

- 擇一填入。
- 二、表內10「所需公費數額」欄之填寫概以新台幣折算。
- 三、本表限繳時間：公假出國者，請於返國後一個月內。應繳交**提要表**、**審核表**、**出國報告**等文件。
- 四、依據輔導會要求：05心得報告應勾選公開，若勾選限閱（院內公開）應於內容提要欄敘明理由。

2019 Asia-Pacific Academy Ophthalmology Congress
(2019 APAO)

2019年亞太眼科醫學會議
心得報告

報告人：台中榮民總眼科 王俊元醫師

會議時間：March 6-9, 2019

會議地點：泰國曼谷

目 錄

出國報告提要.....	3
內容摘要.....	3
心得報告.....	6
建議事項.....	14

新竹市立民族國中七人足球

2013/05/03-05/04 賽前集訓

各級子隊、教練組

出國報告摘要

出國報告名稱	2019年亞太眼科醫學會會議
出國人員姓名	王俊元
服務機關	行政院退輔會台中榮民總醫院
服務單位	眼科
職稱	主治醫師
電話	04-23592525轉4230
出國類別	參加壁報專題討論
出國地點	泰國曼谷
活動日期	209/3/6 - 2019/3/9
發表論文	原發性青光眼與IL-18基因的相關性
內容摘要	<p>我發表之論文摘要：在眼壓正常，但視神經及視野仍持續變壞的這類疾病，我們稱為眼壓正常性青光眼 (normal tension glaucoma)，造成這類青光眼的原因並不是十分清楚。推測致病機轉可能與視神經血流量不足、視神經細胞自行吞噬死亡 (Apoptosis) 或與免疫系統異常有關。視神經血流量不足與低血壓及endothelin-1之分泌而造成血管不正常收縮有關。視神經細胞自行吞噬死亡是因為視神經缺血，釋放 glutamate，啟動MDA receptor，造成鈣離子進入神經細胞 (calcium influx)，使DNA斷裂而造成視神經細胞死亡。也有報告提出當視網膜 ganglial 細胞缺血死亡，IL-18扮演一個重要的角色。是對於這類眼壓正常青光眼的治療，並無法以控制眼壓來抑制其視神經病變。因為基</p>

因突變而導致的視神經退化並無法以藥物來有效的控制。所以現今青光眼的治療趨勢分為三大類，第一類為如何增進視神經血流量⁷、第二類為如何減少視神經細胞自行吞噬死亡⁸、第三類為基因治療⁹。本研究主要研究青光眼與遺傳基因的相關性。已知部分青光眼與遺傳基因有關，原發性青光眼(POAG)與Myocilin²，CTP1B1，PITX2，Trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein(TIGR)，GLC1A基因突變有關。而眼壓正常性青光眼，尚無報告確定提出與何種基因突變較相關。optineurin基因似乎與眼壓正常性青光眼有關。為何青光眼與IL-18基因有關？一、我們假設眼壓正常性青光眼致病機轉與免疫系統異常有關，為自體免疫疾病。IL-18是發炎免疫反應過程的重要介質。二、報告提出TNF- α factor會導致青光眼病患的視神經細胞損壞死亡，而TNF- α factor會影響IL-18的作用。三、有報告提出當視網膜ganglion細胞缺血死亡，IL-18扮演一個重要的角色¹⁰。然而IL-18基因的突變與眼壓正常性青光眼(NTG)與原發性青光眼(POAG)關係尚無任何報告提出。本研究希望藉由篩檢中國人IL-18基因突變的比例，並比較與國外之報導有無不同，對於IL-18基因突變而導致眼壓正常性青光眼的瞭解，將有助於設計藥物或找出其抑制基因而以基因治療的方式來取代傳統的藥物控制。綜合而言，本研究之完成將有助於我們了解青光眼的致病機轉，在未來更可應用於青光眼的診斷與

治療上。



The association between IL-18 Gene Polymorphism and Primary Open Angle Glaucoma

Chun Yuan Wang, Ying Cheng Shen

Department of Ophthalmology, Taichung Veterans General Hospital

Purpose

Recent laboratory evidence indicates that the inflammatory cytokine, interleukin-18 (IL-18), have adverse effects on primary open angle glaucoma (POAG). Inheritance of the IL-18 (-607) polymorphism (the C allele), previously shown to increase IL-18 production, has been associated with an elevated risk of Alzheimer's disease. The neuronal injuries associated with Alzheimer's disease have a number of similarities with the optic nerve changes often seen with POAG. In this report we have explored the possible association between the IL-18 (-607) polymorphism and the development of POAG.

Methods

109 patients with POAG were recruited and compared with 109 healthy controls in Chinese population. Polymorphisms will be determined using sequence-specific primers (SSPs) and polymerase chain reaction (PCR). Patients and controls were genotyped for the C/A polymorphism at position -607 of the IL-18 gene promoter region. (Figure 1)

Results

The frequency of the IL-18 (-607) C allele (59.6% vs. 48.6%, respectively; $p=0.02$) and were greater in POAG patients compared with controls. There is a higher risk of POAG associated with homozygosity for the IL-18 (-607) C allele (CC genotype) compared with the control population (CC genotype; 31.2% vs. 19.3%, respectively; $p=0.04$). (Table 1)

Conclusions

The IL-18 (-607) C allele polymorphism, previously shown to increase IL-18 gene expression, may be a risk factor in the development of POAG.

Figure 1

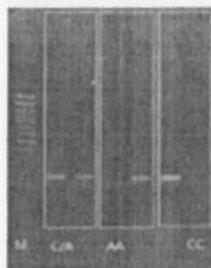


Table 1. Genotype and allele frequencies of IL-18 (-607)

	Glaucoma N=109	Control N=109	Chi square	P-value
IL-18 (-607)				
Genotype				
C/C	34(31.2%)	21(19.3%)	6.37	0.04
C/A	42(38.9%)	64(58.7%)		
A/A	13(11.9%)	24(22%)		
Allele				
C	130(59.6%)	106(48.6%)	5.32	0.02
A	88(40.4%)	112(51.4%)		

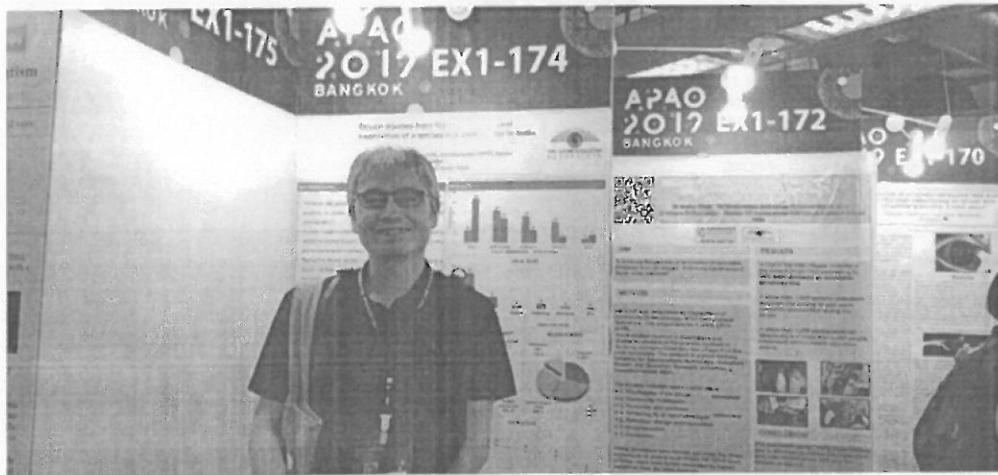


心得報告

首先感謝院方給職此次機會，來參與2019年亞太眼科醫學會會議

(2019APAO)的學術研討會，本年度加了許多專家討論，爭議性問題之panel discussion，更有許多基礎之分子生物學研究報告，讓人大呼過癮。和往年一樣，雖然會議內容相當的豐富，可惜的是有些議題或論文題目是在同一時段在不同場地舉行，職也只好挑自己較有興趣，或對醫院未來發展較有影響的部分參與。

2019年亞太眼科醫學會會議(2019APAO)大會於泰國曼谷舉行，共有26個國家6031人與會，有670篇論文發表，分4天舉行，精心策劃之節目內容相當豐富，每天同時進行有Basic Plenary Symposium及Clinical Plenary Symposium 教育意義的Hot topic 與Workshop。



以下是在大會中所學到的三類新知概述如下：

1. 青光眼微創手術

近期青光眼手術創新點和進展，以及該領域未來的展望。Dr. Barton他說到：「如今是青光眼手術激動人心的時刻。青光眼手術曾經很無趣，因為效果不佳、術式單一。除了小梁切除術，沒有其他別的辦法。現在在傳統手術上有創新，如液體分流術，當然也有新的青光眼設備出現。」，但肯定的是，很多屬於MIGS 「微創手術與標準的青光眼手術有很多不同，它們更廣泛地適用於白內障術中的患者以及使用青光眼藥物治療的患者，並可以減少用藥量以及藥品種類。總得來說，MIGS的重點在於安全性，而不是療效。如果患者患有

青光眼合併白內障，並使用兩到三種青光眼藥物，則醫師可以無風險地進行MIGS手術，這樣患者可以減少用藥。在白內障手術同時可以進行的MIGS有很多種，例如iStent Hydrus以及CyPass 儘管所有的MIGS都適用於白內障手術，但目前有兩個MIGS略微不同。我們前面提到的XEN植入物和InnFocus MicroShunt 具有更強大的降眼壓能力，不過侵入性更大一些，他們被稱為「MIGS+」這些裝置的降眼壓效果可能會達到30%~40%，並且可以單獨用於治療。CyPass很有趣，是一種脈絡膜上腔裝置，其作用的流出通道與任何其他MIGS裝置或任何其他類型的青光眼手術完全不同。因此當其他類型青光眼手術失敗時，或許可以使用CyPass來挽救。目前，我們仍處於這些裝置的早期使用階段，還有很多未知以及發展空間。未來幾年，哪個裝置更適用於哪種病情，將值得我們進一步探索。」

2. 青光眼診斷、藥物與手術最新發展

因為青光眼視神經病變，是一個不可逆的變化；也就是視神經一旦死亡，是無法再生的。近年來，得益于現代科技的發達，眼科的儀器設備亦得到高速的發展。目前臨床上已經發展出24小時連續眼壓監控儀（Continuous 24 hour intraocular pressure monitoring Device），病人佩戴含晶片的軟式隱形眼鏡，通過超高敏感度的探測儀，感應角膜形狀的變化，呈圓周式地測量角膜-鞏膜交界處的壓力變化，獲得眼球壓力數據。所獲得數據通過無線傳輸方式傳送到病人佩戴的天線裝置，然后再連線到病人隨身攜帶的記錄儀，進行數據存儲。這一設備已經應用在臨床，初期數據表明，這一儀器安全且性能穩定，現時設備已經投入生產。隨著眼科領域影像學及特殊視功能檢查技術的不斷發展，對POAG的診斷新手段相繼出現。並顯示出獨特的診斷價值，如共焦掃描雷射眼底鏡（confocal scanning laser ophthalmoscopy, CSLO）掃描雷射偏振儀（scanning laser polarimetry）、光學相幹斷層成像（optical coherence tomography, OCT）、視網膜厚度分析儀（retinal thickness

analyzer, RTA) 、共焦圖像血管造影 (confocal tomographic angiography) 等，不僅能夠客觀評價視乳頭和視神經纖維層的結構改變，而且可提供定量測定數據；彩色多普勒血流成像 (color doppler imaging, CDI) 能夠準確測定眼眶血管，特別是視神經部位的血流動力學特征；眼底血管螢光造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 、青綠脈絡膜血管造影 (indocyanine green, ICG) ，對於了解青光眼的視神經損害、可能的視功能影響及治療效果的追蹤觀察等提供了有價值的信息；眼前段UBM檢查對了解前房深度、房角定量測定及動態觀察有重要幫助。上述新的影像學檢查手段對於青光眼的早期診斷、發病機制的研究及追蹤觀察等方面，均具有重要價值，對促進青光眼學科的發展有重大作用。近年來由於青光眼的治療藥物蓬勃發展，使得青光眼手術比例下降，但是其仍然是不可缺少的一環，除了探討目前常使用的青光眼手術'例如:小樑網切除術、非穿透性濾過手術、青光眼濾過管植入術、曉狀體破壞術等等，也針對近年來為了改善這些傳統手術方法所發展出來的新式手術'如Ex-PRESS Solx Glaukos iStent 植入術、Trabectome 手術象統、內視鏡捷狀體破壞術、施氏管整型術 等等。

目前青光眼的治療藥物，依不同的作用機轉，可大致分為以下四大類：

(一)Cholinergic agents 膽素激素性藥物

(二)Adrenergic agents 腎上腺素性藥物

(三)Carbonic Anhydrase Inhibitor 碳酸酐酶抑制劑與Osmotic agents 滲透壓藥劑

(四)Prostaglandins analogues 前列腺素的衍生物

過去二十年有許多創新儀器因此應運而生，都是朝著期望能夠早期診斷青光眼而來。光學同調斷層掃描 (Optical coherence tomography 簡稱 OCT

是其中一個功能非常好的儀器。OCT 是將紅外線或各種不同波長光源，投射入眼內到達視網膜。進入眼內的光線經過網膜各層構造時，會在不同時間反射回來。藉由分析收集到的反射信號，可以轉化產生一個二度空間的斷層影像。這與超音波的概念類似，但用的是光波而非聲波。OCT 可以測量正常人與青光眼病人視神經纖維層厚度，定性或定量來觀察組織的切面。因此可以辨別正常眼睛或青光眼，以及判斷病情是否惡化。正常健康的視網膜厚度只有約兩百五十微米 (μm 百萬分之一米)，但是卻包含多層的組織細胞，各司不同的功能。有的將光刺激轉變成神經訊號，有的將訊號整理組織，另外的細胞則將整理好的訊號傳遞到大腦。OCT 可以提供觀察、測量、記錄、比較這些組織層的變化。

比較青光眼治療劑及具潛力降眼壓劑：在所使用之青光眼治療劑中 有潛力的藥物，做更進一步的在活體上測量 NO 及其相關傳遞物質，以及在給藥後對視神經組織保護能力 經實驗評估 後，發現在臨床常用之青光眼劑皆有明顯降眼壓藥效，其中 pilocarpine、latanoprost、dorzolamide 皆較 timolol 藥效強且持久。但除了 timolol 副作用較少，安定性較優。而其餘治療劑在使用上 皆有一些限制因素。一般認為 pilocarpine 可增加房水排出，主要由睫狀肌(CM) 收縮作用，而篩狀網組織(TM) 則無直接作用在房水排出。但在相關實驗發現它可能在 CM 及 TM 有雙重作用，對 CM 直接產生收縮作用並帶動 TM 的鬆弛作用，造成房水排出增加，使眼壓下降；對 TM 直接產生收縮作用，造成眼壓上升，而 最終則為眼壓下降，而 NO 釋出則可能為 TM 剪力或平滑肌的作用造成大量的產生；而其他治療劑在 眼組織中皆無 NO 的釋出，與 pilocarpine 為不同的藥理機轉。早期診斷與及早偵測出病情的惡化，是青光眼專門醫師必須面臨的兩大挑戰。

隨著新世紀的到來，青光眼研究所存在的4個難題：青光眼早期診斷、青光眼發病機制、青光眼視神經損害及保護、青光眼術後功能性濾過泡的保持等，

仍然是對眼科醫生極大的挑戰。

3. 青光眼病因與機轉之研究：

大部分的病患控制眼壓之後，青光眼能得到有效的控制，但有一部份患者其眼壓呈現正常但視神經及視野仍持續變壞，所以眼壓並非造成青光眼的單一因素。目前的了解除了眼壓之外，如年紀、免疫系統異常、視神經血流量（如低血壓、血管收縮vasospasm、心臟病）、遺傳基因及視神經細胞自行吞噬死亡 (apoptosis) 均可造成青光眼。

在眼壓正常，但視神經及視野仍持續變壞的這類疾病，我們稱為眼壓正常性青光眼 (normal tension glaucoma)，造成這類青光眼的原因並不是十分清楚。推測致病機轉可能與視神經血流量不足³⁹、視神經細胞自行吞噬死亡 (Apoptosis) 或與免疫系統異常有關。視神經血流量不足與低血壓及endothelin-1之分泌而造成血管不正常收縮有關。視神經細胞自行吞噬死亡是因為視神經缺血，釋放glutamate，啟動MMDA receptor，造成鈣離子進入神經細胞 (calcium influx)，使DNA斷裂而造成視神經細胞死亡。也有報告提出當視網膜ganglial細胞缺血死亡，TNF- α 扮演一個重要的角色。是對於這類眼壓正常青光眼的治療，並無法以控制眼壓來抑制其視神經病變。因為基因突變而導致的視神經退化並無法以藥物來有效的控制。所以現今青光眼的治療趨勢分為三大類，第一類為如何增進視神經血流量、第二類為如何減少視神經細胞自行吞噬死亡、第三類為基因治療⁹。本研究主要研究青光眼與遺傳基因的相關性。已知部分青光眼與遺傳基因有關，原發性青光眼 (POAG) 與 Myocilin³⁵ CTP1B1 PITX2 Trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein (TIGR) GLC1A 基因突變有關。

青光眼係因為眼壓增高而壓迫到視神經而引起視神經的退化及視野的缺損

。青光眼眼壓高的機轉為前房水 (aqueous) 分泌過多、或前房水循環出口小網樑 (trabecular meshwork) 功能變差，造成眼壓上升而引起視神經的障礙。青光眼主要分為兩大類，第一類為隅角開放性青光眼 (open angle glaucoma)、第二類為隅角閉鎖性青光眼 (close angle glaucoma)，這兩類的病患均有高眼壓的現象。治療這類青光眼的方式可分為兩大類，第一類為減少前房水的分泌，如 timolol diamox等，第二類為增加前房水的排出，如 pilocarpine, xalatan 等。

建議事項

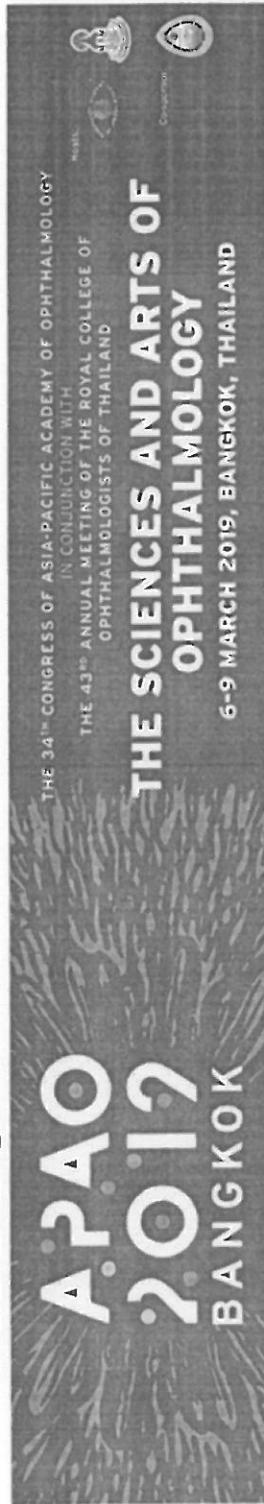
職新的醫療技術引進台中榮總用來照顧病患。將持續為青光眼患者提供最佳之整合性醫療服務。提供患者更新之治療方針，同時職也將在取得患者同意後留取手術標本進行分析，期望能找出與預後相關之生物標記，以利未來青光眼者之預後評估及後續追蹤。

這次大會之開幕典禮相當隆重，曼谷設備與軟體準備均相當完善。全國上下，重視國際會議，真值得台灣的學者借鏡，國內醫學界應盡量利用機會爭取世界性的大會在台舉辦。而職也將持續為青光眼患者提供最佳之整合性醫療服務。加緊國際化，提出病患個人化之醫療。

把握這次大會之開幕機會，在參加之國際學者面前宣揚國家文化，強調疾病無國界，希望每位與會學者都能互相觀摩學習，把研究成果奉獻給病人，彼此更應相互合作，不要有國界，共同創造醫學最大的成就，大會安排舞蹈表演。透過此次的典禮，我想與會的學者一定都對泰國留下深刻的印象

Update on glaucoma medical treatments

What is New on 2019
APAO?



台中榮總眼科

王俊元 醫師

2019/3/26