

計畫編號：MOHW106-CDC-C-315-133115

衛生福利部疾病管制署 106 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、張秀芳、陳英彥、沈依慧、溫宜霖

執行期間：106 年 01 月 01 日至 106 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	12
四、討論	19
五、結論與建議	23
六、計畫重要研究成果及具體建議	25
七、參考文獻	26
八、圖、表	28
附錄	37

## 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 2017 年粗估每十萬人口的年發生率為 2.0 人。以 2017 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、65~69 歲及 70 歲以上，分別為 3.1、3.4、5.6、1.0、0.7、2.0、3.6 及 7.4 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 1.9 人、北區 1.9 人、中區 2.2 人、南區 2.0 人、高屏區 2.3 人、東區 1.7 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 1.7:1，流行於冬春氣溫較低氣候變換的季節，粗略致死率女男性分別為 13.0% 及 11.6%。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 2009 年開始分階段針對高危險群民眾提供 7 價蛋白質結合型公費疫苗施打，陸續於 2012 年開始提供新型 13 價蛋白質結合型疫苗，並於 2013 年開放 2~5 歲全面公費施打，至 2015 年元月已開放 5 歲以下幼童全面施打公費疫苗。於這些政策施行後，主要流行之肺炎鏈球菌株血清型別已有所改變，於 2017 年依佔有率排列為 15A、23A、19A、3、14、35B、15C、23F、6B、34、11A 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 15A、35B、3、19A、23A、14、23F、6A、6B、34、19F、11A、15B、及 6C 等，在 5 歲以下幼童則依次為 15C、23A、19A、15A、15B、3 及 35B 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 51.6% 及 43.5%，目前國內針對幼兒使用蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13)，所能涵蓋 5 歲以下幼童的比率佔 24.4%。在預防性疫苗施打後，評估未來在預防及治療策略施行，均需要這些極具代表台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染的流行基本資料，這些對

於該感染症在醫療資源使用以及對國內疫苗施打的有效性問題等，均提供了寶貴的參考資料；未來在發展新的治療及預防上，都將能提供菌株特性及詳細的流行監測資料來做為參考依據。

## 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 2.0 per 100,000 in 2017. In 2017, the incidence in age groups of 0, 1-4, 5-14, 15-44, 45-64, 65-70 and older than 70 years old was 3.1, 3.4, 5.6, 1.0, 0.7, 2.0, 3.6 and 7.4 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 1.9, 1.9, 2.2, 2.0, 2.3 and 1.7 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 1.7. It occurred more often in lower temperature seasons. The case-fatality rate was 13.0% and 11.6% for female and male, respectively. For IPD prevention, the government started providing free 7-valent conjugate vaccine (PCV7) to high risk groups in 2009, and free 13-valent conjugate vaccine (PCV13) in 2012. The free vaccination was expanded to include children aged 2-5 in 2013, and further to all children younger than 5 years old in Jan 2015. After the implementation of vaccination policy, serotype of major circulating *Streptococcus pneumoniae* has changed. In 2017, the major serotypes was in the order of 15A, 23A, 19A, 3, 14, 35B, 15C, 23F, 6B, 34, 11A and 15B. The major serotypes among children and adults were different, serotypes 15A, 35B, 3, 19A, 23A, 14, 23F, 6A, 6B, 34, 19F, 11A, 15B and 6C for adults older than 65 years old, and serotypes 15C, 23A, 19A, 15A, 15B, 3 and 35B for children younger than 5 years old. Currently, 51.6% of *S. pneumoniae* isolates from IPD patient was included in the serotypes of 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23), and 43.5% in the serotypes of PCV13. However, among children younger than 5 years old, it was only 24.4% in the serotypes of PCV13. Our results were invaluable in current evaluation of prevention policy, treatment policy, the effectiveness of vaccination, and the proper allocation of medical resources, as well as future development of treatment and prevention.

## 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 2015 年 1 月更進一步將 5 歲以下所有幼童皆納入疫苗施打對象；這些措施都是為了讓這些高危險族群人口能受到疫苗保護，進而達到族群免疫效果，進一步杜絕肺炎鏈球菌的傳播感染。

然而提供這些疫苗施打的參考資訊，仍舊要靠疾病監測結果來評估，也因此 2007 年 10 月將侵襲性肺炎鏈球菌感染症納入第四類法定傳染病監測項目；本計畫為此通報系統，進一步分析感染菌株特性以及流行病學資料，提供較完整的訊息來幫助瞭解台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染症的流行概況。特別是目前世界各國在疫苗施打後，型別改變造成對疫苗使用的重大衝擊，因此評估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 $\alpha$ 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  $\mu\text{m}$ ，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35~37 $^{\circ}\text{C}$ ，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>)

#### 六、抗生素最小抑菌濃度試驗：

1.選用抗生素藥物包括：Amoxicillin、Cefepime、Cefotaxime、Chloramphenicol、

Clindamycin、Erythromycin、Levofloxacin、Linezolid、Meropenem、Moxifloxacin、Penicillin G、Tetracycline、Trimethoprim/Sulfamethoxazole、Vancomycin 共 14 種抗生素組合。

2. 將新鮮菌株與 ID Broth 混合均勻調至 0.5 McFarland (約  $1.5 \times 10^8$  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。

七、統計分析：

以美國 CDC 提供免費軟體- Epi Info™ 6.0 統計軟體進行統計分析，以 Chi-square test 進行兩組間各變項之統計分析。

### 三、結果

#### 2017 年國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案蒐集及流行病學資料分析

1. 個案資料及菌株蒐集之計劃執行時間：本計劃報告資料為自民國 2017 年 1 月 1 日至 10 月 31 日，通報第四類法定傳染病侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案，蒐集感染個案流行病學資料與分離感染菌株進行分析。
2. 本年度符合侵襲性肺炎鏈球菌感染症之確定個案數及實驗室分離鑑定菌株數：至 2017 年 10 月 31 日止，經由傳染病通報系統收集通報個案共計 420 例，有將受感染者採集檢體送至疾病管制署進行鑑定共計 408 例，其中有 13 例未分離到肺炎鏈球菌菌株，以及排除 6 例為重複通報之個案，共計分離培養鑑定出肺炎鏈球菌者有 395 例。本計畫將以此作為流行病學分析個案數，以及分離鑑定之感染菌株，將列入本計劃之菌株特性（血清型及抗藥性等）分析。
3. 通報感染個案所分離出肺炎鏈球菌之檢體來源：大部分為來自血液分離者有 285 例，佔總通報個案的 72.2%，其他分離到之檢體來源所佔比例較少，分別有助膜液 15 例、腦脊髓液有 11 例、腹膜液有 2 例、關節液及其他無菌部位檢體 11 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 104 家醫療院所，範圍涵蓋全台灣各地區，以台北區 28 所最多，其次為中部地區 22 所、高屏區 21 所、南區 15 所、北區及東區各有 14 及 4 所。這些醫療院所通報個案數分布區域以台北區 101 例最高、中區 88 例次之、其他地區如高屏區 71 例、北區 68 例、南區 54 例及東區 13 例。（表一）
5. 侵襲性肺炎鏈球菌感染症在台灣各地區每十萬人口年發生率資料統計：根據戶政役 2017 年 6 月底人口總數資料統計，粗略計算 2017 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 2.0 人，各地區年發生率分別為每十萬人口有台北區為 1.9 人、北區為 1.9 人、中區為 2.2 人、南區為 2.0 人、高屏區為 2.3 人以及東區為 1.7 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染致

病。(表二)

6. 依受侵襲性肺炎鏈球菌感染之病患性別比較：男性比女性總感染人數比為 249：146 (1.7：1)；若以年齡層區分比較，各年齡層男/女比率：0 歲為 0.3、1 歲為 0.5、2~4 歲為 1.0、5~14 歲為 1.3、15~44 歲 2.8、45~64 歲為 2.4、65~69 歲為 1.2 及 70 歲以上為 1.6。(表二、三)
7. 依據感染者年齡層區分其受侵襲性肺炎鏈球菌感染的分布情形：本計畫分析之 395 例感染個案中，依照各年齡層來區分感染侵襲性肺炎鏈球菌致病之比例分布情形，個案數及佔有比例分別為 0~1 歲共 11 例 (2.8%)、2~4 歲有 30 例 (7.6%)、5~14 歲共 18 例 (4.6%)、15~44 歲有 60 例 (15.2%)、45~64 歲共 118 例 (29.9%)、65~69 歲共 35 例 (8.9%) 及 70 歲以上有 123 例 (31.1%)。若以各年齡層所包涵全國人口數計算年發生率分析，2017 年感染侵襲性肺炎鏈球菌各年齡層年發生率中，以 0 歲、1 歲、2~4 歲幼童、65~69 歲以及 70 歲以上老年人最高，為主要的感染族群，分別為每十萬人口有 3.1 人、3.4 人、5.6 人、3.6 人及 7.4 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染。(圖一)
8. 各地區受侵襲性肺炎鏈球菌感染年齡層分析：在各地區受侵襲性肺炎鏈球菌感染年齡層有些差異，在 65 歲以上年長者的發生率普遍在各地區都較高，除了在高屏區則以 65~69 歲的 7.2 人最高，其他均以 70 歲以上長者較高，其中以中區及台北區 70 歲以上年長者，為此區域最高年發生率 (9.7 人及 8.1 人)。另一個主要感染族群 5 歲以下幼兒，0 歲及 1 歲的幼兒以台北區 5.9 人及 5.3 人最高，2~4 歲在高屏區的 10.8 人為今年度最高發生率的區域，另外北區在此年齡層也有 8.2 人受感染，且為該區域最高發生率。(圖二)
9. 各月份感染人口數分布情形：在台灣地區全年度均有受感染的案例發生，2017 年月平均受感染病例數為 39.5 例，與台灣地區每月平均氣溫比較，一、二、三月為今年氣溫最低三個月份，月均溫在攝氏 17~19 度之間，受感染病例共 160 例佔全年通報病例 40.5%，為本年度感染人數最高的季節，通報

病例數最多月份在 1 月及 3 月份，分別有 57 例及 56 例，月均溫都在攝氏 20 度以下，在溫度較高的月份（6~9 月），月均溫都在攝氏 28 度以上，受感染病例數也較少，在 6 月及 8、9 月，個案數在 28~30 之間，但在 7 月感染個案稍微增加到 41 例，但差距也在 10 例上下。今年度各月份感染情形較為緩和，各月差距都在 10 例以內，只有在 3 到 4 月差距 17 例最大。（圖三）

10. 經醫師診斷具有之臨床症狀統計分析：在所有蒐集到的臨床資料顯示，以菌血症佔 72.2% 最高，肺炎佔 58.7% 及敗血症佔 37.0% 次之。菌血症及敗血症在各年齡層沒有很明顯差距，但在有肺炎的年長受感染者佔有比例相較其他年齡層高 20%，在 65~69 歲及 70 歲以上長者都有 71.4% 及 70.7%。其他之臨床症狀有：腦膜炎及腹膜炎各有 11 例、其他感染症狀有 6 例，包含肋膜炎、關節炎及心包膜炎等症狀。（表三）
11. 感染肺炎鏈球菌死亡案例分析：2017 年通報死亡案例男女分別有 29 及 19 例，粗略致死率分別為 11.6% 及 13.0%。女性死亡個案年齡分布在 15~44 歲、45~64 歲、65~69 歲及 70 歲以上，分別有 2、3、4 及 10 例死亡個案發生，粗略致死率以 65~69 歲最高 25.0%。男性死亡個案是在 45~64 歲及 70 歲以上各有 11 及 13 例最高，粗略致死率在 13.3% 及 17.3%。（表三）

#### 侵襲性肺炎鏈球菌之血清型別分析

利用標準傳統莢膜腫脹試驗分析血清型方法，鑑定分離之 395 株 *S. pneumoniae* 菌株，在所有鑑定出之血清型別中，所佔比例依序為：15A（12.2%）、23A（11.1%）、19A（10.6%）、3（8.4%）、14（6.3%）、35B（5.8%）、15C（5.1%）、23F（4.8%）、6B（4.1%）、34（4.1%）、11A（3.8%）及 15B（3.5%）等。（圖四）

#### 菌株血清型與感染個案流行病學資料分析

1. 各血清型在各年齡層感染個案數及佔有比率分布：感染 0~1 歲幼兒的 11 株血清型分別為 23A、15C、15A 分別有 4、3 及 2 株，3 及 35B 各 1 株，2~4

歲幼童主要流行血清型為 15C、19A、23A、15A 及 15B，分別有 8、7、4、3 及 3 例。在 5~64 歲年齡層感染菌株共 196 株，其主要流行血清型所佔比例依序為：15A(14.3%)、23A(12.8%)、19A(11.7%)、3(9.2%)、14(7.1%)、34(4.6%)、11A(4.6%)、23F(4.1%)、及 15C(4.1%) 等；65 歲以上年齡層感染菌株共 158 株，其菌株血清型分布較廣，佔有比率依序為 15A(9.5%)、35B(8.9%)、3(8.2%)、19A(7.6%)、14(7.0%)、23A(7.0%)、23F(7.0%)、6A(6.3%)、6B(5.7%)、34(4.4%)、19F(3.8%) 及 11A(3.2%) 等。(圖四)

2. 各血清型菌株感染各年齡層個案發生率分析：在感染 0~4 歲幼童，15C、23A、15A 及 19A 有較高年發生率，發生率在 1.24 人到 1.68 人。70 歲以上年齡層主要感染血清型發生率依序為 35B(0.60)、3(0.60)、23A(0.60)、15A(0.54)、19A(0.54)、23F(0.54)、6A(0.54)、14(0.48)、6B(0.48)、及 34(0.42) 等。(圖五)
3. 感染個案性別與菌株血清型流行情形：感染女性個案的 146 株肺炎鏈球菌，其血清型佔有比率依序為 15A(15.1%)、23A(13.7%)、19A(8.9%)、3(8.2%)、15C(7.5%) 及 15B(6.2%) 等；男性為 19A(11.6%)、15A(10.4%)、23A(9.6%)、3(8.4%)、14(8.4%)、35B(6.0%)、23F(5.6%)、19F(4.4%)、6A(4.4%)、6B(4.0%)、34(4.0%) 及 11A(4.0%) 等，另外在非 13 價蛋白質結合型疫苗的非主要血清型共有 23 例也佔有較高比率(9.2%)。以發生率分析，男性在主要感染血清型的每十萬人年發生率大都高於女性，其中以 19A 血清型菌株發生率最高為每十萬人口 0.30 人受感染；女性發生率較男生高的血清型為 6C、15C 及 15B。(圖六)
4. 各地區感染血清型流行情形：各地區主要流行血清型大致相同，其分布及佔有比率有差異存在；在台北區主要流行血清型依序為 15A(13.4%)、23A(13.4%)、3(10.7%)、19A(9.8%)、及 35B(8.0%) 共佔 55.4%，其年發生率在每十萬人有 0.15 到 0.25 人受感染。北區感染個案數有 58 例，血

清型依序為 19A (13.8%)、15A (13.8%)、15C (10.3%)、3 (8.6%) 及 23A (8.6%) 等，其年發生率在每十萬人有 0.16 到 0.26 人受感染。中區流行型別依序為 19A (9.5%)、23A (9.5%)、3 (8.3%)、14 (8.3%)、15A (7.1%)、35B (7.1%) 及 11A (7.1%) 等，年發生率在每十萬人有 0.16 到 0.21 人受感染，在非 13 價蛋白質結合型疫苗的非主要血清型共有 10 例佔有較高比率 (11.9%)。南區以 23A 佔有比率最高 (16.4)，其次為 15A (10.9%)，年發生率分別為 0.32 人及 0.21 人，其餘主要的流行血清型分布較為平均，佔有率在 5.5%~9.1% 間，發生率在 0.11 人到 0.28 人。高屏區 15A 及 19A 為最主要血清型，佔有比率為 15.3% 及 13.9%，發生率也是各地區最高的 0.36 人及 0.32 人，其他在 15C (8.3%) 為第 3 主要流行血清型，也與其他地區不同。(圖七、八)

#### 國內上市疫苗在 2017 年涵蓋菌株血清型比率分析

1. 本計畫最主要為監測我國侵襲性肺炎鏈球菌血清型的變化情形，但其中一個重要目的即為評估國內上市疫苗所包含血清型的涵蓋比率，以此提供疫苗政策參考。因此利用本計劃進行之今年確定感染襲性肺炎鏈球菌血清型別鑑定結果，以各疫苗所包含血清型，計算台灣地區血清型別，在這些疫苗所能涵蓋的菌株數，推估其能保護的人口比率。
2. 分析 23 價多醣體疫苗 (PPV23) 其所包含的 23 種血清型 (1、2、3、4、5、6B7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 及 33F)，在 2017 年國內感染肺炎鏈球菌血清型之比率：女性及男性感染菌株分別只有 63 株 (43.2%) 及 141 株 (56.6%) 包含在這 23 種血清型內；在各年齡層中 1 歲以下幼兒都在 25.0% 涵蓋率以下，女性各年齡層的涵蓋率普遍較低，除了在 15~44 及 65~69 歲為 50.0% 及 56.3% 外，其他年齡層都在 50.0% 以下；男性在 5 歲以上都有 50.0% 以上的涵蓋率。此疫苗主要施打對象為 65 歲以上長者，在我們的研究結果顯示，女性 65~69 歲及 70 歲以上含蓋比率分別為 56.3% 及 45.8%，男性稍高有 57.9% 及 56.0%



菌株血清型包含在此疫苗型別內。(圖九)

3. 各地區感染菌株血清型在 23 價多醣體疫苗 (PPV23) 涵蓋率分析：台北區、南區及東區涵蓋率較低分別為 47.3%、45.5% 及 42.9%，北區、中區及高屏區的涵蓋比率都在 50% 以上 (58.6%、56.0% 及 54.2%)。女性最低的在台北區只有 34.0% 含蓋率；男性最低在東區 33.3% 含蓋率，南區也只有 50.0% 含蓋率。(圖十)
4. 蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 與各感染者年齡層涵蓋率分析：13 價疫苗包含血清型為 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及 23F，其中 6A、6B、7F、9V、18C、19A、19F 及 23F 分別有其相關其他血清型，如 6C、7C、7B、9A、18A 及 23B 等血清型，在本研究計畫中將此類血清型歸為 13 價疫苗相關血清型 (PCV13V-r)。在本計畫共分離 172 株肺炎鏈球菌血清型包含在這 13 種血清型內佔 43.5%，感染女性及男性分別有 49 株及 123 株各佔 33.6% 及 49.4%。依 0 歲、1 歲、2~4 歲、5~14 歲、15~44 歲、45~64 歲、65~69 歲及 70 歲以上感染者分離菌株血清型涵蓋率，在女性依序為 25.0%、0.0%、26.7%、12.5%、31.3%、28.6%、50.0% 及 41.7%，在男性為 0.0%、0.0%、33.3%、70.0%、52.3%、48.2%、42.1% 及 53.3%。在非疫苗包含血清型佔有比率中，女性在 64 歲以下都在 50.0% 以上，其中 45~64 歲更高到 62.9%；男性在 4 歲以下都有 50.0% 以上，除了 0 歲 1 株在非疫苗型內，2~4 歲有 53.3% 非疫苗型菌株佔有比率，為各年齡層最高。(圖十一)
5. 蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 與各區域感染者涵蓋率分析：全國各區域以東區與北區包含在 13 價疫苗血清型涵蓋率為 57.1% 及 51.7% 最高，其餘地區都在 50.0% 以下，在 40.3%~43.6% 之間。在台北區及高屏區感染女性菌株涵蓋率只有 27.2% 及 23.1%。(圖十二)

### 侵襲性肺炎鏈球菌之抗生素感受性分析

針對確認肺炎鏈球菌菌株 386 株進行 14 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，對 50% 以上菌株具有高抗藥性的抗生素有 Clindamycin (74.4%)、Erythromycin (86.8%)、及 Tetracycline(83.2%)，對 20%~50% 菌株具有高抗藥性的抗生素有 Chloramphenicol (24.1%)、Meropenem (46.6%) 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole (34.7%)，對 10% 以下菌株具有高抗藥性的抗生素有 Amoxicillin(7.8%)、Cefepime(7.8%)、Cefotaxime (2.3%)、Levofloxacin (5.4%)、Moxifloxacin (4.9%) 及 Penicillin G (1.0%)。在中度抗藥性佔有較高比率菌株的抗生素有 Amoxicillin (8.8%)、Cefepime(25.9%)、Cefotaxime(14.8%)、Meropenem(18.7%)、Penicillin G(26.4%) 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole (10.6%)。(表四)

#### 四、討論

我國地處溫帶及亞熱帶地區，加上都會型人口密集的生活環境，人與人的接觸頻繁，使得呼吸道感染的傳染病都顯得更加會影響到國內人口的衛生安全，而肺炎鏈球菌為人類呼吸道之正常菌叢，易藉由人與人接觸及空氣中傳染，而造成抵抗力差的人受到較嚴重的感染，甚至死亡及嚴重後遺症。我國衛生醫療體系健全及不斷努力，尋求避免人民遭受各類傳染病的感染，使得近幾年來侵襲性肺炎鏈球菌感染症發生率逐年降低，受感染年發生率約在每年每十萬人口有 2 到 3 人受侵襲性肺炎鏈球菌感染，這樣的年發生率相較其他某些開發或開發中國家來的低。雖然如此，同樣的在國內也發現主要感染年齡層為 4 歲以下幼童，感染的發生率分別為每十萬人口有 3.1-5.6 人受侵襲性肺炎鏈球菌感染的情形，這年齡層有高發生率在國際上也存在相同現象，也是世界各國主要防治對象之一。顯示國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症仍是影響國人生命健康的重要因素，因此我國也陸續推動相對的預防措施來防治侵襲性肺炎鏈球菌的感染與流行。[2, 5, 28]

疫苗使用便是一重要防治措施，這在許多國家都有顯著的效果；國內也陸續引進國際上新開發疫苗，並推出許多疫苗施打政策；在 2009 年開始首先推 5 歲以下高危險群公費施打 7 價結合型疫苗(PCV7)，陸續增加施打對象；但在疫苗施打後，發現有新流行血清型別產生，且為非疫苗保護的型別，因此新型 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗(PCV13)在 2011 年申請核可在國內使用，並自 2012 年開始公費改由 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗，同樣也陸續增加公費施打對象，直到 2015 年元月已列入我國兒童常規疫苗接種項目之一。因此在 2~4 歲幼童年發生率由 2011 年的每十萬人口 28.2 降低到今年的 5.6 人受感染，全國受感染的年發生率也降到十萬人口 2.0，可見疫苗政策之成效。

今年我們所蒐集到感染個案，仍是以月平均氣溫較低的月份最高（1~3 月）月平均個案數為 53.3 例，在溫度較高的月份（6~10 月）月平均個案數為 31.8 例，差距在 20 例，顯示並沒有爆發流行疫情發生，但在溫度較高的 7 月份，月均溫

在 29°C，發現有高於 4~6 月（29~39 例）的 41 例確定個案，再以當月各地區確定病例發現，台北區在 7 月有高於 5~6 月的個案，再分析該月的個案血清型，發現該月非疫苗血清型的菌株較高，但這些差距都不大，因此無法推測是否有小型流行感染。但在今年的各月感染個案上仍顯現能代表為國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症感染情形。另外各地區今年發生率在每十萬人有 1.7~2.3 人受感染，以東部地區最低，是否顯示該地區在疫苗施打保護上有顯著成果，使得其往年高發生率已降為全國最低發生率區域。但該區域性別差異極大，男性感染者為女性的 6 倍，但此也可能因個案數較少而讓差異顯著。

雖然今年的發生率降低，但在感染造成死亡個案數仍高，是否顯示感染的菌株具有較強的致死率，或是有較高的抗藥性等因素，但在死亡個案仍是以年計較大為主，受感染個案身體的影響因素也就增加。因此菌株的致病性及抗藥性等特性都有待進一步分析。

今年各年齡層確定個案數以 45~64 歲及 70 歲以上各有 118 及 123 例最高，換算人口的年發生率則以 2~4 歲及 70 歲以上長者為最高，為每十萬人口 5.6 及 7.4，再以性別區分則是 70 歲以上男性最高為每十萬人口 9.9，但都已經降到每十萬人口 10 以下；分析各地區發生率，除了高屏區 2~4 歲為每十萬人口 10.8 外，也都在每十萬人口 10 以下；這樣成果顯現政府疫苗政策已有效的防範肺炎鏈球菌在國內的感染情形。

在舊有的 7 價結合型疫苗(PCV7)施打政策推出後，疫苗保護的血清型很顯著的下降，但在疫苗篩選能力產生後，使得非疫苗血清型的菌株擴大其感染能力，在此期間血清型 19A 迅速成為主要流行感染菌株，這樣的流行不只在國內，在世界各國亦然，也因此帶給新型 13 價蛋白質結合型疫苗重要防治任務，用來降低血清型 19A 及其他 7 價疫苗以外的血清型菌株感染。因此我國疫苗政策也立刻將原有 7 價疫苗更換成 13 價疫苗。這便是本計畫監測國內肺炎鏈球菌血清型別分佈情形，並即時提供疫苗政策參考的重要目的。

本計畫在今年度 2017 年所分離出之肺炎鏈球菌血清型種類共有 34 種，其

中在 13 價疫苗包含血清型有 10 種，與疫苗相關的有 7 種，非疫苗型的有 16 種，顯示在我國仍有許多不同血清型別肺炎鏈球菌存在，也因此可能藉由疫苗篩選造成其他非疫苗防範的血清型增加。

我們仍持續在監測國內這些造成侵襲性肺炎鏈球菌感染症的菌株血清型流行型，主要為了能提供 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗使用後，是否也會如 7 價疫苗改變了流行菌株血清型別情況。然而，這樣的改變已經發生，先從這些疫苗包含血清型佔有比例變化情形來看，13 價結合型疫苗在 5 歲以下幼童今年涵蓋率已降到只有 24.4%，其他年齡層也都只有 42.4%~48.5% 的涵蓋率，如此低的涵蓋比率也顯未來這些感染菌株在沒有疫苗防堵下，是否也會如血清型 19A 造成下一波的流行；這現象在此年齡層血清型分析中，也發現血清型 15C 佔有比率已達 26.7% 高佔有比率，這 15C 血清型菌株雖然在抗藥性表現上未能如 19A 具有較多高抗藥特性，但其未能在疫苗的防護範圍，其是否會持續增加感染人數，是值得持續關注的地方。

血清型 19A 感染菌株在今年佔有比率已降到 10.6%，但取而代之的是 15A 及 23A 血清型菌株，分別佔 12.2% 及 11.1%，另外在非疫苗血清型的 35B、15B、34 及 11A 等，在今年也有很高的佔有比率，而 15C 在五歲以下有很高佔有比率。這些血清型別菌株是否具有高致病力、高傳傳播力或是高抗藥性，都是會影響其造成未來流行的因素。(圖四)

由我們的抗藥性資料顯示，不同血清型菌株對不同抗生素的抗藥性表現不同，因此可能經由血清型流行的變化情形來推測抗藥性趨勢。如在以往流行血清型 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、Cefotaxime、Meropenem 及 Penicillin G 均有較其他血清型佔有中或高抗藥性菌株比率，而隨著 19A 菌株佔有比率減少，這些抗生素的中或高抗藥性是否會下降，這可能牽涉到取而代之的流行血清型別菌株的抗藥性表現。

然而在疫苗的篩選下，造成血清型別的改變，但是抗藥性問題應該取決於

使用抗生素造成的抗藥性問題；在我們的資料顯示，各類血清型雖然有其不同的抗生素感受性表現，但在其中發現仍有高度及中度的不同抗藥性表現，顯示這類型的菌株是否因經由抗生素使用而改變其感受性表現。本計畫也是為了提供在治療侵襲性肺炎鏈球菌感染症使用抗生素的參考，以減少抗藥性菌株產生機會。

在今年血清型 15A 菌株佔有比率增加到最主要流行型別，且該型別尚未能受疫苗保護範圍，其相關的血清型 15C 及 15B 也在持續增加感染的數量，其中 15B 則是在較早就已經存在流行的血清型別中；血清型 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 Cefepime、Chloramphenicol 及 Trimethoprim/Sulfamethoxazole，15B 及 15C 都具有較 15A 多不具感受性菌株表現，在多重高抗藥性表現上，也同樣的在 15B/C 菌株主要具有對 6 種抗生素具抗藥性表現，而 15A 則是主要分布在對 3 到 4 種抗生素具抗藥性菌株表現。(資料未顯示) 雖然血清型 15A 菌株對抗生素具有較多感受性菌株比率，不像 19A/F 血清型菌株具有較高抗藥性菌株比率，但在未來疫苗無法保護的情況下，在治療上使用抗生素的逐漸影響下，是否也會影響其對各類抗生素感受性的改變，這都是我們關注的焦點。

就本計劃所獲得的結果顯示，國內在疫苗政策施行後，確實發現到其所帶來的衝擊，在降低國人受感染的情形確實有很好的效果，但在之後造成的流行菌株型態的改變，如血清型別的改變，以及某些疫苗型別並未能有效造成免疫力的提升等，這也是世界上共同為防治侵襲性肺炎鏈球菌感染症努力的一大挑戰，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 2-3 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染，今年（2017）1 歲、2~4 歲幼童年發生率分別為每十萬人口 3.4 及 5.6 人，65~69 及 70 歲以上長者年發生率分別為每十萬人口 3.6 及 7.4 人，為主要的危險族群，而 65 歲以上長者這族群的人口受感染人數最多且粗略致死率最高，這些都顯示侵襲性肺炎鏈球菌感染症仍是一個我們不能忽視的重要傳染性疾病。

國內在推動侵襲性肺炎鏈球菌公費疫苗的政策上，確實顯現出其效益，由這幾年我國感染人口的發生率可以看到，全國感染人口的年發生率由 2011 年每十萬人口有 3.6 人受感染，到 2017 年降到每十萬人口有 2.0 人受感染；而在其施打對象的 2~4 歲幼童更由 2011 年每十萬人口有 28.2 人受感染，到 2017 年降到每十萬人口有 5.6 人受感染。

為了持續推動國內施打疫苗風氣及疫苗施打政策的執行，再加上評估疫苗施打後所造成的衝擊，本計劃所監測的血清型別已有所變化，顯示在目前兒童使用之 13 價蛋白質結合型疫苗（PCV13），其涵蓋所分離到菌株血清型的個案數比例已降至 43.5%，主要感染年齡層（5 歲以下幼童）涵蓋率也只剩 24.4%，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（23A）以及不包含在 PCV13 血清型或與其相關血清型（15A、15B、15C）所涵蓋菌株比例上升，特別在 5 歲以下幼童有高達 75.6% 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。

今年血清型 15A 菌株佔有比率增加到最主要流行型別，且該型別尚未能受疫苗保護範圍，其相關的血清型 15C 及 15B 也在持續增加感染的數量。雖然血清型 15A 菌株對抗生素具有較多感受性菌株比率，不像 19A/F 血清型菌株具有較高抗藥性菌株比率，但在未來疫苗無法保護的情況下，在治療上使用抗生素

的逐漸影響下，是否也會影響其對各類抗生素感受性的改變，這都是我們關注的焦點。

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(2017)國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症 395 例確認病例，並分離鑑定出 395 株肺炎鏈球菌進行菌株特性分析。並與流行病學資料比對分析，顯現出國內這幾年來持續對該感染症之防疫措施的影響概況，且極具國際上代表我國侵襲性肺炎鏈球菌感染症流行病學資料。
2. 由感染個案年齡層分布，可以發現 2017 年年發生率在 1 歲、2~4 歲幼童及 65~69 歲、70 歲以上年長者，每十萬人約有 3.4、5.6、3.6 及 7.4 人受感染，為主要好發年齡層，也是主要該感染症預防的重點。
3. 中區及高屏區年發生率最高，每十萬人約有 2.2 及 2.3 人受感染，70 歲以上長者以台北區及中區發生率最高，每十萬人約有 8.1 及 9.7 人受感染，2~4 歲以高屏區的發生率最高，每十萬人約有 10.8 人受感染，為今年度最高發生率的區域。
4. 各年齡層主要感染血清型：0~1 歲為 23A、15C、15A、3、35B；2~4 歲為 15C、19A、23A、15A 及 15B；5~64 歲為 15A、23A、19A、3、14、34、11A、23F、及 15C 等；65 歲以上為 15A、35B、3、19A、14、23A、23F、6A、6B 及 34 等。
5. 依 0 歲、1 歲、2~4 歲、5~14 歲、15~44 歲、45~64 歲、65~69 歲及 70 歲以上感染者分離菌株血清型對 13 價蛋白質結合型疫苗涵蓋率，依序為 20.0%、0.0%、30.0%、44.4%、46.7%、42.4%、45.7% 及 48.8%。在對 23 價荚膜多糖體疫苗含蓋率，依序為 20.0%、0.0%、43.3%、50.0%、60.0%、51.7%、57.1% 及 52.0%。
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

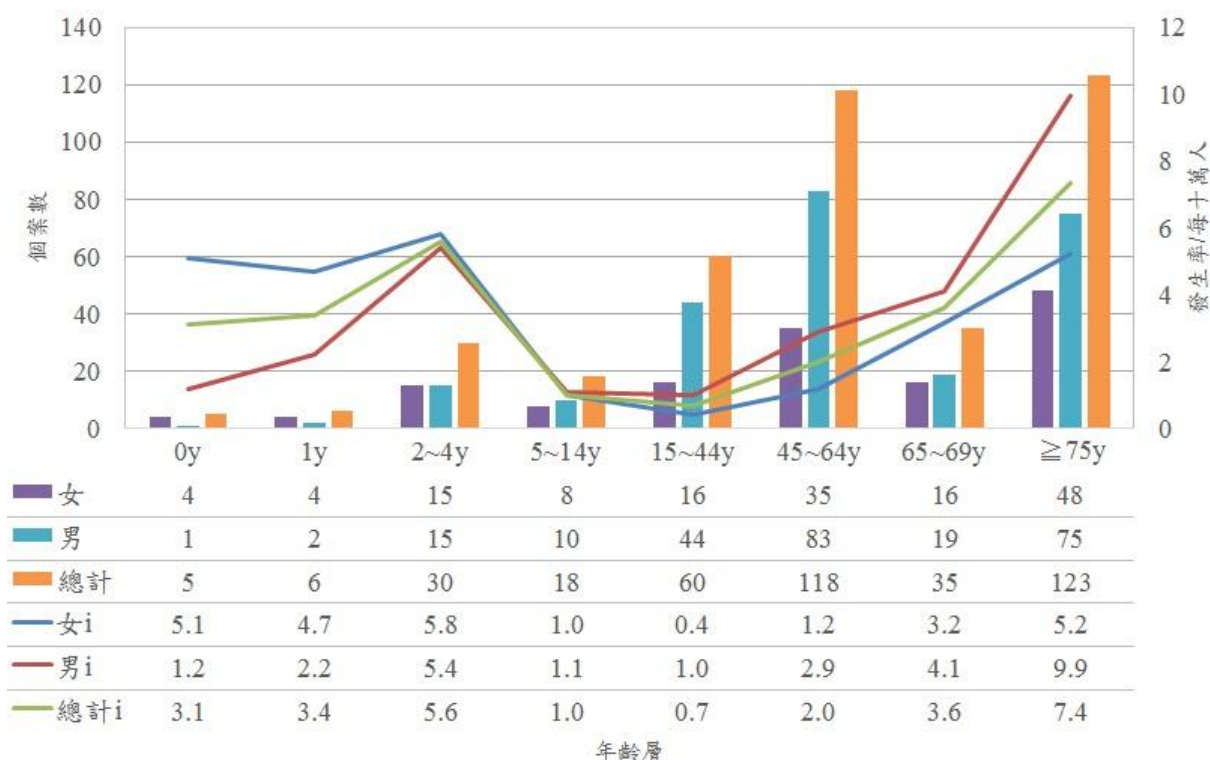
表一、各地區不同醫院層級通報符合侵襲性肺炎鏈球菌感染症分析  
(2017/01~2017/10)

		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	4	3	5	2	7		21
	區域醫院	15	9	13	11	11	3	62
	醫學中心	9	2	4	2	3	1	21
	合計	28	14	22	15	21	4	104
通報個案數	地區醫院	13	5	8	2	9		37
	區域醫院	34	32	43	33	36	5	183
	醫學中心	54	31	37	19	26	8	175
	合計	101	68	88	54	71	13	395

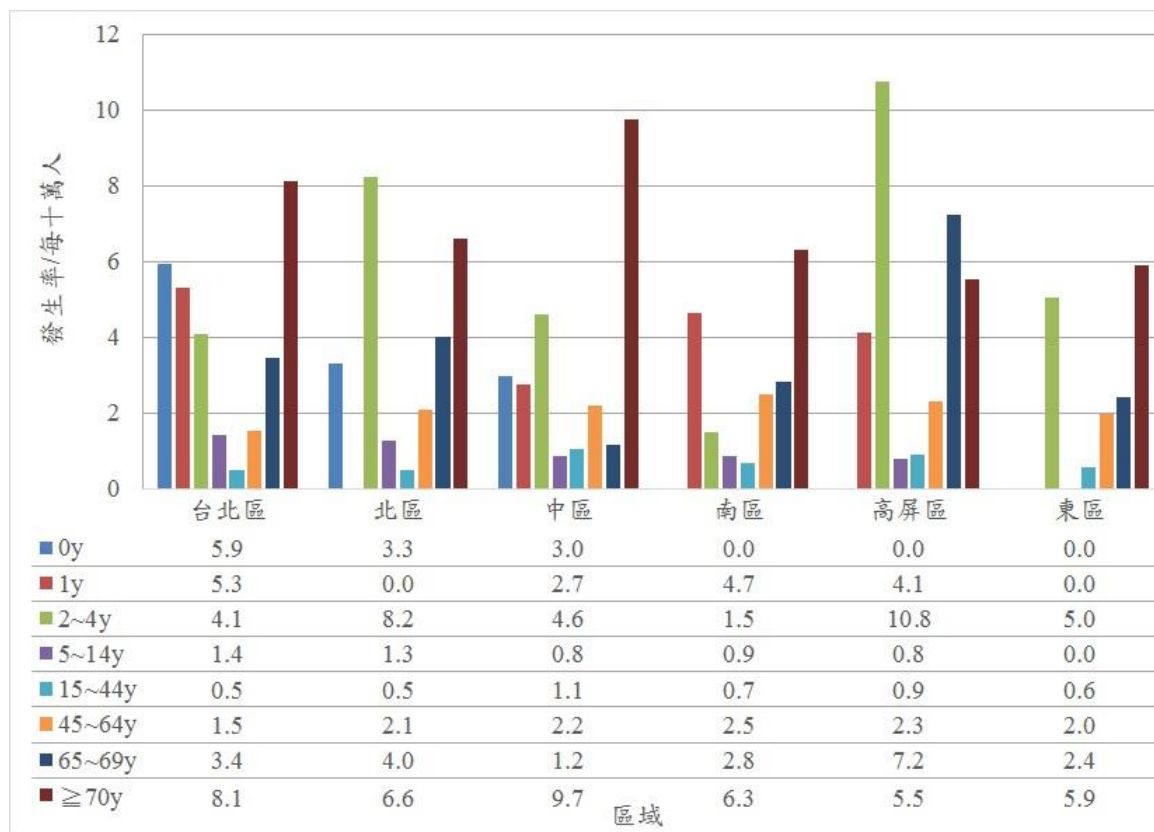
表二、各居住區域及不同性別感染侵襲性肺炎鏈球菌年發生率及比率分析  
(/每十萬人)(2017/01~2017/10)

	男性		女性		總計		男/女
	個案數	發生率	個案數	發生率	個案數	發生率	
台北區	65	2.2	47	1.5	112	1.9	1.4
北區	34	2.2	24	1.6	58	1.9	1.4
中區	62	3.3	22	1.2	84	2.2	2.8
南區	30	2.1	25	1.8	55	2.0	1.2
高屏區	46	3.0	26	1.7	72	2.3	1.8
東區	12	2.8	2	0.5	14	1.7	6.0
總計	249	2.6	146	1.5	395	2.0	1.7

註：表內發生率資料為每十萬人口之年發生率。



圖一、國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症各年齡層感染個案數及年發生率分佈 (/每十萬人) (2017/01~2017/10)

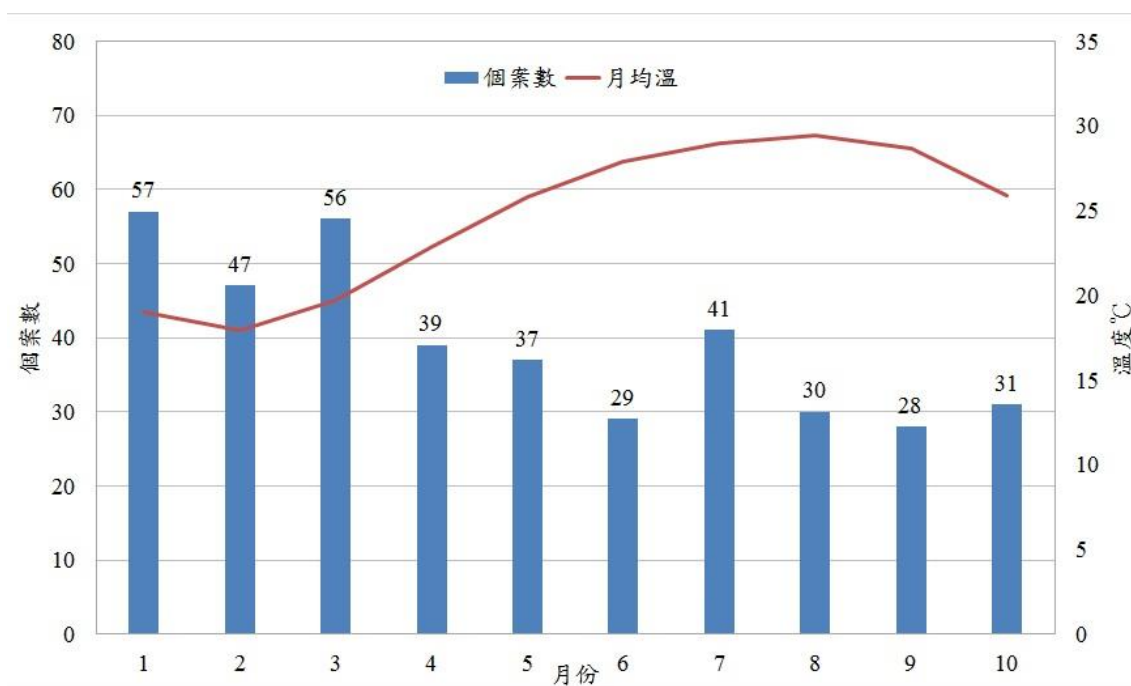


圖二、國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症各區域年齡層感染年發生率分佈 (/每十萬人) (2017/01~2017/10)

表三、各年齡層侵襲性肺炎鏈球菌感染症臨床症狀及粗略致死率分布  
(2017/01~2017/10)

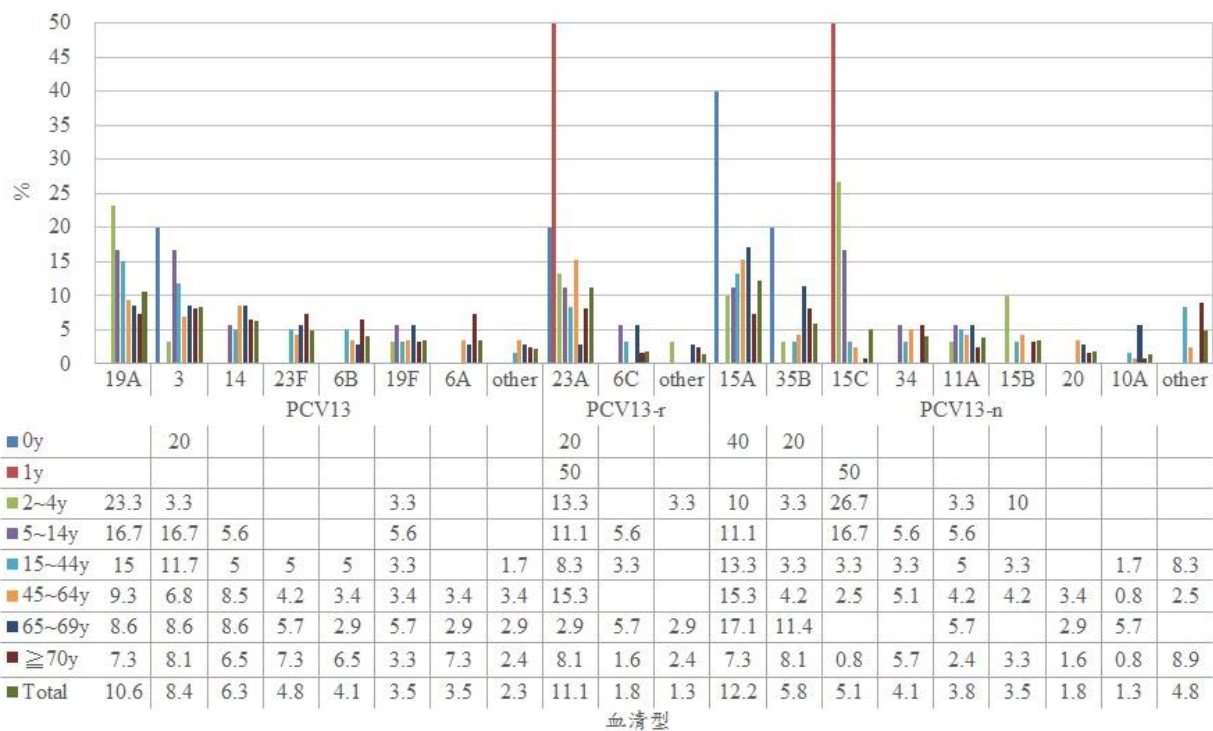
		0y	1y	2~4y	5~14y	15~44y	45~64y	65~69y	≥ 70y	總計
個案數	女	4	4	15	8	16	35	16	48	146
	男	1	2	15	10	44	83	19	75	249
	總計	5	6	30	18	60	118	35	123	395
肺炎	女	25.0%	50.0%	33.3%		43.8%	40.0%	68.8%	66.7%	49.3%
	男	100.0%		66.7%	80.0%	45.5%	62.7%	73.7%	73.3%	64.3%
	總計	40.0%	33.3%	50.0%	44.4%	45.0%	55.9%	71.4%	70.7%	58.7%
敗血症	女			26.7%	75.0%	50.0%	28.6%	37.5%	35.4%	34.9%
	男		50.0%	26.7%	20.0%	34.1%	45.8%	52.6%	33.3%	38.2%
	總計		16.7%	26.7%	44.4%	38.3%	40.7%	45.7%	34.1%	37.0%
菌血症	女	75.0%	50.0%	73.3%	50.0%	75.0%	85.7%	62.5%	70.8%	72.6%
	男	200.0%	50.0%	73.3%	70.0%	70.5%	68.7%	63.2%	77.3%	71.9%
	總計	100.0%	50.0%	73.3%	61.1%	71.7%	73.7%	62.9%	74.8%	72.2%
腦膜炎	女				12.5%	6.3%	8.6%		2.1%	4.1%
	男				10.0%	4.5%	1.2%		1.3%	2.0%
	總計				11.1%	5.0%	3.4%		1.6%	2.8%
致死率	女					12.5%	8.6%	25.0%	20.8%	13.0%
	男				10.0%	4.5%	13.3%	10.5%	17.3%	11.6%
	總計				5.6%	6.7%	11.9%	17.1%	18.7%	12.2%

註：粗略致死率：通報侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案中死亡個案佔有比例。

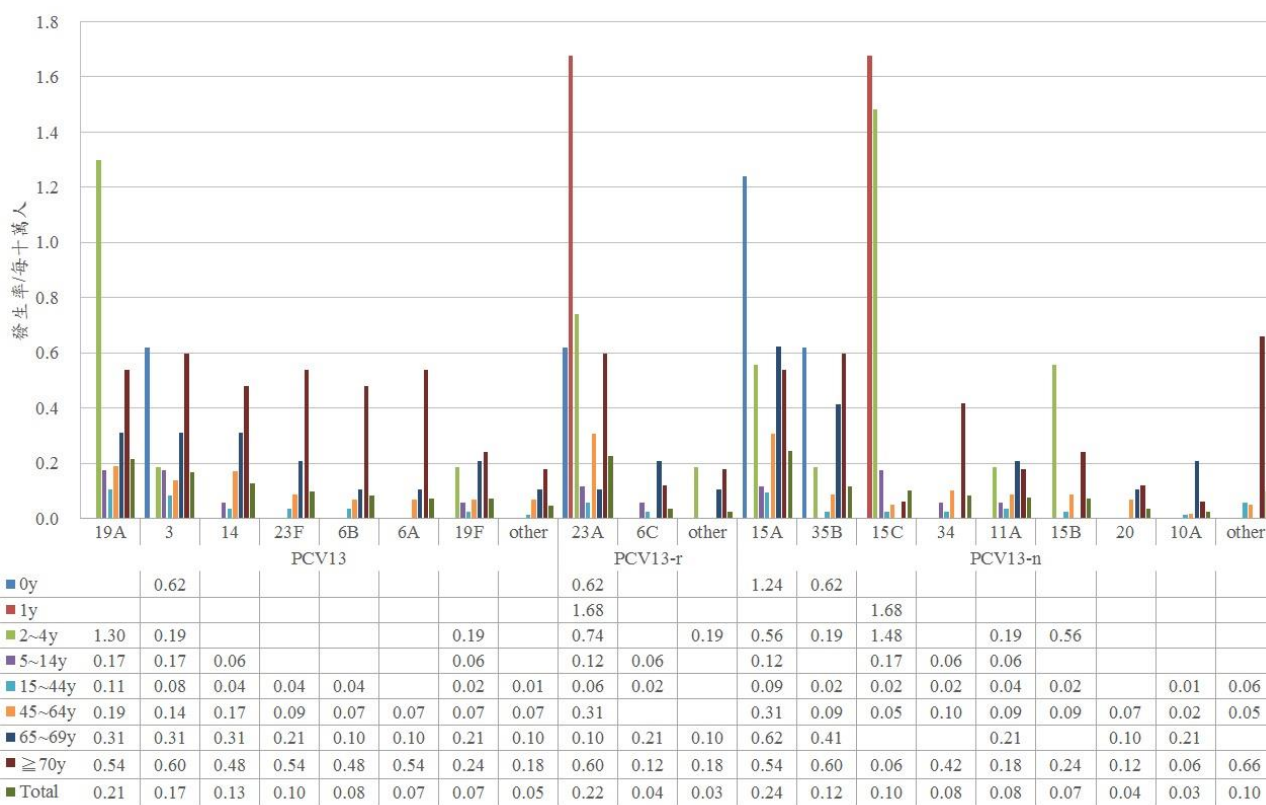


圖三、國內侵襲性肺炎鏈球菌感染症各月份個案數分佈 (2017/01~2017/10)

註：溫度：依中央氣象局各月份氣溫資料。

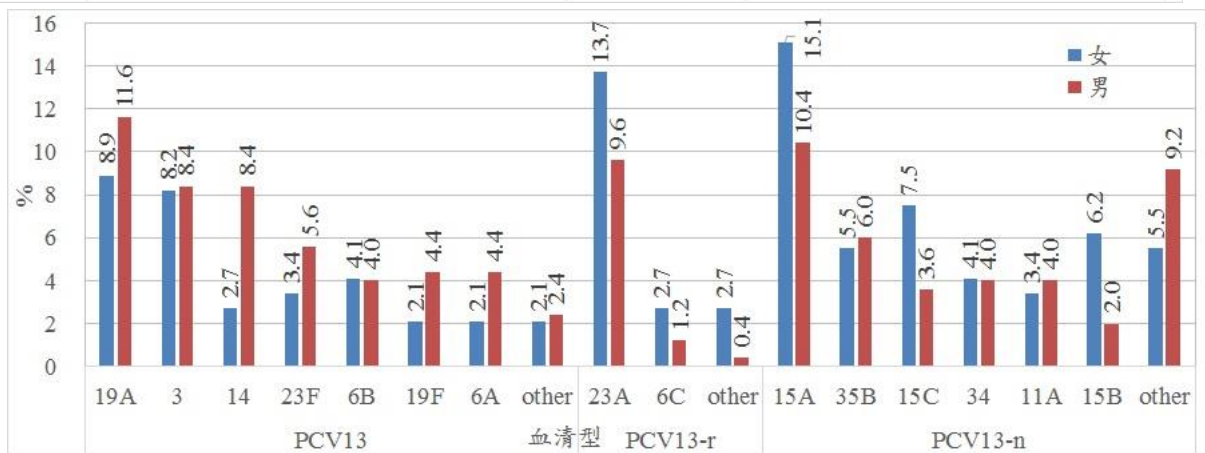
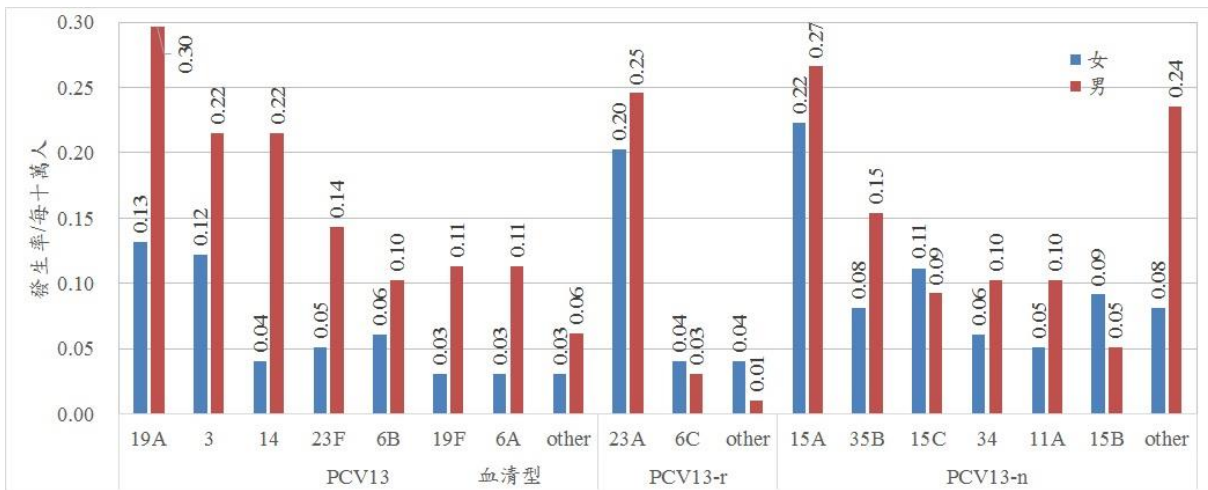


圖四、國內侵襲性肺炎鏈球菌菌株年齡層血清型佔有比率(%)分佈 (2017/01~2017/10)

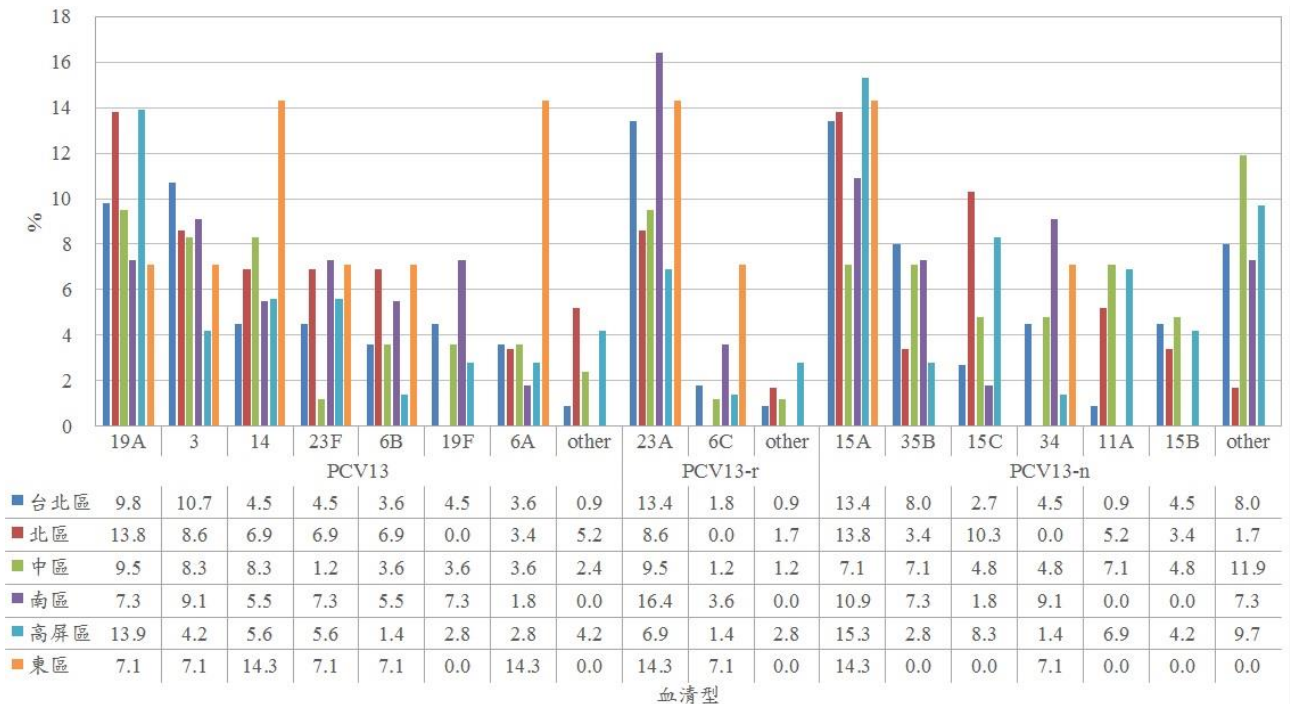


圖五、國內侵襲性肺炎鏈球菌菌株各年齡層血清型發生率分佈 (/每十萬人) (2017/01~2017/10)

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

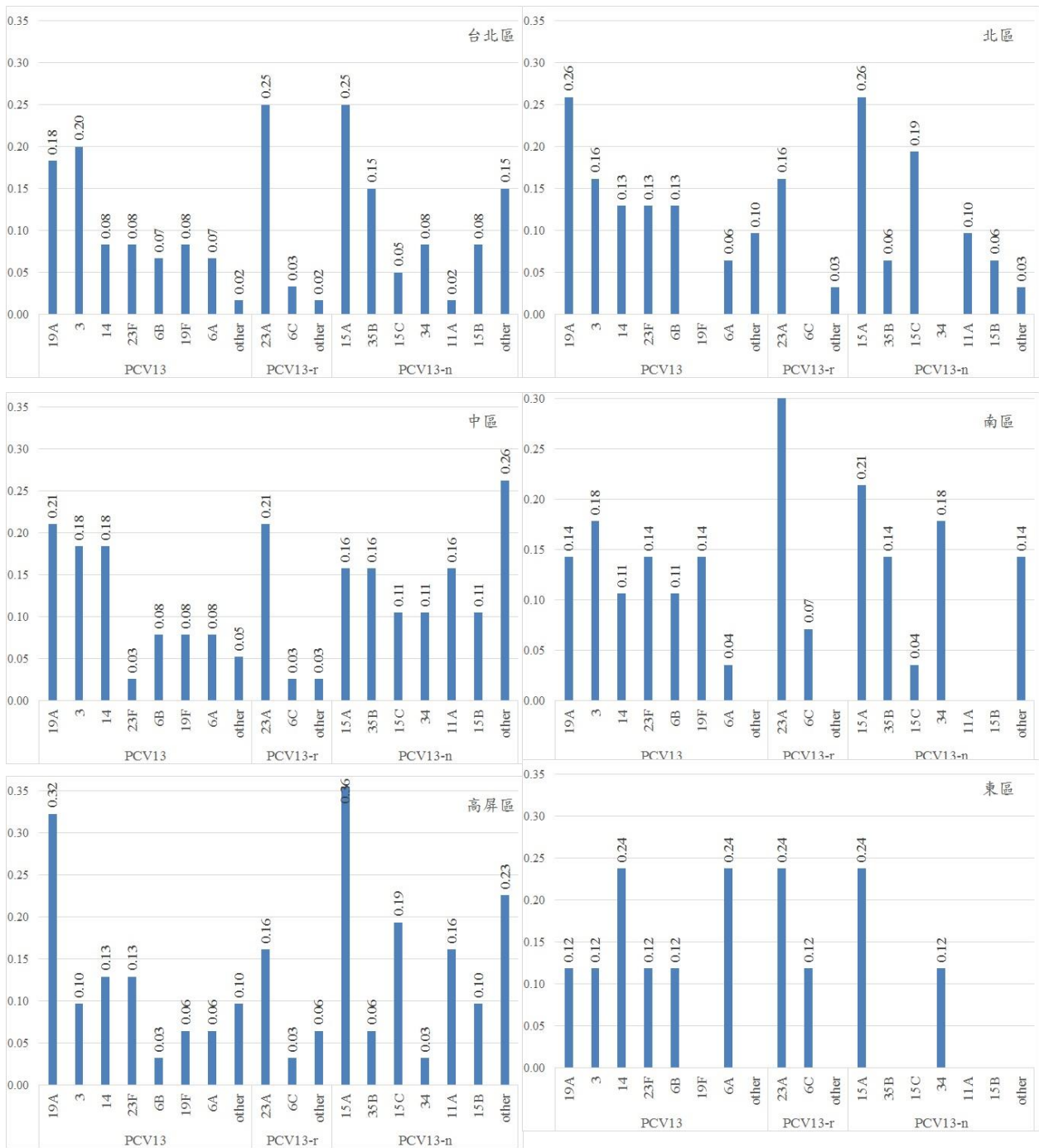


圖六、國內侵襲性肺炎鏈球菌不同性別感染菌株血清型佔有比率(%)及發生率分佈(/每十萬人)(2017/01~2017/10)

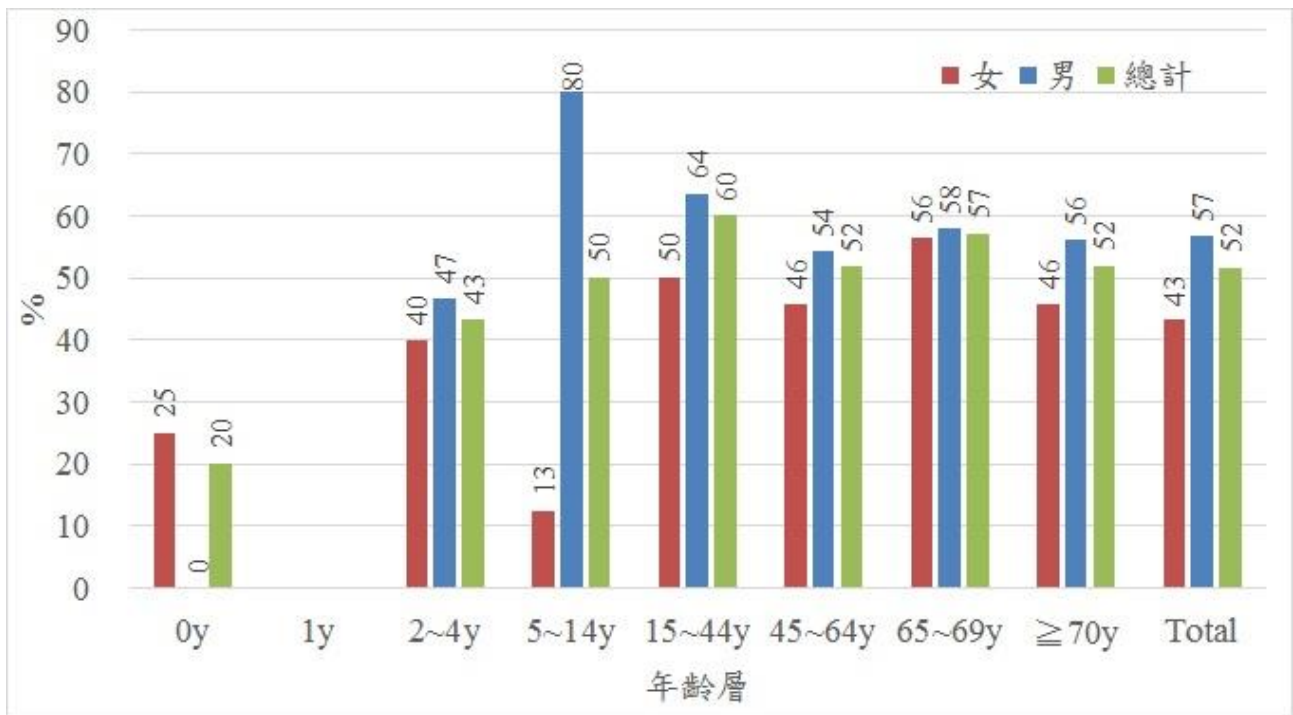


圖七、國內侵襲性肺炎鏈球菌各地區感染菌株血清型佔有比率(%)分佈(2017/01~2017/10)

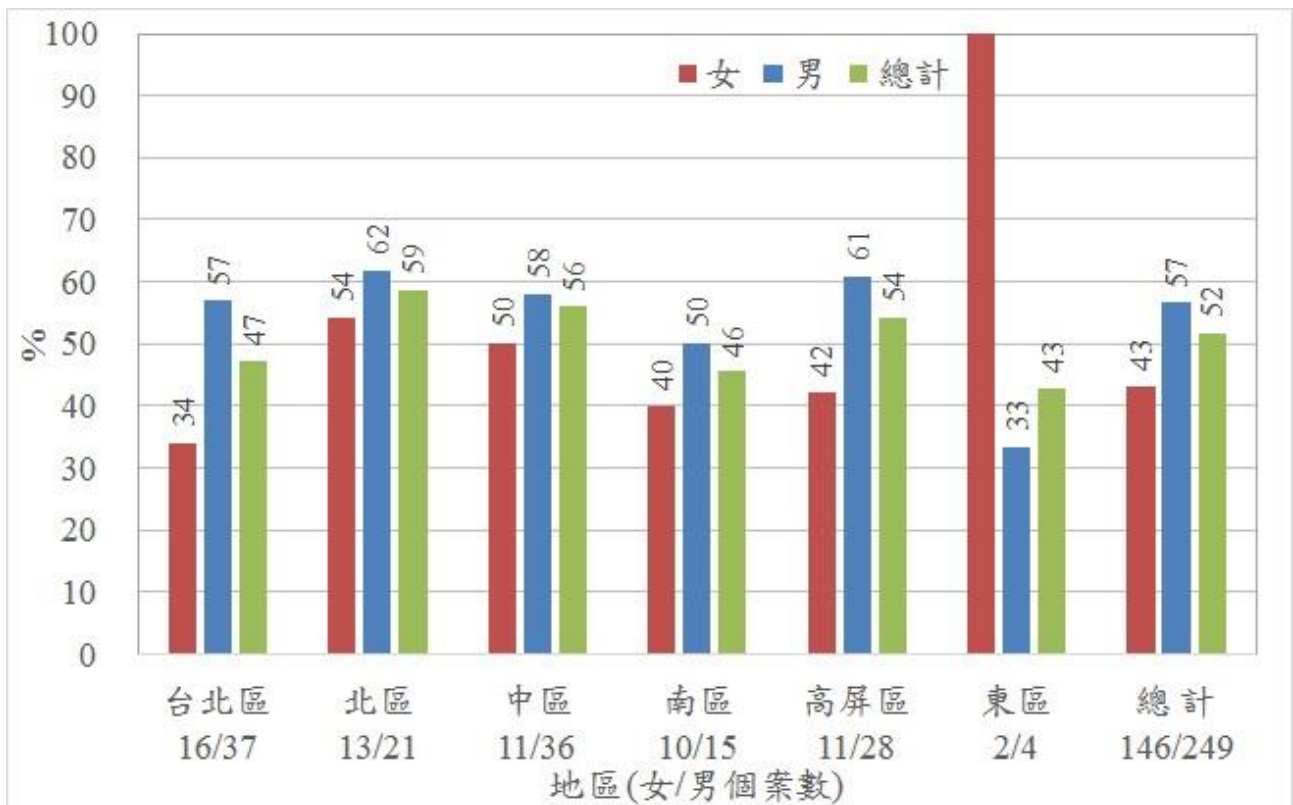




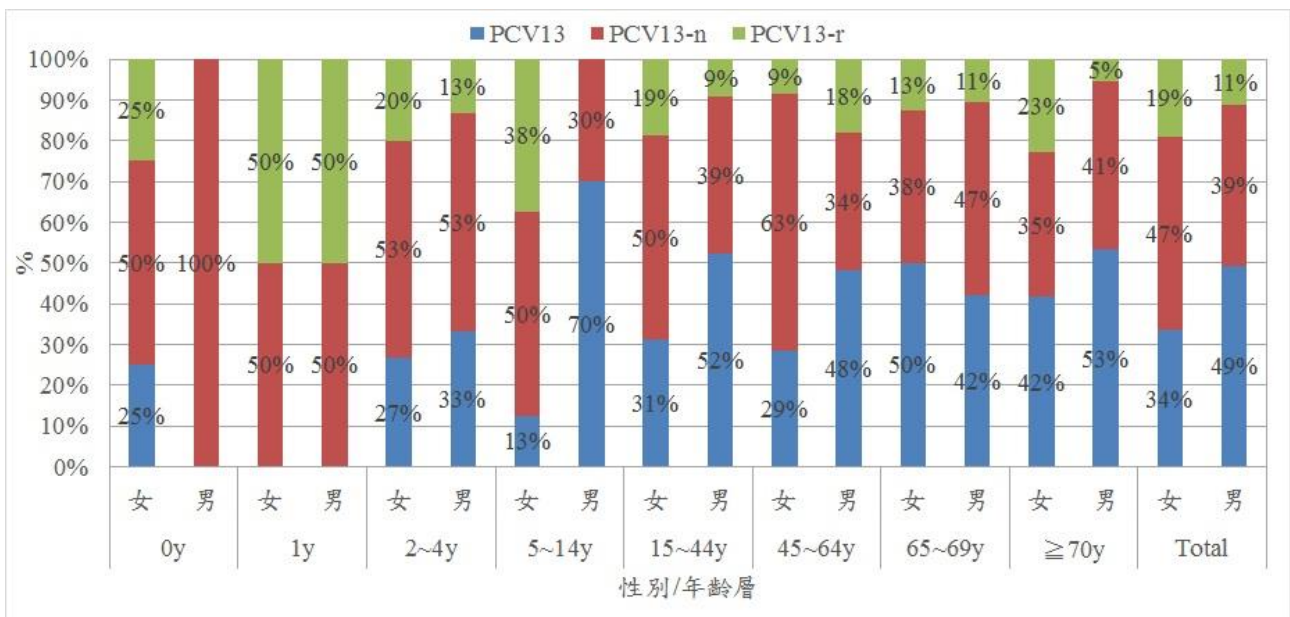
圖八、國內侵襲性肺炎鏈球菌各地區感染菌株血清型發生率分佈 (/每十萬人) (2017/01~2017/10)



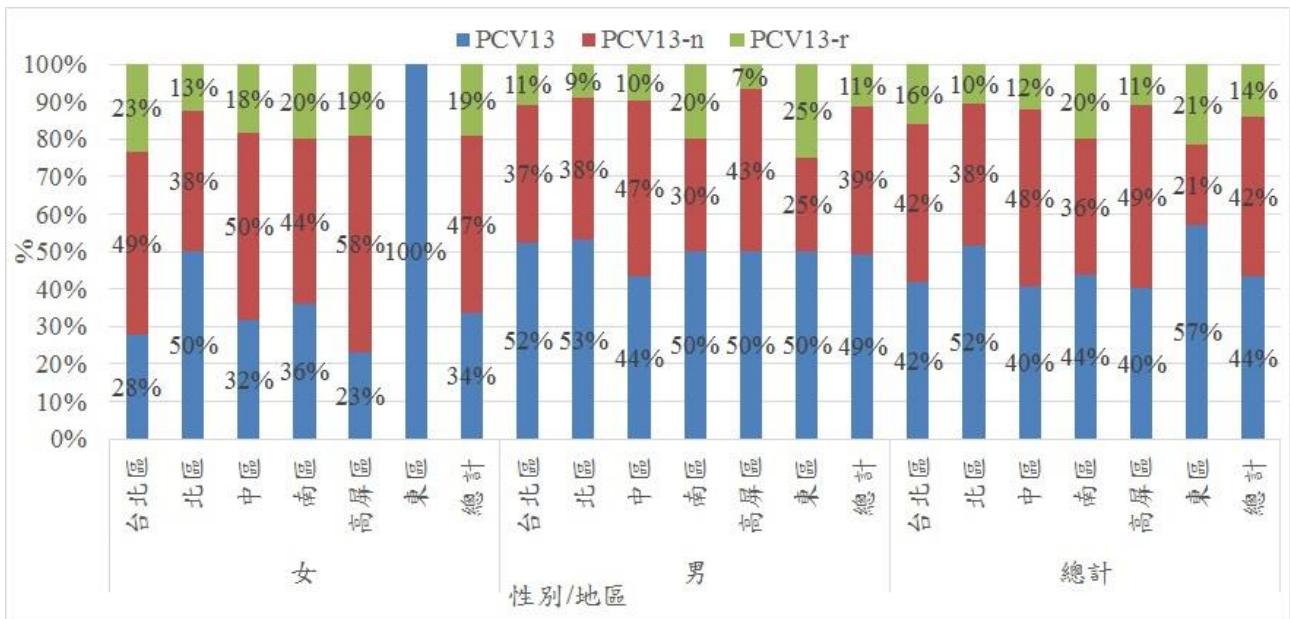
圖九、23 價多醣體疫苗 (PPV23) 各年齡層所涵蓋血清型個案數比例分析 (2017/01~2017/10)



圖十、23 價多醣體疫苗 (PPV23) 各地區性別感染個案涵蓋血清型比例分析 (2017/01~2017/10)



圖十一、蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 各年齡層所含蓋血清型個案數比例 (2017/01~2017/10)



圖十二、蛋白質結合型 13 價疫苗 (PCV13) 各地區所含蓋血清型個案數比例 (2017/01~2017/10)

表四、侵襲性肺炎鏈球菌菌株各類抗生素感受性比率分析（2017/01~2017/10）

	2017 (n=386)						
	Range	MIC <sup>50</sup>	MIC <sup>90</sup>	S	I	R	N
Amoxicillin	≤0.25 ~ >4	2	4	83.4%	8.8%	7.8%	
Cefepime	≤0.5 ~ >2	1	2	66.3%	25.9%	7.8%	
Cefotaxime	≤0.5 ~ >4	≤0.5	2	82.9%	14.8%	2.3%	
Chloramphenicol	≤2 ~ >8	4	>8	75.9%		24.1%	
Clindamycin	≤0.03125 ~ >2	>2	>2	24.9%	0.3%	74.4%	0.5%
Erythromycin	≤0.0625 ~ >4	>4	>4	13.2%		86.8%	
Levofloxacin	≤0.5 ~ >4	1	1	93.8%	0.8%	5.4%	
Linezolid	≤1 ~ 2	≤1	≤1	99.5%			0.5%
Meropenem	≤0.125 ~ >0.5	0.5	>0.5	34.7%	18.7%	46.6%	
Moxifloxacin	≤0.25 ~ >2	≤0.25	≤0.25	94.0%	0.8%	4.9%	0.3%
Penicillin G	≤0.03125 ~ >8	2	4	72.5%	26.4%	1.0%	
Telithromycin	-	-	-				
Tetracycline	≤0.5 ~ >8	>8	>8	15.3%	1.6%	83.2%	
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	≤0.5/9.5 ~ >2/38	≤0.5/9.5	>2/38	53.6%	10.6%	34.7%	1.0%
Vancomycin	≤0.5	≤0.5	≤0.5	99.7%			0.3%

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