

胰島細胞移植

莊峻鎧

長庚紀念醫院 新陳代謝科

簡略標題: 胰島細胞移植

聯絡人: 莊峻鎧

通訊處: 桃園縣龜山鄉復興街五號

長庚紀念醫院 新陳代謝科

電話: (03)3277976

傳真: (03)3277976

摘要

第一型糖尿病病人胰臟的貝他細胞質量隨著罹病時間而逐漸減少，以致胰島素分泌不足，最後需要依賴注射胰島素來維持生命。胰島細胞移植較胰島素注射及胰臟移植更符合生理，是治癒第一型糖尿病的理想方法。目前人體胰島細胞移植是將捐贈者的胰臟以膠原蛋白酵素(collagenase)消化後，再以比重離心的方法來分離及純化細胞，最後將其注入肝門靜脈而至肝臟。過去胰島細胞移植的成功率偏低，但近年來已有顯著提升。1893-2000 年全世界共有 493 名患者接受胰島細胞移植。其一年不需依賴胰島素的成功率為 8%，但 2000 年加拿大 Alberta 大學卻創下 7 位糖尿病病人在術後 100% 的成功率。為提昇胰島細胞移植的成功率，科學家們分別由以下三方面著手：(一)植入足量的胰島細胞；(二)提供植入胰島細胞良好的生長環境；及(三)避免植入胰島細胞遭受免疫排斥及自體免疫破壞。總之，胰島細胞移植提供治癒糖尿病的一線曙光。往後我們仍需積極開發更多的胰島細胞來源，並研發更安全的免疫抑制方法，以期早日將胰島細胞移植應用於臨床造福糖尿病患者。

關鍵詞: 糖尿病 (Diabetes mellitus)

貝他細胞 (Beta cell)

胰島素 (Insulin)

胰臟移植 (Pancreas transplantation)

胰島細胞移植 (Islet transplantation)

第一型糖尿病病人胰臟的貝他細胞質量隨著罹病時間而逐漸減少，以致胰島素分泌不足，最後需要依賴注射胰島素來維持生命。傳統的胰島素注射雖然可以降低血糖，但因藥物作用的時間及高峰與體內血糖變化無法密切配合，因此大多數患者的血糖控制並不理想。1993 年美國糖尿病控制及併發症試驗 (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) 的研究結果顯示，與傳統一天注射一至二次胰島素相較，多次胰島素注射或使用胰島素幫浦可以減少或減緩第一型糖尿病患者視網膜、腎臟及神經病變的發生。⁽¹⁾雖然如此，這種積極的胰島素治療並無法完全避免糖尿病慢性併發症的發生，且其嚴重低血糖的發生率增加了 2-3 倍。隨著科技的進步，以胰臟及胰島細胞移植來補充分泌胰島素的細胞，讓進食、運動或其他因素所造成的血糖變化獲得立即且精確的調節，是最符合第一型糖尿病患生理需求的一種治療方式。近年來由於移植成績的改善，治癒第一型糖尿病的理想已可實現。胰臟及胰島細胞移植可使病人不需注射胰島素而維持正常的血糖，因而避免糖尿病慢性併發症及嚴重低血糖的發生，同時病人可以擁有彈性的飲食又不必天天打針，這也大大的提高了他們的生活品質。

第一型糖尿病的主要病變是內分泌細胞(尤其是貝他細胞)，其外分泌細胞仍是正常，因此較符合生理的補充治療應該是胰島細胞移植或貝他細胞移植，而非胰臟移植。此外，胰島細胞移植還有下列優點：不需大手術、手術併發症較少、可以重覆移植、可以冷凍貯存，需要時再解凍移植，及移植前可先在體外處理以減少其抗原性。目前人類胰島移植是摘取腦死病人或死屍的胰臟，以膠原蛋白酶(collagenase)消化後，再藉由內、外分泌細胞的比重不同，以離心方法來分離及純化細胞，最後將其注入肝門靜脈而至肝臟。與胰臟移植相同，移植後病人亦需長期服用免疫抑制劑來避免排斥及自體免疫反應。

1893-2000 年全世界共有 493 名患者接受胰島細胞移植，大部分在歐美進行，其一年不需依賴胰島素的成功率為 8%。中國大陸曾作許多胎兒胰島細胞移植，但並未登錄。韓國則於 1999 年施行了自體及異體人體胰島細胞移植各一例。在 1990-1999 年有 237 位第一型糖尿病患者接受胰島細胞移植，手術一年後 C-peptide 大於 0.5 ng/ml 者雖有 41%，但不需依賴胰島素者則僅有 11%。⁽²⁾不過近年來胰島細胞移植的成績已有大幅進步，德國 Giessen 大學於 1992-1998 年所進行的 56 例胰島細胞移植術後一年的成功率可高達 25%。2000 年加拿大 Alberta 大學更令人意外的創下 7 位糖尿病病人在術後 100%的成功率。⁽³⁾最近他們報告 12 位第一型糖尿病患者，在胰島細胞移植術後平均 10.2 個月的追蹤，仍有 10 位不需依賴胰島素。⁽⁴⁾

由以往的病例分析，人體胰島細胞移植成功的要件包括：從肝門脈植入肝臟、胰臟摘除後冷藏的時間不超過 8 小時、植入的胰島細胞數量大於每公斤體重 6,000 個胰島當量，及使用抗淋巴球蛋白或抗胸腺球蛋白當作誘導免疫抑制劑。⁽²⁾一般而言胰島細胞移植是相當安全的，但它仍有潛在的危險性，如感染及肝門脈栓塞或高壓。

胰島細胞移植最重要的課題是如何提高其成功率，這可從三方面著手：(一)植入足量的胰島細胞：因器官來源缺乏所致的胰島細胞數量不足是目前所遇到的主要問題之一。這方面我們可利用冷凍儲存技術、動物胰島細胞及基因工程改良細胞等方法來解決。1991 年加拿大的 Warnock 等人發表以冷凍儲存與剛分離的胰島細胞一起移植至第一型糖尿病病人，患者於術後二個多月即不需注射胰島素。⁽⁵⁾至於將動物胰島細胞移植到人體的異種移植，1994 年瑞典的 Groth 等人曾發表將胎豬胰島細胞團移植至十位第一型糖尿病患者，其中四人的尿中可測得豬的 C-peptide，這表示植入的細胞仍存活且有功能，但可能因胰島細胞數量不足及其分化不成熟，以致術後所有患者仍需接受胰島素注射。⁽⁶⁾由於豬與人的胰島素只差一個胺基酸，二者血糖值又接近，且無動物保護的問題，因此豬仍是將來異種胰島細胞移植的最佳器官來源。加拿大 Korbitt 等人發現新生豬胰島細胞團分離容易且有生長及分化的潛能，這提供我們未來發展一個新的方向。⁽⁷⁾此外，科學家們最近更積極開發新的胰島細胞來源，如培養分泌胰島素的細胞株、以基因工程改造肝、腸細胞使其分泌胰島素，及誘導胚胎幹細胞成爲分泌胰島素的細胞等。⁽⁸⁾(二)提供良好的胰島細胞生長環境：移植後胰島細胞的生長，受下列因素的影響：糖尿病接受者的高血糖、移植部位缺乏血流及含氧量、植入細胞的缺血及再灌流，及非特異的發炎反應。本人曾針對上述因素深入研究並發現控制胰島細胞接受者的血糖⁽⁹⁻¹²⁾、選擇適當的胰島細胞移植部位⁽¹³⁾，及對胰島細胞接受者施以 pentoxyphylline⁽¹⁴⁾、高壓氧治療⁽¹⁵⁾、15-deoxyspergualin⁽¹⁶⁾ 及 nordihydroguaiaretic acid⁽¹⁷⁾ 等，均可增強植入胰島細胞的生長與功能。至於及在胰島細胞的培養液中添加血管內皮生長因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)⁽¹⁸⁾，移植後對胰島細胞接受者施以磺醯尿素類降糖劑 gliclazide 治療⁽¹⁹⁾等則對移植沒有影響。(三)避免免疫排斥及自體免疫反應：免疫排斥的問題是胰島細胞移植最困難，也是最重要的部份。目前在臨床上都使用免疫抑制劑來防止術後的免疫排斥。然而長期服用傳統的免疫抑制劑可能會發生感染，致癌，生長及發育阻礙(如類固醇)，腎毒性(如 cyclosporin)，及胰島毒性(如 FK506)等副作用。因此目前科學家們正積極研發新的免疫抑制劑，來減少這些副作用，如加拿大 Alberta 大學的 Edmonton Protocol 所使用的非類

固醇免疫抑制劑 sirolimus, tacrolimus 及 daclizumab。⁽³⁾將胰島細胞移植至體內不會產生免疫反應的部位(immunoprivileged sites)，如眼前房，腦室及睪丸等處，也是避免免疫排斥的理想方法⁽²⁰⁾，不過這些地方空間不夠大，無法容納大量的胰島細胞。以巨囊或微囊包埋的胰島細胞植入糖尿病患者體內，來隔絕免疫反應已有成功的案例，前者由義大利的 Calafiore 等人在 1992 年發表短暫成功的病例⁽²¹⁾，後者則有美國的 Soon-Shiong 等人在 1994 年報告一個患者在接受二次微囊包埋的胰島細胞移植後，即不需注射胰島素⁽²²⁾。體外免疫調節也有許多成功的動物實驗，包括體外培養胰島細胞於低溫(24°C) 7 天或 95% O₂；以紫外線照射胰島細胞，及以單株抗體對抗 MHC class II 抗原或 dendritic 細胞及補體。⁽²³⁾至於誘導免疫耐受性，如將胰島細胞移植至胸腺內，使用 MHC class I 抗體，與捐贈者的骨髓同時移植，使用 CTLA4-Ig、CD40L (anti-CD154)及 anti-CD45 RB 等則是目前最熱門的研究課題。⁽²⁰⁾

總之，胰島細胞移植是目前能治癒第一型糖尿病的理想方法，近年來其成功率已有顯著提升，接下來仍需積極尋找更多的胰島細胞來源，並克服胰島細胞移植後免疫排斥及自體免疫的問題。

參考文獻

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Brendel MD, Hering B, Schultz AO, et al. International Islet Transplant Registry Newsletter 2001;8:4.
3. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-8.
4. Ryan EA, Lakey JRT, Rajotte RV, et al. Clinical outcome and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 2001;50:710-9.
5. Warnock GL, Kneteman NM, Ryan E, et al. Normoglycaemia after transplantation of freshly isolated and cryopreserved pancreatic islets in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:55-8.
6. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, et al. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet* 1994;344:1402-4.
7. Korbitt GS, Elliott JF, Ao Ziliang, et al. Large scale isolation, growth and function of porcine neonatal islet cells. *J Clin Invest* 1996;97:2119-29.
8. Bonner-Weir S, Weir GC: Strategies for β -cell replacement in diabetes: obtaining and protecting islet tissue. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2001;8:213-8.
9. Juang JH, Kuo CH, Huang HS. Fate of a small number of islets transplanted into diabetic mice. *Transplant Proc* 1997;29:2026-7.
10. Juang JH, Bonner-Weir S, Wu Y-J, et al. Beneficial influence of glycemic control upon the growth and function of transplanted islets. *Diabetes* 1994;43:1334-9.
11. Juang JH, Hsu RS, Kuo CH, et al. Normoglycemic environment is important for the growth and function of islet isograft. *Transplant Proc* 1998;30:565-6.
12. Juang JH, Hsu RS, Kuo CH, et al. The timing of insulin therapy for diabetic recipients with islet transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:576-7.
13. Juang JH, Bonner-Weir S, Vacanti JP, et al. Outcome of subcutaneous islet transplantation improved by polymer device. *Transplantation* 1996;61:1557-61.
14. Juang JH, Kuo CH, Hsu BRS. Beneficial effects of pentoxylline on islet transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1073-5.

15. Juang JH, Hsu BRS, Kuo CH, et al. Beneficial effects of hyperbaric oxygen therapy on islet transplantation. *Cell Transplant* 2002;11:95-101.
16. Juang JH, Hsu BR-S, Kuo CH. 15-Deoxyspergualin protects the islet graft from macrophage-mediated injury. *Transplant Proc* 2002;34:1458-9.
17. Hsu BR, Juang JH, Fu SH, et al. Reduction in primary nonfunction of syngeneic islet transplants with nordihydroguaiaretic acid, a lipoxygenase inhibitor. *Cell Transplant* 2001;10:255-62.
18. Juang JH, Kuo CH, Hsu BRS. Effects of vascular endothelial growth factor on the islet isograft. *Transplant Proc* 2002 (in press).
19. Juang JH, Kuo CH, Hsu BRS. Effect of gliclazide on islet transplantation. *Transplant Proc* 2002 (in press).
20. Kenyon NS, Ranuncoli A, Masetti M, et al. Islet transplantation: present and future perspectives. *Diabetes Metab. Rev.* 1998;14:303-13.
21. Calafiore R. Transplantation of microencapsulated pancreatic human islets for therapy of diabetes mellitus. A preliminary report. *ASAIO* 1992;38:34-7.
22. Soon-Shiong P, Heintz RE, Merideth N, et al. Insulin independence in a type 1 diabetic patient after encapsulated islet transplantation. *Lancet* 1994;343:950-1.
23. Lacy PE. Status of islet cell transplantation. *Diabetes Rev* 1993;1:76-92.

Islet Transplantation

Jyuhn-Huarng Juang

Division of Endocrinology and Metabolism,
Department of Internal Medicine,
Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

A progressive destruction of insulin-producing pancreatic beta-cells leads type 1 diabetic patients to a life-long dependence on insulin therapy. Islet transplantation, which is more physiological than the insulin injection and pancreas transplantation, offers an idea approach to cure diabetes. To accomplish the islet transplantation, a donor pancreas is digested by collagenase and then islets are purified by density gradient. Finally, the islet cells are injected into the portal vein and lodge in the liver. From 1893 through 2000, a total of 493 adult islet allotransplantations have been performed worldwide, and 8% of the recipients were insulin independent at one year posttransplant. However, in 2000, University of Alberta in Canada reported a 100% cure rate for type 1 diabetes with islet transplantation. To improve the successful rate of islet transplantation, scientists have being focusing on the following three directions: (1) transplantation with a large amount of islets; (2) enhancement of islet engraftment; and (3) prevention of graft rejection and autoimmune recurrence of diabetes. In summary, islet transplantation has raised the hope for a cure of diabetes. Although its successful rate has markedly improved recently, the future application of islet transplantation in clinical practice needs to creat more islet sources and safer forms of immunosuppression.