

封面式樣

計畫編號：DOH90-DC-1059

行政院衛生署疾病管制局九十年度委託研究計畫

愛滋病毒感染病患在接種肺炎雙球菌疫苗後抗體效價反應之前瞻性

研究：著重在使用高效能的抗愛滋病毒藥物使用後之影響

A Prospective Study of Anti-capsular Antibody Responses to
Pneumococcal Vaccination among HIV-infected Persons: Emphasis on
Impact of HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy)

委 託 研 究 成 果 報 告

執行機構：台大醫學院 寄生蟲學科

研究主持人：洪 健 清

研究人員：劉玟君、楊采菱

執行期間：90年3月30日至90年12月31日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

目 錄

	頁 碼
封面	{ 1 }
目錄	{ 2 }
摘要	{ 3-7 }
本文	{ 8-16 }
{ 1 } 前言	{ 8 }
{ 2 } 材料與方法	{ 11 }
{ 3 } 結果	{ 13 }
{ 4 } 結論	{ 14 }
{ 5 } 參考文獻	{ 15 }

共 (16) 頁

中文摘要：

研究目的：肺炎雙球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 是愛滋病毒感染者引起社區肺炎和菌血症 (bacteremia) 最為常見的病原。雖然美國疾病管制局建議所有感染者都應接種肺炎球菌疫苗，但是，這些建議，仍然缺少臨床研究證實或支持。本臨床試驗即是針對在臺大醫院追蹤的感染者，進行肺炎疫苗接種，以評估接種疫苗是否會影響病毒量和 CD4+ 淋巴球數；接種疫苗是否能降低愛滋病毒感染者肺炎球菌的移生 (colonization) 機會；接種疫苗是否能降低愛滋病毒感染者發生侵犯性肺炎球菌感染的機會；接種疫苗後，其血清抗體效價是否會隨著使用高效能的抗病毒藥物後，CD4+ 淋巴球數增加時，逐漸增加。

研究方法：適合於接種肺炎球菌疫苗的受試者是在臺大醫院定期追蹤、年紀大 16 歲的愛滋病毒感染者。若在評估前一個月內住院或三個月內，曾接受過免疫治療、化學治療、放射治療或類固醇，則不適合接種。接種前和接種後一個月時，我們抽取 5-10 毫升的血液，已備追蹤病毒量在接種前後的變化。而後，我們收取患者定期 3 到 6 個月在門診追蹤定期檢驗病毒量和淋巴球數所剩餘的血，以備將來檢驗其對抗肺炎球菌抗體效價的變化。在定期的門診追中，我們同時詢問患者是否因任何疾病住院治療或接受呼吸道感染的藥物治療。我們並且在每年的 6 月到 9 月和 12 月到 3 月越間做患者的咽喉是子抹片培養。

主要發現：在 2001/1/1 到 2001/11/30 間，共有 264 位愛滋病毒感染者接種了含 23 種抗原 (23-valent) 的肺炎球菌疫苗，其中，28 位是女性；年紀為 37 歲 (20-77 歲)。接種時，除了五位，其他的病患均已接受高效能的抗病毒藥物。他們 (246 人) 接種前三個月內的病毒量為 400 copies/ml (400->750,000)；CD4+ 淋巴球數 (207 人) 為 $233 \times 10^6/L$ (1-1,250)：其中 7.5% < $50 \times 10^6/L$ ，17.9% < $100 \times 10^6/L$ ，41.5% < $200 \times 10^6/L$ ，85.0% < $500 \times 10^6/L$ 。接種後，三個月內的病毒量 (215 人) 為 400 copies/ml (400->750,000)；CD4+ 淋巴球數 (174 人) 為 $270 \times 10^6/L$ (4-1,160)：其中 8.0% < $50 \times 10^6/L$ ，14.9% < $100 \times 10^6/L$ ，35.1% < $200 \times 10^6/L$ ，82.8% < $500 \times 10^6/L$ 。

接種後，幾乎所有病患都有輕微的局部腫痛。僅有一位原本患有氣喘的患者再接種後三天內發生氣喘。再過去十個月的追蹤中，他因氣喘陸續住院三次。

再接種的試驗同時，我們也進行疫苗接種後，咽喉肺炎球菌移生機會的研究。在 215 位接受咽喉拭子培養的患者中，179 位曾接種疫苗。接種疫苗的患者中，14 位 (7.8%) 被發現咽喉肺炎球菌移生；而在 36 位未曾接種疫苗的患者中，3 位 (8.3%) 被發現咽喉肺炎球菌移生。兩者並無統計上顯著的差異。

結論：我們初步的結論是：在台灣地區的愛滋病毒感染者中，接種肺炎球

菌疫苗是安全的；接種肺炎球菌疫苗，長期而言，並不會影響使用高效能的抗病毒藥物患者的病毒量與 CD4⁺淋巴球數；接種肺炎球菌疫苗，並不會降低愛滋病毒感染者肺炎球菌移生的機會。至於接種肺炎球菌疫苗，能降低愛滋病毒感染者發生侵犯性肺炎球菌感染的機會，血清抗體效價是否會隨著使用高效能的抗病毒藥物後逐漸增加，目前血清抗體效價的檢驗方式尚在研究發展當中，而且觀察時間仍短。因此，我們還須較長時間的研究與觀察，方能回答後述的兩問題。

中文關鍵詞(至少三個)：肺炎雙球菌、侵犯性肺炎雙球菌感染、愛滋病毒感染、肺炎雙球菌疫苗、高效能的抗愛滋病毒藥物

Abstract

From January 1, 2001 to November 30, 2001, a total of 264 HIV-infected patients, 28 being female, received pneumococcal vaccination after giving written informed consent who were followed up at the AIDS unit of National Taiwan University Hospital. All with exception of 5 received highly active antiretroviral therapy (HAART). Their median age was 37 years (range, 20 to 77). Baseline plasma viral load (PVL) within 3 months of vaccination was 400 copies/ml (range, 400->750,000) by RT-PCR (Roche Amplicor). 170 of the 246 (69.1%) who had had PVL determination within 3 months of vaccination had PVL <400 copies/ml. Of the 207 patients who had had CD4+ lymphocyte count determination, the median CD4+ count was $233 \times 10^6/L$ (range, 1-1,250): 15 patients (7.2%) < $50 \times 10^6/L$, 37 (17.9%) < $100 \times 10^6/L$, 86 (41.5%) < $200 \times 10^6/L$ and 176 (85.0%) < $500 \times 10^6/L$. The median PVL of the 215 patients who had PVL determination within 3 months after vaccination was 400 copies/ml (range, 400->750,000). The median CD4+ count of the 174 patients who had such determination was $270 \times 10^6/L$ (range, 4-1160): 14 (8.0%) < $50 \times 10^6/L$, 26 (14.9%) < $100 \times 10^6/L$, 61 (35.1%) < $200 \times 10^6/L$, 144 (82.8%) < $500 \times 10^6/L$.

Minor pain at the injection site was noted almost in every vaccinee while no significant adverse effects were noted except in one patient who had had bronchial asthma developed fevers and recurrent asthma 3 days following vaccination. He had three admissions over the follow-up period in the past 10 months.

Throat swab was performed in 215 patients: 179 who also had had pneumococcal vaccination and 36 who had had no vaccination. Of the 179 vaccinees, 14 patients (7.8%) were colonized with *S. pneumoniae* while of the 36 patients without vaccination, 3 (8.3%) had colonization ($P > 0.05$).

We concluded that pneumococcal vaccination was safe in Taiwanese

HIV-infected patients in whom 41% were at the advanced stage of infection with CD4+ < 200 x 10⁶/L while they were receiving HAART. Vaccination did not affect CD4+ and PVL in the long-term during their continuation of HAART. While clinical benefit of prevention of invasive pneumococcal infection remains to be seen in a long-term follow-up study, pneumococcal vaccination may not be able to prevent HIV-infected individuals from colonization with *S. pneumoniae*.

Keyword: pneumococcal vaccination, *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal infection, HIV infection, highly active antiretroviral therapy (HAART)

(1) 前言 :

研究目的 :

1. 評估肺炎雙球菌疫苗在對於預防侵犯性疾病的效果。
2. 評估在使用抗病毒療法下，接種疫苗對於病毒量的影響。
3. 評估在使用抗病毒藥物後，接種者抗肺炎雙球菌抗體的變化。
4. 評估患者的 CD4+淋巴球上升到 200/毫升以上時抗肺炎雙球菌抗體的變化，以確定需再次接種疫苗。

背景分析 :

肺炎雙球菌是非洲地區和西方國家愛滋病毒感染患者的社區性肺炎和菌血症中最常見的病原之一【1-4】最近在舊金山地區的研究顯示:在 18-64 歲間罹患了肺炎雙球菌造成侵犯性疾病的患者中,約有 52.4%是感染愛滋病毒的患者【5】。因此,美國疾病管制與預防中心建議愛滋病毒感染患者應每 3-5 年接種肺炎雙球菌疫苗,以預防侵犯性疾病【6】。

雖然如此,感染愛滋病毒患者對於接種疫苗的反應可能較常人差【7】,特別是 CD4+淋巴球數愈低者,反應愈差。再者,抗體可能也較快消失【8】。為此,美國疾病管制與預防中心特別建議 CD4+淋巴球少於 200/毫升的愛滋

病毒感染患者，應在他們接受抗病毒治療後，CD4+淋巴球升至 200/毫升以上時，再次接種疫苗，以提昇效果【6】。

然而，接種疫苗可能造成患者血中愛滋病毒量短暫地上升【7】。例如：在美軍的愛滋病毒感染患者自願接種流行性感冒疫苗的試驗中發現，接種一個月後，病毒量上升的中間值達 $0.03 \log_{10}$ 【9】。但是在肺炎球菌疫苗的試驗中，病毒量的改變多寡，似乎沒有一致的結果【8,10】。Brichacek 等人的研究發現，在接種疫苗的 11 位受試者中，有 10 位的病毒量上升：上升值從 1.6 倍到 586 倍不等【9】。而在 Nielson 等人的研究中，在 103 位患者接種疫苗後，他們所監測的 p24 抗原量並沒有明顯的差異【8】。這些不一致的結果，可能源於實驗樣本採樣的不同和檢驗方式不同所致。再者，這些研究受試者，都沒有接受高效能抗愛滋病毒藥物治療。因此，在現階段廣泛使用此種抗病毒藥物療法情況下，患者對肺炎球菌疫苗的反應和其病毒量的變化，並未有相關的研究報告。

我們曾針對台大醫院的愛滋病患者的細菌血症及黴菌血症做了一個回

朔性研究，發現侵犯性的肺炎菌感染並不常見【11】。從 1994 年至 2000 年 6 月，在 435 位的患者中，只有三例菌血症和兩例氣管炎的病例【洪健清，未發表的數據】。這可能的原因，歸因於回擱性研究和患者大多接受了 TMP-SMX 做為肺囊蟲肺炎的預防所致【12】。因此，迄今我們仍不明瞭是否台灣地區的愛滋病毒感染患者也應接種疫苗。

當西方國家和台灣地區開始使用高效能的抗病毒藥物後，因愛滋病毒感染造成的死亡率和罹病率下降後，是否肺炎球菌感染所造成侵犯性疾病也同時減少了，是否患者接種疫苗後抗體效價反應變得更好，目前也缺乏研究結果【12,13,14】。因此本研究即想針對有意願接種肺炎球菌疫苗的患者進行一前瞻性研究，我們想評估在使用高效能的抗愛滋病毒藥物後，抗體效價的變化與血中病毒量的變化，並且比較接種和不接種患者間發生侵犯性肺炎雙球菌感染發生率的差異。

〔 2 〕 材料與方法：

材料：

1. 美商默沙東公司的 23 種多醣抗原的肺炎雙球菌疫苗
2. ROCHE-Amplacor 檢驗
3. 咽喉拭子抹片培養
4. CD4+檢驗試劑

方法：

對於所有同意接種疫苗的愛滋病毒感染患者，我們在上臂三角肌處皮下注射攜有 23 種多醣抗原的肺炎雙球菌疫苗，該疫苗乃購自美商默沙東公司，他帶有的抗原種類包括：1-5 型、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19F、19A、20、22F、23F 和 33F 等型。

適合於接種肺炎球菌疫苗的受試者是在臺大醫院定期追蹤、年紀大 16 歲的愛滋病毒感染患者。若在評估前一個月內住院或三個月內，曾接受過免疫治療、化學治療、放射治療或類固醇，則不適合接種。接種前和接種後一個月時，我們抽取 5-10 毫升的血液，已備追蹤病毒量在接種前後的變化。

而後，我們收取患者定期 3 到 6 個月在門診追蹤定期檢驗病毒量和淋巴球數所剩餘的血，以備將來檢驗其對抗肺炎球菌抗體效價的變化。患者

並且被告之，如發生發燒，呼吸道病症應立即到本院愛滋病房求醫，並安排系列的微生物學、放射線影像檢查。以確定有無發生侵犯性肺炎雙球菌感染。如在身上任何處都分離出肺炎球菌，我們將該菌種保存，並檢驗其抗原分型與抗生素敏感性。

而針對病毒量檢驗，我們一貫採用 ROCHE-Amplacor 檢驗方式，該試劑的檢驗敏感度為 400/毫升病毒量，如患者的病毒量少於 400/毫升，我們再將檢體離心處理，以能檢驗 50/毫升病毒量方式檢驗其病毒量變化。

血漿中抗肺炎球菌 IgG 與 IgG2 抗體的檢驗，我們將仿 Musher 等人所用的方式，採取 ELISA 的方式檢驗其效價的變化【15】。爾後，再針對抗體效價變化，病毒量變化和 CD4+淋巴球變化間進行分析核對。所有病患，不論是否接種疫苗都持續接受門診追蹤觀察達一年之久。

在定期的門診追中，我們同時詢問患者是否因任何疾病住院治療或接受呼吸道感染的藥物治療。我們並且在每年的 6 月到 9 月和 12 月到隔年 3 月越間做患者的咽喉拭子抹片培養。

(3) 結果 :

在 2001/1/1 到 2001/11/30 間，共有 264 位愛滋病毒感染者接種了含 23 種抗原 (23-valent) 的肺炎球菌疫苗，其中，28 位是女性；年紀為 37 歲 (20-77 歲)。接種時，除了五位，其他的病患均已接受高效能的抗病毒藥物。他們 (246 人) 接種前三個月內的病毒量為 400 copies/ml

(400->750,000)；CD4+淋巴球數 (207 人) 為 $233 \times 10^6/L$ (1-1,250)：其中 7.5% $<50 \times 10^6/L$ ，17.9% $<100 \times 10^6/L$ ，41.5% $<200 \times 10^6/L$ ，85.0% $<500 \times 10^6/L$ 。接種後，三個月內的病毒量 (215 人) 為 400 copies/ml

(400->750,000)；CD4+淋巴球數 (174 人) 為 $270 \times 10^6/L$ (4-1,160)：其中 8.0% $<50 \times 10^6/L$ ，14.9% $<100 \times 10^6/L$ ，35.1% $<200 \times 10^6/L$ ，82.8% $<500 \times 10^6/L$ 。

接種後，幾乎所有病患都有輕微的局部腫痛。僅有一位原本患有氣喘的患者再接種後三天內發生氣喘。再過去十個月的追蹤中，他因氣喘陸續住院三次。

再接種的試驗同時，我們也進行疫苗接種後，咽喉肺炎球菌移生機會的研究。在 215 位接受咽喉拭子培養的患者中，179 位曾接種疫苗。接種疫苗的患者中，14 位 (7.8%) 被發現咽喉肺炎球菌移生；而在 36 位未曾接種疫苗的患者中，3 位 (8.3%) 被發現咽喉肺炎球菌移生。兩者並無統計上顯著

的差異。

〔 4 〕 結論與建議：

我們初步的結論是：在台灣地區的愛滋病毒感染者中，接種肺炎球菌疫苗是安全的；接種肺炎球菌疫苗，長期而言，並不會影響使用高效能的抗病毒藥物患者的病毒量與 CD4+ 淋巴球數；接種肺炎球菌疫苗，並不會降低愛滋病毒感染者肺炎球菌移生的機會。至於接種肺炎球菌疫苗，能降低愛滋病毒感染者發生侵犯性肺炎球菌感染的機會，血清抗體效價是否會隨著使用高效能的抗病毒藥物後逐漸增加，目前血清抗體效價的檢驗方式尚在研究發展當中，而且觀察時間仍短。因此，我們還須較長時間的研究與觀察，方能回答後述的兩問題。

(5) 參考文獻 :

Krumholz HM, Sande MA, Lo B: Community-acquired bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome: clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Am J Med* 1989;86:776-9.

Redd SC, Rutherford GW III, Sande MA, et al: The role of human immunodeficiency virus in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J Infect Dis* 1990;162:1012-7.

Vugia DJ, Kiehlbauch JA, Yeboue K, et al: Pathogens and predictors of fatal septicemia associated with human immunodeficiency virus infection in Ivory Coast, West Africa. *J Infect Dis* 1993;168:564-70.

Janoff EN, O'Brien J, Thompson P, et al: *Streptococcus pneumoniae* colonization, bacteremia, and immune response among persons with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;333:845-51.

Nuorti JP, Butler JC, Celling L, Kool JL, Reingold AL, Vugia DJ: Epidemiologic relationship between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California. *Ann Intern Med* 2000;132:182-90.

1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48 (RR-10):1-66.

Janoff EN, Fasching C, Ojoo JC, O'Brien J, Gilks CF: Responsiveness of human immunodeficiency virus type 1-infected Kenyan women with or without prior pneumococcal disease to pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1997;175:975-8.

Nielsen H, Kvinesdal B, Benfield TL, Lundgren JD, Konradsen HB: Rapid

loss of specific antibodies after pneumococcal vaccination in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Scand J Infect Dis* 1998;30:597-601.

Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR: Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:430-3.

Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello S, Stevenson M: Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1191-9.

Hung CC, Hsueh PR, Hsieh SM, Liu JR, Chen MY, Luh KT: Bacteremia and fungemia in patients with advanced HIV infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998;97:690-7.

Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC: Clinical spectrum, morbidity and mortality of acquired immunodeficiency syndrome in Taiwan: a 5-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:(in press)

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.

Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV. *Lancet* 1998;352:1725-30.

Musher DM, Luchi M, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE: Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of serum with nontype-specific cell wall polysacchride. *J Infect Dis* 1990;161:728-35.