

專 欄

參加第十二屆國際呼吸道病毒感染症研討會後記一

趙雁南¹ 劉銘燦² 鄒宗珮³ 郭宗文⁴

¹ 行政院衛生署疾病管制局 第二組 ² 行政院衛生署疾病管制局研究檢驗中心

³ 行政院衛生署疾病管制局 第二分局 ⁴ 行政院衛生署疾病管制局 疫情中心

今年三月十一日至十四日，我們一行四人被選派代表本局業務相關人員參加由 The Macrae Group LLC 於台北主辦的第十二屆國際呼吸道病毒感染症研討會 (XII International Symposium on Respiratory Viral Infections)。在四天的議程中，受邀與會的國際級專家學者，就病毒學、致病機轉、流行病學、臨床診斷方法及治療、預防措施、疫苗學、以及 H1N1 新型流感大流行的準備工作及實際防治作為等議題，提出深入的分析與探討。

首日的議程包括病毒學及診斷方法、H1N1 新型流感大流行的準備工作及實際防治作為以及 H1N1 新型流感疫苗人體實驗的部分研究結果。在病毒學及診斷部份，共介紹了 Parechovirus、Coronavirus 及 Rhinovirus 等新興與再浮現病毒。Katja Wolthers 博士自 2005 年起致力於人類 Pare-

chovirus 之相關研究，她的結果顯示 Parechovirus 在三個月至兩歲呼吸道感染症患者之陽性率，並不亞於其他病毒，且亦有發生重症之危險。Kathryn Holmes 博士為 Coronavirus 的專家，從她深入淺出的演講中，讓我們了解自 2003 年 SARS 風暴以來，在 Coronavirus 的分子生物學及致病機轉研究上的進步。其中利用對受體、複製酶、或病毒組合的阻斷所研發的抗 Coronavirus 藥物，以及針對 S 蛋白所發展的許多種對抗 SARS 的候選疫苗及藥物，都提供了提升公共衛生系統對抗新興及再浮現病源能力的機會。Wei-Ming Lee 博士則分析八十四種不同血清型的 Rhinovirus 造成中重度感染之機率，並提醒大家 Rhinovirus 雖然是最常見造成呼吸道病毒感染之病原體，亦不能輕忽其產生中度或重度感染的可能性。

在診斷方法部分，Alexander

Klimov 博士詳細描述了在這次全球 H1N1 新型流感大流行中，美國疾病管制局如何檢測出這一株流感病毒的過程，並與大家分享從中所學習到的寶貴經驗。首先，雖然美國疾病管制局為因應 H5N1 禽流感能情，已開發出一套能同時檢驗五種不同型別流感病毒（A 型、B 型、H1、H3 及 H5 歐亞型），並可延伸檢驗其他型別流感病毒的即時逆轉錄聚合酶連鎖反應試驗（Real-time RT-PCR），此次對 H1N1 新型流感病毒之偵測，仍然有所延遲。此外，對於在其他動物間流傳之流感病毒監測工作，仍有待加強。他並建議發展具備高敏感性及特異性之試劑提供臨床醫師於看診時使用，以及發展新一代抗流感藥物和快速檢測流感病毒抗藥性之檢驗方法。

海峽兩岸疾病管制局局長對此次 H1N1 新型流感大流行防疫作為的報告，是下午議程的重頭戲之一。中國疾病預防控制中心王宇主任的報告內容，著重於疫情資料之描述與分析，而對於防疫作為的陳述，則讓人有隔靴搔癢的感覺。反觀台灣疾病管制局郭旭崧局長的演說，對台灣自去年四月下旬起展開對 H1N1 新型流感長期抗戰的過程，包括從最初的圍堵策略轉為減災，新型流感監測系統之建立與強化，新型流感疫苗的取得，疫苗施打計畫及優先順序之規劃，學校停課標準的訂定與執行，學校大規模疫苗施打的推動，嚴重疫苗不良反應的發生及所造成對政府公共衛生部門的

不信任和疫苗緩打潮，都有深刻與寫實的描述。經過會後的諮詢，才了解中國疾病預防控制中心的定位，較偏向學術研究單位，本身並不負責防疫政策的制定與執行，對防疫作為中所遭遇的種種困難與挫折的體驗，自然不如同時必須負擔防疫政策制定與執行的台灣疾病管制局來的深切。

美國 CDC 流感中心主任 Nancy Cox 博士為這次全球 H1N1 新型流感大流行的防治工作提供了一些感想與建議。首先，由於先前為對抗 H5N1 禽流感能而建立的許多預防措施，使各國在面對新型流感大流行的防治上容易許多。此外，良好的全球溝通管道與病毒資訊交流模式，更加增進了對新型流感疫情防控的效率，也印證了「健康無國界」的概念。她也提出了與 Klimov 博士相同的建議，認為應加強對於在其他動物間流傳之流感病毒監測工作，也應發展具備高敏感性及特異性之試劑，提供臨床醫師於看診時使用，並加速發展新一代抗流感藥物和快速檢測流感病毒抗藥性之檢驗方法。

第二天會議探討的主題包括病理（Pathogenesis）與流行病學影響（Epidemiology/Impact）。東京大學 Yoshi Kawaoka 教授比較不同亞型之禽類與人類流感病毒於各種動物模式中之感染力與致病性，發現新型流感病毒 H1N1 比季節性流感病毒易於肺部繁殖複製。在將新型流感病毒之 PB2 氨基酸置換的實驗中，將影響流

感病毒感染力與致病性之 PB2 位點分別置換為 R591Q, E627K, D701N，這些突變的病毒在動物模式雪貂的實驗中，傳染力並無明顯改變，顯示新型流感病毒之 PB2 基因額外改變，似乎不會增加傳染力。

美國西雅圖大學 Michael Katze 教授介紹系統生物學 (system biology) 於病毒的應用，如何利用基因體學、蛋白體學與生物資訊等方法，有系統地分析、整合所獲得的高通量數據，而能快速地增加對病毒之致病機轉與宿主之交互作用的瞭解，進而促進藥物與疫苗的發展。Katze 教授將季節性流感與三株來自不同嚴重度病人之新型流感病毒依不同劑量分別感染小型靈長類，並利用微陣列 (microarray) 分析各基因表現變化量，發現季節性流感與新型流感病毒感染後之基因表現變化量之型態有明顯的不同，並分析、整合各基因表現變化量與病毒毒性高低之關聯。

美國疾病管制局 Terrence Tumpey 博士談到流感病毒之各種動物模式，包括老鼠、靈長類、天竺鼠、雪貂，其中以雪貂最為適合，雪貂可被流感病毒自然感染，感染後會產生發燒、昏睡、打噴嚏、厭食、流鼻水、體重減輕等類似人類感染之症狀，且呼吸道中流感病毒接受器 sialic acids 種類的分佈亦與人類相似。為了瞭解不同流感病毒經空氣傳染的能力，將感染流感病毒之雪貂置於未感染雪貂之上風處，且隔離飼養，排除經接觸傳染

之感染途徑，發現來自禽類之 H1N1 、H2N2 與 H5N1，在此雪貂動物模式感染實驗，無法造成感染，相對地人類之 H1N1 、H2N2 、1918 年之 H1N1 與 2009 年之新型流感 H1N1 皆可造成感染，顯示病毒可經空氣傳染為引起人類大流行之重要特徵，故利用此雪貂感染動物模式實驗，可知提早瞭解特定之流感病毒是否會引起人類大流行。另外，利用此感染實驗，發現無法經空氣傳染之禽類之 H1N1 ，置換人類 1918 年之 H1N1 病毒之 PB2 與 HA 後，轉變成可經空氣傳染之病毒，顯示基因片段之 reassortment ，使禽類流感病毒演變成造成人類大流行之病毒。

香港中文大學 Nelson Lee 博士報告 2009 年之新型流感 H1N1 的前瞻性個案觀察研究，在收案之 66 個新型流感 H1N1 陽性個案中， 28 個嚴重肺炎， 38 個症狀較輕且無肺炎，比較二組之差異，發現嚴重肺炎之個案有較高病毒 RNA 量，且多種細胞激素之變化亦有不同。在嚴重肺炎個案中部分個案可於血液 (13%) 、尿液 (13%) 、糞便 (28%) 中檢測到病毒 RNA 疾病。

美國馬里蘭大學 Wilbur H. Chen 博士報告流感病毒感染後之二次細菌感染的研究，二次細菌感染被認為與流感重症的發生相關，在 2009 年之新型流感 H1N1 的重症病例中，亦有二次細菌感染的情形。故流感病毒與細菌感染如何交互作用，造成嚴重的疾

病，是一重要議題。Wilbur H. Chen 博士使用老鼠為動物模式，接續感染流感病毒 PR8 strain 與肺炎鏈球菌，分析老鼠之免疫反應之變化，他發現流感病毒感染耗損細胞激素之反應，使後來的細菌感染免疫系統無法適當反應，加深細菌感染所造成疾病的嚴重度。

自 2009 年四月間從墨西哥傳出的新流感，毫無疑問是此次呼吸道病毒研討會的主角。在第三日的議程中，墨西哥國家流感中心 (Instituto de Diagnóstico Referencia Epidemiological, inDRE) 的 Dr. Celia M Alpuche Aranda，詳細介紹了墨西哥新流感疫情史，並針對此次疫情前後墨國傳染病監測系統的改變做了完整的比較。回顧 2009 年三月初至四月初，在墨西哥多處即有流感群聚事件發生，但由於本身監測系統不夠廣泛、即時，且實驗室診斷能力不足，遲至四月底才經由美國 CDC 實驗室的協助，確定其為一全新的流感病毒，並隨即造成大流行。此一事件突顯了在全球化的時代，由於疫情可由世界任一角落開始並在短時間內傳遍全球，因此各國均為防疫體系中重要不可或缺的一環；而資源相對豐富、診斷技術先進的國家對於資源較缺乏的國家亦負有相當的責任，應經由教育訓練、技術轉移等方式提升該等國家之監測與診斷能力，藉著國際合作共同確保人類健康。目前墨西哥已因著美國及加拿大的協助，在全國各地建立四十個可進行 PCR 的分

子診斷實驗室，以往由紙本通報的監測系統也已由電腦化系統取代。

在面對一種全新病毒所造成的大流行時，從起初指標個案的監測、致病病毒株的分離、定序，到疫苗株的選定和疫苗的製造，在考驗著公共衛生、藥物開發及政治體系的應變能力。以新流感為例，2009 年四月底將病毒株分離後，全世界生技產業即馬不停蹄開始研發疫苗及準備大量生產，雖於 2009 年九月間陸續開始人體試驗，十一月起在世界各地施打，但卻無法及時阻止許多國家十一月及十二月間的第二波疫情。美國 CDC 流感中心主任 Nancy Cox 在演講中表示，針對下一次的流感大流行，若我們能在疾病監測、診斷、疫苗研發及生產上都加快腳步，有望能在第二波疫情前及時生產出安全有效的疫苗，以避免或減少第二波疫情造成的衝擊。其中尤以疫苗研發流程的改善，是進步空間最大的部份。包括盡速選擇出最適合的疫苗株 (rapid selection of high yield strains)，並在疫苗生產完成後能有更快速及標準化的方法測試其抗原性，都可以加快疫苗上市的速度。現今以雞胚培養的疫苗不僅費時、製程不易穩定又難以大量生產，盼望在生物工程技術日新月異的今日，能藉由跨領域的合作達到改變傳染病自然史，減低疫情對經濟、社會衝擊的終極目標。綜觀此次新流感的溫和大流行，雖未如預期之 H5N1 大流行般有高死亡率，但已對衛生體系及世界經

濟產生不小的衝擊。盼望我國也能將此波疫情視為檢視現存公共衛生、疾病監測及疫苗研發系統的機會，由經驗中學習，以更完善的準備面對將來的大流行挑戰。

會議最後一天，主要分為兩個主題。第一主題為延續前一天抗病毒藥劑的話題。首先討論公共衛生組織如何利用有限證據，在新型流感流行期間提供抗病毒藥劑之使用建議。所有建議都應考慮最新之科學證據，公衆利益及有限資源的平衡。所以公告之「治療指引」，並非「黃金標準」。與會專家提醒臨床醫師，不要過度依賴「指引」來行醫。

目前很少流感抗病毒藥劑被藥政單位核准使用於懷孕婦女或免疫低下患者。針對流感重症高危險群使用抗病毒藥劑之臨床試驗，本會議由美國國家衛生研究單位組成之研究小組 (Joint Workshop by Biomedical Advanced Research and Development Authority/National Institute of Allergy and Infectious Diseases) 報告建議使用之各項臨床指標，本報告已刊登在今年六月一日發行的感染病學雜誌 (Journal of Infectious Diseases) 當中，希望能加速此類臨床試驗之進行。

BioCryst® 藥廠在此會議報告 2009 年新型流感流行期間，美國使用靜脈注射 Peramivir 治療嚴重流感患者的臨床經驗。此研發中藥物在美國使用必須提出緊急申請，總計 2009 年共 42 人提出申請，去掉撤回申請者，共

31 重病患者使用此藥物，14 天後存活者 24 人。這些重病患者平均 23.5 歲，1/3 患者小於 18 歲，平均 BMI 為 28.0。約兩成患者具有氣喘或慢性肺氣腫病史，13 位女性中有 3 位懷孕。所有病患都有急性呼吸衰竭，而且都已使用或正在使用 Tamiflu®，其中七位被裝置葉克膜。此觀察報告只能陳述病人使用 Peramivir 的過程中，沒有出現重大安全問題，無法對藥效做出任何結論。

另一項大型臨床觀察報告則利用網路平台，蒐集 12 個國家 320 位 H5N1 人類禽流感患者之臨床資料 (<https://www.pandemicfluregistry.org>)。由這些患者的存活曲線發現，使用 Tamiflu® 患者之存活率明顯高於沒有使用者。在使用 Tamiflu® 患者中，症狀出現後六到八天內使用者，存活率也明顯高於較晚使用者。如果在症狀出現兩天內使用，存活率與較晚使用者之差別最大。

第二個主題為流感及各種呼吸道病毒的疫苗發展。美國 Peter L. Collins 博士報告了呼吸道融合病毒 (Respiratory syncytial virus)、第一及第二型副流感病毒 (Parainfluenza virus type 1 and 2) 及人類間質肺炎病毒 (human metapneumovirus) 之疫苗研發進展。進展最快的是一種 RSV/HPIV3 雙價 DNA 疫苗，目前已進入第二階段臨床試驗。在流感疫苗方面，荷蘭 Crucell 藥廠嘗試以人類單株抗體 (Human monoclonal antibodies)

研發治療性疫苗。我國中研院翁啟惠院長也報告利用病毒血液凝集素(hemagglutinin)研發流感疫苗之成果。接下來，有去年新型流感之實戰經驗報告。Matthew c. Johns 等學者監測美國軍人施打季節性流感疫苗對2009年新型流感病毒之保護力。發現施打死毒疫苗者，疫苗保護力只有23%，施打活性減毒疫苗者，疫苗保護力可達42%。顯示活性減毒疫苗可能有跨病毒株之保護力。最後，雖然新型流感已過流行高峰，賽諾菲藥廠仍在會議上報告2010年二月剛在歐盟拿到藥證的A(H1N1)疫苗Humanza[®]臨

床試驗資料。此疫苗加入專利佐劑AF03，僅使用1.9 ug HA可使三歲以下兒童注射第一劑即達到95%以上之血清保護力(seroprotection rate)。

本會議四天議程到此告一段落。能夠參加這樣的會議，聽到基礎醫學、臨床醫學、公共衛生及藥物研發各領域學者對呼吸道病毒感染所做的努力，實在是畢生榮幸。同時也體認到團隊研發的重要性。許多擁有豐碩成果的研發團隊，都是結合學界、產業及政府長期合作的成果，值得本國參考。