

出國報告（出國類別：研究）

參加第 2 屆 International Vector-Borne Disease Conference (IVBDC) 暨參訪新加坡環境部 Wolbachia facility、新加坡衛生部及 Verily Debug 蚊子工廠

服務機關：行政院衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：急性傳染病組 副組長 劉慧蓉

急性傳染病組 科長 林宜平

南區管制中心 科長 陳靜瑩

高屏區管制中心 科長 林靜麗

派赴國家/地區：新加坡

出國期間：112 年 11 月 20 日至 25 日

報告日期：113 年 1 月 2 日

摘要

蟲媒傳染病對於全球公共衛生威脅與日俱增，今(2023)年臺灣面臨近 10 年來第二嚴重的本土登革熱疫情，截至 12 月 24 日總計 26,279 例本土登革熱病例，僅次於 2015 年。International Vector-Borne Disease Conference (IVBDC)由新加坡大學主辦，新加坡環境部及新加坡其他學術與研究單位協辦，邀集公衛、醫學、昆蟲、免疫學、遺傳學等專家，就蟲媒傳染病流行病學、病媒防治策略、疫苗、宿主與病原體之交互作用、病媒與病原體交互作用、宿主與病原體交互作用、病媒感受性(vector competence)、病媒屏障(vector barrier)等議題分享新知及防治經驗。

新加坡自 2012 年起執行「運用帶 Wolbachia 埃及斑蚊(Wolbachia-Aegypti)防治登革熱計畫」防治登革熱，本次行程亦安排至新加坡環境部 Wolbachia Facility 以及 Verily Debug 蚊子工廠，實地了解新加坡大量生產 Wolbachia-Aegypti 及釋放流程，做為國內後續政策規劃執行之參考。

目錄

壹、研究目的	4
貳、過程	
一、行程表	5
二、IVBDC 議程	6-10
三、IVBDC 及研究(參訪)摘要與心得	11-21
參、心得與建議	22-26

壹、研究目的

瘧疾、登革熱、黃熱病、日本腦炎等蟲媒傳播疾病每年導致全球超過100萬人死亡。透過蚊子、蜚蟲、蝨子等媒介傳播的病原體，包括引起前述疾病的寄生蟲、病毒和細菌。蟲媒傳播疾病佔所有傳染病的17%，尤其是熱帶及亞熱帶國家受到的影像最為嚴重。近期爆發流行的登革熱、瘧疾、屈公病、黃熱病和茲卡病毒傳染症嚴重危害人們健康，並使使公衛及醫療系統不堪負荷。為使更多研究人員及政府資源投入蟲媒傳染病研究及預防工作，降低疾病負擔，新加坡大學自2021年開始舉辦International Vector-Borne Disease Conference (IVBDC)，邀集蟲媒傳染病相關研究領域專家學者以及政府單位參與，分享研究成果並交流防治經驗。本次研習包括流行病學、病媒防治策略、疫苗、宿主與病原體之交互作用、病媒與病原體交互作用、宿主與病原體交互作用、病媒感受性(vector competence)、病媒屏障(vector barrier)等。

登革熱在新加坡為地方性傳染病(endemic)，為降低登革熱造成的疾病負擔，新加坡政府自2012年起開始執行「運用帶Wolbachia埃及斑蚊(Wolbachia-Aegypti)防治登革熱計畫」，截至本次行程亦安排至新加坡環境部Wolbachia Facility 以及 Verily Debug蚊子工廠，實地了解新加坡大量生產Wolbachia-Aegypti及釋放流程，做為國內後續政策規劃執行之參考。

貳、過程

一、行程表

日期	工作日誌	地點	行程內容
112/11/20	啟程	臺北→新加坡	路程/抵達
112/11/21	研習	新加坡	IVBDC
112/11/22	研習、參訪	新加坡	IVBDC 研討會、參訪新加坡環境部 Wolbachia Facility
112/11/23	研習	新加坡	IVBDC
112/11/24	參訪	新加坡	上午：參訪 Verily Debug 部門蚊子工廠 下午：參訪新加坡衛生部
112/11/25	回程	新加坡→臺北	路程/抵達

二、IVBDC (11/21-11/23)

Day 1 – Vector Control Strategies, Vector Dynamics & Disease Transmission	
0830 - 0930	Registration of Participants
0930	Welcome Address by Prof Chng Wee Joo Vice President for Biomedical Sciences Research at NUS, and Vice Dean for Research at Yong Loo Lin School of Medicine, NUS.
Opening session Chair: Prof. R. Manjunatha Kini	
0945	Keynote speaker: Georges Christophides (Imperial College, UK) Gene drives for vector population replacement and malaria transmission zero
1020	Invited speaker: Chong Chee Seng (Environmental Health Institute, Singapore). <i>Fighting Aedes aegypti with Wolbachia-Aedes aegypti</i>
1045	Guest of Honour: SPS Baey Yam Keng (Ministry of Sustainability and the Environment, Singapore)
1100	Coffee/Tea Break
Session 1: Vector control strategies Chair: Prof. R. Manjunatha Kini	
1130	Invited speaker: Olaf Horstick (University of Heidelberg, Germany) Dengue vector control: what works best? Are there answers from evidence synthesis?
1155	Selected Speaker: Piyatida Leelagud (National Chung Hsing University, Taiwan) <i>Pseudomonas entomophila: a potential alternative for the management of pyrethroid-resistant Aedes aegypti</i>
1220	Invited Speaker: Johanna Fraser (Monash University, Australia) Defining the antiviral mechanisms of Wolbachia; the bacterium protecting communities from mosquito-borne viruses.
1245	Lunch
Session 2: Vector dynamics & Disease transmission Chair: Dr Nalini Puniamoorthy	
1400	Keynote Address: Jason Rasgon (Penn State Uni, USA) Pitfalls and breakdown points in the use of Wolbachia to control vector-borne diseases.
1435	Invited speaker: Jamal I-Ching Sam (University of Malaya, Malaysia) Circulating chikungunya virus variants in Malaysia and potential implications for mosquito vectors and humans
1500	Selected speaker: Kelvin Ho (Animal and Veterinary Service, National Parks Board, Singapore) Tick and canine tick-borne disease biosurveillance in free roaming dogs and animal establishments in Singapore: 2019-2023
1515	Invited speaker: Indra Vythilingam (University of Malaya, Malaysia) Current status of simian malaria and its vectors in Southeast Asia.

1540	Selected speaker: Zhen Yuan Yeo (Department of Physics, NUS, Singapore) Inferring the hidden and long-range dengue transmission routes in Singapore.
1555	Invited speaker: Christopher Ang (Environmental Health Institute, Singapore) Detection and characterisation of the lineage I insect-specific flavivirus, Quang Binh virus, from rural caught mosquitoes in Singapore
16.20	Coffee/Tea break
Session 3: Vector dynamics & Disease transmission	
Chair: Dr Cheong Huat Tan Wilson	
1650	Invited Speaker: Sazaly Bin Abu Bakar (University of Malaya, Malaysia) Dengue Virus, Mosquitoes and Host in Shaping Major Dengue Outbreaks.
1715	Selected speaker: Julie Reveillaud (University of Montpellier, France) Wolbachia plasmid pWCP is widely distributed and highly conserved in <i>Culex pipiens</i> and <i>Culex quinquefasciatus</i> mosquitoes worldwide
1730	Invited Speaker: Nalini Puniamoorthy (NUS, Singapore) Polyandry, population structure and Wolbachia infections in <i>Aedes albopictus</i> across Singapore.
1755	Invited Speaker: Jingwen Wang (Fudan University, China) The influence of tryptophan metabolism on Plasmodium transmission in mosquitoes
1820	End of day 1

Day 2 - Vector Biology	
Session 4: Vector-pathogen interactions	
Chair: Dr Guillaume Carissimo	
0900	Keynote Address: Bruce Hay (Caltech, USA) Engineering the composition and fate of wild populations with gene drive
0935	Invited speaker: Leen Delang (Rega Institute, Belgium) Classic and new antiviral strategies to treat infections with mosquito-borne viruses.
1000	Selected speaker: Milly Ming-Ju Choy (Duke-NUS, Singapore) Species- and tissue-specific micro-evolution of dengue virus in <i>Aedes aegypti</i> and <i>Aedes albopictus</i> mosquitoes.
1015	Invited speaker: Claudia Rückert (University of Nevada, USA) Defining mechanisms of viral dsRNA sensing in vector mosquitoes
1040	Coffee/Tea Break
Session 5: Vector Microbiota	
Chair: Dr Guillaume Carissimo	
1110	Invited Speaker: Cheng Gong (Tsinghua University, China) Skin Microbiota, Host Volatiles and Viral Transmission by Mosquitoes
1135	Invited speaker: Emilie Pondeville (Glasgow University, UK) Microbiota-nutrition-physiology interactions in mosquitoes: treat and trick?
1200	Invited speaker: Wang Si Bao (Shanghai Institutes for Biological Sciences, China) Mosquito Microbiota and Implications for Disease Control
1225	Selected speaker: Cassandra Koh (Institut Pasteur, Université Paris Cité, Paris, France) Exploring the virome of five mosquito genera across diverse geographic regions.
1240	Lunch
Session 6: Vector-Pathogen interactions	
Chair: Dr Cai Yu	
1400	Keynote Address: Manjunatha Kini (NUS, Singapore) Role of Vector Saliva in Vector-Virus-Host Trilateral Interactions
1435	Invited speaker: Julien Pompon (Institute of Research for Development (IRD); France) Lipids in mosquito saliva enhance transmission for multiple flaviviruses
1500	Invited speaker: Guann-Yi Yu (National Institute of Infectious Diseases and Vaccinology, National Health Research Institutes, Taiwan). Highly pathogenic DENV-2 strain in mosquitoes and mouse models
1525	Selected speaker: Hong-Guan Tee (National Health Research Institutes, Taiwan) Cryptochrome-1 Influences Circadian Clock Resetting and Morning Activity Levels in <i>Aedes aegypti</i>
1540	Coffee/Tea break
1600-1800	
Poster Session	
1800	End of Day 2
1830	Gala Dinner (on invitation only)

Day 3 – Pathogen fitness and virulence in its mammalian host and treatment approaches	
Session 7: Pathogen fitness and virulence in its mammalian host	
Chair: Prof Laurent Renia	
0900	Keynote speaker: Sylvie Alonso (Infectious Diseases Translational Research Programme, NUS, Singapore) Viral determinants of DENV fitness and virulence
0935	Invited Speaker: Wan Yue (A*STAR Genome Institute of Singapore, Singapore) RNA structure and interactomes of RNA viruses
1000	Selected Speaker: Yueh Hsin Ping (National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan) Uncovering novel roles of Dengue virus-induced autophagy during the early infection stage by single-virus tracking
1015	Invited speaker: Pablo Bifani (Infectious Diseases Translational Research Programme, NUS, Singapore) Rapid selection of drug resistant mutants for target deconvolution and drug discovery in viruses
1040	Coffee/Tea Break
Session 8: Pathogen fitness and virulence in its mammalian host	
Chair: Prof Laurent Renia	
1110	Invited Speaker: Marco Vignuzzi (A*STAR IDLabs) Arbovirus population dynamics: the role of defective viral genomes in inhibiting or facilitating virus emergence
1135	Selected speaker: Ruyue Liu (Pharmacy, NUS, Singapore) Characterization of naturally occurring Flavivirus host-specific mutations.
1150	Invited Speaker: Amit Sharma (All India Institute of Medical Sciences) From structural biology to epidemiology
1215	Selected speaker: Carla Bianca L. Victorio (Cancer & Stem Cell Biology Programme, Duke-NUS, Singapore) Positron emission tomography (PET) imaging biomarkers of dengue and Zika disease in mouse models.
1230	Lunch
Session 9: Prophylactic and Therapeutic approaches against Vector-Borne pathogens	
Chair: A/P Sylvie Alonso	
1400	Keynote speaker: Laurent Renia (Nanyang Technological University, Lee Kong Chian School of Medicine, Singapore) New insights in <i>Plasmodium vivax</i> malaria biology
1435	Selected speaker: Amanda Leow (Nanyang Technological University, School of Biological Sciences, Singapore)

	TNF α promotes sexual conversion of <i>Plasmodium falciparum</i> via a serine/threonine kinase.
1450	Invited speaker: Jody Peters (University of Queensland, Australia) Harnessing recombinant mosquito-specific viruses to tackle emerging One Health viral diseases.
1515	Selected speaker: Sébastien Nisole (Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier (IRIM), Montpellier University, CNRS, France). Identification of Interferon-stimulated genes that interfere with the replication of West Nile and Usutu virus.
1530	Invited speaker: Julien LESCAR (Nanyang Technological University, Lee Kong Chian School of Medicine, Singapore) Identification and structural validation of purine nucleoside phosphorylase from <i>Plasmodium falciparum</i> as a target of MMV00848.
1555	Coffee/Tea Break
1625	Keynote speaker: Paul Pronyk (Centre for Outbreak Preparedness, Duke-NUS) The state of genomic pathogen surveillance in Asia and implications for Vector-borne Diseases
1700	Award Ceremony and Closing Remarks (chairs)
17.15	End of the conference

三、IVBDC 及研究(參訪)摘要與心得

第一日(11/21)：IVBDC

第一日內容為病媒控制策略、病媒動力學及疾病傳播等相關主題，涵蓋多種重要蚊媒及蜱媒傳染病，由16名講者分別進行15-20分鐘研究分享及討論，課程相當緊湊且內容豐富多樣，以下就部分主題進行摘述。

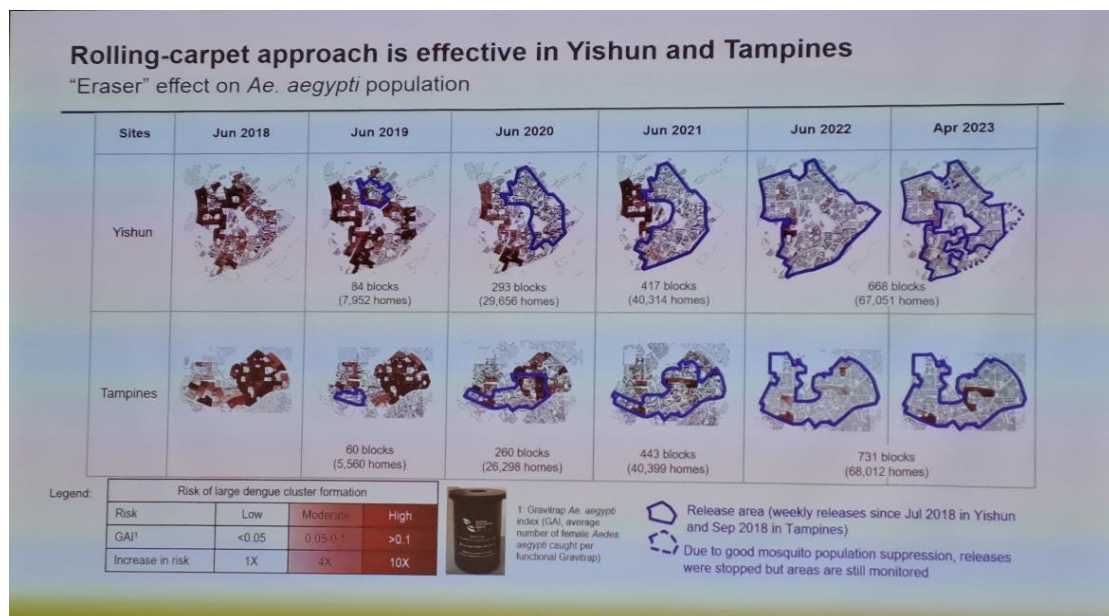
開場(Opening Session)：

首先由倫敦帝國學院George Christophides教授主講，分享運用基因驅動(Gene Drive)技術進行病媒族群取代以期消弭瘧疾傳播之研究。經該團隊依病媒蚊腸道結構及免疫機制進行基因改造(Genetic Modification)，使其吸血後於腸道中產生由Mag及Mel嵌入Carboxypeptidase A1形成MM-CP複合體，以干擾並抑制瘧原蟲發育成熟；透過電腦模擬及實驗室環境研究，MM-CP於不同傳播設定條件中均可單獨(或搭配協同措施後)有效地消除瘧原蟲。該團隊已於2022年在非洲製造首隻基因轉殖蚊，並規劃進一步結合基因驅動技術，以Cas9作為助推器，於生殖細胞中驅動MM-CP確保優先遺傳，進而取代野生族群以達零傳播目的。

第一節：病媒控制策略

德國海德堡大學Olaf Horstick博士分享以登革熱系統性回顧研究(Dengue Systematic Reviews)方式檢視都會區埃及斑蚊病媒防制策略。透過回顧各種登革熱防治文獻，綜整比較8種防治策略(含化學、生物及物理防治)於降低3種觀察指標(含幼蟲指數、成蟲指數、疾病傳播)之成效(低、中、中高)，歸納出有足夠證據支持登革熱病媒防治對於控制埃及斑蚊是有功效(efficacious)且具社區效益(effective)，且於都市化和氣候變遷之背景下更顯其重要性，此外並提供建置因地制宜整合性病媒防治管理計畫(Integrated Vector Control Plans)，內容涵蓋資源供應、社區參與、能力建置及教育、病媒及流病監測、研究及創新、法規及政策框架，以及社區風險溝通之實務建議。

新加坡環境部(National Environment Agency, NEA)所屬Environmental Health Institute (EHI) Dr. Chong, Chee-Seng分享星國推動Wolbachia防治政策過程及目前成果。「運用帶Wolbachia埃及斑蚊防治登革熱計畫」(下稱Wolbachia防治計畫)有抑制型(Suppression strategy)及取代型(Replacement strategy)兩種策略，星國經評估後選擇抑制型策略。該國自2012年起至2016年進行推動Wolbachia防治計畫之前置作業，包括實驗室可行性研究(laboratory feasibility study)、風險評估、社區風險溝通與衛教宣導，在這段期間為計畫推動順利與否之重要時期，透過風險溝通與衛教宣導，讓社區民眾充分瞭解Wolbachia防治登革熱之機制以及應配合事項，以減少釋放蚊子時可能面臨的阻力。自2017年起星國開始進行小規模田間釋放，除了解蚊子飛行距離等行為模式、評估蚊子釋放數量等基礎數據外，亦開始評估Wolbachia-Aegypti是否可降低釋放區域登革熱病例數。星國自2018年起逐步擴大釋放區域，截至2022年總計釋放35萬戶(占星國家戶數26%)，涵蓋100萬居住人口。淡濱尼(Tampines)和義順(Yishun)追蹤結果顯示，自2019年起，Wolbachia-Aegypti釋放區域登革熱病例數相較未釋放區減少，且可發現鄰近釋放區周圍的區域亦有病例數下降趨勢，依據此追蹤結果，星國政府將持續推動Wolbachia防治計畫並進一步擴大釋放區域。



圖：新加坡政府Wolbachia防治計畫推動成果

(From: Dr. Chong, Chee-Seng簡報)

第二節：病媒動力學及疾病傳播 (I)

美國賓州州立大學Jason Rasgon博士分享以Wolbachia進行生物性病媒防治可能面臨的隱患及失敗之議題。目前於全球11國27處進行Wolbachia田野試驗，其入侵能力(invasion)在部分試驗地點證實具相當成效(如印尼的隨機對照試驗)，可發現頻率及穩定性持續增加且登革熱病毒減少，惟仍有部分試驗地點成效不彰，進而探討可能原因。部分研究發現Wolbachia反而會強化某些病原體(如西尼羅熱病毒)之感染或傳播能力、不同Wolbachia菌株對於病原體(如瘧原蟲)的抑制效果有所差異等可能因素，顯示Wolbachia對病原體的影響極具差異，並取決於Wolbachia菌株、病原體、蚊種、環境、微生物群(microbiome)、宿主基因等多種因素；另蚊子基因組存在的遺傳變異可能影響Wolbachia表現型，並透過複雜交互作用進而阻斷Wolbachia穿透。故前揭因素對於Wolbachia病媒防治策略之穩定性、安全性及有效性均有重要影響。

第三節：病媒動力學及疾病傳播 (II)

中國復旦大學王敬文(JingWen Wang)博士分享病媒蚊中色胺酸(Tryptophan, Trp)代謝對於瘧原蟲傳播之影響。該團隊先前研究發現病媒蚊腸道微生物叢(microbiota)參與 Trp 分解代謝途徑，因 *Pseudomonas alcaligenes* 具有 kynureninase (KynU)可水解 Trp 之代謝產物 3-HK (3-hydroxykynurenine)，且實驗證實經抗生素處置後病媒蚊體內的 Trp 及代謝產物(kyn, 3-HK 及 XA 等)均明顯高於對照組，而 3-HK 可破壞病媒蚊腸道圍食膜(peritrophic matrix)進而促進伯氏瘧原蟲(*Plasmodium berghei*)感染；該團隊另一研究發現經由 Trp 合成的血清素(Serotonin/5-Hydroxytryptamine, 5-HT)可增加病媒蚊及鼠隻體內粒線體的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)進而抑制瘧原蟲卵囊的數量，故透過增加血清素攝取促進粒線體 ROS 生成，以抑制瘧原蟲感染，進而減少鼠隻及病媒蚊間疾病的傳播。

第二日(11/22)：IVBDC /參訪新加坡環境部 Wolbachia Facility

第 2 天主要以【病媒之生物學】為主題，第四節及第六節為「病媒與病原體相互作用」相關研究、第五節則是為「病媒微生物叢(Vector Microbiota)」相關研究，以下就各節部分重要內容進行介紹。

第四節:病媒與病原體相互作用

主講者 Leen Delang 是比利時魯汶大學(University of Leuven)的助理教授。2016 年開始研究蚊子對屈公病抗藥性病毒的傳播，2019 年成立研究團隊，專攻於了解傳播媒介、蚊子和哺乳動物宿主之間的相互作用，進而找出新的抗病毒策略。這次主題為蚊媒傳播病毒之傳統及新的抗病毒策略，講者表示蚊媒傳染病是世界共通的問題，每年都有超過 70 萬人死於病媒傳播的疾病，他們積極地在尋找有效的抗病毒藥物，主題主要討論屈公病病毒的小分子抗病毒藥物的開發，以補充傳統抗病毒療法和蚊蟲控制方法的新策略。新方法是透過抗病毒藥物來抑制蚊子體內病毒的複製：成蚊透過叮咬吸取正接受抗病毒藥物的患者血液後，使蚊子體內具有抗病毒活性，進而使病毒對新宿主的傳播降低，並建議抗病毒藥物的使用，無須等到病患被診斷才開始使用，另講者強調抗病毒藥物的目標須放在抑制病毒而非針對蚊子，可減少抗藥性的產生。

第五節:「病媒微生物叢(Vector Microbiota)」

主講者Cassandra Koh是法國巴斯德研究所的博士後研究員，主要研究埃及斑蚊(*Aedes aegypti*)的傳播生物學，包括Wolbachia的共生生物對抗病毒的影響等。她目前的研究主要集中在蚊子本身病毒組成及蚊子特有的病毒在傳染病生態中扮演的角色。通過了解蚊子與病毒間的相互作用，以及它們對傳染病毒的傳播有什麼影響，有助於更深入地了解蚊子和病毒之間的關係，以利提供新的方法來應對蚊媒傳染病的流行。本次主題為探討五個不同地理區域蚊子的身上帶的病毒基

因體，蚊子身上的微小病毒對於傳播病毒的生態學有著關鍵的作用，因為它們會影響蚊子的傳染能力。講者進行了一項長期研究，於柬埔寨、馬達加斯加、中非共和國和法屬圭亞那(French Guyanese)等地，在2019年至2021年旱季及雨季期間，多次採樣來自五個不同屬(含白線斑蚊、埃及斑蚊、按蚊及庫蚊等)的20種蚊子，從蚊子樣本到病毒序列，研究影響它們病毒多樣性的因素。研究發現大多數檢測到的病毒都是新型病毒，而大多數的病毒是單一宿主，有些病毒則存在於多種蚊子中，病毒基因組(viromes)受到宿主物種及地理區域強烈的影響，白線斑蚊及埃及斑蚊的病毒因組則主要在同一宿主物種內，會隨季節、時間和採集的地點而有變化。總結研究發現幾個重點，分別為病毒基因組(viromes)的組成取決於宿主物種、採樣的期間、地點及季節；大多數多宿主病毒主要發現於馬達加斯加及中非共和國；法屬圭亞那(French Guyanese)病毒基因組則具很強的宿主與地理特異型；Anopheles（按蚊）及Culex（庫蚊）共享病毒比起其他屬的蚊種更常見；透過縱貫調查(longitudinal surveillance)蚊子的病毒基因組是了解病毒組成變化的關鍵。

第六節:病媒與病原體相互作用

我國國衛院余冠儀博士在研究 RNA 病毒方面擁有 20 多年的經驗，包括C型肝炎病毒、茲卡病毒、登革熱病毒和SARS-CoV-2，其研究運用2015本土登革熱大流行之第二型病毒株，透過小鼠模型來研究登革病毒與宿主的相互作用及發病機制。余博士表示2015年在台灣爆發大流行的登革病毒第二型，係屬於都會型基因型且具高致病性，他們的研究發現病毒株在缺乏I型和II型干擾素的小鼠中表現出高毒性，且在小鼠的脾臟、肺部和腸道中觀察到強大的複製，顯示該病毒株除了對埃及斑蚊具有高度的傳播性，此模型中也能連續在蚊子-老鼠-蚊子-蚊子間的傳播周期內進行有效繁殖，研究結果可作為對抗登革病毒策略之參考。

新加坡環境部參訪

於研討會期間，我方人員參與新加坡環境部(National Environment Agency,

NEA)所屬Environmental Health Institute (EHI)安排的Wolbachia Facility參訪行程，以實際觀察及體驗Wolbachia-Aegypti生產作業過程。該工廠入口設置內外2道門並放置誘殺桶(Gravitrapp)，以避免成蚊逃逸；參訪全程由機構人員依產卵、孵化、培養、雄雌分離、成蚊收集及野放等步驟逐一區塊進行引導及解說，讓參訪者了解每項步驟執行目的及重點事項。

大量飼養蚊子需要許多人力，為減少人力成本，同時確保飼養成蚊在發育過程中生長速度一致，新加坡政府與民間企業合作自行開發養蚊子機器，半自動化並標準化飼育程序，藉此依政策需求每週量產足夠數量之蚊子。另由於新加坡Wolbachia政策係採取取代型防治策略，釋放的蚊子為雄蚊，雖然在雌雄分離步驟中透過紅外線辨識蛹的大小，已可以篩選掉大部分的雌蚊，新加坡政府仍會於釋放前將所有的蛹照射X-ray，使少數未篩選出而孵化的雌蚊不會產下子代，以避免增加環境中Wolbachia-Aegypti數量，進而影響抑制蚊蟲數量的成效。



圖：NEA Wolbachia Facility



圖：參訪NEA Wolbachia Facility

新加坡登革熱防治政策中有關病媒孳生源控制與管理部分係由新加坡環境部主責，在研討會以及參訪過程中亦與環境部與會官員了解該國相關策略。在病媒蚊監測部分，該國利用GraviTrap為監測工具，在全島總計佈了7萬以上個監測點，透過公開且即時的監測數據，讓民眾了解居住環境病媒指數，官方亦可針對

高風險區域即時介入。

第三日(11/23)：IVBDC

第七節：病原體在哺乳動物宿主中適應力和毒性(I)

了解病毒與宿主細胞之間交互作用以及致病機轉，有助於疫苗以及藥物開發。新加坡大學微生物及免疫學系 Sylvie Alonso 教授利用小鼠建立登革熱病毒 D2Y98P 株(近 10 年於新加坡及馬來西亞流行的血清型第二型登革熱病毒)感染之動物模式，探討影響病毒致病及感染後導致重症之可能決定因子。研究結果發現，在動物模式中，登革熱病毒 D2Y98P 株的 NS1 蛋白並非主要之致病因子，反而是 prM 以及 E 蛋白透過增加細胞激素(如 TNF- α)釋放以及血管內皮細胞通透性，進而在動物模式中引起較嚴重之臨床表徵。目前登革疫苗大多以 NS1 抗體濃度做為疫苗接種後保護力之評估指標，本研究結果對於登革疫苗接種後保護力評估指標多了一項選擇。

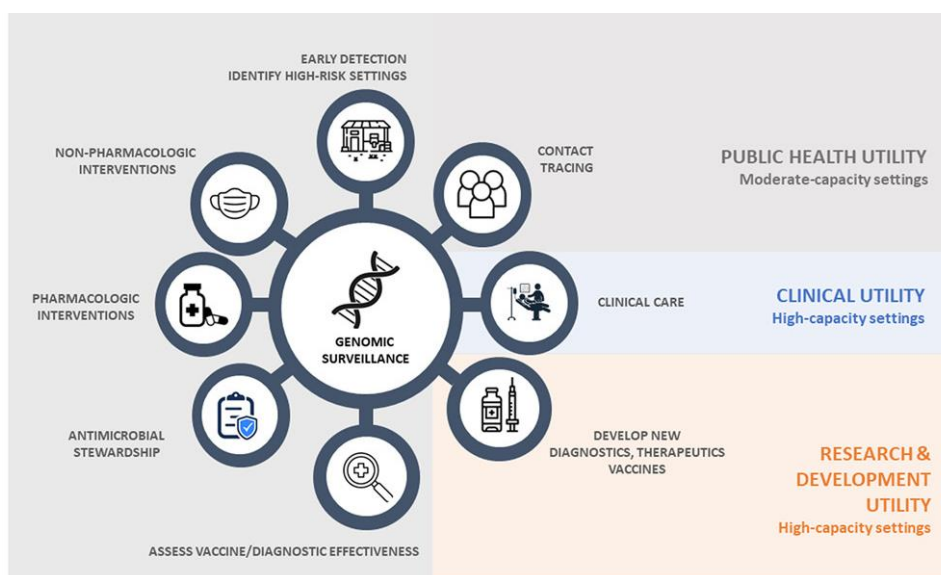
第八節：病原體在哺乳動物宿主中適應力和毒性(II)

杜克-新加坡國立醫學大學 Carla Bianca Luena Victorio 教授藉由正子斷層造影(Positron Emission Tomography, PET)在小鼠感染帶同位素之茲卡病毒/登革病毒動物模式中，了解病毒感染實驗動物後於生物體內各組織中生物性、病毒性以及發炎反應之變化。結果發現，小鼠於茲卡病毒感染後，在小鼠脾臟發現茲卡病毒持續複製，而病毒複製情形和疾病病程有關。登革病毒感染亦發現病毒會於小鼠脾臟複製，惟複製量較茲卡病毒低。登革病毒感染小鼠後，病毒主要於腸道複製。此動物模式可用於藥物治療成果評估或篩選疫苗標的。

第九節：病媒傳播疾病預防及治療方法

病原體基因定序在已開發國家已被廣泛應用於強化病原體早期偵測，對於公

共衛生和臨床決策產生深遠的影響。惟在資源匱乏、疾病負擔高的國家或地區，病原體基因定序尚未被廣泛應用於傳染病防治策略。在這些資源匱乏的國家或地區，將病原體基因定序整合至傳染病防治計畫中，可優化公共衛生政策成本效益，強化國家公共衛生醫療體系。杜克-新加坡國立醫學大學Paul Pronyk教授及其工作團隊提出了一個框架(**framework**)，將病原體基因定序納入國家病原體監測計畫中，涵蓋各項監測並納入實驗室檢驗能力，以公共衛生學角度評估在資源有限的國家中，病原體基因定序如何應用在公共衛生政策及臨床診治策略，以及在研發

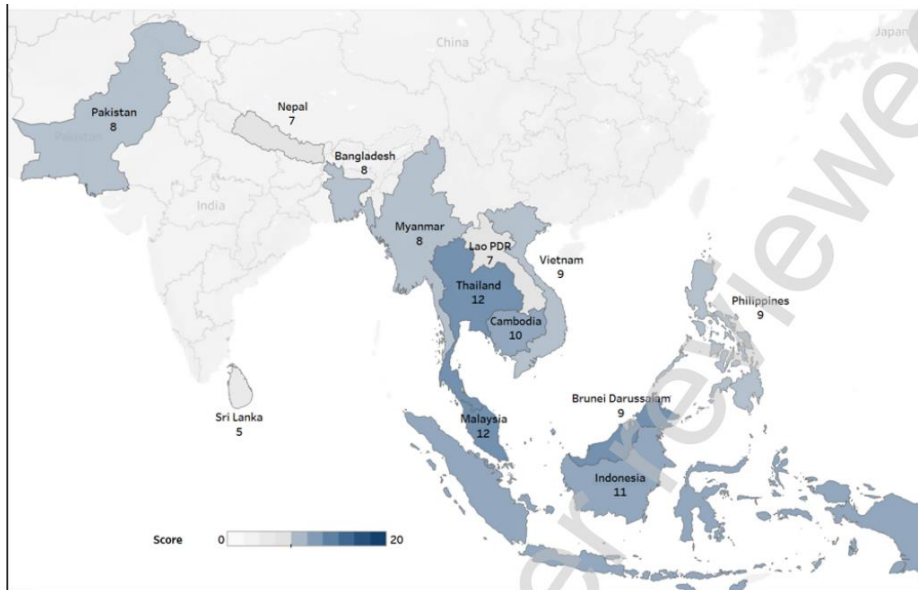


新的診斷與治療方式與疫苗所扮演的角色。

圖：病原體基因定序監測在公衛政策涉及層面

(Reference: Cell Genom. 2023 Nov 17;3(12):100443.)

另外各國分享病原體基因定序序列資料對於區域及全球公共衛生安全至為重要，在Paul Pronyk教授及其工作團隊努力下，目前東南亞及南亞區域已有13國總計42研究單位透過公開的平台分享病原體基因定序序列資訊。

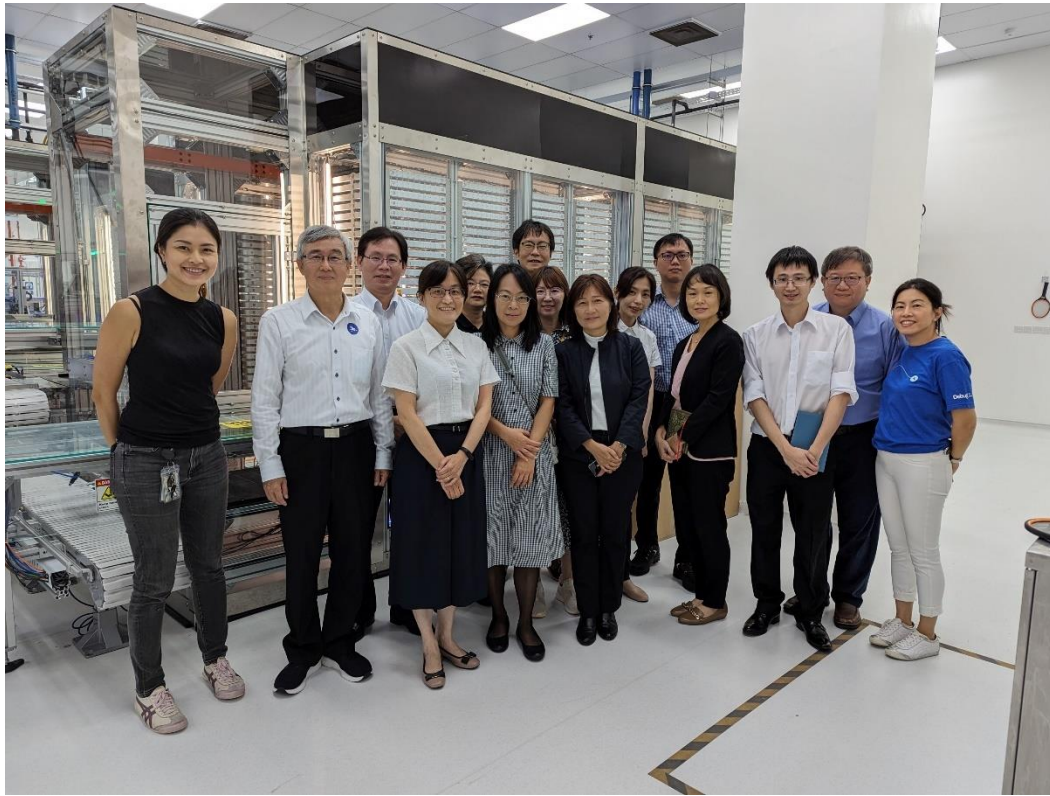


圖：參與病原體基因定序監測平台國家及相關指標分數

(Reference: SSRN preprint: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4521444>)

第四日(11/24)：參訪 Verily Debug 部門蚊子工廠及新加坡衛生部

本日上午參訪 Google 子公司 Verily (Debug) 蚊子工廠，該公司為新加坡環境部合作廠商，同樣生產抑制型 *Wolbachia-Aegypti* 並於指定地區釋放。因 EHI 為政府所屬單位，故需規劃及執行 *Wolbachia* 防治計畫，而 Verily 則較屬於代工廠，僅需依政府指令完成生產(基因轉殖蚊量產)及配送(社區野放)服務。Verily 公司 *Wolbachia-Aegypti* 量產流程與 EHI 大致相同，惟 EHI 係於蛹階段以蛹的大小分離區分雌雄，Verily 則透過電腦視覺演算方式與人工智慧於蛹期以及成蟲期區分雌雄蚊；此外相較於 EHI 半自動化生產方式，Verily 則幾近全自動化產線作業，人力需求亦較 EHI 少。參觀完 Verily 蚊子工廠後，Verily 公司續安排至其蚊子野放地點實地觀察及了解當地環境與建築態樣、平日野放運作方式以及社區民眾溝通及反應。



圖：參訪 Verily Debug 蚊子工廠

本日下午參訪新加坡衛生部(Ministry of Health, MOH)，就登革熱疾病防治相關議題進行交流及討論，包含疾病通報、醫療量能監測、血清學趨勢監測、疫苗接種及提升臨床醫師與民眾重症警覺等內容。

登革熱及出血性登革熱在新加坡均屬法定通報傳染病，且須分開通報；臨床醫師如診治到疑似個案或實驗室驗出陽性檢體，均須於24小時內通報衛生部，衛生部接收後轉知環境部，由環境部回饋病例居住處病媒蚊指數並啟動相關防治工作。若衛生部發現登革熱疫情異常升溫，則透過電子郵件等方式提醒臨床醫師加強登革熱及出血性登革熱病患診治警覺，並於必要時預警醫院進行收治分流準備；另並透過國家健康監測計畫(National Health Surveillance Program)之剩餘檢體進行登革熱盛行率監測發現，該國約45%成人曾感染過登革熱。衛生部亦提及，在新加坡登革熱病例不須強制住院，均由臨床醫師評估個案是否出現重症警示或具併發重症風險等要件收治，整體住院率小於20%；在疫苗政策部分，目前星方僅核准Dengvaxia (Sanofi Pasteur)這支登革熱疫苗，並強調該疫苗因適應症核准對象

較為侷限，推廣上較多限制，非目前主要防治策略。



圖：參訪新加坡衛生部

參、心得與建議

登革熱防治一直是臺灣南部縣市傳染病工作重點。今(2023)年臺灣面臨近 10 年來第二嚴重的本土登革熱疫情，截至 12 月 24 日總計 26,279 例本土登革熱病例，僅次於 2015 年，臺南及高雄市政府投入大量的人力、物力及財力，在中央與地方攜手合作，以及市府跨單位合作與民眾配合下，疫情才得以獲得控制。地方政府疫情流行期間，為迅速消滅環境中的成蚊，積極使用化學防治，使民眾對於化學防治多有抱怨。頻繁噴藥亦增加當地蚊蟲帶抗藥性的風險，也可能對環境造成危害。除孳生源清除、化學防治等手段之外，仍需持續評估有其他有效的防治方式，以有效控制環境中病媒蚊數量，降低疾病傳播風險。

臺灣有鑑於2015年登革熱疫情大爆發，自2016年起於國家衛生研究院下設立國家蚊媒傳染病防治研究中心（下稱蚊媒中心），除強化流行區及病例發生區病媒蚊指數監測，亦著手評估以Wolbachia-Aegypti防治登革熱之可行性，蚊媒中心當時採取較為安全的抑制型策略作為研究方向，雖已進行半田間（semi-field）試驗，惟迄今尚未有進一步田間試驗結果。本次行程藉由IVBDC會中專家分享新加坡Wolbachia防治計畫試行經驗，以及實地參訪新加坡環境部Wolbachia Facility及Verily Debug蚊子工廠實務作業，得以更完整了解Wolbachia防治計畫之策略架構、執行規劃細節及成果效益等事宜。有關國內推動Wolbachia防治計畫之建議如下：

1. **計畫需持續挹注經費及執行：**新加坡自2012年開始著手進行Wolbachia防治計畫，於2016年開始擇定3地區試行野放，於2個試行區(Tampines、Yishun)獲得顯著成效，迄今涵蓋新加坡約35萬家戶(占全國家戶數26%)，由此可見此計畫並非短期即一蹴可成，須持續投入大量人力及經費，由小規模區域逐步擴大釋放規模，期間並須不斷調整細節，以改善執行中遭遇之問題。
2. **中央及地方政府須有共識並共同合作，另需評估納入研發部門或民間單**

位：新加坡Wolbachia防治計畫係由星國政府環境部全權規劃及推行，包含選用策略(抑制型)、基因轉殖蚊研發及量產、擇定試行區及病媒指數監測等事宜，以及社區民眾風險溝通等一系列衛教宣導措施。倘國內欲推行此計畫，可能面臨中央權責區分、地方政府策略(抑制型、取代型)選擇及參與意願等議題，涉及層面勢必較新加坡複雜，須更充分溝通及討論以取得共識。另新加坡NEA本身並無能力研發及生產半自動化大量生產蚊子所需之機具，該國與本地Orinno Technology Pte. Ltd.公司合作開發及製造，並與Verily Debug共同執行Wolbachia防治計畫，透過公私部門合作讓計畫順利推動。我國蚊媒中心雖具有相關技術，惟如需大規模生產釋放，考量蚊子產能可能無法因應計畫需求，可考量參考新加坡計畫推動模式，尋求第三方單位共同推動。

3. **計畫須擇定合宜的成效評估指標：**登革熱屬新加坡地方流行病(Endemic Disease)，可長期追蹤試行區病例數增減，且該國病媒蚊監測點密度相當高，可獲得完整病媒蚊指數變化趨勢。反觀國內目前並非登革熱流行區，本土病例數受民眾往來流行國家頻率、社區環境及當年氣候等因素影響，每年病例數多寡不一，且目前社區例行性誘蚊桶及誘殺桶布放位置及數量僅包括部分區域，非全面性監測，故若欲推動此計畫，需審慎擇定適宜之成效指標，並擴大病媒蚊監測區域及監測點密度，以利全面評估計畫執行成效。
4. **社區民眾須支持及充分配合：**新加坡於Wolbachia防治計畫準備期間，公部門透過各種管道及場域，持續與地方人士及社區民眾進行風險溝通，並讓民眾親身體驗「雄蚊不咬人」，提升民眾接受度，後續得以於社區國宅順利推動。本次參訪NEA的蚊子工廠，亦開放給一般民眾入內參觀，相關資訊均公開透明讓大眾了解Wolbachia防治計畫科學背景及執行規劃。國內如欲推行此計畫，公部門做好民眾風險溝通為重中之重，且須結合當地有力人士(如：里鄰長、鄉紳)協助，另對外進行公關宣傳時，須注意避免讓受試區當地民眾產生標籤化(Stigma)之負面感受。

5. **登革熱防治思維須改變**：新加坡不輕易採行大規模化學防治，除推動 *Wolbachia* 防治計畫外，仍持續透過多元管道衛教民眾落實自主容器管理及孳生源清除，防治登革熱。目前國內地方政府較依賴化學防治措施，惟若於 *Wolbachia* 防治計畫成蚊釋放期間，需謹慎評估大規模噴藥施作之可行性與必要性，避免干擾 *Wolbachia* 防治計畫成效評估。

透過本次與環境部及衛生部交流發現，新加坡政府於登革熱防治工作分工明確，人(疫情監測及醫療面)由衛生部負責、蚊(環境面)則由環境部負責，以本署高屏區轄管 3 縣市為例，僅一直轄市權責分工與新加坡較為相似，其餘縣市於病媒監測及緊急防治工作方面，仍以衛生單位為主責，環保單位(或公所清潔隊)屬輔助角色，故每當登革熱疫情發生時，衛生單位人員除須疫情調查、個案管理及聯繫醫療院所外，還須規劃安排及執行相關防治工作，除耗盡第一線公衛人員量能外，同時也造成其他公共衛生業務延宕執行或遭擱置等情事發生；前揭困境雖屬縣市政府分工問題，惟中央衛生及環保主管機關應可再行整體評估登革熱防治工作權責分工，以利疫情流行時地方政府能有足夠防治量能執行相關防治工作。另由於新加坡每年可能同時流行 4 種病毒型別，民眾感染後出現重症或出血熱病例風險高，因此新加坡衛生部很重視民眾有關重症警示徵兆的衛教宣導，同時亦持續提升醫療院所警覺性，以降低重症及死亡病例發生。臺灣南部縣市為本土登革熱病例主要出現地區，院所醫師通報意願與重症警覺性已較其他縣市高，但如間隔多年無發生大規模本土疫情時，醫療人員對於登革熱通報警覺性仍會降低，爰應定期辦理醫療人員教育訓練，並於每年流行季前開始宣導。

本次出國行程中，與本署昆陽病媒實驗室、中興大學杜武俊老師團隊及國衛院蚊媒中心等專家學者同行，一同參訪新加坡環境部與 Verily Debug 的蚊子工廠及新加坡衛生部，實地了解新加坡 *Wolbachia* 防治計畫推動現況，並與當地政府機構登革熱防治政策規劃及執行單位深度交流，交換在推動登革熱防治工作時所遭遇的問題以及解決策略，以做為我國未來疾病防治政策規劃與調整之參考依據。

有關本次參加 IVBDC 及參訪新加坡環境部/Verily Debug 及新加坡衛生部，就我國登革熱防治工作推動現況心得與建議如下：

- 1. 登革熱防治工作需跨部門、政府與民間共同推動：**依流行病學「三角致病模式」，傳染性疾病傳播由「宿主」、「病原體」及「環境」三要件構成。登革熱為病媒傳染病，「環境」為疾病傳播過程最重要的要件，公衛及醫療端僅能涵括「宿主」層面，需藉由政府衛生及環境等跨部門合作，並結合學術機構與社區共同努力，才能成功防治登革熱。目前我國登革熱防治還是主要由衛生單位主導，僅有部分縣市已有與環保、民政等相關單位跨單位合作的概念。臺灣於經歷2015年本土登革熱大流行後，自2016年起成立「行政院重要蚊媒傳染病防治聯繫會議」，成員包括衛生福利部、環境部等中央部會、蚊媒中心及地方政府，定期召開會議交流重要蚊媒傳染病疫情現況以及各項防治作為，未來亦將持續透過此平臺加強中央與地方聯繫，共同防治包括登革熱在內的蚊媒傳染病。另建議中央衛生及環保主管機關可再行整體評估登革熱防治工作權責分工，有效運用政府資源。
- 2. 社區參與：**登革熱為環境病，藉由積極鼓勵社區民眾參與家戶及社區環境管理、清除孳生源，才能有效降低社區病媒蚊密度。臺灣南部縣市為本土登革熱好發縣市，社區民眾對登革熱防治較有概念，惟當間隔多年無發生大規模本土疫情時，民眾防治觀念及警覺會隨時間遺忘或降低。建議持續衛教提升民眾疾病防治知能，並於疾病流行季前即開始動員社區，以降低流行季時疫情傳播風險。
- 3. 持續關注新防治技術並適時評估導入國內：**新加坡政府近年積極推動 Wolbachia 防治計畫，藉由公部門(環境部)及私人公司(Debug Verily等)共同合作，成功於國內培育並大規模飼養 Wolbachia-Aegypti，於特定區域經過釋放至少3年後，釋放區域登革熱病例數可減少將近8成，成效卓著。登革熱在國內非地方性疾病，每隔幾年對出現一次大流行，大流行後民眾亦容易隨時間忽略孳生源清除、容器減量等防治措施之重要性，另不斷執行化學防治除耗費人力、物資等社會成本，亦會增加病媒蚊產生抗藥性的風

險。受全球暖化影響，蟲媒傳染病發生流行之風險日益增加，而傳統病媒蚊防治措施終有其限制，建議應持續關注新防治技術，適時評估於國內推動之可行性，以降低蟲媒傳染病對於國人健康與經濟帶來的威脅。

- 4. 完善監測系統：**登革熱在該國屬於法定傳染病，醫師發現疑似個案或實驗室驗出陽性檢體，均須於24小時內通報，藉由病例監測了解國內疫情流行現況，採取相關因應措施。臺灣登革熱病例監測系統亦相當完善，醫師診治病人時如發現符合通報條件，可透過多元管道至本署建立之傳染病通報系統通報，地方政府可於第一時間接獲通報訊息，即時採取相關防治工作。新加坡環境部於國內廣布GraviTrap，全島總計佈了7萬以上個監測點，監測病媒蚊指數，對病媒蚊指數高的區域即時介入防治，衛生部門病例監測數據亦定時與環境部病媒監測數據交換，以利衛生及環保單位優先針對可能發生疾病流行之區域投入資源進行緊急防治工作。而臺灣病媒蚊監測點主要分布於臺南、高雄兩縣市，監測點數量與密度均較新加坡低，且病媒與疾病監測主要由衛生單位執行，環保單位較無相關監測數據，建議在人力及經費許可情況下廣布病媒蚊監測點（特別是疾病好發區域），並建立資訊交換平臺或機制，以利衛生及環保單位即早發現高風險區域進行防治工作。
- 5. 積極參與國際研討會，強化國際合作事務：**建議持續參與病媒傳染病相關國際研討會，了解最新研究趨勢以及各國防治經驗，將有助於國內傳染病防治政策規劃與防治策略調整。另臺灣於根除瘧疾後，幾無地方性流行的蚊媒傳播疾病，大多因為境外移入個案造成本土流行，建議與鄰近或重點國家持續交換疫情資訊及交流防治經驗，以因應全球化對於國內防疫安全造成之衝擊。