台灣侵襲性肺炎鏈球菌感染症列為第四類法定傳染病後之監測狀況與流行病學分析

莊聖儀[1]、顏哲傑[1]、吳俊賢[1]、黃繼慶[1]
江春雪[2]、程筱雯[2]、陳英彥[2]

1.疾病管制局第五組
2.疾病管制局研究檢驗中心

摘　要

肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoniae)是造成肺炎、敗血症、腦膜炎等侵襲性疾病的常見細菌之一，好發於未滿 2 歲的幼童與 65 歲以上的老年人。當人體免疫力下降時，常帶來了相當嚴重的後果，甚至導致死亡。我國對於侵襲性肺炎鏈球菌感染的相關研究，過去僅有少數醫院或地區性的報告，缺乏全國性的流行病學資料，對疫情流行與否及疫苗政策之推動有其限制。自 2007/10/15 起，台灣將該疾病公告列為第四類法定傳染病，各醫療機構依傳染病防治法的規範，進行通報後，將有助於對該疾病在台灣的流行情形，做一較深入而完整的分析。

由分析的結果得知，確定病例中男女比約 2：1；各年齡層所占人數，以 4 歲以下與 50 歲以上居多；年齡層發生率則呈現『V』字型分布；致死率隨年齡層以階梯狀上升分布；若以月份統計，每月確定病例數在 3 月份達到高峰，之後趨緩，到 7 月時確定病例明顯較其他月份為低。推估好發季節於春冬兩季；在地理分布上，確定病例較集中

• 西元 2008 年 10 月 18 日受理
• 西元 2008 年 12 月 18 日接受刊載
• 通訊作者：顏哲傑
• 聯絡地址：台北市林森南路 6 號
• e-mail:501@cdc.gov.tw

於人口密度高的縣市，然而發生率卻以人口數較少的縣市如花蓮縣等為高；菌株血清型分別以 14、3、6B、6A、19A、19F、23A、23F 為多；疫苗的保護率(對該症血清型的涵蓋率)，23 價疫苗於 2-4 歲、65 歲以上、75 歲以上年齡層分別為 89.1%、79.1%、79.6%；7 價疫苗於未滿 2 歲、2-4 歲的保護率則有 74.5%與 69.3%；臨床感染症狀的表現上，以併發肺炎的病患為最多，其次分別為敗血症、腦膜炎、菌血症、腹膜炎。而隨年齡增加，患者具有潛在疾病的百分比，亦有增高的趨勢。

經由上述的分析結果，除可了解我國侵襲性肺炎鏈球菌感染症的流行病學資料，並得知對於該疾病持續監測之必要性，提供相關單位在判定該疾病疫苗政策之參考依據。

關鍵字：法定傳染病通報系統、地理資訊系統、侵襲性肺炎鏈球菌感染症、疫苗政策

前　言

肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoniae)為一種柳葉刀狀(lancet-shaped)的格蘭氏陽性雙球菌[1]，部分菌的表面具有莢膜多醣(capsular polysaccharide)，即為具有致病性之菌種。根據丹麥系統(Danish system)的莢膜多醣類抗體之莢膜腫脹試驗(Quellung reaction)，目前為止，可以區分為 90 種血清型[2]。此菌是造成嬰幼童及年長者侵襲性感染疾病最常見的重要致病原之一，藉由病人及接觸者呼吸道分泌物接觸感染或飛沫感染，在溫帶與亞熱帶地區的國家，常造成社區的肺炎感染。台灣位於亞熱帶地區，人口多集中於都市，人之間接觸頻繁，相當適合病原之生長與擴散。該菌侵入人體後易造成具侵襲性的臨床症狀，尤以免疫系統較弱的幼童與 65 歲以上的老人為甚，包括：菌血症、腦膜炎、腹膜炎、敗血症及其他呼吸道症狀，如：肺炎、中耳炎、鼻竇炎等[3]。

美國的流行病學調查統計，感染肺炎鏈球菌的患者中，每年約併發 50,000 例菌血症、500,000 例肺炎、3,000 例腦膜炎、7,000,000 例中

耳炎與 40,000 人死亡，主要發生於老人與兩歲以下嬰幼兒[4]。台灣相關研究之分析結果顯示，發生侵襲性疾病的患者年齡主要集中於 5 歲以下幼童與 60 歲以上長者[5]，與美國及世界各國情況類似；而從病發之臨床症狀表現看來，以肺炎最為常見，其次為敗血症與腦膜炎[5]。

從 1976 年對青黴素產生抗藥性之肺炎鏈球菌菌株被分離出來後，至 1979 年具高度抗藥性的菌株陸續在世界各地被發現[6]。近年來，台灣數個醫學中心發現，肺炎鏈球菌的抗藥性竟於全世界的國家中名列前茅[7-11]。因此，燃起了人類對加速其疫苗研發之重視，與我國推動預防接種政策的契機。就目前而言，我國核准的疫苗包含兩種；其一為專給 2 歲以下嬰幼兒及 2-4 歲高危險群施打的 7 價結合型疫苗(7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine, PCV-7)，含有的血清型莢膜抗原為(4、6B、9V、14、18C、19F、23F)；其二提供 65 歲以上老人與 2-64 歲之高危險群者施打之 23 價多醣體疫苗(Pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV)，含有(1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9B、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19F、19A、20、22F、23F、33F)血清莢膜抗原[1]。

該疾病於該地區之流行病學為制定並推動一個國家疫苗接種之防疫政策重要的背景資料。在台灣，以往該症之文獻多屬於地區性計畫，或僅針對少數幾家醫療中心之個案探討，難以呈現完整之流行病學資料。但從 2007 年 10 月 15 日起，疾病管制局公告其為第四類法定傳染病，並納入法定傳染病通報系統，迄今累積監測一年的資料，本研究即以監測的角度切入分析，輔以地理資訊系統(Geographic Information System, GIS)，分析我國侵襲性肺炎鏈球菌感染症患者之年齡別、性別、好發季節、菌株的血清型別、地理分布區域及其發生率、致死率、臨床症狀與患者是否有潛在疾病等基礎流病資料，並提供目前核准的兩種疫苗對我國患病高危險群菌株血清型之保護率數據作為參考，希

冀有助於未來該病疫苗接種政策之擬定。

材料與方法

一、法定傳染病通報系統

根據『傳染病流行疫情監視及預警系統實施辦法』第 3 條規定，建構全國各類傳染病監視及預警系統，從事傳染病通報資料之蒐集、分析。各醫療機構及地方衛生主管機藉由『法定傳染病通報系統』，將各項傳染病之疫情依法通報，中央可以於第一時刻掌握並分析地方的疫情資訊，達到疫情監測、適時預警、掌握防疫時機等目的，使國人健康受到保障。

二、侵襲性肺炎鏈球菌通報定義與通報時限

符合下列臨床症狀及實驗室診斷者：由肺炎鏈球菌引起之侵襲性疾病，如：敗血症、肺炎、腦膜炎、關節炎、骨髓炎、心包膜炎、溶血性尿毒症、腹膜炎等，且經由正常狀況下之無菌檢體如：血液、腦脊髓液等，分離培養出該菌者。

通報時限：一週內。

本研究係以《傳染病通報指引》之通報定義為收案標準，經台灣各區醫師診斷臨床症狀符合，且經實驗室培養出該菌，必須依法通報，將其納入法定傳染病資料庫。依法律的強制性質，輔以醫師之專業，收集於我國各級醫療院所的所有確定病例。

三、分析方法與工具

下載傳染病通報系統資料庫侵襲性肺炎鏈球菌感染症從公告日 2007 年 10 月 15 日至 2008 年 9 月 30 日止之確定病例資料，包括其發病日期、性別、發病年齡、感染地區、菌株血清型、臨床感染症狀、潛在疾病、感染地區二分帶座標、是否死亡等基礎資訊，以 EXCEL

建立資料庫，再利用 SAS 9.1 進行統計分析。在計算發生率的部份，以內政部公告之 96 年年中人口數為基準，分別計算台灣各年齡層每十萬人口的發生率與致死率。

$$\text{各年齡層致死率(\%)} = \frac{\text{(該年齡層確定病例之直接原因＋間接死因死亡人數)－(意外與自殺他殺死亡人數)}}{\text{該年齡層確定病例病例數}} \times 100\%$$

四、地理資訊系統的應用

地理資訊系統(GIS)在公共衛生領域常應用於地理空間資訊的監測來防治傳染病流行。本研究以 ESRI 出品的 Arc GIS 9.2 為平台，將傳染病通報系統資料庫裡的確定病例居住地轉換為二分帶座標(TWD97)並套疊至台灣的縣市圖層上，結合縣市人口密度以呈現台灣侵襲性肺炎鏈球菌感染症確定病例與各縣市之間的分布圖。

五、7 價與 23 價疫苗對患者感染之菌株血清型的保護率計算

本研究根據兩種疫苗的性質並參考國外研究文獻[4-7]，計算 7 價疫苗對未滿 2 歲、2-4 歲與 23 價疫苗對於 2-4 歲、65 歲以上與 75 歲以上老人患者之血清型保護率。計算的方式為：

$$\text{保護率(\%)} = \frac{\text{疫苗涵蓋血清型病例數}}{\text{總病例數}} \times 100\%$$

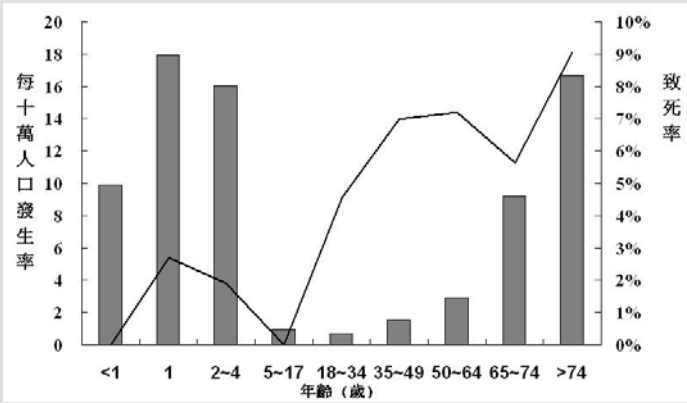
六、臨床感染症狀與潛在疾病

臨床感染症狀係篩選感染侵襲性肺炎鏈球菌併發其他相關症狀之患者中，分析其最常見之併發症狀。並統計具潛在疾病患者中罹患該症之年齡層分布情形，探討免疫能力與患病之間的關聯。

潛在疾病的定義為該病患具有：感染人類免疫缺乏病毒(HIV)、先天性心臟病、惡性腫瘤、免疫功能缺損異常、使用類固醇類藥物或免疫抑制劑、神經性疾病、無脾症或脾臟切除、慢性肺疾病與其他重大疾病等。

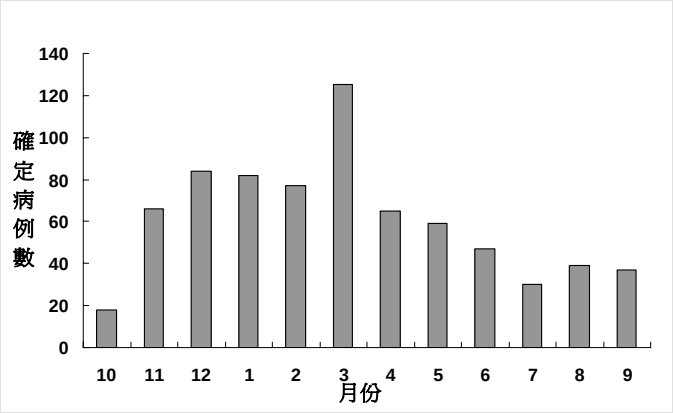
結　果

自 2007 年 10 月 15 日至 2008 年 9 月 30 日疾管局共接獲通報 729 例確定病例(23%為醫學中心所通報，77%為非醫學中心)，其中男性 486 名、女性 243 名，性別比約 2：1；各年齡層所占人數，以 75 歲以上者 166(22.8%)人居冠，其次為 65-74 歲 124(17.0%)人，再者是 50-64 歲 111(15.2%)人。若以發生率來看，發現確定病例集中於 4 歲以下與 65 歲以上，年齡層發生率呈『V』字型分布；各年齡層的致死率，呈現階梯狀上升的趨勢，以≥75 歲者為最高(9%)，其次為 35-64 歲(約 8%)，小於 5 歲族群則以 1 歲為高(3%)，見圖一。



圖一　台灣侵襲性肺炎鏈球菌感染症於各年齡層之發生率與致死率

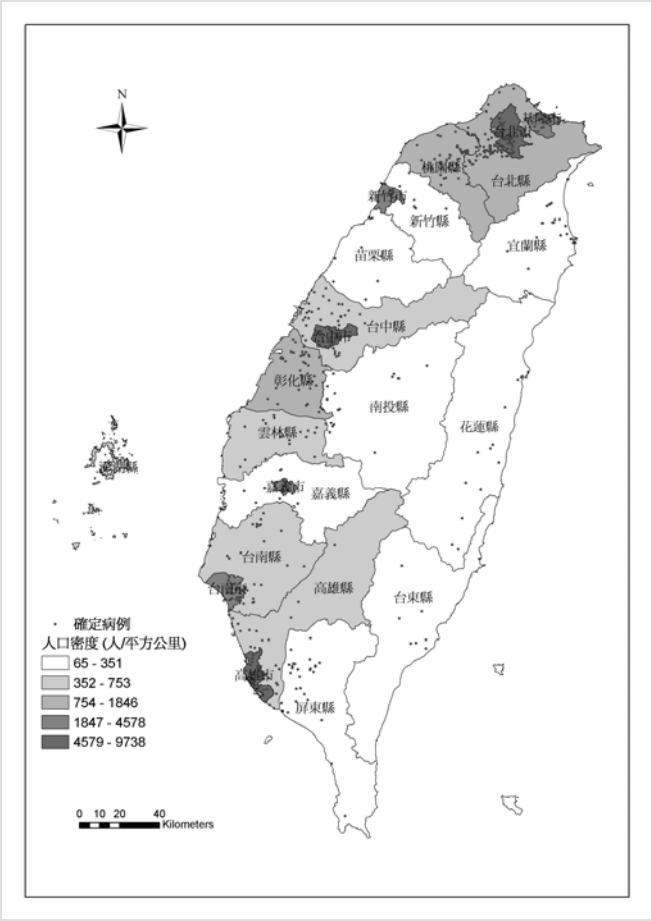
依發病日期，統計每個月的確定病例，發現略去 10 月(因從 10 月 15 日開始計算)，每月確定病例數在 3 月份達到高峰，之後趨緩，到 7 月時確定病例明顯較其他月份為低。至於 11-2 月確定病例數約在 80 例左右，見圖二。



圖二　台灣侵襲性肺炎鏈球菌感染症確定病例分布(依發病月份統計)

註：統計時間自 2007/10/15 - 2008/9/30

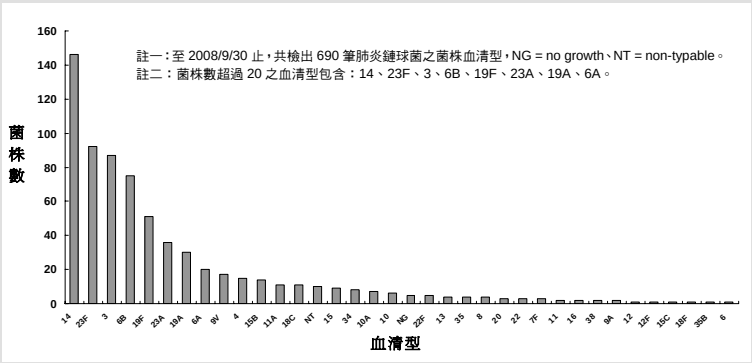
在地理分布上，確定病例人數前三名的縣市分別為台北縣(110)、台北市(68)與桃園縣(58)；每十萬人口發生率前三名為花蓮縣(5.53)、嘉義市(5.49)與宜蘭縣(5.00)，而離島地區如金門縣、澎湖縣、連江縣等則無確定病例。以各確定病例之居住地標示於台灣各縣市之分布情形，見圖三。



圖三　台灣侵襲性肺炎鏈球菌感染症地理分布與人口密度之關聯性圖

至 2008 年 9 月 30 日為止，總共 690 例肺炎鏈球菌檢出其菌株的血清型。分別以 14、23F、3、6B、19F、23A、19A、6A 為多(該血清型菌株數達 20 以上，共計八大血清型)，見圖四。若以未滿 2 歲、2-4 歲、65 歲以上、75 歲以上等 4 個好發年齡層來觀察，發現在未滿 2 歲、2-4 歲裡，前述非八大血清型分別擁有 15.7%與 4.0%(八大血清型

分別占 84.3%與 96.0%)，而在 65 歲以上、75 歲以上的病患族群裡，八大血清型亦皆超過 7 成。



圖四　台灣侵襲性肺炎鏈球菌感染症菌株血清型分析

疫苗的保護率，23 價疫苗於 2-4 歲、65 歲以上、75 歲以上年齡層分別為 89.1%、79.1%、79.6%；7 價疫苗於未滿 2 歲、2-4 歲的保護率則有 74.5%與 69.3%，見表一。臨床感染症狀的表現上，以併發肺炎的病患為最多，約佔 57.9%，其次分別為敗血症、腦膜炎、菌血症、腹膜炎。而同時併發肺炎與敗血症的患者佔總數的 23.6%。各年齡層裡，具有潛在疾病的人數共有 219 人，65 歲以上的患者具潛在疾病者共占總數的 59.8%，且隨年齡增加。而各年齡層患者具有潛在疾病的百分比，以 65-74 歲者居冠(50.0%)，其次為 75 歲以上者(41.6%)；所有具潛在疾病之患者佔總患者人數之 30.0%。

表一、23 價與 7 價疫苗於好發年齡層之保護率

年齡	個案數(人)	涵蓋個案數(人)		疫苗保護率(%)	
		7 價	23 價	7 價	23 價
<2	51	38	-	74.5	-
2-4	101	70	90	69.3	89.1
≧65	278	-	220	-	79.1
≧75	157	-	125	-	79.6

討　論

肺炎鏈球菌乃位於人類鼻咽部的細菌，在全世界造成肺炎、菌血症、敗血症等嚴重感染症狀，主要傳染途徑可經由人的直接接觸，或經由吸入含有此病原菌之呼吸道分泌物微粒，但通常需要長時間的密切接觸才易遭受感染，所以當人體免疫力減低時，就容易被感染而發病[12]。就美國統計資料發現，小於 2 歲的幼兒與大於 65 歲的老人是侵襲性肺炎鏈球菌感染症發生率最高的兩個族群[4,20]，另根據 WHO 的報告，在工業化國家裡該病的發生率每年約在每十萬人口 8-34 人，發生比率最高的年齡層亦為小於 2 歲的幼童，再者為 65 歲以上的老人(24-85 人/每十萬人口)[21]。我國在 2007 年 10 月 15 日後將其列為第四類法定傳染病，經由資料庫結果分析，主要好發於未滿五歲的幼童，比國外的調查資料年齡稍大；另外發生於 65 歲以上的老年人此與國外的結果相仿。而這兩個年齡層的每十萬人口發生率遠比 5-64 歲間的發生率(最高為 50-64 歲之 3 人/每十萬人口)高出甚。就結果而言，該病對台灣 2-4 歲的幼童仍有相當高的感染率，可能與國家的疫苗政策、環境氣候等原因相關，日後可在累積較多年份資料後，觀察其發生率之輪廓並加以探討；致死率雖然與美國的統計資料隨年齡增加有些許差異，但仍然可以解析出在免疫力較低與具潛在疾病比率高的年齡層

裡較高，相信隨日後累積資料漸多的情況下會有更客觀的結果；而在個案數上，男性約為女性的兩倍；發病月確定病例數的統計資料，可以清楚看出，在氣溫較低的月份或溫差變化大的季節裡，具有較高的病例數，隨著氣溫升高，病例數有下降之趨勢，顯示我國與國外之研究具有類似之處[5-6,13-14]。根據這些流行病學資料，我們可以推論，當人類免疫力減低時，若遇到外界因素的影響，例如氣溫的變化等，增加了侵襲性肺炎鏈球菌感染症的感染機會。

侵襲性肺炎鏈球菌列入法定傳染病後，得以超越過去透過研究計畫僅能局部監測的侷限，由我們的監測結果得知，若以每十萬人口發生率來看，包括花蓮縣、嘉義市、宜蘭縣的發生率為前三名，可能原因其一為人口數少讓母數較小所造成;其二經查內政部 96 年公布之年中人口數分析此三縣市的年齡結構，發現其好發年齡層人口數(未滿 5 歲與 65 歲以上)所佔比率分別為 16.5%、14.7%、17%，與台灣其他縣市比較相對偏高，因此推論該症與縣市青壯年人口流失，造成城市的老年與幼童人口比率偏高時，較容易侵襲免疫能力相對低落的族群有某些程度的關聯。若利用地理資訊系統，疊合縣市人口密度並分級距後，則可以察覺在人口密度高的縣市裡，確定病例數分布的確較人口密度低的城市為多，符合該疾病好發於人口密集的社區間之特性[2]，亦可得知地理資訊系統對於傳染病監測之應用的潛力。至於在離島地區，仍未發現任何確定病例，推測可能原因係因該病需要長時間密切接觸較有感染之可能性，所以要以移入(imported)的形式進入外島機率相當低；外島的人口密度低，傳播的機率亦小；另外外島醫療資源相對不發達，患者之就醫行為可能較偏向自行購買成藥或抗生素使用。

在台灣以往關於分離菌株血清型的研究，一直缺乏全國性的報告，只有零星的報告指出主要以 3、6B、9V、14、19F、23F 等血清型為主[15-17]。因為這些調查均是地區性或醫院性以及計畫性，並不具

全面的代表性，而本研究分析結果發現，在 690 筆分離菌株裡，明顯較多的血清型為 14、3、23F、6B、6A、19F、23A、19A，與過去報告的血清型相去不遠，可能的原因與台灣人的就醫習性常往醫療中心就診或人口結構聚集於都市有關。至於好發年齡層的血清型亦多以這幾種血清型為主，在未滿 5 歲的幼童有超過 8 成的比率，大於 65 歲的老人亦超過 7 成，顯示或許可以考慮針對這些血清型來實施疾病防治之對策，如開發國人專用的肺炎鏈球菌疫苗等應用。

全世界肺炎鏈球菌的抗藥性問題日益嚴重，為了解決萬一日後沒有抗生素可以使用的窘境，事先施打疫苗將有助於預防抗藥性菌株的產生。以目前侵襲性肺炎鏈球菌感染症的接種計畫而言，主要是引進 23 價與 7 價的疫苗；23 價疫苗為多醣疫苗，不適合未滿 2 歲的幼童施打[18]，因此才有製作過程較複雜的蛋白質結合型 7 價疫苗的產生[19]。本研究最重要的目的係以評量國外使用之 23 價及 7 價疫苗是否適合台灣地區使用，以及未來在開發疫苗時需使用哪些血清型，完整的分析台灣地區分離菌株血清型。由分析的結果可以得知，7 價的疫苗對於未滿 2 歲的幼童所涵蓋的血清型比率為 74.5%(38/51)，對於 2-4 歲的血清型保護率降為 69.3%(70/101)，但該年齡層若施打 23 價疫苗，保護率則能達到 89.1%(90/101)。23 價疫苗對於老年人菌株血清型保護率裡，65 歲以上年齡層為 79.1%(220/278)，75 歲以上年齡層則達 79.6%(125/157)。這些結果可以提供有關單位判定，與國外研究交互分析。

關於疾病感染種類方面，肺炎、敗血症、腦膜炎、菌血症、腹膜炎仍是我國最常見的五大侵襲性肺炎鏈球菌感染症臨床症狀[5-6,12]，而同時感染肺炎與敗血症的患者占總患者數的 2 成，顯示這是一種非常嚴重且容易造成死亡的感染疾病，因此如何早期診斷與治療，輔以疫苗的使用，均為未來防治作為的重要課題。

在潛在疾病的分析方面，由於具有潛在疾病的患者，本身的免疫力的確比一般人低，而根據確定病例的資料分析，年齡越大，具有潛在疾病的百分比越大，同時被肺炎鏈球菌侵襲的機率也提升，亦證明了當人類自身免疫力減低時，患病的機率也增加了。

結　論

侵襲性肺炎鏈球菌列入法定傳染病公告疾病迄今約有一年時間，雖然尚無連續性長時間的調查，但資料範圍乃涵蓋全台灣，足資作為先驅研究以窺該疾病現況，並提供制定防疫相關政策之參考。近年來，疾病監測常結合地理資訊系統作為工具，以空間資料庫爲基礎，採用地理模型分析方法，適時提供多種空間和動態的地理資訊，有助於本研究未來探討病例、感染源之分布及擴散與地理特性關係。我們未來亦將持續監測，結合全民健保等其他醫療資料來分析其就診率與評估防治成效。

誌　謝

本研究感謝本局研究檢驗中心、通報醫師與各防疫人員的支援與辛勞。

參考文獻

1. Taiwan CDC. Communicable Diseases Control Workbook. 2007.
2. Henrichsen J. Six newly recognized types of Streptococcus pneumoniae. J Clin Microbiol 1995; 33:2759–62.
3. Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious diseases. 3rded. WB Saunders, Philadelphia 1994; 1117-40.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 1997; 46:1-24.
5. Taiwan CDC. The epidemiology of Streptococcus pneumoniae in Taiwan. 2002; DOH91-DC-1011.
6. Taiwan C.D.C. The epidemiology of Streptococcus pneumoniae in Taiwan. 1998; DOH88-TD-1011.
7. Hsueh PR, Chen HM, Lu YC, et al. Antimicrobial resistance and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae strains isolated in southern Taiwan. J Formos Med Assoc 1996; 95:29-36.
8. Hsueh PR, Wu JJ, Hsiue TR. Invasive Streptococcus pneumoniae infection associated with rapidly fatal outcome in Taiwan. J Formos Med Assoc 1996; 95:364-71.
9. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, et al. Dissemination of high-level penicillin-, extended-spectrum cephalosporin-, and erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae clones in Taiwan. J Clin Microbiol 1999; 37:221-4.
10. Siu LK, Chu ML, Ho M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in Taiwan: Antibiotic resistance, serogroup distribution and ribotypes analysis. Microb Drug Resist 2002; 8:201-8.
11. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, et al. Extremely high incidence of macrolide and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Taiwan. J Clin Microbiol 1999; 37: 897-901.
12. Hsueh PR, Luh KT. Treatment and prevention of infections caused by penicillin: resistant Streptococcus pneumoniae. Formos Med Assoc 1991; 1:57-65.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Defining the public health impact of drug-resistant Streptococcus pneumoniae: report of a working group. MMWR 1996;

45 (No. RR-1):1-20.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR 1981; 30:410-2, 417-9.
15. Shi ZY, Enright MC, Wilkinson, et al. Identification of three major clones of multiply antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in Taiwanese hospitals by multilocus sequence typing. J Clin Microbiol 1998; 36:3514-19.
16. Margaret IP, Donald J. Lyon, Raymond W. H. Yung, et al. Evidence of clonal dissemination of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in Hong Kong. J Clin Microbiol 1999; 37:2834–9.
17. Chen YY, Yao SM, Chou CY, et al. Surveillance of invasive Streptococcus pneumoniae in Taiwan, 2002-2003. J Med Microbiol 2006; 55:1109-14.
18. Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, et al. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-relative types within groups. J Infect Dis 1983; 148:1136-59.
19. Baltimore RS. New challenges in the development of a conjugate pneumococcal vaccine. JAMA 1992; 268:3366-67.
20. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumonae infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. JAMA 2001; 285:1929-35.
21. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. 2008; 42:373-84.