

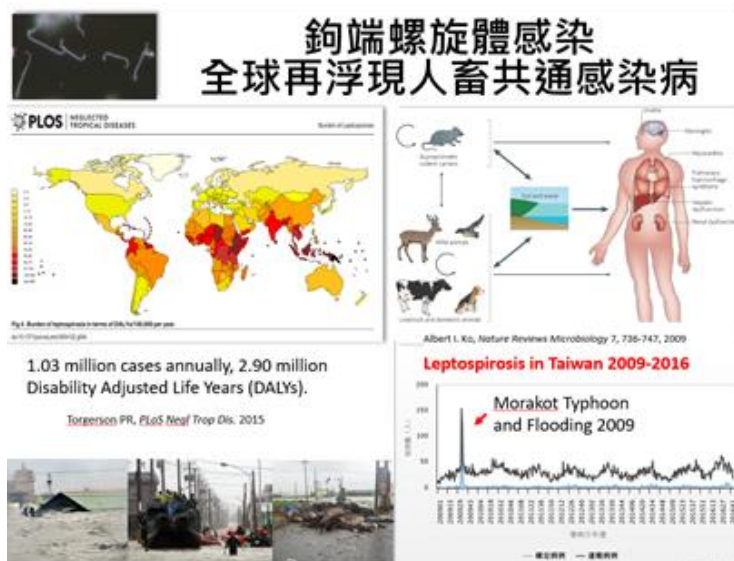
建立診斷鉤端螺旋體感染症到探討全球不明原因腎病

背景與目的

鉤端螺旋體病是一種新興及再浮現的人畜共通感染疾病，發生在熱帶和亞熱帶地區，亦為全球最常見的人畜共通感染病。在台灣，自 1970 年以來，病患出現發燒、黃疸、急性腎衰竭及多重器官衰竭，並伴隨迅速死亡。症狀類似敗血性休克，但所有細菌培養病毒檢查為陰性且高階抗生素藥物治療均無效，深為內科住院醫師的疑惑。由於缺乏診斷工具，鉤端螺旋體病在台灣一直被忽略。

在 1996 年，楊智偉醫師在腎臟科病房首先發現並診斷此急性腎損傷患者為鉤端螺旋體病。自首例病例報告以來，此全球再浮現的鉤端螺旋體感染症受到台灣醫療界的注意，因此確診的鉤端螺旋體病病例數在台灣迅速增加。於 2000 年，衛生福利部疾病管制署建立監測系統，且於 2004 年將鉤端螺旋體病列入台灣法定傳染病。長庚腎臟醫療團隊多年來提醒臨床醫生當病患患有發燒、黃疸和急性腎損傷找不出致病原菌時，應該要考慮鉤端螺旋體感染，因為及時治療可以顯著即刻挽救患者的多重器官衰竭。

鉤端螺旋體感染可能是不明原因慢性腎臟病的危險因子，從 CKDu 盛行率發生地與鉤端螺旋體感染率高重疊地區發現尼加拉瓜和斯里蘭卡不明原因慢性腎臟病好發區域與鉤端螺旋體感染的地區重疊。目前預防不明原因慢性腎臟病是一個全球性重大議題。針對不明原因慢性腎臟病檢體進行驗證，建立鉤端螺旋體菌慢性腎臟病感染的實驗動物模式，以證實鉤端螺旋體感染與不明原因慢性腎臟病的關係。因此對於慢性鉤端螺旋體菌感染引起慢性腎病之機轉及引起不明原因腎臟病是目前重要的影響因子。因此應建立鉤端螺旋體快篩服務及醫療診斷，以提高對於鉤端螺旋體菌感染之醫療診斷。



問題確立
與
對策措施
擬定

鈎端螺旋體病之臨床表現差異很大，輕者似一般感冒，重者則出現黃疸、肝腎衰竭、出血及血管病變、甚至意識喪失。如引發多重器官衰竭，會導致極高死亡率。因此，儘早的發現診斷，和即時正確的用藥，可以戲劇性的改善死亡率。因此建立標準診斷治療流程，是達到降低死亡率與提升品質管理的重要推手。遵從準則，可檢視各項流程是否達到目標。

一、快篩提早診斷拯救重症病患

二、擬定標準化診斷流程

(一) 早期診斷與接觸史辨識：

早期在台灣鈎端螺旋體的感染是一個常被忽略或是低估的會導致及下應腎衰竭更甚至多重器官衰竭的感染症。腎臟科團隊於早期即統整出最常在確診鈎端螺旋桿菌的病人的症狀，包含發燒(95.5%)、急性腎損傷(86.4%)、肌肉痠痛(72.7%)及黃疸(63.6%)。藉由早期辨識出典型的三個症狀(clinical triad)：發燒、急性腎損傷及黃疸，來幫助臨床端可以儘早識別出可能的病人。

另外追溯可能的接觸史或是當地流行狀況也可幫助早期辨認。本院透過世代研究發現：45%確診病人有明確接觸史或是職業暴露，27%病人是在當地發生水災後染病。另外包含有不明原因多重器官衰竭、不明原因慢性腎病患者等，也都是臨床端可以懷疑有鈎端螺旋桿菌感染的情境。

(二) 血清快篩檢驗：

臨床端包含有急診，普通病房和加護病房等單位。在發現有可能接觸史或是符合典型的症狀之病人後，隨即可聯絡腎臟科研究團隊。腎臟科研究中心會協助指導臨床端留取檢體後送至研究中心進行血清快篩檢驗。

(三) 治療作業準則與通報：

研究中心進行血清快篩檢驗後確認陽性病患後，聯絡臨床醫師儘早開始給予正確抗生素治療。

1. 對於輕症病人採口服的去氧羥四環素 (doxycycline) 100mg BID 三天。
2. 對於懷孕的輕症確診病患或是小於八歲的孩童則可以採用阿奇黴素 (Azithromycin) 治療 500mg QD 三天。
3. 對於中重症病人則建議給予第三代的頭孢子素(ceftriaxone) 2g QD 或是潘尼西林(penicillin) 1.5 mU Q6H 或氨苄青黴素 (Ampicillin) 1g Q6H。後續也會提醒臨床醫師送驗疾管署採檢和通報程序。

<p>對策執行</p>	<p>依診斷作業流程執行：</p> <ol style="list-style-type: none"> 一、病人在發病後，至門急診，如有符合發燒、黃疸、急性腎功能衰竭三大症狀，且發病前一個月，曾經食入或接觸受感染動物之尿液或組織污染的水、土壤、食物，具潛在性暴露之職業，包括：農民、漁民、下水道工人、屠宰場工人、畜牧業工作者，或臨床醫師高度懷疑感染者，請急診或門診醫師，儘速採集病患血液檢體，聯絡腎臟科鉤端螺旋體實驗室，送檢檢體。 二、實驗室於拿到病患檢體後，於 2 小時內完成檢驗，並且電話聯絡負責醫師。 三、當醫師接獲篩檢陽性通知後，於兩小時內馬上給與正確的抗生素治療。 四、當醫師接獲篩檢陽性通知後，同步通報疾管署並送檢體確認，於 24 小時內會診腎臟科醫師，提供相關的協助與治療。 五、開始藥物治療後，需定期抽血追蹤肝腎功能。 六、如病情改善穩定後，定期回腎臟科門診追蹤。
<p>改善成效</p>	<p>摘要執行成果：</p> <ol style="list-style-type: none"> 一、發現被低估的感染病—鉤端螺旋體病。 二、強化鉤端螺旋體病症狀辨識：發燒、黃疸、急性腎衰竭。 三、參與行政院衛生福利部疾病管制署《鉤端螺旋體病臨床症狀、診斷及治療指引(第二版)》之編寫。 四、成功推動鉤端螺旋體病成為法定傳染疾病。 五、推動衛福部建立快篩機制。 六、全鉤端螺旋體細菌基因體定序臺灣特殊血清型- NEJM 比對拯救加州小男孩。 七、了解鉤端螺旋體腎病急性及慢性腎臟病分子及免疫機轉。 八、建立慢性腎臟感染造成全球原因不明腎病之一理論基礎。 九、2019 年發表鉤端螺旋體與腎臟之國際專書《Leptospirosis and the Kidney》。 十、研究團隊成果獲腎臟專科教科書：Brenner and Rector The Kidney, 10th, 11th Edition，專章引用。 十一、國際腎臟學會 ISN 全球 15 國腎臟病防治借鏡台灣經驗。 十二、向全球推廣認識鉤端螺旋體病，探討慢性鉤端螺旋體病是否為全球原因不明慢性腎臟病(CKDu)的原因之一。 十三、本土鉤端螺旋體菌全基因組完整解序 (L. santarosai 為全球第一全基因組序列)。

十四、快篩機制拯救病患存活率全球第一(納入教科書及診療指引)。

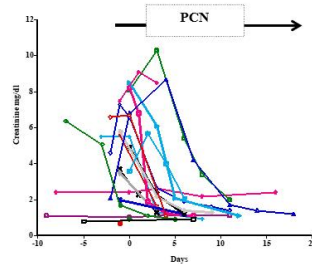
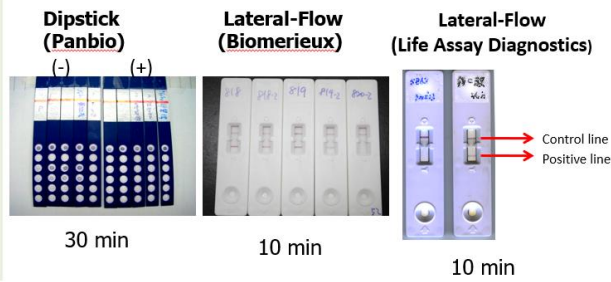
十五、鈎端螺旋體症與腎病論文發表。

Rapid IgM Test Rescues Acute Leptospirosis Patients

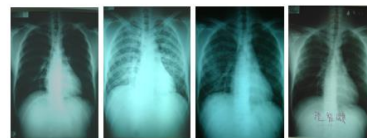
2000-2022

協助臨床醫師從急診、加護病房及門診等疑似符合鈎端螺旋體感染病患進行血清IgM快篩數量達1215位，快篩陽性病患為66位，陽性率為5.4%。

藉由上述合併典型臨床症狀和血清快篩檢驗早期給藥，林口長庚腎臟科團隊研究發現能有效減低死亡率 (Yang HY, Yang CW Shock 2012)。



Effect of Penicillin



結論

- 一、本院腎臟科教授楊智偉於1996年診斷急性腎損傷重症患者是肇因於「鈎端螺旋體」感染，自此受到全球醫界關注。每年約有100萬例，尤好發於水患後的地區。
- 二、協助建立台灣鈎端螺旋體病診療準則，並提供快篩檢測，讓醫師能即時診斷及早期治療，達到領先全球的「零死亡率」。團隊也致力探討鈎端螺旋體感染引起急慢性腎病的機轉，完整全基因解序本土鈎端螺旋體菌組，率先解開先天性免疫感染腎病機制與腎臟纖維化關係，及引起不明原因腎病的可能性。
- 三、除了建立慢性腎臟感染造成不明原因腎病的理論基礎，獲得腎臟學界重視，楊志偉醫師並擔任國際腎臟醫學會要職，致力推廣台灣腎病防治經驗至全世界。
- 四、2022年參與生策會國家生技醫療品質獎(SNQ)榮獲銅獎及國家品質標章。

臺灣鉤端螺旋體感染與急慢性腎病

從臨床發現到探討分子致病機轉的長庚經驗到全球腎病展望

臨床研究

1. 臨床診斷與病例報告:
1996年林口長庚腎科診斷;發燒,黃疸,急性腎衰竭
為常見病徵
Am.J.Kidney Dis. 30:840-845, 1997
Nephrol. Dial. Transplant 14:193-195, 1999
2. 疾病管制署列入通報-2000年
3. 列入法定傳染病:2004年
4. *Nephrol.Dial. Transplant* 14:193-195, 1999
5. *J. Formos. Med. Assoc.* 104: 50-53, 2005
6. *J. Nephrol.* 18: 45-53, 2005
7. *World J. Gastroenterol.* 11 (35): 5553-56, 2005
8. *Shock.* 38(1):24-9, 2012
9. IgM 快篩協助診斷多重器官感染病患:
監察院要求衛福部建立快篩機制,降低死亡風險。
10. 證實人類慢性感染存在
AKI to/on CKD影響腎功能引起慢性腎病之可能性
Plos Neglect. Trop. Dis. 9(10): e0004105,2015
Biomedicines 10(10), 2338, 2022
11. Chronic kidney disease of unknown etiology.
Nephron, Oct, 2022.

Review papers

1. *Nephrol. Dial. Transplant* 16 Suppl 5: 73-7, 2001
2. *Chang Gung Med J.* 30(2):109-15, 2007
3. *Kidney Int.* 72(8):918-25, 2007
4. *Kidney Int. Suppl.* 7:88-106, 2017
5. *Nephron.* 138(2):129-136, 2018
6. *Membranes.* 12(3), 300, 2022

Industrial application

1. *J Photochem. Photobiol. B-Biol* 198:111560, 2019;
2. *The 19th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS)*, June 2017

基礎研究

1. 腎病致病機轉:探討鉤端螺旋體外囊膜蛋白引起腎間質腎炎及纖維化之分子致病機轉
J. Am. Soc. Nephrol. 11(11), 2017-2026, 2000; *J. Am. Soc. Nephrol.* 13,2037-2045, 2002; *Mol. Cell. Probes* 19: 111-117, 2005; *J. Am. Soc. Nephrol.* 17(10): 2792-8, 2006
2. 先天性免疫顯性受體角色:首次提出與感染性腎臟疾病之重要關聯,可能引起腎臟疾病之重要路徑
Nephrol. Dial. Transplant. 21(4): 898-910, 2006;
Kidney Int. 69, 815-822, 2006
3. 腎小管細胞發炎因子表達訊息傳導
Kidney Int. 69 (10): 1814-1822, 2006; *J. Biol. Chem.* 288 (17):12335-44, 2013; *Sci Rep.* 6:27838, 2016
4. 致病分子生物結構功能分析:探討鉤端螺旋體菌與腎臟之交互作用
J. Biol. Chem. 285(5):3245-52, 2010; *Biochemistry* 6:49 (26):5408-17, 2010; *Infect. Immun.* 79(3):1134-42, 2011; *PLoS One.* 12:8(12), 2013; *Sci Rep.* 7(1):8363, 2017; *Biochem. J.* 477: p 4313-4326, 2020; *Sci Rep.* 2021, 11 (1), 1064, 2021; *Int.J. Mol. Sci.* 2021;22 (23):13132
5. 鉤端螺旋體菌全基因體組-從細菌基因體到感染機制之探討臺灣鉤端螺旋體菌全基因定序
Gene. 511(2):364-70, 2012;
Emerg. Microbes Infect. 3:e82, 2014
6. 鉤端螺旋體菌慢性感染實驗動物模式-從動物感染模式到感染機制之探討
J Infect Dis. 218(9):1411-1423, 2018
7. 多種鉤端螺旋體腎臟致病因子
Am. J. Physiol.- Renal Physiol. 320 (5), pp. F1001-F1018, 2021
8. 系統生物學瞭解鉤端螺旋體腎病分子機轉
Microbiol. Spectr. 10(3): e0259521. 2022;
Pathogens. 11 (7):764, 2022

Global Perspectives

1. *Lancet.* 382(9888):260-72, 2013
2. *Kidney Int Suppl.* 8:82-89, 2018
3. *Kidney Int Suppl.* 8:74-81, 2018
4. *Kidney Int Suppl.* 8:64-73, 2018
5. *Kidney Int Suppl.* 8:52-63, 2018
6. *Kidney Int Suppl.* 8:41-51, 2018
7. *Kidney Int Suppl.* 10: p e24-e48, 2020
8. *Kidney Int Suppl.* 10: p e19-e23, 2020