

原著文章

2006至2010年臺灣中部地區瘧疾境外移入病例分析

林敏琮¹、魏嵩璽¹、郭明珠²、林杜凌¹
涂志宗¹、邱鴻英³、李翠鳳⁴

1. 衛生署疾病管制局第三分局
2. 衛生署疾病管制局研究檢驗中心
3. 衛生署疾病管制局第四分局
4. 衛生署國民健康局婦幼及衛生保健組

摘要

臺灣於 1965 年榮獲世界衛生組織頒發瘧疾根除證書，此後我國瘧疾防治工作進入保全期，迄今大部分病例感染來源為境外移入，平均每年約通報三十餘例。本篇文章回顧疾病管制局第三分局的疫情調查報告，分析 2006 至 2010 年臺灣中部地區瘧疾病例的特徵。五年期間全國總共確認 90 例瘧疾病例，中臺灣有 20 例(22%)，其中本國人 12 例，外國人 8 例，皆為境外移入。經過疾管局檢驗，14 例感染熱帶瘧，主要感染地為非洲，間日瘧有 6 例皆在亞洲感染。病例中，15 例有瘧疾流行區旅遊史，80%的出國目的為工作或經商，雖然有 33.3%病例使用預防藥物，但卻因副作用自行停藥或未遵從醫囑完整服藥，與使用未經醫師建議之藥物，仍感染瘧疾。病例入境後，30%病例發病後曾前往診所就醫，卻未在第一時間通報，顯示有必要加強基層醫師的警覺性與瘧疾診斷能力。病例治療藥物皆由疾管局於通報確認後 24 小時內提供。治療熱帶瘧採用以 Artemisinin 為基礎的合併療法，治療

間日瘧則加用 Primaquine 進行根本治療，預防復發。符合瘧疾重症的病例，則提供針劑型 Artemisinin 治療。本文建議國人出發前往國外瘧疾流行區前，應諮詢旅遊醫學門診醫師並採取適當預防措施，以降低感染風險。醫師應對發燒病患詢問旅遊史，對有瘧疾流行區旅遊史的病患，進行顯微鏡血液抹片檢查，將有助醫師早期診斷瘧疾。

關鍵字：瘧疾、境外移入、熱帶瘧、間日瘧

前言

瘧疾是因瘧原蟲(*Plasmodium*)感染紅血球造成，常藉由感染瘧原蟲的雌瘧蚊叮咬人傳播，有時也會因誘導感染(輸血、器官移植、針具共用)或母子垂直感染的方式罹病。可以感染人類的瘧原蟲主要有四種，分別是熱帶瘧(*P. falciparum*)、間日瘧(*P. vivax*)、三日瘧(*P. malariae*)及卵形瘧(*P. ovalae*)，其中以熱帶瘧和間日瘧最常見，但致死率以熱帶瘧最高。近幾年，則陸續有報告指出在東南亞的森林地區，人們受到諾氏瘧原蟲(*P. knowlesi*)感染而罹患猴子瘧疾的病例[1-3]。

本期內容

原著文章

- 307 2006 至 2010 年臺灣中部地區瘧疾境外移入病例分析
- 314 2009 年全國淋病雙球菌菌株收集及流行病學(G-NICE)監測報告

生安專欄

- 323 設置單位安全自主管理制度之角色與落實
- 324 設置單位生物安全委員會之組成、角色與任務

創刊日期：1984 年 12 月 15 日
出版機關：行政院衛生署疾病管制局
發行人：張峰義
總編輯：吳怡君
執行編輯：吳麗琴、劉繡蘭
電話：(02) 2395-9825
地址：台北市中正區林森南路 6 號
網址：<http://teb.cdc.gov.tw/>
文獻引用：
[Author].[Article title].Taiwan Epidemiol Bull
2011;27:[inclusive page numbers].

瘧疾也是全球公共衛生的重要議題之一，估計全球有 50%的人口生活在貧窮國家，且處於有感染瘧疾風險的地區。依世界衛生組織(簡稱 WHO)的報告，2009 年全球瘧疾病例數估計約有 2.25 億，其中約 78 萬例死亡，大部分的病例與死亡病例來自非洲(分別占 80%與 91%) [4]。國際旅行持續迅速成長，聯合國世界旅遊組織估計，於 2020 年國際旅行將達到每年 16 億人次，最大的增加是前往熱帶與亞熱帶地區。目前每年約有超過 125 萬名國際旅客前往瘧疾流行地區，超過 3 萬名病例是發生在歐洲和北美的旅客[5]。

1945 年臺灣光復初期，當時瘧疾患者約有 120 萬人，1946 年實施瘧疾防治工作後，瘧患日漸減少，並於 1965 年榮獲 WHO 頒發瘧疾根除證書 [6-7]。從此我國瘧疾防治工作進入保全期，除 1966 年 7 月至 1973 年 8 月北台灣 86 件當地新染的間日瘧病例、1995 年臺北榮民總醫院之「誘導感染」及 2003 年台東縣「介入感染」，已無本土新染病例出現。1965 至 2010 年全國總計報告 1601 例病例，大部分的病例為境外移入感染，平均每年報告約三十餘例，感染地區主要來自東南亞、非洲及大洋洲，感染型別以間日瘧最多，熱帶瘧次之，三日瘧及卵型瘧

則罕見[8-9]，2005 年曾有一例人類感染猴子瘧疾的病例[3]。

矮小瘧蚊(*Anopheles minimus*) 是臺灣傳播瘧疾的主要病媒蚊，經過大規模的 DDT 殺蟲劑噴灑作業後，目前僅於高雄市(原高雄縣)、臺東縣、花蓮縣、臺南市(原臺南縣)和屏東縣的山區仍有病媒蚊分布 [10]，若境外移入病例被矮小瘧蚊叮咬，而未及時發現，即有可能再次造成瘧疾流行。瘧疾為我國第二類法定傳染病，醫師須於診斷後 24 小時內通報 [11]。衛生單位接獲通報後，也須於 24 小時內進行疫情調查，瞭解是否有國內外旅遊史、釐清感染來源，以避免疫情擴散。本篇文章將分析疾病管制局(簡稱疾管局)傳染病通報系統資料，並回顧疾病管制局第三分局(簡稱三分局)瘧疾確定病例的疫調報告，描述 2006 至 2010 年臺灣中部地區(簡稱中臺灣)瘧疾確定病例的特徵。

材料與方法

資料來源與分析

原始資料來自疾管局疫情資料倉儲系統，擷取傳染病通報資料，查詢條件設定居住地或通報地為臺中市(含原臺中市與原臺中縣)、彰化縣或南投縣，報告年份為 2006 至 2010 年，確定病名為瘧疾。以上資料配合三分局疫情調查報告，以 EXCEL 2003 軟體分析病例之性別、年齡、國籍、職業、感染地點、旅遊史、出國目的、瘧疾預防藥物服用史、臨床症狀、就醫史、診斷日及報告日資料。

檢體採集與檢驗方法

疾管局接獲醫院通報後，會要求院方提供疑似病例之血液抹片(簡稱血片)與全血等臨床檢體，同時血片可先染色檢驗並顯微鏡照相將瘧原蟲影像圖檔上傳至傳染病通報系統，提供疾管局研究檢驗中心寄生蟲實驗室(簡稱寄生蟲實驗室)進行遠距鑑定，以迅速提供瘧原蟲型別訊息。寄生蟲實驗室收

到實體檢體後，會再次進行顯微鏡檢查與聚合酶連鎖反應檢驗，鑑定瘧原蟲種別 [11-12]。

病例定義

確定病例：以顯微鏡血片檢查陽性或以臨床檢體(血液)分子生物學核酸檢測陽性，符合以上任一檢驗條件者[11]。

境外移入病例：在國境以外地區感染瘧疾，經過疫情調查未發現在本國感染的可能 [13]。

治療藥物提供與確定病例追蹤

WHO 建議治療瘧疾時，應先以寄生蟲學診斷檢查確診。只有在無法進行寄生蟲學診斷的情況下，才考慮僅依症狀進行治療 [1]。疾管局目前於六個分局皆有儲備瘧疾治療藥物，醫師可依病例臨床表現、瘧原蟲型別、與感染地區是否對抗瘧藥物具抗藥性等用藥原則，向疾管局各分局申請藥物，相關治療指引可在疾管局全球資訊網下載 (<http://www.cdc.gov.tw/public/Attachment/11317174271.pdf>) [10]。而病例治療期間，也需於每日服藥前，再次採檢送驗，以監測用藥效

果。為持續維持我國瘧疾保全期防治工作成果，依規定確定病例也需於完成治療後追蹤一年 [12]。

結果

2006 至 2010 年期間全國總共確認 90 例瘧疾病例，中臺灣有 20 例，佔總病例的 22%(20/90)。經過疫情調查，依疾病潛伏期、旅遊史與可能感染來源，發現中臺灣病例皆未在臺灣新染瘧疾的可能，因此全研判為境外移入。病例的特徵如表一，本國人有 12 例(60%)，外國人有 8 例(40%)，國籍分別為印度、泰國、印尼、中國大陸、莫三比克與法國。病例的性別分佈，男性有 19 例(95%，本國人 12 例、外國人 7 例)，女性僅有 1 例為外國人。年齡中位數為 35.5 歲(範圍：6 至 56 歲)，80%病例是屬於 20 至 49 歲年齡層，僅有 1 例兒童(本國籍)。本國籍病例的職業有 3 例(25%)為機械工程師，3 例(25%)為建築工人，2 例(16.7%)為木材商，其餘為學生、軍人、商人與醫師各 1 例。外國籍病例的職業有 2 例(25%)為船員，2 例(25%)為機械操作員，其餘為看護、特技演員、博士後研究與油田接油管工人各 1 例。

表一、2006 至 2010 年臺灣中部地區境外移入瘧疾病例特徵

特徵	總病例數, <i>n</i> =20	本國籍病例, <i>n</i> =12	外國籍病例, <i>n</i> =8
性別, <i>n</i> (%)			
男	19 (95)	12 (100)	7 (87.5)
女	1 (5)	0	1 (12.5)
年齡, <i>n</i> (%)			
5-9	1 (5)	1 (8.3)	0
20-49	16 (80)	8 (66.7)	8 (100)
>50	3 (15)	3 (25)	0
國籍, <i>n</i> (%)			
印度	2 (10)	-	2 (25)
泰國	2 (10)	-	2 (25)
印尼	1 (5)	-	1 (12.5)
中國大陸	1 (5)	-	1 (12.5)
莫三比克	1 (5)	-	1 (12.5)
法國	1 (5)	-	1 (12.5)

分析病例感染來源，發現可分為有瘧疾流行區旅遊史病例(前往流行區)與有瘧疾流行區生活史病例(生長在流行區)。有旅遊史病例計有 15 例(75%)，其中 12 例(80%)在非洲感染，以西非為主，另有 3 例(20%)是前往東南亞(如表二)。有生活史的病例有 5 例(25%)，其中 3 例(60%)是生活在東南亞，2 例(40%)是在南亞。

15 例有旅遊史的病例中，12 例(80%)的出國目的為工作或經商(其中 10 例為本國人)、2 例(13.3%)為探訪親友(本國人與外國人各 1 例)、1 例(6.7%)為本國人出國旅遊(如表二)。而有生活史的 5 例病例，全部為外國人，其中 4 例(80%)為來臺工作的外籍勞工，1 例(20%)來臺進行博士後研究。有旅遊史的病例中，僅 5 例 (33.3%)服用瘧疾預防

藥物，分別為 Mefloquine(3 例)、Doxycycline(1 例)與 Hydroxychloroquine(1 例)。有服用預防藥物仍染病的個案皆是感染熱帶瘧，旅行地點皆是對 Chloroquine 有抗藥性的非洲國家，出國前這些病例曾至旅遊醫學門診諮詢。其中，服用 Doxycycline 的病例按醫囑於出國前服藥，惟抵達目的地數天後，因發燒症狀就醫，即未再使用預防藥物；3 名服用 Mefloquine 的病例，皆未按醫囑於出國前服藥，於抵達目的地服藥後，因為出現噁心感等副作用而自行停藥，未再改服用其他預防藥物。使用 Hydroxychloroquine 的病例，則是顧及藥物可能產生之神經副作用，而未接受醫師建議使用 Mefloquine，卻聽信導遊建議服用對旅行地點之熱帶瘧有抗藥性的預防藥物。

表二、2006 至 2010 年臺灣中部地區有瘧疾流行區旅遊史的境外移入瘧疾病例之旅行地點與出國目的分析

	總病例數, n=15(%)	本國籍, n=12(%)	外國籍, n=3(%)
旅行地點			
西非	9 (60)	7 (58.4)	2 (66.7)
東非	2 (13.3)	2 (16.6)	0
中非	1 (6.7)	0	1 (33.3)
東南亞	3 (20)	3 (25)	0
南亞	0	0	0
出國目的			
工作	9 (60)	7 (58.4)	2 (66.7)
經商	3 (20)	3 (25)	0
探訪親友	2 (13.3)	1 (8.3)	1 (33.3)
旅遊	1 (6.7)	1 (8.3)	0

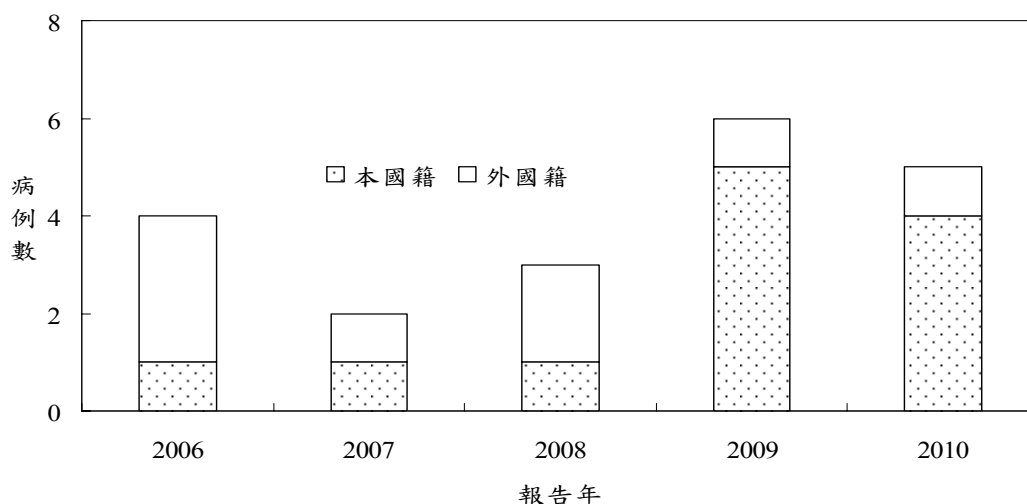


圖 2006 至 2010 年臺灣中部地區境外移入瘧疾病例年分佈圖

中臺灣病例五年的報告趨勢如圖，期間每年報告 2 至 6 例不等。2006 至 2008 年期間病例以外國人居多(66.7%，6/9)，本國人每年各有 1 例報告，其出國目的為經商(2 人)或探親(1 人)。但是 2009 至 2010 年病例的國籍分佈，則與往年不同，以本國籍病例為多(81.8%，9/11)，而這些病例僅 1 人出國目的為旅遊，其餘 8 人出國目的則分別是出國工作(7 人)或經商(1 人)。

中臺灣病例皆由醫院通報，無機場檢疫發燒篩檢之報告病例。分析醫師通報時效，皆符合衛生單位的規定，於診斷後 24 小時內完成。50%病例由區域醫院通報，醫學中心次之(35%)，地區醫院為 15%，無診所醫師通報病例。但分析病例入境後首次前往就醫的醫療院所，卻有 30%是前往診所就醫。病例發病至醫師診斷日所需天數平均為 3.4 日，大部分(12 例，60%)於發病三天內被診斷，超過三天以上有 8 例 (40%)，最長天數為 8 天(2 例)。一半以上(11 例，55%)就醫 1 次即被醫師診斷，就醫 2 次的有 6 例(30%)，有 3 例(15%)就醫 3 次才被醫師診斷。病例表現的臨床症狀，與此病常見的症狀相符，以發燒(100%)和發冷(75%)為主，其他症狀如肌肉痠痛、頭痛、倦怠、嘔吐、盜汗、黃疸、腹瀉與腹痛等。所有病例，因衛生單位及時提供藥物與醫師治療得當，並無死亡病例發生。

中臺灣病例的檢驗確認方式，有 4 例 (20%)是寄生蟲實驗室人員親自前往通報醫院鑑定，其他 16 例(80%)則是以遠距鑑定方式，進行瘧原蟲種別初判，其初判結果皆與

後續檢體實體鑑定結果吻合。所有病例瘧原蟲型別鑑定結果與感染地區如表三，14 例 (70%)鑑定感染熱帶瘧，6 例(30%)感染間日瘧，無三日瘧、卵形瘧或混合感染病例(同時感染兩種以上型別瘧疾)。熱帶瘧病例大部分(12 例，85.7%)是在非洲感染，2 例(14.3%)在亞洲感染，6 例間日瘧病例則全在亞洲感染。

以遠距鑑定儘速得知感染型別結果，使得藥物可於病例通報後 24 小時內提供。14 例惡性瘧的治療採用以青蒿素為基礎的合併療法(artemisinin-based combination therapies or ACTs)，以 Artesunate 與 Mefloquine 合併使用。6 例間日瘧則分別曾使用 Artesunate、Artesunate+Mefloquine、Mefloquine 或 Chloroquine 進行治療，並加用 Primaquine 進行根本治療，預防復發。20 例病例中，有 6 例診斷瘧疾重症，曾使用針劑型青蒿素進行治療。所有病例治癒後，中臺灣的衛生單位曾對 14 例(70%)進行追蹤，6 例(30%)未追蹤採檢，未追蹤原因為病例治癒出院後即離境。

討論

2006 至 2010 年期間，中臺灣有 20 例境外移入瘧疾病例，以感染熱帶瘧居多、間日瘧次之，無卵形瘧、三日瘧或混合感染病例。這樣的結果與過去全國資料(以感染間日瘧居多、熱帶瘧次之)有別[9]，其結果差異的主要原因與中臺灣多數病例到訪的國家有關。文獻指出熱帶瘧主要發生於撒哈拉沙漠以南非洲地區，間日瘧則常見於印度大

表三、2006 至 2010 年臺灣中部地區境外移入瘧疾病例之感染型別與感染地區分析

感染地區, <i>n</i> (%)	瘧原蟲型別		總病例數, <i>n</i> =20
	熱帶瘧, <i>n</i> =14	間日瘧, <i>n</i> =6	
西非	9 (64.3)	0	9 (45)
東非	2 (14.3)	0	2 (10)
中非	1 (7.1)	0	1 (5)
東南亞	2 (14.3)	4 (66.7)	6 (30)
南亞	0	2 (33.3)	2 (10)

陸、墨西哥、中美洲與中國大陸，在東南亞與南美洲則常見此兩種瘧疾共存[14]。中臺灣病例有 80%是前往撒哈拉沙漠以南非洲地區，故感染熱帶瘧的病例較多。其他病例是前往南亞與東南亞，故有較多病例感染間日瘧，當然也有少數熱帶瘧在此地區感染，這樣的結果也與英美兩國的監測資料[2, 15]相仿。

中臺灣國人於境外感染瘧疾的病例數，於 2009 至 2010 年有明顯增加，主要的原因是出於出國工作或經商為由的病例較往年增加。雖然中臺灣的監測資料有這樣的結果，但整體而言，是與過去全國的資料相近，國人出國的目的仍是以工作或經商居多，探親或旅遊次之[9]，不過這樣的監測結果卻與英美兩國有很大的差異。兩國監測資料顯示，以探訪親友(visit friends and relatives, 簡稱 VFR)為出國目的的病例，占兩國所有境外移入瘧疾病例的 50%以上[2, 15]。雖然我們的結果，以 VFR 為出國目的的病例不多(僅有 2 例)，但是 VFR 未來在瘧疾境外移入病例數的貢獻，仍值得衛生單位注意與觀察。主要的原因是根據內政部統計年報的資料，歸化於我國的外籍配偶已有逐年增加趨勢，自 2005 年起每年約有 1 萬名的外籍配偶歸化，絕大部分(99%)來自於東南亞國家(越南、印尼、柬埔寨、菲律賓、緬甸)[16]，而這些國家仍為瘧疾流行區。當外籍配偶與本國籍家人返鄉探親時，若未採取適當預防措施，將有機會感染瘧疾。因此除了對出國前往瘧疾流行區工作或經商的國人加強衛教之外，對於返回瘧疾流行區探訪親友的外籍配偶與國人，也應加強疾病預防觀念，特別是有文獻指出某些外籍移民可能會有錯誤觀念，認為自己仍有免疫力，或者因為經濟因素而未尋求出國前的健康諮詢[5]。

瘧疾的預防措施有物理與化學性兩種。物理性預防，即是避免被病媒蚊叮咬，

可採取使用防蚊液、睡覺時掛蚊帳、避免於黃昏或黎明時外出等措施。化學性預防，則是服用瘧疾預防藥物。儘管使用瘧疾預防藥物無法百分之百預防感染瘧疾，但是正確使用藥物卻可避免死亡及降低染病後的嚴重程度[5]。我們的結果中，有 66.7%的病例未使用瘧疾預防藥物，這與英美兩國的監測結果相仿(75%與 71.7%)，顯示前往瘧疾流行區而未採取化學性預防，仍是造成感染瘧疾的主要原因。至於有用瘧疾預防藥物仍罹病的病例，則需要檢視醫囑遵從性與是否選擇正確預防藥物。有文獻指出，成功預防感染瘧疾的主要關鍵，即是化學預防的遵從性，旅行者應該被提醒完整服用瘧疾預防藥物的重要性[14]。而醫囑遵從性的好壞除了病患本身對疾病認知、態度及行為外，另一個很重要的原因是藥物副作用的有無與其嚴重程度，在我們的結果中即可發現藥物副作用對於瘧疾預防藥物使用意願的影響。

使用選擇對旅行者有效的瘧疾預防藥物，需要考量旅行者的個人因素(健康狀態、旅遊目的地之醫療資源可近性、停留時間、是否曾使用瘧疾預防藥物)、前往的旅遊地點(最常感染的瘧疾型別、藥物的敏感性)與個人經濟考量[14]。為了讓民眾可以接受專業的諮詢，自 2006 年 11 月起，疾管局陸續委託 11 家醫療院所設立旅遊醫學門診，整合旅遊醫學、衛教諮詢、國際預防接種疫苗(黃熱病、流行性腦脊髓膜炎)、瘧疾預防藥物等服務，供民眾於出國前進行諮詢與利用，保障國人旅遊安全。此外疾管局也於網站建置國際旅遊資訊網頁，提供國人於旅遊行前準備。因此提升旅遊醫學門診的利用率，藉由醫師提供正確的預防藥物，提供衛教增加旅行者對於疾病預防的認知，對衛生單位來說，是一重要課題。

就發病至醫師診斷日所需天數而言，中臺灣的結果(3.4 天)相較過去全國的資料(14.16 天)[9]天數大幅縮短，其原因可能來自

於病例對自身罹病的警覺性增加與醫院醫師詢問旅遊史的措施。但讓人不滿意的是，有 30%的病例於發病後，曾前往診所就醫，可惜的是醫師未於第一時間懷疑病患可能為瘧疾病例。當然因為瘧疾最初的症狀並不具特異性，且與某些病毒感染症狀相仿[1]，故在非瘧疾流行區的臺灣並不易診斷。但對發燒病患詢問是否有出國旅遊史，可以提高醫師對病患感染相關傳染病的警覺性，若是有瘧疾流行區旅遊史的病患，就應優先排除是否感染瘧疾。對於發燒病患進行顯微鏡血液抹片檢查，將有助醫師早期診斷瘧疾。對無法進行檢驗的基層診所而言，應盡速轉介病患至有檢驗能力的醫院，會是比較適當的措施。另一方面，仍有病例就醫 3 次才被診斷，顯示還是有必要加強醫師的警覺性與瘧疾診斷能力。

臺灣中部地區於2006至2010年期間僅20例瘧疾病例，其資料分析結果代表性可能稍嫌不足，但本篇文章仍希望藉由分析這些病例的特徵，提出對於瘧疾防治策略的建議，並藉此提升國人對於瘧疾的警覺性，特別是欲出國前往瘧疾流行區的國人，應前往旅遊醫學門診諮詢醫師，透過接受化學性預防合併採取物理性預防措施，降低感染瘧疾的風險。臨床醫師應對發燒病患詢問旅遊史，對有瘧疾流行區旅遊史或生活史的病患，進行顯微鏡血液抹片檢查，將有助醫師早期診斷瘧疾。持續維持我國瘧疾防治保全期的工作成果，不僅須要衛生單位的努力，也需要醫界與全體國民的配合。

謝誌

感謝臺中市(含原臺中市與原臺中縣)、彰化縣、南投縣衛生局與疾管局，曾參與中臺灣瘧疾病例疫情調查同仁的努力，使得每次疫情調查能順利完成與記錄。

參考文獻

1. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed., 2010. Available at: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>
2. Mali S, Steele S, Slutsker L, et al. Malaria surveillance - United States, 2008. MMWR Surveill Summ 2010;59:1-15.
3. Kuo MC, Chiang TY, Chan CW, et al. A case report of simian malaria, *Plasmodium knowlesi*, in a Taiwanese traveler from Palawan Island, the Philippines. Taiwan Epidemiol Bull 2009;25:178-91.
4. WHO. World malaria report 2010. Available at: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564106/en/index.html>
5. Pavli A, Maltezou HC. Malaria and travellers visiting friends and relatives. Travel Med Infect Dis 2010;8:161-8.
6. Taiwan Provincial Malaria Research Institute and WHO Malaria Team in Taiwan. Malaria control and eradication in Taiwan: progress report, May 1952 to June 1957. Bull World Health Organ 1958;19:595-620.
7. Chen WI. Malaria eradication in Taiwan, 1952-1964--some memorable facts. Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi 1991;7:263-70.
8. Taiwan CDC. Notifiable infectious disease statistics system. Available at: <http://nidss.cdc.gov.tw/SingleDisease.aspx?dc=1&dt=2&disease=084>
9. Taiwan CDC. Fight against malaria: Malaria eradication in Taiwan- Fortieth Anniversary Special Edition 2005.
10. Taiwan CDC. Guidelines for malaria chemoprophylaxis and treatment. 3rd ed., 2010 (in Chinese).
11. Taiwan CDC. Guidelines for notifiable

- communicable diseases surveillance. 2010. (in Chinese)
12. Taiwan CDC. Communicable disease control manual malaria 2009. Available at: <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=6486&ctNode=1733&mp=1>
 13. WHO. Terminology of malaria and of malaria eradication: report of a drafting committee 1963. Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241540141.pdf>
 14. Lalloo DG, Hill DR. Preventing malaria in travellers. *BMJ* 2008;336:1362-6.
 15. The Health Protection Agency UK. UK malaria imported into the United Kingdom in 2008: implications for those advising travellers 2009. Available at: <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2009/hpr1609.pdf>
 16. Dept of Household Registration. M.O.I. Acquirement of the R.O.C. nationality by causes 2009. Available at: <http://sowf.moi.gov.tw/stat/year/y02-06.xls>

部地區 29 株，而東部及離島地區則無。紙錠抗生素測試 penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefepodoxime 及 ceftriaxone 之抗藥性分別為 66.7%、93.4%、3.3%、5.2%及 1.3%。Ceftriaxone 和 cefixime 的最低抑菌濃度 (Minimum Inhibition Concentration, MIC) 之最大值分別達到 0.125 mg/L 及 0.38 mg/L。

利用 *Neisseria gonorrhoeae*-multi-antigen sequence type (NG-MAST) 分型方法，可將這 519 株菌株分為 193 型，有十三種型別菌株數大於 5，依序為 ST421 (n=60)、ST419 (n=31)、ST225 (n=20)、ST2175 (n=19)、ST2194 (n=18)、ST2178 (n=14)、ST3684 (n=12)、ST2179 (n=9)、ST3382 (n=8)、ST3694 (n=8)、ST359 (n=6)、ST2253 (n=6)，以及 ST1971 (n=5)。各分子型別亦有自己獨特的抗藥性樣式，如 ST2253 對於 penicillin、ciprofloxacin、cefixime 及 cefepodoxime 均具高抗藥性，僅對 ceftriaxone 敏感。ST359 則對所測抗生素多呈感受性。

依據 G-NICE 監測計畫結果顯示，治療淋菌已不適合使用 quinolone 類藥物，而應改用第三代頭孢菌素類藥物。另一方面，分子分型結合抗藥性樣式可協助界定不同性傳播網絡，來自主要或高危險網絡的患者應予以適當衛教、檢驗其他性病及治療並鼓勵其性伴侶就醫治療。

2009 年全國淋病雙球菌菌株收集及流行病學(G-NICE)監測報告

林昆彥、陳俊辰、李淑英

衛生署疾病管制局研究檢驗中心

摘要

於 2009 年 1~12 月間淋病雙球菌全國菌株收集及流行病學 (G-NICE, Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology) 監測計畫計有 31 家醫療院所參加，共收集了全國 519 株淋菌菌株：北部地區 427 株，南部地區 63 株次之，中

關鍵字：性傳染病、淋菌、抗藥性監測、分子流行病學

前言

淋病是由奈瑟氏淋病雙球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 感染所引起的性傳染病，好侵犯柱狀上皮細胞，例如尿道、子宮頸管及直腸黏膜等，男性感染後 2~7 天出現症狀，尿道有膿狀分泌物流出，排尿有刺痛或灼熱感。

此外男同性戀(men who have sex with men, MSM)病人常患有直腸道感染，女性感染後數天可發生尿道炎或子宮頸炎，嚴重者引發子宮內膜炎、輸卵管炎或骨盆腔炎，甚至造成子宮外孕(ectopic pregnancy)或不孕症等嚴重症狀。

根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)調查，每年全球估計新增高達 6 千 2 百萬個淋菌病例[1]。而許多國家報導淋病病例在 MSM 及年輕男性增加最多[2]。依據疾病管制局的監測統計，我國在 2009 年淋病的通報病例共 2137 例，發生率約為每十萬人 9.2 人[3]，攀上 2006 年以降的新高峰。

淋病目前並無疫苗可以預防感染的發生，臨床上採用抗生素治療，但淋菌對抗生素如 penicillin 和 tetracycline 的抗藥性迅速增加，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 抗藥性菌株的迅速竄起更限制了用藥的選擇，尤其在亞洲為甚[4-7]。就我國的流行情況來說，紙錠抗生素感受性測試口服頭孢菌素 cefixime 的抗藥性菌株在 2003 年約佔 9%，到 2006 年與 2007 年間淋菌對 cefixime 以及同屬於第三代頭孢菌素的 cefpodoxime 的抗藥性已經分別激增到 16.4% 和 21.2%[8-9]，成為臨床治療上的一大隱憂。

過去的文獻指出，淋菌可以使用分子分型方法如 *N. gonorrhoeae* multiantigen 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。例如英國倫敦以 NG-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(sequence type, ST)與膚色種族、性別和是否感染愛滋病具有相關性，而少數在英國的獨特罕見型別則好發在年長且具有國外接觸史之患者

[10]。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[11]。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[9, 12]。在英國及希臘，NG-MAST 也已被使用於追蹤對 quinolone 類藥物具抗藥性的淋菌菌株的散播情況 [13-14]。

本報告中我們分析 2009 年 G-NICE 計畫所收集到的全國共 519 株淋菌菌株，測試其抗藥性強弱，並鑑定其 NG-MAST 分子型別，以更明確瞭解淋病的抗藥性分佈現況，以及各分子型別獨特的抗藥性樣式及所代表之流行病學意義。

材料方法

淋菌菌株之收集

G-NICE 計畫在 2009 年 1~12 月由 31 家醫療院所共收集 519 株分離菌株，佔當年度所有通報病例數的 24.3%。參與 G-NICE 計畫之各醫療院所收集臨床檢體並分離出淋菌菌株，並填寫流行病學問卷後送達本實驗室，收受之所有菌株均繼代培養並凍存於 -80°C 以供後續實驗進行。

淋菌菌株之抗藥性感受性檢測

將欲檢測之菌株預先塗畫於巧克力培養基上置於 37°C 培養箱中培養 16~18 小時後，刮取新鮮菌落溶於 Mueller Hinton 培養液中，並利用馬克法蘭氏濁度計(McFarland nephelometer, BD Diagnostic System)調整菌液濁度為 0.5~0.6 馬克法蘭氏濁度單位(McFarland)，用棉棒沾取充足菌液均勻塗抹於奈瑟氏淋病雙球菌藥敏試驗培養基(GC agar+isovitalax, 15cm)上，以打錠器將 penicillin、ciprofloxacin、ceftriaxone、cefixime 與 cefpodoxime 五種抗生素紙錠貼於已塗抹菌液之培養基表面另將其菌液塗勻抹於 9 公分之奈瑟氏淋病雙球菌藥敏試驗培養

基。紙錠測試為 ceftriaxone 和 cefixime 抗藥性的菌株則進一步進行 ceftriaxone 和 cefixime 兩種抗生素之 *抗生素濃度梯度* (E-test) 試驗：將試條紙貼於已塗抹菌液之培養基表面後，置入 37°C 培養箱中培養 20~24 小時。

抗藥性感受性檢測結果以 BIOMIC® V3 (Giles Scientific, Santa Barbara, California, USA) 讀取個檢測抗生素之抑菌圈，判讀標準依臨床及實驗室標準化學會 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 手冊 2008 年版 (M100-S18, 2008) [15] 為依據判定，受檢測菌株對此五種抗生素具抗藥性者標示為 R (resistant)，具感受性者標示為 S (susceptible)，其中 penicillin 和 ciprofloxacin 尚有中度抗藥性之判定結果，標示為 I (intermediate)。*抗生素濃度梯度* (E-test) 試驗結果同樣依照 CLSI 手冊 2008 年版為判定依據，ceftriaxone 和 cefixime MIC 值 ≤ 0.25 mg/L 判定為具感受性者，標示為 S。

淋菌菌株之 DNA 萃取

細菌分離株培養後用 MasterPure™ Yeast DNA Purification Kit (EPICENTRE Biotechnologies, Madison, Wisconsin, USA) 萃取 DNA。步驟如下：分離之淋菌菌株塗畫於巧克力培養基 (chocolate agar) 上置於 37°C 培養箱中培養 16~18 小時後，以接種環刮取適當細菌量攪散於 100 μ l PBS 內，加入 250 μ l Cell Lysis Solution，將細胞沖散以達充分分解細胞的效果。之後加入 150 μ l Protein Precipitation Solution，高速震盪 10 秒後以 12000xg 離心 10 分鐘。取上清液加入 500 μ l 的 100% 異丙醇使 DNA 沉澱；再以 70% 酒精清洗 DNA 沉澱物後，加入 100 μ l 的 Hydration Solution 讓 DNA 溶解。以分光光度計測 DNA 的濃度。萃取出 DNA 冰存於 -20°C 冰箱中，供後續實驗分析。

淋菌菌株之 multiantigen sequence typing

(NG-MAST)

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 [16]。

淋菌菌株之核酸序列比對及資料庫建立

將定序完成之 *por* 基因和 *tbpB* 基因圖形檔匯入 BioNumerics 5.0 分析軟體，利用軟體分別比對這兩個基因的序列後，將序列於 NG-MAST (*N. gonorrhoeae* Multi-Antigen Sequence Typing) 資料庫 (<http://test3.mlst.net>) 比對 *por* 基因和 *tbpB* 基因之基因型別，並分別得到其序號；若比對不出序號則可登入使用者帳號將此序列登錄一新序號，進一步組合 *por* 基因和 *tbpB* 基因之序號即得到個別的 ST 型別。所有收集之淋菌菌株皆用此方法進行分子分型，以建立我國淋菌菌株資料庫。

結果

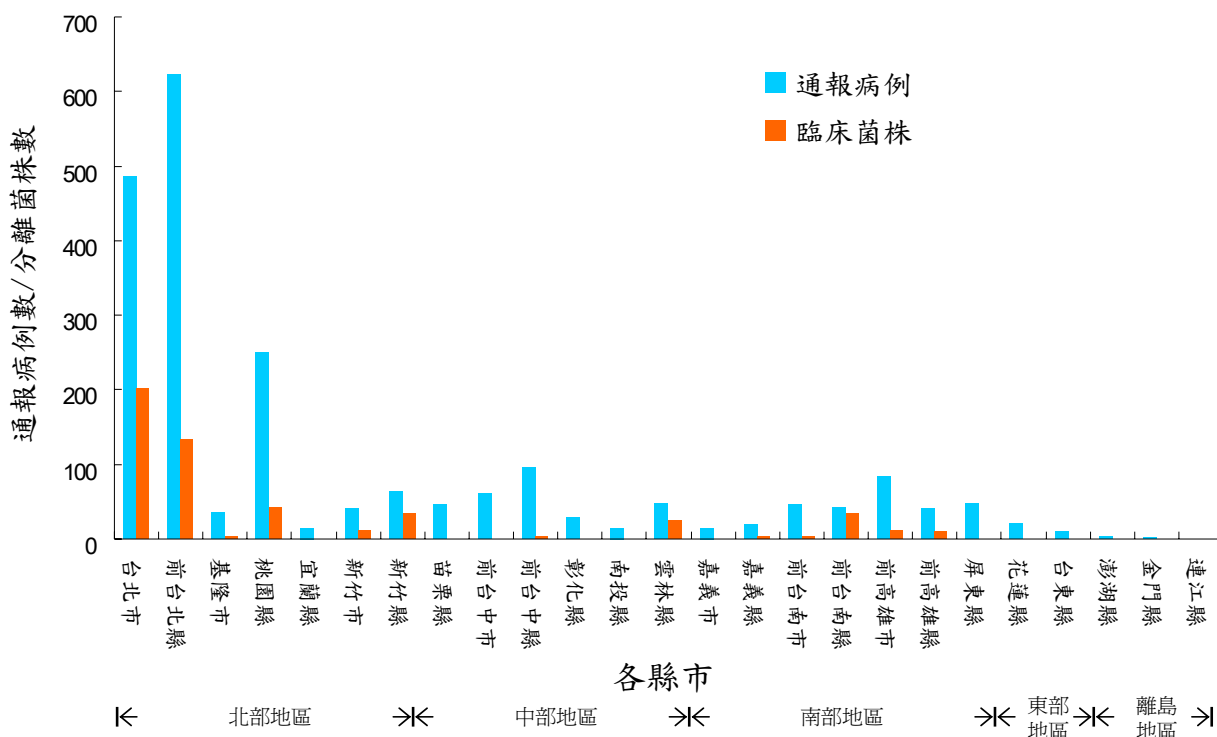
淋菌菌株數及流行病學調查

2009 年 G-NICE 計劃的 31 家醫療院所收集之 519 株淋菌菌株，其中以北部地區所收集之菌株數最多 (n=427)，南部地區次之 (n=63)，中部地區最少 (n=29)，而東部及離島地區則無 (圖一)。依性別區分，來自男性病患之菌株有 449 株，女性病患 66 株，另有 4 株性別未知，男/女比為 6.8:1。就病人年齡層來分析，感染淋病之患者年齡從 13 至 84 歲都有，其中男女性別皆在 25~29 歲是最為盛行之年齡層，各佔其性別中所有菌株的 25.8% 及 24.2%，次之的盛行年齡層男性與女性則略為不同，男性在 30~34 歲和 20~24 歲分別佔其所有菌株的 19.6% 及

17.4%，而女性則是在 20~24 歲和 15~19 歲分別佔其所有菌株的 22.7%及 13.6% (表一)。

抗藥性結果及歷年趨勢

利用紙錠抗生素測試 penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefepodoxime 及



圖一、2009 年全國各行政區通報病例數與收集菌株數

表一、2009 年所收集臨床菌株之年齡層分佈

年齡層	男性菌株數	百分比	女性菌株數	百分比
< 15	1	0.2%	2	3.0%
15-19	23	5.1%	9	13.6%
20-24	78	17.4%	15	22.7%
25-29	116	25.8%	16	24.2%
30-34	88	19.6%	7	10.6%
35-39	56	12.5%	3	4.5%
40-44	29	6.5%	7	10.6%
45-49	17	3.8%	1	1.5%
50-54	10	2.2%	1	1.5%
55-59	8	1.8%	0	0.0%
60-64	5	1.1%	0	0.0%
≥ 65	11	2.4%	1	1.5%
年齡未知	7	1.6%	4	6.1%
合計	449		66	
總菌株數			519	

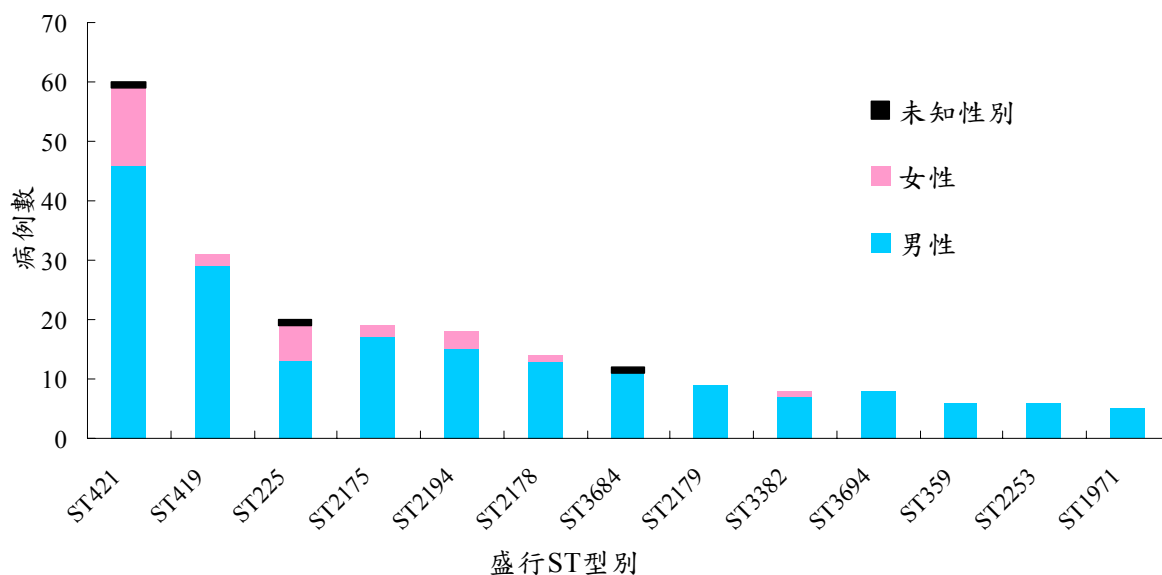
ceftriaxone 對 519 株臨床分離菌株之抗藥性分別為 66.7%、93.4%、3.3%、5.2% 及 1.3%。此外，2009 年抗生素濃度梯度(E-test)試驗結果發現，頭孢菌素類 ceftriaxone 之最低抑菌濃度均小於 0.25 mg/L，分布於 0.002~0.125 mg/L 之間。另一頭孢菌素類抗生素 cefixime 之最低抑菌濃度分布於 0.016~0.38 mg/L 之間，其中 5 株分離菌株之最低抑菌濃度大於 0.25 mg/L，4 株為 0.25 mg/L，1 株為 0.38 mg/L。另有 18 株分離菌株之最低抑菌濃度大於等於 0.125 mg/L，視為對 cefixime 感受性降低者。進一步分析這兩種常用的頭孢菌素類抗生素的 MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 發現 ceftriaxone 和 cefixime 的 MIC₅₀ 分別為 0.012 及 0.016 mg/L，而 MIC₉₀ 則均為 0.064 mg/L。

利用 NG-MAST 分型結果

在本研究中利用 NG-MAST 的分型方法，針對 2009 年收集的淋菌菌株進行基因分型比對，共分型出 193 種 NG-MAST 型別，其中有 120 種 ST 僅有 1 株分離菌株，而其他 73 種 ST 分別有 2 至 60 株分離菌株。2009 年多於 5 株之型別為 ST421、ST419、ST225、ST2175、ST2194、ST2178、ST3684、ST2179、ST3382、ST3694、ST359、ST2253

和 ST1971 十三種型別，其中 ST421、ST419 及 ST225 均有 20 株以上的菌株數量。ST2179、ST3694、ST359、ST2253 和 ST1971 均為來自男性病患的菌株。ST419 和 ST2178 之男/女比分別為 14.5:1 和 13:1，ST2194、ST3382 和 ST2175 之男女比則為 5~8.5:1，ST421 和 ST225 之男/女比較小，分別僅有 3.5:1 及 2.1:1 (圖二)。

利用 NG-MAST 分型方式，進一步探討各盛行型別對 penicillin、cefixime、cefepodoxime、ceftriaxone、ciprofloxacin 五種不同的抗生素的抗藥性比率(圖三)。分析結果發現多數 ST 型別均對於 ciprofloxacin 具有高比率 (87.5%~100%) 之抗藥性，而在 penicillin 之抗藥性比率上，除 ST421、ST2194 和 ST3684 的抗藥性比率為 50%~58.3% 外，其餘 ST 型別對於 penicillin 的抗藥性比率均高達 84.2%~100%。多數 ST 型別對於 cefixime 和 ceftriaxone 兩種抗生素則均呈現具感受性，抗藥性比率為 0%，僅 ST2253 分別有 2 和 3 株感受性降低。而對於 cefepodoxime 之抗藥性比率上，ST225 和 ST2194 各有一分離菌株、ST2253 有 5 株呈現抗藥性，分別使其抗藥性比率分別為 5.0%、5.6% 和 83.3% 外，其餘盛行 ST 型別則均呈現具感受性之



圖二、2009 年臨床菌株主要 ST 型別的数量分佈

狀況。而在非盛行的其他型別中，分別有 20 株、15 株和 4 株菌株對 cefpodoxime、cefixime 和 ceftriaxone 呈現感受性降低的情況，這些菌株零星分散於 15 個 ST 型別之中。

具抗藥性淋菌之抗藥性型態分析

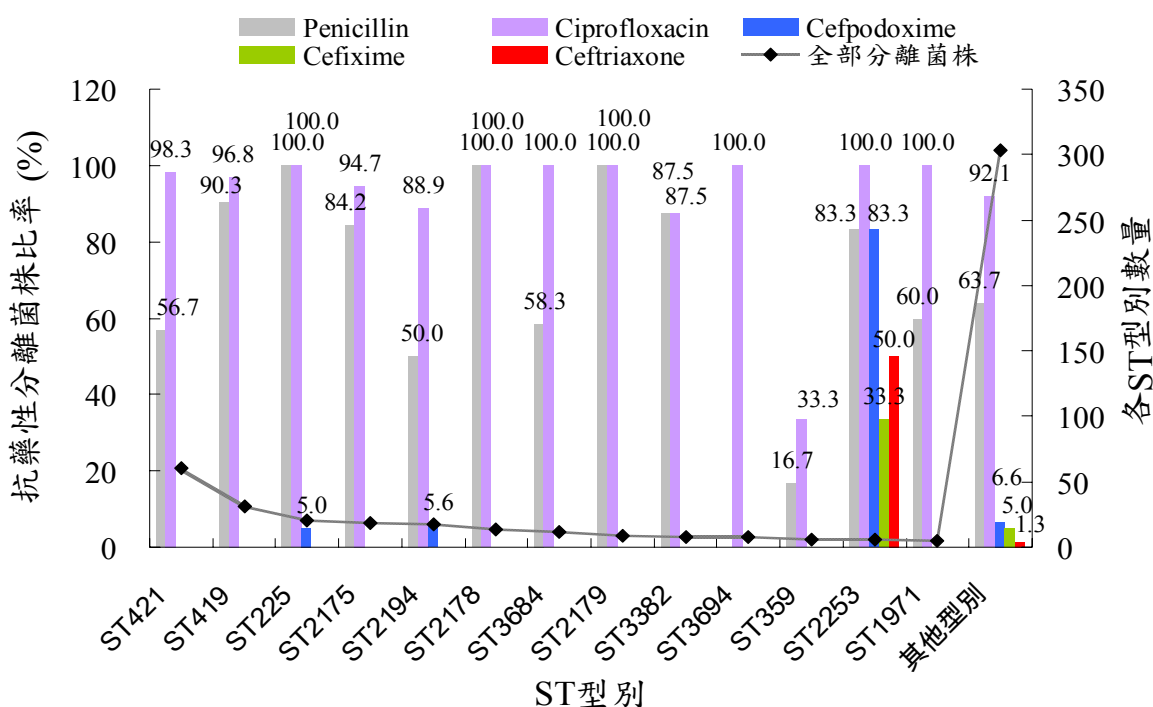
依淋菌菌株對 penicillin、cefixime、cefpodoxime、ceftriaxone 和 ciprofloxacin 五種抗生素具抗藥性的多寡分成 Type 1 至 Type 6 六種抗藥性型態(表二)。以整體來說可以視為 Type 1 在臨床上抗藥性最強，換言之

可選擇的藥物最少，Type 6 則對多數的抗生素呈感受性。圖四顯示最盛行之 ST 型別之抗藥性型態皆為 Type 3 或/和 Type 4 抗藥性型態，即對 penicillin 具有抗藥性或/和中程度抗藥性，其中 ST225、ST2178 和 ST2179 型別所有菌株均呈現單一 Type 3 抗藥性型態，ST3382 除其中一株菌株呈 Type 6 抗藥性型態外，其他菌株也呈 Type 3 抗藥性型態；ST3694 型別所有菌株均呈現單一 Type 4 抗藥性型態；而 ST421、ST419、ST2175、ST2194 和 ST3684 型別所有菌株則分別有

表二、抗藥性樣式

	Penicillin	Cefixime	Cefpodoxime	Ceftriaxone	Ciprofloxacin
Type 1 ■	R ^a	R	R	S	R
Type 2 ■	R	S	R	S	R
Type 3 ■	R	S	S	S	R
Type 4 ■	I	S	S	S	R
Type 5 ■	I	S	S	S	I
Type 6 ■	I	S	S	S	S

^a "R": resistant; "I": intermediate; "S": susceptible.



圖三、各盛行型別中抗藥性菌株所佔比率

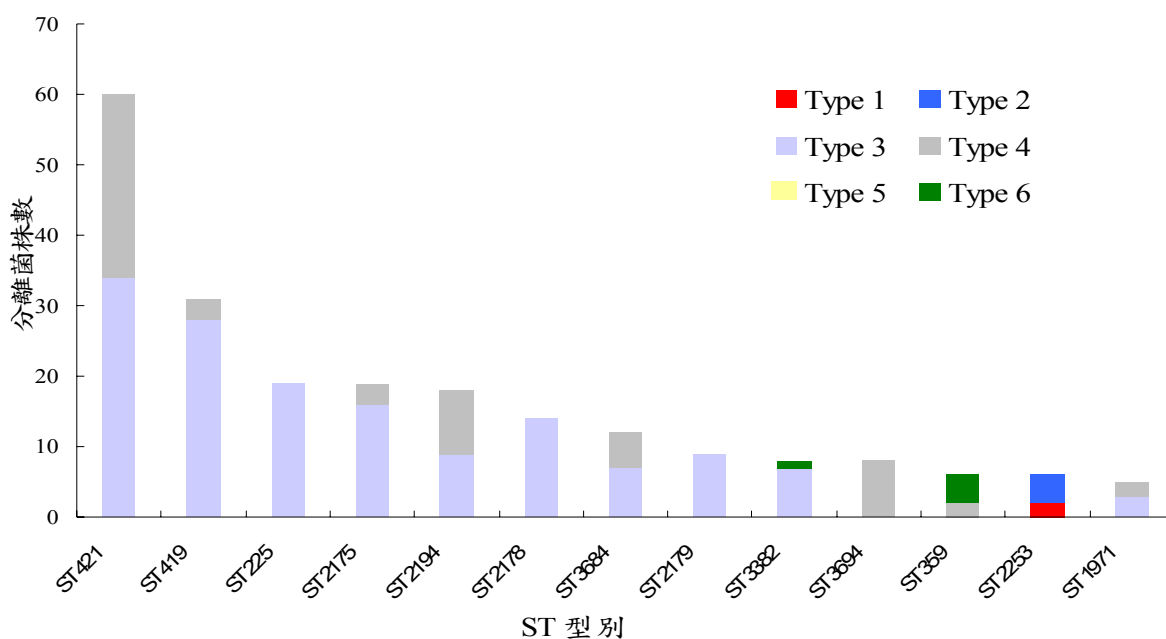
Type 3 和 Type 4 抗藥性型態。

過去的監測指出，ST421、ST419、ST225、ST2175、ST2194、ST2178、ST3684 和 ST2179 主要由男異性戀病人身上採集得到，與男同性戀之型別(ST359、ST2253、ST1971)高度相異。與抗藥型別相印證，可以發現異性戀族群中流行的型別抗藥性居中(Type 3或4)，抗藥性甚強(Type 2以上)的型別(ST2253)或極端感受性的型別(Type 6)則主要在同性戀族群中流竄。

討論

淋病陸續對 penicillins, tetracycline, fluoroquinolones 抗生素發展出抗藥性，限制了用藥選擇。為了監測國內淋菌菌株之抗藥性，我們自 2006 年起展開 G-NICE 計畫收集淋菌臨床菌株，同時我們輔以菌株分子分型方法，來瞭解淋菌的流行趨勢及高抗藥性菌株之崛起及在國內及國際間的傳播情形。2009 年 G-NICE 計畫共收集 519 株淋菌菌株，來自男性病患與女性病患菌株比為 6.8:1。來自男性的分離菌株遠多於女性，原因除男同志間傳播增多造成外，亦有可能

是因為女性淋病患者不會感覺疼痛，臨床症狀不如男性患者明顯，就醫意願可能較低，因此，應促請患者主動告知性伴侶感染情形並鼓勵其就醫，俾減少潛在傳染窩(reservoir)。就病人年齡層來分析，感染淋病之患者年齡從 13 至 84 歲都有，其中男女性別皆在 25~29 歲是最為盛行之年齡層，各佔其性別中所有菌株的 25.8%及 24.2%。抗藥性分析結果顯示，penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefepodoxime 及 ceftriaxone 之抗藥性菌株分別佔 66.7%、93.4%、3.3%、5.2% 及 1.3%。因此，我們建議治療淋菌已不適合使用 quinolone 類藥物，而應改用第三代頭孢菌素類抗生素如口服的 cefixime 和注射的 ceftriaxone。然而近年來對第三代頭孢菌素類抗生素降低感受性淋菌菌株的出現屢被報導。最近，日本率先發表從性交易服務者咽喉分離出對 cefixime (8 mg/L) 和 ceftriaxone (2-4 mg/L) 的高抗藥性菌株 [17]。顯現未來可能面臨淋菌變超級細菌導致淋病無藥可醫的窘境。依據 G-NICE 2009 監測數據，台灣 ceftriaxone 和 cefixime 的 MIC 之最大值已經分別達到 0.125 mg/L 及 0.38



圖四、主要 ST 型別之抗藥性樣式。本圖僅顯示株數大於 5 株(含)之型別

mg/L，根據 CLSI 手冊，ceftriaxone 和 cefixime 的抗藥性判斷原則 MIC \leq 0.25 mg/L 為具感受性，顯現國內感受性降低之菌株已出現，值得持續密切監測。

本研究利用 NG-MAST 鑑定淋菌分子型別，帶有相同型別的患者，流行病學上可能屬於相關的性傳播網絡，菌株數多的主要型別代表傳播廣泛的性接觸網絡，我們也發現了各主要分子型別擁有自己獨特的抗藥性樣式，持續追蹤分析可以了解與監測具有抗藥性的淋菌散佈與流行的情形。在英國倫敦的類似研究指出，近年有六種主要具有抗藥性的型別在高危險的族群裡流行與散佈 [18]。國內我們過去的研究也發現主要流傳於 MSM 族群的型別如 ST359 及 ST2253，本研究分析顯示其抗藥性樣式也與國內抗藥性情形迥異，前者極弱 (Type 6) 而後者極強 (Type 1)，推測這兩種極端型別可能是透過 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。反觀佔大多數的其他抗藥性居中 ST 型別 (Type 3 和 4)，則多呈現對頭孢菌素類抗生素具感受性之型態，應是國內自有的菌株，且廣泛流傳於異性戀網絡中。而若將男女性患者區分開來做觀察，可以發現女性患者數量遠少於男性，並且來自女性的 66 株菌株型別多為零星分散型別，我們推測這樣的結果表示並沒有形成網絡。未來有待收集更多具代表性菌株以釐清不同高危險族群 (男同性戀或異性戀伴侶或性交易服務者) 及其菌株抗藥性及傳播特性。

這些分子型別及抗藥性資料已即時回饋給參與 G-NICE 計畫的醫療院所，期能有助於臨床上投藥，並瞭解病患是否身處於高危險族群的性接觸網絡之中。期能針對不同主要或高危險網絡的患者予以適當衛教、檢驗及治療並鼓勵其性伴侶一同就醫。G-NICE 計畫也希望未來有更多醫療院所參與 (願意加入者請與疾病管制

局真菌實驗室聯絡)。

誌謝

本研究謹向 2006~2009 年參與 G-NICE 監測之醫療院所，致以最大謝意。參與 G-NICE 之醫療院所有：臺北市立聯合醫院昆明院區、臺南市立醫院、中山醫學大學附設醫院、中國醫藥大學附設醫院、天主教仁慈醫療財團法人仁慈醫院、全民醫院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會桃園榮民醫院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會臺中榮民總醫院、行政院衛生署竹東醫院、行政院衛生署新竹醫院、行政院衛生署桃園醫院、行政院衛生署臺北醫院、東元綜合醫院、振興醫療財團法人振興醫院、奇美醫療財團法人奇美醫院、奇美醫療財團法人柳營奇美醫院、長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院、長庚醫療財團法人基隆長庚紀念醫院、新北市立聯合醫院三重院區、高雄市立聯合醫院、財團法人天主教聖保祿修女會醫院、財團法人臺灣基督長老教會馬偕紀念社會事業基金會馬偕紀念醫院臺北總院、財團法人臺灣基督長老教會馬偕紀念社會事業基金會馬偕紀念醫院淡水院區、臺灣基督長老教會新樓醫療財團法人麻豆新樓醫院、財團法人佛教慈濟綜合醫院大林分院、財團法人佛教慈濟綜合醫院臺北分院、財團法人彰化基督教醫院、戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院、國立臺灣大學醫學院附設醫院、國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院、國軍高雄總醫院、國軍新竹地區醫院、國泰醫療財團法人汐止國泰綜合醫院、國泰醫療財團法人新竹國泰綜合醫院、敏盛綜合醫院、臺北市立聯合醫院仁愛院區、臺北醫學大學附設醫院、醫療財團法人徐元智先生醫藥基金會亞東紀念醫院、壠新醫院。

參考文獻

1. WHO. Global prevalence and incidence of

- selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. 2001. Available at: http://www.who.int/hiv/pub/sti/who_hiv_aids_2001.02.pdf
2. Fox KK, del Rio C, Holmes KK, et al. Gonorrhoea in the HIV era: a reversal in trends among men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001;91:959-64.
 3. Taiwan CDC. Statistics of communicable diseases and surveillance report, Republic of China 2009. Available at: <http://www.cdc.gov.tw/lp.asp?ctNode=2076&CtUnit=1144&BaseDSD=31&mp=5>
 4. Tapsall J. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is diminishing available treatment options for gonorrhoea: some possible remedies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:619-28.
 5. 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.
 6. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2005. *Commun Dis Intell* 2006;30:430-3.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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. *Int J STD AIDS* 2006;17:254-6.
 14. Mavroidi A, Tzelepi E, Siatravani E, et al. Analysis of emergence of quinolone-resistant gonococci in Greece by combined use of *Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing and multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol* 2011;49:1196-201.
 15. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth informational supplement M100-S18. 2008.
 16. 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.

17. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea?: Detailed characterization of the first high-level ceftriaxone resistant strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2011.
18. Ison CA, Easmon CS. Changes in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolated in London. *J Med Microbiol* 1989;30:239-44.

生安專欄

設置單位安全自主管理制度之角色與落實

施玉燕、吳文超、顏哲傑

衛生署疾病管制局第五組

設置單位所操作之感染性生物材料繁雜，其危害風險與防護要求有等級上的差異，因此，設置單位應建立一套安全自主管理制度有其必要性。衛生主管機關通常僅能原則性規範操作感染性生物材料之防護安全條件，但生物實驗室操作感染性生物材料則是每日例行的工作，防護措施稍有疏忽，將可能造成實驗室人員感染事件。故唯有設置單位建立一套實驗室生物安全自主管理制度，藉由主動評估可能的風險，發掘潛在的問題，進行問題釐清與檢討，最後確認完成改善，才能有效的預防與杜絕實驗室人員感染事件發生。

設置單位應依據衛生主管機關所制定的法規與既定的政策[1]，發展一套適合單位

內部所有生物實驗室的管理制度。實驗室生物安全自主管理制度的實施，有賴設置單位設立生物安全委員會（或專責人員）訂定實驗室生物安全政策目標，明確宣告實驗室生物安全執行重點與管理事項，藉由高階管理主管的承諾，顯示達成政策目標的決心，並公告周知實驗室相關工作人員，藉由授權分責管理，進而全面實施實驗室生物安全管理工作[2-3]。

實驗室生物安全自主管理的落實，首要依靠各階層人員的認知，養成隨時隨地進行風險評估，範疇包括所使用感染性生物材料之操作流程、人員防護裝備及安全設備之效能與有效性、所處設施環境之功能性及適當性，以及感染性生物材料對工作人員可能造成危害之潛在因子等。任何環節有所更動時，應適時進行檢討，依可能造成的危害風險程度，擬定改善及預防措施，例如功能不佳的老舊設備予以汰舊換新、依現行需求修正標準作業流程及實驗相關安全設備、訂定安全作業標準、加強人員教育訓練，以及擬訂實驗室意外及災害應變計畫等[2-3]。實驗室生物安全若僅靠衛生主管機關的外部查核是無法達成的，因此，各單位應隨時提高風險警覺，即早發現缺失加以改善，才能達成零風險的目標。

於生物安全自主管理認知的範疇，包括遵循現行法令與規範，且能適時更新設置單位內部標準作業流程，對於所涉及的專業知識，例如感染性生物材料的風險評估、微生物操作技術、軟硬體防護檢查等，都需持續的充實與精進。更重要的是設置單位內部須建立完善的生物安全管理制度，每年定期進行生物安全內部稽核計畫，檢查各實驗室安全設施及設備之功能確效、感染性生物材料之異動及保全及人員生物安全教育訓練等落實程度。藉由稽核所見缺失即早改善，並依稽核結果來實施績效評量，以驗證所訂計畫或制度之有效性，作為未來實驗室生物安

全管理政策及計畫修訂之依據。完善的生物安全管理制應導入品質管理循環 PDCA (Plan-Do-Check-Act) 的觀念，唯有藉由這樣持續不斷的品質管理循環運作，才能確保達成所訂目標，有效落實自主管理的精神 [2-3]。

總之，完善且落實的實驗室生物安全自主管理制度，是避免發生實驗室人員感染事件最有效且最節省成本的方式。設置單位應視為理所當然地持續推展，讓實驗室生物安全意識內化到實驗室每個工作人員的心中，並成爲一種習慣或行爲舉止，以確保實驗室人員與社區民眾之安全與健康。

參考文獻

1. 衛生署疾病管制局：感染性生物材料管理及傳染病病人檢體採檢辦法。94年。
2. WHO. Laboratory Quality Standards and their Implementation. Available at : <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/9C270701-8F6A-4FDD-8B1E-3C30CDE73BD4/0/LaboratoryQualityStandardsandtheirImplementation.pdf>
3. CEN Workshop Agreement. 2008 Laboratory Biorisk Management, CWA15793. Available at: <ftp://ftp.cenorm.be/PUBLIC/CWAs/wokrshop31/CWA15793.pdf>

設置單位生物安全委員會之組成、角色與任務

施玉燕、吳文超、顏哲傑

衛生署疾病管制局第五組

2003年至2004年全球接連發生3起實驗室人員感染SARS事件[1]，喚起各國對於

實驗室生物安全議題的重視。由於我國即爲該意外事件的國家之一，疾病管制局當責無旁貸地在實驗室生物安全方面更加積極作爲。於2005年依傳染病防治法授權制定「感染性生物材料管理及傳染病病人檢體採檢辦法」。其中，參酌國際衛生條例 (IHR) 之自我監測與主動通報之精神，於該辦法之第三條及第四條規定設置單位與其生物安全委員會之任務事項，賦予設置單位自主管理權責之依據[2]。

生物安全委員會之組成除參考世界衛生組織建議，委員會成員應涵括生物安全官、研究人員、醫務人員、獸醫 (如單位有進行動物實驗)、硬體維修人員及實驗室主管等內部單位不同領域之專業人士之外 [2]，亦可視單位特性與規模來設立，如大型研究機構或學校與附屬醫院，其實驗室數量與實驗規模較爲龐大，可能涉及人類、動植物基因改造等實驗，應設有一套完善且授權分工的管理機制，以免因組織龐大而造成管理疏漏之虞；反之，規模較小的設置單位可能屬於其他管理組織下運作，無論是獨立或是附屬，都必須訂定周延的生物安全委會組織架構、章程與任務，定期召開委員會議，促使單位之實驗室生物安全事務有效運作 [2]。

爲有效掌握單位生物安全管理現況，建議至少每季召開一次委員會議，必要時，得邀請不同領域專家 (例如輻射防護、工業安全、防火安全等領域) 出席會議，提供各種專業意見及看法，對於委員會會議之決議事項，應透過各種管道及方式，以有效傳達給所有實驗室人員知悉遵循[3]。而委員會主任委員之層級可比照單位勞工安全衛生委員會之位階，最好由單位副首長以上層級擔任，才能有效推動生物安全管理事務。

有效的生物安全委員會的運作，除了要有完善的組織架構，明確的章程與任務之外，更重要的是落實各項任務執行，包括感

染性生物材料、實驗室生物安全、以及生物安全意外事件之督導、審議與管理等，在前述辦法中皆有詳細規範[2]。在國外是由生物安全官代表研究機構或實驗室的首長來執行前述實驗室生物安全相關事項之推動[3, 4]。國內目前尚無此一職務的規定，但仍可藉由指定生物安全幹事或執行秘書來負責。

近來疾病管制局之例行查核發現生物安全委員會運作的主要缺失，包括（一）審查案件不確實：例如實驗室提出列為第三級感染性生物材料之 H5N1 異動案，申請資料誤植為第二級感染性生物材料，但生物安全委員會在審查時卻未察覺而予以核准，以致未向中央主管機關進行異動核備。若因此使實驗室工作人員在不適當之環境與操作規範下作業而遭致感染將後悔莫及。（二）任務功能不彰：部分醫學院校方未成立生物安全委員會，對於學校實驗室有感染性生物材料異動需求時，委由學校附設醫院之生物安全委員會審查，除此之外，醫院之生物安全委員會未對學校之實驗室生物安全相關事宜納入監督管理之範圍，換言之，無論是成立 2 個或 1 個生物安全委員會，其功能皆應含括到校方與院方之生物安全事務。（三）管理無法貫徹：某些設置單位之機關首長列為研究計畫主持人，因其職務位階皆高於生物安全委員會成員位階，以致對感染性生物材料異動之規定，似難要求機關首長配合辦理。為避免上述缺失，生物安全委員會應掌握最新的法規與規範、具足夠的專業知識，及與其他部門溝通與協調能力，以提供實驗室人員專業諮詢及善盡督導之責。生物安全委員會不應淪為橡皮圖章，對於生物安全事宜應有追蹤管理的態度，主要是要對設置單位負責，所以不宜以應付心態僅有符合法規最低要求即可。

為強化人員生物安全的專業能力，疾病管制局自 2010 年起陸續建置實驗室生物安全數位學習課程，生物安全委員會委員可隨

時利用公餘時間，上網學習以提升生物安全知能。如此，才能為單位實驗室生物安全把關，及早發覺單位危害風險來源，避免實驗室感染意外之發生，落實單位自主管理之精神。

參考文獻

1. WHO. Biorisk management. Laboratory biosecurity guidance. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_EPR_2006_6.pdf
2. Taiwan CDC. Regulations on management of infectious biomaterials and specimen sampling from communicable disease cases. 2005.
3. WHO. Laboratory Biosafety Manual. 3rd ed., 2004;117-8. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf>
4. NIH. Guidelines for research involving recombinant DNA molecules. Available at: http://oba.od.nih.gov/oba/rac/Guidelines/NIH_Guidelines.pdf