

出國報告(出國類別:研習)

赴日本國立感染症研究所
研習新興傳染病、疫苗可預防疾病
研究成果與經驗交流

服務機關：行政院衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：周志浩副署長、吳和生主任等 16 人

派赴國家：日本

出國期間：民國 104 年 9 月 9 日至 9 月 12 日

報告時間：民國 104 年 11 月 10 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，台日雙方自 100 年起每年簽訂服務協議書，至今年已簽署第 5 次、共 8 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 10 日至 11 日假東京召開，本次共有「新興再浮現傳染病」、「疫苗可預防疾病」和「合作研究計畫報告」等三項主要議題，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
三、	雙首長會議	19
四、	拜會日本交流協會	19
參、	心得與建議	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。本次討論「新興再浮現傳染病」、「疫苗可預防疾病」和「合作研究計畫報告」等三部分議題外，期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
9/09	啟程	台北-東京	去程
9/10	研討會	東京	研習
9/11	研討會	東京	研習
9/12	返程	東京-台北	返程

二、本次研習內容重點摘錄

(一) 新興再浮現傳染病-1

第一部分由NIID的所長 Dr. Ichiro Kurane 介紹NIID在日本新興傳染病整備計畫中擔任的角色，NIID於1947年成立，其設有2個辦公室與 Leprosy 研究中心，員工共計488人。整個新興傳染病整備網絡包含日本厚生省、NIID、各縣衛生部門、地方衛生部門、醫院與檢疫單位。而NIID的角色是經由監測病原、實驗室診斷與預防接種計畫三個方面，提供科學證據給日本政府擬訂疾病防治計畫。

接著他介紹了幾個近年日本發生的新興傳染病及其相關的整備作為，包括發熱伴血小板減少綜合症(Severe fever with thrombocytopenis syndrome, SFTS)、登革熱、中東呼吸症候群冠狀病毒感染症(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) 與伊波拉病毒感染，並介紹其於2015年8月7日指定設置之生物等級第四級實驗室，總結是應透過持續加強國內各單位與國際合作，才能有效防治新興傳染病。

本署楊靖慧組長則介紹台灣新興傳染病與流感大流行的整備作為，主軸為行政院核定的「我國因應流感大流行準備第一期與第二期計畫」，包括監測國內外相關疫情資訊、設置研究檢驗中心、邊境檢疫政策、防疫物資儲備與設置傳染病醫療網等作為，並以伊波拉與MERS疫情因應為例，與日方分享我國之整備作為。

接著由日本 NIID 的 Dr. Tomoe Shimada 做 2014 年日本登革熱的流行病學之介紹，其中提到 2014 年 8 月 27 日日本官方公布 70 年來第一例本土病例，首例是一名少女，於暑假期間偕同學經常造訪代代木公園，兩位同學也亦出現發燒等不適症狀，證實感染登革熱，日本去年一共有 340 例登革熱，其中 178 例為境外移入，162 例本土病例，只有一位併發登革出血熱。162 位本土患者中，59%為男性，中位數年紀為 27 歲，其中 85 位(52%)為 10-29 歲，49 位為學生。在到過代代木公園的風險族群，有 5%的人血清學調查為陽性反應，其中半數沒有症狀，在群聚發生期間，日方曾在代代木公園發現帶有登革熱病毒的病媒蚊，並曾關閉代代木公園。綜上，2014 年日本登革熱感染病患多為年輕人，講者建議提升年輕族群對登革熱感染的認知，提供一般民眾登革熱和病媒蚊資訊，加強臨床醫師對登革熱的診斷能力。

疫病無國界，新興傳染病未來仍將不斷突破疆界，尤其是不顯感染比率高的登革熱。登革熱防疫需要臨床醫師密切合作，即使在 TOCC 無特殊線索，希冀臨床醫師對於登革熱或其他傳染病保持高度警覺，盡快為病患找出感染病原，然後結合流行病學之分析和資訊，及時進行防疫作為以控制群聚，避免感染個案增加，日本疫情雖不若南方國家嚴重，但是 2014 年代代木公園登革熱事件之調查與介入，提供了我們很好的參考和學習機會。

本署魏欣怡醫師分享登革出血熱個案臨床表現分析及探討死亡之風險因子之研究，2014 年本土登革熱疫情為有紀錄來最為嚴峻之一年，登革出血熱(Dengue hemorrhagic fever, DHF)及登革休克症候群(Dengue Shock syndrome, DSS，以下兩者合併簡稱 DHF/DSS)，其人數和死亡數僅次於 2002 年。為符合世界趨勢及防治需要，本署於 2015 年 5 月 1 日起刪除 DHF&DSS 通報及相關內容，並參考 2009 年 WHO 嚴重登革熱條件新增警示徵象及重症診斷條件。介紹之報告為分析 2014 年 DHF&DSS 之臨床特性，並為連結新舊定義轉換之差別，以嚴重登革熱病例定義去分析 DHF/DSS 臨床表現與是否死亡之差異。提供醫師臨床診療和基層公共衛生人員防疫之參考。透過法定傳染病系統，收集自 2014 年 1 月 1 日起至 12 月 31 日之間發病之 DHF&DSS 個案之病歷，分析性

別、年齡、發病至通報日距、發病至住院日距、自述是否曾感染登革熱、是否有潛在疾病、是否有警示徵象、及住院 24 小時內出現重症，以卡方統計上述變項是否為死亡之風險因子。136 位 DHF&DSS 患者中有 67 位(49.2%)男性，平均年齡為 66 ±17.1 歲，100 位(73.5%)有潛在疾病，7 人(5.1%)自述曾經感染過登革熱，符合登革熱重症者 58(42.6%)人，共 20 人(14.7%)死亡。我國登革出血熱病患多為年紀大且有潛在疾病，出現登革熱重症為最重要之死亡之風險因子。建議臨床在登革熱疫情嚴峻時，優先處置重症病人，以降低其死亡風險。

下一部份由 NIID 的 Dr. Shigeru Tajima 介紹近年來日本境外移入的登革熱病例數逐年上升，最近幾年甚至有超過每年 200 例的境外移入登革熱病例數，且大部分的病例是由亞洲輸入的，雖然登革熱感染流行發生在非洲，但是關於登革病毒基因的資訊卻非常有限，日方分別於 2008 年從一位至象牙海岸共和國旅遊及 2010 年一位至坦桑尼亞旅遊的病人中分離到兩株第三型登革病毒株，這兩株病毒株屬於 DENV-3 genotype III，與 2004 年的沙烏地阿拉伯病毒株相似性最高。日本於去年 2014 年 8 月到 10 月確認了本土的第一型登革病毒感染，距離上一次登革熱流行已經 70 年，在 12 例本土病例中，有 11 例的 E gene 序列相同 (Yoyogi group strain)，其中包括第一例在代代木公園感染的病例，剩下的 1 例 (Shizuoka strain) 序列則與這 11 例不同。我們也完成了 6 株本土 DENV-1 病毒株的全基因序列，包括 5 株 Yoyogi group strain 和 1 株 Shizuoka strain。在這 5 株 E 基因序列相同的 Yoyogi group strain 中，有 2 株的非結構蛋白編碼區的核苷酸序列不同，而其中 1 株與第一例病毒株的氨基酸序列不同，此結果顯示這些病毒株的傳播歷史不同，同時也發現 Shizuoka strain 和第一例病毒株有 18 個胺基酸序列的差異。

接著由本署楊正芬副研究員演講 Molecular epidemiology of arboviruses in Taiwan 之講題，過去二十年，每年都在南台灣造成本土流行，本次報告 2011 年到 2015 年台灣境外移入及本土登革熱病例監測結果，分子流行病學的結果顯示，每年的本土流行都是由不同血清型和基因型的病毒株所引起，當本土流行結束時，引起流行的病毒株

也隨著消失。此結果顯示，藉由頻繁的經貿交流和全球旅遊，持續由鄰近的東南亞國家引進眾多登革病毒株，是造成台灣每年本土流行的主要原因。屈公病是新興再浮現蟲媒病毒傳染病，在最近幾年通常造成大規模的流行。台灣首例境外移入的屈公病例是於2006年被確認，從2006年到2015年，總計有82例境外移入屈公病確診病例。76%的病例是經由主動監測系統通報的，87%的病例是在發病七日內通報的，因此屈公病毒的分離率高達76%。總共完成59株屈公病毒的結構基因全長序列，分子流行病學的分析顯示，來自馬來西亞、泰國、孟加拉和印度的屈公病毒株，都屬於東/中/南非洲基因型(East/Central/South African genotype)，來自菲律賓的屈公病毒株都屬於亞洲基因型(Asian genotype)，來自印尼和新加坡的屈公病毒株則兩種基因型都有，而在過去十年內，台灣並未發現本土屈公病例，以上結果即為關於流行於台灣和東南亞國家的登革病毒株以及屈公病毒株的地理分布和傳播動態的最新資料。

接著由本署陳典煌博士報告“Evaluation of Pyrethroid Efficacy for Control of Dengue Vector Mosquitoes in Taiwan”。主要報告的內容是偵測南部地區埃及斑蚊 voltage-gated sodium channel 基因的活性位置發生的 knockdown resistance 突變，在2014年9-11月以及2015年4月於台南以及高雄採集埃及斑蚊，之後進行 VGSC 基因的突變點偵測。結果顯示在2014年於台南採集到的蚊子主要的突變位點在 S898P 以及 V1016G 這兩個突變位點，在高雄採集到的蚊子則是以前鎮區的病媒蚊有較高的突變比例。在2015年4月採集的蚊子檢體中發現突變點的位置發生變化，以 F1534C 的突變最多，而偵測到此突變點的蚊子主要集中於台南市。在高雄採集到的蚊子則是發現突變率全都降低，此外，我們在台南市以及高雄市亦發現有 S898P 以及 V1016G 雙突變的蚊子出現。我們也偵測到 S898P+V1016G+F1534C 的三個突變點蚊子，這些蚊子的基因型皆為異型合子。而日方的代表 Dr. Takashi Tomita 則是報告了他們所開發偵測突變點的新方法，他們建立野生型以及各個突變型的重組 DNA，在利用相對應的探針進行偵測，如果是利用野生型的探針，碰到有突變的位點則無法順利黏合，此時 melting curve 便會出現差異。經由這些 melting curve 的不同可以判斷出待測檢體是否有突變點存在，以

及此突變點是同型合子還是異型合子，經由多種重組 DNA 以及檢剃得測試，此新方法皆可順利找出突變點，日方開發的新發法可以有效率地達到快速及大量篩檢的目的。

(二) 新興再浮現傳染病-2

研討會進行到下午，雙方討論狂犬病以及 HIV/AIDS 之問題，首先由本署鄔豪欣醫師報告台灣動物狂犬病民眾遭抓咬傷之分析，我國自 1961 年後即無犬類狂犬病個案，農委會自 2012 年委託台灣大學及屏東科技大學針對野生動物展開疾病監測計畫，2013 年 6 月發現自 2012 年以來 3 隻無明確診斷之鼬獾檢體呈狂犬病陽性結果，此後除鼬獾外，陸續各有 1 隻錢鼠及一隻遭受鼬獾咬傷之幼犬也被診斷出感染狂犬病，並於 2014 年 12 月發現首隻感染狂犬病之白鼻心。至 2015 年 8 月 20 日止，共發現 482 隻陽性鼬獾及 5 隻陽性白鼻心。一些非洲、歐洲國家以及中國大陸曾報導鼬獾族群之狂犬病，但僅有中國報導過鼬獾造成之人類狂犬病病例，這些大多為於自宅接觸到鼬獾之居民、捕捉或販售鼬獾之獵人，以及偶然接觸到鼬獾之農夫，目前僅有一例白鼻心造成之人類狂犬病個案，同樣也在中國出現。為瞭解台灣民眾與此兩種動物接觸情形之差異及找出遭狂犬病帶原動物抓咬傷之高風險族群，故利用狂犬病疫苗登記系統及鼬獾抓咬傷保平安專案之資料，針對 2012 年 5 月至 2014 年 12 月間因接觸鼬獾及 2014 年 1-12 月間接觸白鼻心而接受至少一劑狂犬病暴露後預防性疫苗注射之民眾以一半結構性問卷進行電話訪問了解其基本資料、暴露之情形、動物之狀況。共收案 113 人(鼬獾暴露者 89 人，白鼻心暴露者 24 人)，其中 77(68%)為男性，平均年齡 51 歲(範圍 9-86 歲)，農夫 31 人(27%)為最常見之職業，激怒性行為為最常見之暴露原因。與鼬獾暴露者相比，白鼻心暴露者男性比例較多且較為年輕，而鼬獾暴露者則較常遭到下肢抓咬傷以及有較高比例因非激怒性行為而遭受動物攻擊。建議應針對接觸狂犬病保毒宿主有較高風險之族群加強相關衛教，避免激怒性行為。

在日本狂犬病部分，在日本人與動物的最後一個狂犬病案例分別發生在 1956 及 1957 年，之後即未再有任何案例報告。然而 2006 年 11 月分別於京都及橫濱自境外移入 2 例

狂犬病案例，由於日本政府依據狂犬病預防法（厚生勞動省 MHLW，1950）、傳染病防治法（MHLW，1998年）及家畜傳染病防治法（農林水產省 MAFF，1951年）建立強化各政府間狂犬病之防疫準則及診斷實驗室網絡之框架，透過包括中央與地方醫師及獸醫對於預防狂犬病方面所做的努力，以及日本國立感染症研究所（NIID）根據 2001 年（MHLW）狂犬病診斷與醫療指導原則，做出快速與早期的診斷，使境外移入之人類狂犬病案例均成功處理並獲有效控制。有鑒於臺灣再度出現野生動物狂犬病，日本政府分別於 2013 年強化原有狂犬病應變計畫及 2014 年協調各部門實驗室網絡，持續進行動物狂犬病之監測工作，其中野生動物監測依風險程度分：首要監測對象為浣熊、浣熊犬、紅狐及小印度獾，其次為獾、果子狸、西伯利亞黃鼠狼及貂，再者為蝙蝠，以證明日本確實維持無狂犬病之狀態。

在日本動物狂犬病診斷的實驗室網絡包括 NIID、7 個區域性診斷參考實驗室（RS）（分別位於東京、岩手、京都、廣島、愛知縣、德島縣及長崎等）與 78 個地方公共衛生研究所（IPN）、各市立動物控制機構及各動物醫院；其中 NIID 負責，包括標準的診斷（如直接螢光抗體法 DFA、免疫化學染色髮 IHC、RT-PCR、realtime PCR 等等）、提供區域參考實驗室陽性對照、診斷品質之管控、野生動物診斷技術之研發，以及強化與國外狂犬病控制之技術合作；而區域性診斷參考實驗室與地方公共衛生研究所則負責建立診斷技術、動物隔離觀察、標準流程與診斷程序之評估，以及遇有可疑病例時應向 NIID 及中央政府報告等重要防疫工作。

接著就 HIV/AIDS 進行討論，日方報告 1985 - 2014 HIV/AIDS 通報個案之流行病學分析，日本於西元 1984 年展開全國性的 HIV/AIDS 監測，此為一被動性監測，乃是由醫師於診斷後必須依進行通報，通報系統的資料包括通報個案基本資料（但並不包含可供辨識個案身分之資料）、疑似感染途徑與感染地點、症狀表現、症狀出現日、診斷日、AIDS 之表現、國籍與居住地。監測資料顯示日本每年之 HIV 通報個案逐年上升，並於 2008 年達到高峰，自此每年 HIV 均通報約 1500 人，其中約 30% 初通報時即為 AIDS 個案（每年約通報 400 名 AIDS 個案），至 2015 上半年度累積約 2 萬 5 千名感染者，對此趨勢

日本 NIID 建議應針對高風險族群加強宣導並增加 HIV 篩檢之可近性。通報 HIV 者以男性居多佔約 88%，其中 7 成為 MSM 族群，年齡分布主要介於 20 至 40 歲之間，而年紀於 20 至 30 歲之族群通報上升趨勢最為明顯，通報個案多為日本本國籍比例也逐年上升，通報 AIDS 者也以男性居多，佔約 9 成，其中 6 成為 MSM 族群，而與通報 HIV 族群相較，AIDS 通報族群的年紀稍長，多為 25 歲以上，此差異可能與延遲診斷有關。隨著增長，異性戀族群之比例也逐漸增加，特別是 45 歲以上之族群。目前日本的 HIV 防治面臨三項問題：1. 早期診斷、警覺性不足，有許多個案初次診斷時已經進展至 AIDS，顯示，許多個案並不知道自己已經感染；2. 醫療花費增加：目前日本已累積超過 25,000 名個案，而這些這案皆須接受終生抗病毒藥物治療，對於日本的醫療花費是一項負擔；3. 與終身接受抗病毒藥物治療相關之議題：可能會產生抗藥性之病毒株或有些病人會出現神經認知之併發症。

(三) 疫苗可預防疾病

這部分就臺灣與日本的麻疹消除經驗做討論，本署由林福田技正報告，日方由 Dr. Makoto Takeda 報告，我國自 1985 年起將麻疹列為報告傳染病，並於 1978 年開始將麻疹疫苗納入常規疫苗接種項目，提供滿 9 個月、15 個月幼兒各接種 1 劑疫苗，惟因實施初期接種率不高，於 1990 年之前仍爆發 3 次嚴重麻疹疫情。我國自 1991 年開始推行根除三麻一風計畫，為提升預防接種完成率，於計畫初期採取了許多方法，如 1991 年起針對小一入學新生進行預防接種紀錄檢查及補種，分別於 1992-1994 及 2001-2004 執行大規模 MMR catch-up campaign 活動，以確保 1976 年以後出生世代於滿 1 歲後至少接種 2 劑含麻疹相關疫苗，另為強化及提升及監視系統品質，除建立零病例通報系統外，並要求對通報的疑似個案進行實驗室確診。在完成根除三麻一風第一期計畫時 (1991-1996)，臺灣麻疹已獲得有效控制。我國自 1999 年將麻疹列為法定傳染病，2001 年起開始常規提供第 2 劑 MMR 疫苗，至 2002 年起，通報麻疹個案進行適當疫調及取得適當檢體之比率幾乎均已達百分之百，二劑 MMR 疫苗接種完率也都超過百分之九十六，

基因型證據也顯示，自 2003 年起麻疹病毒的地方流行在已經終止，臺灣麻疹已經消除。為維持麻疹消除成就及防治成果，Taiwan CDC 採取了許多積極防治策略，如運用病毒合約實驗室監測系統計進行主動監視，請移民署每日提供入境資料並與 National Immunization Information System (NIIS) 勾稽，針對 6 歲以下未完成 MMR 疫苗之幼兒，於入境後及時通知地方衛生單位進行追蹤催注。同時也持續加強外國人健康管理，以防堵境外移入個案發生。由於今年國內發生於免稅商店群聚感染事件，在報告結束時，也與日方分享疫情處理經驗，該免稅商店位於台北市區非機場內，平時可能會忽略其感染的風險，當發生疫情時也極容易造成病毒散播，因此，我們建議與外國人頻繁接觸的機構員工，特別是 1981 年以後出生的青年族群接種 1 劑 MMR 疫苗，日方對此感到興趣，並詢問如何要求相關機構員工接種疫苗，我方則說明係請地方衛生單位蒐尋及轉知轄內頻繁接觸外國旅客之商店、旅館及風景名勝等機構，向其說明感染麻疹的風險，且依勞基法規定，雇主對員工的健康負有責任，一旦發生群聚感染事件，不但危及聲譽，更會影響員工得健康。日本於 2001 年發生了極嚴重的麻疹疫情，病例集中於幼兒，總計約有 20-30 萬名個案，基於預防接種率偏低為此次群事件主因，日本隨即針對滿 1 歲幼兒展開全國大規模麻疹疫苗接種活動，並於 2006 年開始推行 2 劑麻疹疫苗接種時程（使用麻疹德國麻疹(MR)疫苗），分別於滿 1 歲及入小學前 1 年各接種 1 劑。2007 年制定「Special Infectious Disease Prevention Guidelines on Measles」，強化監測系統，並針對青少年族群展開為期 5 年的 supplementary immunization campaign 活動，有效提升群體免疫力，此後日本麻疹獲得有效控制，自 2009 年起日本通報麻疹個案數明顯下降，2015 年至第 34 週，通報個案數僅 27 例，創下歷史最低，2015 年 3 月世界衛生組織西太平洋區署麻疹消除證明委員會確認日本達成麻疹消除目標，顯示日本已經有超過 12 個月以上沒有本土的麻疹流行。另分析 2007-2014 年的麻疹病毒基因型資料也顯示，本土流行基因型 D5 至 2010 年就沒有再被檢測出來，另因為 2014 年有 261 名個案檢測為 B3 基因型，針對當年所有 B3 基因型個案進行分析，從流行病學及基因學證據亦顯示 B3 非本土流行基因型。而針對 2014 年 D8 基因型個案進行類似分析，也得到相同

結論，即 D8 非本土流行基因型，因此，從流行病學及基因型證據都證明日本麻疹已經消除。

接著繼續由林福田技正與日本 Dr. Yoshio Mori 就臺灣與日本的德國麻疹及先天性德國麻疹症候群(CRS)之防治策略做討論，我國在 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，惟因本項接種計畫係採自願接種方式，推行初期接種率並不高，為育齡婦女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，我們採取的策略是選定目標族群，要求地方衛生單位協調轄內與婦女有關之組織、行業進行催注活動，另請婦科、產科醫師提醒育齡婦女接種疫苗。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，自 1994 年至 2008 年只有 5 例 CRS 確定個案，且其中 4 例的媽媽均為外籍配偶，自 2009 年迄今都沒有 CRS 確定個案發生。為了提升育齡婦女 MMR 疫苗接種完成率，我國持續提供 1971 年以前出生未接種疫苗世代育齡婦女免費接種 1 劑 MMR 疫苗，1971 年以後出生持德國麻疹抗體陰性報告者亦可免費接種 1 劑 MMR 疫苗，另目前正規劃針對孕婦產檢德國麻疹 IgG 陰性之孕婦於產後進行追蹤催注。為加強 CRS 主動監視，除已透過出生通報系統針對通報有 CRS 相關缺陷之新生兒調閱病歷由防疫醫師僅行審查，針對國民健康署提供聽損確診個案調取新生兒篩檢血片剩餘檢體檢測德國麻疹 IgM 抗體，目前正規劃運用健保門住診資料檔，選定 CRS 較常見之臨床症狀條件，搜尋 1 歲以內嬰兒符合所篩選條件健保診斷碼之個案調取新生兒

篩檢血片剩餘檢體檢測德國麻疹 IgM 抗體。簡報後，日方 NIID 對於育齡婦女接種政策及血清抗體盛行率調查結果表現出高度興趣，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：(一) 有關育齡婦女接種 MMR 疫苗之收費問題，為鼓勵育齡婦女接種 MMR 疫苗，凡 1971 年以前出生或 1971 年以後出生有德國麻疹抗體陰性證明者皆可施打 1 劑免費 MMR 疫苗，前往衛生所接種完全免費，至合約醫療院所接種僅受掛號診察費。(二) 有關 1971-1976 出生女性於國三接種 1 劑德國麻疹疫苗之接種率問題，依據相關文獻指出該世代於國三接種 1 劑德國麻疹疫苗，因於學校集體接種，接種率非常高，應有超過 95%且接近 98%。另 2001-2008 年針對孕婦產檢德國麻疹 IgG 抗體檢測結果之研究資料顯示，1971-1976 出生育齡婦女雖僅於國三接種 1 劑德國麻疹疫苗，但其於懷孕時之德國麻疹抗體陽性率仍接近 94%，顯示接種 1 劑德國麻疹疫苗即可獲得很好的免疫反應，且比麻疹可維持較長時間的免疫力。

日本於 2006 年起開始針對 1 歲及 5-6 歲幼兒個接種各接種 1 劑 MR 疫苗，針對德國麻疹及 CRS 建立 case-based 的監測系統，之後從 2008-2011 年每年通報的麻疹個案數都很少，但在 2012-2013 年則爆發德國麻疹大流行，2013 年總個案數高達 13,444 例，此次疫情主要發生於東京、大阪及鄰近區域等人口密度較高地區，77%的個案為男性，男性個案集中於 20-50 歲，女性個案則集中於 20-30 歲，經分析不同性別、世代接種史，發現與特定年齡、性別族群接種率偏低有關。另依 2014 年全國德麻血清抗體陽性率統計資料，女性在各年齡層都維持較高抗體陽性率，但 30-50 歲男性之抗體陽性率則低於 80%，顯示 30-50 歲男性仍為感染德國麻疹之高風險族群。經分析 2012-2013 年德國麻疹流行之感染途徑，有一半以上個案是在職場被感染，顯示控制病毒於工作場所散播對於日本德國麻疹之重要性，特別是本次流行造成 45 例 CRS 個案的發生。日本於 2014 年擬定德國麻疹防治計畫，所採取策略包括：二劑常規疫苗接種率達 95%以上，鼓勵醫護人員、育齡婦女及其另一半自行接種疫苗，強化監視系統，將通報時效從 7 天縮短為 24 小時，針對所有通報個案要求實驗室確診，鼓勵民眾檢測德國麻疹 IgG 抗體。希望透過這些防治策略的實施，於 2020 年達成日本舉辦奧運及完成德國麻疹消除之目標。

接著由本署許家瑜助理研究員介紹我國侵襲性肺炎鏈球菌感染症(IPD)現況，我國自2007年10月起推行75歲以上老人公費接種PPV23，隨後在2009年7月起，陸續針對5歲以下高危險及中低收入以下家庭之孩童展開公費PCV接種計畫，並於2013及2014年間針對1-5歲族群進行大規模補接種計畫，最後在2015年1月將PCV13納入我國幼兒常規接種時程。隨著不同時期疫苗政策的推行，除了顯見個案數出現下降外，血清型別盛行情形也隨之變化，其中可被疫苗所涵蓋之型別佔比及發生率逐年下降，但非疫苗涵蓋之型別佔比及發生率則逐漸上升。鑒於PCV13常規接種時程之導入，為評估肺炎鏈球菌疫苗成效並適時修訂防治政策，現階段仍應持續監視國內IPD發生情形及肺炎鏈球菌血清型別之變化。隨後由日方NIID監測中心處長Dr. Kazunori Oishi分享其國內IPD現況，日本自2010年11月起補助幼兒接種PCV7，並自2013年4月起以3+1劑的形式納入常規接種時程，並於同年11月由PCV13取代PCV7。為監視IPD發生情形，日本於2008年至2013年間挑選10個行政區進行主動監視(active population-based surveillance)，並於2013年4月建立全國IPD病例監視作業(case-based surveillance)。從監視結果中可以發現未滿5歲幼兒之PCV7血清型別發生率於2010年至2013年間大幅下降98%，全年齡發生率自2010-2012約下降60%，但2013年以後無明顯變化。從監視資料中亦可以發現，自2013年導入PCV7及PCV13常規接種後，幼兒及成人均出現serotype replacement現象，但非PCV13涵蓋型別之發生率尚無明顯變化。最後介紹目前正利用PspA蛋白作為疫苗研發目標，期能解決無法被現役多醣體疫苗涵蓋之型別所引起之疾病。處長亦順勢詢問我國幼兒族群中血清型別3之盛行情形，許家瑜助理研究員回覆其並非幼兒常見血清型別。

(四) 台日合作計畫

研討會進入第二天，就本年度台日雙邊合作計畫做討論，依序就輪狀病毒、痢疾阿米巴、分枝桿菌以及百日咳研究做介紹。

輪狀病毒是兒童腹瀉感染住遠與死亡的主要致病病原，自2006年起2種疫苗-GSK生產的單價疫苗與MSD公司生產的5價疫苗，開始陸續在全球多個國家使用，並在多國評估

可以有效降低 5 歲以下兒童急性腸胃炎及輪狀病毒感染住院與死亡人數。但在近幾年全球輪狀病毒監測發現，許多國家在疫苗服苗政策開始後出現主要流行輪狀病毒株改變。日本目前還未將輪狀病毒疫苗放入國家免疫計畫中，現階段部分地方政府提撥經費補助孩童服用輪狀病毒疫苗，初估至 2014 年底孩童的服苗率約 47.6%。自 2011 年起開始疫苗 Pre-licensing 測試、QC 測試，2012 年開始建置全國共 12 家輪狀病毒監測點，教育監測醫院點收集個案檢體，以建立並評估監測與實驗方法、及監測病毒株變化；未來於 2015-2016 年將設立以定點監測醫院收案，進行疫苗效力評估計畫。

在 2011-2013 年間，輪狀病毒檢出陽性率約 45-49.9%，2012-2013 年主要流行病毒株以 G1P8 為主，佔 58%(62/107)，2013-2014 年病毒以 G2P4 為主，佔 50%(7/14)，收集的輪狀病毒株以全基因定序方法發現基因重排之新種 G1P8 DS-1 like 病毒株在全日本國內境內流行，後續研究將與台灣及亞洲區監測比較，是否有相同病毒株轉換流行情況。

寄生蟲的研究合作計畫報告單元，首先由日方資深研究員 Kumiko TSUKUI 博士報告「由阿米巴臨床分離株的比較基因組確認一個與毒力相關的 AIG1 基因 (Identification of an AIG1 gene as a novel virulence associated gene by comparative genomics of *Entamoeba histolytica* clinical isolates)」。

內容如下：她先簡介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。並說明痢疾阿米巴影響宿主細胞的毒力因子可能為糖解酶、蛋白酶、阿米巴對宿主細胞的貼附、阿米巴對宿主細胞的吞噬作用，以破壞宿主組織。並報告痢疾阿米巴感染在日本有逐漸上升的趨勢。為了發現相關的毒力基因，他們比較了日本無症狀病人蟲株 KU27 及大腸炎病人蟲株 KU50 的基因組，發現蟲株 KU27 的 EHI_176590 基因有 deletion 的現象，並以 34 個大腸炎病人蟲株及 34 個無症狀病人蟲株來證實這個發現。這個 EHI_176590 基因被發現是屬於 AIG1 蛋白基因 family 的一員，並以 western blotting 證實蛋白存在於無症狀病人蟲株中的比例較低。此 AIG1 蛋白可凝集紅血球並位於細胞表面，產生 1.5 um 的管狀凸起(filopodia)。未來希望找出更多與痢疾阿米巴毒力有關的因子。隨後由國立陽明大學熱帶醫學科副教授嵇達德報告「痢疾阿米巴臨床分離株遺傳多樣性及藥物

作用機制之研究 (Study of genetic diversity and drug action mechanisms of *Entamoeba histolytica* clinical isolates)」。內容如下：阿米巴症是痢疾阿米巴所引起的原蟲疾病，廣泛分布於世界各地，可引起嚴重痢疾或侵入性的疾病，每年約有 10 萬個病患死於痢疾阿米巴。研究阿米巴蟲株的變異可以幫助由遺傳信息中調查致病因子和耐藥性。新的痢疾阿米巴臨床株 TCDC-2126 已由經標準治療後仍無症狀的外國勞工中分離出來。TCDC-2126 的 tRNA -STR 基因型不同於另一個臨床株 TCDC-1198，將可用於痢疾阿米巴藥物耐受性的研究。他們並已測試痢疾阿米巴臨床株和標準株 HM1-IMSS 的巴龍黴素和甲硝唑耐受性。發現兩種藥物臨床株皆較標準株更有耐受性。巴龍黴素可能引起痢疾阿米巴的細胞壞死，而甲硝唑則可誘導細胞凋亡。因此，將進一步以蛋白質組學技術來探討巴龍黴素對痢疾阿米巴的藥物作用機制。研究痢疾阿米巴的致病性和耐藥性將有助於抗阿米巴藥物的開發，有利未來阿米巴病的治療和控制。

分枝桿菌方面有兩項合作計畫：

1. 結核病抗藥性機轉、病理及基因體研究：

雙方針對 isoniazid (INH) 抗藥性及與 ethionamide (ETH) 間交互抗藥性之分子機轉進行研究。由 INH 及 ETH 抗藥菌株的基因突變特性分析初步發現：(1) 具 INH 高濃度抗藥的北京型結核菌，其與 ETH 交互抗藥性與 *inhA* C-15T 位點的突變有顯著的相關性；(2) 與 INH 高濃度抗藥相關的 *katG* S315T 突變，發現 ETH 抗藥性與 *katG* S315T 位點的突變，無論是與北京型及非北京型菌株皆具有顯著的相關性。結果顯示，北京型與非北京型菌株在造成 INH 抗藥機制上可能有所不同。此外，日方發現 5 個新 *katG* 基因抗藥相關之突變位點，將有助於抗藥分子快速檢測法之設計。

2. 人類免疫缺陷病毒(HIV)感染個案鳥型分枝桿菌群盛行率調查：台方分析 286 位 HIV 陽性個案發現：此研究群組合同性性行為者 216 (75.5%) 人、異性性行為者 27 (9.4%) 人、雙性性行為者 20 (7.0%) 人及注射藥癮者(不含搖頭族) 者 6 (2.1%) 人。男性及女性 HIV 陽性個案，分別為 276 (96.5%) 人及 10 (3.5%) 人。一般而言，有效的 antiretroviral therapy (ART) 及針對鳥型分枝桿菌群感染之預防性治療，皆可大

幅降低因為感染分枝桿菌群而致病的個案。本研究瞭解台灣 HIV 陽性個案中，鳥型分枝桿菌群的感染率為 8.04%。文獻報導，HIV 陽性個案感染鳥型分枝桿菌群的危險因子，為 CD4 細胞數低於 50 cells/mm³。但是與性別、族群與傳染途徑無關。但是，本研究發現女性感染率似乎較高，但因分析之個案數少，尚無法有定論。日方分享非結核分枝桿菌造成之感染個案有上升趨勢，2014 年預估每 10 萬人口之發生率有 14.7 人。其中，以鳥型分枝桿菌群感染為主(70-80%)，由於與結核病或 HIV 感染個案照護相關，相關調查結果可供公共衛生管理策略之擬定參考。

百日咳研究報告，百日咳由百日咳菌引起，具有高度傳染力，是造成兒童嚴重疾病與嬰兒死亡的主要呼吸道感染。菲律賓在兒童 6、10 和 14 個月大時施打百日咳全菌疫苗來控制百日咳，但是百日咳仍時有發生，主要在小於 6 個月未施打疫苗的兒童。本報告收集 2012-2014 年間 50 個菲律賓兒童的鼻咽拭子檢體，他們因為嚴重呼吸道窘迫而住院，且經由 PCR 確診為百日咳，萃取檢體內的核酸，分析百日咳毒力相關的基因變異及多位點可變數目串聯重複序列 (MLVA, multilocus variable-number tandem repeat)。26 件核酸產出完整的 MLVA 資料，共有 10 種 MLVA 型別，以 MLVA 34 型(MT34) 佔半數，其餘 7 種 MLVA 型別為 MT34 的單位點變異(single-locus variant)，2 種為 MT34 的雙位點變異(double-locus variant)，顯示都是基因上相關的菌株。26 件核酸皆有 ptxP1-ptxA1-prn1-fim3A 的基因變異，而近年日本、台灣和中國流行的百日咳菌有 ptxP3-ptxA1-prn2-fim3A 的基因變異，這個差異可能歸因於使用不同的百日咳疫苗。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，之後在 1997-2000 及 2009-2011 年皆有較大的疫情發生，1992-2014 年共通報 4,627 個個案。此報告分析 1992-2014 年間菌株與毒力相關的 fim3、ptxP、ptxA 和 prn 基因的基因變異、prn 基因的表現、fim 基因的血清型別與菌株的脈衝式電泳圖譜(PFGE, pulsed-field gel electrophoresis)。1997-2014 年，86.5% 以上的菌株都攜帶 ptxP3、ptxA1 和 prn2 基因變異，1992-1996、2011-2014 年 87.8% 以上的菌株攜帶 fim3-1 基因變異，而 1997-2010 年 60.8% 以上的菌株攜帶 fim3-2 基因變異。

2003-2014年，有3株菌株沒有表現prn基因，95.9%以上的菌株表現fim3的血清型。2009年，PFGE型別9803的菌株(相當於歐洲的BpSR2或BpSR3)出現，成為主要的菌株型別，到2014年有減少的趨勢，也許將被新出現的型別所取代。

三、雙首長會議

9月10日中午舉辦雙首長會議，就明年度主題及舉辦時間進行討論。

研討會主題部分，雙方達成下列3項之共識：

- (一) Acute respiratory infection syndrome (Avian influenza in human, MERS, and so on)
- (二) Post-2015 Tuberculosis and Mycobacterium avium complex
- (三) Drug-resistance pathogens in disease control

故明年研討會標題訂為「急性呼吸道疾病、TB 之防治策略及抗藥性」(Acute Respiratory Infections, Post-2015 Tuberculosis Strategies and Drug-resistant Diseases)。舉辦日期雙方訂於明年9月6日(二)、7日(三)在台舉辦。

四、拜會日本交流協會

本屆台日雙邊研討會結束後，周志浩副署長、國合科賴安琪科長與田智方技士前往東京六本木拜會日本交流協會，該協會由代表理事舟町仁志及經濟部副長角田徑子女士接見，周副署長感謝該協會多年來支持台日雙方之合作，並表示我方與日本NIID之合作已十分穩定，惟在政策交流上(如結核病防治等)盼亦可與日本厚生勞動省交流，交流協會表示11月25日將在日本東京召開台日經貿會議，建議本署可提出合作案，如日方同意會正式回復。

參、心得與建議

- 一、本次研討會就「新興再浮現傳染病」、「疫苗可預防疾病」和「合作研究計畫報告」等三部分議題作討論，因為日本於去年發生登革熱本土案例，本年度在「新興再浮現傳染病」一節中也討論登革熱議題，另麻疹與德國麻疹的防治幾乎已成為近年台日雙邊研討會的必討論議題，故日方對登革熱、麻疹及德國麻疹的討論表現高度關切，應是未來雙邊合作之重點。此外，本次研討會與往年不同的是，在議程安排上將報告時間濃縮，第二天下午讓雙方研究人員交換意見並討論未來合作方向，在這個電子資訊往來十分頻繁的時代，能夠真的面對面，甚至到對方的實驗室參觀、實際了解其運作的時間非常難得，未來辦理相關會議建議可納入參考。
- 二、本次研討會各項主題之討論非常熱絡，發表的研究成果及實務經驗交換等皆對與會者之工作助益良多，同時可以感受到，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，雙邊合作計畫確實實質地在進行中。2003年 SARS 爆發時，我國無法立即納入 WHO 之傘下，直到 2009 年加入國際衛生條例，部分問題才獲得解決。基於國際局勢，我國面臨國際合作上的種種困境，但和日方超過 12 年的長期合作，證明傳染病防治是我國參與國際社會的利器，而且面臨新興傳染病的威脅，台灣不能缺席。
- 三、明(105)年第 13 屆研討會將在台灣舉辦，優先主題為「急性呼吸道疾病(含 MERS)、TB 之防治策略以及抗藥性」，這是展現及分享我國於傳染病防治上成就的重要時刻，故建請更擴大邀請專家學者，除日本 NIID 以外，亦能邀請日本厚生勞動省等單位來台做更進一步之資訊交流。

研討會照片







