

疾病管制署傳染病生物材料庫之簡介

江亭誼、黃凱宏、徐鳳光、許國昌 *

摘要

衛生福利部疾病管制署傳染病生物材料庫之保存管理業務，自 1992 年成立迄今已初具規模，目前除生物材料之儲存管理外，亦提供外部機關申請分讓與交流，並與生物科技公司合作研發試劑已有初步成果，未來生物材料庫維護與擴充重點包括：建立完善生物材料庫資訊管理系統、提升蒐集傳染病生物材料庫量能、申請生物材料庫之國際認證、培訓生物材料保存人才等，以符合國際間日趨嚴謹之生物安全規範與未來興建防疫中心生物材料庫之擴充需求。

關鍵字：生物材料庫；國際認證

前言

生物材料(Biological Materials)係指對人類具有實際或潛在用途與價值的生物資源，包括生物體與其衍生物(如核酸萃取物)、生物物種或任何生物組成。1992 年國際簽署生物多樣性公約 (Convention on Biological Diversity, CBD) 後，各國開始重視生物資源之保護與運用，並規範生物材料之移轉與可能衍生利益之分享[1]。2001 年國際經濟合作暨發展組織 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 建議各國成立生物材料資源庫(Biorepository)，收集、處理、儲存、分讓生物材料與相關資訊，以因應未來科學研究(如基因體學及個體化醫療)之挑戰[2]。例如：人類基因組的定序，對於研究多因素的疾病，以及對整體自然界的認識有顯著的幫助；另過去許多研究僅針對少見的單一基因疾病，或可能後續的標靶性治療方法進行研發討論。目前生物資訊的發展，可以讓科學家建立更清楚「疾病與基因」之關聯性，同時也可連結更多大規模流行病學調查，以及來自個案檢體資訊的世代追蹤調查等資訊，有助於科學界與醫學技術的進展。因此，生物資料庫之建立更顯重要，尤其有組織性的檢體收集、以及相關資訊的連結與共享機制的建立等，對於生物研究更是刻不容緩[2]。

近些年來，國際間相繼發生生物性恐怖攻擊案件，包括 1993 年日本奧姆真理教蓄意散布炭疽桿菌、2001 年美國 911 恐怖攻擊及炭疽郵件事件等引起大眾的恐慌，世界各國更重視病原體等感染性生物材料的安全運用；國內亦於 2004 年發生 SARS 實驗室生物安全事件，這些均凸顯生物材料保存中心對生物材料的系統化管理、國際流通與開發應用的重要性及必要性。

衛生福利部疾病管制署研究檢驗及疫苗研製中心

通訊作者：許國昌*

E-mail：gcsheu@cdc.gov.tw

投稿日期：2014 年 11 月 27 日

接受日期：2014 年 12 月 23 日

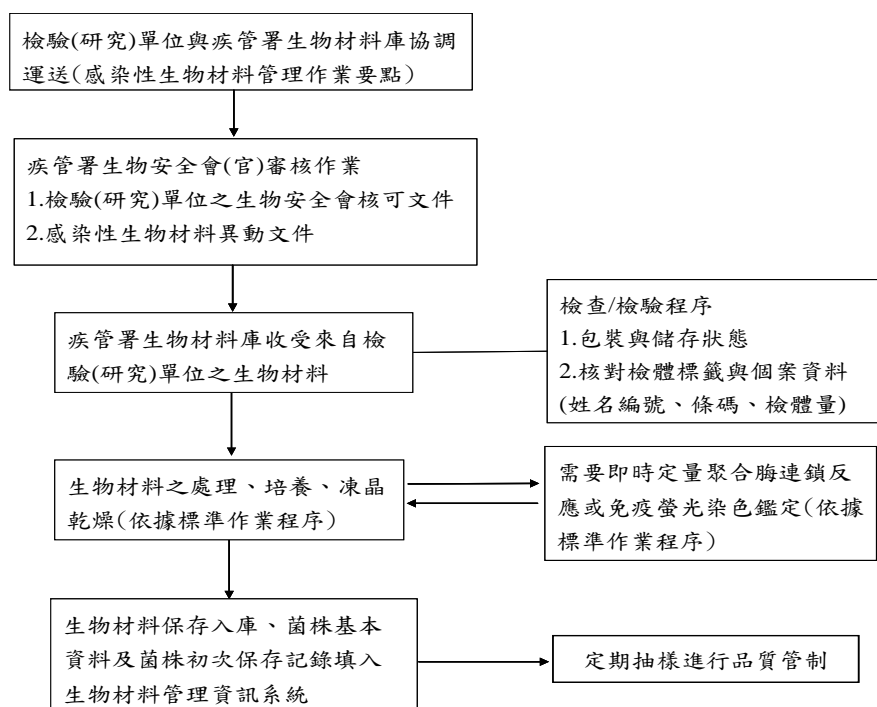
DOI：10.6524/EB.20150623.31(12).002

鑑於近年來兩岸擴大交流、外勞引進、國際旅遊、以及全球氣候變遷等因素影響，新興及再浮現傳染病之威脅再起，國際間生物材料之運用，如疫苗選株以及製造疫苗、或進行相關檢驗試劑之開發檢測，以及進行境外移入感染源之追溯等，均有賴於傳染病生物材料之分讓及交流，目前疾病管制署（簡稱疾管署）傳染病生物材料庫之保存管理雖有相當之規模，惟為維持生物材料庫之長期運作，仍須持續提升生物材料庫系統功能及管理，以符合日趨嚴謹之生物安全規範及未來興建防疫中心擴充生物材料庫量能之需求。

疾管署生物材料庫執行現況

一、生物材料種類及來源

疾管署生物材料之保存管理，源起於 1987 年前行政院衛生署預防醫學研究所設立血清銀行執行「加強 B 型肝炎防治計畫」所保存之血清檢體，其後於 1992 年始納入常規性業務辦理，長期保存研究所需之血清檢體。1999 年疾病管制局（現已改制為疾病管制署）成立後，依據傳染病防治法第 47 條規定，傳染病檢體基於防疫之需要，可進行處理及研究，因而陸續增加生物材料來源及種類。這些生物材料鑑定、處理和儲存等工作流程如圖一所示。除了法定傳染病之驗餘檢體為大宗外，尚有病毒合約實驗室分離之病原體、重要醫院院感菌株、以及疾管署執行相關研究計畫所保存之檢體等，目前保存之生物材料種類，包括血清、病原體，以及病原體相關衍生物等，迄 2014 年 6 月止共保存血清檢體約 25 萬餘件，以及重要病原體約 12 萬多株(表一)。



圖一、檢體存入、處理和儲存之工作流程

表一、傳染病生物材料庫儲存情形(1987年~2014年6月)

	生物材料種類	保存數量
第二等級病原體 (Risk group 2, RG2) 註1	病毒株:腸病毒、腺病毒、流感病毒、單純疱疹病毒、登革熱病毒、伊科病毒、克沙奇病毒、副流感病毒、豬流感病毒株、麻疹病毒、德國麻疹病毒、日本腦炎病毒 細菌株:致病性沙門氏菌(鼠傷寒、副傷寒)、侵襲性細菌性肺炎(肺炎鏈球菌、A群鏈球菌)、侵襲性嗜血桿菌、志賀菌痢疾桿菌、退伍軍人菌、霍亂弧菌	101,722 株
第三等級病原體 (Risk group 3, RG3) 註2	病毒株:SARS 病毒株 細菌株:結核分枝桿菌、類鼻疽、炭疽桿菌、布氏桿菌、鼠疫桿菌、立克次體	19,813 株
血清檢體	傳染病病人驗餘檢體 肺炎疫苗效益評估 老人流感疫苗評估 臺灣地區高血糖、高血脂、高血壓盛行率調查 學童 B 肝盛行率調查 SARS 患者自願捐血之血清 B 肝長程效益追蹤、山地鄉兒童 B 肝追蹤計畫 健保 BC 肝炎計劃 同仁健康檢查血清等	251,076 件

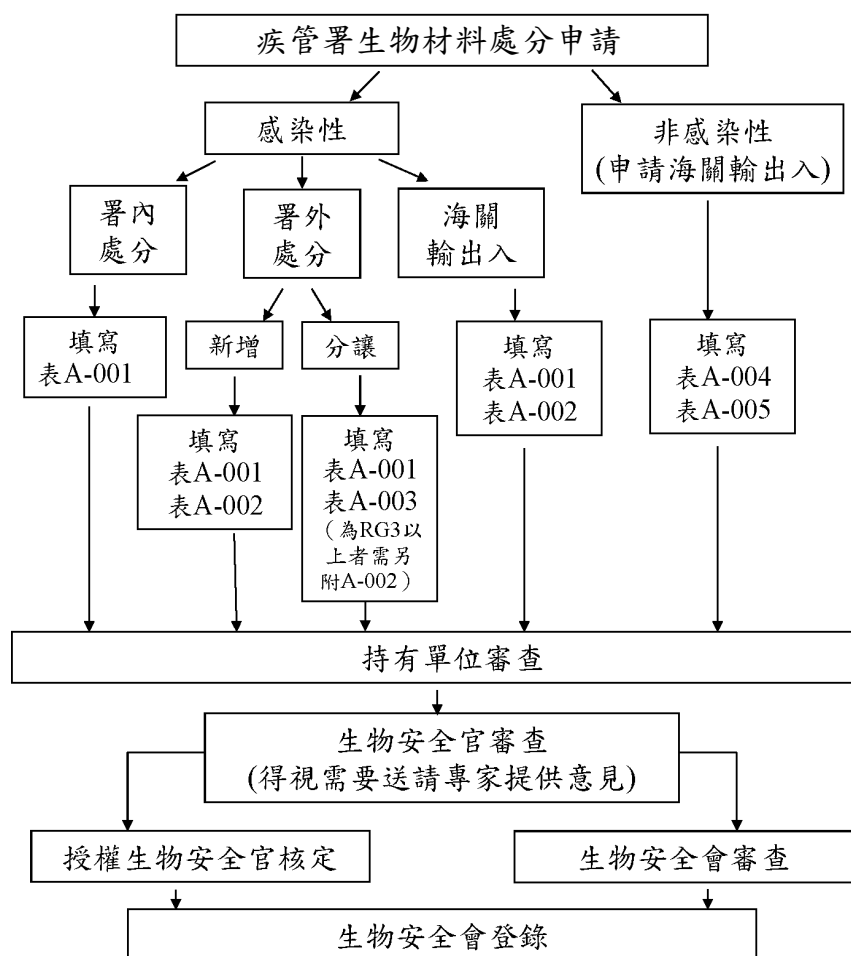
註：依據行政院國家科學委員會 2004 年 6 月增修之「基因重組實驗守則」病原體微生物危險性等級分類：

- 1.第二等級病原體：在人類很少引起嚴重的疾病，而且通常有預防及治療的方法。
- 2.第三等級病原體：在人類可以引起嚴重或致死的疾病，可能有預防及治療之方法

目前在日常維護管理上，生物材料儲存庫內共有 53 台冷凍櫃，每日由專人記錄冷凍櫃溫度、環境溫度管控，且備有 24 小時電腦自動溫度異常警示系統與配備自動發電機，並定期測試系統可用性。在生物安全管理(biosecurity)方面，共設有 5 道門禁管制且連線保全系統以限制人員進出，使進出該區域之人員均有相關紀錄可供追溯。另為生物安全(biosafety)考量，所有儲存設備均上鎖保存，由專人造冊列管，並依材料致病風險程度，將生物材料分區儲存管理。

二、生物材料分讓與交流

為有效運用所持有之生物材料，促進學術交流，並配合國內生物科技產業發展之需要，疾管署訂定「生物材料分讓作業規範」，採不收費制開放各級政府機關及其所屬機關(構)、目的事業主管機關登記有案之學術或醫療機構、相關生物科技產業業者申請使用(相關申請流程，如圖二)[3]，同時要求申請單位須嚴格管理各種生物材料，使其負有利用、保管及生物安全管控之責任，並規定使用三級以上生物危險等級或可能具生物恐怖潛能之病原體，屆期須提供銷毀證明(如行文提供該單位之生物安全會異動單與銷毀報告書)。此外除非另有協議，禁止所分讓之生物材料應用於原申請計畫以外之商業獲利及專利申請等目的。



註 1:表 A-001:感染性生物材料處分申請審查單

表 A-002:感染性生物材料處分申請結果通知單

表 A-003:生物材料移轉協議書

表 A-004:非感染性生物材料處分申請審查單

表 A-005:非感染性生物材料申請結果通知單

註 2:與外部設置單位間之第三級以上危險微生物或管制性毒素處分時，應取得設置單位生物安全會之同意，並應報請中央主管機關核備後，始得為之。

註 3:本會受理審查之案件除屬召開生物安全會議審查之案件外，其餘案件應授權生物安全官核定。(96年8月21日疾管署生物安全會會議紀錄決議事項)

圖二、疾病管制署生物安全會審查生物材料處分申請流程

目前國內曾向疾管署提出分讓生物材料之單位或機構如表二，包括食品工業發展研究所、工業技術研究院、食品藥物管理署、生技業者、學校及醫療機構等 60 餘個學術機構與團體。疾管署亦於 2012 年與食品工業發展研究所簽定「生物材料分讓合作契約」，配合國家型生技醫藥科技計畫(National Research Program for Biopharmaceuticals, NRPB)之需要，雙方簽訂合作計畫，針對相關病原微生物(含病毒)等生物材料之移轉和保存進行合作。此外，為持續推動國際間及兩岸實驗室標本材料分讓交流，於 2013 年中國大陸爆發 H7N9 疫情時，我方曾向陸方申請並獲其同意分讓，順利取得 H7N9 病毒株；2014 年我方亦應陸方要求分讓 H6N1 病毒株給陸方。

表二、傳染病生物材料分讓情形

分讓單位	分讓種類
政府機關及其所屬機關(構): 食品藥物管理署、農業委員會農業藥物毒物試驗所、農業委員會家畜衛生試驗所、農業委員會動植物防疫檢疫局、環境保護署環境檢驗所	腸病毒、伊科病毒、克沙奇病毒、禽流感病毒、新型流感病毒、霍亂弧菌等
學術或醫療機構: 中央研究院、食品工業發展研究所、工業技術研究院、國家衛生研究院、合約實驗室、台灣動物科技研究所、臺大醫院(含大學)、三軍總醫院、國防醫學院、長庚醫院(含大學)、中國醫藥大學、臺北醫學院(含大學)、慈濟綜合醫院、高雄醫學院(含大學)、臺北榮民總醫院、成功大學(含醫學院)、東吳大學、彰化基督教醫院、交通大學、清華大學、中興大學等 49 家學術機構與醫院	SARS 檢體及病毒等材料、流感病毒 A 型病毒株、退伍軍人菌、沙門氏菌菌株、腺病毒、單純疱疹病毒株、新型流感病毒株、副流感病毒、豬流感病毒、麻疹病毒、德國麻疹病毒、立克次體血清檢體、侵襲性嗜血桿菌菌株、B 型 C 型肝炎血清、肺炎鏈球菌、結核分枝桿菌、日本腦炎病毒等
生物科技產業業者: 國光生物科技公司等 6 家公司	登革熱病毒、腸病毒、SARS 檢體及病毒等材料、流感病毒等

三、研發成果

疾管署除提供署外各機構生物材料外，也提供署內研究單位研發傳染病試劑之用，目前已有不錯之成果，包括腸病毒 Coxsackievirus A 免疫螢光染色檢驗試劑套組，可鑑定國內常見的 Coxsackievirus A2、A4、A5、A6 及 A10 等病毒型別，對於提高診斷正確率與時效性，有相當大的幫助[4]，現已發送至疾管署各合約實驗室使用。另有腸病毒 71 型快篩試劑，已於 2010 年技術移轉台塑生醫科技公司，並於 2012 年取得食品藥物管理署之體外診斷醫療試劑(In Vitro Diagnostic Device, IVD) 上市許可。其它開發中試劑尚有 Coxsackievirus B3 免疫螢光染色檢驗試劑及登革熱病毒快篩試劑等，均已進入臨床測試階段。

在與國內生技公司合作開發方面，目前研發成果包括：2011 年與亞諾法生技公司合作共同開發腸病毒 71 型體外檢驗試劑抗體，雙方並簽署成果分享與運用協議，建立與產業界之合作模式。由於現今生物科技蓬勃發展，未來將結合生技公司共同研發相關檢驗試劑，以提升本土傳染疾病之及時診斷能力並符合防疫需求。

四、病原體基因體資訊提供

為因應國際間基因資料庫(Gene Bank)之發展，疾管署積極建立國內本土病原體基因資料庫，自 2008 年起開始建置「病原微生物基因體資料庫對外開放網站暨分析平臺」(Taiwan Pathogenic Microorganism Genome Database, TPMGD)，目前已存放約 20 餘種病原體基因分型及流行病學資料，約 20,000 多筆病原體基因序列，為一完善整合病原體基因序列與流行病學資料之資料庫，除可供疾管署監測基因序列變異，提供分子流行病學資訊之防疫需求外，亦可供發展致病原檢驗技術與評估疫苗成效之用，目前開放各界以計畫方式申請腸病毒、流感病毒序列及相關流行病學資料。此外，資料庫對外網站(http://tpmgd.cdc.gov.tw/tpmgd_public/)亦提供腸病毒、流感病毒及腺病毒序列之查詢、批次下載、比對分析、引子設計、腸病毒 71 型之分型及流感病毒疫苗株比對等功能，迄今已有 400 多人註冊，30,000 多人次瀏覽紀錄[5]。

國際之生物材料庫發展

生物材料庫可依用途或設計分類，目前國際之生物材料庫有許多種類，包括特定疾病導向(disease-specific)、人群基礎導向(population-based)、研究計畫型(project-driven)、生物組織檢體型(tissue versus multiple specimen)及商業營利型(commercial)等實體生物材料庫與虛擬型(virtual)生物庫。從小規模、研究特殊題材之大學標本儲存庫，發展至機構型、公營、商業用途之生物材料庫等。美國、加拿大、日本、新加坡、瑞典、冰島、丹麥、英國等許多國家，近來積極發展大規模之人群基礎導向生物材料庫，大量取得、儲存、分析各種人群資訊與相關特性(如生活方式、臨床和環境數據等)，可獲得具有族群代表性之訊息[6]。虛擬生物庫則透過特殊軟體或網站架設，連接世界各地之生物庫和調查研究，可提供各種不同時期、區域之生物資訊，以數據整合比對方式進行各種研究。

大多數生物材料庫都有執行之標準作業程序及品質管理程序，然而為確保與生物庫實際運作情形相符，必須要求生物材料庫獲得相關認證。例如：美國病理學會(College of American Pathologists, CAP)在 2012 年展開為期 3 年之同儕認證的生物材料庫認證計畫[7]；部分歐洲生物材料庫運作之品質管理體系，如英國 DNA 生物材料庫，則以 ISO 9001(the International Organization of Standardization Standard 9001)為主要認證系統[8]。此外，生物和環境生物材料庫國際協會 (the International Society of Biological and Environmental Repositories, ISBER)目前正制定生物材料庫專業之全球認證計畫，過程需要投入大量人力和資源，為了提高儲存材料之質與量，必須制定標準操作程序與品質保證 (Quality Assurance, QA) 和品質控制 (Quality Control, QC) 計畫，同時發展一套自我評估工具與能力驗證程序，可幫助生物庫設置者用以檢驗待改進的部分與評估品質保證和品質控制的正確性[9-10]。

建構良好的生物資料庫，除了完善的檢體運送、儲存等機制外，隨著科技的發展，在道德與法律層面上亦引發許多討論，衍生的問題包括：受試者隱私權的保障與相關資料的保護、保存樣品及其產生數據的所有權、要告知受試者研究發現與成果的範圍、受試者在研究中能夠同意的程度等[11]。在美國無論生物資料庫管理者、擁有者、投資者或其他有權利使用的專業人員，在法律與道德上都有保障個案隱私的責任。以加州大學舊金山分校 (UCSF) 為例，如要取得人體研究的相關資料，除得到生物資料庫監管機構的同意外，也需同時得到生物安全、放射安全、動物安全、人體研究以及研究資助者等相關法律委員會審核同意後，方能取得[12]。此外生物材料庫的樣品和數據通常是為未來多重研究而收集，對單一研究獲得特定的同意權是不太可行的，但一次性的同意用於各種研究用途的廣泛同意權，可能又無法符合倫理和法律的要求，這些均有賴於各方之充分溝通並達成共識，方能圓滿解決。

問題評析與未來展望

未來疾管署傳染病生物材料庫維護與擴充重點，仍有許多待改善及面對的問題，分析如下：

一、完善生物材料庫資訊管理系統

為使生物材料管理系統資訊化，建置內部與外部生物材料異動管理機制，對使用期限將屆期之生物材料，設立預警系統，並對申請分讓之持有者進行該生物材料之追蹤管理。此外，尚需擴增檢體資料庫資訊系統建檔、舊有資料匯入檔案、定期備份維護及資安保全等功能。

二、擴建傳染病生物材料庫量能

未來除需強化病原體鑑定與定量分析工作，以提昇生物材料保存與品質服務外，還可增加疾管署研發之智慧財產權相關之生物材料及資源之寄存服務(如融合瘤細胞、抗原、抗體、抗毒素、體外診斷試劑)等，並採取部分收費方式，用以補足例行維護預算日益不足之窘況。

三、申請生物材料庫之國際認證

參與國際認證是提昇生物材料庫品質管理之指標，亦為走向國際化生物材料庫之品質認證，惟需投注大量經費與人力，以進行各項硬體設施及儀器(大型冷凍櫃)之校驗、建置相關標準化之文件管制系統等(包括儲存、分發使用、以及領存資料的收集等標準化的作業程序)、對於各項檢體資料建置、保存管理等品質指標，未來期待朝向符合國際認證之要求，進而達到申請國際認證作業之目標。

四、培訓生物材料管理人才

生物材料之保存及維運，屬高科技人力工作，疾管署每年約進行 3,000-4,000 株病原體之培養、鑑定、凍晶乾燥保存，與檢體資訊之蒐集及檢核等工作，預期未來新興病原種類與數量將日益增加。因此，急需專業且訓練有素之人才來管理，並給予持續培訓與國際交流觀摩之機會，使疾管署生物材料庫的規模、管理及服務均能達到國際水準。

參考文獻

1. Convention on Biological Diversity: List of Parties. 1992. Available at: <http://www.cbd.int/information/parties.shtml>.
2. OECD. Biological Resource Centres: Underpinning the Future of Life. Sciences and Biotechnology; OECD Code 932001041E1. 2001. Available at: <http://oecdpublications.gfi-nb.com/cgi-bin/OECDBookShop.storefront/EN/product/932001041E1>.
3. 衛生福利部疾病管制署：生物材料分讓申請要件。 Available at: <http://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=4c19a0252bbef869&nowtreeid=AC99A09B3437DFD7>

4. Tsuey-Li Lin, Yi-Syue Li, Chiao-Wei Huang, et al. Rapid and Highly Sensitive Coxsackievirus A Indirect Immunofluorescence Assay Typing Kit for Enterovirus Serotyping. *J Clin Microbiol.* Feb 2008; 46(2): 785 – 8.
5. 黃元品、姚清源、陳昱汝等：病原微生物基因體資料庫分析平台於防疫之應用。 *疫情報導* 2010; 21:284-92
6. Watson PH, Barnes RO. A proposed schema for classifying human research biobanks. *Biopreserv Biobank.* 2011; 9:327 – 33.
7. Mills FJ, Swanberg G. A strategic approach to comprehensive sample management. *Biopreserv Biobank.* 2012; 10:178 – 80.
8. Davis E, Hampson K, Bray C, et al. Selection and implementation of the ISO9001 standard to support biobanking research infrastructure development. *Biopreserv Biobank.* 2012; 10:162 – 7.
9. Pitt KE. Development of a global certification program for biorepository technical professionals. *Biopreserv Biobank.* 2012; 10:70 – 71.
10. ISBER self-assessment tool for biorepositories. 2012. Available at: <http://www.isber.org/?page=SAT>
11. Alice K Hawkins, Kieran C O'Doherty. "Who owns your poop?": insights regarding the intersection of human microbiome research and the ELSI aspects of biobanking and related studies". *BMC Medical Genomics* 2011; 4: 72.
12. De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits. *AIDS.* 2013; 27(3):303-12.