

出國報告（出國類別：進修）

日本醫科大學醫院

服務機關：臺中榮民總醫院一般內科/過敏免疫風濕科

姓名職稱：顏在弘 主治醫師

派赴國家/地區：日本/東京

出國期間：2024年12月01日至2025年02月28日

報告日期：2025年3月19日

摘要

此次赴日本醫科大學附屬醫院（NMSH）在 Kuwana 教授指導下進修，深入學習硬皮症臨床照護及研究經驗。NMSH 擁有全日本最大硬皮症照護經驗，建立完善的病歷系統及前瞻性世代研究。臨床上透過病患自填 PRO 問卷及標準化診療流程，輔助疾病整體評估並提升照護品質。教授分享用藥策略，特別強調早期免疫抑制治療及風險分層的重要性。研究方面，我參與疾病活動度與預後關聯分析並完成投稿至亞太風濕病年會，並體會跨國研究溝通、系統熟悉及語言能力的重要。NMSH 也進行先進的單細胞 RNA 及免疫沈澱檢測，為未來治療標的及診斷工具提供新方向。未來建議我們可擴增硬皮症 Cohort 收案率、儲存 PBMC 樣本並引進高階檢測技術，持續與國際接軌，提升臨床及研究量能。

關鍵字：

硬皮症

目次

一、 目的.....	1
二、 過程.....	1
三、 心得.....	4
四、 建議事項.....	5
(一) 針對硬皮症之 Cohort 之調整如下，增加 SHAQ 問卷、提高本科硬皮症患者納入 Cohort 之比例(短期目標 5 成、長期目標 8 成)、加入 Cohort 的患者於 baseline blood test 存下 Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC)，未來有機會可分析 single cell RNA sequence analysis。	
(二) Single cell RNA sequence 及 proteomics 是目前研究疾病尤其免疫疾病機轉的重要方法，其分析方式與一般統計方法不一樣，需要熟悉的統計專家協助，若未來院內能有機會邀請這方面的專家來開課或指導，將有助提升本院研究之深度。	
(三) NMSH 的門診及住院電子病歷系統有許多讓人羨慕的功能，門診系統可以不僅帶入上次的處方，也可以帶入上次的檢查單；免疫風濕科醫師針對每個患者都有特定需定期追蹤的項目(通常為抽血檢查)，若有帶入上次檢查單之功能不僅節省臨床醫師時間，更讓病人照護更為安全，不會遺漏重要之檢查項目。	
(四) 住院及門診系統檢驗報告畫面，針對每一個檢驗項目可整理出序列 Data，且依據使用者設定的上下限產出合理的圖表，且可選擇將其檢驗值取對數後比較 (圖三)。	
五、 附錄.....	5

一、 目的

- (一)硬皮症國際知名學者 Professor Kuwana 指導下，運用日本醫科大學的硬皮症 cohort 的資料研究硬皮症之預後因子
- (二)學習日本醫科大學(NMS)如何建立、維持 cohort 及產出有價值之研究。
- (三)了解國際一流的醫院目前領先我們多少，以及他們現在的目標是什麼，藉此打開視野。
- (四)學習硬皮症、特發性發炎性肌炎(idiopathic inflammatory myopathy)及自體免疫相關間質性肺病(CTD-ILD)、硬皮症肺高壓(SSc-PAH)的臨床照護

二、 過程

(一) 臨床學習

本次有興於免疫風濕科黃文男主任的牽線及院長官的支持下至日本醫科大學附屬醫院 Nippon Medical Center Hospital (NMSH)進修(圖一)，NMSH 是一間共 877 病床的大學醫院，其膠原病內科主任 Masataka Kuwana Professor(圖二) 專精於硬皮症及自體免疫疾病相關之間質性肺病研究及臨床照護，硬皮症盛行率低(約萬分之一)，少見但死亡率高，臨床及研究上 unmet need 大，NMSH 至今照顧超過 500 位以上的硬皮症患者，目前是日本國內治療硬皮症的重鎮，而 Professor Kuwana 已是國際知名學者，參與國內外的硬皮症及間質性肺病的治療指引制定，此次學習目標除了精進硬皮症之臨床照護外，也希望能汲取 NMSH 從 2015 年開啟之前瞻性世代研究的經驗，用於中榮本土患者的照護與研究。

Professor Kuwana 在每次看診結束時給患者一張新的 Patient report outcome (PRO)問卷，患者則在每次看診時把填好的問卷當面給醫師，針對皮膚僵硬引起的日常生活障礙、肺纖維化/肺高壓引起的呼吸問題、腸胃道侵犯引起的腸胃道症狀都有量化的分數供醫師參考,PRO 輔助醫師快速判斷全身性疾病之病況，此模式既可精進醫師對硬皮者患者的全面性照護，且不增加臨床醫師的負擔下能蒐集 PRO 數據未來研究做為重要的 outcome 指標。

教授看診非常地系統化，每位硬皮症及類風濕患者都觸診，部位固定，標準化每次的流程，針對每位病患者病歷紀錄也非常完整，Objective finding 的欄位每次更新關鍵的 Lab data,

assessment 則詳細記錄免疫抑制劑的調整歷程，在 plan 部分則寫上患者須定期做哪些檢測，哪一個月份需要做，教授請患者進來看診前都會先 review 過上次的紀錄後，把相關規則檢測的項目先開好，這對於硬皮症這樣全身性疾病照護的精細度非常有幫助，也給我很大的啟發；NMSH 依據其前瞻性世代研究的 Protocol，固定 interval 評估患者有無新發生的器官侵犯，目前中榮的 protocol 也是一樣的精神，為求早期診斷器官侵犯，以及研究發生器官侵犯之危險因子，未來將用 prospectively collected plasma 研究 predictive biomarker，此研究將提供早期治療藥物的選擇一個較清晰的方向。

另外也很驚喜看到 NMSH 選擇的 PRO 問卷與我們在中榮 113 年 8 月開始的硬皮症前瞻性研究非常接近，項目包括 HAQ-DI 和 Clinician global assessment, patient global assessment，而中榮原先沒有納入的 SHAQ 問卷，將在未來一起納入我們的 protocol。

硬皮症疾病表現多元，預後不一，針對各種表現型的治療，免疫調節藥物選擇先後順序目前尚無定論，因此專家意見及經驗顯得珍貴，教授也非常樂意分享其藥物選擇之理由及時機如下：針對侷限型硬皮症(limited cutaneous systemic sclerosis, lcSSc)的患者，若沒有器官的侵犯，他不一定會使用免疫抑制劑治療；而針對廣泛行硬皮症患者(diffuse cutaneous systemic sclerosis, dcSSc)，如果沒有肺部侵犯(Interstitial lung disease, ILD)，會根據皮膚硬化程度選擇 Methotrexate 或 MMF，而如果有肺部侵犯，Professor Kuwana 最常使用 MMF 一線來治療 Systemic sclerosis associated ILD；若疾病發病時間短，皮膚硬化進展快或肺部有間質性肺病，且發炎指數高者會優先考慮使用 tocilizumab (Ant-IL-6 monoclonal antibody)；而近年來抗肺纖維化藥物如 Nintedanib則使用在免疫抑制劑下仍產生肺功能惡化，符合 progressive pulmonary fibrosis 的患者。這樣的選擇也代表教授認為免疫抑制劑才是治療的主角，呼應了 Nintedanib 的 RCT 中，若原本就已經使用 MMF 的患者，再 add on Nintedanib 能多增加的保護效果變得較小，因此早期的免疫抑制劑治療或許是最重要的。透過學習日本專家的臨床照護，我體會到他們實事求是，非常注重文獻，例如硬皮症 ILD 根據一篇論文結論可分成 limited disease or extensive disease，預後不同，在平常我們治療病患，雖然有這樣的概念，但並不會記錄或影響醫療的決策；但硬皮症疾病臨床進展多元，若沒有 risk stratification, under-treatment 或 over-treatment 都

有可能出現，影響患者之預後。

NMSH 的門診及住院電子病歷系統有許多讓人羨慕的功能，門診系統可以不僅帶入上次的處方，也可以帶入上次的檢查單；免疫風濕科醫師針對每個患者都有特定需定期追蹤的項目(通常為抽血檢查)，若有帶入上次檢查單之功能不僅節省臨床醫師時間，更讓病人照護更為安全，不會遺漏重要之檢查項目。除此之外，NMSH 的系統中可以序列呈現多數的 Data，且依據醫師設定的上下限產出合理的圖表，甚至能針對單位相差太大的項目取對數，可以一目了然歷史變化 (圖三)

(二) 研究

NMSH 照顧之硬皮症患者應為日本國內最多，其院內建立之資料庫也相當珍貴，此行目標之一是運用該院患者資料做研究並發表，並藉由研究更熟知國際專家的 treatment and monitor strategy；在出國前兩個月先與 Professor 及團隊成員討論進修期間的研究方向，有了初步方向後到了日本，經由每月一次的硬皮症研究會議（該院會針對”硬皮症”及”皮肌炎”分別召開每月一次研究會議）反覆討論最後確認進行研究題目為疾病活動度(mDAI)與硬皮症疾病惡化或死亡的風險。後續經過一個半月的資料收集與分析，有幸於返國前兩周產出正式的 Table 及 Figure，已將該結果投稿至亞太風濕病年會，後續完成正式文章後將投稿至國際期刊。

運用該院本土資料做研究比我想像中困難，其原因有幾個，第一是有些資料並無法透過臨資中心提取，舉例如硬皮症皮膚硬化分數(為一理學檢查結果)僅能透過電子病歷搜尋，這在最初資料建構的時候就決定了，還好本院去年開始記載的皮膚硬化分數是以不計價檢驗形式開立，未來回溯性可由臨資中心提取該資料，這點是本院做得較好的地方，資料的可及性較佳；第二是體制和系統不熟悉，在國外做研究與在中榮不一樣，單兵作戰是完全不可能，因此能找出與他人合作及溝通的方式，非常重要，透過這個過程我也學習到尋求協助、截長補短的技巧，以及在必要時刻堅持自己認為是對的信心和溝通能力；第三是語言障礙，本身不會講日文，故病歷搜尋時須透過 google 翻譯，開會時也都是全日文，的確會影響到部分的學習效果以及研究的效率，但針對研究部分證實可以克服。根據以上的經驗，我會建議若到國外做短期進修且想參與臨床研究，可先準備好 1. 明確的動機 2. 想好初步的方向且出國前就

先與對方醫院討論 3.與國外醫師培養良好人際關係 4.若不會說該國母語，至少需具備良好英文溝通能力

針對尖端研究部分，第一目前 NMS 正針對硬皮症患者進行多項 single cell RNA、bulk RNA 的 study, 其中包括皮膚切片檢體、血液 PBMC、心肌切片檢體，這些檢測費用昂貴，但其提供重要 transcriptomics 的資訊，可以回答免疫失調的關鍵機轉，甚至提供未來治療的 TARGET 目標或治療前篩檢有效族群。未來在中榮針對硬皮症應該也要做類似的研究，尤其針對初診斷、早期硬皮症或使用生物製劑之患者，藉由 transcriptomics or proteomic 探討發病機轉及如何早期預測發病，進一步提供治療標的物，供後續研發藥物之可能性。

第二，NNSH 可執行 Immunoprecipitation(IP)之檢驗，此檢驗方式耗時且技術困難，一般僅在特定實驗室能檢測，目前中部醫院已知可運用該方法僅中國醫大，而 IP 之用途除可確認商用檢測方法如 ELISA、Lineblot assay 之檢測結果外，可用來偵測少見之自體免疫抗體，免疫疾病中對於硬皮症及發炎性肌肉病變最有幫助，以硬皮症為例，常見抗體如 Scl-70, Centromere 及 RNA Polymerase III 可透過院內現有之 ELISA 及 Line blot assay 檢測，惟此三抗體僅占全部硬皮症患者 70-80%，剩下 20-30%患者藉仍無法檢測出自體抗體，除了增加診斷之難度外，也無法藉由抗體分型來預測患者之預後。若未來本科有機會培養技術員熟悉該檢測方式，將提供硬皮症與發炎性肌肉病變之患者更好的照顧，並有機會能建立台灣硬皮症患者抗體分布之完整資料。

三、心得

這次進修除了增進臨床照護與研究能力，更深刻體會到國際專家的嚴謹、系統性思維及標準化臨床實務。透過 Kuwana 教授的臨床診治流程，學習到病歷書寫的完整性與細節追蹤的重要，也反思自身在診療過程中應落實這些細節，避免遺漏可能影響病人預後的重要環節。NMSH 的先進電子系統啟發我在臨床上可如何利用數據化管理及視覺化追蹤，讓照護更加精準、完善。

研究上，參與跨國研究面臨語言、系統與文化差異，是挑戰也是成長契機。研究過程讓

我更加堅定目標、學會與不同背景團隊合作與溝通，並體認提前規劃及建立良好人脈的重要性。此外，透過 NMSH 的尖端研究方向，如 single cell RNA 與 IP 檢測，更拓展了我的視野。期盼未來能引進中榮，建立本土硬皮症分子資料庫與抗體分型資料，促進臺灣在國際硬皮症研究的地位。整體而言，此次進修收穫豐富，並對未來臨床與研究均有長遠助益。

四、 建議事項

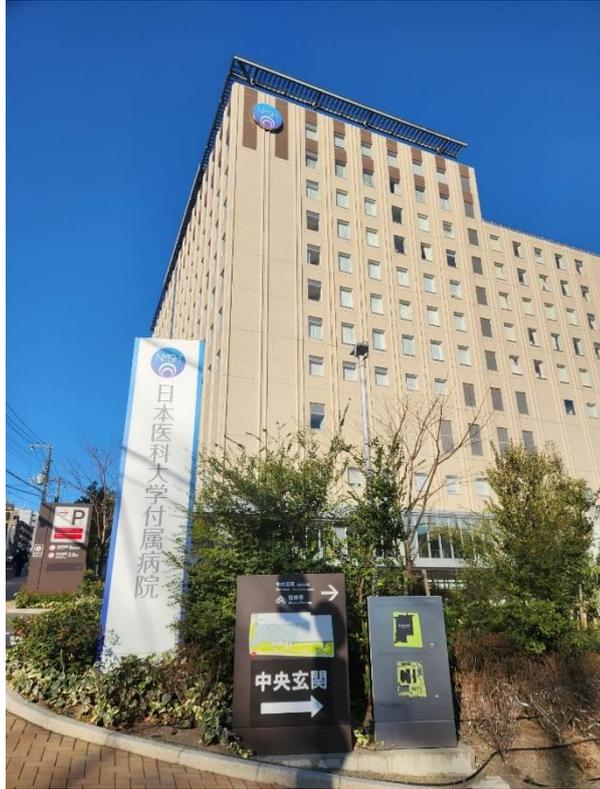
(一) 針對硬皮症之 Cohort 之調整如下，增加 SHAQ 問卷、提高本科硬皮症患者納入 Cohort 之比例(短期目標 5 成、長期目標 8 成)、加入 Cohort 的患者於 baseline blood test 存下 Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC)，未來有機會可分析 single cell RNA sequence analysis。

(二) Single cell RNA sequence 及 proteomics 是目前研究疾病尤其免疫疾病機轉的重要方法，其分析方式與一般統計方法不一樣，需要熟悉的統計專家協助，若未來院內能有機會邀請這方面的專家來開課或指導，將有助提升本院研究之深度。

(三) NMSH 的門診及住院電子病歷系統有許多讓人羨慕的功能，門診系統可以不僅帶入上次的處方，也可以帶入上次的檢查單；免疫風濕科醫師針對每個患者都有特定需定期追蹤的項目(通常為抽血檢查)，若有帶入上次檢查單之功能不僅節省臨床醫師時間，更讓病人照護更為安全，不會遺漏重要之檢查項目。

(四) 住院及門診系統檢驗報告畫面，針對每一個檢驗項目可整理出序列 Data，且依據使用者設定的上下限產出合理的圖表，且可選擇將其檢驗值取對數後比較 (圖三)。

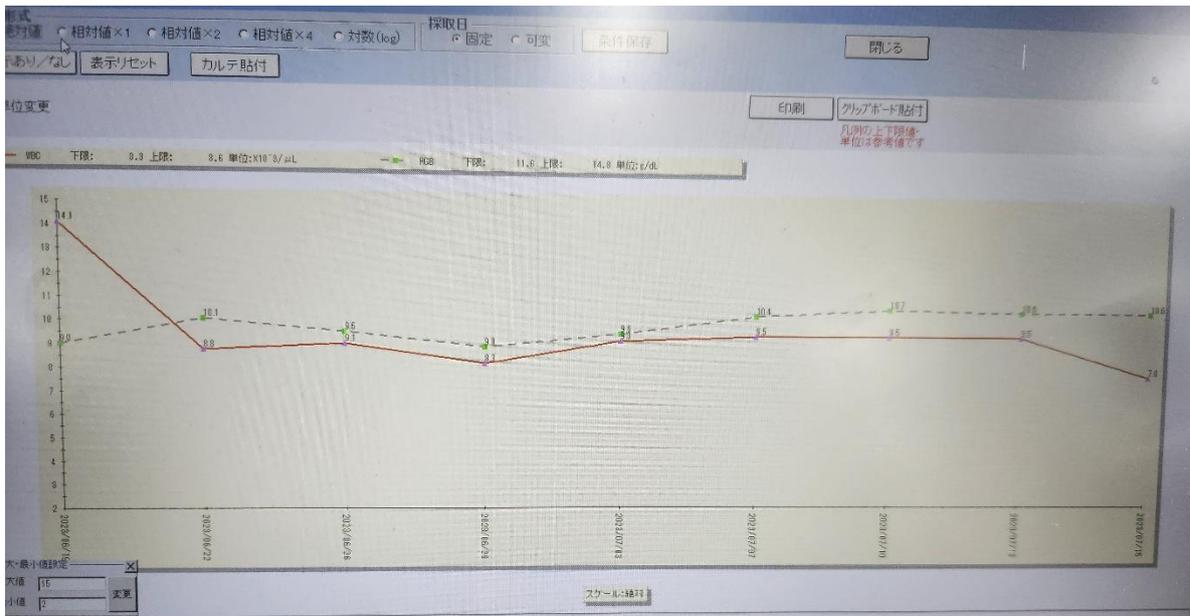
五、 附錄



[圖一]日本醫科大學附設醫院



[圖二] Professor Masataka Kuwana 與我



[圖三] 檢驗數據的歷史趨勢圖