

# 建立診斷鈎端螺旋體感染症到探討全球不明原因腎病

## 一、長庚診斷被忽略感染症

鈎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，鈎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鈎端螺旋體病。自首例病例報告以來，此全球再浮現的鈎端螺旋體感染症受到台灣醫療界的注意，因此確診的鈎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 年將鈎端螺旋體病列入台灣法定傳染病。

## 二、快篩提早診斷拯救重症病患

長庚腎臟醫療團隊多年來提醒臨床醫生當病患發燒、黃疸和急性腎損傷找不出致病原菌時，應該要考慮鈎端螺旋體感染，因為及時治療可以顯著即刻挽救患者的多重器官衰竭。自 2003 年起，腎臟團隊率先使用快速 IgM 篩檢檢測出 9.2% 之不明原因多器官功能障礙急症病患為鈎端螺旋體病，最終採用適當即時的抗生素治療而避免死亡。五年內曾協助臨床醫師篩檢四百四十一位多重器官急症病患，以協助臨床醫師及早診斷及治療。其中四十一位早期診斷病例經疾病管制局確定診斷為鈎端螺旋體感染病患。自鈎端螺旋體快篩服務啟動後避免高致死率。

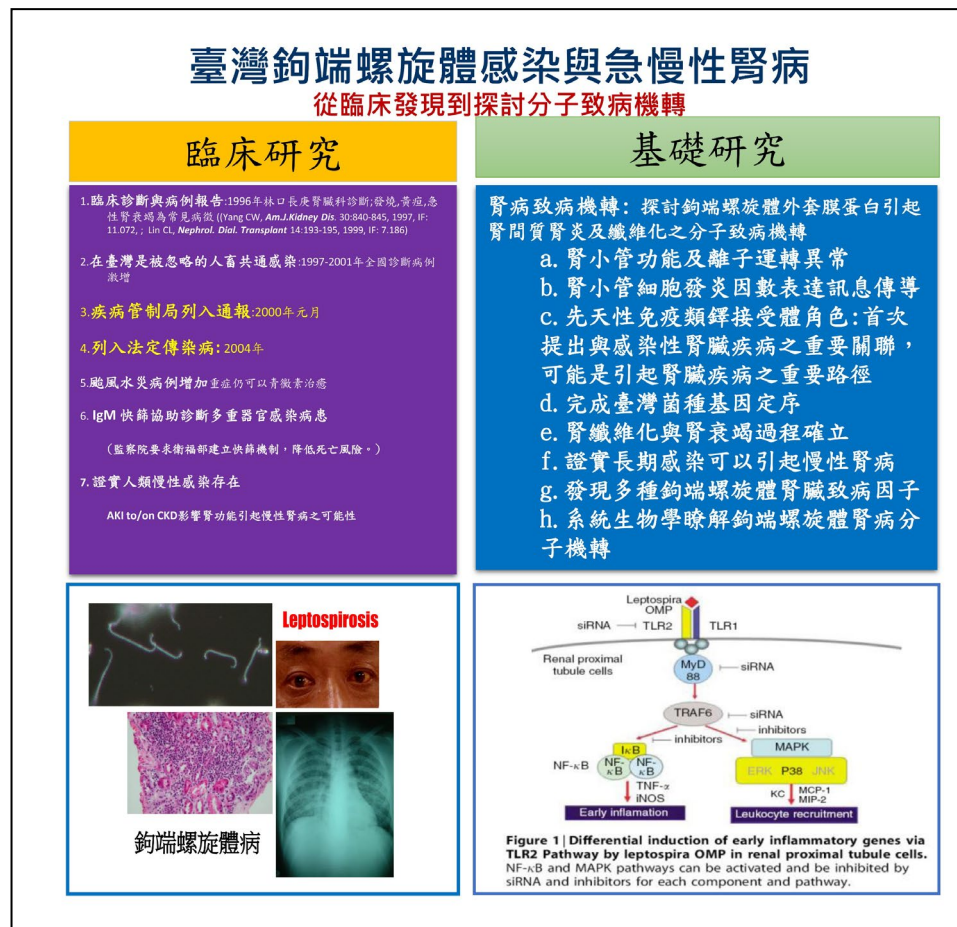
除了與院內醫師合作外，提高臨床第一線的診斷率外。院外也致力於協助行政院衛生福利部疾病管制署多次之教育訓練、規劃及撰寫診療指引。由楊智偉醫師及楊皇煜醫師參與編寫，於 2003 年及 2013 年行政院衛生福利部疾病管制署，分別出版了第一版和第二版的『鈎端螺旋體病臨床症狀、診斷及治療指引』書籍。

## 三、跨領域探討腎病纖維化機轉

長庚臨床醫療暨研究團隊發表鈎端螺旋體病與急慢性腎病相關優質國際論文，範圍涵蓋臨床研究、基礎研究、綜述文章、產業應用及全球腎臟病防治長庚暨國際聯結相關的學術論文

- (1) 鈎端螺旋體感染-從診斷到瞭解致病機轉
- (2) 瞭解腎臟疾病起因的共通機轉-感染性腎臟病之致病機轉及先天性免疫接受體與腎臟纖維化之重要角色
- (3) 致病分子生物結構功能分析：探討鈎端螺旋體菌與腎臟之交互作用
- (4) 鈎端螺旋體菌全基因體組-從細菌基因體到感染機制之探討
- (5) 鈎端螺旋體菌慢性感染動物模式-從動物感染模式到感染機制之探討
- (6) 系統生物學瞭解鈎端螺旋體腎病分子機轉

- (7) 產業應用發展
- (8) 全球腎病展望-全球腎臟病防治之長庚與國際接軌



圖四、鉤端螺旋體病與急慢性腎病之臨床及基礎研究整合

#### 四、首先提出不明慢性腎病的原因

楊智偉醫師研究團隊發現鉤端螺旋體病之感染病史與慢性腎臟病有關 (PLoS Negl Trop Dis., 2015); 並發現鉤端螺旋體病的盛行區域與未知慢性腎臟病 (Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology, CKDu) 高度重疊—皆為炎熱潮溼的農業區, 例如: 中美洲或斯里蘭卡, 且兩者並擁有類似的病理表現和生理變化, 因而進一步推論鉤端螺旋體病可能為未知慢性腎臟病 (CKDu) 的潛在病因。此發現再度強調感染症對腎臟的影響, 有助於廣大農業地帶未知慢性腎臟病(CKDu)的防治。

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, 因此與斯里蘭卡醫院合作, 協助診斷斯里蘭卡腎臟病病患鉤端螺旋體陽性率與腎衰竭之間關連研究(The research article accepted for publication by the Nephron)。

目前預防不明原因慢性腎臟病是一個全球性重大議題。團隊過去對台灣鈎端螺旋體研究與防治的寶貴經驗，於國際腎臟醫學會獲得各國重視，利用國際合作（法國，ISN 國際腎臟學會，ANS 美國腎臟學會），以高通量定序技術進行鈎端螺旋體菌全轉錄體基因分析，並針對不明原因慢性腎臟病檢體進行驗證，並建立鈎端螺旋體菌慢性腎臟病感染的實驗動物模式，以證實鈎端螺旋體感染與不明原因慢性腎臟病的關係。目前本團隊持續探討慢性鈎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之可能性。

## 五、國際連接及全球腎病展望

於 2016 年楊智偉醫師受邀代表台灣參加溫哥華全球腎臟病高峰會，並協助規劃草擬未來 5 至 10 年全球慢性腎病的防治藍圖也提供台灣經驗。2016 年 11 月受邀代表台灣參加芝加哥國際腎臟學會召開的全球不明原因慢性腎病(CKDu)病因探討論壇並演講發表台灣經驗以及鈎端螺旋體菌造成慢性腎病變的可能性。該次發表引起該會成員高度重視與興趣，希望納入鈎端螺旋體菌研究方法成為研究 CKDu 重點之一。楊智偉醫師亦受邀將參加 2017 年 4 月召開之全球 World Congress of Nephrology (WCN) 之 Global Kidney Policy Forum，並主持 WCN 大會感染腎病領域之演講，顯示團隊研究成果已經受到國際重視。

楊智偉醫師獲選擔任全球最大國際腎臟學術組織國際腎臟學會 ISN 理事及執委會委員，推動全球腎病防治之外，也受邀擔任 ISN 國際不明慢性腎臟病合作聯盟檢測組的首席促進者，並共同領導該組建立了全球 CKDu 檢測的最小數據架構。楊教授指導的團隊繼續在全球領導鈎端螺旋體病相關的急性腎衰竭(AKI)和慢性腎病(CKD)

## 壹、鈎端螺旋體快篩服務及醫療診斷

林口長庚醫院自 2003 年起由腎臟研究團隊提供鈎端螺旋體病快篩檢測，並且宣傳教導院內醫師認知這個疾病，迄今檢測 1215 位病患檢體，其中有 66 位確診，協助臨床醫師及時診斷與治療病人。每年新病例數目從每年 2-3 例起逐年增加，2009-2021 年台灣每年至少有 40-90 確定病例發生。顯示本感染症是台灣重要感染疾病。數年來，診斷病例不斷增加顯見國人對此疾病已有正確認識並能提早診斷與及時治療。服務量自 1996 年起至今，始終維持台灣最高量。以 2021 年為例，全台診斷 59 例，其中就有 7 例在林口長庚診斷。

### 一、標準化診斷流程

流程 1:

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。在楊智偉醫師的帶領下，林口長庚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，包含有發燒 (95.5%)，急性腎損傷 (86.4%)，肌肉痠痛(72.7%)，還有黃疸(63.6%)。林口長庚目前後續藉由早期辨識出典型的三個症狀(clinical triad): 發燒，急性腎損傷，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。林口長庚團隊透過世代研

究也發現 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。

流程 2:

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三個症狀 (clinical triad) 病人後或其他可能症狀病人, 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。

流程 3:

研究中心進行血清快篩檢驗後確認是陽性的病患, 會聯絡臨床醫師儘早開始給予正確抗生素治療。對於輕症病人可以採用口服的去氧羥四環素 (doxycycline) 100mg BID 三天。在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。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。

流程 4:

持續基礎研究。林口長庚腎臟科團隊後續在楊智偉醫師帶領下率先發現鈎端螺旋體外套膜 (LipL32) 可以經由 TLR2 受體引發腎臟近曲小管發炎介質上調, 後續導致間質腎炎和腎臟纖維化。纖維化機轉主要透過誘發腎小管細胞的 TGF-beta 1 後促進 excessive extracellular matrix (ECM) 累積。

## 二、鈎端螺旋體快篩檢測服務：

2003 年起建立鈎端螺旋體快篩服務, 協助臨床醫師快速診斷。抽取病人 5 毫升血液, 離心分離病人血清後取 5 微升滴入於快篩試片, 再加入 3 滴緩衝液後靜置直到試片完全流過後, 出現控制線及陽性線或無陽性線 (陰性), 判定時間應在 15 分鐘以內進行。全程皆在生物安全操作櫃 Class AII 中進行 (長庚腎臟醫學研究中心 鈎端螺旋體 BSL-2 實驗區)。

## 三、品管機制：

鈎端螺旋體病之臨場表現差異很大, 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。

基本的目標是：

(1) 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

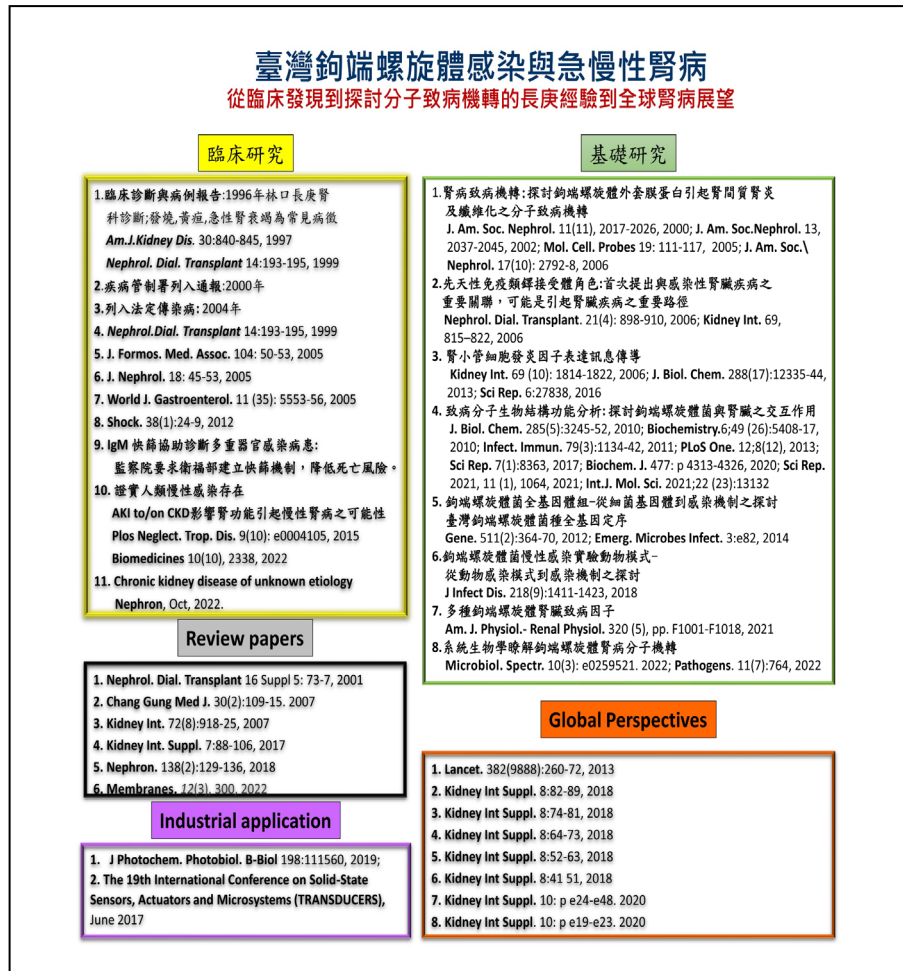
醫師高度懷疑感染者，請急診或門診醫師，儘速採集病患血液檢體，聯絡腎臟科鈎端螺旋體實驗室，送檢檢體。

- (2) 實驗室於拿到病患檢體後，於 24 小時內完成檢驗，發出報告，並且電話聯絡負責醫師。
- (3) 當醫師接獲確診報告後，於兩小時內馬上給與正確的抗生素治療。
- (4) 當醫師接獲確診報告後，於 24 小時內會診腎臟科醫師，提供相關的協助與治療。
- (5) 開始藥物治療後，需定期抽血追蹤肝腎功能
- (6) 如病情改善穩定後，也需要定期回腎臟科門診追蹤

#### 四、醫療團隊照護

鈎端螺旋體病在台灣不僅存在亦不能忽視。由於此病是可以治癒之疾病，提早診斷與及時治療是當務之急，因此我們致力於提高國人警覺。長庚醫院臨床團隊與腎臟研究中心除了持續鈎端螺旋體感染相關臨床及基礎研究外，更引用快速 IgM 診斷試劑提供臨床判斷。五年內曾協助臨床醫師篩檢四百四十一位多重器官急症病患，以協助臨床醫師及早診斷及治療。其中四十一位早期診斷病例經疾病管制局確定診斷為鈎端螺旋體感染病患。借此推論國內約有十個百分比之多重器官急症病患，可能是罹患急性鈎端螺旋體感染。尤其珍貴的是，這些診斷病患均因早期治療而能夠幸免於病危或死亡，亦是該團隊對國內感染症醫療之獨特貢獻。

## 貳、研究成果及應用



圖五、長庚腎臟研究團隊發表鈎端螺旋體病與急慢性腎病相關優質國際論文

### 參、重點成果

1. 發現被低估的感染病—鈎端螺旋體病；
2. 強化鈎端螺旋體病症狀辨識:發燒+黃疸+急性腎衰竭；
3. 參與行政院衛生福利部疾病管制署《鈎端螺旋體病臨床症狀、診斷及治療指引(第二版)》之編寫；
4. 成功推動鈎端螺旋體病成為法定傳染疾病；
5. 推動衛福部建立快篩機制；
6. 全鈎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；
7. 了解鈎端螺旋體腎病急性及慢性腎臟病分子及免疫機轉；

8. 建立慢性腎臟感染造成全球原因不明腎病之一理論基礎；
9. 2019 年發表鉤端螺旋體與腎臟之國際專書《Leptospirosis and the Kidney》；
10. 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；
11. 國際腎臟學會 ISN 全球 15 國腎臟病防治借鏡台灣經驗；
12. 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。

#### 肆、 國際水準相較之團隊

	Nattachai Srisawat 泰國團隊	楊智偉教授之長庚團隊
團隊組成	聯合數家醫院一起收集病患檢體及臨床資料研究	主要以長庚腎臟醫學研究中心為主，同時與長大與清大合作
研究特色 (臨床研究)	主要是以臨床研究為主，報告鉤端螺旋體腎病在泰國發生的狀況	主要針對臨床上發生 multiple organ failure 的病患，利用 rapid IgM serology assay 快速診斷，及時給予病患適當的治療，大幅降低病患之死亡率。此外，找到了鉤端螺旋體慢性感染的證據，提出了鉤端螺旋體可能為 CKD 的原因之一。
研究特色 (基礎研究)	主要以發展新的診斷工具為主，例如 miRNA 或是 CRISPR/Cas12a assay 來偵測 LipL 32 protein	鉤端螺旋體腎病的基礎研究，釐清鉤端螺旋體如何進入腎臟細胞，誘發下游一系列的發炎反應，及腎衰竭。另外，近年來也藉由基因體及代謝體等，進一步了解鉤端螺旋體腎病導致細胞基因的變化及小鼠代謝之變化。此外，也與結構生物專家合作，了解致病蛋白與細胞之 interaction 等。研究範圍結合跨領域之團隊及專家，兼具廣泛及深入。
國際合作參與	少，仍以泰國為主	藉由鉤端螺旋體腎病研究結果之分享，楊教授在 ISN 國際腎臟學會，ASN 美國腎臟學會非常有豐富交流，此外對於目前 CKDu 的病因，也提出可能與鉤端螺旋體腎病有關的見解，而近一步與相關國家的團隊有國際合作。
學術水準 (期刊發表)	以 PLoS one, PLoS Neglected Tropical Diseases, Scientific reports 等為主	發表內容豐富且跨領域的期刊，此外在腎臟科前兩名期刊，KI and JASN 等都有文獻發表。此外，也有發表相關鉤端螺旋體腎病之專書，研究成果甚至被列入腎臟科教科書之內。

圖六、長庚腎臟研究團隊與 Nattachai Srisawat 泰國團隊之比較

#### 伍、 結語：從台灣第一到全球第一

##### 一、台灣第一：

1. 診斷鉤端螺旋體感染合併發燒黃膽急性腎衰竭；
2. 建立快篩診斷機制；
3. 建立臺灣診斷治療準則；

4. 納入疾管署第四類法定傳染病；
5. 本土鈎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)

## 二、全球第一：

1. 建立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)；
2. 建立先天性免疫與感染腎病機制；
3. 提出鈎端螺旋體感染與腎病纖維化之關係(納入教科書)；
4. 提出鈎端螺旋體症與不明原因腎病之關係；
5. 鈎端螺旋體症與腎病論文發表質量；
6. 以感染與慢性腎病領域擔任全球腎臟學術團體重要領導人物