

①出國報告（出國類別：參加國際會議）

②

參與 2025 美國癲癇醫學會
返國心得報告 書面

③

服務機關：台中榮民總醫院
姓名職稱：劉書寧 主治醫師
派赴國家/地區：美國/亞特蘭大
出國期間：民國 114 年 12 月 4 日至 12 月 9 日
報告日期：民國 115 年 1 月 5 日

摘要

介紹：*PCDH19* 發展及癲癇性腦病變(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)為一種發病於兒童期且僅限於女性之癲癇症候群。本研究旨在描述 *PCDH19* DEE 電生理及臨床特徵。此篇納入 4 位 *PCDH19* DEE 的個案，分析基本資料、臨床表現、腦電圖、核磁共振及發展預後。

研究方法：本研究為單一醫學中心之回溯性世代研究，研究期間為 2021 年 3 月至 2025 年 5 月，納入確診為 *PCDH19* DEE 之個案，分析其人口學資料、臨床表現、腦電圖(EEG)、神經影像學結果、致病基因變異及神經發展預後。

結果：個案發病年齡介於 8 至 20 個月，於上呼吸道感染或接種疫苗後的發燒期間發作，所有個案皆在疾病期間出現叢集性癲癇發作。個案 1 主要表現為肌陣攣性發作及自動症，發作期間之 EEG 顯示背景波變慢以及局灶棘波。個案 2 初期表現為發燒及非發燒之發作，後續發展為多型態的叢集性癲癇發作，且在 SARS-CoV-2 病毒感染後出現急性腦病變；其發作期 EEG 顯示多灶性棘波、ictal shifting 及爆發-抑制(burst suppression)型態，類似熱性感染相關癲癇症候群(Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome)之 EEG 特徵。個案 3 之表現為意識改變、自動症或局部強直性發作，其 EEG 結果正常。個案 4 表現為全身強直性發作、強直-陣攣性發作或自動症，其發作間期 EEG 顯示背景波較慢及局灶性棘波。腦部核磁共振中，個案 1、3 與 4 並無明顯異常，而個案 2 在雙側顳頂葉區域可見 T2 weighted image 訊號增強。四個個案追蹤期間介於 1 年 2 個月至 4 年 2 個月之間不等，發展預後如下：個案 1 有重度精神動作發展障礙，個案 2 為輕度發展遲緩，而個案 3 與 4 之發展里程碑正常。

結論：*PCDH19* DEE 的特徵為在體溫升高時誘發反覆叢集性癲癇發作，並伴隨認知障礙與行為異常。其臨床表現及腦電波圖可能類似發熱感染相關癲癇症候群。早期辨識有助於及早基因檢測與遺傳諮詢。

關鍵字：癲癇、發展及癲癇性腦病變、發熱感染相關癲癇症候群

目次

一、 目的	1
二、 過程	1
三、 心得	3
四、 建議事項	4
(一) 英文能力之提升	
(二) 增加參加國際會議之經驗	
(三) 增加病人/家屬之經驗分享	
(四) 增加與病友團體之合作	
五、 附錄	5

一、目的

美國癲癇醫學會為全世界頂尖之神經科學術組織，每年年會匯集各國神經醫學專家、基礎研究學者探討從疾病之病生理、臨床表現、診斷、藥物到手術治療之最新發站，且在神經影像、腦電波圖都會有深入的探討。除此之外，在罕見疾病、新藥試驗方面都會有最新的研究發表。藉由參加會議，能拓展視野，了解世界上神經醫學領域之研究趨勢及各專家最新的專業意見。其中，我對於新生兒神經學以及基因診斷的領域特別有興趣，因此也想藉這個機會多了解基因診斷在新生兒之罕見疾病、癲癇症後群或代謝疾病上的應用。近日生物科技進展迅速，以前認為無藥可醫的罕病也逐漸有新的基因治療，帶給病人與家屬期望，我也希望能學習更多的新藥，帶給台灣的病人幫助。除參加會議之外，我也有壁報發表，分享四個 *PCDH19* 發展與癲癇性腦病變(*PCDH19* DEE)之案例，其中一位病人在 COVID-19 流行期間出現頑固型癲癇、急性腦症、ictal shifting 及爆發 - 抑制型腦波，急性期臨床表現類似於腦炎，以免疫球蛋白治療，後續癲癇減緩，意識回復，基因檢查發現是 *PCDH19* DEE，此研究增加了我們對於 *PCDH19* DEE 的臨床表現以及腦波的了解，也提供在發燒、頑固性癲癇及意識改變之病人更多的鑑別診斷。藉由壁報發表的機會，我也會參觀不同與會者提供的海報，參考各國的研究方法及不同的海報呈現方式，對於日後的研究方向將會更有幫助。

二、過程

在第一天的會議，我聆聽了神經免疫(neuroimmunology)及癲癇相關性的主題，從機轉、臨床實務到治療的介紹。自體免疫腦炎為兒童神經領域中重要的疾病，病人時常以行為異常、個性改變、不自主動作以及癲癇來表現。這個會議系統性的介紹自體免疫癲癇在各個年齡層不同的表現型及流行病學特徵，在診斷方面，提到自體免疫抗體的檢驗、影像學以及腦波特徵，這些方法有助於醫師提早辨識出自體免疫癲癇。自體免疫腦炎的後遺症也很重要，對病人產生的認知或情緒問題影響深遠，也提醒醫師也要一起照顧病人的生活品質。在這個會議中，我印象最深刻的是自體免疫腦炎的動物模型。為了製造出自體免疫腦炎的動物模型，有分成 passive transfer 跟 active immunization 兩種，藉由觀察行為、癲癇或腦波的異常，歸納出不同抗體腦炎的型態、血清細胞激素的變化，以及探索不同治療方法的可能。製造動物模型的限制很多，包含主動免疫模型的限制、癲癇評估多仰賴行為觀察且缺乏腦波偵測、慢性及復發的病程較難觀察、以及卻乏復發之動物模型。平時對於基礎研究的部分較少接觸，這次聽到專家介紹實驗室的進行流程分享，收穫很多。第二場會議主題為癲癇中的基因診斷。在癲癇病人上使用基因診斷找原因，是現今的趨勢，但在兒科病人使用較多，而成人癲癇族群仍存在檢測不足的現象，這跟醫師認知、病人意願、社會經濟等都有密切的相關，本次會議特別強調在「所有年齡」的癲癇病人身上都可以考慮檢查基因。在臨床實務上，variants of uncertain significance 是很常見的基因檢測結果，講者也提到如何使用資料庫比對、臨床表現型等方法，減少基

因檢測的不確定性。在臨床上，我時常與家屬解釋給孩子的基因檢測，但與成人病人討論的機會較少，也遇過因基因檢測價格昂貴，沒有學生保險的成人因經濟因素反覆考量的情形。經過這次的會議，未來會更積極的與癲癇病人及家屬討論基因檢查，若基因檢測更普及，有更實惠的價格，也許能增加病人接受檢查的意願。

在第二天的會議中，我參加了新生兒神經學的主題，探討如何控制新生兒癲癇，以及預防長期癲癇或發展遲緩的不良預後。這個主題從動物模型、臨床實驗、實務與未來挑戰都有完整的介紹。新生兒因腦部抑制性神經元及離子通道較不成熟，更容易因缺氧、感染、代謝異常等原因出現癲癇。但在新生兒測試不同癲癇藥物之療效的動物實驗中會遇到許多困難，包含動物模型與人類的機轉不同、臨床預後指標不一致、小樣本數以及倫理上的挑戰。這些原因讓新生兒藥物試驗上，無法單純複製成人的實驗設計。在臨床實務上，Boston children's hospital 的 Janet Soul 醫師參加了許多新生兒的抗癲癇藥試驗，他提到新生兒癲癇的原因多樣、病程變化快速、許多藥物沒有點滴形式、需在有限時間與家屬溝通決定，這些也讓醫師治療的過程中充滿挑戰。最後，講者強調精準醫療及尋找病因將成為新生兒癲癇領域的重要發展方向，且臨床醫師不只須考量癲癇的控制，更要關注病人長大後的發展、減少使用藥物可能造成的長期副作用。

今年 AES 最重要的 annual course 探討的是 Genetic testing in epilepsy across the lifespan，就如同前面課程所提到，基因檢測已經是治療癲癇不可或缺的一部份。課程首先提到基因檢測在癲癇診斷的意義。在此階段中邀請到兒童醫院的神經科醫師，強調在新生兒癲癇中進行基因檢測，可以及早了解病人的診斷，減少不必要的檢查與治療，但在基因檢測過程中，需與家屬有充分的溝通與預後的討論。而基因檢測的目的就是提供病人精準的治療(precision therapy)，這對成人科病人也有一樣的幫助，也能提供家屬疾病預後的資訊以及遺傳諮詢。而在癲癇手術的部分，有基因診斷的病人可以增加醫師對病人日後復發可能的預期，在與病人解釋預測手術預期的成效上也有所幫助，講者也提到基因型癲癇的病人也要積極地評估手術控制的可能。在這個會議中，我請教講者在新生兒病人使用基因檢測的技術，使否會因為臨床情形或病人經濟狀況優先考慮染色體基因晶片而非全基因，但在美國的醫療體系，孩子接受全基因檢測費用是由醫院負擔，而非家屬，故講者仍會先選擇診斷率較高的全基因檢查。而在下午的演講中，我聆聽了 Basic Science Research Awards 的學者 Lawrence Hirsch 演講，這位醫師分享了自己從住院醫師時期，每天早上要去收集病人的紙本腦波給老師判讀，到後來有電腦的腦波紀錄，後來他到了不同的國家的醫院與其他醫師合作，成為 American Clinical Neurophysiology Society 以及美國 NORSE institute 的領導人，也是 EEG terminology 的主要作者，在腦波、難治型癲癇/腦炎領域中有許多重要的著作。這位醫師的演講很風趣，講了很多小故事，能夠聆聽一個大師的醫學生涯很有趣，也體會到醫學的學海無涯，在自己有興趣的領域鑽研也是很幸運的事情。

最後一天的會議中，我參加了結節性硬化症的介紹與治療，此會議聚焦於產前的診斷治療以及最新癲癇治療方向，也強調了結節性硬化症病人在不同年齡中精神共病上的重

要性。在早期介入方面，有醫師分享產前使用 mTOR inhibitor 治療之經驗，心臟腫瘤是結節性硬化症中常見的特徵之一，研究發現心臟腫瘤消失速度較快的病人，發生認知障礙以及自閉症的神經科問題較少，而在產前使用 mTOR inhibitor 便是希望藉此方法及早介入心臟腫瘤的治療，進而減少病人未來發生癲癇或發展遲緩的症狀。而在成人照顧的部分，講者強調每位病人都應該公平的接受手術、新藥的治療評估，就算已經長大成人，也可能因為這些新的治療觀念獲得更好的控制。最後，結節性硬化症時常伴隨自閉、情緒障礙、注意力不足等精神心理症狀，這些問題會顯著影響病人的生活品質，因此會議中邀請以跨領域團隊照顧結節性硬化症的專科護理師分享經驗，結合不同專業的醫師、護理師及復健老師，才能提供病人更全面的照顧，這也提醒臨床醫師要關注病人的身心健康議題。

除了會議廳的演講之外，參與的廠商也會舉辦講座，我在第三天參加了雷特氏症新藥 Daybue (trofinetide) 的介紹，藉由減少發炎、增進突觸功能的原理減輕病人的症狀，其中提到了 Daybue 最重要的 Lavender 以及 Lilac 的臨床試驗，以及正在進行中的 Lotus 試驗。會議中提到照顧者回饋、病人的情緒、手部功能的進步。而最明顯的副作用是腹瀉，所以要特別注意病人腸胃道的症狀。但對於癲癇控制的部分尚未有足夠的證據顯示有直接的幫助，這也是在給藥前須與家屬先溝通的部分。因這個新藥在台灣尚未引進，能夠由國外醫師聽取經驗是很好的收穫。壁報展示的区域，我也看到了來自世界各地的研究，包含許多癲癇新藥的臨床研究，罕見的疾病表現、不同治療方式的比較，基因診斷也是現在重要的工具，也有很多研究藉由基因達到更好的診斷率。

三、心得

此次從整理病人資料、摘要寫作及海報編輯都讓我學習到很多，為了讓海報能夠完整表現內容，中間改變排版多次，也學習到怎麼清楚簡潔的呈現，才能讓他人第一眼看出我想要表達的重點。經過了兩年的小兒神經研究醫師訓練，對於神經科疾病有更多的了解，但看過越多更感受到自己的不足，無論是接觸病人、診斷、治療，都覺得有好多可以學習的地方。相較於之前參加國際會議時，尚為住院醫師，現在在會議中更能抓到想聽的重點，也練習在演講後或是壁報展示區與講者提問、討論。在台灣也有參加過醫學會講座，但規模跟這次的美國癲癇醫學會大不相同，每天每個時段都有很多課程可以參與。同一個主題邀請不同的醫師，從基礎的病生理學、成人或兒童的表現、治療、未來方向不同角度切入，所以對於主題可以有最完整的了解。除此之外，壁報展示空間非常大，每天都有幾百個海報展示，除了有不同廠商的攤位，也有不同病友會的展示，才發現在美國很多罕病都有病友會，這些都讓我大開眼界，每天都有吸收不完的資訊。除了專家學者的演講，這次也有請病人家屬來分享，提到頑固性癲癇的孩子對於一個家庭的影響多大，媽媽也分享到當醫生說：palliative surgery 的時後，家屬心理絕望的感覺，這也讓我反思跟病人互動的措辭。

在會議的內容中，這次聆聽了平常較少接觸的動物實驗，在這部分學習到實驗方法與困境。會議中反覆提到的基因檢查，顯示出幫癲癇病人驗基因已經是世界的趨勢，在

臨床中應更積極地與病人討論這部分的檢查，但檢查有其極限，特別是遇到 variants of uncertain significance，該怎麼解讀、跟病人解釋都是很重要的。而在兒科的部分，有越來越多醫院幫癲癇、急性腦症的新生兒進行 rapid next generation sequencing，將基因檢測的時間從三個月縮短至一個星期，這對於新生兒神經重症有相當大的幫助，可以減少不必要的侵入性檢查、幫病人找出病因。這次也學習到在台灣較沒有經驗的藥物使用，從孕婦的 mTOR inhibitor、抗癲癇藥到雷特氏症的新藥 Daybue，都帶給我許多啟發，在臨床上時常遇到家屬自己查詢罕病的新藥使用前來諮詢，有這方面的背景知識對於神經科醫師非常重要。

這次的會議於亞特蘭大舉辦，是美國一個很大的南方城市，會議在凜冽的寒冬，我們也趁機品嚐了牛排、塔可餅等在地美食，出了會議場，路邊許多街友，看到美國巨大的貧富差距，也算是很特別的文化體驗。經由內容充實的會議之後，帶著滿滿的收穫回到醫院繼續努力。

四、建議事項

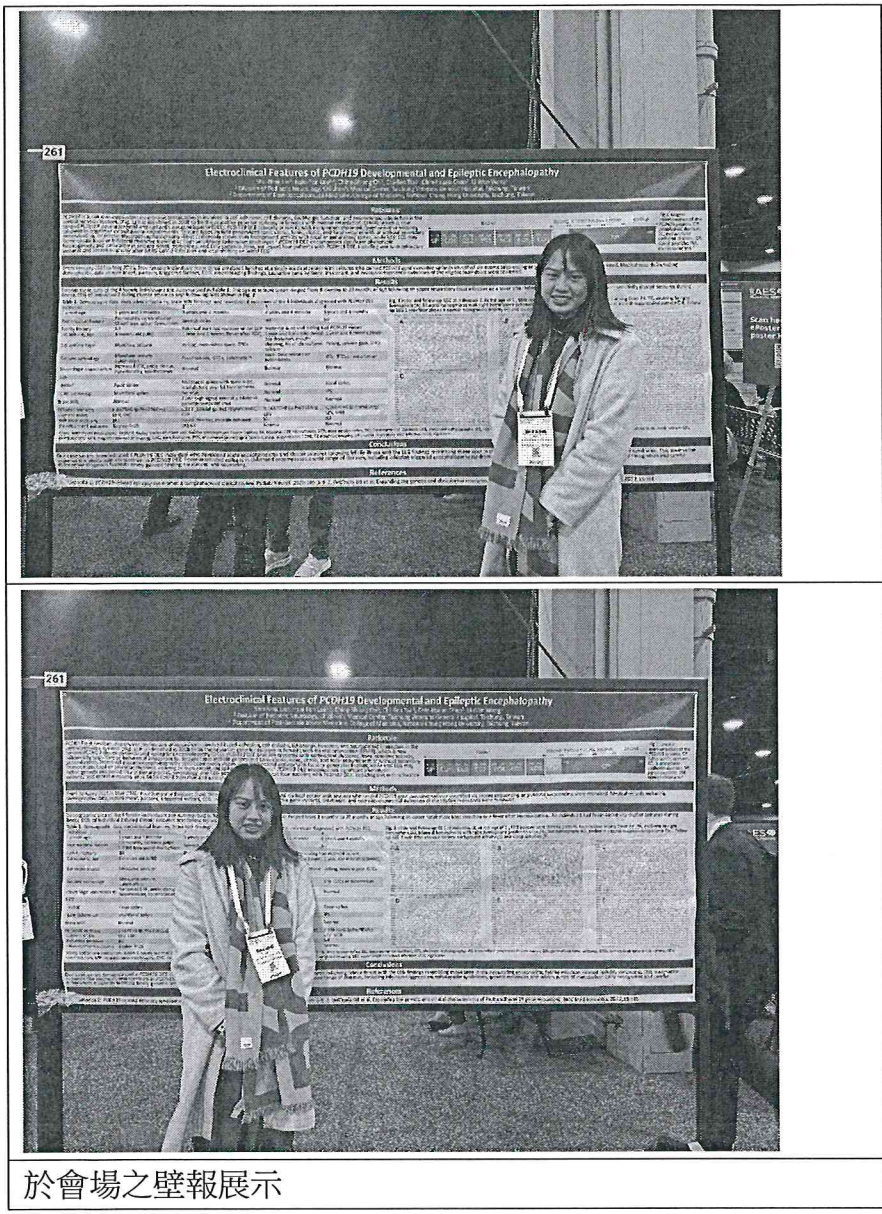
(一) 英文能力之提升：在參加國際會議的過程中，都是聆聽英文演講，用英文提問，若講者語速較快或帶有口音，在理解上較為困難，英文能力無疑是參加會議的重要技能，而英語聽、說是我比較需要加強的部分。提升方法除了平時讀國外期刊、寫論文之外，在台灣也能多聽國際新聞、國外學者的演講，練習提問，對於參加會議的收穫更有幫助。

(二) 增加參加國際會議之經驗：每次有出國參加會議的機會都讓我印象深刻，看到了美國癲癇專家齊聚，討論最新的醫療進展新藥及新的治療方法，也對於自己的未來有更多的期許。非常感謝醫院提供主治醫師及住院醫師這樣的機會，亦鼓勵住院醫師時期就可以與醫院申請、尋求這樣的學習機會，對於未來選科更有幫助。

(三) 增加病人/家屬之經驗分享：這次會議聆聽到病人家屬的分享，讓我更了解疾病對於家庭的影響，以及醫師在病情解釋的字句對家屬心理的衝擊，在台灣參加的學會較沒有看到邀請病人家屬分享相關經驗，這部分可以在臨床上增進多面向的照護。

(四) 增加與病友團體之合作：在這次的會議中，有許多病友會的攤位，讓我發現許多罕病在美國都有自己的病友會。在台灣，我曾經參加過卓飛病友會的活動，由熱心的家屬每年舉辦聚會，讓病人跟家屬能夠走出家門，進行交流、放鬆，也邀請醫師為家屬演講，更新最新的治療趨勢。無論是在國內外，許多家屬積極為孩子尋求更多治療選項與社會資源，透過與病友會或相關病友團體之合作，可促進罕見疾病家庭之間的交流與經驗分享，提供情感支持與實務資訊，並有助於醫療團隊更了解病友與家屬之實際需求，進一步提升整體照護品質。

五、附錄



於會場之壁報展示