

出國報告(出國類別：考察)

胃部菌叢與 腸胃道細胞分化討論會

服務機關：衛生福利部臺南醫院

姓名職稱：鄭修琦副院長

派赴國家/地區：日本/東京

出國期間：2023年08月6日至2023年08月09日

報告日期：2023年08月21日

摘要

研究胃腸道微生態失調和微環境改變在胃癌發生過程的角色，以及開發連結微生物基因組群、代謝體學、內視鏡影像和微環境的人工智慧系統以預測胃癌的風險，將有助於發展胃癌的預測模型。由於日本在胃癌研究具世界領先地位，而日本大學後藤田卓志教授多年來在胃癌內視鏡治療的豐碩成果，本研究團隊與後藤田卓志教授合作申請 4 年期國科會計畫，並於 2020 年開始執行。此行目的為先以臺南醫院與成大醫院收案病人之初步研究成果報告，並討論在北里大學醫院收案對象、流程、檢體保存與傳送，胃和腸道微生物相的分析，以及討論內視鏡影像的收集、儲存、傳送，進而達成拓展國際視野，增加台灣與日本之交流之目的。

目 次

壹、背景-----	4
貳、目的-----	6
參、參加交流討論會過程-----	6
肆、參加交流討論會心得-----	17
伍、建議事項-----	17

壹、背景

幽門桿菌 (*Helicobacter pylori*) 感染是兒童或成人胃炎、消化性潰瘍和缺鐵性貧血的主要原因。幽門桿菌也是胃癌的第一類致癌物，而胃癌是世界上第六大常見癌症和第三大癌症死亡原因。近 80% 的胃癌與幽門桿菌相關；然而，只有 1%~4% 的感染者會進展成為胃癌。因此，宿主對胃炎和癌症的發生具有特殊的易感性。胃癌的發生，從慢性活動性胃炎開始、經由萎縮性胃炎(atrophic gastritis, AT)、胃黏膜腸化生(intestinal metaplasia, IM)、再生不良(dysplasia, DYS)，最後發展成為胃癌。因此，胃癌被認為是幽門桿菌胃炎發生之後的結果。我們研究團隊發現，胃體發炎指數(corpus-predominant gastritis, CGI) 可以辨別幽門桿菌感染者罹患胃癌的風險。然而，只有 70% 的病人在根除幽門桿菌後，其 CGI 會消退。此外，根除幽門桿菌後，解痙多肽表達化生(spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia, SPEM)、晚期萎縮性胃炎和胃黏膜腸化生無法消退。此外，萎縮性胃炎和胃黏膜腸化生病人有發生癌症的風險，發病率分別為每 1000 人年有 1.24 例和 3.38 例。重要的是，低度或高度再生不良或早期胃癌病人即使接受內視鏡胃黏膜切除術(EMR)或內視鏡黏膜下剝離術(ESD)，仍面臨胃癌的風險，異時性胃癌的發生率為每 1,000 人年有 14–29.9 病例數。這些都指出了「癌變田地」的概念，即胃黏膜感染幽門桿菌後，經長時間的發炎與發展，而具有癌變的可能，甚至達到即使經由幽門桿菌除菌治療，仍是不可逆轉的階段。因此，即使根除幽門桿菌或內視鏡下切除早期胃癌病灶後，病人仍然面臨癌症風險。我們認為胃微環境在這種「癌變田地」中發生了變化，因此，需要進一步研究這種「癌變田地」機制，意即在根除幽門桿菌後或再生不良經內視鏡切除或黏膜下剝離後，受試者仍然具有癌症潛力。

胃微生物相，除了幽門桿菌外，還包括放線菌門(*Actinobacteria*)、擬桿菌門(*Bacteroidetes*)、厚壁菌門(*Firmicutes*)和變形菌門(*Proteobacteria*)等主要菌門。胃微生物相在人類健康中的作用尚不清楚。在胃癌的預測中，有一種所謂的「group D」，也就是如果受試者同時罹患晚期胃萎縮和幽門桿菌陰性，則其罹患胃癌的風險最高。此類病人的幽門桿菌陰性暗示胃黏膜中可能存在「其他致癌物質」因而誘發癌症。在晚期萎縮性胃炎病人的胃中，不利細菌存活的條件喪失，進而改變胃內微環境，使幽門桿菌以外的

細菌在此種病的胃黏膜中定殖。過去的研究指出，胃黏膜腸化生和胃癌的病人出現胃黏膜生態失調，而使口炎消化鏈球菌(*Peptostreptococcus stomatis*)、侵肺戴阿李斯特菌(*Dialister pneumosintes*)、甜菜絲胞菌(*Slackia exigua*)、微小微單胞菌(*Parvimonas micra*)和咽喉炎鏈球菌(*Streptococcus anginosus*)與胃癌發生有關。因此，我們認為胃內微生物相與胃上皮細胞、基質細胞或免疫細胞相互作用，在胃「癌變田地」中扮演重要角色。

腸道微生物相分泌抗炎細胞因子/趨化因子、代謝物、抗菌成份和神經肽(neuropeptides)以產生影響宿主之全身效應。有些疾病或症候群與腸道微生物相的改變相關。幽門桿菌感染和胃萎縮不僅改變胃微生物相的多樣性和豐富度，還會引起腸道菌相失調，從而影響兒童或成人的代謝作用、營養狀況和免疫功能。我們團隊之前的研究發現在幽門桿菌感染兒童糞便中，雙歧桿菌與大腸桿菌的比例較未感染幽門桿菌者低。因此，幽門桿菌感染或相關胃萎縮可能會改變胃或腸道微生物相，而胃或腸道的這種微生物相改變可能會引發免疫反應，最終導致慢性和持續性胃炎。然而，有關這種改變的臨床意義或機制並未完全釐清。因此我們提出假設，幽門桿菌感染後相關的胃或腸道生態失調會與胃或腸道上皮，或是與免疫細胞相互作用，改變宿主黏膜或全身免疫的恆定，最終導致胃炎和癌前病變持續進行。因此，研究幽門桿菌感染後相關的胃或腸道生態失調在胃癌發生中的機制是很重要的。

高解析之窄頻成像(narrow-band imaging, NBI)內視鏡因其可用性和侵入性較小而被用作為篩檢有胃癌風險病人的第一線工具。NBI已被證明可以準確診斷胃黏膜發炎、萎縮和腸化生。然而，在之前的研究中，胃黏膜腸化生的內視鏡診斷和組織學診斷之間的一致性較差，因為胃黏膜腸化生病變有幾種不同的內視鏡表現。因此，要診斷癌前病變的黃金標準仍然是胃的切片後以病理判讀。此外，準確地在病灶上切片來診斷再生不良(DYS)是一個臨床挑戰，需要先進的技術來克服這些內視鏡的局限性。因此，開發和驗證一種新型電腦輔助診斷系統來實時自動檢測胃癌前期病變非常重要。

人工智慧(artificial intelligence, AI)系統可以幫助內視鏡對胃癌前病變的嚴重程度進行分級，這可協助臨床醫生和病人來診斷疾病嚴重度。原因是因為對胃癌前病變的嚴重程度進行分級需要在不同的胃部位進行至少五個的切片，並且需要一位經驗豐富的病理科醫師願意根據更新版的雪梨分類系統(Updated Sydney System)判讀如此多的病理玻片。

高解析率和高對比度的內視鏡成像的最新進展使這一想法成為可能。研究發現窄頻成像能夠在內視鏡檢查期間準確識別胃黏膜腸化生，並對其嚴重程度進行分級。然而，要判讀這種內視鏡分級評分，需要大量地培訓醫師，即使如此，不同觀察者間的分歧仍然很大，超過 7%。因此，具有高圖像識別能力的 AI 系統將有助於胃癌前病變的診斷和分級，不僅限於胃黏膜腸化生，還包括解痙多肽表達化生(SPEM)、萎縮性胃炎和再生不良。

預測胃癌前病變進展的深度機器學習(deep machine learning)可以幫助選擇癌症風險較高的受試者接受監測內視鏡檢查並辨識早期癌症。這樣的策略將有助於降低胃癌的死亡率。為此，之前已發表的文獻發展了胃癌預測模型，利用人口統計數據，包括年齡、性別、體重指數、家族史、飲食、是否偏好高鹽、飲酒、吸煙和身體活動，以及內視鏡檢查結果和幽門桿菌狀態。然而，以前的模型不包括微生物菌相。因此，在這項研究資助中，我們提出深度機器學習方法可以對一般人群的胃癌風險進行分類，並根據人口統計數據、內視鏡檢查結果和微生物菌向概況建立胃癌預測模型。

貳、目的

此次參加交流討論會，期能達成下列目的：

- 一、 臺南醫院與成大醫院收案病人之初步研究成果報告。
- 二、 討論收案對象、流程、檢體保存與傳送，胃和腸道微生物相的分析。
- 三、 討論內視鏡影像的收集、儲存、傳送。
- 四、 拓展國際視野，增加台灣與日本之交流。

參、參加交流討論會過程

一、 會前會

2023年8月7日 09:10-11:30, 鄭修琦醫師與黃春融教授就隔天要在北里大學醫院討論的內容，做會議之前的準備。準備與北里大學草野央主任團隊討論的內容如下

(一) 胃與糞便檢體的收集、儲存、運送。

預計收入病人的條件，胃檢體和糞便檢體的收集方式，微生物相分析的方法，會在隔天與草野央主任團隊確認。

(二) 內視鏡影像的收集、儲存、傳送。

預計蒐集與 Endoscopic grading of gastric IM (EGGIM)診斷相同部位之內視鏡 NBI 與 LCI 影像 5 張，其餘部位測試影像 7 張，用以進行弱監督式人工智慧模型 IM 診斷訓練與測試用。並以每位病人為單位建立資料夾儲存內視鏡影像與病人 Biopsy 結果，再透過網路指定帳號由日本傳遞檔案至台灣。

二、正式會議

2023年8月8日 14:10, 在北里大學醫院(圖一)三樓的討論室, 在與後藤田卓志教授與草野央主任寒暄後, 開始會議。



圖一、北里大學醫院

首先由臺南醫院鄭修琦醫師就自 2020 年 4 月開始執行的國科會微生物相計畫, 在臺南醫院與成大醫院收案病人之初步成果報告(圖二), 報告後進入綜合討論(圖三)。



圖二、國科會微生物相計畫之初步成果報告

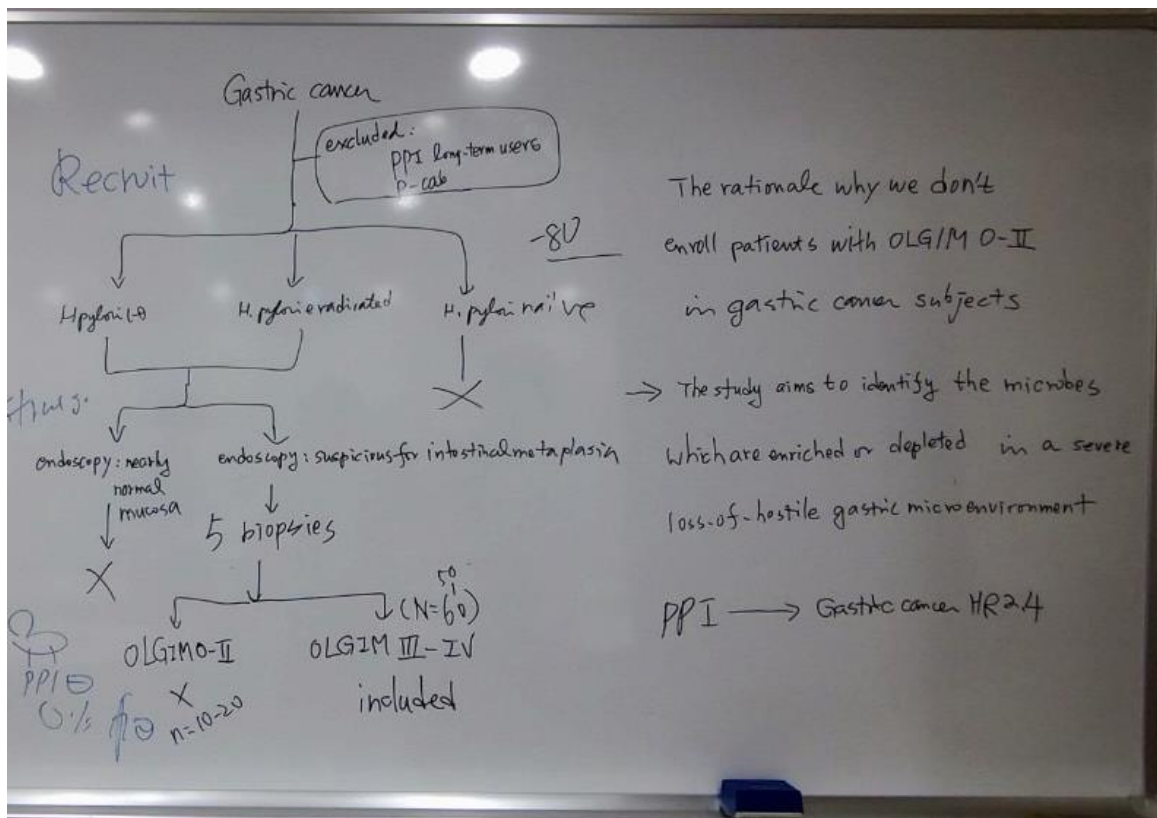


圖三、綜合討論，參與者包括鄭修琦醫師、黃春融教授、後藤田卓志教授、草野央主任、北里大學醫院胃腸科醫師、實驗室助理

討論內容包括收案對象、排除對象，是否在胃共五處位置進行切片、兩國病理科醫師判讀比較、微菌相的分析、胃微生物檢體收取方式、抽血檢測抑癌基因變化與胃蛋白酶原 I/II 比值、內視鏡影像的人工智慧偵測與診斷

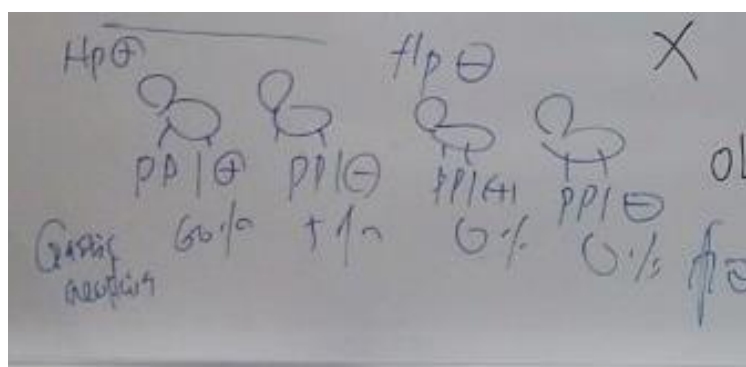
(一) 收案對象：

1. 本計畫規劃在日本收入早期胃癌之病人。早期胃癌有三種，幽門桿菌仍感染者(*H. pylori*-infected gastric cancer)，幽門桿菌已經除菌者(*H. pylori*-eradicated gastric cancer)，和沒有幽門桿菌者(*H. pylori*-naïve gastric cancer)。由於沒有幽門桿菌者(*H. pylori*-naïve gastric cancer)之引發胃癌機轉與另兩種病人不同，因此排除沒有幽門桿菌者(*H. pylori*-naïve gastric cancer)。
2. 而幽門桿菌仍感染者(*H. pylori*-infected gastric cancer)，幽門桿菌已經除菌者(*H. pylori*-eradicated gastric cancer)兩種病人，如果內視鏡下是正常的黏膜，這種病人將被排除。
3. 因此收入對象確認是為幽門桿菌仍感染者(*H. pylori*-infected gastric cancer)，幽門桿菌已經除菌者(*H. pylori*-eradicated gastric cancer)。每位病人皆進行胃共五處位置切片，以評估 OLGIM 分期是屬於早期之第一到二期，或是進展期之第三和四期。
4. 收案數維持原訂之 70 人，預估多數(約 50 至 60 人)是第三和四期(圖四)。

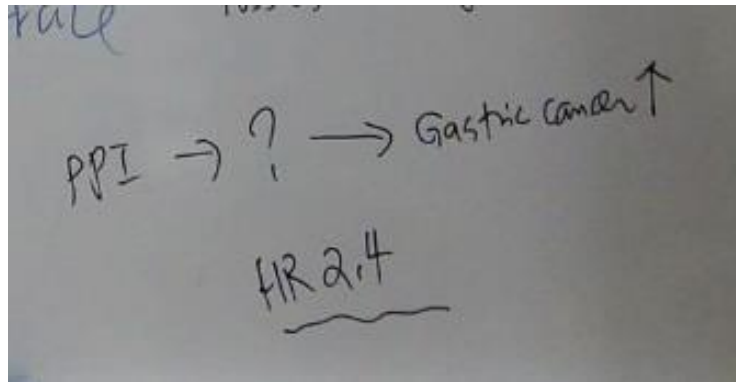


圖四、收案對象與流程

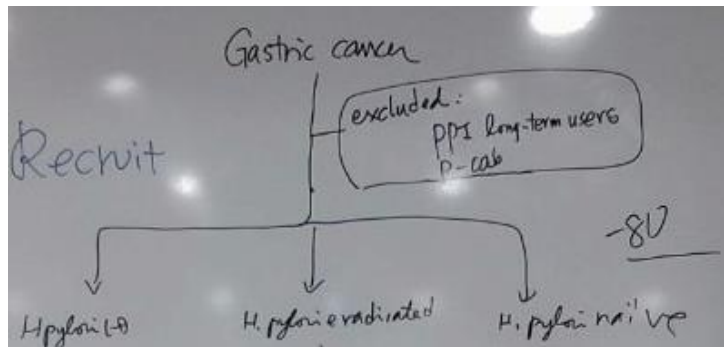
(二) 排除對象：因為在小鼠實驗發現，幽門桿菌有無感染小鼠，再給予與不給予氫離子幫浦抑制劑 PPI，之後發生胃腫瘤 gastric neoplasia 的機會，分別是幽門桿菌感染且加 PPI 的 60%，幽門桿菌感染而沒有 PPI 的 5%，沒有幽門桿菌感染且加 PPI 的 0%，沒有幽門桿菌感染而沒有 PPI 的 0% (圖五)。此外，最近發表於韓國的論文也發現，長期服用 PPI 的病人，胃癌風險 hazard ratio 為 2.4 (圖六)。這結果顯示長期服用 PPI 的病人，可能增加胃癌罹癌風險，這樣的病人將被排除。此外，服用 potassium channel blocker (P-cab) 也因會改變胃中 pH 值而被排除(圖七)。



圖五、實驗小鼠有無幽門桿菌感染與給予氫離子幫浦抑制劑後，發生胃腫瘤 gastric neoplasia 之實驗結果

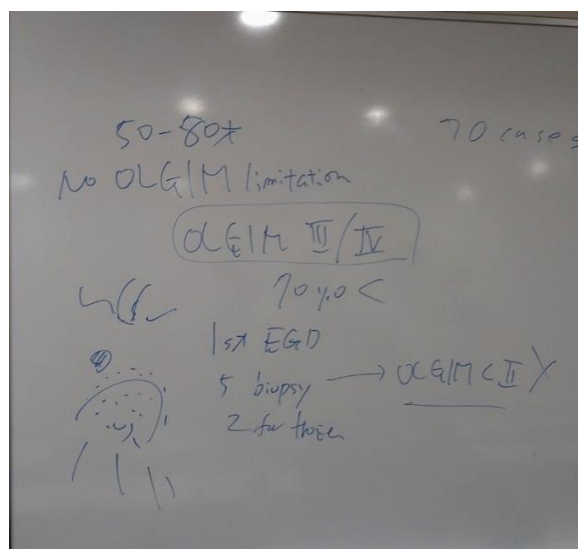


圖六、長期服用 PPI 的病人，胃癌風險 hazard ratio 為 2.4



圖七、排除長期服用 PPI 或是服用 potassium channel blocker (P-cab) 的病人

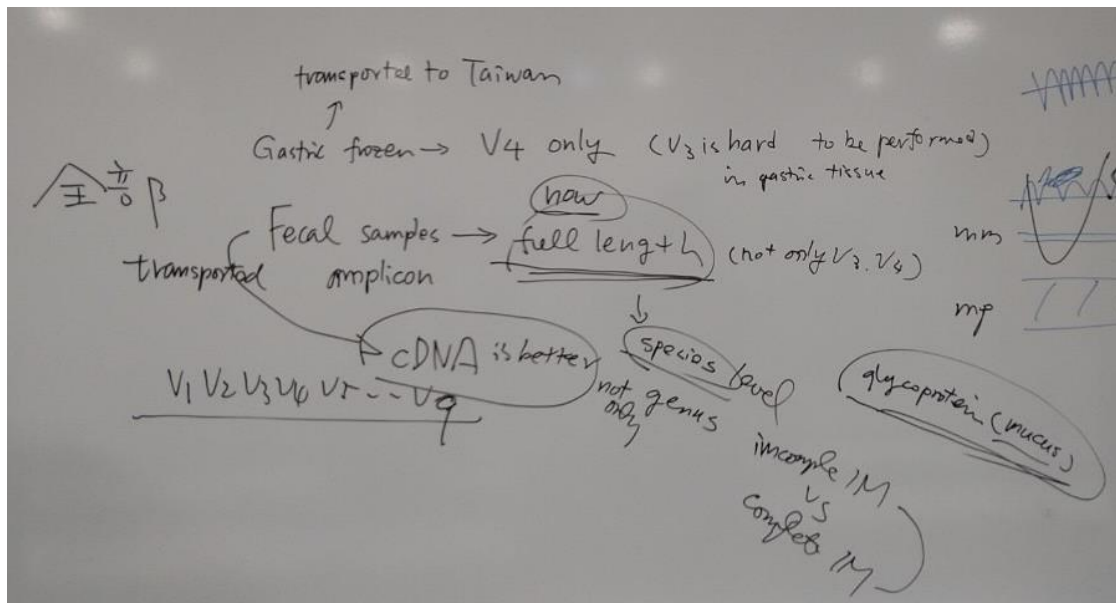
(三) 是否在胃共五處位置進行切片：在癌前病變嚴重程度的分期，採用 OLGIM (operative link on gastric intestinal metaplasia assessment) 系統。而評估此系統，需要在胃共五處位置進行切片進行病理分析，加上兩片做胃微菌相的研究。對此，草野央主任擔心切片位置過多，增加出血併發症，不過後藤田教授表示，在胃共五處位置切片是目前國際標準作法，是評估病人癌前病變嚴重程度之重要方法，若屬於 OLGIM 第三和四期之病人，將建議病人規則追蹤胃鏡，也是對病人有利(圖八)。



圖八、在胃共五處位置進行切片，以 OLGIM (operative link on gastric

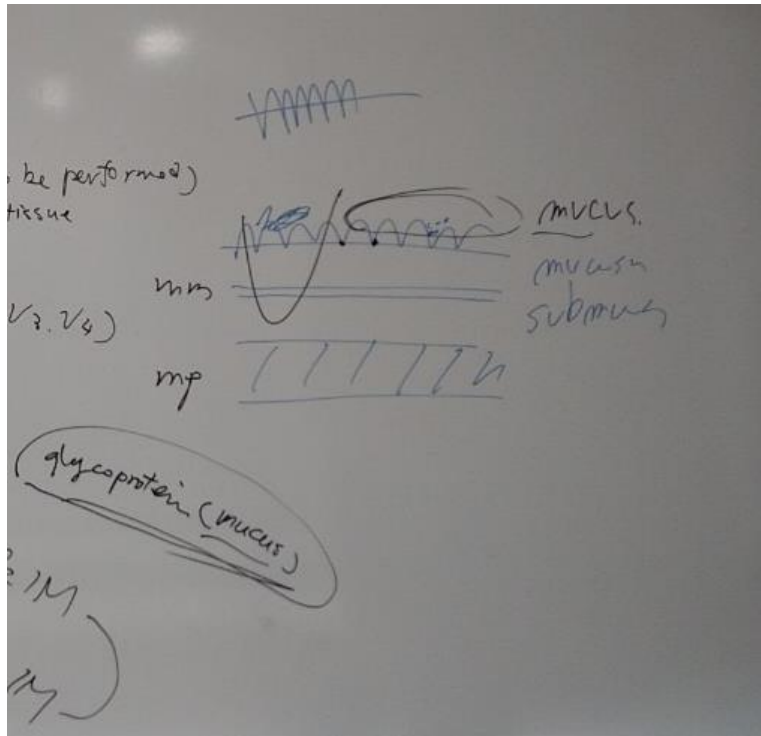
intestinal metaplasia assessment)系統，加上兩片做胃微生物相的研究。

- (四) 兩國病理科醫師判讀比較：後藤田教授表示，在他們與新加坡合作研究之經驗，日本病理科醫師對胃癌前病變有過度診斷之傾向，如在日本診斷為 OLGIM 第三和四期之病人，新加坡病理科醫師重新判讀後，認為是 OLGIM 第二期，因此後藤田教授提議，可以成大團隊的病理科醫師來北里大學醫院，隨機選定幾位收案病人之病理，再重閱一次，以比較兩國病理科醫師判讀是否有差異。
- (五) 微生物相的分析：草野央主任之研究助理有執行過糞便微生物 V3-V4 PCR 後 amplicon 分析之經驗，但胃檢體之微生物相分析並無相關經驗。考量現在糞便微生物以全長 full length 分析，以及胃檢體之微生物豐度較糞便低，不容易執行菌相分析，決定全部檢體由成大醫院幽門桿菌研究團隊執行(圖九)。



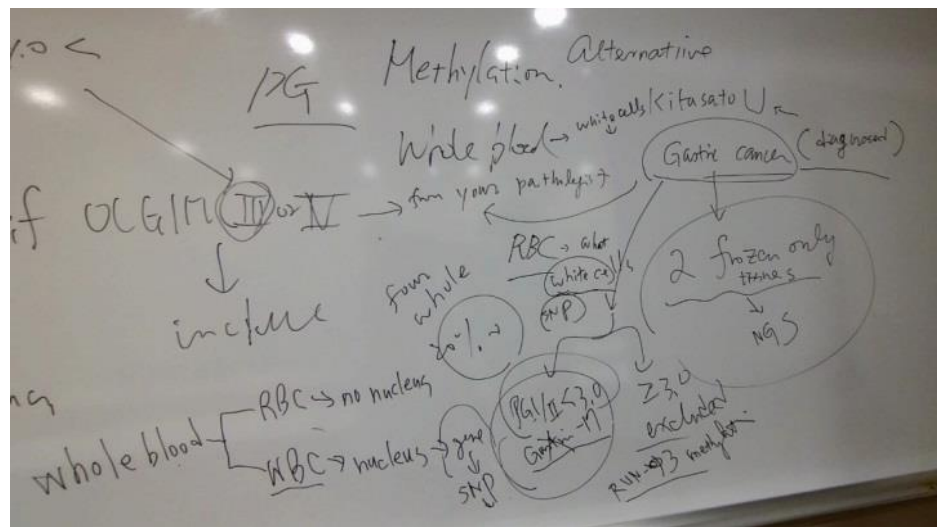
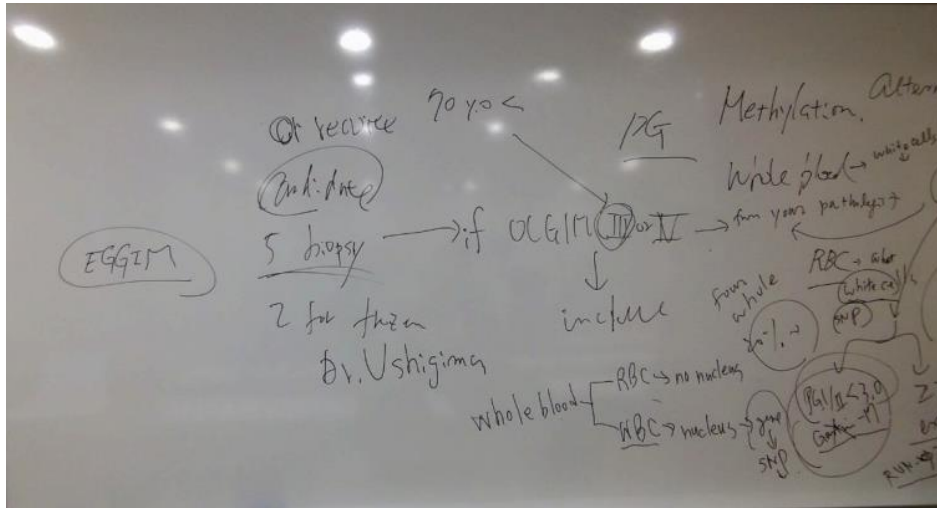
圖九、微生物相的分析，決定全部檢體由成大醫院幽門桿菌研究團隊執行

- (六) 胃微生物檢體收取方式：胃的微生物是位於黏液 mucus，和靠近上皮細胞 epithelial cells 之 mucus 為主，但是以胃切片僅能分析靠近上皮細胞 epithelial cells 之胃微菌，是否足以代表為胃的微生物相？因此可以 brush 方式取檢體，得到在黏液內的胃微生物(圖十)。但是考量目前收案方式是以胃切片取得檢體，為維持收案方式一致性，仍以胃切片來取檢體。



圖十、胃的微生物是位於黏液 mucus，和靠近上皮細胞 epithelial cells 之 mucus 為主，可以 brush 方式取檢體，得到在黏液內的胃微生物

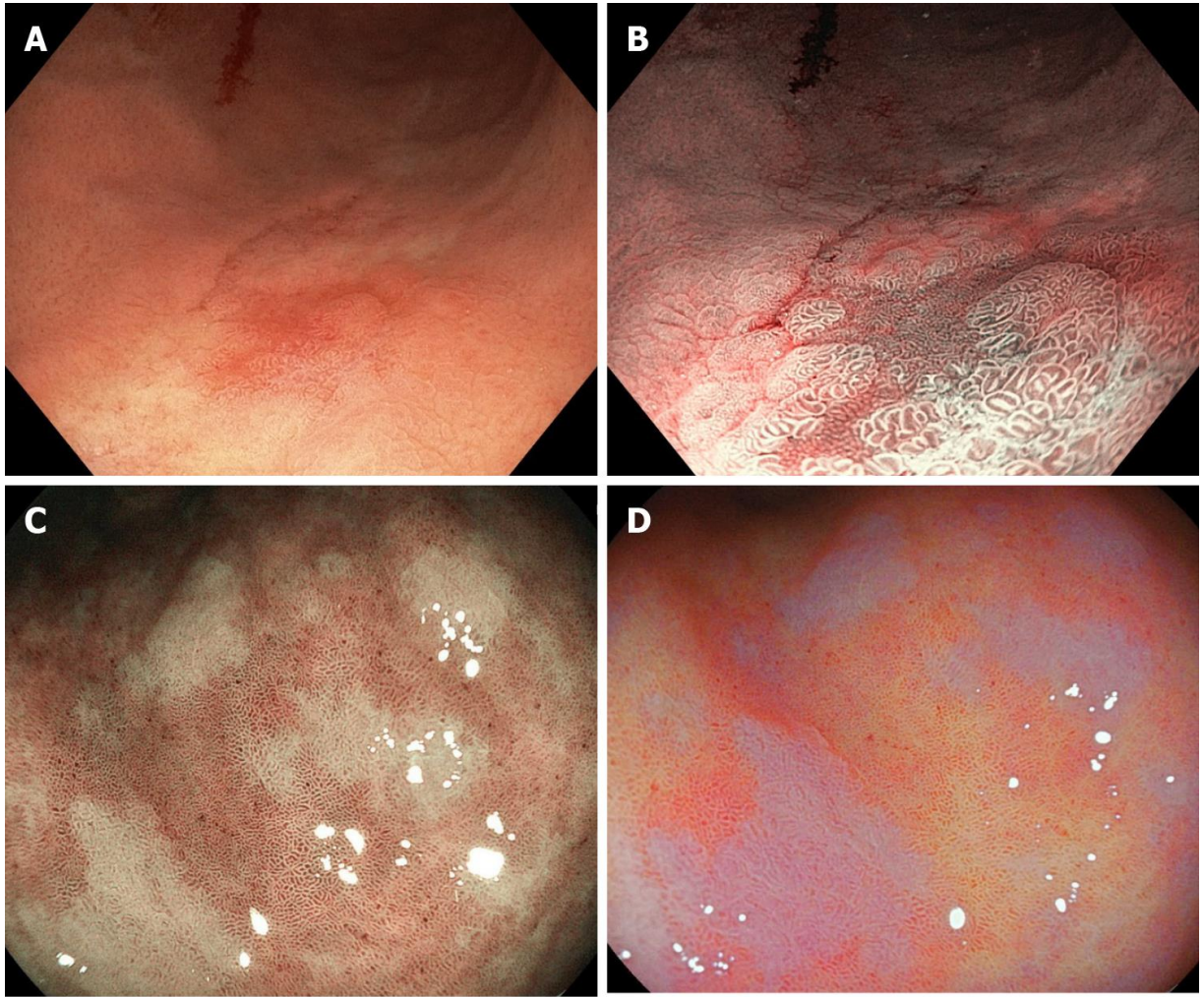
- (七) 抽血檢測抑癌基因變化與胃蛋白酶原 I/II 比值：討論在收案時，多抽一管血做抑癌基因的甲基化(the methylation of tumor suppressor gene)或是單核苷酸多型性(single-nucleotide polymorphism, SNP)，另一管檢測病人胃蛋白酶原 I/II 比值(pepsinogen I/II ratio)。參考資料為 Ushijima 之論文，包括 Ushijima T. Detection and interpretation of altered methylation patterns in cancer cells. Nat Rev Cancer 2005; 5:223-231 和 Maeda M, et al. High impact of methylation accumulation on metachronous gastric cancer: 5-year follow-up of a multicentre prospective cohort study. Gut 2017; 66: 1721-1723。



圖十一、抽血檢測抑癌基因的甲基化或單核苷酸多型性(single-nucleotide polymorphism, SNP) 和 pepsinogen I/II ratio

(八) 內視鏡影像的人工智慧偵測與診斷：

1. 黃春融教授報告了 gastric intestinal metaplasia, common bile duct stone, pathological pictures 的 AI 人工智慧偵測與診斷。後藤田教授分享使用 Fujifilm 內視鏡的經驗。Fujifilm 內視鏡有三種模式，white light (WL)，blue light imaging (BLI)，linked color imaging (LCI)。而胃黏膜腸化生 gastric intestinal metaplasia 在 LCI 下會呈現紫色(圖十二 D)。

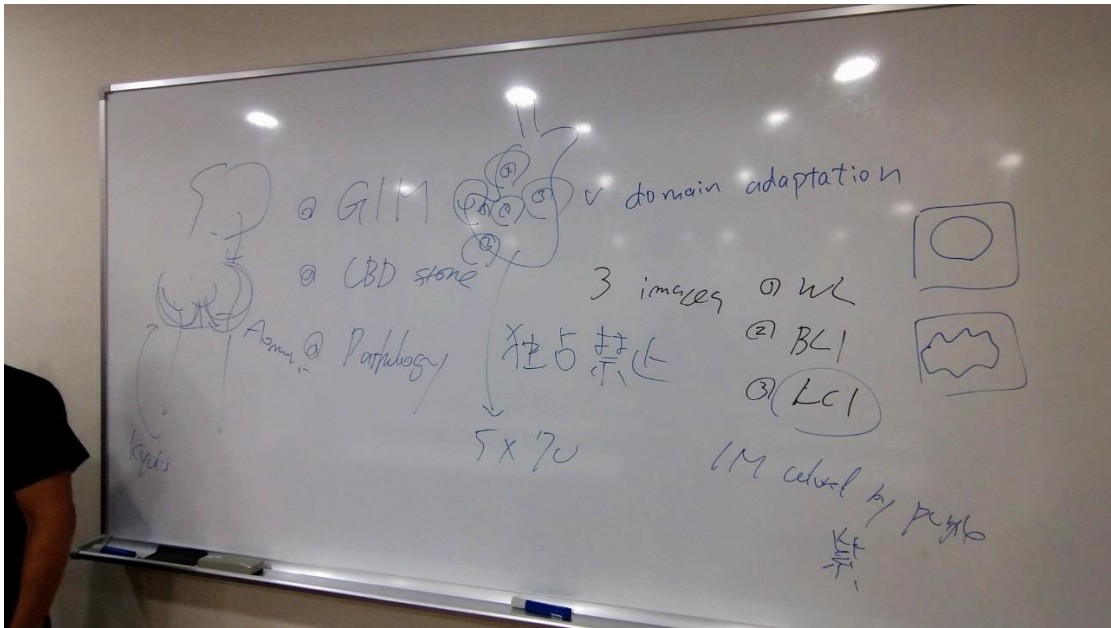


DOI: 10.37126/aige.v4.i1.1 Copyright ©The Author(s) 2023.

圖十二、Endoscopic images of gastric intestinal metaplasia. A: Magnified white light imaging; B: Narrow-band imaging; C: Blue laser imaging; D: Linked color imaging.

Panarese A, Saito Y, Zagari RM. Kyoto classification of gastritis, virtual chromoendoscopy and artificial intelligence: Where are we going? What do we need? *Artif Intell Gastrointest Endosc* 2023; 4(1): 1-11 [DOI: [10.37126/aige.v4.i1.1](https://doi.org/10.37126/aige.v4.i1.1)]

- 後藤田教授說，目前在日本，並未有一家內視鏡公司的 AI 偵測與診斷系統有取得日本 FDA 的認證。其原因是因為這些內視鏡公司開發的 AI 偵測與診斷系統僅能在自家公司的內視鏡系統上運作，不能在其他公司的系統上運行，因此違反日本法律之「獨占禁止」。若能開發出能應用在兩家以上的內視鏡系統的 AI 偵測與診斷系統，才能克服「獨占禁止」。黃春融教授指出，目前我們團隊開發的內視鏡影像的人工智慧偵測與診斷系統，是以 Olympus 內視鏡影像所開發的，但可以 domain adaptation，可以嘗試應用在另一家內視鏡系統，如 Fujifilm 內視鏡影像。後藤田教授建議，可以分析日本和台灣的內視鏡影像在兩系統之比較(圖十三)。



圖十三、內視鏡影像的人工智慧偵測與診斷

(九) 胃癌的風險在不同地區，有不同的風險。在日本東北地區青森縣，西邊的居民多數來自京都，但東邊的居民多數來自北海道，而以青森縣西邊的胃癌發生率高於青森縣東邊，顯示不同民族，來自京都的是大和民族，而來自北海道的是愛奴族，或是飲食習慣不同，西邊的住民飲食較鹹(圖十三)。

(一〇) 最後，來張大合照(圖十四)，會議在當日，2023年8月8日 17:00 結束。



圖十四、大合照。左起後藤田卓志教授、黃春融教授、草野央主任、鄭修琦教授、鄭羽月助理、北里大學醫院胃腸科醫師

(一一) 大合照後，由北里大學醫院胃腸科醫師帶領，參訪北里大學醫院內視鏡室



圖十五、參訪北里大學醫院內視鏡室

三、 會後檢討

2023 年 8 月 9 日 07:00–08:00, 鄭修琦醫師與黃春融教授就前一天在北里大學醫院討論的結果，做會議之總整理。

- (一) 確認收入病人的條件，為幽門桿菌仍感染者(*H. pylori*-infected gastric cancer)，幽門桿菌已經除菌者(*H. pylori*-eradicated gastric cancer)。每位病人皆進行胃共五處位置切片，以評估 OLGIM 分期是屬於早期之第一到二期，或是進展期之第三和四期。
- (二) 收案對象當達到 30 人以上，即可開始分析胃和腸的微生物相。
- (三) 胃與糞便檢體在北里大學醫院收集後，先以-80 度 C 儲存於北里大學醫院實驗室，之後由成大醫院團隊來取檢體，送回成大。微生物相分析的方法，以成大目前的方法來進行。
- (四) 內視鏡影像與病人 Biopsy 結果收集後，再透過網路指定帳號由日本傳遞檔案至台灣。

肆、參加交流討論會心得

本次職與 1 位成功大學教授參加北里大學醫院胃腸部的交流討論會，會場安排在神奈川北里大學醫院的討論室。討論時具體感到日本方面在研究上的嚴謹，對每一項細節的要求，以及日本在人體試驗申請時的嚴格要求。

此次討論會最重要的收穫是確認收案對象與流程，補足早期胃癌在臺南醫院和成大醫院病人數較少的問題。更進一步討論到胃檢體，糞便檢體，與內視鏡影像的收集，傳送方式，整體而言，成果具體。這也是執行國科會微生物相計畫本該在計畫一開始就要面對面討論的計劃，因為 COVID-19 疫情延宕至三年後才得以執行之成果。

伍、建議事項

此次與北里大學醫院交流時，談到現在日本的醫院，採用內視鏡影像系統，除了原本的 Olympus 以外，逐漸地也採用 Fujifilm 系統，占比已到約 50% 比 50% 了。而後藤田教授本身已經完全使用 Fujifilm 系統，原因是上述 linked color imaging (LCI) 在胃癌與胃癌前病變診斷的能力已經超越 Olympus 的窄頻成像 (narrow-band imaging, NBI) 系統。

之前本院要採購胃鏡、大腸鏡、主機是透過臺中醫院舉辦的部立醫院聯標，當時即由 Olympus 和 Fujifilm 兩家公司競標。不過由於兩家之胃鏡、大腸鏡並不能於另一家的主機系統上運作，因此除了有相當的預算同時採購 4-6 支胃鏡、2-3 支大腸鏡和 1 台主機，否則在預算限制下，僅採購 1 支胃鏡、1 支大腸鏡和 1 台主機，實務上很難在臺南醫院內執行鏡檢業務。後續有機會採購新的胃鏡和大腸鏡，若 Fujifilm 公司可以租借其他不足的胃鏡和大腸鏡主機，就有可能可以使用第二家公司的內視鏡系統。有了兩家內視鏡系統，爾後在採購胃鏡和大腸鏡，亦會較有議價空間。