

出國報告（出國類別：開會）

參加第 15 屆亞太耳鼻喉頭頸外科醫學會報告

服務機關：臺中榮民總醫院耳鼻喉頭頸部

姓名職稱：顏廷廷 主治醫師

派赴國家/地區：澳洲布里斯本

出國期間：1120307-1120312

報告日期：11204010

目 次

摘要	6
目的	7
過程	7
心得	8
建議(至少四點)	12
附錄	14

摘要

亞洲大洋洲耳鼻喉頭頸外科大會(Asia Oceania Otorhinolaryngological Head and Neck Surgery, AO ORL HNS) 是一個國際性會議，每四年在亞洲大洋洲地區舉行一次。這是亞洲大洋洲協會第 15 屆大會在澳洲布里斯本舉行，最近一次會議為 2019 年 1 月在印度海得拉巴舉行。此次會議主題是“擴大區域合作和資源以促進患者照顧”，來自亞太地區，包含韓國，香港，印度，澳洲，紐西蘭，台灣等超過 1200 位專家齊聚一堂，會議主題包羅萬象，涵蓋睡眠醫學，鼻科學，小兒耳鼻喉科學，耳科，精準醫學及頭頸腫瘤治療等。

此次會議，首先感謝 院長，榮興基金會及王仲祺主任的支持與協助，讓我能在 COVID-19 疫情後，首度離開台灣出國參加亞太耳鼻喉科會議並發表論壁報文，論文題目為：「A popular GJB2 p.V37I mutation associated with moderate non-syndromic hearing loss in a Taiwanese population」。GJB2 p.V37I 是台灣遺傳性聽損中最常見的變異，過去全球的研究結果多來自新生兒或聽損家庭的世代研究，未有成人族群攜帶基因變異與其聽力表現之相關研究，本研究呈現此變異於臺灣成人族群的對偶頻率及臨床聽損表現，對於攜有此高風險基因族群之遺傳諮詢及聽力照護有很重要的臨床價值。

此次大會的主題相當多元，我選擇與我臨床實務相關之主題例如前庭神經瘤的微創側顱底手術，暈眩疾病的臨床診斷與治療，外耳癌症治療，遺傳性聽損的精準診斷及小兒耳咽管擴張術都讓我耳目一新，獲益良多。

關鍵字：耳鼻喉頭頸外科醫學會;亞太耳鼻喉科醫學會;側顱底手術;遺傳性聽損;GJB2

內文

一、 目的:

亞洲大洋洲耳鼻喉頭頸外科大會(Asia Oceania Otorhinolaryngological Head and Neck Surgery, AO ORL HNS) 是一個國際性會議，每四年在亞洲大洋洲地區舉行一次。這是亞洲大洋洲協會第 15 屆大會在澳洲布里斯本舉行，此次會議主題是“擴大區域合作和資源以促進患者照顧”，來自亞太地區，包含韓國，香港，印度，澳洲，紐西蘭，台灣等超過 1200 位專家齊聚一堂，會議主題包羅萬象，涵蓋睡眠醫學，鼻科學，小兒耳鼻喉科學，耳科，精準醫學及頭頸腫瘤治療等。藉此會議分享臺中榮總於 GJB2 遺傳性聽損之研究成果，並學習耳科領域醫學新知，眩暈臨床診斷，小兒耳咽管擴張及前庭神經瘤之側顱底手術。

二、 過程

此次會議，首先感謝 院長對於培養研究人才的遠見，榮興基金會的經費補助及王仲祺部長的指導與支持，讓我能在 COVID-19 疫情後，首度離開台灣出國參加亞太耳鼻喉科會議並發表電子壁報論文，論文題目為：「A popular GJB2 p.V37I mutation associated with moderate non-syndromic hearing loss in a Taiwanese population」。(附錄 1.)GJB2 p.V37I 是台灣遺傳性聽損中最常見的變異，過去全球的研究結果多來自新生兒或聽損家庭的世代研究，過去未有成人族群攜帶基因變異與其聽力表現之相關研究。此研究是與中榮研究部的跨團隊合作，運用 2019 至 2020 年於臺中榮總參加精準醫療計畫的受試者之基因資料與其純音聽力檢查之病歷資料做連結，結果顯示在成人族群此變異位點之基因對偶頻率為 9.2%，平均的聽力為 52.1 分貝，平均雙耳障礙比率為 38.2%。代表 GJB2 p.V37I 變異是造成年族群中感音性聽損普遍的致病性變異。全表型體學關連研究(PheWAS)更進一步發現 GJB2 p.V37I 變異與肱骨骨折之間存在顯著關聯。(附錄 2.)本研究建議此患者族群應接受定期聽力檢查和遺傳諮詢並建議早期助聽器介入以提高聽覺品質。目前此研究成果已經投稿 Ear and Hearing 期刊審稿中。

本次會議於澳洲布里斯本的會議展覽中心(Brisbane Convention and Exhibition Centre)舉行，此會議中心坐落於美麗的布里斯班河畔，鄰近 South bank 及 South Brisbane 車站旁，是行人輕鬆徒步就可以抵達的距離，其與機場間的便利交通連結及展場旁各式飯店林立，讓國際與會

者能輕鬆抵達會場，此外偌大的會場內擁有 44 個多功能會議和活動空間，三個不同的主入口，所有樓層均採用顏色編碼標示，方便與會者找到會場方向與目標會議室。是昆士蘭州首屈一指的多功能和會議場所，確實是一個適合舉辦國際會議的極佳地點。

此次會議為期五天，前面兩天為會議前的工作坊，包含超音波，顏面整形，喉科，顱骨解剖研習，轉譯醫學研究，成人打鼾及睡眠呼吸中止，眩暈及小兒呼吸道工作坊，都是當前全球耳鼻喉科發展重要的次專科領域，也是適合年輕醫師精進各領域學習的絕佳機會。我選擇了與我臨床相關的眩暈工作坊，學習各國先進於此領域中的豐碩經驗。後面的三天為主要會議內容，我則選擇了與耳科相關的主題，包含以手術治療眩暈，全植入型聽覺改進技術，側顱底手術，小兒耳科學，遺傳性聽損及顱底惡性腫瘤的治療選擇。

三、心得

(一)周邊前庭系統的生理功能:講者為雪梨大學 Emeritus Ian Curthoys 教授

普羅大眾都知道耳朵有聽覺的功能，卻很少人知道前庭系統在身體扮演的角色，還有當缺乏前庭功能的時候可能會導致什麼樣的結果。也因此許多病人在神經內科心臟內科與耳鼻喉科門診裡反覆徘徊，終究就是想要知道為什麼自己頭暈的原因。前庭系統可以穩定我們的視覺及我們的姿勢步態，然後可以讓我們主觀覺得平衡。它可以靈敏偵測我們頭部的移動還有協調身體平衡校正的反應。眼睛有兩種基本的運動方式，第一種是跳視，它負責了閱讀時的眼睛移動，第二種是順暢地眼睛慢速移動，在頭部靜止或移動時，前庭會同步代償反應，可以透過紀錄此慢速移動來推測半規管的功能。前庭核有三個輸入系統，視覺，前庭以及本體感覺，透過小腦的抑制及腦幹網狀系統的活化，來調控身體的平衡，而大腦可以分辨來自左右兩側神經訊號的差異及協調眼睛移動，例如可以在移動中的公車上讀書。前庭有兩種主要且並存的傳入神經元，第一種是非規律性的電位活動負責暫時性的神經資訊，可以由聲音與震動誘發，第二種則為規則性的電位活動，負責持續性的神經資訊，可以由頭部傾斜來誘發，而常用來測試前庭與前庭神經功能的的前庭誘發肌電位(VEMP)，主要就是測試暫時性神經資訊。此工作坊介紹了 Otometrics goggles，也同時分組讓與會者實際操作，它是一種可以同時客觀記錄眼睛運動與頭部運動的新型儀器，當結合前庭肌電位(VEMP)一起檢測時，就能進一步定位

前庭病灶處，然而目前台中榮總耳鼻喉科門診僅能使用理學檢查，神經學檢查及簡易型 Frenzel goggle 來初步鑑別診斷周邊型眩暈。新型檢查儀器固然能提高臨床診斷，但是不足之檢查執行人員仍無法為患者安排定位定量的前庭功能檢查。

(二)可以手術方式治療的眩暈疾病:講者為墨爾本 St Vincent' s Private 醫院 Robert Briggs 教授 膽脂瘤，膽脂性肉芽腫，前庭神經瘤，上半規管缺損，梅尼爾氏病，良性姿勢性眩暈，內淋巴瘻管都是可以用手術方式處理的眩暈疾病。首先針對在前庭瘻管處的膽脂瘤清除，手術原則為術前病史及影像學完整評估範圍，移除全部膽脂瘤後最後一步移除前庭瘻管處的上皮，在沖洗下分離內骨膜。如果內骨膜完整，先填塞骨頭再填塞筋膜，而如果內骨膜不完整則先填塞筋膜再填塞骨頭重建。再者針對梅尼爾氏病的手術治療選擇為植入中耳通氣管，內淋巴囊減壓，迷路切除手術以及前庭神經切除手術。如果患者尚保有可用聽覺，可以先使用中耳類固醇注射或使用 gentamycin 中耳注射，目前澳洲對於難治療眩暈的治療主流是中耳 gentamycin 注射。此部分與本院治療共識相近，如果聽力尚存，非侵犯性的治療方式副作用相對較少且對眩暈控制效果良好。第三種就是介紹前庭神經切除，如果病人仍有可用聽覺，此種手術可以控制 9 成以上眩暈發作，但是可能會有腦脊髓液外漏，腦膜炎，顏面神經麻痺，術後頭痛及慢性不平衡的風險，雖然近 20 年來在台中榮總裡沒有病人因為嚴重眩暈接受這種破壞性手術，但是如果遇到無法治療的眩暈，它仍然是一種治療選擇。第四種是迷路切除手術，當病人已經無可用聽覺時可以執行，值得一提的是可以同時植入人工電子耳，可以控制眩暈及重建聽覺。第五種是針對反覆發作的良性姿勢性眩暈，手術方式可以在後半規管裡填塞軟組織透過減少耳石移動來治療眩暈。第六種是針對上半規管缺損執行軟組織填塞，此種疾病會出現垂直且迴旋性的眼振及慢性的不平衡，聽力圖在低頻會出現氣骨導的差異及假性傳導性聽損。前庭誘發肌電位在小於 70 分貝時閾值低，70-90 分貝間會出現傳導性聽損。澳洲的 Cochlea 公司已經發展出一體成形的耳蝸電極及前庭電極，同時可以重建聽力與平衡。期待日新月異的新科技逐步改善耳科患者的聽覺及平衡。

(三) 全植入聽覺系統: 講者 Marie Paule Thill 為布魯塞爾大學附設醫院耳鼻喉科主任

Esteem implant 為一種全植入型的聽覺輔助系統(附錄 3.)，有別於傳統助聽器外部須配戴麥克

風及語音處理器，此全植入系統將接收器植入鐙骨而語音處理器植入顱骨，保留原有耳膜當麥克風的功能並透過驅動器將聲音的能量傳進內耳，配戴此系統的患者不但可以正常接聽電話，外耳道更無須填塞耳塞或助聽器，一天 24 小時可以維持 5 至 7 年無須充電。臨床的適應症為雙耳氣導在至少 3 個頻率大於 35 分貝，植入耳氣骨導差距小 10 分貝，聽力波動在 15 分貝以內及正常鼓室圖。以講者的經驗，平均每台手術需要 4.5 小時，併發症為植入體外移及皮膚壞死。術後平均的語音辨識增益為 26%-37%。82% 的植入者對此植入物感到滿意。比較大的缺點是感音性聽損仍隨著時間退化，日後執行腦部核磁共振有限制以及當需要將全植入系統移除時不但困難移除，更有可能會對於聽骨鏈造成傷害。目前台灣衛福部仍未許可此全植入物上市，可以期待感音性聽損的患者除了助聽器與人工電子耳，可以有另一種全植入物可供選擇。

(四)鐙骨切除的修正手術:講者為墨爾本 St Vincent' s Private 醫院 Robert Briggs 教授

鐙骨手術為極為精細且充滿挑戰性的手術，因為鐙骨緊鄰內耳，術後多半會造成患者短暫的眩暈及潛在性內耳傷害的風險，所以所有耳科醫師執行鐙骨手術時都是兢兢業業，嚴陣以待。Robert Briggs 教授講授修正手術的適應症，早期適應症有術後迷路瘻管及感音性聽損，而晚期適應症有持續而未改善的傳導性聽損、迷路瘻管及植入體過長等。鐙骨手術失敗的原因常見有植入體錯位、鈷骨腐蝕壞死及植入體附近軟組織纖維化。手術的方式可以使用靜脈麻醉，雷射輔助固定植入體、骨水泥固定及將植入物固定在槌骨上。植入物選擇有 Smart Prosthesis、Smart360 Prosthesis、Eclipse Piston 以及 Smart Malleus Prosthesis。這些植入體目前都是台中榮總沒有的品項，所以當遇到困難置放的鐙骨修正手術，我學習到要提前準備特殊規格的植入體及骨水泥，甚至將植入體固定在槌骨上。講者的經驗裡修正手術術後聽力進步會有 9 成達到滿意的聽覺。但是 71 例手術中仍有 3 位患者術後產生姿勢性眩暈及感音性聽損。此結果代表即使經驗純熟之耳外科醫師執行鐙骨手術仍需詳盡注意每個手術環節，以減少不可逆之併發症。

(五)孩童的單側耳極重度聽損: 講者為西澳醫學大學 Jafri Kuthubutheen 副教授

研究顯示孩童的單側耳極重度聽損會影響孩童的語言發展，四分之一的孩童會持續出現行為

與學業問題直至成年。6-18 歲未接受治療的單側聽損孩童平均智商比正常聽覺得孩童低 6.3 分。西澳對此單側聽損孩童的治療方式為植入人工電子耳，其經驗為 15 名孩童接受人工電子耳手術，分為五歲前發生單側聽損組與五歲後發生單側聽損組，結果發現五歲後發生聽損及在發病 12 個月內就植入電子耳的孩童會有較長時間的電子耳配戴。不同成因所導致的單側聽損並不影響結果。但是未接受治療的孩童仍然無法解決聽覺方向感的問題。在台灣，因為單側極重度聽損的孩童不符合健保給付人工電子耳的條件，所以會自費接受人工電子耳的單側聽損孩童極為少數，除了人工電子耳還有骨傳導助聽器與跨傳式助聽器可以在治療諮商時提供選項，仍然需要持續追蹤孩子的語言發展，構音以及學習情形。

(六)前庭神經瘤的聽能復健新概念: 講者為韓國延世大學附設醫院 In Seok Moon 教授

前庭神經瘤為神經鞘上形成之腫瘤，長在不同的位置會有鄰近組織壓迫的症狀，傳統的手術主要都以神經外科開顱中顱窩途徑手術移除腫瘤，但是術後聽力的破壞及顏面神經麻痺是此手術最大的後遺症。延世大學的經驗為精準定位腫瘤位置，若是腫瘤僅為耳蝸內病灶，以經耳道內視鏡手術經耳蝸移除腫瘤並同時植入人工電子耳改善患者聽覺。經耳道內視鏡手術可以直接移除耳蝸的神經瘤是微創手術的跨時代壯舉，避免了開顱手術的所有後遺症並同時植入電子耳改善患者聽覺。雖然神經瘤為良性病灶，過去加馬刀的放射治療也免除了許多患者開顱手術的風險，但是聽力損失總是無法處理，延世大學的經驗提供耳蝸內病灶治療的新選擇，同時治療疾病更改善患者的聽覺品質，期許自己能持續精進耳內視鏡手術，有朝一日也能將此微創技術運用在耳蝸內神經瘤的治療上。

(七)耳咽管擴張術在孩童的運用: 講者為馬來亞大學 Jeyanthi Kulasegarah 副教授

目前文獻回顧耳咽管擴張於孩童運用的角色著重於傳統治療無效時的替代治療，主要的適應症為中耳積液，雖然過去研究顯示此擴張術並未帶來嚴重併發症，但是仍有 7.39% 出現輕微併發症，包含流鼻血，中耳積血積水及眩暈。與會專家的經驗大多落在 6-9 歲孩童。顎裂的孩童於耳咽管解剖結構上軟硬骨結構及整體長度較短角度也較為水平，更容易出現中耳積液，但是耳咽管擴張術仍能改善聽力及中耳症狀。在台灣，耳咽管擴張手術為自費手術，雖然國外有報導可以局部麻醉下進行，但是考量患者執行手術的安全性與舒適度，大部分的患者仍

在全身麻醉下接受耳咽管擴張術，手術對象也以成人為主，台中榮總自引進耳咽管擴張後約執行 30 位成人患者，未來在孩童反覆性中耳積液的治療上耳咽管擴張可能也是治療的新選擇。

(八)遺傳性聽損: 講者為昆士蘭大學兒童健康研究中心 Karen Liddle 醫師

在導致聽損的成因中，遺傳因素占了五成，另外五成由環境及基因共同組成。遺傳性聽損裡有三成來自症候群聽損，七成來自非症候群聽損。非症候群聽損主要來自 GJB2 及 GJB6 基因變異。雙側的感音性聽損最可能來自基因因素。GJB2 是最常見的聽損基因佔兒童已知原因聽損的 36%，而 SLC26A4 佔 13%。針對 18 歲以下不明原因聽損，建議在諮商後接受基因檢測。在台灣，遺傳性聽損的研究結果多來自台大基因醫學團隊，最常見的聽損基因也是 GJB2。台中榮總近年與台灣精準醫療計畫的研究結果發現，遺傳性聽損不只出現在新生兒或孩童，早發型的感音性聽損，遺傳因素也出現在成人的族群裡。所以聽損基因檢測，也應建議不明原因感音性聽損或早發型聽損的患者接受檢測。

四、建議（包括改進作法）

(一) 建議增加一名專責執行前庭功能檢查之聽力師。

目前台中榮總耳鼻喉科門診僅能使用理學檢查，神經學檢查及簡易型 Frenzel goggle 來初步診斷周邊型眩暈，然而礙於聽力師之不足，對照純音聽力檢查每年之 8000 人次，前庭功能檢查(包含前庭誘發肌電位及溫差測試)每年僅能執行約 250 人次。無法精確診斷周邊型眩暈，建議增加一名聽力師以提高周邊型眩暈之診斷。

(二) 建議進用特殊規格鐙骨手術植入體及聽骨用骨水泥。

當遇到困難置放的鐙骨修正手術，過去在術中的經驗是無法找到合適規格之鐙骨植入體及植入體固定不易，所以如果需要執行鐙骨修正手術時，提前準備特殊規格的植入體及骨水泥，將提高本院執行鐙骨手術術後聽力進步的滿意度。

(三) 建議將聽損基因檢測常規加入新生兒聽篩異常與早發型感音性聽損的諮商中。

台中榮總為新生兒聽力篩檢之確診醫院，未通過聽力篩檢之新生兒會由小兒部轉介至耳鼻喉部接受聽性腦幹反射閾值檢查與後續的聽力追蹤，由於超過五成為遺傳性因素所造成，其中 GJB2 是主要影響的基因，本院的研究結果指出，成人族群中 GJB2 的對偶基因頻率更是高達千分之九。聽損基因為自費檢測，建議新生兒聽篩確診異常與早發型感音性聽損的患者都能接受基因檢測，以增加遺傳性聽損的診斷率，更精準預測聽力變化及適時介入聽覺輔具。

(四) 建議本院建立聽損基因的次世代定序疾病基因突變檢測。

目前本院的聽損基因檢測是外送病患血液檢體至台大基因醫學部，院內雖然可以執行全外顯子定序(whole exome sequence, WES)更能在臨床上快速為單基因突變所導致的疾病檢測，但是由於檢測費用相對高昂，患者須自費 30000 元，願意自費檢測的患者較少。而外送檢體至台大，除增加許多繁瑣的程序外，也必須考量檢體外送遺失的風險。建議本院建立聽損基因的次世代定序疾病基因突變檢測，以簡化基因檢測之流程。

五、附錄



#ORLHNS23

A popular GJB2 p.V37I mutation associated with moderate non-syndromic hearing loss in a Taiwanese population

Ting-Ting Yen, I-Chieh Chen, Sudi Cho, Ting-Gang Chang, Kai-Hsiang Shih, Men-Wei Hua, Jui-Lin Li, Chiann-Yi Hsu, Tzu-Hung Hsiao, Yi-Ming Chen
Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery, Taichung Veterans General Hospital, Taiwan

Aim

GJB2 p.V37I mutations are the most important hereditary cause of sensorineural hearing impairment (SNHL) in Taiwan. Hearing outcomes are associated with hearing levels at baseline and the duration of follow-up. However, the audiological features of GJB2 p.V37I mutations in the adult population are unknown. The objectives of the present study were to investigate the audiological features, progression rate, and allele frequency of GJB2 p.V37I mutations among an adult Taiwanese population.

Methods

Subjects of this case control study were chosen from 13,580 participants of the Taiwan Precision Medicine Initiative. The genetic variations of GJB2 p.V37I were determined by polymerase chain reaction. We analyzed participants with available pure tone audiometry test results from 38 individuals who were homozygous for GJB2 p.V37I, 129 who were heterozygotes, and 602 individuals who were wild type. Phenome-wide association (PheWAS) analysis was also performed to identify phenotypes associated with GJB2 p.V37I.

Conclusion

We demonstrated that the GJB2 p.V37I mutation was associated with moderate hearing loss and disability in an adult, hospital-based Taiwanese population. Our result indicated that age-related hearing loss may be related to genetic factors. Genetic tests for GJB2 variants are suggested for populations with unintelligible post-lingual or age-related hearing loss. We recommend early annual audiograms and assistive listening device intervention, as well as family genetic counseling to prevent poor quality of hearing in this group of patients.

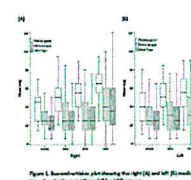


Figure 1: Bar chart showing mean hearing level (dB HL) for GJB2 p.V37I groups. The chart shows that the mean hearing level is significantly higher (worse) for the GJB2 p.V37I group compared to the control group.

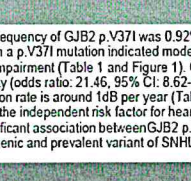
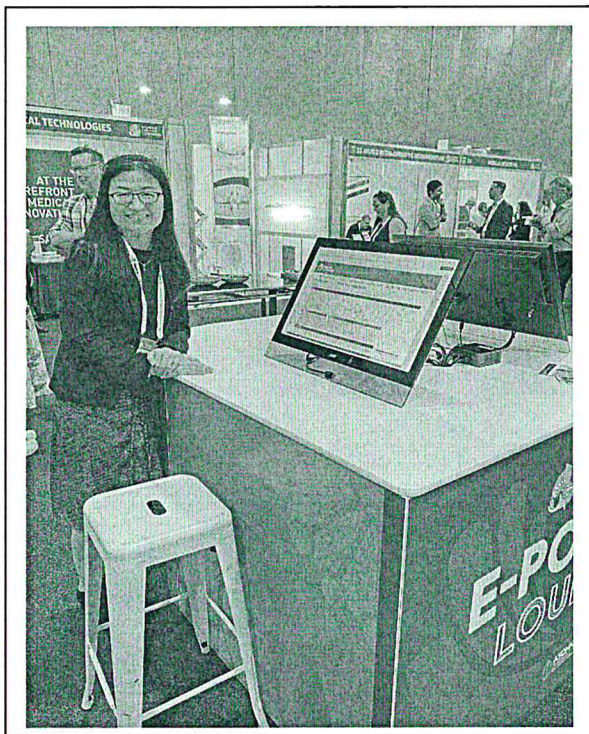
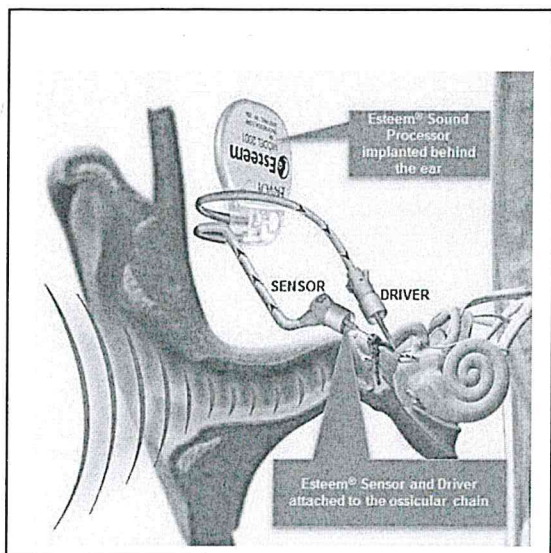


Figure 2: Bar chart showing the progression rate (dB/year) for GJB2 p.V37I groups. The chart shows that the progression rate is significantly higher for the GJB2 p.V37I group compared to the control group.

附錄 1.於第 15 屆亞太耳鼻喉頭頸外科醫學會發表之電子壁報



附錄 2.於展場內的電子壁報展示區與自己的壁報論文合影



附錄 3.全植入型聽覺輔助系統示意圖