



「換手」「變臉」複合性組織異體移植：抗排斥新進展

◎高雄長庚外科部部主任 郭耀仁

前言

什麼是「複合性組織異體移植」(Composite tissue allotransplantation)？它是指醫師要摘取做移植的部分，不像先前大家所熟悉的單一器官，例如肝、腎、心及肺臟那樣地單純，而是整個包含了皮膚、脂肪、肌肉、骨骼、神經及血管等，複雜的組織器官要同時做移植，所以這類移植會面臨的困難度更高。不論是換手或變臉都是複合性組織異體移植，它所帶來的改變是可以輕易觀察一目了然的；因此當首例換手與變臉移植成功案例接踵而來後，複合性組織異體移植的議題受到全球的矚目。依據國際複合異體移植組織 (IRHCTT) 官方網站統計，全世界迄今已超過 60 個案例。其中移植體易引起免疫排斥反應，是最難克服的關卡。患者在移植後，皆須終身服用大量免疫抑制劑，才能避免排斥導致的失敗。但高劑量的免疫抑制劑，會造成許多併發症，例如感染、癌症、器官衰竭，甚至死亡。因此，世界各先進醫學中心及藥廠，汲汲營營，投入大量的人力與物力，研發及尋求新的治療模式，以減少免疫抑制劑的使用，期待身體能誘導出長期與移植體和平共

存的能力，也就是所謂的免疫耐受性。

我們存活的环境中充滿了各式各樣小到看不到的有機生命體，隨時可能大舉入侵，如果沒有這些像衛兵一樣的保護體系，身體會不斷地被這些外敵侵犯，輕微的就像是感冒或拉肚子，嚴重的就會引起敗血症或危害到生命；所以上帝設計給人類一個複雜免疫系統，來做防禦工事。雖然今日醫學如此進步，但事實上對於這個系統，絕大部分還是不甚清楚，僅能就目前所能得到的證據推演假說，再依照科學方法運用到臨床上。人體有這麼多不同型態功能的細胞，為了避免這群衛兵不小心傷到自己人，就在自己人身上標示通關密語，這就是所謂的組織相容複合體 (Major histocompatibility complex, MHC) 或稱為 Human leukocyte antigen (HLA) 第二型 (MHC-II)，也就是說沒有攜帶通關密語的，我們只好把他格殺勿論。當醫師做換手或變臉這種異體移植時，捐贈者的細胞上一定沒有受贈者的通關密語，反而有組織相容複合體或稱為 Human leukocyte antigen (HLA) 第一型 (MHC-I) 來誘導受贈者身上的免疫衛兵，特別是白血球中 T-淋巴球，來攻擊這



些不像自己人的細胞；更透過體液傳導訊息分子，大規模地吹起號角，號召所有免疫衛兵體系一起來打仗，直到使移植體壞死為止。所以長久以來，移植醫學的研究，就是擬定如何應付這個與生俱來的衛兵系統。如果直覺上認為，把這些免疫衛兵消滅不就得了，那就犯下最嚴重的錯誤。因為所有虎視眈眈的外敵馬上進攻，移植體是存活了，但仍由於多重感染也跟著死亡，產生所謂移植體反宿主疾病（GVHD）。所以最佳的做法是降低部分免疫衛兵的能力或尋求和平共存。

免疫抑制藥物研發

免疫抑制藥物多是用於降低部分免疫衛兵的能力，原理是找出一條可能會引起他們反應的路徑，用藥物直接阻斷他的活化，或間接透過阻止訊息分子傳導而使免疫獲得抑制。主要還是抑制攻擊性T-淋巴球激活，還有抗體和傳導訊息分子結合，抑制主要路徑與其他共同刺激因子路徑（co-stimulator pathway），如抗 CD40L、CD28 抗體，其他部分單株抗體如抗 CD20、抗 CD52 抗體亦逐步研究中。甚至針對B-淋巴球調節細胞調控免疫耐受性產生，也有許多研究

。但目前臨床方面，在變臉或換手等複合性組織異體移植後，大部分醫學中心使用多種高劑量免疫抑制劑，加以控制排斥。一般抗排斥藥物使用與腎臟移植後治療準則相似。例如近來使用 campath-1H 來誘導清除早先存在攻擊性 T-淋巴球，再合併類固醇、tacrolimus（FK-506）及 MMF，能成功地使複合性組織異體移植存活並表現功能。而美國匹茲堡大學移植團隊利用 campath-1H 誘導，再加上合併使用骨髓移植，單一種類 FK-506 免疫抑制劑，及使用局部 FK-506 藥膏在移植體皮膚擦拭，得到不錯的效果。移植後迄今追蹤 3 年，並無嚴重排斥。但是使用免疫抑制藥物畢竟還是有提高感染率，甚至造成免疫崩盤的風險；所以大家還是比較想發展出和平共存的方法，當然就引發細胞治療的研究。

細胞治療趨勢

科學家發現細胞在自己身上標示通關密語，是透過自己較原始的細胞去認得這些通關密語，這些原始細胞就會跟著分化出一批批認得通關密語的免疫衛兵。所以如果我們能先降低免疫衛兵的數目，躲過第一波攻擊，再加入原始細胞和外來細胞在一起，原始細胞會重新把外來細胞當成自己人，此後原始細胞新產生的免疫衛兵也會把外來者誤認為是自己人，兩者就因此和平共存。目前全世界研究者，就是依據這個想法做各種嘗試。在降低免疫衛兵的數目方面，例如誘導成熟T-淋巴球細胞活性減少或轉型成不具攻擊性的調節細胞；利用放射線全身照射及局部胸腺治療，使受贈者身上作用T-淋巴球數量大量減少。在加入原始細胞重新認識外來細胞方面，同時移植骨髓幹細胞進入受贈者體內，使其著床而讓移植細胞與受贈者細胞共



本院老鼠後腿、耳朵及半邊臉的移植實驗



存，形成所謂異體混合相嵌合（mixed chimerism），產生免疫耐受性之後再做器官移植。美國哈佛大學團隊就是用這個概念模式，並有人體腎臟移植臨床實驗成功案例。我們團隊目前也正朝著這個方向努力，著力在下面兩者：

一、樹突細胞治療：

培養樹突細胞（Dendritic cells）來調控免疫作用。2011年諾貝爾生物醫學獎得主美國巴特勒（Bruce Beutler）、盧森堡雷夫曼（Jules Hoffmann）及加拿大史坦曼（Ralph Steinman）因發現樹突細胞在先天及後天免疫角色而獲獎。我們團隊利用受贈者未成熟樹突細胞和捐贈者表面抗原表現細胞互相混合形成混合體後，於移植前後多次注入受贈者身體，用來調控胸腺中初始T-淋巴球細胞，並教育新生T-淋巴球細胞認得捐贈者表面抗原，而不攻擊移植體，延長移植體存活。我們團隊在此方面投入相關研究，且已有不少國際期刊的發表，未來極有臨床運用潛力。

二、幹細胞治療：

幹細胞可說是最原始的細胞，所以探討原始細胞重新認識外來細胞方面，就少不了它。一般而言，它可以分為外源性和內生性兩種，所謂外源性就是從骨髓或脂肪中取出細胞，經過體外實驗室培養，再注入體內，利用捐贈者骨髓移植合併捐贈者之骨源性間質幹細胞（Bone marrow-derived mesenchymal stem cells）或脂肪衍生間質幹細胞（Adipose-derived stem cells）進行T-淋巴球細胞免疫調控，可使成熟具攻擊性的T-淋巴球細胞分化趨向T-調節淋巴球細胞，並引導移植體存活。我們陸續發表許多利用幹細胞對T-淋巴球細胞免疫調控的國際論文。近來更突破性地利用受贈者本身脂肪衍生間質幹細胞來延長

大鼠後肢移植體存活。未來被實際運用在臨床上，指日可待。而內生性就是指透過適當的引導，使身體自己產生幹細胞。研究發現，誘導內生性骨髓幹細胞增生，可調控T-調節細胞產生，減少排斥作用。目前臨床研究對器官移植免疫試驗逐步進行中。

結語

雖然複合性組織異體移植，目前仍存在極大風險與爭議。我們團隊在異體移植基礎研究方面投入相當可觀的人力與物力，團隊亦多次模擬人體實驗。目前在積極申請核可進行臨床試驗。希望未來能在倫理與法律的規範下，研發新的突破性治療，把變臉及換手這類夢想，變得能更成功更少併發症，提高病患生活品質。☺

人事快訊

- 為提升本院林口總院及基隆院區之服務、教學及研究，自 101.01.01 起，提升葉森洲教授、張慧朗教授、鄭明輝教授擔任林口總院副院長，陳建宗教授擔任基隆院區副院長，及楊政達副教授擔任桃園院區副院長。
- 有鑑於藥物諮詢及鑑定之個案日以增加，為提昇本院在國內外醫療專業形象及保障民眾用藥安全，故成立「藥物過敏中心」，由鍾文宏醫師擔任中心主任。
- 為提高服務品質及建立以病人為中心之治療環境，北院區整形外科系顏顏外科成立「正顎手術中心」，由陳怡傑醫師擔任中心主任。