

出國報告 (出國類別:進修)

# 肝臟內科疾病之病理診斷與肝膽腫瘤之分子診斷及研究

服務機關:臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱:蔡佳惠主治醫師

派赴國家:美國

出國期間:民國 105 年 1 月 1 日至民國 105 年 12 月 20 日

報告日期:民國 105 年 12 月 26 日

## 摘要:

加州大學舊金山分校肝膽腸胃病理中心擁有全美最大量的病理切片，原因在其診斷能力精準，名聲遠播，且廣泛接受美國各醫院的諮詢，累積每年約有近 2000 病例。肝膽腸胃病理中心的主任為 Dr. Linda Ferrell，她不僅有 30 年的肝臟切片閱片經驗且相當樂於教學，她也積極收集諮詢片以供教學及研究用。肝膽腸胃病理中心有來自各國的參訪學者，每位學者均跟主治醫師一同閱片，並參加臨床病理討論會議。本人在這裡參訪一年，除了可以認識到罕見的肝臟內科疾病，也參與了三個研究案。我認為這裡的生活讓我更領略診斷肝臟病理的精髓，也提升自己診斷能力與英語水平。

目次:

壹、	目的-----	第 1 頁
貳、	過程-----	第 2 頁
參、	心得-----	第 5 頁
肆、	建議事項-----	第 7 頁

## 本文:

### 壹、目的

#### 一、 機構簡介

目前世界上對於肝膽腸胃的訓練，應首推加州大學舊金山分校的肝膽腸胃病理中心。加州大學舊金山分校的肝膽腸胃病理中心有全美大量的肝臟病理切片，其中包括肝臟移植切片與各種的肝病切片的豐富資源。此中心除了該醫院的病理切片外，也廣泛接受世界上的諮詢，每年累積約有近 2000 的諮詢病理切片。且其關於國外研究員的訓練計畫也有計畫性的方案，除了數十年的經驗、系統性的教學片外，負責人也曾帶領院外研究員一同觀看病理切片，討論並診斷院內與院外的案例。

#### 二、 參訪目的

在臺灣，大多數人對肝病均不陌生，甚至可以說是臺灣的”國病”。在衛服部的全國十大死因統計中，慢性肝病及肝硬化或肝細胞癌是常見的十大死因之一；每年更約有五千人因慢性肝病與肝硬化而病故，肝病可以說是臺灣非常常見的本土病。但臺灣大多數肝炎的原因是由於病毒性感染，尤其是 B 肝、C 肝病毒相關。隨著病毒性肝炎的臨床診斷與藥物治療的成熟，臺灣臨床醫師對於病程進展、機制與治療對策的研究，已有非常豐碩的成果。但我們對於肝病的另外一塊領域:非病毒性肝炎，卻是非常陌生。隨著臨床實務上，內科醫師遇到非病毒性肝炎的機會越來越高，為了達到診斷的正確性與治療的有效性，對病理診斷的需求也越來越迫切。不像是病毒性肝炎可以用抽血檢驗值作正確的分類，非病毒性的肝炎往往需要執行肝組織檢查來判斷肝細胞病變的形態與病因，病理醫師的診斷經驗與熟練度也更顯得重要。

肝臟病理在病理界是非常冷門的次專科。由於臺灣尚未有病理次專科的認證制度，目前病理證照的訓練僅限於一般外科病理的診斷。隨著疾病分類的複雜度增加，一般外科病理已無法讓病理科醫師精通所有器官的病理，必須透過培育病理次專科人才，去儲備各器官的診斷能力。但由於肝臟病理是病理界較冷僻的科目，相對於其他病理次專科，有經驗的肝臟病理次專科人選，在各間大型醫院都不超過一位。在此窘迫的環境下，更遑論去談有制度的肝臟病理次專科訓練。由於臺灣從未有病理醫師出國進修學習肝臟內科性疾病，自修也只能局限於書籍所閱讀的知識、或是需要寄病理切片向國外學者請教，因此有時並不足以滿足臨床所需。由於以上原因，引發了我想出國進修肝臟病裡的目的。

## 貳、過程

### 一、環境簡介

加州大學舊金山分校的肝膽腸胃病理中心位在舊金山市內，氣候舒爽宜人。因為全年溫差不大，所以相較於臺灣，夏季仍然涼爽、天氣穩定，且幾乎沒有天災。加上這裡沒有汙染、空氣清淨，是十分適合人居的城市。舊金山的居民也非常懂得善用這裡的天氣，時常看到有人外出晨跑或是帶著寵物到公園運動。加上市內廣植花草、屋舍整潔且維護得當，讓人感覺是個乾淨、新穎且創新的都市。因為環境優良，當你在路上行走時會感受到在這裡生活的居民都心情愉悅、悠閒，並不會有大城市的擁擠和急促。我另外很羨慕舊金山居民的，是整個加州的福利制度完善，只要是大眾共享的場所或交通，都一定會有對老弱婦孺的優惠與禮讓。雖然舊金山已經是一個歷史悠久的城市，這裡的設備卻非常先進。例如公車有自動式升降樓梯，方便殘障人士的輪椅上車；另外公車車頭有乘載腳踏車的空間，讓自行車友也仍享受公車的接送。我想唯一的缺點便是雨水量不多，雖然出門不容易遇到雨天，但整個加州卻陷入乾枯與旱災，所以居民十分珍惜水資源，而另外一個缺點便是水費昂貴，讓整體的居住成本也大大提高。

### 二、生活概況與困難

舊金山因為有高比例的華人，所以整體來說非常適合臺灣人去融入這裡的生活圈。再加上我們找到了一位臺灣房東，所以我們是居住在最多華人比例的日落區。但因為舊金山物價昂貴，光是房租已經花掉補助的一半，所以我和先生選擇自行煮食，並到華人商場購買生活必需品。只可惜因為舊金山氣候與臺灣畢竟不同，這裡食物的口味與臺灣還是有相當差異。交通方面因為公車與輕軌路線規畫良好，加上居住的房子與中心有一定距離，我們選擇搭乘大眾運輸工具上下班，但車費上又多了一點負擔。

另外一點較難適應的是舊金山的溫度。雖然在出發前已經知道舊金山較臺灣寒冷，但覺得舊金山屬於不下雪的城市，所以便輕忽了適應上的困難。且我和先生是住在靠海的迎風區，溫度會比市中心要冷冽，加上住的房子是在地下室，體感溫度最低可以接近零度。不巧的是我們的房東的屋舍較老舊，並沒有好的暖爐設備，所以建議以後來這裡進修的醫師應該注意氣候上的差別，不然容易感冒。加上美國的醫療環境非常不便，生病了大概也只能自己到當地的藥局購買成藥。

### 三、參加課外活動概況

因為我是在聖誕前抵達美國，除了準備生活必備項目外，也利用假日到舊金山市區參觀並感受節日的喜悅。我們受房東的邀請參加耶誕夜的聚餐，用餐時和其他華人分享生活與工作上的趣事。而在6月時，家人正好趁暑假來到舊金山和我們同住，我們假日便參觀了舊金山的著名景點，例如金門大橋、漁人碼頭、日本茶園、以及中國城等，體驗到了各種不同的建築以及文化風情。在七月份時，這裡的主治醫師 Dr. Grace Kim 和她的先生，帶我和先生到舊金山有名的 Muir

wood。Muir wood 是由一片片高聳紅樹林聚集的山頭。由於環境優美、氣候溫和，常常吸引大批遊客到森林中享受山林中的幽靜與新鮮空氣。這裡設置完備的步道與階梯，十分適合老弱婦孺一同遊玩。

#### 四、 機構每日行程

開始在加州大學舊金山分校上課時，我便照著中心排的行程參與肝膽腸胃的會議。每天上午的行程主要是看外院寄來諮詢的病理切片，每天的個案數約 8 到 12 個案例，因為大部分是較困難的判讀，會議時間大概會持續 1 到 3 個小時不等。每個案例先由研修醫師先報告病史，閱片後與主治醫師討論可能的診斷。主治醫師會與大家分享他的意見與診斷，並教導各位醫師應該學習的診斷技巧與特殊染色應用。

中午會有例行的住院醫師教學，是由不同領域的主治醫師幫住院醫師上課。我也可以參與並吸收其他領域的知識。下午四點的共識會議是看機構本身的困難案例，大多由其他病理主治醫師提出來要諮詢次專科腸胃肝膽病理醫師，但也有從早上的困難案例挑出來要再諮詢。這裡的諮詢切片主要分為肝臟切片和消化道。因為片子是機構本身的案例，所以層次上又和早上的院外諮詢不同。下午的其他時間屬於自修，我主要利用多餘的自修時間來看 Dr. Ferrell 的教學片。裡面的診斷都是罕見且精華的肝膽與腸道疾病，具有豐富的教學價值。另外每個月會有 1 次小兒腸道肝臟討論會、病理外科討論會、以及器官移植會議。當教學片看到一個段落後我便準備研究的實驗。

#### 五、 研究

此次進修の後半年，我主要把時間和重心放在研究上。我在加州大學舊金山分校肝膽腸胃病理中心有三個和肝臟與腸胃道相關的研究。第一個研究的主題是 aggressive non-alcoholic steatohepatitis。Non-alcoholic steatohepatitis 是西方社會非常常見的疾病，它的重要危險因子包括肥胖、代謝性疾病、糖尿病、與高血脂。顯微鏡下的病理變化為脂肪肝，並進一步產生發炎性破壞，導致緩慢性肝細胞壞死與肝纖維化。但我們所研究的主題為 aggressive non-alcoholic steatohepatitis，是指進展非常快速的脂肪肝病變導致的肝硬化。這種診斷非常的少見，主要發生在快速減重與營養不良的病人，其肝臟病理變化為嚴重的肝脂肪病變及發炎，並在短短的幾個月快速地發展到肝硬化。所有的人皆沒有喝酒的病史。目前文獻上只有不到十例的個案報導。我在 UCSF 中查了近 20 年的檔案才收集到 6 個典型的病人。這個研究的共同作者有 Dr. Ferrell 和 Dr. Gill。我們一起閱片並整理病理重點。目前這篇論文已經寫好並在期刊等待審閱完畢。

第二個研究是利用 Flow cytometry 去偵測腫瘤細胞的核質染色變化。因為上皮細胞的癌化，通常會有漸進性的染色體數量變異，故核質染色會增加。核質變化在顯微鏡下是很難做定量與定性研究。在美國，利用 Flow cytometry 偵測核質變異已經是常規檢查，通常運用在 Barrett' s esophagus 和 inflammatory bowel

disease。因為膽腸胃病理中心沒有此兩種疾病的專門中心，是故這個技術還在發展中。我跟另外一位主治醫師合作，將加州大學舊金山分校病理部所有 Barrett's esophagus and inflammatory bowel disease with dysplasia 的蠟塊調出來做病理臨床分析，並萃取、游離細胞核，染色後上機。結果顯示高度 dysplasia 有高達 90% 有染色體異常，約 40% 的低度 dysplasia 有染色體異常，且若有染色體異常的低度 dysplasia，病人有較高機會發展成高度 dysplasia 或癌症。所以 flow cytometry 是一個具高價值的預測方法以及可以幫助診斷的實驗。

由於我即將回臺灣，第三個研究尚未完成投稿。我跟 Dr. Gill 繼續研究脂肪肝病變，但重點著重在肝移植後復發脂肪肝的病人。因為肥胖與代謝性疾病在美國相當普遍，我們一共收集了 59 個肝臟移植後有 non-alcoholic steatohepatitis 病理診斷的病人。其中 32 個是 de novo non-alcoholic steatohepatitis，另外 25 個是 recurrent non-alcoholic steatohepatitis。我們收集兩者的臨床病理特徵，並進一步比較、確認和預後相關的因子。這個研究會等我回臺灣後完稿後會完成後續的投稿動作。

## 參、心得

我個人覺得在密集看腸道肝臟病理切片後，最具有挑戰性的仍是肝臟切片。這裡的肝臟內科疾病的分布和臺灣非常不一樣，B 型或 C 型病毒性肝炎是非常少見的肝疾病原因，我唯一看到的 C 型肝炎是來自移植後的病毒性肝炎復發。相反地，脂肪性肝炎在美國相當常見，而臺灣則屬少見。讓我覺得意外的是，加州大學舊金山分校肝膽腸胃病理中心對脂肪性肝炎的診斷較為寬鬆，讓我懷疑以往臺灣較輕微的脂肪性肝炎也許會被忽略掉。在肝膽腸胃病理中心，我也學習到對肝炎嚴重性及纖維化的等級的打法是必須按照各個分類方法去執行，所以無法同一概論。

相較於臺灣，加州大學舊金山分校病理部的人員非常充足，光是肝膽腸胃次專科就有 7 位主治醫師、4 位研修醫師、與數位輪替到肝膽腸胃部門的住院醫師。而整個病理部光住院醫師便有 40 人，尚不包括各個次專科的研修醫師在內。這樣充足的人員讓主治醫師可以省卻處理報告的雜務，如聯絡臨床醫師、文書處理、公務、與撰寫報告格式等。如此一來，主治醫師可以有更多時間專心於研究上，並精進自己的診斷能力。他們也有更多時間和其他專科醫師討論病理觀察，增加自己的經驗。

雖然每位主治醫師的公務仍然是繁忙的，他們對休假制度也相當重視。為了讓每位醫師可以充分休息，病理部允許休假主治醫師的病人在休假期間由別的主治醫師處理。因為每位醫師都習慣處理休假醫師的報告，在自己休假期間也相當信任而轉交給其他醫師處理。而在臺灣，因為報告繁雜，我們總是不好意思麻煩其他同仁，導致只能允許自己休息 1、2 天後便又回來處理公務。其實長久下來容易累積疲勞而出錯。但要建立輪休制度其實是不容易的，在舊金山分校的病理部，每位醫師所處理的報告都相對不多，大多都小於五件，且有研修醫師代為轉交，所以容易委託他人；但在臺灣，每位病理醫師的報告至少都有數十件，且不一定有住院醫師幫忙，自然不容易假手他人。

加州大學舊金山分校病理部另外一個優點是，它們相當鼓勵研究風氣，而且提供兩個月的全天研究時間給住院醫師與研修醫師，並由病理部提供研究經費供醫師們申請。研究經費會依據計劃本身給錢，而非是齊頭式平等，通常住院醫師或研修醫師負責做實驗與撰寫論文，而主治醫師提供想法並執行計畫。如此一來主治醫師不用煩惱經費的來源，並且有幫手全天的奉獻完成實驗，這樣計畫與論文便更容易完成。我個人覺得這個制度非常吸引人，但由於臺大病理部的住院醫師人數稀少，沒有研修醫師制度、且沒有獨立經費來源。這樣的方法恐怕很難在科內實行。不過我仍覺得這個制度本身的忠旨值得校法，畢竟能從住院醫師培養人才，之後研究的風氣才能夠持續。

目前 next generation sequencing ( N G S ) 正在美國吹起熱潮，加州大學舊金山分校病理部也適時地在病理部內設立分子病理中心，提供 500 genes sequencing。且分子病理中心的病理醫師會提供報告與後續諮詢。舊金山分校病理部並鼓吹各



位醫師申請經費，向病理部提供計畫後，由分子病理中心提供 500 genes sequencing，並可以獲得結果判讀與諮詢的服務。病理部也很大方讓住院醫師或研修醫師參與研究，所以在最近幾年內，舊金山分校病理部已經發表數篇有關於 NGS 的論文。而在臺大，我也曾經試著和廠商合作類似的基因定序，但廠商提供的基因數目與價錢都不比舊金山分校來的划算，且廠商沒有能力協助判讀結果，所以欠缺諮詢的對象。我想 NGS 的熱潮會在最近十年延燒，但加州大學舊金山分校已經有現成的設備與人力從事相關的研究，希望臺大也能有類似的較廣泛且划算的 NGS 定序，若是能有判讀結果的諮詢人員，會更方便同仁研究。

## 肆、建議事項

### 一、學習方面

由於我剛到加州大學舊金山分校只是訪問學者的身分。到了這邊半年後才發現有許多教學資源，加州大學舊金山分校都只會以 email 通知住院醫師。後來我提出要求把我的電子郵件也加入到它們的網絡中，才得以收到相關的教學資訊。如果有同事也到加州大學舊金山分校，千萬要記得早點加入網絡，才不會錯過一些會議跟教學訊息。

### 二、研究方面

由於加州大學舊金山分校相當鼓勵研究，它們在制度上會為了方便研究而做許多配套措施。如開會方面，如果醫師們有在國際會議上投 abstract，病理部會幫忙取消值班，並提供住宿及交通經費。每位主治醫師在沒有值班與經費充足誘因下，會為了投稿和開會而競爭投入研究。我個人覺得省卻值班壓力是非常大的誘因，因為在臺大，開會的同仁在回國後仍然要承擔同樣的值班天數，所以開會變成是一種負擔，且休假後自己的報告沒有人可以移轉，自然大家對開會的興趣缺缺。這種由制度上改善開會風氣是相當有幫助的做法。

另外一點個人覺得值得臺大學習的是，加州大學舊金山分校對病理蠟塊使用相對寬鬆。他們的倫委會認為蠟塊的使用並不會傷害到病人，所以做蠟塊研究，即使是涉及基因定序也不需要病人再重簽同意書。由於臺灣的規定嚴格，如果涉及基因研究都要病人再簽同意書，但身為病理醫師，很難個別聯絡到病人重簽同意書，且倫委會要求我們遇到不同研究案，便又要找病人再重簽一次，這對醫師與病人來說都是非常繁瑣與不便的工作。面對這樣的困難，我自己與一些病理部的同仁也是相當挫折且常常拖累計畫進度。我想光是制度上的不同，便會讓我們與國外產生相當的差距。況且目前基因研究風氣蓬勃，每家醫院都相當積極投入 NGS 的研究，我想不出十年，大部分腫瘤的致病機轉都會被破解，到時臺大想再發展相關技術或發表論文恐怕是為時已晚。

### 三、研修主題方面

加州大學舊金山分校病理部是採取次專科制度，也就是這裡的主治醫師只需負責自己次專科的報告，不須處理其他次專科的病理檢體。但臺大目前作法仍是把所有檢體打散給每個主治醫師。我想這個制度各有好壞，但我認為臺大醫院是倡導癌症團隊合作的，在病理部，每位主治醫師都有其負責的癌症團隊會議。但在開會時便會發現，病人的檢體大多不是由負責開會的主治醫師處理，所以開會的當下變成是事後檢討，無法及時更正，有時甚至會延誤病人病情。且開會醫師變成是對外與對內溝通的角色，常常浪費時間在進行科內宣導，與個別主治醫師教育，而無法施展其次專科的功能直接為病人服務。我覺得如果每人能夠處理個人次專科的檢體會是最有效率的方法，尤其腸胃肝膽次專科的處理上著重病理報告撰寫，許多次專科才熟悉的病理分類已經不是過去病理界可以應付的。我過去在處理別的次專科報告便常常消耗自己的時間諮詢他人，也要花自己的時間解釋自

己的次專科給同仁聽，我想獨立次專科的議題是值得科內進一步研究與討論的。

在經過一年的肝膽腸胃道病理研修後，我覺得臺灣的脂肪肝病變診斷有待進一步研究，因為肥胖過去在臺灣並不普及，所以病理科醫師對脂肪肝病變的診斷不甚熟悉。但我發覺國外的診斷標準正逐漸寬鬆，似乎試圖要盡早診斷以讓臨床醫師追蹤病人。如果以目前寬鬆的標準來看待臺灣的脂肪肝病變，也許我們可以幫助臨床醫師抓到更多早期的病人。因為早期脂肪肝病變需要特殊染色的幫助，我覺得應該在臺大推廣纖維組織染色以確定脂肪肝病變的變化。

另外臺灣與舊金山肝膽中心診斷條件不同的是肝膽移植後的 C 型肝炎復發。過去我們著重在肝門區域的淋巴細胞浸潤與膽小管破壞程度來分別 C 型肝炎復發與排斥的不同，但在舊金山肝膽中心則會多參考肝細胞壞死程度的有無座分別，原因是 C 型肝炎不同於排斥是它會造成肝細胞壞死，因此可以用來做區分。我覺得這項特徵可以幫助病理醫師做肝移植後排斥的鑑別診斷。由於 C 型肝炎肝硬化仍佔肝移植病人的多數，我們應該學習更多病理特徵，並有更精確的病理診斷。