

肺炎鏈球菌疫苗的過去、現在與未來

正峯診所 陳稜惠 護理師

前言

肺炎鏈球菌 (Streptococcus pneumoniae, Spn) 所造成的病症一直是國家的防治重點。20-60%的學齡兒童，5-10%的成人鼻咽部經常潛伏此菌，呈無症狀的帶菌狀態 (asymptomatic colonization)，當宿主免疫力不足時，致病性會提高甚者進展為侵襲性肺炎鏈球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD)，包含：敗血症、肺炎、腦膜炎、關節炎、骨髓炎、心包膜炎、溶血性尿毒症、腹膜炎等 (Micoli et al., 2023)。其中65歲以上族群感染IPD的死亡率高達42%，不僅對健康產生威脅也造成社會醫療的沉重負擔 (Sui et al., 2002)。

公費肺炎鏈球菌疫苗在台灣的歷程：

成人接種公費肺炎鏈球菌疫苗在台灣已行之有年，最初自2007年由台塑企業透過「財團法人王詹樣社會福利慈善基金會」捐贈23價多醣體肺炎鏈球菌疫苗 (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23) 提供75歲以上長者接種 (王詹樣基金會, 2018)，2018年起改由疾管署統籌採購，2022年3月4日擴大施打年齡至71歲以上，2023年將13價結合型肺炎

鏈球菌疫苗 (13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13) 也納入公費接種，結合型肺炎鏈球菌疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine, PCV) 最初供給幼兒接種，PCV13的前身有PCV7及PCV10，2009年開始分階段提供高危險群幼兒公費接種PCV7，2013年開始提供2-5歲幼兒公費接種PCV13 (Lu et al., 2019)。表一列出各個肺炎鏈球菌疫苗分別所涵蓋血清型別 (Papke&Cochran, 2023)。

1980-2000年代的肺炎鏈球菌疫苗 (PPV23; PCV7; PCV10)：

Spn致病原來自外層的莢膜多醣 (capsular polysaccharide) 並依據其獨特的聚醣結構，可區分近100種血清型，約30種會感染人類，約20種會造成IPD (Aliberti et al., 2014)。1977年PPV14上市，包含14種純化的莢膜多醣抗原，目前唯一仍使用中的PPV是PPV23於1983年核准上市，用於免疫力正常的成人可使IPD降低56-81%，對免疫力低下者產生的效果較差 (Micoli et al., 2023)。目前預防接種諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 建議首次施打PPV23五年後可再重複一劑，關於

重複接種PPV造成免疫反應低下的疑慮，2001年 Musher發現施打第二劑和第三劑 PPV23，利用幾何平均濃度（geometric mean concentration, GMC）ratio為指標，顯示PPV23未產生免疫低下的反應。Jackson等人比較結合型與多醣體兩種疫苗（PCV13 vs. PPV23）的免疫原性，發現施打PCV13滿一個月的抗體調理吞噬活性測定法（opsonophagocytic activity, OPA）幾何平均效價（geometric mean titer, GMT）高於PPV23，但施打一個月後，兩者的免疫反應都開始下降，一年後兩組之間已未達差異。

由於PPV無法活化T-cell故不適用於兩歲以下幼兒。爾後，科學家們將莢膜多醣體與蛋白質載體結合，如：CRM197，這是一種經過基因改造不具毒性的白喉毒素，使T淋巴細胞能夠辨識之，緊接著，PCV7及PCV10分別於2000年及2009年上市，目前PCV7雖已停產，然而，嬰幼兒常規接種PCV不但大幅下降該族群IPD的發生率，成年人也間接受益，以美國為例，2006年當時嬰幼兒接種率約93%，全年齡層的IPD發生率從1998年每十萬人口有24.4人到2007年每十萬人口13.5人，降幅改變率達45%，其中65歲以上者雖未接種PCV7，IPD降幅改變率卻達37%，針對疫苗血清型的IPD降幅改變率更高達92%

（Pilishvili et al., 2010）。後來發現PCV可減少spn潛藏在嬰幼兒的鼻咽部，於是間接保護成人遭受spn感染，即所謂間接（群體）免疫效應。

2010年代的肺炎鏈球菌疫苗（PCV13）：

PCV常規接種後，除了間接免疫效應之外還觀察到另一種現象，就是替代菌株（replacement strains）的出現。2010年2月份美國食品藥物管理局FDA核准PCV13使用於五歲以下嬰幼兒，暫時克服這個問題。舉例，美國自2000年開始讓五歲以下幼兒接種PCV7，從1998年到2007年，這七種血清型引發的IPD比率，小於五歲者從83%降至2%，大於六十五歲者從56%降至9%，但非疫苗血清型卻增加，特別是19A在全年齡層引發的IPD呈顯著上升（Pilishvili et al., 2010）。台灣也有類似的發現，分析國家衛生研究院「台灣微生物抗藥性監測計畫」（Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR）所收集來自台灣各區醫院的Spn菌株的血清型，2012年的背景，當時施打PCV7，尚未開打PCV13，發現血清型19A的比例最高為20.7%，血清型3也明顯上升為11.2%，僅次於19A。後來PCV13施打後，非疫苗血清型15A為18%；23A為15.7%，又超過19A的10.1%（吳等，2021）。

新的非疫苗血清型出現，透露著疫苗的後續發展方向，可朝向抵禦更多更廣泛的菌株又或者再增列新發的致病性血清型。

2020年代的肺炎鏈球菌疫苗（PCV15與PCV20）：

2021年FDA核准PCV15和PCV20使用於成人，分別於2022年和2023年通過出生滿6周嬰兒也可使用。價數越多代表能抵禦的血清型越多，PCV20台灣目前尚未上市，分析2018-2019年美國IPD發生率中，PCV13涵蓋的血清型佔27%，至於PCV15，PCV20，PPV23額外增加的2種、7種、11種血清型涵蓋率分別佔15%、27%、35%（Isturiz et al., 2021）。有關安全性與免疫原性的研究設計則與現行標準使用的PCV13和PPV23做比較，PCV15與PCV20兩者直接做比較的研究尚付之闕如。Hurley 等人2021年比較單獨施打一劑PCV20對照PCV13施打一個月後再加一劑PPV23，兩組之間一個月後的OPA GMTs及幾何平均上升倍數（geometric mean fold rise, GMFR）無差異。ACIP建議成人接種肺炎鏈疫苗有數種方案可行，以醫囑性複雜度的角度而言，PCV20僅須施打一劑即可最為單純。

Stacey 等人2019年比較施打PCV15對照PCV13一個月後的OPA GMTs及IgG GMCs，結果顯示兩種疫苗交集的血清型該部分PCV15不劣於（non-inferior）PCV13。依據

ACIP建議可知，PCV15與PCV13的接種時程與配套相同一致，兩者都是可以考慮方案（台灣家庭醫學醫學會，2023）。

未來

綜觀上述資料得知，肺炎鏈球菌疫苗的普及接種，使得嬰幼兒及65歲以上長者感染IPD的機會皆大幅下降，早期多醣體疫苗因為無法誘發兩歲以下幼兒的免疫反應，爾後結合型疫苗問世，但技術上，僅針對部分選定的血清型具有防護力，現況出現替代菌株的現象，新的致病菌種超乎既有疫苗所能涵蓋的範圍，還有不同區域盛行的血清型不盡然相同，疫苗所選定的血清型在不同地區展現的防護效果可能也有所不同。另外，肺炎鏈球菌疫苗的接種同時是一個公共衛生的議題，要以政策推行公費常規使用，除了重要性之外，價格的考量亦不容忽視，理想化是讓其他發展中國家也有能力負擔的起，加速接種普及化。有鑑於此，科學家們已著手致力於研發新一代的疫苗，期望能抵禦更廣泛的菌種並降低疫苗的成本（Moffitt & Malley, 2011）。


目前的嘗試的方法有擷取非莢膜蛋白質作為抗原（non-capsular protein antigens），此法可涵蓋超過90種以上血清型，以及非活性全細胞（killed whole cell pneumococcal vaccine）

(Duke & Avci, 2023)，近期以融合蛋白質與多醣體 (protein/polysaccharide hybrid vaccines) 的 24 價 Affinivax (AFX3772)，在第一期和第二期的臨床試驗中探討安全性與免疫原性，結果顯示相比 PPV23 有更佳的免疫反應，與部分 PCV13 血清型相當 (Chichili et


al., 2022)，等待後續有更進一步的研究結果發表。同時期待未來的肺炎鏈球菌疫苗，提供更完整全面性的防護並普及推行於全球，使更多人民受惠，守護人類健康。


表一 各肺炎鏈球菌疫苗涵蓋血清型別

血清型	PPV23	PCV7	PCV10	PCV13	PCV15	PCV20
1	✓		✓	✓	✓	✓
2	✓					
3	✓			✓	✓	✓
4	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5	✓		✓	✓	✓	✓
6A				✓	✓	✓
6B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7F	✓		✓	✓	✓	✓
8	✓					✓
9N	✓					
9V	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10A	✓					✓
11A	✓					✓
12F	✓					✓
14	✓	✓	✓	✓	✓	✓
15B	✓					✓
17F	✓					
18C	✓	✓	✓	✓	✓	✓
19A	✓			✓	✓	✓
19F	✓	✓	✓	✓	✓	✓
20	✓					
22F	✓				✓	✓
23F	✓	✓	✓	✓	✓	✓
33F	✓				✓	✓

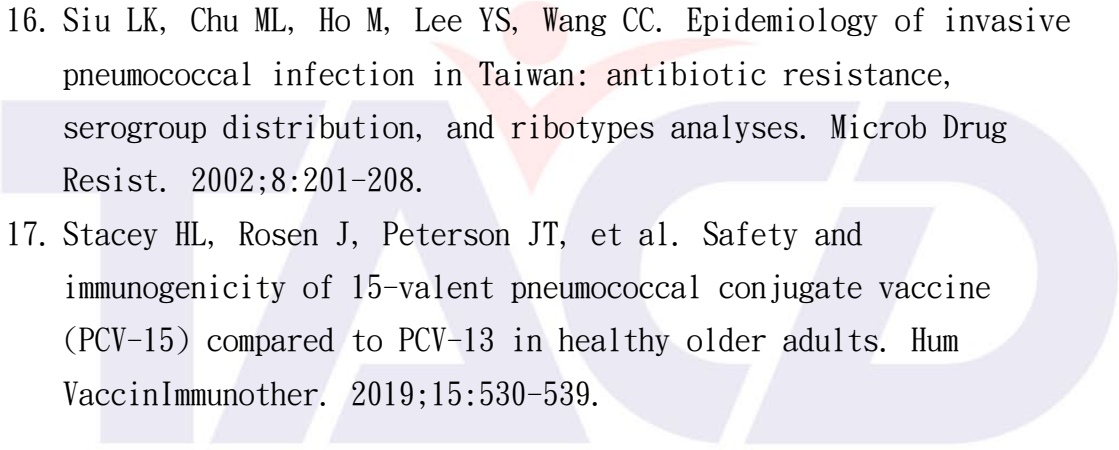


參考資料：

1. 台灣家庭醫學醫學會、成人預防接種時程表（2023），檢自 https://www.tafm.org.tw/ehctafm/s/w/news_news/article/744ee935c2c64f38aeb5e3ccd42e799e（2023.11.25）
 2. 吳綺容、楊采菱。〈台灣肺炎鏈球菌在疫苗施打前後的血清型分布及抗藥性趨勢〉。《感染控制雜誌》31.2（2021）:73-82。
 3. 王詹樣社會福利基金會、捐贈老人肺炎鏈球菌疫苗（2018），檢自 <https://www.wjy.org.tw/j20r/Cc1a00.do>（2023.10.20）
 4. Aliberti, S., Mantero, M., Mirsaedi, M. & Blasi, F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014;20:52 - 58.
 5. Chichili GR, Smulders R, Santos V, Cywin B, Kovanda L, Van Sant C, et al. Phase 1/2 study of a novel 24-valent pneumococcal vaccine in healthy adults aged 18 to 64 years and in older adults aged 65 to 85 years. *Vaccine.* 2022;40:4190 - 8.
 6. Duke, J.A., Avci, F.Y. Emerging vaccine strategies against the incessant pneumococcal disease. *npj Vaccines.* 2023;8:1-9
 7. Hurley D, Griffin C, Young M, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e1489-e1497.
 8. Isturiz R, Grant L, Gray S, et al. Expanded Analysis of 20 Pneumococcal Serotypes Associated With Radiographically Confirmed Community-acquired Pneumonia in Hospitalized US Adults. *Clin Infect Dis.* 2021;73:1216-1222.
 9. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine.* 2013;3:3577-3584.
 10. Lu CY, Chiang CS, Chiu CH, et al: Successful control of *Streptococcus pneumoniae* 19A replacement with a catch-up primary vaccination program in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2019;69:1581-1587
 11. Micoli F, Romano MR, Carboni F, Adamo R, Berti F. Strengths and weaknesses of pneumococcal conjugate vaccines. *Glycoconj J.*
- 



2023;40:135-148.

12. Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin.* 2011;7:919-928.
 13. Moffitt KL, Malley R. Next generation pneumococcal vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:407-413.
 14. Papke J, Cochran M. Pneumococcal Vaccines Update for 2023. *US Pharm.* 2023;48:17-25.
 15. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.
 16. Siu LK, Chu ML, Ho M, Lee YS, Wang CC. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in Taiwan: antibiotic resistance, serogroup distribution, and ribotypes analyses. *Microb Drug Resist.* 2002;8:201-208.
 17. Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:530-539.
- 
- 