

出國報告(出國類別：開會)

第 15 屆日本東京嬰幼兒癲癇會議

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：陳錫洲(主治醫師)/胡智榮(住院醫師)

派赴國家：日本東京

報告日期：102 年 04 月 22 日

出國時間：102 年 04 月 11 日至 04 月 15 日

壹、摘要

第十五屆嬰幼兒癲癇醫學會(The 15th Annual Meeting of Infantile Seizure and Society(ISS))是於今年四月 12 到 14 日於東京順天堂大學(Jentendo University)所舉辦。這是日本 Fukuyama 教授(福山教授)所創立的醫學會，主要是針對嬰幼兒族群癲癇為討論重點，而這次會議定調的主題是新生兒癲癇以及相關疾病(International symposium on neonatal seizures and related disorders, ISNS)，針對癲癇偵測、處理治療以及神經保護等大綱作為這次會議的內容。最早是在日本東京定期舉行年會，後來經由福山教授的推廣，目前範圍已擴大為亞洲以及大洋洲等區域性的大會，更是經常邀請歐美世界級的講者前來參與。第十三屆時曾經首次移師台灣舉辦大會，當時由台灣小兒神經科醫學會大力支持而非常圓滿成功，第十四屆時剛好碰到 311 大地震與海嘯而停辦兩年，這次算是天災後第一次恢復舉辦的大會，對於日本當地的學者以及他國與會的學者，均意義非凡。職等此次有幸受邀於大會中提出壁報論文報告，很感謝國防部經費補助參與此會議。藉由參加這次會議，了解他國專家學者的研究成果及趨勢，獲益匪淺。

貳、目次

頁 碼

壹、 摘要.....	2
貳、 目次.....	3
參、 本文.....	4
一、參加目的：	4
二、會議過程：	5
三、會議心得：	9
四、回單位後報告情形：	11
五、建議事項：	11
肆、 附錄.....	12
附件一：回單位後報告之內容.....	12
附件二：出國參加會議日程表及議程表.....	12

參、本文

一、參加目的：

職等目前任職於三軍總醫院小兒部，承國防部之同意及補助出席第十五屆嬰幼兒癲癇醫學會(The 15th Annual Meeting of Infantile Seizure and Society(ISS))是於 102 年 4 月 12 日至 4 月 14 日在日本東京順天堂大學舉行。此次會議延攬世界知名嬰幼兒癲癇領域專家、臨床醫師(neonate neurologist)和有相關學術研究領域的學者，自有其重要性。此次會議共有 18 個專題演講以及超過 50 篇的壁報論文報告展出，在新生兒神經科研究領域的區域性會議而言有其份量與影響力。

職等任職於小兒科部，對於兒童神經疾病相關議題有數個研究正持續在進行，也陸續於國內外包含台灣小兒科醫學會、台灣小兒神經醫學會、亞澳兒童神經學會以及世界兒童神經醫學會等重要會議內發表口頭或壁報論文展示。今年職等將「高壓氧用於呼吸器依賴的兒童缺氧性腦病變—台灣一醫學中心的經驗」、「神經元移行異常的癲癇新生兒合併梅克爾憩室—偶發案例還是新症候群？」以及「嬰兒搖晃症候群以嬰兒點頭痙攣作為表現：個案報告」的研究成果投稿於本次大會，經由大會委員會遴選後，同意於會議中以壁報論文報告，此機會實屬不易。於開會期間，職可一方面學習與會的專家學者有關新生兒神經科醫學領域研究最新進展及臨床經驗外，同時發表自己的研究成果與國際人士交流，對於職等在臨床、教學及研究工作的收穫甚豐。非常感謝國防部經費的補助讓職大開眼界。

二、會議過程：

在為期兩天半天的議程 整個會議包含口頭及壁報論文報告二部分的模式在進行，依照每日的議程逐一進行，並記載詳細每日會議過程之重要議題如下：

第一日議程(四月十二日)：第一天的行程大會從下午開始安排，分成兩大部分。第一部分是新生兒癲癇腦電波的偵測以及 aEEG(amplitude-integrated EEG，振幅整合腦電波圖)的應用，另一部分是影像學檢查。第一位講者是由岡崎醫院(Okazaki hospital)的加藤(KATO)醫師報告傳統腦電波在新生兒的表現(Conventional electroencephalogram in neonatal seizures)：大部份的新生兒多半是在 active REM sleep 發生癲癇，而較大的小孩甚至成人比較容易發生在 NREM 期間，這是第一個新生兒不同的地方。另外新生兒抽筋常常有 electro-clinical dissociation，表示臨床發生抽筋時同步的腦電波並未相對應發生變化。而且新生兒常有類似癲癇的動作其實並非癲癇，另外也有臨床上不易觀察到有任何動靜時，腦電波已經有不正常的放電情形。除了典型發作中的腦電波有規律性、反覆性以及典型的樣式外，非發作中的腦電波也具有評估預後的價值。近來有文獻報導，如果在背景波出現 δ 波的頻率、抽筋的頻率、抽筋的時間、抽筋病灶的數目以及缺乏完整的睡眠周期，都跟預後有強烈相關連性。第二位醫師是來自瑞典的 Lena 醫師，她接著探討 aEEG 的角色(amplitude-integrated EEG for seizure detection)：aEEG 是一個時間壓縮的腦波圖，主要在 NICU 監測新生兒/早產兒的腦部電氣生理活動。它比起傳統腦電波少了很多電極，只保留 single channel 或是 two channel，減少電極數可以方便新生兒腦部持續監測而不造成照顧上的困擾。而電極黏貼位置主要是選擇新生兒最常放電的位置(在 central 和 temporal area)，故常選擇 P3-P4 或 C3-C4，其放電波偵測率可達傳統腦電波的 75-80%。特別是早產兒腦傷常是以 subclinical seizure 來表現，而 aEEG 的價值即可提供早期診斷早期治療的目的。再來第三位講者是來自義大利羅馬大學的大師級 Vigeveno 醫師，他主要是探討臨床像癲癇卻不是真正的癲癇問題(Non epileptic manifestations(NEM) among neonates)：臨床上 epileptic tonic seizure 跟 non-epileptic tonic seizure 幾乎無法分辨，同理 epileptic myoclonus 以及 non-epileptic myoclonus 也難以區分，要鑑別診斷最好的方法是 video EEG

可以提供比較完整的訊息。大師舉了幾個例子是 NEM 的問題，第一個是 Hyperexplexia，臨床上只要輕觸或是聲音刺激即可造成新生兒高張以及過度的驚嚇反射，目前已知跟數個基因表現有關，治療的方法除了使用 BZD 之類的鎮靜藥物，也可以使用 Vigevano maneuver 使這個反應停止(發明這個 maneuver 即是這個演講的大師)。還有 benign paroxysmal tonic upgaze of infant、tonic reflex seizure of early infancy (TRSEI，也是由這位大師在 2001 年 epileptic disorder 第一次發表的診斷)、diffuse hypertonus while crying 等。第二部分是談到影像學檢查，是由美國波士頓兒童醫院的高橋(TAKAHASHI)醫師介紹最新的核磁共振技術 HARDI tractography，主要是可以顯示胎兒以及新生兒的 fiber pathways，在臨床上剛起步運用不久。另外一位醫師是美國聖路易兒童醫院的 Neil 醫師，他主要是探討抽筋的原因與核磁共振影像之間的關聯性，像缺氧性腦病變、靜脈竇栓塞、中風、腦部畸形以及代謝疾病均會造成不同樣變化的影像表現，而且核磁共振還能提供與預後相關連的訊息。講者特別提醒代謝疾病並不少見，可以使用 1H-MRS 來分析，可發現抽筋時乳酸堆積的結果。

第二日議程(四月十三日)：第二天的第一位講者為來自芬蘭赫爾辛基醫院的 Vanhatalo 醫師，他主要是提到新生兒 EEG 中最重要的發現 spontaneous activity transients (SAT)，在動物實驗也有這樣的發現。在發育中大腦的早產兒 SAT 活動越強，隨著腦部越趨成熟，SAT 會於足月時漸消失，也暗示著大腦皮質的抑制功能成熟化。而第二位及第三位講者，主要是針對如何提升新生兒癲癇診斷率的措施以及流程提出見解。第四位講者是重量級的大師，也非常有才華，專長是兒科、神經科以及音樂，他是來自華盛頓大學的 Pearl 教授。這次講授的題目也是很重要的部分，主要是討論新生兒代謝疾病與癲癇的相關性。很多代謝問題最早都是用癲癇作為表現，所以新生兒癲癇若查不出原因，一定要想到這個鑑別診斷。例如最典型的是 pyridoxine(Vitamin B6)以及 folinic acid 缺乏，還有像 Serine dependent seizures、glucose transporter deficiency 等。另外也常有 channolepsy 等與離子通道病變相關的癲癇，例如 DEND(developemant delay, epilepsy and neonatal diabetes)，它是鉀離子通道突變，導致胰臟及腦部出現所謂的神經代謝病變(neuroendocrinopathy)，可以用口服降血糖藥物治療。另外還有一個很重要的部分是尿素循環出問題(urea cycle disorders)，立即發現介入可以用特殊飲食加上降氨(ammonia)的藥物可以獲得很好的控制。

倒數第二位講者是從日本東京順天堂大學來的 KUBOTA(久保田)教授討論的題目也是很重要的新生兒抽筋的原因—神經感染症。新生兒抽筋佔足月新生兒每一千位就有一到三位的比例，而其中 19%就是感染所造成的。其他常見原因還有缺氧性腦病變、腦血管疾病、腦部發育異常、代謝疾病、電解質問題等。而細菌、病毒及黴菌感染在臨床表徵均不同，特別是細菌感染很容易併發敗血症。另外病毒感染會造成選擇性的細胞破壞，而細菌跟黴菌比較沒有選擇性。

下午的時段即是海報展示含口頭報告以及 coffee break time，陳錫洲主任在第二天下午即安排到第一篇論文的報告「神經元移行異常的癲癇新生兒合併梅克爾憩室—偶發案例還是新症候群？」，這是出生就發現有 lissencephaly(裂腦)的個案，於之後一歲大時又發生血便問題而查出是梅克爾憩室。之後的討論非常熱烈，也有專家學者建議做 genetic consultation 後，可以去查相關可能基因的問題，也許是新的症候群也不一定。另外在壁報展示的會場中還有另外兩篇論文非常特別，第一篇是馬來西亞大學的 Ong 醫師，她所討論的標題是 succinate semialdehyde dehydrogenase deficiency(SSADH) 與 subdural hematoma(SDH)的關係—也是造成嬰兒搖晃症候群非常罕見的原因。一般 nonaccidental head injury 造成 SDH 中，Glutaric acid I 以及 Menkes disease 這兩個曾被提出，但文獻上似乎未報導過 SSADH deficiency 與 SDH 有關。因為這名個案除了 SDH 外，還有明顯的癲癇、發展遲緩以及全身低張力，臨床上治療非常棘手，最後查到尿液中 4-hydroxybutaric acid 特別升高而診斷此病。另外一篇是由澳洲伯斯大學的 AKIYAMA(秋山)教授所報告 Paroxysmal fast activity(FA)是否在新生兒癲癇有其意義，這篇論文主要是發想於 YAMAZAKI 學者在 2009 年曾經發表發作間期(interictal)如果發生 FA，暗示這個嬰兒有 hemimegalencephaly(單側大腦半球巨大症)，作者想看看如果是在發作期(ictal)出現 FA 有什麼特別意義，不過作者發現並無特殊性也無專一性，所以無法做為很好的 biomarker 來偵測癲癇產生的位置。

第三日議程(四月十四日)：第三天的行程依然非常緊湊，今天的主題是神經科學理論，是講基礎的課程。早上第一堂課是來自俄羅斯大學的 Khazipov 醫師，他所演講的題目是早期新生兒腦發育時 EEG 的活性與變化：從早產兒的腦部 EEG 研究觀察到不成熟的 delta-brushes，這代表 thalamocortical synapses 處的 glutamate NMDA 以及 AMPA receptor 受到活化而激發神經元活性，而在早期的大腦中 GABAergic synapses 角色並不顯著。第二位

講者是來自日本 Hamamatsu(濱松)大學的 Fukuda(福田)醫師，他所分享的主題是 GABA 活性在未成熟腦部的模式。最近的神經科學研究發現在成人主要是抑制功能的 GABA，在不成熟的腦部卻是興奮功能，主要是因為 GABAA receptor 是氯離子通道，早期 GABA 功能從興奮(Cl^- efflux)到抑制性(Cl^- influx)。在不成熟的腦 NKCC1 這個 cotransporter 會讓胞內氯離子濃度增加，使濃度梯度讓氯離子外流時也同時造成去極化反應。隨著腦部成熟，KCC2 cotransporter 會取代前者，他的功能反而是讓胞內氯離子濃度降低，而使濃度梯度易使氯離子往內流而造成過極化。另有研究發現母體內所含的 Taurine(牛磺酸)可以調節 GABAA receptor 以及氯離子的協調，雖然 taurine 不被新生兒所製造，經由母體的血液循環至胎盤或是母乳的攝取可得，而 taurine 在胎兒神經發展佔有重要角色。再來的講者中是日本福岡(Fukuoka)大學的廣瀨(Hirose)教授，他曾多次受邀來台演講，去年 11 月也曾來本院當客座教授。他演講的題目是良性嬰兒癲癇的基因診斷，Benign familial neonatal epilepsy(BFNE)是顯性遺傳疾病，主要是 KCNQ2 或是 KCNQ3 基因突變，這兩個基因分別控制 Kv7.1 跟 Kv7.2 兩個鉀離子通道，而這兩個離子通道又主要控制新生兒腦神經元的興奮，所以很容易誘發去極化。隨著大腦成熟，GABAergic 抑制系統功能漸趨明顯才使這兩個突變的離子通道變得比較不興奮。同理，SCN2A 基因跟 Benign familial neonatal infantile epilepsy(BFNIE)有關，他也是顯性遺傳疾病，不過如同名稱此並可以延續到嬰兒時期。而 SCN2A 基因主要是控制 Nav1.2 的鈉離子通道，主要是負責抑制功能，所以 SCN2A 突變時會讓神經元容易興奮去極化而導致抽筋發作，另外有一個 Nav1.6 的離子通道會在晚一點的時間成熟，取代 Nav1.2 的鈉離子通道而扮演抑制的角色。後面還有一位講者講的題目也讓我很有興趣，他是來自日本東京順天堂大學的 YAMAMOTO(山本)醫師，他所討論的題目是新生兒時期開始的癲癇性腦病變其 EEG 的差異。癲癇性腦病變(Epileptic encephalopathies, EEs)是新生兒時期才有的診斷，一般的預後都很不好，有些癲癇症候群都會出生後不久發生，像典型的 EME(early myoclonic encephalopathy)、EIEE(early infantile epileptic encephalopathy)以及 MPSI(migrating partial seizures in infancy)等。而這類新生兒的腦電波經常是 electro-clinical dissociation，甚至腦電波有出現放電波在臨床卻無症狀。而出現 suppression-burst EEG pattern(SBP)更是常見於有嚴重腦傷以及先天性癲癇症候群的病患。接著下午的行程依然是

海報展示包含口頭報告，陳主任的另外一篇「高壓氧治療兒童缺氧性腦病變的文章」以及職所負責的「嬰兒搖晃症候群以新生兒點頭痙攣作為表現」，也在今天下午登場，陳主任主要是報告缺氧性腦病變且呼吸器依賴的兒童，接受高壓氧治療的成效統計。雖然造成缺氧性腦病變的原因可能都不同，但是看來在本院統計中，似乎對病人神經學的改善有一些幫助；另外職的報告主要是強調當嬰幼兒發現嬰兒點頭痙攣時，有很罕見的原因是因為兒虐，造成腦傷一段時間後誘發癲癇發作，除了要治療癲癇外，也應找出根本原因，處理腦出血以及避免後續兒虐狀況發生。第一次開國際會議用英文口頭報告，並且還要接受詢問，讓我自己學習也成長了很多，雖然有些審閱老師的問題不是聽得很懂，但是至少還能及時反應跟解釋，一方面是陳主任也從旁協助指導，另一方面自己想辦法穩住陣腳，平心靜氣的聆聽以及回應，我非常感謝有這樣的經驗讓我發揮也讓我學習。跟我在同一區域的海報還有一篇也是非常有趣的個案報告，是日本東京醫科女子大學兒科部的 SHIODA(鹽田)醫師所報告的 MMPSI(Malignant migrating partial seizures in infancy)，這個個案一開始從兩個月大開始抽筋，查了很多問題都無解，終於在基因檢測中發現 KCNT1 基因突變而診斷此病。而且這個個案對於很多抗癲癇藥都反應不好，甚至用到生酮飲食也無效，最後是用到 BZD 之類的藥物(clorazepate)才得以控制，也算是很難得的經驗。陸續結束海報展示，旋即回到會場進行 best researcher 以及 best poster 頒獎，台灣這次有兩篇論文得獎，分別是亞東醫院的梁昭鉉醫師以及成大醫院的陳俐文醫師均獲得最佳海報獎，都是台灣之光，坐在台下的我感到與有榮焉，也很振奮。很快的這次會議就在兩天半充實的課程中結束，雖然這些課對我自己是有點艱深的議題，但是能盡量學習弄懂這些知識是非常棒的事，也算是讓我開了眼界。下一次的 ISNS 會議也敲定明年將在土耳其舉辦，希望自己還能有機會持續參與國際盛會。

三、會議心得：

本次醫學會討論除了 18 個專題演講、口頭論文報告及現場超過 50 篇的論文展示等多項

活動，且新生兒癲癇的偵測、診斷以及治療處理，乃至基因檢查都飛速進步，而大幅提升NICU(新生兒加護病房)的照顧品質。而每個部分的安排皆讓參加活動的學者能更進一步與各相關議題領域的教授、專家即時的討論交換意見。台灣這次由台北榮總張開屏醫師領隊，總共出席了超過二十名的小兒神經科醫師，堪稱是繼日本國內之後參加人數最多的國家，也顯示台灣在亞太地區對於新生兒神經科的重視以及成就。藉由參加這次會議，且對於一個亞洲區域的年會,如何能擴展成國際型的會議,有其值得學習之處，獲益良多。

此次會議最重要的是榮譽主席福山教授親臨會場，高齡近九十歲的他，對於出席國際會議仍然相當踴躍，雖然近年來已減少出席日本境外的會議，但對於國內的會議仍是積極出席，讓大家都見識到大師的風範以及態度。本次會議的主題具有連貫性，從新生兒癲癇的臨床診斷、腦電波診斷與監測、影像學檢查、處理與治療、神經科學的探討、相關症候群以及基因診斷，讓與會者溫故知新，對於新生兒神經問題有一全盤且完整的認識。整體而言，在本次會議中可以明顯感受科學進步之神速且驚人，更衝擊我們要更要向前發展，更有使命感。此外大會議程安排與會場便利與舒適，所耗的人力物力是相當龐大，感受到日本當局對於辦國際會議的用心與投入的心血，獲得的國際肯定與周邊效益是無法估計。我們也應學習去積極爭取各種國內外際學術會議的機會，讓三軍總醫院的知名度更向世界邁進。

四、回單位後報告情形：

本次會議職等的研究論文獲大會肯定，一篇是高壓氧治療兒童缺氧性腦病變的回溯性分析研究，另兩篇是罕見新生兒神經疾患案例報告，不但可與專家學者做直接討論外，更代表本部研究已受到國際的肯定，對個人而言更是難得的經驗。已將相關資訊(如附件一與二)帶回並於民國 102 年 04 月 26 日星期五在所屬的單位報告，同仁皆感到興奮。

五、建議事項：

本次參與國際會議，有專題演講、專題研討會及論文海報展示等各方面議程，與來自全球各地的學者專家互相討論，吸取新知後，對於自己往後的研究工有相當大的助益。同時藉由會議發表自己的論文，認識結交國外一流學者前輩，促進國際交流，提昇本院、國軍與台灣的國際地位。

職等對於新生兒神經相關的研究已起步並已陸續發表，此會議除了聽取各國專家意見外，從壁報展示的口頭報告討論中，了解職的研究在國際的方向。職等於會議中獲得許多新的概念以及未來本部可持續進行之研究方向，特別是 aEEG(amplitude-integrated EEG，振幅整合腦電波圖)應用在未來新生兒癲癇偵測的角色。例如除了新生兒神經科領域的研究外還有臨床實務照顧等，可以與其他醫院的學者先進醫師做廣泛的合作與學習。對於本院研究的投入與整合，能有幫助。

在此次大會中，也讓我們知道自己部份的優勢與缺陷不足之處，特別是新生兒神經科的發展中，國內相同領域的學者應加強彼此合作與互動的關係，經由參加國際性學術會議可拓展視野並跟上國際最新進展，讓我們更具競爭力並提昇國內研究水準及國際學術地位，實為值得鼓勵。由於補助有限，讓人對參加國際性學術會議意願減低，這是值得思考的事宜。

國際研討會議所提供的新知為全面性、前瞻性及整合性的，且有機會與研究之學者專家當面交流對談，許多新的構想更容易被激發創造出來。也有助本院及臺灣提昇國際地位，這是長官以及全院同仁，甚至是全國人民可以思考與促進的事宜。



肆、附錄

附件一：回單位後報告之內容

附件二：出國參加會議日程表及議程表