

使用7vPCV三年后澳大利亚某地区侵袭性肺炎球菌病血清型的变化

Tove Fitzgerald^a, Peter D Massey^a 和 Fakhrul Islam^a

通讯作者: Tove Fitzgerald (e-mail: Tovelysa.Fitzgerald@hnehealth.nsw.gov.au).

背景: 侵袭性肺炎球菌病 (IPD) 是一种严重的细菌性疾病。疫苗接种能够有效地预防该类疾病的多种现有血清型。本调查的目的是描述澳大利亚某地区IPD的报告发病率, 探索该地区自2005年实施免疫项目以来IPD报告发病率的变化情况, 并描述接种疫苗三年后血清型分布的变化情况。

方法: 计算新南威尔士州北部某地区居民的IPD年度报告发病率。根据现有疫苗血清型进行分析, 对2002–2004年和2008–2010年两个阶段血清型的变化进行比较。

结果: 全年龄组人群IPD年度报告发病率2002–2004年为13.7/10万, 2008–2010年为8.3/10万 (率比[RR]: 0.61, 95%可信区间[CI]: 0.51–0.72)。报告发病率下降幅度最大的是七价肺炎球菌结合疫苗 (7vPCV) 血清型, 全年龄组RR为0.17 (95%CI: 0.12–0.24), 0–4岁年龄组RR为0.03 (95%CI: 0.01–0.11)。2008–2010年, 在新的十三价肺炎球菌结合疫苗 (13vPCV) 所包含而原7vPCV所没有的6种新血清型肺炎球菌所导致的IPD病例占总病例数的40.6%。

讨论: 使用7vPCV显著降低了该疫苗血清型所导致的IPD报告发病率。儿童IPD报告发病率的降低可以直接归因于7vPCV的效果, 而成年人中IPD报告发病率的降低, 最可能的是由于儿童7vPCV项目所带来的间接影响。

侵 袭性肺炎球菌病 (IPD) 是由肺炎链球菌感染引起的一种严重的细菌性疾病, 能够导致菌血症、脑膜炎和肺炎。2岁以下儿童、老年人、免疫抑制人群或慢性病患者具有较高的发病率^[1]。

目前, 已知肺炎链球菌荚膜抗原类型有90种。有些血清型存在于上呼吸道, 而另外一些血清型则与侵袭性疾病关系更加密切。在澳大利亚将肺炎球菌疫苗纳入免疫规划之前, 新南威尔士州83%–85%的14岁以下儿童IPD病例和69%的65岁以上老人IPD病例可归因于七价肺炎球菌结合疫苗 (7vPCV) 相关的7种血清型 (见框图1)^[2]。

澳大利亚自1999年起就实施了肺炎球菌免疫项目, 在50岁以上的原住民和托雷斯海峡岛民中使用二十三价肺炎球菌多糖疫苗 (23vPPV) (见框图2)^[1]。2005年起, 该项目扩展到65岁以上的非原住民。同时, 65岁以下但易于感染IPD的人也被推荐使用该疫苗^[1]。

7vPCV由23vPPV中的7种血清型构成, 自2001年起7vPCV被纳入澳大利亚免疫规划, 接种对象为医学上具有发病风险的儿童以及原住民和托雷斯海峡岛民的儿童^[1]。2005年, 7vPCV的使用扩展到所有2岁以下儿童, 并进行了一次补充免疫 (Catch-up)

框图1. 澳大利亚使用的7vPCV、13vPCV和23vPPV含有的血清型

	血清型
23vPPV	1 2 3 4 5 6B 7F 8 9N 9V 10A 11A 12F 14 15B 17F 18C 19A 19F 20 22F 23F 33F
7vPCV	4 6B 9V 14 18C 19F 23F
13vPCV	1 3 4 5 6A 6B 7F 9V 14 18C 19A 19F 23F

活动。2011年6月, 新的十三价肺炎球菌结合疫苗 (13vPCV) 被纳入澳大利亚免疫规划, 该疫苗中含有23vPPV中所有的另外5种血清型, 另外一种血清型则是13vPCV所独有的 (见框图1)。

按照新南威尔士州公共卫生法案2010, 自2000年12月以来, IPD在新南威尔士州被纳入实验室法定报告疾病。各公共卫生机构将IPD的报告和监测数据录入新南威尔士州法定报告疾病信息管理系统, 也包括完成检测后的血清型数据。

自肺炎球菌疫苗纳入澳大利亚免疫规划以来, 已有一些关于其影响以及13vPCV潜在收益的报道。一项针对2岁以下儿童IPD的全国性研究表明, 在2005年使用肺炎球菌疫苗后, IPD报告发病率降低了74%, 其中7vPCV血清型导致的IPD降低了97%^[3]。当时, 50%的IPD病例是由13vPCV血清型引起的。

^a 澳大利亚纽卡斯尔市亨特新英格兰人类健康署。

投稿日期: 2011年11月3日; 刊发日期: 2012年6月1日

doi: 10.5365/wpsar.2011.2.4.009

框图2. 肺炎球菌免疫项目进程一览表

年份	疫苗
1999	在50岁以上的原住民和托雷斯海峡岛民中使用 Pneumovax 23™
2001	在澳大利亚中部地区的原住民和托雷斯海峡岛民儿童中使用 Prevenar 7™
2003	在所有5岁以下医学上具有发病风险的儿童中使用 Prevenar 7™
2005	所有儿童在2、4和6月龄时接种Prevenar 7™，并对2003年1月1日至2004年12月31日期间出生的儿童进行补充免疫（Catch-up）活动 在所有65岁以上老年人中使用 Pneumovax 23™
2011	所有儿童在2、4和6月龄时接种 Prevenar 13™

在昆士兰北部地区，使用7vPCV后，全年龄组IPD发病率降低了34%。在7vPCV非目标接种人群中，7vPCV血清型的IPD病例数也有所减少，表明7vPCV具有群体效应^[4]。本文作者估计，因直接和间接影响，使用13vPCV能使IPD病例进一步降低64%。澳大利亚不同地区可能具有不同的IPD流行病学特征。

亨特新英格兰（HNE）地方卫生区约有84万人口，农村和城市总面积超过13万平方公里。新南威尔士州约22%的原住民和托雷斯海峡岛民生活在该地区。这一地区65岁以上老年人口约占总人口的17%，预计2030年将上升到25%^[5]。

本调查的目的是描述澳大利亚新南威尔士州某地区在实施免疫规划项目前后的IPD报告发病率。另外一个目的则是探索报告病例中与疫苗相关血清型分布的变化情况。

方法

新南威尔士州北部的HNE地区2002–2010年IPD报告病例数据来源于新南威尔士州卫生部的健康结局信息和统计工具箱。使用SAS9.2进行统计分析。在计算IPD报告发病率时，使用的人口数为澳大利亚统计局的2002–2010年年中居民估计人数。

分两个时间段即2002–2004年和2008–2010年计算各血清型的年报告发病率。这两个时期段分别对应于2005年将免费肺炎球菌疫苗纳入澳大利亚免疫规划之前和之后的时期。比较两段时间的报告发病率并计算率比（RR）及其95%可信区间（CI）。

血清型被分为以下几组：7vPCV血清型，23vPPV血清型，仅23vPPV相关血清型（16种血清型）以及非疫苗相关血清型。那些不被任何疫苗覆盖的血清型被划分为非疫苗相关血清型。对13vPCV中新包含的6种血清型也单独进行了分析，被称为6v[13v-7v]血清型。

亨特新英格兰人类研究伦理委员会认为本项目属于质量改进行动，不需要进行伦理审批。

结果

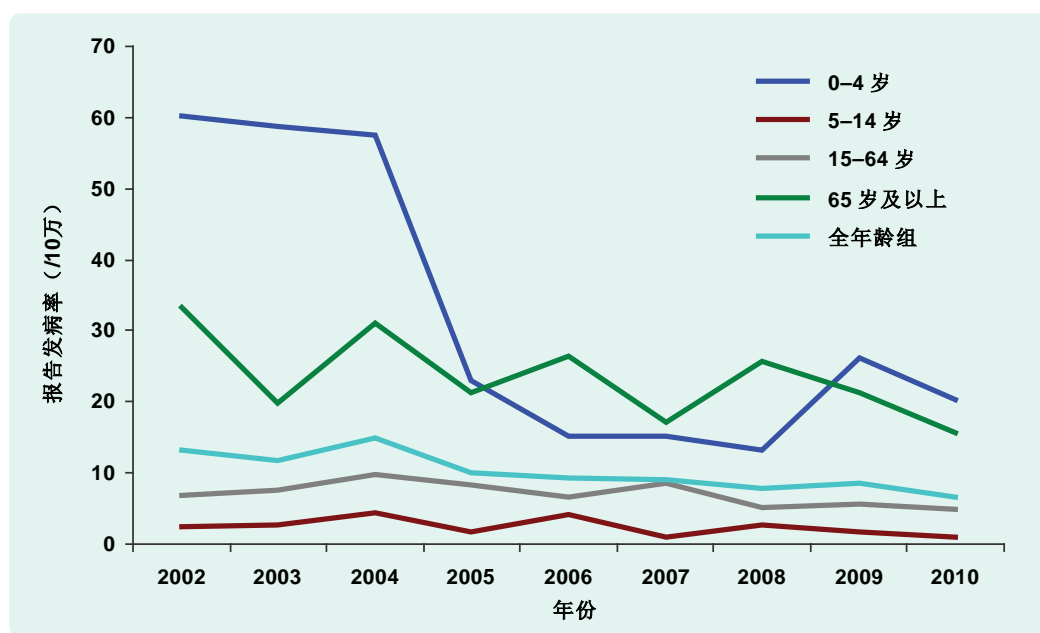
报告的实验室确诊IPD总病例数2002–2004年为339例，2008–2010年为218例。未血清分型的病例数占总病例数的比例2002–2004年为16%（54/339），2008–2010年为6%（13/218）。全年龄组IPD年报告发病率2002–2004年为13.7/10万，2008–2010年为8.3/10万，RR为0.61（95%CI：0.51–0.72）。在各年龄组中，IPD年报告发病率下降幅度最大的为0–4岁年龄组（见图1）。

IPD年报告发病率男性高于女性，2002–2004年分别为16.6/10万和9.3/10万，2008–2010年分别为10.0/10万和6.2/10万。报告发病率下降幅度最大的是7vPCV血清型，全年龄组RR为0.17（95%CI：0.12–0.24）。23vPPV血清型报告发病率同样也有所下降，RR为0.55（95%CI：0.45–0.67）。

仅23vPPV相关血清型报告发病率上升，RR为1.99（95%CI：1.43–2.73）。非疫苗相关血清型报告发病率也上升，RR为3.18（95%CI：1.84–5.49）。由6v[13v-7v]血清型引起的IPD病例数增加，RR为2.43（95%CI：1.61–3.66）。实际上，在0–4岁年龄组中，6v[13v-7v]血清型所导致的IPD病例占总病例数的40.6%（见表1）。

在0–4岁、15–64岁和65岁以上年龄组中，仅23vPPV相关血清型、非7vPCV血清型和6v[13v-7v]血清型所致的IPD均显著上升。另外，在15–64岁和65岁以上年龄组中，非疫苗相关血清型报告发病也显著上升。在这些年龄组中，所有血清型、23vPPV血清型和7vPCV血清型均显著下降。而在5–14岁年龄组，各血清型IPD报告发病率2002–2004年与2008–2010年的差异无显著性（见表1）。

图 1. 新南威尔士州亨特新英格兰地区2002–2010年IPD分年龄组报告发病率



讨论

已发表的研究认为所观察到的儿童IPD报告发病率的降低可以直接归因于使用7vPCV^[6]，本调查支持此观点。成年人中IPD报告发病率的降低，很可能是由于儿童7vPCV免疫项目所带来的间接效果^[7]，本研究也支持此观点，因为仅23vPPV相关血清型所导致的IPD报告发病率在大多数年龄组是上升的。澳大利亚另一个地区^[4]以及国际上^[7]的研究也有类似的结果。

仅23vPPV相关血清型报告发病率在全年龄组中是上升的，且65岁以上年龄组接种率不到60%，这就提示23vPPV所能提供的是个体保护而不是群体效应^[8]。接种儿童鼻咽部携带仅23vPPV相关血清型肺炎球菌的增加，可能对23vPPV的效果产生了负面影响^[4]。由于其它基础疾病，65岁以上老年人个体免疫力差异较大，这也可能会对23vPPV的效果产生不良影响^[9]。

在全年龄组中非疫苗相关血清型所致的IPD报告发病率上升，这与其它文献中描述的血清型替换现象是一致的^[10]。由于荚膜转变和耐药性的增强，19A血清型表现出很强的致病能力，已经能够逃避疫苗选择压力^[11]。而新使用的13vPCV含有19A血清型，如果人群血清型分布保持不变，通过群体效应，成年人中由19A血清型所致的IPD发病率还可能再降低21%。

13vPCV也为降低儿童IPD的疾病负担提供了机会。2008–2010年，在0–4岁年龄组中，6v[13v–7v]血清型所致的IPD病例占总病例数的40.6%。这与2007年的一项全国性研究结果类似^[3]。

本研究发现男性IPD报告发病率高于女性，两个研究时段的各个年龄组都表现为这种现象，其它研究也是如此^[12]。对IPD进行持续的监测是观察评价肺炎疫苗效果以及血清型变化趋势的基本要求。

本研究存在一些不足之处。5–14岁年龄组6v[13v–7v]血清型报告发病率下降，与其它年龄组的结果出现不一致，这可能是由于该年龄组样本量相对较小而导致的精度不足。然而，我们发现7vPCV能够产生群体效应，则与在澳大利亚昆士兰北部另一地区所进行的研究结果一致^[3,4]。

15–64岁年龄组IPD报告发病率下降了35%，这一结果与昆士兰北部研究得到的2.6%降幅有显著差异。这可能是因为研究时期不同所导致的。本研究的时间段是2008–2010年，晚于昆士兰北部研究的2006–2009年，这就使得7vPCV有更多的时间对人群产生影响。地区间血清型和接种率的差异也可能造成影响，这会使本研究结果外推到澳大利亚其它地区时受到限制^[10]。在2005年纳入免疫规划项目之前，HNE地区肺炎球菌疫苗覆盖率不详。而在2008–2010年研究期间，HNE地区24–27月龄儿童接种率超过了95%^[13]。高免疫覆盖率与非疫苗相关血清型的增多有关^[10]。

研究期间，IPD的监测和治疗方案未发生变化。本研究也受现行监测系统监测质量的影响，有一些因素会影响到澳大利亚乡村和不同地区传染病病例报告的比例，如患者就医降低、生物样本的收集和上送减少^[14]。在此期间未发现IPD暴发。

表1. 亨特新英格兰地区2002–2004年和2008–2010年分年龄组、分血清型IPD报告发病率变化情况

疫苗血清型分组	2002–2004年			2008–2010年			率比	95% CI
	人数	%	率(/10万)	人数	%	率(/10万)		
全年龄组								
合计	339	100.0	13.7	218	100.0	8.3	0.61	0.51–0.72
23vPPV	271	79.9	10.9	157	72.0	6.0	0.55	0.45–0.67
7vPCV	215	63.4	8.7	39	17.9	1.5	0.17	0.12–0.24
仅23vPPV	56	16.5	2.3	118	54.1	4.5	1.99	1.43–2.73
非7vPCV	70	20.6	2.8	165	75.7	6.3	2.23	1.69–2.95
非疫苗相关	14	4.1	0.6	47	21.6	1.8	3.18	1.84–5.49
6v (13v-7v)	32	9.4	1.3	82	37.6	3.1	2.43	1.61–3.66
0–4岁组								
合计	92	100.0	58.2	32	100.0	20.0	0.34	0.23–0.51
23vPPV	74	80.4	46.8	23	71.9	14.3	0.31	0.19–0.49
7vPCV	72	78.3	45.6	2	6.3	1.2	0.03	0.01–0.11
仅23vPPV	2	2.2	1.3	21	65.6	13.1	10.35	2.42–44.12
非7vPCV	5	5.4	3.2	29	90.6	18.1	5.72	2.21–14.76
非疫苗相关	3	3.3	1.9	8	25.0	5.0	2.63	0.70–9.90
6v (13v-7v)	2	2.2	1.3	13	40.6	8.1	6.40	1.44–28.38
5–14岁组								
合计	11	100.0	3.1	6	100.0	1.8	0.56	0.21–1.52
23vPPV	10	90.9	2.8	3	50.0	0.9	0.31	0.08–1.12
7vPCV	8	72.7	2.3	2	33.3	0.6	0.26	0.05–1.21
仅23vPPV	2	18.2	0.6	1	16.7	0.3	0.51	0.05–5.68
非7vPCV	2	18.2	0.6	4	66.7	1.2	2.06	0.38–11.24
非疫苗相关	0	0.0	0.0	3	50.0	0.9	–	–
6v (13v-7v)	2	18.2	0.6	1	16.7	0.3	0.51	0.05–5.68
15–64岁组								
合计	131	100.0	8.2	91	100.0	5.4	0.65	0.50–0.85
23vPPV	107	81.7	6.7	73	80.2	4.3	0.64	0.48–0.86
7vPCV	75	57.3	4.7	20	22.0	1.2	0.25	0.15–0.41
仅23vPPV	32	24.4	2.0	53	58.2	3.1	1.56	1.00–2.42
非7vPCV	35	26.7	2.2	65	71.4	3.8	1.75	1.16–2.64
非疫苗相关	3	2.3	0.2	12	13.2	0.7	3.77	1.06–13.35
6v (13v-7v)	16	12.2	1.0	35	38.5	2.1	2.06	1.14–3.72
65岁及以上组								
合计	105	100.0	28.0	89	100.0	20.9	0.75	0.56–0.99
23vPPV	80	76.2	21.3	58	65.2	13.6	0.64	0.46–0.90
7vPCV	60	57.1	16.0	15	16.9	3.5	0.22	0.12–0.39
仅23vPPV	20	19.0	5.3	43	48.3	10.1	1.90	1.12–3.22
非7vPCV	28	26.7	7.5	67	75.3	15.7	2.11	1.36–3.28
非疫苗相关	8	7.6	2.1	24	27.0	5.6	2.65	1.19–5.90
6v (13v-7v)	12	11.4	3.2	33	37.6	7.8	2.43	1.25–4.70

注：仅23vPPV = 23vPPV-7vPCV；非7vPCV = 全人群 - (7vPCV + 未分型)；非疫苗相关 = 全人群 - (23vPPV组 + 未分型)。

结论

尽管存在一定程度的血清型替换现象，本研究证实了7vPCV能够有效地降低澳大利亚某地区的IPD疾病负担。使用13vPCV之后，可能还会持续发生血清型替换现象，但就如使用7vPCV一样，使用13vPCV的影响很可能会同时惠及儿童和成年人。13vPCV

血清型导致的IPD病例数增加，这也意味着使用13vPCV有可能进一步降低HNE地方卫生区的IPD疾病负担。

利益冲突

无申报。

经费

本研究由HNE人类健康署资助。

致谢

感谢临床护理顾问Maggi Osbourn在研究思路的提出和解释数据方面提供的帮助。感谢HNE人类健康署健康保护部主任David Durrheim教授对本文提供的宝贵意见。

引用本文地址:

Fitzgerald T et al. Changes in invasive pneumococcal disease serotypes in a regional area of Australia following three years of 7vPCV introduction. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2012, 3(2):33–38. doi:10.5365/wpsar.2011.2.4.009

参考文献:

1. National Health and Medical Research Council. *The Australian Immunisation Handbook 2008*, 9th Ed. Canberra, Australian Government, 2008.
2. McIntyre PB et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in urban New South Wales, 1997–1999. *The Medical Journal of Australia*, 2000, 173 Suppl:S22–226. PMID:11062802
3. Williams S et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Australian children after introduction of a 7 valent pneumococcal conjugate vaccine. *The Medical Journal of Australia*, 2010, 194(3): 392–396. PMID:21299484
4. Hanna JN et al. Invasive pneumococcal disease in non-Indigenous people in north Queensland, 2001–2009. *The Medical Journal of Australia*, 2010, 193:392–396. PMID:20919968
5. Hunter New England Population Health. *HEALTHeRESOURCE*. New South Wales, Hunter New England Health, 2010 (<http://www2.hnehealth.nsw.gov.au/HNEPH/HHNE/dem/demHNEpoppyr.htm>, accessed 20 February 2012).
6. World Health Organization. Changing epidemiology of pneumococcal serotypes after introduction of conjugate vaccine: July 2010 report. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 83(43):435–436 (<http://www.who.int/wer/2010/wer8543.pdf>, accessed 7 May 2012).
7. Miller E et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:760–768. doi:10.1016/S1473-3099(11)70090-1 PMID:21621466
8. New South Wales Population Health Survey. 2009 Summary Report on Adult Health. Vaccinated against pneumococcal disease in the last 5 years by area health service in NSW. North Sydney, New South Wales Department of Health, 2010 (http://www.health.nsw.gov.au/resources/publichealth/surveys/hsa_09summary.pdf, accessed 20 October 2011).
9. Ridda I et al. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine*, 2009, 27:1628–1636. doi:10.1016/j.vaccine.2008.11.098 PMID:19100304
10. Hanquet G et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerging Infectious Diseases*, 2010, 16:1428–1439. doi:10.3201/eid1609.100102 PMID:20735928
11. Bruggeman A et al. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathogens*, 2007, 3:1628–1635. doi:10.1371/journal.ppat.0030168 PMID:18020702
12. *Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in 2009*. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2009, 166–168 (http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0910_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf, accessed 7 May 2012).
13. *Australian Childhood Immunisation Register Coverage Report. LGA by age group, 2008–2010*. Canberra, Australian Government Department of Human Services, 2011.
14. Slaon-Gardner T et al.; NNDSS Annual Report Writing Group. Australia's notifiable disease status, 2009: annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System. *Communicable Diseases Intelligence*, 2011, 35:61–131. PMID:22010505