

# 出國報告（出國類別：研習）

## 赴日本國立感染症研究所研習 抗生素抗藥性及食因性疾病 相關研究成果與經驗交流

服務機關：行政院衛生署疾病管制局、國立台灣大學附設醫院、馬階  
紀念醫院、國家衛生研究院

姓名職稱：張峰義局長、吳和生主任、邱乾順研究員、楊志元研究員、  
曾淑慧副組長、嵇達德副研究員、慕蓉蓉副研究員、黃志  
傑科長、鄧華真科長、黃偉倫助理研究員、鄭安華副組長、  
張上淳副院長、李聰明教授、蕭樑基研究員

派赴國家：日本

出國期間：民國 100 年 10 月 12 日至 10 月 15 日

報告日期：民國 100 年 11 月 15 日

## 摘要

自民國 93 年起，衛生署疾病管制局與日本國立感染症研究所(NIID)，每年輪流主辦雙邊研討會，就當前重要疾病防治議題進行經驗交流及研究成果分享，本(100)年更新增合作研究計畫之成果發表，藉此促進兩國傳染病專家、學者之合作與交流。本年輪由日本國立感染症研究所主辦，於 10 月 13 日至 10 月 14 日二天，假日本東京國立感染症研究所召開，本次議題分為三部分，第一部分為抗生素抗藥性，第二部分為食因性疾病，第三部分為 6 項與日本國立感染症研究所之合作研究計畫第一年成果發表。在抗生素抗藥性部分又分成病毒的抗藥性和細菌的抗藥性以及抗藥性的流行病學調查。台日雙方分別各自介紹了自己的 HIV 抗藥性的現況，流行病學監測系統。在食因性疾病方面也分成病毒性的和細菌性的食因性疾病在各自國家的現況和流行病學監測系統。

## 目錄

壹、目的.....	3
貳、過程.....	4
參、心得與建議 .....	18
肆、附錄.....	19

## 壹、目的

在民國 92 年嚴重急性呼吸道症候群(SARS)疫情爆發後，同年由我國亞東關係協會（現為台北駐日經濟文化代表處）及日本財團法人交流協會簽署「關於嚴重急性呼吸道症候群(SARS)共同研究瞭解備忘錄」。依據該備忘錄，自民國 93 年起每年由行政院衛生署疾病管制局與日本國立感染症研究所(National Institute of Infectious Disease,NIID)輪流主辦雙邊研討會。

自從在印度發現由肺炎克雷白氏桿菌產生 NDM-1 和歐洲出現大腸桿菌 O104 的爆發之後，抗生素抗藥性和食因性疾病已經引起了全球的廣泛關注。100 年第八屆台日雙邊研討會，由日本國立感染症研究所主辦，於 10 月 13 日至 10 月 14 日二天，假日本東京國立感染症研究所召開。本研習之的目的是希望通過交流，能提高對日益增長的抗生素抗藥性問題及食因性疾病的預防和控制能力。本次議題分為三部分，第一部分為抗生素抗藥性，第二部分為食因性疾病，第三部分為合作研究計畫第一年成果討論。

## 貳、過程

### 一、行程

日期	工作日誌	地 點	行 程 內 容
10/12	啓程	台北→日本東京	去程
10/13	研討會	日本東京	研習
10/14	研討會	日本東京	研習
10/15	返程	日本東京→台北	返程

### 二、研習內容重點摘錄

#### (一) 日本國立感染症研究所愛滋病研究中心 Dr. Atsuko HACHIYA，報告

“Antiviral drug resistance in HIV” K70Q expands the multi-drug resistance of “Q151M complex” Reverse Transcriptase by enhanced discrimination against tenofovir。HIV 帶有 Q151M complex，位於反轉錄酵素基因，會展現出對 FDA 核准上市之核苷酸類 RT 抑制劑有多重抗藥性，但對於其中藥物 TNV-DF 仍為敏感的。從臨床檢體分離出 Q151Mc 在 TNV-DF 藥物治療下，該分離株之表現型(phenotypic)顯示對 TNV-DF 具抵抗性。對於該名病患醫療過程中對 HIV 表現型與基因型之分析顯示 TNV-DF 抗藥性之出現是由於一個先前從未被報導過 K70Q 之突變所導致。病毒學分析顯示 K70Q 之突變無法提供有效的 TNV-DF 抗藥性，但有可能對於 ddI 與 3TC 有些微抗藥性之助力。但是如果有 K70Q 突變導入 Q151Mc 突變之組成下將可提升對所有 FDA 核准之核苷酸 RT 抑制劑(NRTIs)包括 TNV-DF 之抗藥性(10 倍)。而 RT 位點 70 位置之突變會造成抗藥性之機制主要是增強剔除作用(excision)或降低 RT 之作用效率，但據日本 NIID 研究顯示可能有第 3 種機制：降低抑制藥物與作用酵素間之結合力，此一

發現對於治療 HIV 病患且已具有多重抗藥性者，未來改變治療策略將有重大影響。

(二) 疾病管制局研究檢驗中心楊志元研究員，報告 Drug Resistance

Surveillance for HIV-1 in Taiwan，說明 HIV/AIDS 之所有患者皆需要於個案發現後 24 小時內通報給台灣疾病管制局，而截至 2010 年底，本國患者共約 2 萬名。在 2003-2005 年期間因 IDU，新感染者大量激增，主要感染亞型為 HIV-1 CRF07\_BC，台灣是全球少數幾個國家提供 HIV/AIDS 患者免費醫療服務之國家，藥物費用每人每年約 1 萬美金之直接費用。目前接受治療病患約 7,000 人。所有 35 種 FDA 核准之各類型抗 HIV 藥物，台灣已核准其中 22 種藥物。對於 HIV-1 DR 之監測方法，實驗室在 2007 年前是以 In-house 為主，而 2007 年後即改用 FDA 核准之亞培試劑 ViroSeq HIV-1 Genotyping System。1996-2004 年間所作之 HIV-1 DR 比率約 2.69，對任何藥物 2004-2007 年間則上升至約 6.19。同期，由台大團隊所作之 HIV-1 DR Rate 則為 12.79。約本實驗室之兩倍高；而 2008 至 2009 年 HIV-1 DR rate 約 4.5%；2008-2010 年 HIV-1 DR rate 台大方面之資料約 7.5%。雖然台大方面所測得之 HIV-1 DR rate 皆高於本實驗室，但其中有個趨勢，兩方是一致的。即是 HIV-1 DR 從 90 年代開始上昇至約 2007 年達到最高峰後穩定後，在 2008 年後開始下降，此種下降趨勢在許多先進國家如歐洲、加拿大都有類似之情形。至於為何本實驗室與台大之 HIV-1 DR rate 約相差 2 倍，主要原因可能是測試族群不同所致，未來 HIV-1 DR rate 之監測仍有其必要，但採集檢體之數目與代表性問題應加以改善克服，期更能反映出真實情況。

(三) 日本國立感染症研究所病毒第一部部長 Dr. Masayuki SAIJO，報告

Antiviral resistant herpesvirus infection，一旦人類被 Herpesvirus 所感染，病毒會潛伏在人體內，在過去的 20 年，器官移植含移植

hematopoietic 幹細胞之個案持續增加中。而在此類個案中慢性或急性 Herpesvirus 之感染是主要的併發感染症。雖然有抗病毒藥物，Acyclovir 與 Ganciclovir 可供使用，這一類感染症仍常是致命性的。依據對先天性免疫缺乏症「Wiskott-Aldrich syndrome」之治療經驗，來檢視 HSV-1 在此類個案之感染情形：Herpesvirus 之感染含 HSV-1 往往會演變成慢性、無法追蹤、且需要長期使用抗病毒藥物之治療，因此有時會有抗藥性之產生。爲了有效且適當的治療，抗病毒藥物之耐受性測試是有必要的。由於對 HSV-1 感染之臨床演變及病理機制有更進一步的瞭解，所以對具有抗藥性 HSV-1 與其他  $\alpha$ -家族 Herpesvirus 之感染可以擬出新的治療策略。

(四) 日本國立感染症研究所細菌第二部研究員 Dr. Satowa SUZUKI，報告 Japan Nosocomial Surveillance System (JANIS), a national surveillance system of antimicrobial resistance and nosocomial infections in Japan，在日本對 2,6-二甲氧基苯青黴素具有抗藥性之金黃色葡萄狀球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ; MRSA) 仍然是院內感染的主因。2010 年，在日本院內感染監視系統戰(JANIS)監測到的報告病例共有 17,784 件，其中有 13,178 件(89%)是由 MRSA 所造成，發生率是 5.0 cases/1000 admissions。換言之，因 Vancomycin-resistant enterococci (VRE) 而感染之病例僅僅 5 例，非常罕見。最近 10 年，對抗生素產生抗藥性變化最顯著的莫過於 *Escherichia coli*。在 2001 年日本僅有 0.6%的大腸桿菌對 cefotaxime 產生抗藥性，但到 2009 年卻高達 13%。類似的情況，在 2001 年 9%的大腸桿菌對 Fluoroquinolone 產生抗藥性，但到 2009 年卻戲劇性的升高到 30%。*Klebsiella pneumoniae* 的抗藥性也逐年增加，但不像 *E. coli* 這麼顯著。另外，日本之多重抗藥性細菌 *Acinetobacter* spp. 也不似歐洲和美國嚴重，臨床菌株分離數量稀少，盛行率低於 0.5%。

(五) 疾病管制局第五組曾淑慧副組長報告 HAIs and Antimicrobial Resistance

in Taiwan, 在臺灣, 抗生素抗藥性是治療感染性疾病之一大威脅和挑戰。2010 年, 以台灣院內感染監視系統 (Taiwan Nosocomial Infection Surveillance: TNIS) 之資料所做的一項 2003-2010 年之全國性監測抗生素抗藥性發生率及盛行率的研究報告顯示, MRSA 在醫學中心和區域醫院 ICU 的感染比率從 2003 年的 89.2% 降至 2010 年的 76.6%; VRE 則從 2003 年的 2.9% 上升至 2010 年的 20.2%; 對 carbapenems (imipenem 或 meropenem 或 ertapenem) 產生抗藥性的大腸桿菌 (CR *E. coli*) 則從 2003 年的 0.5% 升至 2010 年的 2.2%。研究報告也同時顯示, 對 carbapenems 產生抗藥性的 *K. pneumoniae* (CRKP) 也從 2003 年的 1.2% 升至 2010 年的 8.7%; 對 carbapenems 產生抗藥性的 *Enterobacteriaceae* (CRE) 則從 2003 年的 1.42% 升至 2010 年的 5.0%; 對 imipenem 或 meropenem 產生抗藥性的 *A. baumannii* (CRAB) 也從 2003 年的 17.2% 飆升至 2010 年的 70.1%。

(六) 國家衛生研究院蕭樑基研究員報告 The Carbapenam Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli* in Taiwan, 說明 Carbapenam 類的抗生素被推薦為用於治療由產生 ESBL 的腸內菌引起的嚴重感染的首選, 也是最後一線藥物。酵素的產生能使 Carbapenam 類藥物失活導致治療的失敗。其實在腸內菌中對 Carbapenam 類藥物的抗藥性比較少見但是一旦出現導致絕大部分藥物不能使用, 有治療失敗導致死亡的威脅, 所以在感染控制上有相當緊迫性。所以很多國家都在嚴密監測不斷增長的 carbapenam-resistant *Enterobacteriaceae*。在腸內菌中, 對 Carbapenam 類藥物的抗藥機制主要分為兩種。第一大類是產生 carbapenemase 酵素水解藥物。第一種是屬於 class A 的水解酵素包括 IMI-, SME-, GES-, KPC-, 第二種是 class B 的水解酵素, 主要包括 IMP-和 VIM-, 極少有 class D (OXA-) 類型的 carbapenemase 水解酵素。第二大類的機制是 cephalosporinase 水解酵素合併外膜的缺失。這些 cephalosporinase 例如 AmpC-類型的  $\beta$ -lactamase ( $\beta$ -lactam 藥物水解酵素) 或 CTX-M 類型的 ESBL。另外一些機制包括了 PBPs 對 carbapenems 的親和性的改變, 由 efflux pump 引起的對  $\beta$ -lactam 藥物 pump out 能力的增加。目前全世界最流行的 carbapenemase 是 Class A *Klebsiella pneumoniae*



carbapenemase(KPC)，它最初是在 1996 年在美國的北卡羅來納州發現此後散佈至全世界。之後發表的論文顯示，在美國的腸內菌中 KPC 的產生已非常普遍。2009 年，一種叫 NDM-1 的 class B 的 carbapenemase 在印度被發現，目前 NDM-1 基因已經在英國、印度、巴基斯坦、美國、加拿大、日本和巴西被發現。在臺灣也已檢驗出 KPC 和 NDM-1 基因。由於 KPC 和 NDM-1 基因，以及 ESBL 和 plasmidic AmpC 都借助於質粒(plasmid)的水準傳播，所以我們務必要提高警覺性，做好監控為感染控制提供快而準確的資訊。

(七) 日本國立感染症研究所細菌一部腸道系統細菌第二室室長 Dr.Hidemasa IZUMIYA 報告 Antimicrobial resistance in food borne pathogens，由於日本有很多食物有生吃的習慣，所以沙門氏菌和大腸桿菌引起的食源性疾病比較多見食源性病原體的抗藥性，目前有發現在 *S. enterica* 血清型 Typhimurium 有多重抗藥的存在，最常見的是對 ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfisoxazole and tetracycline, 被稱為核心抗藥類型(core resistant pattern)。DT104 型的菌株是一個全球普遍流行的菌株，目前發現在核心抗藥類型的基礎上又增加了對 quinolone 類藥物的抗藥，這種菌株也在日本發現。*S. enterica* 血清型 Enteritidis 雖不多見但偶爾有 quinolone 或是 cephalosporin 類的抗藥。目前日本有一個進行分型的網絡系統叫 PulseNet Japan。PulseNet Japan 已經能多種食源性病原體包括：*E.coli*, *Shigella* 和 *Salmonella* 有效的確認有無爆發(outbreak) 的發生。

(八) 日本感染症研究所病毒二部腸道病毒室長 Dr. Kazuhiko KATAYAMA 報告 Foodborne Diseases by Noro and Sapovirus，全球主要造成急性腸胃炎之病毒性病原體以 Norovirus 與 Sapovirus 為大宗，它們皆是杯狀病毒屬(Caliciviridae)依據病毒基因序列之差異這兩種病毒皆可在分別組出基因亞型 1-5，其中 NoV 基因亞型 1，2，5 與 SaV 基因亞型 1，2，4，5 主要是可感染人類。日本 NIID 利用 capsid region 的 5' 端(N/S region)

與完整的 capsid 基因區域可獲得更佳的分型結果，此一分型系統將有助於全球化的今日來追蹤及探討 NoV 與 SaV 之流行病學，並有助於對這些病毒基因/抗原變化趨勢與演化上之瞭解。而且據研究顯示 NoV ORF1 與 ORF2 常發生基因重組頻率並不亞於片段式 RNA 病毒如流感病毒，也因此對於原來之分類方法將產生衝擊，為了解決此一困境，遂採另一分型方法，係以 capsid 區域之上游區基因序列為主，可有效偵測到基因重組之情形，此一方法對於 NoV 與 SaPo 分子流行病學可提供更進一步之資訊，也將有助於台日雙方對合作計畫中 NoV 與 SaV 之流行病學之探討。

(九) 疾病管制局研究檢驗中心楊志元研究員報告 Molecular epidemiological study of Viral Foodborne Disease-Norovirus & Sapovirus in Taiwan，對於造成腹瀉的病毒性病原體之檢測主要目標物系以 Noro/Rotavirus 為主，偶而/特殊情況加做 Sapo/Adeno/Astrovirus，而檢體之主要來源為腹瀉群聚、食物中毒事件與 5 歲以下因水瀉住院之幼童。而從 2008-2011 年之監測資料顯示群聚事件中約有 3-4 成是由 NoV 所造成；而中毒事件中則有約 1-2 成是由 NoV 所引起，少部份則是 Rotavirus 所引起。而最容易造成 NoV 感染之群聚場所是人口密集機構與學校餐廳反而是較少見。而主要型別是 NoV GII，2011 年是以 GII 2(小孩主要族群)與 GII 4(年長者主要族群)為主。少部分 GI 所造成之群聚，主要型別是 GI-6。而有少部分族群係由 SaV 感染所引起，2007 年首次報導由 SaV 所造成之群聚是 GI-2；2011 年則有數起群聚亦由 SaV GI-2 所造成；另外有 1 起群聚(4 個個案)與 1 個散發個案是 SaV GI-3 所造成。由於欠缺長期監測 SaV 所引起之腹瀉群聚，因此其 base-line 為何不得而知。希望透過與 NIID 合作可加強本局對 SaV 感染所造成之感染有更完整之資料，同時也將透過雙邊合作共同開發針對腹瀉病毒性病原體之快篩試劑。

(十) 日本國立感染症研究所細菌第一部腸道系統第一室長 Dr.Jun TERAJIMA 報告 Presentation on PulseNet，1996 年日本發生大規模大腸桿菌 O157 的爆發流行，超過 17,000 個感染病例，NIID 使用 PFGE 分析菌株，建立菌株圖譜與相關流病資料的資料庫，做為偵測”散發性(diffused)”大腸

桿菌 O157 群突發事件的技術與資訊平台。爲了能和國際接軌，NIID 採用美國疾病管制與預防中心(US CDC)所發展的 PulseNet PFGE 標準分型操作方法，以利於共同調查國際性食因性疾病的爆發流行事件。除了 PFGE 技術，NIID 亦採用 US CDC 所發展的 MLVA 分型技術，用於分析大腸桿菌 O157。日本的食因性疾病分子分型監測網(PulseNet Japan)，由 NIID、日本地方衛生機構與健康勞工福利部合作運行，該監測網也監測痢疾桿菌(Shigella)與沙氏桿菌，同時也參與區域性監測組織—PulseNet Asia Pacific，曾和 PulseNet 的成員共同發展 *Vibrio cholerae* 與 *V. parahaemolyticus* 的 PFGE 操作標準。PulseNet Japan 建立以來，成功偵測許多”diffused”的國內與國際的食因性疾病爆發流行事件。日本目前每年仍約有 3,000-4,000 例的出血性大腸桿菌感染病例，菌株血清型包括 O157、O111、O26、…等，組合牛肉會是一個重要危險因子，因爲組合肉製造過程將雜碎肉混合再組合，病原菌也被混合包在肉塊中，冷凍組合肉若加熱時間不足，病菌未被熱殺死，就容易引發感染。會中詢問爲何日本仍有如此多食因性疾病，演講者與所長 Haruo Watanabe 回答可能是日本有許多生食，包括生牛肉、生雞肉、生魚肉等，即生活飲食習性的改變，食因性疾病的面貌也會隨著發生變化。

(十一) 疾病管制局研究檢驗中心邱乾順研究員報告 Epidemiology of Salmonella from Human and PulseNet Taiwan，主要介紹自人分離之沙氏桿菌之血清分型、基因分型與抗藥性之流行病學研究資料與台灣食因性疾病分子分型監測網(PulseNet Taiwan)。台灣之沙氏桿菌感染症之疾病負擔尙未有完整研究報告，以美國的資料推估，台灣每年可能有 30 萬以上的感染病例。2004-2009 年所分析的 14,975 株菌株中，血清型 Enteritidis 佔 26.7%最爲盛行，Typhimurium 排名第二佔 21.9%，Choleraesuis 是以豬爲專屬寄主的血清型，很少感染人類，但該血清型曾在 1997 年左右在台灣引發人的感染流行，在 2004 年佔 4.4%排名第 5，隨後逐年減少，至 2009 年已至爲罕見。PFGE(脈衝電泳法)雖具高分型效力，但因台灣的 Enteritidis、Typhimurium、Stanley 菌株同源性高，PFGE 分型效能有所不足，必需發展分型效力更高的 MLVA (multilocus

variable number tandem repeat analysis)分型技術，過去幾年成功發展數種細菌病原之 MLVA 分型技術，包括血清型 Typhimurium、Typhi 與 Paratyphi A。Typhimurium MLVA 技術，對許多 PFGE 無法區分的菌株，具有良好的區分能力。抗藥性測試結果顯示台灣高盛行的數種血清型有高比率菌株對 ACSSuT 藥物具抗藥性，其中 83%的 Choleraesuis 菌株對 ciprofloxacin 有抗藥性。自 2002 年開始，疾管局即努力建立病原菌的分子分型能力與能量，也建立各種菌株之基因指紋圖譜資料庫，目前擁有每年能分析超過 5,000 株菌株之能量。過去數年，基因分型技術協助許多群突發事件的流病調查，更於 2005 年與法國巴斯德研究所，共同証實一起進口的法國嬰兒奶粉污染沙氏桿菌血清型 Agona 的國際食品污染事件。未來台灣 PulseNet 監測網將和疾病監測、流病調查單位與食品/農業生產管理機關合作，增進監測網之功能，保障人民健康。會中 NIID 所長 Watanabe 提問是否曾使用 Typhimurium MLVA 技術，成功偵測到爆發流行事件。而我國 PulseNet Taiwan 尙未有流病調查團隊，無法對實驗室偵測到的一些疑似 Typhimurium 的群聚感染進行調查、追蹤感染來源，在這方面尙未有應用成功的案例。

(十二) 疾病管制局嵇達德副研究員報告 Parasitic foodborne diseases，指出雖然食因性寄生蟲疾病 (PFBDs) 仍舊造成許多世界性的公共衛生和社會經濟問題，在台灣 PFBDs 卻很少了解並低估了他們的問題。PFBDs 主要經由吃入受汙染的食物或飲料而受感染，其危險因子則為 1. 不當的食物操作。2. 生食的嗜好。3. 食物供應鍊的全球化。4. 收入及生活水平的提高。5. 食物中人畜共通致病原的診斷能力。6. 缺少有效防治 PFBDs 的策略。7. PFBDs 專家的減少。雖然台灣普遍被認為是寄生蟲疾病防治成功的國家，但是中華肝吸蟲，廣東住血線蟲和亞洲無鉤條蟲仍舊非常重要和常見。中華肝吸蟲病過去主要分布於苗栗、日月潭及美濃等地，現在由於飲食習慣的改變和公共衛生的改善，中華肝吸蟲病的盛行率已急劇下降。廣東住血線蟲病主要分布於南部，嗜伊紅性腦膜炎的病例每年仍有零星報導。條蟲病主要發生於山地鄉常生食豬肉之原住民。出國旅遊和移民增加也將增加外來疾病的風險。會中並報告台灣第一例境外移入發生在泰國工人的神經

性棘顎口線蟲(neurognathostomiasis)病例，呈現嗜伊紅性腦膜炎及顱內出血。病患經血清學檢驗確診為棘顎口線蟲感染。並提醒台灣醫界需警覺病患棘顎口線蟲的感染及避免與廣東住血線蟲所引起之嗜伊紅性腦膜炎混淆。

(十三) 日本感染症研究所感染症訊息研究中心研究員 Dr. Yuichiro YAHATA 報告 Foodborne Disease by *Kudoa septempunctata*，介紹 *Kudoa septempunctata* 所引起食因性疾病的流行病學資料。日本自 2003 年開始發現因生食魚類而造成食因性疾病群突發有逐年增加的趨勢。特別是全日本各地皆有因為生食魚類而發生腸胃疾病的報告。病患在食用生魚片 2-20 小時後出現腹瀉及嘔吐症狀，但在懷疑的食物中並未檢測出細菌、病毒、細菌毒素或化學毒素的存在，並有自癒性。由流行病學的分析發現有許多病人在發病前皆有食用比目魚生魚片的習慣。同時，他們先前也曾經在養殖比目魚的軀幹肌肉中分離出新的 Myxosporean species, *K. septempunctata*。因此他們懷疑 *K. septempunctata* 可能引起此種食物中毒。接著由 Dr. Makoto Kuroda 報告如何利用 metagenomic DNA sequencing、real-time PCR 及鏡檢來分析 2009 及 2010 年此食因性腸胃疾病的群突發檢體。在 24 個自治市的 1300 個檢體中，生食比目魚生魚片確為感染的來源。經由定序確認 *K. septempunctata* 確實存在許多病患的檢體中。因此確認 *K. septempunctata* 是造成此新興食因性食物中毒的病原。

(十四) 日本感染症研究所感染症訊息研究中心研究員 Dr. Yuichiro YAHATA 報告 Epidemiological study on E. coli O111 incidence in “Yuk-Hoe”，係針對今年 4 月發生之出血性大腸桿菌 O111 事件進行報告，該案件確定病例計有 81 人、女性占 52%、年齡分布於 1-70 歲（中位數為 19 歲）；主要症狀為腹瀉（88%）及血便（79%）等、29 人（36%）的病例符合 HUS 定義、4 人死亡；確定病例中 98% 有食用生牛肉（韓式料理），食用生牛肉與本次疫情有顯著關聯（OR=50.3, 95%CI：6.7-378.1）。本議題獲得台日雙方與會人士熱烈討論，日方表示其國民生食風氣普遍，近年因

外來文化影響，生食食材種類更多（生食雞肉與沙門氏菌感染亦獲得討論），尤其在年輕族群更為普遍。依據日方報告資料，該國每年腸道出血性大腸桿菌感染症病例高達 3,000-4,000 人，其食因性疾病之現況，值得我國提高警覺，注意防範。

（十五）疾病管制局第二組黃志傑科長報告 Surveillance of Foodborne Outbreaks in Taiwan。分享台灣近 30 年來食品中毒事件之病因物質、原因食品及攝食場所等資料；我國法定傳染病通報及監測系統介紹、近 10 年來列入法定傳染病之食因性疾病統計分析等。另以食因性疾病實務案例，包括學校使用地下水遭受化糞池污染導致桿菌性痢疾群聚、真空包裝食品之肉毒桿菌中毒事件、網路銷售及團購食品之食因性疾病事件及傷寒慢性帶菌者調理食品導致地區性疫情發生等進行說明。

（十六）日本國立感染症研究所昆蟲醫學科學部媒介生態室長 Dr. Yoshio TSUDA 報告 Invasion ecology of mosquito-borne diseases，蚊蟲傳播疾病之入侵生態，闡述經蚊蟲傳播之疾病必需透過病媒蚊傳播，而其病原必定有維持之宿主動物存在，所以病媒性疾病要入侵新地區或擴大原來流行區域係因病媒移轉及宿主移轉所產生，並舉屈公病毒(因病毒突變，造成病媒轉移)及西尼羅病毒(病媒蚊種類及宿主種類增加)為例說明之。

（十七）疾病管制局研究檢驗中心鄧華真博士報告 Genetic relationship of vector mosquitoes and the vector-borne pathogens between Taiwan and Japan，藉此合作計畫瞭解病媒蚊及其病原之移動路線，並釐清台灣三個問題。1. 首先台灣地區日本腦炎病媒蚊-環紋家蚊(*Culex annulus* Theobald)以形態鑑定之分類地位有疑慮，台灣、香港及新加坡以環紋家蚊命名，而其他地區含日本以 *Culex vishnui* Theobald 稱呼，可借台日之蚊蟲進行基因比對釐清。2. 台灣於 1996 年文獻報告，地下家蚊 (*Culex pipiens form molestus*) 入侵台灣，此蚊原活躍於溫帶，造成近年來台灣冬天蚊蟲密度高民眾報怨之主因，亦可借台日之蚊蟲進行基因比對釐清入侵之來源。另外，3. 日本腦炎病毒 Genotype I 在 2008 年入侵台灣北部後，逐漸取代原 Genotype III，亦可借日本、菲律賓及印尼等日本腦炎

病毒序列分析進行基因比對釐清入侵之來源。

(十八) 日本國立感染症研究所獸醫科學部第一室室長 Dr. Koichi IMAOKA 報告 Development of Diagnostic Method on Brucellosis，在日本，人類布氏桿菌症在 1999 年列為第四類法定傳染病，必須向相關衛生單位通報。1916 年起牛隻布氏桿菌症開始在日本出現蹤跡，此後，日本以 “test and slaughter” 方式，最終根除了牛隻布氏桿菌症。在檢驗方面，除傳統 TAT 與 MAT 等血清學方法外，Dr. Imaoka 以 PCR 成功區分四種布氏桿菌。此外，Dr. Imaoka 希望以西方點墨法建立布氏桿菌檢驗方法，目前還在篩選抗原階段，期望未來能以此法區分不同布氏桿菌感染之血清學分析。

(十九) 疾病管制局慕蓉蓉副研究員報告 Brucellosis in Taiwan，台灣布氏桿菌於 1963 年出現，在 1980 年代因私宰受感染牲畜而造成農場員工、獸醫師及檢驗人員等 16 人群聚感染，共有 14 個農場受到感染。此後，在嚴格檢測下，目前台灣布氏桿菌已根除。台灣已有 33 年沒有人類布氏桿菌個案發生，直至今年共有 4 個確診個案，均為境外移入個案。第一個曾旅遊北非，有生食肉類紀錄，其餘三個案至馬來西亞修行，均有飲用農場乳類製品，因是當地農場牲畜有布氏桿菌感染之故。台灣疾病管制局在一連串個案發生後，根據美國 CDC 規範對實驗室暴露人員制定後續治療 (post-exposure prophylaxis) 與偵測法則，雖目前並無相關實驗室人員因而感染，但由於布氏桿菌症在台灣非法定傳染病，無法強制進行後續治療，只能建議。因此，目前正研擬將布氏桿菌症列入法傳，以建立完整後續治療 (post-exposure prophylaxis) 與偵測。

(二十) 日本感染症研究所寄生動物部研究員 Dr. Kumiko TSUKUI 報告 Unique genomic features of an avirulent *Entamoeba histolytica* strain found in Japan，說明阿米巴症是由痢疾阿米巴所引起的疾病，可分為無症狀帶原，但可在病患糞便中發現阿米巴囊體，及有症狀病患，產生腹瀉、腸炎及下痢等症狀。然而，造成此特性的原因至今未明。因此他們想要了解此原因。痢疾阿米巴基因組中介於 tRNA 間的 non-coding short tandem repeats (STRs) 具有獨特重複排列及高多型性，有六個 STR loci 已被評

估可作為基因分型標的用以分析痢疾阿米巴蟲株之毒力。日方也用此 STRs 標的分析日本的毒力株與無毒力株後，發現一株無毒力株(Ku27)具有獨特的基因型別，並發現無症狀的分離株具有較多的基因型別，有症狀的分離株基因型別較少，多來自於腹瀉/下痢及肝膿瘍病患。此 Ku27 蟲株的 6 個 STR loci 中有 4 個獨特的 loci，並與 zymodeme II 有關，動物實驗顯示無法造成動物產生肝膿瘍，顯示確有無毒力蟲株的存在。進一步比較 Ku27 蟲株及另兩個毒力蟲株的基因組，以了解其遺傳特性，發現 Ku27 蟲株基因組中有一些 locus 及 open reading frames(ORF)缺失。其中一個 ORF 已被進一步分析，發現是 AIG1 蛋白基因家族的類似物。AIG1 與免疫細胞的訊息傳導與調控植物及動物的免疫反應有關，但在痢疾阿米巴的功能未知，需再了解 AIG1 是否與蟲株毒力有關。台灣可協助日方進行無症狀的分離株族群 AIG1 缺失的分析。

(二十一) 疾病管制局嵇達德副研究員報告 Epidemiology and phylogenetic analysis of *Entamoeba histolytica* in Taiwan，阿米巴感染症是非常重要的侵襲性寄生蟲疾病，每年造成全球十萬人死亡。在台灣，阿米巴感染症有四個高危群體：外籍勞工，HIV/ MSM，養護機構的患者和原住民。近年來阿米巴感染症在外籍勞工及 HIV/ MSM 族群有逐年增加的趨勢，在養護機構的患者族群中則為零星發生。但並非所有痢疾阿米巴蟲株皆會造成疾病，只有大約 10% 的感染會造成腹瀉和肝膿瘍等臨床症狀。目前對於痢疾阿米巴的致病機轉還不清楚，可能與感染的蟲株有關。因此建立一個可針對不同地域來源的痢疾阿米巴蟲株，建構合適的親緣分析方法，來分析蟲株變異與遺傳的關聯以及人與人之間傳播的模式。檢體來源為 2009 年於臺灣疾病管制局所收檢，並經痢疾阿米巴 SSU rRNA Nested PCR 診斷，確診的 122 個陽性檢體，可分為臺灣人(國人、療養院病患和男同性戀/HIV 帶原患者)和外籍勞工兩個族群。將檢體中痢疾阿米巴 tRNA linked short tandem repeat (STRs) loci 增幅出來並定序，再進行型別分析與使用 UPGMA 和 minimum spanning 演算法進行親緣演化分析。發現臺灣的 46 株蟲株和日本的 genotype 較接近。臺灣和日本療養院病患蟲株的親緣分析顯示 genotype 較接近。也發現發現分屬兩個 genotype 的 HIV/ MSM 族群的群



集，但群集內的 HIV/ MSM 蟲株 genotype 完全相同，需進一步了解痢疾阿米巴再臺灣和日本 HIV/ MSM 族群內傳播的狀況。此外，同一間療養院中痢疾阿米巴的 genotype 一般較接近可群集在一起，但也可能有多重的感染來源。希望這個研究可以幫助了解阿米巴基因型別、地理起源、臨床症狀和在高危險群間的關係，希望未來可以對疾病的治療與控制有助益。

(二十二) 日本國立感染症研究所細菌第二部部長 Dr. Keigo SHIBAYAMA 報告 Antibiotics resistance in *Mycobacterium tuberculosis*，對 PZA 抗藥相關蛋白結構研究的新發現，因 PZA 本身為一先導藥物(pro-drug)，其活化形式為 pyrazinoic acid (POC)，2011 年 Zhang 等人於 Science 發表的結構性蛋白 ribosomal protein S1，由 *RpsA* 基因調控，發現 3 株對 PZA 抗藥結核菌株，*pnca* 基因為 wild-type 序列但 *RpsA* 基因卻產生突變。Dr. Shibayama 另發現一結構性蛋白，由 Rv1330c 基因調控，有機會成為另一個影響 PZA 抗藥的因素。我方對談時也建議日方應先確認該基因(Rv1330c)突變的菌株，並不會同時出現 *pnca* 突變，否則對抗藥機制的解釋將造成困難。

(二十三) 疾病管制局研究檢驗中心分枝桿菌實驗室黃偉倫助理研究員報告 Genetic analysis of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*，為有效管理多重抗藥 (MDR) 及超級抗藥性(XDR)結核病，早期偵測結核菌的抗藥性有其必要性。以核酸序列為基礎的方法，GenoType MTBDR*plus*、GenoType MTBDR*s*/和核酸定序，進行多重抗藥結核菌之檢測評估。分析對立複黴素(Rifampin, RIF)、異菸鹼醯(Isoniazid, INH)、孟表多(EMB)、氟化奎林酮類(FLQ)、氨基糖苷類/環狀類(AG/CP)與抗藥相關突變位點如 *rpoB*, *katG*, *inhA* regulatory region, *inhA*, *oxyR-ahpC*, *gyrA*, *rrs*, *embB* 等基因，並與傳統的瓊脂比例藥敏試驗比較。研究以 242 及 234 株多重抗藥結核菌株，對第一線及第二線抗藥基因分析，除已知的抗藥位點外，另發現新基因位點如RIF抗藥之 *rpoB176*，INH抗藥之 *oxyR-ahpC*, *mabA*, *kasA*, *ndh*, *furA*，EMB抗藥之 *embA*, *embB*, *embC*, *embR*，此外對二線藥物抗藥發現對AG/CP抗藥的 *eis* 基因。GenoType MTBDR*plus*試驗及抗藥基因

核酸定序結果顯示對RIF單一抗藥之檢測，敏感度分別為 95.5%及 97.9%；對INH單一抗藥性之檢測，敏感度分別為 81.8%及 93.4%。合計對MDR檢測之敏感度，GenoType MTBDR*plus*與抗藥基因定序分別為 78%及 91.3%。這兩種方法對於檢測RIF、INH及MDR之專一性均為 100%。對二線抗藥部分，GenoType MTBDR*s*/試驗及抗藥基因核酸定序均具高度專一性(95.8-100%)，兩者對FLQ偵測敏感度均為 85.1%，對AG類(卡那黴素(KM)及康欣黴素(AM))及CP類(卷曲黴素(CAP))，GenoType MTBDR*s*/偵測敏感度分別為 43.2、84.2 及 74.1%；當額外增加*eis*基因時，核酸定序法可將KM偵測敏感度提高至 70.3%。對EMB偵測敏感度，GenoType MTBDR*s*/和核酸定序法分別為 56.2 及 90.7%。GenoType MTBDR*s*/試驗可快速檢測FLQ、CAP及AM，對FLQ及AM偵測的準確性與藥敏試驗結果相當；然而對KM及EMB而言，GenoType MTBDR*s*/卻表現較低的準確性，並對CAP有較差的預測值。建議在分子分析時增加*eis* promoter及*embB*基因，此外亦需進行傳統藥敏試驗以排除當分子檢測為敏感的偽陰性結果。

## 參、心得與建議

一、本次研討會討論的議題為抗生素抗藥性與食因性疾病，通常我們認為食因性疾病就是食物中毒，但是其實食因性疾病不但變得廣義，而更值得重視的是與抗藥性有關。1984年WHO將食因性疾病（foodborne diseases）一詞作為正式的專業術語，以代替歷史上使用的食物中毒一詞，並將食因性疾病定義為「通過攝食方式進入人體內的各種致病因素引起的通常具有感染或中毒性質的一類疾病」。由食品污染而引起的疾病，是當今世界上最廣泛的衛生問題之一，據報告，食因性疾病的發病率居各類疾病總發病率的第二位。而世界衛生組織(WHO)和世界糧農組織(FAO)報告，僅1980年一年，亞洲、非洲和拉丁美洲5歲以下的兒童，急性腹瀉病例約有十億，其中有500萬兒童死亡。食因性疾病不但是一種疾病而且與抗藥性有關。之前ESBL細菌的培養都是來自於患者的檢體，在本次研討會更得知日本的CTX-M type的ESBL不但存在於患者，而且也會存在與健康的人、動物的飼料、家禽上(2-50%)，病原菌對抗生素抗藥性的日益提升已引起全球廣泛的關注。而ESBL的廣泛傳播已是全球性的問題。

二、此次研討會研習過程討論非常熱絡，發表的研究成果及彼此交換之實務經驗，對與會者未來之工作均頗有助益，獲益良多。且因台日雙方首次就六項合作研究計畫進行分享，各實驗室間之合作聯繫，更加熟悉與密切。台灣雖然不是聯合國之會員國也非WHO之成員，但未來仍可透過雙邊合作計畫，以國際衛生外交，打入國際社會。

三、為延續彼此合作交流，因此，101年在台灣舉辦之研討會主題訂為「Preparedness, surveillance and response to new emerging, re-emerging infectious disease and infectious disease associated with disaster」，且為了將台灣及日本之相關資訊，多與大眾分享，將擴大邀請國內相關之學者、專家與會。

## 肆、附錄

<p>NIID 渡邊 治雄所長開幕致詞</p>	<p>TCDC張峰義局長開幕致詞</p>
	
<p>Session1 主持人 張上淳教授、Dr.MATANO</p>	<p>Session2 主持人李聰明教授、柴山惠吾部長</p>
	
<p>Session3 主持人 DR.邱乾順 DR.OHNISHI</p>	<p>Session4主持人Dr.楊志元 Dr.野崎智義部長</p>
	
<p>Session5 主持人 吳和生主任、小林睦生部長</p>	<p>講員 Dr. Atsuko HACHIYA</p>
	

<p>講員 Dr. Masayuki SAIJO</p>	<p>講員 Dr. Satowa SUZUKI</p>
 <p>A photograph of Dr. Masayuki SAIJO, a middle-aged man with grey hair, wearing a dark suit, a white shirt, and a blue and white striped tie. He is wearing a green lanyard and is gesturing with his right hand, showing two fingers.</p>	 <p>A photograph of Dr. Satowa SUZUKI, a woman with dark hair, wearing a light pink button-down shirt and a green lanyard.</p>
<p>講員 Dr. Hidemasa IZUMIYA</p>	<p>講員 Dr. Kazuhiko KATAYAMA</p>
 <p>A photograph of Dr. Hidemasa IZUMIYA, a man with glasses, wearing a dark suit, a white shirt, and a green tie. He is holding a microphone and speaking.</p>	 <p>A photograph of Dr. Kazuhiko KATAYAMA, a man wearing a white shirt, a patterned tie, and a green lanyard.</p>
<p>講員 Dr. Jun TERAJIMA</p>	<p>講員 Dr. Makoto KURODA</p>
 <p>A photograph of Dr. Jun TERAJIMA, a man with glasses, wearing a dark suit, a white shirt, and a dark tie.</p>	 <p>A photograph of Dr. Makoto KURODA, a man with glasses, wearing a dark suit, a white shirt, and a patterned tie. He is holding a microphone and speaking.</p>

<p>講員 Dr. Yuichiro YAHATA</p>	<p>講員 Dr. Yoshio TSUDA</p>
	
<p>講員 Dr. Koichi IMAOKA</p>	<p>講員 Dr. Kumiko TSUKUI</p>
	
<p>楊志元研究員</p>	<p>曾副組長淑慧</p>
	

蕭樑基研究員	邱乾順研究員
	
嵇達德副研究員	黃志傑科長
	
鄧華真科長	慕蓉蓉副研究員
	
黃偉倫助理研究員	與會人員與NIID所長、副所長合照
	