

計畫編號：DOH96-DC-1017

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

長期國民免疫力調查

研究報告

執行機構：長庚紀念醫院

計畫主持人：林奏延

研究人員：陳伯彥、林嘉伯

執行期間：2007 年 1 月 1 日至 2008 年 6 月 30 日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

中文摘要

傳染性疾病的防治是所有先進國家維護國民健康的重要公共衛生政策之一。而「預防接種」不但是疾病預防的首要任務，亦是相當有效且具經濟效益的防治手段。自1948年台灣實行預防接種政策後，常規疫苗的施打改變了原有的疾病流行病學，讓那些疫苗可預防疾病(例如麻疹、德國麻疹、腮腺炎和水痘等)的發生率在嬰幼兒大幅下降。但疫苗誘發的保護抗體持續時間有限，抗體消退後，可能導致某些疾病在成人或較大的年紀的兒童再度流行的可能性；以及新型疫苗(例如肺炎鏈球菌疫苗和輪狀病毒疫苗等)的引入與其接種效益的評估等，均需各該疾病流行病學及各該病原體血清抗體盛行率的全國性，前瞻性及持續性的調查資料，作為未來國家疫苗接種政策的參考依據。

本整合型計畫分成4個子計畫；(1)台灣地區一般民眾對疫苗可預防疾病之血清抗體保護力研究，發現麻疹的抗體盛行率在10歲至18歲的青少年族群有下降情形，值得繼續追蹤；腮腺炎疫苗的免疫反應較差，抗體盛行率在1歲施打疫苗後只有66.9%，之後維持在50-70%間，成人則提高到80%；水痘在接受常規疫苗接種的世代(2003年後出生)，都有九成左右的抗體陽性率；上述疾病抗體盛行率均有隨年齡增長而有上升趨勢。然而德國麻疹在成人的抗體陽性率低於兒童與青少年，尤其在成年婦女有最低的抗體陽性率。此外亦發現居住在台北的受試者比南部的受試者有較高的腮腺炎、德國麻疹與麻疹抗體盛行率；(2)研究台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌疾病的流行病學及好發血清型發現，高峰在2~5歲和65歲以上兩個族群，後者死亡率較高，而死亡率和血清型並未發現相關，全台灣發生率為2.27/10萬人/年，而0-5歲及大於等於60歲組分別為13.82及12.16例/10萬人/年，與歐洲國家相近。7價結合型肺炎鏈球菌疫苗約可涵蓋5歲以下幼兒好發血清型的73.5%；18歲以下72.3%。23價多醣體肺炎鏈球菌疫苗涵蓋70歲以上老人的好發血清型的71.0%，嬰幼兒及老人鏈球菌疫苗在台灣是值得即刻注意的議題；(3)輪

狀病毒疫苗在台灣使用的效果與效益分析認為，台灣地區幼兒感染的年齡逐漸延後(類似香港與新加坡)，而二種疫苗的效果主要在二歲以前。每年臺灣地區輪狀病毒腸胃炎的經濟負擔，估計應超過10億元臺幣。每劑輪狀病毒疫苗的價錢，全程二或三劑總合如能介於1,500至3,000元新台幣之間(共約5億)，似乎較能符合成本效益；(4)有關疫苗效價評估研究結果顯示，MMR疫苗之麻疹病毒效價兩廠均達其標誌含量，而A廠93個樣本中有46個樣本之腮腺炎疫苗效價低於該廠牌之標誌含量。另近末效期疫苗效價未達標誌含量者與貯存狀態及冷運冷藏之關連性值得進一步研究，而部分單位之疫苗冷儲管理仍有改善空間。

中文關鍵詞(至少三個)： 疫苗、侵襲性肺炎鏈球菌、輪狀病毒、血清學

Abstract

Vaccines stimulate the body's own immune system to protect the person against subsequent infection or disease. Immunization is a proven tool for controlling and eliminating life-threatening infectious diseases and is estimated to avert a lot of deaths each year. It is one of the most cost-effective health investments, with proven strategies that make it accessible to even the most hard-to-reach and vulnerable populations. The government should support and facilitate research and development to improve the quality of vaccines and develop policy recommendations and strategies for optimizing the use of current routine vaccines and the introduction of new developed vaccines. For achieving the above goals, the national, prospective and longitudinal study of the epidemiology of infectious disease and the seropositivity rates of specific pathogens are necessary.

This integrated project are divided into 4 subs : First, the preliminary results of the overall seropositivity rates for measles, mumps, rubella and varicella in the general population in Taiwan were 74.8%, 67.8%, 90.2% and 88.9%, respectively. Seropositivity rate was low (53.6%) for measles in adolescents aged 11-18 years. The age-specific seroprevalence indicated a trend of increasing seropositivity rate with age for measles, mumps and varicella but a declining rate for rubella. Besides, females had lower rate for rubella compared to males. The subjects residing in Taipei had significant higher seropositivity rates for mumps, rubella and measles ($P < 0.0001$) than the southern Taiwanese. Second, the analyses of invasive pneumococcal disease (IPD) rate and pneumococcal serotypes in general population in Taiwan revealed that the 2 peaks of IPD were under 5 years of age and over 50 years of age and were not directly related to specific serotype. Fatality rate of IPD was higher in older group than in child group. The most common serotypes in <18 of age group were 14, 19F, 6B 23F, 9V, and 72.3% were covered by 7-valent pneumococcal vaccine. Third, continued surveillance of epidemiology of rotavirus in Taiwan revealed that the age of rotaviral gastroenteritis was older than those developing countries, with the peak of 1 to 2 year-old (similar to Hong Kong and Singapore). Rotavirus vaccines were proved to be still active before children of age of 2. The economic burden of rotaviral diarrhea was estimated around 1 billion NTD, and a full course RV vaccine between 1500 to 3000 NTD will be reasonable cost-effectiveness. Last, the study to evaluate whether the cold chain system used in Taiwan would be satisfactory for the storage of MMR vaccine demonstrated that the potency of mumps vaccine would be influenced by the system and the management condition of vaccines.

Hopefully, the preliminary results will be helpful for the improvement of vaccination policy of the government. Moreover, the accomplishment of this integrated project will be completed after the work in the following year.

Keyword: Vaccines 、 seropositivity rates 、 Rotavirus 、 invasive pneumococcal disease

計畫編號：DOH96-DC-1017

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

台灣地區疫苗可預防疾病之
血清流行病學調查

研究報告

執行機構：林口長庚兒童醫院

計畫主持人：林奏延

研究人員：李慶雲、李秉穎、劉清泉、陳伯彥、陳志榮、張
啟仁、何愉懷、邱南昌

執行期間：2007 年 1 月 1 日至 2008 年 6 月 30 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)
壹、 中文摘要.....	(3-4)
貳、 英文摘要.....	(5-6)
參、 報告內容	
(1) 前言.....	(7-12)
(2) 材料與方法.....	(13-22)
(3) 結果.....	(23-28)
(4) 討論.....	(29-33)
(5) 結論與建議.....	(34-35)
(6) 參考文獻.....	(36-37)
(7) 圖表.....	(38-54)
肆、 附錄.....	(55-58)

中文摘要

目的: 評估台灣地區一般民眾對疫苗可預防疾病之血清抗體保護力。

方法: 利用 ELISA 方法，檢測 3552 位民眾之血清中對麻疹、腮腺炎、德國麻疹和水痘的抗體校價，受試者選擇經由年齡與區域分層採樣後，於北中南三區的衛生所與林口長庚醫院招募，在 2007 年 7 月至 2008 年 4 月間接受血液採檢。

結果: 在 3552 位受試者中，59.8% 為女性，54.2% 居住在北部地區，中部與南部受試者各佔 12.5% 與 33.4%。受試者年齡與接受疫苗與否是影響抗體陽性率最重要的因素。年齡別抗體盛行率分析，發現麻疹抗體陽性率在 2-3 歲最高 (94.5%)，以後逐年降低，至 20-25 歲達低點 (50.6%)，26 歲以後上升至 90% 以上。腮腺炎在各年齡的陽性率成鋸齒狀變動，以 5-7 歲與 17-20 歲最低。德國麻疹抗體陽性率隨年齡增長而下降 ($P=0.0548$)，但都能維持在 80% 以上。水痘陽性率在 5 歲以下，已接受常規接種的受試者為 87-90%，5 歲以上陽性率隨年齡上升，10 歲以後的民眾，90% 都有水痘抗體。

多變數分析發現，女性比男性有較高的腮腺炎抗體盛行率 (74.9% vs. 65.1%, odds ratio 1.4, 95% CI 1.2-1.7, $P<0.0001$) 和麻疹抗體盛行率 (77.7% vs. 70.6%, odds ratio 1.3, 95% CI 1.1-1.6, $P=0.0017$)，居住在台北縣市的受試者，比桃竹苗地區和南部的受試者，有較高的腮腺炎抗體盛行率 ($P<0.0001$)，也比居住在中部地區的受試者有較高的水痘抗體盛行率 ($P=0.0085$)。

結論與建議: 麻疹、腮腺炎、德國麻疹與水痘之抗體盛行率隨年齡而變動。在台灣，受試者性別與 (或) 居住地域也是影響麻疹、腮腺炎和水痘抗體陽性率之重要因素。除年齡外，性別與地域因素應在將來的血清流行病學調查與公共衛生政策制訂時列入考量。關於麻疹在

25 歲以前抗體陽性率偏低，需要進一步免疫力的評估，在與中國大陸三通後，也需加強麻疹流行病學的監測。

關鍵詞 麻疹、德國麻疹、腮腺炎、水痘、血清抗體盛行率

Abstract

Objectives: To evaluate protections against vaccine-preventable diseases in the general population in Taiwan.

Methods: Antibodies titers to measles, mumps, rubella and varicella by ELISA method were determined in serum samples obtained from 3552 Taiwanese residents during July 2007 and April 2008. The subjects were recruited by an age- and region-stratified sampling.

Results: Of 3552 subjects, 59.8% were female and 54.2% were residing in northern Taiwan. The central and southern Taiwan residents accounted for 12.5% and 33.4%, respectively. The overall seropositivity rates for measles, mumps, rubella and varicella were 74.8%, 71.0%, 89.0% and 88.4%, respectively. The age-specific seroprevalence indicated a trend of increasing seropositivity rate with age for measles, mumps and varicella (All P value for trend < 0.0001) but a declining rate for rubella (P value for trend = 0.0548). Seropositivity rate was low for measles in adolescents and young adults aged 11-25 years and was fluctuating greatly for mumps. The lowest seropositivity appeared in subjects aged 5-7 years (54.9-57.6%) and 17-20 years (36.8-59.3%). For varicella, the seropositivity rate was 87-90% in immunized children younger than 5 years old. The positive rate increased with age after 5 years and achieved >90% after 10 years of age.

The multivariate analysis disclosed that females had higher seropositivity rate for mumps (74.9% vs. 65.1%, odds ratio 1.4, 95% CI 1.2-1.7, P < 0.0001) and measles (77.7% vs. 70.6%, odds ratio 1.3, 95% CI 1.1-1.6, P = 0.0017) compared to males. The subjects residing in Taipei city and Taipei county had significantly higher seropositivity rates for mumps (P < 0.0001) than those residing in other areas of northern Taiwan and southern Taiwan. The seropositivity rate of varicella was also higher in subjects residing in Taipei compared to the subjects living in central

Taiwan.

Conclusions: Seroprevalences of measles, mumps, rubella and varicella varied with age. The gender and/or resident regions were also significant factors affecting seropositivity of measles, mumps and varicella in Taiwan.

Key words: measles, mumps, rubella, varicella, seroprevalence

前言

常規疫苗的施打改變了原有的疾病流行病學，讓這些疫苗可預防疾病（vaccine-preventable diseases）的發生率在嬰幼兒大幅下降。但疫苗誘發的保護抗體持續時間有限，抗體消退後，可能導致某些疾病在成人或較大的年紀的兒童再度流行，例如百日咳在較大年紀兒童或青少年盛行率逐漸升高，日本腦炎的報告病例常見於成人，再加上許多新移民如外籍新娘移入台灣，他們在移出國的病史與疫苗接種史無法完整追蹤。再者，由於病例減少，年輕醫師對這些疫苗可預防疾病的臨床經驗不足，診斷率偏低，這些因素都使得疾病流行病學改變無法掌握。所以，對於這些疫苗可預防疾病的流行病學監測，除了現有的傳染病通報系統外，也必須以另外一個更主動的方式，即血清抗體普查來進行。利用這個工具，我們可以監視目前常規施打的 EPI 疫苗、自費疫苗(如 B 型嗜血桿菌、A 型肝炎疫苗與人類乳突狀病毒疫苗)所預防的疾病，在每一個年齡層與不同地區民眾的血清抗體盛行率，以瞭解國人接受常規疫苗接種後抗體持續與消退的情形，和非常規疫苗預防的疾病在各個族群的國人感染盛行率，以作為諸如 EPI 疫苗在較大年紀兒童或成人補接種（booster），或新型疫苗是否全面施打，與適當的施打年紀等重大國家疫苗政策修訂時的參考依據。

研究背景

與其他國家的經驗一樣，台灣全面施打疫苗後，這些可經由疫苗預防的疾病（vaccine preventable diseases）發生率即顯著下降，回顧台灣疫苗施打的歷史，從 1948 年開始引進白喉類毒素開始，衛生單位便逐步推行各種疾病的疫苗施打，重要的紀事包括：1955 年全面推行白喉百日咳破傷風（DTP）疫苗接種，1965 年全面推廣口服小兒麻痺疫苗，1968 年開始全面接種日本腦炎疫苗，1984 年推廣 B 型肝炎疫苗，1992 年根除「三麻一風」計畫，開始實施麻疹、腮腺炎與德國麻疹（MMR）混和疫苗接種，2004 年提供 2003 年出生後 12 個月嬰兒之常規水痘疫苗接種。由於公衛人員的努力，這些常規疫苗施打都有相當高的接種率（coverage rate），讓台灣在傳染病控制上取得輝煌的成果，例如，我們已根除天花、小兒麻痺、新生兒破傷風、白喉等疾病，麻疹、腮腺炎、德國麻疹從 1995 年起少見流行，目前僅見零星確定病例，在 B 型肝炎防治上更是國際上成功的典範，在 1999 年研究顯示六歲幼兒之帶原率由 10.5% 下降為 0.7%，兒童肝細胞癌發生率亦明顯下降¹⁻³。

為了確保這些這些公共衛生的成果，防止這些低盛行率的疾病再度出現（re-emergence），除了在嬰幼兒繼續維持高疫苗接種率外，也

必須以現有的傳染病通報系統，監測疫苗可預防疾病在各年齡層的發生率，並在發現病例或群突發時，積極介入調查。另一方面，我們也必須進行全國性的血清學監測。隨著年紀增長，疫苗誘發的保護抗體效價亦隨之下降，當保護抗體漸漸消失時，若暴露在這些疾病盛行的區域，疾病發生的危險性就相對增高。這些疾病在較大年紀的兒童或成年人常產生較嚴重的併發症，例如，高死亡率的水痘肺炎常出現在青少年與成人⁴，腮腺炎之後併發睪丸炎的機率也隨年紀增加而上升⁵，麻疹則在較大年紀未接種疫苗者有最高的死亡率⁶。有些疾病如百日咳，雖然在成人的症狀較輕微，但會傳染給尚未接種或未完整接種的嬰幼兒，造成嚴重併發症甚至死亡。與自然感染產生的抗體比較，疫苗誘發的抗體可能更快消失⁷，讓剛出生的幼兒受到母親被動抗體保護的時間較短，在常規疫苗接種未完成前，嬰兒遭受感染的危險性因而大增。

我們觀察台灣實際的情形，的確某些傳染病在較大年紀的族群有 reemergence 的情形。如百日咳，在近幾年的確定病例報告中，在青少年與成人有成長的趨勢。台大醫院在 2003 至 2004 年間針對咳嗽超過一星期的患者作百日咳檢測，發現確診患者是以 10 歲以上的青少年與成人為主⁸。事實上，由於百日咳在成人的症狀常不典型表現，

在臨床診斷上有其困難，所以成年人可能是百日咳在社區的 reservoir。在 1992 年至 1994 年的血清流行病學調查也發現，百日咳毒素抗體 (pertussis toxin antibody) 在 11 至 15 歲時出現一個高峰⁹，表示這個年紀時的確有較多的感染，目前在 4-6 歲或入小學前再追加一劑百日咳疫苗已是大多數專家的共識，但是否在青少年追加接種仍無定論。在美國，10 至 19 歲這個年紀的百日咳發生率在 1990 至 2003 年間上升 10 倍^{10,11}，許多歐美國家都已將百日咳列為青少年需要追加接種的疫苗之一，在國內並無大規模的流行病學證據來提供佐證。

再以 B 型肝炎為例，雖然疫苗的施打有效的減少兒童帶原率與肝癌發生率，但研究顯示，即使在嬰兒期接受完整 B 型肝炎疫苗接種，在 15 歲時有高達 62.4% 的人已無法偵測到保護抗體¹²。這些兒童若家人帶原，他們暴露在 B 型肝炎感染的危險性就更高，例如，若母親是 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 與 E 抗原 (HBeAg) 皆陽性的帶原者，則小孩在五到十歲間暴露 B 型肝炎而導致核心抗原抗體 (Anti-HBc) 陽性的機會是 12%，至 15 歲左右則達 33.3%。所以，在 10-15 歲是否應追加 B 型肝炎疫苗，已在審慎評估中，但顯然需要更大規模，更有效度的研究來做為政策制訂的依據。

日本腦炎在 1968 年開始接種疫苗後，發生率由原來的每十萬人

2.05 人降為 0.11 人^{13,14}，近年來以少見兒科病例，確定的報告病例以成人為主，在疫苗的 efficacy 研究發現，在施打後 25 年後疫苗的 efficacy 降為 86%，疾病發生率也升高超過 2 倍之多¹⁵，表示在日本腦炎疫苗的保護效果的確隨年紀增長而衰減。至於麻疹，雖然目前通報的病例不多，但在開始全面施打之初遺漏部分國人，這些未施打者已到國中年紀，這個年紀的血清抗體盛行率特別重要，另外，九個月新生兒的第一劑麻疹疫苗已取消施打，更應有血清流行病學資料以支持這項措施。德國麻疹則由每 8-10 年流行一次轉為每年均流行，在外籍新娘逐年增多的同時，這些育齡婦女的血清抗體資料對於防疫措施（如是否在外籍新娘入籍前一律打一劑德國麻疹疫苗？），顯得更加重要。B 型嗜血桿菌在新生兒的疾病盛行率仍低，所以一直未列為常規接種疫苗，但估計目前有 40%-50% 的新生兒已接受自費疫苗接種，血清抗體在兒童的盛行率資料可作為是否將此疫苗列為常規接種的參考。

疫苗對疾病的預防效果，除了接受施打者直接得到保護，更可以透過群體免疫的效果，間接保護未接種者，但前提是必須有夠高的接種率，例如，白喉、小兒麻痺與德國麻疹的接種率必須達 82-87%，腮腺炎需達 85-90%，麻疹與百日咳需達 90-95%，才有群體免疫的效果¹⁶。在某些較封閉的地區如山區的原住民族群，他們若接種率低

於前述水準，與平地居民交流又不多，群體免疫無法作用，小規模流行就可能在這些部落爆發，所以，目前除了有效的傳染病通報系統外，我們應更積極主動的掌握各地理區域的國人，對這些疫苗可預防疾病的免疫力情形，針對每一種現行常規施打的疫苗，都應建立起其保護抗體效價在各年齡持續的情形，對照各年齡層的疾病發生率，決定是否需要追加接種（booster），若需追加則有哪些人應該追加，和應在哪一個年紀追加接種。

材料與方法

抽樣樣本方法與樣本數估計

本研究計劃將全國分為四區(Regions)，以 2006 年台灣人口數為一依據，以年齡層為分層單位之標準，簡易隨機抽樣(Simple random sampling)方法執行資料收取。依據內政部戶政司於民國 95 年公佈之全台灣人口數，我們將全國分為北、中、南、東四區，依全台之人口及地理位置，北區包括台北、桃園、新竹、苗栗及基隆等縣市；中區包括台中、彰化、南投、雲林、嘉義等縣市；南區包括台南、高雄、屏東、澎湖等縣市；東區包括宜蘭、花蓮、台東等縣市。

Table 全國四區之縣市別列整

區域	縣市地區	人口數	比率(%)
北區	台北、桃園、新竹、苗栗、 基隆	10,091,434	P _北 =44.4
中區	台中、彰化、南投、雲林、 嘉義	5,986,514	P _中 =26.4
南區	台南、高雄、屏東、澎湖	5,608,274	P _南 =24.7
東區	宜蘭、花蓮、台東	1,045,336	P _東 =4.6

若依總人口數區分北、中、南、東區所佔之人口比率為 44.4%，26.3%，

24.7%，4.6%；據此，抽樣樣本數之估算方法應用在每一地區皆為相同，只有總抽樣人數是依 44：26：25：5 之比例分配。

本研究計劃所採取分層抽樣之單位為年齡層(Age Stratum)，同時本研究計劃之目的為探討國人在包括麻疹、腮腺炎，德國麻疹、水痘、百日咳、白喉、破傷風、AB 肝，日本腦炎、Hib 及人類乳突狀病毒等各項重要傳染病之長期免疫力，對傳染病應之抗體效價依各年齡層做一流行病學之調查，不同傳染病在各年紀抗體效價變化互異，我們傾向將年齡分組級距縮小，以確保所有年齡別都有足夠樣本數以產生足夠的統計檢定力(power)，在實際操作血清抗體檢驗時再依疾病別予以編組。因此，在年齡層之分類上，主要係以幼年(0,1,2,3,4,5,6)，兒童(7~8,9-10)，青少年(11-12,13-14,15-16,17-18,19~20)，成年(21~25,26-35,36-45,46-55,56-65)及老年(65 以上)作為年齡層之分類，合計共 20 組年齡層級。

大部分重要之預防接種皆在幼年時期，為增加其統計計算之變異數差異之考慮，所有之年齡層樣本數之分配將平均分配於各個年齡組中，而不以真正之年齡組以全國人口比例分配(19)，因此，抽樣之樣本數之群集(Cluster)為各地區(region)中之各年齡組(Age Group)，而抽樣之單位(unit)為個人(individual)，即本國國民。

樣本數之估算係採用簡易隨機取樣之方法,其實際抽樣數與各疫

苗效價百分比之相關性列於表一¹⁷，其所列為依不同效價百分比所計算出之樣本數。所需樣本數之公式為

(1)(精確公式) $n_i \geq \frac{z^2 N_i \cdot P_i \cdot (1 - P_i)}{z^2 P_i \cdot (1 - P_i) + (N_i - 1) e^2 P_i^2}, 1 \leq i \leq 20$ (共分 20 個年齡層)

(2)(近似公式) $n_i \geq \frac{z^2 (1 - P)}{e^2 P}, 1 \leq i \leq 20$

- ◆ n_i = 為在第 i 個年齡層抽樣所需要的樣本數
- ◆ N_i = 為在第 i 個年齡層母體總人口數
- ◆ z = 信賴係數 reliability coefficient (在信賴水準 95% 之下取 $z=1.96$; 即 $\alpha = 0.05$)
- ◆ P_i = 真實抗體反應率
- ◆ $e = |\hat{P}_i - P_i|$ = 真實抗體反應率與估計抗體反應率的絕對誤差 (取 $e=0.1$)

綜合所有年齡層, 總共所需的抽樣人數為 $N = \sum_{i=1}^{20} n_i$

(表一)

抽樣樣本數之估算			
百分比	樣本數	百分比	樣本數
0.05	7299	0.55	314
0.1	3457	0.6	256
0.15	2177	0.65	207
0.2	1537	0.7	165
0.25	1152	0.75	128
0.3	896	0.8	96
0.35	713	0.85	68
0.4	576	0.9	43
0.45	470	0.95	20
0.5	384	1	0

限於經費之限制，若以抗體盛行率百分比為 55%之假設條件下，則每年抽樣樣本數約為 $n=314$ 。我們因此決定抽樣樣本數為 $n=300$ ，本計劃之抽樣樣本數之總抽樣數為

$$N=20(\text{年齡組}) \times 300(n)=6000 \text{ 人}$$

以各地區人口比例計算，則

$$N_{\text{北}}=N \times P_{\text{北}}=n \times 20 \times 44.4\%=2664$$

$$N_{\text{中}}=N \times P_{\text{中}}=n \times 20 \times 26.4\%=1584$$

$$N_{\text{南}}=N \times P_{\text{南}}=n \times 20 \times 24.7\%=1482$$

$$N_{\text{東}}=N \times P_{\text{東}}=n \times 20 \times 4.6\%=276$$

各地區在各年齡組中之抽樣樣本數為

$$n_{\text{北}}=P_{\text{北}} \times n=44.4\% \times 300 \doteq 134$$

$$n_{\text{中}}=P_{\text{中}} \times n=26.4\% \times 300 \doteq 80$$

$$n_{\text{南}}=P_{\text{南}} \times n=24.7\% \times 300 \doteq 75$$

$$n_{\text{東}}=P_{\text{東}} \times n=4.6\% \times 300 \doteq 14$$

為使抽樣具有地域性之差別意義，我們在北區、中區及南區之抽樣數中分為都會區(metropolitan)與非都會區，各收集一半的樣本數，即

$$n_{\text{北,都會}}=n_{\text{北,非都會}}=134 \times 1/2=67$$

$$n_{\text{中,都會}}=n_{\text{中,非都會}}=80 \times 1/2=40$$

$$n_{\text{南,都會}}=n_{\text{南,非都會}}=75 \times 1/2=37.5$$

北區的都會區（北一區）設定為台北縣市，非都會區（北二區）設定為桃竹苗與基隆市，東區則因樣本人數少且城鄉差距不大，故不分都會或非都會區。各區經隨機抽樣決定之目標里分佈如下：

區	目標鄉鎮市區	目標村里
北一區	台北市萬華區	保德里
	台北市士林區	福德里
	台北縣永和市	店街里
	台北縣淡水鎮	協元里
北二區	桃園縣中壢市	中央里
	新竹市東區	育賢里
	新竹縣關西鎮	西安里
	苗栗縣頭份鎮	忠孝里
中區	台中市西屯區	西安里
	台中縣豐原市	西勢里
	彰化縣員林鎮	仁美里
	雲林縣斗六市	鎮西里
南區	台南縣永康市	蔦松里
	高雄市苓雅區	晴郎里
	高雄縣岡山镇	岡山里
	屏東縣潮州鎮	朝安里
東區	宜蘭縣羅東鎮	冬山村
	花蓮縣吉安鄉	吉安村

資料收集：

- A. 我們經衛生署疾病管制局協調地方衛生與戶政單位，寄發關於此研究的邀請函、問卷與預定的抽血時間與地點的書面資料，給每一戶受邀參加此研究的成員，在抽血預定時間前再由研究護士電話提醒受邀者抽血時間與詢問參加願意，研究護士也同時回答受邀者任何相關的問題。
- B. 在現場（各鄉鎮衛生所或里民集會中心）以公告方式（海報、傳單，見附錄）徵求自願者，受試者必須為居住在目標鄉鎮的居民，經解說後瞭解研究內容、過程與可能風險，在簽署受試者同意書與問卷調查表後，加入本研究。
- C. 在實地抽血兩個月後（2007年七、八月），我們發現六歲（含）以下幼兒以上述方法招募不易，經與疾管局長官與進度審查專家討論後，第一次修改計畫，從2007年九月起，另在林口長庚醫院針對六歲（含）以下兒童，於健兒門診、一般兒科門診、急診或住院患童徵求志願者參加研究。
- D. 所有參加者都由研究計畫支付新台幣300元車馬費，在抽血前所有參加者都填寫一份受試者同意書並交回問卷調查表。

血清抗體檢測

每位受試者抽血 5-10 cc，供所有 12 種病原之抗體檢測，這 12 種抗體都使用 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 方法檢測。

A. ELISA 步驟

1. 水痘、腮腺炎、白喉、百日咳 (anti-PT & anti-FHA, IgG and IgA) 與破傷風的抗體檢測將採用德國 r-biopharm 公司 (<http://www.r-biopharm.com/>) 之產品；德國麻疹、A 型肝炎、B 型肝炎 (anti-HBs, anti-HBc and HBs Ag) 的抗體檢測採用 ORGENICS 公司 (<http://www.orgenics.com/en/page.aspx>) 之產品；B 型嗜血桿菌的 IgG 抗體檢測採用 The Binding Site (<http://www.bindingsite.com/>) 公司之產品；日本腦炎的 IgG 抗體檢測採用 GENcompare (<http://www.gencompare.com/>) 公司之產品。
2. 麻疹採用 Dade Behring 公司之產品 Ezsygnost® Anti-Masern-Virus/IgG (<http://www.dadebehring.com/>)
3. 以上的抗體檢測都將根據原廠提供的操作方法進行，校價落在無法判讀 (indeterminate range) 的血清樣本都視為陰性 (negative)。

4. 各個 ELISA 檢測之敏感度與特異性如下：

r-biopharm (<http://www.r-biopharm.com/>)

- A. Varicella IgG: sensitivity, 100%, specificity, 100%
 - 1. concentration <50.0 mIU/ml: negative
 - 2. concentration 50.0-100.0 mIU/ml: equivocal
 - 3. concentration >100.0 mIU/ml: positive
- B. Mumps IgG: sensitivity, 98.2%, specificity, 94.7%
 - 1. concentration <14.0 U/ml: negative
 - 2. concentration 14.0-24.0 U/ml: equivocal
 - 3. concentration >24.0 U/ml: positive
- C. Pertussis IgA: sensitivity, 83.3%; specificity, 100%
- D. Pertussis IgG: sensitivity, 90.2%; specificity, 100%
- E. Tetanus IgG and Diphtheria : unavailable

Dade Behring (<http://www.dadebehring.com/>)

- A. Measles IgG: sensitivity, 99.6%, specificity, 100%
 - 1. $\Delta A < 0.1$ (concentration <150 mIU/ml): negative
 - 2. $0.1 \leq \Delta A \leq 0.2$ (concentration 150-300 mIU/ml):
equivocal
 - 3. $\Delta A > 0.2$ (concentration >300 mIU/ml): positive

ORGENICS

(<http://www.orgenics.com/en/page.aspx>)

- F. Rubella IgG: sensitivity, >98%, specificity, >98%
 - 1. concentration <10 IU/ml: negative
 - 2. concentration ≥ 10 IU/ml: positive
- G. HAV Ab: sensitivity, 100%, specificity, >98%

- H. HBs Ab: sensitivity, 100%, specificity, 100%
- I. HBc Ab: sensitivity, 100%, specificity, >99%
- J. HBs Ag: sensitivity, 100%, specificity, >99%
- The Binding Site (<http://www.bindingsite.com/>)
- K. Hib IgG: measuring range, 1.11-9.0 mg/L;
sensitivity, 0.096 mg/L
- GENcompare (<http://www.gencompare.com/>)
- L. JE IgG: unavailable
- 由於乳突狀病毒 16 與 18 型抗體檢測目前仍無 commercial kit 可使用，我們計畫與 Johns Hopkins University School of Medicine 的 Dr. Raphael P. Viscidi 合作，由 Dr. Viscidi 提供 HPV Virus-like particle (VLP)-based ELISA 所需之試劑、positive control、negative control 與詳細操作步驟，由我們進行檢測。

統計方法

所有抗體效價之呈現特以是/否之方式呈現於各年齡組中。其相對之頻率、95%信賴區間亦特以表列方式呈現。效價之比例與年齡之相關性特以圖表列出。其所產生之比例則特依不同之次組別(subgroup)如性別、地區等等呈現出。所有統計方法皆以 SAS ver 9.1 分析。所有統計檢定皆為雙尾，其型一誤差率假設為 0.05。

結果

受試者基本資料

本兩年期研究，因其他因素進行一年後中止，本研究只針對麻疹(measles)、德國麻疹(rubella)、腮腺炎(mumps) 和水痘(varicella) 四種傳染病作檢測，本報告總結台灣民眾對這四種疫苗可預防疾病之血清抗體測試的結果。

從 2007 年 7 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日六個月內，共計完成北一區（台北縣、市）、北二區（桃竹苗基隆）、中區（中彰投雲嘉）與南區（台南、高高屏），每區各四個里的抽血採樣工作，由於幼童樣本採集不易，於 2007 年 9 月 21 日起，在人體試驗委員會與疾病管制局同意下，在林口長庚兒童醫院針對六歲（含）以下幼童來院看診或住院者，徵求父母同意予以抽血。由於幼童樣本仍然不足，我們申請展延研究至 2008 年 6 月 30 日，幼童抽血也持續到 2008 年 4 月 20 日截止。

在這段期間，總共採取 3554 個血清樣本，二個樣本發生溶血無法測試，共測試了 3552 個血清檢體樣本，其中 192（5.4%）個樣本，是從林口長庚醫院六歲（含）以下患童身上所採集，女性受試者較多，有 2126（59.9%）人，受試者居住的區域分佈如下：北一區 770（21.7%）

人，北二區 1153(32.5%)人，中區 443(12.5%)人，南區 1186(33.4%)人。受試者的其他基本資料如表一所示，新移民共有 47 人，其中以東南亞移民最多，有 17 人，中國移民 12 人、加拿大 6 人，國籍不詳者 12 人。所有受試者人數在 20 個年齡層與四個區域的分佈如圖一所示。疫苗接種史在學齡與學齡前兒童紀錄較清楚，在青少年有四成以上，成人有九成左右不清楚自己的疫苗接種紀錄（表二）。

總體血清抗體陽性率

四個疾病在不分年齡的一般民眾血清陽性率如圖二所示，其中以德國麻疹的 89.0%最高，水痘 88.4%次之，麻疹為 74.8%，腮腺炎 71.0%最低。麻疹與腮腺炎都各有 13.5%和 11.4%的受試者血清抗體校價落在 equivocal range (concentration 150-300 mIU/ml)。

年齡別血清抗體盛行率分析

年齡別抗體盛行率分析發現麻疹、腮腺炎與水痘的抗體陽性率都與年齡相關，有隨年齡增長而上升的趨勢(P value for trend <0.0001 for all)，德國麻疹抗體陽性率隨年齡增長而下降，但沒有達統計上顯著的意義 (P=0.0548)，個別疾病抗體盛行率與年紀關係如下：

麻疹

麻疹的年齡別抗體盛行率如圖三所示，抗體陽性率在 1 至 2 歲開始升高（54.5%），2 至 3 歲達 94.5%，6-7 歲下降至 67.4%，7-8 歲為 75.0%，之後緩慢下降至 21-25 歲的最低點 50.6%，26 歲以上的成年人的抗體陽性率平均為 96%。青少年(11-18 歲)與年輕成人(21-25 歲)是抗體陽性率最低的族群，平均只有 56.7%，但有高達 24.8%的受試者血清抗體落在 equivocal range。

抗體校價幾何平均值 GMT（圖三），在 2-3 歲最高，達 2650.1 U/ml，之後逐漸下降至 11 歲，11 歲至 25 歲維持在一個相對較低的水準（574-709 U/ml），26 歲以後驟升，至 36 歲後 GMT 為 3088-3724 U/ml。

腮腺炎

腮腺炎的年齡別抗體盛行率如圖四，在 2 歲以後到 6 歲以前的學齡前兒童之抗體陽性率差異不大，約為 55%-65%，7-16 歲的學齡兒童與青少年陽性率較高，約在 65%-80%間，20 歲以後的各年齡層都有 80%以上的陽性率，介於 17 至 20 歲的青少年與年輕成人，其血清抗體陽性率明顯偏低，約為 48%。

抗體校價幾何平均值在各年齡層的分佈成鋸齒狀（圖四），變動頗大，但 GMT 值有隨年紀增長而上升的趨勢，65 歲以上的老人 GMT 最高，為 153.7 U/ml。

德國麻疹

德國麻疹 (Rubella) 的判讀標準採用 CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) 的標準，小於 10 IU/ml 判為陰性，這個校價是被認為可以有效保護不被德國麻疹感染的最小抗體濃度。在 1 歲以後抗體陽性率升高，2-3 歲達 98.4%，之後都能維持相當高的陽性率，成年後稍降，也都在 80% 以上 (圖五)。

抗體校價幾何平均值在 2 至 3 歲達所有年齡層最高 71.7IU/ml，之後隨年紀增長逐漸下降，在 7 至 8 歲與育齡 26 至 35 歲有二較小高峰，應是施打追加疫苗的效果，分別為 68.1IU/ml 與 61.5IU/ml。

水痘

水痘自 2004 年開始，在滿一歲(2003 年出生)的幼兒全面施打，與麻疹、腮腺炎、德國麻疹相同，抗體盛行率開始上升的年紀都在 1-2 歲施打疫苗後，5 歲以後的族群沒有接受常規水痘疫苗，5-6 歲的抗體陽性率 (58.4%) 應代表自然感染的比例，可以發現陽性率是隨年紀增長而升高，10 歲以後的民眾，九成都有水痘抗體。

由各年齡層的 GMT 值可知，GMT 隨年紀增長而升高，但 2-5 歲 GMT 值落於 560-700 IU/ml 間，13 歲以後的校價都大於 1000IU/ml，顯示自然感染的水痘抗體校價高於疫苗注射產升的校價。

血清抗體陽性率之區域別比較

由以上結果可知，抗體盛行率在不同年齡層變異頗大，所以，在不同區域的抗體盛行率比較上，必須以同一年齡層的受試者互相比較。我們將受試者依年齡分為學齡前（0-6 歲），學齡兒童（7-10 歲），青少年（11-18 歲）與成人（>18 歲）四組，分別比較這四個年齡層，對個別疾病在不同地區的血清抗體盛行率。由圖七可知，麻疹抗體盛行率在四區各年齡層並無顯著差異，但腮腺炎則在四個年齡層都有顯著的地域差異，其中北一區與中區的腮腺炎抗體盛行率相當，北二區在各個年齡層的腮腺炎抗體盛行率都顯著偏低。水痘則以學齡兒童差異較大，南區的學童抗體盛行率顯著高於中區學童。德國麻疹則在學齡前兒童與青少年有顯著的地域差異，在學齡前兒童以中區最高（100%），北二區最低（80.9%），青少年則以南區的抗體盛行率偏低（85.3%）。

血清抗體陽性率之性別差異

不同的疾病抗體陽性率的確存在者性別差異（表四），除德國麻疹外，麻疹、腮腺炎與水痘的抗體盛行率都以女性較高。由於各年齡層的性別分佈並不平均，這些觀察可能受年齡因素影響，我們再將各年齡層的男女性抗體陽性率作比較（表五），發現水痘抗體陽性率在

各年齡別的性別比較並無顯著差異，但腮腺炎在各年齡層都是女性的抗體陽性率顯著高於男性。德國麻疹在學齡兒童的抗體盛行率女高於男，在成年人的比較反而是男性的陽性率高於女性。麻疹抗體陽性率在學齡兒童與青少年也有男女性別差異，且都是女性顯著高於男性。

多變數分析（表六、七、八、九）

為了更全面瞭解性別、年齡與區域別這三個因子對疾病血清抗體陽性率的影響，我們作了多變數分析，並同時考慮受檢者本身的疫苗接種史與是否為新移民兩個可能影響因素。結果發現不同疾病受影響因素不同，但四種疾病的抗體盛行率一律受年齡因子與疫苗接種劑數影響，新移民除水痘抗體盛行率較低外，其他三種疾病的抗體盛行率與非新移民比較並無顯著差異。

除此之外，性別是影響腮腺炎與麻疹之血清抗體陽性率的顯著因子，地域的差異則影響腮腺炎與水痘的抗體陽性率。

討論

1. 根據研究設計，20 個年齡層的受試者數目應相同，但採集到的血清以青少年與成年人為主，兒童的血清採集不易，特別是學齡前的幼兒，故在北二區學齡前幼童加入住院病童，這些患童並非隨機採樣取得，健康狀況也不理想，必須考量他們對整體的抗體陽性率評估可能造成偏差。但經過與其他社區採樣所得的樣本比較，這些兒童在各個年齡層對麻疹、腮腺炎、德國麻疹與水痘的抗體陽性率，並無顯著差異。故雖然此年齡層受試者的採樣方法不盡理想，在沒有替代的方法下，這些檢體仍列入分析，以補幼兒受試者數目之不足。
2. 在性別分佈方面，以女性佔大多數，特別在 18 歲以上的成年人，女性佔 67.5%，這個偏差主要來自男女分工與生活型態的差異，因為嬰幼兒的主要照護者通常是母親或祖母，接受我們在衛生所招募的，自然以這些帶小朋友到衛生所施打疫苗的婆婆媽媽們為主，男性相對較少。
3. 年齡仍是影響四種疾病抗體陽性率的主要因子，由於已取消 9 個月大時施打麻疹疫苗，在 1 歲以下的嬰兒抗體陽性率為零，施打疫苗 2 歲以後攀升至 94.5%，顯示台灣在一歲以下的麻疹盛行率低，且一歲以後施打疫苗的免疫反應相當好。但之後的學童與青

少年，抗體陽性率逐漸下降，即使在入學後補接種一劑MMR，也只小幅上升至 75.0%，在 21-25 歲的年輕成人更只低到 50.6%，GMT 也在同時達到所有年齡的最低點 626 U/ml。本研究的麻疹抗體在青少年與年輕成人有約 20-30% 的受試者抗體校價落於 equivocal range。我們參考 CDC 的研究(鄭雯月，台灣地區五十歲以下人口麻疹，德國麻疹和腮腺炎之血清流行病學研究)，發現根據 CDC 當時的研究，年齡介於 4 歲至 20 歲的受試者體內對於麻疹 IgG 抗體介於 100-399 mIU/ml 的比例也高達 27% 至 40% 之間。我們認為在這研究當中 equivocal 偏多，應與受試者接受疫苗時間已久遠，與抗體衰退有關。26 歲以後成人的麻疹抗體則大幅上升至 87%-100%，對照台灣麻疹疫苗施打政策，目前 30 歲以後的成人並沒有接受麻疹疫苗施打，抗體來自於自然感染，這個觀察說明經由施打疫苗產生的麻疹抗體，隨年紀增長而顯著消退，自然感染者則有相對較為持久的高抗體校價。目前的青少年世代未經歷過大規模麻疹群突發，抗體校價來自疫苗施打。抗體落在 equivocal range 可能仍具有保護力，但可以預期他們的抗體陽性率會愈來愈低，雖然無法得知預防麻疹的最低保護校價，這一群人為相對的麻疹易感族群，後續的免疫力評估應持續進行。

4. 腮腺炎的抗體陽性率在各個年齡層普遍不高，即使在剛施打過

疫苗後的 2-3 歲族群也只有 66.9%，是MMR 疫苗中免疫反應最差的疫苗，台灣自 1992 年開始施打MMR，並且在當時的國三以下學生都補接種一劑 MMR，故目前 30 歲以下的人都有接種過至少一劑腮腺炎疫苗，成人的抗體陽性率可以在 80%左右，應是自然感染的結果，兒童與青少年則在 60-80%間，比較特別的觀察是，在 5-7 歲與 17-20 歲這兩個年齡層，有相對於其他年齡層較低的抗體陽性率，都在 60%以下，這個現象是普遍性的，並沒有男女或地域（北中南）的差異，我們仍無法合理解釋這個現象，疫苗校價降低是可能的原因之一。因根據藥物食品檢驗局九十年度科技研究計畫「台灣地區麻疹、腮腺炎及德國麻疹活病毒混合疫苗之腮腺炎疫苗效價安定性研究」發現，台灣地區使用之MMR 疫苗，其腮腺炎疫苗效價在儲存達八至十二個月後，便低於衛生署公告之標準以下，且在接近末效期時，效價更低於世界衛生組織規定的標準。

5. 在接種第一劑德國麻疹疫苗後，抗體陽性率達 98%以上，是免疫反應最佳的疫苗，入學前稍降至 95.6%，補接種後又達 97-98%，雖然抗體校價消退速度頗快，在 13-14 歲 GMT 就降至 32 IU/ml，但仍高於一般認為具保護力的最小校價 10IU/ml，所以陽性率降低的速度就相對緩慢，在 17-18 歲降至 83.7%，19-20 歲為 87.4%。

育齡婦女補接種一劑後，在 26-35 歲時上升至 91.4%。這個觀察顯示年輕成人的抗體保護力，是在所有年齡層的相對低點，育齡婦女施打德國麻疹疫苗仍有其必要。

6. 2003 年出生的嬰兒開始接受常規的水痘疫苗接種，反應在抗體陽性率上，5 歲以前的學齡前兒童都有九成左右的陽性率。5 歲以後的抗體陽性率則反應自然感染的比例，我們可以發現，5 歲的幼兒就有 58% 感染過水痘，12 歲進入中學後已有 9 成以上的感染比例。且由 GMT 值可知，自然感染誘發的抗體校價明顯高於疫苗誘發的抗體校價。這些施打疫苗的 5 歲以下幼兒，已發現隨年紀增長，抗體消退的情況（圖六）。我們知道青少年或成人族群是水痘併發症的高危險群，在將來疾病發生率下降，暴露於水痘病毒的機會減少，在沒有 nature booster 的情況下，幼兒接種疫苗誘發的抗體保護，可能在青少年或成人消失，也可能因此在此年齡造成水痘併發症增加，這是必須注意的部分。

7. 經由多變數分析，我們發現年齡與接種疫苗劑數是影響四種疾病抗體盛行率最重要的因素。與過去的研究不同的是，我們在這次的分析發現，抗體盛行率在水痘與腮腺炎，的確存在著地域的差異，性別差異則影響麻疹與腮腺炎的抗體盛行率，其中原因仍不清楚，這些差異都已控制年齡變項，應不受年齡在各區域與性別

分佈不平均影響。另外，在本研究中，我們也分析受試者的背景（如外籍新娘等新移民身分），可能造成的影響，結果發現新移民者有較低的水痘抗體盛行率。新移民在本研究中樣本數太小（47人，1.7%），影響可能無法在統計上有顯著差異，不能以此推斷這些族群的麻疹、德國麻疹和腮腺炎抗體盛行率與老住民相同。

結論與建議

1. 麻疹的抗體盛行率在10歲以後至25歲的年輕成人有下降趨勢，需要更多免疫力的評估與流病的監測。
2. 腮腺炎的抗體盛行率在1歲施打疫苗後只有66.9%，之後維持在50-70%間，成人提高到80%，顯示疫苗的免疫反應較差，可以減少但無法杜絕腮腺炎的病例發生，這與臨床上看到零星案例的觀察符合。
3. 德國麻疹在成人的抗體陽性率低於兒童與青少年，尤其在成年婦女有最低的抗體陽性率（85.7%），為避免先天性德國麻疹病例，育齡婦女的德國麻疹疫苗接種仍須加強。
4. 水痘在接受常規疫苗接種的世代（2003年後出生），都有九成左右的抗體陽性率，但抗體有隨年齡消退情形，應追蹤這個世代在進入青少年或成人後的水痘抗體陽性率，避免因保護抗體消失，在此年齡層發生嚴重的水痘併發症病例。
5. 麻疹、腮腺炎與水痘之抗體陽性率在性別或地域間存在顯著差異。在性別差異上，女性比男性有較高的腮腺炎與麻疹抗體盛行率。在地域差異上，北一區的受試者比北二區和南區的受試者有較高的腮腺炎抗體盛行率，水痘則在北一區受試者的抗體盛行率高於中區受試者。這些差異在將來防疫政策制訂時必須加以考

慮。

參考文獻

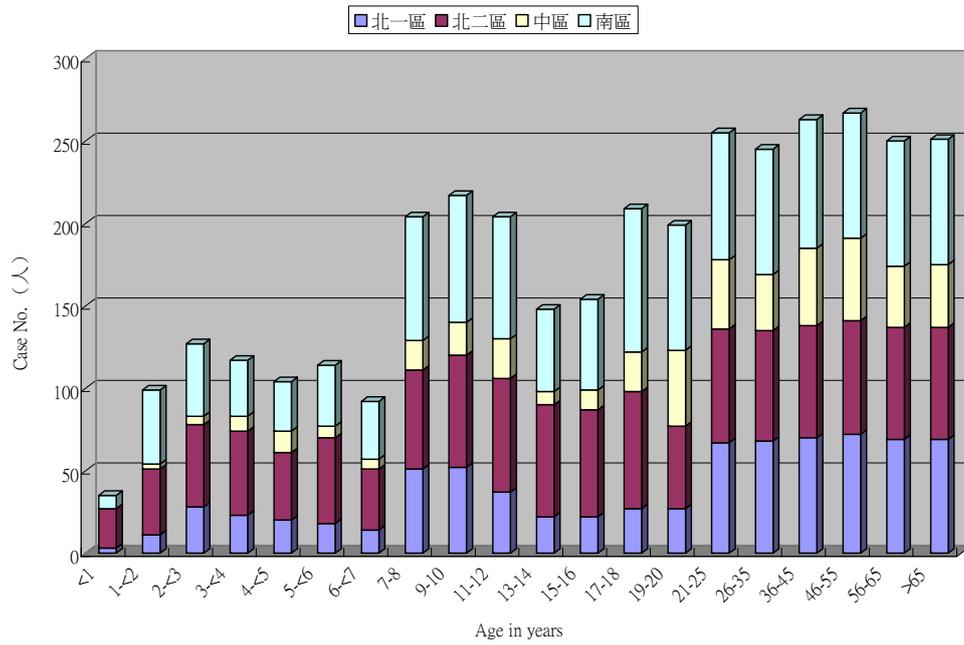
1. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
2. Chang MH. Hepatitis B virus infection in children: epidemiology, natural course and prevention in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996;95:593-8.
3. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
4. Pugh RN, Omar RI, Hossain MM. Varicella infection and pneumonia among adults. *Int J Infect Dis* 1998;2:205-10.
5. Evans A. *Viral infections in humans. Epidemiology and control.* 3rd ed. New York and London: Plenum. 1989.
6. Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E. Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: implications for vaccine strategy. *Epidemiol Infect* 1995;115:139-56.
7. Christenson B, Bottiger M. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 1994;12:41-5.
8. Hu JJ, Lu CY, Chang LY, et al. Survey of pertussis in patients with prolonged cough. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:54-8.
9. Chiu TF, Lee CY, Lee PI, Lu CY, Lin HC, Huang LM. Pertussis seroepidemiology in Taipei. *J Formos Med Assoc* 2000;99:224-8.

10. Greenberg DP. Pertussis in adolescents: increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:721-8.
11. Munoz FM. Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment, and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:14-9.
12. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004;40:1415-20.
13. Halloran ME, Longini IM, Jr., Struchiner CJ. Design and interpretation of vaccine field studies. *Epidemiol Rev* 1999;21:73-88.
14. Wu YC, Huang YS, Chien LJ, et al. The epidemiology of Japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:78-84.
15. Yang SE, Pan MJ, Tseng HF, Liao MY. The efficacy of mouse-brain inactivated Nakayama strain Japanese encephalitis vaccine--results from 30 years experience in Taiwan. *Vaccine* 2006;24:2669-73.
16. Anderson RM MR. *Infectious disease of humans: dynamics and control*. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 1991.
17. 'Sampling for Health Professions' by Levy, Lemeshow.

表一、受試者基本資料

項目	人數 (百分比)				總數
	學齡前 兒童, <7 歲	學齡兒童, 7-10 歲	青少年, 11-18 歲	成人, >18 歲	
總人數	594	513	715	1730	3552
男性	313 (52.7)	258 (50.3)	292 (40.8)	563 (32.5)	1426 (40.2)
居住地					
北一區	103 (17.3)	117 (22.8)	108 (15.1)	442 (25.6)	770 (21.7)
北二區	256 (43.1)	165 (32.2)	273 (38.2)	459 (26.5)	1153 (32.5)
中區	37 (6.2)	44 (8.6)	68 (9.5)	294 (17.0)	443 (12.5)
南區	198 (33.3)	187 (36.5)	266 (37.2)	535 (30.9)	1186 (33.4)
新移民	3 (0.6)	0	10 (1.7)	34 (2.5)	47 (1.7)
婚姻狀況					
單身	-	-	696 (98.7)	593 (34.4)	2315 (66.7)
已婚	-	-	6 (0.9)	996 (57.7)	1016 (29.3)
離婚	-	-	1 (0.1)	58 (3.4)	61 (1.8)
喪偶	-	-	2 (0.3)	78 (4.5)	80 (2.3)
學歷					
無	-	-	4 (0.6)	93 (5.4)	706 (20.2)
小學	-	-	169 (23.8)	217 (12.6)	821 (23.5)
國中	-	-	229 (32.2)	159 (9.2)	393 (11.3)
高中職	-	-	201 (28.3)	454 (26.3)	659 (18.9)
大專以上	-	-	108 (15.2)	802 (46.5)	912 (26.1)

圖一、採檢人數在各年齡層與區域分佈圖



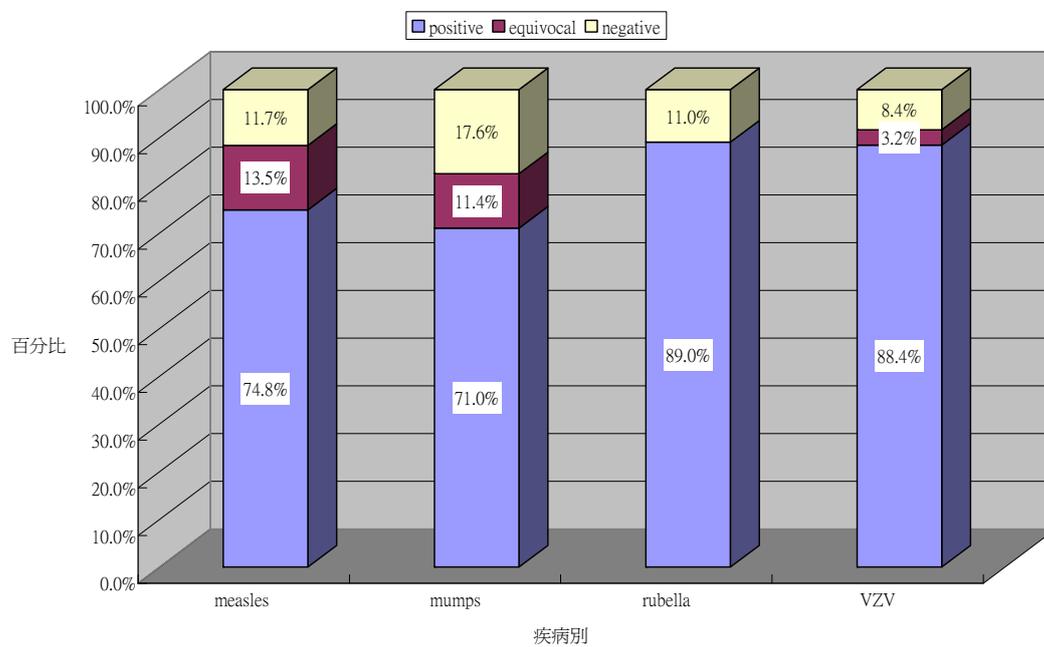
表二、疫苗接種史 (問卷調查)

年齡族群	人數 (百分比)				總數
	學齡前兒童 (<7 歲)	學齡兒童 (7-10 歲)	青少年 (11-18 歲)	成人 (>18 歲)	
Measles (N=3500)					
無	62 (10.8)	1 (0.2)	0	31 (1.8)	94 (2.7)
一劑	211 (36.8)	78 (15.5)	126 (17.7)	68 (4.0)	483 (13.8)
二劑	283 (49.3)	222 (44.1)	141 (19.8)	26 (1.5)	672 (19.2)
三劑	2 (0.4)	158 (31.4)	142 (19.9)	14 (0.8)	316 (9.0)
不詳	16 (2.8)	44 (8.8)	303 (42.6)	1572 (91.9)	1935 (55.3)
Mumps (N=3461)					
無	60 (10.5)	4 (0.8)	22 (3.1)	146 (8.7)	232 (6.7)
一劑	495 (86.2)	247 (49.1)	191 (27.2)	52 (3.1)	985 (28.5)
二劑	5 (0.9)	211 (42.0)	197 (28.1)	19 (1.1)	432 (12.5)
不詳	14 (2.4)	41 (8.2)	292 (41.6)	1465 (87.1)	1812 (52.4)
Rubella (N=3490)					
無	57 (9.9)	0	6 (0.9)	47 (2.8)	110 (3.2)
一劑	493 (85.9)	242 (48.4)	191 (26.9)	94 (5.5)	1020 (29.2)
二劑	6 (1.1)	206 (41.2)	189 (26.6)	25 (1.5)	426 (12.2)
三劑	0	5 (1.0)	12 (1.7)	10 (0.6)	27 (0.8)
不詳	18 (3.1)	47 (9.4)	312 (43.9)	1530 (89.7)	1907 (54.6)
VZV (N=3422)					
無	103 (18.2)	224 (45.6)	244 (35.9)	173 (10.3)	744 (21.7)
一劑	443 (78.1)	200 (40.7)	111 (16.3)	41 (2.4)	795 (23.2)
二劑	2 (0.4)	3 (0.6)	7 (1.0)	15 (0.9)	27 (0.8)
不詳	19 (3.4)	64 (13.0)	318 (46.8)	1455 (96.4)	1856 (54.2)

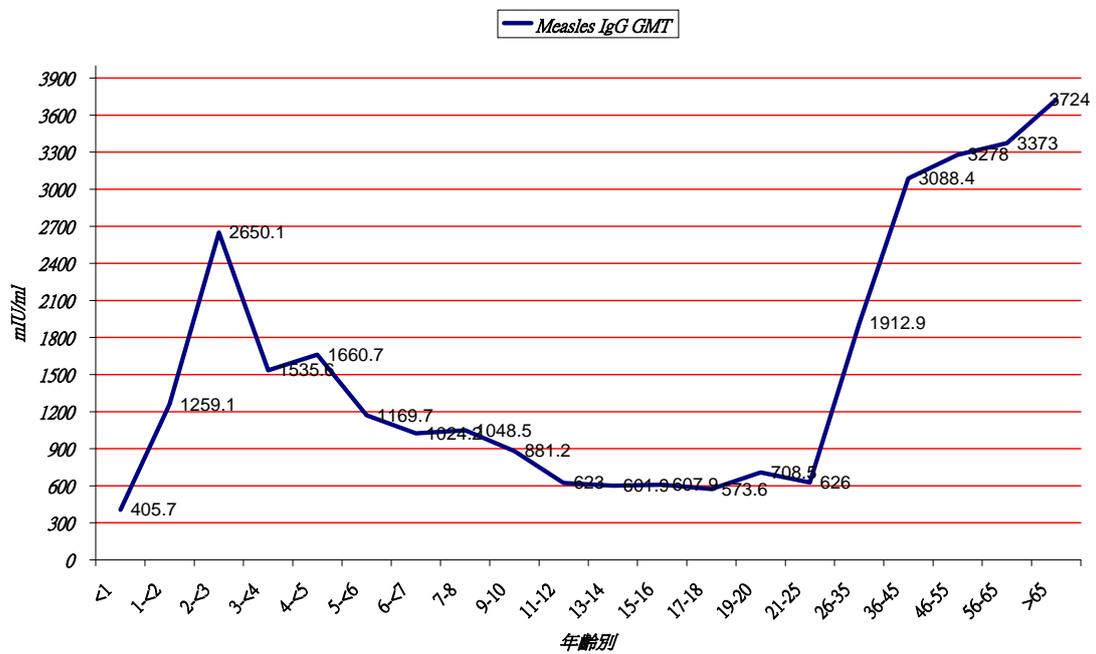
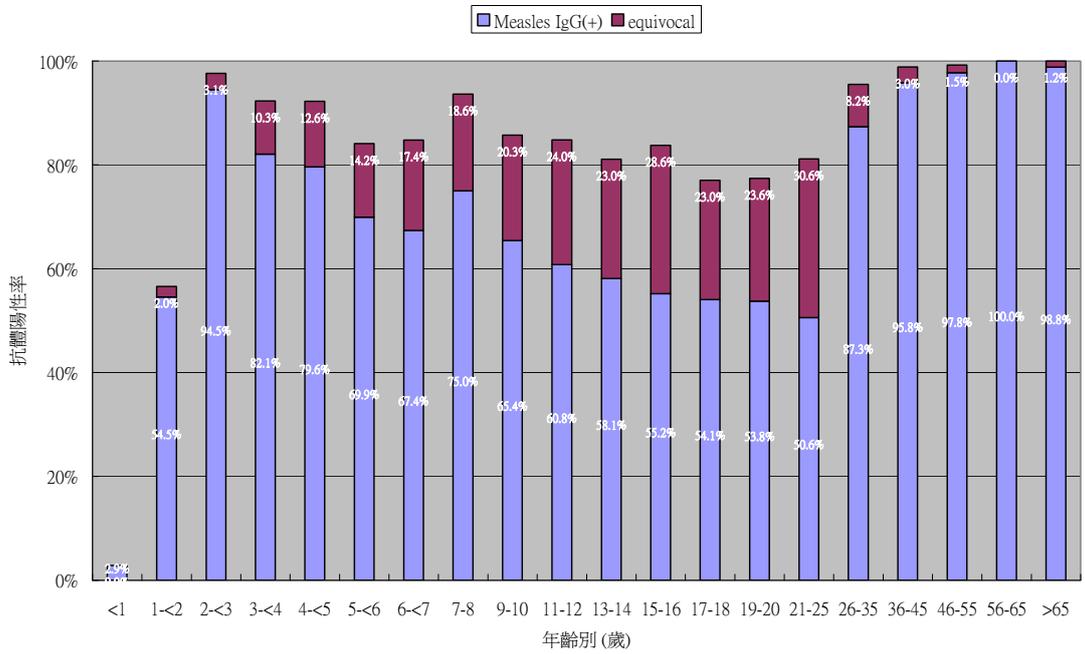
表三、各年齡層受試者接受血清採樣時應已接種疫苗劑數

年齡歲 (出生年月)	measles	MMR	varicella
<1 (2007.1-2008.6)	無	無	無
1-<2 (2006.1-2007.6)	0	1	1
2-<3 (2005.1-2006.6)	0 or 1	1	1
3-<4 (2004.1-2005.6)	1	1	1
4-<5 (2003.1-2004.6)	1	1	1
5-<6 (2002.1-2003.6)	1	1	0
6-<7 (2001.1-2002.6)	2	1	0
7-8 (1999.1-2001.6)	2	1	0
9-10 (1997.1-1999.6)	2	1	0
11-12 (1995.1-1997.6)	2	1	0
13-14 (1993.1-1995.6)	2	1	0
15-16 (1991.1-1993.6)	2	1	0
17-18 (1989.1-1991.6)	2	1	0
19-20 (1987.1-1989.6)	2	1	0
21-25 (1982.1-1987.6)	2	1	0
26-35 (1972.1-1982.6)	0 or 2	1	0
36-45 (1962.1-1972.6)	0	0	0
46-55 (1952.1-1962.6)	0	0	0
56-65 (1942.1-1952.6)	0	0	0
>65 (1942.1 以前)	0	0	0

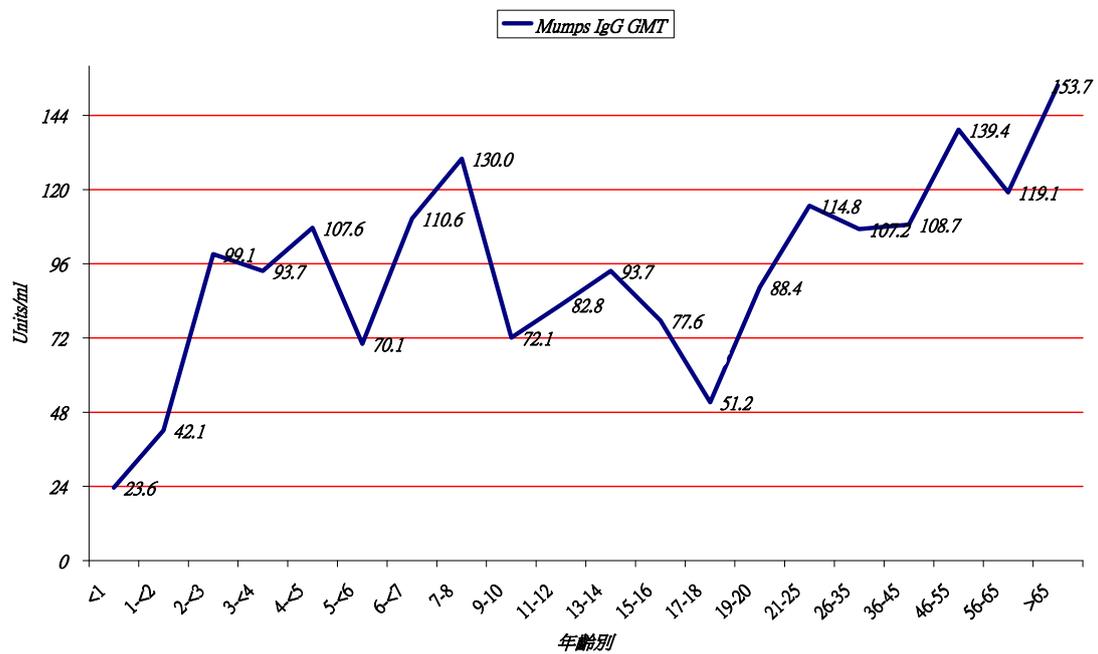
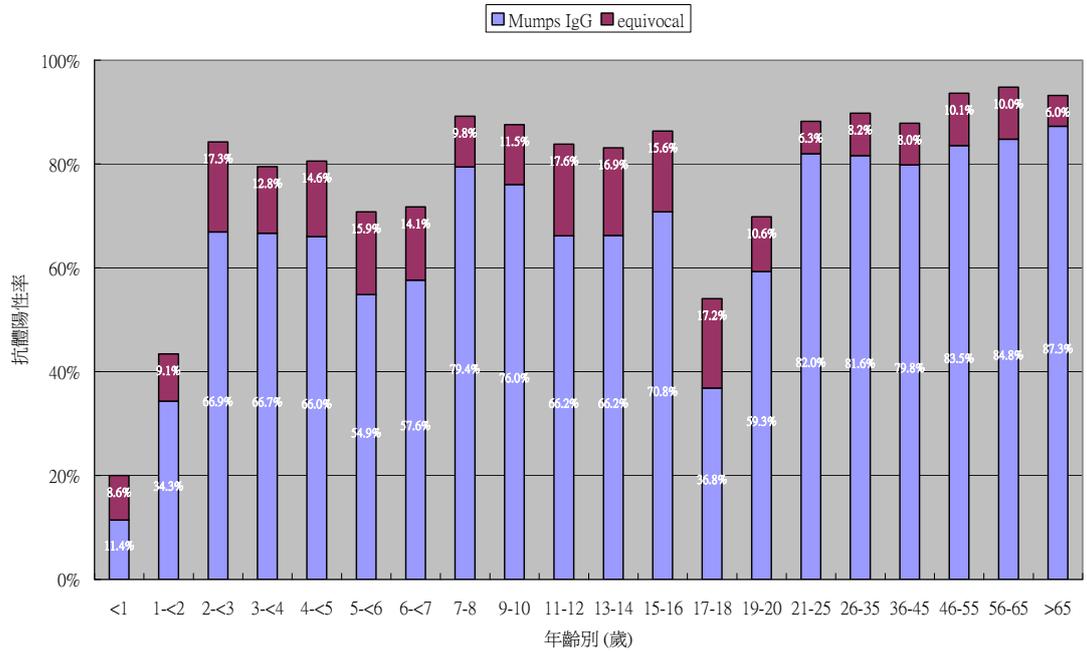
圖二、3552 個血清檢體之麻疹(measles)、德國麻疹(rubella)、腮腺炎(mumps) 和水痘(VZV)的抗體陽性率



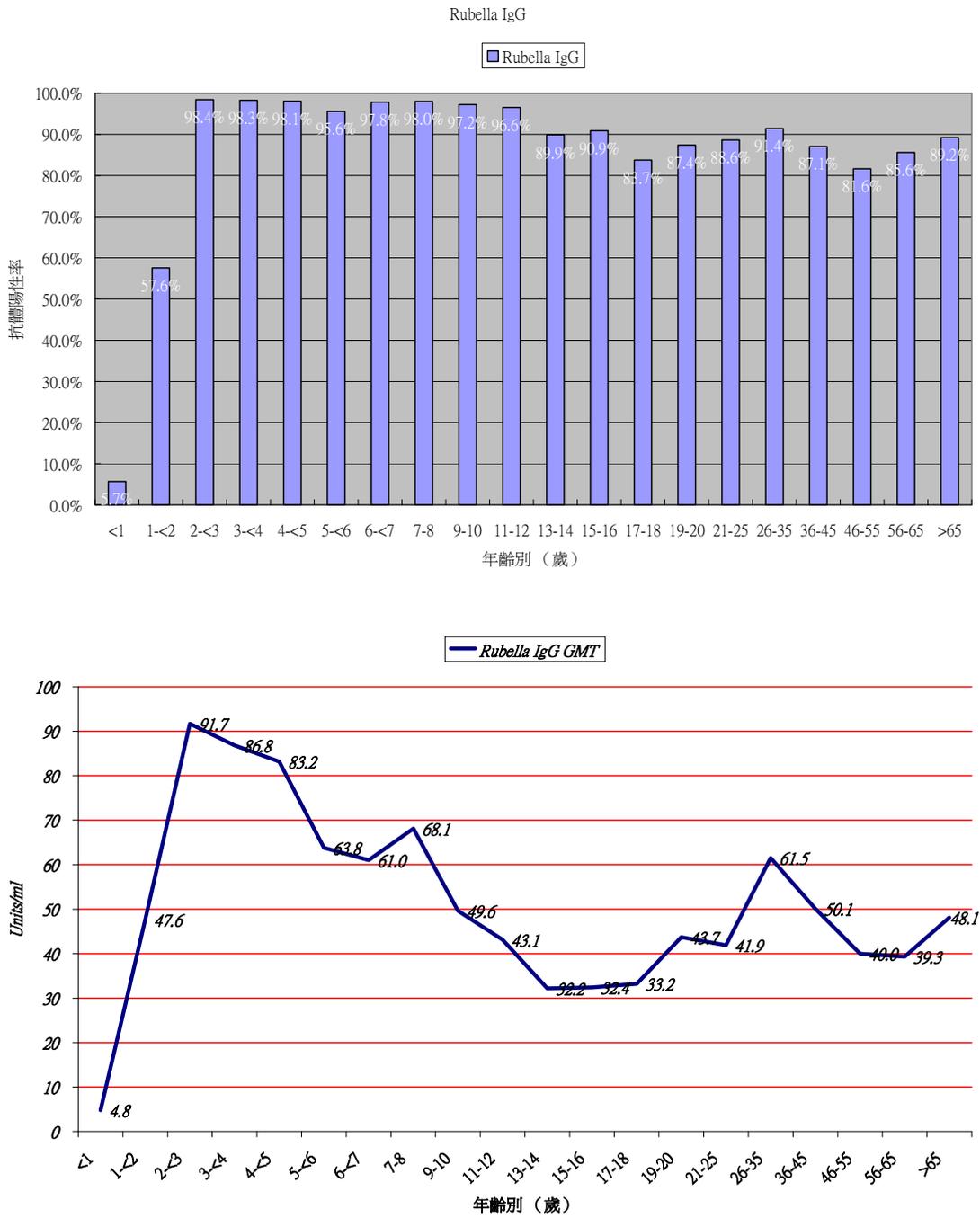
圖三、麻疹的年齡別抗體盛行率與幾何平均值 (GMT)



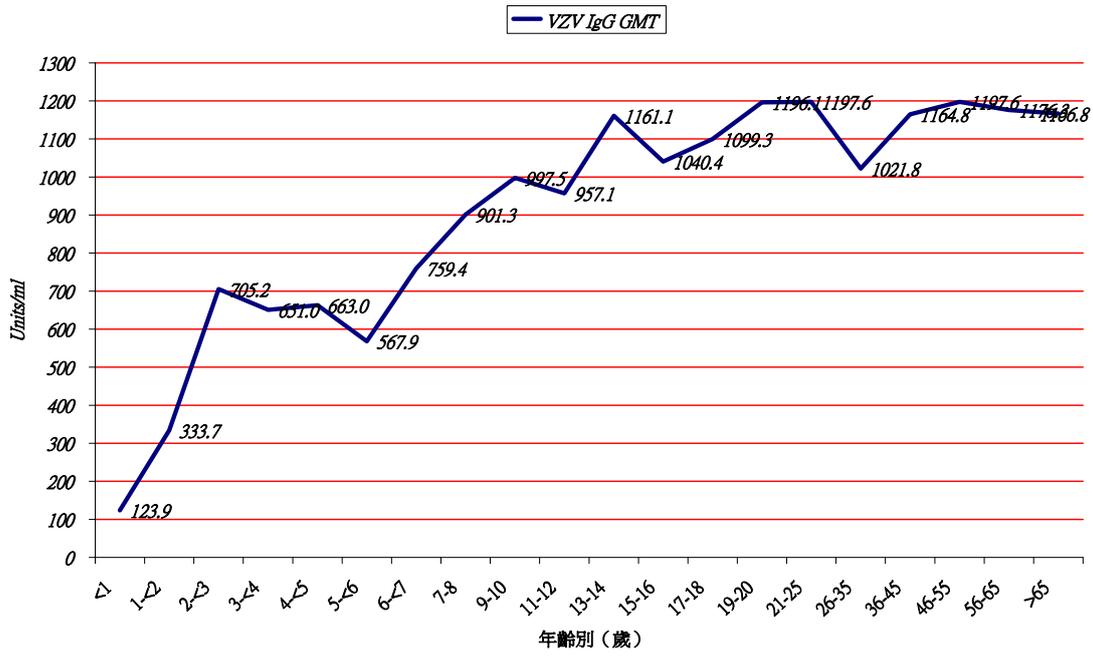
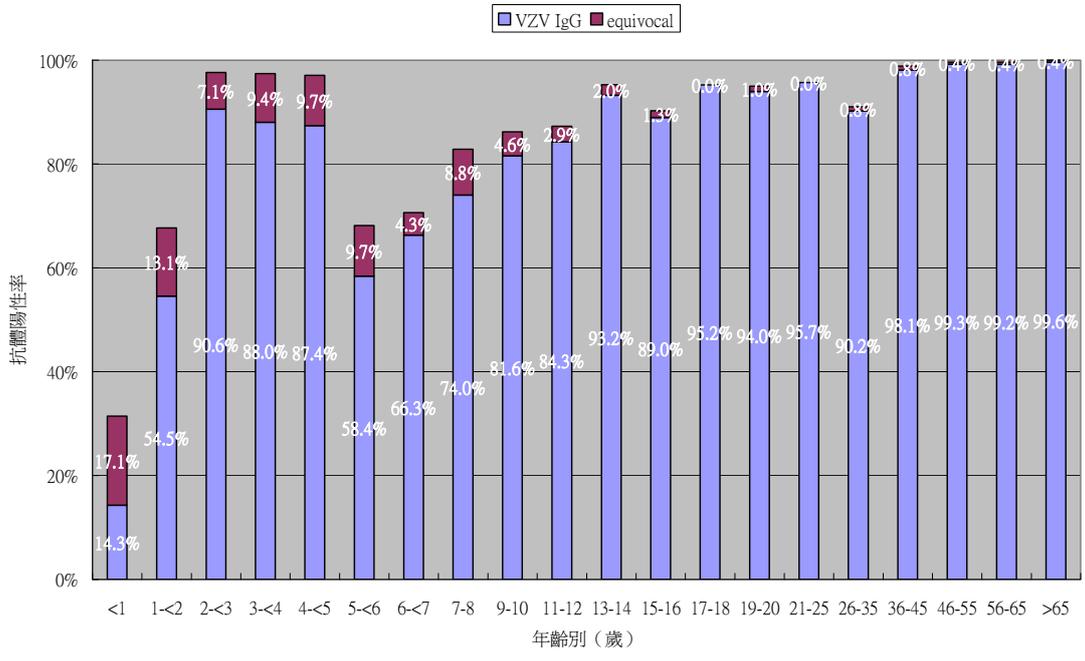
圖四、腮腺炎的年齡別抗體盛行率與幾何平均值 (GMT)



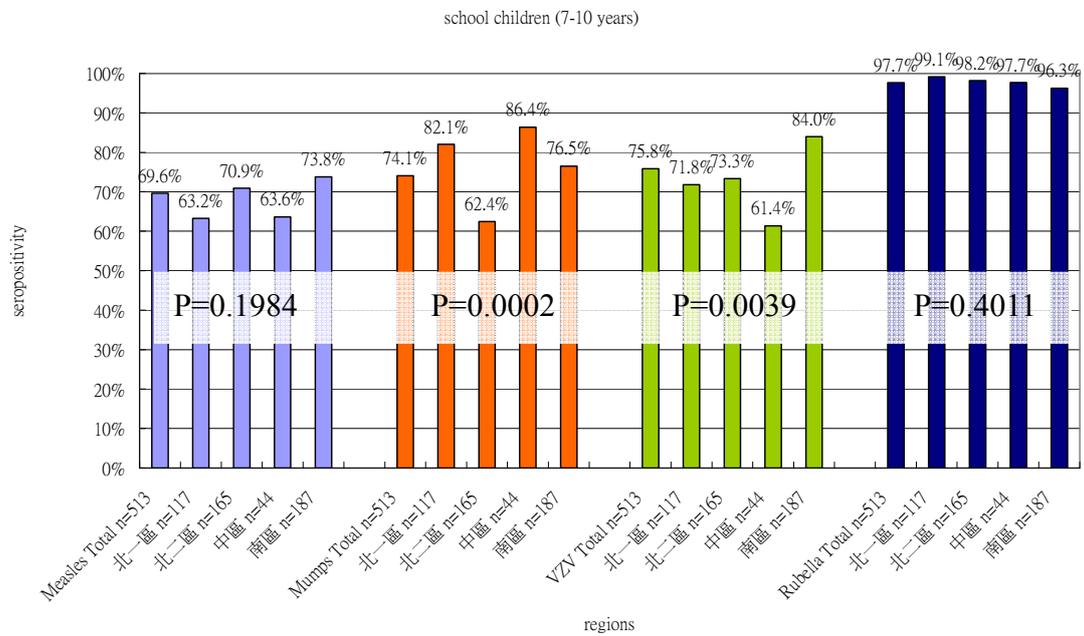
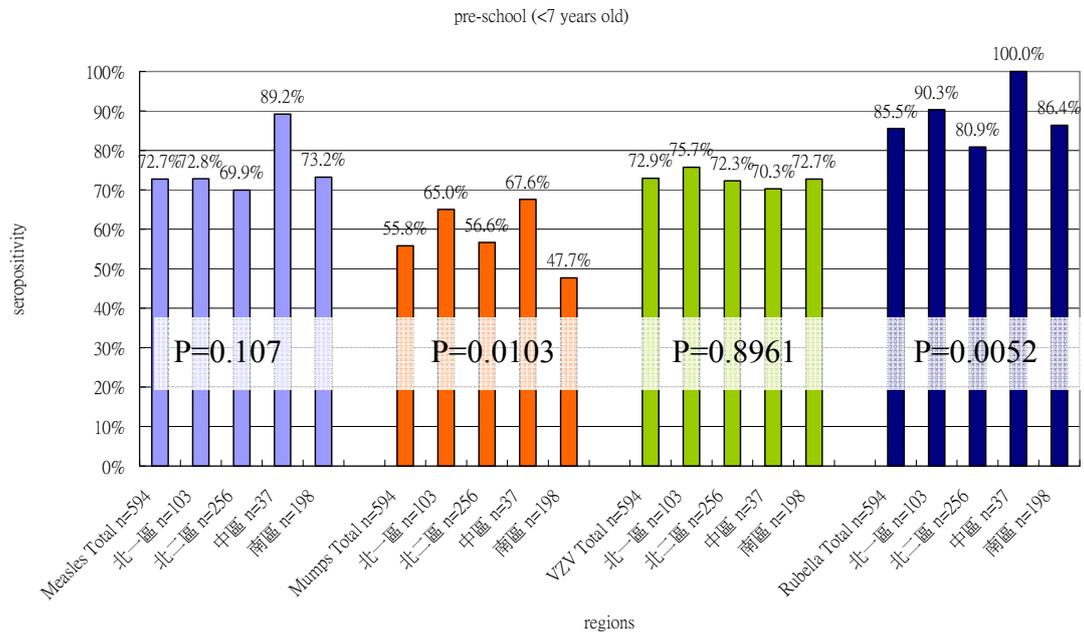
圖五、德國麻疹的年齡別抗體盛行率與幾何平均值 (GMT)



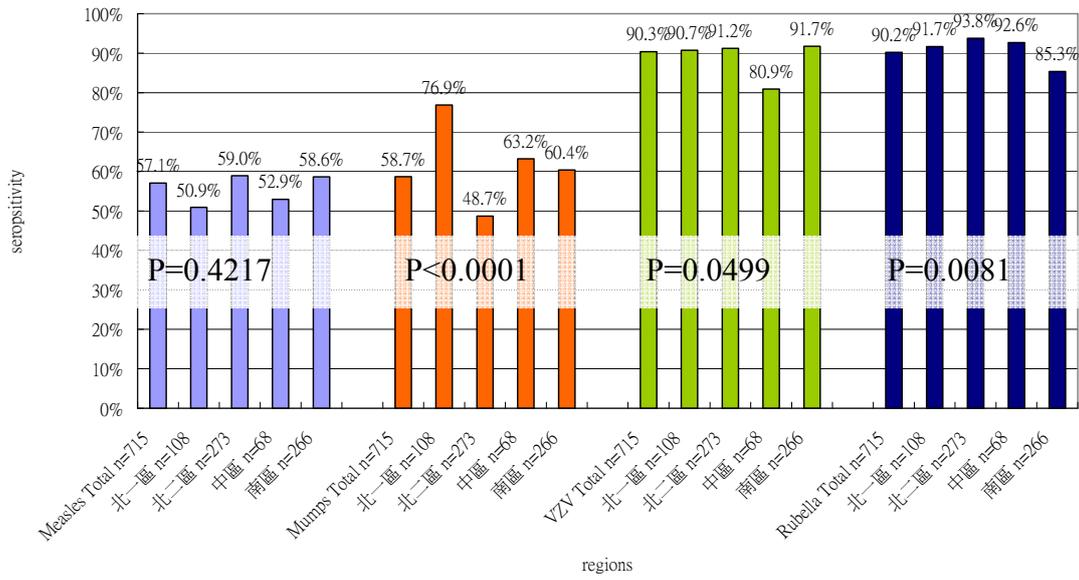
圖六、水痘的年齡別抗體盛行率與幾何平均值 (GMT)



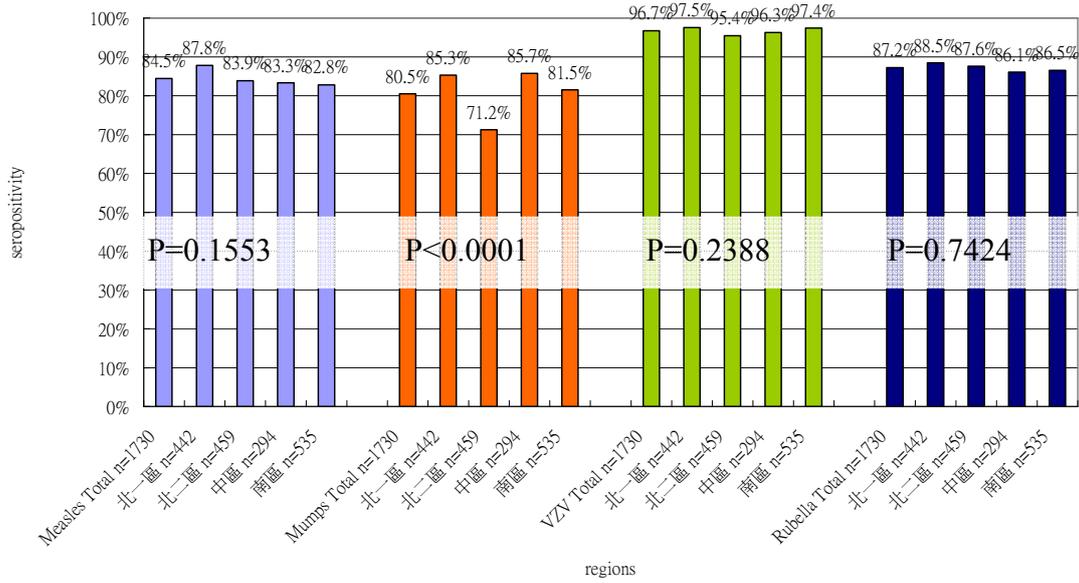
圖七、麻疹、腮腺炎、德國麻疹與水痘之抗體陽性率地域別比較



adolescents (11-18 years)



adults (>18 years)



表四、麻疹、德國麻疹、腮腺炎和水痘的抗體陽性率之性別差異

疾病	男性 (n=1426)	女性 (n=2126)	P value
麻疹	70.6%	77.7%	<0.0001
腮腺炎	65.1%	74.9%	<0.0001
德國麻疹	90.1%	88.3%	0.0964
水痘	85.8%	90.2%	<0.0001

表五、麻疹、德國麻疹、腮腺炎和水痘各年齡別抗體陽性率之性別差異

異

疾病	男性	女性	P value
腮腺炎			
學齡前 (<7 歲)	51.8%	60.1%	0.0400
學齡兒童 (7-10 歲)	69.0%	79.2%	0.0082
青少年 (11-18 歲)	52.7%	62.7%	0.0082
成人 (>18 歲)	77.1%	82.0%	0.0158
德國麻疹			
學齡前 (<7 歲)	84.6%	86.5%	0.5308
學齡兒童 (7-10 歲)	96.1%	99.2%	0.0205
青少年 (11-18 歲)	90.1%	90.3%	0.9159
成人 (>18 歲)	90.4%	85.7%	0.0059
麻疹			
學齡前 (<7 歲)	71.6%	74.0%	0.5022
學齡兒童 (7-10 歲)	65.5%	73.7%	0.0430
青少年 (11-18 歲)	50.7%	61.5%	0.0042
成人 (>18 歲)	82.6%	85.4%	0.1386
水痘			
學齡前 (<7 歲)	72.2.7%	73.7%	0.6892
學齡兒童 (7-10 歲)	75.6%	76.1%	0.8954
青少年 (11-18 歲)	88.7%	91.5%	0.2142
成人 (>18 歲)	96.6%	96.7%	0.8970

表六、影響抗體陽性率因子之多變數分析 (腮腺炎)

	Unadjusted OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
年齡群組 (歲)				
學齡前(<7)	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
學齡(7-10)	1.2 (1.0-1.5)	0.0948	1.6 (1.2-2.2)	0.0032
青少年(11-18)	0.5 (0.4-0.6)	<0.0001	1.0 (0.7-1.4)	0.9661
成人(>18)	2.5 (2.2-2.9)	<0.0001	3.5 (2.5-4.9)	<0.0001
性別				
女性	1.6 (1.4-1.9)	<0.0001	1.4 (1.2-1.7)	<0.0001
男性	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
地域別				
北一區	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
北二區	0.5 (0.4-0.6)	<0.0001	0.4 (0.3-0.6)	<0.0001
中區	1.8 (1.4-2.4)	<0.0001	0.8 (0.6-1.2)	0.2025
南區	0.9 (0.8-1.1)	0.4911	0.6 (0.4-0.8)	<0.0001
新移民				
是	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
否	0.7 (0.3-1.3)	0.2309	0.8 (0.4-1.6)	0.4717
接受腮腺炎疫苗				
無	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
一劑	0.7 (0.6-0.8)	<0.0001	2.6 (1.8-3.8)	<0.0001
二劑	1.0 (0.8-1.3)	0.8915	3.1 (2.0-4.8)	<0.0001
不詳	1.7 (1.4-2.0)	<0.0001	1.8 (1.3-2.5)	0.0007

表七、影響抗體陽性率因子之分析 (德國麻疹)

	Unadjusted OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
年齡群組 (歲)				
學齡前(<7)	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
學齡(7-10)	6.8 (3.4-13.9)	<0.0001	6.0 (2.5-14.3)	<0.0001
青少年(11-18)	1.2 (0.9-1.6)	<0.0001	2.1 (1.3-3.7)	0.0051
成人(>18)	0.7 (0.6-0.9)	0.0061	3.1 (1.8-5.1)	<0.0001
性別				
女性	0.8 (0.6-1.0)	0.1052	0.9 (0.6-1.1)	0.2430
男性	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
地域別				
北一區	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
北二區	1.1 (0.8-1.4)	0.6427	1.0 (0.7-1.4)	0.9311
中區	1.1 (0.7-1.5)	0.7745	0.9 (0.6-1.4)	0.7104
南區	0.8 (0.6-1.0)	0.0549	0.7 (0.5-1.1)	0.1013
新移民				
是	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
否	1.2 (0.5-3.0)	0.6163	1.3 (0.5-1.1)	0.5381
接受德國麻疹疫苗				
無	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
一劑	3.0 (2.1-4.2)	<0.0001	23.4 (13.6-40.4)	<0.0001
二劑	5.0 (2.5-9.8)	<0.0001	23.3 (10.0-54.4)	<0.0001
三劑	6.7 (0.4-109.4)	0.0459	>999.999 (<0.001->999.9)	0.9711
不詳	0.6 (0.4-0.7)	<0.0001	4.6 (2.8-7.6)	<0.0001

表八、影響抗體陽性率因子之分析 (麻疹)

	Unadjusted OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
年齡群組 (歲)				
學齡前(<7)	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
學齡(7-10)	0.8 (0.6-1.0)	0.0197	0.7 (0.5-0.9)	0.0104
青少年(11-18)	0.4 (0.3-0.4)	<0.0001	0.4 (0.3-0.5)	<0.0001
成人(>18)	2.8 (2.3-3.3)	<0.0001	1.8 (1.2-2.5)	0.0014
性別				
女性	1.4 (1.2-1.7)	<0.0001	1.3 (1.1-1.6)	0.0017
男性	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
地域別				
北一區	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
北二區	0.8 (0.7-1.0)	0.0637	1.0 (0.8-1.3)	0.8742
中區	1.2 (0.9-1.6)	0.1384	0.9 (0.7-1.2)	0.4927
南區	0.9 (0.7-1.1)	0.2505	0.9 (0.7-1.2)	0.3837
新移民				
是	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
否	0.6 (0.3-1.3)	0.1707	0.7 (0.3-1.6)	0.4368
接受麻疹疫苗				
無	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
一劑	0.8 (0.6-1.1)	0.1195	5.9 (3.5-9.8)	<0.0001
二劑	0.9 (0.7-1.1)	0.2332	6.4 (3.7-11.3)	<0.0001
三劑	0.6 (0.5-0.8)	0.0016	6.4 (3.7-11.3)	<0.0001
不詳	1.7 (1.4-2.0)	<0.0001	5.1 (3.1-8.5)	<0.0001

表九、影響抗體陽性率因子之分析 (水痘)

	Unadjusted OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
年齡群組 (歲)				
學齡前(<7)	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
學齡(7-10)	0.3 (0.2-0.4)	<0.0001	1.3 (0.9-1.8)	0.1399
青少(11-18)	1.3 (1.0-1.7)	0.0971	4.2 (2.8-6.3)	<0.0001
成人(>18)	6.3 (4.7-8.6)	<0.0001	12.0 (7.4-19.5)	<0.0001
性別				
女性	1.6 (1.3-2.0)	<0.0001	1.2 (0.9-1.5)	0.2726
男性	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
地域別				
北一區	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
北二區	0.8 (0.6-1.0)	0.0173	0.9 (0.6-1.3)	0.6036
中區	1.0 (0.7-1.3)	0.7780	0.6 (0.4-0.9)	0.0085
南區	1.1 (0.9-1.5)	0.3317	1.1 (0.7-1.6)	0.6837
新移民				
是	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
否	1.3 (0.6-2.9)	0.5354	3.1 (1.3-7.5)	0.0134
接受水痘疫苗				
無	1.0 (Referent)		1.0 (Referent)	
一劑	0.5 (0.4-0.6)	<0.0001	2.2 (1.6-3.0)	<0.0001
二劑	7.1 (0.4-116.4)	0.0625	>999.999 (<0.0001->999.999)	0.9698
不詳	4.3 (3.3-5.6)	<0.0001	1.7 (1.1-2.4)	0.0080

附錄

台灣地區疫苗可預防疾病之血清流行病學調查

受試者同意書

一、試驗主題

中文: 台灣地區疫苗可預防疾病之血清流行病學調查

英文: Seroepidemiology of selected vaccine-preventable diseases in Taiwan

二、簡介

常規接種疫苗與自費接種疫苗的推廣後，原來的傳染病的流行病學已經改變，在疫苗誘發的抗體保護下，嬰幼兒的傳染病發生率大幅降低，但隨著年紀增長，保護抗體漸漸消失，有些疾病可能在較大年紀的兒童或成人再度流行，這些流行病學的改變，使得國家疫苗接種的政策也必須隨之調整，例如：百日咳在青少年與成人的發生率逐漸升高，是否需要在特定年齡補接種疫苗，來提高逐抗體效價？另外，安全有效的新型疫苗，如可預防子宮頸癌的人類乳突狀病毒疫苗已經上市，但適合施打的年紀在各個國家或地區都有所不同，目前台灣應在哪一個年紀施打？這些問題，都需要以一個大規模的血清流行病學研究來解決。有鑑於此，衛生署疾病管制局委託長庚兒童醫院、台大醫院、台中榮民總醫院、成大醫院與花蓮慈濟醫院，共同進行這一項【台灣地區疫苗可預防疾病之血清流行病學調查】，調查各個年齡層的台灣民眾，對這些疫苗可預防的疾病，體內抗體的情形，這個研究結果將會是政府制訂公衛與防疫政策非常重要的參考依據。

三、試驗目的

【台灣地區疫苗可預防疾病之血清流行病學調查】是要調查台灣地區各個年齡層的民眾對麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘、白喉、百日咳、破傷風、A 型肝炎、B 型肝炎、日本腦炎、B 型嗜血桿菌與人類乳突狀病毒等十二種，疫苗可預防疾病之血清盛行率資料，這個研究結果不但有助於這些疾病防治，且可以作為政府未來修訂疫苗政策的參考依據。

四、試驗方法與程序說明

我們將為您採集血清檢體樣本，作為此次血清流行病學研究的材料。我們將會利用 ELISA 的方法，視需要檢測您的血清中麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘、白喉、百日咳、破傷風、A 型肝炎、B 型肝炎、日本腦炎、B 型嗜血桿菌與人類乳突狀病毒等病原的 IgG 抗體效價。

五、預期試驗效果

1. 建立麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘、白喉、百日咳、破傷風、A 型肝炎、B 型肝炎、日本腦炎、B 型嗜血桿菌與人類乳突狀病毒等十二種疾病在不同年齡層、不同性別與地區的血清盛行率。
2. 受試者也可得知自己體內是否存在對抗這些傳染疾病的抗體。

六、緊急狀況之處理

抽血不超過 5-10 cc，對人體並無危險性，如有任何問題請聯絡長庚醫院陳志榮醫師 PHS:0968-371736

七、受試者權益

1. 本研究經費由衛生署疾病管制局提供，受試者不必負擔任何費用，在受試者或監護人簽署同意書與問卷調查，並接受血清檢體採集後，由研究計畫支付 300 元車馬費，受試者或立同意書人有權在無任何理由情況下，隨時要求終止試驗。
2. 損害賠償：請您務必注意，人體試驗往往有未知的風險，可能對您造成損害。您的同意加入試驗意味著您瞭解並願意承擔這些風險。如果是因為試驗造成您的損害，試驗主持人將依法負損害賠償責任。
3. 保護隱私
 - 一個試驗代碼將代表您的身分，此代碼不會顯示您的姓名、身分證字號、住址。
 - 對於您檢查的結果及診斷，試驗主持人將持保密的態度。除了有關機關依法調查外，試驗主持人會小心維護您的隱私。
 - 行政院衛生署與本院人體試驗倫理委員會在不危害您隱私的情況下，得以檢視您的資料。

八、以下如果您同意的話，我們將保留您的血清檢體，以運用於未來的研究，這些研究可能包

括運用新的科學技術或其他研究者認為重要的測試，且這些研究必須通過研究倫理規範審議委員會審查後才可進行。

◆ 請問您是否同意我們保存您的檢體？請在下面的選項勾選。

我的血清可以被保存，以及運用於未來的研究。

我的血清不可以被保存，以及運用於未來的研究。

受試者 : _____

立同意書人 : _____(簽名) 日期: ____年____月____日

與受試者之關係: _____

見證人 : _____(簽名) 日期: ____年____月____日

試驗主持人 : _____(簽名) 日期: ____年____月____日

問卷調查：台灣地區疫苗可預防疾病之血清流行病學調查

醫院名稱：_____ 抽血日期：____年____月____日

姓名：_____ 生日：____年____月____日 年齡：____歲____月 性別：男 女

職業：_____ 居住地：____縣市____鄉鎮_____

目前家中人口數：_____人，是否為新移民：是 否，若是，移出國家為_____

家中電話：_____ 手機：_____

1. 婚姻狀況：單身已婚離婚喪偶
2. 受教育程度：無小學國中高中職大專（含）以上
3. 有抽煙習慣：是否
4. 曾使用藥品如大麻、安非他命、古柯鹼等：是否
5. 飲酒習慣：一生中喝酒次數少於12次過去一年中喝酒次數少於12次過去一年中喝酒次數大於12次
6. 是否有糖尿病：是否
7. 是否有慢性肝炎：是否
8. 是否咳嗽超過二星期：是否
9. 是否曾經罹患子宮頸癌：是在何時_____ 否
10. 是否曾經罹患性病如淋病、梅毒、菜花：是在何時_____ 何種性病：_____ 否
11. 疫苗史：是否接受過以下預防針注射？（請依照健兒手冊之疫苗施打記錄回答）
白喉、百日咳、破傷風混和疫苗：一劑 二劑 三劑 四劑 不詳 其他_____
減量白喉與破傷風混和疫苗：一劑 不詳 其他_____
麻疹：一劑 二劑 三劑 不詳 其他_____
腮腺炎：一劑 二劑 不詳 其他_____
德國麻疹：一劑 二劑 三劑 不詳 其他_____
日本腦炎：一劑 二劑 三劑 四劑 不詳 其他_____
水痘：一劑 二劑 不詳 其他_____
B型嗜血桿菌：一劑 二劑 三劑 四劑 不詳 其他_____
A型肝炎：一劑 二劑 三劑 不詳 其他_____
B型肝炎：一劑 二劑 三劑 四劑 不詳 其他_____
B型肝炎免疫球蛋白（HBIG）：一劑 無

以上問卷內容僅供研究並加以保密

計畫編號：DOH96-DC-1017

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌感染 流行病學調查

研究報告

主持人	長庚兒童醫學中心	林奏延
協同主持人	台灣大學附設醫院	謝維銓 李慶雲 張上淳 薛博仁 黃立民 李秉穎
	台北榮民總醫院	劉正義 王復德 詹宇鈞 湯仁彬
	三軍總醫院	張峰義 王志堅
	林口長庚紀念醫院	江秉誠 呂學重 邱政洵 黃玉成 林本一
	台北馬偕紀念醫院	黃富源 李聰明 邱南昌
	台北市立聯合醫院	顏慕庸
	台中榮民總醫院	陳伯彥
	中國醫藥大學附設醫院	王任賢
	彰化基督教醫院	劉尊榮
	成功大學附設醫院	柯文謙 劉清泉
	台南奇美醫院	莊銀清
	高雄榮民總醫院	劉永慶
	高雄醫學大學附設醫院	陳彥旭
	高雄長庚醫院	劉建衛 黃高彬
	衛生署疾病管制局	郭旭崧 劉定萍 巫坤彬 陳淑芳 江春雪 陳英彥

執行期間：2007 年 1 月 1 日至 2008 年 6 月 30 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)
壹、 中文摘要.....	(3-4)
貳、 英文摘要.....	(5-6)
參、 報告內容	
(1) 前言.....	(7)
(2) 材料與方法.....	(8-9)
(3) 結果.....	(10-16)
(4) 討論.....	(17-18)
(5) 結論與建議.....	(19)
(6) 附錄.....	(20-22)
(7) 參考文獻.....	(23-25)
(8) 圖表.....	(26-42)

中文摘要

本研究為 2007 年 1 月至 12 月，以細菌室通報為基礎的侵襲性肺炎鏈球菌感染流行病學調查。範圍涵蓋台灣 76 家區域級以上之醫院。佔台灣所有區域級醫院 87 家的 87.3%。共收集有 554 株有效菌株。菌株來源檢體別為血液 506 株(91.3%)，肋膜液 21 株(3.8%)，腦脊髓液 14 株(2.5%)，腹膜液 7 株(1.3%)，骨髓液 3 株(0.5%)，關節液 2 株(0.4%)，肺檢體(lung biopsy)1 株(0.2%)。

病人的臨床資料分析。共收集 521 個病人，男女人數分別為 340 和 183 人，比例為 1.86:1。年齡分布 ≤ 5 歲有 132 例(25.2%)，5-18 歲有 27 例(10.7%)。 ≥ 65 歲有 199 例(38.2%)。所以 5 歲以下及 65 歲以上是台灣的侵襲性肺炎鏈球菌感染的好發年齡。侵襲性肺炎鏈球菌於 0- <5 年齡層及 >60 歲組的發生率為 13.82 例/年 10 萬人及 12.16 例/年 10 萬人，遠高於年齡層 5- <60 歲組(1.26 例/年 10 萬人, $p < 0.01$)。

臨床診斷，以肺炎併發菌血症或膿胸者佔 333 例(63.7%)，菌血症 158 例(30.2%)，腦膜炎 21 例(4.0%)，骨髓炎 5 例(1.0%)，腹膜炎 5 例(1.0%)，急性胰臟炎 1 例(0.2%)。

最常見的血清型為：血清型 14 有 122 株(21.9%)，19F 有 64 株(11.5%)，3 有 64 株(11.5%)，23F 有 57 株(10.3%)，6B 有 53 株(9.5%)。這 5 種已經佔所有的 64.7%。

總共有 92 個死亡案例，致死率 17.7%。18 歲以下的年齡層中，2-5 歲是侵襲性肺炎鏈球菌感染的高峰，共有 113 例。18 歲以下年齡層死亡病例有 4 個，分別為一新生兒、3 歲、11 歲及 12 歲兒童。致死率為 2.5%。而 18 歲以上的族群中，共有 361 個病例，88 例死亡，致死率 24.3%，約為 18 歲以下組的 10 倍。潛在因子與死亡的多變項的分析中，以年紀大於 70 歲為最重要的致死因子($p = 0.02$)。

小於5歲的組別，共132個案例。7價結合型肺炎鏈球菌疫苗可涵蓋73.5%。未來的13價疫苗可達88.6%。18歲以下組別，共159個案例。7價結合型肺炎鏈球菌疫苗涵蓋72.3%。未來的13價疫苗可達88.1%。70歲以上老人的族群中，共有110個案例，23價肺炎鏈球菌疫苗的血清型，約可涵蓋71.0%的病人。

藉由以上的調查結果可作為日後7價結合型肺炎鏈球菌疫苗施打政策的重要參考資料。

英文摘要

Title: Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Taiwan, 2007

Background: *Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of community-acquired pneumonia and may also cause invasive diseases such as bacteraemia, sepsis and meningitis in children and the elderly. A 7-valent protein conjugate vaccine has been conducted in Taiwan since Oct 2005. The surveillance of invasive pneumococcal diseases will help to establish epidemiological data and is important for policy of pneumococcal vaccines.

Methods: A laboratory based surveillance for invasive pneumococcal diseases (IPD) was conducted since January 2007 in Taiwan. IPD was defined as diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* isolated from normally sterile site. Isolates underwent serotyping and susceptibility test. Clinical data were collected and analyzed.

Results: A total of 554 isolates were obtained from 73 hospitals of Taiwan. 506(91.3%) isolates were cultured from blood, 21(3.8%) from pleural fluid, 7 (1.3%) from ascites, 3(0.5%) from bone marrow, 2(0.4%) from synovial fluid, and 1(0.2%) from lung biopsy. The annual incidence of IPD was 2.27 cases/100000 in Taiwan. Clinical data showed the male to female ratio for 1.85:1, with a mean age of 44.9 ± 31.1 years old. The two peaks of IPD were 2-5 years of age and over 75 years of age. The most common diagnosis of IPD in age under 18 years were bacteremia pneumonia (54.7%), bacteremia (39.6%), meningitis (4.4%); in age over 18 years were bacteremia pneumonia (68.0%), bacteremia (25.7%), meningitis (4.1%), osteomyelitis (1.1%), peritonitis (0.8%), and acute pancreatitis (0.3%). The risk factors for IPD in age under 18 years were day care attendance (44.7%), cerebral palsy (3.1%), congenital heart disease (1.3%), malignancy (2.5%), SLE (0.6%), IDDM (0.6%), and PROM

history of mother (0.6%). 77.1% of patients over 75 years had underlying diseases, including COPD(37.8%), DM(29.7%), malignancy(27.0%), hepatitis(13.5%), CVA(13.5%), ESRD(10.8%). The age ≥ 70 years is the risk for fatality due to IPD in age group > 18 years by multivariate analysis.

The proportion of isolates covered by 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) in age group under 5 years and 18 years were 73.5%(97/132) and 72.3%(115/159), respectively. The 5 most common serotypes in age group of less than 18 years were type 14(39, 24.5%)、6B(29, 18.2%)、19F(25, 15.7%)、23F(16, 10.1%)、3(5, 5.6%, non vaccine type). The 5 most common serotypes in age group over 70 years were 14(70, 19.3%)、3(49, 13.5%)、19F(38, 10.5%)、23F(35, 9.7%)、6B(22, 6.1%), with the coverage rate of 23-valent vaccine of 80.0%.The fatality rate of IPD was higher in age elderly over 70 years than in children under 18 years (32.3% vs. 2.5%, $p < 0.05$).

*Conclusions:*Invasive pneumococcal disease is a serious threat to Taiwan. The policy of pneumococcal vaccines should be made as soon as possible.

前言

肺炎鏈球菌一直是威脅人類健康的重要致病菌，也是幼童侵襲性細菌感染最常見的細菌，造成的疾病包括菌血症、腦膜炎，肺炎及中耳炎等等。肺炎鏈球菌感染是開發中國家 2 歲以下幼童死亡的主要原因，估計造成全球每年至少 120 萬名幼童死亡，佔所有死因的 9%。早期以盤尼西林治療效果良好，近年則因抗藥性持續上昇，故問題有日益惡化的情形。最新一代的 7 價接合型疫苗於西元 2000 年美國 FDA 核准上市。疫苗施打之後，美國的流行病學調查發現小於 2 歲的幼兒侵襲性肺炎鏈球菌感染病例數減少了 58%至 66%。但是疫苗未涵蓋的肺炎鏈球菌血清型感染幼童數則增加 28%至 66%。顯示疫苗施打前後雖然會減少病例數，但疫苗未涵蓋的血清型菌種比例可能改變。

台灣地區有關侵襲性肺炎鏈球菌感染過去有榮總馮長風醫師在 1996 至 1997 年及三總朱夢麟醫師在 1998 至 1999 年對全台所進行的流病調查可供參考。由調查的結果可以知道，發生侵襲性感染的年齡主要在 5 歲以下的幼兒和 65 歲以上老年人，其中幼兒以 18-48 個月為主，和歐美比較主要發生在 6-11 個月，年齡稍大。另外大於 65 歲以上的老人亦為好發年齡。7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗 2005 年 10 月以後已經在台灣地區正式上市。該疫苗由於價格昂貴，是否台灣所有幼兒均須接種？第二是否要完全按照美國的接種時程注射 7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗？這是有疑問的。這需要全國性且以細菌培養為依據的侵襲性肺炎鏈球菌感染流行病學調查才能有比較明確的答案。同時我們將對於侵襲性肺炎鏈球菌菌株進行血清型分析，以了解自 2005 年 10 月以後 7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗施打以後是否改變臺灣地區的肺炎鏈球菌的感染型態？藉由以上的調查結果可作為日後 7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗施打政策的重要參考資料。

材料與方法

本研究為以細菌室培養肺炎鏈球菌陽性個案為基礎之研究

(laboratory-based study)。

1. 由疾病管制局協助，將區域醫院級以上醫院所發現的侵襲性肺炎鏈球菌病例的臨床報告單、檢驗室報告單(如附件 1、2)及菌種送交至疾病管制局。流程如附件 3。
2. 目前台灣地區共有醫學中心 22 家，區域醫院 65 家。共 87 家醫療院所列入報告醫院，並由疾病管制局擇期邀請此 87 家院所的感控單位、檢驗室人員及院所所在地之衛生單位人員進行一次研究計畫前之說明會。
3. 傳染病法於 2007 年 10 月 15 日修訂，將侵襲性肺炎鏈球菌(IPD invasive pneumococcal disease)感染改列為第四類報告傳染病，自此所有全台所有侵襲性肺炎鏈球菌感染個案依法向台灣疾病管制局通報並交付菌株，所以本研究依法向疾病管制局申請菌株及相關臨床資料以完成後續之研究分析。
4. 侵襲性肺炎鏈球菌(IPD invasive pneumococcal disease)感染的定義包括：
 - 菌血症 (bacteremia)
 - 菌血症合併肺炎 (bacteremic pneumonia)
 - 腦膜炎(meningitis)
 - 菌性關節炎或骨髓炎(septic arthritis / Osteomyelitis)
 - 腹膜炎(peritonitis)
5. 檢驗室收集對象：保留菌種，凡是以下檢體分離出肺炎鏈球菌，填寫侵襲性肺炎鏈球菌檢驗室報告單，並將菌種連同報告單送至

疾病管制局。

檢體：血液 (Blood)

脊髓液 (CSF)

肋膜液 (Pleural effusion)

腹膜液 (Ascites)

關節液 (Synovial fluid)

骨骼 (Bone)

檢驗室請同時通知醫院的感染控制組，感控護理師接到通知後，前往病房填寫病人的侵襲性肺炎鏈球菌臨床報告單。於病人完治、出院或死亡時，註記日期後，將報告單 FAX 回疾病管制局。菌種由疾病管制局建立細菌庫。

6. 菌種之培養及儲存

所有分離出來的肺炎鏈球菌請先畫在 BAP (blood agar plate) 37°C，5%CO₂ 溫箱中，待其確定長出後，於室溫下連同檢驗室報告單寄送疾病管制局。

疾病管制局收到後取數個 loops 的菌種置入 skim milk 中再加 10% glycerol，置於-70°C 冰箱中備用。

7. 菌種之血清型鑑定

菌種之血清型鑑定採用丹麥血清型分類系統，所有試劑購自哥本哈根國家血清研究所 (Statens Serum Institute, SSI, Copenhagen)，根據 Skov Sorensen 之方法加以分型鑑定。

8. 統計分析

臨床資料以 Chi-Square、Student's T test、邏輯回歸分析、百分比等等比較各年齡層之發生率、嚴重度、預後等並分析其危險因子。統計軟體以 SPSS 11.5 進行。

結果

在疾管局的協助下，邀集國內87家區域級以上的醫院進行研究前會前說明，再向各醫院主管尋求支持合作，加入之醫院並有院方公文同意。共有73家醫院同意。三總、成大、台南奇美醫院於後半年加入。依照疾管局下轄醫院統計如下，第一分局(北基宜)21家、第二分局(桃竹苗)9家、第三分局(台中彰化)12家、第四分局(雲嘉南)15家、第五分局(高屏)12家、第六分局(花東)4家。醫院的分布基本上已涵蓋台灣85%以上大部分的人口。

2007年10月15日傳染病法進行修訂，侵襲性肺炎鏈球菌(IPD invasive pneumococcal disease)感染被改列為第四類報告傳染病，自此所有全台灣所有侵襲性肺炎鏈球菌感染個案依法須向台灣疾病管制局通報並交付菌株，這個時間點以後，理論上是所有全台灣的侵襲性肺炎鏈球菌感染個案均包含在我們的分析中。

菌株收集

我們共收到611株各醫院寄來的肺炎鏈球菌菌株。扣除重複、不合格檢體、死菌等，有554株有效菌株。菌株來源檢體別為血液506株(91.3%)，肋膜液21株(3.8%)，腦脊髓液14株(2.5%)，腹膜液7株(1.3%)，骨髓液3株(0.5%)，關節液2株(0.4%)，肺檢體(lung biopsy)1株(0.2%)。如表1。

菌株收集的狀況依月分統計如表一，主要仍集中於冬季，1-5月，每月均有45例以上。6月以後個案數便急速減少。10月入秋以後個案數再度上升。10、11、12月分別有41、68、79例。如圖1。

臨床分析

病人的臨床資料分析。共收集521個病人，男女人數分別為338和183人，比例為1.85:1。年齡分布 ≤ 5 歲有131例(25.1%)， $>5-18$ 歲有27例(5.1%)。 ≥ 65 歲有199例(38.2%)。所以5歲以下及65歲以上是台灣的侵襲性肺炎鏈球菌感染比例最高的年齡。如圖2。

此次的肺炎鏈球菌流行病學調查範圍涵蓋台灣76家區域級以上之醫院。佔台灣所有區域級醫院87家的87.3%，粗估包含人口約85%。再依照內政部人口統計資料，推估侵襲性肺炎鏈球菌台灣的發生率約2.27cases/100000人/年。第一，在0- <5 年齡層及 ≥ 60 歲組的發生率為13.82例/10萬人/年及12.16例/10萬人/年，遠高於年齡層5- <60 歲組(1.26例/10萬人/年, $p < 0.01$)。第二，18歲以下的年齡層，以一歲為一間隔再詳細分析人口發生率，0- <1 歲、1- <2 歲、2- <3 歲、3- <4 歲、4- <5 歲分別為3.07、9.14、14.69、9.73、7.77例/10萬人/年，5歲以上至18歲的發生率則只有1-2例/10萬人/年，如圖3。

臨床診斷，以肺炎併發菌血症或膿胸者佔333例(63.7%)，菌血症158例(30.2%)，腦膜炎21例(4.0%)，骨髓炎5例(1.0%)，腹膜炎5例(1.0%)，急性胰臟炎1例(0.2%)。

臨床診斷若以年齡區分之，小於等於18歲族群中，肺炎併發菌血症或膿胸者佔87例(54.7%)，菌血症63例(39.6%)，腦膜炎7例(4.4%)，腹膜炎1例(0.6%)，骨髓炎1例(0.6%)。大於18歲以上者，肺炎併發菌血症或膿胸者246例(68.0%)，菌血症93例(25.7%)，腦膜炎15例(4.1%)，骨髓炎4例(1.1%)，腹膜炎3例(0.8%)，急性胰臟炎1例(0.3%)。如表2。

血清型詳細如下，總共鑑定出24種血清型(以下括號為菌株數)，

括:14(122), 19F(64), 3(64), 23F(57), 6B(53), 6A(25), 23A(16), 9V(16), 19A(14), 15B(12), 18C(8), 13(5), 10A(4), 20(4), 4(4), 11A(2), 22F(2), 5(2), 9N(2), 18F(1), 23B(1), 28(1), 33F(1), 7F(1)。只鑑定出 serogroup 者為, serogroup 10(非 10A, 8 株), serogroup 15(非 15B, 5 株), serogroup 11(非 11A, 4 株), serogroup 18(非 18C, 4 株), serogroup 7(非 7F, 4 株), serogroup 9(非 9N9V, 2 株), serogroup 12(非 12A, 1 株; 非 12F, 1 株), serogroup 22(非 22F, 1 株)。只鑑定出 pool 者為, pool G(可能的血清型為 29, 34, 35F, 35A, 35B, 35C, 42, 47F, 47A) 有 13 株。pool D(可能的血清型為 9A, 9L, 9N, 9V, 11F, 11A, 11B, 11C, 11D, 16F, 16A, 36, 37) 有 3 株。Pool I(可能的血清型為 25F, 25A, 38, 43, 44, 45, 46, 48) 有 2 株。[Non group, non type] 指完全無法區分型別者共 20 株。

統計結果最多的前 5 種為:血清型 14 有 122 株(21.9%), 19F 有 64 株(11.5%), 3 有 64 株(11.5%), 23F 有 57 株(10.3%), 6B 有 53 株(9.5%)。這 5 種已經佔所有的 64.7%。另有 19 種血清型其數量小於等於 3, 將其列入 others, 共有 29 株, 佔 5.2%。另列一項[Non group, non type] 指完全無法區分型別者共 20 株, 佔 3.6%。如圖 4。

血清型若依年齡區分, 統計 18 歲(含)以下, 最常見的血清型, 前 5 名依序為 type 14(39 例, 24.5%)、6B(29 例, 18.2%)、19F(25 例, 15.7%)、23F(16 例, 10.1%)、3(5 例, 5.6%)。這 5 種佔所有的 75.5%。

18 歲以上組別, 最常見的血清型則為 14(70 例, 19.3%)、3(49 例, 13.5%)、19F(38 例, 10.5%)、23F(35 例, 9.7%)、6B(22 例, 6.1%)。這 5 種佔所有的 45.6%。這兩個年齡層的前 5 種最常見的血清型都相同, 但是 18 歲以下組的集中程度更高(75.5% vs. 45.6%)。

同時分析血清型及臨床症狀, 在 18 歲(含)以下組, 侵襲性肺炎鏈

球菌最常引起的感染症分別為：肺炎併發菌血症或膿胸者佔87例(54.7%)，血清型最常見依序為為14、6B、19F、23F、3。菌血症63例(39.6%)，血清型最常見依序為為6B、14、19F、23F、19A。腦膜炎7例(4.4%)，血清型最常見依序為為6B、14、3、15及一株型別不明。腹膜炎1例(0.6%)為血清型23A，骨髓炎1例(0.6%)為血清型14。

在18歲以上組，侵襲性肺炎鏈球菌最常引起的感染症分別為：肺炎併發菌血症或膿胸者246例(68.0%)，血清型最常見依序為14、3、19F、23F、6B。菌血症93例(25.7%)，血清型最常見依序為為14、23F、6B、19A、19F。腦膜炎15例(4.1%)，血清型最常見依序為3、19F、14。骨髓炎4例(1.1%)，血清型為6A、6B及2株不明。腹膜炎3例(0.8%)為血清型23A、15B、6B。急性胰臟炎1例(0.3%)為19F。如表3。

致死率的分析方面，總共有92個死亡案例，致死率17.7%。以年齡區分之，18歲(含)以下的病人(共159例)年齡層細分，可知2-5歲是侵襲性肺炎鏈球菌感染的高峰，共有113例，佔18歲以下病例的71.1%。18歲(含)以下的病人死亡病例有4個，分別為一新生兒、3歲、11歲及12歲兒童。致死率為2.5%。其中，第一位為一女性新生兒，母親有早期破水病史，出生後即出現敗血症現象，24小時內即因敗血性休克急救無效死亡，肺炎鏈球菌血清型為type 3。第二位為3歲11月齡女性，診斷為肺炎及菌血症，無特殊潛在疾病病史，亦無肺炎疫苗注射，住院3日後死亡。血清型為type 14。第三位為12歲男性，診斷為菌血症，有青年型糖尿病史，無肺炎疫苗注射史，住院後1日敗血性休克死亡，血清型為type 5。第四位為11歲男性，診斷為腹膜炎，有肝腫瘤病史，肺炎疫苗史不明，血清型為type 23A。18歲以下僅有這4個死亡案例。其中3例皆有特殊病史，包括產婦早期破水、青年型糖尿病、及肝腫瘤。(如表4)

18 歲以下組有危險因子的人數為 86 人(54.1%)，統計如下:幼稚園或托嬰照顧者 71(44.7%)，腦性麻痺 5(3.1%)，癌症 2(1.3%)，先天性心臟病 2(1.3%)，先天肌肉萎縮 1(0.6%)，青年型糖尿病 1(0.6%)，紅斑性狼瘡 1(0.6%)，新生兒母親早期破水 1(0.6%)。因個案數均不多，我們將癌症，先天性心臟病，先天肌肉萎縮，青年型糖尿病，紅斑性狼瘡，新生兒母親早期破水等合併列為致死的危險因子分析，則有任何一項的危險因子的病人會致死的 Odds ratio 為 35.75，95%CI 值為 3.45-370.60，p 值=0.003。

≤18 歲組的 underlying diseases 和血清型的分佈關係，我們試分析如(表 5-1)統計結果第一、有上幼稚園或托嬰中心者，其 IPD 的 PCV7 血清型的比例並沒有比較高。第二、其他潛在疾病的 IPD 其肺炎鏈球菌的血清型全為 PCV7 的 types。各個單項比較似乎 PCV7 的血清型比例沒有比較高。但若加總在一起比較，則有 underlying diseases 的病人，較沒有 underlying diseases 的病人更容易得到 PCV7 的 serotypes 的 IPD(p=0.038)。如表 5-2 所示。

在18歲以上的族群中，共有361個病例，88例死亡，致死率24.3%，約為18歲以下組的10倍。此族群再以每10歲為一組細分之，20- $<$ 30歲有3例死亡，致死率15.8%；30- $<$ 40歲有2例死亡，致死率6.9%；40- $<$ 50歲有7例死亡，致死率20.6%；50- $<$ 60歲有10例死亡，致死率18.5%；60- $<$ 70歲有15例死亡，致死率21.4%；70- $<$ 80歲有21例死亡，致死率24.1%；80- $<$ 90歲有26例死亡，致死率42.6%；90歲以上有4例死亡，致死率57.1%。可見死亡率隨年紀增加而增加。

18 歲以上的危險因子。這些因子包括惡性瘤 80 例，慢性阻塞性肺疾(COPD)51 例，糖尿病 65 例，肝硬化 43 例，心血管疾病 27 例，腦

中風 18 例，末期腎炎(ESRD)24 例，紅斑性狼瘡 8 例，HIV 患者 1 。

將以上危險因子作為致死的危險因子分析如下：

第一、年齡因子：大於 70 歲的成人有最高的致死率，不論和 ≤ 18 歲組或 $>18- <70$ 組比較，其 p 值均 <0.001 。(如表 6)

第二、在 >18 歲組，共 362 人，以單變項分析死亡的危險因子，包括年齡(以 70 歲為分界)，惡性腫瘤、慢性肺疾、肝硬化、心血管疾病、腦中風、糖尿病、紅斑性狼瘡、性別等。結果為年齡(70 歲以上)、患有惡性腫瘤、慢性肺疾為死亡的危險因子。(P <0.05)。(如表 7)

再將這三項以多變項分析，結果僅有年紀大於 70 歲為危險因子，其 Odds ratio 為 2.15，95% 信賴區間為 1.31-3.54，p 值 = 0.02。其餘兩因子慢性肺疾和惡性腫瘤未達統計上的顯著差別。(如表 8)

肺炎鏈球菌的抗生素敏感性測試，Penicillin 的 554 株，susceptible($\leq 0.06\mu\text{g/ml}$)有 185 株佔 33.4%，intermittent resistant($0.12-1\mu\text{g/ml}$)有 235 株佔 42.4%，resistant($\geq 2\mu\text{g/ml}$)有 134 株佔 24.2%。肺炎鏈球菌肺炎指病人臨床診斷為肺炎且其血液或肋膜液有分離出 pneumococcus，總共有 325 個病人(菌株)，依照 2008 CLSI 的標準其對 penicillin 的抗藥性，susceptible($\leq 2\mu\text{g/ml}$)有 300 株，佔 92.3%，intermittent resistant($4\mu\text{g/ml}$)有 24 株，佔 7.4%，有 1 株 resistant($\geq 8\mu\text{g/ml}$)的菌株(0.3%)，此結果顯示台灣地區大部分 pneumococcus 引起的肺炎可以使用 penicillin 治療。腦膜炎病人有 21 例，pneicillin 以 meningitis criteria 統計，susceptible ($\leq 0.06\mu\text{g/ml}$)有 8 例，38.1%。MIC= $0.12-1.0\mu\text{g/ml}$ 有 8 例，38.1%，MIC $\geq 2.0\mu\text{g/ml}$ 有 5 例，23.8%； non-susceptible 共 13 例，佔 61.9%，

故 meningitis 病人不適合以 penicillin 當經驗性治療抗生素。Ceftriaxone 有 554 株, susceptible($\leq 0.5\mu\text{g/ml}$)有 276 株佔 49.8%, intermittent resistant($0.12-1\mu\text{g/ml}$)有 259 株佔 46.8%, resistant($\geq 2\mu\text{g/ml}$)有 19 株佔 3.4%。Moxifloxacin 的 545 株, susceptible($\leq 1.0\mu\text{g/ml}$)有 531 株佔 97.4%, intermittent resistant($2.0\mu\text{g/ml}$)有 5 株佔 0.9%, resistant($\geq 4\mu\text{g/ml}$)有 9 株佔 1.7%。詳細的抗生素 MIC range、MIC50 及 MIC90 如表 9。我們再統計各種血清型的肺炎鏈球菌對抗生素的 MIC, 整理如表 10。

2008 年 CLSI 重新定義肺炎鏈球菌對 penicillin 及 ceftriaxone 的 MIC。我們以此新標準統計肺炎鏈球菌的抗藥性。肺炎患者指臨床診斷為肺炎且其血液或肋膜液有分離出 pneumococcus。總共有 325 個菌株, 依照 2008 CLSI 的標準, susceptible($\leq 2\mu\text{g/ml}$)有 300 株, 佔 92.3%, intermittent resistant ($4\mu\text{g/ml}$)有 24 株, 佔 7.4%, resistant($\geq 8\mu\text{g/ml}$)有 1 株(0.3%), 此結果顯示台灣地區大部分 pneumococcus 引起的肺炎仍然可以使用高劑量 penicillin 來治療。(如表 11-1)。腦膜炎病人有 21 例, 以 meningitis criteria 統計, susceptible 佔 8 例, 38.1%。non-susceptible 共 13 例, 佔 61.9%, 故 meningitis 病人不適合以 penicillin 當經驗性治療抗生素。(如表 11-2)。

7 價肺炎鏈球菌疫苗(7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7, Prevnar)可以涵蓋肺炎鏈球菌血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F。已經證實可以有效預防幼兒的侵襲性肺炎鏈球菌感染, 但是在預防成人的侵襲性肺炎鏈球菌感染則效果不明顯。新一代的 13 價肺炎鏈球菌疫苗(13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13)則是

在發展中，並且已經進行臨床人體試驗。PCV13 和 PCV7 使用相同的結合蛋白(protein carrier)，是 nontoxic diphtheria toxin crossreactive material 197, CRM₁₉₇)。PCV13 包含所有 PCV7 的血清型，再加上 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A。PCV7 的 6B 只能提供部份保護力於 6A，PCV7 的 19F 則沒有預防 19A 的效果。

我們發現，PCV7 可以涵蓋 5 歲以下幼兒常見血清型的 73.5%，但是只能涵蓋 60 歲以上成人的 49.8%。PCV13 較 PCV7 多出來的血清型中，台灣的肺炎鏈球菌的血清型 1, 5, 7F 極少，但是有許多的血清型 3 及 6A 及 19A。尤其國外已經有許多報導指出在使用 PCV7 後 19A 有增加的趨勢。如果未來改用 13 價疫苗，則可以涵蓋 5 歲以下幼兒常見血清型的 88.6%，且能涵蓋 60 歲以上成人的 70.7%，對成人的保護力大幅提升。亦即未來可能可以提供 PCV13 給所有年齡層的人使用。疫苗的整備相對單純、有效。

相反的，10 價肺炎疫苗(PCV10)比 PCV7 多出來的 3 種血清型為 1, 5, 7F，這三種血清型在我們的調查中，所佔比例極低，全年統計僅 type 5 有 2 例，7F 有 1 例，type 1 沒有案例。所以 10 價疫苗和 7 價疫苗在台灣的涵蓋範圍差不多。

現行的 7 價結合型及未來將要上市的 10 價、13 價疫苗肺炎鏈球菌疫苗能涵蓋這些侵襲性肺炎鏈球菌感染血清型的詳細比例如下。我們將小兒組分成 ≤ 2 歲， ≤ 5 歲， > 2 歲至 ≤ 5 歲， ≤ 18 歲等 4 組，分析疫苗對這些組群小兒的保護效果。結果依序如下。小於 2 歲的組別，共 61 個案例。7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗可涵蓋 70.5%。未來的 13 價疫苗可達 85.2%。小兒 2 歲至 5 歲組，共 71 個案例。7 價結合型肺炎鏈球菌疫苗涵蓋 76.1%。未來的 13 價疫苗可達 91.5%。小於 5 歲的組別，共 132 個案例。

7價結合型肺炎鏈球菌疫苗可涵蓋73.5%。未來的13價疫苗可達88.6%。18歲以下組別，共159個案例。7價結合型肺炎鏈球菌疫苗涵蓋72.3%。未來的13價疫苗可達88.1%。(如表12及表13)。

70歲以上老人的族群中，共有110個案例，23價肺炎鏈球菌疫苗的血清型，約可涵蓋71.0%的病人如圖5。

有3例病人接種過肺炎疫苗，分別為1名88歲，感染肺炎併菌血症，該肺炎鏈球菌為血清型13，非23價疫苗的成分；第2名為一個3歲女性，為菌血症患者，感染肺炎鏈球菌為血清型6B，是7價肺炎疫苗的成分；第3名為2歲女性，為菌血症患者，感染肺炎鏈球菌為血清型9V，亦是7價肺炎疫苗的成分。三名患者均存活。

討論：

本次侵襲性肺炎鏈球菌感染流行病學調查研究，是台灣第一個以實驗室培養出肺炎鏈球菌為基礎的流行病學調查，再由負責感染控制的感控人員收及臨床資料，加以分析。以往台灣所做的侵襲性肺炎鏈球菌感染的研究，大多著重於菌株的血清型及抗藥性的分析，對於侵襲性肺炎鏈球菌感染的病人狀況、疾病型態及臨床危險因子等，則均不清楚。而這次研究最大的不同就是同時收集菌株及病人的臨床資料。除了可以了解菌株的血清型及抗藥性的分布之外，同時第一次能全面性的兼顧臨床表現而加以分析，對於侵襲性肺炎鏈球菌感染的疾病全貌有更完整的了解。

這是台灣地區第一次如此大規模而完整的調查侵襲性肺炎鏈球菌感染，所以我們可以比較精確的估算本地的疾病人口發生率。我們推估侵襲性肺炎鏈球菌感染台灣的發生率約2.27例/10萬人/年。高峰發生在0-<5年齡層及 ≥ 60 歲，其發生率為13.82例/10萬人/年及12.16例/10萬人/年；年齡層5-<60歲組則相對低很多，約1.26例/10萬人/年。和世界其他國家比較，歐洲芬蘭、英國、德國、瑞士、丹麥、及西班牙在小於5-6歲以下幼兒侵襲性肺炎鏈球菌感染的發生率分別為24.5、16.3、10.1、9.2、18.3、22.4例/10萬人/年，和台灣相當。美國的統計，1999年2歲以下發生率為70.3例/10萬人/年，推行疫苗注射後，2004年的發生率降為13.1例/10萬人/年，在疫苗以前的世代發生率明顯高出許多。另外澳洲的統計亦較高，約為30-40例/10萬人/年，紐西蘭約60例/10萬人/年，偏高的原因不明(表14)。根據國外統計大多好發於2歲以下及大於65歲病人。根據我們調查發現，台灣地區的侵襲性肺炎鏈球菌感染有兩個高峰，第一個主要是發生在5歲以下的幼兒，其中又以2-5歲為最高峰，這和台灣地區以前的調查報告相符，但是和國外以6-12個月齡

為最高峰比較，好發年齡是為稍大。另外一個高峰為65歲以上老人，這與台灣以往之調查或國外報告則較相近。侵襲性肺炎鏈球菌感染的好發季節為冬春兩季，我們調查的高峰期亦是在11月至隔年的4月左右與台灣以前或國外接相似。侵襲性肺炎鏈球菌感染的致死率在70歲以上老人為32.3%，18歲以下則為2.5%，而且隨著年齡增加而增加。台灣老年人人口比例近年快速上升，根據內政部人口統計資料，老年人人口比例已由79年的6.22%提高到96年6月的10.08%。而依健保局統計資料顯示，75歲以上老人感染肺炎平均每年每人醫療費用需要54,625元，顯示台灣老年人接種疫苗也非常重要。台塑企業創辦人王永慶先生有鑑於我國老人感染肺炎鏈球菌所引發的侵襲性疾病與高死亡率，已決定透過「財團法人王詹樣社會福利慈善基金會」，於2007年開始分3年總計捐贈57萬8千劑之23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗，與疾病管制局共同推動台灣地區75歲以上老人肺炎鏈球菌疫苗接種計畫，提供台灣地區安養養護機構照護的個案及75歲以上老人接種，期能藉此提升對長者的照護，以增進老人健康福利之最大效益。這是短期內由企業家資助疫苗注射的善舉，而國家長期疫苗政策的制定亦十分重要。

由收集之肺炎鏈球菌株血清型分析，我們此次共鑑定出24種血清型。18歲(含)以下，最常見的血清型，前5名依序為type 14(39例，24.5%)、6B(29例，18.2%)、19F(25例，15.7%)、23F(16例，10.1%)、3(5例，5.6%)。這5種佔所有的75.5%。18歲以上組別，最常見的血清型則為14(70例，19.3%)、3(49例，13.5%)、19F(38例，10.5%)、23F(35例，9.7%)、6B(22例，6.1%)。這5種佔所有的45.6%。這兩個年齡層的前5種最常見的血清型都相同，但是18歲以下組的集中程度更高(75.5% vs. 45.6%)。關於侵襲性肺炎鏈球菌株的血清型分析，根據台灣過去之調查，以14、3、23F、6B、19F等五種血清型為最常見。不同人的報

告，這五種血清型的多寡次序或許有所不同，但是均是以這五種為主。顯示台灣肺炎鏈球菌的感染在過去幾年內呈現穩定狀態，並無多大改變。但是這樣的平衡是否會隨著肺炎疫苗的普遍而改變呢？

7價結合型肺炎鏈球菌疫苗在美國2000年2月開始全面施打。疫苗的效益可分為直接的(direct)和間接的(indirect or herd effect)。

肺炎疫苗的最直接的效益呈現在疾病數字的下降。美國從2000年至2004年，由ABC(Active Bacterial Core surveillance)監測系統的監測發現，5歲以下兒童的侵襲性肺炎鏈球菌感染，由7價肺炎疫苗的血清型所感染的人數，減少了94%。對於其他肺炎鏈球菌感染所引起的疾病例如中耳炎，也有降低的效果，但是效果則不是那麼明確，綜合文獻的報告只降低約10%。疫苗的第二個直接效應呈現在降低7價肺炎疫苗的血清型的肺炎鏈球菌在幼兒鼻咽殖生(colonization)的比例。這些7價肺炎疫苗的血清型的肺炎鏈球菌以往是最常殖生在幼兒的鼻腔，在病童接受抗生素治療時細菌也同時接受到抗生素的刺激，所以7價肺炎疫苗的血清型的肺炎鏈球菌經常是抗藥性的細菌。疫苗的連帶效應是降低了抗藥性肺炎鏈菌在鼻咽殖生的比例。在擁擠的環境或幼稚園中，若有一定比例的人接受了疫苗，他們的鼻咽殖生的肺炎鏈球菌比例降低，會阻斷肺炎鏈球菌在此群體內的散播，學者稱此現象為herd immunity。也就是接受疫苗者在此情況下會間接的保護到未接受疫苗者。然而，至今學界仍然不知道究竟需有多少比例的幼兒接受肺炎鏈球菌疫苗才能有此效應。

Kyaw等在2006年英格蘭醫學雜誌(NEJM)的報告，美國2000年至2004年的研究中，2-4歲幼童抗藥性肺炎鏈球菌感染引起的侵襲性肺炎鏈球菌發生率由70.3人/十萬人/年降低至13.1人/十萬人/年。同時期65歲以上成人，雖然他們並未大規模施打肺炎疫苗，但是由抗藥性肺炎

鏈球菌感染引起的侵襲性肺炎鏈球菌發生率從16.4人/十萬人/年降低至8.4人/十萬人/年，這即是herd immunity的現象。

台灣於2005年末剛引進7價肺炎疫苗，且目前由家長自費施打。在未來逐漸普及或國家將之定為常規疫苗後，是否台灣也會發生以上所述的現象，值得關心。

肺炎疫苗的另一個學界不樂見的現象(unwanted effect)稱為肺炎鏈球菌血清型的變遷(replacement strains)。當肺炎疫苗降低了鼻咽部的7價肺炎疫苗的血清型的肺炎鏈球菌的殖生比例，但是人類鼻咽的環境是適合肺炎鏈球菌的殖生，此時其他種血清型的肺炎鏈球菌可能就會取而代之，學界稱為replacement effects。Kyaw等刊於2006年NEJM的報告，即發現非7價肺炎疫苗血清型的19A所導致的侵襲性肺炎鏈球菌在2歲以下幼兒的發生率從2000年的2.0人/十萬人/年升高至2004年的8.3人/十萬人/年。Singleton (JAMA, 2007)等於阿拉斯加所做的調查研究也發現，2歲以下的侵性肺炎鏈球菌感由403.2 人/十萬人(1995-2000)，降低至134.3人/十萬人(2001-2003)($p < 0.001$)，但是在2004年以後，非7價疫苗血清型在侵襲性肺炎鏈球菌感染所佔比例，較疫苗前期增加140%；19A佔其中的 28%!

還有許多文獻亦觀察到其他非7價肺炎疫苗血清型，例如11、15等也有比例升高的情況。只是增加幅度不如19A 明顯。

19A 在過去台灣所做的侵性肺炎鏈球菌感染流行病學調查中均未被提及，排名從未在前10名內。此次的調查則發現14株(2.5%)，排名第9，但是台灣肺炎疫苗施打尚未普及，19A的出現原因不明。

19A 增加的原因，已有學者發現(vaccine escape recombinant)的積轉，即血清型4的肺炎鏈球菌，在疫苗及(或抗生素?)的壓力下，為求生存，所以從19A獲取一段capsule的基因，長度為38.6 kb (10.3 kb upstream

+18.6 kb capsular locus + 9.7 kb downstream)。將自身的基因表現型改為 type19A，如此可以躲避7價疫苗產生的抗體攻擊。但是其MLST型仍保持type4，同時又保有type4的抗藥性，藉此機轉得到生存。林口長庚兒童醫院的小兒感染科教授邱政洵醫師以MLST方式分析本院23株19A的菌株，發現有4種MSLT type，分別為ST320(type 19)18株，ST180(type 3)2株，ST276(type 19)2株，ST99(1株)，顯示台灣的血清型19A和3之間已經發生了capsular switch 的現象，詳細機轉仍需要持續的投入研究。

相反的，Lacapa等2008發表於CID的研究，調查美國WMA(White Mountain Apache)的印地安部落的侵襲性肺炎鏈球菌感染。此地的發生率較美國其他地區高8倍以上，高居美國1、2位。在2000年全面施打7價肺炎疫苗以後，5歲以下幼兒的侵襲性肺炎鏈球菌感染減少92%，但是並未觀察到血清型19A的serotype replacement 的現象，甚至比施打疫苗前少。更有趣的是，西班牙的Munoz-Amalgro等在2008的CID發表的報告。西班牙的侵襲性肺炎鏈球菌感染由非7價疫苗血清型的6A、19A感染的人數，在推行施打肺炎鏈球菌疫苗後增加了531%。而西班牙在2005年及2007年的肺炎鏈球菌疫苗施打 ≥ 1 劑的比例分別只有36%、47%。謂何如此低的疫苗施打率卻使6A、19A增加這麼多?顯示肺炎鏈球菌血清型演化的多樣性與不確定性。這樣的事實對台灣有什麼啟示?我們認為後續還需要投注很多心力來研究、解答。細菌血清型的流行趨勢與演進，疫苗可能只是眾多因素中的一個原因，其他例如抗生素等也是一個重要的因素。

肺炎鏈球菌的抗生素抗藥性問題在最近幾年內十分嚴重，且有逐年增加的趨勢。我們的統計，侵襲性肺炎鏈球菌菌株的Penicillin的抗藥性方面，以2008年CLSI的新標準，meningitis criteria(MIC $\geq 0.06\mu\text{g/ml}$)

判讀，具抗藥性在18歲以下達85.8%；>18歲以上達60%。若以 non-meningitis criteria(MIC \geq 4.0ug/ml)判讀，具抗藥性在18歲以下僅8.1%；>18歲以上僅7.5%。所以不論年齡，若為肺炎鏈球菌感染的腦膜炎，絕對不可以採用penicillin 當成經驗性抗生素使用。相反的，若僅為肺炎鏈球菌的肺炎，則不論年齡，均可以使用高劑量penicillin來治療。

第三代頭芽孢素ceftriaxone的抗藥性，meningitis criteria(MIC $>$ 0.5ug/ml)為50.2%；non-meningitis criteria(MIC $>$ 1.0ug/ml)為14.4%。而抗藥菌株血清型為23F、19F、23A、14。根據長庚兒童醫院邱政洵教授2007年發表於AAC的報告，ceftriaxone的抗藥性由2000-01的4.2%上升至2004-05的11.5%，且抗藥菌株血清型主要為6B、14、19F、23F。抗藥性新一代的quinolone，moxifloxacin的抗藥性(MIC $>$ 1.0ug/ml)為2.6%。顯示台灣地區抗生素的使用仍需要更嚴格的管制。而新一代quinolone由於目前抗藥性仍低，所以許多臨床醫師樂於使用。若無適當管制，恐怕數年後抗藥性亦會急速上升，值得小心觀察追蹤。

若與市售之肺炎鏈球菌疫苗比較之，小於5歲的組別7價結合型肺炎鏈球菌疫苗可涵蓋73.5%。未來的13價疫苗可達88.6%。18歲以下組別，7價結合型肺炎鏈球菌疫苗涵蓋72.3%。未來的13價疫苗可達88.1%。70歲以上老人的族群中，23價肺炎鏈球菌疫苗的血清型，約可涵蓋71.0%的病人。

結論：

台灣侵襲性肺炎鏈球菌的感染一直是衛生保健上的重大威脅。台灣發生率有兩個高峰，第一為2-5歲的幼兒，第二為65歲以上的年長者。幼兒階段的好發年齡較國外稍晚，此台灣特有現象是否應納入疫苗政策時之考量，值得關注。

而根據美國的經驗，由於肺炎鏈球菌疫苗在美國為公費疫苗，是屬全面接種，因此美國發現侵襲性肺炎鏈球菌菌株的血清型有發生改變的現象。在台灣，肺炎鏈球菌疫苗目前仍為自費疫苗，施打尚未普及，在這種狀況下對台灣侵襲性肺炎鏈球菌菌株的血清型的分布是否會有影響仍然不得而知。相關之流行病學仍應持續，且肺炎鏈球菌疫苗的政策應盡速制定。

(附件一)侵襲性肺炎鏈球菌檢驗室報告單 (細菌室組)

通報醫院: _____

通報人: _____

病人姓名: _____

病歷號碼: _____

檢體編號: _____

採檢日期: _____

填單日期: _____

檢體別: (可複選)

- Blood CSF Pleural fluid Ascites
 Synovial fluid Bone

Sensitivity test : (請打勾, 或填入數值, 貴院做幾項就勾選幾項)

	MIC μ g/ml	S	I	R
Penicillin				
Ceftriaxone				
Cefotaxime				
Clindamycin				
Cefodoxime				
Moxifloxacin				
Vancomycin				
Teicoplanin				
Tetracycline				
Erythromycin				
Azithromycin				
Rifampicin				
Chloramphenical				
Imipenem				
Others				

(附件二)侵襲性肺炎鏈球菌臨床報告單 (感染管制組)

通報醫院: _____	通報人: _____
姓名: _____	填單日期: _____
病歷號碼: _____	發病日期: _____
性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 年齡: _____歲 _____月	
出生年月日: _____年 _____月 _____日	
住院期間: _____年 _____月 _____日至 _____年 _____月 _____日	
病患居住區域: _____縣市 _____鄉鎮	
病患是否接種肺炎鏈球菌疫苗 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 23 價疫苗 <input type="checkbox"/> 7 價疫苗	

潛在因子: (可複選)

- 先天性心臟病 病童上托嬰中心或幼稚園 慢性腎臟病
一個月內曾有重大手術 慢性肺疾
慢性肝病
先天免疫缺損異常 _____ 惡性腫瘤
HIV 感染
糖尿病 無脾症或脾臟切除
其他重大疾病: _____

臨床診斷: (可複選)

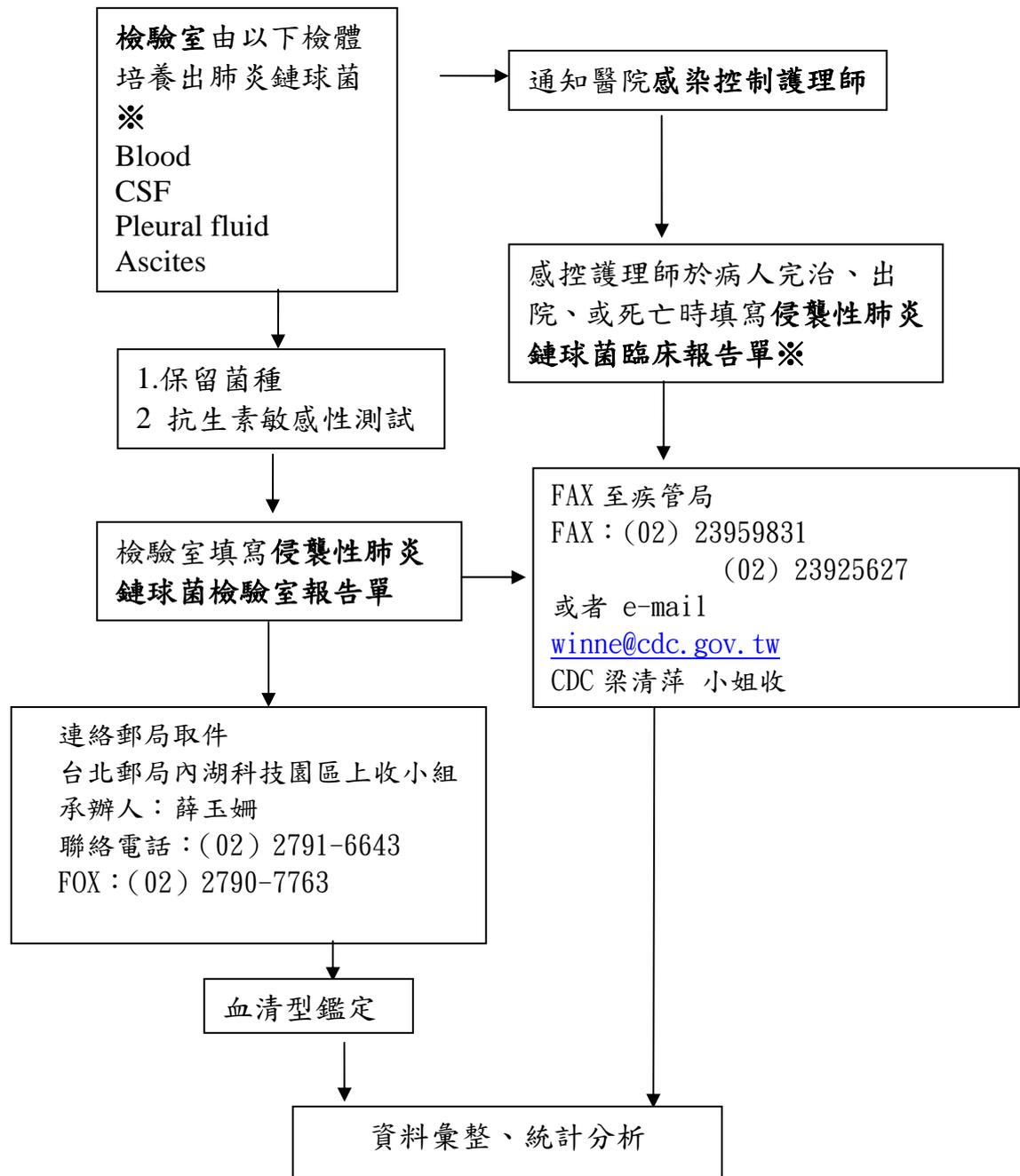
- 肺炎或肺膿瘍 (須 blood culture 或 pleural fluid culture 長 pneumococcus)
菌血症 腦膜炎或腦膿瘍 腹膜炎
化膿性關節炎 骨髓炎
心包炎

預後:

- 存活, 住院共 _____ 天 預後良好, 無後遺症
如有併發症, 請勾選下列選項 如有後遺症請勾選下列選項

- | | |
|----------------------------------------|----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 休克 | <input type="checkbox"/> 缺氧性腦病變, 智力受損 |
| <input type="checkbox"/> 呼吸衰竭 | <input type="checkbox"/> 耳聾, 或聽力降低 |
| <input type="checkbox"/> 腦出血或腦栓塞 | <input type="checkbox"/> 骨骼受損, 肢體運動障礙 |
| <input type="checkbox"/> 腦膿瘍 | <input type="checkbox"/> 肺葉切除, 肺功能受損 |
| <input type="checkbox"/> 尿毒溶血症候群 (HUS) | <input type="checkbox"/> 慢性腎衰竭 |
| <input type="checkbox"/> 壞死性肺炎需開刀 | <input type="checkbox"/> 短腸症 |
| <input type="checkbox"/> 腸道壞死切除, 腸道瘻管 | <input type="checkbox"/> 其他 _____ |
| <input type="checkbox"/> 其他 _____ | <input type="checkbox"/> 住院 _____ 天後死亡 |

附件 3 「我國侵襲性肺炎鏈球菌感染流行病學調查」
菌株與臨床資料收案流程圖



- ※ 各醫院檢驗室填寫檢驗室報告單並寄送檢體，每次酌付 100 元；感控護理師通報臨床報告單，每次酌付 100 元。每半年結算乙次。
- ※ 有關本計畫之執行如有疑問請洽林口長庚兒童醫院林本一醫師，電話：(03) 3281200 轉 8002 或 0968372261。
- ※ 菌株及相關資料寄至疾管局後將妥善保存，並將鑑定分析資料回饋各參與醫院。

參考文獻：

1. **Barnett, E. D., J. O. Klein, and D. W. Teele.** 1992. Pneumococcal vaccine for Olympic athletes and visitors to Spain. *N Engl J Med* **326**:1572.
2. **Bartlett, J. G., and L. M. Mundy.** 1995. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* **333**:1618-24.
3. **Butler, J. C., and A. Schuchat.** 1999. Epidemiology of pneumococcal infections in the elderly. *Drugs Aging* **15 Suppl 1**:11-9.
4. **Chiou, C. C., Y. C. Liu, T. S. Huang, W. K. Hwang, J. H. Wang, H. H. Lin, M. Y. Yen, and K. S. Hsieh.** 1998. Extremely high prevalence of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Kaohsiung, Taiwan. *J Clin Microbiol* **36**:1933-7.
5. **Fasola, E. L., S. Bajaksouzian, P. C. Appelbaum, and M. R. Jacobs.** 1997. Variation in erythromycin and clindamycin susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* by four test methods. *Antimicrob Agents Chemother* **41**:129-34.
6. **Fraser, D., N. Givon-Lavi, N. Bilenko, and R. Dagan.** 2001. A decade (1989-1998) of pediatric invasive pneumococcal disease in 2 populations residing in 1 geographic location: implications for vaccine choice. *Clin Infect Dis* **33**:421-7.
7. **Harrison, L. H., D. M. Dwyer, L. Billmann, M. S. Kolczak, and A. Schuchat.** 2000. Invasive pneumococcal infection in Baltimore, Md: implications for immunization policy. *Arch Intern Med* **160**:89-94.
8. **Hausdorff, W.** 2001. *Haemophilus*, meningococcus and pneumococcus: comparative epidemiologic patterns of disease. *Int J Clin Pract Suppl*:2-4.
9. **Hausdorff, W. P., J. Bryant, C. Kloek, P. R. Paradiso, and G. R. Siber.** 2000. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* **30**:122-40.
10. **Hausdorff, W. P., J. Bryant, P. R. Paradiso, and G. R. Siber.** 2000. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* **30**:100-21.
11. **Hausdorff, W. P., G. Siber, and P. R. Paradiso.** 2001. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* **357**:950-2.
12. **Heffelfinger, J. D., S. F. Dowell, J. H. Jorgensen, K. P. Klugman, L. R. Mabry, D. M. Musher, J. F. Plouffe, A. Rakowsky, A. Schuchat, and C. G. Whitney.** 2000. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* **160**:1399-408.

13. **Henneberger, P. K., E. I. Galaid, and J. S. Marr.** 1983. The descriptive epidemiology of pneumococcal meningitis in New York City. *Am J Epidemiol* **117**:484-91.
14. **Hsieh, Y. C., P. R. Hsueh, C. Y. Lu, P. I. Lee, C. Y. Lee, and L. M. Huang.** 2004. Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by *Streptococcus pneumoniae* in children in Taiwan. *Clin Infect Dis* **38**:830-5.
15. **Hsueh, P. R., and K. T. Luh.** 2002. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* **8**:1487-91.
16. **Kaplan, S. L., E. O. Mason, Jr., E. R. Wald, G. E. Schutze, J. S. Bradley, T. Q. Tan, J. A. Hoffman, L. B. Givner, R. Yogev, and W. J. Barson.** 2004. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* **113**:443-9.
17. **Klein, J. O.** 1995. [Microbiological evaluation of effectiveness of antibacterial drugs for the acute inflammation of the middle ear]. *Pediatr Pol* **70**:91-4.
18. **Lee, C. Y., C. H. Chiu, Y. C. Huang, P. W. Chung, L. H. Su, T. L. Wu, and T. Y. Lin.** 2003. Invasive pneumococcal infections: a clinical and microbiological analysis of 53 patients in Taiwan. *Clin Microbiol Infect* **9**:614-8.
19. **Pecoul, B., F. Varaine, M. Keita, G. Soga, A. Djibo, G. Soula, A. Abdou, J. Etienne, and M. Rey.** 1991. Long-acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis. *Lancet* **338**:862-6.
20. **Peltola, H., E. Vuori-Holopainen, and M. J. Kallio.** 2001. Successful shortening from seven to four days of parenteral beta-lactam treatment for common childhood infections: a prospective and randomized study. *Int J Infect Dis* **5**:3-8.
21. **Shao, P. L., C. Y. Lu, L. Y. Chang, F. Y. Huang, C. Y. Wang, C. Y. Yang, T. Z. Wu, C. Y. Lee, and L. M. Huang.** 2004. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Taiwanese infants. *J Formos Med Assoc* **103**:613-7.
22. **Siu, L. K., M. L. Chu, M. Ho, Y. S. Lee, and C. C. Wang.** 2002. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in Taiwan: antibiotic resistance, serogroup distribution, and ribotypes analyses. *Microb Drug Resist* **8**:201-8.
23. **Song, J. H., S. I. Jung, K. S. Ko, N. Y. Kim, J. S. Son, H. H. Chang, H. K. Ki, W. S. Oh, J. Y. Suh, K. R. Peck, N. Y. Lee, Y. Yang, Q. Lu, A.**

- Chongthaleong, C. H. Chiu, M. K. Lalitha, J. Perera, T. T. Yee, G. Kumarasinghe, F. Jamal, A. Kamarulzaman, N. Parasakthi, P. H. Van, C. Carlos, T. So, T. K. Ng, and A. Shibl.** 2004. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother* **48**:2101-7.
24. **Whitney, C. G., M. M. Farley, J. Hadler, L. H. Harrison, N. M. Bennett, R. Lynfield, A. Reingold, P. R. Cieslak, T. Pilishvili, D. Jackson, R. R. Facklam, J. H. Jorgensen, and A. Schuchat.** 2003. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* **348**:1737-46.
 25. 25. Preventing pneumococcal disease among infants and young children recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMRW* 46(RR-8):1-24,1997.
 26. Lauderdale TL, Wagener MM, Lin HM, Hunag IF, Lee WY, Hseih KS, Lai JF, Chiou CC. 2006. Serotype and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Taiwanese children: Comparison of nasopharyngeal and clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*.
 27. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications of interventions. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:469–74.
 28. Lacapa R, Bliss SJ, Larzelere-Hinton F, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among White Mountain Apache persons in the era of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008; 47:476–84.
 29. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007; 196:1346–54.
 30. Singleton R, Hennessy TW, Hammit LL, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaskan Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007; 297:1784–92.
 31. Munoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008; 46:174–82.
 32. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354:1455-63.
 33. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis*

- J 2000;19:187-95.
34. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:532-40.
 35. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:893-7.
 36. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:532-40.
 37. Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Giorgi Rossi P, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 405–10.
 38. Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002; 20: 2989–94.
 39. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995–1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285: 1729–35.
 40. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; **357**: 950–52.
 41. 朱夢麟、王志堅、于靜梅、潘子明、游燕伶，行政院衛生署八十八年度科技研究發展計畫 台灣地區侵襲性肺炎鏈球菌流行病學調查研究報告
 42. 周振英、陳英彥、沈嫻紋、姚淑滿，行政院衛生署九十二年度科技研究發展計畫 侵襲性肺炎鏈球菌在台灣地區血清型及分子生物學研究

表 1. 檢體來源

Sample	No.	%
Blood	506	91.3
Pleural fluid	21	3.8
CSF	14	2.5
Ascites	7	1.3
Bone Marrow	3	0.5
Synovial fluid	2	0.4
Lung Biopsy	1	0.2
total	554	100.0

圖 1. 各個月份收集的肺炎鏈球菌菌株數，共 554 株

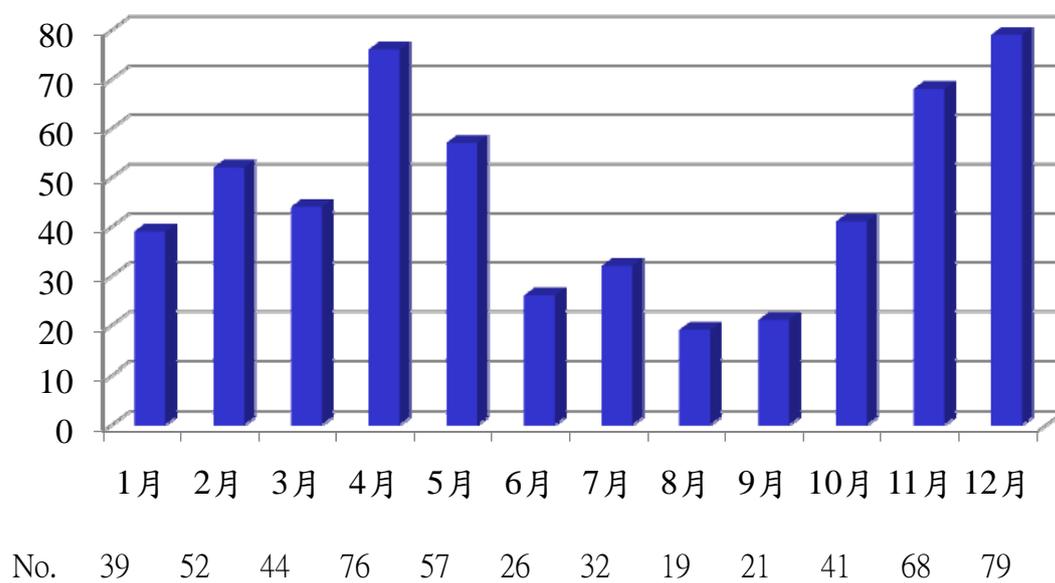
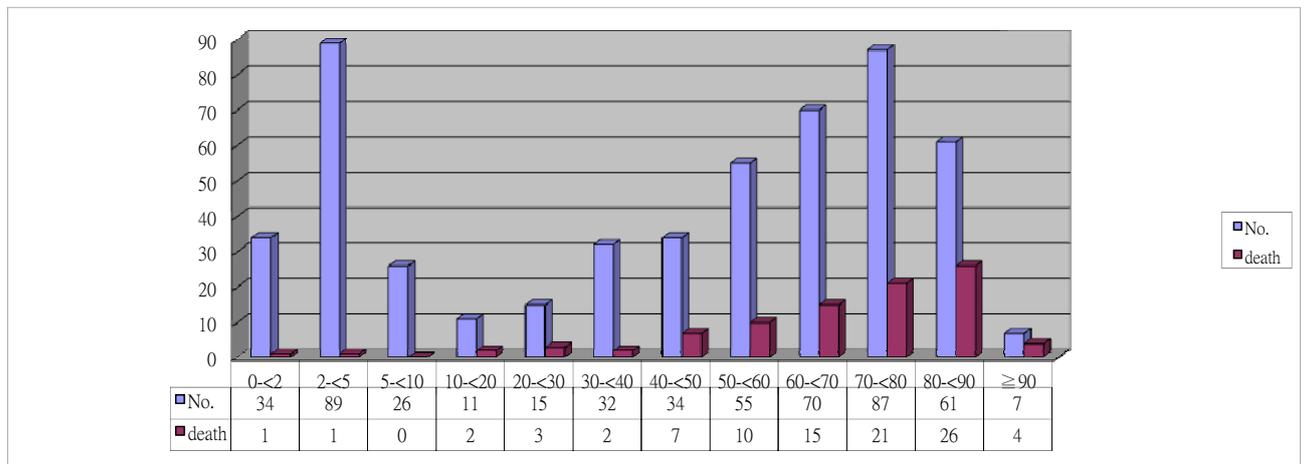


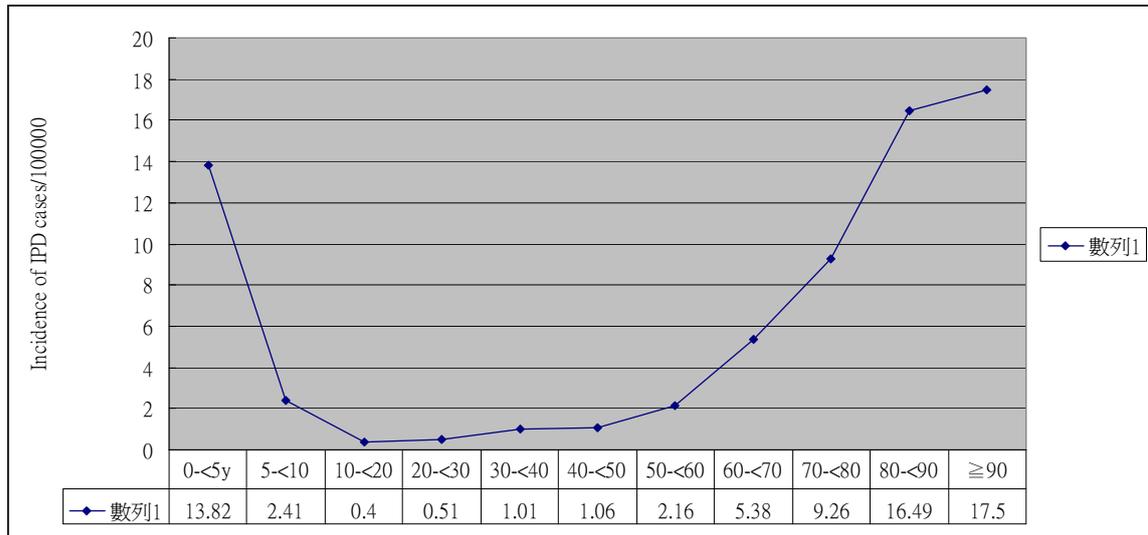
圖 2. 侵襲性肺炎鏈球菌感染病例年齡分布圖。



死亡率%	2.9	1.1	0	18.2	20.0	6.3	20.6	18.2	21.4	24.1	42.6	57.1
------	-----	-----	---	------	------	-----	------	------	------	------	------	------

圖 3.

A. 詳細人口發生率(例/10萬人/年)如下圖



B. 18 歲以下詳細人口發生率(例/10 萬人/年)

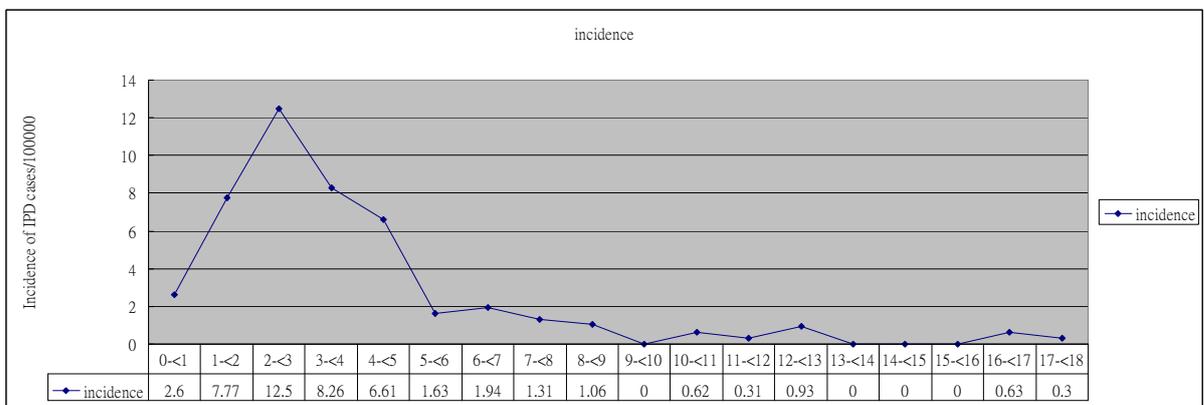


表 2. 年齡別臨床診斷

A. ≤ 18 歲組之臨床診斷

診斷	病例數	%
肺炎併菌血症 (或膿胸)	87	54.7
菌血症	63	39.6
腦膜炎或腦膿瘍	7	4.4
腹膜炎	1	0.6
骨髓炎	1	0.6
Total	159	100%

B. >18 歲組之臨床診斷

診斷	病例數	%
肺炎併菌血症 (或膿胸)	246	68.0
菌血症	93	25.7
腦膜炎或腦膿瘍	15	4.1
骨髓炎	4	1.1
腹膜炎	3	0.8
急性胰臟炎	1	0.3

Total	362	100%
--------------	------------	-------------

圖 4. 肺炎鏈球菌血清型分布圖。

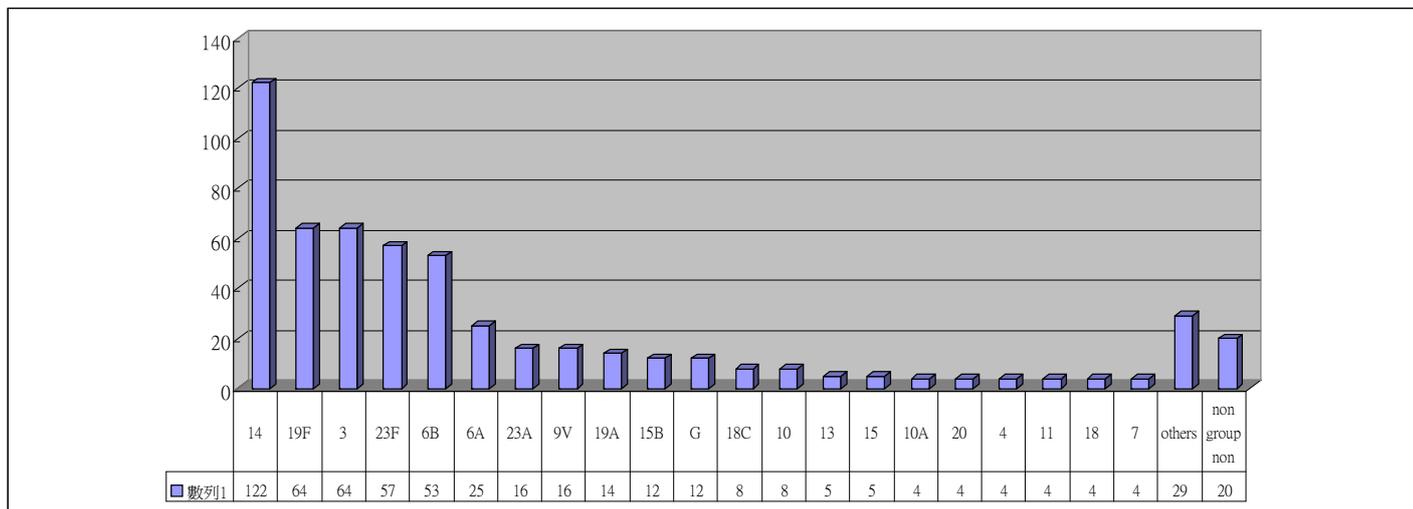


表 3. 臨床診斷與血清型

A. ≤ 18 歲組之臨床診斷與血清型

	肺炎	骨髓炎	菌血症	腹膜炎	腦膜炎	Total
14	26	1	11	0	1	39
6B	15	0	12	0	2	29
19F	14	0	11	0	0	25
23F	8	0	8	0	0	16
3	8	0	2	0	1	11
19A	6	0	4	0	0	10
23A	1	0	3	1	0	5
18C	3	0	1	0	0	4
15	1	0	1	0	1	3
6A	2	0	1	0	0	3
Others	2	0	8	0	1	2
Total	87	1	63	1	7	159

B. >18 歲組之臨床診斷與血清型

	肺炎	菌血症	腦膜炎	胰臟炎	骨髓炎	腹膜炎	Total
14	53	15	2	0	0	0	70
3	37	9	3	0	0	0	49
19F	26	8	3	1	0	0	38
23F	21	14	0	0	0	0	35
6B	11	9	0	0	1	1	22
6A	10	6	0	0	1	0	17
9V	9	5	0	0	0	0	14
23A	8	2	0	0	0	1	11
15B	3	5	0	0	0	1	9
G	4	4	0	0	0	0	8
10	4	3	0	0	0	0	7
18C	3	1	0	0	0	0	4
20	3	1	0	0	0	0	4
11	3	1	0	0	0	0	4
18	4	0	0	0	0	0	4
7	2	2	0	0	0	0	4

Others	38	8	5	0	2	0	53
Total	246	94	14	1	4	3	362

表 4. ≤ 18 歲組的 4 例死亡案例。

AGE	SEX	Diagnosis	Underlying disease	Serotype
NB	Female	Sepsis	PROM	3
3Y11M	Female	Pneumonia with bacteremia	No	14
12Y	Male	Sepsis	IDDM	5
11Y	Male	peritonitis	Hepatoma	23A

表 5-1. ≤ 18 歲組的 underlying diseases 和血清型的分佈關係如下

[註*: ()內為 serotype]

Underlying condition	PCV7 serotypes (N=115)	Non-PCV7 serotypes (N=44)	p
Daycare or kindergarten			
Yes	51	20	0.9
No	64	24	
Cancer			
Yes	2(14, 23A)*	0	1.00
No	113	44	
Cerebral palsy			
Yes	5(14, 19F, 19F, 19F, 6B)	0	0.32
No	110	44	
DM			
Yes	1(5)	0	1.00
No	114	44	
Congenital heart disease			
Yes	2(18C, 19F)	0	1.00
No	113	44	
Musclular dystrophy			
Yes	1(14)	0	1.00
No	114	44	
SLE			
Yes	1(6B)	0	1.00
No	114	44	

表 5-2 有 underlying diseases 的病人，較沒有 underlying diseases 的病人更容易得到 PCV7 的 serotypes 的 IPD。

	PCV7 serotypes (N=115)	Non-PCV7 serotypes (N=44)	P
有 underlying diseases	12	0	0.038
無 underlying diseases	103	44	

表 6. 年齡層與死亡率

	Total No.	Mortality		p
		No.	%	
Age				
≤18Y	159	4	2.5	<0.001
>18-<70	207	37	17.9	
≥70	150	49	32.7	

大於 70 歲的成人有最高的致死率，不論和 ≤18 歲組或 >18-<70 組比較，其 p 值均 <0.001。

表 7. 單變項分析致死因子

		Mortality		
	Total No.	No.	%	p
Malignancy				0.05
yes	80	26	32.5	
no	282	61	21.6	
COPD				0.04
yes	51	18	35.3	
no	311	70	22.5	
Cirrhosis				0.58
yes	43	9	20.9	
no	319	79	24.8	
CVA (stroke)				0.36
yes	18	6	33.3	
no	344	82	23.8	
Renal failure				0.02
yes	24	1	4.2	
no	338	87	25.7	
cardiovascular disease				0.79
yes	27	6	22.2	
no	335	82	24.5	
DM				0.37
yes	65	13	20	
no	297	75	25.3	
SLE				0.43
yes	8	1	12.5	
no	354	87	24.6	
SEX				0.52
male	245	62	25.3	
female	117	26	22.2	

Age				
>18-<70	207	37	17.9	<0.01
≥70	150	49	32.7	

表 8. 多變項分析致死因子

Risk factor	Odds	95% confidence interval	P
AGE(≥70Y)	2.15	1.31-3.54	0.02
COPD	1.62	0.99-3.00	0.57
Malignancy	1.72	0.85-3.11	0.14

表 9. 抗生素敏感性測試

Antibiotics(菌株數)	MIC (ug/ml)		
	range	MIC50	MIC90
Penicillin(554)	0.01-6.0	0.75	2.0
Ceftriaxone(507)	0.01-3.0	0.5	1.5
Moxifloxacin(321)	0.02-4.0	0.125	0.25
Vancomycin (51)	0.25-0.75	0.5	0.5
Erythromycin(44)	0.06-4.0	4.0	4.0
Chloramphenical(27)	2.0-8.0	4.0	8.0

表 10-1. 各種血清型對 Penicillin 的 MIC

serotype	PCV7	PCV13	菌株數	S(≤ 0.06)	I(0.12-1)	R(≥ 2)
14			116	3(2.6)	67(57.8)	46(39.7)
19F			60	3(5.0)	37(61.7)	20(33.3)
3			59	42(71.2)	16(27.1)	1(1.7)
23F			60	5(8.3)	32(53.3)	23(38.3)
6B			48	6(12.5)	37(77.1)	5(10.4)
6A			25	6(24.0)	14(56.0)	5(20.0)
23A			16	3(18.8)	11(68.8)	2(12.5)
9V			15	3(20.0)	6(40.0)	6(40.0)
19A			14	2(14.3)	5(35.7)	7(50.0)
15B			12	4(33.3)	6(50.0)	2(16.7)
18C			3	2(66.7)	1(33.3)	0
4			0			
1			0			
5			0			
7F			0			
others			132	70(53.0)	53(40.2)	9(6.8)

表 10-2 各種血清型對 Ceftriaxone 的 MIC

serotype	PCV7	PCV13	菌株數	S(\leq 0.06)	I(0.12-1)	R(\geq 2)
14			107	29(27.1)	73(68.2)	5(4.7)
19F			53	11(20.8)	38(71.7)	4(7.5)
3			57	53(93.0)	4(7.0)	0
23F			54	8(14.8)	38(70.4)	8(14.8)
6B			45	22(48.9)	23(51.1)	0
6A			22	17(77.3)	5(22.7)	0
23A			14	11(78.6)	2(14.3)	1(7.1)
9V			14	6(42.9)	8(57.1)	0
19A			14	2(14.3)	12(85.7)	0
15B			10	6(60.0)	4(40.0)	0
18C			2	1(50.0)	1(50.0)	0
4			0			
1			0			
5			0			
7F			0			
others			124	88(71.0)	36(29.0)	0

表 10-3 各種血清型對 Moxifloxacin 的 MIC

serotype	PCV7	PCV13	菌株數	S(≤ 0.06)	I(0.12-1)	R(≥ 2)
14			66	65(98.5)	0	1(1.5)
19F			37	35(94.6)	1(2.7)	1(2.7)
3			40	40(100.0)	0	0
23F			37	36(97.3)	1(2.7)	0
6B			29	29(100.0)	0	0
6A			16	16(100.0)	0	0
23A			9	8(88.9)	1(11.1)	0
9V			6	5(83.3)	0	1(16.7)
19A			9	9(100.0)	0	0
15B			3	3(100.0)	0	0
18C			2	2(100.0)	0	0
4			0			
1			0			
5			0			
7F			0			
others			82	81(98.8)	1(1.2)	0

表 11.

11-1 肺炎併菌血症之病人分離出之肺炎鏈球菌以 non-meningitis criteria 統計如下(penicillin, 單位 ug/ml)

Pneumonia patients, non-meningitis criteria*			
S(≤ 2)	I(4)	R(≥ 8)	總數
300(92.3)	24(7.4)	1(0.3)	325(100)

11-2. 腦膜炎病人分離出之肺炎鏈球菌以 meningitis criteria 統計如下(penicillin, 單位 ug/ml)

Meningitis patients, meningitis criteria			
S(≤ 0.06)	I(0.12-1.0)	R(≥ 2)	總數
8(38.1)	8(38.1)	5(23.8)	21(100)

11-3 以 2008 CLSI 標準統計所有菌株的抗藥性

Penicillin, meningitis criteria

ug/ml	S(≤ 0.06)	I(0.12-1)	R(≥ 2)	總數
Isolates	185	235	134	554
%	33.4	42.4	24.2	100%

Penicillin, non-meningitis criteria

ug/ml	S(≤ 2.0)	I(4.0)	R(≥ 8.0)	總數
Isolates	509	44	1	554
%	91.9	7.9	0.2	100%

Ceftriaxone , meningitis criteria

ug/ml	S(≤ 0.5)	I(1)	R(≥ 2)	總數
Isolates	276	259	19	554
%	49.8	46.8	3.4	100%

Ceftriaxone , non-meningitis criteria

ug/ml	S(≤ 1.0)	I(2)	R(≥ 4)	總數
Isolates	474	80	0	554
%	85.6	14.4	0	100%

Moxifloxacin

ug/ml	S(≤ 1.0)	I(2)	R(≥ 4)	總數
Isolates	531	5	9	545
%	97.4	0.9	1.7	100%

表 12. 各年齡層的血清型及疫苗的涵蓋率

A. Age ≤ 2 歲

	14	19F	6B	23F	9V	18C	4	1	5	3	7F	19A	6A	Non vaccine type	涵蓋率 %
Case No.	9	13	10	8	1	2	7	0	0	4	0	4	1	9	
PCV7															70.5
PCV10															70.5
PCV13															85.2

B. Age ≤ 5 歲

	14	19F	6B	23F	9V	18C	4	1	5	3	7F	19A	6A	Non vaccine type	涵蓋率 %
Case	32	23	24	14	1	3	0	0	0	8	0	10	2	15	
PCV7															73.5
PCV10															73.5
PCV13															88.6

C. Age ≤18 歲

	14	19F	6B	23F	9V	18C	4	1	5	3	7F	19A	6A	Non vaccine type	涵蓋率 %
Case No.	39	25	29	16	1	4	1	0	1	11	0	10	3	19	
PCV7															72.3
PCV10															73.0
PCV13															88.1

圖 5. 70 歲以上的菌株血清型統計圖，紅色表 23 價肺炎疫苗的血清型，佔 71.0% (110/155)。

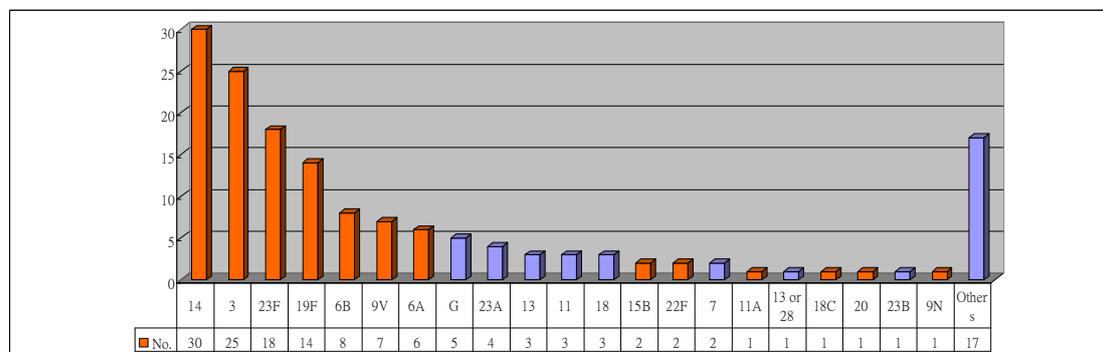


表 13. 疫苗於年長者的涵蓋率

Age (y/o)	Total	PCV7	PCV10	PCV13	Pneumovax23
≥ 60	225	112(49.8)	114(50.7)	159(70.7)	164(72.9)
≥ 65	199	96(48.2)	97(48.7)	138(69.3)	142(71.4)
≥ 70	155	78(50.3)	78(50.3)	109(70.3)	110(71.0)

表 14 各國侵襲性肺炎鏈球菌感染發生率(cases/100000/year)比較表

	Age	發生率
Taiwan 2007	<1Y	3.07
	<5Y	13.8
Finland 1985-89	<2Y	45.3
	<5Y	24.2
UK 1995-96	<1Y	30.8
	1-4Y	9.3
Denmark 1981-99	<2Y	34.9
	<7Y	13.9
Spain 1996-97	<1Y	26.5
	<5Y	13.7
UK 2006	<5Y	24.3
Germany 1997	<5Y	10
Switzerland 1985-94	<5Y	9.2
Chile 1998-99	<5Y	21.5
USA/1999 (pre PCV7)	<2Y	70.3
USA/2004 (post PCV7)	<2Y	13.1
USA/CDC 1998	<5Y	75
USA/S Cal 1992-95	<5Y	70
USA/Alaska 1995-2000	<2Y	403
Australia 1986-90	<5Y	30
New Zealand 1984-92	<5Y	55

計畫編號：DOH96-DC-1017

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

我國重要傳染病抗體盛行率調查與疫苗政策評估：(子題 2) 疫苗可預防疾病負擔及疫苗效益評估~臺灣地區輪狀病毒疾病負擔及疫苗效益評估

研究報告

執行機構：台中榮民總醫院

計畫主持人：陳伯彥

研究人員：

執行期間：96 年 1 月 1 日至 96 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

目 錄	i
中文摘要	ii
英文摘要	iv
前言	
材料及方法	
結果	
討論	
結論與建議	
參考文獻	
圖、表	

計畫名稱：我國重要傳染病抗體盛行率調查與疫苗政策評估：(子題 2) 疫苗可預防疾病負擔及疫苗效益評估~臺灣地區輪狀病毒疾病負擔及疫苗效益評估

計畫編號：DOH96-DC-1017

執行機構：台中榮民總醫院兒童醫學部

計畫主持人：陳伯彥

計畫主持人服務單位：台中榮民總醫院兒童醫學部感染科

計畫主持人職稱：主任

研究報告中文摘要：

輪狀病毒腸胃炎在已開發國家與開發中國家是嬰幼兒一樣常見的疾病。完善的醫療僅能減少嚴重腹瀉造成的併發症與死亡。不同的國家與地區有不同的流行病學及疾病負擔。輪狀病毒疫苗的使用，在開發中國家可以預防嬰兒死於嚴重的腹瀉，在已開發國家可以減少龐大的直接與間接醫療花費。本研究為一綜合性的研究，依據臺灣健保局資料庫、疾病管制局的監測系統以及 2000 年以來的前瞻性研究分析及持續的病毒監測分析來評估輪狀病毒疫苗在臺灣使用的效果與效益分析。

疾病負擔與經濟效益將包含以下資料：(1)輪狀病毒在台灣的流行病學：包括腹瀉比例、感染率、死亡病例、感染的年齡與流行的輪狀病毒基因型別。(2)台灣健保制度下的輪狀病毒經濟負擔：直接的醫療花費(包含健保給付與病患自付)、間接的醫療費用評估，包括兒科急、門診與住院過程中的醫療損失。(3)照護腹瀉幼兒過程中的經神壓力問題。

台灣地區幼兒感染輪狀病毒腹瀉的年齡逐漸延後(類似香港與新加坡)，而二種輪狀病毒疫苗的效果主要在二歲以前。每年臺灣地區輪狀病毒腸胃炎的經濟負擔，估計應超過 10 億元臺幣。每劑輪狀病毒疫苗的價錢，全程二或三劑總合如能介於 1,500 至 3,000 元新台幣之間(共約 5 億)，似乎較能符合成本效益。

中文關鍵詞(至少三個)：輪狀病毒腸胃炎、疫苗、經濟效益

Research Data Archive, Center for Disease Control, The Executive Yuan, R.O.C.

Readme file

Project Title: Rotavirus disease burden and the cost-benefit of rotavirus vaccine in
Taiwan

Project Number: DOH96-DC-1017

Executing Institute: Department of Paediatrics, Taichung Veterans General Hospital

Principal Investigator (P.I.): Po-Yen Chen

P.I. Position Title: Section Chief

P.I. Institute: Section of Pediatric Infectious Disease

Abstract:

Rotaviral gastroenteritis was a common disease both in developing and developed countries. Well established medical system can only avoid the severe complication and mortality. It was quite different in epidemiology and disease burden among each countries and area. Rotaviral vaccine had been licenced in 1998, and was now re-on marketing 2006, which was proved to have good efficacy in preventing mortality and morbidity and was also cost saving. This study was introduced to evaluate the cost-effectiveness of rotavirus vaccine in Taiwan, which combined with the data base of national health Institute, surveillance system of Taiwan CDC, those published data and the ongoing active surveillance study.

Those useful data for cost-effectiveness of rotavirus disease included:

- (1)Epidemiology of rotavirus in Taiwan: peak age of infection, mortality, prevalence of RV related outpatient and inpatient medical visit and circulating genotypes;
- (2)Disease burden of rotavirus, which include direct and indirect medical cost, including those outpatient clinics and inpatient service;
- (3)Psychological stress of family during the course disease.

The age of rotaviral gastroenteritis in Taiwan was older than those developing countries, with the peak age of 1 to 2 year-old (similar to Hong Kong and Singapore). Rotavirus vaccines were proved to be still active before children age of 2. The economic burden of rotaviral diarrhea was estimated around 1 billion NTD, and a full course RV vaccine between 1,500 to 3,000 NTD will be reasonable cost-effectiveness.

Keyword: Rotavirus, diarrhea, burden, vaccine, cost-benefit

疫苗可預防疾病負擔及疫苗效益評估 ~臺灣地區輪狀病毒疾病負擔及疫苗效益評估

前言：

1973年澳洲墨爾本皇家兒童醫院的畢夏普(Bishop)女士的團隊從急性腹瀉病童的十二指腸取出切片組織檢查，在電子顯微鏡下，小腸粘膜的上皮細胞充滿了車輪狀的病毒，這是輪狀病毒首度被鑑定出是嬰幼兒腹瀉的病原。隨後的研究、統計與分析發現：全世界的兒童在五歲前，幾乎都有被輪狀病毒感染經驗；在越落後的地區或國家，感染的年齡越早，如南亞的印度、孟加拉、巴基斯坦、印尼、非洲國家、中南美洲與中國大陸等地區，大部份的幼兒在二歲前都曾感染輪狀病毒，而且由於醫療資源的不足與不便，因此常造成嚴重的併發症與死亡。輪狀病毒感染的高峰期為六個月至二歲，第一次的感染通常造成嚴重的腹瀉，併發迅速而嚴重脫水與電解質失衡，因此常有生命危險。依據美國疾病控制與防治中心(CDC)的分析統計：全球每年因而輪狀病毒腹瀉致死的嬰幼兒，估計有四十至六十萬人之多。已開發國家或地區，如歐洲、美國、日本、韓國、新加坡與台灣等，嬰幼兒感染的年齡較晚，雖然致死的病例很少，但嚴重水瀉，造成脫水而需住院的比率仍然很高，統計發現：25%~50%的嬰幼兒腹瀉，住院病因是輪狀病毒所造成。環境衛生的進步、引飲水資源的改善、母乳哺育的推廣與口服電解質補充液的推廣使用等，並不能遏止輪狀病毒腹瀉的發生與併發症。輪狀病毒腹瀉在以已開發國家和開發中國家的持續存在顯示，即使衛生條件改善，仍然無法有效防止與控制兒童輪狀病毒腹瀉，原因是病毒再自然界中廣泛存在、比較穩定，容易在免疫功能不完全、初次感染和常有密切接觸的幼童間散佈。1980年代初期，多家藥廠對於研發輪狀病毒疫苗產生興趣，因為潛在的市場龐大，並遍及全球。1985年美國的醫療機構(Institute of medicine)將輪狀病毒疫苗的發展列為優先建議項目；而世界衛生組織(WHO)也認為此疫苗的推廣使用符合經濟效益(cost and effective)。有基於過去疫苗成

功的研發，但各地區或國家對疾病的認識、疾病的流行病學資訊與疾病的負擔等疫苗政策的重要指標並不足夠，因此造成重要的疫苗遲遲無法適時引用(如乙型嗜血桿菌疫苗 Hib 及 B 型肝炎疫苗等)，以拯救大量感染的幼童。輪狀病毒疫苗、肺炎球菌與人類乳突病毒疫苗(子宮頸炎疫苗)等新一代的疫苗，經過多年來大規模的研究與評估，對疾病預防的效果與效益已被証實，並於歐美國家上市使用。目前輪狀病毒疫苗已列入 WHO 和聯合國兒童基金會贊助的「全球兒童疫苗接種計畫」(RVP ~ Rotavirus Vaccine Program)中：計畫將疫苗送給全球較偏遠落後地區將近 80%的兒童；此計畫著重於輪狀病毒疾病重要性的教育與監測、協助發展中國家對於輪狀病毒疾病的評估與監測以及輪狀病毒疫苗的推廣使用。

輪狀病毒疫苗，包括默沙東(MSD)公司的 RotaTeq 及史克美占(GSK)公司的 Rotarix，於 2006 年在美國、歐洲與澳洲分別通過認證上市使用；並於世界各國逐一上市使用，中南美洲部份國家(使用 Rotarix)與美國(使用 RotaTeq)、澳洲等國，並於 2006 年與今年分別納入嬰幼兒的常規疫苗接種時程中。臺灣於 2006 年 9 月在上市自費使用此二種疫苗，並且是亞洲地區唯一或主要參與此二種疫苗第三期臨床試驗的國家。為瞭解輪狀病毒在臺灣的疾病負擔與輪狀病毒疫苗在臺灣的經濟效益，本研究以回溯性，配合前瞻性的調查研究與健保資料庫的數據分析，以作為未來是否將輪狀病毒疫苗納入嬰幼兒常規疫苗接種時程的參考。

評估輪狀病毒的疾病負擔與經濟效益，將參考過去台灣以醫院為基礎的統計研究文獻、2001 年以後的跨醫院性的合作研究、疾病管制局的監視系統或監測性研究；並結合健保局資料庫、醫院的疾病分類統計分析、前瞻性的研究與持續監測，以及疫苗公司的疫苗效果來作綜合性分析。

研究方法與材料：

目標達成定義：首先瞭解台灣地區輪狀病毒的疾病負擔，包括(1)台灣地區輪

狀病毒的流行病學:罹病率,死亡率,季節性,感染的年齡,周期性;(2)流行的基因型(疫苗的涵蓋率);(3)台灣地區輪狀病毒的經濟負擔:經濟負擔(直接與間接)、經神負擔、QALY。其次由輪狀病毒疫苗研究的效果(全球性與台灣研究)分別評估疫苗(MSD 的 RotaTeq 及 GSK 的 Rotarix)對嬰幼兒所有腹瀉的預防效果、輪狀病毒造成的腹瀉與嚴重的腹瀉的預防效果、對不同基因型輪狀病毒腹瀉的預防效果,以及口服輪狀病毒疫苗後的第一年、第二年的預防效果(目前無第三年以後的預防效果資料)。最後,綜合分析輪狀病毒疫苗在台灣地區的效益分析

首先評估輪狀病毒的疾病負擔與經濟效益將包含以下資料:

A.輪狀病毒在台灣流行病學:

- 1.臺灣地區兒童腹瀉的流行病學(5歲以下):以問卷比較許瑞雲等(1985)對臺灣地區嬰幼兒腹瀉的頻率。針對<6個月、6~12個月、1~2歲、2~3歲、3~4歲與4~5歲的嬰幼兒回溯性的調查過去一年內曾經發生過的腹瀉(或腸胃炎)事件。每一年齡層各取200名以簡單問卷調查。(如附件一)
- 2.臺灣地區輪狀病毒的流行病學:統計分析1980年代以來臺灣過去以醫院為主的輪狀病毒的文獻報告、2001年以後的跨醫院性的合作研究報告與持續進行的輪狀病毒監測研究(包括全省主要醫院及地區);並配合疾病管制局的監視系統(包括學校疾病監視系統與定點醫師通報系統,由腹瀉的通報數目與變動曲線可推估每年與每月及不同年齡兒童感染輪狀病毒的季節性)或監測性研究作對照。以分析輪狀病毒的季節性、年齡、感染率、門診率、住院率、併發症與死亡率。
- 3.由內政部資料庫的臺灣人口結構統計資料,分析五歲以下幼童每年的人口數,配合輪狀病毒的血清流行病學的資料,以作為評估每年輪狀病毒感染幼童數的基準。
- 4.健保局資料庫:申請國家衛生研究院2000至2005年健保局資料庫的各種包含腹瀉診斷的資料進行統計分析。診斷碼包含ICD-9-CM國際疾病碼的

001 霍亂(Cholera), 002 傷寒與副傷寒(Typhoid & paratyphoid fever), 003 沙門氏菌感染(Salmonellosis), 004 桿菌性痢疾(Shigellosis), 005 其他細菌性食物中毒(Other food poisoning~bacterial), 007 其他腸胃寄生蟲感染(Other protozoan intestinal diseases), 008 其他病原腸道感染(Intestinal infections caused by other organisms), 009 難以定義之腸道感染(ill-defined intestinal infections), 558.9 其他非特異性非感染性腸胃炎及大腸炎(Other & unspecified noninfectious gastroenteritis & colitis), 787.91 腹瀉(Diarrhea)等。依門診與住院部份分別統計零至五歲幼兒於 2001 年至 2005 年各年之腹瀉病例數與健保給付費用。並瞭解不同年齡層嬰幼兒腹瀉(<6 月, 6~12 月, 1~2 歲, 2~3 歲, 3~4 歲, 4~5 歲)的比率與評估醫療花費負擔，再分門診與住院部份分別分析。

5. 臺灣地區輪狀病毒的血清流行病學：參考 2004 年台中榮民總醫院所作的中台灣地區輪狀病毒與諾羅病毒(Norovirus)腹瀉的血清流行病學研究，以作為輪狀病毒感染、門診與住院比率的評估基礎。

6. 持續性的臺灣地區輪狀病毒的基因流行病學監測與檢驗：目前或未來流行的型別，是否能為目前的疫苗所有效涵蓋。將以目前已建立的輪狀病毒的基因檢測模式繼續監測。檢體來源包括：台中榮民總醫院、沙鹿童綜合醫院、大甲光田醫院、彰化秀傳醫院、雲林弱瑟醫院與花蓮慈濟醫院等。

~糞便之暫存：在-20°C 實驗室冰箱暫存。

~輪狀病毒生物安全等級：所有糞便檢體收集後之處理，均在生物安全櫃(BSL-II)裡操作，以避免病毒散播傳染。

~糞便懸浮液泡製：取 0.2 毫升或 0.2 毫克糞便，加入 0.8 毫升的 PBS (Phosphate Buffered Saline PH 7.2) 中泡製成 20%的糞便懸浮液，並存放於-70°C 冰箱中。

~輪狀病毒快速檢驗：20%的糞便懸浮液以 IDEA ELISA (Dako) 或 Rotaclone (Meridian)檢驗試劑篩檢(檢驗之敏感度為 1×10^6 /ml糞便)。

~輪狀病毒 RNA 萃取：使用 Qiagen RNeasy Plant Mini kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) 萃取輪狀病毒的 ds-RNA。

~輪狀病毒的基因型以美國疾病防治中心(CDC:Centers for Disease Control and Prevention, U.S.) 的 G 基因分型與 P 基因分型的檢驗方法為之；對於無法以此方法分型的輪狀病毒，將以直接的基因定序與比對區分。

7.臺灣地區兒童輪狀病毒腹瀉耗費的直接醫療資源與間接非醫療的花費及經濟損失有多少：參考美國疾病防治中心 Parashar UD 與香港 Nelson EAS 等，及國內 2006 年臺灣大學附設兒童醫院呂俊毅醫師及 2007 年成功大學陳國東教授等人所發表的文獻，並以 2002~2005 年健保局資料庫及 2005~2006 年台中榮民總醫院所進行的綜合前瞻性的調查研究及問卷估算此費用。

腸胃炎醫療與非醫療費用使用名稱及定義說明：

a.直接費用=住院費用+ 門診費用 + 家庭花費

b.家庭花費=住院部份負擔 + 其它家庭花費

c.其它家庭花費包括額外之付費、交通運輸、停車、額外尿布使用費用、更換無乳糖牛奶或其他飲食與營養品等。

d. 社會費用=直接費用+間接費用(家庭花費+照護者收入損失費用)

結果：

A.輪狀病毒在臺灣的流行病學：

1.臺灣地區兒童腹瀉的流行病學(5 歲以下)：

~臺灣地區嬰幼兒腹瀉的頻率的問卷統計與比較：如圖一、1985 年北台灣與中台灣地區兒童腹瀉頻率的調查統計與圖二、2007 年台灣地區兒童腹瀉頻率的調查統計比較。與二十幾年前比較，臺灣地區的嬰幼兒腹瀉機率明顯降低許多。東臺灣地區幼童腹瀉的經驗多於北、中、南部。

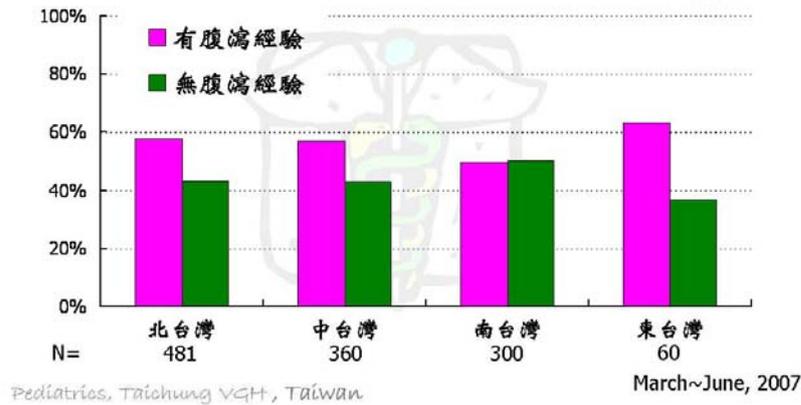
Frequency of diarrhea episode among children in Taiwan



Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

Shu ZY. Acta Paed Sin 1985;26(6):492-502.

階段成果:<5歲兒童腹瀉經驗(地區差異)



Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

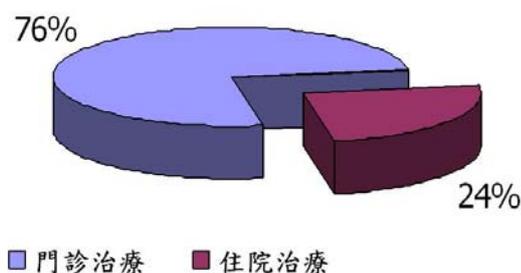
March~June, 2007

~圖三顯示5歲以下兒童的腹瀉經驗(年齡累計差異):6個月至1歲的嬰幼兒仍然有高比例的腹瀉經驗;此時嬰兒開始在地上坐、爬,與其他幼童及環境的接觸增加,來自母親的抗體(血清抗體與母乳抗體)減少,增加了接觸與感染的機會;另外更換飲食配方等,都是腹瀉經驗增加的原因。而3至4歲時也有較高比例的兒童有腹瀉的經驗,此時許多兒童開始進入群體生活的幼稚園等學校,大大增加暴露與散播感染的機會。圖四則顯示這些腹瀉兒童的住院經驗,其中24%因此而有住院的經驗(當然輪狀病毒應該是住院最主要的原因)。

階段成果:<5歲兒童腹瀉經驗(年齡累計差異)



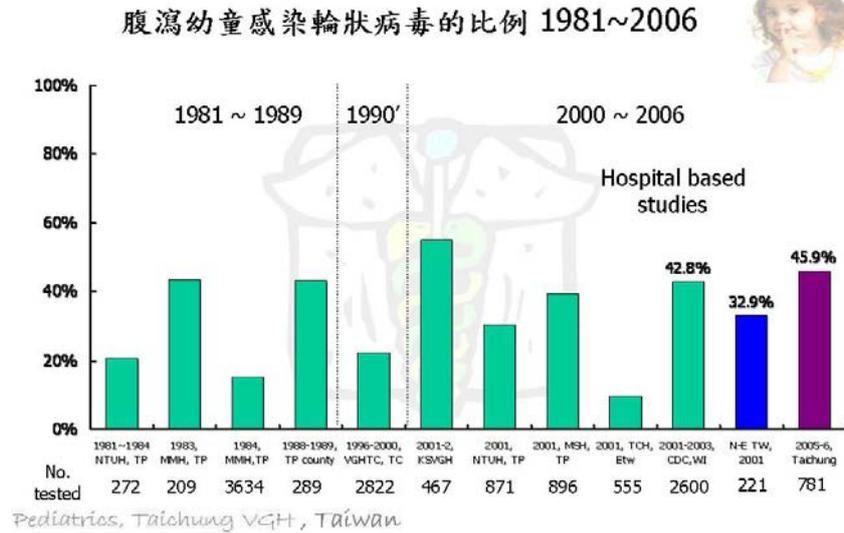
階段成果~<5歲幼童的腹瀉住院經驗 (N = 670)



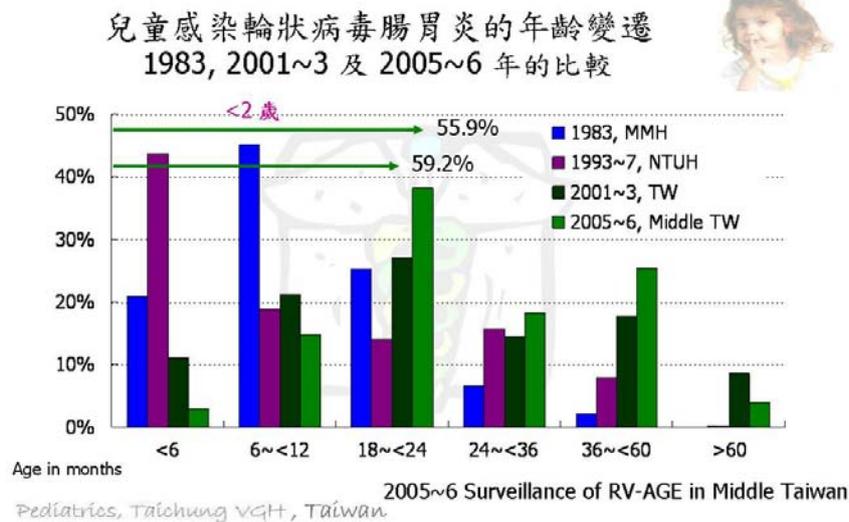
2. 臺灣地區輪狀病毒的流行病學：

~臺灣地區過去發表的文獻回顧：2005年發表於『中國計劃免疫』期刊的台灣輪狀病毒研究，詳細的回顧與分析了過去臺灣地區發表的流行病學與基因分析研究。提供輪狀病毒的季節性、感染年齡層、住院率、併發症、部份基因流行學資料等。並加入臺灣疾病管制局2003至2006年的年度科技研究計畫研究資料(疾管局吳芳姿與台大李君男教授)分析比較。如圖五：台灣地區過去以急診或醫院腹瀉為主的調查研究顯示輪狀病毒所佔的比例介於15%至55%間，大部份介於25%至40%間，但與研究的醫院、研究的年度是否流行、研究的區域而有所不同。由兒童感染輪狀病毒腸胃炎的年齡變遷來看，與1980年代及1990年代相比，2000年臺灣兒童輪狀病毒腹

瀉的年齡往後，感染的高峰期在 1 至 2 歲之間；約有 30% 至 40% 的幼童在 2 至 5 歲之間感染輪狀病毒腹瀉住院。2005 至 2006 年中部地區的前瞻性主動監測發現(所有五歲以下腹瀉住院的病童)45.9% 的高比例輪狀病毒腹瀉。



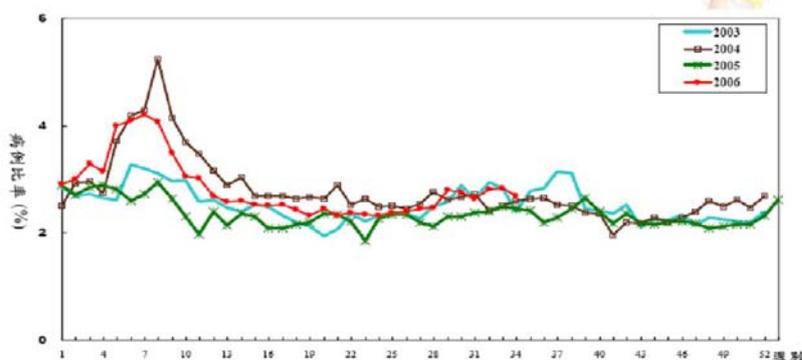
~圖六則比較了 1983、2001~3 及 2005~6 年，兒童感染輪狀病毒腸胃炎的年齡變遷，顯示了感染的年齡延遲了。二歲以前，不到 60% 的嬰幼兒感染過輪狀病毒腹瀉(與血清流行病學調查研究相符合)；與開發中國家的中國大陸、印度與印尼等國家，在二歲前大部份已感染的流行型態完全不同；而與新加坡、香港及歐美國家的流行型態類似。



~台灣地區自 2002 年七月開始了診所定點醫師的腹瀉通報系統，由下圖七

腹瀉的週別統計圖可見，每年的腹瀉高峰期為一至三月份間；是門診腹瀉病例較多的月份，高於夏天基礎值的二倍(每百名就診病患約有 3~5 人為急性腹瀉)。當然由實驗室的印證可發現輪狀病毒是最主要的病因，而號稱『冬天嘔吐病毒』的諾羅病毒(Norovirus)雖然常見，但因病程短暫，所以住院的比例通常不高。感染的高峰期在 1 至 2 歲之間；約有 30% 至 40% 的幼童在 2 至 5 歲之間感染輪狀病毒腹瀉住院。

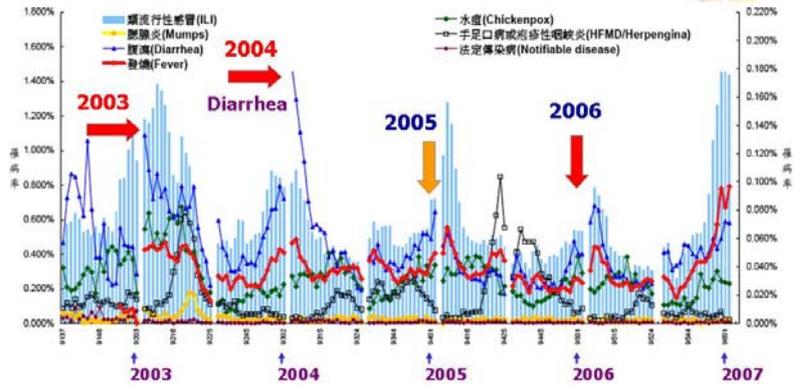
台灣地區歷年同期診所定點醫師通報腹瀉病例比率圖



Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

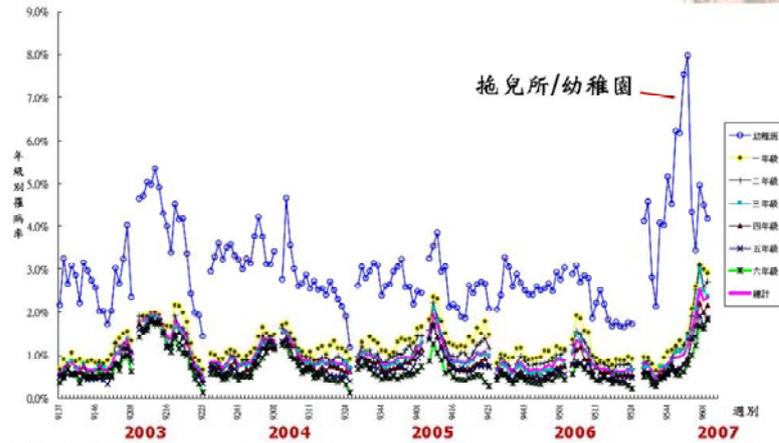
~圖八與圖九台灣地區學校傳染病監視通報疾病別罹病率：與上圖診所定點醫師的腹瀉通報系統比較，可發現幼稚園與小學較大兒童的腹瀉，冬季仍然是主要的流行時期，腹瀉病例增加四倍至十六倍之多，而且以幼稚園的低年級兒童居多。亦即病毒性的腸胃炎為主，而非以夏天為主的細菌性腸胃炎。諾羅病毒的流行(如 2006 年至 2007 年的秋冬季節，諾羅病毒腸胃炎橫掃西太平洋地區的日本、台灣、香港與大陸部份地區)。2004 年的冬天的腸胃炎或腹瀉證實主要為輪狀病毒的盛行，2005 年輪狀病毒病例少，2006 年則有小流行；此結果與臺灣疾病管制局及台中榮民總醫院的監測系統一致，與同期診所定點醫師通報腹瀉病例比率及健保局住院幼童腹瀉病例及申報給付金額符合。

台灣地區學校傳染病監視通報疾病別罹病率



Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

台灣地區學校傳染病監視通報監視



Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

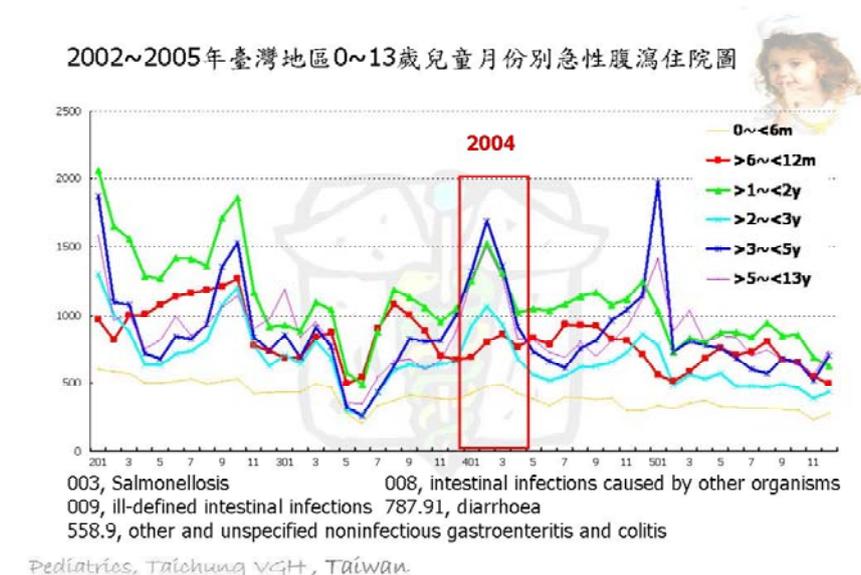
3.由內政部資料庫的臺灣人口結構統計資料，分析五歲以下幼童每年的人口數：**表一**由內政部資料庫的臺灣人口結構統計資料顯示，自2006年以來嬰兒出生率，每年已不足二十萬人。

Number of children <5 year-old in Taiwan, 2002~2005



Year	<1 Year-old	>1~2 Year-old	>2~3 Year-old	>3~4 Year-old	>4~5 Year-old	>5~6 Year-old	0~<2 year-old	0~<5 year-old
2001	246,381	306,271	282,885	267,579	323,643	323,039	552,652	1,426,759
2002	236,687	257,075	306,554	282,920	267,593	323,703	503,456	1,360,523
2003	217,456	246,241	257,200	306,226	282,780	267,540	493,762	1,350,829
2004	206,936	227,349	246,452	257,004	306,198	282,928	434,285	1,243,939
2005	195,331	218,272	227,492	246,219	257,041	306,403	413,603	1,144,355
2006	192,887	207,968	218,499	227,319	246,269	257,231	400,855	1,092,942

4.健保局資料庫：以腹瀉相關的 ICD-9-CM 國際疾病碼，向國衛院申請的 2002~2005 腹瀉健保局所提申請核付費用資料，進行分析比較。依健保局資料庫 001~005、007~009、558.9 及 787.91 等包含腹瀉疾病碼所調集的病例數多，但輪狀病毒、其他病毒性腹瀉或不明原因腹瀉的診斷，常被規類於 008、009 與 558.9 等三碼之中，因此所含之病例也集中於此。圖十顯示由 2002 年 1 月至 2005 年 12 月間，各月份不同年齡層幼童腹瀉住院的數量比較：六月大以下的嬰兒，腹瀉住院不受季節影響；6 個月至一歲前的嬰幼兒，腹瀉的分佈凌亂，未集中於冬季的月份，顯示輪狀病毒並非主要的感染年齡。一歲至十三歲的幼童，腹瀉的高峰期都較集中於冬季的月份，輪狀病毒是最主要的住院病原。比較疾病管制局的『診所定點醫師通報腹瀉病例比率圖』、『學校傳染病監視通報』、實驗室的檢驗，及 2001~2003 與 2005~2006 嬰幼兒急性腹瀉主動監測結果，可發現台灣地區輪狀病毒感染的年齡不同於開發中國家，而較相近於香港與新加坡。



5. 2002 至 2005 年間，所調集統計的各年齡層及小於二歲或小於五歲，腹瀉的人數統計表，顯示於下表中(表二與表三)。每年腹瀉的幼童數不同，但若與診所定點醫師的腹瀉通報系統比較，可見 2002 與 2004 年輪狀病毒流行多，腹瀉住院的病例相對也多。每位病童的平均腹瀉住院費用逐年提

高，小於二歲的平均費用較小於五歲的平均花費來的高，也就是說年齡越小，腹瀉造成的醫療費用越高。單單小於五歲的腹瀉直接住院醫療費用，每年就耗費五至七億新台幣。更多的門診病例與醫療費用與間接的額外支出或工作收入減少，更是數倍於此。

2002~2005年臺灣地區小於2歲幼年份別
急性腹瀉住院數目與健保給付費用比較表



Year	No. of children aged 0~2 year-old	0~2 year-old with diarrhea (NIH)			
		No. of Inpatient	%	Total medical cost USD (NTD)	Average medical cost USD (NTD)
2002	810,010	36,143	4.46%	409,316,875 (USD 12,594,365)	11,325 (USD 348)
2003	720,897	25,163	3.49%	319,230,546 (USD 9,822,478)	12,687 (USD 390)
2004	680,737	28,523	4.19%	390,364,203 (USD 12,011,206)	13,686 (USD 421)
2005	641,095	21,371	3.33%	310,265,236 (USD 9,546,622)	14,518 (USD 447)

1 USD = 32.5 NTD

Children with diarrhea from outpatients clinics were not enrolled due to limitation (no diagnosis)

Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

2002~2005年臺灣地區小於5歲幼年份別
急性腹瀉住院數目與健保給付費用比較表



Year	No. of children aged 0~5 year-old	0~5 year-old with diarrhea (NIH)			
		No. of Inpatient	%	Total medical cost USD (NTD)	Average medical cost USD (NTD)
2002	1,684,226	59,040	3.51%	620,244,958 (USD 19,084,460)	10,506 (USD 323)
2003	1,577,443	40,425	2.56%	477,976,515 (USD 14,706,970)	11,824 (USD 364)
2004	1,526,867	49,226	3.22%	623,624,240 (USD 19,188,438)	12,669 (USD 390)
2005	1,450,758	36,030	2.48%	491,679,519 (USD 15,128,601)	13,646 (USD 420)

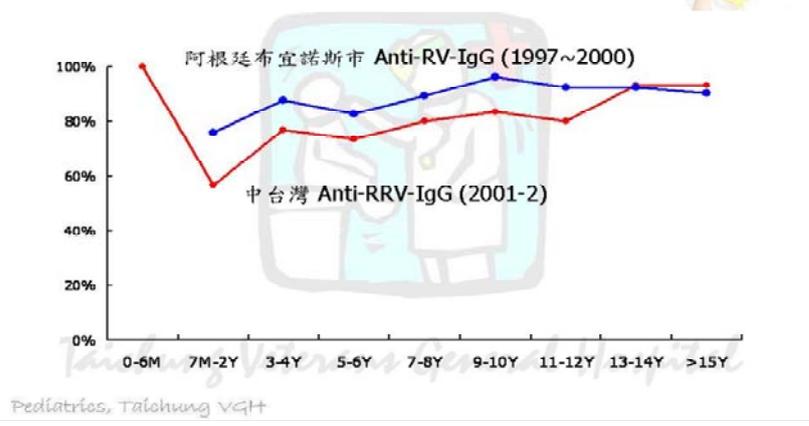
1 USD = 32.5 NTD

Children with diarrhea from outpatients clinics were not enrolled due to limitation (no diagnosis)

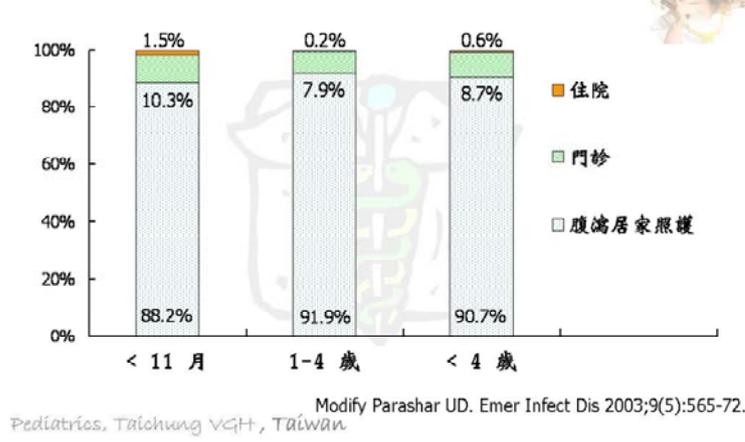
Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

5. 臺灣地區輪狀病毒的血清流行病學：臺中榮民總醫院針對中台灣地區於2001~2003年的研究，可瞭解一般血清抗體陽轉率，二歲前的幼兒有56.7%呈輪狀病毒血清抗體陽性反應，五歲前的幼兒76.7%呈輪狀病毒血清抗體陽性反應。(圖十一)

2001~2002年中臺灣地區兒童A型輪狀病毒血清流行病學



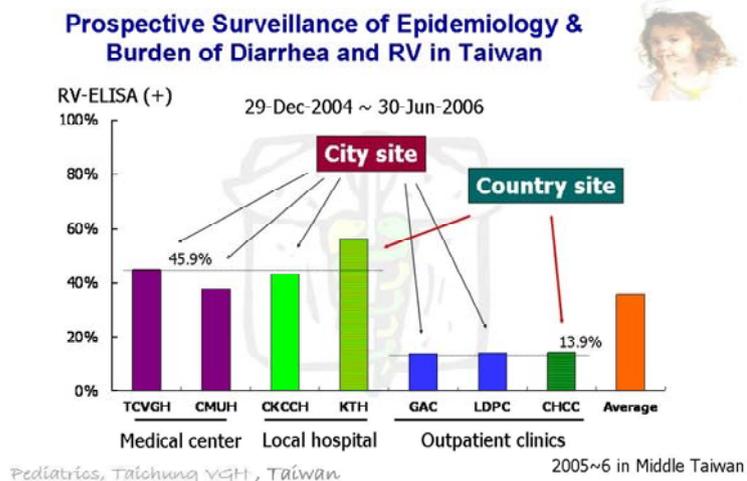
開發中國家 <5 歲幼童每年腹瀉之醫療處置比率



以此估算每年至少約應有 200,000~230,000 萬名小於二歲的幼童感染輪狀病毒(感染，但不一定致病產生臨床症狀) [200,000 x 2(小於二歲) x 56.7% = 226,800 名]。圖十二，依照美國疾病防治中心 Parashar UD 的估算模式其中一成病患會到門診(若未住院，則一次輪狀病毒腸胃炎，至少共會有 2~3 次以上的門診)；因此估算每年小於二歲的幼童，至少應有 200,000~230,000 萬人會至門診求助，至少共占有小於二歲腹瀉幼童的 400,000~460,000 診次。再以 1%~2%(考量臺灣地區的醫療型態作調整放大 2~3 倍)的所有小於二歲感染輪狀病毒腸胃炎的幼童來估算須要住院的人數約 20,000~46,000 人[200,000~230,000 x 1% (或 2%)]，與健保局資料庫 2002 年至 2005 年的實際人數約莫相同。以臨床實際監測統計估算，約

40%~45%為輪狀病毒所造成，則台灣小於二歲感染輪狀病毒腸胃炎幼童的住院人數應約為 10,000~15,000 人 $[(21,371 \sim 36,143) \times (40\% \sim 45\%)]$ 。

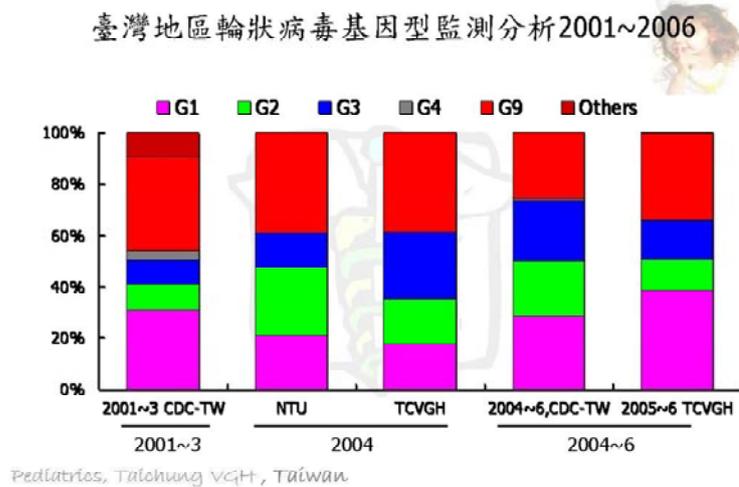
6. 持續性的臺灣地區輪狀病毒的基因流行病學監測與檢驗：



~2005 至 2006 年的研究顯示(圖十三):小於五歲幼童，腹瀉住院的病因，45.9%為輪狀病毒感染所引起；而腹瀉門診的病因中，13.9%為輪狀病毒感染所引起；與 2001 至 2003 年陳國東教授等的研究，42.6%腹瀉住院的病因為輪狀病毒所引起；及 2001 至 2002 年李俊毅醫師等的研究，腹瀉住院的病因，32.9%為輪狀病毒所引起；而腹瀉門診的病因，24%為輪狀病毒所引起，有所差別。呂俊毅醫師等的研究病例數少，加上區域上明顯的差異，所以於文章中參考陳國東教授等的研究，修正輪狀病毒所佔腹瀉住院的比率為 42.6%，但輪狀病毒腹瀉門診的比率 24%，仍然偏高。參考本研究的結果，建議修正為 14%。

~輪狀病毒的基因流行病學監測與檢驗：台灣自 1981 年即有臺灣大學附設醫院的李君男教授，長期對輪狀病毒進行基因分型監測；其後有中國醫藥大學的蔡長海、中山附設醫院等短期的進行輪狀病毒的基因分析研究。2000 年以前的研究分析顯示 G1、G2 與 G3 每年交叉或混合流行，自 2000 年之後，臺中榮民總醫院、高雄榮民總醫院與林口長庚兒童醫院加入基因流行病學的監測分析。結果顯示：台灣目前以 G1、G2、G3

與 G9 交叉混合流行。(圖十四)



7. 臺灣地區兒童因輪狀病毒腹瀉而耗費的直接醫療資源與間接非醫療的花費及經濟損失有多少：

~2000 年以後臺灣地區輪狀病毒的前瞻性研究：包括陳國東教授與台大附設醫院及北、中、高三家榮民總醫院於 2001 年 4 月至 2003 年 3 月共二年台灣地區醫院輪狀病毒腹瀉監測計劃，以及臺中榮總於 2001 年以後的持續性輪狀病毒分子流行病學的監測與分析。結果整理如下圖表所示。陳國東教授 2001~2003 的研究以醫學中心為主，前瞻性的、以輪狀病毒腸胃炎住院前後(包括住院前的門或急診)來估算住院病患整體的費用(費用以問卷調查方式的實際計算為之，包括直接、間接的醫療與非醫療費用)。台大呂俊毅醫師以 2001 年 2 月至 2002 年 1 月，臺大附設醫院、桃園敏盛醫院及花蓮慈濟醫院的門或急診資料，配合 2001 年健保局資料庫的資料來估算台灣地區整體的直接醫療費用(不包括間接醫療費用及非醫療的費用)臺中榮總 2005~2006 的研究以中部地區為主，包含二家醫學中心、二家區域大型醫院及三家開業醫療診所，前瞻性的、以輪狀病毒腸胃炎住院(不包括住院前的門或急診)及門診(單一次腸胃炎的整體花費，平均約 3 次門診)二部份，來估算門診及住院病患整體的費用(費用以問卷調查方式的實際計算

為之，包括直接、間接的醫療與非醫療費用)。並運用內政部的臺灣人口結構統計資料、健保局資料庫、臺灣地區輪狀病毒的血清流行病學與住院或門診輪狀病毒實驗室監測資料統一估算。三者的比較如以下四表所示 (表四、表五、圖十五及表六)。

Study on the economic burden of RV diarrhea in Taiwan

Item	Chen KT 2001~2003	Lu CY 2001	Chen PY 2005~6
Area in Taiwan	North, West & South Taiwan 	North & East Taiwan + NHI 	West Taiwan + NHI 
Type of study	Prospective	Retrospective	Prospective
Study period	4 medical centers Apr.2001~Mar.2003	3 Hospitals + NHI data Mar.2001~Feb.2002	4 Hospitals + 3 Clinics Jan.2005~Jun.2006
Study duration	2 years	1 year	1.5 years
Sample size	2600 (2702)	3796(O) + 1219(H)	1129 (1230)
Age	< 5 year-old	< 5 year-old	< 5 year-old

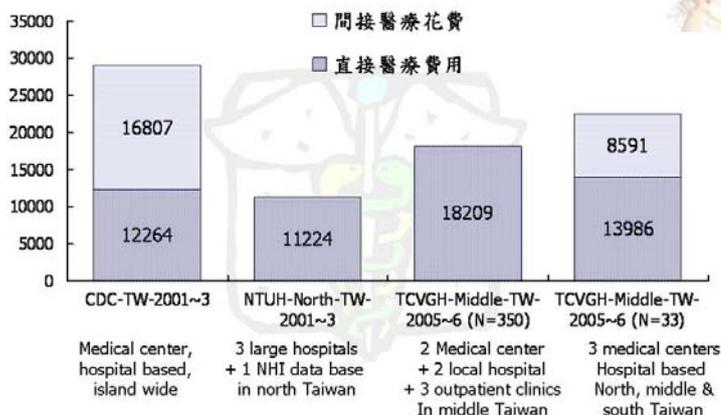
Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

Economic burden of RV diarrhea in Taiwan

Item	Chen KT 2001~2003	Lu CY 2001	Chen PY 2005~6
Type of study	Prospective Outpatient + Inpatient	Retrospective Outpatient + Inpatient	Prospective Outpatient + Inpatient
Study duration	2 years	1 year	1.5 years
Sample size	2600 (2702)	3796(O) + 1219(H)	1129 (1230)
Age	< 5 year-old	< 5 year-old	< 5 year-old
Cost evaluated			
~Direct medical	+	+	+
~Indirect medical	+	-	+
~Non-medical	+	-	+
~Psychological	-	-	+
Limitation	Not all diarrhea pt's enrolled Hospital-based	All diarrhea pt's Excluded those no lab. Hospital-based	All diarrhea pt's Sampled outpatients Hospital + OPD based
1 USD= ? NTD	35	33.8	32.5
Reference	Vaccine 2007	BMC Infect Dis 2006	Unpublished

Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

五歲以下幼童輪狀病毒腸胃炎的費用統計



圖十五 Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

臺灣地區輪狀病毒腸胃炎的經濟負擔研究比較

	Chen KT 2001~2003	Lu CY 2001	Chen PY 2005~6
Method	Hospital (OPD+IPD+FOPD)	H: IPD & OPD	IPD (H) + OPD (LMD)
% RV of all OPD diarrhea	-	24.0%	13.9%
% RV in Hospital	43% (42.6%)	32.9%	45.9%
~OPD no. (cases/year)	-	255,600~596,400 (E)	- (E)
-Direct medical (/case)	-	365	960
-Indirect medical (/case)	-	-	441
-Non-medical (work loss)	-	-	-
-Outpatient total (/case)	-	10.8	1,401
-Outpatient total (/year)	-	2,760,480~6,441,120	-
~IPD no. (cases/year)	15,391	66,260x(32.9~43%) 21,800~28,492	36,030x45.9%=16,538
-Mean hospital stay	4.4 days	4 days	5.6 days
-Direct medical (/case)	12,565	11,357	18,209
-Indirect medical (/case)	3,745	-	1,415
-Non-medical (work loss)	6,475	-	4,581
-Social cost (/case)	30,135	-	24,204
-Social cost(/year)	463,807,785	247,578,240~323,577,945	402,038,780
~IPD + OPD	-	340,882,464~541,287,802	-

Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

~另外結合臺灣輪狀病毒血清流行病學、健保局資料庫與 2005~2006 年間輪狀病毒的監測研究，可估算出臺灣地區小於二歲幼兒輪狀病毒腹瀉的直接與間接醫療費用如下表（表七）：

依據血清流行病學,健保局資料庫及前瞻性研究分析的結果所評估的
臺灣地區二歲以下幼童輪狀病毒腸胃炎的疾病負擔分析

年	二歲以下幼童感染輪狀病毒病例數 (56.7%)	二歲以下幼童感染輪狀病毒的門診費用 ^a (365 NTD/每例)	二歲以下的童感染輪狀病毒的門診費用 ^b (1000 NTD/每例)	二歲以下幼童感染輪狀病毒的門診總費用	二歲以下幼童感染輪狀病毒的住院病例數 ^c	二歲以下的童感染輪狀病毒的住院總費用 (15,000 NTD/例)	二歲以下幼童輪狀病毒腸胃炎的間接住院總費用 (15,000 NTD/例)	每年二歲以下幼童的輪狀病毒腸胃炎總花費 (NTD/年)
2001	313,354	114,374,210	313,354,000	427,728,210				
2002	285,460	104,192,900	285,460,000	389,652,900	15,469	232,035,000	232,035,000	853,722,900
2003	279,963	102,186,495	279,963,000	382,149,495	10,970	164,550,000	164,550,000	711,249,495
2004	246,240	89,877,600	246,240,000	336,117,600	12,927	193,905,000	193,905,000	723,927,600
2005	234,513	85,597,245	234,513,000	320,110,245	13,042	195,630,000	195,630,000	711,370,245
2006	227,285	82,959,025	227,285,000	310,244,025				
平均		95,463,560	261,544,000	361,000,413		196,300,000	196,300,000	753,600,413

a. 輪狀病毒感染的發病率高,但並非都很嚴重;但一旦就醫,則平均門診就診2.3~2.9次,因此依據血清流行病學資料估算每人一次。

b. 包括一日基本薪資的損失、交通運輸、停車、更換奶粉配方,電解質補充液、額外尿布費用等。

c. 依據健保局資料庫與2005~2005前瞻性研究資料估算

Pediatrics, Taichung VGH

8. 臺灣地區使用輪狀病毒疫苗的效益評估：

~輪狀病毒疫苗的效果(Effectiveness)：嬰兒口服三劑 MSD 的輪狀病毒疫苗 RotaTeq 與二劑 GSK 的輪狀病毒疫苗 Rotarix 在大規模的全球性研究中(二種疫苗都有超過七萬名嬰兒參與研究，臺灣皆同步參與)，都已証實有良好的預防效果，對於是否會引起腸套疊的相關性，也證明是安全的。**表八與表九**表列比較對嬰幼兒所有腹瀉的預防效果、輪狀病毒造成的腹瀉與嚴重的腹瀉的預防效果、對不同基因型輪狀病毒腹瀉的預防效果，以及口服輪狀病毒疫苗後的第一年、第二年的預防效果，目前無第三年以後的預防效果資料)。RotaTeq 為人與牛基因重組型的五價疫苗，對於目前臺灣主要流行的同基因型的輪狀病毒 G1、G2、G3 及不同基因型的 G9 都有很好的預防效果；而 Rotarix 為單價型減毒的人輪狀病毒疫苗，資料顯示對於 G2、G3、G4 與 G9 亦有交叉保護效果(唯 G2P4 的基因型效果較差)。

輪狀病毒疫苗的比較

代表性疫苗	RotaTeq (MSD)	Rotarix (GSK)
輪狀病毒來源與基因型	人:G1,G2,G3,G4,P[8] 牛:WC3~G6P7[5]	人:89-12~G1P1A[8]
接種時程	3劑 (2, 4, 6月); 首劑6~12週, 間隔至少4週, 最後一劑需在32週前給予	2劑 (2, 4月); 首劑6~14週, 間隔至少4週, 第二劑需在6個月前給予
疫苗劑型	每劑2 ml	使用前混合之結晶, 每劑1 ml
疫苗型態	活性減毒疫苗	活性減毒疫苗
疫苗病毒含量	6.7~12.4 × 10 ⁷ pfu	106 ^{6.5} ffu
疫苗保存	2~8°C	2~8°C
疫苗研究	美國, 歐洲, 臺灣與中美洲多國(11)研究	主要在中南美國家; 其它包括芬蘭, 英, 亞, 非洲多國之研究(含臺灣)
疫苗效果 ~任何RV腹瀉 ~嚴重RV腹瀉	74% 98%	70~72% 85%
腸胃道繁殖	很少	可
病毒排泄	少(<10%)	部份(首劑約50%)
腸套疊危險性(IS)	與對照組比較, 無增加的危險性(RR=1.6)	與對照組比較, 無增加的危險性(RR=0.85)
疫苗副作用 ~發燒 ~腹瀉	(42天內) 19.7% (vs. 19.1%) 40.9% (vs. 43%)	(15天內) 12% (vs. 7%) 39% (vs. 36%)
小兒麻痺疫苗的影響	IPV不影響 OPV的影響研究中	IPV不影響 OPV輕微影響第一劑的效果, 但建議間隔二週

Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

輪狀病毒疫苗的效果

輪狀病毒疫苗	RotaTeq-MSD	Rotarix-GSK
疫苗抗原成份	G1,G2,G3,G4, P8	G1P8
輪狀病毒疫苗接種時程	2, 4, 6 個月	2, 4 個月
輪狀病毒疫苗所需費用	2000 NTD × 3劑	2500 NTD × 2劑
第一年對任何嚴重度輪狀病毒腹瀉的效果	74%	72% (歐洲87.1%)
第一年對嚴重的輪狀病毒腹瀉的效果	98%	86%(歐洲95.8%)
第一年對於減少輪狀病毒腹瀉住院的效果	95.8%	85% (歐洲100%)
第一年對於減少輪狀病毒腹瀉門, 急診的效果	86%	83.8% (歐洲91.8%)
第二年對任何嚴重度輪狀病毒腹瀉的效果	63%	(歐洲71.9%)
第二年對嚴重的輪狀病毒腹瀉的效果	88%	(歐洲85.6%)
綜合第一, 二年對任何嚴重度輪狀病毒腹瀉的效果		(歐洲78.9%)
綜合第一, 二年對嚴重的輪狀病毒腹瀉的效果		(歐洲90.4%)
綜合第一, 二年對於減少輪狀病毒腹瀉住院的效果		(歐洲96.0%)
綜合第一, 二年對於減少輪狀病毒腹瀉門, 急診的效果		(歐洲83.8%)

Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

~臺灣地區使用輪狀病毒疫苗的效益評估：臺灣目前每年的新生嬰兒數約二十萬名；使用合理的三劑(MSD 的 RotaTeq，目前的單劑接種費用為新台幣 2,000 元)或二劑(GSK 的 Rotarix，目前的單劑接種費用為新台幣 2,500 元)的輪狀病毒疫苗費用與小於二歲輪狀病毒腸胃炎嬰幼兒的疾病負擔比較，並以疫苗預期的預防嚴重腹瀉效果調整，來評估其效益，如表十。小於二歲輪狀病毒腸胃炎嬰幼兒的疾病負擔(直接與間接醫療費用，包括門診與住院共約七億五千萬元新臺幣；輪狀病毒疫苗納入嬰

兒常規接種，可節省約六億元新臺幣的直接與間接醫療費用。因此為達到合理的成本效益(Cost-benefit)，疫苗的總費用將需為在三億元至六億元新臺幣間(二劑或三劑總價共 1,500 元至 3,000 元新臺幣)。此費用尚不包括院內感染所帶來的額外費用、二歲至五歲幼童感染輪狀病毒腸胃炎的醫療費用(當然了，疫苗的效果會再差一些)與其它無法預期的負擔與費用(如精神心理負擔)。

臺灣地區使用輪狀病毒疫苗的效益評估

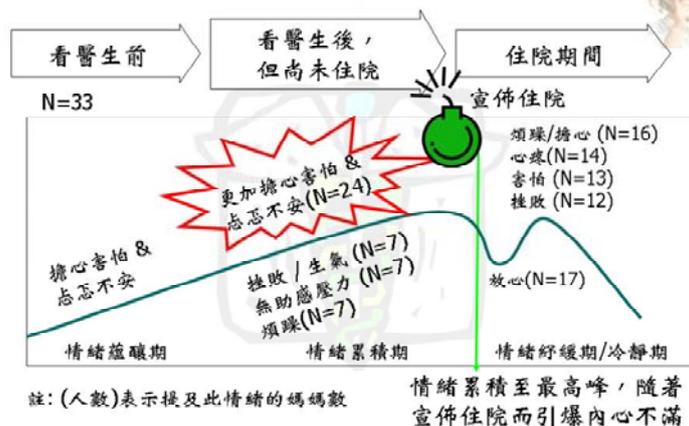
	輪狀病毒門診總費用		輪狀病毒住院總費用	
	RotaTeq (MSD)	Rotarix (GSK)	RotaTeq (MSD)	Rotarix (GSK)
NTD/year	361,000,413		392,600,000	
輪狀病毒疫苗效果	72.5 %	70 %	98 %	85 %
疫苗可節省的費用	-261,725,299	-252,700,289	-384,748,000	-333,710,000

單位:新臺幣(NTD)	RotaTeq (MSD)	Rotarix (GSK)
輪狀病毒疫苗納入常規接種節省的費用	646,473,299	586,410,289
每年需接種疫苗嬰兒數	200,000	200,000
~每例輪狀病毒疫苗接種的費用(1,000)	3,000(三劑)	2,000(二劑)
輪狀病毒疫苗接種總費用	600,000,000	400,000,000
~每例輪狀病毒疫苗接種的費用(500)	1,500(三劑)	1,000(二劑)
輪狀病毒疫苗接種總費用	300,000,000	200,000,000

Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

~輪狀病毒腹瀉對家庭的衝擊：輪狀病毒腹瀉來的快，嚴重的水瀉，求醫服藥的改變有限，因此常造成家庭生活、時間與經濟上的困擾，以及精神心理負擔。2006 年針對北、中、南共 33 位輪狀病毒腹瀉病童家庭的座談與問卷，得到以下的情緒起伏統計圖(圖十六)。

整體情緒起伏圖



Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan

討論：

臺灣過去二十幾年來經濟的進步與環境衛生的改善，整體的醫療設備制度體系方便與進步，因此腹瀉的盛行率明顯降低，輪狀病毒腸胃炎的流行並學也明顯改變。幼童感染輪狀病毒的年齡較遲，高峰期為一至二歲，二至五歲的幼童仍有高感染的機率，類似新加坡及香港。但臺灣地區輪狀病毒腸胃炎仍然是嬰幼兒腹瀉住院最主要的原因。臺灣地區輪狀病毒腸胃炎每年冬天都有，但須注意，每二至三年會有較大的流行。自 2000 年後流行的輪狀病毒基因型主要為 G1、G2、G3 及 G9，但已有 G5 及 G12 動物型輪狀病毒出現，值得注意。

台灣兩種已上市的輪狀病毒疫苗(MSD 的 RotaTeq 及 GSK 的 Rotarix) 在全球同步的研究中，至少具有二年不錯的預防效果。輪狀病毒疫苗不會造成腸套疊等嚴重的副作用，是一個口服安全與方便的疫苗，二至六個月大的嬰幼兒，應該考慮接種，而且不會干擾到目前常規疫苗接種的時程與效果。

台灣的健保制度提供了較歐、美方便，但較廉價的醫療；但整體評估直接與間接的醫療費用負擔，輪狀病毒疫苗的接種仍有其重要價值。如果二種疫苗的價錢，每劑都能降低至目前的一半以上，將較具有成本效益。本研究特別的針對感染輪狀病毒腸胃炎幼童的家庭，所作的精神心理評估發現：突如其來的急性腹瀉常造成家庭生活的脫序、焦躁及不安。因此整體考量，仍然值得考慮納入臺灣地區常規的疫苗接種時程中。

結論與建議：

一、台灣地區輪狀病毒疫苗的成本與效益分析：

~台灣地區輪狀病毒腸胃炎的疾病負擔：

1. 疾病盛行率每年都有，但每年多寡不一，2004 年病例多，計算至少含蓋二年的平均值。
2. 直接與間接的醫療費用屬於家庭額外的支出，應納入社會成本的耗費(參考美國 CDC Parashar U 及香港 Nelson A)。台大呂俊毅醫師的研究不包括間接的醫療費用的估算，但與美國及香港的研究比較，是更有經濟效

益的。而陳國東教授 2001~2003 的研究與臺中榮總 2005~2006 的研究包含直接與間接的醫療費用，高於台大呂醫師的估算，每年需耗費約 422,500,000 元新臺幣，於輪狀病毒腸胃炎的住院費用(約 13,000,000 美元)，加上台大呂醫師的輪狀病毒腸胃炎的直接門診費用(不含間接醫療費用與非醫療的其他費用~可以臺中榮總 2005~2006 的研究的估算)估算約 200,000,000 元臺幣(6,000,000 美元)，則每年臺灣地區輪狀病毒腸胃炎的經濟負擔，估計應超過 10 億元臺幣。下表(表十一)比較臺灣與其他國家的分析比較：

輪狀病毒經濟效益評估比較

國家	研究時間	研究模式	研究人數	輪狀病毒 腹瀉死亡	RV腹瀉 醫療費用	RV腹瀉間接 醫療費用	RV疫苗 效益費用
美國	1995	Cost-effective	4.1 million	0.42/10000	\$564 million	\$ 817 million	\$30/每劑
美國	2007	Cost-effective	4 million	30/年	\$319 million	\$574 million	\$62.5/每劑
英國	2007	Decision analytical	632 000	7/年	£54.5 million	£60/全程	£60/全程
英國	2007	Cost-effective	600 000	3/年	£12.2 million	NG	£25/每劑 (£35/ Rotarix)
越南	2005	Cost-effective	1.6 million	6050/年	\$3.1 million	\$ 2.2 million	\$1-\$20/全程
烏茲別克	2006	Cost-effective	540,000	387/年	\$362,000	\$44 620	\$2-\$25/全程
東南亞	2005	Cost-effective	63.6 million		\$191.1 million	NG	\$2-\$60/全程
		低收入國家	34.4 million	3.7/1000	\$29.9 million	NG	-
		中等收入國家	27.4 million	1.7/1000	\$11.43 million	NG	-
		高收入國家	1.8 million	0.1/1000	\$46.9 million	NG	-
臺灣	2006	Cost-effective	22,900,000	0	\$7~10 million	NG	
香港	2005	Cost-effective	6,800,000	-	\$4 million		
臺灣	2006	Cost-effective	22,900,000	0	\$6.3 million	\$14.1 million	\$15~30/每劑

Pediatrics, Taichung VGH, Taiwan Current Opinion in Infect Dis 2007;20:501-7.

- 3.對家庭親屬的經神與情緒，無法以金錢折算，但應列入疫苗接種的參考項目，尤其是輪狀病毒腸胃炎難以預期，且一定會感染
- 4.2000 年以前，臺灣每年輪狀病毒流行的型別以一種為主，G1 為最主要，偶而為 G3 或 G2。2000 年以後，G1 與 G9 為主，混合 G2 及 G3。

~輪狀病毒疫苗的效果與價錢：

~已上市的二種輪狀病毒的疫苗，對輪狀病毒腸胃炎 G1、G2、G3、G4、G9 型的效果都不錯，但效果與成本略有差異。MSD 的 RotaTeq 需口服三劑(目前市價每劑 2,000 元，共 6,000 元)，而 GSK 的 RotaRix 口服二劑

(目前市價每劑 2,500 元，共約 5,000 元)。但須考慮疫苗的實際效果(對任何腹瀉的效果：RotaTeq 對 G1~G4 與 G9 型輪狀病毒有較佳的涵蓋與預防效果，對嚴重的輪狀病毒腹瀉有 98% 效果，可減少 95.8% 輪狀病毒住院率；而 Rotarix 主要對 G1P[8]有效，但也有不等程度的異型交叉保護效果，對嚴重的輪狀病毒腹瀉有 72~85%，可減少 85% 輪狀病毒住院率。)。臺灣每年以二十萬名新生兒來估算，如使用每劑 1,000 元的 MSD 的 RotaTeq 輪狀病毒疫苗，每年約需 1,000 元(以半價計算) x 3 劑 x 200,000= 600,000,000 元(6 億)。如使用每劑 1,250 元(以半價計算)的 GSK 的 Rotarix 輪狀病毒疫苗，每年約需 1,250 元 x 2 劑 x 200,000=500,000,000 元(5 億)。

~台灣地區使用輪狀病毒疫苗的成本-效益分析與建議：

- 1.以 RotaTeq (MSD)來估算：已發表於今 2007 年 11 月曼谷舉行的世界小兒科醫學會(如海報附件)。此研究以疫苗可以持續保護至二歲的效果為基礎來評估。以 Markov 的模式(詳如海報敘述)及每劑 1,000 元臺幣計算，是符合成本效益的(包括門診、住院，直接與間接醫療費用)。
- 2.每年臺灣地區輪狀病毒腸胃炎的經濟負擔，估計應超過 10 億元臺幣。如使用每劑 500~1,000 元的 MSD 的 RotaTeq 或 GSK 的 Rotarix 輪狀病毒疫苗，每年花費約 2~5 億元新台幣來接種幼童，是可以符合成本效益的。

參考文獻：

輪狀病毒流行病學：

- 1.許瑞雲. 台灣地區小兒下痢症之回顧.中兒醫誌 1985;26(6):492-502.
- 2.Chyou SC, Leu YJ, Huang FY, Lee HC, Yang DI. An etiological study of infectious diarrhea in infants and children in Taipei area. Acta Paed Sin (Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi) 1988;29(4):213-20.
- 3.Chen Kow-Tong, **Chen PY**, Tang RB, Huang YF, Lee PI, Yang JY, Chen HY,

- Bresee J, Erik Hummelman E, Glass RI. Sentinel Hospital Surveillance for Rotavirus Diarrhea in Taiwan, 2001–2003. *J Infect Dis* 2005; 192:S44–8.
4. **Chen PY**, Lee CN, Huang LM. Rotavirus in Taiwan (台灣輪狀病毒研究). 中國計劃免疫 2005年12月第11卷增刊:20~9.
 5. 賴玫娟, 邱南昌, 李聰明, 黃富源. 兒科輪狀病毒腸胃道感染調查: 社區與院內感染之比較. 院內感控雜誌 1997;7:141-6.
 6. 黃秀梅, 孫春轉, 張瑛瑛, 王麗華, 楊麗瑟, 張上淳, 李慶雲. 某醫學中心小兒科院內輪狀病毒腸胃炎之十年回顧. 院內感控雜誌. 1997;7:277-84.
 7. Chen HN, Dennehy PH, Oh W, Lee CN, Huang ML, Tsao LY. Outbreak and control of a rotaviral infection in a nursery. *J Formos Med Assoc* 1997;96:884-889.
 8. 李君男. 急性腸胃炎致病病毒性因子之探討. 行政院衛生署疾病管制局九十二年度科技研究發展計畫(計畫編號: DOH92-DC-1047)
 9. 吳芳姿、梁淑媛、王明琴. 病毒性腹瀉症候群分子檢測監測系統之發展及流行病學研究. 行政院衛生署疾病管制局九十四年度科技研究計畫 (計畫編號: DOH94-DC-2006)

輪狀病毒疫苗:

1. The American Academy of Pediatrics. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2007;119:171-82.
2. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2006;55(RR-12).
3. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Jiang B, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, Jiang B, Gentsch J. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368: 323–32.
4. Haber P, Chen RT, Zanardi LR, Mootrey GT, English R, Braun MM, and the VAERS Working Group. An Analysis of Rotavirus Vaccine Reports to the Vaccine

Adverse Event Reporting System: More Than Intussusception Alone? *Pediatrics* 2004;113:353-9.

5. Matson DO. The Pentavalent Rotavirus Vaccine, RotaTeq™. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:195-1.

6. Bernstein DI. Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine, Rotarix™. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:188-94.

7. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Meurice F, Han HH, Damaso S, Bouckennooghe A. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomized, double-blinded controlled study. *Lancet* 2007;370:1747-63.

輪狀病毒效益：

1. Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD, Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005;192:S133~45.

2. Nelson EAS, Tam JS, Yu LM, Ng YC, Bresee JS, Poon KH, Ng CH, Ip KS, Mast TC, Chan KS, Parashar UD, Fok TF, Glass RI. Hospital-based study of the economic burden associated with rotavirus diarrhea in Hong Kong. *J Infect Dis* 2005;192:S64~70.

3. Chen KT, Fan SF, Tang RB, Huang YF, Lee PI, Chen PY, Tang CW, Chen HC. Hospital-based study of the economic burden associated with rotavirus diarrhea in Taiwan. *Vaccine* 2007;25:4266~72. (前瞻性研究)

4. Liu CY, Lauderdale TL, Fang YH, Wang CY, Ho YH, Hung CL, Chang LY, Lee CY, Huang LM. Disease burden and related medical costs of rotavirus infections in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2006;6:176~.

5. Glass RI. New hope for defeating rotavirus. *Scientific American* 2006;4: 47~55.

6. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *J Infect Dis* 2005; 192:S160~6.
7. Nakagomi O, Cunliffe NA. Rotavirus vaccines: entering a new stage of deployment. *Current Opinion in Infect Dis* 2007;20:501~7.
8. BATTERY JP, Kirkwood C. Rotavirus vaccines in developed countries. *Current Opinion in Infect Dis* 2007;20:253~8.

96 年度計畫著作一覽表

計畫名稱：我國重要傳染病抗體盛行率調查與疫苗政策評估：(子題 2) 疫苗可預防疾病負擔及疫苗效益評估~臺灣地區輪狀病毒疾病負擔及疫苗效益評估

主持人：陳伯彥 計畫編號：DOH96-DC-1017

列出貴計畫於本年度中所有計畫產出於下表，包含已發表或已被接受發表之文獻、已取得或被接受之專利、擬投稿之手稿 (manuscript) 以及專著等。「計畫產出名稱」欄位請依「臺灣醫誌」參考文獻方式撰寫；「產出形式」欄位則填寫該產出為期刊、專利、手稿或專著等，舉例如下：

序號	計畫產出名稱	產出形式	SCI*
1	陳伯彥,林捷忠.輪狀病毒疫苗. 臺灣醫學 2007 年 11 卷 6 期：641~8.	期刊	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

*SCI: Science Citation Index，若發表之期刊為SCI所包含者，請填寫其影響係數（Impact Factor）。

96 年度計畫執行成果報告表

計畫名稱	我國重要傳染病抗體盛行率調查與疫苗政策評估: (子題 2) 疫苗可預防疾病負擔及疫苗效益評估~臺灣地區輪狀病毒疾病負擔及疫苗效益評估		
計畫編號	DOH96-DC-1017	填寫日期	2007.11.10
執行機構	台中榮民總醫院兒童醫學部	計畫主持人	陳伯彥
計畫期程	<input checked="" type="checkbox"/> 一年期計畫； <input type="checkbox"/> 多年期計畫，共_____年，本年度為第_____年		
原計畫書擬達成目標	<p>對於輪狀病毒疫苗效益的評估當包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臺灣地區兒童腹瀉的流行病學(主要 5 歲以下)：文獻回顧、健保局資料庫 2. 臺灣地區輪狀病毒的流行病學：季節性、年齡、感染率、門診率、住院率、併發症與死亡率 3. 臺灣地區輪狀病毒的基因(血清)流行病學：目前或未來流行的型別，是否能為目前的輪狀病毒疫苗所含的型別所有效涵蓋。 4. 臺灣地區的兒童，因輪狀病毒腹瀉而耗費的直接醫療資源與間接非醫療的花費及經濟損失有多少 5. 當納入台灣疫苗常規接種時程時，輪狀病毒疫苗的合理價錢為何，才符合經濟效益? 		
已達成目標及其他成果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 台灣地區幼兒感染輪狀病毒腹瀉的年齡逐漸延後(類似香港與新加坡)。 2. 而二種輪狀病毒疫苗的效果主要在二歲以前。 3. 每年臺灣地區輪狀病毒腸胃炎的經濟負擔，估計應超過 10 億元臺幣。 4. 每劑輪狀病毒疫苗的價錢，全程二或三劑總合如能介於 1,500 至 3,000 元新台幣之間，較能符合成本效益。 		

(計畫主持人以條列方式逐項填寫，若篇幅不足，可另附頁說明)

96 年度計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：我國重要傳染病抗體盛行率調查與疫苗政策評估：(子
題 2) 疫苗可預防疾病負擔及疫苗效益評估~臺灣地
區輪狀病毒疾病負擔及疫苗效益評估

主持人：陳伯彥 計畫編號：DOH96-DC-1017

1. 計畫之新發現或新發明

- ~臺灣地區輪狀病毒腸胃炎仍然是嬰幼兒腹瀉最主要的腹瀉住院原因。
- ~臺灣地區幼童感染輪狀病毒的年齡較遲，高峰期為一至二歲，二至五歲的幼童仍有高感染的機率，類似新加坡及香港。
- ~臺灣地區輪狀病毒腸胃炎每年冬天都有，但須注意，每二至三年會有較大的流行。
- ~臺灣地區自 2000 年後流行的輪狀病毒基因型主要為 G1、G2、G3 及 G9，但已有 G5 及 G12 動物型輪狀病毒出現，值得注意。
- ~台灣兩種已上市的輪狀病毒疫苗(MSD 的 RotaTeq 及 GSK 的 Rotarix)在全球同步的研究中，至少具有二年不錯的預防效果。
- ~台灣的健保提供了較歐、美方便，但較廉價的醫療；但整體評估直接與間接的醫療費用負擔，輪狀病毒疫苗的接種仍有其重要價值。如果二種疫苗的價錢每劑能降低至目前的一半以上，將具有成本效益。
- ~本研究獨特的針對感染輪狀病毒腸胃炎幼童的家庭，所作的精神心理評估發現：突如其來的急性腹瀉常造成家庭生活的脫序、焦躁及不安。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

- ~輪狀病毒腸胃是嬰幼兒嚴重腹瀉最主要的原因，尤其是冬天。
- ~輪狀病毒疫苗可以有效預防嬰幼兒嚴重的腹瀉。

~輪狀病毒疫苗不會造成腸套疊等嚴重的副作用，是一個口服安全與方便的疫苗，二至六個月大的嬰幼兒，應該考慮接種，而且不會干擾到目前常規疫苗接種的時程與效果。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- 1.臺灣輪狀病毒每年都有,但有周期性多寡,一年的研究容易有誤差。
- 2.臺灣健保資料庫的問題須以監測系統及臨床研究配合。
- 3.臺灣輪狀病毒流行的基因型每年略有不同:G1,G2,G3,G9 共同或交差流行
動物型 G5 與 G12 及未定型的輪狀病毒需注意(疫苗是否能持續有效的涵蓋?).
- 4.疫苗是否有效：台灣的研究資料,交叉保護? 上市後的追蹤研究
 - ~ Rotarix (G1P8,GSK)：對 G2P4 及其它新型輪狀病毒的效果(G5,G12)
 - ~ RotaTeq (G1~4,P8)：對新型輪狀病毒的效果(G5,G12)
5. 間接醫療費用的估算：差異大
 - ~工作 資損失, 交通運輸與停車,額外尿布使用,腹瀉配方(2 瓶/週),
電解質補充液(1000~2000ml/500NTD),通訊費等.
6. 父母親身心與精神的壓力

96 年度計畫成果報告全文上 及編印年報意願調查表

計畫編號：DOH96-DC-1017

計畫名稱：我國重要傳染病抗體盛行率調查與疫苗政策評估：(子題

2) 疫苗可預防疾病負擔及疫苗效益評估~臺灣地區輪狀

病毒疾病負擔及疫苗效益評估

執行單位：台中榮民總醫院兒童醫學部

計畫主持人：陳伯彥

成果報告全文上 及 年報登 意願調查			無法立即公開之理由*2 (請詳細說明之)	成果預定應用狀況*3	
可立即對 外公開*1	一年後可 對外公開*2	二年後對外 公開*2		申請專利 (預定申請時間)	發表於期刊 (預定時間/期刊名稱)
	V		與部份合作單位完成之資料 共 ，建議文章投稿接受後 (約一年)再上		2008 ~Pediatrics ~Pediatric Infectious J.

※ 備註：

1. 政府機關委辦之研究以公開發表為原則，惟為保護計畫主持人申請專利及於期刊發表之優先權利，得同意其研究成果延緩二年對外公開發表，但需有具體理由或事實。
2. 計畫主持人之成果報告若無法立即對外公開，請詳述理由，若無具體理由，本局可自行決定是否將研究成果報告交由國科會科資中心全文上 立即對外發表或編印年報。
3. 研究成果 申請專利者，請註明預定申請時間； 發表期刊者，請註明 投稿之時間及期刊名稱。

96 年度科技計畫重要研究成果產出統計表

計畫名稱：我國重要傳染病抗體盛行率調查與疫苗政策評估：(子題 2) 疫苗可預防疾病負擔及疫苗效益評估~臺灣地區輪狀病毒疾病負擔及疫苗效益評估

主持人：陳伯彥

計畫編號：DOH96-DC-1017

(係指執行 96 年度本項計畫之所有研究產出成果)

科技論文篇數			技術移轉			技術報告		
發表地點 類 型	國 內	國 外	類 型	經 費	項 數	篇		
						技術創新		
期 刊 論 文	篇	篇	技 術 輸 入	千 元	項	項		
						技術服務		
研 討 會 論 文	篇	1 篇	技 術 輸 出	千 元	項	專 利 權 (核 准)	國 內	項
							國 外	項
專 著	篇	篇	技 術 散	千 元	項	著 作 權 (核 准)	國 內	項
							國 外	項

[註]：

期刊論文：指在學術性期刊上刊登之文章，其本文部分一般包括引言、方法、結果及討論，並且一定有參考文獻部分，未在學術性期刊上刊登之文章(研究報告等)與博士或 士論文，則不包括在內。

研討會論文：指參加學術性會議所發表之論文，且尚未在學術性期刊上發表者。

專著：為對某項學術進行專門性探討之純學術性作品。

技術報告：指因從事某項技術之創新、設計及製程等研究發展活動所獲致的技術性報告並未公開發表者。

技術移轉：指技術由某個單位被另一個單位所擁有的過程。我國目前之技術移轉包括下列三類：一、技術輸入。二、技術輸出。三、技術 散。

技術輸入：藉 外投資、與外國技術合作、投資國外高科技事業等方式取得先進之技術引進國內者。

技術輸出：指直接供應國外 主具生產能力的應用技術、設計、顧問服務及專利等。我國技術輸出方式包括整廠輸出、對外投資、對外技術合作及顧問服務等四種。

技術 散：指政府引導式的技術移轉方式，即由財團法人、國營事業或政府研究機構將其開發之技術 散至民間企業之一種單向移轉(政府移轉民間)。

技術創新：指研究執行中產生的技術，且有詳實技術資料文件者。

參與 96 年度計畫研究人力之職級與學歷分析表

計畫名稱：我國重要傳染病抗體盛行率調查與疫苗政策評估：(子題 2) 疫苗可預防疾病負擔及疫苗效益評估~臺灣地區輪狀病毒疾病負擔及疫苗效益評估

主 持 人：陳伯彥 計畫編號：DOH96-DC-1017

學歷別 職級	博士	士	學士	專科	博士 研究生	士 研究生	其他	合 計
第 一 級	1		4					5
第 二 級								
第 三 級		1						1
第 四 級			1					1
第 五 級								
第 六 級								
合 計	1	1	5					7

註

第一級：研究員、教授、主治醫師、簡任技正，若非以上職稱則相當於博士滿三年、士滿六年、或學士滿九年以上之研究經驗者。

第二級：副研究員、副教授、助研究員、助教授、總醫師、任技正，若非以上職稱則相當於博士、士滿三年、學士滿六年以上之研究經驗者。

第三級：助理研究員、師、住院醫師、技士，若非以上職稱則相當於士或學士滿三年以上之研究經驗者。

第四級：研究助理、助教、實習醫師，若非以上職稱則相當於學士或專科畢業目前從式研究發展，經驗未滿三年者。

第五級：指目前在研究人員之監督下從事與研究發展有關之技術性工作，且具備下列資格之一者屬之：具初（國）中、高中（職）、大專以上畢業者或專科畢業目前從式研究發展，經驗未滿三年者。

第六級：指在研究發展執行部門參與研究發展有關之事務性及雜項工作者，如人事、會計、書、事務人員及維修、電機人員等。

XXXX 問卷原始資料數據檔案 碼 (Codebook)

一般注意事項:

問卷題目編號	變項名稱	變項屬性	起 欄	變項說明與注意事項	備註
	DATE	日期型	1-8	依西元輸入:年年年年/月月/日日	
	HOSPITAL	字元型	10	1=林口長庚醫院 2=台大醫院 3=台中榮民總醫院 4=高雄長庚醫院 5=花蓮慈濟醫院 6=衛生所 7=診所	
1	AREA	字元型	12	居住地區 1=北部 2=中部 3=南部 4=東部	
2	LOCATION	字元型	14	居住地區屬性 1=市區 2= 區 3=鄉村	
3	SEX	字元型	16	性別 1=男 2=女	
4	BIRTH	日期型	18-25	出生日期 依西元輸入:年年年年/月月/日日	
5	AGE	數值型	27	年齡範圍 1=6 個月以下 2=6-12 個月 3=1-2 歲 4=2-3 歲 5=3-4 歲 6=4-5 歲	
6	DIET	字元型	29	小朋友目前飲食狀況 1=只 母乳 2=只 奶 3=大部分奶 及一些母乳混合 4=母乳及奶 各半 5=大部分奶 及一些母乳混合 6= 體食物 7=混合母乳,奶 及 體食物	
7	AGE_EXPERIENCE	字元型	31	急性腸胃炎事件追蹤 過去有無腸胃炎經驗 0=無 1=有	
7-1	AGE_FREQ	字元型	33	腹瀉頻率 1=1 次/半年 2=1 次/4~5 個月 3=1 次/3 個月 4=1 次/2 個月 5=1~2 次/月 6=3~4 次/月 7=>5 次/月	
7-2	AGE_WHEN	字元型	35	1=1~3 月份 2=4~6 月份 3=7~9 月份 4=10~12 月份	
7-3	AGE_NUMBER	數值型	37-38	直接輸入腹瀉最嚴重 天的次數	
7-4	AGE_TYPE	字元型	40-41	1=水便 2= 便 3=混合	
7-5	AGE_DAY	數值型	43-45	直接輸入腹瀉持續的天數	

7-6	AGE_HOSPITALIZATION	數值型	47	直接填入曾因腹瀉住院的次數	
7-7	AGE_H.CAUSE	字元型	49-51	住院原因 1=家長要求 2=醫師要求 3=有脫水現象 4=嚴重脫水 5=抽 6=沒有進食	
7-8	AGE_PATHOGEN	字元型	53	腹瀉之致病菌 0=不知 1=輪狀病毒 2=其他	
7-9	AGE_FAMILY	字元型	55-58	病患之家人或同 是否有其他人 發生嘔吐和/或拉 子 1=母親 2=父親 3=監護人 4= 姐 5=較大的 6=較小的 7=無	

附件一

臺灣地區腹瀉(輪狀病毒)經驗問卷調查

調查人: _____

問卷日期: _____(日/月/年)

問卷填寫者: _____ 問卷回答者(監護人): _____

地點: 醫院 _____ 其他 _____ 姓名: _____

1. 居住地: _____縣 _____市 2. 市區 區 鄉村

(北部 中部 南部 東部)

3. 性別: 男 女 4. 出生日期: _____日 _____月 _____年

5. 年齡: _____歲 (<6 月, 6~12 月, 1~2 歲, 2~3 歲, 3~4 歲, 4~5 歲)

6. 小朋友目前飲食狀況:

只 母乳

只 奶

大部份母乳及一些奶 混合

母乳及奶 各半

大部份奶 及一些母乳混合

體食物

混合母乳,奶 及 體食物

7. 急性胃腸炎事件追蹤

7-1. 過去小朋友有沒有腸胃炎的經驗: 有 無

約 1 次/半年, 1 次/4~5 個月, 1 次/3 個月, 1 次/2 個月,
 1~2 次/每個月, 3~4 次/每個月, >5 次/每個月

7-2. 拉的很 害的那幾次大約在甚麼時候(可複選): 1~3 月 4~6 月

7~9 月 10~12 月

7-3. 最嚴重的那一天共拉幾次? _____水便還是便; 拉了幾天?

_____;

7-4. 是否曾經因為腸胃炎而住過院: 有 無, 大概幾次_____次; 為何住

院家長要求醫生要求有脫水現象嚴重脫水抽 沒有進食知
不知道是甚麼病菌_____其它

7-5. 自從小朋友生病後, 是否有其他人發生嘔吐和/或拉 子?

母親 父親 監護人 較大的 較小的 無

計畫編號：DOH96-DC-1017

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

疫苗效價評估-冷運冷藏對麻疹、腮腺炎及
德國麻疹混合疫苗中麻疹及腮腺炎
疫苗效價影響之評估

研究報告

執行機構：行政院衛生署藥物食品檢驗局

計畫主持人：林嘉伯

研究人員：楊若英、紀長文、蔡幸君、吳瓊娟、
杜慧珍、詹蕙嘉、陳作琳

執行期間：96 年 1 月 1 日至 96 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

中文摘要.....	1
英文摘要.....	3
前言.....	4
材料與方法.....	7
結果.....	16
討論.....	20
結論與建議.....	25
計畫重要研究成果及具體建議.....	26
參考文獻.....	27
圖一.....	29
圖二.....	30
圖三.....	31
圖四.....	32
圖五.....	34
圖六.....	35
表一.....	36
表二.....	37
表三.....	38
表四.....	39
表五.....	40
附錄一.....	41
附錄二.....	42
附錄三.....	57

中文摘要

雖然麻疹、腮腺炎及德國麻疹混合疫苗出廠前均經檢驗合格，且運送至台灣之過程均在適當冷運冷藏控制下進行，經藥檢局檢驗合格封緘後，由廠商依疾病管制局需求量配送至各地衛生局，再由衛生局送至衛生所（室）或由衛生所送合約醫療院所使用。但地處亞熱帶的台灣，在運送過程或冷藏溫度不穩定的情形下，極可能造成該疫苗效價下降。因此81年起連續三年配合行政院衛生署「根除三麻一風第一期計畫」及87年配合行政院衛生署「根除『三麻一風』防治計劃」進行疫苗效益評估—疫苗運送儲存對效價影響之評估，了解疫苗最終貯存場所及整個運送流程對於疫苗效價之影響。更進一步於88至90年度執行「MMR疫苗中腮腺炎疫苗效價安定性評估」研究，藉由模擬較好與較差的疫苗冷運冷藏系統，以釐清在台灣地區使用之MMR混合疫苗中，腮腺炎疫苗效價降低與疫苗冷運冷藏系統間的關連性。

本計畫係疾病管制局委託針對已配送至衛生單位，近末效期約半年左右之MMR疫苗貯存狀態與冷運冷藏系統對麻疹及腮腺炎疫苗效價影響之評估。亦為持續追蹤現階段MMR疫苗是否仍如同本局87年至90年度間執行相關系列研究計畫所呈現之結果，即混合疫苗之腮腺炎疫苗在冷運冷藏系統不穩定的情形下易出現效價於末效期前已低於標誌含量之情形。

本計畫執行面計分兩部分進行：一為建立MMR疫苗冷運冷藏Database庫，涵蓋本島21個縣市疫苗管理、貯存設備及溫度紀錄等相關資料建檔，作為效價結果之評估參酌資料。第二部份則建立實驗室相關研究條件最適化及檢體檢測數據與資料庫結合進行比對分析。研究結果顯示A廠3個批

號 93 個樣本數中，46 個樣本之腮腺炎疫苗效價低於該廠牌之標誌含量，B 廠單一批號計 21 個樣本腮腺炎疫苗效價則均達該廠牌之標示含量規定，而麻疹病毒效價則兩廠均達其標誌含量。

研究結果顯示近末效期疫苗效價未達標誌含量者與貯存狀態及冷運冷藏之關連性值得進一步研究。在 MMR 疫苗冷運冷藏 Database 庫分析過程中，亦發現部分縣市衛生單位疫苗管理仍有許多改進空間。

關鍵字：冷運冷藏、麻疹、腮腺炎、效價

The relationship of cold chain system and the potency of MMR vaccine in
Taiwan: Measles vaccine and Mumps vaccine

Abstract

The MMR vaccine has been used to protect children from the infection of Measles, Mumps and Rubella viruses in Taiwan National Vaccination Program for more than 16 years. MMR vaccine is a trivalent measles-mumps-rubella combined vaccine. It is made of live attenuated viruses which are unstable unless stored under a proper condition. To maintain its potency, MMR vaccine should be stored under the recommended temperature ranging from 2°C to 8°C especially under the subtropical climate of Taiwan. In the year of 2007, we conducted the study to evaluate whether the cold chain system used in Taiwan would be satisfactory for the storage of MMR vaccine.

In total, 114 MMR vaccine samples were collected from the locations of Taiwan area designated by CDC. Among them, 73 samples were from health stations and 41 samples were from local hospitals/ pediatric clinic offices. The vaccine samples were then assayed for the potency of measles vaccine and mumps vaccine. Our result showed that all of the MMR vaccine samples meet the label amount for measles potency test. However, 46 vaccine samples did not meet the label amount for mumps potency test. The storage condition of the MMR vaccine in each location was also inspected and analyzed.

Our study demonstrated that the potency of mumps vaccine would be influenced by the cold chain system and the management condition of MMR vaccine. The reason why the mumps vaccine of MMR vaccine seems not so stable in Taiwan needs further investigation. Nevertheless, results from this study reveal that the cold chain system used in Taiwan is still satisfactory for vaccine storage.

Key word : cold chain 、 mumps 、 measles 、 potency

前言

腮腺炎屬於感染副黏液病毒 (*paramyxovirus*) 屬，含單股RNA，為螺旋多形狀，在4°C可存活數日，-70°C下可存活很久。腮腺炎它只有一種血清型，人類是天然的宿主。主要傳染途徑為飛沫傳染或接觸口鼻分泌物傳染。其臨床特徵為發燒，一個或多個唾液腺腫大且壓痛。腮腺炎好發於腮腺，但病毒亦侵襲舌下腺或顎下腺，並併發睪丸炎或卵巢炎，若侵犯中樞神經則導致無菌性腦膜炎，併發腦炎的機率為千分之五，平均致死率為1.4%⁽¹⁾。在台灣，經政府推動幼兒接種腮腺炎活病毒疫苗計畫，已經能有效的控制腮腺炎的發病率。目前主要以三價之麻疹、腮腺炎及德國麻疹活病毒混合疫苗 (MMR疫苗) 為接種之劑型，來預防腮腺炎。

疫苗本身為對溫度極為敏感的生物製劑，因此疫苗儲存的冷運冷藏系統 (cold chain system) 也是影響疫苗效價的重要原因⁽²⁻⁵⁾。在芬蘭、英國等國家進行的疫苗監視數據皆顯示出其所用之 MMR 混合疫苗的腮腺炎疫苗有效力不足的現象⁽⁶⁻¹⁰⁾。雖然疫苗出廠前均經檢驗合格，且運送至台灣之過程均在適當冷運冷藏控制下進行，經藥檢局檢驗封緘合格後，由廠商依疾病管制局需求量配送至各地衛生局，衛生局再以置有冰寶之冰桶運送至衛生所 (室) 或合約醫療院所。但地處亞熱帶的台灣，氣候溼熱且電力供應吃緊，城鄉間疫苗貯存設備的差異，加以疫苗須經由多次運轉過程才送抵基層醫療院所供預防接種，因此在運送或冷藏溫度不穩定的情形下，極可能造成該疫苗效價下降。故本局於 87 年配合行政院衛生署「根除『三麻一風』防治計劃」進行疫苗效益評估—疫苗運送儲存對效價影響之評估⁽¹¹⁾，了解疫苗最終貯存場所及整個運送流程對於疫苗效價之影響。更進一步於

88 至 90 年度執行「MMR 疫苗中腮腺炎疫苗效價安定性評估」研究^(12,13)，藉由模擬較好與較差的疫苗冷運冷藏系統，以釐清在台灣地區使用之 MMR 混合疫苗中，腮腺炎疫苗效價降低與疫苗冷運冷藏系統間的關連性。

本局 87 年配合行政院衛生署「根除『三麻一風』防治計劃」進行疫苗效益評估—疫苗運送儲存對效價影響之評估⁽¹¹⁾，研究結果顯示 MMR 疫苗 40 件樣品中有 11 件未符合衛生署公告效價規定，合格率 72.5%；其中麻疹、德國麻疹病毒效價皆符合衛生署公告效價規定，11 件不合格者皆因腮腺炎病毒效價未達衛生署核准該之標示含量規定。分析其原因，於抽樣時發現，許多預防接種單位因受限於經費，其疫苗冷藏及儲存設備中並未放置高低溫度計，部分合約院所甚至未放置溫度計，另許多單位溫度紀錄負責人員調動頻繁，或對高低溫度計判讀不熟悉等原因導致溫度紀錄不全。又，本局於 88 至 90 年度執行之「MMR 疫苗中腮腺炎疫苗效價安定性評估」研究^(12,13)顯示，MMR 疫苗在面臨台灣地區氣候的嚴酷考驗下，其腮腺炎疫苗確實存在效價安定性較差的現象，且此現象在冷運冷藏系統不穩定的情形下更加顯著。

96 年度計畫係疾病管制局委託針對 MMR 疫苗上市後（Postmarketing）之疫苗未效期、貯存狀態與冷運冷藏系統等三者間對疫苗效果影響關連性之評估與探討。亦為持續追蹤驗證現階段 MMR 疫苗是否仍如本局 87 年配合行政院衛生署「根除『三麻一風』防治計劃」至 90 年度執行「MMR 疫苗中腮腺炎疫苗效價安定性評估」間等相關系列研究計畫所呈現之結果相同，即混合疫苗在冷藏系統不穩定的情形下易出現腮腺炎效價於未效期前已低於標誌含量之比例偏高。基於上述諸多複雜因素之考量，遂執行本計畫以儘速釐清及管控不利因素對疫苗效價之影響，以積極有效管理及降低不利因素對近未效期之 MMR 混合疫苗之影響層面至最低程度，確保及提升近末

效期之疫苗達最高之免疫效能。

本計畫執行面計分為兩部分來進行，一為建立MMR疫苗冷運冷藏 Database 資料庫，赴各地衛生機關及合約醫療院所抽樣並了解實際保存狀況，範圍涵蓋全省21個縣市疫苗管理、貯存設備及溫度紀錄等相關資料建檔，作為效價結果之評估參酌資料。抽驗單位涵蓋15間衛生局、56間衛生所及41間合約醫院共112間衛生單位。抽驗之檢體計115件，包含 A 廠及 B 兩廠五批號（G0920、G3345、H0587、H0588、AMJRB330AA）之產品。然A廠批號G0920之檢體於抽樣及檢測時均已過該產品之有效期限6個月，故該批號之檢驗結果不列入研究之分析及討論。第二部份則建立實驗室相關研究最適化條件，包括建立之Vero細胞庫(seed lot system)，進行腮腺炎及麻疹病毒與Vero細胞感染之基礎研究，找出提供疫苗效價研究的最佳實驗條件。應用上述試驗條件將114件抽樣之檢體與本局庫存之同批號疫苗同時進行麻疹及腮腺炎效價之檢測與比對，再將實驗結果與已建立之冷運冷藏 Database 庫進行數據結合比對分析，了解效價未達標誌含量發生之真正原因。本計畫研究之成果除提供我國建立疫苗監視的基本數據外，亦可提供防疫單位作為釐定或修正相關疫苗管理、運送、貯存控管條件及疫苗免疫使用時程之參考依據，確保近末效期疫苗使用於嬰幼兒之安全性及有效性。

材料與方法

一、材料與設備

(一)、材料

1. MMR 混合疫苗：

- (1) A廠, Lot No. G0920, exp. 2007.04.05, 5 vials。
- (2) A廠, Lot No. G3345, exp. 2007.10.13, 5 vials。
- (3) A廠, Lot No. H0587, exp. 2008.02.13, 5 vials。
- (4) A廠, Lot No. H0588, exp. 2008.02.13, 5 vials。
- (5) B廠, Lot No. AMJRB330AA, exp. 2008.03.31, 3 vials。
- (6) B廠, Lot No. AMJRB389AA, exp. 2008.03.31, 3 vials。

2. Antiserum：Measles antiserum：Denka, Lot No. 137011, exp. 2008.01；

Mumps antiserum：Denka, Lot No. 147011, exp. 2008.01。

3. 非洲綠猴腎臟細胞 Vero 細胞：Vero 細胞，來自 ATCC。

4. 0.9%生理食鹽水（normal saline）稀釋液。

5. Minimum Essential Medium (MEM)：HyClone, Cat. No. SH30008.02。

6. Fetal Bovine Serum (FBS)：JRB, Cat. No.12203-500M。

7. Trypsin：SIGMA, Cat. No. T-4799。

8. Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline (PBS)：Gibcol, Cat. No. 14190-144

9. PSA antibiotics：Biological industries. Lot No. 519297, (Penicillin：10000 units/mL, Streptomycin：10 mg/mL, Amphotericin B：0.025 mg/mL)

10. T-75、T-25 Cell culture flask, IWAKI, sterile。

11. 6/96 well plate, greiner bio-one, sterile。

12. 96 well diluted tube, sterile ◦ ◦
13. 乾冰 ◦
14. Cell count chamber
15. Growth medium (8% FBS+1X MEM+1.5% NaHCO₃+antibiotics)
16. Diluted medium (1X MEM+ 1.5% NaHCO₃+ 250X Anti-Measles or 250X Anti-Mumps)
17. Maintenance medium (3% FCS(經56°C 30分鐘去活化)+ 1X MEM+ 1.5% NaHCO₃)
18. 二次蒸餾水
19. Disposable tip (100 μL, 200 μL, 1000 μL)
20. EZ-PCR Mycoplasma Test Kit : Biological industries. Cat. No. 20-700-20

(二)、儀器設備及分析軟體 ◦

1. 生物安全操作櫃 (BSC; Biological Safety Cabinet : Class 2 Type II-2A+)
2. 高低溫度計 (Maxima-Minima-Thermometer)
3. 細胞計數器 (cytometer)
4. 震盪器 (STOVALL)
5. 微量吸管 (Gilson) 1000、200、100μL
6. 37°C, 5% CO₂ incubator
7. 分析軟體 (SPSS、Microsoft Excel, Statistical analysis 2007)
8. 聚合酶連鎖反應器 (Biometra Tgradient)

二、方法

(一)、MMR 疫苗抽樣

1. 抽樣時間：96 年 5 月~8 月。
2. 抽樣地點：本島各縣市衛生局、所屬衛生所及合約醫院。
3. 疫苗抽樣：委託疾管局調查各縣市衛生局近末效期之 MMR 疫苗後，依 96 年疾病管制局委託研究計畫「疫苗運送儲存效益評估」之抽樣作業程序(附錄一)進行抽樣，各抽樣點之抽樣量為單劑量包裝之 A 廠疫苗抽取 10 瓶 (0.7 mL) 或多劑量包裝之B廠疫苗抽取 6 瓶 (6 mL/瓶)。本次抽樣人員亦經先前計劃之抽樣人員訓練及帶領數回，待其熟悉流程後再獨立進行抽樣作業。
4. 疫苗抽樣時當場紀錄:(1) 疫苗貯存設備、(2) 貯存溫度的紀錄形式、(3) 當天冰箱內的高低溫度計紀錄、(4) 抽樣前後的溫度變化、(5) 保存期間的曾經最高及最低溫溫度、(6) 抽樣疫苗的來源及入庫時間，(7) 紀錄溫度監視卡 (cold chain monitor) 保存期限及變色程度、(8) 是否有自動發電機或不斷電系統、(9) 是否有溫度異常警報系統、(10) 貯存其間是否發生停電的情形。
5. 疫苗運送：抽取之樣品放入置有足量乾冰之保存箱，以高低溫度計進行疫苗運送期間的溫度紀錄，在結束回局後，將疫苗貯存於冷藏室中，並記錄保存箱中高低溫度計的曾經最高、最低溫及現溫。
6. 建立各縣市相關疫苗貯存設備、運送及溫度紀錄資料等 MMR 疫苗冷運冷藏查核資料庫，以作為效價評估之參考資料。

(二)、Mycoplasma 污染之聚合酵素連鎖反應(Polymerase Chain Reaction, PCR)檢測

1. EZ-PCR mycoplasma test kit

(1) DNA extraction

A. Transfer 1 mL cell supernatant into centrifuge tube

- B. Centrifuge the sample at 250xg for 2 mins
- C. Transfer the supernatant into a fresh tube
- D. Centrifuge at 20,000xg for 10 mins to sediment mycoplasma
- E. Carefully decant the supernatant and keep the pellet
- F. Re-suspend the pellet with 50 μL buffer solution and mix through
- G. Heat to 95°C for 3 mins

(2) PCR amplification

- A. Prepare the reaction mixture

	sample	positive control
H ₂ O	35 μL	39 μL
Reaction Mix	10 μL	10 μL
	5 μL	1 μL
Total	50 μL	50 μL

- B. Place all tubes in DNA thermal cycler

94°C (30 secs) → 94°C (30 secs) → 60°C (120 secs) → 72°C (60 secs)

└──────────────────────────────────────────────────────────────────────────────────────────────────┘

35 cycles

→ 94°C (30 secs) → 60°C (120 secs) → 72°C (5 mins)

(3) Analysis of amplified products by gel electrophoresis

- A. Apply 20 μL of the PCR product to the gel electrophoresis
- B. Use 2% agarose gel
- C. The size of DNA fragments amplified using the specific primers is 270bp

2. NIBSC in-house PCR

(1) Sample preparation

- A. Put 1 mL of cell supernatant into each tube
- B. Place samples in drybath at 100°C for 10 mins

C. Remove tubes from water and cool to room temperature

(2) PCR amplification

Forward primer GPO-3 (5'-GGGAGCAAACAGGATTAGATACCCT-3')

Reverse primer MGSO (5'-TGCACCATCTGTCACTCTGTTAACCTC-3')

A. reagent

treated cell supernatant	10 μ L
100 μ M primer GPO-3 / MGSO	0.5 μ L
DNTP	1 μ L
10X buffer	10 μ L
25 mM MgCl	6 μ L
ddH ₂ O	72 μ L
Total	100 μ L

B. program

95°C (5 mins) → 94°C (60 secs) → 55°C (60 secs) → 72°C (120 secs)
└──────────────────────────────────────────────────────────────────────────────────┘
40 cycles
→ 72°C (10 mins)

(3) Run gel

A. 5 μ L of each PCR production is run on a 2% agarose gel at 100 volts for 45 mins

B. The size of the PCR product is about 280 bp

(三)、病毒增殖時間測試 (Replication Time)

測定病毒感染 Vero 細胞之最適 MOI (Multiplicity Of Infection) assay

1. 解凍細胞代數分別為 3、13、23、33 的 Vero 細胞各 2 瓶至 75T flask。
並繼代至試驗用之 5、15、25、35 代的 Vero 細胞。
2. 待細胞生長至 monolayer 後，每個代數各取一培養瓶，以細胞計數器計

算其細胞數目。

3. 各代數細胞將其細胞濃度配製成含 1×10^5 cells/mL的細胞懸浮液，等量分裝於 6 well plate (2 mL/ well；8盤/代數)，並於 37°C ，5% CO_2 培養箱中培養一天。
4. 每代數各取一 6 well plate，以細胞計數器計算其well中所含之細胞數目，以決定腮腺炎病毒之MOI稀釋倍數。
5. 先將 mumps antiserum (Denka, Lot No. 147011) 與 measles antiserum (Denka, Lot No. 137011) 以不含胎牛血清的培養液稀釋成10倍，再將其分別配製成含麻疹或腮腺炎抗血清之250倍稀釋液備用。
6. 將已測知病毒含量之樣品 (批號：AMJRB389AA) 先以原廠稀釋液溶解，溶解後之樣品再依每個代數不同之細胞濃度及數量，以 diluted medium 適當稀釋成使其病毒含量與細胞數量的 MOI 比值為 0.0001 ~ 10 MOI。

1×10^5 cell/mL	————→	1×10^1 virus/mL	0.0001 MOI
1×10^5 cell/mL	————→	1×10^2 virus/mL	0.001 MOI
1×10^5 cell/mL	————→	1×10^3 virus/mL	0.01 MOI
1×10^5 cell/mL	————→	1×10^4 virus/mL	0.1 MOI
1×10^5 cell/mL	————→	1×10^5 virus/mL	1 MOI
1×10^5 cell/mL	————→	1×10^6 virus/mL	10 MOI

7. 將已培養1天後之 6 well plate，將每個well中之培養液抽棄，並以1倍 PBS緩衝液2mL加入每個well，經輕輕沖洗及靜置後，抽棄清洗液。
8. 將步驟 6 之檢體依不同的 MOI 濃度 (10、1、0.1、0.01、0.001、0.0001 MOI) 分別接種至6 well plate中，接種量為0.1 mL/per well。
9. 接種後的細胞置於震盪器上，室溫下感作 60 分鐘。

10. 吸取感作之病毒液後，再以 PBS 清洗1~2次。
11. 加入含經 56°C 30分鐘不活化之 3%胎牛血清細胞培養液maintenance medium (2 mL/well)後，於37°C, 5%CO₂培養箱中培養，再依設定收集之病毒增值培養時間，進行各細胞代數之收集及-80°C凍結過程。
12. 將接種病毒後之培養盤，經培養 0、24、48、72、96、120、144、168 小時後分別取出，並儲存於 -80°C 冰箱中貯存。
13. 將步驟 12 完成後所收取之所有檢體，快速溶解後，置於冰浴槽中進行病毒力價之測定。

(四)、病毒力價測定 (Virus titer titration)

1. 取已經 monolayer 之第 34 代 Vero 細胞 (約 5 瓶 T-75 flask), 以 0.085% 胰消化酶溶液，將之由培養瓶中取下，再以維持性培養液配製 10 mL 之細胞懸浮液，並計算其每 mL 所含之細胞數。
2. 再將 1 以維持性培養液將 vero 細胞配製成含 1×10^5 cells/mL 的細胞懸浮液，並將其分裝至 96 well plate 中，每孔加入 0.1 mL 之細胞液(0.1 mL/well)，置於 37°C, 5% 之 CO₂ 培養箱中備用。
3. 取前述「病毒增殖時間測試」中冷凍保存之全部檢體，經快速溶解後，分別裝入經標示之各無菌試管中，並將之置於冰浴槽中進行病毒力價之稀釋。
4. 取經121°C, 30 mins高壓滅菌之96 well diluted tube，將每一稀釋管加入 1.8 mL 含麻疹抗血清之250倍稀釋液備用。
5. 取步驟 3 之所有待檢測檢體，各取 0.2 mL 分別加入步驟 4 含稀釋液之稀釋管中，進行連續 10 倍稀釋，由 10^{-1} 至 10^{-8} 稀釋階進行連續稀釋，每一待測檢體均進行二重覆之測試。
6. 病毒感作稀釋步驟

SP	→0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL	0.2 mL
	↓↗	↓↗	↓↗	↓↗	↓↗↓↗	↓↗	↓	↗
稀釋液	1.8 mL							
稀釋倍數	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}

- 取步驟 2 已種好 Vero 細胞的 96 well plate 置於 BSC 中，再將步驟 6 經感作 60 mins 後之病毒稀釋階 (10^{-1} 至 10^{-8}) 分別加入 2 之 96 孔細胞培養盤中，每一稀釋階各加 10 wells，100 μ L/well，並於每盤中分別加入細胞、陰、陽性及抗血清對照組。
- 將步驟 7 含稀釋液與細胞的 96 well plate 置入 37°C，5% CO₂ 培養箱中培養，約 3~4 天後換不含 mumps antiserum 之培養液 0.15 mL/well。並於第 5 天開始以鏡檢判讀 CPE，並在各稀釋階 CPE 不再增加後記錄結果。
- 效價計算 (Reed Muench Method)

(五)、各地抽樣 MMR 疫苗中腮腺炎、麻疹疫苗效價測試

- 將 mumps antiserum (Denka, Lot No. 147011) 與 measles antiserum (Denka, Lot No. 137011) 以不含胎牛血清的培養液稀釋成 10 倍，再將其分別配製成含麻疹或腮腺炎抗血清之 250 倍稀釋液備用。
- 取已經 monolayer 之第 34 代 Vero 細胞 (約 10 瓶 T-75 flask)，以 0.085% 胰消化酶溶液，將之由培養瓶中取下，再以含 3% 不活化胎牛血清維持性培養液配製 10 mL 之細胞懸浮液，並計算其每 mL 所含之細胞數。
- 再將步驟 2 以維持性培養液將 vero 細胞配製成含 1×10^5 cell/mL 的細胞懸浮液，並將其分裝至 96 well plate 中，每孔加入 100 mL 之細胞液 (0.1 mL/well)，置於 37°C，5% 之 CO₂ 培養箱中備用。

4. 取經121°C, 30mins高壓滅菌之96 well diluted tube，將每一稀釋管加入 1.8 mL含麻疹或腮腺炎抗血清之250倍稀釋液備用。
5. 不同地區採樣的疫苗，依廠牌各取 3~5 瓶，以原廠稀釋液溶解混合後，分別裝入經標示之各無菌試管中，並將之置於冰浴槽中進行病毒力價之稀釋。
6. 取步驟 5 之所有待檢測檢體，各取 0.2 mL 分別加入步驟 4 含稀釋液之稀釋管中，進行連續 10 倍稀釋，由 10^{-1} 至 10^{-8} 稀釋階進行連續稀釋，每一待測檢體均同時分別進行麻疹及腮腺炎效價二重覆之測試。

7. 病毒感作稀釋步驟

SP	→	0.2 mL							
		↓↗	↓↗	↓↗	↓↗	↓↗	↓↗	↓↗	↓↗
稀釋液		1.8 mL							
稀釋倍數		10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}

8. 取步驟 3 已種好 Vero 細胞的 96 well plate 置於 BSC 中，再將步驟 6 經感作 60 mins 後之病毒稀釋階 (10^{-1} 至 10^{-8}) 分別加入步驟 2 之 96 well plate 中，每一稀釋階各加 10 wells，0.1 mL/well，並於每盤中分別加入細胞(cell control, CC)、陰性(medium control, MC)、陽性(positive control, PC)及抗血清(antiserum control, AC)對照組。
9. 將步驟 8 含稀釋液與細胞的 96 well plate 置入 37°C, 5% CO₂ 培養箱中培養 7 天，並於第 5 天開始鏡檢判讀 CPE，並在各稀釋階 CPE 不再增加後紀錄結果。
10. 效價計算(Reed Muench Method)

結果

本研究已完成35代Master與Working Vero細胞seed lot system之（共計360瓶）建立，各代數細胞之 Mycoplasma 污染PCR檢測亦已完成，結果均為陰性（如圖一）。另亦已完成Vero細胞代數對腮腺炎、麻疹病毒增殖Sensitivity之影響及細胞與病毒之最佳感染比例的研究，由實驗結果可得知，第35代之vero細胞較適合於其他三個代數進行腮腺炎病毒之效價試驗，並可於較短的時間出現最高的效價(圖二)，此外，在進行試驗時，病毒含量與細胞數量的比值為 1 MOI 時，較其他比值於較短之時間出現最高的效價(圖三)，故本計畫之麻疹及腮腺炎病毒效價試驗係以第35代vero細胞為檢測病毒效價之宿主細胞。

本局亦完成 MMR 疫苗採樣、運送及疫苗貯存設備查核的標準作業程序之建立（如附錄一），配合 CDC 調查各縣市 MMR 疫苗近末效期批號之留存數量後，於五月至八月間，經全省 21 個縣市(新竹市及外島除外)衛生局主管人員及轄區內衛生所、合約醫療院所之全力配合協助本計畫執行之相關查核需求，並完成疫苗管理、貯存設備及溫度紀錄等相關 Database 庫之建立，計抽回 A 及 B 兩廠五種近末效期批號之 MMR 混合疫苗及其稀釋液（Lot: G0920、G3345、H0587、H0588、AMJRB330AA）。採樣範圍涵蓋全省 15 間衛生局、56 間衛生所及 41 間合約醫療院所，共 112 間單位，共抽回 115 件樣本(表一)。而在各縣市抽查疫苗檢體及各衛生單位之貯存設備、環境及溫度紀錄等所有資料庫已建檔(如附錄三)，以作為效價結果之評估參酌資料。

為評估及釐清可能造成疫苗效價結果變異因子之影響，本局依據各縣

市實地查核所建立之相關疫苗管理程序、冷運冷藏系統、貯存環境、設備及溫度紀錄等相關資料庫進行比對分析後，針對現行各縣市衛生單位與疫苗貯存管理相關情形，計歸納以下幾點：

A、貯存環境：

有些存放疫苗之冷藏設備放置地點不適宜（鄰窗易曝曬太陽）。

B、貯存設備：

除衛生局之外，醫療院所及多數衛生所的疫苗貯存設備多為冷藏櫃及家用冰箱（所佔的比例各半），溫度控制不易，易受冰箱門開啟時間之長短及頻繁度影響，造成夏季冷藏溫度易偏高之情形(如台南市安南區衛生所)。部分貯存設備警報系統中溫度設定之範圍過大（0～9°C），未符世界衛生組織(WHO)對大部份疫苗貯存建議之溫度範圍（2～8°C）。

C、疫苗管理方面：

部分現場管理人員對高低溫度計之判讀有改善及加強之空間、溫度監視片過期、更換溫度增補片時未備註及登錄前一片之變色情形、溫度紀錄本不在貯存現場、人工紀錄溫度方法不一、溫度紀錄無溫度紀錄者或負責人的簽章、貯存設備的溫度會隨季節調動。

D、溫度校正及監測工具：

各縣市溫度紀錄器種類繁雜，溫度顯示不一，應設定公信之校對方法並調整以趨近實際值。惟少部份地區壞的高低溫度計仍存放於現場未清除、大部分縣市均未有標準溫度計置放於貯存現場，部分縣市

已破損。部分區域例假日保全公司使用之溫度監控警報系統、LCD 液晶溫度顯示器及高低溫度計間有 1.5~2.5°C 之落差產生。

E、人員管理方面：

少數地區在例假日、長假無人監控及記錄疫苗貯存設備之溫度、合約醫院的溫度紀錄繳交回衛生所、衛生局疫苗管理人員每兩年輪調更換一次業務，經驗大多無法傳承，又囿於人力缺乏，對於所應執行轄區域醫療院所各項例行性疫苗冷運冷藏之查核工作，多分身乏術，無法確實執行。欠缺疫苗冷運冷藏之相關知識及斷電後之相關處置紀錄及發電設施運轉測試紀錄。

各地抽樣 MMR 疫苗中腮腺炎及麻疹疫苗效價測試之結果

利用第 35 代 vero 細胞進行 MMR 混合疫苗中麻疹及腮腺炎病毒效價之試驗，共進行 A 廠的四個批號 (G0920、G3345、H0587、H0588) 計 94 個樣本數及 B 廠的單一批號 (AMJRB330AA) 21 個樣本。結果顯示 A 廠有 46 個樣本低於原廠標誌含量(以下簡稱標誌含量)規定(腮腺炎病毒 $\geq 10^{4.3}$ TCID₅₀/dose)，符合標誌含量之比率僅 50.54%，然其實驗結果仍符合 WHO 對腮腺炎效價之相關規定(腮腺炎病毒 $\geq 10^{3.7}$ TCID₅₀/dose)；而麻疹病毒效價全部符合標誌含量(麻疹病毒 $\geq 10^{3.0}$ TCID₅₀/dose)，符合標誌含量比率 100%；至於 B 廠 21 個樣本麻疹及腮腺炎病毒效價均能達到 B 廠之標誌含量及 WHO 公告效價規定(腮腺炎病毒 $\geq 10^{3.7}$ TCID₅₀/dose，麻疹病毒 $\geq 10^{3.0}$ TCID₅₀/dose)(表二)，惟同時檢測本局庫存同批號疫苗之效價均仍符合各廠疫苗之標誌含量。

針對 A 廠之四個批號 MMR 混合疫苗未達標誌含量情形進行細部分析結果如下：其中批號 G0920 為單一樣本 (效期為 96.04.05)，原廠效價腮腺炎為 $10^{5.3}$ TCID₅₀/dose，麻疹為 $10^{4.0}$ TCID₅₀/dose；腮腺炎病毒效價測定結果低於標誌含量(進行抽樣及病毒測定時均已過了其效期)，至於麻疹病毒效價測定方面仍能符合標誌含量(圖四 A、D)。批號 G3345 計有 7 個樣本 (效期為 96.10.13)，原廠效價腮腺炎為 $10^{5.3}$ TCID₅₀/dose，麻疹為 $10^{4.1}$ TCID₅₀/dose；其中有 5 個樣本之腮腺炎病毒效價測定結果低於標誌含量(佔 71.43%)；麻疹病毒效價則均能符合標誌含量(圖四 B、D)。批號 H0588 計 14 個樣本 (效期為 97.02.13)，原廠效價腮腺炎為 $10^{5.0}$ TCID₅₀/dose，麻疹為 $10^{4.0}$ TCID₅₀/dose；有 8 個之腮腺炎病毒效價測定結果低於標誌含量(佔 57.14%)；麻疹病毒效價則均能符合標誌含量(圖四 C、D)。批號 H0587 共抽驗 72 個樣本 (效期為 97.02.13)，原廠效價腮腺炎為 $10^{5.2}$ TCID₅₀/dose，麻疹為 $10^{4.0}$ TCID₅₀/dose；其中有 33 個之腮腺炎病毒效價測定結果低於標誌含量(佔 45.83%)；麻疹病毒效價試驗則均能符合標誌含量 (圖五)。

抽驗的 B 廠批號 AMJRB330AA 計有 21 個樣本 (效期為 97.03.31)，原廠效價腮腺炎為 $10^{5.0}$ TCID₅₀/dose，麻疹為 $10^{3.9}$ TCID₅₀/dose；而本局封緘檢驗時的效價試驗為腮腺炎為 1.34×10^5 TCID₅₀/dose，麻疹為 5×10^3 TCID₅₀/dose；本次抽驗回來的樣本經腮腺炎病毒及麻疹病毒效價測定均能符合標誌含量 (圖六)。

討論

一、各縣市疫苗管理方面

事實上，經由 Database 庫之資料比對，發現各縣市衛生局對轄區疫苗管理之相關貯存及運送作業程序，不盡相同，溫度、斷電及異常狀態等紀錄方式之正確性及詳實度應重新檢討及評估並修正，確實掌控及反應實際之疫苗貯存管理狀態，始能降低效價不合格率及對疫苗貯存之衝擊性，再則因台灣隸屬於亞熱帶地區，一年四季中除了冬天之外，溫度多高於 20°C，而夏天均高達 30°C 以上，因此貯存溫度變化之穩定性是影響疫苗效價相當重要的變異因子。

1. 疫苗貯存設備之置放點：部分縣市設置點有高溫不通風(苗栗縣苑裡衛生所)、太陽西曬(北縣新店市衛生所)、與緊急發電機併聯同置一區(南投市衛生局)。置放點之妥適性會影響疫苗貯存設備之故障率，甚而影響疫苗之品質，如貯存設備放置位置會有陽光的曝曬、將貯存設備放置於高溫不通風之處、冷藏室與緊急發電機設置於同一房間內等等，這可能與衛生單位經費與空間有限相關。
2. 溫度控制及警報設定範圍：部分縣市疫苗管理無明確之溫控及校正標準作業程序，致溫控顯示系統（高低溫度計、液晶溫度顯示器、保全及儀器本身之溫度顯示器）有 1.5~2.5°C 落差產生，這可能與衛生單位財政困難有關，無法定期請廠商校正。警報系統溫度設定之範圍大多介於 0~9°C 之範圍，需考慮放置同一貯存設備之其他疫苗，如 DTP、B 型肝炎疫苗產生凍結，進而影響疫苗品質。
3. 貯存疫苗設備種類之探討：在貯存設備中，家用雙門冰箱仍佔貯存

設備的大部分(43.63%)(附錄二表九)，而門外多無圖示冰箱內各個隔層所存放之物品位置，因此在取用疫苗的過程中，冰箱門打開後，仍需花短暫時間確認疫苗位置後才作取樣動作，但這段時間對於冰箱內之溫度已造成上升之現象；而設置冷藏櫃之衛生單位，有的櫃門是不鏽鋼門也會有此現象之發生。因此，因溫差過大，所以建議在冰箱內裝置隔溫設施，以避免外面的熱空氣很快的影響到內部之溫度。此外，針對合約醫院又將其分為大型醫療院所及小型的私人診所來做比較(表四)，因囿於小型診所抽樣比例數較少之故，故在結果之分析上成較顯著之差異，即腮腺炎效價未達標誌含量之比率高達七成以上，然而在較大型的醫療院所中醫院腮腺炎效價未達標誌含量之比率則為二成多，可能的原因為小型診所貯存設備多為家用雙門冰箱，且警報系統多為冰箱自行警報或無(附錄二表十)，亦或因小型診所抽樣樣本數不足，有待就小型診所進行更多樣本數的調查來驗證。

4. 疫苗管理人力不足及更動頻繁之探討：縣市疫苗管理人員大多由一人負責且人員異動頻率太頻繁(兩年一動)，疫苗之管理及經驗傳承恐難立即吸收，且疫苗之種類複雜，若無相當之管理經驗很難對下屬單位之疫苗管理狀態進行瞭解、監督及查核工作，且部分單位自我管理及管理下層衛生單位做法不一，甚至在溫度紀錄方面仍有多項缺失(細目請看結果)，如花蓮縣、台南市等都有出現抽樣現場貯存設備內的高低溫度計的曾經最高都已高過 8 度，然近半年之溫度紀錄卻未曾記錄；又高雄縣、新竹縣等則有 3M 溫度監視片過期等(如附錄三)。因此建議中央加強對新進人員之疫苗管理相關專業之訓練及考核。

二、溫度穩定性對腮腺炎病毒及效期之影響

將本年度進行之麻疹與腮腺炎混合疫苗的抽樣調查結果與八十一、八十二、八十三及八十七年度所進行的麻疹病毒效價的試驗結果相比較，發現麻疹僅在八十二年度的抽樣定查結果中的合格率为 99%，之後的合格率都是百分百符合公告效價。然而腮腺炎病毒則不然，在八十七年的報告中顯示，在近末效期僅 60% 符公告效價，另外，對照本局於九十年度的自行研究計劃結果之建議：對於近末效期之 MMR 疫苗，應儘可能在疫苗到期前五至六個月內使用完畢。研究結果顯示冷運冷藏系統之穩定性影響 MMR 疫苗中腮腺炎病毒之穩定性，以此次 A 廠所抽驗回來的四個疫苗批號中 G0920 (96.04.05)、G3345 (96.10.13)、H0587 (97.02.13) 及 H0588 (97.02.13)，除去 G0920 之外，另外三個批號的腮腺炎病毒效價未符合標誌含量之比率確實有愈近效期而增高的趨勢，G3345 (71.43%) > H0588 (57.14%) > H0587 (45.83%)。

三、3M 溫度監視片變色程度對疫苗效價之影響

依據 3M 溫度監視片的使用說明：當監視片暴露在 10°C 的環境時，A 格會開始變色，而若累積暴露在 10°C 的環境下兩週，A 格會完全變成藍色；目前疾管局疫苗採購冷運冷藏允收之標準為 A 格不得完全變色。就今年度的 MMR 疫苗抽樣紀錄結果分析(表五)，發現全省有 72.48% 之抽樣點有溫度監視片發生 A 格不等程度之變色情形，當抽樣地點的原片與增補片都出現變色情形時，其 MMR 疫苗中腮腺炎病毒效價不符合標誌含量之比率佔 51.3%；只有原片出現變色情形時，其比率為 40.0%；而若增補片未變色但原片未知的情況下，其比率為 46.7%。因此，無論原片或原片及增補片都有

變色的衛生單位，所抽樣回來檢驗腮腺炎病毒效價結果低於標誌含量者佔全部低於標誌含量者的 78.26%，顯示當溫度不穩定之狀態時，其腮腺炎的病毒效價較易受影響而導致有效價下降之趨勢，惟監視片如僅 A 格變色仍在 WHO 規定之使用範圍。而其暴露時間的長短及溫度的高低則有可能會影響疫苗效價，而要更近一步的了解此三者之間的相關聯性，則需更一步的研究來得知。

四、疫苗劑量對疫苗效價之影響

就製造 MMR 混合疫苗之 A 及 B 廠兩家藥廠做比較，可發現兩家藥廠所使用的腮腺炎及麻疹病毒品系不相同，此外對腮腺炎病毒的效價規定也異(A： $\geq 10^{4.3}$ TCID₅₀/dose；B： $\geq 10^{3.7}$ TCID₅₀/dose)。然而，這兩種廠牌庫存於本局之五種批號 MMR 混合疫苗，均符合標誌含量，但是抽樣回來之檢體除了已過期之 A 廠 G0920 之外，其他三種 A 廠之批號均有符合及不符合標誌含量之樣品存在，惟均符合 WHO ($\geq 10^{3.7}$ TCID₅₀/dose)之規定。另外，在此次計畫中所抽驗回來的樣本中，A 廠的均為單劑量包裝，而 B 廠的則均為多劑量包裝；對照此次的病毒效價試驗結果，A 廠的腮腺炎不符合標誌含量比率高達 49.46%，至於 B 廠則無，世界衛生組織推行之疫苗政策將逐步以單劑量包裝取代多劑量包裝之疫苗，故如何管控疫苗之貯存溫度及落實完善之疫苗冷運冷藏管理制度，將為未來重要迫切之課題。

五、腮腺炎疫苗效價對免疫反應之影響

Buynak 等人曾發表之相關研究報告顯示，腮腺炎疫苗效價僅要 317

TCID₅₀ 即可足夠產生 100% 的免疫反應⁽¹⁷⁾。就製造 MMR 混合疫苗之 A 及 B 廠兩家藥廠做比較：B 廠之抽樣樣本檢驗結果均符合該廠之標誌含量 ($\geq 10^{3.7}$ TCID₅₀/dose)；而 A 廠之抽樣樣本檢驗結果則有符合及不符合該廠標誌含量 ($\geq 10^{4.3}$ TCID₅₀/dose) 的情形，但兩廠檢驗結果仍均符合 WHO 對腮腺炎效價之相關規定 ($\geq 10^{3.7}$ TCID₅₀/dose)，也遠超過 Buynak 等人研究達到 100% 免疫反應所需的 317 TCID₅₀。然而，還是要與實際的血清學調查狀況作兩相對照，因此，本計畫就疫苗效價之實驗室檢驗抽樣結果作一概述，而實際臨床研究及血清流行病學部分則有待相關的研究調查報告，再由主管單位統合完整的研究結果做整體性考量。

結論與建議

研究結果發現腮腺炎病毒效價檢測不符合標誌含量之比率以之抽樣區域進行分析：低於腮腺炎病毒標示含量則以南部地區最高、東部地區其次，最後為中部地區及北部地區。就溫度監視片變色狀況與腮腺炎檢驗結果之分析，研究成果顯示無論原片或原片及增補片均變色的抽樣點，所抽回檢驗之腮腺炎病毒效價結果不符合標誌含量者佔全部不符合標誌含量的78.26%，顯示腮腺炎的病毒效價較易受溫度的不穩定性影響而導致效價下降，而其暴露的時間及溫度則有可能是影響效價下降速率的重要因素。就製造 MMR 混合疫苗之 A 及 B 廠兩家藥廠做比較，可發現這兩種廠牌之五種批號之 MMR 混合疫苗，除了已過期之 A 廠之 G0920 之外，其他三種 A 廠之批號均有符合及不符合標誌含量之樣品存在，然而腮腺炎病毒效價不符合標誌含量之比率偏高是否與廠牌、冷運冷藏管理狀態及溫度監視片變色具相關聯性，仍需進一步研究。

依據 WHO 2000 年之規範，MMR 疫苗除可於 2~8 °C 貯存，另亦可於 -15~-25 °C 貯存，因此，若為減緩其疫苗效價之衰退，亦可考量依不同類別之地點施以適當之貯存條件，然此尚須進一步研議其可行性。此外，也建議中央加強對新進人員之疫苗管理相關之訓練，及所有人員定期的在職訓練，以維護接種疫苗之品質。

96 年度計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：疫苗效價評估-冷運冷藏對麻疹、腮腺及德國麻疹混合疫苗
中麻疹及腮腺炎疫苗效價影響之評估

主持人：林嘉伯

計畫編號：DOH96-DC-1017

1. 計畫之新發現或新發明

研究結果顯示近末效期疫苗效價不符合標誌含量者與貯存狀態及冷運冷藏系統之關連性值得進一步研究。在疫苗冷運冷藏管理標準作業流程各縣市作法不一仍有許多改進空間，因此建議對於標準作業程序再次修改及對內容應有更明確的定義。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

無

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

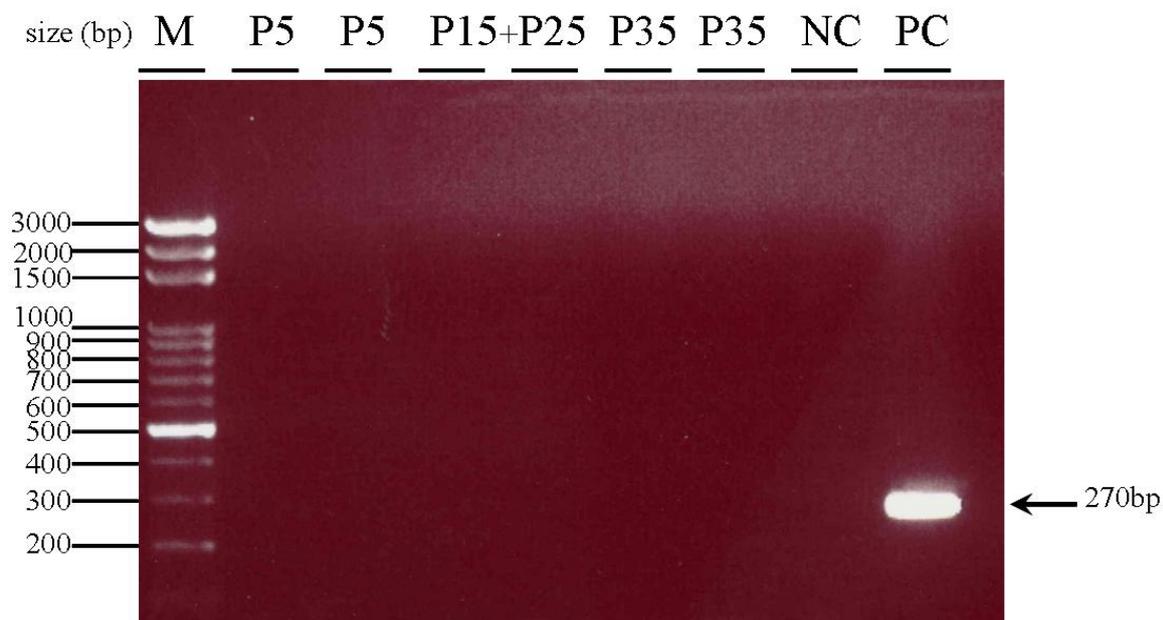
- (1) 腮腺炎病毒效價檢測不符合標誌含量之比率以南部地區最高、東部地區其次
- (2) 人員之訓練及疫苗冷運冷藏管理之稽核尚有改進之空間
- (3) 溫度監視片之變色狀況與腮腺炎病毒效價不符合標誌含量是否具有相關性，仍需進一步研究
- (4) 腮腺炎病毒效價不符合標誌含量之比率偏高是否與廠牌具相關聯性，仍需進一步研究
- (5) 依據 WHO 2000 年之規範，MMR 疫苗除可於 2~8 °C 貯存，另亦可於 -15~-25 °C 貯存，因此，若為減緩其疫苗效價之衰退，亦可考量依不同類別之地點施以適當之貯存條件，然此尚須進一步研議其可行性。

參考文獻

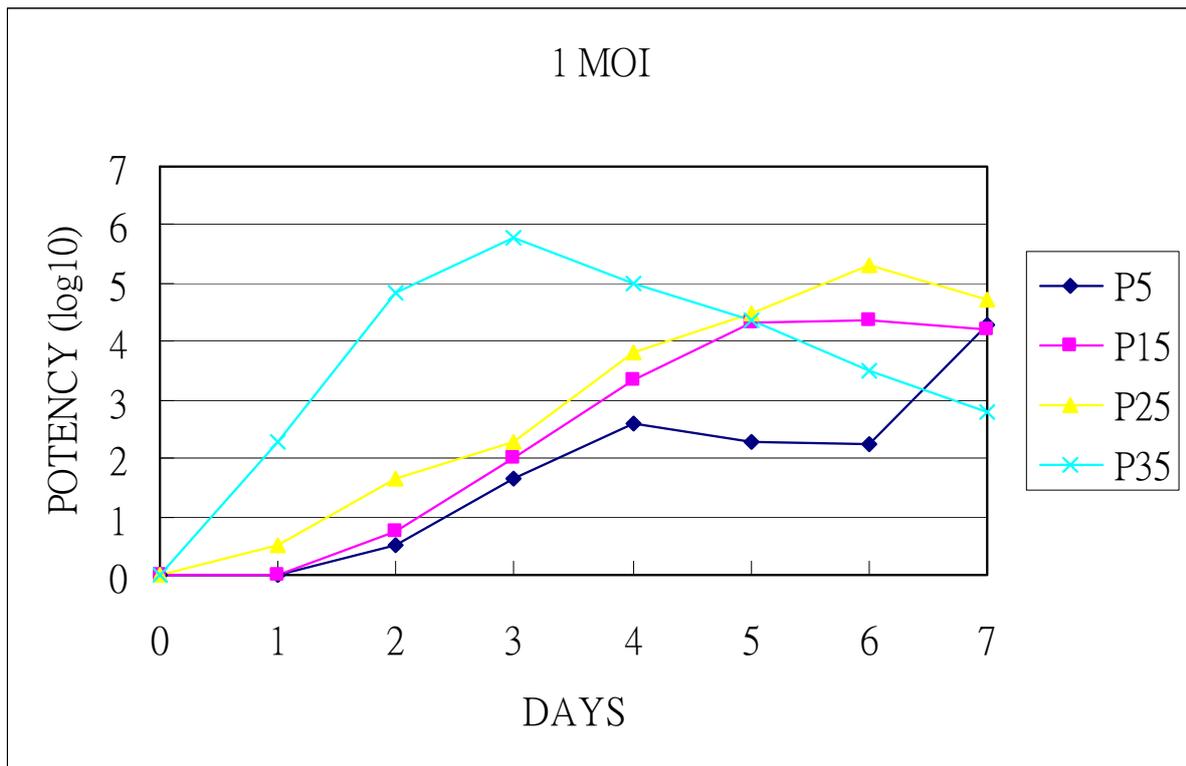
1. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher: Mumps and mumps vaccine. a global review. Bull. World Health Organ. 1999;77:3-14.
2. Colinet G, Rossignil J, Peetermans J: A study of the stability of a bivalent measles-mumps vaccine. J Biol Stand 1982;10:341-346.
3. Howorth EA, Booy R, Stirzaker L, Wilkes S, Battersby A: Is the cold chain for vaccines maintained in general practice? BMJ 1993;307:242-244.
4. Woodyard E, Woodyard L, Alto WA: Vaccine storage in the physician's office: a community study. J Am Board Fam Pract 1995;8:91-94.
5. Peetermans J: Factors Affecting the stability of viral vaccines. Dev Biol Stand 1996;87:97-101.
6. Peltola H, Heinoen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K: The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. New Eng J Med 1994; 331:1398-1402.
7. Davidkin I, Valle M, Julkunen I: Persistence of anti-mumps virus antibodies after a two-dose MMR vaccination. A nine-year follow-up. Vaccine 1995;13:1617-1622.
8. Miller E, Hill A, Morgan-Capner P, Forsey T, Rush M: Antibodies to measles, mumps, and rubella in UK children 4 years after vaccination with different MMR vaccines. Vaccine 1995;13:799-802.
9. Zach K, Nicoara C, Germann D, Matter L: Age-related seroprevalence of measles, mumps and rubella antibodies in 1996. Schweiz Med Wochenschr 1998;128:649-657.
10. Schlegel M, Vernazza PL: Immune response and vaccine efficacy. Vaccine

1998;16:1256.

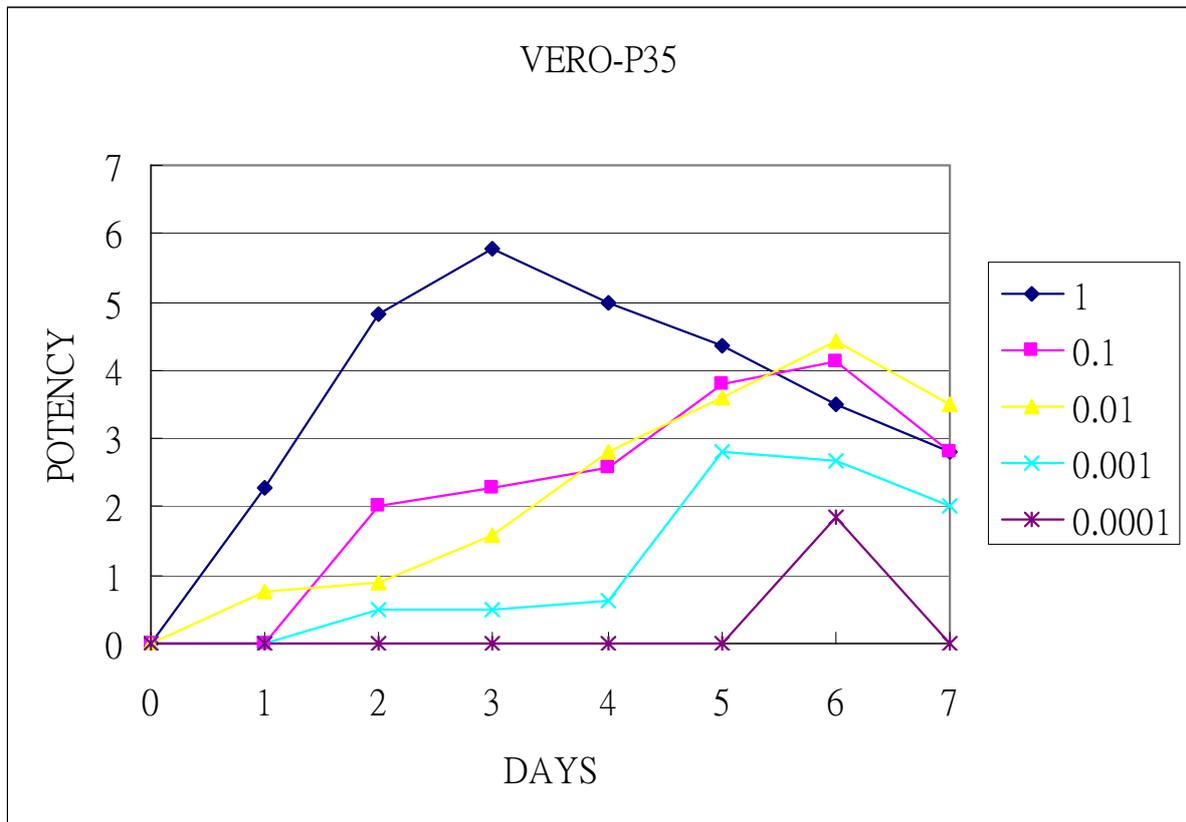
11. 林嘉伯、謝榮添、陳作琳、王德原、楊若英、楊依珍、葉昇炎。1998。疫苗效益評估－疫苗運送儲存對效價影響之評估。行政院衛生署八十七年度委託研究計畫。
12. 王德原、葉昇炎、周清邦、楊依珍、陳惠芳、林嘉伯。2000。麻疹、腮腺炎及德國麻疹混合疫苗中腮腺炎疫苗效價安定性評估。行政院衛生署八十八年下半及八十九年度自行研究計畫。
13. 王德原、葉昇炎、周清邦、李坤鴻、陳惠芳、林嘉伯。2001。麻疹、腮腺炎及德國麻疹混合疫苗中腮腺炎疫苗效價安定性評估（第二年）。行政院衛生署九十年度自行研究計畫。
14. Wang DY, Yang RI, Yang YC, Yeh SY, Chen TL, Cheng HF, Hsieh JT, Lin CP: The relationship between the cold chain system and vaccine potency in Taiwan: (I) live measles vaccion and MMR vaccine. *Journal of Food and Drug Analysis*. 1999;7(3):233-242.
15. Wang DY, Yang RI, Yang YC, Yeh SY, Chen TL, Cheng HF, Hsieh JT, Lin CP: The relationship between the cold chain system and vaccine potency in Taiwan: (II) Oral Polio vaccine. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2000;8(1):17-23.
16. Wang DY, Yeh SY, Chou CP, Cheng HF, Hsieh JT, Lin CP: Evaluation and validation of potency testing method for live Rubella virus vaccine. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2001;9(4):183-190.
17. Buynak EB, Hilleman MR, Leagus MB, Weibel RE, Stokes Jr J. Jeryl Lynn strain live attenuated mumps virus vaccine. *JAMA*. 1968;203:9-13.



圖一、以 PCR 方法檢測 Vero 細胞庫第 5、15、25 及 35 代細胞是否有受 Mycoplasma 污染，結果均為陰性(箭頭所指為陽性對照組 Mycoplasma 之 PCR 產物，其片段大小為 270bp)。

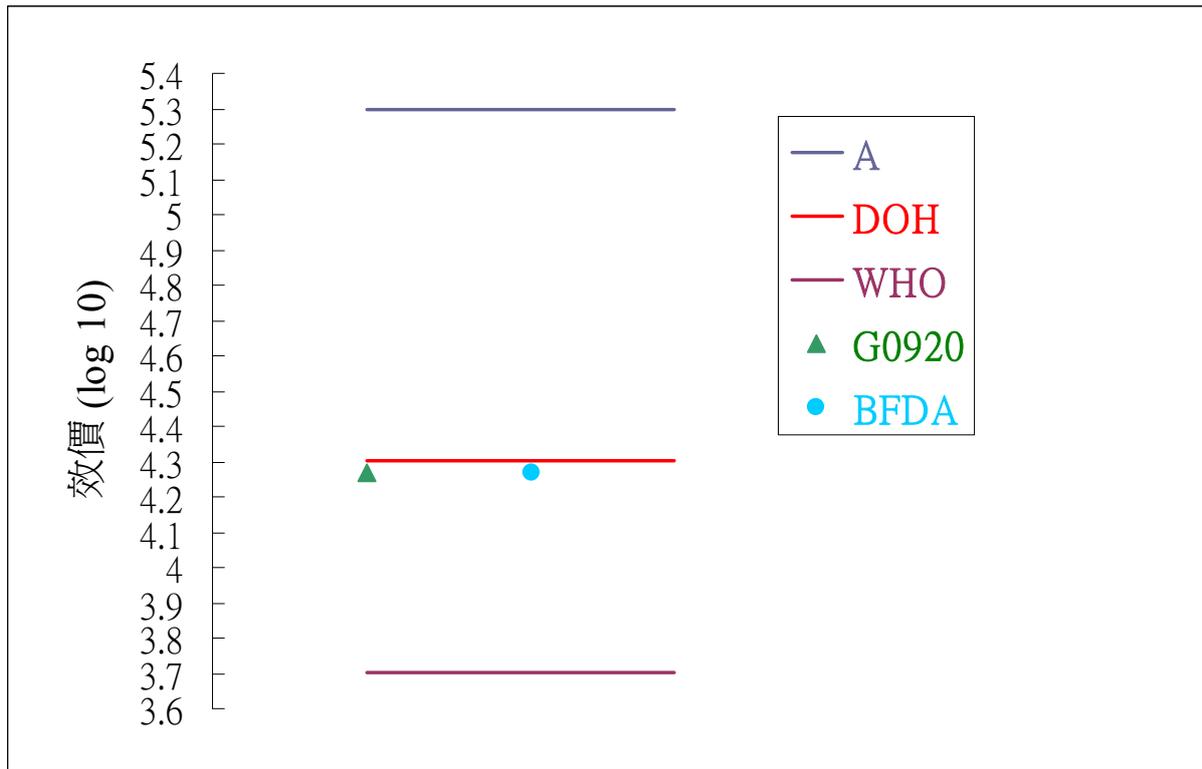


圖二、不同細胞代數對病毒效價之試驗結果

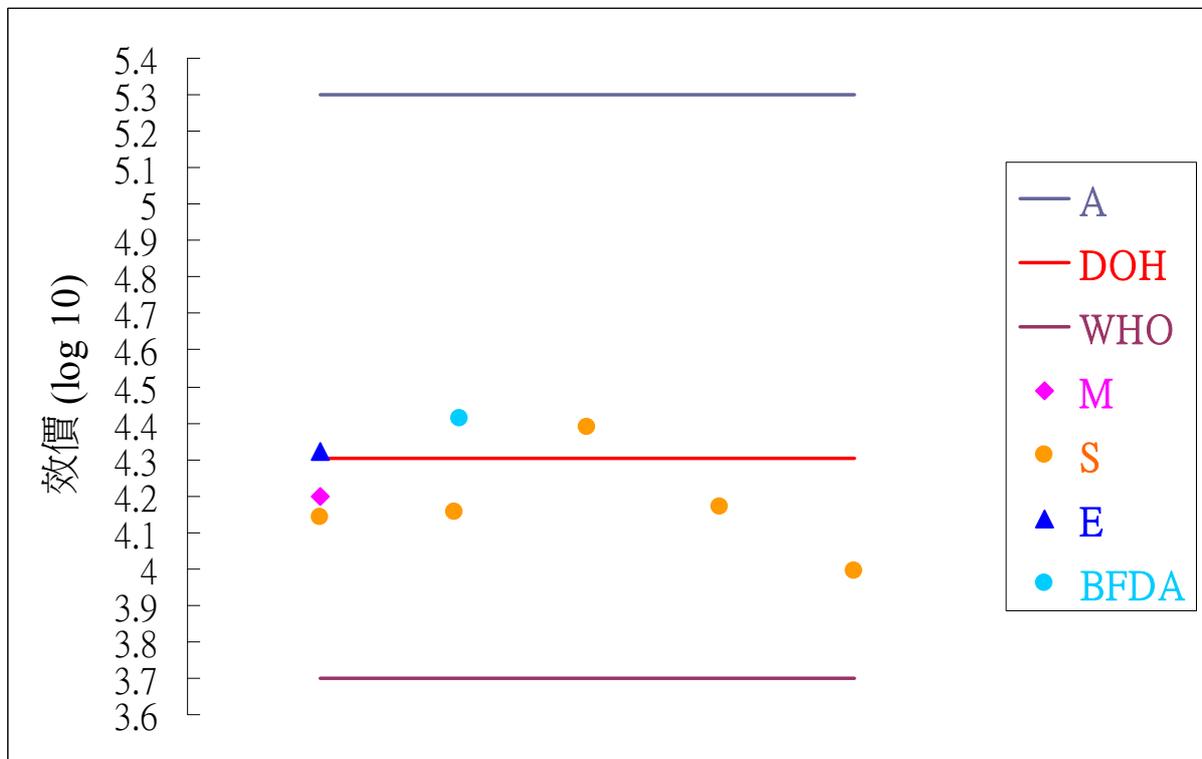


圖三、不同病毒含量對病毒效價之試驗結果

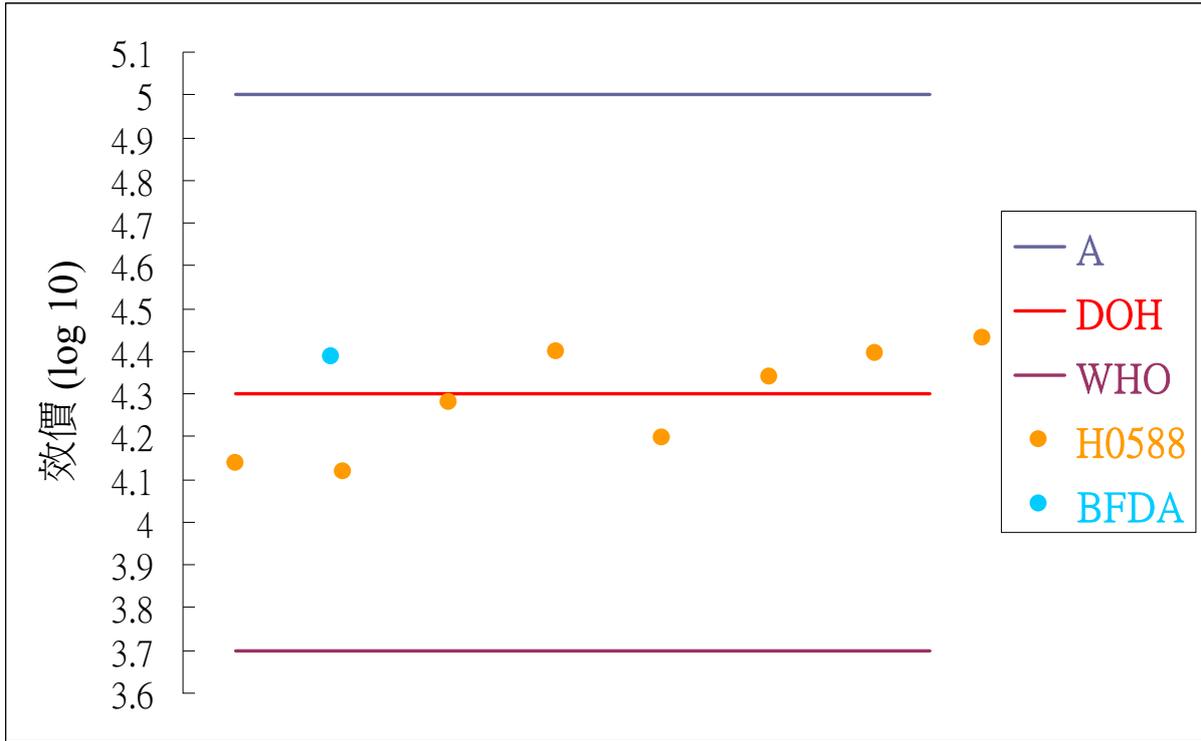
A、



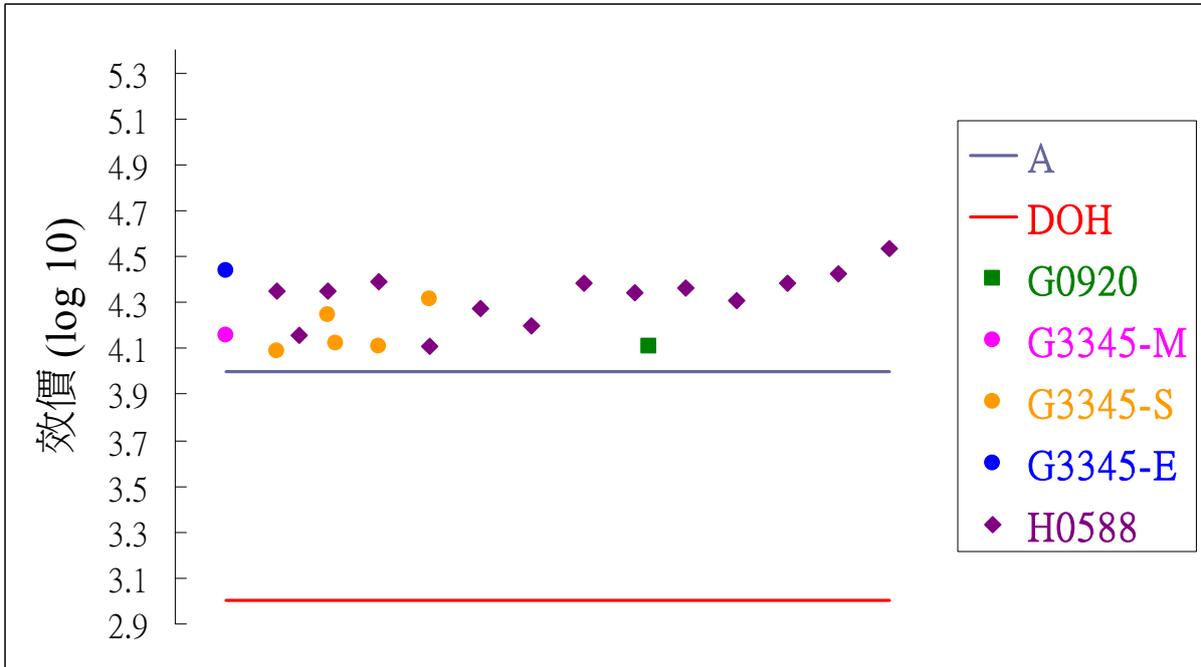
B、



C、

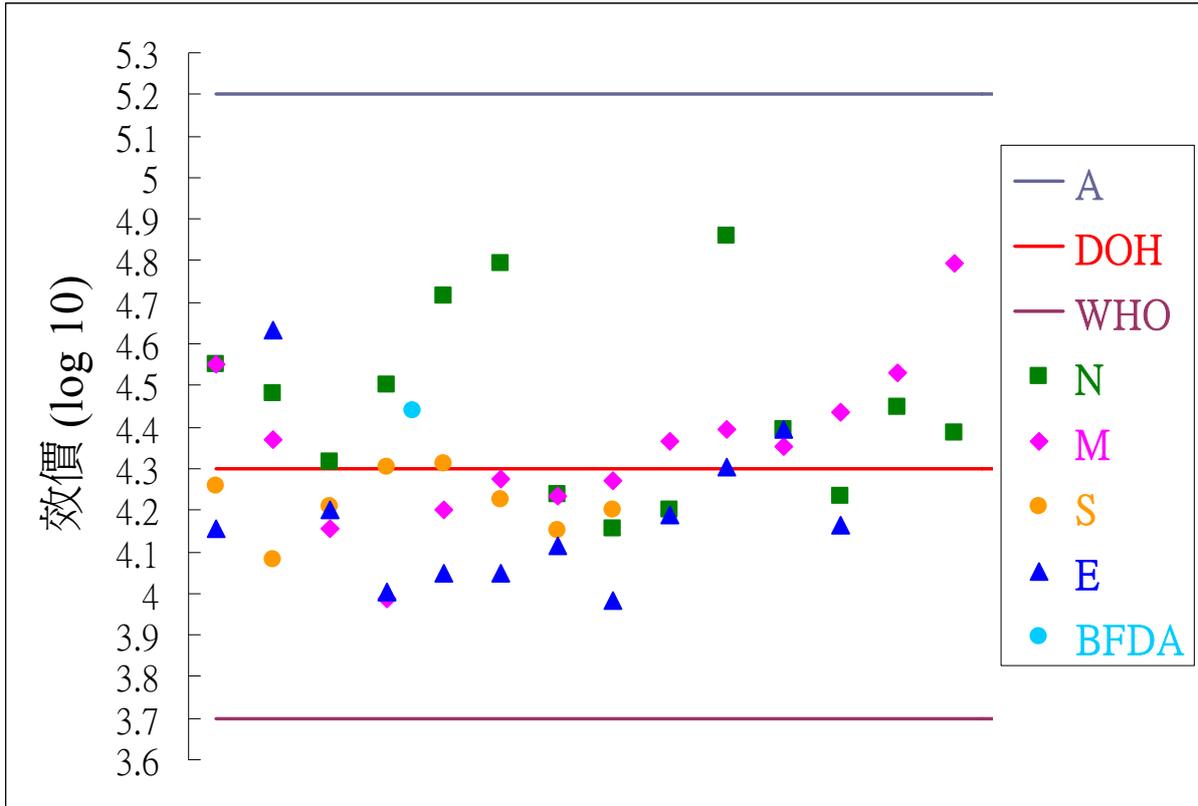


D、

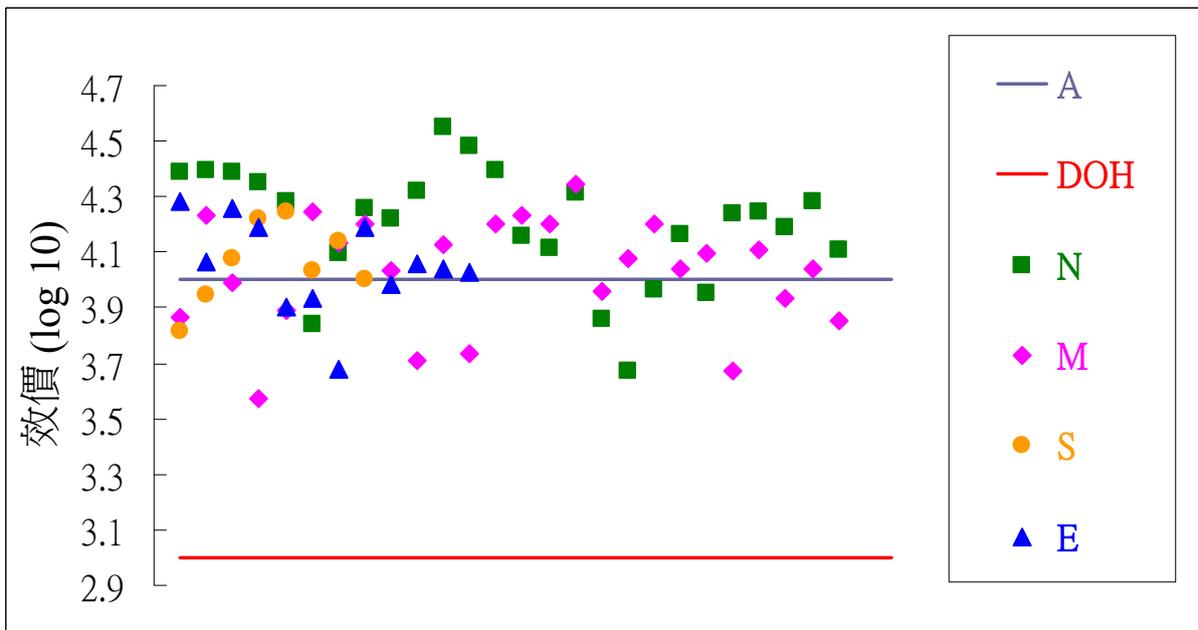


圖四、A 廠之 G0920(A)、G3345(B)、H0588(C) 腮腺炎病毒效價及麻疹病毒效價(D)之試驗結果；M 代表自中部地區所抽樣回局之檢體，S 代表南部地區；E 為東部地區。

A、

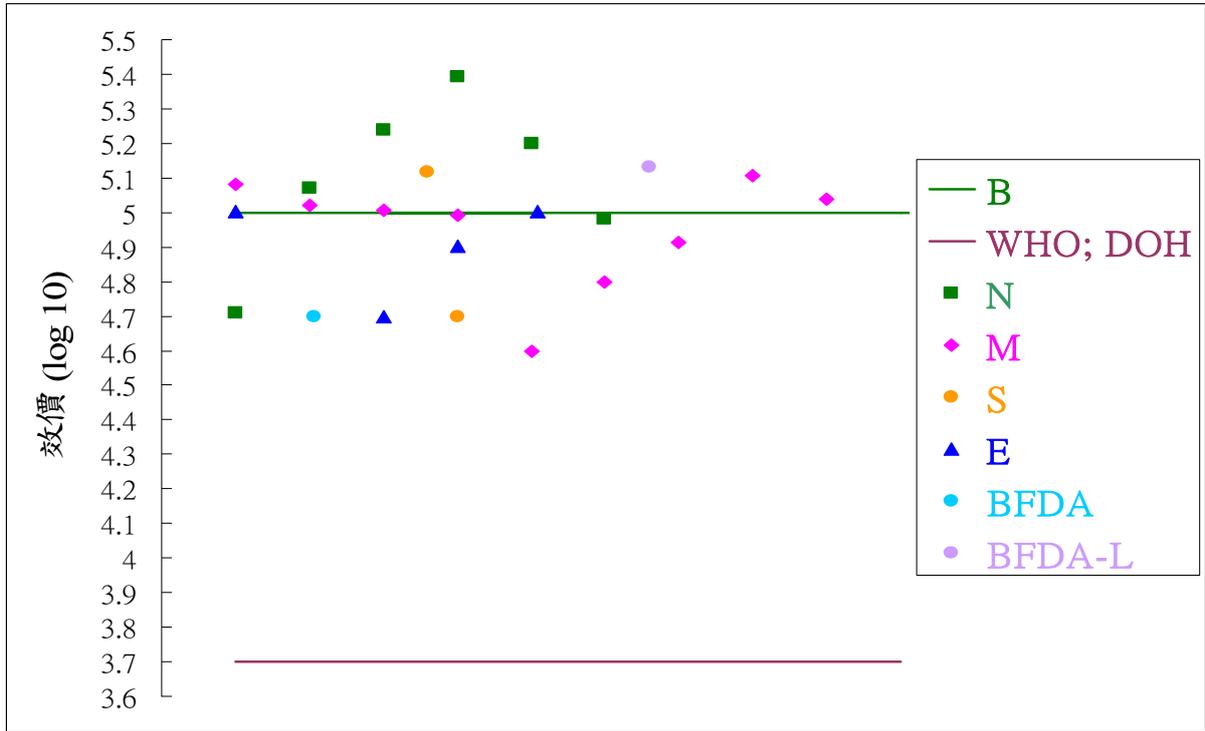


B、

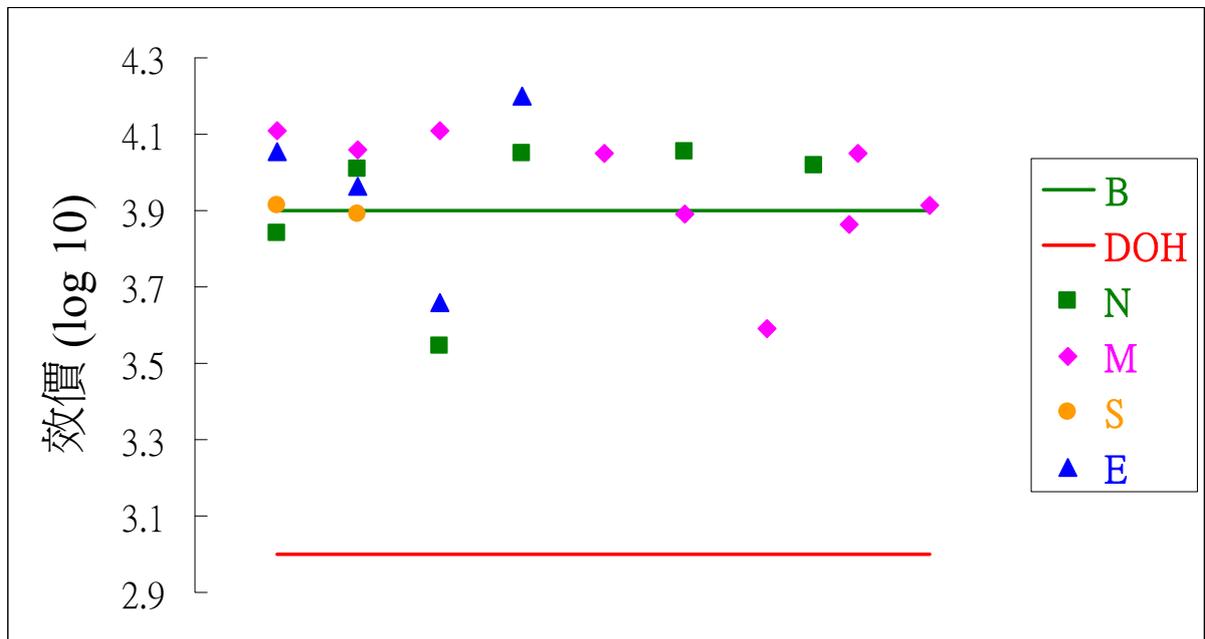


圖五、A 廠之 H0587 腮腺炎病毒效價(A)及麻疹病毒效價(B)之試驗結果;N: 北部地區, M: 中部地區, S: 南部地區, E: 東部地區

A、



B、



圖六、B 廠之 AMJRB330AA 腮腺炎病毒效價(A)及麻疹病毒效價(B)之試驗結果；N：北部地區，M：中部地區，S：南部地區，E：東部地區。BFDA-L 代表的是封緘檢驗上市時的效價；BFDA 則是在檢驗檢體時，同時檢驗存放在局內之封緘樣本的效價。

表一、研究計畫各縣市疫苗抽樣數量統計表

	抽樣日期	衛生局	衛生所	合約醫院	樣品數
宜蘭縣	960525	1	3	2	6
基隆市	960614	0	2	2	4
台北縣	960518	1	3	2	6
台北市	960613	0	0	3+1 ^{註1}	3
桃園縣	960504	0	3	2	9 ^{註2}
新竹縣	960620	1	3	2	6
新竹市		0	1	0	0(未採樣)
苗栗縣	960621	1	2	2	5
台中縣	960629	1	3	2	6
台中市	960601	0	3	2	5
南投縣	960523	1	3	1	5
彰化縣	960622	0	3	2	6 ^{註2}
雲林縣	960720	0	3	0	3
嘉義縣	960724	1	3	2	6
嘉義市	960718	1	2	2	5
台南縣	960626	1	3	2	6
台南市	960704 960822	1	3	2+4 ^{註3}	6+4 ^{註3}
高雄縣	960613	1	3	2	6
高雄市	960712	1	1+1 ^{註1}	1	3
屏東縣	960607	1	3	0	4
花蓮縣	960529	1	4	1	6
台東縣	960711	1	2	2	5
		15	55+1	36+4+1	111+4

備註：

- 1、台北市及高雄市各有一間合約醫院及一個衛生所僅有去抽查貯存設備及溫度紀錄，但未抽取到疫苗(因疫苗被用掉)。
- 2、桃園縣五個點中有兩間衛生所及兩間合約醫院給予兩個批號的疫苗做為檢驗之樣品；彰化縣有一間衛生所給予兩個批號的疫苗做為檢驗之樣品。
- 3、依 CDC 要求於 8/22 前往台南市之署立台南醫院(1)、郭重德診所(1)、新樓安南醫院(1)及許文錦診所(2)，共四家合約醫院抽取五支單劑量之批號 G3345 之 A 疫苗。

表二、廠別批次病毒效價試驗結果統計表

廠牌	批號	效期	劑量	抽樣地區	抽樣件數	麻疹 ($\geq 10^{3.0}$ TCID ₅₀ /dose)		腮腺炎(DOH: $\geq 10^{4.3}$ TCID ₅₀ /dose)		腮腺炎(WHO: $\geq 10^{3.7}$ TCID ₅₀ /dose)	
						不符合標誌含量件數	不符合標誌含量之比率	不符合標誌含量件數	不符合標誌含量之比率	不符合標誌含量件數	不符合標誌含量之比率
A	G0920*	96.04.05	1 dose	台北市	1	0	0 %	1	100 %	0	0 %
	G3345	96.10.13	1 dose	彰化縣、台南市、高雄市、花蓮縣	7	0	0 %	5	71.43 %	0	0 %
	H0587	97.02.13	1 dose	基隆市、台北市、台北縣、桃園縣、新竹縣、苗栗縣、台中縣、南投縣、彰化縣、雲林縣、嘉義縣、嘉義市、台南市、高雄市、宜蘭縣、花蓮縣、台東縣	72	0	0 %	33	45.83 %	0	0 %
	H0588	97.02.13	1 dose	台南縣、高雄縣、屏東縣	14	0	0 %	8	57.14 %	0	0 %
B	AMJRB330AA	97.03.31	10 doses	桃園縣、苗栗縣、台中市、南投縣、彰化縣、嘉義縣、高雄縣、宜蘭縣、屏東縣、台東縣	21	0	0 %	0	0 %	0	0 %
總計					114	0	0%	46	40.35%	0	0

*A 廠批號 G0920 為單一樣本，書面審查的原廠效價試驗腮腺炎 $> 10^{5.3}$ TCID₅₀/dose；麻疹 $> 10^{4.0}$ TCID₅₀/dose，在抽樣回局檢驗時，腮腺炎病毒效價測定不符合標誌含量(進行抽樣及病毒測定時均已過了其效期，故其腮腺炎病毒效價測定不列入結果之判定)，但在麻疹病毒效價測定方面仍為符合標誌含量。

表三、衛生單位抽樣結果統計表

衛生單位	各縣市		北部地區			中部地區			南部地區			東部地區		
	間數	不符合標誌含量之間數	間數	不符合標誌含量之間數	百分比									
衛生局	15	6 (5.50%)	3	1	3.57%	4	1	2.86%	5	3	10.34%	3	1	5.88%
衛生所	55	24 (22.02%)	13	4	14.29%	20	7	20%	13	9	31.03%	9	4	23.53%
合約醫院	39	16 (14.68%)	12	3	10.71%	11	3	8.57%	11	7	24.14%	5	3	17.65%
總計	109	46 (42.20%)	28	8	28.57%	35	11	31.43%	29	19	65.52%	17	8	47.06%

表四、腮腺炎病毒效價試驗結果不符合標誌含量之抽樣地點類別之分析

地點類別	家數 (A)	不符合標誌含量之家數 (B)	B/A(%)
衛生局	15	6	40.0
衛生所	55	24	43.6
醫院	24	5	20.8
診所	15	11	73.3

備註：醫院係指區域醫院、綜合醫院或婦幼醫院；診所係指私人小兒科或婦產科

表五、3M 溫度監視片變色狀況與腮腺炎病毒試驗結果之分析

溫度監視片狀況	地點數目(A)	檢驗結果不符合標誌含量之家數(B)	B/A(%)
原片暨增補片無變色	15	3	20.0
增補片未變色原片未知	15	7	46.7
原片變色	40	16	40.0
原片暨增補片變色	39	20	51.3

96 年疾病管制局委託研究計畫
「疫苗運送儲存效益評估」之抽樣作業程序

1. 抽樣前：

1-1 聯繫縣市衛生局：

1-1-1 初步擬定抽樣日期、預定地點及替代地點。於抽樣日前 2 週通知疾病管制局。

1-1-2 經疾管局通知衛生局，確認衛生局可派車陪同前往該縣市轄下衛生所及合約醫院。

1-2 出發前準備工作：

1-2-1 採購乾冰以紙包裝好放置手提冰桶中。

1-2-2 準備夾鍊袋及標籤：每個抽樣點準備二個透明夾鍊袋，夾鍊袋中貼上標記抽樣日期及地點之標籤。

1-2-3 手提冰桶內於乾冰上層放置高低溫度計(隔著紙，置於冰筒上方)，監控抽樣全程之溫度。

1-2-4 準備抽樣記錄表。

2. 抽樣：

2-1 與縣市衛生局於約定地點集合後，先前往衛生局進行抽樣工作，作業程序如下：

2-1-1 抵達衛生所之疫苗存放地點後，先了解疫苗有幾處存放地點，紀錄所安排抽樣之 MMR 疫苗放在哪一種冰箱，冰箱是否有溫度紀錄。

2-1-2 到達預訂抽樣之 MMR 疫苗存放冰箱前，先不開冰箱，觀察及記錄冰箱外溫度顯示器所顯示之溫度。

2-1-3 打開冰箱，取出放置其內之高低溫度計，請對方(疫苗保管人)讀溫度(確認及記錄對方是否會判讀高低溫度計)，再自行讀取及記錄該溫度計所顯示之溫度現況、曾經最高溫及曾經最低溫後放回冰箱。

2-1-4 取出 3M 溫度監視片，紀錄該監視片之編號、使用日期及其變色狀況後放回冰箱。

2-1-5 取出預訂抽樣之疫苗後，分裝在預先準備之二個夾鍊袋內，放入手提冰桶中(隔著紙)。

2-1-6 紀錄疫苗存放是否標示位置、使用記錄、庫存量是否符合。

2-1-7 觀察冰箱外之溫度顯示器之溫度，此時所顯示之溫度記錄。

- 2-1-8 查閱所抽樣疫苗於何時送達。
 - 2-1-9 查核及記錄冰箱是否有不斷電系統及溫度警報器(警報器是否設定在“on”，是否定期測試並予記錄；是否連接保全系統)。
 - 2-1-10 調查及記錄近六個月是否發生斷電情形，何時發生。
 - 2-1-11 查閱及記錄近六個月溫度紀錄是否有異常情形。
 - 2-1-12 最後請衛生局(所)陪同訪查人員在紀錄上簽名。
- 2-2 於衛生局完成抽樣工作後，再前往所安排之衛生所及合約進行抽樣，作業程序同 2-1 所述。

行政院衛生署藥物食品檢驗局 MMR 疫苗抽樣訪查紀錄表

抽樣日期		96 年 月 日	
縣(市)			
局/所/合約醫院			
疫苗貯存設備		<input type="checkbox"/> 冷藏室 <input type="checkbox"/> 冷凍櫃 <input type="checkbox"/> 冷藏櫃 <input type="checkbox"/> 單門小冰箱 雙門冰箱： <input type="checkbox"/> 上層 <input type="checkbox"/> 下層	
		疫苗貯存溫度紀錄形式 <input type="checkbox"/> 自動溫度記錄器 <input type="checkbox"/> 人工高低溫紀錄	
當日疫苗 貯存情形	儲存設備之顯示溫度 (打開前)	°C	
	抽樣點人員判讀高低 溫度計	目前溫	°C;最高溫 °C;最低溫 °C
	本局人員判讀高低溫 溫度計	目前溫	°C;最高溫 °C;最低溫 °C
	3M 溫度監視片	編號：	有效期限：
	3M 溫度監視片變色度	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/>	
	標示疫苗儲存位置	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
	疫苗之使用記錄及庫 存量有無相符	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
	儲存設備之顯示溫度 (抽樣後)	°C	
疫苗		來源：	送達日期：
疫苗貯存 環境	疫苗專用不斷電系統	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
	溫度警報器	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
訪查地點 近半年溫 度紀錄	斷電紀錄	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
	高低溫度紀錄 若有偏離 2-8°C, 何 時?, 原因?	最高溫： °C; 最低溫 °C	
製造商		<input type="checkbox"/> A ; <input type="checkbox"/> B	
批號			
抽樣瓶數		<input type="checkbox"/> 單劑量 10 瓶 ; <input type="checkbox"/> 多劑量 6 瓶	
備註			

衛生局(所)陪同訪查人員:

抽樣人員:

表一、A 廠批號 G0920 抽樣之衛生單位資料庫

衛生單位	間數	不符合標誌含量之間數	曾經最高溫 > 8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	溫度警報			貯存設備			斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回
					保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱				
北市王英明診所							V			V	V			V
合約醫院	1	0*	ND	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1

*A 廠批號 G0920 為單一樣本，書面審查的原廠效價試驗腮腺炎 > $10^{5.3}$ TCID₅₀/dose；麻疹 > $10^{4.0}$ TCID₅₀/dose，在抽樣回局檢驗時，腮腺炎病毒效價測定不符合標誌含量(進行抽樣及病毒測定時均已過了其效期)，但麻疹病毒效價測定方面仍為符合標誌含量。

表二、A 廠批號 G3345 抽樣之衛生單位資料庫

衛生單位	間數	不符合標誌含量之間數	溫度警報			貯存設備			曾經最高溫 > 8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回
			保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱						
衛生所	2	1	2(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(1)	1(1)	1(0)	0(0)	1(0)	1(0)	0(0)
合約醫院	5	4	1(1)	1(1)	3(2)	0(0)	1(1)	4(3)	0(0)	2(1)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
總計	7	5	3(2)	1(1)	3(2)	0(0)	1(1)	6(4)	1(1)	3(1)	0(0)	1(0)	1(0)	1(1)
百分比%		71.43	42.86 (40)	14.29 (20)	42.86 (40)	0 (0)	14.29 (20)	85.71 (80)	14.29 (20)	42.86 (20)	0 (0)	14.29 (0)	14.29 (0)	14.29 (20)

備註 1：括號內為不符合標誌含量之衛生單位資料

備註 2：灰底的百分比為佔所有抽樣 G3345 衛生單位的比例

表三、A 廠批號 G3345 抽樣之衛生單位資料庫

衛生單位	溫度警報			貯存設備			曾經最高溫 > 8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回	項目總計
	保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱							
花蓮豐濱衛生所	√					√		√		√	√		3
南市郭重德診所			√			√							0
彰縣埔鹽衛生所	√					√	√						1
南市安南診所			√			√							0
南市許文錦診所			√			√							0
高市容婦產科	√				√			√				√	2
南市署立台南醫院		√				√							0
總計	3	1	3	0	1	6	1	2	0	1	1	1	6

備註：項目總計裡的數值為加總灰格區內的次數

表四、A 廠批號 H0588 抽樣之衛生單位資料庫

衛生單位	間數	不符合標誌含量之間數	溫度警報			貯存設備			曾經最高溫 > 8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回
			保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱						
衛生局	1	1	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
衛生所	9	5	9(5)	0(0)	0(0)	1(0)	3(3)	5(2)	4(2)	2(0)	3(2)	0(0)	0(0)	0(0)
合約醫院	4	2	2(1)	1(1)	1(0)	0(0)	1(1)	3(1)	1(0)	1(1)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)
總計	14	8	12(7)	1(1)	1(0)	2(1)	4(4)	8(3)	5(2)	3(1)	4(2)	1(0)	0(0)	0(0)
百分比%		57.14	85.71 (87.5)	7.14 (12.5)	7.14 (0)	14.29 (12.5)	28.57 (50)	57.14 (37.5)	35.71 (25)	21.43 (12.5)	28.57 (25)	7.14 (0)	0 (0)	0 (0)

備註 1：括號內為不符合標誌含量之衛生單位資料

備註 2：灰底的百分比為佔所有抽樣 H0588 衛生單位的比例

表五、A 廠批號 H0588 抽樣之衛生單位資料庫

衛生單位	溫度警報			貯存設備			曾經最高溫 > 8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回	項目總計
	保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱							
南縣麻豆衛生所	V					V		V	V				2
高縣林園衛生所	V					V	V						1
高縣鳳山衛生所	V			V									0
屏縣屏東市衛生所	V					V	V						1
南縣顏內兒科	V					V		V	V				2
高縣優生婦產科			V			V	V			V			2
台南縣衛生局	V			V									0
南縣新營市衛生所	V				V		V		V				2
南縣下營鄉衛生所	V				V								0
高縣大寮鄉衛生所	V				V		V						1
屏線南州鄉衛生所	V					V			V				1
屏縣竹田鄉衛生所	V					V							0
南縣康庭診所	V				V			V					1
高縣樂生婦產科		V				V							0
總計	12	1	1	2	4	8	5	4	4	1	0	0	5

備註：項目總計裡的數值為加總灰格區內的次數

表六、A 廠批號 H0587 抽樣之衛生單位資料庫

衛生單位	間數	不符合標誌含量之間數	溫度警報			貯存設備			曾經最高溫 > 8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回
			保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱						
衛生局	8	5	8(5)	0(0)	0(0)	8(5)	0(0)	0(0)	3(2)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
衛生所	37	18	36(17)	0(0)	1(1)	1(1)	21(12)	15(5)	11(5)	5(3)	4(3)	3(0)	0(0)	0(0)
合約醫院	27	10	18(5)	3(0)	6(5)	0(0)	11(3)	16(7)	5(0)	3(0)	2(1)	0(0)	0(0)	2(0)
總計	72	33	62(27)	3(0)	7(6)	9(6)	32(15)	31(12)	19(7)	8(3)	6(4)	4(1)	0(0)	2(0)
百分比%		45.83	86.11 (81.82)	4.17 (0)	9.72 (18.18)	12.5 (18.18)	44.44 (45.45)	43.06 (36.36)	26.39 (21.21)	11.11 (9.09)	8.33 (12.12)	5.56 (3.03)	0 (0)	2.78 (0)

備註 1：括號內為不符合標誌含量之衛生單位資料

備註 2：灰底的百分比為佔所有抽樣 H0587 衛生單位的比例

表七、A 廠批號 H0587 抽樣之衛生單位資料庫

衛生單位	溫度警報			貯存設備			曾經最高溫 > 8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回	項目總計
	保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱							
新竹縣衛生局	√			√									0
苗栗縣衛生局	√			√			√						1
台中縣衛生局	√			√									0
南市北區衛生所	√					√		√	√				2
竹縣竹東衛生所	√				√		√						1
雲縣虎尾鎮衛生所	√				√								0
基市七堵區衛生所	√				√					√			1
基市中正區衛生所	√				√								0
北縣淡水鎮衛生所	√				√								0
桃縣中壢市衛生所	√				√			√					1
桃縣桃園市衛生所	√				√								0
竹縣竹北衛生所	√					√				√			1
中縣梧棲鎮衛生所	√				√		√						1
雲縣斗南鎮衛生所	√					√	√						1
雲縣斗六市衛生所	√					√							0
嘉縣太保市衛生所	√					√							0
嘉縣朴子市衛生所	√					√							0
嘉縣水上鄉衛生所	√					√	√						1
彰縣秀水鄉衛生所	√					√							0
彰縣溪湖鎮衛生所	√					√	√						1
宜縣羅東鎮衛生所	√					√	√						1

東縣池上鄉衛生所	V				V								0
基市基隆醫院	V				V								0
基市長庚醫院	V					V							0
北市康寧醫院	V					V			V			V	2
北市萬芳醫院 (震杰小兒科)	V				V							V	1
北縣慈濟醫院	V				V		V						1
桃縣宏其婦幼醫院	V				V				V				1
竹縣東元醫院	V					V							0
竹縣仁慈醫院			V			V							0
苗縣大千綜合醫院	V				V		V						1
投縣幼安小兒科	V					V	V						1
嘉縣華濟醫院	V					V							0
嘉縣嘉義長庚醫院	V					V							0
嘉市嘉義基督醫院	V				V		V						1
彰縣成美醫院			V		V								0
彰縣彰基醫院			V		V								0
南市新樓醫院			V			V	V						1
花縣門諾醫院	V					V							0
台北縣衛生局	V			V			V						1
嘉義市衛生局	V			V									0
台南市衛生局	V			V			V						1
高雄市衛生局	V			V						V			1
花蓮縣衛生局	V			V									0
北縣新店市衛生所	V				V		V						1
北縣新莊市衛生所	V				V								0

竹縣湖口衛生所	V					V									0
苗縣苑裡衛生所	V				V			V							1
中縣龍井鄉衛生所	V				V		V								1
中縣潭子鄉衛生所	V				V		V		V						2
投縣南投市衛生所	V				V				V						1
投縣埔里鎮衛生所	V				V										0
嘉市東區衛生所	V				V				V						1
嘉市西區衛生所			V			V									0
南市南區衛生所	V				V										0
南市安南區衛生所	V				V			V							1
高市旗津區衛生所	V				V										0
宜縣礁溪鄉衛生所	V					V									0
宜縣宜蘭市衛生所	V			V			V								1
花縣吉安鄉衛生所	V				V										0
花縣玉里鎮衛生所	V					V		V							1
花縣新城鄉衛生所	V					V	V								1
北線署立台北醫院	V				V										0
桃縣福太醫院	V					V									0
苗縣詹求孚診所			V			V									0
中縣東海小兒科	V					V									0
中縣童綜合醫院	V				V										0
嘉市聖馬爾定醫院	V				V				V						1
南市李朝太小兒科			V			V									0
宜縣優昇診所			V			V									0
宜縣李碧峰小兒科			V			V									0
東縣蔡文澤小兒科			V			V									0

總計	27	0	6	6	15	12	7	3	4	1	0	0	15
----	----	---	---	---	----	----	---	---	---	---	---	---	----

備註：總計裡的數值為加總灰格區內的次數

表八、B 廠批號 AMJRB330AA 抽樣之衛生單位資料庫

衛生單位	間數	不符合標誌含量之間數	溫度警報			貯存設備			曾經最高溫 > 8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回
			保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱						
衛生局	6	0	5	1	0	4	2	0	0	1	3	1	0	0
衛生所	10	0	8	2	0	1	7	2	3	1	1	0	0	0
合約醫院	5	0	5	0	0	0	3	2	1	2	1	1	0	0
總計	21	0	18	3	0	5	12	4	4	4	4	2	0	0
百分比%		0	85.71	14.29	0	23.81	57.14	19.05	19.05	19.05	19.05	9.52	0	0

備註:灰底的百分比為佔所有衛生單位的比例

表九、各縣市衛生單位之抽樣資料庫

衛生單位	間數	不符合標誌含量之間數	溫度警報			貯存設備			曾經最高溫>8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回
			保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱						
衛生局	15	6	14	1	0	13	2	0	3	1	3	2	0	0
衛生所	55	24	53	1	1	3	29	23	18	9	8	4	1	0
合約醫院	40	17	22	7	11	0	15	25	7	9	5	2	0	4
^A 醫院	23	5	16	6	1	0	12	11	5	1	3	1	0	1
^A 診所	17	12	6	1	10	0	3	14	2	3	2	1	0	3
總計	110	47	89	9	12	16	46	48	28	19	16	8	1	4
百分比%		42.72	80.91	8.18	10.91	14.55	41.82	43.63	25.45	17.27	14.55	7.27	0.91	3.64

備註：A 是自合約醫院又將其依性質分為大型醫院及私人診所再拉出來作比較分析

灰底的百分比為佔所有抽樣衛生單位的比例

表十、合約醫療院所之抽樣資料庫

衛生單位	間數	不符合標誌含量之間數	溫度警報			貯存設備			曾經最高溫>8°C	現場高低溫度計與溫度紀錄不符	斷電紀錄	監視片過期	判讀高低溫度計有誤	溫度紀錄交回
			保全	自行	無	冷藏室	冷藏櫃	家用冰箱						
醫院	23	5	16	6	1	0	12	11	5	1	3	1	0	1
診所	17	12	6	1	10	0	3	14	2	3	2	1	0	3
總計	40	17	22	7	11	0	15	25	7	9	5	2	0	4
百分比%		42.5	55	17.5	27.5	0	37.5	62.5	17.5	22.5	2.5	5	0	10

備註：灰底的百分比為佔所有抽樣衛生單位的比例

表十一、各縣市貯存設備及狀況之統計表

衛生單位	貯存設備						斷電紀錄				溫度監視片			
	冷藏室		冷藏櫃		雙門冰箱		有		沒有		過期		無過期	
	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量
	9	7	29	20	30	20	9	7	59	40	7	1	61	46
估個別百分比%	9/16=56.25	7/16=43.75	29/49=59.18	20/49=40.82	30/50=60	20/50=40	9/16=56.25	7/16=43.75	59/99=60	40/99=40	7/8=87.5	1/8=12.5	61/107=57.01	46/107=42.99
估全部百分比%	7.83	6.09	25.22	17.39	26.09	17.39	7.83	6.09	51.30	34.78	6.09	0.87	53.04	40.00

衛生單位	曾經高溫				現場高低溫度計與溫度紀錄不符				溫度警報					
	> 8°C		≤ 8°C		不符		符合		保全		自行		無	
	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量	符合標誌含量	不符合標誌含量
	19	10	49	37	10	8	58	39	58	36	7	2	3	9
估個別百分比%	19/29=65.52	10/29=34.48	49/86=56.98	37/86=43.02	10/18=55.56	8/18=44.44	58/97=59.79	39/97=40.21	58/94=61.7	36/94=38.3	7/9=77.78	2/9=22.22	3/12=25	9/12=75
估全部百分比%	16.52	8.70	42.61	32.17	8.70	6.96	50.43	33.91	50.43	31.3	6.09	1.74	2.61	7.83

附錄三、各縣市MME混合抽樣資料庫

縣市 ^A	衛生單位	製造商	批號	抽樣數量 ^B	送達日期	抽樣日期	入庫時間(月)	曾經高/低溫 ^C	溫度紀錄形式	抽樣前/後溫度 ^D	高低溫度計 ^E	貯存設備	溫度監視片編號	變色程度	不斷電系統	溫度警報器	斷電紀錄	備註
桃園縣	中壢市	MSD	H0587	10	960305	960504	2	8/2	人工	4/6	5-6-9	冷藏櫃	5235	A1/3	ATS	保全	無	
3-4-13	中壢市	GSK	AMJRB330AA	6	960305	960504	2	8/2	人工	4/6	5-6-9	冷藏櫃	5235	A1/3	ATS	保全	無	
	桃園市	MSD	H0587	10	960206	960504	3	8/3	人工/自動	7/3	3-5-7	冷藏櫃	5327	A1/5	UPS 8HR	保全	無	
	桃園市	GSK	AMJRB330AA	6	960206	960504	3	8/3	人工/自動	7/3	3-5-7	冷藏櫃	5327	A1/5	UPS 8HR	保全	無	
	楊梅鎮	GSK	AMJRB330AA	6	960105	960504	4	8/2	人工	5/4	4-4-5	冷藏櫃	5235	無	自動發電機	保全	無	
	宏其婦幼醫院	MSD	H0587	10	960213	960504	3	8/3	人工/自動	4/4	4-6-11	冷藏櫃	5235	A1/3	UPS 48HR	保全	無	
	宏其婦幼醫院	GSK	AMJRB330AA	6	960213	960504	3	8/3	人工/自動	4/4	4-6-11	冷藏櫃	5235	A1/3	UPS 48HR	保全	無	
	福太醫院	MSD	H0587	10	960214	960504	3	7/2	人工	ND/ND	3-6-7	雙門冰箱	5101	A1/2	自動發電機	保全	無	
	福太醫院	GSK	AMJRB330AA	6	960214	960504	3	7/2	人工	ND/ND	3-6-7	雙門冰箱	5235	無	自動發電機	保全	無	
台北縣	衛生局	MSD	H0587	10	950811	960518	9	13/1	人工	6(7.3,-20.7,7.5,9.7,7.8,7.4)/5(7.7,-18.4,7.9,10.2,8.2,8)	4-7-9	冷藏室	6101	A1/2	自動發電機	保全	無	冷藏室內有三支壞的高低溫度計 溫度感應器自去年八月至今無校正 平常是替代役男紀錄溫度假日是保全
(-35)-(-30)-1	淡水鎮	MSD	H0587	10	960321	960518	2	8/2	人工	3/7	4-5-7	冷藏櫃	6074	微變色	有	保全	無	
	新店市	MSD	H0587	10	960129	960518	4.5	9/2	人工	3/6	4-5-12	冷藏櫃	6110		有	保全	無	
	新莊市	MSD	H0587	10	960501	960518	0.5	8/2	人工	保全4/4 現場3/5	3-4-7	冷藏櫃	6110	A2/3	自動發電機	保全	無	
	署立台北醫院	MSD	H0587	10	960329	960518	2	8/3	人工	3/4	4-5-8	雙門冰箱(上)	6110	無	有	保全	無	
	慈濟醫院	MSD	H0587	10	960425	960518	1	10/2	人工/自動	3/5	4-5-9	冷藏櫃	6110		自動發電機	保全	無	溫度監視片4/25更換
南投縣	衛生局	GSK	AMJRB330AA	6	950811	960523	9.5	6/2	人工/自動	6/7	3-5-5	冷藏室	5327	A1/5	自動發電機	保全	有	四月份高壓電測試，溫度紀錄無放在現場
(-35)-2.5-3	南投市	MSD	H0587	10	951101	960523	8	8/3	人工	5/7	5-6-7	冷藏櫃	5235	A1/4	自動發電機	保全	有	四月份高壓電測試
	草屯鎮	GSK	AMJRB330AA	5	960323	960523	2	10/3	人工	4/4	3-4-5	冷藏櫃	5235	A1/4	自動發電機	保全	無	
	埔里鎮	MSD	H0587	10	960124	960523	4	8/3	人工	5/5	3-3-6	冷藏櫃	6110	A1/4	自動發電機	保全	無	前一監視片A1/3
	幼安小兒科	MSD	H0587	10	960216	960802	5.5	10/0	人工	11/11.8	6-9-10	雙門冰箱	6110	A1/5	UPS 8HR	保全	無	保全溫度高冰箱內溫度三度

縣市A	衛生單位	製造商	批號	抽樣數量B	送達日期	抽樣日期	入庫時間	曾經高/低溫C	溫度紀錄形式	抽樣前/後溫度D	高低溫度計E	貯存設備	溫度監視片編號	變色程度	不斷電系統	溫度警報器	斷電紀錄	備註
宜蘭縣	衛生局	GSK	AMJRB330AA	6	950811	960525	9.5	7/2	人工/自動	5.6/8.3	4-5.5-6	冷藏室	5327	A1/4	自動發電機	保全	有	自動發電機馬上啟動停電一小時
(-11)-(-10)-7	礁溪鄉	MSD	H0587	10	960206	960525	3.5	8/2	人工	710.7	3-5-8	雙門冰箱	6110	A1/3	自動發電機	保全	無	
	宜蘭市	MSD	H0587	10	960117	960525	4	10/3	人工	7/5	4-6-7	冷藏室	5235	A1/3	自動發電機	保全	無	外面溫度高時會將冰箱溫度調高
	羅東鎮	MSD	H0587	10	960329	960525	2	10/2	人工	8/9	5-5-8	雙門冰箱	5235	A1/5	自動發電機	保全	無	
	優昇診所	MSD	H0587	10	960315	960525	2.5	8/2	人工	5/5	5-6-7	雙門冰箱	5235	A1/4	自動發電機	無	無	假日無人監控
	李碧峰小兒科	MSD	H0587	10	951201	960525	7	8/2	人工	ND/ND	2-3-4	雙門冰箱	5235	A1/4	自動發電機	無	無	每天有人檢查
花蓮縣	衛生局	MSD	H0587	10	950807	960529	10	7/2	人工/自動	4/5	3-3-4	冷藏室	6184	A1/5	自動發電機	保全	無	
(-28)-4-8	豐濱鄉	MSD	G3345	10	960210	960529	3.5	7/2	人工	6.510.7	2-7-13	雙門冰箱	5011	A1/3	自動發電機	保全	無	溫度監視片過期，疫苗管理人員不會判讀高低溫度計
	玉里鎮	MSD	H0587	10	960205	960528	4	8/2	人工	6.8/8.5	3-5-9	雙門冰箱	6110	無	自動發電機	保全	無	5/8換監視片,前一片A1/3
	吉安鄉	MSD	H0587	10	951204	960529	7	7/2	人工	7/6	4-6-6	冷藏櫃	6340	無	自動發電機	保全	無	前一片也沒有變色
	新城鄉	MSD	H0587	10	960203	960529	4	9/-1	人工	6/9	2-3-4	雙門冰箱	6340	無	自動發電機	保全	無	前一片A1/5
	門諾醫院	MSD	H0587	10	960402	960529	2	8/2	人工	5.8/6.9	3-4-8	雙門冰箱	6110	A1/4	自動發電機	保全	無	
台中市	中西區	GSK	AMJRB330AA	6	960227	960601	3	9/2	人工	6/6	5-5-7	冷藏櫃	6110	無	自動發電機	保全	無	
(-15)-8-8	西屯區	GSK	AMJRB330AA	6	960227	960601	3	7/3	人工	2.6/7.3	3-5-5	冷藏室	5235	A1/5	自動發電機	保全	無	
	南屯區	GSK	AMJRB330AA	6	960326	960601	2	7/3	人工	4/5	4-5-7	冷藏櫃	6134	A1/3	自動發電機	保全	無	
	台安醫院	GSK	AMJRB330AA	6	960306	960601	2	9/0	人工	3/5	3-4-5	冷藏櫃	6074	A1/3	自動發電機	自行	有	冰箱自己警報
	台中榮總	GSK	AMJRB330AA	6	960301	960601	3	6/3	人工	4.2/5.1	2-5-6	雙門冰箱	5235	無	自動發電機	自行	無	冰箱自己警報
屏東縣	衛生局	GSK	AMJRB330AA	6	950811	960607	10	7/2	人工/自動	4.5/4.5	3.5-4.5-7	冷藏櫃	5109	A1/2	自動發電機	保全	有	原片已經過期
(-26)-(-1)-3	竹田鄉	MSD	H0588	10	960201	960607	4	8/2	人工	5/6	2-2.5-6	雙門冰箱	6110	A1/5	自動發電機	保全	無	
	南州鄉	MSD	H0588	10	960109	960607	5	8/2	人工	5.25.8	0-1-5	雙門冰箱	5235	無	自動發電機	保全	有	疫苗管理人員直接將疫苗自二樓拿到一樓 溫度監視片看完沒馬上放回冰箱,超過一分鐘 3/28及6/3均有停電
	屏東市	MSD	H0588	10	960423	960607	1.5	10/2	人工	6/8	2-3-3.5	雙門冰箱	6110	A1/5	自動發電機	保全	無	疫苗分三個冰箱存放(衛生所、合約醫院和學童)

縣市A	衛生單位	製造商	批號	抽樣數量	送達日期	抽樣日期	入庫時間	曾經高/低溫c	溫度紀錄形式	抽樣前/後溫度a	高低溫度計	貯存設備	溫度監視片編號	變色程度	不斷電系統	溫度警報器	斷電紀錄	備註
台北市	閔新診所					960613		8/2	人工	4/4	4-4-8	雙門冰箱	6110	A1/5	自動發電機	無	無	溫度紀錄都交到衛生所,只看的到當月的
(-10)-(-6)-(-4)	萬芳醫院 震杰小兒科	MSD	H0587	10	960428	960613	1.5	7/2	自動	4/5	3-5-5	冷藏櫃	6110	A1/5	自動發電機	保全	無	溫度紀錄都交到衛生所,只看的到當月的
	康寧醫院	MSD	H0587	10	960425	960613	1.5	7/0	人工	4/4	2-3-6	雙門冰箱	6110	A1/3	自動發電機	保全	有	溫度紀錄都交到衛生所,只看的到當月的
	王英明診所	MSD	G0920	10	960125	960613	4.5	7/2	人工	6/9	5-9-9	雙門冰箱	無	無	自動發電機	無	有	溫度紀錄都交到衛生所,只看的到當月的
高雄縣	衛生局	GSK	AMJRB330AA	6	950811	960613	10	8/2	人工/自動	3.5/3.8	3-4-6	冷藏室	5235	A1/5	自動發電機	保全	無	
(-29)-5-10	林園鄉	MSD	H0588	10	960328	960613	2.5	11/2	人工	7.6/9.1	4-8-10	雙門冰箱	6110	A1/3	自動發電機	保全	無	
	大寮鄉	MSD	H0588	10	960316	960613	3	9/2	人工	3/4	3-3-6	冷藏櫃	6110	無	自動發電機	保全	無	
	鳳山市	MSD	H0588	10	960213	960613	4	8/2	人工/自動	5/8	4-5-5	冷藏室	5235	A1/3	自動發電機	保全	無	記錄本沒放在冷藏室附近
	樂生婦產科	MSD	H0588	10	960309	960613	3	8/3	人工	3/3	4-5-5	雙門冰箱	6110	A1/4	自動發電機	自行	無	冰箱自己警報。冰箱放在地下室的病歷室,要用疫苗時用冰桶送到注射室
	優生婦產科	MSD	H0588	10	960313	960613	3	9/2	人工	ND/ND	4-7-11	雙門冰箱	5109	A1/4	自動發電機	無	無	溫度監視片過期
基隆市	七堵區	MSD	H0587	9	960205	960614	4.5	7/3	人工	4/7	3-4-7	冷藏櫃	5109	無	自動發電機	保全	無	溫度監視片過期
(-23)-(-4)-1	中正區	MSD	H0587	9	960326	960614	2.5	7/3	人工	4/5	5-5-5	冷藏櫃	5235	A1/3	自動發電機	保全	無	
	基隆醫院	MSD	H0587	10	960226	960614	3.5	5/3	人工	4/5	2-3-4	冷藏櫃	5235	無	自動發電機	保全	無	
	長庚醫院	MSD	H0587	10	960503	960614	1.5	8/2	人工	4/5	0-3-8	雙門冰箱	5235	A1/3	自動發電機	保全	無	
新竹縣	衛生局	MSD	H0587	10	950811	960620	10.5	7/2	人工/自動	4/4.6	2-4-4	冷藏室	6110	A1/4	自動發電機	保全	無	
(-35)-(-30)-3	湖口	MSD	H0587	10	960118	960620	5	7/1	人工	4/6	2-4-7	雙門冰箱	6110	A1/4	自動發電機	保全	無	
	竹北	MSD	H0587	10	950811	960620	10.5	8/2	人工	6/6	5-6-7	雙門冰箱	5011	無	自動發電機	保全	無	溫度監視片已過期
	竹東	MSD	H0587	10	960327	960620	3	10/2	人工	4/4.1	3-4-8	冷藏櫃	5109	A2/3	自動發電機	保全	無	溫度監視片已過期
	仁慈醫院	MSD	H0587	10	960103	960620	5.5	7/2	人工	4/5	4-4-7	雙門冰箱	6110	A1/6	自動發電機	無	無	
	東元醫院	MSD	H0587	10	960604	960620	0.5	8/3	人工	4/13	4-4-6	雙門冰箱	6110	A1/2	自動發電機	保全	無	
苗栗縣	衛生局	MSD	H0587	10	950811	960621	10.5	9/2	人工/自動	4.7/6	4-6-6	冷藏室	5236	A1/3	自動發電機	保全	無	
(-55)-(-30)-(-4)	苑裡	MSD	H0587	10	950825	960621	10	8/2	人工	3.5/3	5-5-13	冷藏櫃	5235	A1/2	自動發電機	保全	無	
	銅鑼	GSK	AMJRB330AA	6	950922	960621	9	8/2	人工	6/6	3-6-8	冷藏櫃	6110	A1/4	自動發電機	保全	有	曾有兩次斷電紀錄
	詹求孚診所	MSD	H0587	10	950828	960621	10	8/2	人工	5/6	4-5-6	雙門冰箱	6340	無	自動發電機	無	無	
	大千綜合醫院	MSD	H0587	10	950905	960621	9.5	12/3	人工	5/5	5-5-8	冷藏櫃	6110	無	自動發電機	保全	無	

縣市 ^A	衛生單位	製造商	批號	抽樣數量 ^B	送達日期	抽樣日期	入庫時間	曾經高/低溫 ^C	溫度紀錄形式	抽樣前/後溫度 ^D	高低溫度計 ^E	貯存設備	溫度監視片編號	變色程度	不斷電系統	溫度警報器	斷電紀錄	備註
彰化縣	溪湖鎮	MSD	H0587	10	960327	960622	3	9/2	人工	3/5	2-4-5	雙門冰箱	5235	無	自動發電機	保全	無	
(-6)-(-5)-10	秀水鄉	MSD	H0587	10	960308	960622	3.5	7.5/2	人工	3/4	2-5-6.5	雙門冰箱	5235	A1/3	自動發電機	保全	無	
	埔鹽鄉	MSD	G3345	10	950905	960622	9.5	9/2	人工	3.3/5.8	2-3-7	雙門冰箱	5235	A1/4	自動發電機	保全	無	
	埔鹽鄉	GSK	AMJRB330AA	6	960207	960622	4.5	9/2	人工	3.3/5.8	2-3-7	雙門冰箱	5235	A1/4	自動發電機	保全	無	
	成美醫院	MSD	H0587	10	960402	960622	3	8/2	人工	ND/ND	3-5-6	雙門冰箱(上)	5235	A1/2	自動發電機	自行	無	冰箱自己警報
	彰基醫院	MSD	H0587	10	960402	960622	3	8/2	人工	5/7	4-4-7	雙門冰箱(上)	5235	A1/3	自動發電機	自行	無	冰箱連接到醫院的工務部,溫度異常時會通知
台南縣	衛生局	MSD	H0588	10	950811	960626	10.5	7/4	人工/自動	5/6	4-5-7	冷藏室	6110	A1/5	自動發電機	保全	無	
(-23)-(-8)-0	麻豆鎮	MSD	H0588	10	960517	960626	1.5	8/2	人工	9.6/11	9-11-11	雙門冰箱	6110	A1/5	自動發電機	保全	有	換全所的電燈
	下營鄉	MSD	H0588	10	960214	960626	4.5	8/2	人工	保全1/4 現場4/8	3-4-7	冷藏櫃	6101	A1/2	自動發電機	保全	無	
	新營市	MSD	H0588	10	951211	960626	6.5	15/0	人工	保全3/4 現場4/4	5-6-7	冷藏櫃	6110	A1/3	自動發電機	保全	有	停電導致溫度升高,溫度記錄本不在冰箱旁
	顏內兒科	MSD	H0588	10	960517	960626	1.5	8/2	人工	11/13	2-7-11	雙門冰箱	6110	無	自動發電機	保全	有	溫度記錄本不在冰箱旁
	康庭診所	MSD	H0588	10	960517	960626	1.5	8/2	人工	ND/ND	4-6-9	雙門冰箱(上)	6110	A1/3	UPS 18HR	保全	無	
台中縣	衛生局	MSD	H0587	10	950811	960629	10.5	8/2	人工/自動	3.8/5	5-5-5	冷藏室	6340	無	ATS 8HR	保全	無	
(-13)-(-6)-5	潭子鄉	MSD	H0587	10	960315	960629	3.5	10/2	人工	4/7	5-6-7	冷藏櫃	6340	A1/4	自動發電機	保全	有	6/7停電一小時,發電機有啓動
	龍井鄉	MSD	H0587	10	960327	960629	3	9/3	人工	4/4	5-5-5	冷藏櫃	6340	A1/4	自動發電機	保全	無	
	梧棲鎮	MSD	H0587	10	960316	960629	3.5	9/3	人工	5/9	4-5-10	冷藏櫃	6340	A1/4	自動發電機	保全	無	
	東海小兒科	MSD	H0587	10	960327	960629	3	8/2	人工	9/9	1-5-6	雙門冰箱	6340	A1/6	自動發電機	保全	無	護士說冰箱外的保全顯示溫度最近有誤前一片溫度監視片四月丟棄,變色程度A1/3
	童綜合醫院	MSD	H0587	10	960414	960629	2.5	7/2	人工	4.3/7	4-4-5	冷藏櫃	5235	A1/3	自動發電機	保全	無	

縣市A	衛生單位	製造商	批號	抽樣數量B	送達日期	抽樣日期	入庫時間	曾經高/低溫C	溫度紀錄形式	抽樣前/後溫度D	高低溫度計E	貯存設備	溫度監視片編號	變色程度	不斷電系統	溫度警報器	斷電紀錄	備註
台南市	衛生局	MSD	H0587	10	950811	960704	11	8.1/3	自動	4.8/4.1	5-5-7	冷藏室	6101	A1/3	自動發電機	保全	無	自951226裝電腦監控溫度系統後就再也沒有人工溫度紀錄,此外,管理人員說3/8-5/11溫度感應器有問題,但仍是沒有人工溫度紀錄,且也找不到去年下半年的自動及人工紀錄
(-31)-(-12)-(-2)	安南區	MSD	H0587	8	960327	960704	3.5	8/2	人工	4/10	3-9-10	冷藏櫃	6110	無	自動發電機	保全	無	前一片溫度監視片已過期,變色程度A1/3
	北區	MSD	H0587	10	960410	960704	3	8/2	人工	6.1/6.6	3-6-14	雙門冰箱	6110	A1/5	自動發電機	保全	有	前一片溫度監視片已過期,變色程度A1/3 六月中停電約2分鐘
	南區	MSD	H0587	10	960409	960704	3	8/1	人工	4/7	2-4-8	冷藏櫃	6110	A1/4	自動發電機	保全	無	
	李朝泰小兒科	MSD	H0587	7	960517	960704	1.5	7/2	人工	ND/ND	2-6-6	雙門冰箱	6110	無	UPS 8-10HR	無	無	
	新樓醫院	MSD	H0587	10	960521	960704	1.5	10/2	人工	ND/ND	2-3-4	雙門冰箱	6110	無	自動發電機	自行	無	目前是冰箱自行警報,醫院警報正在測試中
台南市	署立台南醫院	MSD	G3345	1	951129	960822	9	8/2	人工	6/7	4-7-8	雙門冰箱	6340	無	自動發電機	自行	無	前一片溫度監視片已過期,變色程度A1/3 冰箱警報連接到醫院
(-15)-(-11)-(-1)	郭重德診所	MSD	G3345	1	960506	960822	3.5	8/2	人工	ND/ND	3-5-6	雙門冰箱	6110	無	無	無	無	
	安南診所	MSD	G3345	1	950616	960822	2.5	8/1	人工	ND/ND	2-8-8	雙門冰箱	6110	無	無	無	無	
	許文錦診所	MSD	G3345	2	951213	960822	8.5	8/2	人工	ND/ND	1-4-5	雙門冰箱	6110	無	自動發電機	無	無	
台東縣	衛生局	GSK	AMJRB330AA	6	950814	960711	11	8/2	人工	4/5	2-4-6	冷藏櫃	6110	無	自動發電機	保全	無	
(-19)-1	池上鄉	MSD	H0587	10	960301	960711	4.5	8/2	人工	3/3	2-4-6	雙門冰箱(上)	5235	無	自動發電機	保全	無	
	鹿野鄉	GSK	AMJRB330AA	6	960312	960711	4	8/2	人工	8/8	2-4-6	雙門冰箱	5235	無	自動發電機	保全	無	
	基督教醫院	GSK	AMJRB330AA	6	960703	960711	0.5	8/2	人工	4/6	1-4-8	冷藏櫃	5125	A1/3	自動發電機	保全	無	溫度監視片已過期
	蔡文澤小兒科	MSD	H0587	9	960202	960711	5.5	8/2	人工	ND/ND	2-3-4	雙門冰箱	5235	無	自動發電機	無	無	
高雄市	衛生局	MSD	H0587	10	950811	960712	11	8/3	人工/自動	5.6/7.6	3-5-6	冷藏室	5109	A1/2	UPS 8HR	保全	無	原片已過期
(-12)-2-8	旗津區	MSD	H0587	10	960124	960712	5.5	8/3	人工	5/6	2-3.5-5	冷藏櫃	6340	無	自動發電機	保全	無	前一片溫度監視片已過期,變色程度A1/3
	鹽埕區					960712					4-7-9	雙門冰箱	6340	A1/5	自動發電機	保全	無	疫苗管理人員判讀高低溫度計錯誤找不到四月的溫度紀錄,溫度紀錄下方沒有負責人及所長簽
	容婦產科	MSD	G3345	10	950512	960712	2	8/2	人工	8/6	6-8-9	冷藏櫃	6230	無	自動發電機	保全	無	溫度紀錄都送到衛生所,資料後送 前一片溫度監視片已過期,變色程度A1/3

縣市 ^A	衛生單位	製造商	批號	抽樣數量 ^B	送達日期	抽樣日期	入庫時間	曾經高/低溫 ^C	溫度紀錄形式	抽樣前/後溫度 ^D	高低溫度計 ^E	貯存設備	溫度監視片編號	變色程度	不斷電系統	溫度警報器	斷電紀錄	備註
嘉義市	衛生局	MSD	H0587	10	950811	960718	11.5	8/2	人工/自動	5/5.6	4-6-7	冷藏室	6101	A1/3	自動發電機	保全	無	
(-25)-(-2)-4	東區	MSD	H0587	10	960306	960718	4.5	5/3	人工	3/4	4-5-8	冷藏櫃	6110	A1/3	自動發電機	保全	有	
	西區	MSD	H0587	10	960316	960718	4	8/2	人工	ND/ND	4-7-7	雙門冰箱	5235	A1/3	自動發電機	無	無	
	聖馬爾定醫院	MSD	H0587	10	960316	960718	4	8/2	人工/自動	3/4	3-3-7	冷藏櫃	6110	A1/4	自動發電機	保全	有	2天前斷電,發電機馬上啓動
	嘉義基督醫院	MSD	H0587	10	960508	960718	2.5	12/1	人工/自動	4/5	2-3-6	冷藏櫃	6110	A1/3	自動發電機	保全	無	
雲林縣	虎尾鎮	MSD	H0587	10	960430	960720	4	7/2	人工	ND/ND	2-5-8	冷藏櫃	5235	A1/3	自動發電機	保全	無	溫度記錄本不在冰箱旁
(-32)-0-2	斗南鎮	MSD	H0587	10	960212	960720	5.5	10/2	人工	5.4/10	2.5-4-4.5	雙門冰箱	5235	無	自動發電機	保全	無	
	斗六市	MSD	H0587	10	960205	960720	5.5	8/2	人工	5.2/6.4	5-6-8	雙門冰箱	5235	無	自動發電機	保全	無	
嘉義縣	衛生局	GSK	AMJRB330AA	6	950811	960724	11.5	8/2	人工/自動	5/8	2-5-10	冷藏室	5235	A1/4	自動發電機	自行	無	溫度異常時,電腦溫度警報系統會連接負責人
(-25)-4-7	太保市	MSD	H0587	10	960201	960724	6	8/1	人工	6.3/6.3	4-7-7	雙門冰箱	6110	A1/4	自動發電機	保全	無	
	水上鄉	MSD	H0587	10	960417	960724	3.5	10/2	人工	6.4/6.8	2-5-6	雙門冰箱	6110	無	自動發電機	保全	無	原片已過期,無變色
	朴子市	MSD	H0587	10	960430	960724	3	8/2	人工	3.9/4.9	3-4-5	雙門冰箱	6110	A1/4	自動發電機	保全	無	
	華濟醫院	MSD	H0587	10	960419	960724	3.5	8/2	人工	6/6.8	2-4-5	雙門冰箱	5235	無	自動發電機	保全	無	
	嘉義長庚醫院	MSD	H0587	10	960501	960724	3	7/2	人工	6.9/8.7	1-2-8	雙門冰箱	5235	A1/3	自動發電機	保全	無	

註：

A、在各縣市下的為至各縣市抽樣過程中監控的溫度紀錄，曾經最低溫/回局現溫/曾經最高溫。

B、MSD 廠的 MMR 混合疫苗為單劑量的，故抽樣10瓶；至於 GSK 廠為 10劑量的，僅抽六瓶；然因有的衛生單位用掉部分檢體，故抽不到應有之數量。

C、曾經高/低溫：紀錄所抽樣之疫苗在該衛生單位入庫期間內的曾經最高溫及曾經最低溫。

D、紀錄在整個抽樣過程中，取出疫苗、判讀高低溫度計及觀察溫度監視片前後的貯存設備溫度變化。

E、紀錄存放在貯存設備中的高低溫度計，曾經最低溫/貯存設備現溫/曾經最高溫。