

計畫編號：DOH102-DC-2106

衛生福利部疾病管制署 102 年委託科技研究計畫

計畫名稱：兒童侵襲性肺炎鏈球菌流行病學研究

102 年 度 研 究 報 告

執行機構：衛生福利部疾病管制署

計畫主持人：魏嵩璽

執行期間： 102 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日

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

摘要

前言: 侵襲性肺炎鏈球菌感染症是由肺炎鏈球菌所引起的疾病。依國際文獻, 5 歲以下嬰幼兒及 65 歲以上老年人是高危險群。侵襲性肺炎鏈球菌的型別監測資料是評估肺炎鏈球菌疫苗對當地的保護力重要的參考資料。台灣自 2007 年底開始將侵襲性肺炎鏈球菌感染列為法定傳染病, 迄今台灣兒童肺炎鏈球菌感染流行病學資料仍很缺乏。

方法: 自本局傳染病通報系統資料庫下載自 2008 年到 2012 年五年間的侵襲性肺炎鏈球菌確定病例, 年齡範圍為 5 歲以下, 進行描述性流行病學分析。分析的內容除基本資料外, 分析侵襲性肺炎鏈球菌各月分的發生比例。各血清型在各年度所佔的比例等。至內政部統計處網站下載研究期間各年度的 5 歲以下人口。分析研究期間, 各年齡的 IPD 發生率。我們自食品藥物管理局網站下載台灣歷年結合型疫苗許可證資訊及歷年進口封緘之結合型肺炎鏈球菌疫苗數, 分析疫苗使用量與血清型別流行的關聯性。以 1:1 的比例自本署病毒合約實驗室收納的腸病毒病患選取對照組。在全國性預防接種資訊管理系統內(National Information Immunization System)進行肺炎鏈球菌及流感疫苗接種紀錄查詢, 瞭解肺炎鏈球菌和流感疫苗的保護效果。

結果:

研究期間共計 1009 例侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案, 以 2009 年 163 例最低, 2011 年 233 例最多。病例數最多的月分是 12 月(113 人), 1 月(120 人), 3 月(122 人)。病例數最少的月分是 6 月(43 人), 7 月(50 人), 8 月(54 人)。以 2-4 歲的發生個案數最高。男性的發生率高於女性, 但不同性別間感染率沒有顯著的差異。型別比例最高的是血清型 19A(37.1%), 其次是血清型 14 (12.1%)及血清型 23F(11.4%)。七價結合型疫苗涵蓋的血清型別共 438 例(45.0%), 十價疫苗並未比七價疫苗多保護任何一例重症病例, 十三價疫苗涵蓋的血清型別共 896 例(91.0%)。19A 佔所有血清型的比例在 2008-2012 年期間逐年上升。病例組接種流感疫苗與肺炎鏈球菌疫苗的比例顯著低於對照組。

中文關鍵詞(至少三個): 侵襲性肺炎鏈球菌, 疫苗, 流感

Abstract

Background. Invasive pneumococcal disease (IPD) causes significant morbidity and mortality in children. IPD is a notifiable disease in Taiwan since late 2007. Population based IPD epidemiology has not been reported in Taiwan.

Method. Administrative data of IPD in children less than 6-year-old between 2008 through 2012 are obtained and analyzed to describe the demographic and chronological characteristics of IPD. Age specific population statistics are obtained from the Ministry of Interior to estimate the incidence rates of IPD. Year-specific quantity of imported pneumococcal vaccine is obtained from the Taiwan Food and Drug Administration to evaluate the impact of pneumococcal immunization on seroepidemiology of IPD in Taiwan. We performed a case control study to estimate the effectiveness of influenza and pneumococcal immunization on IPD.

Results. During the study period, a total of 1109 confirmed IPD case patients were analyzed. No significant trend of IPD incidences during the study period. The incidence rates were high in December, January and March and low in June, July and August. The incidence rate peak in children aged 2-4 years old. The most prevalent serotypes were 19A (37.1%), 14 (12.1%) and 23F (11.4%). The incidence of IPD caused by serotype 19A increased during the study period. Serotypes covered by 7-valent and 13-valent pneumococcus vaccines accounted for 45.0% and 91% of children IPD cases, respectively. Odds of contracting IPD was significant lower in Children who had received influenza or pneumococcal immunization than those who had not.

Conclusion. No significant trend of children IPD incidence was observed between 2008 and 2012. The serotype of 19A is the leading cause of children IPD in Taiwan. Influenza and pneumococcal immunization protect children from IPD.

一、前言

侵襲性肺炎鏈球菌感染症是由肺炎鏈球菌所引起的疾病。肺炎鏈球菌又稱作肺炎雙球菌，包含 90 種以上的血清型別。一年四季都可能發生，主要流行季節為冬季至春季。病患多半是 5 歲以下嬰幼兒及 65 歲以上老年人。¹

肺炎鏈球菌平常可能潛伏在人類鼻腔中，呈現無症狀的帶菌狀態，而且隨著年齡漸漸增長，肺炎鏈球菌的帶菌率也會逐漸下降，因此嬰幼兒帶菌情形比成年人高。一旦病患因感冒或免疫力下降時，就可能引發侵襲性肺炎鏈球菌感染症。不過，肺炎鏈球菌也會造成中耳炎、鼻竇炎和支氣管炎等呼吸道症狀，但這些並不屬於侵襲性感染，且症狀表現較為和緩。

「侵襲性肺炎鏈球菌感染」包括敗血症、肺炎、腦膜炎、關節炎等。致死率以 65 歲以上老年人及 5 歲以下嬰幼兒較高，免疫功能不全、脾臟功能缺失及各類慢性器官衰竭等病患，也是高危險族群。

侵襲性肺炎鏈球菌在台灣的流行病學資料仍不充足。謝育嘉醫師等曾收集台灣地區的侵襲性肺炎鏈球菌病例，發現 2-4 歲兒童的發生率最高 (15.6/100,000)，血清型 14 和 19A 有最高的侵襲性。²即使有不少學者進行侵襲性肺炎鏈球菌的相關研究，近年來兒童肺炎鏈球菌感染流行病學資料仍很缺乏，全體人口的監測資料更是稀少。台灣自 2007 年 10 月起，將侵襲性肺炎鏈球菌列為法定傳染病，這些法定傳染病的通報資料提供我們瞭解兒童侵襲性肺炎鏈球菌感染流行病學的機會。

接種肺炎鏈球菌疫苗可以有效地保護侵襲性肺炎鏈球菌感染。美國自 2000 年引進七價的肺炎鏈球菌疫苗後，侵襲性肺炎鏈球菌感染的發生率出現大幅下降。³特別是疫苗保護的血清型別。^{4,5}然而疫苗保護的血清型別下降後，其它的血清型別發生率卻出現上升的現象，這其中，有某些血清型別具有更高的致病力，或是抗藥性，如 19A 血清型。⁶本研究期間，台灣地區的兒童歷經七價，十價，十三價上市使用的期間，這些疫苗的引進是否會改變台灣兒童侵襲性肺炎鏈球菌感染的血清流行病學，值得進一步的探討。

流感病毒感染後，可能破壞呼吸道黏膜的完整性，增加次發性細菌感染的機會。除了呼吸道表皮的完整性受到破壞外，流感病毒感染後，Neuraminidase 可能促進次發性的

肺炎鏈球菌感染。⁷ 流行病學研究也發現同時使用肺炎鏈球菌及流感疫苗較只接種其中一種疫苗更能降低因肺炎住院或死亡的比側。⁸⁻¹⁰ 國內也曾有學者以健保資料庫分析 75 歲以上老年人接種肺炎鏈球菌及流感疫苗，發現同時接種兩者在全死因的死亡率及住院率有顯著的降低。⁸ 然而，這些文獻以討論全人口或老年族群為主，文獻討論兒童同時接種這兩種疫苗是否對於降低侵襲性肺炎鏈球菌的感染機會仍很稀少。

二、方法

一、肺炎鏈球菌資料分析

1. 本研究分析自 2008 年到 2012 年五年間的侵襲性肺炎鏈球菌確定病例，年齡範圍為 5 歲以下。自本局傳染病通報系統資料庫下載，下載的欄位包含個案的基本資料(如性別、年齡、居住地區)，感染情況(如發病日，結果[是否死亡])，菌株血清型別等資料。進行描述性流行病學分析。分析的內容除基本資料外，分析侵襲性肺炎鏈球菌各月分的發生比例。各血清型在各年度所佔的比例等。並分析七價、十價、十三價的結合型肺炎鏈球菌涵蓋比例。
2. 至內政部統計處網站¹¹下載研究期間各年度的 5 歲以下人口。分析研究期間，各年齡的 IPD 發生率。
3. 自食品藥物管理局網站下載台灣歷年結合型疫苗許可證資訊及歷年進口封緘之結合型肺炎鏈球菌疫苗數，分析疫苗使用量與血清型別流行的關聯性。

二、肺炎鏈球菌疫苗及流感疫苗的保護效果分析

1. 以病例對照的方式完成本部分分析。病例組及對照組以 1:1 的比例選取。病例組為 2008 年到 2012 年間的侵襲性肺炎鏈球菌確定病例。對照組自本局病毒合約實驗室收納的腸病毒病患中選取。選取的原則以同性別、同年齡，在同一縣市，同一月分診斷為腸病毒病患為對照組。如果無法選取出相同條件者，依序以放寬至隔壁縣市、隔壁月分、相鄰年齡作選取的條件。
2. 選取病例及對照組 1:1 的個案後，至本局的全國性預防接種資訊管理系統(National Information Immunization System,以下稱 NIIS)進行以下的肺炎鏈球菌及流感疫苗接種紀錄查詢
 1. 以病例及對照組的 ID 查詢 NIIS 系統。
 2. 紀錄肺炎鏈球菌疫苗分為未接種，接種完成，已接種但未完成三種狀態。接種完成的定義是六個月以下嬰兒共接種四劑，六個月-一歲嬰兒打三劑，一歲-二歲幼兒打兩劑，二歲以上打一劑。已接種但發病月分時尚未完成上述疫苗的接種歸為已接種但未完成。如個案第一劑在 4 個月大時接種 7PCV，第二劑在 2 歲 3 個月大時接種 10PCV→已完成接種，因為兩歲以後只需接種一劑，這個兒童在兩歲後已接種一劑。我們並記錄肺炎鏈球菌疫苗的接種型別(七價，十價，十三價)。
 3. 紀錄流感疫苗接種狀況分為未接種、接種完成兩種狀態。9 歲以下人生第一次接種流感疫苗需接種兩劑，第二次以後接種，打一劑即可。但本研究為了分析方便，在一個流感季如果有接種一劑流感疫苗，不論是否為 9 歲以下第一次接種流感疫苗，即視為該流感季已完成接種。流感疫苗應每年接種。接種劑量：6 個月-3 歲：0.25ml；3 歲以上：0.5ml，本研究假設接種者都接種了正確的疫苗劑量，因此不因接種劑量計算為未接種。紀錄發病月分所在的流感季是否接種流感疫苗，2009 年新型流感期間，另紀錄是否接種 2009 新型流感疫苗。流感季的計算以 7 月到隔年 6 月底

計算。如病人發病月是 98 年 4 月，則查看在 96 年 7 月到 97 年 6 月，及 97 年 7 月到 98 年 4 月間兩個流感季是否曾接種流感疫苗。

4. 統計分析。以 case control 的方式進行統計分析。使用 Stata 10 版進行所有的統計作業。其中肺炎鏈球菌的分析，分別以所有型別的肺炎鏈球菌疫苗在病例及對照組的接種比較及十三價疫苗的接種比較。

三、個人資料保護

本研究進行前，將申請疾病管制局研究倫理審查。經審查核可後，始進行相關研究。研究期間，所有研究資料以密碼保護，不攜出研究資料於疾病管制局外，不列印研究資料。所有發表資料一律以次級資料型式呈現，不包含任何個人資料。本研究結果刊出於科學期刊後，銷毀因研究所取得之所有個人資料。銷毀方式為在職務電腦上將所有包含個人資料之 excel 及其它軟體檔案按「delete」鍵，再以「清空垃圾筒型式」徹底消毀個人資料檔案。

三、結果

I. 侵襲性肺炎鏈球菌流行病學分析

A. 侵襲性肺炎鏈球菌時序分析

在研究期間，總共有 1009 例侵襲性肺炎鏈球菌感染症，這 1009 個病例的基本資料如下表一所示：

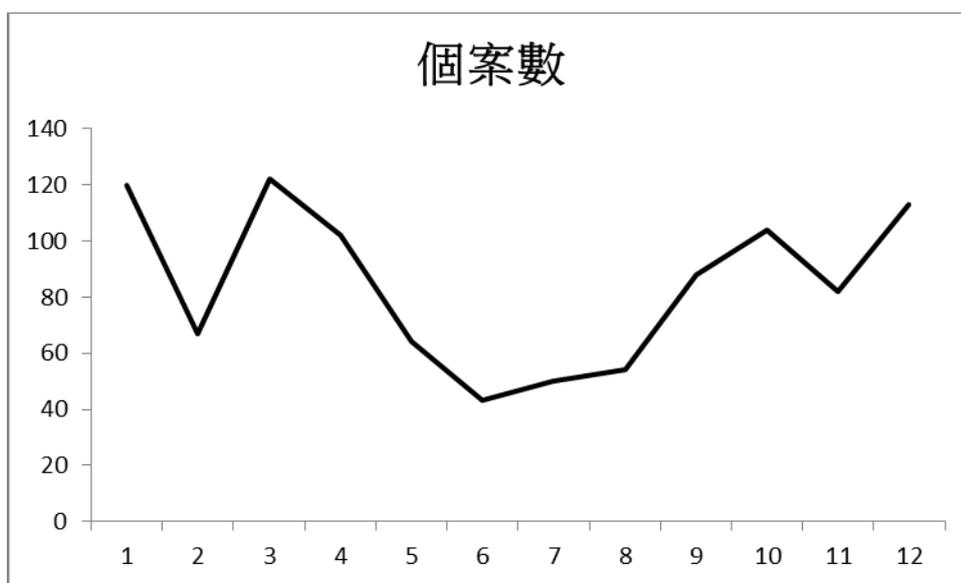
表一、侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案基本資料表

| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 合計 |
|----|------|------|------|------|------|-----|
| 性別 | | | | | | |
| 女性 | 81 | 75 | 93 | 101 | 107 | 458 |
| 男性 | 100 | 88 | 131 | 132 | 101 | 559 |
| 年齡 | | | | | | |
| 0 | 21 | 12 | 10 | 16 | 11 | 70 |
| 1 | 36 | 35 | 39 | 31 | 23 | 164 |
| 2 | 41 | 30 | 44 | 49 | 36 | 200 |
| 3 | 31 | 37 | 56 | 55 | 43 | 222 |
| 4 | 44 | 30 | 52 | 56 | 59 | 241 |
| 5 | 8 | 19 | 23 | 26 | 36 | 112 |

自 2008 年至 2012 年，分別有 181，163，224，233，208 病例，以 2009 年 163 例最低，2011 年 233 例最多。2012 年的病例數有下降的趨勢。

以各月分進行分析的結果如下圖一所示：

圖一：侵襲性肺炎鏈球菌感染症月分分佈



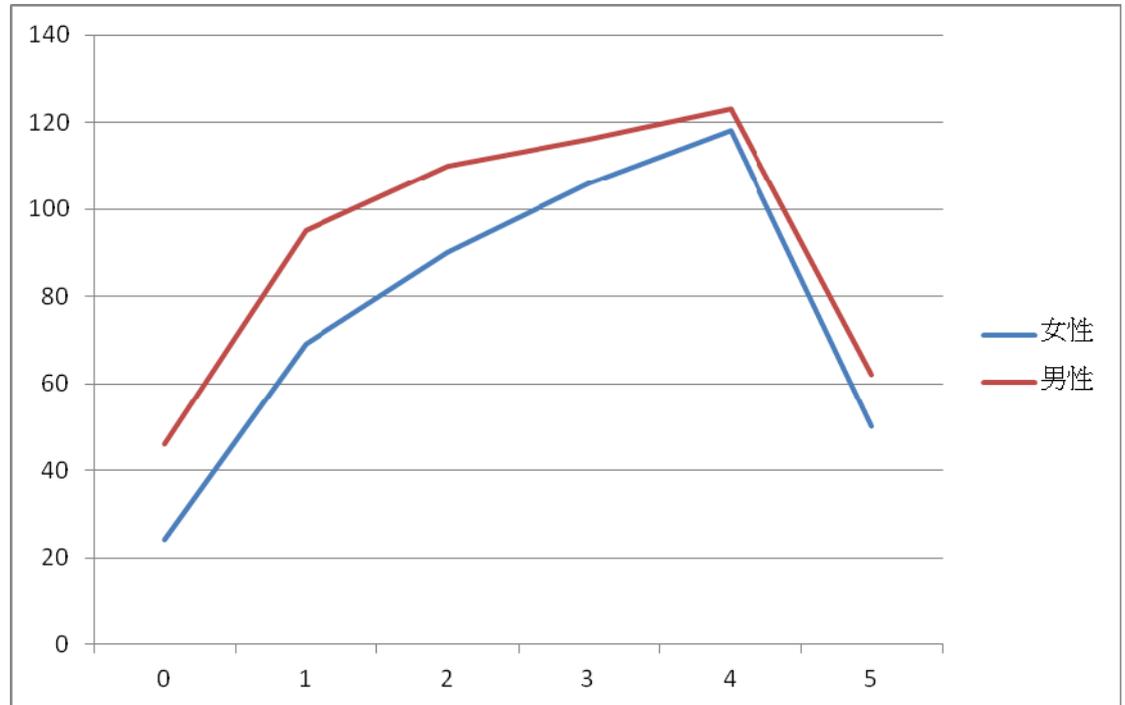
病例數最多的月分是 12 月(113 人)，1 月(120 人)，3 月(122 人)，2 月分發病的人數是 67 人，是 12 月、1 月、3 月平均的 56.6%。病例數

最少的月分是 6 月(43 人)，7 月(50 人)，8 月(54 人)。

B. 侵襲性肺炎鏈球菌年齡性別分析

在研究期間侵襲性肺炎鏈球菌在 0-5 歲的年齡分佈如下圖二所示：

圖二、各年齡和性別的分佈。



其中男性與女性分別為 552 人(54.7%)與 457 人(45.3%)。0 歲到 5 歲的發生個案數分別為 70，164，200，222，241，112 人，以 2-4 歲的發生個案數最高。以內政部人口統計資料中，2010 年 1-5 歲的性別比例 52.2% 計算，用二項式分佈雙尾檢定分析， $p=0.115$ ，侵襲性肺炎鏈球菌感染症在 5 歲以下的嬰幼兒不同性別間感染率沒有顯著的差異。不同年度中，各年齡以 t test 檢定其性別差異表如下表二所示。各年齡層的性別間發生率並無顯著差異，但 0 歲及 1 歲的性別間有接近顯著的差異。

表二、各年齡中，不同性別的侵襲性肺炎鏈球菌感染發生率，2008-2012

| 年齡 | Mean of incidence* (95% CI) | | p |
|----|-----------------------------|------------------|-------|
| | F | M | |
| 0 | 5.0 (2.5-7.4) | 10.3 (4.3-16.4) | 0.051 |
| 1 | 13.7 (12.9-14.4) | 20.6 (11.5-29.7) | 0.067 |
| 2 | 17.8 (13.8-21.8) | 23.6 (15.3-31.8) | 0.121 |
| 3 | 20 (16.4-23.6) | 24.0 (12.3-35.7) | 0.395 |
| 4 | 21.8 (14.6-29.0) | 24.9 (16.8-33.0) | 0.453 |
| 5 | 9.1 (1.2-17.1) | 12.3 (6.3-18.3) | 0.406 |

*發生率單位為 1/100,000 人年

C. 侵襲性肺炎鏈球菌型別及醫療、預後分析

依據食品藥物管理局公告的資料，7 價、10 價及 13 價結合型肺炎鏈球菌分別於 2002 年，2009 年，和 2010 年取得台灣的許可證，取得許可證後，自 2006 年，2010 年及 2011 年開始進口封緘的結合型肺炎鏈球菌疫苗，各年度進口劑數如表三所示。

表三、食品藥物管理局歷年封緘之結合型肺炎鏈球菌疫苗數

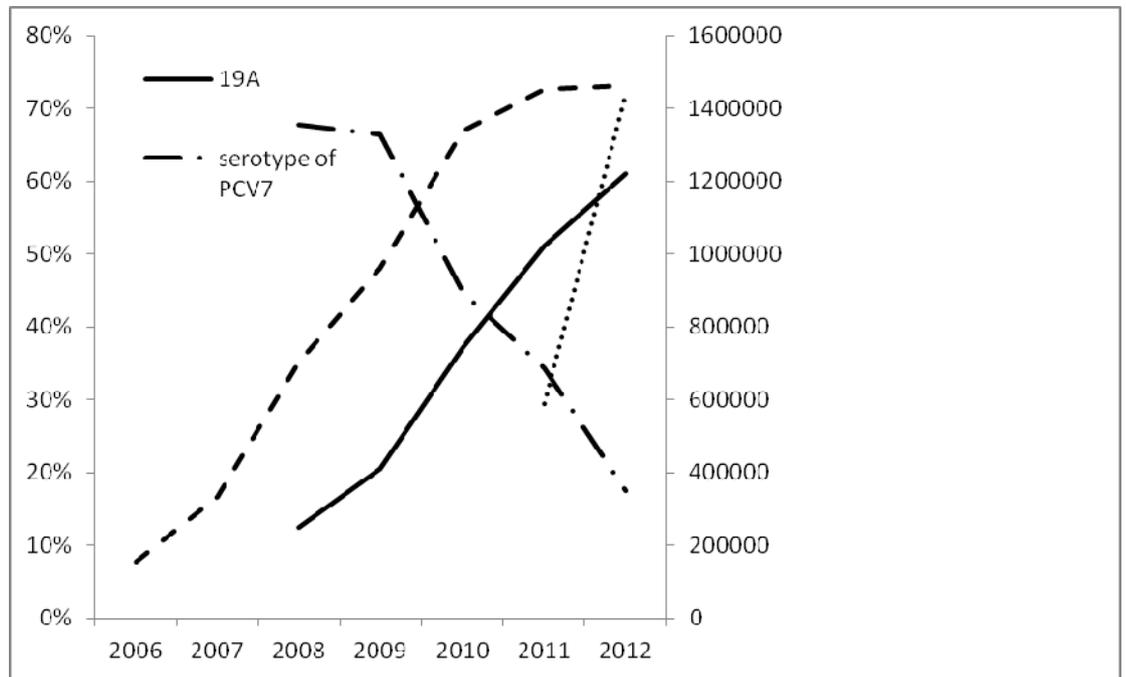
| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| prevenar 7 | 155,220 | 178,671 | 369,768 | 259,048 | 248,230 | | |
| prevenar 13 | | | | | | 586,954 | 852,850 |
| synflorix | | | | | 128,680 | 114,140 | 9,350 |

研究期間各型別的分佈如表四所示。其中，所佔比例最高的是血清型 19A(37.1%)，其次是血清型 14 (12.1%)及血清型 23F(11.4%)。七價結合型疫苗保護的血清型別包含 4，6B，9V，14，18C，19F，23F，十價型疫苗保護之型別除上述七型外，另包含 1，5，7F 型別，十三價型疫苗保護之型別除上述十型外，另包含 3，6A，19A 型。扣除菌株在疾病管制局實驗室未生長及其它(含欄位空白，欄位未註記型別等)共 25 例病例後，總共 984 例病例中，七價疫苗涵蓋的血清型別共 438 例(45.0%)，十價疫苗並未比七價疫苗多保護任何一例重症病例，十三價疫苗涵蓋的血清型別共 896 例(91.0%)，其中，19A 共 374 例(38.0%)。2011-2012 年共 425 個病例中，19A 佔 237 例(55.8%)。19A 佔所有血清型的比例在 2008-2012 年期間逐年上升，這樣的現象和七價及十價的肺炎鏈球菌疫苗在研究期間的封緘數呈現相同的趨勢(圖三)。這樣的上升趨勢在引進十三價肺炎鏈球菌疫苗後呈現減緩。

表四、歷年侵襲性肺炎鏈球菌病歷的血清型別

| 發病年份 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 加總(%) |
|-------------|------|------|------|------|------|-----------|
| 6B | 32 | 21 | 19 | 13 | 6 | 91(9.0) |
| 9V | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| 14 | 36 | 32 | 27 | 19 | 8 | 122(12.1) |
| 18C | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| 19F | 18 | 23 | 28 | 29 | 10 | 108(10.7) |
| 23F | 33 | 31 | 24 | 16 | 11 | 115(11.4) |
| 3 | 10 | 4 | 9 | 6 | 4 | 33(3.3) |
| 6A | 7 | 10 | 13 | 10 | 11 | 51(5.1) |
| 19A | 22 | 33 | 82 | 115 | 122 | 374(37.1) |
| 10A | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1(0.1) |
| 13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1(0.1) |
| 15 | 2 | 1 | 7 | 5 | 16 | 31(3.1) |
| 15B | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 9(0.9) |
| 15C | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| 18 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3(0.3) |
| 22 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| 22F | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| 23A | 7 | 3 | 5 | 5 | 8 | 28(2.8) |
| 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1(0.1) |
| 34 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| 35 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1(0.1) |
| 35B | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| 38 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2(0.2) |
| 7 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(0.1) |
| Nontypeable | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3(0.3) |
| No growth | 1 | 2 | 2 | 7 | 2 | 14(1.4) |
| 其它 | 3 | 0 | 1 | 1 | 6 | 11(1.1) |

圖三、肺炎鏈球菌血清型 19A 佔所有侵襲性肺炎鏈球菌感染症的比例與各款式肺炎鏈球菌疫苗的封緘數



這 1009 例病例中，有 27 例(2.7%)死亡。現有資料無法研判這 1009 例侵襲性感染的部位與臨床病程。

II. 肺炎鏈球菌疫苗及流感疫苗保護效果分析

A. 流感疫苗接種比較

我們在腸病毒合約實驗室資料庫中，尋找與侵襲性肺炎鏈球菌感染症相同性別、同年齡，在同一縣市，同一月分診斷為腸病毒病患為對照組，如果無法選取出相同條件者，依序以放寬至隔壁縣市、隔壁月分、相鄰年齡作選取的條件，為了避免性別間的差異，我們未以異性作為對照組；為了避免不同年齡間過大的差異，相鄰年齡間的差異以兩者生日相差 365 天內為限。以此原則，我們在 1009 例病例中，找到 793 例對照組。

對照組 793 人中，有 217 人曾在發病所在的流感季接種流感疫苗(含 31 個人生第一次接種，但只接種一劑的接種劑次不完整者)。病例組中，有 176 人曾在發病所在的流感季接種流感疫苗(含 33 個人生第一次接種，但只接種一劑的接種劑次不完整者)。病例組接種流感疫苗的情況顯著低於對照組($p < 0.02$)

B. 結合型肺炎鏈球菌疫苗接種比較

表五、病例組與對照組肺炎鏈球菌疫苗接種情況

| | 未接種 | 接種完成 | | | 已接種未完成 |
|----------------|-----|------|-------|-------|--------|
| | | PCV7 | PCV10 | PCV13 | |
| 病例組 (n=793) | 654 | 92 | 1 | 7 | 39 |
| 對照組 (n=793) | 518 | 157 | 2 | 32 | 84 |

表五說明病例組與對照組的肺炎鏈球菌疫苗接種情況。病例組與對照組中，接種完成肺炎鏈球菌疫苗者(不論價別)分別共 100 人及 191 人，兩者有顯著的差異($p < 0.001$)。在 793 例中，有 289 例是由 19A 血清型感染所致。這 289 例中，有 4 例曾接種過完整劑次的 PCV13 疫苗。

四、討論

台灣自 2007 年十月開始將侵襲性肺炎鏈球菌感染症列為法定傳染病，自 2013 年 3 月開始，提供國內 2-5 歲幼兒公費十三價肺炎鏈球菌疫苗。我們的研究分析了在列為法定傳染病之後，政府尚未提供公費疫苗的五年間，嬰幼兒肺炎鏈球菌侵襲性感症的流行病學資料，這是台灣地區很少數的嬰幼兒全人口的侵襲性肺炎鏈球菌感染的流行病學分析資料。我們的資料，有助於衛生機關及醫界瞭解台灣侵襲性肺炎鏈球菌感染症的流行病學，並可作為政策的參考。

在研究期間，發生率最低的年度是 2009 年。這一年也是新型流感全球流行的一年。以往的研究曾發現，在備受關注的呼吸道感染症流行期間，其它呼吸道感染症的發生率可能會下降¹²。這個現象的可能原因之一，是民眾會因所關心的呼吸道感染症疫情，而提高咳嗽禮節，減少可能的暴露風險，進而降低其它相同感染模式的感染症發生率。

我們的研究發現，病例數發生最多的月分，是 12 月至隔年 3 月間，除了 2 月分外。這些月分在台灣也是呼吸道感染症發生率最高的月分，包含流感感染的發生率。^{13,14} 這些呼吸道病毒感染可能破壞了呼吸道上皮的完整性，增加了次發性細菌感染(含侵襲性肺炎鏈球菌感染)的機會。^{15,16} 我們的分析結果和理論上的預測是一致的。此外，我們也發現流感疫苗的接種可以顯著降低嬰幼兒侵襲性肺炎鏈球菌感染的發生率。2 月分相較於其它相鄰月分的發生率低，有幾個可能相關的因素：一是 2 月分的天數較其它月分的天數少，發生感染症的機會也因此跟著減少；二是 2 月分是台灣學校的寒假期間，校園學生，特別是國中和國小的學生，因為放寒假而減少了同儕接觸的機會，進而減少了傳播呼吸道病毒和細菌的機會；三是 2 月分也常是農曆過年的月分，過年期間，民眾因為年假而減少了接觸和傳播感染的可能性，因此降低了傳染給家中幼兒的機會。

我們的分析發現台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染症發生率最高的年齡，是介於 2-4 歲間。肺炎鏈球菌疫苗價格高昂，2 歲以上只需接種一劑，2 歲以下則須接種 2-4 劑。在預防接種資源有限的情形下，目前公費提供的 2 歲以上疫苗接種，可以預防 2 歲以上高發生率的肺炎鏈球菌感染症，應是最具成本效益的接種政策。

我們的分析發現十價的肺炎鏈球菌疫苗和七價疫苗對台灣地區 5 歲以下嬰幼兒的保護效果一致，多出的三種血清型不見於台灣地區的侵襲性嬰幼兒肺炎鏈球菌感染症。與全球其它國家一致的趨勢是 19A 的盛行率越來越高，2011-12 年每年佔所有侵襲性感症的一半以上，這樣的結果更強調了十三價疫苗的重要性。

本分析在流感疫苗與侵襲性肺炎鏈球菌感染的分析上有所侷限：接種流感疫苗者可能和不接種流感疫苗者在健康行為上不同，從而使得得到侵襲性肺炎鏈球菌感染的機會不同。如接種流感疫苗者可能也有較高的可能性接受肺

炎鏈球菌疫苗，降低了感染肺炎鏈球菌的機會，或是接種流感疫苗者可能有較高的健康意識，更注意防範呼吸道感染，而降低了呼吸道感染及肺炎鏈球菌感染的機會。尋找配對的過程中，我們配對了居住的縣市，希望同一個縣市可的居民有較不同縣市居民更相似的健康意識，但是我們也預期到這樣的假設還是存在很多的不確定性。

五、重要參考文獻：依一般科學論文之參考文獻撰寫方式，列出所引用之參考文獻，並於計畫內容引用處標註之。

1. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1102-6.
2. 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* 2009;27:5513-8.
3. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009;360:244-56.
4. 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 : the journal of the American Medical Association* 2005;294:2043-51.
5. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32-41.
6. Andrade AL, Toscano CM, Minamisava R, Costa PS, Andrade JG. Pneumococcal disease manifestation in children before and after vaccination: what's new? *Vaccine* 2011;29 Suppl 3:C2-14.
7. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S87-97.
8. Chang YC, Chou YJ, Liu JY, Yeh TF, Huang N. Additive benefits of pneumococcal and influenza vaccines among elderly persons aged 75 years or older in Taiwan--a representative population-based comparative study. *The Journal of infection* 2012;65:231-8.
9. Gilchrist SA, Nanni A, Levine O. Benefits and effectiveness of administering pneumococcal polysaccharide vaccine with seasonal influenza vaccine: an approach for policymakers. *American journal of public health* 2012;102:596-605.
10. Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AJ, Yeoman E, Cheddie M, Rubin LG. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:10-6.
11. Statistical Year Book of Interior. Ministry of Interior, 2013. (Accessed Jul 20, 2013, at <http://sowf.moi.gov.tw/stat/year/list.htm>.)
12. Chiou CS, Wang YW, Chen PL, Wang WL, Wu PF, Wei HL. Association of the shuffling of *Streptococcus pyogenes* clones and the fluctuation of scarlet fever cases between 2000 and 2006 in central Taiwan. *BMC microbiology* 2009;9:115.
13. Su WJ, Shao PL, Liu MT, et al. Low seroprotection against preseasonal influenza

local strains in children might predict the upcoming epidemic influenza strains. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;51:171-6.

14. Lo YC, Chuang JH, Kuo HW, et al. Surveillance and vaccine effectiveness of an influenza epidemic predominated by vaccine-mismatched influenza B/Yamagata-lineage viruses in Taiwan, 2011-12 season. *PloS one* 2013;8:e58222.

15. Tasher D, Stein M, Simoes EA, Shohat T, Bromberg M, Somekh E. Invasive bacterial infections in relation to influenza outbreaks, 2006-2010. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;53:1199-207.

16. Smith AM, Adler FR, Ribeiro RM, et al. Kinetics of coinfection with influenza A virus and *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS pathogens* 2013;9:e1003238.