

出國報告(出國類別：短期進修)

加拿大多倫多森尼布魯克研究院  
聚焦超音波實驗室短期進修心得報告

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：蔡佳霖 少校主治醫師

派赴國家/地區：加拿大/多倫多

出國期間：108年9月10日至109年9月8日

報告日期：109年9月18日

## 摘要

聚焦超音波是一項非侵入性治療技術，它利用超音波儀器將多個高頻聲束準確地聚集在體內深層組織以引發不同的生物效應，例如活化或傳遞藥物、燒灼、啟動免疫系統等，藉此以治療相關疾病，而不會產生外科手術的傷口或放射線的傷害。而聚焦超音波也可以透過結合其他影像系統來獲取更精確的治療目標。核磁共振引導聚焦超音波這項新興的治療方式便是兩種創新技術的結合：聚焦超音波是用來提供能量以準確、無創的方式治療體內深層的組織；而核磁共振影像則是用來提供目標組織的精確位置、治療的即時回饋、以及確認治療的有效性。近年來拜科技所賜，聚焦超音波的治療有突破性的進展。在美加地區，聚焦超音波目前已核准用於治療原發性震顫、帕金森氏症、子宮肌瘤、攝護腺腫瘤等。此外，聚焦超音波應用於治療更多腦部疾病(如腦腫瘤、阿茲海默失智症等)的研究也正如火如荼的進行中。森尼布魯克研究院[Sunnybrook Research Institute (SRI)]聚焦超音波實驗室的主持人 Kullervo Hynynen 博士是全球首位描述在核磁共振影像的引導下使用聚焦超音波，能以一種可控、可逆及可再現的方式來開啟血腦屏障的科學家。而進一步運用該技術，也使得 SRI 成為全球首創利用聚焦超音波和微氣泡來打開腦瘤患者的血腦屏障，並施以化學療法的醫學研究中心。因此，希望利用此次進修的機會，能於 SRI 學習聚焦超音波的相關技術，以期日後可應用於基礎研究及臨床服務。在進修過程中，我們也從實驗結果發現，針對大鼠的惡性腦膜瘤，有別於過去採用單次連續性的聚焦超音波的治療，連續三週脈衝性的聚焦超音波聲動力治療將具有更好的療效，有機會將大鼠的腦部腫瘤完全根除。

# 目次

第一章 進修目的.....	4
第二章 進修過程.....	5-
第三章 進修心得及建議.....	8

## 進修目的

近期的基礎研究發現讓組織接受治療用強度的超音波，可產生許多正向的生物效應，如血腦屏障的開啟、活化藥物並增加細胞膜對分子的通透性。聚焦超音波可以在組織深處提供高度局部化和可控制的能量沉積。這種高頻聲波可用於探測組織以進行診斷或修改組織以提供治療。不同與傳統的外科手術，聚焦超音波可以對過去微創治療難以執行的身體部位（如前列腺、肝臟、心臟和腦部等局部區域）提供無創治療，而避免手術的併發症及風險。近年來，受惠於電腦軟硬體設備與資訊處理的能力大幅提升，聚焦超音波也可以透過結合其他影像系統（如核磁共振影像），以獲取較佳的診斷訊號和更精確的治療標的或提供進一步治療進度的追蹤。在神經醫學的領域中，目前新型穿顱聚焦超音波的治療技術已證實對藥物治療無效的中度至重度原發性顫抖症患者有正面的療效。同時，穿顱聚焦超音波的治療應用於阿茲海默失智症和腦部腫瘤的研究，亦正在如火如荼的進行中。因此此次進修的目的希望能於國外一流醫院及實驗室學習聚焦超音波的新技術，以期日後可應用於基礎研究及臨床服務。

## 進修過程

此次進修的聚焦超音波實驗室位於森尼布魯克健康科學中心（Sunnybrook Health Sciences Centre）的院區內。森尼布魯克健康科學中心是加拿大多倫多森尼布魯克研究院 [Sunnybrook Research Institute (SRI)] 三大院區之一，SRI 的其他兩個院區分別為 Holland Centre（荷蘭中心）和聖約翰康復中心（St. John's Rehab）。SRI 是多倫多大學附設的教學和研究醫學中心，總研究空間佔地 250,000 平方英尺，其中包括佔地 150,000 平方英尺的全球首創影像導引治療研究中心。而該中心也被聚焦超音波基金會認可為全球七大『卓越研究中心』之一，是加拿大首獲此殊榮的研究機構。SRI 擁有現階段全球最全面，也最成功的聚焦超音波研究成果之一。其 2018~2019 年所投入的研究經費總額就高達 1.09 億加元。

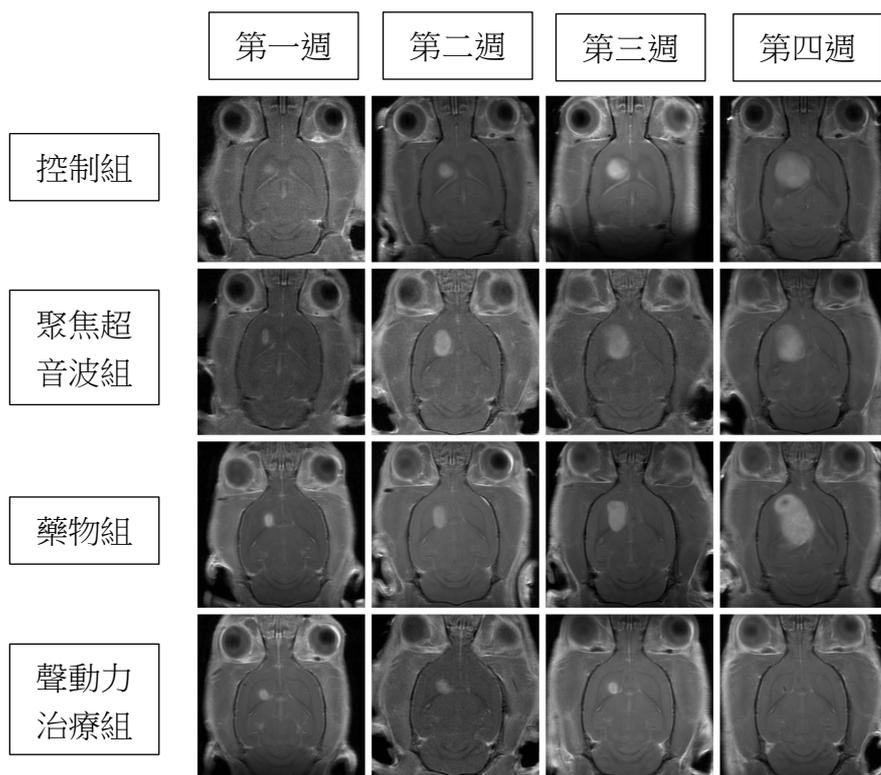
聚焦超音波實驗室是 SRI 物理科學研究平台之一，目前實驗室共有三名主持人分別是 Kullervo Hynynen 博士（同時也是現任森尼布魯克健康科學中心研究與創新副院長）、David Goertz 及 Meaghan O'Reilly 博士。實驗室的研究宗旨是利用聚焦超音波來研發新穎的診斷方法及非侵入性的治療技術以改善現有的醫療行為。實驗室規劃有一系列的研究主軸，從高階陣列式超音波的技術研發（包括精準控制非侵入性超音波的理论模型，轉換器陣列，驅動電子元件和控制軟體的開發），動物實驗的階段應證，最終目標為人體試驗的應用。臨床合作的領域則包括神經退化性疾病（巴金森氏病，阿茲海默失智症，肌萎縮性脊髓側索硬化症等）及腦中風的治療、惡性腫瘤的治療、標靶藥物及細胞的遞送、基因治療、及心臟燒灼等。為了因應多元的研究任務，實驗室的規模也相當龐大，固定的成員除了計畫主持人還有助理研究員、博士後

研究員、實驗室經理、博碩士班學生、硬體工程師、程式設計師、獸醫、病理學家等五十幾位，不定時還會有短期訪問的學者（或醫師）加入。

抵達 SRI 初期，在完成識別證的申請後，還需接受一系列實驗室生物安全教育訓練，研究倫理、資訊安全、動物實驗及人道管理、及輻射安全講習等課程。進修期間除了參加實驗室每週定期的進度報告及文獻討論會議外，也可以依照自己的興趣參加 SRI 定期舉辦的專題演講。從定期的實驗室會議與專題演講中，藉由實驗室同仁和專家學者的分享，我們可以得知聚焦超音波在實驗室內的最新研究進度與全球聚焦超音波應用於神經醫學領域的最新發展。也因為實驗室本身龐大及多元的組成，我們也可以接觸到在該領域不同層次(物理、生物、臨床人體試驗)的新知，這對於在這領域耕耘尚淺的我們有莫大的幫助。

在參與實驗方面，非常感謝 Hynynen Kullervo 副院長給予我很大的空間與支持。先是安排我協助博士後研究員吳聖凱博士完成他的實驗，讓我在協助的過程中，也能逐步熟悉 SRI 的環境、資源及實驗的操作。同時副院長也非常鼓勵我提出自己的計畫。吳博士的實驗主題是探討聚焦超音波聲動力技術在大鼠膠質母細胞腫瘤模型的應用，整個實驗流程中，我們需進行腫瘤細胞的培養，之後利用腦部立體定位儀對大鼠進行腫瘤細胞移植手術，待大鼠腫瘤模型成型後以靜脈注射具有聲敏活性的藥物（聲敏劑）輔以核磁共振引導聚焦超音波進行治療。因為腫瘤組織具有高吸收及低代謝的特性，使得我們所注射的聲敏劑得以在腫瘤組織內形成特異性滯留的現象；相較之下，在正常組織中聲敏劑的含量則是微乎其微。而聲敏劑在受超音波激發後，可吸收其能量，進而改變本身能量狀態，從安定狀態轉變為高能狀態，並將能量傳遞給生物組織中的氧分子，使其被激活後形成單一態氧(singlet oxygen)和超氧化自由基(superoxide anion

radical)，再利用後兩者對腫瘤細胞的細胞膜、線粒體、溶酶體等構造所產生的不可逆的損傷進行腫瘤細胞的標靶毒殺作用。從過去的文獻報告中，我們知道聚焦超音波聲動力治療可以有效抑制大鼠腦部腫瘤細胞的增長，也可有效的提升大鼠腫瘤模型的存活率。然而，有別於過去採用單次連續性的聚焦超音波的治療，可能會產生熱效性的副作用，從我們實驗結果中可以發現，針對大鼠的惡性腦膜瘤，連續三週脈衝性的聚焦超音波聲動力治療將具有更好的療效；經過數週的追蹤，我們發現大鼠的腦部腫瘤可以被完全根除（如附圖）。我們也準備將此研究成果投稿於國際期刊。



# 進修心得與建議

## 一、進修心得

非常感謝國防部、軍醫局、三軍總醫院、神經科部等各級長官及 Kullervo Hynynen 教授所給予的機會和協助，讓我能世界一流的研究中心從事短期的研究工作。這一年的進修期間，確實大大地開拓了我的視野及國際觀。除了增進本身對聚焦超音波相關領域的知識及實驗技巧外，同時也讓我見識到世界頂尖研究單位其完善的研究環境及豐富的資源。先進的實驗儀器、充沛的研究經費再加上頂尖學生及研究員的相互激盪，就造就扎實深入且豐碩的研究成果。而不斷新創且實用的研究成果，則成為吸引民間企業及政府部門挹注更多的研究經費的最佳招牌，甚至成為一個著名的品牌。在如此的良性循環下，整個研究單位及團隊便能持續成長茁壯，達到永續經營的目標。以 Kullervo Hynynen 教授為例，他在聚焦超音波領域的研究，從發現科學，到技術開發，再到臨床研究。而這一系列突破性的研究發現促成了以色列 InSightec 公司的成立，而 InSightec 公司將該技術商業化，結合高強度聚焦超音波與磁振共振造影推出『磁振造影導航高聚焦超音波』。該項創新的醫療技術之後順利取得美國食品藥品管理局和加拿大衛生部的批准，目前應用於子宮肌瘤、原發性震顫、乃至近期通過批准的巴金森病顫抖症狀等治療，開啟了人類在超音波治療的新頁。同時 Hynynen 教授團隊出色的研究成果，也成功吸引當地政府的眼光，看好該團隊的研究成果將帶來出口創新技術，並在當地創造更高價值的就業機會，進而投注高額的研究經費。然而並非每個人所具備的條件及所處的環境都一樣，因此回到國內後要如何發揮所學、運用手邊現有的資源和進修期間建立的人脈，對於自己與所屬的單位有所提升，將是一個重要的課題。

## 二、建議

對於實驗室的短期進修，時間是非常寶貴的。以筆者自身參與的實驗為例，在整個過程中，我們必須進行腫瘤細胞的培養、維持細胞的穩定；同時，我們也必須熟悉腦部立體定位儀及核磁共振引導聚焦超音波的操作，才能確保實驗能順利進行並增進實驗結果的可靠性和一致性。然而，對於平時不是以基礎實驗為工作主軸的臨床醫師而言，許多執行實驗的細節，往往都需要親身操作後，才會發現裡頭是大有學問。因此，如果在出國進修前，能先與進修機構的教授取得共識，甚至預先制定相關的研究題目，在國內就先行熟悉相關的技術或知識，將對於及早融入國外的生活與學習環境有莫大的幫助，也能省下許多走冤枉路的時間。

不過，日常生活中，也常常會出現計畫趕不上變化的事，筆者在此次進修期間就遭逢新冠肺炎的全球大流行，北美地區也成了重災區。除了研究的進度受到影響，日常生活的型態也受到相當程度的衝擊。疫情爆發初期，當地的防疫物資不足、病例數也迅速增加！所幸也非常感謝有軍醫局、三軍總醫院、駐多倫多台北經濟文化辦事處的各級長官和相關同仁的協助，提供我們充足的防疫物資以因應這波來勢洶洶的疫情。因此，在國外生活建議應與所屬單位保持聯繫並熟記駐外館處的聯絡資訊，並隨時做好因應突發狀況的準備。此外，國外的生活在某些方面並不如在國內般便利、生活費用也較昂貴。筆者在此也要特別感謝實驗室同事吳聖凱博士賢伉儷、江誌雄醫師和龔曉萍會長(國防醫學院多倫多校友會會長)賢伉儷的大力協助與指引，讓筆者及家人順遂地渡過這段在多倫多進修的時光。

近年來，核磁共振引導聚焦超音波(MRgFUS)應用在神經醫學(動作障礙疾病、神經痛)及精神醫學(憂鬱症、強迫症)的治療已有突破性的進展，在國內外已取得治療相關疾病的適

應症。此外，MRgFUS 應用於腦部惡性腫瘤、阿茲海默失智症、肌萎縮側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)等的研究亦如火如荼的進行中。國內目前已有彰濱秀傳醫院、中國醫藥大學附設醫院及衛生福利部雙和醫院等醫療機構擁有此項創新的醫療設備。因此，建議醫院在經過審慎評估後，可以考慮培訓相關人才、引進相關的醫療器材及成立專屬的醫療團隊，以提供病人更完善的醫療照護。上述內容也將預劃於 109 年 10 月 30 日 07 時 30 分於神經科部科部會議中實施心得報告。