

計畫編號：MOHW107-CDC-C-315-112112

衛生福利部疾病管制署 107 年署內科技研究計畫

計畫名稱：疫苗可預防之細菌病原體血清型與抗原性
監測研究

年度/全程研究報告

執行機構：檢驗及疫苗研製中心

計畫主持人：江春雪

研究人員：蘇韋如、王恩慈、張秀芳、蕭惠心、潘怡心、姚淑滿、沈
依慧、黃淑卿、陳英彥、王佑君、周聖萍

執行期間：107 年 01 月 01 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（包括目次、圖次、表次、附錄）

中文摘要	3
英文摘要	5
本文	
一、前言	7
二、材料與方法	12
三、結果	16
四、討論	25
五、結論與建議	33
六、計畫重要研究成果及具體建議	35
七、參考文獻	37
八、圖、表	39
附錄	52

中文摘要

關鍵字：肺炎鏈球菌、血清型、流行病學、莢膜多醣體疫苗、蛋白質結合型疫苗、百日咳、百日咳菌、表面蛋白質、疫苗、病原適應

自 2015 年國內 13 價肺炎鏈球菌蛋白質結合型疫苗已納入幼兒常規疫苗接種項目，為了解該疫苗政策在國內施行後的影響，持續監測侵襲性肺炎鏈球菌感染症在國內的流行情形，將是一重要的參考資料。2018 年國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症粗估每十萬人口的年發生率為 1.9 人。以 2018 年全國各年齡層人口數統計，每十萬人口的年發生率在 0 歲、1 歲、2~4 歲、5~14 歲、15~44 歲、45~64 歲、65~69 歲及 70 歲以上，分別為 0.7、2.9、4.9、0.5、0.6、2.2、3.8 及 6.5 人，可以發現 2~4 歲幼童及 65 歲以上老人為主要好發年齡。在感染者居住地區分別為每十萬人口有台北區 2.2 人、北區 1.4 人、中區 1.8 人、南區 1.8 人、高屏區 2.1 人、東區 1.8 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染致病。男性感染者約為女性的 1.9 倍，流行季節為冬春氣溫較低氣候變換的季節，粗略致死率女性及男性分別為 6.6% 及 9.3%。為降低侵襲性肺炎鏈球菌感染症在國內流行情形，疾病管制署於 2009 年開始分階段針對高危險群民眾提供 7 價蛋白質結合型公費疫苗施打，陸續於 2012 年開始提供新型 13 價蛋白質結合型疫苗，並於 2013 年開放 2~5 歲全面公費施打，至 2015 年元月已開放 5 歲以下幼童全面施打公費疫苗。於這些政策施行後，主要流行之肺炎鏈球菌株血清型別已有所改變，於 2018 年依佔有率排列為 19A、23A、15A、3、14、35B、15B、23F、11A 及 15C 等，受感染的高危險族群中，5 歲以下幼童與 65 歲以上老人流行的血清型稍有差異，在 65 歲以上老人血清型依次為 3、23A、19A、35B、15A、14、23F、11A、19F、6A 及 34 等，在 5 歲以下幼童則依次為 19A、15A、23A、15C、14 及 15B 等。目前在國內上市使用之肺炎鏈球菌疫苗，多醣體疫苗 23 價 (PPV23) 及蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV7)，所涵蓋血清型的菌株比例分別為 57.6% 及 45.9%，目前國內針對幼兒使用蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13)，所能涵蓋 5 歲以下幼童的比率

佔 39.4%。在預防性疫苗施打後，評估未來在預防及治療策略施行，均需要這些極具代表台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染的流行基本資料，這些對於該感染症在醫療資源使用以及對國內疫苗施打的有效性問題等，均提供了寶貴的參考資料；未來在發展新的治療及預防上，都將能提供菌株特性及詳細的流行監測資料來做為參考依據。

病原面對疫苗篩選的壓力，經 Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE)圖譜分析，發現百日咳菌一直進行著動態的變化，以適應疫苗與人體免疫的壓力。台灣 Pertactin-deficient (Prn-)的菌株在 2011 年首次被發現，2011-2017 年間出現機率為 3.6%-15.4%，平均 5.5%，今年 Prn-菌株發現 7 株(占 63.6%)，7 株 Prn-菌株中有 5 株為相同的 PFGE 型 9846，9846 型於 2009 年首度出現，接著在 2015 年出現一株，2017 年出現 3 株(23%)，2018 年出現 5 株(45%)，9846 型自 2009 年出現後至今發現 10 株，8 株(80%)為 Prn-菌株，Prn-菌株更適應疫苗壓力，9846 型是否會在台灣地區流行值得關注。

英文摘要

Key word: *Streptococcus pneumoniae* 、 serotype 、 epidemiology 、 capsule polysaccharide vaccine 、 protein conjugate vaccine 、 pertussis 、 *Bordetella pertussis* 、 surface antigen 、 vaccine 、 pathogen adaptation

Since 2015, the domestic 13-valent pneumococcal protein conjugate vaccine has been included in the routine vaccination program for children. In order to understand the impact of the vaccine policy in the country, continuous monitoring of the prevalence of invasive pneumococcal infection in the country will be an important reference. The incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) in 2018 is estimated to be 1.9 per 100,000 population. According to the population of all age groups in the country in 2018, the incidence in age groups of 0, 1, 2-4, 5-14, 15-44, 45-64, 65-69 and older than 70 years old was 0.7, 2.9, 4.9, 0.5, 0.6, 2.2, 3.8 and 6.5 per 100,000, respectively. Children of 2 to 4 years old and adults older than 65 years old were the most affected groups. According to their residence, the incidence rate was 2.2, 1.4, 1.8, 1.8, 2.1 and 1.8 per 100,000 in Taipei area, Northern area, Central area, Southern area, Kao-Ping area and Eastern area, respectively. The number of male infected persons is about 1.9 times that of females. It occurred more often in lower temperature seasons. The popular season is the season with low temperature in winter and spring, and the case-fatality rate was 6.6% and 9.3% for females and males respectively. For IPD prevention, the government started providing free 7-valent conjugate vaccine (PCV7) to high risk groups in 2009, and free 13-valent conjugate vaccine (PCV13) in 2012. The free vaccination was expanded to include children aged 2-5 in 2013, and further to all children younger than 5 years old in Jan 2015.

After the implementation of vaccination policy, serotype of major circulating *Streptococcus pneumoniae* has changed. In 2018, the major serotypes was in the order of 19A, 23A, 15A, 3, 14, 35B, 15B, 23F, 11A and 15C. The major serotypes among children and adults were different, serotypes 3, 23A, 19A, 35B, 15A, 14, 23F, 11A, 19F, 6A and 34 for adults older than 65 years old, and serotypes 19A, 15A,

23A, 15C, 14 and 15B for children younger than 5 years old. Currently, 57.6% of *S. pneumoniae* isolates from IPD patient was included in the serotypes of 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23), and 45.9% in the serotypes of PCV13. However, among children younger than 5 years old, it was only 39.4% in the serotypes of PCV13. Our results were invaluable in current evaluation of prevention policy, treatment policy, the effectiveness of vaccination, and the proper allocation of medical resources, as well as future development of treatment and prevention.

Analysis of the pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) profiles in our study indicated that *Bordetella pertussis* strains continued to change dynamically in order to adapt to pressure from vaccination and human immunity. In Taiwan, pertactin-deficient strains (Prn-) first appeared in 2011, representing 3.6%-15.4% strains isolated in 2011-2017, with an average of 5.5%. In 2018, seven out of 11 collected strains are Prn- (63.6%). Five out of these seven Prn- strains belong to PFGE type 9846. PFGE type 9846 strain first appeared in 2009, followed by 1 strain in 2015, 3 strains (23%) in 2017 and 5 strains (45%) in 2018. A total of 10 PFGE type 9846 are identified since its appearance in 2009, eight of them are Prn- strains. Since Prn- strains are more likely to adapt to vaccination pressure, there should be a concern that whether PFGE type 9846 will become dominant in Taiwan.

本文

一、前言（包括研究問題之背景與現況、研究目的等）

侵襲性肺炎鏈球菌感染症

長久以來肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 不只是人類呼吸道感染的重要致病菌之一，也是造成如社區型肺炎及院內感染的重要致病菌，其主要感染方式，可藉由呼吸道感染導致侵入性感染，侵犯到體內各部位，造成嚴重的侵襲性病徵，若不及時的加以有效治療，可能導致病患死亡或不良的後遺症。由於有伺機性的感染方式，在人體保護力較弱的時候，均為肺炎鏈球菌侵入的最佳時機，因此對於免疫功能不全或抵抗力較弱之小孩及老人有很高感染力，感染時期也特別是在氣溫較低及氣候條件變化大之季節交替期。自抗生素發現及用來治療細菌感染至今已有很長時間，也造成該菌抗藥性的問題，因此如何有效使用抗生素及如何使用疫苗來預防該細菌的感染，為目前對此疾病之主要防治目標。[1-3]

肺炎鏈球菌為人類呼吸道之正常菌叢，與人類共存已有很長久時間，人類使用抗生素治療細菌性感染，同時也造成其抗藥性問題的產生，尤其在亞洲地區及開發中國家大量使用抗生素，都會造成肺炎鏈球菌嚴重的抗藥性問題，如對常用於治療肺炎鏈球菌感染之 Penicillin 及頭芽孢素類 Cefepime、Cefotaxime 等的抗藥性問題。[3-8]

為此預防性疫苗開發使用便是一種很好的防治方法，目前已上市的疫苗，一種是直接利用肺炎鏈球菌莢膜來製造之多醣體疫苗(polysaccharide vaccine)，另一種為蛋白質結合肺炎鏈球菌莢膜多醣體來製造之蛋白質結合型疫苗(protein conjugate vaccine)，此兩種疫苗使用上差異在於，多醣體疫苗無法有效誘發 2 歲以下高危險幼兒免疫反應。然而已知肺炎鏈球菌莢膜型別有 92 種以上，因此在疫苗製造只能選取常見的型別來加以保護，多醣體疫苗市面上以 23 價疫苗 (PPV23)，蛋白質結合型疫苗以 7 價、10 價和新上市之 13 價(PCV7、PCV10 or PCV13)為主，由於 PPV23 已上市許久，PCV7 也自 2000 年陸續在世界各國上市，確實降低了侵襲性肺炎鏈球菌感染症的發生率；有許多研究顯示蛋白質結合

型疫苗不僅保護了施打者不受感染，也間接影響到其帶菌傳播其他感染者的機率，也有研究指出這樣的影響也改變了正常肺炎鏈球菌的帶菌率及抗藥性問題。[9-12]

在蛋白質結合型疫苗發展出來後，似乎一切對於防治肺炎鏈球菌感染的問題，都能由此疫苗來解決，然而在 PCV7 接種率的不斷提高之下，世界各國陸續發現有新的非 PCV7 疫苗包含的血清型別菌株產生，特別是與所包含疫苗有相關性的血清型，血清型 19A 增加的比率為其中之最，這個衝擊在世界各國都陸續有學術研究論文發表；因此又有新的包含更多價疫苗應運而生，PCV10 及 PCV13 等都是最近幾年通過試驗後上市疫苗，其中 PCV13 也已將 19A 包含在其中。為了預防侵襲性肺炎鏈球菌的感染問題，世界各國的科學家在研究肺炎鏈球菌的諸多成果上，對該菌莢膜結構及基因體已有很深入瞭解，雖然如此，其型態的改變仍舊是科學家們極力想要解決的疑問之一。[2, 13-17]

在世界各國對侵襲性肺炎鏈球菌感染症的監測上，由美國疾病管制局自 1995 年建置之主動監測系統 ABCs (Active Bacterial Core Surveillance)，可以很詳細的瞭解到在其監測的範圍內，每年侵襲性肺炎鏈球菌感染人數統計及進行各項防疫措施後的演變概況，而來加以評估該進行哪種疾病防治策略。該監測於 1997 年粗估全年有 61,800 感染侵襲性肺炎鏈球菌個案，死亡案例有 6,100 人，尤其在一歲及一歲以下幼兒，年發生率更高達每十萬人有 178.7 及 142.9 人的高感染率，在 2000 年開始使用 PCV7 後，其發生率陸續降低，於 2004 年以同年齡層統計資料顯示，年發生率降低到每十萬人有 31.7 及 37.0 人，在 2009 年年發生率也都在每十萬人有 32.6 及 36.5 人，這樣的改變也支持了此疫苗施打的成果。然而，在 2004 年後感染人口數並沒有如施打後持續下降的趨勢，似乎有另一種問題產生中，這也就由此監測系統所收集到的菌株來提供問題解決方法，在這些菌株研究當中，他們發現感染的肺炎鏈球菌血清型別已悄悄的在消長當中，在 1998-1999 年與 2005 年比較，一歲以下幼兒 PCV7 包含的血清型別發生率由每十萬人 144.0 人降到 2.7 人，但在非 PCV7 包含的血清型別發生率由每十萬人

26.5 人反升到 37.3 人，這似乎顯示未來這些非疫苗保護的血清型別菌株將會在沒有其他競爭對手下散播開來；然而到了 2011 年開始，年發生率下降到每十萬人有 21.0 及 16.9 人，到了 2013 年更降到每十萬人有 15.2 及 15.1 人，此因為新的 PCV13 疫苗在 2011 年上市，其對於新的流行血清型菌株有了保護作用；這些監測資料都將是提供下一步預防侵襲性肺炎鏈球菌感染的重要訊息。[18]

在國內疾病管制署不斷在推動侵襲性肺炎鏈球菌之防治工作，以預防人民遭受肺炎鏈球菌感染所造成的傷害。在加強預防上宣導民眾正確施打疫苗，以及分階段提供人民免費施打疫苗，首先在 2007 至 2009 年由民間捐贈 23 價多醣體疫苗提供 75 歲以上老人施打，於 2010 年起則配合流感疫苗共同施打，另外在其他高危險族群的照顧上，先於 2009 年 7 月以 5 歲以下高危險族群幼童進行公費施打 7 價結合型疫苗，同年 10 月擴大至莫拉克風災受災縣市收容中心 5 歲以下幼童施打，2010 年元月又增加低收入戶同年齡層幼童施打，5 月也將山地離島偏遠地區幼兒納入施打對象，到 2013 年 3 月開放 2~5 歲幼童及 2014 年 1 月也開放 1~2 歲幼童接種公費 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗，而於 2015 年 1 月更進一步將 5 歲以下所有幼童皆納入疫苗施打對象；這些措施都是為了讓這些高危險族群人口能受到疫苗保護，進而達到族群免疫效果，進一步杜絕肺炎鏈球菌的傳播感染。

然而提供這些疫苗施打的參考資訊，仍舊要靠疾病監測結果來評估，也因此 2007 年 10 月將侵襲性肺炎鏈球菌感染症納入第四類法定傳染病監測項目；本計畫為此通報系統，進一步分析感染菌株特性以及流行病學資料，提供較完整的訊息來幫助瞭解台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染症的流行概況。特別是目前世界各國在疫苗施打後，型別改變造成對疫苗使用的重大衝擊，因此評估莢膜型疫苗是否仍舊具有保護效率，或是未來新世代以肺炎鏈球菌表面蛋白質為基礎的疫苗，是否也同樣在國內具有足夠的保護力，這些都要藉由完整的相關監測資料，來考量疫苗使用的方向及疫苗開發等等的問題。

百日咳

百日咳菌在面對疫苗篩選壓力下產生的適應，除表現在毒力因子(*pertussis toxin, pertactin, fimbriae*)的抗原變異之外，其毒力因子表現調控也扮演重要角色，荷蘭在 Ptx 啟動子(*promoter of Ptx, ptxP*)的多形性調查研究中發現，18 種 *ptxP* 基因型裡以 *ptxP3* 取得優勢，自 2004 年以後分離的菌株都帶 *ptxP3*，BpSR11 為歐洲廣泛流行的 PFGE 型也帶 *ptxP3*，*ptxP3* 的菌株出現在疫苗施打之後，*ptxP3* 菌株會產生更多 *pertussis toxin*，宿主需要更多的中和抗體才能抵抗，研究認為這是病原體適應疫苗篩選壓力產生的基因改變[19, 20]。除了荷蘭之外，在澳洲、加拿大、瑞典也因 *ptxP3* 菌株造成百日咳再流行[21-23]。

百日咳菌在面對疫苗篩選壓力下產生的適應，除抗原基因型(*ptxA, prn, fim3*)及調控基因型(*ptxP*)改變外，最近在日本、法國、芬蘭和美國皆發現 Prn-菌株，日本於 1997 年首度發現 Prn-菌株，自 1990-2009 年收集的 121 個菌株，有 27% 菌株不表現 *pertactin*，日本自 1981 年開始使用非細胞性百日咳疫苗(ACVs)預防百日咳，Prn-菌株自 2000 年代初期開始增加[24]；法國於 1998 年開始使用 ACVs，到 2002 年 ACVs 已全部取代全細胞性疫苗，在 ACVs 使用 7 年後，Prn-菌株開始出現，2007 年 Prn-菌株佔 7.8%，到了 2011 年 Prn-菌株佔 13.3% [25]；芬蘭於 2005 年全面以 ACVs 取代全細胞性百日咳疫苗，於 2011 年發現了 2 株不表現 *pertactin* [26]；美國在 2011-2012 年間也發現了 11 株不表現 *pertactin* [27]。全細胞性百日咳疫苗(WCVs)是以熱殺死細菌製成的疫苗，對廣泛的細菌蛋白引發免疫反應，可以對相似於疫苗株的流行菌株產生免疫保護作用，而 ACVs 由 1-5 種純化去毒性的毒素和細菌黏附蛋白所組成，只對疫苗成分中的幾種細菌蛋白引發免疫反應，可以對細菌的幾種特定毒力因子產生免疫保護作用，ACVs 引發的免疫作用改變，讓它也能適用於青少年和成年人的免疫接種。*pertactin* 是某些 ACVs 的成分，扮演引發免疫保護的角色，一般認為 Prn-菌株出現，是百日咳菌面對 ACVs 篩選壓力，而引發病原體適應的結果[28, 29]。ACVs 於 1996 年在台灣取得上市許可，民眾可以自費選擇接種，到 2010 年由公費提供 ACVs，百日

咳菌的 pertussis toxoid (PT)、filamentous hemagglutinin (FHA)、pertactin (PRN)和 fimbriae (agglutinogens 2+3)這 4 種抗原為 ACVs 的成份，依不同廠牌含有 1-5 種成份不等，台灣核可上市的 ACVs 有 3 種，為 Sanofi Pasteur 製造的 Pediacel(含 4 種抗原成份)和 Pentaxim(含 PT 和 FHA)及 GSK 製造的 Infanrix-IPV+Hib(含 PT、FHA 和 PRN)。台灣百日咳菌株在面對疫苗篩選的壓力下，基因型與抗原表現是否出現變化，其變化是否會影響疫苗保護效果，這個問題值得持續關切。

二、材料與方法

侵襲性肺炎鏈球菌感染症

一、菌株來源：凡符合侵襲性肺炎鏈球菌感染症之通報定義，由各通報醫院之細菌室分離出之菌株，依傳染病通報模式儘速送至疾病管制署呼吸道細菌實驗室，進行菌株之鑑定及分型。

二、使用培養基：

分離及增菌用培養基可使用含3%~5%綿羊血的血液培養基（BBL, Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Md., U.S.A.）。

三、菌株鑑定：

1. 菌株分離：

以解剖顯微鏡觀察可疑菌落，菌落上有微細顆粒，呈 α 溶血性，若再繼續培養，菌體會自行溶解，使菌落由中央凹陷而呈火山口狀。自培養基上取可疑菌落做革蘭氏染色(Gram's stain)，並於顯微鏡下觀察。肺炎鏈球菌為革蘭氏陽性球菌，直徑為0.5~1.25 μm ，通常成對排列，周圍繞以明顯莢膜，典型成對的肺炎鏈球菌互相在較扁平的一面連接，相對的二端則凸起，但人工培養者則可能有單個、短鏈或長鏈狀的情形出現。

2. Optochin生長抑制試驗（optochin growth inhibition test）：

挑取疑似菌落，塗劃於血液培養基上，貼上含5 μg optochin（Optochin: Difco Laboratories, Detroit, MI, USA）之濾紙錠，於35~37 $^{\circ}\text{C}$ ，5% CO_2 過夜培養。一般 *S. pneumoniae* 使用6 mm 紙錠將有大於14 mm 之抑制環產生。近年來，已發現optochin抗性菌種，因此若有抑制環小於標準，可再操作bile solubility試驗。

3. Bile solubility test（膽鹽溶解試驗）：

將幾滴 10% sodium deoxycholate (為 bile salt 的一種) 直接加到 blood agar plate 上的菌落，觀察 30 分鐘，如溶解 (非漂浮掉)，則為 *S. pneumoniae*。

四、肺炎鏈球菌的血清分型(*Pneumococcus* serologic typing)：

莢膜腫脹試驗(Quellung reaction)：

利用抗莢膜多醣類 (anti-capsular polysaccharide) 抗體，可將肺炎鏈球菌分為 90 型 (Antisera: Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)，是將一滿接種環之肉汁培養菌或血液瓊脂上菌落的生理食鹽水懸浮液，加上一滿接種環之不同型抗血清，在載玻片上相混合後，在光學顯微鏡下以油鏡觀察，若為同型，則菌體莢膜的輪廓將非常清晰並呈膨脹，否則不然，如此則可判斷其血清型。

五、抗生素最小抑菌濃度試驗：

1. 選用抗生素藥物包括：Amoxicillin、Cefepime、Cefotaxime、Chloramphenicol、Clindamycin、Erythromycin、Levofloxacin、Linezolid、Meropenem、Moxifloxacin、Penicillin G、Tetracycline、Trimethoprim/Sulfamethoxazole、Vancomycin 共 14 種抗生素組合。
2. 將新鮮菌株與 ID Broth 混合均勻調至 0.5 McFarland (約 1.5×10^8 cfu/mL) 懸浮液菌量，加一滴指示劑到 AST Broth 內，再取 25 uL 懸浮菌液加入 AST Broth 內，並在 20 分鐘內將調好之 ID Broth 及 AST Broth 各倒入 Phoenix SMIC/ID-2 之 panel 內，確實封蓋後將 panel 放入 Phoenix 100 機器內進行偵測。

百日咳

1. 菌株收集及流行病學分析

收集由傳染病通報系統送到實驗室的臨床檢體，進行病原體分離與鑑定；急性組協助流行病學資料收集分析，呼吸道傳染病科協助個案的流行病學資料收集與分析，預防接種科協助進行接種資料分析。

2.百日咳菌PFGE基因群分析

進行細菌培養，洋菜膠包埋，用Xba I 限制性酵素進行全基因體切割，基因片段經脈衝電泳分離形成電泳圖譜，利用Bionumerics分析軟體分析，詳細步驟見已發表的論文[30]。

3.百日咳菌具多形性的重要抗原基因型(*ptxA*、*prn*、*fim3*)和百日咳菌ptx啟動子(*ptxP*)基因型分析

依基因具多形性的特定片段，選取適當引子進行PCR放大特定片段，產物經定序取得核酸序列資料，進行序列比對分型[31-33]。

引子資料如下列所列：

ptxA 基因引子序列Sequence (5'-3')

S1F- TAGGCACCATCAAAACGCAG

S1R- TCAATTACCGGAGTTGGGCG

prn 基因引子序列Sequence (5'-3')，AF/AR放大prn region1，BF/BR放大prn region2

AF-GCCAATGTCACGGTCCAA

AR-GCAAGGTGATCGACAGGG

BF-AGCTGGGCGGTTCAAGGT

BR-CCGGATTCAGGCGCAACTC

*fim3*基因引子序列Sequence (5'-3')

fim3F- CCCCCGGACCTGATATTCTGATG

fim3R- GCTGAGCGTGCTGAAGGACAAGAT

ptx 啟動子基因引子序列Sequence (5'-3')，

forward primer: AATCGTCCTGCTCAACCGCC

reverse primer: GGTATACGGTGGCGGGAGG

4.百日咳菌pertactin表現分析

運用西方墨點法分析抗原表現，選擇適當培養基進行細菌培養，利用超音波打破細胞進行蛋白質萃取定量，SDS-PAGE電泳後轉錄到適當的膜上，利用冷光免疫偵測系統，檢測百日咳菌pertactin的表現[24]。

5.百日咳菌fimbriae血清型

採用玻片凝集方法，使用WHO國際標準單株抗體anti-FIM2(NIBSC 06/124)和anti-FIM3(NIBSC 06/128)，將培養72小時之新鮮菌落，以生理食鹽水製成懸浮液和稀釋1/10的單株抗體混合均勻，3分鐘後觀察凝集反應[31]。

三、結果

侵襲性肺炎鏈球菌感染症

2018 年國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案蒐集及流行病學資料分析

1. 個案資料及菌株蒐集之計劃執行時間：本計劃報告資料為自民國 2018 年 1 月 1 日至 10 月 31 日，通報第四類法定傳染病侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案，蒐集感染個案流行病學資料與分離感染菌株進行分析。
2. 本年度符合侵襲性肺炎鏈球菌感染症之確定個案數及實驗室分離鑑定菌株數：至 2018 年 10 月 31 日止，經由傳染病通報系統收集通報個案共計 403 例，其中 373 例符合臨床及檢驗條件判為確定病例。有採集檢體至疾病管制署進行鑑定共計 384 例，有 12 例未分離到肺炎鏈球菌菌株，以及排除 4 例為重複通報之個案，共計分離培養鑑定出肺炎鏈球菌者有 368 例。本計畫將蒐集通報後確定個案相關流行病學資料，以及實驗室分離鑑定之確認菌株，列入本計劃之菌株特性（血清型及抗藥性等）及流行病學分析。
3. 通報感染個案所分離出肺炎鏈球菌之檢體來源：大部分為來自血液分離者有 345 例，佔總通報個案的 93.8%，其他分離到之檢體來源所佔比例較少，分別有肋膜液 9 例、腦脊髓液有 8 例、腹膜液有 5 例、關節液及其他無菌部位檢體 10 例分離出肺炎鏈球菌。
4. 符合個案通報之通報地區及醫院分析：本年度計劃收集自全國共計 103 家醫療院所，範圍涵蓋全台灣各地區，以台北區 28 所最多，其次為中部地區 21 所、高屏區 19 所、南區 17 所、北區及東區各有 12 及 6 所。這些醫療院所通報個案數分布區域以台北區 148 例最高、中區 70 例次之、其他地區如高屏區 64 例、南區 53 例、北區 52 例及東區 16 例。（表一）
5. 侵襲性肺炎鏈球菌感染症在台灣各地區每十萬人口年發生率資料統計：根據戶政役 2018 年 9 月底及 2017 年 12 月底人口總數計算年中人口數，粗略計算 2018 年受侵襲性肺炎鏈球菌感染的 373 例確定個案數，年發生率為每十萬人口有 1.9 人，各地區年發生率分別為每十萬人口有台北區為 2.2

人、北區為 1.4 人、中區為 1.8 人、南區為 1.8 人、高屏區為 2.1 人以及東區為 1.8 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染致病。(表二)

6. 依受侵襲性肺炎鏈球菌感染之確定個案性別比較：男性比女性總感染人數比為 245：128 (1.9：1)；若以年齡層區分比較，各年齡層男/女比率：0 歲為 (1/0)、1 歲為 4、2~4 歲為 1.2、5~14 歲為 2.0、15~44 歲 2.1、45~64 歲為 1.8、65~69 歲為 2.6 及 70 歲以上為 1.9。(表二、圖一)
7. 依據感染者年齡層區分其受侵襲性肺炎鏈球菌感染的分布情形：本計畫分析之 373 例感染確定個案中，依照各年齡層來區分感染侵襲性肺炎鏈球菌致病的比例分布情形，個案數及佔有比例分別為 0~1 歲共 6 例 (1.6%)、2~4 歲有 26 例 (7.0%)、5~14 歲共 9 例 (2.4%)、15~44 歲有 53 例 (14.2%)、45~64 歲共 127 例 (34.0%)、65~69 歲共 40 例 (10.7%) 及 70 歲以上有 112 例 (30.0%)。若以各年齡層所包涵全國人口數計算年發生率分析，2018 年感染侵襲性肺炎鏈球菌各年齡層年發生率中，每十萬人口以 70 歲以上老年人 6.5 人最高，其次為 2~4 歲幼童及 65~69 歲老年人的 4.9 人及 3.8 人，為全年最主要的流行族群；另外，0 歲、1 歲、5~14 歲、15~44 歲及 45~64 歲的年發生率，分別為每十萬人口有 0.7 人、2.9 人、0.5 人、0.6 人及 2.2 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染。(圖一)
8. 各地區受侵襲性肺炎鏈球菌感染確定個案年齡層分析：今年在各地區侵襲性肺炎鏈球菌感染年發生率最高的年齡層有些差異，各地區最高年發生率之年齡層，分別依台北區、北區、中區、南區、高屏區及東區，為 70 歲以上年長者的 7.2 人、1 歲幼童的 6.2 人、70 歲以上年長者的 7.6 人、1 歲幼童的 9.9 人、2~4 歲幼童的 9.7 人及 65~69 歲老年人的 4.5 人。第二高發生率的年齡層各地區也有差異，可以看出今年各地區各年齡層流行情形差異較大，但仍以 1~4 歲幼童及 65 歲以上長者為主要感染族群。(圖二)
9. 各月份感染人口數分布情形：在台灣地區全年度均有受感染的案例發生，2018 年月平均受感染 (通報/確認) 病例數為 40.3/37.3 例，與台灣地區每

月平均氣溫比較，一～四月為全年氣溫最低月份，月均溫在攝氏 16.9～23.6 度之間，受感染（通報/確認）病例共 221/203 例，佔全年通報病例 54.8%/54.4%，為本年度感染人數最高的季節，通報及確認病例數最多月份在 2 月及 4 月份，分別有 65/59 例及 61/53 例；在溫度較高的月份（5～9 月），月均溫都在攝氏 27 度以上，受感染病例數也較少，在 5～9 月，確定個案數在 28～34 例之間。今年度各月份差距最大為 4 到 5 月，通報/確定個案數差距 27/19 例最大。（圖三）

10. 經醫師診斷具有之感染臨床資料統計分析：在所有蒐集到的臨床診斷資料顯示，幾乎均具有菌血症診斷症狀，佔 99.7% 最高，有一半以上個案具有肺炎診斷症狀佔 57.1%，在 70 歲以上長者更高到佔 72.1%。敗血症診斷症狀佔 27.2% 為第三主要臨床診斷症，其中以 65～69 歲長者的 42.9% 最高。腦膜炎也有佔 3.8% 個案，其中以 5～14 歲青少年有 22.2% 佔有比率最高。其他臨床診斷症狀有心包膜炎、骨髓炎、關節炎、肋膜炎及休克等佔有 2.2%。在通報發燒的臨床症狀佔有比率為 13.6%，及呼吸症狀的佔有比率為 10.6%。（表三）

11. 感染肺炎鏈球菌死亡案例分析：2018 年通報與侵襲性肺炎鏈球菌感染有關導致死亡，男女分別有 23 及 8 例，粗略致死率分別為 9.3% 及 6.6%。所有死亡個案均在 15～44 歲以上年齡層，以 70 歲以上長者的 13.5% 致死率最高。在女性及男性死亡個案年齡分布在 15～44 歲、45～64 歲、65～69 歲及 70 歲以上，分別有 1/6、2/4、1/3 及 4/10 例死亡個案發生，粗略致死率以女性以 70 歲以上最高 11.4%，男性則在 15～44 歲的 15.0% 最高。（表三）

侵襲性肺炎鏈球菌之血清型別分析

利用標準傳統莢膜腫脹試驗分析血清型方法，鑑定分離之 368 株 *S. pneumoniae* 菌株，共鑑定出 33 種不同血清型別，主要菌株血清型佔有比例依序為：19A（13.6%）、23A（11.4%）、15A（10.9%）、3（9.8%）、14（6.8%）、35B（6.0%）、15B（4.9%）、23F（4.1%）、11A（4.1%）、15C（3.5%）、6A

(3.3%)、19F (3.3%) 及等。(圖六)

菌株血清型與感染個案流行病學資料分析

1. 各血清型在各年齡層感染個案數及佔有比率分布：感染 0 歲幼兒 1 例個案，分離菌株血清為 9V；1 歲幼兒的 6 株分離菌株血清型分別為 15A 及 15C 各有 2 株，19A 及 23A 各 1 株，2~4 歲幼童主要流行血清型為 19A、15A、23A、15C、15B 及 14，分別有 10、5、5、4、1 及 1 例。5~14 歲主要流行血清型佔有比率依序為 23A (22.2%)、15A (22.2%)、19A (11.1%)、3 (11.1%)、15B (11.1%)、11A (11.1%) 及 34 (11.1%) 等。15~44 歲主要流行血清型佔有比率依序為 19A (25.5%)、15A (10.9%)、23A (9.1%)、3 (7.3%)、14 (7.3%)、15B (7.3%) 及 19F (5.5%) 等。45~64 歲主要流行血清型佔有比率依序為 15A (12.0%)、23A (11.2%)、3 (9.6%)、14 (9.6%)、19A (8.0%)、35B (6.4%) 及 15B (6.4%) 等。65~69 歲主要流行血清型佔有比率依序為 19A (14.3%)、23A (11.9%)、15A (11.9%)、19F (9.5%)、3 (7.1%)、14 (7.1%)、23F (7.1%) 及 11A (7.1%) 等。70 歲以上主要流行血清型佔有比率依序為 3 (15.4%)、35B (11.5%)、23A (9.6%)、19A (7.7%)、15A (4.8%)、14 (4.8%)、23F (4.8%)、6A (4.8%) 及 6B (4.8%) 等。(圖四)
2. 各血清型菌株感染各年齡層個案發生率分析：以各年齡層年中人口數計算各血清型的每十萬人口發生率，在感染 1 歲幼童，每十萬人口受 15C、15A 血清型菌株感染的發生率有 1.17 人，在 19A 及 23A 也有 0.58 人。2~4 歲幼童在 19A、23A、15A 及 15C 有較高年發生率，分別為每十萬人口 1.90、0.95、0.95 及 0.76 人。70 歲以上長者，血清型 3 及 35B 具有較高年發生率，發生率分別為每十萬人口有 0.93 及 0.70 人。(圖五)
3. 感染個案性別與菌株血清型流行情形：感染女性個案的 122 株肺炎鏈球菌，其血清型佔有比率依序為 19A (18.9%)、23A (15.6%)、15A

(9.0%)、3 (8.2%)、15B (5.7%) 及 15C (4.9%) 等，雖然 19A 及 23A 仍為女性個案主要感染菌株型別，但若將血清型 15A、15B 及 15C 菌株合計，其所佔比率為 19.7% 則為最高佔比之血清型；男性感染 246 株主要血清型分別為 15A (11.8%)、19A (11.0%)、3 (10.6%)、23A (9.3%)、14 (8.1%)、35B (6.9%)、23F (5.3%) 及 11A (4.9%) 等，男性在 15A 血清型佔有比率最高，但相對 15B 及 15C 血清型則較低只有 4.5% 及 2.8%。另外血清型 3 佔有比率高，主要為 70 歲以上男性的主要感染血清型。依據年中人口數計算各性別發生率，男性在主要感染血清型的每十萬人年發生率大都高於女性，其中以 15A 血清型菌株發生率最高為每十萬人口 0.30 人受感染；女性發生率較男生高的血清型為 6C 及 22F。(圖六)

4. 各地區感染血清型流行情形：各地區主要流行血清型分布及佔有比率均有差異存在；在前五種(含相同菌株數)主要流行血清型及佔有比率上。台北區：19A (13.3%)、23A (13.3%)、15A (12.5%)、3 (10.2%)、14 (7.0%) 及 15B (7.0%)；北區：19A (15.2%)、23A (15.2%)、15A (10.9%)、3 (6.5%)、14 (6.5%)、34 (6.5%)、11A (6.5%) 及 35B (6.5%)；中區：35B (11.9%)、15A (10.4%)、19A (10.4%)、3 (9.0%)、20 (9.0%) 及 23A (9.0%)；南區：23A (16.0%)、19A (14.0%)、3 (12.0%)、14 (10.0%) 及 5A (10.0%)；高屏區：19A (17.7%)、3 (9.7%)、14 (9.7%)、15A (9.7%) 及 23F (8.1%)；東區主要流行血清型 3、14 及 11A 均佔 13.3%，血清型 8、10A、15A、15C、19A、19F、23A、23F 及 35B 均佔 6.7%。若以各血清型在各地區造成感染的年發生率結果，最高為血清型 19A 在高屏區每十萬人口的 0.36 人，在台北區、本區及南區也有 0.28、0.25 及 0.22 人的高發生率；同樣在這三區域另一主要血清型 23A，在每十萬人口也有 0.28、0.29 及 0.22 人的高發生率；在非疫苗保護的血清型 15A，以台北區每十萬人口 0.27 人最高。另一疫苗保護的血清型 35B，則是在中區每十萬人口 0.21 人最高。(圖七、

八)

國內市售疫苗包含血清型與 2018 年菌株血清型比較分析

除瞭解國內疫苗政策施行後，侵襲性肺炎鏈球菌感染症的流行情形，另一重要目的即為評估國內上市疫苗所包含血清型的涵蓋比率，以此提供疫苗政策參考。因此利用本計劃進行之今年確定感染襲性肺炎鏈球菌血清型別鑑定結果，以各疫苗所包含血清型，計算台灣地區血清型別，在這些疫苗所能涵蓋的菌株數，推估其能保護的人口比率。

1. 分析 23 價多醣體疫苗 (PPV23) 其所包含的 23 種血清型 (1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 及 33F)，在 2018 年國內感染肺炎鏈球菌血清型之比率：女性及男性感染菌株分別只有 66 株 (54.1%) 及 146 株 (59.3%) 包含在這 23 種血清型內；在各年齡層，由於 0~1 歲嬰幼兒總計只有 7 個感染個案，因此在涵蓋的比率上差異較大；在 14 歲以下年齡層的總涵蓋率都在 50% 以下，15 歲以上年齡層則都在 50% 以上。在性別差異上，可以看出除了 70 歲以上年齡層差異較小，女性感染血清型涵蓋比率較高的是在低年齡層，男性則是偏向高年齡層；如 2~4 歲男性及女性幼童涵蓋比率分別為 28.6% 及 66.7%，女性高過 38.1%，相對在 65~69 歲男性及女性長者涵蓋比率分別為 67.7% 及 27.3%，則是男性高於女性 40.4%。(圖九)
2. 各地區感染菌株血清型在 23 價多醣體疫苗 (PPV23) 涵蓋率分析：台北區、北區及中區涵蓋率較低分別為 54.7%、47.8% 及 53.7%，南區、高屏區及東屏區的涵蓋比率都在 60% 以上 (60.0%、69.4% 及 73.3%)。北區男性與女性都是各地區最低，分別只有 38.5% 及 51.5% 涵蓋率。東區因今年只有 15 株感染菌株分析，因此其比率會有較高的不確定性。(圖十)
3. 分析性別及各年齡層感染菌株之血清型，在蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 包含血清型佔有比率分析：13 價疫苗包含血清型為 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及 23F，其中 6A、6B、7F、9V、18C、19A、

19F 及 23F 分別有其相關其他血清型，如 6C、7C、7B、9A、18A 及 23B 等血清型，在本研究計畫中將此類血清型歸為 13 價疫苗相關血清型 (PCV13-r)。其他血清型則定義為非疫苗血清型 (PCV13-n)。在分離確認之 368 株肺炎鏈球菌，其中 169 株血清型包含在這 13 種血清型內佔 45.9%，其中感染女性及男性分別有 49 株及 120 株，在各性別中佔 40.2% 及 48.8%。依 0 歲、1 歲、2~4 歲、5~14 歲、15~44 歲、45~64 歲、65~69 歲及 70 歲以上感染者分離菌株血清型涵蓋率，在女性依序為 0.0%、50.0%、58.3%、66.7%、53.3%、34.1%、27.3% 及 37.1%，在男性為 100.0%、0.0%、28.6%、0.0%、57.5%、42.0%、58.1% 及 58.0%。由於 0~1 歲嬰幼兒總計只有 7 個感染個案，因此男女在涵蓋的比率上差異較大，但在男性 1 歲幼兒的 4 例菌株血清型均未在 13 價疫苗包含血清型 (15A 有 2 株、15C 及 23A 各 1 株)；在主要疫苗施打對象的 2~4 歲年齡層，男女性分別有 14 及 12 例，在女性 13 價疫苗包含血清型佔有比率為 58.3%，男性只有佔 28.6%。但在 65 歲以上高年齡層長者，男性 13 價疫苗的涵蓋率較女性高，65~69 歲及 70 歲以上這兩年齡層涵蓋比率，男性為 58.1% 及 58.0%，女性為 27.3% 及 37.1%。相反的這兩族群的疫苗有關 (PCV13-r) 血清型涵蓋比率，女性便高於男性，女性為 36.4% 及 14.3%，男性為 3.2% 及 10.1%。(圖十一)

4. 蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 與各區域感染者涵蓋率分析：全國各區域以高屏區與南區包含在 13 價疫苗血清型涵蓋率為 59.7% 及 52.0% 最高，其餘地區都在 50.0% 以下，中區及北區分別只有 32.8% 及 37.0%，為全國最低地區；中區雖然在 13 價疫苗涵蓋率最低，但該區域感染菌株與疫苗相關血清型比率佔 58.2 為全國最高。在各地區男女性別差異上，東區女性感染者只有 4 例，均非疫苗包含血清型；另外除了高屏區，女性 13 價疫苗包含的血清型涵蓋比率較男性高 (女性 68.8% 及 男性 56.5%)，其他地區男性均較女性高。(圖十二)

2018 年侵襲性肺炎鏈球菌感染菌株對抗生素感受性流行情形

疫苗施打為預防感染的重要防疫措施，然而，造成感染後就得需要抗生素來治療及防止病原菌的傳染。因此，監測感染菌株對抗生素的感受性，亦為防治侵襲性肺炎鏈球菌感染症的重要工作。

本計畫使用 14 種不同抗生素，測試由感染個案分離之確認肺炎鏈球菌菌株 346 株，進行菌株對抗生素的感受性分析。在所有 14 種抗生素中，只有對 Vancomycin 及 Linezolid 這兩種抗生素，仍未發現有抗藥性菌株存在，餘均具有不同程度的抗藥性菌株；分析具有高抗藥性菌株佔有比率，對 50% 以上菌株具有高抗藥性的抗生素有 Clindamycin (66.2%)、Erythromycin (84.1%)、Meropenem (50.6%) 及 Tetracycline (81.8%)，對 20%~50% 菌株具有高抗藥性的抗生素有 Chloramphenicol (22.3%) 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole (34.4%)，對 10%~20% 菌株具有高抗藥性的抗生素有 Amoxicillin (14.7%) 及 Cefepime (13.9%)，對 10% 以下菌株具有高抗藥性的抗生素有 Cefotaxime (3.2%)、Levofloxacin (4.0%)、Moxifloxacin (3.5%) 及 Penicillin G (3.8%)。在中度抗藥性佔有較高比率菌株的抗生素有 Cefepime (26.0%)、Cefotaxime (19.1%)、Meropenem (14.7%) 及 Penicillin G (32.7%)，可見細菌抗藥性仍是國內在防治侵襲性肺炎鏈球菌感染症上重要問題之一。(表四)

百日咳

(一) 流行病學資料

2007-2018年10月臺灣百日咳流行趨勢(圖十三)：

2007-2018年10月共計643例百日咳病例，年平均確定病例為54例，每十萬人口發生率分別為0.19、0.18、0.39、0.26、0.33、0.23、0.22、0.33、0.30、0.07、0.14、0.11。

(二) 百日咳菌PFGE型和基因型變化

2005-2018(1-9)年台灣百日咳菌株271株與歐洲常見6種型別(BpSR11, BpSR10, BpSR3, BpSR5, BpSR12, BpSR2)比較的PFGE圖譜(圖十四)。以相似程

度95%分群，將271株分成37型，常見3型占68.6%，分別是9430(24.4%)，9403(12.2%)，9803(32.1%)。9430與BpSR11分群相近，9403與BpSR5相同，9803與BpSR2相近。在2010年前主要的流行型別為9430和9403；9803為2009年出現的PFGE新型，自2011年後成為台灣主要的流行型(圖十五)，2015年後開始下降；9846在2009年首度出現，接著在2015年出現一株，2017年出現3株(23%)，2018年出現5株(45%)，9846型自2009年出現後至今發現10株9846。逐年陸續出現新的PFGE型，分別在2014年出現1個新型10327，2015年出現3個新型(10402、10404和10409)，2016年出現2個新型(10501和10503)，2017年出現1個新型10601，2018年出現2個新型10704和10711，自2014年起出現9個新型。9個新型的菌株特性、宿主年齡和分離區域資料如表五，9個新型有3個基因型組合，其中3株為Prn-菌株，有3株是Fim-的菌株，宿主年齡有6個未滿1歲，另外3個分別為11.8、28.4和37.1歲，宿主居住區域在台北區、北區、中區和南區，幾乎是台灣全區分佈，新型別一直被發現但新型皆未能持續出現造成流行。9846於2017年占有比率上升，今年占有比率達45.5%，今年出現的2個新型10704和10711相近於9846，主要基因型 $ptxA1$ 、 $prn2$ 、 $ptxP3$ 和 $fim3-1$ 維持不變。

(三)百日咳菌抗原表現

2005-2018(1-9)年台灣百日咳菌株271株百日咳菌的抗原表現，結果如表六，目前共分離到14株pertactin-deficient(Prn-)的菌株，分別在2011年1株、2014年2株、2015年2株、2017年2株和2018年7株，Prn-菌株2018年佔有比率增加至63.6%。Fimbriae 血清型調查結果，在2013年以前大部分表現Serotype 3 fimbriae (Fim3+)占了97.0%，Serotype 2 fimbriae (Fim2+)只占3.0%，Fim-的菌株在2011年首次發現，但2015年Fim-的菌株突然增加占了21.1%，2016年Fim-占37.5%，2017年占7.7%和2018年占9.1%，2017年表現Fim2+Fim3+占88.9%，分離的菌株雖然同時表現Fim2和Fim3，但其凝集力價小於2，2018年Fim2+Fim3+占9.1%、Fim3+占63.6%、Fim2+占19.8%。

四、討論

侵襲性肺炎鏈球菌感染症

肺炎鏈球菌為人類呼吸道重要的傳染病之一，它常存在正常人類呼吸道上，並藉由人與人接觸及散播到空氣傳染給其他感染者，當存在的人體抵抗力較差時，便容易造成侵入性感染，後續更會引起較嚴重之侵入性感染症，如菌血症、敗血症、肺炎、腹膜炎及腦膜炎等。甚至擴及全身而造成死亡及嚴重後遺症。侵襲性肺炎鏈球菌感染症在我國每年每十萬人口的年發生率在 2 到 3 人，略低於某些開發或開發中國家的感染發生率。但我國在 2013 年以前，年齡層 4 歲以下主要感染年齡層之幼童，感染的年發生率有高達每十萬人口有 20 人以上受侵襲性肺炎鏈球菌感染的高感染情形，在國際上也同樣有此一重要問題存在。因此在國際上，均被列入重要防治的傳染病之一。我國也陸續推動相對的預防措施來防治侵襲性肺炎鏈球菌的感染與流行。[2, 5, 34]

在預防侵襲性肺炎鏈球菌感染症的各项措施中，疫苗施打政策便是其中最重要方法之一，而此政策在國際上也都有顯著的防治效果；國內也陸續引進國際上新開發疫苗，並推出許多疫苗施打政策；在 2009 年開始首先推 5 歲以下高危險群公費施打 7 價結合型疫苗(PCV7)，陸續增加施打對象；但在疫苗施打後，發現有新流行血清型別產生，且為非疫苗保護的型別，因此新型 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗(PCV13)在 2011 年申請核可在國內使用，並自 2012 年開始公費改由 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗，同樣也陸續增加公費施打對象，直到 2015 年元月已列入我國兒童常規疫苗接種項目之一。因此在 2~4 歲幼童年發生率由 2011 年的每十萬人口 28.2 降低到今年的 4.9 人受感染，全國受感染的年發生率也由每十萬人口 3.0 降到 1.9，可見疫苗政策之成效。

今年我們所蒐集到感染個案，仍是以月平均氣溫較低的月份最高（1~4 月）月平均個案數為 55/51 例（通報/確定），在溫度較高的月份（5~10 月）月，月平均氣溫在 27°C 以上，平均個案數為 30/28 例（通報/確定），差距在 20 例，與往年流行情形大致相同，並無顯著爆發流行疫情發生。但在今年的 10

月份感染個案數為 21/15 例（通報/確定），為今年最低個案數月份，是否國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症有在降低的趨勢，這仍舊需要再持續監測觀察才能判斷。另外今年各地區年發生率在每十萬人有 1.4~2.2 人受感染，在東部地區，由往年高發生率（每十萬人口有 3 人以上受感染），到近兩年已降到 2 以下受感染，是否顯示該地區在疫苗施打保護上有顯著成果。但在台北區，雖然較 2012 年以前年發生率 3 以上為低，但今年卻是全國最高的年發生率 2.2，是否也顯示疫苗施打後造成新流行菌株的產生，這些仍需要未來持續新的監測資料才能判斷。

侵襲性肺炎鏈球菌感染症，侵入後造成菌血症症狀，這在今年幾乎所有感染個案都是有菌血症的臨床診斷症狀（99.7%）看到。進一步藉由血液造成其他較嚴重之侵入性感染症狀，也易導致個案死亡，因此在治療上選用正確的抗生素便顯得格外重要。今年由侵襲性肺炎鏈球菌感染症導致死亡的致死率為 8.2%，較往年 15% 以上的致死率低，且致死的年齡在 50 歲以上為主要。另外在這幾年監測的感染菌株抗藥性資料並無顯著變化，顯示即便受到侵襲性肺炎鏈球菌感染後，亦能有效的使用抗生素來治療，有效預防病患死亡。但在某些抗生素的抗藥性菌株，則是以緩慢持續的方式增加，如 Meropenem 的高抗藥性菌株已超過一半菌株數（50.6%）。因此仍需要較長時間的抗藥性監測，來提供治療上的參考。

今年各年齡層確定個案數以 45~64 歲及 70 歲以上各有 127 及 112 例最高，若換以全國人口之年發生率分析則以 2~4 歲及 70 歲以上長者為最高，分別為每十萬人口 4.9 及 6.5，再以性別區分則是男性以 70 歲以上年齡層長者最高為每十萬人口 9.4，女性則以 2~4 歲幼童每十萬人口 4.7 最高，但年發生率都在每十萬人口 10 以下。分析各地區發生率，以南區 1 歲及高屏區 2~4 歲每十萬人口有超過 9 人受感染，分別為 9.9 及 9.7，今年各地區主要流行年齡層會有差別，各地區前 2 個主要感染年齡層分別為：台北區及中區都是 70 歲以上及 65~69 歲、北區為 1 歲及 70 歲以上、南區為 1 歲及 2~4 歲、高屏區為 2~4 歲及

70 歲以上、東區則是 65~69 歲及 70 歲以上。除了台北區 65~69 歲的每十萬人口 4.3 外，其他區域前 2 個主要感染年齡層年發生率都在 5 以上。

早在 2011 年以前蛋白質結合型 7 價疫苗(PCV7)在國內上市使用，並在疫苗施打政策推動下，提供部分民眾公費疫苗施打，其中該疫苗保護的 7 種血清型，在接續幾年中已顯著的下降，取而代之在非疫苗血清型的肺炎鏈球菌感染情形反而持續上升，此期間血清型 19A 迅速成為主要流行感染菌株，這樣的流行不只在國內，在世界各國亦然，也因此帶給新型 13 價蛋白質結合型疫苗重要防治任務，用來降低血清型 19A 及其他 7 價疫苗以外的血清型菌株感染。因此我國疫苗政策也立刻將原有 7 價疫苗更換成 13 價疫苗。這便是本計畫監測國內肺炎鏈球菌血清型別分佈情形，並即時提供疫苗政策參考的重要目的。

本計畫持續在監測國內這些造成侵襲性肺炎鏈球菌感染症的菌株血清型流行情型，今年度 2018 年所分離出之肺炎鏈球菌血清型種類共有 33 種，其中在蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 疫苗包含血清型有 11 種，與疫苗相關的有 4 種，非疫苗型的有 18 種，顯示在我國仍有許多不同血清型別肺炎鏈球菌存在，這些疫苗相關及非疫苗型的菌株，很有可能因疫苗施打後，成為未來侵襲性肺炎鏈球菌感染症重要流行的致病菌之一。

為了解目前 13 價蛋白質結合型疫苗施打後，是否造成如 7 價疫苗改變了流行菌株血清型別情況。先從這些疫苗包含血清型佔有比例變化情形來看，13 價結合型疫苗在 5 歲以下幼童今年涵蓋率已降到只有 39.4%，男性幼童更降到只有 26.3%，其他年齡層也都只有 32.7%~55.6%的涵蓋率，如此低的涵蓋比率也顯示未來這些感染菌株在沒有疫苗防堵下，是否也會如血清型 19A 造成下一波的流行；這現象在此年齡層血清型分析中，也發現血清型 15A 及 15C 菌株總合的佔有比率為 39.4%與疫苗包含血清型菌株總合佔有率相同。這 15A 及 15C 血清型菌株雖然在抗藥性表現上未如 19A 具有較多高抗藥特性，但其未能在疫苗的防護範圍，其是否會持續增加感染人數，是值得持續關注的地方。

血清型 19A 感染菌株在今年佔有比率仍舊是所有血清型最高佔 13.6%，但

第 2 及第 3 高佔有率的 23A 及 15A，都是非疫苗包含的血清型，佔有比率都在 10% 以上，分別為 11.4% 及 10.9%。另外非疫苗血清型 35B、15B、11A 及 15C 等，在今年也有很高的佔有比率，而 15C 在五歲以下有很高佔有比率 18.2%。這些血清型別菌株是否具有高致病力、高傳播力或是高抗藥性，都是會影響其是否造成未來流行的因素。(圖五-1)

為了全面防治侵襲性肺炎鏈球菌感染症的流行，除了在預防上使用具有較高保護效率的疫苗外，在治療受感染者使用之抗生素，也須要預防病原菌的抗藥性問題產生，以確保抗生素能有效即時的用於病患的治療。在我們的抗生素感受性監測結果顯示，除了幾種以往就已經存在具有很高比率高抗藥性菌株之抗生素外 (Clindamycin 66.2%、Erythromycin 84.1%、及 Tetracycline 81.8%)，今年對 Cefepime、Cefotaxime 及 Penicillin G 的中度及高抗藥性菌株比率，分別為 39.9%、22.3% 及 36.5%，均比去年略微增加，另外在 Meropenem 的高抗藥性菌株亦超過一半，其菌株比率到達 50.6%。

我們的資料也顯示，不同血清型菌株對抗生素的抗藥性表現也不盡相同，因此可能經由血清型流行的變化情形來推測抗藥性趨勢。如血清型 19A 菌株在佔有感染菌株中及大部分的流行期間，因其相較於其他血清型菌株具有對 Amoxicillin、Cefepime、Cefotaxime、Meropenem 及 Penicillin G 均有較高抗藥性菌株比率，因此造成該期間抗藥性較高的問題。隨著 19A 菌株佔有比率的下降，取而代之的 23A 及 15A/B/C，這些血清型菌株對抗生素感受性仍然具有相當程度的抗藥性，以及對不同抗生素的抗藥性問題。因此肺炎鏈球菌的抗藥性問題仍舊是防治上的重要威脅。

近幾年血清型 15A 菌株佔有比率增加，且該型別尚未能受疫苗保護範圍，其相關的血清型 15B 及 15C 也佔有相當高菌株比率，在抗生素感受性分析上，血清型 15B 及 15C 對各種抗生素的感受性表現較為相近，15A 的型態則有另外不同表現，尤其在 Cefepime、Cefotaxime、Chloramphenicol 及 Trimethoprim/Sulfamethoxazole，15B 及 15C 都具有較 15A 多不具感受性菌株表現，在多重

高抗藥性表現上，也同樣的在 15B/C 菌株主要具有對 6 種抗生素具抗藥性表現，而 15A 則是主要分布在對 3 到 4 種抗生素具抗藥性菌株表現。(資料未顯示) 雖然血清型 15A 菌株對抗生素具有較多感受性菌株比率，不像 19A 血清型菌株具有較高抗藥性菌株比率，但在未來疫苗無法保護的情況下，在治療上使用抗生素的逐漸影響下，是否也會影響其對各類抗生素感受性的改變，這都是我們關注的焦點。

就本計劃所獲得的結果顯示，國內在疫苗政策施行後，確實發現到其所帶來的衝擊，在降低國人受感染的情形確實有很好的效果，但在之後造成的流行菌株型態的改變，如血清型別的改變，以及某些疫苗型別並未能有效造成免疫力的提升等，這也是世界上共同為防治侵襲性肺炎鏈球菌感染症努力的一大挑戰。在新流行血清型菌株尚未造成大量傳播時期，同時有須要注意其抗生素抗藥性的問題，才能有效來預防及治療；也因此未來針對侵襲性肺炎鏈球菌感染症的預防政策上，除了仍要持續監測這些變化，另外似乎也要朝向新型疫苗發展或更進一步的防治方向來進行。

百日咳

2007-2018年10月臺灣百日咳流行趨勢分析，其中以2009、2011、2014及2015年病例數較多，依據疾病管制署監視資料顯示這四年有多起家庭群聚及校園群聚事件報告，可能因為百日咳初期症狀與感冒類似，在臨床上不易區別容易被忽略，往往通報時已有接觸者受到感染，因此病例數高於其他年度。

本研究由PFGE圖譜分析發現台灣地區逐年出現新的型別，百日咳菌進行著動態的變化，以適應宿主的免疫壓力。2005-2018(1-9)年台灣百日咳菌株271株，以相似程度95%分群，將271株分成37型，常見3型占68.6%，分別是9430(24.4%)，9403(12.2%)，9803(32.1%)，在2010年前主要的流行型別為9430和9403，9803為2009年出現的PFGE新型，自2011年後成為台灣主要的流行型，9803佔有比率在2013年大最高峰，2015年開始下降。逐年陸續出現新的PFGE

型，分別在2014年出現1個新型10327，2015年出現3個新型(10402、10404和10409)，2016年出現2個新型(10501和10503)，2017年出現1個新型10601，2018年出現2個新型10704和10711，自2014年起出現9個新型，百日咳菌進行著動態的變化與歐洲9個國家在1998-2009的研究調查一樣[35]，歐洲9個國家常見5個主要型別為BpSR3、BpSR5、BpSR10、BpSR11和BpSR12；BpSR11為歐洲最廣泛流行的型別，觀察10年間三期的流行演變，2004-2005年BpSR11由26% (1998-2001)上升到30%，接著開始減少到2007-2009年只剩下13%，相對的於BpSR11後來成為主要流行型的BpSR3，1998-2001年BpSR3還沒有出現，2004-2005年上升到8%，到了2007-2009年成為主要流行型別佔了22%；台灣地區百日咳菌型別也呈現動態變化，9430(近似BpSR11)和9403(與BpSR5相同)兩種型別共同在2005-2010年間為台灣主要流行型，9803(近似BpSR2)在2009年出現後，快速擴散成為主要流行型別。由台灣與歐洲主要流行型別資料比較，發現有些PFGE型別例如BpSR5和BpSR11會快速擴散，在全球各地引起流行，有些型別則只會在地區流行，像歐洲、加拿大的主要流行型別BpSR12在台灣則沒有發現流行[22, 35]。另外由以前的研究資料發現在流行期間PFGE型數目會增加[36]，新型數目增加有可能造成疾病流行的機會增加，新型是否會造成流行還需要宿主因素配合，自2014年起出現的9個新型，皆短暫出現並未在隔年持續出現引起流行。9846出現於2009年，在2017年佔有比率開始增加，今年達45.5%，自2009年首度出現後，隔年未出現經多年後在2015年才又發現1株，2017年出現3株，2018年發現5株，10株中有8株為Prn-菌株(80%)，2018年出現的2個新型10704和10711也相近於9846，相近程度94.12%，10704和10711這2株皆是Prn-菌株；9803在2018年只佔18.2%，87株中只有一株是Prn-菌株(1.1%)，由Prn-菌株的佔有比率來看，9846型比9803型更容易出現Prn-菌株，由疾病發生率來看在2018年9846型佔優勢但比較發生率並沒有增加，顯示9846雖然更適於抵抗疫苗壓力但其造成疾病流行能力比9803差。為了掌握新型取而代之流行的可能性，持續監測PFGE型別變化有其重要性。

Prn-菌株出現與疫苗的關係，台灣自1996年進口安全副作用比較小的ACVs，民眾可以自費施打，2010年公費全面提供。在2011年Prn-菌株首次被發現，2014年再度出現2例佔9.1%，2017年佔15.4%，今年達63.6%。Prn-菌株在許多國家引起百日咳爆發流行[24-27, 37]，不表現pertactin的機制調查發現，大部分是因為IS481(insertion sequences 481)插入影響基因表現，少部分約17%在基因上沒有發現突變，不表現pertactin是發生在轉錄或轉譯的調控。目前在各國發現Prn-菌株其基因特性有差異，推想不是由同一個clone在全球擴散的結果[37]，台灣的Prn-菌株其PFGE型別分屬於6型，顯示也不是由一個clone在台灣流行。國外比較Prn-菌株和Prn+菌株的臨床表現和分子特性報告中指出，未接受免疫的新生兒受Prn-菌株和Prn+菌株感染沒有差異，Prn-菌株和Prn+菌株的分子特性在PFGE分型上皆屬多樣性，pertactin不表現由多重原因導致[38]，另外有研究報告指出在完成免疫的族群裡，因Prn-菌株引起疾病比Prn+菌株要多[28]，由免疫小鼠的實驗中也發現Prn-菌株存活在免疫小鼠體內更久[39]，Prn-菌株可以更適應於完成免疫的族群裡，且其在疾病傳播上與Prn+菌株沒有差異，Prn-菌株數量增多有可能引起疾病流行。

由百日咳的發生率、抗原表現(pertactin、fimbriae)受疫苗使用影響與個案年齡分佈的資料顯示ACVs對疾病預防有作用，且分析1-7歲受疫苗保護族群的資料，發現本身症狀不明顯或無症狀，是經由接觸者主動採檢才發現其鼻咽部帶有百日咳菌而被記錄為陽轉個案，推測ACVs對疾病症狀的減輕有作用，受疫苗免疫保護的族群可免於疾病威脅但受感染後對病原仍具有傳播效果，完成ACVs免疫的幼兒和學齡前兒童可能受感染但症狀輕微不明顯而成為潛在的病原傳播者，ACVs的預防接種能讓完成免疫的孩童獲得保護免於疾病威脅，但年幼無法完成免疫的嬰幼兒依然是疾病高危險群，除期待有更好的疫苗上市外，對於症狀輕微的潛在感染者需加強監測，國際間面對百日咳的預防，皆將重點放於年紀太小無法接受疫苗保護的嬰幼兒，孕婦接種疫苗藉由胎盤將免疫抗體傳給新生兒，是目前有效保護新生兒面對百日咳威脅的方法，此外還需考慮

幼兒照護機構內的人員，接著再列入學童、青少年與成年人，在一篇個案報告研究中指出，一個5歲的小孩經完整疫苗免疫後，發生咳嗽症狀經實驗室診斷證實為罹患百日咳。顯示完整疫苗免疫後的5歲兒童依然可能得到百日咳，建立醫護與民眾對疾病與疫苗的正確知識，一旦發現有咳嗽症狀但無其他感染之可疑的人，提早通報百日咳採取檢體確認，讓年紀太小無法得到疫苗免疫保護的嬰幼兒能獲得良好的照護，免於疾病威脅。

五、結論與建議

侵襲性肺炎鏈球菌感染症

自 2008 年至今，台灣地區每年每十萬人口約有 2-3 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染，今年（2018）2~4 歲幼童年發生率分別為每十萬人口 4.9，65~69 及 70 歲以上長者年發生率分別為每十萬人口 3.8 及 6.5 人，為主要的危險族群，而 65 歲以上長者這族群的人口受感染人數最多且粗略致死率最高，這些都顯示侵襲性肺炎鏈球菌感染症仍是一個我們不能忽視的重要傳染性疾病。

國內在推動侵襲性肺炎鏈球菌公費疫苗的政策上，確實顯現出其效益，由這幾年我國感染人口的發生率可以看到，全國感染人口的年發生率由 2011 年每十萬人口有 3.6 人受感染，到 2018 年降到每十萬人口有 1.9 人受感染；而在其施打對象的 2~4 歲幼童更由 2011 年每十萬人口有 28.2 人受感染，到 2018 年降到每十萬人口有 4.9 人受感染。顯示疫苗政策確實降低國人受到疾病感染的威脅，更重要是維護國人生命保障及減輕國內醫療的負擔。

為了持續推動國內施打疫苗風氣及疫苗施打政策的執行，再加上評估疫苗施打後所造成的衝擊，本計劃所監測的血清型別已有所變化，顯示在目前兒童使用之 13 價蛋白質結合型疫苗 (PCV13)，其涵蓋所分離到菌株血清型的個案數比率已降至 45.9%，主要感染年齡層(5 歲以下幼童)涵蓋率也只剩 39.4%，更進一步分析其中感染菌株血清型，在疫苗相關但未包含在內的血清型 23A 以及不包含在疫苗血清型 15A、15B 及 15C 等，其所涵蓋菌株比率上升，這已經是對未來疫苗政策上造成一大衝擊。

雖然國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症的流行情形尚未有增加趨勢，但近來世界各國均面臨到，如我國疫苗未能保護之血清型菌株感染比例增加的衝擊。在新疫苗尚未發展上市之際，未來該如何去預防這些血清型菌株造成的流行，將是防治上一大挑戰。

就本計畫提供給未來在國內侵襲性肺炎鏈球菌感染的防治上的建議，疫苗施打仍是目前國際上用來預防侵襲性肺炎鏈球菌感染症重要的方法之一，另外，

要預防肺炎鏈球菌的抗藥性問題增加。在未來，我們仍舊需要依賴一個能長期完整的監測系統，來協助我們了解這傳染病的演變及流行情形。此外，藉由實驗室對感染菌株的研究，我們將可了解相關病原菌抗生素抗藥性情形，提供國內疾病治療抗生素使用參考。

百日咳

1. 由PFGE圖譜分析發現百日咳菌株維持著動態變化，有些型別可造成全球快速擴散流行，有些型別則只在地區流行，持續監測本土菌株演變與國際比對有其重要性。
2. 百日咳菌適應宿主免疫，已發展出不表現疫苗抗原的菌株，Prn-菌株可以更適應疫苗壓力，在台灣自2017年有增加的趨勢，今年Prn-菌株達63.6%，71%的Prn-菌株為PFGE型9846，此型別是否會引起百日咳流行值得關注。

六、計畫重要研究成果及具體建議

侵襲性肺炎鏈球菌感染症

1. 本計劃分析本年度(2018)國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症 373 例確認病例，並分離鑑定出 368 株肺炎鏈球菌進行菌株特性分析。並與流行病學資料比對分析，顯現出國內這幾年來持續對該感染症之防疫措施的影響概況，且極具國際上代表我國侵襲性肺炎鏈球菌感染症流行病學資料。
2. 由感染個案年齡層分布，可以發現 2018 年年發生率在 2~4 歲幼童及 65~69 歲、70 歲以上年長者，每十萬人約有 4.9、3.8 及 6.5 人受感染，為主要好發年齡層，也是主要該感染症預防的重點。
3. 台北區及高屏區年發生率最高，每十萬人約有 2.2 及 2.1 人受感染，70 歲以上長者以台北區及中區發生率最高，每十萬人約有 7.2 及 7.6 人受感染，2~4 歲以高屏區的發生率最高，每十萬人約有 9.7 人受感染，為今年度次高發生率的區域。最高發生率為南區 1 歲幼童的每十萬人約有 9.9 人受感染。
4. 全年主要流行血清型別依序為：19A、23A、15A、3、14、35B、15B、23F、11A、15C、6A、19F 及 34。在各年齡層主要感染血清型：5 歲以下為 19A、15A、23A、15C 及 14。65 歲以上為 3、23A、19A、35B、15A、14、23F、11A、19F、6A 及 34。
5. 依 1 歲、2~4 歲、5~14 歲、15~44 歲、45~64 歲、65~69 歲及 70 歲以上感染者分離菌株血清型對 13 價蛋白質結合型疫苗涵蓋率，依序為 16.7%、42.3%、22.2%、56.4%、39.2%、50.0% 及 51.0%。在對 23 價莢膜多醣體疫苗含蓋率，依序為 16.7%、46.2%、44.4%、69.1%、56.0%、57.1% 及 59.6%。
6. 由這些資料可以看出疫苗政策推動後確實降低了感染發生，但疫苗影響感染菌株的變化造成其效力降低，這已是一個不容忽視的問題，未來疫苗使用，是否仍能保護人民不受其侵擾，均有待未來感染個案通報資料的收集，及感染菌株特性如血清型等，是否有所變化，這些都需要再進一步監

測關注的重點。

百日咳

7. 獲取台灣本土菌株的基因圖譜與抗原型別概況，建立國際比對資料，有助於全球大流行的預測。
8. 建立台灣本土菌株其疫苗成分抗原的抗原性變化資料，可作為疫苗選用參考。

七、參考文獻（請依台灣醫誌編排方式）

1. Lin, T.Y., et al., *Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region*. *Vaccine*, 2010. **28**(48): p. 7589-7605.
2. Chiang, C.S., et al., *National surveillance of invasive pneumococcal diseases in Taiwan, 2008-2012: Differential temporal emergence of serotype 19A*. *Vaccine*, 2014. **32**(27): p. 3345-3349.
3. Chen, Y.Y., et al., *Surveillance of invasive Streptococcus pneumoniae in Taiwan, 2002-2003*. *Journal of Medical Microbiology*, 2006. **55**(8): p. 1109-1114.
4. Lauderdale, T.L., et al., *Serotype and antimicrobial resistance patterns of Streptococcus pneumoniae isolated from Taiwanese children: comparison of nasopharyngeal and clinical isolates*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2006. **56**(4): p. 421-426.
5. Torne, A.N., et al., *European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: Data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era*. *Vaccine*, 2014. **32**(29): p. 3644-3650.
6. Croucher, N.J., et al., *Evidence for Soft Selective Sweeps in the Evolution of Pneumococcal Multidrug Resistance and Vaccine Escape*. *Genome Biology and Evolution*, 2014. **6**(7): p. 1589-1602.
7. Cho, E.Y., et al., *Serotype distribution and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae isolated from invasive infections after optional use of the 7-valent conjugate vaccine in Korea, 2006-2010*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2014. **78**(4): p. 481-486.
8. Pichichero, M.E. and J.R. Casey, *Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children*. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2007. **298**(15): p. 1772-1778.
9. Haber, M., et al., *Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: A quantitative model*. *Vaccine*, 2007. **25**(29): p. 5390-5398.
10. Rivera-Olivero, I.A., et al., *Immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) and impact on carriage in Venezuelan children at risk of invasive pneumococcal diseases*. *Vaccine*, 2014. **32**(31): p. 4006-4011.
11. Mera, R., et al., *Serotype replacement and multiple resistance in Streptococcus pneumoniae after the introduction of the conjugate pneumococcal vaccine*. *Microbial Drug Resistance*, 2008. **14**(2): p. 101-107.
12. Hsieh, Y.C., et al., *Clonal spread of highly beta-lactam-resistant Streptococcus pneumoniae isolates in Taiwan*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008. **52**(6): p. 2266-2269.
13. Ricketson, L.J., et al., *Clinical features and outcomes of serotype 19A invasive pneumococcal disease in Calgary, Alberta*. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*, 2014. **25**(2): p. E71-E75.
14. Martin, J.M., et al., *Emergence of Streptococcus pneumoniae Serogroups 15 and 35 in Nasopharyngeal Cultures From Young Children With Acute Otitis Media*. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2014. **33**(11): p. E286-E290.
15. Clarke, C.J.P. and W.P. Hausdorff, *Further evidence for the effectiveness of PCV10 against Streptococcus pneumoniae serotype 19A*. *Lancet Respiratory Medicine*, 2014. **2**(6): p. E7-E7.
16. Ben-Shimol, S., et al., *Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children < 5 years: An active prospective nationwide surveillance*. *Vaccine*, 2014. **32**(27): p. 3452-3459.
17. Aguiar, S.I., et al., *Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012*. *Eurosurveillance*, 2014. **19**(12): p. 18-27.
18. Schuchat, A., et al., *Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network*. *Emerging Infectious Diseases*, 2001. **7**(1): p. 92-99.
19. Mooi, F.R., et al., *Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence*. *Emerging infectious diseases*, 2009. **15**(8): p. 1206-1213.

20. King, A.J., et al., *Genome-Wide Gene Expression Analysis of Bordetella pertussis Isolates Associated with a Resurgence in Pertussis: Elucidation of Factors Involved in the Increased Fitness of Epidemic Strains*. PLOS ONE, 2013. **8**(6): p. e66150.
21. Advani, A., et al., *Appearance of Fim3 and ptxP3-Bordetella pertussis strains, in two regions of Sweden with different vaccination programs*. Vaccine, 2011. **29**(18): p. 3438-42.
22. Shuel, M., et al., *Genetic analysis of Bordetella pertussis in Ontario, Canada reveals one predominant clone*. Int J Infect Dis, 2013. **17**(6): p. e413-7.
23. Octavia, S., et al., *Newly emerging clones of Bordetella pertussis carrying prn2 and ptxP3 alleles implicated in Australian pertussis epidemic in 2008-2010*. J Infect Dis, 2012. **205**(8): p. 1220-4.
24. Otsuka, N., et al., *Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient Bordetella pertussis in Japan*. PLoS One, 2012. **7**(2): p. e31985.
25. Hegerle, N., et al., *Evolution of French Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis isolates: increase of Bordetellae not expressing pertactin*. Clinical Microbiology and Infection, 2012. **18**(9): p. E340-E346.
26. Barkoff, A.-M., et al., *Appearance of *Bordetella pertussis* Strains Not Expressing the Vaccine Antigen Pertactin in Finland*. Clinical and Vaccine Immunology, 2012. **19**(10): p. 1703.
27. Queenan, A.M., P.K. Cassiday, and A. Evangelista, *Pertactin-negative variants of Bordetella pertussis in the United States*. N Engl J Med, 2013. **368**(6): p. 583-4.
28. Martin, S.W., et al., *Pertactin-negative Bordetella pertussis strains: evidence for a possible selective advantage*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(2): p. 223-7.
29. Safarchi, A., et al., *Pertactin negative Bordetella pertussis demonstrates higher fitness under vaccine selection pressure in a mixed infection model*. Vaccine, 2015. **33**(46): p. 6277-81.
30. Yao, S.M., et al., *Antigenic divergence of Bordetella pertussis isolates in Taiwan*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(11): p. 5457-61.
31. Mooi, F.R., et al., *Epidemiological typing of Bordetella pertussis isolates: recommendations for a standard methodology*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000. **19**(3): p. 174-81.
32. Tsang, R.S., et al., *Polymorphisms of the fimbria fim3 gene of Bordetella pertussis strains isolated in Canada*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(11): p. 5364-7.
33. Lam, C., et al., *Selection and emergence of pertussis toxin promoter ptxP3 allele in the evolution of Bordetella pertussis*. Infection, Genetics and Evolution, 2012. **12**(2): p. 492-495.
34. Lu, C.-Y., Y.-T. Ting, and L.-M. Huang, *Severe Streptococcus pneumoniae 19A pneumonia with empyema in children vaccinated with pneumococcal conjugate vaccines*. Journal of the Formosan Medical Association, 2015. **114**(8): p. 783-784.
35. Advani, A., et al., *Pulsed-field gel electrophoresis analysis of Bordetella pertussis isolates circulating in Europe from 1998 to 2009*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(2): p. 422-8.
36. Lin, Y.C., et al., *Molecular epidemiology of Bordetella pertussis in Taiwan, 1993-2004: suggests one possible explanation for the outbreak of pertussis in 1997*. Microbes Infect, 2006. **8**(8): p. 2082-7.
37. Lam, C., et al., *Rapid increase in pertactin-deficient Bordetella pertussis isolates, Australia*. Emerg Infect Dis, 2014. **20**(4): p. 626-33.
38. Vodzak, J., et al., *Clinical Manifestations and Molecular Characterization of Pertactin-Deficient and Pertactin-Producing Bordetella pertussis in Children, Philadelphia 2007-2014*. Clin Infect Dis, 2017. **64**(1): p. 60-66.
39. Hegerle, N., G. Dore, and N. Guiso, *Pertactin deficient Bordetella pertussis present a better fitness in mice immunized with an acellular pertussis vaccine*. Vaccine, 2014. **32**(49): p. 6597-600.

八、圖 表

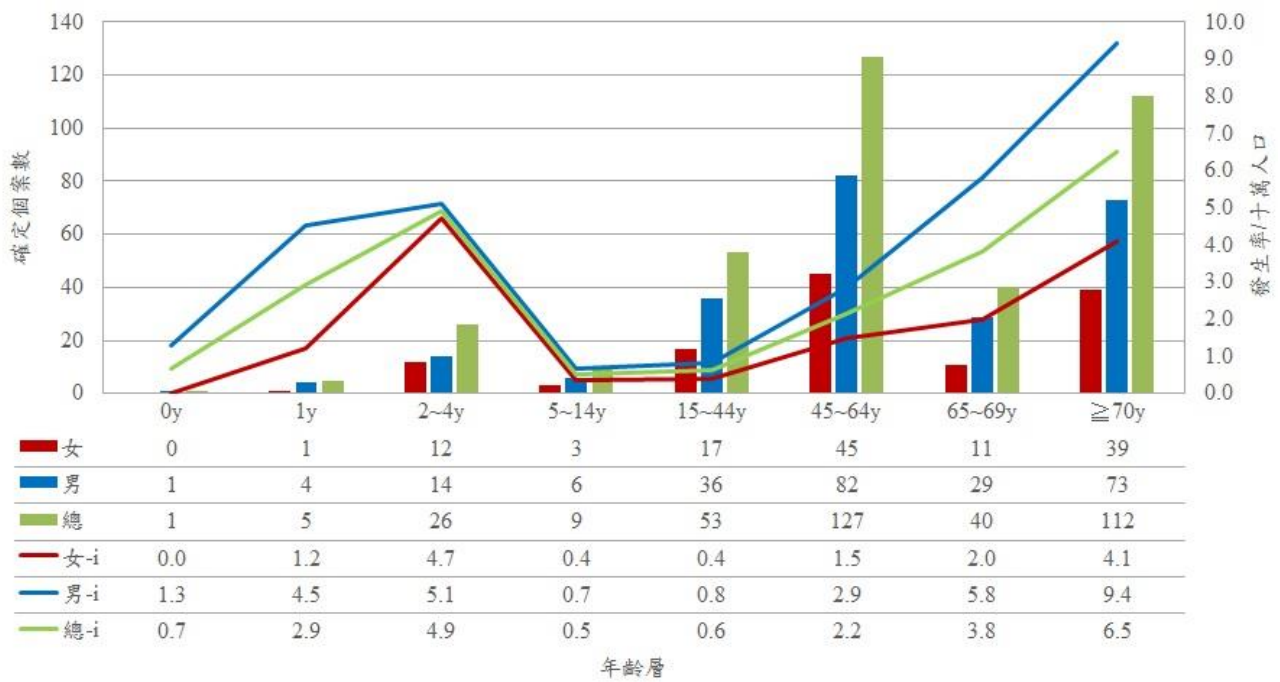
表一、各地區不同醫院層級通報符合侵襲性肺炎鏈球菌感染症分析
(2018/01~2018/10)

		台北區	北區	中區	南區	高屏區	東區	總計
通報個案數	地區醫院	4	2	4	1	7	4	22
	區域醫院	69	30	34	39	22	9	203
	醫學中心	75	20	32	13	35	3	178
	總計	148	52	70	53	64	16	403
		台北區	北區	中區	南區	高屏區	東區	總計
通報院所數	地區醫院	3	2	3	1	6	2	17
	區域醫院	17	9	15	14	9	3	67
	醫學中心	8	1	3	2	4	1	19
	總計	28	12	21	17	19	6	103

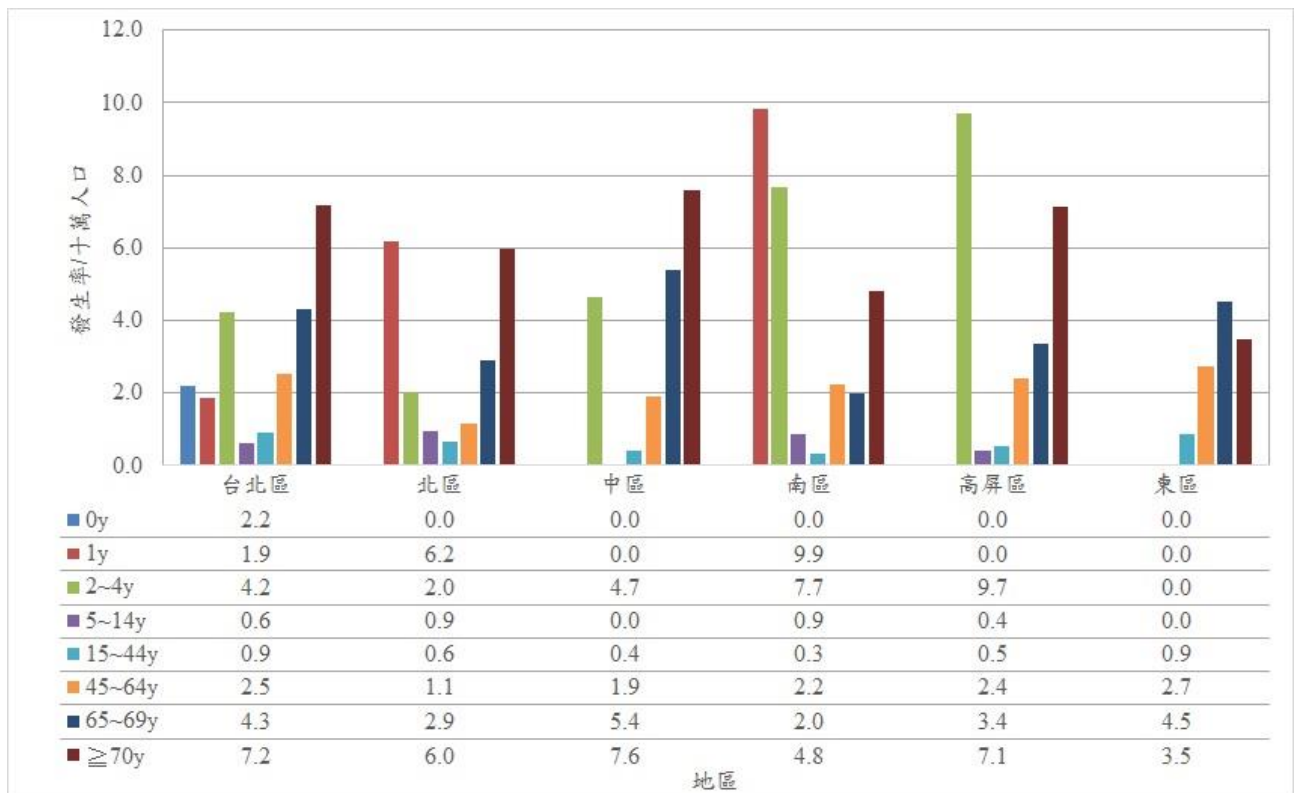
表二、各居住區域及不同性別感染侵襲性肺炎鏈球菌年發生率及比率分析
(/每十萬人)(2018/01~2018/10)

	男		女		總計	
	個案數	發生率	個案數	發生率	個案數	發生率
台北區	82	2.8	52	1.7	134	2.2
北區	32	2.0	12	0.8	44	1.4
中區	48	2.5	19	1.0	67	1.8
南區	26	1.8	23	1.7	49	1.8
高屏區	47	3.0	17	1.1	64	2.1
東區	10	2.3	5	1.2	15	1.8
總計	245	2.5	128	1.3	373	1.9

註：表內發生率資料為每十萬人口之年發生率。



圖一、國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症各年齡層感染個案數及年發生率分佈 (/每十萬人) (2018/01~2018/10)

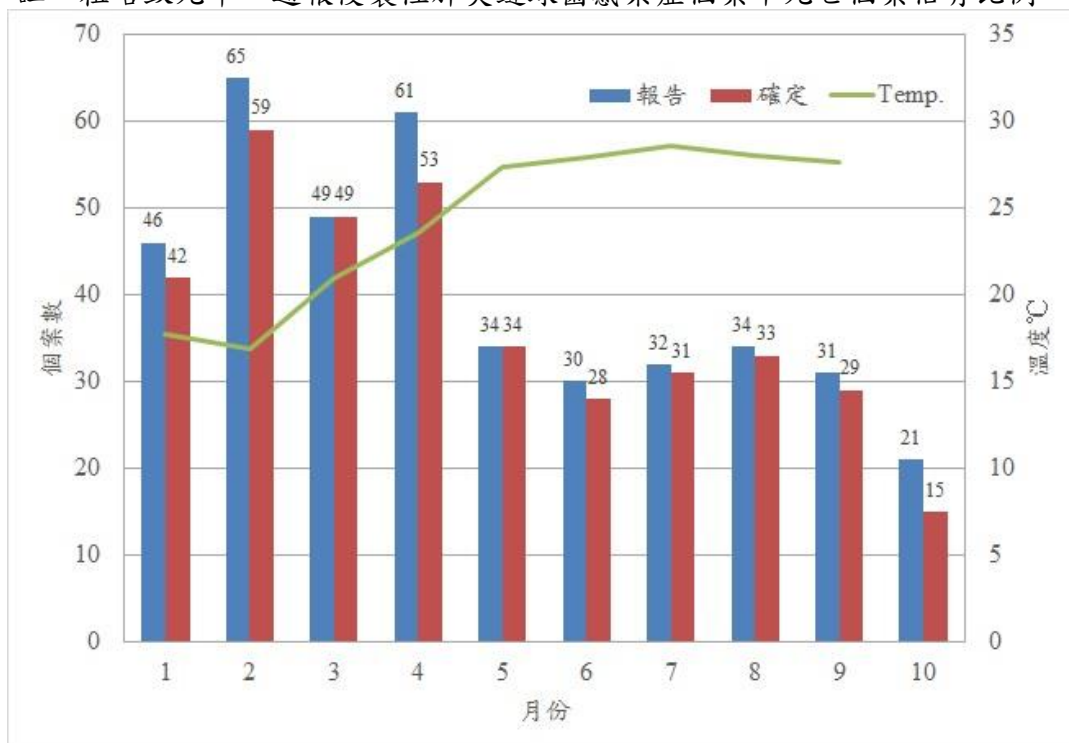


圖二、國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症各區域年齡層感染年發生率分佈 (/每十萬人) (2018/01~2018/10)

表三、各年齡層侵襲性肺炎鏈球菌感染症臨床症狀及粗略致死率分布
(2018/01~2018/10)

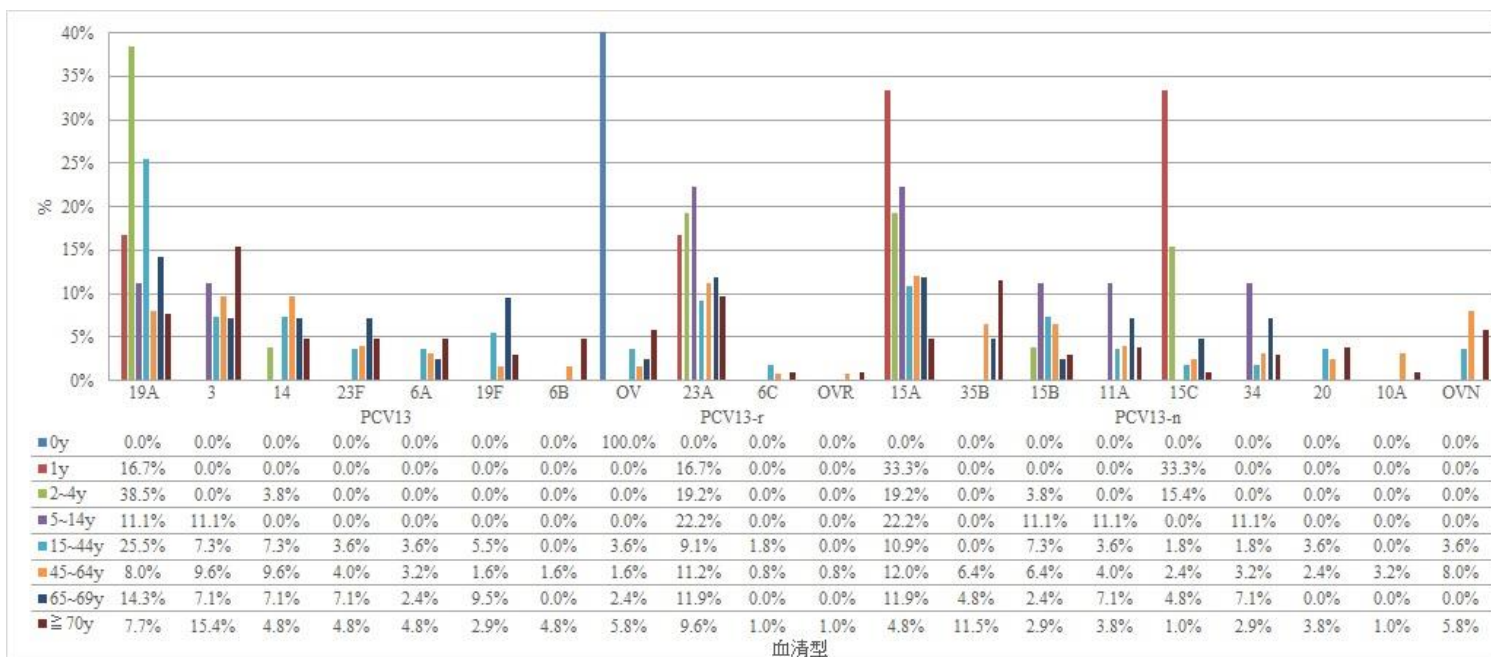
		0y	1y	2~4y	5~14y	15~44y	45~64y	65~69y	≥70y	總計	
個案數	女		2	12	3	15	44	11	35	122	
	男	1	4	14	6	40	81	31	69	246	
	總計	1	6	26	9	55	125	42	104	368	
臨床診斷	菌血症	女		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		男	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	98.8%	100.0%	100.0%	99.6%
		總計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	99.2%	100.0%	100.0%	99.7%
	肺炎	女			33.3%		66.7%	40.9%	9.1%	62.9%	45.1%
		男		50.0%	35.7%	66.7%	55.0%	63.0%	58.1%	76.8%	63.0%
		總計		33.3%	34.6%	44.4%	58.2%	55.2%	45.2%	72.1%	57.1%
	敗血症	女			33.3%		33.3%	29.5%	45.5%	11.4%	25.4%
		男			14.3%	33.3%	35.0%	21.0%	41.9%	30.4%	28.0%
		總計			23.1%	22.2%	34.5%	24.0%	42.9%	24.0%	27.2%
	腦膜炎	女					6.7%	4.5%	9.1%	2.9%	4.1%
		男	100.0%			33.3%	5.0%	2.5%	3.2%	1.4%	3.7%
		總計	100.0%			22.2%	5.5%	3.2%	4.8%	1.9%	3.8%
	腹膜炎	女							18.2%		1.6%
		男					2.5%	1.2%	6.5%		1.6%
		總計					1.8%	0.8%	9.5%		1.6%
其他	女			8.3%			6.8%			3.3%	
	男						2.5%	3.2%	1.4%	1.6%	
	總計			3.8%			4.0%	2.4%	1.0%	2.2%	
臨床症狀	發燒	女		25.0%		6.7%	15.9%	27.3%	17.1%	16.4%	
		男		50.0%	21.4%		12.5%	17.3%	3.2%	7.2%	12.2%
		總計		33.3%	23.1%		10.9%	16.8%	9.5%	10.6%	13.6%
	呼吸症狀	女			8.3%			6.8%	18.2%	11.4%	8.2%
		男		25.0%	14.3%		17.5%	13.6%	6.5%	8.7%	11.8%
		總計		16.7%	11.5%		12.7%	11.2%	9.5%	9.6%	10.6%
致死率	女					6.7%	4.5%	9.1%	11.4%	6.6%	
	男					15.0%	4.9%	9.7%	14.5%	9.3%	
	總計					12.7%	4.8%	9.5%	13.5%	8.4%	

註：粗略致死率：通報侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案中死亡個案佔有比例。



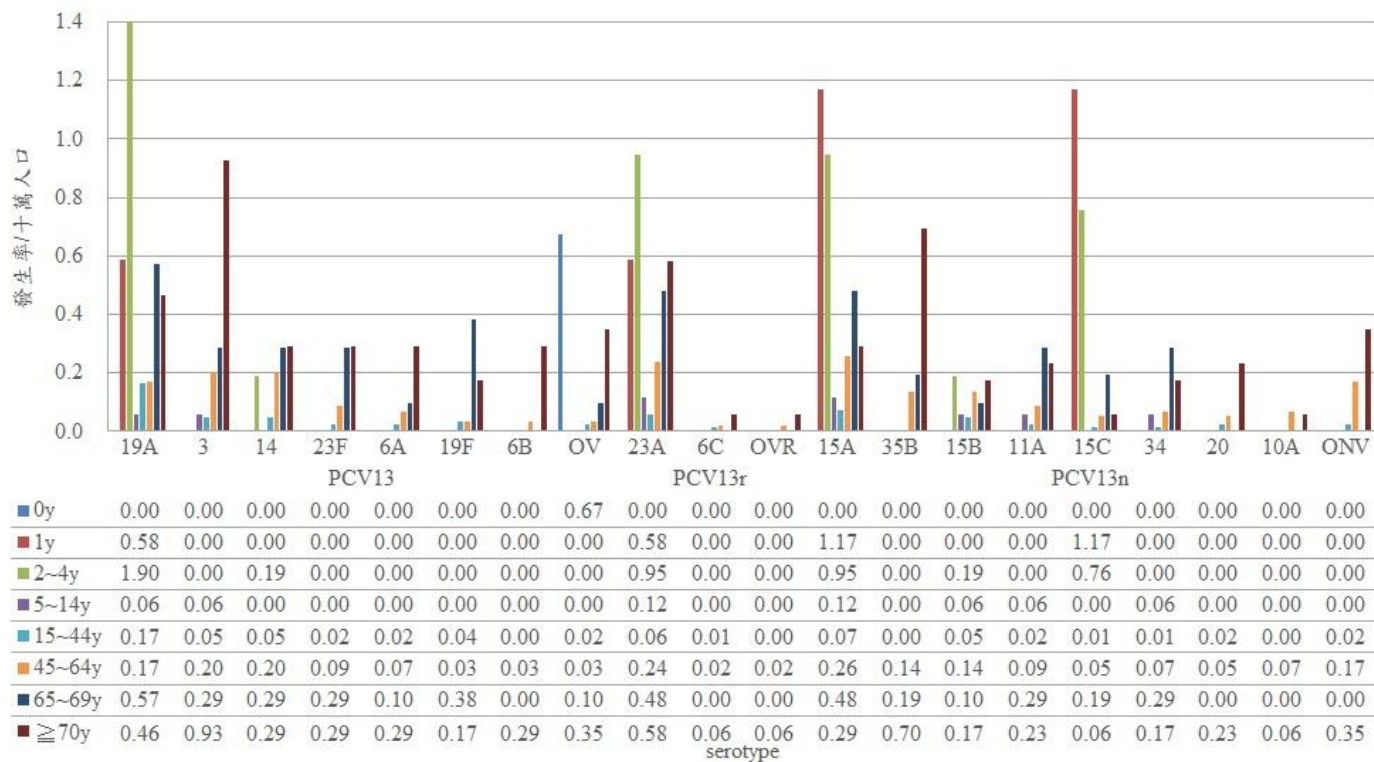
圖三、國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症各月份個案數分佈 (2018/01~2018/10)

註：溫度：依中央氣象局各月份氣溫資料。

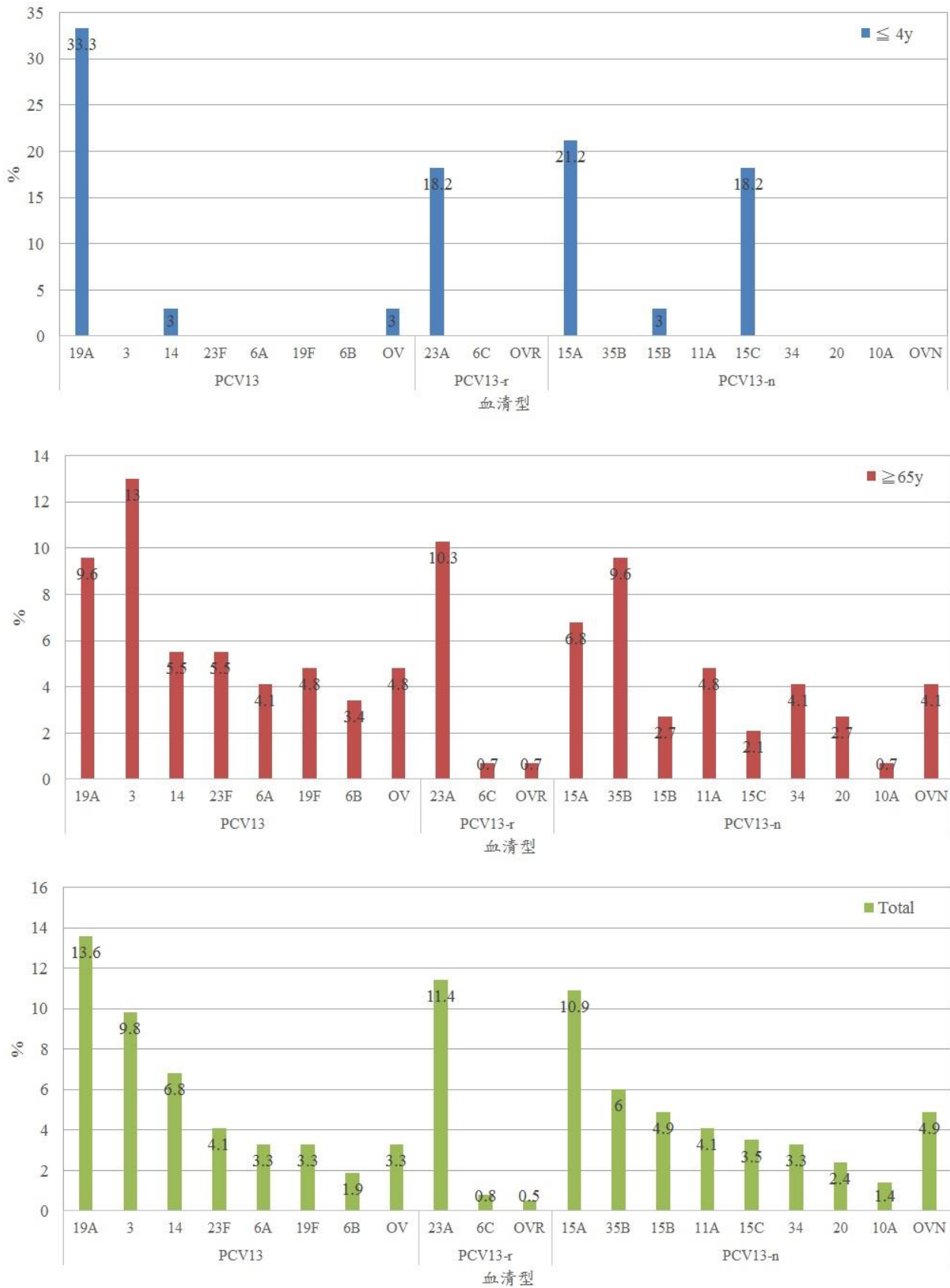


圖四、國內侵襲性肺炎鏈球菌菌株年齡層血清型佔有比率(%)分佈 (2018/01~2018/10)

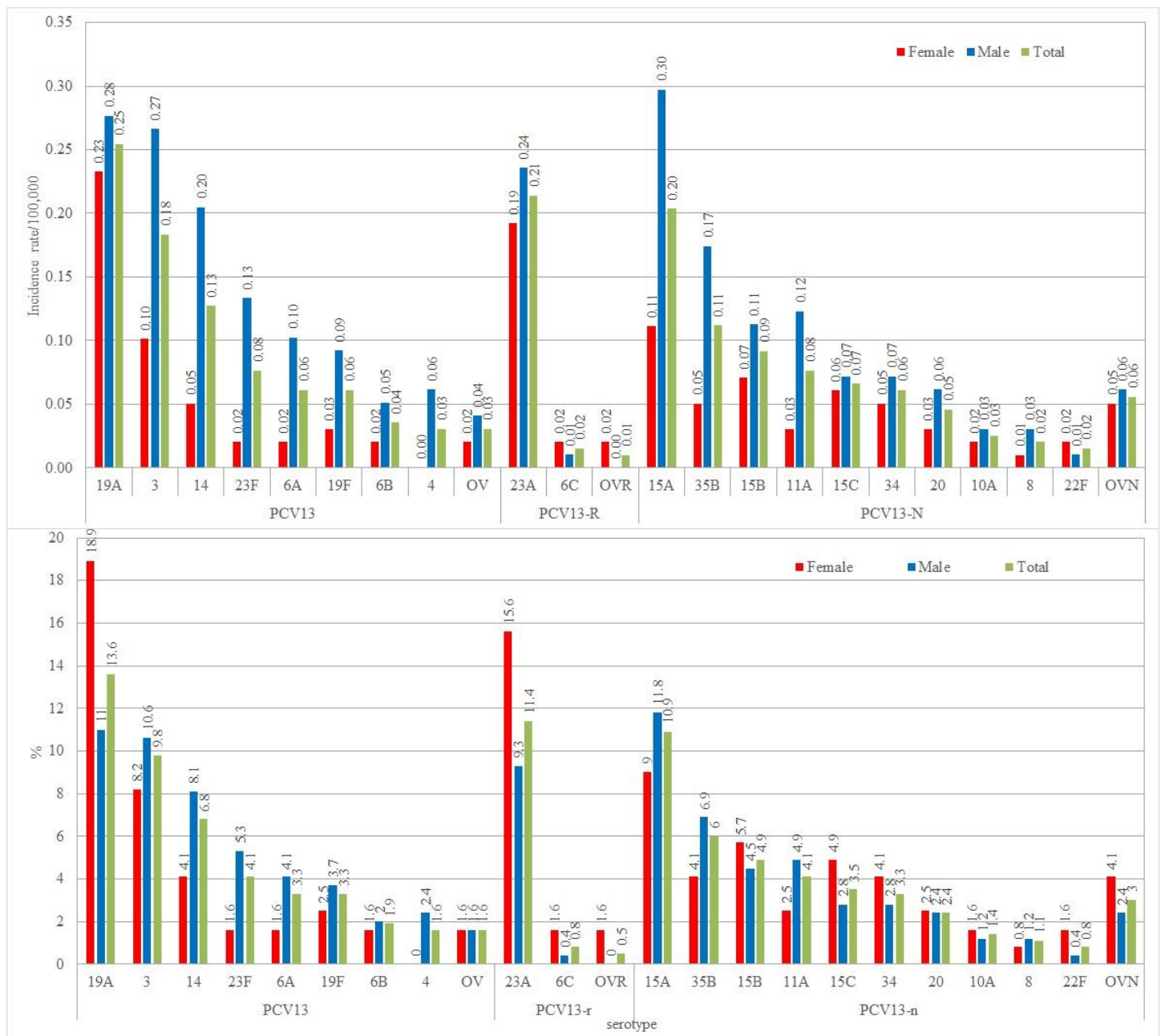
註：PCV13-n：其他血清型(不包含在 PCV13 血清型內)所佔比率。
 PCV13-r：其他血清型(不包含在 PCV13 內但與其相關)所佔比率。
 PCV13：血清型(包含在 PCV13 血清型內)所佔比率。



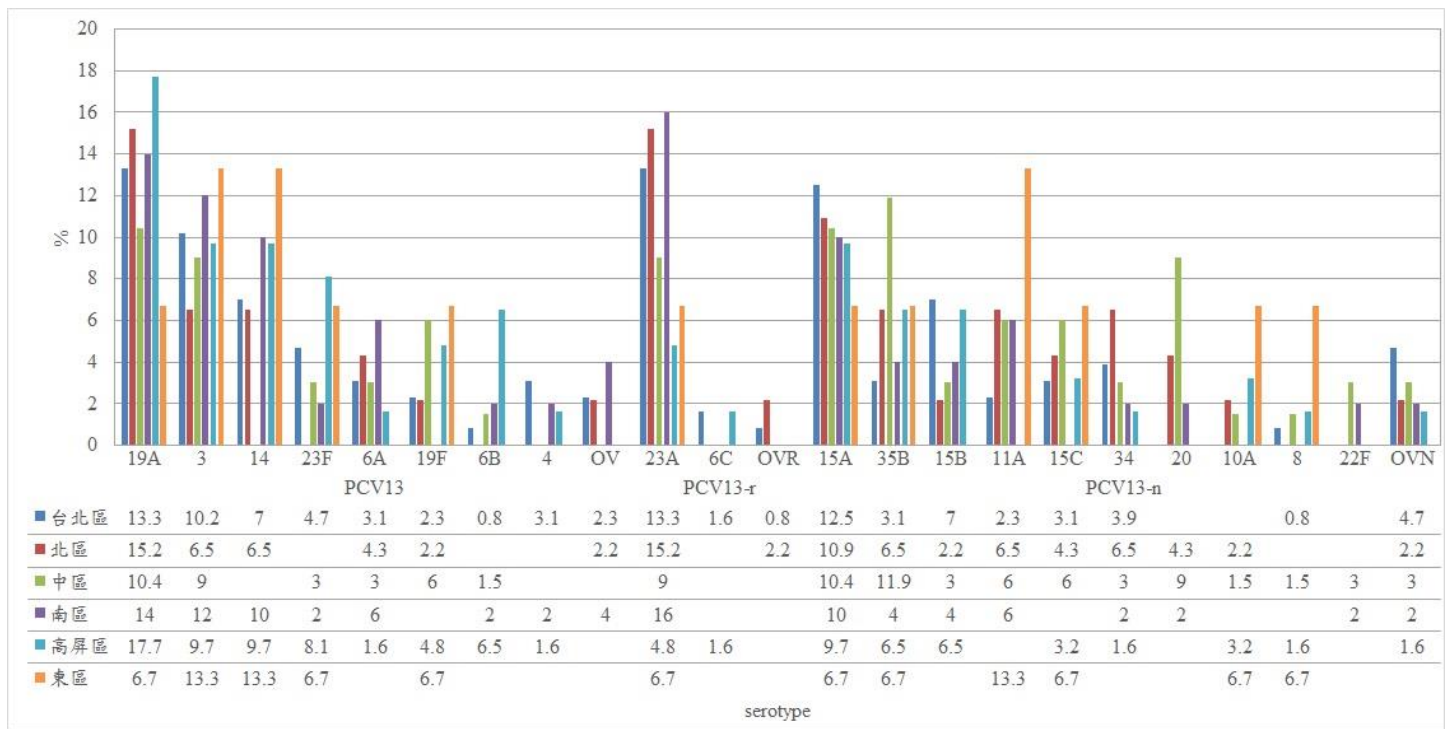
圖五、國內侵襲性肺炎鏈球菌菌株各年齡層血清型發生率分佈 (/每十萬人) (2018/01~2018/10)



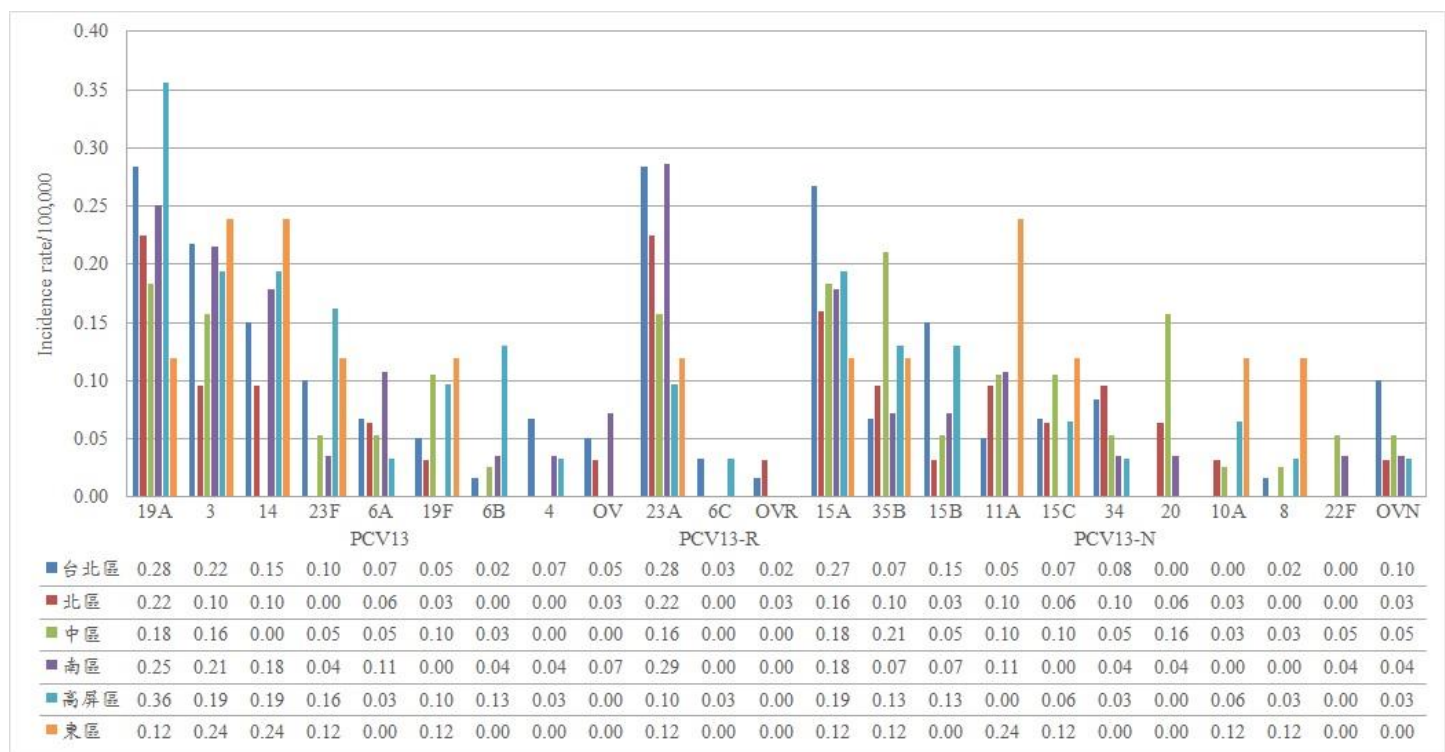
圖五-1、國內侵襲性肺炎鏈球菌菌株主要年齡層血清型佔有比率(%)分佈(每十萬人)(2018/01~2018/10)



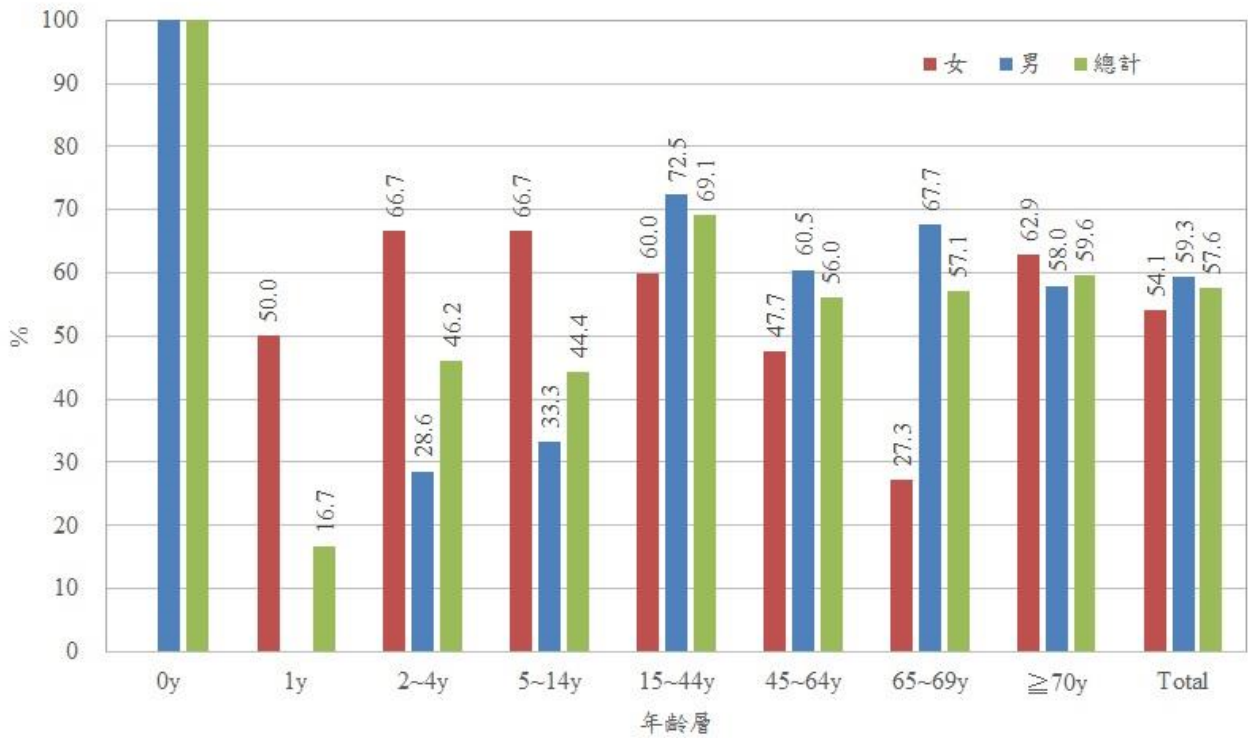
圖六、國內侵襲性肺炎鏈球菌不同性別感染菌株血清型佔有比率(%)及發生率分佈(/每十萬人)(2018/01~2018/10)



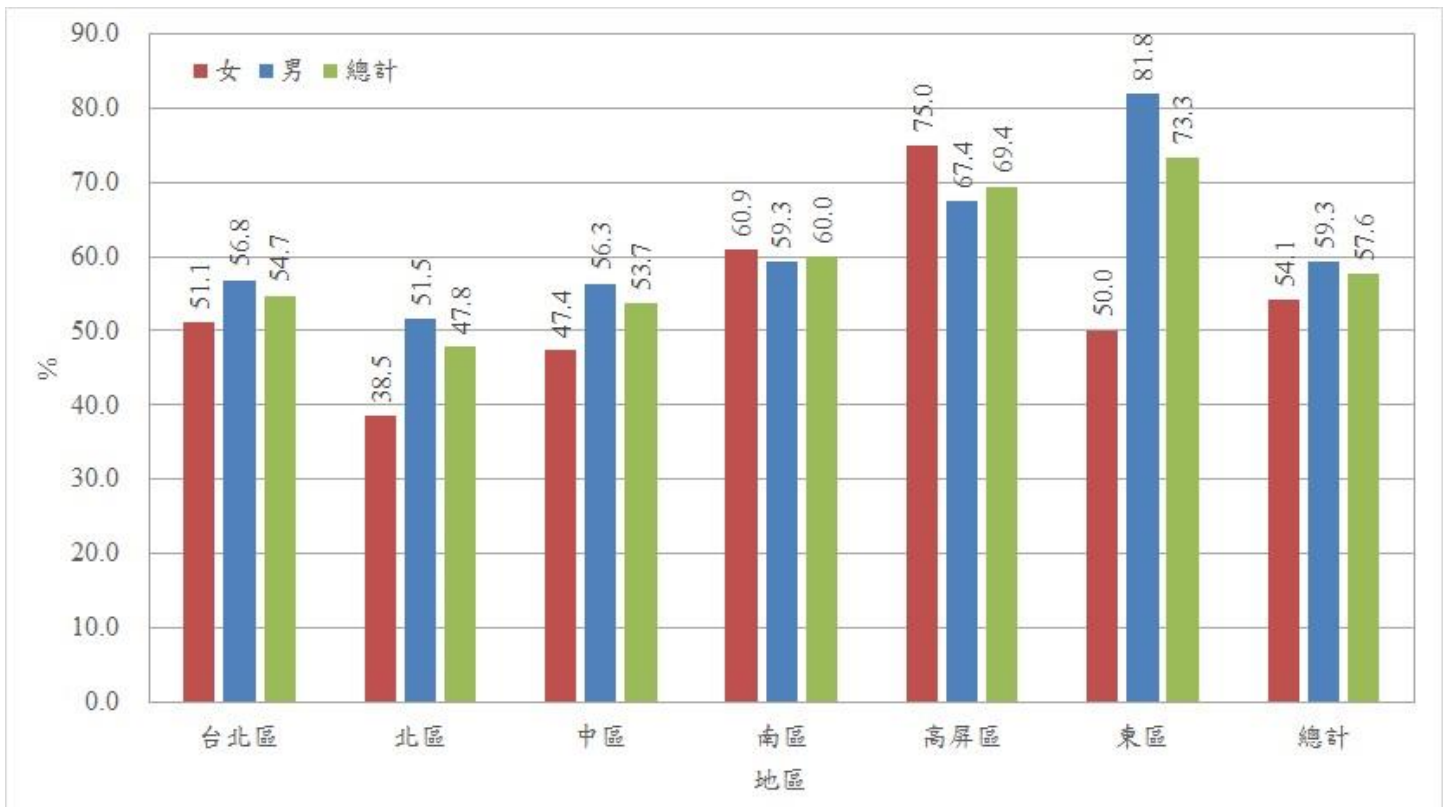
圖七、國內侵襲性肺炎鏈球菌各地區感染菌株血清型佔有比率(%)分佈 (2018/01~2018/10)



圖八、國內侵襲性肺炎鏈球菌各地區感染菌株血清型發生率分佈 (/每十萬人) (2018/01~2018/10)



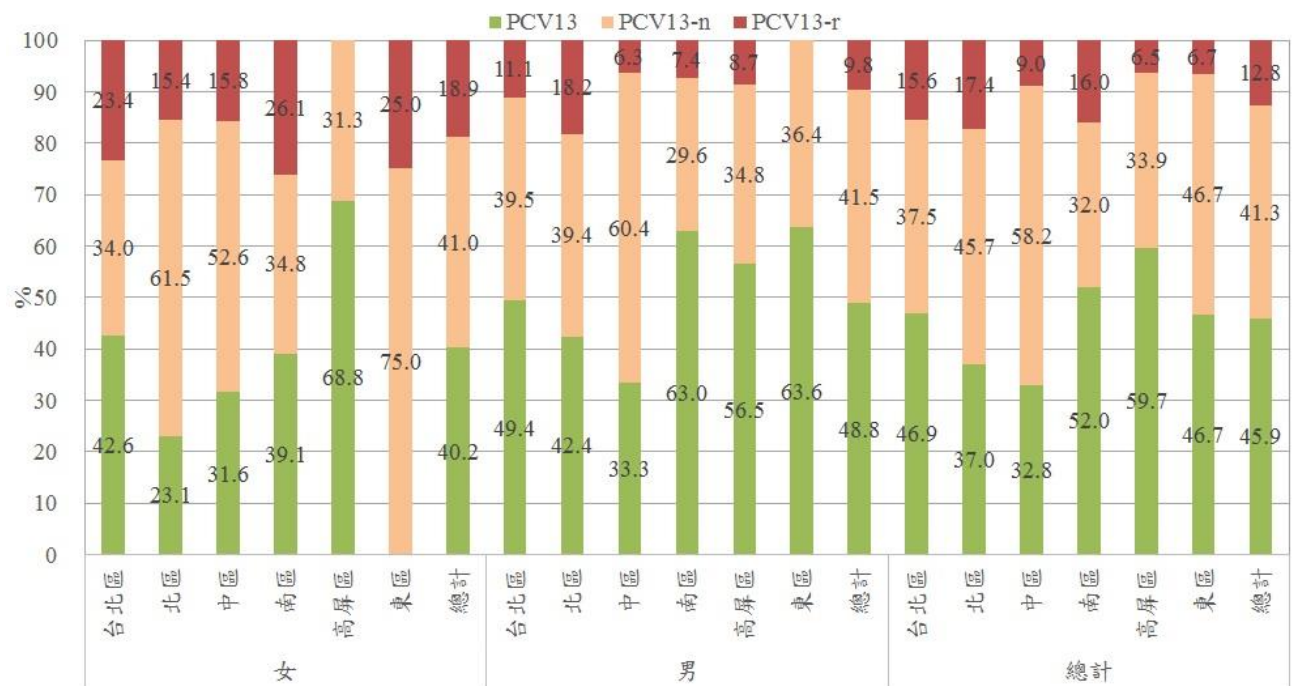
圖九、23 價多醣體疫苗 (PPV23) 各年齡層所涵蓋血清型個案數比例分析 (2018/01~2018/10)



圖十、23 價多醣體疫苗 (PPV23) 各地區性別感染個案涵蓋血清型比例分析 (2018/01~2018/10)



圖十一、蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 各年齡層所含蓋血清型個案數比例 (2018/01~2018/10)



圖十二、蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 各地區所含蓋血清型個案數比例 (2018/01~2018/10)

表四、侵襲性肺炎鏈球菌菌株各類抗生素感受性比率分析（2018/01~2018/10）

	2018 (n=346)						
	Range	MIC ⁵⁰	MIC ⁹⁰	S	I	R	N
Amoxicillin	≤0.25 ~ >4	2	>4	80.9%	4.3%	14.7%	
Cefepime	≤0.5 ~ >2	1	>2	60.1%	26.0%	13.9%	
Cefotaxime	≤0.5 ~ >4	≤0.5	2	77.7%	19.1%	3.2%	
Chloramphenicol	≤2 ~ >8	4	>8	77.7%		22.3%	
Clindamycin	≤0.03125 ~ >2	>2	>2	33.5%	0.3%	66.2%	
Erythromycin	≤0.0625 ~ >4	>4	>4	15.6%	0.3%	84.1%	
Levofloxacin	≤0.5 ~ >4	1	2	95.4%	0.6%	4.0%	
Linezolid	≤1 ~ 2	≤1	≤1	99.7%			0.3%
Meropenem	≤0.125 ~ >0.5	>0.5	>0.5	34.7%	14.7%	50.6%	
Moxifloxacin	≤0.25 ~ >2	≤0.25	≤0.25	95.4%	1.2%	3.5%	
Penicillin G	≤0.03125 ~ >8	2	4	63.6%	32.7%	3.8%	
Telithromycin	-	-	-				
Tetracycline	≤0.5 ~ >8	>8	>8	16.2%	2.0%	81.8%	
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	≤0.5/9.5 ~ >2/38	≤0.5/9.5	>2/38	57.5%	8.1%	34.4%	
Vancomycin	≤0.5	≤0.5	≤0.5	99.4%			0.6%

表五：2014-2018 年出現 9 個 PFGE 新型的菌株特性、宿主年齡和居住區域

Newtype	<i>ptxA</i>	<i>prn</i>	<i>fim3</i>	<i>ptxP</i>	pertactin	Fimbriae2 serotype	Fimbriae3 serotype	年齡(y)	區域
10327	1	2	3-1	3	N	N	2+	0.1	北區
10402	1	2	3-1	3	P	N	1+	0.2	台北區
10404	1	2	3-1	3	P	N	3+	11.8	台北區
10409	1	1	3-4	1	P	4+	N	0.2	北區
10501	1	2	3-1	3	P	N	N	0.6	中區
10503	1	2	3-2	3	P	N	N	0.2	南區
10601	1	2	3-1	3	P	N	N	37.1	中區
10704	1	2	3-1	3	N	N	3+	28.4	北區
10711	1	2	3-1	3	N	N	2+	0.2	台北區

表六：2005-2018(1-9)年 271 株百日咳菌其 pertactin 和 fimbriae 抗原表現

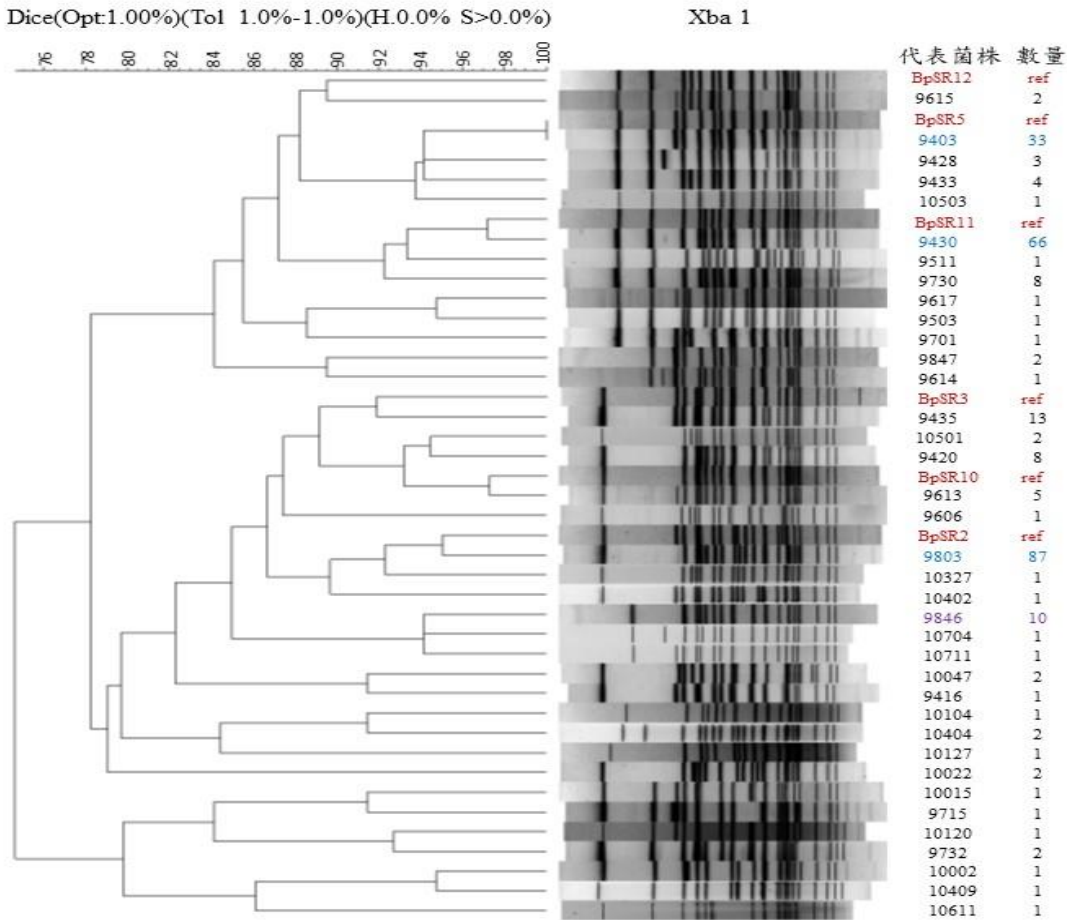
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018(1-9)
No.	23	15	28	21	30	13	28	24	16	22	19	8	13	11
Pm+	23	15	28	21	30	13	27	24	16	20	17	8	11	4
Pm-	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	0	2	7
Fim2 +	1	0	1	2	0	0	1	0	0	2	2	0	1	2
Fim3 +	22	15	27	19	30	13	26	24	16	20	12	6	0	7
Fim2+Fim3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	11	1
Fim-	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	3	1	1

註：

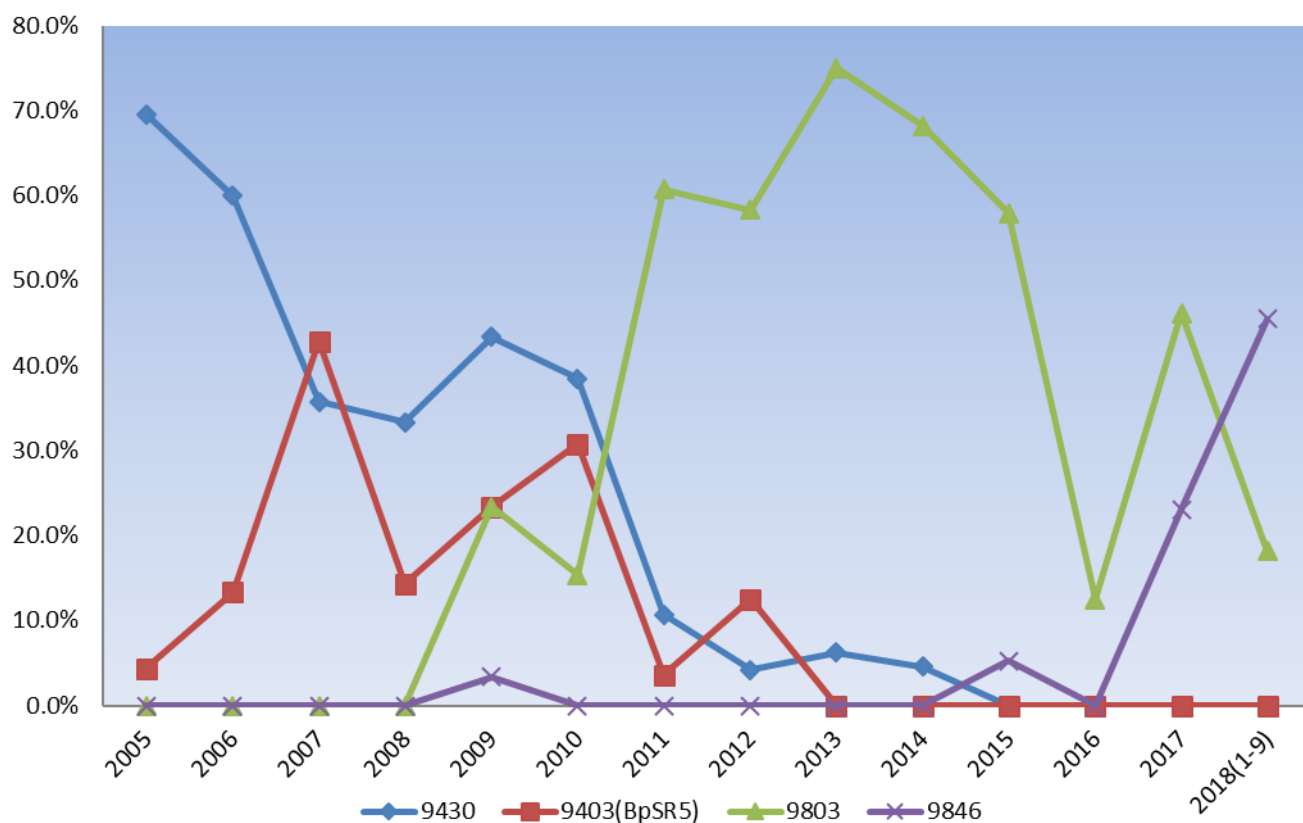
- 1.Tohama 疫苗株其 Fimbria2 凝集力價高於 4，Fimbria3 凝集力價微弱或不凝集。
2. 2017 年的菌株雖然表現 Fimbria2 和 Fimbria3，但其凝集力價低於 2。



圖十三、臺灣 2007-2018 年 10 月百日咳病例趨勢，2007-2018 年每十萬人口發生率分別為 0.19、0.18、0.39、0.26、0.33、0.23、0.22、0.33、0.30、0.07、0.14、0.11。



圖十四、2005-2018(1-9)年台灣百日咳菌株 271 株與歐洲常見 6 種型別(BpSR11, BpSR10, BpSR3, BpSR5, BpSR12, BpSR2)比較的 PFGE 圖譜，271 株之 PFGE 型共有 37 型，常見 3 型占 68.6%，分別是 9430(24.4%)，9403(12.2%)，9803(32.1%)。9430 與 BpSR11 分群相近，9403 與 BpSR5 相同，9803 與 BpSR2 相近，9846 於 2009 年出現、2016 年開始增多，此型 Prn-菌株占 80%。



圖十五、2005-2018(1-9)年台灣百日咳菌株 271 株，常見 3 型 9430、9403、9803 之流行變化，2010 年前主要的流行型別為 9430 和 9403，9803 為 2009 年出現的 PFGE 新型，自 2011 年起至今為台灣地區主要的流行菌株，2015 年佔有率下降，9846 在 2016 年佔有比率開始增加 2016 年占 23.1%、2017 年佔 45.5%。

附錄（研究調查問卷、法規及其他重要資料均應列為研究報告附錄。）

無