

計畫編號： DOH101-DC-2022,  
DOH100-DC-2024, DOH99-DC-2010,  
DOH 98-DC-2005, DOH97-DC-2008

行政院衛生署疾病管制局 101 年度科技研究發展計畫

性病病原菌檢驗方法與流病調查計畫 I—V

總結報告

## 研究報告

執行機構：行政院衛生署疾病管制局研究檢驗中心

計畫主持人：李淑英博士

研究人員：李淑英、陳俊辰、黃仲德、林昆彥、黃彥霖、  
廖美惠、夏可強、陳國緯、林政鋒、林郁欣、  
林鈺棋

執行期間：97 年 1 月 1 日至 101 年 12 月 31 日

\* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求

本署同意\*

# 目錄

計畫中文摘要.....	3
計畫英文摘要.....	6
本文.....	10
前言.....	10
研究成果.....	21
總結與討論.....	39
計畫重要研究成果及具體建議.....	50
參考文獻.....	66
誌謝.....	71

## 圖表目錄

圖一、高風險性網絡示意圖，以包含ST835、ST2180 及ST2253 之性網絡(Group 7)為例 .....	59
圖二、2000 年-2012 年 11 月淋病確定病例統計 .....	60
圖三、2006-2012 年台灣淋菌抗藥性趨勢監測 .....	61
圖四、具鑲嵌型 <i>penA</i> 基因之菌株的歷年消長 .....	62
圖五、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 .....	63
圖六、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(羅馬數字I-XXXIX)相比較後所得到之Neighbor-joining親緣關係樹.....	64
圖七、2006-2012 年淋菌NG-MAST型別之變化 .....	65
表一、英國公衛部門對性病政策概要 .....	16
表二、美國公衛部門對性病政策概要 .....	17
表三、澳大利亞公衛部門對性病政策概要 .....	18
表四、各國淋菌監測計畫之現況 (2012 年 10 月 31 日).....	19
表五、台灣淋病病例之性別及各年齡層分布情形.....	53
表六、分年表列淋菌菌株病例之基本資料.....	54
表七、2006-2012 年實驗室監測全台灣淋菌菌株來源 .....	55
表八、2006-2012 年台灣主要淋菌ST型別之抗藥性監測.....	56
表九、國內以NG-MAST分子型別為基礎之淋病性網絡 .....	57

## 計畫中文摘要

本五年期計畫( 97-101 年)主要目的在於針對國內臨床重要性病發展檢驗方法並進行分子流行病學研究。本計畫五年內成果豐碩，主要有九：(1) 建立披衣菌、梅毒及淋菌之標準檢驗方法，(2) 發展性病的新穎、快速分子診斷方法，(3) 發展同時偵測多種性病的多重檢驗方法，(4) 建立披衣菌及淋菌之分子分型方法，(5) 進行國內首例(全球第三)淋菌之全基因體定序，(6) 架構淋菌菌株收集及流行病學監測計畫(G-NICE) ，並進行抗藥性監測及分子流行病學分析，(7) 分析性網絡，鑑別高危險性網絡及其群聚流行，(8) 協助業務組(本局 3 組)進行披衣菌及淋菌之篩檢計畫，(9) 發表防治任務導向的研究論文表 18 篇(9 篇 SCI 論文已發表，4 篇 SCI 論文重新投寄中，已發表 4 篇非 SCI 論文及 1 篇專書章節)。這些實驗技術面的發展也逐步落實建立性病參考實驗室的長期目標，監測收集的資料也協助建立國內長久以來缺乏及被低估的基礎資料。

本計畫的執行中也廣泛收集先進國家監測及防治政策，並佐以本國實驗室的數據作為科學佐證，提出許多新的呼籲及觀念，包括：(1) 性病的再興，(2) 性病的防治可輔助 HIV 疫情的控制，(3) 性病高危險族群的年輕化及多元化，(4) 性網絡的概念及國內性網絡的界定，(5) 核心高危險族群(網絡)的鑑別及其特性，(6) 淋菌抗藥性的嚴峻現況，並進行分子流行病學分析，(7) 高危險族群定期篩檢的重要性。

五年內在與本局 3 組、聯合醫院昆明院區、參與 G-NICE 監測及篩檢的多家醫療機構通力合作下，我們得以收集實驗及流病數據以描繪國內感染流行概況。我們整合分子型別、性傾向、地理區域、抗藥性等多個面向來分析國內的性病散播情形，並旁及自國外新引入的型別，界定

高危險族群，並據以提供政策及臨床用藥建議的參考。

這五年計畫執行期間，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 2012 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 族群約佔 25%。患者男女比逐年升高，其中以 30-40 歲男性增加最多，但也不斷出現愈來愈年輕的患者。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。

高危險族群(如青少年或男男/雙性性接觸者)定期接受 HIV / STIs 的篩檢十分重要。我們協助性病匿名篩檢計畫，2009 年 6 月-2011 年 12 月 13,729 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%-0.5%，砂眼披衣菌和淋菌同時出現之陽性率為 0-0.3%，檢出披衣菌所佔比例約淋菌的 7 倍。

MOMP 基因分子分型砂眼披衣菌顯示 2004-2010 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。2010-2011 年資料顯示，不同門診之間的就診男女比例和型別分布均有很大的差異。

從我們的數據，我們提出八點建議：(1) 整合防治性病及 HIV，(2) 推行高危險族群定期篩檢性病及 HIV，(3) 落實性網絡追蹤、治療、防治的概念，(4) 鑑別核心高危險族群，優先防治，(5) 持續監測抗藥性的趨勢，適時修訂抗生素治療建議，(6) 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，(7) 呼籲大眾維持忠誠單一性伴侶，避免重疊式的性關係，與性網絡脫勾，避免群交，(8) 教育民眾避免跨性網絡接觸，慎選性接觸史單純且未感染的伴侶。我們的研究發現也將提供給權責疾病組，以擬定防治策略，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。

## 計畫英文摘要

The aim of this 5-year project (2008-2012) is to develop diagnostic methods and conduct molecular epidemiological study on clinically important sexually-transmitted infections (STIs) in Taiwan. The achievement of this project can be summed up into 8 points: (1) set up standardized diagnostic methods for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and syphilis, (2) establish novel and rapid molecular diagnostic methods, (3) establish multiplex detection platforms, (4) establish molecular typing methods for *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae*, (5) whole genome sequencing of *N. gonorrhoeae* strain TCDC-NG08107 (the 1st such undertaken in Taiwan and the 3<sup>rd</sup> globally), (6) conduct a nationwide gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology(G-NICE) project for surveillance of resistance and molecular epidemiological trend in Taiwan, (7) delineate sexual network and identification of high-risk sexual network and suspected outbreak , (8) assist the control division (3<sup>rd</sup> division) to carry out screening projects on various high-risk groups, (9) published 18 control mission oriented papers (9 SCI published, 4 SCI re-submitting, 4 non-SCI published and 1 book chapter). These technical endeavors have gradually fulfilled our long-term commitment to construct reference laboratory on STIs. The surveillance data obtained also help to collect baseline data in this long neglected and underestimated area.

During implementation of this project, we also review the surveillance and control policies of many countries, evaluate them with domestic scientific evidence, and try to alert the public and raise new concepts and such as: (1) re-emergence of STIs, (2) integrate STI and HIV control can help to damped HIV epidemic, (3) high-risk groups for STIs is diversified and have extended to younger generation, (4) concept of sexual network and delineation of domestic sexual networks, (5) identification and

characterization of core risk groups (networks), (6) imminent threat of gonorrhea superbug and necessity of continuous molecular epidemiological study, (7) importance of routine STI screening for high risk groups °

By closely collaborate with the 3<sup>rd</sup> division of TW-CDC, Kun-Ming Branch of Taipei City Hospital, and hospitals participating G-NICE surveillance and screening projects, we are able to collect experimental and epidemiological data which help to reveal the STI infection and epidemiology in Taiwan. We analyze the dissemination of STI and delineate sexual networks in Taiwan by integrating genotypes (newly introduced ones included), sexual orientation and geographical distribution and resistance profiles. The results will be of help to consolidate control policy and recommendation of antibiotic usage.

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 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.

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.

During 2008-2012, approximately 2000 cases of gonorrhea were reported each year. Network grouping by bioinformatics approach, we estimated that heterosexuals constitute the majority (75%; 66% male , 9% female) of the gonorrhea cases and MSM/bisexuals 25%. The male to female ratio increase steadily. Pronounced increase of cases in the male of 30-40 age group. However, cases also increase in younger age groups.

In 2012, the World Health Organization (WHO) has announced the growing threat from antibiotic-resistant gonorrhea and of running out the last treatment option. In clinical practice, 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 discover treatment failure cases yet. Thus, oral cefixime or injectable ceftriaxone are still recommended as treatment options.

It is essential for people with the highest risk (e.g. young adults or MSM/bisexual) to get regularly screened for HIV / STIs. We provided free and easy accessible *Chlamydia trachomatis* and *N. gonorrhoeae*, diagnostic services for anonymous HIV and STI screening program and STI outpatient. In 2009-2011, the positive rates were 3.7-5.0%, 0.2-0.5%, and 0-0.3% for *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, and chlamydia-gonorrhea co-infection in 13,724 urine samples, respectively. The rate of *C. trachomatis* infection is more than 7 times that of *N. gonorrhoeae*.

Molecular typing by sequencing the MOMP gene of *C. trachomatis* during 2004-2010 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 2004-2010; E genotype is the most prevalent genotype. The type prevalence of anonymous screening in 2010-1 showed significant difference in male/female ratio and molecular type distribution among different outpatient clinics.

Based on our data, 8 strategies are recommended : (1) integrate control of STIs and HIV, (2) regularly test high risk groups for STIs and HIV, (3) trace, treat and control sexual networks, (4) control of extremely high risk groups should be prioritized, (5) continuous monitor resistance trend to timely switch antibiotic usage, (6) survey genotype prevalence and change to provide information for control and vaccine choice, (7) promote monogamy, avoid overlapping sexual relationship, get off sexual networks and avoid group sex, (8) 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 fine tune their control strategies. 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

## 前言

性傳染病在世界各先進國家皆列為重要公共衛生議題，但是在華人社會，則因為性病的隱諱性質和社會禁忌，使得計算實際的感染人數、調查傳播網絡、施行衛教等種種措施都遭遇到困難。本五年期計畫的宗旨，在於針對國內臨床重要性病發展檢驗方法並進行分子流行病學研究。希望從多個面向反映國內性病傳播的真實情況，並廣泛收集各國檢驗、監測、防治和用藥策略，提供國內防治人員及臨床醫護人員研擬有效的對策之參採，進而為社會大眾減少性病的危害。

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」(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)，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(表一)。

美國本土有美國疾管局推動的 GISP (Gonorrhea Isolate Surveillance Project)計畫(表二)，始自 1986 年。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(表三)。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。

表四則總結英國、美國、澳洲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，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(Herpes)、梅毒(syphilis)、淋菌(gonorrhoea)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，但是高抗藥性淋菌的崛起、以及國際交通的頻繁，仍使得我們曝露在風險之中。

經分析國外針對性病設計的公共衛生策略後，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。以淋病為例，淋病雙球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的崛起及流竄情形。英國倫敦以 NG-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>1</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>2</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>3,4</sup>。

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，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，2012 年底將投稿國際期刊，預期對防治性病將會有所幫助。

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)年度內國內媒體曾兩度刊登抗藥性淋菌之報導，引起防疫單位注目，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>5</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>6,7</sup>。隨後在法國、義大利也分別發現在對 ceftriaxone MIC 值達到 2 mg/L、1.5 mg/L 的高抗藥性菌株<sup>8,9</sup>，顯示高抗藥性菌株已經散播。而 WHO 也已在 2012 年 6 月發布訊息，淋菌估計一年將造成一億零六百萬以上患者，已成為全球嚴重的公衛問題。

依照過去的防疫經驗，日本與我國地緣近、觀光和貿易活動頻繁，淋病疫情有連動關係，我們對上述警訊必須以高度警覺性應對。但日本與我國有一個明顯相異處：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，也就是通過考試後可以取得的一種榮譽資格。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。

在國界已經模糊的今日，我們面臨的性傳染病挑戰更為嚴峻，密切關注國際疫情、使用利於國際接軌之檢驗及分型方法、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。

另一方面，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)與頭孢菌素抗藥性有關<sup>10</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，可以得知國內的淋菌在基因上是否有哪些變異，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，也可以得知淋菌抗藥性菌株的流行病學。我們過去五年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我國淋病好發於 21-50 歲族群(佔 82-87%)，曾出現的主要型別有 ST421 (異性戀族群)、ST419 (異性戀族群)、ST547 (同性戀族群)、ST2180 (同性戀族群)和 ST835 (同性戀族群)等，自 2010 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。更有趣的是每一種型別的族群各有不同抗藥性樣式、梅毒及 HIV 共同感染率。這再再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。



表一、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>	Gonorrhea	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	2011 年新增淋病患者 20,965 人， 砂眼披衣菌 186,196 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	2010 年新增淋病患者 309,341 人，砂眼披衣菌 1,307,893 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	Gonorrhoea <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

表四、各國淋菌監測計畫之現況 (2012 年 10 月 31 日)

國別	權責單位	目前計畫名稱	監測期間	最新監測年報公告年度	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	2011	2,036	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	2011	20,965	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	2011	12,118	Cefixime was not examined in AGSP	Decreased susceptibility 3.2% (MIC value 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	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

								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	洋地區常見劑量 250mg
美國	CDC	GISP <sup>e</sup>	1986-2012	2010	309,341	3.0%	0.5%	菌株對 cephalosporins 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> 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。

## 研究成果

本計畫五年內成果豐碩，主要合計八項，分述如下：

### 一、 建立披衣菌、梅毒及淋菌之標準檢驗方法

檢驗方法共有 11 項，分別敘述如下：

#### 1. 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>11</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 $^{\circ}$ C 5 分鐘溫度，35 次循環的變性反應 94 $^{\circ}$ C 60 秒 $\rightarrow$ 黏和 54 $^{\circ}$ C 60 秒 $\rightarrow$ 72 $^{\circ}$ C 80 秒聚合延長反應，最後為 72 $^{\circ}$ 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)，0.5 $\mu$ l 各種引子 (10 $\mu$ M)，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 $^{\circ}$ C 5 分鐘溫度，35 次循環的變性反應 95 $^{\circ}$ C 50 秒 $\rightarrow$ 黏和 56 $^{\circ}$ C 50 秒 $\rightarrow$ 72 $^{\circ}$ C 50 秒聚合延長反應，最後為 72 $^{\circ}$ C 10 分鐘聚合延長反應。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	TCTTCGAYTTTLAGGTTTAGATTGA	648-671

## 2. 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。

## 3. 砂眼披衣菌 LGV (lymphogranuloma venereum) 的 real-time PCR

Real-time PCR 所使用的引子序列分別是 LGV-F CTGTGCCAA CCTCATCATCAA, LGV-R AGACCCTTTCCGAGCATCACT，探針序列為 LGV-Probe 6-FAM-CCTGCTCCAACAGT-MGB。反應條件 50°C, 2min, 1 cycle; 95°C, 10min, 1 cycle；最後為 40 cycles 的 95°C 及 15sec; 60°C, 60sec。針對的是披衣菌的 *pmp* 基因，LGV 的 L1, L2, L3 三個血清型比一般披衣菌少了 36bp 的缺失，所以 LGV 的增幅片段為 60bp，一般披衣菌則為 96 bp。經 real-time PCR 檢測陽性的檢體，則進一步做 *momp* 基因的 PCR，再以定序做分型。

## 4. 砂眼披衣菌多重快速分子分型

### (1) 設計針對不同基因型的專一性探針

針對於砂眼披衣菌 *omp1* 基因的 VS2 變異區段去設計探針，利用 BioEdit version 7.0 軟體去進行基因比對以設計探針，並確保所設計的探針可以檢測台灣所特有的型別。所使用的參考基因編號如下： B/IU-

1226 (AF063208), D/B-120 (X62918), E/Bour (X52557), F/ICCa3 (X52080), G/UW57 (AF063199), H/Wash (H/UW4) (X16007), J/UW36 (AF063202), 與 K/UW31 (AF063204)<sup>12</sup>。

## (2) 聚酶合鏈反應

第一次聚酶合鏈以 NLO-NRO 的引子對增幅出 *ompl* 基因上 1,130 bp 的片段。第二次聚酶合鏈以 MOMP87-C214 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 1-5  $\mu$ l 第一次聚酶合鏈產物 PCR DNA 或質體 DNA，12.5  $\mu$ l 2X PCR Master Mix (MBI, Fermentas, Lithuania)，0.4  $\mu$ M 各種引子 (10  $\mu$ M)，其餘加蒸餾水混勻。同時會有陰性的檢體當做對照組。聚酶合鏈反應的產物以 2.0 % 瓊脂膠體進行 DNA 電泳分析。

## (3) 鏈結固定化探針於微珠上

取  $2.5 \times 10^6$  磁珠 (Luminex, TX)，加入 50  $\mu$ l 0.1M 2-(N-morpholino) ethanesulfonic acid (MES) buffer pH 4.5 (Sigma) 與 1 mM 探針 oligonucleotide。探針序列的設計為在 5' amino 端加上 12-carbon linker。加入 3  $\mu$ l 現配製 1-ethyl-3-(3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC) solution (10 mg/ml) (Pierce Biotechnology)，可將探針與微珠結合，置於室溫反應 30 分鐘。之後再加入 3  $\mu$ l 現配製的 EDC 反應 30 分鐘。EDC 反應後，加入 0.5 ml 0.02% Tween 20，混合均勻，8000 rpm 離心 2 分鐘，去除上清液，加入 0.5 ml 的 0.1% SDS 清洗後，再以 8000 rpm 離心 2 分鐘，去除上清液。最後磁珠以 50  $\mu$ l Tris-EDTA 回溶，置於 4  $^{\circ}$ C 暗房保存。

## (4) 流式微珠陣列檢測

微珠以 1.5X tetramethylammonium chloride (TMAC) solution (Sigma,



St. Louis, MO) 稀釋。TMAC solution 包含 4.5 M TMAC、0.15% Sarkosyl、75 mM Tris-HCl pH 8.0 與 6 mM EDTA (pH 8.0)。取 33  $\mu$ l 1.5X TMAC 包含 5,000 顆微珠與 17  $\mu$ l PCR 產物混合均勻，置於暗室於 95°C 反應 5 分鐘，接著於 45°C 反應 30 分鐘。以 8000 rpm 離心 2 分鐘，去除上清液，加入 75  $\mu$ l 1X TMAC solution 包含 10 ng/ $\mu$ l streptavidin-R-phycoerythrin (Molecular Probes, Eugene, OR)，置於 45°C 反應 15 分鐘。最後將樣本分別加至 96 孔 ELISA 盤，以 Bio-Plex 200 Suspension Array System (Bio-Rad Laboratories, Inc. Hercules, CA) 檢測。螢光強度中位數值 (Median fluorescent intensity, MFI) 為測量 100 個訊號數值之中位數，再由 Bio-Plex Manager 4.1.1 軟體分析結果。

#### 5. 淋病的 multiantigen sequence typing (NG-MAST)

增幅 *por* 基因的約 737 bp 片段使用 5'-CAAGAAGACGACCTCGGC AA-3' (*por* forward) 和 5'-CCGACAACCACTTGGT-3' (*por* forward)。增幅 *tbpB* 基因的約 589 bp 片段使用 5'-CGTTGTCGGCAGCGCGAAAAC-3' (*tbpB* forward) 和 5'-TTCATCGGTGCGCTCGCCTTG-3' (*tbpB* forward)。PCR 反應條件詳見前人文獻<sup>13</sup>。

#### 6. 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。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。

#### 7. 軟性下疳杜克氏嗜血桿菌 (*Haemophilus ducreyi*) 的培養及 PCR 檢測<sup>14</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

#### 8. 生殖道黴漿菌(*Mycoplasma genitalium*)的培養及PCR檢測<sup>15</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: AGGGGTTTTCCATTTTTGC

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。

#### 9. 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 µl，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)。

#### 10. 梅毒(*Treponema pallidum*)的PCR檢測<sup>14</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。

## 11. Seegene 多重性病病原分子檢測

本實驗室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%的瓊脂依分子量大小作確認。

### 二、發展性病的新穎、快速分子診斷方法

砂眼披衣菌感染是全球病患數量最多的細菌性病傳染病，但各約有50%男性和80%女性受披衣菌感染後並無症狀出現，性活動活躍之男女及其子女也易暴露於高風險，所以實際感染人數應遠高於報告病例數。由於砂眼披衣菌是絕對細胞內寄生的細菌，要分離病原需進行細胞培養，所需時間較長，技術上要求也較高。因此，核酸增幅檢測 (NAATs) 的技術在世界各國已被大量運用。NAATs 技術的優點在於能檢驗較不具侵入性的檢體，例如泌尿道拭子、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。

我們發展出具有多重辨識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，其結果已發表<sup>12</sup>，並納入實驗室檢驗程序中。

另外，我們2010年開始進行的研究分別針對 mosaic 及非 mosaic *penA* 基因設計2個順向引子(NMF 及 MAF)，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)針對 *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>16</sup>。

### 三、發展同時偵測多種性病的多重檢驗方法

我們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。

### 四、建立披衣菌及淋菌之分子分型方法

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>17</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(造成數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 到 L3 常與花柳性淋巴肉芽腫(LGV)的發生相關<sup>18</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>19</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。

針對砂眼披衣菌，我們開發微珠陣列系統等技術，除了檢測砂眼披衣菌之外，也可以一併進行 *omp1* 基因的 VS2 片段的分子分型。針對

淋菌，我們以 NG-MAST 方法進行分子分型，並研發出結合生物資訊技術的分群方法，劃分國內淋病性網絡(實例見圖一)。

## 五、 進行國內首例(全球第三)淋菌之全基因體定序

國內先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，有所隔閡。為了對於國內重要性病原(如淋菌)的抗藥性機制和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發表於 *Journal of Bacteriology*<sup>20</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>21-23</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。

#### 六、 架構淋菌菌株收集及流行病學監測計畫(G-NICE)，並進行抗藥性監測及分子流行病學分析

表五列出 2006-2012 年不同年齡層淋病患者之總合比例，分年細目則列於表六。淋病感染者在 20-29 歲年齡層的病例數最多，占所有病例數 45%，但男性病例數分佈於 20-34 歲之間，占男性病例 65%；女性則分佈於 15-29 歲之間，占女性病例 52%。依歷年(2000-2012 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>24</sup>。而在 2012 年，35-39 歲的壯年患者我們發現較之 2011 年幾乎翻倍上揚，此現象與英國 45 歲以上患者增加可能有共通之處，必須密切注意。

歷年詳細菌株數量與分佈地區見表七。2008 年以前我們以台北市立聯合醫院昆明院區為主要收集菌株的來源，2008 年本計畫開始後收集範圍擴大至全國各醫療院所，目前仍以北部地區所收集到的菌株為最多，以雙北市為最大宗，其次為南部與中部，東部則漸有醫院參與，收菌範圍基本上涵蓋全台。G-NICE 計劃結合各醫療院所收集淋病菌株，自 2008 年起每年度分別收集了 209、519、644、528 及 405 株(2012 年 1-10 月)分離菌株，除了第一年外，收集之菌株皆佔該年度全

國通報病例的 23%以上，具有一定程度的代表性。參與 G-NICE 計畫之各醫療院所收集臨床檢體並分離出淋菌菌株後送達本實驗室，本實驗室收受之所有菌株均繼代培養、進行分子分型以檢測其所屬性網絡，並以 5 種抗生素紙錠測量每一菌株的抗藥性。台灣地區 18 種主要的分子型別及其紙錠抗生素測試結果表列於表八。歷年所收集菌株皆凍存於 -80°C 冰箱以供後續實驗進行。

我國 2000 年至 2012 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。由歷年之發生率來看，2011 年台灣新增 2,036 病例，發生率每十萬人 8.8 人，與 2009 年及 2010 年的發生率每十萬人 9.3 及 10.0 相比，有稍微下降的趨勢。

累計 2000-2012 年共 19,316 病例中，男性為 17,588 例，女性為 1,728 例，各年齡層以 20-29 歲之病例數最多，佔所有病例數 45%。在病例數上，男女比約為 10:1。2011 年病例之男女性別比 2009 年的 8.7:1 增高，但低於 2010 年的 11.2:1。

## 七、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。表九列出我們所界定的 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<sup>25</sup>，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<sup>9</sup>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(表九之 Group 7)的高度危險性網絡。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%、cefpodoxime 77%、ciproflaxcin 100%、ceftriaxone 9.4%，23 人感染 HIV (36%)，9 人染有梅毒(14%) (圖一)。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。



## 八、協助業務組(本局三組)進行披衣菌及淋菌之篩檢計畫

本實驗室 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，檢體來源擴大至一般民眾。性病匿名大規模篩檢計畫 2009 年起每年收受尿液檢體數超過 6300 件。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%)。

在過去五年(2008-2012 年)中，本實驗室共發表 SCI 論文 9 篇，SCI 論文投稿中 4 篇，非 SCI 論文 4 篇及專書章節 1 篇，條列如下：

2012 年 10 篇 (SCI=3, 非 SCI=2, 投稿中=4, 專書章節=1)

1. Kun-Yen Lin, Chun-Chen Chen, Mei-Hui Liao, Shu-Ying Li\* (2012) Increase in incidence of gonorrhea cases in Taiwan during 2000-2011. (submitting)

分析 2000-2011 年間台灣淋病報告病例，指出男女比逐年升高，可能與 MSM 間傳播增加及女性不顯性感染急救一篩檢意願低有關。分析年齡層分佈，指出年齡層下降及近年 30-39 歲病例增多的議題值得重視。

2. Chun-Chen Chen, Kun-Yen Lin, Muh-Yong Yen, Wing-Wai Wong, Lan-Hui Li, Yen-Lin Huang, Kuo-Wei Chen, Shu-Ying Li\* (2012) Tracing subsequent dissemination of a gonorrhea outbreak caused by ST1407-related clone harboring mosaic *penA* alleles in Taiwan. (resubmitting)

淋菌分子型別 ST1407 是成功跨洲廣泛傳播的多重抗藥性株系，且已發生第三代頭孢菌素治療失敗的病例，是全球矚目的超及淋菌之一。我們在國內自 2010 年起發現 ST1407 近似型 ST4378 在高危險族群 (HIV、梅毒共同感染率高) 持續散播，並發生抗藥基因 *penA* 序列重組。國內的 ST4378 抗藥性雖遠低於 ST1407，但其高傳播力

及抗藥性逐步墊高的風險仍須密切監測。此是台灣第一份對 ST1407-related 菌株群的完整分子特性和抗藥性樣態報告。(市立聯合醫院昆明等院區合作)

3. Jui-Hsing Chang, Yen-Lin Huang, Chun-Chen Chen, Shu-Ying Li\* (2012) Vertical transmission of *Neisseria gonorrhoeae* to a 3-day-old neonate causing systematic infection and a review of trend of neonatal gonorrhea in Taiwan (submitting)

母女垂直感染淋病病例，來自母女的淋菌型別及抗藥性一致。母親懷孕期間未做產檢，小嬰兒出生三天後被診斷出感染淋菌，是截至目前國內最年幼病例，並發生系統性病癥。此外，這兩株淋菌的型別是來自 MSM 網絡的型別，性網絡交錯的危險性再度彰顯。(馬偕醫院小兒科合作)

4. Hsiu Wu, Pei-Ying Wu, Shu-Ying Li, Sui-Yuan Chang, Wen-Chun Liu, Cheng-Hsin Wu, Yi-Cheng Lo, Chia-Yin Hsieh, Hsin-Yun Sun, Chien-Ching Hung (2012) Maximising the potential of voluntary counselling and testing for HIV: sexually transmitted infections and HIV epidemiology in a population testing for HIV and its implications for practice. *Sexually Transmitted Infections* (online ahead of print, Impact factor: 2.854, Ranking Infectious Diseases 31/70=44.3%)

綜合評估對 HIV 患者之「自願輔導及檢測服務」的成效，並評估此計劃施行範圍是否真正涵蓋到高危險族群。(台大醫院 HIV/STI 團隊合作)

5. Chun-Chen Chen, Kun-Yen Lin, Shu-Ying Li\* (2012) Role of penicillin-binding protein 2 (PBP2) in the cephalosporin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* and the need for consensus in naming of PBP2. *Journal of the Formosan Medical Association* DOI: 10.1016/j.jfma.2012.03.015 (in

press, Impact factor: 1.132, Ranking General & Internal Medicine 78/155, 50.3%)

為臨床醫師及護理人員辨明目前國際上抗藥性相關基因 *penA* (i.e., penicillin-binding protein type 2)分型歧異的問題，俾利於即時判別出具有特殊型別的菌株，施用適當抗生素治療及衛教。

6. Shu-Ying Li\* (2012) Global transmission of multiple-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains refractive to cephalosporin treatment. *Journal of the Formosan Medical Association* 111:463-464 (Impact factor: 1.132, Ranking General & Internal Medicine 78/155, 50.3%)

綜論多重抗藥性及治療失敗淋菌之全球傳播情形。

7. Kun-Yen Lin、Chun-Chen Chen、Yen-Lin Huang, Shu-Ying Li\* (2012) Report on Surveillance of Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE), 2011. *Epidemiology Bulletin* (submitting)

2011 年全國淋病監測計畫(G-NICE)監測結果。(G-NICE 監測團隊合作)

8. Kun-Yen Lin, Chun-Chen Chen, Shu-Ying Li\* (2012) Report on Surveillance of Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE), 2010. *Epidemiology Bulletin* (in press)

2010 年全國淋病監測計畫(G-NICE)監測結果。(G-NICE 監測團隊合作)

9. 李蘭蕙、王建淳、陳惠文、林佳興、顏慕庸、李淑英、俞松良 (2012) 多重抗藥性淋菌 *臺灣醫學* 16:139-144

綜述國內多重抗藥性淋菌流行情況。(市立聯合醫院昆明院區合作)

10. Chung-Ter Huang, Shu-Ying Li\* (2012) Protocol for the use of a beads array for the multiple detection of genotype of *Chlamydia trachomatis*.

Methods in Molecular Biology Diagnosis of Sexually Transmitted Diseases: Methods and Protocols. Chapter 12, 903:195-204 (專書章節)

受邀撰寫發展新穎流式微珠陣列進行砂眼披衣菌快速多重分子分型的實驗細節，供國際同儕學習參考。

2011 年 2 篇 (SCI=1, 非 SCI=1)

1. Chun-Chen Chen, Ko-Chiang Hsia, Chung-Ter Huang, Wing-Wai Wong, Muh-Yong Yen, Lan-Hui Li, Kun-Yen Lin, Kuo-Wei Chen, Shu-Ying Li\* (2011) 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. *Journal of Bacteriology* 193:1788-1789 (Impact factor: 3.825, Ranking Microbiology 29/114, 25.4%)(被引用 2 次)

國內第一株、國際第三株淋病雙球菌全基因體定序。該菌株由性病高危險族群中分離取得；得到原始定序資料後，後續的拼合、功能註解工作皆由自力發展的生物資訊工具完成。(市立聯合醫院昆明院區合作)

2. Kun-Yen Lin、Chun-Chen Chen、Shu-Ying Li\* (2011) Report on Surveillance of Gonococci-National Isolate Collection for Epidemiology (G-NICE), 2009. *Epidemiology Bulletin* 27:314-323

2009 年全國淋病監測計畫(G-NICE)監測結果。(G-NICE 監測團隊合作)

2010 年 3 篇 (SCI=2, 非 SCI=1)

1. Chung-Ter Huang, Jennifer Niu, Shu-Ying Li\* (2010) A duplex PCR method to identify mosaic *penA* gene and predict reduced susceptibility to oral cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of Microbiological Methods* 83:257-259 (Impact factor: 2.086, Ranking

Microbiology 68/114, 59.6%; Biomedical Research Method 43/72, 59.7%)

基於高危險族群相關標記的快速鑑定方法有助於鑑別性網絡、追蹤感染源頭，及(伴侶、網絡)共同治療，我們發展一個新技術，能快速、低成本鑑別淋菌鑲嵌型與非鑲嵌型 *penA* 基因 (penicillin-binding protein type 2)的 PCR 方法。

2. Chung-Ter Huang, Muh-Yong Yen, Wing-Wai Wong, Lan-Hui Li, Kun-Yen Lin, Mei-Hui Liao, Shu-Ying Li\* (2010) Characteristics and dissemination of mosaic penicillin-binding protein 2-harboring multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced cephalosporin susceptibility in northern Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54:4893-4895 (Note, Impact factor: 4.841, Ranking Microbiology 21/114, 18.4%, Pharmacology & pharmacy 24/261, 9.2%) (被引用 7 次)

探討北台灣抗藥性淋菌菌株之分子流行病學及易感族群特性，發現 PBP2 帶有鑲嵌構造的淋菌，抗藥性高，且多為 MSM 或 bi-sexual 中 HIV、梅毒共同感染率高的高危險族群。

3. 李淑英 (2010) 披衣菌和淋菌雙球菌感染的診斷 愛之關懷 72: 41-53  
詳細文獻回顧披衣菌和淋菌雙球菌感染的臨床特徵及實驗室診斷方法，並再次強調 HIV 和 STI 息息相關，應整合防治，推動定期篩檢及強化衛教諮詢。

2009 年 1 篇 (SCI=1)

1. Shu-Ying Li\*, Wing-Wai Wong (2009) Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 108:681-682 (invited News and Perspective, Impact factor: 1.132, Ranking General & Internal Medicine

78/155, 50.3%)

綜述國內淋菌之分子流病學及抗藥性樣態。我們依據過去監測結果，提出淋菌抗藥性持續升高及在年輕族群與 MSM 間傳播增加的警示。(市立聯合醫院昆明院區合作)

2008 年 2 篇 (SCI=2)

1. Wing-Wai Wong, Chung-Ter Huang, Lan-Hui Li, Chien-Chou Chiang, Bor-Dong Chen, Shu-Ying Li\* (2008) 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. *Journal of Clinical Microbiology* 46:3931-3934 (Impact factor: 4.153, Ranking Microbiology 24/114, 21.1%) (被引用 21 次)

強調性網絡的概念，高危險性(有 HIV 及梅毒共同感染)性傳播網絡具有特定分子型別的淋菌，而這些菌株的抗藥性樣貌具有特殊性，其 HIV、梅毒共同感染率也較高。這些網絡應優先防治

2. Chung-Ter Huang, Wing-Wai Wong, Lan-Hui Li, Chien-Chou Chiang, Bor-Dong Chen, Shu-Ying Li\* (2008) Genotyping of *Chlamydia trachomatis* by microsphere suspension array. *Journal of Clinical Microbiology* 46:1126-1128 (Note, Impact factor: 4.153, Ranking Microbiology 24/114, 21.1%) (被引用 8 次).

發展新穎流式微珠陣列進行砂眼披衣菌分子分型，有助於疫情調查、分子流病分析及未來疫苗研發參採。

總結過去五年的成果，我們建立了國內最完整的性傳染病監測系統，並且建立檢驗技術，希望能與醫療院所達成即時、有效的合作，遏止性傳染病的擴大散播。我們也力求從基礎研究之中，找到防堵性

病、治療性病的有效方法。平心而論，因為流病調查的困難、病患對坦承性傾向和性伴侶的戒心，我們不容易掌握確切的病患數目和性網絡的變動，在國內外傳染病頻繁進出的現在，有時效性和低估傳染族群人數的問題。針對這個問題，我們致力於發展界定性網絡的方法，只需要檢測兩個分子區段，就能大致判斷病患所屬的性網絡，應能彌補這個缺口。但是也有好消息，例如從 2009 年起，對後線抗生素有較強抵抗力的菌株比例逐年下降，或許正是本計畫所有參與者共同努力的結果。性傳染病的監測會持續進行下去，我們認為，在未來將能獲致更好的成果。

## 總結與討論

性傳染病病例數逐年增加，這是全球及我國都必須面對的問題。這現象的背後有複雜的社會因素，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，我國的公衛政策以及醫療體系必須更加靈活地因應。而在擬定有效的對策之前，必須有研究數據做基礎，尤其是淋病、砂眼披衣菌、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，國內和國際淋菌相較於其他細菌性性病來說，已發現抗藥性問題持續惡化，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。國內外先前的報告也指出，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。本計畫在這五年中，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。我們鑑定高危險群並瞭解其感染及傳播方式，以協助介入措施之研擬。

本計畫在執行過程中也提出許多新的呼籲及觀念，並佐以本國實驗室的數據作為科學佐證，可以歸納為七項：(1) 性病的再興，(2) 性病的防治可輔助 HIV 疫情的控制，(3) 性病高危險族群的年輕化及多元化，(4) 性網絡的概念及國內性網絡的界定，(5) 核心高危險族群(網絡)的鑑別及其特性，(6) 淋菌抗藥性的嚴峻現況，並進行分子流行病學分析，



(7) 高危險族群定期篩檢的重要性。

近年來我國淋病的通報病例數有逐漸上升的趨勢，與其他已開發國家如歐洲、日本與美國的情形相似<sup>26-28</sup>。我們進行 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。2011 年通報病例數 2,036 例，較 2010 年減少 273 例，2012 年估計全年病例數將與 2011 年相若(圖二)。2003 年 10 月至 2004 年中的病例數量增多情形，推測可能原因是社會風氣逐漸開放，例如：性觀念愈來愈開放、Home party 盛行、同性戀者遊行活動等所導致，同時在 2010 年台灣通報 2,309 病例，發生率約每十萬人 10.0 人，高於 2008 年和 2009 年的每十萬人 7.0 及 9.3 人，達到近年來的高峰，雖然 2011 年略降、2012 年推估將持平，我們對於目前的勢態，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>29</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，梅毒病例數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 2000-2012 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 2000-2012 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，國內性病醫師推測可能與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 11.0:1 及 2008 年的 11.9:1，推測可能與男同性戀間傳播增加有關。2009 年稍降為 8.4:1，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。

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>30</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>31</sup>。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 fluoroquinolone 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>32</sup>。依照歷年對 penicillin、cefixime、cefepime、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 2012 年 1-10 月，除了 ciprofloxacin、cefixime 抗藥性趨勢稍降外，penicillin 下降最多，cefpodoxime 的抗藥性趨勢上升，對 ceftriaxone 感受性降低之菌株數則未發現(圖三)。

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>10,33-36</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>10,31,36,37</sup>。圖四顯示 2006-2012 年國內所發現的帶有鑲嵌型 *penA* 基因的菌株數量，值得注意的是，從 2011 年起，XXXIV 型迅速增加，而原本是國內主流的 X 型漸漸減少，顯示帶有 *penA*-XXXIV 的 ST4378 網絡具有極強的擴散力。而圖五的 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，圖五 A 包含 650 株菌株之抗生素試紙 E-test 測試結果，敏感性之界限在  $\leq 0.25$  mg/L，163 株 mosaic 菌株中共 25 株高於 0.25 mg/L，比例達 15.3%，相對的 487 株 non-mosaic 菌株中完全沒有超過界限的菌株，比例相差懸殊。圖五 B 為 ceftriaxone 之 E-test 測試結果，共計 713 株，包含 mosaic 168 株及 non-mosaic 545 株。敏感性界限同樣在  $\leq 0.25$  mg/L。目前測得的最高值為 0.19 mg/L，雖然尚未有真正的抗藥性菌株出現，但帶有 mosaic *penA* 基因的菌株及帶原族群將是防治的重點，則是十分明確的結論。39 型 PBP2 之中，X<sup>37</sup>、XXIV、XXV、XXVII、XXVIII<sup>36</sup>、XXX、XXXI、XXXII、XXXIV 及 XXXV<sup>7,34</sup> 皆具有鑲嵌結

構，圖六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。

另外值得注意的是，目前國內除了 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<sup>25</sup>。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。

台北市內攜有 mosaic *penA* 基因的菌株數量最多，佔每年比例達 75% 左右，再以台北市內行政區細分，發現其中 80% 以上集中在西門町、萬華區域，結果固然與取樣有關，但是這些區域是防治高危險性淋菌的重點區域則殆無疑義。我們也依照地理區不同，對北部和各地區收集的菌株進行抗藥性分析，發現具有 cefixime、cefepodoxime 抗藥性的菌株有地理上的差異性，集中在北部(分別為 5% 及 6%)。然而，2010 年後我們發現在中、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 2006-2012 年的 2,539 菌株中已成功鑑定出 647 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、ST2175、ST3684、ST4378、ST2179、ST2178、ST2422、ST547、ST3680、ST1614、ST2194、ST1971、ST2253、ST3694、ST2180 與 ST3204，是台灣主要流行的基因型。其中有 414 種型別只有 1 個分離菌株為代表，其原因可能是國外菌株的引入、不完整的性伴侶追蹤，也有可能是本土新型別的崛起。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，在型別分佈的相似程度上是相當低的<sup>38</sup>。

本研究的研究數據中也發現，屬於 ST547、ST4378、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。

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>39</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，其他型別在男異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 2006-2009 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，其數量也逐漸減少，2010 年起以不再被發現，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 2012 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。而 ST3680 型

別在 2010 年 2 至 4 月間數量突然增多，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 6 月增加 4 例，截至 9 月底 ST3680 型已累積到 25 例。2012 年 ST3680 更發生一起母子垂直感染病例<sup>40</sup>，顯示此型已經開始進入異性戀網絡。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>41</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。

台灣地區 18 種主要的基因型及其紙錠抗生素測試結果表列於表八。我們發現除了 ST547 和 ST359 型別對 penicillin 與 ciprofloxacin 的抗藥性比例較低，分別只有 2.9%-5.9%及 9.4%-7.8%以外，其他型別對這兩種抗生素的抗藥性比例分別高達 40%-100%與 92.9%-100%。此外相較於其他 ST 型別，ST835、ST2180 和 ST2253 對 cefixime 和 cefpodoxime 紙錠分別有 47.1%-63.6%及 70.6%-86.4%的高抗藥比例。新發生小型爆發 ST3680 型別對 cefixime 和 cefpodoxime 紙錠則分別有 22.2%及 29.6%之抗藥性，ST4378 則為 28%及 20%，兩型別抗藥性比率僅次於 ST835、ST2180 和 ST2253 三種型別。

圖七呈現 2006-2012 年 ST 型別之變化，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，於是出現色條尾端的混雜狀況。雖然都是 1-2 例的零星出現，但也是一個必須注意的警訊——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。

ST4378 是目前我們重點監測的型別，也是 2012 年帶有鑲嵌型 *penA* 基因的最大群體。尤可慮者，過去 ST4378 獨有的 *penA*-XXXIV 基因已經從 2012 年 3 月開始出現在其他型別菌株如 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。由此可以判斷，ST4378 網絡已經擴散，且開始與其他網絡相連。

ST4378 以外的另一實例，是包含 ST835、ST2180、ST2253 等 9 個型別(表九之 Group 7)的高度危險性網絡。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%、ciprofloxacin 100%、ceftriaxone 9.4%，23 人感染 HIV (36%)，9 人染有梅毒(14%) (圖一)。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，必須盡力遏止。

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，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，我國政策必須創造足夠的誘因，才能促使民眾願意主動尋找資源自我防護和就醫。

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，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。違反直覺的是，梅毒並未好發在 20-39 歲的性活躍族群，男女感染發生率都以 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<sup>19</sup>。本計畫持續追蹤國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 F 型。目前國際間砂眼披衣菌流行型別主要以 E、F、D 為主<sup>42-46</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>47,48</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>49</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 G、D/Da 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<sup>12</sup>，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，研究發現也提供給權責疾病組，以研擬更周延的防治策略。

## 計畫重要研究成果及具體建議

本五年期計畫研究成果已在上文詳述，茲不贅。分七項簡述如下：

### 一、 發展出快速且準確的菌株鑑定及分子分型技術

包括建立砂眼披衣菌、淋菌、梅毒之標準檢驗方法，以及分子分型技術和針對特殊基因(如 *omp1*、*penA*)的快速檢驗技術。並發展同時偵測多種性病的多重檢驗方法。

### 二、 持續提供方便、可近性高的篩檢服務

本計畫中，我們持續配合性病匿名篩檢計畫、全民愛滋病毒篩檢活動、以及友善性病門診推薦及教育輔導計畫。

### 三、 邀集 38 家醫療院所，完成幾乎覆蓋全國的監測網

2008 年以前以台北市立聯合醫院昆明院區為主要收集菌株的來源，2008 年以後收集範圍擴大至全台灣各醫療院所，目前仍以北部地區所收集到的菌株為最多，以台北市和新北市為最大宗，其次為南部與中部，東部最少，但逐漸有醫院參與。

### 四、 長期追蹤淋菌及砂眼披衣菌型別散播，瞭解不同性傳播網絡特性，並達成即時回饋臨床醫護人員的目標

我們觀察淋菌及砂眼披衣菌的型別消長，並分析各型別的流行病學特性和抗藥性樣態。我們提出「應遏止性傳播網絡互相重疊」的新觀念，並發展劃分性網絡、尋找重疊點的新方法。

### 五、 鑑別高危險群，並提供治療與衛教建議

我們找出據較高抗藥性及其他性病(如 HIV)共同感染比例的型

別，持續提出警訊。

## 六、 持續監測全國菌株抗藥性樣態，同時密切關注國外流行菌株及防疫策略，對國內醫師提出用藥建議

我們近五年來監測全國菌株抗藥性樣貌，透過研討會及論文發表等多個管道呼籲停止用 quinolone 類抗生素治療淋菌，而應改用頭孢菌素類藥物。並參採國外用藥及防疫策略，提供國內醫師參考。

## 七、 發表論文

共發表 SCI 論文 9 篇，SCI 期刊投稿中 4 篇，非 SCI 論文 4 篇，專書章節 1 篇。

綜合五年來的研究成果，我們對性病防治及民眾衛教提出下列建議：

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。

表五、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	16	0.1%	13	0.8%	29	0.2%
5-9	3	0%	15	0.9%	18	0.1%
10-14	10	0.1%	51	3%	61	0.3%
15-19	1135	6.5%	255	15%	1390	7.2%
20-24	3718	21%	343	20%	4061	21%
25-29	4340	25%	293	17%	4633	24%
30-34	3406	19%	221	13%	3627	19%
35-39	1972	11%	131	7.6%	2103	11%
40-44	1186	6.7%	105	6.1%	1291	6.7%
45-49	691	3.9%	73	4.2%	764	4%
50-54	423	2.4%	92	5.3%	515	2.7%
55-59	263	1.5%	57	3.3%	320	1.7%
60-64	155	0.9%	40	2.3%	195	1%
65-69	100	0.6%	25	1.4%	125	0.6%
70+	170	1%	14	0.8%	184	1%
<b>Total</b>	<b>17588</b>	<b>100%</b>	<b>1728</b>	<b>100%</b>	<b>19316</b>	<b>100.0%</b>
<b>Gender %</b>	<b>91%</b>		<b>9%</b>		<b>100%</b>	

表六、分年表列淋菌菌株病例之基本資料

基本資料	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012	
病例數	78		156		209		519		644		528		405	
性別														
男	75	96.2%	145	92.9%	197	94.7%	449	85.4%	560	87.0%	482	91%	381	94%
女	3	3.8%	11	7.1%	10	4.8%	66	12.5%	72	11.2%	39	7.4%	23	5.7%
未知性別					2	1.0%	4	0.8%	12	1.9%	7	1.3%	1	0.2%
年齡層														
<15	0	0.0%	0	0.0%	2	1.0%	2	0.4%	0	0.0%	0	0%	4	1%
15-19	3	3.8%	8	5.1%	17	8.1%	32	6.1%	31	4.8%	28	5.3%	17	4.2%
20-24	10	12.8%	20	12.8%	34	16.3%	93	17.7%	138	21.4%	98	19%	69	17%
25-29	16	20.5%	39	25.0%	53	25.4%	132	25.1%	142	22.0%	129	24%	95	23%
30-34	13	16.7%	33	21.2%	34	16.3%	95	18.1%	137	21.3%	127	24%	82	20%
35-39	13	16.7%	24	15.4%	33	15.8%	59	11.2%	67	10.4%	51	9.7%	71	18%
40-44	9	11.5%	13	8.3%	11	5.3%	36	6.8%	38	5.9%	29	5.5%	16	4%
45-49	4	5.1%	6	3.8%	7	3.3%	18	3.4%	23	3.6%	26	4.9%	15	3.7%
50-54	5	6.4%	2	1.3%	4	1.9%	11	2.1%	22	3.4%	9	1.7%	14	3.5%
55-59	2	2.6%	6	3.8%	4	1.9%	8	1.5%	14	2.2%	9	1.7%	4	1%
60-64	1	1.3%	0	0.0%	4	1.9%	5	1.0%	3	0.5%	7	1.3%	2	0.5%
>65	2	2.6%	5	3.2%	2	1.0%	12	2.3%	8	1.2%	3	0.6%	5	1.2%
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%

表七、2006-2012 年實驗室監測全台灣淋菌菌株來源

地區	縣市	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	總計
北 (n=2203)	基隆市	0	0	0	3	0	0	0	3
	台北市	78	136	121	203	326	293	218	1374
	新北市	0	4	11	133	154	95	62	459
	桃園縣	0	11	27	42	50	29	26	185
	新竹市	0	5	9	11	5	10	8	48
	新竹縣	0	0	3	35	28	27	44	137
中 (n=95)	台中市	0	0	11	4	1	2	0	18
	彰化縣	0	0	2	0	0	0	0	2
	雲林縣	0	0	4	25	11	26	9	75
南 (n=236)	嘉義縣	0	0	1	4	11	2	9	27
	台南縣	0	0	17	35	44	35	19	150
	台南市	0	0	0	4	8	4	6	22
	高雄市	0	0	3	11	5	5	4	28
	高雄縣	0	0	0	9	0	0	0	9
東(n=1)	台東市	0	0	0	0	1	0	0	1
離島(n=1)	馬公市	0	0	0	0	0	1	0	1
總計		78	156	209	519	644	528	406	2539



表八、2006-2012 年台灣主要淋菌 ST 型別之抗藥性監測

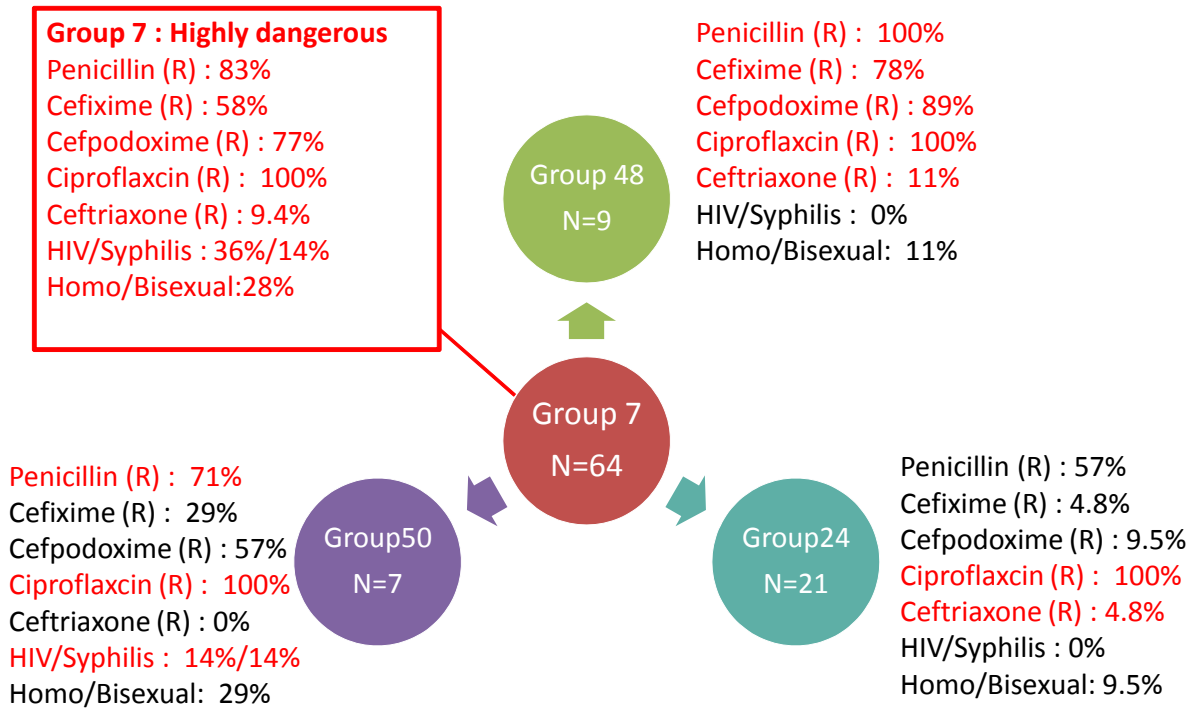
<b>No.(%) of isolates with resistance to antibiotics</b>						
<b>Type</b>	<b>All</b>	<b>Penicillin</b>	<b>Cefixime</b>	<b>Cefpodoxime</b>	<b>Ciprofloxacin</b>	<b>Ceftriaxone</b>
ST421	225	146 (65%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	221 (98%)	
ST419	109	99 (91%)		1 (1%)	106 (97%)	
ST359	77	7 (9%)			5 (6%)	1 (1%)
ST2175	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、國內以 NG-MAST 分子型別為基礎之淋病性網絡

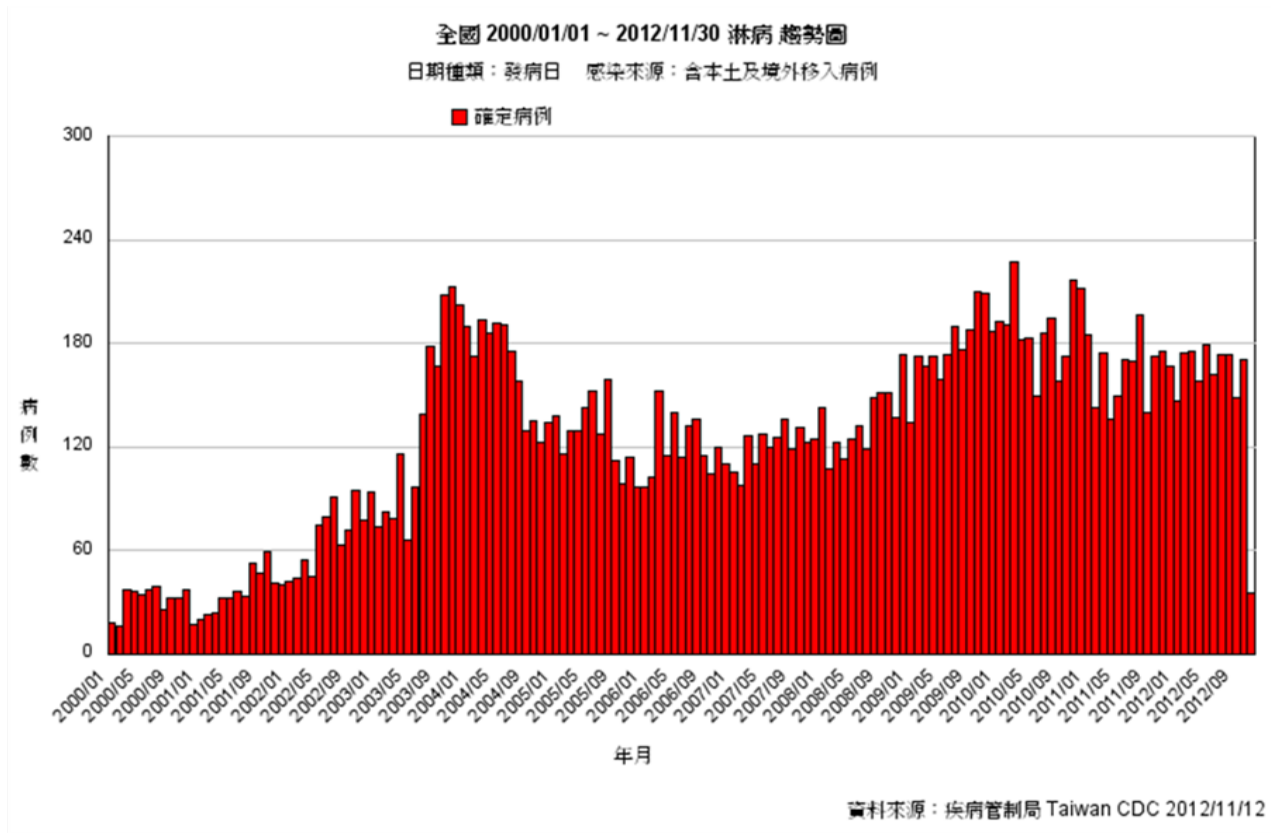
Sexual networks	NG-MAST STs	Isolates (n≥5)
Group 1	421, 1023, 2149, 2165, 3243, 3254, 3384, 3388, 3439, 3684, 3694, 3696, 3835, 3851, 3852, 3991, 4295, 4349, 4350, 4354, 4467, 4582, 4824, 4960, 5126, 5806, 7838, 7853, 7879	352
Group 2	419, 2169, 2178, 3103, 3525, 3530, 3829, 3833, 3843, 3847, 3854, 3880, 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

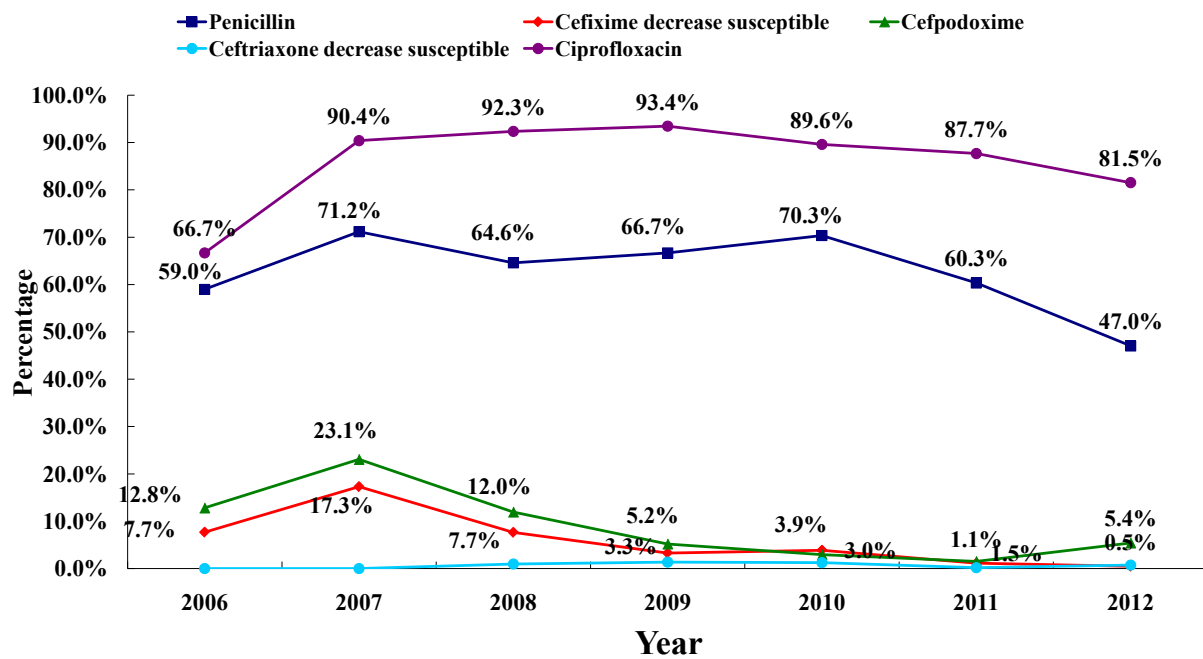
圖一、高風險性網絡示意圖，以包含 ST835、ST2180 及 ST2253 之性網絡(Group 7)為例



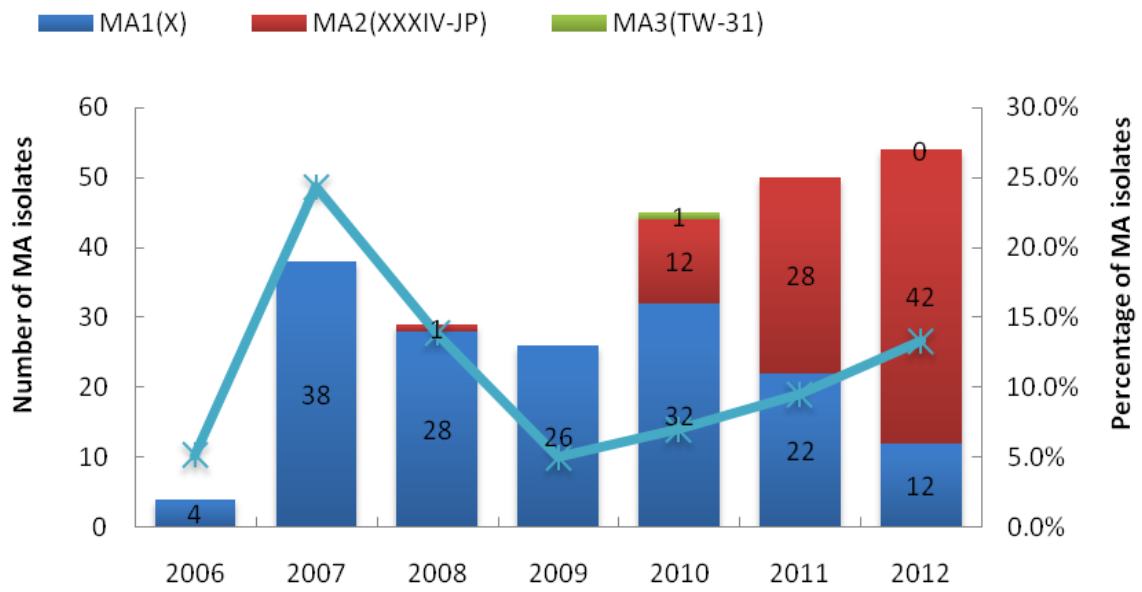
圖二、2000年-2012年11月淋病確定病例統計



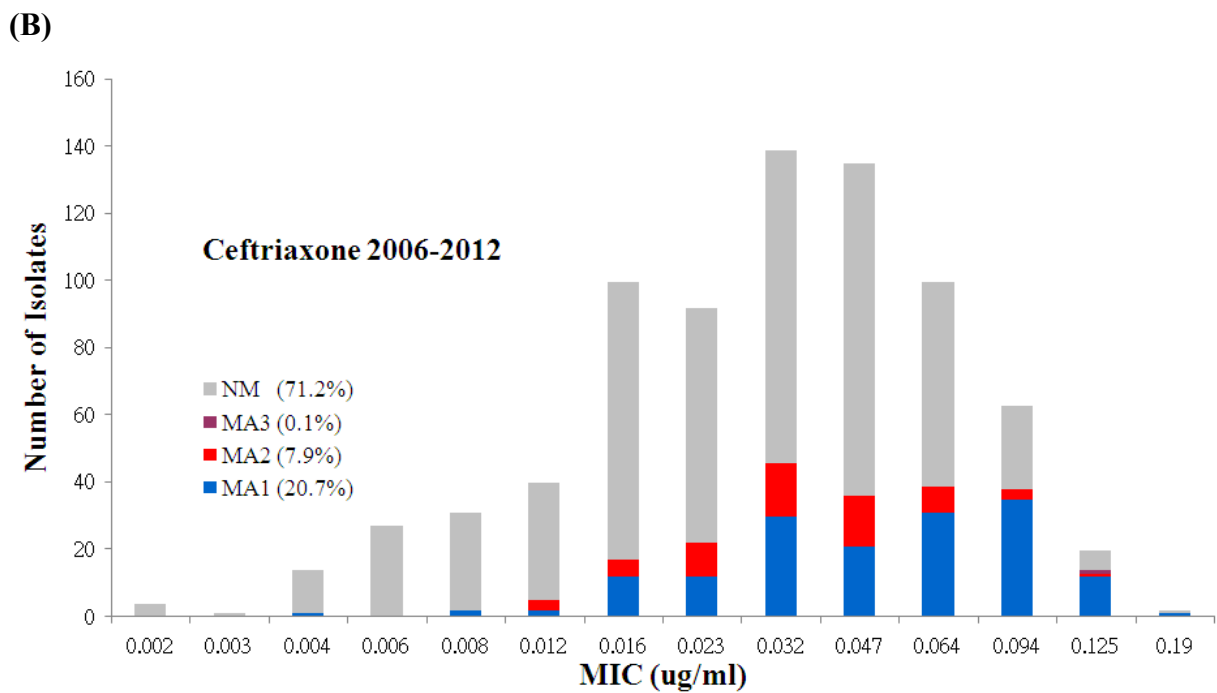
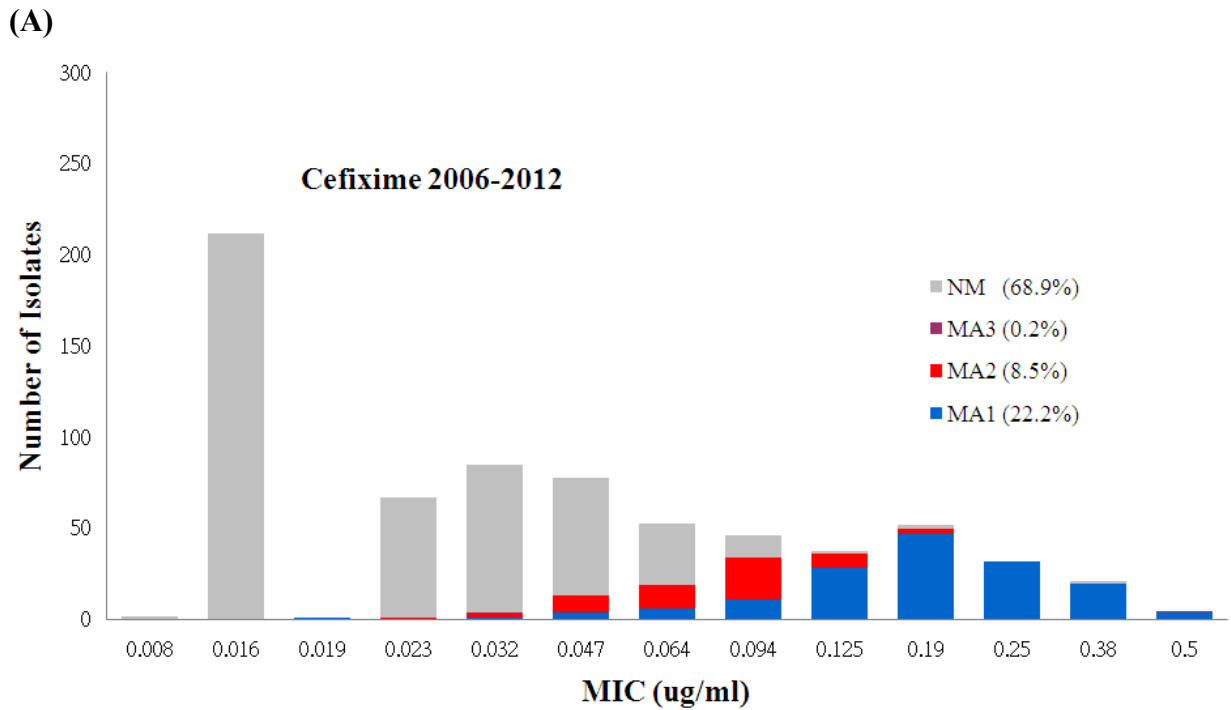
圖三、2006-2012 年台灣淋菌抗藥性趨勢監測



圖四、具鑲嵌型 *penA* 基因之菌株的歷年消長



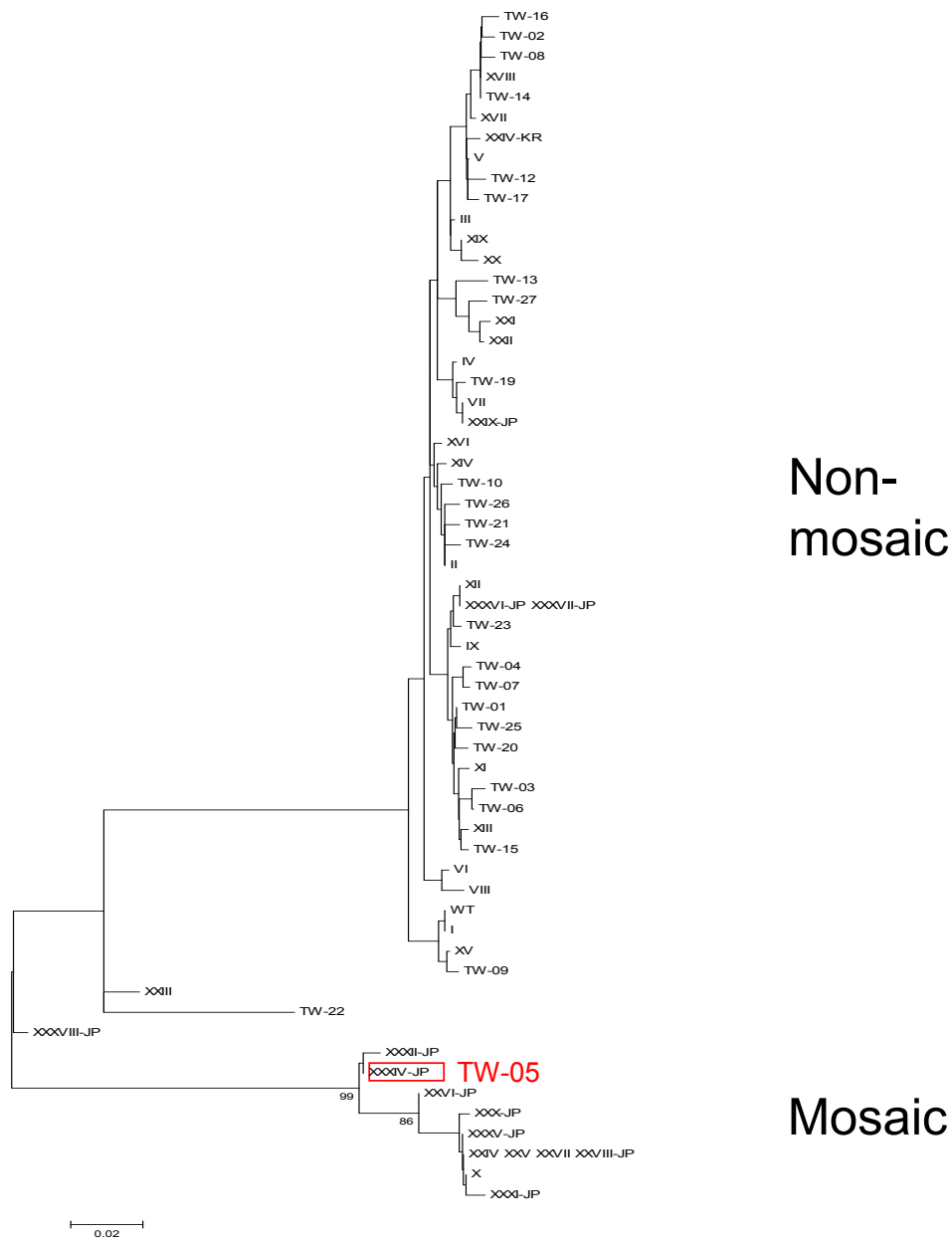
圖五、具鑲嵌型與非鑲嵌型 *penA* 基因之菌株對頭孢菌素(A) cefixime 及 (B) ceftriaxone 的 MIC 值分佈圖



\* NM: non-mosaic, MA: mosaic, MA1: *penA*-X, MA2: *penA*-XXXIV, MA3: a new type found in Taiwan

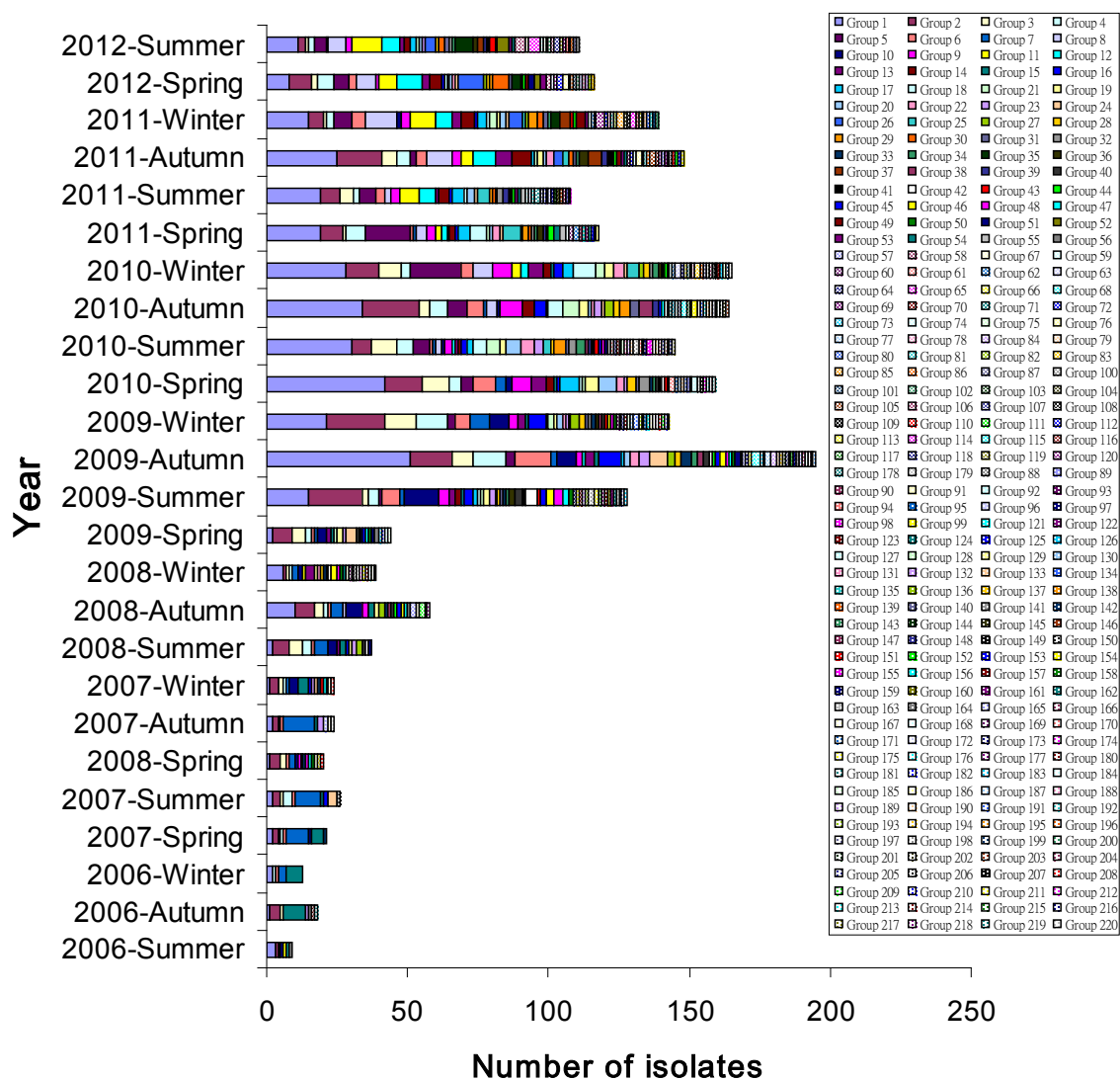


圖六、台灣淋病即時監測系統所發現的淋菌菌株 PBP2 之 a.a.329-a.a.578 胺基酸序列(以 TW-命名者)與國際 PBP2 命名系統(羅馬數字 I-XXXIX)相比較後所得到之 Neighbor-joining 親緣關係樹



\*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。

圖七、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。

## 參考文獻

1. Choudhury B, Risley CL, Ghani AC, Bishop CJ, Ward H, Fenton KA, et al. Identification of individuals with gonorrhoea within sexual networks: a population-based study. *Lancet* 2006;**368**:139-46.
2. Kolader ME, Dukers NH, van der Bij AK, Dierdorff M, Fennema JS, Coutinho RA, et al. Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Amsterdam, The Netherlands, shows distinct heterosexual and homosexual networks. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:2689-97.
3. Morris SR, Knapp JS, Moore DF, Trees DL, Wang SA, Bolan G, et al. Using strain typing to characterise a fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* transmission network in southern California. *Sex Transm Infect* 2008;**84**:290-1.
4. Wong WW, Huang CT, Li LH, Chiang CC, Chen BD, Li SY. 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.
5. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;**16**.
6. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al. Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerging Infectious Diseases* 2011;**17**:148-9.
7. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku 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.
8. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012;**56**:1273-80.
9. Camara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:1858-60.
10. Ameyama S, Onodera S, Takahata M, Minami S, Maki N, Endo K, 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.
11. Hsu MC, Tsai PY, Chen KT, Li LH, Chiang CC, Tsai JJ, et al. Genotyping of

- Chlamydia trachomatis from clinical specimens in Taiwan. *J Med Microbiol* 2006;**55**:301-8.
12. Huang CT, Wong WW, Li LH, Chiang CC, Chen BD, Li SY. Genotyping of Chlamydia trachomatis by microsphere suspension array. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:1126-8.
  13. Martin IM, Ison CA, Aanensen DM, Fenton KA, Spratt BG. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J Infect Dis* 2004;**189**:1497-505.
  14. Mackay IM, Harnett G, Jeoffreys N, Bastian I, Sriprakash KS, Siebert D, 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.
  15. Dutro SM, Hebb JK, Garin CA, Hughes JP, Kenny GE, Totten PA. Development and performance of a microwell-plate-based polymerase chain reaction assay for Mycoplasma genitalium. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:756-63.
  16. Huang CT, Niu J, Liao MH, Li SY. 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.
  17. Ngandjio A, Clerc M, Fonkoua MC, Thonnon J, Lunel F, Bebear C, 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.
  18. Molano M, Meijer CJ, Morre SA, Pol R, van den Brule AJ. 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.
  19. Morre SA, Rozendaal L, van Valkengoed IG, Boeke AJ, van Voorst Vader PC, Schirm J, 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.
  20. Chen CC, Hsia KC, Huang CT, Wong WW, Yen MY, Li LH, 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.
  21. Snyder LAS, Cole JA, 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**.
  22. Marri PR, Paniscus M, Weyand NJ, Rendon MA, Calton CM, Hernandez DR, et al.

- Genome Sequencing Reveals Widespread Virulence Gene Exchange among Human *Neisseria* Species. *Plos One* 2010;**5**.
23. Kawai M, Uchiyama I, Kobayashi I. Genome comparison in silico in *Neisseria* suggests integration of filamentous bacteriophages by their own transposase. *DNA Res* 2005;**12**:389-401.
  24. Mueller TE, Gavin LE, Kulkarni 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.
  25. Chen CC, Lin KY, Yen MY, Wong WW, Li LH, Huang YL, et al. Tracing subsequent dissemination of a gonorrhea outbreak caused by ST1407-related clone harboring mosaic penA alleles in Taiwan. (*submitting*).
  26. Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 2004;**80**:255-63.
  27. Matsumoto T. Trends of sexually transmitted diseases and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;**31 Suppl 1**:S35-9.
  28. Phipps W, Stanley H, Kohn R, Stansell J, Klausner JD. Syphilis, chlamydia, and gonorrhea screening in HIV-infected patients in primary care, San Francisco, California, 2003. *AIDS Patient Care STDS* 2005;**19**:495-8.
  29. Hsieh YH, Kuo MJ, Hsieh TC, Lee HC. 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.
  30. Hsueh PR, Tseng SP, Teng LJ, Ho SW. High prevalence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Northern Taiwan. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:188-92.
  31. Huang CT, Yen MY, Wong WW, Li LH, Lin KY, Liao MH, 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.
  32. Tapsall JW. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2005;**41 Suppl 4**:S263-8.
  33. Lee SG, Lee H, Jeong SH, Yong D, Chung GT, Lee YS, 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.
  34. Ohnishi M, Watanabe Y, Ono E, Takahashi C, Oya H, Kuroki T, et al. Spread of a chromosomal cefixime-resistant penA gene among different *Neisseria gonorrhoeae* lineages. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;**54**:1060-7.
  35. Osaka K, Takakura T, Narukawa K, Takahata M, Endo K, Kiyota H, 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.
36. Takahata S, Senju N, Osaki Y, Yoshida T, Ida T. 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.
  37. Ito M, Deguchi T, Mizutani KS, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, 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.
  38. Palmer HM, Young H, Martin IM, Ison CA, Spratt BG. 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.
  39. Ison CA, Easmon CS. Changes in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolated in London. *J Med Microbiol* 1989;**30**:239-44.
  40. Chang JH, Huang YL, Chen CC, Li S-Y. Vertical transmission of *Neisseria gonorrhoeae* to a 3-day-old neonate causing systematic infection and a review of trend of neonatal gonorrhea in Taiwan. (*submitting*).
  41. Mimiaga MJ, Reisner SL, Bland SE, Driscoll MA, Cranston K, Isenberg D, et al. Sex Parties among Urban MSM: An Emerging Culture and HIV Risk Environment. *AIDS Behav* 2010.
  42. Bandea CI, Debattista J, Joseph K, Igietseme J, Timms P, Black CM. Chlamydia trachomatis serovars among strains isolated from members of rural indigenous communities and urban populations in Australia. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:355-6.
  43. Jonsdottir K, Kristjansson M, Hjaltalin Olafsson J, Steingrimsdottir O. The molecular epidemiology of genital Chlamydia trachomatis in the greater Reykjavik area, Iceland. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:249-56.
  44. Lysen M, Osterlund A, Rubin CJ, Persson T, Persson I, Herrmann B. 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.
  45. Millman K, Black CM, Johnson RE, Stamm WE, Jones RB, Hook EW, et al. Population-based genetic and evolutionary analysis of Chlamydia trachomatis urogenital strain variation in the United States. *J Bacteriol* 2004;**186**:2457-65.
  46. Millman K, Black CM, Stamm WE, Jones RB, Hook EW, 3rd, Martin DH, 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.
47. Geisler WM, Whittington WL, Suchland RJ, Stamm WE. 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.
  48. Waalboer R, van der Snoek EM, van der Meijden WI, Mulder PG, Ossewaarde JM. 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.
  49. Papadogeorgakis H, Pittaras TE, Papaparaskevas J, Pitiriga V, Katsambas A, Tsakris A. *Chlamydia trachomatis* serovar distribution and *Neisseria gonorrhoeae* coinfection in male patients with urethritis in Greece. *J Clin Microbiol* 2010;**48**:2231-4.

## 誌謝

本研究謹向歷年參與監測之醫療院所，及 G-NICE 監測團隊致以最大謝意。參與之醫療院所為：台北市立聯合醫院昆明院區、台北市立聯合醫院仁愛院區、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台中榮民總醫院、行政院衛生署立竹東醫院、行政院衛生署立桃園醫院、行政院衛生署立台北醫院、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大林分院花蓮總院、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、國立台灣大學醫學院附設醫院、國立台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、王三郎婦產科、賴明志婦產科、童綜合醫療社團法人童綜合醫院、天成醫院、錫安婦產科、長欣婦產科、再生診所、台北縣立醫院、台北醫學大學、壠新醫院