

原著文章

2008~2012 年國內侵襲性肺炎鏈球菌之抗生素感受性分析

陳英彥、姚淑滿、陳雅惠、蔣世峯、郭宗霖、高培修、鄭麗容、王昱嵐、江春雪

衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心

摘要

2008年1月至2012年12月，針對3,643株分離自國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症確定個案的肺炎鏈球菌菌株，進行抗生素最低抑菌濃度試驗。分析菌株對各類抗生素具有感受性的比例：對青黴素類抗生素 amoxicillin 及 penicillin 分別為 79.9%及 55.0%，對第三及第四代頭芽孢菌素類抗生素 cefotaxime 及 cefepime 分別為 69.2%及 59.3%，對 quinolones 類的抗生素 levofloxacin 及 moxifloxacin 分別為 94.7%及 95.3%，對 chloramphenicol、linezolid、telithromycin 及 vancomycin 分別為 73.8%、99.8%、94.6%及 100.0%，對 cabapenems 類的 meropenem 及磺胺類的 trimethoprim-sulfamethoxazole 的感受性較低，分別為 36.4%及 39.4%，對 erythromycin、tetracycline 及 clindamycin 的感受性最低，分別為 9.6%、9.0%及 24.4%。依菌株分離年代分析，對 cefepime、clindamycin 及 meropenem 具有感受性菌株的比例呈現逐年下降的趨勢，而對 amoxicillin 及 cefotaxime 只持續下降到 2011年，2012年分別回升到 73.1%及 72.9%。血清型 19A 肺炎鏈球菌的感染在近幾年不斷地增加，已成為國內最主要流行的血清型別，這型菌株對 amoxicillin、cefepime、cefotaxime、meropenem 及 penicillin 不具感受性的比例很高 (81.6%~97.2%)，且感染 5歲以下幼童的比例最高，因此使得這個年齡層的感染菌株對這幾種抗生素具有感受性比例相較其他年齡層低 (13.0%~54.8%)。本研究顯示我國在進行侵襲性肺炎鏈球菌感染症的防治策略，除了預防性的疫苗接種外，仍應注意該病原菌的抗藥性問題。

關鍵字：侵襲性肺炎鏈球菌感染症、抗生素最低抑菌濃度、血清型 19A

前言

自 2007年10月起，我國將侵襲性肺炎鏈球菌感染症列入第四類法定傳染病，這幾年的監測資料顯示年發生率每 10萬人口約 3-4人，5歲以下幼童的年發生率高達每 10萬人口 13-20人[1]。美國在全面施打 7價蛋白質結合型疫苗 (PCV7) 後，其侵襲性

肺炎鏈球菌感染症年發生率降至每 10 萬人口約 10-15 人, 1 歲以下幼兒每 10 萬人約 20-30 人[2], 其他歐美國家年發生率每 10 萬人口則約 10-100 人[3]。

肺炎鏈球菌現今仍舊是造成人類呼吸道感染的重要致病菌之一, 自 1970 年代對 penicillin 具有抗藥性的菌株被發現後, 世界各國抗藥性菌株的比例不斷上升, 同時對多種抗生素具有抗藥性的菌株也陸續被發現, 對人類造成新的威脅[4, 5]。雖然近幾年監測資料顯示, 我國並非侵襲性肺炎鏈球菌感染症高發生率的國家, 但是在面對抗藥性菌株的問題時, 一向都比歐美等開發國家來的嚴重[6, 7]。

侵襲性肺炎鏈球菌感染症為疫苗可預防的傳染病, 目前上市疫苗以 92 種血清型別肺炎鏈球菌中較為常見的血清型別的莢膜抗原製造, 能有效防護疫苗所含有的血清型別菌株的感染。這些疫苗在各國上市使用後, 確實降低了感染人數, 但也隨即造成流行的肺炎鏈球菌血清型別的改變, 尤其是血清型 19A 菌株, 其在世界各國引起侵襲性肺炎鏈球菌感染的佔有比例已呈逐年增加的趨勢, 而此血清型菌株對許多種類抗生素之抗藥性也較其他血清型菌株高[8-11]。顯然疫苗施打等這些新的因素, 也影響到肺炎鏈球菌的抗藥性問題。

雖然新一代 13 價蛋白質結合型疫苗 (PCV13) 已將血清型 19A 納入保護的型別, 但疫苗施打是否又會造成其他新的血清型菌株的流行, 這些菌株是否又具有較高的抗藥性, 又有新的抗藥機制的傳播, 以至於造成更嚴重的抗藥問題, 都是未來防治侵襲性肺炎鏈球菌感染所要關注的課題。

本研究便是希望藉由長期對侵襲性肺炎鏈球菌感染症的菌株進行抗藥性監測, 以了解該菌在國內對各類抗生素感受性的變化情形, 以提供治療該感染症時的參考, 未來可以進一步了解其抗藥機制及傳播等更深入的問題。

材料方法

一、肺炎鏈球菌菌株及感染個案來源

感染個案之疾病定義乃依據我國第四類法定傳染病公告, 凡由肺炎鏈球菌引起之侵襲性疾病, 如敗血症、腦膜炎等, 且經由正常狀況下之無菌部位檢體如血液、腦脊髓液等, 分離出肺炎鏈球菌者, 均符合通報定義。蒐集 2008 年 1 月 1 日到 2012 年 12 月 31 日, 全國通報侵襲性肺炎鏈球菌感染症所分離出的菌株 3,643 株, 與受感染年代、個案年齡及居住區域等流行病學資料進行分析。

二、肺炎鏈球菌血清型鑑定

以莢膜腫脹試驗(Quellung reaction)進行血清型別鑑定, 將一接種環純化之菌液, 與一接種環不同型抗血清 (SSI, Copenhagen, Denmark), 在載玻片上混合後, 在光學顯微鏡下觀察, 若菌體莢膜膨脹明顯表示為同型, 依此判斷其血清型。

三、肺炎鏈球菌抗生素感受性試驗

以自動化鑑定系統 Phoenix 100 (BD, USA), 選擇 Phoenix SMIC/ID9 測試盤進行抗生素最小抑菌濃度 (MIC) 試驗, 先以 ID Broth 調製 0.5 McFarland 懸浮菌液, 再取一滴指示劑及 25 μ L 懸浮菌液加入 AST Broth 內, 在 20 分鐘內將之倒入測試盤, 封蓋後放入機器進行偵測。以 *S. pneumoniae* ATCC49619 當作標準對照菌株, 共分析其中 15 種抗生素 (amoxicillin、cefepime、cefotaxime、chloramphenicol、

clindamycin、erythromycin、levofloxacin、linezolid、meropenem、moxifloxacin、penicillin G、telithromycin、tetracycline、trimethoprim/ sulfamethoxazole 及 vancomycin)，並依據 2008 年 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 訂定之標準來判斷各類抗生素之感受性[12]。

結果

一、各類抗生素對肺炎鏈球菌最低抑菌濃度及感受性

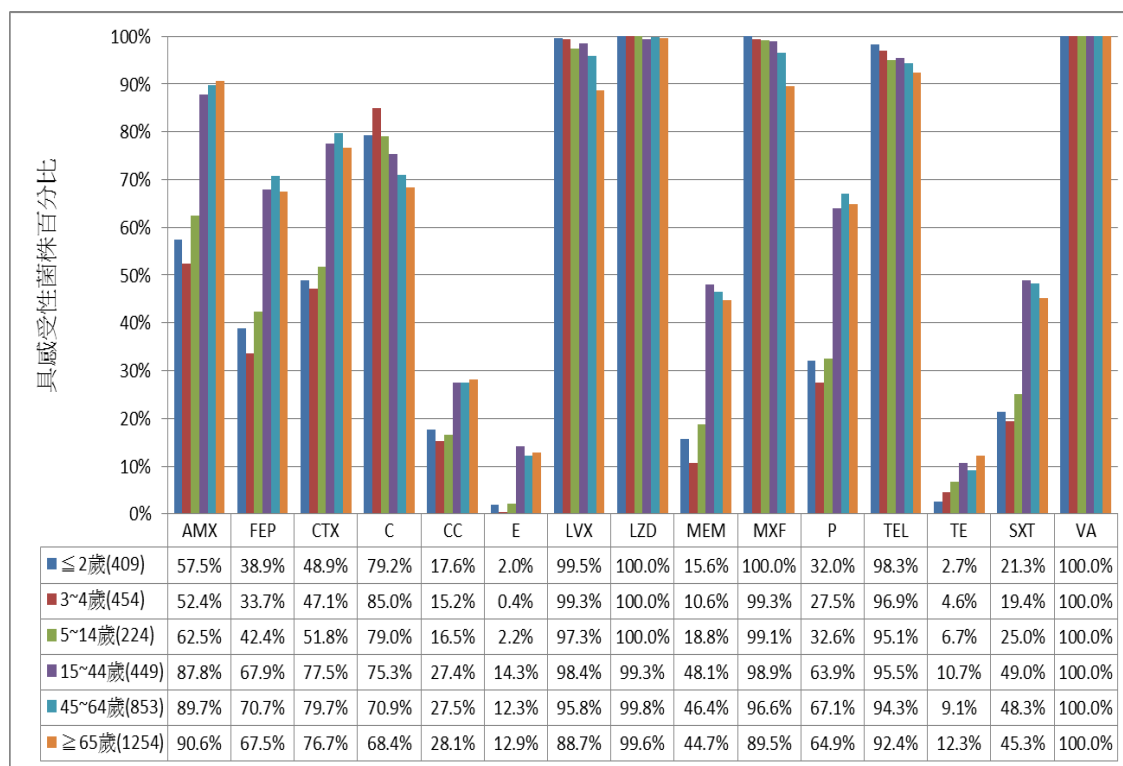
國內每年約有 700-800 例侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案發生，本研究收集分離自 2008 到 2012 年間確定個案之肺炎鏈球菌菌株共計 3,643 株為材料，並依據 2008 年美國 CLSI 訂定標準進行抗生素感受性的分析，表一顯示所有菌株對各類抗生素的最低抑菌濃度範圍、MIC⁵⁰、MIC⁹⁰，以及具感受性、中度抗藥性及高度抗藥性菌株的佔有比例。大部分菌株對 tetracycline 及 macrolides 類的 erythromycin 都具有高度抗藥性，分別只有 9.0%及 9.6%菌株具有感受性；對 lincosamides 類的 clindamycin、carbapenems 類的 meropenem 及磺胺類抗生素的 trimethoprim-sulfamethoxazole 分別只有 24.4%、36.4%及 39.4%菌株具有感受性；對青黴素類抗生素 amoxicillin 有 79.9% 菌株具有感受性，但對 penicillin 只有 55.0%菌株有感受性，中度抗藥性菌株佔 36.1%；對第三及第四代頭孢菌素類抗生素 cefotaxime 及 cefepime 分別有 69.2% 及 59.3%菌株具有感受性，中度抗藥性菌株也分別佔 26.3%及 31.8%；另外，對 chloramphenicol 有 73.8%菌株具有感受性。大部分菌株對 telithromycin、linezolid 及 quinolones 類的抗生素 levofloxacin、moxifloxacin 都具有感受性，分別有 94.6%、99.8%、94.7%及 95.3%菌株具有感受性。未發現對 vancomycin 具有抗藥性的菌株。

表一、肺炎鏈球菌對各類抗生素之最低抑菌濃度及感受性

抗生素	佔分離菌株百分比(n=3,643)			最低抑菌濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant	MIC ⁵⁰	MIC ⁹⁰	Range
Amoxicillin	79.9%	8.8%	11.3%	1	>4	$\leq 0.25 \sim >4$
Cefepime	59.3%	31.8%	8.9%	1	2	$\leq 0.5 \sim >2$
Cefotaxime	69.2%	26.3%	4.5%	1	2	$\leq 0.5 \sim >4$
Chloramphenicol	73.8%	0.0%	26.2%	4	>8	$\leq 2 \sim >8$
Clindamycin	24.4%	0.3%	75.3%	>2	>2	$\leq 0.03125 \sim >2$
Erythromycin	9.6%	0.1%	90.3%	>4	>4	$\leq 0.0625 \sim >4$
Levofloxacin	94.7%	0.6%	4.7%	1	1	$\leq 0.5 \sim >4$
Linezolid	99.8%	0.0%	0.2%	≤ 1	≤ 1	$\leq 1 \sim 4$
Meropenem	36.4%	22.0%	41.6%	0.5	>0.5	$\leq 0.0625 \sim >0.5$
Moxifloxacin	95.3%	0.8%	3.9%	≤ 0.25	≤ 0.25	$\leq 0.25 \sim >2$
Penicillin G	55.0%	36.1%	8.9%	2	4	$\leq 0.03125 \sim >8$
Telithromycin	94.6%	3.9%	1.5%	≤ 0.0625	1	$\leq 0.0625 \sim >2$
Tetracycline	9.0%	2.3%	88.7%	>8	>8	$\leq 0.5 \sim >8$
Trimethoprim /Sulfamethoxazole	39.4%	11.5%	49.1%	2/38	>2/38	$\leq 0.5/9.5 \sim >2/38$
Vancomycin	100.0%	0.0%	0.0%	≤ 0.5	≤ 0.5	$\leq 0.5 \sim 1$

三、各年齡層感染菌株之抗生素感受性佔有比例

幼童及老年人為侵襲性肺炎鏈球菌感染症的高危險族群，將所有年齡區分為 0~2 歲、3~4 歲、5~14 歲、15~44 歲、45~64 歲及 65 歲以上等 6 個年齡層，分析不同年齡族群感染之肺炎鏈球菌對各類抗生素的感受性變化（圖一）。明顯看到來自年齡 14 歲以下族群的菌株對 amoxicillin、cefepime、cefotaxime、clindamycin、erythromycin、meropenem、penicillin 及 trimethoprim-sulfamethoxazole 具有感受性的比例，較 14 歲以上族群的菌株的比例為低，其中又以 3~4 歲幼童比例最低，分別為 52.4%、33.7%、47.1%、15.2%、0.4%、10.6%、27.5%及 19.4%，相較於 65 歲以上老人分別為 90.6%、67.5%、76.7%、28.1%、12.9%、44.7%、64.9 及 45.3%，在統計上均有顯著差異存在（P-values < 0.01）。相反的，年齡 14 歲以下族群的菌株對 chloramphenicol、levofloxacin、moxifloxacin 及 telithromycin 具有感受性比例，較 14 歲以上族群的菌株的比例高，不過在統計上並無顯著差異存在。



圖一、分離自各年齡層的侵襲性肺炎鏈球菌對各類抗生素具有感受性比例

註：抗生素代號：amoxicillin(AMX)、cefepime(FEP)、cefotaxime(CTX)、chloramphenicol(C)、clindamycin(CC)、erythromycin(E)、levofloxacin(LVX)、linezolid(LZD)、meropenem(MEM)、moxifloxacin(MXF)、penicillin G(P)、telithromycin(TEL)、tetracycline(TE)、trimethoprim/sulfamethoxazole(SXT)、vancomycin(VA)。

四、血清型與抗生素感受性

侵襲性肺炎鏈球菌感染症為疫苗可預防之傳染病，目前使用之疫苗所包含之血清型亦為國內主要流行血清型，施打疫苗除可避免主要流行菌株的感染，是否也可能影響菌株抗生素感受性的流行情形。我們分析 8 種國內主要流行血清型 14、3、19A、19F、23F、23A、6B、6A 及其他血清型，各型菌株分別佔所有菌株的 16.4%、12.8%、14.9%、8.6%、11.7%、3.5%、8.5%、4.3% 及 19.3%。血清型 19A 及 19F 菌株對 amoxicillin、cefepime、cefotaxime、erythromycin、meropenem、penicillin、tetracycline 及 trimethoprim/sulfamethoxazole 不具感受性（包含中度抗藥性及高度抗藥性）的比例都很高（表三），分別為（91.7% / 37.1%、89.5% / 63.3%、81.6% / 50.8%、98.7% / 98.7%、97.2% / 93.6%、89.3% / 76.0%、97.1% / 96.8% 及 95.0% / 95.2%），但對 chloramphenicol 不具感受性的比例很低，分別只有 1.5% 及 12.1%，血清型 19A 菌株對 levofloxacin 及 moxifloxacin 不具感受性的比例也只有 0.7% 及 0.6%。血清型 23F 菌株也較不具感受性，特別對 meropenem、penicillin 及 trimethoprim-sulfamethoxazole 不具感受性比例較高，分別為 97.0%、71.2% 及 86.7%，相較同屬 23group 血清型的 23A 菌株明顯較高，後者分別為 7.0%、14.7% 及 9.3%，另外，血清型 23F 菌株對 levofloxacin 及 moxifloxacin 不具感受性的比例最高，分別為 16.6% 及 15.0%。血清型 3 的菌株，除了對 chloramphenicol 及 telithromycin 各有 73.3% 及 19.1% 不具感受性，較其他血清型菌株高外，對其他抗生素的不具感受性大多是偏低。

表三、肺炎鏈球菌菌株主要流行血清型對各類抗生素不具感受性比例

抗生素	血清型（菌株數）								
	14 (597)	3 (465)	19A (544)	19F (313)	23F (427)	23A (129)	6B (310)	6A (156)	other (702)
Amoxicillin	13.1%	0.0%	91.7%	37.1%	4.7%	1.6%	2.3%	0.0%	1.4%
Cefepime	48.2%	1.9%	89.5%	63.3%	56.2%	5.4%	23.5%	42.9%	15.8%
Cefotaxime	35.3%	0.2%	81.6%	50.8%	44.3%	2.3%	4.8%	13.5%	11.3%
Chloramphenicol	7.9%	73.3%	1.5%	12.1%	42.2%	7.0%	32.9%	54.5%	20.7%
Clindamycin	88.6%	76.8%	97.4%	52.7%	74.7%	80.6%	60.6%	80.8%	62.1%
Erythromycin	97.2%	80.2%	98.7%	98.7%	98.1%	96.9%	97.4%	93.6%	71.9%
Levofloxacin	6.5%	0.6%	0.7%	11.5%	16.6%	0.8%	2.6%	0.0%	4.8%
Linezolid	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%
Meropenem	89.8%	1.9%	97.2%	93.6%	97.0%	7.0%	65.2%	69.9%	30.6%
Moxifloxacin	5.9%	0.0%	0.6%	10.2%	15.0%	0.8%	1.0%	0.6%	4.6%
Penicillin G	52.9%	1.1%	89.3%	76.0%	71.2%	14.7%	28.4%	40.4%	17.2%
Telithromycin	5.5%	19.1%	4.6%	3.5%	2.6%	1.6%	1.3%	1.9%	2.4%
Tetracycline	82.2%	89.7%	97.1%	96.8%	93.4%	96.1%	96.1%	93.6%	86.9%
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	59.5%	2.4%	95.0%	95.2%	86.7%	9.3%	93.2%	41.7%	41.5%
Vancomycin	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

註：不具感受性比例包含中度抗藥性及高度抗藥性；對某抗生素有最高的不具感受性比例以深紅色表示，比例下降時紅色深度也下降。

討論

肺炎鏈球菌為人類呼吸道感染的重要致病菌之一，其造成的侵入性感染更威脅到人類的健康與生命，在疫苗被用來預防侵襲性肺炎鏈球菌感染以前，抗生素的使用為主要的治療方法，然而廣泛的抗生素使用，陸續引起抗藥性肺炎鏈球菌在各地的流行，因此目前針對侵襲性肺炎鏈球菌感染症的防治策略，除了監測該菌之莢膜血清型別以作為疫苗使用的參考外，對治療上使用的抗生素是否會造成抗藥性問題，則是另一個監測的重點。

美國 CLSI 在 2008 年修改 penicillin、cefepime 及 cefotaxime 的最低抑菌濃度的判讀標準[12]，將感染症區分為腦膜炎及非腦膜炎，非腦膜炎感染症的新標準：對 penicillin 具感受性、中度抗藥性及高度抗藥性的最低抑菌濃度分別為 ≤ 2 、4 及 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ，對 cefepime 及 cefotaxime 分別為 ≤ 1 、2、 $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ ，因此 2008 年以前及以後所發表的學術論文對抗藥性菌株的比例會有所差別[13]。2006 年，我們發表關於國內 2002-2003 年的侵襲性肺炎鏈球菌的監測報告[14]，其中肺炎鏈球菌對 penicillin 具有感受性的比例為 32.2%，比本研究之 55.0% 為低，主要便歸因於判讀標準的修改。但是，該研究報告中分別有 85.8% 及 92.9% 菌株對頭芽孢菌素類抗生素 cefotaxime 及 ceftriaxone 具有感受性，相較本次研究結果對 cefotaxime 只有 69.2% 具有感受性，對第四代 cefepime 更只有 59.3% 菌株具有感受性，顯示對頭芽孢菌素類抗生素的感受性有明顯下降的情形。細看這幾年的變化，對 cefotaxime 具有感受性的菌株自 2008 年 71.9% 降到 2011 年 62.6%，對 cefepime 具有感受性菌株自 2008 年 70.2% 每年持續下降到 2012 年 49.5%，同樣顯示對頭芽孢菌素類抗生素的感受性有下降趨勢。關於對 cefotaxime 具有感受性的菌株比例在 2012 年回升到 72.9%，必須要持續監測，以便判斷抗藥性是否真的有反轉的趨勢，以及這些抗藥性菌株是否有特定的相關性。分析分離自各年齡層的菌株，不論對 penicillin、cefotaxime 或 cefepime，來自 0~2 歲，3-4 歲及 5-14 歲年齡層的菌株，都較其他年齡層的菌株具有較低的感受性比例 ($P\text{-values} < 0.01$)；另外，新型蛋白質結合型疫苗最近在國內外被推廣使用下，受血清型 19A 菌株感染的人口明顯增加，而其感染的主要年齡層便是兒童及幼童[15]，而且血清型 19A 菌株對 cefotaxime 及 cefepime 只有不到 20% 的感受性，遠較其他血清型別菌株為低，因此，在這年齡層，是否有某些特定菌株在流行是否有某些抗藥機制在傳播，值得更進一步的調查與釐清。

血清型 19A 肺炎鏈球菌對大部分抗生素都有很高的不具感受性比例，不過對 levofloxacin 及 moxifloxacin 卻有 99% 以上的感受性，相較所有菌株的 95% 左右感受性明顯來的高。血清型 19A 對 chloramphenicol 有 98.5% 的感受性，而一般較不具抗藥性的血清型 3 菌株，對 chloramphenicol 具感受性菌株竟然只有 26.7%，顯示菌株的血清型與其抗藥性可能存在某種相關性。血清型 19A 菌株，在 2008 到 2012 年分別佔當年度所有菌株的 5.5%、6.4%、15.7%、21.0% 及 25.5%，而且在 5 歲以下幼童就佔了 60.5%，因此影響到抗藥性增加的趨勢，以及幼童較嚴重的抗藥性問題。在血清型 19A 尚未大量流行前的研究報告顯示，主要流行的血清型 14、23F、19F 及 6B 對 penicillin 及其他大部分抗生素都有較高的抗藥性表現[10, 14]；我們的研究也發現，除了血清型 19A 外，血清型 14、23F 及 19F 仍然具有很高的抗藥性，但血清型 6B

除了對 trimethoprim-sulfamethoxazole 有較高抗藥性外，對其他抗生素並沒有明顯的高抗藥性比例；自從血清型 6C 及 6D 分別被從血清型 6B 及 6A 分離出來後[16]，是否因而影響到其抗藥性表現，有待進一步分析。

近年來侵襲性肺炎鏈球菌感染症在國內的發生率並沒有太大變化，雖然在疫苗施打後也造成感染菌株血清型別改變，政府也以推動新疫苗施打政策來因應，以期降低侵襲性肺炎鏈球菌感染症的發生；但在這些因素及治療使用的抗生素影響下，已造成國內該菌的抗藥性問題。本研究論文發現，在過去的 5 年間，國內造成侵襲性肺炎鏈球菌感染的菌株，對抗生素感受性的流行趨勢，對某些抗生素（erythromycin、levofloxacin、linezolid、moxifloxacin、telithromycin、tetracycline、trimethoprim/sulfamethoxazole 及 vancomycin）抗藥性比例變動不一，對一部分抗生素（cefepime、clindamycin 及 meropenem）的抗藥性比例則持續上升，還有對一部分抗生素（amoxicillin、cefotaxime、chloramphenicol、及 penicillin G）的抗藥性比例，則是先上升後有緩和下來的趨勢。此外，在主要危險群 5 歲以下幼童，以及近年來持續增加的血清型 19A 菌株，都比感染其他族群的菌株有較嚴重的抗藥性問題。這些問題是否能在推廣新型 13 價蛋白質結合型疫苗的政策後，藉由預防感染發生，以抑制抗藥性菌株的散播，並降低對抗生素產生抗藥性等，都有待持續進行抗藥性監測來觀察。

誌謝

感謝提供本論文研究材料之醫療衛生單位人員，以及本研究共同工作夥伴，並對國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症防治工作上努力的所有防疫人員，一併獻上感激之意。

參考文獻

1. 陳英彥、陳雅惠、程筱雯等：侵襲性肺炎鏈球菌感染症在 2008~2010 年台灣各地區流行概況。疫情報導 2011；27：297-304.
2. CDC. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae* 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu11.html>
3. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(12):93-104.
4. Tsai HY, Lauderdale TL, Wang JT, et al. Updated antibiotic resistance and clinical spectrum of infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan: Emphasis on risk factors for penicillin nonsusceptibilities. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2012.07.012>
5. Li CF, Liu MF, Shi ZY, et al. Changing trends in antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Taiwan, 2006-2007. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 45(4):305-10.
6. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(7):2903-13.

7. Kim SH, Song JH, Chung DR, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(3):1418-26.
8. Dagan R, KP Klugman. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2008;8(12):785-95.
9. Liao WH, Lin SH, Lai CC, et al. Impact of pneumococcal vaccines on invasive pneumococcal disease in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(4):489-92.
10. Imohl M, RR Reinert, M. van der Linden. Serotype-specific penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Germany from 1992 to 2008. *Int J Med Microbiol* 2010;300(5):324-30.
11. Gertz RE, Jr., Li Z, Pimenta FC, et al. Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 2010;201(5):770-5.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th informational supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA: CLSI 2008.
13. CDC. Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*--United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008. 57(50): p. 1353-5.
14. Chen YY, Yao SM, Chou CY, et al. Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan, 2002-2003. *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 8):1109-14.
15. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Hernandez B, et al. Clonal and clinical profile of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A causing pediatric invasive infections: a 2-year (2007-2009) laboratory-based surveillance in Madrid. *Vaccine* 2011;29(9):1770-6.
16. Song JH, JY Baek, KS Ko, Comparison of capsular genes of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6A, 6B, 6C, and 6D isolates. *J Clin Microbiol* 2011;49(5):1758-64.

2000 年至 2012 年臺灣侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症

陳素幸、王恩慈、趙雁南、劉定萍

衛生福利部疾病管制署急性傳染病組

摘要

我國自 2000 年至 2012 年，侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症之確定病例數為 272 例，其中男性共有 176 人 (64.7%)，女性共 96 人 (35.3%)，比例為 (1.83:1)。確定個案中，年齡以小於 5 歲之年齡層人數 159 人 (58.5%) 為最多，好發季節為冬季 (41.5%)。最常見之臨床表現為肺炎 (44%)、其次為菌血症 (21%) 及腦膜炎 (16%)，其中以臨床表現為腦膜炎之個案，發生後遺症比率為最高。

近年來臺灣因相關疫苗的引進，此感染症之發生率已大幅降低，2012 年已降至每 10 萬人口 0.01 例，相較於歐美先進國家，我國屬於年發生率偏低的國家。

關鍵字：嗜血桿菌、侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症、腦膜炎

前言

嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*) 是一種革蘭氏陰性桿菌，可分為有莢膜及無莢膜兩大類，無莢膜者無法分型，有莢膜者依血清型可區分為 a 至 f 等 6 個分型，其中 b 型最常引起嬰幼兒嚴重之疾病 [1,5,7]。

侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症 (*Haemophilus influenzae* type b Infection) 是一種嚴重的傳染疾病，好發於五歲以下的嬰幼兒，引起的疾病有：腦膜炎、菌血症、肺炎、蜂窩組織炎、細菌性關節炎、骨髓炎、會厭炎等，而不同地區之發生率之差異亦相當大。侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症所引起疾病以腦膜炎較為常見，約占 50%-65% 左右，死亡率約為 2%~5%，存活者中約 15% 至 30% 的會有水腦、腦炎、運動失調、聽力受損、智能障礙、偏癱等後遺症 [1, 6,8,9]，除嚴重影響個人健康，增加家庭負擔外，亦提高社會國家之經濟成本。我國自 1996 年引進結合型 b 型嗜血桿菌疫苗，並於 2010 年 3 月起，將含有該成份之五合一疫苗納入常規預防接種，其發生率有大幅下降趨勢，本研究欲探討近年來侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症流行病學、臨床症狀及預後情形。

材料及方法

一、研究對象

疾病管制局(現改制為疾病管制署)於 1999 年 7 月將侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症訂為我國第三類法定傳染病，以全民為監測對象，醫療院所依規定需於 1 週內完成通報，各醫療院所自疑似受感染個案之血液、腦脊髓液等正常無菌部位檢體，分離出嗜血桿菌，須儘速進行通報，並將分離菌株送至疾病管制局進行血清型別鑑定，作為確定感染個案研判標準。本次研究對象為疾病管制局法定傳染病通報系統自民國 2000 年 1 月至 2012 年 12 月底之全國通報及確定個案。

二、病例定義[2]

(一) 臨床條件：

由b型嗜血桿菌所引起的侵襲性疾病，可能產生的臨床症狀包括：腦膜炎、菌血症、肺炎、蜂窩組織炎、細菌性關節炎、骨髓炎、會厭炎等。

(二) 檢驗條件：

正常無菌檢體（血液、腦脊髓液、關節液、肋膜液、心包膜液等體液）分離並鑑定出b型嗜血桿菌。

(三) 通報定義：

符合臨床條件，且醫院自行檢驗，符合檢驗條件者即可通報。

(四) 檢驗程序：

將正常無菌檢體（血液、腦脊髓液、關節液、肋膜液、心包膜液等體液）進行分離並鑑定出 b 型嗜血桿菌（*Haemophilus influenzae* type b）。其程序為：

- 1.革蘭氏染色是否為陰性球桿菌。
- 2.進行 Oxidase 及 Catalase test 均呈陽性反應後，進行 X、V 及 XV 生長因子試驗及 API-NH (BioMérieux，法國) 生化鑑定。
- 3.進行血清凝集試驗以確定是否為 type b[3]。

(五) 確定病例定義：需符合臨床條件及檢驗條件。

三、資料來源與分析

本研究利用疾病管制局「疫情資料倉儲系統」及法定傳染病通報系統之傳染病疫調系統擷取資料，資料來源係由醫事人員發現疑似侵襲性b型嗜血桿菌感染症個案後，填寫或上網填報「傳染病個案（含疑似病例）報告單」，通報至轄區衛生主管機關及疾病管制局。通報個案經確認為陽性個案後，當地公共衛生人員必須於48小時內訪視個案，完成「侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症疫調單」，並於發病後3-6個月內再度訪視個案，以填寫是否有後遺症等情形。所得資料以EXCEL軟體進行資料整理分析並製作圖表，結果以描述性統計為主。

本研究中每10萬人口發生率之分母取自內政部統計年報之年中人口數，預防接種資料之來源為疾病管制局「全國性預防接種資訊管理資料庫系統」(以下簡稱 NIIS 系統)，資料庫資料分母為內政部戶政資料中設籍臺灣地區之幼兒，本研究擷取2000年至2012年出生世代Hib基礎劑施打情形，其接種時間之統計係截至各世代隔年12月31日止。

由於疾病管制局疫情資料倉儲及疫調系統於2006年始建置完成，因此，通報及確定個案數為2000年至2012年的資料，而有關確定個案之臨床表現、後遺症及死亡個案部分，則只有2006年1月至2012年12月底之資料可供進行分析。

結果

一、流行病學

(一) 通報及確定個案統計資料

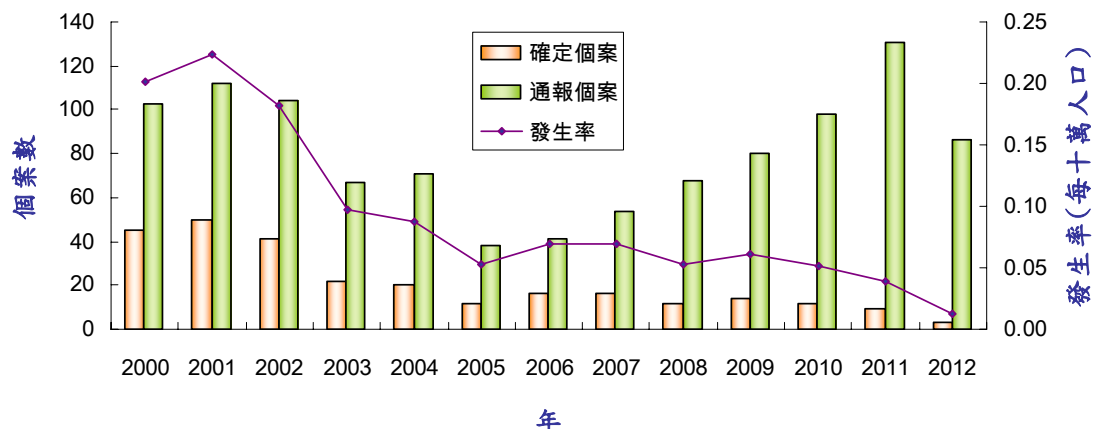
根據資料分析結果，2000年至2012年侵襲性b型嗜血桿菌感染症通報人數1058例，每年介於38例至131例之間，平均值為81例；確定病例數272例，每年介於3例至50例之間，平均值為21例。男性176人（64.7%），女性96人（35.3%），比例為（1.83：1）。

(二) 全國發生率：

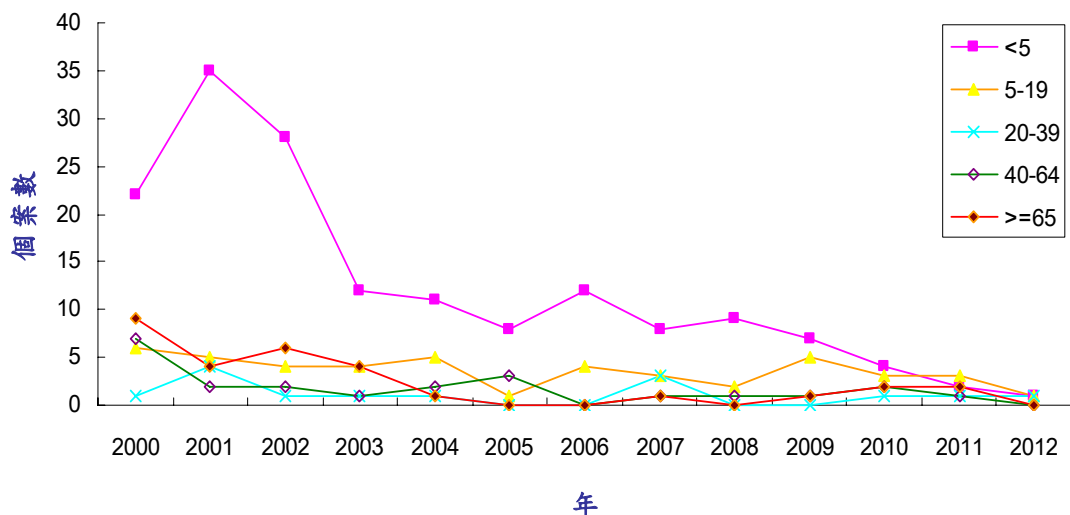
每10萬人口發生率為：2000年至2012年每10萬人口發生率介於0.22至0.01例之間，其間之年發生率有95%之下降，如圖一。

(三) 年齡分佈

272位確定個案中，年齡以小於5歲159人（58.5%）為最多，依序為5-19歲46人（16.9%），65歲以上30人（11%），40至64歲23人（8.5%）以及20至39歲14人（5%）等，各年齡層確定個案逐年下降，詳如圖二。



圖一、2000年至2012年侵襲性b型嗜血桿菌感染症發生率



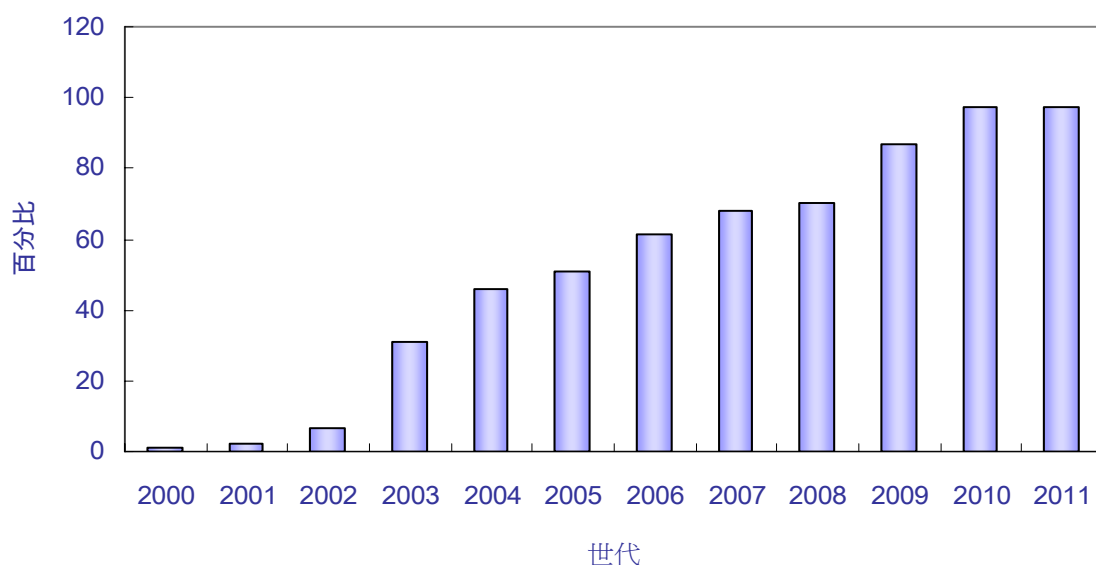
圖二、2000-2012年侵襲性b型嗜血桿菌感染症確定個案年齡別分布情形

(四) 全國b型嗜血桿菌疫苗接種情形

我國於1996年引進結合型b型嗜血桿菌疫苗，2002年開始引進民眾自費接種之五合一疫苗，但該年之出生世代接種率仍少於10%。2005年引進五合一再加上B型肝炎之民眾自費接種疫苗後，該年出生世代接種完成率已超過50%，之後逐年增加，2010年3月起，五合一疫苗納入常規預防接種後，接種率均達97%以上，詳如圖三。

(五) 好發季節

分析資料顯示，侵襲性b型嗜血桿菌感染症確定個案發生之月份，每年春季3至5月62例（22.5%），夏季6至8月55例（20.2%）及秋季9至11月42例（15.4%），其中以冬季12月至隔年2月之113例（41.5%）為最高，如圖四。



圖三、2000-2011年出生世代含b型嗜血桿菌成份相關疫苗基礎劑施打完成率



圖四、2000-2012年全國侵襲性b型嗜血桿菌感染症確定個案每月分佈情形

二、侵襲性b型嗜血桿菌感染症之臨床表現及預後情形

由 2006 年 1 月至 2012 年 12 月底之資料中，共有 82 例侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症之確定個案，其中 14 例個案包含 2 個部位感染，臨床表現上以肺炎 42 例（44%）為最多、其次依序為菌血症 20 例（21%）、腦膜炎 15 例（16%）、不明原因者 9 例（9%）、會厭炎 6 例（6%）、其餘蜂窩組織炎、心包炎、踝關節炎及眼睛感染各 1 例（4%）。侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症主要是侵犯 5 歲以下兒童，本研究發現，個案之臨床表現及年齡分布上，肺炎是各年齡層中最常見之臨床症狀，死亡原因主要為肺炎及菌血症，以 65 歲以上老人居多（60%），然而在 15 例腦膜炎個案中，5 歲以下兒童佔 11 例，為主要發生族群，如表一。

在預後部分：82 例個案中，72 例個案存活，10 例死亡，致死率為 12.2%。72 例存活個案中，70 例完全康復，2 例存活者發生後遺症。

表一、2006-2012 年侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症個案臨床表現及預後分析

	人數		死亡 (%)		存活 (%)		康復 (%)		後遺症 (%)		
	小計	<5(歲)	≥5(歲)	<5(歲)	≥5(歲)	<5(歲)	≥5(歲)	<5(歲)	≥5(歲)	<5(歲)	≥5(歲)
臨床表現											
肺炎	42	16	26	0(0)	5(19)	16(100)	21(81)	16(100)	21(100)	0(0)	0(0)
菌血症	20	11	9	0(0)	3(33)	11(100)	6(67)	11(100)	6(100)	0(0)	0(0)
腦膜炎	15	11	4	0(0)	1(25)	11(100)	3(75)	9(82)	3(100)	2(18)	0(0)
會厭炎	6	3	3	1(33)	0(0)	2(67)	3(100)	2(100)	3(100)	0(0)	0(0)
不明熱*	9	7	2	0(0)	0(0)	7(100)	2(100)	7(100)	2(100)	0(0)	0(0)
其他*	4	2	2	0(0)	0(0)	2(100)	2(100)	2(100)	2(100)	0(0)	0(0)

1.上表之人數中，14 例個案包含 2 個部位之感染。

2.其他*：包括蜂窩組織炎、心包炎、踝關節炎及眼睛感染各 1 例。

3.不明熱*：不明原因發燒及類似上呼吸道症狀。

討論

在未發展疫苗之前，侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症是造成 5 歲以下嬰幼兒細菌性腦膜炎及死亡之最主要原因之一。由於此疾病目前已為疫苗可預防之疾病，是極可能透過常規疫苗接種而消除之疾病之一 [4]，最早期之侵襲性 b 型嗜血桿菌疫苗於 1970 年代開始發展，內含純化的包覆於細菌表面的莢膜多醣體，但只適用於 18 個月以上之幼兒，直至 1990 年發展出結合型疫苗，才能保護出生 2 個月以上之嬰兒。結合型疫苗是將莢膜多醣體與蛋白質結合的一種不活化疫苗[6]，可減少咽喉帶菌率，因而降低疾病之發生，即使疫苗接種涵蓋率只達 40-50%，亦可保護社區中未施打疫苗之人[4,7]。我國隨著疫苗接種率逐年增加，個案數明顯下降，至 2012 年每 10 萬人口發生率已減少至 0.01 例。研究顯示，5 歲以下兒童發生 b 型嗜血桿菌感染症之比率較高，但隨著疫苗接種人數增加，群體免疫力亦隨之上升，致感染 b 型個案之發生率相對減少，顯見疫苗接種已見效益。然而就整體個案而言，其它型別之嗜血桿菌感染症個案並未減少，因此，近年來通報個案仍多，其中多數為無法分型或非 b 型之成人個案。由於疫苗普及與 5 歲以下兒童發生率大幅下降，相較於歐美先進國家，我國屬於年發生率偏低之國家。

在國際流行病學及疫苗政策方面，美國從 1985 年及 1987 年分別引進多醣體及結合型 b 型嗜血桿菌疫苗後[10]，5 歲以下兒童的發生率下降 99%，每 10 萬人之發生率少於 1 例，2005 至 2009 年每 10 萬人之發生率為 0.16 例 [5]；截至 2009 年，世界衛生組織歐洲地區已有 89% 的國家使用 b 型嗜血桿菌疫苗，部分東歐國家於 2010 年起因 GAVI (The Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI) 的支援陸續開始引進疫苗。2009 年歐洲地區之發生率已降低至每 10 萬人 0.39 例，其中發生率最高者為瑞典(每 10 萬人 1.58 例)及挪威(每 10 萬人 1.48 例)，其次為英國(每 10 萬人 1.21 例)、愛爾蘭(0.97 例)及芬蘭(每 10 萬人 0.88 例)。5 歲以下兒童發生率最高(每 10 萬人 1.3 例)，其次為 65 歲以上之老人(每 10 萬人 1.0 例) [11]；澳洲於 1993 年將 b 型嗜血桿菌疫苗納入常規疫苗之後，其發生率大幅下降，相較未使用疫苗時下降約 95% [6]；侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症於香港及新加坡為不常見之疾病 [10,12]，其疫苗亦未被納入常規疫苗之中。

臺灣地區侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症個案數之發生率，於未引進疫苗之前已遠低於歐美國引進疫苗之後，其臨床表現亦與國外有所不同。研究分析資料發現，確定個案之臨床表現以肺炎為最多、其次依序為菌血症、腦膜炎、及會厭炎等，與國外文獻提到臨床表現最多者為腦膜炎 [5,9,11]略有不同。是否與不同國家之地理環境、種族、遺傳有關，須進一步研究方能證實。有關後遺症部分，主要是由腦膜炎導致神經病變所引起的，15 例臨床表現為腦膜炎個案中，1 例死亡，2 例產生後遺症，發生後遺症比率為 14%，且 15 例個案中，11 例個案為 5 歲及以下之嬰幼兒，顯示腦膜炎主要發生於 5 歲以下兒童。

侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症除了歐洲地區以外[11]，多數國家主要發生於 5 歲以下兒童，本研究中發現 5 歲以上及成人確定個案仍佔有 40%，與 2008 年之研究數據相近 [13]。根據文獻顯示[9, 14]，除兒童以外，侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症之高危險群為：低社經地位、免疫力低下(脾臟切除或功能不全)，及其他慢性疾病(惡性腫瘤或接受化學治療者等)。研究中 40% 之個案是否因疫苗成效使 5 歲以下個案減少，導致其他年齡層所佔比例增加，或個案具有疾病史，仍需進一步研究證實。

侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症之後遺症，主要是由腦膜炎導致神經病變所引起的，且與疾病之嚴重度有關。疾病管制局 2008 年度「探討臺灣侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症的流行病學、臨床特徵及預後」之研究結果顯示，腦膜炎之存活性個案後遺症發生率高達 57% [13]，而本研究約佔 14%，可能原因為 2008 年之研究係以病歷審查方式調查 1999 年 8 月至 2007 年年底之通報及確定個案，較本研究以法定傳染病通報及疫調資料系統收集更為完整，時間較為早期且年限較長，且近年來疫苗施打率增高，個案發生率大幅下降，而醫療品質提升亦可能造成後遺症降低。本研究中 2 例後遺症亦均由腦膜炎引起。而國外研究侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症後遺症之文獻亦多以腦膜炎個案為研究對象 [15-20]。

國際間探討侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症之相關文獻，包括 1993 年成大劉清泉教授在南臺灣進行的研究等[15-20]，均以醫院個案為主要對象，進行短期或長期追蹤，再以個案之完整病歷資料為基礎做分析。本研究採用傳染病疫調系統之資料，雖然調查內容無法如臨床病歷資料般詳實，但是本分析資料結果足以呈現以全臺灣人口為基礎的侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症的流行病學、臨床症狀及預後情形。未來，可進一步調閱確定個

案之病歷資料進行分析，以增加個案臨床表現及預後狀況資料之完整性。

限制

疾病管制局疫情資料倉儲及疫調系統於 2006 年始建置完成，確定個案之臨床表現、後遺症及死亡部分，僅能擷取 2006 年 1 月至 2012 年 12 月之資料加以分析，個案數較少。且本研究仍受限於疾病發生率可能被低估的情形，其主要原因可能是醫院醫師診斷病人時未能懷疑、通報並進行相關檢驗，部分醫院檢驗出嗜血桿菌後，需將菌株轉送疾病管制局做進一步血清型別鑑定之運送過程條件不良影響檢驗結果，由於健保實施後，民眾就醫極為便利，病人可能於疾病初期即服用抗生素，而影響正確診斷及檢驗結果等因素，都可能導致發生率低報情形。

致謝

感謝疾病管制局第二組預種科協助提供 b 型嗜血桿菌疫苗接種完成率資料，以及研究檢驗中心呼吸道細菌實驗室江春雪博士及陳研究助理英彥協助提供個案檢出菌株型別分析及檢驗方法之相關資料。

參考文獻

1. 行政院衛生署疾病管制局：侵襲性 b 型嗜血桿菌感染症防治工作手冊。網址：<http://www2.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=6450&ctNode=1733&mp=1>。
2. Taiwan CDC. Quarantine zone - definition of cases of infectious diseases - HIB. Available at:<http://www.cdc.gov.tw/professional/ManualInfo.aspx?nowtreeid=44EE5DDC05409686&tid=359A85791E2F536F&treeid=BEAC9C103DF952C4>.
3. 蔡文城。2000。實用臨床微生物診斷學，第九版。九州圖書文物有限公司，臺灣。第 846-858 頁。
4. Watt JP, Wolfson LJ, O' Brien KL, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:903 - 11.
5. CDC. VPD Surveillance Manual, 5th Edition, 2011: *Haemophilus influenzae* Type b Invasive Disease: Chapter 2-1.
6. CDC. Vaccine Information for the Public and the Professionals:Hib Vaccine. Available at:<http://www.vaccineinformation.org/hib/qandavax.asp>.
7. National Centre for Immunisation Research & Surveillance. *Haemophilus influenzae* typeB (Hib) vaccines for Australian children. NCIRS fact sheet: October 2009.
8. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st Century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Micro Reviews* 2000;13(2):302-17.
9. HPA. Green Book Guidelines: Chapter 16 *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Available at:<https://www.wp.dh.gov.uk/immunisation/files/2012/07/chapter-16.pdf>.
10. Centre for Health Protection: Number of notifications for notifiable infectious diseases in 2012. Website: <http://www.chp.gov.hk/en/data/1/10/26/43/590.html>.
11. European Center for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report

- 2011: Invasive *Haemophilus influenzae* disease. Surveillance Report 2011:152-4.
12. Lee YS, Kumarasinghe G., Chow C, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in Singapore children: a hospital-based study. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(2):125-7.
 13. 行政院衛生署疾病管制局2008年科技研究計畫：探討臺灣侵襲性b型嗜血桿菌感染症的流行病學、臨床特徵、及預後。網址：
<http://www.cdc.gov.tw/professional/programresultinfo.aspx?treeid=9068ACD483C71FC1&nowtreeid=3B791EACC1B5C579&tid=E4BB0F9A38382D61>。
 14. The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition: *Haemophilus influenzae* type b Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>.
 15. Liu CC, Chen JS, Lin CH, et al. Bacterial meningitis in infants and Children in southern Taiwan: emphasis in *Haemophilus influenzae* type b infection. *J Formos Med Assoc* 1993; 92:884-8.
 16. Goetghebuer T, West TE, Wermenbol V, et al. Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *H. Influenzae* type b in Children in the Gambia. *Tropical Medicine and International Health*: Vol 5, No 3: pp207-13.
 17. Taylor HG, Mills EL, Ciampi A, et al. The Sequelae of *Haemophilus Influenzae* meningitis in School-age Children. *The New England Journal of Medicine*; Vol 323:No.24.18. Tang LM, Chen ST, Hsu WC, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital-based epidemiological study. *QJ Med* 1999; 92:719-725.
 19. Ramakrishnan M, Ulland AJ, Steinhardt LC, et al. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. *BMC Medicine* 2009; 7:47.
 20. Watt JP, Chen S, Santosham M, et al. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: Review of observational data on long term vaccine impact to inform recommendations for vaccine schedules. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, July 2012.

創刊日期：1984年12月15日

出版機關：衛生福利部疾病管制署

地址：台北市中正區林森南路6號

電話：(02) 2395-9825

發行人：張峰義

總編輯：李翠鳳

執行編輯：王心怡、陳倩君

網址：<http://www.cdc.gov.tw/teb>

文獻引用：[Author].[Article title].*Taiwan Epidemiol Bull* 2013;29:[inclusive page numbers].