

計畫編號：MOHW104-CDC-C-315-000103

衛生福利部疾病管制署 104 年署內科技研究計畫

計畫名稱：肺炎鏈球菌疫苗政策推動前後肺炎鏈球菌
血清型別之變化趨勢

年度/全程研究報告

執行單位：研究檢驗中心

計畫主持人：江春雪

研究人員：蘇韋如、王恩慈、羅秀雲、陳英彥、許家瑜、黃少君、溫
宜霖

執行期間：104 年 01 月 01 日至 104 年 12 月 31 日

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	6
二、材料與方法	9
三、結果	11
四、討論	18
五、結論與建議	21
六、計畫重要研究成果及具體建議	23
七、參考文獻	24
八、圖、表	26
附錄	35

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

侵襲性肺炎鏈球菌感染症自 2007 年 10 月公告為我國第四類法定傳染病，於 2008 年到 2015 年各年粗估每十萬人口的年發生率分別為 3.5 人、3.0 人、3.2 人、3.6 人、3.2 人、2.7 人、2.5 人及 1.8 人。以 2015 年統計各年齡層，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 歲及 65 歲以上，分別為 4.0、6.8、6.2、0.7、0.4、1.9 及 6.1 人，可以發現 5 歲以下幼童及 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 1.8 人、北區 1.6 人、中區 1.3 人、南區 2.0 人、高屏區 2.2 人、東區 5.2 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染致病。男女性別受感染差異約為 2.3:1，流行於冬春氣溫較低氣候變換的季節，粗略致死率男女性分別為 12.5% 及 2.7%。在國內疾病管制署為防範人民遭受侵襲性肺炎鏈球菌感染，於 2007 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 2015 年依佔有率排列為 19A、15A、3、23A、14、23F、6B 及 15B 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、19A、14、15A、23A、23F、6B 及 15B 等，在 5 歲以下幼童則依次為 19A、15C、15A、23A、15B、19F、3 及 6A 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 65.7% 及 56.6%，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 歲以下幼童的比率均佔 44.6%。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。

英文摘要

Key word: *Streptococcus pneumoniae* 、 serotype 、 epidemiology 、 capsule polysaccharide vaccine 、 protein conjugate vaccine

Invasive pneumococcal disease (IPD) became a notifiable disease in Oct 2007. The incidence was 3.5, 3.0, 3.2, 3.6, 3.2, 2.7, 2.5 and 1.8 per 100,000 in 2008-2015, respectively. In 2015, the incidence in age groups of 0, 1-4, 5-14, 15-44, 45-64 and older than 65 years old was 4.0, 6.8, 6.2, 0.7, 0.4, 1.9 and 6.1 per 100,000, respectively. Children younger than 5 years old and adults older than 65 years old were the most affected groups. According to their residence, the incidence rate was 1.8, 1.6, 1.3, 2.0, 2.2 and 5.2 per 100,000 in Taipei area, Northern area, Central area, Southern area, Kao-Ping area and Eastern area, respectively. The male to female ratio was 2.3. It occurred more often in lower temperature seasons. The case-fatality rate was 12.5% and 2.7% for male and female, respectively. For IPD prevention, the government started to provide free 7-valent conjugate vaccine (PCV7) to high risk groups in 2007, 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 2015, the major serotypes was in the order of 19A, 15A, 3, 23A, 14, 23F, 6B, and 15B. The major serotypes among children younger than 5 years old and adults older than 65 years old were different, serotypes 3, 19A, 14, 15A, 23A, 23F, 6B and 15B for adults older than 65 years old, and serotypes 19A, 15C, 15A, 23A, 15B, 19F, 3 and 6A for children younger than 5 years old. Currently, 65.7% of *S. pneumoniae* isolates from IPD patient was included in the serotypes of 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23), and 56.6% in the serotypes of PCV13. However, among children younger than 5 years old, it was only 44.6% in the serotypes of PCV13. The study results was invaluable in the 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.

本文

一、前言（包括研究問題之背景與現況、研究目的等）

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，而於今年元月更進一步將 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，因此評估荚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。

二、材料與方法

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、多重區域核酸定序分型（MLST）：

Genes	Primers
<i>aroE</i> (shikimate dehydrogenase)	<i>aroE</i> -up, 5'-GCC TTT GAG GCG ACA GC <i>aroE</i> -dn, 5'-TGC AGT TCA (G/A)AA ACA T(A/T)T TCT AA
<i>gdh</i> (glucose-6-phosphate dehydrogenase)	<i>gdh</i> -up, 5'-ATG GAC AAA CCA GC(G/A/T/C)AG(C/T)TT <i>gdh</i> -dn, 5'-GCT TGA GGT CCC AT(G/A) CT(G/A/T/C)CC
<i>Gki</i> (glucose kinase)	<i>gki</i> -up, 5'-GGC ATT GGA ATG GGA TCA CC <i>gki</i> -dn, 5'-TCT CCC GCA GCT GAC AC
<i>recP</i> (transketolase)	<i>recP</i> -up, 5'-GCC AAC TCA GGT CAT CCA GG <i>recP</i> -dn, 5'- TGC AAC CGT AGC ATT GTA AC
<i>spi</i> (signal peptidase I)	<i>spi</i> -up, 5'-TTA TTC CTC CTG ATT CTG TC <i>spi</i> -dn, 5'-GTG ATT GGC CAG AAG CGG AA
<i>xpt</i> (xanthine phosphoribosyltransferase)	<i>xpt</i> -up, 5'-TTA TTA GAA GAG CGC ATC CT <i>xpt</i> -dn, 5'-AGA TCT GCC TCC TTA AAT AC
<i>ddl</i> (D-alanine-D-alanine ligase)	<i>ddl</i> -up, 5'-TGC (C/T)CA AGT TCC TTA TGT GG <i>ddl</i> -dn, 5'-CAC TGG GT(G/A) AAA CC(A/T) GGC AT

PCR amplification is carried out on chromosomal DNA using an extension time of 30 seconds, and an annealing temperature of 50°C. The same primers are used for amplification and sequencing. (<http://spneumoniae.mlst.net/misc/info.asp>)

三、結果

2015 年國內感染侵襲性肺炎鏈球菌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：本計劃是自民國 104 年 1 月 1 日開始，藉由第四類法定傳染病侵襲性肺炎鏈球菌感染症通報個案加以進行分析，以及與自民國 97 年到 103 年，各年度所蒐集個案交互比對分析。
2. 本年度符合侵襲性肺炎鏈球菌感染症之臨床症狀檢體來源及實驗室檢驗分析：總收集通報共計 429 例，確定通報定義及培養鑑定為肺炎鏈球菌符合者共計有 387 例，以為本計畫針對侵襲性肺炎鏈球菌之菌株特性與流行病學分析個案數。其中 36 例未分離到肺炎鏈球菌菌株，以及 6 例為重複通報之個案，因此將不列入本計劃之流行病學及菌株特性(血清型及抗藥性等)分析資料中。
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 376 例，佔總通報個案的 88.5%，其他分離到之檢體來源所佔比例較少，分別有助膜液 8 例、腦脊髓液有 9 例、腹膜液有 5 例、關節液及其他無菌部位檢體 3 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 119 家醫療院所，範圍涵蓋全台灣各地區，以台北區 31 所最多，其次為中部地區 21 所、南區 21 所、高屏區 20 所、北區及東區各有 15 及 11 所。這些醫療院所通報個案數分布區域以台北區 120 例最高、高屏區 75 例次之、其他地區如北區 63 例、南區 74 例、高屏區 75 例及東區 29 例。
5. 侵襲性肺炎鏈球菌在台灣各地區每十萬人口年發生率資料統計：根據戶政役民國 104 年 6 月底人口總數資料統計，粗略計算民國 104 年受侵襲性肺炎鏈球菌感染的個案數，年發生率為每十萬人口有 1.8 人，各地區年發生率分別為每十萬人口有台北區為 1.8 人、北區為 1.6 人、中區為 1.3 人、南區為 2.0 人、高屏區為 2.2 人以及東區為 5.2 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染致病。(表一)

6. 依據各年齡層受侵襲性肺炎鏈球菌感染的分布情形：通報之 387 例感染個案中，依照各好發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 22 例（5.1%）、2 至 4 歲有 39 例（9.1%）、5 到 14 歲共 15 例（3.5%）、15 到 44 歲有 44 例（10.3%）、45 到 64 歲共 132 例（30.8%）、以及 65 歲以上有 177 例（41.3%）。若以各年齡層所包含全國人口數及感染人口數分析來看，可以發現到主要個案數發生之年齡層，是以 0 歲、1 歲、2~4 歲幼童以及 65 歲以上老年人最高。（表二）
7. 受感染個案性別差異比較：依受侵襲性肺炎鏈球菌感染之病患性別比較，男性比女性總感染人數比為 299：130（2.3：1）；若以年齡層區分比較，各年齡層男/女比率：0 歲為 0.6、1 歲為 1.8、2 至 4 歲為 1.4、5 到 14 歲為 1.5、15 到 44 歲 3.4、45 到 64 歲為 2.6 及 65 歲以上 2.5。（表三）
8. 各月份感染人口數分布情形：在臺灣地區全年度均有受感染的案例發生，每月平均受感染病例數為 41 例，與台灣地區每月平均氣溫比較，在氣溫較低的月份（一、二、三、四及五月份），月均溫在攝氏 16~23 度之間，受感染病例共 349 例佔全年通報病例 62.7%，為受感染之主要季節，通報病例數最多月份在一月及二月份計有 75 例及 50 例，月均溫都在攝氏 20 度以下，在溫度較高的月份（六、七、八、九、十月），月均溫都在攝氏 25 度以上，受感染病例數也較少，最少的月份為六、八月，通報案例為 27 例及 26 例。（圖一）
9. 受感染後就醫之疾病症狀分析：主要在感染個案身上發現，有 78.8% 感染者表現出發燒症狀佔最多，其次為咳嗽有 44.8% 表現此症狀，其他較嚴重的症狀有 25.0% 的感染者有呼吸困難、有 19.4% 呼吸過速以及 11.8% 有休克症狀。
10. 經醫師診斷具有之臨床症狀統計分析：在所有符合感染個案中，以肺炎佔 51.8% 及敗血症佔 49.6% 最高，在六十五歲以上老年人更高分別為 65.8% 及

51.3%，其他之臨床症狀有：腦膜炎 15 例、其他呼吸道感染症狀及菌血症有 45 例，尚有腹膜炎、關節炎及骨髓炎等症狀。

11. 感染肺炎鏈球菌死亡案例分析：104 年通報死亡案例男女分別有 33 及 3 例，粗略致死率分別為 12.5% 及 2.7%，0 歲幼兒有 2 例個案死亡，均為女性幼兒，粗略致死率為 40.0%，5~14 歲兒童也有 2 例個案死亡，且死亡個案均為男童，粗略致死率為 20.0%，在 15 歲以上死亡共有 32 例，其中 45~64 歲成人共 12 例死亡，且都是男性個案，粗略致死率為 14.6%；通報死亡案例最大部分集中在六十五歲以上老人共有 19 例死亡，1 例為女性個案，餘皆為男性有 18 例，粗略致死率為 16.7%。(表四)

分析 2008 年到 2015 年國內侵襲性肺炎鏈球菌流行概況

1. 國內侵襲性肺炎鏈球菌各年流行概況

自 2008 年到 2015 年各年年發生率分別為每十萬人 3.5、3.0、3.2、3.6、3.2、2.7、2.5 及 1.8 人；各地區發生率均以東區為最高(每十萬人 4.7 人到 7.3 人)，北區及中區自 2011 年開始下降，到 2015 年降到最低每十萬人 1.6 人及 1.3 人，首度低於每十萬人 2.0 人；台北區也是自 2011 年開始下降到 2015 年的每十萬人 1.8 人；南區及高屏區也是有同樣趨勢，但是仍高於每十萬人 2.0 人。(表一)

2. 感染個案性別年齡層分析：

女性感染侵襲性肺炎鏈球菌發生率，在這幾年間都是以 2~4 歲年齡層最高(每十萬人 18.2、17.2、22.9、24.4、25.9、10.7、10.3 及 5.3 人)，其次為 1 歲幼童(每十萬人 14.3、13.7、12.8、14.8、15.5、9.6、5.3 及 5.0 人)，但在 2015 年被 0 歲嬰兒超前(每十萬人 5.2 人)。在男性感染發生率分布趨勢，2~4 歲幼童年齡層只有在 2010 到 2013 年為最高(每十萬人 26.9、28.4、23.1 及 17.3 人)，在 2014 年降至每十萬人 7.3，低於 1 歲幼童 8.8 及 65 歲以上老年人 11.9。但在全部感染人口發生率自 2010 年起，2 到 4 歲幼童的發生率都是最高(每十萬人 25.0、26.5、24.5 及 14.1 人)，特別注意的是，在 2011

年開始發生率逐年下降，到 2015 年已被 1 歲幼童超過（每十萬人 6.2 及 6.8 人）。（表二）

3. 各月分感染侵襲性肺炎鏈球菌分析：

以 2008 到 2012 年及 2013 到 2014 年各月份感染個案平均值，比較 2015 年個案的流行分布。仍然可以看出侵襲性肺炎鏈球菌感染症，在國內主要流行於 10 月到隔年 4 月間，12 月或 1 月仍是最主要流行月份；2015 年各月份，均較 2008~2012 年各月感染個案平均來的低，但較 2013 年到 2014 年各月平均個案數中，2015 年 7 月及 9 月就高於前期平均個案數。（圖一）

肺炎鏈球菌之血清型別分析

2015 年血清型別分析統計

利用標準傳統莢膜腫脹試驗分析血清型方法，鑑定分離之 376 株 *S. pneumoniae* 菌株，在所有鑑定出之血清型別中，所佔比例依序為：19A（15.4%）、15A（11.4%）、3（10.9%）、23A（8.5%）、14（7.7%）、23F（7.2%）、6B（6.4%）、15B（5.1%）、15C（4.5%）、19F（4.3%）、11A（2.9%）、6A（2.4%）及 22F（2.1%）等；不同年齡好發血清型別大致相同，差異在於好發的順序上有所不同，以 5 歲以下幼童血清型所佔比例依序為 19A（33.9%）、15C（17.9%）、15A（16.1%）、23A（8.9%）、15B（7.1%）、19F（3.6%）、3（3.6%）、6B（1.8%）及 6A（1.8%）等；六十五歲以上年齡層依序為 3（13.3%）、19A（12.7%）、14（12.7%）、15A（10.7%）、23A（10.0%）、23F（8.0%）、6B（6.7%）、15B（6.7%）、11A（4.7%）、15C（1.3%）及 19F（1.3%）等。（圖二、圖四、圖五）

2008-2014 年血清型變化情形

在 2009 年以前血清型 19A 佔有菌株比率都在所有血清型 10% 以下，依高到低排名也只有在第 6 位，然而到了 2010 年開始佔有比率分別為 15.7%、20.8%、25.4%、24.2%、18.5% 及 15.4%，都高過其他血清型佔有率；血清型 14、23F

及 6B 菌株佔有率則逐年下降，分別從 2008 年 20.2%、13.7% 及 11.4%，到 2013 年 10.4%、7.8% 及 4.2%，在 2014 年 6B 稍微回升 0.3%，到 2015 年 14 則下降到 7.7%，23F 及 6B 則續升到 7.2% 及 6.4%；血清型 15A 菌株在 2011 年後佔有率逐年上升，分別為 1.5%、3.6%、5.2%、8.0% 及 11.4%，且在 2012 年佔有率排名在第 8 位，2014 年上升到第 4 位到 2015 年上升到第 2 位。（圖三）

2008-2015 年主要感染年齡層血清型變化情形

在主要感染 5 歲以下幼童的菌株血清型中，19A 佔有菌株比率自 2008 年持續上升到 2012 年（13.3%、20.7%、38.3%、51.3%、61.6%），2013 到 2015 年開始持續下降（52.2%、47.3%、33.9%），15C 及 15A 也分別自 2011 年開始上升（1.0% 及 1.0%、4.3% 及 3.7%、8.7% 及 6.1%、9.5% 及 9.5%、17.9% 及 16.1%）。下降較為明顯的是血清型 14、23F、6B 及 19F，到 2015 年已沒分離到 14 及 23F 血清型菌株。（圖四）

另一個主要感染族群為 65 歲以上老年人，所感染菌株血清型中，19A 雖然不是佔有比率最高的血清型，但自 2011 年起便持續上升中（3.5%、8.2%、11.1%、11.9% 及 12.7%），血清型 3 在這一年齡層為主要流行的型別，但自 2010 到達佔有率高峰後，至 2013 年逐年下降（21.1%、19.0%、16.3% 及 12.7%），到 2014 年又上升到 17.7%，不過 2015 年又下降到 13.3%，15A 則是在 2012 年後開始上升（1.6%、5.8%、7.1% 及 10.7%）。（圖五）

國內上市疫苗在 2015 年涵蓋菌株血清型比率分析

為評估國內上市疫苗對國人的保護效力，利用本計劃進行之血清型別監測，以各疫苗所包含血清型，計算台灣地區已感染個案血清型別，在這些疫苗所能涵蓋的菌株數，推估其能保護的人口比率；分析已上市引進台灣之各類肺炎鏈球菌多價疫苗；依市售 23 價多醣體疫苗（PPV23），蛋白質結合型 13 價疫苗（PCV13），其分別所包含的 23 種及 13 種血清型，分析本年度分離鑑定出 376 株肺炎鏈球菌血清型別，計算包含在疫苗血清型內之菌株比例，分別為 65.7%（247）、56.6%（213）。23 價多醣體疫苗（PPV23）主要保護對象為主要感染

族群的六十五歲以上老人，其保護的 23 種血清型所涵蓋這一年齡層血清型為 69.3% (104/150)；在幼童使用蛋白質結合型疫苗 (13 價)，分別涵蓋主要感染年齡層 5 歲以下幼童血清型為 44.6% (25/56)。然而與非 PCV13 但有相關之血清型所含蓋比率，在 5 歲以下幼童分別為 10.7% (6/56)。(表五)

2008 年到 2015 年疫苗涵蓋比率變化

在 5 歲以下幼童使用之蛋白質結合型疫苗 (7 價、10 價及 13 價)，在這年齡層分離菌株血清型涵蓋比率，在 7 價 (PCV7) 逐年下降，到了 2015 年只涵蓋了 5.4% 菌株；13 價 (PCV13) 也是在逐年下降，到 2015 年也只有 44.6% 涵蓋率，其各年涵蓋率分別為 91.5%、96.4%、93.4%、92.5%、85.4%、78.3%、67.6%。23 價多醣體疫苗 (PPV23) 主要保護對象為主要感染族群的六十五歲以上老人，其各年涵蓋菌株比率分別為 86.5%、85.3%、87.5%、83.3%、78.8%、77.2%、77.4% 及 69.3%。(表五)

蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 涵蓋比率變化

在各年齡層 13 價 (PCV13) 所涵蓋血清型比率以 2~4 歲幼童在 2015 年最低只涵蓋 41.7%，另一較低年齡層為 1 歲幼兒，自 2014 年開始已降到 60% 以下 (57.1%) 到 2015 年更降到 46.2%。男女性別感染的菌株涵蓋比率相當，均在 56% 上下。在各地區分離菌株涵蓋比率，除東區到 2015 年降到最低 29.6% 外，台北區及北區也同樣逐年下降，到 2015 年均降到 60% 涵蓋比率以下，分別為 54.2% 及 55.1%。其他地區則都有在 60% 涵蓋率以上。死亡個案在 2015 年較存活個案分離菌株的涵蓋比率高，分別為 63.9% 及 55.9%。(表六)

2008 到 2015 年蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 所包含血清型變化情形

在歷年來國內所分離到菌株血清型，只有 12 種在蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 所包含的血清型，缺少血清型 5；針對這 12 種血清型，在這幾年國內 5 歲以下幼童所佔有的變化，可以發現到，主要的血清型為 14、19F、23F、19A、6B、6A 及 3，血清型 14 逐年遞減由 20.0% 降到 0.0%，血清型 19F 及

23F 也是陸續下降到 3.6% 及 0.0%，血清型 6B 則是降到 2014 年 (0.0%) 反轉上升到 1.8%，血清型 19A 及 6A 則是先上升到 2012 年分別為 61.6% 及 6.1%，之後則下降到 33.9% 及 1.8%，血清型 3 則是沒有明顯的趨勢。(圖六)

血清型 15A/B/C 之流行病學及菌株分子特性分析

自分離出肺炎鏈球菌鑑定血清型別為 serotype 15A、15B 或 15C 之菌株，其感染個案之流行病學分析及分子型別鑑定比較

1. 5 歲以下幼童分離菌株血清型 15A 及 15C，所佔比例逐年增加，到 2015 年分別佔有比例為 16.1% 及 17.9%，在該年齡層已是第 2 和第 3 主要流行血清型別。(圖四、圖七) 在 65 歲以上長者，血清型 15A 在 2015 年也已成爲第四流行血清型，僅次於 3、14 及 19A，但 15C 在這年齡層發生情形並不高，在 2015 年只佔 1.3%。(圖五)
2. 在 MLST 型別分析上，依據 7 段 DNA 之序列，與國際資料庫分析比對以得到其型別，在 15A 菌株型別主要為 ST63 (124)，15B 菌株型別主要為 ST83 (78) 及 ST2889 (29)，血清型 15C 主要也是 ST83 (73) 及 ST2889 (10) 這兩種型別。其他比對出之型別也將近有 20 種以上不同型別。

四、討論

鏈球菌在地球上有其扮演的重要角色，而且普遍存在大自然環境中，其中肺炎鏈球菌一直是危害人類生命健康的重要致病菌，且這些病原菌會藉由空氣傳播，因此不論在落後或先進國家，都會花費許多人力物資來預防該感染症的發生。

我國地處溫帶及亞熱帶地區，加上都會型人口密集生活環境，都顯示有助於肺炎鏈球菌傳播感染，不過在國家衛生醫療體系不斷努力的貢獻下，近幾年來侵襲性肺炎鏈球菌感染症發生率，從 2008 到 2015 年，每年發生率為每十萬人口有 3.5、3.0、3.2、3.6、3.2、2.7、2.5 及 1.8 人受侵襲性肺炎鏈球菌感染，相較其他某些開發或開發中國家來的低；但在高流行族群的 1~4 歲幼童，在這段期間每年每十萬人口有 6.2 至 26.5 人遭受感染、最高發生率為 2~4 歲男童有將近 28.4 人受感染，無疑的這樣高的發生率對國內 5 歲以下幼童造成很大的威脅性，因此國內也陸續推動相對的防治措施來試圖解決這一問題。[2, 5, 28]

首先是推動有效的監測系統，如此才能對該感染症有正確的了解，再能進一步提出因應對策；本計畫便是以此為目標，來提供並分析侵襲性肺炎鏈球菌感染的流行狀況及演變，及時提供防治策略的參考。

為了降低其在國內的感染人數及造成對人體的損傷，疫苗使用便是一有效的防治措施，這在許多國家都有顯著的效果；國內也不斷地引進國際上新開發疫苗，並推出許多疫苗施打政策，自 2012 年開始引進 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗，提供高危險群族群公費施打，到 2013 年 3 月 1 日起更擴大全國 2~5 歲幼童接種公費 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗，因此在 2~4 歲幼童年發生率由 2012 年的每十萬人口 24.5 降低到 2013 的 14.1，到 2015 年更降到 6.2（表二）；但在 1 歲幼兒的年發生率，則是提前在 2011 年每十萬人口 18.3 到 2012 年 11.5 下降幅度最大，可能因為國內在 2011 年引進新 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗取代原有 7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗，許多民眾自費施打造成影響，這在女性 1 歲及 2~4 歲感染人口在 2011 年到 2012 年發生率都是上升（每十萬人口 14.8 上升到

15.5 及 24.4 上升到 25.9) (表二)，而男性感染人口這段期間都是在下降 (每十萬人口 21.6 下降到 7.7 及 28.4 下降到 23.1)，這是否因為男性疫苗施打比率較女性高的緣故有待進一步探討。[3, 18]

原有的 7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗，在許多國家廣泛使用後，發現新的非疫苗保護血清型的菌株大量出現，造成感染人口增加，尤其是血清型 19A 菌株，新 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗因其包含 19A 血清型，在各國推出後便很快降低 19A 增加趨勢，因此便取代原有 7 價疫苗。監測國內肺炎鏈球菌血清型別分佈情形仍是本計劃主要目的之一，也是提供疫苗政策重要參考依據，由於國內疫苗的使用，也可發現主要感染血清型變化，血清型 19A 自 2010 年成為最多感染菌株血清型後，一直到今年仍是每年最主要型別，而在 5 歲以下幼童則更早在 2008 年就開始增加，到 2009 年變成為最多的感染菌株型別；也因此疫苗政策上以 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗取代 7 價疫苗，且在 2013 年我們發現，感染全年齡或 5 歲以下 19A 菌株佔有比例下降，是否會再持續下降，就得看以後監測的結果，不過有些擔憂的是在感染 65 歲以上年長者菌株，19A 則是持續在上升，這可能因為 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗施打的普及率還不夠，尚未有群體免疫的影響。[6, 10, 16, 29]

然而 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗使用後，是否會有如 7 價疫苗造成感染菌株的改變，我們從這些疫苗包含血清型佔有比例變化情形來看，7 價結合型疫苗確實在 2010 年在 5 歲以下幼童的涵蓋率就降到只有 46.1%，甚至到本年度只有 5.4% 涵蓋率；在 13 價結合型疫苗在 5 歲以下幼童在 2013 年尚有 78.3% 的涵蓋率，但在 2014 年降到 67.6%，在 2015 年更降到 5 成以下 (44.6%)。相對的與此 13 價結合型疫苗相關的血清型有 23A、18 非 C、6 非 B 及 9 非 V，其比例雖不高但也陸續增加，而另外尚有些非疫苗保護血清型菌株增加中，例如 15A/C 以在 5 歲以下感染菌株中慢慢增加，到 2014 年已成為第 2 和 3 主要血清型 (圖四)，這些血清型變化情形都有極其重要持續監測的必要性。[14, 30]

就本計劃所獲得的結果顯示，雖然國內在疫苗使用並未如其他先進國家施

打的範圍廣，但卻也發現到如這些國家發生疫苗施打後所帶來的衝擊，如血清型別的改變，以及某些疫苗型別並未能有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，同時新流行血清型菌株，勢必要具有較高抗藥性特質，才能讓其擴大傳播；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。

五、結論與建議

自 2008 年至今，台灣地區每年每十萬人口約有 3.6 人（2011 年）到 1.8 人（2015 年）受到侵襲性肺炎鏈球菌感染，而 5 歲以下幼童年發生率均比其他年齡層為高，為所有年齡層中最高的危險族群，而另一高危險族群為 65 歲以上老，這族群的人口有最多人遭受感染且有將近 12.9% 的人口死亡，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。

雖然在國內因肺炎鏈球菌造成的死亡人數，並不如許多醫療資源落後甚至一些開發中國家高，此乃由於我國醫療的完善能即時加以治療控制，但長期存在的國內肺炎鏈球菌菌株高抗藥性的表現，也帶來在醫師治療上的隱憂，因此我們仍持續監測台灣地區肺炎鏈球菌菌株的抗藥性試驗，以來提供醫師治療該感染症上的參考依據。

為了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），其含蓋所分離到菌株血清型的個案數比例已降至 56.6%，主要感染年齡層含蓋率也都在 60% 以下，這是否與疫苗使用，甚或是國際交流所帶來的影響有關；然而我們可以從以下結果發現，許多與這疫苗相關聯但未包含在內的血清型菌株增加，也就是不包含在 PCV13 血清型或與其相關血清型（15A、15B、15C 及 23A 等）所含蓋菌株比例上升，特別在 5 歲以下幼童有高達 50.0% 佔有比率，似乎在國內這些流行的肺炎鏈球菌型態已經在改變當中，這也顯示未來使用的疫苗應具備有保護這些血清型別為主要優先考量。

在國內侵襲性肺炎鏈球菌感染的防治及研究上，仍有許多疑問尚待我們去解決，如國際上使用疫苗是否可以符合國內的需求，也就是包含在疫苗保護之血清型別種類是否為我國主要流行的菌種，還有這些疫苗施打後是否同樣造成國人對這些型別之肺炎鏈球菌有保護作用；然而在我們所蒐集到個案中，就有些是已施打疫苗後又感染肺炎鏈球菌病患，這在國際上似乎也有發現，在某些

疫苗包含之血清型菌株無法受到疫苗保護，因發現這些菌株的莢膜型態改變所造成的結果；諸如這些問題，都需要依賴一個能長期完整的監測系統，來協助我們去了解這傳染病的演變及流行情形。藉由更進一步的實驗，我們將可了解相關病原菌抗生素抗藥性情形，提供國內醫療單位抗生素使用參考；也可以利用血清型的佔有率計算疫苗的涵蓋率，提供針對各年齡層預防性疫苗施打的參考；對於流行之肺炎鏈球菌菌株抗藥性及血清型演替，在國際交流日益盛行的今日，更顯現出該菌的流行已趨向國際化發展，因此藉由這樣的監測系統除了可以即時提供該菌的流行情形，作為預防政策參考外，更可進行細菌演替的相關研究，以期有效的預防侵襲性肺炎鏈球菌感染對人民所帶來的傷害。

六、計畫重要研究成果及具體建議

1. 本計劃分析本年度國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症 387 例確認病例，並分離鑑定出肺炎鏈球菌進行菌株特性分析。並由歷年資料比對分析，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，可以發現年發生率在 2~4 歲幼童及 65 歲以上年長者，每十萬人約有 6~9 人受感染，而 0 及 1 歲幼童則分別是 4.0 及 6.8 人受到感染，為主要好發年齡層，也是主要該感染症預防的重點。
3. 由 2011 到 2015 年，2~4 歲各年發生率分別為每十萬人 26.5、24.5、14.1、8.7、6.2 人，看出明顯下降趨勢；但在 5 歲以下感染菌株血清型變化，19A 在這幾年比例為 51.3%、61.6%、52.2%、47.3% 及 33.9%，也同樣陸續下降，15C 及 15A 的比例為 1.0%/1.0%、4.3%/3.7%、8.7%/6.1%、9.5%/9.5% 及 17.9%/16.1%，則是持續的上升中，在肺炎鏈球菌 13 價蛋白質結合型疫苗涵蓋比例分別為 92.5%、85.4%、78.3%、67.6% 及 44.6%，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。

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. 3345-9.
3. Chen, Y.Y., et al., *Surveillance of invasive Streptococcus pneumoniae in Taiwan, 2002-2003*. *J Med Microbiol*, 2006. **55**(Pt 8): p. 1109-14.
4. Lauderdale, T.L., et al., *Serotype and antimicrobial resistance patterns of Streptococcus pneumoniae isolated from Taiwanese children: comparison of nasopharyngeal and clinical isolates*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2006. **56**(4): p. 421-6.
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. 3644-50.
6. Croucher, N.J., et al., *Evidence for soft selective sweeps in the evolution of pneumococcal multidrug resistance and vaccine escape*. *Genome Biol Evol*, 2014. **6**(7): p. 1589-602.
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*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014. **78**(4): p. 481-6.
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*, 2007. **298**(15): p. 1772-8.
9. Haber, M., et al., *Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model*. *Vaccine*, 2007. **25**(29): p. 5390-8.
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. 4006-11.
11. Mera, R., et al., *Serotype replacement and multiple resistance in Streptococcus pneumoniae after the introduction of the conjugate pneumococcal vaccine*. *Microb Drug Resist*, 2008. **14**(2): p. 101-7.
12. Hsieh, Y.C., et al., *Clonal spread of highly beta-lactam-resistant Streptococcus pneumoniae isolates in Taiwan*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008. **52**(6): p. 2266-9.
13. Ricketson, L.J., et al., *Clinical features and outcomes of serotype 19A invasive pneumococcal disease in Calgary, Alberta*. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2014. **25**(2): p. e71-5.
14. Martin, J.M., et al., *Emergence of Streptococcus pneumoniae Serogroups 15 and 35 in Nasopharyngeal Cultures From Young Children With Acute Otitis Media*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33**(11): p. e286-90.
15. Clarke, C.J. and W.P. Hausdorff, *Further evidence for the effectiveness of PCV10 against Streptococcus pneumoniae serotype 19A*. *Lancet Respir Med*, 2014. **2**(6): p. 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. 3452-9.
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*. *Euro Surveill*, 2014. **19**(12): p. 20750.
18. Schuchat, A., et al., *Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network*. *Emerg Infect Dis*, 2001. **7**(1): p. 92-9.
19. Safar, A., et al., *Invasive group A streptococcal infection and vaccine implications, Auckland, New Zealand*. *Emerg Infect Dis*, 2011. **17**(6): p. 983-9.

20. Lamagni, T.L., et al., *Severe Streptococcus pyogenes infections, United Kingdom, 2003-2004*. Emerg Infect Dis, 2008. **14**(2): p. 202-9.
21. Chan, J.C., et al., *Epidemiological analysis of Streptococcus pyogenes infections in Hong Kong*. Pathology, 2009. **41**(7): p. 681-6.
22. Carapetis, J.R., et al., *The global burden of group A streptococcal diseases*. The Lancet Infectious Diseases, 2005. **5**(11): p. 685-694.
23. Montes, M., et al., *Epidemiological and molecular analysis of Streptococcus pyogenes isolates causing invasive disease in Spain (1998-2009): comparison with non-invasive isolates*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. **30**(10): p. 1295-302.
24. Erbay, A., *Hospital acquired invasive group A streptococcus infections*. Indian J Crit Care Med, 2014. **18**(2): p. 57-8.
25. Adalat, S., et al., *Toxic shock syndrome surveillance in UK children*. Arch Dis Child, 2014.
26. McIntosh, E.D. and R. Booy, *Invasive pneumococcal disease in England and Wales: what is the true burden and what is the potential for prevention using 7 valent pneumococcal conjugate vaccine?* Arch Dis Child, 2002. **86**(6): p. 403-6.
27. Cunningham, M.W., *Pathogenesis of group A streptococcal infections*. Clin Microbiol Rev, 2000. **13**(3): p. 470-511.
28. Lu, C.Y., Y.T. Ting, and L.M. Huang, *Severe Streptococcus pneumoniae 19A pneumonia with empyema in children vaccinated with pneumococcal conjugate vaccines*. J Formos Med Assoc, 2014.
29. Aguiar, S.I., et al., *Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use*. Vaccine, 2010. **28**(32): p. 5167-73.
30. Lee, G.M., et al., *Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Carriage in Young Children in Massachusetts*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2014. **3**(1): p. 23-32.
31. Maraki, S., G. Samonis, and E. Galanakis, *Serotypes and susceptibilities of paediatric clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Crete, Greece, before and after the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010. **29**(11): p. 1449-51.
32. Zuccotti, G., et al., *Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of nasopharyngeal isolates of Streptococcus pneumoniae from healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era*. Vaccine, 2014. **32**(5): p. 527-34.
33. Siljander, T., et al., *Epidemiology, outcome and emm types of invasive group A streptococcal infections in Finland*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010. **29**(10): p. 1229-35.
34. Williamson, D.A., et al., *Increasing incidence of invasive group A streptococcus disease in New Zealand, 2002-2012: A national population-based study*. J Infect, 2014.
35. Sakata, H., *Susceptibility and emm type of Streptococcus pyogenes isolated from children with severe infection*. J Infect Chemother, 2013. **19**(6): p. 1042-6.
36. Le Hello, S., et al., *Clinical and microbial characteristics of invasive Streptococcus pyogenes disease in New Caledonia, a region in Oceania with a high incidence of acute rheumatic fever*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(2): p. 526-30.
37. Nir-Paz, R., et al., *Macrolide, lincosamide and tetracycline susceptibility and emm characterisation of invasive Streptococcus pyogenes isolates in Israel*. Int J Antimicrob Agents, 2006. **28**(4): p. 313-9.

八、圖、表

表一、各年各地區感染侵襲性肺炎鏈球菌個案年發生率分析表
(2008/01~2015/10)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
台北區	2.9	2.2	2.9	3.5	3.4	2.5	2.6	1.8
北區	3.1	2.9	3.0	3.8	3.0	2.6	2.0	1.6
中區	3.8	3.3	3.3	3.7	3.2	2.4	2.1	1.3
南區	3.5	3.6	3.3	3.8	3.1	3.1	3.0	2.0
高屏區	4.1	3.2	3.5	3.0	2.8	2.6	2.6	2.2
東區	7.3	5.4	4.9	6.3	6.0	5.5	4.7	5.2
全國	3.5	3.0	3.2	3.6	3.2	2.7	2.5	1.8

註：依內政部戶政役全國年中人口數資料計算，每十萬人口發生率。

表二、各年齡層男女感染侵襲性肺炎鏈球菌個案年發生率分析表
(2008/01~2015/10)

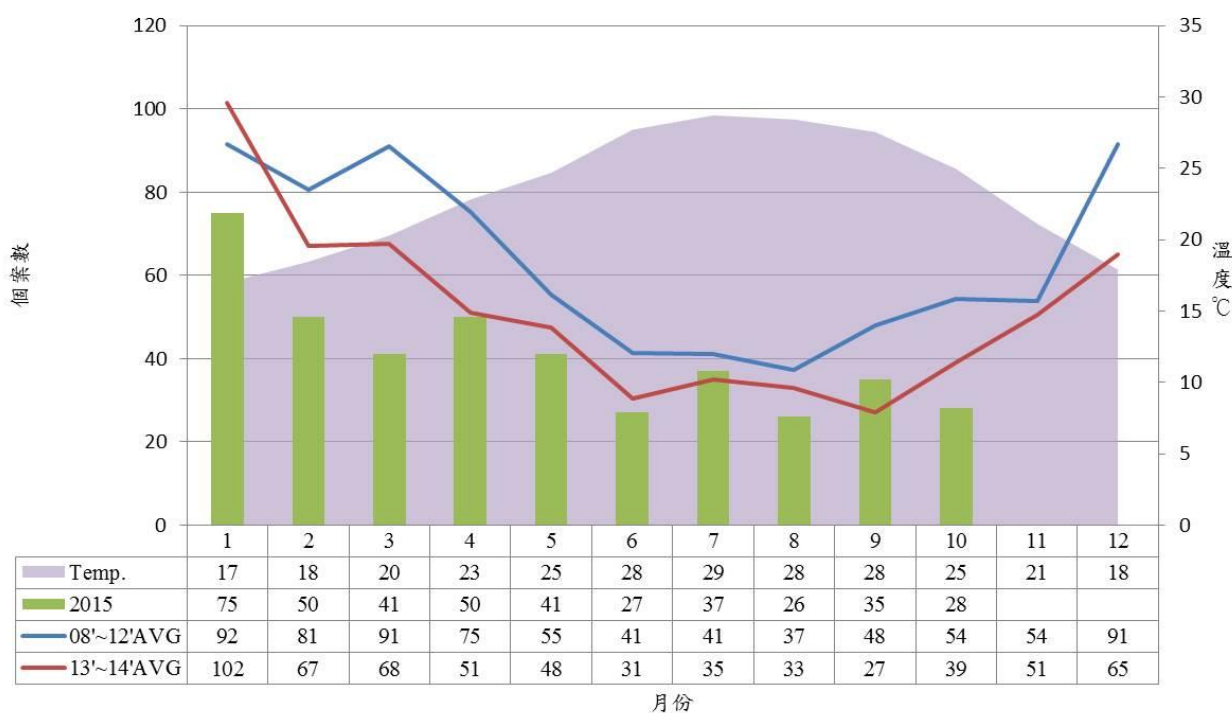
		08'	09'	10'	11'	12'	13'	14'	15'
0歲	男	11.2	6.3	7.3	13.4	5.3	9.5	5.8	2.9
	女	7.8	6.8	5.3	2.2	4.7	7.9	5.2	5.2
	計	9.6	6.6	6.4	8.0	5.0	8.7	5.5	4.0
1歲	男	20.5	19.2	23.7	21.6	7.7	13.0	8.8	8.4
	女	14.3	13.7	12.8	14.8	15.5	9.6	5.3	5.0
	計	17.5	16.6	18.5	18.3	11.5	11.4	7.1	6.8
2~4歲	男	18.1	14.5	26.9	28.4	23.1	17.3	7.3	7.1
	女	18.2	17.2	22.9	24.4	25.9	10.7	10.3	5.3
	計	18.2	15.8	25.0	26.5	24.5	14.1	8.7	6.2
5~14歲	男	1.5	1.8	2.0	1.6	2.5	1.1	1.3	0.8
	女	0.9	1.1	1.5	2.1	2.2	2.1	1.1	0.6
	計	1.2	1.5	1.8	1.8	2.4	1.6	1.2	0.7
15~44歲	男	1.2	1.5	1.2	1.1	1.0	1.3	1.0	0.6
	女	0.6	0.4	0.5	0.6	0.7	0.4	0.6	0.2
	計	0.9	1.0	0.9	0.9	0.8	0.9	0.8	0.4
45~64歲	男	5.0	3.6	3.5	4.9	3.7	3.5	3.2	2.8
	女	1.4	1.7	1.4	1.9	1.5	1.3	1.4	1.0
	計	3.2	2.6	2.5	3.4	2.6	2.4	2.3	1.9
≥65歲	男	19.1	14.8	14.5	15.3	15.0	11.8	11.9	9.4
	女	7.8	4.9	5.2	6.8	5.5	4.5	5.9	3.3
	計	13.3	9.7	9.6	10.8	10.0	7.9	8.7	6.1
全年齡	男	4.7	4.0	4.2	4.6	4.0	3.6	3.1	2.6
	女	2.3	1.9	2.1	2.6	2.4	1.7	1.9	1.1
	計	3.5	3.0	3.2	3.6	3.2	2.7	2.5	1.8

註：依內政部戶政役全國年中人口數資料計算，每十萬人口發生率。

表三、各年齡層男/女感染侵襲性肺炎鏈球菌個案比率分析表(2008/01~2015/10)

	08'	09'	10'	11'	12'	13'	14'	15'
0歲	1.6	1.0	1.5	6.5	1.2	1.3	1.2	0.6
1歲	1.6	1.5	2.0	1.6	0.5	1.5	1.8	1.8
2~4歲	1.1	0.9	1.3	1.3	1.0	1.8	0.8	1.4
5~14歲	1.7	1.7	1.5	0.8	1.2	0.6	1.3	1.5
15~44歲	2.2	3.3	2.3	1.9	1.5	3.1	1.7	3.4
45~64歲	3.5	2.1	2.4	2.4	2.3	2.6	2.2	2.6
≥65歲	2.3	2.8	2.5	2.0	2.5	2.3	1.7	2.5
總計	2.1	2.1	2.0	1.8	1.7	2.1	1.7	2.3

註：以各年感染各年齡層個案性別比率（男/女）。



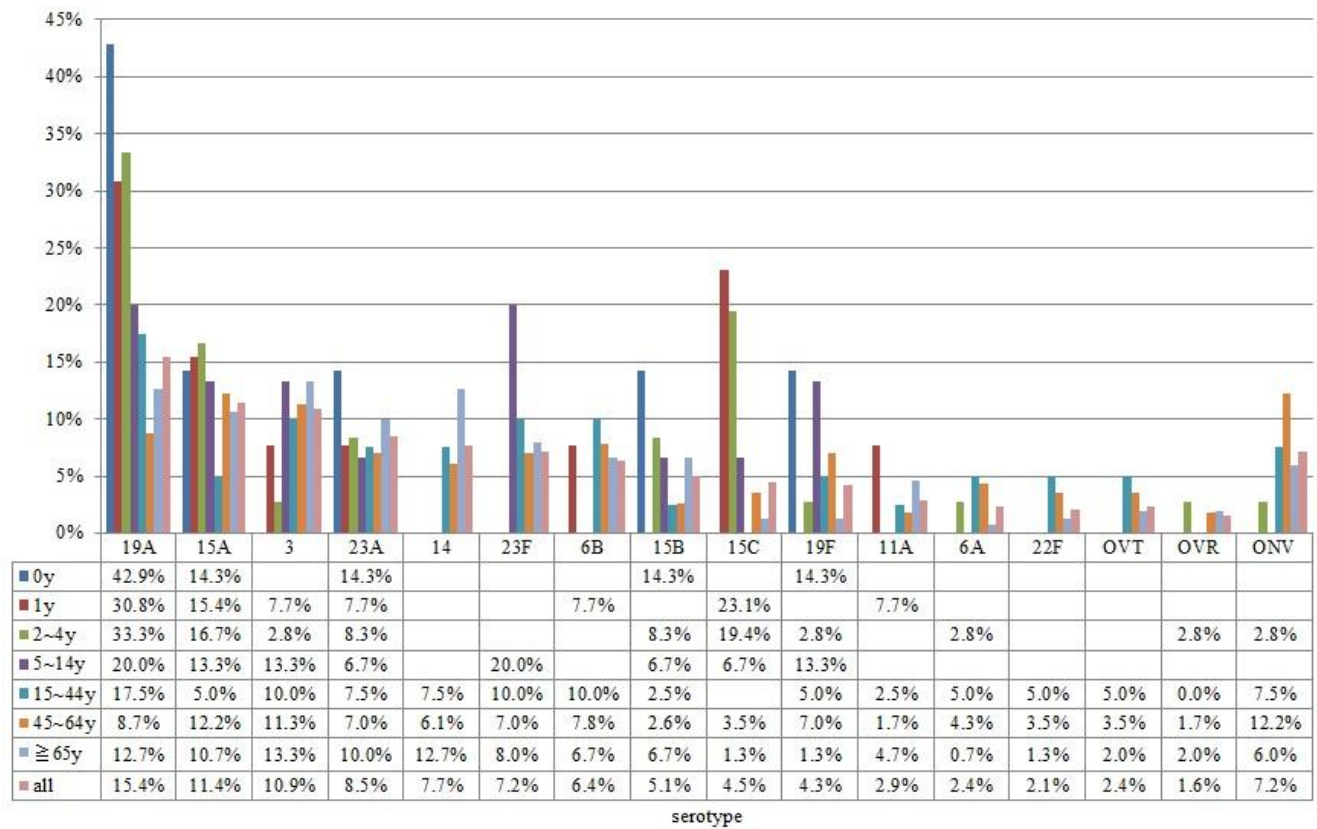
圖一、台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌各月份感染數分布（2008/01~2015/10）

註：AVG：各年各月份侵襲性肺炎鏈球菌感染人口平均個案數。

表四、侵襲性肺炎鏈球菌感染各年齡層粗略致死率分布

		0歲	1歲	2~4歲	5~14歲	15~44歲	45~64歲	≥65歲	總計
2008	女	0.0%	0.0%	3.6%	0.0%	7.4%	10.5%	10.9%	7.4%
	男	0.0%	4.5%	1.7%	0.0%	6.3%	12.3%	16.1%	10.9%
2009	女	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	4.2%	6.3%	8.2%	4.6%
	男	0.0%	5.0%	2.2%	0.0%	3.9%	8.5%	16.5%	9.3%
2010	女	0.0%	0.0%	0.0%	5.3%	0.0%	2.4%	9.0%	3.4%
	男	16.7%	0.0%	3.5%	0.0%	11.1%	9.4%	12.1%	8.6%
2011	女	0.0%	18.2%	1.5%	0.0%	3.3%	8.3%	13.5%	7.4%
	男	0.0%	0.0%	4.7%	4.8%	17.2%	15.3%	20.1%	14.0%
2012	女	0.0%	7.1%	1.5%	3.8%	6.1%	9.6%	20.8%	9.4%
	男	20.0%	0.0%	3.0%	0.0%	2.1%	10.3%	16.8%	10.0%
2013	女	0.0%	0.0%	3.8%	4.3%	9.1%	7.5%	26.8%	11.9%
	男	0.0%	0.0%	4.3%	0.0%	7.8%	18.2%	15.8%	12.2%
2014	女	40.0%	20.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.4%	14.8%	8.3%
	男	0.0%	0.0%	4.5%	0.0%	6.4%	8.9%	11.7%	8.7%
2015	女	40.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.4%	2.7%
	男	0.0%	0.0%	0.0%	20.0%	3.3%	14.6%	16.7%	12.5%

註：粗略致死率：通報侵襲性肺炎鏈球菌感染個案中死亡個案佔有比例。

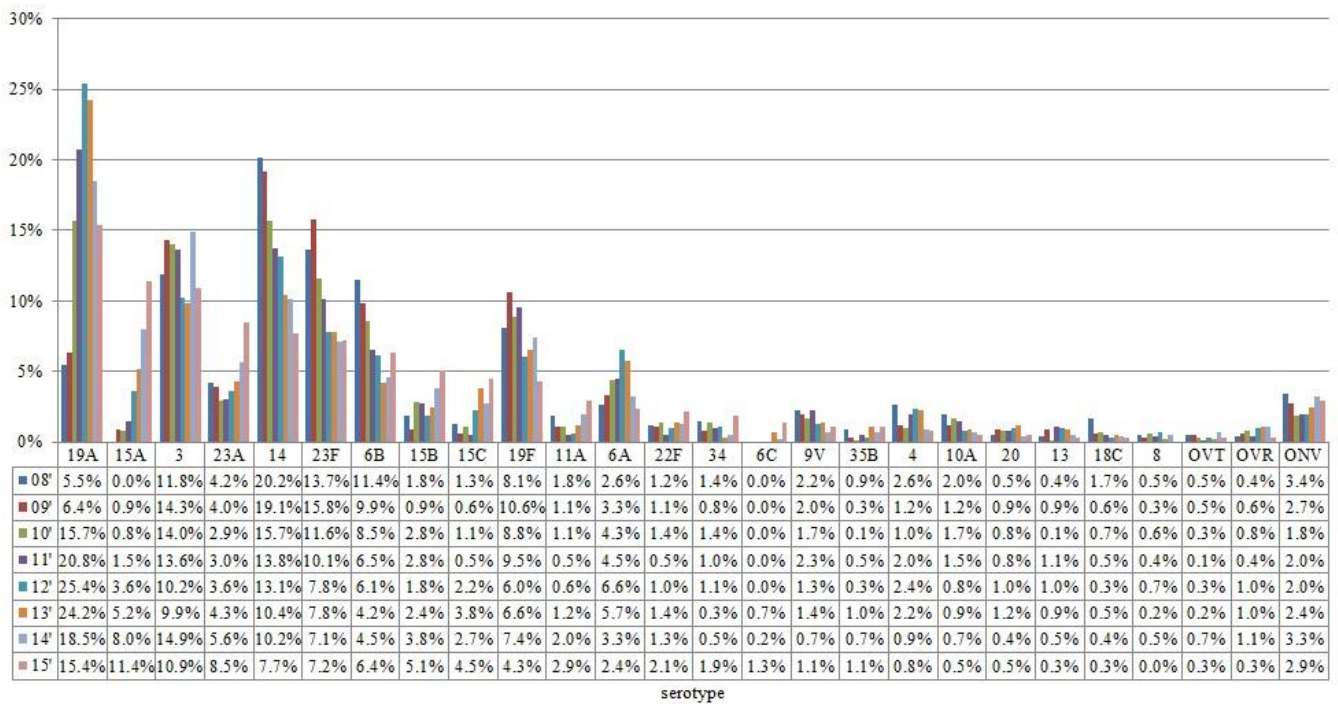


圖二、台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌各年齡層血清型分布（2015/01~2015/10）

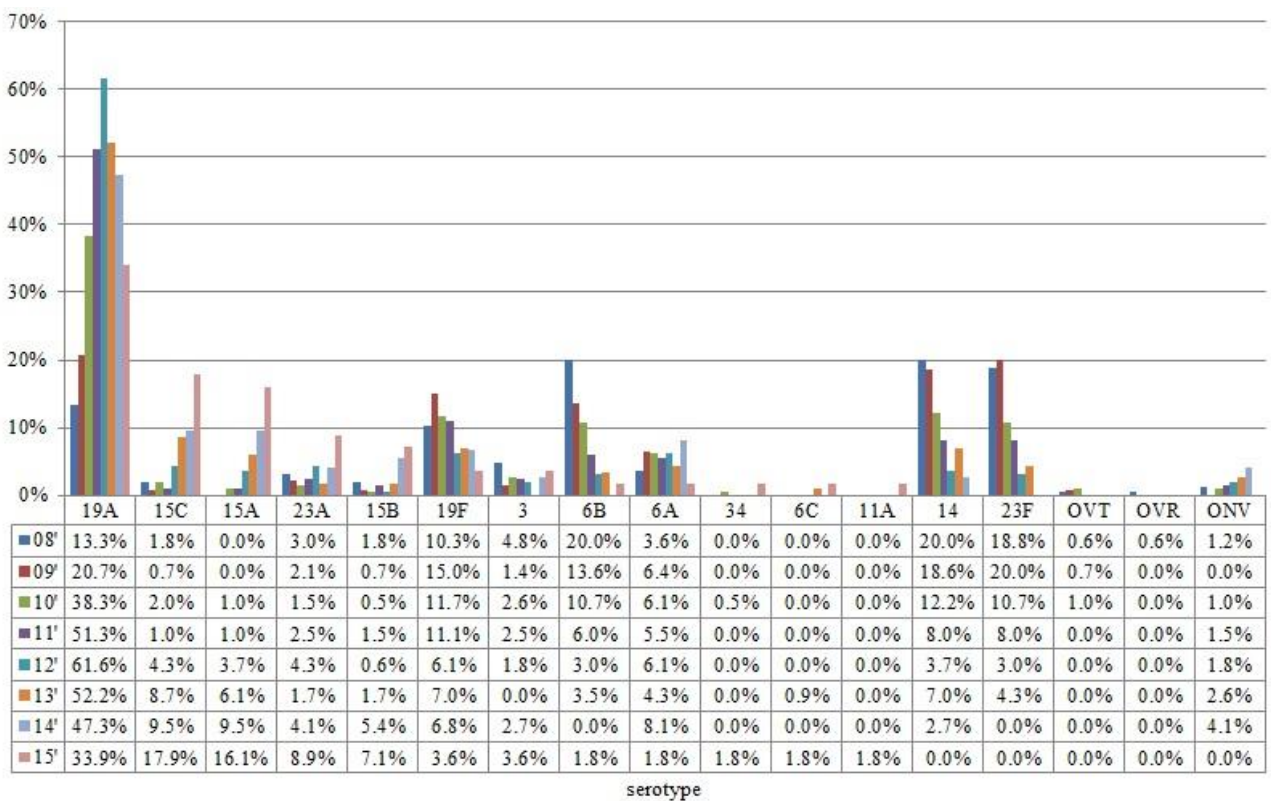
註：OVT：該年其他血清型包含在 PCV13 血清型內所佔比率。

OVR：其他血清型不包含在 PCV13 但與其相關血清型內所佔比率。

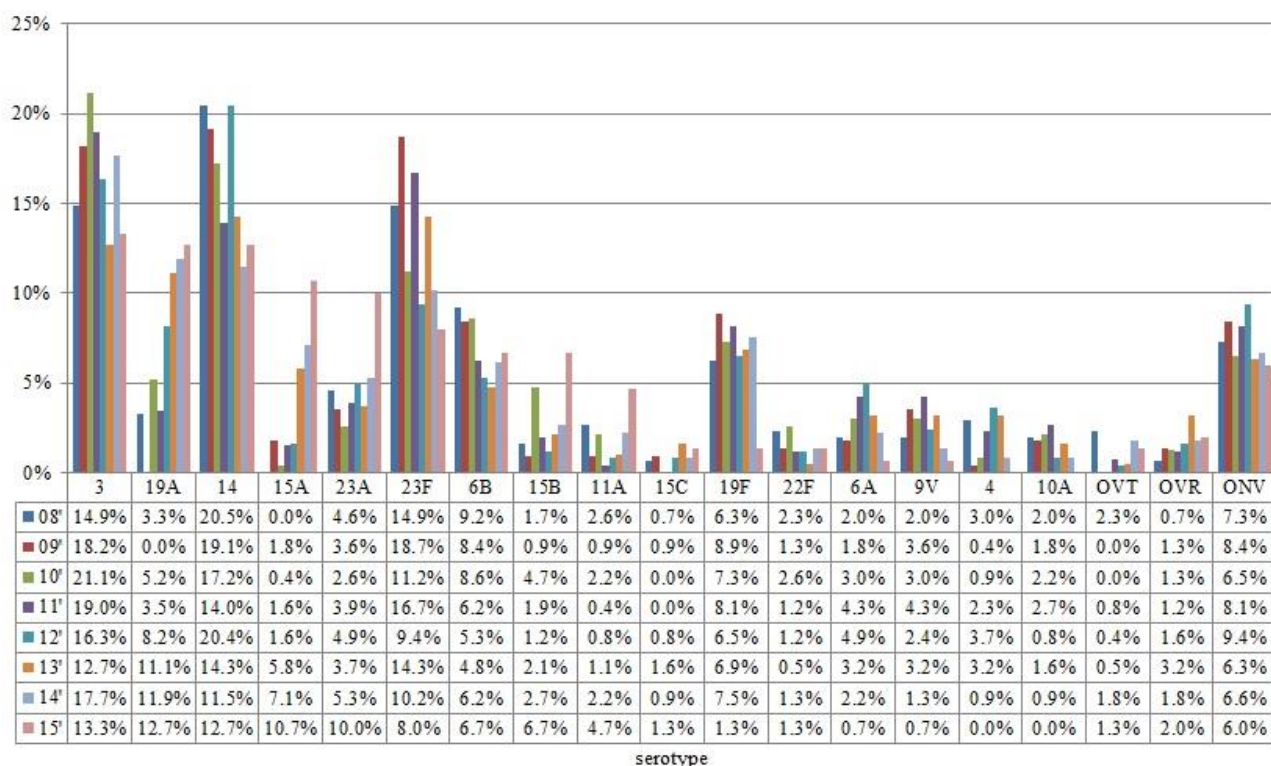
ONV：其他血清型不包含在 PCV13 及其相關血清型所佔比率。



圖三、侵襲性肺炎鏈球菌各年代血清型佔有比率分佈（2008/01~2015/10）



圖四、5歲以下幼童感染侵襲性肺炎鏈球菌各年代主要血清型佔有比率分佈（2008/01~2015/10）



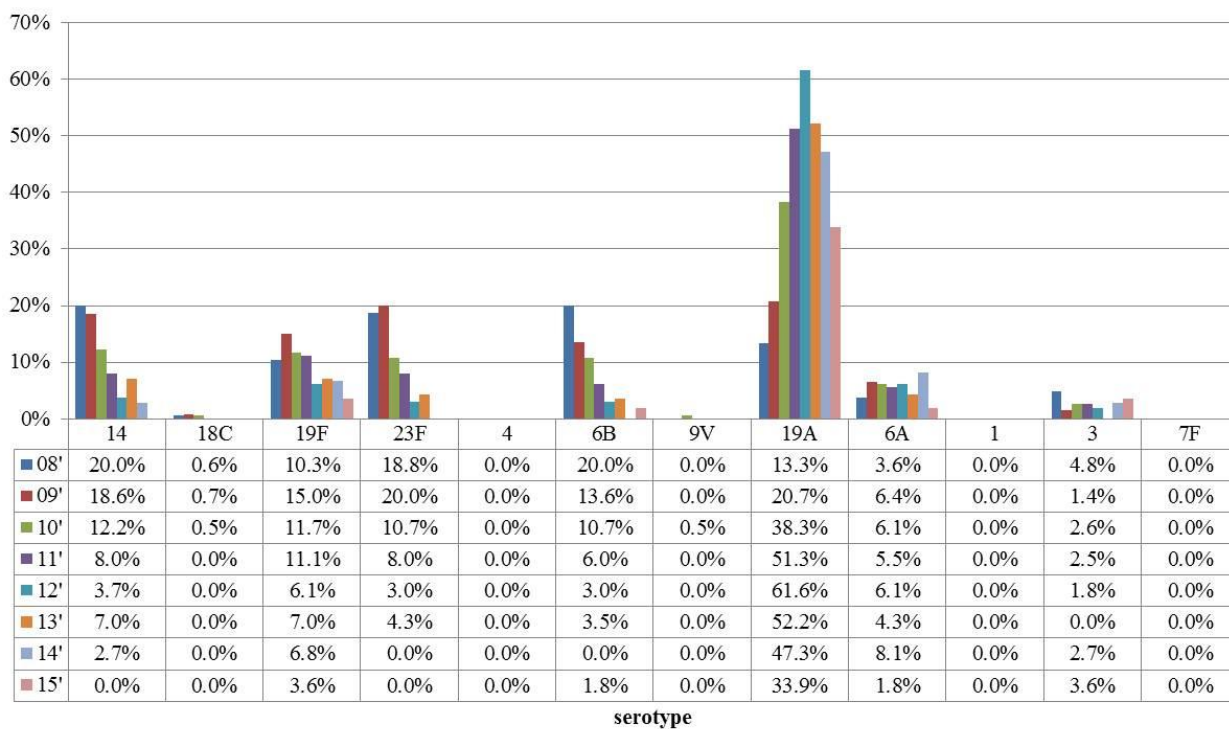
圖五、65 歲以上成人感染侵襲性肺炎鏈球菌各年代主要血清型佔有比率分佈 (2008/01~2014/10)

表五、蛋白質結合型疫苗 (PCV13) 及多醣體疫苗 (PPV23) 在 2008 年到 2015 年主要感染年齡層含蓋血清型個案數比例分析 (2008/01~2015/10)

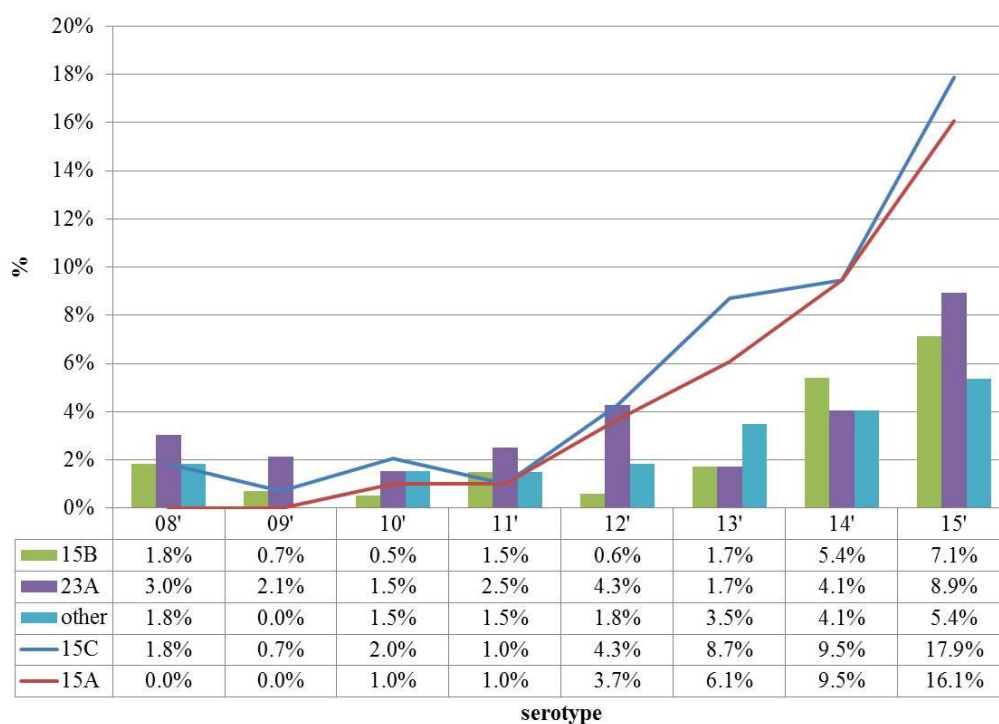
	PCV13			PPV23		
	<5y	≥65y	all	<5y	≥65y	all
2008	91.5%	78.2%	80.2%	90.3%	86.5%	85.7%
2009	96.4%	79.1%	83.7%	90.7%	85.3%	86.0%
2010	93.4%	77.6%	82.4%	88.3%	87.5%	86.6%
2011	92.5%	79.1%	83.6%	88.4%	83.3%	85.6%
2012	85.4%	77.6%	79.4%	81.1%	78.8%	78.9%
2013	78.3%	74.1%	73.0%	76.5%	77.2%	74.9%
2014	67.6%	71.2%	68.6%	64.9%	77.4%	74.6%
2015	44.6%	57.3%	56.6%	51.8%	69.3%	65.7%

表六、蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 在 2008 年到 2015 年含蓋血清型個案數比例分析 (2008/01~2015/10)

	08'	09'	10'	11'	12'	13'	14'	15'
0歲	86.7%	100.0%	80.0%	93.3%	60.0%	93.3%	70.0%	57.1%
1歲	88.9%	93.8%	85.3%	83.3%	90.9%	77.8%	57.1%	46.2%
2~4歲	93.0%	96.9%	96.1%	94.2%	86.4%	75.3%	70.0%	41.7%
5~14歲	77.1%	94.9%	80.9%	91.1%	82.8%	78.9%	60.7%	66.7%
15~44歲	70.0%	76.0%	80.2%	76.1%	75.3%	74.4%	68.8%	70.0%
45~64歲	79.0%	81.2%	77.0%	82.4%	76.9%	65.3%	66.4%	55.7%
≥65歲	78.2%	79.1%	77.6%	79.1%	77.6%	74.1%	71.2%	57.3%
女	86.5%	85.2%	85.7%	83.8%	79.8%	71.4%	68.0%	56.6%
男	77.3%	83.0%	80.7%	83.5%	79.1%	73.8%	69.0%	56.7%
台北區	82.3%	85.0%	82.3%	84.3%	77.6%	81.1%	73.5%	54.2%
北區	78.6%	85.4%	84.3%	83.7%	81.6%	71.8%	66.7%	55.1%
中區	80.5%	78.5%	84.1%	87.3%	80.0%	72.8%	59.8%	60.0%
南區	76.8%	86.2%	83.6%	82.8%	80.4%	71.7%	67.4%	61.4%
高屏區	85.0%	86.5%	79.2%	80.4%	80.6%	67.0%	75.0%	66.2%
東區	65.9%	77.4%	75.0%	74.3%	75.8%	50.0%	52.0%	29.6%
存活個案	80.4%	83.7%	83.0%	83.7%	80.8%	73.8%	69.8%	55.9%
死亡個案	78.7%	84.3%	73.5%	82.8%	67.1%	67.1%	55.3%	63.9%
合計	80.2%	83.7%	82.4%	83.6%	79.4%	73.0%	68.6%	56.6%



圖六、蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 包含血清型在 2008 年到 2015 年 5 歲以下幼童占有比例變化分析 (2008/01~2015/10)



圖七、非蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 包含血清型在 5 歲以下幼童占有比例變化分析 (2008/01~2015/10)

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