

出國報告（出國類別：短期進修）

# 美國加州大學洛杉磯分校戈德堡偏頭痛 臨床及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：楊富吉 科主任

派赴國家/地區：美國/洛杉磯

出國期間：112 年 6 月 10 日至 112 年 9 月 10 日

報告日期：112 年 9 月 15 日

# 摘要

在美國加州大學洛杉磯分校（UCLA）的戈德堡偏頭痛臨床及實驗室進修學習中，主要的目的是進一步深化對於頭痛病生理機轉與治療的理解，並將所學的知識與技術應用於本院的臨床醫療及相關研究中。在進修期間，我參與頭痛門診的臨床工作，觀察並學習頭痛的診斷與治療，也學習到 CGRP（Calcitonin Gene-Related Peptide）相關新式藥物使用的時機與劑量。另也可結合其他注射治療，不僅能有效緩解病患的頭痛症狀，也能改善病患的生活品質。此外，進修期間也參與了實驗室的研究工作，其中包括如何將微型芯片植入老鼠的顱骨表面，以監控其生理和行為反應，並進行神經生理學的研究。這種研究方法不僅能提供關於頭痛發作機制的重要資訊，也有助於開發新的治療方法。實驗室也開發了一種振動設備，能透過特定頻率的振動，來降低神經元的興奮性和疼痛感，對於非藥物的疼痛緩解方式，具有重要的研究及應用價值。總結來說，此次在 UCLA 的進修學習經驗，不僅提升我在頭痛臨床治療與研究的知識與技能，也讓我對美國的醫療制度有更深入的了解。期待將這些學習成果應用在本院的醫療及研究實踐中，也希望能建立更專業的頭痛整合性治療門診，並結合實驗室的轉譯醫學研究，以提升本院的頭痛治療與研究水準，及提高同仁的國際視野。

# 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.....	12

## 進修目的

近年來，頭痛醫學的進展日新月異。包括 CGRP 相關藥物（如大分子的 CGRP 單株抗體，小分子的口服 CGRP 拮抗劑）、肉毒桿菌的注射治療、以及神經阻斷術（如枕神經或眶上神經阻斷術），都已在偏頭痛患者的治療中扮演了重要角色。然而藥物治療至今仍有許多未知及挑戰：（1）新型藥物治療（如部分 CGRP 單株抗體、口服 CGRP 拮抗劑），目前在台灣尚未進入臨床使用階段。（2）頭痛口服藥物治療結合針劑注射治療，藥物該如何選擇和劑量調整。因此，我這次有幸在老師王署君教授的引薦下，來到美國加州大學洛杉磯分校（UCLA）戈德堡（Goldberg）偏頭痛臨床及實驗室進修。首要進修目的為接軌國際新式臨床治療觀念，學習頭痛相關藥物及針劑注射治療的選擇與使用時機及方式，以便更有效地幫助眾多的頭痛患者。

第二部分的進修目的是實驗室研究。UCLA 的 Andrew Charles 教授的頭痛大鼠模型，在 2022 年獲得了美國頭痛學會基礎科學獎。該模型主要探討偏頭痛與睡眠-覺醒週期之間的關係，使用實驗室所設計的微創微芯片系統，來連續監測自由行為老鼠的腦血流量、頭部運動以及其他生理和行為參數，並用光觸發並記錄了皮質擴散抑制（CSD），以探討 CSD 對大腦的神經血管和行為反應。由於頭痛的病生理機轉仍有許多未知之處，這項全球頂尖的頭痛相關動物模型，對於我對頭痛病生理機轉的學習和研究，具有重大價值。

我亦希望能藉此進修機會，與 UCLA 建立合作關係，以利未來持續深化對頭痛病生理機轉的理解，及運用頭痛相關的老鼠模型進行藥物治療驗證。總結以上，臨床新知與實驗室研究，將是本次至美國加州大學洛杉磯分校戈德堡偏頭痛臨床及實驗室進修的主要目的。

## 進修過程

在 UCLA 的這段時間裡，我參訪了校園、醫院、實驗室，以及頭痛門診。我的心得首先來自頭痛門診。這個診區位於 UCLA 醫學中心旁的一棟獨立的門診大樓的四樓（425 室）（圖一）。與台灣的門診最大的不同，首先是門診的病人數量。在台灣，一個門診可能要看數十人次，病人組成複雜包括頭痛及其他神經疾患患者。UCLA 的專門頭痛門診，雖然每次門診病人數量較少（約莫八到十位），但專一度高，都是頭痛相關、疾病複雜度及嚴重度較高的患者。

圖一



由於這裡是醫學中心等級的頭痛專門門診，所以這裡的病人基本上都是從基層診所的醫生或一般神經科醫師那轉診過來的，因此遇到的都是比較難處理的複雜型頭痛患者，相對都是比較困難，比較有挑戰性的。所以，雖然每次看診的病人數量沒有那麼多，但這裡的頭痛病人的平均困難度，相對於我們在台灣看診的病人要稍微高一些。但也因為每次門診的病人

數不多，所以這裡的醫師可以花更多的時間去跟患者做一些溝通、交流、問診和互動，尋找一個對患者最有效的治療方式。我覺得這是與台灣最大的差異，我們或許可以考慮設置這樣的頭痛整合性治療專門門診，來處理這些比較困難、比較棘手的頭痛患者。也能夠給予病人對頭痛方面的更好的診斷和治療。

在藥物治療方面，台灣這幾年陸續引進頭痛相關的新藥，例如 CGRP 單株抗體針劑治療於兩年前開始引進。不過藥物發展日新月異，尤其是口服的 CGRP 拮抗劑，在台灣仍未上市。但是在美國已於 2021 年核准上市，臨床已經很普遍的使用新式藥物來治療這些頭痛相關的患者。所以這次來 UCLA 進修的一個非常重要的學習點，瞭解這些新式藥物（包括 CGRP 單株抗體及小分子拮抗劑、肉毒桿菌素）在藥物選擇、劑量調整、治療時間點的考量，都是此行蠻有收穫的地方。

另外，在肉毒桿菌素注射方面，UCLA 也有一套修改的注射方式，可減少患者對肉毒桿菌素注射的副作用，以及學習到其他肉毒桿菌素治療偏頭痛注射上需要注意的地方，也是另一項在門診參訪的一大收穫。

非藥物治療方面，偏頭痛患者的頸部疼痛、或是肩頸痠痛，也是偏頭痛的誘發因素之一，UCLA 很常以超音波導引的肌腱鬆解術（Sono-guided Tendonolysis）進行治療。台灣通常是由疼痛科或麻醉科的醫師來進行，但 UCLA 部分的醫師，如 Dr. Mollie M. Johnston，就曾與 Dr. Shelly Jordan 學習相關技術，因此目前很常幫患者做超音波導引注射治療。這塊是台灣神經內科醫師較少會接觸的領域。此外，我也學習到了枕神經阻斷術和眶上神經阻斷術，這些知識在我回國後，都可以進一步回饋給更多頭痛的患者。

在這裡，我看到的另一個與台灣不同的地方就是遠程診療（remote visit）。由於美國幅員遼闊，有些患者必須開車好幾個小時，才能獲取醫療資源。因此，醫師在開藥方式也有所不同，通常一次至少會開六週到八週的藥，甚至新病人也是這樣。醫療院所也提供遠程視訊診療的服務，如果病人在用藥上有任何問題，可以直接利用醫院簡訊系統來聯繫給處方醫師。醫師可回覆患者的問題和提供用藥的調整建議，也能夠直接在系統上修改處方簽，並與患者所在的藥局同步更新，使藥師能依據最新醫囑進行藥物種類或劑量調整。這樣一來，病人就不需要再跑一趟醫院來調整藥物，我覺得這是一個與台灣有很大不同的地方。

另外，美國對於頭痛新式藥物（CGRP 相關用藥和肉毒桿菌素）的申請也相對方便，甚至有 co-pay 的方式讓患者可以早一點接受到新穎且較佳的治療。這與台灣的情況有所不同，我們通常需要累積三個月的頭痛日記和三個月的用藥記錄，才能申請這些新式藥物。由於美國的保險制度與台灣有很大的不同，所以病人能夠接受的治療選擇取決於病人的保險公司。有時候，醫師可以提供的治療並不完全是針對病人的症狀或需求，而是看保險公司能夠支付的治療項目。他們對於頭痛研究醫師（Fellow）的教學也非常好。他們會讓研究醫師先問診，然後再與資深的主治醫師進行討論。這種教學方式，我認為是我們在台灣可以學習並效法的地方。

在這裡我也觀摩到經顱都卜勒超音波（TCD）發泡試驗的進行（圖二）。經顱都卜勒超音波（TCD）發泡試驗，是一種篩查右至左心臟分流（例如卵圓孔未閉，PFO）的技術。在進行該試驗時，透過注射混合鹽水和氣體生成的微氣泡，然後通過經顱都卜勒超音波來觀察是否有氣泡進入大腦，以此檢查是否有心臟右至左分流。這項技術對於偏頭痛（特別是有預

兆的偏頭痛)、不明原因腦中風等疾病的篩查具有重要意義,有利於進一步針對患者病因進行精準治療。在偏頭痛患者中,約有 5%~10%是卵圓孔未閉的患者,因次若患者在偏頭痛發作中,除頻繁視覺預兆外,或合併有語言、感覺等其他類型的預兆的患者,進行發泡試驗評估 PFO 可能性是有必要的

圖二

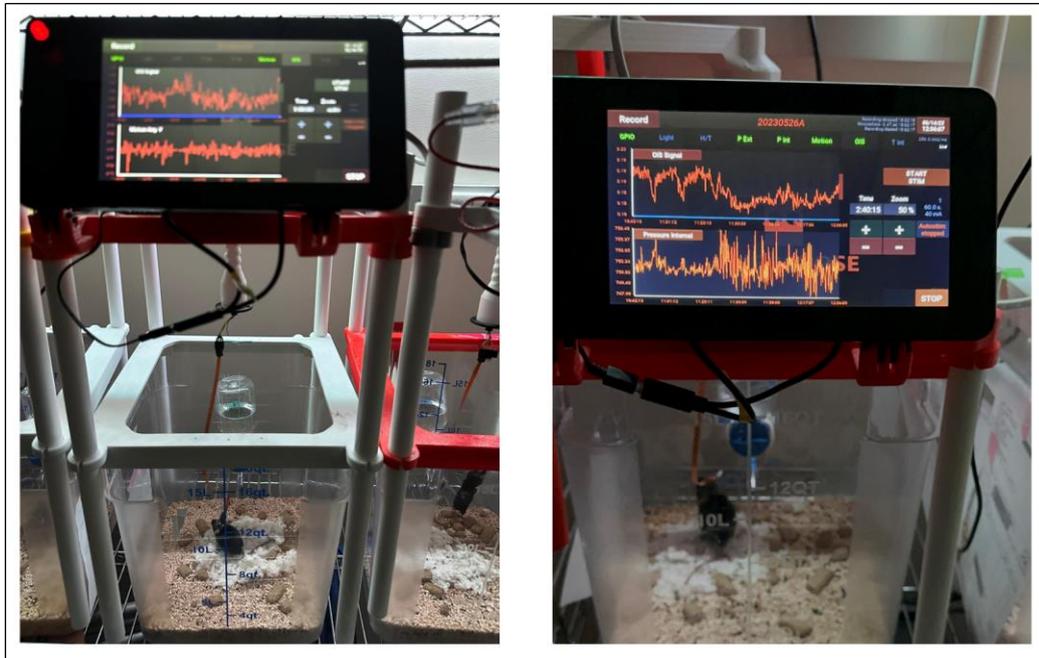


而在實驗室方面, Guido Faas 博士是實驗室的主任, 及 Dmitri Yousef Yengej 博士期間詳細介紹了實驗室的研究內容、方法和實驗設備。這裡的實驗室並不僅止於基礎理論的研究, 他們的研究範疇廣泛, 涉及到與人類生活密切相關的議題, 特別是偏頭痛的病生理機轉及治療。他們的研究方法獨特, 融合了生物資訊學、神經生物學和醫學工程等交叉學科的知識,

並大量地運用先進科技，如微型感測器、自動化數據收集系統和 3D 列印技術等。這些先進的設備和技術，能讓他們能在不干擾實驗鼠正常生活的情況下，收集大量的數據，深入探究偏頭痛發作與生理狀態之間的關係。

舉例來說，“遠程傳輸測試”研究，這是一項利用微型感測器和高度自動化的數據收集系統進行的研究，通過將感測器植入實驗鼠體內，長時間連續追蹤和收集實驗鼠的生理狀態數據（圖三）。通過這種方式，他們可以更準確地瞭解偏頭痛發作與動物生理狀態的關聯。這項研究是以一種基於芯片的實時監測技術作為核心。Dmitri Yousef Yengej 博士也對我描述了他們如何利用先進的微型電腦技術來製作這些芯片。一開始，這些芯片是在顯微鏡下手工製作的，每個芯片的製作時間長達一到兩周。但隨著科技的發展，製作時間和成本都得以大幅度降低，而這些芯片現在已經可以透過 USB 與任何電子設備連接，使得他們的易用性和普及性大大提升。這種技術利用特殊的芯片來記錄動物的腦部活動，藉此提供大量的寶貴數據。這種數據對於我們理解腦部在特定情況下如何運作非常重要，而且其時間分辨率非常高，這讓研究人員可以更精確地掌握腦部活動的細節。他們透過這種技術成功地模擬了一個動物的睡眠和清醒狀態，並記錄了其在這兩種狀態下的腦部活動。這些數據對於深入瞭解動物的生理狀況有著重要的影響。

圖三



期間，實驗室也對我示範了如何將微型芯片（chip）植入老鼠的顱骨表面。手術首要步驟就是給老鼠施予適當的麻醉，因為麻醉的劑量過多或過少都可能對老鼠產生不良影響。當老鼠處於無痛的狀態後，接著就是進行微創手術。手術中包括在老鼠頭皮的特定部位進行刮毛和切開皮膚（並非在顱骨上鑽孔），以備芯片的植入。操作者需根據皮膚的厚度和質地調整切開的力度和深度，避免過深或過淺。隨後，將特製的芯片植入至顱骨表面。這個芯片的功能包括監控老鼠的生理反應、行為反應，或進行特定的刺激實驗。芯片的植入位置需要非常精確，因此會直接影響到芯片的工作效果與數據的準確性。植入芯片之後，接著是將割開的皮膚進行妥善的處理和縫合，以預防感染並確保芯片的穩定。縫合的過程也需要講究方法，以確保不會對老鼠的頭部造成過大的壓力或張力。最後一步則是對老鼠進行精細的護理和觀察，以確認老鼠的健康狀態並監測芯片的工作情況。

此外，他們還開發了一種振動設備，該設備在特定頻率下產生振動，以降低神經元的興奮性和疼痛感。這種設備雖然還處於早期階段，但其在疼痛緩解方面的潛力非常大。這種非藥物的疼痛緩解方式，將有助於改變現有的疼痛治療方法，為患者帶來更好的生活品質。例如，他們曾進行了一項關於咖啡因的研究，結果以只有五隻動物的樣本數就取得了極高的統計效力。這種高效率的研究方式，有可能大幅度加快藥物開發的進程，節省大量的時間和資源。

此外，實驗室也充分利用科技進行研究。他們利用 3D 列印技術製作實驗設備，並結合 AI 與數據分析來處理和解析大量的生物數據。他們甚至開設了專為高中學生設計的專案，讓學生進行實際的硬體和軟體開發，進一步激發他們對科學和工程的興趣。這種實地操作與參與不僅提升了他們的實驗技能，也使他們深入理解研究，都是我們需要師法的。

# 進修心得與建議

## 一、進修心得

感謝國防部軍醫局、三軍總醫院以及國防醫學院的支持，及感謝老師王署君教授的推薦，UCLA 的 Andrew Charles 教授（圖四）的分享與指導，能讓我有機會親身體驗到美國一流的醫療水準和完善的實驗室設備。這次在美國加州大學洛杉磯分校（UCLA）的進修學習，為我帶來了寶貴的學習經驗，能更深入地理解臨床醫療新知和實驗室運作的細節以及所面臨的挑戰。此次參訪不僅豐富了我的學術知識，也讓我體驗美國與台灣不同的病患接觸和治療過程，讓我印象深刻。在頭痛門診內，每位診所內的成員都有其專業領域和角色，無論是醫師、護理師、研究醫師或其他醫療工作人員，他們都為患者提供最好的醫療服務而努力。

圖四



而實驗室裡的每一位成員，無論是教師、學生，都擁有開放的心態，彼此之間頻繁地進行知識和經驗的交流，並鼓勵彼此提出問題，進行創新的研究。這種開放的學習環境不僅提

供了豐富的學習機會，也有助於培養他們的創新精神，提升研究能力。總結來說，UCLA 的戈德堡偏頭痛臨床及實驗室是一個集臨床、研究、和實踐於一體的平台，他們致力於開創新的治療與研究，培養新的研究人才，並為頭痛病生理機轉提供科學證據。他們的臨床工作和研究成果展示了合作性和實踐性，相當值得我們師法。

在這次的進修學習中，我也體驗到了美國與台灣在醫療制度上的差異。在美國，由於國土廣大，許多病患需要長時間的交通才能到達醫院，因此他們的醫療服務也有許多遠程的元素。此外，他們的保險制度也與台灣有所不同，這也影響了病患能夠獲得的治療選擇。

總結來說，這次的進修學習為我提供了寶貴的學習經驗，讓我對頭痛的研究和治療有了更深入的理解，也讓我對美國的醫療制度有了更深的了解。我期待將這些學習帶回台灣，並將它們應用在醫療及研究實踐中

## 二、建議

這次的進修學習經驗對於我個人的知識學術和研究有莫大的幫助，也讓我開拓了國際視野。在這裡，我深深感受到無論是臨床醫師還是實驗室研究人員，他們都樂於分享知識和教學，這讓我印象深刻。基於這次的進修，我有以下幾點個人建議：

1. 這次在美國加州大學洛杉磯分校進修，我深受 Charles 教授領導的臨床診所和實驗室之卓越國際水準所吸引。建議未來若科部的學弟妹有相關進修需求，可考慮推薦他們至此，以進行更專深和持續的學術研究。

2. 多邀請國外學者來本院進行演講，以加強與國際知名實驗室的學術交流，來提高同仁的國際視野。

上述內容也預劃於 112 年 9 月 21 日 07 時 30 分於神經科部會議中，實施心得報告。