

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、侵襲性細菌與真菌感 染、病毒性肝炎、疫苗接種不良反應與 救濟、臺日合作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：莊人祥副署長等 21 人

派赴國家：日本

出國期間：民國 106 年 9 月 4 日至 9 月 7 日

報告時間：民國 106 年 10 月 18 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，臺日雙方自 100 年起每年簽訂服務協議書，至今年已簽署第 7 次，共 9 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 5 日至 6 日假東京召開，本次共有「蟲媒傳染病」、「侵襲性細菌與真菌感染」、「病毒性肝炎」、「疫苗接種不良反應與救濟」及「合作研究報告」等五項議題，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、研討會內容重點摘錄	5
三、雙首長會議	20
四、NIID 細菌及病原基因體中心研習情形	21
參、心得與建議	22

壹、 目的

民國 92 年嚴重急性呼吸道症候群(SARS)爆發後，同年由我國亞東關係協會(現為臺灣日本關係協會)及日本財團法人交流協會(現為日本臺灣交流協會)簽署「關於嚴重急性呼吸道症候群(SARS)共同研究瞭解備忘錄」。依據本備忘錄，自 93 年起每年由本署及 NIID 輪流主辦雙邊研討會。本次討論「蟲媒傳染病」、「侵襲性細菌與真菌感染」、「病毒性肝炎」、「疫苗接種不良反應與救濟」、「合作研究計畫」等五部分議題外，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
9/4	啟程	台北-東京	去程
9/5	研討會	東京	研習
9/6	研討會	東京	研習
9/7	返程	東京-台北	返程

二、研討會內容重點摘錄

(一) 蟲媒傳染病

研討會第一個主題為「蟲媒傳染病」，日方主持人為 NIID 病毒第一部部長 Dr. Masayuki Saijo（西條政幸），我方主持人為三軍總醫院張峰義教授。

首先由本署黃詩淳技正報告臺灣登革熱歷年流行病學概況及我國防治策略與作為，受到東南亞國家登革熱疫情日益嚴峻之影響，對我國的本土流行風險帶來相當大的威脅，於 2014 年及 2015 年發生歷年最嚴峻的登革熱疫情，病例數均達萬例以上，惟在中央相關部會與地方政府齊心合作之下，整體防疫工作具有相當成效，另就我國登革熱之衛教宣導、社區動員、孳生源清除、國際港埠入境旅客體溫篩檢措施、登革熱 NS1 快速檢驗試劑運用等防治作為及中央與地方政府共同合作等防疫經驗與日方分享。

NIID 病毒第一部主任研究官 Dr. Shigeru Tajima(田島茂)報告日本首次自茲卡病毒感染症確定病例分離出茲卡病毒株 (ZIKV/Hu/S36/Chiba/2016)；該名病例為日本籍 17 歲男性，於 2016 年 1 月至 4 月中旬有斐濟共和國活動史，返國後出現發燒及紅疹等症狀，經實驗室檢驗茲卡病毒 real-time RT-PCR 結果陽性，並分離出茲卡病毒。經親緣關係樹 (phylogenetic tree) 分析顯示，該病毒株與東加及法屬玻里尼西亞之同源性 (homology) 最高。此外，該病毒株經 IFN-1 受體基因剔除鼠實驗證實，第 796 個核苷酸點突變 (G796A mutation) 可對病毒株溶斑形態 (plaque morphology)、病毒生長特性和毒力等產生影響。

接著，雙方討論蜱媒發熱伴血小板減少綜合症病毒(SFTSV)，首先由本署施函君助理研究員報告臺灣地區小哺乳動物及外寄生蜱蟎病毒調查，並於報告中表示若日方以 SFTSV-neutralization assay 確認我方 SFTSV ELISA 初步結果確實為陽性後，是否可針對 SFTSV 抗體陽性的動物之周圍，採集不明原因、症狀類似發熱伴血小板減少綜合症之人血清進行檢測，並建議與動物醫院及農方建立合作關係，以擴大蜱及動物血清的採集範圍，Dr. Masayuki Saijo（西條政幸）於當場表示可協助我方建立 in-house SFTSV ELISA 及 positive serum，以利後續血清檢體的發熱伴血小板減少綜合症病毒抗體檢測。

NIID 獸醫科學部部長 Dr. Shigeru Morikawa(森川茂)報告日本哺乳動物發熱伴血小板減少綜合症病毒(SFTSV)監測，在日本，有數種蜱為 SFTSV 陽性（主要為 *Amblyomma testudinarium* 及 *Haemaphysalis longicornis* 等），2013~2016 年某些地區動物 SFTSV 抗體陽性率上升，該地區 SFTS 病人亦增加，故推測動物 SFTSV 抗體的流行可能導致人類被傳染 SFTSV 的風險變高。因此，管控動物 SFTSV 抗體，或許能降低人類傳染 SFTSV 的風險。

NIID 病毒第一部室長 Dr. Masayuki Shimojima(下島昌幸) 報告日本發熱伴血小板減少綜合症(Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) 情形，SFTS 為東亞新興病毒傳染病，流行於中國大陸，日本及韓國，由蜱蟲所媒介。SFTS 的症狀為發高燒，腸胃症狀，肌肉痠痛，局部淋巴結腫大等，致死率可達 30%。NIID 所設之病毒第一部負責 SFTS 實驗室診斷及監測。檢測 SFTSV 主要有兩種方法，一種是以傳統 RT-PCR 針對 NP gene 進行檢測，另一種則是以 real-time RT-PCR 針對 NP 及 GP 基因進行檢測。有關血清學檢測的部分，以免血清檢測 SFTSV NP 確認病毒分離，以 Indirect fluorescence assay (IgG)及 IgG ELISA 檢測 SFTSV 抗體，在日本主要診斷方法為 in-house SFTSV ELISA，經由動物實驗，Flavipiravir 可做為預防及治療的藥物，日本分離出的 SFTSV 主要為 J1~J3 strain，在大陸主要為 C1~C5 strain；而在韓國分離出的 SFTSV strain，分別與日本或大陸為同一 group。根據韓國文獻指出，四種帶有 *Haemaphysalis longicornis* 的候鳥之遷徙路線包含大陸、韓國、日本及台灣等地，且於 2016 年日本南部沖繩島附近發現 SFTS 病例，其分離出的

SFTSV 為 Japanese clade，推測台灣可能也有 SFTS。NIID 將繼續發展 SFTS 檢驗方法，包括動物實驗，並實施動物的監測計畫，包括候鳥所攜帶的外寄生蟬是否為傳播媒介。本署目前正與 NIID 進行 arbovirus 實驗室診斷方法的引進與經驗交流。

接下來由本署舒佩芸研究員報告「登革熱血清學診斷及流行病學研究」，內容敘述開發登革熱 NS1 IgG ELISA 方法，可應用於登革熱血清流行病學研究，並與標準方法 Plaque reduction neutralization test 作比較，發現兩種方法具有高一致性。NS1 IgG ELISA 的優點為反應時間短，可全自動化，節省人力。以 NS1 IgG ELISA 分析 2016 年臺南市登革熱血清抗體盛行率，發現隨著年齡增加，盛行率越高。盛行率介於 0%-87.5%之間，平均為 10.5%。結論為台灣南部雖有登革熱流行，但除了少數較大的疫情外(如 1987-1988 年，2001-2002 年，2014 年及 2015 年)，流行規模均不大，血清抗體盛行率低，大多數居民對登革熱無免疫力。應做好防治措施，避免大流行發生。本研究初步分析感染者之初次及再次感染比例，可再進行更深入的分析。

NIID 昆蟲醫科學部研究員 Dr. Katsunori Murota(室田勝功)則報告日本蚊媒傳染病監測情形，蚊媒傳染病主要是黃病毒科家族，包括登革熱、黃熱病、西尼羅熱、日本腦炎，其中以登革熱及日本腦炎對日本來說最重要，2014 年日本爆發 70 年以來首次登革熱疫情，分析從東京地鐵沿線收集到的 2 千隻以上病媒蚊，結果為第一型，與強制隔離個案相同，推測單一 strain 的登革熱病毒可能是造成東京登革熱疫情的主因。而收集長崎超過 1 萬 3 千隻以上三斑家蚊，分析結果發現日本腦炎的 strain 來自日本離島或其他東亞國家，結論為病媒蚊監測對急性蚊媒傳染病防治有很大幫助。

本議題最後由本署鄭皓元醫師報告「以沃巴赫氏菌為例，利用數理模型評估登革熱疫情介入措施效益」，數理模型建置一直是設計登革熱防治策略時很重要的部份，不過受限於現實環境，很多介入措施沒辦法設計一個有效的評估方法。例如沃巴赫氏菌的施放，很難設計以觀察性研究或隨機分派試驗之實驗設計方法來證實其效果，並與其他介入措施進行比較，然而，透過使用數理模型的評估方式，可以模擬出在不同情境下，施放不同數目的沃巴赫氏菌，能夠對蚊子族群的數量造成多少影響，可以進一步影響人類

病例數的下降，並藉此作為防治策略制定以及實際施放前的評估參考。

(二) 侵襲性細菌與真菌感染

9月5日下午，雙方討論侵襲性細菌與真菌感染之問題，我方由本署莊人祥副署長，日方由NIID細菌第一部部長 Dr. Makoto Onishi (大西真)擔任主持人。

首先由三軍總醫院張峰義教授報告臺灣地區克雷白氏菌引起之化膿性肝膿瘍現況，我國克雷白氏菌好發於糖尿病和兩種特定的莢膜型細菌感染的患者身上，造成肝膿瘍及腦膜炎，眼內炎，壞死性筋膜炎等症狀，分析發現具有肝外併發症的患者幾乎都由血清型 K1、K2 及 K. pneumoniae 型所引起，這些血清型具有抗吞噬作用，進行突變體與基因交換株觀察比較血清和吞噬作用的變化，發現不同血清型中的同源基因會以不同的方式作用，建議針對臨床特徵，管理侵入性微生物，並且可以利用高毒力菌株的快速檢測方法達到早期診斷效果。

NIID 傳染病流行病學中心研究員 Dr. Reiko Shinbashi(新橋玲子)報告日本兒童常規施打 13 價肺炎鏈球菌疫苗後，15 歲以上罹患侵襲性肺炎鏈球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD) 個案血清型別的改變。日本自 2013 年 11 月開始，兒童常規接種，以 13 價肺炎鏈球菌疫苗取代 7 價肺炎鏈球菌疫苗，2014 年 1 月至 2017 年 3 月共發現 818 位 15 歲以上侵襲性肺炎鏈球菌感染症個案，經收集到其中 783 位病例的資料，發現其中 582 人(74%)具潛在疾病病史，進一步分析個案菌株發現，兒童常規施打 13 價肺炎鏈菌疫苗會對 15 歲以上 IPD 個案的血清型造成間接影響，除血清型 3 外，13 價疫苗所含血清型會造成 IPD 的比例下降。

本署李彥儀醫師報告我國由實驗室自動通報系統 (Laboratory Automated Reporting System, LARS) 通報之李斯特菌個案分析及飲食史分析，2016 年 10 月至 2017 年 4 月間共 54 位個案經系統通報，其中 34 位完成問卷調查並收案，包含 3 位新生兒，30 位(88%)診斷為菌血症，3 位(9%)診斷肺炎，3 位(9%)診斷為腦膜炎，個案死亡率為 24%，約一半個案為老年人，29 位個案具潛在病史，發病前飲食分析顯示，海鮮、蓮霧、咖哩/咖哩

粉及即食肉品具顯著差異，為可能之風險食物。由於李斯特菌所造成的李斯特菌感染症，目前在日本並非法定傳染病，沒有監測系統進行監測，相關研究資料有限，故現場日方人員對我國監測系統及報告的細節非常有興趣，我方也進一步說明細節並分享經驗。

NIID 細菌第二部主任研究官 Dr. Masaaki Iwaki(岩城正昭)報告關於 Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* 感染人類造成類似白喉的疾病。相較於 *Corynebacterium diphtheriae* 的傳染窩為人，*C. ulcerans* 為人畜共通傳染疾病，宿主包含人、哺乳類及鳥類。2001 年日本報告國內首位人類感染 toxigenic *C. ulcerans* 個案，至今已有超過 20 例個案。過去研究顯示在流浪狗或野生動物如獅子、殺人鯨、貓頭鷹、北美鮑龜等動物曾分離出 *C. ulcerans*，分析結果發現大部分個案(80%)疑似是因接觸家貓或家犬而感染，分子生物檢驗結果顯示，野生動物及獵犬身上所分離出的 *C. ulcerans* 為同一 cluster，而人類感染個案及家犬、家貓所分離出的 *C. ulcerans* 為同一 cluster，與野生動物身上分離出的菌株不同，後續將進行相關研究以了解 *C. ulcerans* 之致病機轉。

本議題最後討論真菌感染，先由本署李淑英主任報告臺灣侵襲性真菌感染現況，內容包括隱球菌、念珠菌、麴菌(*Aspergillus* spp.)及其他絲狀真菌(mold)的流行病學，從我國監測資料(臺灣院內感染監視資訊系統, TNIS)顯示，念珠菌感染率是院內感染病原的第一名，另外日方對我國監測 *Aspergillus flavus* 時是否也有檢測 aflatoxin 毒素的產出表示興趣，於李主任報告後，雙方也進一步針對此議題進行討論。

日方由 NIID 真菌部主任研究官 Dr. Takashi Umeyama(梅山隆)報告日本侵襲性真菌感染的流行病學，報告著重在念珠菌和隱球菌感染，係因日本有鑑於真菌感染的盛行率與嚴重性與日俱增，為瞭解真菌感染的流行病學，近年來啟動隱球菌(*Cryptococcus*)和念珠菌(*Candida*)的國家監測計畫。隱球菌症主要是由 *Cryptococcus neoformans/gattii* species complex 所引起，從 2014 年 9 月 19 日起，依據日本傳染病防治法，將散播型隱球菌症列為第五類通報傳染病，在新建立的國家傳染病監測系統 (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases, NESID) 之下啟動散播型隱球菌症的監測，第一年監測共

通報 123 個案例。至於念珠菌方面，依據 2012 年日本院內感染監測系統 (Japan Nosocomial Infections Surveillance, JANIS)顯示念珠菌感染率高居院內感染病原的第六名。所有念珠菌中，以白色念珠菌(*C. albicans*)高居第一，但其他念珠菌如 *C. glabrata* 和 *C. parapsilosis* 有逐漸增多的趨勢，而這些白色念珠菌以外的念珠菌有些容易產生抗藥性。

由日方分享的經驗中，建議強化我國真菌感染症尤其是隱球菌和念珠菌的監測，以密切注意抗藥性趨勢。

(三) 病毒性肝炎

第一天下午最後討論病毒性肝炎議題，由本署檢驗中心李淑英主任及 NIID 副所長 Dr. Takaji Wakita(脇田隆字)擔任主持人。

首先由本署謝瑩蓉技士針對臺灣 2015-2017 年急性 A 型肝炎的流行趨勢及防治策略進行報告，除了簡介急性 A 型肝炎的疾病特性、高風險族群及歷年流行病學概況外，並報告 2015 年 6 月起爆發的急性 A 型肝炎群聚感染流行趨勢、因應的防治策略及公費疫苗接種計畫實施成效。日方對臺灣民眾血清抗體盛行狀況有興趣並進行詢問，本署回應依據 2002 年的研究顯示，30 歲以下成年人之血清抗體盛行率約為 40%，而 20 歲以下年齡層則多在 10%以下，顯示目前 40 歲以下年齡層為 A 型肝炎的易感染人口。

日本 NIID 由病毒第二部第五室室長 Dr. Koji Ishii (石井孝司)報告日本 A 型肝炎的分子及血清流行病學，日本 2017 年的血清調查研究顯示，由於 50 歲以下的民眾沒有 A 型肝炎抗體，具有流行的風險。而急性 A 型肝炎確診病例在日本每年約 150 至 200 例，在流行病學調查上 NIID 扮演一個舉足輕重的角色，當感染個案數超過閾值時，NIID 就會針對可能感染源啟動一個非常仔細的流行病學調查，分析 2010 年及 2014 年日本 A 型肝炎的群聚流行疫情，其基因分型結果顯示感染源可能來自菲律賓及韓國；另外也比較 2016-2017 年日本 A 型肝炎個案分離之病毒株與臺灣本土流行病毒株之基因相似性，發現有 9 名個案與臺灣的基因序列具有高度相似性，其中有 5 個人曾經到過臺灣或自述與臺灣人發生性行為。

我方進一步提問日方有多少百分比的 MSM 群聚個案與臺灣相關，日方表示 9 名與

臺灣病毒株基因序列有高度相關的個案中，有 5 名調查顯示與臺灣有關。另詢問上述個案是否有同時感染其他性傳染病，日方表示並無特別去比對。

接下來由本署廖郁昕技士報告臺灣 2014-2017 年 A 型肝炎病毒分子流行病學研究，除了介紹臺灣常見的 A 型肝炎病毒基因亞型之外，同時也利用 phylogenetic analysis 分析 2014 年及 2015-2016 年爆發的急性 A 型肝炎群聚感染及近來國際上發生的 A 型肝炎疫情。

NIID 病毒第二部室長 Dr. Hikeki Aizaki(相崎英樹)報告日本急性 B 型肝炎與 C 型肝炎之流行病學現況，自 1999 年 4 月起，共有 4,273 名急性 B 型肝炎個案與 861 名急性 C 型肝炎個案，其中急性 B 型肝炎個案，以年齡層 25 - 29 歲最多，主要傳染途徑為性行為，急性 C 型肝炎個案的年齡層則以 30 - 34 歲及 55 - 59 歲為最多，主要傳染途徑不明，近年也發現，經由男男間性行為而感染的急性 B 型及 C 型肝炎個案數有增加情形，2012、2014 及 2016 年的急性 C 型肝炎個案，且為 HIV 感染，有男男間性行為者有 8 位，進一步以分子生物方法分析這 8 例，發現其有相同感染源且有重覆感染的風險；另外，許多個案原本並不知道自己感染肝炎，是因肝功能檢查異常，才進一步發現有肝炎感染，因日本並無全面的 B 型肝炎疫苗接種計畫，故建議高危險群，應施打 B 型肝炎疫苗，另外，也建議所有未檢測過 B 型肝炎與 C 型肝炎的民眾，都應接受檢查。

最後由本署黃馨頤醫師報告 2014 - 2016 年臺灣急性 C 型肝炎之危險因子分析，經由 567 個病例組及 121 個對照組之分析比較發現，臺灣急性 C 型肝炎之危險因子為年齡較大、接受血液透析及 HIV 感染的個案。

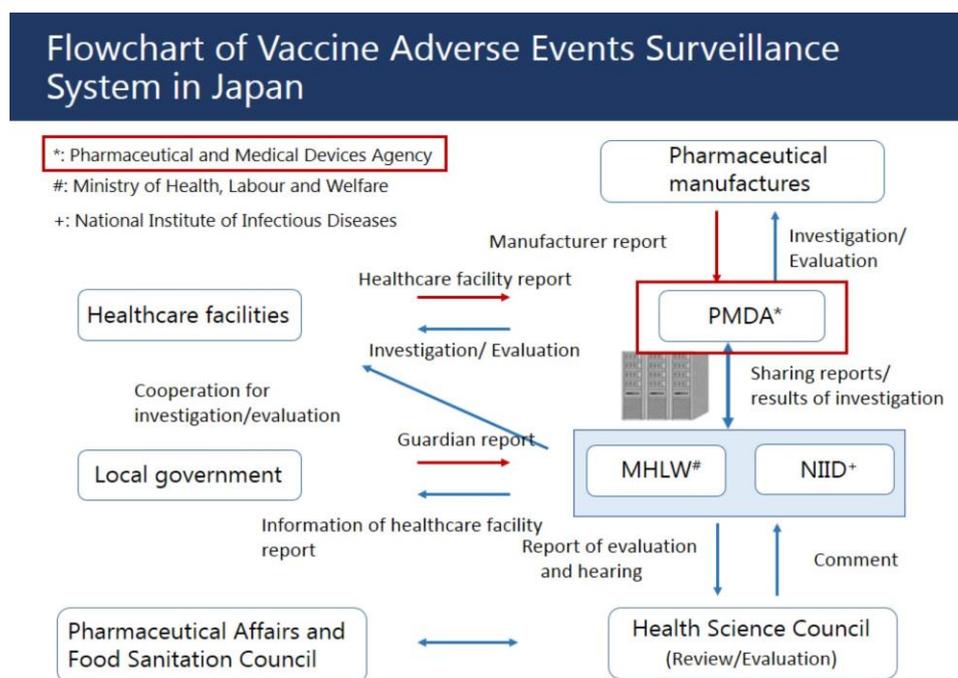
(四) 疫苗接種不良反應與救濟

研討會進入第二天，以第四個主題「疫苗不良反應通報及預防接種受害救濟」揭開序幕，主持人為本署企劃組鄧如秀組長及 NIID 傳染病流行病學中心主任 Dr. Kazunori Oishi(大石和德)。

首先由本署企劃組祝瑞霜助理研究員報告「臺灣預防接種受害救濟制度-案件分析及當前挑戰」，內容包括臺灣預防接種不良反應通報管道、臺灣預防接種受害救濟制度簡

介及特色、歷年預防接種受害救濟案件分析與臺灣預防接種受害救濟制度目前面臨的挑戰等。

接著由 NIID 傳染病流行病學中心研究員 Dr. Hideo Okuno(奧野英雄)分享「日本預防接種不良反應通報系統」，內容包括醫療機構通報、藥物製造商通報、監護人通報及預防接種後健康狀況問卷調查等四個系統，各有其優勢及限制，流程圖如圖一。



圖一 日本預防接種不良反應監測流程圖

PMDA (Pharmaceutical and Medical Devices Agency)為蒐集藥品及醫療器材不良反應之機構，而 PMDA、中央衛生主管機關 MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare)及 NIID 皆可閱覽不良反應通報資料。MHLW 定期邀集醫療及公衛專家組成委員會(Health Science Council)針對不良反應通報頻率及調查結果進行評估。此外，由於疫苗品質為 NIID 的職責，NIID 每週分析醫療機構通報及藥物製造商通報資料(例如：與過去 3 年的通報數進行比較、比較不同產品批號的通報頻率等)，並將分析結果分享給蒐集藥品及醫療器材不良反應之機構 PMDA 及 MHLW。

雙方報告結束後，本署莊人祥副署長分享臺灣曾將預防接種資料連結健保就醫資料進行統計分析之經驗供 NIID 參考。

(五) 臺日合作計畫

研討會最後就本年度臺日雙邊合作計畫做報告與討論，依序報告登革熱、CRE、百日咳、腸胃道病毒、結核分枝桿菌、寄生蟲及 NGS 研究，主持人為本署檢驗中心李淑英主任及 NIID 分枝桿菌部的部長 Dr. Manabu Ato (阿部學)。

登革熱研究方面，首先由本署鍾瀚璿助理研究員報告評估臺灣使用除蟲菊精類殺蟲劑防治登革熱病媒蚊之效力，本研究藉由偵測除蟲菊精類殺蟲劑的受體 VSSC，包含 S989P，I1011M/V，V1016G/I，F1534C 和 D1734Y，以評估台灣野生族群埃及斑蚊產生抗藥性的發生情況，由 2014 年持續監測到 2016 年，除 I1011 沒有發現外，觀察到最多的突變點是 F1534C，也偵測到 S989P 及 V1016G 共突變，頻率變化大致上是流行季前低於流行期中，也偵測到二個三位點 (S989P+V1016G+F1534CY 及 V1016G+F1534C+D1734Y) 及一個四位點異體突變 (S989P+V1016G+F1534CY+D1734Y)，且 F1534C 同源突變和除蟲菊精類的抗性有顯著相關，大致而言，臺灣野生埃及斑蚊抗藥性的發生頻率低於東南亞其它國家。

日方對於突變頻率下降趨勢的原因表示興趣，雙方針對下降的時間和速度及突變頻率是否跟噴藥頻率有關等進行討論，建議未來可進行相關性分析。

NIID 昆蟲醫學部主任研究員 Dr. Osamu Komagata(駒形修)報告主要分二個部份，第一部份是分析氣候因素對於白線斑蚊於日本分布的影響，並找到適合白線斑蚊分布的氣溫是在攝氏 11 度以上。第二部份是開發 real-time PCR 的解離曲線，於短時間內分析白線斑蚊之 Kdr 突變情形，並分析台灣野外白線斑蚊基因，發現相對於日本白線斑蚊較少發生 Kdr 突變情形，台灣野外白線斑蚊較可以在 V1016G 及 F1534C 偵測到突變。

本署楊正芬副研究員接著報告「境外移入登革病毒及屈公病毒之序列分析」，登革熱是台灣最重要的蚊媒病毒傳染性疾病，2011 年至 2016 年從境外移入個案中共分離到 784 株登革病毒株，99%的登革病毒株來自亞洲國家，印尼、菲律賓、馬來西亞、越南和泰國是最常見的境外移入國。DENV-1 genotype I 和 DENV-2 cosmopolitan genotype 是東南

亞國家最主要的流行病毒株。第一例境外移入屈公病例在 2006 年被偵測到，自此每年都有境外移入屈公病例，目前為止台灣總共有 101 例屈公病例，95%的病例是來自亞洲國家，最常見的境外移入國家包括印尼、菲律賓和馬來西亞。境外移入的屈公病毒株分成兩種基因型，非洲株(East/Central/South African, ECSA)和亞洲株。非洲株主要由馬來西亞、泰國、印度、新加坡、孟加拉和巴西境外移入；亞洲株則主要由印尼、菲律賓和吐瓦魯境外移入。雖然大部分來自印尼的病毒株屬於亞洲株，但仍然有一些病毒株像是 2009 年有一株、2010 年有五株和 2017 年有一株是屬於非洲株而且是 E1-226V 變異株。這些病毒序列的資料提供了有用的資訊，幫助了解登革病毒和屈公病毒在亞洲國家的流行現況。

報告後與會人員進行討論的重點為散發性台灣本土登革熱病毒株，常會因為檢體量不足，或是檢體位於地方衛生局或登革熱認可實驗室，被拒絕送回本署實驗室，而無法進行病毒分離以獲得較長片段的序列資訊，因此無法很明確的與境外移入的病毒株進行較詳細的序列比對之問題。

NIID 病毒第一部部長 Dr. Masayuki Saijo(西條政幸)主要針對台灣 CDC 與日本 NIID 未來在蟲媒病毒感染症方面，能夠進行的合作交流做進一步討論，希望藉由彼此之間的合作交流，瞭解蟲媒傳染病的流行病學，發展有效的診斷方法以及預防感染的方法。合作計畫中選定了兩個主題，其一是登革病毒和茲卡病毒感染症，其二是嚴重發燒伴血小板減少症候群病毒感染症。雙方將提升上述蟲媒病毒的研究量能，並同時在日本和臺灣建立嚴重發燒伴血小板減少症候群病毒的診斷系統。

接下來是 CRE 研究報告，先由 NIID 的 AMR 研究中心室長 Dr. Satowa Suzuki(鈴木里和)針對日本 CRE 監測資料做介紹，其內容為日本 CRE 數量不多，主要流行之 carbapenemase 為 IMP，分析台灣及日本之 IMP-Enterobacter 發現，IncHI2 的 replicon type 佔多數，由於曾有報導指出，IncHI2 的質體與食物、環境來源之沙門氏菌有關，因此未來將比較不同來源之 IMP-Enterobacter，並分析可能的傳染途徑。

本署慕蓉蓉研究員則報告本署 2011-2016 年間 CRE 監測中 carbapenemase 的種類、時

序及地區分布。監測資料顯示 carbapenemase 有 5 種型別，主要型別為 KPC，主要之菌種為克雷白氏菌。另 NDM-5 菌株突然增加之原因為醫院群聚現象，由於醫院內傳遞之質體亦有些微不同，後續將以全基因定序分析其異同。

百日咳研究部分，首先由本署江春雪副研究員報告臺灣百日咳菌監測，1992-2016 年間一共通報 4,998 個百日咳個案，分析 1992-2016 年間百日咳菌株與毒力相關的 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)。1997-2010 年及 2011-2016 年，82.8% 以上的菌株攜帶 ptxP3、ptxA1 和 prn2 基因變異，1992-1996 年及 2011-2016 年 88.9% 以上的菌株攜帶 fim3-1 基因變異，而 1997-2010 年 60.8% 的菌株攜帶 fim3-2 基因變異。2003-2016 年，273 株百日咳菌株中有 5 株沒有表現 prn 基因，92.3% 的菌株表現 fim3 的血清型。2009 年，PFGE 型別 9803 的菌株出現，相當於歐洲的 BpSR2 或 BpSR3 型別，逐步取代 PFGE 型別 9430 和 9403，2011 年後成為最主要的菌株型別，此型別菌株在 2014 年開始減少，到 2016 年僅 1 株菌株為該型別(12.5%)，其餘為其他多種型別，顯示 PFGE 型別 9803 已被取代，不過，2016 年尚未見到新的單一新型別出現。

NIID 細菌第二部室長 Dr. Kazunari Kamachi(蒲地一成)報告「監測缺乏 pertactin 的百日咳菌在日本的變化趨勢」。於 2005-2016 年間的 232 株百日咳菌裡有 59 株為缺乏 pertactin 的菌株，後者在各年的佔比分別為 2005-2007 年 41%，2008-2010 年 35%，2011-2013 年 25%，2014-2016 年 8%，自 2005-2007 年到 2014-2016 年，缺乏 pertactin 的菌株的佔比顯著降低 ($p < 0.05$)。缺乏 pertactin 的 59 株百日咳菌中，45 株的基因型為 MT186 (76.3%)、2 株的基因型為 MT27 (3.4%)，其餘 12 株的基因型為其他少數 MTs。大部分缺乏 pertactin 的菌株在 prn 基因的訊號序列(signal sequence)有一段缺失(deletion)，這情形主要見於基因型 MT186 的菌株。本研究的結論為，缺乏 pertactin 的百日咳菌在日本百日咳菌族群的顯著減少，是由於 Prn+ MT27 基因型菌株取代了 Prn- MT186 基因型菌株，可能是肇因於較具毒性(virulent)且為世界主要基因型的 MT27 基因型菌株的擴增。

腸胃道病毒研究，NIID 病毒第二部主任研究官 Dr. Tomoichiro Oka(岡智一郎)報告沙

波病毒 Sapoviruses (SaVs)分子流行病學與實驗室監測方法，Sapoviruses (SaVs) 和諾羅病毒一樣均屬於腸道杯狀病毒科，除了人類宿主外還有其他哺乳類動物宿主，包括豬、狗、海獅、猩猩及蝙蝠等。該病毒為單股 RNA 病毒核酸全長 7.1 - 7.7 kb，病毒基因可轉譯 2 個結構性外殼蛋白，分別為 VP1 與 VP2。過去的研究與論文發表，並未對 SaV 病毒有統一的病毒命名與分類，NIID Dr Oka 依據病毒外套膜 VP1 基因，將人及其他宿主整理後分類為 15 基因群(Genogroup)。此外，由於病毒基因變化大並具型別多樣性，NIID Dr Oka 開發設計可檢測多樣性的 RT-PCR 以及 real-time PCR，應用於篩檢並在近期被廣泛用於全球腹瀉監測；最近並開發以 long range RT-PCR 及全基因定序，合併 5' RACE 方法，將病毒株全基因完成定序組裝後，再次發現新的病毒群 GV, GVII 及 GVIII，由於過去文獻缺少 SaV 病毒全基因資料，尚無法瞭解病毒基因的主要致病機轉與基因的功能，透過病毒株的群基因分析，初步建置相關病毒資料未來將可再深入相關的研究；此外，由於感染動物與人類的 SaV 病毒株分群極為相近，因此推測 SaV 極可能為人畜共通性感染性病毒，但仍需更多的證據證實。

本署吳技正芳姿報告 2016 年新重組諾羅病毒株 GII.P16-GII.2 疫情分析，諾羅病毒為引起全球急性腸胃炎與群聚的重要感染病原，和全世界一樣，諾羅病毒為主要引起群聚的主要原因。依據群聚通報事件之病毒分析，在台灣過去 10 年主要感染病毒株以 GII.4 為主，但每隔 2-3 年 GII.4 病毒株會出現改變，並在該年全國性群聚事件數變多；在 2015 年 GII.17 取代過去之主流病毒株 GII.4 而在台灣流行，GII.17 的流行僅在亞洲的幾個國家，並未造成全球性的大流行。在 2016 年底，群聚事件的檢驗監測中，實驗室發現該流行季病毒株改變以 GII.2 為主，並在病毒全基因分析中發現病毒的 ORF1 出現與其他病毒重組的變異變化，研究探討病毒的致病機，並以時序性演化溯源病毒株來源，結果發現這重組病毒的 2 段基因(ORF1 及 ORF2)演化均可回推在 2013 年開始，證實病毒形成與在社區流行。

報告後，雙方並就今年度計畫執行內容與方法，選定監測病源與收案對象進行討論，日方亦關心我方腹瀉監測、檢測方法與分析，以及應用在病元素原汁時序性分析的

程式與模型，我方悉心回答後，今日上午的議程告一段落。

下午進行結核分枝桿菌之研究報告，本署江亭誼助理研究員報告臺灣地區鳥型分枝桿菌血清流行病學調查，接著 NIID 分枝桿菌實驗室主任 Dr. Manabu Ato 報告非結核分枝桿菌感染的診斷和遺傳學，近幾年來，全球非結核分枝桿菌 (nontuberculous Mycobacterium, NTM) 造成的感染疾病之盛行率增加，使得非結核分枝桿菌愈來愈受到重視。非結核分枝桿菌可造成肺部疾病、淋巴腺病變、皮膚和瀰漫性疾病，且廣泛存在於自然界中(如土壤、水和食物)。根據日本最近的調查報告顯示，日本 NTM 發生率估計為每十萬人年 14.7 例，超過以往同期結核病的發生率，且其中 *Mycobacterium avium* complex, *M. kansasii*, and *M. abscessus* 發生率分別為每 10 萬人口 13.1, 0.6, 0.5 例。同時透過全國健康保險資料分析顯示，非結核分枝桿菌肺病病例從 2010 年的每 10 萬人中的 74.3 例增加到 2013 年的 116.3 例。相較於結核分枝桿菌，鳥型分枝桿菌群引起的肺部疾病最多且最難診斷、過程複雜且耗時，依據 2007 年美國胸腔醫學會(American Thoracic Society)的臨床診斷準則，須同時符合臨床症狀、放射學上的影像及細菌培養的標準，因此，建立鳥型分枝桿菌群引起的肺病的快速診斷是一個迫切且重要的問題。為了克服這些困難，日本開發了針對鳥型分枝桿菌群特異性的糖肽類抗體(glycopeptidolipid)的血清學檢測試劑，並評估其臨床有用性，具有高靈敏度和特異性。此外鳥分枝桿菌群中的常見的亞種 *M. avium* subsp. *Hominissuis* (MAH) 具有遺傳多樣性，只有 2 draft 基因組，為了鑑定遺傳標記，NIID 該研究團隊進行了該亞種全球 36 個分離菌株之比較基因組分析，其中包括 12 個日本分離株，發現其基因組發生重組，交換大染色體片段，MAH 演化中產生 distributive conjugative transfer (DCT) 機制。因此，從這些基因組的研究中了解，鳥型分枝桿菌群能夠在環境中普遍與持久存在，其演化策略是透過不斷在不同譜系菌株的雜交，從而增加遺傳再組合機率，獲取有用的等位基因以適應環境。

我方進一步詢問該試劑是否可分辨潛伏感染與活動感染者及中區陽性比例較高，是否有研究臨床感染者情形(Clinical Features)，日方回復由於 MAC 普遍存在於環境，該試劑無法區分 MAC 潛伏感染與活動感染及部分醫院有 NTM 零星監測報告，目前仍欠缺完

整的臨床病人報告。而 NTM 臨床症狀、X 光影像學或細菌學檢查，類似結核菌感染，但兩者治療方式不同，另一方面不同種類 NTM 致病力與治療方法亦有差異且常產生多種藥物抗藥性，有需要加以鑑別。各國 NTM 分離率及罹病率不斷上升現象，國內研究報告也發現類似情形且有地域性差異，日本近幾年開始著重 NTM 的監測與研究，而臺灣地區除了零星報告外，並無完整的 NTM 分離率、罹病率與臨床資料，因此提高國內臨床實驗室對於 NTM 鑑定能力，監測全國 NTM 趨勢是未來需要努力的方向。

結核菌研究部分，本署莊副研究員報告結核菌抗藥性之分析，主要針對 2012-2015 年台灣通報 MDR 個案之菌株，利用實驗室建立的高效率基因型分析方法，進行菌株基因型別及聚集分析，並同時將抗藥性相關基因突變資訊及菌株藥敏試驗結果納入綜合分析，以更精進聚集分析結果。本研究共包含 474 名 MDR 確認個案，其中包含 9 名為 XDR 個案。474 名中有 470 (99.2%) 名有培養陽性菌株可供分析。研究結果顯示，基因型與抗藥型態合併分析可將聚集比例由原先的 58.9% 降至 36.8%，因此可更聚焦屬於相同聚集的個案，再結合流行病學調查分析，將有助於多重抗藥性結核病傳播防治。

NIID 細菌第二部室長 Dr. Shigetarou Mori(森茂太郎)則報告抗藥性結核分桿菌的分子機轉，主要針對合作計畫之研究菌株，利用次世代定序分析，挑選出新的可能與 isoniazid (INH) 抗藥有關的候選基因突變位點，並以功能性試驗證實與抗藥的關聯性。結果顯示 katG 兩個新的突變位點除了會降低 KatG catalase activity 之外，也會減少 INH-NAD adduct 的形成。結果證實此兩個新的突變位點與 INH 抗藥有關。研究也顯示利用次世代定序找出新的候選位點，再利用功能性測試探討突變位點的抗藥性影響，此策略具有顯著效益。

寄生蟲的研究合作計畫，首先由我方國立陽明大學熱帶醫學科副教授嵇達德報告「臺灣水體環境中致病性原蟲之探索」，棘阿米巴原蟲 (Acanthamoeba) 及奈格里阿米巴原蟲 (Naegleria) 是自由營生性阿米巴原蟲 (free-living amoeba; FLA)，普遍存在於環境水體中，但其中有許多種蟲株已被證實會造成人體的健康危害。我們已培養、PCR 及定序等方法檢驗分析溫泉、民生畜牧廢水、水庫飲用水源及溪流等四種水體中梨形鞭毛蟲、隱孢子蟲及微孢子蟲、棘阿米巴及奈格里阿米巴的檢出率與基因型別。結果顯示，

於溫泉、水庫飲用水源及溪流水體均未檢出梨形鞭毛蟲、隱孢子蟲和微孢子蟲(角膜條微孢蟲除外)。但在 87 個民生畜牧廢水檢體中檢測出 2 株隱孢子蟲與 1 株梨形鞭毛蟲。而其他兩種自營性阿米巴檢出率皆達 20%左右。棘阿米巴分子鑑定的結果顯示，上述四種水體中高度致病性 *Acanthamoeba* T4 基因型蟲株高達 57.6%，須加關注此公衛問題。以少量樣本檢驗角膜條微孢蟲檢驗方法檢測溫泉水體檢體之檢出率約為 20%，而溪流水庫樣本檢出率更高達 94%。水質指標與兩種自營性阿米巴原相關性的統計分析，顯示鹽度會影響兩者在水體中的分布，兩者在補子溪中的分布明顯不同，奈格里阿米巴較易在低鹽度水體中驗出，而棘阿米巴易在高鹽出現。氣象因子對自營性阿米巴之影響，以檢出率進行邏輯式回歸，發現奈格里阿米巴原蟲易受短期氣候因子影響，包含三日平均降雨量、三日平均濕度及平均日照量等。角膜條微孢蟲可能因溫泉在外界暴露及泥沙污染而的污染泉水，繼而感染人類。

NIID 所長 Dr. Ichiro Kurane(倉根一郎)提問自營性阿米巴分布與河流環境水質的關係，嵯副教授回復目前還在分析這部分的資料。NIID 寄生蟲部主任研究官 Dr. Kumiko Tsukui(津久井久美子)問到角膜條微孢蟲為絕對細胞內寄生之寄生蟲，其源自何處，為何可多到可在水體中驗出。嵯副教授回復目前無法知道角膜條微孢蟲源自何處，只知道溫泉水是受到外界污染物所污染。

隨後寄生蟲部主任研究官 Dr. Kumiko Tsukui(津久井久美子)報告「AGC 家族激酶 1 參與痢疾阿米巴 trophocytosis，但不參與吞噬作用 (AGC family kinase 1 participates in trophocytosis but not in phagocytosis in *Entamoeba histolytica*)」。她首先說明原生動物寄生蟲痢疾阿米巴是造成阿米巴痢疾的病原體，是一種在發展中國家引起極高發病率和死亡率的地方性感染。最近，trophocytosis 已被認為是阿米巴細胞溶解和侵襲的關鍵步驟，為理解該生物體的致病性的模範轉變。她報告 AGC 家族激酶 1 特異性參與活細胞的 trophocytosis，而不是參與死細胞的吞噬作用。即時影像揭示了這種激酶在 trophocytosis 期間是位於長而薄的隧道上，而不在 trophosomes 內（在 trophocytosis 後形成之 endosomes）。特定基因的沉默導致 CHO 細胞破壞和 trophocytosis 現象被抑制，而其他內吞過程保持不

受影響。此結果說明 trogocytic pathway 與吞噬作用(phagocytosis)有所不同，與儘管兩者有許多涉及的步驟與分子可能相同。痢疾阿米巴可以通過 trogocytosis 殺死宿主細胞，同時通過吞噬作用攝入死細胞。 Somlata 等人證實 AGC 家族激酶 EhAGCK1 是特異性地參與 trogocytosis，揭示了 trogocytosis 與吞噬作用之間的分子差異。

Tsukui 博士報告後，嵇副教授提問其他種類阿米巴是否也具有此種 AGC family kinase 1，可進行 trogocytosis 及在動物肝臟中痢疾阿米巴是否也能進行此種 trogocytosis，Tsukui 博士回答她未實際分析過，但 AGC family kinase 為真核生物常具有之激酶，其他阿米巴應該也有此類激酶，但痢疾阿米巴應可在動物肝臟中進行 trogocytosis。

研討會最後是 NGS 研究計畫，由本署慕蓉蓉研究員報告以 NGS 分析不明原因死亡之原因，分析就醫後五日內快速死亡之個案，其血清，肛門拭子及咽喉拭子等檢體經 NGS 分析，結果肛門拭子及咽喉拭子帶有許多細菌，而血清檢體中有 6 千多條 TT virus 之序列，經組裝可完成 3 千多鹼基之 TTV virus。分析結果雖無法判定 TTV 為其致死原因，但可經由此計畫建立以 NGS 分析不明原因病原感染之方法。

接著 NIID 病原體基因研究中心主任 Dr. Makoto Kuroda(黑田誠)介紹 NGS 於各種檢驗之應用，Dr. Kuroda 建置之 GenEpid-J database，運用 NGS 結果可進行未知病原偵測(Mepic, VirusTAP)、抗藥基因分析(GPAT)以及多重抗藥分枝桿菌(TGS-TB)的鑑定分析。

三、雙首長會議

9 月 5 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。舉辦日期雙方訂於明年 9 月 6 日（四）、7 日（五）在臺舉辦，研討會主題部分，雙方達成下列 4 項之共識：

- (一)One Health including Influenza and AMR.
- (二)The diagnosis and control of imported infectious diseases including international cooperation (Dengue, Zika, Measles, and so on)
- (三)Biosafety and Biosecurity.

(四) Reports on collaborative studies.

四、NIID 細菌及病原基因體中心研習情形

本署莊珮君副研究員因與 NIID 共同執行抗藥性結核病及 RIT Genome Research for Asian Tuberculosis (GReAT)合作計畫，故 NIID 邀請其於研討會結束後(9 月 7 日至 12 日)，留在該單位之細菌及病原基因體中心繼續研習，並進行結核菌全基因體序列資料分析，其研習重點如下：

(一)實驗室實作技巧：

1. 使用 QIAGEN QIAseq FX DNA library kit 進行 library construction，優點為 input DNA 量較為彈性，illumina Nextera DNA Library Preparation Kit 則需有固定濃度及體積，但 illumina kit index 有 4 盤 (96x4=384 組) 可選擇，QIAGEN 只有 1 盤 (96 組)，可視需要而定；另 illumina kit 使用原理為 transposomes，故有些 GC rich region 不會切，但 QIAGEN kit 是 random fragmentation，對 GC rich 者效果會比較好，否則 GC 位置 coverage 會有 bias。
2. 進行 library construction 時，需特別注意 index 必須避免污染，index 為各含 8 個 nucleotide 之核苷酸，若有一個 mismatch，該條 sequence data 就應該捨棄，以確保定序分析結果的正確性。
3. 進行 fragmentation 的 enzyme 在攝氏 32 度 C 反應，故配製時須全程在冰上進行。
4. Adaptor (index) 選擇盡量選差異大者，如對角。
5. 使用 Qubit 測量 ds DNA 較為準確，上機前或稀釋後務必確認 DNA 濃度之正確性。
6. 萃取好的 DNA 不可回溶在含有 EDTA 的溶液，可使用 QIAGEN kit 之 elution buffer(Tris) 或是水，如 Promega kit elution buffer 亦含有 EDTA，要用 QIAGEN 之 elution buffer。

7. 上機前要計算上機的 DNA 量，雖然要盡可能多，但不能過多（當次 total cluster <20M），會讓 cluster 重疊 merge，干擾吸光，反而訊號沒有用，cluster 在 25 cycles 時可得知，若太多，機器會停止運作。
8. 切膠可使用透明玻璃片(western 鑄膠用)，切膠主要切 500-750bp，另亦將 370-500 bp 切下，以備不時之需，另若 sample library 濃度有差別，則膠體須分開回收

(二)本次利用 Pathogen Genomics Center 建置的 web-based TGS-TB 分析平台，針對台灣兩大 MDR 聚集進行分析，分析結果摘錄如下：

1. 利用次世代定序分析可正確預測 IS6110 插入位點，並可進一步區分基因型。
2. 抗藥性相關位點之 insertion/deletion 可正確預測，並可正確區分同一位點的突變資訊。
3. 分析結果顯示同一聚集中之菌株 SNP 差異在 5 個以下，可進一步比對流行病學關聯性，應可推測可能的流行傳播。

參、心得與建議

一、臺日雙邊研討會提供雙方很好的交流平台，除了雙方針對研討會議題分享近期相關研究結果外，也提供雙方建立人際網絡及後續防疫資訊交流。例如本次研討會臺灣及日本流行病學班 (Field Epidemiology Training Program, FETP)學員皆有參與，藉此次機會也增進雙方 FETP 學員交流與互動；更難能可貴的的是，本次與日方研究人員當面會談，比經由電子郵件的討論來得有效率，為解決我方面臨的實驗困境，日方甚至慷慨提供試劑組讓我方人員帶回測試，困擾多時的問題在回臺測試後馬上迎刃而解。除此之外，每年的研討會也讓雙方研究人員更了解彼此的研究內容及有機會進行經驗交流，有助於研究量能的提升與流病資料的分享及診斷方法的發展。惟此次研討會可進行當面交流討論的時間較為倉促，建議未來行程規劃方面，可於研討

會結束後多停留一天，安排參觀 NIID 實驗室及與日方研究人員做更進一步的溝通交流與洽談未來合作。

二、NIID 有很好的研究基礎，並能結合新的技術與建立分析平台，特別是 Pathogen Genomics Center，與各個實驗室積極與密切的合作，可在短時間之內建置符合各研究單位之微生物基因分析平台，補強了 wet-lab 於資訊技術部份的不足，因此可在回答及解決傳染病問題上發揮最大的效益。建議我國未來考慮建置相似功能之 Pathogen Genomics Center，延攬生物資訊及資訊工程人才，積極應用新技術於傳染病微生物基因與功能之研究，建立高效率及高效益的檢驗平台，以為傳染病防治提供具體助益。透過此次交流，不僅可分享雙方在各項傳染病的實驗室技術、研究成果及防治政策，也了解到持續的資訊交流對於傳染病的分析溯源扮演極為重要的角色；透過持續精進專業知識及資訊交流，了解傳染病流行情形、監測方式與實驗室技術，將更有助於提升本署實驗室之能力，更能達協助防疫之目的。

三、本次我方分享利用數理模型評估登革熱疫情介入措施效益，由於數理模型建置是另一種 dry lab 的研究方式，對比本署檢驗中心和 NIID 主流的 wet lab 實驗研究，其實並不互斥，甚至是可以互補，如能利用傳統的科學實驗方法產出在地化的資料，進一步回饋到模型參數中，讓此模型更貼近當地的現實狀況，結合兩者之長，將可產出更好的模擬結果。

四、臺日與東南亞各國往來頻繁，流行病學資料亦呈現各國傳染病流行有相近之趨勢。在此次研討會日方的報告中得知日本 A 型肝炎個案有臺灣旅遊史，其實臺灣個案也有日本旅遊史，建議從相近之流行病學趨勢中參考日本的監測和防疫政策，並從不同的趨勢和監測結果去分析不同的原因，再借鏡這些原因作為阻斷傳染原的參考。另外建議明年的研討會針對東南亞移入之傳染病做更一步的分享交流與討論，並期許未來可強化本署實驗室之技術平台，使 A 型肝炎病毒相關檢驗可搭配生物資訊相關概念，而能提供更為豐富的實驗室資訊。

五、因臺日兩國人民往來頻繁，傳染病個案甚至有相同的旅遊史，雙方若能有通暢的資

訊傳遞管道，未來對於境內啟動疫情調查將會有所幫助，而且藉由雙方合作研究計畫，能夠共享病毒株、細菌株、研究資料與實驗數據，都對防疫工作助益良多。因此，我國實有必要與日本建立長期的交流及合作機制，提供互相學習的機會並提升區域防疫網絡，故建議應持續積極參與臺日雙方相關會議與合作事項，保持雙方良好合作關係，以精進傳染病的檢驗與研究，並增進我國在國際公共衛生事務參與的網絡及經驗。

照片

研討會大合照



雙首長會議

