

民國 107 年度行政院衛生福利部所屬醫院醫事人員出國進修計畫」出國報告
(出國類別：參加國際醫學會議)

參加第二十八屆歐洲臨床微生物暨感染症會議 (28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - 28th ECCMID) 心得報告

服務機關：衛生福利部豐原醫院感染科暨感染控制室

姓名職稱：王唯堯 主治醫師

派赴國家：西班牙馬德里市

出國期間：中華民國 107 年 4 月 19 日至 4 月 26 日

報告日期：中華民國 107 年 5 月 26 日

摘要

台灣 MRSA 的發生率佔所有金黃色葡萄球菌已達 60%，在加護病房分離 MRSA 佔所有金黃色葡萄球菌超過 80%，比起全球各地的抗藥性比率屬於高抗藥性，對於抗藥性院內感染的 MRSA 菌株更佔所有金黃色葡萄球菌 80%以上。近年台灣與社區感染有關的 MRSA (community-associated MRSA - CA-MRSA) 的盛行率亦逐年增加，根據流行病學與抗藥性監測資料顯示，台灣 CA-MRSA 已經侵入醫療機構，成為院內感染 MRSA 的主要菌種。而造成 MRSA 對 2,6-二甲氧基苯青黴素抗藥性抗藥性的基因 *mecA* 被發現位於葡萄球菌夾式具抗藥基因染色體(SCCmec)中，依據 SCCmec 中相關基因的位置 (*IS1272*、*mecR1*、*mecI*) 和 *mecA* 基因表現的調節基因 *ccr* 種類的組合可將 SCCmec 分為 I 至 XII 型 (目前共十二種分型類別)。根據國外文獻報告，院內感染 MRSA 菌株大部分屬於 SCCmec type I 和 type II，但台灣地區所分離的 MRSA 菌株的分子生物學分型的 CA-MRSA 菌株多為 SCCmec IV 和 VT，與國外的 MRSA 社區感染菌株多為 SCCmec IV 有所差異。加上歐洲某些地區 (荷蘭和德國) 出現具有 *mecB* 和 *mecC* 抗藥性基因，已經存在 MRSA 畜牧業與醫療臨床環境，並已造成局部流行，因此職為了解國外對於 MRSA 的分子生物學研究的最新進展，因此對於國際學術會議，特別為 MRSA 分子生物學的最新資訊非常有興趣參加與學習。

(第 28 屆歐洲臨床微生物暨感染症會議)

目 錄

	頁 碼
壹、研究背景與參與國際會議目的.....	3-4
貳、會議過程	
一、大會前一日 (工作營) 主要議程	5
二、大會第一日主要議程	5
三、大會第二日主要議程	5-6
四、大會第三日主要議程	5-6
五、大會第四日主要議程	6
參、參與會議心得 (對應會議過程)	
一、分子生物學分型成果分享.....	8
二、病毒學的最新進展.....	8-9
三、傳統與新型檢驗方法的比較	8-9
四、臨床感染症的最新人體試驗結果.....	9
肆、回單位後報告，建議事項，和預期貢獻：.....	10-11

壹、研究背景與參與國際會議目的：

職王唯堯，現在在衛生福利部豐原醫院感染科暨感染控制室擔任主治醫師職務，並於民國一百零一年六月日於國防醫學院醫學科學研究所通過博士論文口試取得博士學位，於民國一百零三年一月取得教育部部定助理教授教職。職於博士班研究主題為國際與台灣地區具抗藥性的金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *S. aureus* - MRSA) 的分子流行病學資訊，特別著重於 MRSA 各種基因型分型和各種表現型的相關性，以探討分子生物流行病學於微生物演化的機制與趨勢。研究背景為台灣 MRSA 的發生率佔所有金黃色葡萄球菌已達 60%，在加護病房分離 MRSA 佔所有金黃色葡萄球菌超過 80%，比起全球各地的抗藥性比率屬於高抗藥性，對於抗藥性院內感染的 MRSA 菌株更佔所有金黃色葡萄球菌 80% 以上。近年台灣與社區感染有關的 MRSA (community-associated MRSA - CA-MRSA) 的盛行率亦逐年增加，根據流行病學與抗藥性監測資料顯示，台灣 CA-MRSA 已經侵入醫療機構，成為院內感染 MRSA 的主要菌種。而造成 MRSA 對 2,6-二甲氧基苯青黴素抗藥性抗藥性的基因 *mecA* 被發現位於葡萄球菌夾式具抗藥基因染色體 (staphylococcus cassette chromosome *mec*; SCC*mec*) 中，依據 SCC*mec* 中相關基因的位置 (IS1272、*mecR1*、*mecI*) 和 *mecA* 基因表現的調節基因 *ccr* (cassette chromosomal recombinase) 種類的組合可將 SCC*mec* 分為 I 至 XII 型 (目前共十二種分型類別)。根據國外文獻報告，院內感染 MRSA 菌株大部分屬於 SCC*mec* type I 和 type II，但台灣地區所分離的 MRSA 菌株的分子生物學分型的 CA-MRSA 菌株多為 SCC*mec* IV 和 V_T，與國外的 MRSA 社區感染菌株多為 SCC*mec* IV 有所差異。加上歐洲某些地區 (荷蘭和德國) 出現具有 *mecB* 和 *mecC* 抗藥性基因，已經存在 MRSA 畜牧業與醫療臨床環境，並已造成局部流行，因此職為了解國外對於 MRSA 的分子生物學研究的最新進展，因此對於國際學術會議，特別為 MRSA 分子生物學的最新資訊非常有興趣參加與學習。因此於 106 年 11 月 30 日將職於研究所分子生物實驗室和本院設置之共同實驗室所執行的分子生物流行病學資料內

容 (台灣地區自無菌部位養分離的抗藥性金黃色葡萄球菌菌株的分子生物學分型與對萬古黴素抗藥性的相關性) 以摘要方式向第 28 屆歐洲臨床微生物暨感染症會議 [(28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (28th ECCMID)] 投稿論文並蒙錄取，此為國際上規模最大型的抗微生物製劑和微生物學與臨床感染症的國際學術會議，參加人數多達一萬四千餘人，因此職參加該次國際性會議的目的為吸收相關微生物學與臨床感染症的新知與研究方法，並藉由大型國際學術會議與相關研究領域的國際研究團隊與學者作廣泛的意見交流，作為修改現有研究內容和制定未來研究方向的重要參考資訊。

職專業為臨床感染症與分子生物流行病學，亦對於醫療機構的群突發事件調查與防疫措施成果亦有相關研究成果，因而促成投稿和參加此次國際性會議會議。

貳、會議過程 (107 年 4 月 21 日至 4 月 24 日)：

1. 大會前一日 (107 年 4 月 19 日) 的議程為歐洲微生物學會研究技術工作營 (ECCMID Pre-Meeting Workshops)，共有 15 類工作營可供選擇 (位於 28th ECCMID 大會會場 - 西班牙馬德里市國際會議中心)，內容為各種分子生物與微生物學的檢驗與鑑定方法，以及圓桌式專家學者討論會議。職參加歐洲微生物抗藥性鑑定標準 (EUCAST) 與應用的工作營。對於 MRSA 與對萬古黴素具抗藥性的腸球菌 - vancomycin-resistant enterococci (VRE) 的抗藥性 (minimal inhibitory concentration - MIC - 最低抑菌濃度，和 disk diffusion test - 紙錠擴散法) 標準，和美國微生物學會 (American Society of Microbiology - ASM) 制定的抗藥性鑑定標準 (CLSI) 比較相同性與相異度，並和歐洲臨床微生物暨感染症學會 (ESCMID) 制定 EUCAST 標準的專家學者討論，收穫頗多。
2. 大會第一日 (4 月 21 日) 的議程多為專長為基礎與臨床微生物學各領域專家學者的演講，內容包括傳統各種微生物抗藥性比率的分佈變化、各種微生物常見抗藥性基因散佈原因、微生物演化的研究成果與演化推論、分子生物學分型方法的結果與比較各種分子生物學分型方法的鑑別能力，以及新類別抗微生物製劑的研發成果 (含安全性試驗與動物試驗結果) 等，同時並有相關議題的海報與口頭報告研究團隊的最新研究成果。
3. 大會第二日 (4 月 22 日) 的議程多著重於對人類社會影響巨大的病毒學的最新進展，特別為伊波拉病毒 (Ebola virus)，流行性感冒病毒 (influenza virus)，中東呼吸道症候群 - 冠狀病毒感染 (middle east respiratory syndrome corona virus - MERsCoV)，和人類免疫不全病毒 (human immunodeficiency virus - HIV) 與人類後天免疫不全症

候群 (即愛滋病) (acquired immunodeficiency syndrome - AIDS) 的研究成果，內容包括 HIV 於世界各地的抗藥性比率的分布變化、HIV 抗藥性基因的發現與分布比率、抗病毒藥物 (雞尾酒療法) 的研發與人體試驗結果，以及各種檢驗病毒方法的研發成果等。學生在此次大會發表的論文主題為在金黃色葡萄球菌的抗藥性基因型分布與對萬古黴素的抗藥性相關性研究，於規定時間 (下午 12:30 至 2:30 分) 以海報發表和接受在場各專家學者和研究團隊的詢問，並適時回答參加人員所詢問的相關問題如台灣地區具抗藥性金黃色葡萄球菌的分子生物分型分布和抗藥性的機轉，分享團隊研究成果，並交換聯絡方式，便於日後至雙方研究單位參訪。

4. 大會第三日 (4 月 23 日) 的議程著重於世界新興與再浮現傳染性疾病的各種新型檢驗方法 (如 MALTI-TOF 和 第二型的 CRISPR/Cas9 基因重組系統等)，並包括與傳統微生物學檢驗方法 (直接染色、快速抗原檢定、微生物培養，和病理診斷等) 的比較，重點為各種新興且快速分子生物學診斷方法與傳統檢驗方法的敏感度與特異度比較，是否有機會取代傳統檢驗方法。職於大會海報與口頭報告會場均發現今年對於歐洲地區首度於數年前發現的具抗藥性金黃色葡萄球菌但缺乏 *mecA* 基因，但發現有 *mecA* 基因的同質物 (homolog)，被分類為 *mecC* 基因，與 *mecA* 基因所支配的氨基酸序列僅有 67% 相同度，以及新發現的 *mecB* 基因存在於畜牧業分離的 MRSA 菌株，這使職出現靈感，台灣地區無法用偵測 *mecA* 基因的引子 (primer) 聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction - PCR) 的 *mecA* 基因產物時，可以考慮 *mecC* 和 *mecB* 基因的存在。決定於日後有關 MRSA 分子生物分型的實驗流程加入 *mecB* 和 *mecC* PCR，嘗試發現台灣地區第一例 *mecB* 和 *mecC* 存在的 MRSA 菌株。
5. 大會第四日 (4 月 24 日) 的議程主要為各種抗微生物製劑的研發與臨床試驗 (clinical

trials) 在人類實驗的成果發表，並與微生物的抗藥性分布作一有效連結，為制定臨床感染症治療準則（如肺炎、細菌性腦膜炎、腹腔內感染、皮膚暨軟組織感染，和泌尿道感染等）作先前的完整準備工作，並包含醫療院所感染性疾病群突發事件（呼吸道感染、消化道感染、血流感染，和皮膚軟組織感染等）的調查模式與分子生物學分型結果。大會專家演講提到目前新型抗病毒藥物於慢性 C 型肝炎的治癒率可以高達 95-99% 是目前最新臨床試驗結果可以應用於臨床醫療的重大成就。

叁、參與會議心得：

1. 職於研究所和本院共同實驗室的研究主題為台灣地區 MRSA 分子生物分型與表現型的相關性與演化趨勢的評估，與大會第一日的主題有重要的相關性，除了參加專家學者對於各種微生物的分子生物分型方法的最新進展的演講外，更多的收穫在於展以海報展示發表研究成果期間，與世界各地針對 MRSA & VRE 和醫療院所群突發研究的專家與研究團隊的詢問與答覆，可以了解許多目前最新期刊尚未發表的研究成果，以及世界各地對於 MRSA 的流行病學資訊，如 *SCCmec*、protein A genes (*spa* typing)、accessory gene regulator (*agr*)、direct repeat units (*dru*)、gene encoding Panton-Valentine leukocidin (*pvl*)，和 multilocus sequencing typing (MLST) 等與台灣地區的 MRSA 菌株分子生物學與表現型的相關資訊的差異，可供職和共同實驗室研究團隊對於台灣地區相關分子生物學資訊與世界其他地區相關資訊差異的後續研究（如 MRSA 演化趨勢與相關抗藥性基因散佈機轉等）。
2. 有關病毒學的最新進展部份，職除了聽講相關學者專家的研究成果外，並發現如 HIV 病毒與愛滋病的流行病學和抗藥性的相關資訊日新月異，與職先前於臨床工作所學習的訊息大不相同，這對於未來治療愛滋病的選擇藥物治療（雞尾酒療法）和檢驗方法的選擇均有重大的影響。
3. 職於第三天參觀大會主辦的藥學與檢驗相關廠商的攤位展覽，特別針對新藥研發（如 *posaconazole* 和 *ceftazoline*）臨床試驗以及新型全自動接種菌株與鑑定菌株的自動化分析儀判讀有興趣。傳統微生物接種和培養需要專業微生物學技師的人工操作與判讀，需要 48-72 小時的時間才能完成，特殊的微生物更需要 7 至 14 天才能完成判讀與藥物敏感度試驗報告。此種微生物接種與培養判讀的自動化分析儀對於液體

的檢體 (如尿液、腹水、肋膜積水、膿液、腦脊髓液、和關節腔液等) 均可快速且大量的檢驗，並減少人工操作因此減緩報告發放的速度和判讀錯誤的機會，更可因此改善實驗室對於微生物接種與培養的流程趨近於標準化作業，相信這是檢驗醫學的一大進步，更可能創造出許多相關標準化作業的研究成果。

4. 第四天大會議程多為臨床感染症的發表與新型抗微生物製劑的人體試驗最新結果，職對於 MRSA 和 vancomycin- intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) 感染的最新動物和人體試驗結果感到振奮。除了傳統的 glycopeptides (如 vancomycin 和 teicoplanin) 外，尚有 daptomycin、daptopristin/quinopristin，和 doripenem 等新藥研發並上市，上述新型抗生素藥物於上市後研究的臨床反應與副作用監測和抗藥性監測結果，對於台灣地區已經引進和等待引進的新型抗生素藥物，以及對於 MRSA、VISA 和 VRE 的感染治療模式與病人預後分析等，預期會有相當重大的影響。
5. 醫療院所群突發事件的調查方法與分子生物學鑑定方式與分型結果與台灣地區群突發事件的結果明顯差異，特別是其他國家如歐洲與美洲的感染群突發病人的臨床表現與分子生物學資訊和各種抗藥性表現，應可提供台灣疾病管制屬實驗室和其他執行類似研究類似主題的團隊作為研究方法與結果分析的參考。

肆、回單位後報告，建議事項，和預期貢獻：

職於107年4月26日返抵國門後，隨即整理參加大會課程和專家學者討論心得，並於107年5月12日上午8:30於中山醫學大學微生物暨免疫學研究所的4705會議室和5月22日上午11:00於本院第四會議室舉辦的共同實驗室會議，利用60分鐘的時間對共同主持人和共同實驗室的研究助理與指導的研究生報告此行參加國際會議的收穫與心得，針對世界各地最新有關 MRSA、VISA、VRE的基因型和表現分型的研究成果，特別是各種分子生物分型和表現型相關性的資料結果，與2011年至2016年台灣地區相關菌的研究成果，比較對應資料的差異，分析國際各地區與台灣地區相關自臨床醫療環境分離的抗藥性菌株推斷可能演化模式，以及基因型與表現型相關性差異的可能原因。中山醫學大學微生物暨免疫學研究所曹世民教授和職所共同指導的蕭尚宥研究生，以及本院共同實驗室同仁與研究助理，均對於職所報告國外MRSA的分子生物分型與表現型盛行率與抗藥性，以及和台灣分離菌株相關資訊的差異分析報告，有熱烈討論，並提出問題討論台灣地區MRSA菌株演化的趨勢與抗藥性的變化趨勢。鑒於此次歐洲微生物暨臨床感染症大會議程的可以提升衛生福利部所屬醫院的研究品質與發表相關研究成果，職已決定申請108年至110年衛生福利部所屬醫院和本院的研究計畫，執行相關醫學研究並納入補助至國外參加此類國際學術會議與發表論文，並對參加的學術研討會的心得報告建立檔案，提供本院和衛生福利部所屬醫院的同仁臨床與基礎研究的重要參考依據。

此次參加大會的所見所聞與心得報告，對於本院的共同實驗室所研究主題（台灣地區MRSA 基因分型與表現分型的分布和相關性與相關菌株的抗藥性監測等）有非常重大響，職與共同實驗室和中山醫學大學微生物暨免疫學研究所等研究團隊將針對國內外研究團隊在本次國際學術會議發表成果，參考並修正納入 107 年至 110 年本院共同實驗室的研究計畫內容，未來研究成果將於整理實驗成果後除於醫院內部會議報告外，並將持

續投稿於國際學術會議和國際期刊，為台灣與世界的微生物分子生物流行病學與抗藥性
監測等研究貢獻所學，以及提升本院共同實驗室和衛生福利部所屬醫院研究能力。