

台灣地區周產期 B 群鏈球菌感染評估

蘇勳璧¹、謝保群²、呂衍孟³、吳昆哲⁴、許權霖⁵

1. 衛生署疾病管制局主祕室
2. 澄清醫院
3. 財團法人基督復臨安息日會台安醫院
4. 吳昆哲婦產小兒科醫院
5. 權霖婦產科診所

摘要

本研究欲探討台灣地區周產期婦女陰道 B 群鏈球菌感染情形，分別在台灣北、中、南部地區 10 家醫院，共收集 2,193 人妊娠 35 至 37 週懷孕婦女之病史問卷和收集陰道及直腸拭子採檢，及未採檢妊娠婦女共 509 人，總計 2,702 人。陰道及直腸拭子做細菌培養並以生化方法鑑定 B 群鏈球菌，再以血清學分型後，操作藥物敏感試驗。結果發現台灣妊娠婦女陰道帶菌率為 17.2%，其中中部地區為 18.3%，北部地區為 16.1%，南部地區為 16.7%。針對 360 例 GBS 陽性採檢妊娠個案(Group B streptococcus positive patient, GBSPP)問卷調查追蹤後續處置方式，發現有 10.3%醫師不給抗生素，有 23.6%馬上給口服藥，有 66.1%產程時 IV 給藥。在 376 株菌株中有 57 株(15.2%)菌株對 9 種抗生素(Penicillin、Clindamycin、Erythromycin、Ampicillin、Cefepime、Vacomycin、Chloramphenicol、Cefotaxime 和 Ofloxacin)均為感受性。另外，Clindamycin 和 Erythromycin 之抗藥性最高分別為 34.6%和 28.5%，而 Vancomycin 和 Penicillin 無抗藥性問題，其中以中部地區 GBS 抗藥性問題

西元 2008 年 3 月 9 日受理；西元 2008 年 4 月 3 日接受刊載

通訊作者：蘇勳璧；聯絡地址：台北市忠孝東路 9 號 4 樓

e-mail：subih@cdc.gov.tw

較嚴重，北部地區次之，而南部地區再次之。本研究結果台灣 GBS 血清型別以 V 和 III 為主(27.1%，19.7%)。GBSPP 的此胎病史中，有高達 13.6% 有 GBS 尿路感染，10.3% 早期宮縮，9.4% 早期破水，但因已作 GBS 培養鑑定可提供產科醫師及時處置參考，故在所有 GBSPP 中並未產下 GBS 陽性的新生兒。

關鍵字：周產期、B 群鏈球菌、血清型別

前言

B 群鏈球菌 (Group B Streptococcus, GBS) 是威脅新生兒生命的主要致病菌之一，具有發病率高，病死率高的特點，在美國、瑞典、英國等國家，GBS 已成為新生兒感染的主要病原菌之一，其佔新生兒感染率約 22~60%，也是致新生兒死亡的主要原因〔1-5〕。2001 年美國疾病管制局 (CDC) 召集相關單位重新評估對 1996 年 GBS 所採取策略〔1〕，重點包括 1. 針對所有 35 至 37 週孕婦進行陰道及肛門 GBS 篩檢培養策略 2. 週產期 GBS 疾病預防採用產程中抗生素預防建議處方 3. 小於 37 週有早產可能孕婦如何處理建議等。目前國內並未將 GBS 篩檢列入健保產檢給付項目，大部分醫療院所也未將相關檢查列為例行檢查項目，本研究計劃目的是建立國內妊娠婦女於 35 至 37 週(週產期) GBS 帶菌篩檢檢測，並建立國內 GBS 感染的基本資料。

材料與方法

一、病史調查：

93 年 1 月 1 日至 93 年 12 月 31 日與台灣地區北部(3 家區域醫院)、中部(1 家醫學中心、2 家區域醫院、1 家地區醫院)、南部(3 家地區醫院)共 10 家醫院合作，對收集樣本之妊娠婦女進行問卷調查，以收集妊娠婦女之病史，並針對收集樣本妊娠婦女之新生兒進行三個月之病史追蹤，以了解其是否有 GBS 之感染病狀。此 10 家醫院共採檢個案數為 2193 人，另對未採檢個案數

509 人亦進行問卷調查，總計問卷調查 2702 人。採檢個案均有簽病患同意書。

二、採集 GBS 檢體及培養：

採取懷孕 35 至 37 週孕婦陰道及直腸 (vaginal and rectum) 之拭子檢體 (swab)。將採取的拭子檢體接種於增菌液(nonnutritive transport medium) ，之後再塗抹在選擇性培養基，將接種過的血液培養皿置於 37°C 含 5% CO₂ 的培養溫箱 18~24 小時，再次培養至綿羊血液培養皿(sheep blood agar plate) 上，檢視及採取可疑的鏈球菌菌落進行生化試驗，包括 grouping latex agglutination test 或 CAMP 試驗。

三、GBS 血清學分型：

以市售改良 Lancefield 方法的乳膠凝集反應試劑(Latex agglutination, Statens Serum Institut,KO.)操作血清學分型，將純培養之 GBS 菌株調成濃稠懸浮液，懸浮液與乳膠試劑等量混合，產生肉眼可見的凝集反應，用此法可鑑定型別。

四、藥物敏感試驗：

對分離的 GBS 菌株以 NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)方法進行抗生素敏感試驗，敏感試驗包括 Penicillin (10 ug) ， Clindamycin (2 ug) ， Erythromycin (15 ug) ， Ampicillin (10ug) ， Cefepime (30 ug) ， Vancomycin (30 ug) ， Chloramphenicol (30 ug) ， Cefotaxime (30 ug) ， Ofloxacin (5 ug) ，培養在 5% CO₂ ， 35-37 °C 溫箱中培養 20-24 小時。

結果

本研究計劃分別在台灣北、中、南部地區 10 家醫院，共收集妊娠 35 至 37 週懷孕婦女之病史(人數總計 2702 人)和收集陰道及直腸拭子採檢(人數總計 2193 人)，拭子採檢的 2193 人中，其陽性個案數 376 人,佔 17.2%，其中，北部地區共採檢 614 人(陽性個案數 99 人,佔 16.1%)，中部地區共採檢 854 人(陽性個案數 156 人,佔 18.3%)，南部地區共採檢 725 人(陽性個案數 121 人,

佔 16.7%)。本研究分析已採檢妊娠個案之基本資料顯示，94.2%均在妊娠 35 週以上採檢；有 60.4%為懷孕第一胎；台灣本國籍佔 93.3%，外籍妊娠個案中以中國、越南佔 2.6%較多；教育程度以高中和專科(33.5%和 33.3%)為主；年齡層以 26-30 歲(44.7%) 最多，31-35 歲(29.7%)次之。妊娠個案以前病史結果如表一所示，由表一得知，從陽性採檢妊娠個案(Group B streptococcus positive patient, GBSPP)和 GBS 陰性採檢妊娠個案(Group B streptococcus negative patient, GBSNP)以前病史以卡方檢定分析，發現抽煙、喝酒、糖尿病、高血壓、產過低體重兒、早期破水宮縮、破水超過 18 小時、產程發燒、產過 GBSP (Group B streptococcus patient)兒死胎早產兒和新生兒死亡結果無相關。表一以卡方同質性檢定各項病史，P 值均 >0.05 ，表示有病史的 GBSPP、GBSNP 及未採檢個案的各項病史並無差異，表示並無法病史來推測妊娠個案是否為 GBSPP 或 GBSNP。

妊娠個案之此胎病史如表二所示，由表二得知，GBSPP 此胎病史中，有高達 13.6%有 GBS 尿路感染，有 10.3%早期宮縮抗生素治療，有 9.4%早期破水抗生素治療，但因已作 GBS 藥物敏感性試驗，可提供產科醫師及時處置的參考，故在所有 GBSPP 中，並未產下 GBSP 新生兒。GBSPP 給予抗生素治療處理方式，不給抗生素治療者佔 10.3%，馬上給口服藥治療者佔 23.6%，產程時 IV 給藥治療者佔 66.1%。以卡方同質性檢定早期宮縮、早期宮縮抗生素治療、早期破水、早期破水生素治療、破水過久、分娩時發燒、自然產、剖腹產等病史其 P 值均 >0.05 ，表示有病史的 GBSPP 和未採檢個案的病史並無差異。

抗藥性試驗陽性反應人數統計如表三所示，GBS 藥物敏感性試驗結果，在 376 株菌株中有 57 株(15.2%)菌株對 9 種抗生素均為感受性。另外，Clindamycin 和 Erythomycin 之抗藥性最高，分別為 34.6%和 28.5%，而 Vancomycin 和 Penicillin 無抗藥性問題。GBS 藥物敏感性試驗結果，在外籍妊娠婦女中以 Clindamycin、Erythomycin 和 Chloramphenicol 之抗藥性最高

分別為 44.4%、27.8%和 22.2%，而 Ampicillin、Vancomycin、Cefepime 和 Penicillin 無抗藥性問題。以卡方同質性檢定各項抗生素，P 值均 >0.05 ，表示全國妊娠個案與外籍妊娠個案的抗藥性試驗結果並無差異，無法以抗藥性試驗來推測妊娠個案是否為 GPSPP 或 GBSNP。

GBS 陽性菌株血清分型表如表四所示，本研究結果台灣 GBS 血清型別以 V 和 III 為主(27.1%，19.7%)，其中有 9.6%無法分型；在外籍妊娠婦女中，則血清型別以 III、I b 和 I a 為主(44.4%，22.2%，16.7%)。而以卡方同質性檢定顯示本國籍和外籍妊娠婦女中，則血清型別 III 有顯著差異。

結論

GBS 感染致死率在不同國家和地區亦有所不同，研究顯示瑞典及芬蘭的 GBS 感染之致死率分別為 5.6% 及 13%，而英國及美國則高達 22% 及 33% [7-9]，另外，研究也指出 GBS 感染致死率的高低與新生兒出生體重，胎齡有密切相關性。Yang 從 1988 年至 1996 年，收集成大醫院比較早發型和晚發型新生兒的危險因子，以早產及低體重顯著好發於早發型新生兒 [10]。本研究的 GBSPP 之新生兒中，新生兒出生體重 $\leq 1500\text{g}$ 為 0%，出生體重 1500~2500g 為 3.6%， $>2500\text{g}$ 為 96.4%；且出生胎齡 ≤ 34 週為 0%，在 35~37 週為 3.9%， >38 週為 96.1%，均非高危險致死率之新生兒，尤其又有高達 89.7%GBSPP 在妊娠週期中，即給予抗生素治療，故在本研究結果中，2193 個案之新生兒中均沒有發現 GBS 感染的病例。

本研究完全免費服務，但仍有部份妊娠婦女未自願採檢，故本研究仍收集該妊娠婦女個案之基本資料，分析已採檢與未採檢妊娠個案之差異，以作為推廣公共衛生政策或教育時之參考，由病史顯示自願採檢妊娠個案其高年齡層、高學歷、外籍、第一胎均比未採檢妊娠個案有較高採檢意願。再從妊娠個案以前病史分析其採檢意願，發現有 33 個未採檢妊娠個案係屬於高危險群個案(6.5%)，究其不願採檢原因可能須再進一步探討。但是否應將 GBSPP

列入產婦免費篩檢項目，以控制抗生素使用並及早預防 GBSP 新生兒的產生，是值得政府相關單位重視的議題。

妊娠婦女陰道帶菌率各國情況不盡相同，美國為 2~29%、巴西為 18.6%、印度為 5.8%、日本為 2.9%、香港為 19.0%，而新生兒 GBS 帶菌率與孕婦帶菌率相似〔2-5〕。Liu 調查南台灣醫院非懷孕成人由 GBS 感染之發生率為千分之 1.6〔6〕。本研究結果台灣妊娠婦女陰道帶菌率為 17.2%，其中中部地區為 18.3%，北部地區為 16.1%，南部地區為 16.7%。此文係台灣第一篇針對 GBS 在妊娠婦女陰道帶菌率的調查，相信能對台灣的公共衛生及防疫有所助益。

Penicillin 為 GBSPP 的首選藥物，但 Fernandez 在 1998 年指出已有 7.4% 和 3.4% 的侵入型 GBSP 分別對 Penicillin 和 Erythromycin 有抗藥性〔11〕。在 Yang 針對 GBSP 菌株所作的抗生素藥物敏感性試驗結果，Penicillin、Ampicillin 和 Erythromycin 的敏感性分別為 83%、74% 和 75%，所有 36 株菌株對 Gentamycin 和 Tetracycline 皆有抗藥性〔10〕。Liao 從血液和脊髓液分析 8 株 GBS 菌株的藥物敏感性試驗，結果全部對 Penicillin、Ampicillin、Vancomycin 和 Cefotaxime 具感受性，對 Erythromycin、Clindamycin 僅 62% 及 75% 具感受性〔12〕。但由本文結果顯示，Clindamycin 和 Erythromycin 抗藥性分別為 34.6% 和 28.5%，而在 Penicillin 抗藥性方面並沒有發現。

1933 年 GBS 根據 Lancefield 以 type-specific capsular polysaccharides 作為分型之依據〔13〕，Hulse、Schuchat 和 Liao 指出 type III 常造成新生兒腦膜炎感染〔12,14,15〕。Jelinkova 和 Harrison 研究指出血清型 I a、I b、II、III、V 和無法分型的 GBS 會造成新生兒早發型感染，而晚發型感染和腦膜炎則以血清型 III 為主〔16,17〕。其中依 Harrison 調查結果，以血清型 I a、I b、II、III 和 V 等五種血清型較常發生在美州〔17〕。Lachenauer 調查日本妊娠婦女的血清型別以血清型 VI 和 VIII 為主，而血清型 IV 和 VII 少見〔18〕。Ko 對南台灣之 GBS 進行 8 年 351 例的流行病學調查中，以血清型 III 和 V 為主

(28.5%, 27.1%), 造成較嚴重感染菌株亦以血清型以Ⅲ和Ⅴ為最主要(34.6%, 25.7%) [19]。此結果與本研究所獲得之結論相似, 由以上文獻得知, 台灣 GBS 血清型以Ⅴ和Ⅲ為主, 而造成 GBS 較嚴重感染菌株亦以血清型Ⅲ和Ⅴ為最主要。

誌謝

台北市立婦幼綜合醫院、萬芳醫院、台中臺安醫院、馨蕙馨醫院、柏仁醫院、中國醫藥大學附設醫院和前高雄市衛生局韓明榮局長等對本研究計劃之協助, 特予誌謝。

參考文獻

1. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep. 2002; 16; 1-22.
2. CDC. Adoption of prenatal group B streptococcal disease prevention recommendations by prenatal-care providers—Connecticut and Minnesota. 1998. MMWR 2000; 49: 228-32.
3. CDC. Early-onset group B streptococcal disease, United States, 1998-1999. MMWR 2000; 49: 793-6.
4. CDC. Laboratory practices for prenatal group B streptococcal screening and reporting—Connecticut, Georgia, and Minnesota, 1997-1998. MMWR 1999; 48: 426-8.
5. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. MMWR 1992; 41: 25-32.
6. Liu JW, Wu JJ, Ko WC, et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of invasive group B streptococcal infections in nonpregnant

- adults in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 628-33.
7. Baker GJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington TA, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia Saunders, 1990: 742.
 8. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973; 82: 707-18.
 9. Ho MY, Wu CT, Ku YT, et al. Group B Streptococcal infection in neonates: an 11-year review. *Acta Paediatr Taiwan* 1999; 40: 83-6.
 10. Yang YJ, Liu CC, Wang SM. Group B streptococcus infection in children: the changing spectrum of infections in infants. *J Microbiol Immunol Infect* 1998; 31: 107-21.
 11. Fernandez M, Hickman ME, Baker CJ. Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated between 1992 and 1996 from patients with bacteremia or meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1517-9.
 12. Liao CH, Huang LM, Lu CY, et al. Group B streptococcus infection in infancy: 21-year experience. *Acta Paediatr Taiwan* 2002; 43: 326-9.
 13. Baker GJ, Barrett FF, Gordon RC, et al. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J Pediatr* 1973; 82: 724-9.
 14. Hulse ML, Smith S, Chi EY, et al. Effect of type III group B streptococcal capsular polysaccharide on invasion of respiratory epithelial cells. *Infect Immun* 1993; 61: 4835-41.
 15. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 497-513.
 16. Jelinkova J, Motlova J. Worldwide distribution of two new serotypes of group B streptococci: type IV and provisional type V. *J Clin Microbiol* 1985; 21:

361-2.

17. Harrison LH, Elliott JA, Dwyer DM, et al. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in Maryland: implications for vaccine formulation. Maryland Emerging Infections Program. *J Infect Dis* 1998; 177: 998-1002.
18. Lachenauer CS, Kasper DL, Shimada J et al. Serotypes VI and VIII predominate among group B streptococci isolated from pregnant Japanese women. *J Infect Dis* 1999; 179: 1030-3.
19. Ko WC, Lee HC, Wang LR, et al. Serotyping and antimicrobial susceptibility of group B Streptococcus over an eight-year period in southern Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 334-9.

表一、妊娠個案以前病史統計表

| 以前病史(百分比) | 有病史/GBSPP ¹ | 有病史/GBSNP ² | 有病史/未採檢個案 ³ |
|------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 對青黴素過敏 | 2 (0.5%) | 21 (1.2%) | 0 (%) |
| 抽煙 | 8 (2.1%) | 50 (2.7%) | 5 (1.0%) |
| 喝酒 | 1 (0.3%) | 11 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| 糖尿病 | 1 (0.3%) | 5 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 高血壓 | 0 (0%) | 4 (0.2%) | 2 (0.4%) |
| 產過低體重兒 | 1 (0.3%) | 13 (0.7%) | 3 (0.6%) |
| 早期破水 | 6 (1.6%) | 36 (2.0%) | 4 (0.8%) |
| 早期宮縮 | 14 (3.7%) | 75 (4.1%) | 14 (2.7%) |
| 破水超過 18 小時 | 7 (1.9%) | 34 (1.9%) | 7 (1.4%) |
| 生產過程發燒 | 0 (0%) | 8 (0.4%) | 1 (0.2%) |
| 產過 GBSP 兒 | 0 (0%) | 2 (0.1%) | 0 (0%) |
| 新生兒死亡 | 2 (0.5%) | 15 (0.8%) | 0 (0%) |
| 產過死胎 | 2 (0.5%) | 22 (1.2%) | 0 (0%) |
| 無 產過早產兒 | 369 (98.1%) | 1,764 (97.1%) | 505 (99.2%) |
| 有 產過早產兒 | 7 (1.9%) | 53 (2.9%) | 4 (0.8%) |
| 單胞胎 | 7 (1.9%) | 50 (2.7%) | 1 (0.2%) |
| 雙胞胎 | 0 (0%) | 3 (0.2%) | 2 (0.4%) |
| 多胞胎 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

以卡方同質性檢定各項病史其 P 值均 > 0.05。

¹GBSPP : Group B streptococcus positive patient ; GBSPP 母數為 376。

²GBSNP : Group B streptococcus negative patient ; GBSNP 母數為 1817。

³未採檢個案母數為 509。

表二、妊娠個案此胎病史統計表

| 此胎病史(百分比) | 有病史/GBSPP ¹ | 有病史/未採檢個案 ² |
|-------------|------------------------|------------------------|
| 有 GBS 尿路感染 | 49(13.6%) | 0(0%) |
| 早期宮縮 | 14(3.9%) | 20(3.9%) |
| 早期宮縮抗生素治療 | 37(10.3%) | 59(11.6%) |
| 早期破水 | 5(1.4%) | 7(1.4%) |
| 早期破水生素治療 | 34(9.4%) | 22(4.3%) |
| 破水過久 | 7(1.9%) | 8(1.6%) |
| 晚期流產 | 1(0.3%) | 0(0%) |
| 分娩時發燒 | 6(1.7%) | 1(0.2%) |
| 自然產 | 270(75%) | 342(67.2%) |
| 剖腹產 | 90(25%) | 167(32.8%) |
| 此胎胎齡 | | |
| 34 週(含)以下 | 0(0%) | |
| 35-37 週 | 14(3.9%) | |
| 38 週(含)以上 | 346(96.1%) | |
| 此胎體重 | | |
| 1499 克(含)以下 | 0(0%) | |
| 1500-2500 克 | 13(3.6%) | |
| 2501 克(含)以上 | 347(96.4%) | |

以卡方同質性檢定早期宮縮、早期宮縮抗生素治療、早期破水、早期破水生素治療、破水過久、分娩時發燒、自然產、剖腹產等病史其 P 值均 > 0.05。

¹GBSPP : Group B streptococcus positive patient ; GBSPP 母數為 360。

²未採檢個案母數為 509。

表三、抗藥性試驗陽性反應人數統計

| Antimicrobial Agent | 全國妊娠個案 R/S+I+R ¹ | 外籍妊娠個案 R/S+I+R ² |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Clindamycin | 130(34.6%) | 8(44.4%) |
| Erythromycin | 107(28.5%) | 5(27.8%) |
| Ampicillin | 7(1.9%) | 0(0%) |
| Cefepime | 12(3.2%) | 0(0%) |
| Vancomycin | 0(0%) | 0(0%) |
| Penicillin | 0(0%) | 0(0%) |
| Chloramphenicol | 32(8.5%) | 4(22.2%) |
| Cefotaxime | 3/(0.8%) | 0(0%) |
| Ofloxacin | 17(4.5%) | 1(5.6%) |

以卡方同質性檢定各項抗生素其 P 值均 > 0.05。

¹ 全國妊娠個案母數為 376(包括外籍個案)。

² 外籍妊娠個案母數為 18。

表四、GBS 陽性菌株血清分型統計

| 血清型 | 本國籍菌株數(百分比) | 外籍菌株數(百分比) |
|--------|-------------|------------|
| Ia | 23(6.1%) | 3(16.7%) |
| Ib | 63(16.8%) | 4(22.2%) |
| II | 43(11.4%) | 0(0%) |
| III | 74(19.7%) | 8(44.4%)* |
| IV | 18(4.8%) | 0(0%) |
| V | 102(27.1%) | 2(11.1%) |
| VI | 8(2.1%) | 0(0%) |
| VII | 5(1.3%) | 0(0%) |
| VIII | 4(1.1%) | 0(0%) |
| 無法分型 | 36(9.6%) | 1(5.6%) |
| 陽性總菌株數 | 376 | 18 |

*以卡方同質性檢定血清型別其 P 值 < 0.05。