出國報告(出國類別:進修)

眼整型相關手術新技術及甲狀腺眼 疾相關臨床及基礎研究

服務機關:國立臺灣大學醫學院附設醫院/眼科部

姓名職稱:魏以宣/主治醫師

派赴國家:美國/美國密西根大學 Kellogg 眼科中心

出國期間: 103 年 07 月 01 日至 104 年 06 月 30 日

報告日期:104年8月20日

摘要

本人自 2014 年 7 月 1 日至 2015 年 6 月 30 日期間,於美國密西根大學 Kellogg 眼科中心進修,進修主題為眼整型相關手術新技術及甲狀腺眼疾相關臨床及基礎研究。Kellogg 眼科中心在甲狀腺眼疾的治療和研究方面皆具領導地位,其甲狀腺眼疾中心強調以病患為中心的全方位照護,囊括新陳代謝科、眼整型科、甲狀腺外科、風濕免疫科…等醫師。眼科手術方面,針對甲狀腺眼疾引起的突眼症,採用客製化的眼窩減壓手術,以外側眼框骨減壓術 (deep lateral wall decompression) 為基礎,再根據病人的眼位來增減眼眶骨的移除範圍。基礎研究方面,以 Terry Smith 和 Raymond Douglas 的實驗室最為著名,這十幾年間他們以纖維細胞 (fibrocyte) 做為研究對象,逐步推論出新的甲狀腺眼疾的致病機轉,目前美國正在進行的甲狀腺眼疾新藥臨床試驗也是由他們主導。

目次

壹、	目的3		
貳、	過程	過程	
	→ 、	進修機構介紹4	
	<u> </u>	環境設置5	
	三、	臨床治療及服務模式7	
	四、	手術特色9	
	五、	基礎研究10	
	六、	住院醫師訓練14	
	七、	参加 Annual Meeting of AAO 2014 會議······15	
	八、	證書16	
參、	心得	17	
肆、	建議事項18		

本文

壹、 目的

眼整型次專科在眼科中負責眼驗、淚器、眼窩、以至於眼周組織等廣泛的範圍,臺大醫院眼整型次專科的醫師除了負責眼整型特別門診,還有甲狀腺眼疾特別門診。甲狀腺眼疾或稱為葛瑞芙氏眼病變(Graves' ophthalmopathy) 在眼科中是一個較為複雜的疾病,因為其臨床表現十分多變,且影響的範圍廣泛,例如:眼瞼攣縮、眼球突出、眼瞼閉合不全造成角膜受損、眼周腫脹、結膜充血、眼肌活動受限造成複視、眼壓升高、嚴重者甚至會因視神經受壓迫造成視力喪失,因此許多甲狀腺眼疾的患者都會被轉診至大醫院治療,療程也因病情嚴重程度或急性、慢性表現有所不同,眼科與新陳代謝內科醫師在此疾病上需共同合作,在急性期以內科治療為主,在慢性期以眼科的手術治療為主,但有些病患在急性期仍會以手術治療以保存受損的視力。

甲狀腺眼疾的眼科手術分為許多階段,包含眼窩減壓手術、眼外肌調整手術、眼驗手術、以及最後的眼周相關美容手術,各項手術都日新月異值得進修學習。此外近年來,甲狀腺眼疾的致病機轉研究也有很多發展,雖然目前甲狀腺眼疾的致病機轉仍有許多未知數,但基本上確認它是一種自體免疫疾病,因自體抗體攻擊眼窩的纖維母細胞(fibroblast),而引起下游一連串的免疫反應。若能持續揭開甲狀腺眼疾的免疫致病機轉,將會對於疾病的治療有重大的影響,未來或許能研發出更有效的免疫用藥來治療甲狀腺眼疾。

國內專精於甲狀腺眼疾之眼科醫師並不多,以臺大的廖述朗醫師為代表,本人自從住院醫師就選定眼整型作為次專科,並跟隨廖述朗醫師學習各項疾病診斷和手術技術,在一般的臨床處置上已累積一些經驗。成為臺大醫院的主治醫師之後,希望透過出國進修向國外研究甲狀腺眼疾之內科及眼科醫師學習,將國外最新的實驗室研究和臨床技術帶回,未來可在東方人族群中進一步研究,甚至可以和西方研究中心合作,發展甲狀腺眼疾的臨床及基礎研究中心。

感謝院長、眼科前後屆主任胡芳蓉教授、楊中美教授及所有長官與同仁 給我出國進修的機會,讓我增廣見聞,獲益良多。接下來就我這一年的學習 向諸位報告。

貳、 過程

一、進修機構介紹

(一)、Kellogg 眼科中心

密西根大學位在美國密西根州的安娜堡 (Ann Arbor),是美國中西部歷史悠久的著名學府,附設的 Kellogg 眼科中心成立於 1872 年,共有63 名臨床教員、20 名研究教員、21 名住院醫師以及 13 名臨床研修醫師和16 名研究研修醫師。目前的眼科中心主任是 Paul P. Lee, M.D., J.D. (圖 1),是一位青光眼專家,十分幽默健談,積極發展與國際醫療院所的合作。



圖一:筆者(右)與 Kellogg 眼科中心主任是 Paul P. Lee (左)合照

(二)、Kellogg 國際眼科部

談到國際醫療合作,就一定要特別提到 Kellogg 的國際眼科部 (Center for International Ophthalmology),這個部門不大,主要成員就是兩位眼科教授 H. Kaz Soong, M.D.和 Jonathan Trobe, M.D,和一位精明能幹的秘書 Donna Donato (圖二)。Soong 教授是眼角膜專家,華裔的背景又精通中、日文,曾多次受邀來到臺灣演講,他是 Kellogg 眼科中心和臺大醫院眼科之間的關鍵人物,因著他的努力,促成雙方有更多交流合作的機會,臺大眼科已有幾位主治醫師先後去到 Kellogg 眼科中心短期學

習隱形眼鏡及低視能、眼神經的次專科,而我是申請為期一年的研究研修醫師訓練,也是透過 Soong 教授的引薦才得以如願以償。另一位 Trobe 教授是眼神經專家,過去也曾經是位記者,文筆一流,在每一位國際學者或學生訪問 Kellogg 眼科之後,在 Kellogg 國際眼科部的網站上隨即就會放上他們參訪的照片和故事 (圖三),幕後採訪和撰稿的高手就是這位 Trobe 教授。



圖二:負責 Kellogg 國際眼科事務的部門,由左至右為 H. Kaz Soong 教授,秘書 Donna Donato,Jonathan Trobe 教授



圖三: Kellogg 國際眼科部網站,報導 2015 年 5 月臺大醫學院張上淳院 長率領團隊參訪密西根大學醫院及 Kellogg 眼科中心(左), Trobe 教授 訪問筆者並撰稿介紹筆者在 Kellogg 眼科中心進修一年的故事(右)。

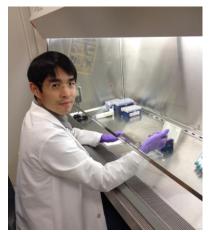
二、環境設置

Kellogg 眼科中心於 2010 年在原有的舊址旁新建了一棟高八層樓的布萊恩醫療大樓,新舊兩棟建築可以互相連接 (圖四),此棟新大樓一到四樓為演講廳、大廳、餐廳、門診和手術室六間,五樓和六樓為糖尿病研究實驗室,七樓是視網膜和眼整型共同研究室,八樓有動物中心和眼庫,以及臨床教員研究辦公室。我主要學習的地方是在四樓的手術室觀摩眼整型相關手術,特別是甲狀腺眼疾的眼窩減壓手術,另外的時間就在七樓的眼整型研究室做基礎實驗 (圖五),研究室規劃是整片打通的開放空間,有一道一道的實驗臺 (bench)和辦公座位,研究人員可以很方便地使用各項貴重儀器,例如流式細胞儀 (flow cytometer)、流式微粒螢光分析儀 (Luminex)、雷射掃描共軛焦顯微鏡 (Laser Scanning Confocal Microscopy) 等等。





圖四:筆者後方為 Kellogg 眼科中心的新大樓 (左), 眼科中心全貌 (右)



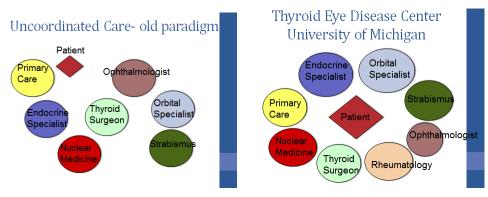


圖五:細胞培養室(左),位於七樓一整排的共同研究室(右)

三、 臨床治療及服務模式

(一)、甲狀腺眼疾中心

本次進修的重點即是 Kellogg 眼科的甲狀腺眼疾中心 (Thyroid Eye Disease Center),它強調以病人為中心全方位的照護模式 (圖六),由於甲狀腺眼疾的致病原因尚不明確,並可能牽涉全身症狀的自體免疫疾病,病患可能需要分別看很多不同專科的醫師,如內分泌科、免疫風濕科、甲狀腺外科、眼科…等等,結果病患疲於奔命,各科之間也不一定見解相同,在 Kellogg 眼科的甲狀腺眼疾患者,不需要四處就醫,因為整合各科的醫師共同照護病患,並每月定期開會討論病例。甲狀腺眼疾中心包含七位眼整型醫師、內分泌、風濕免疫、甲狀腺外科等醫師,病患每次就診,通常會同時看內科以及眼科醫師。



圖六:未整合的就醫模式(左),以病患為中心的照護模式(右)

這個照護模式的核心人物即是我的指導教授:Terry J. Smith, M.D. 和 Raymond S. Douglas, M.D., Ph.D. (圖七)。Smith 教授是位資深的內分泌內科醫師,數十年來投入研究甲狀腺眼疾的致病機轉,可謂首屈一指的甲狀腺眼疾研究專家;Douglas 教授是眼整型醫師,並有免疫學博士學位,專長為眼整型手術及甲狀腺眼疾的研究,他在洛杉磯當研修醫師時就和 Smith 教授合作,2004 之後兩人開始發表許多重量級的甲狀腺眼疾研究論文,2013 年的臺灣眼科年會曾邀請他至臺灣發表演講,帶給國內醫師很多新的觀念。

(二)、病患教育

甲狀腺眼疾中心每年會舉辦兩次對病患的教育課程(圖八),內容豐富,從基礎的致病機轉到臨床症狀、治療方式、手術選擇、生活衛教等等,參與的病患或家屬十分踴躍。







圖七: Smith 教授 (上圖左) 與 Douglas 教授 (上圖右); 筆者與 Douglas 教授和研究員 Tunde 博士合影 (左下); 筆者與 Smith 教授 (右下)





圖八:病患教育的宣傳海報(左),眼科醫師對病患介紹甲狀腺眼疾引 起斜視的治療(右)

四、 手術特色

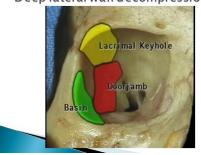
(一)、眼窩減壓手術

甲狀腺眼疾造成的突眼需要以眼窩眼壓手術治療,Dr. Douglas 的強調以客製化的手術方式,我以往在臺大醫院較常採用的方式為眼窩脂肪減壓術,即移除眼窩脂肪達到眼球回縮的結果,較嚴重或脂肪不足的患者則採用下、內側眼眶骨減壓術,即移除部分下、內側眼眶骨,以達眼球後縮的結果,而在 Kellogg 眼科所謂客製化的手術方式,即有更多術式的選擇,其中以外側眼眶骨減壓術 (Deep lateral wall decompression)為主(圖九),其次為加上內側眼眶骨減壓術,或再加上眼窩脂肪減壓術,Dr. Douglas 會請病人帶發病之前的照片,針對不同病患的突眼程度和眼位變化來設計手術方式,由於外側眼眶骨減壓術比較費工耗時,通常一天只排兩到三臺減壓手術,每次僅開一側眼睛,隔幾週再做對側,術後觀察四到六小時,不需住院。這和我們一次開兩眼,術後需住院幾天很不一樣。

Deep lateral wall decompression



Deep lateral wall decompression



圖九:外側眼眶骨減壓術的皮膚切口位於外上方眼瞼 (左),圖示的三個區域即為外側眼眶骨減壓術所要磨除的骨頭,視情況增減範圍 (右)

這樣的手術方式有幾項優點:

- 1. 客製化,針對個案設計磨除骨骼的部位和範圍
- 2. 術後產生的複視後遺症機率低
- 3. 除了改善突眼,可以同時改善眼球和下眼瞼的相對位置,可以減少 之後眼瞼手術的需要

要完成這樣的手術,需耗費較多的時間,用精密的鑽磨器械慢慢地移除眼眶骨,所需要的器械成本較高。

(二)、其他眼整型相關手術

Kellogg 眼科的開刀房設備非常先進,以眼整型的手術為例,為了讓每位跟刀的醫師助手和護理師都能看到手術部位的細節狀況,在手術燈上和每位手術醫師的頭燈上都附有攝影機,手術影像即時播放在每面牆上的螢幕,也可以同步錄影,這樣每個觀摩手術的人都能清楚掌握手術的每個細節。每週三我會進入手術室觀摩各種眼整型相關手術,其中比較特別的是使用抗癌藥物 5-Fluorouracil(5-FU)注射眼瞼的疤痕中,或是手術中使用 5-FU 預防組織纖維化或過度結疤,對於疤痕性眼瞼內翻或外翻的病患有不錯的臨床效果,這樣的治療仍是藥品仿單標示外使用 (off-label use),因此在臺灣我還沒有這樣的經驗。另外我也有機會看到許多新上市的醫材使用於眼部或臉部整型手術中,例如使用組織膠 (tissue glue)輔助五爪拉皮 (endotine)治療眉毛下垂的病患。

五、 基礎研究

(一)、纖維細胞 (fribrocyte)

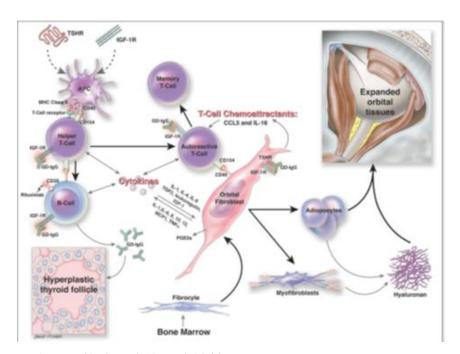
甲狀腺眼疾是一種自體免疫的疾病,其致病機轉如圖十所示。主要是病患的甲狀腺刺激素受體 (thyrotropin receptor, TSHR) 因自體免疫的不明機制,經抗原傳遞細胞 (antigen presenting cell) 傳遞給 helper T 細胞。而 helper T 細胞一方面將訊息繼續傳遞下去給 B 細胞,刺激 B 細胞製造甲狀腺刺激素抗體 (thyrotropin receptor antibody),然後甲狀腺刺激素抗體和甲狀腺細胞上的甲狀腺刺激素受體結合產生甲狀腺素分泌增加而造成甲狀腺亢進。若甲狀腺刺激素抗體攻擊眼窩纖維細胞(orbital fibroblast),和眼窩纖維細胞上面的甲狀腺刺激素受體結合,便會引發一連串的眼窩發炎反應。

另一方面,helper T 細胞活化後,會分泌 TNF-α、INF-γ 等細胞激素 (cytokine),作用在眼窩纖維細胞上引發一連串的眼窩發炎反應。最終導致眼外肌肥大及纖維化、眼窩組織發炎水腫或纖維化、脂肪組織增生肥大,然而眼窩腔骨頭形成的空間固定,因此產生突眼的症狀。

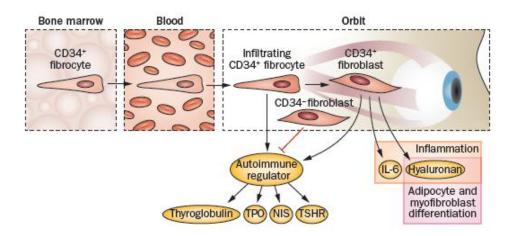
Terry J. Smith 和 Raymond S. Douglas 的實驗室對於甲狀腺眼疾的研究具領導地位,在這十幾年間他們以纖維細胞 (fibrocyte) 做為研究對象,逐步推論出新的甲狀腺眼疾的致病機轉,包含類胰島素一號增長因子受器 (insulin-like growth factor-1 receptor,IGF-1R) 所扮演的重要角色,他們首先推論眼窩纖維母細胞可能來自血液中的纖維細胞

(fibrocyte),而 fibrocyte 又來自骨髓,是一種幹細胞會分化成各種不同類型的細胞。其次,他們發現 IGF-1R 在葛瑞夫氏症患者(Graves' disease, GD) 的眼窩纖維母細胞有顯著的表現量,且 IGF-1R 和 TSHR 兩個受體在位置和功能上都形成一種 complex 的交互關係,因此研究的重點有二:

- 1. IGF-1R 和 TSHR 之間的交互關係
- 2. Fibrocyte 如何去到眼窩轉變為 fibroblast 新的致病機轉隨著 fibrocyte 的研究更多被揭開 (圖十一)。



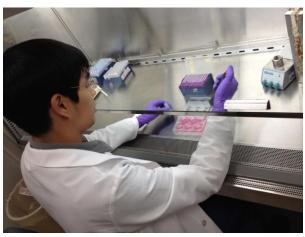
圖十:甲狀腺眼疾的致病機轉 (J Neuro-Ophthalmol 2014;34)



圖十一: Dr. Smith 提出可能的甲狀腺眼疾的新致病機轉 (Nat. Rev. Endocrinol. 2015)

甲狀腺眼疾的研究過去多以眼窩纖維母細胞為對象,而 Dr. Smith 和 Douglas 的實驗室同時以纖維細胞 (fibrocyte)為對象,fibrocyte 只占全身白血球的 0.5%,其表面 marker 為 CD34+, CD45+, Col-1+,實驗室取得健康組 fibrocyte 的來源為紅十字會捐血剩下的 filter (圖十二),疾病組的 fibrocyte 為 GD 病患的血液,經過特殊處理離心後培養細胞。



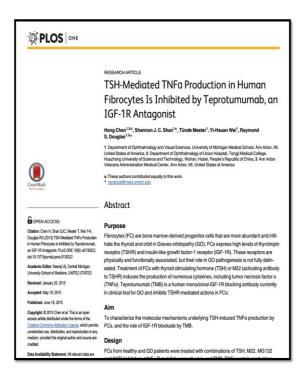


圖十二:紅十字會捐血中心的 filter,做為健康組 fibrocyte 的來源 (上),將 fibrocyte 培養於六孔盤中並加入 TSH 刺激 (下)

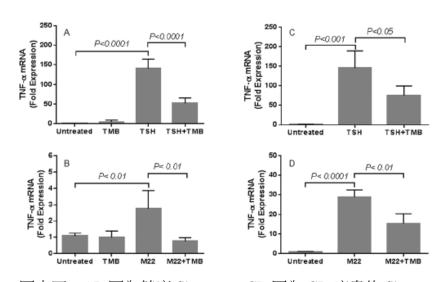
(二)、實驗成果

筆者在實驗室參與實驗,已有一篇研究論文發表於 2015 年 PLOS One, 主題為 TSH-Mediated TNF Production in Human Fibrocytes Is Inhibited by Teprotumumab, an IGF-1R Antagonist (圖十三), 這篇論文的以 TSH 刺激 fibrocyte 分泌細胞激素 TNF- 中人 IGF-1R 抑制劑 Teprotumumab,則 TSH 造成的 TNF- 分泌會被抑制 (圖十四), 這證明了 IGF-1R 和 TSHR 之間的交互關係,且 IGF-1R 抑制劑 Teprotumumab是可能用於治療甲狀腺眼疾的新藥物。目前全美國正在進行的甲狀腺眼

疾新藥 RV001 即為 IGF-1R 的拮抗抗體,此臨床試驗正是由 Kellogg 眼科的 Dr. Smith 和 Dr. Douglas 主導。



圖十三:2015年六月發表的研究論文,筆者為作者之一



圖十四:AB 圖為健康 fibrocyte, CD 圖為 GD 病患的 fibrocyte

(三)、自然殺手細胞 (Natural killer cell, NK cell), 單核細胞 (Monocyte)

筆者也對自然殺手細胞及單核細胞做了一些研究,成果尚待公布,簡言之:自然殺手細胞表面有少量 TSHR,對於 TSH 的刺激也會分泌細胞激素如 IL-8,而單核細胞身為 fibrocyte 的前身,表面也富有 TSHR,

受到TSH刺激後也會分泌大量細胞激素如IL-6、IL-8等,但Teprotumumab對他們的抑制作用尚待進一步實驗。

六、 住院醫師訓練

(一)、跨科的病例討論會

Kellogg 眼科中心非常重視住院醫師的訓練,每周四上午7:15到9:00有 Grand Round,其餘每天下午6:30經常舉辦住院醫師的課程,由主治醫師或研修醫師教學。在眼整型科,每三個月會舉辦一次跨科的病例討論會,邀請皮膚科、整形外科、耳鼻喉科等科的醫師,一起討論相關的眼整型病例,參加這樣的會議常使我獲益良多,因為有些複雜的病例需要多科的醫師集思廣益共同照護,才能提供病患最合適的治療方式,從其他科的角度來看這些病例,會提供我們更多元的觀點和想法。

(二)、研究年會

Kellogg 眼科中心於每年春季舉辦 Annual Spring Postgraduate Conference 以及 Annual Research Day, 2015 年是第 87 屆 Annual Spring Postgraduate Conference, 主題為 Tools for the Anterior Segment Surgeon,邀請北美各地知名眼科醫師演講。接著舉辦的第 31 屆的 Annual Research Day 有一整天的研究成果報告,由每位住院醫師和研修醫師上臺報告。(圖十五)





圖十五: Kellogg 眼科中心的會議廳,舉辦各項演講會議。

(三)、3D 影像分析及大體解剖教學

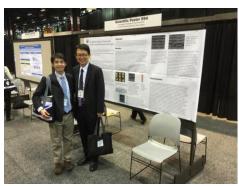
Kellogg 眼科中心有很強大的影像中心,有專門的攝影師和環境設備幫眼整型的病患照相紀錄,再加上一些新研發的 3D 影像軟體,便可以將病患的術前、術後照片加以重組成 3D 影像,進一步在電腦上分析,例如眼窩減壓術後上、下眼瞼的角度變化,3D 影像分析並有利於住院醫師的教學。另外,我有幸參加為研修醫師舉行的大體解剖教學,重點是眼窩手術,在主治醫師的示範之下,請專人將手術過程拍攝下來,如此對於眼窩的解剖構造和手術方式都能一目了然。

七、 参加 Annual Meeting of AAO 2014 會議

這是美國眼科醫學會一年一度的大會,也是全世界最大的眼科醫學會。除了美國本土的眼科醫師之外,來自世界各地的眼科醫師會齊聚一堂,發表數十個項目,上千篇的醫學論文報告。2014年的大會在芝加哥舉辦,芝加哥距離我所在的 Ann Arbor 火車時間只要 4.5個小時,因此我當然把握此難得的機會,要到 AAO 年會中開拓眼界一番。我除了參加年會之外,也報名眼整型次專科日,今年的主題為"A Global Summit",顧名思義就是請了世界各地著名的眼整型醫師演講,香港、韓國、中國等都有演講者,在一整天的會議中,分為六大單元,內容非常精彩,有幸一次聽到這麼多大師的演講時在不虛此行。(圖十六)





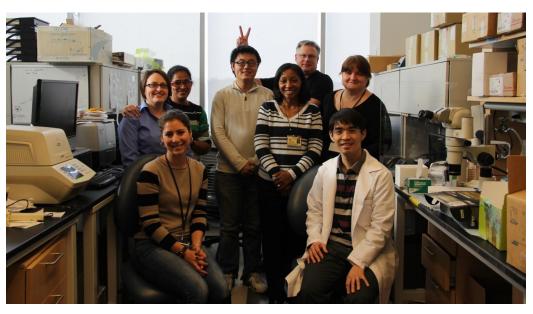




圖十六: AAO 年會的會場外觀 (左上),次專科日會議 (右上),巧遇臺大眼科何子昌醫師發表壁報 (左下),與香港兩位著名的眼整型醫師合影留念 (右下)

八、證書





圖十七:受訓證明(上),與實驗室同事合照(下)

參、心得

感謝國家和臺大醫院支持我到國外進修一年,感謝我的眼科長官楊中美主任、胡芳蓉教授、廖述朗醫師給我這樣的機會,一年的進修時光過得非常快,特別在春夏秋冬四季分明的地方,似乎一轉眼間四季的更迭之後,我就要結束返國了。

這一年在 Kellogg 眼科中心讓我大開眼界,看到國外眼科中心能夠發展得這麼建全,各種次專科齊備,設備新穎,人才濟濟,特別是有好幾層樓的研究空間,以及許多專攻研究的人員,難怪可以不斷發表研究的論文。主治醫師的臨床工作和行政工作相對臺灣的環境是輕省許多,首先因為病人的量沒有臺灣這麼龐大,其次因為各種行政工作都有專人負責,醫師看診開刀之餘才有精力從事研究的工作。

筆者在研究室工作時也發現,許多研究金費不僅來自國家的龐大金費,同時也來自大企業、病患的私人捐助等,這表示美國普遍對於基礎研究的支持。其次,研究室的同仁有博士、碩士研究員,還有醫學院畢業的準醫師、預備念醫的碩士生等等,當然還有來自世界各地的訪問學者,例如巴西、韓國、中國等地的眼科醫師,透過每週的研究會議,我們常可以學習到很多新的知識,在研究的設計上也互相激盪出更好的想法。這樣的研究環境是十分令人羨慕的。

雖然國外有很多令人羨慕之處,但我們也不需妄自菲薄,臺灣的眼科水準在 亞洲仍是領先的,期許自我能夠將所學發揮貢獻,期待臺大醫院未來能夠建立眼 科中心,投入更多醫療資源和延攬專業人才在研究發展上。

肆、建議事項

一、 加強眼科與其他科的交流合作:

以甲狀腺眼疾為例,應強調以病人為中心全方位的照護模式,由於甲狀腺眼疾致病原因尚未完全明朗,並可能牽涉全身症狀的自體免疫疾病,病患可能需要分別看很多不同專科的醫師,如內分泌科、免疫風濕科、甲狀腺外科、眼科…等等,結果病患疲於奔命,各科之間也不一定見解相同,因此整合各科的醫師共同照護病患,並每月定期開會討論病例,是可行的方向。與眼整型常有相關的其他科別如:皮膚科、耳鼻喉科、整型外科等,也是筆者希望能夠加強交流合作的對象,透過病例討論會可以分享不同的觀點。

二、 鼓勵年輕醫師投入研究:

感謝院方讓年輕醫師有機會出過修,透過這樣的經歷讓我們對於研究有更多 熱情和方向。在國外現成的實驗室工作,一切資源、貴重儀器垂手可得,病患的 檢體也有專人向病患說明、簽同意書,我們只須要專注於實驗的部分,但是回到 國內,一切實驗必須從零開始,需要申請金費、人力、設備等,可說是百廢待舉, 而醫師的臨床工作和行政工作卻是相當繁重,如何分配時間體力來從事研究,是 筆者回國後面臨的困難。感謝眼科的師長在我回國之後都很願意幫助我重啟實 驗,讓我感受到前輩們的支持和帶領仍是這條研究之路上極重要的資源。

三、 邁向眼科中心的成立:

眼科中心是未來的夢想,將臨床、研究、教學一起納入軟硬體規畫。臺大醫院已經著手規畫健康大樓,期待將來的眼科在健康大樓中也能發揮類似眼科中心的功能,提供更全面的醫療服務。