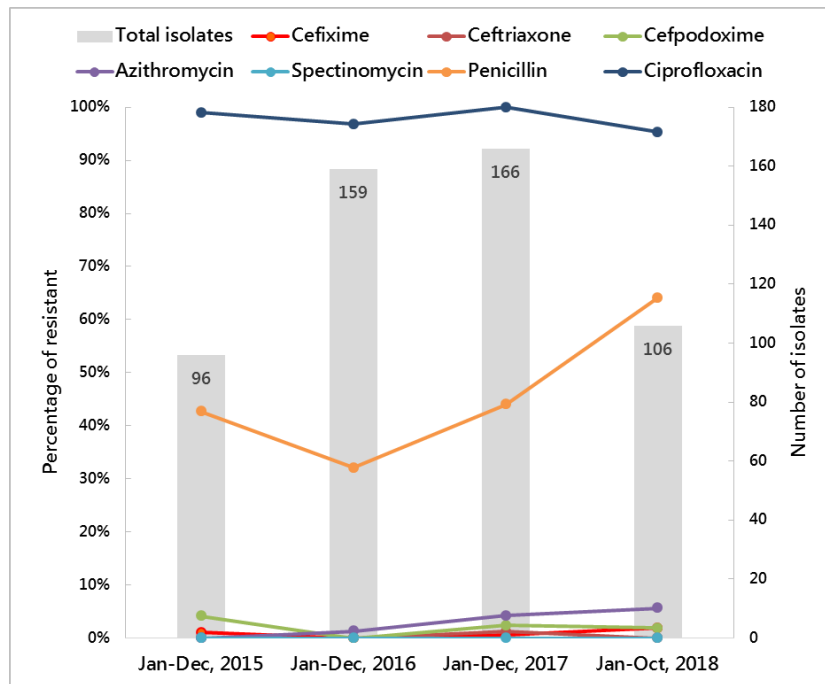


圖 七、2018 年台灣奈瑟氏淋病雙球淋菌對 azithromycin 具高抗藥性菌株 multiantigen sequence typing (NG-MAST) 型別



▲台灣奈瑟氏淋病雙球淋菌分離菌株

表一、奈瑟氏淋病雙球菌抽樣菌株最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)測試

2017-2018 年奈瑟氏淋病雙球菌抽樣菌株最小抑菌濃度

	MIC ($\mu\text{g/mL}$) of 2017 (n=360)				MIC ($\mu\text{g/mL}$) of 2018 (n=300)			
	Range	Modal	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	Modal	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Cefixime	<0.016-0.19	<0.016	0.016	0.064	<0.016-0.25	<0.016	0.016	0.094
Ceftriaxone	<0.016-0.064	<0.016	0.016	0.032	<0.016-0.064	<0.016	<0.016	0.032
Azithromycin	< 0.016->256	0.094	0.094	0.25	< 0.016->256	0.125	0.125	0.25
Gentamicin	0.094-8	4	3	6	0.75-8	3	3	6
Spectinomycin	1-16	8	8	12	1.5-24	8	8	12
Penicillin	0.016->256	0.25	0.5	12	0.032->256	8	0.75	16
Ciprofloxacin	<0.02->32	>32	8	>32	<0.02->32	>32	4	>32

2018 年奈瑟氏淋病雙球分離菌株男性女性抽樣菌株最小抑菌濃度

	MIC ($\mu\text{g/mL}$) of Male (n=280)				MIC ($\mu\text{g/mL}$) of Female (n=20)			
	Range	Modal	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	Modal	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Cefixime	<0.016-0.25	<0.016	0.016	0.094	<0.016-0.19	<0.016	0.023	0.064
Ceftriaxone	<0.016-0.094	<0.016	0.016	0.032	<0.016-0.064	<0.016	<0.016	0.032
Azithromycin	< 0.016->256	0.125	0.125	0.25	0.016->256	0.19	0.125	0.5
Gentamicin	0.75-8	4	3	6	1.5-6	2	2	3
Spectinomycin	1.5-24	8	8	12	3-12	6	6	8
Penicillin	0.032->96	8	0.75	16	0.094->256	0.19	2	32
Ciprofloxacin	<0.02->32	>32	4	>32	0.75->32	>32	8	>32

表二、2015-2018 台灣奈瑟氏淋病雙球主要 Multiantigen sequence typing(NG-MAST)型別

STS	2015 (n=1,375)		2016 (n=1,868)		2017 (n=360)		2018 (n=300)	
	Isolates n	%	Isolates n	%	Isolates n	%	Isolates n	%
ST738	32	2.3%	29	1.6%	3	0.8%	1	0.3%
ST1866	24	1.7%	27	1.4%	6	1.7%	4	1.3%
ST2318	60	4.4%	74	4.0%	6	1.7%	5	1.7%
ST2992	29	2.1%	-	-	-	-	-	-
ST3099	29	2.1%	20	1.1%	-	-	-	-
ST3287	22	1.6%	29	1.6%	1	0.3%	3	1.0%
ST3821	40	2.9%	65	3.5%	9	2.5%	8	2.7%
ST4825	21	1.5%	24	1.3%	1	0.3%	-	-
ST5702	-	-	12	0.6%	12	3.3%	20	6.7%
ST7848	29	2.1%	27	1.4%	15	4.2%	10	3.3%
ST7867	22	1.6%	15	0.8%	2	0.6%	-	-
ST7871	55	4.0%	15	0.8%	-	-	-	-
ST7994	-	-	-	-	-	-	5	1.7%
ST9918	68	4.9%	53	2.8%	6	1.7%	-	-
ST10672	22	1.6%	13	0.7%	-	-	-	-
ST10957	22	1.6%	-	-	1	0.3%	-	-
ST11522	4	0.3%	46	2.5%	10	2.8%	2	0.7%
ST11570	29	2.1%	43	2.3%	4	1.1%	1	0.3%
ST11624	42	3.1%	122	6.5%	7	1.9%	1	0.3%
ST12099	24	1.7%	7	0.4%	1	0.3%	1	0.3%
ST12416	6	0.4%	24	1.3%	9	2.5%	-	-
ST12627	1	0.1%	2	0.1%	5	1.4%	6	2.0%
ST12813	4	0.3%	14	0.7%	2	0.6%	7	2.3%
ST13509	-	-	27	1.4%	5	1.4%	1	0.3%
ST13935	-	-	3	0.2%	9	2.5%	7	2.3%
ST14792	-	-	2	0.1%	7	1.9%	9	3.0%
ST14866	-	-	3	0.2%	1	0.3%	8	2.7%
ST16400	-	-	-	-	1	0.3%	6	2.0%
ST16497	-	-	-	-	-	-	5	1.7%

表 三、2018 年台灣奈瑟氏淋病雙球菌主要 multiantigen sequence typing (NG-MAST) genogroup 或 NG-MAST 型別

NG-MAST Group or ST	N (%)	Predominant ST(n)	STs which differ by ≤1%		Patients n (%)		Mean Patient age (range in years)	
			Por ST (n)	tbpB ST (n)	Male	Female	Male	Female
G5702	27 (9.0%)	5702 (20)	17033 (2), 17762 (1), 12554 (2), 15595 (113937)		24 (88.9)	3 (11.1)	32 (20-57)	33 (19-55)
G7848	14 (4.7%)	7848 (10)	16814 (3), 12320 (1)		12 (85.7)	2 (14.3)	34 (22-59)	34(22, 44)
G14792	11 (3.7%)	14792 (9)		17039 (2)	11 (100)		30 (27-40)	
G14866	11 (3.7%)	14866 (8)	14815 (2), 16887 (1)		10 (90.9)	1 (9.1)	29 (19-38)	23
G13935	11 (3.7%)	13935 (7)	16791 (1), 14423 (1), 17038 (1), 17364 (1)		9 (81.8)	2 (18.2)	32 (15-49)	16 (13, 19)
G3821	10 (3.3%)	3821 (8)	16873 (2)		8 (80.0)	2 (20.0)	30 (18-41)	23 (22, 23)
G16497	10 (3.3%)	16497 (5)	1866 (4), 16934 (1)		8 (80.0)	2 (20.0)	26 (21-29)	22 (22)
G5308	8 (2.7%)	5308 (3)	11833 (2), 9666 (1), 16811 (1), 17759 (1)		8 (100)		32 (22-43)	
G12627	7 (2.3%)	12627 (6)	17032 (1)		7 (100)		30 (22-39)	
G7994	7 (2.3%)	7994 (5)	5049 (2)		7 (100)		33 (25-42)	
G2318	7 (2.3%)	2318 (5)	16394 (1), 16397 (1)		7 (100)		35 (19-47)	
ST12813	7 (2.3%)	12813(7)			7 (100)		26 (21-36)	
G11587	6 (2.0%)	11587(4)	16792 (1), 16933 (1)		5 (83.3)	1 (16.7)	24 (20-34)	16
ST16400	6 (2.0%)	16400 (6)			6 (100)		31 (22-38)	
G3287	5 (1.7%)	3287 (3)	17090 (1), 17760 (1)		5 (100)		29 (18-40)	

表 四、台灣奈瑟氏淋病雙球菌主要 multiantigen sequence typing (NG-MAST) genogroup 或 NG-MAST 型別抗生素敏感性分佈

Genogroup or ST	Isolates n	Consensus resistance category (Isolates differing from the consensus)			Modal MIC $\mu\text{g/mL}$ (range)			
		Penicillin	Ciprofloxacin	Spectinomycin	Cefixime	Ceftriaxone	Azithromycin	Gentamicin
G5702	27	S (I=1)	R (S=1, I=1)	S	0.047 (< 0.016-0.064)	0.016 (<0.016-0.032)	0.094 (0.016-0.38)	2 (1.5-6)
G7848	14	R (I=3)	R	S	<0.016 (<0.016-0.023)	<0.016 (<0.016-0.023)	0.094 (0.016-0.25)	2,3 (1.5-8)
G14792	11	I	R	S	<0.016	<0.016	0.047 (0.023-0.064)	3(2-4)
G14866	11	R	R	S	0.064 (< 0.016-0.064)	0.016 (<0.016-0.023)	0.125 (0.094-0.19)	3 (3-6)
G13935	11	I	R	S	0.016 (< 0.016-0.032)	0.016 (<0.016-0.023)	0.25 (0.064-0.38)	3 (2-8)
G3821	10	I	R	S	0.094 (0.032-0.19)	0.023, 0.064 (<0.016-0.064)	0.125 (0.064-0.19)	4 (1.5-4)
G16497	10	I (R=1)	R	S	<0.016	<0.016	>256	3 (1-3)
G5308	8	I	R	S	0.19 (0.064-0.25)	0.032 (0.016-0.094)	0.094 (0.047-0.125)	4 (1.5-4)
G12627	7	I (R=1)	R	S	0.032 (< 0.016-0.032)	0.047 (< 0.016-0.032)	0.125 (0.016-0.38)	4 (2-6)
G7994	7	I	S (I=1)	S	< 0.016 (<0.016-0.047)	< 0.016 (<0.016-0.016)	0.25 (0.094-0.25)	6 (2-6)
G2318	7	I	R	S	<0.016 (0.016-0.032)	<0.016 (0.016-0.032)	0.38 (0.094-0.38)	4 (3-6)
ST12813	7	I	R	S	<0.016, 0.016 (< 0.016-0.032)	<0.016, 0.016 (< 0.016-0.032)	0.064 (0.032-0.38)	2 (1.5-6)
ST16400	6	I (S=1)	R	S	< 0.016 (<0.016-0.016)	< 0.016 (<0.016-0.023)	0.094 (0.023-0.25)	4 (0.75-6)
G11587	6	R (I=2)	R	S	0.064 (0.032-0.094)	< 0.016 (<0.016-0.023)	0.125 (0.094-0.19)	2 (1.5-4)
G3287	5	I (S=1)	R	S	< 0.016 (<0.016-0.016)	< 0.016, 0.016 (<0.016-0.032)	0.25 (0.032-0.38)	4 (4-6)

表 五、奈瑟氏淋病雙球菌對 cefixime 敏感性下降菌株主要 multiantigen sequence typing (NG-MAST) 型別及別抗生素敏感性分佈

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Isolates n	Gender (n)	Number of resistant (MIC range)						NG-MAST Group or ST (n)
			Ceftriaxone	Azithromycin	Gentamicin	Spectinomycin	Penicillin	Ciprofloxacin	
0.125	27	Male (25)	0	2	0	0	3	27	G6798 (11)
		Female (2)		(0.75 $\mu\text{g/mL}$)			(2-96 $\mu\text{g/mL}$)	(6->32 $\mu\text{g/mL}$)	G5308 (9)
									G3821 (3)
									G11587(1)
									ST14181 (2)
									ST13560 (1)
0.19	28	Male (26)	1	2	0	0	1	28	G5308 (12)
		Female (2)	(0.25 $\mu\text{g/mL}$)	(0.75 $\mu\text{g/mL}$)			(2 $\mu\text{g/mL}$)	(24->32 $\mu\text{g/mL}$)	G3821 (5)
									G6798 (5)
									ST4734 (1)
									ST6778 (1)
									ST7554 (1)
									ST1860 (1)
									ST16936 (1)
									ST17903 (1)
0.25	3	Male (3)	0	0	0	0	0	3 (>32 $\mu\text{g/mL}$)	G5308 (3)
0.75	1	Male (1)	1 (0.19 $\mu\text{g/mL}$)	0	0	0	0	1 (8 $\mu\text{g/mL}$)	ST17767

Ceftriaxone resistance = MIC >0.125 $\mu\text{g/mL}$, azithromycin resistance = MIC >0.5 $\mu\text{g/mL}$, gentamicin resistance = MIC \geq 32 $\mu\text{g/mL}$, Spectinomycin resistance = MIC \geq 128 $\mu\text{g/mL}$, penicillin resistance = MIC \geq 2.0 $\mu\text{g/mL}$, ciprofloxacin resistance = MIC \geq 1.0 $\mu\text{g/mL}$.

表六、奈瑟氏淋病雙球菌對 azithromycin 敏感性下降菌株主要 multiantigen sequence typing (NG-MAST) 型別及別抗生素敏感性分佈

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Isolates n	Gender (n)	Number of resistant (MIC range)						NG-MAST Group or ST (n)
			Cefixime	Ceftriaxone	Gentamicin	Spectinomycin	Penicillin	Ciprofloxacin	
0.5	9	Male (7)	4	0	0	0	1	9	G6798 (5)
		Female (2)	(0.19 $\mu\text{g/mL}$)				(32 $\mu\text{g/mL}$)	(>32 $\mu\text{g/mL}$)	G3287 (1)
									ST16396 (1)
									ST16398 (1)
0.75	7	Male (7)	2	0	0	0	3	7	G5702 (2)
			(0.19 $\mu\text{g/mL}$)				(2-8 $\mu\text{g/mL}$)	(1.5->32 $\mu\text{g/mL}$)	G6798 (4)
									ST16289 (1)
1.5	3	Male (3)	0	0	0	0	2	3	G5702 (2)
							(6-8 $\mu\text{g/mL}$)	(2->32 $\mu\text{g/mL}$)	G5308 (1)
3	1	Male (1)	0	0	0	0	1	1	ST17204
>256	65	Male (59)	0	0	0	0	19	65	G16497 (64)
		Female (6)					(3-128 $\mu\text{g/mL}$)	(3->32 $\mu\text{g/mL}$)	ST13838 (1)

Cefixime resistance = MIC >0.125 $\mu\text{g/mL}$, ceftriaxone resistance = MIC >0.125 $\mu\text{g/mL}$, gentamicin resistance = MIC \geq 32 $\mu\text{g/mL}$, spectinomycin resistance = MIC \geq 128 $\mu\text{g/mL}$, penicillin resistance = MIC \geq 2.0 $\mu\text{g/mL}$, ciprofloxacin resistance = MIC \geq 1.0 $\mu\text{g/mL}$.

表 七、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。	2017 年新增淋病患者 44,676 人(比 2016 年增加 22%)，梅毒 7,137 人(比 2016 年增加 20%)。	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 八、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性病篩檢。 3. 要求患者的性伴侶一同就醫及參加衛教講習。	2017 年新增淋病患者 555,608 人(比 2016 年增加 18.6%)，砂眼披衣菌 1,708,569 人(比 2016 年增加 6.9%)，梅毒 30,644 人(比 2016 年增加 10.5%)。	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 九、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。 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。	2016 年新增淋病患者 3,395 人(比 2015 年增加 9.2%)，砂眼披衣菌 4,912 人(比 2015 年增加 13.3%)，梅毒 831 人(比 2015 年增加 10.4%)。	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 十、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	2006-2017	3587 (2017)	0.55% (2017)	0% (2017)	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	2001-2017	44,676 (2017)	1.7%	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 9.2%，已超過 WHO 的抗藥性閾值 (resistance threshold) 5%。 	Dual therapy: Ceftriaxone 500mg (注射) 與 azithromycin (口服) 1g。

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)		
澳洲	DHA ^c	AGSP ^d	1981-2017	7,835 (2017)	Cefixime was not examined in AGSP	Decreased susceptibility 1.06% (MIC ≥0.06mg/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. 2017 年對 azithromycin 感受性下降 (MIC ≥1.0 mg/L) 的菌株比例 (9.3%) 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- 2017	555,608 (2017)	0.4% (MIC ≥0.25 µg/ml)	0.2%	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2017 年對 azithromycin 感受性下降 (MIC ≥2.0 mg/L) 的菌株比例 (4.4%) 較 2014 年 (2.5%) 多，應避免使用 azithromycin 單一治療。 2. 2017 年對 cefixime 感受性下降 (MIC ≥0.25 mg/L) 的菌株比例 (0.4%) 較 2011 年少 1.4%。 	Dual therapy: Ceftriaxone 250 mg (注射) 與 azithromycin 1 g (口服)。

^aG-NICE: The Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology; ^bGUMCAD: The Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset; GRASP: The Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme; ^cDHA: Department of Health and Ageing; ^dAGSP: The Australian Gonococcal Surveillance Programme; ^eGISP: The Gonorrhea Isolate Surveillance Project.; ^fWHO 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。

疾病管制署 107 年度科技研究計畫期末報告審查意見回復表

計畫編號：MOHW107-CDC-C-315-000123

計畫名稱：性病病原菌檢驗、監測與流行病學分析

計畫單位：疾病管制署

計畫主持人：李淑英

審查意見	意見回復	報告修正內容 (頁數)
檢驗項目可與臨床端再行討論後決定，始能符合公衛防治及治療需求。	謝謝委員建議。	
請確認送檢醫院之分布是否具代表性。	菌株收集來自北中南東各區醫療院所，為確認病例 46.4% 與歷年相似。	
有關檢驗出具抗藥性之個案，建議設法取得其性別以外之人口學變項及感染途徑，並進一步分析，以利瞭解疾病全貌及適時因應。	謝謝委員建議。	