

行政院衛生署所屬各機關因公出國人員出國報告書

<出國類別：研究>

「赴美研究非典型肺炎」出國報告

行政院研考會/市研考會編號欄

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

出國人職稱：研究員

姓名：楊志元

出國地區：美國

出國期間：民國 92 年 3 月 20 日-民國 92 年

4 月 1 日

報告日期：民國 92 年 9 月 29 日

J4/c09203538

公務出國報告提要

頁數: 12 含附件: 否

報告名稱: 赴美研究非典型肺炎

主辦機關: 行政院衛生署疾病管制局

聯絡人/電話:

黃貴玲/23959825x3022

出國人員: 楊志元 行政院衛生署疾病管制局 研究檢驗組 研究員

出國類別: 研究

出國地區: 美國

出國期間: 民國 92 年 03 月 20 日 - 民國 92 年 04 月 01 日

報告日期: 民國 92 年 09 月 29 日

分類號/目: J4/公共衛生、檢疫

關鍵詞: SARS, 非典型肺炎, 冠狀病毒

內容摘要:

2002 年 11 月中, 於中國大陸廣東省一帶首度浮現非典型肺炎之個案, 及至 2003 年 3 月, 台灣亦出現第一名嚴重急性呼吸道症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome) 通報病例。此一新興傳染病席捲全球 30 餘個國家, 造成社會經濟上難以估計的損失。

疫情爆發初期, 致病原因不明, 疾管局便針對可能造成呼吸窘迫的所有病原體進行化驗, 美國疾病管制局駐泰國的主任, 流病專家率其組員也來台協助進行調查。由於台灣與大陸之間往來頻繁, 衛生署急欲釐清感染原以便進一步的防治疫情擴散, 遂決定派員將台灣疑似 SARS 病患檢體由專人送往美國位於亞特蘭大的 CDC 進行檢測。

此次考察主要將台灣地區之檢體送往美國疾病管制局檢驗。CDC 發現其內部不同實驗室的結果都指向新種的冠狀病毒, 遂於 3 月 24 日舉行記者招待會公佈其發現, 並指出此一新種冠狀病毒極可能便是 SARS 之元兇。本人將 CDC 檢測出 coronavirus 之 primer 序列告知台灣的實驗室同仁以進行檢測, 在同仁努力不懈趕工下, 36 個小時內完成並得到初步結果, 產生有一條約 380bps 之基因序列。此一序列與美國 CDC 發現之序列比對, 兩者幾乎完全相同。由於台灣的 SARS 病患是直接由大陸返台, 而美國 CDC 大多數的疑似檢體皆是直接或間接的與香港的疫情有關; 結果在不同國度的 SARS 病患, 竟然發現有相同種類的新種冠狀病毒, 無疑地更是一項強而有力的佐證。

摘要

2002 年 11 月中，於中國大陸廣東省一帶首度浮現非典型肺炎之個案，及至 2003 年 3 月，台灣亦出現第一名嚴重急性呼吸道症候群(Severe Acute Respiratory Syndrome) 通報病例。此一新興傳染病席捲全球 30 餘個國家，造成社會經濟上難以估計的損失。

疫情爆發初期，致病原因不明，疾管局便針對可能造成呼吸窘迫的所有病原體進行化驗，美國疾病管制局駐泰國的主任，流病專家率其組員也來台協助進行調查。由於台灣與大陸之間往來頻繁，衛生署急欲釐清感染原以便進一步的防治疫情擴散，遂決定派員將台灣疑似 SARS 病患檢體由專人送往美國位於亞特蘭大的 CDC 進行檢測。

此次考察主要將台灣地區之檢體送往美國疾病管制局檢驗。CDC 發現其內部不同實驗室的結果都指向新種的冠狀病毒，遂於 3 月 24 日舉行記者招待會公佈其發現，並指出此一新種冠狀病毒極可能便是 SARS 之元兇。本人將 CDC 檢測出 coronavirus 之 primer 序列告知台灣的實驗室同仁以進行檢測，在同仁努力不懈趕工下，36 個小時內完成並得到初步結果，產生有一條約 380bps 之基因序列。此一序列與美國 CDC 發現之序列比對，兩者幾乎完全相同。由於台灣的 SARS 病患是直接由大陸返台，而美國 CDC 大多數的疑似檢體皆是直接或間接的與香港的疫情有關；結果在不同國度的 SARS 病患，竟然發現有相同種類的新種冠狀病毒，無疑地更是一項強而有力的佐證。

目錄

壹、前言-----	4
貳、行程及內容-----	7
參、建議-----	12

壹、前言

非典型肺炎在去年 11 月中於中國大陸廣東省一帶浮現時，衛生署疾病管制局透過許多正式與檯面下之管道，欲了解其病因與實際情況，然而始終無法獲得答案。中國官方並於 2003 年 2 月宣佈不明原因之非典型肺炎在廣東一帶共有 305 件個案，其中 5 例死亡，其病原體可能為 *Chlamydia pneumoniae* 所造成，疫情已經有效地被控制。

然而，原本只是世界的一角所爆發的區域性傳染病，卻藉著全球化，人員、貨物的頻繁交通，靜悄悄的被帶至世界各地。2 月下旬，越南、香港開始陸續有非典型肺炎的個案傳出，同時有醫護人員在照顧這些病患時也遭受波及。不幸地，台灣也在 3 月中旬傳出類似個案，不僅臨床症狀與報導中之嚴重急性呼吸器官症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome）相似，該名台商也曾到大陸廣東地區出差旅行，而且他的太太（沒有到大陸地區）也因類似的症狀而住院。其他國家包括加拿大、新加坡、美國等地也傳出疫情。當時致病原因仍屬不明，疾管局針對可能造成呼吸窘迫的所有病原體如流感、禽流感（H5、H7、H9）、副流感、麻疹、腮腺炎病毒、腺病毒、呼吸道融合病毒、Nipah、Hendra、漢它病毒、TB、mycoplasma、披衣菌進行化驗，結果通通是陰性。

美國疾病管制局駐泰國的主任，流病專家率其組員也因此來台協助並進行調查。由於台灣每年往返大陸經商、旅遊、探親者眾，所以衛生署急亟釐清感染原以便進一步的防治疫情擴散，遂決定派員將台灣疑似 SARS 病患檢體由專人送往美國位於亞特蘭大的 CDC 進行檢測。由於個人曾經在美國 CDC 待過幾個不同之病毒實驗室，包括 HIV/AIDS、Enterovirus、Polio、Viral Diarrhea Disease 實驗室，時間前後約 15 個月以上，因此被選派擔任此一角色。

由於攜帶高危險性之傳染物品又適逢美國對伊拉克下達最後通牒，開戰在

即，遂心生疑懼而憂心忡忡，但主要並非是擔心安危問題而是害怕開戰後，因恐怖活動返國行程可能受阻而被困在美國。離開 20 個月大且每日親手照顧的可愛女兒是一件相當痛苦的事情，當然事後證明僅是杞人憂天，順利返抵國門。

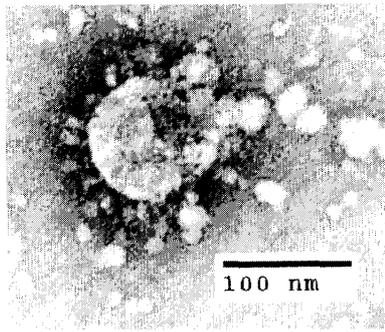
由於 SARS 病患的肺部組織呈現有細胞核融合現象及病理變化均顯示較有可能是由病毒類感染所造成，加上香港中文大學宣稱已經找到並培養出病原體，應該是 paramyxoviridae 家族成員的 human metapneumovirus (hmpv)。但是 CDC 從世界各地有傳出疫情之國家所收到疑似 SARS 的檢體都檢測不出 hmpv 之存在。當然我也將此項訊息向局裡檢驗室的同仁透露並把檢測所使用的 primer 序列回傳，由同仁試試看能否檢查出 hmpv；然而我方也是毫無所獲。而且 CDC 使用香港中文大學可偵測到 hmpv 之 primer (CDC 根據其序列自行合成) 也是沒有結果。但是過了一個週末，有些意外的結果出來，使調查方向開始轉向。在接種過病患檢體的部分細胞培養 (Vero-E6)，出現有細胞病變 (CPE) 的現象，這至少顯示檢體中，的確有病毒性病原體存在，在電子顯微鏡下觀察，看到有類似冠狀的病毒顆粒 (如圖一)；然而冠狀病毒只是一般感冒常見的病原體之一，從檢體中培養出冠狀病毒並不是很特殊，另外直接以電顯觀察 BAL

(Bronchoalveolar lavage) 時，卻很意外地，很快便找到類似培養液中所觀察到之冠狀病毒顆粒。因此懷疑冠狀病毒是否是造成此一波 SARS 疫情的元兇。但根據以往的經驗，coronavirus 應該不會引起如此嚴重的病情，所以仍有些迷團尚未解開；由於 CDC 已經有培養出病毒，又似乎指向冠狀病毒，遂由不同實驗室以分子生物學的方法嘗試了解其特性，是否有別於以往之 coronavirus。結果不同實驗室針對 coronavirus 之 polymerase region 進行 RT-PCR 反應後，有產生陽性反應 (約 400 bps)；BLAST 比對結果它的基因序列跟目前已知的 coronavirus，包括來自人類及其他動物之冠狀病毒，有明顯的差別，核苷酸相似程度與目前已知三個型別 (Group) 的冠狀病毒約只有 54-63%，胺基酸相似程度只有 55-73%，可說是新種冠狀病毒。由於來自 CDC 內部不同實驗室的結果都指向新種的冠狀病

毒，CDC 遂於 3 月 24 日舉行記者招待會公佈其發現，並指出此一新種冠狀病毒極可能便是 SARS 之元兇，但暫不排除其它實驗室所發現之 hmnv，或其他致病原存在之可能性。

這一項重大的進展，我在第一時間內迅速通報局裡長官及實驗室同仁，並將 CDC 檢測出 coronavirus 之 primer 序列告知，以便台灣的實驗室同仁能進行檢測。在疾管局同仁努力不懈及日夜趕工的情況下，從合成 primers，進行 RT-PCR、Nested PCR、基因定序等工作，整個過程於 36 個小時內完成並得到初步結果，產生有一條約 380bps 之基因序列，同仁將序列以電子郵件傳遞給我與美國 CDC 比對，竟然發現兩者序列幾乎完全相同。CDC 實驗室的人員，對於台灣實驗室的高效率也頗為欽佩，但是更令人興奮的是台灣的 SARS 病患是直接由大陸返台，而美國 CDC 大多數的疑似檢體皆是直接或間接的與香港的疫情有關；結果在不同國度的 SARS 病患，竟然發現有相同種類的新種冠狀病毒，無疑地更是一項強而有力的佐證。陸陸續續美國 CDC 的檢測結果也顯示出許多 SARS 病患包括來自台灣的部分檢體都可以檢測出 SARS coronavirus。所以毫無疑問的，此一 coronavirus 應該是造成此一波 SARS 疫情之元兇，只是是否有些病患也感染了如 hmnv or chlamydia pneumoniae 而加重患者之病情，恐怕還得有更充分的證據才可證明。此外，到目前為止，美國 CDC 與其它實驗室一樣，都還欠缺一項最直接的證據，那就是直接從產生病變的肺部組織切片以專一性螢光抗體找到 SARS coronavirus 之存在，這可能因為目前為止，並沒有一種合適的抗體，包括對人或其它動物之冠狀病毒可以與之反應，CDC 實驗室也從全美各地收到各類型抗動物類 coronavirus 之抗體，但是仍沒有好的結果產生。

此一新興傳染病—新種冠狀病毒，從何而來？將從何處去？它的致病機轉、傳染途徑、潛伏期、自然界宿主等？由於沒有任何經驗可供依循，惟有透過嚴謹的科學研究才能幫我們一一解答對此一新種病毒之疑惑。



(摘自美國疾病管制局 MMWR)

貳、行程及內容

3/19

出發前往亞特蘭大，但在機場已經為平面媒體攔截，只是應該不會有記者認識我，卻還是被指認出來，此行的壓力，不想而知。

3/20

今日是美軍對伊拉克最後通牒之時刻，由於沒得到海珊政權的善意回應，美英聯軍正式對伊拉克開戰。此行不僅在探尋 SARS 之元兇，居然還需憂心恐怖攻擊再度上演。由於事前照會過美方人員，有派出防疫人員在登機門接我，並告知我在入境大廳會另有他人幫忙我通關轉機，但是到了大廳根本沒有人在等我。一切都是靠自己，而且還攜帶了傳染性物品，美國海關也沒有多問我，就帶著自己的行李轉搭國內線前往亞特蘭大。經過漫長的旅程最後抵達了亞特蘭大機場，美國 CDC 也派了人在機場接我，但因我已事先安排楊辰夫博士來接機，所以跟 CDC 防疫檢疫人員解釋後，便隨楊博士前往住宿的地方休息。

上午進入 CDC 將檢體交給 special pathogen 部門的人，並前往拜訪 Pathology Section 的 Dr. Sherief。他是謝文儒博士的老闆，他們病理部在 CDC 內算是舉足輕重的。下午拜會了楊博士的老闆 Dr. Olen Kew，他是西太平洋地區小兒麻痺根除委員會之委員。另外也見了 Enteronvirus Section 之部長 Dr. Mark Pallansch，他

是腸病毒方面的專家。

3/21

早上去拜訪呼吸道實驗室的研究人員 Dr. Paul Rota 以及 Dr. Dean Erdman。因為此次疑似 SARS 之檢驗是由他們實驗室擔任最重要的分子診斷，所以有必要了解他們的進展，看看是否能提供國內一個檢驗的方向。截至目前為止，香港中文大學及加拿大都有人宣稱可能是 human metapneumovirus (hMPV) 所造成，但是 CDC 的實驗室一直無法證實此一發現。無論如何，我還是要了一些檢驗用的 primers 及參考資料，將其 email 回台灣給同事參考。午夜時間已就寢，陳再晉局長打電話來關心進展，以及我個人在此有何不順需要協助之處。

3/22

CDC 測試了由全球所收到疑似 SARS 之檢體，包括 yersinia, mycoplasma, chlamydia, legionella, coxiella burnetii, spotted fever, typhus group rickettsiae, influenza viruses A and B, paramyxovirinae, Pneumovirinae subfamily viruses (human respiratory syncytial virus 以及 human metapneumovirus), Mastadenoviruses Herpetoviridae, Picornaviridae, Old and New World hantaviruses, 以及 Old World arenaviruses, 但是全部是為陰性反應。

3/23

之前一直想辦法聯絡謝文儒，但因他被派往越南河內，也是因為 SARS 疫情，今天總算回來。他也沒有頭緒是什麼病原體造成 SARS，但是在病患肺部組織有發現巨大細胞融合之病理變化，可能是 paramyxoviridae 這個病毒家族成員之機率較大，但是有可能是全新的病毒，以前大家都沒遭遇過。

3/24

SARS 元兇之探索急轉而下，有部分證據指向是 coronavirus 冠狀病毒。冠狀病毒是僅次於鼻病毒（Rhinovirus）對人類之感染。主要是造成一般感冒，很少有嚴重的臨床徵候顯現出來，但是 CDC 將病患檢體，痰，肺部清洗液以 Vero-E6 培養後，昨天（3/23）有 CPE 出現。今日利用電顯觀察，意外地發現有皇冠狀外觀的病毒顆粒；檢查部分疑似 SARS 病患的 BAL，也有同樣的皇冠狀外觀病毒顆粒，因此高度懷疑是冠狀病毒 coronavirus。只是 coronavirus 從來沒有造成嚴重的病況與疫情，已偵測 Human coronavirus OC43 與 229E 病毒的 primers 在較不嚴格的情況下嘗試 PCR 反應，結果有 PCR 產物出現，而且定序結果得到之序列頗為不同，與 OC43 跟 229E 都不一樣，甚至跟以前在動物所發現之冠狀病毒序列也不盡相同。利用這一段序列，CDC 重新設計針對 SARS CoV 更為專一性之 primers，然後測試其他疑似 SARS 個案結果，可測得 PCR 產物，序列分析後得到同樣結果。於是我遂跟 Dr. Dean Erdman 要了 primers，Email 回台灣給局裡昆陽辦公室的同仁，麻煩他們試試看。

同時謝文儒博士從河內返回 CDC，於是我便去拜會他。他展示了一些病理解剖的片子給我看，同時拿出台灣個案的片子，大抵上病理變化頗為類似，有受到病原體感染之現象。當我們在討論有關 SARS 的可能病原體時，NCID Director James Hughes 與 CDC 的新任主任 Dr. Julie Gerberding 同時至謝博士的實驗室來，他們也是前來觀看病理變化的切片，於是我跟這兩位重量級人物打聲招呼，表明我來自台灣，同時台灣也有類似個案傳出。我把台灣的檢體帶過來，請他們協助後，我便暫時告退，讓他們討論病理變化、國際疫情及可能之病原體。隨後得知 CDC 將於下午兩點（台北 25 日之清晨 3 點）舉行記者招待會，將所有實驗室資料整合後，很可能造成此一波非典型肺炎（嚴重急性肺症候群之疫情）之元兇是為新型變種冠狀病毒。由於此行之主要任務便在於探尋 SARS 之元兇，如果一早，局裡長官都尚未得知此一訊息，而外界媒體獲知訊息後，恐怕將嚴重失職，所以在記者會前，我便先打電話（美東 1:30，台北時間 3/25 2:30a.m.）告

知局裡長官陳豪勇研究員，麻煩他務必將局長叫醒，讓他跟署裡長官得知此一訊息，及早回應。

下午繼續與 CDC 實驗室討論新種 coronavirus，並且從 Dean Lab 得到基因樹圖譜，顯示 SARS CoV 與其他 CoV 的確有所差異。

3/25

從謝文儒實驗室得知，他們實際上還是無法由臨床切片組織直接以免疫螢光染色法，觀察到 SARS CoV 存在於有病理變化或損害的組織切片中。同時 CDC 也尚未對台灣的檢體，除組織切片外，有進一步的動作。而台灣方面，組裡的同仁，RT-PCR 似乎有初步的結果。

3/26

台灣疾管局研究檢驗組的同仁，在嘗試使用美國 CDC 所提供的引子對後，總算有初步的結果回傳給我。台灣方面比對序列與搜尋後，並沒有特別的發現，所以我將序列 copy 下來後，便前往 Dean Erdman 的實驗室，與之進行比對。雖然在長約 400bps 的序列中，前端約 120-150bps 的序列品質不好，難以比對，但是後面約 250bps 比對出來之結果與他們所發現新型冠狀病毒的序列幾乎完全一樣。這一個台灣個案是第一個指標個案之妻，她近期並沒有去過香港或大陸，但是她的先生是名台商，2 月底從大陸廣東經商回來後，便出現有上呼吸道症狀，X 光片也出現變化。3 月中住進台大加護病房，結果此一個案也開始出現類似症狀，住進加護病房。對於此一進展，CDC 也頗為興奮，於是我被邀請參加 CDC 每天中午 12:30 的 SARS Working Group Meeting。整個主要負責人是 Larry Anderson，他是呼腸病毒的總負責人。此外還有許多人，我都已經認識，但是也多認識了一些新朋友，如謝文儒博士的老闆 Dr. Sherief 及 special pathogen branch 的 Thomas Ksiazek。

下午我前往其他分生實驗室看看是否有台灣檢體之初步結果，但仍無具體報告出爐。與台灣同仁聯絡，麻煩他們由 3' 及 5' 端定序 PCR 產物，以便獲得正確的基因序列。

3/27

台灣的同仁獲得較好而可靠的定序結果，再與 CDC 的 SARS CoV 比對。這一次 420 個 bps 幾乎完全一致，兩個不同實驗室利用各自合成之引子對，在不同的個案檢體中居然發現完全一致的病原體序列，因此這一波非典型肺炎疫情，它真正的病原體應該是此一新種冠狀病毒沒有錯。於是我寫了 4 點新聞稿有關這一方面的消息，希望署裡與局裡能透漏給社會大眾，同時也讓一般民眾知道，台灣算是很早便已發現，台灣的個案也是由 SARS CoV 所造成。但是局裡跟國內專家可能還是有所顧慮，因為根據以往的經驗，冠狀病毒根本只是造成一般感冒而已，很難相信會造成重大的傷害。

3/28

由於昆陽實驗室似乎沒有合適的 cell line 來培養 SARS CoV，於是我跟 CDC 要了 Vero-E6 以及 229E 和 human metapneumoviruses，以便我們可以做進一步的分析與比對。同時謝博士實驗室從全美各地陸續接獲各類冠狀病毒的 polyclone 或 monoclonal 抗體，但是免疫螢光染色法仍無進展，很可能此一病毒的確與現有之冠狀病毒完全不同，故無反應。從台灣來的檢體，有一個是 PCR (+)，所以確定我們所做與 CDC 是一樣的結果。

下午先見了 Dr. Olen Kew 討論有關 iVDPV 的個案研究進展，及未來可能的工作，也順道邀請 Dr. Olen Kew 如果有空，不妨回到台灣看一看。之後去見了 Dr. Shigetaka Katow 討論有關 rubella 的事情，將來也許有合作的空間。

3/29

星期例假日，我在此的工作應該可告一段落。去跟楊辰夫博士、羅其正博士、謝文儒博士辭行，並打了通電話給郭旭崧處長（在 Washington DC）報告，我將於 3 月 30 日出發返台，預計 4 月 1 日返抵國門。

參、建議

一、改進原先 SARS 之分生檢測，利用 real-time PCR 方法，取代原 RT-PCR 方法，故能更加靈敏、迅速，而且可以大量篩選 SARS 疑似個案。

二、將 real-time PCR 檢測方法標準化，推展至國內之教學中心等合約實驗室，使得此先進科技普及，有利於國內學術研究的提昇。

三、real-time PCR 之普及化帶動國內生物科技產業，疾病管制局對產官學界的謀合互動產生絕佳之典範，此一重大事蹟應該值得大書特書，同時也應有許多盡心盡力之同仁接受表揚。