

東 海 大 學

工業工程與經營資訊學系

高階醫務工程與管理碩士在職專班

碩士論文

成人肺炎鏈球菌感染後住院

對增加末期腎臟病病症的危險性探討

-以健保資料庫分析

研究生：黃士婷

指導教授：王立志 教授

陳甫州 教授

中華民國一〇二年六月

**Pneumococcal Pneumonia Increases Risk of End-Stage
Renal Disease in Adult Patients : A Nationwide
Population-Based Cohort Study in Taiwan**

By
Shih-Ting Huang

Advisor : Prof. Li-Chih Wang

Prof. Fu-Chou Cheng

A Thesis
Submitted to Tunghai University
in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Health Administrationn

June 2013

Taichung , Taiwan , Republic of China

成人肺炎鏈球菌感染後住院對增加末期腎臟病病症的危險性探討 -以健保資料庫分析

學生：黃士婷

指導教授：王立志 教授

陳甫州 教授

東海大學工業工程與經營資訊學系高階醫務工程與管理碩士在職專班

摘 要

感染性疾病是否會增加末期腎臟病的危險，在目前已知研究報告中仍只有小型病例報告。肺炎鏈球菌感染之盛行率佔成人社區性肺炎的第一位，台灣末期腎臟病之新發率及盛行率更是佔全球之冠。所以本研究想知道在成人常見之肺炎鏈球菌感染過後，是否會增加後續末期腎臟病的危險。本研究實施以台灣全人口資料庫來做的回溯性世代研究：自 1988 年到 2010 年共有 18302 例肺炎鏈球菌感染之住院病例數的資料被收集，其病例呈報資料是由國家衛生研究院資料庫(National Health Insurance Research Database：NHIR)所提供。其對照組之世代族群是由正常人按年齡及性別、與實驗組按照 1 比 3 的比例去選出，共有 73208 例。其後兩世代之人群分別追蹤其末期腎臟病之疾病發生率及相關危險因子之危險比。

由實驗結果得知，肺炎鏈球菌感染後之族群之後發生末期腎臟病的機率比對照組高出 2.82 倍(95% CI, 2.70-2.95)的危險。在次族群分析方面，年齡大於 35 歲之肺炎鏈球菌感染後之族群，其疾病發生率比率高於同年齡層之對照組族群(IRR, 10.7; 95% CI=8.81-13.0)。經過調整其他危險因子如年齡、性別、及慢性併發症之後，肺炎鏈球菌感染此因子其危險比為 2.03 倍(95% CI, 1.75-2.34, $P < 0.001$)。由末期腎臟病之累計疾病發生率曲線可知，肺炎鏈球菌感染後之族群其之後罹患末期腎臟病的機率比正常對照組而言有明顯上升($P < 0.001$ by log-rank test)。

本研究結果之結論為，肺炎鏈球菌感染是末期腎臟病之獨立危險因子，其產生的病理機制是多重因素的。故建議罹患肺炎鏈球菌感染之病患，需長期追蹤腎臟功能以減少末期腎臟病發生的機會。在衛生政策上，須鼓勵 65 歲以上之成年人需施打肺炎鏈球菌疫苗，以減少將來發生末期腎衰臟病及對國家醫療支出所造成的負擔。

關鍵字詞：社區感染型肺炎、溶血性尿毒症、腎衰竭、肺炎鏈球菌感染

Pneumococcal Pneumonia Increases Risk of End-Stage Renal Disease in Adult Patients : A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan

Student : Shih-Ting Huang

Advisors : Prof. Li-Chih Wang

Prof. Fu-Chou Cheng

Master Program for Health Administration
Department of Industrial Engineering and Enterprise Information
Tunghai University

ABSTRACT

In this study, our aim was to determine the relationship between pneumococcal pneumonia (PP) and the subsequent risk for end-stage renal disease (ESRD). We conducted a population-based retrospective cohort study of 18 302 cases of PP infection diagnosed between 1998 and 2010 using claims data from the National Health Insurance Research Database (NHIRD) in Taiwan. The comparison cohort contained 73 208 age- and sex-matched patients without PP. The incidence rate ratios (IRRs) and hazard ratios (HRs) of ESRD were calculated.

The incidence rate of ESRD in the PP cohort was 2.82-fold (95% CI, 2.70-2.95) higher than that of the control cohort. The IRR of ESRD among the PP cohort members younger than 35 years of age was much greater (IRR, 10.7; 95% CI = 8.81-13.0) than that of the age-matched controls. After adjusting for age, sex, and the comorbidities, the HR of ESRD in the PP cohort was 2.03 (95% CI, 1.75-2.34, $P < .001$). The ESRD cumulative incidence curve showed that the PP cohort had a significantly higher risk of ESRD than the non-PP cohort ($P < .001$ by log-rank test).

In summary, PP is an independent risk factor for ESRD in adult patients, and the underlying pathology contributing to ESRD may be multifactorial. A long-term follow-up of renal function is recommended in adult patients following PP.

Keywords : Community acquired pneumonia, Hemolytic uremic syndrome, Renal failure, Streptococcus pneumonia.

致謝詞

首先誠摯的感謝指導教授王立志博士，老師悉心的教導，並不時的討論及指點我正確的方向，老師更是不厭其煩的為我審視論文內容，促使本論文得以順利完成。本論文的完成另外亦得感謝口試委員陳甫州博士、黃欽印教授、吳明儒教授於論文審查與口試時，惠賜卓見，使論文更充實而完整，謹致上誠心之謝忱與敬意。

感謝長官許惠恒副院長及徐國雄主任的鼓勵與支持，使我獲得不斷研究與進修的機會與動力。在研究方向，感謝中國醫藥大學核子醫學科高嘉鴻主任對此提案的熱情贊助及對於論文投稿方面的協助及建議。在統計方面，感謝中國醫藥大學健康資料管理辦公室的林橙莉小姐在資料分析及統計上的協助。在研究所進修期間，感謝同儕共同砥礪完成學業，同窗之誼永記於心。

另外，要感謝關心我的父母、兄姊和家人，有他們的關懷與支持，讓我在研究的路途上充滿活力與希望。謹以此論文以感恩的心與他(她)們分享。

黃士婷 于東海工工 2013 年 6 月

目錄

摘要.....	i
ABSTRACT.....	ii
致謝詞.....	iii
目錄.....	iv
表目錄.....	v
圖目錄.....	vi
第一章 緒論.....	1
1.1 研究背景與研究動機.....	1
1.2 研究的重要性.....	4
1.3 研究目的及研究假設.....	7
1.4 論文架構.....	7
1.5 名詞界定.....	9
第二章 文獻探討.....	11
2.1 慢性腎臟病及末期腎臟病盛行率及發生率.....	11
2.2 末期腎臟病次發因子與惡化因子之探討.....	12
2.3 感染與腎臟病之關係.....	14
2.4 肺炎鏈球菌感染之心血管與腎臟併發症.....	16
第三章 研究方法.....	18
3.1 研究設計.....	18
3.2 研究對象.....	19
3.3 研究資料收集之過程.....	19
3.4 研究工具之擬訂.....	20
3.5 統計方法.....	22
第四章 研究結果.....	23
4.1 數據呈現方式.....	23
4.2 肺炎鏈球菌肺炎感染族群之流行病學特徵及相關併發症.....	23
4.3 兩族群間得到末期腎臟病(ESRD)的發生率及比例之比較.....	25
4.4 Cox 比例風險回歸模型分析.....	27
4.5 兩族群之末期腎臟病的累計發生率.....	30
第五章 結論與建議.....	31
5.1 研究結果之討論.....	31
5.2 研究限制.....	34
5.3 結論、未來研究方向.....	36
參考文獻.....	38

表目錄

表 1.1 台灣地區慢性腎臟病的人口學及臨床特徵	2
表 2.1 歐美病患從慢性腎臟病三、四期進展至末期腎臟病之相對風險比	12
表 2.2 重症肺炎鏈球菌病患之合併症與死亡率	17
表 4.1 有/無肺炎鏈球菌肺炎感染族群之流行病學特徵及其相關併發症 ...	24
表 4.2 兩族群間得到末期腎臟病(ESRD)的發生率及發生率比例之比較 ...	26
表 4.3 多因子校正之比例風險回歸模型：致病風險比及其 95%信賴區間	28
表 4.4 Cox 比例風險回歸模型分析危險因子間之交互作用項檢定.....	29

圖目錄

圖 1.1 全球比較末期腎臟病病患之新發率及盛行率	1
圖 1.2 台灣地區成人慢性腎臟病之盛行率	3
圖 1.3 世代研究中，不同階段之慢性腎臟病導致死亡之風險比	3
圖 1.4 民國 100 年全民健康保險門診醫療給付報告	5
圖 1.5 末期腎臟病病患依年度及腎替代治療方式之總死亡率	6
圖 1.6 依年齡校正後，正常族群與末期腎臟病族群之總死亡率比較	6
圖 1.7 論文架構：回溯性世代研究	8
圖 3.1 全民健保資料檔之串檔步驟	20
圖 4.1 Annual prevalence of adult pneumococcal pneumonia infection	23
圖 4.2 Kaplan-Meier 方法：計算組別之間末期腎臟病之累計發生率	30
圖 5.1 已知肺炎鏈球菌感染與腎臟損傷關係之相關研究	32

第一章 緒論

1.1 研究背景與研究動機

依照美國腎臟資料 USRDS 於 2012 年發布的年度報告顯示，末期腎臟病(End stage renal disease : ESRD)病患之疾病新發率台灣位居世界第二位，為每百萬人口 288 人；而疾病盛行率台灣位居全球之冠，為每百萬人口 2584 人(圖 1.1)。末期腎臟病病患因人口老化及主要病因之一糖尿病病患之增加而逐年累積增加，前兩者亦為高死亡率之危險因子。

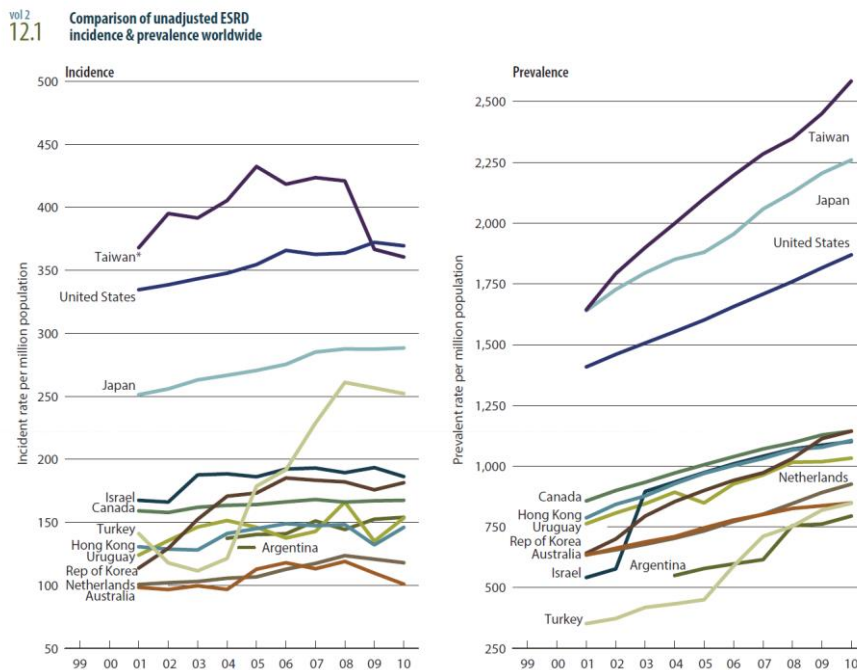


圖 1.1 全球比較末期腎臟病病患之新發率及盛行率

資料來源：USRDS, 2012

自 1996 年 9 月開始台灣全民健康保險局將接受首次定期透析治療之保險對象納入重大傷病範圍，並給付透析費用；於 USRDS 之年度報告中，台灣之末期腎臟病自 2002 年開始成為全球最盛行的地方。因透析費用龐大支出及末期腎臟病對國民健康的危害，國民健康局自 2002 年開始台灣開始推動國家級腎臟病防治計畫，研擬成立整體照護體系。健保局方面，自 2003 年起醫院與基層合併為單一洗腎總額支付制度。自 2004 年開始國民健康局與台灣腎臟醫學會合作，希望站在早期發現慢性腎臟病(Chronic kidney disease : CKD)、早期治療以延緩疾病進展至末期腎臟病，故開始腎臟保健

推廣機構設置業務，並設置 12 家腎臟保健推廣機構。

2008 年，台灣衛生政策研發中心溫啟邦教授使用全民健保資料庫做有關慢性腎臟病的族群世代研究(Wen, 2008)，並發表於 Lancet 雜誌。研究個體為 462,293 例，其內容指出台灣慢性腎臟病病患之人口及流行病學特徵(表 1.1)，而慢性腎臟病病患之總盛行率為 11.9%，男性較高為 12.9%，遠高於末期腎臟病(圖 1.2)；另一方面，慢性腎臟病族群在往後追蹤其總死亡率及心血管死亡率也比健康族群高；在危險因子方面，研究結果顯示長期服用中草藥之患者比正常人多出 20%的致病風險；而蛋白尿的程度在不同慢性腎臟病階段其造成的總死亡風險也有不同(圖 1.3)。其他國家研究亦指出，因為篩檢工具之普及，慢性腎臟病可以在早期被診斷及治療，所以慢性腎臟病的預防、危險因子的控制成了國際公共衛生防治之重點之一(Levey, 2007)。

表 1.1 台灣地區慢性腎臟病的人口學及臨床特徵

	Total	Non-CKD	Total CKD	CKD stages*				
				Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5
Participants	462 293	405 316	56 977	8766	21454	25 609	763	385
Age (years)	41.8 (14.1)	40.4 (13.2)	51.7 (16.2)	36.3 (12.3)	45.3 (14.4)	61.9 (11.4)	64.2 (12.1)	57.1 (12.2)
Women	232 248 (50.2%)	205 258 (50.6%)	26 990 (47.4%)	5173 (59.0%)	9267 (43.2%)	11 925 (46.6%)	405 (53.1%)	220 (57.1%)
Low educational level†	105 121 (22.6%)	83 629 (24.9%)	21 492 (48.2%)	1704 (23.7%)	6498 (37.6%)	12 661 (65.8%)	433 (76.5%)	196 (68.5%)
Creatinine (µmol/L)	84.6 (25.7)	81.9 (16.2)	103.8 (55.2)	70.1 (11.5)	90.4 (14.2)	115.1 (20.8)	228.6 (50.4)	617.2 (254.0)
GFR (mL/min/1.73 m ²)	84.3 (17.3)	86.6 (15.6)	68.5 (20.2)	101.7 (12.3)	75.8 (7.9)	53.2 (6.4)	23.9 (4.4)	8.8 (3.5)
Urine protein	36 329 (7.9%)	0	36 329 (63.8%)	8766 (100%)	21 454 (100%)	5204 (20.4%)	547 (71.7%)	358 (93.6%)
Minimal proteinuria‡	32 712 (7.1%)	0	32 712 (57.4%)	8247 (94.1%)	19 986 (93.2%)	4036 (15.8%)	280 (36.7%)	163 (42.3%)
Overt proteinuria‡	3617 (0.8%)	0	3617 (6.4%)	519 (5.9%)	1468 (6.8%)	1168 (4.6%)	267 (35.0%)	195 (50.7%)
Smoking status								
Current smoker	88 548 (24.2%)	77 013 (23.8%)	11 535 (27.4%)§	1897 (27.3%)	5478 (33.4%)	4050 (22.6%)	80 (15.6%)	30 (11.5%)
Former smoker	23 290 (6.4%)	19 582 (6.1%)	3708 (8.8%)§	303 (4.4%)	151 (7.0%)	2146 (12.0%)	64 (12.5%)	44 (16.9%)
Blood glucose (mmol/L)	5.5 (1.3)	5.4 (1.1)	6.1 (2.3)	6.1 (2.6)	6.2 (2.4)	6.0 (2.0)	6.3 (2.5)	6.1 (2.3)
≥7 mmol/L	20 845 (4.5%)	13 363 (3.3%)	7482 (13.2%)§	1198 (13.7%)	3072 (14.3%)	3023 (11.8%)	137 (18.0%)	52 (13.5%)
Diabetes¶	24 979 (5.4%)	16 374 (4.0%)	8605 (15.1%)§	1266 (14.4%)	3338 (15.6%)	3715 (14.5%)	195 (25.6%)	91 (23.6%)
Systolic blood pressure (mm Hg)	120.9 (19.9)	119.3 (18.6)	131.7 (24.9)	120.7 (21.3)	127.4 (24.0)	138.2 (24.3)	148.7 (26.7)	150.9 (26.7)
≥140 mm Hg	72 830 (15.8%)	53 316 (13.2%)	19 514 (34.3%)§	1509 (17.2%)	5753 (26.8%)	11 529 (45.0%)	473 (62.0%)	250 (65.1%)
Hypertension	95 518 (20.7%)	70 820 (17.5%)	24 695 (43.4%)§	1925 (22.0%)	7389 (34.4%)	14 495 (56.6%)	592 (77.6%)	297 (77.1%)
Haemoglobin (g/L)	142.2 (15.7)	142.3 (15.6)	141.6 (16.8)	141.2 (16.7)	145.2 (16.0)	140.0 (15.6)	120.3 (18.3)	96 (20.2)
Anaemia**	33 879 (7.3%)	27 960 (6.9%)	5919 (10.4%)§	742 (8.5%)	1312 (6.1%)	3061 (12.0%)	448 (58.8%)	356 (92.5%)
Total cholesterol (mmol/L)	5.0 (1.0)	5.0 (1.0)	5.2 (1.1)	4.9 (1.2)	5.1 (1.1)	5.4 (1.1)	5.5 (1.4)	5.2 (1.4)
≥6.21 mmol/L	49 799 (10.8%)	40 209 (9.9%)	9770 (17.2%)§	1025 (11.7%)	3163 (14.8%)	5311 (20.7%)	196 (25.7%)	75 (19.5%)
Triglyceride (mmol/L)	1.4 (1.2)	1.3 (1.1)	1.7 (1.7)	1.6 (2.4)	1.7 (1.7)	1.8 (1.3)	2.2 (1.7)	2.0 (1.9)
≥2.26 mmol/L	52 237 (11.3%)	40 778 (10.1%)	11 459 (20.1%)§	1387 (15.8%)	4263 (19.9%)	5474 (21.4%)	247 (32.4%)	88 (22.9%)
BMI (kg/m ²)	23.2 (3.6)	23.0 (3.5)	24.2 (3.9)	23.0 (4.6)	24.1 (4.0)	24.6 (3.4)	24.3 (4.0)	23.7 (4.1)
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	18 068 (3.9%)	14 175 (3.5%)	3893 (6.8%)§	680 (7.8%)	1585 (7.4%)	1537 (6.0%)	7.0 (9.2%)	21 (5.5%)
Regular user of Chinese herbal medicine	34 374 (8.6%)	29 328 (8.4%)	5046 (10.7%)§	683 (9.0%)	1837 (10.1%)	2356 (11.6%)	101 (17.2%)	69 (22.6%)

Data are mean (SD) or number (%). CKD=chronic kidney disease. *Trend analysis among all five stages of chronic kidney disease were significant (p<0.05) for all characteristics except for blood glucose. †Participants with middle-school education or below. ‡Minimal proteinuria defined as trace or one plus; overt proteinuria defined as two or more pluses. §Comparison between participants with and without chronic kidney disease was tested significant (p<0.05) by χ^2 test. ¶Diabetes defined as fasting glucose ≥ 7 mmol/L, history of diabetes, or use of diabetes drugs. ||Hypertension defined as systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg, diastolic ≥ 90 mm Hg, history of hypertension, or use of hypertension drugs. **Anaemia defined as haemoglobin <130 g/L for men or <120 g/L for women.

Table 1: Demographics and clinical characteristics of participants by status of chronic kidney disease

資料來源：Wen, 2008

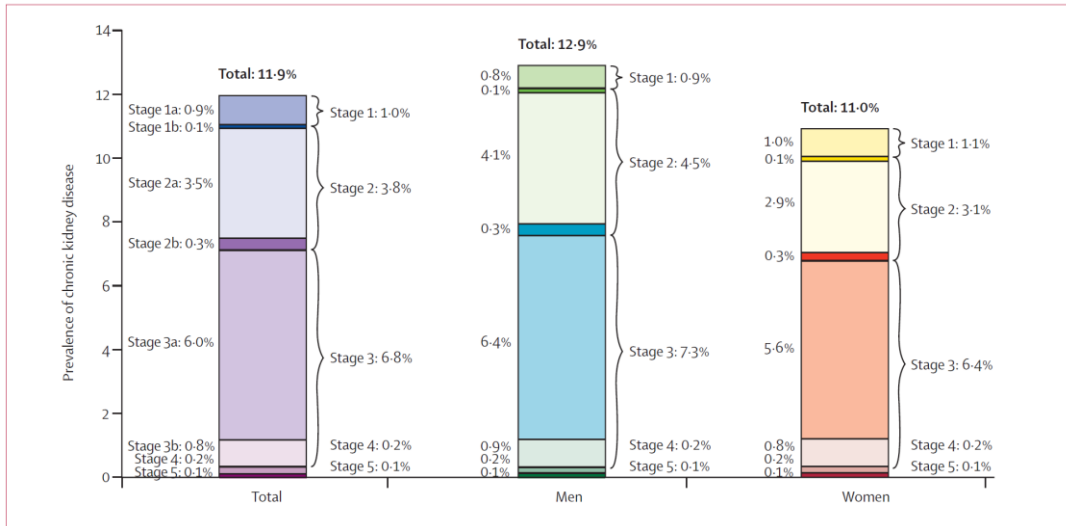


圖 1.2 台灣地區成人慢性腎臟病之盛行率

資料來源：Wen, 2008

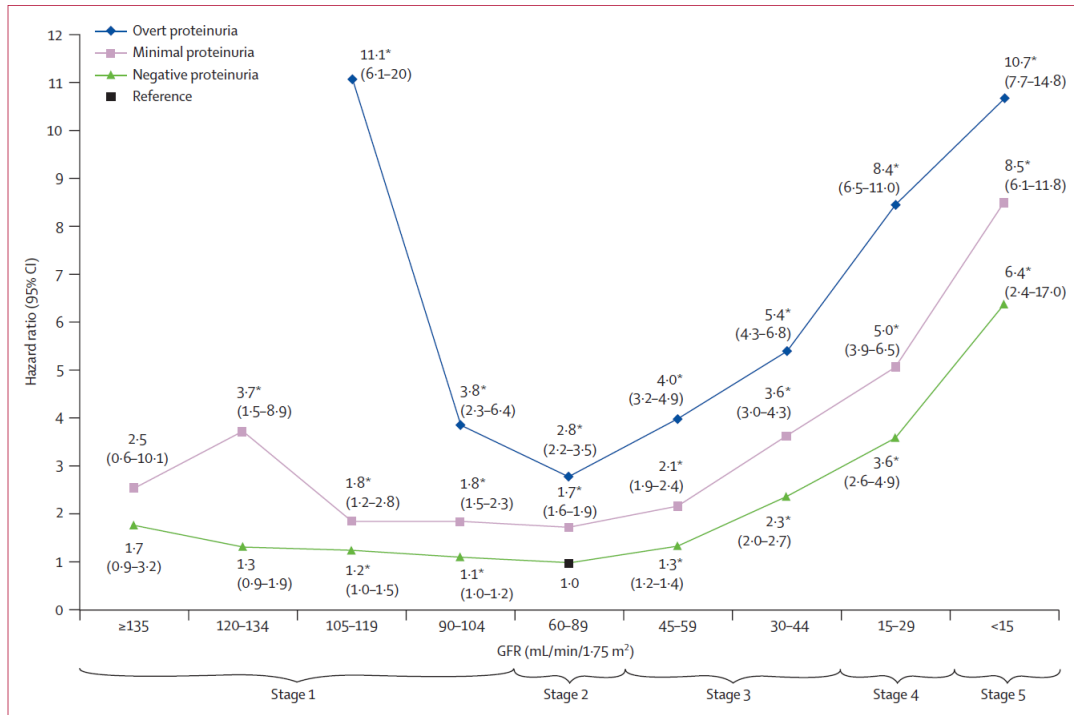


圖 1.3 世代研究中，不同階段之慢性腎臟病導致死亡之風險比

資料來源：Wen, 2008

針對危險因子及疾病惡化因子(risk of progression)方面，因子的認知、控制與治療能減少慢性腎臟病進展及死亡之風險，相關因子包括高血壓、高血脂、糖尿病、心血管疾病及高年齡(Snyder, 2009&Collins, 2010)。在台灣本土研究方面，與國外有相同結論的有：高齡之晚期慢性腎臟病病患有

較高之死亡率(Hwang, 2008)，糖尿病病患可適用於危險評分表(risk score)來預期其之後得到慢性腎臟病之風險(Lin, 2009)。與其他國家相異或新發現的有：高三酸甘油脂血症亦為慢性腎臟病之獨立危險因子(Lee, 2009)，共同環境因子及健康行為造成末期腎臟病透析患者之家屬及配偶有較高致病之危險(Tsai, 2010)，而檳榔的使用則因與地域性、健康習慣等交互影響而增加致病風險(Hsu, 2011)。

另一方面，針對危險因子及疾病惡化因子之控制與治療有很明顯的成效。除了慢性腎臟病照護計畫及糖尿病共照計畫(CKD care program and diabetic share care program)以外，政府更進一步於 2013 年 1 月開始實施全民健康保險末期腎臟病前期(Pre-ESRD)之病人照護與衛教計畫。多專業照護介入(multidisciplinary care)之效用(Effectiveness)在台灣有顯著成效(Chen, 2013)，在晚期慢性腎臟病病患可延緩腎功能衰退、較長的存活率使其可接受腎臟替代治療。另一篇成本效益研究指出，末期腎臟病前期照護計畫可減少末期腎臟病的負擔，尤其針對慢性腎臟病第四五期病患；與糖尿病共照計畫亦可減少糖尿病患得到腎病變的機會(Chen, 2010)。

目前在慢性腎臟病危險因子控制方面，主要有處理可逆性腎臟損傷、血壓及血糖控制、經由飲食及藥物治療減少尿蛋白、高血脂控制及戒菸。慢性腎臟病病患亦有較高感染的風險，隨著腎功能的下降，細菌性感染尤其是肺炎及泌尿道感染率隨之增加(Naqvi, 2006&Dalrymple, 2012)。在預防感染的部分，近期研究報告指出，針對慢性腎臟病病患應重視流感及肺炎鏈球菌的預防接種(James, 2009&Coresh, 2009&James, 2012)。然而，目前成人感染性疾病，例如肺炎鏈球菌感染，是否和末期腎臟病的發生有相關性仍未有研究探討，若能證明兩者之間的關係，則本研究可以透過對高危險病患的疾病預防，來達到減少末期腎臟病發生的危險。

1.2 研究的重要性

在衛生財政負擔方面，衛生署公布民國 100 年國人十大主要死因統計數據顯示，腎炎、腎病症候群及腎病變占 2.9%(行政院衛生署, 2011)。民國 100 年全民健康保險醫療給付報告方面(行政院衛生署, 2011)，在門診醫療費用申報部分，總額別之平均每件申報點數以門診透析最高，達 47,094 點。

門診透析花費 366 億點，佔門診總額之 10.3%(圖 1.4)。其中本研究尚未列出，自民國 102 年 1 月 1 日開始實施的全民健康保險初期慢性腎臟病醫療給付改善方案實施後所增加的健保支出。故知若能延緩腎臟病的進展及減少末期腎臟病所造成的支出，將大幅減輕健保之財政負擔。

在國民健康部分，有國外資料以資參考。在 2012 年美國 USRDS 年度死亡報告中指出，雖然近年來末期腎臟病病患之年度總死亡率逐年下降(圖 1.5)，然而與正常族群相比，已透析病患其總死亡率比正常族群高出 6.3-8.2 倍(圖 1.6)，透析病患之 5 年存活率只有 0.35。可知末期腎臟病及其併發症可造成存活率的減少。

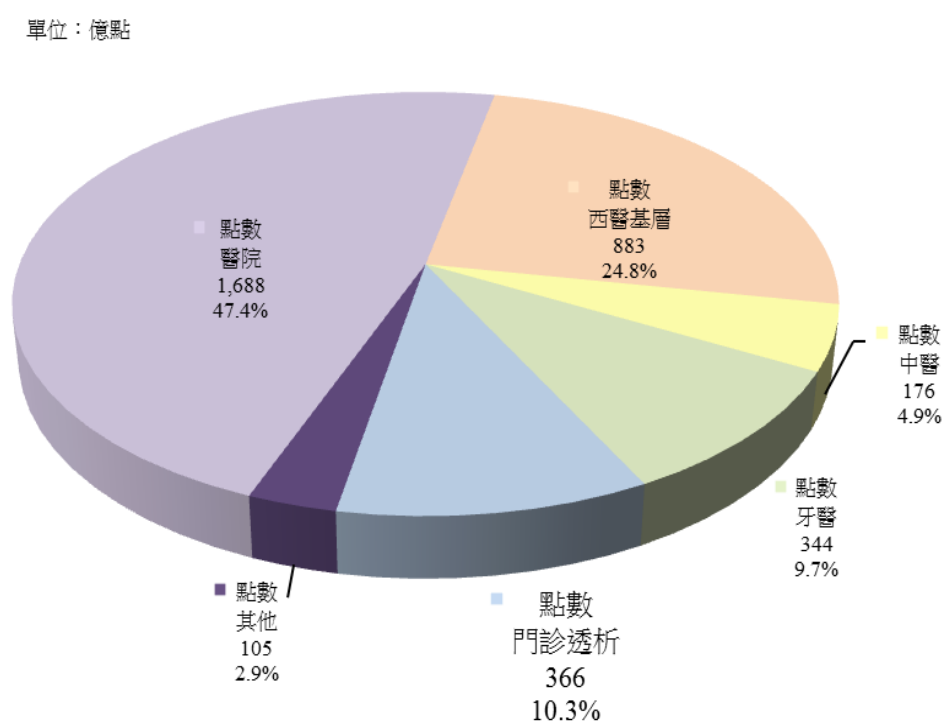


圖 1.4 民國 100 年全民健康保險門診醫療給付報告

資料來源：行政院衛生署, 2011

vol 2
5.1

Adjusted all-cause mortality rates (from day 90), by modality & year of treatment

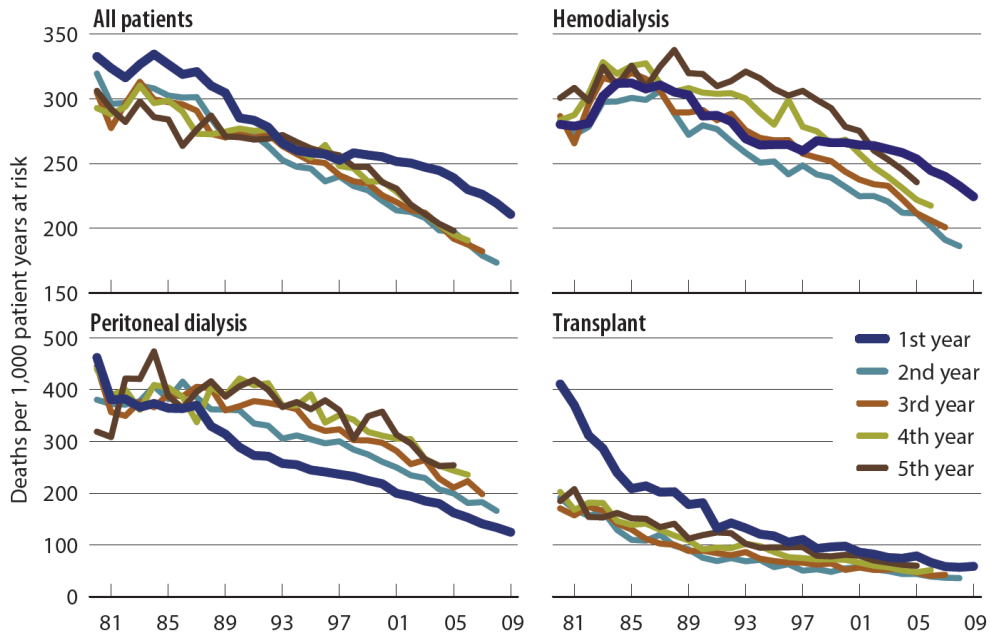


圖 1.5 末期腎臟病病患依年度及腎替代治療方式之總死亡率

資料來源：USRDS, 2012

vol 2
5.2

Adjusted all-cause mortality in the ESRD & general populations, by age, 2010

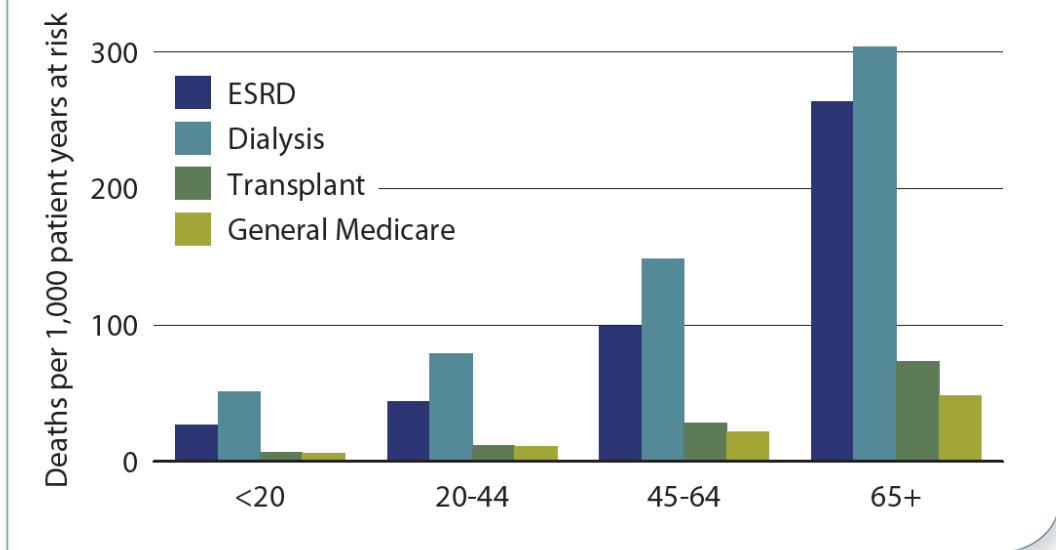


圖 1.6 依年齡校正後，正常族群與末期腎臟病族群之總死亡率比較

資料來源：USRDS, 2012

由於國際間衛生機構皆意識到腎臟病所危害國民健康及造成醫療耗用之重要性，故對於初期疾病的防治皆予以重視。隨著防治計畫的施行及對合併症之控制，近兩年我國之末期腎臟病之新發率已有下降趨勢。因此，此研究之重要性在於找出其他可調整之危險及惡化因子(modifiable risk factors)，並尋求其防治方法以期減少末期腎臟病之負擔。

1.3 研究目的及研究假設

1.3.1 研究目的

1. 肺炎鏈球菌感染住院之盛行率。
2. 肺炎鏈球菌感染病患之相關合併症，合併症之間是否有交互作用項。
3. 肺炎鏈球菌感染與末期腎臟病的相關性。
4. 肺炎鏈球菌感染是否為末期腎臟的獨立因子。

1.3.2 研究問題與假設

1. 假設肺炎鏈球菌感染後，較重症需住院的病患其年度盛行率是否因抗生素的進步而減少。
2. 若肺炎鏈球菌感染病患其合併症是否較多，則這些合併症是否本身也是末期腎臟病的危險因子。
3. 假設其他危險因子校正過後，肺炎鏈球菌感染是否增加末期腎臟病的危險比。
4. 假設肺炎鏈球菌感染與末期腎臟病成正相關，探討可能之病理機制。

1.4 論文架構

本研究依中央健保局全國資料庫(National Health Insurance Research Database, NHRB)檔案提供資料收集。

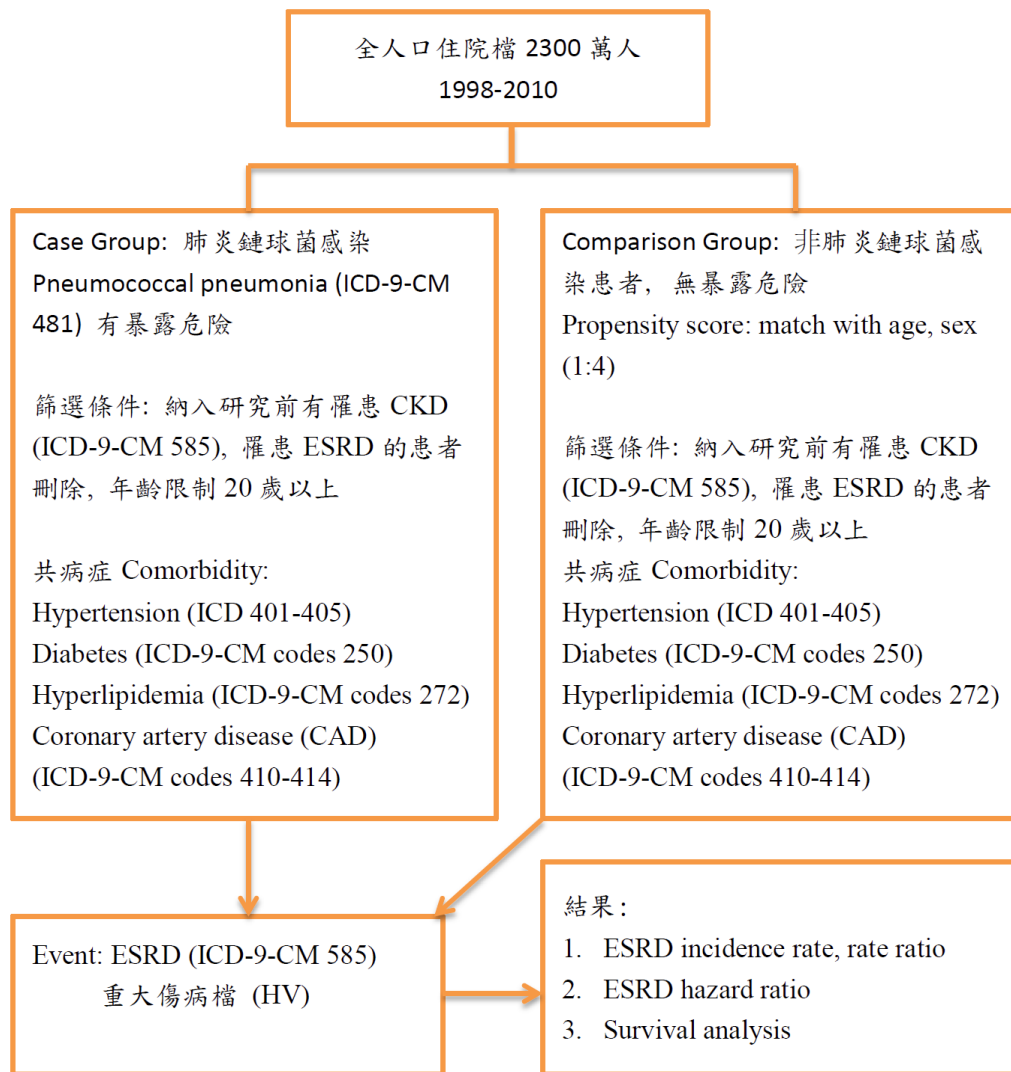


圖 1.7 論文架構：回溯性世代研究

1.4.1 實驗組與對照組的選擇

兩組之間異質性的存在與否。

1. 實驗組：肺炎鏈球菌感染之住院病患，依痰檢、血液培養或尿液抗原檢查後確診，予健保診斷碼 ICD-9-CM 481。
2. 對照組：以未得到肺炎鏈球菌感染之人群，以傾向因子配對法 (propensity score)(Lori, 2001)依年齡及性別以 1：4 比例選出。時間上的配對以實驗組病患住院當月之十五日當成對照組追蹤開始的時間。

1.4.2 資料的蒐集

兩族群由施予曝露因子開始追蹤到結果。

施以曝露因子(肺炎鏈球菌感染)的實驗組和沒有施予曝露因子的對照組，此曝露因子的有無如何影響結果(末期腎臟病)，兩種結果是否有統計上的差異。

1.4.3 世代研究

計算疾病發生率、相對風險及信賴區間。

1. 使用 Cox 比例危險回歸模式(Cox proportional hazards model)此種多變數分析法，當方程式中其他共變數(疾病相關因子)都在控制中時，可利用此模式的係數算出發生結果的風險比(hazard ratio)(Roy, 1972)。
2. 存活分析：估算存活率的事件(如疾病的發生或死亡)，在此依變項為末期腎臟病的發生。定義設限數據(censored data)：對於觀察時間不完整的個案，如中途退出或死亡或研究時間截止時仍未發生末期腎臟病者(John, 1981)。
3. 存活曲線的比較：對數排序檢定法(log-rank test)，於暴露因子有無之下，其存活曲線差異的統計檢定(Coldman, 1979)。

1.5 名詞界定

本研究過程涉及以下專有名詞，以下將對此專有名詞說明及解釋。

1.5.1 USRDS 美國腎臟資料系統

此資料系統年度收集並發布結果，末期腎臟病及慢性腎臟病患者之資料(Annual Data Report：ADR)，此資料庫提供資料上傳、標準資料分析及特殊資料庫可供研究人員下載、提供研究人員臨床指引，並且於國際會議中提出研究分析報告及論文報導。此資料庫由 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK)提供贊助，此機構並與其他資料庫包括：Centers for Medicare & Medicaid Service(CMS)、the United Network for Organ Sharing (UNOS)、the ESRD networks 合作共享彼此資料庫內容。主要分析內容包括：末期腎臟病族群研究、描述疾病新發率、盛行率及死亡趨勢分析。在病因學部分尋找病患特質(demographics)、治療方式及相關合併症與疾病間的關係。資料庫並可以提供末期腎臟病病患治療所需之花費(cost)及國家為推動末期腎臟病防治方案所需花費。此機構並與國際相關機構合作資料共享，故其他國家相關的疾病流行病學資料亦可從此取得，

為國際間慢性腎臟病及末期腎臟病研究之重要來源之一。

1.5.2 慢性腎臟病(CKD)

其定義為 2006 KDIGO Controversies Conference 提出(KDIGO, 2013)：在有腎臟損傷的證據下(通常指出，尿液白蛋白排出量超過每日三十毫克以上 urinary albumin excretion of 30 mg/day or more)，或腎功能下降(定義為：腎絲球過濾率 glomerular filtration rate [GFR]小於 60 mL/min/1.73 m²)持續超過三個月以上，無論其致病原因為何。慢性腎臟病是導致末期腎臟病之重要原因，依照對慢性腎臟病之分類及分級，本研究可以對慢性腎臟病患者制定相應之處置措施；包括對危險因子之分層(stratification of risk for progression)及其併發症。

1.5.3 末期腎臟病(ESRD)

慢性腎臟病病患，其腎絲球過濾率小於 15 mL/min/1.73 m²，腎衰竭伴隨尿毒症狀表現。此時期之病患須接受腎臟替代治療(renal replacement therapy)，其內容包括：血液透析、腹膜透析及腎臟移植。經腎臟專科醫師診斷病患末期腎臟病後須接受腎臟替代治療，經由提供診斷碼、向健保局申報重大傷病證明申請書暨慢性腎衰竭需定期透析治療患者申請附表、慢性腎衰竭需定期透析治療患者重大傷病證明申請附表，經審核後通過符合重大傷病條件後，對後續治療提供相關治療碼與醫療(行政院衛生署, 2013)。健保資料庫自 1997 年開始針對全民健保承保對象收集相關醫療資訊及給付內容，按健保資料庫之內容，本研究對末期腎臟病之定義為以下；慢性腎臟病病患：從門診檔診斷碼前三碼中找出第一次出現 ICD: 585(CKD Stage4~5)及 593.9(CKD Stage1~3)。長期透析病患依照重大傷病檔之診斷碼為 ICD-9-CM 586，並且交叉其治療處置碼來分出血液透析病患(39.95 Hemodialysis)及腹膜透析病患(54.98 Peritoneal dialysis)。

第二章 文獻探討

2.1 慢性腎臟病及末期腎臟病盛行率及發生率

針對國際間比較各區域之慢性腎臟病及末期腎臟病盛行率及發生率之研究方面，除了 USRDS 之年度報告以外，亦有針對各區域研究之流行病學研究方法之比較。主要區域間盛行率及發生率之間的差異來源可歸因於相關併發症，如肥胖、糖尿病的盛行率之不同，種族差異性，慢性腎臟病惡化的速度不同及由慢性腎臟病進入末期腎臟病之時間點不同。另外，因為慢性腎臟病的總人口量比末期腎臟病患者更多，故慢性腎臟病患者有可能在進入末期腎臟病之前即須承擔較高的併發症、心血管危險及死亡。所以，區域間研究差異可能來自於選擇性偏差(selection bias：即謂某些區域可能低估其早期慢性腎臟病之盛行率，進一步使的疾病初期防治不足而造成疾病的進展)。其次，針對全人口資料收集的完整度也會影響國內流行病學研究之正確性及代表性。

以挪威和美國於近年來國家型資料庫研究比較來說(Hallan, 2006)，挪威於 1995 至 1997 年間舉行之 HUNT II (The second Health Survey of Nott-Trondelag County)橫斷面研究共收集 65,181 位成人病患，共佔全人口之 70.4%，其慢性腎臟病從第一期至第五期之總盛行率為 10.2%。而美國的 NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys)依時間分兩階段研究；從 1988 年至 1994 年間共收集 15,488 例病患，其慢性腎臟病之總盛行率為 11.0%；從 1999 年至 2000 年間共收集 4,101 例病患，其慢性腎臟病之總盛行率為 11.7%；慢性腎臟病之總盛行率在兩國大約相似，但第四期及第五期病患進展至末期腎臟病的危險比則美國為挪威的 2.5 倍。

末期腎臟病的定義在資料庫研究中皆以國家登記(National registry)為主，挪威研究族群其等待透析的時間較短(表 2.1)，由此可推論挪威研究族群其從慢性腎臟病進展(progression)至末期腎臟病的速度較慢，可歸因於美國研究族群其肥胖、糖尿病的盛行率較高。

表 2.1 歐美病患從慢性腎臟病第三或四期進展至末期腎臟病之相對風險比

	Per 100,000 Adults in General Population		Ratio, ESRD Incidence/CKD Prevalence	Increased Risk for US White Patients
	CKD Stages 3 to 4	New ESRD per Year		
Total				2.5
US white	5010	30.8	0.0061	
Norway	4360	10.6	0.0024	
Nondiabetes				2.0
US white	3772	16.7	0.0044	
Norway	3870	8.6	0.0022	
Diabetes				2.8
US white	1238	14.1	0.0114	
Norway	490	2.0	0.0041	
Age < 60 yr				1.7
US white	713	11.1	0.0156	
Norway	508	4.7	0.0093	
Age ≥ 60 yr				3.0
US white	4349	19.7	0.0045	
Norway	3835	5.9	0.0015	
Female				3.5
US white	3198	13.9	0.0043	
Norway	2993	3.6	0.0012	
Male				1.9
US white	1852	16.9	0.0091	
Norway	1407	7.0	0.0049	

^aPrevalence (per 100,000 adults) of CKD stages 3 to 4 is from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III; 1988 to 1994, which is not significantly different from NHANES 1999 to 2000) and from HUNT II (1995 to 1997). Incidence of ESRD (per 100,000 adults per year) is from the US Renal Data System (USRDS; 1995 to 1997) and from the Norwegian Renal Registry (1995 to 1997). Data on patients with diabetes represent CKD or ESRD in patients with diabetes as primary renal diagnosis or as a secondary complicating diagnosis (25,39,44-46).

資料來源：Hallan, 2006

在美國 NHANES II/III 研究指出，末期腎臟病的盛行率的成長遠較慢性腎臟病的盛行率為高，由此可推論末期腎臟病病患可因非腎性併發症如心血管死亡率之減少而延長其存活時間(Hsu, 2004)。

國家型資料庫內容之完整性也會影響到流行病學之統計結果。以 HUNT II 為例，其所蒐集之資料有包含病患實驗室數據，如血液肌肝酸(creatinine)及重複性尿液白蛋白(albuminuria)檢測；臨床數據如身高、體重、血壓及血糖值也有包含。

2.2 末期腎臟病次發因子與惡化因子之探討

雖然慢性腎臟病退化至末期腎臟病的原因，一大部分是和腎臟原發疾病，如高血壓性腎臟病、腎絲球腎炎、糖尿病腎病變及多囊腎病變等等，其他相關的次發或惡化因子亦佔重要角色。已知次發或惡化因子包括：系統性高血壓及腎絲球內高壓、腎絲球肥厚(hypertrophy)、腎內鈣磷沉積、高血脂及血管張力素代謝異常等等(Jacobson, 1991&Rennke, 1989&Loghman, 1993&Nagata, 1992)。

對應於相關次發或惡化因子的治療與預防都被廣泛的討論。於減少尿蛋白毒性的部分，除了降血壓藥物和飲食限制蛋白質以外，其他藥物包括 pentoxiphyllin 的使用，可以有抗發炎及免疫調節的作用(Lin, 2008)。而 Thiazolidinediones 類藥物在糖尿病及非糖尿病腎病變患者，也可減少尿蛋白(Sarafidis, 2005&Kincaid-Smith, 2008)。

對於減少免疫性反應的研究方面，相關動物研究顯示，angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitor 可減少尿蛋白在腎小管的沉積之外，藉此減少免疫球蛋白及補體在腎小管間質沉積引起的發炎反應(Abbate, 1999)。進行性腎小管間質硬化(progressive tubulointerstitial disease)可以被 ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists 的抗纖維化作用減輕，其他研究中的抗發炎藥物包括：Pirfenidone(Ramachandra, 2009)，PPAR-gamma agonist(pioglitazone)(Benigni, 2006)及 Rapamycin(Bonegio, 2005)。腎衰竭引起的代謝性酸血症造成銨離子在腎間質累積並活化補體反應，此作用可以被鹼化(Alkali therapy)治療所預防(Nath, 1985)。遺憾的是，以上大部分的研究都受限於動物研究或小型人體試驗，大規模的研究都受限於組織學檢查及人體試驗的困難。

在疾病關聯部分，流行病學研究顯示，在正常腎功能族群中高尿酸血症和慢性腎臟病的惡化有相關性。來自美國的社區型世代研究 the Atherosclerosis Risks in Communities and the Cardiovascular Health Study(Weiner, 2008)顯示，在 13338 例正常族群中，依照有限的臨床數據 (limited-access data)，以腎絲球過濾率 GFR 及肌酐酸 Creatinine 為應變項所做的 logistic 迴歸模型顯示，基礎尿酸值會增加正常人得到腎臟病的危險 (odds ratio 1.07 [95% confidence interval 1.01 to 1.14]。在校正過其他相關因子如年齡、性別、種族、糖尿病有無、高血壓有無、心血管疾病有無、抽菸、飲酒、教育程度、血脂肪、白蛋白及貧血程度後發現，血液尿酸值濃度每上升 1mg/dl 時，得到腎臟病的危險多了 11%(1.11 [95% confidence interval 1.02 to 1.21]per 1 mg/dl increase in uric acid, respectively)。

持相反結論的另一個墨西哥的(Madero, 2009)世代性研究顯示，Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)Study 由 1989 到 1993 年選出第三期慢性腎衰竭病患共 838 位，實驗方法為隨機對照試驗，所探討之危

險因子為高尿酸血症，探討高尿酸病患由第三期慢性腎衰竭病患惡化到第四期腎衰竭的危險比。結論為高尿酸血症是第三期慢性腎衰竭病患針對總死亡及心血管死亡率的獨立危險因子，但非末期腎臟病的獨立危險因子。此研究的限制在於收納族群設限為年輕白種人，並且排除另一個獨立危險因子糖尿病。

由以上大型流行病學研究可知，其主要研究之腎臟病危險因子為高尿酸，其選擇族群為正常人，其試驗目的為腎功能惡化或慢性腎臟病的形成。其優點為資料庫中包括實驗室檢查項目可提供連續型資料分析，亦經過相當的追蹤時間，預測性世代研究也可避免資料蒐集的缺漏；其缺點為無法描述其中途損失參試者的比率及對參試者的資格限制是否太過而無法具代表性或限制太少而失去資料準確性。對於本研究而言，上述研究給予本研究重要的參考價值，對於辨明疾病病因、疾病發展史、對照組的選擇及存活分析等都提供良好的範例。本研究之腎臟病危險因子為肺炎鏈球菌感染其選擇族群為正常人，其試驗目的為達到末期腎臟病的危險。因受限於健保資料庫中實驗室檢查數據的缺乏，使的本研究無法把結果用可量化的數據表示，如上述研究中使用腎絲球過濾率 GFR 及肌酐酸 Creatinine 為結果指標；但本研究選擇用末期腎臟病來當作結果(outcome)，其優點為末期腎臟病在定義方面非常明確，可間接用診斷碼和治療碼來交互比對可得。在暴露因子方面，本研究也排除輕症門診治療之肺炎鏈球菌感染病患及嚴重之肺炎鏈球菌感染致死病例。

2.3 感染與腎臟病之關係

已知數種感染性疾病可惡化腎功能，另一方面，慢性腎衰竭病患得到感染性疾病(如肺炎及泌尿道感染)的機會也會上升。下面舉出相關可惡化腎功能的感染性疾病。慢性 C 型肝炎病毒感染和某些腎臟疾病有關，例如冷球蛋白血症(mixed cryoglobulinemia)、膜性增生性腎絲球腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis)、膜性腎臟病(membranous nephropathy)及結節性多動脈炎(polyarteritis nodosa)(Daghestani, 1999)。在糖尿病族群中，合併 C 型肝炎感染會進一步惡化腎功能，雖然其機轉尚且不明(Soma, 2000)。故 2008 年由 The Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)提出的臨床治療指引中建議，慢性 C 型肝炎引起之腎絲

球疾病應考慮抗病毒藥物治療(Covic, 2009)。非典型肺炎中的黴漿菌肺炎(*Mycoplasma pneumoniae*)感染亦會侵犯腎臟，例如因免疫複合體沉積引起之腎絲球腎炎(Vitullo, 1978)。

由各種感染引起的敗血症(sepsis)都有可能造成急性腎小管壞死(Acute tubular necrosis)，其表現為由內毒素血症(endotoxemia)所引起的多重器官衰竭症候群(multiple organ dysfunction syndrome)中的一種表現(Wardle, 1994)。內毒素血症引起急性腎損傷的可能機轉有幾種解釋，如系統性低血壓、直接腎血管收縮、血管收縮性荷爾蒙之活化、nitric oxide synthase 的增加、細胞激素的釋放(tumor necrosis factor, interleukin-1, interleukin-6 and chemokines)、內毒素引起嗜中性球的活化都和腎損傷的形成有關(Schrier, 2004)。除了腎小管損傷外，敗血症也可造成不可逆性腎皮質壞死(renal cortical necrosis)，其原因為內毒素造成的血管內皮細胞損傷易導致腎內血栓的形成(Shultz, 1992)。

相反的，慢性腎功能不全病患亦容易罹患感染，一篇加拿大提出的研究指出，較低腎功能的病患有較高因肺炎而住院的危險，尤其在年紀較輕的族群，並因此造成慢性腎功能不全病患有較高的住院中死亡率(James, 2009)。另一篇來自美國的研究則指出，較低腎功能的病患，其腎功能和因感染而住院的危險有線型相關；尤其在老年病患其腎功能的減損會大幅增加嚴重感染的機會(Dalrymple, 2012)。故 2012 年最新的 KDIGO 治療指引中建議(KDIGO, 2013)，針對慢性腎衰竭病患，為預防上呼吸道感染及其引發的併發症，需使用預防性方法如針對流行性感冒及肺炎鏈球菌感染使用疫苗。其中，所有慢性腎衰竭分期的病患建議每年針對流行性感冒病毒使用預防性疫苗；而針對第四五期病患使用多價肺炎鏈球菌疫苗，已使用的病患須在五年內接受重新接種。

由上可知，感染性疾病會造成腎功能損傷；反之，腎功能不全病患亦容易得到感染，尤其是上呼吸道感染如肺炎。本研究進一步提出，在正常人族群中，得到肺炎鏈球菌感染後是否會引起腎功能損壞至末期腎臟病的危險。

2.4 肺炎鏈球菌感染之心血管與腎臟併發症

肺炎鏈球菌感染可有肺部以外的併發症，除了和菌血症、轉移性感染、心內膜炎及腦膜炎有關外，另一個最近引起關注的主題即是肺炎鏈球菌感染與急性心血管意外的發生有相關性(Musher, 2007&Vicente, 2011)。急性心血管意外包括心肌梗塞、心律不整及鬱血性衰竭，其可能的機轉包括發炎、組織缺氧及低血壓。病患血中發現高濃度介白質六(interleukin (IL)-6)及腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor (TNF)- α)可推論出發炎性細胞激素可能會影響心肌(Mann, 2002&Valgimigli, 2005)。

肺炎鏈球菌感染亦造成腎臟併發症，在小兒族群中，症狀可由較輕微的持續性蛋白尿到較嚴重的末期腎臟病。其中特殊的肺炎相關性溶血性尿毒症(pneumococcal-associated hemolytic-uremia syndrome (P-HUS))更是小兒族群中非典型溶血性尿毒症中最常見的分型(Constantinescu, 2004)。肺炎相關性溶血性尿毒症通常造成急性腎衰竭而需要透析治療。針對長期對腎臟的影響，相關研究指出不盡相同的預後(Waters, 2007&Pretidge, 2009&Lee, 2012)。2004年在SYNFORB trial研究報告中指出，雖然肺炎鏈球菌相關性溶血性尿毒症之短期預後較其他型溶血性尿毒症差，但其長期腎功能恢復一般來說尚稱良好。2007年一篇英國研究報告中指出，小兒肺炎相關性溶血性尿毒症之新發率在近年逐漸攀升，其所發現之十二種血清型中有十種無法由PCV7疫苗所預防。在所蒐集之43例病患中，在急性期有36位在病發後需要行透析治療；平均九個月後，有10例病患有腎臟後遺症，包括1例病患須長期透析、5例病患有高血壓及其他8例病患有蛋白尿。2009年來自紐西蘭的一個小型研究指出，11例小兒感染肺炎相關性溶血性尿毒症後，其中有9位需要平均透析約13天；其中1例需長期透析，2例有持續性腎臟後遺症。此研究並建議：此類病患於感染後會發生永久性腎損傷，之後須長期追蹤腎功能。2012年來自台灣本土之多中心回溯性研究指出，小兒肺炎相關性溶血性尿毒症發生後，於急性期有65%(13/20例)病患須透析，存活者中有7位(35%)有長期腎損傷。

其中部分作者指出肺炎鏈球菌感染對腎臟會有長期的損傷，並建議小兒感染後病患應長期追蹤腎功能以減少永久性腎損傷的危險。目前針對肺炎鏈球菌感染對腎臟的影響在小兒科領域有較多的研究報導，而針對成人

肺炎鏈球菌感染後對腎臟的長期影響尚未有大規模研究。以下介紹幾篇針對成人肺炎鏈球菌感染住院病患的研究，討論成人肺炎鏈球菌感染住院後短期內腎損傷的發生率及預後(prognosis)。

在一個西班牙的研究報導中，638 位肺炎鏈球菌感染之病患經過前瞻性的觀察性研究後發現，併發腎衰竭的病患有較高的死亡率(HR 1.9, 95% CI 1.1-3.1)(Aspa, 2006)。另一篇近期來自法國的研究報導中指出(Mongardon, 2012)，222 位重症肺炎鏈球菌感染後進入加護病房治療的病患，入院後因急性腎損傷(acute kidney injury)而需要進行透析治療(Renal replacement therapy)的比率為 31.5%。總括來說，其住院中總死亡率高達 28.8%，而其中需透析治療的病患為死亡的獨立危險因子。節錄其表(2.2)來看，重症肺炎鏈球菌感染病患無論有無合併菌血症，其造成急性腎損傷及需要透析治療者約占 3 成左右。

表 2.2 重症肺炎鏈球菌病患之合併症與死亡率

	Patient with bacteraemia n = 101	Patient without bacteraemia n = 121	P
Septic shock	76 (76)	94 (78)	0.69
Mechanical ventilation	83 (83)	103 (85)	0.46
ARDS	51 (51)	49 (40)	0.17
Acute kidney injury	36 (36)	51 (42)	0.33
Need for renal replacement therapy	35 (35)	35 (29)	0.46
	72 (72)	85 (70)	0.83
Multi-organ failure	26 (26)	33 (28)	0.77
ICU mortality	28 (28)	36(28)	0.71
Hospital mortality			

Data are expressed as n (%). ARDS: acute respiratory distress syndrome.

資料來源：Mongardon, 2012

以上針對成年人肺炎鏈球菌肺炎之併發症及死亡率的研究仍侷限在急性感染後的短期腎臟損害及併發症，而針對長期腎臟影響的研究尚未可見。故本研究將針對成人肺炎鏈球菌肺炎感染及後續發生末期腎臟病的相關性做進一步的探討。

第三章 研究方法

3.1 研究設計

3.1.1 世代研究

本研究採用世代研究，針對兩個正常腎功能族群，由施予曝露因子（肺炎鏈球菌肺炎）之有無，研究結果（ESRD 末期腎臟病）對此曝露因子在兩組間的反應。若前組的結果反應相對於對照組的反應較強或較弱，就可證實曝露因子與結果具有關聯性。同時，世代研究可以同時查明疾病(ESRD)發生率及自然發生史。世代研究可以計算發生率、相對風險、及信賴區間、存活曲線及罹病危險比。

世代研究描述時間-事件(time to event)的方式有兩種，一種是存活分析(survival analysis)，適用於個案追蹤時間長短不同，Kaplan-Meier 法更可以精確的表達長期研究出現結果的風險。它可以測定任一時間點出現結果的機率(p)，然後運用階梯函數(step function)將結果畫成一連續圖形。指數分析法(log-rank test)可用來比較不同族群之存活曲線。第二種是 Cox 比例危險模式，此多變數分析法把將時間-事件(疾病)當成一個應變數(dependent variable)；當其他共變數都在控制中時，可利用此模式的係數計算出結果的風險比(hazard ratio)。

3.1.2 世代研究注意事項

1. 組別中的風險

本研究中，所有參試者包括曝露因子與對照組都有發生末期腎臟病的風險。

2. 暴露因子的定義

本研究之暴露因子為肺炎鏈球菌肺炎感染後需住院之次數，並可提供暴露次數即住院次數以形容暴露劑量。

3. 對照組的選擇

對照組的選擇在事前就已年齡、性別、研究時段來配對選出，因為是國家型人口流行病學調查，可免除資料選取不平均的問題。

3.2 研究對象

本研究的資料蒐集期間為 1998-2010 年間的投保人中，使用全人口住院檔 2300 萬人來進行條件篩選。研究之方法為回溯性世代研究，研究組選擇條件為研究期間新罹患肺炎鏈球菌肺炎感染而住院的病患，其定義為出院診斷中含有診斷碼 Pneumococcal pneumonia (ICD-9-CM 481) 的 20 歲以上病患。診斷標準為符合國際疾病分類第九版臨床修訂(ICD-9-CM)。其排除條件為納入研究前依診斷碼有罹患慢性腎臟病病患 CKD(ICD-9-CM 585)、研究前即罹患 ESRD(ICD-9-CM 585)，由重大傷病檔交叉篩選)的患者。非肺炎鏈球菌肺炎感染之對照世代是由之前未罹患過肺炎鏈球菌肺炎感染，與實驗組依性別、年齡、研究時段為配對條件，以 1 比 4 之比例 (control-to-case ratio of 4 : 1) 而選出。

3.3 研究資料收集之過程

對實驗組而言，疾病發生日(index date)定義為肺炎鏈球菌肺炎感染之診斷日；對對照組而言，本研究以實驗組得到肺炎鏈球菌肺炎感染之診斷日其當月第 15 天來代表。本研究的目標事件發生日為從重大傷病檔(HV)串聯出診斷末期腎臟病 ESRD(ICD-9-CM 585)的時間。實驗組和對照組世代都被追蹤至(1)診斷為末期腎臟病 ESRD 的時間。(2)研究截止日 Dec.31，2010。(3)死亡日。(4)退出研究日。(5)退出健保承保日。

追蹤世代中的臨床資料如合併症(comorbidity)也被搜尋出以代表案例之過往醫療史，如住院診斷中原有之診斷碼為高血壓 Hypertension (ICD-9-CM 401-405)，糖尿病 Diabetes mellitus(DM；ICD-9-CM 250)，高血脂 Hyperlipidemia(ICD-9-CM 272)，及冠狀動脈心臟病 coronary artery disease (CAD；ICD-9-CM 410-414)。

資料庫中末期腎臟病的定義：追蹤病患其門診檔診斷碼含 ICD：586(長期透析)，及其治療/處置碼含 39.95Hemodialysis(血液透析)，54.98 Peritoneal dialysis(腹膜透析)，並串聯重大傷病檔，去除 1998 年以前登錄於重大傷病檔的病患，接著去除病患有腎臟移植手術代碼 55.61，Renal autotransplantation，55.69 及診斷碼中有腎臟移植後 (V42.0 Kidney transplantation status)病患。

健保資料檔案串聯步驟如下：本研究的研究是由中國醫科大學倫理審查委員會的批准(CMU-REC-101-012)。

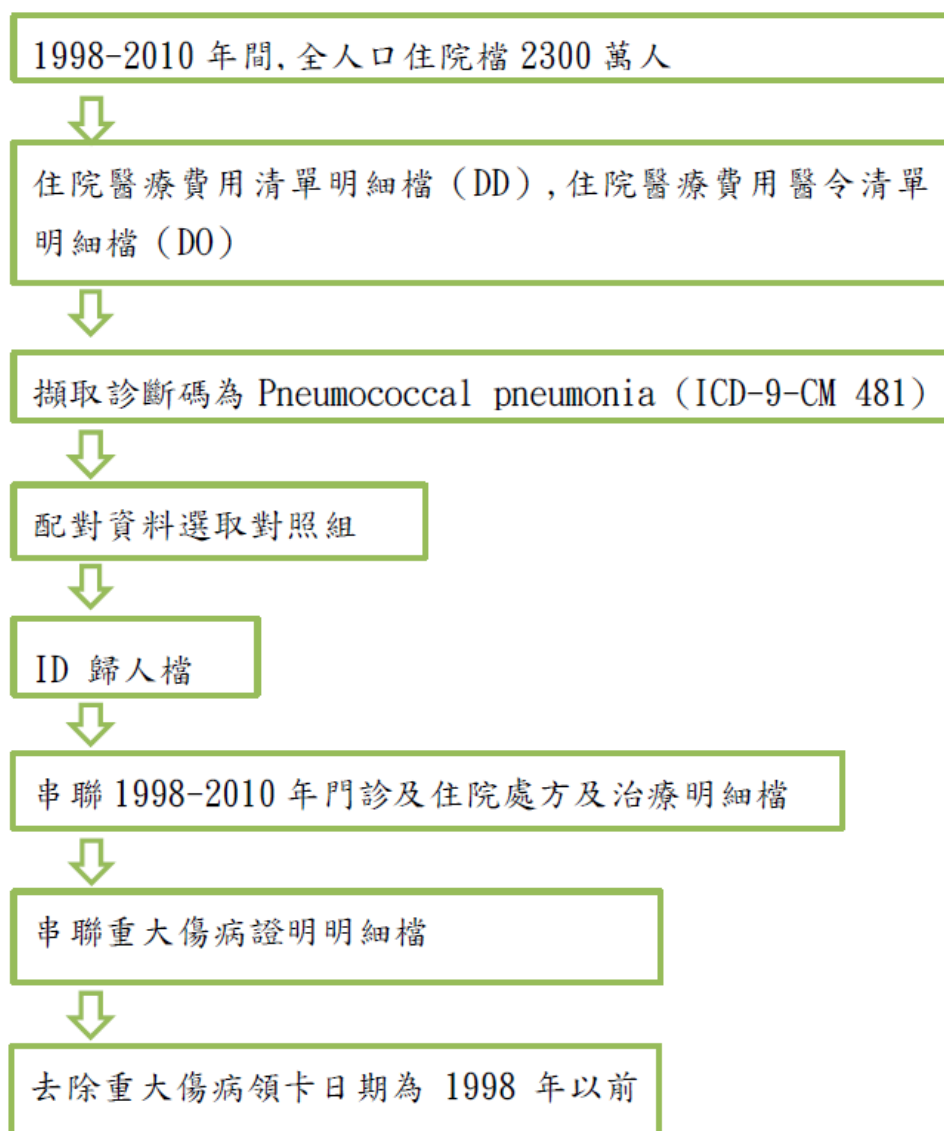


圖 3.1 全民健保資料檔之串檔步驟

3.4 研究工具之擬訂

3.4.1 全民健保資料庫

自 1995 年 3 月起，台灣衛生署整合十三家健康保險機構成為全國性的全民健康保險制度。到 2009 年底，全人口兩千三百七十四萬餘居主人口中將近有 99% 皆納入此保險制度(National Health Insurance (NHI) system) 中。自民國 87 年起，中央健康保險局(以下簡稱健保局)即委託國衛院推動「全民健康保險研究資料庫」之建置，經過兩年籌備，國衛院自民國 89 年

起提供學界健保資料庫加值服務，以利相關研究。至此健保資料成為醫藥衛生相關領域研究中具有代表性的實證資料，其研究成果可作為醫藥衛生政策的參考，為重要的研究資源。

目前對學術界提供「一般申請」與「特殊需求」兩類服務，「一般申請」係提供四種制式光碟片加值資料檔，包括基本資料檔、系統抽樣檔、特定主題分檔、承保抽樣歸人檔等；「特殊需求」則由研究人員依研究計畫提出擷取條件，國衛院工作人員自加值資料庫擷取特定資料後提供。基於隱私保護，加值資料中個別及機構身分欄位，均經健保局加密及國衛院再加密處理。

健保局提供的檔案分為下列基本資料檔與原始資料檔兩大類，每個檔案資料欄位名稱和資料描述，在「譯碼簿」中有詳細的說明。第一大類基本資料檔中包括：(1)醫事機構病床主檔 (BED) (2)醫事機構診療科別明細檔 (DETA) (3)醫事機構基本資料檔 (HOSB) (4)醫事機構副檔資料檔 (HOSX) (5)專科醫師證書主檔 (DOC) (6)醫事人員基本資料檔 (PER) (7)重大傷病證明明細檔 (HV) (8)醫事機構服務項目檔 (HOX) (9)藥品主檔 (DRUG) (10)承保資料檔 (ID)。

第二大類原始資料檔中包括：(1)住院費用申請總表主檔 (DT) (2)門診費用申請總表主檔 (CT) (3)住院醫療費用清單明細檔 (DD) (4)住院醫療費用醫令清單明細檔 (DO) (5)門診處方及治療明細檔 (CD) (6)門診處方醫令明細檔 (OO) (7)特約藥局處方及調劑明細檔 (GD) (8)特約藥局處方醫令檔 (GO) (9)承保資料檔 (ID)。除以上健保局提供之原始資料外，國衛院將健保局提供的資料建置為各加值資料檔案，並開放「特殊需求」資料擷取服務。

3.4.2 選用之資料檔

本研究使用的資料檔為：1. 承保檔(Registry for beneficiaries：ID)：承保資料，含有所有受益人的登記資料。數據包括識別號碼 (隱藏)，保險，生日，性別，保險期間等類型。2. 重大傷病醫療資源使用(Catastrophic illness dataset：HV)：擷取門診處方及治療明細檔(CD)，欄位名稱為「部分負擔代號」，其值為 001 (重大傷病) 之所有資料。3. 住院費用申請總表主檔

(Monthly claim summary for inpatient claims : DT)。

篩選重大傷病的程序中，為內容組成為(1)免除患者共付相應的醫療服務。(2)由醫師登錄病患於重大傷病檔(Catastrophic illness patients : HV)。(3)其中(HV)包換末期腎臟病病患。

3.5 統計方法

研究期間為 1998 到 2010 年，每年肺炎鏈球菌肺炎感染新診斷按時間測定累計。兩族群間依照人口特徵和合併症之比例被比較，針對類別變項使用 chi-squared test，而連續性變項使用 t-test 來檢定。兩族群間比較末期腎臟病發生率為個別使用性別，年齡(以每五年為一區間)及合併症來分層後計算。發病率比 incidence rate ratio (IRR)，及 95 信賴區間(95% confidence intervals(CIs))。針對各變項而使用卜瓦松迴歸模型(Poisson regression Model)。

單變量和多變量 Cox 比例風險回歸分析(Univariate and multivariable Cox proportional-hazards regression analyse)使用於計算研究組及對照組，有無曝露於肺炎鏈球菌肺炎感染後，發生疾病(ESRD)的風險比(hazard ratios : HRs)及 95 信賴區間(95% confidence intervals(CIs))。多變量分析模型同時依照人口特徵及合併症進行調整。兩變數因子間是否有交互作用項，則兩兩做 subgroup analysis。針對兩世代之末期腎臟病的累計發生率是使用 Kaplan-Meier method 存活分析法，兩族群間之差異是以對數等級檢驗(log-rank test)來檢驗。

所有的統計分析是使用 SAS statistical software package, version 9.1(SAS Institute, Cary, NC, USA)。Kaplan-Meier survival curve 是使用 R 軟件繪製(R software : R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)。統計結果由雙尾檢定(two-tailed P value)，p 值小於 0.05 者代表統計學上有顯著的差異。

第四章 研究結果

4.1 數據呈現方式

依研究期間之全人口住院檔篩選後，成人肺炎鏈球菌肺炎感染住院之病患共 18,302 人被編列為實驗組。非肺炎鏈球菌肺炎感染之對照世代是由之前未罹患過肺炎鏈球菌肺炎感染，與實驗組依性別、年齡、研究時段為配對條件，以 1 比 4 之比例(control-to-case ratio of 4:1)而選出 73,208 人之對照組。在追蹤期間，實驗組共 170 人喪失追蹤(Lost to follow up)、3,577 人死亡、5,218 人由全民健保退保(Withdraw from insurance system)。而對照組共 991 人喪失追蹤(Lost to follow up)、7,479 人死亡、13,109 人由全民健保退保(Withdraw from insurance system)。對測量的參數若為連續型數據，其數據表示為平均值±標準差。類別性變項如性別、年齡分層、及合併症則依總族群數之百分比表示。

4.2 肺炎鏈球菌肺炎感染族群之流行病學特徵及相關併發症

成人因肺炎鏈球菌肺炎感染而住院之盛行率於 1998 年，2004 年，2010 年分別為 0.104‰、0.071‰及 0.084‰。成人因肺炎鏈球菌肺炎感染而住院之族群，其平均住院天數為 21.7 ± 48.5 天，如圖 4.1。

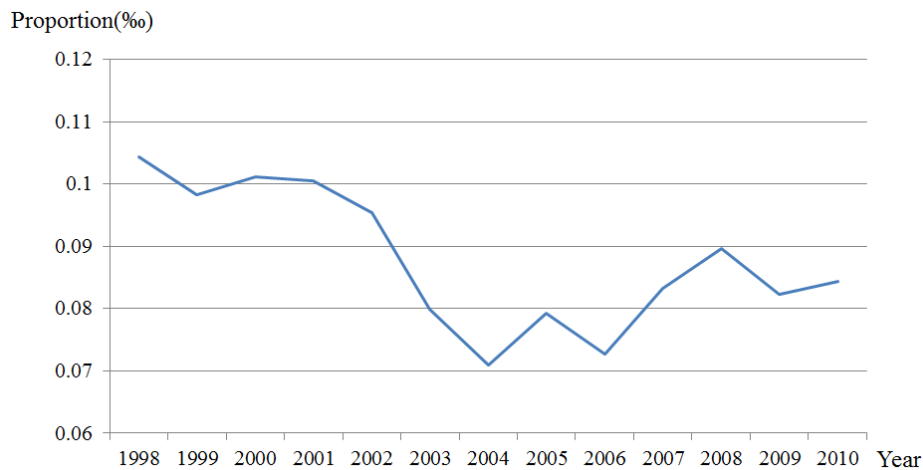


圖 4.1 Annual prevalence of adult pneumococcal pneumonia infection

實驗組及對照組之人口統計學特徵和合併症列於表 4.1。在肺炎鏈球菌肺炎感染病患族群中，男性比例高於女性(65.8% vs. 34.2%)。肺炎鏈球菌肺炎感染族群和非肺炎鏈球菌肺炎感染族群之平均年齡分別為 65.8 ± 17.8 及

65.0±17.9 年，其 p 值為 0.001 顯示兩組有相異，肺炎鏈球菌肺炎感染族群其平均年齡較高。肺炎鏈球菌肺炎感染族群其組內依年齡分層來看，65 歲以上的人數比例達到 60.6%，可知肺炎鏈球菌肺炎感染族群其中老年人口占大多數。

依伴隨合併症的比例來看，肺炎鏈球菌肺炎感染族群比起非肺炎鏈球菌肺炎感染族群比非肺炎鏈球菌肺炎感染族群有較高的比例依伴隨合併症：高血壓(32.6%vs.16.3%)、糖尿病(20.0%vs.8.10%)、高血脂(6.70%vs.3.24%)及冠狀動脈心臟病(17.4%vs.8.18%)，其 p 值皆小於 0.0001 顯示兩組有相異。

表 4.1 有/無肺炎鏈球菌肺炎感染族群之流行病學特徵及其相關併發症

Variables 變項	Pneumococcal pneumonia 成人肺炎鏈球菌感染		P-value
	NO(無) N=73208	YES(有) N=18302	
Sex 性別	n(%)	n(%)	
Female 男	25068(34.2)	6267(34.2)	0.99
Male 女	48140(65.8)	12035(65.8)	
Age, mean(SD)年齡	65.0(17.8)	65.8(17.9)	
Stratify age 年齡分層			0.99
≤35	6047(8.26)	1513(8.27)	
35-50	8844(12.1)	2211(12.1)	
50-65	13956(19.1)	3489(19.1)	
65-75	16352(22.3)	4088(22.3)	
75+	28004(38.3)	7001(38.3)	
Comorbidity 合併症			
Hypertension 高血壓	11953(16.3)	5957(32.6)	<0.0001
Diabetes 糖尿病	5930(8.10)	3660(20.0)	<0.0001
Hyperlipidemia 高血脂	2369(3.24)	1227(6.70)	<0.0001
CAD 冠狀動脈心臟病	5991(8.18)	3191(17.4)	<0.0001

Chi-Square Test, #: Two sample T-test

4.3 兩族群間得到末期腎臟病(ESRD)的發生率及比例之比較

兩族群間得到末期腎臟病(ESRD)的發生率及發生率比例(incidence rate ratio)比較表列於表 4.2。肺炎鏈球菌肺炎感染族群共有 290 位病患於追蹤期間發生末期腎臟病，其發生末期腎臟病之新發率為每萬病人-年 42.8 人次，高於非肺炎鏈球菌肺炎感染族群之每萬病人-年 15.0 人次。發生率比例(IRR)相比下，肺炎鏈球菌肺炎感染族群為非肺炎鏈球菌肺炎感染族群之 2.82 倍(95% CI, 2.70-2.95)(42.8vs.15.0, per10,000, person-years)。以性別分層來看，在肺炎鏈球菌肺炎感染族群中，男性及女性末期腎臟病的發生率各為 42.5 及 44.2 每萬人年；和非肺炎鏈球菌肺炎感染族群相比，男性及女性末期腎臟病的發生率比例各為 2.76 及 2.92 倍。

以年齡分層來說，在肺炎鏈球菌肺炎感染族群其於 50 至 65 歲之間末期腎臟病的發生率為每萬病人-年 65.2 人次，於 65 至 75 歲之間為每萬病人-年 50.8 人次，於 75 歲以上為每萬病人-年 49.9 人次。於非肺炎鏈球菌肺炎感染族群其末期腎臟病的發生率也是在 50 歲以上的年齡分層升高。以兩組間之間同年齡層之發生率比例來看，於 20 至 35 歲間之年齡層其發生率比例最高，肺炎鏈球菌肺炎感染族群為非肺炎鏈球菌肺炎感染族群之 10.7 倍(95% CI: 8.81-13.0)，其他兩組間年齡層之發生率比例隨年齡層的增加而下降。

兩族群中依照不同合併症來計算其末期腎臟病的發生率及發生率比例。在兩組中，合併高血壓之族群其發生率皆大於無合併高血壓之族群。以肺炎鏈球菌肺炎感染族群來說，其合併高血壓之末期腎臟病的發生率為每萬病人-年 118.2 人次，高於無合併高血壓之族群為每萬病人-年 23.5 人次；肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併高血壓的發生率亦比非肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併高血壓之每萬病人-年 47.4 人次為高。肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併高血壓族群比非肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併高血壓之發生率比例為 2.49 倍(95% CI: 2.28-2.73)。

表 4.2 兩族群間得到末期腎臟病(ESRD)的發生率及發生率比例之比較

Variables 變項	Pneumococcal pneumonia 成人肺炎鏈球菌感染						IRR*(95% CI) 末期腎臟病發生率 比率
	No(無)			Yes(有)			
	ESRD Event 末期腎 臟病次 數	PY	ESRD Rate# 末期 腎臟 病發 生率	ESRD Event 末期腎 臟病次 數	PY	ESRD Rate# 末期 腎臟 病發 生率	
All 全部病患	609	405158	15.0	290	67706	42.8	2.82(2.70, 2.95)***
Sex 性別							
Female 男	221	146156	15.1	120	27178	44.2	2.92(2.71, 3.15)***
Male 女	388	251997	15.4	170	40040	42.5	2.76(2.61, 2.92)***
Stratify age 年齡分層							
≤35	3	38402	0.78	8	9566	8.36	10.7(8.81, 13.0)***
35-50	25	57567	4.34	29	11888	24.4	5.62(4.93, 6.40)***
50-65	104	85479	12.2	99	15187	65.2	5.36(4.87, 5.89)***
65-75	201	99356	20.2	77	15159	50.8	2.51(2.28, 2.77)***
75+	276	117348	23.5	77	15418	49.9	2.12(1.96, 2.30)***
Comorbidity 合併症							
Hypertension 高血壓							
No 無	398	353612	11.3	125	53255	23.5	2.09(1.97, 2.21)***
Yes 有	211	44540	47.4	165	13963	118.2	2.49(2.28, 2.73)***
Diabetes 糖尿病							
No 無	401	376718	10.6	127	58441	21.7	2.04(1.93, 2.15)***
Yes 有	208	21434	97.0	163	8777	185.7	1.91(1.71, 2.14)***
Hyperlipidemia 高血脂							
No 無	558	389103	14.3	243	63825	38.1	2.65(2.53, 2.78)***
Yes 有	51	9049	56.4	47	3393	138.5	2.46(2.04, 2.97)***
CAD 冠狀動脈心臟病							
No 無	514	375424	13.7	211	59310	35.6	2.60(2.47, 2.73)***
Yes 有	95	22728	41.8	79	7908	99.9	2.39(2.11, 2.70)***

PY, patient-years; Rate#, incidence rate, per 10,000 person-years; IRR*, incidence rate ratio

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

在兩組中，合併糖尿病之族群其末期腎臟病的發生率皆比無合併糖尿病族群高。以肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併糖尿病族群來說，其末期腎臟病的發生率最高為每萬病人-年 185.7 人次，其次為非肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併糖尿病為每萬病人-年 97.0 人次，再次為肺炎鏈球菌肺炎感染族群

無合併糖尿病為每萬病人 21.7 人次。在兩組均為糖尿病情況下，肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併糖尿病族群比非肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併糖尿病之發生率比例為 1.91 倍(95% CI：1.71-2.14)。

在兩組中，合併高血脂之族群其末期腎臟病的發生率皆比無合併高血脂族群高。以肺炎鏈球菌肺炎感染族群來說，其合併高血脂之末期腎臟病的發生率為每萬病人-年 138.5 人次，高於無合併高血脂之族群為每萬病人-年 56.4 人次；在兩組均為高血脂情況下，肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併高血脂族群比非肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併高血脂之發生率比例為 2.46 倍(95% CI：2.04-2.97)。

在兩組中，合併冠狀動脈心臟病之族群其末期腎臟病的發生率皆比無合併冠狀動脈心臟病族群高。以肺炎鏈球菌肺炎感染族群來說，其合併冠狀動脈心臟病之末期腎臟病的發生率為每萬病人-年 99.9 人次，高於無合併冠狀動脈心臟病之族群為每萬病人-年 41.8 人次；在兩組均為冠狀動脈心臟病情況下，肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併冠狀動脈心臟病族群比非肺炎鏈球菌肺炎感染族群合併冠狀動脈心臟病之發生率比例為 2.39 倍(95% CI：2.11-2.70)。由以上相關合併症分群下，在兩組中及兩組間，無論有無合併症的情況下，肺炎鏈球菌肺炎感染族群其新發率比例都較非肺炎鏈球菌肺炎感染族群為高。

4.4 Cox 比例風險回歸模型分析

Cox 比例風險回歸模型之多因子變項加入分析校正，如年齡、性別、合併症之有無及是否為肺炎鏈球菌肺炎感染族群，其發展成末期腎臟病的危險比表列於表 4.3。

在多因子變項分析下，以年齡分層來看，年齡分層越大的族群其發展成末期腎臟病的相對風險相對增加；尤其是大於 75 歲之病患族群其發展成末期腎臟病的相對風險以 6.79 倍高於 20 至 35 歲病患(95% CI：3.70-12.5， $P<0.001$)。以性別因子來說，在未校正前女性比男性有較低的相對風險 0.97 倍(95% CI：0.85-1.11， $P<0.001$)；但加入其他因子校正後，性別因子無顯著之相對風險差異。

有肺炎鏈球菌肺炎感染因子比上無肺炎鏈球菌肺炎感染因子之相對風險比(Hazard ratio：HR)為 2.79(95% CI，2.43-3.21，P<0.001)。在帶入其他因子如年齡、性別及合併症校正後，則有肺炎鏈球菌肺炎感染因子比上無肺炎鏈球菌肺炎感染因子之相對風險比為 2.03(95% CI，1.75-2.34，P<0.001)。

表 4.3 多因子校正之比例風險回歸模型：致病風險比及其 95%信賴區間

Variable	Crude		Adjusted [†]	
	HR (95%CI)		HR (95%CI)	
Stratify age				
20-35	1	(Reference)	1	(Reference)
35-50	3.39	(1.77, 6.48)***	3.14	(1.64, 6.01)***
50-65	8.81	(4.80, 16.2)***	6.22	(3.38, 11.4)***
65-75	10.7	(5.83, 19.5)***	6.35	(3.46, 11.7)***
75+	11.8	(6.48, 21.5)***	6.79	(3.70, 12.5)***
Sex(female vs male)	0.97	(0.85, 1.11)***	-	-
Baseline co-morbidities (yes vs no)				
Pneumococcal pneumonia	2.79	(2.43, 3.21)***	2.03	(1.75, 2.34)***
Hypertension	5.19	(4.54, 5.95)***	1.86	(1.58, 2.20)***
Diabetes	10.6	(9.22, 12.1)***	5.52	(4.71, 6.48)***
Hyperlipidemia	4.45	(3.61, 5.50)***	1.28	(1.02, 1.60)*
CAD	3.43	(2.90, 4.05)***	1.10	(0.91, 1.32)

[†] Adjusted HR: multivariable analysis including for Stratify age, sex, hypertension diabetes, hyperlipidemia, and CAD

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

在多因子變項校正分析下，有合併症病患均比無合併症病患有較高得到末期腎臟病的相對風險。有糖尿病因子病患比上無糖尿病因子病患其相對風險為 5.52 倍(HR=5.52，95% CI=4.71-6.48，P<0.001)；有高血壓因子病患比上無高血壓因子病患其相對風險為 1.86 倍(HR=1.86，95% CI=1.58-2.20，P<0.001)；及有高血脂因子病患比上無高血脂因子病患其相對風險為 1.28 倍(HR=1.28，95% CI=1.02-1.60，P<0.05)。以上可知，年齡分層較高、肺炎鏈球菌肺炎感染後、合併糖尿病、合併高血壓、合併高血脂等因子為其後發展成末期腎臟病之相關危險因子。

考慮到數因子之間可能存在的交互作用影響，本研究做危險因子之間的交互作用項檢定列於表 4.4。在肺炎鏈球菌肺炎感染與其他因子如糖尿病、高血壓、高血脂及冠狀動脈心臟病兩兩之間，在 Cox 比例風險回歸模型分析後，均未發現顯著之交互作用(p value for interaction 分別為 0.73、0.22、0.80 及 0.83)。本研究亦發現與無肺炎鏈球菌肺炎感染及無糖尿病病患相比，合併肺炎鏈球菌肺炎感染及糖尿病之病患其發生末期腎臟病相對風險高達 15.3 倍(95% CI=12.8-18.4，P<0.001)。

表 4.4 Cox 比例風險回歸模型分析危險因子間之交互作用項檢定

Cox Proportional Hazard Regression Analysis for the risk of Pneumococcal pneumonia -Associated ESRD With Interaction of Comorbidity

Variables		N	Event n	Adjusted HR [†] (95% CI)	p-value [*]	
ESRD						
Pneumococcal pneumonia	Hypertension					
	No	No	62344	430	1(Reference)	0.22
	Yes	No	12345	125	2.14(1.75, 2.61)***	
	No	Yes	12014	222	3.59(3.03, 4.26)***	
Yes	Yes	5957	165	8.97(7.45, 10.8)***		
Pneumococcal pneumonia	Diabetes					
	No	No	68474	449	1(Reference)	0.73
	Yes	No	14642	127	2.01(1.65, 2.45)***	
	No	Yes	5884	203	7.12(6.01, 8.450)***	
Yes	Yes	3660	163	15.3(12.8, 18.4)***		
Pneumococcal pneumonia	Hyperlipidemia					
	No	No	71835	598	1(Reference)	0.80
	Yes	No	17075	2453	2.73(2.35, 3.170)***	
	No	Yes	2523	54	3.27(2.48, 4.33)***	
Yes	Yes	1227	47	8.63(6.41, 11.6)***		
Pneumococcal pneumonia	CAD					
	No	No	68091	552	1(Reference)	0.83
	Yes	No	15111	211	2.69(2.29, 3.16)***	
	No	Yes	6267	100	2.28(1.84, 2.84)***	
Yes	Yes	3191	79	5.75(4.53, 7.31)***		

Adjusted HR[†]: Adjusted for age and sex. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

^{*}p-value for interaction

4.5 兩族群之末期腎臟病的累計發生率

末期腎臟病的累計發生率曲線(圖 4.1)說明兩族群病患在追蹤 13 年間,在任一時間點肺炎鏈球菌肺炎感染族群(虛線)皆比非肺炎鏈球菌肺炎感染族群(實線)有顯著較高之累計發生率($P < 0.001$, log-rank test)。

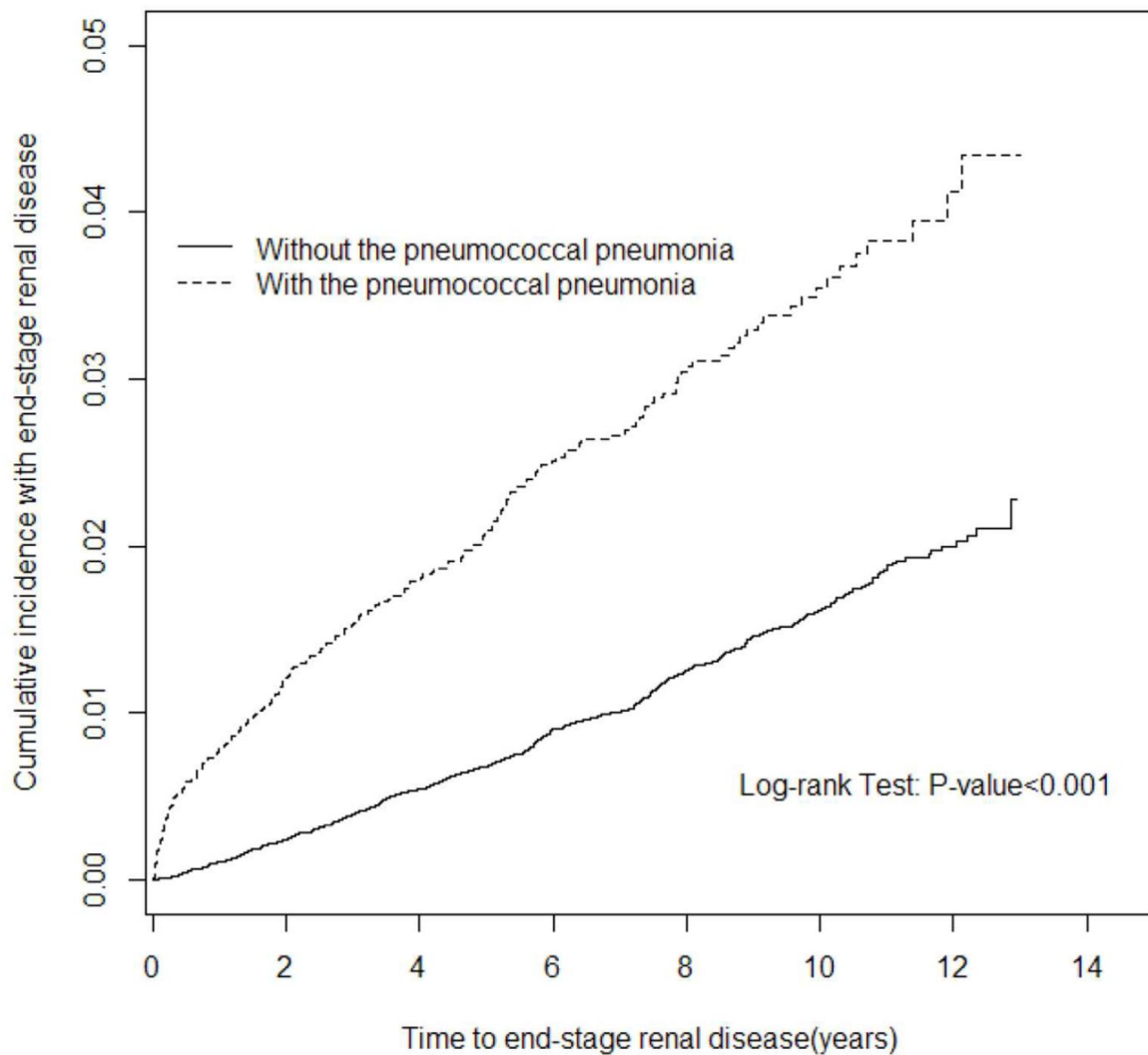


圖 4.2 Kaplan-Meier 方法：計算組別之間末期腎臟病之累計發生率
(人次/每萬人年)

第五章 結論與建議

5.1 研究結果之討論

本研究是第一個顯示出成人肺炎鏈球菌肺炎感染和後續末期腎臟病的發生有相關性。成人肺炎鏈球菌肺炎感染住院後其發生末期腎臟病的發生率為每萬人年 42.8 人次，其發生率比例為非肺炎鏈球菌肺炎感染之族群之 2.82 倍。在單因子及多因子變項分析後，肺炎鏈球菌肺炎感染為發生末期腎臟病之獨立危險因子，其校正後的風險比為 2.03 倍(95% CI=1.75-2.34， $P<0.001$)。

此研究結果在臨床上的重要性有以下幾點：

第一，臨床醫師須注意在成人肺炎鏈球菌肺炎感染後，對腎功能的退化要有警覺。

第二，以感染性疾病的觀點來看，越來越多的研究指出，無法被 PCV7 疫苗涵蓋的肺炎鏈球菌肺炎血清型疾病發生率上升，並且肺炎鏈球菌對抗生素有抗藥性的盛行率也增加(Tsai, 2012&Hsu, 2010&Isaacman, 2010)。所以衛生行政官員應注重於高危險群病患的疫苗接種，並且研發涵蓋性更廣的肺炎鏈球菌疫苗。

第三，目前對於肺炎鏈球菌疫苗接種的臨床建議中，包括六十五歲以上老人、腎臟病患、肺部疾病病患、心臟疾病病患、肝臟疾病病患、糖尿病、鐮型紅血球貧血及後天免疫功能不全病毒感染之高風險病患建議施打。

CDC 於 2012 年出版的透析病患與慢性腎臟病病患疫苗接種指引(CDC, 2012)中指出，針對以上族群建議施打 B 型肝炎疫苗及肺炎鏈球菌疫苗。特別指出，建議使用 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗(PPSV23；Pneumovax，Merck&Co.Inc.)，此疫苗適用於所有六十五歲以上老人及 19-64 歲間高風險病患，以預防侵入性肺炎鏈球菌疾病(Invasive pneumococcal disease)。而 CDC(The CKD Healthy People 2010)對 CKD 病患之目標疫苗涵蓋率為 90%。針對臨床觀察，針對 CKD 或 ESRD 病患之疫苗涵蓋率可能較低。

而肺炎鏈球菌肺炎感染後造成持久性腎損傷的病理性機轉目前仍未清楚，雖然肺炎鏈球菌肺炎感染後病患之腎臟結構性損傷的研究很少，本研究仍引用相關之基礎及臨床研究來說明兩疾病之間的關係(圖 5.1)。

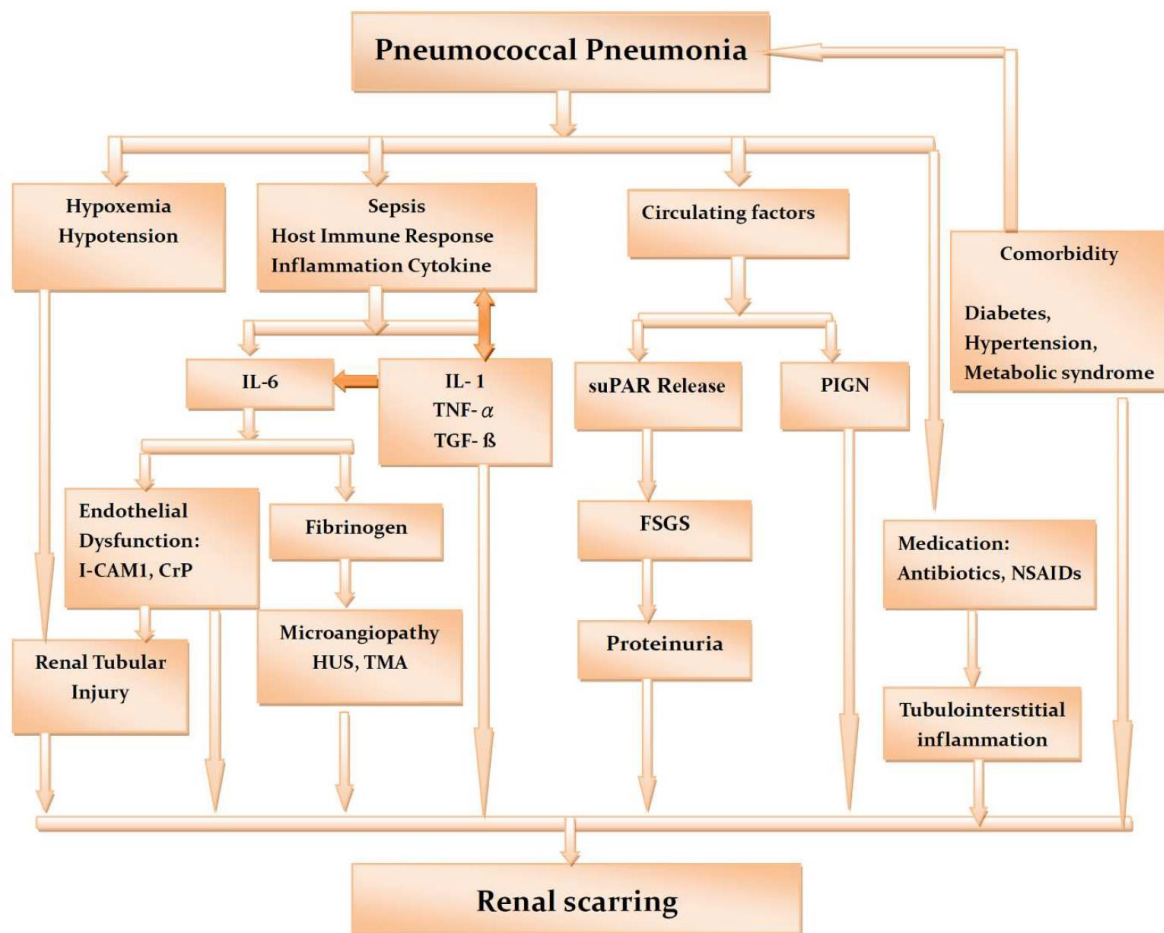


圖 5.1 已知肺炎鏈球菌感染與腎臟損傷關係之相關研究

第一，肺炎鏈球菌肺炎感染引起的急性敗血症造成初始腎功能損傷，然而接下來的宿主免疫性反應及病患原有的合併症可能導致二度的腎功能傷害。因感染造成的系統性低血壓和低血氧可造成腎小管旁組織缺氧，缺氧後的組織分泌多種細胞激素可造成腎小管損傷及上皮-間質轉化 (Epithelial-mesenchymal transition : EMT)，此反應會造成纖維壞的產生 (Zeisberg, 2010)。

第二，肺炎鏈球菌之細胞壁為重要的毒性因子(virulent factor)，他可誘發宿主發炎反應、在血管內皮細胞上活化促凝血機制、結合 C 反應性蛋白 (C-reactive protein) 更一步引發細胞激素的生成 (Tuomanen, 1995)。流行病學研究指出 (Fried, 2004)，血中高濃度發炎性物質及促凝血因子，如 C 反應性蛋白、纖維蛋白原 (fibrinogen) 及第 7 因子 (factor VII)，以上可在老年病患促成腎功能的退化。另一方面，介白質六 (IL-6) 和 C 反應性蛋白和肌肝酸清除

濾(腎功能代表)成負相關(Vincenzo, 2002)。另外, ClpL(chaperonin)是HSP100/Clp 家族其中一員, 在肺炎鏈球菌感染早期會誘發腫瘤壞死因子(TNF- α)的產生(Tu, 2007)。腫瘤壞死因子在敗血症中, 已被認為是急性腎衰竭的一個貢獻因子, 並可在急性腎衰竭病患中預測其預後(Knotek, 2001&Ficek, 2006)。腫瘤壞死因子也可經由增加 TGF- β 1 的生成而誘發腎間質纖維化(Bani-Hani, 2008)。宿主免疫反應的活化會影響腎絲球藉由誘發血管內皮細胞內的細胞間黏附因子(intercellular adhesion molecule-1: ICAM-1)並且促使免疫性 T 細胞浸潤於腎小管。本研究提出藉由活化促發炎的細胞激素可導致急性腎損傷, 且若損傷已經形成, 接下來進行性腎纖維化即無可避免。

第三, 最近一篇研究指出在肺炎鏈球菌感染時會分泌可溶性的尿激酶型纖維溶酶原激活劑受體(urokinase-type plasminogen activator receptor: suPAR), 此物質造成局部節段性腎小球硬化 focalsegmental glomerulosclerosis(FSGS)(Wei, 2011)。在人體試驗中, 於原發性擴復發性局部節段性腎小球硬化病患其血清中有明顯上升的尿激酶型纖維溶酶原激活劑受體; 另外在小鼠實驗中, 尿激酶型纖維溶酶原激活劑受體可沉積於腎絲球而造成足細胞(podocyte)中 β 3 integrin 的活化; 此活化足以造成病理上足細胞足突的扁平化及蛋白尿的產生。另一篇研究指出, 在肺炎鏈球菌感染病人中, 其血中尿激酶型纖維溶酶原激活劑受體上升是一個可預期死亡的因子(Wittenhagen, 2004); 作者推論為, 血中尿激酶型纖維溶酶原激活劑受體上升可以反映出肺炎鏈球菌感染時血中尿激酶型纖維溶酶原激活劑受體在血管表現增加及發炎反應。所以, 肺炎鏈球菌感染時血中尿激酶型纖維溶酶原激活劑受體的上升反應出發炎反應的進行且依此導致足細胞損害及蛋白尿。足細胞損害可導致腎絲球硬化及蛋白尿, 此反應又可造成腎小管間質區傷害及纖維化(Benigni, 2004)。

第四, 病例報告也顯示肺炎鏈球菌感染後發生急性腎絲球腎炎(Fernando, 2010)。某些肺炎鏈球菌血清株會致腎炎發生, 故此類感染應考慮到肺炎及急性腎絲球腎炎(AGN)的共存。

第五, 已知肺炎鏈球菌抗藥性菌株的出現導致住院費用的增加及增加住院天數(File, 2010); 另外, 針對抗生素 penicillin, macrolide, 及針對腦

膜炎使用的 ceftriaxone，其抗藥率在台灣地區也逐年飆升(Hsieh, 2009&Tsai, 2012)。在這種情況下，預防性抗生素使用失敗的危險大幅提高，並且須等到細菌藥物敏感性試驗出來後可能還要再轉換及延長抗生素使用期間。因此，過於長期的抗生素使用本身可增加後續腎損傷的危險。

第六，本研究也發現在肺炎鏈球菌肺炎感染族群其所含合併症的比例也較高，如高血壓、糖尿病、高血脂。這些合併症本身也是末期腎臟病已知重要的危險因子。然而在本研究的研究中，這些合併症與肺炎鏈球菌肺炎感染經過多因子校正後，肺炎鏈球菌肺炎感染後與末期腎臟病仍呈現明顯之相關性。

5.2 研究限制

5.2.1 健保資料庫研究的限制

此研究的優勢主要在於使用全人口為基準的資料庫，然而此資料庫的使用也有以下限制。

第一，全民健保資料庫不包含某些臨床資料細節，如抽菸的有無、民眾社經地位、家族病史，這些都可能是肺炎鏈球菌肺炎感染或腎臟病的危險因子，這些因子可能對研究結果造成干擾。

第二，回溯性世代研究的運用有些不可避免的缺陷。例如採樣偏差、資料缺損、個案追蹤缺損，故其統計質量較隨機試驗較低。儘管本研究細緻的研究設計及針對干擾因子的控制，對未知的干擾因子可能對實驗結果產生影響。因資料庫的限制，相關的臨床數據變量如血壓、病理報告、血液實驗室檢查，皆非可得。儘管如此，針對肺炎鏈球菌肺炎感染及末期腎臟病的診斷、及相關合併症的診斷是可靠的。

5.2.2 研究設計的限制

第一，針對對照組之選擇。研究中實驗組有較高比例有伴隨合併症(見表 4.2)，可能有選擇性偏差 selection bias 的出現。然多因子校正後，排除了實驗組族群是因為較高比例伴隨合併症，而是由伴隨之合併症而增加後續末期腎臟病發生的危險。可行之改善方法為針對對照組之選擇要加上以合併症去做配對選入。

第二，針對有可能的干擾因子(confounding factor)。慢性腎臟病(CKD)本身是末期腎臟病的相關因子，它本身也容易造成病患得到呼吸道感染的危險上升。根據健保局於民國 95 年開辦"PRE-ESRD 預防性計畫及病人衛教計畫"，及 100 年再度開辦"初期腎臟病醫療給付改善方案"，這些計畫都著重於相關科目如腎臟科在門診的追蹤照護。在門診診斷部分，亦即以 ICD-9-CM 585(Chronic kidney disease: CKD)來代表，而是否能做到疾病歸碼的明確如細目：ICD-9-CM 585.1 Chronic kidney disease, Stage I；585.2 Chronic kidney disease, Stage II；585.3 Chronic kidney disease, Stage III；585.4 Chronic kidney disease, Stage IV；585.5 Chronic kidney disease, Stage V；585.9 Chronic kidney disease, unspecified 則未可知。若於全人住院檔中欲以此 CKD ICD code 585 來篩選疾病，可能會面臨到因疾病診斷之歸碼不足(under-coding)所造成慢性腎臟病個數或比率過少的問題，經統計後此因子之效應可能會不明顯，故於此研究中並未把慢性腎臟病選入變項。另一方面來說，此干擾因子在這兩組內分布是否平均，則需再進一步的探討。

其他的相關干擾因子可能同時和肺炎鏈球菌感染及末期腎臟病有相關性，例如抽菸、多發性骨髓瘤(Multiple Myeloma)、系統性紅斑性狼瘡(SLE)及移植病患。在後續研究中將會把這些干擾因子加入分析。

第三，如何把暴露因子量化。評估感染嚴重度或感染次數。在未列出的統計結果中，本研究有針對肺炎鏈球菌感染次數去做分層，包括零次(609 人)、一次(278 人)、或二次以上感染(12 人)，與零次感染相比，一次肺炎增加了 1.06 倍 ESRD 的危險(95% CI: 1.78-2.39, $p < 0.0001$)，而二次以上感染比零次感染增加 1.40 倍 ESRD 的危險(95% CI: 0.79-2.48, $p < 0.0001$)。因二次感染住院的人數太少，故放棄此分層。評估感染嚴重度部分，因肺炎危險指數可評估其住院後死亡率，若欲計算此分數則需參考因子包括入院時的意識狀態評估、血壓、體溫、呼吸次數、心跳、動脈血氣體檢查、鈉離子濃度、血比容指數、血糖值、尿素氮值及是否產生肋膜積水，這些數據無法由健保資料庫取得。在後續研究中，將以住院天數來進行分層分析。

第四，是否有競爭死亡風險(Competing risk)之存在可能造成存活偏差(survival bias)。以追蹤結果(Outcome)來說，病患有可能在發生末期腎臟病之前就已經死亡，尤其是多重合併症病患。故若肺炎鏈球菌感染族群其追

蹤後死亡人數較發生末期腎臟病人數為多，則統計方法可改成競爭風險回歸模式(Competing risk regression)。另一方面在流行病學上，已知重症肺炎鏈球菌感染住院病患之 30 天內死亡率約為 5-20%；故針對長期存活研究來說，可考慮把重症肺炎鏈球菌感染住院病患中，於住院後 30 天內死亡的人數加以排除。

5.3 結論、未來研究方向

5.3.1 結論

肺炎鏈球菌肺炎感染及末期腎臟病在各國家均造成沉重的財政負擔，雖近年來抗生素的進步，但我國肺炎鏈球菌肺炎感染的發生率並未隨之下降。本研究指出除了已知末期腎臟病危險因子，如合併症糖尿病、高血壓、及高血脂之外，成人肺炎鏈球菌肺炎感染也可能是末期腎臟病之獨立危險因子。肺炎鏈球菌肺炎感染之族群本身也伴隨較高比率之相關合併症。為排除由合併症造成的干擾效應，本研究在風險回歸模型中檢定相關危險因子間其交互作用項檢定，發現交互作用並不存在，此可說明成人肺炎鏈球菌肺炎感染本身可能是造成後續末期腎臟病之獨立危險因子。

成人肺炎鏈球菌肺炎感染其造成往後增加末期腎臟病之病理機轉可由多因素解釋，其中可能的因素是伴隨較多臨床合併症的病患較容易因免疫力降低而得到肺炎鏈球菌肺炎感染、肺炎鏈球菌肺炎感染後造成急性腎損傷及嚴重感染後使病患處於慢性發炎狀態。

因此，由研究結果，本研究建議成人肺炎鏈球菌肺炎感染之病患，於出院後應長期追蹤腎功能。並建議於慢性腎臟病病患以肺炎鏈球菌疫苗注射之預防性方法，以減少成人肺炎鏈球菌肺炎感染之發生率，進而減少末期腎臟病的發生。

5.3.2 未來研究方向

由於健保資料庫的限制，本研究接下來可進行醫學中心內的臨床研究。研究方法可以為病例對照研究或前瞻性隨機對照試驗，並間隔期間收集相關臨床數據，與腎臟功能相關的指標如血清肌肝酸(creatinine)、腎絲球過濾率(GFR)、尿蛋白、血壓值、體重、身體質量指數(BMI)、血脂肪指數。與發炎相關指標：CRP，IL-6，TNF- α 。

有關肺炎鏈球菌疫苗接種及其臨床效益，於查詢文獻後，只找到一篇 2013 年五月美國發表的摘要(Prasanna, 2013)，其研究資料來源為多中心聯合臨床研究，目標是確認 CKD 病患其流感及肺炎鏈球菌疫苗之涵蓋率 (prevalence or vaccination covering rate)，透過 Explorys database(開放性私人雲端平台)收集 13 年間資料。Explorys database 整合去個人資料連結的電子資料，跨 13 個主要醫療提供系統、120 家醫院共三千一百萬餘 CKD 病例。研究結果指出，只有 23% 的病患在過去 13 年間至少接種過一次肺炎鏈球菌疫苗，在 18-65 及 65 歲以上兩族群其疫苗施打率無明顯差異。此結果顯示出，即使在美國其流感或肺炎鏈球菌疫苗施打率在腎臟病病患仍然遠低於目標，且此研究尚未發表有施打疫苗之族群是否有明確之臨床效益。故由此議題可以延伸指引本研究進行下一步研究。

參考文獻

- 行政院衛生署(2011)。100年國人主要死因統計。取自http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=84788。
- 行政院衛生署(2011)。統計摘要及分析：統計分析(四)醫療給付。取自http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=12561&class_no=440&level_no=3。
- 行政院衛生署(2013)。中央健康保險局健保醫療服務重大傷病範圍。取自http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=18&menu_id=683&webdata_id=3471。
- Abbate M, Zoja C, Rottoli D, Corna D, Perico N, Bertani T, Remuzzi G. (1999). Antiproteinuric therapy while preventing the abnormal protein traffic in proximal tubule abrogates protein- and complement-dependent interstitial inflammation in experimental renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 10(4), 804.
- Aspa J, Rajas O, Rodriguez de Castro F, Huertas MC, Borderías L, Cabello FJ, Tábara J, Hernández-Flix S, Martínez-Sanchis A, Torres A, Pneumococcal Pneumonia in Spain Study Group. (2006). Impact of initial antibiotic choice on mortality from pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J*, 27(5), 1010.
- Bani-Hani AH, Campbell MT, Meldrum DR, Meldrum KK. (2008). Cytokines in epithelial-mesenchymal transition: a new insight into obstructive nephropathy. *J Urol*, 180, 461–468.
- Benigni A, Corna D, Zoja C, Longaretti L, Gagliardini E, Perico N, Coffman TM, Remuzzi G. (2004). Targeted deletion of angiotensin II type 1A receptor does not protect mice from progressive nephropathy of overload proteinuria. *J Am Soc Nephrol*, 15(10), 2666.
- Benigni A, Zoja C, Tomasoni S, Campana M, Corna D, Zanchi C, Gagliardini E, Garofano E, Rottoli D, Ito T, Remuzzi G. (2006). Transcriptional regulation of nephrin gene by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist: molecular mechanism of the antiproteinuric effect of pioglitazone. *J Am Soc Nephrol*, 17(6), 1624.
- Bonegio RG, Fuhro R, Wang Z, Valeri CR, Andry C, Salant DJ, Lieberthal W. (2005). Rapamycin ameliorates proteinuria-associated tubulointerstitial inflammation and fibrosis in experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 16(7), 2063.
- CDC. (2012). *Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease*. Retrieved from www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/CKD_vaccination.pdf.
- Chen N, Hsu CC, Yamagata K, Langham R. (2010). Challenging chronic kidney disease: experience from chronic kidney disease prevention programs in Shanghai, Japan, Taiwan and Australia. *Nephrology (Carlton)*, 15(2), 31-36.
- Chen YR, Yang Y, Wang SC, Chiu PF, Chou WY, Lin CY, Chang JM, Chen TW, Ferng SH, Lin CL. (2013). Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in

- Taiwan: a 3-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*, 28(3), 671-682.
- Coldman AJ, Elwood JM. (1979). Examining survival data. *Can Med Assoc J*, 121, 1065-1071.
- Collins AJ, Gilbertson DT, Snyder JJ, Chen SC, Foley RN. (2010). Chronic kidney disease awareness, screening and prevention: rationale for the design of a public education program. *Nephrology(Carlton)*, 15(2), 37-42.
- Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H. (2004). Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*, 43(6), 976-982.
- Coresh J. *Am J Kidney Dis*. (2009). CKD prognosis: beyond the traditional outcomes. *Am J Kidney Dis*, 54(1), 1.
- Covic A, Abramowicz D, Bruchfeld A, Leroux-Roels G, Samuel D, van Biesen W, Zoccali C, Zoulim F, Vanholder R, ERA-EDTA ERBP Advisory Board. (2009). Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hepatitis C guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant*, 24(3), 719.
- D.R. Cox. (1972). Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, 34, 187-220.
- Daghestani L, Pomeroy C. (1999). Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med*, 106(3), 347.
- Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried L, Sarnak MJ, Shlipak MG. (2012). The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *Am J Kidney Dis*, 59(3), 356.
- Fernando Carceller Lechón & Mercedes de la Torre Espí & Raquel Porto Abal & Jose Luis Écija Peiró. (2010). Acute glomerulonephritis associated with pneumonia: a review of three cases. *Pediatr Nephrol*, 25, 161–164.
- Ficek R, Kokot F, Chudek J, Adamczak M, Ficek J, Wiecek A. (2006). Plasma concentrations of tumor necrosis factor alpha may predict the outcome of patients with acute renal failure. *Kidney Blood Press Res*, 29(4), 203-209.
- File TM Jr, Marrie TJ. (2010). Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*, 122(2), 130-41.
- Fried L, Solomon C, Shlipak M, Seliger S, Stehman-Breen C, Bleyer AJ, Chaves P, Furberg C, Kuller L, Newman A. (2004). Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol*, 15(12), 3184-3191.
- Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Lydersen S, Holmen J. (2006). International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*, 17(8), 2275-2284.

- Hsieh YC, Lin PY, Chiu CH, Huang YC, Chang KY, Liao CH, Chiu NC, Chuang YC, Chen PY, Chang SC, Liu JW, Yen MY, Wang JH, Liu CY, Lin TY. (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(40), 5513-5518.
- Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. (2004). The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 141(2), 95.
- Hsu KK, Shea KM, Stevenson AE, Pelton SI; Massachusetts Department of Public Health. (2010). Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease: Massachusetts, 2001-2007. *Pediatr Infect Dis J*, 29(4), 289-293.
- Hsu YH, Liu WH, Chen W, Kuo YC, Hsiao CY, Hung PH, Jong IC, Chiang PC, Hsu CC. (2011). Association of betel nut chewing with chronic kidney disease: a retrospective 7-year study in Taiwan. *Nephrology (Carlton)*, 16(8), 751-757.
- Hwang SJ, Lin MY, Chen HC, Hwang SC, Yang WC, Hsu CC, Chiu HC, Mau LW. (2008). Increased risk of mortality in the elderly population with late-stage chronic kidney disease: a cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant*, 23(10), 3192-3198.
- Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. (2010). Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*, 14(3), 197-209.
- Jacobson HR. (1991). Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet*, 338(8764), 419.
- James MT, Laupland KB. (2012). Examining noncardiovascular morbidity in CKD: estimated GFR and the risk of infection. *Am J Kidney Dis*, 59(3), 327.
- James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, Hemmelgarn BR. (2009). CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis*, 54(1), 24-32.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney Int Suppl. *Kidney inter; Suppl*, 3, 1-150.
- Kincaid-Smith P, Fairley KF, Farish S, Best JD, Proietto J. (2008). Reduction of proteinuria by rosiglitazone in non-diabetic renal disease. *Nephrology (Carlton)*, 13(1), 58.
- Knotek M, Rogachev B, Wang W, Ecker T, Melnikov V, Gengaro PE, Esson M, Edelstein CL, Dinarello CA, Schrier RW. (2001). Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int*, 59(6), 2243-2249.
- Lee CS, Chen MJ, Chiou YH, Shen CF, Wu CY, Chiou YY. (2012). Invasive pneumococcal pneumonia is the major cause of paediatric haemolytic-uraemic syndrome in Taiwan. *Nephrology*, 17(1), 48-52.

- Lee PH, Chang HY, Tung CW, Hsu YC, Lei CC, Chang HH, Yang HF, Lu LC, Jong MC, Chen CY, Fang KY, Chao YS, Shih YH, Lin CL. (2009). Hypertriglyceridemia: an independent risk factor of chronic kidney disease in Taiwanese adults. *The american journal of medical sciences* 338(3), 185-189.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G. (2007). Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*, 72(3), 247-259.
- Lin JW, Chang YC, Li HY, Chien YF, Wu MY, Tsai RY, Hsieh YC, Chen YJ, Hwang JJ, Chuang LM. (2009). Cross-sectional validation of diabetes risk scores for predicting diabetes, metabolic syndrome, and chronic kidney disease in Taiwanese. *Diabetes Care*, 32(12), 2294-2296.
- Lin SL, Chen YM, Chiang WC, Wu KD, Tsai TJ. (2008). Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: a 12-month randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 52(3), 464.
- Loghman-Adham M. (1993). Role of phosphate retention in the progression of renal failure. *J Lab Clin Med*, 122(1), 16.
- Lori S. Parsons, Ovation Research Group, Seattle, WA. (2001). Reducing bias in a Propensity Score Matched-Pair Sample Using Greedy Matching Techniques. *SUGI*, 26, 214-226.
- Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V. (2009). Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*, 53(5), 796.
- Mann DL. (2002). Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*, 91, 988–998.
- Miller RG Jr. (1981). *Survival analysis*. New York: John Wiley & Sons.
- Mongardon N, Max A, Bouglé A, Pène F. (2012). Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study. *Crit Care*, 16(4), 155.
- Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. (2007). The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*, 45(2), 158.
- Nagata M, Kriz W. (1992). Glomerular damage after uninephrectomy in young rats, Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. *Kidney Int*, 42(1), 148.
- Naqvi SB, Collins AJ. (2006). Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 13(3), 199.
- Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. (1985). Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest*, 76(2), 667.

- Prasanna Sengodan , Kiran Anna , John Sedor. (2013). VACCINATION RATES IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS — MISSING THE TARGET!. *Society of Hospital Medicine*, 8, 636.
- RamachandraRao SP, Zhu Y, Ravasi T, McGowan TA, Toh I, Dunn SR, Okada S, Shaw MA, Sharma K. (2009). Pirfenidone is renoprotective in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 20(8), 1765.
- Rennke, HG, Anderson, S, Brenner, BM. (1989). *Structural and functional correlations in the progression of renal disease*. In: Renal Pathology, Tisher, CC, Brenner, BM (Eds), Lippincott, Philadelphia.
- Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Hitoglou-Makedou AD, Pagkalos EM, Yovos JG, Pliakos CI, Tourkantonis AA. (2005). The effect of rosiglitazone on urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Am J Hypertens*, 18(2), 227.
- Schrier RW, Wang W. (2004). Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*, 351(2), 159.
- Shultz PJ, Raij L. (1992). Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest*, 90(5), 1718.
- Snyder JJ, Collins AJ. Am J Nephrol. (2009). KDOQI hypertension, dyslipidemia, and diabetes care guidelines and current care patterns in the United States CKD population. *National Health and Nutrition Examination Survey*, 30(1), 44-54.
- Soma J, Saito T, Taguma Y, Chiba S, Sato H, Sugimura K, Ogawa S, Ito S. (2000). High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 11(4), 690.
- Tsai HY, Lauderdale TL, Wang JT, Chen YS, Liu JW, Huang JH, Hu BH, Yang CJ, Lu DC, Chung SC. (2012). Updated antibiotic resistance and clinical spectrum of infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan: Emphasis on risk factors for penicillin nonsusceptibilities. *J Microbiol Immunol Infect*, 1182(12), 1569-1684.
- Tsai JC, Chen SC, Hwang SJ, Chang JM, Lin MY, Chen HC. (2010). Prevalence and risk factors for CKD in spouses and relatives of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 55(5), 856-866.
- Tu le N, Jeong HY, Kwon HY, Ogunniyi AD, Paton JC, Pyo SN, Rhee DK. (2007). Modulation of adherence, invasion, and tumor necrosis factor alpha secretion during the early stages of infection by *Streptococcus pneumoniae* ClpL. *Infect Immun*, 75(6), 2996-3005.
- Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. (1995). Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med*, 332(19), 1280.
- US Renal Data System. (2012). *Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. Retrieved from

<http://www.usrds.org/>.

- Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P. (2005). Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation*, *111*, 863–870.
- Vicente F, Corrales-Medina, Kathryn N. Suh, Gregory Rose, Julio A. Chirinos³, Steve Doucette D. (2011). Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *William Cameron. PLoS Med*, *8*(6), 48.
- Vincenzo Panichi, Massimiliano Migliori, Stefano De Pietro, Daniele Taccola, Anna Maria Bianchi, Luca Giovannini. (2002). C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels Are Related to Renal Function in Predialytic Chronic Renal Failure. *Nephron*, *91*, 594–600.
- Vitullo BB, O'Regan S, de Chadarevian JP, Kaplan BS. (1978). Mycoplasma pneumonia associated with acute glomerulonephritis. *Nephron*, *21*(5), 284.
- Wardle E. (1994). Acute renal failure and multiorgan failure. *Nephron*, *66*(4), 380.
- Waters AM. (2007). Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United kingdom experience. *J Pediatr*, *151*(2), 140-144.
- Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maignel D. (2011). Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*, *17*(8), 952-960.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. (2008). Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*, *19*(6), 1204.
- Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF. (2008). All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*, *371*(9631), 2173-2182.
- Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, Eugen-Olsen J. (2004). The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect*, *10*(5), 409-415.
- Zeisberg M, Neilson EG. (2010). Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, *21*(11), 1819 -1834.