

出國報告（出國類別：進修）

2023 年澳洲研習微生物實驗室自動化建置 評估與臨床檢驗新進展進修心得報告

服務機關：高雄榮民總醫院/病理檢驗部臨床檢驗科

姓名職稱：陳綺鄉/醫事檢驗師

派赴國家：澳洲

出國期間：2023/7/16-2023/9/9

報告日期：2023/10/3

摘要

本次進修於澳洲雪梨 Kirby Institute、Westmead Hospital 及 Douglass Hanly Moir Pathology 參訪。學習目標:微生物實驗室自動化建置及效益評估及分生檢驗技術。傳統檢驗流程複雜，自動化困難，近年有新發展，但需投入巨大預算，原本高檢驗成本的微生物檢驗，在成本效益上雪上加霜，但因應後疫時代、醫療量能成長及人力資源寶貴等因素，自動化規劃有其必要性。建議事項:(1)本部已具備自動化實驗室之部分設備，可分階段建置，第一階段改善運送容器為自動化做準備。第二階段自動化劃片機及智能溫箱預算編列，第三階段編列自動點菌機及自動調菌液機，三階段建置完成後能接受外部檢驗增加規模經濟，提升自動化設備投資效益。(2)評估以 KOH-CFW mount 方法替代傳統方法(3)評估 uro-quick screening system 方法可縮短 TAT。

關鍵字

微生物全自動化實驗室、分子生物檢測、智能化醫學實驗室管理與進展

目次

一、目的.....	4
二、過程.....	4
三、心得及建議.....	9
附錄.....	11

一、目的

臨床微生物檢驗是一個仰賴高度人力與經驗的工作，工作內容繁雜且人才培育耗時，自動化過去被認為十分困難，在近幾年也有突破性的發展，伴隨著臨床服務項目擴展及檢體量持續增長，實驗室自動化已成為實驗室發展的目標和趨勢。

本次學習目標有下列幾項:

- (一) 微生物實驗室自動化建置評估，提升檢驗品質與量能。
- (二) 醫療經濟效益評估。
- (三) 分生室檢驗技術學習。

二、過程

這次出國進修，選擇了位在澳洲雪梨 Westmead Hospital、Douglass Hanly Moir Pathology 兩家微生物實驗室及新南威爾士大學柯比研究機構參訪，以下為進修過程介紹

(一)微生物實驗室自動化建置評估與醫院參訪:

在醫療保健環境下，實驗室自動化已經成為一個不可忽視的趨勢。這一趨勢的出現是因為檢體量持續增加、預算有限以及人力資源珍貴等多種因素，實驗室面對這些挑戰，在提高生產力的同時還需確保檢驗分析的品質。為了應對這挑戰，本部臨床檢驗科在幾年前引入了自動化軌道系統，實現了全自動化實驗室。這一系統覆蓋了整個檢驗過程，從抽血、離心、檢體分類，一直到檢驗和報告的產生，實現了全自動化的實驗室。這些改進極大地提高了實驗室的生產力和檢驗分析的品質，同時節省了寶貴的人力資源。

目前微生物實驗室也面臨相同的挑戰和改變的契機。過去，微生物實驗室的檢驗流程主要依賴手工操作，檢體需培養三天才有報告，而且檢體種類多元，運送容器條件不同，分析檢驗過程也各不相同，因此自動化一直被認為是困難的，然而近年來的兩個突破性發展讓全自動化微生物實驗室成為現實。

首先是 E-SWAB 標準化的檢體收集容器的出現，這種容器的標準化使其更適合將各種不同種類的檢體，簡化成試管液態的容器，檢體更易於運送及保存，研究顯示可提高細菌培養的病原體培養率，且適合集中放置到自動化接種儀器系統執行。第二是

MALDI-TOF 技術應用到微生物領域，簡化了細菌鑑定的過程，能夠在短時間內提供精確的結果。這一技術還可以透過機器手臂操作，有效地替代繁瑣的手工操作，提高了效率和一致性，MALDI-TOF 鑑定設備是我們目前實驗室現有的儀器，目前由人工挑菌到檢測玻片上，未來可配合微生物全自動化建置。

2021 年申請出國計畫時台灣還沒有醫院進微生物全自動化檢驗系統(TLA；total laboratory automation)，2022 年台大醫院及 2023 亞東醫院陸續建置 TLA 實驗室，然而這是需投入很大預算，希望藉由這此的參訪國外自動化實驗室的經驗，當作我們自動化推動與否的各項參考。目前市場上有兩大微生物全自動化系統(TLA；total laboratory automation)，分別是 WASP Lab 和 BD Kiestra 系統。兩大系統都包括樣本自動培養基無菌劃線機、培養基軌道運輸、智能溫箱及數位影像系統、自動點菌功能和自動調菌機。自動培養基無菌劃線機技術自動接種檢體，簡化實驗室重複性極高又容易出錯的流程，同時能確保接種流程的一致性和品質。TLA 還配置了高解析度攝影機，能夠定時拍攝培養基的圖像，醫檢師透過影像系統進行判讀，並提供遠端查看的功能，在疫情期間也能減少工作同仁的暴露與最少人力維持實驗室運作。

微生物**自動培養基無菌劃線**取代傳統人力接種。減輕同仁重複性工作，降低錯誤率，確保劃片品質、提高操作員的安全性。**智能溫箱及數位影像系統**可以按照預設的條件設定培養溫度和氣體條件。接種後培養基可以自動被送到工作台，供醫檢師進一步判讀與鑑定。**數位影像系統**能夠定時拍攝培養基的圖像，拍攝方式會根據培養的不同類型而有所調整。取代傳統需要手動調整培養基的角度觀察細菌生長情況。這些圖像可以儲存在電腦上，供遠端查看，也可以查詢過去的培養結果。這對於比較不同天數的生長情況很有幫助。同時存儲的圖像也可以用來培訓新進人員，或者在有結果疑慮時提供證據，確保實驗室的檢驗結果符合標準和要求。過去自動化停滯在**自動培養基無菌劃片機**階段，在台灣已經推動數年，也有 10 幾家實驗室採用，本院於 2009 年曾經評估是否引進此設備，但因為檢體量規模不大而未進行推動。然而**自動點菌功能和自動調菌機**於 2023 年開始引進台灣，覆蓋了整個檢驗過程的微生物全自動化實驗室問世，是當前醫療保健領域不可忽視的趨勢，長期有助於提高效率、降低成本，同時應對檢體量增加和人力不足的挑戰。

自 1990 年開幕，本科致力改善實驗室工作流程，推動實驗室自動化，鑒於傳統鑑定繁瑣，品質不易把關，於 2005 年採用 Vitek 2 鑑定及藥敏系統，並於 2006 年建置 LIS 資訊系統，全面無紙化作業，報告自動傳輸避人員誤植，更於 2015 年率先使用 MALDI-TOF 鑑定系統，於培養 24 小時後先提供初步鑑定報告，大幅縮短醫師等待報告時間，臨床微生物學實驗室的幾個組成已部分實現自動化，應對日益增加的檢體量和人力不足的挑戰，自動化將繼續扮演著關鍵角色，評估建置 TLA 實驗室的可行性。以下是參訪情況說明。

■ Westmead Hospital 自動化實驗室參訪:

Westmead Hospital 是雪梨 Westmead 市區的一家主要公立醫院。它是新南威爾斯州最大的醫院之一，也是處理複雜醫療病例的主要轉診中心。大約 1000 床，微生物檢驗包括細菌培養、分生檢驗，細菌培養檢體每月大約 1000 件 (包括 300 件尿液檢體、350 件 swab 檢體、250 件痰液檢體、80 件糞便檢體)。病檢中心有 120 位醫檢師，微生物科有 40 位，提供 24 小時服務，於 2015 年建置 BD Kiestra™ Inoqula Sample Processor 自動化接種系統，節省大約 10 名的全職人力。於新冠疫情期間有部分人力在家工作，透過影像系統在家判讀細菌培養基，只需部分人力於實驗室進行菌種鑑定及藥敏試驗，並規劃持續添購 BD Kiestra™ IdentifA 自動選菌配置菌液及自動點菌在質譜儀。除了自動化系統，有其他值得參考的地方包括尿液培養前先利用 uro-quick screening system 篩選，有 70% 尿液陰性病人陰性報告可以及時發出。實驗室分子生物檢驗種項目很多包括 BD MAX ExK TNA-3、BD MAX-Enteric parasite panel、BD MAX C. diff 及 BD MAX Enteric Viral panel 提供快速的分子檢驗結果。特別的是實驗室採用 MetaSystems 自動閱片 GRAM STAIN 結果連線發報告，即將應用在 Acid-fast stain 的染色結果判讀。

■ Douglass Hanly Moir Pathology 檢驗中心參訪:

Sonic Healthcare 是澳洲、德國和瑞士最大的檢驗醫學病理學中心。實驗室擁有 1300 多名專業病理醫師和數千名檢驗師及技術人員。Douglass Hanly Moir Pathology 屬於 Sonic Healthcare 集團，位在北雪梨，提供的服務包括：生物化學、細胞病理學、遺傳學、血液學、組織病理學、免疫血清學、微生物學、分子病理學，在新南威爾士州

擁有 500 多個檢體收集中心，一年 365 天，24 小時運作頗具規模。這是一家每日有 8000 個檢體的實驗室，有醫檢師約 30 名 24 小時三班制提供服務，儀器設備有 6 台 BacT/ALERT VIRTUO system、2 台質譜儀及 8 台 Vitek 2 system，服務量非常大的實驗室，其中以尿液為最大宗，他們以 In house 方法先利用自動化儀器將尿液檢體加到 96 well 內含 Brilliance UTI Tray chrom agar 進行初步篩選，可以初篩 70% 陰性的尿液檢體，陽性培養再按照傳統流程進行鑑定與藥敏測試。

另外還看到以 KOH-CFW mount (calcofluor white)方法替代傳統 10 % KOH 檢測真菌菌絲敏感度不佳的問題，KOH 為中強鹼性溶液，可溶解蛋白質組織，包括角蛋白，並使其透明，軟化，是初步鏡檢真菌感染的染色方法，傳統使用 10 % KOH mount 直接顯微檢查皮膚、頭髮、指甲是否有真菌菌絲感染，由於背景透明不易觀察需要有經驗的醫檢師才能判斷，KOH-CFW mount (calcofluor white)，加入 calcofluor white 染料會與真菌幾丁質 (chitin)和纖維素 (cellulose) 上的 1-3 β 和 1-4 β 多醣結合結合，在藍光或紫外光下產生綠色螢光有助於觀察，使得真菌菌絲更容易被檢測出來，提高檢出率協助臨床醫師快速診斷。



(二)醫療經濟效益評估

我主要在新南威爾士大學的柯比研究機構的衛生經濟學和衛生系統研究組中，與衛生經濟學家 Sophy Shih 博士和 Huei-Juan Wu 博士生學習關於醫療經濟效益評估方法。柯比研究機構隸屬於新南威爾士大學的醫學研究機構(前身為 HIV 流行病學和臨床研究中心)，柯比研究機構成立於 1986 年，最初的研究重點是愛滋病毒/愛滋病，目前研究範圍已擴大到包括病毒性肝炎、性傳染病和其他傳染病，致力於消除全球傳染病，為高危社區開發健康解決方案。我主要以《Methods for the Economic Evaluation of Health Care

Programmes》教科書作為學習醫療經濟效益評估的基礎。身為臨床檢驗背景的醫檢師，對於健康經濟學和經濟評估這一領域相對陌生。經濟評估的目的是在有限的醫療資源下，協助決策者在不同的方案間，考慮實證療效、資源耗用和成本等因素，做出適當的選擇。常見的經濟效益評估可分為成本效果分析（cost-effectiveness analysis, CEA）、成本效用分析（cost-utility analysis, CUA）和成本效益分析（cost-benefit analysis, CBA）等三種方法，其主要區別在於它們衡量健康效益的方式不同，但在成本評估方面並無區別。在醫療資源有限的實際情況下，成本效益分析可以應用於各種醫療決策，包括評估新藥品、新技術以及臨床實踐的效益與成本比較。這一領域的學習對於我來說確實是一個挑戰，但我期望透過此次學習，未來能在臨床檢驗領域中做出更實際的應用。

另外我也參與 Huei-Jiuan Wu 博士的研究論文討論，Huei-Jiuan Wu 博士的研究題目是「評估在台灣特定族群中，結合 POCT 檢測和抗病毒藥物（DAA）治療，以消除 C 型肝炎的影響和成本效益」隨著抗病毒藥物的發展對 C 型肝炎的治療是一個重大突破，相較於過去傳統干擾素治療方法，具有更高的療效和較少的副作用。在台灣，自 2019 年起，全民健康保險計劃已對所有 C 型肝炎患者提供 DAA 的醫療費用核銷，並自 2021 年起，無需轉介至專科醫師的情況下也可以開立處方 DAA。開始使用 DAA 的關鍵在於 C 型肝炎的診斷。然而，在男男性行為者（MSM）中，獲取 C 型肝炎檢測的機會存在不平等。HIV 陰性的 MSM 較不太可能接受 C 型肝炎測試，因為他們參與健康服務的程度較低，相對於 HIV 陽性的 MSM 且正在接受治療，他們也面臨 C 型肝炎感染的風險。將 C 型肝炎檢測和治療相關的成本分為三個類別：C 型肝炎診斷成本，包括接受 HCV 抗體檢測和 HCV RNA 檢測所涉及的成本。丙型肝炎治療成本：包括治療前評估的成本、治療過程中的醫療費用以及與治療後評估相關的成本。C 型肝炎管理成本：這是男男性行為者（MSM）被診斷患有 HCV 或經過治療後，追蹤其肝纖維化狀況所需的成本。成本數據是從台灣國民健康保險的健康服務報銷計劃、台灣國民健康保險的藥物效益和核銷計劃，或使用台灣國民健康保險研究數據庫中的已發表文獻提取。計劃著重在 HCV 和 HIV 檢測策略及治療，採用擴大即時護理（point of care POC）技術，加強 HCV 和 HIV 感染檢測並降低死亡率和發病率。

(三)分生室檢驗技術學習

我在柯比研究機構也參與(1)「Single cell RNA Sequencing analysis」working shop，scRNA-seq 分析是一種高度精細的基因表達分析方法，讓研究人員了解單個細胞層面上的基因表達。組織的組成通常都是具高度異質性的，例如血液組織就包含了紅血球、顆粒性白血球、淋巴球、單核球、血小板……等多種細胞。傳統的定序服務是將大量細胞混合在一起，進行核酸萃取以及定序檢測，因此看到的基因表現都是來自所有細胞的平均值，掩蓋了細胞異質性，甚至會遺漏了稀有細胞的資訊。而透過單細胞定序檢測，可以清楚知道每顆細胞的基因表現結果，揭露細胞異質性。scRNA-seq 廣泛應用於多種生物學和醫學研究領域，包括腫瘤學、免疫學、神經科學、發展生物學等。實驗步驟：scRNA-seq 實驗先分離細胞、RNA 提取、RNA 反轉錄、DNA 片段生成、高通量測序和數據分析等步驟。數據分析是最困難的關鍵部分。包括數據處理、細胞質量控制、基因表達量的估計、細胞群集分析、差異基因鑒定、細胞軌跡建模等。需使用各種生物資訊學習工具和軟體來處理和解釋大量的 scRNA-seq 數據。目前尚未廣泛應用在臨床檢驗上，但在科學研究和醫學研究中具有廣泛的應用前景。(2) HLA-B57:01 等位基因藥物基因檢測，HLA (human leucocyte antigen) 人類白細胞抗原，為 6 號染色體短臂一段約 3.6M 參與免疫反應的多態性區域。與 HLA 相關的疾病多達 100 多種，例如自體免疫性、免疫缺陷、過敏、感染及代謝性疾病等，也與器官和骨髓移植，藥物嚴重不良反應相關。研究顯示帶有 HLA-B*57:01 allele 等位基因的人對愛滋病治療藥物 Abacavir(阿巴卡韋)有過敏的風險，不建議用於治療 HLA-B*57:01 等位基因陽性病人。傳統的 HLA 分型以血清學和細胞學方法為主，HLA 基因分型技術是近年來發展的分子生物學技術無需繁瑣的 DNA 提取程序，新一代測序數據分析進行 HLA 分型可獲得小至單個 SNV 基因型的多態性準確性更高，使用 LAMP Human HLA-B57 :01 Direct detection KIT 檢測 HLA-B57:01 等位基因，目前臨床無提供此檢驗項目，會與感染科討論是否有此檢驗需求。

三、心得及建議

(一)心得

感謝院部長官、部主任與科主任的支持，讓我有機會到澳洲學習，看看其他國家醫檢師的工作樣貌，其實從出國申請、出訪醫療機構徵詢、申請通過到順利出訪，這過程就開

始不斷的學習，不論在異鄉的生活體驗、專業知識、友誼建立等都是無價珍貴的學習體驗。

在 Kirby 研究機構發現目前澳洲政府及其他國家已經開始利用 POCT 檢測的便利性與準確度高的特性，應用在醫療不易普及的偏鄉地區，針對 HIV 族群 POCT 及時檢測快速提供檢驗結果，及時投與藥物治療，對於防治疾病的傳播有很大的幫助。另外針對特殊族群或醫療不易普及的偏鄉地區，提供以乾血標本採集卡(Direct blood spot sample collection unstructions)，由受檢者自行在家收集檢體後郵寄至指定實驗室，類似台灣的 HIV 篩檢匿名網，但是受檢者可以不需要親自到篩檢機構抽血，可提高民眾篩檢意願，更積極防治疾病的傳播。

微生物自動化實驗室建置適合在單日檢體量約 300 件到 2000 件的實驗室，檢體量每日 800-100 的 Westmead Hospital，利用全自動化改善節省了 10 名全職人力，但是單日檢體量約 8000 件檢體的 Douglass Hanly Moir Pathology，若要全自動化需投入好幾套設備，在預算及空間上有困難，因此未採購全自動化儀器設備。本院檢體量單日平均約 250 件，每年以 2 % 的速度穩定增加，在人力資源及成本考量下，微生物實驗室軌道建置為本部之中長期的規劃，且符合智能化與精實管理精神。

(二)建議

- 1.微生物自動化實驗室建置**可分階段進行**，吸取同儕醫院建置經驗、降低一次性大改造的陣痛過程與巨額資金投入。全自動化實驗室優點包括，取代重複性人為操作步驟、人力資源優化，檢驗標準化和降低員工風險，降低繼代培養需求節省成本，提升報告時效，防止人為錯誤，每個檢體都可以追溯，假陽性或假陰性結果，選擇錯誤的培養基、貼錯標籤和檢體交叉污染。優點包括，投資本成本昂，醫檢師需重新學習從影像判讀鑑定菌種經驗，需考量儀器故障之備援機制需建立。**初期可以先進行微生物檢驗容器改為 e-swab 收集運送，其優點為 e-swab 對於檢體的釋放效果較佳，可提升檢體的檢出率，e-swab 可為下階段之實驗室自動化預做準備，所有檢體種類皆可進入自動劃線機當中，發揮最大效益。e-swab 運送檢體品質可維持室溫 48 小時，可為未來擴大經濟規模，接受委外檢體服務最重要之檢體運送品質，缺點為容器成本增加。**
- 2.微生物科實驗室會評估真菌菌絲螢光快速鏡檢方法。
- 3.可接受國外醫檢師至本院交流臨床技能與訓練機會，有助於開拓本部醫檢師與國際交流合作之視野。

附錄

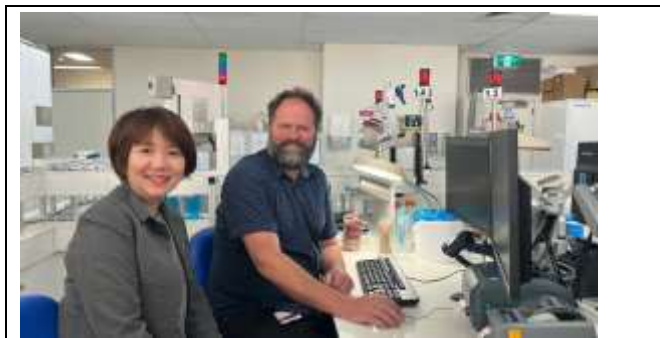


圖 1: 在 Westmead Hospital 與 Mitchell. 醫檢師合影



圖 2: Westmead Hospital 自動化實驗室軌道運送培養基至溫箱

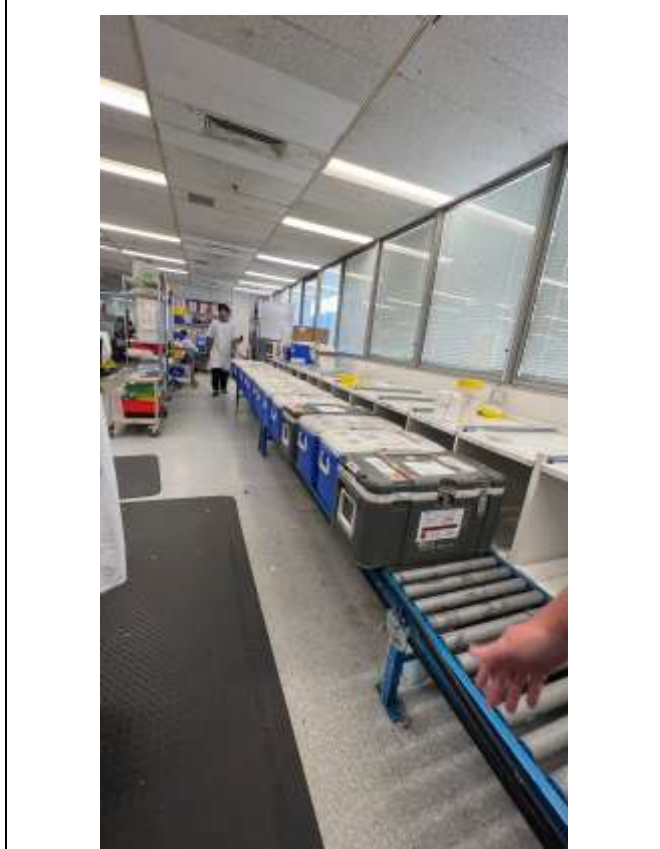


圖 3: 每日從雪梨各地運送到 Westmead Hospital 實驗室的檢體



圖 4: Westmead Hospital 自動化實驗室智能化溫箱



圖 5: Douglass Hanly Moir Pathology



圖 6: Douglass Hanly Moir Pathology 實驗室



圖 7: Douglass Hanly Moir Pathology 工作平台

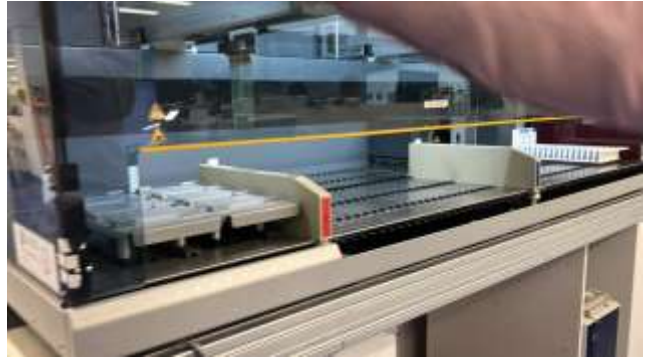


圖 8: 利用自動化儀器將尿液檢體加到 96 well 內含 Brilliance UTI Tray chrom agar 進行初步篩選可以初篩



圖 9: 新南威爾士大學 University of New South Wales (UNSW)



圖 10: 新南威爾士大學校園