

出國報告(出國類別:研習)

赴日本國立感染症研究所
研習蟲媒傳染病及疫苗可預防疾病
研究成果與經驗交流

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：張峰義署長、吳和生主任、簡大任組長、羅一鈞主任、鄧華真科長、周如文研究員、莊珮君副研究員、江春雪副研究員、慕容蓉副研究員、嵇達德副研究員、王錫杰副研究員、鄭雯月副研究員、詹珮君醫師、林福田技正、吳芳姿技正、許瑜真研究助理、田智方技士。

派赴國家：日本

出國期間：民國 102 年 9 月 11 日至 9 月 14 日

報告時間：民國 102 年 10 月 21 日

摘要

自民國 93 年起，衛生福利部疾病管制署(以下簡稱本署)與日本國立感染症研究所(以下簡稱 NIID)，每年輪流主辦雙邊研討會，就當前重要疾病防治及研究進行經驗交流與研究成果分享，去年兩方簽訂服務協議書，計有沙波病毒、布氏桿菌與鉤端螺旋體病等 7 項合作研究計畫，今年再與 NIID 續簽本年度雙邊合作研究計畫之服務協議書，沙波病毒合作研究計畫結束，並新增諾羅病毒計畫，仍共計 7 項合作研究計畫，雙方合作密切。研討會今年由 NIID 主辦，於 9 月 11 日至 14 日假東京召開，本次共有「蟲媒性疾病」、「疫苗可預防疾病」、「台日合作計畫成果發表」等三項議題，由雙方傳染病專家學者介紹分享。

目次

壹、	目的	4
貳、	過程	5
	一、行程	5
	二、本次研習內容重點摘錄	5
參、	心得與建議	19
肆、	附錄	20

壹、 目的

民國 92 年嚴重急性呼吸道症候群(SARS)爆發後，同年由我國東亞關係協會(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」。依據備忘錄，自 93 年起每年由本署及 NIID 輪流主辦雙邊研討會。

除本次「蟲媒性疾病」、「疫苗可預防疾病」、「台日合作計畫成果發表」等三部分議題外，因沉靜 50 年以上的狂犬病於本年(102)年中再度浮現，引發了全球的廣泛關注，故本年度雙邊研討會也特別加入了狂犬病議題，希望透過資訊交換與討論，提高對上述議題的疾病預防與控制能力。

貳、 過程

一、行程

日期	工作日誌	地點	行程內容
9/11	啓程	台北-東京	去程
9/12	研討會	東京	研習
9/13	研討會	東京	研習
9/14	返程	東京-台北	返程

二、本次研習內容重點摘錄

(一) 蟲媒性疾病

首先由 Dr. Masayuki Saijo 報告，題目為「Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan」，Dr. Masayuki Saijo 為 NIID 病毒第一部部長，也是一位醫師。日本今年繼中國大陸發現許多 Severe fever with thrombocytopenia syndrome(發熱伴血小板減少綜合症)患者，因此這個題目格外受到注目。Dr. Saijo 提到日本第一例病例在 2012 年秋天死亡，直到 2013 年一月才經由病毒學及病毒培養診斷證實。其症狀如同在中國大陸死亡病例有發燒、嘔吐、腹瀉、黑便、血小板過低及白血球過低。經由發佈此一病例訊息，又有 10 名病例在 2013 年 3 月 31 日被回溯性確診，而到 2013 年 7 月已超過 20 名病例。這些病例由於近期未曾出國都屬本土病例，其中 11 個病例裡有 2 名有蜱叮咬史，而在日本草叢中的蜱也証實帶有 SFTSV 病毒。目前對這個疾病並無疫苗或特效藥，只能進行症狀治療。許多流行病學、臨床及病理現象、病毒學都亟待研究。

本署鄧華真科長介紹「臺灣病媒性疾病」。2012 年臺灣地區病媒性疾病以登革熱病例數(1,478 例)最多，其中本土性病例 1271 例及境外移入病例 207 例，接著為恙蟲病 406 例，地方性斑疹傷寒 37 例，日本腦炎 32 例，瘧疾 12 例，屈公病 5 例，漢他病毒及萊姆病各 1 例。臺灣地區登革熱非本土性疾病，每年流行之登革熱病毒由病毒血症期之旅遊者帶入臺灣後，傳給當地之病媒蚊。自 2004 年後，每年均有登革熱流行，夏天開始，10-11 月為高峯期，第二年 1-2 月結束。流行地區主要發生於有埃及斑蚊分布的南部地區，偶而無埃及斑蚊的地區亦會有少於 20 例之群聚發生。瘧疾除 92 年 2 例經由蚊蟲傳播之病例外，皆為境外移入病例。臺灣地區傳播瘧疾之主要病媒蚊(矮小瘧蚊)，僅局部分布於東部及南部，族群不穩定，高密度可達一晚一盞燈 23-206 隻成蚊。日本腦炎因 57 年開始實施疫苗政策，每年僅有 11-42 例散發病例，但病媒蚊密度偏高，101 年最高密度為

一晚一盞燈誘集到三斑家蚊成蚊 32,126 隻。恙蟲病為臺灣本土性疾病，主要發生於東部及離島，病例終年發現，高峯期在 6-7 月，主要病媒為地里恙蟎。

Dr. Hiroki Kawabata 報告的題目為「Lyme borreliosis in Japan」，Dr. Kawabata 為 NIID 細菌第一部第四室長，專長於蜱媒細菌性疾病的研究，如萊姆病、斑點熱等立克次體病及邊蟲症等。Dr. Kawabata 提到萊姆病是歐洲、北美及遠東國家最重要的蜱媒疾病，其病原體主要是 *Borrelia burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii* 等 *Borrelia* 疏螺旋體。萊姆病在日本是第四類法定傳染病，醫師若診斷為此病必需通報。在通報的同時，需分離或確認病原體，例如檢測病原體基因或以 Western blot 檢測抗體。在通報初期，是以 EIA 抗體檢測，但後來發現許多偽陽性，在 2006 年 4 月修改通報條件，改為 Western blot。而 2011 年 4 月又增加以 PCR 檢測細菌基因為通報條件。自 1999 年 4 月傳染病防治法實施以來，至 2010 年 12 月已有 124 例通報。而自 2006 年 4 月通報條件修正，至 2010 年 12 月有 49 例通報。這 49 例中，41 例(男 25 例，女 16 例)為本土病例，其中 20 例(49%)為年齡超過 60 歲。報告病例最多的月份在 7 月，而冬天(從 12 月到隔年 3 月)幾乎沒有。在本土病例中，19 例在北海道被感染，其次在 Nagano (5 例)，及 Kanagawa, Niigata, Gifu 及 Fukuoka (各 2 例)。有 8 例在國外感染，包括美國及歐洲。疾病發生率在日本為每至 2010 年 12 月已有 124 例通報。10 萬人 0.008，以北海道最高(0.069)。本署王錫杰副研究員報告的題目為「Surveillance of *Anaplasma* spp. and *Ehrlichia* spp. in ticks and rodents in Taiwan」，邊蟲症(*Anaplasmosis*)及艾利希氏體症(*Ehrlichiosis*)為一種蜱媒疾病，為瞭解台灣地區是否存在潛在的邊蟲症及艾利希氏體症，先由環境的蜱及鼠類檢體以 real time PCR 檢測，再進行人群的篩檢。2006-2010 年在台灣地區十縣市所採集 648 隻鼠類外寄生蜱，邊蟲及艾利希氏體(*Anaplasma* & *Ehrlichia*) PCR 陽性率為 19.9% (129/648)，檢測之蜱種有 3 種，以粒形硬蜱 (*Ixodes granulatus*) 陽性率為 33.2% (77/232) 最高，其次為板齒鼠血蜱 (*Haemaphysalis bandicota*) 17.0% (40/236)，鑷形扇頭蜱 (*Rhipicephalus haemaphysaloides*) 6.67% (12/180) 最低。邊蟲、艾利希氏體及其他立克次體共檢出 10 種，其中已知有 4 種可能為人畜致病性，包括 3 種會感染人及動物：*Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* 及 1 種會感染牛：*Anaplasma bovis*。相同方法檢測有蜱寄生之鼠類脾臟及血液，邊蟲及艾利希氏體 PCR 陽性率分別為 64.1% (59/92) 及 48.8% (44/91)。台灣地區邊蟲及艾利希氏體菌株以 16S rRNA gene 全長定序與世界其他地區菌株比較，發現 *A. phagocytophilum* 及 *A. bovis* 為新的變異株，*Candidatus Neoehrlichia mikurensis* 及 *A. platys* 則與其他地區相同。

(二) 疫苗可預防疾病(I)

1. H7N9 流感

日方由流感病毒監測實驗室主任 Takato Odagiri 博士報告，內容為 H7N9 流感病毒特徵、大流行整備與疫苗研發綜論。H7N9 流感病毒已獲得適應於哺乳類的突變，較 H5N1 禽流感更可能引起大流行。H7N9 流感病毒可在較人體體溫為低的溫度生長(33oC)，可能以飛沫傳染。雞隻感染無症狀，顯示對禽類為低病原性，因此無法以症狀監測禽類 H7N9 流感病毒流行。與季節性流感病毒相比，H7N9 流感病毒對於抗病毒藥物的敏感性較差，而且可能有敏感性不同的病毒株混合感染，以台灣首例分離的 H7N9 流感病毒株 A/Taiwan/1/2013(H7N9)為例，即發現含有 222 I/R 及 292 R/K 不同突變的病毒混合感染，導致對於抗病毒藥物敏感性下降。日方利用中國大陸提供的安徽株 A/Anhui/1/2013(H7N9)，以反轉錄遺傳學方法，已產生疫苗株 NIIDRG-10.1，此疫苗株已登錄於世衛網站，可提供各國索取。然而 A(H7)亞型之流感病毒的免疫生成力 (immunogenicity)極弱，病毒可能藉由抗體產生更大致病力(antibody dependent enhancement)，在推動疫苗接種計畫前，需要更多的臨床前研究(preclinical studies)與臨床研究。

我方由預防醫學辦公室羅一鈞醫師報告我方 H7N9 監測與應變作為，內容包括我方流感監測系統、中國大陸公布 H7N9 流感首三起案例後我方緊急公衛監測及作為、我方境外移入確診首例之臨床表現與診斷、與近期針對 H7N9 流感之防治作為。日方詢問我方確診首例之接觸者是否進行實驗室追蹤，羅醫師回答台大醫院團隊針對該名個案的家庭與醫療接觸者採配對血清檢驗，配對血清之抗體檢驗均為陰性，結果已由台大醫院團隊發表於國際期刊。日方亦詢問我方 H7N9 疫苗研發是否已進入第一期臨床試驗，張署長回答疫苗仍在研發中，尚未進入臨床試驗。

2. 狂犬病

日方由病理部 Minoru Tobiume 博士報告人類與動物狂犬病病例病理發現。日方針對近年之境外移入人類病例（包含 2006 年由菲律賓境外移入日本的人類死亡病例）與實驗室以人為接種狂犬病毒感染的狗與鼠，以組織免疫化學法，了解並比較狂犬病毒抗原在各器官的分布。結果發現腦脊髓液無法檢測到狂犬病毒，頷下腺與舌頭的唾液腺則可偵測到高濃度的狂犬病毒。

我方由預防醫學辦公室羅一鈞醫師報告我方狂犬病監測與應變作為，內容包括我方既有狂犬病監測與整備、今年 7 月農委會公布鼬獾狂犬病疫情後我方緊急公衛及動物監測、疫苗計畫及防治作為最新動物狂犬病病例統計數字及地理分布（含回溯檢驗至 2010 年

之陽性鼬獾與 9 月 10 日農委會公布之首例家犬陽性案例)、鼬獾病毒基因型分析及可能解釋。日方詢問我方是否考慮使用口服疫苗於野生動物，羅醫師說明農委會目前仍評估野生動物口服疫苗的可行性，八月份美國疾病管制預防中心專家前來評估後，建議農委會應針對鼬獾狂犬病毒的流行病學、習性及喜好食餌，先進行調查。日方亦詢問我方若鼬獾狂犬病毒已經流行數年，是否可能未監測到已發生的人類病例，羅醫師回答衛生調查訓練班將針對人類與鼬獾的互動、受影響社區近年是否有不明原因腦炎個案死亡等議題，進行調查。

(三) 疫苗可預防疾病(II)

1. 小兒麻痺

Dr. Hiroyuki Shimizu 首先介紹了全球小兒麻痺概況，截至目前仍有 3 個國家有小兒麻痺地方流行，全球達成小兒麻痺根除目標之期程則一再延宕，他特別提到，2011 年臨近新疆的 8 個國家的小兒麻痺疫情，最後傳至中國大陸新疆造成 21 名病例受到感染，而 2012-2013 年奈及利亞、巴基斯坦、阿富汗的流行事件，最後亦傳至索馬利亞、肯亞、埃及、以色列，造成後續的群聚感染。特別是以色列自 2005 年開始改用 IPV 疫苗，且其接種率很高，但是野生株小兒麻痺病毒從埃及進入以色列後，從環境檢體監測發現有 type 1 的野生株小兒麻痺病毒，然後有人的個案出現及造成群聚感染，而臺灣自 2011 年全面停止 OPV 疫苗之使用改接種 IPV 疫苗，雖然維持很高的接種率，全面改用 IPV，環境中活性減毒株減少，透過接觸疫苗株形成群體免疫機會降低，而在國際交流頻繁下，經由境外移入個案造成小兒麻痺流行之風險仍然存在，因此，除持續維持高預防接種完成率、強化 AFP 監視系統及進行環境中小兒麻痺病毒之監視調查研究外，應隨時掌握全球小兒麻痺個案發生情形，必要時，能因應疫情即時修訂預防接種政策，並應擬訂好因應疫情可能發生之準備計畫。另依 Dr. Hiroyuki Shimizu 的簡報，日本於 2012 年 9 月開始改用 IPV 疫苗，該項疫苗係由日本國內疫苗廠製造的 DTP-sIPV，sIPV 為取自沙賓株而製造的不活化小兒麻痺疫苗，sIPV 與 cIPV 不同，因此，日本使用 sIPV 後可提供該項疫苗之安全性與免疫反應相關資料。另日本於 2011-2012 年因 Vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) 個案的影響，OPV 疫苗接種率明顯下降，另 IPV 之轉換亦不是很順利，導致 IPV 之接種率亦不高，而如何完成未接種 OPV 或 IPV 接種幼童之補接種，是日本目前重要的工作。

林福田技正分享臺灣使用不活化小兒麻痺疫苗於小兒麻痺防治的經驗，臺灣於 1982 年爆發小兒麻痺疫情後，開始修正小兒麻痺預防接種政策，於隔年(1983)開始實施 5 劑口

服小兒麻痺疫苗常規接種及提供預防接種紀錄卡，另於 1991 年開始實施根除三麻一風計畫，經由多年努力，終於在 2000 年達成小兒麻痺根除目標。之後依 ACIP 建議，於 2010 年 3 月起，針對幼兒全面提供五合一疫苗(DTaP-Hib-IPV)接種，以取代 DTP 及 OPV 疫苗，另為配合 WHO 全球改用 IPV 之策略，於 2011 年開始針對小一學童，改採用 Tdap-IPV 混合疫苗，取代原接種之 OPV 及 Tdap 兩項疫苗。與臺灣相較，日本直到 2012 年 9 月才開始以 DTaP-IPV 疫苗取代 DTaP 及 OPV 疫苗，且在轉換前後，OPV 及 IPV 疫苗之接種率明顯下降，而臺灣於 OPV 與 IPV 之轉換過程，則均能維持很高的預防接種完成率。不過，由於目前小兒麻痺野生株仍然存在，少數一些國家仍有小兒麻痺流行，全球達成小兒麻痺症根除目標之期程尚無明確期限，而全面改用 IPV，環境中活性減毒株減少，透過接觸疫苗株形成群體免疫機會降低，加之國際交流頻繁，發生境外移入個案而群聚感染之風險仍未消除。而如何保全小兒麻痺根除成果及維持無野生株小兒麻痺病毒、疫苗衍生株小兒麻痺病毒、境外移入小兒麻痺個案，是台灣與日本共同目標。另由於臺灣與日本之疫苗政策及核准使用略有不同，日本是由厚生省要求其國內疫苗廠發展 DTaP-IPV 疫苗，因此，目前常規接種之 DTaP-IPV 疫苗均是由國內疫苗製造廠製造供應，而臺灣使用之五合一疫苗與 Tdap-IPV 均是項國外疫苗廠採購，因此，簡報後 Dr.Hiroyuki Shimizu 詢問了我國五合一疫苗採購廠商及是否經核准使用，而目前我國五合一疫苗之貨源主要係 GSK 及 Sanofi Pasteur，而依臺灣藥證規定，國內各項疫苗於上市使用前，均需向 TFDA 申請查驗登記，俟取得許可證，始可上市。各家廠商於申請查驗登記時，均應依規定檢附各項臨床及技術性資料，經藥品諮詢委員會及傳染病防治諮詢會預防接種組委員依規範逐項審核及檢驗，並經 TFDA 檢驗，確認其安全性及有效性，始准予登記並核發許可證。另各批次疫苗輸入上市前，尚需經 TFDA 檢驗合格，取得封緘證明書，完成封緘後，始得銷售。日本國內製造之疫苗於上市前也是經過類似的程序，不過因係由政府要求國內疫苗製造廠製造，因此，對於產品有較多的規範，同時並成立 IPV 疫苗導入委員會針對廠商生產之產品進行審查。而由於臺灣之 DTaP-Hib-IPV 疫苗僅由二家國外疫苗廠供應，而日本 DTaP-IPV 疫苗則完全仰賴國內疫苗製造廠，其實都有可能面臨疫苗短缺之風險，未來臺日雙邊可以考慮建立合作機制，以確保疫苗之長期穩定供應。

2. 結核病

本署詹珮君醫師報告台灣的結核病流行病學政策及卡介苗接種，在 2013 年初，全球關注的新的結核病疫苗 MVA85A Phase IIb 臨床試驗失敗後，結核病的防治又回到只有卡介苗這支疫苗來保護新生兒及幼兒免於死於結核病。詹醫師先介紹台灣八年來的結核病的成就，以及流行病學上以 65 歲以上的老年人為主的狀況，並且帶到幼童及青少年近

年來的疫情以及趨勢。老年人的疫情下降的情況相當穩定，七年來可達到 30%以上，但是幼童及青少年的疫情維持在相當低的水平向下的趨勢趨緩。台灣的卡介苗疫苗株在過去五十年中，選用過巴斯德菌株，新巴斯德菌株，最後在 1979 年開始使用東京株。卡介苗接種可以穩定地達到減少幼兒得到結核病後發病的死亡率，在台灣的資料也支持卡介苗在台灣使用是有保護力的，但不可諱言地，卡介苗由於是減毒疫苗，也會帶來一定的傷害。從 1998 年開始台灣第一例因為接種卡介苗而產生的幼童骨髓骨炎，一連串的報告顯示，在台灣每年極少的肺外結核幼童報告中，卡介苗佔了一定的比例。基於疫苗傷害需要作穩定地監視，本屬的研檢中心建立了檢驗卡介苗菌株的量能，並且在 2007 年之後，配合主動監視，將 5 歲以下單純肺外檢體收回檢驗，排除卡介苗傷害。經過幾年穩定地監視，初步估計北京株在台灣約造成 50-60/百萬的幼兒卡介苗發生率。台灣會持續努力讓疾病控制和個案管理透過多重策略盡速下降，也會持續主動監視卡介苗接種造成的傷害，雖然，發明新的疫苗有其困難，希望台灣在疫苗的發展挑戰中，扮演該扮演的角色。

接著由莊珮君副研究員與 Dr. Shigetaro Mori 討論抗藥性結核病，抗藥性的 multidrug-resistance (MDR)、XDR (extensively drug-resistance)，甚至是 TDR (totally drug-resistance)陸續被報導後，結核病治療與研究課題始終持續被討論。抗藥性結核病人在治療上需要花費更多的時間。抗藥性的產生來自許多因素，包括宿主環境、病人是否可正確被治療與診斷。另一方面，細菌本身產生抗藥性的基因改變也是重要的原因。一旦知道抗藥相關基因的突變位點，可立即進行分子快速診斷，讓病人得到最好的治療。然目前仍有很多未知的抗藥性機轉，且目前許多結核病抗藥性研究仍未直接證實基因突變與抗藥性的關係。因此在台日雙邊合作議題中，結核病藥物抗藥性基因分子結構關聯性是我們想要回答的問題。台灣 CDC 有基因分子檢驗的經驗，日本 NIID 有堅強的蛋白質體學實力，雙方的合作希望能加速解開抗藥性結核病之謎。目前已找出與 isoniazid 抗藥有關的候選基因突變位點進行蛋白質體研究分析，另並找出 1 個與 isoniazid 及 ethionamide 共同抗藥有關的候選基因突變位點進行研究。同時將利用全基因體定序工具，篩選出與結核病抗藥有關的表現蛋白，期望這樣的合作計畫可加速基礎研究落實到臨床檢驗，發展分子快速診斷工具，達成治癒病人的最終目標。

(四) 疫苗可預防疾病(III)

德國麻疹

日方 Dr. Tomimasa Sunagawa 由簡報，在日本約每 5 年會有一次德國麻疹流行，今年日本的德國麻疹疫情是自 2008 年以來最嚴重的一次，今年第 1 週至第 34 週（至 8 月 28 日），累計已經有 13,846 例德國麻疹，與往年比較，CRS(先天性德國麻疹個案)亦有明顯增加趨勢，累計今年已發生 13 例 CRS 個案，為日本不得不重視且需迫切解決之重要問題。比較臺灣與日本之德國麻疹防治，就預防接種政策之推行而言，日本於 1977 年即開始對國三女生提供德國麻疹疫苗接種，1989 年開始針對幼兒提供一劑 MMR 疫苗接種，均較臺灣早，不過其接種率均不高，而 1994 年修改了預防接種法，針對國三女生於學校集體接種之方式，改為個人自行至醫療院所接種，大幅降低其接種率，而 1993 年發生疑似因腮腺炎疫苗造成腦膜炎之嚴重不良反應事件，停止 MMR 疫苗之使用及改用 MR 疫苗，嚴重影響家長帶小孩接種之意願，因此，依簡報所提 2012 年執行之中各年齡層德國麻疹抗體盛行率調查結果，可以發現在 20-59 歲男性及 50-59 歲女性其德國麻疹抗體陽性率低於 90%，基於出現抗體陽性較低之缺口所涵蓋年齡層甚大，而日本今年已經累積有 13 例 CRS 個案，於簡報後發問討論時間，我方建議日方應將重點先放在育齡婦女，優先提升育齡婦之各年齡層之接種率。而更重要的是應就抗體陽性較低之缺口所涵蓋年齡層族群，以 campaign 方式針對目標族群進行全面補接種，方能有效控制德國麻疹及預防 CRS 個案的發生。此次 Dr. Tomimasa Sunagawa 簡報亦提醒我們，針對臺灣 1971 年以前未納入常規接種之出生世代，雖然於 1987 年開始推行育齡婦女德國麻疹預防接種，但因採願接種，雖有針對目標族群進行宣導，其接種率仍無法與學校集體接種或幼兒常規接種一樣高，因此，我們仍應定期針對各年齡層(特別是 1971 年以前出生世代)進行德國麻疹抗體盛行率調查，以了解各年齡層之抗體陽性率及長期趨勢，評估可能發生流行之缺口，有效因應防範。而近期臺灣並無 CRS 個案，惟日本對 CRS 個案之追蹤管理則可提供我們爾後修訂 CRS 個案之監視調查參考。

本署林福田技正接續介紹我國現況，我國早在 1986 年即開始針對國中三年級女學生常規接種 1 劑德國麻疹疫苗，之後於 1992 年開始針對滿 15 個月大幼兒常規接種 1 劑 MMR 疫苗，於 2001 年開始針對小一新生常規接種第 2 劑 MMR 疫苗，同時分別於 1991-1998 年針對入伍新兵提供 1 劑德國麻疹或 MMR 疫苗接種，於 1992-1994 年針對 15 歲以下幼童幼兒全面接種 1 劑 MMR 疫苗，於 2001-2004 年針對 6-10 歲國小學生全面接種 1 劑 MMR 疫苗，經由有計畫的預防接種政策訂定與修訂，確保 1971 年以後出生世代，不論男性或女性都有至少 1 劑德國麻疹相關疫苗之接種史。另外亦針對 1971 年以前出生未曾接

種德國麻疹相關疫苗之世代，自 1987 年開始擬訂推行育齡婦女德國麻疹預防接種計畫，大幅提升德國麻疹之群體免疫力，同時也降低了育齡婦女於懷孕期間因感染德國麻疹造成先天性德國麻疹個案之發生。經由根除三麻一風計畫的持續推動，明顯提升了疾病監視系統的效能、實驗室品質及預防接種完成率，自 1997 年以後，臺灣德國麻疹已經有效控制。

由於日本今年爆發極為嚴重之德國麻疹疫情，簡報後，日方 NIID 及厚生省與會者對於我國德國麻疹之防治成效及高預防種完成率深表佩服，表現出高度興趣，並提出一些問題於會中進行討論，針對所提問題及回答說明內容摘錄如下：

(1)有關臺灣本國籍德國麻疹個案是否有男女性別差異之問題，依據我國德國麻疹預防接種史，因 1971 年以前出生世代，僅針對女性提供免費的德國麻疹或 MMR 疫苗接種，所以個案數基本上是男性多於女性，惟經由有計畫的預防接種政策訂定與修訂，1971 以後出生世代，不論男性或女性都有至少 1 劑德國麻疹相關疫苗之接種史，且分析近期德國麻疹個案之年齡分佈，個案之年齡主要在 20-50 歲之間，因此，男性與女性之差異，已經愈來愈小，統計 2001 年 1 月至 2013 年 8 月本國籍德國麻疹確定個案，男性 67 人，佔 53.6%，女性 58 人，佔 46.4%。

(2)有關臺灣如何維持高預防接種完成率之問題，在於臺灣有健全的公共衛生行政體系及預防接種資訊系統，可以有效掌握未完成接種個案資料，透過中央對地方衛生單位防疫業務考評及三麻一風考評所訂預防接種完成率指標，由縣市衛生局督導轄區各衛生所公共衛生護士，針對未按時接種個案資料進行後續催注、追蹤、訪視，以提升及維持高預防接種完成率。

(3)有關臺灣對成人之德國麻疹預防接種建議問題，基本上，全國預防接種資訊系統所涵蓋之世代，如未完成相關疫苗接種，於幼兒或幼童時期，均會被列管催注，至於 20 歲以上成人，可能是未曾接種疫苗之世代，也有可能是應該接種過疫苗之世代，但不知道自己是否曾接種過疫苗，而依據近期德國麻疹監事資料，20-50 歲為主要發生之年齡層，因此，本署建議，20-50 歲有可能接觸孕婦及 1 歲以下嬰兒者，於前往德國麻疹流行地區前，建議接種 1 劑 MMR 疫苗。

接著由鄭雯月副研究員與 Dr.Yoshio Mori 討論德國麻疹的分子流行病學，我方主要是分享個案檢驗方法及德國麻疹分子流行病學的監測結果，其中通報個案檢驗與日本的差別-日方血清學的 IgM 主要是由 commercial laboratory 進行，但 commercial laboratory 並未納入政府的德麻監測網絡，而政府監測網中全國有 77 處地方公衛實驗室(local public health laboratory) 進行 RT-PCR、病毒分離及基因分型等工作，其中並有 10

家指定為地區參考實驗室，NIID 主要是統整資料及研發檢測方法。我方因通報個案自西元 2000 年起，每年皆在 200 例以下，故檢驗基本上集中於總部實驗室處理。有關分子流行病學監測資料，發現日本 2013 年爆發的德麻疹疫情，同時有 1E 及 2B 兩種基因型，與我們檢出源自日本旅遊史而感染德國麻疹的案例相符，且日本的監測資料亦呈現同一個基因型卻顯著分佈於不同的分枝(cluster or lineage)，顯示來自不同的病毒感染源(或不同時間軸的病毒)，唯台灣分離的病毒株與目前日本流行株的關聯及其在演化樹圖的相對位置則有待彼此間進一步的基因資訊分享，經由比對基因資訊與調查輸入感染源的國家，可以更清楚掌握德國麻疹病毒的傳遞情形。透過航空運輸，加速了病毒在全球散播的速度，雖然台灣今年並無德國麻疹群聚個案，但日方卻有德國麻疹個案因台灣旅遊史而感染，我們不能輕忽是否因為不顯性感染病患的存在而低估了德國麻疹的發生率。

(五) 台日合作計畫(I)

1. 日本及臺灣病媒蚊

Dr.Yoshio Tsuda 發表「日本及臺灣病媒蚊及其傳播之病原基因關係-臺灣及日本蚊蟲攜帶之鳥類瘧原蟲」，闡述於 2011 年至 2013 年在臺灣宜蘭及日本石垣島鳥類瘧原蟲種類及其發生概況。利用誘蚊燈及乾冰，分別在臺灣宜蘭及日本石垣島共採集到 19 種 8,974 隻蚊蟲及 23 種 7499 隻蚊蟲，其中臺灣宜蘭在二斑家蚊、佐佐家蚊、鹹水家蚊、黃尾家蚊、斑翅家蚊及袋蓮荷蚊中，發現 7 種瘧原蟲，包括 *Plasmodium elongatum*, *P. rouxi*, *P. tacy*, *P. gallinaceum*, *P. lutzi* 及新型兩種，而日本石垣島在 *Cx. tubensis* 及袋蓮荷蚊中，發現 3 種瘧原蟲(*P. rouxi*, *P. juxtenucleare*, 及 ORW1)。

Dr.Shigeru Tajima 發表「日本分離之日本腦炎病毒株特徵」，闡述日本、東亞、東南亞及南亞國家日本腦炎病毒，均於 1990 年左右，由第三型基因型別轉為第一型別，而第三型疫苗株對第一型病毒之保護力，眾說紛紜，故日本東京國家傳染病研究所自豬或蚊蟲分離日本腦炎病毒，進一步分析日本病毒流行特徵及其致病力。結果發現在 Mie/41/2002 病毒株致病力弱，但將 E 蛋白上之絲氨酸(serine)改變為精氨酸(arginine)，會顯著提高老鼠生病的嚴重度。另外在 2002-2004 年間分離到致病力最強之病毒株為 Mie/40/2004，經比對 Mie/41/2002 病毒株之氨基酸序列，發現在 NS4A 蛋白上有一個異白胺酸(isoleucine)可增加病毒毒性。此類病毒株在日本近期調查佔 20%，在中國大陸亦有發現。

本署鄧華真科長發表「日本及臺灣病媒蚊及其傳播之病原基因關係-白吻家蚊亞群及尖音家蚊群」。經分析 84 隻臺灣環蚊家蚊及 8 隻日本白吻家蚊之部份 Ribosomal DNA 基因序列(600-800 bp)，無群聚產生，故日本白吻家蚊與臺灣環蚊家蚊屬同一種，且基因交流頻繁，而日本及臺灣地區之三斑家蚊亦無群聚產生，故此蚊種之基因交流亦十分頻繁。另尖音家蚊群初步基因分析結果可確定臺灣至少有熱帶家蚊及地下家蚊兩種。

2. 百日咳

Dr. Kazunari Kamachi 報告 2008-2010 年日本發生的百日咳疫情，共通報 17,349 個案。此報告分析非疫情時(2002-2004 年)、疫情前(2005-2007 年)、疫情中(2008-2010 年)及疫情後(2011-2012 年)的 23、39、33 及 39 株菌株，與毒力相關的 *fim3*、*ptxP*、*ptxA* 和 *prn* 基因的基因變異，並對菌株進行多位點可變數目串聯重複序列分析(MLVA, multilocus variable-number tandem repeat analysis)。*ptxP3*、*ptxA1* 和 *prn2* 基因變異在這段時間內以固定的速率增加，顯示與疫情沒有直接的關係，而 *fim3B* 基因變異在疫情期間有暫時增加的情形。將基因變異與 MLVA 結果共同分析時，發現 MT27d 菌株在疫情期間暫時增加，此菌株攜帶 *fim3B*、*ptxP3*、*ptxA1* 和 *prn2* 基因變異，也出現在澳洲、歐洲及美國近期的疫情中。MT27d 菌株均表現 Prn 和 Fim3 蛋白質，此菌株可能在全世界引起疫情。

江春雪副研究員介紹台灣自1954年開始施打百日咳疫苗後，百日咳急速下降，1970-1991年發生率皆低於每百萬人一人。1992年百日咳爆發疫情，1997、2009-2011年皆有較大的疫情發生，1992-2012年共通報4,292個案。此報告分析1992-2012年間菌株與毒力相關*fim3*、*ptxP*、*ptxA*和*prn*基因的基因變異，並對菌株進行脈衝式電泳分析(PFGE, pulsed-field gel electrophoresis)。自2000年起，90%以上的菌株都攜帶*ptxP3*、*ptxA1*和*prn2*基因變異，1992-2000、2011-2012年70%以上的菌株攜帶*fim3-1*基因變異，而2001-2010年70%以上的菌株攜帶*fim3-2*基因變異。PFGE型別T4的菌株在2009年出現，之後成為主要的菌株型別，此菌株攜帶*fim3-1*、*ptxP3*、*ptxA1*和*prn2*的基因變異，有可能是引起2009-2011年疫情的菌株。

3. 漢生病

有關於漢生病合作計畫則由 Masanori KAI 博士報告 Molecular detection of drug resistant *M. leprae* and genotyping of *M. leprae* 及周如文博士報告 Surveillance and diagnosis of leprosy in Taiwan 兩項主題。日方將發展使用 hairpin-shaped primers 的 real-time PCR 分子檢驗方法同時檢測數個治療藥物(dapsone, rifampicin 及 cofazimine)的抗藥性及以 ML0411 基因的 SNP 基因分型法。已知東亞地區的 *M. leprae*

可區分為兩群，一群分佈於東北亞，另一群分佈於沖繩群島之南。今年將進行臺灣漢生病個案 *M. leprae* 的基因分型。經由臺日的合作，本署參考實驗室已提供分子檢測及抗藥性分析，協助醫師開立二線治療藥物，改善抗藥性個案的臨床症狀。此外，在血液檢驗方法方面，評估分別以 3 種抗原(PGL-1, MMP-II 及 MMP-I) 對 leprosy 檢測的敏感性。其中 PGL-1 凝集試驗為目前已商品化的標準抗原，但是與 MMP-II ELISA 同樣對少菌型漢生病的檢測敏感度低；相對的 MMP-I ELISA 的檢測敏感性較佳。由初步的實驗結果發現：MMP-II ELISA 對臺灣多菌型漢生病的檢測敏感度為 84.2%，少菌型漢生病的檢測敏感度為 63.3%；然而，對於醫護人員則有 70.9%為陽性，健康者有 6.1%為陽性，須進一步瞭解方法的準確性及受測個案的背景資料及特性。將監測二線藥物如 clarithromycin 及 minocycline 的抗藥性，及探討發展 ICT point-of-care 試劑的可行性。

(六) 台日合作計畫(II)

1. 布氏桿菌

Dr. Koichi Imaoka 測試比較 MAT、TAT、rapide test、ICA 以及 IFA 之犬隻布氏桿菌抗體檢測方法。由於各方法之結果呈現高度一致性，但 ICA 及 IFA 較昂貴，TAT 之血清用量較高，因此，選擇 MAT 作為偵測日本犬隻布氏桿菌抗體陽性率之方法。其總共偵測 1601 隻動物收容所犬隻以及 631 隻獵犬，其中平均犬隻布氏桿菌抗體陽性率為 4.8%。文獻顯示，犬隻布氏桿菌極少傳染給人，而人類感染犬隻布氏桿菌之臨床症狀亦較其他布氏桿菌輕微。但在 2008 年，日本有一例感染犬隻布氏桿菌的例子，該個案為犬隻繁殖場人員，而且臨床症狀嚴重。由於日本犬隻布氏桿菌抗體有一定的陽性率，因此，人類感染犬隻布氏桿菌的可能性不容忽視。

2. 鉤端螺旋體

Dr. Nobuo Koizumi 收集日本、菲律賓、越南及台灣的鉤端螺旋體菌核酸建立 Multiple Loci VNTR Analysis (MLVA)，分析鉤端螺旋體菌親源關係，其實驗結果發現 MLVA 與某些血清型別呈現高度一致性，未來有機會可用 MLVA 取代繁複的鉤端菌種血清型別鑑定。另外，Dr. Koizumi 從犬隻身上培養出鉤端螺旋體菌，這些犬隻有些接種過鉤端疫苗，而培養出來的是沒有 cover 到的血清型別，這使一些獸醫師或獸醫工作者擔心因工作時遭受感染。最後，其希望將 MLVA 不僅應用在分析鉤端菌種血清型別鑑定，也希望推展到分析保菌宿主的種類。

慕蓉蓉副研究員報告，經由三年的合作計畫，實驗室建立 LipL32 real-time PCR 希望

早期偵測鉤端螺旋體感染。此方法之敏感度可達 10 copy/ reaction。但是由於鉤端出現在血流時間短，只適合用在非常早期之感染，因此，並不適用在常規檢驗，但可以用在群聚事件的偵測或保菌宿主的感染偵測。由於大部分鉤端個案依賴血清學確認，而黃金準則之 MAT 耗時又需大量人力，因此，ELISA 目前雖仍無法取代 MAT，卻可用在初篩，減少進行 MAT 的數量。日本贈與之犬隻布氏桿菌試劑可用來偵測犬隻布氏桿菌抗體陽性率，但須取得良好檢體，才能有可信賴的結果。

3. 諾羅病毒

Dr. Park YoungBin 報告諾羅病毒之研究，人類諾羅病毒是造成全球流行性急性腸胃炎最重要的原因之一，且各年齡層都會感染。為了觀察諾羅病毒的 antigenicity，分子流行病學的研究會用 RT-PCR 及核酸定序分析諾羅病毒的外殼蛋白的 N/S 區域和/或外殼蛋白的完整區域，決定諾羅病毒的基因型。但是諾羅病毒在非結構型蛋白的 coding region(ORF2- 3)與結構型蛋白的 coding region(ORF1)之間經常發生基因重組，曾有研究指出其中一個非結構型蛋白 p22 具有強烈的細胞毒性，所以推論諾羅病毒在 ORF1 的胺基酸序列的多變性與其致病性有一定的相關性。諾羅病毒科學委員會在 2013 年發表了一個新的諾羅病毒命名系統，這個系統涵蓋了 ORF1 和 ORF2 的基因型與重組的基因型。在本篇研究中，我們建立一個長片段 RT-PCR 系統來分析諾羅病毒的基因型，利用新設計的 universal primer sets，我們放大的片段包含從 N 端的 RdRp 到 C 端的外殼蛋白，這對於應用到新的諾羅病毒命名系統很有用處。

日本 NIID 設計以 Uni3KY 和 Uni1KY 這兩組 PCR primer sets，用於諾羅病毒的全基因定序，以過去收集的樣本 RT-PCR 測試後再進行序列比對，並用 NoroNet genotyping 系統進行分析，並與傳統的 G1SK 或 G2SK 的 RT-PCR 比較結果。結果發現 Uni3KY 可偵測到 70%的 GI 與 89.9%的 GII 諾羅病毒型別，而 Uni1KY 可偵測到 Uni3KY 無法偵測的部分，兩者結合可 100%偵測到檢體中的 GI 與 GII 的諾羅病毒。顯示所建立的長片段 RT-PCR 系統，對於諾羅病毒分型分析- antigenicity 相關的 ORF1，以及和致病力相關的 ORF2 有很好的效果。

接著由吳芳姿技正報告「Norovirus GII.4 new variant and epidemic surveillance in 2012-2013 NoV season」，諾羅病毒為急性腸胃炎大規模爆發群聚事件的主要原因，全世界大約有 93%的非急性腸胃炎源自於諾羅病毒感染。諾羅病毒相關的群聚感染大多是在醫院、學校、郵輪，以及餐廳等機關設施內，大多藉由食物、人與人的接觸，或是環境污染來傳染。台灣於 2004 年建立檢測方法，並對於腹瀉群聚與食物中毒事件進行監測，由地方衛生局(所)或醫院將相關群聚通報至疾病管制署同時送糞便檢體至研檢中心

確認，配合流行性病學調查，以達到監測諾羅病毒群聚目標；此外，配合透過 RODS 系統、學校通報系統及人口密集機構通報監測，可以了解社區性諾羅病毒流行概況。從台灣 2004-2012 年的監測資料顯示，諾羅病毒的流行期約介於九月至第二年的三月結束，與國際上其他國家的結果相似。在 2012 年爆發諾羅病毒大流行，與歷年監測分析趨勢比較，發現新型諾羅病毒株至少造成台灣地區一半以上的非細菌性腸胃炎。根據諾羅病毒的部分外殼蛋白基因片段進行基因圖譜分析，顯示該新 GII.4 病毒株(命名為” GII.4 2012”)與過去不同，累計造成了台灣地區 2012 年 37%的腹瀉病例，成為急性腸胃炎大流行的主要原因。流行病學資料顯示，這株病毒主要的感染對象是 60 歲以上的老年人，並可能是經由人與人之間接觸傳染。此外，最重要的發現是：這個病毒株在病毒與宿主細胞結合的 pocket region 中，P2 subdomain 的胺基酸發生改變，可能是導致取代先前 GII.4 病毒株而成為主要大流行病毒的原因。

4. 寄生蟲

寄生蟲的研究合作，先由日方 Dr. Kumiko TSUKUI 博士報告「由比較基因組分析所得之毒力基因 AIG1 家族蛋白的功能性分析 (Functional analysis of the AIG1 family proteins that were originally identified as virulence related genes in comparative genomic analysis)」。內容如下：痢疾阿米巴是腸道寄生性原蟲可以引起阿米巴痢疾，是世界上致死性排名第二的寄生蟲。最近已有論文報告痢疾阿米巴感染不僅盛行於發展中國家，也以性病的形式存在於亞洲的已開發國家。然而卻不是所有的痢疾阿米巴皆會引起明顯症狀，只有 1/10 的感染會導致腸道或腸道外的症狀，但是成因未明。為了發現相關的毒力基因，他們比較了日本無症狀病人、下痢病人及肝膿瘍病人蟲株的基因組。他們發現 3 個可產生 AIG1 蛋白基因的 ORFs (AIG1-15, -17 及 -37) 不存在於無毒力株。他們也比較來自台灣及日本的臨床株，並且發現這些 AIG1 基因與毒力確有關係，一些來自台灣外勞的無症狀蟲株也不存在 AIG1。為了進一步了解這些 AIG1 蛋白的功能，他們生產了 AIG1 蛋白過表達的痢疾阿米巴蟲株。AIG1-17 過表達株顯示細胞表面有較多的凸觸，暗示著細胞骨架重新排列的增加。他們先前 cystein 缺乏細胞的轉錄組體學分析中，AIG1 -37 表達隨時間正向管制(upregulation)，亦暗示 AIG1 -37 與氧化壓力有關。這些結果建議在 AIG1 家族蛋白的共同作用下可引起更多毒力的外在表徵。隨後嵇達德博士提出兩個問題請教 Dr. TSUKUI，第一個問題 AIG1 蛋白基因是否可以轉殖入無毒力的 KU27 蟲株而轉化為有毒力蟲株，可直接證明 AIG1 蛋白的毒力性？Dr. TSUKUI 回答因蟲株培養困難還未做，但未來可以做。第二個問題為 AIG1 蛋白是否可以分泌到細胞外，而對宿主細胞造成毒性？Dr. TSUKUI 回答未想到這個問題未做分

析，故不知道。

隨後由我方副研究員嵇達德報告「阿米巴痢疾疑似病患中阿米巴種類的分子區分 (Molecular differentiation of *Entamoeba* species in suspected amoebiasis patients in Taiwan)」。內容如下：阿米巴病是由痢疾阿米巴仍在人類所引的疾病，至今仍然是一個重大的公共健康問題，特別盛行於發展中國家及男性同性戀者族群。本研究的目的是以 PCR 診斷方法評估痢疾阿米巴顯微鏡診斷的成效，和進行台灣阿米巴疑似患者中阿米巴種類的區分。先收集 134 份 MIF 染色鏡檢為陽性的疑似病人糞便樣本，進行 *E. histolytica* 及 *E. dispar* real-time PCR 後續分析。其中，45.5% (61/134) 樣本為 *E. histolytica* 陽性和 29.9% (40/134) 為 *E. dispar* 陽性。但約 24.6% (33/134) 樣本檢測兩者皆為陰性，進一步以一個針對 SSU rRNA 基因序列設計的阿米巴共同 PCR 進行後續分析。我們發現兩個演化上不同的 *E. hartmanni* 群組與遺傳變異相關，並可對應到形態上大小不同的兩個群組，而大型的 *E. hartmanni* 可能會導致誤診為 *E. histolytica*/*E. dispar*。此外，我們還發現不同群組的 *E. polecki*，傳播途徑可分為：人與人，動物與人類和動物間感染的三種可能途徑。這些新發現對阿米巴病的顯微鏡診斷將有顯著的影響。此外，*E. hartmanni* 遺傳變異與形態相關的重要性，還需要進一步研究。

參、心得與建議

- 一、本次研討會就蟲媒性疾病、疫苗可預防疾病以及雙邊合作計畫等三部分議題外，也於「疫苗可預防疾病」一節中加入了近來熱門的狂犬病議題，雙方專家學者討論熱烈，依照往例都只於中午時間進行一次的雙首長會議，也因為渡邊所長與張署長對報告內容熱烈交換意見，連續進行了兩個中午。由上述**研習內容重點摘錄**可得知，日本對我國德國麻疹之防治表現出高度興趣，在研討會第二天(9/13)中午 NIID 亦主動規劃「德國麻疹小型專家會議」，除該所專家外，日本厚生勞動省專家亦與會，更證明德國麻疹是未來雙方是未來溝通與合作之重點。另外，日本因為發生「發熱伴血小板減少綜合症」近來也開始深入山林進行調查，正逢台灣發生狂犬病動物疫情，渡邊所長亦擬藉此機會一併執行狂犬病的相關研究，故也表示有意和我方合作狂犬病議題，故近期本署也會和 NIID 負責狂犬病研究的井上智室長討論未來可行之研究計畫。
- 二、除上述狂犬病及德國麻疹外，本次研討會各項主題之討論也都非常熱絡，發表的研究成果及實務經驗交換等都對與會者之工作助益良多，也可看出除了一年一度研討會短暫的兩天會面外，各實驗室在平常就保持合作聯繫，雙邊合作計畫是實質地在進行中。明(103)年第 11 屆研討會在台灣舉辦之優先主題為「新技術應用在公共衛生領域(含食因性疾病及抗藥性)」，期望更擴大邀請專家學者和日本 NIID、食品所、厚生勞動省等單位做更進一步之資訊交流。
- 三、日本厚生勞動省執掌日本防疫政策，本署未來除繼續與日本 NIID 合作外，更應積極拓展與厚生勞動省間的交流互動，並將與國科會討論將衛生防疫議題納入其與日本科學技術振興機構(JST)簽署合作備忘錄之可行性。

肆、 附錄（會議與交流相片）



全體合影



Dr. Watanabe 開幕致詞



Mr. Inoue 開幕致詞



會議協調人 Dr. Watanabe 及鄧華真科長



雙首長會議



雙方首長合影



Dr. Odagiri 演講



會議協調人 Dr.Saijo 和張峰義署長



Dr.Minoru TOBIUME 演講



會議協調人 Dr. Ohnishi 及周如文研究員



晚宴雙方熱烈討論光景



會議協調人 Dr.Shibayama 及吳和生主任



Dr.Tajima 演講



提問時間



Dr.Kai 演講



Dr.Koizumi 演講



Dr. Tsukui 演講



Dr.Shigetarou Mori 演講



Dr.Sunagawa



Dr.Yoshio Mori 演講



Dr. Imaoka 演講