計畫編號: DOH98-DC- 1009

行政院衛生署疾病管制局 98 年度科技研究發展計畫

計畫名稱:台灣地區 75 歲以上老人接種肺炎鏈球菌多醣 體疫苗之臨床與經濟效益評估及洗腎患者與 社區長者接種之臨床免疫力評估

研究報告

執行機構: 財團法人長庚紀念醫院林口分院

計畫主持人: 蔡熒煌

研究人員:謝孟哲、胡漢忠、鄭鈞文、張啟仁

執行期間: 98年01月01日至99年12月31日

目錄

摘要

		頁碼
壹	、前言	1
貳	、材料與方法	4
	一、疫苗施打健保資料庫之臨床效益統計分析	4
	※藥物經濟學	12
	二、臨床世代研究資料庫之免疫學分析	14
參	、結果	20
	一、疫苗施打健保資料庫成果分析	20
	※藥物經濟學分析結果	33
	二、臨床世代研究資料庫成果分析	40
肆	、討論	54
伍	、結論	62
陸	、99 年度計畫重要研究及對本署之具體建議	65
柒	、參考文獻	67

圖表目錄:

Figure 1.研究流程架構圖4
Table 3.1 全國 2009 年 75 歲以上族群之敘述性資料(性別、年齡、共病人數)、以
PPV23 有無施打作分類21
Figure 3.1 衛生署統計室資料,全國 75 歲以上老人於 2002 年到 2009 年之總體死
亡率:22
Figure 3.2全國75歲以上老人於2002年到2009年之肺炎死亡率:
Table 3.2 2009 年 75 歲以上長者因肺炎死亡人數 (年齡層別)
Table 3.3 全國 75 歲以上長者 IPD 感染次數、比例24
Figure 3.3 2009 年 IPD 發生率(每 10 萬人)24
Table 3.4 全國 2009 年 75 歲以上長者感染人數及年齡性別分佈25
Table 3.5 Poisson regression analysis of risk factors for IPD among the elderly
aged >= 75 years in 200926
Figure 3.4 2009 年肺炎發生率(每 10 萬人)27
Table 3.6 Poisson regression analysis of risk factors for pneumonia
hospitalization among the elderly aged >= 75 years in 200928
Figure 3.5 2009 年每人心臟病住院率29
Figure 3.6 2009 年每人腦血管疾病住院率29
Figure 3.7 2009 年每人慢性呼吸道疾病住院率30
Figure 3.8 2009 年每人慢性腎衰竭及腎病症候群住院率30
Figure 3.9 2009 年每人心臟病人因肺炎住院率31
Figure 3.10 2009 年每人腦血管疾病病人因肺炎住院率31
Figure 3.11 2009 年每人慢性呼吸道疾病病人因肺炎住院率32
Figure 3.12 2009 年每人慢性腎衰竭及腎病症候群病人因肺炎住院率32
Chart 3.1 主要疾病(Pneumococal sepsis)-住院總花費33
Chart 3-2 主要疾病(Pneumococal sepsis)-平均住院總花費33
Chart 3-3 主要疾病(Pneumonia) – 住院總花費34
Chart 3-4 主要疾病(Pneumonia) -平均住院花費34
Chart 3-5 主要疾病(Pneumonia) - 門診總花費35

Chart 3-6 主要疾病(Pneumonia) - 平均門診花費35
Chart 3-7 2008 年主要疾病(Pneumonia)-平均住院花費(PPV vs. None)36
Chart 3-8 2009 年主要疾病(Pneumonia)-平均住院花費(PPV vs. None)36
Chart 3-9 2008 年主要疾病(Pneumonia)-平均門診花費(PPV vs. None)37
Chart 3-10 2008 年主要疾病(Pneumonia)-平均門診花費(PPV vs. None)37
Chart 3-11 2008~2009 年主要疾病(Pneumococal sepsis)-總住院天數38
Chart 3-12 2008~2009 年主要疾病(Pneumnia)-總住院天數38
Chart 3-13 2008~2009 年主要疾病(Pneumnia)-全國平均住院天數(PPV
vs.None)39
Table 3-7. 社區 65 歲以上長者,共 103 人口學變項40
Table 3-8. 腎衰竭病患,共 203 人口學變項40
Table 3-9 社區長者 & 腎衰竭患者疫苗注射前鼻咽帶原菌情形41
Table 3-10. 社區長者、腎衰竭患者疫苗注射前及注射後一個月,鼻咽
S.pneumoniae 培養陽性率42
Table 3-11.個案疫苗注射前及注射後六個月, 鼻咽 S.pneumoniae 培養陽性率.43
Table 3-12. 腎衰竭患者疫苗注射前與注射一年後鼻咽帶原菌情形比較44
Table 3-13. 社區長者疫苗注射前與注射一年後鼻咽帶原菌情形比較45
Table 3-14. 社區長者、腎衰竭患者疫苗注射前、注射後一個月、注射後六個月
及注射後一年,鼻咽 S.pneumoniae 培養陽性者之人口學變項46
Table 3-15. 臨床世代研究-個案追蹤率46
Table 3-16. 社區長者、腎衰竭患者疫苗注射前、注射後一個月、注射後六個月
及注射後一年,鼻咽 S.pneumoniae 培養陽性者之血清型鑑定48
Table 3-17 血清分析情况49
Table 3-18 血清分析情况 250
Table 3-19 ESRD 老人與社區老人注射後與注射前各血清型抗體是否有兩倍以上
升高之百分比
倍以上升高之百分比·······53
Table 4-1 2008~2009 年 Cost-benefit ratio 全國住院醫療成本······
Table 4-2 2008~2009 年 Cost-benefit ratio 全國門診醫療成本·······59

摘要

關鍵詞:肺炎鏈球菌多醣體疫苗、健保資料庫、臨床效益研究目的:

台灣已逐漸邁入高齡化社會,肺炎已成為國人第五大死因,亦成為老人死亡重要原因之一。肺炎鏈球菌多醣體疫苗(23-valent Pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23)於美國與加拿大都已列入老人常規施打疫苗之一。台灣地區 2007 年度已針對雲嘉地區之75歲以上之部分老人進行施打,2008 年度全國首次大規模於75歲以上長者施打肺炎鏈球菌疫苗。台灣地區目前缺乏此類疫苗施打後的可能療效及成效評估,故藉此次施打獲得進一步之驗證。

研究方法:

本計畫欲於總計畫下建立一資料收集中心,資料中心包含 1.疫苗注射健保資料庫及 2.臨床世代研究資料庫。在疫苗注射健保資料庫的部分,本計畫欲向國衛院申請分析全民健保資料庫,配合衛生署死亡登錄檔案,收取 2003~2009 年全台灣 75 歲以上長者之人口學、資源耗用、醫療耗用、相關疾病之發生率、死亡數、與住院次數等資料,並配合疾病管制局之肺炎鏈球菌疫苗與流感疫苗之施打登錄資料,以及疾管局 2007 年 10 月以後之侵襲性肺炎鏈球菌(Invasive pneumococcal diseases, IPD)登錄資料,比較施打 PPV23 與未施打之老人在 IPD 及肺炎發生,健保資源耗用之差異以評估疫苗後之臨床效益。另外,在臨床世代研究資料庫的部分,則是收取腎衰竭患者以及社區 65 歲以上長者之人口學、疫苗注射前後之血清學及鼻咽肺炎鏈球菌移生相關資料。

主要發現:

- 1. 健保資料庫,死亡檔,及侵襲性肺炎鏈球菌資料分析,雲林、嘉義地區 75歲以上老人及全國安養機構住民於 2007 年 10 月至 2008 年 2 月施打,2008 年 10 月至 2009 年 2 月全國 75歲以上老人全面施打。評估期間為 2009 年 1 月至 12 月,相當於全國性施打後之效益評估。分析 2009 健保資料庫及 IPD 登錄檔得知 PPV23 之施打者發生 IPD 之風險為未施打者之 19.3%,肺炎發生之風險為未施打者之 39.9%,可見 PPV23 施打確有減少 75歲以上老人獲得 IPD 及肺炎之危險性。 75歲以上老人獲得 IPD 之危險因子除了未施打PPV23 外,性別為男性,年齡越大,合併腦血管疾病或慢性呼吸道疾病或腎臟疾病均為獨立之危險因子。此外心肺神經腎臟等慢性病患施打 PPV23 者整體住院率及因肺炎之住院率均較未施打PPV23 者為低。
- 2. 關於施打 PPV23 對全國住院醫療成本的 Cost-benefit Ratio,在 2009年,平均每增加 1 元的 PPV 疫苗注射成本,可以減少 40 元的住院醫療成本。對於門診醫療成本花費的影響,在 2009年,平均每增加 1 元的 PPV 疫苗注射成本,可以減少 1 元的門診醫療成本花費。
- 3. 在臨床世代研究資料庫的部份,由鼻腔帶菌結果可發現,不論是 社區之腎衰竭患者或 65 歲以上長者在疫苗施打前與施打後一個 月、六個月、一年之 S. pneumoniae 的帶菌狀況在統計上並未達到 顯著的差異。

在血清抗體濃度之變化情況,肺炎鏈球菌疫苗注射後血清中的抗體上升為注射前之兩倍以上,被認定為對注射疫苗有適當反應,研究中一般社區 65 歲以上老人注射後一個月時有適當反應者之比例為為 76.3 至 86.8%;而 65 歲以之上長期接受洗腎的腎衰竭病患

注射 PPV23 一個月後則有 50.9%至 62.2%的病患對特定血清型能產生兩倍以上之抗體反應,其產生適當反應之比例顯著地較社區老人來得低。注射一年後抗體仍維持在基礎值兩倍以上的比例,在社區老人仍有 55.3%至 76.3%,而洗腎老人則為 30.2%至 56.6%,可見洗腎老人注射 PPV23 後有適當抗體反應的比例較低,注射一年後能有適當保護力的比例也較差。比較 65 歲以上及 65 歲以下的腎衰竭病患,兩組抗體產生的狀況並無差異,可見在腎衰竭病患中,抗體產生的能力與年齡無直接相關。對此腎衰竭病患,應可考慮提早追加注射肺炎鏈球菌疫苗以維持疫苗之保護力。使用抗原性較佳的Conjugated vaccine 或許是另一種可能達到較好的免疫反應及較長的保護期的方式,但仍有待更多的臨床資料證實。

Abstract

Keywords: Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23), clinical benefit

As Taiwan gradually becomes an aging population society, pneumonia is the fifth among the top ten leading causes of death in Taiwan. In the US and Canada, Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) is listed as routine vaccine for the elderly. In year 2007, the elderly aged over 75 in Yunlin and Chiayi county have been partially vaccinated. As the first time for mass vaccination program, the potential effectiveness is yet to be verified.

In our study, we will establish a Data Core which including vaccination database and clinical cohort database. National Health Insurance Database is to be applied in order to establish vaccination database (2003-2009) that contain demographic data, medical resources usage, disease morbidity and mortality, hospitalization of all the elderly population in Taiwan. Furthermore, with the assist of National Immunization Information System (NIIS) which labels each individual's vaccination status, post-vaccination clinical and economic benefit can thus be evaluated. In Clinical cohort database, we collect demographic data, clinical and serum data in ESRD patient and healthy elderly in community.

We analyzed the database from National Health Insurance and linked to the PPV23 vaccination records. Using Poisson regression analysis for the risk of IPD in the elderly aged greater than 75 years in Taiwan, the relative risk for IPD in those with PPV23 vaccination was 0.193 in comparison with those without vaccination, and the risk for all-cause pneumonia was 0.399. Those with PPV23 vaccination had lower risks

for IPD and all-cause pneumonia. The independent risk factors for IPD in the elderly were non-vaccination, male gender, age and co-morbidities with cerebrovascular, pulmonary or chronic renal diseases..

In 2009, every on NT dollar's expanse in the PPV23 saved 40 NT dollars in the total hospitalization cost. There was no significant influence in the outpatient cost by the PPV23 vaccination.

In the part of the clinical cohort database, no matter the ESRD patients or the 65 years old people in community, the nasal carriage rate of *S. pneumonia* before vaccination, one month and six months post-vaccination were not significant statistically.

The antibodies response before and after PPC23 vaccination was assessed in the elderly aged greater than 65 years with or without chronic renal failure (CRF). The type-specific antibody titers increased to more than 2-fold of pre-vaccinated value was defined as adequate response to vaccination. In the elderly aged greater than 65 years without chronic renal failure, the proportions of adequate antibody response were 76.3 to 86.8%, which was significantly lower than those in the elderly with chronic renal failure, 50.9% to 62.2%. One year after PPV23 vaccination, the adequate response proportion decreased in both populations, and the elderly with chronic renal failure also had lower ratio of adequate antibody response (55.3% to 76.3% vs. 30.2% to 56.6%). In the elderly with CRF, shortening the duration of booster vaccination from 5 years to 3 or 2 years might be helpful to maintain the protection effects. Another consideration is using conjugated vaccine which provided more antigenisity and memorial effects and might aid to increase and prolong the protection effects.

壹、前言

肺炎鏈球菌 (Pneumococci) 引起的感染是造成老人、慢性疾病病 患及兩歲以下幼兒生病及死亡的重要原因。嚴重的肺炎鏈球菌感染會 造成肺炎,菌血症及腦膜炎,在呼吸道可能會造成中耳炎,鼻竇炎和 氣管炎。在西方國家,每1000名老人每年約有10至20人感染肺炎, 其中肺炎鏈球菌感染大約佔其中的三分之一到二分之一1.2。目前在 西方國家已建議65歲以上老人及2至65歲成人合併慢性疾病或惡性 腫瘤的病患接種肺炎鏈球菌多醣體疫苗³(PPV23)。肺炎鏈球菌多醣體 疫苗的效果仍然有爭議,特別是針對老人族群。根據 2004 年刊載於 Vaccine 的一篇 meta-analysis 的結論,如果根據先前所作的觀察性研 究(observational studies),肺炎鏈球菌多醣體疫苗針對侵襲性肺炎鏈球 菌疾病(Invasive pneumococcal disease, IPD)有 53%的預防效果,針對 肺炎也有 32%的效果,但是隨機控制型研究(randomized control trials, RCT)的結果顯示對 IPD 有 48%的效力,但是未能達到統計學上的意 義。隨機控制型研究的結果對於肺炎的效力只有3%4。由這個研究的 結果可以得知目前西方國家針對肺炎鏈球菌多醣體疫苗接種的建議 只是根據一些觀察性研究而非來自隨機控制型研究,其證據尚不是十 分強烈。

另一重要議題為,鑒於目前有關藥物經濟議題於國際間逐漸受重視,藥物經濟學(Pharmacoeconomics, PE)之理論因應而生。其研究目的主要是通過成本分析以比較某藥物治療方案與其他治療方案的優劣,以期保證有限的社會衛生、醫療保健資源發揮最大的效用。近三年來,台灣藥物經濟暨效果研究學會(Taiwan Society for

Pharmacoeconomics and Outcome Research, TASPOR)亦在產官學界之催生下成立。財團法人醫藥品查驗中心(Center for Drug Evaluation,

CDE)亦成立藥物經濟學評估小組,期以建立醫療科技評估制度,使保險單位、醫事相關產業及保險對象得到具有高度可信的評估準則與制度,除可用來提供保險單位執行是否納入給付的業務參考,也能用來決定提供何種最適宜的醫療科技予保險對象,以有限經費內發揮最大利益為前提,來達到控制整體醫療費用支出,同時具備持續提升醫療服務品質的功能,促進全民之健康。

依據美國於 2000 年開始建議常規性針對兩歲以下幼童施打肺炎 鏈球菌疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine, PCV)之流行病學調查, 發現小於兩歲的幼兒侵襲性肺炎鏈球菌感染病例數減少了 58%至 66 %,確實可以預防幼童因感染導致嚴重合併症,同時降低住院率及死 亡率,並間接減少肺炎鏈球菌的傳播。我國自 2007 年 10 月起將侵 襲性肺炎鏈球菌感染症 (Invasive Pneumococcal Disease, IPD) 列為法 定傳染病,一年病例數約有近 1000 例,年發生率為 4/100000。依據 國內的研究顯示,高危險群者,例如 65 歲以上老人,或是心臟病、 慢性肺部阻塞、肝硬化、糖尿病、腦部曾受傷的患者、脾功能不全者、 愛滋病、癌症患者及免疫力低下者,或有慢性病的病童,都應該尋求 疫苗的保護,及早接種肺炎疫苗,可降低染病導致肺炎、腦膜炎、菌 血症等嚴重併發症,甚至死亡。自 2007 年 10 月 15 日起,疾病管 制局公告其為第四類法定傳染病,並納入法定傳染病通報系統

台塑企業創辦人王永慶先生透過「財團法人王詹樣社會福利慈善基金會」等,捐贈 57 萬 8 千劑之 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗 (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 簡稱 PPV),交由衛生署疾病管制局針對 75 歲以上老人及台灣地區安養等機構受照顧者實施疫苗接種計畫,以增進老人健康福利,同時達到減少醫療成本及本土預防

醫學推動及研究之最大效益。配合疫苗廠供貨進度,2007年已提供

全國安養等機構的受照顧者及雲林縣、嘉義縣、嘉義市 75 歲以上的 老人接種,2008 至 2009 年則推廣至全國 75 歲以上老人,接種期間 將搭配流感疫苗之接種期程同時施打,提升接種率。

有鑒於以上種種議題,本計畫擬利用疫苗施打健保資料庫與臨床世代研究資料庫之建置,構成一完整之資料中心,針對台灣地區75歲以上老人及社區長者和腎衰竭病患接種肺炎鏈球菌多醣體疫苗後的公共衛生之臨床效益、經濟學效益與免疫學效益,作完整之全面評估。

貳、材料與方法

本計畫將利用疫苗施打健保資料庫與臨床世代研究資料庫(包含社區族群(預計為桃園縣龜山鄉)以及腎衰竭病患之特殊族群)構成一完整之資料收集中心(Data Core),以利23價肺炎鏈球菌疫苗(PPV23)之藥物經濟、流行病學與免疫學資料蒐集,並加以分析評估。整體研究之架構圖如下所示:

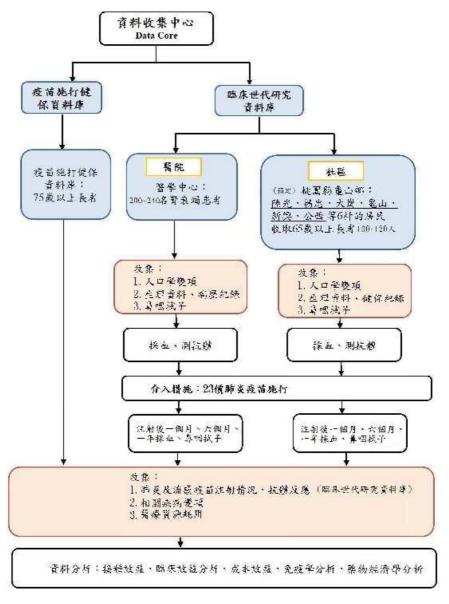
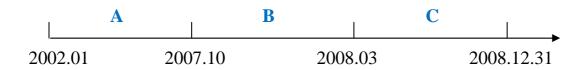


Figure 1.研究流程架構圖

一、疫苗施打健保資料庫之統計分析

(1) 研究設計:此部份為回溯性之觀察性研究(Retrospective

Observational Cohort Study)。以台灣地區所有全民健保承保之75歲以上老人為研究母群體(Study population),申請進入全民健保資料庫,比對及串連診斷碼以及疾病管制局的疫苗接種資料庫,比較疫苗施打前後之相關疾病發生數與死亡數。臨床效益統計方法分析流程圖表示如下:



A段:尚未大規模施打疫苗PPV23

B段: 2007.10~2008.03月雲嘉地區75歲以上老人及全國安養養

護機構受照顧者全面施打疫苗PPV23

C段:2008.03月雲嘉地區歲以上老人及全國安養養護機構受照 顧者完成接種;2008.10起全國75歲以上老人全面施打

全民健保資料庫建置資料蒐集中心之執行步驟如下:

(一)研究樣本之產生方式將診斷碼中有流感(ICD-9;

480.2,482.2,487.0)、肺炎(ICD-9;

481,482,482.9,483,484,485,486,412,510.9)),心臟病(Cardiac failure)(ICD-9;428.9)慢性堵塞性肺炎(Chronic obstructive pulmonary disease)(ICD-9;490-496)、與侵襲性肺炎如腦膜炎(ICD-9;322.9,320.1)。擷取條件以2004~2009年之全年「門診處方及治療明細檔」中,於譯碼簿中門診之變項ACODE ICD9 1、ACODE ICD9 2、ACODE ICD9 3 與住院

之變項 ICD9-CM_CODE、ICD9-CM_CODE_1、 ICD9-CM_CODE_2、ICD9-CM_CODE_3、ICD9-CM_CODE_4 中只要任一欄位出現上述所開列之疾病碼,即將之擷取。

(二)依上述所取得之門診與住院所得資料之 ID 進行合併,以 ID 再至全年「門診處方及治療明細檔」中抓取個人全年醫療利用資料,即以歸戶方式選取所以醫療資源利用資料,並亦以同樣方式抓取「住院醫療費用清單明細檔」以獲得 2003 年全年患者之歸人資料。

重複步驟一與二,以取得2003~2009年全年患者之歸人資料。

全年之「門診處方及 治療明細檔」 全年之「門診處方及 治療明細檔」

將診斷碼中有流感(ICD-9; 480.2,482.2,487.0)、肺炎(ICD-9; 481,482,482.9,483,484,485,486,412,510. 9)),心臟病(Cardiac failure)(ICD-9; 428.9)慢性堵塞性肺炎(Chronic obstructive pulmonary disease)(ICD-9; 490-496)、與侵襲性肺炎如腦膜炎 (ICD-9;322.9,320.1)之病人擷取出來。

全年之患者門診醫 療利用紀錄 全年之患者住院醫 療利用紀錄

全年之患者門診醫療利用紀錄 與住院醫療利用紀錄 MERGE

全年之患者完整門診與住院醫療利用紀錄

本研究將收集之資料以SAS8.0統計套裝軟體進行資料擷取處理與分析。必要時,輔以EXCEL套裝軟體繪圖與製作表格。

1) 結果變項(endpoints):

主要疾病: 肺炎鏈球菌疾病與肺炎。

相關疾病:心臟病、腦血管疾病、慢性呼吸道疾病、與慢性腎衰竭及腎病症候群。

統計分析:

- a. 疫苗施打前、後:雲嘉地區 A 段及 C 段。
- b. 有、無施打疫苗:雲嘉地區 C 段。

群體免疫力:

- i. 雲嘉地區 A 段及 C 段。
- ii. C 段中雲嘉地區及彰南地區。
- (2) 結果變項之疾病碼:本計畫之主要結果變數為流感(ICD-9; 480.2, 482.2, 487.0)、肺炎(ICD-9; 481, 482, 482.9, 483, 484, 485, 486, 412, 510.9)、心臟病(Cardiac failure)(ICD-9; 428.9)、慢性堵塞性肺炎(Chronic obstructive pulmonary disease)(ICD-9; 490-496)、與侵襲性肺炎如腦膜炎(ICD-9; 322.9, 320.1)、菌血症(ICD-9; 790.7)與敗血症(ICD-9; 038.2, 038.9)。
- (3)資料蒐集:資料之來源為整合計畫中所取得之全民健保資料庫 所有病患之就診資料。進一步將資料細分為分為如人口學變 項、流行病學參數諸如由肺炎鏈球菌與流感所導致之疾病發生 數、住院次數與死亡數與三大部分,以進行全國之統計。資料 收集之類別分述如下:

A. 人口學變項:

基本資料如年齡、性別、與居住地區等皆取自整合計畫中所取得之全民健保資料庫。

B. 疾病發生數:

(根據主要結果變數中所決定的 ICD9 codes 之疾病進行蒐集)取自整合計畫中所取得之全民健保資料庫。

主要疾病發生率:

- ●IPD:住院檔中,因 IPD 住院次數/age>=75 人口數
- ALL-cause pneumonia (480~487): 住院檔中,因(code=480~487) 住院次數/age>=75人口數。

疾病	ICD9_CODE
	038.2 (Pneumococcal septicemia)
	320.1 (Pneumococcal meningitis)
	510 and (041.2 or 481)
	empyema and
IPD	(pneumococcal infection or pneumococcal
	pneumonia)
	(510 or 511) and (041.2 or 481)
	Pneumococcal effusion and
	(pneumococcal infection or pneumococcal
	pneumonia)

相關疾病住院率:

- 1.住院檔因相關疾病而住院人次/age>=75人口數.
- 2. 住院檔因相關疾病而住院人次/(住院+門診檔中有此相關疾病 code 的人數)

相關肺炎疾病住院率:

1.各 Co-morbidity 每年每(十萬)人因肺炎住院之次數:(住院檔中有此 code + pneumonia (任一個 pneumonia code)的住院次數)/(住院+門診 檔中有此疾病 ICD9_code 的人數)

2. 總人口中,因各 Co-morbidity 合併肺炎住院之次數:(住院檔中有此 code + pneumonia (任一個 pneumonia code)的住院次數)/age>=75 人口數。

C. 疾病死亡數:

(根據主要結果變數中所決定的 ICD9 codes 之疾病進行蒐集)取自整合計畫中所取得之全民健保資料庫或是行政院衛生署之死因統計網站。

a.整體死亡率:age>=75 老人死亡人數/age>=75 人口數 b.主要疾病死亡率:死亡檔中,death_code 有出現相對應碼即納入計算死亡人數/age>=75 人口數

疾病	ICD9_CODE		
IPD	038.2 (Pneumococcal septicemia)		
II D	320.1 (Pneumococcal meningitis)		
All-cause pneumonia	480~487 (All-cause pneumonia		
including	including)		

c.各年度各相關疾病死亡率:

(住+門)中有相關疾病之 code 的人因任何疾病死亡人數/(住+門)中有相關疾病之 code 的人數

d.各年度各相關疾病病人中因肺炎死亡率

(住+門)中的相關疾病病人因肺炎(480~487)而死亡人數/(住+門)中有相關疾病之 code 的人數

- e.相關疾病的病人因肺炎死亡佔各種死因的百分比:d/c
- (4)統計方法分析:待上述資料蒐集完備後,即比較全國 75 歲以上 長者之疫苗施打族群與非疫苗施打群因肺炎鏈球菌與流感之住

院次數與死亡 數,以對此疫苗之療效進行評估。本計畫將對取 得之流行病學參數如疾病住院數、死亡數進行統計分析。

A. 疾病住院數(N)

此部分之分析則採用 Poisson 迴歸模式分析如下:

$$\log N = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$$

其中解釋變數分別為

X₁:為年齡分組變數(分為75-79、80-84、85-89、90-94、與94歲以上五個子年齡層)

X₂:為性別分組變數

X₃:為疫苗施打狀態變數(如肺炎與流感疫苗皆未施打、只 施打肺炎疫苗、只施打流感疫苗或是兩支疫苗皆施打)

B. 疾病數發生數(M)之分析

此部分之分析亦採用 a 中所述之 Poisson 迴歸模式分析。

$$\log M = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$$

其中解釋變數分別為:

X₁:為年齡分組變數(分為 75-79、80-84、85-89、90-94、與 94 歲以上五個子年齡層)

X2:為性別分組變數

X₃:為疫苗施打狀態變數(如肺炎與流感疫苗皆未施打、只施打肺炎疫苗、只施打流感疫苗或是兩支疫苗皆施打)。

C. 死亡數(D)之分析

此部分之分析亦採用 a 中所述之 Poisson 迴歸模式分析。

$$\log D = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$$

其中解釋變數分別為:

X₁:為年齡分組變數(分為75-79、80-84、85-89、90-94、與94歲以上五個子年齡層)

X,:為性別分組變數

X₃:為疫苗施打狀態變數(如肺炎與流感疫苗皆未施打、只施打肺炎疫苗、只施打流感疫苗或是兩支疫苗皆施打)。

若無法取得病例之確切死亡日期,則於 Poisson 迴歸式中加入總死亡數一半之對數值作為 offset 變數。分析之結果將以相對危險性(Relative Risk, RR)(疫苗施打族群比對照組)呈現,並計算其 95%信賴區間。所有之計算皆利用 SAS 統計分析軟體進行。

※藥物經濟學

- (1) 採用藥物經濟學中之成本效益研究(Cost-effectiveness analysis)。
- (2) 本研究以給付者觀點(Payor perspective)為出發點進行評估。社會觀點(Societal perspective)則視間接成本(Indirect cost)之取得與否,再加以評估。

(3) 成本效益模型

利用附加成本效益比(Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER)作為藥物經濟中評估施打疫苗政策是否具有經濟效益(cost-effective)之指標。於疫苗藥物經濟分析中,ICER 又稱 CLYG(Cost per Life Year Gained)。為若以本研究中比較施打疫苗前與施打疫苗後兩個方案為例,ICER 可以表示為下式:

$$ICER = \frac{Cost_{vac} - Cost_{unvac}}{Effectiveness_{vac} - Effectiveness_{unvac}} = \frac{\Delta C}{\Delta E};$$

 $\Delta C = Cost_{vac} - Cost_{unvac} =$ 施打疫苗後所增加之總花費;

 $\Delta E = Effectiveness_{vac} - Effectiveness_{unvac} = 施打疫苗後多拯救之人$ 年。

爾後皆使用 EXCEL 或 TreeAge Pro 藥物經濟軟體,進行成本效益之計算。

(4) 經濟模型參數之估計

本成本效益經濟模型主要牽涉到成本(Cost)與效益 (Effectiveness)的計算。成本(Cost)與效益(Effectiveness)會受 到疾病發生率、死亡率與總疫苗施打數(doses)所影響。而 疾病之發生率與死亡率之取得,可利用前述之健保資料 庫、死因統計檔與 NIIS 資料庫串連後取得。

(5) 成本效益比之閥值(Threshold for ICER)

關於施打疫苗是否具經濟效益的判定,一般是將 ICER 值與最大願付值 (Willingness-to-Pay, WTP threshold) 加以比較。若 ICER 值低於最大願付值,則認為施打疫苗具有經濟效益。由於台灣地區之此疫苗之最大願付值並未有定論。因此,將以 WHO 所提出之三倍之國民平均所得做為成本效益比之閥值。

二、臨床世代研究資料庫之免疫學分析:

- 1.研究設計:本研究設計屬前瞻性試驗(Prospective Observational Corhort Study),將包含社區當中65歲以上長者,以及腎衰竭病人兩大族群的試驗追蹤資料來做比較。本資料庫分析之目標一為檢測疫苗施打前後特殊血清型抗體之高低變化,鼻咽肺炎鏈球菌移生之狀況及其血清型在疫苗施打前後的變化。臨床上一般認定之臨床差異(Clinical significance)為原濃度值之兩倍。
- 2.資料蒐集:主要研究對象分為社區長者及腎衰竭病患,分述如下:

(a) 社區長者:

本計畫選取桃園縣龜山鄉社區(千禧新城及公西村)65 歲以上長者,共約100名個案,再取得完成同意書簽署取得同 意後,採集接受23價肺炎鏈球菌注射前、注射後一個月、六個 月、一年之血清檢體及鼻腔分泌物;

納入條件:

- 1 設籍並實際居住於桃園縣龜山鄉之65歲以上長者。
- 2 臨床狀況穩定、意識清楚且樂意主動配合個案管理師或醫護 人員追蹤者。

排除條件:

- 1 安養機構居民。
- 2 嚴重慢性疾病(chronic disorders)
- 3 免疫功能不全。
- 4 計劃開始前六個月內曾接受輸血。
- 5 計劃開始前六個月內曾接受肺炎疫苗或三合一疫苗。

(b) 腎衰竭病患:

納入北部地區醫學中心之門診洗腎中心,約200名病患,取得其同意後,採集接受23價肺炎鏈球菌疫苗注射前、注射後一個月、六個月、一年的血清檢體及鼻腔分泌物予以分析。

納入條件:

- 1 2006年1月1日至2008年12月31日間曾至北部某醫學中心洗腎中心門診之病人。
- 2 臨床狀況穩定、意識清楚且樂意主動配合個案管理師或醫護 人員追蹤者。

排除條件:

- 1 安養機構居民。
- 2 嚴重慢性疾病(chronic disorders)
- 3 免疫功能不全。
- 4 計劃開始前六個月內曾接受輸血。
- 5 計劃開始前六個月內曾接受肺炎疫苗或三合一疫苗。

3.免疫學分析方法

- A. 社區長者以及腎衰竭個案在取得病患同意書後,施打肺炎鏈球菌疫苗,並於注射前、注射後一個月、六個及一年採檢血液,並使用 WHO 所訂定之標準 Enzyme linked immunosorbent assay (Pn Ps ELISA)加以測定血液中特殊血清型抗肺炎鏈球菌抗體之濃度。另外,利用特殊擦拭棒及培養皿收集鼻腔分泌物,分析其肺炎鏈球菌帶原比例。
- B. 針對腎衰竭的病患,除相關檢體收集之外,同時也對病患之基本人口學資料,包含性別、年齡、家中成員...等,及其它生理

健康狀況,包含其他疾病、洗腎時間...等健康狀態進行調查, 並統計此群個案年度就診記錄、就診原因、與肺炎鏈球菌之關 連性,以分析疫苗注射所產生的可能效益。

C. 分析項目:

- (a) 社區長者以及醫療院所洗腎病患其鼻腔肺炎鏈球菌帶原的主要血清型,並比較疫苗注射前後是否有差異。
- (b)分析社區長者以及醫療院所洗腎病患於注射疫苗後,抗體反應的強度,及一個月、六個月、一年抗體濃度的變化。
- (c) 分析同依年齡層之社區長者以及洗腎病患注射疫苗所產生之 抗體濃度之差異。
- (d)分析社區長者以及醫療院所洗腎病患於注射疫苗前後,其因 呼吸道感染而需尋求門診或住院照護的平頻率是否降低。

※將上述之族群及所需之資料檢體等相關 Data 整合,定義為「臨床世代資料庫」,以利後續討論分析。

特殊型血清抗體分析方法:

A.特殊血清型之選擇:根據長庚兒童醫院林奏延院長於2007之調查結果,75歲以上老人侵犯性肺炎鏈球菌疾病比例最高之血清型為3、6B、14、19F、23A及23F,其中為23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗涵蓋且存於89-SF標準血清之血清型為6B、14、19F及23F。

B.肺炎鏈球菌抗體之檢測

a. 採血時間: PPV23 注射前,注射後一個月、六個月、一年、二年及滿三年。已完成滿一年之採檢。採血後分離血清除存於

- -80°C冰箱待 ELISA 測試。
- b. 特殊血清型抗體檢測:
 - (i) 標準流程: 根據 WHO 合作實驗室 UAB 所提供之 Training manual for Enzyme linked immunosorbent assay for the quantitation of Streptococcus pneumoniae serotype specific IgG (Pn PS ELISA) 進行。
 - (ii) ELISA 測試所需之抗原,特殊血清型肺炎鏈球菌莢膜多醣體 購自 ATCC (American Type Culture Collection)。
 - (iii) 參考血清 reference sera 來自美國 FDA Dr. Milan S. Blake 之 贈與。
 - (iv)校正血清(QC serum)購自英國 NIBSC (National Institute of Biological Standards and Control)

c. Pn PS ELISA 步驟如下:

抗原塗層 Coating plate

- 1. 取出存放在攝氏-70 度的冷凍莢膜多醣體 PS (1 毫克/毫升),在室溫下解凍。
- 2. 以無菌抗原塗層緩衝液 (antigen-coating buffer, 1X PBS/0.02% NaN3) 稀釋 PS 至預定濃度 (10 微克/毫升)。
- 取 96-well ELISA 檢驗盤,每個 well 中加入 100 微升 PS 抗原,蓋上蓋子。
- 4. 在 37°C incubator 中置放 5 個小時。
- 將檢驗盤儲存在有溼氣的櫥櫃中,保持在4℃以供將來使用。

受試者血清抗體濃度檢測

- 1. 檢體在 96-well 盤上之排列每一盤有 9 個未知濃度的檢體,一個 QC,和一個標準血清 (89 SF)。 每一個樣本都在 2 個 well 內作重複測試(duplicate)。將稀釋最少倍數的檢體放置於 A 與 E 行中,稀釋最多的在 D 和 H 行。標準血清,89-SF,是用來作為標準(Standard),被放置在第 7 和第 8 列的 A 到 G 行。H 7 和 H 8 (標記為空白)被用作"blank wells"。串列稀釋的 QC 放置在列 11 和 12。
- 2. 取出所有冷凍的血清標本,QC和標準血清後,再將其在室溫下解凍(~30分鐘)。檢體凍結/解凍不超過3次。用後的樣品標記後立即返回冰箱。
- 3.將已經抗原塗層的 ELISA 盤從冰箱取出。放置在室溫下。 準備用抗體緩衝液(Antibody buffer)清洗。
- 4.準備吸收液(absorption solution):在抗體緩衝液(antibody buffer)加入足夠 C-PS 和 22F 莢膜多醣體(capsular PS),使 其濃度為 C-PS: 5 微克/毫升和 22F: 5 微克/毫升。
- 5. 取出適量的樣本(或QC)和適當數量的吸收液混合稀釋 做為序列稀釋的起始濃度。標準血清 89-SF 也用適量吸收 液加以混合達到預計的稀釋濃度。例如,準備 50 倍稀釋 血清樣本,可以混合 20µl 的樣品與 980µl 的吸收液。
- 6. 以吸收液執行序列稀釋(一般為2或3倍稀釋)。我們採用2.5倍稀釋。所有稀釋樣品在室溫下靜置30分鐘。
- 7. 將抗原塗層的 ELISA 盤以洗滌緩衝液(Washing buffer) 沖洗 5 次。在第一次沖洗時,使洗滌緩衝液浸泡盤上約 30 秒到 1 分鐘。
- 8. 使用多通道移液器 multichannel pipettor, 在每一個 well 中

- 加入 50µl 的稀釋血清。在(H7和 H8) 只加抗體緩衝液作為空白。蓋上蓋子,並在室溫下靜置 2 至 18 小時。
- 9. 使用前 15 分鐘以抗體緩衝液稀釋 goat anti-human IgG,本計劃使用 1: 2000 稀釋。
- 10.以洗滌緩衝液沖洗檢驗盤 5 次。在第一次沖洗時,使洗滌 緩衝液浸泡盤上約 30 秒到 1 分鐘。
- 11.在所有 wells 內各加入 100μl 的稀釋酶。蓋上蓋子,並在室 溫下靜置 2 小時。
- 12.以 diethanolamine substrate buffer 準備 1 毫克/毫升的 p-nitrophenyl phosphate 溶液。用振盪器混合溶液,並以紙 中避光。
- 13.以洗滌緩衝液沖洗檢驗盤5次。在第一次沖洗時,使洗滌緩衝液浸泡盤上約30秒到1分鐘。
- 14.在所有 wells 內各加入 100µl 的 substrate solution。蓋上蓋子,並在室溫下靜置 2 小時。
- 15.在所有 wells 內各添加 50µl 的 3M 氫氧化鈉以停止酶反應。
- 16.等待至少 5 分鐘, 在 405 nm and 690 nm 閱讀其光密度 (optical density, OD)。

數據分析

- 1. 以電腦軟體將光密度(OD)數據轉換為抗體濃度。
- 2. 肺炎鏈球菌莢膜抗體濃度(Anti-Pneumococcal capsular PS antibody concentration) 為同一檢體各個序列稀釋之平均值。

一、疫苗施打健保資料庫成果分析

台灣地區,已於2007年度已針對雲嘉地區之75歲以上之部分老人進行施打並於2008年度針對全國75歲以上之部分老人全面施打肺炎鏈球菌疫苗。台灣地區目前缺乏此類疫苗注射後的抗體反應、可能療效及成效評估,故藉此次施打獲得進一步之驗證。本研究團隊根據衛生署統計室、疾管局疫苗注射註記資料庫、法定傳染病 IPD 資料庫整理出下述資料:

1. PPV23 注射與未注射族群基本資料: Table 3.1 列出施打與未施打族群之性別,年齡,主要共病(Co-morbidities)之比例,分析總人數為 1,066,055 人,有施打註記者為 373,300,占全部之 35%,無施打註記者為 692,755 人,占 65%。兩組間之基本資料無明顯差異,男女性別比大致差不多,而年齡則集中 87%在 75至 84歲之區段,各種共病之比例在兩組間亦無差異。

Table 3.1全國2009年75歲以上族群之敘述性資料(性別、年齡、共病人數)、以 PPV23有無施打作分類

		PPV_Y		PPV	_N
		N	%	N	%
Sex	Male	332,468	0.48	196,915	0.53
	Female	360,287	0.52	176,385	0.47
Age	75-79	291,463	0.42	204,567	0.55
	80-84	231,651	0.33	117,757	0.32
	85-90	117,901	0.17	41,130	0.11
	90+	51,740	0.07	9,846	0.03
心臟病	N	205,063	0.30	99,259	0.27
	Y	487,678	0.70	274,055	0.73
腦血管疾病	N	543,229	0.78	301,857	0.81
	Y	149,512	0.22	71,457	0.19
慢性呼吸道疾病	N	550,097	0.79	290,030	0.78
	Y	142,644	0.21	81,284	0.22
慢性腎衰竭及腎	N	636,884	0.92	346,645	0.93
病症候群	Y	55,857	0.08	26,669	0.07
全國總人口數		692,755	0.65	373,300	0.35

2. 75 歲以上老人整體死亡率,肺炎死亡率之趨勢: Figure 3.1 為全國75 歲以上老人於 2002 年到 2009 年之總體死亡率,近四年隻死亡率略低於 2002 至 2005 年。Figure 3.2 為全國75 歲以上老人於 2002年到 2009年之肺炎死亡率,2002至 2007年均持平,2008及 2009年上升,極可能是自 2008年改用 ICD-10編碼所造成之差異。Table 3.2 為 2009年75歲以上長者再細分年齡層之肺炎死亡人數,可見男性之比例較女性高,隨年齡之增加,因肺炎死亡之比率也增加。

Figure 3.1 衛生署統計室資料,全國 75 歲以上老人於 2002 年到 2009 年之總體死亡率:

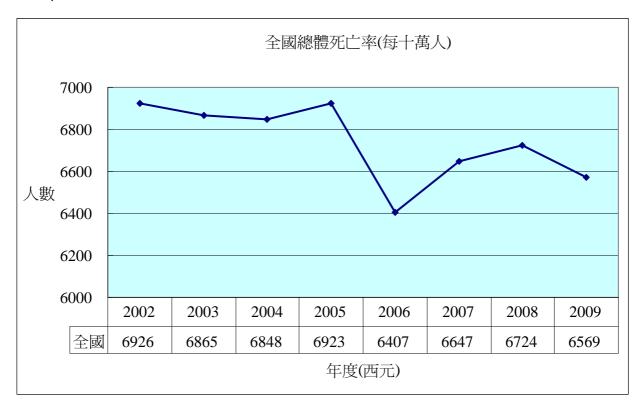


Figure 3.2全國75歲以上老人於2002年到2009年之肺炎死亡率::



Table 3.2 2009 年 75 歲以上長者因肺炎死亡人數

		N	%	Death rate(Per	P value	
		11	70	100,000 person)		
Sex	Male	3839	0.6	725	<0.0001	
	Female	2554	0.4	476		
Age	75-79	1281	0.2	258	<0.0001	
	80-84	1907	0.3	546		
	85-89	1823	0.29	1146		
	90+	1382	0.22	2244		
Total		6393		600		

侵襲性肺炎鏈球菌疾病危險因子分析

- A. 在2007年,在台灣關於IPD的發生率及致死率的分布如下,依年齡分層: 在10~65歲間,每十萬人口的IPD發生率為1.2人,致死率為17.3人。大於 65歲以上之口,其每十萬人口的IPD發生率為9.76,致死率為30.2人。
- B. 根據疾管局登錄之 IPD 個案,比對 2007 及 2008 年 PPV 注射註記,2008 年 有無注射 PPV 者 IPD 之發生率分別為每十萬人中有 9 人及 19 人(Table 3.3, p=0.098),2009 年有注射 PPV 者為每十萬人中 3 人,無注射 PPV 者每十萬人中 20 人(p<0.0001)

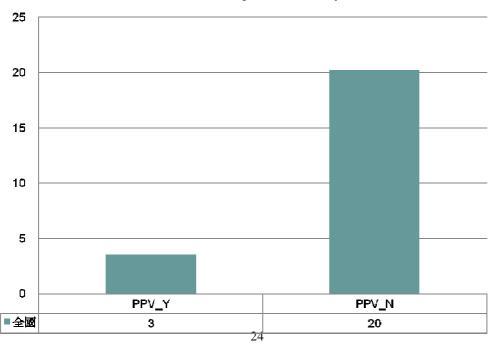
Table 3.3 全國75歲以上長者IPD感染次數、比例

	PPV_Y				F	P value	
-	N %		Incidence rate (per 100,000 person)		%	Incidence rate (per	
					70	100,000 person)	
2008	5	0.03	9	185	0.97	19	0.098
2009	13	0.08	3	140	0.92	20	<0.0001

※PPV_Y為有注射PPV23疫苗之族群,PPV_N為無注射PPV23之族群。Y軸皆為人數。

Figure 3.3 IPD發生率(每10萬人)

IPD發生率(每10萬人)



C. 2009 年全國 75 歲以上老人 IPD 病患之性別與年齡分布列於 Table 3.4

Table 3.4 全國2009年75歲以上長者感染人數及年齡性別分佈

		PPV_Y				PPV_N	1	P value
		N	%	Incidence rate (per 100,000 person)	N	%	Incidence rate (per 100,000 person)	
Sex	Male	10	0.77	5	105	0.75	32	<0.0001
	Female	3	0.23	2	35	0.25	10	
Age	75-79	2	0.15	1	40	0.29	14	0.002
	80-84	8	0.62	7	49	0.35	21	
	85-90	1	0.08	2	33	0.24	28	
	90+	2	0.15	20	18	0.13	35	

D. 分析 2009 年全國 75 歲以上老人是否罹患 IPD,以 Poisson regression 分析 其得病之危險因子,經 multivariate analysis 後得知,未施打 PPV,性別為 男性,年齡越大,合併腦血管疾病或慢性呼吸道疾病或腎臟疾病均為獨立 之危險因子,結果列於 Table 3.5。心臟疾病並非 IPD 之危險因子。施打 PPV 者之相對危險為未施打者之 0.193,表示 PPV23 降低 IPD 風險達到 80.7%。

Table 3.5 Poisson regression analysis of risk factors for IPD among the elderly aged >= 75 years in 2009

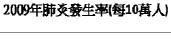
Multivariate Analysis

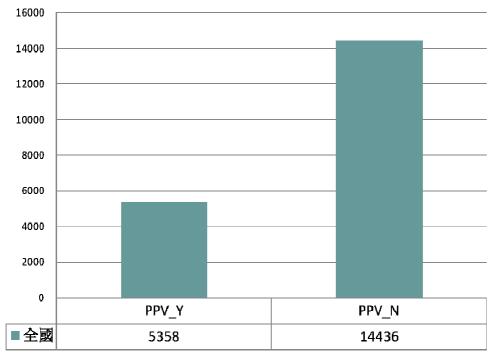
		exp(B)	95% C.I.	95% C.I. of exp(B)		
		exp(b)	lower upper		P	
PPV	N	1	-	-	-	
	Y	0.193	0.111	0.335	<.0001	
	75_79	1	-	-	-	
Age	80~84	1.733	1.165	2.58	0.0067	
	85~89	2.086	1.327	3.281	0.0014	
	90+	3.187	1.882	5.397	<.0001	
Gender	Male	1	-	-	-	
	Female	0.366	0.253	0.53	<.0001	
心臟病	N	1	-	-	-	
	Y	1.16	0.791	1.699	0.4474	
腦血管疾						
病	N	1	-	-	-	
<i>/</i> • •	Y	1.441	1.023	2.029	0.0364	
慢性呼吸						
道疾病	N	1	-	-	-	
~//////	Y	3.302	2.387	4.566	<.0001	
T57 L4						
腎臟疾病		1	-	-	-	
	Y	2.409	1.617	3.59	<.0001	

3. 肺炎(all-cause pneumonia) 發生率:

A. 2009年全國75歲以上老人因肺炎發生率,有施打PPV者為每十萬人5358次,未施打者為每十萬人14436次 (p<0.0001)。有施打PPV者因肺炎之住院次數較未施打者少。

Figure 3.4





- B. 以Poisson regression 分析,經multivariate analysis後得知未施打PPV,性別為男性,年齡越大,合併心臟疾病或腦血管疾病或慢性呼吸道疾病或腎臟疾病均為獨立之危險因子,結果列於Table 3.6。
- C. 施打PPV者之相對危險為未施打者之 0.399,表示PPV23降低肺炎之風險 達到60%。

Table 3.6 Poisson regression analysis of risk factors for pneumonia hospitalization among the elderly aged >= 75 years in 2009

		Multipl	le Analysis		
		exp(B)	95% C.I.	of exp(B)	P
			lower	upper	
PPV	N	1	_	_	_
11 4	Y	0.399	0.393	0.406	<.0001
	75_79	1	-	-	-
Age	80~84	1.555	1.533	1.577	<.0001
	85~89	2.091	2.059	2.125	<.0001
	90+	2.737	2.685	2.79	<.0001
Gender	Male	1	-	-	-
	Female	0.703	0.694	0.711	<.0001
心臟病	N	1	-	-	-
	Y	1.338	1.318	1.358	<.0001
脳血為虎					
腦血管疾 病	N	1	-	-	-
וליול	Y	2.689	2.658	2.72	<.0001
慢性呼吸					
道疾病	N	1	-	-	-
	Y	4.977	4.917	5.037	<.0001
腎臟疾病	N	1	-	-	-
	Y	1.706	1.68	1.733	<.0001

※PPV_Y為有注射PPV23疫苗之族群,PPV_N為無注射PPV23之族群。Y軸皆為人數。

D. 各種共病之住院率: 比較全國75歲以上長者各種慢性疾病病患有無注射 PPV23住院次數之比較列於Figure 3.5 ~3.8, 有施打 PPV23者,總住院率 均較低

Figure 3.5

2009年每人心臟病住院率

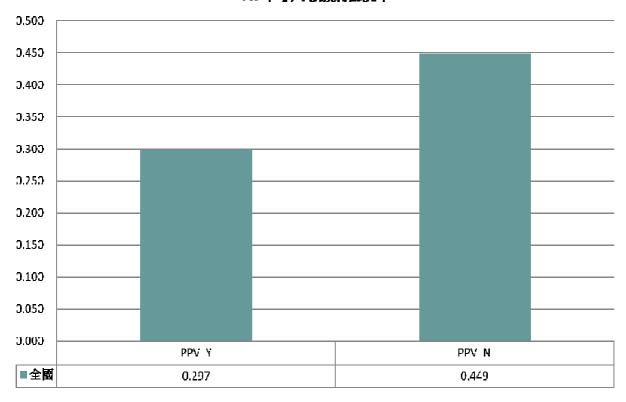


Figure 3.6

2009年每人腦血管疾病住院率

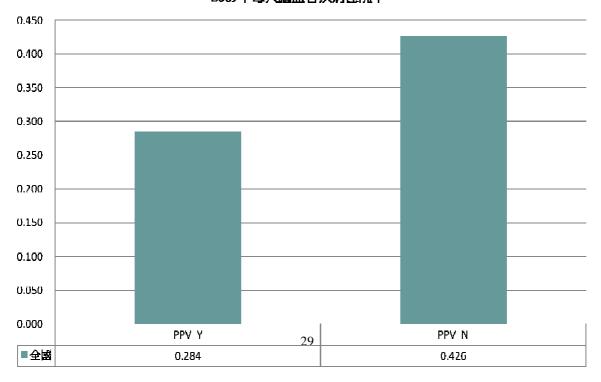


Figure 3.7



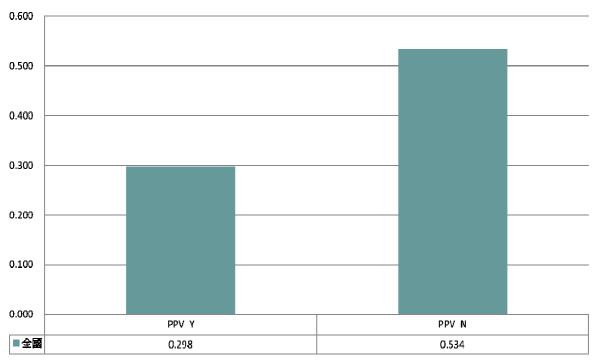
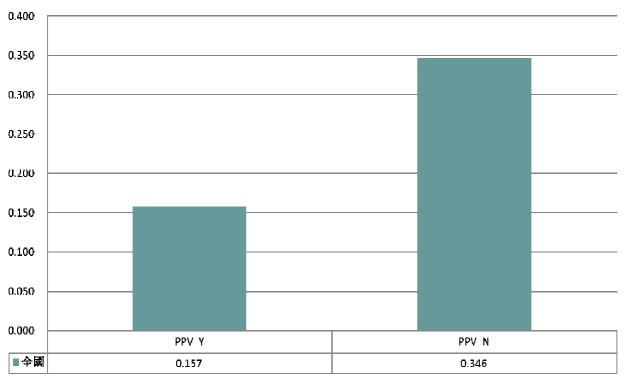


Figure 3.8 2009年每人慢性腎衰竭及腎病症候群住院率



4. 各種共病之肺炎住院率: 比較全國75歲以上長者各種慢性疾病病患有無注射 PPV23因肺炎住院之次數列於Figure 3.9~3.12, 有施打 PPV23者, 因肺炎住院之次數均較低

Figure 3.9 2009年每人心臟病人因肺炎住院率

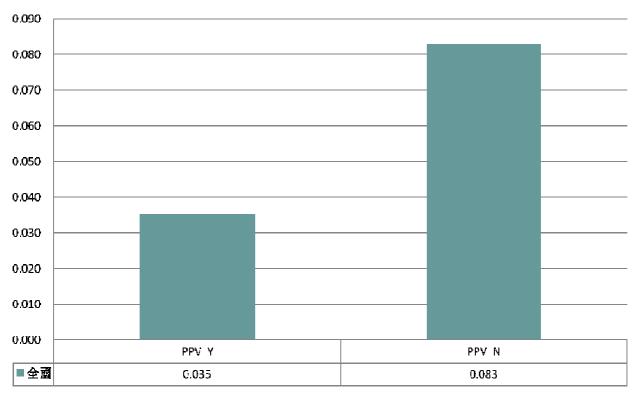


Figure 3.10 2009年每人腦血管疾病病人因肺炎住院率

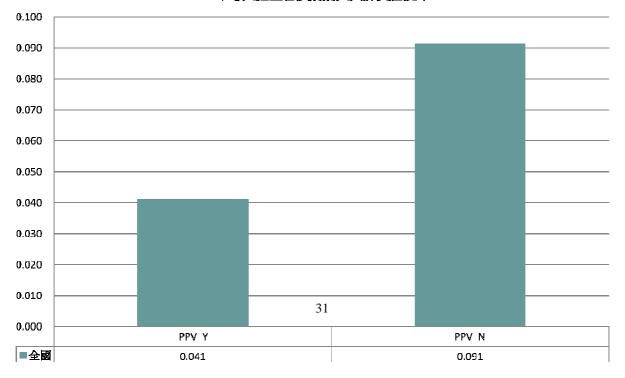


Figure 3.11

2009年每人慢性呼吸道疾病病人囚肺炎住院率

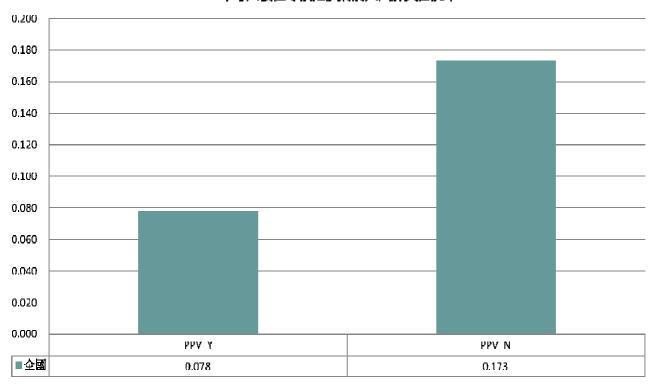
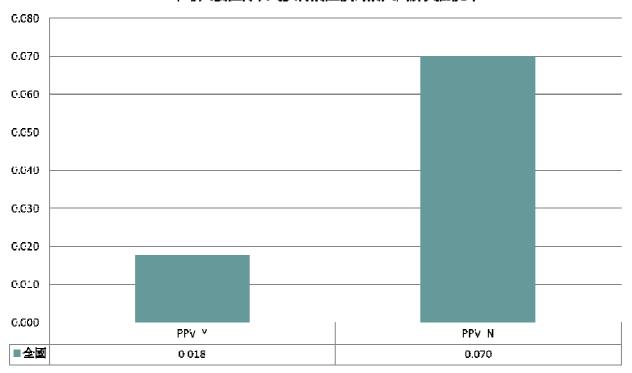


Figure 3.12

2009年每人慢性肾衰竭及腎病症候群病人因肺炎住院率



※藥物經濟學分析結果:

根據本研究團隊串聯衛生署統計室資料庫、疾管局疫苗注記資料庫、法定傳染病IPD資料庫等資料庫,依照前述之研究方法進行,得到下列數據資料。

以下分為三大方向敘述: Overall Cost、Average Cost、住院平均天數

Overall Cost:

Chart 3-1 主要疾病(Pneumococal sepsis)-住院總花費

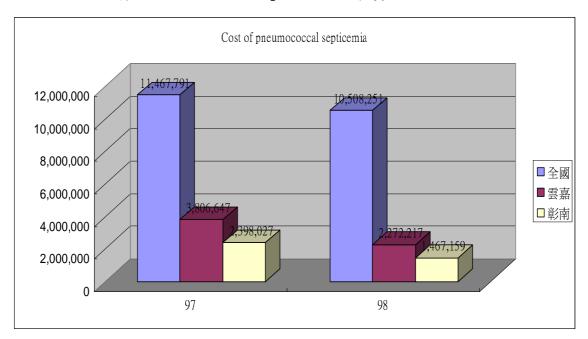


Chart 3-2 主要疾病(Pneumococal sepsis)-平均住院總花費

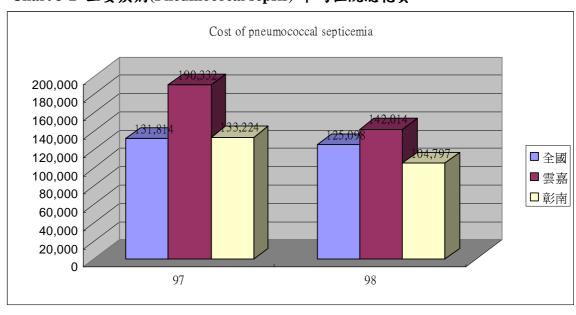


Chart 3-3 主要疾病(Pneumonia) - 住院總花費

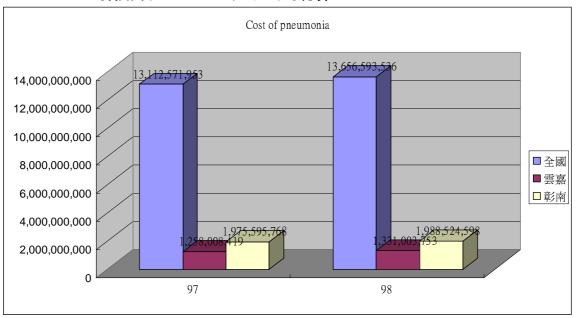


Chart 3-4 主要疾病(Pneumonia) -平均住院花費

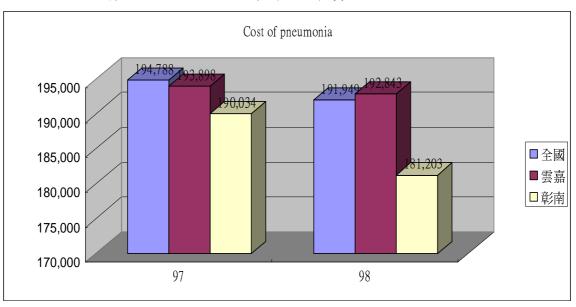


Chart 3-5 主要疾病(Pneumonia)-門診總花費

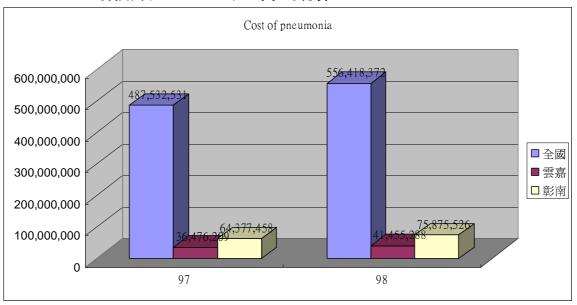
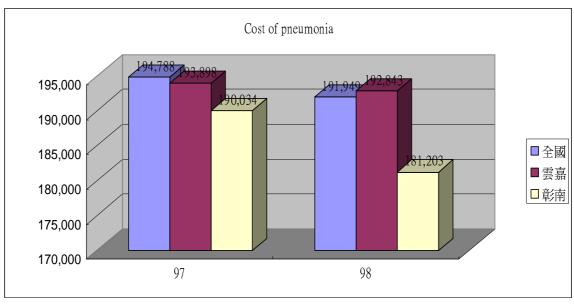


Chart 3-6 主要疾病(Pneumonia) -平均門診花費



Average Cost:

Chart 3-7 2008年主要疾病(Pneumonia)-平均住院花費(PPV vs. None)

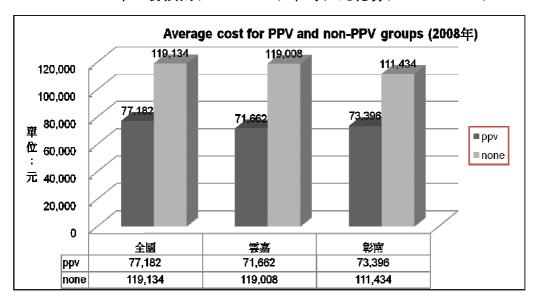


Chart 3-8 2009年主要疾病(Pneumonia)-平均住院花費(PPV vs. None)

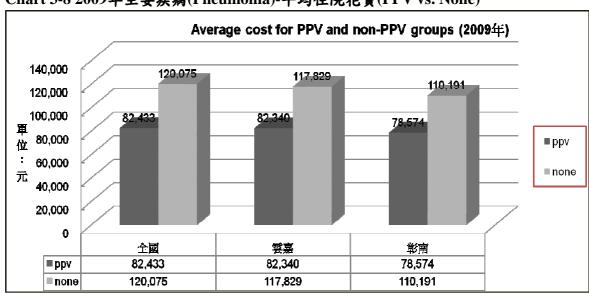


Chart 3-9 2008年主要疾病(Pneumonia)-平均門診花費(PPV vs. None)

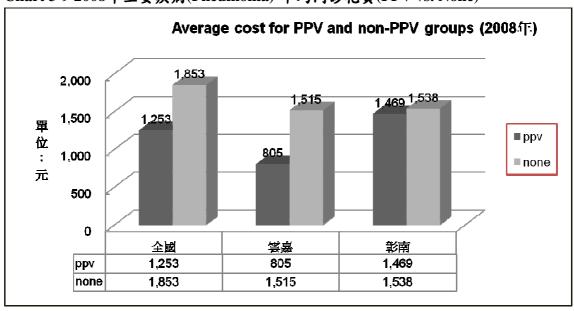
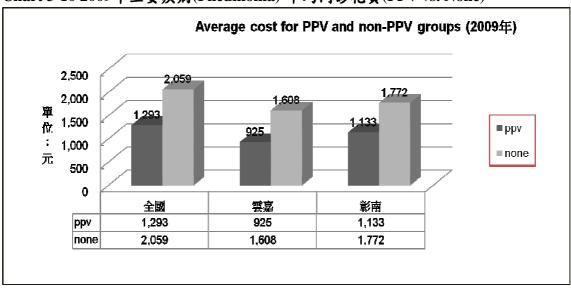


Chart 3-10 2009年主要疾病(Pneumonia)-平均門診花費(PPV vs. None)



總住院天數:

Chart 3-11 2008~2009年主要疾病(Pneumococal sepsis)-總住院天數

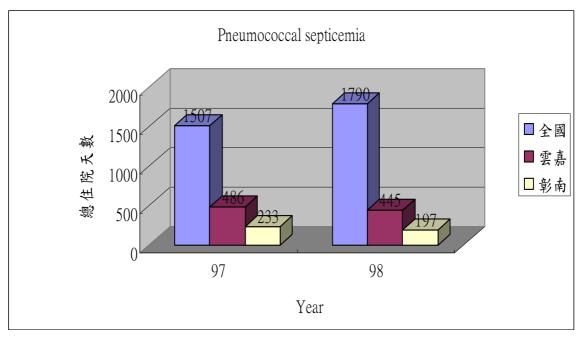


Chart 3-12 2008~2009年主要疾病(Pneumnia)-總住院天數

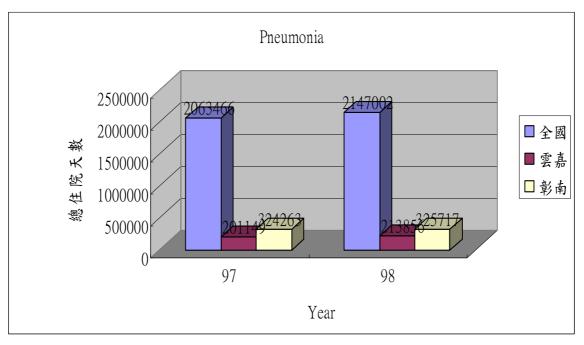
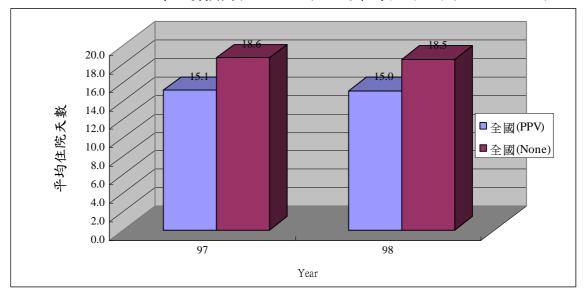


Chart 3-13 2008~2009年主要疾病(Pneumnia)-全國平均住院天數(PPV vs.None)



二、臨床世代研究資料庫結果分析

(1) 人口學變項

A. 社區長者:

2009年1月20日至5月1日間,於桃園縣龜山鄉陸光三村之千禧新城社區,以及公西村完成社區65歲以上長者收案103人,男性31人,女性72人,年齡分布為65至88歲。

Table 3-7. 社區 65 歲以上長者,共 103 人口學變項

性別		男性		女性			
人數		31	72				
百分比		30.1%		69.9%	١		
年龄層	65-69 歲	70-74 歲	75-79 歲	80-84 歲	85-88 歲		
人數	46	31	17	8	1		
百分比	44.7%	30.1%	16.5%	7.8%	1%		
	平均值:	71.3 歲 ;	眾數:68歲	; 範圍:	65-88 歲		

B. 腎衰竭病患

2009年1月6日至1月14日間,於桃園長庚醫院洗腎中心門 診收案203人,男性128人,女性75人,年齡分布為28至91歲。

Table 3-8. 腎衰竭病患,共 203 人人口學變項

性別		男	性			女	性		
人數		12	28		75				
百分比		63.	1%		36.9%				
年龄層	28-29 歲	30-39 歲	40-49 歲	50-59 歲	60-69歲 70-79歲 80-89歲 90-91歲				
人數	1	12	20	74	59	33	3	1	
百分比	0.5%	5.9%	9.9%	36.5%	29.1%	16.3%	1.5%	0.5%	
		平均值	:59.2 歲	;眾數	:59歲;	範圍:2	8-91 歲		

(2) 鼻咽肺炎鏈球菌帶原情況

A. 社區 65 歲以上長者

肺炎鏈球菌疫苗注射前之鼻咽拭紙篩檢,收案 103 人中 101 人之培養結果,S.pneumoniae 培養陽性率為 3% (N=3),S.aureus 培養陽性率為 13.9% (N=14),P.aeruginosa 培養陽性率為 1% (N=1),A.baumannii 培養陽性率為 0% (N=0),H.infleunzae 培養陽性率為 2% (N=2),H.parainfleunzae 培養陽性率為 2% (N=2)。

B. 腎衰竭患者

肺炎鏈球菌疫苗注射前之鼻咽拭紙篩檢,收案 203 人中 159 人之培養結果, S.pneumoniae 培養陽性率為 1.9% (N=3), S.aureus 培養陽性率為 18.2% (N=29), P.aeruginosa 培養陽性率為 1.9% (N=3), A.baumannii 培養陽性率為 0% (N=0), H.infleunzae 培養陽性率為 1.9% (N=3), H.parainfleunzae 培養陽性率為 0% (N=0)。

Table 3-9. 社區長者 & 腎衰竭患者疫苗注射前鼻咽帶原菌情形

	S.pne	umoniae	S.a	ureus	P.aeri	uginosa	A.bau	mannii	H.inf	leunzae	H.para	infleunzae
Community baseline N=103	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Negative (-)	98	97.0%	87	86.1%	100	99.0%	101	100%	99	98.0%	99	98.0%
Positive (+)	3	3.0%	14	13.9%	1	1%	0	0%	2	2%	2	2%
count		101	1	.01	1	.01	1	01	1	.01	-	101
NA		2		2		2		2		2		2
ESRD baseline N=203	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Negative (-)	156	98.1%	130	81.8%	156	98.1%	159	100%	156	98.1%	159	100%
Positive (+)	3	1.9%	29	18.2%	3	1.9%	0	0%	3	1.9%	0	0%
count		159	1	.59	1	.59	1	59	1	.59	-	159
NA		44	4	44	4	44	۷	14	•	44		44

C. 疫苗注射後一個月追蹤

肺炎鏈球菌疫苗注射後一個月追蹤之鼻咽拭紙篩檢,社區長者追蹤 42 人之培養結果, S.pneumoniae 培養陽性率為 4.2% (N=3),相較於疫苗注射前 3%為略高,但兩者並未達到統計上的顯著差異(p-value=0.692),腎衰竭患者追蹤 140 人之培養結果, S.pneumoniae 培養陽性率為 2.14% (N=3),相較於疫苗注射前 1.9%為略低,但兩者並未達到統計上的顯著差異(p-value > 0.999)。

Table 3-10. 社區長者、腎衰竭患者疫苗注射前及注射後一個月,鼻咽 S.pneumoniae 培養陽性率

菌種	S.pneumoniae								
	baseline 1m								
Group	Е	SRD	cor	community		ESRD		nmunity	
	N	%	N	%	N	%	N	%	
(-)	156	98.1%	98	97.0%	137	97.9%	68	95.8%	
rare	0	0%	1	1.0%	1	0.7%	0	0%	
light	2	1.3%	1	1.0%	1	0.7%	1	1.4%	
moderate	1	0.6%	1	1.0%	1	0.7%	2	2.8%	
					•				
count		159		101		140		71	
NA		44	2			63		32	
total		203		103		203	103		

D. 疫苗注射後六個月追蹤

肺炎鏈球菌疫苗注射後六個月追蹤之鼻咽拭紙篩檢,社區長者追蹤 80 人之培養結果, S.pneumoniae 培養陽性率為 1.25% (N=1),相較於疫苗注射前 3%為略低,但兩者並未達到統計上的顯著差異(p-value=0.631),腎衰竭患者追蹤 135 人之培養結果, S.pneumoniae 培養陽性率為 1.48% (N=2),相較於疫苗注射前 1.9%為略低,但兩者並未達到統計上的顯著差異(p-value>0.999)。

Table 3-11. 個案疫苗注射前及注射後六個月,鼻咽 S.pneumoniae 培養陽性率

菌種	S.pneu	ımoniae						
	baselir	ne			6m			
Group	ESRD	ı	comn	nunity	ESRD		comr	nunity
_	N	%	N	%	N	%	N	%
(-)	156	98.1%	98	97.0%	133	98.5%	79	98.75%
rare	0	0%	1	1.0%	0	0%	0	0%
light	2	1.3%	1	1.0%	1	0.74%	1	1.25%
moderate	1	0.6%	1	1.0%	1	0.75%	0	0%
count	159		101		135		80	
NA	44		2		68		23	
total	203		103		203		103	

E. 疫苗注射後一年追蹤

(a) **肾衰竭患者**肺炎鏈球菌疫苗注射後一年之鼻咽拭紙篩檢,收案 203 人中 138 人之培養結果, S.pneumoniae 培養陽性率為 5.8% (N=8), S.aureus 培養陽性率為 16.7% (N=23), P.aeruginosa 培養陽性率為 1.4% (N=2), A.baumannii 培養陽性率為 0% (N=0), H.infleunzae 培養陽性率為 2.9% (N=4), H.parainfleunzae 培養陽性率為 0.8% (N=1)。其中,疫苗注射後一年 S.pneumoniae 培養陽性率為 5.8% 略高於注射前的 1.9%,但兩者在統計上並無顯著的差異(p-value=0.075)

Table 3-12. 腎衰竭患者疫苗注射前與注射一年後鼻咽帶原菌情形比較

	S.pne	итопіае	S.a	ureus	P.aeri	uginosa	A.bau	mannii	H.inf	leunzae	H.para	infleunzae
ESRD baseline N=203	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Negative (-)	156	98.1%	130	81.8%	156	98.1%	159	100%	156	98.1%	159	100%
Positive (+)	3	1.9%	29	18.2%	3	1.9%	0	0%	3	1.9%	0	0%
count	-	159	1	.59	1	.59	1	59	1	.59	-	159
NA		44		44	4	44	۷	14	4	44		44
ESRD 1y N=203	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Negative (-)	130	94.2%	115	83.3%	136	98.6%	138	100%	134	97.1%	137	99.2%
Positive (+)	8	5.8%	23	16.7%	2	1.4%	0	0%	4	2.9%	1	0.8%
count	-	138	1	.38	1	38	1	38	1	.38	-	138
NA		65	ı	65	(65	ϵ	55	(65		65

(b) 社區長者肺炎鏈球菌疫苗注射後一年之鼻咽拭紙篩檢,收案 103 人中 65 人之培養結果, S.pneumoniae 培養陽性率為 1.5% (N=1), S.aureus 培養陽性率為 6.2% (N=4), P.aeruginosa 培養陽性率為 1.5% (N=1), A.baumannii 培養陽性率為 0% (N=0), H.infleunzae 培養陽性率為 1.5% (N=1), H.parainfleunzae 培養陽性率為 1.5% (N=1)。

其中,疫苗注射後一年 S.pneumoniae 培養陽性率為 1.5% 略低於注射前的 3.0%,但兩者在統計上並無顯著的差異(p-value > 0.999)

Table 3-13. 社區長者疫苗注射前與注射一年後鼻咽帶原菌情形比較

	S.pne	rumoniae	S.a	iureus	P.aeri	uginosa	A.bau	ımannii	H.inf	leunzae	H.para	infleunzae
Community baseline N=103	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Negative (-)	98	97.0%	87	86.1%	100	99.0%	101	100%	99	98.0%	99	98.0%
Positive (+)	3	3.0%	14	13.9%	1	1%	0	0%	2	2%	2	2%
count		101	,	101	1	.01	1	01]	101		101
NA		2		2		2		2		2		2
Community 1y N=103	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Negative (-)	64	98.5%	61	93.8%	64	98.5%	65	100%	64	98.5%	64	98.5%
Positive (+)	1	1.5%	4	6.2%	1	1.5%	0	0%	1	1.5%	1	1.5%
count		65		65		65	(65		65		65
NA		38		38		38	<u> </u>	38		38		38

Table 3-14. 社區長者、腎衰竭患者疫苗注射前、注射後一個月、注射後六個月及注射 後一年,鼻咽 S.pneumoniae 培養陽性者之人口學變項

No.	Age	Sex	pre	1m	6m	1y
			(Community		
1	66	F	moderate	(-)	(-)	(-)
2	73	M	light	(-)	(-)	(-)
3	74	M	rare	(-)	(-)	失去追蹤
4	67	F	(-)	moderate	失去追蹤	(-)
5	68	F	(-)	moderate	(-)	RARE
6	68	F	(-)	light	(-)	(-)
7	69	F	(-)	(-)	light	(-)
				ESRD		
1	63	F	moderate	(-)	(-)	(-)
2	67	M	light	(-)	失去追蹤	失去追蹤
3	72	M	light	(-)	失去追蹤	RARE
4	67	M	(-)	moderate	(-)	(-)
5	71	M	(-)	rare	(-)	(-)
6	72	M	(-)	light	(-)	失去追蹤
7	61	M	(-)	(-)	light	(-)
8	41	M	(-)	(-)	moderate	(-)
9	69	F	(-)	(-)	(-)	moderate
10	60	M	(-)	(-)	(-)	moderate
11	63	F	(-)	(-)	(-)	moderate
12	63	M	(-)	(-)	(-)	light
13	56	M	(-)	(-)	(-)	light
14	60	M	(-)	(-)	(-)	light
15	59	F	(-)	失去追蹤	(-)	light

Table 3-15. 臨床世代研究-個案追蹤率

組別	施打疫苗	Baseline Data	1個月追蹤	6個月追蹤	1 年後追蹤
腎臟科病人	203 人	78.32%	68.97%	66.50%	67.99%
ESRD		159 人	140 人	135 人	138 人

社區長者	103 人	98.06%	68.93%	77.67%	63.11%
Community		101 人	71 人	80 人	65 人

1) 社區長者鼻帶菌率分析

收案 103 人,男性 31 人,女性 72 人,年齡分布為 65 至 88 歲。 於疫苗施打後 1,6 和 12 個月追蹤,有接受疫苗施打及鼻咽拭紙篩檢者,其鼻咽部肺炎鏈球菌(S.pneumoniae)帶菌率:

*在1,6,12個月三次的追蹤,帶菌率與疫苗施打前相比並無統計上的意義

	施打疫苗前	1個月追蹤	6個月追蹤	12個月追蹤
培養陽性率	3/101 (3%)	3/71 (4.2%)	1/80 (1.3%)	1/65 (1.5%)
與疫苗施打前		n-0.60	n=0.62	m> 0 00
的帶菌率相比		p=0.69	p=0.63	p>0.99

By Chi square or Fisher's exact test

2) 腎衰竭患者(ESRD) 帶菌率分析:

桃園長庚醫院洗腎中心門診收案 203 人,男性 128 人,女性 75 人,年齡分布為 28 至 91 歲。於疫苗施打後 1,6 和 12 個月追蹤,有接受疫苗施打及鼻咽拭紙篩檢者,其鼻咽部肺炎鏈球菌(S.pneumoniae) 帶菌率:

*在1,6,12 個月三次的追蹤,帶菌率與疫苗施打前相比並無統計上的意義

	施打疫苗前	1個月追蹤	6個月追蹤	12個月追蹤
培養陽性率	4/159 (2.5%)	3/140 (2.1%)	2/139 (1.4%)	8/138 (5.8%)
與疫苗施打前 的帶菌率相比		P>0.99	P=0.69	P=0. 24

By Chi square or Fisher's exact test

Table 3-16. 社區長者、腎衰竭患者疫苗注射前、注射後一個月、注射後六個月及注射後一年,鼻咽 S.pneumoniae 培養陽性者之血清型鑑定

		• • •	• •			
No.	Age	Sex	pre	1m	6m	1y
				Community		
1	66	F	23A	(-)	(-)	(-)
2	73	M	6B	(-)	(-)	(-)
3	74	M	23F	(-)	(-)	失去追蹤
4	67	F	(-)	23A	失去追蹤	(-)
5	68	F	(-)	14	(-)	14
6	68	F	(-)	*	(-)	(-)
7	69	F	(-)	(-)	14	(-)
				ESRD		
1	63	F	15B	(-)	(-)	(-)
2	67	M	14	(-)	失去追蹤	14
3	72	M	6B	(-)	失去追蹤	失去追蹤
4	67	M	(-)	*	(-)	(-)
5	71	M	(-)	14	(-)	(-)
6	72	M	(-)	14	(-)	失去追蹤
7	61	M	(-)	(-)	15B	(-)
8	41	M	(-)	(-)	14	(-)
9	69	F	(-)	(-)	(-)	6A
10	60	M	(-)	(-)	(-)	14
12	73	F	(-)	(-)	(-)	14
13	63	M	(-)	(-)	(-)	15B
14	56	M	(-)	(-)	(-)	*
15	60	M	(-)	(-)	(-)	14
16	59	F	(-)	失去追蹤	(-)	19

*無法鑑定出血清型

在24 株肺炎鏈球菌的血清鑑定,血清14型共11株,15B型共3株,6B型共2株,23A型共2株,6A、23F及19型各1株。有3株無法鑑定出血清型。

除了血清型 23A 和 6A 外,其它血清型都包含在 23 價肺炎鏈球菌疫苗中。

(3) 血清分析情況

研究結果:

目前完成 65 歲以上腎衰竭 53 位及社區老人各 38 位,注射前,注射後一、六個月、一年等四種血清型抗體之檢測。

a.基本資料

年齡: 腎衰竭病患 70.2±4.4 歲; 社區 68.7±2.7 歲

b.抗體濃度統計表(μg/ml, 統計使用 Mann-Whitney test)

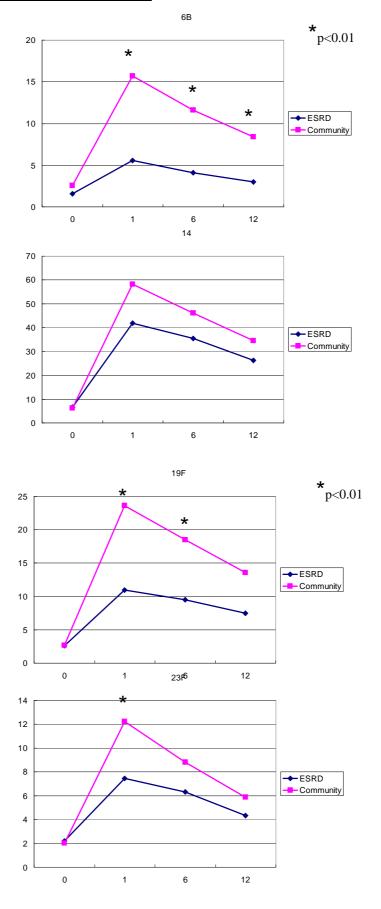
Table 3-17

	ESRD, ≧	ESRD, \geq 65 y/o (n=53)		nity (n=38)	
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	р
ST6B_0	1.56	1.06	2.58	3.67	0.10
ST6B_1	5.58	8.05	15.70	18.09	0.00
ST6B_6	4.11	4.40	11.58	15.38	0.01
ST6B_12	2.97	2.74	8.39	11.07	0.01
ST14_0	6.61	7.88	6.26	6.45	0.82
ST14_1	41.88	47.16	58.27	56.40	0.15
ST14_6	35.45	39.93	46.20	48.50	0.27
ST14_12	26.20	29.51	34.47	37.28	0.26
ST19F_0	2.65	4.74	2.72	2.82	0.93
ST19F_1	10.99	17.54	23.62	26.41	0.01
ST19F_6	9.53	13.77	18.51	23.20	0.04
ST19F_12	7.47	11.67	13.61	16.93	0.06
ST23F_0	2.20	2.41	2.02	2.86	0.75
ST23F_1	7.45	10.06	12.24	11.82	0.05
ST23F_6	6.33	7.72	8.83	8.45	0.15
ST23F_12	4.34	5.56	5.87	5.32	0.19

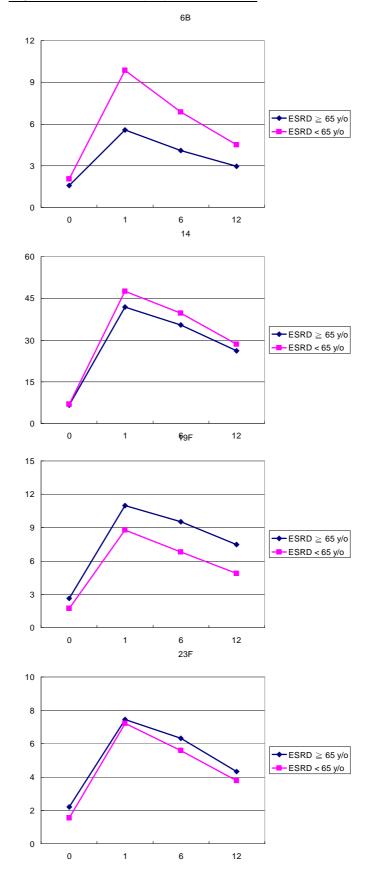
Table 3-18

	ESRD, ≥65 y/o(n=53)		ESRD, «	<65 (n=54)	
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	р
ST6B_0	1.56	1.06	2.04	1.82	0.10
ST6B_1	5.58	8.05	9.87	19.37	0.14
ST6B_6	4.11	4.40	6.87	12.43	0.13
ST6B_12	2.97	2.74	4.51	7.03	0.14
ST14_0	6.61	7.88	7.00	7.16	0.79
ST14_1	41.88	47.16	47.61	63.21	0.60
ST14_6	35.45	39.93	39.73	50.30	0.63
ST14_12	26.20	29.51	28.54	41.34	0.74
ST19F_0	2.65	4.74	1.74	1.50	0.19
ST19F_1	10.99	17.54	8.76	15.07	0.48
ST19F_6	9.53	13.77	6.83	8.54	0.23
ST19F_12	7.47	11.67	4.90	6.13	0.16
ST23F_0	2.20	2.41	1.56	1.70	0.12
ST23F_1	7.45	10.06	7.23	10.69	0.91
ST23F_6	6.33	7.72	5.58	7.34	0.61
ST23F_12	4.34	5.56	3.78	4.68	0.57

c. 四種血清型抗體於注射前後在 ESRD 與社區老人間差 異之比較表示於下圖:



d. 四種血清型抗體於注射前後在 ESRD-65 歲以上與 65 歲以下差異之比較表示於下圖:



e. ESRD 老人與社區老人注射後與注射前各血清型抗體 是否有兩倍以上升高之百分比

Table 3-19 ESRD 老人與社區老人注射後與注射前各血清型抗體是否有兩倍以上 升高之百分比

	ESRD ≥ 65 y/o	Community ≥ 65 y/o	x^2
ST6B_1	52.8%	78.9%	0.01
ST6B_6	43.4%	71.1%	< 0.01
ST6B_12	32.1%	55.3%	0.03
ST14_1	62.3%	84.2%	0.02
ST14_6	60.4%	81.6%	0.03
ST14_12	56.6%	73.7%	0.10
ST19F_1	50.9%	76.3%	0.01
ST19F_6	60.4%	71.1%	0.29
ST19F_12	39.6%	63.2%	0.03
ST23F_1	64.2%	86.8%	0.02
ST23F_6	54.7%	76.3	0.04
ST23F_12	30.2%	76.3%	< 0.001

f. ESRD-65 歲以上與 65 歲以下注射後與注射前各血清型 抗體是否有兩倍以上升高之百分比

Table 3-20 ESRD-65 歲以上與 65 歲以下注射後與注射前各血清型抗體是否有兩倍以上升高之百分比

	ESRD, \geq 65 y/o	ESRD, <65	\mathbf{x}^2
ST6B_1	52.8%	55.6%	0.78
ST6B_6	43.4%	50.0%	0.49
ST6B_12	32.1%	25.9%	0.48
ST14_1	62.3%	72.2%	0.27
ST14_6	60.6%	75.9%	0.08
ST14_12	56.6%	63.0%	0.50
ST19F_1	50.9%	59.3%	0.39
ST19F_6	60.4%	51.9%	0.37
ST19F_12	39.6%	38.9%	0.94
ST23F_1	64.2%	68.5%	0.63
ST23F_6	54.7%	63.0%	0.39
ST23F_12	30.2%	42.6%	0.18

- 一、疫苗施打健保資料庫相關探討
 - (一)全國總死亡率: 2002 年至 2005 年的死亡率皆維持在 6900 人上下,而 2006 年則下降到了 6400 人左右,之後些微的增加至 2008 年,到 2009 年又小幅的下降至 6600 人,但是都低於2005 年的人數。
 - (二)全國 75 歲以上長者因肺炎死亡率: 2002 年至 2007 年的死亡率皆維持在 400-450 人上下,而 2008 年則上升至 640 人左右。 2009 年 75 歲以上長者因肺炎死亡人數,由表中可看出在每個年齡區間,年齡越大,死亡率以倍數成長。
 - (三)全國 75 歲以上 PPV23 全面施打後, 肺炎發生率及相關疾病死亡率(皆為 75 歲以上長者): 在 IPD 發生率、2009 年肺炎發生率、2009 年心臟病死亡率、2009 年腦血管疾病死亡率、2009 年慢性呼吸道疾病死亡率、2009 年慢性腎衰竭及腎病症候群死亡率皆是無注射 PPV23 者高。
 - (四)全國 75 歲以上長者相關疾病住院率,有無注射 PPV23 之比較:在 2009 年每人心臟病住院率、2009 年每人腦血管疾病住院率、2009 年每人慢性呼吸道疾病住院率、2009 年每人慢性腎衰竭及腎病症候群住院率皆是無注射 PPV23 者高。
 - (五)全國75歲以上相關疾病長者之肺炎住院率,有無注射PPV23 做比較:在2009年每人心臟病人因肺炎住院率、2009年每人 腦血管疾病病人因肺炎住院率、2009年每人慢性呼吸道疾病 病人因肺炎住院率、2009年每人慢性腎衰竭及腎病症候群病 人因肺炎住院率皆是無注射PPV23者高。

(六) IPD 感染人數的 Poisson Regression 分析:

以全國 75 歲以上長者之"IPD 感染人數"做為Outcome,分析其分別在性別、年齡、有無施打 PPV23,以及其他 Comobility-心臟病、慢性呼吸道疾病、腦血管疾病、腎臟疾病等的發生率比率做 Poisson Regression 分析。其中透過Mutivariate Regression 主要可以發現,再考慮其他變數的影響之下,有施打 PPV 的人在 IPD 的感染機會(Incidence rate)是沒有施打 PPV 的人 0.193 倍;女性則為男性的 0.366 倍。另外,在 Comobility 的部分,有無心臟病沒有顯著性的差異;有腦血管疾病的機率是沒有腦血管疾病的 1.441 倍;有慢性呼吸道疾病的機率是沒有慢性呼吸道疾病的 3.302 倍;有腎臟疾病的機率是沒有腎臟疾病的 2.409 倍。

(七)因肺炎住院次數的 Poisson Regression 分析:

以全國 75 歲以上長者之 "**因肺炎住院夾數**" 做為 Outcome,分析其分別在性別、年齡、有無施打 PPV23,以及其他 Comobility-心臟病、慢性呼吸道疾病、腦血管疾病、腎臟疾病等的發生率比率做 Poisson Regression 分析。其中透過 **Mutivariate Regression** 主要可以發現,再考慮其他變數的影響之下,有施打 PPV 的人在因肺炎而住院的機率(Incidence rate)是沒有施打 PPV 的人 0.399 倍;女性則為男性的 0.703 倍。另外,在 Comobility 的部分,有心臟病的是沒有心臟病的 1.338 倍;有腦血管疾病的機率是沒有腦血管疾病的 2.689 倍;有慢性呼吸道疾病的機率是沒有慢性呼吸道疾病的人2.689 倍;有慢性呼吸道疾病的機率是沒有腎臟疾病的 1.706 倍。

二、藥物經濟學相關分析:

Overall Cost

在 Pneumococcal sepsis 的住院總花費上,全國 2008 年達 1146 萬,2009 年降為 1050 萬;在 Pneumonia 的住院總花費上,全國 2008 年達 131 億,2009 年為 136 億;在 Pneumonia 的門診總花費,全國 2008 年達 4 億 8 仟萬,2009 年為 5 億 5 仟萬;在 Pneumococcal sepsis 的平均住院花費,2008 年、2009 年皆以雲嘉地區居高,在 Pneumonia 的平均住院花費,全國 2008 年約 19 萬,2009 年也大約花費 19 萬, Pneumonia 的平均門診花費,全國 2008 年進 500 萬,2009 年也大約 花費 510 萬。

Average Cost

Pneumonia 的平均住院花費,在 2008 年及 2009 年施打 PPV 疫苗者不論雲嘉、彰南或全國之平均住院花費皆小於未施打者,而 Pneumonia 的平均門診花費在 2008 年及 2009 年,有施打 PPV 疫苗者不論雲嘉、彰南或全國之平均門診花費皆小於未施打者。

平均住院天數

Pneumococcal sepsis 的總住院天數,全國 2008 年達 1,507 天,2009年為 1,790天,在 Pneumonia 的總住院天數,全國 2008年達 2,063,466天,2009年為 2,147,002天,而在 Pneumonia 的全國平均住院天數。在 2008年及 2009年施打 PPV 疫苗者在全國、彰南、雲嘉之平均住院天數皆低於未施打者。

透過上述得到的資料,配合本研究藥物經濟模型的計算模式,我們可以得到初步的Cost-benefit ratio,分析有無注射疫苗對門診及住院相關的醫療成本的影響:

關於施打PPV23對全國住院醫療成本的Cost-benefit Ratio,我們計算出在2008年時,平均每增加1元的PPV疫苗注射成本,可以減少324元的住院醫療成本。而2009年的部份,平均每增加1元的PPV疫苗注射成本,可以減少40元的住院醫療成本

Table 4-1 2008~2009年Cost-benefit ratio全國住院醫療成本

97年	PPV	None	Difference	PPV cost	Cost-benefit ratio
全國	339,369,372	12,773,202,581	-12,433,833,209	38,413,900	-324
雲嘉	111,721,671	1,146,286,748	-1,034,565,077	26,744,900	-39
彰南	47,560,599	1,928,035,169	-1,880,474,570	263,900	-7,126

98年	PPV	None	Difference	PPV cost	Cost-benefit ratio
全國	1,648,988,974	12,007,604,562	-10,358,615,588	261,319,800	-40
雲嘉	230,717,432	1,100,286,321	-869,568,889	33,929,000	-26
彰南	259,292,572	1,729,232,026	-1,469,939,454	1,498,700	-981

再者,對於門診醫療成本花費的影響,在2008年的部份,平均每增加1元的PPV疫苗注射成本,可以減少11元的門診醫療成本花費; 2009年,平均每增加1元的PPV疫苗注射成本,可以減少1元的門診醫療成本花費。

Table 4-2 2008~2009年Cost-benefit ratio全國門診醫療成本

2008年	PPV	None	Difference	PPV cost	Cost-benefit ratio
全國	23,655,117	463,877,414	-440,222,297	38,413,900	-11
雲嘉	9,248,884	27,227,325	-17,978,441	26,744,900	-1
彰南	2,229,976	62,147,482	-59,917,506	336,700	-178

2009年	PPV	None	Difference	PPV cost	Cost-benefit ratio
全國	126,514,124	429,904,248	-303,390,124	261,319,800	-1
雲嘉	14,508,039	26,947,249	-12,439,210	33,929,000	-0.37
彰南	18,156,910	57,718,616	-39,561,706	4,005,400	-10

二、臨床世代研究資料庫相關探討

(1) 鼻咽肺炎鏈球菌帶原情況:

不論是腎衰竭患者或是社區長者在疫苗注射前鼻咽 S.pneumoniae 培養陽性者在疫苗注射後皆轉為陰性。此外,在 疫苗注射後一個月 S.pneumoniae 培養為陽性之新發個案,在注 射後六個月的追蹤大部份都轉變回陰性。而六個月之後的追 蹤,兩族群皆有發現新的陽性培養個案。在一年之後的追蹤, 腎衰竭患者則發現七名新的陽性培養個案,且兩個族群都有一 名注射前為培養陽性,注射後轉為陰性,.但一年後追蹤又再次 培養陽性的案例。

(2) 血清分析情況相關探討

- A.由肺炎鏈球菌疫苗注射後血清中抗體上升的為注射前之兩倍以上,被認定為對注射疫苗有適當反應 (Spika JS, et al. Pediatrics 1982)。 本研究中,65 歲以上腎衰竭接受長期洗腎病患注射 PPV23 一個月後約有 36%至 49%的病患對特定血清型無法產生 兩倍以上之抗體反應,而一般社區 65 歲以上老人無適當反應者 為 14%至 24%,除了血清型 19F外,6B,14 及 23F,無適當反應之比例在腎衰竭病患均比社區老人來得高。
- B. 65 歲以上慢性腎衰竭病患及社區老人注射 PPV23 前血中 6B、14、19F及 23F 之抗體濃度並無明顯差異。
- C. 注射後一個月,社區老人 6B、19F 及 23F 之抗體濃度均較腎 衰竭者高,並有統計學上之明顯差異。兩組之血清型 14 抗體濃 度在注射後一個月時並無明顯差異。
- D. 注射後六個月,社區老人 6B,19F之抗體濃度均較腎衰竭者高,並有統計學上之明顯差異。兩組之血清型 14 及 23F 抗體濃度在注射後六個月時並無明顯差異。注射一年後除 6B 仍是社區

老人較高外,其餘三種血清型抗體均無差異。

- E. 腎衰竭病患 65 歲以上或以下之抗體濃度並無統計上之差異,表示腎衰竭病患抗體反應不佳不是年齡的因素造成。
- F. 雖然肺炎鏈球菌抗體的濃度與其對肺炎鏈球菌感染的保護力仍不十分明確,對於何種濃度才是具有保護力也仍有爭議,WHO 認為產生之抗體濃度超過 0.35ug/ml 為有效之濃度 (WHO technical report series 927, TRS 927, 2005)。本研究顯示絕大多數老人,包括 ESRD 病患注射 PPV23 前的 4 種常見 serotypes 抗體濃度均超過 0.35ug/ml,可能的原因是因曾反覆接觸肺炎鏈球菌而自然產生抗體。而此濃度之抗體是否有保護效力仍未知。我們將進一步進行功能性抗體之檢測。

※流感疫苗分析:

本計劃原先設計與流行性感冒疫苗注射狀況做分析比較,並排除 其影響因子,但由於嘗試在疾管局資料庫進行全國流感疫苗注記檔之 串檔工作,發現所獲得的資料與實際狀況相差甚遠,明顯不符合目前 全國的注射狀況,以至於現階段無法進行分析。已商請疾管局針對有 關單位(鄉鎮市公所)協助進行流感疫苗注記檔的補齊後,本研究團隊 會再繼續完成流感疫苗的分析工作。

疫苗施打健保資料庫:

目前由雲嘉及彰南 2003 到 2007 之相關數據可歸納出幾個結論, 首先,由疫苗施打健保資料庫的相關統計資料中可發現,每年因特定 疾病死亡人數方面,IPD年度死亡個數主要是因 septicemia+pneumococcal infection 而死亡;流感與肺炎方面則可發 現,因肺炎而死亡的個數大多集中在非病毒性肺炎;而心臟病總體上 每1萬人死亡人數呈現逐年下降的趨勢;腦血管疾病每1萬人死亡人 數呈現逐年下降的趨勢;因慢性呼吸道疾病而死亡幾乎集中在 Chronic airway obstruction, not elsewhere classified 此種疾病中,且呈 現逐年下降的趨勢;因慢性腎衰竭及腎病症候群疾病而死亡主要集中 在 Acute renal failure、Chronic kidney disease 和 Renal failure, unspecified 此三種疾病中。此外,特定疾病每年發生人次方面,侵襲 性肺炎鏈球菌疾病在 Pneumococcal septicemia 中, septicemia+ pneumococcal infection 此種組合發生人次呈現逐年下降的趨勢,但 bacteremia + pneumococcal infection 此種組合每 1 萬人發生人次卻呈 現逐年上升的趨勢;在 Pneumococcal empyema thoracis 中, pleurisy + pneumococcal infection 此種組合每1萬人發生人次呈現逐年下降的趨 勢;非病毒性肺炎在2004、2005年每1萬人發生人次為最高,但流 感卻呈現逐年下降的趨勢;心臟病每年每1萬人發生人次總體來看呈 現逐年下降的趨勢;腦血管疾病呈現逐年下降的趨勢,且雲嘉地區每 1人發生人次比彰南地區來得高;慢性呼吸道疾病每年每1萬人發生 人次方面, Chronic airway obstruction, not elsewhere classified 呈現逐 年上升的趨勢且彰南地區每1人發生人次比雲嘉地區來得高;其他疾 病(ICD9 CODE,491-495)則呈現逐年下降的趨勢,而慢性腎衰竭及 腎病症候群疾病方面,Nephrotic syndrome、Chronic glomerulonephritis 和 Nephritis and nephropathy, not specified as acute or chronic 呈現下降

的趨勢。

此外,根據長庚兒童醫院林奏延院長於2007年研究之資料以及CDC自2007年10月起登錄IPD之資料,PPV23疫苗施打形成的保護力使得雲嘉地區再2008年時IPD之發生率下降,低於鄰近未施打PPV23之彰南縣市,2008年全國性施打後,彰南地區也產生保護力,使得兩地區IPD之發生率無顯著差異。

健保資料庫,死亡檔,及侵襲性肺炎鏈球菌資料分析,評估期間為2009年1月至12月,相當於全國性施打後之效益評估。分析2009健保資料庫及IPD登錄檔得知PPV23之施打者發生IPD之風險為未施打者之0.193,肺炎發生之風險為未施打者之0.399,可見PPV23施打確有減少75歲以上老人獲得IPD及肺炎之危險性。75歲以上老人獲得IPD之危險因子除了未施打 PPV23外,性別為男性,年齡越大,合併腦血管疾病或慢性呼吸道疾病或腎臟疾病均為獨立之危險因子。此外心肺神經腎臟等慢性病患施打 PPV23者整體住院率及因肺炎之住院率均較未施打 PPV23者為低。

藥物經濟學的部份,透過 Cost-benefit ratio,在 2008 年以及 2009年,平均每增加1元的肺炎疫苗注射成本,可以分別減少 320 及 40元在住院醫療成本的花費。令外在門診醫療花費的部份,平均每增加1元的肺炎疫苗注射成本,可以分別減少 11 及 1 元在門診醫療成本的花費。

臨床世代研究資料庫:

所得資料可發現,鼻腔中 S. pneumoniae 的帶菌狀況在疫苗施打前與施打後一個月及六個月之狀態在統計上並沒有顯著的差異。而在血清中抗體濃度的分析資料中也可得到下列幾個結論:

(1)因腎衰竭而長期接受洗腎之65歲以上老人,再接受 PPV23 注

射後約有36至49%對不同血清型無適當抗體反應,而非腎衰竭之65歲以上老人也有14至24%無適當反應,顯見多醣體疫苗因抗原性較淡白質差,誘發之抗體反應並非十分良好,而腎衰竭病患無反應之比例更較非腎衰竭之老人高。

- (2) 腎衰竭病患與非腎衰竭之老人除了無適當反應之比例之差異外,抗體上升之程度在兩組亦有明顯差異,此等差異在不同血清型間之有所不同,血清型 6B,14 和 19F,腎衰竭病患抗體上升之程度均較非腎衰竭之老人低,但在 19F 則兩組間無明顯差異,可能是不同血清型的莢膜多醣體抗原性強弱上之差異所致。
- (3)由本研究初步之結果來看,肺炎鏈球菌多醣體疫苗在65歲以上 老人施打後,某些血清型抗體的反應良好,仍有相當比例的老 人無法針對某些血清型產生適度的抗體反應,而合併腎衰竭的 老人,某些血清型抗體反應不佳的比例更高於非腎衰竭老人, 平均之抗體濃度異較低。
- (4) 本研究顯示絕大多數老人,包括 ESRD 病患注射 PPV23 前的 4 種常見血清型抗體濃度均超過 WHO 建議的有效濃度 0.35ug/ml。可能的原因是因曾反覆接觸肺炎鏈球菌而自然產生抗體。而此濃度之抗體是否有保護效力仍未知。
- (5)由流行病學資料之研究顯示,老人施打肺炎鏈球菌多醣體疫苗 有助於減少侵犯性肺炎鏈球菌疾病。但在腎衰竭之老人則無大 規模研究證實,由本研究可見,腎衰竭老人施打肺炎鏈球菌多 醣體疫苗後之抗體反應較差,或許是因為免疫力較差,藉由提 高疫苗之抗原性,也許可提高腎衰竭病患注射疫苗後之免疫反 應。
- (6) 腎衰竭病患施打疫苗後免疫反應衰減之程度是否較非腎衰竭者 快,本研究將持續三年,應可由三年之資料得到佐證。

陸、99年度計畫重要研究及對本署之具體建議

1.計畫之新發現或新發明

- (1) 健保資料庫,死亡檔,及侵襲性肺炎鏈球菌資料分析,評估期間為2009年1月至12月,相當於全國性施打後之效益評估。分析2009健保資料庫及IPD登錄檔得知PPV23之施打者發生IPD之風險為未施打者之0.193,肺炎發生之風險為未施打者之0.399,可見PPV23施打確有減少75歲以上老人獲得IPD及肺炎之危險性。75歲以上老人獲得IPD之危險因子除了未施打PPV23外,性別為男性,年齡越大,合併腦血管疾病或慢性呼吸道疾病或腎臟疾病均為獨立之危險因子。此外心肺神經腎臟等慢性病患施打PPV23者整體住院率及因肺炎之住院率均較未施打PPV23者為低。
- (2) 藥物經濟學的部份,透過 Cost-benefit ratio,在 2008 年以及 2009 年,平均每增加 1 元的肺炎疫苗注射成本,可以分別減少 320 及 40 元在住院醫療成本的花費。令外在門診醫療花費的部份,平均每增加 1 元的肺炎疫苗注射成本,可以分別減少 11 及 1 元在門診醫療成本的花費。
- (3) 老人施打肺炎鏈球菌多醣體疫苗有助於減少侵犯性肺炎鏈球菌疾病。但在腎衰竭之老人則無大規模研究證實,由本研究可見,腎衰竭老人施打肺炎鏈球菌多醣體疫苗後之抗體反應較差,或許是因為免疫力較差,藉由提高疫苗之抗原性,也許可提高腎衰竭病患注射疫苗後之免疫反應。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

本研究經過分析健保資料庫以及臨床世代資料庫,得知 PPV23 之施打者發生 IPD 之風險為未施打者之 0.193,肺炎發生之風險為未 施打者之 0.399。建議 75 歲以上長者配合政策施打 PPV23,並配合定 期身體健康檢查,可減少得到 IPD 及肺炎之危險性。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

(1)除了分析全面施打疫苗之前(2003~2006年)之相關疾病發生率、死亡率趨勢外,另外可針對2007年雲嘉地區部份老人施打後與2003~2006年之相關疾病發生率、死亡率趨勢比較。或是針對2007年雲嘉地區部份老人施打後,該年度之施打族群與未施打族群之相關疾病發生率、死亡率比較。並進行疫苗施打於雲嘉地區之75歲老人藥物經濟分析。

柒、参考文獻

- 1. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H: Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. Clin Infect Dis 2001;32(8):1141-54.
- BJ. Plouffe JF, File TM. Jr. : 2. Marston Incidence community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a active surveillance Study population-based in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. Arch Intern Med 1997;157(15):1709-18.
- 3. Anonymous. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997;46(RR-8):1-24.
- 4. Conaty S, Watson L, Dinnes J: The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. Vaccine 2004;22(23-24):3214-24.
- 5. Rubins JB, Puri AKG, Loch J, et al. Magnitude, Duration, Quality, and Function of Pneumococcal Vaccine Responses in Elderly Adults. The Journal of Infectious Diseases 1998;178(2):431-40.
- 6. Kolibab K, Smithson SL, K. SA, et al. Immune response to pneumococcal polysaccharides 4 and 14 in elderly and young adults. I Antibody concentrations, avidity and functional activity. Immunity & Ageing 2005;2(1):10.
- 7. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. European Respiratory Journal 2004;23(3):363-8.
- 8. World Health Organisation. Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Tech Rep Ser 2005;927(Annex 2):64–98.
- 9. http://www.cdc.gov.tw/ 疾病管制局官方網站。