

專 欄

參加第 27 屆的歐洲小兒感染科醫學會 年度大會會議報告

齊嘉鈺

國家衛生研究院 感染症研究組

筆者於 2009 年 6 月 9 日至 13 日，至比利時布魯塞爾參加第 27 屆歐洲小兒感染科醫學會 (The European Society for Paediatric Infectious Diseases) 年度大會。大會每年在歐洲不同的都市輪流舉行，與會者大多來自歐洲各國，少數來自美洲與亞洲，非常的多樣。會議中使用的語言是英語，但多數人的母語並不是英語，在會場中可以聽到各式英語腔調，也因此在這個會議中講英語沒有太大壓力。今年有超過 80 個國家的小兒感染科醫師與會，投稿到大會的論文摘要將近 1,000 篇，具有相當的規模。本屆大會中心議題訂為：Serious Bacterial Infections—Hygiene and Infectiology。在此主軸下安排了 28 個相關議程、小型研討會以及與演講者互動式的討論會，內容可說是非常精彩。

在正式大會開始前 2 天，有幾場廠商贊助的研討會，題目也十分吸引人。其中一場有關兒童流行性感冒的治療、預防策略及疫苗施打等議題的會議，可能正值全球面臨新型流感大

流行的前夕，參與的人數最多。其中筆者印象最深刻的是來自以色列的 Asher Barzilai 教授整理關於目前針對兒童流感治療與預防的建議。首先就診斷而言，由於流感引起的臨床症狀與其他呼吸道常見病原所引起的症狀相當類似，因此單藉臨床症狀來診斷，正確率可說非常的低。根據過去統計，陽性預測率大約只有 32% 左右。以常見的臨床症狀來看，感染 A 型流感病毒後，超過 7 成以上的小孩會出現明顯的發燒、咳嗽及流鼻水等症狀。B 型流感則相對比 A 型流感容易造成孩子腹痛及肌肉疼痛。由於沒有專一性的臨床症狀可以幫助診斷，同時流感的潛伏期短，投藥治療又有其時間上的迫切性，因此醫學界一直想開發一些既快速又準確的診斷工具。不但可以降低住院率，也能減少不必要的檢查及抗生素的使用。目前已經有研究顯示，利用偵測流感病毒的抗原所設計的快速診斷法 (IRDT) QuickVue Influenza A+B Test (Quidel) 可以幫助臨床醫師減少不必要的實驗

室檢查及X光攝影，也能明顯減少抗生素的不當使用($P < 0.05$)。但是，此檢測方式最大的缺點在於其敏感性非常低。與RT-PCR的結果相比，IRD的敏感性只有約27%。此次大會的海報展裡也有幾篇針對此IRD在臨床應用的研究，但其價值似乎仍需要再評估。至於感染流感後的併發症，比較常見的有：中耳炎、細支氣管炎等，大約有14%病童會發生肺炎。胸部X光片以肺間質浸潤(interstitial infiltrates)最常見(50%)。整體而言，一般季節性流感造成的肺炎，在孩童來說仍屬比較良性的疾病，死亡率並不高。感染之後因引起心肺疾病而需要住院治療的，也以1歲以下的嬰幼兒所佔的比例最高。但是，美國在2006到2007年流感季節裡，因繼發細菌性感染而死亡的病例中，methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)的比例與過去經驗相比明顯增加。在面對流感全球大流行的當前，這確實是件值得注意的問題。至於抗病毒藥物，目前仍以Adamantanes及Neuraminidase抑制劑(oseltamivir, zanamivir)二大類藥物為主。Asher Barzilai教授認為在可預見的短期內，不會有更新的抗病毒藥物可供臨床使用。因此，如何謹慎善用目前僅有的武器，對付一直善變的敵人，將是臨床醫師必學的課題。根據過去使用藥物的經驗，zanamivir可以有效縮短A型及B型流感的臨床症狀。在暴露後及時投藥，也有明顯的

預防效果($P < 0.05$)。另一件很有趣的事情是，對感染A型流感(H3N2)的病人，分別投予oseltamivir及zanamivir治療後的第3天，二組病人喉頭的病毒量均明顯的減少，但是在第5天後，使用zanamivir的病人其喉頭病毒量則明顯低於使用oseltamivir治療的病人。推測其可能原因是，zanamivir能在呼吸道達到比較高的濃度，以致能有比較好抑制病毒的效果。針對抗藥性的部份，直到2009年3月為止，二種neuraminidase抑制劑在歐美的抗藥性情形，Asher Barzilai教授整理(如表一)。

顯然，在歐美流行的季節性H1N1主要病毒株，幾乎都已經對oseltamivir產生抗藥性了。然而，再進一步分析對oseltamivir敏感或是具抗藥性的H1N1病毒株卻發現，二者在病毒傳播力(transmissibility)或是引起臨床疾病的嚴重性、併發症等，都沒有明顯的差異。也有學者認為，流感病毒產生抗藥性的原因可能跟使用oseltamivir無關，而是在病毒antigenic drift過程中，自然發生的變異造成的。此說法當然還需要更多的證據支持，惟在此之前，謹慎使用抗病毒藥物仍應是當前治療疾病的準則。

另一個筆者有興趣的主題是有關*Staphylococcus aureus*的感染。社區感染具methicillin抗藥性的金黃色葡萄球菌(CA-MRSA)已經是全球性的嚴重問題。來自美國德州兒童醫院的Sheldon L. Kaplan教授表示，不同地

表一 流感病毒對二種 neuraminidase 抑制劑在歐美的抗藥性情形 (2008-2009 年)

Influenza type (subtype)	Oseltamivir		Zanamivir	
	USA	Europe	USA	Europe
A (H1N1)	98.6% (359/364)	98.4% (185/188)	0% (359/364)	0% (0/188)
A (H3N2)	0% (0/56)	0% (0/352)	0% (0/56)	0% (0/331)
B	0% (0/166)	0% (0/27)	0% (0/166)	0% (0/27)

備註：% 表示 resistant rate

區分離出的 CA-MRSA 屬於不同的 clone，但似乎對 clindamycin 及 trimethoprim-sulfamethoxazole 都還有很好的藥物敏感性。至於 CA-MRSA 所帶的一個另許多微生物學家相當關注的毒性因子 — Panton-Valentine leukocidin (PVL)，到底在臨床疾病致病機轉當中扮演何種角色，目前仍不清楚。Kaplan 教授分析 7,047 個感染社區性 *S. aureus* 的個案，結果發現，由 CA-MRSA 導致皮膚及軟組織感染 (SSTI) 的病人，需要住院的比例明顯高於 CA-MSSA 感染的人 ($P<0.0001$)。但是可以藉此證明 CA-MRSA 的毒性比 CA-MSSA 強嗎？或許不然，因為另一項弔詭的發現是，同一群病人因 CA-MSSA 導致全身性感染 (systemic infection) 的比例高於 CA-MRSA (8% vs. 5%)。Kaplan 教授的結論是，CA-MRSA 若引起 SSTI，則臨床表現會比 CA-MSSA 嚴重，但對其他非 SSTI 的

感染則未必。筆者的想法是，這種差異也許正與 PVL 有關。由於造成 SSTI 的 CA-MRSA 多半帶有 PVL，相較之下，CA-MSSA 則很少帶有 PVL，引起非 SSTI 的 CA-MRSA 也大多不帶 PVL。就 SSTI 而言，極可能是因為 PVL 的表現與否才導致疾病嚴重度的差異，而非抗藥性的問題。聽衆中也有一位來自英國的醫師提問：帶有 PVL 的 *S. aureus* 所引起的肺炎一般都非常嚴重，甚至會致命，是否應建議利用快速診斷法及早偵測病人所感染的 *S. aureus* 有無攜帶此基因？但此部分在本次大會中還沒有形成共識。

大會另一個重點在發表肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 疫苗施打及研發的最新進展和成果，包括來自法國、英國、波蘭，西班牙和義大利針對 PCV 13 的兒科臨床試驗計劃核心研究的第三期數據。首先值得注意的是，在全球開始施打 PCV 7 之

後，臨床致病的分型中，疫苗未包含的血清型有取而代之增加的趨勢，當中尤以 6A 及 19A 最明顯。在法國進行的研究中，562 名兒童被隨機分組後，在 2、3、4 和 12 月齡時分別注射 4 劑 PCV 7 或 PCV 13，或是在 2 個月，3 個月和 4 個月大的時候注射 3 劑 PCV 7，然後在 12 個月大時注射加強劑量的 PCV 7 或 PCV 13。抗體反應檢測在 13 個月大的時候進行。這兩種 PCV 13 試驗方案均引起對所有 13 種血清型 (4、6B、9V、14、18C，19F 和 23F 加上新的 1、3、5、6A，7F 和 19A) 的強烈免疫反應。PCV 13 也不會影響同時注射的五合一疫苗的反應。顯示，過去已經接種過 3 劑 PCV 7 的孩子，最後一劑追加 PCV 13，也能達到一定的保護力。這些經驗對台灣在施打多年 PCV 7 後，要轉為施打 PCV 13，是相當重要的參考依據。而在波蘭進行的研究則對之前從未接種過 PCV 7 的 355 位較大兒童，接種 PCV 13 的安全性和免疫性進行評估。這些兒童接受了目前針對 PCV 7 所推薦的三種不同的初始強化免疫方案中的一種。這些治療方案包括：(1) 7 至 12 個月大的嬰兒接種兩劑 PCV 13 以及 12 至 16 個月的一劑加強劑量；(2) 12 至 24 個月大的嬰兒接種兩劑 PCV 13；(3) 24 至 72 個月大的嬰兒接種 1 劑 PCV 13。結果顯示，無論接受哪一種疫苗施打方案，在施打疫苗後，這 13 種血清型的抗體濃度都等於或大於嬰兒在接種了 3 劑嬰幼

兒系列疫苗後所達到的 IgG 抗體濃度。因此，似乎 PCV 13 亦能夠提供過去從未接種過相關疫苗的較大兒童相當的保護力。

此行的另一目的是以壁報發表我們與越南胡志明市第一兒童醫院在腸病毒 71 型 (EV71) 重症的研究成果。我們自 2007 年下半年開始，將符合臨床定義為 EV71 感染 stage III 的病例收集後進行分析，並整理出當地流行的分佈趨勢、高危險的年齡層及病毒株的基因型等。同在海報展中有一位來自羅馬尼亞的 M. Craiu 醫師整理了 2008 年在該國首都 Bucharest 發生腸病毒引起手足口症 (HFMD) 大流行的情形。由數據看來，當地 HFMD 的病人年齡約為 8 個月大到 5.5 歲，發燒是最常見的臨床表現，其中合併有神經學症狀者約佔 16%。但在其報告中並未分析病毒的基因型。另一位來自荷蘭的 S.C.M. De Crom 醫師則針對 CSF 中培養出腸病毒的腦膜炎病例進行分析。其結果顯示，相較於年紀大的小孩，年齡越小的嬰兒 (median 3.9 months) CSF 越不會表現 pleocytosis、血液中白血球數也較低、CRP 值卻較高 ($P < 0.05$)。但是這些差異是不是也反應在病人臨床表現的嚴重程度則未知。同一群作者另外也發表了一篇有關腸病毒引起中樞神經系統感染的報告。與大會中某一段討論相呼應的是，越來越多醫師們發現，某些病人 CSF 中培養不出腸病毒，但是分子診斷 (PCR) 却可以偵測到病毒的存

在。考量其快速、靈敏等特性，以及能協助臨床醫師及早停止使用抗生素、縮短病人的住院天數等優點，歐洲小兒科醫師們開始重視將 PCR 應用在臨床診斷腸病毒中樞神經感染的必

要性。台灣在腸病毒的臨床經驗和研究成果，可說是獨步全球，這個部分的資料如能仔細分析，相信亦能走在其他國家之前提供臨床重要的參考訊息。