

出國報告（出國類別：開會）

2023 年神經外科醫師大會(CNS)年會

服務機關：臺中榮民總醫院神經醫學中心兒童神經外科

姓名職稱：周育誠科主任

派赴國家/地區：美國華盛頓特區

出國期間：2023 年 9 月 7 日至 2023 年 9 月 13 日

報告日期：2023 年 10 月 9 日

摘要

我們於國際學術大會呈現多年來一系列，多院校的合作研究成果中，其中的一個面向，從大會多場奈米醫學演講，獲得研究靈感和改進之道。本人自豐富而多元的議程中，自上午七點到晚上七點，聆聽兒童神經外科各領域、神經腫瘤、腦血管介入等演講、座談，了解美國關注的焦點、研究發展的新趨勢，及如何培養兒童神經外科人才。繼續聯合兒童相關多專科、中興大學老師，一起建構長久的兒童腫瘤臨床治療、研究體系，申請國科會、院內外研究計畫。促成美國行之有年的高階醫療科技，與各成人團隊合作，應用於兒童和成人神經外科。培育後繼人才，在國際醫學會爭取在我國舉辦國際年會。

關鍵字：質子治療、機器手臂、慢性硬膜下血腫、兒童神經外科、研究醫師。

目 次

一、 目的.....	1
二、 過程.....	1
三、 心得.....	2
四、 建議事項	9
五、 附錄.....	10

一、 目的

- (一) 展現本院於相關領域的國際水準。
- (二) 發表本院臨床成果和學術研究計畫成果。
- (三) 掌握世界趨勢與發展關鍵，發揮多部科團隊的整合效益。
- (四) 促進現有國科會計畫的進行及新計畫的申請。

二、 過程

- (一) 發表多院校聯合研究成果－海報論文「異硫氰酸苯乙酯影響人神經膠質母細胞瘤細胞的自噬和凋亡」

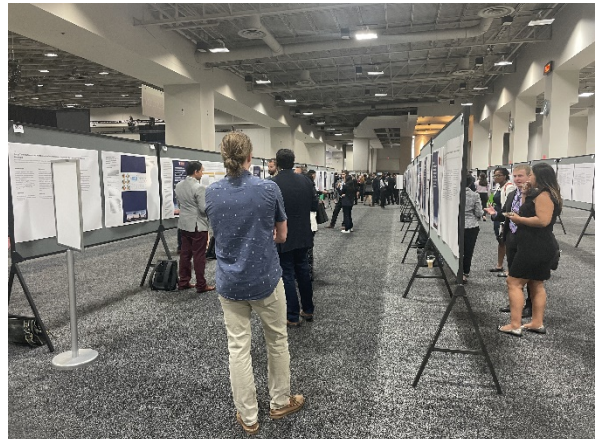
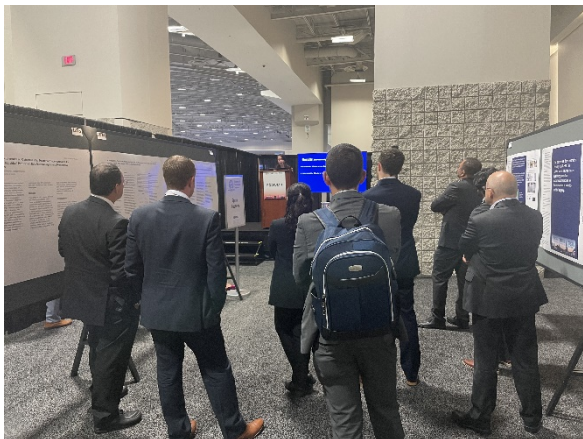
論文摘要：

1. 介紹：從十字花科蔬菜中提取的異硫氰酸苯乙酯 (PEITC) 在不同癌症炎症模型中具有調節作用已被發表，我們前期的研究發現 PEITC 對人多形性神經膠質母細胞瘤 (GBM) 8401 細胞具有誘導細胞凋亡、抑制細胞遷移和侵襲、抑制體外炎症反應等抗癌活性。
2. 目的：我們首次研究了 PEITC 對人神經膠質母細胞瘤 GBM 8401 細胞自噬的影響。
3. 方法：我們通過流式細胞術分析細胞活力。用單丹磺酰屍胺 (MDC) 標記的自噬液泡。我們對自噬細胞吖啶橙 (AO) 染色進行了形態學評估。通過蛋白質印跡評估自噬相關蛋白。
4. 結果：PEITC 誘導自噬，並增加 GBM 8401 細胞中的自噬相關蛋白，自噬抑制劑促進 PEITC 誘導的細胞凋亡，GBM 8401 細胞中 PEITC 誘導的自噬可以透過自噬抑制劑預處理來逆轉。
5. 結論：我們的研究首先闡明 PEITC 通過 GBM 8401 細胞的自噬發展和凋亡活性誘導細胞死亡，自噬抑制劑的抑制增強了 PEITC 介導的 GBM 8401 細胞凋亡，PEITC 可能是未來治療人類膠質母細胞瘤的潛在藥物。

- (二) 參加日出科學會議 (Sunrise science session)：早上七點到八點半，有各領域論文的發表，我參加兒童、腫瘤各一次的講座。
- (三) 觀賞 3D 直播手術：戴 3D 眼鏡，在會場看連線到醫院手術室的直播手術，如下圖。



(四) 參加互動海報展示會議 (Interactive poster presentation session)：晚上六點到七點半，其中有一些發表者是有志於神經外科的醫學生，他們參與實驗或臨床研究，大會給他們機會來口頭發表，鼓勵後進參與研究，研究風氣興盛，會場提供美酒和起司，氣氛輕鬆、討論熱烈，如下圖。



三、心得

(一) 顱咽管瘤 (Craniopharyngioma)：

1. 源自腦下垂體靠近下視丘之處，為兒童良性腦瘤，成人也可能發生，有的顱咽管瘤會侵犯或壓迫下視丘而影響維生系統功能，影響兒童生長發育，多數經切除後而穩定，如下圖我們團隊在 103 年 12 月記者會發表所示。

相關內容

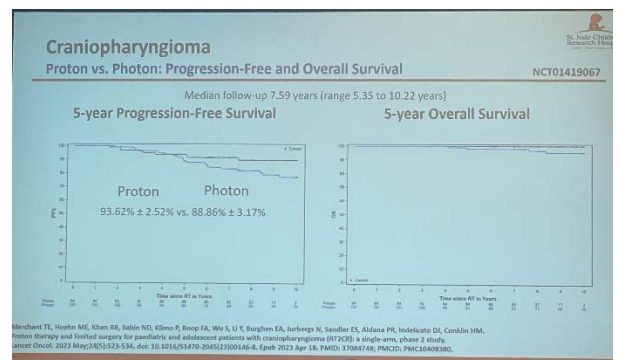
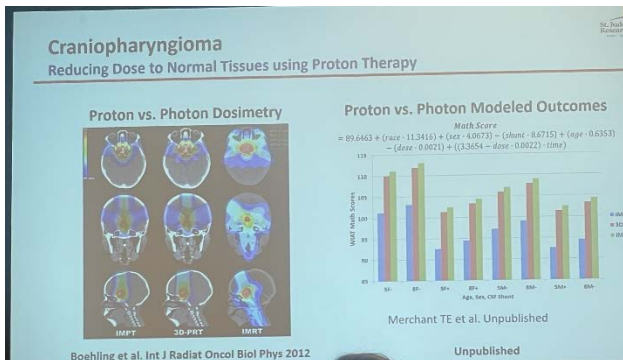


資優生考前視茫茫 原來顛咽管瘤壓迫視神經

高二女生「小喻」，原本就有近視，在學校一覺醒來，戴眼鏡時發現左眼變模糊，以為近視加重，就醫找不出原因，去年五月轉診到台中榮總，發現視神經旁長了一顆兩公分腫瘤，壓迫左眼視神經導致視力模糊。醫師協助控制病情，等女生考完基測、完成畢業典禮，接受腫瘤切除手術，幸好化驗後是良性的顛咽管瘤，如今找回健康順利就學。(寇世菁報導)

台中榮總特別幫高二女生小喻，和其他兩名切除腫瘤的小朋友切蛋糕，慶祝重生，中榮兒童神經外科醫師周育誠表示，顛咽管瘤是良性腫瘤，是種因細胞異常分化造成的腫瘤，佔兒童所有癌症不到一成，治療上以切除手術為主。高二女生小喻，原本就有近視，去年在學校一覺醒來，戴眼鏡時發現左眼變模糊，以為近視加重，就醫找不出原因，四處看醫師，始終無法改善，去年五月轉診到台中榮總，檢查發現視神經旁長了一顆兩公分腫瘤，壓迫左眼視神經導致視力模糊。女生拜託醫師，讓她考完基測，參加完畢業典禮再開刀，在醫師協助下，病情獲得控制，等女生考完試、完成畢業典禮，接受腫瘤切除手術，幸好化驗後是良性的顛咽管瘤，考上員林高中，找回健康，也順

2. 少部分有囊腫而復發，非常難纏，有的需以立體定位放導管抽吸，或注射化學藥物於囊腫，但化學藥物的副作用大。質子刀為新興的放射治療，因一些醫學中心的經驗累積，應用範圍於近幾年來不斷擴大，發現比中子刀對此種腫瘤的控制率更好，如下圖。我們兒童神經腫瘤團隊自 102 年 11 月成立，放射腫瘤部是我們的合作好夥伴，今年已有顛內生殖細胞瘤的病童，開始做質子治療，我們可掌握美國領先的治療趨勢，將質子治療應用於顛咽管瘤及其他兒童神經腫瘤。



(二) 瀰漫性中線神經膠質瘤(Diffuse midline glioma)：

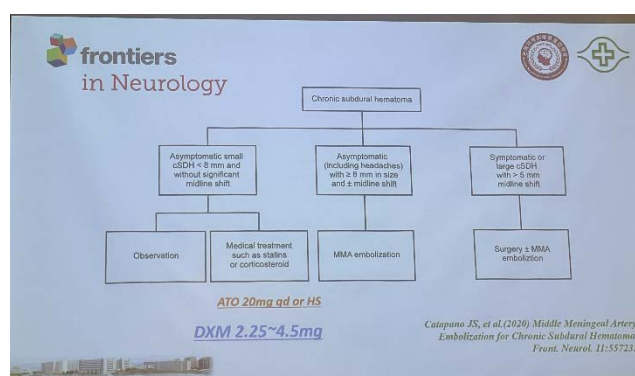
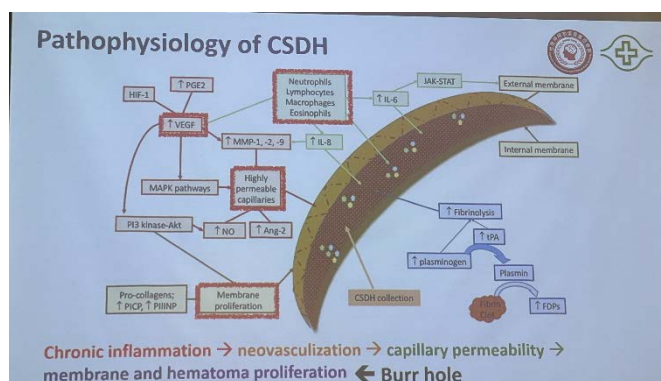
1. 為一類少見的、侵襲性的且出現在腦幹中的兒童腫瘤，預後很差，平均存活不到一年，我參加各種國際會議，一直在追蹤治療是否有所突破。因腦幹的神經纖維密集，手術風險極高，即使做活體組織切片，很多家長聽到手術風險都望之卻步，因機器手臂穩定性高，英美已有一些醫學中心使用機器手臂做腦幹活體組織切片，2019 年我在Johns Hopkins短期進修時也觀摩過他們使用立體定位加機器手臂做電極植入、活體組織切片等，使用的機器手臂而成本高。2. 於此次美國大會會場展示區遇到台灣唯一參展廠商，實屬難得，如下圖，儀器介紹網址為 <https://brainnavi.com/naotrac/>。我與此醫療科技公司CEO泌尿科陳醫師、參與研發的學弟神經外科郭醫師討論，他們和我花蓮慈濟的老師們林院長、邱主任共同研發機器手臂，國人自行研發，設置成本較低。他們已有使用機器手臂做腦幹血腫的抽吸、活體組織切片的經驗，我們可考慮應用於兒童腦幹腫瘤活體組織切片，

才能選用適合的標靶藥物，做精準醫學，治療存活率很低的病童，大家一起擴大應用，讓台灣的醫療科技進入國際市場，造福國外患者。

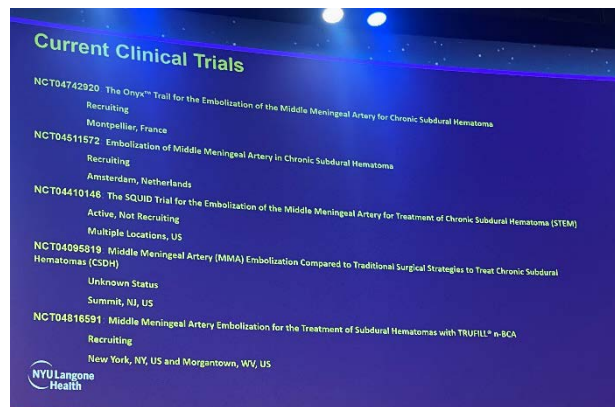
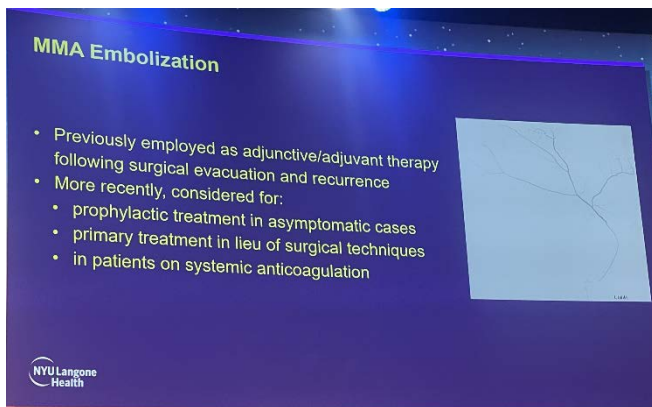


(三) 慢性硬膜下血腫 (Chronic subdural hematoma) :

1. 為中老年人常見的疾病，主要原因是顱腦外傷、腦萎縮和抗凝血、抗血小板藥物等因素參與其發病過程，常用鑽孔沖洗引流手術來治療，但有些病人反覆發生。自 2000 年日本首度發表以中硬腦膜動脈 (MMA) 栓塞術來治療，我在住院醫師時代曾讀過此篇論文，我習慣長期追蹤某些作法，證據充分之後，再應用於自己的病人身上；若是極惡性疾病，現有治療方法用盡，我會想辦法讓他們進入國內已有的 clinical trials。我發現日本醫師會「小題大作」，常有驚人發明或創世紀之舉，後來陸續有相關論文發表。九月初本人參加台灣神經創傷暨重症學會年會，李旭東主任當時為該學會理事長，我為監事，我應邀擔任兒童神經重症講題的座長，在成人神經創傷中林口長庚陳敬昌主任有一個講題，他分享以動脈栓塞術、抗發炎藥物治療的成果、機轉，如下圖左，以及國外文獻，如下圖右。



2. 此次大會，這個議題被重視，排入大演講議程，因此屆理事長為腦血管介入專家，安排各面向的腦血管介入講題。使用中硬腦膜動脈 (MMA) 栓塞術來治療，可考量用在替代外科技術的初次治療、或於使用系統性抗凝血的病患，如下圖左，當然也要衡量風險、病人接受度。美國正在進行相關的臨床試驗，如下圖右，我們可追蹤他們的結果，妥善地應用於我們的病人。



3. 在參加此大會前，於國內閱讀 Neurosurgery，此大會的正式期刊，日本發表用 Kampo（日本漢藥）的 Goreisan（五苓散）、Saireito（柴苓湯）的臨床試驗[1]，能降低慢性硬膜下血腫的復發率，因這些漢藥有抗發炎作用，與上述 1 林口長庚陳敬昌主任所回顧的文獻不謀而合。我的兒童、成人病患常同時會診復健、中醫，多科整合，多管齊下，期能讓病患的神經功能恢復較快、較好。

CLIN

The Effect of Japanese Herbal Medicines (Kampo) Gorei Saireito on the Prevention of Recurrent Chronic Subdural A Prospective Randomized Study

Hiroaki Matsumoto, MD, PhD*, Atsushi Matsumoto, MD, PhD*, Shiro Miyata, MD, PhD*, Yusuke Tomoga Hiroaki Minami, MD, PhD*, Atsushi Masuda, MD*, Ikuya Yamaura, MD, PhD*, Yasuhisa Yoshida, MD, PhD*, Y
*Department of Neurosurgery, Cerebrovascular Research Institute, Eiyukai Yoshida Hospital, Kobe, Hyogo, Japan; *Department of Neurology, Cerebrovascular Research Institute, Eiyukai Yoshida Hospital, Kobe, Hyogo, Japan
Correspondence: Hiroaki Matsumoto, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Cerebrovascular Research Institute, Yoshida Hospital, 9-2-6 Daikoku Japan. Email: hmatsumo@ci.yoshida.ac.jp
Received: April 05, 2023; Accepted: June 22, 2023; Published Online: August 28, 2023.
© Congress of Neurological Surgeons 2023. All rights reserved.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chronic subdural hematoma (CSDH) sometimes recurs after surgery and requires reoperation. In Japan, Japanese herbal medicines (Kampo), such as Goreisan and Saireito, are used as adjunctive therapies to prevent the recurrence of CSDH. However, no prospective randomized study has evaluated the efficacy of Kampo medicine in all patients. To investigate whether Goreisan and Saireito reduce the recurrence of CSDH in a prospective randomized study.

METHODS: Between April 2017 and July 2019, a total of 118 patients who underwent initial burr hole craniotomy were randomly assigned to the following 3 groups: (1) Goreisan for 3 months (Group G), (2) Saireito for 3 months (Group S), and (3) no medication (Group N). The primary end point was symptomatic recurrence within 3 months; the secondary end point was complications associated with the administration of Kampo medicine.

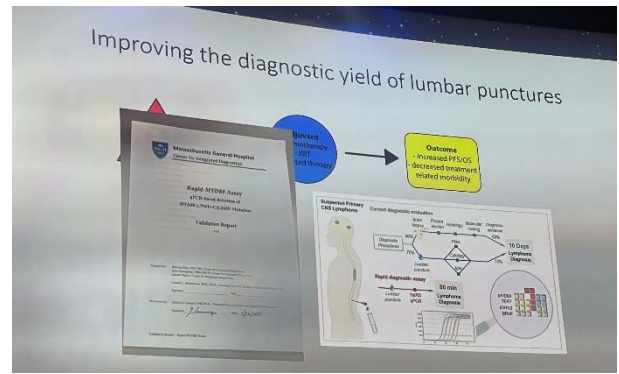
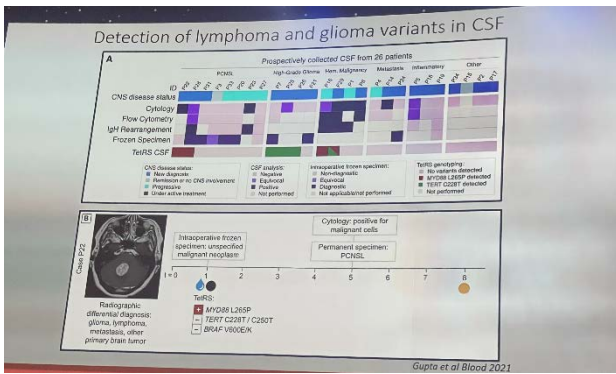
RESULTS: Among 118 patients, 114 (Group N, n = 39; Group G, n = 37; and Group S, n = 38) were included in this study. Byakujutsu (containing *Atractylodes rhizome*) Goreisan and Saireito were used, unlike randomized studies in which sojutsu (containing *Atractylodes lancea rhizome*) Goreisan was used. The recurrence rate was 11.4% (13/114; 10 for Group N, 2 for Group G, and 1 for Group S). The recurrence rate of Group S was lower than that of Group N (5.4% vs 25.6%; $P = .043$). The recurrence rate of Group S was also significantly lower than that of Group G (2.6% vs 25.6%; $P = .02$). No patients developed complications associated with the administration of Kampo medicine.

CONCLUSION: This is the first study to show that Kampo medicine reduced the recurrence rate of CSDH in a population. This study demonstrated that byakujutsu Goreisan and Saireito may have favorable effects on the prevention of CSDH recurrence, because byakujutsu has stronger anti-inflammatory activity than sojutsu.

KEY WORDS: Chronic subdural hematoma, Goreisan, Kampo medicine, Saireito, Recurrence

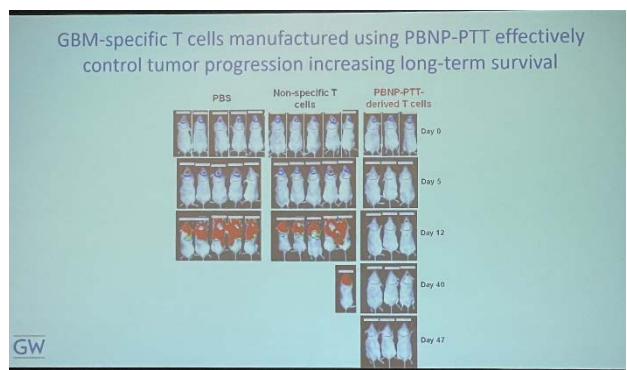
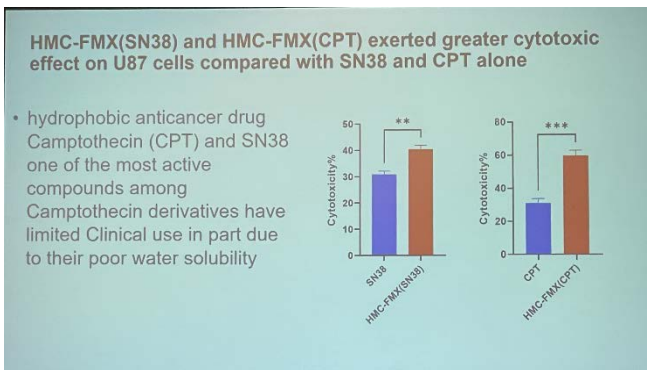
Neurosurgery 007-10-2023 <https://doi.org/10.1227/00006123-202308000-00001>

(四) 腦脊髓液活體組織檢查 (CSF liquid biopsy)：脊髓液的腫瘤細胞量很少，不易偵測，此為哈佛醫學院和麻州總醫院提出，對病人做腰椎穿刺取得腦脊髓液，以定量聚合酶連鎖反應 Quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR)，放大腦脊髓液中少量腫瘤細胞 DNA 而加以定量，他們團隊已偵測中樞神經系統的淋巴瘤 (lymphoma)、神經膠質瘤 (glioma)，如下圖。我查 Pubmed 發現哈佛醫學院和麻州總醫院、約翰霍普金斯、華盛頓等頂尖大學，合作發表以此方法偵測神經膠質瘤中 TERT 啟動子突變 (promoter mutations) [2]。兒童腦瘤中如顱內生殖細胞瘤、後顱窩腫瘤，可能會脊髓液播種 (CSF seeding)，我們兒童神經腫瘤團隊依這些腫瘤的國際協定 (protocol)，常規做腰椎穿刺取得腦脊髓液送病理部做細胞學檢查 (cytology)，可注意美國此方面研究，未來應用於臨床工作。



(五) 奈米醫學(Nanomedicine)：

1. 化學藥物通過血腦屏障 (blood – brain barrier ，BBB)是一大關卡，將化學藥物以奈米顆粒包裹，可將其送入中樞神經系統，而增強它對神經腫瘤的效果，此次大會會有幾個題目探討這方面的進展。以 heptamethine cyanine (HMC)-Ferumoxytol(FMX) 包裹 SN38、CPT 比單獨用 SN38、CPT 對 U77 神經膠質母細胞瘤細胞有更強的毒殺效果，如下圖左；普魯士藍奈米顆粒(Prussian blue nanoparticles)-光熱治療 (Phototherapy), PBNP-PTT 在動物實驗中猶如放炸彈在癌細胞上，再以雷射光引爆，如下圖右，這是一種新創的針對神經膠質母細胞瘤細胞實驗。



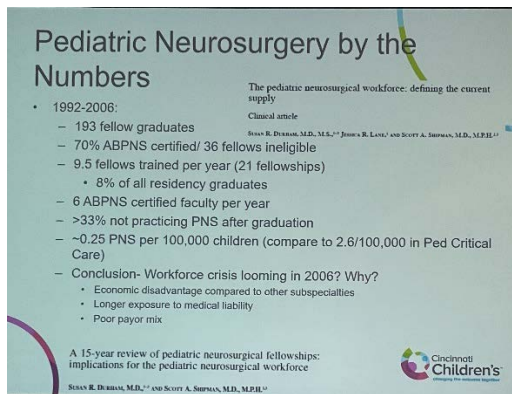
2. 本人自博士班以來做一系列異硫氰酸苯乙酯(PEITC)對神經膠質母細胞瘤細胞的體外、體內實驗，目前正在執行國科會計畫-異硫氰酸苯乙酯對於神經膠質母細胞瘤神經發炎的體外和體內作用(NSTC 112-2314-B-075A-015)，過去曾申請院校、科技部奈米研究計畫，未獲通過，從此次大會看到奈米科技對神經腫瘤研究的熱度，聽完上述演講，即以通訊軟體聯絡合作多年，對奈米有興趣的基礎老師，會再將原來的計畫再更新，加入大會所得的新點子，鍥而不捨，努力將計畫申請反敗為勝，我的人生經歷多次的敗戰，檢討失敗的原因，把自己重新準備好，就有機會得到貴人相助，今年度的國科會計畫是如此獲得通過的。在美國時的準備，及與基礎老師在線上討論，回國後上班第二日，在截止日已將構想書送出，如下圖。



(六) 研究醫師訓練(Fellowship)介紹：

1. 歐美有行之有年的兒童神經外科專科醫師認證，國內還沒有，美國多家兒童醫院介紹自己兒童神經外科的發展歷史和項目，如下圖，招募已有神經外科專科醫師有志者，可追蹤他們的發展，追尋各領域領航者，未來選派科內有志的年輕醫師去進修，計畫在我退休前的十多年內，至少訓練兩位兒童神經外科醫師，讓他們各有不同專長，分工合作。

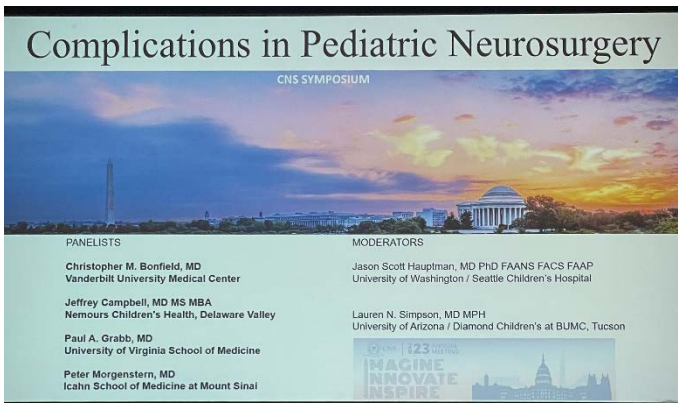
Residency	Post-Fellow Positions	Completion
Alexis Cecody	Michigan	1992
Richard Nixson	Mass General	1992
Thomas Loomer	Motor/Vest Medical Center	1992
William C. Bell	Truax Children's	1994
Robert Dussar	Neurosurgical Associates of the Carolinas	1995
Alex Christian Dubalton	Carroll	1995
John Hrad	Michigan	1997
Steve Schiff	Mass General	1997
David Magram	Massachusetts General Hospital - Neurosurgery	1998
Mark Karpish	PNEN	1999
Katli Tsvi	PNEN	1999
David Wender	PNEN	1999
Peter Sun	PNEN	2001
William London	PNEN	2001
Howard Sabarwal	PNEN	2001
Robert Tiffin	PNEN	2002
Phillip Joe Shinn	PNEN	2004
James Susskind	PNEN	2005
Richard Roberts	PNEN	2007
John Bakeman	PNEN	2008
Leaf Greenfield	PNEN	2009
Michael DiLana	PNEN	2010
Gregory Dwyer	PNEN	2011
Trishia Julia Chau	PNEN	2012
Lawrence Dussola	PNEN	2013
Kevin H. Hughes	PNEN	2014
Shou-Shan Chen	PNEN	2016
Orhan Kelly	PNEN	2017
Bonnie Kennedy	PNEN	2018
James Pappas	PNEN	2019
Alan Tucker	PNEN	2020
Peter Mallon	PNEN	2022
Francis Rauders	PNEN	2022
Christina Savits	PNEN	2022
Edwin Kaufmann	PNEN	2022



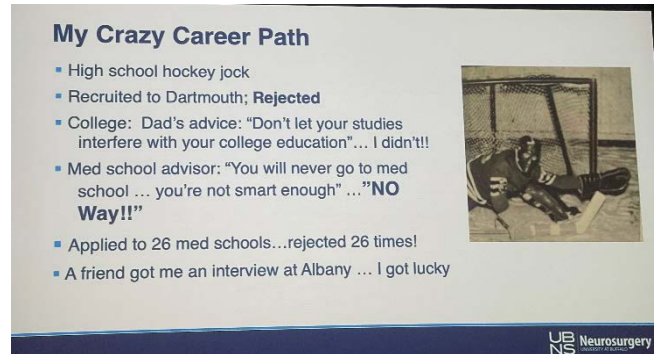
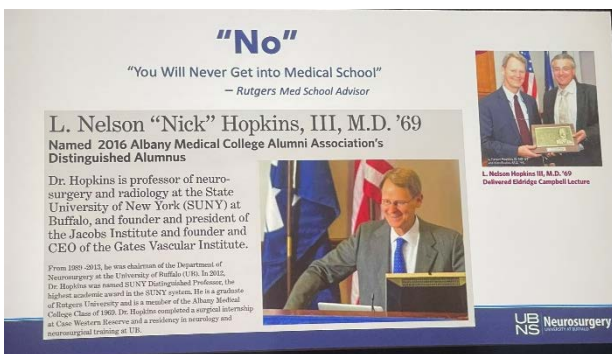
2. 本人身為我國兒童神經外科醫學會常務理事，因台灣的轉介到兒童神經外科專家的系統不發達，且有些疾病的發生率較低，學習曲線建立不易，這兩年學會已有共識，會派學員到能訓練的不同醫院，若有外國醫師想來台灣學，可以學會的力量，讓他們感受到台灣兒童神經外科整體的水準，可共同幫助他們國家建立相關領域的發展，可仿效美日韓等國醫師，培訓越南不同醫院的兒童神經外科，本科即將迎接越南醫師來受兒童神經外科訓練，可以是本院、我國影響力的向外拓展。

(七) 各兒童醫院併發症經驗分享：有一小時半的時間，多家兒童醫院醫師分享併發症經驗，提出反省改進之道，也聽聽其他醫院醫師的看法，困難案例，經驗難得，這也是大家分攤壓力的方式，因為已做最完整的準備。會後遇到張家寧醫師，我說看看別人熬過來的經驗，對我們是種鼓勵，全世界的兒童神經外科醫師都是從發生率低

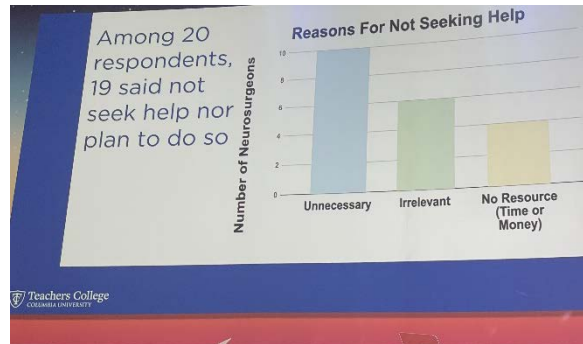
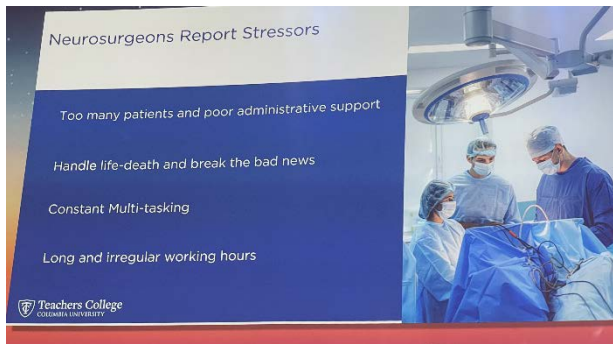
的兒童案例中，絞盡腦汁，找出破解之道，大家都是如此辛苦讓病童度過難關，因為就我們有這種外科訓練能為兒童神經奮戰。



(八) 榮譽嘉賓(Honored guest) 勵志演講：理事長的老師 Nick Hopkins 醫師，被拒絕多次，包括 26 家醫學院不錄取他，他願意分享自己從失敗中找到成功之道，在腦血管介入領域闖出一片天，也桃李滿天下，因他的堅持，他才能造福這麼多病患和學生。回想自己發展兒童神經外科也遭遇很多挫敗，因環境不允許曾想放棄，若沒有相關科願意一起投入，是做不起來的。後來有一個機緣來到台中榮總，遇到志同道合各部門的同仁，自 102 年建立了整合團隊，逐步實現當年自費在美國進修的所見所聞，感謝各級長官賜予良機。



(九) 心理素質：理事長 Elad I. Levy 醫師請了教育學院的老師來演講，分析神經外科醫師的心理狀況，台灣醫神經外科醫師的工作量、工時都遠超過美國的，我們承受的身心壓力遠高於他們的，美國重視心理層面，他們軍隊擁有裝備強、戰技強、心理素質強等多項優勢，我國各領域也需重視心理健康與支持。



四、建議事項

- (一) 持續兒童神經腫瘤多專科團隊運作，掌握美國領先的治療趨勢，將放射腫瘤部的質子治療應用於合適的兒童神經腫瘤。
- (二) 立體定位加機器手臂做電極植入、活體組織切片等術式，在美國頂尖醫院的功能性神經外科、腦瘤團隊已施行多年，可輔助執行複雜、困難、高風險(尤其腦幹、深部腦)腦部手術，考量神經外科各分科的共同使用量及成本，國內數家醫學中心共同研發的機器手臂系統可列入考慮，可促進本院在國際上相關領域居於領先的地位。
- (三) 慢性硬膜下血腫可以老病新治，針對復發者，可結合中西醫、內外科療法，日美台等腦血管介入經驗，增益中老年有此疾病者的神經功能恢復和生活品質。
- (四) 深化院際間、病友團體合作：透過兒童神經外科醫學會，小兒神經醫學會，我都是這兩學會會員，與苗栗到嘉義、東到南投的各醫院兒童神經醫師合作，做區域聯防、區域整合。持續參與數個病友團體活動，吸引病童來本院接受完整治療，並結合病友團體的長期關懷能量。
- (五) 繼續以院校研究計畫，聯合兒童外科、兒童血液腫瘤科、中興大學建立中部的兒童腫瘤臨床治療、研究共進體系，已申請與中興大學第二個合作研究案。
- (六) 培育後繼人才，已奉院長指示，於此國際會議後帶領張家寧總醫師參訪世界頂尖的約翰霍普金斯(Johns Hopkins)兒童神經外科，我已規劃在十多年內，在我退休前至少培養兩位兒童神經外科醫師，依興趣、能力分工，助他們讀研究所，再引薦他們赴美加不同的兒童醫院進修，汲取不同醫院特色，未來和我並肩作戰，以永續經營。
- (七) 今年七月在高醫附醫舉辦兒童神經外科醫學會年會時，理監事會已決定爭取舉辦國際醫學會年會的策略，爭取國際兒童神經外科醫學會(ISPN)年會或亞澳兒童神經外科醫學會(AASPN)年會，本人計畫將行政院核定明年參加神經外科醫師大會(CNS)年會，上簽呈請示改成參加 ISPN 年會，與各大醫院組團爭取在我國舉辦年會，預計在我下一任常務理事或未來理事長任內，努力爭取承辦，為我國和本院增添榮耀、光采。
- (八) 台大郭夢菲教授長期在 ISPN 不同委員會內擔任要職，我們都支持她未來選國際學會 ISPN 的理事長，我國第一位 ISPN 的理事長為黃棣棟教授，郭教授鼓勵我們後進參與國際學會事務，目前在國內外兒童神經外科醫學會以台大系統為主力，他們培養

的子弟兵最多，分布在台大總院和雲林分院，一北一南。待我在院內的各項行政工作上軌道，我的學生能進入我們比照歐美的兒童神經外科醫師訓練，培養後繼人才並與我分工，在國內學會有友院或本院人才，擔任我當理事長時的秘書長，安內攘外，循序漸進，我才能有餘裕進入國際學會擔任幹部。

五、 附錄

參考文獻

1. Matsumoto, H., et al., *The Effect of Japanese Herbal Medicines (Kampo) Goreisan and Saireito on the Prevention of Recurrent Chronic Subdural Hematoma: A Prospective Randomized Study*. *Neurosurgery*, 9900: p. 10.1227/neu.0000000000002649.
2. Muralidharan, K., et al., *TERT Promoter Mutation Analysis for Blood-Based Diagnosis and Monitoring of Gliomas*. *Clin Cancer Res*, 2021. **27**(1): p. 169-178.