

出國報告（出國類別：進修）

肝癌的實驗基因療法與急性肝損傷 後的修復再生

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名：蕭智陽

派赴國家：美國

出國期間：111年9月1日至112年8月31日

報告日期：112年10月16日

摘要

肝癌一直是我國最盛行的疾病與癌症死因，對國人的健康影響甚鉅。近年來肝癌的治療突飛猛進，也有許多新的治療方法與技術問世。職奉准於 2022 年 9 月赴美進修一年，期間於美國加州大學舊金山分校（UCSF）醫學中心以訪問學者身分參訪學習。UCSF 是美國肝癌治療及肝臟移植的一流重鎮，臨床及學術成就傲人，本人在進修期間有幸於其臨床服務端與實驗室端觀摩學習、參與基礎研究，深感幸運並獲益匪淺。提出心得感想與建議，希望能對我國醫學的進步與發展能有所助益。此外出國進修一年期間，也給予我自我沉澱並專心學習的機會，在生活、文化及職場上所受到的刺激，都對我的生涯規劃與未來方向有深遠的影響。

目次

摘要-----	1
目次-----	2
壹、目的-----	3
貳、過程-----	5
參、心得-----	12
肆、建議事項-----	13

壹、目的

肝癌在臺灣對國人的生命健康一直是個極大的威脅，其發生與慢性 B 型及 C 型肝炎病患之感染有密切關係。根據衛生署統計，近年來肝癌仍然居於全國十大癌症死亡原因的第二名，估計臺灣地區每年約有八千人因肝癌去世。許多肝癌患者為四、五十歲以上男性，往往是家庭中的重要支柱，社會的中堅分子，若因肝癌去世對家庭社會的影響非常大。

肝癌治療最近有許多突破性的發展，標靶藥物的突破合併免疫治療的發展，大幅改寫了肝癌在國際上的治療準則，許多藥物的臨床試驗也如雨後春筍般興盛，光是本院目前對於晚期肝癌治療的藥物臨床試驗案，已在進行中的藥物或治療就多達十五種以上。肝癌的治療本來就具備十分多樣性，包括手術切除、局部消融、肝動脈栓塞、肝動脈化療、體內放射治療、標靶藥物、及免疫治療等等。多科團隊的療法介入與合併各種多樣性治療，是目前治療晚期肝癌患者的共識。免疫療法是近年癌症療法的新主流，儘管有臨床上已有不少試驗在進行，許多背後的理論與機制仍在持續探索與建立，對免疫學的基礎研究做深入的認識，有助於開發與突破此一領域的現狀。

此外，急性肝損傷也是許多患者面臨的問題。急性肝損傷是指患者在沒有慢性肝臟疾病的情形下，由於某種原因導致肝細胞短時間內發生大量損傷。臨床上輕症的表現為血液中肝臟酵素與膽紅素升高，患者的肝臟還能保持主要功能而正常運行；然而嚴重者卻可能發生肝衰竭、凝血功能障礙、肝腦病變等威脅生命之情形。造成急性肝損傷的常見原因有急性病毒性肝炎、低血壓或休克、肝臟撕裂傷或血管損傷、膽管阻塞、及藥物傷害等等。近年來 OCS (organ care system) 器官護理系統技術有突破發展，產品化的器官灌流設備剛於 2022 年通過美國食品藥物管理局 FDA 核准，並開始於美國及部分歐洲國家的臨床醫療中使用，此新技術能保存捐贈器官的新鮮度，減少器官再灌流所造成的傷害，並擴大器官捐贈的使用範圍。目前國內尚未引進此技術，並且對此設備的實務經驗與技術了解十

分匱乏。

本人於美國加州大學舊金山分校醫學中心肝膽外科及肝臟移植外科進修一年，藉由臨床端與實驗室端的學習機會，了解肝癌在外科醫師所帶領的免疫實驗室中所進行的相關基礎研究，以及認識 OCS(organ care system)器官護理系統技術的理論，與並學習其應用於臨床醫療的實際運作。

貳、過程

一、UCSF 醫學中心臨床觀摩

UCSF 醫學中心大約 900 床，其肝膽移植外科是美國歷史悠久的醫學重鎮。我所進修的部門是屬於外科部裡面的移植外科，主要位於 Parnassus 校區。UCSF 外科最有名的是全世界第一位做肝臟移植手術的女外科醫師 Dr. Nancy Ascher，她跟她先生 Dr. John Roberts 是移植醫學界有名的夫妻檔，兩人先後擔任 UCSF 的 UCSF 外科主任，目前皆仍活躍於臨床，每週一固定主刀 UCSF 的活體肝臟移植手術。此外，移植領域第一名的期刊 American Journal of Transplantation 的現任主編 Dr. Sandy Feng，目前也是 UCSF 移植外科的主治醫師兼副主任。

UCSF 每年大約執行 200 例肝臟移植手術，其中活體親屬捐肝大約 50 例。移植部門官方接待我的教授是 Dr. Garrett Roll，他是一位年輕的副教授，研究專長是器官灌流技術的臨床試驗，協助安排我在臨床方面的觀摩與學習，以及認識 OCS 器官保存系統相關的理論與實務。在這裡我觀摩或參與了臨床團隊的手術、加護病房與普通病房查房、與各式各樣的團隊會議，包括：每日的巡房前報告、活體肝移植配對會議、肝癌多科團隊治療會議、肝移植適應症會議、死亡與併發症(M&M)會議、醫療品質會議、出院規劃討論會議等等。因醫療法規的限制，在開刀房裡我沒有實際參與病人手術而僅能觀摩，不過當外面的醫院有瀕死的器官捐贈者出現時，我被允許陪同值班的 transplant fellow 外出，刷手上手術臺協助摘取器官過程。這種的任務的執行經常是在夜晚或半夜，但臺灣由於大愛捐贈者缺乏，執行器官摘取的機會相對較少，因此我只要收到 fellow 的簡訊通知邀請，總是排除萬難來者不拒，馬上回” Of course, I would be happy to help” 前往。甚至在除夕夜的那天，我才煮好年夜晚飯，又收到通知請我一起去摘取器官，於是我第一次與家人在異鄉的除夕夜，竟然就在前往洛杉磯的小飛機上度過

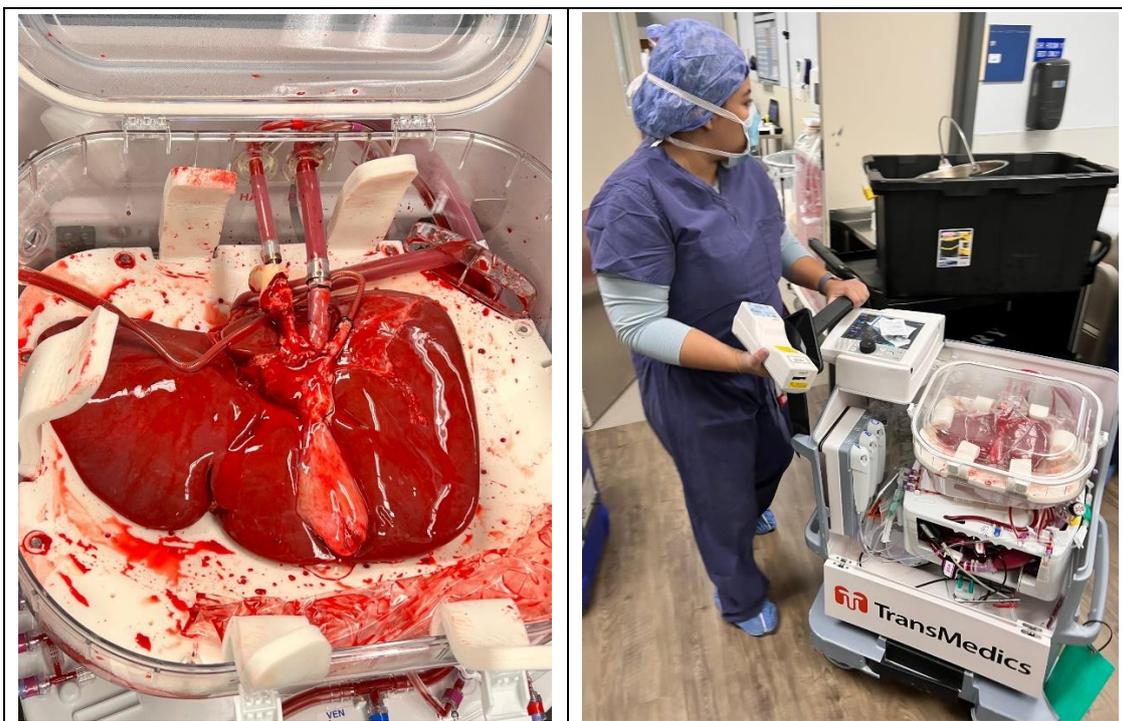
了。然而這一年得到許多練習器官摘取手術的機會與經驗，並且與 UCSF 四位優秀的移植 fellow 建立起深厚的友誼，也是進修期間的一大收穫。

二、Organ care system (OCS) 器官護理系統技術

器官護理系統(OCS)是一種新的醫療技術，由 TransMedics 公司製造生產，於 2022 年才剛通過美國 FDA 核准而應用於臨床醫療，目前主要應用於心臟、肝臟、肺臟等移植手術前的器官運送與保存。在傳統的器官移植過程中，從捐獻者身上取出的器官通常會被放入冰桶中保存，然後快速運送到接收者所在的醫院。然而，這種方法隨者時間過去會對器官會造成損傷，因此只能保持幾個小時的器官可用性(以肝臟來說，一般公認是八小時)。OCS 技術的發明改變了這種狀況。它可以模擬器官在人體生理狀態下的環境，使器官可以在移植到患者身上之前，以功能正常的狀態保持活性。這種技術可以大幅延長被摘取下來的器官在等候移植的時間，此外，對於健康狀態較差的捐贈者(如老年人、脂肪肝患者)而言，這些邊緣器官(marginal donor/graft)可藉由 OCS 的技術來保存器官的新鮮度，甚至在器官保存的過程中，可使用營養與藥物來調節與治療器官的狀態。

用比較容易理解的概念來比喻，OCS 系統就像是器官植體(graft)的體外循環機(類似葉克膜 ECMO 機器)，當移植外科醫師把一個肝臟從捐贈者身上摘取下來後，目前傳統的標準處理程序是放入攝氏四度的器官保存液作靜態冷卻保存，稱為 Static Cold Storage (SCS)。反之，若使用 OCS 系統的新技術，會將管路連接上摘取下的器官植體(graft)的血管，再以接近體溫的新鮮氧和血液注入循環，形成模擬人體生理環境的灌流系統，到移植到患者體內前器官便可以忍受較長的保存時間，這樣的保存方式稱為 Normothermic Machine Perfusion (NMP)。由於器官保存過程接近人體的生理狀態，這樣的 Normothermic Machine Perfusion (NMP)器官保存方式已被最近的臨床試驗研究證實比傳統的 Static Cold Storage (SCS)具備許多優點，包括器官保存的新鮮度以及移植後的手術預

後等等。當然這個做法目前最大的缺點是費用高昂，以肝臟為例，採用 OCS 系統的花費光是人事成本與耗材一次就高達七萬多美元，因此目前在美國使用 OCS 的適應症主要縮限於循環死後器官捐贈(Donation after Circulatory Death, DCD)，以及身體健康狀態不佳(如老年、休克)的捐贈者或品質不佳(如嚴重脂肪肝)的邊緣器官(marginal donor / graft)；腦死捐贈者(Donation after Brain Death, DBD)的健康器官多數仍採用傳統的 Static Cold Storage (SCS)方式保存運送。



進修期間，利用平日擔任助手與移植 fellow 外出至他院摘取器官的機會，本人實際參與了許多次使用 OCS 系統保存器官的任務執行。器官摘取下來後，使用三條拋棄式的塑膠管線，將其一端連接上肝臟的血管(動脈、門靜脈、肝靜脈)，另一端連接上 OCS 的管路，系統開始運作後就會讓肝臟可以在體外得到血液循環，OCS 設備擁有氧合器提供血氧並移除二氧化碳等廢物，本身除了可以即時監控血壓、血流量、血氧濃度外，還可以隨時從管路給予營養、電解質補充、藥物、或抽血檢驗。OCS 設備本身比一台超市的推車還小，因此可以被我們抬上休旅車後行李廂或是小型飛機的客艙，直接跟我們一起被帶回到 UCSF 醫學中心。運送的

過程中會有一名技術員隨時監控手上的數據監視器，每隔一小段時間就抽血檢查包括血氧、電解質、乳酸等數據，以了解器官的及時灌流狀態與新鮮程度。曾經有一次監控數據發現有問題，懷疑是管路扭結 (kinking) 導致，我跟另一位醫師甚至需要在飛機上戴上無菌手套，把機器打開來調整管線。

整體而言，由於國內等候器官移植者多、捐贈者卻缺乏，若能引進這套系統，勢必可顯著提升 marginal donor 的器官可用性，有助於移植醫學的臨床發展，我認為應盡快引進國內使用，可望造福眾多患者。

三、Gardner Lab 免疫實驗室的基礎研究

在臨床端熟悉環境後，我也分配時間到 Gardner Lab 實驗室學習。該實驗室的主持人是 Dr. James Gardner，是一位年輕的外科助理教授，平常研究工作佔 90%、臨床工作只佔 10%，是一位致力於免疫基礎研究的醫師科學家。我在醫院開刀房觀摩腎臟移植手術時結識 Dr. James Gardner，他不但邀請我去他的實驗室學習，還熱心提供我他在醫院內空著沒使用的研究室，當作我在 UCSF 一整年期間休息的空間跟研究室。Dr. James Gardner 雖然是年輕的外科助理教授，但研究十分傑出，在我進修期間他正好獲頒 Pew Scholar in the Biomedical Sciences 的傑出榮譽，他是該獎項創立近 40 年歷史以來，第一位獲獎的外科醫師。他的實驗室成員包含博後、MD/PhD 博士生、生科博士生、助理及技術員等，總共十幾位成員。

人體的免疫系統是一個複雜的工具，可以預防感染與癌症的發生，並調節人體的生理運作。但這套系統必須精心調控，以容忍和支持健康的組織，同時抵抗和清除侵犯的病原體和惡性病變。系統的失調會導致自體免疫性疾病，如第一型糖尿病；而系統的 tolerance 則可以防止器官移植後的排斥發生。然而，系統如果被癌細胞利用，就可能躲過正常生理機制的監測而導致癌症的生長和擴散。

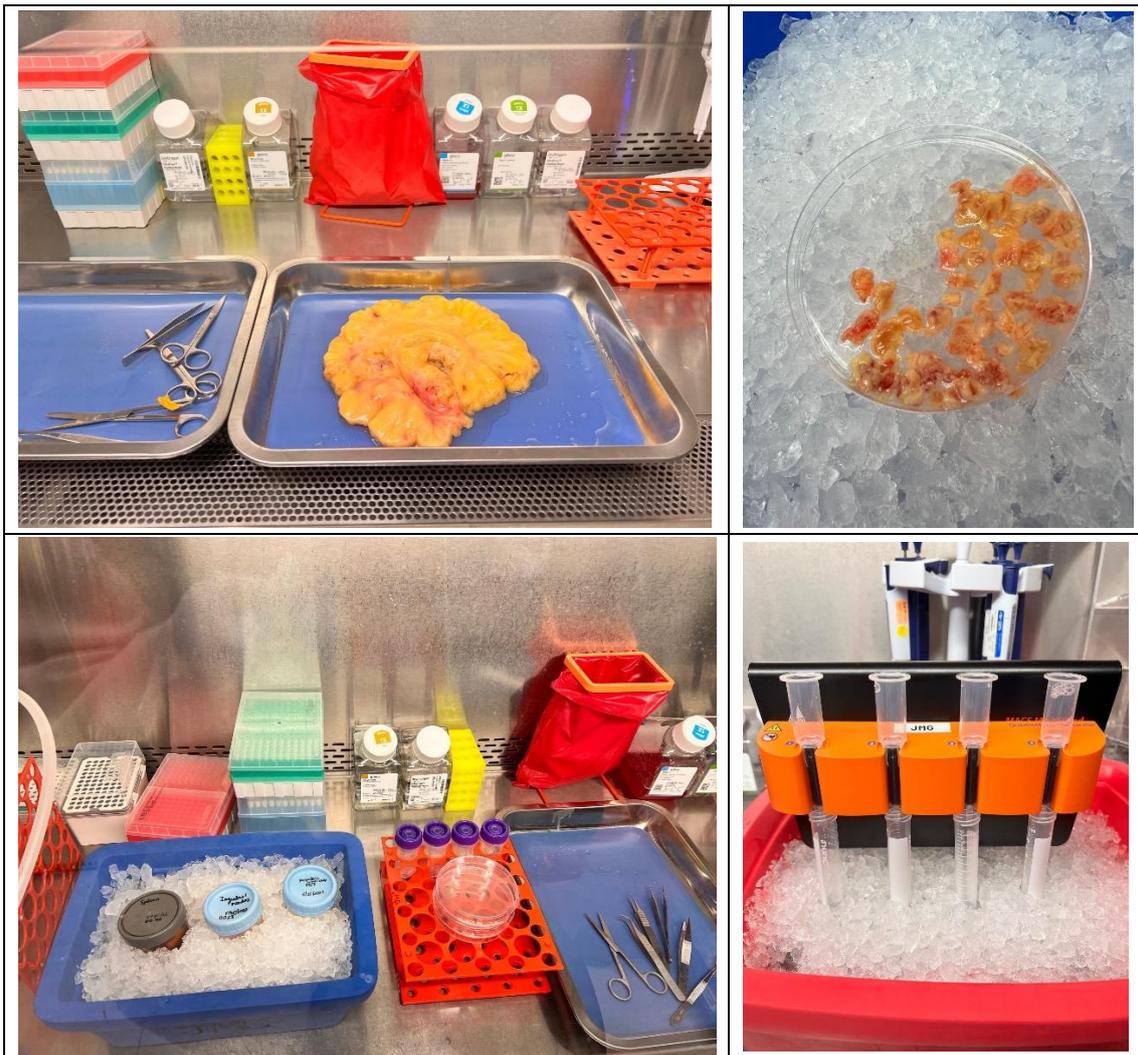
Gardner Lab 實驗室的核心專長就是研究免疫系統用來學習區分自我與非自我的

成熟過程機制，以及這一過程在一系列疾病狀態中的失調。探索這些基本機制可能對治療自身免疫疾病、癌症、和移植領域等臨床應用帶來重大進步。

Gardner Lab 實驗室的研究核心圍繞著一種叫做 Auto-Immune Regulator (AIRE) 的自體免疫調節因子基因，這種基因最初在胸腺中的細胞中被發現，可以在生命早期教育 T cell 的成熟。此外 AIRE expressing cell 中還有一個次類別叫做 Extrathymic AIRE-expressing cells (eTACs)，顧名思義就是在胸腺以外表達 AIRE 的細胞，這些細胞被認為在促進免疫容忍 (immune tolerance) 的機制上扮演重要的角色。eTACs 細胞屬於一種 Antigen presenting cell (APCs)，但具備有獨特的細胞表面抗原標記，因而被定義成一群特殊的細胞。而事實上這群細胞無論在小鼠或是人類身上，數量極為稀少，但可能在免疫耐受中扮演著重要的角色，然而目前對這群細胞的研究與認識仍然十分有限。由於長期研究 AIRE expressing cell 與 Extrathymic AIRE-expressing cells (eTACs)，Gardner Lab 實驗室擁有具備不同特性的 genetic engineering mouse，與許多建立好的動物模型與基因標記方式，可以幫助我們在不同需求之下做各種實驗對象的設計、篩選、跟假說驗證。

我到 Gardner Lab 實驗室之後，參與實驗室的定期會議、學習實驗室的各項技術原理，並協助該實驗室研究進行，如人類檢體或實驗動物的組織摘取，檢體處理、抗體染色、流式細胞儀操作等。親身接觸摸索這些實驗原理、方法、與技術都讓我對基礎醫學研究有了深刻的認識。在我熟悉實驗室環境後，Dr. Gardner 指派我和一位 MD/PhD 的博士生 Anita Qualls 一起合作，負責進行一個叫 Parse Mini Trial 的基礎研究，這個研究由 Gardner Lab 實驗室、Stanford 大學、與 Parse Biosciences 這間生技公司三方合作，的主要目的是想在人體中 profile 出一群叫做 Janus cell 的罕見細胞。每當有大體器官捐贈者出現時，我們會摘取捐贈者的脾臟、腸系膜淋巴結、甲狀腺淋巴結、及腹股溝淋巴結等組織，在實驗室中將檢體經過適當的分離與包括 Flow Sorting 等一系列處理後，再使用

single cell RNA sequencing 的技術，希望可以找到人體身上存在特定的 Extrathymic AIRE-expressing cells (eTACs) 的證據，與其分布的比例與狀態。這個計畫在我進修結束前已蒐集並分析了足夠的檢體樣本，後續的生物資訊數據，目前已送至史丹佛大學合作的實驗室進一步分析，雖然成果尚未能報告發表，但在整個親身參與與執行研究的過程中，讓我的基礎概念、知識、與技能都有顯著的收穫與提升。



四、其他

(一)、小鼠移植模型與顯微手術

在 UCSF 期間，本人也有幸接觸 UCSF Mouse Microsurgery 部門，觀摩小鼠移植的動物模型，包括小鼠(Mice)的肺臟移植與心臟移植。如果不是親眼所見，真的很難想像竟然可以在這麼小的 mice 身上做移植手術。這些小鼠的移植模型 (single MHC-1 mismatch) 使用特殊品種的基因轉殖鼠，手術後該移植器官並不會馬上排斥，而是在一個月後才延遲性地發生 T cell mediated rejection，因此可以利用這樣的特性進行許多藥物的測試或治療的開發研究。以心臟手術為例，該手術進行的方式是異位心臟移植(Heterotopic Heart Transplant)，先把 Donor 小鼠的心臟取下(同時安樂死)，再對 Recipient 小鼠開腹，進行血管吻合重建把該心臟種植到 Recipient 小鼠的腹腔內。由於小鼠的心臟大約只有不到 1/4 個鈕扣大，手術中只要失血 1 c.c.，小鼠大概就會死於手術台上。這個移植模型的手術全程都是在顯微鏡下進行，難度很高，身為外科醫師我也嘗試參與一台手術的血管縫合，然而，沒經過練習就上場根本是不可能的任務，吻合自然是以失敗告終。整體而言，該模型的建立需要特殊的基因轉殖小鼠，並且還需要擁有熟練並高超技術的小鼠外科醫師，除此之外需要的硬體設備並不複雜。

(二)、生物統計與醫學資訊學

2022 年底適逢第一個人工智慧的語言技術—ChatGPT 突破性發表在世人面前，大數據與人工智慧應用於醫療產業也被公認是未來十年內極具發展潛力的領域。在進修期間，本人因緣際會認識了來自臺灣的 UCSF 生物統計教授 Professor Huang，在其指導之下，利用進修空檔也學習許多大數據與生物統計的相關知識，並學會使用程式語言 R 語言進行數據分析。未來人工智慧技術包括 Machine Learning / Deep Learning 等，勢必對醫療相關產業產生重大的革新並帶來許多進步，此領域的基礎知識與能力有助於未來在醫療資料分析、臨床決策支援系統以及病患管理等方面應用，並提供更精準醫療服務。

參、心得

能有機會出國見識外面的世界，我非常感謝臺大醫院提供這樣的機會與資源，尤其是特別感激我的恩師，前創傷部主任—外科胡瑞恒教授，鼓勵我出國進修學習。

離開熟悉的環境，帶著家人到美國進修一年，真的是很可貴的經驗。剛到美國忙著打理租屋事宜、添購家具、買車考駕照、與小孩就學的事，十分焦頭爛額，然而到 UCSF 報到之後，卻深刻認識到美國的職場工作環境的友善。美國的職場文化與氣氛和臺灣最大的不同，就是從上到下所有人都能擁有被尊重的感受，工作負擔也合理，因此可以讓每個人都擁有充足的時間與空間，去好好地專心地做好自己手上最重要的事情。倘若事事追求績效、重視表面工夫、追求立竿見影的速食文化，無形之中耗費彼此很多心神與精力，自然難以成就卓越。此外，UCSF 裡面各部門之間的橫向連結管道十分暢通，當研究者在自己的領域中產生一個想法時，往往很容易取得來自各方的協助與合作資源，這讓我見識到一個強大的團隊，都是建立在良好的 team work 基礎上。

這一年難得的經驗，讓我有機會與家人體會完全不同文化的異鄉生活，放下一個臨床醫師的身分，全心投入學習與研究領域，並感受用心思考的樂趣與生活的本質，並與世界一流機構的學者建立深厚的友誼，是珍貴且令人永遠難忘的經驗。

肆、建議事項

1. 國內大愛捐贈人數缺乏，儘管循環死後器官捐贈(Donation after Circulatory Death, DCD)的相關法規幾年前已經通過，然而實務上並未大幅增加大愛器官捐贈的數量，主因就是移植醫師擔心 DCD 捐贈器官有保存品質不佳的問題。如果能引進 OCS 器官護理系統的技術，將可以解決 DCD 器官保存與運送的問題，必然會大幅提高移植醫師使用 DCD 器官的意願，造福許多患者。
2. 國內大愛捐贈者的身體組織，除了準備移植到患者身上的器官或組織外，捐贈者體內的剩餘組織(例如脾臟、淋巴結、脂肪等)，目前並未有效充分利用。對許多基礎研究者而言，這些都是珍貴的人體檢體，可做研究使用。應模仿 UCSF 醫學中心與基礎實驗室合作的作法，建立一個良好的連絡方式與分配制度，讓捐贈者的大愛發揮最大化臨床與研究的價值。
3. 釐清醫院本身的使命與本質。教學、研究、服務是醫學中心的三大使命，然而在健保制度下醫學中心也難逃無上限負荷醫療的命運，如醫師在臨床服務端就已焦頭爛額，很難期待高品質的教學與研究產出。醫學中心應設法管控急診與門診的就醫人數，或增加主治醫師數量，合理化醫師的臨床工作量。
4. 了解自身的專長與優勢。從事醫學研究尤其是基礎研究，在現實面需要強大的經費作為基礎。國內的環境其實對臨床醫師從事 wet lab 的基礎研究並不友善，除了設備稀有、經費拮据、績效還要求速效之外，整體環境資源的支持系統不佳，研究助理也很難找。但臺灣擁有充足的電機資訊人才，在大數據與人工智慧醫療突飛猛進的年代，發展智慧醫療可能是一個很好的機會。
5. 確實分工合作。不需要要求每一個人都是全能，而是讓每個人依照自己的能力與專長去負責好一件事情。如果每個人都能專心地好好做好份內的事，整個團隊就能發揮強大的力量。