

計畫編號：DOH91- DC-1030

行政院衛生署九十一年度

研究計畫

**老年人接種肺炎雙球菌疫苗的安全性與  
效益評估(第三年)**

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：91年1月1日至91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 . . . . .	(5-9)
(二) 研究對象與方法 . . . . .	(9-12)
(三) 結果 . . . . .	(13-17)
(四) 結論 . . . . .	( 17 )
(五) 參考文獻 . . . . .	(18-20)
(六) 附表 . . . . .	(21-30)
(七) 附件 . . . . .	(31-32)
	共 32 頁

## 中文摘要

肺炎雙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。目前這種細菌已經至少被發現有 90 種血清型，為了克服太多血清型的製造困難，現在所上市使用的疫苗是含有 23 種血清型的疫苗，根據估計這種疫苗可以涵蓋已開發國家 85-90% 以上的侵襲性菌種。

美國預防接種諮詢委員會認為所有 65 歲以上老年人與容易得到嚴重感染的 2-65 歲慢性病人，都應該接種肺炎雙球菌疫苗。1999 年的九二一地震發過後，藥廠捐出一千多劑肺炎雙球菌疫苗。本計畫的目的在於免費接種疫苗的同時，評估疫苗的安全性與有效性。

本計畫於 1999 年 5 月分別在台中縣與南投縣的安養機構，收集了 1378 名個案接種疫苗，年齡平均值為  $74.99 \pm 11.34$  歲。此外在彰化縣的安養機構一共收集 1000 名接受問卷調查的個案，加上台中縣與南投縣安養機構一共 22 位拒絕接種疫苗個案，對照組的個案數一共 1022 名，年齡平均值為  $75.45 \pm 9.24$  歲。接種疫苗以後最常出現的副作用是注射部位疼痛(5.52%)，其次為發燒(2.98%)，其他副作用很少見，發生率都低於 2%。

經過一年半追蹤以後，只有 1 位對照組個案於門診發現有肺炎雙球菌肺炎。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 (42.4% ;  $P = 0.0038$ )。研究結果也發現流感疫苗可以減少住院率、「其他原因肺炎」與「其他原因敗血症」發生率，在控制流感疫苗的因素以後，肺炎雙球菌疫苗仍有減少住院率之效果。綜合本研究結果，肺炎雙球菌疫苗安全而有效，是老年人值得接種的一種疫苗。

關鍵詞：肺炎雙球菌、疫苗、老年人、肺炎

## 英文摘要

Pneumococcus is the most important pathogen of bacterial pneumonia, bacteremia, meningitis, otitis media and sinusitis in human. There has been at least 90 serotypes of pneumococcus being identified to date. Currently licensed pneumococcus vaccine contains 23 serotypes that may cover 85-90% of pneumococcus strains in invasive diseases.

Advisory Committee for Immunization Practice in the States recommended that the 23-valent pneumococcus vaccine should be given to people 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 to those living in areas suffering most from the earthquake. This study is aimed to evaluate the safety and efficacy of pneumococcus vaccine.

In May 2000, a total of 1378 people living in institutes for chronic care was enrolled and received pneumococcus vaccines. The age is  $74.99 \pm 11.34$  years in average. Another 1022 people living in institutes for chronic care were also enrolled to serve as a control. Their age averaged  $75.45 \pm 9.24$  years. The most common adverse reaction to vaccination is pain of injection site (5.52%), followed by fever (2.98%). Incidence of other adverse reactions was all below 2%.

One and a half year after the vaccination, there was only one cases with pneumococcal pneumonia in the control group. The hospitalization rate of 36.6% in the vaccine group was significantly lower than the rate of 42.4% in the control group ( $P = 0.0038$ ). The data also showed that influenza vaccine can lower the hospitalization rate and the occurrence of “pneumonia other than pneumococcus infection” and “sepsis other than pneumococcus infection.” After controlling the factor of influenza vaccine, the hospitalization rate was still lower in those who had received pneumococcus vaccination. It is concluded that pneumococcus vaccine is effective and safe in the elderly.

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

## 前言

肺炎雙球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 是一種革蘭氏陽性的雙球菌，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) 來做肺炎雙球菌的血清型分類，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。

肺炎雙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，肺炎雙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，肺炎雙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雙球菌，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雙球菌莢膜多醣疫苗 (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，成人感染肺炎雙球菌的死亡率仍然居高不下，人們才又再度發展疫苗。近年來抗藥性肺炎雙球菌的出現，更加速了這種疫苗的進一步研發工作。

肺炎雙球菌疫苗的製造，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雙球菌莢膜多醣，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，又因為肺炎雙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雙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雙球菌感染，所以對於高危險的病患發生類似疾病的時候，還是需要將肺炎雙球菌感染的可能性考慮在內。

近年來，台灣地區抗藥性肺炎雙球菌的比例有急速增加的現象。1990 至 1993 年，台灣南部的肺炎雙球菌，有 12% 對於 penicillin 的最低抑菌濃度超過 0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  [16]，台大醫院在 1986 年用 oxacillin 敏感試驗首次發現有 penicillin 抗藥性的肺炎雙球菌，1992 年這種 penicillin 抗藥性肺炎雙球菌（包括中度與高度抗藥性，最低抑菌濃度高於 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）的比率為 1.6%，1997 年此比率快速上升到 66.2% [17]。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 [17]。目前這些肺炎雙球菌對於 vancomycin 與 rifampin，都還沒有抗藥性出現 [17]。

台灣地區所分離出的肺炎雙球菌血清型，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% 的肺炎雙球菌 [17]。有 penicillin 抗藥性的菌株，主要是 23F、19F、6B 血清型 [18]，這與國外的情形類似。在抗藥性細菌急速增加的現況下，肺炎雙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。

在去年的九二一地震發過後，為了照顧地震災區的災民，藥廠捐出一千劑肺炎雙球菌疫苗，希望能夠付出一份心力幫助災區居民，這些疫苗的接種對象將是災區六十五歲以上的老年人。本計畫預定在



地震災區實施免費注射肺炎雙球菌疫苗的同時，藉此機會評估疫苗的安全性與有效性。研究結果將是第一個在台灣所作肺炎雙球菌疫苗的效益評估，也將可以提供衛生主管單位制定成人疫苗接種計畫的依據。

## 研究對象與方法

### [研究對象]

1. 疫苗組：於地震災區收集一千名居住於安養機構的老年人，於本人同意以後，進入本研究中。
2. 對照組：針對疫苗接種組的年齡、性別與居住地，每一名個案選擇一位左右對照組，也同樣都是居住於安養機構的老年人。
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雙球菌疫苗接種。

### [疫苗接種工作人員座談會]

為了讓參與疫苗接種作業的所有工作人員了解肺炎雙球菌疫苗，與各種問卷調查與研究的方法，以半天的時間在地震災區舉辦一場座談會，座談內容主要是解釋肺炎雙球菌疫苗並做研究問卷說明。

### [肺炎雙球菌疫苗]

採用默沙東藥廠製造的 23 價肺炎雙球菌莢膜多醣疫苗 (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 種肺炎雙球菌。注射方法是在上臂做肌肉注射。

#### [疫苗禁忌]

肺炎雙球菌疫苗具有很高的安全性，如果有發燒等需要特殊醫療的急性病症，不直接種疫苗；如果只是有慢性咳嗽等症狀，並非疫苗的禁忌。對於這種疫苗曾經有過敏性反應者，不宜再接種這種疫苗。

#### [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、是否接種過流感疫苗等項目，做問卷調查（附件一）。

#### [副作用評估]

接種疫苗至少一星期以後，訪視疫苗接種者，詢問在接種疫苗以後一週以內，是否曾經出現各種可能的副作用，包括注射部位疼痛、注射部位紅腫、注射部位硬塊、注射手臂酸麻、發燒、食慾不振、全身倦怠、全身肌肉酸痛、嘔吐、腹瀉、皮膚疹子等反應，並註明副作用發生的時間與持續的天數。為了避免發生其他感染性疾病的症狀，而與疫苗副作用發生混淆，在副作用調查的時候，詢問最近是否有感冒等病症。副作用評估表如附件二。

#### [保護效益評估]

於總計畫期限結束前，分別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，目前所能查到的資料包括 1999 年 1 月至 2001 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，P 值介於 0.05 至 0.1 之間視為有輕微差異。

查詢健保就醫記錄是根據所有個案的身份證字號去查詢，住院紀錄為無論住院診斷為何均予以查出，門診就醫記錄則針對符合下列相關 ICD 碼去查詢：

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]

本研究接種肺炎雙球菌疫苗的時間都在 2000 年 5 月，預計接種疫苗大約 1 個月以後可能會有保護效果，所以將 1999 年至 2001 年的診斷資料以 2000 年 7 月為界分為兩個時段。第一個時段為 1999 年 1 月至 2000 年 6 月，視為還沒有肺炎雙球菌疫苗效益的時期；第二個時段為 2000 年 7 月至 2001 年 12 月，視為已經可能有肺炎雙球菌效益的時期。此外為了評估流感疫苗對於本研究可能產生的影響，將問卷調查中回答在 1998-1999 年或 1999-2000 年曾經接種流感疫苗者分

為一小組，然後與這兩個年度均未接種流感疫苗者比較。

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
肺炎雙球菌肺炎	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
肺炎雙球菌敗血症	038.2	pneumococcal septicaemia
其他原因敗血症	038	sepsis other than pneumococcus pneumonia
肺炎雙球菌腦膜炎	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
肺炎雙球菌其他感染	041.2	pneumococcus infections of unspecified site

## 結果

### [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。在台中縣一共有 495 位，南投縣一共有 883 位接種疫苗，總計 1378 名個案，其中有 702 名為男性，年齡平均值為  $74.99 \pm 11.34$  歲，體重平均  $57.71 \pm 11.19$  公斤。

### [對照組]

在彰化縣的安養機構一共收集 1000 名接受問卷調查的個案，此外，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，所以可以作為對照的個案數一共有 1022 名，其中有 752 名為男性，年齡平均值為  $75.45 \pm 9.24$  歲，體重平均  $58.00 \pm 12.00$  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後，疫苗組台中縣有 494 人 (排除 1 人)，疫苗組南投縣有 883 人 (全資料齊全)，對照組剩下 1018 人 (排除 4 人)。

### [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(5.52%)，其次為發燒(2.98%)，其他副作用很少見，發生率都低於 2% (表二)。在研

究進行過程中，並未發現嚴重副作用。

#### [肺炎雙球菌感染]

在住院診斷之中，只有一位肺炎雙球菌肺炎病例，此個案屬於對照組，但其肺炎的發生是在第一個時段疫苗組的疫苗注射之前。住院診斷中，並沒有肺炎雙球菌敗血症、肺炎雙球菌腦膜炎與肺炎雙球菌其他感染等情形。

在門診診斷之中，有二位肺炎雙球菌肺炎病例，一位個案屬於疫苗組，但其肺炎的發生是在第一個時段疫苗組的疫苗注射之前。另一位個案屬於對照組，其肺炎發生於疫苗組注射疫苗之後。其他門診診斷中，並沒有肺炎雙球菌敗血症、肺炎雙球菌腦膜炎與肺炎雙球菌其他感染等情形。

#### [肺炎雙球菌疫苗與住院狀況]

接種疫苗之前的第一個時段（1999年1月至2000年6月），疫苗組與對照組在住院人數比率上並無差別，在各種住院診斷發生的頻率上也無差別，包括肺炎雙球菌肺炎、其他原因肺炎、肺炎雙球菌敗血症、其他原因敗血症、肺炎雙球菌腦膜炎、其他原因腦部感染與肺炎雙球菌其他感染（表三）。

接種疫苗之後的第二個時段（2000年7月至2001年12月），疫苗組在這段期間共有504（36.6%）人至少曾經住院一次，對照組則有432（42.4%）曾經住院，兩個住院比率在統計上有明顯差異（ $P = 0.0038$ ）。在各種住院診斷發生的頻率上則均無差別，包括肺炎雙球菌肺炎、其他原因肺炎、肺炎雙球菌敗血症、其他原因敗血症、肺炎雙球菌腦膜炎、其他原因腦部感染與肺炎雙球菌其他感染（表四）。

#### [肺炎雙球菌疫苗與門診狀況]

接種疫苗之前的第一個時段 (1999 年 1 月至 2000 年 6 月), 疫苗組與對照組在曾經就診比率上並無差別, 疫苗組的「其他原因敗血症」發生率 (5.5%) 稍高於對照組 (3.7%,  $P = 0.042$ ), 其他門診診斷發生的頻率在兩組間均無差別, 包括肺炎雙球菌肺炎、其他原因肺炎、肺炎雙球菌敗血症、肺炎雙球菌腦膜炎、其他原因腦部感染與肺炎雙球菌其他感染 (表五)。

接種疫苗之後的第二個時段 (2000 年 7 月至 2001 年 12 月), 疫苗組與對照組在曾經就診比率上並無差別, 疫苗組的「其他原因肺炎」發生率 (7.3%) 高於對照組 (4.1%,  $P = 0.001$ ), 其他門診診斷發生的頻率在兩組間均無差別, 包括肺炎雙球菌肺炎、肺炎雙球菌敗血症、其他原因敗血症、肺炎雙球菌腦膜炎、其他原因腦部感染與肺炎雙球菌其他感染 (表六)。

#### [流感疫苗與住院狀況]

接種疫苗之前的第一個時段 (1999 年 1 月至 2000 年 6 月), 疫苗組中曾經接種流感疫苗者的住院比率 (31.9%) 明顯低於未接種流感疫苗者 (50.2%;  $P < 0.0001$ ), 合併疫苗組與對照組數據之後, 也發現接種流感疫苗者的住院比率 (35.7%) 明顯低於未接種流感疫苗者 (47.6%;  $P < 0.0001$ )。疫苗組個案曾經接種流感疫苗者的住院診斷為「其他原因敗血症」的比率 (1.6%) 明顯低於未接種流感疫苗者 (3.4%;  $P = 0.024$ ), 合併疫苗組與對照組數據之後, 曾經接種流感疫苗者的「其他原因敗血症」住院診斷比率 (1.8%) 稍低於未接種流感疫苗者 (2.9%;  $P = 0.067$ )。在其他住院診斷發生的頻率上, 跟曾否接種流感疫苗並沒有統計上有意義的相關性, 這些診斷包括肺炎雙球菌肺炎、其他原因肺炎、肺炎雙球菌敗血症、肺炎雙球菌腦膜炎、其

他原因腦部感染與肺炎雙球菌其他感染 (表七)。

接種疫苗之後的第二個時段 (2000 年 7 月至 2001 年 12 月), 疫苗組中曾經接種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% ;  $P = 0.0008$ ), 合併疫苗組與對照組數據之後, 此差異即消失。疫苗組個案曾經接種流感疫苗者的住院診斷為「其他原因肺炎」的比率 (9.0%) 稍微低於未接種流感疫苗者 (12.0% ;  $P = 0.072$ ), 合併疫苗組與對照組數據之後, 此差異也消失。在其他住院診斷發生的頻率上, 跟曾否接種流感疫苗並沒有統計上有意義的相關性, 這些診斷包括肺炎雙球菌肺炎、肺炎雙球菌敗血症、其他原因敗血症、肺炎雙球菌腦膜炎、其他原因腦部感染與肺炎雙球菌其他感染 (表八)。

合併兩個時段的數據, 疫苗組中曾經接種流感疫苗者的住院比率 (49.4%) 明顯低於未接種流感疫苗者 (65.7% ;  $P < 0.0001$ ), 合併疫苗組與對照組數據之後, 也發現接種流感疫苗者的住院比率 (53.8%) 明顯低於未接種流感疫苗者 (63.4% ;  $P < 0.0001$ )。疫苗組個案曾經接種流感疫苗者的住院診斷為「其他原因肺炎」的比率 (13.3%) 明顯低於未接種流感疫苗者 (17.4% ;  $P = 0.036$ ), 合併疫苗組與對照組數據之後, 曾經接種流感疫苗者的「其他原因肺炎」住院診斷比率 (14.0%) 稍低於未接種流感疫苗者 (16.6% ;  $P = 0.092$ )。疫苗組個案曾經接種流感疫苗者的住院診斷為「其他原因敗血症」的比率 (4.6%) 明顯低於未接種流感疫苗者 (8.0% ;  $P = 0.008$ ), 合併疫苗組與對照組數據之後, 曾經接種流感疫苗者的「其他原因敗血症」住院診斷比率 (5.3%) 稍低於未接種流感疫苗者 (7.1% ;  $P = 0.073$ )。在其他住院診斷發生的頻率上, 跟曾否接種流感疫苗並沒有統計上有意義的相關性, 這些診斷包括肺炎雙球菌肺炎、肺炎雙球菌敗血症、肺炎雙球菌



腦膜炎、其他原因腦部感染與肺炎雙球菌其他感染 (表九)。

#### [流感疫苗與門診狀況]

合併疫苗組與對照組數據之後，曾經接種流感疫苗者的「其他原因肺炎」門診診斷比率 (8.8%) 明顯低於未接種流感疫苗者 (11.6% ;  $P = 0.03$ )，「其他原因敗血症」診斷比率 (1.9%) 稍微低於未接種流感疫苗者 (3.1% ;  $P = 0.08$ ) 在其他住院診斷發生的頻率上，跟曾否接種流感疫苗並沒有統計上有意義的相關性 (表十)。

#### [根據曾否接種流感疫苗分析肺炎雙球菌疫苗與住院之相關]

前述分析發現流感疫苗明顯影響到某些住院指標，所以接下來將疫苗組與對照組根據是否接種過流感疫苗再分為兩組分別比較，此分析只針對注射疫苗後的第二個時段 (2000 年 7 月至 2001 年 12 月)，兩年內曾經接種流感疫苗的 1576 名個案中，疫苗組的住院率 (32.7%) 明顯低於對照組 (43.8% ;  $P < 0.0001$ )。在所有住院診斷發生的頻率上，跟曾否接種肺炎雙球菌疫苗並沒有統計上有意義的相關性 (表八)。兩年內不曾曾接種流感疫苗的 819 名個案中，住院率與所有住院診斷發生的頻率上，跟曾否接種肺炎雙球菌疫苗並沒有統計上有意義的相關性 (表八)。

## 結論

第三年的研究結果雖然並未找到很多肺炎雙球菌感染的個案，以提供有意義的統計分析，但根據住院率來看，接種疫苗者在往後的一年半時間內，住院率明顯低於對照組。在去除流感疫苗可能的干擾後，仍然發現肺炎雙球菌疫苗可能可以減少住院率。

## 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. 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.
  17. 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.

18. 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.

表一、參與肺炎雙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	1378		1022	
年齡(歲)	74.99 ± 11.34		75.45 ± 9.24	
男:女	702:676		752:270	
體重(公斤)	57.71 ± 11.19		58.00 ± 12.00	
抽菸	111	8.06%	124	12.13%
喝酒	36	2.61%	174	17.03%
糖尿病	227	16.47%	148	14.48%
慢性阻塞性肺病	132	9.58%	167	16.34%
氣喘	33	2.39%	65	6.36%
肺結核	17	1.23%	54	5.28%
過敏性鼻炎	8	0.58%	36	3.52%
鼻竇炎	3	0.22%	19	1.86%
動脈硬化	20	1.45%	82	8.02%
高血壓	523	37.95%	447	43.74%
慢性心臟病	77	5.59%	181	17.71%
慢性肝病	15	1.09%	19	1.86%
肝硬化	2	0.15%	7	0.68%
慢性腎臟病	36	2.61%	55	5.38%
腦中風	240	17.42%	64	6.26%
使用免疫抑制劑	4	0.29%	6	0.59%
使用其他藥物	761	55.22%	659	64.48%
兩年內肺炎	86	6.24%	27	2.64%
兩年內住院	429	31.13%	350	34.25%
曾經種流感疫苗				
1998-1999 年	261	18.94%	638	62.43%
1999-2000 年	506	36.72%	173	16.93%

表二、接種肺炎雙球菌疫苗之副作用發生率

副作用	個案數	%
注射部位疼痛	76	5.52%
注射部位紅腫	9	0.65%
注射部位硬塊	9	0.65%
注射手臂酸麻	11	0.80%
發燒	41	2.98%
食慾不振	19	1.38%
全身倦怠	25	1.81%
全身肌肉酸痛	2	0.15%
嘔吐	11	0.80%
腹瀉	13	0.94%
皮膚疹子	4	0.29%

表三、疫苗組與對照組個案於 1999 年 1 月至 2000 年 6 月間之住院次數與診斷

	疫苗組 [病例數(%)]			對照組 [病例數(%)]	P 值*
	台中縣	南投縣	小計	彰化縣與其他	
個案數	494	883	1377	1018	
曾住院人數	167 (33.8)	384 (43.5)	551 (40.0)	401 (39.4)	NS
總住院人次	291	745	1036	869	
住院診斷					
肺炎雙球菌肺炎	0	0	0	1	NS
其他原因肺炎	27 (5.5)	58 (6.6)	85 (6.2)	73 (7.2)	NS
肺炎雙球菌敗血症	0	0	0	0	NS
其他原因敗血症	12 (2.4)	21 (2.4)	33 (2.4)	19 (1.9)	NS
肺炎雙球菌腦膜炎	0	0	0	0	NS
其他原因腦部感染	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	NS
肺炎雙球菌其他感染	0	0	0	0	NS

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

表四、疫苗組與對照組個案於 2000 年 7 月至 2001 年 12 月間之住院次數與診斷

	疫苗組 [病例數(%)]			對照組 [病例數(%)]	P 值*
	台中縣	南投縣	小計	彰化縣與其他	
個案數	494	883	1377	1018	
曾住院人數	137 (27.7)	367 (41.6)	504 (36.6)	432 (42.4)	0.0038
總住院人次	217	721	938	1016	
住院診斷					
肺炎雙球菌肺炎	0	0	0	0	NS
其他原因肺炎	36 (7.3)	106 (12.0)	142 (10.3)	95 (9.3)	NS
肺炎雙球菌敗血症	0	0	0	0	NS
其他原因敗血症	13 (2.6)	41 (4.6)	44 (3.2)	39 (3.8)	NS
肺炎雙球菌腦膜炎	0	0	0	0	NS
其他原因腦部感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	NS
肺炎雙球菌其他感染	0	0	0	0	NS

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



表五、疫苗組與對照組個案於 1999 年 1 月至 2000 年 6 月間之門診次數與診斷

	疫苗組 [病例數(%)]			對照組 [病例數(%)]	P 值*
	台中縣	南投縣	小計	彰化縣與其他	
個案數	494	883	1377	1018	
曾就診人數	31 (6.3)	59 (6.7)	90 (6.5)	55 (5.4)	NS
總就診人次	83	127	210	93	
診斷					
肺炎雙球菌肺炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	NS
其他原因肺炎	27 (5.5)	49 (5.5)	76 (5.5)	38 (3.7)	NS
肺炎雙球菌敗血症	0	0	0	0	NS
其他敗血症	5 (1.0)	8 (0.9)	13 (0.9)	7 (0.4)	0.042
肺炎雙球菌腦膜炎	0	0	0	0	NS
其他原因腦部感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	NS
肺炎雙球菌其他感染	0	0	0	0	NS

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

表六、疫苗組與對照組個案於 2000 年 7 月至 2001 年 12 月間之門診次數與診斷

	疫苗組 [病例數(%)]			對照組 [病例數(%)]	P 值*
	台中縣	南投縣	小計	彰化縣與其他	
個案數	494	883	1377	1018	
曾就診人數	46 (9.3)	73 (8.3)	119 (8.6)	70 (6.9)	NS
總就診人次	104	174	278	130	
診斷					
肺炎雙球菌肺炎	0	0	0	1 (0.1)	NS
其他原因肺炎	40 (8.1)	61 (6.9)	101 (7.3)	42 (4.1)	0.001
肺炎雙球菌敗血症	0	0	0	0	NS
其他原因敗血症	8 (1.6)	13 (1.5)	21 (1.5)	15 (1.5)	NS
肺炎雙球菌腦膜炎	0	0	0	0	NS
其他原因腦部感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	NS
肺炎雙球菌其他感染	0	0	0	0	NS

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

表七、流感疫苗與住院次數及診斷(1999年1月至2000年6月)

肺炎雙球菌疫苗分組	曾接種流感疫苗 [病例數(%)]			未接種流感疫苗 [病例數(%)]			P 值*		
	疫苗組	對照組	小計	疫苗組	對照組	小計	疫苗組 #	對照組 **	所有個案 ##
總個案數	767	809	1576	610	209	819			
曾住院人數	245 (31.9)	317 (39.2)	562 (35.7)	306 (50.2)	84 (40.2)	390 (47.6)	<0.0001	NS	<0.0001
總住院人次	444	689	1133	592	180	772			
診斷									
肺炎雙球菌肺炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)	NS	NS	NS
其他原因肺炎	41 (5.3)	58 (7.2)	99 (6.3)	44 (7.2)	15 (7.2)	59 (7.2)	NS	NS	NS
肺炎雙球菌敗血症	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因敗血症	12 (1.6)	16 (2.0)	28 (1.8)	21 (3.4)	3 (1.4)	24 (2.9)	0.024	NS	0.067
肺炎雙球菌腦膜炎	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因腦部感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.3)	0	2 (0.2)	NS	NS	NS
肺炎雙球菌其他感染	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS

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

# 比較已接種施打肺炎雙球菌疫苗的個案中，於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

\*\* 比較未接種施打肺炎雙球菌疫苗的個案中，於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

## 比較所有於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

表八、流感疫苗與住院次數及診斷 (2000 年 7 月至 2001 年 12 月)

肺炎雙球菌疫苗分組	曾接種流感疫苗 [病例數(%)]			未接種流感疫苗 [病例數(%)]			P 值*		
	疫苗組	對照組	小計	疫苗組	對照組	小計	疫苗組 #	對照組 **	所有個案 ##
總個案數	767	809	1576	610	209	819			
曾住院人數	251 (32.7)	354 (43.8)	605 (38.4)	253 (41.5)	78 (37.3)	331 (40.4)	0.0008	NS	NS
總住院人次	448	827	1275	490	189	679			
診斷									
肺炎雙球菌肺炎	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因肺炎	69 (9.0)	77 (9.5)	146 (9.3)	73 (12.0)	18 (8.6)	91 (11.1)	0.072	NS	NS
肺炎雙球菌敗血症	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因敗血症	25 (3.3)	33 (4.1)	58 (3.7)	29 (4.8)	6 (2.9)	35 (4.3)	NS	NS	NS
肺炎雙球菌腦膜炎	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因腦部感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	NS	NS	NS
肺炎雙球菌其他感染	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS

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

# 比較已接種施打肺炎雙球菌疫苗的個案中，於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

\*\* 比較未接種施打肺炎雙球菌疫苗的個案中，於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

## 比較所有於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

表九、流感疫苗與住院次數及診斷 (1999 年 1 月至 2001 年 12 月)

肺炎雙球菌疫苗分組	曾接種流感疫苗 [病例數(%)]			未接種流感疫苗 [病例數(%)]			P 值*		
	疫苗組	對照組	小計	疫苗組	對照組	小計	疫苗組 #	對照組 **	所有個案 ##
總個案數	767	809	1576	610	209	819			
曾住院人數	379 (49.4)	469 (58.0)	848 (53.8)	401 (65.7)	118 (56.5)	519 (63.4)	<0.0001	NS	<0.0001
總住院人次	892	1516	2408	1082	369	1451			
診斷									
肺炎雙球菌肺炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因肺炎	102 (13.3)	119 (14.7)	221 (14.0)	106 (17.4)	30 (14.4)	136 (16.6)	0.036	NS	0.092
肺炎雙球菌敗血症	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因敗血症	35 (4.6)	48 (5.9)	83 (5.3)	49 (8.0)	9 (4.3)	58 (7.1)	0.008	NS	0.073
肺炎雙球菌腦膜炎	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因腦部感染	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.5)	0	3 (0.4)	NS	NS	NS
肺炎雙球菌其他感染	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS

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

# 比較已接種施打肺炎雙球菌疫苗的個案中，於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

\*\* 比較未接種施打肺炎雙球菌疫苗的個案中，於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

## 比較所有於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

表十、流感疫苗與門診次數及診斷 (1999 年 1 月至 2001 年 12 月)

肺炎雙球菌疫苗分組	曾接種流感疫苗 [病例數(%)]			未接種流感疫苗 [病例數(%)]			P 值*		
	疫苗組	對照組	小計	疫苗組	對照組	小計	疫苗組 #	對照組 **	所有個案 ##
總個案數	767	809	1576	610	209	819			
曾就診人數	93 (12.1)	96 (11.9)	189 (12.0)	94 (15.4)	20 (9.6)	114 (13.9)	0.08	NS	NS
總就診人次	231	257	488	193	30	223			
診斷									
肺炎雙球菌肺炎	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因肺炎	78 (10.2)	61 (7.5)	139 (8.8)	82 (13.4)	13 (6.2)	95 (11.6)	0.06	NS	0.03
肺炎雙球菌敗血症	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因敗血症	15 (2.0)	15 (1.9)	30 (1.9)	19 (3.1)	6 (2.9)	25 (3.1)	NS	NS	0.08
肺炎雙球菌腦膜炎	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS
其他原因腦部感染	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	NS	NS	NS
肺炎雙球菌其他感染	0	0	0	0	0	0	NS	NS	NS

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

# 比較已接種施打肺炎雙球菌疫苗的個案中，於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

\*\* 比較未接種施打肺炎雙球菌疫苗的個案中，於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

## 比較所有於接種肺炎雙球菌疫苗之前兩年內有接種與未接種流感疫苗者。

附件一

肺炎雙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): \_\_\_\_\_

附件二

肺炎雙球菌疫苗副作用調查表

編號: \_\_\_\_\_

姓名: \_\_\_\_\_ 性別: 男 女

身分證字號: \_\_\_\_\_

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

訪視日期: 民國 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

疫苗注射後一週內是否發生感染性疾病:

否

沒有發燒的感冒

有發燒的感冒

腹瀉

其他(請說明): \_\_\_\_\_

副作用	由注射後第幾天開始發作*	一共持續幾天
注射部位疼痛#		
注射部位紅腫		
注射部位硬塊		
注射手臂酸麻		
發燒		
發燒的最高體溫**		
食慾不振		
全身倦怠		
全身肌肉酸痛		
嘔吐		
腹瀉		
皮膚疹子		
其他(請說明):		

\*注射後當天發作者，請填入 1；第二天發作者請填入 2，以下類推。

#注射部位疼痛意指注射部位有腫脹疼痛，不包括注射針孔之疼痛感。

\*\*請註明體溫測量的方法。