

計畫編號：DOH101-DC-2202

行政院衛生署疾病管制局 101 年度科技研究發展計畫

計畫名稱：侵襲性肺炎鏈球菌之抗藥性及分子流行病學監測

研究報告

執行機構：研究檢驗中心

計畫主持人：江春雪

研究人員：陳英彥、姚淑滿、鄭麗容、王昱嵐、蔣世峯、

郭宗霖、高培修

執行期間：101 年 01 月 01 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（包括目次、圖次、表次、附錄）

摘要	3
本文	
一、前言	5
二、材料與方法	9
三、結果	12
四、討論	19
五、結論與建議	24
六、計畫重要研究成果及具體建議	25
七、參考文獻	27
八、圖、表	30
附錄	44

摘要

關鍵字：肺炎鏈球菌、血清型、流行病學、莢膜多醣體疫苗、蛋白質結合型疫苗

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

本研究計畫為分析自 2012 年 1 月 1 日到 10 月 31 日，全國侵襲性肺炎鏈球菌感染症 609 例個案及 581 株分離菌株的流行概況。全年年發生率粗估為每十萬人 3.1 人，各地區發生率每十萬人台北區 3.3 人、北區 2.8 人、中區 3.3 人、南區 3.1 人、高屏區 2.7 人及東區 5.5 人；各月份流行情形，以 1 月到 4 月通報個案最多在 70 人到 111 人間，為主要流行月份；主要感染年齡為 0~2 歲、3~4 歲及 65 歲以上之年齡層人口，其年發生率每十萬人分別為 12.3 人、23.6 人及 10.0 人，為疫苗用以保護的主要對象。在國內，政府已陸續通過各類疫苗上市使用，並於 2007 年開始分階段針對高危險群民眾提供公費疫苗施打，於這些政策施行後，主要流行之肺炎鏈球菌株血清型別已有所改變；在本計畫分析資料顯示，主要流行的血清型依佔有率排列為 19A、14、3、23F、6B、6A、19F、23A、15A 及 4 等，受感染的高危險族群中，5 歲以下幼童與 65 歲以上老人流行的血清型稍有差異，在 65 歲以上老人血清型所佔比例依序為 14、3、19A、23F、19F、6B、6A、23A、34 及 4 等，5 歲以下幼童則為 19A、19F、6A、14、23A、23F、6B、15A 及 15C 等。在六十五歲以上老人使用 23 價多醣體疫苗(PPV23)所能涵蓋有 85.7%；在 2 歲以下幼童使用蛋白質結合型疫苗（7 價、10 價及 13 價），涵蓋率分別為 24.1%、24.1%及 85.2%，3~4 歲涵蓋分別為 16.0%、16.0%及 88.0%。藉由血清型別分析，將可用於評估疫苗保護效力，作為疫苗施打政策上的重要參考。在抗藥性分析上，有 39.0% 菌株對盤尼西林（Penicillin G）不具有感受性，對 Tetracycline、Erythromycin 更有高達 88.2%及 90.8% 菌株具有高抗藥性，這依舊是台灣侵襲性肺炎鏈球菌感染症另一重要問題。再與 2008 年到 2011 年全國流行情形比較。全國各年年發生率自 2008 年到 2011 年分別為每十萬人口 3.51 人、2.99 人、3.19 及 3.61 人，有些微的增加趨勢，但今年 2012 年稍有

下降到 3.14 人，然而在發生率最高 3~4 歲幼童，年發生率增加趨勢由每十萬人 17.4 升高到 27.3 人，到今年下降到 23.6 人。針對 5 種表面蛋白質基因分析，除 ply 為所有分析菌株皆存在基因外，以 pcpA 佔有比例最高為 96.6%，其他 rrgC、pitB 及 srtD 依序佔有比例為 76.0%、67.2% 及 66.4%。依據這 5 種基因存在的種類，可以區分為 10 種不同的基因型別，基因型 V-1 及 II-1 為最主要的型別，各佔 62.7% 及 20.6% 的菌株數。

侵襲性肺炎鏈球菌感染，在預防性疫苗施打後，評估未來在預防及治療策略施行，均需要這些極具代表台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染的流行基本資料，這些對於該感染症在醫療資源使用以及對國內疫苗施打的有效性問題等，均提供了寶貴的參考資料；未來在發展新的治療及預防上，都將能提供菌株特性及詳細的流行監測資料來做為參考依據。

本文

一、前言（包括研究問題之背景與現況、研究目的等）

長久以來肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 不只是人類呼吸道感染的重要致病菌之一，也是造成如社區型肺炎及院內感染的重要致病菌，其主要感染方式，可藉由呼吸道感染導致侵入性感染，侵犯到體內各部位，造成嚴重的侵襲性病徵，若不及時的加以有效治療，可能導致病患死亡或不良的後遺症。由於有伺機性的感染方式，在人體保護力較弱的時候，均為肺炎鏈球菌侵入的最佳時機，因此對於免疫功能不全或抵抗力較弱之小孩及老人有很高感染力，感染時期也特別是在氣溫較低及氣候條件變化大之季節交替期。自抗生素發現及用來治療細菌感染至今已有很長時間，也造成該菌抗藥性的問題，因此如何有效使用抗生素及如何使用疫苗來預防該細菌的感染，為目前對此疾病之主要防治目標。^{1,2}

肺炎鏈球菌為人類呼吸道之正常菌叢，與人類共存已有很長久時間，人類使用抗生素治療細菌性感染，同時也造成其抗藥性問題的產生，尤其在亞洲地區及開發中國家大量使用抗生素，都會造成肺炎鏈球菌嚴重的抗藥性問題，特別是對常用於治療肺炎鏈球菌感染之 Penicillin，國內有近 60-70% 菌株不具有敏感性(non-susceptibility)。³⁻⁵

為此已經有不同的預防性疫苗被開發使用，目前已上市的疫苗，一種是直接利用肺炎鏈球菌莢膜來製造之多醣體疫苗(polysaccharide vaccine)，另一種為蛋白質結合肺炎鏈球菌莢膜多醣體來製造之蛋白質結合型疫苗(protein conjugate vaccine)，此兩種疫苗使用上差異在於，多醣體疫苗無法有效誘發 2 歲以下高危險幼兒免疫反應。然而已知肺炎鏈球菌莢膜型別有 92 種以上，因此在疫苗製造只能選取常見的型別來加以保護，多醣體疫苗市面上以 23 價疫苗(PPV23)，蛋白質結合型疫苗以 7 價、10 價和新上市之 13 價(PCV7、PCV10 or PCV13)為主，由於 PPV23 已上市許久，PCV7 也自 2000 年陸續在世界各國上市，確實降低了侵襲性肺炎鏈球菌感染症的發生率；有許多研究顯示 PCV7 不僅保護了施打者

不受感染，也間接影響到其帶菌傳播其他感染者的機率，也有研究指出這樣的影響也改變了正常肺炎鏈球菌的帶菌率及抗藥性問題。^{3,6-12}

似乎一切對於防治肺炎鏈球菌感染的問題，都能由 PCV7 疫苗來解決，然而在接種率的不斷提高之下，世界各國陸續發現有新的非 PCV7 疫苗包含的血清型別菌株產生，特別是與所包含疫苗有相關性的血清型，血清型 19A 增加的比率為其中之最，這個衝擊在世界各國都陸續有學術研究論文發表；因此又有新的包含更多價疫苗應運而生，PCV10 及 PCV13 等都是最近幾年通過試驗後上市疫苗，其中 PCV13 也已將 19A 包含在其中。為了預防侵襲性肺炎鏈球菌的感染問題，世界各國的科學家在研究肺炎鏈球菌的諸多成果上，對該菌莢膜結構及基因體已有很深入瞭解，雖然如此，其型態的改變仍舊是科學家們極力想要解決的疑問之一。^{1,6-8,10,13-23}

近年來的資料顯示，以各種主要引起感染的流行血清型別的肺炎鏈球菌做為疫苗使用，導致流行的肺炎鏈球菌的血清型別有置換的趨勢（serotype replacement），即疫苗使用後，疫苗涵蓋的血清型別引起的感染減少，同時非疫苗涵蓋的血清型別引起的感染增加，因此以肺炎鏈球菌表面蛋白質為基礎的疫苗逐漸受到重視，特別是所有血清型別的肺炎鏈球菌皆有、暴露在細菌表面、沒有或者很少抗原性變異的蛋白質是最理想、最有潛力的疫苗候選人，許多蛋白質皆被調查，有些甚至進入第一期和第二期臨床試驗（Phases I and II clinical trial），國際疫苗製造大廠，更是很積極的研發這些所謂的「新世代肺炎鏈球菌表面蛋白質疫苗」，也許在不久的將來便有這類疫苗上市。²⁴⁻²⁸

在世界各國對侵襲性肺炎鏈球菌感染症的監測上，由美國疾病管制局自 1995 年建置之主動監測系統 ABCs（Active Bacterial Core Surveillance），可以很詳細的瞭解到在其監測的範圍內，每年侵襲性肺炎鏈球菌感染人數統計及進行各項防疫措施後的演變概況，而來加以評估該進行哪種疾病防治策略。該監測於 1997 年粗估全年有 61,800 感染侵襲性肺炎鏈球菌個案，死亡案例有 6,100 人，

尤其在一歲及一歲以下幼兒，年發生率更高達每十萬人有 178.7 及 142.9 人的高感染率，在 2000 年開始使用 PCV7 後，其發生率陸續降低，於 2004 年以同年齡層統計資料顯示，年發生率降低到每十萬人有 31.7 及 37.0 人，在 2009 年年發生率也都在每十萬人有 32.6 及 36.5 人，這樣的改變也支持了此疫苗施打的成果。然而，在 2004 年後感染人口數並沒有如施打後下降的趨勢，似乎有另一種問題產生中，這也就由此監測系統所收集到的菌株來提供問題解決方法，在這些菌株研究當中，他們發現感染的肺炎鏈球菌血清型別已悄悄的在消長當中，在 1998-1999 年與 2005 年比較，一歲以下幼兒 PCV7 包含的血清型別發生率由每十萬人 144.0 人降到 2.7 人，但在非 PCV7 包含的血清型別發生率由每十萬人 26.5 人反升到 37.3 人，這似乎顯示未來這些非疫苗保護的血清型別菌株將會在沒有其他競爭對手下散播開來；這也提供了為下一步預防侵襲性肺炎鏈球菌感染的重要訊息。^{17,22,29-39}

在國內疾病管制局不斷在推動侵襲性肺炎鏈球菌之防治工作，以預防人民招受肺炎鏈球菌感染所造成的傷害。在加強預防上宣導民眾正確施打疫苗，以及分階段提供人民免費施打疫苗，首先在 2007 至 2009 年由民間捐贈 23 價多醣體疫苗提供 75 歲以上老人施打，於 2010 年起則配合流感疫苗共同施打，另外在其他高危險族群的照顧上，先於 2009 年 7 月以 5 歲以下高危險族群幼童進行公費施打 7 價結合型疫苗，同年 10 月擴大至莫拉克風災受災縣市收容中心 5 歲以下幼童施打，2010 年元月又增加低收入戶同年齡層幼童施打，來照顧這些較不可能自費施打的群眾，接著於 5 月也將山地離島偏遠地區幼兒納入施打對象，這些措施都是為了讓這些高危險族群人口能受到疫苗保護，造成群體免疫效果，進一步避免將這些致病原散播出去。

然而提供這些疫苗施打的參考資訊，仍舊要靠疾病監測結果來評估，也因此 2007 年 10 月將侵襲性肺炎鏈球菌感染症納入第四類法定傳染病監測項目；本計畫為此通報系統，進一步分析感染菌株特性以及流行病學資料，提供

較完整的訊息來幫助瞭解台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染症的流行概況。特別是目前世界各國在疫苗施打後，型別改變造成對疫苗使用的重大衝擊，因此評估莢膜型疫苗是否仍舊具有保護效率，或是未來新世代以肺炎鏈球菌表面蛋白質為基礎的疫苗，是否也同樣在國內具有足夠的保護力，這些都要藉由完整的相關監測資料，來考量疫苗使用的方向及疫苗開發等等的問題。

二、材料與方法

一、菌株來源：凡符合侵襲性肺炎鏈球菌感染症之通報定義，由各通報醫院之細菌室分離出之菌株，依傳染病通報模式儘速送至疾病管制局呼吸道細菌實驗室，進行菌株之鑑定及分型。

二、使用培養基：

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

三、菌株鑑定：

1. 菌株分離：

以解剖顯微鏡觀察可疑菌落，菌落上有微細顆粒，呈 α 溶血性，若再繼續培養，菌體會自行溶解，使菌落由中央凹陷而呈火山口狀。自培養基上取可疑菌落做革蘭氏染色(Gram's stain)，並於顯微鏡下觀察。肺炎鏈球菌為革蘭氏陽性球菌，直徑為0.5~1.25 μm ，通常成對排列，周圍繞以明顯莢膜，典型成對的肺炎鏈球菌互相在較扁平的一面連接，相對的二端則凸起，但人工培養者則可能有單個、短鏈或長鏈狀的情形出現。

2. Optochin生長抑制試驗（optochin growth inhibition test）：

挑取疑似菌落，塗劃於血液培養基上，貼上含5 μg optochin（Optochin: Difco Laboratories, Detroit, MI, USA）之濾紙錠，於35-37°C，5%CO₂過夜培養。一般 *S. pneumoniae* 使用6 mm 紙錠將有大於14 mm 之抑制環產生。近年來，已發現 optochin 抗性菌種，因此若有抑制環小於標準，可再操作 bile solubility 試驗。

3. Bile solubility test（膽鹽溶解試驗）：

將幾滴 10% sodium deoxycholate(為 bile salt 的一種)直接加到 blood agar plate 上的菌落，觀察 30 分鐘，如溶解(非漂浮掉)，則為 *S. pneumoniae*。

四、肺炎鏈球菌的血清分型(*Pneumococcus* serologic typing)：

莢膜腫脹試驗(Quellung reaction)：

利用抗莢膜多醣類(anti-capsular polysaccharide)抗體，可將肺炎鏈球菌分為91型(Antisera: Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)，是將一滿接種環之肉汁培養菌或血液瓊脂上菌落的生理食鹽水懸浮液，加上一滿接種環之不同型抗血清，在載玻片上相混合後，在光學顯微鏡下以油鏡觀察，若為同型，則菌體莢膜的輪廓將非常清晰並呈膨脹，否則不然，如此則可判斷其血清型。

五、抗生素最小抑菌濃度試驗：

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

Chloramphenicol、Clindamycin、Erythromycin、Levofloxacin、Linezolid、

Meropenem、Moxifloxacin、Penicillin G、Telithromycin、Tetracycline、

Trimethoprim/Sulfamethoxazole、Vancomycin 共 15 種抗生素組合。

2.將新鮮菌株與 ID Broth 混合均勻調至 0.5 McFarland (約 1.5×10^8 cfu/mL)

懸浮液菌量，加一滴指示劑到 AST Broth 內，再取 25 uL 懸浮菌液加入

AST Broth 內，並在 20 分鐘內將調好之 ID Broth 及 AST Broth 各倒入

Phoenix SMIC/ID-2 之 panel 內，確實封蓋後將 panel 放入 Phoenix 100 機

器內進行偵測。

六、表面蛋白質基因分析：

Genes	Primer
ply (Pneumolysin)	ply F (5' TTGTTGTTATCGAAAGAAAGAAGCGGA 3') ply R (5' AAACCGTACGCCACCATTCCCA 3')
pcpA (Pneumococcal choline binding protein A)	pcpA F (5' ATGAAAAAACTACAATATTATCATTA ACTACAGCTGCG 3') pcpA R (5' CCATAAACCTTTGTCTTTAACCCAACCAACTAC 3')
rrgC (Pilus islet-1)	rrgC F (5' ATCAGGATCCGCTCTGTGTTTTTCTCTTGTATGG 3') rrgC R (5' ATCCGCATGCATCAATCCGTGGTCGCTTGTATTTTA 3')
pitB (Pilus islet-2)	PitB F (5' GTGCGTGCTAGCGATGATAATTCAGCAATAACCAAA 3') PitB R (5' CAGCGTCTCGAGGTCGTCGATTTTGTTAGTAACTTT 3')
srtD (Pilus islet-2)	SrtD F (5' ACTTGTTGATGTTGGTAGCCTGTT 3') SrtD R (5' TTCCGACGGTAAAATAATCTCTGT 3')

Program :

ply	95°C (15min)	95°C (40s) , 58°C (45s) , 72°C (50s) , 28 cycles	72°C (10min)
pcp A	95°C (15min)	95°C (1min) , 58°C (1min) , 72°C (2min) , 30 cycles	72°C (10min)
srt D	95°C (15min)	95°C (30s) , 58°C (30s) , 72°C (50s) , 35 cycles	72°C (10min)
rrg C & pit B	95°C (15min)	95°C (50s) , 58°C (50s) , 72°C (50s) , 30 cycles	72°C (10min)

三、結果

計畫蒐集侵襲性肺炎鏈球菌個案概況及在國內流行病學分析

1. 蒐集本年度自 2012 年 1 月 1 日開始至 10 月 31 日，通報第四類法定傳染病侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案進行實驗及分析，以及與自 2008 年至 2011 年，各年度所蒐集個案交互比對分析。
2. 總收集通報共計 609 例，確定符合侵襲性通報定義及培養鑑定為肺炎鏈球菌符合者共計有 581 例，為本計畫針對侵襲性肺炎鏈球菌之菌株特性與流行病學分析個案數。其中通報 28 例有 12 例未分離到肺炎鏈球菌菌株，4 例分離出非肺炎鏈球菌，4 例送驗檢體污染無法鑑定，以及 8 例為重複通報之個案，因此將不列入本計劃之流行病學及菌株特性（血清型、抗藥性及分子型別等）分析資料中。（表一）
3. 分離出肺炎鏈球菌之感染個案檢體來源：大部分為來自血液分離者有 535 例，佔總通報個案的 90.4%，其他分離到之檢體來源所佔比例較少，分別有肋膜液 35 例、腦脊髓液有 11 例、腹膜液有 3 例、關節液 3 例、心包膜液 1 例及其他無菌部位檢體 4 例分離出肺炎鏈球菌。（表二）
4. 符合個案通報之通報地區及各層級醫院分析：本年度計劃收集自全國共計 111 家醫療院所，範圍涵蓋全台灣各地區，以台北區 30 所最多，其次為中部地區 25 所、南區、北區、高屏區及東區分別為 20、17、14 及 5 所。共計符合通報定義個案 581 例，都以地區醫院以上等級之醫療院所通報，計有 69 家區域醫院通報 274 例最高，其次為醫學中心共計有 20 家通報 257 例，以及 22 家地區醫院通報 50 例，這些醫療院所通報個案數分佈區域以台北區 193 例最高、中區 123 例次之、其他地區如北區 85 例、南區及高屏區各 79 例、以及東區 22 例。（表三）
5. 本年度發生率統計：根據戶政役 2012 年 6 月底人口總數資料統計，約略計算 2012 年 1 月至 10 月受侵襲性肺炎鏈球菌感染的全國年發生率為每十萬

人口有 3.14 人，各地區年發生率則分別為每十萬人口，台北區為 3.25 人、北區為 2.76 人、中區為 3.28 人、南區為 3.14 人、高屏區為 2.74 人以及東區為 5.54 人受到侵襲性肺炎鏈球菌感染致病（表四）。

6. 分析各年齡層感染分佈：在本年度依照各年齡層發生率分布比較，以 0 到 2 歲、3 到 4 歲幼童，以及 65 歲以上老人，為主要受感染之年齡層，其發生率依序為每十萬人口有 12.3 人、23.6 人及 10.0 人受侵襲性肺炎鏈球菌感染，其他年齡層之發生率則是每十萬人口受感染人數不超過 5 人（圖三）；在 3 到 4 歲男性幼童中，其發生率更高到每十萬人口有 25.2 人，在女性幼童 0 到 2 歲、3 到 4 歲，為每十萬人口有 15.4 人及 21.9 人；在 65 歲以上老人男性與女性，分別為每十萬人口有 15.6 人及 5.0 人。（圖一、圖二）
7. 感染個案性別分析：全國男性受感染者為女性感染人數 1.8 倍，各區域比率以南區最高 3.5 倍，其他地區依台北區、北區、中區、高屏區及東區，分別為 1.9、1.6、1.2、1.6 及 2.3 倍差異（表四），而隨年齡增加，其發生率比率也越高，在 0 到 5 歲幼童男女比率為 1.0，在 65 歲以上老人其比率則為 2.8。
8. 各月份感染流行情形：在台灣各地區全年度均有受感染的案例發生，本年度 1 至 10 月底，全國月平均受感染病例數為 61.0 例，平均月發生率為每十萬人有 3.2 人，各月份發生率在每十萬人口 1.9 到 5.7 人間，與台灣地區每月平均氣溫比較，在氣溫較低的月份（1、2、3 及 4 月份），月均溫在攝氏 16~23 度之間，發生率在每十萬人口 3.9 到 5.7 人間，為受感染之主要季節，通報病例數最多月份在 1 月份計有 111 例，月均溫在攝氏 17 度以下，在溫度較高的月份（5、6、7、8、9 及 10 月），月均溫都在攝氏 25 度以上，發生率在每十萬人口 1.9 到 2.7 人間，受感染病例最少的月份為 5 月，通報案例只有 36 例；各地區流行趨勢大致與全國相同，唯有東區因人口數較少，發生率變動較大（圖四）。
9. 感染個案臨床症狀分析：所有符合感染個案中，以肺炎臨床症狀佔 63.3%

最高，其次為敗血症佔 47.8%，這在各年齡層及過去 2008 年到 2011 年統計結果相仿，而年齡六十五歲以上老年人具肺炎症狀比率更高到 65.1%；其他具有之臨床症狀有：腦膜炎、腹膜炎、關節炎及心包膜炎等症狀。(表五)

10. 感染肺炎鏈球菌死亡案例分析：截至 2012 年 10 月通報死亡案例共計有 68 例，粗略致死率為 11.15%，0 到 4 歲幼童，死亡案例有 6 例，粗略致死率為 4.38%，在四十五歲到六十四歲及六十五歲以上老人，通報死亡案例分別有 17 及 41 例個案，粗略致死率分別為 11.97% 及 19.16%；相較於 2008 到 2010 年有明顯的增加。(圖五)

肺炎鏈球菌之血清型別分析

血清型別分析統計

本年度經鑑定確認為 *S. pneumoniae* 菌株 581 株，使用標準莢膜腫脹試驗分析血清型方法，將所有鑑定出之血清型別，依佔有比例高低，其中主要佔有的血清型別依序為：19A (25.0%)、14 (14.6%)、3 (10.7%)、23F (6.9%)、6B (6.7%)、6A (6.4%)、19F (5.9%)、23A (4.0%)、15A (2.6%)、4 (2.4%)、15C (2.1%) 及 15B (1.7%) 等；不同年齡好發血清型別大致相同，差異在於好發的順序上有所不同，以 0 到 4 歲之幼童血清型所佔比例依序為 19A (59.7%)、19F (7.8%)、6A (6.2%)、14 (4.7%)、23A (4.7%)、23F (3.9%)、6B (3.1%)、15A (3.1%) 及 15C (3.1%) 等；六十五歲以上年齡層依序為 14 (22.4%)、3 (16.9%)、19A (9.5%)、23F (7.5%)、19F (6.0%)、6B (5.5%)、6A (5.0%)、23A (5.0%)、34 (3.5%)、4 (3.0%)、9V (2.0%) 及 13 (2.0%) 等。(圖六、七、八)

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

為評估及推測未來預防性疫苗所能保護效果，利用本計劃進行之血清型別監

測，以各疫苗所包含血清型，計算台灣地區已感染個案血清型別，在這些疫苗所能涵蓋的菌株數，推估其能保護的人口比率；分析已上市引進台灣之各類肺炎鏈球菌多價疫苗；分析 2012 年分離鑑定出 581 株肺炎鏈球菌血清型別，及依受感染者相關流病資料，與市售 23 價多醣體疫苗 (PPV23)，蛋白質結合型 7、10 及 13 價疫苗 (PCV7、PCV10、PCV13)，其分別所包含的 23 種、7 種、10 種及 13 種血清型別來分析：在所有年齡層，23 價多醣體疫苗、7 價、10 價及 13 價蛋白質結合型疫苗涵蓋菌株比例，分別為 79.9% (464/581)、37.9% (220/581)、38.2% (222/581) 及 80.2% (466/581)。在好發的六十五歲以上老人使用的 23 價多醣體疫苗 (PPV23) 所能涵蓋這一年齡層血清型為 78.1% (157/201)；在 2 歲以下幼童使用蛋白質結合型疫苗 (7 價、10 價及 13 價)，分別涵蓋這一年齡層血清型為 24.1% (13/54)、24.1% (13/54) 及 85.2% (46/54)，另一好發年齡 3~4 歲兒童使用蛋白質結合型疫苗 (7 價、10 價及 13 價)，分別涵蓋這一年齡層血清型為 16.0% (12/75)、16.0% (12/75) 及 88.0% (66/75)。然而與 PCV7 相關之血清型 (19A、23A、6A、18B 及 9N) 所含蓋比率，以 2 歲以下及 3~4 歲兒童最高分別為 68.5% (37/54)、72.0% (54/75)。(表六)

抗生素感受性分析

針對確認肺炎鏈球菌菌株進行 15 種不同抗生素感受性試驗資料進行分析，其中除 Vancomycin 未發現有抗藥性菌株外，在 50% 以上菌株具有高抗藥性的抗生素有 Clindamycin (81.6%)、Erythromycin (90.8%)、及 Tetracycline (88.2%)，對 20%~50% 菌株具有高抗藥性的抗生素有 Chloramphenicol (25.8%)、Meropenem (47.8%) 及 Trimethoprim /Sulfamethoxazole (40.8%)，在 10% 以下菌株具有高抗藥性的抗生素有 Amoxicillin (7.7%)、Cefepime (8.1%)、Cefotaxime (3.2%)、Levofloxacin (5.2%)、Linezolid (0.4%)、Moxifloxacin (4.5%)、Penicillin G (4.9%) 及 Telithromycin (3.2%)。在中度抗藥性較高的抗生素有 Cefepime (39.7%)、Cefotaxime (24.2%) 及 Penicillin G

(34.1%)。(表七)

就本年度全國具有 4.9%對盤尼西林 (Penicillin G) 具有高抗藥比率，分別就各類感染因素對盤尼西林 (Penicillin G) 感受性比較分析：(表八)

1. 不同年齡層針對盤尼西林 (Penicillin G) 之感受性分析中，以 0 到 2 歲及 3-4 歲幼童具有高抗藥性比例，分別為 8.3% 及 7.9%，相較於其他年齡層均在 5% 以下為高；另外 15 到 44 歲、44 到 64 歲及 65 歲以上族群則具有較高感受性，分別為 73.0%、74.0% 及 74.3%。
2. 在感染個案居住地區與分離菌株對盤尼西林 (Penicillin G) 感受性比較，在高抗藥性所佔比例以東區 (8.3%) 及中區 (7.3%) 最高，其次為高屏區 (5.6%)、台北區 (4.4%)、北區 (2.8%) 及南區 (2.6%)，但在台北區只有 59.1% 及高屏區 55.6%，具有對盤尼西林 (Penicillin G) 感受性菌株比率。在死亡個案分離菌株也有 8.6% 具有高抗藥性，相較於非死亡個案的 4.4% 高。
3. 在幾種主要血清型別對盤尼西林 (Penicillin G) 感受性分析：有 10% 以上菌株具高抗藥性的血清型有 19F (10.7%) 及 15B (16.7%)；另外具有感受性菌株比例在 85% 以上的血清型有 3 (98.3%)、6B (89.5%)、23A (85.7%)，以及 4、10A、34 均為感受性菌株；在本年度血清型佔有率最高的 19A，卻只具有 15.4% 具有感受性；結合與疫苗所包含血清型菌株之盤尼西林 (Penicillin G) 感受性中，PPV23、PCV7 及 PCV13 高抗藥性比例分別為 4.2%、4.9% 及 4.7%。

血清型 19F 及 19A 之流行病學及及菌株分子特性分析

分析自 2012 年分離出肺炎鏈球菌鑑定血清型別為 19F 及 19A 之菌株，其感染個案之流行病學分析及分子型別鑑定比較。(表九、表十)

1. 各年齡層血清型 19A 所佔比例有逐年增加趨勢，在 2012 年 2 歲以下幼童已有一半的佔有比例 (50.0%)，3 至 4 歲幼童更高到佔 66.7%，5 至 14 歲

兒童佔同年齡層所有菌株的 43.5%；在 19F 血清型的各年齡層所佔比例，以 3 到 4 歲幼童佔有比例為 10.7% 較其他年齡層高，在 2 歲以下幼童及 5 到 14 歲兒童，卻只有 3.7% 和 2.2% 的占有比例，其餘年齡層則佔 5%~6% 之間。

2. 在各感染者居住地區分析，19A 佔有比例以北區 (36.3%)、台北區 (29.3%) 和中區 (22.9%) 比例最高；19F 則是在南區 (11.1%) 及高屏區 (11.4%) 佔有比例較高。
3. 針對盤尼西林 (Penicillin G) 感受性來分析，在高抗藥性菌株中 19A 及 19F 佔有比例，分別為 26.9% 及 11.5%；在具有感受性菌株中，其佔有比例則分別只有 6.1% 及 3.1%。
4. 分析 19A 及 19F 之菌株對 Cefepime, Cefotaxime, Chloramphenicol, Erythromycin, Levofloxacin, Penicillin G, Tetracycline, Trimethoprim/Sulfamethoxazole 抗生素的感受性，在 19A 血清型菌株部分，在具有 3 種到 7 種高抗藥性型態菌株中，所佔比例分別為 33.0%、35.6%、38.1%、30.8%、及 66.7%，而 19F 菌株則對 6 種抗生素具有高抗藥性的型態居多，為佔 38.5%。

肺炎鏈球菌表面蛋白質基因在我國菌株中存在的比率分析

自 2011 到 2012 年感染年齡層在 5 歲以下幼童，所分離出肺炎鏈球菌菌株 354 例，分析其菌株特性、感染個案之流行病學及針對 5 種表面蛋白質基因分子型別鑑定比較。(表十)

ply、pcpA、rrgC、pitB 及 srtD 基因在各年佔有比例，除 ply 為所有分析菌株皆存在基因外，以 pcpA 佔有比例最高為 96.6%，其他 rrgC、pitB 及 srtD 依序佔有比例為 76.0%、67.2% 及 66.4%。將這 5 種基因存在的種類，可以區分為 10 種不同的基因型別，依此型別分析菌株感染個案的流病資料，以及菌株的血清型及抗藥性情形。

1. 感染個案的流行病學資料分析：以這兩年的流行情形來看，基因型 V-1 及 II-1 為最主要的型別，各佔 62.7% 及 20.6% 的菌株數。在 2011 年含有 4 種基因以上的型別約佔了 68.8%，在 2012 年也有 67.6% 佔有率。各地區及性別仍是以基因型 V-1 及 II-1 為最主，其中台北區含有 5 種基因的型別(V-I) 最高有 72.73%，而北區和中區則含有 8 種以上不同的基因型別。在零歲及 1 歲幼童共分析 18 及 48 例，基因型 II-1 佔有比例較高分別為 50.0% 及 27.1%。在感染個案造成腦膜炎的菌株共 12 例，只分離出 3 種基因型 II-1、III-1 及 V-1 各佔 50.0%、8.3% 及 41.7%。14 例死亡個案感染菌株也只有 II-1 及 V-1 各佔 42.9% 及 57.1%。（表十一）
2. 菌株血清型與疫苗分析：在主要流行血清型別菌株，會有不同主要的基因型，在血清型 19A 及 19F 的基因型主要為 V-1，各佔 92.1% 及 93.9%，血清型 23F 的基因型主要為 III-1 佔 70.8%，血清型 14、6A 及 15 的主要基因型為 II-1，各佔 86.9%、89.5% 及 100.0%，血清型 6B 之基因型主要為 III-1 及 IV-2 各佔 42.1%。分析各類疫苗所包含菌株，除 ply 基因外，至少包含其他 4 種表面蛋白基因的任一種所佔比例都在 98% 以上；另外，分析這些表面蛋白基因在我國感染肺炎鏈球菌的存在比例，為本計畫的另一項主要監測目標，由於 ply 基因普遍存在所有感染菌株，因此除了該基因外，所有分析菌株至少含有一種基因型的比例也在 98.0%。
3. 抗藥性與基因型分析：在對 4 種以上抗生素具有高抗藥性的菌株，主要的基因型均為 V-1，各佔有 75.0%、78.9%、87.0% 及 100.0%；在對 Penicillin G 具有中度及高度抗藥性的菌株，以 V-1 基因型為主分別為 71.5% 及 79.0%，具有感受性菌株基因型則以 II-1 為主佔 41.9%，在具有中高抗藥性菌株中，其最低抑制細菌生長濃度 MIC 值在 $4\mu\text{g/mL}$ 以上的基因型也是 V-1 為主佔 74.0%。（表十二）

四、討論

肺炎鏈球菌為一人類鼻咽部正常細菌叢，常會因上呼吸道受損或病患受其他疾病感染後身體機能較差時侵入人體，造成肺炎、菌血症、腦膜炎等嚴重之侵襲性感染疾病；像是在年齡較低的嬰幼童及年齡較大之老年人，另外還有免疫機能不全的人，都是該疾病主要好發年齡層，但在其他年齡層也會因為本身免疫力受損，如遭受其他病原感染後，都會是肺炎鏈球菌侵入感染的時機。^{2,12} 由於肺炎鏈球菌常是人類呼吸道的正常菌叢，也因此增加其預防或治療上的困難度；時至今日在國際上仍舊是威脅人類的重大傳染性疾病之一，甚至在許多醫療資源不足的國家中，仍舊是侵害其人民的重大疾病。^{3,8}

目前在國際上推動疫苗施打，仍為主要用來預防人類遭受侵襲性肺炎鏈球菌感染的重要防治策略之一，然而疫苗施打後的效果與其所需付出的成本，便是世界各國決策者重要的考量因素。

在國內環境及人口密度上，均屬於肺炎鏈球菌容易傳播感染的地區，但在國家衛生醫療體系不斷努力的貢獻下，近幾年來侵襲性肺炎鏈球菌感染症發生也較其他國家來的低，在 2008 到 2011 年年發生率為每十萬人口有 3.5、3.0、3.2 及 3.6 人，到 2012 年 10 月底粗估為 3.1 人受侵襲性肺炎鏈球菌感染；但在高流行族群的 0~2 及 3~4 歲幼童每年每十萬人口有 12.3 至 23.6 人遭受感染、最高發生率為 3~4 歲男童有將近 21.9 人受感染，無疑的這樣高的發生率對國內 5 歲以下幼童造成很大的威脅性。

疾病管制局也正式於 2007 年 10 月開始將侵襲性肺炎鏈球菌感染症列入第四類法定傳染病，來協助預防及控制該疾病的感染所造成人民的損傷；另外也因國內醫療資源及良好健全醫療網絡，使得這項政策能夠順利推展至今。自 2008 年 1 月至 2012 年 10 月通報醫療院所共 162 家，來自全國各地區，其中以區域級醫院及醫學中心為主要通報單位，顯示這些受到侵襲性肺炎鏈球菌感染的個案，均需要有較好的醫療資源以及花費較大的醫療成本來治療，因此若能提早

預防該疾病的感染，將可減輕許多醫療資源的損失。

這樣的醫療政策是否有效的在控制該疾病在台灣的流行，就以年發生率統計分析來看，在全國每十萬人口受侵襲性肺炎鏈球菌感染人數，自 2008 年 3.51 人到 2009 年降到 2.99 人，但 2010 年到 2011 年又持續上升到 3.19 及 3.61 人，這樣看來自 2010 年發生率似乎是在增加趨勢；但就國際上來看，此現象普遍發生在許多施打疫苗的開發或開發中國家；經過研究分析結果顯示，這是因為預防疫苗的接種造成新的型別菌株增加，導致疫苗保護效力下降所致；然而在新的疫苗推出後，保護力上升也使得感染人數下降。這在我們的研究也可看出，在 2011 年引進了新的 PCV13 疫苗，到今年 2012 年 10 月底初估有 3.14 人感染，發生率已有下降趨勢；雖然如此，國內感染的發生率近幾年的變動並沒有很大的變化，且相較其他國家來的低。另外在 0 到 2 歲及 3 到 4 歲高危險群幼童年發生率也有下降的趨勢，但在此兩年齡層的男童及女童的影響上，0 到 2 歲男童在 2012 年竟降低到 2007 年監測以來的最低每十萬人口 9.3 人，而此年齡層的女童竟然有上升的趨勢，3 到 4 歲的男童及女童都有下降。這可以由 0 到 2 歲幼童感染菌株的血清型來分析，此年齡層男童在 19A 只有 11 例但在女童則有 16 例，似乎與新型疫苗 PCV13 施打的比例有關，這將需要更進一步調查國內施打疫苗比例來分析。

由月份及氣候的關係圖上可以推測，侵襲性肺炎鏈球菌感染的流行趨勢似乎與溫度有關，從 11 月到隔年的 4 月為主要的流行季節，這幾個月在氣象月均溫都是全年較低的時候，這也跟侵襲性肺炎鏈球菌感染屬於伺機性感染有關；在以 2012 年年發生率雖然有下降，但在各月份的發生率與 2008 到 2011 年各月份的發生率平均比較，似乎沒有太大的變化。

監測台灣地區血清型別分佈情形仍是本計劃主要目的之一，也是提供疫苗政策重要參考依據，本年度 2012 年所有分離出之血清型種類共有 35 種，若加上 2008~2011 年的肺炎鏈球菌菌株，則共有分離到 50 種不同血清型別菌株，

可以發現台灣地區感染肺炎鏈球菌之菌株差異性很廣。在這幾年感染菌株的血清型別變化最大的，應該屬於 PCV7 舊疫苗未能涵蓋的血清型 19A，自 2010 年開始較前年增加了一倍的佔有比例，但在仔細的區分，在年齡層 0 到 4 歲的幼童，其實早在 2009 年就有增加趨勢，2008 年佔有 13.3%到了 2009 年佔了 20.7% 菌株屬於血清型 19A，但在 65 歲以上的老年人，血清型 14、3 及 23F 仍為主要型別，而 19A 在這年齡層所佔比例不高，約只佔 3%到 5%，但是，在今年 2012 年的佔有比例卻悄悄上升到 9.5%，這是否與舊疫苗 PCV7 所造成的族群效應有關。另外在 0 到 4 歲幼童的其他主要血清型中，14、23F 及 6B 近幾年來佔有比例都在下降，尤其到了今年 2012 年均降到 5%以下；這些血清型別均為 PCV7 所包含的，因此也可看出這疫苗有其保護效率存在。

由於疫苗施打仍為目前預防侵襲性肺炎鏈球菌感染的主要方法之一，因此近幾年政府也努力推動疫苗的施打政策，疾病管制局即藉由本計劃監測之血清型別分析，於 98 年起分階段實施公費施打於 7 價蛋白質結合型疫苗 (PCV7)，並於去年推促新型 13 價蛋白質結合型疫苗 (PCV13) 通過國內審查提供民眾施打，截至目前公費施打 PCV13 對象有 5 歲以下年齡層中高危險群、低收入戶之幼童及山地離島偏遠地區幼兒，另外也加強宣導高危險群民眾自費接種 PCV13；在民眾疫苗施打的比率逐漸增高下，相對造成侵襲性肺炎鏈球菌流行血清型別變化，本計畫持續分析這些疫苗在國內的涵蓋比率，是否可以看出這改變，並進一步的提供政府使用疫苗的參考；由表六 7 價蛋白質結合型疫苗 (PCV7) 各年齡層涵蓋率分析，在 2008 到 2009 年各年齡層均尚有 51.0%到 76.9% 的涵蓋率，自 2010 年開始各年齡層涵蓋比率均有下降趨勢，到今年 2012 年涵蓋比率則在 16.0%到 46.8%之間，特別在 3 到 4 歲這年齡層，自 74.7%涵蓋率降到只有 16.0%涵蓋率。我們也藉由此監測資料，讓新型 13 價蛋白質結合型疫苗 (PCV13) 加快引進國內使用，其涵蓋比率在今年有 74.6%到 88.0%的涵蓋比率。這疫苗是否持續有足夠的保護能力，目前在國際上並未發現有新流行型別的變

化，端看未來持續的監測國內血清型變化，以及未來是否有新型疫苗被製造使用。6,8,10,11,14,31,35

這幾年我們也持續將所分離到的肺炎鏈球菌菌株，進行各類常見治療用抗生素感受性監測，目的為提供受感染後的治療使用參考依據，也是本計劃重要的目標；在對 15 種不同類型抗生素感受性分析結果上，近幾年對這些藥物的感受性變化不大，但其中仍有些許的改變，在表七中 AMX 歷年來的高抗藥性菌株比例並不高，約在 10% 上下，相對其感受性菌株比例也都在 75% 左右，但仔細看自 2008 年到 2011 年的高抗藥性菌株比例由 6.9% 上升 18.6%，相對的具感受性菌株由 89.7% 降到 72.0%，似乎有升高趨勢，所幸於今年 2012 年其高抗藥性菌株比例明顯下降至 7.7%，但相對具感受性菌株佔有比例雖有上升到 74.9% 卻不明顯，這其中差異則因中度抗藥性菌株增加到佔有 17.2%；另外 Clindamycin (69.5% 到 81.6%)、Meropenem (29.9% 到 47.8%) 具高抗藥性菌株比例也悄悄上升。除此看到 Penicillin G 的具感受性菌株增高到 61.0%，而高及中度抗藥性菌株也都有下降 (4.9% 及 34.1%)；再看表八中 3 到 4 歲幼童的中度抗藥性竟高到 73.0%，具感受性的比例也只有 19.0%，另一方面由血清型 19A 來分析，其中度抗藥性及具感受性比例分別為 79.2% 及 15.4%，都相較其他血清型有差異，這 3 到 4 歲年齡層的幼童 19A 血清型菌株佔有比例高達 66.7%，因此都跟血清型 19A 菌株有關。在表八年齡層分析，在感染 14 歲以下和以上菌株，其對 Penicillin G 的感受性明顯不同，在這監測的 5 年中大致相同，這乃是因為這不同年齡層主要感染菌株的血清型別不同，再加上各血清型的菌株對 Penicillin G 的感受性也有不同所致。因此推測這些不同年齡層族群，其受感染的菌株特性有其特殊的共同性存在。這在表十一及十二肺炎鏈球菌菌株基因型分析也可以看到，不同的血清型具有其主要的基因型；表十二中血清型 19A 和 19F 主要為基因型 V-1，23F 菌株主要為基因型 III-1，14 及 6A 菌株主要基因型為 II-1 等。19A 及 19F 雖然在本研究計畫似乎具有比較相似的特性，但在我們過去分析其多段基因

分型上 (MLST), 19F 菌株主要為 ST236 (46.3%)、ST271 (16.8%) 以及 ST81 (7.0%), 而血清型 19A 菌株主要為 ST320 (86.7%) 仍具有可區分的不同特性。
20,40-42

在以往的研究顯示, 目前使用針對肺炎鏈球菌莢膜抗原為標的的疫苗, 已引起主要流行菌株莢膜型別改變, 造成疫苗無法保護的問題產生。因此國際上也有許多針對肺炎鏈球菌表面蛋白質所做的研究, 用以作為未來疫苗發展的新標的; 也因此在這些新世代疫苗尚未上市前, 提供國內所分離感染的肺炎鏈球菌所具有這些蛋白質佔有比率, 將可即時評估未來推廣使用何種疫苗的參考資料。本計畫針對 Pneumolysin (ply), Pneumococcal choline binding protein (pcpA), Pilus islet-1 (rrgC) 及 Pilus islet-2 (pitB, srtD) 的 5 種基因片段監測分析, 除了 ply 在所有分析菌株皆存在外, pcp A 基因存在比率最高, 這跟其他國家所作的監測相仿, 但在 Pilus islet (PI-1 及 PI-2) 基因的佔有比例 (65%~75%), 卻相較高於其他國家佔有比例 (20%~50%); 將這 5 種基因存在的種類, 可以區分為 10 種不同的基因型別, 基因型 V-1 及 II-1 為最主要的型別, 各佔 62.7% 及 20.6% 的菌株數, 這些基因除了為該菌的表面蛋白基因, 其作用也與侵入性或致病性有關, 因此在我們監測計畫分離到的肺炎鏈球菌菌株, 具有較高的致病性, 是否與有較高的佔有比例有關。²⁴⁻²⁷

就本計畫所獲得的結果顯示, 雖然國內在疫苗使用並未如其他先進國家施打的範圍廣, 但卻也發現到如這些國家發生疫苗施打後所帶來的衝擊, 如血清型別的改變, 以及某些疫苗型別並未能有造成免疫力的提升等, 這也是世界上共同為防治侵襲性肺炎鏈球菌感染症努力的一大挑戰, 也因此未來針對侵襲性肺炎鏈球菌感染症的預防政策上, 似乎要朝向新型疫苗或更進一步的防治方向來進行。

五、結論與建議

侵襲性肺炎鏈球菌感染症在國內發生率約每年每十萬人 3.0 到 3.6 人，相較其他國家低，但在 3 到 4 歲幼童每年每十萬人則高達 20 人以上受感染，以及自去年受感染死亡人數增加，今年有 11% 的粗略致死率，這些都顯示侵襲性肺炎鏈球菌感染症仍是一個我們不能忽視的重要傳染性疾病。

在侵襲性肺炎鏈球菌感染症的防治策略上，首要推動國內施打疫苗風氣及疫苗施打政策的執行；再加上評估疫苗施打後所造成的衝擊，也將是另一個防治重要工作。本計劃所監測的血清型別，自疫苗政策推行後已有所變化，以往使用之 PCV7 含蓋分離菌株血清型的個比例已降至 37.9%，主要施打此疫苗之年齡層含蓋率甚至降到 24.1% 及 16.0%，這是否與疫苗使用，甚或是國際交流所帶來的影響有關；然而許多與這疫苗相關聯但未包含在內的血清型菌株增加，也就是不包含在 PCV7 血清型但與其相關血清型（19A、6A、23A 等）所佔菌株比例持續上升，特別在 2 歲以下幼童有 68.5% 佔有率，3~4 歲則高達 72.0% 佔有率，似乎在國內這些流行的肺炎鏈球菌型態已經在改變當中；也因此政府在去年，重新評估全面改成新型 13 價蛋白質結合型疫苗（PCV13），其保護的效率則得持續的監測才能得知；這也顯示，在未來使用的疫苗應具備有保護哪些血清型別甚或是其他表面蛋白質，都還是得仰賴這完善的監測系統來考量。

另外在治療侵襲性肺炎鏈球菌感染的抗生素使用上，由近年來死亡人數的增加，是否因選擇使用的藥物不當，或是使用時機等，仍然為防治上的重要課題。因此在我國醫療資源豐富情況下，以及國人用藥的習慣，相對造成細菌抗藥性問題產生；如此，在選用藥物治療上，可參考本研究多年抗生素感受性監測資料，將可解決細菌抗藥性問題。

在國內各醫療院所的協助下，能建立如此具代表性的侵襲性肺炎鏈球菌感染症監測系統，也較其他國家對該感染症防治策略推動上，能更加靈活運用，更能即時的防護國人遭受該感染症所造成的傷害。

六、計畫重要研究成果及具體建議

1. 本計劃蒐集 2012 年來自全國 111 所醫院通報侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案的流行病學資料，並確認 581 株肺炎鏈球菌菌株。年發生率為每十萬人口 3.14 人，依序好發於 3-4 歲幼童、0-2 歲幼兒及六十五歲以上老人，男女感染人數比為 1.8：1，以氣溫較低的月份為主要發生季節。
2. 肺炎鏈球菌菌株共分為 35 種不同血清型別，其佔有率依序為 19A、14、3、23F、6B、6A、19F 及 23A 等；來自五歲以下幼童的菌株依序為 19A、19F、6A、14、23A、23F、6B 及 15A 等；來自 65 歲以上老人的菌株依序為 14、3、19A、23F、19F、6B、6A 及 23A 等。
3. 23 價多醣體疫苗、7 價、10 價及 13 價蛋白質結合型疫苗對所有菌株的涵蓋比例，分別為 79.9%、37.9%、38.2% 及 80.2%。23 價多醣體疫苗涵蓋 85.7% 來自六十五歲以上老人的菌株；7 價、10 價及 13 價蛋白質結合型疫苗分別涵蓋 24.1%、24.1% 及 85.2% 來自 0-2 歲幼兒的菌株，分別涵蓋 6.0%、16.0% 及 88.0% 來自 3-4 歲幼童的菌株。
4. 50% 以上的菌株對 clindamycin、erythromycin 及 tetracycline 具有高抗藥性，20%~50% 的菌株對 chloramphenicol、meropenem 及 trimethoprim /sulfamethoxazole 具有高抗藥性，10% 以下菌株對 amoxicillin、cefepime、cefotaxime、levofloxacin、linezolid、moxifloxacin、penicillin G 及 telithromycin 具有抗藥性，未發現對 vancomycin 具有抗藥性菌的菌株。
5. 針對 penicillin G 的抗藥性方面，來自 0-2 歲及 3-4 歲幼童的菌株具有較高的高抗藥性比例，分別為 8.3% 及 7.9%，相較於其他年齡層均在 5% 以下為高。血清型 19F 及 15B 的菌株對 penicillin G 分別具有 10.7% 及 16.7% 高抗藥性。
6. 5 種肺炎鏈球菌表面蛋白質基因監測結果，ply 存在所有菌株，pcpA、rrgC、pitB 及 srtD 分別出現於 96.6%、76.0%、67.2% 及 66.4% 菌株中，以 V-1 基因型佔有最高 62.7%，其次為 II-1 佔 20.6%。

7. 綜上資料顯示，對來自五歲以下兒童的菌株，PCV7 的涵蓋比例過低，已經不適合使用，相對的，PCV13 的涵蓋比例仍高於 85%，是目前最適合的選擇。對來自 15 歲以下兒童的菌株，penicillin 的敏感性為僅有 19.0-37.5%，也許不是最好的選擇用藥。另外，分析的 5 種表面蛋白基因在近年菌株中攜帶比例都有 66% 以上，可以提供未來新世代表面蛋白疫苗施打政策參考。
8. 隨著肺炎鏈球菌疫苗的更新及施打涵蓋率的上升，個案分離菌株的血清型別一直在改變，成為防治侵襲性肺炎鏈球菌感染症的一大挑戰，因此持續地監測肺炎鏈球菌的血清型別及抗生素感受性，是目前能夠提供疫苗施打政策及臨床用藥參考的方式。另外，對於未來新世代表面蛋白質疫苗的臨床應用，則需要依靠對表面蛋白質基因檢測的結果，以提供施打政策的參考。

七、參考文獻（請依台灣醫誌編排方式）

1. Reinert R, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development. *Vaccine*. Jun 11 2010;28(26):4249-4259.
2. Lin T-Y, Shah NK, Brooks D, Garcia CS. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region. *Vaccine*. In Press, Corrected Proof.
3. Lauderdale TL, Wagener MM, Lin HM, et al. Serotype and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Taiwanese children: comparison of nasopharyngeal and clinical isolates. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. Dec 2006;56(4):421-426.
4. Chen YY, Yao SM, Chou CY, et al. Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan, 2002-2003. *J Med Microbiol*. Aug 2006;55(Pt 8):1109-1114.
5. Lin WJ, Lo WT, Chou CY, et al. Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from children in Taiwan from 1999 to 2004. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Oct 2006;56(2):189-196.
6. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Microbiology And Infection: The Official Publication Of The European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases*. 2009;15 Suppl 3:16-20.
7. Hausdorff W, Hoet B, Schuerman L. Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A? *BMC Pediatrics*. 2010;10(1):4.
8. Hsieh YC, Lin PY, Chiu CH, et al. National survey of invasive pneumococcal diseases in Taiwan under partial PCV7 vaccination in 2007: emergence of serotype 19A with high invasive potential. *Vaccine*. Sep 4 2009;27(40):5513-5518.
9. Ip M, Nelson EA, Cheuk ES, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from children hospitalized for acute respiratory illnesses in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. Jun 2007;45(6):1969-1971.
10. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *Jama-Journal of the American Medical Association*. Oct 17 2007;298(15):1772-1778.
11. Millar Eugene V, Watt James P, Bronsdon Melinda A, et al. Indirect Effect of 7- Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Colonization among Unvaccinated Household Members. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(8):989-996.
12. Haber M, Barskey A, Baughman W, et al. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: A quantitative model. *Vaccine*. Jul 20 2007;25(29):5390-5398.
13. Aguiar SI, Brito MJ, Goncalo-Marques J, Melo-Cristino J, Ramirez M. Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use. *Vaccine*. Jul 19 2010;28(32):5167-5173.
14. Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE, Jr., et al. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. *J Clin Microbiol*. Mar 2006;44(3):999-1017.
15. Dagan R. Serotype replacement in perspective. *Vaccine*. Aug 21 2009;27 Suppl 3:C22-24.
16. Janapatla RP, Hsu MH, Du JF, Hsieh YC, Lin TY, Chiu CH. Sequence types and antimicrobial susceptibility of invasive streptococcus pneumoniae isolates from a region with high antibiotic selective pressure and suboptimal vaccine coverage. *Pediatr Infect Dis J*. May 2010;29(5):467-469.
17. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. Apr 6 2006;354(14):1455-1463.

18. Liu YD, Wang H, Chen MJ, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in China younger than 5 years. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. Jul 2008;61(3):256-263.
19. Maraki S, Samonis G, Galanakis E. Serotypes and susceptibilities of paediatric clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Crete, Greece, before and after the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Nov 2010;29(11):1449-1451.
20. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as Virulent and Multidrug Resistant Pneumococcus in Massachusetts Following Universal Immunization of Infants With Pneumococcal Conjugate Vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007;26(6):468-472 410.1097/INF.1090b1013e31803df31809ca.
21. Picazo JJ. Management of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infections and the use of pneumococcal conjugate vaccines. *Clinical Microbiology And Infection: The Official Publication Of The European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases*. 2009;15 Suppl 3:4-6.
22. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Beekmann SE, Doern GV. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 2004-2005. *Clin Infect Dis*. Feb 1 2009;48(3):e23-33.
23. Gertz RE, Jr., Li Z, Pimenta FC, et al. Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. *J Infect Dis*. Mar 2010;201(5):770-775.
24. Zahner D, Gudlavalleti A, Stephens DS. Increase in pilus islet 2-encoded pili among *Streptococcus pneumoniae* isolates, Atlanta, Georgia, USA. *Emerging infectious diseases*. Jun 2010;16(6):955-962.
25. Whatmore AM, King SJ, Doherty NC, Sturgeon D, Chanter N, Dowson CG. Molecular characterization of equine isolates of *Streptococcus pneumoniae*: natural disruption of genes encoding the virulence factors pneumolysin and autolysin. *Infection and immunity*. Jun 1999;67(6):2776-2782.
26. Bagnoli F, Moschioni M, Donati C, et al. A second pilus type in *Streptococcus pneumoniae* is prevalent in emerging serotypes and mediates adhesion to host cells. *Journal of bacteriology*. Aug 2008;190(15):5480-5492.
27. Jedrzejewski MJ. Pneumococcal virulence factors: structure and function. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*. Jun 2001;65(2):187-207 ; first page, table of contents.
28. Barocchi MA, Censini S, Rappuoli R. Vaccines in the era of genomics: the pneumococcal challenge. *Vaccine*. Apr 20 2007;25(16):2963-2973.
29. Schuchat A, Hilger T, Zell E, et al. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network. *Emerg Infect Dis*. Jan-Feb 2001;7(1):92-99.
30. Whitney C, Farley M, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737 - 1746.
31. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Sep 16 2005;54(36):893-897.
32. Geographic variation in penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*--selected sites, United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Aug 6 1999;48(30):656-661.
33. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones--United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Sep 21 2001;50(37):800-804.
34. Effect of new susceptibility breakpoints on reporting of resistance in *Streptococcus pneumoniae*--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Feb 27 2004;53(7):152-154.

35. Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Mar 12 2010;59(9):253-257.
36. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med.* Dec 28 2000;343(26):1917-1924.
37. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* May 1 2003;348(18):1737-1746.
38. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* Oct 26 2005;294(16):2043-2051.
39. Flannery B, Schrag S, Bennett NM, et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *JAMA.* May 12 2004;291(18):2197-2203.
40. Ardanuy C, Rolo D, Fenoll A, Tarrago D, Calatayud L, Linares J. Emergence of a multidrug-resistant clone (ST320) among invasive serotype 19A pneumococci in Spain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* Sep 2009;64(3):507-510.
41. Pillai DR, Shahinas D, Buzina A, et al. Genome-wide dissection of globally emergent multi-drug resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Genomics.* Dec 30 2009;10(1):642.
42. Francisco AP, Bugalho M, Ramirez M, Carrico JA. Global optimal eBURST analysis of multilocus typing data using a graphic matroid approach. *BMC Bioinformatics.* 2009;10:152.

八、圖、表

表一、蒐集個案與實驗資料分析表 (2008/01~2012/12)

	2008 ^a	2009	2010	2011	2012 (n) ^c	Total ^b
非通報侵襲性肺炎鏈球菌	1.2%	0.1%	0.7%	0.0%	0.0% (0)	0.4%
送驗檢體污染	0.4%	0.8%	0.0%	0.4%	0.7% (4)	0.4%
送驗檢體未分離到菌株	1.8%	1.8%	1.9%	1.6%	2.0% (12)	1.8%
非肺炎鏈球菌	0.9%	0.7%	0.4%	0.6%	0.3% (2)	0.6%
重複通報	3.8%	3.4%	2.4%	1.8%	1.3% (8)	2.5%
無送驗檢體	1.2%	1.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%
符合通報條件個案	90.8%	91.9%	94.7%	95.7%	95.7% (581)	93.8%

註：^a與 2008 至 2011 年蒐集資料比較。

^b所有蒐集資料總和分析。

^c2012 年蒐集各類通報個案數。

表二、蒐集通報個案分離到肺炎鏈球菌之檢體來源分析表 (2008/01~2012/10)

	2008(%) ^a	2009(%)	2010(%)	2011(%)	2012(%)	Total ^b (%)
血液(Blood)	702(89.8)	591(90.9)	656(91.1)	733(90.8)	535(90.4)	2682(90.6)
肋膜液(Pleural fluid)	36(4.6)	29(4.5)	33(4.6)	35(5.6)	35(5.9)	143(4.8)
腦脊髓液(CSF)	29(3.7)	12(1.8)	20(2.8)	13(1.6)	11(1.9)	74(2.5)
關節液(Synovial fluid)	3(0.4)	3(0.5)	3(0.4)	1(0.1)	3(0.5)	10(0.3)
骨髓(Bone marrow)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.0)
心包膜液(Pericardial fluid)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.0)
腹膜液(Peritoneal fluid)	7(0.9)	8(1.2)	4(0.6)	3(0.4)	3(0.5)	22(0.7)
其他正常無菌組織	4(0.5)	6(0.9)	4(0.6)	12(1.5)	4(0.7)	26(0.9)

註：^a各類檢體分離出肺炎鏈球菌百分比。

^b2008 至 2011 年蒐集資料總和分析。

表三、各地區不同醫院評鑑層級通報符合侵襲性肺炎鏈球菌感染分析
(2012/01~2012/10)

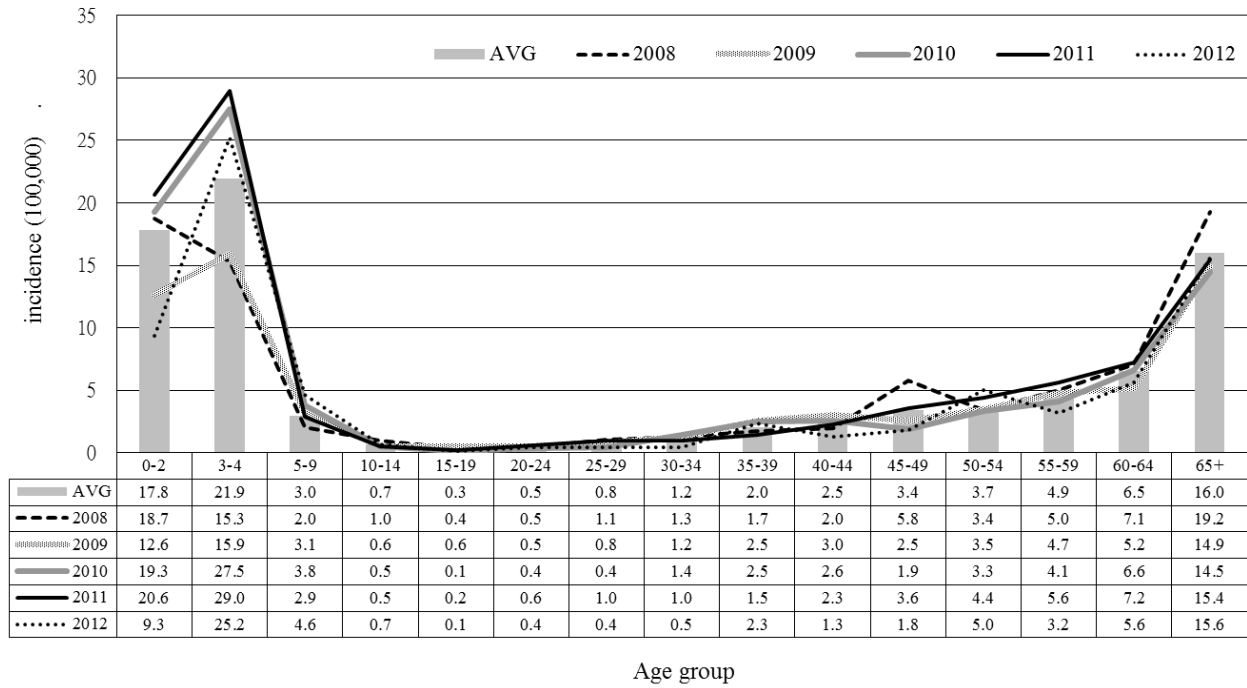
		台北區	北區	中區	南區	高屏區	東區	合計
通報院所數	地區醫院	1	6	7	3	3	2	22
	區域醫院	20	10	14	15	8	2	69
	醫學中心	9	1	4	2	3	1	20
	合計	30	17	25	20	14	5	111
通報個案數	地區醫院	10	8	15	6	8	3	50
	區域醫院	85	40	51	47	37	14	274
	醫學中心	98	37	57	26	34	5	257
	合計	193	85	123	79	79	22	581

表四、各居住區域及不同性別感染侵襲性肺炎鏈球菌年發生率分析表
(/每十萬人)(2008/01~2012/10)

	2008			2009			2010			2011			2012		
	女	男	Total	女	男	Total	女	男	Total	女	男	Total	女	男	Total
台北區	1.73	4.18	2.94	1.45	3.01	2.22	2.07	3.66	2.85	2.83	4.20	3.51	2.22	4.31	3.25(1.9)
北區	2.34	3.80	3.08	1.95	3.77	2.88	2.44	3.60	3.03	2.67	4.85	3.77	2.14	3.36	2.76(1.6)
中區	2.59	4.91	3.77	2.31	4.51	3.42	2.08	4.60	3.35	2.74	4.65	3.70	3.01	3.55	3.28(1.2)
南區	2.28	4.74	3.54	2.81	4.29	3.57	2.21	4.31	3.28	2.28	5.25	3.79	1.44	4.79	3.14(3.5)
高屏區	2.45	5.71	4.11	1.55	4.87	3.23	1.94	4.99	3.48	1.61	4.30	2.97	2.13	3.34	2.74(1.6)
東區	5.09	9.32	7.30	4.01	6.70	5.41	1.82	7.75	4.90	4.76	7.83	6.35	3.53	7.42	5.54(2.3)
全國	2.26	4.73	3.51	1.97	4.00	2.99	2.12	4.25	3.19	2.56	4.65	3.61	2.26	4.02	3.14(1.8)

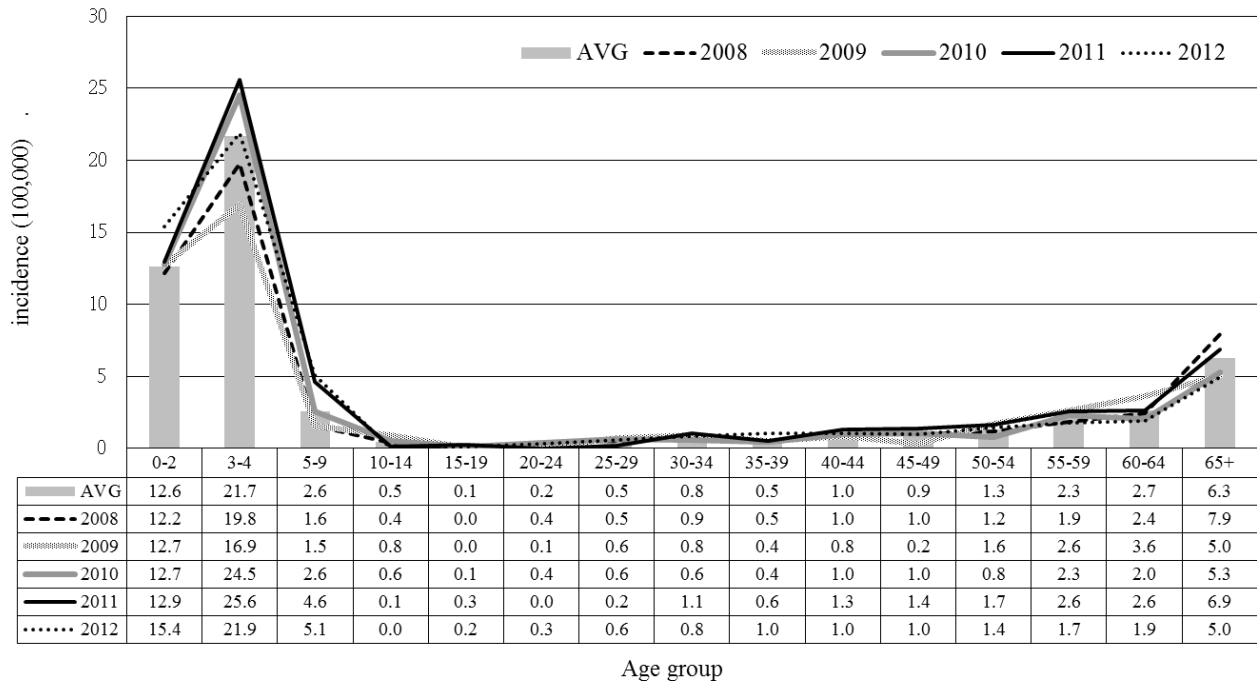
註：表內資料為每十萬人口之年發生率。

圖一、侵襲性肺炎鏈球菌感染各年齡層男性人口發生率分佈/每十萬人口
(2008/01~2012/10)

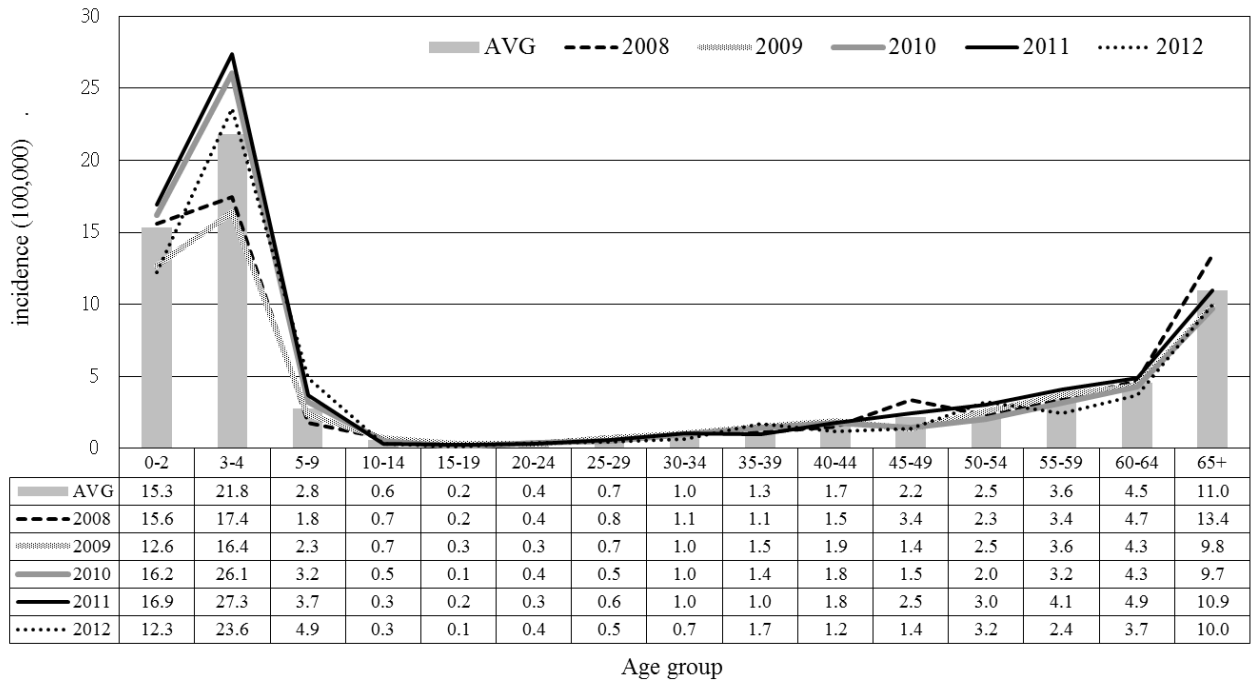


註：AVG：各年齡層所有感染個案之平均發生率。

圖二、侵襲性肺炎鏈球菌感染各年齡層女性人口發生率分佈/每十萬人口
(2008/01~2012/10)



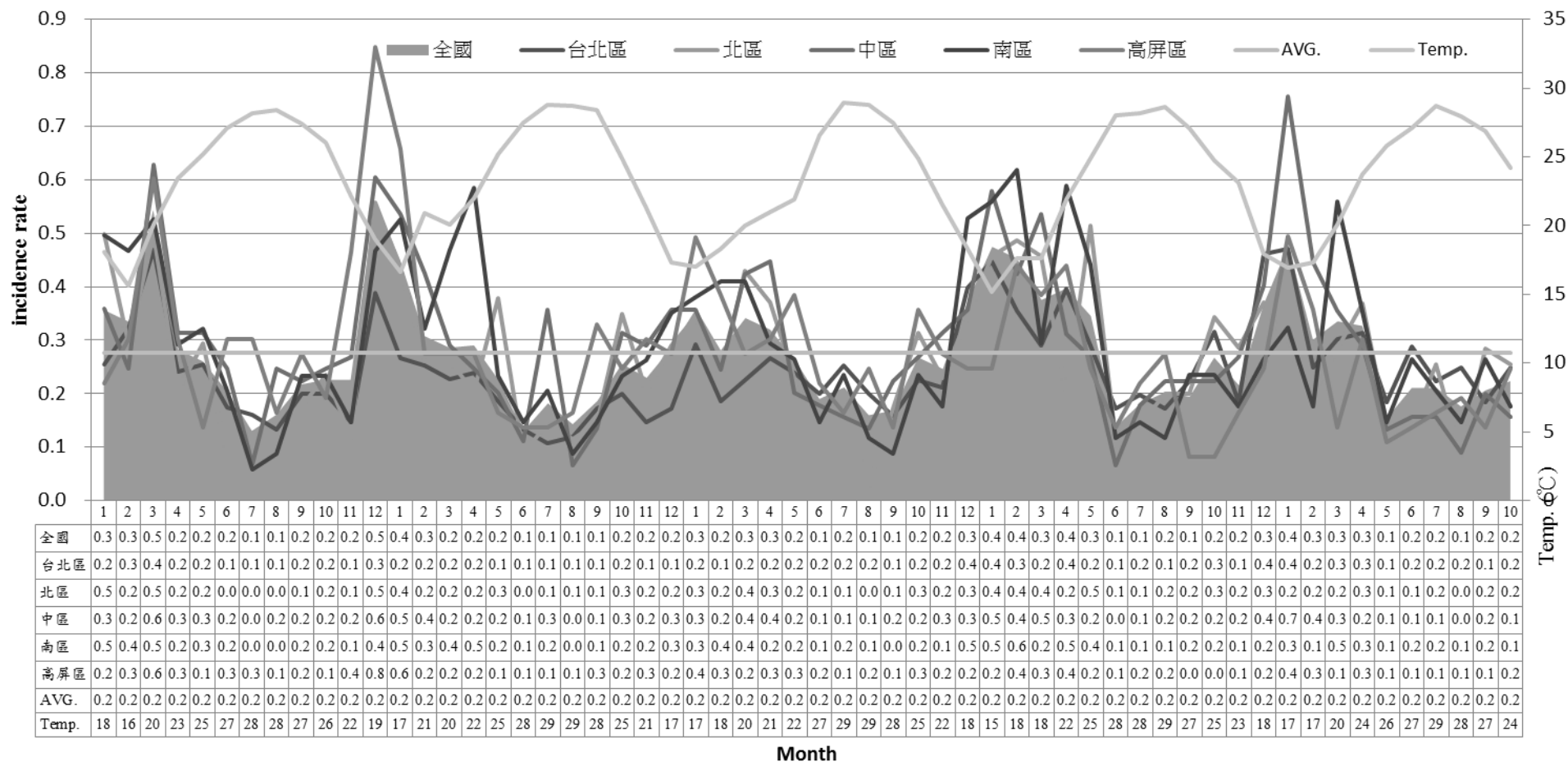
圖三、侵襲性肺炎鏈球菌感染各年齡層人口發生率分佈/每十萬人口
(2008/01~2012/10)



表五、各年代及年齡層侵襲性肺炎鏈球菌臨床感染症狀佔有比例分析
(2008/01~2012/10)

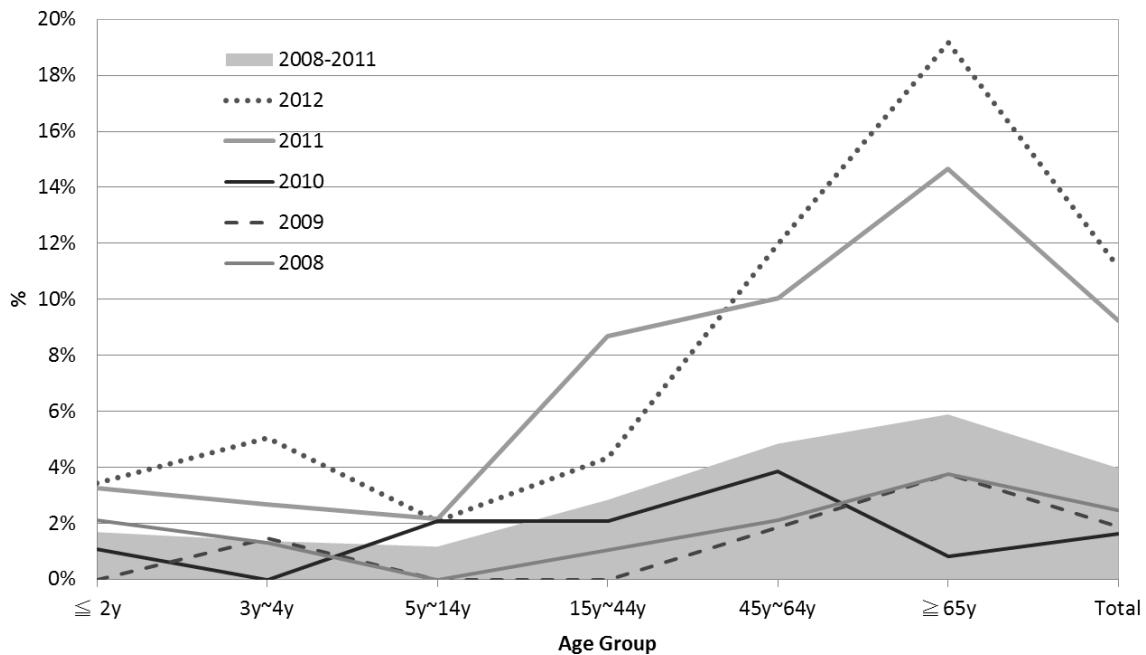
	發病年代					年齡層				Total
	2008	2009	2010	2011	2012	<5y	5y~44y	45y~64y	≥65y	
敗血症(Sepsis)	46.4%	47.0%	42.6%	49.4%	47.8%	37.2%	46.1%	48.8%	51.9%	46.6%
肺炎(Pneumonia)	60.6%	59.9%	62.2%	58.9%	63.3%	58.5%	56.9%	59.9%	65.1%	60.8%
關節炎(Septic arthritis)	0.7%	0.8%	0.6%	0.3%	0.7%	0.6%	0.3%	0.7%	0.6%	0.6%
腦膜炎(Meningitis)	4.8%	3.2%	4.8%	3.3%	3.1%	3.3%	7.6%	5.0%	1.6%	3.9%
骨髓炎(Osteomyelitis)	0.4%	0.0%	0.0%	0.3%	0.2%	0.4%	0.3%	0.1%	0.0%	0.2%
心包膜炎(Pericarditis)	0.0%	0.0%	0.3%	0.1%	0.2%	0.1%	0.2%	0.1%	0.1%	0.1%
腹膜炎(Peritonitis)	1.8%	1.8%	0.8%	0.9%	0.9%	0.0%	2.3%	2.1%	1.0%	1.2%
溶血性尿毒症 (Hemolytic uremic syndrome)	0.0%	0.5%	0.3%	0.1%	0.2%	0.5%	0.2%	0.0%	0.2%	0.2%
其他臨床感染症狀	14.4%	9.9%	10.9%	9.4%	9.3%	16.2%	10.3%	9.2%	8.7%	10.9%

圖四、台灣侵襲性肺炎鏈球菌各月分感染發生率分布 (/每十萬人) (2008/01~2012/10)



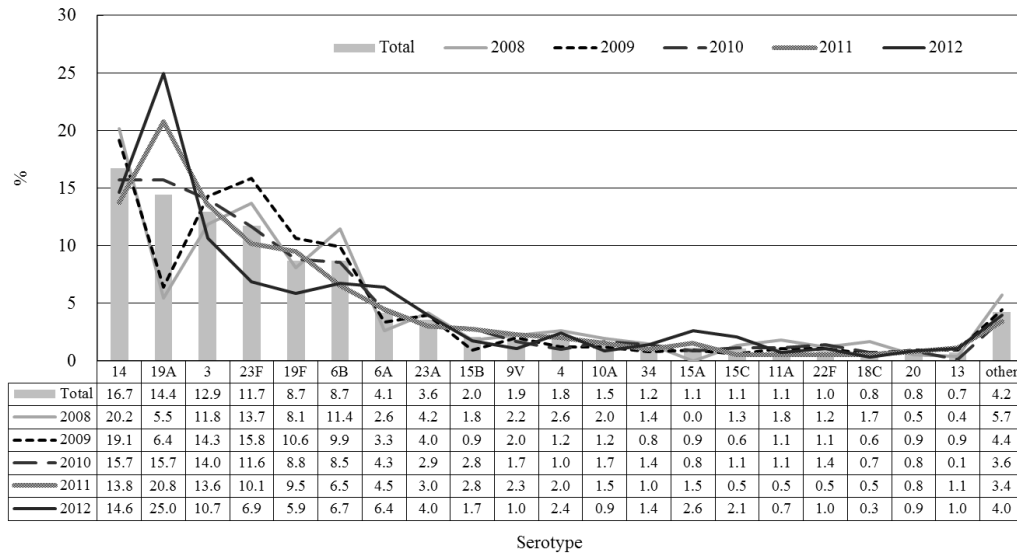
註：AVG：全國 2008 年至 2011 年，各月份侵襲性肺炎鏈球菌感染人口平均發生率。

圖五、侵襲性肺炎鏈球菌感染各年齡層粗略致死率分析 (2008/01~2012/10)

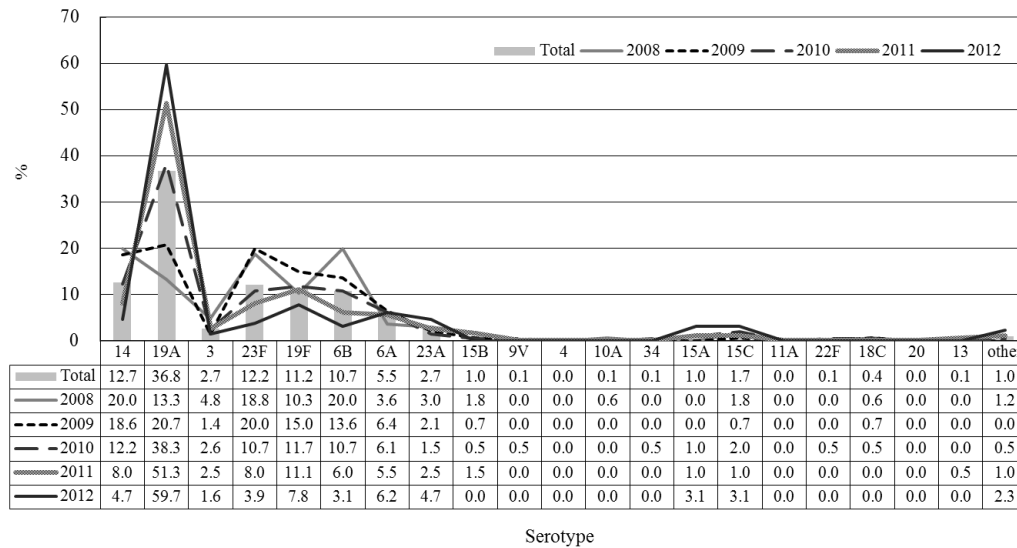


註：粗略致死率：確定侵襲性肺炎鏈球菌感染個案中死亡個案佔有比例。

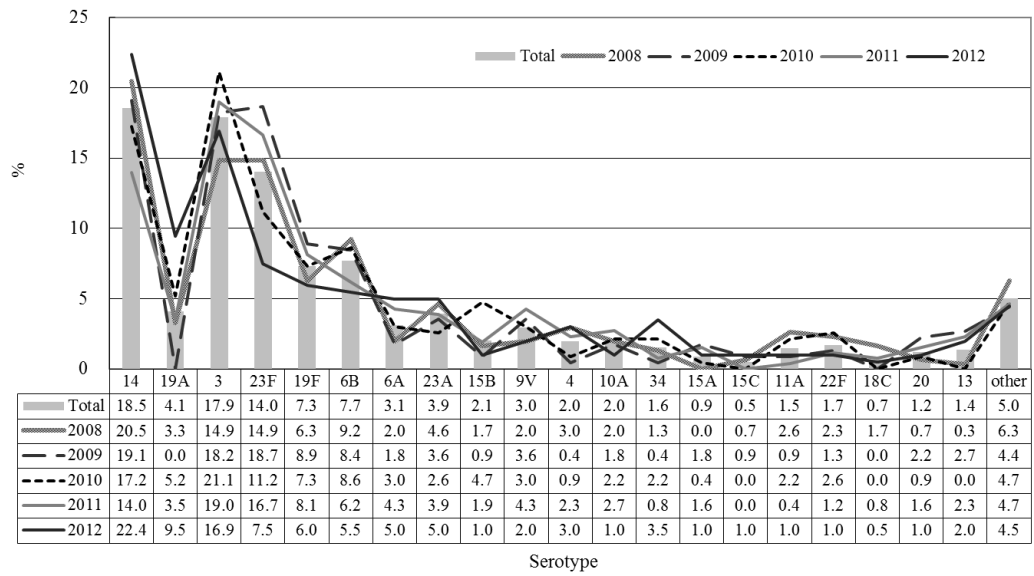
圖六、台灣侵襲性肺炎鏈球菌各年代血清型佔有比率分佈 (2008/01~2012/10)



圖七、5歲以下幼童感染侵襲性肺炎鏈球菌各年代血清型佔有比率分佈 (2008/01~2012/10)



圖八、65歲以上成人感染侵襲性肺炎鏈球菌各年代血清型佔有比率分佈 (2008/01~2012/10)



表六、肺炎鏈球菌疫苗各年齡層所含蓋血清型個案數比例（2008/01~2012/10）

		2008(%)	2009(%)	2010(%)	2011(%)	2012(%)	2008-2011(%)
PPV23	≤ 2y	91.1	90.5	86.5	85.9	75.9	88.4
	3y~4y	89.3	90.9	89.7	90.7	86.7	90.1
	5y~14y	80.0	92.3	85.1	93.3	87.0	88.0
	15y~44y	80.0	84.0	79.1	84.1	73.1	81.8
	45y~64y	84.1	82.5	87.8	84.8	81.2	84.7
	≥ 65y	86.5	85.3	87.5	83.3	78.1	85.7
	All age	85.7	86.0	86.6	85.6	79.9	86.0
PCV7	≤ 2y	65.6	63.5	44.9	30.4	24.1	50.4
	3y~4y	74.7	72.7	47.7	35.5	16.0	54.4
	5y~14y	57.1	76.9	46.8	31.1	32.6	51.8
	15y~44y	54.4	51.0	49.5	44.3	37.3	49.9
	45y~64y	58.0	52.6	49.3	49.0	44.2	52.2
	≥ 65y	57.4	59.1	48.3	52.3	46.8	54.4
	All age	59.8	59.3	48.0	44.6	37.9	52.7
PCV7R	≤ 2y	22.2	33.8	44.9	58.7	68.5	40.3
	3y~4y	18.7	24.2	46.7	59.8	72.0	40.6
	5y~14y	20.0	17.9	29.8	55.6	50.0	31.9
	15y~44y	11.1	14.0	22.0	22.7	28.4	17.3
	45y~64y	8.0	10.4	12.2	15.7	25.4	11.8
	≥ 65y	9.9	5.8	11.6	12.4	20.4	10.0
	All age	12.4	13.8	23.7	28.5	36.0	19.8
PCV10	≤ 2y	65.6	63.5	44.9	30.4	24.1	50.4
	3y~4y	74.7	72.7	47.7	35.5	16.0	54.4
	5y~14y	57.1	79.5	46.8	31.1	32.6	52.4
	15y~44y	55.6	52.0	50.5	45.5	38.8	50.9
	45y~64y	58.5	53.2	50.0	49.0	44.9	52.6
	≥ 65y	58.1	59.1	48.3	52.3	46.8	54.6
	All age	60.3	59.7	48.3	44.8	38.2	53.0
PCV13	≤ 2y	90.0	94.6	92.1	90.2	85.2	91.6
	3y~4y	93.3	98.5	94.4	94.4	88.0	94.9
	5y~14y	77.1	94.9	80.9	91.1	87.0	86.1
	15y~44y	70.0	76.0	80.2	76.1	74.6	75.6
	45y~64y	79.0	81.2	77.0	82.4	77.5	80.1
	≥ 65y	78.2	79.1	77.6	79.1	78.1	78.5
	All age	80.2	83.7	82.4	83.6	80.2	82.5

註：PCV7R：與 PCV7 疫苗相關血清型個案數比例。

表七、肺炎鏈球菌菌株各類抗生素感受性分析 (2008/01~2012/10)

	Suseptible (%)					Intermediate (%)					Resistant (%)				
	2008	2009	2010	2011	2012	2008	2009	2010	2011	2012	2008	2009	2010	2011	2012
Amoxicillin	89.7	86.6	78.4	72.0	74.9	3.4	5.3	8.4	9.5	17.2	6.9	8.1	13.2	18.6	7.7
Cefepime	70.2	61.9	58.4	56.4	52.2	23.3	29.3	31.7	33.1	39.7	6.5	8.8	9.9	10.4	8.1
Cefotaxime	71.9	71.3	67.8	62.6	72.7	24.5	23.0	26.8	32.3	24.2	3.5	5.6	5.5	5.1	3.2
Chloramphenicol	73.7	71.8	70.7	77.3	74.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	26.3	28.2	29.3	22.7	25.8
Clindamycin	30.1	25.3	24.9	23.1	18.0	0.4	0.2	0.0	0.3	0.4	69.5	74.5	75.1	76.6	81.6
Erythromycin	11.1	9.0	8.4	10.2	8.8	0.3	0.0	0.0	0.0	0.4	88.5	91.0	91.6	89.8	90.8
Levofloxacin	94.7	94.1	94.5	94.9	94.0	0.5	1.2	0.6	0.4	0.7	4.8	4.7	4.9	4.7	5.2
Linezolid	99.7	99.8	99.6	99.9	99.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.4
Meropenem	42.6	39.3	35.0	35.0	32.2	27.5	28.4	16.0	19.4	20.0	29.9	32.3	49.0	45.6	47.8
Moxifloxacin	95.3	95.3	95.1	95.3	95.1	1.0	0.8	1.3	0.5	0.4	3.6	4.0	3.6	4.2	4.5
Penicillin G	57.0	53.8	55.7	49.6	61.0	33.9	38.6	34.3	38.3	34.1	9.0	7.6	9.9	12.1	4.9
Telithromycin	95.7	93.9	92.6	97.0	93.1	3.3	4.9	5.6	2.7	3.7	0.9	1.2	1.8	0.4	3.2
Tetracycline	9.0	8.4	8.5	10.2	8.6	1.4	2.3	2.8	2.5	3.2	89.6	89.3	88.7	87.2	88.2
Trimethoprim /Sulfamethoxazole	40.5	36.7	40.3	38.4	42.9	12.8	9.0	8.7	10.9	16.3	46.7	54.1	50.8	50.6	40.8
Vancomycin	99.9	100.0	99.9	100.0	99.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

表八、盤尼西林 (Penicillin G) 感受性與流病資料分析

		Resistant (%)					Intermediate (%)					Suseptible (%)				
		08'	09'	10'	11'	12'	08'	09'	10'	11'	12'	08'	09'	10'	11'	12'
年齡層	≤2y	12.2	13.5	13.5	25.0	8.3	48.9	62.2	51.7	53.3	54.2	38.9	24.3	34.8	21.7	37.5
	3y~4y	18.7	9.1	8.4	23.6	7.9	54.7	51.5	58.9	54.7	73.0	26.7	39.4	32.7	21.7	19.0
	5y~14y	17.1	17.9	19.1	20.0	4.8	40.0	46.2	42.6	60.0	61.9	42.9	35.9	38.3	20.0	33.3
	15y~44y	7.9	7.0	13.2	10.3	3.2	24.7	34.0	23.1	27.6	23.8	67.4	59.0	63.7	62.1	73.0
	45y~64y	7.4	3.9	5.4	9.6	4.6	29.0	26.6	25.7	27.8	21.4	63.6	69.5	68.9	62.7	74.0
	≥65y	5.9	6.3	9.1	4.0	3.7	29.0	35.9	24.6	34.4	21.9	64.7	57.8	66.4	61.7	74.3
居住地區	台北區	12.4	6.9	11.0	11.0	4.4	36.8	41.9	36.4	39.8	36.5	50.7	51.3	52.6	49.2	59.1
	北區	10.7	9.4	10.8	16.5	2.8	35.0	44.8	43.1	37.8	35.2	53.4	45.8	46.1	45.7	62.0
	中區	6.1	9.7	8.3	17.1	7.3	37.2	39.6	38.6	39.9	30.9	56.7	50.7	53.1	43.0	61.8
	南區	9.0	3.5	10.9	7.4	2.6	28.8	39.5	27.3	36.1	31.6	62.2	57.0	61.8	56.6	65.8
	高屏區	7.1	9.0	6.7	10.4	5.6	30.7	27.9	28.3	35.8	38.9	62.1	63.1	65.0	53.8	55.6
	東區	4.9	6.5	17.9	3.0	8.3	26.8	32.3	17.9	36.4	20.8	68.3	61.3	64.3	60.6	70.8
血清型	14	13.5	1.6	10.7	9.1	8.8	53.5	52.8	33.0	46.4	27.5	32.3	45.6	56.3	44.5	63.8
	19A	28.6	31.0	19.6	34.3	5.4	45.2	61.9	70.5	60.2	79.2	26.2	7.1	9.8	5.4	15.4
	3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1	1.1	1.0	0.9	1.7	98.9	98.9	99.0	99.1	98.3
	23F	9.5	8.7	10.8	8.6	0.0	74.3	66.0	51.8	66.7	38.9	16.2	25.2	37.3	24.7	61.1
	6B	9.1	3.1	4.9	3.8	0.0	27.3	29.2	21.3	23.1	10.5	63.6	67.7	73.8	73.1	89.5
	19F	14.5	25.7	22.2	22.4	10.7	50.0	58.6	57.1	63.2	53.6	35.5	15.7	20.6	14.5	35.7
	6A	15.0	4.5	9.7	0.0	8.6	10.0	45.5	38.7	50.0	22.9	75.0	50.0	51.6	50.0	68.6
	23A	3.1	11.5	14.3	8.3	9.5	0.0	7.7	14.3	4.2	4.8	96.9	80.8	71.4	87.5	85.7
	15B	0.0	0.0	15.0	0.0	16.7	53.8	66.7	35.0	40.9	33.3	46.2	33.3	50.0	59.1	50.0
	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	9V	5.9	0.0	0.0	0.0	0.0	41.2	38.5	41.7	18.8	33.3	52.9	61.5	58.3	81.3	66.7
	10A	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	100.0	87.5	100.0	100.0	100.0
	34	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
血清型疫苗	PPV23	9.3	7.8	10.2	13.7	4.2	38.3	41.3	35.9	41.1	38.4	52.3	50.9	53.9	45.2	57.3
	PCV7	10.7	8.0	11.1	10.2	4.9	48.5	51.3	39.1	47.5	27.9	40.7	40.7	49.9	42.4	67.2
	PCV7R	16.8	18.7	16.6	25.9	6.3	22.1	41.8	56.2	52.6	59.3	61.1	39.6	27.2	21.5	34.4
	PCV13	10.4	8.2	10.7	14.0	4.7	39.7	43.0	38.4	43.2	39.3	49.8	48.8	50.9	42.8	56.0
死亡	是	6.7	6.0	6.1	12.9	8.6	32.0	34.0	28.6	33.3	19.0	61.3	60.0	65.3	53.8	72.4
	否	9.2	7.8	10.2	12.0	4.4	34.1	38.9	34.7	38.9	35.9	56.6	53.3	55.0	49.1	59.7
全國	Total	9.0	7.6	9.9	12.1	4.9	33.9	38.6	34.3	38.3	34.1	57.0	53.8	55.7	49.6	61.0

表九、血清型 19F 及 19A 對各類流病資料分析

		19A						19F					
		2008	2009	2010	2011	2012	Total	2008	2009	2010	2011	2012	Total
年齡層	≤2y	14.4	25.7	36.0	50.0	50.0	34.3	11.1	14.9	12.4	13.0	3.7	11.5
	3y~4y	12.0	15.2	40.2	52.3	66.7	39.1	9.3	15.2	11.2	9.3	10.7	10.9
	5y~14y	5.7	10.3	23.4	51.1	43.5	28.3	11.4	10.3	12.8	15.6	2.2	10.4
	15y~44y	2.2	6.0	5.5	13.6	13.4	7.8	7.8	10.0	6.6	9.1	4.5	7.8
	45y~64y	3.4	1.9	6.1	9.5	14.5	7.0	8.5	9.7	7.4	8.6	5.8	8.1
	≥65y	3.3	0.0	5.2	3.5	9.5	4.1	6.3	8.9	7.3	8.1	6.0	7.3
	All age	5.5	6.4	15.7	20.8	25.0	14.4	8.1	10.6	8.8	9.5	5.9	8.7
居住地區	台北區	8.6	8.8	21.5	24.1	29.3	19.0	6.2	11.3	7.2	8.0	2.5	6.9
	北區	8.7	12.5	30.4	29.5	36.3	23.3	5.8	7.3	6.9	5.4	5.0	6.1
	中區	3.0	4.9	11.0	21.5	22.9	12.2	11.6	13.9	12.4	13.3	5.1	11.5
	南區	5.4	4.3	6.4	9.8	18.5	8.3	10.7	6.9	10.9	11.5	11.1	10.2
	高屏區	2.9	2.7	5.8	15.9	16.5	7.9	5.7	12.6	7.5	11.2	11.4	9.3
	東區	0.0	3.2	21.4	14.3	12.0	9.4	9.8	9.7	7.1	5.7	4.0	7.5
	全國	5.5	6.4	15.7	20.8	25.0	14.4	8.1	10.6	8.8	9.5	5.9	8.7
Penicillin 感受性	R	17.4	26.0	31.0	59.4	26.9	40.6	13.0	36.0	19.7	17.7	11.5	21.3
	I	7.3	10.3	32.2	33.0	56.6	26.3	11.9	16.2	14.7	15.8	8.2	13.8
	S	2.5	0.8	2.8	2.3	6.1	3.6	5.0	3.1	3.3	2.8	3.1	3.5
多重抗藥性	1	0.0	0.0	1.6	0.0	7.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	2	1.8	0.6	6.6	3.7	8.8	4.1	3.7	3.2	4.0	4.9	1.4	3.5
	3	4.8	3.4	14.4	15.4	33.0	13.6	11.6	10.6	7.0	8.0	5.7	8.7
	4	2.9	13.5	16.5	42.3	35.6	21.0	5.7	6.7	9.9	9.9	8.5	8.2
	5	38.9	25.0	70.0	57.5	38.1	50.5	16.7	37.5	20.0	19.2	9.5	20.8
	6	50.0	33.3	22.7	66.7	30.8	44.3	28.6	42.9	45.5	27.8	38.5	35.8
	7	0.0	27.3	15.4	21.4	66.7	18.2	28.6	63.6	38.5	64.3	0.0	45.5
	8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	25.0	33.3	0.0	0.0	25.0

註：1.本分析表以各分類之總個案數來計算血清型 19A 或 19F 佔有比例。

2.多重抗藥性：對 cefepime, cefotaxime, chloramphenicol, erythromycin, levofloxacin, penicillin, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole 具抗性數。

表十、表面蛋白基因在各年分析菌株佔有比例

	2011	2012	2011-2012
pcpA	96.8%(211)	96.3%(131)	96.6%(342)
rrgC	74.8%(163)	77.9%(106)	76.0%(269)
pitB	66.5%(145)	68.4% (93)	67.2%(238)
srtD	67.0%(146)	65.4% (89)	66.4%(235)
ply	100.0%(218)*	100.0%(136)	100.0%(354)

註：*分析肺炎鏈球菌菌株數。

表十一、表面蛋白基因型菌株感染個案流行分析

		基因型									
		I-1	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	IV-1	IV-2	IV-3	V-1
年代	2011(218)*	1.83	21.56		5.96	1.83		1.83	4.13	1.38	61.47
	2012(136)	2.21	19.12	0.74	8.82	0.74	0.74	2.21	0.74		64.71
地區	台北區(110)		19.09		4.55	0.91		0.91		1.82	72.73
	北區(79)	1.27	27.85		5.06	2.53		3.80	1.27	1.27	56.96
	中區(91)	3.30	18.68	1.10	8.79	1.10		3.30	4.40		59.34
	南區(35)		25.71		8.57				11.43		54.29
	高屏區(31)	9.68	12.90		12.90				3.23		61.29
	東區(8)				12.50	12.50	12.50				62.50
性別	女(163)	3.07	19.63	0.61	6.75	1.23	0.61	3.07	1.84	0.61	62.58
	男(191)	1.05	21.47		7.33	1.57		1.05	3.66	1.05	62.83
年齡層	0y(18)		50.00		5.56					5.56	38.89
	1y(48)		27.08		6.25		2.08	2.08	6.25		56.25
	2y(70)	2.86	14.29		7.14	1.43		5.71	4.29	1.43	62.86
	3y(72)	2.78	19.44		4.17	2.78		1.39	4.17		65.28
	4y(97)	3.09	20.62	1.03	6.19	1.03		1.03		1.03	65.98
	5y(47)		14.89		12.77	2.13			2.13		68.09
腦膜炎	否(342)	2.05	19.59	0.29	7.02	1.46	0.29	2.05	2.92	0.88	63.45
	是(12)		50.00		8.33						41.67
死亡	否(340)	2.06	19.71	0.29	7.35	1.47	0.29	2.06	2.94	0.88	62.94
	是(14)		42.86								57.14
總計	354	1.98	20.62	0.28	7.06	1.41	0.28	1.98	2.82	0.85	62.71

註：*分析肺炎鏈球菌菌株數。

表十二、表面蛋白基因型菌株特性分析

		基因型									
		I-1	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	IV-1	IV-2	IV-3	V-1
血清型	19A(203)*		0.49			2.46	0.49	2.96		1.48	92.12
	19F (33)		3.03					3.03			93.94
	23F (24)		16.67	4.17	70.83				8.33		
	14 (23)		86.96								13.04
	6A (19)	5.26	89.47								5.26
	6B (19)	5.26	10.53		42.11				42.11		
	15 (15)		100.00								
	other(18)	27.78	72.22								
疫苗	PPV23(310)	1.61	10.32	0.32	8.06	1.61	0.32	2.26	3.23	0.97	71.29
	PCV7(99)	1.01	27.27	1.01	25.25			1.01	10.10		34.34
	PCV7R(231)	0.43	11.69			2.16	0.43	2.60		1.30	81.39
	PCV13(325)	1.85	13.85	0.31	7.69	1.54	0.31	2.15	3.08	0.92	68.31
多重抗藥性	1 (8)		75.00		12.50						12.50
	2(54)	3.70	46.30	1.85	16.67	1.85			5.56		24.07
	3(131)	3.05	20.61		7.63		0.76	1.53	3.82	0.76	61.83
	4 (72)		11.11		5.56	2.78		2.78	2.78		75.00
	5 (52)		7.69		1.92	1.92		5.77		3.85	78.85
	6 (23)		8.70			4.35					86.96
	7 (9)										100.00
Penicillin G	I (214)		15.89		5.14	1.40	0.47	2.34	2.34	0.93	71.50
	R (62)		12.90		1.61	3.23		1.61		1.61	79.03
	S (74)	8.11	41.89	1.35	17.57			1.35	6.76		22.97
	MIC≤2 (77)	7.79	44.16	1.30	16.88			1.30	6.49		22.08
	MIC≥4 (273)		14.29		4.40	1.83	0.37	2.20	1.83	1.10	73.99
總計	(354)	1.98	20.62	0.28	7.06	1.41	0.28	1.98	2.82	0.85	62.71

註：1. * 分析肺炎鏈球菌菌株數。

2. 多重抗藥性：對 cefepime, cefotaxime, chloramphenicol, erythromycin, levofloxacin, penicillin, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole 具高抗性菌株數。

附錄（研究調查問卷、法規及其他重要資料均應列為研究報告附錄。）

無