

## 出國報告（出國類別：參加國際會議）

# 參加 2013 亞洲流感大流行準備工作 會議

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：防疫醫師 洪敏南 魏嵩璽

派赴國家：新加坡

出國期間：民國 102 年 10 月 22 日-25 日

報告日期：民國 102 年 12 月 30 日

# 摘要

本次會議是專門針對亞洲國家流感大流行的準備工作會議，演講者包含 WHO 代表，東南亞國家的防疫工作人員(馬來西亞，越南，印尼，台灣和湄公河盆地監測計畫等)，也有來自新加坡政府相關的防疫科學研究(A\*STAR 機構)和產業界的最新防疫產品說明。

流感大流行準備與監測部分:對於國際間的訊息分享除了利用 WHO 的管道外，也可透過區域監測計畫來達成。IHR 的確於此次 H7N9 疫情發揮功能，各國應持續就 IHR 核心能力積極準備。各國對於大流感的準備各項策略的目的為何應該清楚，人與動物的權管單位也必須合作才能強化反應力，尤其動物健康監測是不可或缺的。

產品與疫苗研發部分: 在疫苗研發部分介紹了利用奈米微粒(nanoparticle)與其它的 virus like influenza vaccine 技術，可以快速製造效果不錯的疫苗以因應流行時的需求。而為了確保大流行時的疫苗產能，鼓勵民眾接種季流疫苗，以維持平時疫苗有大的產能是必要的。相關呼吸道病毒檢驗產品尤其著重在分子生物技術的研發。善加利用特定流感網站提供的生物資訊也有助於流感大流行的實務及研究分析工作。

醫院感控與計畫: 檢驗室不同部門的人員，藉由交互訓練(cross training)，確保必要時人員能互相支援，以因應檢體量突增(surge)。醫院要有完整的因應計畫與堅強的領導中心。由於感受與知識常有落差，因此面臨疫情來襲時更要保持理性與冷靜，新興病原體如果只是低毒力，就不需要超高規格的個人防護。

# 目次

## 目錄

摘要.....	2
目次.....	3
本文.....	4
目的.....	4
過程.....	5
第一天議程.....	5
第二天議程.....	14
心得及建議.....	19

## 附錄

附件一、會議議程

# 本文

## 目的

中國大陸自今年 3 月底以來所發生的 H7N9 流感疫情已引起舉世關注，迄 6 月 1 日止，已經有超過 130 名確診個案。面對此疫情，雖然東亞國家歷經 SARS 洗禮也許有了更充分的準備，但是鑒於流感疫苗或病毒檢驗技術已有快速發展，而監測與因應流感疫情的能力是否完備也要持續評估。由於流感大流行的威脅持續存在，H7N9 病毒的出現更是催化了相關準備工作的急迫性，本次會議利用此一平台集合了國際與區域性的專家來審視最佳的流感防治對策與實務作為，同時也特別強調公、私部門間建立長久性的夥伴關係以有效因應潛在的大流行爆發。參加此會議寄望能有效汲取各專家的建議，以期有助於國內的防治準備工作與對策修訂，也增加了對世界防疫物資最新發展的瞭解。

# 過程

此次行程為 10/22 前往新加坡，10/23、24 兩天開會，10/25 返國。開會地點位於新加坡烏節地區的 Traders Hotel 3 樓會議室，本次會議由 IBC 生命科學公司主辦，會中邀請相關領域專家就以下議題進行討論：亞洲國家對流感大流行最新的準備策略、疾病的偵測與監視、醫療照護與臨床處理、診斷、抗病毒藥物與疫苗等六大面向。議程如附錄。

## 第一天議程

### Review of H7N9 Avian Influenza Virus

**Dr. Masato Tashiro, Director - Center for Influenza Virus Research, WHO Collaborating Centre for References & Research on Influenza, National Institute of Infectious Diseases, Japan**

Dr. Tashiro 主要是對 2013 發生在中國的 H7N9 疫情做了完整的介紹。首先讚許中國依據 IHR 規定迅速通報 WHO，也將基因序列公布於 GISAID。流病分析顯示死亡率約 3 成，多數病例發生於老年人，男性居多；死亡個案亦是老人為主，小孩症狀較輕微，與 H5N1 比起來，H7N9 的個案年齡普遍較大。對於感染源之監測，在超過 68000 隻禽鳥的檢驗中，僅有 46 隻檢驗陽性 ( 0.07%)。7240 位門診病患與確定個案的接觸者中，只有 82 位陽性( 0.01%)，這似乎顯示該病毒尚未於禽場或市場間大量傳播，與是否有其他動物在傳播病毒等推論。

而於 104 位個案的超過 2000 名的接觸者中，僅有 4 位陽性，且均是家屬，顯示該病毒尚未有持續人傳人之能力。根據後來持續的評估，認為在小孩也許有上萬名感染個案，因此整體致死率也許只有 0.16~2.8%。人傳人應該是有的，但效率不佳。該病毒的自然宿主與傳給人類的方式仍不明。禽場工作人員的血清陽性率約 6%，該病毒的確具備大流行之潛力，不過目前尚非是急迫的威脅。根據相關研究，此 H7N9 病毒於老鼠、雪貂與非人類的靈長類有很好的複製能力，加上已出現雪貂間的局限性傳播力(limited transmission)，顯示此病毒確有造成大流行之潛力，雖然仍有許多謎團仍未解開。

WHO 建議會員國應該加強監測，並作好大流行之準備，此外對於將來持續出現散發病例或小群聚也認為是預期中之事，這點從入秋以來大陸浙江又新增兩例病例可以得知。對於準備工作，疫苗研發不可少，WHO 已於九月建議以類似安徽省首例個案分離出的病毒，作為疫苗研製的抗原參考。而目前的確也已經有許多單位利用反轉錄技術製造疫苗，並且評估效果中。由於之前 H7 疫苗對人類的效果不好，因此 H7N9 此疫苗預期也會遇到相同的困難，預料佐劑( adjuvant )也許不可少。

WHO 的因應作為：在全球部分持續建議各國遵循 IHR 規範，在亞太地區也有 APSED( Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases)可供參考。當大陸於 3 月底通報此三例 H7N9 病例後，WHO 隨即啟動相關系統如 EMS ( event management system )，WPRO 也迅速於啟動 EOC ( emergency operations center)，並迅速展開資訊分析、聯繫與相關技術支援的準備。WHO 的其他相關機制：如 GISRS ( Global influenza surveillance and response system) 藉由分布在全球的數個實驗室進行相關監測，WHO 網頁上也不斷發布資料，WPSAR (Western Pacific Surveillance and Response Journal )也迅速發表三篇文章：包含病例的基本資料，與大陸關閉活禽市場的作為等訊息。

就 WHO 而言，此次 H7N9 學到了以下經驗：新興傳染病(包含禽流感)，仍是持續威脅人類健康，這些威脅常是無可預測且無國界，因此必須大家通力合作。大流行的準備是必須的，此外訊息要透明，溝通管道要暢通，人與動物的權管單位必須合作才能強化反應力。IHR 的確於此次疫情發揮功能，各國應持續就 IHR 或 APSED 核心能力積極準備。

### **Recombinant Nanoparticle Vaccines for MERS and H7N9: Review of Progress and Plans Forward**

**Dr. Gregory M Glenn, M.D., Senior vice President & Chief Medical Officer, Novavax, Inc., USA**

Dr. Gregory M. Glenn 是 Novavax 公司的主管，這是一家位在華盛頓的公司，目前有 175 名工作人員，他介紹該公司的 Nanoparticle vaccine technology，將疫苗成分的蛋白質基因選出後，殖入 Baculovirus，再以 Baculovirus 感染 Sf9 insect cell，感染後，Sf9 insect cell 製造疫苗成分蛋白質或是 virus like particle。目前發展中的疫苗包含 RSV 和 influenza 疫苗，其中 influenza 可經由這種轉殖的技術產生 virus like particle：產生的 particle 類似流感病毒，「病毒」表面具有 HA, NA, M 蛋白，但是其中沒有流感病毒的基因。該公司開發的生產技術使用 One use technology，每個批次生產的疫苗不會受其它批次生產疫苗的影響。Dr. Gregory M. Glenn 以 H7N9 流感為例，在 3 月 31 日中國大陸公佈疫情後，4 月 8 日該公司決定生產 H7N9 流感疫苗，6 月 28 日即已生產出用於臨床試驗的 H7N9 流感疫苗，7 月 8 日即已開始動物試驗，自決定生產到進行動物試驗，不到三個月即已完成。Dr. Gregory M. Glenn 認為該公司是全球第一個生產 H7N9 流感疫苗的公司。

### **Mitigation Strategies and Pandemic Influenza Preparedness in South East Asia**

**Prof. Richard Coker, Professor of Public Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Head - Communicable Diseases Policy Research Group (CDPRG), Thailand; Visiting Professor, Head - ID Programme,**

Saw Swee Hock School of Public Health, National University of Singapore,  
Singapore

Dr. Coker 講到東南亞的流感大流行的準備工作，大致分為預防、圍堵 (containment) 與減害 (mitigation)，並且提到許多新興傳染病都與動物有關。至於我們對於下次的流感大流行是否準備完成此議題，經過許多次的演練，講者提出我們真的有辦法讓平時的演練發揮實際功效嗎？國際組織已經允諾撥付資金協助許多東南亞國家進行整備，至 2008 止，有超過 40 億美金已經投入。國際或各個國家也紛紛制訂許多計畫書，根據 2005 制定的 IHR 裏面有一段提到，目前世界對於流感或其他類似疾病大流行的準備仍是不足，各國除了應該具備 IHR 所規範的核心能力 (core capacity) 外，也應該致力於研究、強化醫療系統，並且促進中低開發國家經濟發展以提升民眾的健康。最後建議全球應該成立永續基金，以因應公衛突發事件、病毒株分享、疫苗或其他資源的取得協議、完整的流感研究與評估計畫執行等方式，來因應下次的流感大流行。

其實流感不只是影響健康而已，以 SARS 為例，那段期間香港或北京的運輸旅遊業大幅下降。2009 年 H1N1 流感大流行時，墨西哥的旅遊業與豬肉輸出均大幅萎縮，因此針對這些疾病作準備時，也要事先考慮對這些產業可能的衝擊，透過相關監測資料，政府也許應該成立補償基金給這些受創最重的產業或地區。常常疾病發生時，經濟或社會的衝擊會遠大於疾病本身，而這常是因為介入措施所導致的：如擔心受到感染，因此民眾的行為改變，不上街、上學、上班等這些舉動，都對經濟產生了重大的衝擊。

有文獻指出，國家的流感策略完整度 (completeness) 與流感相關預後無關，但這並不意謂這流感計畫不重要，反而是建議未來的計畫，應該考慮到相關資料要如何收集，與如何評估這些作為的效益 (cost-effectiveness)，以利未來實證政策的制定。接著提到 Asiaflucap model，主要是探討在東南亞國家面臨疫情時可用的資源為何，實際需求 (或缺口 gap) 又是多少，與如何因應的能力。講者提到其中一項利用此模型的研究結果，顯示醫療資源 (如呼吸器、抗病毒藥劑、醫護人員) 的不均 (無論是國與國之間或國內各地區)，會對流感大流行疾病負擔造成很大影響，因此如何有效分配或動員資源，以避免許多可避免的死亡 (excess avoidable death) 是值得關注。其實這些計畫還是建立在許多不確定性上，要如何在這不確定上作準備呢？但大原則都會考量到疾病的衝擊大小 (impact) 與發生的機會。

有關流感大流行的準備相關文獻，在成本效益分析中，醫療體系量能常被忽略，許多文獻都忽略此量能可能不足的問題，尤其是窮國家。至於投資在醫療體系是否為最合成本的準備工作仍有待研究，但是一些非藥物介入的措施的確也應該列入此成效分析中。

講者此時舉克流感為例，當大流行發生時，克流感的使用對象是應該發給所有個案？嚴重個案？或嚴重與高危險群呢？這當然與國家的儲備量有關。一則研究顯示若只有儲備全國的 0.25% 量，則只好都給嚴重個案，若能儲備至總人口

的 25%，則幾乎 8 成的使用量可用於所有生病的個案。但是大流行的控制並非只是健康議題，如同其他事故：如地震、金融危機等，也會有經濟社會的衝擊，健康問題甚至只是次要的問題。總之，對於大流感的準備各項策略的目的為何應該清楚，風險的評估與應該投資的標的為何也應盡量確認，雖然上述問題仍是充滿不確定性，哪項作為可以減少損害，醫療體系的應變能力與一旦癱瘓的後果等，也都是要面臨的課題。

## Malaysia' s Updates on Pandemic Preparedness Initiatives and Strategies

Dr. Chong Chee Kheong, Director, Disease Control Division, Ministry of Health Malaysia, Malaysia

Dr. Chong Chee Kheong 是馬來西亞衛生部疾病控制組的組長(Director, Disease Control Division, Ministry of Health Malaysia, Malaysia)，是實際負責防疫工作的首長。他首先說明馬來西的災害防治有六個子計畫，分別是 1. 傳染病(大流行)。2. 大規模傷亡意外。3. 自然災害。4. 核生化爆炸。5. 企業永續經營。6. 防疫物資倉儲(個人防護裝備、抗病毒藥物)等。馬來西亞的大流行整備計畫是依據 International Health Regulation 及適用於亞太地區的 Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases 發展而來。在國家出現可能的重要傳染病群聚時，也據以通報世界衛生組織。

馬來西亞的監測系統主要包含以下的幾個部分：1. 實驗室監測；2. 法定傳染病通報系統；3. 臨床監測(包含定點醫師監測，症候群通報等)；4. 社區監測系統(包含社區監測，媒體監測及國際疫情監測等)和 5. 與其它主管機關合作監測(如獸醫部門等)。

馬來西亞的流感大流行準備計畫全名是 National Influenza Pandemic Preparedness Plan (NIPPP)，當大流行發生時，相關的機構依據這個計畫啟動。平時的整備工作包含強化監測系統，抗病毒藥物儲備，疫苗儲備與使用，個人防護裝備儲備和制定指引準則等。馬國依照世界衛生組織等的建議所進行準備策略大體上與我們的防疫策略相近，公共衛生措施目的在主動早期發現個案(進行機場篩檢，檢疫隔離，手部衛生和口罩使用的宣導等)和防疫人力的保存(第一線工作人員接種疫苗，個人防護裝備，健康篩檢，訓練等)。在醫療系統上，馬國有 21 家傳染病指定醫院，基本上每一省有 1-4 家指定醫院以處理可能的嚴重傳染病個案，指定醫院內都配置負壓隔離病房。在實驗室檢驗部分，除了國家流感參考實驗室，馬來亞大學醫學中心、國立公共衛生實驗室都可以執行流感病毒實驗室監測作業。動物監測作業是由跨部會動物疫情控制委員會及動物疫情控制技術委員會進行，主要的業務包含制定政策，實際決策作業等。

馬國依世界衛生組織對大流行疫情的分級而啟動不同的應變，每一個部會都需有部會本身的持續營運計畫(Business continuity plan)。各部會間也定期舉行桌上演練或實地演練等。

與會的學員在 Dr. Chong Chee Kheong 演講後進行討論，我們詢問的題目

是馬來西亞的指定醫院負壓隔離病房是否會造成公共衛生或是醫院維持上的財政負擔?他的回覆是這些醫院的負壓隔離病房平時都是自行維護的，也不會造成醫院的財務負擔。大部分的情況下，這些隔離病房用來收治感染症病患，不一定須啟用負壓設備。

### **Molecular Methods in Diagnostics and Managing Pandemics**

**Dr. Bhunesh Agrawal, MD, PhD, MBA, Head of APAC and Global CMO Internal Med, Clin Pharmacol, Pharmacol&Tox, Vela Holding Pte.Ltd, Singapore**

VELA公司的Bhunesh Agrawal 報告Molecular methods in diagnostics and management of pandemics。VELA公司是一家以新加坡為總部的檢驗儀器與試劑公司，這家公司主要開發感染症，微生物和癌症相關的檢驗儀器，Dr. Bhunesh Agrawal 則是該公司的亞太地區負責人。他首先說明在大流行時發生時，實驗室的角

- 在疫情初起時確認致病原
- 協助進行疫情影響範圍的監測工作及介入措施的成效
- 協助臨床醫療人員鑑別大流行致病原及其它常見的呼吸道感染致病原。
- 抗藥性監測。
- 疫苗成效評估監測。

要達成上述的實驗室目標，有賴於技術精良的病原分離技術及分子生物學技術。依加拿大流感大流行整備計畫的實驗室指引中，在大流行的整備期(Interpandemic phase)時，應該儲備病原分離，血清學檢驗及分子生物學(特別是PCR)等檢驗方式的能力，在警示期(Alert phase)，則應與世界衛生組織合作，將通報的檢體由國家實驗室作完整的檢驗，或是由國家實驗室提供檢驗標準和試劑等(但分子生物學的檢驗還是建議由公衛實驗室完成)。另應加強對新的次分型進行監測作業，對疫情保持高度的警戒性。在大流行期時(Pandemic phase)，為了時效，則是將重點放在分子生物技術上，公衛實驗室的角色主要在追蹤大流行的疫情分佈及病原的抗藥性等。

因此，一個實驗室的理想條件，應包含自動化，高敏感度，高特異度，檢驗結果可再現性，標準化，較短的檢驗時間，有確效的檢驗(如 positive 或 negative control 組)，multiplexing 的能力，彈性化的及多樣化的檢驗能力。

接著 Dr. Bhunesh Agrawal 介紹 VELA 公司的檢驗儀器特點，包含高度自動化，具備 Multiplexing 的能力等，並宣稱其檢驗儀器可靠，經濟，使用較少人力，方便及有彈性等。Dr. Bhunesh Agrawal 介紹 VELA 公司的 H7N9 流感及 MERS-CoV 檢驗套組和 MERS-CoV 檢驗套組，其中 H7N9 流感檢驗套組可以偵測的最低病毒量是 12copies/ul，這個檢驗套組不會和 32 種常見的呼吸道病毒 Bhunesh Agrawal cross react，也不會和 SARS-CoV 產生 cross react; turn around time 只需要 3.6 小時，可以同時檢驗 Flu A，Flu B，RSV 和 H7N9 流感病毒等。VELA 公司的 H7N9 流感檢驗套組則最低的檢驗病毒量是 10copies/ul，

不會和 24 種流感病毒株及 23 種呼吸道常見的病原體產生 Cross react，這個套組檢驗的 turn around time 則是 4 小時，可以與 Flu A&B，RSV 和 CoV 檢驗套組同時進行檢驗。

### **Updates from Mekong Basin Disease Surveillance Network: China, Cambodia, Lao, Myanmar, Thailand & Vietnam**

**Dr. Moe Ko Oo, Board Member and Head of Secretariat, Mekong Basin Disease Surveillance Foundation, Thailand**

接著由 Dr. Moe Ko Oo 報告「Mekong Basin Disease Surveillance」，這是監測計畫最早是由湄公河週邊國家的合作與對話開始的，分別在 2001 年和 2007 年簽署備忘錄後，在 2012 年成立 MBDS 基金會進行監測作業，參與的國家包含中國、柬普寨、越南、寮國、泰國、和緬甸等六國。這個國際合作的監測平台和目前幾個著名的國際合作監測平台齊名，包含 PanAmerica Health Organization (PAHO) 等。MBDS 的合作是多面向的，包含監測資料交換，人畜共通疾病監測，社區疾病監測，風險溝通，政策研究，實驗室合作等。合作國家間的訊息交換包含 H1N1 流感，acute flaccid paralysis，SARS 和霍亂等在確診後 24 小時內交換；Leptospirosis, Chikungunya, Dengue fever, typhoid fever，measles，malaria 和 pneumonia 等以每月的週期交換；HIV 和結核病則是每季進行監測資料交換。MBDS 也成立網站作為成員國間分享訊息的平台之一 ([http://www.mbdsoffice.com/index\\_2008.php](http://www.mbdsoffice.com/index_2008.php))，成員國目前可以在網站上登錄後進行監測資料的交換。本監測合作系統的重要功能之一是透過訊息的交換，可以提早讓鄰國得知相關的疫情，進而提早整備與回應的時效。

MBDS 也致力引進新的技術和科技應用，以讓團隊的反應更快速有效。如引進 InSTEDD 基金會的 GeoChat 軟體，這是一個即時的監測資料報告交換系統，可以結合影像，地圖及分析的功能。2009 年的新型流感全球大流行提供了 MBDS 一個絕佳的機會來驗證 MBDS 的整備情況。成員國在疫情初起時(early phase: Jun 26-Jul 10, 2009)和疫情結束時(Dec 7, 2010-Jan 17, 2011)分別以 standardized structured questionnaire 請六個成員國自我評估對 H1N1 新型流感的整備工作。

### **Bioinformatics in Influenza Surveillance**

**Dr. Sebastian Maurer-Stroh, Senior Principal Investigator, Programme Director Human Infectious Diseases, Bioinformatics Institute, A\*STAR, Singapore**

新加坡衛生部的訪問學者 Sebastian Maurer-Stroh 報告 BioInformatics 在傳染病防治上的應用。他首先分析 BLAST 資料庫及 Genbank 資料庫，發現鳥類和豬是人類流感病毒最常見的宿主。介紹完 H7N9 流感病毒的特性後，他介紹一個解析流感病毒基因特性的網站：FluServer，使用者將流感病毒基因序列或

蛋白質序列填入這個網站後，該網站的資料庫將自動呈現填入流感病毒的基因特性，點突變位置，相關的分子流行病學，文獻回顧，和病毒分子結構等資料。這樣的網站服務，讓基因的分基不再只能由流感分子專家才能執行，一般流病學者或是公衛從業人員，也能自行操作進行分析，而且分析的過程不再曠日費時，須臾間即可完成。Dr. Sebastian 以 H7N9 流感病毒為例，將病毒序列輸入後，即可見到 HA-226，HA-186，等基因位點的突變資訊。這個網站也可以協助學者進行學術研究，Dr. Sebastian 列舉了至少 6 篇在 2011 年到 2013 年間，利用 FluSurver 的協助而發表的文獻。Dr. Sebastian 另舉一起目前仍在墨西哥進行的養雞場 H7N3 流感群聚，這個 H7N3 流感病毒的 HA 位點有多重的鹼性氨基酸，使得病毒成為對禽鳥類高致病性的病毒。

Dr. Sebastian 另介紹一個他們開發的冠狀病毒基因分析的網站，將冠狀病毒基因序列或蛋白質序列填入網站後，這個網站將自動運算並回傳這分基因序列或蛋白質序列的分子演化樹。總之，Dr. Sebastian 認為他們目前進行的生物資訊研究有助於流感大流行的實務及研究分析工作，因為光是基因序列或是蛋白質序列的取得無助於疫情研判或研究，生物資訊分析網站可以提供快速有效的分析資料，一般人不須準備超級電腦或特殊分析技術，利用這個網站即可快速得知流感病毒及冠狀病毒特性。

#### **Application of Next Generation Sequencing Technology for Rapid Identification and Tracking of China's Recent H7N9 Outbreak**

**Dr. Arjuna Kumarasuriyar, District Sales Manager, South Asia, Illumina, Singapore**

接著是由 Dr. Arjuna Kumarasuriyar 報告，他是 Illumina 公司的代表，Illumina 的總公司位在美國的 San Diego，全球共有 3000 名工作人員，號稱全球 90% 以上的定序工作都是由 Illumina 公司的平台所完成。他介紹該公司新一代的定序儀器 Myseq system，並以中國大陸 H7N9 疫情為例，江蘇省的疾病預防控制中心使用該公司的定序儀器進行 H7N9 流感病毒的定序工作。該公司另有產品可以進行未知感染源的檢驗。回國後經詢問本署未知感染源實驗室，得知本署曾試用過該公司的產品，品質尚稱穩定。

#### **Clinical Experience in Treating Influenza: Deployment of Antiviral Drugs & Vaccines**

**Dr. Hsueh Po Ren, Chief of Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, National Taiwan University Hospital (NTUH), Taiwan**

接著由台灣的薛博仁教授報告台灣第一例 H7N9 流感感染案例，因台大醫院和疾病管制署已充分交換本案例的發病經過等資訊，本報告暫且略過。

## **Indonesia' s Updates on strategic Plans and Initiatives for animal Disease Detection & Surveillance: Current Updates and Best Practices**

**Dr. Syafrison Idris, Head of Animal Disease Investigation Section,  
Directorate of animal Health, DGLAHS Indonesia, Indonesia**

來自印尼的 Dr. Syafrison Idris 是該國動物疾病調查部門的主管，他首先說明該國的動物疫情監測策略。如果該國目前沒有所監測疾病的人類感染案例，則監測對象著重在該國國民特殊病程或新興的傳染病病原檢驗，以證明該國的確沒有此疾病。如果該國境內已有所監測疾病的人類感染案例，則監測目標在瞭解該疾病在其國內的分佈及影響範圍，及防疫策略的成效。該國自 2009 年開始在 Jakarta 週圍 261 個活禽市場(Live bird market, LBM)位置進行每月一次的監測，在 2012 年將監測位置數目降為 86 點，監測頻率改為每 3 個月一次，自 2013 年起，監測位置除了 Jakarta 外，擴大到 Medan 和 Surabaya 區，一樣維持 86 點及每 3 個月的監測頻率。該國在 2013 年進行的監測迄今未發現任何一處有 H7 流感病毒蹤跡。

## **Vietnam' s Animal Health Surveillance System & Vaccination Strategies for Pandemic Preparedness**

**Dr. Van Dang Ky, DVM, Ph.D, Chief of Epidemiology Division,  
Department of Animal Health, Vietnam**

來自越南的 Dr. Van Dang Ky 分享動物疫情監測系統及越南的動物流感疫苗接種策略。越南的土地面積約是台灣的十倍大(332,000km<sup>2</sup>)，人口有 8 千 8 百 50 萬人，其中 70%務農。H5N1 流感疫情在越南最早出現在 2003 年，對這個國家造成重大的影響，迄今，共有超過 7 千 6 百萬的禽類遭到汰除，125 人感染 H5N1 流感，造成 63 人死亡。在 2013 年，共有 34 座養禽場出現禽流感群聚，汰除了 62,883 隻禽類，其中一座金絲燕養殖場的群聚就造成了 4060 隻禽鳥的死亡。禽類疫情的高峰是 2003 年，整個越南境內多處養禽場受到影響，之後逐年遞減，但 2012 年又有疫情嚴重化的現象，主要集中在中部和南部少數的養禽場。受到影響的禽類主要是水鴨(佔 83.47%)，在 2003-2005 年間，主要的病毒株是 H5N1 流感 Clade 1，自 2005 年開始，改以 Clade 2 為主要的流行病毒株。目前，Clade 1 病毒株主要流行於南部，延伸到中部的 Khanh Hoa 省，Clade 2.3.2.1 主要流行於北部和中部地區。

自 2003 年以來，共有超過 20 億隻的禽鳥類流感疫苗接種到禽鳥了，目前使用中國大陸產製的 H5N1 疫苗保護禽類免於 H5N1 流感疫苗 Clade 2.3.2.1 的感染，使用越南國產的疫苗免於 Clade 1 的感染。如果養禽場出現禽流感群聚，越南的政策是汰除。

依 OIE 的監測資料，在越南境內共曾採檢 2500 個檢體，皆未檢出 H5N1 流感病毒。日本 NIAH 也曾在越南境內的養豬場採檢 2265 個檢體，皆未檢出 H5N1 流感病毒。美國 USAID/FAO 也曾在越南境內的 12 省分進行監測，未發現 H5N1

或 H7 病毒。越南自行進行的監測作業，在 9934 禽類採檢結果，都未曾檢出 H7N9 流感病毒。

越南境內的禽流感防治策略，包含養禽業的汰除後的復育，主動監測，疫苗接種及疫苗效果監測，邊境禽類移動管制，汰除作業，防疫資訊分享及溝通，國際合作等。在疫苗接種策略上，以 2005-2006，2007-2008，2009-2010，2011-2012 分為四期，目前是 2013-2017 的第五期。第五期的防治作業將全國分為高危險區，低危險區，和暫時安全區。

這些防疫工作的經驗，讓越南政府在防疫工作上得到許多的成長，也累積了很多的經驗。越南政府體認到政府防疫使命的重要性，也瞭解早期偵測和迅速反回的重要性，建立了汰除作業的補償機制和群聚處理的機制。目前只有高危險區會進行疫苗接種作業，在全國的 33 個高風險區(主要是紅河和湄公河三角洲流域)進行家禽的疫苗接種。越南政府也更重視資訊交流，教育和民眾溝通工作，因為溝通是讓大眾瞭解禽流感風險最重要的方式，政府透過媒體宣導最新的疫情資訊，每日在農業部的網站更新最新的疫情資訊，政府也建立了數條全國疫情通報的熱線，以便盡早掌握高病原性禽流感疫情。政府亦時時刻刻進行流感大流行的整備工作，這些整備工作事實上有助於整合各地方的回應。Integrated National Operational Program of Avian and Human Influenza (OPI)在 2006 年設立，同時也建議人道汰除，生物安全等標準作業程序。政府也在這些防疫過程中與國際合作，接受國際的援助，如 World Bank Project 在 2004 年開始運作，聯合國 Joint Program Phase I 也在 2005 年開始進行，目前即將進入 Phase II；其它如日本等亦有許多的援助計畫。

最後，Dr. Van Dang Ky 分享越南政府目前的監測作業，由農業及鄉村發展部指揮國立家畜研究所、家畜藥物及疫苗公司、動物健康部門等單位，進行動物流感疫情監測。越南在全國共有 8 家 BSL2 等級的實驗室可以進行禽鳥類流感檢驗，各地的流感疫情監測人員定期集會訓練。所作的監測作業在禽流感部分，包含病毒分離，接種後監測作業，和病毒演化、疫苗臨床試驗等；另外還包含狂犬病，口蹄疫和其它常見的家畜疾病。

## 第二天議程

### **Economics and Multi-Sectoral Collaboration for Infectious Disease Preparedness**

**Dr. Vernon Lee, Adjunct Associate Professor, Saw Swee Hock School of Public Health, National University of Singapore, Singapore**

第二天的議程一開始由新加坡大學公衛學院的 Vernon Lee 教授報告傳染性疾病整備的經濟及跨部門合作。大流行不止會造成民眾健康情況下降，受感染者死亡，也可能造成社會的衝擊。民眾可能因為大流行出現焦慮、不確定及不信任，特別是耳語、謠言或是溝通不良的情況下，學校關閉，出入境關閉或是貿易限制可能會影響經濟，大流行對社會的衝擊包含直接的影響(醫療成本、公共衛生措施及成本等)，間接的影響(包含個人生產力損失，死亡以致於損失未來的生產力等)，以及無形的損失(如生活品質下降，喪失親人的哀痛等)。如 1998 年的 Nipah virus 疫情，造成 257 人感染腦炎，100 人死亡，豬肉的生產下降等損失。在新加坡，一場中等嚴重度的大流行可能造成超過 100 萬人受到感染，1700 人因此死亡，7000 人因此住院，經濟損失可高達 14 億美元。如果是感染該疾病會造成嚴重後果者，則可能高達 50000 人死亡，30 萬人住院，經濟損失高達 300 億美元。Dr. Vernon Lee 並以模型推估不同的防疫物資儲備和治療藥物儲備可以減少的人命損失，他說明在大流行來時，跨部門的合作是維持社會運作重要的關鍵，業務持續營運有 4S: Sustain critical activity, surge capacity and redundancy, self-sufficiency, synergies。

### **[Perspectives of IFPMA] Vaccines Access & Supply: Ensuring the Availability of Vaccines During the Pandemic**

**Dr William Cracknell, Chair, Influenza Vaccines Supply International Task Force, IFPMA; Director, Influenza Development & Innovation, CSL, Australia**

Dr. Cracknell 代表 IFPMA( International Federation of Pharmaceutical Manufactural and Associations)此組織探討疫苗供應此議題。IFPMA 是位於日內瓦的一個非營利非政府組織，成立於 2002 年，主要是由數個大藥廠所組成(如賽諾菲，諾華等)。此組織項下的 IVS ( Influenza vaccine supply) 便是負責此議題的次級組織，IVS 除了進行協助流感疫苗(季節性流感與大流行流感)的推廣或政策制定溝通外，也提供政府或其他國際組織有關流感疫苗的專業協助，以因應可能的流感大流行。

IVS 組織成員對於流感大流行的因應，不斷強調要確保疫苗的製造必須滿足全球使用，因此必須更有效率的來增加大流行時的疫苗供應能力，所以就強調平時季節性流感的製造必須達到最大產能化。從 2007 年至今疫苗的製造能力已經

倍增(從每年可生產 6 億劑擴增至 13 億劑),但是需求卻未明顯上升(每年實際接種劑數從 4 億增加至 5 億而已)。因為流感大流行時的疫苗製造方式預期不會與季節流感相差太多,因此確保季節流感的製造量最大化,將有助於大流行時能迅速製造足夠的疫苗。為了維持平時的產能,有必要鼓勵民眾踴躍施打季流疫苗,除了確保自身健康外,也能維持疫苗廠的產能。

回顧 2009 年大流行時,由於受限於相關規定(必須有臨床試驗結果),因此大流感疫苗延後了上市時機。如 FDA 核准疫苗的使用時間,已經是世界衛生組織宣布流感進入第六級後的 100 天,雖然藥廠早已具備製造該疫苗的能力。即使有效並且安全的流感疫苗早已於 1950 年代開始使用,但是民眾似乎不把流感當一回事,許多國家尤其是先進國家,流感疫苗接種並不踴躍,這似乎很矛盾,因為流感明明是個造成不小疾病負擔的病,許多指引也建議民眾接種,但實際接種情況卻非如此。這也許與流感監測不完備,國家未把流感視為重要疾病,認為疫苗沒效或是不符成本效益等因素有關。一些媒體甚至期刊也都有負面的報導,但是近期的許多大型研究還是支持流感疫苗是有效的。總結,講者努力傳達流感疫苗是有效的,藉由鼓勵民眾接種,維持平時疫苗有大的產能,以因應大流行的疫苗產能。

#### **Reviewing Current Capabilities of Influenza Vaccines & Collaboration with Cytos on Development of Influenza Vaccine in Singapore**

**Dr. Alex Matter, M.D., CEO, Experimental Therapeutics Centre & D3, A\*STAR, Singapore**

Dr. Alex Matter 是新加坡 A\*STAR 的研究人員之一。A\*STAR 是類似新加坡國科會的機構,除了提供研究經費外,也實際負責部分的研究計畫,特別是和產業相關的計畫等。Dr. Alex Matter 報告的題目是 Flu vaccine based on VLP technology。Virus like particle 是像病毒的 particle,但不會在疫苗接種者體內複製,很穩定,製備的過程不需要病毒、雞蛋、或是細胞,可以安全、快速、經濟地量產,新加坡開發的 virus like influenza vaccine 已開始進行動物實驗,結果令人滿意,因此亦已開始進行 Phase I 臨床試驗。

#### **Review of Animal Vaccines Market and Issues during a Potential Pandemic Outbreak**

**John Walters, Senior Director Poultry Asia Pacific, Zoetis, Singapore**

Dr. Waters 接著介紹禽類的流感疫苗接種,所有的禽流感控制策略都應該將生物安全(biosecurity)當作最優先與最核心的考量,並且應該要是完整的策略,如必須輔以主動或被動的監測。雖然控制或撲滅禽類禽流感疫情理想的方式是撲殺,但是對於一些非禽類輸出國而言,此政策卻不容易執行。因此為了確保這些國家肉類與蛋的供應不致中斷,使用疫苗來控制禽流感疫情就是一個選項。

但若要執行禽類疫苗接種，則生物安全的部分最好要做到禽場有自動門，並且管制車輛進出，要有消毒區等。但事實上一些養禽場如後院形式者，幾乎無法滿足此要求，因此增加了使用疫苗的生物安全疑慮。

疫苗的使用必須考量以下幾點：疫苗的 immunogenicity，品質與接種方式(注射或集體投予)，正確的使用疫苗能控制禽流感疫情，並且得以維持與他國的貿易。一般而言，禽類流感疫苗的使用於下列情況：1、緊急情況，如已發生流行疫情時。2、常規使用，如用在地方性的流行。3、預防性使用。疫苗接種的情境：如果是預防性(prophylaxis)使用，如針對高病原的 H5、H7 進行接種，若考慮 DIVA 的執行，則可使用異質性(heterologous)的 N 抗原，因應緊急疫情(emergency)時的疫苗使用原則亦同。至於疫苗有分活性(live vectored vaccine)或非活性(inactivated)疫苗，各有優缺點，活性疫苗雖然也許不一定要注射方式給予(較方便大量施予)，但產生抗體的時間也許不夠長，僅對某些物種有效，易受母體來的抗體干擾影響效果等缺點。針對目前亞洲流行的高病原 H5N1 禽流感，有些重組 reassortant 疫苗，如 H5N3 既保有對 H5 的抗原性，N3 又可行 DIVA 執行。

DIVA(differentiate infected from vaccinated animals) 主要是用來區分在已接種的禽類中，了解禽流感的感染狀況，執行策略有許多種，各有優缺點，如利用未接種的哨兵禽，或是活性病毒疫苗但不表現 M 與 NP 蛋白，或是非活性疫苗但不會引發對 NS 的免疫反應，或是用不同的 NA。這幾種方式各有優缺點，如活性病毒疫苗但不表現 M 與 NP 蛋白此方式不適用於鴨子與火雞。因為對禽類診斷禽流感有幾種方式，如血清學的 AGID 與 ELISA 或是分生診斷，血清學方式要注意有交叉反應所致偽陽性的可能。

若決定要實施禽類流感疫苗接種政策，除了評估疫苗的效果外，也要進行流行病學評估，如 DIVA 試驗等，終究禽流感疫苗的使用是希望使用疫苗後，禽類無感染並且若有感染也能得知，而要達成此目的，也要有良好的禽場管理才能達成。理論上理想的禽流感疫苗，應該避免禽類出現臨床症狀並且不會造成病毒排出(shedding)，但事實上許多疫苗僅能達到避免禽類生病此目的而已。總之，禽流感的控制，要從天然宿主如水鳥的監測與禽場的管理與監測此兩部分進行。

### **Preparedness against Potential Entry of Novel Influenza Virus via Rapid Development of Diagnostics Assays**

**Dr. Masafumi Inoue, Group Leader, Molecular Diagnostics Group, Experimental Therapeutics Center (ETC), A\*STAR, Singapore**

Dr. Masafumi Inoue 也是新加坡 A\*STAR 的研究員，他以 Preparedness against potential entry of novel influenza virus via Rapid development of diagnostics assay 為題發表演講。內容是報告他們開發的 real time PCR kit，可以同時進行 multiplex PCR 檢驗多種致病原：包含 Flu A/B, H1N1、H3N2 subtyping 等。另外，Dr. Masafumi Inoue 也報告他們的 H7N9 流感檢驗 Kit 等

技術。

### **Pandemic Preparedness: The Perspective of a Public Hospital Laboratory**

**Dr. Nancy Tee, Head of the Department of Pathology and Laboratory Medicine, KK Women's and Children's Hospital, Singapore**

Dr. Tee 分享了 KK 婦幼醫院於 2009 流感大流行時，醫院檢驗部門的處置經驗與對未來挑戰的準備工作。該院是超過 800 床的叁級公立醫院，檢驗部門主要分為細菌部門與分子生物部門。2009 年流感大流行初期時，新加坡仍採圍堵策略，所以對於每一個疑似病例均要求住院，若沒有檢測結果，病患無法轉出隔離病房，新的病患也無法住進去，因此檢驗部門的檢驗需求大幅提升。而醫院的檢驗流程為若有 A 流感但非傳統 H3, H1，會以該國公衛部門自行設計的 primer 進行檢測，若呈陽性，會同時由國家公衛檢驗單位複驗，覆驗也呈陽性後即為確認的新流感病例。

一開始檢驗室增加每天的工作時數，但因為分生部門只有 2.5 個人力，因此即使每天 24 小時也無法因應暴增的檢驗量，於是由細菌部門的 9 位檢驗員支援，交互訓練各自原有的工作，後來更是增加檢驗員額。衛生部也提供經費添購機器，即使如此，每天約 200 件的檢體量仍讓人吃不消，也增加汙染的可能，還好圍堵 (containment) 策略只持續了 2 個月左右，隨後檢體量大降，也不再提供 24 小時服務。

經過 2009 年的流感洗禮，該院目前的作法是增加檢驗室的人員編制，並且要求細菌室與分生部門的人員，至少約 3/4 是交互訓練 (cross training)，確保必要時人員能互相支援。在設備方面，除了增添儀器外，也改善作業流程，避免 PCR 操作時受汙染。而檢驗品質也是接受外部評核，並且對人員持續教育訓練。總結：實驗室要有因應檢體量突增 (surge) 的能力，人員可交互訓練，且對於士氣的提升也許會有預期外的收穫；儲備適當種類與數量的檢驗儀器。

### **Disease Surveillance and Infection Control in a Hospital Setting**

**Dr. Ling Moi Lin, Senior Consultant, Director of Infection Control, Singapore General Hospital & President, Asia Pacific Society of Infection Control, Singapore**

Singapore general hospital 的感管主管 Dr. Lin，分享在醫院端疾病監測與感控的經驗。首先還是先提 SARS 帶給該院的衝擊與教訓。教訓一：健康照護人員 (HCWs) 對感控認知不足，因此新進人員必須接受感控的 orientation，而且醫院每年都會演練。教訓二：醫院組織本身尚未準備好，因此應該建立良好的疾病監測，如上呼吸道感染與非典型肺炎之疾病監測系統與緊急應變能力。此外企業永續經營 (BCM) 的計畫也受到重視，包含危機處理、人力資源、PPE 的儲備與檢疫作為。SARS 之後該院與一些外部單位成立 Outram campus disease

outbreak taskforce 工作小組，以協助審視該院之計畫，並與衛生部等單位就疾病群突發應變作為保持聯繫。教訓三：隔離病室不足，因此每家公立醫院日後都有隔離病房。教訓四：感控人力需要重新評估，理想的比例應該是每 100 病人有一位感管護理人員( ICN)，但鑒於相關人力不足，因此改採用感管員( ICP: infection control professional)即可，不一定要護理師不可。此外醫院每個單位都要有與感管的聯絡窗口( infection control liaison officer)，並且每季與感管團隊開會。

雖然經過 SARS 洗禮，醫院有了改進措施，但 2009 年的流感大流行仍對醫院的準備進行了考驗。隨著數波的疫情發生，雖然醫院的因應迅速且不慌亂，但 SARS 的噩夢讓大家對新流感究竟要使用何種 PPE 產生困惑，因此 2009 年的經驗告訴我們即使有詳細的計畫還是不夠，從 2009 年的經驗得到：計畫要有彈性，如針對毒力不同的病原體，應該有不同的因應方式。因應大疫情病患激增(surge)的能力，無論是人員或其他硬體設備：如隔離室、加護病房的能力。總結：要有完整的計畫與堅強的領導中心，尤其在危機時刻。另外，感受與知識常有落差，因此更要保持理性與冷靜，新興病原體如果只是低毒力，就不需要超高規格的 PPE 防護。

# 心得及建議

本次到新加坡參與會議，心得如下：

1. 透過本次會議，瞭解東南亞各國的整備情況，其實與本署的流感大流行準備計畫諸重點均甚契合，大致參考 WHO 並且注重 IHR 核心能力之建置。惟對於新興疾病的恐懼，與所可能帶來的非醫療面的衝擊，仍是準備工作之一大挑戰。
2. 本次會議有一些是生物醫學業界的演講者，包含 Novavax，IFGMA，ZOETIS，和 VELA 公司等。這些演講者說明他們的產品在防疫工作上角色，有助於瞭解防疫整備的世界趨勢。
3. 本次會議有幾位是新加坡 A\*STAR 的學者。A\*STAR 是類似於台灣國科會的機構，這些學者的講題內容結合實務和產業界，我們在會議中可以感受到新加坡發展科技的雄心。

本次到新加坡參與會議，建議如下：

1. 在疾病的監測上，本國已經制訂有良好的人類病例通報系統與多元的監測方式，因此將來重點仍是擺在與本國農方的訊息聯繫，與其他國家的即時訊息分享。
2. 實驗室的檢驗量能或可參考星國的交互訓練方式以備不時之需。
3. 由於會議內容涵蓋面向甚廣，且未專注於較細的科學成果發現，可於短時間之內掌握整個流感大流行準備工作之要點。建議政府部門的公衛人員(尤其是政策制定者)前往參加類似會議。