

出國報告（出國類別：進修）

**「 Clinical and Molecular
Phenotyping of Obstructive Sleep
Apnea 」進修報告**

服務機關：國立臺灣大學醫學附設醫院內科部

姓名職稱：李佩玲 / 醫師

派赴國家：英國 / **Royal Infirmary of Edinburgh**

出國期間：2009.12.31～2010.12.27

報告日期：2011.02.19

單位主管核章：

摘要

職在 2009.12.31 至 2010.12.27 期間在愛丁堡大學 Royal Infirmary of Edinburgh (RIE) 的 Sleep Department 進修。主要為學習阻塞性睡眠呼吸中止症候群(OSA) 的基因學,特別是 OSA 基因表現型(genotyping)以及臨床表現型(phenotyping). 除此之外也學習到標準睡眠實驗室的經營、其它睡眠疾病臨床診斷及治療、睡眠相關疾病的臨床試驗、睡眠醫學研究方法及研究工具,以及參與國際睡眠研究。一年的進修對職的影響包括改善臨床試驗流程、學習新的研究工具、熟悉 OSA 基因學的家族遺傳研究,基因體資料庫資料的應用,以及與其他研究者互動與合作,參與跨國多中心的研究。總結,由於台灣從事睡眠醫學多為臨床診療,非藥廠主導的睡眠研究尚屬少數,所以能有一年在愛丁堡大學接受大師級指導,見識西方興盛的睡眠醫學,對職睡眠研究的生涯有長遠的影響。

目次		
目的	-----	P3
過程	-----	P4
心得	-----	P8
建議事項	-----	P9

目的

1. 學習標準睡眠實驗室的經營
2. 學習睡眠疾病的臨床診斷及治療
3. 學習睡眠相關疾病的臨床試驗
 - Cross-sectional observational
 - Cohort study
 - Randomized controlled trial
 - Pan-EU collaboration
 - Ethic submission
 - Scottish Primary Care Research Network (SPCRN)
4. 學習 OSA 的基因學
 - 家族遺傳研究
 - 熟悉基因體資料庫的運作以及資料應用
 - 學習 OSA phenotyping 及 genotyping
 - 將職博士班論文(OSA microarray stud)與歐美現有睡眠基因學結合
5. 學習睡眠研究方法及研究工具
 - 文獻的整理與篩選: meta-analysis
 - 熟悉統計方法以及加強實例應用
 - 研究者多方討論
6. 參與國際睡眠研究

過程

職在 2009.12.31 至 2010.12.27 期間在愛丁堡大學 Royal Infirmary of Edinburgh (RIE) 的 Sleep Department 進修。愛丁堡大學 Royal Infirmary of Edinburgh (RIE) 的 Sleep Department 為蘇格蘭最有名研究睡眠的機構，在英國僅次於 Oxford。每年都有來自於英國當地，歐洲各地甚至美加的病患求診。RIE Sleep Department 規模龐大人員包括：

- Clinical part: one professor, 3 consultants, one ward manager, nurse (4 day and 5 night staff), 7 physiologist, 4 secretary, and one ward clerk, 2 support worker
- Research part: 3 research assistance, fellow, medical student

職在該段期間參與四項研究，學習過程如下

1. 學習標準睡眠實驗室的經營

RIA 有七床睡眠檢查床，檢查項目如下

- PSG (+/- PtcCO₂ monitor): Full channel PSG, Home sleep study (live no far than 30 mile from RIE)
- CPAP titration: Mainly auto-titration (whole night, split), manual titration when indicated ; Home or hospital based
- Actiwatch
- Multiple Sleep Latency Test (MSLT)
- Maintenance of Wakefulness Test (MWT)

除了 MWT，台大睡眠中心現有檢查項目與英國的類似。MWT 乃測受試者維持清醒的能力，可應用於對評估工作為職業駕駛 OSA 患者是否可以安全開車。故職回國後在台大睡眠中心及加設 MWT，以提供職業駕駛的 OSA 病患更完善服務。

2. 學習睡眠疾病的臨床診斷及治療

除了睡眠呼吸障礙外，職還學習到多樣睡眠疾病的病患，補足在台灣學習的不足。職實地經由幾個方法學習臨床病例

- 學習新的診斷工具: Acoustic Reflection (AR), Oxford Sleep Resistance Test (OSLER)
- 參與 RIE 睡眠門診
- 參與 RIE 睡眠案例討論週會
- 與 Sleep Department 同事討論
- 參與 Scotland Sleep Forum
- 加入英國睡眠技師學會(ESST)參與學術活動
- 參與歐洲學會睡眠會議: COX26 Action, European Sleep Research Society Congress, European Respiratory Society Congress

3. 學習睡眠相關疾病的臨床試驗

RIE sleep department 研究相當興盛，包括以下幾項

- Cross-sectional observational
 - REM behavior disorder (RBD)
 - Blindness sleep behavior
 - Acoustic reflection in patients with liver cirrhosis
- Cohort study
 - OSA mortality
- Randomized controlled trial
 - Predict trial
 - Multicenter trial, elderly with OSA
- Pan-EU collaboration
 - European Sleep Apnea Database (ESADA)
 - COST Action B 26

有些是 Sleep Department 發起，有些是與 RIE 他科合作，有些是多醫院的合作，有些則是全歐洲多中心的研究。在台灣的睡眠醫學多為臨床診療，非藥廠主導的研究尚屬少數。所以能一次見到這麼多樣化的研究，非常令人印象深刻，也埋下了職下定決心從事多中心的研究。職回國後就與台北榮民總醫院胸腔部以及神經部研議開始關於漸凍人的多中心試驗。

另外，職在英國也親身經歷了研究案倫理委員會的申請。英國研究倫理要求相當嚴格，申請許可包括以下幾個步驟：

- Ethics submission
 - Document submission
 - Interview with ethic committee
 - Patient package
 - Proposal
 - Protocol
 - Letter to GP
 - Patient information sheet (PIS)
 - Patient invitation letter
 - Patient reply slip
 - Patient consent form
 - Control package

這些經驗學習到如何用病患的語言撰寫病患須知以及同意書，改變了職以往在申請倫理委會許可時的不好習慣。

從事臨床研究時，在蘇格蘭有一個機構 Scottish Primary Care Research Network (SPCRN)，可以幫忙研究者招募參與者。由於在英國基層醫師負責民眾第一線醫療照護，有必要才經由轉診到大學醫院，所以從基層診所註冊的病患中來招募受試者能代表性母群體，也比較不會有偏差。SPCRN 負責

的就是幫忙尋找適合的基層醫師參與研究，再經由基層醫師來篩檢符合研究條件的受試者，以及執行招募動作。雖然台灣轉診制度不發達，SPCRN 的模式在台灣可能不適用，但學習其中的精義卻可以啟發我們發展適合現階段醫療制度的受試者招募模式。

4. 學習睡眠呼吸中止症候群(OSA)的基因學

RIE Sleep Department 一向以 OSA 的基因研究著稱，以往出版的論文包括家族遺傳研究以及基因多型性(polymorphism)。基因學中最重要兩個成分，包括基因型(genotyping)和臨床表現型(phenotyping)。由於現在 OSA phenotyping 並沒有很好的定義，常常造成研究上的困擾。職在 RIE 學習到 phenotyping 的分類以及 genotyping 最新方法，對於職在 OSA 基因學的研究上幫助相當大。此外很幸運的因為參與了兩個基因研究，同時接觸到了蘇格蘭的基因家族世代研究 Generation of Scotland.

- Generation of Scotland 包含三部分
 - GS:SFHS (Scottish Family Health Study)
 - GS:21CGH (Genetic Health in the 21st Century)
 - GS:3D (Donor DNA Databank)
- Generation of Scotland 的特性為:
 - National setting and open access
 - Committee decide which cohort data is more proper for applicant;
 - Located in Western General Hospital

經由跟 Generation of Scotland 合作，可以了解到國家型基因庫的運作方式，包括受試者及檢體收集，以及資料庫的應用。職同時接觸到另一國家型的基因體中心 Wellcome Trust，其特性如下:

- Wellcome Trust
 - A global charitable foundation dedicated to achieving extraordinary improvements in human and animal health
 - Headquarter: London
 - Edinburgh (Western General Hospital, RIE)
 - Research project
 - Large-scale genetic research

Wellcome Trust 也提供臨床醫師在基因研究實驗上的支援，可以讓臨床醫師好的想研究想法實現。

由於職博士班論文是利用微列舉陣(microarray)研究 OSA 基因學，若結合職在英國學習到的基因體資料庫，以及 phenotyping 以及 genotyping 將可在國內從事大型家族遺傳研究，釐清基因遺傳在 OSA 病理機轉扮演的角色。

5. 學習睡眠研究方法及研究工具

- 文獻的篩選與分析: meta-analysis: 職在英國期間因為研究需要接觸到文獻篩選與分析，包括 systematic review 以及 meta-analysis，同時也正撰寫基因研究文獻分析相關論文準備投稿。
- 熟悉統計方法以及加強實例應用: 職同時也因為研究關係在統計上下功夫，同時與國內統計老師利用網路電話討論。因為 Sleep Department 研究者的統計都很強，也刺激了職精益求精的決心。
- 研究者的多方討論: 職在英國進修期間最大收穫就是透過同事間討論，並在相關會議與睡眠界大師級的請益增加研究實力。因為國內做睡眠研究很少相對能深入討論對象也不多，故此次進修對職受益良多。

6. 參與國際睡眠研究

- 歐洲睡眠研究相當興盛，有許多研究是全歐洲多國試驗。職幸運的參與多國研究的成果報告發表會，如在 COX26 Action 全歐睡眠大師集結一起提高了職的眼界，是個學習別人研究長處得好機會。

心得

總結，由於台灣從事睡眠醫學多為臨床診療，非藥廠主導的睡眠研究尚屬少數，所以能有一年在愛丁堡大學接受大師級指導，見識西方興盛的睡眠醫學，對職睡眠研究的生涯有長遠的影響。

建議事項

希望出國心得報告能用英文書寫，因為很多專有名詞無法翻成中文。