計畫編號：DOH99-DC-2008

行政院衛生署疾病管制局 99 年度科技研究發展計畫

侵襲性肺炎鏈球菌在疫苗施打後之血清型暨抗藥性監測
Surveillance for serotype and antibiotic analysis of invasive *Streptococcus pneumoniae* after vaccine application in Taiwan.

研 究 報 告

執行機構：研究檢驗中心

計畫主持人：江春雪

研究人員：陳英彥、姚淑滿、鄭麗容、陳雅惠、程曉雯、譚家凱

執行期間：99 年 01 月 01 日至 99 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外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）

摘要 2

本文

一、前言 4

二、材料與方法 8

三、結果 13

四、討論 20

五、結論與建議 27

六、計畫重要研究成果及具體建議 29

七、參考文獻 31

八、圖、表 34

附錄 47

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

Streptococcus pneumoniae、serotype、epidemiology、capsule polysaccharide vaccine、protein conjugate vaccine

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 2010 年各年粗估每十萬人口的年發生率分別為 3.34 人、2.85 人及 2.46 人。以 2010 年統計各年齡層，每十萬人口的年發生率在 2 歲以下、3～4 歲、5～14 歲、15～44 歲、45～64 歲及 65 歲以上，分別為 11.29、20.40、1.24、0.66、1.93 及 7.96 人，可以發現 4 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 2.14 人、北區 2.35 人例、中區 3.57 人、南區 2.52 人、高屏區 2.74 人、東區 4.19 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 2.20:1，流行於冬春氣溫較低氣候變換的季節，粗略致死率為 7.41%。在國內疾病管制局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公費疫苗施打，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，依佔有率排列為 14、19A、3、23F、19F、6B、6A、23A 及 15B 等，受感染的高危險族群中，4 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、14、23F、6B、19F、15B、19A、23A、6A 及 9V 等，在 4 歲以下幼童則依次為 19A、14、23F、19F、6B、及 6A 等。各類在國際上使用之肺炎鏈球菌疫苗，多醣體疫苗 23 價（PPV23），蛋白質結合型疫苗 7 價（PCV7），10 價（PCV10）及 13 價（PCV13），所涵蓋血清型的菌株比例分別為 85.9%、46.9%、47.3%及 81.7%，目前國內針對幼兒使用蛋白質結合型疫苗 7 價（PCV7）及 10 價（PCV10），所能涵蓋 4 歲以下幼童的比率均佔 43.8%，另外尚未上市的 13 價蛋白質結合型疫苗，其所能涵蓋 4 歲以下幼兒的比率為

91.5%。藉由血清型別分析，將可用於評估疫苗保護效力，作為疫苗施打政策上的重要參考。在抗藥性分析上，有 65.3%菌株對盤尼西林（penicillin G）不具有感受性，對 tetracycline、erythromycin 更有高達 87.9%及 85.5%菌株具有高抗藥性，另外在多重抗藥性也顯示有 86.8%菌株對至少兩種以上抗生素具有高抗藥性，這依舊是台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染症另一重要問題。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。

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症，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。[1-2]

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，特別是對常用於治療肺炎鏈球菌感染之 penicillin，國內有近 60-70%菌株不具有敏感性(non-susceptibility)。[3-5]

為此已經有不同的預防性疫苗被開發使用，目前由美國及歐洲大藥廠生產之疫苗，主要有兩種形式，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 價和今年新上市之

10 價(PCV7 or PCV10)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 PCV7 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。[3, 6-12]

似乎一切對於防治肺炎鏈球菌感染的問題，都能由 PCV7 疫苗來解決，然而在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了解，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。[1, 6-8, 10, 13-23]

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），可以很詳細的了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；這也提供了為下一步預防侵襲性肺炎鏈球菌感染的重要訊息。[17, 22, 24-34]

因此在傳染病的防治策略上，除了要有完善的醫療體系外，更重要的是能有一個好的疾病監測系統來提供疾病防治策略的參考。

在國內疾病管制局不斷在推動侵襲性肺炎鏈球菌之防治工作，以預防人民招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，首先在民國 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，來照顧這些較不可能自費施打的群眾，接著於 5 月也將山地離島偏遠地區幼兒納入施打對象，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，造成群體免疫效果，進一步避免將這些致病原散播出去。

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考量，也因此在 2007 年 10 月公費結合型疫苗施打前已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，也因此本計畫將收

集到通報個案，進一步分析該菌的特性以及流行病學資料，提供較完整的訊息來幫助了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，已造成型別改變對疫苗使用的重大衝擊，是否同樣也會在國內發生，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局呼吸道細菌實驗室，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, Cockeyville, 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℃，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 po1ysaccharide）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、Teicoplanin、Telithromycin、Tetracycline、Trimethoprim/Sulfamethoxazole、Vancomycin 共 16 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 $1.5X10^8$

cfu/mL）懸浮液菌量，加一滴指示劑到 AST Broth 內，再取 25 uL 懸浮菌液入加入 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。

六、脈衝式電泳（PFGE）：

1. 包埋、酵素處理與清洗：

依據美國疾病管制局之*Listeria monocytogenes*之PFGE標準操作方法[35]，進行菌株之包埋、酵素處理與清洗。其過程簡述如下：以棉捧刮取菌落，於TE buffer (10 mM Tris-HCl pH8.0, 1 mM EDTA pH 8.0)中做成懸浮液，以濁度計(Turbidity Meter, Dade Microscan™)測量，調整菌液濃度至0.78~0.82 (in Falcon 2054 tubes)，取240 µL菌液至1.5 mL Eppendorf管，加60 µL lysozyme (10 mg/mL)，以micropipette抽放三次混合後放置於37ºC水浴器中10 min，再加入300 µL融化後回溫至56ºC的1.2% SeaKem Gold agarose/1% SDS，快速以micropipette抽放三次混合均勻後注入模具中，放置於室溫15 min或4ºC中5 min使充份凝固，再將膠片自模具中推入5 mL Cell Lysis Buffer (50 mM Tris, 50 mM EDTA, pH 8.0, 1% Sarcosine, 0.15 mg/ml proteinase K)，置於54ºC水浴器振盪2 h，膠塊經酵素處理後，加入15 mL預熱至54ºC的ddH_2O，置水浴器振盪15 min，重覆ddH_2O清洗一次，再以15 mL預熱至54ºC的TE buffer (10 mM Tris-HCl pH8.0, 1 mM EDTA pH 8.0)清洗四次，膠塊最後保存於5 mL的TE中，置於4ºC冷藏，以供PFGE電泳分析使用。

2. 電泳照相：

以刀片切取約2-mm寬含chromosome DNA的膠薄片(slice)，膠薄片先置入200 μL的限制酵素緩衝液，室溫下放置5 min，以micropipette吸出緩衝液，再注入200 μL含5 units限制酵素之緩衝液，置於25ºC下放置2 h，以micropipette吸出緩衝液再注入200 μL的0.5X TBE buffer (89 mM Tris borate, 2 mM EDTA)，放置5 min後，將膠薄片取出，用吸水紙儘量吸乾附著於膠薄片之緩衝液，再將膠薄片依序平貼於孔梳(comb)上，15孔之膠片於第1、5、10、15孔位置，10孔之膠片於第1、5、10孔位置放置以XbaI切割之內部參考S. enterica serovar Braenderap H9812，之後將孔梳放置於鑄膠台上，倒入融化回溫至56ºC的1 % SeaKem Gold agarose，放置室溫20-30 min，待瓊膠凝固後，即可進行電泳。PFGE電泳使用Bio-Rad CHEF Mapper脈衝式電泳儀(Bio-Rad Laboratories Inc.)，跑膠條件為pulse time 4 s → 40 s，angle 120度，voltage 200 V，跑19小時，跑膠完成後，膠片以0.5 μg/mL的ethidium bromide染色15 min，再以ddH_2O退染2 h (過程更換水3-4次)，DNA圖譜影像再以數位影像處理系統拍照貯存成數位檔案。

3. 脈衝式電泳法圖譜解讀：

以電腦軟體BioNumerics進行PFGE之DNA指紋圖譜影像分析，經與參考圖譜比對常態化後，每株菌株之圖譜即成為一筆圖譜資料，可利用BioNumerics進行圖譜比對，親緣性分析。BioNumerics也同時提供資料庫功能，可輸入菌株之流病資料，方便進行流行病學分析。

七、多重區域核酸定序分型（MLST）：

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

我國感染侵襲性肺炎鏈球菌個案蒐集概況分析

1. 個案資料及菌株蒐集之計劃執行時間：本計劃是自民國九十九年一月一日開始至十月三十一日，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，以及與自民國九十七年及九十八年，各年度所蒐集個案交互比對分析。
2. 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 594 例，確定通報定義及培養鑑定為肺炎鏈球菌符合者共計有 567 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 27 例有 12 例未分離到肺炎鏈球菌菌株，2 例分離出非肺炎鏈球菌，以及 13 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。（表一）
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 520 例，佔總通報個案的 91.2%，其他分離到之檢體來源所佔比例較少，分別有肋膜液 27 例、腦脊髓液有 17 例、腹膜液有 2 例、關節液 2 例及其他無菌部位檢體 1 例分離出肺炎鏈球菌。（表二）
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 102 家醫療院所，範圍涵蓋全台灣各地區，以中部地區 26 所最多，其次為台北區 25 所、南區 18 所、高屏區 16 所、北區及東區各有 13 及 4 所。
5. 各層級醫療院所通報符合個案分析：共計符合通報定義個案 567 例，都以地區醫院以上等級之醫療院所通報，計有 62 家區域醫院通報 269 例最高，其次為醫學中心共計有 20 家通報 252 例，以及

20 家地區醫院通報 46 例，這些醫療院所通報個案數分布區域以台北區 154 例最高、中區 119 例次之、其他地區如北區 91 例、南區 84 例、高屏區 96 例及東區 23 例（表三）。

感染侵襲性肺炎鏈球菌流行病學資料分析

1. 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：根據戶政役民國九十九年六月份人口總數資料統計，粗略計算民國九十九年一月至十月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 2.46 人，各地區年發生率分別為每十萬人口有台北區為 2.14 人、北區為 2.35 人、中區為 2.57 人、南區為 2.52 人、高屏區為 2.74 人以及東區為 4.19 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染致病（表四）。
2. 依據各年齡層受侵襲性肺炎鏈球菌感染分布情形：符合之 567 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二歲（含）以下共 67 例(11.8%)、三至四歲有 86 例(15.2%)、五到十四歲 35 例(6.2%)、十五到四十四歲 71 例（12.5%）、四十五到六十四歲 115 例（20.3%）、以及六十五歲以上 193 例（34.0%）。若以年齡包含人口數及感染人口數來看，可以發現到主要個案數發生之年齡層，是以在二歲以下幼兒、三～四歲幼童以及六十五歲以上老年人最高（圖一、圖二）。
3. 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 390：177（2.20：1），各區域大約男性感染率都將近為女性的 2 倍上下，惟有台北區及北區分別為 1.6 及 1.7 倍差異最小，高屏地區則有 3.1 倍以上，而差異最大的是在東部地區感染人數比為 22:2，將近有 11 倍差距；若以

年齡層區分比較，各年齡層男/女比率：二歲（含）以下為 1.91、三至四歲為 1.26、五到十四歲為 1.50、十五到四十四歲 2.55、四十五到六十四歲為 2.71 及六十五歲以上 2.78。（表四、圖一）。

4. 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 56.7 例，與台灣地區 99 年度每月平均氣溫比較，在氣溫較低的月份（一、二、三、四及五月份），月均溫在攝氏 16～22 度之間，受感染病例共 349 例佔全年通報病例 61.6% ，為受感染之主要季節，通報病例數最多月份在一月及三月份計有 81 及 76 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，受感染病例最少的月份為八、九月，通報案例都低於 40 例以下（圖三）。
5. 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。（表五）
6. 經醫師診斷具有之臨床症狀統計分析：在所有 567 例符合感染個案中，以肺炎佔 60.8%及敗血症佔 43.7%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 30 例、其他呼吸道感染症狀及菌血症有 72 例，尚有腹膜炎、關節炎及骨髓炎等症狀。（表六）
7. 感染肺炎鏈球菌死亡案例分析：通報死亡案例共計有 42 例，粗略致死率為 7.41%（42/567），十四歲（含）以下兒童，死亡案例有 3 例，粗略致死率為 1.60%（3/188），且死亡個案均為男童，在十四歲到六十四歲共有 14 例死亡，粗略致死率為 7.53%（14/186），

男女比率則高達 14：1。通報死亡案例最大部分集中在六十五歲以上老人共有 25 例死亡，粗略致死率為最高 12.95%（25/193）男女比率也降低到 19：3。（圖四）

肺炎鏈球菌之血清型別分析

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 567 株 *S. pneumoniae* 菌株，在所有鑑定出之血清型別中，所佔比例依序為：14（15.9%）、19A（15.9%）、3（14.1%）、23F（12.3%）、19F（8.5%）、6B（7.8%）、6A（4.4%）、23A（3.4%）、15B（3.0%）、10A（1.8%）、9V（1.6%）及 11A（1.2%）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，以兩歲以下幼童血清型所佔比例依序為 19A（29.9%）、23F（11.9%）、19F（13.4%）、14（10.4%）、6A（10.4%）、6B（9.0%）、3（4.5%）、15B（1.5%）及 23A（1.5%）等；六十五歲以上年齡層依序為 3（21.2%）、14（17.1%）、23F（11.9%）、6B（8.8%）、19A（4.7%）、15B（4.7%）、23A（3.1%）、6A（2.6%）及 9V（2.6%）等。（圖五）

以在台灣通過上市之 23 價多醣體疫苗、7 價及 10 價蛋白質結合型疫苗對以及國外已上市之 13 價蛋白質結合型疫苗，分析台灣地區肺炎鏈球菌血清型之佔有比率

分析已上市及已在國外上市但未引進台灣之各類肺炎鏈球菌多價疫苗，利用本計劃進行之血清型別監測，評估預防性疫苗所能保護效果；以各疫苗所包含血清型，計算台灣地區這些疫苗包含血清型別的菌株數，推估其能保護的人口比率；分析 567 株肺炎鏈球菌血清型別及相關流病資料，與市售 23 價多醣體疫苗（PPV23）、7、10 價蛋白

質結合型疫苗（PCV7、PCV10）及未在台灣上市 13 價蛋白質結合型疫苗所包含的 23 種、7 種、10 種及 13 種血清型別來分析：23 價多醣體疫苗及 7 價、10 價、13 價蛋白質結合型疫苗涵蓋菌株比例，分別為 85.9%（487/567）、46.9% （266/567）、47.3% （268/567）及 81.7% （463/567）。在好發的六十五歲以上老人使用的 23 價多醣體疫苗（PPV23）所能涵蓋這一年齡層血清型為 87.6% （169/193）；在 2 歲以下幼童使用蛋白質結合型疫苗（7 價、10 價及 13 價），分別涵蓋這一年齡層血清型為 44.8%（30/67）、44.8%（30/67）及 89.6% （60/67），另一好發年齡 3～4 歲兒童使用蛋白質結合型疫苗（7 價、10 價及 13 價），分別涵蓋這一年齡層血清型為 43.0%（37/86）、43.0%（37/86）及 93.0% （80/86）。然而與 PCV7 相關之血清型所含蓋比率，以 2 歲以下及 3～4 歲兒童最高分別為 41.8%（28/67）、51.2%（44/86）。（表七）

抗生素感受性分析

針對確認肺炎鏈球菌菌株進行 16 種不同抗生素感受性試驗資料進行分析，其中除 Linezolid 及 Vancomycin 未發現有抗藥性菌株外，針對其餘抗生素具高抗藥性的比率從 2.0%（Telithromycin）及 4.0%（Cefotaxime）到 85.7%（Tetracycline），在常用於治療肺炎鏈球菌的盤尼西林（Penicillin G），只有將近 28.35%的菌株對其有感受性，另外 Tetracycline、Erythromycin 及 Clindamycin 具有感受性的菌株分別也只有 5.7%、8.1%及 24.2%，各種抗生素感受性所佔比例及最低抑菌濃度範圍、MIC_{50}、MIC_{90} 如（表八）所示。

分別就各類感染因子對盤尼西林（Penicillin G）感受性比較分析：（表九）

1. 不同年齡層針對盤尼西林（Penicillin G）之感受性分析中，十四

歲以下兒童具有高抗藥性比例高達 75%以上，三至四歲幼童最高到 89.1%對盤尼西林（Penicillin G）具高抗藥性。

2. 在主要血清型別除 3 對盤尼西林（Penicillin G）都具感受性外，其他血清型 14、23F、6B、19F、19A、23A、6A 及 9V 對盤尼西林(Penicillin G)具高抗藥性的比例分別為 77.1%、88.3%、55.9%、91.9%、95.9%、21.4%、80.0%及 83.3%；結合與疫苗所包含血清型菌株之盤尼西林(Penicillin G)感受性中，PPV23、PCV7、PCV10 及 PCV13 高抗藥性比例分別為 62.3%、79.1%、78.3%及 68.0%。
3. 在各感染個案居住地區與分離菌株對對盤尼西林（Penicillin G）感受性比較，在高抗藥性所佔比例以北區及台北區最高(68.5%、63.8%)，其次為中區（61.6%)、東區（52.6%)、南區（51.7%）及高屏區（51.3)。

血清型 19F 及 19A 之流行病學及及菌株分子特性分析

自 97 年至 99 年分離出肺炎鏈球菌鑑定血清型別為 serotype 19F 及 serotype 19A 之菌株，其感染個案之流行病學分析及分子型別鑑定比較（表十、十一）

1. 各年齡層血清型 19A 所佔比例有逐年增加趨勢，在 99 年五至十四歲兒童已佔到所有同年齡層菌株的 31.4%，三到四歲幼童更高達 44.2%，在兩歲以下幼兒在 98 年既以升高到 25.7%；在 19F 血清型的各年所佔比例，並未發現有特別明顯的上升或下降趨勢。
2. 在各感染者居住地區分析，同樣的 19A 每年都有在增加，以北區（33.3%)、台北區（21.7%）和東區（20.8%）在 99 年佔有比例最高；19F 在各區域各年度佔有比例約在 6%～12%。
3. 針對盤尼西林（Penicillin G）感受性來分析，由於 19A 及 19F 之

菌株都屬於盤尼西林（Penicillin G）高抗藥性菌株，因此在各年度高抗藥性菌株都佔了有 90%以上。

4. 分析 19A 及 19F 之菌株對 Cefepime, Cefotaxime, Chloramphenicol, Erythromycin, Levofloxacin, Penicillin G, Tetracycline, Trimethoprim/ Sulfamethoxazole 抗生素的感受性，發現所有的 19A 或 19F 菌株都具有 2 種以上抗生素高抗藥性的型態，19A 大部分為具有 4 種或 5 種高抗藥性型態，所佔比例由 26.0%到 66.7%，而 19F 菌株則為 4 種及 6 總的抗藥型態居多，但在各年份的比較並沒有明顯差異存在。

5. 在 PFGE 型別分析 19A 及 19F 菌株基因型態上，利用限制酶 SmaI 切割其完整染色體 DNA，再經脈衝電泳分離其切割後 DNA 片段大小，其片段大小分布在 398.4kb 到 20.5kb 之間，由其片段大小及分布情形，大致可區分出 4 個主要族群形態分別為 19A0000（58）、19B0101（38）、19C0000（12）及 19B0000（71）等，但其他尚有許多不同型態，將之歸納為 19C1000（15）、19O0000（7）兩個族群。

6. 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 19A 及 19F 菌株型別主要為 ST236（74）、ST320（67）、ST271（22）及 ST81（9），其他比對出之型別也將近有 23 種以上不同型別。

四、討論

至今世界上肺炎鏈球菌仍舊是威脅人類的重大傳染性疾病之一，甚至在許多醫療資源不足的國家中，仍舊是侵害其人民的重大疾病，由於肺炎鏈球菌常是人類呼吸道的正常菌叢，也因此增加其傳播及預防或治療上的困難度。[3, 8]

侵襲性肺炎鏈球菌感染症為該病原菌在伺機性的侵入人體後，所造成對身體較嚴重性侵犯感染，尤其在抵抗力較差族群更容易遭受感染，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，但在其他年齡層也會因為本身免疫力受損，如遭受其他病原感染後，都會是肺炎鏈球菌侵入感染的時機。[2, 12]

世界各國仍不斷在進行該傳染病的防治工作，國際上也有許多組織在推動保障醫療落後國家人民避免遭受其侵犯所帶來的損傷，也有許多研究學者為尋求解決預防該傳染病的方法；目前推動疫苗施打仍為主要用來預防人類遭受侵襲性肺炎鏈球菌感染的防治策略，然而疫苗使打後的效果與其所需付出的成本，便是決策者重要的考量因素。

在國內人口密度高加上季節變化，應該是肺炎鏈球菌容易傳播感染的地區，但由於在衛生醫療體系優良的環境下，近幾年來侵襲性肺炎鏈球菌感染症發生也較其他國家來的低，在民國 97 年年發生率為每十萬人口有 3.34 人，在 98 年為 2.85 人，在 99 年至 10 月止也約有 2.46 人，預估到年底也只有每年每十萬人口有 3 人遭受侵襲性肺炎鏈球菌感染，但在四歲以下幼童每年每十萬人口有 13.8 至 15.9 人遭受感染、最高發生率則在 3～4 歲男童有將近 21.8 人受感染，無疑的這樣高的發生率在國內 5 歲以下幼童造成很大的威脅性，

為此疾病管制局也在近幾年推行了許多防疫措施，防止侵襲性肺

炎鏈球菌感染造成國人身心或經濟上損失，正式推動始於民國 96 年 10 月開始將侵襲性肺炎鏈球菌感染症列入第四類法定傳染病，來協助預防及控制該疾病傳播的參考依據，這也是許多國家亟欲進行確無法有效實施的一項重大預防政策，

在通報病例確認上，需要檢驗是否有肺炎鏈球菌侵入感染，所以在通報單位多具有較完善之檢驗部門來加以診斷，在國內醫療資源及良好健全醫療網絡，使得這項政策能夠順利推展，至今通報該感染症多以地區級以上醫院為主，本年度通報醫療院所共 102 家，來自全國各地區，若以自 97 年至今則共計有 131 家國內地區級以上醫院通報，其中以區域級醫院及醫學中心為主要通報單位，平均每家地區醫院每年通報 2.3 至 2.5 例，區域醫院則通報 4.3 到 6.6 例，醫學中心以 12.6 至 17.7 例最高，顯示這些受到侵襲性肺炎鏈球菌感染的個案，均需要有較好的醫療資源來治療，也可能顯示需要花費較大的醫療成本。

由通報的資料來看，自民國 97 年至 99 年，符合通報條件個案所佔比例由 90.8%、91.9%到 95.5%，通報及運送檢體之符合度都在九成以上且近兩年都有在上升，不僅在重複通報、未送驗檢體，以及在送驗檢體的品質上都有提高。

在各地區的年發生率都在每十萬人口有 2 人感染的範圍，只有在東部地區可能由於人口結構以及醫療資源較缺乏關係，這也可以由其每年通報個案男女比例差距來顯示（22/2）。在年發生率統計上，自 97 年至今都在每十萬人口有 4～5 人感染範圍，而在 97 年全年發生率最高達每十萬人口有 3.3 人感染，到 98 年降至 2.9 人感染，至今年 99 年 10 月發生率則有 2.5 人，似乎看出人民及醫療防衛體系均有在注意管制該疾病的感染，而各年齡層感染人口分布以年紀較大年齡層個案數較高，青壯年感染人口數最少，之所以使用 2 歲以下及 3-4 歲來區分，

主要是以這兩階段人口總數來看其發生率，便可發現此年齡層為最高，這在其他國家以 2 歲以下為最高感染族群有些許差異存在，然而在 97 以來年發生率有些微下降的情況下，各年齡層似乎也有些微下降趨勢，但在 3～4 歲年齡層來看 97 年發生率為每十萬人口有 17.2 人，至 98 年降為 15.7 人，但在今年則升至 20.4 人，這也顯現出這群高危險群感染人口，又有其他某些危險影響因子發生，這在後面由血清型別部份再加以討論。

大部份感染者都具有發燒症狀（78.8%），除此在年長者以呼吸道症狀較多（40.4%有呼吸困難），在 5～14 歲以嘔吐（22.9%）及活動力差（28.6%）較其他年齡高，兒童則以咳嗽（55.2%、65.1%及 60.0%）較其他年齡層高。經臨床診斷出症狀以肺炎最高（60.8%），65 歲以上老人高達 65.8%顯現其症狀與感染症有相關聯性，敗血症為次高之症狀（43.7%），由此也需注意到在醫院診斷其為侵襲性肺炎鏈球菌感染後，必須要及時的加以治療，

在各月份受感染的人數分析，民國 99 年在 4～8 月及 10 月較往年平均感染人口高，其餘各月份都是少於平均感染人口數，這可能由今年月平均溫度在 4～6 月較往年低的緣故造成，也因此氣候也是會造成肺炎鏈球菌傳染的因子之一，而在 2 月份都較 1、3 月來的低，這可能與國內民俗節慶有關，這樣的趨勢似乎在每年都會發現。

在死亡人口主要在 65 歲以上老人，特別在女性以死亡個案除一例為 56 歲外，其餘均在 75 歲以上，其致死的原因可能也會有其他因素造成，在男性則有發生在其他年齡層個案死亡，在 2 歲以下有 2 例死亡個案，其分離出之肺炎鏈球菌血清型均為 19A，也對盤尼西林（Penicillin G）具有高抗藥性表現，由於其血清型並未包含在目前國內上市之 7 價結合型疫苗內，因此本計劃將可提供是否增加新的疫苗使

用參考。

本計劃主要目的仍是以監測血清型別在台灣地區分布情形，本年度民國 99 年所有分離出之血清型種類共有 35 種，若加上 97～98 年的肺炎鏈球菌菌株，則共有分離到 43 種不同血清型別菌株，可以發現台灣地區感染肺炎鏈球菌之菌株差異性很廣，但在年齡 14 歲以下兒童只有發現 17 種不同型別，而且佔有最多的前 6 種血清型別（19A、19F、23F、14、6A 及 6B）就佔了全部的 85.6%，可能這族群人口的活動區域主要以家庭及學校為主，因此接觸到的肺炎鏈球菌感染型態也較局限在幾種高感染性的菌株，相對於年紀較大老年人，在 65 歲以上則分離出 25 種型別，若加上 45～64 歲人口則有 32 種不同血清型別，而且感染的血清型最多為血清型 3（21.2%），在這幾年感染菌株的血清型別變化上，大部分主要流行的型別改變並不大，仍以血清型 14、23F、3、6B、19F、19A、23A 及 6A 為主，但其中仍發現有許多變化，最大的變化在血清型 19A，在 97 年佔有 5.5%到了 98 年增加至 6.4%，直到今年則增為 2 倍以上來到 15.9%，更顯著的差異在於 3～4 歲年齡層感染者，在 97 年有 9 例佔 12.0%到了 98 年有 10 例佔 15.2%，到今年較 98 年將近增加至 4 倍共有 38 例佔 44.2%，同樣 19A 增加情形也發生在 5～14 歲之兒童，但在 2 歲以下嬰兒在 98 年（25.7%）已較 97 年（14.4%）增加，到 99 年上升較不明顯（29.9%）。相對的在感染 19F 血清型菌株的佔有比率沒有太大變化，不過在 97～98 年都是以 19F 血清型菌株數高於 19A，而到 99 年反而是 19A 血清型菌株數較多；除了 19A 及 19F 血清型的改變外，在 6A 及 6B 血清型菌株也有些微改變，血清型 6B 自 97 年佔 11.3%到了 98 年佔 9.9%，今年則降至佔 7.8%，血清型 6A 由 97 年佔 2.6%到 98 年佔 3.3%，今年則升至佔 4.4%，然而這些血清型別改變，應該不至於由其他國家流行而散播到台灣，這由我們所分

離到的菌株幾乎都是來自於本國人民，且年齡較小的嬰幼兒出國機率也相對較低，比較有可能是由於國內的某些控制因素造成，

由於 7 價蛋白質結合型疫苗（PCV7），在 2000 美國上市後陸續在世界各國被使用，也造成感染人口數明顯的下降，顯示這樣的預防性施打大大提升人類的免疫效果，然而在許多國家紛紛發現，肺炎鏈球菌莢膜型別的盛行率似乎漸漸在改變當中，其中最明顯的是在 7 價蛋白質結合型疫苗（PCV7）所包含的 19F 血清型別菌株，似乎與他同一群的 19A 血清型菌株有增減現象，雖然在感染人口數上並沒有顯著增加，但仍是未來在疫苗施打後保護效率的重要問題。[6, 8, 10-11, 14, 26, 30]

在國內疾病管制局也藉由本計劃監測之血清型別分析，於 98 年起分階段實施公費施打於 7 價蛋白質結合型疫苗（PCV7），結至目前所開放到公費施打對象為 5 歲以下年齡層中高危險群、低收入戶之幼童及山地離島偏遠地區幼兒，另外也加強宣導高危險群民眾自費接種 7 價蛋白質結合型疫苗（PCV7），在這樣的預防政策施行下，希望能再降低台灣地區人民遭受侵襲性肺炎鏈球菌的感染，這樣的預防措施是否也造成國際上血清型別改變的情形發生，這些都是本計劃進行的主要目標。

由實驗室鑑定血清型統計資料來看，我們所分離到肺炎鏈球菌血清型，在包含在 23 價莢膜多醣疫苗（PPV23）的佔有率，自民國 97 年至今年 99 年，全年佔有率都有在 85％以上，在感染人口數最多 65 歲以上老人也都有在 85%以上，7 價蛋白質結合型疫苗（PCV7）在 97 及 98 全年所佔有的比率分別為 59.8%及 59.3%，99 年降至 46.9%。在高危險群 4 歲以下幼童自 97～99 年 PCV7 佔有比率分別為 69.7%、67.9%及 43.8%，相對的與 7 價蛋白質結合型疫苗（PCV7）相關的血清型增加，在高危險群 4 歲以下幼童則由 20.6%、29.3%到 47.1%；而同

時在美國於今年上市的 13 價蛋白質結合型疫苗（PCV13）其中多包含了有血清型 1、3、5、6A、7F 及 19A 的保護效力，也因此在 99 年其包含全年所有菌株的 81.7%，2 歲以下幼童達 89.6%，以及 3～4 歲兒童高達 93.0%，這樣的變化最主要在於血清型 19A 在 98 年開始大量發現，到 99 年已是和血清型 14 感染相同最多的人數（90），比較其感染各年齡層及各居住區域，幾乎到 99 年都有增加，對盤尼西林（Penicillin G）均在 90%以上的高抗藥性。50%左右的菌株對 4 種以上抗生素具有高抗藥性，5 種以上抗生素具有高抗藥性也佔 30%上下，相較於 19F 血清型菌株，各年齡層及居住區域的變化不大，對盤尼西林（Penicillin G）高抗藥性比例也都在 90%左右，多重抗藥性上主要以對 4 種以上抗生素具有高抗藥性最多也在 50%左右，但有較多的菌株其對 5～6 種抗生素具有高抗藥性。

對這兩種血清型菌株進行分子型別分析，發現在台灣地區 19F 菌株以多段基因分型分析主要為 ST236（57.5%）、ST271（17.3%）以及 ST81（7.1%），另外尚有零星的 15 種 ST 型別，而血清型 19A 菌株主要為 ST320（87.8%）另外有 7 種較少數的不同 ST 型別，脈衝式電泳電泳圖譜之基因型別分析上，可以將 19F 血清型菌株區分為 5 個族群，其中一個族群與 19A 的主要脈衝式電泳圖譜型別相同的族群（19B0000），19A 則還分出另一個不同的型別，這些資料顯示這兩種不同血清型別菌株，似乎只有少部分有基因型的關連性，大部分都具有其不同的基因型，這兩種基因分型方式，在 19F 血清型菌株都具有較多較複雜的型別產生，這可能跟 19F 血清型菌株在台灣地區已經傳播很久，而 19A 則是近幾年才開始散播的可能性。[20, 36-38]

台灣是一個醫療資源豐富的地區，在這些完善醫療體系的防護下，民眾在遭受到侵襲性肺炎鏈球菌感染後，都能即時給予適當的治

療照顧；但相對的，用於治療肺炎鏈球菌所使用的抗生素藥物，是否也因此影響到台灣地區肺炎鏈球菌抗藥性的問題產生；針對常使用的盤尼西林（Penicillin G），本次研究結果與國內其他研究，顯示都具有很高的抗藥性比例（表八），這是否為台灣地區用藥習慣，另或是因有抗藥性菌株所戴有之抗藥基因，在台灣地區持續的傳播等因素所造成，這可能還有待進一步針對抗藥性基因的研究來探討；另外主要的血清型別與盤尼西林（Penicillin G）的抗藥性交叉比對分析顯示，高抗藥性菌株所佔比例高達 80%以上的血清型有 23F、19F、19A、6A 及 9V，高抗藥性菌株比例在 60%上下的有 6B、23A 及 15B，這些主要流行血清型別比全部抗藥菌株比例 55.6%都來的高，較為不同的是血清型 3、10A、11A 及 4 菌株對盤尼西林（Penicillin G）都具有感受性，而血清型 3 為主要感染年長之老人，也因此來自年紀大老人之菌株，相較來自兒童者有較低的抗藥性表現（表九）；另外 23A 血清型菌株中度抗藥性佔 100.0%，23A 為疫苗未涵蓋的血清型別，但由於和疫苗包含的 23F 同屬 group 23 群莢膜型，是否為其衍生的型別也是值得關注的地方；在各地區抗藥情形顯示仍以都會區及中部以北有較高抗藥比例，東區及南部地區高抗藥比例都在 50%左右，這些也間接符合與肺炎鏈球菌感染傳播的因子有關。[4-5]

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，也因此在未來針對侵襲性肺炎鏈球菌感染症的預防政策上，似乎要朝向新型疫苗或更進一步的防治方向來進行。

五、結論與建議

自民國 97 年至今，台灣地區每年每十萬人口約有 3.34 人（97 年）、2.85 人（98 年）到 2.46 人（99 年）受到侵襲性肺炎鏈球菌感染，而 4 歲以下幼童年發生率均在每十萬人有 10 個人以上受到感染，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 7 價蛋白質結合型疫苗（PCV7），其含蓋所分離到菌株血清型的個案數比例已降至 46.9%，各年齡層含蓋率也都在 50%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 PCV7 血清型但與其相關血清型（19A、6A、23A 等）所含蓋菌株比例上升，特別在 2 歲以下幼童有 41.8%涵蓋率，3～4 歲則高達 51.2%涵蓋率，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. 具全國代表性之侵襲性肺炎鏈球菌感染症流行病學資料建置計畫，顯現出台灣地區這幾年來持續之該感染症流行概況，本計劃蒐集民國九十九年度來自全國各地區共計 62 所區域醫院、20 所醫學中心及地區醫院通報感染個案，總共符合 567 例確認病例並分離鑑定出肺炎鏈球菌（台北區 154 例、中區 119 例、北區 91 例、南區 84 例、高屏區 96 例及東區 23 例）。
2. 計算本年度侵襲性肺炎鏈球菌感染的年發生率為每十萬人口有 2.46 人，主要好發年齡層，是以在二歲以下幼兒（11.29 人/每十萬人口）、三～四歲幼童（20.40 人/每十萬人口）以及六十五歲以上老年人(7.96 人/每十萬人口)最高，男性比女性感染人數比為 2.20：1，每月均有感染個案發生，月平均受感染病例數為 56.7 例，在氣溫較低的月份（一、二、三、四及五月份），月均溫在攝氏 16～22 度之間，受感染病例共 349 例佔全年通報病例 61.6% ，為受感染之主要季節。
3. 依傳統莢膜腫脹試驗鑑定肺炎鏈球菌菌株血清型別，共鑑定出 35 種不同型別，其佔有順序依序為：14、19A、3、23F、19F、6B、6A、23A、15B、10A、及 9V 等；兩歲以下幼童順序為 19A、23F、19F、14、6A、6B、3 及 15B 等；六十五歲以上年齡層依序為 3、14、23F、6B、19A、15B、23A 及 6A 等。分析 23 價、7 價、10 價、13 價蛋白質結合型疫苗涵蓋菌株比例，分別為 85.9%、46.9% 、47.3% 及 81.7% 。在六十五歲以上老人使用 23 價多醣體疫苗（PPV23）所能涵蓋有 87.6% ；在 4 歲以下幼童使用蛋白質結合型疫苗(7 價、10 價及 13 價)，分別涵蓋比率為 43.8%、43.8%及 91.5%。
4. 針對 16 種不同抗生素感受性試驗資，除 Linezolid 及 Vancomycin

未發現有抗藥性菌株外，針對其餘抗生素具高抗藥性的比率從2.0%（Telithromycin）及 4.0%（Cefotaxime）到 85.7%（Tetracycline），對盤尼西林（Penicillin G）有感受性只佔 28.35%的菌株，另外 Tetracycline、Erythromycin 及 Clindamycin 具有感受性的菌株分別也只有 5.7%、8.1%及 24.2%，三至四歲幼童具有對盤尼西林（Penicillin G）高抗藥性比例高達 89.1%。疫苗所包含血清型菌株對盤尼西林（Penicillin G）也都具有很高的抗藥性比例。

5. 於國際上針對肺炎鏈球菌建立之基因資料庫比對，發現 19A 及 19F 菌株分子型別均與國際上主要流行的型別大致相同，MLST 型別主要為 ST236（74）、ST320（67）、ST271（22）及 ST81（9），而 19A 菌株型別遠較 19F 菌株的型別種類來的少。
6. 國內於 2005 年開放 7 價蛋白質結合型疫苗供民眾自費施打，也因為其費用頗高造成施打率偏低，但在近幾年來政府的極力推動，也積極的陸續推展公費施打疫苗政策，也使得國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症發生相較於其他國家來的低；但本研究也發現這些受感染者分離到之菌株，已有重大菌株血清型別改變情形，相對帶來對施打預防性疫苗的影響，這也是在防治侵襲性肺炎鏈球菌感染症的一大挑戰；也因此本研究計畫將可提供未來針對侵襲性肺炎鏈球菌感染症的預防政策上的重要參考資料。

七、參考文獻（請依台灣醫誌編排方式）

1. Reinert, R., M.R. Jacobs, and S.L. Kaplan, *Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development.* Vaccine, 2010. **28**(26): p. 4249-59.
2. Lin, T.-Y., et al., *Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region.* Vaccine. In Press, Corrected Proof.
3. 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.
4. Chen, Y.Y., et al., *Surveillance of invasive Streptococcus pneumoniae in Taiwan, 2002-2003.* J Med Microbiol, 2006. **55**(Pt 8): p. 1109-14.
5. Lin, W.J., et al., *Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution of invasive Streptococcus pneumoniae isolates from children in Taiwan from 1999 to 2004.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2006. **56**(2): p. 189-96.
6. Dagan, R., *Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae.* Clinical Microbiology And Infection: The Official Publication Of The European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases, 2009. **15 Suppl 3**: p. 16-20.
7. Hausdorff, W., B. Hoet, and L. Schuerman, *Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A?* BMC Pediatrics, 2010. **10**(1): p. 4.
8. Hsieh, Y.C., et al., *National survey of invasive pneumococcal diseases in Taiwan under partial PCV7 vaccination in 2007: emergence of serotype 19A with high invasive potential.* Vaccine, 2009. **27**(40): p. 5513-8.
9. Ip, M., et al., *Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of nasopharyngeal isolates of Streptococcus pneumoniae from children hospitalized for acute respiratory illnesses in Hong Kong.* J Clin Microbiol, 2007. **45**(6): p. 1969-71.
10. 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.
11. Millar, Eugene V., et al., *Indirect Effect of 7- Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Colonization among Unvaccinated Household Members.* Clinical Infectious Diseases, 2008. **47**(8): p. 989-996.
12. Haber, M., et al., *Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: A quantitative model.* Vaccine, 2007. **25**(29): p. 5390-5398.
13. 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.
14. Beall, B., et al., *Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002.* J Clin Microbiol, 2006. **44**(3): p. 999-1017.
15. Dagan, R., *Serotype replacement in perspective.* Vaccine, 2009. **27 Suppl 3**: p. C22-4.
16. Janapatla, R.P., et al., *Sequence types and antimicrobial susceptibility of invasive streptococcus pneumoniae isolates from a region with high antibiotic selective pressure and suboptimal vaccine coverage.* Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(5): p.

467-9.
17. Kyaw, M.H., et al., *Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae.* N Engl J Med, 2006. **354**(14): p. 1455-63.
18. Liu, Y.D., et al., *Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of Streptococcus pneumoniae isolated from children in China younger than 5 years.* Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2008. **61**(3): p. 256-263.
19. 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.
20. Pelton, S.I., et al., *Emergence of 19A as Virulent and Multidrug Resistant Pneumococcus in Massachusetts Following Universal Immunization of Infants With Pneumococcal Conjugate Vaccine.* The Pediatric Infectious Disease Journal, 2007. **26**(6): p. 468-472 10.1097/INF.0b013e31803df9ca.
21. Picazo, J.J., *Management of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae infections and the use of pneumococcal conjugate vaccines.* Clinical Microbiology And Infection: The Official Publication Of The European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases, 2009. **15 Suppl 3**: p. 4-6.
22. Richter, S.S., et al., *Changing epidemiology of antimicrobial-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States, 2004-2005.* Clin Infect Dis, 2009. **48**(3): p. e23-33.
23. Gertz, R.E., Jr., et al., *Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era.* J Infect Dis, 2010. **201**(5): p. 770-5.
24. Schuchat, A., et al., *Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network.* Emerg Infect Dis, 2001. **7**(1): p. 92-9.
25. Whitney, C., et al., *Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine.* N Engl J Med, 2003. **348**(18): p. 1737 - 1746.
26. *Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2005. **54**(36): p. 893-7.
27. *Geographic variation in penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae--selected sites, United States, 1997.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1999. **48**(30): p. 656-61.
28. *Resistance of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones--United States, 1995-1999.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2001. **50**(37): p. 800-4.
29. *Effect of new susceptibility breakpoints on reporting of resistance in Streptococcus pneumoniae--United States, 2003.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004. **53**(7): p. 152-4.
30. *Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010. **59**(9): p. 253-7.
31. Whitney, C.G., et al., *Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States.* N Engl J Med, 2000. **343**(26): p. 1917-24.
32. Whitney, C.G., et al., *Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine.* N Engl J Med, 2003. **348**(18): p. 1737-46.

33. Lexau, C.A., et al., *Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine.* JAMA, 2005. **294**(16): p. 2043-51.
34. Flannery, B., et al., *Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive Streptococcus pneumoniae infections.* JAMA, 2004. **291**(18): p. 2197-203.
35. Graves, L.M. and B. Swaminathan, *PulseNet standardized protocol for subtyping Listeria monocytogenes by macrorestriction and pulsed-field gel electrophoresis.* Int J Food Microbiol, 2001. **65**(1-2): p. 55-62.
36. Ardanuy, C., et al., *Emergence of a multidrug-resistant clone (ST320) among invasive serotype 19A pneumococci in Spain.* J Antimicrob Chemother, 2009. **64**(3): p. 507-10.
37. Pillai, D.R., et al., *Genome-wide dissection of globally emergent multi-drug resistant serotype 19A Streptococcus pneumoniae.* BMC Genomics, 2009. **10**(1): p. 642.
38. Francisco, A.P., et al., *Global optimal eBURST analysis of multilocus typing data using a graphic matroid approach.* BMC Bioinformatics, 2009. **10**: p. 152.

八、圖、表

表一、蒐集個案與實驗資料分析表

	2008[a]	2009	2010 (n)[c]	Total[b]
非通報侵襲性肺炎鏈球菌	1.2%	0.1%	0.0%	0.5%
送驗檢體污染	0.4%	0.8%	0.0%	0.4%
送驗檢體未分離到菌株	1.8%	1.8%	2.0% (12)	1.9%
非肺炎鏈球菌	0.9%	0.7%	0.3% (2)	0.7%
重複通報	3.8%	3.4%	2.2% (13)	3.2%
無送驗檢體	1.2%	1.3%	0.0%	0.9%
符合通報條件個案	90.8%	91.9%	95.5% (567)	92.4%

註：[a] 與前兩年(97 及 98 年)蒐集資料比較。

[b] 民國 97～99 年蒐集資料總和分析。

[c]99 年蒐集各類通報個案數。

表二、蒐集通報個案分離到肺炎鏈球菌之檢體來源分析表

	2008[a](%)	2009(%)[c]	2010(%)	Total[b](%)
血液(Blood)	702 (89.8)	591 (90.9)	520 (91.2)	1958 (90.4)
肋膜液(Pleural fluid)	36 (4.6)	29 (4.5)	27 (4.7)	100 (4.6)
腦脊髓液(CSF)	29 (3.7)	12 (1.8)	17 (3.0)	66 (3.0)
關節液(Synovial fluid)	3 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.4)
骨髓(Bone marrow)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心包膜液(Pericardial fluid)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹膜液(Peritoneal fluid)	7 (0.9)	8 (1.2)	2 (0.4)	17 (0.8)
其他正常無菌組織	4 (0.5)	6 (0.9)	1 (0.2)	14 (0.6)

註：[a] 與前兩年(97 及 98 年)蒐集資料比較。

[b] 民國 97～99 年蒐集資料總和分析。

[c] 年度各類檢體分離出肺炎鏈球菌比率。

表三、各地區不同醫院評鑑層級通報符合侵襲性肺炎鏈球菌感染分析

		台北區	北區	中區	南區	高屏區	東區	合計
通報院所數	地區醫院	2	3	7	3	5	0	20
	區域醫院	14	9	15	13	8	3	62
	醫學中心	9	1	4	2	3	1	20
	合計	25	13	26	18	16	4	102
通報個案數	地區醫院	10	6	14	6	10	0	46
	區域醫院	52	46	52	60	44	15	269
	醫學中心	92	39	53	18	42	8	252
	合計	154	91	119	84	96	23	567

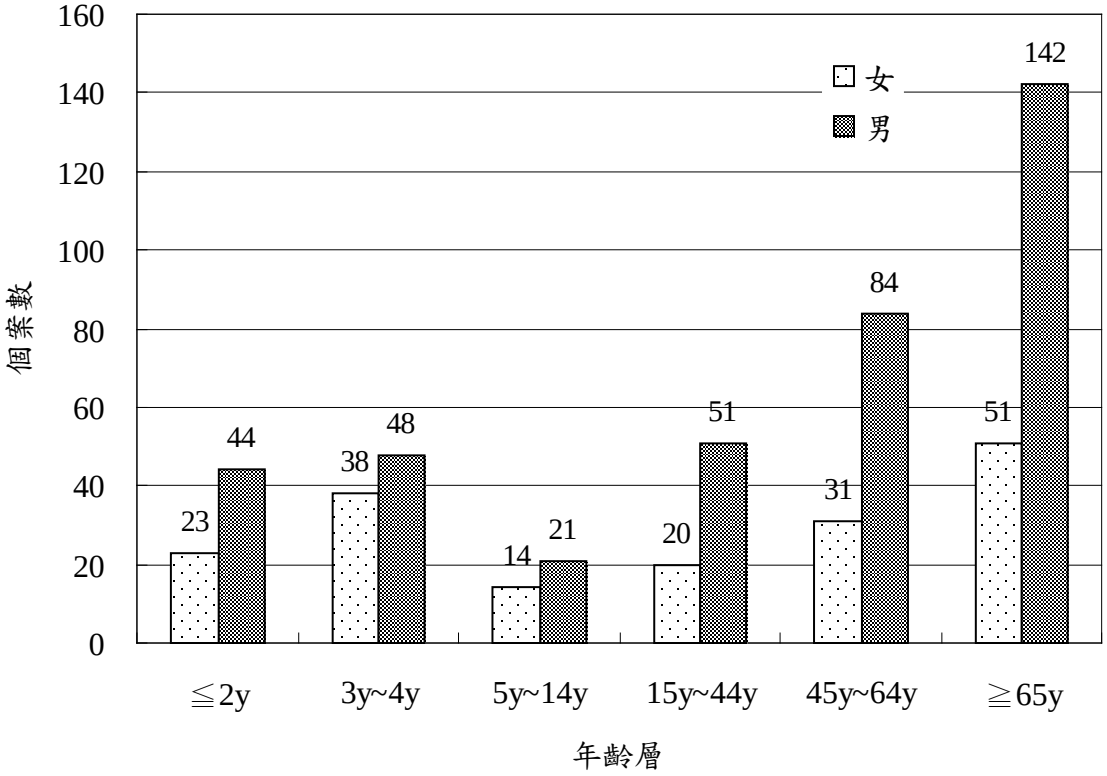
表四、各居住區域感染侵襲性肺炎鏈球菌人口數及年發生率分析表

		女	男	Total	97~98[b]
地區	台北區	62(1.64)[a]	99(2.66)	161(2.14)	310(2.07)
	北區	30(1.77)	51(2.91)	81(2.35)	161(2.35)
	中區	30(1.36)	85(3.76)	115(2.57)	242(2.71)
	南區	29(1.73)	57(3.26)	86(2.52)	191(2.79)
	高屏區	24(1.33)	76(4.11)	100(2.74)	188(2.57)
	東區	2(0.73)	22(7.37)	24(4.19)	55(4.79)
全國		177(1.55)	390(3.35)	567(2.46)	1147(2.49)

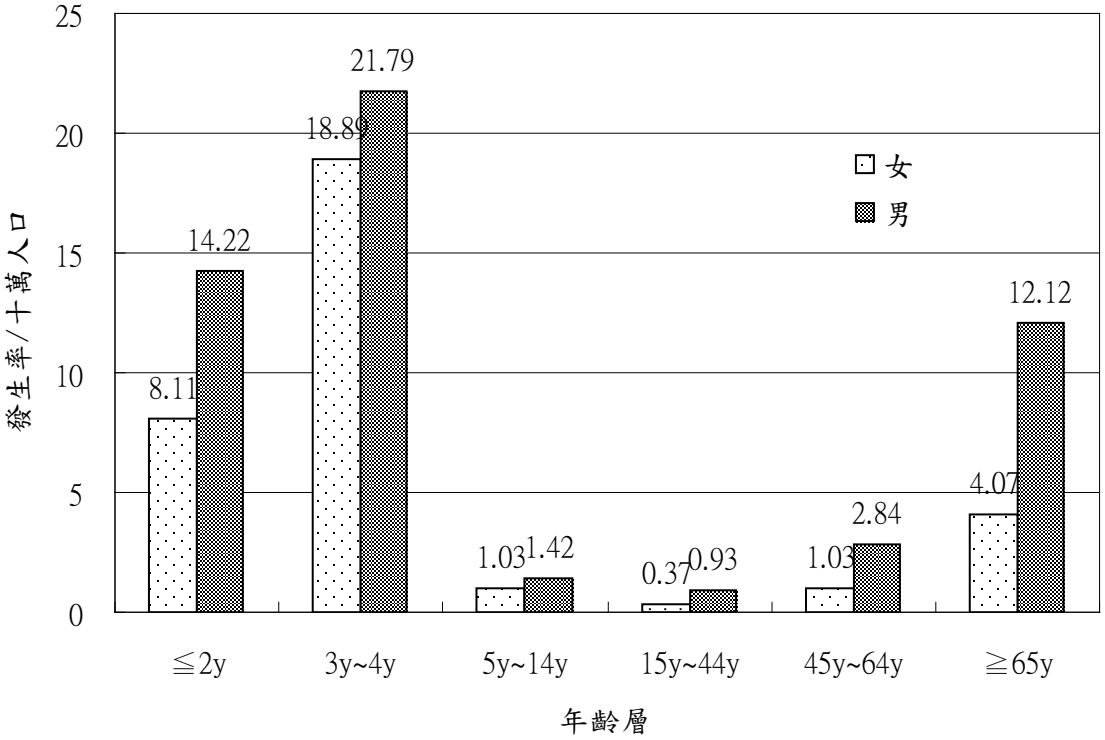
註：[a]每十萬人口年發生人率。

[b]民國 97～98 年各年 1～10 月感染個案每十萬人口年發生率。

圖一、侵襲性肺炎鏈球菌感染各年齡層男女人口數分布
（2010/01~2010/10）



圖二、各年齡層男女侵襲性肺炎鏈球菌感染年發生率分布/每十萬人口



表五、各年齡層受侵襲性肺炎鏈球菌感染表現之各種疾病症狀分析表

	≦2	3~4	5~14	15~44	45~64	≧65	Total
休克	1.5%	8.1%	8.6%	14.1%	16.5%	14.0%	11.8%
咳嗽	55.2%	65.1%	60.0%	35.2%	41.7%	34.7%	44.8%
嗜睡	7.5%	7.0%	2.9%	7.0%	2.6%	10.4%	7.1%
吞嚥困難	0.0%	0.0%	2.9%	1.4%	0.0%	2.1%	1.1%
流口水	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.2%
嘔吐	11.9%	11.6%	22.9%	8.5%	3.5%	1.0%	6.7%
角弓反張	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
活動力差	13.4%	17.4%	28.6%	4.2%	4.3%	7.8%	10.1%
頸僵直	1.5%	2.3%	8.6%	5.6%	0.0%	0.5%	1.9%
呼吸困難	3.0%	16.3%	20.0%	18.3%	24.3%	40.4%	25.0%
患部腫痛	0.0%	2.3%	0.0%	1.4%	0.0%	1.6%	1.1%
頭痛	1.5%	4.7%	14.3%	15.5%	1.7%	2.1%	4.8%
呼吸過速	9.0%	27.9%	20.0%	8.5%	15.7%	25.4%	19.4%
發燒	92.5%	87.2%	94.3%	87.3%	73.9%	67.4%	78.8%
其他	28.4%	26.7%	14.3%	22.5%	32.2%	27.5%	27.0%

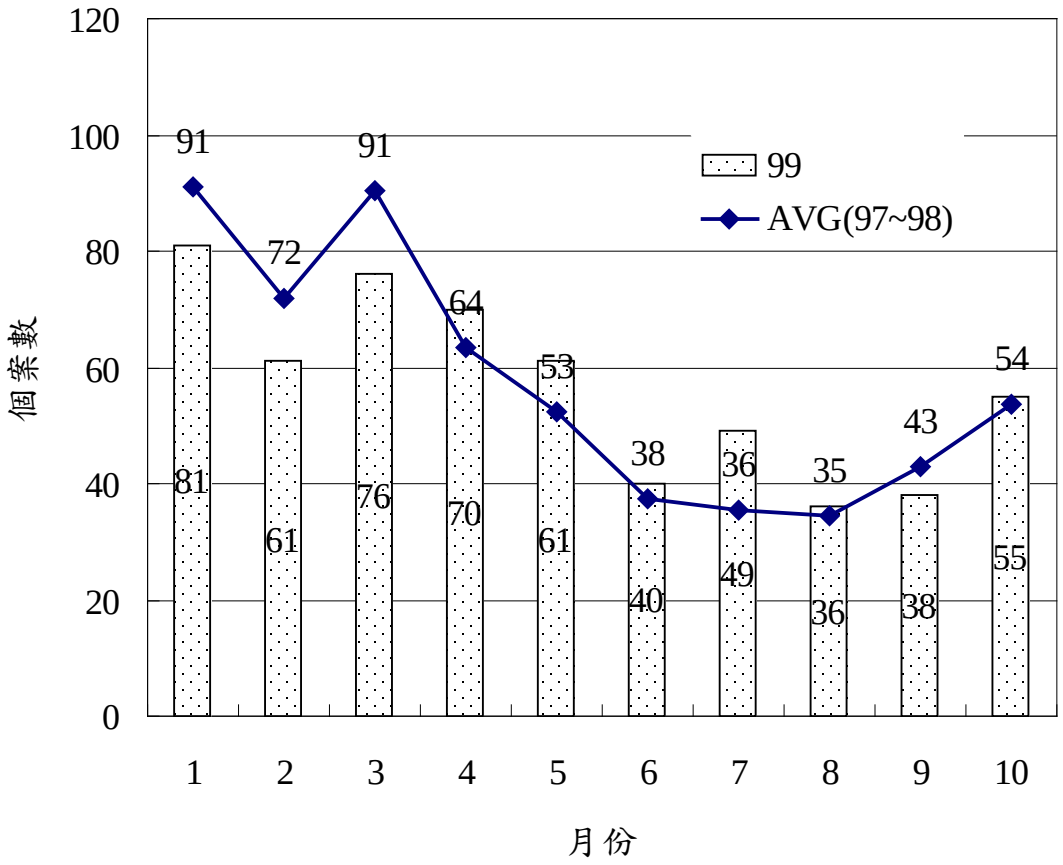
註：各年齡層感染肺炎鏈球菌人口數中，具有各類症狀所佔比率。

表六、台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌臨床感染症狀在各年齡層分析

	≦2y	3y~4y	5y~14y	15y~44y	45y~64y	≧65y	Total
敗血症(Sepsis)	32.8%	29.1%	42.9%	40.8%	50.4%	51.3%	43.7%
肺炎(Pneumonia)	47.8%	75.6%	51.4%	52.1%	57.4%	65.8%	60.8%
關節炎(Septic arthritis)	1.5%	0.0%	0.0%	1.4%	0.9%	0.5%	0.7%
腦膜炎(Meningitis)	3.0%	3.5%	8.6%	12.7%	4.3%	4.1%	5.3%
骨髓炎(Osteomyelitis)	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
心包膜炎(Pericarditis)	0.0%	0.0%	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%
腹膜炎(Peritonitis)	0.0%	0.0%	2.9%	0.0%	0.9%	0.5%	0.5%
溶血性尿毒症 (Hemolytic uremic syndrome)	0.0%	0.0%	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%
其他臨床感染症狀	22.4%	15.1%	17.1%	7.0%	8.7%	8.3%	11.5%
菌血症	1.5%	3.5%	2.9%	1.4%	0.9%	0.0%	1.2%

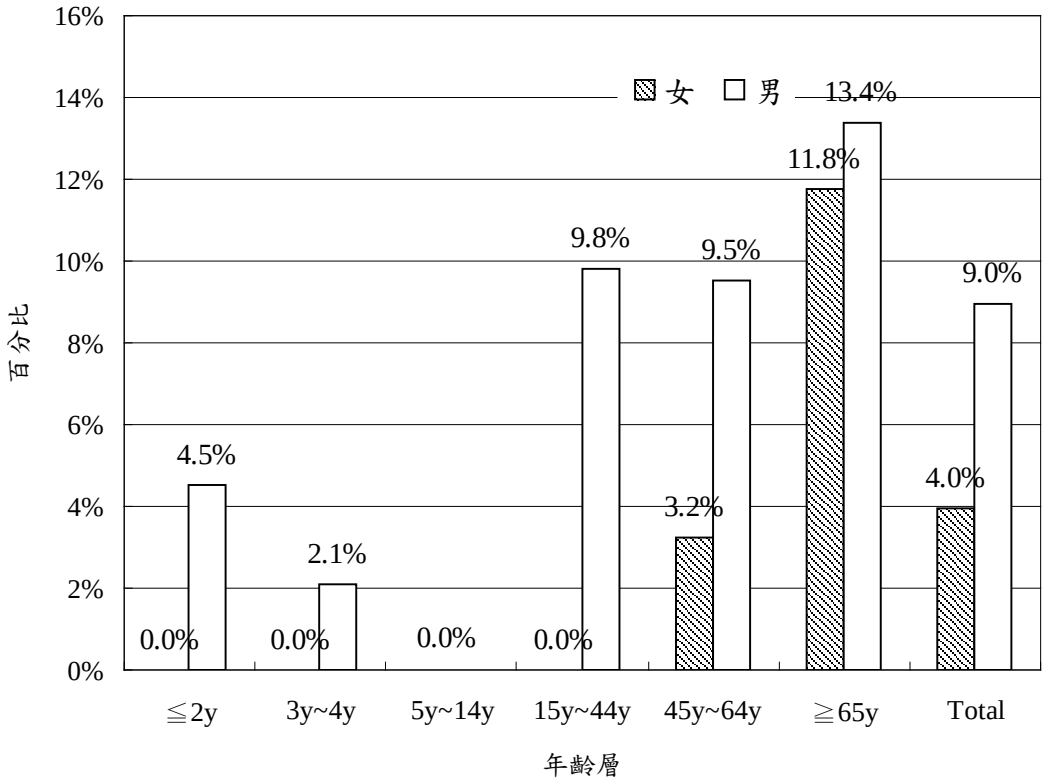
註：各年齡層感染肺炎鏈球菌人口數中，具有各類臨床症狀表現所佔比率。

圖三、台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌各月份感染數分布（2007/10~2009/10）



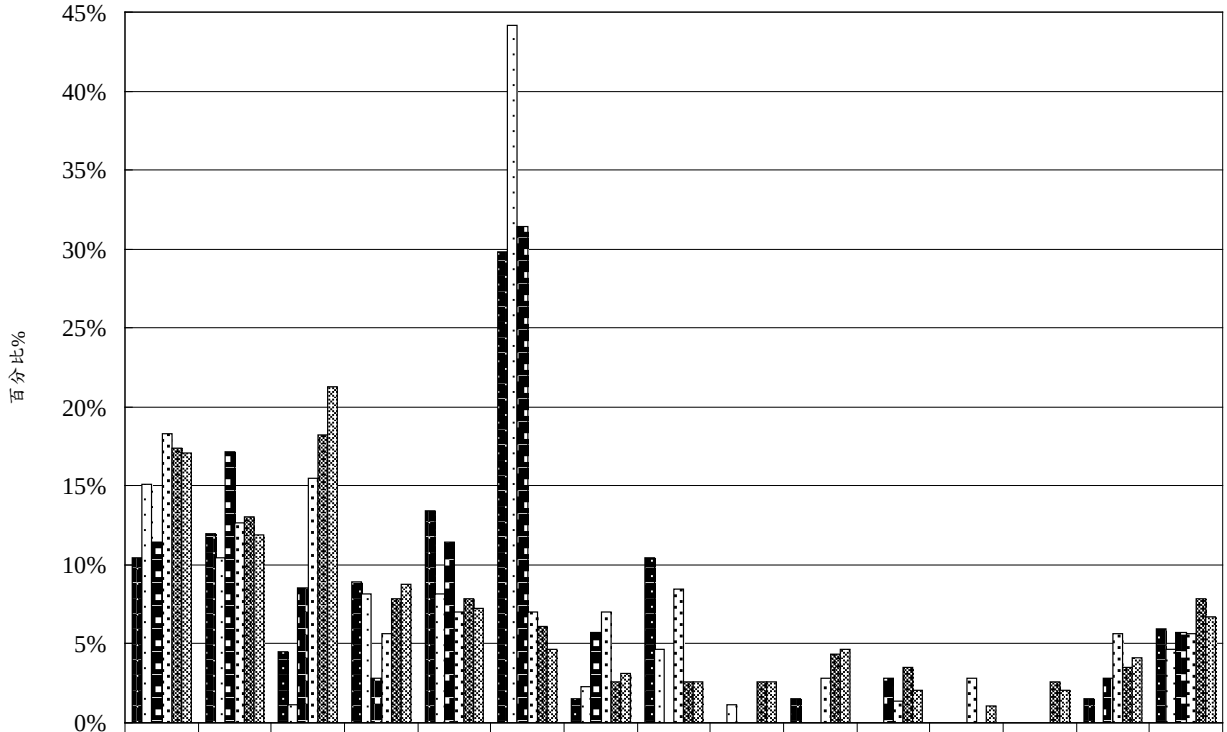
註：AVG(97~98)：民國 97~98 年各月侵襲性肺炎鏈球菌感染人口平均個案數。

圖四、侵襲性肺炎鏈球菌感染各年齡層粗略致死率分布



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。

圖五、台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌各年齡層血清型分布（2010/01~2010/10）



	14	23F	3	6B	19F	19A	23A	6A	9V	15B	10A	4	11A	OVT	NVT
≦2	10.4%	11.9%	4.5%	9.0%	13.4%	29.9%	1.5%	10.4%	0.0%	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%	6.0%
3~4	15.1%	10.5%	1.2%	8.1%	8.1%	44.2%	2.3%	4.7%	1.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.7%
5~14	11.4%	17.1%	8.6%	2.9%	11.4%	31.4%	5.7%	0.0%	0.0%	0.0%	2.9%	0.0%	0.0%	2.9%	5.7%
15~44	18.3%	12.7%	15.5%	5.6%	7.0%	7.0%	7.0%	8.5%	0.0%	2.8%	1.4%	2.8%	0.0%	5.6%	5.6%
45~64	17.4%	13.0%	18.3%	7.8%	7.8%	6.1%	2.6%	2.6%	2.6%	4.3%	3.5%	0.0%	2.6%	3.5%	7.8%
≧65	17.1%	11.9%	21.2%	8.8%	7.3%	4.7%	3.1%	2.6%	2.6%	4.7%	2.1%	1.0%	2.1%	4.1%	6.7%

血清型

註：OVT：其他包含在 PPV23 疫苗血清型之個案數比率。
NVT：其他未包含在疫苗血清型之個案數比率。

表七、肺炎鏈球菌疫苗各年齡層所含蓋血清型個案數比例（2010/01~2010/10）

			PPV23	PCV7	PCV7R[a]	NPCV7R[b]	PCV10	PCV13
年齡層	≦2y	女	82.6%	39.1%	56.5%	4.3%	39.1%	95.7%
		男	81.8%	47.7%	34.1%	18.2%	47.7%	86.4%
		合計	82.1%	44.8%	41.8%	13.4%	44.8%	89.6%
	3y~4y	女	89.5%	31.6%	65.8%	2.6%	31.6%	94.7%
		男	87.5%	52.1%	39.6%	8.3%	52.1%	91.7%
		合計	88.4%	43.0%	51.2%	5.8%	43.0%	93.0%
	5y~14y	女	92.9%	35.7%	42.9%	21.4%	35.7%	85.7%
		男	85.7%	52.4%	33.3%	14.3%	52.4%	85.7%
		合計	88.6%	45.7%	37.1%	17.1%	45.7%	85.7%
	15y~44y	女	70.0%	45.0%	35.0%	20.0%	45.0%	90.0%
		男	82.4%	47.1%	17.6%	35.3%	49.0%	74.5%
		合計	78.9%	46.5%	22.5%	31.0%	47.9%	78.9%
	45y~64y	女	90.3%	51.6%	9.7%	38.7%	54.8%	83.9%
		男	85.7%	47.6%	13.1%	39.3%	47.6%	73.8%
		合計	87.0%	48.7%	12.2%	39.1%	49.6%	76.5%
	≧65y	女	84.3%	39.2%	17.6%	43.1%	39.2%	72.5%
		男	88.7%	52.1%	8.5%	39.4%	52.1%	78.9%
		合計	87.6%	48.7%	10.9%	40.4%	48.7%	77.2%
	Total	女	85.3%	40.1%	35.6%	24.3%	40.7%	85.3%
		男	86.2%	50.0%	18.7%	31.3%	50.3%	80.0%
		合計	85.9%	46.9%	24.0%	29.1%	47.3%	81.7%

註：a.包含在 PCV7 疫苗相關血清型個案數比例。

b.非 PCV7 及 PCV7R 血清型個案數比例。

表八、肺炎鏈球菌菌株各類抗生素感受性分析（2010/01~2010/10）

	MIC_{90}	MIC_{50}	Range	R	I	S	ND
Amoxicillin	>4	1	≦0.25~>4	11.9%	8.8%	73.0%	6.4%
Cefepime	2	1	≦0.5~>2	7.9%	29.2%	56.5%	6.4%
Cefotaxime	2	1	≦0.5~8	4.0%	26.6%	63.1%	6.4%
Chloramphenicol	>8	4	≦2~>8	29.2%	0.0%	64.4%	6.4%
Clindamycin	>2	>2	≦0.03125~>2	69.5%	0.0%	24.2%	6.4%
Erythromycin	>4	>4	≦0.0625~>4	85.5%	0.0%	8.1%	6.4%
Levofloxacin	2	≦0.5	≦0.5~>4	5.9%	0.2%	87.5%	6.4%
Linezolid	≦1	≦1	≦1~4	0.0%	0.0%	93.6%	6.4%
Meropenem	>0.5	0.5	≦0.125~>0.5	45.1%	14.7%	33.4%	6.8%
Moxifloxacin	≦0.25	≦0.25	≦0.25~>2	4.4%	1.1%	87.7%	6.8%
Penicillin G	4	2	≦0.03125~>8	55.6%	9.7%	28.4%	6.4%
Teicoplanin	≦1	≦1	≦1~2	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Telithromycin	1	≦0.0625	≦0.0625~>2	2.0%	6.2%	85.1%	6.8%
Tetracycline	>8	>8	≦0.5~>8	85.7%	2.2%	5.7%	6.4%
Trimethoprim /Sulfamethoxazole	>2/38	>2/38	≦0.5/9.5~>2/38	45.7%	9.2%	38.2%	6.8%
Vancomycin	≦0.5	≦0.5	≦0.5~1	0.0%	0.0%	93.6%	6.4%

註：R：resistant、I：intermediate、S：suseptible。
ND：無資料顯示。

表九、盤尼西林（*Penicillin* G）感受性與流病資料分析

		R	I	S
年齡層	≦2y	77.8%	9.3%	13.0%
	3y~4y	89.1%	4.7%	6.3%
	5y~14y	77.8%	3.7%	18.5%
	15y~44y	42.9%	18.4%	38.8%
	45y~64y	47.1%	12.6%	40.2%
	≧65y	49.0%	10.3%	40.7%
血清型	14	77.1%	18.8%	4.2%
	23F	88.3%	10.0%	1.7%
	3	0.0%	0.0%	100.0%
	6B	55.9%	20.6%	23.5%
	19F	91.9%	2.7%	5.4%
	19A	95.9%	1.4%	2.7%
	23A	21.4%	78.6%	0.0%
	6A	80.0%	10.0%	10.0%
	9V	83.3%	16.7%	0.0%
	15B	58.3%	33.3%	8.3%
	10A	0.0%	0.0%	100.0%
	11A	0.0%	0.0%	100.0%
	4	0.0%	0.0%	100.0%
各類疫苗所包含血清型	PPV23	62.3%	8.0%	29.8%
	PCV7	79.1%	12.8%	8.0%
	PCV7R	82.4%	13.0%	4.6%
	PCV7NR	12.2%	4.6%	83.2%
	PCV10	78.3%	12.7%	9.0%
	PCV13	68.0%	7.8%	24.1%
居住地區	台北區	63.8%	9.4%	26.8%
	北區	68.5%	11.1%	20.4%
	中區	61.6%	8.1%	30.2%
	南區	51.7%	6.7%	41.7%
	高屏區	51.3%	15.0%	33.8%
	東區	52.6%	15.8%	31.6%
死亡	否	60.5%	9.9%	29.6%
	是	47.1%	14.7%	38.2%

表十、血清型 19F 及 19A 對各類流病資料分析

		19A			19F		
		97	98	99	97	98	99
年齡層	≦2y	14.4%	25.7%	29.9%	11.1%	14.9%	13.4%
	3y~4y	12.0%	15.2%	44.2%	9.3%	15.2%	8.1%
	5y~14y	5.7%	10.3%	31.4%	11.4%	10.3%	11.4%
	15y~44y	2.2%	6.0%	7.0%	7.9%	10.0%	7.0%
	45y~64y	3.4%	1.9%	6.1%	8.5%	9.7%	7.8%
	≧65y	3.3%	0.0%	4.7%	6.3%	8.9%	7.3%
居住地區	台北區	8.7%	8.8%	21.7%	6.3%	11.3%	6.8%
	北區	8.7%	12.5%	33.3%	5.8%	7.3%	6.2%
	中區	3.0%	4.9%	11.3%	11.6%	13.9%	12.2%
	南區	5.4%	4.3%	4.7%	10.7%	6.9%	11.6%
	高屏區	2.9%	2.7%	6.0%	5.7%	12.6%	6.0%
	東區	0.0%	3.2%	20.8%	9.8%	9.7%	8.3%
Penicillin G 感受性	R	90.5%	100.0%	95.9%	90.3%	90.0%	91.9%
	I	0.0%	0.0%	1.4%	6.5%	10.0%	2.7%
	S	9.5%	0.0%	2.7%	3.2%	0.0%	5.4%
多重抗藥性[a]	2	4.8%	0.0%	4.1%	6.5%	2.9%	2.7%
	3	9.5%	2.4%	16.4%	9.7%	7.2%	8.1%
	4	47.6%	66.7%	50.7%	58.1%	47.8%	45.9%
	5	38.1%	28.6%	26.0%	9.7%	14.5%	16.2%
	6	0.0%	2.4%	1.4%	14.5%	24.6%	21.6%
	7	0.0%	0.0%	1.4%	1.6%	2.9%	5.4%

註：本分析表以各分類之總個案數來計算血清型 19A 或 19F 佔有比例。

[a] 多重抗藥性：對 cefepime, cefotaxime, chloramphenicol, crythromycin, levofloxacin, penicillin, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole 具抗性數。

表十一、血清型 19F 及 19A 對之分子型別分析

PFGE type	血清型	MLST type
19A0000(58)[a]	19F	236(94.8%)[b]、320(3.4%)、237(1.7%)
19B0101(38)	19F	271(57.9%)、236(34.2%)、1464(5.3%)、2993(2.6%)
19C0000(12)	19F	81(75.0%)、83(16.7%)、4003(8.3%)、
19C1000(15)	19F	257(20.0%)、166(13.3%)、236(13.3%)、1569(6.7%)、199(6.7%)、242(6.7%)、2652(6.7%)、338(6.7%)、4768(6.7%)、76(6.7%)、884(6.7%)
19B0000(4)	19F	236(75.0%)、257(25.0%)
19B0000(67)	19A	320(97.0%)、3164(3.0%)
19O0000(7)	19A	2408(28.6%)、2331(14.3%)、236(14.3%)、276(14.3%)、3546(14.3%)、847(14.3%)

註：[a] 該型別所含之菌株數。[b] 屬同一群 PFGE 型別中各種 MLST 型別所佔比例。

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