

範例

①

出國報告（出國類別：進修）

②

赴新加坡國立大學(National University of
Singapore)研習有關傳染病與抗藥性之最新療法與研究

③

服務機關：內科部感染科

姓名職稱：科主任劉伯瑜

派赴國家/地區：新加坡

出國期間：113 年 9 月 8 日至 113 年 9 月 12 日

報告日期：

摘要

這次有機會前往新加坡國立大學進行為期四天的抗藥性分析研究進修，真是獲益良多。主要目的是學習先進技術、建立合作關係，並且提升我們臺中榮總在抗藥性領域的研究能力和國際能見度。

進修過程中，我們深入探討了幾個重要領域。首先是質體傳遞與抗藥性演化研究，學習了最新的基因體學和生物資訊學技術，研究質體傳遞的流行病學特性和臨床影響。接著是抗藥機轉的多體學分析，了解如何運用微生物學和多體學技術研究抗藥機轉，還探討了針對特定抗藥機轉開發新療法的可能性。我們也學習了疫苗、替代療法與新藥開發的最新進展，像是噬菌體療法和抗菌肽這些創新概念。

最難得的是有機會與 David Paterson、Gan Yunn Hwen 和 Kathryn Holt 等頂尖的專家面對面交流，獲得許多寶貴的思考與對日後趨勢的看法。這次進修不只學到最新的抗藥性研究技術和方法，更讓我對感染症醫學研究的整體方向有了新的想法。

回來後，我認為我們應該致力於幾個方向：建置足夠的定序能量、招募生物資訊分析人才、發展規模化分析平台，以及掌握 CRISPR/Cas9 基因工程與合成生物學技術。相信這些努力將有助於提升我們在抗藥性研究領域以至於生命科學領域的實力。(摘要約 200-300 字)

關鍵字：感染症、抗藥性、抗生素管理

目次

一、 目的.....	1
二、 過程.....	1
三、 心得.....	3
四、 建議事項.....	4
(至少四項，包括改進作法)	
(一) <u>足夠的微生物定序能力</u> 是現在國際上進行感染症與臨床微生物研究的基本要求，也是未來感染症診斷的重要基礎。需要盡力建置相關系統。	
(二) 招募或外訓具 <u>生物資訊分析能力</u> 的人才。結合分析大量基因體數據與臨床資料，可以有效找到重要而得以引導感染症治療策略的基因標地。	
(三) 發展規模化的 <u>分析平台</u> ， <u>促進盡早落地應用</u> 。把技術提早推進到前線，不僅造福病人，也是催化醫療人員熟習這些工具，加強應用以改善病人預後的必要路線。	
(四) 十年來， <u>CRISPR/Cas9 基因工程與合成生物學的技術</u> 越見成熟，成本也大幅下降。這會是改變感染症與微生物學臨床與研究的重要工具。要盡早掌握相關人員技術。	
(五) 如果結合 <u>足夠的微生物定序能力</u> 、 <u>生物資訊分析人員</u> 、 <u>規模化的分析平台</u> 與 <u>CRISPR/Cas9 基因工程與合成生物學</u> 。我們不僅可以站上世界舞台跟前沿的團隊合作。還能從根本上改變現行感染症的研究架構，對未來的研究有非常大的影響。	
五 附錄.....	4

一、 目的

這次有機會前往新加坡國立大學進行為期四天的抗藥性研究進修,實在是相當難得的經驗。主要目的如下:

首先,是學習新加坡在抗藥性研究方面的先進技術和方法。新加坡在此方面的研究水準在亞洲堪稱首屈一指,尤其在多體學分析(multi-omics analysis)和生物資訊學的應用上,有諸多值得我方借鏡之處。

再來,希望能藉此機會與新加坡的頂尖研究機構建立合作關係。鑑於抗藥性為全球性問題,單打獨鬥難竟全功,需透過跨國合作方能有突破性進展。

最後,也是最重要的,就是要提升我們臺中榮總在抗藥性領域的研究能力和國際影響力。我院在特定領域已有不錯成果,但國際能見度還是不夠。這次進修就是要看看人家怎麼做,回來後才能帶領團隊更上一層樓。

二、 過程

(一) 質體傳遞與抗藥性演化研究

1. 於新加坡國立大學實驗室中,學習運用最新的基因體學和生物資訊學技術分析質體傳遞。該校採用的高通量定序平台和分析技術,令人大開眼界。值得一提的是,新加坡研究團隊不滿足於現有成就,持續與歐美機構合作學習,不斷提升研究實力。
2. 深入探討質體傳遞的流行病學特性與臨床影響。新加坡研究團隊在此方面累積了豐富的資料,特別是關於東南亞地區特有菌株的研究。這些資訊對臺灣具有重要參考價值,考量地理位置相近,面臨的問題亦有相似之處。我們可以應用類似的研究架構,但初步整理的資料顯示,臺灣常見的質體與新加坡有所不同。這凸顯了我們需要進行本土化研究以解決特定議題的重要性。

(二) 抗藥機轉的多體學分析

這部分的學習讓我對抗藥性的複雜性有了更深的認識。

在新加坡科技研究局(A*STAR)的討論中,了解如何運用微生物學和多體學技術研究抗藥機轉。該機構的基礎研究相當先進,能全面性分析細菌面對抗生素時的反應。這種整合性的研究方法,是我們目前較為欠缺的。

參與探討針對特定抗藥機轉開發新療法的討論。新加坡研究團隊在此方面展現高度創新,不僅致力於開發新型抗生素,更研究如何抑制細菌的抗藥機制。這給予我諸多新穎想法,回國後定當與團隊深入討論。

(三) 疫苗、替代療法與新藥開發

這個主題讓我看到了對抗抗藥性的新希望。

在新加坡國立大學醫學院,了解抗藥性疫苗研發的最新進展。他們正在開發的一些疫苗,尤其是針對多重抗藥性革蘭氏陰性菌的疫苗,展現了極大潛力。雖仍處於臨床試驗階段,但已顯示出令人鼓舞的效果。

關於抗生素的替代療法,學習到許多創新概念。例如噬菌體療法(phage therapy)和抗菌肽(antimicrobial peptides),在新加坡已有初步臨床應用。這些療法雖然尚未普及,但絕對是值得我們密切關注和深入研究的方向。

(四) 專家訪談與交流

進修期間有幸與領域內頂尖專家進行深入交流,獲益良多。

David Paterson 教授會面:

Paterson 教授對抗藥性臨床研究提出了新的見解,強調未來研究必須更加注重「真實世界」(real-world)的資料,而非僅依賴實驗室結果。這點值得認同,也

促使我思考如何在臺中榮總推動更多此類研究。

Paterson 教授特別指出，臨床醫師在選擇抗生素時應依靠的證據基礎，實際上比想像中更為複雜。他提到一項有趣的研究，運用「目標試驗模擬分析」(target trial emulation)方法，探討對革蘭氏陰性菌血流感染的病患是否可提早轉換為口服抗生素。研究結果顯示，提早轉換為口服抗生素與持續使用靜脈注射抗生素相比，在 90 天全因死亡率上並無顯著差異。此結果與先前進行的隨機對照試驗(RCT)結論一致。

然而，Paterson 教授提醒，仍有一些問題需要進一步研究。例如，轉換為口服抗生素的最佳時機為何？應使用哪種口服抗生素效果最佳？ β -內醯胺類抗生素是否足夠有效，還是應考慮使用氟喹諾酮類或複方新諾明？這些問題都需要更多研究來回答。

Paterson 教授還提到，有研究人員使用相同的分析方法，比較了短期(5-7 天)和長期(8-14 天)抗生素療程對革蘭氏陰性菌血流感染的效果。這些觀察性研究的結果與先前進行的隨機對照試驗結論一致，均顯示短期療程的效果不遜於長期療程。

儘管觀察性研究結果與隨機對照試驗如此接近，Paterson 教授仍明確表示，觀察性研究應主要用於缺乏隨機對照試驗數據的情況。即使採用最先進的因果推論方法，觀察性研究仍可能存在混淆因素問題，導致得出錯誤結論。他強調，觀察性研究應用於產生假說，而非用來確認隨機對照試驗的結果。

Paterson 教授特別指出一個常見的誤解：許多人傾向將「觀察性」等同於「真實世界」，彷彿隨機對照試驗就無法提供真實世界的證據。他解釋，雖然用於獲得新抗生素監管批准的隨機對照試驗通常有許多排除標準，但大多數由臨床醫師發起的隨機對照試驗實際上都相當務實，排除標準較少，所得出的結論也較容易推廣至一般情況。

最後，Paterson 教授強調，儘管「目標試驗模擬分析」在使用觀察性數據時是很好的選擇，但在做出抗生素處方決策時，他仍更傾向依賴隨機對照試驗的數據。

Gan Yunn Hwen 教授交流：

Gan 教授給予我許多關於跨領域抗藥性研究的啟發。她認為，要真正解決抗藥性問題，必須結合微生物學、流行病學、藥物化學，甚至是人工智慧等多個領域的專業。這種整合性的研究方法，是我們必須努力推動的方向。

Gan 教授近年主要研究克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)中抗藥性傳播的新機制。她的團隊發現了一個名為 pKPC2 的質體，具有顯著的傳播能力和穩定性，對臨床抗生素抗藥性的傳播有重要影響。主要發現包括：pKPC2 展現出極高的接合轉移效率，不僅能在克雷伯氏肺炎菌的不同菌株間傳播，還能跨屬轉移到大腸桿菌(*Escherichia coli*)和腸桿菌屬(*Enterobacter*)的其他細菌中。這種廣泛的宿主範圍意味著抗藥性基因可以在腸桿菌科細菌間快速擴散。pKPC2 對宿主細菌的適應性負擔(fitness cost)極低。攜帶此質體的細菌在生長速率上幾乎不受影響，這使得細菌更容易在無抗生素選擇壓力的環境中保留該質體。pKPC2 表現出極高的穩定性。即使在長期無抗生素選擇壓力的條件下培養，細菌仍能保留該質體。這種特性有助於抗藥性基因在細菌群體中的長期存在。更值得注意的是，pKPC2 能夠成功轉移到超級毒力(hypervirulent)克雷伯氏肺炎菌株中。這種結合可能會產生既具高度毒力又高度耐藥的菌株，對臨床治療構成嚴峻挑戰。

此外，Gan 教授的團隊還發現了一個名為 IroP 的新型調控蛋白。IroP 能夠感應環境中的鐵離子濃度，並相應地調節細菌的表型。在低鐵環境下，它促進莢膜過度產生，有利於細菌在血液中存活；而在高鐵環境中，它促進 III 型菌毛 (type 3 fimbriae) 的表達，有利於生物膜形成。這一發現闡明了克雷伯氏肺炎菌如何適應不同的生態位，對理解其致病機制有重要意義。

這些發現不僅深化了我們對細菌病原體的認識，還為未來開發新型抗菌藥物策略提供了重要線索。例如，針對 pKPC2 的傳播機制設計抑制劑，或者通過調控 IroP 的活性來干擾細菌的致病過程，都可能成為未來抗菌藥物開發的新方向。

Kathryn Holt 教授交流：

Holt 教授是微生物基因體分析的權威專家。她近期倡議精準感染症防治 (precision infectious disease management)，內容豐富且發人深省。以下是討論重點的整理和延伸思考：

精準感染症防治是結合基因體學、大數據和人工智慧等新科技，來改善感染症疾病預防、診斷和治療的創新方法。其目標是在正確的時機，為正確的人群提供正確的介入措施。這一概念極具吸引力，暗示現今的感染症監測應進一步納入更精準的資料和先進的分析方法。例如，透過病原體基因定序來監測傳染病散布情況。隨著我們能夠更容易取得基因、生活方式和環境資料，我們就能更好地識別高風險族群，並且更有針對性地分配資源和進行干預。然而，Holt 教授也指出了一些挑戰：目前大多數的感染症基因資料來自歐美。考慮到不同地區有不同的感染症特性，我們需要建立更多本土的基因資料庫。

人工智慧雖然能幫助我們分析大量資料，但也可能存在偏見和歧視的風險。例如，如果訓練資料主要來自資源豐富的醫學中心，可能就無法反映低收入或弱勢族群的情況。在應用人工智慧時，我們必須特別注意這一點。

精準感染症防治為我們帶來了諸多機會，但也伴隨著挑戰。我們需要跨領域合作，平衡創新與倫理，才能真正實現「正確的時機，正確的人群，正確的介入」的願景。

三、心得

此次進修給予我極大的反省機會，一路上不斷思考這幾天的所見所聞。以下是一些個人的心得與思索，記錄下來以供日後參考：

(一) 年輕醫師應及早參與國際合作

年輕醫師應盡早參與國際合作。這不僅有助於拓展視野，更能在職業生涯早期就建立起國際網絡。透過國際合作，可以接觸到最新的研究方法和技術，同時也能了解全球醫學界的發展趨勢。對於職涯的選擇、規劃非常重要。

(二) 參與專業化研討會的重要性

在特定領域累積一定經驗後，參加更專業化、細分化的研討會或課程非常重要。這類場合往往匯聚了領域內的頂尖專家，也是未發表研究成果首次亮相的平台。通過與一流學者交流學習，可以及時調整研究方向，避免「重複發明輪子」或進行無意義研究等浪費資源的情況。

(三) 專業表現的重要性

在國際學術圈中，除了英語能力，個人的專業表現實為關鍵。優秀的論文發表記錄

是展示個人研究能力的重要名片。它不僅反映了研究的質量和創新性，也是獲得合作機會的重要依據。

(四) 跨國合作的對團隊價值

跨國合作在現代醫學研究中扮演著越來越重要的角色。它能夠整合不同國家和地區的資源和專長，產生更具影響力的研究成果。然而，要獲得跨國合作的機會，首先需要具備足夠的專業能力和研究實力。也因此是提升團隊整體實力的重要契機。

(五) 基礎醫學知識的重要性

臨床經驗固然重要，但如果缺乏相應的基礎科學能力支撐，往往會在研究中遇到難以逾越的障礙。更為關鍵的是，若缺乏紮實的基礎醫學知識，僅憑臨床表現進行推論，很可能導致研究方向的偏差。因此，持續深化基礎醫學知識，將臨床觀察與基礎研究相結合，是提高研究質與量的關鍵。

(六) 持續學習的重要性

感染醫學是一個快速發展成長的領域，新的發現和技術不斷湧現。因此，保持持續學習的態度至關重要。這不僅包括跟進最新的研究成果，也包括學習新的研究方法和技術。只有不斷更新知識結構，才能在這個競爭激烈的領域中保持優勢。

Jobs 說的 Stay foolish, stay hungry. 是經過一定努力後的高度見識。而且不只是知識面的學習，在感染症的場合，真正厲害的人，大多十分謙和。像是 Gan Yunn Hwen，其實只有跟我在線上見過一次，之後都是 email 往來。但是在會場，他先認出我，叫出我的名字 (我當時沒有戴名牌)。確實是真正的高手，也難怪找得動這些國際上的明星。

這次進修不僅讓我學習到了最新的抗藥性研究技術和方法，更重要的是它啟發了對醫學研究整體方向的思考。我深刻認識到，成為一名優秀的醫學研究者，需要在專業知識、研究技能、國際視野、跨學科合作等多方面不斷努力。

跟這領域頂尖的專家相處，理解他們對於研究、人事的態度。對重要議題的看法，與方方面面的造詣。雖然對照出自己十分的不足，但是可以知道在培育下一代感染科醫師時，正確的路線與方向。

隨著全球化的進展、高齡化與全球暖化的加速，定序與許多生物技術的價格下降等趨勢。感染症與微生物學的臨床與基礎研究亟需盡快接上國際，固守一隅的結果一定是被世界拋下。而幾乎所有的東亞國家都在這個方向上前進，接軌英美德法。我們科必須更努力。為日後感染症的診治與研究架構立下基礎。

四、 建議事項

(一) 足夠的微生物定序能力是現在國際上進行感染症與臨床微生物研究的基本要求，也是未來感染症診斷的重要基礎。需要盡力建置相關系統。

(二) 招募或外訓具生物資訊分析能力的人才。結合分析大量基因體數據與臨床資料，可以有效找到重要而得以引導感染症治療策略的基因標地。

(三) 發展規模化的分析平台，促進盡早落地應用。把技術提早推進到前線，不僅造福病人，也是催化醫療人員熟習這些工具，加強應用以改善病人預後的必要路線。

(四) 十年來，CRISPR/Cas9 基因工程與合成生物學的技術越見成熟，成本也大幅下降。這會是改變感染症與微生物學臨床與研究的重要工具。要盡早掌握相關人員技術。

(五) 如果結合足夠的微生物定序能力、生物資訊分析人員、規模化的分析平台與 CRISPR/Cas9 基因工程與合成生物學。我們不僅可以站上世界舞台跟前沿的團隊合作。還能從根本上改變現行感染症的研究架構，對未來的研究有非常大的影響。

五、 附錄