

出國報告（出國類別：進修）

## 眼科病理學（**Ophthalmic Pathology**）

服務機關：國立台灣大學醫學院附設醫院眼科部

姓名職稱：葉伯廷/主治醫師

派赴國家：美國/**Jules Stein Eye Institute, UCLA**

出國期間：100 年 7 月 1 日至 101 年 6 月 30 日

報告日期：101 年 9 月 1 日

單位主管核章：

# 摘要

眼球是一個人體特化的組織，精密且與人體其他器官相較眼球的功能獨特，且有不可取代性。正由於這一些特點，因此若要了解眼球的生理、解剖構造與功能必須了解眼科病理學。因為眼科病理學正是研究眼睛疾病與眼窩疾病的學問。眼科病理學提供了深入了解現今藥物學、眼外科醫學與雷射醫學的基礎。這些新的治療方法也是眼科學未來發展的趨勢與努力的目標。

目前在國內研習眼科病理學的醫師十分稀少，在台大醫院更是沒有專門判讀眼科病理標本的病理科醫師。但是依據眼科醫學會評鑑的標準，與將來成立眼科中心的遠景來看，培植一位專精眼科病理的醫師是必須的。眼科病理標本與醫院內其他科部的標本有所不同，眼科標本不僅小，同時透明，處理即為不易。美國眼科界的臨床與學術發展，目前在世界上是居於領導的地位，此次負笈至美國加州大學洛杉磯分校 Jules Stein Eye Institute 進修一年，主要的目標是 一、學習臨床眼科病理標本的處理與診斷，二、參與最新的眼科病理的相關研究，三、完成美國加州大學洛杉磯分校 Jules Stein Eye Institute 眼科病理 fellowship program。藉由此次進修能將眼科病理學的相關新處理法、新觀念與新診斷技術引進國內，並且帶回眼科病理相關的研究題目，期許為台大醫院眼科部及台大醫院帶來更多、更新、更快的診斷技術，以造福病患。

# 目次

目的.....	3
過程.....	4
一、Jules Stein Eye Institute at UCLA .....	4
二、眼科病理學的學習.....	6
三、臨床病理切片的實習.....	6
四、眼科病理的基礎研究.....	8
五、門診見習.....	10
六、會議.....	11
A. Annual Meeting of AAO 2011, Orlando, FL.....	11
B. Jules Stein Eye Institute 實驗室會議.....	12
C. Jules Stein Eye Institute Grand Round.....	13
七、證書.....	14
心得.....	15
建議事項.....	15

# 本文

## 目的

眼科病理學是在眼科次專科中比較冷門的次專科，台大醫院眼科部自從侯平康教授退休後，已經沒有專人負責眼科病理學的課程，對於住院醫師的訓練與醫學生的學習，是一個缺憾。同時，目前在國內專精眼科病理學的眼科醫師十分稀少，在台大醫院也缺乏一位專門判讀眼科病理標本的病理科醫師。因此，指派一位眼科醫師前往學術水準高，臨床教學優的眼科中心學習眼科病理學，是刻不容緩的事。

眼球是人體一個精密、特化的感覺器官，在功能上與人體其他器官相比較，眼球的功能獨特，有不可取代性。正因為它如此小巧、精密，一個小小的病灶，卻可能造成視力大大的影響。現今臨床眼科醫學上，除了依賴高解析度的影像診斷外，眼科病理標本的診斷，一向被視為臨床診斷的最終診斷。

台灣眼科界的住院醫師訓練標準，現在是依照美國眼科醫學會(American Academy of Ophthalmology)所出版的眼科基礎與臨床科學學習課程(Basic and Clinical Science Course)為準則，其中眼科病理學就是其中一向必學的課程。若是沒有專人指導住院醫師眼科病理學，則住院醫師的訓練可能就不完整。

美國是目前眼科病理學在臨床及研究上最先進的國家，有非常正式的住院醫師訓練計畫，研究上更是集世界精英共聚一堂，鑽研最新的題目。因本人目前是台大醫院眼科部主治醫師，同時就讀台大醫學院病理研究所博士班，因此很榮幸地被指派到美國加州大學洛杉磯分校(UCLA) Jules Stein Eye Institute 眼科病理部門，接受為期一年的 Ocular Pathology Fellowship Training Program。

感謝院長、主任及所有長官與同仁給予我出國進修的機會，讓我增廣視野，讓我有機會學習這個新領域與研究。接下來就我這一年的學習做一報告。

# 過程

## 一、Jules Stein Eye Institute at UCLA

Ronald Reagan UCLA Medical Center非常有名，在美國排名第五，西岸第一。這個醫學中心又有三個臨床及研究中心，分別是Jules Stein Eye Institute，Resnick Neuropsychiatric Hospital at UCLA，Mattel Children's Hospital UCLA。

Jules Stein Eye Institute 是UCLA 的眼科中心，UCLA眼科在每年的全美眼科醫院評鑑也都在前五名。

National Rank	Hospital	Reputation Score
#1	<b>Bascom Palmer Eye Institute at the University of Miami</b> Miami, FL ▶ See Ophthalmology scorecard ▶ Ranked in Miami metro area and Florida	66.8%
#2	<b>Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins Hospital</b> Baltimore, MD ▶ See Ophthalmology scorecard ▶ Ranked in Baltimore metro area and Maryland	63.3%
#3	<b>Wills Eye Hospital</b> Philadelphia, PA ▶ See Ophthalmology scorecard ▶ Ranked in Philadelphia metro area and Pennsylvania	62.0%
#4	<b>Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Massachusetts General Hospital</b> Boston, MA ▶ See Ophthalmology scorecard ▶ Ranked in Boston metro area and Massachusetts	33.3%
#5	<b>Jules Stein Eye Institute, UCLA Medical Center</b> Los Angeles, CA ▶ See Ophthalmology scorecard ▶ Ranked in Los Angeles metro area and California	30.0%



我很幸運，由於眼科病理學在美國也是冷門的科別，所以在美國進修的一整年，我的老師，Dr. Ben J. Glasgow，只有我一名fellow，所以每天朝夕相處，一起討論眼科病理的臨床切片，或是Dr. Glasgow專精的淚液蛋白質分析的研究，這整整一年下來，不但在眼科病理學的知識上有長足的進步，同時他也極盡所能地把他二十年來有關淚液中載脂蛋白(Tear Lipocalin)的研究精華，不吝嗇地教導我，讓我一頭栽進這一個最新的研究領域中。真的十分感謝Dr. Glasgow的指導。

下圖左是Jules Stein Eye Institute的大門入口處  
下圖右是UCLA引以為傲的醫學中心



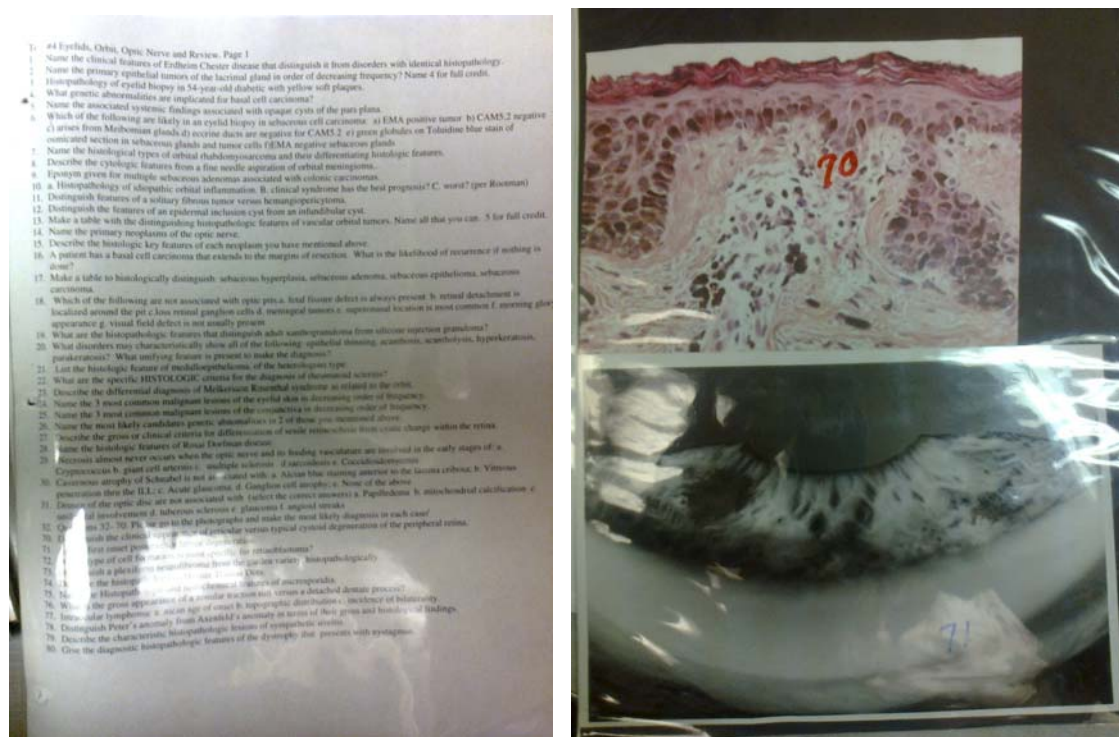
左圖是我的指導教授Dr. Ben J. Glasgow。他在1979年畢業於Johns Hopkins University School of Medicine，首先在UCLA接受3年病理科住院醫師訓練，在接受3年的眼科住院醫師訓練，最後接受一年眼科病理的fellowship training program，才成為眼科病理醫師。他目前是Edie and Lew Wasserman 眼科教授，同時也是UCLA病理醫學實驗室教授及眼病理科主任。研究專長是在淚液的載脂蛋白分析以及乾眼症的眼表面的病理研究。

## 二、眼科病理學的學習

在Jules Stein Eye Institute修習眼科病理學的過程十分嚴謹，一步都馬虎不得。Dr. Glasgow要求住院醫師與ocular pathology fellows都要完成眼科病理的課程與接受一系列的嚴格的考試。課程內容包括眼角膜、結膜、鞏膜、視網膜、青光眼、眼窩、眼瞼以及眼部腫瘤的課程，之後要通過六次期中考試及一次期末考試。

考試的內容非常艱難，每次約出70-80題簡答題，從臨床特徵、致病基因、病理特徵、流行病學、病理標本的處理與特殊染色等等。包羅萬象，一定要融會貫通，才能拿高分。剛開始的成績，據Dr. Glasgow說，成績平平，與住院醫師差不多。但是愈到後面的考試，我的成績開始比一般的住院醫師好，最後終於順利的通過眼科病理的測驗。如此才有資格拿到Ocular Pathology Fellowship的證書。

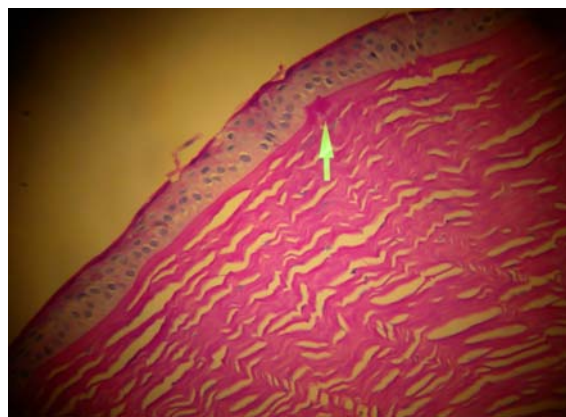
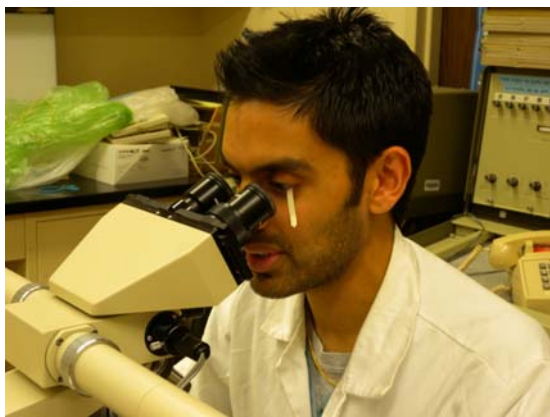
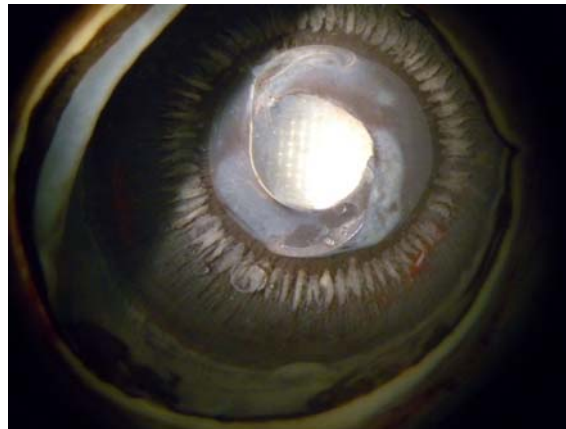
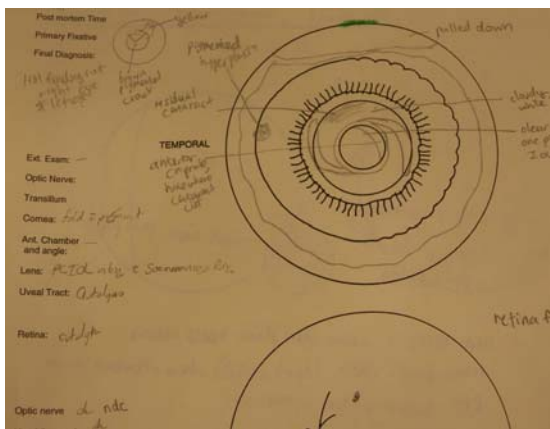
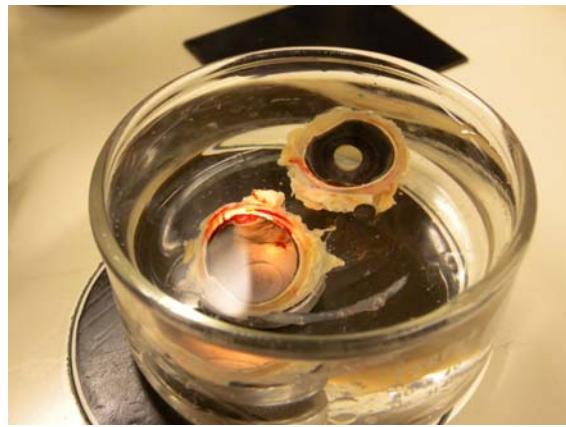
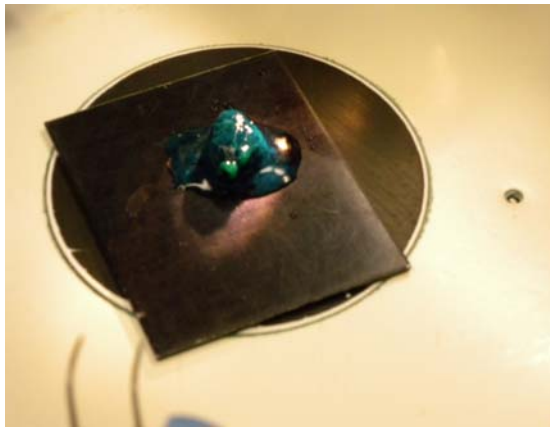
### 考試題目與臨床切片照片試題



## 三、臨床病理切片的實習

Dr. Glasgow每天早晨約7:00 am就會到達實驗室開始一天的工作。早上我則跟著住院醫師進行昨天下午送到病理實驗室，已經完成固定的眼科病理標本之處理。下午則開始看已完成染色的病理標本切片，同時要完成初步的病理報告。由於我並沒有美國醫師的執照，因此只能從旁觀察、學習，無法自己動手處理病理標本，這是比較遺憾的地方。不過因為與Jules Stein Eye Institute的住院醫師朝夕相處，我也結交了許多的好朋友，在未來希望能繼續保持良好的合作關係，一起在臨床與基礎研究上，共同努力。

以下圖片是我與住院醫師在眼科病理實驗室處理標本的情形。





## 四、眼科病理的基礎研究

有幸能來到以科學研究著名的美國，當然想學習他們科學研究的態度與方法。因為我的指導教授Dr. Glasgow是一位研究淚液的載脂蛋白以及乾眼症的眼表面病理的世界知名學者，在這一領域已經研究超過二十年了，發表的相關科學性文章也有數十篇，因此我在Jules Stein Eye Institute研究的主題也是與這一方面有關。由於此一研究目前正投稿於Investigative Ophthalmology & Visual Science，細節上我將保留，不過部分的內容已經在今年七月份在德國柏林舉辦的世界眼科研究大會(International Society of Eye Research; ISER)上以壁報展覽方式發表。

ISER會議logo以及壁報論文摘要



P104

### TEAR LIPOCALIN CAPTURES FATTY ACIDS FROM THE OCULAR SURFACE IN VIVO

B. Glasgow<sup>1</sup>, P.-T. Yeh<sup>2</sup>, R. Casey<sup>3</sup>

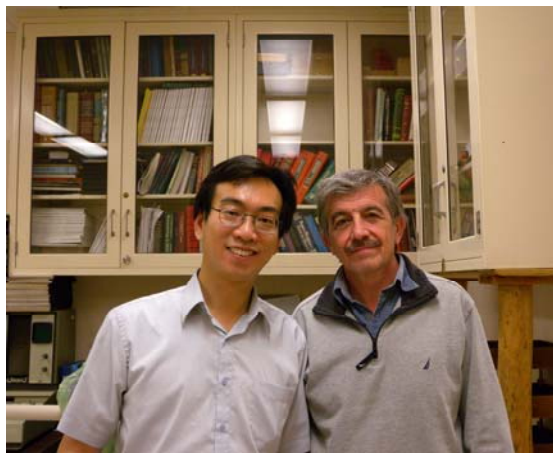
<sup>1</sup>Ophthalmology, Pathology and Laboratory Medicine, <sup>2</sup>Pathology and Laboratory Medicine/Ophthalmology, <sup>3</sup>Ophthalmology, Jules Stein Eye Institute/UCLA, Los Angeles, CA, USA

Tear lipocalin (TL) is the predominant lipid binding protein in human tears. TL removes many type of lipids from a variety of surfaces including explanted corneas but TL has not been previously shown to retrieve lipids from the ocular surface in vivo. The hypothesis that TL functions to capture lipids from the ocular surface was tested in 6 control and 6 dry eye subjects. Approval was obtained from the IRB and FDA for the use of a fluorescein labeled fatty acid (octadecyl ester) in human subjects. UV spectroscopy of the fluorescent compound revealed an isosbestic point at 473nm, pKa of 7.5, similar to fluorescein, and low solubility in aqueous. 25  $\mu$ l (8.4  $\mu$ M in PBS, 1% ethanol), was instilled into the inferior cul de sac of the conjunctiva and equilibrated for 2 minutes. Impression cytology of the ocular surface showed fluorescent staining of epithelial cells in a dry eye patient. Tears were collected with Schirmer strips at 5 minute intervals for 20 minutes. The strips were eluted with buffer and the eluent analyzed by UV and fluorescent spectroscopies at each time point. An exponential decay curve of relative fluorescence was evinced and non-linear regression with fit by least squares analysis showed rapid early removal for the fluorescent compound with similar half-lives for control and dry eye disease subjects. The proteins in these samples were then fractionated isocratically by liquid chromatography, analytical TSK G3000H column (Pharmacia) and monitored at 280 nm and by fluorescence ( $\lambda_{ex/em}$ =490/513 nm). The fractions in control and dry eye patients containing fluorescence co-eluted with TL as confirmed by SDS tricine PAGE. Tear lipocalin retrieves lipids rapidly from the human ocular surface in controls and those with mild to moderate dry eye disease. Supported by NEI EY 11224

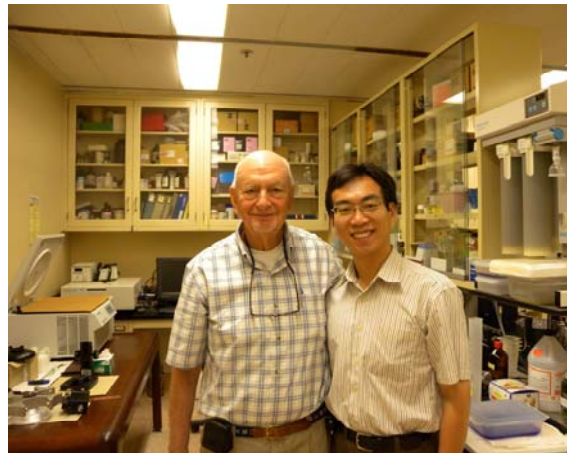
**COI/Financial disclosure:** Nothing to disclose

實驗室的設備並沒有特別新或特殊的分析儀器。有一些儀器甚至已經使用了二、三十年，但是功能依舊完好，精準度依舊正確。這與我們的觀念有著不小的差異。在台灣人人迷信最新的分析儀器，有些功能相同的儀器，只是比較舊，只要有新的儀器購入，舊的馬上束之高閣，等著報廢年限。或許我的指導老師Dr. Glasgow生性節儉，愛物惜物，常常接收別的實驗室報廢但是功能正常的儀器，「把適當的分析儀器用在需要的地方上，一樣可以完成好的實驗」，他說。就這樣我們完成一次又一次的實驗，解答了一次又一次我們的疑惑。

*Adil是生化博士，與Dr. Glasgow已經一起工作超過二十年了，是我在實驗室的小老師*



*Dr. Joseph Horwitz是我們隔壁實驗室的PI，在JSEI已經工作超過四十年了，專長是研究水晶體的蛋白質*



*實驗室新的Confocal microscope*



*實驗室裡的電子顯微鏡*



## 五、門診見習

因為我參與的研究是有關乾眼症病人的研究，在Jules Stein Eye Institute專研乾眼症臨床研究的醫師是Dr. Richard Casey。他與Dr. Glasgow一向是研究乾眼症的好伙伴，倆人已經共同合作好幾年了，也發表了很多的相關論文。這次我很幸運地能參與他的門診，收集乾眼症的病人，同時跟著他學習眼角膜疾病的診斷與治療。

乾眼症是許多人常常抱怨眼睛不適的一種眼表面的疾病，根據一項研究統計資料顯示，罹患乾眼症的病人約佔總人口數的20%，尤其是現今社會，許多文件資料都經由電腦終端機上傳輸，我們則需長時間閱讀電腦螢幕上的資料。這種近距離、長時間的閱讀習慣，可能會造成眼睛酸澀、灼熱感、刺痛、畏光以及眼睛紅痛的乾眼症狀。Dr. Casey教導我要從病人的職業、症狀和持續時間的不同，來做不同的治療。輕症則只需一般的人工淚液即可，中度乾眼則需使用cyclosporine類的乾眼症製劑，嚴重的乾眼就必須進行淚小管填塞。同時也要注意病人是否有合併眼瞼緣炎，若有要給予適當的抗生素與類固醇。

雖然Dr. Casey的門診病患很多，門診時間是從早上8:30一直持續到下午5:00到6:00。一整天下來，常常會覺得腳痠、背痛及肚子餓(中午沒有休息時間，也沒有吃飯)，但是Dr. Casey很熱心地指導，辛苦一點也值得。

*Dr. Richard Casey*



## 六、會議

### A. Annual Meeting of AAO 2011, Orlando, FL

這是美國眼科醫學會一年一度的大會，除了美國本土的眼科醫師之外，來自世界各地的眼科醫師會齊聚一堂，發表數十個項目，上千篇的醫學論文報告。這可以說是全世界最大的眼科醫學會。趁這一年在美國進修的機會，我以Jules Stein Eye Institute ocular pathology fellow的身分加入美國眼科醫學會，並且成為該學會會員之一。

在這個醫學會中討論的議題五花八門、包羅萬象。只是比較令人失望的是，眼科病理相關的論文僅僅只有兩、三篇，也沒有非常深入的探討。後來詢問Dr. Glasgow期間的道理，才知道眼科病理在眼科界並非熱門的次專科，一般比較好的論文都是放在ARVO(The Association for Research in Vision and Ophthalmology)大會上發表。不過，我選定「早產兒視網膜病變」這一個議題，參加其中的討論會，獲得不少的新知，也更新了自己相關的知識。這一次的AAO大會讓我大開眼界之外，也讓我帶回不少最新、有用的知識。

#### ● AAO大會的會場



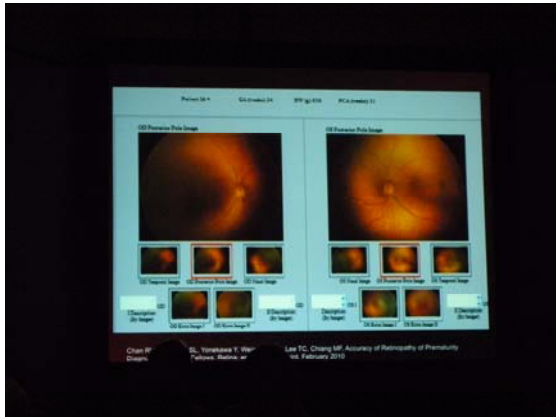
#### ● AAO大會的主要會議廳



#### ● 最新的藥物及眼科儀器展市場



#### ● 早產兒視網膜病變的主題演講



## B. Jules Stein Eye Institute實驗室會議

每星期五中午是Jules Stein Eye Institute實驗室會議，每個單位實驗室每年都要準備兩次Presentations。這個會議是每個實驗室，將自己最新的研究呈現給Jules Stein Eye Institute實驗室的所有同儕。一方面提出來展現自己的最新成果，一方面希望大家一起討論，讓實驗結果能更完整。有時也會邀請院外的speaker來演講，已達到學術交流的目的。恰巧有次剛好遇到來自台灣，現於邁阿密從事研究的曾垂拱教授來做特別演講(下圖左上)，他鄉遇故知，真是人生一大樂事。

今年我被指派在2012年六月二十九日中午代表Dr. Glasgow's Lab發表這一年來所作的研究成果。會後大家很熱烈的討論，並且讚許我今年所做的努力，Dr. Glasgow也稱許我今年的表現，希望將來我回台灣以後可以繼續與合作進行研究。



*Jules Stein Eye Institute*  
*2012 Basic and Clinical Science*

Presents:

**Po-Ting Yeh, MD**  
Jules Stein Eye Institute  
Ben Glasgow Lab

Lecture Title:

"Characteristics of a potential diagnostic compound  
for dry eye patients"

Friday June 29, 2012  
12:00 Noon  
JSEI BH-748 Conference Room

Refreshments will be served

## C. Jules Stein Eye Institute Grand Round

每星期下午3:30開始進行Grand round，首先是位住院醫師所準備的AAO Basic and Clinical Science Course review，接下來是對residents的clinical quiz，最後是由三位住院醫師準備的病歷報告，由主治醫師comments。最後由其他faculty及兼任主治醫師再一起discussion，討論得非常熱烈，氣氛十分融洽。

- 每星期的Grand Round都是在RPB大廳舉行，剛開始是為住院醫師準備的AAO BCSC review
- 在大廳內lecture的情形

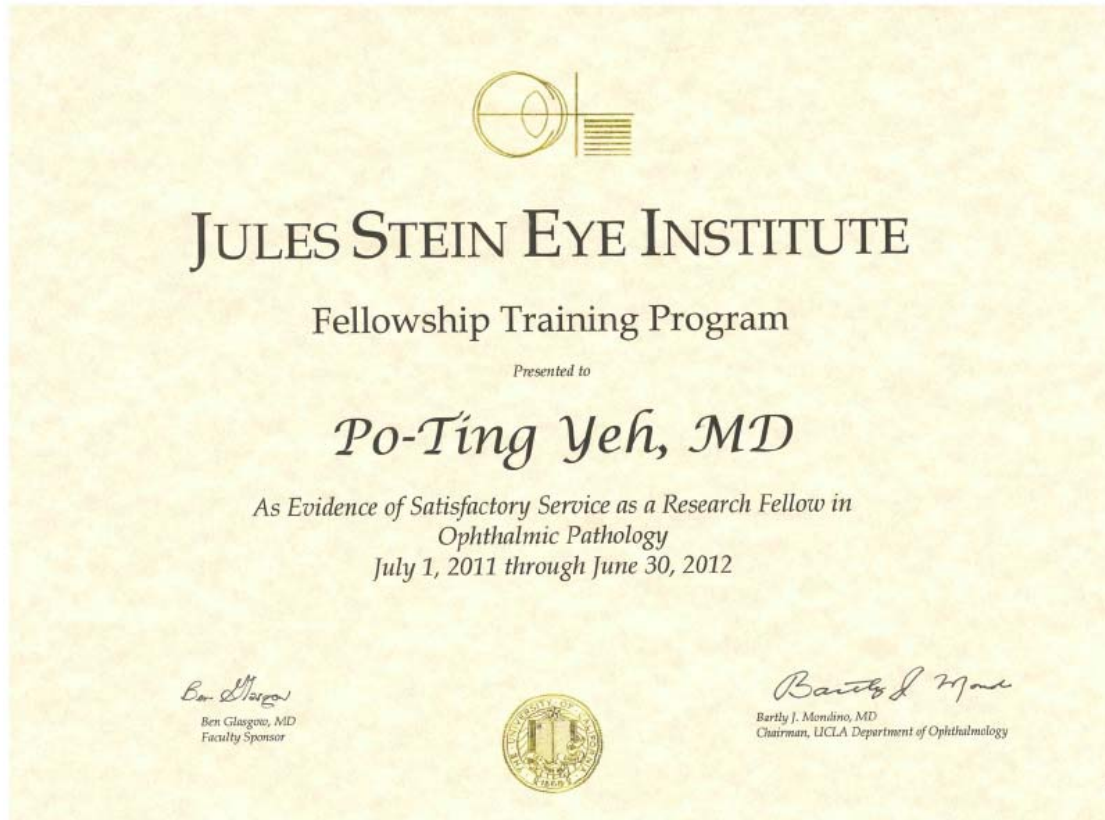


- 這是為residents所準備的clinical quiz
- 大廳外有為參加者準備的小點心



## 七、證書

Fellowship at Jules Stein Eye Institute, UCLA



## 心得

這一年在美國Jules Stein Eye Institute的進修讓我眼界大開，在臨床和研究上都學到很多最新的發展及最新的觀念；尤其是在這邊看到這一大群人，兢兢業業，如履薄冰，專心致力於臨床醫學的研究，追求完美的態度，這正是我們現在所欠缺的。

感謝國家與醫院的院長、胡主任、同仁們給我這個進修的機會，願未來能帶給臺灣與台大醫院，無論在臨床醫療或眼科病理研究上最先進的資訊與技術。

## 建議事項

在台灣醫學中心都十分鼓勵醫師們做研究，也投入許多研究經費，但是絕大多數是小額、沒有助理的研究經費。在這種環境下，醫師要兼顧臨床醫療、住院醫師與醫學生教學，又要單打獨鬥從事研究，實在心有餘而力不足。希望將來研究經費中能編列助理人事費用，如此可以避免空有好的想法，但是卻沒有時間進行實驗的窘境。

因為健保給付的關係，在台大醫院所有的醫療、研究都漸漸走向精算成本支出與實際收入的道路。有些檢查儀器十分昂貴，但是健保給付卻很低，實在無法達到收支平行的情況。所以，這些儀器往往在採購時就會被列在較後的順位。例如，在進行早產兒視網膜病變檢查所需的眼底照相機，價格動輒十萬美金起跳，但是眼底照相一張健保只有數十元台幣的給付。但是這眼底照相機，卻可以清楚紀錄早產兒視網膜發育的情況，這一相機同時是臨床與研究不可或缺的儀器。但在現今的精算制度下，可以採購的機會是微乎其微。是不是有特別預算，可以讓我們採購這些儀器呢？