

出國報告（出國類別：進修）

高階肝腫瘤消融治療研修

服務機關: 臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院

姓名職稱: 徐士哲醫師

派赴國家: 美國華盛頓州西雅圖

進修期間: 2017年7月1日至2017年8月31日

報告日期: 2017年12月19日

摘要

慢性肝炎導致肝硬化、肝衰竭、以及肝癌。肝癌長期以來為國內癌症死因首位。慢性肝炎主要病因包括病毒性肝炎、酒精性肝炎、以及非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic liver disease, NAFLD）。病毒性肝炎之預防及治療現已見相當成效；已有藥物能夠控制甚至治癒病毒性肝炎。非酒精性脂肪肝病是最常見的肝臟疾病；該疾病與肥胖、代謝症候群、及心血管疾病具高度相關性。近年國人生活及飲食型態西化，非酒精性脂肪肝病盛行率漸增。非酒精性脂肪肝病若合併肝細胞損傷之病理學特徵，則稱為非酒精性脂肪變性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis, NASH），其預後較差。職前往美國華盛頓大學醫學中心（University of Washington Medical Center, UWMC）病理學科進修非酒精性脂肪肝病之病理學診斷，並檢視該疾病與近年於本院診治之早期肝癌案例之相關性。

目次

壹、 前言.....	1
貳、 出國目標.....	2
參、 過程.....	2
肆、 心得及建議.....	5

壹、前言：

筆者自 2006 年 7 月始任職於台大雲林分院，專注於病毒性肝炎及肝癌之診療及臨床研究，並於 2007 年首於院內建置肝腫瘤消融治療。為精進職能服務病患，於 2015 年底初次申請公費出國進修，計劃於 2017 年以兩個月時間至法國巴黎進行「高階肝腫瘤消融治療進修」。因緣際會筆者已於 2016 年 2 月及 8 月以自費及特休假分別拜訪日本東京順天堂大學醫院 Shuichiro Shiina 教授及韓國首爾三星醫療院 Hyunchul Rhim 教授進行短期肝腫瘤消融治療進修。為使公費進修資源發揮最大效益，並有鑑於非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 於國人健康及臨床研究之重要性日益提升，遂於今年初簽報奉准更改進修主題為 NAFLD 與相關肝癌之病理學進修。

肝病長期以來被稱為台灣的國病。肝癌的發生率及死亡率在國人十大癌症順位皆排名第二。在台灣肝癌主要病因為慢性 B 型肝炎及 C 型肝炎。台灣肝病學者過去傑出的研究釐清了病毒性肝炎傳播途徑及致病機轉。近二十年來病毒性肝炎藥物的研發突飛猛進；現有藥物已能有效控制慢性 B 型肝炎及輕易治癒 C 型肝炎。透過肝炎篩檢、新生兒 B 型肝炎疫苗接種、以及適時的藥物治療，慢性病毒性肝炎之盛行率及相關死亡率已大為下降。慢型肝炎另一主要病因 NAFLD 之重要性逐漸受到重視。

NAFLD 是全球盛行率最高的肝病；該疾病特徵為肝臟呈現脂肪變性，病患無長期過量飲酒之病史。根據流行病學研究 NAFLD 於一般人的盛行率為 10% 至 24%。NAFLD 與肥胖及代謝症候群有高度相關性，其於體重過重者之盛行率達 57.5% 至 74%；於第二型糖尿病肥胖者之盛行率約 75%；近期國內研究顯示台灣 NAFLD 盛行率在 12% 至 37% 之間。根據國外研究，NAFLD 病患經長期追蹤相對於對照組有較高風險罹患心血管疾病；NAFLD 病患約 20% 至 25% 會進展至非酒精性脂肪變性肝炎 (NASH)，其肝臟除脂肪變性之外另伴隨發炎與肝細胞受損之現象；NASH 病患有較高的肝臟相關死亡率，部分會進展至肝癌及肝硬化。

目前文獻少有本土 NAFLD 之預後相關資料；台灣病毒性肝炎盛行加上近年病毒性肝炎治療有突破性進展，NAFLD 領域相對較少受到矚目。且診斷 NASH 需取得肝臟組織進行判讀，有賴侵入性肝臟穿刺檢查；病患多聞之卻步，以至 NASH 之盛行率無法被真切評估。筆者身為消化內科醫師，肥胖合併慢性肝炎之病患所在多有，其年齡層涵蓋中老年及青少年。再者許多病毒性肝炎病患經藥物治療廓清病毒之後仍存有慢性肝炎，研判多應是 NAFLD 所致。國人生活型態西化，肥胖及代謝症候群病患盛行率日益增加且年輕化，NAFLD 對國人健康影響不容小覷。

貳、出國目標：

此次出國研習主要目標為熟習 NAFLD 及 NASH 之病理診斷。肝臟組織病理判讀為目前診斷 NASH 之唯一方法。由於 NAFLD 及 NASH 目前仍無藥物治療，針對疑似 NASH 個案醫師大多保守處置，建議觀察追蹤而非行肝臟穿刺以確立診斷，加上台灣慢性病毒性肝炎盛行，本國病理科醫師較缺乏判讀 NAFLD 及 NASH 病理檢體之經驗。美國國家衛生研究院自 2002 年成立 NASH 臨床研究網絡 (Clinical Research Network for NASH, NASH CRN)，前瞻性收集 NAFLD 病患臨床資料及檢體並進行長期追蹤，期能了解病患預後並找出治療方法。美國西雅圖華盛頓大學醫學中心 (UWMC) 為 NASH CRN 臨床中心之一；該醫院病理部葉孟哲教授為 NASH CRN 病理委員會成員，是美國肝臟病理學權威。此行筆者承蒙葉孟哲教授指導，以訪問學者身分前往 UWMC 學習 NAFLD 相關病理學。期能日後為本院及國內的 NAFLD 臨床研究奠立根基。

參、過程：

此次前往進修之機構 UWMC 位於美國華盛頓州西雅圖地區，為華盛頓大學醫學院之教學醫院。UWMC 成立於 1959 年 5 月，病床數 570 床。UWMC 曾被美

國媒體 U.S. News & World Report 評選為全美最佳醫院第 10 名，於許多專科如腫瘤學、老人醫學、及復健醫學享有極高之評價。

指導教授葉孟哲 (Matthew Yeh) 教授於 1989 年自台灣大學醫學系畢業。於國內服完兵役即前往美國賓州大學 (University of Pennsylvania) 攻讀細胞及分子生物學博士。取得學位後留美完成病理科住院醫師與研修醫師訓練。葉孟哲教授現職為華盛頓大學醫學院病理學科教授及 UWMC 解剖病理科醫師，專精於消化系統病理學，其研究領域包括 NAFLD、肝臟腫瘤、肝臟移植、以及病毒性肝炎病理；葉教授為美國肝臟病理學權威，其肝臟病理學相關論文多發表於重量級期刊，曾擔任 Hans Popper 肝臟病理學會主席。

本次進修承蒙恩師台大醫學院臨床醫學研究所高嘉宏教授引薦，介紹筆者前往 UWMC 研習肝臟病理學。行前與葉教授在國內會面過兩次，並透過葉教授協助申請訪問學者身分入境美國，申請流程需經華盛頓大學校方以及美國國土安全全部核准，至美國在台協會面試取得簽證 (J-1 visa)。筆者於今年 6 月 23 日入境美國至 9 月 1 日離境返台，於 UWMC 病理部進行為期兩個月的進修。期間跟隨葉教授簽發病理報告、參與多科團隊會議、以及研讀葉教授收集的特殊案例病理玻片。

簽發病理報告是病理科醫師的核心工作。案例玻片由病理科住院醫師與研修醫師先行判讀後撰寫病理報告初稿，再與病理科主治醫師用多人示教顯微鏡共同檢閱病理玻片，簽發正式報告。UWMC 診療病例包括 UWMC 病患及外院轉診照會病患。葉教授愛好古典音樂，閱片過程常在音樂電台播放的悠揚樂聲中進行。葉教授會針對案例進行教學，除了分析病理影像，也需要進入電子病歷系統檢視過去病史以進行研判；葉教授博學多聞，在教學過程中常旁徵博引增加印象。隨後逐字審閱報告初稿，修改後透過電子病歷系統簽發正式報告。在閱片過程中不時有其他病理科主治醫師前來尋求葉教授的第二意見。參與報告判讀過程筆者除了學習不同病理診斷影像特徵，也體悟到病理診斷仰賴病理科醫師雙眼與經驗，

遇到少見之個案常需要與前輩或同道共同研判。

除了觀摩病理報告簽發，筆者也參與例行的多科團隊會議，包括週二上午的轉移性肝腫瘤團隊會議、週三上午的原發性肝腫瘤團隊會議、以及週三下午的肝移植團隊會議。會議在病理科會議室進行，現場除了電腦及投影設備外也備有多人示教顯微鏡。肝腫瘤團隊會議參與科別包括腫瘤內科、腫瘤外科、診斷影像科、介入影像科、放射腫瘤科、病理科、以及個案管理師。病案的主要照護團隊代表（包括住院醫師或醫學生）報告病史，診斷影像科醫師判讀病患歷次影像，病理科醫師解讀病理玻片，再由病案的主要照護醫師徵詢團隊成員意見作出治療方針。個案管理師視會議結論安排病患接受相關科別診治。肝移植團隊會議參與成員包括移植外科、肝臟科、以及病理科。討論對象為肝移植術後病患。團隊共同討論病情並檢視肝臟切片之病理影像，以決定治療計畫。藉由參加團隊會議可瞥見美國醫學中心之基本功。個案病史報告結構分明且內容詳盡，個案之理學檢查及家庭社會相關史亦無闕漏。與台灣現行診治惡性肝臟腫瘤相比，質子放射治療（proton therapy）及釷 90 體內放射治療（Yttrium-90 selective internal radiation therapy）較常運用於早期或中期惡性肝腫瘤之治療。台灣受限於設備及健保因素，病患需前往醫學中心自費數十萬接受治療，故多用於對常規治療無效之晚期病患。

除了參與前述活動，也花了不少時間研讀葉教授所收集的少見或典型個案病理玻片；大多是肝臟病理，包括肝炎及肝腫瘤個案，但也夾雜一些其他消化器官病理。配合教科書及線上資源，對肝臟病理學做了系統性的回顧。此外藉著出國進修的難得機會，準備了本院早期肝癌個案的肝實質病理切片向葉教授請益。發現本院近三年因為早期肝癌接受消融治療之 135 位病患，有 12.6%肝臟有 NASH 之病理特徵。其中 5 位 HBsAg 及 anti-HCV 陰性之病患，皆無 NASH 之特徵；而其餘 130 位病毒性肝炎之病患，有 13.1%其肝實質有 NASH 之特徵。

肆、心得及建議：

能夠暫時放下歷時十一年的主治醫師臨床工作，接觸陌生的環境及工作領域，實在是非常珍貴的經驗。NAFLD 及 NASH 對國人的健康影響仍有待研究，應儘快與其他同道合作成立團隊，前瞻性蒐集個案長期觀察；在 NASH 之病理診斷尤需要數位有經驗的病理科醫師共同研判。在恩師高嘉宏教授的指示下，筆者與數位肝臟科同道預計在台灣肝臟研究學會成立 NAFLD 研究群。為進行相關研究，院內相關軟硬體也需要再檢視。需整合肥胖症與代謝症候群相關科別共同研究以發揮綜效；建立團隊針對肥胖症進行營養、運動、及行為介入；評估建置 NAFLD 之非侵入性檢查例如 magnetic resonance imaging-estimated proton density fat fraction (MR PDFF) 或 shear wave dispersion imaging。

由於雲林生活環境及進修管道的限制，人才招募一直是台大雲林分院的重要課題。本次於 UWMC 進修期間有緣認識台北榮民總醫院病理科研修醫師張富邦醫師。張醫師 2015 年在台北榮總完成病理科研修醫師訓練後奉派前往 UWMC 病理部進修腎臟病理，於今年 8 月返院升任病理科主治醫師。筆者建議可以比照台北榮總的做法，提供經費給台大總院的研修醫師出國進修，換取其至分院服務之承諾，這對於分院人才招募及醫療品質提升應該是很划算的投資。

最後感謝國家及納稅人提供經費讓筆者無後顧之憂追求新知；感謝院內長官能容忍我暫息仔肩；並感謝院內同事能夠分擔我龐雜的各項工作。