

出國報告（出國類別：進修）

## 英國帝國學院小兒感染症進修研究

服務機關：國立成功大學附設醫院

姓名職稱：小兒部小兒感染科沈靜芬主治醫師

派赴國家：英國倫敦

出國期間：107年8月22日至108年8月21日

報告日期：108年10月3日

## 摘要

過去成大小兒感染研究團隊在劉清泉教授的帶領之下，不論在疾病照顧以及臨床研究上都有相當出色的成果，目前也是臺灣小兒感染症研究聯盟（**Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance - TPIDA**）中的成員之一，對區域的醫療照顧以及參與全臺的研究發展都占有相當重要的角色。然而，基於再精進小兒感染的研究品質及醫療照顧，擴展原本已有的研究感染主題，申請這次一年期國外研習進修，主要希望能夠透過這個機會與國外相關的小兒感染研究團隊接軌，且藉由出國進修的機會，學習更多小兒感染性疾病相關的臨床研究。因此這次出國的重點學習有兩部份：1. 臨床醫學經驗學習 2. 小兒感染性疾病專題研究。

## 目次

(一) 目的.....	1
(二) 過程.....	5
(三) 心得.....	20
(四) 建議事項.....	22

## (一) 目的

倫敦帝國學院(Imperial College London)，全名為帝國科學、工程及醫學院(Imperial College of Science, Technology and Medicine)是一所位於英國倫敦的公立研究型大學，本為倫敦大學聯邦中的一員，後在 2007 年 7 月 9 日其百週年紀念日正式宣布獨立，並由數個機構合併而成：包含了有聖瑪麗醫院醫學院 (Faculty of Medicine, St. Mary Campus)、國家心肺研究中心(National Heart and Lung Institute)及查林與威斯敏斯特醫學院(Charing Cross and Westminster Medical School)。帝國學院過去專注於醫學、理工、商學的教學與研究，學院全球排名通常在前 10 以內。過去國立成功大學與倫敦帝國理工學院曾有多次學術交流與往來，包含 2011 年時英國倫敦帝國學院校長 Keith O'Nions、宏仁集團總裁王文洋(倫敦帝國學院傑出校友)與生物醫學工程研究所所長 Christofer Toumazou、溝通與發展處處長 Tom Miller、溝通與發展處校友辦公室主任 Zoe Perkins、溝通與發展處發展經理 Marcus Rees-Roberts 及生物醫學工程研究所資深研究助理 Ray Thompson 等六人曾在訪問臺灣時，到達國立成功大學訪問交流，當時對於兩校院長對於英國和臺灣對研發成果均十分重視，一直積極的想要開發新的技術，因此不論是在環保或是醫療的領域上，都希望能夠建立倫敦帝國學院和成功大學的互助合作，後續在 2015 年時，成功大學為鼓勵學生至英國倫敦帝國學院繼續深造，設立了「頂大策略聯盟赴英國倫敦帝國學院修讀博士學位獎學金」，鼓勵本校學生及畢業校友申請人文社會科學、商學、自然科學(Natural sciences)、工程學(Engineering)、醫學(Medicine)及醫學器材(Medical device)等領域的博士學位進修。再者，成功大學內有許多老師也是倫敦帝國學院畢業生或曾經至該學院進修，像是微生物學科暨微生物及免疫學研究所蕭瓊莉教授曾在 2007 年 8 月~2008 年 7 月至英國倫敦帝國學院漢默史密斯校區血液科訪問研究員、物理治療學系的李佩紘老師是英國倫敦帝國理工學院腦神經科學博士畢業。當然成功大學也參與多項與倫敦帝國學院有關的研究合作案，以及相關的學術交流活動，像在 2018 年 9 月 28-29 日由國家衛生研究院主辦、長庚醫學院、成功大學、臺灣病毒學會所共同合辦的腸病毒國際研討會 - Lesson learned since 1998

enterovirus A71 epidemic in Taiwan: Contributions and Implication，也邀請到倫敦帝國學院的 Dr. Marga Pons-Salort 及 Dr. Nicholas Grassly 參與，會間成大醫學院微生物檢驗學科王貞仁教授也與這兩位教授談及國際合作與交流的事宜。

我這次進修的研究單位是聖瑪麗醫院及醫學院（St. Mary Hospital 及 Faculty of Medicine, St. Mary Campus），此校區組成包含了聖瑪麗醫院（St Mary's Hospital）以及醫學院（Faculty of Medicine），整個校區位於倫敦帕丁頓地區，最早期醫院在 1845 年就已成立，在過去，聖瑪麗醫院曾經是倫敦大學的一部分，現時則成為了倫敦帝國學院的一部分。聖瑪麗醫院是以急診科、普外及創傷專科及感染科見長，該院也是 Imperial College Healthcare NHS Trust 下轄的五所醫院之一（所謂“Trust”，意為“管理、組織”之意）。其餘四所分別是西區眼科醫院（Western Eye Hospital，以眼專科見長）、查令十字醫院（Charing Cross Hospital，以神經內外專科、耳鼻喉專科見長）哈默斯密斯醫院（Hammersmith Hospital，心胸、腎臟專科醫院，心胸外科手術、心內科介入治療以及腎移植手術見長）、切爾西及夏洛特皇后醫院（Queen Charlotte's and Chelsea Hospital 是倫敦西區主要的婦產專科醫院）。以上五所醫院均為帝國學院附屬醫院，同屬於英國 National health system（NHS）系統，也就是我們平常所熟知的「公立醫院」。

聖瑪麗醫院在英國倫敦的公立醫院中具相當高的指標性地位，一方面因為英國皇室成員在此出生，包括威廉王子、哈利王子等（圖），另一部份也因為它也是亞歷山大·佛萊明（Alexander Fleming）當年發現青黴素的所在地，在 1928 年，亞歷山大·佛萊明在一次的假期結束後，回到位於聖瑪麗醫院閣樓裡的實驗室，本來準備丟棄一個放置多天的細菌培養基，但意外發現這個細菌培養基被一種綠色的黴菌污染了，在黴菌菌落的四周並沒有任何細菌生長，形成一個明顯的生長抑制圈。後續他把這種黴菌（後來命名為青黴菌，*Penicillium notatum*）純化分離出來加以培養，並發現培養後的黴汁中含有一種可以殺死細菌的物質，他把這種殺菌物質稱為「青黴素」（penicillin，也稱為盤尼西林），這是世界上發明的第一個抗生素，也是十九世紀人類醫學歷史上重大的

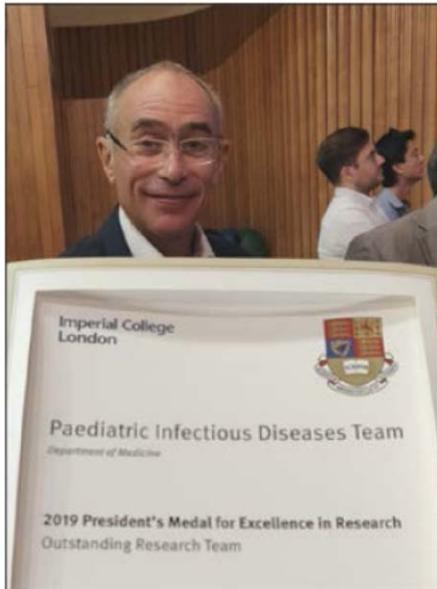
發現之一，因此他於 1945 年與弗洛里和錢恩共獲諾貝爾生理醫學獎。也因這個歷史緣由，聖瑪麗醫院把原本亞歷山大·佛萊明的實驗室改建為博物館供後人參觀並以為紀念（圖）。



聖瑪麗醫院及其醫學院除了在整個醫學研究的發展上占有重要的歷史意義外，它至今仍是英國相當重要的醫學研究中心，醫學院的研究主要以國際化，創新和影響為最大準則，在帝國學院內三分之二的研究涉及跨越 130 多個國家/地區，這些國際合作讓帝國學院成為英國最國際化的大學，此外帝國學院的醫學研究著重於跨學科的團隊聚集在一起來解決，並以發現為導向的基礎研究，同時鼓勵技術轉讓，政策干預，初創企業和行業聯繫，並且擴展科學，醫學、工程學和商業領域的知識，並將這些發現轉化為社會效益，相當符合時下轉譯醫學（translational medicine）的精神。

而我這一年所參與的小兒感染團隊，它是一個綜合了世界級優秀科學家及醫師的研究團隊，他們主要致力於改善對全球重要的嚴重威脅生命的兒童感染的診斷，治療和預防。他們的研究範圍不僅是嚴重的傳染性疾病，他們也研究任何兒童的常見傳染病，並同時去發現為何某些特定患者會轉化為重症，由於他們的研究重點為轉譯醫學，因此臨床收案及臨床研究是小兒感染團隊中很重要的一個環節，在聖瑪麗醫院及醫學院，他們建立了龐大且完整的帝國大學醫療保健 NHS 信託和其他地方招募的患者的臨

床收案資料庫，並且利用這些臨床檢體，從事複雜的分子醫學研究，試圖將這些實驗室及信息學研究方法聯繫起來。此實驗室成員包含有臨床醫生，實驗室科學家，分子和細胞生物學家，微生物學家，蛋白質組學專家，生物信息學家和統計學家這些跨學科成員包括，而就在今年 2019 年小兒傳染病研究團隊更獲獎得到帝國理工學院傑出研究團隊獎章（圖）。



小兒感染症研究團隊指導教授 - Professor Michael Levin 和傑出研究團隊獎狀（2019 President's Medal for Excellence in Research, Outstanding Research Team）

接下來是我這一年在聖瑪麗醫院以及其醫學院小兒感染團隊中所研習到的臨床照顧以及學術研究分析。

## (二) 過程

### 1. 臨床學習 - 兒科部全科研討會 (星期一中午)



星期一中午大兒科全科討論會

大兒科全科部討論會：參與人員包含醫學生、住院醫師、各次專科主治醫師以及臨床護理師。因為是全科部的會議，所以會議內容涵蓋醫療照顧品質、跨團隊諮商及合作、病人安全討論會……等等不同的議題。

**Paediatric Grand Round Timetable year commencing September 2018 (updated 10 May 19)**

Monday	Venue	Team presenting	Confirmation rec'd =
03.09.18	Cockburn	New doctors – no meeting	
10.09.18	CLT	RISK Management team Learning from experience	
17.09.18	Cockburn	Shiranee Sriskandan/invasive Group B Strep	
24.09.18	Cockburn	Dr. Ming Lim /autoimmune encephalitis	
01.10.18	Cockburn	M+M David Inwald	
08.10.18	Cockburn	Clare Rees – demystifying paediatric surgery	
15.10.18	Cockburn	Mehrengise Cooper – Palliative care in paediatrics	
22.10.18	Cockburn	Integrated family delivered neonatal care: a new model of care in the neonatal unit'. Dr Jay Banerjee and Dr. Aniko Deierl	
29.10.18	Cockburn	Caroline Scott-Lang / Medical Education update	
05.11.18	CLT	Beverley Hicks/Neurodevelopmental education (FINE)	
12.11.18	Cockburn	CQC preparation	
19.11.18	Cockburn	M+M David Inwald	
26.11.18	Cockburn	Claudia Gore putting air, airways and eczema together	
03.12.18	Cockburn	Tom Lissauer – Global Child Health	
10.12.18	Cockburn	Nelly Ninis/Susan Giles Fish don't recognise water	
17.12.18	CLT	Medication Safety in Paediatrics [The Helix Team] Cancelled	
24.12.18		<b>CHRISTMAS BREAK</b>	

下列是簡列部分討論會的會議議程：

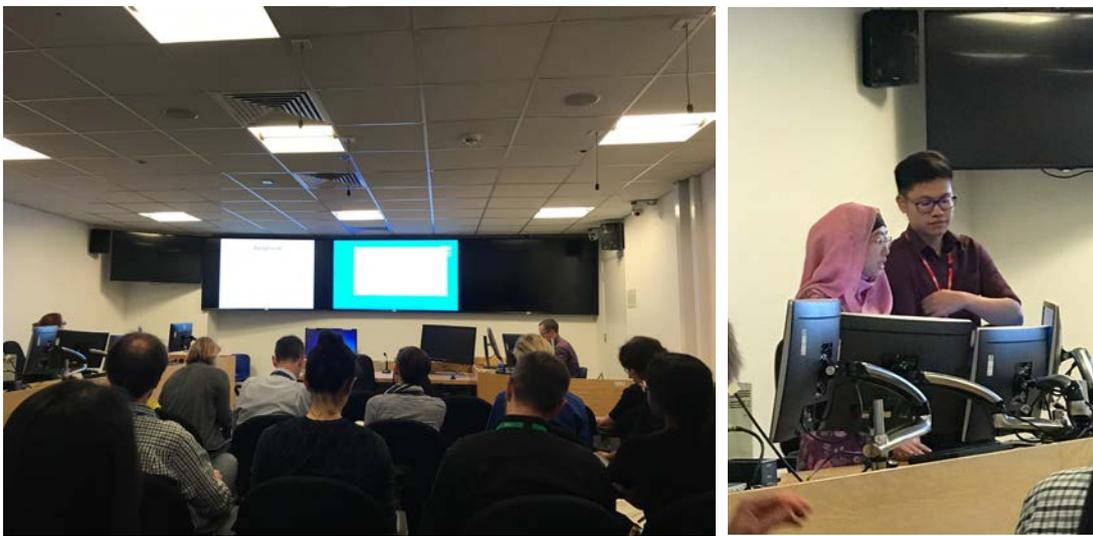
## 演講題目有

- 風險評估 - 團隊學習經驗
- 學術研究討論 - B 型鏈球菌感染
- 臨床教學 - 自體免疫性腦炎
- 死亡病例討論會
- 專題演講 - 兒童外科手術解密
- 專題演講 - 兒童安寧緩和照護
- 醫療品質及病安-整合家庭式照顧進入新生兒照護 - 全新新生兒醫療照顧模式
- 醫學教育新進程
- 專題演講 - 神經發展評估照護
- 學術研究討論 - 空氣、呼吸道以及濕疹的相關性
- 專題演講 - 全球兒童健康

英國因其地理位置，和過去大英帝國殖民地歷史的緣故，它的醫療照顧以及學術研究多數是超越國界，深入第三世界國家，所以學術討論會中的內容，常常有很多是跨醫院、甚至跨國家、全球性的醫療問題討論。這裡的學術研究常常是和非洲地區如甘比亞、或奈及利亞合作的相關感染性議題，如母體垂直傳染對新生兒的影響、伊波拉病毒感染嚴重性與宿主個案基因感受性、肺結核感染與合併病毒感染對疾病的嚴重性、瘧疾腦炎的致病機轉。這些疾病的議題或許不見得完全是英國本土常見的問題，但是帝國學院的醫學研究是以一種世界觀的視野來解決世界上重要弱勢族群疾病，而非只侷限在英國本土境內的問題。另外，針對院內的臨床個案若需要跨團隊的照顧整合，他們也會利用此一會議將所有的團隊人員集合起來一同討論，舉例來說，有個非洲來的難民，在非洲就已經被診斷有肺結核，治療不完整，移民到英國後，後續轉診到聖瑪麗醫院，這邊的醫療團隊除了肺結核外，還診斷出他有愛滋病，由於這樣的個案常常是社會當中低社經地位的弱勢族群，往往需要社工或者其他的支援系統給予精神上的安慰、及財務上的援助，所以聖瑪麗醫院就召集各團隊（包含來包含主治醫師、

住院醫師、社工、研究護士、藥師) 來做跨團隊整合照顧，以及報告。報告討論的內容，從病情的討論、用藥的調整、病人對疾病的認知、家屬的支援系統.....等等包羅萬象，這樣的好處是，醫療團隊真的可以對於特別複雜的個案，進行廣泛的了解並且深入的探討，以便解決病人的問題，另外一個好處是，對於沒有親身經歷照顧病人的其他醫護同仁及學生，也可以間接地獲取照顧病人的經驗，從中學習照顧經驗。

## 2. 臨床學習 - 兒童感染團隊與小兒加護病房團隊個案討論會 (星期二下午)



照片說明：(左圖) - 小兒感染團隊與小兒加護重症團隊跨團隊個案討論會議實況 - 報告者位於左前方電腦前，臨床檢驗研究員位於右前方電腦前檢視檢驗資料，與會人員專心聆聽臨床個案的報告。(右圖)：來自新加坡大學 National University of Singapore 交流的醫學系學生在做臨床個案簡報

英國的醫療主要分為兩種，一種是 NHS (National Health Service) 就是公共醫療體系，另一種是私營的醫療體系。NHS 由國家稅收來購買醫療服務，大多數英國人都可以享受，而 NHS 又分為兩個層級，第一層以社區為主提供醫療保健的一般家庭醫師 (General physician 也就是簡稱的 GP) 及護士；第二層就是 NHS 的醫院服務，由各科的專科醫師負責並接手由 GP 轉介的病人，或者處理一些重大意外事故及急診者。由於

英國 NHS 系統非常確實的執行家庭醫師分級制度，而我進修的聖瑪麗醫院又是屬於 NHS 中第二層的專科轉介醫院，此外聖瑪麗醫院又是大倫敦地區小兒感染專科的指定轉介醫院，因此幾乎大倫敦地區小兒感染相關的疑難雜症都會被轉介到聖瑪麗醫院來求診治療，在這裡的疾病和臺灣的疾病特色有幾點相當的不同。第一，倫敦是一個相當國際化的城市，包含了世界各國籍的人士居住，所以常常被轉介來的病人，除了在地英國土生土長的英國人外，還有很大一部份是世界各地的移民，其中不乏許多中東以及非洲地區的難民，因此針對發燒感染性疾病的原因的探討必須要有更全面、宏觀、甚至世界觀的考量，而這也需要對旅遊醫學有基本的了解，還要能夠及時掌握全球各地感染性疾病流行的趨勢，才能夠針對可能的傳染性疾病有更全面的探討及涵蓋。第二，也由於需要處理這些世界級棘手的個案，所以聖瑪麗醫院內每週固定會有小兒加護病房團隊與小兒感染團隊的臨床照護討論會，會議主要參與對象一般兒科住院醫師、小兒加護病房照顧醫療團隊（主治醫師、住院醫師、護理人員）、小兒感染主治醫師群、小兒外科主治醫師以及臨床檢驗單位的資深微生物檢驗研究員，甚至於光是小兒感染主治醫師就不只有聖瑪麗醫院的感染科主治醫師，還包含有倫敦其它區域醫院像威靈頓醫院（Wellington Hospital）、漢默斯密斯醫院（Hammersmith Hospital）、切爾西和威斯敏斯特醫院（Chelsea and Westminster Hospital）的小兒感染科醫師也會一同參加，這樣的跨團隊、跨領域的臨床討論會也只有具有龍頭級指標地位的聖瑪麗醫院才能夠將各專業的人齊具一堂，腦力激盪來共同解決這些複雜的小兒感染性疾病。

在這個會議中，雖然跨科部、跨院區參與是這個討論會很重要的創新改革，但令人印象深刻的是聖瑪麗醫院的醫師積極主動與其他醫院醫師溝通的態度。由於聖瑪麗醫院的個案常是附近其他醫院轉介來的病人，所以小兒感染科照會醫師（Infectious disease consultant）常需要和轉介前的醫院或醫師聯繫，以清臨床問題、或交換檢驗結果、分享後續照顧經驗，所以會議不只是聖瑪麗醫院自己的醫師會參加，倫敦地區、甚至牛津地區有合作的小兒感染科醫師常常也會一起參加，大家一起分享經驗，討論可能的疾病原因，以及治療方式，若轉介個案的原醫院醫師無法直接參與討論，在場

的主治醫師甚至會在會議進行中用打電話的方式直接聯繫原轉介醫師，讓原轉介醫師知道個案治療的狀況以及後續發展，他們在整個醫療聯絡網系統內的積極作為確實值得令人借鏡。

當然這個跨團隊會議，除了臨床醫師外，在場也會有臨床檢驗科的人員參與，除了提供臨床檢驗的結果的專業分析諮詢外，由於這些個案常常都較複雜，可能需要常規檢驗以外，甚至是檢驗研究室才能做的分子檢測（**molecular diagnosis**），因此臨床檢驗師（資深病毒學研究員 **Virologist Paul Randell**）也會和臨床醫師討論其他非常規的檢驗方式，更甚至要客製化的檢驗方式，這一點非常可貴，因為現代醫學已進入精準醫療（**Precise Medicine**）的時代若沒有辦法針對臨床個案客製需要的檢驗方式，那麼醫療流程都容易落入常規的俗套，無法真正找到病人疾病的問題。

此會議也兼具有教學用意，每次會議中主治醫師會挑選一至二個比較簡單，由主要照顧的醫學生，甚至國外見習的醫學生（新加坡、澳洲、加拿大）來負責臨床報告，讓這些學生藉由報告來學習臨床照顧應注意的事項，並將病人的臨床資料做重點整理。

以下是部份臨床個案案例討論與其學習經驗及重點：

個案一：二歲兒童發燒數日合併皮疹以及頸部淋巴腺炎

旅遊史：前一個月剛從 **Bangladesh** 孟加拉共和國探親回來

鑑別診斷：一般兒童的發燒性出疹最常見為病毒疹，以及猩紅熱、其次為較不常見但仍普遍的川崎症。但因為考量這個兒童是非洲國家移民來的，就必須考量他是否從小在那裡長大，疫苗注射史，以及孟加拉共和國最近是否有特殊感染症疫情，因此就要把登革熱、瘧疾、以及肺結核考慮進鑑別診斷。

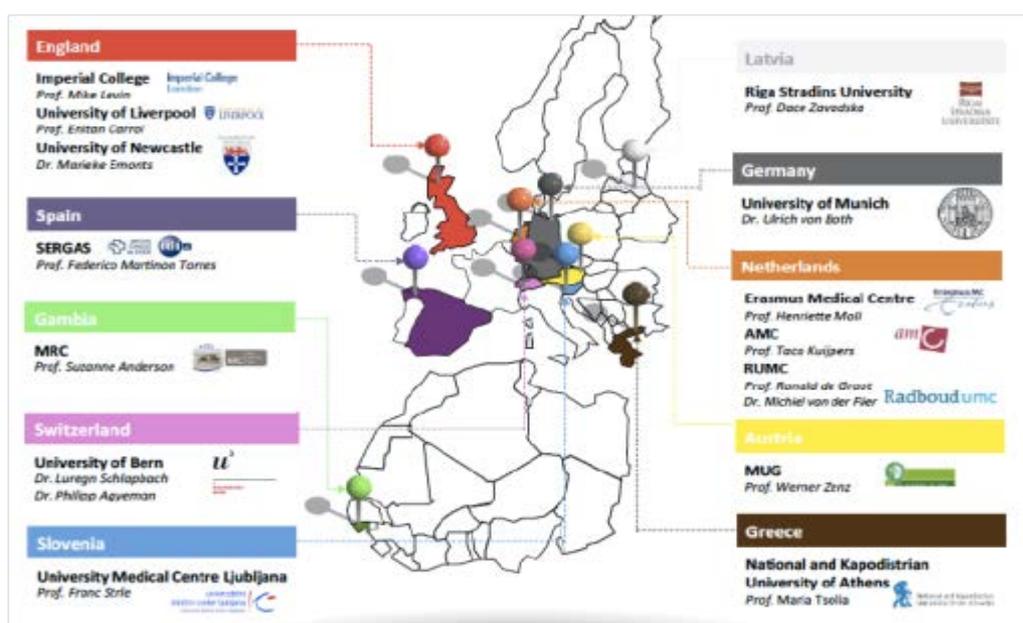
學習重點：為了解各國疫苗注射時程及種類的不同、以及旅遊醫學、國際感染性疾病疫情。

個案二：八天大的女嬰，40 週足月生產，因發燒及嘔吐二天，住院後檢測結果：

血液培養培養腸球菌，腦脊液因為有血液污染，無法分析病人是否合併有腦膜炎，而腦脊液的培養因為是在使用抗生素之後才做的，所以並沒有培養出任何的細菌，由於有無合併腦膜炎將會決定病人的治療時程以及確定診斷，所以臨床醫師與臨床醫檢師討論是否可以藉由分子生物學診斷的方式來確定，後來臨床醫檢師決定將病人的剩餘腦脊液檢體做 16S rRNA 的分析。

學習重點：過去傳統的細菌檢測都是利用培養方式，一旦細菌培養呈現陰性結果，臨床醫師常會面臨是否是真的沒有感染或者是因為檢驗方式不夠靈敏所以沒檢驗到的困境，16S Sequencing 擴增子定序普遍用以針對細菌 16S rRNA 基因中 v3-v4 區域(~460bp)透過聚合酶鍊鎖反應(PCR)做專一性的 PCR 並透過次世代定序平台 (MiSeq/HiSeq) 做定序。相較於傳統的微生物鑑別方式，次世代定序平台能同時檢測大量的樣品並且能快速且精準地提供微生物的菌種鑑定與菌種豐富度等資訊，過去多屬於研究領域使用，但現在聖瑪麗醫院已經開始應用在臨床病人的診斷上。

### 3. 研究進修 – 參與歐盟跨國研究團隊學習兒童感染症專題研究 – 利用 RNA 轉錄體分析來區分腺病毒感染及細菌感染



這次進修中很大一個部份是參與歐盟跨國研究團隊（如上圖所列，參與歐盟研究的國家），學習利用 RNA Transcriptome（轉錄體）來進行兒童發燒性疾病的分析研究。

### 團隊介紹：

這個名為名為發展發燒性疾病的個人化風險評估以優化臨床照顧處置 – 跨國性合作計劃的團隊聯 – **PERFORM** (**P**ersonalized **R**isk **A**ssessment in **F**ebrile illness to **O**ptimize **R**eal-life **M**anagement- **C**ross **C**ountry **C**ollaborative **P**roject) 的歐盟跨國研究合作聯盟，這個團隊由帝國學院小兒感染研究團隊所主導，其合作國家包含西班牙、瑞士、德國、荷蘭、美國（見上圖所列），此研究收案的參與對象是因發燒性疾疾病就診的兒童，而研究的目的就在了解兒童在不同致病因所引起的發燒時，體內活化的蛋白質體及 RNA 轉錄體的變化，以及這些變化與致病原因的相關性，藉此提供更多對於發燒性疾疾病致病機轉的了解，並開發更精準的診斷方式及風險評估，以優化兒童發燒性疾疾病的臨床照顧處置。過去他們已經分別針對結核菌感染、細菌及病毒性感染、甚至發炎性疾疾病（像川崎症）藉由宿主 RNA 轉錄體（RNA transcriptome）分析找到一些生物指標（Biomarker）用來區分不同的感染症，並陸續發表在醫學期刊上。

### 研究動機：

而我從事研究的動機主要來自於，發燒性疾疾病是兒童常見疾疾病中相當重要的一個部份，這類疾疾病的個案占了至少百分之九十五以上的兒科門診及兒科急診的就醫個案，然而其中大多數的個案是上呼吸道病毒感染所致，但仍有為數不少的個案是因為細菌性感染、結核菌感染、更甚至自體免疫性疾疾病或癌症疾疾病所導致的發燒。臨床上，要在短時間內判別兒童發燒的原因卻是相當困難的，醫師往往都是根據病人相關的症狀、理學檢查以及是否有好的活動力來判斷病人的疾疾病是否為良性的病毒性發燒、或者是較為嚴重的細菌性感染。在實際診治病人時，可使用來鑑別診斷發燒原因的檢驗方法也相當地有限，許多病毒性的檢查不僅僅耗時耗工，還不一定能夠提供足夠精準的診斷，因此在診治兒童發燒性疾疾病時往往需要臨床醫師相當仔細的評估，並且非常

仰賴醫師的臨床經驗及觀察。

過去，我的研究主要致力於兒童呼吸道感染症，其研究的範圍涵蓋有肺炎鏈球菌所引發的複雜性肺炎及侵襲性感染症，以及流行性感冒病毒、腺病毒這類呼吸道病毒感染的臨床表現及流行病學的變化，在這幾年的研究當中，我發現腺病毒能夠引發相當多樣性的臨床感染症，包含有呼吸道感染、泌尿道感染、甚至於腸胃道感染，而其中最常見的臨床表現就是呼吸道感染，輕微的人類腺病毒呼吸道感染就是感冒，多數是良性而且自限性，不需特殊治療就會痊癒；然而，較嚴重的人類腺病毒呼吸道感染可以引發細支氣管炎、肺炎更甚至併發急性呼吸窘迫症候群，而導致呼吸衰竭。根據我已發表的腺病毒肺炎的期刊論文，可以發現腺病毒不僅僅可以引起厲害的下呼吸道肺炎，其疾病的嚴重度不亞於細菌性肺炎，更甚至腺病毒肺炎在臨床表現、X 光的影像變化或檢驗數據都和細菌性肺炎很類似，更無法單由這些檢驗方式來區分腺病毒感染亦或細菌感染，常常都是在做了完整的微生物學檢驗評估後，才能夠排除細菌性肺炎，確定是腺病毒感染所致的肺炎。同時不單單只是肺炎無法與細菌性肺炎做區分，有些單純腺病毒感染的急性化膿性扁桃腺炎也常引發超過五天以上的高燒，臨床檢查又以白血球增加、中性球比例上升、和高度的發炎指數上升來表現，這些臨床表現往往無法和細菌性感染做區分，增加許多臨床上診斷的困難性，也造成了許多不必要的抗生素使用。

因此，此次的出國進修的部份除了學習臨床的照顧經驗外，也是要建立與帝國學院小兒感染科的國際合作，並藉此加入跨歐盟的研究團隊，藉由這樣的跨國性國際合作，來增加國際能見度，並且在小兒感染的議題上能有更進一步的研究發展，此外，由於我過去的研究主要在腺病毒感染，所以我在 Michael Levin 教授的實驗室中學習利用 R 軟體來進行 RNA 轉錄體的分析，以及腺病毒感染時特有的 RNA 轉錄體，並且應用在臨床個案來判斷其是否為單純腺病毒感染或合併細菌感染。

## 研究結果：

利用腺病毒感染的病人以及細菌感染的病人的 RNA 轉錄體的分析，我利用文獻上的 RNA 轉錄體在不同物種中相同的同源基因（ortholog）的表現異同的演算公式（discordant gene score-基因表現差異分數），找到了六個分別代表腺病毒感染以及細菌感染的特異基因。

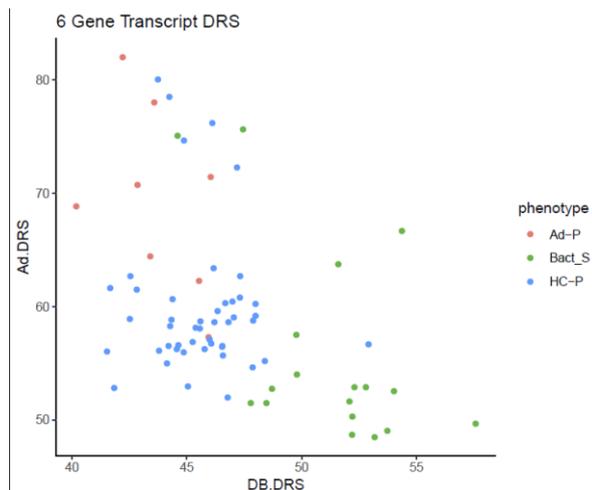
### 腺病毒感染特異基因表現（Adenovirus specific RNA transcript）

- (1) IFI44L 干擾素誘導蛋白 44
- (2) IFIT3 干擾素誘導的三角形四肽重覆蛋白 3
- (3) XAF1
- (4) MT2A
- (5) RSAD2
- (6) IFIT3

### 細菌感染特異基因表現（Definite bacterial infection specific RNA transcript）

- (1) CMTM2
- (2) TPST1
- (3) FAM101B
- (4) CYBRD1
- (5) CPSM2
- (6) TMCO3

分別利用這六個 RNA 轉錄體，我設計了一個疾病表現型的分數：腺病毒表現型分數（Adenovirus disease severity score- Ad.DRS）、以及細菌表現型分數（Definite bacterial disease severity score- DB.DRS），並且成功的利用這兩個表現型分數來區分細菌感染以及病毒感染。（見下圖解說）



腺病毒感染的患者（圖中紅色點個案）有較高的腺病毒表現型分數 - Ad.DRS，但較低的細菌表現型分數 - DB. DRS（分布於圖表中的左上方），反之，細菌感染的患者（圖中綠色點個案）有較高的細菌表現型分數 - DB.DRS，但較低的腺病毒表現型分數 - Ad.DRS（分布於圖表的右下方），而健康的對照組則是都有較低的細菌表現

型分數 - DR.DRS 以及腺病毒表現型分數 - Ad.DRS（分布於圖表的左下方）。

#### 4. 研究進修 - 兒童感染症研究團隊進度報告及討論（星期五）



研究部份，實驗室的碩士生、博士生、博士後研究員、資深研究人員、研究型主治醫師以及小兒科學的教授們都會一併參加，由於這個會議就是純粹學術研究型的討論會，所以主要在於研究主題的解說、研究結果的進度報告、或者研究困境的討論，由於這個團隊有許多跨領域研究科學家，所以每次報告討論的主題都不一樣，像是生

物資訊學家解說他所做的如何應用全基因組關聯分析（Genome-wide association study）是指在人類全基因組範圍內找出存在的序列變異，從中篩選出與腦膜炎球菌感染時疾病嚴重度相關的單核苷酸多態性（SNP）。除了針對基因型的探討外，也有研究學者針對這些不同的基因型如何影響的蛋白質的表現，和臨床疾病的表現型的相關性做研究分析。在這個研究團隊中，最大的共同點就是都是針對兒童感染性疾病的研究，但是在團隊中，會有許多不同科學家分別從基因、RNA 轉錄體、以及蛋白質表現來分別探討疾病的致病機轉，而這些不同面向的研究又都會互相應證或彼此連結，整體來說，這個研究團隊的科學研究深度和廣度都是領先全球，相當令人折服的。

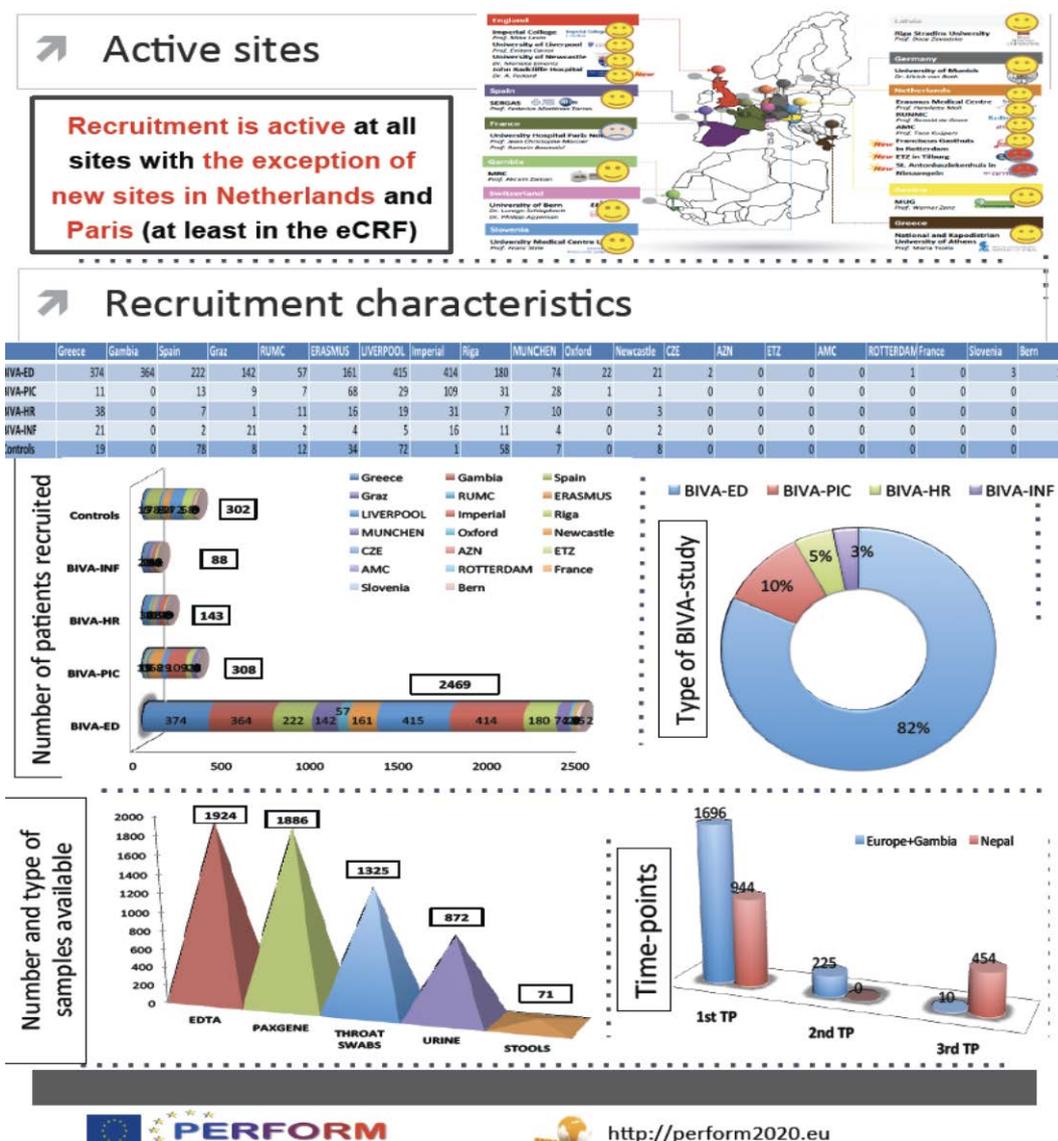
## 5. 研究進修 – 跨歐盟每月視訊會議

由於倫敦帝國學院的小兒感染團隊主導了 PERFORM 這個跨歐盟團隊，由於這個聯盟成員國涵蓋了許多不同的歐盟國家、甚至非歐盟國家，因此每個月計畫經理人（Project manager）就會定期安排電話或者視訊線上會議，針對臨床收案、資料統整與分析、論文撰寫方向及分配做定期的討論，在這其中我學習到團隊合作以及溝通協調的重要性，因為若只有單一研究單位的臨床收案，常常會面臨收案數過少，無法代表整個疾病的母群體，所以跨研究單位的合作性臨床研究就對於增加研究收案數量會有很大的幫助，像歐盟這個團隊光是急診室患者就可以收到約 5,000 名受試者，健康正常的對照組可以收到超過 1,000 名受試者，這樣的收案數量若只以單一研究單位、或單一國家都很困難達到這樣的收案數量，雖然這樣的研究數量相當可觀，但連帶著因為牽涉的研究單位也很多，所以各單位對研究收案的定義、臨床數據整合、檢體運送都必須要有一致的標準作業流程，對於不一致或者收案狀況、定義有問題時就必須隨時提出來討論，共同尋找解決問題的方法，舉例來說，當帝國學院研究團隊在整理數據資料時發現有許多研究單位的臨床資訊缺少很重要的生命徵兆（vital sign） – 包含體溫、心跳、血壓，或者有許多病人並沒有明確的 phenotype（臨床疾病表現型），由於這些是後續研究數據分析相當重要的資料，所以就必須在最後資料統整前做資料的清理與核對，當然這些也都相對耗時、也消耗人力，所以若不是大型研究團隊，恐怕也很難

完成這樣的研究。



每個月研究團隊都會有人代表參與跨盟團隊的會議，針對收案進度，收案相關的問題以及後續資料處理，檢體運送……等研究團隊合作時共同的問題進行討論



▲ PERFORM 團隊的每月月報，顯示各團隊的收案近況

## 6. 2019 年歐洲兒童感染症年會 (European Society of Pediatric Infectious Disease- ESPID) / 跨歐盟 PERFORM 團隊年度成果發表檢討會

歐洲兒童感染症醫學會是歐盟地區規模最大的小兒感染醫學年會，每年都吸引超過五萬人以上歐洲及世界各地的醫師科學家以及相關研究學者參與，今年 2019 年的歐洲兒童感染症年會在克羅埃西亞的盧布亞雅那舉辦，臺灣也有許多小兒感染科醫師，包含臺大黃立民教授、林口長庚黃玉成教授、臺中榮總陳伯彥醫師、馬偕醫院紀鑫醫師和我的恩師成大醫院劉清泉教授都有前來與會，由於歐盟團隊的許多成員都會參加這個年度研討會，所以在會議進行的同時，我們這個研究團隊同時也進行了會中會。PERFORM 團隊的年度成果發表與討論會。藉由這次的機會，我也邀請了我的恩師－指導教授－劉清泉醫師一同來參與這個跨歐盟的研究團隊會議中，會議中報告了目前研究的收案進度，現階段的研究成果，以及後續下階段的研究方向，各研究單位的分工情形，一方向我們更了解歐盟團隊運作的方式，一方面也藉由這樣的交流，我們能夠更知道在這個大型研究團隊中我們的定位，以及可以發展合作的主題，會議中劉教授和 Michael 教授相談甚歡，我們也針對後續可以利用臺灣兒童肺炎感染的病人檢體進行代謝質體學 (metabolomic) 分析進一步討論。



▲ PERFORM 跨團隊研究會議

圖中左至右－臺南護理大學校長黃美智教授、成大小兒感染科劉清泉教授及沈靜芬醫師



▲ PERFORM 跨團隊研究會議

圖中左至右 - 沈靜芬醫師、帝國理工學院 Michael Levin 教授、成大小兒感染科劉清泉教授



▲ 帝國學院小兒感染研究團隊合影



▲ ESPID 會議，遇到臺灣來的兩位非醫師研究學者

自左到右，陳信偉研究員、沈靜芬醫師、劉士任教授（兩位都是國家衛生研究院感染症與疫苗研究所研究員，藉由國際會議發表他們實驗室團隊所研發的疫苗技術）

### (三) 心得

#### 1. 臨床研究部份：

英國雖地屬於歐洲地區，但是它的醫學研究往往都不是局限在本國或者歐洲境內，在倫敦帝國學院裡的醫學研究甚至很多是與非洲國者或者位處於東南亞的熱帶國家相關的疾病，像是瘧疾、伊波拉病毒、肺結核、愛滋病……等等。雖然這些可能跟當初十七、十八世紀英國曾輝煌的日不落帝國的殖民地歷史有關，再者英國研究學者積極向海外拓展研究，爭取世界級的慈善醫學贊助如比爾與美琳達·蓋茨基金會（Bill & Melinda Gates Foundation），也是導致它的海外合作資源廣泛，而且擁有國際級研究的原因之一。臺灣雖然也只是西太平洋的一個小島而已，但若我們在做研究的時候，能夠學習像英國一樣，逃脫本島地理限制的框架，放眼更大的格局，或者極積的參與國際合作，應該可以爭取到更多的研究資源，才能真正的與世界級的研究接軌。

另外，我參與英國的研究團隊強項是臨床收案大，生物資訊數量多、再者與數據分析的生物資訊研究學者連結強，這樣的大型研究規模是世界級的個中翹楚。雖然大數據（big data）分析最早的概念起源於商業行為尤其是企業內部的資料分析、商業智慧和統計應用於後續的適業模式，但目前大數據分析已不只侷限在商業行為或者資料處理，更是一種思維及應用模式。目前在生物資訊部份，由於基因定序的發明和成熟，生物資訊的大數據分析也演然成為醫學研究的趨勢之一，但事實上要像帝國學院這樣建置跨歐盟研究團隊及相關的大數據資料庫的確所費不貲，而且也相當耗時耗力，若就臺灣單一個醫學中心恐怕也無法投入相對應的成本及人力來建置，但我們可以藉由參與歐盟團隊的方式，藉由合作與資源共享的方式，來參與大數據的分析。此外，大數據的精神在利用既有或非傳統資料，從中挖掘出新的解決問題的方式，因此雖然就單一醫學中心我們沒有這樣的大數據，但我們可以由既有、或者過去收案的病人資料，來尋找可以解決科學問題的答案，而且最好這樣的研究是可以應用回臨床照顧病人上，才能夠符合轉譯醫學的精神，免於落入為數據而研究的俗套。

## 2. 醫療服務部份：

此外，英國的 NHS 制度與臺灣的健保制度相當的類似，都是屬於公醫制度。事實上，NHS 也一直被視為是英國的一件國寶，國民的驕傲，和臺灣健保一樣是世界上為數不多的國民免費醫療服務之一，但全民公費醫療作為一項全民享受的基本社會福利，其慷慨需要雄厚的資金支撐，近幾年由於 NHS 多年來經費不足、瀕臨破產奔潰的言論不絕於耳，服務質量下降和醫護人員超負荷工作的抱怨也不曾間斷，每次大選激烈論戰中必有 NHS 經費增減議題，甚至在英國脫歐的大背景下，NHS 系統的醫護人員和科研資源又成為激烈辯論話題。事實上，在英國的醫院以及研究單位待過後便不難發現，非英國的歐盟公民在整個醫療以及研究體系中占有不可或缺的角色，在英國的報紙 - 衛報中指出，在脫歐之前約有 57,000 名歐盟公民在英國 NHS 服務，包括 10,000 名醫師及 20,000 名護士，但英國脫歐後對歐盟公民在英國工作的保障並不明確，使得許多在英國工作的歐盟公民可能會選擇離開，更引發醫療體系爆發護士荒的危機。雖然臺灣沒有英國脫歐這樣的政治議題，但若針對這個問題抽絲剝繭去看，便不難發現英國之所以需要仰賴歐盟公民的醫護人員，主要也是因為醫護人員的超量工作，英國本國人民願意從事醫療職業的意願低落所以導致醫療人員不足，以致於需要其他歐盟公民的醫護人員填補這個人力缺口。公醫制度下如何在合理的給付成本下，不壓榨醫療從事人員，讓醫療保險的收入與醫療給付達到一個微妙的平衡，都需要很大的智慧以及努力，但英國的人力短缺絕對是臺灣健保要引以為借鏡的一個前例。

最後，還是要感謝聖瑪麗醫院以及醫學院教導我、帶領我的 Micheal Levin 教授、指導我做研究的 Jethro Herberg 醫師以及 Myrsini Kafrou 以及整個小兒感染研究團隊，他們熱情又友善的招待我，讓我在人生地不熟的地方還能感受到像在家的感覺，在我一開始什麼程式語言都不會的情形下，一步步地帶領我做研究分析，而且無私地分享他們的臨床資料給我分析研究，也謝謝臨床單位，那些分享臨床經驗給我的醫師，讓我能從不同的人上學到寶貴的經驗。

#### (四) 建議事項

##### 1. 醫療部份：

在英國 NHS 制度下感受最深刻的是它徹底地落實家庭醫師制度，也就是所有利用 NHS 的病人只能去你所註冊的診所（GP）諮詢看病。GP 的角色就是家庭醫師，但英國嚴格規定所有大病大病小病都必須先經過 GP，只有透過 GP 評估後，才有機會被轉診到相關的專科或次專科看診，這樣一來一回相當的耗時，但也減少了病人濫用醫療資源的可能。

相較於在臺灣，除了感冒之外，大部分的人身體若出問題，第一個念頭可能是「我該預約掛號哪一科呢？」，然後走進臺灣各大醫院，各大科門林立，門口諮詢櫃台還可以接受諮詢要看那個科別，那位醫師，所以常常一個發燒三天的病人，已經一發燒看過 A 診所、第二天看過 B 診所或急診室，然後第三天就到醫學中心掛到兒童感染次專科的門診了。

相較於英國 NHS，同樣屬公醫制度的臺灣健保有完全不同的社會文化背景，以及不同的公醫操作模式，甚至於醫療保險制度的規定，但在探討英國 NHS 公醫制度到底好不好？這種制度是否不利病人看診便利度前？我們其實更應該回過頭來檢視，臺灣的健保制度是否太過被濫用、醫療資源分配不均，尤其在城市內往往都不只一個醫學中心、更不用說中型醫院或者診所更是到處林立，病人不只選擇性多，而且不受限制地可以自由的就診，相反的，在偏鄉以及離島地區卻只能靠著公費醫師或者衛生所醫師，而往往這些醫師的流動率極高，病人無法得到穩定持續的醫療照顧。在臺灣的健保議題常引發的議題，或受民眾觀注的重點常是「健保虧損」、「二代健保」、「保費增加」，在醫療人員端受影響點常是「健保核刪」、「醫護人員過勞」。但卻沒有人願意勇敢的指出其實根本的問題在於健保對於病人就醫的權利沒有合理的限制，也就是在臺灣的健保制度下，「病人就醫權利與自由」被無限上綱與高舉，其他限制濫用醫療資源

的責任反而被規類到醫護人員的責任，醫師要減少病人就醫的次數、醫學中心的病人要下轉、醫師使用藥物要符合健保規定，但試問若病人一直不斷求診看病，若又不接受醫師的規勸與治療，只是在到處諮詢、醫療逛街（doctor shopping），這樣醫師又能對這類的病人有何作為及限制呢？臺灣的健保醫療應屬於公共財，讓急重難罕疾病有需要的患者使用，而不是消耗大量資源在一般輕症，或者浪費在反覆就醫的諮詢個案，但就這樣屬社會公義的責任問題單單只歸責或認定為是醫療從業人員要去教育民眾，要為醫療浪費負責，這實屬不合理，而且更額外增加醫療從業人員的工作負擔，這部份我認為應回歸合理限制輕症患者就醫的頻率或費用，部份回歸社區家庭醫師制度，醫學中心專科或次專科需要轉介才能就醫，才能部份改善輕症浪費醫療資源的問題，也能夠重新教育民眾，並讓民眾建立愛護醫療資源的習慣。

## 2. 研究部份：

國際合作實屬不合易，在設立整個研究、實驗流程時，除了要與歐盟團隊的規定及規格相同，要花許多時間和精神了解歐盟團隊的文件，翻譯成中文，並讓臺灣原單位的研究人員了解研究收案的條件及流程，這中間需要許多溝通與協調、甚至有許多跨國的文件簽署以及運送，許多事情都是過去沒有人有經驗，需要從頭摸索學習的，但臺灣研究單位多數比較在意是否能夠立即有研究成果發表，或者是否能獨享自己的研究成果比較在意，這樣的思維就很難跳脫臺灣本島的框架，雖然我們現在做的合作研究可能無法在短期內有大量的研究成果產出，但對於站上國際視野，與國際級的研究團隊合作，將來後續的研究發展仍是無限可期的，這部份我認為應該還是要多鼓勵年輕的研究學者出國進修，不論是臨床或研究部份，都能夠看到不一樣的國際視野，回過頭來也才能夠知道自己的優劣，調整自身的研究內容，繼續精進。