

出國報告（出國類別：參加國際醫學會議）

參加2019年美國微生物學會年度會議 (2019 ASM Microbe) 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：美國加州舊金山市

出國期間：中華民國 108 年 6 月 17 日至 6 月 26 日

報告日期：中華民國 108 年 8 月 30 日

摘要

台灣對萬古黴素具抗藥性的腸球菌(vancomycin-resistant enterococci，簡稱 VRE) 的發生率佔所有腸球菌 8-10%，在台灣北部醫學中心的加護病房分離 VRE 佔所有腸球菌超過 30%因此。職最近的研究已經逐漸轉向台灣地區（特別是中台灣）的抗藥性腸球菌（特別是 VRE) 的流行病學研究。職先前的研究著重在金黃色葡萄球菌的抗藥性與分子生物學的相關性（分子生物流行病學），發現台灣地區近 15 年的 MRSA 分子流行病學數據已有逐步改變的趨勢，與社區感染有關的 MRSA (community-associated MRSA - CA-MRSA) 的盛行率亦逐年增加至 20-40%。

(2019 美國微生物學會年度會議)

目 錄

頁 碼

壹、研究背景與參與國際會議目的.....	4-6
貳、會議過程	
一、大會第一日主要議程	6-7
二、大會第二日主要議程	7-8
三、大會第三日主要議程	8-9
四、大會第四日主要議程	9
五、大會第五日主要議程	9-10
參、參與會議心得.....	10-11
肆、回單位後報告，建議事項，和預期貢獻：	11-12

壹、研究背景與參與國際會議目的：

職王唯堯，現任職於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 101 年 6 月於國防醫學院醫學科學研究所通過博士論文審查及口試取得理學博士學位，於民國 103 年 1 月經教育部審查通過取得教育部定助理教授資格。職對於臨床微生物學的相關研究應用於臨床醫學，改善病人預後和醫院微生態環境具有熱誠和興趣，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，近十餘年頻繁參加各種國際會議 (如歐洲臨床微生物暨感染症會議 - ECCMID 和洲際抗微生物與化學製劑會議 - ICAAC)，並投稿尋求學術界先進和同好的評論與學術交流。對於新興傳染病與快速大量分子生物檢驗方法亦投注相關精力研讀相關文獻與設計研究流程。研究背景為依據國家衛生研究院 (National Health Research Institute - NHRI) 所辦理的台灣微生物抗藥性綜合研究 (Taiwan Surveillance Antimicrobial Resistance - TSAR) 和台灣院內感染監測系統 (Taiwan Nosocomial Infection Surveillance - TNIS) 發現台灣對萬古黴素具抗藥性的腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, 簡稱 VRE) 的發生率佔所有腸球菌 8-10%，特別在屎腸球菌 (*Enterococcus faecium* - Efm) 更高達 30-40%，在台灣北部醫學中心的加護病房分離 VRE 佔所有腸球菌超過 30%，比起已開發國家如歐洲和美國等的抗藥性 (antimicrobial resistance - AR) 比率不遑多讓，抗藥性甚至更高，因此職最近的研究已經逐漸轉向台灣地區 (特別是中台灣) 的抗藥性腸球菌 (特別是 VRE) 的流行病學研究。職先前的研究著重在金黃色葡萄球菌的抗藥性與分子生物學的相關性 (分子生物流行病學)，發現台灣地區近 15 年的 MRSA 分子流行病學數據已有逐步改變的趨勢，與社區感染有關的 MRSA (community-associated MRSA - CA-MRSA) 的盛行率亦逐年增加

至 20-40%。根據 TSAR 流行病學與抗藥性監測資料顯示，特定群落 (clone) 的 CA-MRSA 已經廣泛侵入台灣各地的醫療機構，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、*mecRI*、*mecI*) 和 *mecA* 基因表現的調節基因 *ccr* (cassette chromosomal ricombinase) 種類的組合可將 SCC*mec* 分為 I 至 XII 型 (目前共 12 種分型)。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、比利時、英國、法國，和德國等) 出現具有 *mecB* 和 *mecC* 抗藥性基因，經證實來源為畜牧業，先前稱為與牲畜有關的抗藥性金黃色葡萄球菌 (livestock-associated MRSA)，藉由畜牧業與獸醫等途徑進入社區和醫療機構，並已造成人類與環境的散播，台灣至今尚未有人類感染 *mecC* 基因的 MRSA (與畜牧業有關的抗藥性金黃色葡萄球菌) 的報告。因此職為了解國外對於 MRSA 的分子生物學研究的最新進展，以及藉由分子流行病學探討 MRSA 散播與致病機轉，因此對於國際學術會議，發表論文有關台灣地區 MRSA 分子生物流行病學與抗藥性演化機制，對於上述與臨床重要的微生物的最新資訊非常有興趣參加與學習，另外新型有關臨床感染症診斷的創新方法和評估成效的文獻與論文皆是職意欲探討和學習的目標。

ASM Microbe 為美國微生物學會舉辦的臨床微生物暨感染症國際會議，前身為洲際抗微生物與化學製劑會議 (ICCAC)，為國際上規模僅次於歐洲微生物學會 (European Society of Chemotherapy, Microbiology, and Infections - ESCMID) 舉辦的 ECCMID 的國際學術會議，參加人數多達八千至一萬餘人，參加的各國研究人員均是各研究與臨床領域

的頂尖優秀專家學者，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，並藉由參加此類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，作為修訂現有研究重點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，因此將本院共同實驗室與中山醫學大學附設醫院合作的相關實驗成果（特定群落的抗藥性金黃色葡萄球菌與低抗藥性表現型有關 - 台灣某醫學中心研究），以論文方式投稿並獲錄取，並以海報方式發表參加此次國際性會議。

貳、會議過程 (108 年 06 月 20 日至 06 月 24 日)：

1. 大會第一日 (108 年 6 月 20 日) 的議程為美國微生物學會研究技術工作營 (ASM Microbiology Workshops)，共有 12 類工作營可供選擇 (會場位於 2019 ASM Microbe 大會會場 - 美國加州舊金山市 Moscone 國際會議中心)，內容為特定感染症的診斷，比較各種分子生物與微生物學的檢驗與鑑定方法的優缺點與敏感度和特異度等資料，以及圓桌式專家學者討論會議。職參加美國微生物抗藥性鑑定標準 (Clinical Laboratory Surveillance Institute - CLSI) 修訂與分子生物診斷臨床應用的工作營。對於近年國際與台灣地區流行的 carbapenem-resistance *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) 和 carbapenem-resistance *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) 等格蘭氏陰性桿菌的抗藥性表現 (minimal inhibitory concentration - MIC - 最低抑菌濃度，和 disk diffusion test - 紙錠擴散法) 標準，以及使用各種新興對於 CRKP 和 CRPA 等抗藥性菌株診斷方法，

和歐洲微生物學會 (ESCMID) 制定的抗藥性鑑定標準 (EUCAST) 比較敏感度 (sensitivity) 和特異度 (specificity)，並和 ASM 與 ESCMID 制定 CLSI 和 EUCAST 標準的各國專家學者討論，收穫頗多。

2. 大會第二日 (6 月 21 日) 的議程為以近年顯著抗藥性提昇的微生物菌種 (如 CRKP, CRPA, pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* - XDR-AB, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* - CRE 等) 的抗藥性基因產生與散佈的基礎研究與臨床影響的各領域專家學者的演講，內容包括上述顯著抗藥性菌種的各類抗生素的抗藥性比率的分佈變化、常見抗藥性基因起源與分子生物學傳遞機轉和散佈原因、微生物演化與藉由帶有抗藥性基因的質體 (plasmids) 和轉攜體 (transposons) 散佈的研究成果與演化推論、各種新型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、使用新型蛋白質譜儀 (MALDI-TOF) 和基因微陣列 (gene microarray) 偵測抗藥性基因與相關抗藥性表現型 (如 MIC 和協同抗菌能力表現 - synergic effect of antibiotics 等)，以及各種新型研發抗微生物製劑的基礎和臨床研究成果 (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發表。近年來有關各種菌種 (whole genome sequencing - WGS) 和各系統的基因體學 (microbiome) 的研究如火如荼，使用基因微陣列發現可能有功能的微生物基因群並利用生物資訊分析 (bioinformatics) 找出可能具有表現能力的抗藥性基因群，並應用於多序列即時定量聚合酶反應 (real time quantitative polymerase chain reaction - RT-qPCR) 直接檢測檢體的目標微生物的去氧核糖核酸 (deoxyribonucleotide acid - DNA) 和核糖核酸 (ribonucleotide acid - RNA) 的種類與定量，可以無需如傳統微生物學方法自臨床檢體分離致病微生物，就可以確認致病微生物和其基因表現程度。最近數年美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration - FDA) 已經核准上述

分子生物學方法用於臨床檢體如血液、腦脊髓液、尿液、痰液，和下呼吸道檢體（如肺泡沖洗液 - bronchoalveolar lavage - BAL）等，可於取得臨床檢體的 4 小時內確認致病微生物（包含病毒和細菌等），較傳統微生物培養方法（至少 2-3 日，絕大多數病毒無法自臨床實驗室培養皿培養）快速且正確，提昇臨床醫師即時且正確使用抗生素（而非治療初期僅依賴醫師開立經驗性抗生素的處方，之後再依據相關微生物的培養檢驗結果調整抗生素使用）。目前國內各大醫學中心（如台灣大學醫學院附設醫院、台北榮民總醫院，和新光吳火獅醫院等）均已採購或租賃上述儀器執行分子生物學診斷。職以為本院為中部五家衛生福利部部立醫院的共同實驗室責任醫院，每日處理相關本院和友院送達的微生物培養檢體甚多，發出初步微生物檢驗報告需要至少 2-3 日，可以考慮採購和租賃上述儀器，以提供各部立醫院醫師即時正確診斷和處方適當抗生素的重要參考，進一步改善病人預後，以及減少因抗生素處方不正確引起抗藥性菌種的產生和在醫療機構與社區的散佈。

4. 大會第三日（6 月 22 日）的議程多著重於新興與再浮現且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），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）的基礎與臨床研究成果，內容包括伊波拉病毒於中非剛果共和國再度發生疫情並擴散至鄰近地區的可能原因、HIV 與流行性感冒病毒於世界各地的抗藥性比率的分布變化、HIV 與流行性感冒病毒的抗藥性基因的發現與分布比率、新型抗病毒藥物（雞尾酒療法）的基礎研究與人體試驗結果，以及各種檢驗病毒方法的研發成果等。職在此次會議發表的論文主題為特定群落的抗藥性金黃色葡萄球菌與低抗藥性和鹽分改變表現型有關 - 台灣某醫學中心研究，於規定時間（中午 12 點至下午 1 點）以海報發表和接受在場

相關領域的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。在會場與台北榮民總醫院感染科林邑聰醫師副教授、陽明醫學大學微生物暨免疫研究所高正彥助理教授、長庚醫學中心檢驗醫學部主任盧章智教授，以及高雄榮民總醫院感染科主任李欣蓉醫師教授等人相遇並討論個別研究成果，職經由專家學者討論意見的腦力激盪後已有新的研究方向。

5. 大會第四日 (6 月 23 日) 的議程著重於各種新型檢驗方法 (如 MALDI-TOF, microbiome - 基因體學，和 CRISPR/Cas9 - 基因重組平台等)，並包括建立上述新興檢驗方法的資料庫與生物資訊學的搜尋與處理軟體，重點為綜合基因體學 (metabiome) 的資料庫建立在對於上述新興快速分子生物學診斷方法的確認有效，並與傳統檢驗方法的成果同時於資料庫中呈現，綜合基因體學資料庫的大數據分析成果是否具有重要臨床影響，並探討可否有機會取代傳統檢驗方法。各種在臨床工作具有重大影響的抗藥性微生物的資料庫 (e.g., CRE, CRKP, CRPA, etc.) 已經逐漸建立 (台灣並已加入相關全球性和區域性微生物抗藥性監測計畫，如 SMART 等計畫)。相信以電腦運送與組合分析能力的快速進步，上述資料庫的完整性與有效度的正確性指日可待，並且可以應用於臨床微生物系統。
6. 大會第五日 (6 月 24 日) 的議程主要為依據症候群提供快速流行病學與抗藥性的診斷工具介紹，應用於肺炎、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，診斷方法原理為多工聚合酶反應 (multiplex polymerase chain reaction - multiplex PCR)，並利用申請專利的小面積平板反應 (panel) 同時可以執行超過 30 種

的 multiplex PCR 反應的平板，稱之為影像陣列 (film array)，可於收到臨床檢體，處理後置入儀器，於 2-3 小時即可完成反應發出報告，準確性高達 98%，相關診斷工具並經美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration - FDA) 核准於 2016 年開始上市，台灣地區已有包括台大醫院和台北榮民總醫院等數家醫學中心採用並應用於臨床 (如 BioFire)，是近年分子生物臨床診斷項目中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 和 VRE 分子生物分型與表現型 (抗藥性與毒力因子) 的相關性與演化趨勢的評估，與大會主題之一 (臨床重要菌株抗藥性的影響) 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討論，可以了解國際研究團隊尚未發表於期刊的最新研究成果，以及世界各地對於 MRSA 和 VRE 的流行病學與臨床急病的資訊，與台灣地區分離的 MRSA 和 VRE 的臨床菌株其分子生物學與表現型的的差異，可提供職和共同實驗室研究團隊與台灣其他相關研究團隊制定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目標與程序的參考 (如 MRSA 和 VRE 演化趨勢與相關抗藥性基因發生與散佈的致病機轉等)。
2. 有關分子生物基因體學 (molecular genomics) 的最新進展部份，職除了聽講相關學者專家的研究成果外，並發現近 2 年來美國與中國大陸對於新一代定序基因體學 (next generation sequencing 簡稱 NGS) 的研究如日中天，使用臨床檢體無需分離菌株，直

接將檢體置於基因體定序儀器，約 2 至 3 小時即可使用全基因體定序 (whole genome sequencing - WGS) 與生物資訊學統計 (bioinformatics) 確認致病的微生物菌種 (如病毒和細菌等)，臺灣地區尚未有相關研究團隊執行類似的研究，這對於職先前的認知臨床檢驗的訊息大不相同，相信這對於未來迅速診斷傳染性疾病和爭取有效治療定有重大的影響，職對此項研究技術於數年內直接應用於臨床工作深具信心。

3. 國際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108年06月27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108年06月29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108年07月02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，與共同實驗室的研究成果 [2006年至2015年台灣地區 (TIST) 和本院和中山醫學大學附設醫院2011年至2015年收集菌株] 的分子生物分型與抗藥性基因散佈的研究成果互相比對並分析與討論，訂定來年的研究目標並提出假設和執行相關研究，分析國際與台灣地區相關自臨床醫療環境分離的抗藥性菌株 (MRSA and VRE) 推斷可能演化模式，以及基因型與表現型 (如抗藥性程度和毒力分析等) 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，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和VRE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相關菌株演化的趨勢與抗藥性的變化趨勢。鑒於此次美國微生物年會的會議內容，評估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資料庫，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目前的研究主題（台灣地區 MRSA 基因分型與表現分型的分布與相關菌株的抗藥性相關性等）有非常重大影響，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合作，除在本次國際學術會議發表成果，並將學習心得修正後修正納入 108 年至 110 年本院共同實驗室的研究計畫，之後各階段的研究成果於整理和分析研究資料後定期後於醫院內部會議報告，並將持續投稿至國際學術期刊和國際學術會議，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的執行效率和論文發表成果。