

出國報告（出國類別：國際會議）

參加2014年國際新興傳染病與監視研 討會出國報告

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：廖盈淑 薦任技士

派赴國家：奧地利

出國期間：民國103年10月31日至11月4日

報告日期：民國103年12月16日

目次

摘要	3
目的	4
過程	4
壹、會議概要：	5-7
貳、主題報告：	8-19
(一)、抗生素抗藥性與食媒性病原的監測與研究	8-11
(二)、西非伊波拉疫情的相關研討	12
(三)、中東呼吸症候群冠狀病毒感染症(MERS-CoV)的相關研討	13
(四)、新興傳染病的預防	14-15
(五)、面對新興傳染病的實驗室整備	15-18
(五)、在器官移植等的新興感染-一個尚未被充分認識的傳染模式	19
參、心得建議：	20-21
肆、參考文獻：	22

摘要：

第五屆國際新興傳染病與監視研討會

(International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, IMED) 是由國際傳染病學會(ISID)舉辦，協同許多重要的疾病管控機構共同主辦，其中包含了ProMED-mail、生態健康聯盟(EcoHealth Alliance)、歐洲疾病管制中心、歐洲臨床微生物學與傳染病學會(ESCMID)、全球疾病警報地圖(HealthMap)、Skoll全球威脅基金會以及世界動物衛生組織(OIE)。會議含括重要及新興傳染病從監測到作為，以及病原檢測與研究等面向。除了邀請專家學者進行個別的主題演講外，並開放口述及壁報論文投稿，最後有45篇口述論文與380篇壁報論文於會議上發表。會議採全體參加的主題演講以及同時段分領域的分項研討交互進行。

目的：

本次出國開會的目的為了解各國執行食媒性疾病監視政策與技術面的最新發展，與學習新興傳染病在實驗室層面的研討與實務經驗，以提供本署在因應相關傳染病工作的參考。

過程：

壹、 會議概要：

IMED會議為期四天(2014/10/31~11/3)，規劃的議題方向主要為以下10大類，(1)新興傳染病爆發的預防與診斷、(2)疾病的監測與報告、(3)新興傳染病與氣候變遷的關係、(4)抗生素抗藥性的全球化擴散、(5)蟲媒及動物媒介的傳染病、(6)與人類和動物移動有關的感染、(7)新興病原的動物宿主、(8)特定疾病的威脅(MERS-CoV、伊波拉、禽流感、裂谷熱、西尼羅熱、漢他病毒及曲公病)、(9)全球性動物疾病監視與健康資訊工具以及(10)與健康照護有關的感染。

本次在大會中投稿了一篇壁報論文，論文主題為「染色體介導的多重抗藥性於傷寒沙門氏菌研究」，該項研究同時已投稿相關領域期刊也即將正式發表。由於議題十分豐富，將濃縮彙整對於本國具有威脅的傳染病項目及本署重要業務工作的相關議題進行報告與分享，以下是開會期程與重點議題的彙整表以及投稿的壁報論文內容。

日期	時間	行程/議題
10/31	00:20~11:25	(啟程)桃園機場-阿姆斯特丹轉機-抵達維也納
	14:00	大會報到
	14:20~15:00	Session 01.001：MERS-CoV
	15:00~16:30	Session 02.001：有關MERS-CoV的生態起源 Session 02.002：因應MERS-CoV與伊波拉的實驗室整備 Session 02.003：在伊波拉的前線經驗分享
11/1	16:30~17:15	Session 03.001：2014年伊波拉Outbreak的挑戰與爭議
	17:30~19:00	歡迎會
	08:30~09:30	Session 04.001：西尼羅熱在歐盟：整合監測與控制的挑戰
	09:30~10:30	Session 05.002：侵襲性真菌的快速診斷 Session 05.003：診斷第四級危險群病原的生物防護實驗室
	11:00~11:45	Session 07.001：抗藥性的全球化擴散
	11:45~13:15	Session 22：參觀第一場海報論文展示 Session 22.066：李斯特菌症監測系統(義大利Lombardy區) Session 22.077：開發全基因體定序數據的自動分析工具 Session 22.087：新興傳染病的病原發現與疫苗發展 Session 22.115：公衛實驗室在檢體診斷與安全培養的改進 Session 22.120：潛在沙門氏菌疫情的威脅意識與減災策略
	14:30~16:00	Session 08.001：宿主廣泛性與系統發生學預測病毒的出現 Session 08.002：病毒變異性研討 Session 08.003：伊波拉、SARS與MERS outbreak的研討
	16:30~18:00	Session 11.001：內臟型利什曼原蟲症與HIV的共同感染

11/2	08:30~10:30	Session 11.002 : 西班牙有關美洲錐蟲病的描述性研究	
		Session 11.003 : 利用腦部CT追蹤發現疑似腦囊蟲病	
		Session 11.004 : 家禽養殖場沙門氏菌及曲狀桿菌抗藥性	
		Session 11.008 : 2013年10月海地某監獄的霍亂群聚調查	
		Session 11.009 : 病房抗生素處方與困難梭狀桿菌感染風險	
		Session 13.003 : 透過器官移植及輸血造成的新興感染討論	
		Session 13.004 : 世界上醫療設施相關的感染討論	
		11:00~11:45	Session 14.001 : 新的OIE全球野生動物疾病通報系統介紹
		11:45~13:15	Session 23 : 參與並參觀第二場海報論文展示
			Session 23.007 : 染色體介導的多重抗藥性於傷寒沙門氏菌
			Session 23.011 : 台灣RCW病房中尿液分離株抗藥性研究
			Session 23.015 : 嗜菌體與lytic proteins用於抗生素抗藥性
			Session 23.022 : 美國困難梭狀桿菌的致死率增加趨勢研究
			Session 23.024 : 從牛豬分離的糞便大腸桿菌抗藥性趨勢
			Session 23.035 : 從克雷伯氏菌鑑定出NDM-1 carbapenemase
	Session 23.063 : 進口觀賞用魚時輸入人畜共通細菌的風險		
	Session 23.112 : 泰國傷寒outbreak菌株的藥物敏感性研究		
	Session 23.122 : 透過攝食酸橘汁醃魚引發的腸胃炎群聚		
	Session 23.158 : 發燒住院病人中腸胃道感染疾病概況		
11/3	14:30~16:00	Session 15.001 : 伊波拉及其在西非的擴散	
		Session 15.002 : 在人與動物之間禽流感病毒的研究	
		Session 15.003 : 當曲公病進入美國	
11/3	16:30~18:00	Session 18.001 : 奈及利亞在伊波拉群聚中學到的一課	
		Session 18.004 : 歐盟行動實驗室的第一次應用	
		Session 18.006 : 使用症狀診斷作為新興蟲媒疾病監測基礎	
11/3	08:30~10:30	Session 19 : 新興呼吸道病毒的論文口述發表(14篇)	
		Session 21 : 不斷變化的疾病樣貌(專題演講)	
11/4	17:00~ ~15:50	(啟程)維也納機場-阿姆斯特丹轉機-返抵桃園機場	

Chromosome-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi

Y.-S. Liao¹, T.-L. Lauderdale², D. C. Phung³, H. Watanabe⁴, J.-C. Kuo¹, Y.-Y. Liu¹, P.-J. Wang¹, S.-Y. Liang¹, C.-S. Chiou¹ (nipmcs@cdc.gov.tw);

¹The Central Regional Laboratory, Center for Research, Diagnostics and Vaccine Development, Centers for Disease Control, Taichung, TAIWAN

²National Institute of Infectious Diseases and Vaccinology, National Health Research Institutes, Zhunan, TAIWAN

³National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi, VIETNAM

⁴National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, JAPAN

Purpose

To characterize the genetic relatedness and antimicrobial resistance among *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates from Bangladesh, Indonesia, Taiwan and Vietnam.

Methods & Materials

Pulsed-field gel electrophoresis and multilocus variable number tandem repeat analysis were applied to assess the genetic relatedness among *S. Typhi* isolates. Sensititre MIC panels (TREK Diagnostic Systems LTD., West Essex, England) was used to measure the level of resistance, and whole genome sequencing approach was used to investigate the clonality and a multidrug resistant (MDR) island in the chromosome of MDR strains from Bangladesh. DNA sequencing was applied to reveal the mutations on the quinolone-resistance determining regions of the *gyrA*, *gyrB*, *parC* and *parE* genes, PCR was used to detect the presence of *qnrA*, *qnrB1*, *qnrB4*, *qnrD*, and *qnrS*, and phenylalanine-arginine β -naphthylamide was used to investigate the effect of the efflux pumps on nalidixic acid and ciprofloxacin resistance.

Results

The isolates from Bangladesh and Vietnam were genetically closely related but distant from those from Indonesia and Taiwan (Figure 1). All but a few isolates from Indonesia and Taiwan were susceptible to all antimicrobials tested (Table). Of the isolates from Bangladesh and Vietnam, 68% and 82% were multidrug resistant (MDR), respectively, and belonged to the widespread haplotype H58 clone. Previous studies indicated that MDR in *S. Typhi* were almost exclusively conferred by a suite of resistance genes carried by IncHI1 plasmids. That plasmid type was detected in all MDR *S. Typhi* from Vietnam but in only 15% of MDR isolates from Bangladesh; 12 of the 26 MDR isolates from Bangladesh did not bear any plasmid. Whole genome sequencing analysis identified a MDR genomic island, designated SG15 (Figure 2), carried 7 genes conferring resistance to ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamide, and trimethoprim in 18 of the 26 MDR isolates from Bangladesh. Of the isolates from Bangladesh, 82% and 40% isolates were resistant to varying concentrations of nalidixic acid and ciprofloxacin, respectively (Table). Several resistance mechanisms including alterations in gyrase A, the presence of QnrS, and enhanced efflux pumps were involved in the reduced susceptibility and resistance to fluoroquinolone.

Conclusion

Antimicrobial resistance in the majority of MDR *S. Typhi* isolates from Bangladesh was chromosome-mediated. Intensive surveillance is necessary to monitor the spread of the chromosome-borne MDR in *S. Typhi* strains emerging in Bangladesh.

References

- Chiou CS, Lauderdale TL, Phung DC, Watanabe H, Kuo JC, Wang PJ, Liu YY, Liang SY, Chen PC. 2014. Antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi from Bangladesh, Indonesia, Taiwan and Vietnam. *Antimicrob Agents Chemother* (In Press)
- Chiou CS, Alam M, Kuo JC, Liu YY, Wang PJ. 2014. Chromosome-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Antimicrob Agents Chemother* (Revised).

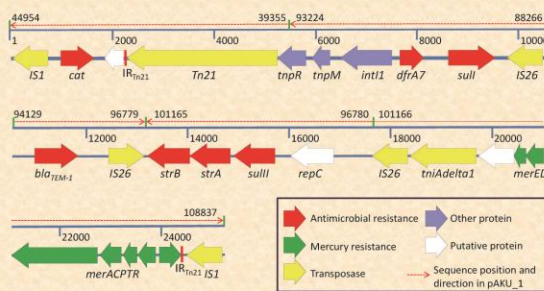


Figure 2. Schematic diagram of SG15. A sequence-length scale, in bp, is indicated above the diagram of the ORFs, and the corresponding sequence positions and directions in plasmid pAKU_1 (accession number: AM412236) are indicated at the top.

Table . Antimicrobial resistance in *S. Typhi* isolates from 4 Asian countries.

Antimicrobials	Bangladesh (n = 38)	Indonesia (n = 55)	Taiwan (n = 36)	Vietnam (n = 51)	Total (n = 180)
Aztreonam (ATM)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cefotaxime (FTX)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Ceftazidime (CAZ)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Imipenem (IMP)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nalidixic Acid (NAL)	81.6	1.8	0.0	19.6	23.3
Ciprofloxacin (CIP)	39.5	0.0	0.0	0.0	8.3
Gentamicin (GEN)	0.0	1.8	0.0	0.0	0.6
Kanamycin (KAN)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Ampicillin (AMP)	68.4	1.8	2.8	80.4	38.3
Chloramphenicol (CHL)	57.9	3.6	0.0	80.4	36.1
Streptomycin (STR)	60.5	3.6	0.0	80.4	36.7
Sulfamethoxazole (SUL)	68.4	3.6	2.8	80.4	38.9
Tetracycline (TCY)	21.1	3.6	2.8	84.3	30.0
Trimethoprim (TMP)	57.9	1.8	2.8	80.4	36.1



Figure 1. Genetic relationships among 180 *S. Typhi* isolates from four countries and the corresponding antimicrobial susceptibility patterns. The dendrogram was constructed based on the PFGE patterns and MLVA5 profiles in 1:1 weight ratios using the UPGMA algorithm provided in the BioNumerics software, with settings of 1% optimization and 0.95% tolerance. MLVA5 was based on a panel of 5 slowly evolved VNTRs (Sty2, Sty3, Sty20, Sty39 and Sty42).

R I S + BD ID TW VN

貳、 主題報告：

(一) 抗生素抗藥性與食媒性病原的監測與研究

談到食媒性細菌抗生素抗藥性的問題，常常會對於抗藥性的來源是人類或是動物用藥而有一番爭論。然而在監測分析上，在動物方面也容易因為採檢陽性率低而造成分析數據不足。會議中，來自美國的一篇口述論文(Session 11.004) 進行了農場中沙門氏菌與曲狀桿菌抗藥性的試驗性研究，期望能達到家禽農場中重要病原菌的有效監測。

在美國，一般對於家禽中沙門氏菌與曲狀桿菌的抗藥性監測是藉由在加工廠宰殺後的分離株來進行。藉由這種方式分離出的沙門氏菌菌株相對很少，難以有統計上的顯著意義。為了正確評估家禽病原菌監測的數值，作者改變採檢模式，在家禽要宰殺之前的當周採集家禽屋舍的檢體進行分析，從肉雞及火雞的合作業者收集檢體，使用標準的沙門氏菌與曲狀桿菌微生物鑑定流程分離兩株菌，抗藥性則是使用商用試劑盤測定抗生素最低抑菌濃度(MIC)的方式進行。

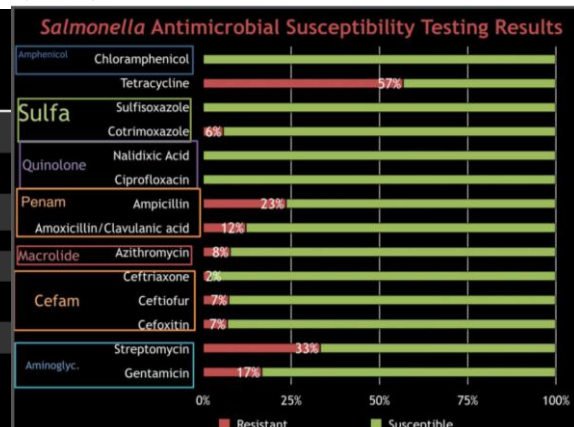
這個計畫規劃從美國350個家禽農場中收集1400個檢體，目前的樣本是從156個不同的農場收集了624個檢體，這些檢體中有37%的沙門氏菌陽性以及20%的曲狀桿菌陽性。最常見分離到的血清型別(圖一)為Typhimurium，Schwarzengrund，Kentucky，Enteritidis，以及1,4,5,12:i:-。這些分離株做抗藥性分析的結果彙整於圖二。在曲狀桿菌方面最常分離的是C.jejuni(84%)，其次是coli(16%)。在曲狀桿菌的抗藥性分析上，65%是全部具有感受性，以及分別抗一、二、三種或以上的藥物(19%、19%、13%、3%)。只有15%的曲狀桿菌會抗Ciprofloxacin。這項研究不僅改善了家禽病原菌的檢出率，也對於美國家禽農場的抗藥性情形提供了一個有用的基準。

(圖一)

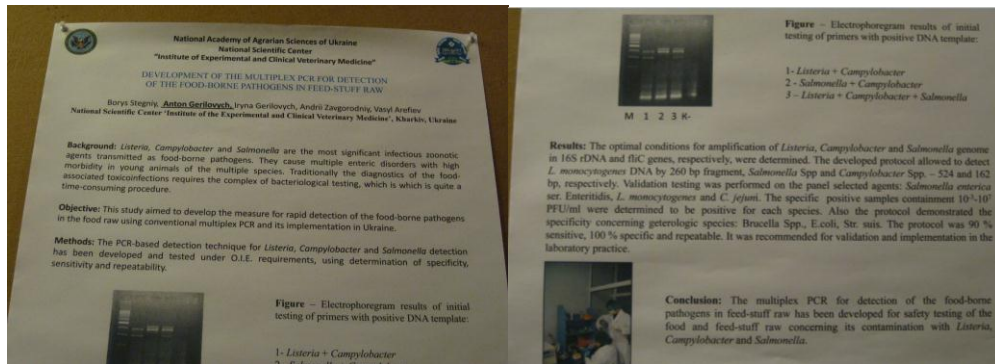
Salmonella Isolates				
Serotype	Chicken	Turkey	Total (%)	Human outbreak Rank*
Typhimurium (& var. 1,4,5,12, i-)	64	0	64 (45.4)	2
Kentucky	18	5	23 (16.3)	Not Ranked
Schwarzengrund	18	4	22 (15.6)	Not Ranked
Enteritidis	11	0	11 (7.8)	1
Seftenberg	0	5	5 (3.5)	Not Ranked
Reading	0	4	4 (2.8)	Not Ranked
Thompson	3	0	3 (2.1)	17
Hadar	0	2	2 (1.4)	Not Ranked

*National Enteric Disease Surveillance: Salmonella Annual Report, 2011, CDC

(圖二)



在農場及食品中對於食媒性病原的檢驗因為採行的檢體種類與處理等因素而容易有零檢出的結果。另一方面，傳統培養的執行成本較高，對於農場及食品具有經濟性與多樣性的特性而言然以落實。在來自烏克蘭的壁報論文 (Session 23.116 : Development of the multiplex PCR for detection of the food-borne pathogens in feed-stuff raw.)中，研究者發展了多重聚合酶連鎖反應方法來應用於生飼料的食媒性病原菌快速檢測，並實際在烏克蘭實施。應用的標的為李斯特菌、曲狀桿菌及沙門氏菌的16S rDNA及fliC基因，最終能以260bp、524bp及162bp的片段大小分別代表李斯特菌、曲狀桿菌及沙門氏菌。該項技術已經過驗證測試且被建議在實驗室實際操作應用，預期將可為食品及相關禽畜業用品的病原菌檢測帶來更快速與安全的檢測方法。



同樣是發生在農場的沙門氏菌，一篇來自英國的壁報論文(Poster 22.120 : Threat awareness and mitigation strategies for potential epidemic Salmonella in the United Kingdom)透過三個群突發的案例處理，讓我們學習到該國對於沙門氏菌嚴謹的農場監測與疫情處理。

第一個案例是多重抗藥的Infantis血清型沙門氏菌，這是在歐盟國中第三常見的血清型，僅次於Enteritidis與Typhimurium。從人類個案回溯，主要宿主似乎來自於家禽，特別是肉雞農場，需要注意的是該血清型的分離株有高比率的多重抗藥性。事件是發生在一個童子雞農場分離到多重抗藥性的Infantis血清型沙門氏菌，這是在英國從未見過的。農場提供了菌株並請求APHA(相當於我國的動植物防疫檢疫局)協助調查。分子分型的結果顯示菌株與東歐分離株有很強的關聯性。在調查期間，也有其他的肉類加工廠分離到相似的菌株，而這個肉品是從東歐進口的。另一方面，這個血清型也沒有在農場自己的飼料與孵卵場分離出。所以調查結果認為在肉類工廠被污染的傳輸箱是最可能造成這個農場被污染的原因。

第二個案例是一個Nalidixic acid抗藥性的Stanley血清型沙門氏菌。Stanley血清型是在東南亞，特別是泰國的人類感染案例中最常見的血清型之一，多半對於Nalidixic acid與Ciprofloxacin為低抗藥性。2011年到2013年1月份期間，在10個歐盟國中被確認出710個與旅遊無關的Stanley血清型個案，而具有火雞生產鏈的歐盟國被認為是這起群突發的最可能感染源。在歐洲同期(2011-2013年)的分離株則顯示有70%對於Nalidixic acid具有抗藥性。在2002年的英國，Stanley血清型沙門氏菌尚未在火雞中被發現。然而，最近從其他動物與飼料當中分離出與歐洲群突發相關的Stanley分離株則讓作者開始研究，以PFGE技術分析了從英國的狗、貓、豬、牛以及飼料當中分離的Stanley分離株，幸好結果顯示這些動物分離株不同於其他於歐盟國流行的分離株。

第三個案例是多重抗藥性Paratyphi B variant Java血清型沙門氏菌。在荷蘭，從家禽分離的Paratyphi B variant Java血清型沙門氏菌佔全部分離株的比率從1996年的低於2%上升到2001年的40%。該血清型沙門氏菌也很快地對Ciprofloxacin降低感受性，因為這個藥物是人類感染嚴重的個案首選的藥物。現今大多數的菌株至少會對Nalidixic acid具有抗藥性。某些對於Cephalosporin具有抗藥性的菌株也曾被發現過。Paratyphi B variant Java血清型沙門氏菌變成廣泛存在於肉雞房舍且很難被清除。

在英國，曾經有兩個地理位置很相近但彼此沒有關聯的童子雞場受到感染，抗藥性情形為抗Furazolidone, Neomycin, Streptomycin, Sulphonamide,以及加強型的Sulphonamide，看來應非英國來源。調查結果顯示第一個農場的鳥是源自於荷蘭的孵化蛋。兩個農場用於垃圾處裡的蠅蛆養殖場被確認是可能的連結。於是當局建議農場們只使用英國來源的孵化蛋。

這些例子凸顯了持續監控、早期監測及介入的重要性，以確保在其他歐盟國中曾出現的沙門氏菌株流行不會在英國生根。作者認為在政策制定者、監測網路與家禽工廠間建立一個好的工作關係，可以為英國的沙門氏菌控制計畫加強執行的強度。

Threat awareness and mitigation strategies for potential epidemic Salmonella in the United Kingdom
 Doris Mueller-Dobles, Robert Horton and Robert H Davies
 Animal and Plant Health Agency, Woodham Lane, New Haw, Addlestone KT15 3NB, UK

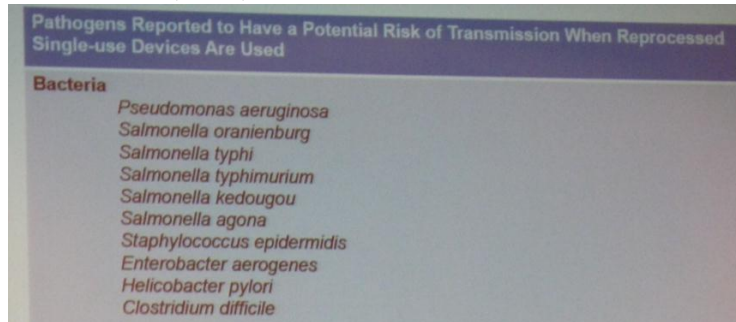
Molecular analysis of *S. Stanley* strains from the UK:

- S. Stanley* has not been found in turkeys in the UK since 2002
- However, an investigation was launched to see if recent *S. Stanley* isolates obtained from other animal species and feed were related to the European outbreak strain
- PFGE analysis of *S. Stanley* isolates from dogs, cats, pigs, cattle and feed collected in the UK showed that the UK strains are different from the epidemic strain circulating in other EU member states

PFGE-K80

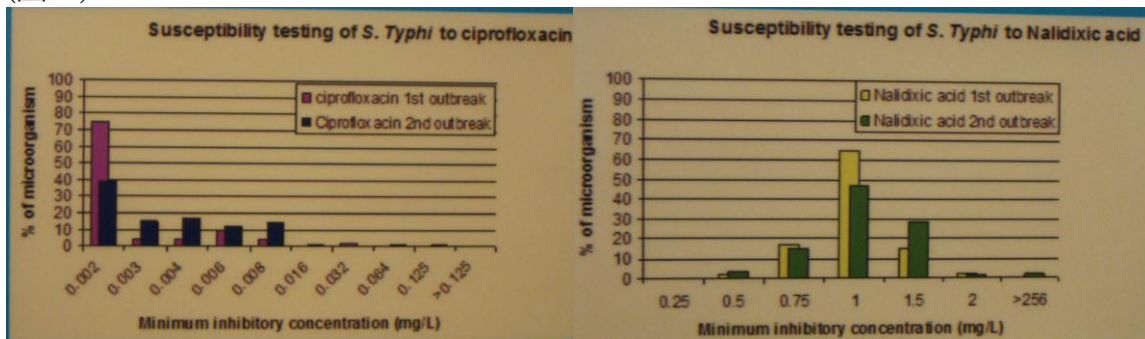
從上述英國對於抗藥性沙門氏菌監測的重視與來自其他國家流行菌株的防範作為，我們更可以體認到抗藥性的全球化擴散(Session 07.001)是個絕對不容忽視的議題，無論是已開發或是未開發國家，不只增加個案治療的難度也大幅增加治療的花費。非處方藥的販售是個問題，且大多數的病人並沒有經過醫師的許可。全球抗生素的銷售對象最主要是用於農業，如何避免為了促進及保護動物成長而過度使用抗生素是個需要解決的問題。以肺炎鏈球菌23F傳播為例，全球旅行也會造成抗藥性菌株及基因的轉移。

再者，食媒細菌病原的傳播除了原本的媒介外，也可能透過醫療設施及介入物的使用而侵犯病人，更會由於其抗藥性的特性造成個案治療上的困難。在Session 13.004有關世界上醫療設施相關感染的議題中，列舉了當重複使用拋棄式耗材時可能具有潛在感染風險的病原菌，其中明確指出了數種血清型的沙門氏菌(圖三)。



抗生素抗藥性的產生是需要持續監視的，在Session 23.112的論文海報中針對了泰國宋卡府省先後兩波的傷寒群聚菌株進行藥物敏感性試驗研究，結果發現雖然所有的菌株都沒有Ciprofloxacin的抗藥性，但是第二波群聚的菌株對於Ciprofloxacin的最低抑菌濃度(MIC)明顯比第一波菌株來得高(圖四)，這表示單就同一個群聚，菌株對於Ciprofloxacin的感受性已經越來越低。作者沒有提到該波群聚的用藥選擇，但是相信這是菌株在環境壓力下的選擇結果。

(圖四)



(二) 西非伊波拉疫情的相關研討

在Session 02.003由來自伊波拉疫區的無國界醫師分享在防疫第一線所觀察到的現象。當地十分缺乏有經驗的衛生人員，由於邊境檢疫的困難，疫情迅速地向鄰近國家擴張。而全盤崩潰的健康照護系統對於感染者的醫療以及後續相關的防治完全無法作用。

同樣是身在西非的奈及利亞科學研究院的Oyewale TOMORI博士則詳細介紹了伊波拉群突發在非洲的歷史以及相關經驗(Session 15.001)。他提到了這次在賴比瑞亞的病毒樣本與幾內亞和獅子山共和國的病毒有99%相同，而且與早期在1976年流行的伊波拉病毒有97%的相似度。自從1976年以來，非洲經歷了超過24次的伊波拉爆發，然而如果要問非洲對伊波拉準備了什麼，只能說是毫無準備。TOMORI博士舉奈及利亞的伊波拉個案為例，認為在該國有如此迅速地處理伊波拉個案並防堵擴散，其實並不是有好的準備，而是超級幸運。幸運之處在於旅客是在機場發病，所以透過VIP管道通行而沒有接觸大量的人潮。再來則是因為醫師在罷工，所以病人最終落腳於私人醫院，這些歷程限縮了個案對外界的接觸。

針對奈及利亞的個案，來自瑞士伯恩大學的Althaus博士則據此進行了伊波拉傳播潛力的研究(Session 18.001)，推估計算當一個具有症狀的伊波拉個案透過國際航空旅行抵達一個主要城市地區的傳播潛力。從這個抵達Lagos大城的個案計算出其基礎再生數(R0)為9.0，從個案抵達到控制措施成效所需的期程則為15天。

Session 03.001由南非的A.Duse學者說明2014年伊波拉群突發因應的挑戰與爭議，將病毒出血熱的病原對人類健康的嚴峻挑戰歸因於以下幾項事實：(1)絲狀病毒的突發其實是被人類與人類的行為所大量製造出來的(2)醫院感染明顯擴大了疾病(3)高的發病率與致死率(4)個案管理是困難的且目前仍無有效的疫苗與治療方法(5)預防十分困難(6)預防及控制策略常常不成功。



(三) 中東呼吸症候群冠狀病毒感染症(MERS-CoV)的相關研討

這個主題是大會的第一個重點演講：從2012年有個案至今，大家對於MERS-CoV這個新興傳染病的流行病學特性仍然知道得很少，而MERS-CoV已擴散為全球性感染，也因為其具有高的致死率(40%)所以十分受到重視。目前已知的個案皆直接或間接和沙烏地阿拉伯的國家有關，所以在開場即邀請沙國利雅德衛生部的Memish先生為大家分享目前對於MERS-CoV所知的傳播特性(Session 01..001)，當局試圖以研究解釋為何最近感染的指標個案常常無法與動物接觸史相關聯。

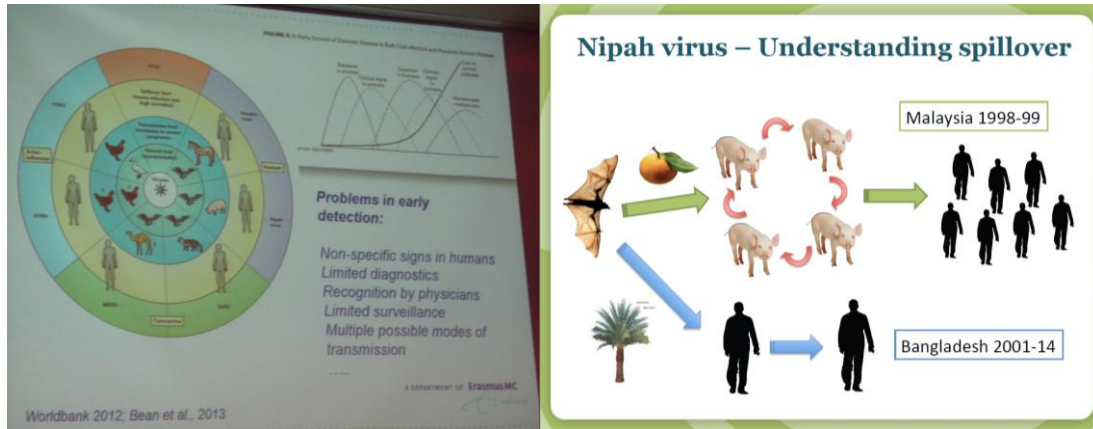
從調查經驗得知，人們可能在所處的社區當中受到感染，病毒傳播也可能擴及整個醫療照護系統，MERS-CoV已經造成多起醫療照護單位相關的群聚感染，也在家庭當中傳播。據研究，家庭當中的二次傳播率至少有5%，而醫療單位的二次傳播率則由於介入因素較為複雜所以還無法估計得知。目前在流行的病毒株與先前監測的相似，尚未發生變異。社區型感染的個案仍持續地發生。單峰駱駝仍被認為是與人類感染最相關的動物，血清學的測試結果則顯示年輕的駱駝比成年駱駝更有顯著的感染率。

隨後由來自美國紐約生態健康聯盟(EcoHealth Alliance)的Olival先生帶大家從生態學的角度看MERS-CoV的動物起源(Session 02.001)。在2012年10月，該團隊鑑定出一段與MERS-CoV相同的核酸序列，而這段序列是從沙烏地阿拉伯西南邊的人類指標個案住家附近所捕捉到的埃及墓蝠身上分離出來的，而且MERS相關的冠狀病毒也曾經在全球其他種類的蝙蝠中被找到。後來，MERS-CoV就在從中東到非洲廣大地理區塊中的駱駝身上檢測出來。透過流行病學研究已經將人類與駱駝的傳播模式連結起來，但是有關於該病毒的起源與動物間傳播的模式仍不清楚。但作者也根據研究結果推論懷疑山羊也是可能的動物宿主之一。

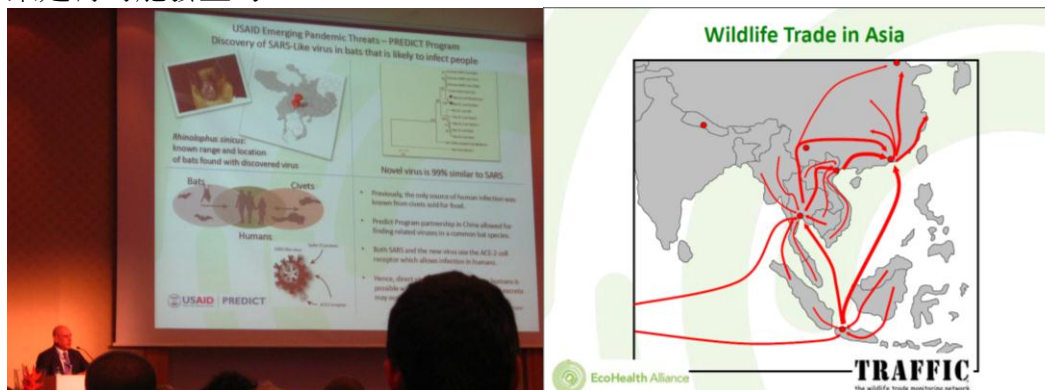


(四) 新興傳染病的預防

幾乎有三分之二的人類感染疾病是人畜共通的，許多造成動物感染的病原都被認為是新興的病原，人類健康真的是與環境及動物的健康密不可分的。從伊波拉、SARS到MERS-CoV的爆發都是活生生的例子。



在Session 08.003的演說中，同樣來自美國紐約生態健康聯盟(EcoHealth Alliance)的Karesh舉出許多研究的成果來佐證這些重大新興傳染病的發生是人畜密切接觸(取食及販賣野生動物)所造成的後果。先是從各種蝙蝠身上分離出的冠狀病毒與新型冠狀病毒之間的親緣關係可以了解該類病毒的演化在蝙蝠中的概況，接者由美國國際發展署(USAID)新興大流行威脅預測計畫發現在蝙蝠分離到的SARS-Like病毒有感染人類的可能性。這個新的病毒和SARS病毒相比具有99%的相似度，而在過去，已知人類感染的唯一來源為販售食用的果子狸。預測計畫在中國的合作夥伴在常見的蝙蝠種類中尋找相關的病毒，結果發現新的病毒與SARS病毒都同樣藉由ACE-2 cell receptor感染人類。至此，透過直接接觸蝙蝠或是其排泄物而從蝙蝠身上直接擴散病毒到人類感染是有可能發生的。



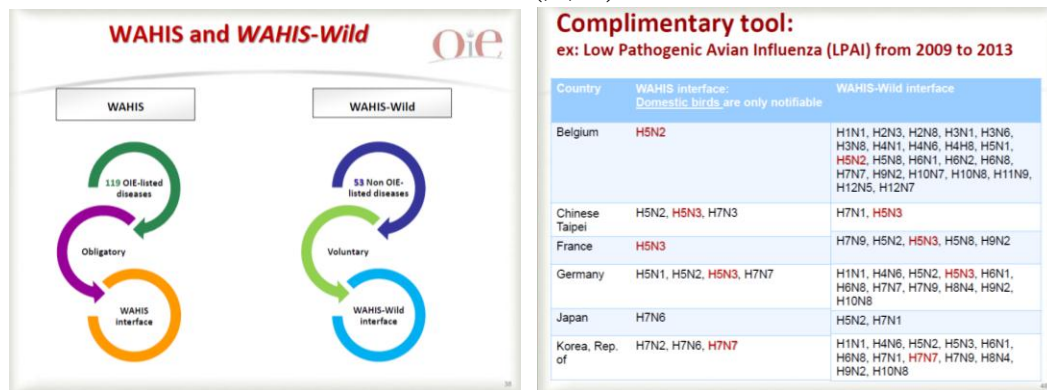
而蝙蝠也是MERS-CoV的宿主之一。然而，蝙蝠很特別嗎？一點也不。

牠是高度多樣化的族群，種類有超過1200種，跟其他的物種相比所存有的病毒種類也沒有比較多。然而不可諱言的是，在許多地區，蝙蝠與人類或是其他動物有共同居住的接觸，在某些國家，食用蝙蝠是習慣也是重要的民生經濟！而這些都是我們意想不到的「致命接觸」。

於是，除了教育宣導對於接觸或處理、食用野生動物的「防疫須知」外，新興傳染病的監測網絡也開始思維將觸角延伸至野生動物販售市場，並強化風險管控的意識。

在動物傳染病的監測方面，世界動物衛生組織(OIE)除了持續將現有的世界動物健康資訊系統(World Animal Health Information System, WAHIS)進行改良與更新外，同時擴大疾病通報項目並針對新的病原或是新興疾病作早期的預警；此外，在原本以眷養動物監測為主的系統外，新增了野生動物的通報系統(WAHIS-Wild)，從2013年開始，以自願的方式針對非OIE表列的疾病進行野生動物的通報與監測(Session 14.001)。OIE希望結合兩項系統的通報可以進行資料相互的比對與補足(圖五)，以期待能夠對動物傳染病的監測與早期預警有更敏銳與準確地掌握。

(圖五)

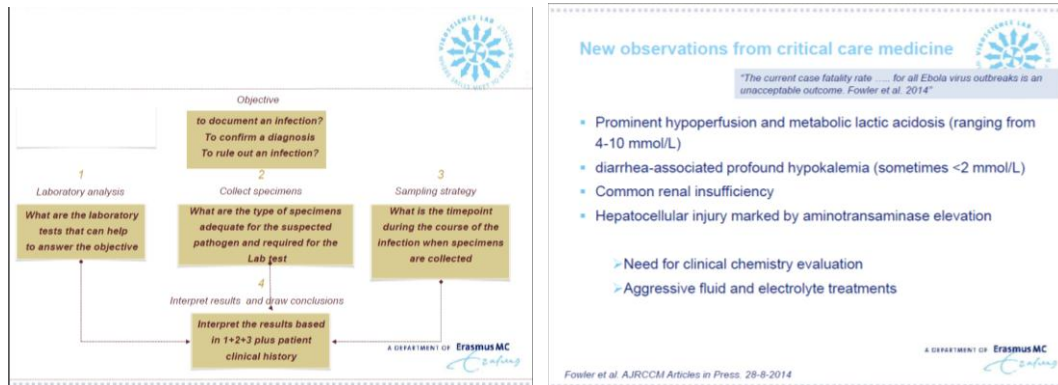


(五) 面對新興傳染病的實驗室整備

首先在Session 02.002演說中，由身兼WHO蟲媒病毒及病毒出血熱合作中心的Koopmans教授彙整過去經驗，為大家分享在面對如伊波拉與MERS-CoV這類新興傳染病群突發事件時，實驗室可以帶給團隊的一些基本且重要的資訊。

以MERS-CoV為例，最急迫需要的是提供臨床與公衛實驗室快速且經過驗證的診斷方法，並結合用於驗證使用的生物資料庫並快速推廣。由於近來的新興傳染病多是人畜共通的病毒引發，所以在檢驗技術的研發上特別

需要在病毒家族中準備具有代表性的病原，並清楚知道這個病毒家族中的多樣性層面，這些都是為了在開發分子診斷及血清學測試時，評估在人類及動物中可能出現的交叉反應。像是過去的開發經驗中，許多未分類的病毒常多於被認為是偽陽性，如果對於這個病毒家族的多樣性了解不足，在這個部分的結果判讀就容易出現問題。



MERS-CoV的檢驗方法是診斷PCR，該項方法有經過特異性與敏感度評估，也有經過相關的能力驗證。回溯在MERS發生兩年後的使用情形，該項分生診斷被廣泛地推廣，除了有些偽陽性的問題之外整體表現良好，在後續的研究上則是欠缺不同時期病人的免疫反應與病毒釋出的動力學資料。

另一個例子是伊波拉，因為病毒種類多，實驗室在檢驗設計上的目標應為只要有任何新的病毒株出現，應該就能夠有符合的引子組可以診斷。然而該項疾病的許多毒力因子仍不清楚，目前也沒有相關宿主的研究可以解決檢驗上交叉反應的問題。過去在伊波拉的實驗室診斷經驗裡，由於檢驗方法的限制，早期的個案可能會呈現陰性反應，而晚期的檢體也可能會檢驗陰性，但是這個時候的個案是否有傳播能力則不清楚。除了症狀較輕微的個案以外，抗原測試結果似乎也不輸PCR檢測。這些舊的資料是否適用於這次的病毒株則還在觀察當中。

面對此波伊波拉疫情，有許多檢測方法陸陸續續被發表出來，有些是商業化的產品、有些則是實驗室自行製備的，然而在這些方法之中卻很少有進行外部能力測試的。Koopmans教授強烈建議，面對隨時隨地會爆發的新興傳染病，全球需要的是快速地進行訊息交流與資訊共享，在實驗室整備上需要的是有公正機構建立起公開或共享的機制，來分享引子的序列等實驗細部的資料，並協調用最近的病毒株來驗證方法，以及安排外部能力測試。如此才能在最短時間內獲得最適用的檢驗方法並迅速推廣與訓練。

伊波拉病毒是第四級病原，能夠診斷第四級病原的實驗室不多，檢體

採集與運送又是需要有足夠的防護，深怕一個不小心，陽性檢體的暴露將成為另一個感染源。在因應第四級病原的群突發時，到底是要將檢體採集運送還是把實驗室設置在當地呢？在Session 05.003有詳細地分析。

將檢體採集運送的優點有(1)檢體處理的品質較高、(2)有較高階精密的技術去鑑定臨床檢體；檢體採集運送的缺點則有(1)實際執行時很難準確遵守每一個操作規範、(2)每個國家的傳送規定可能不一樣、(3)現在許多國家對於輸出檢體的疑慮增加、(4)運送費用高昂、(5)在傳送的過程當中檢體可能受到破壞變得不適合進行分析、(6)實驗室診斷時間會有顯著的延遲不利於群突發的處理、以及(7)在非流行的國家進口檢體會升高感染風險。

實驗室設在當地的優點則有(1)快速診斷、(2)可以早期檢出陽性個案並持續追蹤確診個案、(3)可以診斷不同的疾病並增加檢驗項目(像是血液學與血液生化的分析)、(4)可以藉此訓練當地人員做技術的傳承、(5)可以尋求當地支援順道進行流行病學與生態研究、(6)具有在當地進行臨床試驗的可能性、(7)增加檢體採集的便利性亦可作為技術的驗證或進一步的研究、(8)可以協助社區內死亡個案確認是否為陽性個案以進行安全的埋葬。

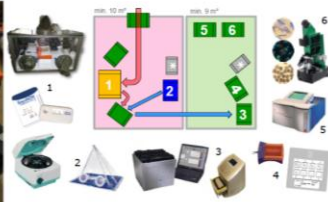
第一次BSL4行動實驗室用於群突發因應是在2000年烏干達的伊波拉群突發。最初的診斷是在流行區域外的特殊中心進行。在確定了致病原之後，行動實驗室便針對該項致病原及其相關的其他病原進行診斷技術的裝備，之後應用到全世界。除了病毒出血熱疫情外，也參與過中國SARS及孟加拉的立百病毒疫情。

當然要運作一個田野實驗室需要克服的困難也很多，其中有關安全、健康風險和群突發任務相關的其他潛在危險的擔憂，可以通過精心的策劃和協作解決，如世界衛生組織和無國界醫生。一個可以移動的實驗室(MLU)也需要有巨大的資金投入在設備、試劑耗材與物流等方面。而環境上對於水、食物及電力供應的維持也是需要規劃的地方。

新興傳染病的防治與控制需要全球各國的協同合作，在新的疾病出現時，防治團隊與科學家們也迫切想要了解疾病或是病原的樣貌。考量行動實驗室所帶來的諸多優點以及資源整合，歐盟也推動建置高防護性行動實驗室計畫，以因應第三等級以上的病原疫情。其中除了人員招募培訓、相關設備規劃的介紹外，最引人注目的是所有的裝備箱都可以剛好變裝成上飛機的行李箱，以達到行動自如的境界。

26.03.14
 First team and EMLab leave Munich and go to Guinea
 (final destination Gueckedou)

Technology and equipment: Outline of Lab



- Completely transportable by personnel
- Only small vehicle needed for transport
- Runs from car battery or small generator



Field Lab setup in Marburg Haemorrhagic
 Fever Outbreak Uganda, 2012



	<p>Hot Room – blood aliquoting / lysis & sample processing</p>	<p>'Clean' Room PCR set up & cold chain storage.</p>
<p>Grey Room – PPE on/off & Micro-chem dunk tanks/spray</p>		<p>Analysis Room /Office RNA extraction & addition, PCR analysis, etc.</p>



China CDC Laboratory Team and a China-aided
 Mobile Laboratory Arrived in Sierra Leone to
 support response to Ebola outbreak



On 17 September, 2014, two China-chartered airplanes carrying a China Center for Disease Control and prevention (CDC) laboratory team and a China-aided mobile laboratory arrived at Lungi International Airport of Sierra Leone.

The China CDC laboratory team is comprised of 59 personnel. Among them, 29 medical experts are dispatched by China CDC, and they will run the mobile laboratory. The other 30 doctors and nurses come from 302 Military Hospital of China which played a crucial role in China's fight against SARS epidemic in 2003, and they will run a holding center at Sierra Leone-China Friendship Hospital. The team will work in the hospital for 6 months. Ambassador Zhao hoped that China's efficient and timely support will strengthen Sierra Leone's capabilities of the prevention and control of Ebola

This is the third batch of China's emergency medical aid to Sierra Leone. Previously, China provided two batches of emergency medical materials valued at 11 million Yuan (equally 1.8 million USD) to Sierra Leone and sent two medical expert teams to the country

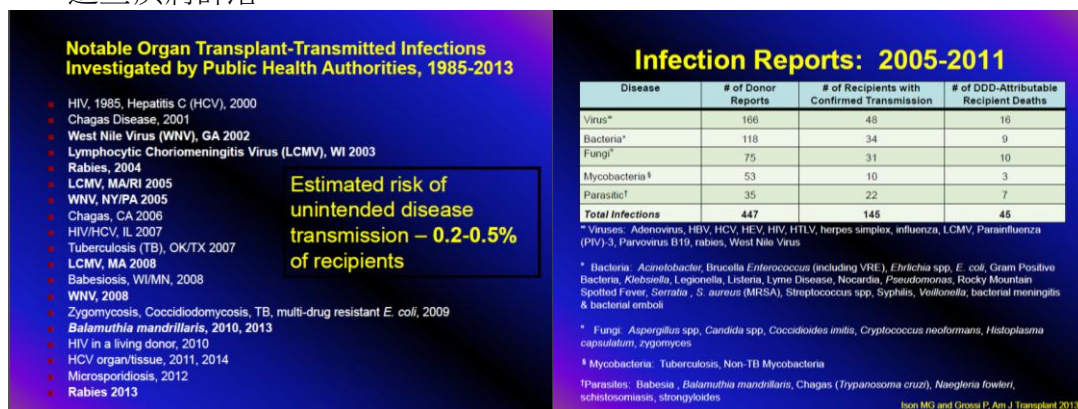


(六) 在器官移植等的新興感染-一個尚未被充分認識的傳染模式(Session 13.003)

所有的人類器官的醫療產物，包括血液、實質器官、細胞或其他的組織，都可能從捐贈者到受贈者造成移植的感染。儘管是低風險，透過血液或血液製品所造成的移植感染數量也因為移植的數量龐大而可觀，像是單就美國就有超過2千萬次的進行。而每年在美國的實質器官移植則只有2萬8千例，移植造成的傳播群聚常常容易被報告出來及明顯，因為受贈者的免疫抑制情形因此容易因捐贈者的感染而造成併發症的發生。

美國CDC有研究在受贈者發生由捐贈者來源的感染群落數量有增加的趨勢，寄生蟲、細菌及病毒透過感染的捐贈者傳播給受贈者，造成受贈者的疾病與死亡。在某些個案中，像是帶有H I V或是B，C型肝炎，因為確認了傳播的風險而改變了捐贈者的篩檢，讓捐贈更加地安全。然而僅有非常少數的病原利用實驗室檢測，而不是依靠流行病學風險評估。在這些因移植所造成的群落中，許多感染的捐贈者是無症狀的，所以藉由症狀來做篩選是困難的。透過移植所造成的感染在診斷上也十分困難。

最近與移植相關的腦炎個案，包含西尼羅河病毒、狂犬病病毒、淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒與巴氏阿米巴，凸顯了在檢測這些相關感染的挑戰。特別是對於移植，在許多這些群落當中，由於疾病的罕見性造成延誤診斷、受贈者們在地理上的距離以及在缺乏提示識別的情況下，所以在鑑定病因上是複雜的。在全球的層級來看，「移植旅遊」未來將更難以識別。對於可能的威脅，其可追溯性及國際網路的相互聯繫是基本需求，像是「WHO NOTIEY project」。建立監測系統用於受贈者的疾病建檔，包含醫師的聯繫，管理捐贈的機構以及公共衛生當局，也將可能快速發現及調查這些疾病群落。



參、心得建議：

世界各國從這幾年的新興傳染病疫情中學習到一體化健康(One Health)的重要性，不論是新興傳染病或是抗生素抗藥性的問題，都具有人畜共通的特性。也因此，在疫情監視與問題解決的同時，不再只侷限於原本的監測系統與資訊，更希望能從動物與環境的健康層面進行了解與改善。

從這次的會議當中我們可以學習到，雖然不同國家有其流行的傳染病與特性，但是因為全球人才交流頻繁，食品與野生動物的跨國販售，跨國工作以及航空旅行所帶來的傳染病威脅，使得傳染病的傳播減少了地理屏障、也縮短了距離。

於是，監測系統不再只侷限於單一型態，訊息交流也將擴大至各個層面，防疫也該全球合作。從伊波拉疫情的因應作為看到許多新興傳染病都是透過國際合作方式進行處理與防止擴散，進一步有參與的國家進行各項研究並分享成果。如此一來，才能「知己知彼、百戰百勝」。

或許台灣因為特殊的國際定位，使得我們在重大的團隊合作上無法有參與的空間，但是我們仍沒有在國際防疫上缺席，且持續透過各種管道跟上世界的腳步。參與研討會可以讓我們了解各個國家所面臨到的問題以及在相關議題的處置，進而對照我國的情況來加以討論與改進。

因為我國的國土面積小以及訊息傳遞迅速，在防疫作為上相對容易落實，這是我們的優勢。而在檢驗上，雖然會議中所提倡的行動實驗室對於高病原性疫情的檢驗較具優勢，但是目前的台灣已成為一日生活圈，透過便捷的交通已可達到迅速檢驗的目的。但是當可支應的經費很難追上檢驗成本與技術開發的花費時，規劃的方向就變成如何進行檢驗工作的分配與資源、成果的共享。

國與國之間的聯繫要達到訊息交流的公開與透明實屬不易，牽涉到許多國情與政策層面的差異，但是站在公共衛生的立場，各國仍努力為之。從我國這幾次的食品安全事件可以了解，不同的層面有不同的法規與機關管轄是可以理解的，但是反向思考，就同一個受轄單位而言，不同的主管機關是否需要適時地進行訊息的交流與資訊的串聯。

運用在傳染病防治上，除了落實由中央到地方以及從地方到各個執行單位的直項訊息鏈的傳遞外，還需要提供各個執行單位間橫向的訊息聯絡管道，以利同儕交流，如此一來在面對異常事件發生時，應可提升第一線的正確作為與降低錯誤的決斷。

這次在食媒性病原監測的觀摩上，對於英國與歐盟能有效掌握人類與動物的沙門氏菌流行特性感到十分欽佩。當我們能夠掌握一個病原基本的流行病學資訊作為調查基礎時，才能在疑似群聚中找出問題並推論感染來源。我對於他們如何與養殖與畜牧業者做良性的合作感到興趣，是否別單以法規或刑責來規範業者，採行另一種合作與獎勵制度，反而會促進業者的自我提升與減少疫情的隱匿，這是值得思考的地方。

肆、 参考文献：

1. T. Gaydos. A pilot study evaluating the level of antimicrobial resistance in Salmonella and Campylobacter isolated from poultry farms (Session 11.004). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:50.
2. A. Gerilovych. Development of the multiplex PCR for detection of the food-borne pathogens in feed-stuff raw (Session 23.116). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:163.
3. D. Mueller-Doblies.Threat awareness and mitigation strategies for potential epidemic Salmonella in the United Kingdom (Session 22.120). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:104.
4. R. Laxminarayan. Global spread of antibiotic resistance (Session 07.001). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:47.
5. D. K. Warren. Emerging medical device-related infections around the world (Session 13.004). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:55.
6. S. Ruangchan. Clinical manifestations and susceptibility testing of Salmonella typhito ciprofloxacin, from the second outbreak of typhoid fever in Songkhla province of southern Thailand (Session 23.112). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:162.
7. H. de Clerck. From the frontline of the Ebola crisis (Session 02.003). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:41.
8. O. Tomori. Ebola and its spread in West Africa (Session 15.001). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:56.
9. C. Althaus. Ebola virus disease outbreak in Nigeria: Lessons to learn (Session 18.001). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:58.
10. A. Duse. Challenges and controversies in the 2014 West African Ebola virus outbreak response (Session 03.001). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:41.
11. Z. Memish. MERS-CoV (Session 01.001). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:40.
12. K. Olival. Why did the camel kiss the bat? The ecology and animal origins of MERS-CoV (Session 02.001). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:40.
13. W. Karesh. Ebola, SARS, MERS, oh my, can we limit outbreaks? (Session 08.003). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:48.
14. P. Caceres. Launching of the new OIE global wildlife disease reporting system: World Animal Health Information System (WAHIS) (Session 14.001). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:56.
15. M. Koopmans. Laboratory preparedness for Ebola and MERS-CoV (Session 02.002). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:41.
16. G. Ippolito. Mobilization of samples and biocontainment laboratories for the diagnosis of risk group 4 agents in outbreak response (Session 15.003). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:43.
17. M. Kuehnert. Emerging infections in transfusion and transplantation—An under-recognized mode of transmission (Session 13.003). In program and Abstracts of International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014.Vienna, Austria; 2014:55.