

出國報告（出國類別：奉派出國進修）

伺機性感染症的生物影像表現

服務機關：台北榮民總醫院

姓名職稱：趙恒勝 醫師

派赴國家：美國

出國期間：2013-10-01 ~ 2015-01-31

報告日期：2015-02-25

摘要（含關鍵字）

隨著醫療的進步，免疫能力不好的人越來越多，胸腔相關病症已經不局限於一般的感染症，伺機性感染越來越多，而且另外一些非感染性疾病，如 **hypersensitivity pneumonitis** 也增加。現階段，除了侵入性檢查，如氣管鏡加肺泡沖洗，可以做為診斷標準外，影像檢查的特異度不高。

本次出國進修，希望習得電腦影像處理、圖樣特徵分析的能力，充實本科的臨床研究動能，並擴展研究領域。對於伺機性感染症的生物影像學表現，首先研究對於不同疾病的影像特徵，再以之加以區分，最後才是測試其輔助診斷的效能。

關鍵字：圖樣特徵分析、伺機性感染、肺部電腦斷層

目次

一、目的

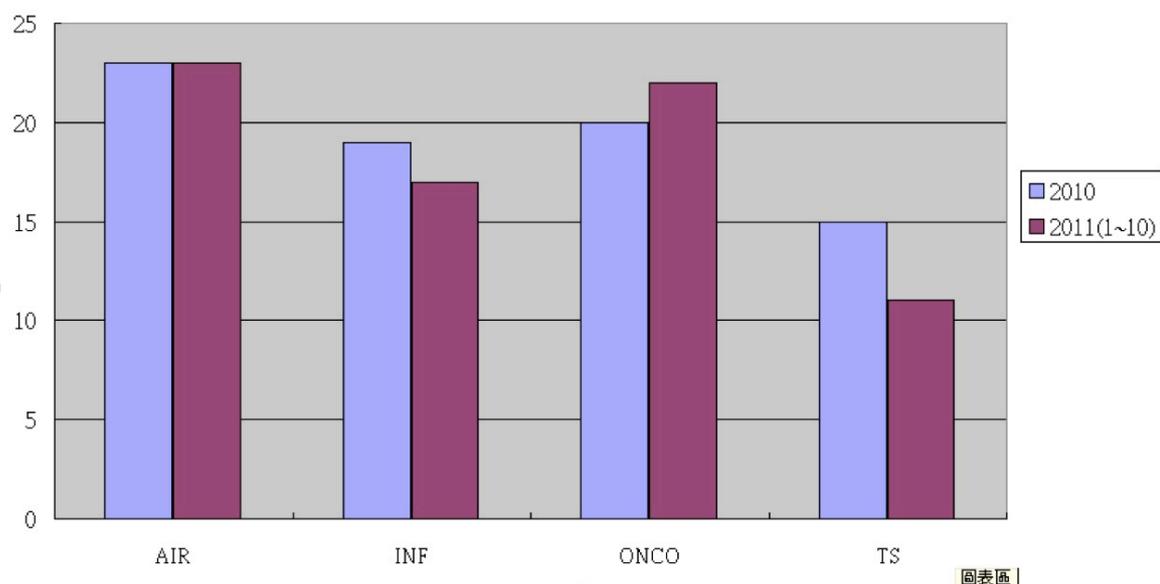
二、過程

三、心得

四、建議事項

一、 目的

伺機性感染症很多，以下，是因懷疑伺機性感染而會診本科的病例統計。可以看到，光是 2011 年 1 到 10 月，就遠大於 2010 年的全年會診量。這些會診集中在使用類固醇治療病患的免疫風濕科，大量使用化學治療腫瘤科，以及使用免疫抑制劑的移植外科。這幾個科別，卻又是今日最尖端的醫學發展所注目的科別。



伺機性感染症的診斷方式，普遍是必需臨床醫師先要對這個疾病有所認識，經過影像學檢查及判讀，才以可建立假說及更進一步的檢查和治療方針。上述的影像學檢查，在肺部方面，包括一般的胸腔 x 光，胸腔電腦斷層以及胸腔超音波。最後才是安排侵入性檢查來確診。但是有時考量到檢查的時效及安全性，不見得都可以及時的安排侵入性檢查來確診。所以，臨床上，使用醫學影像來指導治療方針，就是很重要的事。

原本在臨床上的想法，是希望可以找到生物表現和調控機轉，最好有單一的測試可以區分出一般性的感染症、伺機性感染和其他免疫過敏反應。但是事實都不是如此的美好，一般性的感染症、伺機性感染和其他免疫過敏反應不只分屬各個檢查領域，更棘手的是，其他免疫過敏反應泰半要用排除法來診斷。

但是我在研究所唸的是生物醫學資訊學，反倒是讓我們更能接觸所謂 **Dry Lab** 的事誼。我們注意到，資深醫師能靠病史和影像學檢查，就可以“猜”到病因，但是又不能很客觀的表達出他們的思考邏輯。如果可以用醫學資訊學的方法，用電腦影像分析的技巧，在可接受的時間內提供補充資訊，就可以幫病患爭取治療的黃金時間。

二、 過程

在出國前即和陽明博士班的指導教授劉德明教授請益，他覺得，美國還是在這一部份投注比較多心力及財力的地方；而且，陽明生物醫學資訊所和美國國家衛生研究院 (National Institute of Health, NIH), 腦科學所(National Institute of Neurological Disorder and Stroke, NINDS)的范揚政老師早就經常有所交流。因此，劉老師協助我連絡上范老師，到美國國家衛生研究院去進修。

10 月份到美國國家衛生研究院時，范老師已經幫我擬定了幾個計畫：一是由於范老師的所在是腦科學所，而且腦科學所的影響處理在各方面都領先於其他器官系統，所以，范老師要我先從他們的腦科學所的資源，來認識及補足我的背景知識。同時，他也提供了高效能的電腦，讓我把他們腦科學所常用的兩套工具：FSL 及 AFNI，尤其是 FSL 中的 *siena*，充份了解其內容並實作於臨床病例上。在這一方面，他指派了 John Ostuni 來指導我的所有事項。第二，他還建議我到美國國家衛生研究院的 MIPAV 團隊中見習，該 MIPAV 團隊是開發泛用的醫療影像及研究影像處理工具，而且，該工具是 Open Source 的。

初期，John Ostuni 想起他以前的一個 post Doctor，Li-Yueh Hsu。Li-Yueh 是在 NHLBI(National Heart Lung and Blood Institute)，主導不少心臟灌流相關的 MRI 影像研究。由於心臟和肺臟習習相關，Li-Yueh 也很想了解部份心臟疾病對於肺臟灌流的影響，例如，慢性肺栓塞的灌流表現。雖然到最後，因為研究容量、計畫的撰寫及受試者招募等等問題，並沒有能夠和他一起從事研究工作。不過 Li-Yueh 也同意我在現階段 NINDS 的研究結束後，再思考再到 NHLBI 去開創另一段研究主題。

接下來，除了到處參觀見習外，我的研究重心就固定於兩項上面，一是肺部電腦斷層影像的處理。這是在台灣就規劃要做的事，也是這次出國的主題，以及是我本科系相關的工作。另一個就是 FSL 及 *siena* 的實作，troubleshooting 以及應用。

在開發應用肺部電腦斷層影像的時候，我發現，醫療影像處理中，幾個基本的工作是 segmentation 及 registration。而 registration 部份，可以直接使用三套 open source 的工具：ANTs, elastix 及 niftyREG 即可。他們的作者及使用者，都有在學術論壇上提供文獻及其使用的參數，以支持程式的可用性。比較麻煩的反而是 segmentation，學術上討論的文章相當的多，但是網路上並沒有一個能夠讓人信服程式可以立即拿來使用。

為了 segmentation，我找過 NIH 的放射線部，他們有一個程式來做 segmentation，

但是試用的結果，它並不是 **fully automatic**，每套影像都要操作者去選取某些特定的點。我也曾去聽 **Ronald M. Summers** 的演講，他主持一個影像實驗室，專做腹部器官的 **segmentation**。但是，似乎在 2009 年之後，他就不再處理胸腔影像，尤其是肺部及氣道影像。由於歐洲的研究團隊大多使用另一套工具，**yacta (yet another CT analyzer)**，來發表肺部影像處理及量化影像數據的文章。但是，在通信的過程中，歐洲的團隊似乎不提供 **yacta** 給其他研究團隊使用。

所以，最後決定，自行在 **matlab** 上開發自己的工具，之後再轉成 **java code**，讓它成為 **MIPAV** 的一個 **plugin** 使用。整個流程包括幾個部份，**1)轉置成標準方向、2)找出肺及軟組織的分界值、3)找出氣管並建立部份氣道模型、4)去除肺紋、5)左右肺分離、6)輸出**。為了套用到臨床上較低解析度的厚片影像，我則是再嘗試利用數學的插值模型，去建立 **super-resolution** 的演算法，以得到更高解析力的 **Chest CT** 影像。雖然我可以在虛擬的模型上可以得到不錯的成果，但是套用在實際的臨床 **Chest CT** 上時，仍有部份缺憾。整體而言，上述這些 **segmentation** 的處理工作，利用 **matlab** 的 **library**，都可以在半小時內自動完成。

在這期間，和周中偉醫師合作的文章，**Clinical Usefulness of HRCT in Assessing the Severity of pneumocystis jirovecii pneumonia**，目前被期刊要求修改中，尚未刊登。這篇文章，就是屬於“伺機性感染症的生物表現”的應用範圍。但是其中的 **HRCT** 分析的部份並沒有導入 **full automatic segmentation**，仍是人工去畫出肺部範圍，和只統計計算了 **gray scale value** 的量，並沒有真正的導入最後的圖樣特徵分析 (**Pattern Analysis**)。比較可惜的是，整個在 **NIH** 的研究期間，做完 **lung segmentation** 程式開發後，就沒有多餘的時間去鑽研圖樣特徵分析了。這一部份只能在回到台灣後，取得更大量的臨床資料之後，再來分析研究。

至於 **FSL** 中的 **siena**，則是在 **John** 的指導下，試著使用它去處理臨床的資料。不過，在程式處理的過程中，發現 **siena** 的前處理，**bet**(也是一個 **brain segmentation** 的程式)，並沒有辦法很準確的自動分割出腦組織。和 **John** 討論了許久，臨床的 **MRI** 影像並不是和研究用的 **MPRAGE** 一樣的擁有高對比，**bet** 很難準確的處理它。我們也參考了其他的文獻和程式，但是仍舊無法得到一個非常一致的結果。後來，2014 年的文獻也提到了相同的臨床困境，所以該作者在 **siena** 的基礎上開發了 **viena**，借用計算 **ventricle** 附近的變化，減少對於準確的 **brain segmentation** 的依賴。接下來的研究方向是，我們要去找另一組研究用影像，來驗證我們的假說，並且套用在臨床情境之上。

三、心得

美國 NIH 是一個很大的單位，因為預算相當多，等於是全球最大的醫學研究機構，不論是不是頂尖的人才，都會想到 NIH 來。一年多下來，我在 NIH 遇到的台灣中央研究院院士就有四位。他們不缺乏頂尖人才，而且已經發展出跨團隊、跨領域的研究及溝通方式，可以大大的擴展研究的深度、廣度及面向。

這次的進修，除了手邊的研究工作外，也有足夠的時間去觀察及參與美國 NIH 的活動，去了解他們的文化。他們有許多課程，是為了一般的 fellow, post Doctor 所開設，讓這些年青的研究人員可以隨時進入狀況，讓所有的員工可以得到第一手的教學課程，也有離開 NIH 之後的求職輔導，甚至每年有一天是“帶小孩來工作”日，會有特別的課程讓小孩子們了解 NIH 在做什麼。這些都顯示了美國 NIH 數十年來一貫的文化，不完全以研究為主軸，更以培育人才為長久以來的目標。除此之外，我也感受到他們緊湊而不失步調的研究風氣，工作人員可以彈性的選擇上班時間，把自己份內的工作做完即可，還有很多 work from home 的機會，不只工作，還可以兼顧家庭成員生活。

在很多基礎建設方面，NIH 也投入了不少心力。好比他們的資訊通訊部門，已經建立了各辦公室的影像通話系統，所有的電話也都是 ip phone；研究文件上網(現在台灣用的 PTMS, CSIS 就是 10 年前 NIH 就已經開發、使用、升級、改良的)；甚至配合政府部門的 work from home，也建立了完善的 vpn 及資訊安全環境。我可以在台灣，透過 vpn 認證，加入美國 NIH 的網路，享受他們的資源。這些都使整個研究工作可以不間斷的執行。

現在 NIH 推動了很多研究資料上網，而網路資源也越來越多，大量的影像資料，或是 4DCT 都可以在網路上找到，而且有些品質甚至於高過臨床資料。不過，3D 醫療影像仍有其限制，一是在於其龐大的資料量，尤其在現代的高解析，1K x 1K 的電腦斷層，當 slice thickness 和 spectral resolution 相同時，其資料量可能超出一台個人電腦可處理的範圍。連帶的，運算量增加所導致執行時間的延長，也會增加到臨床上無法接受的程度。這時必需仰賴多方面的調整，像說更強效的硬體、最佳化的演算法、高效能的程式語言，或是降低解析度，以取得和運算時間之間的平衡。

四、 建議事項

本院其實已經引進了美國 NIH 所開發的 PTMS(Protocol Tracking Management System)來處理人體試驗委員會的申請案件。建議持續使用，並推薦臨床研究人員使用同樣是美國 NIH 開發的 CSIS(Clinical Study Information System)，來加速臨床資料的收集。

附錄

無