

出國報告 (出國類別:進修)

**107 年度美國西雅圖 University of  
Washington Medical Center 進修報告**

服務機關:國立成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱:邱彥程 主治醫師

派赴國家:美國

出國期間:107/9/1~108/8/29

報告日期:108/10/25

## 摘要

職服務於成功大學附設醫院胃腸肝膽科，臨床病人照護多以慢性肝病為主，慢性病毒性肝炎患者有較一般人更高的風險進展至肝硬化及肝癌。目前C型肝炎全口服藥已經被健保局全面給付且治療對象也已經全面開放，不再有纖維化嚴重程度的限制。可以預見的將來，因C型肝炎相關的肝癌及肝硬化比例將逐年下降。近年來歐美逐漸將重心轉向脂肪性肝炎的研究及防治。

**Matthew M. Yeh**（葉孟哲教授）為美國西雅圖華盛頓大學附設醫院的病理科醫師同時也是華大醫學院病理科的教授。他本身也參與整個華大醫院肝腫瘤多專科的診療。此次有幸獲得教育部公費補助前往華盛頓大學進修一年，學習有關肝腫瘤團隊的運作以及有關脂肪肝在華大的相關研究。

## 目次

一、目的.....	P.1
二、過程.....	P.2
三、心得.....	P.9
四、建議事項.....	P.10

## 一、目的

肝病為臺灣之國病，肝膽內科醫師在肝硬化的患者中發現肝臟結節幾乎是身為一位肝膽科醫師的日常。而這樣的肝臟不明原因結節常造成肝病患者的焦慮並造成醫病關係的緊張。在臺灣特殊的醫療生態環境下，醫師在有限的門診時間內要面對許多肝病病人的擔心且解釋其預後。於 2014 年，職有機會至法國進修肝癌消融治療之技巧。此次奉准於 2018 年 9 月起至西雅圖華盛頓大學醫學中心見習一年，以期了解

(一)參與肝臟團隊診療以及肝腫瘤專科會議，了解美國西北地區對於肝腫瘤治療的模式及經驗

(二) 參與華大附設各個相關課程以及會議，包括文獻討論，教學活動以及各種研究會議。

(三)學習脂肪性肝病的病理變化及應用。

期望藉由此次學習提升本院肝癌治療的整體品質以及思考脂肪性肝病的研究方向。

## 二、過程

本次進修時間由 2018 年 9 月至 2019 年 8 月，進修時間為期一年。進修地點為西雅圖華盛頓大學醫學中心。西雅圖是美國西北地區最大城市。近幾年最熟為人知的便是蓬勃發展的經濟。許多為人熟知的大型電子公司均落腳於西雅圖。全球第一大電子商務-Amazon 以及 Microsoft 總部均位於大西雅圖都會區。華盛頓大學研究風氣鼎盛。校園優美。隨處可見到微軟創辦人-Bill Gates 家族以及已過世的 Paul Allen 捐贈給予華大的建築物。華大法學院，電腦科學院等等。

華大醫學院在 2019 年版的全美新聞及世界報導 (US News& world report) 最佳醫學院的排名中，研究排第 12 名，在 primary care 中則排名第二。在華大醫學系的網頁中可以看到華大的 Vision: 要成為在研究，教學以及臨床照護的世界級領先者 (To be reconized as world-class leaders in research, education and clinical care). 有高達 1 億八千萬美金的研究經費以及超過 80 處的門診部門，照護著 18 萬的住院病人以及 25 萬的門診病人。

有許多研究單位都附屬於華盛頓大學之下：其中的 South lake campus 就是位於 South Lake Union 華盛頓大學著名的免疫研究以及幹細胞研究中心。而 Fred-Hutch Cancer Center 則是著名的骨髓移植血癌研究中心，華大的 Donnal Thomas 教授於 2005 年因其卓越的骨髓移植研究得到諾貝爾獎。以上這兩個研究單位幾乎每天都有不同的研究主題演講可以參與。所聘請的教授經常是著作等身世界聞名的教授。

華盛頓大學旗下也有幾間醫院分別附屬於旗下：

華大醫學中心( University of Washington Medical Center)：主要包括各科診療及住院檢查。

西雅圖婦女兒童醫院( Seattle Women and Children Hospital)：主要是兒童及婦女的照護為主：具有相當豐富的先天性遺傳性疾病幼童的照護經驗。

港景醫學中心(Harberview Medical center)：主要是以外科創傷為主體的醫院。

西雅圖癌症照護聯盟(Seattle Cancer Care Alliance)：

以上這幾家醫院都屬於華盛頓大學體系，彼此都有免費的交通車搭乘，方便患者以及醫院/醫學院的員工甚至是病患往來各院區。交通車的設計皆具有良好的無障礙設計。

華大醫院緊鄰著健康科學大樓(Health Science Building)，臨床醫師與基礎學者互相分工。

華大醫學院醫學系在醫學工程研究上有著長久的歷史。尤其是在腎臟透析上。1960年代華大醫學院的 Dr.Belding Hibbard Scribner 發明了 Scribner Shunt 是世界上首次針對腎衰竭患者血管內置入 shunt 爾後接受透析改善病人長期存活。後續華大醫學院也於 2015 年發明出穿戴式的人工腎臟以進行臨床實驗。在人工肝臟的領域方面，與華大 bioengineering 的研究團隊也正在發展中。

華大的肝病治療小組：

(一)肝腫瘤多專科整合會議：

許多國家已經將多專科整合會議當作是癌症患者治療方針擬定的主要平臺。臺灣甚至將此當作癌症評鑑的主要部分。職也曾於 2014 年至法國 Jean-Vadier 醫院短期進修。有幸在歐洲第一的肝癌局部治療中心學習，並和美國肝癌治療的概念作結合，是一種不同想法的衝擊。

華大醫學中心將肝腫瘤多專科會議分成兩個半天進行：週二討論的主要是轉移性肝腫瘤(Secondary liver tumor board)與週三的原發性肝腫瘤(primary liver tumor)。配合 Liver tumor Clinic 的時間是每週早上 8:00 至下午 5:00。共有肝膽內科醫師(8 位)，肝膽腫瘤外科醫師 (5 位)，放射線科醫師 (含診斷性及治療性，共 7 位)，腫瘤內科醫師(2 位)，放射腫瘤科醫師(1 位)共同輪流看診。早上 9:30 至 11:00 將由各科醫師,肝膽外科，肝膽內科，診斷性及介入性放射科，腫瘤內科，病理科醫師及

放射線治療科共同討論，在共識會議中決定病人的肝腫瘤處理方向。由於美國地廣人稀，有些病人常常需要開車數百英里或是搭飛機，甚至遠從阿拉斯加至西雅圖求診。故許多的診斷工具，包括抽血以及近一步的電腦斷層或核磁共振都能夠在一天內完成。

原發性肝腫瘤主要區分成肝細胞癌及肝內膽管癌。對於早期肝癌的消融治療 (ablation)，華大是以微波(microwave)治療為主。當腫瘤位置位於周邊肝臟時，以外科腹腔鏡手術輔助的微波治療當第一線治療。當腫瘤位置位於肝臟較為中央的部位時，以介入性放射科醫師為主。相較於臺灣目前的消融治療術仍然以射頻治療為大宗。微波治療的治療範圍較大，治療時間較短。但因臺灣特殊的健保系統，此一治療術仍未被廣泛採用。另外針對中期肝癌的治療：華盛頓大學採行的血管性治療為放射線釷 90 的栓塞治療。多年來華大已採行此種治療方式多年，除了因為技術的純熟以外，主要依據還是在於華大放射線治療科醫師可使用電腦軟體計算出主要腫瘤部分的放射線劑量而進行所謂的 segmental radio-embolization. 另一主因則是美國多為私人保險而無所謂“健保”給付規範。這和臺灣針對中期肝癌採行的載藥微球或是化學栓塞有很大的不同。許多患者在經歷了放射栓塞治療且腫瘤控制之後，可以進入肝臟移植的名單。在亞洲國家較為風行的肝動脈化療在華大並不被當作是治療選擇的一種。

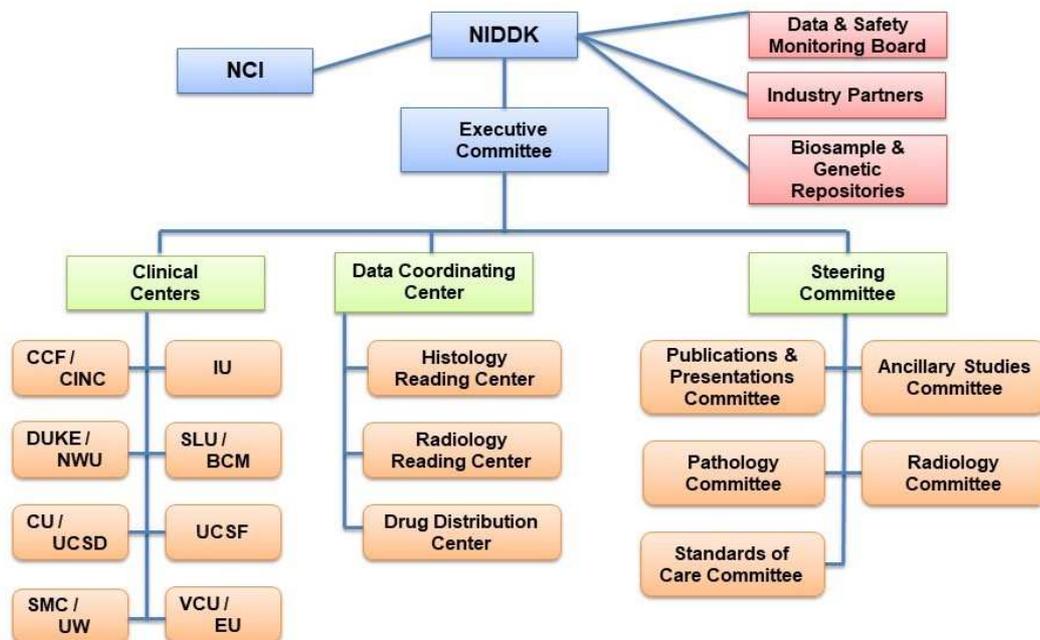
針對血管侵犯的末期肝癌，華大本身也參與多中心的臨床實驗。此類的患者的標準治療過去多年來也只有標靶藥物-Sorafenib，但近年來多家藥廠的投入後，發展出不少新穎的標靶藥物，甚至是相當熱門的免疫療法。到沒有看到更為新穎的 CAR-T 療法被應用於此類的病人身上。

(二) 肝臟移植會議：華大每年進行約 90-100 例肝臟移植，活體移植的案例較臺灣少。在網站：scientific registry of transplant recipients 可以查閱到全美各個醫學中心所進行各種不同器官移植的成果。在肝臟移植方面，網站上公布了每年進行的大體肝臟移植數量，活體肝臟移植數量，等待名單病人的存活，以及接受移植後的一年存活。以上指標全部公布，可以讓病患選擇以及更清楚了解該移植中心的能力，真正達到所謂“公開透明”。華大的肝臟移植團隊每週三中午舉行會議。於會議中討

論準備接受移植的等待名單，尤其是肝硬化末期或急性肝衰竭亟欲等待肝臟的患者。並且討論上週移植後患者的狀況。在接受肝臟移植的患者中

### (三) 肝臟病理訓練：

非酒精性肝病在美國已經是重要的肝病課題。在 2000 年開始迄今，美國國家衛生院(National Institute of Health)就已經開始在全美數個醫學中心/大學醫院進行前瞻性的合作計畫名為 NASH-Cohort Research Network. 全美有 8 家大學醫院參與成人 NASH network, 另外有 11 家大學醫院參與小兒 NASH network. 資料整合中心為約翰霍普金斯大學。其完整的研究架構如下：



NASH-CRN 整合了臨床醫師，基礎科學家，統計學家等等，自 2000 年至今已經完成了許多重要的研究且發表了許多高影響力的文獻。此研究網絡的建立，包括一開始的病人資料收集，病理醫師對於脂肪性肝炎的定義及病理切片的訓練，轉譯醫學及統計學者的合作，使得此研究網絡得以持續地進行。NIH 也與藥廠進行合作探討一些新藥對脂肪性肝炎的療效。歐洲各國也開始進行與美國 NASH-CRN 類似的的多國整合性研究。非常值得臺灣自己國內學習。

在病理部的訓練主要是針對肝臟病理，包括各種肝癌的病理變化，各種不同肝腫

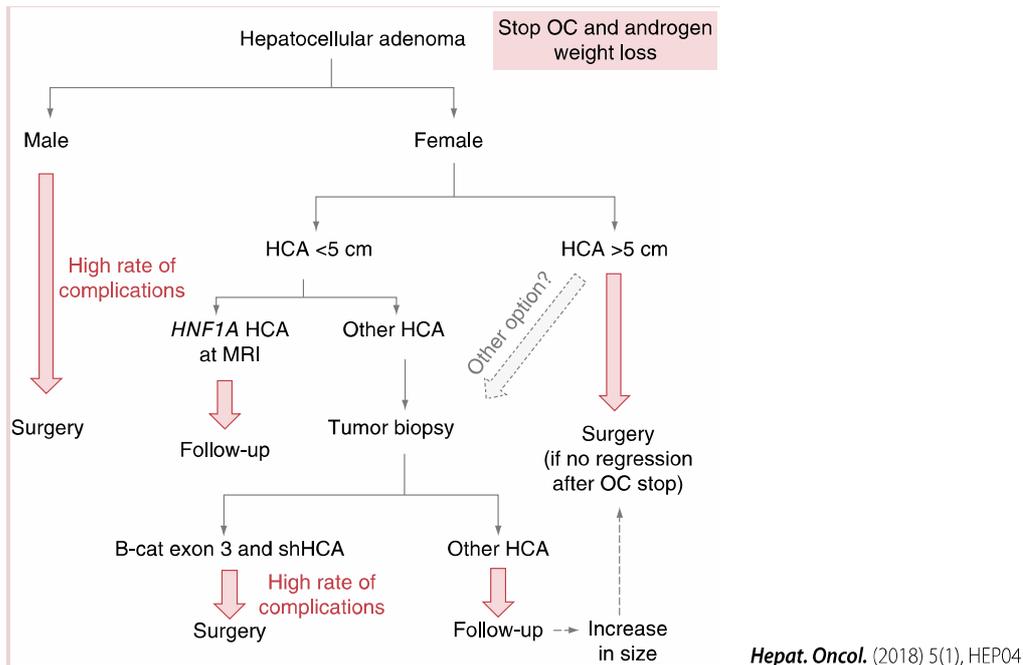
瘤的病理變化，以及移植前後的肝臟病理。脂肪肝炎在歐美的盛行率較高，患者接受肝臟切片的意願也較高。相較於臺灣患者對於不明原因之肝炎切片意願較低，臺灣醫師對於脂肪性肝炎的了解程度相對也較不清楚。透過肝臟切片，臨床醫師可以和病理醫師進行互相學習以及討論，對於脂肪性肝炎的定義以及嚴重度可以有著更精確地了解。

肝臟腫瘤的病理變化則變化性較多。在華大常見的良性肝臟腫瘤是肝臟腺瘤 (adenoma)。肝臟腺瘤在亞洲人種較不常見。對此疾病的預後及處置也較不熟悉。但在近幾年歐美的研究中已經逐漸將轉譯醫學與臨床醫學做結合，以法國的多中心研究 (Bordeaux classification) 為例：多中心的醫師將臨床上肝臟腺瘤病人組織檢體取出(有賴於病理醫師的判讀)，再把臨床患者的臨床表現做長期追蹤，包括是否出血，是否轉變成惡性腫瘤。利用次世代基因定序(Next Generation Sequence)發現腫瘤進行次分類，進而發現其病理表現及免疫染色的不同。近一步發現其分子生物學的基因路徑不同。

**Bordeaux HCA immuno-classification (218 surgical specimens)**

Subtype	%	Diagnostic imaging	Main pathological features	IHC marker	Molecular biology
<b>H-HCA</b>	30	yes	steatosis/clear cells	<b>LFABP<sup>#</sup></b> (lack)	biallelic inactivating mutation: <i>HNF1A</i> somatic: 90%; constitutional: 10%
<b>IHCA</b>	32	yes	sinusoidal dilatation, inflammation, thick arteries, pseudo-portal tracts	<b>CRP<sup>#</sup>/SAA</b> (overexpression)	IL6/JAK/STAT activation: mutations (80%): <i>IL6ST</i> (gp130) 65%, <i>FRK</i> , <i>STAT3</i> , <i>GNAS</i> or <i>JAK1</i>
<b>b-HCA<sup>*</sup></b> <small>6 ex3; 4 ex 7/8</small>	10	no	atypia (inconstant) many vessels no specific criteria	<b>GS<sup>*</sup></b> (diffuse/strong if exon 3 <sup>†</sup> )	<i>CTNNB1</i> activating mutations/deletions: different levels of b-catenin pathway activation depending the mutation type: exon 3 or 7/8
<b>b-IHCA<sup>*</sup></b> <small>9 ex 3; 5 ex 7/8</small>	14	<i>associated criteria (imaging, pathology, IHC, molecular) of b-HCA and IHCA</i>			
<b>ASS1+HCA<sup>o</sup></b> including <b>shHCA<sup>o</sup></b>	10	no	bland pattern; various degree and stage of hemorrhage and vessels abnormalities	<b>ASS1<sup>#**</sup></b> (overexpression T/NT) all other specific HCA markers negative	<i>GLI1</i> activation (INHBE- <i>GLI1</i> fusion) Sonic Hedgehog activation
<b>UHCA<sup>■</sup></b>	4	no	not specific	all negative or not diagnostic	no identified mutations

Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology (2019) 43, 12–19



根據不同基因突變的肝臟良性腺瘤而有著不同臨床處置的建議。

(四)研究會議的參與：位於南聯合湖園區(South-Lake Union)的 Fred-Hutchinson 癌症研究中心是華大下的研究單位。在血液癌症的治療上面屬於前沿的地位。 Fred Hutchinson 為西雅圖出生的大聯盟球員，於 1964 年死於肺癌，得年 45 歲。其外科醫師的哥哥 William Hutchinson 於 1972 年創立了癌症研究中心，致力於心臟手術。癌症以及內分泌疾病的研究。一進去長廊，就可看見研究中心的目標：治癒由此開始 (cures start here)。研究中心每週都有相當多的研究活動，邀請不同領域的外賓演講。有幸參與過幾位大師級教授的演說，收穫良多。每週的演講活動包羅萬象，有來自免疫療法整合中心的報告，也有疫苗感染中心，及最新的細胞生物學演講。在距離 Fred-Hutchinson cancer center 不遠的地方則是華大另一個校區：South lake Campus 是一個具有數十個研究單位的集合式建築，美輪美奐。世界頂尖的心臟幹細胞研究

Fred-Hutchinson 研究中心會議：由 Rockefeller University Professor Charles M Rice 報告 C 型肝炎的轉譯醫學及免疫學研究



參加華盛頓大學南聯合湖校區舉辦的幹細胞會議。

### 三、心得

此次能夠獲得至國外進修一年的機會，要感謝的人太多了。而華盛頓大學附設醫院的肝癌治療正好反映出美國治療肝癌的方向：將肝臟移植當作治癒性治療的目標。相較於亞洲國家甚至是歐洲國家針對小型肝癌的治療首選以手術切除以及射頻燒灼為主。美國主要移植中心能夠在相對較短的時間獲得肝臟移植的機會，醫療花費也是相當可觀的。患者接受肝臟移植後，肝癌復發率則相較於接受其他治癒性治療低，因此也減少了住院接受其他治療的花費。以美國的國情（地廣人稀），這的確是一個因應環境而發展出的治療方式。在西雅圖接受肝臟移植後，患者可以盡快地回到原本的工作崗位，可能位於幾百英哩外的小鎮。而美國肝臟科醫師的訓練，也是以 **transplant hepatology** 為主。這些醫師即便沒有在醫學中心執業，亦可回到社區服務。

隨著病毒性肝炎逐漸受到控制，脂肪性肝病仍有可能成為臺灣未來肝病的主因。肝臟科醫師應該對於代謝機制進行更深的探討，對於進行肝臟切片的時機，甚至在臺灣進行自己國內的登錄制度系統，都需要國家，學術界進一步的合作及支持。

華大的研究單位相當多，許多的研究會議都可以上網登錄方便查詢。許多研究學者 (**principal investigator**) 可以邀請美國國內頂尖的學者，甚至是生技公司，藥廠研究部門的負責人演講並建立合作。可以讓其他的研究者更容易建立連結。

## 四、建議事項

- (一)臺灣未來的器官捐贈系統應該朝向教育民眾，開放登記的方式進行以增加捐贈意願，造福更多需要的人。
- (二)臺灣在肝病的控制及篩檢上，近幾年在產官學界的合作下獲得巨大進步，雖然針對晚期肝癌的藥物蓬勃發展，但最重要的第一步仍然是針對高風險族群進行良好的 *surveillance*.
- (三)肝臟科的訓練是否應該考慮接續成為消化系專科訓練後的次專科，與移植外科進行更為緊密的合作，為移植後患者提供更為良好的照護。
- (四)國家級研究單位可以考慮以大計畫的方式規劃整合臨床及基礎學者專家進行屬於臺灣各家醫院的 *consortium*.
- (五)此次進修除了了解到美國西北地區對於肝癌治療的概念以外，也有幸觀察到美國醫療系統。相對於臺灣醫院的人聲鼎沸，華大醫院的環境相當幽靜。患者在門診等待的空間較為寬敞。每一個國家都會發展出自己的醫療系統，爭執孰優孰劣並沒有太大的意義。但美式醫療的優點是多為轉介之病人，每位病人對於自己的問題有著一定程度的瞭解。臺灣的三級轉診制度在健保制度實施 20 多年以來可說原地踏步。臺灣在病患教育，保險給付制度等等大環境也有不少改善的空間。端看在上位者的方向以及全體國民的努力。