

計畫編號：DOH98-DC-1010

行政院衛生署疾病管制局 98 年度科技研究發展計畫

台灣水痘與帶狀疱疹之流行病學特徵、住院率、併發
症與疫苗接種效益評估

研究報告

執行機構：臺灣大學

計畫主持人：張鑾英

研究人員：趙妙芬、蔡芳榆、黃立民、張憶壽

執行期間：98 年 1 月 1 日至 99 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

目錄：包括目次、圖次、表次、附錄

目 錄

	頁 碼
封面	1
目錄	2
中文摘要	4
英文摘要	6
本文	
(1)前言	8
(2)材料與方法	15
(3)結果	21
(4)討論	27
(5)結論與建議	29
(6)計畫重要研究成果及具體建議	30
(7) 委員審查意見與回覆	31
(8)參考文獻	33
(9)圖、表	
表 1.	36
圖 1.	37
圖 2.	38

圖 3.	39
圖 4.	40
圖 5.	41
圖 6.	42
圖 7.	43
圖 8.	44
圖 9.	45

摘要

(1)中英文摘要各一篇，字數以不超過六百字為原則。

(2)摘要之內容應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項，並填寫中英文關鍵詞三至五個。

中文摘要:

關鍵詞: 水痘、帶狀疱疹、發生率、住院率、併發症、疫苗

水痘是小孩子常見的傳染症，傳染率很高且可引起嚴重的併發症，嚴重者可以致死。帶狀疱疹則是得過水痘者，其潛伏的病毒沿著感覺神經發出帶狀疱疹，它易發生於中、老年人。為了明瞭水痘與帶狀疱疹在台灣的流行病學特徵及疫苗效益之評估，我們以健保資料庫及疫苗登記監測系統進行研究。

在 2000-2005 期間的共計 707627 水痘個案，發現 79.3%個案是小於 10 歲的兒童。水痘的流行性季節是冬天，特別在 1 月，而水痘每 2-3 年循環流行一次。在住院的患者之中有併發症的比率是 39.1%，下呼吸道感染是最常見的併發症。在 2000-2005 期間，29 個水痘個案死亡；死亡個案大部份有原來慢性病(主要為惡性腫瘤，其中 10 名患者有惡性腫瘤)，並且 72% (n=21)死亡患者有併發症，多數是併有水痘相關敗血症和呼吸道感染。

從 2000-2005 年間,臺灣地區總共有 672,782 個帶狀疱疹病人，34%的個案是發生在 40-60 歲，63%是大於 40 歲，從 2000 年到 2005 年

平均的年發生率是千分之 4.97。我們發現女性的發生機率比男性高，女性的年發生率是千分之 5.20，男性的發生率千分之 4.72。我們估計終其一生台灣人民會發生帶狀疱疹的機率是 32.2%。帶狀疱疹的個案有 2.93% 需要住院，隨著年齡越大住院的比例越高。

由我們水痘的研究發現小於 10 歲是主要發生的年齡層，容易有的併發症是下呼吸道感染，或者是次發性的細菌感染。帶狀疱疹在台灣是一個中老年人的疾病，年發生率在 40 歲以後快速的上升，因帶狀疱疹而住院的比例隨年齡而增加，且老年人醫療費用較高，所以我們可以鼓勵或建議 40 歲以上的人施打帶狀疱疹疫苗。

英文摘要

Keywords: varicella; zoster, epidemiology, incidence, complication, vaccine

Varicella has an important impact on public health, especially before introduction of the varicella vaccine. Our study investigated the epidemiological characteristics and disease burden of varicella during the introduction of private varicella vaccine to mass vaccination in Taiwan. ICD-9-CM codes related to varicella (052, 052.1, 052.2, 052.7, 052.8, 052.9) were analyzed for all the population through National Health Insurance database of Taiwan from 2000 to 2005. Most (79.3%) of varicella cases were between 0-10 years old. The overall age-specific annual incidence peaked in 4 and 5 years old children (60.5 and 60.2 per 1000 children, respectively). Significant decrease in incidence among 3-6 year-old children was observed in areas with public free varicella vaccination ($p < 0.001$). Winter was the epidemic season of varicella, particularly in January. The total varicella-related hospitalization rate was 60 per 1000 patients (95% CI 48.5-71.5 per 1000). The infants under 1 year, adults aged 19-38 years and older than 75 years old had highest hospitalization rate. The mean duration of hospitalization was 5.05 days (95%CI 4.98-5.12). The complication rate among hospitalized patients was 39.1% and the lower respiratory infection was the most common complication (22.1% among hospitalized patients). Twenty nine varicella cases died; 52% of fatal cases had underlying diseases and 72% of these patients had complications related to varicella. The total annual varicella related medical expense was highest in 2000 (118.6 million New Taiwanese Dollars per year) and declined during 2002-2005. In

conclusion, most varicella cases were under 10 years old and the incidence peaked at preschool children, 4-5 year-old. The incidence in 3-6 year-old children was significantly lower in the areas with public vaccination policy. The case hospitalization rates were higher in the infancy and the elderly.

Herpes zoster, a common disease, has an important impact on the health of adults, particularly the elderly, and the health system. This study evaluated the disease burden and epidemiological characteristics of herpes zoster in Taiwan. Using herpes zoster-related ICD-9-CM codes used on Taiwan's National Health Insurance claims, we analyzed overall and age-group differences in incidence, complications, utilization of healthcare facilities, lengths of stay, and cost of their medical care in Taiwan's population from 2000 to 2005. The overall annual incidence of zoster was 4.97 cases per 1000 people, with women having a significantly higher incidence than men (5.20 per 1000 vs. 4.72 per 1000, $p < 0.001$). The incidence increased stepwise with age, with 5.18 cases per 1000 in people 40 – 50 years old, 8.36 in those 50 – 60, 11.09 in those 60 – 70, and 11.77 in those above 70 years old. The estimated lifetime risk of developing herpes zoster was 32.2%. Zoster-related hospitalizations and medical cost per patient increased with age. In conclusion, about two-thirds of Taiwan's zoster cases occur in adults older than 40 years old and about one third of the population would develop zoster within their lifetime.

本文

(1)前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等

水痘由 varicella-zoster 病毒感染所引起的疾病，常在冬天初春流行，水痘經由接觸或飛沫傳染，潛伏 10 至 21 天後，開始微燒、倦怠、全身出現刺癢的皮疹。從頭臉及身體軀幹長出 0.5 至 1 公分紅疹上有水疱，再往四肢長，會很癢，5 至 7 天後開始結痂，約 14 天後痂漸漸脫落。水痘傳染率很高而且可引起一些嚴重的併發症(1)，另外需注意家中可感族群之被傳染率高達 80-90%，而且家中被傳染的第二位生病之病例的症狀通常比較嚴重(2)。

然目前水痘病人當中已有 20%是 14 歲以上的病人，成人病患感染後的症狀多半比起小兒嚴重，甚至較易演變為肺炎等嚴重併發症(3-5)。過去流行病學調查還發現，如果病人直到 65 歲才得水痘，死亡的機率將會是一般小病人的百倍，值得大家警覺。兒童的水痘最常見的併發症為繼發性細菌感染--大多是由於孩童因為疹子所產生的癢，而在動手抓搔的過程中污染到了傷口，因而造成水疱破裂發生後續發性細菌感染而引起膿瘍、蜂窩組織炎，甚至會由於 A 型 溶血性鏈球菌感染或金黃色葡萄球菌感染導致猩紅熱或是敗血症，有少數因而死亡(4-8)。水痘亦可能併發急性小腦性運動失調、腦炎、肺炎、關節或是骨頭的細菌感染、雷

氏症候群等病症(4-9)。而且在醫療衛生逐漸改善以後，水痘帶來的問題卻愈來愈多，例如年齡愈大得到感染的病情會更嚴重，免疫功能不全者罹患水痘易有重症(如出血性水痘)、併發症等(10-15)；而孕婦得到水痘可能影響到胎兒，因此使用疫苗來預防更顯重要(16-17)。得過水痘的人，中老年以後幾乎都會因為潛伏的病毒復發而出現危險的帶狀疱疹。

根據台大醫院資料顯示，國內成年人仍有一至二成不具水痘抗體，因此在水痘流行期間仍有可能遭受感染(18)。水痘病毒可能會通過胎盤，懷孕初期或生產時孕婦感染水痘，仍有可能造成胎兒感染，以至於產生胎兒先天性缺陷。懷孕前三個月感染水痘，約有 10%的胎兒也會受到感染。有少數會發生流產、死產、早產、或發育遲滯等。根據最新醫學報告顯示，這 10%感染胎兒有不到百分之一的機率會出現先天性水痘症候群，包括皮膚結痂萎縮病變、四肢畸形、白內障、視網膜炎、先天性心臟病、大腦皮質萎縮、水腎、骨骼和其它系統等先天性異常。若是孕婦在分娩嬰兒出生前五天至出後二天內發水痘，新生兒產生嚴重性「週產期水痘症」的機率就會增高(16,17)。因新生兒體內沒有母親的抗體，所以容易發生全身散發性感染而有生命危險，此時新生兒在缺乏免疫系統防護之下，極易造成全身性水痘和中樞神經系統病變，且有二至三成的死亡率(16,17)。偶而孕婦在懷孕中感染

水痘,而其嬰兒會在數個月以後出現帶狀疱疹(16,17)。

水痘不僅是高傳染度且有可能產生嚴重併發症的一項疾病，因此接種水痘疫苗，不但可以有效的預防水痘的產生。水痘疫苗自一九七四年研發成功至今，一歲以上 12 歲以下的孩童只要接種一劑即可，12 歲以上的人則應接種二劑(間隔 4~8 週)。一般而言，水痘疫苗的抗體轉陽率及有效性都相當高，可達九成。根據目前的觀察，疫苗的保護期達 10 年以上，保護率在 80% 到 90% 以上(19-22)。即使有少數疫苗接種者仍會感染水痘，但症狀都較輕微。若接觸水痘患者，三天內施打保護率可達 70-80%。

有鑑於此，台北市、台中市縣分別在 1998 年、1999 年開始給予年滿一歲的幼兒免費施打水痘疫苗；而疾病管制局自 2004 年 1 月 1 日起提供年滿一歲的幼兒免費接種水痘疫苗，這是經過衛生署預防接種諮詢委員會(ACIP)專家學者反覆討論後的建議。

而美國為了進一步控制水痘疫情，除了 12-15 月的幼兒接受第一劑疫苗之外，更在 2006 年開始要求所有兒童在 4-6 歲時再接種第二劑水痘疫苗(23,24)。這是因為美國疾病管制局(CDC)和洛杉磯郡保健服務廳的研究顯示單劑疫苗並無法確保一輩子的防護效果，因此第二劑就有其必要性。他們發現至少在

5年前已接種過水痘疫苗的8至12歲兒童，罹患中度至重度水痘的機率，是施打水痘疫苗的時間較近的兒童的兩倍高，此研究提出水痘疫苗效果會隨著時間衰退的證據(25)；美國CDC作出施打第二劑的建議，有納入此研究發現作考量。

至於台灣水痘的流行病學特徵、住院率與併發症及水痘疫苗效益之評估尚未被徹底地研究過，因此我們擬以健保資料庫及預防接種資訊系統進行以下研究：瞭解水痘自1996至2005年，不同年代的各年齡層不同性別的發生率、住院率、併發症及死亡率。由此可得知水痘感染的高危險群，以制定預防策略。台北市、台中市縣分別在1998年、1999年開始免費施打水痘，我們擬比較有施打免費水痘疫苗區域與其他區域水痘發生率等流行特徵是否不同？全國於2004年起，全面給予民國92年1月1日以後出生滿1歲兒童免費施打水痘疫苗，我們可比較全國幼童施打水痘疫苗前後，水痘流行病學的變化，以瞭解疫苗實施前後水痘流行趨勢與群體免疫力變化之趨勢。利用疫苗登記系統，追蹤已施打過疫苗的孩童約20萬人，是否施打疫苗後仍得水痘(breakthrough infection)，有多高比例得到水痘及其併發症，於施打後多久得到，以提供兒童是否需接種第二劑水痘疫苗及何時施打之參考。

而帶狀疱疹則是得過水痘者，其潛伏的varicella-zoster病毒沿

著某條感覺神經發出帶狀疱疹，俗稱「生蛇」、「皮蛇」、「飛蛇」或「捆身蛇」。現代醫學直到十九世紀初期才發現，水痘帶狀疱疹病毒沿著周邊神經蔓延的特性，二十世紀則證明它是因為病毒從背神經節往皮膚擴散引起的發炎疾病。醫學界發現，兒童時期感染的水痘疱疹病毒會潛伏在背神經節內，一旦這些病毒被活化，便導致帶狀疱疹的發生；後來更進一步證明，帶狀疱疹病毒就是水痘病毒。換句話說，得過水痘的人，就有機會長出帶狀疱疹；至於潛伏病毒之所以被活化，關鍵在於病患免疫力的降低。帶狀疱疹常因自體免疫系統不佳，如遭受情緒壓力、疲勞，或罹患肝病、糖尿病、愛滋病等，破壞身體免疫力所引發。根據統計，二十多歲族群發生帶狀疱疹的機率為十萬分之四到十萬分之七，年增長到六十歲時，由於免疫功能逐漸衰退，帶狀疱疹發生率會增加十倍左右；另外，糖尿病人的發生率也比一般人高五到十倍，惡性腫瘤，尤其是淋巴腫瘤病人的發生率則在 25% 左右，這都和病人免疫機能較差有關。帶狀疱疹在劇烈疼痛的丘疹出現前，會有數天的發熱、畏寒等症狀；嚴重時，可能造成視神經受損、顏面神經劇痛或麻痺。通常帶狀疱疹的罹患率與年齡成正比，年紀愈大，免疫系統愈弱，罹患率愈高，以中老年人較多(26, 27)。

一般罹患此症者，痊癒後約 30% 的患者會留有依舊疼痛的疱疹

神經痛，而年齡愈大疼痛時間也愈長。帶狀疱疹的併發症包括帶狀疱疹後神經痛、繼發性細菌感染、眼部併發症等，其中以帶狀疱疹後神經痛是最常見、也最惱人的併發症(28, 29)。一般來說，帶狀疱疹患者發生帶狀疱疹後神經痛的機率為 8%到 15%，六十歲以上病患，發生機率超過 40%，一旦年過七十，機率更將高達 50%(26)；另外，若帶狀疱疹長在三叉神經第一分枝（即前頭、側頭，及眼睛附近）、皮疹程度嚴重、急性期疼痛情形嚴重、或有前驅痛者，都比較容易發生帶狀疱疹後神經痛(28,29)。帶狀疱疹後神經痛的時間一般是數個月，也有長達數年，甚至十年以上者也不稀罕，有些病患甚至因而產生厭世的想法。而帶狀疱疹後神經痛一旦發生，治療是相當棘手困難的。如果疱疹長在眼睛周圍，表示病毒已經侵犯顏面三叉神經的第一支（眼支神經），因其容易導致失明，故尤須特別注意，防止續發性細菌感染(28-30)。

年過六十的帶狀疱疹患者，在發病五天內給予抗病毒劑，並同時給予精神科抗沮喪劑(27)。然而預防勝於治療，美國食品及藥品管理局在 2006 年核准的新疫苗 Zostavax 可降低美國老人罹患帶狀疱疹的危險。這種疫苗給醫護人員提供了一種利器，來防止這種侵襲眾多老人並引發慢性疼痛的疾病。Zostavax，是一種活病毒疫苗，可被用來追加(boost immunity)對抗 varicella-zoster 病毒的免疫

力。其意為：孩童時代感染水痘後產生的永久免疫力，歷經多年之後漸衰退，經由追加注射此疫苗而避免其復發與減輕其併發症。此疫苗單次注射於皮下，儘可能在上臂。Zostavax 的研究乃以約 38000 位 60 歲以上的美國人為對象，一半打 Zostavax 而另一半打安慰劑。所有參加者平均追蹤 3 年看看是否他們有得到帶狀疱疹，若有，其神經痛持續多久。在研究結束，研究人員發現，整體而言，在那些年齡 60 歲以上的人，接種 Zostavax 疫苗可降低帶狀疱疹的發生達約 50%。而 60-69 歲者則減少了高達 64%。除了可防止帶狀疱疹的發生達 50% 之外，接種 Zostavax 卻還發生帶狀疱疹的人，其疼痛的間期也有稍微縮短(31)。

然而台灣對於帶狀疱疹之流行狀況一直付之闕如，所以我們亦擬以健保資料庫進行研究帶狀疱疹在各年代、各年齡層、不同性別之發生率及其住院率與併發症，以瞭解帶狀疱疹之疾病負擔及提供民眾日後施打帶狀疱疹之參考。

我們希望藉由上述研究了解研究期間台灣地區之水痘及帶狀疱疹於不同年齡層之疾病年發生率、地理及季節分佈；因此疾病所造成併發症、住院之比例及疾病死亡率，進而計算衍生醫療費用及打過水痘疫苗對流行病之影響；此為本土流行病學調查，可做往後醫療政策與疫苗施打擬定之參考。

(2)材料與方法

第一年: 台灣水痘之流行病學特徵、住院率、併發症與疫苗接種效益評估

1. 資料收集

從 1995 年台灣全民健保制度開辦以來，將所有的病患的診斷明細及醫療相關資料收集成庫(即指健保資料庫)。健保資料庫包含了 95%全台灣的醫院住院及門診的醫療明細，且有超過 96%的民眾已經加入全民健康保險制度之下的照護。

自 2000~2008 年的住院及門診健保資料庫中，收集有關於水痘的治療及所有的臨床相關數據。根據 ICD-9-CM code 來分析每年各個年齡層的疾病「年發生率」、「住院率」、「併發症」，另外還分析他們的醫療費用。我們經由內政部的主計處得知該年的各年齡層的人口數，並藉此推估出每年的各年齡層發生率。

有關水痘的 ICD-9-CM code 包含有以下：

- 052 水痘
- 052.0 水痘後的腦炎
- 052.1 水痘肺炎
- 052.7 其它的併發症
- 052.8 沒有特別的併發症。

2. 併發症及原有疾病之定義

所謂的併發症，定義為水痘病患是有下列的併發症而且包含了中樞神經的併發症，例如：320 腦膜炎，322 小腦炎，323 腦炎，348 腦部病變，351 顏面神經麻痺，331.81 雷氏症候群，780.3 熱痙攣，780.3 皮膚及軟組織的併發症，035 單獨，728 肌肉炎及壞死性筋膜炎，034 和 041 猩紅熱及鏈球菌或葡萄球菌感染，480-487 肺炎，510-519 肺炎，466 和 490 氣管炎。(ICD-9-CM codes for varicella-related complications which include the following: central nervous system including 320 meningitis, 322 cerebellitis, 323 encephalitis, 348 encephalopathy, 351 facial palsy, 331.81 Reye's syndrome, 780.3 febrile convulsion/seizure 780.3; skin and soft tissue including 680-686 cellulites and abscess, 035 erysipela, 728 pyomyositis and necrotizing fasciitis, 373&376.01 blepharitis, 034&041 scarlet fever and *streptococcal* or *staphylococcal* infection; skeletal system including 711 Arthritis, 730-733 osteomyelitis; lower respiratory tract infection including 480-487 pneumonia, 510-519 pneumonitis, 466&490 bronchitis; hematological system- 287 thrombocytopenia, 283&285 anemia, 288 neutropenia, others-038&790&995.91-995.92 for sepsis and bacteremia, 040-041 for other bacterial infection; 422 cardiomyopathy, 425 myocarditis; 070.5&070.9&573 for hepatitis).

至於原有疾病及先有之醫療問題，包含有：140-239 惡性腫瘤，279 免疫缺乏，260-269 營養不良，V42 器官移植，580-589 腎病症候群，

042-044 愛滋病毒感染，282 地中海貧血，691 異位性皮膚炎，343.9 腦性麻痺 (ICD-9-CM codes for varicella-associated underlying diseases include the following: 140-239 malignancy, 279 immunodeficiency, 260-269 malnutrition, V42 organ or tissue transplant, 580-589 nephrotic syndrome and nephrosis, 042-044 HIV infection, 282 thalassemia, 691 atopic dermatitis, 343.9 infantile cerebral palsy)。

3. 水痘的疫苗策略

台灣某些區域包含台北市及台中縣市，在 2004 年以前已經給予 1~2 歲的小孩施打免費的水痘疫苗，其中台北市是從 1998 年開始，台中縣市是從 1999 年開始，但從 2004 年以後，全台灣所有民國 92 年 1 月 1 日以後出生滿 1 歲的小孩才有全面接受免費的水痘疫苗。

4. 取得上述資料庫後將分析

(1) 不同年代各年齡層水痘發生率、住院率、併發症、死亡率。

(2) 不同地區水痘流行即發生率是否不同，特別著重有幼兒免費施打水痘疫苗的區域與其他區域之比較。

(3) 全國幼兒免費施打水痘疫苗前後之比較。全國於 2004 年起，全面 1-2 歲兒童免費施打水痘疫苗，我們可比較全國幼童施打水痘疫苗前後，水痘流行病學的變化。由 2003 年之前與 2004 年及之後的結果

作比較，可以瞭解疫苗實施前後水痘流行趨勢與群體免疫力變化之趨勢。

(4) 特定族群之疾病流行趨勢: 有原有疾病者等特定族群，將分析其住院率、併發症、死亡率，是否與無原有疾病者有顯著之差異。

第二年: 台灣水痘疫苗接種效益評估與帶狀泡疹之流行病學特徵、住院率、與併發症

(1). 利用預防接種資訊系統，追蹤已施打過疫苗的 100-200 萬位孩童，是否施打疫苗後仍得水痘(breakthrough infection)，有多高比例得到水痘，於施打後多久得到，以提供兒童是否在 4-6 歲需接種第二劑水痘疫苗的參考。

(2)瞭解帶狀疱疹在各年代、各年齡層、不同性別之發生率、其住院率與併發症，以提供民眾日後施打帶狀疱疹之參考。

帶狀泡疹，我們使用健保資料庫，分析有關於帶狀泡疹的一些醫療資訊。利用 ICD-9CM code，從 2000 年至 2008 年間，不同年齡層的疾病年發生率、住院率、併發症及死亡率。

帶狀泡疹的 ICD-9-CM code 包含：053 帶狀泡疹，053.0 合併有腦膜炎，053.1 其他腦部併發症，053.2 眼睛併發症，053.7 其他的特異性併發症，053.8 並無特異的併發症，053.9 沒有併發症 (ICD-9-CM code including 053 Herpes zoster includes: shingles, Zona, 053.0 With

meningitis, 053.1 With other nervous system complications, 053.2 With ophthalmic complications, 053.7 With other specified complications, 053.8 With unspecified complication, 053.9 Herpes zoster without mention of complication)。

我們還將分析這些帶狀皰疹的病人是否還合併有其他原有疾病及先有之醫療問題，包含：140-239 惡性腫瘤，279 免疫缺乏，042-044 愛滋病毒，V42 器官移植，710.0 紅斑性狼瘡，714 類風濕性關節炎，284 再生性不良貧血，287.3 原發性的血小板過低症，585.9 和 585.6 慢性腎衰竭或末期腎病，580-589 腎病症候群，574 慢性肝病，691 異位性皮膚炎。分析原有疾病及先有之醫療問題是否影響其發生率、其住院率與併發症等。

並經由資料庫取得資料做群體性分析:於 2000 至 2008 年間,不同年齡層的疾病年發生率,住院率,併發症,死亡率,及衍生之相關醫療費用。

統計方法

在單變項分析，類別變項是先使用卡方或費雪檢測，連續變項則使用 Student's t test。不同年齡層的年發生機率是否一樣，以及不同區域的年發生率是否不一樣，是否有季節性的差異，皆會使用 appropriate χ^2 test。若 P 值小於 0.05，我們會認為它具有統計學上的

意義。所有的統計分析都會使用 SAS 9.0 的統計軟體分析。

(3)結果

98年1月至98年11月止我們已完成以下結果：

A 水痘部份

1. 調查 2000-2005 年各年齡層水痘發生率

在 2000-2005 期間的共計 707627 水痘個案。在 2000 年到 2005 年期間的臺灣水痘個案的年齡分布分析，發現 79.3% 所有個案是小於 10 歲的兒童。高峰年齡是 5 到 6 歲(年發生率分別為每 1000 個孩子 60.5 和 60.2)，並且學齡前孩子占大約 66% 個案。然而，大約 16% 水痘個案在發生於比 20 歲大的成人。

圖 1 顯示從 2000 年-2005 年期間的特定年齡的每年水痘之年發生率。

性別並沒有顯著影響水痘之年發生率，如四歲的孩子中男性年發生率為每 1000 個 62.1，而女性年發生率為每 1000 個 58.6 ($p=0.85$)。

2. 不同地區水痘流行發生率是否不同，特別著重有幼兒免費施打水痘疫苗的區域與其他區域之比較

台灣某些區域包含台北市及台中縣市，在 2004 年以前已經給予 1~2 歲的小孩施打免費的水痘疫苗，其中台北市是從 1998 年開始，台中縣市是從 1999 年開始，但從 2004 年以後，全台灣所有民國 92 年 1 月 1 日以後出生滿 1 歲的小孩才有全面接受免費的水痘疫苗。

我們分析了從 2000 年-2005 年期間不同地區 3-6 歲孩子的水痘年發生率。我們選擇了 6 個區域包括 3 個給予免費的水痘疫苗區域(臺北市，台中縣和台中市)與 3 個沒有給予免費的水痘疫苗區域(高雄市、雲林縣和臺東縣)。

我們發現水痘年發生率有顯著的地理區別 ($p < 0.05$)，在給予免費水痘疫苗的區域之 3-6 歲孩子明顯地水痘的年發生率下降。例如，在臺北市 3-6 歲孩子的水痘年發生率從西元 2000 年之千分之 69.6，到 2005 年下降至千分之 33.0 ($p < 0.001$)。下降趨勢在另外兩個區域也看了：在台中市，3-6 歲孩子在 2000 年的水痘年發生率是千分之 53.1，而 2005 年下降至千分之 20.8 ($p < 0.001$)；在台中縣，3-6 歲孩子在 2000 年的水痘年發生率是千分之 80.7，而 2005 年下降至千分之 12.6 ($p < 0.001$)。然而，下降趨勢在其他 3 個沒有給予免費水痘疫苗的區域(高雄市、雲林縣和臺東縣)並未被觀察，他們的水痘年發生率浮動並且明顯地高於免費的水痘疫苗區域之年發生率。

圖 2 顯示不同地區 3-6 歲孩子的水痘年發生率，我們可觀察到給予免費的水痘疫苗區域之水痘的年發生率明顯下降。

3. 水痘的季節性

冬天是水痘的流行性季節，特別在 1 月。圖 3 顯示水痘案件的月度發病個案數。水痘的流行性季節是冬天，特別在 1 月，而水痘每 2-3 年一循環流行一次。

4. 水痘住院率與併發症

1 歲以下嬰兒，19-38 歲成人和老於 75 歲者有較高的住院治療率。有需要住院治療的 18456 個水痘個案中，有 7224 個案件有併發症。整體與水痘相關的住院率是每千分之 60 (95% CI 千分之 48.5-71.5)。

在住院的患者之中有併發症的比率是 39.1%。下呼吸道感染是最常見的併發症(在住院的患者之 22.1%，占 56.5%與水痘相關的併發症);次之為皮膚和軟組織感染(12.5%)和其他細菌感染(3.5%)。圖 4 顯示了各類併發症的比率。

孩子比成人患者有更高的併發症的比率(20 歲以下住院的患者有 46.8%有併發症，而 20 歲以上成人患者有 25.4%有併發症， $p<0.05$)。

5. 死亡個案

在 2000-2005 期間，29 個水痘個案死亡; 表 1 顯示了這些死亡個案的特徵。致命案件的中位數年齡是 16 歲(範圍 1-90 歲); 14 個(48%) 死亡個案為大於 20 歲的成年人(其中並有 7 人大於 60 歲)，另 15 個案是 20 歲以下的人(其中 13 位為小於 5 歲的孩童)。52% (n=15) 死亡

個案有原來慢性病(主要為惡性腫瘤, 其中 10 名患者有惡性腫瘤), 並且 72% (n=21) 所有死亡率患者有併發症, 多數是併有水痘相關敗血症和呼吸道感染。

6. 醫療費用

在 2000-2005 期間, 每年水痘相關的醫療費用在 2000 年是最高(1.186 億新臺幣)。在 2001 年水痘相關的醫療費用(7150 新臺幣), 在 2002 年稍為上升和隨後醫療費用又逐年下降了(顯示於圖 5)上。

B. 帶狀疱疹

1. 調查 2000-2005 年各年齡層帶狀疱疹帶狀疱疹發生率

從 2000-2005 年間, 臺灣地區總共有 672,782 個帶狀疱疹病人, 圖 6 是顯示年齡的分佈跟累計的比例, 34% 的個案是發生在 40-60 歲, 63% 是大於 40 歲, 沒有明顯的季節差異, 從 2000 年到 2005 年平均的年發生率是千分之 4.97。

圖 7 是顯示不同性別各年齡層的年發生機率, 我們發現女性的發生機率比男性高, 女性的年發生率是千分之 5.20, 男性的發生率千分之 4.72, 尤其女性在 40-60 歲比男性發生帶狀疱疹的機率更高。

而年發生率隨著年齡而增加, 小於 40 歲的年發生率比較低, 範圍從千分之 1.67 到 3.51。40-49 歲發生率是千分之 5.18, 50-59 歲是千

分之 8.36，60-69 歲是千分之 11.09，大於 70 歲以後是千分之 11.77。因為台灣的平均壽命是 78 歲，所以我們估計終其一生台灣人民會發生帶狀疱疹的機率是 32.2%。

2. 帶狀疱疹住院率

因帶狀疱疹而住院及需要加護病房治療的比例，所有帶狀疱疹的個案有 2.93% 需要住院，不同的年齡住院率不一樣，嬰兒比其他小孩有比較高的住院率，之後隨著年齡越大因帶狀疱疹住院的比例越高(見圖 8)。尤其是大於 60 歲以上的住院率高於 4.14%，60-69 歲住院率是 4.14%，70-79 歲住院率是 7.17%，80 歲以上的住院率 10.29%。平均住院天數是 8.3 天。需要加護病房的年齡區也是類似，嬰兒需要住加護病房的比例也比較高是 13.03%，2-69 歲需要住加護病房的比例是 0.55%-2.54%，但是大於 70 歲以上需要住加護病房的比例就高達 3.517%- 5.93%，肺炎跟呼吸衰竭是住加護病房的主要原因。有帶狀疱疹合併併發症的人，有比較長的住院天數和留置加護病房的天數。

3. 帶狀疱疹之併發症

所有帶狀疱疹的住院病人中有 47% 有併發症，最常見的併發症包含神經系統、耳朵、帶狀疱疹後的神經炎、眼睛 14.1%、皮膚跟軟

組織是 19.1%，下呼吸道感染 10%。每年帶狀疱疹的醫療費用是 2 億 5 千萬至 3 億 1 千 9 百萬。隨著年齡越大所需帶狀疱疹的醫療費用越高(見圖 9)。

(4) 討論

由我們的研究知道，水痘的發生年齡主要都是 10 歲以下的小孩子，最高的發生率是學齡前兒童，也就是 3-6 歲的小朋友，而且我們發現冬天是水痘的流行的高峰。

台灣自 1997 開始有自費的水痘疫苗之外，台北市從 1998 開始免費給大於 1 歲的小孩免費施打，之後在 1999 年台中縣和台中市也給 1-2 歲的孩童免費施打。我們發現如果有免費施打疫苗的區域，他們 3-6 歲水痘的發生機率降低很多，比起那些沒有免費施打疫苗的區域至少降低五成以上，根據之前美國的研究水痘疫苗的效用大概有 8 成-9 成。

關於住院，有某些年齡層有比較高的住院比例，包含小於一歲的嬰兒、大人 19-38 歲及老年人大於 75 歲。可能是因為他們的免疫力或者是本身有一些疾病的關係，所以住院率比較高。另外在我們的研究發現，水痘病人當中有併發症的有 39.1%，最重要的併發症是下呼吸道感染，或者是次發性的細菌性肺炎。

雖然水痘是一個比較良性的疾病，但還是有病人因水痘而死亡。在我們的研究當中有 29 個死亡的病例，這些死亡的病例絕大部分本身有原來的疾病，例如惡性腫瘤或者是免疫不全，所以這些病人都需要小心，如果他們可以施打疫苗的話應該盡量給予施打疫苗。

至於帶狀疱疹部分，我們研究發現台灣人民帶狀疱疹的發生率是千分之 4.97，尤其是大於 70 歲的老年人，年發生率是千分之 11.77，除此之外老年人大於 70 歲以上，比較可能有高比例的住院及需要加護病房照顧，還有醫療費用是最高。

我們的年發生率是千分之 4.97 是比英國報告的稍高，英國報告的是千分之 3.2，美國報告的是千分之 3.7，荷蘭報告的是千分之 3.5，但比澳洲稍低，澳洲報告的是千分之 8.3。不同國家發生的機率不一樣，可能跟種族還有人口老化的程度有關係，至於亞洲其他國家並沒有較完整的流行病學研究，所以我國之發生機率無法與其中亞洲國家作比較。

我們估計台灣人民終其一生，得到帶狀疱疹的機率是高達 32.2%，也就是說我們 1/3 的人終其一生都有可能會有帶狀疱疹的發生。我們還發現帶狀疱疹有 1/3 發生在 40 歲以下，1/3 是 40-60 歲，有 1/3 是大於 60 歲。帶狀疱疹自從前年在美國上市之後，60 歲以上的人可以施打。若是如此，對 40-60 歲那 1/3 的帶狀疱疹發生人口沒辦法涵蓋，所以臺灣是不是需要延伸施打年齡，要做進一步的研究。

(5) 結論與建議

由我們水痘的研究發現小於 10 歲是主要發生的年齡層，最高發生的年齡層是 3-6 歲，在小嬰兒跟大人尤其是老年人比較容易住院，最容易有的併發症是下呼吸道感染，或者是次發性的細菌感染。

我們發現帶狀疱疹在台灣是一個中老年人的疾病，年發生率在 40 歲以後是快速的上升，因帶狀疱疹而住院的比例隨年齡而增加，且老年人醫療費用較高，所以我們可以鼓勵或建議 40 歲以上的人，施打帶狀疱疹疫苗。

(6)計畫重要研究成果及具體建議
重要研究成果

1. Lin YH, Huang LM, Chang IS, Tsai FY, Chang LY. Disease burden and epidemiological characteristics of varicella in Taiwan from 2000 to 2005. J Microbiol Immunol Infect. 2009;42:5-12.

2. Lin YH, Huang LM, Chang IS, Tsai FY, CY Lu, PL Shao, **Chang LY** (Correspondence). Disease Burden and Epidemiology of Herpes Zoster in Pre-Vaccine Taiwan. Vaccine (accepted)

3. Submitted to conference (臺灣感染症醫學會): Breakthrough infection after varicella vaccination and vaccine efficacy in Taiwan

具體建議

我們可以鼓勵或建議 40 歲以上的人，施打帶狀疱疹疫苗

(7)委員審查意見與回覆

1. 本計畫宜深入分析施打水痘疫苗後仍然罹患水痘的比率及施打疫苗後罹患之時間點。

答覆：已遵照辦理執行中。

2. 部分內容含有簡體字宜更正。疫苗登記系統請更正為「預防接種資訊系統」。

答覆：已更正。

3. 涉及中央與地方接種政策內容宜再確認（ex：2004 年之前給予免費水痘疫苗接種之縣市不止臺北市、臺中縣市，水痘疫苗全面接種對象為 92 年 1 月 1 日以後出生滿 1 歲幼兒）。

答覆：已更正。

4. 本計畫統計方法之說明過於簡略，宜針對不同分析內容之統計方法及分析結果再做說明。

答覆：下年度將修正。

5. 死亡為重大 disease burden，故死亡個案應進一步探究死因及分析。可請疾管局協助取得病歷。

答覆：因為健保資料經兩次加密，目前請疾管局協助取得病歷。

6. 請補充說明有關接種一劑之效益，美國達 94%，我國卻僅 83%之可能原因。是否因我國目前分析之世代尚未全面接種，coverage 不足，herd immunity 相對較差？

答覆：謝謝提出的可能原因，下年度將進一步分析。

(8)參考文獻：請依台灣醫誌編排方式

(例：Travell JG, Rinzler S, Herman M: Pain and disability of shoulder and arm. *J Am Med Asso* 1942;120:417-22.)

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006;368:1365-76.
- RE Hope-Simpson, Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox and mumps), *Lancet* 1952;2: 549–554.
2. SM Hunt and SP McKenna, Childhood chickenpox: its impact on child and family, *Fam Pract* 1993;10:19–22.
3. HA Guess, DD Broughton and LJ Melton III *et al.*, Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986;78:723–727.
4. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001;108:E79.
5. SR Preblud, Varicella: complications and costs, *Pediatrics* 1986;76(suppl): 728–735.
6. Aebi C, Ahmed A, Ramilo O. Bacterial complications of primary varicella in children. *Clin Infect Dis* 1996;23:698-705.
7. KB Laupland, HD Davies, DE Low, B Schwartz, K Green and A McGeer, Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group, *Pediatrics* 2000;105: E60.
8. Hidalgo-Carballal A, Suárez-Mier MP. Sudden unexpected death in a child with varicella caused by necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27:93-6.
9. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:770-80.
10. Mathur S, Achari A, Green L, Anand BS. Acute varicella hepatitis in human T-cell lymphotropic virus types I and II infection. *J Gastroenterol* 1996;31:273-7.
11. Jean-Philippe, P., Freedman, A., Chang, M. W., Steinberg, S. P., Gershon, A. A., LaRussa, P. S., Borkowsky, W. Severe Varicella Caused by Varicella-Vaccine Strain in a Child With Significant T-Cell Dysfunction. *Pediatrics* 2007;120: e1345-e1349
12. Lam MS, Chew SK, Allen DM, Monteiro EH. Fatal varicella infections in Singapore. *Singapore Med J* 1993;34:213-215.

13. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002;129:599-606.
14. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001;323:1091-1093.
15. S Feldman, WT Hughes and CB Daniel, Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975;56:388–397.
16. McKendrick MW, Lau J, Alston S, Bremner J. VZV infection in pregnancy: a retrospective review over 5 years in Sheffield and discussion on the potential utilisation of varicella vaccine in prevention. *J Infect* 2007;55:64-7.
17. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007;196:95-102.
18. Lin YJ, Huang LM, Lee CY, Chih TW, Lee PL, Chang LY, Hsu CM. A seroepidemiological study of Varicella-Zoster virus in Taipei City. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1996;37:11-5.
19. T Lieu, S Cochi and S Black *et al.*, Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for U.S. children, *JAMA* 1994;271:375–381.
20. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-611
21. Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2004;114:786-792.
22. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450-8.
23. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Varicella: Recommendations for Use of Varicella Vaccines in Children, Including a Recommendation for a Routine 2-Dose Varicella Immunization Schedule. *Pediatrics* 2007;120: 221-231
24. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008;122:e744-51.

25. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, Seward JF. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007;356:1121-9.
26. Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:S130-5.
27. Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J Pain* 2008;9(1 Suppl 1):S3-9.
28. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008;115(2 Suppl):S3-12.
29. Kaufman SC. Anterior segment complications of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 2008;115(2 Suppl):S24-32.
30. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes*. 2007;14 Suppl 2:35-9.
31. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.

(9)圖、表

表 1. Demographic characteristics of the 29 mortality cases related to varicella infection

Age in year, median (range)	16 (1-90)
Gender, No. of male/female	17/12
Underlying disease, No.(%)	15 (52)
Malignancy	10
Infantile cerebral palsy	1
Cerebral vascular accident	1
Diabetes mellitis	1
COPD	2
Metabolic disorder	1
Complication, No.(%)	21 (72)
Septicemia	10
Central venous system	3
Respiratory system	10
Cardiomyopathy	1
Skin and soft tissue	2
Unspecified	4

圖 1. Annual age-specific incidence of varicella cases, 2000-2005



圖 2. Geographic difference in the annual incidence of varicella cases aged in 3-6 years, 2000-2005

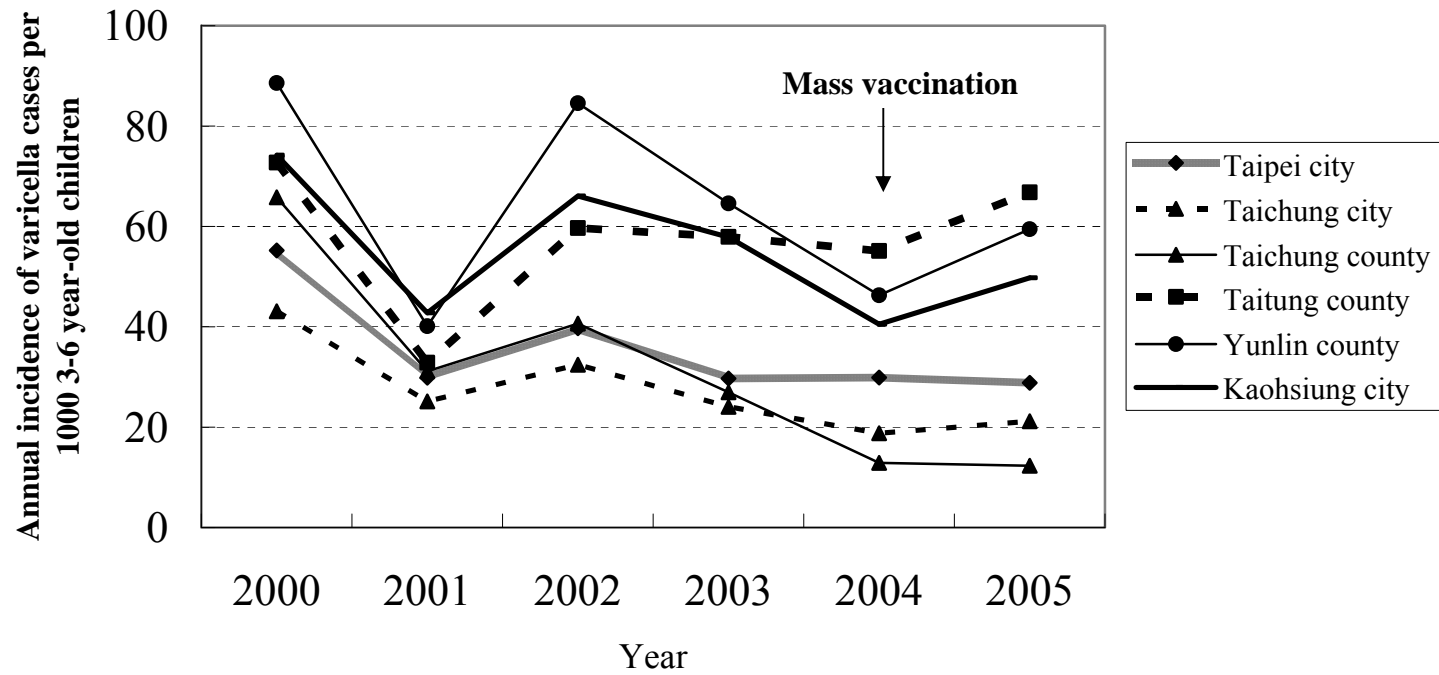


圖 3. Seasonal distribution of varicella cases, 2000-2005

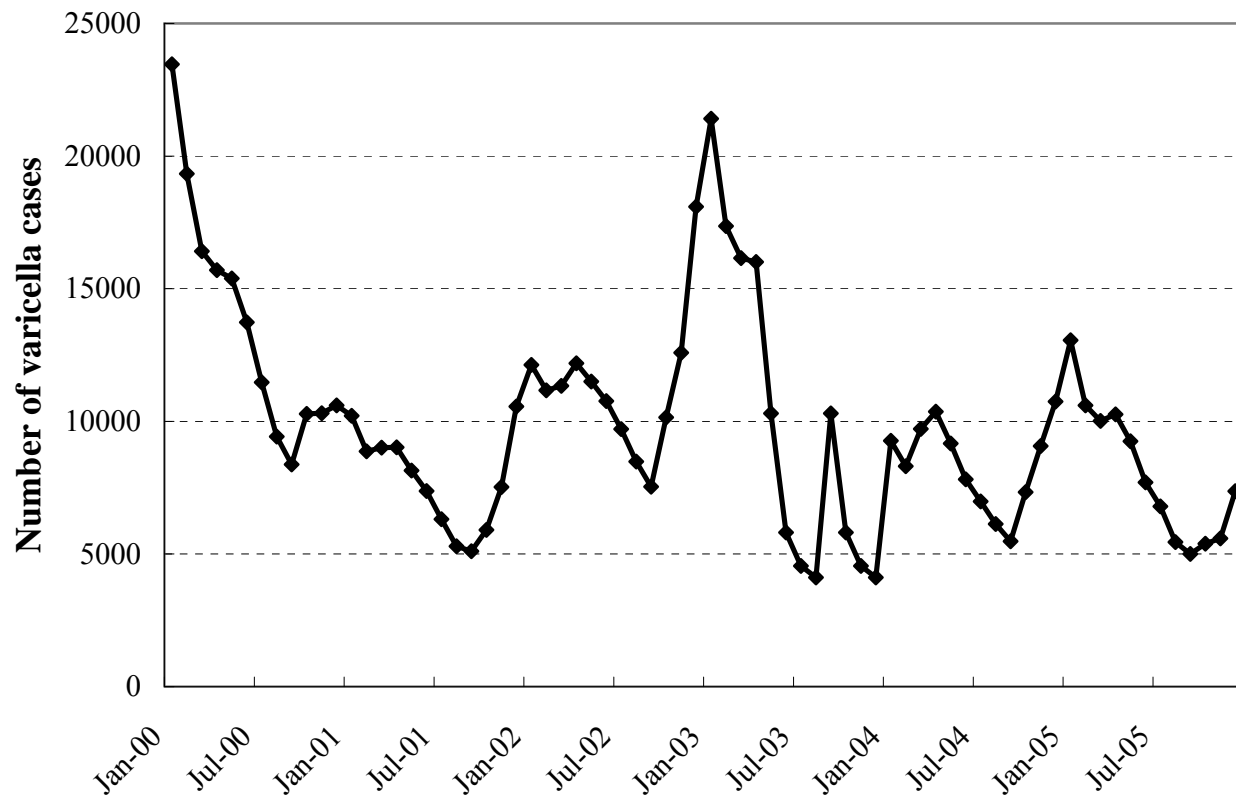


圖 4. Complications of varicella among the hospitalized patients, 2000-2005

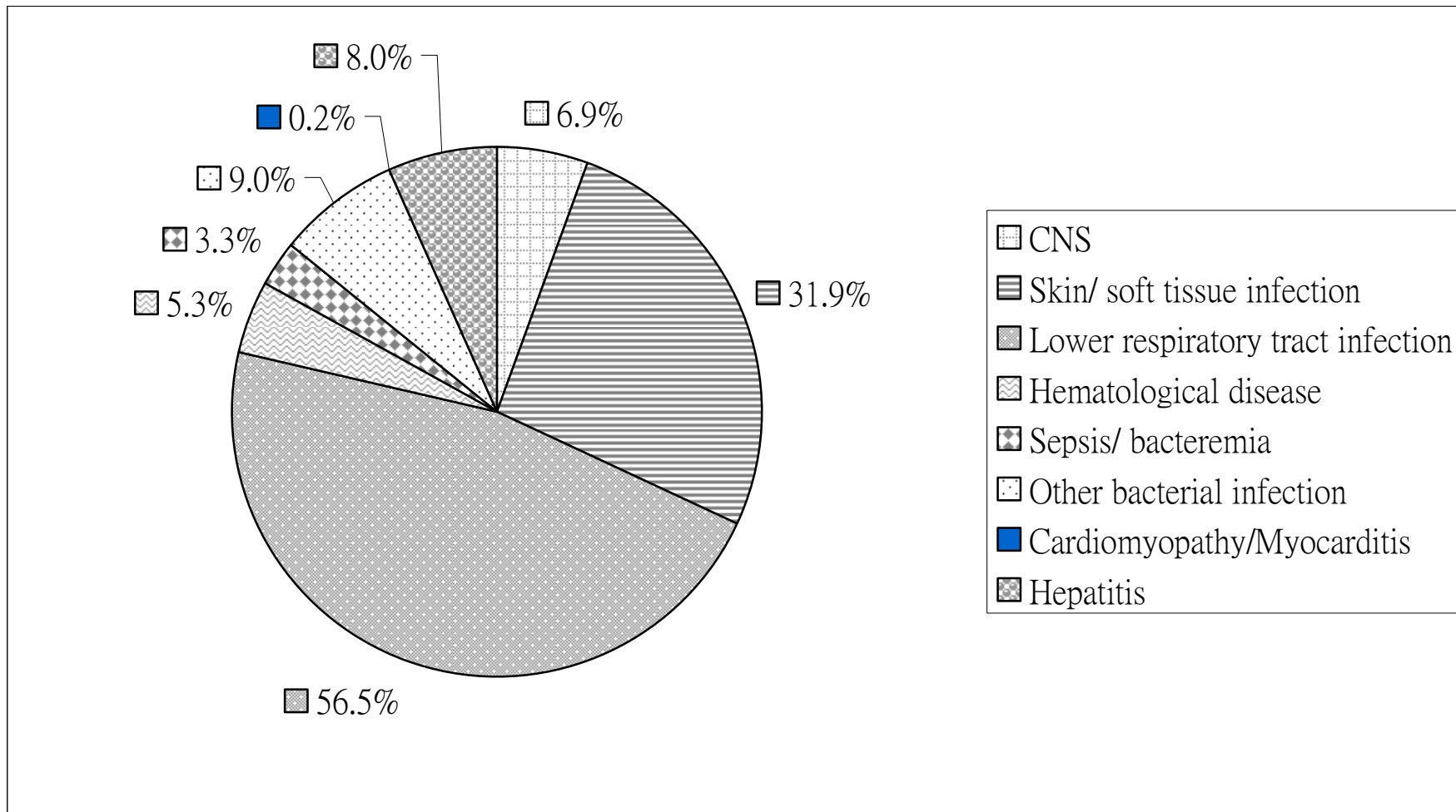


圖 5 Total annual medical expense related to varicella for outpatient setting and hospitalization, 2000-2005

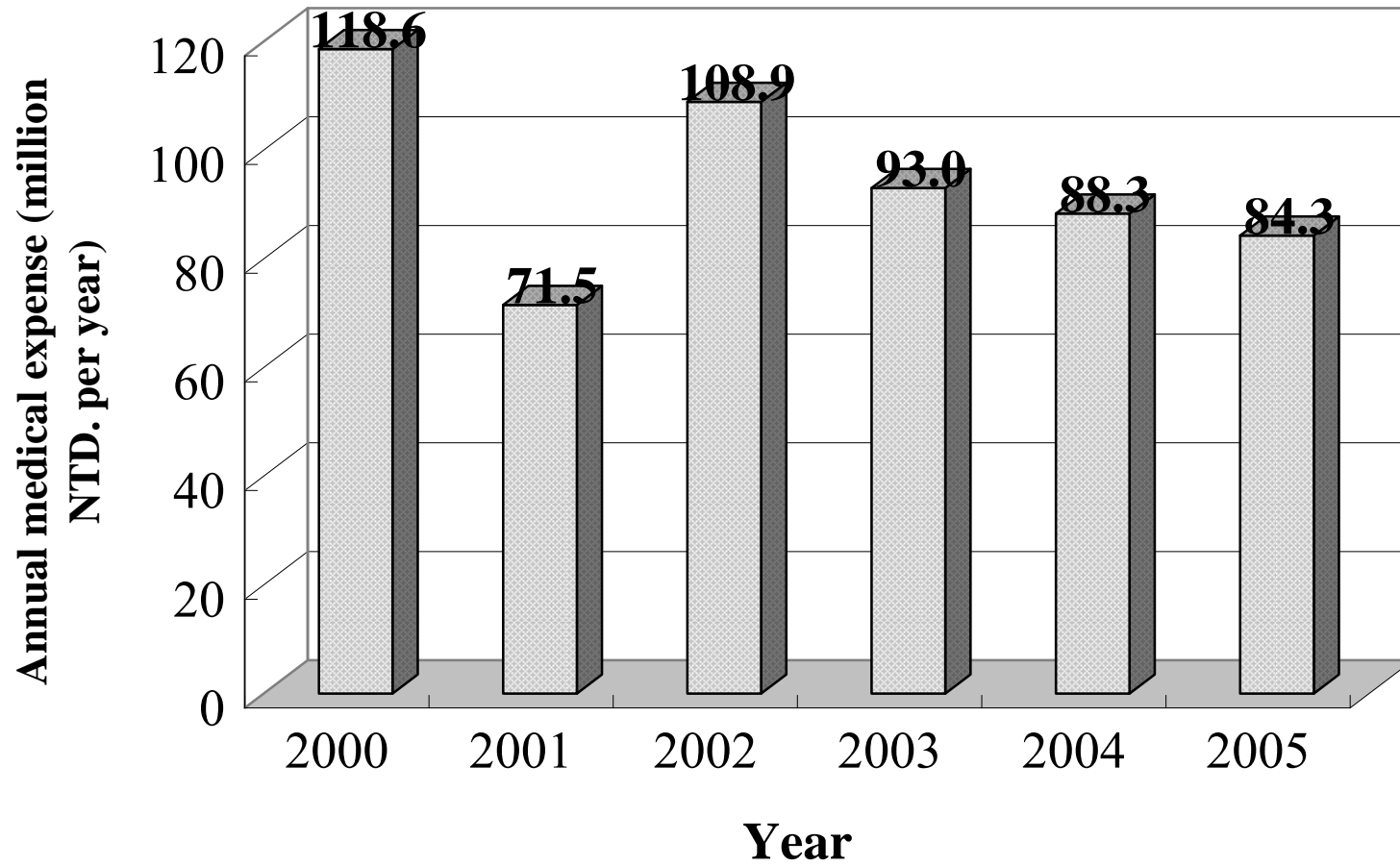


圖 6. Age-specific case number and cumulative percentage of herpes zoster in Taiwan, 2000-2005

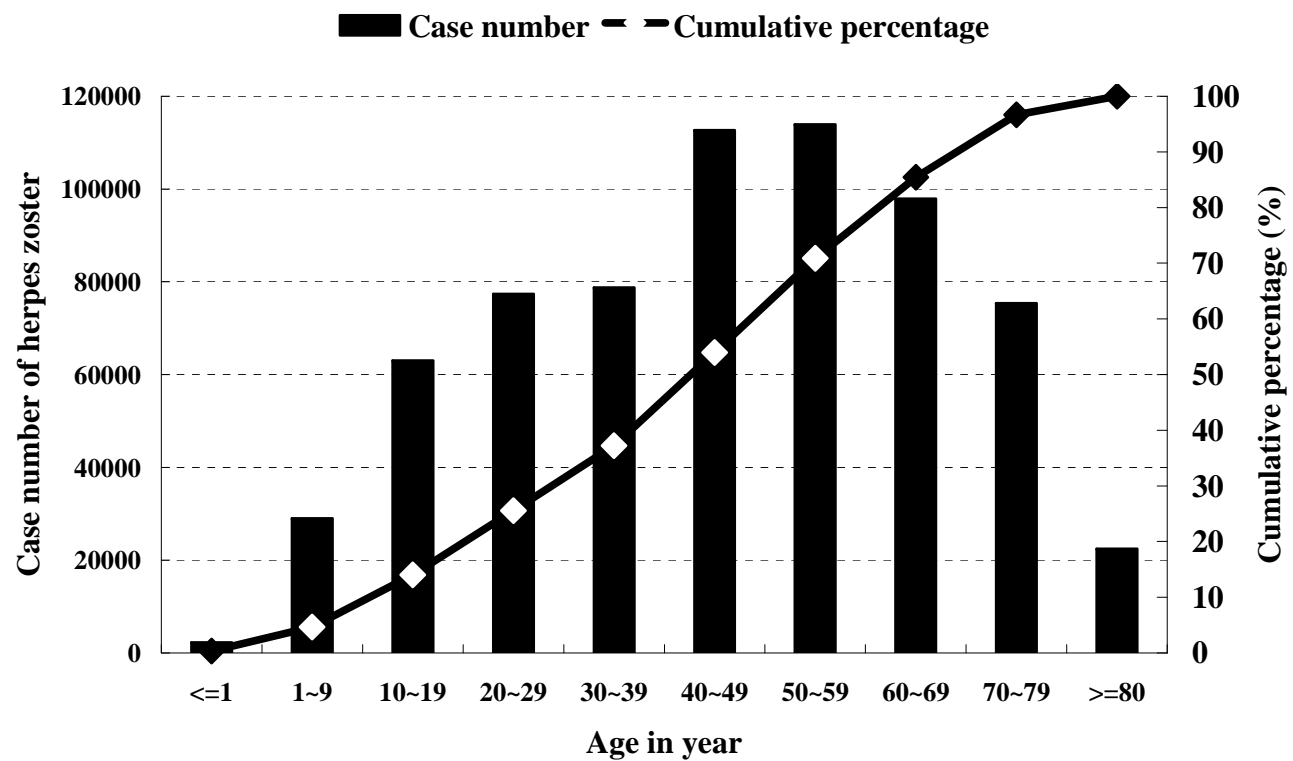
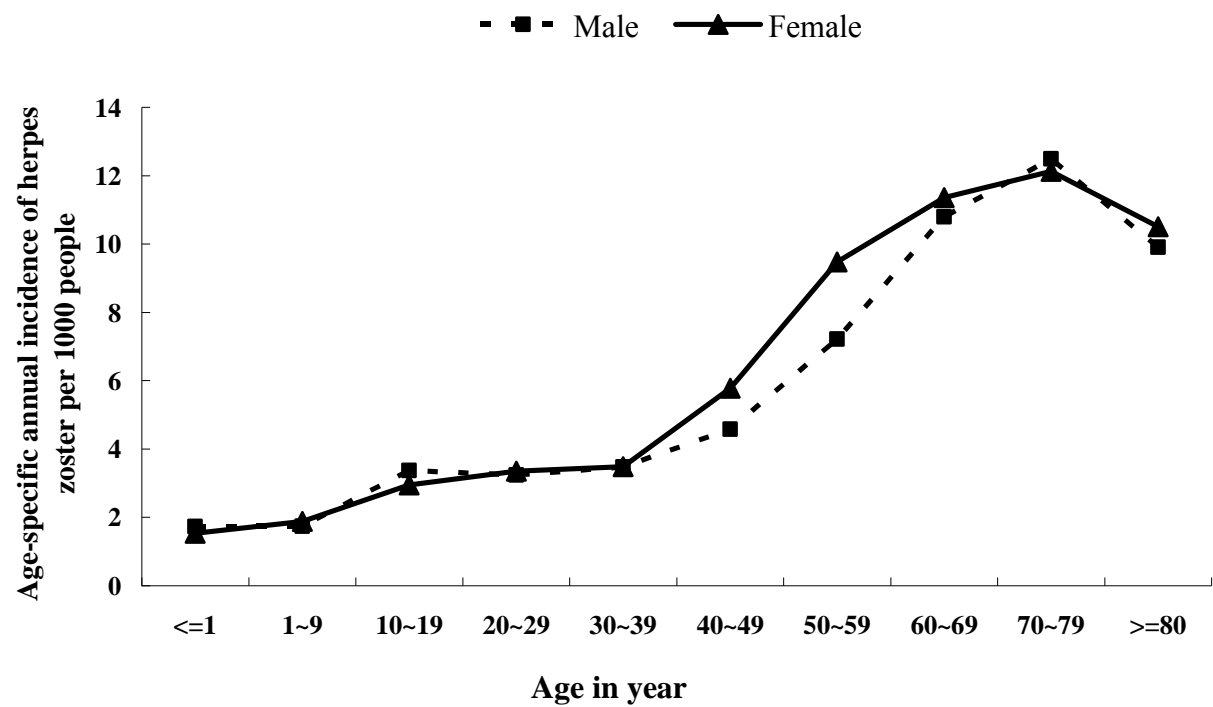


圖 7. Age-specific annual incidence for the male and the female population in Taiwan, 2000-2005



8. Age-specific zoster related hospitalization rate, 2000-2005

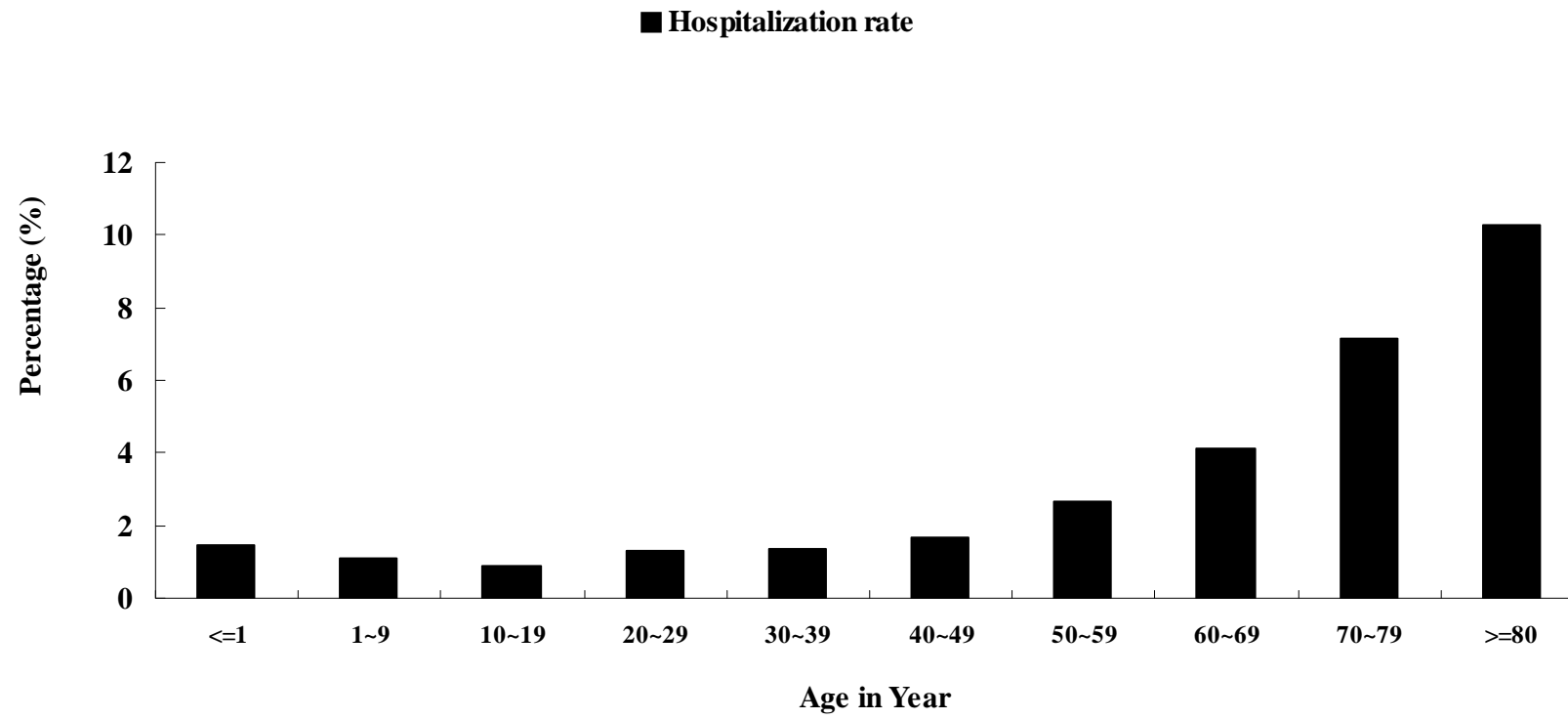


圖 9. Age-specific medical cost per patient in Taiwan, 2000-2005

