

出國報告（出國類別：訓練）

鼓勵住院醫師短期出國研究進修及訓練-  
遺傳性視網膜病變基因診斷及基因治療

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名：鄭佳怡

派赴國家：美國

出國期間：111年6月1日至111年6月30日

報告日期：111年9月7日

## 摘要

隨著近十年基因診斷以及基因治療的發展，遺傳性視網膜疾病逐漸不再是過去普遍認為診斷後無法治療、終將失明的疾病。隨著國外多項不同基因臨床實驗的成功以及 FDA 的藥物核可，大幅改變了臨床醫師對於遺傳性視網膜病變的了解和處置。從過去診斷後只能借助於低視能輔具將剩餘視力發揮到最大空間以期增進生活自主能力，到現在可以在臨床上跟病患解釋目前國外基因治療研究的進度，甚至邀請病患加入基因診斷及治療的研究。臺大眼科部長期以來針對遺傳性視網膜病變，提供國內首屈一指的臨床治療以及基因診斷，然目前尚未能有獨立運作的遺傳性眼疾特別門診提供整合式醫療服務。因此這次得以在院方與科部的共同支持下，於本年度至美國哥倫比亞大學眼科中心進修一個月，學習完整的遺傳性眼疾臨床診斷及照護服務，並希望未來能與國外的專家學者建立未來臨床服務與研究的合作基礎。

## 關鍵字

遺傳性視網膜疾病、視網膜色素變性、ABCA4、Stargardt disease、基因治療、基因檢測

# 目次

壹、目的 .....	1
貳、過程 .....	1
一、訓練醫院簡介 .....	1
二、臨床進修 .....	2
(一) 遺傳性視網膜專科門診 .....	2
(二) 視網膜手術觀摩 .....	5
(三) 學術活動參與 .....	6
參、心得 .....	8
肆、建議事項 .....	8

# 壹、目的

遺傳性視網膜病變向來是眼科眾多疾病中診斷困難且預後不佳的疾病類型，臨床上遇到可能的案例時常常需要借助基因檢測來協助診斷，然而除了常見的基因位點之外亦常遇到臨床表現不典型或是無法找到致病基因的案例。此外，由於眼科基因治療近年來在國內外開始蓬勃發展，臺大也在去年進行全臺首例 RPE65 遺傳性視網膜病變之視網膜下基因注射(Voretigene Neparvovec-rzyl, *Brand name: Luxturna*)，該病例在治療後取得很大的視力以及生活品質的進展，也讓我有幸親眼見證基因治療的強大以及對於遺傳性視網膜病變臨床應用的廣大前景。因此我希望藉由住院醫師短期出國計畫的難得機會，前往美國眼科遺傳性疾病基因研究及治療領域之重鎮觀摩其最新的臨床及研究。

# 貳、過程

## 一、訓練醫院簡介

本次進修之醫院為位於美國紐約哥倫比亞大學的 Edward S. Harkness Eye Institute，於西元 1931 年建立，是美國歷史悠久的眼科醫學中心之一。在眼科各次專科領域的手術及診療均享有盛名。許多目前臨床仍應用於治療及手術的劃時代偉大發明都是從此誕生的，其中包含至今仍保留在中心圖書館，1961 年發明的第一台眼科使用視網膜雷射儀器、1983 年發明現在仍廣泛使用於各種眼角膜疾病及屈光雷射的準分子雷射儀器。此外，目前眼科手術中大量使用的人工玻璃體(Healon)、視網膜剝離手術中使用的過氟化碳液(Perfluorocarbon liquid)也都在哥倫比亞大學眼科誕生。當代有名的視網膜大師 Stanley Chang、首先發現 ABCA4 基因與 Stargardt disease 關聯的 Rando L. Allikmets、遺傳性視網膜疾病及基因分析大師 Irene H. Maumenee 等目前都在 Edward S. Harkness Eye Institute 中服務及教學中。

## 二、臨床進修

本次進修所申請為哥倫比亞大學眼科部臨床與學術訪客計畫。然而因為受到疫情影響，直至 2022 年上旬醫院才逐步重新開放此一計畫的申請，且五月前該計畫只允許實驗室參訪，無法觀摩視網膜基因門診診間內的運作以及開刀房的見習。抵達紐約前一週，哥大的人資才通知我參訪的六月將逐步放寬臨床觀摩，因此本次能成為 Edward Harkness Eye Institute 解封後第一批外籍訪問研修醫師真的非常幸運。

Edward S. Harkness Eye Institute 的學術訪客計畫由一位主要的指導醫師接待獲通過的學術訪客，並於進修期間學習其臨床照護。本次進修很榮幸由遺傳性視網膜病變領域研究相當著名的 Prof. Stephen H Tsang 指導。Dr. Tsang 主持許多跨國、跨院際的臨床醫學研究，本次跟隨著 Dr. Tsang，以專科門診、實驗室參訪及學術活動參與作為本次進修的核心。

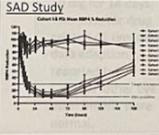
### (一)遺傳性視網膜專科門診

遺傳性視網膜病變的診斷及治療上有賴多專科不同領域的專家共同協助。由於疾病的特性及進展，門診中常常有小孩或中青壯年齡層等仍有就學就業需求的病人，因此相較於一般視網膜疾病，更需要多團隊照護以及診斷到治療再到職能復健的統整醫療。因此除了視網膜專科醫師之外，團隊還包含了電生理診斷檢查技術員，協助繪製家族圖譜、挑選各家基因診斷 panel 以及協助媒合各機構基因臨床實驗治療的基因領域專家、協助病患參與哥大主持之臨床實驗的臨床研究員等。

每位病人在由其他醫師轉診來之前已經經過初步的診斷排除其他視網膜疾病。由於許多病人是由其他州長途跋涉來看診，所有的眼科檢查如同調斷層掃描、視網膜電生理檢查、超廣角眼底攝影、視野檢查等都

會盡量幫病人安排在看診同日完成。另外除非是緊急轉診的個案，病患在前來門診前通常都已經先行由團隊的基因領域專家電聯完成基本的基因檢測，故每位病患看診前醫療團隊就已經幾乎掌握多數診斷所需的資訊。

正式看診前，Dr. Tsang 會針對每位病患的檢查結果個別討論，在討論中除了分享及教學各個基因常見的臨床表現之外，亦會請 clinical fellow 幫忙印出疾病的基本介紹、病友支持團體資訊、後續職能治療機構資訊以及該特定基因治療目前有開放的臨床實驗位點，在看診時病情解釋完一併交給病人，如此可以讓病患在離開診間後方便找到自己接下來需要的各項資訊。

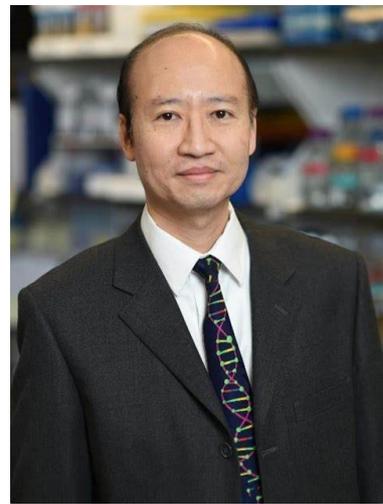
Product	ALK001	LBS-008 (Tinarebant)	Emixustat	STG-001
Description	A once daily oral selectively deuterated vitamin A.	A once daily oral RBP4 (Retinol Binding Protein 4) inhibitor	A once daily oral non-retinoid inhibitor of RPE65.	A once daily indirect visual cycle modulator via reducing plasma concentrations of RBP4
MOA	Deuterium slows vitamin A dimer formation 4-5 fold without inhibiting the visual cycle.	Modulation of the amount of vitamin A uptake into the eyes by inhibiting RBP4 which transports vitamin A into the eyes.	Modulation of the visual cycle by inhibiting a critical enzyme of this pathway, retinoid isomerohydrolase, also known as retinal pigment epithelium protein 65 (RPE65).	Reduction of plasma RBP4 and serum Vitamin A, reducing the accumulation of cytotoxic A2E in the eyes.
Study Design	Double blind, randomized, placebo-controlled trial of 50 patients with STGD1 over 2 years.	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Study of 71 patients.	Phase 2a Multicenter, Randomized, Masked Study of 23 patients on one of three daily doses of emixustat (2.5 mg, 5 mg or 10 mg) for 1 month.	Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Single Doses and Multiple Ascending Doses of STG-001 in Healthy Subjects.
Baseline Characteristics	Median age 46 y/o (range, 18-60) and disease duration 9 years (0-36). Atrophic lesions were bilateral in 74% of cases with ~5mm <sup>2</sup> median area.	Healthy adult volunteers.	Average age of 52 y/o (range, 18-77). 22% had 1 ABC4A mutation, 78% have 2 ABC4A mutations	Healthy adult volunteers 18 to 55 years.
Efficacy	Growth rate of the square root of atrophy lesions in the ALK-001 treated group was 21% slower than in the untreated group (p<0.001). The growth rate was 28% slower in ALK-001. No significant changes in BCVA	SAD Study 	Subjects who received 10 mg emixustat showed near-complete suppression of the rod b-wave amplitude recovery rate post-photobleaching (mean=91.86%, median=96.69%), whereas	Dose dependent reductions in both RBP4 and Vitamin A were observed. Target RBP4 reduction of ~60-80% achieved. MAD study RBP4 Reduction

提供 Stargardt Disease 病患的臨床試驗選項整理表格

目前臺大對於遺傳性視網膜病變尚未有特別門診，病人跟其他一般視網膜疾病的病患一同看診，因此這次短期出國訓練觀摩哥倫比亞大學遺傳性視網膜疾病團隊的整個治療流程，對於未來若能建立遺傳性疾病特別門診及基因診斷治療團隊有極大的幫助。



基因特別門診診間



指導教授 Prof Tsang 每週五主持線上團隊會議討論本週每個案例的診斷及預後

IRVING MEDICAL CENTER

**SAVE THE DATE**

**VIRTUAL GENETICS & GENOMICS GRAND ROUNDS**

PRESENTS

**Stargardt/ABCA4 disease: Can we offer patients more than just a diagnosis?**



**Winston Lee, MA**  
Ph.D. (Doctoral candidate), Genetics and Development  
Columbia University Medical Center

**DATE: Thursday, June 9, 2022**  
**TIME: 4PM-5PM EST**

Zoom link: <https://columbiauicmc.zoom.us/j/92242079042?pwd=c2ZCL1R2T1NW0EszJlVpZzJPOS9NUT09>  
Meeting ID: 922 4207 9042  
Passcode: 714208

*Join us for our next event in September.*

Grand Round 由研究型科學家報告目前的臨床應用進展



與 Prof Tsang 教授團隊合影，含臨床研修醫師以及來自土耳其和新加坡的主治醫師

## (二)視網膜手術觀摩

近年來遺傳性視網膜疾病的基因治療主要有手術方式(如臺大眼科於民國 110 年進行的第一例 RPE65 Luxturna 視網膜玻璃體手術併藥物網膜下注射)、玻璃體內注射(目前美國正在進行第二期臨床試驗)等介入方式，因此藉此難得的機會我亦有進行視網膜手術的觀摩。由於 Prof Tsang 主要是專攻 medical retina 以及研究領域的部分，網膜手術我是另外寫信給視網膜專科主任 Prof. Tongalp H. Tezel 徵求其同意觀摩。

由於今年六月在德國舉辦因疫情延宕兩年，睽違已久為期兩週的歐洲視網膜年會，本月安排開刀的病患數量較少，但也因此有較多機會看到 fellow 處理急診視網膜剝離手術的情形。美國視網膜研修醫師訓練為兩年，第一年即可獨立開急診刀，與我們一年的次專科訓練相仿。然而因為醫療體系不同，在美國所有的玻璃體切除術全部都是全身麻醉進行，術後不住院直接回家或附近飯店休息，直至隔日才返回門診換藥檢查，和臺灣一般局部麻醉進行，術後住院五天做法有很大的差異。也由於臨床作法不同，手術方式以及術後照護和姿勢與臺灣普遍習慣的方式

略有不同，能看到這些手術差異對我而言提供了很多對於目前臨床 routine 的反思，對於年輕的視網膜手術醫師亦為相當寶貴的經驗。



與 Retina director Prof Tezel、Prof Sharma 以及手術團隊合影

### (三) 學術活動參與

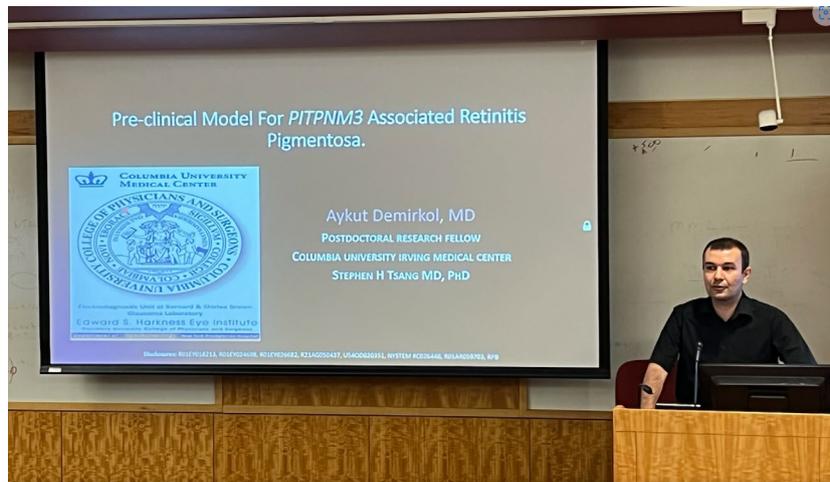
哥倫比亞大學眼科在國際上以學術領域的豐富成就而聞名，這次參訪有幸能夠參與今年度的住院醫師暨研修醫師年度研究日。每一位住院醫師都有自己該年度的研究目標，大家會在年度即將結束的六月在會議中跟所有的主任、教授、師長同事分享自己的成果。臺大眼科每年也有相同的住院醫師日活動，因此於我而言能夠同時比較兩邊對於研究選題以及執行方式的異同，是很難得的交流經驗。

在臺大，住院醫師的研究大多圍繞在臨床問題的解決、疾病特徵及治療或手術的成效分析等。相較之下，哥大大約只有一半的題目是臨床導向的設計，其他的研究題目更加多元，從國外來訪只做基礎研究的國際 fellow 亦可以在會議上發表自己這一年的基礎研究成果。臨床探討之外，我認為非常有趣的選題包含與政府資源和驗光師等多團隊合作的多年期前瞻介入性公衛研究(Manhattan Vision Screening and Follow Up

Study)、分析領域 Q1 期刊三十年內作者年齡性別族裔國家趨勢、以及利用高吸水性聚合物模擬視網膜手術醫材的研發性 wet lab 實驗等。



一年一度的 Resident/Fellow Research Day



Prof Tsang 團隊的土耳其 fellow 報告今年實驗室研究成果

## 參、心得

這一個月在美國 Edward S. Harkness Eye Institute 的進修讓我眼界大開，且在臨床照護以及學術研究上都學到很多領域內最新的發展以及最新的基因治療方式。尤其是在哥大看到視網膜研究領域中非常知名的教授以及學者們，在遺傳性眼疾這個過去被認為沒有有效的基因治療，對患者及家屬而言非常絕望的領域日夜努力突破，專心致力於臨床醫學的研究，讓許多患者能夠在診間得到寶貴的基因治療曙光，這樣的經驗對我這樣剛起步的視網膜醫師而言真的是很大的震撼。最後非常感謝國家與院方、王主任、師長以及同事們給我這個進修的機會，希望能透過這次難得的經驗以及學習，將在國外看到的遺傳性視網膜疾病的團隊運作及臨床學術相輔相成，未來能夠融會應用在臺灣的臨床服務之中。

## 肆、建議事項

在美國醫學中心的臨床科別中，有許多研究型的教職並非臨床醫師，而是由科學家擔任，與臺灣現行制度較為不同。但對於如遺傳性疾病等需要大量生物科學等研究專長的領域，這樣的制度對於研究發展就相當有幫助。希望未來臺灣也能有如 Edward S. Harkness Eye Center 這種眼科暨視覺中心，以利整合臨床場域、研究大樓、實驗室等，將臨床與研究緊密結合，並使專家之間保持緊密的合作，相信將更能促進新醫療技術的發展以疾病患的福祉。