

出國報告（出國類別：進修）

英國博士學位進修心得報告

研究主題：初級照護抗生素使用之預後
— 風險效益及入院危險因子之評估

服務機關：國防醫學院

姓名職稱：楊雅婷、少校教師

派赴國家/地區：英國

出國期間：109年11月6日至113年10月4日

報告日期：113年10月14日

摘要

抗生素濫用是全球重要的公共衛生議題，因為其使用量增加與抗藥性 (resistance) 與持續性 (persistence) 密切相關。在初級照護領域，抗生素常被開立用於自限性 (self-limiting) 疾病，未依據患者併發症風險評估，導致過度使用。長期反覆使用抗生素可能擾動腸道微生物群，影響免疫及代謝功能，進而提高感染風險。此外，在抗生素選擇壓力下，細菌可能產生抗藥性，使治療無效，並導致反覆感染。在英國，初級健康照護系統的抗生素處方占全國 71%，尤其在 COVID-19 疫情初期，由於治療不確定性與細菌共感染疑慮，抗生素被濫用。為了減少抗生素過度使用所帶來的健康風險及經濟負擔，深入了解其臨床使用模式與風險至關重要。透過四年的研究，我們發現臨床指引未考慮患者過去抗生素使用情形，導致個體化治療不足。我們強調應制定個人化抗生素處方指引，納入患者歷史用藥紀錄，以提升治療準確性。進修期間，我學習了流行病學與生物統計方法，並發表三篇論文及一篇新聞稿，探討抗生素使用與 COVID-19 預後的關聯。回國後職將擔任公衛系教師，期望運用台灣資料建立本土抗生素實證研究，貢獻所學。

目次

| | |
|------------|---|
| 目的..... | 4 |
| 過程..... | 6 |
| 心得及建議..... | 9 |

目的

抗生素濫用是全球重要的公共衛生議題，因為其使用量增加與抗生素的抗藥性 (resistance) 與持續性 (persistence) 密切相關。雖然抗生素能治療當前感染，預防併發症，然而在初級照護領域，抗生素開立多未依據病人得到併發症的風險做評估，且抗生素多用來被治療自限性 (self-limiting) 疾病，意即毋需醫療介入即可痊癒，因而導致抗生素被過度濫用。長期下來，反覆間歇性地使用抗生素亦會造成不良健康預後 (例如：嚴重並發症或副作用入院)。有許多研究指出，重複使用抗生素可能造成腸道微生物群的擾動，進而影響人體免疫及代謝功能。不平衡的腸道菌叢可能導致抗藥性菌株或有害的致病原生長，導致感染易感受性提高。長期使用抗生素所造成的選擇壓力之下，細菌易產生抗藥性，使抗生素治療無效，細菌易可能在抗生素壓力下停止生長或緩慢生長，藉以存活至療程結束，致使反覆感染。抗生素為臨床常見用藥，在英國，初級健康照護系統的康生素尤為大宗，約佔全國抗生素的 71%，且在 COVID-19 疫情初期，因其治療的不確定性及細菌共感染疑慮，大量抗生素被濫用於 COVID-19 病人。為了避免濫用抗生素所帶來的健康危害及經濟損失，了解臨床抗生素使用情形及其可能風險為至關重要的研究議題。

因此，本次進修博士的論文主題是探討初級照護抗生素使用之預後：風險效益及入院危險因子之評估。詳細章節內容為評估 COVID-19 疫情期間初級醫療中的抗生素治療路徑 (第 2 章)；調查抗生素暴露與嚴重 COVID-19 預後之相關性 (第 3 章)；(3) 探討與 COVID-19 住院相關的詳細抗生素暴露特徵 (第 4 章)；(4) 模擬抗生素開處方的益處與入院風險 (第 5 章)。研究使用了兩個初級醫療電子健康紀錄數據庫：OpenSAFELY，涵蓋英格蘭 40% 的人口，及 CPRD Aurum，涵蓋英國 20% 的人口。總結來說，COVID-19 疫情顯著降低了門診傳染性疾病就診率及抗生素使用量，這可能是由於公共衛生措

施介入有關，例如提倡社交距離和封城措施所致。此外也發現了自疫情起，許多抗生素處方並未編碼適應症，這強調了需要改善編碼品質以利往後抗生素研究。此外，儘管 COVID-19 患者中的細菌共感染並不常見，但它與較高的死亡率相關，且反覆的抗生素暴露可能會因腸道微生物群的破壞及抗藥性而導致嚴重的預後。此外，這篇論文強調了抗生素管理計畫的重要性，以謹慎平衡抗生素的臨床益處和潛在危害，特別是在針對咳嗽和喉嚨痛等病症上，抗生素在減少住院的效果微乎其微，且抗藥性對於老年患者的影響尤為顯著。這些發現強調了需要重新評估針對這些病症的常規抗生素處方，並制定考慮個人抗生素使用歷史的個人化指引。

過程

| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|------|--|--|--|---|
| 研習課程 | R programming Machine learning Seminar | Statistical Methods for Risk Prediction and Prognostic Models Seminar | Causal inference Seminar | Seminar Thesis writing |
| 論文進度 | Literature report First year VIVA | Manuscript 1 Continuation Report | Manuscript 2,3 Continuation Report | Manuscript 4 Thesis submission Final VIVA |

在第一年，除了定期回顧與抗生素相關的文獻外，根據指導老師的建議，我修習了機器學習概論與 R 語言相關課程，為後續論文分析奠定基礎。在個人研究部分，我選擇無監督學習 (Unsupervised Learning) 聚類分析 (Clustering) 方法，試圖理解長期抗生素使用的不同模式 (Patterns)，並依此初步結果進行博士資格考口試。此研究探討老年人群體中間歇性更換抗生素的現象及其對臨床結果的影響。先前研究指出，重複處方可能與短期治療失敗或更換替代抗生素有關，此外，長期抗生素使用可能提高後續處方的機率，並與感染相關住院率呈劑量反應關係。抗生素治療會改變腸道菌群，影響代謝與免疫功能，且頻繁使用可能降低菌群的復原能力。在基層醫療中，青黴素類抗生素的處方比例最高，其中阿莫西林最常見，但隨著抗生素總使用頻率的增加，其使用比例會下降。老年人抗生素處方率較高，且合併症會增加抗生素使用與不當使用的風險。由於老年人較易感染，且生理機能退化可能影響抗生素的生物利用度，因此有必要深入研究其抗生素使用模式。此研究使用 CPRD GOLD 和 CPRD Aurum 數據庫，納入 2000 至 2020 年間 65 歲以上首次接受抗生素處方的患者，並透過傾向評分匹配

(Propensity Score Matching)，比較健康與共病老年人的臨床結果，分析抗生素使用頻率與住院風險的關聯性。

在曼徹斯特數位醫療中心攻讀博士期間，我有幸與許多優秀的同學交流研究想法，這不僅拓寬了我的視野，也加深了我對資料科學與流行病學的理解。在這些領域中，明確定義研究問題至關重要，這一點在過去的 Journal Club 討論中尤為明顯。我們經常探討預測模型 (Prediction Model) 與因果推論 (Causal Inference) 的異同，發現許多過去的研究容易將兩者混為一談或誤用，導致研究結果的解讀出現偏差。為了進一步提升對這兩者的理解，我在第二年參與了 **Statistical Methods for Risk Prediction and Prognostic Models** 課程，深入學習風險預測與預後模型的統計方法，並探討如何在流行病學與醫學研究中正確應用這些技術。這門課程幫助我掌握了模型評估、效能驗證及變數選擇等核心概念，並為後續研究提供了堅實的統計基礎。

在第三年，我進一步深化對因果推論的理解，除了參與校內師生自組的因果推論讀書會，也正式修習了 **Causal Inference** 課程。該課程從基礎概念開始，指導學生如何使用有向無環圖 (DAG, Directed Acyclic Graphs) 來理解研究變項之間的關係，進一步確立因果結構，避免混淆因子對研究結果的影響。此外，課程還涵蓋了多種統計方法，用於處理不同類型的因果推論問題，例如傾向分數匹配 (Propensity Score Matching, PSM)、工具變數法 (Instrumental Variables, IV)、逆機率加權 (Inverse Probability Weighting, IPW) 和合成控制法 (Synthetic Control Method)。透過這些方法的學習，我能夠更嚴謹地評估治療效果與政策影響，並在研究中更精確地區分相關性與因果性。這些技能的掌握為我後續的博士研究提供了關鍵的統計與方法學基礎，使我能夠更精確地進行數據分析與結果解釋。

在過去兩年中，除了修習必要的課程外，我們團隊也陸續完成了 OpenSAFELY 資料庫的分析，並成功發表了三篇相關論文，這些研究成果進一步深化了我們對基層醫療中抗生素使用模式的理解。由於 OpenSAFELY 資料庫的使用期間有限，在博士研究的第四年，我們重新轉向使用既有的 CPRD 資料庫，並運用模擬 (Simulation) 方法，模擬抗生素對基層醫療中常見感染性疾病的影響。這項研究讓我們能夠在不同情境下評估抗生素的使用模式、治療效果及潛在的抗藥性風險，進一步為臨床決策與公共衛生政策提供更具實證支持的建議。在完成模擬研究的同時，我們也順利完成最終論文的撰寫，標誌著博士研究的圓滿落幕。這段學術旅程不僅強化了我在數據分析、流行病學建模與因果推論方面的技能，也為未來進一步探索抗生素使用對公共健康影響奠定了堅實基礎。

心得及建議

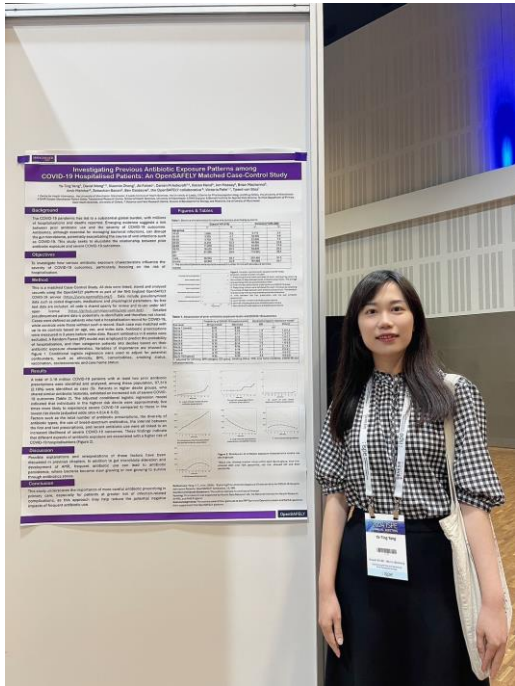
這次出國進修的旅程，從準備語言考試、申請學校到成功進入理想學府，過程充滿挑戰，也充滿感激。在此特別感謝所有師長及學長姐的建議與幫助，使我能順利踏上這條學術之路。申請時恰逢 COVID-19 疫情高峰，英國封城，初期僅能仰賴視訊教學，對於初次海外求學的我來說，確實是一大挑戰。然而，英國的學校在此期間高度重視學生心理健康，頻繁寄送關懷郵件，並提供免費心理諮商服務，給予學生極大的心理支持。此外，博士班學生因應遠距教學需求，學校也提供經費補助，協助申請在家辦公所需設備，如桌椅等，並製作許多線上短片，指導如何高效 Work from Home。這段經驗讓我深刻體會到，良好的學生支持機制對於遠距學習的適應至關重要。英國學校在疫情期間的應變措施，或許值得國內教育機構借鏡，特別是在學習資源與心理健康照護方面，能夠更全面地關懷學生需求，使學習環境更加友善與靈活。

此外，在博士資格考與最終論文口試的過程中，指導教授皆不會在場，這樣的制度使學生更加清楚地意識到，博士研究是一場屬於自己的學術旅程。指導老師的角色是提供指引與建議，但最終研究的方向、結果與責任仍掌握在自己手中。面對研究問題時，必須具備獨立解決問題的能力，並能夠清楚論述研究成果，這對於未來學術發展與職涯規劃都是極為寶貴的經驗。這樣的學術環境也讓我學習到，除了專業知識，如何自主學習、堅持研究方向、有效溝通並獨立完成論文，才是博士訓練的核心價值。

此次出國進修機會十分難得，讓我不僅提升了專業知識與研究能力，也拓展了國際學術視野。未來回國後，我希望能進一步加強與曼徹斯特大學的學術交流，促進雙方的研究合作與經驗分享。特別感謝國科會 (NSTC) 及國防醫學院的經費補助，使我能夠順

利邀請指導老師來台，舉辦三場學術演講，與國內師生分享前沿研究成果與國際趨勢。這些經驗不僅深化了台英學術交流，也為未來的合作奠定了良好基礎。

回顧這段旅程，從申請學校到適應海外學習環境，雖然過程充滿挑戰，但每一步都帶來成長與收穫。我期許自己未來能將這段學習經驗應用於國內學術與公共衛生領域，持續推動抗生素使用與流行病學研究，並培育更多優秀的公共衛生人才。



國際學術研討會海報論文發表



口試後與口試委員及指導老師同學們合影



返國前最後與主要指導老師唔談



Centre for Health Informatics 同仁們合影



受邀至指導老師家中打槌球



博士班學生論文海報展示