

出國報告（出國類別：開會）

第 4 屆流感暨人畜共通傳染病國際研 討會議

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：林育如科長

派赴國家：奧地利維也納

出國期間：107 年 6 月 30 日至 107 年 7 月 5 日

報告日期：107 年 8 月 13 日

摘要

為提升人畜傳染病與流感大流行整備的廣度與深度，參加第 4 屆流感暨人畜共通傳染病國際研討會議。本次會議除來自各國專家報告近期流感相關的研究成果外，動物傳染病的檢驗與監測，及其傳人風險等議題，也是會議重要的討論項目。

針對流感議題，目前仍著重於流感疫苗效果及效益如何提升，因此，利用病毒感染人類細胞的相關病毒學及免疫特性等基本概念，學界產出的研究成果相當多元，未來疫苗的接種方式或許有改變之機會，且疫苗的產製效能也有可能大幅提升，及抗病毒藥劑亦可有更多元的選擇等等。此外，流感疫情監測與疫苗效益的預測，也是近幾年備受關注的面向。因此，除了傳統的方法，利用病毒基因序列的資料庫，結合光譜與數學演算方法，也看出其預測效果。防疫工作可藉由參加國際會議取得最新資訊的取得，檢視調整，並可與時俱進，故未來應持續使署內同仁有機會參加類似研討會議，以利署內同仁拓展新知，促防疫政策可與時俱進。

目次

項目	頁數
摘要	1
本文	
壹、目的	3
貳、過程	3-7
參、心得與建議	7-8

壹、目的

基於多數感染人類的傳染病或流感大流行的風險源頭，均與其他物種有關，因此，為能掌握及蒐集人畜共通傳染病與流感大流行之國際疫情及科技新知，提升人畜傳染病與流感大流行整備的廣度與深度，參與相關國際研討會議確實有其必要。此外，也可藉由實質的參與會議，與國際間相同領域的專家學者，分享我國在此領域的經驗實務，提升台灣防疫工作的國際能見度。

貳、過程

本次開會由新興傳染病整備組林育如科長參加，行程共計 6 日，行程如下表：

日期	地點	行程
6 月 30 日-7 月 1 日	台北出發至維也納	路程
7 月 2-3 日	維也納	開會
7 月 4-5 日	維也納出發至台北	路程

有關第 4 屆流感暨人畜共通傳染病國際研討會議中，幾項重要報告相關資訊整理如下：

一、 流感疫苗研究領域：目前流感疫苗的研發，持續著重於疫苗接種效果的提升及使用方便性的提升：

1. 研發非侵入性黏膜型疫苗：目前流感疫苗的研究重點仍是持續著重於提升疫苗其保護效力以及使用的方便性，因此，非侵入型舌下黏膜疫苗是一項仍處於研發階段的重要疫苗項目。研究團隊認為這種疫苗特別針對小朋友來說，應該會是讓家長接受度較高的疫苗款式，且醫護人員使用上也將更加便利。該疫苗的作用機轉較以往疫苗不同點在於，其主要是作用在黏膜免疫系統，黏膜系統是人體免疫系統網絡的重要組成部分之一，特別是由於流感病毒感染人體，是透過與黏膜表面的直接接觸。因此，舌下方式給予疫苗，讓疫苗直接作用在黏膜上，可以將外來的流感病毒在侵入人體時就予以消滅，另外通過黏膜引發抗體所需時間也比以接種方式產生的血清抗體須要的時間更為

縮短。以往侵入型的注射型流感疫苗要靠皮下或肌肉注射，主要產生免疫機轉包含細胞性及體液型的，在黏膜部分產生的免疫反應極少，此類相關研究，現階段仍在動物實驗階段。另外，此類疫苗目前研發的重點尚有幾項困境待突破，第一是要尋求適當的方法使抗原能持續附著於黏膜上；第二是如何使病原滲透至黏膜下之組織；第三是選擇適當佐劑，及佐劑分子之形式。

2. 自我擴增 RNA 疫苗 (Self-Amplifying RNA Vaccines, 下稱 sa-RNA) 由德國 Biopharmaceutical New Technologic (BioNTech) Corporation 研發，這個研究是該公司與英國熱帶醫學院及德國 Johannes Gutenberg 大學共同合作，其是將 RNA 疫苗的效益更加放大的延伸。RNA 疫苗較傳統疫苗有幾項優勢，包含：其可降低因接種疫苗感染的風險，且對於誘發 B cell 與 T cell 的免疫反應過程無須添加佐劑，疫苗製程中，不需要養細胞，因此所須製程的時間較少，基此，被視為可以解決縮短疫苗製程及縮短產生具足夠保護力抗體的時間。目前 RNA 疫苗有兩種介面進行研製，除了將特定抗原的編碼於 RNA (synthetic mRNA molecules encoding only the antigen of interest)，另外還有 sa-RNA 疫苗，其則多了有複製功能蛋白質的組成。研究團隊的 sa-RNA 疫苗是取自 alphaviral 基因組，將負責複製 RNA 蛋白質結構重組，蛋白質結構重組的基因段，可任意選擇各種抗原取代，因此，疫苗中的 RNA 具有複製能力，此有助於提升疫苗接種後的免疫效果。目前此種疫苗的研究已進到動物模式階段，根據最新的數字顯示，在老鼠的實驗中，發現對於 H1N1, H3N2, 及 B 型 (Massachusetts) 流感的抗體反應，sa-RNA 疫苗所須抗原量僅需要一般 RNA 疫苗抗原量的 64 分之 1。

3. 美國德克薩斯大學醫學分部 (University of Texas Medical Branch at Galveston) 根據演算法發展了一套 informational spectrum method (ISM)，其主要是利用流感病毒蛋白質序列去評估每一株檢驗分析到的病毒親緣性，也就是以病毒表面紅血球凝集素的不同為單位進行分析，跟以往以單一的基因位點突變為單位進行分析有所不同 (hemagglutinin subunit 1 protein (HA1))。相關研究主要由 Slobodan Paessler 博士負責，他此次主要報告相關的研究，即是根據目前世界

衛生組織選定 2018-19 年北半球流感疫苗以 A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus 為疫苗株，及用美國境內 2018 年 1-2 月監測到的 68 種 H3N2 病毒型別資料，推算 A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus 和該些流型病毒型別的吻合機率大約僅有 8.8%，以目前南半球澳洲監測的資料來看，疫苗中 A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus 反應自 2017 年 5 月開始到 2018 年 2 月一路呈現下降趨勢，此部分的資料可持續注意。

二、抗病毒藥劑與流感診斷研究（利用肽蛋白分子抑制流感病毒與人體細胞結合之研究）：接種流感疫苗雖為目前預防流感最有效的方法，但接種後抗體於體內維持有其時間上的限制，此外，病毒表面上的血球凝集素（Hemagglutinin，下稱 HA 抗原），經主要是與宿主細胞的細胞膜上唾液酸受體結合，故如何阻斷病毒血球凝集素與紅血球結合，是可以降低病毒感染的另外選擇。本項研究主要以截取抗體上具特異性的短肽蛋白（short peptides）去結合 HA 抗原，來降低病毒與人體細胞的結合能力。目前研究處於細胞體培養基上進行階段，近期相關領域的專家們認為，因為有越來越多的流感病毒 HA 抗體特定區域補位肽蛋白訊息被揭露，因此，未來能有新的相關產品出現應該指日可待。本次研討會提出相關研究報告的是來自德國的 Henry Memczak 先生，該研究團隊利用 Aichi H3N2 流感病毒及低病原的 A/Mute Swan/Rostock/R901/2006H7N1K3141 (RostockH7N1) 流感病毒實驗，發現符合該病毒 HA 抗原抗體中 KKKK-FYDYDVFY-amide 段的肽蛋白 PeB 可有效抑制病毒與紅血球細胞結合，該研究也順勢發展出「感染抑制百分比」等相關量化性評估指標，未來預期研究成果可廣泛應用於病毒學診斷和治療。

三、世界衛生組織的全球流感大流行疫苗整備：世界衛生組織 2006 年倡議以 10 年為期的流感疫苗全球行動計畫，這個計畫的目標是希望解決 2000 年初期預期一旦流感大流行發生，將出現的疫苗產能不足及分配不均兩項問題，量化具體目標則是希望能確保全球 70% 人口於流感大流行時期，每人可取得 2 劑有效的流感疫苗。因此，該計畫的實務做法就是持續進行季節性流感疫苗的研製與接種，因為此舉有助於生產量能的確保及疫苗接種作業架構與量能的

維持。這個計畫從一開始的只有 74 國家回報完成規劃國家級流感疫苗政策，到目前國家數已增加至全球共有 115 個回報相關資料及確認疫苗產製接種量能之資訊，其中包含有 20 個中低度經濟收入國家；此外，疫苗的分配量也從原先 2006 年間的 3.5 億劑增加到 4.9 億劑。然而，世界衛生組織的官員仍表示，在目前蒐得的資料看來，一旦流感大流行發生，全球仍然是會有疫苗分配不均的問題，特別是在非洲國家，因為該些國家仍然存在有較嚴重的疫苗短缺問題，且其近年改善此問題的狀況並未如預期來得好。

四、中國大陸流感防治現況

中國大陸疾病防治控制中心本次派員報告 2017-2018 年流感季之各項流感監測結果，該流感季節的疫情較前一年嚴重，主要是因為自 2017 年 B 型 Yamagata 為主要流行病毒，此外，在中國大陸，影響疫情的重要因素還有流感疫苗接種率相當低的問題，經粗略的統計，全中國流感疫苗接種率約只有 2%，且全國均尚無公費疫苗。會後，另外詢問中國疾病防治控制中心官員相關的問題，提及，上海和廣東深圳市政府則規劃今(2018)年提供 65 歲以上老人免費接種，但尚未定案。此外，在其簡報中亦提及，醫護人員自費接種流感疫苗的意願相當低，該族群全國接種率估計不超過 4.8%，經調查，有 4 成 5 的醫護人員覺得打疫苗會有副作用，另外，一般民眾更是不引以為意，他們認為流感並非嚴重的傳染病疾病，因此不覺得有接種流感疫苗的需要。中國流感疫苗主要為國產，該國現亦有生產四價疫苗能力，均已核准上市，因此疾控中心也開始提醒民眾可接種四價疫苗，四價疫苗價格預估一劑不超過 100 元人民幣，約為三價疫苗的二倍價格。

五、其他或人畜共通傳染病病毒研究

1. 山羊和綿羊的抗小型反芻動物慢病毒 (Small Ruminant Lentivirus, SRLV) 感染：動物傳染病近期受關注的包含本研究的目的是確定在巴西東北半乾旱地區 Paraíba 州屠宰的山羊和綿羊中抗小型反芻動物慢病毒 (SRLV) 的抗體頻率，此類病毒引起羊隻出現關節炎及腦炎，且目前尚無治療方法，因此，引發經濟上的損失。在 Alhandra, Guarabira, Esperança, Picuí, Monteiro, Sum,

Patos, Piancò, CatolédoroRocha 和 Sousa 等城市的屠宰場收集了 500 隻山羊和 500 隻綿羊的血液。利用瓊脂凝膠免疫擴散 (AGID) 試驗診斷羊隻是否感染受到 SRLV 感染。在分析的 1,000 件動物檢體中, 28 件檢體 (2.8%) 呈現陽性反應, 其中, 為來自山羊的陽性檢體數佔 3% (15/500), 來自綿羊的陽性檢體數為 2.6% (13/500)。此外, 也觀察到不同城市之間血清陽性率沒有顯著差異, 因此, 目前認為 SRLV 在當地的羊群中, 為廣泛存在之疾病, 是否對人體帶來任何健康的危害, 或影響至其他動物, 須持續嚴密注意與觀察。

2. 口蹄疫目前仍是豬隻中重要的疾病, 由於其傳播相當快速, 因此, 早期診斷以利及早實施感控措施, 是目前防治重點工作項目之一。截至目前為止, 該病尚未有人類感染病例, 但由於動物染病亦經常會引起民眾恐慌, 及經濟上的重大損失, 故針對 7 種不同型別 (O, A, C, SAT1, SAT2, SAT3 及 ASIA1) 病毒的相關快速檢驗技術的研發, 亦持續進行中。

六、以「National pandemic influenza preparedness plans in Taiwan」為題之海報發表本次整備組以台灣流感大流行整備現況為主題, 於研討會中進行論文海報發表, 其主要內容是為評估台灣從 2003 年經歷急性嚴重呼吸道症候群後開始辦理流感大流行應變整備工作迄今的完整性, 因此, 參考世界衛生組織發展的評估工具, 評估國內應變整備的完整性, 評估內容包含五個標準和 68 個指標 (每個指標可給予 0 至 3 分)。評估結果得知, 國內流感大流行整備完整性總得分為 143 分 (70.1%), 以細項來看, 整備、監測、預防、病例調查與治療, 以及風險溝通這五個標準的完備程度分別為 85.7%, 72.2%, 57.4%, 71.4% 和 58.3%, 在完整度較低的部分, 主要是因為缺少防治政策執行細節的研訂, 因此未來將再就此部分及考量國內防疫需要, 進行補強或文件資料之調整或研訂。

叁、心得及建議

- 一、關於流感相關的議題, 目前仍著重於流感疫苗效果及效益如何提升, 與疫苗效果的監測等, 在防治措施上的研究則相對較少, 因此, 本次參加的會議中,

整備組提報的論文發表內容引起與會人士的興趣，特別是針對我們持續執行的整備工作內容與執行方式，亦都感到興趣。因此，藉由參加國際研討會的機會，確實有助於提升我國流感大流行整備工作成效的能見度。

二、國外對於疫苗的研究切入點多元，雖目前暫無產品可取得，惟未來出現效益更高的疫苗或檢驗方法，及治療藥物等生技產物應該指日可待，身為防疫機關的同仁，應可持續參加類似的會議聽取新知，或透過網路資訊蒐集相關資訊，對於機關的研發工作與規劃，亦應有所助益。

三、世界衛生組織推動的流感大流行準備相關計畫執行進度及執行成果，亦值得持續關注，除了解相關議題還有哪些層面可能是台灣衛生單位可以貢獻，亦可提供我們反思國內狀況。