

計畫編號：DOH94-DC-1043

行政院衛生署 94 年度

# 老年人接種肺炎鏈球菌疫苗的長期效益

## 研究報告

執行機構：台灣大學醫學院小兒科

計畫主持人：李秉穎

研究人員：李慶雲

執行期間：94 年 1 月 1 日至 94 年 12 月 31 日

\* \* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見 \* \*

# 目 錄

	頁 碼
封面 . . . . .	( 1 )
目錄 . . . . .	( 2 )
壹、中文摘要 . . . . .	( 3 )
貳、英文摘要 . . . . .	( 4 )
參、報告內容	
(一) 前言 . . . . .	(5-10)
(二) 研究對象與方法 . . . . .	( 10-12)
(三) 結果 . . . . .	(13-16)
(四) 結論 . . . . .	(16-18)
(五) 參考文獻 . . . . .	(19-21)
(六) 附表 . . . . .	(22-26)
(七) 附件 . . . . .	(27)
	共 27 頁

## 中文摘要

**背景.** 肺炎鏈球菌是人類細菌性肺炎、菌血症、腦膜炎、中耳炎、鼻竇炎的最重要致病原，美國預防接種諮詢委員會建議 65 歲以上老年人，都應該接種 23 價莢膜多醣肺炎鏈球菌疫苗。1999 的九二一地震發過後，地震災區老年人於 2000 年獲免費接種這種疫苗。本研究目的在評估接種疫苗後的 2002 至 2004 年間，疫苗是否仍具保護效益。

**方法.** 2000 年五月於台中縣與南投縣的安養機構，有 1377 名老人接種二十三價莢膜多醣肺炎鏈球菌疫苗，年齡平均值為  $75.0 \pm 11.3$  歲。同時於彰化縣安養機構收集 997 名接受問卷調查的個案作為對照組，年齡平均值為  $75.4 \pm 9.3$  歲。收集 2002-2004 年間，前述老人因為相關診斷就診與住院的資料以加以分析。

**結果.** 2002 至 2004 年間，疫苗組平均每年肺炎住院率 (8.7%) 低於對照組 (10.1%， $P = 0.046$ )。兩組的門診就醫率與敗血症發生率，並無明顯不同。除了接種疫苗之外，男性與腦中風也是有統計意義的住院危險因素。

**結論.** 老年人接種肺炎鏈球菌莢膜多醣疫苗可以有降低肺炎住院的比率，而且此保護可能可維持到至少四年。

**關鍵詞：**肺炎鏈球菌、疫苗、老人、肺炎

## 英文摘要

**Background.** Pneumococcus is the most important pathogen of bacterial pneumonia, bacteremia, meningitis, otitis media and sinusitis in human. Advisory Committee for Immunization Practice in the U.S.A. has recommended that the 23-valent pneumococcus capsular polysaccharide vaccine should be given to peoples older than 65 years and those between 2 and 65 years with some debilitated illnesses. After the disastrous earthquake in 1999 in Taiwan, about one thousand doses of pneumococcus vaccine were donated by the pharmaceutical company in 2000 to those living in areas suffering most from the earthquake. This study was aimed to evaluate the long-term protective efficacy of the vaccination from 2002 to 2004.

**Methods.** In May 2000, a total of 1377 elderly peoples living in institutes for chronic care was enrolled and received 23-valent pneumococcus vaccines. The mean age is  $75.0 \pm 11.3$  years. Another 997 peoples living in institutes for chronic care were also enrolled to serve as a control. Their age averaged  $75.4 \pm 9.3$  years. Their relevant records of hospitalization and outpatient visit between 2002 and 2004 were collected from the database system of the Bureau of National Health Insurance, Taiwan.

**Results.** From the year 2002 to 2004, the yearly hospitalization rate for pneumonia in the vaccination group was significantly lower than that in the control group (8.7% vs. 10.1%,  $P = 0.046$ ). The rate of outpatient visits and the incidence of sepsis were not significantly different between the two groups.

**Conclusion.** Pneumococcus capsular polysaccharide vaccine may be effective to decrease the hospitalization rate for pneumonia in the elderly. Such a protective effect may persist for at least 4 years after the vaccination.

**Key words:** pneumococcus, vaccine, elderly, pneumonia.

## 前言

肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 是一種革蘭氏陽性的鏈球菌，細菌表面的莢膜多醣 (capsular polysaccharide) 與致病力有關，它可以抑制白血球的吞噬作用，也可以干擾細菌在巨噬細胞內的殺菌過程。自從 1980 年代開始，學術界利用丹麥系統 (Danish system) 來做肺炎鏈球菌的血清型分類，其根據就是莢膜多醣成份的不同，以編號的方式來代表不同的血清型。到目前為止，一共發現了 90 種血清型 [1]。有一些類似的血清型被編為同一種號碼而成為一個血清群 (serogroup)，例如編號為 7 的血清型之中，第一個被發現的被稱為 7F (F 代表 first)，以後發現的類似血清型則依序命名為 7A、7B 等。編號數字較少的血清型，大多與人類的侵襲性疾病有關。但是隨著年代的變遷，不同血清型的盛行率會有所變動。不同地區、不同年齡等因素，也會影響到盛行的血清型種類。

肺炎鏈球菌是人類細菌性肺炎、菌血症、腦膜炎的重要致病原，也是幼兒中耳炎、鼻竇炎最常見的病原。根據估計，肺炎鏈球菌在美國每一年會導致五萬例菌血症、五十萬例肺炎、三千例腦膜炎、七百萬例中耳炎與四萬名死亡病例 [2]。美國的統計也發現，肺炎鏈球菌菌血症的發生率約為每年每十萬人口 15-30 例，此發病率在年齡的兩個極端最高，二歲以下的發生率為每年每十萬人口 160 例，六十五歲以上為每年每十萬人口 50-83 例 [2,3]。腦膜炎的發生率則隨著年齡增加而減少，平均發生率為每年每十萬人口 0.8 例 [3]。

正常人的鼻咽部也常常會帶有肺炎鏈球菌，兒童帶菌的比率高於成人。1970 年代的調查就發現學齡前兒童帶菌的比率是 38-60%，家裡有小孩的成人帶菌率為 18-29%，家裡沒有小孩的成人則為 6% [4]。成人帶菌率較低，可能是因為他們大多有些抗體。

在 1940 年代末期，藥廠就發展出含有六種血清型的肺炎鏈球菌莢膜多醣疫苗 (pneumococcal capsular polysaccharide vaccine)。後來因為大家相信抗生素的療效卓著，不需要使用疫苗來預防這種細菌感染，所以在 1954 年就退出市場。但是後來有學者發現雖然有抗生素的發展，成人感染肺炎鏈球菌的死亡率仍然居高不下，人們才又再度發展疫苗。近年來抗藥性肺炎鏈球菌的出現，更加速了這種疫苗的進一步研發工作。

肺炎鏈球菌疫苗的製造，存在著兩個主要的困難。其一是這種細菌總共有多達 90 種血清型，而不同血清型之間並沒有免疫的交叉保護作用 [5]，其二是人體對於細菌外表莢膜多醣的免疫反應主要是 B 淋巴球的抗體反應，T 淋巴球並不會被直接激化，這使得免疫反應的強度較弱，也無法維持長久的免疫記憶力。

為了克服太多血清型的製造困難，就必須根據流行病學的資料，針對最常見的幾種血清型製造疫苗。1977 年在美國首度上市的 14 價疫苗 (14-valent vaccine)，含有十四種血清型的肺炎鏈球菌莢膜多醣，大約可以涵蓋美國 68% 的侵襲性疾病菌種。1983 年更進一步上市 23 價疫苗，其血清型包括 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19F、19A、20、22F、23F、33F 等 23 種 [2]，可以涵蓋已開發國家 85-90% 以上的侵襲性菌種 [6]。其中，9N、9V、19F、19A 分別屬於兩個一樣的血清群，但是它們引起的抗體並無良好的交叉保護作用，所以都被建議為疫苗成份之一。有的血清群則會有良好的交叉保護效果，所以只有一種血清型被包含在疫苗之中，例如 15B 與 15C、6A 與 6B。

莢膜多醣疫苗並沒有克服不引起 T 淋巴球反應的缺點，所以在兩歲以下對於多醣類抗原免疫反應特別差的幼兒，並不建議接種。除

非以前曾經對於這種疫苗有過嚴重反應，否則並沒有特殊的接種禁忌。這種疫苗必須肌肉或皮下注射，可以跟其他疫苗同時接種。疫苗局部注射部位出現紅腫、硬塊、疼痛的發生率約為 30-50%，這些副作用在年老者較少發生，其他全身性副作用的發生率極低。

莢膜多醣疫苗的致免能力 (immunogenicity) 與保護效力 (protective efficacy) 與個人的免疫功能有關，在免疫功能正常的一般成人與兩歲以上兒童，其保護效力約為 50-80% [2,5,7]。對於免疫功能異常病人與老年人，有的研究報告認為沒有保護作用 [5,8-10]，有一些個案對照研究則仍然認為有效 [7,11,12]。一般的學者認為其中有一些研究的方法有一些問題，又因為肺炎鏈球菌的血清型種類太多，所以這種疫苗對於免疫功能異常病人與老年人還是有效，只是其效果不如正常的年輕人 [2]。1940 年代的研究認為疫苗也可以減少大約 50% 無症狀帶菌的比率，但是後來的研究並未發現有這種現象 [13]。這種情形對於兒童可能稍有不同，在利用結合型疫苗 (conjugate vaccine) 的研究中，發現可以減少兒童的帶菌率，但是在理論上可能也會增加非疫苗血清型細菌的帶菌率 [14]。

目前並不知道這種疫苗的保護效力可以維持多久，但是顯然地其保護效力會逐年降低。保護效力下降除了於抗體濃度逐漸年下降以外，也與得到非疫苗血清型細菌感染的可能性逐年增加的因素有關 [5]。一些研究顯示，其保護效果可能可以維持 5 年或稍久 [2,7,15]，這種有效期間與其他的非活性疫苗類似。

1997 年美國預防接種諮詢委員會對於肺炎鏈球菌莢膜多醣疫苗的建議，認為所有 65 歲以上老年人與容易得到嚴重感染的 2-65 歲慢性病人，都應該接種疫苗，其他一些已開發國家也採取類似的建議。居住於一些特殊環境的個人也應該接種疫苗，包括安養機構、慢性病

醫療場所與流浪者收容所等。以美國而言，這些建議適用於大約 20% 的所有居民，但是這些建議對象的接種率大約只有 10% [7]。在接種疫苗以後，並不保證不會得到肺炎鏈球菌感染，所以對於高危險的病患發生類似疾病的時候，還是需要將肺炎鏈球菌感染的可能性考慮在內。

至於肺炎鏈球菌疫苗需要打幾劑的問題，因為這種疫苗無法刺激 T 細胞，所以不會有免疫記憶 (immune memory)，也沒有免疫增強 (immune booster) 效益，所以對於免疫功能正常的個人，目前只建議接種一劑。此外，第二劑疫苗的接種會出現比較厲害的局部副作用，這也是追加疫苗接種的考慮因素之一 [16]。目前在美國已經上市的結合型肺炎鏈球菌疫苗，如果能包含更多的血清型，則是以後追加疫苗的優先選擇 [17]。

近年來，台灣地區抗藥性肺炎鏈球菌的比例有急速增加的現象。1990 至 1993 年，台灣南部的肺炎鏈球菌，有 12% 對於 penicillin 的最低抑菌濃度超過 0.12 麴 g/mL [18]。台大醫院在 1986 年用 oxacillin 敏感試驗首次發現有 penicillin 抗藥性的肺炎鏈球菌，1992 年這種 penicillin 抗藥性肺炎鏈球菌（包括中度與高度抗藥性，最低抑菌濃度高於 0.1 麴 g/mL）的比率為 1.6%，1997 年此比率快速上升到 66.2% [19]，1998-1999 年台灣地區的報告則上升到 76% [20]。對紅黴素 (erythromycin) 抗藥性的比率也由 1984 年的 9.1% 快速上升到 1997 年的 85.8%，1996 至 1997 年的菌株有 87% 對於 trimethoprim-sulfamethoxazole 有抗藥性，這些抗藥性比率均為世界第一 [19]。目前這些肺炎鏈球菌對於 vancomycin 與 rifampin，都還沒有抗藥性出現 [19]。

台灣地區所分離出的肺炎鏈球菌血清型，主要為 23、19、6、14、



3、9 等，根據 1996 至 1997 年台大醫院分離出的菌株，23 價的莢膜多醣疫苗可以涵蓋 92.5% 的肺炎鏈球菌 [19]。有 penicillin 抗藥性的菌株，主要是 23F、19F、6B 血清型 [21]，這與國外的情形類似。在抗藥性細菌急速增加的現況下，肺炎鏈球菌疫苗的重要性將與日俱增，這也是台灣地區亟需進一步研究的課題。最近國外研究也顯示，很多老人發生的肺炎鏈球菌感染都是可預防的，但卻因為缺少動機而漏失接種疫苗的時機 [22]。

台灣發生過九二一地震以後，衛生署支援下曾經進行兩年多的研究，在台中縣與南投縣的安養機構收集 1377 名老年人免費接種二十三價肺炎鏈球菌莢膜多醣疫苗，年齡平均值為  $75.0 \pm 11.3$  歲。此外在彰化縣的安養機構一共收集 997 名接受問卷調查的個案作為對照組，年齡平均值為  $75.4 \pm 9.3$  歲。接種疫苗以後最常出現的副作用是注射部位疼痛(5.5%)，其次為發燒(2.9%)，其他副作用很少見，發生率都低於 2%。

經過一年半追蹤以後，根據健保診斷代碼的搜尋，發現只有 1 位對照組個案於門診發現有肺炎鏈球菌肺炎。疫苗組在這段期間共有 504 (36.6%) 人曾經住院，此比率明顯低於對照組 (42.9% ;  $P = 0.0021$ )。研究結果也發現流感疫苗可以減少住院率等指標，在控制流感疫苗的因素以後，肺炎鏈球菌疫苗仍有減少住院率之效果。

因為上述研究只進行一年半，觀察期間過短可能導致低估疫苗效力。此外，只有一名有肺炎鏈球菌感染則可能受到診斷代碼不確實、細菌病因診斷不敏感等因素干擾。前人對於此種疫苗的個案對照研究發現其保護效果應可持續五年左右，而此保護效力的持續期間長短會隨著年齡的上升而下降 [23]。本計畫預定持續研究上述於 2000 年接種疫苗的研究組與未接種疫苗的對照組就醫資料，以確實瞭解肺

炎鏈球菌疫苗的長期保護效益，並做為國內防疫政策的制訂參考。

## 研究對象與方法

### [研究對象]

1. 疫苗組：分別在台中縣與南投縣的安養機構，經由個案本人或家屬同意並簽好同意書以後，接種一劑疫苗。總共收集 1377 名居住於安養機構的老年人接種肺炎鏈球菌疫苗。
2. 對照組：在彰化縣的安養機構一共收集 997 名接受問卷調查的個案。。
3. 疫苗注射時間：所有個案於短時間內，在 2000 年 5 月 1 日至 5 月 24 日之間完成所有肺炎鏈球菌疫苗接種。

### [肺炎鏈球菌疫苗]

採用默沙東藥廠製造的 23 價肺炎鏈球菌莢膜多醣疫苗 (23-valent pneumococcus polysaccharide vaccine)，其血清型包括 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19F、19A、20、22F、23F、33F 等 23 種肺炎鏈球菌。注射方法是在上臂做肌肉注射。

### [問卷調查]

在接種疫苗前，先對接種者的個人基本資料、生活習慣、過去疾病、最近疾病、接種疫苗前兩年內是否接種過流感疫苗等項目，做問卷調查 (附件一)。

### [保護效益評估]

利用健保資料調查疫苗接種組與對照組的就醫記錄與診斷，包括 2002 年 1 月至 2004 年 12 月間的門診與住院記錄。所有資料鍵入電腦資料庫，並且進行統計分析疫苗的保護效益。比較兩組間差異時，使用 chi-square test 檢定，P 值小於 0.05 視為有明顯差異。各組罹病率的比較，以每年的發生率加總相比。

查詢健保就醫記錄是根據所有個案的身份證字號去查詢，查詢條件針對下列相關 ICD (international classification of diseases) 診斷代碼：

ICD 碼	病名
481	pneumococcal pneumonia
482	other bacterial pneumonia
482.8	pneumonia due to other specified bacteria
482.9	bacterial pneumonia, unspecified
485	bronchopneumonia, organism unspecified
486	pneumonia, organism unspecified
038	septicaemia
038.2	pneumococcal septicaemia
041.2	pneumococcus infections of unspecified site
320.1	pneumococcal meningitis
320.9	meningitis due to unspecified bacterium

### [研究個案分組]

分析住院與門診診斷時，將相關的 ICD 碼歸併成下列幾組以分

別分析有否施打疫苗者之異同：

分組	各組包含的 ICD 碼	病名
肺炎鏈球菌肺炎	481	pneumococcal pneumonia
其他原因肺炎	482	other bacterial pneumonia
	483	pneumonia due to other spiecified organism
	484	pneumonia in infectious diseases classified elsewhere
	485	bronchopneumonia, organism unspecified
	486	pneumonia, organism unspecified
	501	empyema
	511	pleurisy
	513	abscess of lung and mediastinum
肺炎鏈球菌敗血症	038.2	pneumococcal septicaemia
其他原因敗血症	038	sepsis other than pneumococcus pneumonia
肺炎鏈球菌腦膜炎	320.1	pneumococcal meningitis
其他原因腦部感染	320	bacterial meningitis
	321	meningitis due to other organisms
	322	meningitis of unspecified cause
	324	intracranial and intraspinal abscess
肺炎鏈球菌其他感染	041.2	pneumococcus infections of unspecified site

## 結果

### [疫苗組]

2000 年分別在台中縣與南投縣的安養機構，經由個案本人或家屬同意並簽好同意書以後，接種一劑疫苗。在台中縣一共有 494 位，南投縣一共有 883 位接種疫苗，總計 1377 名個案，其中有 702 名為男性，年齡平均值為  $75.0 \pm 11.3$  歲，體重平均  $57.7 \pm 11.2$  公斤。研究過程中，台中縣安養機構有 2 位拒絕接種疫苗，南投縣安養機構有 20 位拒絕接種疫苗。

### [對照組]

在彰化縣的安養機構一共收集 997 名接受問卷調查的個案，其中有 738 名為男性，年齡平均值為  $75.4 \pm 9.3$  歲，體重平均  $58.0 \pm 12.0$  公斤。

### [背景資料]

經過問卷調查以後，兩組個案均已經統計出生活習慣、慢性疾病、流感疫苗接種史等基本資料(表一)。在查詢住院與門診就醫記錄時，有些個案的問卷未填妥身份證字號所以無法查詢，所以在進行疫苗保護效益評估時必須將這些沒有身份證字號者排除。排除無身份證字號者之中，疫苗組台中縣有 1 人，疫苗組南投縣 0 人，對照組排除 4 人，這些人均未包含於前述各組的總人數之中。

### [疫苗副作用]

接種疫苗以後最常出現的副作用是注射部位疼痛(5.5%)，其次為發燒(2.9%)，其他副作用很少見，發生率都低於 2%。在研究進行過

程中，並未發現嚴重副作用。

#### [肺炎鏈球菌感染]

在住院診斷之中，沒有發現肺炎鏈球菌感染病例。在門診診斷之中，有三位肺炎鏈球菌肺炎病例，二位個案屬於疫苗組，一位發生於 2002 年，另一位發生於 2004 年。另一位個案屬於對照組，發生於 2003 年。其他門診診斷中，並沒有肺炎鏈球菌敗血症、肺炎鏈球菌腦膜炎與肺炎鏈球菌其他感染等情形。因為確定有肺炎鏈球菌感染的病例數過少，所以不針對這些診斷作統計分析。

#### [住院狀況]

2002 至 2004 年間，對照組住院率分別為 10.4%、10.4%、9.0%，平均每年住院率為 10.1%；疫苗組住院率分別為 9.1%、8.5%、8.6%，平均每年住院率為 8.7% (表二)。以各年的住院率互相比較，並沒有統計上明顯的差異，但三年之間的平均每年住院率則有統計上的意義 (chi-square test,  $P = 0.046$ )。所有住院病人都有肺炎的診斷，所以前述住院率，等於因肺炎住院的比率。

2002 至 2004 年間，對照組因敗血症住院率分別為 2.0%、2.0%、2.5%，平均每年因敗血症住院率為 2.2%；疫苗組住院率分別為 1.5%、2.0%、1.7%，平均每年住院率為 1.8% (表二)。以各年的住院率互相比較，並沒有統計上明顯的差異，三年之間的平均每年住院率也沒有明顯差異 ( $P > 0.05$ )。在這段期間，都沒有發生細菌性腦膜炎之類的住院診斷。

#### [門診狀況]

2002 至 2004 年間，對照組門診率分別為 6.1%、6.5%、7.0%，

平均每年門診率為 6.6%；疫苗組門診率分別為 7.3%、6.2%、7.0%，平均每年門診率為 6.9% (表三)。各年的門診率互相比較與三年內的平均每年住院率，兩組之間都沒有統計上明顯的差異 (chi-square test,  $P > 0.05$ )。幾乎所有門診病人都有肺炎的診斷，只有兩位於 2003 年就診的對照組病人例外，其診斷均為「肺炎鏈球菌之外的敗血症」。所以門診率，幾乎等於因肺炎至門診就醫的比率。

2002 至 2004 年間，對照組因敗血症至門診的比率分別為 0.2%、0.4%、0.2%，平均每年因敗血症就診的比率為 0.3%；疫苗組因敗血症至門診的比率分別為 0.5%、0.6%、0%，平均每年因敗血症就診的比率為 0.4% (表三)。各年因敗血症就診率互相比較與三年內的平均每年比率，兩組之間都沒有統計上明顯的差異 (chi-square test,  $P > 0.05$ )。在這段期間，都沒有發生細菌性腦膜炎之類的門診診斷。

#### [流感疫苗與住院狀況]

本計畫的先期研究發現，於接種肺炎鏈球菌疫苗後一年半之內，於之前兩年內曾經接種流感疫苗的 1573 名個案中，其住院率 (32.7%) 明顯低於未曾接種流感疫苗者 (41.5%； $P < 0.0001$ )。為了排除這種流感疫苗的效應，進一步分析流感疫苗對於住院率的可能影響。

於接種肺炎鏈球菌疫苗之前兩年內曾經接種流感疫苗的 1573 名個案中，2002-2004 年的平均住院率為 9.6%，其中肺炎鏈球菌疫苗組為 8.4%，對照組為 10.8% (表四)，對照組明顯高於疫苗組 ( $P = 0.006$ )。於接種肺炎鏈球菌疫苗之前兩年內未曾接種流感疫苗的 801 名個案中，2002-2004 年的平均住院率為 4.4%，其中肺炎鏈球菌疫苗組為 9.1%，對照組為 7.3% (表四)，兩組之間沒有明顯差異 ( $P > 0.05$ )。

比較曾經接種流感疫苗的 1573 位個案與未曾接種流感疫苗的

801 位個案，於 2002-2004 年間的每年平均住院率並沒有明顯差異。但 997 位未接種肺炎鏈球菌疫苗的對照組中，曾接種流感疫苗者的每年平均住院率(10.8%)，明顯高於未曾接種流感疫苗者 (7.3% ， $P=0.014$ ；表四)。至於敗血症的住院診斷，在各組間並無明顯差異 (表四)。

#### [危險因素分析]

對於所有個案，分析 2002 年至 2004 年之住院狀況，與曾在這段時間住院有關的可能相關因素包括性別、抽菸、喝酒、糖尿病、慢性阻塞性肺病、高血壓、慢性心臟病、慢性腎臟病、腦中風、接種疫苗前兩年內曾有肺炎、接種疫苗前兩年內曾經住院 (表五)。各因素中，與在這段時間住院有關的危險因素包括男性與腦中風兩項 ( $P < 0.05$ )。

## 討論

先期研究結果顯示二十三價肺炎鏈球菌疫苗接種對於老年人是安全而有效的，在先期研究一年半的時間內，疫苗組共有 504 (36.6%) 人曾經住院，此比率明顯低於對照組 (42.9% ； $P = 0.0021$ )，但是因為肺炎住院的比率，兩組之間並沒有明顯差別。本次研究結果則顯示，在接種疫苗 2-4 年後，肺炎鏈球菌疫苗仍可減少老年人因肺炎住院的比率。

2002 至 2004 年間平均每年住院率的平均值，對照組為 10.1% ，疫苗組為 8.7% ，其數值上的差異只有 1.4%。這麼小的差異之所以能在統計上顯示出意義，主要是因為本研究涵蓋了三年的健保資料，在樣本數很大的情形下，數值上很小的差異也可能表現出有意義的統計



結果。雖然表面上肺炎鏈球菌疫苗對於預防老人因為肺炎住院的效益不高，但以內政部最近公佈的人口統計資料顯示，2004 年年底台灣地區六十五歲以上老人人口為 2,150,475 人，以 1.4% 的比率推估，可以想像如果台灣六十五歲以上老人全部施打肺炎鏈球菌疫苗，平均每年可以減少大約 30,000 名老人因為肺炎而住院，此數字不可謂不大。

此外，本研究中囿於健保診斷的統計有失真之虞，可能低估了肺炎鏈球菌疫苗的保護效益，例如太少肺炎與敗血症的診斷註明是否為肺炎鏈球菌感染、為了健保給付而有溢報肺炎診斷之可能，但本研究已經顯示肺炎鏈球菌疫苗的保護可能可維持到至少四年。

2002 年至 2004 年間門診就診率，在疫苗組與對照組之間沒有區別，顯示肺炎鏈球菌在老人的感染大部分都以重症為表現，所以門診診斷自然看不出兩組的差別，進一步顯示肺炎鏈球菌感染不只在老人有發生率較高的問題，更有其病情較嚴重而需要住院的問題，這是衛生單位需要注意持續關注的一個問題。尤其在台灣人口逐漸老化的未來，老人施打肺炎鏈球菌疫苗的必要性可能會愈來愈強烈。

本研究的先期計畫曾經發現，接種疫苗之後的一年半之內（2000 年 7 月至 2001 年 12 月），疫苗組中曾在肺炎鏈球菌疫苗接種前注射流感疫苗者的住院比率（32.7%）明顯低於未接種流感疫苗者（41.5%； $P = 0.0008$ ），但合併疫苗組與對照組數據之後，此差異即消失。此次研究則發現 2002 年至 2004 年間，這種流感疫苗的保護效果似乎消失。在對照組中，曾經接種流感疫苗者的住院率反而高於未曾注射流感疫苗者（10.8% vs. 7.3%， $P = 0.014$ ）。本研究未能判別這些個案於接種肺炎鏈球菌之後是否持續流感疫苗接種，所以無法論斷這種差異的由來，但至少顯示流感疫苗的保護效益可能無法持續超過一年，必須每年接種流感疫苗才會有持續的保護。

先期計畫中，發現在接種肺炎鏈球菌疫苗之後，於 2000 年 7 月至 2001 年 12 月一年半的時間內，與住院有關的危險因素包括男性 (42.0% vs. 35% , P = 0.0008)、慢性阻塞性肺病 (45.8% vs. 38.3% , P = 0.016)、慢性心臟病 (50.0% vs. 37.9% , P = 0.0002)、慢性腎臟病 (58.2% vs. 38.5% , P = 0.0002)、腦中風 (46.2% vs. 38.3% , P = 0.010)、接種疫苗前兩年內曾有肺炎 (50.5% vs. 38.7% , P = 0.018)、接種疫苗前兩年內曾經住院 (44.9% vs. 36.5% , P = 0.0001)。這次研究卻發現，2002 年至 2004 年間與住院有關的危險因素只剩下男性與腦中風兩項。顯示老化的過程中可能不斷出現新的問題，所以數年前所知的危險因素，在數年後的分析即漸失其危險因素相關的統計意義。

誌謝：本研究感謝行政院衛生署疾病管制局預防接種組陳淑芳科長、全民健康保險局、台中縣衛生局、彰化縣衛生局與南投縣衛生局的支援與協助。

## 參考文獻

1. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2759-62.
2. Anonymous. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:1-24.
3. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS, Greenberg DP, Ward JI. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1996; 174:752-9.
4. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, Gwaltney JMJ. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families: I. Carriage rates and distribution of types. *J Infect Dis* 1975; 132:55-61.
5. Shapiro ED, Berg AT, Austrian RA, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325:1453-60.
6. Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, et al. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis* 1983; 148:1136-59.
7. Bulter JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *J Am Med Assoc* 1993; 270:1826-31.
8. Örtqvist Å, Hedlund J, Burman LÅ, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in

- prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351:399-403.
9. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:2666-77.
  10. Hirschmann JV, Lipsky BA. The pneumococcal vaccine after 15 years of use. *Arch Intern Med* 1994; 154:373-7.
  11. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995; 155:2336-40.
  12. Koivula I, Stén M, Leinonen M, Mäkelä PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997; 103:281-90.
  13. Douglas RM, Hansman D, Miles HB, Paton JC. Pneumococcal carriage and type-specific antibody. Failure of a 14-valent vaccine to reduce carriage in healthy children. *Am J Dis Child* 1986;140:1183-5.
  14. Dagan RR, Melamed M, Muallem L, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-8.
  15. Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis* 1997; 176:1100-4.
  16. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281:243-8.
  17. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998;101(4 Pt

- 1):604-11.
18. Hsueh PR, Chen HM, Lu YC, Wu JJ. Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95:29-36.
  19. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Ho SW, Luh KT. Extremely high incidence of macrolide and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1999; 37:897-901.
  20. Hsueh PR, Liu YC, Shyr JM, et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in Taiwan during the 1998-1999 respiratory season. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1342-5.
  21. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Ho SW, Luh KT. Dissemination of high-level penicillin-, extended-spectrum cephalosporin-, and erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1999; 37:221-4.
  22. Weightman NC, Walters A. Missed opportunities in vaccination of patients with subsequent pneumococcal bacteraemia. *Br J Gen Pract* 2003;53:547-9.
  23. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991;325:1453-60.

表一、參與肺炎鏈球菌疫苗接種研究之個案基本資料

	組別			
	疫苗組		對照組	
個案總數	1377		997	
年齡(歲)	75.0 ± 11.3		75.4 ± 9.3	
男:女	702:676		738:259	
體重(公斤)	57.7 ± 11.2		58.0 ± 12.0	
抽菸	111	8.1%	121	12.1%
喝酒	36	2.6%	173	17.4%
糖尿病	227	16.5%	146	14.6%
慢性阻塞性肺病	132	9.6%	165	16.5%
氣喘	35	2.5%	65	6.5%
肺結核	17	1.2%	54	5.4%
過敏性鼻炎	8	0.6%	36	3.6%
鼻竇炎	3	0.2%	19	1.9%
動脈硬化	20	1.5%	81	8.1%
高血壓	523	38.0%	441	44.2%
慢性心臟病	77	5.6%	181	18.2%
慢性肝病	15	1.1%	18	1.8%
肝硬化	2	0.1%	7	0.7%
慢性腎臟病	36	2.6%	55	5.5%
腦中風	239	17.3%	62	6.2%
使用免疫抑制劑	4	0.3%	6	0.6%
使用其他藥物	761	55.2%	655	65.7%
兩年內肺炎	86	6.2%	25	2.5%
兩年內住院	429	31.1%	344	34.5%
曾經種流感疫苗				
1998-2000 年	767	55.7%	806	80.8%

表二、2002 至 2004 年間疫苗組與對照組之住院次數與診斷

參數	年代 (人次 (%每年平均住院率))			總計
	2002	2003	2004	
曾經住院				
對照組	109 (10.9)	104 (10.4)	90 (9.0)	303 (10.1)*
疫苗組	125 (9.1)	117 (8.5)	119 (8.6)	361 (8.7)
住院診斷				
肺炎				
對照組	109 (10.9)	104 (10.4)	90 (9.0)	303 (10.1)*
疫苗組	125 (9.1)	117 (8.5)	119 (8.6)	361 (8.7)
敗血症				
對照組	20 (2.0)	20 (2.0)	25 (2.5)	65 (2.2)
疫苗組	21 (1.5)	28 (2.0)	24 (1.7)	73 (1.8)
腦部感染				
對照組	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疫苗組	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

\* Chi-square test , P = 0.046。

表三、2002 至 2004 年間疫苗組與對照組之門診次數與診斷

參數	年代 (人次 (%每年平均就診率))			總計
	2002	2003	2004	
曾經就診				
對照組	61 (6.1)	65 (6.5)	70 (7.0)	196 (6.6)
疫苗組	99 (7.3)	86 (6.2)	97 (7.0)	284 (6.9)
門診診斷				
肺炎				
對照組	61 (6.1)	63 (6.3)	70 (7.0)	194 (6.5)
疫苗組	99 (7.2)	85 (6.2)	96 (7.0)	280 (6.8)
敗血症				
對照組	2 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)	8 (0.3)
疫苗組	7 (0.5)	8 (0.6)	0 (0)	15 (0.4)
腦部感染				
對照組	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疫苗組	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



表四、流感疫苗與住院次數及診斷

	曾接種流感疫苗 [人次(% 每年平均住院率)]			未接種流感疫苗 [人次(% 每年平均住院率)]		
	疫苗組	對照組	小計	疫苗組	對照組	小計
疫苗分組						
總個案數	767	806	1573	610	191	801
住院人次	194* (8.4)	261*# (10.8)	455 (9.6)	167 (9.1)	42# (7.3)	209 (4.4)
診斷						
肺炎	194* (8.4)	261*# (10.8)	455 (9.6)	167 (9.1)	42# (7.3)	209 (4.4)
敗血症	38 (1.7)	52 (2.2)	90 (1.9)	35 (1.9)	13 (2.3)	48 (1.0)
腦部感染	0	0	0	0	0	0

\* 於接種肺炎鏈球菌疫苗之前兩年內曾接種流感疫苗者，疫苗組與對照組之差異， $P = 0.006$ 。

# 對照組中，於於接種肺炎鏈球菌疫苗之前兩年內曾經或未曾接種流感疫苗者之差異， $P = 0.014$ 。

表五、2002 至 2004 年曾經住院與個人相關危險因素之分析

	有		無		P 值*
	人數	每年平均住院率	人數	每年平均住院率	
男性	1440	10.4%	934	7.7%	0.0001
抽菸	232	10.9%	2142	9.2%	NS
喝酒	209	9.6%	2165	9.3%	NS
糖尿病	373	7.9%	2001	9.6%	NS
慢性阻塞性肺病	297	8.8%	2077	9.4%	NS
高血壓	964	9.5%	1410	9.2%	NS
慢性心臟病	258	9.7%	2116	9.3%	NS
慢性腎臟病	91	6.2%	2283	9.4%	NS
腦中風	301	11.2%	2073	9.1%	0.04
疫苗注射前兩年內 曾有肺炎	111	9.9%	2263	9.3%	NS
疫苗注射前兩年內 曾經住院	773	9.5%	1601	9.2%	NS

\* P 值為 chi-square test 之結果，NS = not significant (P > 0.05)。

附件一

肺炎鏈球菌疫苗接種調查表

編號: \_\_\_\_\_

姓名: \_\_\_\_\_ 性別: 男 女 體重: \_\_\_\_\_ 公斤

身分證字號(請務必填寫): \_\_\_\_\_

出生日期: 民國 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

接種日期: 民國 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

居住縣別: 台中縣 彰化縣

戶籍住址: \_\_\_\_\_

目前居住處所: 組合屋 帳篷 其他(請說明): \_\_\_\_\_

目前居住處所一共有幾人(包含本人): \_\_\_\_\_, 其中有 \_\_\_\_\_ 人是十五歲以下兒童

生活習慣: 抽菸: 不抽 一天平均抽 \_\_\_\_\_ 包  
喝酒: 不喝 應酬時才喝 喝很多: 一天平均喝 \_\_\_\_\_

過去史: 糖尿病 慢性支氣管炎 肺氣腫 支氣管氣喘  
肺結核 過敏性鼻炎 鼻竇炎 動脈硬化  
高血壓 心臟衰竭 慢性肝炎 肝硬化  
慢性腎臟衰竭 長期使用類固醇或免疫抑制劑  
其他(請說明): \_\_\_\_\_

目前正在服用特殊藥物: \_\_\_\_\_  
(如果不知道藥物名稱, 請註明藥物之用途)

過去兩年內是否得過肺炎: 否 得過 \_\_\_\_\_ 次

過去兩年內是否因病住院: 否  
住過 \_\_\_\_\_ 次, 診斷: \_\_\_\_\_

過去兩年是否接種流感疫苗: 否 八十七年底至八十八年初注射  
八十八年底至八十九年初注射

最近一週內是否有特殊不適: 無特殊不適  
長期咳嗽, 已經持續 \_\_\_\_\_ 天  
沒有發燒的感冒 有發燒的感冒  
腹瀉  
其他(請說明): \_\_\_\_\_