

計畫編號：MOHW103-CDC-C-315-000404

衛生福利部疾病管制署 103 年科技研究計畫

性病病原菌檢驗、監測與流行病學研究-II

年度研究報告

執行機構：行政院衛生福利部疾病管制署

計畫主持人：李淑英

研究人員：李淑英、陳國緯、廖美惠、林芷羽

執行期間：103 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意\*

## 目 錄

計畫摘要.....	2
本文.....	14
一、前言.....	14
二、材料與方法.....	28
三、結果.....	36
四、討論.....	55
五、計畫重要研究成果.....	66
六、具體建議.....	69
七、參考文獻.....	71
八、圖與表.....	76
附錄：圖表目錄.....	108

## 計畫摘要

### (1) 中文摘要

中文關鍵詞：性傳染病；淋菌；高危險性網絡；生殖道披衣菌；抗藥性監測；分子流行病學；國際化監測

性傳染病從古至今尤其在我們的社會一直都是隱晦、難以啟齒的話題。社會的歧視及標籤化更促使性病疫情在暗夜中滋長。因此對於性病的防治，包括整個國家的性病盛行率、不同性病的共同感染及進行流行病學調查和推行防治措施都比其他傳染病更困難。感染性病不但反映出個人生殖健康的危機，也透露出接觸高危險性網絡(high-risk sexual network)的警訊。感染性病會增加包括 HIV 及其他性傳染病感染的機率，針對高危險族群積極的監測和預防，除了有助於疾病治療外，亦可減少 HIV 和其他性病的傳播。針對性病的治療及防治目前國內面對的議題有九，包括：(1) 性病與 HIV 感染連動性高，應整合防治，(2) 臨床上重要性病的感染率、盛行率資料缺乏且被嚴重低估，(3) 和性病相關的細菌出現多重抗藥性且與日俱增，(4) 境外引入新型別發生小規模流行，(5) 需要更友善且兼顧病人隱私的性病就醫和篩檢等相關配套措施，(6) 高危險族群多元化、年輕化、高科技化且不易掌握，且伴隨使用娛樂用藥、酒精、賣春等議題，加以其行為及觀念導正困難，增加防治的困難度，(7) 國人尤其是青少年性觀念開放，但缺乏安全性行為知識，(8) 社群網站、通訊媒體、手持式行動上網的普及使得年輕世代性接觸場域多元化及個人化，造成網交及一夜情等危險性行為的氾濫，易使涉世未深的青少年不慎進入高危險性網絡。(9) 致病及抗藥性機轉需要更深入探討。

針對上述問題，本研究計畫針對國內臨床重要性病建立參考實驗室，發展標準及先進核酸檢驗及分子分型方法，與醫療院所合作架構淋菌國家

收菌及流行病學監測網絡 **Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE)**，長期監測抗藥性及分子流行病學趨勢。藉由分析病原分子型別及性狀，我們得以瞭解病原引入、傳播的情形，鑑別高危險族群並深入瞭解其感染及傳播方式。另一方面，我們也配合大規模性病匿名篩檢活動、友善性病門診推薦及教育輔導計畫，提供篩檢服務並增加檢測的方便性及可近性，以期能引導病患接受治療及衛教宣導，進而阻止病菌繼續傳播。此外，我們深入探討分子層次，並發展全基因體定序(Whole genome sequencing) 及比較基因體分析技術，期能釐清國內重要性病致病原的致病及傳播機制及菌株在國內各醫院及高危險族群間，以及國際間的崛起及傳播的原因。

本年度主要研究進展有十一：**第一**、廣泛文獻探討國際間淋菌監測情形及其後續防治作為。**第二**、分析台灣淋菌2013年收集菌株，發現感染年齡層青壯年化之現象，尤其35-39歲男性病例於今年比例增加近2倍，但也不斷出現愈來愈年輕的患者，其中隱含著高危險性網絡，推測在青壯年族群間手持式行動上網工具的普及而使得性活動複雜化所造成。患者男女比逐年升高，值得注意的是感染者男/女性別比方面由2000年的4.2:1攀升至2008年的11.9:1，2010年11.2:1，2011年(1-9月)為12.9:1，2012年為16.2:1，2013年為13.1:1，推測是因為男同性戀間傳播增加之故。我們也發現淋病在夏、秋季節性及北部地理區的聚集，提供防治優先順序制訂之參考。**第三**、2014年度淋菌抗藥性監測發現285株淋菌菌株紙錠抗生素敏感性測試抗藥性 penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefpodoxime及ceftriaxone之抗藥性分別為60.2%、92.8%、2.1%、0.7%和0.7%。cefixime及ceftriaxone最高MIC分別為0.125和0.064 mg/l，尚未達抗藥性的標準。個別菌株抗藥性及型別資料已回饋給貢獻菌株的醫療院所，並透過研討會及論文發表等多個管道呼籲應

從quinolone類轉為頭孢菌素類抗生素治療淋菌外，對第三代頭孢菌素降低敏感性菌株的崛起也應密切監測。**第四**、以NG-MAST針對3,338株淋菌進行分子分型，並據此協助界定性傳播網絡，發現多個大的傳播網絡，包括男同性戀傳播網絡(ST547、ST359、ST2180、ST835與ST2253)、異性戀傳播網絡(ST421、ST419、ST2175、ST2178、ST2194與ST225)、新引入型別(ST547、ST3680與ST4378)。不同型別所代表的網絡有不同的HIV和梅毒的共同感染率，其抗藥性樣式也迥異。不同地理區ST型別分布也不同。我們追蹤型別的消長，更密切監測高危險族群網絡的動向及高抗藥性菌株的傳播情形。我們自行研發出軟體技術將分子型別分類，並將型別、抗藥性強弱、可能的性傳播網絡對時間的關係圖像化，期望能補強流病資料的不足，並有助於淋菌之監測及發布警告。**第五**、分析3,338株淋菌的*penA*抗藥性基因，區分出39型別，其中X、XXIV、XXV、XXVII、XXVIII、XXX、XXXI、XXXII、XXXIV及XXXV皆具有鑲嵌結構。帶有鑲嵌結構不僅會使淋菌對cefixime的抗藥性大幅增加，該菌株也多半同時為多重抗藥性(MDR)菌株，並多源自男同/雙性戀病患。我們也發展出可快速鑑別鑲嵌結構的簡單雙重PCR檢測法。結合NG-MAST和*penA*。我們也發現國內MDR菌株源自國外引入並做株系傳播及基因互換，例如超級淋菌ST1407相關株系，更強調了性病防治防堵境外傳入的重要性。**第六**、分析梅毒2006-2012年報告病例，發現病例數與感染發生率(incidence)逐年穩定升高，且各季節不同。令人驚訝地，經年齡層分析後發現發生率最高者並不是在年輕族群，而是70歲以上的老人，打破了過去對性接觸傳染病的經驗認知。**第七**、協助性病匿名篩檢計畫及性病門診砂眼披衣菌、淋菌檢測，2009-2012年性病匿名篩檢計畫的22,400件尿液檢體中分別檢驗出砂眼披衣菌陽性率為3.7%-5.0%，淋菌陽性率為0.2%-0.4%，砂眼披衣菌和淋菌同時出現之陽性率為0.1-0.3%；

2010-2013年性病門診303件檢體中分別檢驗出砂眼披衣菌陽性率為5.3-12.1%，淋菌陽性率為2.2-9.3%，砂眼披衣菌和淋菌同時出現之陽性率為2.2-5.2%。**第八**、2004-2009年國內砂眼披衣菌型別盛行率依序為E (19.5%)、F (19.0%)、J (17.8%)、D/Da (16.1%)、G (9.2%)、K (8.0%)。E是最盛行的型別，但2007年後F、J、D/Da型別逐漸增加。由性病門診、匿名篩檢等資料顯示，不同門診之間的就診族群及男女比例和型別分布均有很大的差異。**第九**、持續發展可同時檢測砂眼披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、陰道滴蟲(*Trichomonas vaginalis*)、人類黴漿菌(*Mycoplasma hominis*)、生殖道黴漿菌(*Mycoplasma genitalium*)及解尿支原體(*Ureaplasma urealyticum*)六種性病原體的快速多重檢驗技術。初步結果顯示性病多種病原同時感染十分普遍。**第十**、繼發表國內第一株也是全球第三株淋菌菌株全基因體定序資料後，進行淋菌之比較基因體學研究。**第十一**、探討特殊淋菌抗藥性逐漸增強的原因及與毒力與傳播力之關係。

計畫執行期間，我們率先在國內引入**性傳播網絡**的觀念，結合分子分型及生物資訊方法，劃分國內性傳播網絡，並發現不同網絡具有其獨特的性傾向、抗藥性樣式及HIV和梅毒的共同感染率。我們鑑別出多個核心高危險族群，其特性多為帶有新引入或多重抗藥性型別的網絡，且多半來自男男(men who have sex with men, MSM)或雙性性接觸者，並有極高的HIV和梅毒的共同感染率。並預警一旦高危險族群網絡菌株藉由橋接者(bridgers)傳入其他網絡會造成抗藥性的迅速蔓延及HIV和梅毒的感染率的增加。這呼籲也與目前國外推動的「防止性伴侶圈子互相重疊」及「與性網絡脫勾」等防治策略不謀而合，藉由阻止性網絡間互相交錯或避免接觸任何性網絡，可降低患者感染性病及HIV的風險。

2008年到2013年淋病平均年增2000例。利用生物資訊學進行網絡分

群，粗估淋病患者中以異性戀族群為大宗，佔所採集樣本約 75% (66% 男性，9% 女性)，MSM/bisexuals 族群約佔 25%。來自 MSM/bisexuals 族群的病例逐年增加。此外，基於鑑別性網絡有助於追蹤感染源頭，及(伴侶、網絡)共同治療，我們也積極發展核心高危險族群相關標記的快速鑑定方法，包括已發展利用 PCR 鑑定帶有鑲嵌型 penicillin-binding protein type 2 的淋菌，以及未來進一步研發特殊 *por* 基因的快速鑑定方法。

2012 年 WHO 於全球發佈有關淋菌高抗藥性警訊及可能無藥可用的危機。許多國外臨床報告已經發表第三代頭孢菌素治療淋病失敗的病例。G-NICE 監測資料適時提出台灣淋菌抗藥性資料，顯示國內第三代頭孢菌素抗藥性淋菌菌株比例仍在 WHO 建議的 5% 閾值以下，在我們的監測範圍內幸好也尚未發現抗藥性特別高或治療失敗的案例，因此目前我們仍建議以口服 cefixime 或 ceftriaxone 針劑做為標準療程。

從廣泛的收集先進國家監測及防治政策，輔以本國研究數據作為科學佐證，我們提出九點呼籲及建議，包括：(1) 重視性病的再興；(2) 整合防治性病及愛滋病；(3) 重視性病高危險族群的年輕化及多元化；(4) 界定性網絡的概念及其特性，優先鑑別並防治核心高危險族群(網絡)；(5) 落實伴侶/性網絡追蹤、治療、防治的概念；(6) 淋菌抗藥性的嚴峻現況，應持續監測抗藥性的趨勢，適時修訂抗生素治療建議；(7) 高危險族群定期篩檢的重要性；(8) 進行分子流行病學分析，追蹤型別盛行及變遷情形，提供防治及未來疫苗選擇的參採；(9) 呼籲大眾維持忠誠單一性伴侶，慎選性接觸史單純且未感染的伴侶，避免重疊式的性關係及跨性網絡接觸，與性網絡脫勾，避免群交。我們的研究成果也提供給權責疾病組，協助鑑別高危險族群，研擬更周延的防治策略，亦將提供相關單位作為性教育知識的參考，抗藥性及型別資料則持續回饋提供菌株的醫師以供治療及諮詢之參考。

## (2) Abstract:

**Keywords:** Sexually transmitted infections, *Neisseria gonorrhoea*, high-risk sexual network, *Chlamydia trachomatis*, Antibiotics susceptibility surveillance, molecular epidemiology, international surveillance

Infections with sexually transmitted diseases remain a taboo, especially in our society. Social discrimination and stigmatization has further fostered “the hidden epidemics”. Consequently, it is difficult to have a precise estimation of the numbers of the infected patients, co-infection rate, conduct epidemiological studies and implement control measures. Sexually-transmitted infections (STIs) signal the information of individual’s health status, sexual behavior and possible involvement in high-risk sexual networks. Patients infected with one STI have higher risk to acquire HIV or other STIs than healthy people. Therefore, timely detection and treatment of high-risk groups can help to reduce the social costs ensued by STIs and the transmission of HIV. Ten issues of STI prevention and treatment are essential in Taiwan, which include: (1) STIs and HIV infections are frequently associated, thus, integrated programs aiming at preventions of STIs and HIV are needed; (2) underestimation and a lack of epidemiological data of clinical important STIs; (3) the increase in the incidence and prevalence of antibiotic-resistant STI pathogens; (4) introduced new strain types of *Neisseria gonorrhoeae* causing local small-scale outbreaks; (5) more friendly and easily accessible STI clinics and diagnostic services are urgently needed; (6) high-risk groups are diversified and younger, and familiar with high-tech devices and are difficult to access, which are further complicated by drug use for sexual pleasure, alcohol and commercial sex which has compromised intervention efforts; (7) recent liberalization of sexual behavior in general population are not accompanied by updated safe sex information especially in young adolescents; (8) The prevalence of social network, communication media



and hand-held mobile internet device has changes the social behaviors, sexual encounter venues and increase internet sex and one-night stand; (9) more support to studies of pathogenesis and antibiotics resistance mechanisms are necessary.

To address these issues, in this project, we have constructed a reference laboratory for STIs, aiming to develop standardized and advanced diagnostic and molecular typing methods for STIs. We have cooperated with hospitals/clinics to establish a laboratory-based surveillance system for *Neisseria gonorrhoeae*, namely **Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE)**, to collect representative strains, to trace long-term antibiotic resistance trend and conduct molecular epidemiology studies. Integrating phenotypic and genotypic data of specific clones to monitor the introduction, emergence and spread of specific STI clones in Taiwan and to identify high-risk groups as well as trace transmission dynamics of STIs within distinct sexual networks. We have provided diagnostic services for large-scale anonymous screening and friendly STI outpatient service in a hope to reduce the barrier of the hidden patients to seek treatment and receive STI-related consultation. In addition, we investigated molecular level and conduct whole genomes sequencing and comparative genomic analysis of domestic representative STI pathogens to elucidate genetic mechanisms underlying resistance and virulence and to gain deeper insight of the emergence and transmission of STIs between high-risk sexual networks domestically and internationally.

Our major findings can be summarized into eleven points: **Firstly**, we have surveyed and compared the surveillance projects and control strategies for gonococcal infections in other nations, for example, UK, USA, and Australian. **Secondly**, epidemiological analysis of gonorrhea cases in 2013 and found

doubling of prevalence in male of 35 to 39 year-old age group as well as increase in younger age group which are mainly from high-risk sexual networks. This may be due to increase of sexual encounters of adults with the rising popularity of mobile devices. The further increase of male/female sex ratio may be associated with increased transmission among MSM (Men who have Sex with Men). We also identified clustering of gonorrhea cases during summer and autumn as well as in northern region which may help to prioritize control efforts. **Thirdly**, In 2013, resistance rates of 431 *N. gonorrhoeae* isolates to penicillin, ciprofloxacin, cefixime, cefpodoxime and ceftriaxone were 66.8%、98%、2%、0% and 2% by disc assay, respectively. Maximal MIC of cefixime and ceftriaxone showed non-resistant level of 0.064 and 0.032 mg/l, respectively. The resistance and genotype data of respective strains have been feed back to hospitals contributing strains. The resistance trend has been made public through symposium and publications to aid treatment recommendation that fluoroquinolones are no longer recommended for treatment of gonococci and cephalosporins should be used instead. **Fourthly**, NG-MAST delineate *N. gonorrhoeae* in Taiwan into several STI transmission networks, including MSM network (the predominant sequence types are ST547, ST359, ST2180, ST835, and ST2253), MSW (Men who have Sex with Women) network (ST421, ST419, ST2175, ST2178, ST2194, and ST225) and the networks consisting new types introduced from other countries (*e.g.*, ST547, ST3680, and ST4378). These networks displayed different co-infection rates with syphilis and HIV and antibiotic-resistance patterns from each other. The Northern, Median, and Southern area of Taiwan have different ST distributions. We have traced long-term trend of ST changes and dissemination of STI pathogens with high resistance. Additionally, we have developed tools to visualize the relationship between potential sexual networks (including ST changes and resistance) and time. **Fifthly**, we analyzed *penA* genes of 3,053 isolates and identified 39 types,

with X, XXIV, XXV, XXVII, XXVIII, XXX, XXXI, XXXII and XXXIV types having mosaic structure. Strain harboring mosaic *penA* gene is usually derived from MSM/Bi-sexual men groups and has multi-drug resistance (MDR). We also developed a simple and rapid duplex PCR that can discriminate mosaic and non-mosaic *penA*. By using NG-MAST and analysis of *penA* sequences, we found that the majority of MDR gonococci strains in Taiwan may be introduced in early years with subsequent domestic clonal dissemination. This finding reinforces the importance of participation in global surveillance as in our recent publication on a clone closely related to superbug ST1407. **Sixthly**, we have analyzed the reported syphilis cases during 2006-2012, and found that the number of cases and incidence rate were increasing steadily. Surprisingly, the age group with the highest incidence rate was not young adults, but elders over than 70 years old. **Seventhly**, we provided free and easy accessible *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae*, diagnostic services for anonymous HIV and STI screening program and STI outpatient. In 2009-2012, the positive rates were 3.7-5.0%, 0.2-0.4%, and 0.1-0.3% for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and chlamydia-gonorrhea co-infection in 22,440 urine samples. **Eighthly**, molecular typing by sequencing the MOMP gene of *C. trachomatis* has identified the prevalent genotypes in decreasing order as: E (19.5%), F (19.0%), J (17.8%), D/Da (16.1%), G (9.2%) and K (8.0%) in 2004-2011; E genotype is the most prevalent genotype. The type prevalence of anonymous screening in 2010 showed that there were significant difference in male/female ratio and molecular type distribution among different outpatient clinics. **Ninthly**, we have developed the method that detects six STI agents simultaneously, namely, *Trichomonas vaginalis*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, and *Ureaplasma urealyticum*. The preliminary result showed that co-infections are quite common. **Tenthly**, we published a whole genome sequence of a MDR *N.*

*gonorrhoeae* strain TCDC-NG08107 and studied comparative genomics of gonococci. **Eleventhly**, we investigate the mechanisms of drug-resistance and their correlation with virulence and transmissibility.

During the course of this project, we took the lead in introducing the concept of “**sexual networks**”. We delineated sexual networks by a combination of genotyping and bioinformatics approaches and indicated that each network displayed distinct sexual orientation, resistance profiles and HIV and syphilis co-infection rates. Multiple core high risk groups were identified. Most of them were networks of newly introduced or multiple drug resistant genotypes, mainly from men who have sex with men (MSM) or bisexuals, and have high HIV and syphilis co-infection rates. We warned against the possibility of cross-network contact via bridgers in transmitting high resistant strains as well as HIV and syphilis. Such warning coincides with the campaign of “**Avoid overlapping sexual relationships!**” and “**Get off the Sexual Network!**” to prevent cross-network contact or involvement in any network and reduce the risk of contracting other STIs and HIV.

During 2008-2013, approximately 2000 cases of gonorrhea were reported each year. Using bioinformatics approach for network grouping, we estimated that heterosexuals constitute the majority (75%; 66% male , 9% female) of the gonorrhea cases and MSM/bisexuals 25%. Cases from MSM/bisexuals showed increasing trend, while those for heterosexuals showed decreasing trend. In view of the usefulness of identification of sexual network in contact tracing and (partner, network) therapy, we have developed rapid diagnostic method to identified markers of high-risk groups, which include a duplex PCR to identify gonococci carrying mosaic type penicillin-binding protein type 2 (PBP2) and method to rapidly differentiate specific *por* alleles is ongoing.

In 2012, the World Health Organization (WHO) has announced the

growing threat from antibiotic-resistant gonorrhea and of running out the last treatment option. Furthermore, treatment failure cases have been reported in many countries. We timely issued G-NICE surveillance data on resistance trend in Taiwan, indicating that the percentage of gonorrhea isolates resistant to 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin is still below the 5% threshold recommended by WHO and within our panel of collection we have not discovered treatment failure cases yet. Thus, oral cefixime or injectable ceftriaxone are still recommended as treatment options.

Based on our research data and surveillance and control policies of many countries, 10 strategies are recommended : (1) re-emergence of STIs, (2) integrate STI and HIV control can help to dampen HIV epidemic, (3) high-risk groups for STIs is diversified and is extending to younger generation, (4) concept of sexual network and delineation of domestic sexual networks, control of extremely high risk groups (networks) should be prioritized, (5) trace, treat and control sexual networks, (6) imminent threat of gonorrhea multiple-drug resistance and necessity of monitor resistance trend and molecular epidemiological study to timely switch antibiotic usage, (7) importance of routine STI screening for high risk groups, (8) survey genotype prevalence and change to provide information for control and vaccine choice, (9) promote monogamy, avoid overlapping sexual relationship, get off sexual networks and avoid group sex, (10) educate people to refrain from cross network contact and be particular in choosing uninfected partner with uncomplicated contact history.

These findings will be provided to our control divisions to identification and characterization of core risk groups and fine tune their control strategies. The information on high-risk sexual-networks will be available to safe-sex educational material. We will also feedback the resistance and subtyping data to

respective hospitals/clinics which have contribute strains to this surveillance programs to refine their therapy regimens and patient consultation.

## 本文

### 一、前言

多數性病不會在短時間內出現強烈的感染症狀，再加上性病患者容易被貼上不道德標籤，在華人社會裡一直都是隱諱的話題，種種因素造成患者的就醫意願低落，各種性病的盛行率有相當程度被嚴重低估的傾向，是為一大隱憂。以美國為例，其國內性病通報病例估計僅為其實際病例的 50% 到 80%，國內研究也指出類似的現象<sup>1</sup>，其他新興性病的盛行率資料更是零星，或是完全付之闕如，造成性病防治的障礙。性傳染病是全球日趨嚴重的公衛議題，尤其近年來我國以及各個先進國家的性病患者有增加的趨勢，在美國 2002 年的性病患者有 1500 萬，到了 2010 年已增加至 1900 萬人，美國因性病衍生的醫療支出更高達 170 億美元。尤其令人憂心的是，性病患者有一半以上為 15-24 歲的青少年。因此如何整合各醫療院所進行長期的性疾病監測，研擬高危險族群篩檢及治療計畫，推動衛教及預防措施來遏阻性病的傳播愈加重要。

在全球商業活動、旅遊頻繁的現實情況下，臨床常見重要性病如淋病、梅毒、生殖道砂眼披衣菌、甚至愛滋病(HIV)，因為國人出國買春、性工作者入境而跨國傳播。1990 年以來因性交易增加及性行為的多樣化，許多先進國家均同步發現性病及 HIV 感染增加的現象，尤其以都會地區為甚。今(2012 年)年度內世界衛生組織(World Health Organization, WHO)曾刊登抗藥性淋菌之報導，引起防疫單位注目，文中對於目前淋病已對現階段所採用的所有藥物出現抗藥性，其中也包括一種普遍被當作最後一線治療的抗生素「頭孢菌素」(cephalosporins)。實際上在去年國內媒體就曾報導兩則關於淋病抗藥性的新聞，其一是說明日本出現了「超級淋菌」，其二是英國政府衛生機構發布歐洲 2009-2010 年已有若干以第三代頭孢菌素治療淋病失敗

的病例<sup>2</sup>。關於前者，事實上在 2009 年日本研究者已發現此菌株，它對 cefixime 之 MIC 高達 8 mg/L、對 ceftriaxone 之 MIC 更高達 4 mg/L，是全球第一例確認的 ceftriaxone 抗藥性菌株<sup>3, 4</sup>。從這幾年國際上對於淋病抗藥性的重視可以發現，在國際交流頻繁的今日，我們面臨的性傳染病挑戰更為嚴峻，除了密切關注國際疫情，研發利於國際接軌之檢驗及分子分型方法、聯合監測流行病學之變化，才能有效遏阻國際疫情延燒至國內。

英國防疫單位在保護病患隱私權的前提下，試圖說服患者取得完整的流病資料及性傾向，經分析後做為推動政策的依據。英方積極推動醫療院所加入「泌尿生殖道專科診治紀錄系統」(Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset, GUMCAD)，整合淋菌抗藥性監測計畫(Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme, GRASP)、國家披衣菌監測計劃(National Chlamydia Screening Programme, NCSP)及國家產前疾病篩檢計畫(National Antenatal Infections Screening Monitoring Programme, NAISMP)，其防疫重點放在提高性傳染病監測覆蓋率、更方便地取得性相關保健服務，以及性行為健康教育，具體表現在實務面上則前二者有 GUMCAD 系統，後者則增加投入網站、電視廣告等媒體的支出。值得注意的是，除了宣導「使用保險套」、「減少性伴侶數目」這兩項「老生常談」之外，還特別強調「性伴侶圈子不重疊」，目的是降低感染第二種性病的風險，也阻擋高抗藥性菌株在不同性網絡間的流竄。這也是各國目前共通的新思維，對未來高抗藥性菌株必然出現及 HIV、梅毒共同感染的嚴苛情況而言，更形重要。

美國本土有美國疾管局推動的 GISP 計畫，拉丁美洲及加勒比海週邊區域則在世界衛生組織協助之下建立 GASP-LAC 計畫，兩者皆發現性病患者持續增加的情況。美國本土以砂眼披衣菌患者最多，2010 年全年新增病例



約 131 萬人，佔美國 2010 年總人口數 0.42%，因此美方政府持續推動 25 歲(含)以下年輕婦女年度披衣菌篩檢。另一方面，美國政府針對不同防治對象設計不同宣導內容，其目的皆相同：希望這些群體皆能做到一年至少主動接受一次性病篩檢。

澳大利亞總人口數大致與我國相當，2011 年淋病患者共 12,118 人，是我國六倍。澳國政府推動 16-25 歲青少年接受砂眼披衣菌篩檢，頻度至少一年一次，另外針對原住民族(毛利人及澳洲北端托勒雷海峽群島原住民)提供篩檢服務，將這些社經上較弱勢、且較少與其他族群發生性關係的群體列為重點政策對象。

國內社會同時也面臨幾個問題。社會風氣的開放及社交行為的改變使得性病高危險族群趨於多樣化，明顯的實例是，本計畫研究發現近兩年來(2012-2013 年)仍以 20-29 歲為淋病最大宗的年齡層，從 2012 年佔 45%到 2013 年截至 10 月底佔全年淋病總病例的 45.3%，是目前淋病需要強化防治與宣導的重點年齡層，估計明年(2014 年)仍然會維持高比例且可能再度攀升。而國內的高危險族群除了 HIV 患者、女性性工作者等傳統族群外，新興族群如藥物成癮者、矯正機構留置者、援交族、網交族等，特別是近年手持式行動上網工具的盛行及普及化，對於高危險族群的社交活動也有明顯的改變，衛生單位和醫療體系需要瞭解族群人口特性、危險因子及流行動態，才能設定優先順序，進行符合成本效益的篩檢。另一方面，性病與性接觸 HIV 有相同的傳染途徑，從事危險性行為的性病患者及其性伴侶感染 HIV 的機率也高。性病患者感染愛滋病毒的機率比常人高出許多。近年來研究顯示，非潰瘍性性病如淋菌、砂眼披衣菌的感染，可能增加 3 到 4 倍 HIV 的感染及傳播的機率<sup>5,6</sup>；若是潰瘍性性病例如初期梅毒、軟性下疳、性器官疱疹等，增加的機率則更高達 10 到 20 倍以上。此外，若淋菌等性

病感染在 HIV 之後，可能意味著患者感染 HIV 後仍無視於散佈病毒給伴侶的風險，持續從事危險性行為，此舉嚴重時可視為犯罪行為。由此觀之，性病的檢驗及監測將間接有助於 HIV 的防治。

多數性病的預防和治療並不困難，過去各國醫療機構多以抗生素治療，也有了良好的成效，但是近年來性病病菌的抗藥性迅速增強，以淋菌為例，從 1980 年代末期 penicillin 和 tetracycline 已不再被推薦用來治療淋病，到了 2000 年初 Quinolone 抗藥性菌株散播到全球讓用藥的選擇變得更狹窄<sup>7, 8</sup>。台灣在 1990 年以前尚未發現對 quinolone 類藥物產生抗藥性的菌株，但是近來 ciprofloxacin 抗藥性已急遽攀升至七成以上，甚至可能高達九成，國內薛博仁醫師分析 1999 到 2003 年的 55 株菌株顯示，ciprofloxacin 抗藥性菌株已由 25% 竄升至 93%<sup>9</sup>，本研究由所收集到的淋菌菌株也得到相近的數值(98%)。值得注意的是，紙錠抗生素敏感性測試 Quinolone 類的抗藥性菌株在 2009 年一度攀至高峰達 93.4%，而後三年(2010-2012 年)有逐年減少抗藥性的比率(89.6%、87.7%、81.5%)，但今年 2013 年監測到的 Quinolone 類的抗藥性菌株迅速攀升至 98%，此劇烈改變除了和醫師的用藥策略有關，另外一個即是出現某一類對 Quinolone 類抗生素特別有抗藥性的特殊族群，且迅速在國內蔓延開來所致，而紙錠抗生素敏感性測試口服頭孢菌素 cefixime 的抗藥性菌株在 2003 年約佔 9%，到 2007 年台灣淋菌對 cefixime 及同屬於第三代頭孢菌素的 cefpodoxime 的抗藥性已經急增到 17.3%和 23.1%<sup>9, 10</sup>，然在本計畫的推行與相關防疫政策的宣導之下，自 2008 年起，本實驗室監測到的第三代頭孢菌素類抗藥性有明顯下降，從 2008 年對 cefixime 及 cefpodoxime 的 7.7%和 12%到今年已降至 2%和 0%，足見防疫政策推行和長期監測對淋病防治確有收到立竿見影之效。

然而，目前對 penicillin 和 ciprofloxacin 產生多重抗藥性的菌株若對第

三代頭孢菌素也發生抗藥性後且散播開來，醫療體系將面臨無藥可用的窘境。而在預防的政策面方面，可藉由加強檢驗、衛教宣導諮詢、高危險族群的擴大篩檢、性伴侶追蹤及管理治療、施打疫苗等防治介入措施加以遏阻。性病因為它傳染途徑的特殊性，有一個殊異於其他疾病的流行病學特徵，也就是共同感染的情形十分普遍，據估計約有 60% 的患者，同時感染至少以下二種性病：梅毒 (*Treponema pallidum*)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、砂眼披衣菌 (*Chlamydia trachomatis*)、陰道滴蟲 (*Trichomonas vaginalis*)、生殖道黴漿菌 (*Mycoplasma genitalium*)、人類黴漿菌 (*Mycoplasma hominis*)、杜克氏嗜血桿菌 (*Haemophilus ducreyi*) 及解尿支原體 (*Ureaplasma urealyticum*) 等。

**梅毒**可經由性接觸或母子垂直感染，常造成生殖道潰瘍。梅毒在短時間內不易察覺，感染後通常要大約三個月才會出現病徵，初期和第二期梅毒傳染力最強。如果未治療痊癒，可能演變成無明顯病徵的潛伏性梅毒而終身帶原，並在免疫力降低(例如老年)時伺機竄起為害，嚴重者將造成中樞神經性梅毒等嚴重病症。目前梅毒主要是利用血清抗體與暗視野的免疫螢光偵測為主要的診斷方法，但這類方法對於感染 HIV 的病人可能會存在盲點<sup>11</sup>。針對生殖泌尿道及口咽拭子，美國 CDC 研發的可同時檢測包括梅毒(針對 47 KDa 的 lipoprotein 基因)、杜克氏嗜血桿菌(針對 haemolytic cytotoxin 基因)及單純皰疹病毒(針對 glycoprotein D 基因)這三種病原的 multiplex real-time RT PCR 快速多重檢測方法；針對組織病灶的檢體則發展可同時檢測梅毒、杜克氏嗜血桿菌、單純皰疹病毒及披衣菌(著重 LGV)四種病原的 multiplex real-time RT-PCR。

**淋病**是由格蘭氏陰性雙球菌 *Neisseria gonorrhoeae* 感染所引起，每年全球淋病新增病例高達 6 千 2 百萬人，發生率與感染率在歐美國家有逐年上

升的趨勢；許多國家也報導淋病病例在 MSM (Men who have Sex with Men)<sup>12</sup> 族群及年輕男性增加最多。淋菌主要感染子宮內頸及尿道等生殖泌尿道黏膜細胞，但是近年來口咽及直腸部位的感染亦屢見報導，引發的症狀包括尿道炎、子宮頸炎、骨盆腔炎，最嚴重會導致不孕、子宮外孕(ectopic pregnancy)等嚴重長期後遺症。日本最近報告顯示口咽的感染因為治療不易，經由口咽的傳播或許是日本近年來淋菌增加的主因<sup>13</sup>。根據國內疾病管制署的監測統計，2011 年淋病的病例新增 2,036 例，發生率約為每十萬人 8.8 人。不過由於缺乏精確的檢驗，病例被低估的可能性極大<sup>1</sup>。近十年來淋菌對抗生素如 penicillin 和 tetracycline 的抗藥性迅速增加，Quinolone 抗藥性菌株的迅速竄起更限制了用藥。Ciprofloxacin 抗藥性菌株傳播擴及全球，尤其在亞洲為甚<sup>14,15</sup>。在北台灣，依據 2005 年薛博仁醫師及本研究 2007 年與台北市立聯合醫院合作的資料顯示，ciprofloxacin 抗藥性菌株佔比例甚高，高達 75-95%<sup>9,10</sup>。抗藥性菌株迅速增加，勢必削減治療及防治的效果，因此有必要建立參考實驗室，長時間持續進行系統化的抗藥性監測，在流行病學上有助於了解其散播模式，在臨床上則能即時提出用藥修正指引，例如在某些地區或針對特殊族群做出停用 fluoroquinolone 的建議<sup>16</sup>。

淋菌可以分子分型方法如 *N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing (NG-MAST) 輔以流病調查資料，來瞭解病菌在高危險族群中的流行傳播趨勢及高抗藥性菌株在國際間之崛起及流竄情形。英國倫敦以 MAST 為分型方法，輔以流病接觸史調查資料，得以建立更精確的性接觸網絡(sexual network)，並進而發現在異性戀族群中，淋菌型別與膚色種族、性別和是否感染愛滋病具有相關性，而少數獨特在英國罕見型別則好發在年長且具國外接觸史之患者<sup>17</sup>。荷蘭在阿姆斯特丹一項調查研究也指出，特殊 MSM、異性戀、偏好網交等高危險族群各有其獨特流行病學樣貌<sup>18</sup>。結合

NG-MAST 和淋菌抗藥性樣式有助於鑑別帶有抗藥性菌株的特殊高危險族群<sup>10,19</sup>。英國分析其國內抗藥性菌株型別後顯示，多屬 WI 血清型，進一步以 NG-MAST 分型屬於 ST338 型，不僅如此，感染 ST338 多屬 MSM 男同性戀、在英國本國感染或有多位性伴侶之患者<sup>20</sup>。顯示網路化並以 *por* 和 *tbpB* 基因序列為主的 NG-MAST 分型不僅已成國際型別公認命名法，也是十分有效的分型工具。

另外發現由於 *gyrA* 與 *parC* 的胺基酸序列中發生突變，導致淋菌對於 quinolone 類抗生素如 ciprofloxacin 產生高度抗藥性，以及 *penA* 基因結構改變如出現鑲嵌型構造(mosaic structure)可能與頭孢菌素抗藥性有關<sup>21</sup>。所以，利用基因定序的方式與抗藥性檢測的結果進行關連性比較，可得知台灣地區的淋菌在基因上是否有那些變異，而導致抗藥性菌株的產生。依據結果，除了可作為醫師用藥上的參考，也可以得知台灣地區淋菌抗藥性菌株的流行病學。本計畫擬廣泛收集國內淋病菌株，加以 PFGE-spe、NG-MAST 分型，配合流病資料、抗藥性樣式及抗藥性基因之定序，以更明確瞭解淋病在國內傳播之模式。我們的研究顯示歷年來台灣淋病好發於 21-50 歲族群(約佔 82-87%)，曾出現的主要型別有 ST421、ST419、ST547、ST2180 和 ST835 等，自去年起則有 ST359 迅速崛起，此型雖然抗藥性弱，但其增加的速度帶來重要的警訊。ST547 和 ST835 曾為國外報導之型別，而 ST547 更是英國男同性戀 MSM 族群中盛行的型別之一。值得注意的是每一種型別的族群各有不同抗藥性模式、梅毒及 HIV 共同感染率。再在張顯彰顯出對於不同高危險群，必須擬定不同的防治與投藥策略及優先順序之重要性。

對於淋菌而言頭孢菌素幾乎已是目前的最後線用藥，因此淋菌將在何時對頭孢菌素產生抗藥性、崛起機制可能為何、有否方法可加以抑止特別受到矚目，這是全球共同的趨勢，也是本研究聚焦的重點。可能影響頭孢

菌素的抗藥性的基因有 *penA*、*mtrR*、*penB*、與/或 *ponA1* 基因，不同種類的頭孢菌素其機制及涉及的基因也不同。以 cefixime 的抗藥性而言，主要是由於在轉譯 penicillin-binding protein 2 (PBP 2) 的 *penA* 基因中嵌入一段約 60 個胺基酸的鑲嵌構造(mosaic structure)。這段來自共生性非病原性奈瑟氏菌的 DNA 片段會造成淋菌對 cefixime 的抗藥性大幅提昇。其他抗藥性決定基因如 *mtrR*、*penB*、*ponA1* 雖然也會提升些許 cefixime 抗藥性，但影響並不大。然而，*mtrR* 和 *penB* 對淋菌的 ceftriaxone 抗藥性的貢獻度與 *penA* 幾乎一樣大。至於 *ponA1* 則不論對 cefixime 或 ceftriaxone 的影響均不大<sup>22</sup>。其原因究竟為何，研究者仍在積極地探究之中。而具有鑲嵌狀構造 *penA* 的淋菌既然能大幅提升對 cefixime 的抗藥性，其傳播特性及流行病學便值得特別注意，目前許多證據均顯示這類菌株集中在少數株系持續做株系傳播 (clonal expansion)；但另一方面又可藉由基因的平行轉移，將抗藥性傳遞給其他株系<sup>23</sup>。在本研究的長期監測中，已經發現了近百株帶有 mosaic *penA* 的淋菌病例，並且發現了一場小型的高毒性重組菌株(recombinant)爆發，由 2010 年四月延伸至 2012 年十月底，這現象顯示出帶 mosaic *penA* 的菌株可能已經打進了低抗藥性淋菌的傳播網絡內，其後續發展必須密切注意。關於這場小型爆發的研究報告已投稿至國際期刊 JAC。

砂眼披衣菌感染已成為全球最重要的細菌性性傳染病之一，感染率遠超過淋病，是目前全世界三億性傳染病病例中是最廣泛的一種。據估計，每年約有 8 千 9 百萬人受到感染<sup>24</sup>。披衣菌蔓延快速，不容易被診斷出來而接受治療，在男性及女性各約有 50%和 80%的人受感染後並無症狀出現，性活動活躍之男女及其子女也易處於危險的情況，所以實際感染人數應遠高於報告病例數。由於砂眼披衣菌為絕對細胞內寄生的細菌，病原分離需以細胞培養進行，所需時間較長，技術上要求較高。因此，核酸增幅檢測

(NAATs)的技術在世界各地已被大量運用，並有商品化檢驗試劑在臨床檢驗中使用，例如 Roche Amplicor (Roche Diagnostics Corporation)、Abbott LCx (Abbott Laboratories)、BDProbeTec™ET (Becton, Dickinson and company)等試劑皆是針對砂眼披衣菌的 plasmid DNA 作檢測，另有 Gen-Probe APTIMA™是以 23S ribosomal RNA 為偵測標的。NAATs 技術的優點在於能檢驗較不具侵入性的檢體，如泌尿道拭子、尿液等可由病人自行採檢的檢體，且其專一性與靈敏度相對較高。

砂眼披衣菌針對其外膜蛋白(out membrane protein, OMP)可分為 19 種血清型，及多種變性型<sup>25</sup>。這些血清型及基因型依據其基因相似度及血清交叉反應又可分為三大群: B 群 (B/Ba、D/Da、E、L1、L2 和 L2a)、C 群 (A、C、H、I/Ia、J、K 和 L3)、及中間群 (F、Ga 和 G)。不同血清型有不同的臨床病徵，依據其病原性，血清型 A、B、Ba 和 C 常與砂眼（造成百萬人失明的慢性結膜炎）有關。血清型 D 到 K 常與生殖泌尿道感染有關，例如尿道炎、副睪丸炎、子宮頸炎、輸卵管炎、骨盆腔炎與子宮外孕等。血清型 L1-L3 常與花柳性淋巴肉芽腫 (lymphogranuloma venereum, LGV)的發生相關<sup>26</sup>。除此之外，血清型 G、I 與 D 推測與子宮頸鱗狀上皮細胞癌的形成有關，而且女性血清型 K 的慢性感染已經確認與不孕症的發生相關聯<sup>27</sup>。尤有甚者，血清型差異可能與某些特殊高危險群或特殊行業工作者有相關性，對往後運用於疫苗的開發上有很大的幫助。我們研究台灣砂眼披衣菌型別分布，共發現 9 種基因型，平均來說，其中 E 型的比率最高(22%)，D 與 Da 型為 19%，F 型為 16%，J 型為 15%，K 型為 11%，G 型為 11%，H 型為 6%，Ba 型為 2%。我們除了發現 H 型在北台灣與南台灣的分布上有地理上的差異( $p < 0.018$ )之外，與國際上比較，台灣的型別分布與日韓相近。其中，J 型與 K2 型的突變點與中國砂眼披衣菌分離株一致的情形，凸顯了監測二

國間砂眼披衣菌感染及傳播之重要性。分子流行病學研究在鑑定高危險族群與追蹤性接觸者方面是相當重要的，因此本研究中我們開發具有多重檢測能力的核酸增幅技術，並結合液相的微珠陣列系統與基因定序，除了檢測砂眼披衣菌之外，也可以一併進行 *omp1* gene 的 VS2 片段的分子分型。

從 2003 年春季開始，在荷蘭的鹿特丹與阿姆斯特丹發現 100 名同性戀男子肛門感染了 *C. trachomatis* L2b，而導致花柳性淋巴肉芽腫(LGV, 為入侵性性病)的發生，許多病例通報敘述曾經未戴保險套從事肛交以及拳交。被列入高危險群的包括人 HIV 帶原者、皮衣族及派對常客。藉由定序的型別資料分析，配合患者提供的流病資料進行性接觸史的追蹤與確認來建立，或可提供探討砂眼披衣菌感染及國與國之間傳播之參考，所以歐美各國正在嚴密監控疫情擴散的與否<sup>28</sup>。近來在比利時的安特衛普、德國漢堡、法國巴黎與瑞典等歐美國家的同性戀與雙性戀男子中傳播，病例迅速累積中成為嚴重的公共衛生議題。美國 CDC 也曾警告其 MSM 族群，此罕見性病可能蔓延至美國，諸如紐約、舊金山與亞特蘭大也發現患者。台灣不無可能存在 LGV，應建立預應配套檢驗措施。雖然 LGV 只要診斷得宜，施以較長約三個星期的抗生素 deoxycycline 類藥物，即可獲得控制，可是由於病症相當罕見，有時未在醫師診斷考慮的範圍，誤診的機率相對提高，有時會被誤診為克隆氏症或潰瘍性結腸炎等發炎性腸道疾病而施以類固醇或腸道開刀手術，反而延誤加重病情。在同志的 LGV 檢驗，檢體種類也十分重要，尿液中檢出率僅 3.5%，肛門拭子檢出率則有 8.0%。無奈的是，至今猶未有經 FDA 等機構驗證核可的適用於肛門拭子的 LGV 檢驗試劑上市，需靠實驗室本身的 in-house 檢驗方法。LGV 迄今幾乎都侷限在 MSM 族群，因此有必要針對 MSM 族群加以衛教宣導，並加強 LGV 的鑑別診斷，而照護 HIV 病患的醫師也應將 LGV 感染加入診斷考慮的範圍。在英國 LGV 患



者除了幾乎都是同性戀男子外，其中有 80% 為 HIV 帶原者，梅毒及淋菌的感染率分別為 50 及 30%，感染 C 型肝炎則有 10%。

泌尿生殖道黴漿菌極難從臨床檢體中分離出來，因此造成病原鑑定上的困難。感染男性會導致非披衣菌、非淋菌的尿道發炎<sup>29,30</sup>，而女性則有子宮頸、子宮壁發炎症狀<sup>31,32</sup>。必須針對其菌特有的 *mgpB* gene 設計專一性引子，進行 PCR 實驗得到約 281 bp 的基因片段，方可針對該基因進行定序、分析，便可同時得到病原鑑定與分子分型的結果<sup>33</sup>。目前台灣地區對於泌尿生殖道黴漿菌的流行病學還需進一步的研究，以明瞭其流行趨勢。本研究廣泛收集國內泌尿生殖道檢體，加以 *mgpB* 基因分型，配合流病資料，以更明確瞭解泌尿生殖道黴漿菌在國內傳播之模式。近年來除黴漿菌外支原體 (ureaplasmas)亦崛起成為攝護腺炎和尿道炎的主要病原之一。

杜克氏嗜血桿菌會造成類似梅毒的生殖道潰瘍，在台灣少見，且目前已有良好的治療方法，但由於症狀上的相似性，造成在臨床與實驗室診斷方面仍有難度。杜克氏嗜血桿菌是一種挑剔菌，由於缺乏合成血紅素的生化路徑，因此需要使用含有血紅素的培養基，並在含有 CO<sub>2</sub> 的 33°C 環境下培養 2 到 3 天才可成功生長。而從潰瘍處分離到的菌株往往會受到其他生長快速的菌株污染而導致誤判。因此根據統計，利用培養方式分離杜克氏嗜血桿菌的敏感度大約介於 56% 到 84% 之間<sup>34</sup>。近來的研究以 PCR 的方式輔助或取代傳統檢測的方法，以增加敏感度與專一性，並成功開發出可多重偵測造成生殖道潰瘍的細菌與病毒<sup>35</sup>。

為求對於國內重要性病原如淋菌可能的抗藥性機制以及具有臨床意義的基因能有更深的了解和研究，我們選取了國內的淋菌菌株進行全基因體定序。國內第一株高抗藥性淋菌的全基因體序列已在 2011 年 1 月發表於 *Journal of Bacteriology*<sup>36</sup>，其染色體大小為 2.15 Mb，另有一個大小為 39,054

bp 的質體，在 GenBank 之登錄號分別是 CP002440 (染色體)及 CP002441 (質體)。經序列比對後發現這個質體與淋菌 strain 5289的質體相似，同屬 Dutch 型質體。

目前正針對此 genome 和 plasmid 進行更進一步的分析，試圖找出高抗藥性的可能原因、水平基因轉移(horizontal gene transfer)區域、以及基因型與性狀之間的關聯性(genotype-phenotype relationship)。我們初步擬從兩個方向進行研究，第一，過去研究顯示，奈瑟氏菌屬的基因轉移、獲取和失去與染色體中的5類重複片段(repetitive element)直接相關<sup>37-39</sup>，目前我們已經自行發展出生物資訊技術將這些重複片段定位並圖像化，將藉以觀察菌株間大片段 DNA 之可能轉移過程。第二，我們將國際上已完整定序的3株淋菌 (FA1090, NCP11945及 TCDC-NG08107)作全基因體比對，並將全球只有定序片段而無完整圖譜的14株淋菌合理地拼合成虛擬基因體 (pseudogenome)，進行共17株的基因內容(gene content)比對和親緣分析。本研究希望可以藉由全基因體分析技術讓我們對於國內重要性病病原有更深入的了解，以期協助解決性病所造成的醫療問題。

WHO 估計全球每年將近有4.48億新的性病感染個案產生<sup>40</sup>，砂眼披衣菌及淋菌感染可導致慢性盆腔疼痛，異位妊娠和不孕，大約50%未經治療早期梅毒孕婦可導致感染死產，14%會造成新生兒死亡<sup>40</sup>。而美國 CDC 估計每年花費在性病傳染防治費用將近156億美金<sup>41</sup>，因此利用敏感檢測以達到早期發現性病感染早期治療，防止後遺症及避免性病傳播是必要的。性病已經有多種檢驗技術發展，而市售性病檢驗試劑大都具有高度的專一性及瞞感性，但因價格昂貴或是需要特殊且昂貴的設備因此對於開發中國家的病人來說是不經濟實惠的；而醫院實驗室的檢測通常需要花費較多的時間，病人需經回診才能得知檢驗結果並給予治療因此容易導致個案追蹤

遺失、或是延遲治療，所以因此發展快速、高度敏感性和專一性的 Point-of-Care Testing (POCT) 平台檢的測方法是未來的方向，性病的 POCT，可以有效擴大篩檢，提高病徵的管理，並且減少個案追蹤的遺漏，且能夠即時治療，不僅可以改善偏遠地區因為環境的限制，且在家中或以社區為基礎的組織都能做快速的檢測治療<sup>42</sup>。WHO 提出理想的 POCT，應符合 ASSURED 標準，A 為 affordable，S 為 sensitive，S 為 specific，U 為 user-friendly，R 為 rapid，E 為 equipment free，D 為 deliverable 代表意思為能夠負擔的起，且敏感性和專一性要高，且容易操作和快速，不須使用儀器設備，並可運送給需要的人。運用在 POCT 技術有很多種，在免疫分析技術的 POC 主要有 Agglutination assays、Lateral flow tests、Flow-through、Solid-phase、Optical immunoassays、Complex heterogeneous analyzers、Immunosensors 等方法<sup>43</sup>，另外在分子生物學技術的 POC 則有 Real-time polymerase chain reaction systems、Probe-based system、Bioluminescence real-time amplification、Microarray technology、Micropump technology 等方法<sup>44</sup>。目前性病 POCT 有利用採指尖血、或口腔分泌物檢測作抗原抗體檢測或是採取泌尿生殖道拭子或尿液檢體進行核酸增幅試驗 (NAAT) (表一)。

梅毒血清學試驗分為兩類 nontreponemal assays 檢測 Anti-Cardiolipin Antibody 如 rapid plasma reagin (RPR)、venereal disease research laboratory (VDRL)；treponemal assays 檢測特異性 Treponemal 抗體如 T. pallidum particle agglutination (TP-PA), enzyme immunoassay (EIA)。nontreponemal assays 結果陽性者經過是當治療後在進行檢測可轉為陰性，但 Treponema 抗體，感染後可能終身存在。

傳統梅毒血清學檢測(Traditional algorithm)是先以 nontreponemal assays 篩檢，如果為陽性再進一步以 treponemal assays 確認是否感染梅毒(圖一)。

但 Traditional algorithm 有侷限性，nontreponemal assays 有很高的 biologic false positives 且無法自動化。因此已有許多實驗室改採用 Reverse sequence algorithm。在 Reverse screening algorithm 血清檢體先以進行 treponemal test 後，陽性檢體再做 nontreponemal test，nontreponemal test 為陽性者再進行第 2 次 treponemal test (圖二)。Reverse sequence algorithm 有多種好處包括檢測專一性 Treponema 抗體可避免 biologic false positive；可自動化檢測如 EIA, chemiluminescence immunoassay (CIA) 或 multiplex flow immunoassay (MFI)，自動檢測可大量篩檢檢體減少手動操作。

若能透過方便的篩檢及高準確度的診斷，追蹤新生病例的源頭，大部分的常見性病可以藉由適當的抗生素及性伴侶共同治療，加以控制。因此發展快速正確的檢驗方法十分重要。本多年期研究計畫長期針對國內數個重要性傳染病，建立檢驗方法及分子流行病學資料庫、監測抗藥性病菌傳播趨勢、協助鑑別高危險族群，提供醫療體系防治性病的參考。本研究逐步釐清病原抗藥性／高病原性菌株在國內各醫院及高危險族群之間、以及跨國間傳播的情形，並且從分子層次上深入探討本土盛行菌株致病和傳播之機制，進而有助於性病臨床治療及防治對策的研擬。

## 二、材料與方法

### 1. 菌株與檢體的收集

從國內外各菌種中心引進標準菌株，北部主要與教學醫院及聯合醫院性病防治中心合作，全國監測方面收集全國具地理分佈代表性醫療院所合作，設計問卷，收集檢體臨床檢體及菌株，所有菌株皆加以保菌及繼代培養。淋菌培養基為巧克力培養基(Creative Microbiological Products, Taipei Cuumty, Taiwan)檢體種類為血清、子宮頸拭子、潰瘍處拭子與尿液檢體等。填寫同意書暨問卷一份，每位抽血1支，留前段尿1管。血液檢體進行梅毒抗體篩檢，尿液檢體進行披衣菌/淋菌 PCR 檢測。

披衣菌檢體通常為子宮頸拭子與尿液檢體，經由 Roche COBAS Amplicor *C. trachomatis* test (Roche Diagnostic Systems, Inc., Branchburg, N.J.)的檢測，得知檢體陽性與否，陽性與陰性檢體都保存在-20°C 冰箱中，再進行後續 DNA 萃取，定序分型的實驗。梅毒檢體先經由 RPR 與 TPPA 檢測，以得知檢體陽性與否並保存於-70°C 冰箱。泌尿生殖道黴漿菌與杜克氏嗜血桿菌存放於-70°C 冰箱中，以利後續實驗之進行。另外於2009年6月開始「愛滋病個案管理及性病匿名篩檢計畫」，收集到的尿液檢體將先儲存於-20°C 冰箱中，待收集至45件後，再經由 Abbott m™ Sample Preparation SystemDNA (Abbott Molecular Inc)及 m2000sp™ (Abbott Molecular Inc.)全自動核酸萃取系統砂眼披衣菌與淋菌的檢測。

### 2. 病原分離株及檢體 DNA 的萃取

細菌分離株培養後用 PUREGENE DNA Purification Kit (Gentra, Minneapolis, Minnesota, USA)萃取 DNA。簡言之，在培養基培養1-2天後，取兩個接種環的細菌量攪散於2ml PBS 內，加入10-15µl 分解酵素，置於37

°C 過夜。13,000 x g 離心3分鐘之後，去除上清液；加入2 ml Cell Lysis Solution，將細胞胚累沖散以達到分解細胞的效果。之後加入1 ml Protein Precipitation Solution，高速震盪20秒；13,000 x g 離心10分鐘。取上清液加入100%異丙醇使 DNA 沉澱；以70%酒精洗過後，加入50 $\mu$ l 的 Hydration Solution 讓 DNA 溶水。以分光光度計測 DNA 的質量，保存於-80°C。性病尿液及生殖泌尿道拭子則依循市售 QIAamp viral RNA minikit (Qiagen, Hilden, Germany)套組，按照其說明書指示進行尿液與子宮頸拭子檢體 DNA 萃取的實驗。萃取出的 DNA 冰存於-20°C 冰箱中，供後續實驗的分析。

### 3. 瓊脂膠體電泳分析(agarose gel electrophoresis)

使用2.0% (wt/vol)的瓊脂膠體搭配1X 的 TBE 緩衝溶液(0.1 M Tris, 0.09 M boric acid, 1 mM EDTA [pH 8.4]) 100V 進行電泳1~2小時；染膠15分鐘，接者以蒸餾水去染數次。

### 4. 砂眼披衣菌套疊式聚酶合鏈反應(nested PCR)

詳細條件參見本實驗室已發表之文獻<sup>45</sup>。第一次聚酶合鏈以 NLO-NRO 的引子對增幅出 *omp1*基因上1,130 bp 的片段。PCR 反應容積為25 $\mu$ l，內含5 $\mu$ l 待測 DNA(50ng)，12.5 $\mu$ l 2X PCR Master Mix (MBI, Fermentas, Lithuania)，0.5 $\mu$ l 各種引子 (10 $\mu$ M)，其餘加蒸餾水混勻。增幅初始變性反應95°C 5分鐘溫度，35次循環的變性反應94°C 60秒→黏和54°C 60秒→72°C 80秒聚合延長反應，最後為72°C 10分鐘聚合延長反應。第二次聚酶合鏈以 MOMP87-C214 的內縮引子對增幅出第一次聚酶合鏈產物1,130 bp 片段內長度為584 bp 的小片段，而此配對引子在其5'端有做生物素(biotin)修飾，因此得到的聚酶合鏈產物 PCR DNA 的5'端會有生物素。PCR 反應容積為25 $\mu$ l，內含3 $\mu$ l 第一次聚酶合鏈產物 PCR DNA，12.5 $\mu$ l 2X PCR Master Mix

(MBI, Fermentas, Lithuania), 0.5µl 各種引子(10µM), 其餘加蒸餾水混勻。相關引子序列如下表所示。增幅初始變性反應95°C 5分鐘溫度, 35次循環的變性反應95°C 50秒→黏和56°C 50秒→72°C 50秒聚合延長反應, 最後為72°C 10分鐘聚合延長反應。PCR 機器使用 PTC-200 (MJ research)。聚酶合鏈反應的產物以2.0% 甲醛瓊脂膠體進行 DNA 電泳分析。

Primer	Strand	Sequence (5'-3')	Position
NLO	Sense	ATGAAAAAACTCTTGAAATCG	1-21
NRO	Antisense	CTCAACTGTAAGTGCATTT	1108-1128
MOMP87	Sense	TGAACCAAGCCTTATGATCGACGGA	87-111
C214	Antisense	TCTTCGAYTTTAGGTTTAGATTGA	648-671

## 5. 砂眼披衣菌 DNA 定序及型別比對

*omp1* 基因片段經由電泳跑膠後並切膠, 以 QIAquick PCR purification kit (Qiagen) 純化 PCR 產物, 將片段 584 bp 與 1,130 bp 上機進行定序分析 (3730 Avant Genetic Analyzer, Applied Biosystems)。所使用的引子對為 MOMP87-C214 與 NLO- NRO, 可以將 VS1-2 與 VS1-4 區域定序出來。所有的 PCR 產物都經過順向與逆向的定序。

將同源序列與 GenBank ([www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank)) 上的 *C. trachomatis* 參考菌株如 B/IU-1226 (AF063208), B/B-16 (AY950630), D/B-120 (X62918), Da/TW-448 (X62921), E/Bour (X52557), F/ICCa3 (X52080), G/UW57 (AF063199), H/Wash (H/UW4) (X16007), J/UW36 (AF063202), 與 K/UW31 (AF063204) 等序列進行比對。使用 BioEdit 7.0 版軟體進行多重序列比對。

## 6. 淋病的 multiantigen sequence typing (MAST)

增幅 *por* 基因的約 737 bp 片段使用 5'-<sup>350</sup>CAAGAAGACGACCTCGGC

AA<sup>366</sup>-3' (*por* forward) 和 5'-<sup>1086</sup>CCGACAACCACTTGGT<sup>1071</sup>-3' (*por* forward)。增幅 *tbpB* 基因的約 589 bp 片段使用 5'-<sup>1098</sup>CGTTGTCGGCAGCGCGAAAAC<sup>1118</sup>-3' (*tbpB* forward) 和 5'-<sup>1686</sup>TTCATCGGTGCGCTCGCCTT G<sup>1666</sup>-3' (*tbpB* forward)。PCR 反應條件詳見前人文獻<sup>46</sup>。

## 7. 核酸序列比對及資料庫建立

將定序後的圖形檔轉入 Bionumerics 6.5 分析軟體，在軟體上比對每個 locus 的序列後，上網(<http://www.ng-mast.net/>)比對各 locus 的基因型。並且可將所有菌株所有 loci 的型別組合為個別的 NG-MAST 型別，建立台灣菌株之資料庫。NG-MAST 是目前常用於尋找傳染鏈(transmission chain)的方法，其原理以2個表面抗原基因 *por* 和 *tbpB* 的片段作分型，因為表面抗原有迅速突變與重組的特性，檢驗出同型別菌株的患者可以合理判斷為屬於同一傳染鏈。但透過這方式得到的傳播網絡是「破碎而不連貫」的，原因在於當核酸序列發生點突變即視為不同型別，則許多雖屬於同一個性網絡的菌株會被分割成多條不同傳染鏈，且彼此不相連通。這樣的情況，對於「阻止性伴侶圈子重疊」的防疫目標幫助十分有限。原因有二：如果要針對每條傳染鏈做防治，則人力和金錢成本勢必增加；但相反地，如果只針對一個大網絡的一部份做防治，則好不容易削減的病患數目很快又會得到填補，先前投入的資源等於白白浪費。在防疫層面上，若能一次就界定出一個性網絡的大致範圍，將同一株菌株因為轉換宿主而發生的自然突變一齊囊括在內，則上述問題應可以獲得改善。本實驗室發展出一套結合分子分型和生物資訊技術的界定性網絡方法(grouping)，可以部分解決這個問題；另外，我們在這方法的基礎上，再加入追蹤不同型別 *penA* 基因的流竄方向，做為找出兩個個性網絡之間的「交接點」的有效方法。這兩個研究都已



在撰寫中，分群成果也應用本次研究計畫中，並已經找出可能屬於危險的性網絡，本實驗室在2012年底將投稿國際期刊，預期對防治性病將會有所幫助。泌尿生殖道黴漿菌、梅毒與杜克氏嗜血桿菌則經由 NCBI 網站 BLAST 以知其基因是否為該菌所有，而鑑定該菌在檢體中之有無。

## 8. 淋病的抗藥性檢測

以 penicillin、ciprofloxacin、ceftriaxone、cefixime 與 cefpodoxime 等5種抗生素紙錠測試之。

## 9. 軟性下疳杜克氏嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)的培養及 PCR 檢測<sup>35</sup>

*Haemophilus ducreyi* 的 loci 中選出其16S rRNA 基因當作偵測的標的。經 PCR 反應放大至439 bp 的片段大小。

HDF: CAAGTCGAACGGTAGCACGAAG

HDR: TTCTGTGACTAACGTCAATCAATTTTG

## 10. 生殖道黴漿菌(*Mycoplasma genitalium*)的培養及 PCR 檢測<sup>47</sup>

*Mycoplasma genitalium* 的 loci 中選出 *mgpB* 基因當作偵測的標的。經 PCR 反應放大至275 bp 的片段大小。

MgPa1: TGAAACCTTAACCCCTTGG

MgPa3: AGGGGTTTTCCATTTTGC

或參酌德國 Joergen Jensen 博士2004年發展的 real-time PCR 方法，針對的是 *mgpA* 基因。

## 11. 梅毒(*Treponema pallidum*)的血清學檢測

檢查梅毒抗體，檢驗最少體積需求為500  $\mu$ l，檢體可能為血清或腦脊髓

液，檢驗項目包括全抗體 EIA (Total antibody Enzyme Immunoassay, Syphilis EIA), IgM 抗體 EIA (不包括腦脊髓液 CSF 檢體)及 TPPA (Treponemal Pallidum Particle Agglutination)，RPR (Rapid Plasma Reagin)。遇到有矛盾或不一致結果時再加做 Inno-Lia (Inno-Lia Syphilis Score, INNOGENETICS, Gent, Belgium)。

## 12. 梅毒(*Treponema pallidum*)的 PCR 檢測<sup>35</sup>

以47 kDa 的 lipoprotein 當作偵測的標的。經 PCR 反應放大至260 bp 的片段大小。

TPF: CAGAGCCATCAGCCCTTTTCA

TPR: GAAGTTTGTCCCAGTTGCGGTT

或針對 DNA polymerase A 基因。引子序列為

TP Pol For GGTAGA AGGGAGGGCTAGTA,

TP Pol Rev CTAAGATCTCTATTTTCTATAGGTATGG,

探針序列為 FAM-ACACAGCACTCGTCTTCAACTCC-BHQ1。反應條件為95°C, 10min, 1 cycle;接著為50 cycles 的95°C, 30sec, 60°C及30sec 及72°C, 30sec。

## 13. 陰道滴蟲 (*Trichomonas vaginalis*) PCR 檢測

陰道滴蟲 (*Trichomonas vaginalis*) PCR 檢測為參考文獻選定3對引子 (TVF、TVR，TVCF、TVVR，TVK3、TVK7)，反應條件為 95°C 5分鐘；45 次循環 95°C 30秒，62°C 1分鐘，72°C 1分鐘；最後 72°C 10 分鐘。

TVF (CCAGAAGTGGGCTACACACC)

TVR (ATACCAAGGCCGGAAGCAC)

TVCF(CATTGACCACACGGACAAAAAG)

TVVR(CGAAGTGCTCGAATGCGA)

TVK3(ATTGTCGAACATTGGTCTTACCCTC)

TVK7(TCTGTGCCGTCTTCAAGTATGC)

#### 14. Seegene 多重性病病原分子檢測

本實驗所採取的方法為多重專一性引子針對同一檢體檢測尿液裡是否含有以下六種性病病原體：Trichomonas vaginalis (TV), Mycoplasma hominis (MH), Mycoplasma genitalium (MG), Chlamydia trachomatis (CT), Neisseria gonorrhoeae (NG) and Ureaplasma urealyticum (UU)。結果可從2%的瓊膠依分子量大小作確認。

#### 15. 全基因體定序與定序後 DNA 片段之組合

本研究中的淋菌基因體係委託陽明大學定序中心以 Illumina/Solexa GAII 平台完成定序，覆蓋率達。產生的大量讀取片段(reads)則以 CLC bio 軟體套組<sup>48</sup>組合成 contigs，共得到長度 $\geq 1$  Kb 的 contigs 180個。搭配先前已取得的光學圖譜(optical mapping)及我們自行研發的程式工具，我們已將完整序列發佈在 GenBank，環形染色體全長2,154,835 bp (登錄號 CP002440)，質體39,054 bp (登錄號 CP002441)，各自含有2,151和45個開放式讀架(open reading frame, ORF)。

#### 16. 淋菌之比較基因體學

得到全基因體圖譜後，我們拿到了淋菌比較基因體學的入門票，初步研究擬從兩個方向進行，第一，過去研究顯示，奈瑟氏菌屬的基因獲取、失去和水平轉移與染色體中的5種重複片段(repetitive element)直接相關，包括

DUS (DNA uptake sequence)及其亞型 DUS1<sup>38</sup>、dRS3及其亞型 dRS3 Nf1<sup>39</sup>、以及結構最複雜、長度也最長的 CREE (Correia Repeat Enclosed Element)<sup>37</sup>，目前我們已經自行發展出生物資訊技術將這些重複片段在基因體圖譜定位並予以圖像化，將藉以觀察菌株間大片段 DNA 之可能轉移過程。第二，我們將 GenBank 上已完整定序的 3 株淋菌 (FA1090, NCP11945 及 TCDC-NG08107)作全基因體序列比對，並將全球只有定序片段而無完整圖譜的 14 株淋菌合理地拼合成虛擬基因體(類似的方法國外已有研究者使用<sup>49</sup>)，進行共 17 株的基因內容(gene content)比對和親緣關係分析。

### 三、結果

#### 1. 歷年淋病病例之人口學分析

台灣 2000 年至 2013 年 11 月淋病通報病例逐月趨勢呈現如 (圖二)。淋病病例數變化大略由 2000 年 7 月緩步上升到 2003 年 4 月後，隨即於同年 10 月增加達到高峰，直至 2004 年中均呈現病例數眾多之情況，隨後緩慢下降至 2006 年底後又有逐漸增加的趨勢，於 2010 年 3 月又達到病例數高峰後隨即下降，而後 2011 年、2012 年、2013 年的 5-6 月及 8-9 月皆重覆性的出現病例數較多的狀況。由歷年之發生率來看，2013 年截至 11 月台灣新增 1,895 病例，發生率約每十萬人 8.1 人，相較於 2008 年每十萬人 7.2 的發生率為上升，與 2011 年及 2012 年的發生率每十萬人 8.8 略微下降，整體而言，近三年以來(2011-2013 年)淋病每十萬人發生率呈現動態穩定的狀態 (圖三)。

分析 2000-2013 年淋病病例在各月份之分佈，通報案例在夏秋兩季(6 月至 11 月)有明顯較高的比例(26.5%及 26.9%)，通報案例比例在每年六月有開始增高的現象，在 10 月達到高峰後，病例比例隨著進入冬季(每年 12 月)而下降 (圖四)。

累計 2000-2013 年共 21,391 病例中，男性為 19,524 例，女性為 1,867 例，各年齡層以 20-29 歲之病例數最多，佔所有病例數 45.3%，而男性與女性病例年齡層分佈略有不同，男性病例數分佈於 20-34 歲之間，佔男性病例 65.3%；女性則分佈於 15-29 歲之間，佔女性病例 52.3%。在病例數上，男女比約為 10.1:1 (表二)。2000-2012 年病例的男女性別比例亦為 10.1:1，比較先前最高點的 2008 年為 11.9:1 降低，總括近兩年淋病病患男女性別比並無明顯變化 (圖三)。

觀察 2000-2012 年淋病病例發生率之變化，其中數個主要年齡層

(15-19 歲、20-24 歲、25-29 歲、30-34 歲和 35-39 歲)之發生率具有較明顯的變化，此外男性與女性之發生率變化趨勢截然有異，故分別呈現於圖五 A 和 B。在男性，各年齡層之發生率呈現相似的趨勢，但女性的各年齡層則呈現不同的發生率變化趨勢。

男性的淋病病例發生率在 2000-2004 年間各年齡層均呈現大幅的增加，尤以 15-19 歲和 20-24 歲年齡層有 14 倍和 11 倍的增加，其他年齡層也有 4.5-8 倍的增加。在 2004-2007 年間，各主要年齡層之發生率呈現下降及緩和的趨勢。在 2008-2010 年後，所有主要的發病年齡組均出現 1.4-1.6 倍上升趨勢，特別是 20-24 歲和 30-34 歲年齡層增加的幅度較其他年齡層為大。在 2000-2010 年間以 15-19 歲年齡層之淋病發生率有 12.5 倍之增加最需關注，其次為 20-24 歲年齡層有 9.5 倍之增加，2011-2012 年間除 15-19 歲與 30-34 歲有略為下降趨勢，其餘年齡層(20-24 歲、25-29 歲、35-39 歲)均略為上升(圖五 A)。

女性方面，20-24 歲和 25-29 歲年齡層淋病病例之發生率在 2000-2004 年期間達到高峰，分別有 2.8 及 5 倍的增加；而 15-19 歲和 30-34 歲年齡層則在 2000-2003 年間有 5 倍和 2.2 倍的增加。除 35-39 歲年齡層的發生率維持小幅的變化外，各年齡層在 2003 及 2004 隨後兩年呈現 1.4-2.3 倍下降趨勢，2005-2010 年間，15-19 歲和 30-34 年齡組的淋病發生率有 2.4 倍和 2.3 倍的上升。在 2006-2008 年，20-24 歲及 25-29 歲年齡層之發病率仍出現下降趨勢，但在 2009 年間，其發病率分別增加 2.7 倍和 1.8 倍，2010 年病例數稍減。雖然各年齡層發生率趨勢不同，但在 2000-2010 年間以 15-19 歲年齡層之發生率增加 7.8 倍最大，其次為 20-24 歲年齡層有 4.2 倍之增加，在 2011-2012 年間，只有 15-19 歲年齡層呈現上升趨勢，其餘年齡層均呈現下降，在 15-19 歲女性病患族群，其中是否牽涉到非法青少年性交易及性

虐待等社會議題，有關當局必須密切關注（圖五 B）。

2008 年下半年開始，本計劃所收集的淋病病例範圍逐漸擴大，至 2013 年下半年統計，本計畫收集之菌株數量已涵蓋全國通報病例約 25%，且範圍擴及北中南，不再只集中於少數地區及醫院。配合本實驗室自 2008 年起自行發展出的生物資訊方法，可有效估計各性網絡之性傾向，進行性傾向與就診患者人數之間關聯性的分析。其結果指出，男男性行為患者(MSM)在此橫跨五年的時段中約佔總人數的 25%，每年新增就診病例數呈現穩定的上升趨勢；異性性行為患者在總體數量上佔 75%，但近年來每年新增病例逐步減少（圖六）。如何阻止性病在 MSM 群體中蔓延，是今後非常重要的課題。

## 2. 歷年由台灣各醫療院所收集菌株之情形

本年度持續與台灣各醫療院所合作，進行淋菌菌株的收集，2014 年截至 11 月初已收集 285 株淋菌菌株，參與醫療院所共有 21 家，歷年來共收集 3,338 株淋菌，歷年詳細數量與地區見表三。2008 年以前以臺北市立聯合醫院昆明院區為主要菌株的來源，2008 年以後擴大至全台灣各醫療院所收集，目前仍以北部地區所收集到的菌株為最多，以台北市及新北市為最大宗，其次為南部與中部，東部則偶有醫院參與。

此外，本研究對收集之淋菌菌株進行抗生素敏感性試驗，結果都能儘速回饋給提供菌株的醫療院所，提供醫師作為參考，達到互利互惠之效。

## 3. 淋菌菌株之人口學分析

累計從 2006 年 4 月到 2014 年 11 月從全台灣各醫療院所醫院中總共收集到 3,338 株的臨床分離菌株，病患基本資料列於（表四）。感染淋病的病患年齡範圍從 0 至 84 歲，取其中位數年齡為 30 歲，並發現在 20 至 39 歲的年齡層為感

染淋病主要族群，在歷年感染的比率約佔66.7%-83.8%，另外，在15-19歲青少年族群也佔3.8%-8.1%。從性別分析，所收集的菌株主要仍來自於男性，男女比例約10.7:1。

#### 4. 淋菌抗藥性基因之分析

淋菌 *penA* 基因轉譯出的 penicillin-binding protein 2 (PBP2) 已被證實與淋菌的抗藥性高度相關，目前其他國家的研究者將在臨床上出現過的 PBP2 依其胺基酸序列區分為 39 個型別 (I 到 XXXIX 型<sup>21, 50-53</sup>，只要有一個胺基酸不同，即判定為不同型別。此命名系統主要來自日本和澳洲的淋菌研究團隊)，大體上而言，具有鑲嵌結構(mosaic structure)的 *penA* 基因將使得該菌株對 penicillin、tetracycline、 $\beta$ -lactam 等類藥物的抗藥性大幅增強<sup>21, 53-55</sup>。39 型之中，X<sup>55</sup>、XXIV、XXV、XXVII、XXVIII<sup>53</sup>、XXX、XXX、XXXII、XXXIV 及 XXXV<sup>4, 51</sup> 皆具有鑲嵌結構，圖七的親緣性分析也顯示出 mosaic 與 non-mosaic *penA* 轉譯之 PBP2 可明顯分為兩群。而圖八的 MIC 值分佈圖也提供了學理上的證據，指出具有鑲嵌結構 *penA* 的菌株對目前臨床上經常使用的頭孢菌素類抗生素 cefixime 及 ceftriaxone 敏感性降低，A 為 cefixime 之 E-test 測試結果，共計 692 株，包含 mosaic 215 株及 non-mosaic 477 株。敏感性界限最高達 0.5 mg/L。B 為 ceftriaxone 之 E-test 測試結果，共計 768 株，包含 mosaic 221 株及 non-mosaic 547 株。敏感性界限則最高達 0.19 mg/L。雖然尚未有真正的抗藥性菌株出現，但是帶有 mosaic *penA* 基因的菌株及帶原族群將是防治的重點，是清楚可見的。

為探討 mosaic *penA* 基因的地理分布，我們統計 2006-2014 年 10 月攜有該類基因的 271 株分離株(X 型 178 株、XXXIV 型 92 株、其他型別 1 株)，發現以北部數量最多，高達 253 株，佔了 93.4%的極高比例，其他依序是南部 5.2%及中部 1.4%。為提供防疫參考，我們再以台北市內行政區細分，發



現其中 61.7% (156/253)集中在西門町、萬華區域，雖然可能有取樣偏差的問題，但這些區域必定是防治的重點則是十分明確的。

以型別分布來看，經過 *penA* 型別鑑定的淋菌中大部分仍屬於 non-mosaic 的型別，其中以 XVIII 型 438 株為最多，XXI 型 420 株稍次之，II 型 296 株排名第三；特別值得注意的是，未曾見諸於國際上眾多已發表研究的 TW-01 新型菌株，共計 221 例，發生時間從 2006 年到 2014 年均有，地理上則遍佈台灣本島，顯示這是本土的特有菌株。它的抗藥性逐漸增強(149 株對 penicillin 有抗藥性、197 株對 ciprofloxacin 有抗藥性、2 株對 cefixime 有抗藥性、7 株對 cefpodoxime 有抗藥性，對 ceftriaxone 則尚無產生抗藥性)，是值得我們關注的重點族群之一。

五年來，本研究的即時監測系統共計發現過 162 株含有 X 型 *penA* 的淋菌菌株，其中 70 株對 cefixime 呈現抗藥性、86 株對 cefpodoxime 呈現抗藥性、5 株對 ceftriaxone 等抗生素在紙錠測試中呈現抗藥性，可以推論 X 型 *penA* 淋菌為高危險性菌株；值得注意的是，目前台灣除了 X 型之外，已經出現了具有新型 mosaic structure 的菌株，2010 年監測時我們將之暫時命名為 TW-05 型，在 2011 年病例繼續增加了 28 株，2012 年更是爆增至 42 株。日本研究者也在 2010 年發表論文指出日本國內發現此型，命名為 XXXIV 型。經過胺基酸序列比對及 ST 型別鑑識之後，發現這一型 *penA* 很有可能是從低抗藥性淋菌中盛行的 II 型(non-mosaic)和 X 型淋菌發生基因切接之後產生的重組株(recombinant) (圖九)<sup>56</sup>。且這些菌株皆屬於 NG-MAST ST4378 型別，經過 MLST 實驗後皆是 MLST ST1901 型別，故可以判斷一個小型的爆發(outbreak)已經發生，且持續蔓延中，這些患者同時也有 HIV 及梅毒共同感染之現象，相關研究報告已經投稿國際期刊，其後續發展必須特別注意。這樣一個小型爆發也提供給我們一個重要的警訊：帶有高抗藥性 mosaic

*penA* 的淋菌很可能已經開始打進過去 non-mosaic *penA* 的低危險淋菌的傳播網路內，並且產生了重組株，這使得這些身處傳播網路內的民眾感染高毒性淋菌的風險立即增加。這一類重組株事件的發生，也將是之後監測的重點。

## 5. 利用NG-MAST分型探討國內淋菌之分子流行病學

在本研究中利用 NG-MAST 的分型方法，針對 2006-2014 年的淋菌分離株進行基因分型比對，目前發現台灣地區有 18 種主要的基因型，其中的 ST421 出現比率最高，其次為 ST419、ST359、ST225、ST3684、ST2175、ST2178、ST547、ST2179、ST2194、ST4378、ST3680、ST1971、ST2253、ST2422、ST1614、ST2180 與 ST835（圖十圖十）。由已知性傾向之流行病學資料分析 ST 型別分佈呈現於，發現感染 ST547、ST359、ST2253、ST4378、ST3680、ST2180、ST1614 與 ST835 這 8 個型別的病患以男同性戀和雙性戀為主，而上述這些型別同時也有較高的 HIV 及梅毒共同感染率。值得注意的是 ST835，此型別在 2010 年只分離到 2 株，在 2011 年已完全未被發現，但在 2012 年及 2013 年又再度出現，重回主要的 18 種基因型之列；與此對應，ST359 則是從 2010 年起迅速增加，2011 年也處於數量上的高峰，但在 2012 年迅速銳減，2013 年則再度減少，明年可能會出現消聲匿跡的狀況，反映了國內淋菌型別交替的現況。相對而言，感染 ST421、ST419、ST225、ST3684、ST2175、ST2178、ST2179、ST2194、ST2422 及這 9 個型別的病患則以異性戀為主。ST1971 則目前在同/雙性戀與異性戀的菌株數相近，還有待更多的流病資料才能判斷其感染族群的性傾向。

由圖十 A 可見 8 個好發於同/雙性戀的 ST 型別中，ST547 原為同/雙性戀中的主要 ST 型別，但在 2006 年為最主要型別之後，菌株數量漸漸減少，直到 2013 年這型別已幾乎消失不見；ST835 和 ST2180 則在 2007 年達到數

量巔峰成為當年主要型別之一，但隨後數量銳減，其中 ST2180 甚至在 2009、2010 年消聲匿跡。而 ST2253 在 2007 年出現後其數量雖然較少，卻在 2008-2010 年已逐漸取代 ST2180 成為常見的型別，但在 2011 年數量降低，ST3680 及 ST1971 則在 2010 年崛起，蔓延至今；特別必須關注的是 ST359 在 2009 年 6 月底才出現，但從 2010 年起增加迅速，2013 年雖較 2012 年數量上減少，但已成為同/雙性戀族群中的主要 ST 型別。

ST 型別和抗藥性是否存在著一定程度的關係，一直是我們想要去回答的問題，由於 2013 年實驗室收集淋菌菌株抗藥性趨勢出現比較大的變化，在 penicillin 和 ciprofloxacin 的抗藥性皆較 2012 年有大幅度的提高(2012 年：47%、81.5%；2013 年：66.8%、98%) (圖十三)，搭配表六的分群(Grouping) 及圖十 B 可以發現，在 2006-2012 年盛行的主要型別分別位於 Group 1、2、3、4、5、6、8、12、及 15，然而單就 2013 年盛行的主要型別則位於 Group 1、2、8、11、16、26、30、35、37、43 及 58，除了 Group 1、2、8 有共同交集，其餘 Group 可以說相差非常大。而分處於不同的 Group 也許就是造就今年 2013 年在 penicillin 和 ciprofloxacin 的抗藥性出現大幅提高的原因。

此外，本年度監測到 ST3680 型在去(2010)年我們提出警訊後，病例持續增加，至 2012 年十月底已累積達到 30 株，推測是另一個小型的爆發，必須持續關注。ST3680 因為攜帶的是 X 型高抗藥性 *penA* 基因，較其他型別有更高的使淋菌抗藥性擴散的危險性。根據流行病學資料得知病患屬於男同性戀/雙性戀者族群，此外，也有 HIV 及梅毒共同感染之現象，是一個高危險性的型別。

以異性戀為主的 ST 型別中，與 2010 年趨勢相比大致呈現小幅度變化，而 ST419 及 ST2178 逐年減少，值得注意的 ST2194 雖然在 2006 至 2009 年有些微增加，但在 2010 和 2011 年卻無任何菌株，另外 ST3684 則是在

2008 年前無任何菌株，2009 及 2010 年逐漸增加，2011 年中則較前兩年為少。綜觀這 18 種主要 ST 型別自 2006 年至 2010 年數量之變化，可以發現各型別間的轉變常有數量上的減少與增加，值得由分子生物學層面追蹤期間之相關性，及其抗藥性型態之改變。

另一方面，本研究過去的執行成果，使得我們得以不只聚焦在主要型別，而更能夠全面性地去觀察淋菌 ST 型別隨時間的變化趨勢，並且進行較深入的分析。今年本研究率先引入性網絡(sexual network)及合併分群概念，應用在五年來收集的淋菌菌株，綜合分析之下已經找出一個實際上運作中的高度危險性網絡，望能早一步防治危險性網絡的散播，圖十一顯示高度危險性網絡的特徵為：

- (1) 抗藥性強：多數對於 Penicillin、Cefpodoxime、Ciproflaxcin、Cefixime、Ceftriaxone 具有極高比例的抗藥性，其中對於第三代頭孢菌素 Cefixime 及 Ceftriaxone 具有較高比例的抗藥性可視為本身即為高度危險性網絡或正在成為高度危險性網絡。
- (2) HIV 及梅毒的共同感染率高：性網絡的最可怕之處在於共同傳播多種性病，包括：HIV、梅毒、淋病、砂眼披衣菌等國內常見重要性病，具有高比例的 HIV 及梅毒的共同感染率亦為危險性網絡的特徵
- (3) 同性戀/雙性戀比例高：本研究中發現，在同性戀族群中，尤以 MSM(Men who Sex with Men)在危險性網絡當中最為常見，在一個性網絡中存在著高比例的同性戀/雙性戀，可視為危險性網絡的一項警訊

本研究利用 NG-MAST 中，*por* 及 *tbpB* 的 nucleotides 差異性，搭配生物資訊學理論做出適當的分群(Grouping)，理論上在適當的分群後每個獨立的群體具有相似的 NG-MAST 分子組態及相似的抗藥性趨勢。圖十二呈現近

五年來 ST 型別之變化，主要可以看出幾個大趨勢：

- (1) 抗藥性弱(只對 penicillin 或 tetracycline 有抗藥性)的菌株(包含 ST421 及其可能的衍生型)所佔數量為最多，其中 338 株含有 XXI 型<sup>57</sup> non-mosaic PBP2。依照有限的性向調查資料來看，這些患者可能幾乎全屬異性戀族群。因其地理散佈甚廣、病例數量甚多的關係，建議必須長期地持續監測，並且持續衛教宣導。而 ST359 自 2010 年中迅速崛起，雖然同樣屬於弱抗藥性淋菌，但其快速增加的原因必須深入探究。
- (2) ST835 及其衍生型中以 ST835 出現在 2007 年初為最早，接著與它相近的 ST2180、ST2253、ST3084 等型別相繼出現。這一類 ST 型別的淋菌主要出現在男同性戀族群中，必須特別注意的是，ST835 型 17 株淋菌 94.1% (16/17)帶有 X 型高抗藥性 *penA* 基因，ST2253、ST2180、ST3084 也各有 95.4% (21/22)、94.4% (17/18)和 87.5% (7/8)的極高比例帶有 X 型 *penA*。ST2175 則較為特殊，47 株中 38 株(80.9%)攜帶 TW-01 特有型，為 non-mosaic 型別。目前雖然因為政策的正確和醫師配合加強監測，已經成功遏止 2009 年初以降這一類型患者數量迅速增加的情況，今年(2012 年)的病患數已經減少，但後續仍必須密切注意，慎防死灰復燃。
- (3) 前文所述的 TW-05 型群聚(ST4378)。ST4378 型別與歐洲、澳洲主要型別之一的 ST1407 僅相差 1 bp，而在此群聚中，我們同時偵測到 mosaic 與 non-mosaic 兩種 *penA*，這發現代表過去各有散播路徑的 mosaic 與 non-mosaic *penA* 兩種淋菌傳播網路已經發生交集，當下監測的重要任務之一，就是必須儘快找出這兩個網路之間的聯繫者(bridger)，並且將之切斷。ST3680 亦是崛起的型別，帶有 X 型 *penA* 且仍持續蔓延，亦是必須關注的型別，必須慎防該網絡擴大。

從 2008 年冬季起，許多在序列上差異較大、無法歸屬於台灣過去已出現過

類別的淋菌病例迅速增多，於是出現圖十二。色條尾端的混雜狀況。雖然都是1例、2例的零星出現（表六），但也是一個相當大的警訊——目前推測最有可能的原因是，它們是由境外移入的菌株，由來台賣淫或嫖妓的外籍人士、或是出國買春的國人帶來，但是其來源究竟如何，則必須與大陸、亞洲和各國的流病資料比對之後，方能得到一個較清楚的判斷。

## 6. 淋菌針對不同抗生素的藥物敏感性分析

本研究利用penicillin、cefixime、cefpodoxime、ciprofloxacin、ceftriaxone共5種不同的抗生素紙錠針對3,338株臨床分離菌株進行抗藥性檢測，分析結果列於表七。整體而言，台灣淋菌菌株對於penicillin與ciprofloxacin的抗藥性比率仍分別高達為66.8%與98%。而對頭孢菌素類抗生素cefixime與cefpodoxime的抗藥性比率分別為3.9%與5.8%，對ceftriaxone感受性下降的菌株則佔0.8%之比例。就北、中、南地理區的淋菌抗藥性來說，各地對於penicillin與ciprofloxacin的抗藥性趨勢雷同，對於頭孢菌素類抗生素cefixime、cefpodoxime具抗藥性之菌株仍以北部地區有4.1%及6.2%為最高，但在中、南部地區對這兩種抗生素具有抗性的菌株，在2012年陸續增加而提升到3.2%-3.4%，雖然2012年的比率略降，但因病例數增加，日後發生高抗藥性菌株的可能性也隨之增加，除了持續監控之外，應有積極防治之必要。

圖十三呈現歷年來對上述5種不同的抗生素抗藥性趨勢之分析，2012年相對於2011年，penicillin下降13.3%，頭孢菌素類抗生素cefixime些微下降0.6%，ciprofloxacin抗藥性趨勢呈現下降的情況，然而cefpodoxime的抗藥性趨勢逆勢上升到甚至超越2009年的5.2%來到5.4%，ceftriaxone則仍無抗藥性菌株出現，但已經出現對其感受性降低之菌株。

## 7. 具抗藥性淋菌的基因型分析

本研究分析利用NG-MAST分行方法所得之台灣地區有19種主要的基因型去分析具抗藥性淋菌菌株的基因型(表八)。我們發現除了ST547、ST3694和ST359型對penicillin的抗藥性比率較低，只有3%-9%及ST547和ST359對ciprofloxacin僅有6%的抗藥性比率較低以外，其餘型別對這兩種抗生素的抗藥性比率分別高達17%-95%與93%-100%。此外相較於其他ST型別，ST2253和ST2180兩種型別對於頭孢菌素類抗生素擁有顯著的抗藥性，對cefixime和cefpodoxime分別有61%-64%及78%-86%的高比例。新發生小型爆發型別ST3680對cefixime和cefpodoxime紙錠則分別有23%及17%之抗藥性，ST4378則為12%及24%，兩型別抗藥性比率僅次於ST2253及ST2180兩種型別。

## 8. 分析性網絡，鑑別高危險性網絡及其群聚流行

根據從監測計畫獲得的數據，加上參採國外的性病對策，我們提出國內過去未曾引入的一個新觀念：「應在政策面上制訂對策，防止性接觸網絡互相重疊」。各個性網絡有自己獨特的人際連結方式(例如透過碰面聚會、性交易、或是網路交友)、菌株型別、抗藥性樣態，尤其危險的是，有些網絡有高比例的HIV或梅毒患者。表八列出我們所界定的64個由5名以上病例組成的性網絡。從群體的層次來說，當兩個網絡一旦重疊，原本尚未有其他性病共感染、抗藥性較弱的網絡，即有感染第二種性病、高抗藥性菌株進入散播的風險，可能造成長期的危害。而從患者個人來說，當他進入另一個高危險性網絡，與其成員發生性行為時，面臨的風險立即增加。以我們目前瞭解得最透徹的淋病ST4378網絡為例，47個病例中確知感染HIV有14人、梅毒8人，且47個病例中有46個帶有鑲嵌型*penA* XXXIV型基因。ST4378與成功散佈全球、且已經出現高cephalosporins抗藥性(cefixime MIC  $\geq$  1.5 mg/L, ceftriaxone MIC  $\geq$  1.5 mg/L)的ST1407型親緣關係極近(只在*por*片段上

相差一個核苷酸)，是有高傳播潛力的菌株。此網絡平均每16天即新採檢到一個新病例，而每一個新進入此網絡的健康人，有30%的機率遇上HIV患者，不但對個人危險，還可能藉此人為跳板(bridger)，進入另一個網絡散播開來。目前的資料顯示，*penA*-XXXIV基因已經在2012年3月開始出現在其他型別菌株：ST4654、ST7067、ST7867型別，根據我們的劃分方法，此三型分屬三個不同網絡。由於過去國內*penA*-XXXIV是ST4378獨有的基因型，因此可以判斷，ST4378網絡已經擴散，且開始與其他網絡相連，必須密切注意後續發展。

ST4378以外的另一實例，是包含ST835、ST2180、ST2253等9個型別(表六之Group 7)的高度危險性網絡(圖十一)。該網絡的64個病例中，紙錠抗生素抗藥性比例分別為penicillin 83%、cefixime 58%、cefepodoxime 77%、ciproflaxcin 100%、ceftriaxone 9.4%，23人感染HIV (36%)，9人染有梅毒(14%)。這個主要由MSM患者組成的網絡具有高度危險性，而依照我們的監測資料，此網絡很可能已經與另外三個網絡連接：Group 24 (ST1412等9個型別, 21病例)、Group 48 (ST3084與 ST4466, 9病例)和Group 50 (ST3080等4個型別, 7病例)，其中Group 48紙錠抗藥性比例最高，Group 50則已有HIV及梅毒傳入，其源頭似皆來自Group 7。由此可知，性網絡互相重疊之時，極有可能造成抗藥性及其他性病病原的擴散，必須採取積極作為遏止。

## 9. 雙重聚合酶鏈鎖反應(duplex PCR)對Mosaic *penA* 基因之快速鑑別

2010年開始進行的此研究分別針對mosaic及非 mosaic *penA* 基因設計2個順向引子 (NMF及MAF，表九) MAF針對mosaic *penA* 基因序列設計，而NMF引子則針對非mosaic *penA* 設計，以及1個反向引子(PBR，表九)對*penA* 基因末端保守序列設計。當雙重聚合酶鏈鎖反應(duplex PCR)的結果為298 bp之產物時則該菌株帶有mosaic *penA* 基因，若為533 bp之PCR產物則否，因



此只需要瓊脂凝膠電泳即可判讀結果，依此預測該淋菌菌株對頭孢菌素類抗生素之抗藥性，達到快速辨識、低廉成本的鑑定效果<sup>58</sup>。

此方法的測試實驗利用已預先進行*penA*基因序列定序得知*penA*基因為mosaic結構及非mosaic結構之菌株，抽取其DNA後以上述所設計的3條引子進行雙重聚合酶鏈鎖反應，再進行瓊脂凝膠電泳結果（圖十四），最左邊為100 bp ladder DNA marker，第一條為帶有非mosaic *penA*基因之菌株，第二條為帶有mosaic *penA*基因之菌株，第三條則為混合兩者之DNA作為陽性對照組之用，由圖十四可見均得到預期之結果，帶有非mosaic *penA*基因之菌株呈現一約為500 bp之PCR產物，而帶有mosaic *penA*基因者則呈現一約為300 bp的PCR產物。

進一步分析2006-2010年收集的淋菌菌株，以此法鑑別是否帶有mosaic *penA*基因，以及其對於頭孢菌素類抗生素cefixime之抗藥性趨勢。表中呈現所有菌株以雙重聚合酶鏈鎖反應鑑定後，再經後續定序確認均相符；帶有mosaic *penA*基因者則以MA表示，非mosaic *penA*基因者以NM表示，菌株以cefixim之E-test抗生素試紙試驗後可發現，帶有非mosaic *penA*基因者除了2菌株的cefixime MIC為0.125 mg/L外，其餘多分布於0.016-0.094 mg/L之間，而帶有mosaic *penA*基因之菌株之cefixime MIC則多分布在0.1-0.38 mg/L之間，僅有少數介在0.064-0.125 mg/L間。

## 10. 各國淋菌監測計畫之比較

以英國、美國、澳洲等重視性傳染病的國家為例，英國 HPA (Health Protection Agency, 相當於我國的 CDC)在 2008 年已推動醫療院所加入「泌尿生殖道專科診治紀錄系統」(GUMCAD)，整合淋菌抗藥性監測計畫 (GRASP)、國家披衣菌監測計劃 (NCSP)及國家產前疾病篩檢計畫

(NAISMP)，在保護病患隱私權的前提下，取得完整的流病資料，經分析後做為推動政策的依據。英方的重點放在提高性傳染病監測覆蓋率(STI screening coverage)、更方便地取得性相關保健服務(easier access to sexual health services)，以及性行為健康教育(sexual health education)，體現在實務面上則前二者有 GUMCAD 系統，後者增加投入網站、電視廣告等媒體的支出，值得注意的是，除了宣導「使用保險套」、「減少性伴侶數目」這兩項「老生常談」之外，HPA 還特別強調「性伴侶圈子不重疊」，目的是降低感染第二種性病的風險，也阻擋高抗藥性菌株在不同性網絡間的流竄。配套措施是他們要求 GUMCAD 各診所加強詢問患者的性傾向，據以研判患者可能所屬的性網絡。這也是各國目前共通的新思維，對未來高抗藥性菌株必然出現及 HIV、梅毒共同感染的嚴苛情況而言，更形重要（表十一）。

美國本土有美國疾管局推動的 GISP (Gonorrhea Isolate Surveillance Project)計畫，始自 1986 年（表十二）。拉丁美洲及加勒比海週邊區域則在世界衛生組織協助之下建立 GASP-LAC (Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Surveillance Program in Latin America and Caribbean)計畫，長期下來也都發現性病病患持續增加的情況。美國本土性病患者以砂眼披衣菌最多，2010 年全年新增病例約 131 萬人（佔美國 2010 年人口數 3.09 億的 0.42%）。砂眼披衣菌多為無症狀感染，但是長期下來可能造成女性不孕，因此美方政府持續推動 25 歲(含)以下年輕婦女年度披衣菌篩檢。另一方面，美國政府針對不同防治對象設計不同宣導內容，而其目的皆相同：希望這些群體皆能做到一年至少主動接受一次性病篩檢。這種以簡易、可量化的實務條件主導衛教宣導的思維，似乎較少見於我國過去的防治政策。

澳大利亞總人口數大致與我國相當，2011年淋病患者共12,118人，是我國六倍。澳國政府推動16-25歲青少年接受砂眼披衣菌篩檢，頻度至少一年

一次，另外針對原住民族(毛利人及澳洲北端托勒雷海峽群島原住民)提供篩檢服務，將這些社經地位上較弱勢、且較少與其他族群發生性行為的群體列為重點政策對象。我國目前在性病防治(不包括HIV)政策上，似乎亦可考慮將原住民患者切割出來，透過訪談和公費篩檢，以深入研究族群的行為模式(表十三)。

表十四總結英國、澳洲、美國等有推展大型淋病監測計畫之經驗的國家的計畫概況，以及目前之警訊與用藥建議。綜觀而言，目前以英國的淋菌抗藥性情形最為嚴峻，而其用藥劑量在四國當中也最高，甚至在2010年已出現cefixime及azithromycin治療失敗的案例。近年來英國45歲以上民眾性病如疱疹、梅毒、淋菌和尖形濕疣(菜花, genital warts)有增加的趨勢。英方防疫單位推測其原因，可以歸納為：國際旅遊的頻繁、網路交友的盛行、壯陽藥物容易取得、該年齡層懷孕風險下降以致減少使用保險套，以及性網絡的交錯重疊。我國目前的情況在國際中雖並不最為嚴重，目前尚未發現治療失敗的例子，頭孢菌素類抗生素的建議劑量目前仍無需提高，但是如前所述，抗藥性淋菌的崛起、以及國際交通的頻繁，仍使得我們曝露在風險之中。

## 11. 梅毒病例之流行病學分析

由歷年資料可以明顯看出，2000年以降每年的病例數及每年感染發生率(incidence rate)呈現不斷上升的趨勢(圖十五)，在2004年突破5000人，2010年達到6,482人，2011年6,373人，2012年截至11月15日累計5,215人，預估全年總人數在6,000左右。而男女比則呈現十分穩定的比例，僅由2000年的1.7:1微幅上升到2011年的2.4:1，不似淋病有較為激列的起伏。同樣地，我們也進行了月份與梅毒發生率的相關性分析，圖十六顯示梅毒病例數量在冬季明顯減少，在夏季則較多，其趨勢與淋菌相近(圖四)。

2006年以後，梅毒病例資料中提供了患者年齡，因此可供分析。令人驚訝的是，以在同為性接觸傳染病的淋菌上累積的經驗來說，我們會預期梅毒好發在20-39歲的性活躍族群，但實際統計數字竟正好相反，不論男女性，感染發生率皆以70歲以上的老人為最高（圖十七）。推測其可能原因有二，第一是國內可能有一定數量的老年人在年輕時感染過梅毒，因當時未治療痊癒而轉為潛伏性，到了年事已高之時才又發病；第二是當老人家進入療養院等安養機構前，會進行健康篩檢，許多老人可能在此時才會檢驗出陽性反應而通報，於是病例數增加。但以上都只是推測，真正的原因仍待更詳細的流病資料才能加以判斷。

## 12. 砂眼披衣菌基因型分佈

本研究自2004年開始監控砂眼披衣菌基因型別變化，在2009年以前檢體是收集自台北市立聯合醫院性病門診病人，2009年開始配合性病匿名篩檢計畫、全民愛滋病毒篩檢活動及友善性病門診推薦及教育輔導計畫，檢體來源從門診擴大至一般民眾。結果發現不同來源檢體的砂眼披衣菌流行基因型別確實存在差異：台北市立聯合醫院主要的流行基因型別是F (21.7%)、E (20.7%)、J/Ja (18.0%)和D/Da (24.016.3%)；全民愛滋病毒篩檢的主要流行基因型別是E (35.7%)、G (17.9%)；性病匿名篩檢的主要流行基因型別是D/Da (24.8%)、G (24.0%)、J/Ja (20.3%) 和 E (13.3%)；友善性病門診推薦及教育輔導計畫的主要流行基因型別則是G、J(20.0%)、 D/Da、F、K (16.7%)和E (13.3%)。由性別比例來觀察，我們發現性病門診及性病匿名篩檢差異甚大，性病門診主要是女性，而性病匿名篩檢主要是男性，其主要流行的砂眼披衣菌基因型別並不相同（表十五）我們進一步比較台灣砂眼披衣菌整體流行基因型與世界各國的砂眼披衣菌基因型，結果發現發現台灣的型別分布與國際間流行的型別相近（表十六）。

### 13. 性病匿名篩檢計畫

本研究配合性病匿名篩檢計畫，自 2009 年 6 月至 2009 年 12 月由參與「愛滋病個案管理及性病匿名篩檢計畫」醫院收集到 1,028 件尿液檢體。2010 年 1 月至 2012 年 12 月由參與「性病匿名篩檢計畫」醫院收集到 2,1412 件尿液檢體。以 Abbott RealTime *Chlamydia trachomatis*/*Neisseria gonorrhoeae* (CT/NG) 檢測尿液檢體後發現砂眼披衣菌陽性率為 3.7%-5.0%，淋菌陽性率為 0.2%-0.4%，砂眼披衣菌和淋菌同時出現之陽性率為 0.1-0.3%。

### 14. 全民愛滋病毒篩檢結果

從2009年全民愛滋病毒篩檢活動共收集3,278件尿液檢體，其中砂眼披衣菌陽性共54件(1.7%)，淋菌陽性共2件(0.1%)。

### 15. 性病門診

砂眼披衣菌與淋菌檢測：

砂眼披衣菌與淋菌檢測是利用 Abbott RealTime *Chlamydia trachomatis*/*Neisseria gonorrhoeae* (CT/NG)。配合2010年友善性病門診推薦及教育輔導計畫，由泌尿科、婦產科、感染科及家醫科門診自2010年6月至2012年12月收集284名個案，共計303件檢體，。其中砂眼披衣菌陽性率為 7.3-12.1%，淋菌陽性率為3.5-9.3%，砂眼披衣菌和淋菌同時出現之陽性率為 2.6-5.5%。2013年1月至2014年10月檢測醫醫療院所感染科、婦產科門診290件檢體結果發現12.4% (36/290) 砂眼披衣菌、淋菌或二者陽性。

陰道滴蟲檢測：

為建立陰道滴蟲核酸檢測參考文獻選定3對引子(TVF、TVR，TVCF、TVVR，TVK3、TVK7)，以生殖泌尿道拭子檢體測試專一性結果顯示

TVK3 、TVK7最佳。

收集醫療院所門診病患經Trichomonas vaginalis rapid test 26件陽性檢體及44件陰性檢體，以TVK3 、TVK7進行PCR結果陽性共計9件。9件PCR陽性檢體中3件為Trichomonas vaginalis rapid test 陽性，6件為Trichomonas vaginalis rapid test 陰性。Trichomonas vaginalis rapid test與PCR檢測結果不一致的原因可能為 (1) 尿液檢體所含病原菌較少；(2) 尿液檢體收集後經離心後取尿沉渣可能含有較多PCR抑制因子；(3) rapid test與PCR檢測方法不同其敏感性及專一性不同。

## 16. 高抗藥性淋菌菌株全基因體定序

國內目前尚未擁有自力定序的淋菌全基因體序列，這使得國內的相關研究多半都必須引用韓國菌株(NCCP11945)，甚至更早發表的美國菌株(FA1090)，對於研究本土淋菌的多重抗藥性、性狀—基因型間關聯性、以及分子流病特性的迫切需要來說，終究有所隔閡。2009年我們經藥敏實驗後挑選出具有強力多重抗藥性的本土菌株(編號 TCDC-NG08107)，並使用光學圖譜技術加以分析，標記出其中多個重要的基因位置；在2010年中，我們更進一步，委託陽明大學定序中心完成了該菌株的全基因體序列定序，結果已於今年年初發表在國際期刊 *Journal of Bacteriology*。此菌株在藥敏紙錠測試中對 penicillin、cefixime、cefpodoxime、ciprofloxacin 皆呈現明顯的抗藥性，僅對 ceftriaxone 較不顯著。測量 cefixime 及 ceftriaxone MIC 之後，其 MIC 值分別 $\geq 0.5$  和  $0.125 \mu\text{g/ml}$ ，毒性為2009年年末前菌株之冠。

## 17. 國內及國際合作

已將抗藥性及分子型別資料回饋給參與監測貢獻菌株的醫師，並且透過研討會、公開演講及論文發表等多個管道公佈國內性病病菌抗藥性趨勢，

以協助治療準則的修訂。我們也與聯合醫院昆明院區實驗室人員互相派員觀摩學習，交流檢驗技術，並派員演講報告性病新知。

#### 四、討論

全球及我國目前都面臨相似的問題：細菌性性傳染病如淋病、梅毒、砂眼披衣菌，病毒性性傳染病如HIV等各類病例逐漸增加，這現象的背後當然有複雜的社會因素，例如性觀念開放、全球商業活動和旅遊的頻繁、多重性伴侶、性伴侶間的乒乓效應、藥物成癮患者增加等等，可說是頭緒紛紜，但是這也正是醫療體系以及政策面上可以著力之處。而在擬定有效的對策之前，必須有研究數據做基礎，尤其是砂眼披衣菌、淋病、梅毒等性傳染病有必要進行實驗室為主的長期監測，建立檢驗方法及分子流行病學資料。本研究計畫長期監測性病病原體在國內，尤其是高危險族群如HIV感染者、男同性戀、多重性伴侶族群的分子流行病學趨勢，也已取得了具體成果。其中特別值得注意的是，國內、國際淋菌相較於其他細菌性性病來說，已發現抗藥性問題十分嚴重，削減了治療時用藥的選擇及防治的效果，因此有其必要建立參考實驗室進行系統化的國境內抗藥性監測，以期能即時提出用藥修正指引。先前的報告也指出，具抗藥性的淋病在MSM族群及HIV感染者中有再興起的趨勢，需要密切監控其在這類高危險族群中的(共同)感染情形，防堵其傳播至異性戀性接觸網絡及社區之中。本研究在2013年持續發展淋菌及砂眼披衣菌的檢驗及分型方法、架構國內長期淋菌實驗室監測網絡、瞭解淋菌對於第三代頭孢菌素抗藥性之盛行率，以及流行病學資料及分子型別特性並率先引入危險性網絡概念，以實際應用圖像化來明顯表示防治的重點區域及族群。

與其他已開發國家如歐洲、日本與美國的情形相似<sup>13, 59, 60</sup>，近年來我國淋病的通報病例數有逐漸上升的趨勢。本研究進行2000年至2012年10月台灣淋病通報病例監測資料的流行病學分析，由2000年7月緩步上升到2003年4月後，隨即於同年10月達到高峰，直到2004年中為止均呈現患



者數量多的情況，隨後緩慢下降至 2006 年底後，又開始有逐漸增加的趨勢，在 2010 年 3 月又達到病例數高峰後隨即下降。2003 年 10 月至 2004 年中的病例數量增多情形，推測為社會風氣逐漸開放，例如：同性戀者遊行活動、Home party 盛行等所導致，而從 2006 年底至今年病例逐漸增加的現象，推論為應是加強監測之故所致。同時在 2010 年台灣新增 2,309 病例，發生率約每十萬人 9.98 人，高於 2008 年和 2009 年的每十萬人 7.08 及 9.27 人，而截至 2013 年 11 月為止，通報病例數雖較 2011 年同期之通報病例數減少。但其中包含著比率上升的強抗藥性菌株，故仍須加強持續的安全性觀念衛教措施與疾病監測。

從健保資料庫與成功大學團隊針對淋病的通報資料進行分析<sup>1</sup>，雖然淋病列為第三類法定傳染病，但由於其疾病的特性，只有少數人感染後其泌尿生殖道有明顯的症狀，因此增加了疾病傳播的危險，導致實際疾病的盛行率極可能是被低估的數值。而將淋病、HIV 及梅毒等法定性傳染病的通報病例進行逐年趨勢分析發現，彼此之間似乎沒有相關性，梅毒病例遠高於淋病的現象似乎是台灣特有的。有必要修正通報反映梅毒實際現行感染情形。

統計 2000-2013 年台灣各地理區淋病盛行率分佈，發現仍以台北地區為最高，這也與國外研究如在紐約、倫敦等大都會之趨勢相仿<sup>7</sup>，這些都會地區都有人口密集、居民國際化程度高、教育水準高、觀念較開放及同性戀人口較多之特性。因此，在人口密集度高的都會區更需加強衛教之宣導。

分析 2000-2013 年淋病病例在各月份之分佈，並無季節性聚集現象，但在 8 月通報比例開始增高，10-11 月病例數達到高峰。此高峰現象，國內醫師推測可能與青少年族群放暑假和東南亞及中國大陸旅遊旺季有關。其他如是否因為淋菌微生物學上的特性，則有待進一步探討。

淋病病例男/女性別比方面由 2000 年的 4.2:1 攀升至 2004 年的 11.1:1 及 2008 年的 11.9:1 推測與男同性戀間傳播增加有關。2009 年稍降為 8.7:1，可能因為男同性戀間傳播稍有遏阻，且女性方面警覺性增加，這些仍有待進一步長期監測觀察。女性性病例數遠低於男性(通報病例約 9:1；收集菌株 10:1)，可能肇因於女性於感染淋菌後，有半數以上產生不顯性感染或症狀不明顯，導致病人忽視病情或延誤就醫，其對女性健康、生育能力與公共衛生防治將可能造成的負面效應，也值得我們未來更需加強女性高危險族群之鑑定與追蹤，並能從中思考防範對策。

我們同時也進行患者性傾向與就診人數之間關聯性的分析。就長時間(2008年7月初到2013年10月底)、全國性的監測結果來看，男男性行為患者(MSM)在此橫跨四年的時段中約佔總人數的25%，每年新增就診病例數呈現上升趨勢；異性性行為患者在總體數量上佔75%，但近年來每年新增病例逐步減少。如何阻止性病在MSM族群中不斷蔓延，是今後非常重要的課題。

感染淋病的年齡層在20-29歲的病例數最多，佔所有病例數45.2%，但男性病例數分佈於20-34歲之間，佔男性病例65%；女性則分佈於15-29歲之間，佔女性病例51.3%。依歷年(2000-2013年)整體的病例發生率之變化趨勢來看，男性各年齡層發生率的變化趨勢相似，但女性各年齡層間發生率的變化則沒有相似的現象，此應肇因於男性和女性相異的性活動模式，也可能是女性性工作者的年齡分布之故，其原因尚待探究。觀察個別年齡層發現，男性及女性皆有15-19歲和20-24歲年齡層，分別為最高和次高的發生率增加倍數之現象，國內青少年提早發生初次性體驗及涉入性工作行業之現象值得大加警惕，學校及家長除了應該提早落實性教育及性向的諮詢輔導外，社會更應強化價值觀之導正<sup>61</sup>。

本年度(2013年)接續2012年持續進行台灣淋菌實驗室監測，直到10

月底為止共收集了全國 431 株菌株，累計自 2006 年 4 月起已收集了 3,053 株淋菌臨床菌株。先前的研究發現，在 2003 年台灣地區分離到的淋菌針對於 ciprofloxacin 的抗藥性比率高達 95.2%<sup>9</sup>。而我們已發表的研究也指出，從 2006 年 4 月到 2007 年 8 月之間所分離到的菌株對於 ciprofloxacin 的抗藥性比率也仍然相當高<sup>54</sup>，甚至今年(2013 年)所監測到的抗藥性比率已高達 98%。同時，世界各國在最近幾年也陸續發現對於 ciprofloxacin 有抗藥性的淋菌有散播的現象，且該抗生素已逐漸失去其治療的效果，在台灣亦然。因此，目前治療淋病的抗生素已由 floroquinone 類的抗生素轉換成使用頭孢菌素類的抗生素，成為治療淋病的第一線藥物。然而，世界各國也陸續發現有一小部分的淋菌針對於頭孢菌素的抗藥性也有逐漸上升的現象<sup>62</sup>。依照歷年對 penicillin、cefixime、cefpodoxime、ciprofloxacin、ceftriaxone 5 種不同的抗生素抗藥性趨勢之分析發現，在 2010 年對於 penicillin 的抗藥性趨勢有 3.6% 的增加，對 ciprofloxacin 則下降 3.8%，而頭孢菌素類抗生素 cefixime 和 cefpodoxime 的抗藥性趨勢也呈現下降的現象，ceftriaxone 雖然尚未有抗藥性菌株出現，對其感受性下降之菌株已經增加。但在今年度，除了 ciprofloxacin 抗藥性趨勢大致持平外，penicillin、cefixime 及 cefpodoxime 的抗藥性趨勢均下降，對 ceftriaxone 感受性降低之菌株數亦未發現。

另外值得注意的是，目前台灣除了 mosaic *penA* 第 X 型之外，已出現了 47 例帶有新型 mosaic *penA* 的 ST4378 菌株，判斷為一個小型的爆發。先前我們暫時將其命名為 TW-05 型，日本方面則將該基因型命名為 XXXIV 型。經過胺基酸序列比對及 ST 型別鑑識之後，發現這一型很可能是由 non-mosaic II 型和 X 型淋菌產生的重組株。這發現也提供給我們一個重要的警訊：帶有高抗藥性 mosaic *penA* 基因的淋菌很可能已經進入過去

non-mosaic *penA* 低危險淋菌的傳播網路內，而且產生了重組株，這使得身處該傳播網路內的民眾感染高毒性淋菌的風險立即上升。這一類重組株事件的發生，也將是之後監測的重點。

北部地區攜有 mosaic *penA* 基因的菌株數量最多，比例高達 94% (231/246)，再以台北市內行政區細分，發現其中 66% (152/231)集中在西門町、萬華區域，這些區域是防治高危險性淋菌的重點區域。我們也依照地理區不同，對北部收集的菌株進行抗藥性分析，發現 2013 年 penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefpodoxime 及 ceftriaxone 之抗藥性分別為 66.8%、98%、2%、0%和 2%。本研究也顯示具有 cefixime、cefpodoxime 抗藥性的菌株有地理上的差異性，集中在北部(分別為 4.1%及 6.2%)。然而，本年度我們發現在中、南部地區對這兩種抗生素具抗性之菌株，已經提升至與北部相近的高比例，顯示該群菌株已有散佈的情形。此外，目前觀測到淋菌對於肌肉注射用之頭孢菌素也漸有出現具抗藥性菌株的可能，有鑑於此，持續、密集地針對台灣地區淋菌的臨床菌株進行頭孢菌素的藥物敏感性試驗是必要的。

淋菌菌株隨著人群的移動散佈全球，國內、外的疆界已經模糊，因此，使用具有高分型效能的分子分型技術去監測某些基因型的國際與國內分佈是相當重要的。我們利用 NG-MAST 在 1,986 菌株中已成功鑑定出 557 種基因型，由此可觀察到某些基因型的菌株已經在台灣散佈、流傳，其中以 ST421 的菌株數最多，其次依序為 ST419、ST359、ST225、ST3684、ST2175、ST2178、ST547、ST2179、ST2194、ST4378、ST3680、ST1971、ST2253、ST2422、ST1614、ST2180 與 ST835，為台灣主要流行的基因型。NG-MAST 也可應用於國際上淋菌分子型別的監測。整體來說，台灣流行的淋菌基因型別與其他國家比較分析之後，發現除了 ST421、ST419、ST225、ST547、

ST835 與其他少數型別(ST304、ST340、ST437、ST566、ST766、ST1412) 在其他國家也有發現之外，在型別分佈的相似度上是相當低的<sup>63</sup>。

本研究的研究數據中也發現，屬於 ST547、ST359、ST2253 與 ST2180 的淋菌菌株大多皆是從男同性戀病人中所發現，且具有較高的 HIV 和梅毒的共同感染率，但其數量隨著時間有明顯的減少，可見對於該群體的防治已經有了成效，但相關型別之監控仍屬必須。而從男異性戀病人分離的菌株，其型別(ST421、ST419、ST2178、ST2194、ST225)與男同性戀的型別高度相異，這趨勢在預期之中，但值得注意的是，屬於該群型別的數量有隨著時間上升的趨勢，所以未來男異性戀的防治宣導需要更加加強。

經分析國外針對性病設計的公共衛生策略(表十一到表十三)後，我們發現其中有四個共通點：(1) 除了宣導使用保險套、減少性伴侶數量之外，還必須遏止不同性伴侶傳染圈間的重疊；(2) 青少年是重點防治群，必須加強作為；(3) 推動性病普遍篩檢，頻度至少一年一次；以及(4) 要求患者與性伴侶一同就診。我們可藉他山之石以攻玉，配合本計劃研究成果和我國國情，修正目前的性病對策。

國內呼籲使用保險套、減少性伴侶數量已經行之有年，而我們從歷年監測中發現不同網絡具有其獨特的性傾向、抗藥性樣式及 HIV 和梅毒的共同感染率，持續警示一旦高危險族群網絡菌株傳入其他網絡會造成抗藥性的迅速蔓延及第二種性病(如 HIV 和梅毒)感染率的增加。與國外提出的性伴侶圈子不可重疊的新概念不謀而合。

我們將 NG-MAST 的技術所得到的資訊，用於鑑別病患所感染的菌株是否屬於高危險性的基因型，或是身處於高危險族群的性接觸網絡之中。利用 NG-MAST 的方法也可以了解與監測具有抗藥性的淋菌散佈與流行的情形。在英國倫敦的研究指出，近幾年有 6 種主要具有抗藥性的基因型在

高危險的族群裡流行與散佈<sup>64</sup>。本研究中發現國內主要型別 ST547 和 ST359 不僅主要發現於 MSM 族群，其抗藥性樣式與國內抗藥性情形迥異(對 ciprofloxacin 等多種抗生素為敏感性)，推測極可能是透過 MSM 高危險族群之國外接觸後引入國內，進而在該族群中流傳，再次印證了國際化監測之重要性。本研究也發現所有屬於 ST2180、ST835、與 ST2253 與 ST3084 的菌株對於 penicillin 與 ciprofloxacin 皆有抗藥性，同時也是對於 cefixime 與 cefpodoxime 的較具抗藥性的主要型別，推測也是抗藥性菌株崛起的主要源頭。這些再再印證強調每一種型別的族群各有其主要流行的群體(病人性向)、不同抗藥性樣式、梅毒及 HIV 共同感染率，也代表了不同的性接觸網絡。這些成果彰顯了鑑別出不同高危險群，對於擬定防治與投藥策略及優先順序之重要性。

資料顯示來自女性的菌株型別多為零星分散型別，並沒有形成網絡，也沒有 HIV 及梅毒共同感染的情形。其中 52 株為主要型別，其他型別在男同性戀的病人中也有分離到。另外發現 1 株對頭孢菌素(cefixime)具抗藥性，且為男同性戀常見的型別，推測可能為雙性戀男性傳佈導致，因此仍須針對各群體中的菌株型別進行監測。同時也有待收集更多具代表性菌株以釐清其高危險族群(男同性戀或異性戀伴侶或性工作者)及分子流行病學特性。

追蹤型別時序上的消長發現，ST547 於 2006-2012 年間均持續存在，且對多數抗生素如 penicillin、ciprofloxacin、ceftriaxone、cefixime 多呈敏感性，迥異於其他型別的特性，其數量也有逐漸減少的趨勢，但為何無法消滅而持續存在，值得思索其治療及流行病學病上蘊含的意義。ST835 於 2006 年崛起，而於 2007 年達最高峰，2008 到 2011 年間持續減少中。反之 ST359 在 2009 年出現後，在 2010 年迅速增加，在 2011 年上半年已經成為同性戀族群之主要型別，此型別的崛起亦有重要的公衛涵義。ST2180 與 ST2253

在 2007 年出現，分別在 2008 年與 2009 年持續為各年主要型別，且於 2008 年有一新抗藥菌株型別 ST3084 的出現，並在 2009 年達到高峰。序列分析後發現，ST835 與 ST2253、ST2180、ST3084 十分近似，再進一步分析基因變異位點後發現 ST835 與 ST2253 的差異僅僅在 porin 基因上一個 bp 的替換(340 G→A)，ST835 與 ST2180 的差異則在 porin 基因上 3 個 bp 的刪除(deletion) (353→△G, 354→△T, 355→△A)；ST835 與 ST3084 的差異則在 porin 基因上 1 個 bp 的替換(340 G→A)，同時有 6 個 bp 的刪除(deletion) (353→△C, 354→△T, 355→△T, 356→△A, 357→△T, 358→△A)。推測 ST2253、ST2180 是個別獨立由 ST835 經過變異演化而來的型別，而 ST3084 是再由 ST2253 變異演化後出現。而 ST2253 與 ST3084 相較 ST835 對於 cefixime 及 cefpodoxime 的抗藥性比例更高，且抗藥性 MIC 值也較高，顯示 340 G→A 或其他位點的變異，在淋菌抗藥性機制中發揮的作用，值得進一步探討。

2010年監測到ST3680型別在2至4月間有數量突然增多之現象，其中集中於2月底的病例依照採檢日及集中於特定醫院就診兩項特性，推論應於農曆春節長假期間感染，而且可能是參加同一性派對而染上的。這些病患均為男同性戀者，也有HIV及梅毒共同感染之現象，此外，這些菌株經抗生素敏感性試驗之結果均呈現多重及高度抗藥性。2011年則在六月增加4例，截至九月底ST3680型已累積到25例。有研究指出，男同性戀舉行的性派對存在傳染HIV的高度風險，雖然在性行為過程中有做保護措施，但在派對的環境因素和參與派對者個人因素影響的情況下，感染HIV的風險仍然相當高<sup>65</sup>。這些現象指出，除了對男同性戀者積極宣導安全性行為及固定性伴侶之外，密集地監測在長假或特定節日後淋病及其他性傳染病之發生也甚為重要。

國外對於性病防治經驗和防治建議可以提供我們借鑑，以英國、美國、

澳洲等重視性傳染病的國家為例，英國 HPA (Health Protection Agency, 相當於我國的 CDC) 主導的性病監測計畫在過去已建立「泌尿生殖道專科診治紀錄資料庫 (Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset, GUMCAD)」及「國家披衣菌監測計劃 (National Chlamydia Screening Programme, NCSP)」，在保護病患隱私權的前提下，取得性傾向等完整的流病資料，經過分析後做為推動政策的依據。根據 HPA 2010 年官方報告，該年度英國全國新增性病病例數約下降 1%，經年齡層分析後顯示下降最多的是 25 歲以下的年輕族群<sup>66</sup>，顯示採行的預防和宣導措施已經有了成效。這個趨勢恰好與我們過去幾年大聲疾呼的現象相反，國內年輕人感染性病數目年年上升，這一點值得我們學習。英方的措施分成四個重點：加強健康促進策略(enhanced health promotion)、性行為健康教育(sexual health education)、提高性傳染病監測覆蓋率(STI screening coverage)，以及更方便地取得性相關保健服務(easier access to sexual health services)。這情況也顯示，以民眾之方便取得各項服務為設計政策的出發點，比之於單純的宣導或許更能達成防治的效果，國內目前仍偏向於後者，面對將來性觀念、社會風氣必然愈來愈開放的社會實況，或許將沒有足夠的誘因能使得民眾願意主動尋找資源自我防護，甚至就醫。

依過去的經驗，日本與我國地緣和觀光活動往來頻繁，淋菌疫情與我國有連動關係，日本方面與我國有一個重要的相異處：日方研究者及醫師過去已成立「日本性感染症學會」(<http://jssti.umin.jp/>)，建立「認定醫、認定士」制度，換言之是通過考試後可以取得的一種榮譽性資格。認定醫以醫生為對象，認定士則涵括醫師以外的醫療從業人員，例如藥劑師、看護師、醫檢師等。雖然因為國情不同，我們難以評估這樣的制度對當地民眾就醫的選擇和意願究竟有多大的影響，但是「資格認定」的概念，或許可以嚐



試施之於國內，並且配合宣傳，降低密醫、民眾在藥局自購抗生素等等問題。

梅毒方面，歷年資料顯示 2000 年以降每年的病例數及每年感染發生率呈現不斷上升的趨勢，2010 年達到 6,482 人，是近年高峰。而男女比則呈現十分穩定的比例，僅由 2000 年的 1.7:1 微幅上升到 2010 年的 2.4:1。違反直覺的是，梅毒並未好發在 20-39 歲的性活躍族群，男女感染發生率皆以 70 歲以上的老人為最高。我們初步假設，可能國內有一定數量的老年人在年輕時感染梅毒而未治療痊癒，轉為潛伏性，到了免疫力衰退之時才又發病；或是當老人家進行健康篩檢時，連帶檢驗出梅毒陽性反應而通報，於是病例數增加。但以上都仍只是推測，仍待更詳細的流病資料才能判斷真正的原因。

砂眼披衣菌在台灣的發生率與盛行率有逐漸上升的趨勢，但是目前在流行病學上所得到的資訊是相當有限的。所以，藉由分子分型的方式進行基因型別鑑定得到的結果，可應用在性傳染途徑中高危險族群的判定，並且及時對病人提出適當的衛教宣導以及生活上的管理<sup>40</sup>。

我們先前的研究指出，台灣地區的砂眼披衣菌基因型以 E 型為主，其次為 D、F、J、G、K、H 及 Ba 型(19)。本年度持續追蹤國內砂眼披衣菌基因型別盛行率，發現性病門診主要的主要流行基因型別為 F、E 兩型；全民愛滋病毒篩檢主要流行基因型別是 E、G 型；性病匿名篩檢主要流行基因型別是 D/Da、G；友善性病門診推薦及教育輔導計畫主要流行基因型別則是 G 型和 J 型。目前國際間砂眼披衣菌流行型別主要以 E、F、D 為主<sup>67-71</sup>，但是在 Seattler 及 Rotterdam 的 MSM 族群中砂眼披衣菌基因型別以 D/Da、G 較多<sup>72, 73</sup>，希臘男性尿道炎病人之中砂眼披衣菌則以 G 型最為盛行<sup>74</sup>，在我們的研究中顯示，以男性為主的性病匿名篩檢砂眼披衣菌基因型別也

是以 D/Da、G 較多，顯示各國間男性族群內披衣菌型別存在地區性的差異。

快速、正確地鑑定出披衣菌基因型，有助於分子流行病學分析，作為防治砂眼披衣菌的主要參考依據。因此，我們也進一步發展砂眼披衣菌基因型鑑定之微珠陣列系統，並成功應用在 8 種砂眼披衣菌的基因型鑑定。未來可望成為鑑定台灣或世界其他國家在鑑定基因型時所可選用的方法之一<sup>4,14,22,28,32</sup>。發展成功的砂眼披衣菌基因型鑑定微珠多重快速檢驗平台是已經打下的良好基礎，我們也將持續開發，將它應用在多種性病的快速檢驗上。

本研究顯示青少年的性早熟及初次性經驗體驗提早，以及淋病可能在性活躍男同志間傳播增加，這些都是值得注意的公共衛生現象。本研究顯現出青少年性教育、持續監測抗藥性趨勢、特殊菌株型別透過性接觸網絡傳播動態以及管理性活躍男同性戀，對防治性病病菌及遏阻抗藥性菌株崛起的重要性。我們的型別資料也即時回饋給提供菌株的醫師以供治療及諮詢之參考，研究發現亦將提供權責疾病組，以研擬更周延的防治策略。

2012 年中，本實驗室共計發表 10 篇文章 (SCI=3, 非 SCI=2, 投稿 SCI 期刊中=4, 專書章節=1)。

## 五、計畫重要研究成果

### 本年度計畫成果

本年度主要研究進展有十二：本年度主要研究進展有十二：**第一**、廣泛文獻探討國際間淋菌監測情形及其後續防治作為。**第二**、分析台灣淋菌2013年收集菌株，發現感染年齡層青壯年化之現象，尤其35-39歲男性病例於今年比例增加近2倍，但也不斷出現愈來愈年輕的患者，其中隱含著高危險性網絡，推測在青壯年族群間手持式行動上網工具的普及而使得性活動複雜化所造成。值得注意的是感染者男/女性別比方面由2000年的4.2:1攀升至2008年的11.9:1，2010年11.2:1，2011年(1-9月)為12.9:1，2012年為16.2:1，2013年為13.1:1，患者男女比逐年升高，推測是因為男同性戀間傳播增加之故。我們也發現淋病在夏、秋季節性及北部地理區的聚集，提供防治優先順序制訂之參考。**第三**、2013年度淋菌抗藥性監測發現431株淋菌菌株紙錠抗生素敏感性測試抗藥性penicillin、ciprofloxacin、cefixime、cefepodoxime及ceftriaxone之抗藥性分別為66.8%、98%、2%、0%和2%。cefixime及ceftriaxone最高MIC分別為0.064和0.032 mg/l，尚未達抗藥性的標準。個別菌株抗藥性及型別資料已回饋給貢獻菌株的醫療院所，並透過研討會及論文發表等多個管道呼籲應從quinolone類轉為頭孢菌素類抗生素治療淋菌外，對第三代頭孢菌素降低敏感性菌株的崛起也應密切監測。**第四**、以NG-MAST針對3,053株淋菌進行分子分型，並據此協助界定性傳播網絡，發現多個大的傳播網絡，包括男同性戀傳播網絡(ST547、ST359、ST2180、ST835與ST2253)、異性戀傳播網絡(ST421、ST419、ST2175、ST2178、ST2194與ST225)、新引入型別(ST547、ST3680與ST4378)。不同型別所代表的網絡有不同的HIV和梅毒的共同感染率，其抗藥性樣式也迥異。不同地理區ST型別分布也不同。我們追蹤型別的消長，更密切監測高危險族群網絡的動

向及高抗藥性菌株的傳播情形。我們自行研發出軟體技術將分子型別分類，並將型別、抗藥性強弱、可能的性傳播網絡對時間的關係圖像化，期望能補強流病資料的不足，並有助於淋菌之監測及發布警告。**第五**、分析3,053株淋菌的*penA*抗藥性基因，區分出39型別，其中X、XXIV、XXV、XXVII、XXVIII、XXX、XXXI、XXXII、XXXIV及XXXV皆具有鑲嵌結構。帶有鑲嵌結構不僅會使淋菌對cefixime的抗藥性大幅增加，該菌株也多半同時為多重抗藥性(MDR)菌株，並多源自男同/雙性戀病患。我們也發展出可快速鑑別鑲嵌結構的簡單雙重PCR檢測法。結合NG-MAST和*penA*。我們也發現國內MDR菌株源自國外引入並做株系傳播及基因互換，例如超級淋菌ST1407相關株系，更強調了性病防治防堵境外傳入的重要性。**第六**、分析梅毒2006-2012年報告病例，發現病例數與感染發生率(incidence)逐年穩定升高，且各季節不同。令人驚訝地，經年齡層分析後發現發生率最高者並不是在年輕族群，而是70歲以上的老人，打破了過去對性接觸傳染病的經驗認知。**第七**、協助性病匿名篩檢計畫及性病門診砂眼披衣菌、淋菌檢測，2009-2012年性病匿名篩檢計畫的22,400件尿液檢體中分別檢驗出砂眼披衣菌陽性率為3.7%-5.0%，淋菌陽性率為0.2%-0.4%，砂眼披衣菌和淋菌同時出現之陽性率為0.1-0.3%；2010-2013年性病門診303件檢體中分別檢驗出砂眼披衣菌陽性率為5.3-12.1%，淋菌陽性率為2.2-9.3%，砂眼披衣菌和淋菌同時出現之陽性率為2.2-5.2%。**第八**、2004-2009年國內砂眼披衣菌型別盛行率依序為E (19.5%)、F (19.0%)、J (17.8%)、D/Da (16.1%)、G (9.2%)、K (8.0%)。E是最盛行的型別，但2007年後F、J、D/Da型別逐漸增加。由性病門診、匿名篩檢等資料顯示，不同門診之間的就診族群及男女比例和型別分布均有很大的差異。**第九**、持續發展可同時檢測砂眼披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、陰道滴蟲(*Trichomonas*

*vaginalis*)、人類黴漿菌(*Mycoplasma hominis*)、生殖道黴漿菌(*Mycoplasma genitalium*)及解尿支原體(*Ureaplasma urealyticum*)六種性病原體的快速多重檢驗技術。初步結果顯示性病多種病原同時感染十分普遍。**第十**、繼發表國內第一株也是全球第三株淋菌菌株全基因體定序資料後，進行淋菌之比較基因體學研究。**第十一**、探討特殊淋菌抗藥性逐漸增強的原因及與毒力與傳播力之關係。

## 六、具體建議

本研究提出具體建議共十二項：

1. 性病的再興的議題不容坐視。
2. 性病與HIV應整合防治。
3. 性網絡的概念：因應性病高危險族群的年輕化及多元化，應有因「性網絡」制宜的防治策略。核心高危險族群(網絡)的應加強鑑別並優先防治。
4. 正視淋菌抗藥性的嚴峻現況：持續監測淋菌抗藥性發展並進行分子流行病學分析。
5. 性行為必須戴保險套：與臨時邂逅或新認識的性伴侶進行性接觸時一定要戴保險套。
6. 定期篩檢及衛教：高危險族群(如青少年或MSM)應定期接受HIV／STI檢驗。青少年(尤其是男性)性早熟及初次性經驗提早，父母及教育機構均應妥為因應，提早在青少年性活躍期前落實安全性教育，並告知性病及未婚懷孕風險。醫療機構應提供青少年及年輕男同志諮商的管道，加強諮詢輔導。
7. 避免重疊式的性關係：減少性伴侶數及避免劈腿、同時與多人交往等重疊式的性關係(overlapping sexual relationships)，以減少感染性病的機會。
8. 避免跨性網絡接觸：避免與不同屬性性網絡的人進行性接觸。
9. 忠實的性關係：維持忠誠單一性伴侶，盡量與未感染且接觸史單純的人交往。
10. 與網絡脫勾：涉入任何性網絡均會使感染性病的風險大幅升高，接觸危險(性、藥癮)網絡則感染性病機率大增。高危險網絡(性、藥癮)碰不得，

儘量與任何性網絡脫勾，以捍衛自己及伴侶的健康。

11. **避免群交**：避免群交(group sex)或與陌生人接觸的轟趴，避免在酒精或娛樂性用藥影響興奮下與陌生人進行性接觸。不要因為同儕壓力(peer pressure)下參與群交、轟趴或任何(不帶套的)不安全性行為。
12. **鑑定及分型服務**：由疾管局主動提供鑑定及分型服務，教育訓練及技術推廣。持續建立可國際接軌之全國性分型資料庫平台，參與國際監測，進行國內、國際型別交流比較。以實驗室監測檢驗技術及資訊，與其他國家進行菌株及型別資料之交流，持續進行實質國際合作交流。

## 七、參考文獻

1. Hsieh YH, Kuo MJ, Hsieh TC, et al: Underreporting and underestimation of gonorrhea cases in the Taiwan National Gonorrhea Notifiable Disease System in the Tainan region: evaluation by a pilot physician-based sentinel surveillance on *Neisseria gonorrhoeae* infection. *Int J Infect Dis* 2009;13:e413-9.
2. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al: Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16.
3. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, et al: Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerging Infectious Diseases* 2011;17:148-9.
4. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al: Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3538-45.
5. Fleming DT, Wasserheit JN: From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
6. Rotchford K, Strum AW, Wilkinson D: Effect of coinfection with STDs and of STD treatment on HIV shedding in genital-tract secretions: systematic review and data synthesis. *Sex Transm Dis* 2000;27:243-8.
7. Tapsall J: Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is diminishing available treatment options for gonorrhea: some possible remedies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:619-28.
8. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM, Jr.: Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;148:606-13.
9. Hsueh PR, Tseng SP, Teng LJ, et al: High prevalence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Northern Taiwan. *Clin Infect Dis* 2005;40:188-92.
10. Wong WW, Huang CT, Li LH, et al: Molecular epidemiological identification of *Neisseria gonorrhoeae* clonal clusters with distinct susceptibility profiles associated with specific groups at high risk of contracting human immunodeficiency virus and syphilis. *J Clin Microbiol* 2008;46:3931-4.
11. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH: Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:1-21.
12. Fox KK, del Rio C, Holmes KK, et al: Gonorrhea in the HIV era: a reversal in trends among men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001;91:959-64.
13. Matsumoto T: Trends of sexually transmitted diseases and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S35-9.
14. Anonymous: Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2005. *Commun Dis Intell* 2006;30:430-3.
15. Bauer HM, Mark KE, Samuel M, et al: Prevalence of and associated risk factors for fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in California, 2000-2003. *Clin Infect Dis* 2005;41:795-803.
16. Newman LM, Moran JS, Workowski KA: Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 3:S84-101.
17. Choudhury B, Risley CL, Ghani AC, et al: Identification of individuals with gonorrhoea within sexual networks: a population-based study. *Lancet* 2006;368:139-46.
18. Kolader ME, Dukers NH, van der Bij AK, et al: Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Amsterdam, The Netherlands, shows distinct heterosexual and homosexual networks. *J Clin Microbiol* 2006;44:2689-97.



19. Morris SR, Knapp JS, Moore DF, et al: Using strain typing to characterise a fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* transmission network in southern California. *Sex Transm Infect* 2008;84:290-1.
20. Palmer H, Young H: Dramatic increase in a single genotype of TRNG ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in men who have sex with men. *Int J STD AIDS* 2006;17:254-6.
21. Ameyama S, Onodera S, Takahata M, et al: Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 gene (penA) in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3744-9.
22. Zhao S, Duncan M, Tomberg J, et al: Genetics of chromosomally mediated intermediate resistance to ceftriaxone and cefixime in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3744-51.
23. Tapsall JW, Ray S, Limnios A: Characteristics and population dynamics of mosaic penA allele-containing *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sydney, Australia, 2007 - 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2009.
24. Gaydos CA, Theodore M, Dalesio N, et al: Comparison of three nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens. *J Clin Microbiol* 2004;42:3041-5.
25. Ngandjio A, Clerc M, Fonkoua MC, et al: Restriction endonuclease patterns of the omp1 gene of reference *Chlamydia trachomatis* strains and characterization of isolates from Cameroonian students. *J Med Microbiol* 2004;53:47-50.
26. Molano M, Meijer CJ, Morre SA, et al: Combination of PCR targeting the VD2 of omp1 and reverse line blot analysis for typing of urogenital *Chlamydia trachomatis* serovars in cervical scrape specimens. *J Clin Microbiol* 2004;42:2935-9.
27. Morre SA, Rozendaal L, van Valkengoed IG, et al: Urogenital *Chlamydia trachomatis* serovars in men and women with a symptomatic or asymptomatic infection: an association with clinical manifestations? *J Clin Microbiol* 2000;38:2292-6.
28. Lee G, Park J, Kim B, et al: OmpA genotyping of *Chlamydia trachomatis* from Korean female sex workers. *J Infect* 2006;52:451-4.
29. Jensen JS: *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:1-11.
30. Taylor-Robinson D: *Mycoplasma genitalium* -- an up-date. *Int J STD AIDS* 2002;13:145-51.
31. Anagnrius C, Lore B, Jensen JS: *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect* 2005;81:458-62.
32. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA, et al: Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002;359:765-6.
33. Hjorth SV, Bjornelius E, Lidbrink P, et al: Sequence-based typing of *Mycoplasma genitalium* reveals sexual transmission. *J Clin Microbiol* 2006;44:2078-83.
34. Dylewski J, Nsanze H, Maitha G, et al: Laboratory diagnosis of *Haemophilus ducreyi*: sensitivity of culture media. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;4:241-5.
35. Mackay IM, Harnett G, Jeffreys N, et al: Detection and discrimination of herpes simplex viruses, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and *Calymmatobacterium* (*Klebsiella*) *granulomatis* from genital ulcers. *Clin Infect Dis* 2006;42:1431-8.
36. Chen CC, Hsia KC, Huang CT, et al: Draft genome sequence of a dominant, multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain, TCDC-NG08107, from a sexual group at high risk of acquiring human immunodeficiency virus infection and Syphilis. *J Bacteriol* 2011;193:1788-9.
37. Snyder LAS, Cole J, Pallen MJ: Comparative analysis of two *Neisseria gonorrhoeae* genome sequences reveals evidence of mobilization of *Correia Repeat Enclosed Elements* and their role in regulation. *Bmc Genomics* 2009;10.

38. Marri PR, Paniscus M, Weyand NJ, et al: Genome Sequencing Reveals Widespread Virulence Gene Exchange among Human Neisseria Species. *Plos One* 2010;5.
39. Kawai M, Uchiyama IKobayashi I: Genome comparison in silico in Neisseria suggests integration of filamentous bacteriophages by their own transposase. *DNA Res* 2005;12:389-401.
40. WHO: Sexually transmitted infections. *Fact Sheet 110* 2011; Geneva.
41. Owusu-Edusei K, Jr., Chesson HW, Gift TL, et al: The estimated direct medical cost of selected sexually transmitted infections in the United States, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40:197-201.
42. Tucker JD, Bien CHPeeling RW: Point-of-care testing for sexually transmitted infections: recent advances and implications for disease control. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:73-9.
43. von Lode P: Point-of-care immunotesting: approaching the analytical performance of central laboratory methods. *Clin Biochem* 2005;38:591-606.
44. Holland CAKiechle FL: Point-of-care molecular diagnostic systems--past, present and future. *Curr Opin Microbiol* 2005;8:504-9.
45. Hsu MC, Tsai PY, Chen KT, et al: Genotyping of Chlamydia trachomatis from clinical specimens in Taiwan. *J Med Microbiol* 2006;55:301-8.
46. Martin IM, Ison CA, Aanensen DM, et al: Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J Infect Dis* 2004;189:1497-505.
47. Dutro SM, Hebb JK, Garin CA, et al: Development and performance of a microwell-plate-based polymerase chain reaction assay for Mycoplasma genitalium. *Sex Transm Dis* 2003;30:756-63.
48. Carter MW, Hock-Long L, Kraft JM, et al: Strategies for managing the dual risk of sexually transmitted infections and unintended pregnancy among Puerto Rican and African American young adults. *Am J Public Health* 2012;102:449-56.
49. Snitkin ES, Zelazny AM, Montero CI, et al: Genome-wide recombination drives diversification of epidemic strains of Acinetobacter baumannii. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108:13758-63.
50. Lee SG, Lee H, Jeong SH, et al: Various penA mutations together with mtrR, porB and ponA mutations in Neisseria gonorrhoeae isolates with reduced susceptibility to cefixime or ceftriaxone. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:669-75.
51. Ohnishi M, Watanabe Y, Ono E, et al: Spread of a chromosomal cefixime-resistant penA gene among different Neisseria gonorrhoeae lineages. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1060-7.
52. Osaka K, Takakura T, Narukawa K, et al: Analysis of amino acid sequences of penicillin-binding protein 2 in clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone. *J Infect Chemother* 2008;14:195-203.
53. Takahata S, Senju N, Osaki Y, et al: Amino acid substitutions in mosaic penicillin-binding protein 2 associated with reduced susceptibility to cefixime in clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3638-45.
54. Huang CT, Yen MY, Wong WW, et al: Characteristics and dissemination of mosaic penicillin-binding protein 2-harboring multidrug-resistant Neisseria gonorrhoeae isolates with reduced cephalosporin susceptibility in northern Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4893-5.
55. Ito M, Deguchi T, Mizutani KS, et al: Emergence and spread of Neisseria gonorrhoeae clinical isolates harboring mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 in central Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:137-43.
56. Chen CC, Yen MY, Wong WW, et al: Tracing subsequent dissemination of a cluster of gonococcal infections caused by an ST1407-related clone harbouring mosaic penA alleles in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1567-71.

57. Whiley DM, Limnios EA, Ray S, et al: Diversity of penA alterations and subtypes in Neisseria gonorrhoeae strains from Sydney, Australia, that are less susceptible to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3111-6.
58. Huang CT, Niu J, Liao MH, et al: A duplex PCR method to identify mosaic penA gene and predict reduced susceptibility to oral cephalosporins in Neisseria gonorrhoeae. *J Microbiol Methods* 2010;83:257-9.
59. Fenton KALowndes CM: Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 2004;80:255-63.
60. Phipps W, Stanley H, Kohn R, et al: Syphilis, chlamydia, and gonorrhea screening in HIV-infected patients in primary care, San Francisco, California, 2003. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19:495-8.
61. Mueller TE, Gavin LEKulkarni A: The association between sex education and youth's engagement in sexual intercourse, age at first intercourse, and birth control use at first sex. *J Adolesc Health* 2008;42:89-96.
62. Tapsall JW: Antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 4:S263-8.
63. Palmer HM, Young H, Martin IM, et al: The epidemiology of ciprofloxacin resistant isolates of Neisseria gonorrhoeae in Scotland 2002: a comparison of phenotypic and genotypic analysis. *Sex Transm Infect* 2005;81:403-7.
64. Ison CAEasmon CS: Changes in penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae isolated in London. *J Med Microbiol* 1989;30:239-44.
65. Mimiaga MJ, Reisner SL, Bland SE, et al: Sex Parties among Urban MSM: An Emerging Culture and HIV Risk Environment. *AIDS Behav* 2010.
66. HPA. *STI Annual Data Tables*. Available from: <http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1201094610372>.
67. Banda CI, Debattista J, Joseph K, et al: Chlamydia trachomatis serovars among strains isolated from members of rural indigenous communities and urban populations in Australia. *J Clin Microbiol* 2008;46:355-6.
68. Jonsdottir K, Kristjansson M, Hjaltalin Olafsson J, et al: The molecular epidemiology of genital Chlamydia trachomatis in the greater Reykjavik area, Iceland. *Sex Transm Dis* 2003;30:249-56.
69. Lysen M, Osterlund A, Rubin CJ, et al: Characterization of ompA genotypes by sequence analysis of DNA from all detected cases of Chlamydia trachomatis infections during 1 year of contact tracing in a Swedish County. *J Clin Microbiol* 2004;42:1641-7.
70. Millman K, Black CM, Johnson RE, et al: Population-based genetic and evolutionary analysis of Chlamydia trachomatis urogenital strain variation in the United States. *J Bacteriol* 2004;186:2457-65.
71. Millman K, Black CM, Stamm WE, et al: Population-based genetic epidemiologic analysis of Chlamydia trachomatis serotypes and lack of association between ompA polymorphisms and clinical phenotypes. *Microbes Infect* 2006;8:604-11.
72. Geisler WM, Whittington WL, Suchland RJ, et al: Epidemiology of anorectal chlamydial and gonococcal infections among men having sex with men in Seattle: utilizing serovar and auxotype strain typing. *Sex Transm Dis* 2002;29:189-95.
73. Waalboer R, van der Snoek EM, van der Meijden WI, et al: Analysis of rectal Chlamydia trachomatis serovar distribution including L2 (lymphogranuloma venereum) at the Erasmus MC STI clinic, Rotterdam. *Sex Transm Infect* 2006;82:207-11.
74. Papadogeorgakis H, Pittaras TE, Papaparaskevas J, et al: Chlamydia trachomatis serovar distribution and Neisseria gonorrhoeae coinfection in male patients with urethritis in Greece. *J Clin Microbiol* 2010;48:2231-4.
75. Yu MC, Li LH, Li SY, et al: Molecular epidemiology of genital chlamydial infection among male patients attending an STD clinic in Taipei, Taiwan. *Sex Transm Dis* 2007;34:570-3.

76. Gao X, Chen XS, Yin YP, et al: Distribution study of Chlamydia trachomatis serovars among high-risk women in China performed using PCR-restriction fragment length polymorphism genotyping. *J Clin Microbiol* 2007;45:1185-9.
77. Chen LL, Wu YM, Lei D, et al: [DNA sequence polymorphism of Chlamydia trachomatis omp1 gene]. *Wei Sheng Wu Xue Bao* 2006;46:214-8.
78. Takahashi S, Yamazaki T, Satoh K, et al: Longitudinal epidemiology of Chlamydia trachomatis serovars in female patients in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:374-6.
79. Yamazaki T, Hagiwara T, Kishimoto T, et al: Distribution of Chlamydia trachomatis serovars among female prostitutes and non-prostitutes in Thailand, and non-prostitutes in Japan during the mid-90s. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:211-3.
80. Ikehata M, Numazaki K, Chiba S: Analysis of Chlamydia trachomatis serovars in endocervical specimens derived from pregnant Japanese women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;27:35-41.
81. Choi TY, Kim D, Seo YH: Evaluation of serotyping using monoclonal antibodies and PCR-RFLP for Chlamydia trachomatis serotype identification. *J Korean Med Sci* 2001;16:15-9.
82. Wongworapat K, Veeraseatakul P, Jitvacharanun K, et al: Genotype distribution of genital Chlamydia trachomatis in Chiang Mai, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33 Suppl 3:133-8.
83. Banda CI, Kubota K, Brown TM, et al: Typing of Chlamydia trachomatis strains from urine samples by amplification and sequencing the major outer membrane protein gene (omp1). *Sex Transm Infect* 2001;77:419-22.
84. Pineiro L, Montes M, Gil-Setas A, et al: [Genotyping of Chlamydia trachomatis in an area of northern Spain]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:462-4.
85. Petrovay F, Balla E, Nemeth I, et al: Genotyping of Chlamydia trachomatis from the endocervical specimens of high-risk women in Hungary. *J Med Microbiol* 2009;58:760-4.
86. Donati M, Di Francesco A, D'Antuono A, et al: Chlamydia trachomatis serovar distribution and other concurrent sexually transmitted infections in heterosexual men with urethritis in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:523-6.

## 八、圖與表

表一、性病致病菌的 point-of-care 檢驗技術方法

Pathogen	Specimen	POC technologies			
		NAAT	Antigen	Antibody	Multiplex
HIV	Blood (fingerprick), oral swab	In development	Yes	Yes	Duplex antibody tests with syphilis
Syphilis	Blood (fingerprick)	NA	NA	Yes	
Gonorrhoea	Urethral/vaginal swab, Urine	Yes	Yes	NA	NAAT with chlamydia
Chlamydia	Urethral/vaginal swab, Urine	Yes	Yes	NA	NAAT with gonorrhoea
Trichomonas	vaginal swab	In development	Yes	NA	No
Bacterial vaginosis	Vaginal swab	No	Enzyme detection	NA	No

表二、2000 年到 2013 年台灣淋病病例之性別及各年齡層分布情形

<b>Age group</b>	<b>Male</b>		<b>Female</b>		<b>Total</b>	
0-4	17	0.1%	13	0.7%	30	0.1%
5-9	3	0.0%	18	1.0%	21	0.1%
10-14	11	0.1%	54	2.9%	65	0.3%
15-19	1297	6.6%	288	15.4%	1585	7.4%
20-24	4215	21.6%	376	20.1%	4591	21.5%
25-29	4784	24.5%	313	16.8%	5097	23.8%
30-34	3750	19.2%	232	12.4%	3982	18.6%
35-39	2197	11.3%	142	7.6%	2339	10.9%
40-44	1296	6.6%	110	5.9%	1406	6.6%
45-49	747	3.8%	76	4.1%	823	3.8%
50-54	461	2.4%	97	5.2%	558	2.6%
55-59	287	1.5%	64	3.4%	351	1.6%
60-64	175	0.9%	43	2.3%	218	1.0%
65-69	105	0.5%	26	1.4%	131	0.6%
70+	179	0.9%	15	0.8%	194	0.9%
<b>Total</b>	<b>19524</b>	<b>100%</b>	<b>1867</b>	<b>100%</b>	<b>21391</b>	<b>100%</b>
<b>Gender %</b>	<b>91%</b>		<b>9%</b>		<b>100%</b>	

表三、2006—2014 年實驗室監測全台灣淋菌菌株來源

地區		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	總計
北 (n=2203)	基隆市	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3
	宜蘭縣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	台北市	78	136	121	203	326	293	218	326	130	1830
	新北市	0	4	11	133	154	95	62	9	45	513
	桃園縣	0	11	27	42	50	29	26	23	26	234
	新竹市	0	5	9	11	5	10	8	3	10	61
	新竹縣	0	0	3	35	28	27	44	18	19	174
中 (n=95)	台中市	0	0	11	4	1	2	0	9	0	27
	彰化縣	0	0	2	0	0	0	0	0	14	16
	雲林縣	0	0	4	25	11	26	9	5	5	85
南 (n=236)	嘉義縣	0	0	1	4	11	2	9	2	7	36
	台南縣	0	0	17	35	44	35	19	0	4	154
	台南市	0	0	0	4	8	4	6	23	19	64
	高雄市	0	0	3	11	5	5	4	12	5	45
	高雄縣	0	0	0	9	0	0	0	0	0	9
東(n=1)	台東市	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
離島(n=1)	馬公市	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
總計		78	156	209	519	644	528	489	431	285	3338

表四、2006—2014 年實驗室監測全台灣淋病病例之基本資料

基本資料	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
病例數	78	156	209	519	644	528	489	431	246
性別									
男	75 96.2%	145 92.9%	197 94.7%	449 85.4%	560 87.0%	482 91%	381 94%	399 92.6%	230 93.5%
女	3 3.8%	11 7.1%	10 4.8%	66 12.5%	72 11.2%	39 7.4%	23 5.7%	32 7.4%	16 6.5%
未知性別			2 1.0%	4 0.8%	12 1.9%	7 1.3%	1 0.2%	0 0.0%	0 0%
年齡層									
<15	0 0.0%	0 0.0%	2 1.0%	2 0.4%	0 0.0%	0 0%	4 1%	2 0.5%	0 0%
15-19	3 3.8%	8 5.1%	17 8.1%	32 6.1%	31 4.8%	28 5.3%	17 4.2%	22 5.1%	18 7.3%
20-24	10 12.8%	20 12.8%	34 16.3%	93 17.7%	138 21.4%	98 19%	69 17%	115 26.7%	72 29.3%
25-29	16 20.5%	39 25.0%	53 25.4%	132 25.1%	142 22.0%	129 24%	95 23%	89 20.6%	59 24%
30-34	13 16.7%	33 21.2%	34 16.3%	95 18.1%	137 21.3%	127 24%	82 20%	77 17.9%	51 20.7%
35-39	13 16.7%	24 15.4%	33 15.8%	59 11.2%	67 10.4%	51 9.7%	71 18%	50 11.6%	24 9.8%
40-44	9 11.5%	13 8.3%	11 5.3%	36 6.8%	38 5.9%	29 5.5%	16 4%	19 4.4%	7 2.8%
45-49	4 5.1%	6 3.8%	7 3.3%	18 3.4%	23 3.6%	26 4.9%	15 3.7%	4 0.9%	8 3.3%
50-54	5 6.4%	2 1.3%	4 1.9%	11 2.1%	22 3.4%	9 1.7%	14 3.5%	7 1.6%	2 0.8%
55-59	2 2.6%	6 3.8%	4 1.9%	8 1.5%	14 2.2%	9 1.7%	4 1%	6 1.4%	1 0.4%
60-64	1 1.3%	0 0.0%	4 1.9%	5 1.0%	3 0.5%	7 1.3%	2 0.5%	7 1.6%	1 0.4%
>65	2 2.6%	5 3.2%	2 1.0%	12 2.3%	8 1.2%	3 0.6%	5 1.2%	0 0.0%	1 0.4%
未知年齡	0 0.0%	0 0.0%	4 1.9%	16 3.0%	21 3.3%	12 2.3%	1 2.7%	33 7.7%	1 0.4%



表五、國內可取得性傾向及共同傳染疾病等流病資料的淋菌基因型別之列表

分子分型	All	ST421	ST419	ST359	ST225	ST3684	ST2175	ST2178	ST547	ST2179	ST2194	ST4378	ST3680	ST1971	ST2253	ST2422	ST1614	ST2180	ST835	Orther STs	
菌株數	940	46	32	47	23	10	15	13	29	10	14	25	14	8	18	6	14	16	14	586	
性向																					
同/雙性戀	女性	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	
	男性	442	1	0	36	3	1	2	1	23	1	0	23	13	4	18	0	13	11	8	284
同/雙性戀(%)		47.2%	2.2%	0%	77%	13%	10%	13.3%	7.7%	79.3%	10%	0%	80%	92.9%	50%	100%	0%	92.9%	68.8%	57.1%	49.5%
異性戀	女性	65	6	3	0	4	0	2	2	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	43
	男性	410	32	27	6	15	9	11	10	6	6	13	2	1	3	0	5	1	4	6	253
異性戀(%)		51%	83%	94%	13%	82.6%	90%	86.7%	92.3%	20.7%	70%	100%	8%	7.14%	50%	0	100%	0%	31.25%	42.9%	50.5%
未知性向		17(1.8%)	3	2	5	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
共同感染之疾病																					
HIV		236(25.1%)	0	0	25(53.2%)	1(4.3%)	0	2(13.3%)	0	8(27.6%)	0	0	14(56%)	8(57%)	0	8(44.4%)	0	7(50%)	9(56.3%)	6(42.9%)	148(25.3%)
梅毒		154(16.4%)	1(2.2%)	0	12(25.5%)	0	0	1(6.7%)	0	9(31%)	0	0	9(36%)	8(57%)	0	2(11.1%)	1(16.7%)	4(28.6%)	3(18.8%)	4(28.6%)	100(17%)
HIV+梅毒		106(11.3%)	0	0	10(21.3%)	0	0	1(6.7%)	0	4(13.8%)	0	0	8(32%)	6(42.9%)	0	1(5.6%)	0	2(14.3%)	3(18.8%)	2(14.3%)	69(11.8%)

表六、國內以 NG-MAST 分子型別為基礎之淋病性網絡

Group	NG-MAST STs	Isolates (n≥5)
Group 1	421, 1023, 2149, 2165, 3243, 3254, 3384, 3388, 3439, 3684, 3694, 3696, 3835, 3851, 3852, 3991, 4295, 4349, 4350, 4354, 4467, 4582, 4824, 4960, 5126, 5806, 7838, 7853, 7879	352
Group 2	419, 2169, 2178, 3103, 3525, 3530, 3829, 3833, 3843, 3847, 3854, 3880, 3889, 3992, 4288, 4290, 4762, 4988, 5123, 5808, 7837	194
Group 3	205, 225, 437, 735, 1121, 1342, 3081, 3123, 3441, 4277, 7836, 7871	88
Group 4	2179, 2269, 3200, 3382, 3462, 3824, 3832, 3846, 3855, 3883, 4294, 4300, 4682, 4748, 4789, 4808, 5106, 5987, 7833, 7876	86
Group 5	359, 4963, 6177, 7217	81
Group 6	2175, 2392, 3689, 3839, 3844, 4997	68
Group 7	835, 2180, 2253, 3241, 3245, 3707, 3926, 3989, 4297	64
Group 8	1407, 4378, 6191	53
Group 9	1866, 3102, 3285, 3975, 4289, 4959, 5760, 5902, 6291, 7868	52
Group 10	1766, 2194, 3244, 3447, 3682, 3822, 3932, 4298, 4739, 6689, 6691	52
Group 11	1217, 1582, 4825, 5121, 5407, 5563, 6690, 7872	44
Group 12	2422, 6151, 7215, 7864	42
Group 13	3204, 3457, 3523, 3683, 3828, 4292, 4379, 4919, 5727, 5728, 6687, 7855, 7861	41
Group 14	1614, 4766, 4958, 5762, 5807, 5964, 7845	37
Group 15	547, 3859	37
Group 16	738, 1739, 2259, 3527, 3842, 3886, 3931, 4213, 4539, 4541, 4740, 4961	35
Group 17	3680, 4409	31
Group 18	2318, 4468, 4471, 4519, 5000, 5105	30
Group 21	1731, 1973, 2435, 3973, 3998, 4285, 4353, 4679, 4753, 6192, 6688, 7854, 7866	26
Group 19	1971	25
Group 20	3284, 3840, 3865, 4538, 5657, 5917, 6684, 7216	25

Group 22	3437, 3861, 4172, 4522, 4542, 5761, 7852	25
Group 23	2166, 2477, 3086, 3858, 3860, 4540	22
Group 24	1412, 2572, 3073, 3452, 3456, 3857, 3888, 4754, 7851	21
Group 26	5759, 5809, 7218, 7843, 7857	21
Group 25	4376, 4962, 5116, 5124, 5322, 5810, 6189	20
Group 27	270, 809, 2384, 4747, 4823, 4957	19
Group 28	3445, 7839, 7859	16
Group 29	4352, 5104, 7840	15
Group 30	5232	14
Group 31	3821, 3929, 6198, 7862	14
Group 32	1405	13
Group 33	2282	13
Group 34	1478, 3890, 4407	13
Group 35	4654, 7849	12
Group 36	3691, 7842, 7865	12
Group 37	2992, 5582	11
Group 38	3386, 4520	10
Group 39	3356, 4639, 4677, 5903	10
Group 40	3090, 3435, 3463, 3681, 3825	10
Group 41	2271, 2557	9
Group 42	568, 2123, 4283	9
Group 43	3099, 6149	9
Group 44	2444, 3252, 3845, 5001, 5073, 5990, 6190, 7847	9
Group 45	1053, 3242, 3383, 3461, 3693, 3848, 4745	9
Group 46	3389	9
Group 48	3084, 4466	9
Group 47	2400	8
Group 49	5729, 7858	7
Group 50	3080, 3444, 3459, 3528	7
Group 51	1791, 2288, 3741, 6988, 7881	7
Group 52	7067	6

Group 53	5408	6
Group 54	3450	6
Group 55	571, 1691, 5122, 5336, 5373	6
Group 56	304, 3837	6
Group 57	2478	6
Group 58	7848, 7877	6
Group 67	3064, 7880	6
Group 59	4807	5
Group 60	1790, 1868, 3385	5
Group 61	3990	5
Group 62	4299, 4989, 5991	5
Group 63	4921, 5565, 6224, 7687	5
Group 64	1751, 3690, 3866, 4472	5

表七、2006-2013 年台灣淋菌菌株抗藥性及全國各地抗藥性分布情形

Antibiotics	Antibiotic susceptibility											
	All(n=3053)			北(n=2661)			中(n=111)			南(n=276)		
	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)
Penicillin	78 (2.55%)	1057 (35%)	1914 (62.69%)	68 (2.56%)	910 (34.20%)	1680 (63.13%)	2 (1.80%)	43 (38.74%)	66 (59.46%)	7 (2.54%)	103 (37.32%)	166 (60.14%)
Cefixime	2943 (96.40%)		106 (3.47%)	2561 (96.24%)		97 (3.65%)	110 (99.10%)		1 (0.90%)	268 (97.10%)		8 (2.90%)
Cefpodoxime	2899 (94.96%)		150 (4.91%)	2518 (94.63%)		140 (5.26%)	109 (98.20%)		2 (1.80%)	268 (97.10%)		8 (2.90%)
Ceftriaxone	3003 (98.36%)		46 (1.51%)	2615 (98.27%)		43 (1.62%)	110 (99.10%)		1 (0.90%)	274 (99.28%)		2 (0.72%)
Ciprofloxacin	252 (8.25%)	93 (3%)	2704 (88.57%)	225 (8.46%)	85 (3.19%)	2348 (88.24%)	5 (4.50%)		106 (95.50%)	21 (7.61%)	8 (2.90%)	247 (89.49%)

\*東部與離島各有 1 株，皆僅對 penicillin 具有高及中度抗藥性

表八、台灣主要淋菌 ST 型別之抗藥性監測

Type	No.(%) of isolates with resistance to antibiotics					
	All	Penicillin	Cefixime	Cefpodoxime	Ciprofloxacin	Ceftriaxone
ST421	225	146 (65%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	221 (98%)	
ST419	109	99 (91%)		1 (1%)	106 (97%)	
ST359	77	7 (9%)			5 (6%)	1 (1%)
ST2175	59	51 (86%)		1 (2%)	53 (90%)	1 (2%)
ST225	59	55 (93%)		2 (3%)	58 (98%)	
ST3684	57	24 (42%)			56 (98%)	
ST4378	49	40 (82%)	6 (12%)	12 (24%)	49 (100%)	2 (4%)
ST2179	42	39 (93%)		1 (2%)	40 (95%)	
ST2178	41	39 (95%)	1 (2%)		41 (100%)	
ST2422	38	30 (79%)		1 (3%)	34 (89%)	
ST547	34	1 (3%)		1 (3%)	2 (6%)	
ST3680	30	22 (73%)	7 (23%)	5 (17%)	30 (100%)	
ST1614	29	8 (28%)			29 (100%)	
ST2194	28	17 (61%)	1 (4%)	3 (11%)	26 (93%)	
ST1971	25	19 (76%)		1 (4%)	25 (100%)	
ST2253	22	20 (91%)	14 (64%)	19 (86%)	22 (100%)	5 (23%)
ST3694	18	1 (6%)			18 (100%)	
ST2180	18	13 (72%)	11 (61%)	14 (78%)	18 (100%)	
ST3204	18	3 (17%)			18 (100%)	

表九、雙重聚合酶鏈鎖反應所使用之引子

Primer	Sequence (5' → 3')	Position on Mosaic	Position on Non-Mosaic
NMF	5'-TCGGTGTGCGTATGCACTCG-3'		1166-1698
MAF	5'-TGCCAAAAAAGTGCGCGAGT-3'	1398-1695	
PBR	5'-GCCCAAGATGTTCAGGCTGC-3'	1676-1695	1679-1698

\*表中標示的 nucleotide 位置係根據 mosaic (accession no. DQ335216)及 non-mosaic

(accession no. M32091) *penA* gene 的 DNA 序列而來。

表十、不同菌株以雙重聚合酶鏈鎖反應鑑定後，再經過 *penA* gene 定序確認之結果

MIC of cefixime, mg/L	Number of strains	<i>penA</i> genotypes by duplex PCR/sequence	
		NM	MA
0.016	200	200/200	0
0.023	65	65/65	0
0.032	79	79/79	0
0.047	66	66/66	0
0.064	34	33/33	1/1
0.094	14	12/12	2/2
0.125	8	2/2	6/6
0.19	39	0	39/39
0.25	25	0	25/25
0.38	20	0	20/20
0.5	4	0	4/4

表十一、英國公衛部門對性病政策概要

篩檢方式	篩檢項目	專責機構	醫療體系配套	重點防治群	策略	現況	我國或可參採處
GRASP <sup>a</sup>	Gonorrhoea	HPA <sup>b</sup>	GUMCAD <sup>d</sup> (since 2008)	1. 16-24 歲青少年 2. 男同性戀者 3. 藥物成癮者 4. 非裔及加勒比海 周邊國家黑人 5. 孕婦 6. 性工作者	1. 衛生宣導重點有三：「使用保險套」、「減少性伴侶」、「性伴侶圈子不重疊」 2. GUMCAD 系統加強調查患者的性傾向 3. 全國設立超過 50 個藥物成癮協助站 4. 開設網站 Sex worth talking about ( <a href="http://www.nhs.uk/worhtalkingabout/Pages/sex-worth-talking-about.aspx">http://www.nhs.uk/worhtalkingabout/Pages/sex-worth-talking-about.aspx</a> ) 5. 要求患者的性伴侶一同就醫及參加衛教講習	2012 年新 增淋病患者 25,525 人， 砂眼披衣菌 206,912 人。	1. 增加宣導「性伴侶圈子不重疊」 2. 加強調查患者性傾向，並提供保密 3. 以「宣傳」取代「宣導」
NCSP <sup>c</sup>	Chlamydia	HPA					
NAISMP <sup>e</sup>	HIV, Hepatitis B, Syphilis, Rubella	HPA					
UAPMP <sup>f</sup>	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C	HPA					

<sup>a</sup> GRASP, Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme

<sup>b</sup> HPA, Health Protection Agency.

<sup>c</sup> NCSP, National Chlamydia Screening Programme

<sup>d</sup> GUMCAD, Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset

<sup>e</sup> NAISMP, National Antenatal Infections Screening Monitoring Programme (針對孕婦)

<sup>f</sup> UAPMP, Unlinked Anonymous Prevalence Monitoring Programme (針對藥物成癮者)



表十二、美國公衛部門對性病政策概要

篩檢計畫	篩檢項目	專責機構	重點防治群	策略	現況	我國或可參採處
GISP <sup>a</sup>	Gonorrhea	CDC <sup>b</sup>	1. 16-24 歲低收入戶青少年 2. 男同性戀者 3. 孕婦 4. 少數族裔 5. 25 歲以下年輕女性 (披衣菌篩檢) 6. 性工作者	1. 衛生宣導重點有三：「使用保險套」、「減少性伴侶」、「性伴侶圈子不重疊」 2. 針對不同防治群宣導每年至少需做一次性病篩檢 3. 要求患者的性伴侶一同就醫及參加衛教講習	2011 年新增淋病患者 321,849 人，砂眼披衣菌 1,412,791 人。	1. 增加宣導「性伴侶圈子不重疊」 2. 要求患者的性伴侶一同就醫及參加衛教
Chlamydia Profiles and Prevalence Monitoring Project	Chlamydia	CDC				
SEE <sup>c</sup>	Syphilis	CDC				
STD <sup>d</sup> Surveillance	Hepatitis infection, HPV <sup>e</sup> , Genital herpes	CDC				

<sup>a</sup> GISP, Gonococcal Isolate Surveillance Project

<sup>b</sup> CDC, Centers for Disease Control and Prevention

<sup>c</sup> SEE, Syphilis Elimination Effort

<sup>d</sup> STD, sexually transmitted disease

<sup>e</sup> Human papillomavirus

表十三、澳大利亞公衛部門對性病政策概要

篩檢計畫	篩檢項目	專責機構	重點防治群	策略	現況	我國或可參採處
National Sexually Transmissible Infections Strategy	Gonorrhea <sup>a</sup>	DHA <sup>b</sup>	1. 16-25 歲青少年 2. 男同性戀者 3. 大陸及離島原住民族 4. 性工作者	1. 衛生宣導重點有三：「使用保險套」、「減少性伴侶」、「性伴侶圈子不重疊」 2. 在學校課程中加強性教育 3. 要求 16-25 歲青少年接受披衣菌篩檢	2011 年新增淋病患者 12,118 人。推估澳國 2.2% 婦女曾診斷出性傳染病，其中以砂眼披衣菌為最大宗。	1. 加強性教育，納入正規課程並制定時數下限 2. 研擬配套措施，讓青少年接受披衣菌篩檢
	Chlamydia	DHA				
	Syphilis	DHA				
National Hepatitis B Strategy	Hepatitis B	DHA				
National Hepatitis C Strategy	Hepatitis C	DHA				

<sup>a</sup> under the Australian Gonococcal Surveillance Programme (AGSP)

<sup>b</sup> DHA, Department of Health and Ageing

表十四、各國淋菌抗藥性監測計畫之現況

國別	權責單位	目前計畫名稱	監測期間	最新公告年度通報病例數	最新公告年度內分離菌株敏感性降低比例		警訊	用藥建議 <sup>f</sup>
					Cefixime (≥0.125mg/L)	Ceftriaxone (≥0.125mg/L)		
臺灣	CDC	G-NICE <sup>a</sup>	2006-2012	1816	3.5%	0%	1. 出現對 cephalosporin 敏感性下降之菌株 2. 尚未發現 ceftriaxone 治療生殖道淋病感染失敗案例	目前尚無需更換 cephalosporin 類用藥及劑量
英國	HPA	GRASP <sup>b</sup>	2001-2012	25,525 (2012)	11.0%	0%	1. 菌株對 cefixime 及 ceftriaxone 之 MIC 值持續升高 2. 出現 cefixime 及 azithromycin 治療失敗病例	1. Ceftriaxone 500mg (注射) as a single dose with azithromycin (口服) 1g as a single dose 2. 口服 cefixime 400 mg as a single dose
澳洲	DHA <sup>c</sup>	AGSP <sup>d</sup>	1995-2012	12,118	Cefixime was not examined in AGSP	Decreased susceptibility 3.2% (MIC 0.06-0.125 mg/L)	1. 菌株對 cephalosporin 敏感性下降，且數量有增加趨勢 2. 發現少數 azithromycin 抗藥性菌株 MIC 達 16 mg/L 3. 尚未發現 ceftriaxone 治療生殖道淋病感染失敗案例	1. Ciprofloxacin 500mg in a single dose 2. 在都會區，現行用藥為 ceftriaxone 肌肉注射 500mg in a dose，遠高於西太平洋地區常見劑量 250mg
美國	CDC	GISP <sup>e</sup>	1986-2012	321,849 (2011)	3.0%	0.5%	菌株對 cephalo- sporins 感受性下降，不再推薦 cefixime 為第一線治療藥物 (2012/8 發布)	建議注射 ceftriaxone 250mg in a single dose，並輔以第二抗生素(推薦使用 azithromycin)

<sup>a</sup> G-NICE: The Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology; <sup>b</sup> GUMCAD: The Genitourinary Medicine Clinic Activity Dataset; GRASP: The Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme; <sup>c</sup> DHA: Department of Health and Ageing; <sup>d</sup> AGSP: The Australian Gonococcal Surveillance Programme; <sup>e</sup> GISP: The Gonorrhoea Isolate Surveillance Project

<sup>f</sup> WHO 建議：治療生殖泌尿道淋病之臨床藥物以對 95%患者有效為基準，因此當分離株中超過 5%呈現抗藥性時，即建議更換用藥。英國及澳洲即採行此方式。

表十五、各門診中台灣砂眼披衣菌基因型別分布

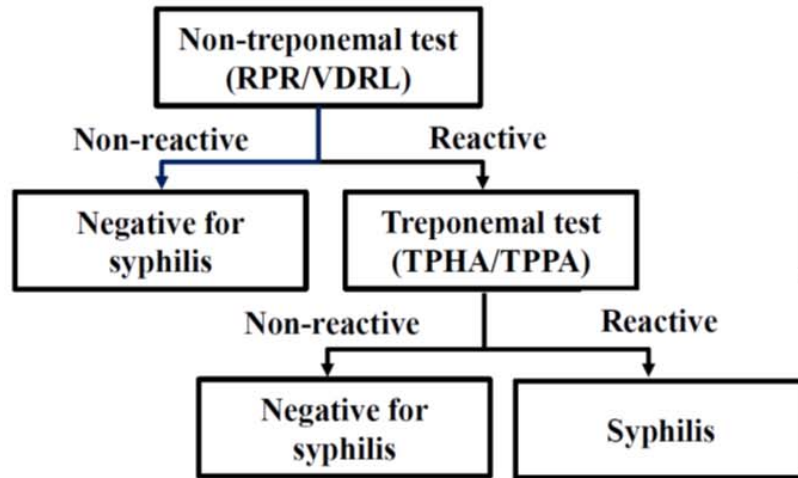
來源	總計	性別			<i>Chlamydia trachomatis</i> 基因型別
		男性	女性	未知	
性病門診	300	73	215	12	F (21.7%), E (20.7%), J(18.0%), D/Da (16.3%), G (9.0%), K (7.3%), H、I (2.0%), B/Ba (1.7%), M (1.7%)
全民愛滋病毒篩檢	28	10	14	4	E (35.7%), G (17.9%), J/Ja (17.9%), F (14.3%), D/Da (10.7%), K (3.6%)
性病匿名篩檢	622	439	154	29	D/Da (24.0%), G (23.2%), J/Ja (19.6%), E (13.3%), F (11.1%), B/Ba/B3 (3.9%), K (3.7%), H (1.0%), I (0.3%)
友善性病門診推薦及教育輔導計畫	33	13	20	0	G、J (20.0%), D/Da、F、K (16.7%), E (13.3%), H (6.7%)

表十六、各國砂眼披衣菌型別之比例分布

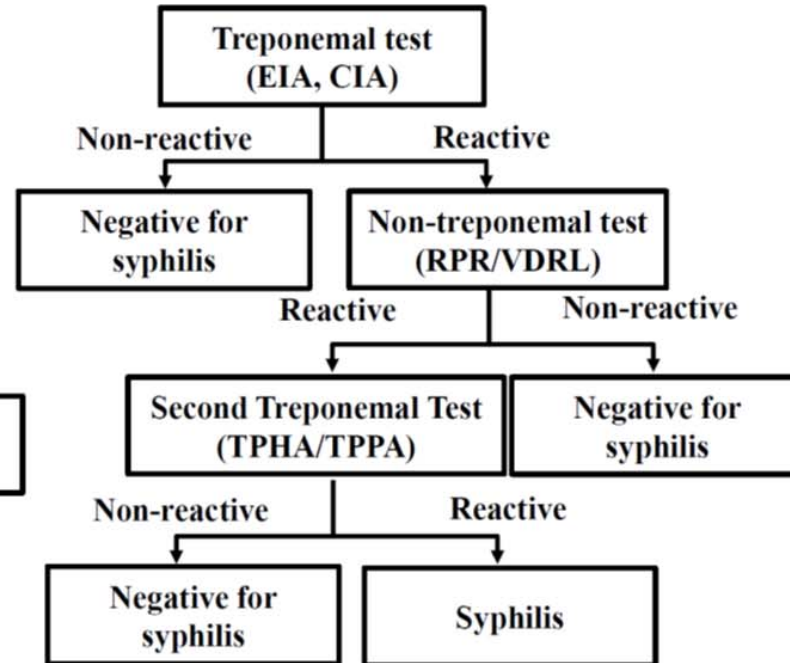
Genotype distribution	Country	Reference
E (25%), D and Da (22%), F (17%), K (12%), J (11%),G (11%), H (1%)	Taiwan	75
E (22%), D (19%), F (16%), J (15%), G (11%), K (11%), H (6%), B (2%)	Taiwan	45
E (27.9%), F (23.5%), G (12.4%), D ( 11.1%), K(6.6%), J (55.8%), I (3.1%), H (2.7%), Ba (1.3%)	China	76
E (34.4%), J (25.0%), D (12.5%), F (8.3%), G (7.3%), H (3.1%), Ba (3.1%), K (3.1%), Da (2.1%) , I (1.1%)	China	77
E (24.0%), D (23.3%), G(15.6%), F (12.6%), I (6.9%), H (4.6%), K (4.6%), B (4.2%), Ba (0.87%)	Japan	78
D (32%), E (17%), F (17%), G (15%), K (9%), H (6%), I (2%)	Japan	79
E (24%), D (19%), G (18%), F (11%), H (7%), I (7%), K (4%)	Japan	80
E (45%), F (20%), G (15%), D (5%), H (5%), J (2.5%)	Korea	28
E>D>F>H	Korea	81
F (35.2%), E (18.3%), K (15.5%), D (12.7%), H (7.0%), G (5.6 %), J (4.2%), I (1.4%), Ba (1.4%)	Thailand	79
D (34.5%), F (21.4%), K (13.1%), H/Ia (8.3%), E (7.1%), B/Ba (7.1%), G (6.0%), J (2.4%)	Thailand	82
F (25%), D (23%), H (12 %), K (12 %), E (9%), Ia (7%), B (7%),Ja (5 %), G (2%)	Thailand	83
E (48.9%), F (22.2%), J/Ja (11.1%), D/Da (8.9%), G (6.7%), K (2.2%)	Australia	67
E (29.9%), F (20.6%), Ia (14.5%), D (13.7%), J (9.9%), G (4.4%), K (4.4%), Ja (1.5%), Ba (0.6%), H (0.6%)	USA	70
E (45.3%), D (15.3%), G (10.2%), F (9.6%)	Spain	84
D (34.4 %), E (21.9 %), F (18.8 %), G (9.4 %), J (9.4 %), H (3.1 %), I (3.1 %)	Hungary	85
E (24.7%), D (20.5%), G (19.2%), F (6.4%)	Italy	86
E (39%), F (21%), G (11%), D (9%), K (9%), J (7%), H (2%), B (1%), Ia (1%)	Swedish	69

圖一、Syphilis Screening Algorithms

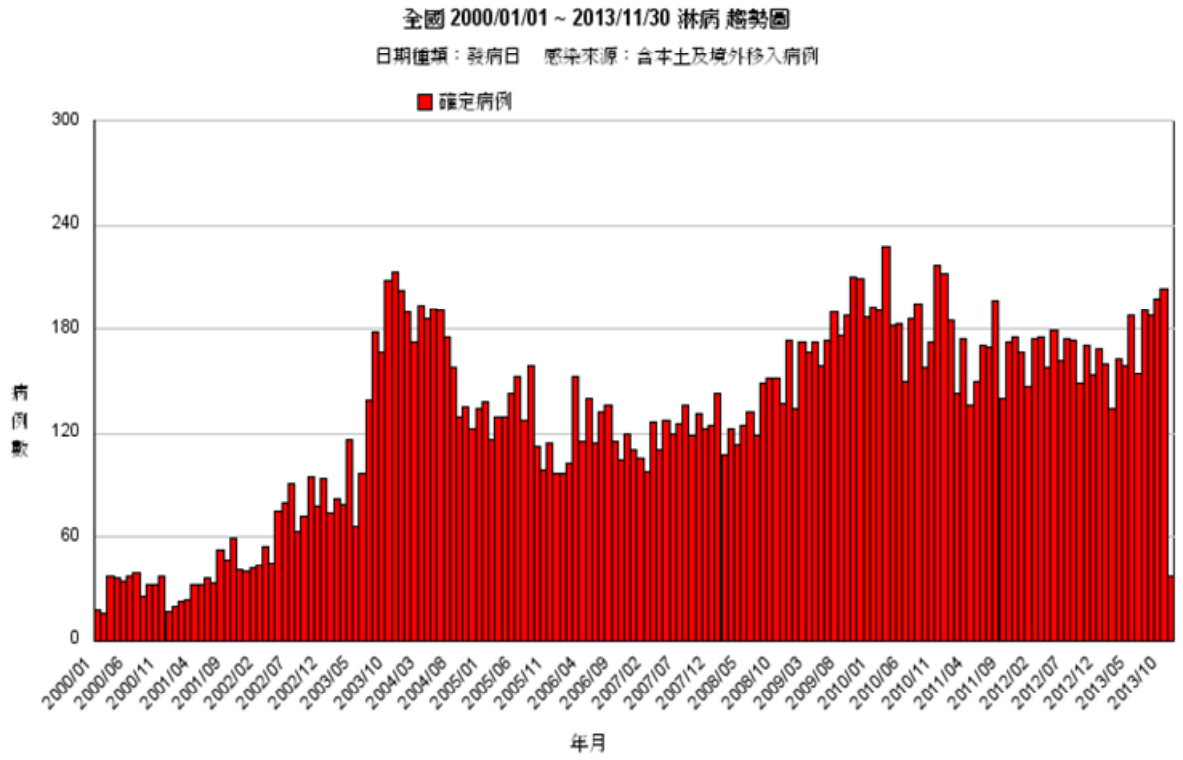
### Traditional Algorithm



### Reverse Algorithm

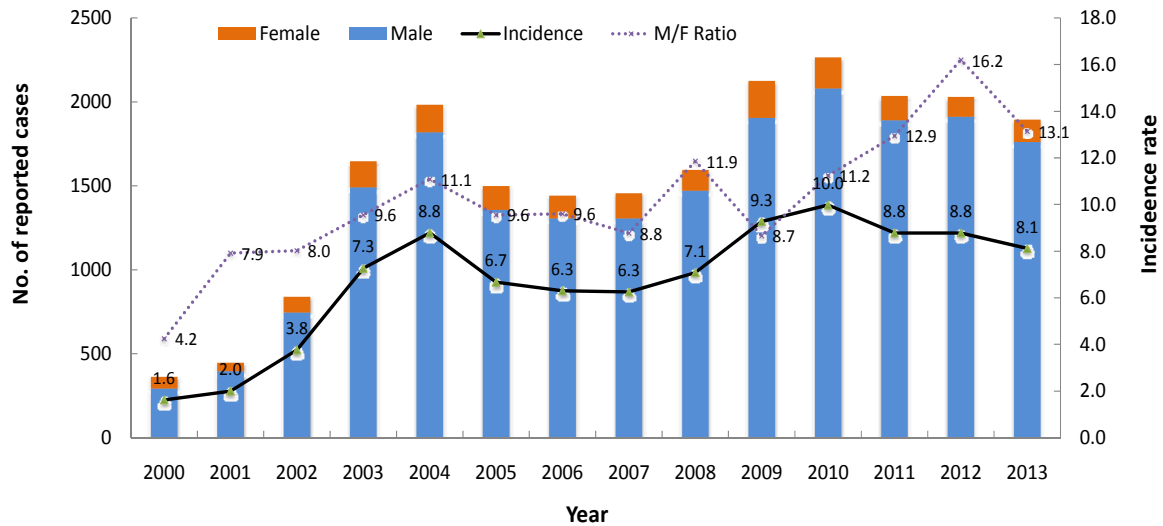


圖二、2000年-2013年11月淋病確定病例統計



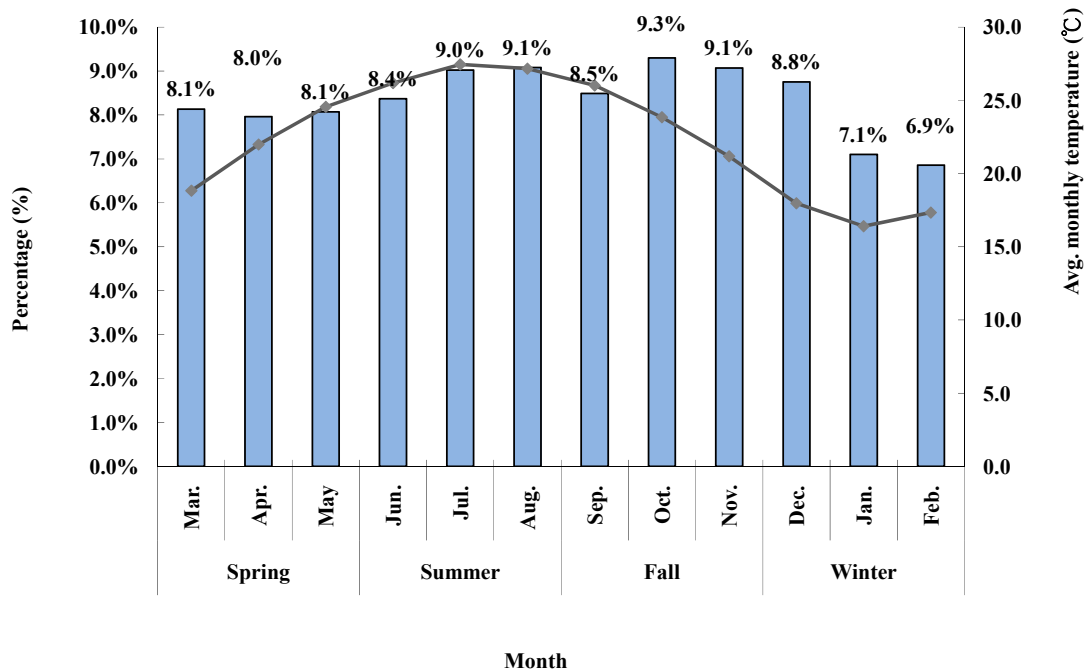
資料來源：疾管署 Taiwan CDC 2013/11/11

圖三、2000-2013 年台灣淋病發生率與男／女比例



\*實線折線為發生率，虛線為男女比。

圖四、2000-2013 年台灣淋病通報病例月份分佈

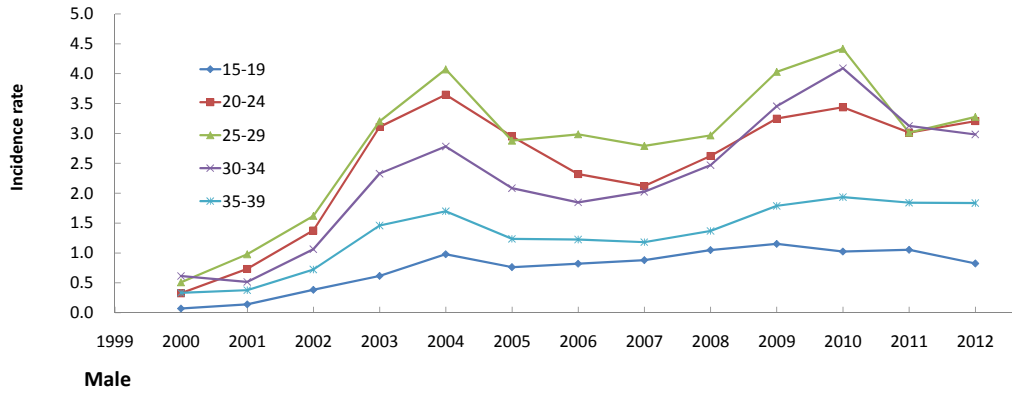


\*折線為月平均氣溫。

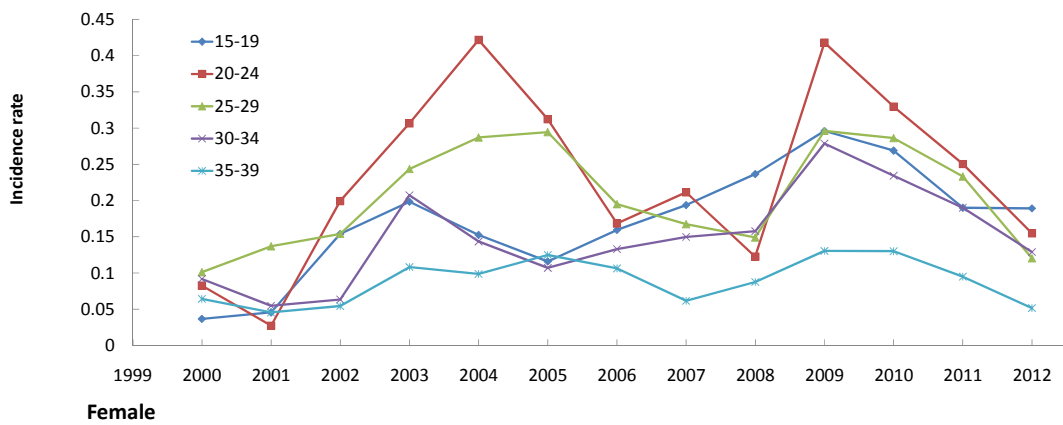


圖五、2000-2012 年台灣淋病主要年齡層病例分布趨勢(A)男性，(B)女性

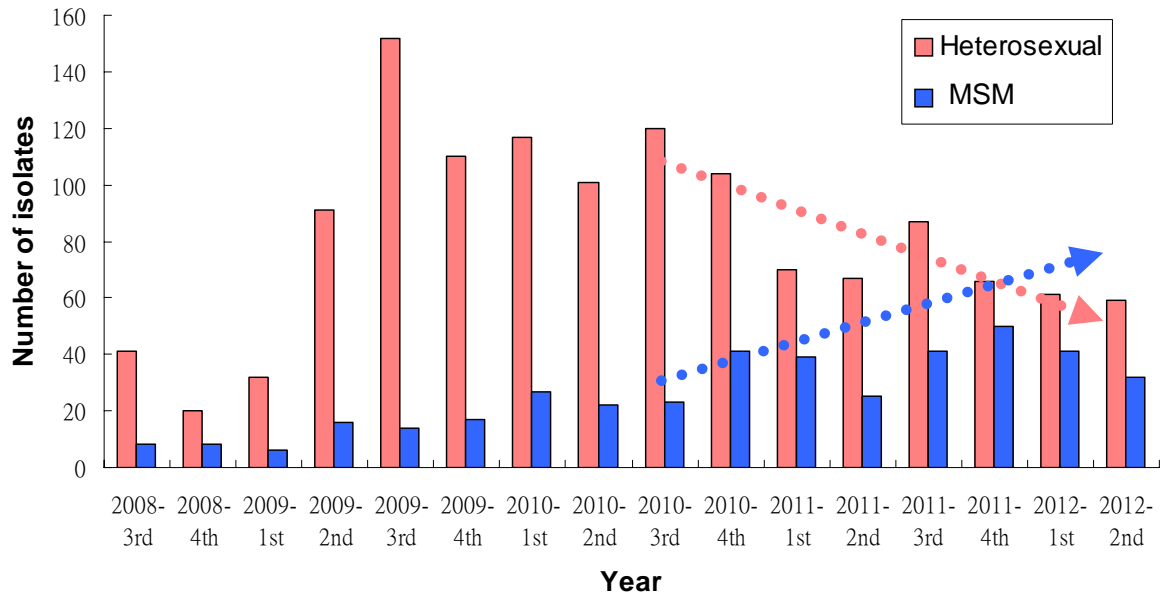
(A)



(B)



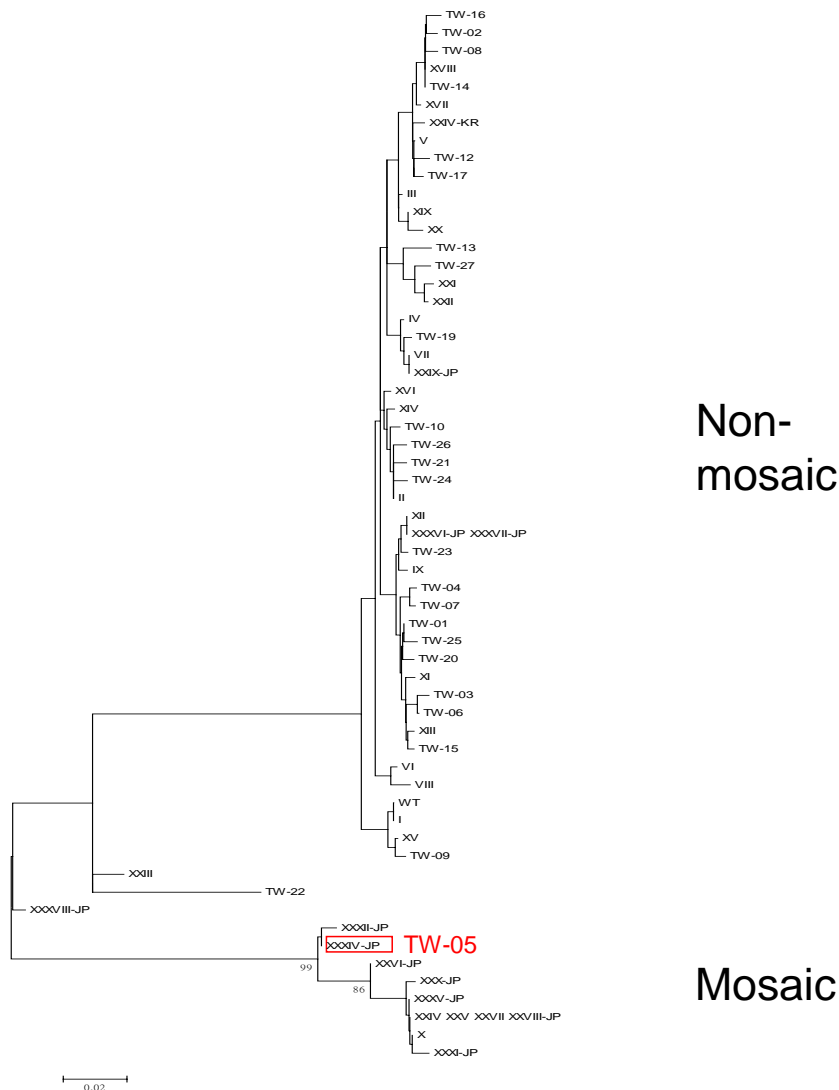
圖六、2008年七月到2012年6月間異性性行為就診患者及男男性行為就診患者人數



\* 一季是3個月，例如2010年第一季為1-3月、第二季4-6月，依此類推。

\*\* MSM: men who have sex with men

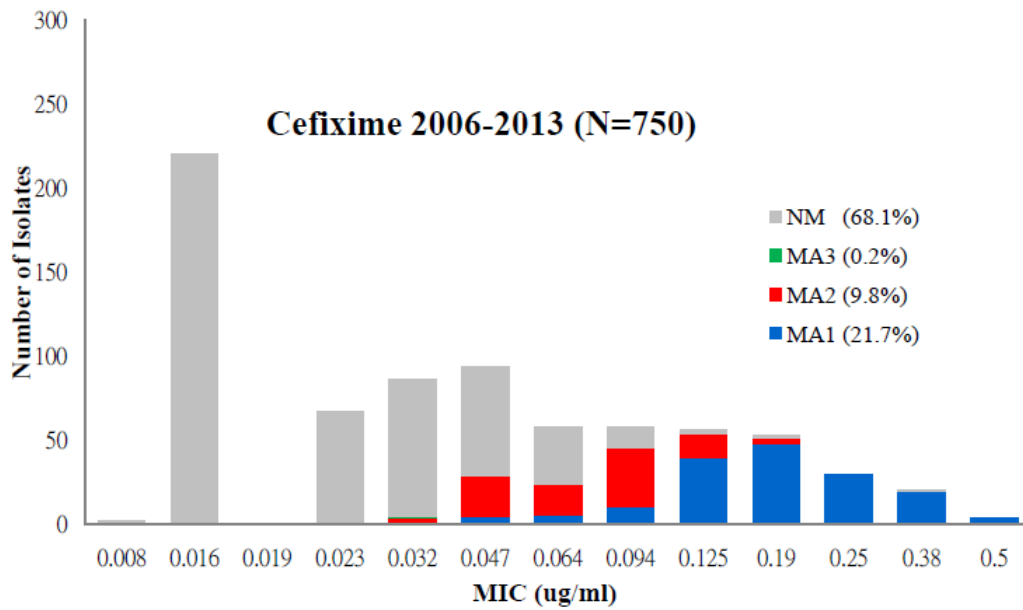
圖七、台灣淋病即時監測系統所發現的淋菌菌株 PBP2 之 a.a.329-a.a.578 胺基酸序列(以 TW-命名者)與國際 PBP2 命名系統(用羅馬數字 I—XXXIX 標記之)相比較後所得到之 Neighbor-joining 親緣關係樹



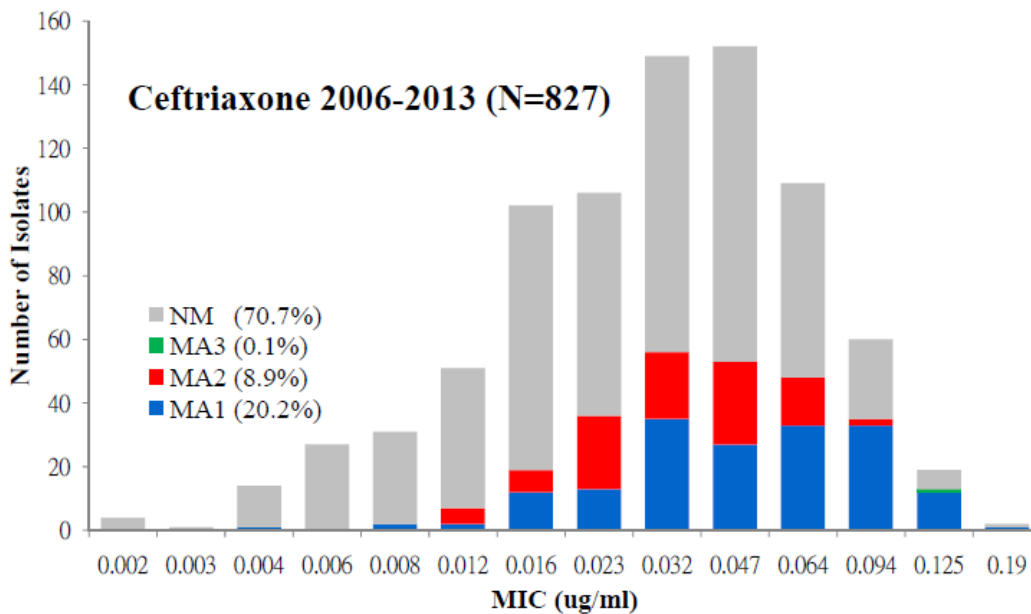
\*Wild type (WT)是淋菌 FA1090 野生株的 PBP2 序列。XXIV-KR 和 XXIV-JP 則是韓國和日本團隊重複命名的型別，但兩者序列差異相當大，前者屬於 non-mosaic，後者則是 mosaic *penA*，且 XXIV-JP、XXV、XXVII、XXVIII 4 型在 a.a.329—a.a.578 區間完全相同。TW-05 先前認為是台灣特有的重組株，直至 2010 年日本研究者才分離到相同的序列並命名為 XXXIV (詳見內文)，此型仍不斷增加，必須在後續監測中特別注意。此親緣樹採用 JTT model，bootstrap 數為 1000。

圖八、具鑲嵌型與非鑲嵌型 *penA* 基因之菌株對頭孢菌素(A) cefixime 及(B) ceftriaxone 的 MIC 值分佈圖

(A)

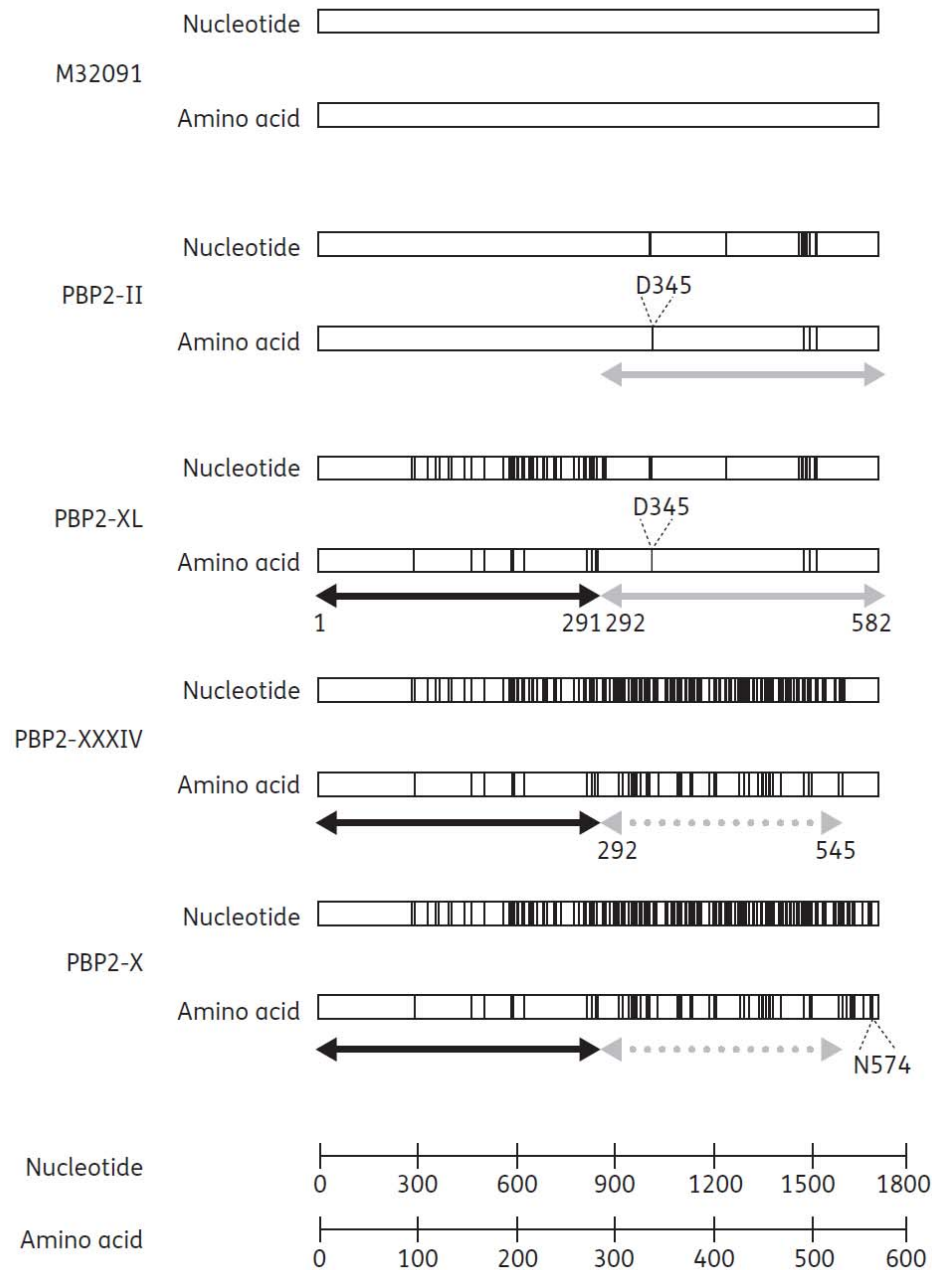


(B)



\* NM: non-mosaic, MA: mosaic, MA1: *penA* X, MA2: *penA* XXXIV

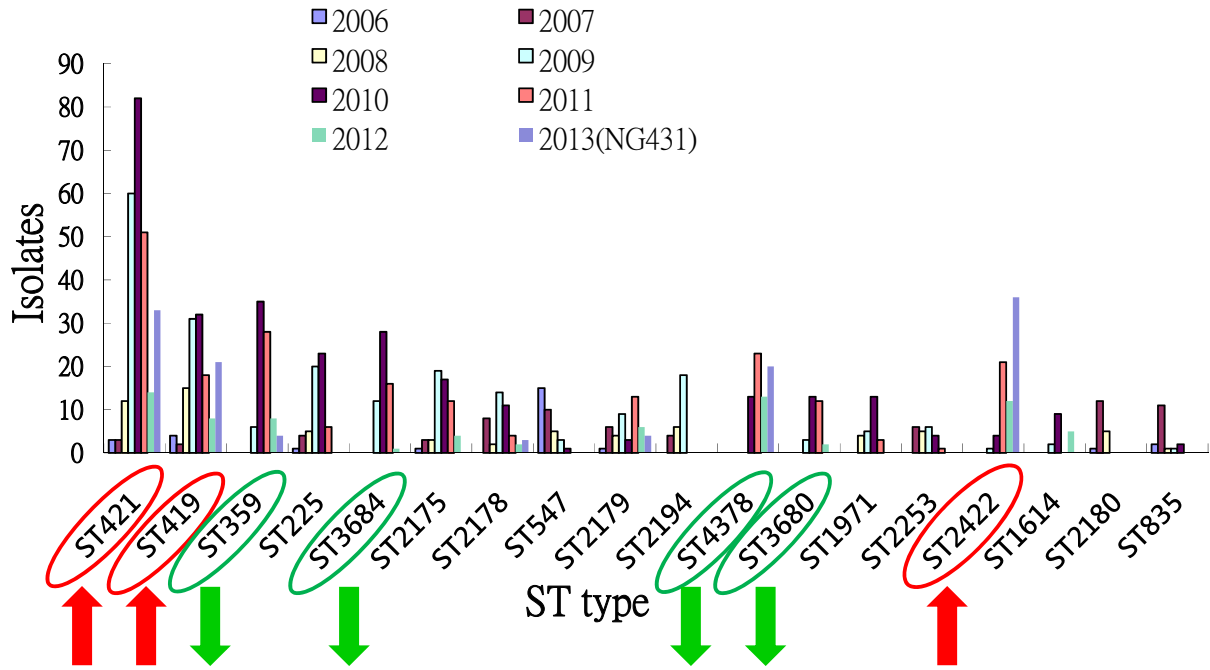
圖九、野生型 PBP2(M32091)與突變型 PBP2-II(NZ\_EQ973053) 、突變型 PBP2-XL(JQ782218) 、突變型 PBP2-XXXIV(GU723422)和突變型 PBP2-X(CP002440)的核苷酸和胺基酸序列比對。



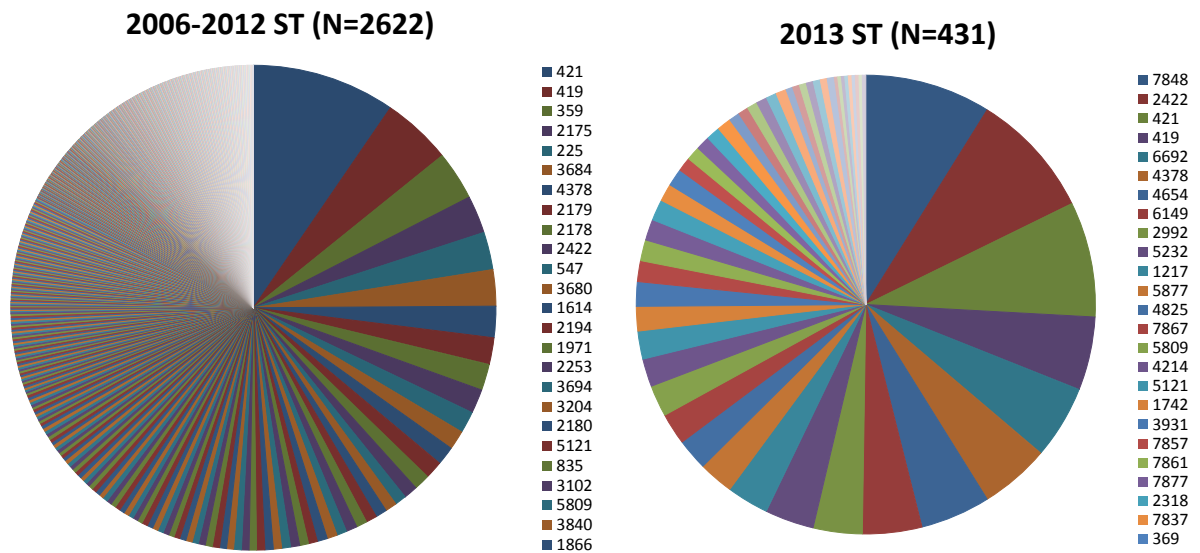
在各序列中黑色短線代表核苷酸突變和胺基酸取代的位置，序列的分類主要依據突變型的突變數目和野生型序列做比較而分類，黑色雙箭頭代表的是在 PBP2-XL、PBP2-XXXIV、PBP2-X 胺基酸相同的區段。灰色雙箭頭代表的是 PBP2-XL 和 non-mosaic PBP2-II 相同的區段。灰色虛線雙箭頭代表的是 PBP2-XXXIV 和 PBP2-X 相同的區段。

圖十、2006-2013 年台灣淋菌主要 ST 型別比例及消長趨勢

(A)



(B)



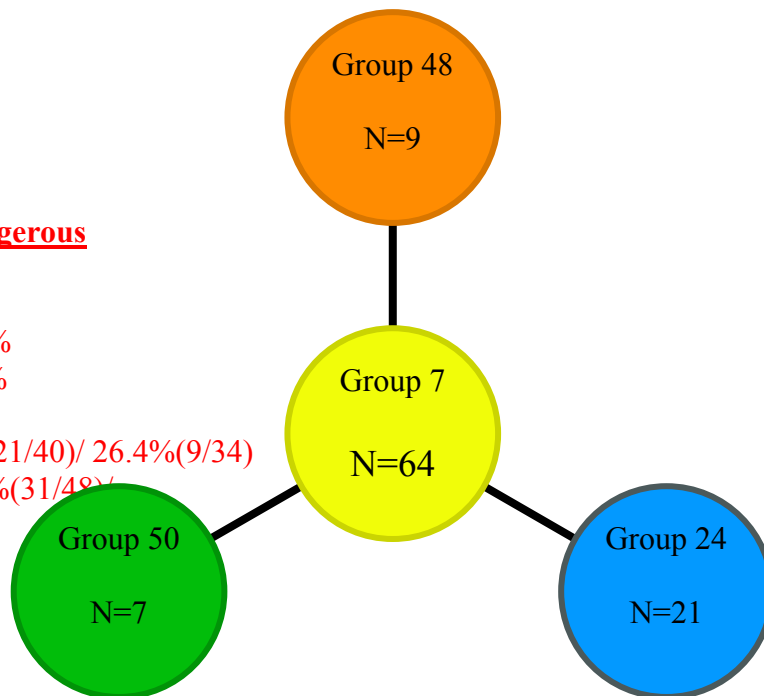
圖十一、危險性網絡示意圖

Group 48

Penicillin (R): 100%  
 Cefixime (R): 78%  
 Cefpodoxime (R): 89%  
 Ciproflaxcin(R): 100%  
 Ceftriaxone (R): 11%  
 HIV/Syphilis: 0% (0/5)/ 0% (0/5)  
 Home/Bisexual: 80%(4/5)/ 0%(0/5)

Group 7: Highly dangerous

Penicillin (R): 83%  
 Cefixime (R): 58%  
 Cefpodoxime (R): 77%  
 Ciproflaxcin(R): 100%  
 Ceftriaxone (R): 9.4%  
 HIV/Syphilis: 52.5%(21/40)/ 26.4%(9/34)  
 Home/Bisexual: 64.6%(31/48)/  
 12.5%(6/48)



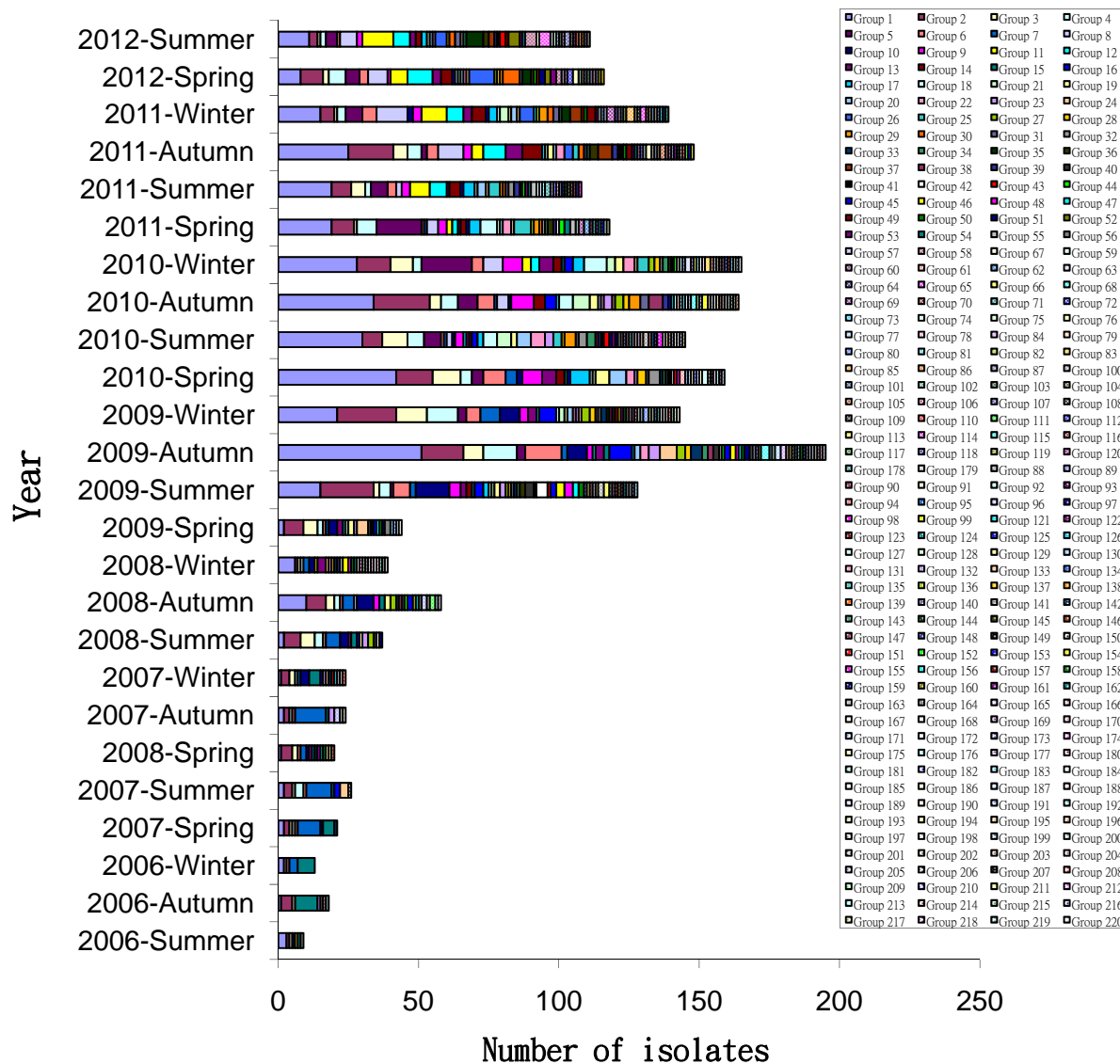
Group 50

Penicillin (R): 71%  
 Cefixime (R): 29%  
 Cefpodoxime (R): 57%  
 Ciproflaxcin(R): 100%  
 Ceftriaxone (R): 0%  
 HIV/Syphilis: 25%(1/4)/ 25%(1/4)  
 Home/Bisexual: 50%(2/4)/ 0%(0/4)

Group 24

Penicillin (R): 57%  
 Cefixime (R): 4.8%  
 Cefpodoxime (R): 9.5%  
 Ciproflaxcin(R): 100%  
 Ceftriaxone (R): 4.8%  
 HIV/Syphilis: 0%(0/7)/ 0%(0/7)  
 Home/Bisexual: 12.5%(1/8)/  
 0%(0/8)

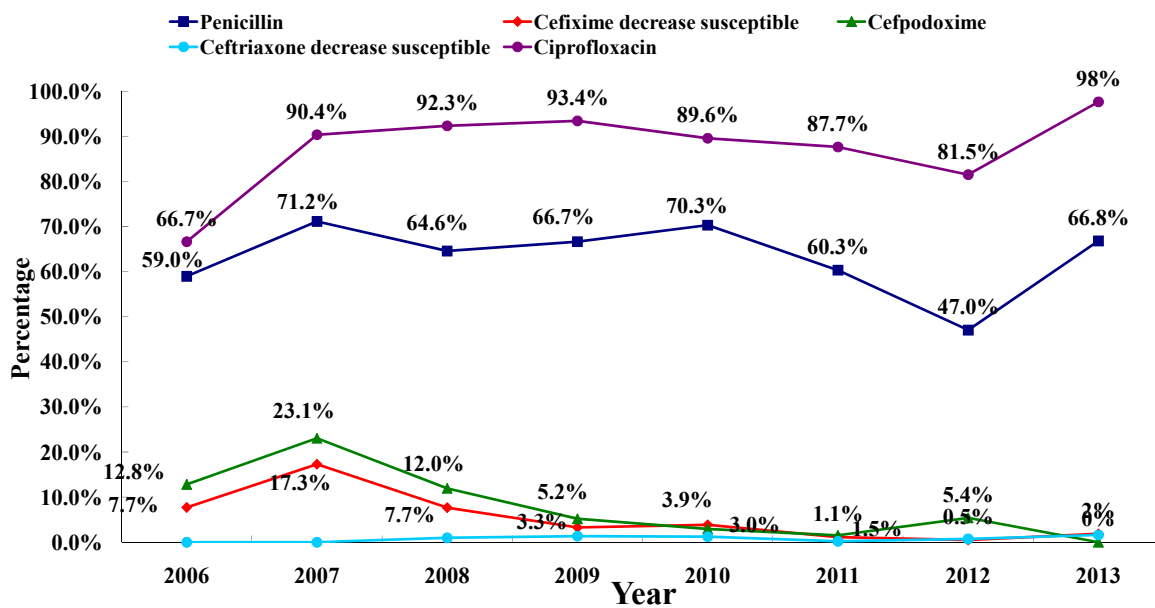
圖十二、2006-2012 年淋菌 NG-MAST 型別之變化



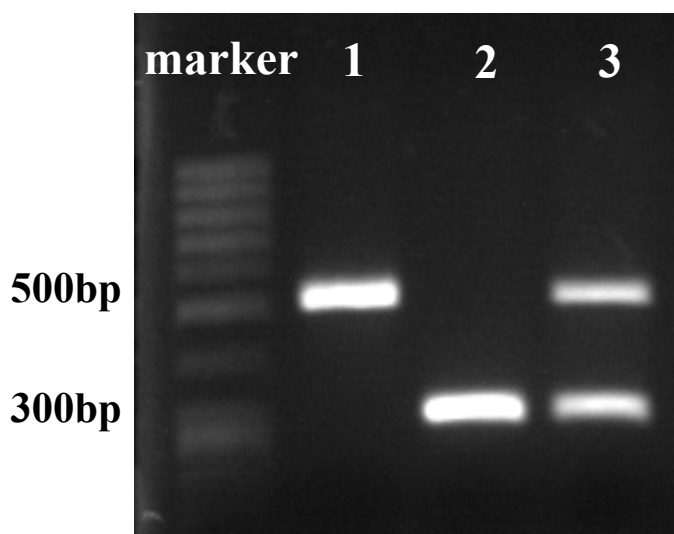
\*台灣 2006-2012 年共出現過 647 種 ST 型別菌株，但其中有許多的 *por* 及 *tbpB* 序列十分相近，推測屬於某些較早出現型別的衍生型，因此我們將 ST 型別分群(grouping)之。圖中春、夏、秋、冬分別代表 1-3 月、4-6 月、7-9 月，以及 10-12 月。



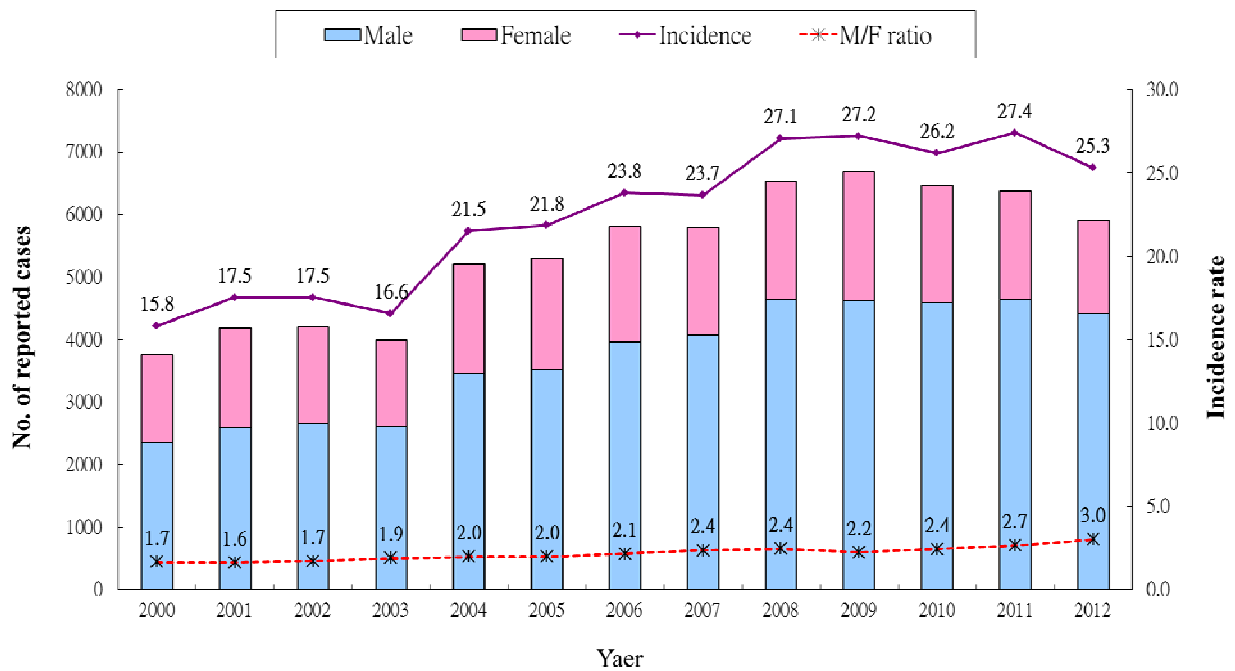
圖十三、2006-2013 年台灣淋菌抗藥性趨勢監測



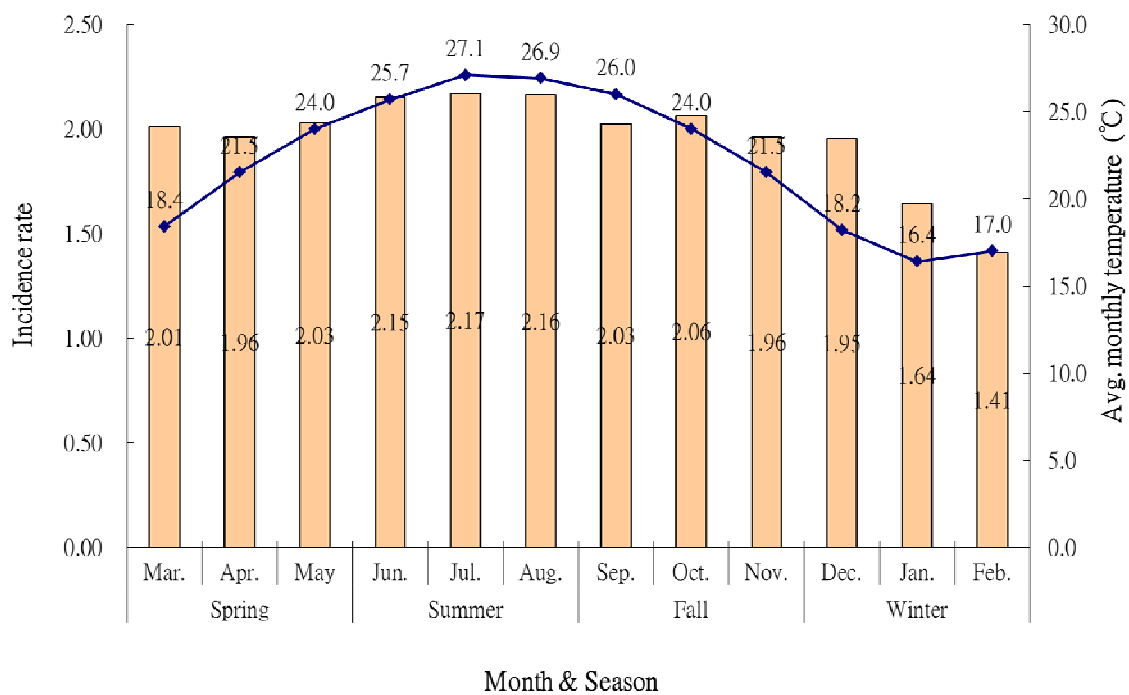
圖十四、雙重聚合酶鏈鎖反應之產物的瓊脂凝膠電泳結果



圖十五、梅毒 2000-2012 年年病例數及感染發生率

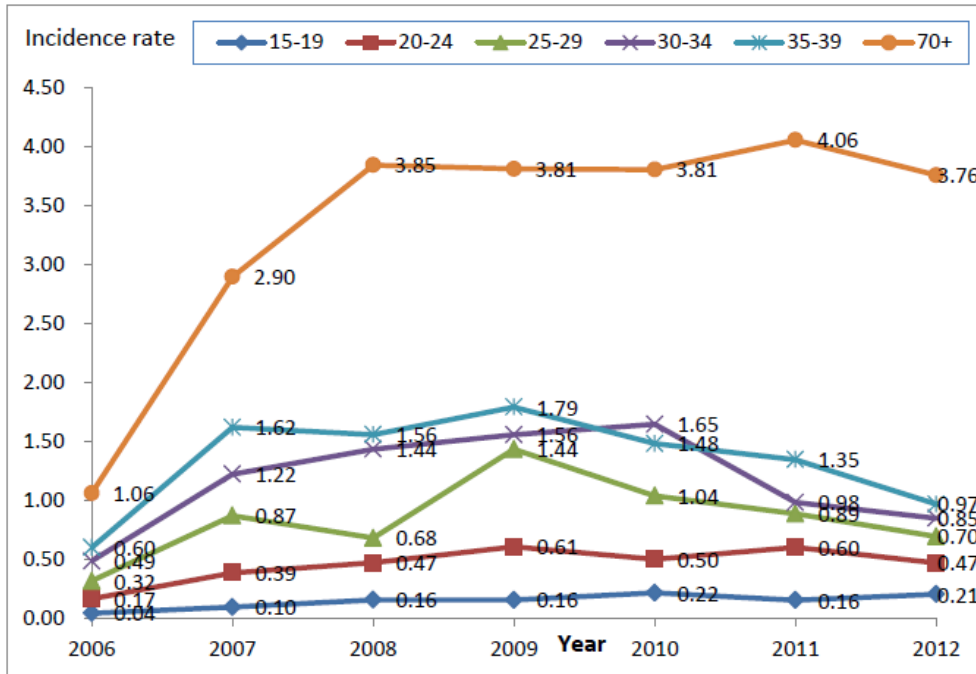


圖十六、梅毒發生率與季節、月均溫之關係 (2000-2012)

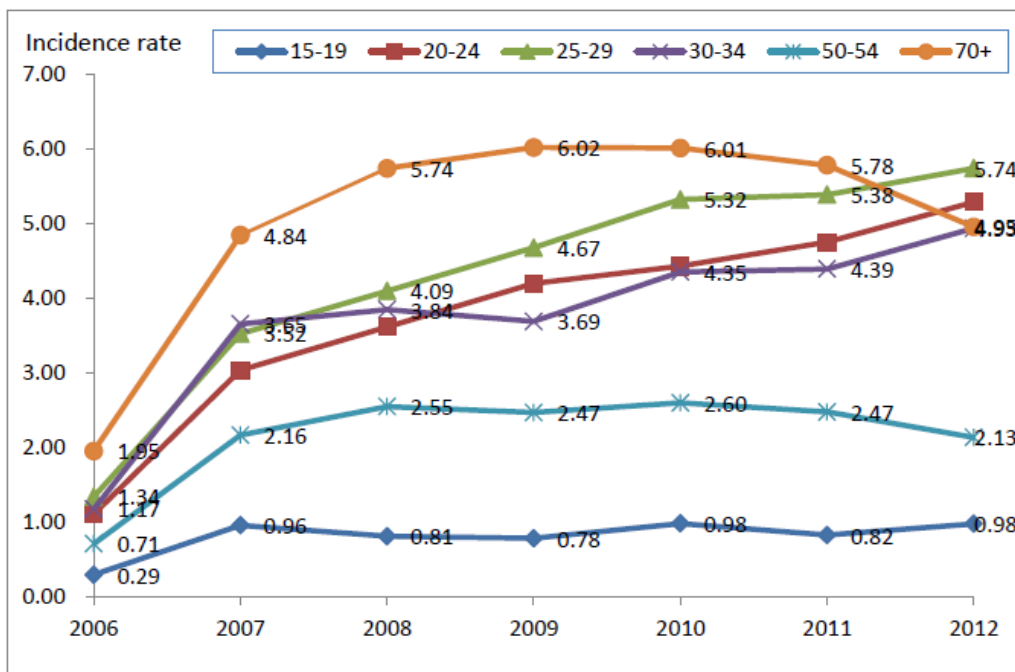


圖十七、梅毒對各年齡層病例之分析，分為(A)男性及(B)女性

(A) Male



(B) Female



## 九、誌謝

本研究謹向參與監測之醫療院所，致以最大謝意。參與之醫療院所為：台北市立聯合醫院昆明院區、台南市立醫院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會桃園榮民醫院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會臺中榮民總醫院、行政院衛生署立竹東醫院、行政院衛生署立桃園醫院、行政院衛生署立臺北醫院、東元綜合醫院、財團法人天主教湖口仁慈醫院、財團法人台灣基督教長老教會馬偕紀念醫院、財團法人台灣基督教長老教會馬偕紀念醫院淡水分院財團法人台灣基督教長老教會新樓醫院麻豆分院、財團法人佛教慈濟綜合醫院大林分院、財團法人佛教慈濟綜合醫院台北分院、財團法人奇美醫院、財團法人奇美醫院柳營分院、財團法人長庚紀念醫院高雄分院、財團法人長庚紀念醫院基隆分院、財團法人徐元智先生醫藥基金會附設亞東紀念醫院、財團法人振興復健醫學中心、財團法人嘉義基督教醫院、高雄市立聯合醫院、國立臺灣大學醫學院附設醫院、國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院、國軍新竹地區醫院、敏盛綜合醫院、童綜合醫療社團法人童綜合醫院、臺北市立聯合醫院仁愛院區、臺北縣立醫院、臺北醫學大學、壠新醫院

## 附錄：圖表目錄

表一、性病致病菌的 point-of-care 檢驗技術方法.....	76
表二、2000 年到 2013 年台灣淋病病例之性別及各年齡層分布情形.....	77
表三、2006—2014 年實驗室監測全台灣淋菌菌株來源.....	78
表四、2006—2014 年實驗室監測全台灣淋病病例之基本資料.....	79
表五、國內可取得性傾向及共同傳染疾病等流病資料的淋菌基因型別之列表.....	80
表六、國內以 NG-MAST 分子型別為基礎之淋病性網絡.....	81
表七、2006-2013 年台灣淋菌菌株抗藥性及全國各地抗藥性分布情形.....	84
表八、台灣主要淋菌 ST 型別之抗藥性監測.....	85
表九、雙重聚合酶鏈鎖反應所使用之引子.....	86
表十、不同菌株以雙重聚合酶鏈鎖反應鑑定後，再經過 <i>penA</i> gene 定序確認之結果.....	86
表十一、英國公衛部門對性病政策概要.....	87
表十二、美國公衛部門對性病政策概要.....	88
表十三、澳大利亞公衛部門對性病政策概要.....	89
表十四、各國淋菌抗藥性監測計畫之現況.....	90
表十五、各門診中台灣砂眼披衣菌基因型別分布.....	91
表十六、各國砂眼披衣菌型別之比例分布.....	92
圖一、Syphilis Screening Algorithms.....	93
圖二、2000 年-2013 年 11 月淋病確定病例統計.....	94
圖三、2000-2013 年台灣淋病發生率與男／女比例.....	95
圖四、2000-2013 年台灣淋病通報病例月份分佈.....	95
圖五、2000-2012 年台灣淋病主要年齡層病例分布趨勢(A)男性，(B)女性.....	96

圖六、2008 年七月到 2012 年 6 月間異性性行為就診患者及男男性行為就診患者人數 .....	97
圖七、台灣淋病即時監測系統所發現的淋菌菌株 PBP2 之 a.a.329-a.a.578 胺基酸序列(以 TW-命名者)與國際 PBP2 命名系統(用羅馬數字 I—XXXIX 標記之)相比較後所得到之 Neighbor-joining 親緣關係樹.....	98
圖八、具鑲嵌型與非鑲嵌型 <i>penA</i> 基因之菌株對頭孢菌素(A) cefixime 及(B) ceftriaxone 的 MIC 值分佈圖 .....	99
圖九、野生型 PBP2(M32091)與突變型 PBP2-II(NZ_EQ973053) 、突變型 PBP2-XL(JQ782218) 、突變型 PBP2-XXXIV(GU723422)和突變型 PBP2-X(CP002440)的核甘酸和胺基酸序列比對。 .....	100
圖十、2006-2013 年台灣淋菌主要 ST 型別比例及消長趨勢.....	101
圖十一、危險性網絡示意圖 .....	102
圖十二、2006-2012 年淋菌 NG-MAST 型別之變化.....	103
圖十三、2006-2013 年台灣淋菌抗藥性趨勢監測 .....	104
圖十四、雙重聚合酶鏈鎖反應之產物的瓊脂凝膠電泳結果.....	104
圖十五、梅毒 2000-2012 年年病例數及感染發生率 .....	105
圖十六、梅毒發生率與季節、月均溫之關係 (2000-2012).....	105
圖十七、梅毒對各年齡層病例之分析，分為(A)男性及(B)女性.....	106