

計畫編號：MOHW104-CDC-C-315-000401

衛生福利部疾病管制署 104 年署內科技研究計畫

計畫名稱：多重抗藥性鏈球菌的監測與流行病學研究

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：陳英彥、王昱嵐、陳奕璇、任柏宇

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	7
二、材料與方法	11
三、結果	13
四、討論	20
五、結論與建議	24
六、計畫重要研究成果及具體建議	25
七、參考文獻	26
八、圖、表	31
附錄	40

## 中文摘要

關鍵字：肺炎鏈球菌、血清型、抗生素感受性、抗藥性

全國侵襲性肺炎鏈球菌感染症自 2015 年 1 至 10 月底，分離鑑定出肺炎鏈球菌確定個案共計 387 例，年發生率為每十萬人 1.8 人，為該感染症自法傳通報開始以來最低感染人口；1 月到 4 月感染人數最多在 41 到 75 人間，為主要流行季節；主要感染年齡為 0 歲、1 歲、2~4 歲及 65 歲以上之年齡層人口，其年發生率每十萬人分別為 4.0 人、6.8 人、6.2 人及 6.1 人。

由 2~4 歲幼童年發生率自 2011 年到今年發生率的變化(每十萬人 26.3 人降到 6.2 人)，顯見政府在近年來推動多項防治措施下，已有良好成效產生。然而，這些防治措施也造成感染的肺炎鏈球菌菌株特性如血清型及抗藥性改變，如血清型 19A 菌株佔有率近年開始下降 (25.3% 到 15.4%)，血清型 15A/C 的菌株則在 2012 年後開始升高 (5.8% 到 16.0%)，這顯示疫苗政策應該需要適時做出調整，以因應感染病原菌的變化。除此，國內一直存在細菌抗藥性問題，在針對全國侵襲性肺炎鏈球菌的抗藥性監測上，今年進行的 373 株感染肺炎鏈球菌菌株分析，在 50% 以上菌株具有高抗藥性的抗生素有 Clindamycin、Erythromycin 及 Tetracycline，分別佔有比率為 71.8%、87.4% 及 90.3%，另外對 Chloramphenicol、Meropenem 及 Trimethoprim/Sulfamethoxazole，具高抗藥性菌株比率分別佔 23.1%、34.0% 及 32.2%，其他抗生素高抗藥性菌株佔有比率均在 5% 以下，而這些具有高抗藥性菌株，在近年來來的監測都一直存在，這表示仍舊對該感染症存在了治療上的風險。

我們也發現，對不同血清型菌株有其各自抗藥性表現，其中血清型 19A 菌株較其他型別菌株具有更多高抗藥性表現，如對 Amoxicillin、Cefepime、Meropenem、Penicillin G 有較高比例高抗藥性菌株，血清型 3 菌株雖然較其

他血清型菌株有較低高抗藥性表現，但在對 Chloramphenicol 則相對具有較高比率抗藥性菌株（79.5%），近來增加的血清型 15C 及 15B，同樣對 Chloramphenicol 高抗藥性菌株比率很高(82.4%及 68.4%)，對 Meropenem 也有相當高比率的高抗藥性菌株。近年來國內感染菌株對大部分抗生素高抗藥性比例變化不大，不過在某些抗生素具有的高抗藥性菌株雖然佔的比例不高，但其中度抗藥性菌株卻仍舊存在較高比率（Cefepime、Cefotaxime、Meropenem 及 Penicillin G 等），這也可能會演變成未來高抗藥性表現。分析多重抗藥性佔有比率，約有八成以上菌株具有 3~6 種高抗藥性表現。由於國內醫療資源發達，再加上人口密集，使得抗藥性菌株的轉變及傳播的存在風險增加，這些依舊是國內防治侵襲性肺炎鏈球菌感染症必須面對的重要目標之一。

## 英文摘要

K 資: *Streptococcus pneumoniae*, serotype, antibiotic susceptibility, resistant

A total of 387 *Streptococcus pneumoniae* isolates were obtained from patients with invasive pneumococcal disease (IPD) between Jan and Oct in 2015. The incidence rate was 1.8 per 100,000, the lowest since 2007 when IPD became a notifiable disease. In the major epidemic season of Jan to April, cases ranged from 41 to 75. The most affected age groups are 0, 1, 2-4, and adults older than 65 years old, with incidence rate of 4.0, 6.8, 6.2 and 6.1 per 100,000, respectively. Among children of 2-4 years old, the incidence rate decreased from 26.3 to 6.2 per 100,000 in 2011 to 2015, indicating good results after the implementation of several prevention programs. However, these programs also resulted in changing serotypes and antibiotic susceptibility of *S. pneumoniae* isolates. Serotype 19A declined from 25.3% to 15.4%, and serotypes 15A/C increased from 5.8% in 2012 to 16.0% in 2015, suggesting that vaccine policy needs to be adjusted according to changes of pathogens. Antibiotic resistant bacteria have been a problem in Taiwan. In this study of 373 *S. pneumoniae* isolates, more than 50% isolates was highly resistant to clindamycin, erythromycin and tetracycline (71.8%, 87.4% and 90.3%). To chloramphenicol, meropenem and trimethoprim /sulfamethoxazole, 23.1%, 34.0% and 32.2% isolates was resistant. To other antibiotics, the resistant rate was lower than 5%. The existence of resistant isolates constitutes risk in medical treatment. We also observed difference in antibiotic resistance among different serotypes. Serotype 19A shows higher resistance than other serotypes, such as toward amoxicillin, cefepime, meropenem and penicillin G. Serotype 3 has lower resistance than other serotypes, however, it has high resistance to chloramphenicol (79.5%). Serotype 15C and 15B also have high resistance to chloramphenicol (82.4% and 68.4%) as well as to meropenem. The resistance rate has not changed much in

recent years. However, intermediate to cefepime, cefotaxime, meropenem and penicillin G was high, likely evolving into resistant bacteria. About 80% bacteria were resistant to 3-6 different antibiotics. In such a crowded island with well developed medical resources, the risk of changing and spreading of resistance bacteria increases. There is still a major challenge to face when dealing with IPD.

## 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)，由於在世界各國陸續推動實施疫苗接種政策，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接種率的不斷提高之下，世界各國陸續發現有新的非疫苗包含的血清型別菌株產生，無論是與所包含疫苗有相關性的血清型如血清型 19A，或其他疫苗未包含的型別如血清型 15A/B/C 等，這些新血清型菌株增加，也衝擊到疫苗發展的問題，這在世界各國都陸續有學術研究論文發表；因此新的疫苗發展是否包含更多價疫苗，也成為預防侵襲性肺炎鏈球菌的感染的重要問題。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 歲幼童接種公費 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗，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。

由於肺炎鏈球菌感染症治療，大多會使用  $\beta$  內醯胺類 ( $\beta$ -lactam) 抗生素。從 1976 至 1979 年發現真正高度抗藥性的肺炎鏈球菌之後，該菌的抗藥性問題就在全世界許多國家陸續被發現。另外發現到對青黴素有抗藥性的菌株，在不同程度上亦對 Macrolides、Lincosamides 及 Quinolones 類抗生素具抗藥性問題。而肺炎鏈球菌目前尚未發現對萬古黴素具有抗藥性，但因在使用劑量及治療上的問題，而不太適合使用。國際上一直以來，對肺炎鏈球菌抗藥性問題均是在防治上的重要關注的地方，因抗藥性菌株的存在及傳播均是該菌極易造成的影響因子，也增加許多臨床治療上的困難。

## 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。作為本計劃研究之材料。

### 二、使用培養基：

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

### 三、肺炎鏈球菌菌株鑑定：

#### 1.分離菌株：

培養基上菌落有微細顆粒，呈 $\alpha$ 溶血性，若再繼續培養，菌體會自行溶解，使菌落中央凹陷呈火山口狀。自挑取可疑菌落做革蘭氏染色(Gram's stain)，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  $\mu\text{m}$ ，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  $\mu\text{g}$  optochin(Optochin: Difco Laboratories, Detroit, MI, USA)之濾紙錠，於35 $^{\circ}\text{C}$ ，5%  $\text{CO}_2$ 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 91 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、Telithromycin、Tetracycline、Trimethoprim/Sulfamethoxazole、Vancomycin 共 15 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  $1.5 \times 10^8$  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。

### 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

蒐集本年度自 2015 年 1 月 1 日開始至 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進行實驗及分析，以及與自 2008 年迄今，各年度所蒐集個案交互比對分析。

本年度共計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。

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，依照各年齡層來區分感染侵襲性肺炎鏈球菌致病的分布，各年齡層年發生率每十萬人在 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（圖一）。

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）。

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，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（圖二）。

## 分析 2008 年到 2015 年國內侵襲性肺炎鏈球菌流行概況

國內侵襲性肺炎鏈球菌自 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。在各年齡層全部感染人口年發生率分析，自 2010 年起，2 到 4 歲幼童的發生率都是最高（每十萬人 25.2、26.3、24.3、14.3、8.7 及 6.2 人），為主要感染年齡層，不過從 2011 年這年齡層個案發生率開始逐年下降，到 2015 年已被 1 歲幼童超過（每十萬人 6.8 人）。（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%）、15B/C（9.6%）、23A（8.5%）、14（7.7%）、23F（7.2%）、6B（6.4%）、19F（4.3%）、6A/C（3.7%）及 11A（2.9%）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 2~4 歲幼童血清型所佔比例依序為 19A（33.3%）、15B/C（27.8%）、15A（16.7%）、23A（8.3%）、6A/C（5.6%）、19F（2.8%）及 3（2.8%）等；六十五歲以上年齡層依序為 3（13.3%）、14（12.7%）、19A（12.7%）、15A（10.7%）、23A（10.0%）、15B/C（8.0%）、23F（8.0%）、6B（6.7%）及 11A（4.7%）等。（圖三）

### 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 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%、25.3%、24.2% 及 18.5%，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 則稍微回升 0.3%；血清型 15A/C 菌株在各年佔有率逐年上升，分別為 1.3%、1.5%、2.0%、2.0%、5.8%、9.0% 及 10.7%，且在 2012 年佔有率排名在第 8 位，2013 及 2014 年上升到第 4 位，到 2015 年則升高到第一位佔 16.0%。(圖四)

#### 國內上市疫苗在 2015 年涵蓋菌株血清型比率分析

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 歲以下幼童為 10.7%(6/56)。

(圖五、表一)

#### 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% 及 44.6%。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% 及 77.4% 及 69.3%。

(表一、圖五)

蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 涵蓋比率在各年齡層以 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，到 2015 年均降到 56% 上下。(表一)

## 肺炎鏈球菌之抗生素感受性分析

### 2015 年分離菌株抗生素感受性分析

針對確認肺炎鏈球菌菌株進行 15 種不同抗生素感受性試驗資料進行分析，其中除 Vancomycin 及 Linezolid 未發現有抗藥性菌株外，在 50% 以上菌株具有高抗藥性的抗生素有 Clindamycin (71.8%)、Erythromycin (87.4%)、及 Tetracycline (90.3%)，對 20%~50% 菌株具有高抗藥性的抗生素有 Chloramphenicol (23.1%)、Meropenem (34.0%) 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole (32.2%)，在 10% 以下菌株具有高抗藥性的抗生素有 Amoxicillin (4.0%)、Cefepime (4.8%)、Cefotaxime (2.7%)、Levofloxacin (5.1%)、Moxifloxacin (4.0%)、Penicillin G (2.9%) 及 Telithromycin (3.2%)。在中度抗藥性佔有較高比率菌株的抗生素有 Amoxicillin (13.9%)、Cefepime (34.6%)、Cefotaxime (12.6%)、Meropenem (27.6%)、Penicillin G (24.4%) 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole (18.2%)。(表二)

感染不同年齡層菌株之抗生素感受性分析，以 5 歲以下幼童主要感染年齡層分離菌株，在 50% 以上菌株具有高抗藥性的抗生素有 Clindamycin (76.8%)、Erythromycin (92.9%)、Meropenem (50.0%)、Tetracycline (92.9%) 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole (41.1%)。在中度抗藥性佔有較高比率菌株的抗生素有 Amoxicillin (21.0%)、Cefepime



(52.0%)、Cefotaxime (42.5%)、Meropenem (21.0%) 及 Penicillin G (55.6%)。另一個主要感染年齡層 65 歲以上老年人，在 50% 以上菌株具有高抗藥性的抗生素有 Clindamycin (75.7%)、Erythromycin (87.8%) 及 Tetracycline (91.9%)，在中度抗藥性佔有較高比率菌株的抗生素有 Cefepime (27.1%)、Cefotaxime (16.4%)、Meropenem (24.7%) 及 Penicillin G (29.3%) 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole (12.8%)。(表三)

在幾種主要血清型別對不同抗生素具高抗藥性 (Resistant) 佔有比率分析：在 19A 菌株對 Amoxicillin 佔 19.0%、Clindamycin 佔 94.8%、Erythromycin 佔 98.3%、Meropenem 佔 87.9%、Tetracycline 佔 98.3% 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole 佔 74.1%，相對 19F 菌株對 Cefepime 佔 18.8%、Cefotaxime 佔 18.8%、Clindamycin 佔 62.5%、Erythromycin 佔 100.0%、Meropenem 佔 62.5%、Tetracycline 佔 100.0% 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole 佔 75.0%；在 23A 菌株對 Clindamycin 佔 40.6%、Erythromycin 佔 71.9% 及 Tetracycline 佔 100.0%，在 23F 菌株對 Cefepime 佔 29.6%、Clindamycin 佔 81.5%、Erythromycin 佔 92.6%、Meropenem 佔 44.4% 及 Tetracycline 佔 88.9%；在 15A 菌株對 Clindamycin 佔 79.1%、Erythromycin 佔 95.3% 及 Tetracycline 佔 100.0%，相對 15B/C 菌株對 Chloramphenicol 佔 68.4%/82.4%、Clindamycin 佔 73.7%/88.2%、Erythromycin 佔 94.7%/100.0%、Meropenem 佔 63.2% / 58.8% 及 Tetracycline 佔 94.7% / 94.1%。(表四)

### 2008 年到 2015 年抗生素感受性變化

近幾年對本計畫選用之 15 種抗生素的感受性變化不大，具高抗藥性菌株多的抗生素 Clindamycin、Erythromycin 及 Tetracycline 變動都不

超過 5%，變動較大的抗生素 Trimethoprim /Sulfamethoxazole 的高抗藥性菌株比例，由 2011 年 50.6% 持續下降到 2015 年的 32.2%，然而其中度抗藥性比例則持續上升，從 10.9% 上升到 18.2%；Penicillin G 的高抗藥性菌株比例，從 2011 年 10.2% 下降到 2012 年最低 2.9%，之後則保持在 5% 左右，到今年仍降到 2.9%，這與 Amoxicillin 變化情形相類似；Cefepime 及 fluoroquinolone 類的 Levofloxacin 及 Moxifloxacin 的高抗藥性菌株比例都不高 10% 以下，但在這幾年有下降趨勢；Cefotaxime 高抗藥性菌株比例自 2011 年 4.2% 下降到 2013 年的 1.8%，2014 年反轉上升 3.9%，今年又下降到 2.7%，但其中度抗藥性比例則是持續從 2011 年的 32.8% 一路降到 2015 年的 12.6%。(圖六、七)

### 分離肺炎鏈球菌株具有多重抗藥性分析

在 2015 年具有多重抗藥性菌株，主要以對 3 到 5 種抗生素具有高抗藥性菌株最多，佔全部分離菌株 65.7%，比較自 2008 年分析的資料，約略看出在 2010 到 2013，有對較多種高抗藥性的菌株比率(6 種以上)，但在整體上並無明顯的趨勢存在，若以短時間的變化觀察，不難發現在去年與今年比較上，超過 4 種抗生素具高抗藥性的佔有比率下降，但對 3 種以下抗生素具有高抗藥性菌株比率則上升。以今年主要感染肺炎鏈球菌血清型菌株多重抗藥性分析，不同血清型主要多重抗藥性比率分布不同，19A、15B 及 15C 在具有對 5 種以上抗生素高抗藥性菌株比率最多、分別為 85.5%、63.8% 及 70.4%，6B、23A 及 15A 在具有 3 種的佔有比率最高(48.1%、50.2% 及 58.8%)，11A 及 10A 則集中在 3 和 4 種的佔有比率最高(76.8% 和 72.7%)，血清型 3 集中在 4 種高抗藥性(65.6%)，19F、23F 及 6B，主要分布在具有 3~5 種高抗藥性(75.3%、62.7% 及 89.2%)，但 19F 具有 8 種以上抗藥性菌株佔有 16.0% 最高。在各年齡層多重抗藥

性分析發現，大部分都是具有 3~5 種抗藥性型態，佔有比率在 64.2%~72.9%，但發現在 14 歲以下年齡感染個案較 14 歲以上族群，具有較多種抗藥性菌株型態表現，14 歲以下具有 6 種以上高抗藥性比例平均為 26.8%，14 歲以上為 12.3%，14 歲以下具有 2 種以下高抗藥性比例平均為 6.7%，14 歲以上為 18.6%。(圖八、九、十)

#### 四、討論

肺炎鏈球菌為一人類鼻咽部正常細菌叢，常會因上呼吸道受損或病患受其他疾病感染後身體機能較差時侵入人體，造成肺炎、菌血症、腦膜炎等嚴重之侵襲性感染疾病；像是在年齡較低的嬰幼童及年齡較大之老年人，另外還有免疫機能不全的人，都是該疾病主要好發年齡層。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，因而也增加抗藥性菌株產生的機率；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 2~4 歲幼童，每年每十萬人口有 6.2 人遭受感染、在 2011 年最高發生率有達到將近 26.3 人受感染，無疑的這樣高的發生率對國內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]

為了降低侵襲性肺炎鏈球菌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 2009 年開始推動公費疫苗施打，以及陸續引進新型疫苗，並在 2015 年 1 月 1 日起更擴大全國 5 歲以下幼童接種公費 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 24.3 降低到 2013 的 14.3 人，到 2015 年更降到 6.2 人（圖一）；但在 1 歲幼兒的年發生率，則是提前在 2011 年每十萬人口 18.4 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。[3, 18]

近年來血清型 19A 佔有比例變化很大，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。[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 7.9% 涵蓋率；在 2013 年以前 13 價結合型疫苗在 5 歲以下幼童都有 75% 以上的涵蓋率，但到今年已降到 50% 上下（表一）。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/B/C 在各年齡層感染菌株中慢慢增加，（圖四），這些血清型變化情形都有待日後監測資料來判斷。[14, 30]

這幾年我們也持續將所分離到的肺炎鏈球菌菌株，進行各類常見治療用抗生素感受性監測，目的為提供受感染後的治療使用參考依據，也是本計劃重要的目標之一；在對 15 種不同類型抗生素感受性分析結果上，近幾年對這些藥物的感受性變化不大，但其中仍有些許的改變。在主要好發的兩個年齡層感染菌株的感受性分析，高抗藥性菌株以 5 歲以下幼童在 2011 年開始對 Amoxicillin 具高抗藥性菌株比率逐年下降（44.4% 到 7.1%），但在 65 歲以上長者並未發現，在對 Meropenem 高抗藥菌株以 5 歲以下幼童佔有較高比率（50.0% 對 33.8%），且 5 歲以下幼童去年更高到佔 70.3% 高抗藥性菌株，Chloramphenicol 在 5 歲以下幼童高抗藥性菌株比率有略微上升到今

年 26.8%，在 65 歲以上長者則是逐年略微的下降。在這幾年 Penicillin G 的高抗藥性菌株比率似乎有在下降，但變化幅度不大，而反觀其具有中度抗藥性的菌株比率，在 2014 年上升到 40.4% 後，今年又下降到 24.4%，應該會是維持在 30%~40% 左右；再由中度抗藥性比率觀察，對 Meropenem 的佔有比率似乎有上升的跡象，對 Amoxicillin、Cefepime 及 Cefotaxime 則有略微下降的趨勢。(表三、圖六)

在分析各類血清型菌株對抗生素感受性的分析，因為不同血清型菌株具有其不同抗藥性表現，也可以由血清型的改變看出整體抗藥性的趨勢，血清型 19A 相較於其他血清型具有更高的抗藥性，除了幾種已經都具有高抗藥性的抗生素外，19A 在 Amoxicillin、Cefepime、Meropenem 及 Penicillin G 均有較其他血清型佔有高抗藥性菌株比率，不過在這幾年血清型 19A 感染菌株的高抗藥性菌株比例都有逐年下降趨勢，如 Amoxicillin 由 66.9% 降到 19.0%、Cefepime 由 25.3% 降到 5.2% 以及 Penicillin G 由 33.1% 降到 8.6%。這也顯示不同血清型別會有其不同的抗藥性表現產生，且會隨著時間抗藥性特性也會有所改變。(表四)

而在血清型 19F 菌株，與 19A 差別在對 Cefepime、Cefotaxime 及 Chloramphenicol 有較高比例高抗藥性菌株，但在 Clindamycin 及 Meropenem 反較 19A 少，而且 19F 菌株具有有較多的多重抗藥性表現(表四、圖九)。在血清型 23A 及 23F 菌株比較，可以看出 23F 菌株具有較 23A 多種抗生素抗藥性比例，是否可以說明在 7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗使用後，19A 菌株數量逐漸取代 19F 菌株數量，然而，23A 並未逐年取代 23F 菌株數量，可能因 19A 菌株未受疫苗保護，且其具有多重抗藥性特性，而 23A 雖然也未在疫苗的保護型別中，但其較不菌有抗藥性，因此在數量上並未增加許多。[7, 31, 32]

在血清型 3 菌株，相較於其他血清型都有較少的抗藥性表現，但在對 Chloramphenicol 卻具有 65% 以上菌株具有高抗藥性，但是在多重抗藥性表現上，其 65.6% 菌株具有對 4 種不同抗生素抗藥性表現，也顯示菌有對 Chloramphenicol 抗藥性的菌株，同時也會對其他 3 種具有較高比率抗生素的抗藥性反應，在近幾年佔有比率增加的血清型別中，15A、15B 及 15C 似乎可以看出 15B 及 15C 的抗藥性表現較為相近，15A 的型態則有另外不同表現，尤其在 Chloramphenicol、Meropenem 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole，15B 及 15C 都具有較 15A 多高抗藥性菌株表現，在多重高抗藥性表現上，也同樣的在 15B/C 菌株主要具有對 5 到 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。(圖九)

就本計劃所獲得的結果顯示，國內在陸續的疫苗政策施行下，也發現到如其他廣泛使用疫苗預防的國家，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，似乎也要朝向疫苗發展及有效抗生素使用等方向來進行。

## 五、結論與建議

侵襲性肺炎鏈球菌感染症在國內近幾年的年發生率約每年每十萬人口約有 3 人上下，且在 0 到 5 歲幼童發生率更高，約有 6-10 人，而且在治療侵襲性肺炎鏈球菌感症也會消耗掉相當高的醫療資源，另外其傳播容易常成為醫療院所內的致病源，而造成許多疾病的二次感染，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。

在國內侵襲性肺炎鏈球菌感染菌株血清型別的監測上，我們可以看出這幾年血清型別的改變，以及各年齡層感染菌株的血清型別變化；我們在全國各年各血清型菌株佔有比例中，發現 19A、15A/C 菌株持續增加，相對 14、3、23F 及 6B 這些主要血清型則有逐年下降趨勢，這在 5 歲以下幼童也有同樣情形，這些改變將影響到疫苗的保護效力。

侵襲性肺炎鏈球菌的抗藥性問題，則是另一個在防治侵襲性肺炎鏈球菌感染的重點。由本研究結果來看，近年來我們所分離到的感染菌株，對各類抗生素感受性變化不大，但在疫苗施打後造成流行菌株生態改變，也就是血清型別變化，這些變化也可能間接影響到抗藥性問題。這由我們的研究顯示，不同血清型菌株會具有不同的抗生素感受性表現來推論。也因此對未來在治療上選擇抗生素及使用劑量上，都會造成相對的影響；然而抗生素抗藥性產生仍然在於使用抗生素上會造成較大影響，也因此持續的抗生素監測，適時提出對抗生素抗藥性的資料，藉此改變抗生素使用，來降低抗藥性菌株產生的機率，這也是本研究計畫的目標之一。



## 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。
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 26.3、24.3、14.3、8.7、6.2 人，看出明顯下降趨勢；在血清型分析上，在 5 歲以下感染菌株血清型變化，19A 在這幾年比例由 51.3% 降到 33.9%，15C 及 15A 的比例為由 1.0%/1.0%、持續上升到 17.9%/16.1%，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。
4. 針對 15 種不同抗生素感受性試驗分析，比對菌株感染的年齡層與菌株血清型別，顯示在感染 5 歲以下幼童菌株的抗藥性比例，較感染 65 歲以上年長者的菌株高，這也可以從不同血清型菌株具有不同抗藥性比例發現。這抗藥性的不同也可提供這些不同血清型菌株的另一個特性分析。
5. 近年來我們所分離到的感染菌株，對各類抗生素感受性變化不大，但對某些抗生素具有高抗藥性菌株比率仍舊佔有很高比率。另外某些如 Cefepime、Meropenem 及 Penicillin G 等仍具有相當高的中度抗藥性菌株存在，這些都是未來要注意觀察的問題。

## 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*

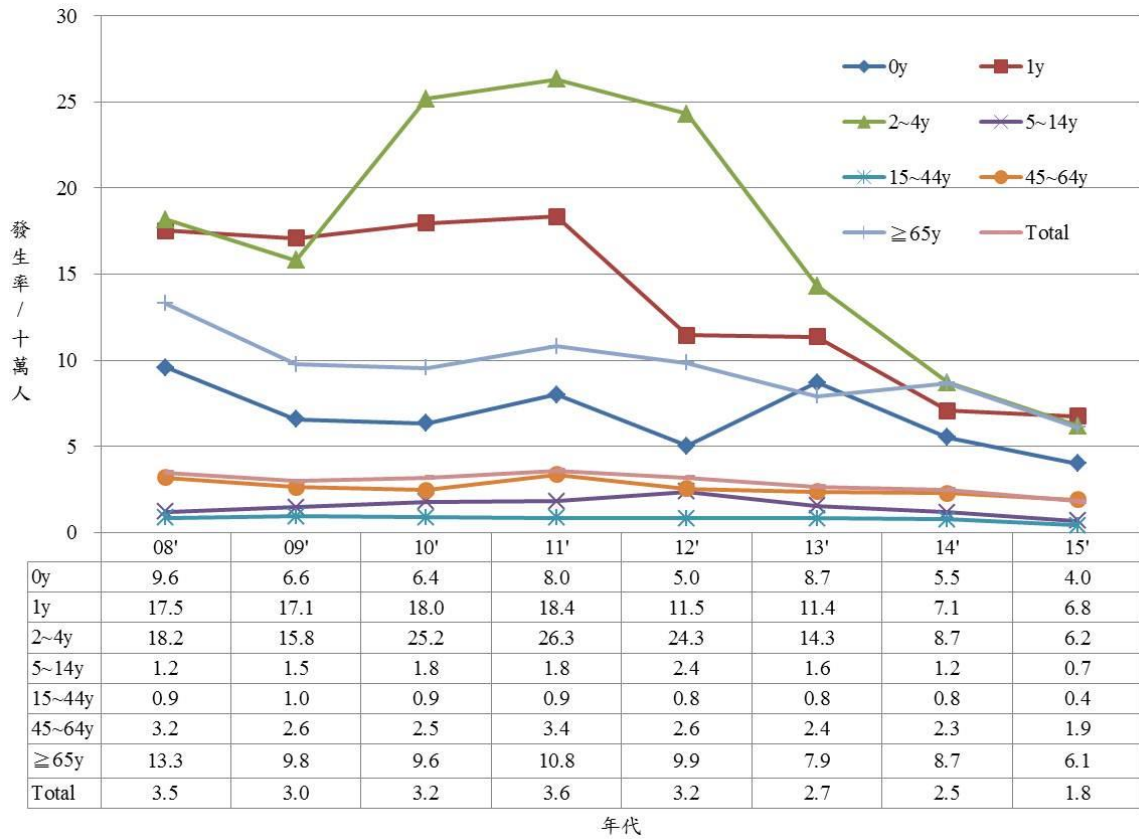
- quantitative model*. *Vaccine*, 2007. **25**(29): p. 5390-8.
10. Rivera-Olivero, I.A., et al., *Immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) and impact on carriage in Venezuelan children at risk of invasive pneumococcal diseases*. *Vaccine*, 2014. **32**(31): p. 4006-11.
  11. 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.

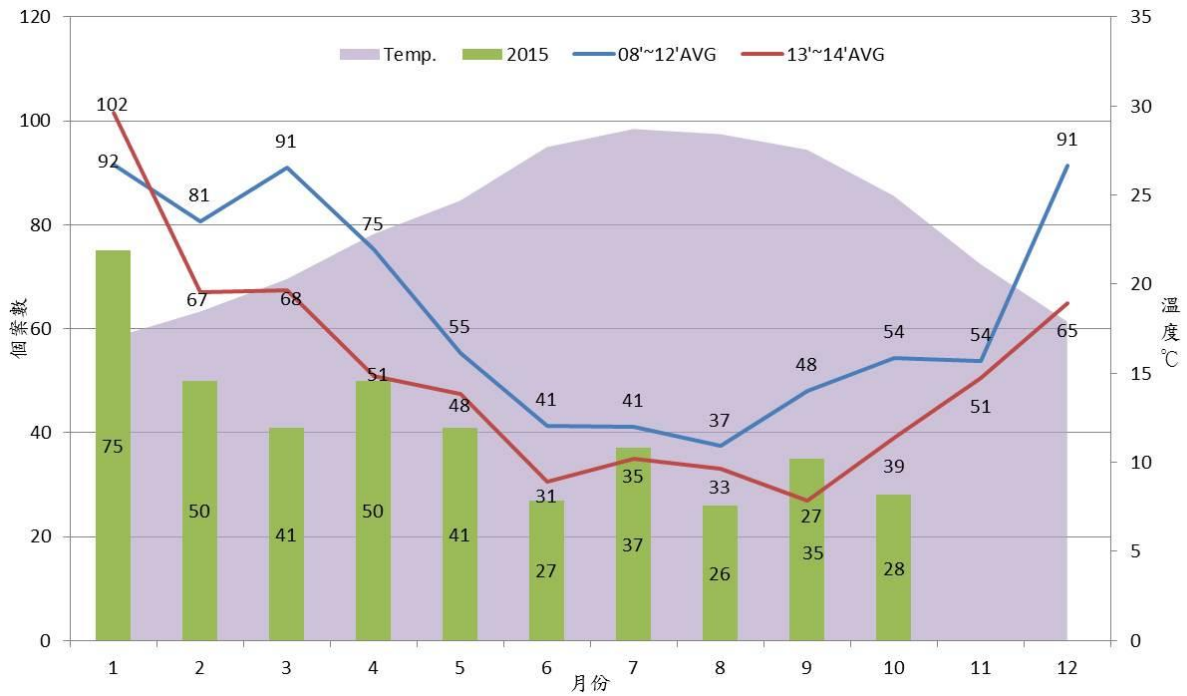
29. Aguiar, S.I., et al., *Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use.* *Vaccine*, 2010. **28**(32): p. 5167-73.
30. Lee, G.M., et al., *Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination 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



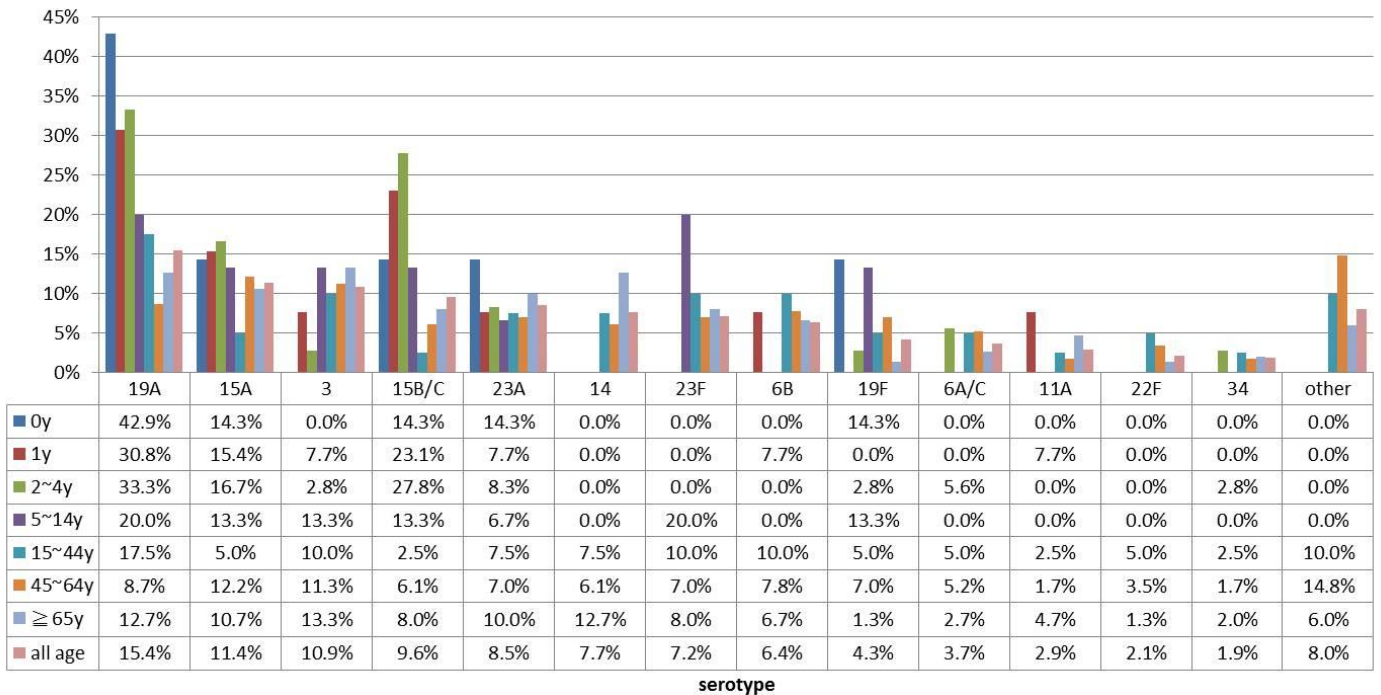
圖一、侵襲性肺炎鏈球菌感染各年齡層各年度年發生率分佈 /每十萬人口 (2008/01~2015/10)



圖二、國內侵襲性肺炎鏈球菌各月分感染個案分布 (2008/01~2015/10)

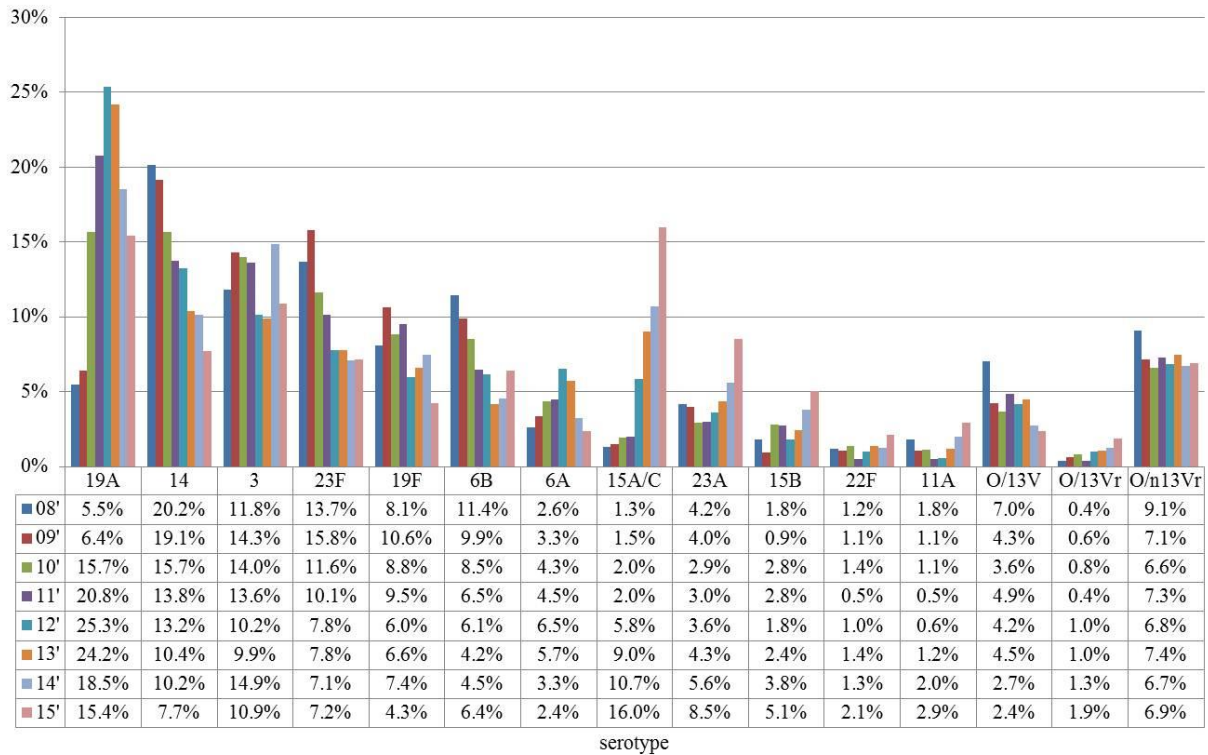
註：08'-12'AVG：2008-2012 年各月份侵襲性肺炎鏈球菌感染個案平均。

13'-14'AVG：2013-2014 各月份侵襲性肺炎鏈球菌感染個案平均。



圖三、2015 年國內各年齡層分離感染侵襲性肺炎鏈球菌血清型佔有比率分佈 (2015/01~2015/10)



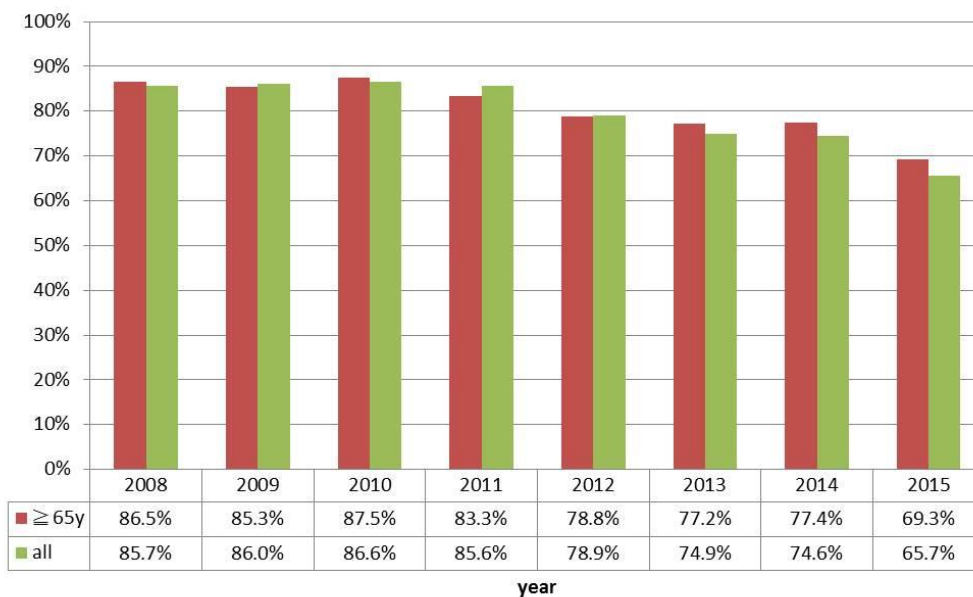


圖四、各年感染侵襲性肺炎鏈球菌血清型佔有率分佈（2008/01~2015/10）

註：O/pcv13：該年其他血清型包含在 PCV13 血清型內所佔比率。

O/pcv13r：其他血清型不包含在 PCV13 但與其相關血清型內所佔比率。

O/n-pcv13/r：其他血清型不包含在 PCV13 及其相關血清型所佔比率。



圖五、PPV23 型疫苗含蓋各年感染菌株血清型分佈（2008/01~2015/10）

表一、蛋白質結合型 13 價疫苗 PCV13 在各年分離感染菌株血清型含蓋率分析 (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%
(0~4歲)	91.5%	96.4%	93.4%	92.5%	85.4%	78.3%	67.6%	44.6%
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%
合計	80.2%	83.7%	82.4%	83.6%	79.4%	73.0%	68.6%	56.6%

表二、肺炎鏈球菌菌株各類抗生素感受性分析 (2015/01~2015/10)

	2015 (n=373)						
	Range	MIC <sup>50</sup>	MIC <sup>90</sup>	S	I	R	N
Amoxicillin	≤0.25 ~ >4	1	4	82.0%	13.9%	4.0%	
Cefepime	≤0.5 ~ >2	1	2	60.3%	34.6%	4.8%	0.3%
Cefotaxime	≤0.5 ~ >4	≤0.5	2	84.7%	12.6%	2.7%	
Chloramphenicol	≤2 ~ >8	≤2	8	76.9%		23.1%	
Clindamycin	≤0.03125 ~ >2	>2	>2	27.9%	0.3%	71.8%	
Erythromycin	≤0.0625 ~ >4	>4	>4	12.3%	0.3%	87.4%	
Levofloxacin	≤0.5 ~ >4	≤0.5	1	94.6%	0.3%	5.1%	
Linezolid	≤1 ~ 4	≤1	≤1	99.7%			0.3%
Meropenem	≤0.125 ~ >0.5	0.5	>0.5	38.3%	27.6%	34.0%	
Moxifloxacin	≤0.25 ~ >2	≤0.25	≤0.25	94.9%	1.1%	4.0%	
Penicillin G	≤0.03125 ~ >8	2	4	72.4%	24.4%	2.9%	0.3%
Telithromycin	≤0.0625 ~ >2	≤0.0625	0.5	96.2%	0.5%	3.2%	
Tetracycline	≤0.5 ~ >8	>8	>8	7.8%	1.9%	90.3%	
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	≤0.5/9.5 ~ >2/38	1/19	>2/38	48.8%	18.2%	32.2%	0.8%
Vancomycin	≤0.5 ~ ≤0.5	≤0.5	≤0.5	99.7%			0.3%

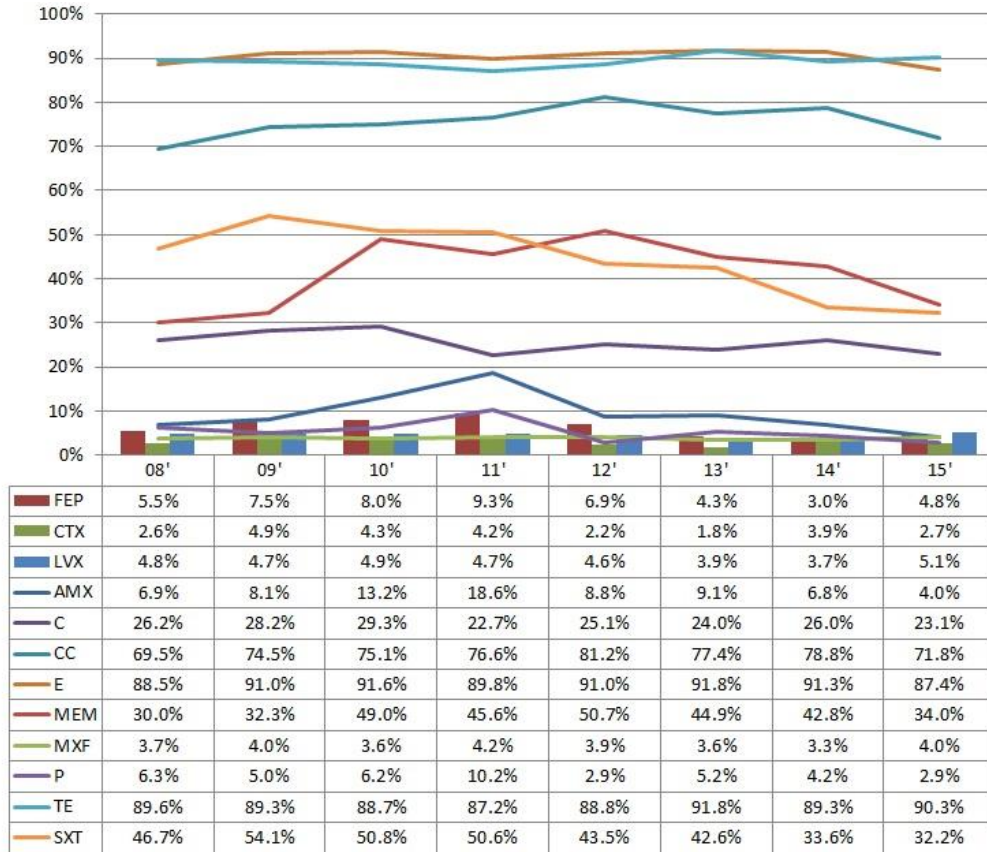
表三、各年感染侵襲性肺炎鏈球菌菌株對主要年齡層對各類抗生素具高抗藥性 (Resistant) 比率分析 (2008/01~2015/10)

		08'	09'	10'	11'	12'	13'	14'	15'
<5y	AMX	18.2%	20.0%	28.6%	44.4%	18.3%	21.9%	14.9%	7.1%
	FEP	12.1%	11.4%	15.8%	17.7%	13.4%	8.8%	1.4%	3.6%
	CTX	3.6%	5.7%	6.1%	8.1%	3.0%	2.6%	2.7%	5.4%
	C	23.0%	18.6%	17.9%	14.1%	15.9%	15.8%	27.0%	26.8%
	CC	75.2%	78.6%	81.6%	88.9%	92.1%	85.1%	89.2%	76.8%
	E	97.6%	100.0%	97.4%	100.0%	98.8%	95.6%	98.6%	92.9%
	LVX	0.0%	1.4%	0.0%	0.5%	0.6%	0.9%	0.0%	0.0%
	LZD	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	MEM	46.7%	54.3%	71.4%	74.2%	79.3%	71.9%	70.3%	50.0%
	MXF	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.9%	0.0%	0.0%
	P	12.1%	9.3%	8.7%	21.7%	3.7%	10.5%	9.5%	5.4%
	TEL	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	4.3%	5.3%	0.0%	1.8%
	TE	92.7%	93.6%	93.4%	97.5%	93.9%	98.2%	94.6%	92.9%
	SXT	59.4%	73.6%	65.3%	73.7%	65.9%	63.2%	54.1%	41.1%
VA	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
≧65y	AMX	3.3%	4.0%	6.9%	5.1%	4.9%	4.4%	5.0%	4.1%
	FEP	4.0%	8.5%	5.6%	5.9%	5.3%	3.3%	4.5%	7.4%
	CTX	3.0%	8.1%	4.7%	4.3%	3.3%	1.6%	5.0%	2.7%
	C	31.8%	34.1%	37.1%	29.2%	25.9%	24.0%	23.9%	22.3%
	CC	67.5%	72.6%	73.7%	69.2%	74.9%	73.8%	78.4%	75.7%
	E	85.8%	89.7%	88.8%	83.4%	87.2%	89.6%	89.6%	87.8%
	LVX	9.9%	10.3%	11.2%	11.5%	9.5%	8.2%	6.8%	8.8%
	LZD	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	MEM	27.8%	27.4%	38.4%	31.2%	34.6%	30.6%	35.6%	33.8%
	MXF	7.6%	9.4%	8.2%	10.7%	8.2%	6.6%	6.3%	6.8%
	P	5.0%	6.3%	6.0%	4.0%	3.3%	2.2%	3.2%	2.7%
	TEL	2.0%	2.2%	2.2%	0.4%	3.7%	2.7%	2.3%	4.1%
	TE	89.1%	87.4%	83.2%	77.9%	84.8%	86.9%	88.3%	91.9%
	SXT	44.7%	54.3%	47.0%	42.7%	35.8%	38.3%	31.5%	31.1%
VA	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	

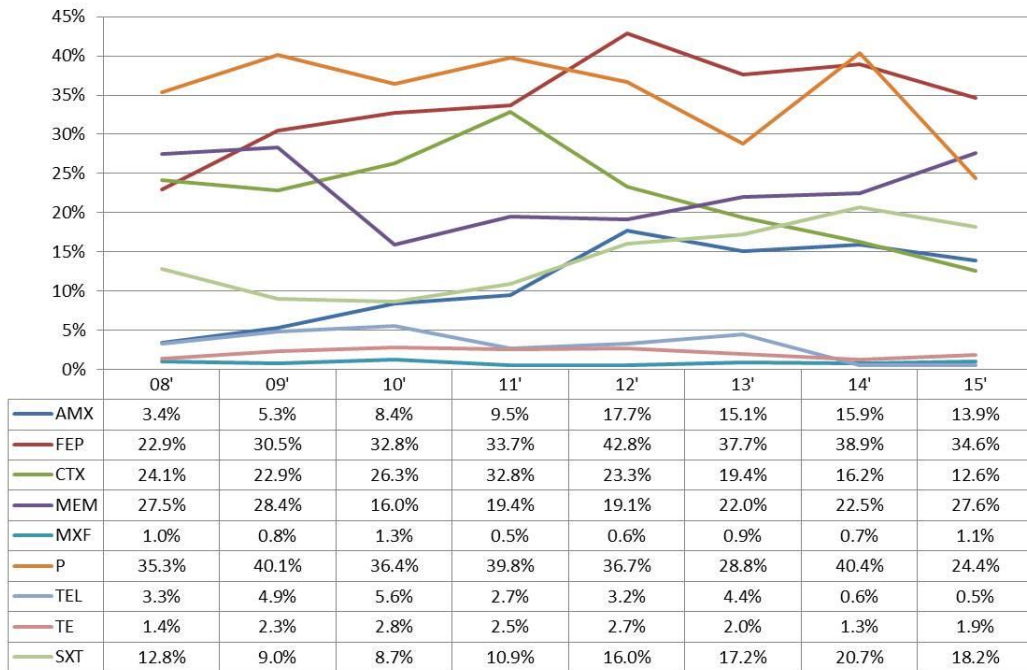
註：抗生素縮寫對照：AMX：Amoxicillin, FEP：Cefepime, CTX：Cefotaxime, C：Chloramphenicol, CC：Clindamycin, E：Erythromycin, LVX：Levofloxacin, LZD：Linezolid, MEM：Meropenem, MXF：Moxifloxacin, P：Penicillin G, TEL：Telithromycin, TE：Tetracycline, SXT：Trimethoprim/Sulfamethoxazole, VA：Vancomycin

表四、自民國 100 到 104 年感染侵襲性肺炎鏈球菌主要血清型對各類抗生素具高抗藥性 (Resistant) 比率分析 (2011/01~2015/10)

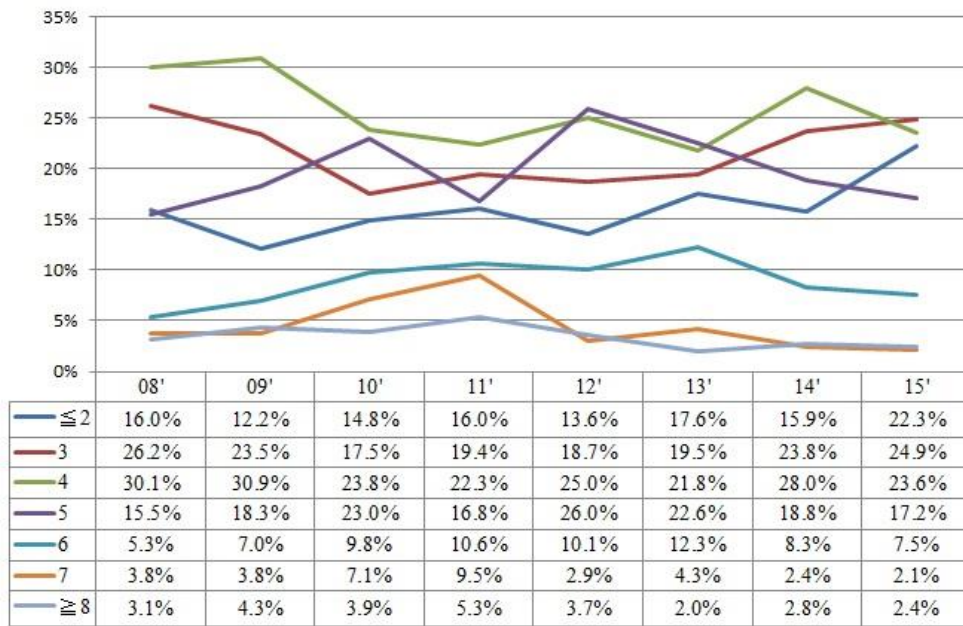
		3	14	11A	15A	15B	15C	19A	19F	22F	23A	23F	6A	6B
AMX	100	0.0%	9.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	66.9%	32.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	101	0.0%	5.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	28.0%	11.9%	0.0%	3.8%	1.8%	0.0%	0.0%
	102	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	31.4%	15.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	103	1.2%	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	23.8%	20.0%	0.0%	0.0%	2.6%	5.9%	0.0%
104	0.0%	3.4%	9.1%	0.0%	0.0%	0.0%	19.0%	6.3%	0.0%	3.1%	0.0%	0.0%	0.0%	
FEP	100	0.0%	2.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	25.3%	30.3%	0.0%	0.0%	6.2%	0.0%	0.0%
	101	0.0%	6.4%	25.0%	0.0%	8.3%	0.0%	15.9%	19.0%	0.0%	0.0%	3.6%	2.1%	2.3%
	102	0.0%	1.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	8.6%	15.8%	0.0%	0.0%	8.9%	0.0%	0.0%
	103	0.0%	7.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	10.0%	0.0%	0.0%	10.5%	5.9%	0.0%
104	0.0%	3.4%	9.1%	0.0%	5.3%	0.0%	5.2%	18.8%	0.0%	3.1%	29.6%	0.0%	0.0%	
CTX	100	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.0%	28.9%	0.0%	0.0%	6.2%	0.0%	0.0%
	101	0.0%	3.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.8%	9.5%	0.0%	0.0%	1.8%	2.1%	0.0%
	102	0.0%	1.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.4%	13.2%	0.0%	0.0%	4.4%	0.0%	0.0%
	103	1.2%	5.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	27.5%	0.0%	0.0%	7.9%	5.9%	4.0%
104	0.0%	0.0%	9.1%	0.0%	0.0%	0.0%	3.4%	18.8%	0.0%	0.0%	11.1%	0.0%	0.0%	
C	100	65.4%	3.6%	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	0.6%	15.8%	33.3%	4.2%	45.7%	55.6%	28.8%
	101	71.2%	6.4%	25.0%	0.0%	91.7%	100.0%	1.6%	11.9%	50.0%	3.8%	30.9%	70.2%	43.2%
	102	67.9%	7.1%	14.3%	3.6%	71.4%	63.6%	2.1%	7.9%	33.3%	8.0%	44.4%	78.1%	20.8%
	103	65.4%	3.8%	18.2%	0.0%	95.2%	86.7%	2.0%	7.5%	14.3%	3.2%	34.2%	64.7%	36.0%
104	79.5%	3.4%	9.1%	2.3%	68.4%	82.4%	3.4%	6.3%	42.9%	3.1%	14.8%	55.6%	29.2%	
CC	100	72.0%	90.9%	100.0%	91.7%	54.5%	75.0%	98.2%	51.3%	33.3%	58.3%	74.1%	91.7%	61.5%
	101	84.9%	90.4%	100.0%	84.6%	91.7%	100.0%	96.2%	57.1%	16.7%	57.7%	83.6%	87.2%	68.2%
	102	78.6%	89.3%	100.0%	67.9%	71.4%	77.3%	95.7%	76.3%	16.7%	16.0%	77.8%	87.5%	45.8%
	103	79.0%	88.7%	90.9%	86.0%	95.2%	86.7%	95.0%	80.0%	14.3%	48.4%	71.1%	82.4%	60.0%
104	74.4%	79.3%	100.0%	79.1%	73.7%	88.2%	94.8%	62.5%	14.3%	40.6%	81.5%	66.7%	54.2%	
E	100	74.8%	96.4%	100.0%	91.7%	86.4%	100.0%	100.0%	98.7%	66.7%	91.7%	96.3%	94.4%	98.1%
	101	84.9%	97.9%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	97.3%	95.2%	50.0%	92.3%	94.5%	95.7%	97.7%
	102	83.9%	98.2%	100.0%	96.4%	92.9%	100.0%	97.1%	97.4%	66.7%	68.0%	95.6%	100.0%	100.0%
	103	82.7%	100.0%	90.9%	97.7%	100.0%	100.0%	97.0%	100.0%	57.1%	83.9%	84.2%	94.1%	100.0%
104	76.9%	86.2%	100.0%	95.3%	94.7%	100.0%	98.3%	100.0%	71.4%	71.9%	92.6%	88.9%	95.8%	
LVX	100	0.0%	7.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%	7.9%	0.0%	0.0%	16.0%	0.0%	0.0%
	101	0.0%	14.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	9.5%	0.0%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%
	102	0.0%	7.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.6%	0.0%	4.0%	24.4%	0.0%	0.0%
	103	2.5%	7.5%	0.0%	4.7%	0.0%	0.0%	1.0%	2.5%	0.0%	6.5%	15.8%	0.0%	0.0%
104	0.0%	13.8%	0.0%	4.7%	10.5%	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	3.1%	18.5%	0.0%	4.2%	
MEM	100	0.9%	58.2%	25.0%	8.3%	54.5%	50.0%	98.8%	71.1%	0.0%	4.2%	50.6%	30.6%	3.8%
	101	2.7%	54.3%	0.0%	38.5%	91.7%	93.8%	96.7%	73.8%	0.0%	7.7%	54.5%	48.9%	11.4%
	102	0.0%	35.7%	0.0%	21.4%	57.1%	54.5%	92.9%	73.7%	16.7%	0.0%	51.1%	59.4%	4.2%
	103	2.5%	56.6%	9.1%	23.3%	71.4%	66.7%	93.1%	75.0%	14.3%	6.5%	50.0%	52.9%	8.0%
104	0.0%	41.4%	9.1%	18.6%	63.2%	58.8%	87.9%	62.5%	0.0%	9.4%	44.4%	22.2%	8.3%	
MXF	100	0.0%	5.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%	6.6%	0.0%	0.0%	16.0%	0.0%	0.0%
	101	0.0%	11.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	9.5%	0.0%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%
	102	0.0%	5.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.6%	0.0%	4.0%	20.0%	3.1%	0.0%
	103	2.5%	3.8%	0.0%	2.3%	4.8%	0.0%	1.0%	2.5%	0.0%	6.5%	15.8%	0.0%	0.0%
104	0.0%	6.9%	0.0%	4.7%	5.3%	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	3.1%	18.5%	0.0%	0.0%	
P	100	0.0%	8.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	33.1%	13.2%	0.0%	0.0%	6.2%	0.0%	1.9%
	101	0.0%	5.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	6.6%	7.1%	0.0%	0.0%	1.8%	0.0%	0.0%
	102	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.5%	13.6%	7.9%	0.0%	0.0%	8.9%	3.1%	0.0%
	103	1.2%	3.8%	0.0%	0.0%	4.8%	0.0%	11.9%	12.5%	0.0%	0.0%	2.6%	5.9%	0.0%
104	0.0%	6.9%	9.1%	0.0%	0.0%	0.0%	8.6%	0.0%	0.0%	0.0%	11.1%	0.0%	0.0%	
TEL	100	0.9%	0.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	101	2.7%	6.4%	25.0%	0.0%	8.3%	0.0%	4.4%	0.0%	0.0%	3.8%	3.6%	4.3%	0.0%
	102	3.6%	3.6%	14.3%	0.0%	0.0%	4.5%	6.4%	7.9%	16.7%	0.0%	0.0%	12.5%	0.0%
	103	0.0%	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	5.0%	14.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
104	5.1%	6.9%	9.1%	0.0%	5.3%	0.0%	3.4%	6.3%	0.0%	3.1%	7.4%	0.0%	0.0%	
TE	100	87.9%	68.2%	100.0%	91.7%	86.4%	100.0%	98.2%	97.4%	100.0%	87.5%	84.0%	94.4%	98.1%
	101	93.2%	68.1%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	94.5%	92.9%	50.0%	96.2%	92.7%	91.5%	90.9%
	102	85.7%	67.9%	100.0%	96.4%	100.0%	100.0%	95.0%	94.7%	100.0%	100.0%	95.6%	100.0%	100.0%
	103	86.4%	69.8%	90.9%	100.0%	95.2%	86.7%	93.1%	100.0%	57.1%	90.3%	92.1%	94.1%	96.0%
104	82.1%	62.1%	100.0%	100.0%	94.7%	94.1%	98.3%	100.0%	100.0%	100.0%	88.9%	88.9%	95.8%	
SXT	100	3.7%	45.5%	100.0%	0.0%	45.5%	25.0%	95.2%	81.6%	0.0%	4.2%	60.5%	16.7%	51.9%
	101	1.4%	30.9%	25.0%	0.0%	66.7%	75.0%	84.1%	85.7%	0.0%	7.7%	49.1%	6.4%	47.7%
	102	1.8%	33.9%	85.7%	0.0%	57.1%	45.5%	79.3%	81.6%	0.0%	0.0%	51.1%	6.3%	54.2%
	103	3.7%	18.9%	63.6%	4.7%	42.9%	53.3%	70.3%	77.5%	0.0%	0.0%	36.8%	17.6%	28.0%
104	2.6%	31.0%	54.5%	0.0%	42.1%	29.4%	74.1%	75.0%	0.0%	0.0%	48.1%	11.1%	45.8%	



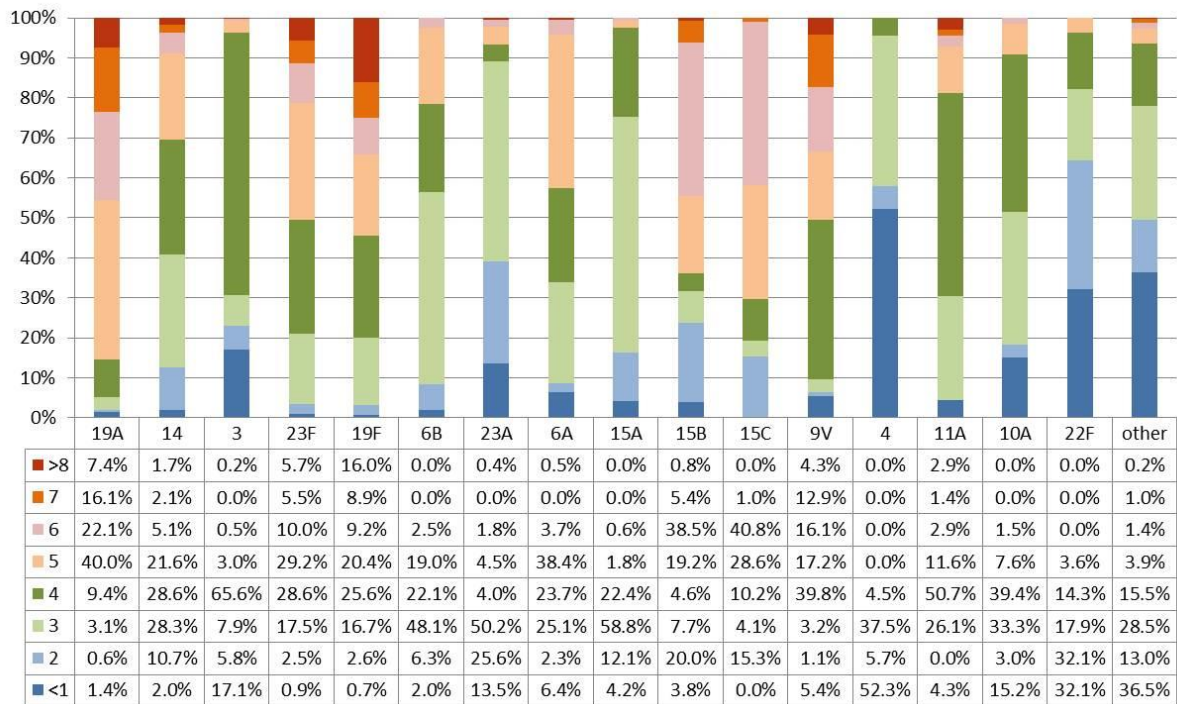
圖六、具高抗藥性抗生素自 2008 到 2015 年高抗藥性 (Resistant) 菌株比率 (2008/01~2015/10)



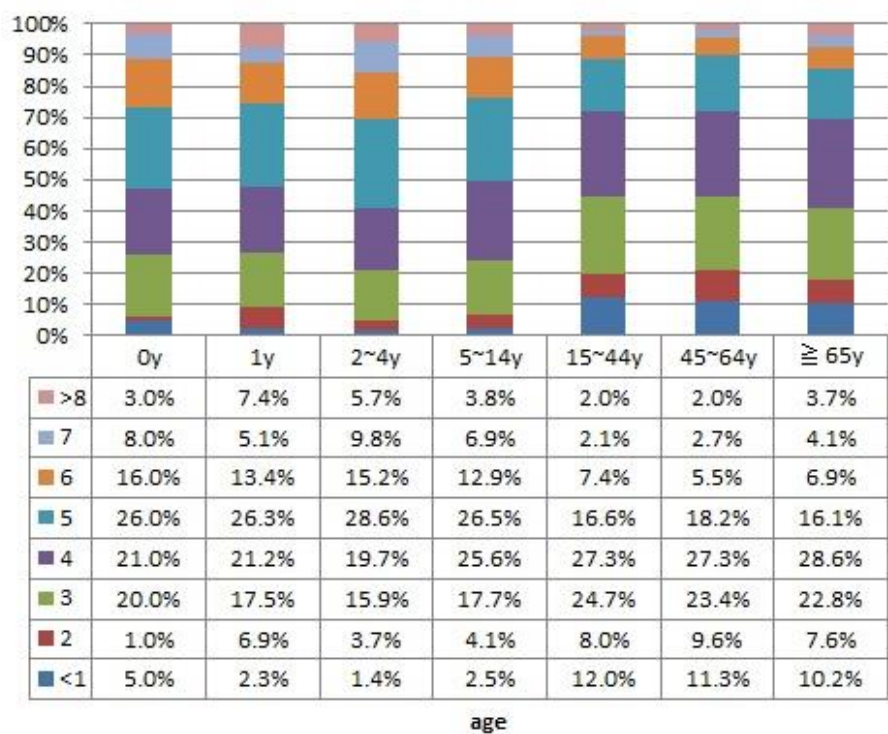
圖七、各類抗生素具中度抗藥性 (Intermediate) 菌株比率分析 (2008/01~2015/10)



圖八、各年分離肺炎鏈球菌菌株對 15 種抗生素具多重抗藥性菌株佔有比率分析 (2008/01~2015/10)



圖九、分離肺炎鏈球菌菌株對 15 種抗生素具多重抗藥性菌株佔有比率分析 (2008/01~2015/10)



圖十、各年齡層分離肺炎鏈球菌菌株對 15 種抗生素具多重抗藥性菌株佔有比率分析 (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