

出國報告(出國類別:進修)

加拿大西蒙菲莎大學進修回國報告

服務機關:國防醫學院醫學系
姓名職稱:葉國明、中校教師
派赴國家:加拿大
報告日期:103 年 7 月 31 日
出國時間:102 年 7 月 29 日至 103 年 7 月 26 日

摘 要

職申請至加拿大卑詩省西蒙菲莎大學短期進修，自民國 102 年 8 月至 103 年 7 月止，為期一年。期間主要的指導教授為朱利安古特曼博士。古特曼博士先前的研究主要以沙門氏及志賀氏桿菌為主。這次的主要研究是探討肺炎克雷白氏桿菌對於人類宿主細胞的影響及機轉。第一部分的研究是篩選適合的細胞株，並選定特定細胞內次級結構，進行螢光顯微鏡觀察。第二部份的研究，則針對細菌層面，探討引發細胞破壞的細菌因子。第三部分的研究，主要針對細胞層面，研究細胞內部次結構破壞的機轉。經過一年的研究，已初步發現適合的細胞株及次結構，但是關於細菌因子與細胞內機轉，仍無突破性進展。藉由研究細菌感染細胞後，引發細胞死亡的機轉，我們可以進一步發展對抗細菌因子的方法，及阻斷細胞內機轉的藥物。以期在傳統抗生素以外，發展新一代治療感染的藥物。於實驗室內進行研究外，並參訪當地醫院，了解加拿大之感染管制及感染治療實務。

目 次

頁 碼

本文

一、目的.....4

二、過程.....5

三、心得及建議.....7

本 文

一、目 的

這次進修的主要目標，是學習外國先進的實驗技術，並參訪當地醫院，了解外國感染控制與感染治療的概況。多年從事感染科的臨床工作，執行感染症病患的治療，發覺許多的臨床感染問題，特別是肺炎克雷白氏桿菌引起的感染。在台灣，該菌是引起許多社區及院內感染的重要細菌，包括肺炎、肝膿瘍、泌尿道感染等。經過多年的研究，我們的團隊已對於該菌的血清型流行病學、毒力因子、抗藥性的機轉等，有相當深入的研究，並且也發展出感染的動物模式。但是對於該菌對於細胞次結構的影響、及造成細胞死亡機轉的相關研究，仍然相當缺乏。因此，近年來我們便積極尋找國內外合作的研究團隊，以期共同進行相關細胞病理的研究。在某次國際會議中，我們結識了加拿大西蒙菲莎大學的朱利安古特曼教授。古特曼教授先前的研究，主要以同為格蘭氏陰性腸道菌的沙門氏及志賀氏桿菌為主。而古特曼教授也對肺炎克雷白氏桿菌的細胞感染，深感興趣。因此，藉由出國進修的機會，遠赴加拿大西蒙菲莎大學，在古特曼教授的指導下，進行相關的研究，包括人類細胞株的培養、細菌的感染模式、螢光顯微鏡的觀察、活細胞影像的操作、以及小干擾核糖核酸的實驗等。期望在國外學習的技能與知識，能為三軍總醫院感染科的研究開拓新的發展。並參訪當地醫院，了解加拿大之感染管制與感染治療實務。

二、過 程

進修的前期，主要是在實驗室，學習外國先進的實驗技術，進行相關的細菌研究。

西蒙菲莎大學為加拿大最著名的大學之一，以知名的加拿大探險家 Simon Fraser 命名，擁有三個校區，分別位於本拿比市、素理市和溫哥華市。從建校起，西蒙菲莎大學就開始在教育界聲譽遠播，短短數十年間已經成為全加拿大排名前十名的大學，世界排名前 200 大，並且在年度大學排行榜，連續四年被評為加拿大最佳綜合學府。古特曼博士畢業於加拿大西安大略大學，於卑詩大學獲得博碩士學位，主要的研究方向為細胞微生物學，先前研究的菌種以細胞內感染的格蘭氏陰性腸道菌為主，並發表多篇論文於國際重要期刊。古特曼博士的西蒙菲莎大學實驗室，有多位博碩士研究生及大學生。

在經過英文托福考試合格、體測通過、及獲得國防部批准後，即開始積極準備後續出國事宜，包括申請簽證、安排食宿及相關聯絡等。並且在台灣挑選相關菌株，先行郵寄到加拿大，進行次培養及冷凍保存。古特曼教授實驗室也開始解凍多株人類細胞株，並進行細胞培養，以便進行後續實驗。

102 年 7 月底抵達加拿大後，即開始進行細胞實驗。第一部分的研究是篩選適合的細胞株，並選定特定細胞內次級結構，以肺炎克雷白氏桿菌株進行感染後，再以螢光顯微鏡觀察。開始篩選的細胞株，包括人類子宮癌、肝癌、腸道、呼吸道、泌尿道細胞，以及小鼠肝細胞等。觀察的細胞次結構，包括高基氏體、緊密連結、與細胞骨架等。首先進行細胞培養。當細胞數到達要求值後，將定量的細胞接種到培養盤內，於兩天後加入固定細菌量，進行感染。

感染一天後，去除細菌並更換培養液，藉以中止細菌感染。之後，將細胞以冷凍甲醇固定，進行抗體染色，再以螢光顯微鏡觀察細胞次結構。或將螢光質體轉染入細胞後，觀察活細胞影像。

第二部份的研究，則針對細菌層面，探討引發細胞破壞的細菌因子。首先，挑選不同的菌株進行感染，包括血清型第一型、第二型、莢膜突變株等。其次，將細菌經過不同處理，包括紫外線照射、抗生素、酵素、離心、與煮沸等。再將不同及處理過後菌株感染細胞，在固定染色後，以螢光顯微鏡觀察。

第三部分的研究，主要針對細胞層面，研究細胞內部次結構破壞的機轉。將細胞以特定小干擾核糖核酸處理後，先進行西方墨點法，確定特定蛋白質的表現降低。之後再將細胞進行感染，以確定特定蛋白質在感染中擔任的角色。

經過初步研究，已挑選出適合的細胞株及次結構，但是關於細菌因子與細胞內機轉，仍無突破性進展。藉由研究細菌感染細胞後，引發細胞死亡的機轉，我們可以進一步發展對抗細菌因子的方法，及阻斷細胞內機轉的藥物。以期在傳統抗生素以外，發展新一代治療感染的藥物。

除了在實驗室內進行相關實驗外，在進修の後期，也實地參訪當地醫院，了解加拿大卑詩省的感染管制與感染治療實務。溫哥華總醫院是加拿大第二大的醫院，僅次於渥太華醫院。該院設立於 1886 年，屬於卑詩大學附屬醫院之一。參訪期間，適逢當地爆發麻疹疫情、醫護人員全面施打流行性感疫苗、及台裔牙醫無照行醫的事件，因此也和該院醫師針對相關議題討論。

三、心得及建議

和台灣一樣，加拿大是全球少數實施全民健保的國家。雖然就醫有保險給付，但是需要自費購買藥物，抗生素藥物為處方用藥。並且在公共媒體中，政府主管單位也強力宣導抗生素的正確使用。因此，一般民眾濫用抗生素的情形，及抗藥性細菌的比例，相當輕微。這是非常值得我們學習。回國後，在臨床工作中，我們要加强教導病人抗生素的正確實用，如此才可以減少抗藥性細菌的產生。

但是加拿大本身也有一些醫療的問題，其中之一就是無照牙醫的問題。雖然加拿大有全民健保，但是需要自費看牙醫，而且所費不貲。因此，無照牙醫就趁勢而起。在無照牙醫引起的醫療問題中，其中一項就是器械未適當消毒，傳播肝炎及愛滋病。台灣比較沒有這個問題。但是在臨床全院感染管制中，我們要加强醫療器械消毒的監測，以免發生類似醫源性感染。

另外是施打疫苗的問題。加拿大雖然全面施打麻疹疫苗，但是由於外來人口逐年增加，每過幾年總會爆發麻疹疫情。在台灣，由於麻疹疫苗施打普及，臨床上已經非常少有麻疹病患。大多的臨床感染科醫師，對於麻疹的診斷已經相當生疏，如此便會造成麻疹的延遲診斷及疫情的擴大。因此，我們要針對特定台灣少見的傳染病加強教育，隨時準備因應國際疫情。

另外一項是關於流行性感疫苗的問題。和台灣一樣，加拿大也實施醫護人員全面施打流行性感疫苗，但是也會有拒打疫苗的情形。溫哥華醫院的處理方式是，對於已接種

疫苗的人員，發給證明貼紙，黏貼於識別名牌上，以供辨認。而對於未接打的人員，則要求於流感盛行期間，在醫院內要戴口罩。我們醫院在施打流感疫苗時，也會有類似問題，常有醫護人員因為疫苗副作用或其他因素，拒絕施打。或許我們也可以參考溫哥華醫院的處理方法，以達成流感的預防。

在西蒙菲莎大學，常有大學生到實驗室志願幫忙處理雜務，例如清洗實驗器皿、清運垃圾、與幫忙高溫高壓消毒等。一方面減少研究生的負擔，同時也可讓大學生提早接觸實驗室、了解一般研究的流程、並且認識相關實驗的人員。如此，可以讓學生提早充分了解實驗室進行研究的概況，並且培養學生的興趣，以利日後加入實驗室，進行科學研究。建議學院也可有類似制度，讓大學生提早認識各個實驗室。

或許是因為民間大學的關係，西蒙菲莎大學內的電子網路相當快速及便利。實驗室內的上網及連結印表機都是以無線方式，而且快速不常中斷。而我們學院因為是軍事院校，網路系統偶有遲滯的現象。建議學院可以加強網路的穩定與快捷性，藉以提高研究效率。

感謝各級長官的支持。經過一年實驗室的訓練及臨床參訪，對於許多臨床感染及感染控制的問題，已有更深入的了解。期許藉此提升本院感染控制及治療的能力，促進全軍官兵的健康，確保我軍戰力。