

從胰十二指腸切除術談臨床研究

外科主任 林炳文

胰十二指腸切除術，不管伴有胃切除（with gastrectomy）即所謂的傳統的Whipple手術，或沒有胃切除（without gastrectomy）即幽門保留胰十二指腸切除術（pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD），是一相當複雜的手術，因為其切除的範圍相當廣泛（包括膽囊、遠端總膽管、十二指腸、胰臟頭部、併附近軟組織和淋巴腺）切除後又有多處吻合，包括膽管腸道、胰管腸道和胃腸道吻合。Whipple在1937年發表此手術後，就一直有高的手術死亡率和併發症。當然，手術之切除過程相當複雜、困難，其三處吻合口，尤其是胰

臟斷端與腸胃道之吻合更是容易發生吻合處癒合不全而造成漏滲，致成併發症，甚至死亡。文獻上，關於此處縫合之方法有許多種。我也發表了特有的方法來吻合胰管與空腸，此種方法非常簡單，安全又可適用於所有的情況（simple, secure, and universal）。其他方法一般會有10-20%的吻合處漏滲，我所發展之方法只有6%。而且，萬一有漏滲都是很輕微的，不至於需要再手術處理，也不會因此而死亡。我們的方法，約需7-9分鐘，平均8分鐘就可完成此吻合，而其他方法約需30-60分鐘左右才能完成。

成大醫學院外科，早期只有施行傳



林炳文教授於2002年4月前往日本東京出席第五屆世界肝膽胰外科醫學會

手術治療進展

統的 Whipple procedure。到1994年7月開始做 PPPD，至今有170例的胰十二指腸切除術，其中60例是 PPPD，110例為 Whipple，手術死亡率維持在5%以下，但手術併發症仍有30-40%。長期存活在可切除的胰臟癌，5年存活率約12%，median survival 11.2個月。壺腹癌5年存活率約40%。一般而言，不管是 Whipple 或 PPPD，我們約3-4小時即可完成，一半以上的病人不需輸血。這樣的手術成績，算很不錯。胰十二指腸切除術可說是成大外科特色之一。

曾有一段時期，胰十二指腸切除術 (Whipple procedure) 被認為是不要施行的手術，因為其手術死亡 (operative mortality) 太高(10-20%)，若是沒有經驗的外科醫師執行，死亡率有時更達(40-50%)，併發症又高(40-50%)；況且，若是施行於胰臟頭部癌，即使切除，預後也不好。直到最近一二十年來，由於影像診斷，術前評估準備，術中判斷處理，以及術後照護皆有提昇，更重要的是，將病例集中於有經驗的醫學中心和醫師身上，才讓手術死亡率大大地降低(低於5%)。

胰十二指腸切除術，雖有進步，但卻仍有許多問題，比如有部分病人在接受手術後(尤其 PPPD)會有延遲性胃排空 (delayed gastric emptying, DGE)，這其中致病機轉有可能是十二指腸斷端之血液供應，遠走神經之完整性，腸道賀

爾蒙之變化，以及手術技術面，如吻合順序、吻合方法等等。我們的團隊，致力於此方面的研究已很久，也有部分的成果發表，但仍未獲得滿意的答案。從臨床研究的觀點我們已找出 clinical problems，也已設計出研究方法，但 study population (即病人)卻不是我們臨床醫師所能控制。這與動物實驗有極大的不同(對實驗動物，我們可以設定同一性別，同一年齡，同一體重，同一狀況的 study animal，以控制 variable，但卻很難對病人做同樣的控制)。因此，我想說的是，好的臨床研究設計是非常不容易的，即使有好的臨床研究設計，沒有足夠的病人，亦是難竟其功。即使有足夠的病人若沒有好的醫療品質亦是無法完成。維持、甚至創造更多的服務量及維持好的醫療品質，才有可能做出好的臨床研究。

Animal model 是解決臨床問題很重要的一個步驟。我們團隊中的沈延盛醫師已建立了胰十二指腸切除術的動物模型，與生理所的蔡美玲老師從事有關胃排空的研究，更與醫工所的老師合作，將這些收縮變化做成圖形，以供判讀；也與基醫所的簡基憲老師共同探討有關 nerve integrity 在延遲性胃排空的角色。我們想把臨床上觀察到的 clinical problem，利用 Animal model 探討其 pathogenesis，然後再 implement 到 clinical patients 身上。但我們還是需要更多的病人。

我常羨慕Johns Hopkins的外科主任 John. L. Cameron (我曾兩次到過Johns Hopkins) 有那麼多的 periampullary malignancy 的病人，羨慕他們能一方面治療病人，並做那麼多的臨床研究，也寫出那麼多的文章。我曾開玩笑地說，有關胰十二指腸切除術的臨床文章，幾乎皆快被他們寫完了。我們留在成大醫學院，無非就是想做研究，希望能解決臨床問題，但若沒有病人，又有何用？

目前，成大外科的胰十二指腸切除術的病人，除了本院外，常有來自於鄰近醫院之referral，更有從高雄、嘉義、雲林、彰化而來。以醫院規模而言，病人數目算是多的，但是量仍不足以讓我們做好的臨床研究。我們也了解此狀況（成大無法以量取勝），因此，除了仍希望有更多的病人外，應該就特殊的臨床問題做好的臨床研究設計，做深入性的探討（我們曾發表了 prospective, randomized comparison between Whipple and PPD）。

另外，希望能採取 multiple institutional study。由我們設立研究方向與目標，結合其他 institutes，尤其是從成大外科出去的人員（如市醫的楊達明醫師、慈濟尹文耀醫師），以彌補病人數不足的困難。目前，我們臨床負荷量雖然已很重，但我最大的希望仍是能有更多的病人，讓我們可以有機會解決一些 clinical problems。

Multidisciplinary approach是臨床研究的方向之一。Resectable and unresectable periampullary cancer 的 adjuvant 或 neo-adjuvant therapy，亦是值得探討的，也是我們有興趣的研究題目。我們會就特有的疾病，組成臨床研究及醫療團隊。因此，與 medical oncologist 和 radiation oncologist 的合作，是不可缺的。

臨床研究之所以不易，乃是病人有太多的 variables，不是醫師所能控制的。每個病人皆因年紀、性別、體重、癌病長短及其他疾病等等因素之不同而有不同的變數。我們常把病人歸成同一組研究對象，其實，嚴格來說，可能都是不同的研究個體。因此，需要有良好的臨床設計才会有好的臨床研究，而好的臨床研究是醫學中心最需要的。當然，一定的病人數是最基本的要求。我希望，全體醫學中心的成員，皆能體認臨床服務量以及醫療品質對臨床研究的重要性。願共勉之。

經微介入性治療術的追尋

內科教授 林錫璋

當我們醫院於民國77年開幕時，台灣的胃腸肝膽學界正在發展內視鏡治療術。對於胃腸道出血的病人，當時的內視鏡術依然被視為早作晚作其預後均沒有差異。治療術也只有少數幾種在少數的醫院中進行。這些包括硬化劑（當時用sotradecol）注射治療用於食道靜脈瘤出血或胃靜脈瘤出血，腎上腺素生理食鹽水注射用於胃或十二指腸出血。當時也已有熱探子止血治療術，只是全台灣只有少數幾台儀器。膽道的治療術更為少見，而多半由外科醫師執行治療。台灣的國病，肝癌，當時雖然已有酒精注射治療，唯外科手術仍為治療方法中之圭臬。整體而言，作為台灣最有學術氣質的一群臨床醫師——我們有宋瑞樓、陳定信、廖運第三位中央研究院院士——我們的學界也正在努力擺脫內科醫師know everything but do nothing 的刻板印象。

在來到本院工作之後，我把治療性內視鏡視為發展的優先項目。在這幾年中，我們發展了許多治療術——這些當然要感謝以前師長的教導所打下的基礎，也要感謝在成大胃腸科的同仁們互相切磋砥礪，也得感謝院方給予相當多在國內、外參加學會所得到的學習機會。

在我說所「發展」的許多治療術時，所謂的「發展」指的是開幕時台灣當時沒有的醫療技術，或者更恰當的說，由於我個人才疏學淺，在來到成大醫院之前，並沒有學到的醫療技術，而是在



林錫璋醫師與中研院楊寧蓀所長及徐麗芬博士於法國參加中法天然物化學及藥用植物研究雙邊研討會

成大的工作中學得的治療術。

內視鏡鼻膽管引流術是我們的第一個里程碑。肝內結石症或總膽管結石阻塞所造成的急性膽管炎在在台灣是一個常見的腹部急症。膽汁如果能恰當地引流，病人的病況將迅速穩定下來；相反地，如果只用抗生素，由於膽道內的高壓使抗生素無法到達膽管，或者用經皮穿肝膽道引流術，由於較具侵襲性，膽管內的細菌會大量地散入血流中，而有一段時間會加重敗血症。這些病人如逕行開刀治療，死亡率很高。內視鏡鼻膽管引流術是將內視鏡放入十二指腸內，找出膽道的開口，插入管內超過阻塞的部位，將管子固定在恰當位置而一面抽出內視鏡，再將引流管改道由鼻孔出來。如此就可以將阻塞的膽汁引流出來，病況可以立即改善。當年和林勤益醫師反覆討論各種細節狀況，懷著很大的心理壓力，第一個病例就成功的完

成治療術。後來才聽說，台大在我們之後一段時間也開始作這項治療術了。現在這種治療術是我們的fellow就可以做得很好，我更高興有些主治醫師做得比我更好，例如陳炯瑜、莊喬雄醫師。

由於我們醫院的外科和放射線科以前長期人力不足，對於膽道疾病病人的照顧，我們承受了不少壓力。有一段時間，我們有很多急性膽囊炎的病人，可是很少緊急開刀。為了應付這種臨床壓力，我們依據肝膽膽囊的引流術，在幾十隻小豬的膽囊練習了多次之後，開始了經皮超音波膽囊炎引流術。絕大多數的膽囊炎病人都可以穩定下來，選擇適當的機會去開刀。經皮穿肝超音波膽囊引流術雖早已有之，但在各大醫院的消化器內科中，只有我們的胃腸肝膽科會做，這也是我們首先依賴動物練就的治療技術。

在膽道疾病方面，由於我們的主治醫師和fellow都會操作內視鏡鼻膽管引流、經皮穿肝膽道或膽囊引流術，對病人處理方式的選擇會較為周全。同時因為有了膽汁、膽結石的樣本來源，科裡也開展了膽汁的研究，並且和醫技系的謝淑珠老師和化工所的周澤川老師開始了長期的合作研究關係。

食道靜脈瘤出血是肝硬化病人重要的死因，原來的硬化劑注射治療雖有效但合併症多。我們是台灣最早注意到鉗紮治療法的一批人之一。但是1990當年時我們尚未建立現在的人際網路，接觸到的代理廠商他們要先給某特定醫院試用，完成報告之後才會賣給我們。因此只能徒呼負負地等到1993年。

由於周澤川教授是工學院的大老，也正好1994年起我們有五年國家衛生研

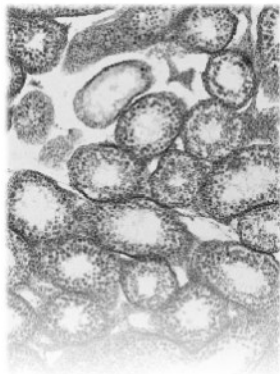


學術交流與合作

究院的支持，我們和工學院的老師進行了相當多的合作。在多次說明和討論之後，我們自行發展了多發式水壓式食道靜脈瘤結紮器。可惜的是，當我們自行研發成功，等待尋找廠商時，國外的多發結紮器已經上市；這項取得專利的產品迄未上市，但是同仁們陸續地有關於食道靜脈瘤結紮術的論文出版，總算寬慰研究之初心。

在內視鏡治療術上，我們較為得意的事是有關內視鏡胃造口術的發展。胃造口術原來都是外科在麻醉開腹的情況下做的治療術，病人及家屬都會認為這是一件開刀的大事，並且感染率也較高。我們同時發展了拉夾式及導入式的套頭、配件及套針，並且反覆地以動物實驗修飾缺點，最後拿到學會專家面前展示接受指教。我們的努力除了得到兩張專利証書之外，帶動了台灣學界對胃造口術的注意。其實許多長期需要鼻胃管經食的病人長於6週就應該考慮內視鏡胃造口術的治療。這個治療只需在內視鏡下操作，可以接受診斷內視鏡術就大概可以接受胃造口術的操作。在科內的主治醫師們如陳翔瑜、高愛文、莊喬雄醫師他們現在都做得比我多，比我好，實在造福了許多病人。

肝癌的治療也是我們一直都在留意的治療術。多年來一直有句話說——能開就開，不能開就塞，不能塞就只好chemo一下（起毛，日語“氣持”轉為台語，意指作化學治療chemotherapy，同時也含chemotherapy只是意思意思，



起毛而已，沒有多大的意思）。這整句話的意思是說肝癌以能開刀治療為上法，不能開刀的病人要考慮作肝動脈栓塞治療，連栓塞都不可以作治療的，恐怕只有作chemotherapy化學治療起毛一下。在這短短的十來年，肝癌的治療有相當大的改變。在早期的小肝癌、酒精、膽酸的局部注射，就可以有相當的治療效果；對於較大的肝癌，栓塞治療合併局部注射就可以達到與外科切除不相上下的成績。當然對於那些無法以影像導引作注射治療，或位於很明顯易於切除部位的腫瘤，外科切除依然有不可取代的地位。輕微介入性治療術是和外科相輔相成的，而非替代外科的治療術。

在放射線部主任蔡宏名醫師的協助下，我們開展了台灣最早的非開刀式肝動脈局部灌注化學治療法。這個方法是在X光片的導引下，將導管放入肝癌所在的肝動脈，再將導管連接可以注射的橡皮管，在外科醫師的協助下，埋入皮下。之後，病人可以在家或門診作化學藥物的局部動脈注射治療。基本上這是日本久留米大學田中醫師開發的技巧，我們在台灣作了一些修飾。也許我們的病人病情不同於日本人，日本人的肝癌多由於C型肝炎而我們則多B型肝炎，也有可能我們把病況太糟糕的病人也包括進來（多位child-pugh C的病人），在有限26位早期的病人分析中，只有2位有相當好的成績，而有不少的合併症。相當不同於以後高雄某醫院的報告。這些未發表的研究，我們卻也有一些心得留下來，其一，本治療法雖然副作用較少，效果也並不太高，而其副作用也並不少。連續性局部的化學治療其實還有不少改善的空間，而這些改善的努力，正在進行當中。其二，當引進某些治療法而在治療術上有所修飾，出現的結果會和預期的有所落差。其三，當一項研究需多方協調配合時，不適合人力並不充足的團隊。

對於肝癌的輕微介入性治療法，我們還曾經有過一些其他的嘗試，例如以外科張玉川醫師和放射線部主導的微波電燒法，可惜院方沒有及時撥出預算購買儀器，坐令我們身邊的某地區醫院搶得先機。另外，我和任崇民醫師也曾嘗

試肝癌的電化學治療。這是以直流電低電壓，電極佈陣而將腫瘤電解的方法。這些嘗試——個案的嘗試，帶出來我們更進一步的治療術設計——電脈衝膜鑽孔術應用於藥物，也包括基因之傳送進行腫瘤之治療。

與有創造力的年輕醫師一起工作一起成長是一件非常有趣且充滿收穫的過程。科內許博翔醫師把原來被分配到最不看好的幽門螺旋桿菌的研究，發揮地淋漓盡致，建立了世界上前幾名成功的老鼠模式，當然是台灣第一的模式。另外在他由日本東京癌中心醫院回來後，不久就連貫了內視鏡超音波術、色素內視鏡術，執行了內視鏡粘膜切除早期胃癌之治療術。對於體弱或年老的病人，罹患胃癌、大腸癌如果需要開刀才能切除，手術的死亡將很高。如果癌症還是早期的，只在粘膜層，那麼使用內視鏡粘膜切除術就可以治療，病人不要忍受開腹治療的折磨，因此是很重要的治療內視鏡術。他的成功讓我與有榮焉，也給我一些啓發，我們的內視鏡治療術可以有更高的境界，也許我們可以挑戰胃腸道的進行癌。這些想法之下，我們提出了經由內視鏡電脈衝鑽孔術去輸送基因（包括藥物），也是正在進行的研究課題。

我跌跌撞撞地在消化器內科學的各種治療術中摸索，其實我心中有個夢想，期待有某一些疾病的預後，會因為我的研究或努力，而有所改善，那怕只有進步一點點。改變疾病的自然史原是醫

學術交流與合作

師的理想，追求各種疾病的治療術原是臨床醫師的天職。但是在尋找改善各種治療術中，我也並非一味盲目地跟隨時尚。我遵循醫界傳統的領域概念，用心在次專科領域內的疾病；另外這些醫療技術基本上都是所謂的輕微介入性治療術——影像導引下，把物質（各種藥物）或能量（X光、電能、熱能）傳入人體以治療疾病的方法。基本上它具有微創的特性，也就是以最小的侵襲性手段達成最大的醫療效果。自然它包括了治療內視鏡術、超音波、電腦斷層攝影或血管攝影導引的引流或注射治療術。輕微介入性治療術已是廣被認同的時代潮流。

到今年的七月，算起來我已在成大15年了。回想起來，具體的成就實在不多，但遇到的貴人可真正不少。由於化工系周澤川教授和資訊工程系孫永年教授的抬愛，我得以和工學院的許多老師合作研究輕微介入性治療術的機器和技術。微免所的劉校長老師常常指正我有關基因醫學的觀念，中研院生農所所長楊寧蓀博士讓我學得了基因治療與自然物醫藥的一些概念和靈感。為了成大胃腸肝膽科的發展，也為了追求作為臨床醫師的夢想，我期待能為治療病人所用的輕微介入性治療術找到新的藥物，新的能量，新的方法。



長期飲茶對骨質密度的影響

家庭醫學部
核子醫學部

吳至行、楊宜青、姚維仁、盧豐華、吳晉祥、張智仁

自古以來，飲茶在中國人的日常生活中扮演著重要的角色。除了水之外，茶是最常被全球人類所飲用的飲料。因此，如果長期飲茶會對身體健康有任何影響的話，必然將是一個重要的公共衛生議題。

研究報告發現，過量的咖啡因會導致骨質流失，因此長期大量飲用咖啡可能導致骨質疏鬆症。茶的成分中亦含有咖啡因，長期飲茶是否也會引起骨質流失也一直是在許多愛茶人士的疑慮。由於以往歐美各國小型的研究中喝茶對骨質密度正面及負面的影響都曾被報導，因此尚無一致性的答案。此外所有茶對骨質的研究均是針對女性及紅茶的研究為主，並無男性或綠茶及烏龍茶的相關研究。同時中國人的資料至今卻未曾被研究發表過，因此本部乃採用大型流行病學的方法著手進行此相關研究並於近日正式發表在2002年五月號的英國醫學會雜誌中（Archives of Internal Medicine 2002;162:1001-6.）。

本研究是配合本部於1996至1997的流行病學調查開始進行，研究對象為依據台南市所有居民資料（約為七十萬人），以系統集束分層抽樣方法選取二十歲以上成年人而得，並於1998至2000年進行第二次的追蹤研究時完成此次的研究報告。本研究報告共分析三十歲以上之497位男性與540女性而得。每位民眾除基本檢測及各種可能影響骨質密度的生活習慣調查之外，均接受雙能量X光吸

收測量儀（DEXA）掃描以評估全身骨質、腰椎骨質及髖骨骨質密度。而以每週至少飲茶一次並維持半年以上者視為有長期飲茶習慣，每日的平均飲茶量則依公式換算，公式為：每週天數 $\times$ 每天次數 $\times$ 每次飲茶量 $\div 7$ 。

結果顯示這次的調查中總計有502位（48.4%）有長期飲茶習慣，其中91%為飲用綠茶/烏龍茶，其餘以飲用紅茶為主，平均喝茶時間達9.5年，平均每日喝茶量為400至500 cc。進一步將喝茶時間分為1-5年（226人）、6-10年（152人）及10年以上（124人）三組並與無喝茶習慣者（535人）比較後發現，長期喝茶6-10年者骨質密度顯著高於無喝茶習慣者（腰椎骨3.2%，髖骨2.3%）；而長期喝茶10年以上者骨質密度比無喝茶習慣者更



茶與骨質密度

是高出許多（全身骨質 2.1%，腰椎骨 4.3%，髖骨 6.2%）。至於長期喝茶 1-5 年者骨質密度比無喝茶組雖有增加但未達顯著差異。這些結果均已排除性別、年齡、身體質量指數、每日體能活動量、抽煙與飲酒習慣、喝咖啡與牛奶習慣及是否補充鈣片等生活習慣差異因素的影響後所得。

為何喝茶可以改善骨質密度呢？以茶所含有的成分來看，氟化物(fluoride)會降低骨折率，黃酮素(flavonoid, ipsiflavone)及植物性女性荷爾蒙(phytoestrogen)會增加骨質密度，以及其他物質（如茶鹼多酚類 polyphenols, Tannins）也可能對骨質代謝產生影響情況下，促成長期飲茶者的骨質密度比無飲茶習慣者為高的結果。然而，有飲茶習慣者在本研究其他未調查的生活飲食習慣上是否間接影響骨質變化亦需進一步觀察。

至於何種茶最有影響呢？依據製茶過程來看，綠茶為未發酵類(nonfermented)，烏龍茶為半發酵類(partially fermented)，紅茶為全發酵類(fermented)，三者之間成分雖略有不同，但是在本研究中卻無顯著差異。然因本研究中絕大多數為綠茶/烏龍茶飲用者，在紅茶組的分析可能不足以論定，尚需收集更多個案的研究才可證實。此外，少數人會於喝茶時加入牛奶的習慣是否仍可保持茶對骨質密度的功效則仍存疑。

由於本研究的結果顛覆以往喝茶可能導致骨質流失的傳統印象，或許可使愛茶人士更有理由去推廣飲茶習慣。然而適量飲茶對某些人而言可能會引起胃腸不適、心悸、失眠或其他副作用等，亦不可不慎。至於飲茶對身體其他方面的影響，本部正逐步規劃收集分析中，希望未來能將飲茶習慣對健康影響的各種研究結果與民眾分享。

