

肺炎鏈球菌與疫苗

楊玉鳳¹ 黃玉成²

長庚紀念醫院 ¹臨床藥學科 ²兒童感染科

肺炎鏈球菌是人體鼻腔、咽喉部的正常移生菌叢，其中以 2-5 歲的幼兒鼻咽帶菌率最高。這些帶菌者平常並不會引起疾病，通常是等到上呼吸道病毒感染或免疫力減低時，造成呼吸道黏膜受損，細菌就伺機從呼吸道或血液侵襲器官，引發中耳炎、鼻竇炎、肺炎，嚴重者甚而導致敗血症及腦膜炎。而其近來特別受重視，主要是此菌對青黴素的抗藥性問題日趨嚴重，造成臨床醫師治療病患時很大的困擾，日益顯得預防其感染的重要性。目前台灣現有的肺炎鏈球菌疫苗可分兩種：23 價的肺炎鏈球菌多醣體疫苗 (PPV23)，與 7 價肺炎鏈球菌結合型疫苗 (PCV7)。本文將針對此二疫苗做介紹與比較，並討論 PCV7 在美國兒童全面施打後造成之衝擊與影響。肺炎鏈球菌疫苗未來的發展方向有：(1) 血清型涵蓋更廣的接合型疫苗。(2) 研發出不因血清型不同而改變的以蛋白質為主的疫苗。希望未來能研發出更便宜、有效、不需施打多劑、且副作用少的疫苗。

肺炎鏈球菌病簡介

肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 是柳葉刀狀 (lancet-shaped) 的格蘭氏陽性菌，菌體表面有一層莢膜，其中的莢膜多醣體 (capsular polysaccharide) 可以抵抗人體巨噬細胞的吞噬作用，所以莢膜多醣體是重要的致病因子，也是肺炎鏈球菌血清型的分類依據；依此多醣體組成的不同，目前已知至少有 90 種血清型，雖然有如此多種血清型的肺炎鏈球菌，但大部分的侵襲性肺炎鏈球菌感染，

卻只由少數幾種血清型所引起，此肺炎鏈球菌血清型的分布會隨時間與地理位置的不同而有所差異，全球約有 10 種常見血清型涵蓋了 62% 的侵襲性肺炎鏈球菌感染；台灣疾病管制局於 2002 年展開一個為期二年的研究調查，結果顯示 65 歲以上老人最常見血清型依序為 14(17.3%)、3(16.8%)、19F(16.2%)、23F(13.1%)、6B(6.3%)、及 9V(3.1%)；在 2 歲以下嬰幼兒最主要血清型則為 14(28.8%)、23F(17.3%)、6B(13.5%)、19F(11.5%)、3(7.7%) 及 9V(5.8%)[1]。

肺炎鏈球菌是人體鼻腔、咽喉部的正常移生菌叢，台灣平均約20%的人，其鼻咽部可以培養出肺炎鏈球菌，其中以2-5歲的幼兒鼻咽帶菌率最高。這些帶菌者平常並不會引起疾病，通常是等到上呼吸道病毒感染或免疫力減低時，造成呼吸道黏膜受損，細菌就伺機從呼吸道或血液侵襲器官，引發中耳炎、鼻竇炎、肺炎，嚴重者甚而導致敗血症及腦膜炎。肺炎鏈球菌會經咳嗽、打噴嚏時，從口部或鼻子噴出的飛沫，或接觸受感染飛沫污染的物品而散播。5歲以下的幼童及65歲以上的老年人，由於抵抗力較弱，便有可能引起嚴重的感染。根據美國的調查資料顯示，感染肺炎鏈球菌的患者中，每年約有5萬例菌血症、17萬5千例住院治療之肺炎、3千至6千例腦膜炎、700萬例中耳炎，其中引起的肺炎死亡率約為5-7%，若為老年人，其致死率可上升至60%；敗血症的死亡率約20%，而腦膜炎的死亡率約30%，老年人致死率更可上升至80%。且腦膜炎存活的患者常合併有痙攣、癲癇、智障、聽力障礙等神經性後遺症。肺炎鏈球菌疾病，在台灣每月均有病例發生，感染好發於每年11月至翌年4月。

肺炎鏈球菌的感染，在臨床上可分為侵襲性疾病 (invasive pneumococcal disease; IPD) 與非侵襲性疾病。侵襲性疾病包括敗血症、肺炎、腦膜炎、關節炎、骨髓炎、心包膜炎、溶血性尿毒症、腹膜炎等，其症狀之表

現因感染部位之不同而異，好發於5歲以下嬰幼兒及65歲以上老年人；此外，無脾症、HIV感染、糖尿病、肝硬化、慢性腎衰竭或慢性腎病、何杰金氏病 (Hodgkin's disease) 等癌症患者、近期進行器官移植手術、植入人工電子耳 (cochlear implant)、免疫功能缺損及使用類固醇或免疫抑制劑者等等，均為侵襲性肺炎鏈球菌病的高危險族群。中耳炎、鼻竇炎和支氣管炎則非屬侵襲性肺炎鏈球菌感染疾病，其臨床上則十分常見，症狀表現較為緩和。被肺炎鏈球菌感染之後，對此型莢膜多醣體的保護性抗體會產生，所以莢膜多醣體可做為疫苗發展的基礎；而且某些血清型抗體可交互反應 (cross-react) 其他血清型的菌株，如此可以少數血清型的抗體對抗更多相關的菌株。

目前台灣疾病現況

台灣自2007/10/15起，將侵襲性肺炎鏈球菌感染症列為第四類法定傳染病，以利傳染病通報資料之蒐集、分析。中央可以及時掌握並分析地方的疫情資訊，達到疫情監測、適時預警、掌握防疫時機等目的，使國人健康受到保障。2007/10/15至2008/09/30疾管局共接獲通報729例確定病例，各年齡層所占人數，以75歲以上者166(22.8%)人居冠，其次為65-74歲124(17.0%)人，再者是50-64歲111(15.2%)人。若以發生率來看，確定病例以4歲以下(14.6/100,000)與

65歲以上(13.5/100,000)最高，18-34歲則最低(1.0/100,000)，年齡層的發生率呈「V」字型分布。臨床表現上，以肺炎的病患為最多，約佔57.9%，其次為敗血症、腦膜炎、菌血症、腹膜炎；其中同時發生肺炎與敗血症的患者佔總數的23.6%。檢出菌株的血清型分佈以14、23F、3、6B、19F、23A、19A、6A等八種血清型為多；疫苗的保護率(對該症血清型的涵蓋率)，23價疫苗於2-4歲、65歲以上、75歲以上年齡層分別為89.1%、79.1%、79.6%；7價疫苗於未滿2歲、2-4歲的保護率則有74.5%與69.3%[2]。

肺炎鏈球菌病近來特別受重視的主要原因有二：其一是肺炎鏈球菌的抗藥性問題。在台灣以往肺炎鏈球菌感染大多可以青黴素(penicillin)治療，但1980年代之後，肺炎鏈球菌的抗藥性問題逐漸浮現，於1990年代日趨嚴重，目前對青黴素有抗藥性的肺炎鏈球菌(腦膜炎判讀標準，MIC \geq 0.1 ug/mL)已高達60-80%。依疾病管制局於2002年展開一個為期二年的研究調查，其抗生素感受性檢測結果發現：Penicillin抗藥性為67.8%，其中51.3%為高度抗藥性；Cefotaxime抗藥性為14.2%；Macrolide抗藥性84.3%；Ofloxacin抗藥性13.0%；對vancomycin則完全敏感，沒有抗藥性[1]。但要說明的是，當時的判讀標準採的是NCCLS(目前改為CLSI)的腦膜炎判讀標準，完全敏感是MIC \leq

0.06 ug/mL，高度抗藥性是MIC \geq 2 ug/mL，MIC介於0.1-1.0 ug/mL則屬中度抗藥性。至於非腦膜炎的判讀標準在2008年則修訂為完全敏感MIC是 \leq 2 ug/mL，高度抗藥性是MIC \geq 8 ug/mL，MIC 4 ug/mL則屬中度抗藥性。這使得醫師在治療肺炎鏈球菌感染時，抗生素的選用更加棘手；此外，肺炎鏈球菌引起疾病的嚴重度似乎逐漸增加，如肺炎常合併肺膿瘍、膿胸或溶血性尿毒症候群等，嚴重者常須作氣管插管、胸管引流等，往往需住進加護病房治療，且抗生素的使用並不能保證可挽回嚴重感染者的性命。其二是2000年7價肺炎鏈球菌結合型疫苗—沛兒(Prevenar)於美國上市，台灣則於2005年上市，此疫苗對肺炎鏈球菌感染菌株與治療等造成很大的衝擊。

肺炎鏈球菌感染之治療

此菌常見對Penicillin類藥物及其他類抗生素具抗藥性，依腦膜炎與否，對Penicillin及其他類抗生素敏感性之判讀標準不同(如上所述)。針對肺炎患者，如臨床症狀不嚴重，可以高劑量之Penicillin治療；若臨床症狀嚴重，則可考慮以第三代cephalosporins(如cefotaxime、ceftriaxone)或vancomycin治療；若是腦膜炎患者，則應先以vancomycin加上第三代cephalosporins(如cefotaxime、ceftriaxone)作經驗性治療(empiric antibiotic therapy)，待菌株之藥物敏

感檢測結果出來後，再調整為適當的抗生素[3]。

肺炎鏈球菌病之預防— 肺炎鏈球菌疫苗

預防勝於治療，要避免肺炎鏈球菌感染最好的方法就是施打疫苗。台灣現有的肺炎鏈球菌疫苗可分兩種：23價的肺炎鏈球菌多醣體疫苗(PPV23)，含有23種肺炎鏈球菌血清型(1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9B, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F)之莢膜抗原；與7價肺炎鏈球菌結合型疫苗(PCV7)，含有7種肺炎鏈球菌血清型(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)之莢膜抗原，並將之與攜帶蛋白(carrier protein)結合。PPV23無法刺激T細胞產生免疫反應，只能誘發B細胞產生專一性保護作用，但是兩歲以下的幼童，由於其免疫系統尚未發育完全，無法產生有效的保護作用。PCV7則是將肺炎鏈球菌的莢膜多醣體與白喉類毒素等蛋白質抗原，以共價鍵結合之後形成接合型疫苗；加入蛋白質抗原後，可刺激T細胞產生免疫反應，免疫效期可達五年以上，能有效保護二個月以上至五歲的幼童。7價接合型疫苗雖然只包含7價的血清型，但是這7型正是最容易造成幼童侵襲性感染症的血清型。

茲將前述二者差異，簡單比較如下[4]：(1)免疫反應：PCV7是T細胞依賴型抗原，產生的是IgG抗體，

具記憶；PPV23刺激B淋巴球，產生IgM抗體，兩歲以下的幼兒對非T細胞依賴型之抗原，無法產生記憶性抗體。(2)涵蓋侵襲性疾病血清型多寡：PCV7約50-60%，PPV23則約80-90%；而依台灣最新的數據：PPV23於2-4歲、65歲以上、75歲以上年齡層的保護率分別為89.1%、79.1%、79.6%；PCV7於未滿2歲、2-4歲的保護率則有74.5%與69.3% [2]。(3)效果與安全性：PPV23約49-85%可預防高危險群病患得侵襲性疾病，PCV7則有更多好處，將於下文敘述之。(4)不良反應：PPV23約30-50%產生注射部位局部反應，PCV7約10-20%；PPV23 < 1%產生發燒與肌肉痛，PCV7約15-24%。

施打疫苗之對象與建議

建議施打之對象包括全部5歲以下兒童、大於65歲之老人與高危險之大於5歲之兒童與成人。2歲以上兒童可施打PPV23(目前五歲以下建議施打PCV7)，目前成人仍建議施打PPV23，因其涵蓋的血清型較為廣泛，比較符合需求，且花費相較之下便宜許多，仍不失為一符合成本效益之疫苗，兒童則依其是否為高危險兒童而有不同。其建議施打之時程分別如下：

1. 對台灣對未曾接種過肺炎鏈球菌疫苗兒童之建議接種時程[5](表一)。
2. 對成人施打肺炎鏈球菌疫苗之建議[6](表二)。

表一 對台灣對未曾接種過肺炎鏈球菌疫苗兒童之建議接種時程 [5]

年齡(月)	建議
2-6	2,4,6,12-18 月接種四劑 PCV7
7-11	間隔二月接種兩劑 PCV7，12-18 月追加一劑
12-23	間隔二月接種兩劑 PCV7
24-59	
健康兒童	可考慮一劑 PCV7 (成本效益未知)
高危險兒童*	各間隔兩個月二劑 PCV7 與一劑 PPV23，三至五年後接種第二劑 PPV23
≥ 60 (高危險) 接種一劑 PCV7 後間隔二個月接種一劑 PPV23	

註：高危險兒童包括：鐮刀型細胞貧血、解剖性無脾臟、HIV 感染、人工電子耳植入者、先天免疫功能不全、慢性心臟病、慢性肺疾病(包括氣喘口服高劑量類固醇者)、腦脊髓液滲漏、慢性腎功能不足、腎病症候群、接受免疫抑制治療者、放射治療、糖尿病

表二 對成人施打肺炎鏈球菌疫苗之建議 [6]

建議施打的對象	追加疫苗接種的建議
<u>免疫功能正常者</u>	
年齡 ≥ 65 歲	若 ≥ 5 年前打過，且當時年紀 <65 歲者，再次施打疫苗
年齡 19-64 歲，且有慢性心臟病、慢性肺疾病(包括氣喘)或糖尿病	不建議*
年齡 19-64 歲，且有抽煙、酒精中毒、慢性肝病、腦脊髓液滲漏、或人工電子耳植入者	不建議*
年齡 19-64 歲，且居住於慢性照護中心等特殊機構者	不建議*
<u>免疫功能缺損者</u>	
年齡 ≥ 19 歲，包括有 HIV 感染、惡性腫瘤、慢性腎疾病、腎病症候群、先天免疫功能不全、接受免疫抑制治療者(包括類固醇)、無脾症、骨髓或器官移植患者	距第一劑施打時間若超過五年，則再打一劑

註：65 歲以下不建議，一旦超過 65 歲，若距第一劑超過五年，可再打一劑
摘自 UpToDate

七價接合型疫苗疫苗對疾病的 衝擊與未來發展

美國是第一個對幼兒全面免費施打 PCV7 的國家，自 2000 年施打以來，主要的影響有：(1) 減少由疫苗血清型菌株造成之侵襲性疾病，包括接受疫苗接種者直接減少，與未接受接種者藉群體免疫作用 (herd immunity) 達到間接降低；此乃透過減少疫苗接種者的鼻咽部帶菌率，導致傳播途徑截斷，使未施打的老人與小孩間接受惠。(2) 減少由肺炎鏈球菌造成之非侵入性感染症（如中耳炎等）。(3) 對青黴素不具感受性的菌株減少，減少抗生素之使用。(4) 疫苗血清型相關菌株 (vaccine-related serotypes) 無保護作用。例如 6A 與 19A，分別是 PCV7 涵蓋的 6B 與 19F 的相關菌株，但 PCV7 對 6A 保護效果不佳，而對 19A 則幾乎完全無效，且此菌株對青黴素具高度抗藥性，故自 PCV7 於美國兒童全面施打後，6A 與 19A，尤其是 19A 已成為重要之侵襲性疾病菌株 [7]。(5) 血清型取代現象 (serotype replacement) 與莢膜抗原轉換 (capsular switching) 一即非疫苗血清型菌株取代疫苗血清型菌株，成為侵襲性疾病主要之菌株，或是疫苗血清型菌株的莢膜抗原轉換為非疫苗株血清型的莢膜抗原而避開疫苗誘發出來的抗體的作用，而使得原本 PCV7 所呈現之效益被打折，雖然並未將其效益完全抵銷掉。此乃必須發

展涵蓋更多血清型疫苗之主因。

至於 PPV23，則除了可預防高危險群病人罹患侵襲性疾病之外，並無其他上述之好處。且用於成人疾病之預防，不同的研究設計之間，其結果有很大的差異，例如 2008 年 Moberley SA 等人做考科藍系統性文獻回顧 (Cochrane systematic reviews)，作者的結論是：支持以 PPV 預防成人的侵襲性疾病，但對所有肺炎的效益分析則無定論 [8]；而 2009 年 Anke Huss 等人所做的統合分析 (Meta-Analysis) 結論為：肺炎鏈球菌疫苗並不能有效預防肺炎，即使是目前建議施打疫苗的族群 [9]。故這也是 PCV13 希望能取得成人許可的原因，但其需施打多劑，且價格相對昂貴，對經濟狀況不佳者來說，未必是好的選擇。

未來努力與發展方向有：(1) 血清型涵蓋更廣的接合型疫苗，目前葛蘭素藥廠 (GSK) 的 PCV 10 一含有 10 種肺炎鏈球菌血清型 (PCV7 加上 1, 5, 與 7F,) 之莢膜抗原及惠氏藥廠的 PCV 13 一含有 13 種肺炎鏈球菌血清型 (PCV7 加上 1, 3, 5, 6A, 7F, 與 19A) 之莢膜抗原，已在全球進行第三期臨床試驗 (phase III) 研究，可望於 2009 年在美國上市，取得兒童使用許可；未來可望取得使用於成人之許可；(2) 研發不隨血清型不同而改變的蛋白質為主的疫苗，目前研發中的有 pneumococcal surface protein A (PspA), pneumolysin, autolysin, pneumococcal surface adhesin A (PsaA), PspC 等；

(3) 疫苗建議施打對象與時程之再評估 [4]。

結 論

肺炎鏈球菌病是5歲以下兒童與65歲以上老人很重要的疾病，在目前青黴素抗藥性日趨嚴重的現在，適當的疫苗防護顯得格外重要。未來可望以單一種多價之PCV，適用於各種年齡層之病患，且能有效預防侵入性疾病的發生。也期待不隨血清型不同而改變的蛋白質為主的疫苗，最好是不需施打多劑、價格低廉、副作用少，又能有效防護之疫苗，能早日研發成功，俾使肺炎鏈球菌感染症能得到良好之控制。

參考文獻

1. Chen YY, Yao SM, Chou CY, et al: Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan, 2002-2003. *J Med Microbiol* 2006; 55:1109-114.
2. 莊聖儀, 顏哲傑, 吳俊賢等: 台灣侵襲性肺炎鏈球菌感染症列為第四類法定傳染病後之監測狀況與流行病學分析。疫情報導 2009; 25:3-17。
3. 行政院衛生署疾病管制局: 傳染病防治工作手冊—侵襲性肺炎鏈球菌感染症(2007/11/30)。摘自 <http://www.cdc.gov.tw/public/Attachment/84917434971.pdf>. (Accessed June 23, 2009)
4. Bridy-Pappas AE, Margolis MB, Center KJ, et al: *Streptococcus pneumoniae*: Description of the Pathogen, Disease Epidemiology, Treatment, and Prevention. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1193-212.
5. 李秉穎, 邱政洵, 陳伯彥等: 兒童社區肺炎處置建議。臺兒醫誌 2007;48:226-32。
6. Tuomanen EI, Hibberd PL: Pneumococcal vaccination in adults. UpToDate online. Available from: <http://www.utdol.com/application/topic>. (accessed June 23, 2009)
7. Dagan R, Klugman KP: Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2008;8:785-95.
8. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, et al: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000422.
9. Anke Huss, Pippa S, Andreas ES, et al: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.