淺談肺炎鏈球菌疫苗

林聖翔 蘇連益

肺炎在台灣國人十大死因長期位居第3名，近幾年COVID-19全球大流行，導致嚴重特殊傳染性肺炎死亡人數增加。而在疫情前後，主要為細菌性肺炎在威脅國人健康，因此如何預防感染及減少併發症是重要課題，本次整理肺炎鏈球菌疫苗相關資訊供醫療人員參考。

一、介紹與背景

肺炎鏈球菌 (Streptococcus pneumoniae, pneumococcus) 是一種革蘭氏陽性雙球菌，其表面具多醣體莢膜 (polysaccharide capsule)，此與致病力有關，目前根據莢膜多醣類抗體，可鑑定出超過100種血清型。臨床上由20幾種型別導致嚴重疾病，根據不同地域及年齡層血清型不盡相同[1]。

人類鼻咽部經常潛伏細菌，呈無症狀的帶菌狀態。病菌主要透過飛沫傳染。當宿主免疫力不足時，致病性會提高並可能進展為感染症。常見感染包括中耳炎、鼻竇炎和肺炎。若發生菌血症，後續可能出現腦膜炎、關節炎、骨髓炎、化膿性關節炎、心包膜炎及腦膿瘍等。而侵襲性肺炎鏈球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD) 是指由正常情況下無菌部位分離出肺炎鏈球菌而證實的感染[1,2]。

感染好發於嬰幼兒及65歲以上長者，另有其他高危險群包括：(1)脾臟功能缺損或脾臟切除、(2)先天或後天免疫功能不全 (含括愛滋病毒感染者) 、(3)人工耳植入者、(4)慢性疾病：慢性腎病變、慢性心臟疾病、慢性肺臟病、糖尿病、慢性肝病與肝硬化病人、酒癮者、菸癮者等、(5)腦脊髓液滲漏者、(6)接受免疫抑制劑或放射治療的惡性腫瘤者或器官移植者。而其中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[1]。

二、防疫措施與流行病學

針對傳染性疾病的管理策略主要包括各項防疫措施與監測系統。

1. 防疫措施：在預防侵襲性肺炎鏈球菌感染症的各項措施中，疫苗施打政策是其中重要的方式，高危險族群可依照建議，接受預防注射以保護自己不受感染。

目前國際上的肺炎鏈球菌疫苗主要根據作用機轉分為：(1)純化細菌莢膜多醣體的次單元疫苗 (pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV，例：PPV23) ；以及(2)結合了純化夾膜多醣體與T細胞刺激蛋白載體的結合型次單元疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine, PCV，例：PCV7, PCV10, PCV13, PCV15, PCV20, PCV21) 。兩類皆屬不活化

疫苗，可與其他疫苗分開不同部位同時接種或間隔任何時間接種。

目前臺灣臨床上可供使用的有1種多醣體疫苗PPV23和2種結合型疫苗PCV13及PCV15。而美國已分別於2021年及2024年分別核准PCV20及PCV21。

2. 監測系統：美國疾病管制局自1995年建置主動監測系統 Active Bacterial Core Surveillance, ABCs可以瞭解每年侵襲性肺炎鏈球菌感染人數統計及進行各項防疫措施後的演變概況，加以評估該進行哪種疾病防治策略。

3. 美國流行病學：於1997年粗估全年有61,800感染侵襲性肺炎鏈球菌個案，死亡案例有 6,100人，在1歲以下幼兒，年發生率高達每十萬人有 178.7及 142.9人的感染率。2000年開始小於五歲嬰幼兒接種PCV7，於2004年年發生率降低到每十萬人有 31.7及37.0人[3,4]。

(1) 群體免疫效應：疫苗可減少細菌潛藏在嬰幼兒的鼻咽部，間接保護成人遭受感染。常規接種疫苗不但大幅減少嬰幼兒IPD發生率，成人也同時受益，2006年當時嬰幼兒接種率約93%，其中65歲以上者雖未接種疫苗，IPD降幅改變率卻達37%[2]。

(2) 血清型分佈改變：推動疫苗接種政策後，發現2004年後感染人口數並沒有持續下降的趨勢。同時經由1998-1999年與 2005年比較，一歲以下幼兒 PCV7包含的血清型別發生率由每十萬人144.0人降到 2.7人，但在非 PCV7包含的血清型別發生率由每十萬人26.5人反升到 37.3人；此外，各國陸續也出現非疫苗血清型增加，特別是19A在全年齡層引發的IPD呈顯著上升。隨著新的PCV13疫苗於2011年上市及引進施打，其對於新的流行血清型有了保護作用 (比PCV7多出6種血清型包含1,3,5,6A,7F,19A)。到了2013年，年發生率降到每十萬人有 15.2及15.1人[3]。

4. 台灣流行病學：在2007年台灣將侵襲性肺炎鏈球菌感染症納入第四類法定傳染病進行監測。2012至2019年間，臺灣IPD的確定個案數介於400至800例，主要集中在未滿5歲的嬰幼兒及65歲以上的成人。近3年臺灣IPD的確定個案數約200例左右，分析2020年發病個案，5歲以下嬰幼兒最常見的為血清型15, 23A, 19A,11A及35，而65歲以上長者最常見的為血清型15, 23A, 3, 23F及19A。2021年粗略致死率約 10.7%，顯示侵襲性肺炎鏈球菌感染症仍是國人重要傳染性疾病。

台灣陸續引進疫苗，並推出施打政策，PCV7、PCV10、PCV13及PCV15分別於2005、2010、2011及2022年在台灣上市，初期為自費施打，在 2009年開始5歲以下高危險群公費施打PCV7；自 2012年開始改為PCV13，自2015年起，PCV13納入嬰幼兒常規接種，採2+1 (2劑基礎劑，1劑追加劑) 之3劑接種時程。另外，成人接種公費疫苗也行之有年，最初自2007年由民間捐贈PPV23提供75歲以上長者接種，2018年起改由疾管署統籌採購，2022年擴大施打年齡至71歲以上。血清型分佈改變同樣發生在台灣，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, TSA

R) 所收集來自各醫院的菌株的血清型，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%。各國在引入PCV13後，導致非疫苗血清型出現，這導致世界各國侵襲性肺炎球菌感染血清型中 15A、 35B、 11A、 22F和 8的患病率顯著增加。台灣同樣也發現在血清型 15A及35B菌株增加， 但11A及 22F今年均只佔有1.7%，也並未分離到血清型8菌株 ，似乎國內血清型流行變化並非完全與其他國家相同[3]。

三、各類疫苗簡介

1. 肺炎鏈球菌多醣體疫苗：在疫苗免疫誘導方面，此種疫苗可活化B細胞淋巴球，但不會活化T細胞淋巴球，所以誘導出來的免疫反應持續時間較短且無法產生免疫記憶。此外2歲以下的嬰幼兒因免疫系統尚未發育成熟，對多醣體抗原的免疫反應不佳，故不建議使用。

傳統上，PPV23雖然較PCV13涵蓋較多的血清型，但無法降低鼻咽部帶菌，且保護時間較短需要重複接種。若於短期內重複接種可能會出現抗體產生反應低下 (hyporesponsiveness) 的情形。PPV23使用在55歲以下具免疫力成人，能有效預防85-90%IPD，但若使用在較年長者，疫苗效力會隨著接種對象年紀增長而減弱，對於80歲以上長者接種PPV23五年後已無益處[4]。

2. 肺炎鏈球菌結合型疫苗：將莢膜多醣體結合上蛋白質載體製成，蛋白質載體可讓T細胞淋巴球較容易辨識，且幫助B細胞淋巴球產生抗體，對於免疫系統尚未成熟的嬰幼兒亦可產生良好的免疫反應及持久的免疫記憶。此外，PCV13能刺激黏膜免疫，可降低鼻咽部肺炎鏈球菌帶原，進而降低病原擴散。相對於PPV23，PCV13使用在65歲以上長者，能預防75%其涵蓋血清型肺炎鏈球菌所引起IPD及約45%肺炎鏈球菌肺炎，且疫苗效力在平均四年追蹤期中可持續維持[4]。

(1) PCV15：已於2021年獲得美國FDA (U.S. Food and Drug Administration) 的核准並於2022年9月取得台灣FDA核可，相較於PCV13多了22F,33F二種血清型。

(2) PCV20：於2021年獲得美國FDA的核准。PCV20分別含括PCV13的所有血清型與7種額外血清型 (8、10A、11A、12F、15B、22F 和 33F) 。此外，相較於PPV23比PCV20少了血清型6A，而多了額外4種血清型 (2, 9N, 17F, 20) 。

(3) PCV21：2024年獲得美國FDA核准，相較於PCV20少了10種血清型(1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 15B, 18C, 19F, 23F，註：PCV13+PPV23可覆蓋範圍)，與傳統的肺炎鏈球菌疫苗 (PCV15、PCV20和PPV23) 相比多了額外8種血清型(15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B)。PCV21於在血清型分佈變化後有望為成人高風險群體提供更廣泛的保護。

各個肺炎鏈球菌疫苗分別涵蓋不同血清型別，如表一。

表一 各肺炎鏈球菌疫苗涵蓋血清型別[5]

	1	2	3	4	5	6A	6B	7F	8	9N	9V	10A	11A	12F	14	15A	15B	15C	16F	17F	18C	19A	19F	20	22F	23A	23B	23F	24F	31	33F	34	35B
PCV7				■			■				■				■								■					■					
PCV10	■			■	■		■	■			■				■								■					■					
PCV13	■		■	■	■	■	■	■			■				■						■	■	■					■			■		
PCV15	■		■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■		■				■	■	■		■			■			■		
PCV20	■		■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■		■				■	■	■		■			■			■		
PPSV23	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■		■			■	■	■	■	■	■			■			■		
PCV21			■			■		■	■	■		■	■	■		■		■	■	■		■		■	■	■	■		■	■	■		■

四、疫苗的免疫反應與安全性

過去，疫苗誘導的免疫效力通常通過Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)方法檢測抗體濃度來進行評估；但該方法只能通過抗原抗體交互作用單純反應抗體總量，而無法排除其中無功能抗體的干擾。近年來多項研究指出，因為抗體是通過促進吞噬細胞對肺炎球菌的調理吞噬作用來提供保護力的，通過直接檢測抗體的調理吞噬活性Opsonophagocytic activity (OPA) 來評估疫苗效力更為可靠[6]。目前，WHO 已經建議在肺炎球菌疫苗的臨床免疫效力評價中使用OPA法進行檢測[7]。

1. PCV15試驗：

免疫反應試驗：在目前發表試驗中，PCV15對13個與PCV13共同血清型的免疫反應與PCV13相當，並且在PCV15獨有的22F和33F血清型上，均顯示出顯著的免疫優勢。OPA GMTs在這兩個血清型中均顯著高於PCV13，表明PCV15在提供廣泛保護上具備優勢。

(1) PNEU-AGE[8]和 PNEU-PATH[9] 試驗分別在老年人中確認了PCV15的良好免疫反應及與PCV13相似的安全性。

(2) PNEU-DAY[10]試驗強調了PCV15在年輕成人中的免疫反應，特別是在高風險族群中表現出顯著反應。

(3) PNEU-WAY[11]和PNEU-STEM[12]試驗分別在HIV感染者和造血幹細胞移植病人中，證實PCV15在高風險族群中的強大免疫反應及安全性。

(4) V114-007[13]試驗在已接種PPSV23的65歲及以上成人中，表明PCV15仍具有良好的免疫保護。

安全性：PCV15的安全性在7個隨機對照試驗（共5,630名成人，包含302名人類免疫缺乏病毒感染者）中，最常見的不良反應是注射部位疼痛、疲勞和肌肉痛，接種後6個月內嚴重不良事件的發生率於PCV15為2.5%，於PCV13為2.4%，沒有嚴重不良事件或死亡被認為與研究疫苗有關[14]。

2. PCV20試驗：

免疫反應試驗：PCV20在不同年齡層及接種背景中的免疫反應和安全性，並與PCV13和PPSV23進行比較。PCV20在試驗中展現了對7個PCV20獨有血清型的顯著免疫反應優勢，且與PCV13在13個共同血清型上的免疫反應相當。

(1) B7471007[15]試驗在初次接種肺炎鏈球菌疫苗的成人，證實PCV20的免疫反應不劣於PCV13。

(2) B7471006[16]試驗針對65歲及以上曾接種過肺炎鏈球菌疫苗的成人，PCV20對所有

20個血清型均展現出強勁的免疫反應，特別是獨有的7個血清型的免疫反應顯著優於PPSV23，OPA GMTs顯著提升。

(3) B7471009[17]試驗在東亞地區的60歲以上成人中進行，PCV20在13個與PCV13共同血清型的免疫反應不劣於PCV13，值得注意的是血清型8未達到統計學非劣效標準，但其免疫反應仍具有臨床意義。

安全性：PCV20的安全性在6個隨機對照試驗 (4,552位免疫力健全的成人) 中，最常見的不良反應是注射部位疼痛、肌肉痛、疲勞、頭痛和關節痛，這些反應通常為輕至中度且短暫，接種後6個月內嚴重不良事件的發生率於PCV20為1.5%，於控制組中為1.8%，並未顯示出顯著增加的風險，沒有嚴重不良事件或死亡被認為與研究疫苗有關[14]。

3. PCV21試 ：

(1) STRIDE-3[18] 試驗針對2663名18歲及以上健康成人的試驗，隨機分配至PCV21或PCV20組。PCV21對10個與PCV20共同的血清型免疫反應不劣於PCV20，並且在11個PCV21特有的血清型中有10個顯示出更優的免疫反應，OPA GMTs和抗體四倍增率顯著高於PCV20。

(2) STRIDE-6[19] 試驗針對50歲及以上曾接種過肺炎鏈球菌疫苗的成人的試驗，共招募717名受試者。PCV21對21個血清型均展現強勁的免疫反應，特別是在PCV21獨有的血清型 (如23A、35B等) 上，OPA GMTs顯著高於PCV15，顯示出更強的免疫反應。

安全性：在4項隨機對照試驗 (6038位成人，4,020 名接種者中 PCV21 的安全性與 2,018名對照疫苗) 中，PCV21的安全性與對照疫苗相當 (接種者比例為63.3% vs 63.9%) 。注射部位疼痛發生率為PCV21組55.6%，對照組54.5%。PCV21組比對照組更常見的全身不良事件包括疲勞 (27.1% vs 23.7%) 、頭痛 (18.4% vs 15.5%) 和肌肉痛 (11.3% vs 7.5%) 。大多數不良事件為輕度或中度，對日常生活影響有限。發現4例可能危及生命的不良事件 (PCV21組3例，對照組1例)[5] 。

五、疫苗接種建議：

1. 美國：美國預防接種委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 探討PCV15、PCV20及PCV21的療效及安全性， 根據系統性文獻收尋結果， 使用Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)進行證據等級評定並形成建議[20]。

美國在2022年對於成人肺炎鏈球菌疫苗發表建議：從未接種過者，可(1)接種1劑PCV20；或(2)接種PCV15，間隔至少1年再接種1劑PPV23。近期針對PCV21提出了具體的接種建議，如表二[5]。

根據建議，所有65歲及以上的成人，或19至64歲之間有特定風險條件 (如慢性疾病或免疫功能低下) 且未接種過肺炎鏈球菌疫苗或其疫苗接種史不明的成人，都應考慮接種疫苗。具體來說，可以選擇PCV21作為接種方案。此外，對於那些先前接種過PCV13或PPV23疫苗的成人，PCV21也被視為一個後續接種選項。

總結來說，ACIP指出PCV21作為新的選項，預期能進一步降低由其特有血清型引起的肺炎鏈球菌疾病，尤其是對高風險成人群體。未來，公共衛生機構將持續監測該疫苗的安全性和實際效果，以便進一步優化接種策略。

2. 台灣：在台灣肺炎指引2018年版，對於19歲以上至未滿65歲的成人高風險族群，也建議先接種PCV13，間隔八週後再接種PPV23，其建議等級為1B21。根據衛生福利部疾病管制署的肺炎鏈球菌疫苗接種建議，針對不同年齡及接種歷史的人群提供詳細的接種建議：

(1) 65歲及以上未接種過肺炎鏈球菌疫苗者，建議接種PCV13或PCV15，之後接種PPV23，並且PPV23應在PCV13/PCV15接種後至少1年後接種。

(2) 65歲後曾接種過PPV23者，建議接種PCV13，間隔至少1年。

(3) 65歲前已經接種PCV13/15及PPV23者，無需重複接種，除非存在新的風險因素。

(4) 18歲及以上具高風險因子者，例如免疫功能不全、慢性腎病、或長期使用免疫抑制劑者，建議同樣先接種PCV13或PCV15，然後接種PPV23，並根據病人具體健康狀況調整接種時間。

這些建議針對不同接種背景提供了具體的指導，尤其是對於高風險病人，要求更積極的接種計劃以降低感染風險，如表三。

台灣的疫苗血清覆蓋率：2007年台灣使用之PPV23 及 PCV13， 其血清型覆蓋比例接近8成分別為 77.7%及 76.8%23。到了2021年，PPV23 及 PCV13血清型覆蓋比例低於5成分別為 44.2%及 41.9%。目前國際已有PCV20供臨床使用，不久可能會取代目前 13價疫苗使用。但PCV20所增加的血清型別 8、 10A、11A、 12F、 15B、 22F及 33F，在國內佔比並不高，在2021年該疫苗的涵蓋比率也只有48.3%[3]

表三、台灣衛生福利部疾病管制署的肺炎鏈球菌疫苗接種建議[22]

先前接種疫苗歷史		建議接種疫苗	備註
65歲及以上			
未接種		PCV13/PCV15 → PPV23	PPV23應在接種PCV13/15後至少1年接種
65 歲以後曾接種	PPV23	PCV13	間隔至少1年
	PCV13/15	PPV23	間隔至少1年
	PCV13/15及PPV23	無須再接種PCV13及PPV23	
65 歲以前曾接種	PPV23	PCV13	間隔至少1年
	PCV13/15	PPV23	間隔至少1年
	PCV13/15及PPV23	建議待更多價數之新肺炎鏈球菌疫苗上市後再依接種建議接種	
18歲（含）以上未滿65歲高危險群[註]			
未接種		PCV13/PCV15 → PPV23→ PPV23	PPV23應在接種PCV13/15後至少8週接種 第2劑PPV23與第1劑PPV23應間隔至少5年
接種過 1 劑 PPV23		PCV13/PCV15→ PPV23	PPV23間隔至少 1 年再接種 1 劑 PCV13/15
接種過 2 劑 PPV23		PCV13/PCV15	PPV23間隔至少 1 年再接種 1 劑 PCV13/15
接種過 1 劑 PCV13/15		PPV23→ PPV23	PPV23應在接種PCV13/15後至少8週接種 第2劑PPV23與第1劑PPV23應間隔至少5年
接種過 1 劑 PCV13/15 與 1 劑 PPV23		PPV23	第2劑PPV23與第1劑PPV23應間隔至少5年

註：高危險群包含下列五大類疾病：a. 脾臟功能缺損或脾臟切除、b. 先天或後天免疫功能不全、c. 人工耳植入者、d. 腦脊髓液滲漏e. 正在接受免疫抑制劑或放射治療的惡性腫瘤及器官移植者

六、總結與臨床意義

肺炎鏈球菌是呼吸道常見的感染源，好發於5歲以下兒童及65歲以上長者。在高危險族群也容易造成侵襲性肺炎鏈球菌感染。疫苗仍是目前被認為最有效預防感染的方法。新一代疫苗陸續上市，將更新肺炎鏈球菌接種建議，使高危險族群得到更廣泛及有效的保護。

隨著未來更多臨床和真實世界數據的累積，PCV20和PCV21有望成為肺炎鏈球菌感染防治的選擇，並成為不同年齡層預防策略中的重要組成。真實世界數據為臨床醫師在選擇疫苗時提供更具臨床意義的依據，使其能更靈活地應對不同病人的需求。未來的研究和應用中，這些新型疫苗將繼續探索與其他疫苗的聯合接種策略，優化在臨床上的應用，並可能進一步擴展血清型覆蓋範圍，以應對不斷變化的肺炎鏈球菌感染挑戰。

七、總結與臨床意義

1. 龔妍心、紀鑫 (2023) 。高危險族群肺炎鏈球菌感染之預防。醫療品質雜誌，17(4)，68-73。https://doi.org/10.53106/199457952023071704009
2. 陳棱惠. (2024). 肺炎鏈球菌疫苗的過去、現在與未來. 台灣基層糖尿病協會訊, 2024(03), 24-29.
3. 江春雪, 蘇韋如, 王恩慈, 張秀芳, 蕭惠心, 姚淑滿, 陳英彥, 沈依慧, 王佑君, 周聖萍, 黃淑卿, 石雅莉, & 魏子傑. (2021). 疫苗可預防肺炎鏈球菌的分子流行病學分析. 衛生福利部疾病管制署.
4. 楊育彰、陳鏡任、葉孟奇 (2022) 。COVID-19疫情下19歲至64歲成人肺炎鏈球菌疫苗接種建議。家庭醫學與基層醫療，37(4)，103-109。
5. Kobayashi, M., Leidner, A. J., Gierke, R., Farrar, J. L., Morgan, R. L., Campos-Outcalt, D., Schechter, R., Poehling, K. A., Long, S. S., Loehr, J., & Cohen, A. L. (2024). Use of 21-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 73(36), 793–798.
6. Schuerman, L., Wysocki, J., Tejedor, J. C., et al. (2011). Prediction of pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease using opsonophagocytic activity and antibody concentrations determined by enzyme-linked immunosorbent assay with 22F adsorption. Clinical Vaccine Immunology, 18(12), 2161–2167.
7. World Health Organization. (2007). Meeting report: WHO workshop on standardization of pneumococcal opsonophagocytic assay. Geneva: World Health Organization.

8. Platt, H. L., Cardona, J. F., Haranaka, M., Schwartz, H. I., Narejos Perez, S., Dowell, A., Chang, C. J., Dagan, R., Tamms, G. M., Sterling, T., Morgan, L., Shi, Y., Pedley, A., Musey, L. K., & Buchwald, U. K. (2022). A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of PCV15, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). Vaccine, 40(1), 162–172.

9. Song, J. Y., Chang, C. J., Andrews, C., Diez-Domingo, J., Oh, M. D., Dagan, R., Hartzel, J., Pedley, A., Li, J., Sterling, T., Tamms, G., Chiarappa, J. A., Lutkiewicz, J., Musey, L., Tu, Y., Buchwald, U. K., & PCV15-016 (PNEU-PATH) study group. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of PCV15, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). Vaccine, 39(43), 6422–6436.

10. Hammitt, L. L., Quinn, D., Janczewska, E., Pasquel, F. J., Tytus, R., Rajender Reddy, K., Abarca, K., Khaertynova, I. M., Dagan, R., McCauley, J., Cheon, K., Pedley, A., Sterling, T., Tamms, G., Musey, L., & Buchwald, U. K. (2021). Immunogenicity, safety, and tolerability of PCV15, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in immunocompetent adults aged 18-49 years with or without risk factors for pneumococcal disease: A randomized phase 3 trial (PNEU-DAY). Open Forum Infectious Diseases, 9(3), ofab605.

11. Mohapi, L., Pinedo, Y., Osiyemi, O., Supparatpinyo, K., Ratanasuwan, W., Molina, J. M., Dagan, R., Tamms, G., Sterling, T., Zhang, Y., Pedley, A., Hartzel, J., Kan, Y., Hurtado, K., Musey, L., Simon, J. K., & Buchwald, U. K. (2022). Safety and immunogenicity of PCV15, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. AIDS, 36(3), 373–382.

12. Wilck, M., Cornely, O. A., Cordonnier, C., Velez, J. D., Ljungman, P., Maertens, J., Selleslag, D., Mullane, K. M., Nabhan, S., Chen, Q., Dagan, R., Richmond, P., Daus, C., Geddie, K., Tamms, G., Sterling, T., Patel, S. M., Shekar, T., Musey, L., & Buchwald, U. K. (2023). A phase 3, randomized, double-blind, comparator-controlled study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of PCV15, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients (PNEU-STEM). Clinical Infectious Diseases, 77(8), 1102–1110.

13. Peterson, J. T., Stacey, H. L., MacNair, J. E., Li, J., Hartzel, J. S., Sterling, T. M., Benner, P., Tamms, G. M., & Musey, L. K. (2019). Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 15(3), 540–548.
14. Kobayashi, M., Farrar, J. L., Gierke, R., Britton, A., Childs, L., Leidner, A. J., Campos-Outcalt, D., Morgan, R. L., Long, S. S., Talbot, H. K., Poehling, K. A., & Pilishvili, T. (2022). Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 71(4), 109–117.
15. Essink, B., Sabharwal, C., Cannon, K., Frenck, R., Lal, H., Xu, X., Sundaraiyer, V., Peng, Y., Moyer, L., Pride, M. W., Scully, I. L., Jansen, K. U., Gruber, W. C., Scott, D. A., & Watson, W. (2022). Pivotal phase 3 randomized clinical trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥18 years. Clinical Infectious Diseases, 75(3), 390–398.
16. Cannon, K., Elder, C., Young, M., Scott, D. A., Scully, I. L., Baugher, G., Peng, Y., Jansen, K. U., Gruber, W. C., & Watson, W. (2021). A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. Vaccine, 39(51), 7494–7502.
17. Haranaka, M., Song, J. Y., Huang, K. C., de Solom, R., Yamaji, M., McElwee, K., Kline, M., Aizawa, M., Peng, Y., Scully, I., Kogawara, O., Gruber, W. C., Scott, D. A., & Watson, W. (2024). A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan. Vaccine, 42(5), 1071–1077.
18. Platt, H. L., Bruno, C., Buntinx, E., Pelayo, E., Garcia-Huidobro, D., Barranco-Santana, E. A., Sjoberg, F., Song, J. Y., Grijalva, C. G., Orenstein, W. A., Morgan, L., Fernsler, D., Xu, W., Waleed, M., Li, J., & Buchwald, U. K. (2024). Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, PCV21 (STRIDE-3): A randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. The Lancet Infectious Diseases, 24(10), 1141–1150.

19. Scott, P., Haranaka, M., Choi, J. H., Stacey, H., Dionne, M., Greenberg, D., Grijalva, C. G., Orenstein, W. A., Fernsler, D., Gallagher, N., Zeng, T., Li, J., & Platt, H. L. (2024). A phase 3 clinical study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of PCV21 in pneumococcal vaccine-experienced adults 50 years of age or older (STRIDE-6). Clinical Infectious Diseases. Advance online publication.
20. 趙芯葦、林家揚、陳俊傑、陳宣志 (2024) 。成人肺炎鏈球菌疫苗的現況與最新建議。家庭醫學與基層醫療，39(1)，2-9。
21. Chou, C. C., Shen, C. F., Chen, S. J., Chen, H. M., Wang, Y. C., Chang, W. S., Chang, Y. T., Chen, W. Y., Huang, C. Y., Kuo, C. C., Li, M. C., Lin, J. F., Lin, S. P., Ting, S. W., Weng, T. C., Wu, P. S., Wu, U. I., Lin, P. C., Lee, S. S., ... Lin, M. C. (2019). Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 52(1), 172–199.
22. 衛生福利部疾病管制署. (2024). 成人預防接種建議時程表 (1130603版). Retrieved from https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/MoZgDU5xEilvKbL54nUTEg
23. Hsieh, Y. C., Lin, P. Y., Chiu, C. H., et al. (2009). National survey of invasive pneumococcal diseases in Taiwan under partial PCV7 vaccination in 2007: Emergence of serotype 19A with high invasive potential. Vaccine, 27(38), 5513–5518.