

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別： 研究 )

## 冠狀動脈介入性治療

### 臨床及相關基礎醫學研究

服務機關：台中榮民總醫院

出國人職稱：主治醫師

姓名：何鴻鑒

出國地區：美國

出國期間：自 90 年 2 月 1 日

至 91 年 1 月 21 日

報告日期：91 年 2 月 20 日

J>/  
CO9100441

系統識別號:C09100441

公務出國報告提要

頁數: 14 含附件: 否

報告名稱:

冠狀動脈介入性治療醫學研究

主辦機關:

行政院輔導會臺中榮民總醫院

聯絡人/電話:

/

出國人員:

何鴻鑒 行政院輔導會臺中榮民總醫院 內科部心臟內科 主治醫師

出國類別: 研究

出國地區: 美國

出國期間: 民國 90 年 02 月 01 日 - 民國 91 年 01 月 21 日

報告日期: 民國 91 年 02 月 19 日

分類號/目: J2/西醫 J2/西醫

關鍵詞: 心導管介入術,心導管介入術後再狹窄的防制,伯明罕阿拉巴馬大學  
附屬醫院

內容摘要: 阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院於1945年設立為阿拉巴馬大學醫學院的教學醫院。目前是阿拉巴馬州最大的綜合醫療中心，也是該州主要第三級轉診中心。該院心臟科列名全美心臟科第十三位。居美期間研究主題一為心導管介入術觀察學習及臨床研究:共計寫了兩篇病例報導、二篇研究論文被2002年美國心臟學會ACC年會接受發表。二為心臟介入性醫療相關基礎醫學研究。方向為心導管介入術後再狹窄的防制。研究酒精與Phenethyl Caffeiante對心臟冠狀動脈血管平滑肌細胞影響防止再狹窄的機轉。盼在科內原有基礎，搭配分子生物學研究室及伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院Booyse與Wolkowics研究室輔助，進一步完成心臟冠狀動脈平滑肌在介入性治療後再狹窄的研究。盼科內導管室內相關儀器能夠更齊全以利提供更好的服務。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

## 目次

壹、 前言 .....	3
貳、 進修醫院介紹 .....	3 ~ 4
參、 申請研究進修醫院過程 .....	4 ~ 5
肆、 指導教授簡介 .....	5 ~ 6
伍、 研究過程 .....	6 ~ 10
陸、 研究心得 .....	10 ~ 13
柒、 建議 .....	13 ~ 14

## 壹、 前言

心臟內科主治醫師何鴻鑿奉准自民國九十年二月至九十一年一月至美國阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院(University of Alabamin at Birmingham Hospital, 以下簡稱 UAB)內科部心臟科心臟介入性醫療部門(Intervention Cardiology)進修及從事冠狀動脈介入術治療相關研究。

## 貳、 進修醫院介紹

阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院於 1945 年設立為阿拉巴馬大學醫學院的教學醫院。目前是阿拉巴馬州最大的綜合醫療中心，也是該州主要第三級轉診中心(Tertiary care center)。位居所謂阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學衛生系統(UAB Health System)的中心樞紐。該院有超過 900 張床，每年直接服務 43,000 病患。而今由遠距醫療服務(Modern medical complex serving)每年約 35,000 人次。在急症醫療轉診、心臟疾病、腎臟疾病、癌症腫瘤、脊椎傷害、糖尿病、關節炎、器官移植與心臟手術等方面，阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院不論在臨床服務或基礎研究上都有卓著的表現與發展。曾經由全美醫師推認為全美前三位最佳醫院(by the book *The Best in Medicine*)。2001 年美國新聞與世界年報全美最佳醫院 (U.S. News and World Report's annual "America's Best Hospitals")評鑑中，於各科列入評比前五十名中行列，阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院有八個科(風濕科、心臟科、腎

臟科、癌症腫瘤科、骨科、婦科、內分泌科與胸腔科) 進入其中。而阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科列名全美心臟科第十三位。

阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科心臟介入性醫療部門主要在前任 Director: Gary Roubin 醫師領導下奠定了基礎與制度。Roubin 醫師在心臟介入性醫療界堪稱開荒始祖之一。使心臟介入性醫療進入新紀元的血管內支架, Gary 醫師所設計的 Gianturco-Roubin stent 即為創始支架之一。更於近年週邊血管介入性治療大肆暢行之前, Roubin 醫師早於十多年前即開始週邊血管介入性治療。雖然 Roubin 醫師已轉往紐約發展, 但他所訂定的制度仍然保留著, 而技術方面仍為劉明威醫師承繼。正因為如此, 在阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科心臟介入性醫療部門可以見到目前已有所有的治療儀器, 而且所有欲申請上市的新器械特材的廠商也爭取在阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院進行第二、第三階段的人體試驗。所以也可看到未來一兩年心臟介入性醫療將上市的新品。

#### 參、 申請研究進修醫院過程

劉明威醫師早年曾於台北榮民總醫院任職, 再到美國發展, 完成內科與心臟科專科訓練。與本科丁紀台主任相識。多年來每年夏季

本科藉劉醫師返國期間，邀請劉醫師到科內舉辦心臟介入性醫療講座暨操作示範。使本科在相關方面得以與世界同步。然而心臟介入性醫療進步快速，而且相關基礎研究單就一週不到的講座實在無法涵包。故在丁主任支持下，經劉明威醫師同意後，申請到阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科心臟介入性醫療部門進行心臟介入性醫療相關研究。

#### 肆、 指導教授簡介

劉明威醫師於 1980 年於台北醫學院醫學系畢業後曾於台北榮民總醫院接受內科訓練兩年。爾後到美國 Creighton University 三年完成內科專科訓練。1985 年至 1987 年在 University of Illinois at Chicago 接受心臟次專科訓練。然後在 Emory University 完成兩年心臟介入性醫療專科訓練。近十年於阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科心臟介入性醫療部門任職且具副教授教職。曾參與多項臨床研究與心臟介入性醫療相關動物實驗。對科內研究員不論在臨床知識技術與研究方面的指導一向是不遺餘力。在阿拉巴馬這一年不論在研究或生活方面劉副教授給予職許多的幫忙與輔助。因劉副教授平日臨床工作繁重，除週三上午門診外每日早上七點半診視病患後就進心導管室執行心導管治療術，一直到下午六點（甚至更晚）才出心導管室。所以在基礎醫學研究方面，劉副教授拜託於專精於心臟細胞研究的 Michal L.

Alkene 醫師及從事多年分子生化研究的 Paul E. Wolkowics 博士指導。經由這兩位指導教授引介，我得以順利進入心臟科 Francoris M. Booyse 博士基礎醫學研究室循序接受心臟血管平滑肌細胞培養研究、分子生化研究及分子基因研究學習與相關研究。在整個研究過程中接觸近十位博士的指導，而且在一次示範後他們即放手讓職親自操作，由從旁輔導到獨自操作。一年期間職實際上是跨各部門接受一指導教授群的指導輔助。

#### 伍、 研究過程

於 2001 年 2 月抵達美國阿拉巴馬伯明罕後即向劉副教授報到。因阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院所有行政電腦作業皆須社會安全碼為依據，故於社會安全碼申請下來後，正式向阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科完成報到手續，進而取得阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院網路虛擬圖書館使用碼、臨床資料庫使用碼及心導管室資料庫查詢碼。同時劉副教授討論未來一年研究方向與步驟。就阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院現有廣大資源與一年研究時間限制，原則欲以三方向進行：一為心導管介入術觀察學習及臨床研究；二為臨床試驗設計施行；三為心臟介入性醫療相關基礎醫學研究。

一、 心導管介入術觀察學習及臨床研究：因阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院是阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學衛

生系統中心樞紐，又是阿拉巴馬州主要第三級轉診中心。有許多轉診病患來源。所以阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科心臟介入性醫療部門週一到週五心導管室四間排程都滿滿的。特別是劉副教授。病患多，所以可以見到的病灶種類也多。同時阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心導管室目前心臟介入性醫療的儀器都有。劉副教授在心導管術執行中以開放的態度與受訓醫師討論整體治療步驟考量方向，不同醫療計劃可能有的變化等等。在職經驗累積方面助益良多。病患量多加上多種醫療方式自然蘊藏大量資料庫，可以作為臨床研究。於一年中，共計寫了兩篇病例報導（目前投稿審查中）、三篇大會摘要（一篇被 2002 年美國心臟學會 ACC 年會接受為口頭發表、另一篇被接受為壁報發表。第三篇須病患再追蹤資料，故委付下一屆受訓醫師完成）。另外也見識到多項人體試驗中的血管內支架、介入性治療血栓保護裝置及新的心血管介入性放射性治療裝置。週邊血管介入性治療當然也是觀察學習重點之一。頸動脈介入性治療在阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院政策上是由放射線部、神經內科與心臟科共同執行，其他週邊血管介入性治療則未特別限制，故心臟內科與放射科都有參與執行。

二、 臨床試驗設計施行：目的主在協助訓練職在資料收集、整合、試驗設計上的能力。著手之後才知道整體運作與國內完



全不同。資料收集不必像以前前輩那樣栽在圖書館內，因所要求資料較新，有一大半資料可由阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院網路虛擬圖書館連線查詢下載。只有部分網路上無法全文下載的才需到圖書館查。參與人員也不像國內一兩個人單打獨鬥，有主持醫師、輔助執行醫師、醫師助理護士、技術員、統計專業人員、電腦資訊室等等。不過每一個參與人員都要編列經費。在設計過程也曾照會輔助心臟科內主持全球知名長程 TIMI 研究計劃主持人的意見。不幸的是因整體要達到統計有意義樣品數整個追蹤期會超過職所能停留時間，所以最後這一部份放棄。不過在整個過程參與投入中，對正規臨床追蹤研究計劃也學習不少。

三、心臟介入性醫療相關基礎醫學研究：因近兩年來臨床追蹤發現以心導管介入術執行血管生成術成效不佳且治療對象為末期無法接受汽球擴張術也無法接受冠狀動脈繞道手術患者，比較消極。而且由於儀器特材進步，血管擴張術成功率日益增加，防止或減少再狹窄阻塞應是未來一兩年研究主題。所以調整大方向為心導管介入術後再狹窄的防制。我們研究背景來自劉副教授動物及臨床人體試驗的發現：當我們在執行心臟冠狀動脈介入術時利用特殊冠狀動脈血管內灌注氣球導管灌注一定量乙醇酒精可減少冠狀動脈再狹窄的機率。但適當的劑量與潛在的機轉為何，尚無定論。這些也就

是我們研究目的。當然在研究過程中，職同時可接觸多樣實驗儀器與方法。經由 Michal Alkene 醫師介紹，認識從事多年酒精相關研究的 Paul E. Wolkowics 博士。在了解職的背景與研究目的，經數次開會討論，擬定可行的研究計劃後提交心臟科申請研究經費。同時開始進入 Booyse 研究室，參加他們的研究討論會，因 Booyse 博士研究群從事酒精相關研究多年，對這化學藥劑作用機轉有相當了解；但目前他們以血管內壁細胞為主要對象。而我們則以心臟冠狀動脈血管平滑肌細胞評估再狹窄的變化機轉。所以在那研究室中可以同時接觸到目前研究血管擴張術再狹窄的兩大主角。

首先由人類心臟冠狀動脈血管平滑肌細胞培養入手。因已有商業化的母株細胞，省下找尋與自組織培養人類心臟冠狀動脈血管平滑肌細胞的時間。直接進入認識細胞生長型態特性、訓練細胞繁殖與分盤技術。爾後觀察在不同酒精濃度培養液中的生長狀況。探求出最適當的酒精濃度後，討論推斷可能機轉，再觀察投入拮抗劑後生長狀況。在確定人類心臟冠狀動脈血管平滑肌細胞生長反應後，再以分子生化的方法探求影響的酵素蛋白路徑。這份初步結果已向今年國內心臟年會投稿。

2001 年 9 月有感於 Cordis 洗提式血管內支架(Eluting stent)零再狹窄率人體試驗結果，我們找到類似作用製劑 Phenethyl

Caffeiate 進行相關研究。發現該製劑對人類心臟冠狀動脈血管平滑肌細胞抑制生長及促使死亡濃度區間與效果比酒精更明顯，於是將它用於細胞生長抑制點研究。發現它可將細胞停止在分裂期前。進一步則要進入基因測定。希望到一段落後，能將結果投稿到 Nature 雜誌。因 Phenethyl Caffeiate 結構屬國外傳統醫療中常用的蜂膠族群。而延續此一研究方式我們也擬向相關結構製劑研究。這一部份研究實際上並未完全結束。在目前已有的結果上，我們發現有許多待確定同時也可在研究的著力點。未來將就雙方研究室有能力做的部分共同合作。

在整個研究過程當然不像文章回顧時這樣的平順。Wolkowics 博士在職遇到挫折時，常以過來人經驗鼓勵、逐步排除可能的問題所在。甚至陪同職一步一步確定每一步驟沒有缺點，點出可能錯誤點。在遇到瓶頸時是否有其他文獻提供可改善的方法，同時提供在教科書或文獻沒提到的小技巧或者查資料的重點。使得職從原來只能聽然後做，進步到能互相討論，最後達到參與基礎研究的目的—已臨床醫師的立場與從事基礎研究的理學博士討論溝通，探求進一步的可能研究。

#### 陸、 研究心得

一年下來感觸蠻多的，常想應當記下來免得忘記。但最後沒有

做。美國生活步調應是蠻慵懶的。但我所加入的研究群卻是，(以美國同事的話來說)瘋狂的一群。劉副教授週一到週五整天泡在心導管室，週六週日在辦公室趕病歷、報告及轉診回函；

Wolkowics 博士是每天早上六點到研究室晚上九十點才離開，全年只休息聖誕節那天。為了跟上腳步，有時只好跟著一起瘋。但也正因如此，見識了許多。同時也感受到自出國前一直到歸國，期間接受許許多多機構與人的幫忙輔助。

阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院根本體制說來很像榮總體系-州立公立醫院。在臨床體制上有相同僵化面。預算也是今年安排兩年後的預算。所以領導者必須有足夠的遠見看到兩年後、甚至五年十年後的未來。目前阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科心臟介入性醫療部門享受的是當年 Gary Roubin 醫師領導時奠下的基礎，所以擁有所有應有的儀器設備。但這兩年在更新上速度減慢，甚至比鄰近私立醫院慢，所以未來五年十年阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科心臟介入性醫療部門是否能維持目前的地位，很難說。同樣的問題也顯示在資料儲存上。阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院電腦系統於兩年前更新，心臟科心臟介入性醫療部門也放棄原自有的資料儲存系統合併到院方系統。但沒有適當整合處理。結果枉費阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院心臟科心臟介入性醫療部門有龐大病患資料庫，所有資料超過兩年全在就系統無法

取得分析，在過渡期資料則常殘缺，非常可惜。最令人羨慕的是醫師週邊的行政輔助，每一病房照顧小組有一醫師助理護士(相當目前我們院內外科的專科護士)，辦公室平均兩位醫師有一位行政秘書幫忙處理行政雜務。醫師可以專心做醫療專業職務與研究。不過美國保險制度對病患照護專科醫師要求也很多，沒這些秘書幫忙，單忙那些文書工作也夠瞧了。Admission Note 阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院已用表格化勾選，但國內醫院評鑑似乎尚未接受這種模式。

網路資訊系統是令人激賞部分：網路虛擬圖書館節約了許多上圖書館的時間；WWW 化阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院呼叫系統普化呼叫方式；經由阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院網頁可以預約特殊實驗室的使用等等。回到國內這一段時間發現我們醫院也逐步往這些方向發展，未來應是可期。

研究方面的環境在國內應無足以相當的院所。研究基金來源的多元化應是美國研究系統的特色。研究資源更是充裕。在後半段研究期間，職所操作步驟已超出 Wolkowics 博士平日研究所做的範圍，經由照會腫瘤科影像實驗室，我們得以使用他們的螢光攝影顯微鏡做我們想做的研究。甚至可以與他們研究室研究員共同研究。但是需由我們研究經費支付使用費，同時論文上要放上研究員的名字。。蠻現實的，但也符合使用者付費。也不會儀器讓別人借用卻自己負擔成本。同樣的狀況在生物統計人員，我們可以

照會他們協助論文資料統計分析，但要研究經費支付，同時論文上要放統計分析人的名字。想像以前在國內拜託資訊室幫忙跑統計軟體卻不必付錢，那是不可能的。

這一年最大的收穫應是拾回醫者的心與思。出國前上午門診看到下午兩點，接下來做心導管操作只是想做完，而不是做好。門診診療病人完全只是反射處理，雖然病患一直給予不低的評價，但仍然有點心虛。當然阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院的醫師或結構制度不是全世界最最頂尖的醫院，但在那環境內思緒沉澱、省思、比較、然後再激發。當感受到那見山還是山的感受，真好。同時也感受到我，在國內、在自己的醫院，已擁有最積極的心導管室行動小組，這是我們最大的本錢。

## 柒、 建議

一年來想建議的，最主要的是對自我的要求與期許。實際上，許多方面各相關單位都已在著手進行評估考量。資訊室同仁也正面臨各作業系統整合的問題—要用哪一個系統、如何整合。圖書館虛擬圖書館也日漸有雛形，網路雜誌全文下載考量的是因國內代理商制度問題，如何才能以最小的成本得到最大利益。在與他們這些負責人聊過後知道，在他們專業考量下都有適當的發展藍圖。研究部分，目前已有李文領醫師、黃金隆醫師、吳茲睿醫師從事動物實驗，劉尊睿醫師從事細胞學實驗，原執行分子生物學的黄達三醫師已離職。而內科部已委派新陳代謝科徐主任統籌分

子生物學研究室。盼在科內原有基礎，搭配分子生物學研究室及伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院 Booyse 與 Wolkowics 研究室輔助，進一步完成心臟冠狀動脈平滑肌在介入性治療後再狹窄的研究。對科內導管室內，當然希望相關儀器能夠齊全。比較起來，我們已經慢一步了。例如說目前心導管介入術最難處理的是急性血栓，所需儀器是 AngioJet。或許產生急性血栓機率不高，但回國兩週就見到三個病例。其中一個還眼睜睜看他成心肌梗塞，因為我們沒有必要的設備。假如某一天病患被轉診到別家醫院的理由是台中榮總沒有可以處理該種病灶的設備時，我們將如何面對身為醫學中心的迷思？如同某次阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院研究討論會上討論到研究經費流失時，阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院研究學者提出的「假如阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院想爭取研究經費以保持全美研究前二十名，就必須證明阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院能做趕得上時代潮流的研究能力；但要有如此的能力就必須先有相對成本的付出，準備相關的設備與人才。」如同阿拉巴馬州伯明罕阿拉巴馬大學附屬醫院面臨週遭心力醫院的競爭，台中榮民總醫院也面臨四周新的醫學中心竄起，如何抉擇最佳的方向？將是 UAB 與 VGHTC 一同要面對的課題。