

出國報告（出國類別：進修研究）

美國UCSD  
Shiley Eye Center  
進修

服務機關：台北榮民總醫院

姓名職稱：醫師鄭冬梅

派赴國家：美國

出國期間：101年8月1日-102年7月31日

報告日期：102年10月26日

## 目錄

壹、摘要

貳、本文

一、目的

二、見習醫院介紹

三、見習科部介紹

四、介紹

五、過程

六、心得

七、建議

八、致謝

## 摘要

本次出國進修的地點為位於美國西岸的University of California, San Diego。

青光眼是全世界致盲的第二主因，而且青光眼造成的視神經纖維破壞及視野缺損為不可逆的，因此如何早期診斷及精確判斷 progression 非常重要，青光眼的 pathology 為 retinal ganglion cell loss，由於以目前的科技無法直接計算 retinal ganglion cell 數目，因此有些人研究出推估 retinal ganglion cell number 的方法。

本研究目的為為已推估好的 combined structure and function index 作 continuous likelihood ratio 的分析以提供 probability of glaucoma 的依據。

另一方面，隨著 Optical Coherence Tomography 的改良，解析度的改進，近年來有很多新的分析軟體，其中 Ganglion cell analysis algorithm 被認為最有可能可用來的判斷 glaucoma 及 glaucoma staging，另一研究目的為以分析 Receiver Operating Characteristic Curve adjusting for covariates 方法評估 ganglion cell analysis algorithm 對 different stages of glaucoma 的 discriminating ability.

關鍵字：青光眼, continuous likelihood ratio, retinal ganglion cells, ganglion cell analysis

## 一、目的

本次出國進修的地點為位於美國西岸的University of California, San Diego。近年來隨著統計學理論的進步及電腦軟體的高度發展，科學研究分析已進入一個新紀元，尤其是對於長期資料分析及相依資料的分析，在這十多年間因為軟體有快速的進步，很多以前只有理論的部份，現在大多可以以軟體算出。另一方面，眼科技術也有劃時代的發展，自從optical coherence tomography (OCT) (利用 interferometry 的原理) 於1991年在Science期刊發表後，被引用的次數有5000多次，它的應用非常廣泛，其中應用最多就是眼科，現在OCT已成為眼科的核心設備，本次進修目的為學習資料庫管理及高階統計在眼科學上的應用，本次使用儀器為OCT。

## 二、見習醫院介紹

University of California, San Diego 位於 La Jolla 社區，屬於加州大學系統的一所分校，在分校各中名列前茅。根據今年的大學排名UCSD排名全世界第二十，根據 US News Research University，UCSD排名38，另一個 Center for Word Univeristy 排名，UCSD 全美第十五名，國立大學排名為全美第三。16名加州大學聖地牙哥分校的成員獲得諾貝爾獎，其中九名現在還在該校工作。

### 三、見習科部介紹



Shiley Eye Center 是眼科學中享有盛名的學府，其中的 Hamilton Glaucoma Center 是全世界唯一一棟整棟大廈皆致力於青光眼研究、它的一樓除了擺設一些 research 用的儀器，還有 Computational Ophthalmology 的辦公室，二樓則是基礎研究的實驗室。



Shiley Eye Center 是 San Diego 的 Medical Center 門診量一年120,000人次，手術量一年5,900，faculty33人，staff 132人，論文量2011年228篇，它的經費一年8.3 million美元，眼科排名前五名，以grant per faculty算是全美眼科最高的。其中 Hamilton Glaucoma Center 的研究水準更是首屈一指，除了有流行病學者，統計學者，也有很多的研究人員來自2012不同國家，有些是員工，博士後研究員，也有短暫進修的如巴西，以色列，伊朗等，可見它的學術地位以及它的國際化。

在 Shiley Eye Center, 在青光眼有兩個前瞻性長期性追蹤研究評估青光眼的 structure and function，一個是 ADAGES (African Descent and Glaucoma Evaluation Study) 包含 United of California, San Diego， University of Alabama 及 New York

Eye and Ear Infirmary的 data，UCSD為 data coordinating center，負責收集及整理資料。

另一個data bank 是 DIGS (Diagnostic Innovations in Glaucoma Study)，它們的 protocol是一樣的，但DIGS 只包括 UCSD 的病人。

#### 四、介紹

隨著科技進步，統計理論及統計軟體的發展，近年來 Computational Ophthalmology 已成為眼科學的一個新的分支，在 2010 年 American Journal of Ophthalmology 有連續十多期專題刊載 Series on Epidemiology and Series on Statistics，每一期都有一個專題以兩到三頁的篇幅介紹生物統計學及流行病學，其中第一篇更提到一位生物統計學博士以前可以對統計可以有整體透徹了解，但是現在只能專精某一個部份，某一類的統計方法，可見近年來生物統計的高度發展。有別於傳統的實驗室研究，Computational Ophthalmology 主要是以電腦作為科學分析工具，以電腦對資料進行分析以建立客觀理論 (theory)和數學模式 (mathematical models)。

要把 Computational Ophthalmology 做好，必須有完善的 data management。Shiley Eye Center 有一個非常優良先進的資料管理系統，除了擁有最先進的眼科儀器設備以外，它們有一個專屬的團隊各施所長，電腦工程師把資料連結輸出

(exportation)至 glaucoma server，讓研究人員可以直接擷取數據進行分析，此外工程師可幫忙撰寫軟體程式如 click-on photographic grading system 的表格，資訊人員負責網路維□及 data accessibility 可以讓研究人員方便擷取 data，它們也有多位研究 project manager 負責 data quality control and data update 除了 data exportation, data update, data quality control, advanced biostatistics 是不可或卻的，統計理論及統計基礎的掌握及 software programming 的技術是相輔相成的。 Shiley Eye Center 有 epidemiologist and biostatistia 負責 analyze data and manuscript writing。

## 五、過程

青光眼是全世界致盲的第二主因，而且青光眼造成的視神經纖維破壞及視野缺損為不可逆的，它的 pathology 為 ganglion cell loss<sup>1</sup>，可是以目前的影象技術仍無法呈象單獨的 retinal ganglion cell 而且離 longitudinal follow 的技術有一定的 technical requirement。因此有些人研究出推估 retinal ganglion cell number 的方法。

另一方面，目前在臨床上 glaucoma visual field 功能及 optic nerve 結構的改變常有不同步(disagreement)的情形。

Glaucoma 結構的測量主要用 OCT retinal nerve fiber layer analysis 而功能

的測量主要用 visual field (standard automated perimetry)，如何有效率的連結兩個 correlated data 為一個 meaningful and reasonable estimation of retinal ganglion cell 為重要一議題，Harwerth<sup>2</sup> 已從猴子中發現 retinal ganglion cell 跟 OCT retinal fiber layer thickness analysis 為 linear relationship，另一方面 retinal ganglion cell 跟視野 (visual field 本為 log scale 如把 visual field 轉為 linear scale) visual field 跟 retinal ganglion cell 亦為線性關係，這後來在 human 有 validation 也符合組織學的結果。

$$m = [0.054 \times (ec \times 1.32)] + 0.9$$

$$b = [-1.5 \times (ec \times 1.32)] - 14.8$$

$$gc = \{[(s-1) - b]/m\} + 4.7$$

$$SAPrgc = \sum 10^{(gc \times 0.1)}$$

$$d = (-0.007 \times age) + 1.4$$

$$c = (-0.26 \times MD) + 0.12$$

$$OCTrgc = 10^{\{[\log(\text{average RNFL thickness} \times 10870 \times d) \times 10 - c] \times 0.1\}}$$

Felipe<sup>3</sup> 進一步按照疾病的程度把 OCT retinal nerve fiber layer thickness 及 visual field 推估出來的 retinal ganglion cell number 作一個 weighted average。在青光眼的初期 retinal nerve fiber layer 是較 visual field sensitive 的。但到青光眼的晚期則 visual field 較為 sensitive。因此在青光眼初期 retinal nerve fiber layer 的比重較多，在青光眼的晚期 visual field 的比重較多，此 index 稱為 combined structure and function index (CSFI)，解釋為跟同年齡層沒有青光

眼的人比較，retinal ganglion cell 流失的百分比。

$$wrgc = (1+MD/30) \times OCTrgc + (-MD/30) \times SAPrgc$$

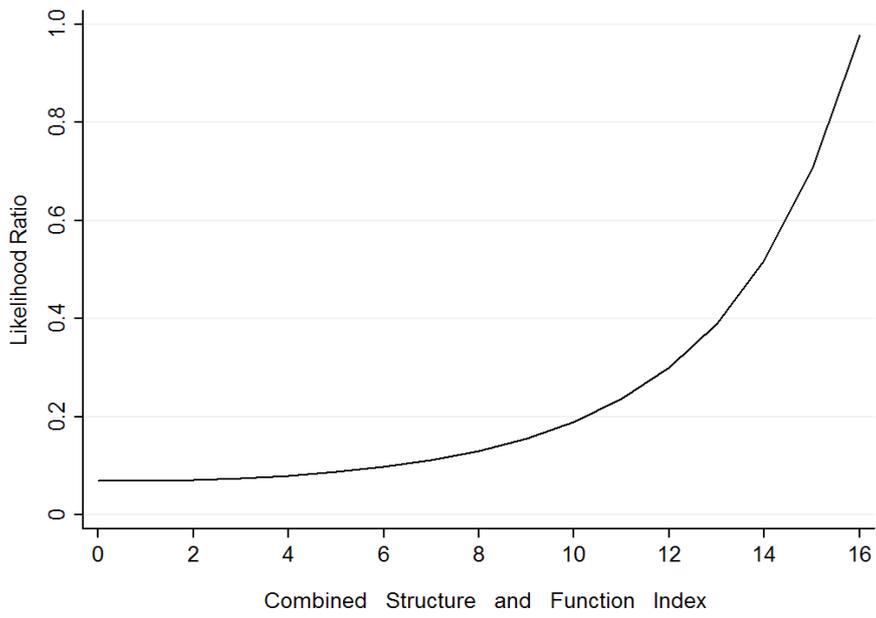
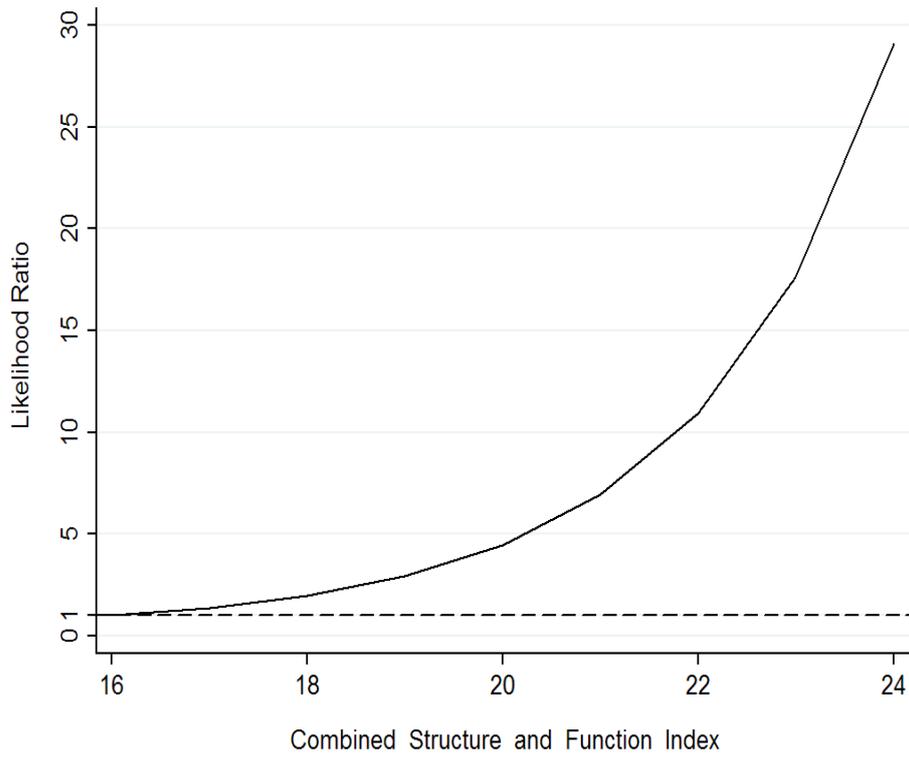
$$CSFI = [(expected\ RGC\ number - wrgc) / (expected\ RGC\ number)] \times 100$$

另一方面，根據 evidence-based medicine，likelihood ratio 為直接把輔助檢查 incorporate 到 diagnostic process 的最佳方法。Lisboa<sup>4</sup> 第一個把 continuous likelihood ratio 應用在眼科學上。本研究的目的即為推算出不同 CSFI 值的 likelihood ratio，當病人接受 OCT 及 VF 的檢查後就可以估算出 CSFI 再從圖表得知 LR 再乘以先推估的 per-test probability 便可得知 post-test probability。

$$odds = probability / (1 - probability)$$

$$post-test\ odds = (pre-test\ odds) \times likelihood\ ratio$$

$$probability = odds / (1 + odds)$$



這 index 有助於醫師的判斷及病人的了解。它跟一般檢查機器提供的 normal, borderline 及 abnormal 的 categorization, 雖然簡單歸類易於理解又方便判讀但最重要的缺點是流失資料 (loss of information), 資料無法被充分運用。例如機器的 cut-off 為 74um 一個病人的 retinal nerve fiber layer 厚度為 73um 而另一位為 75um, 假若其他情形都一樣我們知道他們的 probability of glaucoma 應該是差不多的, 但 OCT 會把 73um 的那位病人判別為 borderline 而 75um 的另一位判別為 within normal limit, 利用 continuous likelihood ratio 的好處是綜合 OCT 及 VF data 之後給予一個 probability 的數據, 本研究目前針對診斷用途, 未來可再進一步作為 progression 之用(目前對於青光眼 progression 之判斷並沒有很有效的方法)。

另一 project 為 assess discriminating ability of OCT ganglion cell analysis algorithm, 隨著 spectral domain OCT 的研發, 視網膜的 axial 解析度可達 5um, 以往只能測量 retinal nerve fiber layer 厚度, 隨著 resolution 的改進可以測量 ganglion cell complex (GCC), 而根據文獻 ganglion cell complex 跟 retinal nerve fiber layer 有相似的 discriminating ability, 原因是 GCC 的測量本身包含 retinal nerve fiber layer 及 ganglion cell body and (inner plexiform layer) ganglion cell dendrites, 最新的軟體可測量 ganglion cell layer, ganglion cell analysis 只包含 ganglion cell body and inner plexiform layer; 雖然 ganglion cell

number 有很大的 interindividual variability, 但對絕大部份的人 50% 的 ganglion cell 集中在 macular, 因此 macular ganglion cell layer 變簿比較跟 pathology 有口, 已有研究指出 ganglion cell analysis 可有效的分辯出 healthy eyes and glaucomatous eyes 其 differentiating ability 相當於 retinal nerve fiber layer。本研究的目的是評估 ganglion cell algorithm 對於 discriminate 不同 stages of glaucomatous damage 的能力, 使用 methodology 是 Receiver Operating Characteristic curve adjusting for covariates 的方法, 傳統的 roc 是 pooling 所有的 subjects for analysis, 可是可能會有 bias 因為性別口同, 年齡層不同, 種族不同會使結果有偏差, 而且有些 test 對 early stage 比較 sensitive, 有些 test 對 advanced stage 比較敏感, 因此 adjust for covariates 可以避免偏差。結果發現 ganglion cell analysis 雖然可以分辯 glaucoma 及 healthy eyes, 但對於分辯不同 stage of functional damage 的能力並不理想。

另外最近科裏很多同事以 join longitudinal and survival data modeling 分析資料, 以 mixed linear model combined longitudinal survival model, mixed linear model 處理 longitudinal 的 covariates.

除了高階統計以外, 視神經立體照相判讀系統化及電腦化(digitalized)方便資料分析及 interobserver agreement 和資料庫建立以作日後資料分析及追蹤, 此外還有學習對 OCT review macular thickness algorithm, optic disc cube and ganglion cell analysis, 判斷資料可否使用。

Shiley eye center 亦有定期每週一次的 case conference , glaucoma meeting for fellows 主要針對 glaucoma topic 請 glaucoma specialist 或同領域的醫師主講。 Shiley eye center 亦每年舉辦繼續教育，開放其他醫師參加。

## 六、心得

我覺得這次進修收獲良多除了最新的科技儀器，有些甚至是未有 FDA approved的新設備如 Enhanced depth imaging OCT以外，對他們的資料庫管理更是大開眼界，他們的資料庫是相當複雜，變相很多，追蹤的時間點也相當多，他們有專人去定期update及品管資料，除此以外他們高階統計學在眼科學上的應用及團隊合作的精神更是值得我去學習。

我認為假如準備工作做得更充足例如有更踏實的統計學的基礎，統計軟體 programming更熟練的話，研究應可以進行的更迅速更順利，此外我也參加了一場院際會議Shiley eye center跟北京同仁醫院combined conference即時視訊聯繫作學術討論，相信這種國際間的交流合作應該會越來越普遍。

## 七、建議

現在已經是國際化地球村的年代，假如可以利用視訊系統增加國際間的學術交流，應該可以提高本科的國際知名度及學術水準。

此外，假如可以多花資源建立資料庫累積龐大的database，提供源源不絕的 information and analysis resource，也可建立華人的標準值，以發表更多高水準的學術論文，更可吸納國內外研究員(fellowship training) 提高本科名聲及學術地位。

## 八、致謝

這次進修真的讓我增廣見聞，大口眼戒，學習到很多跟眼科相關的知識及研究的技術，很感激台北榮民總醫院給我這次進修的機會，在此也特別感謝眼科部李鳳利主任,李淑美主任以及劉瑞玲主任給我很多寶貴的意見，幫助及一路上的支持和鼓勵。

很感謝林帥群醫師在我到步時給我很多生活上的協助，使我能盡快適應新的環境，還有感謝我的supervisor Dr. Felipe Medeiros 提供我很好的研究題材，給我很多的啟發，也很感謝 Dr. Daniel Meira-Freitas以及Dr. Renato Lisboa教導我統計方法及軟體的使用，還有Dr. Lucie Sharpsten 給我統計學觀念的導正。

也很感謝林寬佳老師及他的助理給我研究上的幫助，陽明大學周碧瑟教授給我流行病學的指導，還有莊美玲小姐提供資料庫方面。

## References

1. Quigley HA, Dunkeburger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(5):453-4.
2. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, Anderson DR. Linking structure and function in glaucoma. *Prog Retina Eye Res* 2010;29(4):249-271.
3. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Girkin CA, Liebmann JM, Zangwill LM. A combined Index of Structure and Function for Staging Glaucomatous Damage. *Arch Ophthalmol* 2012;130(9):1107-16.
4. Lisboa R, Kaweh Mansouri, Linda M. Zangwill, et al. Continuous Likelihood Ratios for Glaucoma Diagnosis Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 2013 Aug Epub