

行政院及所屬各機關出國報告
出國類別：研究

胰臟手術以及胰島細胞移植

服務機關：國立台灣大學醫學院附設醫院/ 外科部
出 國 人 職 稱：主治醫師
姓 名：袁瑞晃
出國地區：美國紐約州猶太大學亞伯特愛因斯坦醫學院
出國期間：自民國 89 年 8 月 1 日至民國 91 年 7 月 30 日
報告日期：民國 91 年 10 月 29 日

Jo/
c08904430

系統識別號:C08904430

公務出國報告提要

頁數: 21 含附件: 否

報告名稱:

胰臟手術及胰島細胞移植之研究

主辦機關:

國立臺灣大學醫學院附設醫院

聯絡人/電話:

李美美/23123456-1582

出國人員:

袁瑞晃 國立臺灣大學醫學院附設醫院 外科部 主治醫師

出國類別: 研究

出國地區: 美國

出國期間: 民國 89 年 08 月 01 日 -民國 91 年 07 月 31 日

報告日期: 民國 91 年 10 月 28 日

分類號/目: J0/綜合(醫藥類) J0/綜合(醫藥類)

關鍵詞: 胰臟手術,胰島細胞移植

內容摘要: 胰島素倚賴型糖尿病是常見的疾病,但其治療方式目前仍然依靠1920年代所發展的間斷式胰島素注射法。即使一天多次的注射胰島素並且詳細的控制血糖濃度,但此方法並不能有效的控制體內的代謝功能,且血糖的波動也是造成視網膜病變、腎臟病變及血管疾病的主要因素。許多胰島素倚賴型糖尿病病患日後會需要洗腎,天天注射胰島素,時時需要洗腎,這種生活品質實在不佳,亟需改善。因此除了胰臟移植外若能同時給與腎臟、胰臟移植,則不僅能免於長期洗腎的煩惱同時可避免天天注射胰島素的痛苦。就長期而言可改善因先前糖尿病所導致的併發症。而同時移植腎臟、胰臟則所移植的腎臟的存活率將比單獨移植腎臟要來的好,所需的醫療費用祇比單獨移植腎臟所需的醫療費用多約新台幣貳拾萬元,就整體國家經濟而言要比天天注射胰島素,時時洗腎及治療其他的糖尿病的併發症要划算多了。但是胰臟器官移植最大的問題就是器官來源有限,且需要合併免疫抑制藥物的使用。在胰島素倚賴型糖尿病中胰臟蘭氏小島(Islets of Langerhans)中分泌胰島素的貝他細胞(b cells)是自體免疫所攻擊的目標,胰臟中的貝他細胞只佔所有胰臟細胞不到百分之一,因此移植整個器官似乎是多餘的,因此發展出胰臟細胞移植的觀念以取代胰臟器官移植。不過要注意的是胰島細胞移植必須在胰島素倚賴型糖尿病的早期進行,及早改善體內的代謝功能,不能等到多器官受到不可逆的傷害才進行移植。而胰臟細胞移植的手術步驟必須儘量簡單,所需的免疫抑制藥物越少越好。最好有充足的來源可以進行多數病人移植

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘 要

胰島素倚賴型糖尿病是常見的疾病，但其治療方式目前仍然依靠 1920 年代所發展の間斷式胰島素注射法。即使一天多次的注射胰島素並且詳細的控制血糖濃度，但此方法並不能有效的控制體內的代謝功能，且血糖的波動也是造成視網膜病變、腎臟病變及血管疾病的主要因素。許多胰島素倚賴型糖尿病病患日後會需要洗腎，天天注射胰島素，時時需要洗腎，這種生活品質實在不佳，亟需改善。因此除了胰臟移植外若能同時給與腎臟、胰臟移植，則不僅能免於長期洗腎的煩惱同時可避免天天注射胰島素的痛苦。就長期而言可改善因先前糖尿病所導致的併發症。而同時移植腎臟、胰臟則所移植的腎臟的存活率將比單獨移植腎臟要來的好，所需的醫療費用祇比單獨移植腎臟所需的醫療費用多約新台幣貳拾萬元，就整體國家經濟而言要比天天注射胰島素，時時洗腎及治療其他的糖尿病的併發症要划算多了。但是胰臟器官移植最大的問題就是器官來源有限，且需要合併免疫抑制藥物的使用。在胰島素倚賴型糖尿病中胰臟蘭氏小島 (Islets of Langerhans) 中分泌胰島素的貝他細胞(β cells)是自體免疫所攻擊的目標，胰臟中的貝他細胞只佔所有胰臟細胞不到百分之一，因此移植整個器官似乎是多餘的，因此發展出胰臟細胞移植的觀念以取代胰臟器官移植。不過要注意的是胰島細胞移植必須在胰島素倚賴型糖尿病的早期進行，及早改善體內的代謝功能，不能等到多器官受到不可逆的傷害才進行移植。而胰臟細胞移植的手術步驟必須儘量簡單，所需的免疫抑制藥物越少越好。最好有充足的來源可以進行多數病人移植。

目 錄

出國報告內容	頁碼
一、目的	3 - 4
二、過程	5 - 6
三、心得	7 - 19
胰臟器官移植	7
接受者選擇方式	7
捐贈者選擇方式	7
手術方法	8
術後抗排斥藥物的使用	10
追蹤或復健計畫	11
評估及統計方法	11
可能傷害及處理	11
胰島細胞分離培養以及活體動物移植	13
胰島細胞的準備	14
胰臟胰島細胞培養	15
胰臟胰島細胞活體動物移植	15
有關文獻報告	16-19
四、建議	20-21

共(21)頁

目的:

胰島素倚賴型糖尿病是常見的疾病，但其治療方式目前仍然依靠 1920 年代所發展の間斷式胰島素注射法。即使一天多次的注射胰島素並且詳細的控制血糖濃度，但此方法並不能有效的控制體內的代謝功能，且血糖的波動也是造成視網膜病變、腎臟病變及血管疾病的主要因素。胰島素倚賴型糖尿病的病因主要是胰臟的乙型細胞遭到自體反應破壞無法分泌足夠的胰島素，除了藉由注射胰島素來控制血糖外，其他利用目前各種口服降血糖藥物的效果並不好，因此些藥物必須經由刺激胰臟胰島細胞中的分泌胰島素的貝他細胞加強胰島素的產生，所以對於貝他細胞被破壞的胰島素倚賴型糖尿病不可能有好的效果。但間斷式胰島素注射畢竟無法把血糖時時維持在正常範圍，所以時日久了，仍不免出現糖尿病的併發症如腎臟功能衰竭、視神經、周邊神經病變、視網膜病變等，也因此許多胰島素倚賴型糖尿病病患日後會需要洗腎。視神經受損而瞎眼，且有時也會因周邊神經血管病變而需要截肢，天天注射胰島素，時時需要洗腎，這種生活品質實在不佳，亟需改善。因此除了胰臟移植外若能同時給與腎臟、胰臟移植，則不僅能免於長期洗腎的煩惱同時可避免天天注射胰島素的痛苦。就長期而言可改善因先前糖尿病所導致的併發症如視神經、周邊神經病變。而且這類病人若同時移植腎臟、胰臟則所移植的腎臟的存活率將比單獨移植腎臟要來的好，而且同時移植腎臟、胰臟所需的醫療費用祇比單獨移植腎臟所需的醫療費用多約新台幣貳拾萬元，就整體國家經濟而言要比天天注射胰島素，時時洗腎及治療其他的糖尿病的併發症如視網膜病變、截肢等要划算多了。但是進一步而言，胰臟器官移植雖然可以有效的控制體內的代謝功能，但有其限制，最大的問題就是器官來源有限，且

需要合併免疫抑制藥物的使用，因此目前較傾向應用於同時因糖尿病造成腎臟衰竭而同時也必須進行腎臟移植病人，因此病人可以同時由相同捐贈者得到胰臟以及腎臟，部分胰臟移植則其死亡率及併發率仍然很高。胰臟移植雖然是個有效的方法，但是並不能完全取代胰島素倚賴型糖尿病病人內分泌的需求。在胰島素倚賴型糖尿病中胰臟蘭氏小島 (Islets of Langerhans)中分泌胰島素的貝他細胞(β cells)是自體免疫所攻擊的目標，相對而言非貝他細胞及外分泌細胞並沒有受到影響。胰臟中的貝他細胞只佔所有胰臟細胞不到百分之一，因此移植整個器官似乎是多餘的，因此發展出胰臟細胞移植的觀念以取代胰臟器官移植。不過要注意的是胰島細胞移植必須在胰島素倚賴型糖尿病的早期進行，及早改善體內的代謝功能，不能等到多器官受到不可逆的傷害才進行移植。而胰臟細胞移植的手術步驟必須儘量簡單，所需的免疫抑制藥物越少越好。最好有充足的來源可以進行多數病人移植因此此次出國的目的首要的是學習腎臟移植、胰臟移植的同時進行，另一個主要的目的是學習胰島細胞的分離、培養以及活體動物移植。

過程：

職於 89 年 7 月 31 日搭機前往美國紐約州猶太大學亞伯特愛因斯坦醫學院(Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, Bronx, NY)，這裡從 1990 年代由 Dr. David A. Shafritz 的領導之下開始進行肝臟細胞移植的研究，到 1996 年代利用既有的基礎進一步在 Dr. Mariana Dabeva 的協助下開始發展胰臟細胞的分離培養及移植。在此機構中的研究主要是動物實驗，由於此實驗室以往採用的動物模式是大鼠(Rat)，而我去發展的是採用特殊品系的小鼠(DPPIV knock-out mice)，因此必須由小鼠的配種、養育開始做起，接著發展檢驗的技術以保證特殊品系的小鼠確實育種成功。在可以確實分辨出捐贈細胞者及接受細胞者後並進行初步細胞分離的技術以及培養。由於大鼠體積龐大要進行移植較容易，而小鼠則較為困難，因此也號份許多時間在進行小鼠細胞移植的前趨實驗，等技術純熟後才進行特殊品系小鼠的細胞移植研究。此外由於必須學習胰臟及腎臟同時移植的技術，因此期間也利用三個月的時間遠赴美國加州洛杉磯 National Institute of Transplantation 進行學習，National Institute of Transplantation 於 1970 年代開始在 Dr. Mendes 的領導之下作腎臟移植，如今已成為美國加州最大的腎臟移植中心，每年在這進行的腎臟移植的病例超過 250 例。在 1986 年開始這裡也作胰臟移植，如今每年約作 30 例胰臟、腎臟同時移植。數目雖不是頂多，但成績卻是非常好。胰臟、腎臟同時移植手術的主要負責人是 DR. Paul Asai，學習的方式包括有跟隨門診，手術時當助手，病房迴診及參加各種討論會。來這裡學習最大的收穫為實際參與了 6 例胰臟、腎臟同時移植手術。本次出國進修原本預定行程是一年，而回到紐約州猶太大學亞伯特愛因斯坦醫學院時，由於先前一年的努力

提供了細胞移植很好的小鼠動物模式，且許多研究真正要開始進行，指導教授 Dr. David A. Shafritz 認為只有一年的時間要進行活體動物細胞移植研究室不可能有任何結果的，因此主動提及延長一年進修的建議，也因此職方在指導教授 Dr. David A. Shafritz 書信證明下向院方提出延長一年進修申請，也在科室主任、副院長、院長的支持下再度延長留於亞伯特愛因斯坦醫學院一年，因此在這年終也才能真正的進行小鼠動物模式活體細胞移植。

學習心得:

關於胰臟器官移植方面，首先要選擇適合的接受者

A. 接受者的選擇方式為：

1. 第一型糖尿病且出現腎臟功能衰竭的病患，檢查患者血中 C-peptide 確定為第一型糖尿病。
2. 無惡性腫瘤或感染症：因為移植後須使用免疫抑制劑，將會使這些疾病更形惡化。
3. 無不可矯正的冠狀動脈疾病：有冠狀動脈疾病的病患術後死亡率，因此所有可能的接受者都須先接受 stress thallium scan，若有所發現則進一步做心導管檢查，若證實有冠狀動脈疾病，則先矯正後再接受移植，若無法矯正則放棄移植。
4. 年紀在 50 歲以下，年紀大的接受者因得糖尿病的時間久，所以有動脈硬化的比例也相對高，移植後易產生血栓而失敗。

B. 捐贈者的選擇方式：

1. 無糖尿病或胰臟炎病史。
2. 年紀在 40 歲以下，年紀大的捐贈者易有動脈硬化，移植後易產生血栓。
3. 非死於腦血管或心臟血管等疾病，死於腦血管或心臟血管等疾病的病患也容易有動脈硬化，移植後產生血栓的機會也高。
4. 手術中若發現捐贈者的胰臟有纖維化、脂肪化也該予以放棄。

C. 手術方法：

1. 摘取(Procurement)：

絕大部分胰臟與肝臟是一起摘取，首先作正中線腹部切開，進入腹腔後把鼻胃管放置入十二指腸，再經由鼻胃管灌入 300cc 優碘以消除腸內菌。打開腹膜把小腸與右側結腸向上掀起來顯現下腔靜脈(inferior vena cava)與腹主動脈(abdominal aorta)，在左側腎靜脈上方找尋上腸繫膜動脈(superior mesenterial artery)予以分離出並以絲帶圍繞。剝離出總膽管尾端並將其剪開，將膽囊底部剪開以生理食鹽水沖洗膽囊及膽道。

找出總肝動脈及胃十二指腸動脈，將胃十二指腸動脈予以結紮切斷。順著總肝動脈往腹腔動脈方向剝離出脾動脈並以絲帶圍繞。將橫膈膜左腳剝開露出腹腔動脈上方的腹主動脈。將灌流管放置入腹主動脈尾部，注入抗凝血劑肝素 15000 單位，將腹腔動脈上方的腹主動脈夾住後開始以 U-W solution 來灌流，當灌流了 1000cc U-W solution 時將圍繞在脾動脈及腹腔動脈的絲帶拉緊以限制胰臟的灌流量。當灌流完 4000cc 時停止。先剪下肝臟上方的橫膈膜及橫膈膜上方的下腔靜脈，切斷總膽管，將脾動脈切斷，斷端以 prolene 做記號，把腹腔動脈附近的動脈壁剪下。門靜脈在胰臟上緣 1.5 公分處剪斷，下腔靜脈在腎靜脈上方剪斷並將肝臟取出。剪開胃結腸韌帶、脾結腸韌帶及脾臟旁腹膜，將脾臟連同尾端胰臟自後腹膜腔剝離出。將十二指腸球部附近的血管分離後以 GIA50 切斷十二指腸球部，剪斷橫結腸腸繫膜。空腸在 Treitz ligament 下方 10 公分處以 GIA50 切斷。剪斷

小腸腸繫膜，上腸繫膜動脈附近的腹主動脈壁剪下並取出胰臟。

2. 移植前的準備工作(Back-table)：

將取下的胰臟放置入裝滿碎冰的腎型盆，先將脾臟摘除，將胰臟周圍的脂肪包括橫結腸腸繫膜予以清除，將十二指腸球部的斷端以 4-0 prolene 作 interrupted seromuscular lambert sutures 來加強。將尾端的空腸及十二指腸的第三、第四部分與腸繫膜分開，小腸腸繫膜(內含上腸繫膜動脈及靜脈)以自動吻合器 TA-50 釘住以止血，並以 1-0 silk 作 horizontal mattress sutures 以加強止血的效果。把門靜脈與周圍的組織分離，一些小的分枝予以結紮並切斷，直至脾靜脈與上腸繫膜靜脈交合處。將脾動脈與上腸繫膜動脈附近的淋巴、神經、及一些軟組織予以清除掉後以捐贈者的總腸骨動脈連著內、外腸骨動脈的 Y-graft 重建(internal iliac artery 接 splenic artery, external iliac artery 接 superior mesenterial artery)。

3. 種植(implantation)：

將接受者予以全身麻醉後消毒手術範圍後周圍鋪以乾淨包布，作下腹部正中線切開，進入腹膜腔後把左側腹膜剝離，露出左側外股動、靜脈，將腎靜脈種植到左側外股靜脈，將腎動脈種植到左側外股動脈，輸尿管作膀胱外種植 (在選定的位置將膀胱肌肉層切開 3 公分，尾側端膀胱黏膜切開 1.5 公分與輸尿管用 4-0 Vicryl 作吻合，再用 2-0 Chromic catgut 鬆鬆的關閉膀胱肌肉層。將右側大腸向左側及上方剝

離，露出腹主動脈及靜脈，將右側總腸骨動脈剝離出。先將門靜脈與下腔靜脈尾端用 5-0 prolene 作吻合，再將 Y-graft 接至右側總腸骨動脈，把血管鉗鬆開，此時都會有一些出血，在迅速止血後，把移植的胰臟的十二指腸剪開，然後沖洗乾淨，再與接受者的空腸作吻合。最後用大量的食鹽水清洗腹腔後關閉傷口。

D. 術後抗排斥藥物的使用：

胰臟移植由於常伴隨著強烈的排斥作用，因此本計畫擬使用四種抗排斥藥物：

1. 抗 T 型白血球免疫球蛋白(anti T-lymphocyte globulin, A.T.G.):

第一劑在術中使用，往後每日使用一劑，當 Cyclosporin-A 的血中濃度達到治療標準後三天停止，一般需使用 7-14 天。A.T.G.的使用可有效地減少術後急性排斥的發生，由於腸引流式胰臟移植後胰臟急性排斥的監控會變得困難，若使用 A.T.G.有效地減少術後急性排斥的發生將使得成功率顯著地增加。另一方面，若術後腎臟功能仍未恢復時使用 A.T.G.將可避免使用具腎毒性的 Cyclosporin-A 或 FK-506，等腎功能恢復時再使用 Cyclosporin-A 或 FK-506。

2. Cyclosporin-A：

當移植的腎臟有好的功能時開始使用，臨床上以 BUN, creatinine 下降至術前一半的 level，或 creatinine 一天下降超過 2mg/dl 或 creatinine 值已降 3mg/dl 以下。

術後二週內 cyclosporin-A 的濃度維持在 400 左右。

3. Methylprednisolone :

術中給予 500mg，然後慢慢地減輕劑量，在術後二週減至 25mg/day。

4. Azathioprine (Imuran) or Mycophenolate mofetil (Cellcept) :

術後第一天開始給，mycophenolate mofetil 開始的計量為 1gm BID, Imuran 開始的計量為 1-2mg/kg QD.

E. 追蹤或復健計畫：

定期追蹤病患血糖、HbA1C、尿素氮(BUN)、肌酸酐 (Creatinin)、肝功能、Cyclosporin-A 及白血球數以確定所移植的胰臟、腎臟的功能及是否有排斥反應的發生。

F. 評估及統計方法：

1. 評估手術併發症發生的比率及須再次手術的比率。
2. 評估平均住院的天數及費用。
3. 統計術後一年內排斥反應的發生的比率。
4. 統計術後一年病患的存活率。
5. 統計術後一年所移植的胰臟的存活率。
6. 統計術後一年所移植的腎臟的存活率。

G. 可能傷害及處理：

1. 門靜脈栓塞：

在胰臟移植後一個禮拜內約有 5%的病患會發生門靜脈栓

塞，當發生門靜脈栓塞時，病患血糖會增高，或所需注射的胰島素量增加，血中澱粉酶濃度上升。當有懷疑時可安排腹部超音波：以確定腹腔內是否有腹水（當所種植的胰臟因門靜脈栓塞而開始壞死時會出現帶血色的腹水）。若腹部超音波確定腹腔內有腹水可進一步安排 Technetium DTPA pancreas and Kidney perfusion scan，若證實有門靜脈栓塞則需立即安排手術，摘除壞死的胰臟。不過在絕大部分發生這病併發症的病患仍能保有腎臟。

2. 腸道吻合處滲漏：

接受者因長期血糖高而會有血管硬化、尿毒症等，這些都會影響其傷口癒合，故移植後約有 2% 的病患會發生腸道吻合處滲漏。當發生腸道吻合處滲漏時，病患會出現腹痛，腹脹，白血球數升高等現象，則需作剖腹探查，不過這些病患因在移植候都使用了抗排斥藥物，故術後幾乎不會發生沾粘，而且因外洩的腸液所造成的炎性反應也會大為降低，故通常都可以經由再次縫合而挽救了所移植的胰臟。

3. 出血：

由於爲了避免術候發生門靜脈栓塞，所以術後都使用了抗凝血劑如 Heparin、Aspirin 等，所以術後發生出血的機會也會相對地增加。所以若有心跳加快、血壓下降、或血色素下降，若有凝血的問題，則調整抗凝血劑的使用量；若無凝血的問題，則需再次手術止血。

4. 急性排斥反應：

在術後使用抗 T 型白血球免疫球蛋白時幾乎不會發生急性排斥反應，不過再往後就有機會發生了。一般而言，腎臟發

生急性排斥反應的機率要比胰臟高，而且單獨發生胰臟急性排斥反應的機率蠻低的。當病患尿量減少，BUN、Creatinin 上升時而懷疑急性腎臟排斥反應時，可安排 Sona-guided aspiration biopsy，若證實有排斥反應時則給予類固醇 (steroid) 的 pulse therapy，若無效則改用抗 T 型白血球免疫球蛋白。當病患血糖上升而又無門靜脈栓塞的症狀時，則要懷疑急性胰臟排斥反應或是藥物引發的血糖高，不過因藥物引發的血糖高，病患不會有血中澱粉酶濃度上升或腹痛等現象，此時也可安排 Sona-guided aspiration biopsy，若證實有排斥反應時則直接給予抗 T 型白血球免疫球蛋白。

5. 感染：

腸道引流式胰臟、腎臟同時移植相較於其他器官移植所發生的特殊型態的感染為腹腔內膿瘍，其原因為作腸道吻合時必須打開腸腔而使腸內容物外洩而造成腹腔內污染、甚至膿瘍，所以當病患有感染現象而懷疑有腹腔內膿瘍時，可安排腹部電腦斷層檢查，若證實有腹腔內膿瘍，則可作經皮引流或手術引流。

胰島細胞分離培養以及活體動物移植方面

Dipeptidyl peptidase IV (DPPIV)是一種 ectopeptidase，又稱為 serine protease，是屬於 prolyl oligopeptidase 的一種亞類，而位在細胞的表面上。它可以由許多生理上常見的 peptides 如 growth hormone-releasing hormone or substance P 的 N 端將 X-proline or X-alanine dipeptides 切下來。而此酵素在需多組織的發育過程中會足見表現。此外又被稱為 CD26，在 T 淋巴球的訊息傳導中佔有

重要的地位，在胸腺球的分化以及 T 淋巴球的活話也有極為重要的角色。老鼠的 DPPIV 基因大於 90 kb，由二十六個 exons 所構成，中間則以長度介於 200 bp 到 20kb 的 introns 區隔開，利用不同組織中的 RNA 作逆轉性 PCR 發現此基因可能只產生一種多肽產物，而利用 DPPIV 的染色可以在細胞表面上染出顏色。若將 CD26 gene 不活化雖然會造成 glucose challenge 時些許的異常，但基本上而言仍可以產生健康的老鼠。因此若將 CD26 突變的老鼠當作移植的接受者而將正常老鼠當作移植的供給者，則由於捐贈者可以染出顏色，而接受者原有細胞無法染出顏色，便可以利用簡單的組織化學染色方法分辨出來，而不需利用較為繁雜的免疫組織化學染色法。

A. 胰島細胞的準備

利用頸部脫節法來準備老鼠，並在消毒後將老鼠腹部打開，利用肝門靜脈進行胰臟的灌流，所使用的溶液為 TCE solution，其中含有 trypsin (1:250) 0.3 mg/ml，collagenase type I 100U/ml，EDTA 0.2 mg/ml in Hanks' balanced salt solution (不含鈣或鎂離子)。接著將胰臟切下放在含有 TCE solution 的培養皿中以小刀片切碎，並置於 37°C 作用 30~45 分鐘，接著以含有 fetal calf serum 的 phosphate buffered saline (PBS) 終止 trypsin 及 collagenase 的作用，並以 40 μ m 的過濾網過濾含有細胞及雜質的溶液。收集下來的過濾液以離心機離心，接著以不含有 fetal calf serum 的 PBS 洗兩次，一部分做細胞培養，一部份準備移植。

B. 胰臟胰島細胞培養

將 1×10^6 細胞放於培養皿中，以含有 fetal calf serum 的 Williams E medium 加以培養，並至於 37°C ， $5\%\text{CO}_2$ ，並加入 penicillin(100U/ml)及 streptomycin (50 $\mu\text{g/ml}$)，每隔兩天換一次含有 fetal calf serum 的 Williams E medium。

C. 胰臟胰島細胞活體動物移植

利用 ketamine 肌肉注射全身麻醉並剔除毛，在消毒後將接受者老鼠的腹腔打開，找到胰臟先進行胰臟全切除術以誘導老鼠糖尿病(事實上在前趨實驗時就已經先做過胰臟全切除術且隻到老鼠會造成糖尿病)。要移植的細胞保存在不含有 fetal calf serum 的 RPMI medium 中，並調整濃度為 $0.5 \times 10^6/100\mu\text{l}$ 。可以經由肝門靜脈或脾臟兩種途徑進行胰臟胰島細胞移植，而胰島細胞是移植到肝臟中。若由肝門靜脈移植則需先將小腸移出體外，找到位於十二指腸背面的肝門靜脈，利用三十號的針頭穿刺移植，當針頭拔出時必須利用小片的 gelform 立即壓於針孔兩分鐘以上以止血。若經由脾臟移植則需先將脾臟的下端利用三號絲線綁一 purse string，同樣利用三十號的針頭由脾臟下端 purse string 中央穿刺移植，之後要將絲線綁緊以避免出血及細胞反流而出。

有關文獻報告

1. Gruessner A, Sutherland DER. Analysis of United States and non-US pancreas transplants as reported to the International Pancreas Transplant Registry and the United Network of Organ Sharing. In : Cecka JM, Terasaki PI, eds. Clinical transplants 1998. Los Angel : UCLA Tissue Typing Laboratory; 1999 : 53-71.
2. Fioretto P, Steffes NW, Sutherland DER, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339(2): 69-75.
3. Rayhill SC, D'Alessandro AM, Odorico JS, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a difference in survival? Annals of Surg 2000; 231 : 417-23.
4. Grussner RWG, Dunn DL, Grussner AC, et al. Recipient risk factors have an impact on technical failure and patient and graft survival rates in bladder-drained pancreas transplants. Transplantation 1994; 57 : 1598-1606.
5. Kapur S, Bonham CA, Dodson SF, et al. Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. Transplantation 1999; 67 : 284-90.
6. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, et al. Experience with 500 simultaneous pancreas kidney transplants. Annals of Surg 1998; 228 : 284-96.
7. Kandaswamy R, Grussner HAC, Harmon JV, et al. Vascular graft thrombosis after pancreas transplantation : comparison of the FK 506 and cyclosporin eras. Transplantation Proceedings 1999; 655 : 602-3.
8. Troppmann C, Grussner HAC, Dunn DL, et al. Surgical complications

- requiring early relaparotomy after pancreas transplantation. *Annals of Surg* 1998; 227 : 255-68.
9. Grussner RWG, Nakhleh R, Tzardis P, et al. Differences in rejection grading after simultaneous pancreas and kidney transplantation in pigs. *Transplantation* 1994; 57 : 1021-8.
 10. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, et al. A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation. *Surgery* 2000; 127 : 217-26.
 11. Marguet D. Bernard AM. Vivier I. Darmoul D. Naquet P. Pierres M. cDNA cloning for mouse thymocyte-activating molecule. A multifunctional ecto-dipeptidyl peptidase IV (CD26) included in a subgroup of serine proteases. *J Biol Chem* 1992; 267(4):2200-8.
 12. Frohman LA. Downs TR. Heimer EP. Felix AM. Dipeptidylpeptidase IV and trypsin-like enzymatic degradation of human growth hormone-releasing hormone in plasma. *J Clin Invest* 1989; 83(5):1533-40.
 13. Nausch I. Heymann E. Substance P in human plasma is degraded by dipeptidyl peptidase IV, not by cholinesterase. *J Neurochem* 1985; 44(5):1354-7.
 14. Ahmad S. Wang L. Ward PE. Dipeptidyl(amino)peptidase IV and aminopeptidase M metabolize circulating substance P in vivo. *J Pharm& Experi Therap* 1992; 260(3):1257-61.
 15. De Meester I. Korom S. Van Damme J. Scharpe S. CD26, let it cut or cut it down. *Immunol Tod* 1999; 20(8):367-75.
 16. Hartel S. Gossrau R. Hanski C. Reutter W. Dipeptidyl peptidase (DPP) IV in rat organs. Comparison of immunohistochemistry and activity histochemistry. *Histochem* 1988; 89(2):151-61.
 17. Hildebrandt M. Reutter W. Gitlin JD. Tissue-specific regulation of

- dipeptidyl peptidase IV expression during development. *Biochem J* 1991; 277(Pt 2):331-4.
18. Fox DA, Hussey RE, Fitzgerald KA, Acuto O, Poole C, Palley L, Daley JF, Schlossman SF, Reinherz EL. Ta1, a novel 105 KD human T cell activation antigen defined by a monoclonal antibody. *J Immunol* 1984;133(3):1250-6.
 19. Fleischer B. A novel pathway of human T cell activation via a 103 kD T cell activation antigen. *J Immunol* 1987; 138(5):1346-50.
 20. Naquet P, MacDonald HR, Brekelmans P, Barbet J, Marchetto S, Van Ewijk W, Pierres M. A novel T cell-activating molecule (THAM) highly expressed on CD4-CD8- murine thymocytes. *J Immunol* 1988;141(12):4101-9.
 21. Vivier I, Marguet D, Naquet P, Bonicel J, Black D, Li CX, Bernard AM, Gorvel JP, Pierres M. Evidence that thymocyte-activating molecule is mouse CD26 (dipeptidyl peptidase IV). *J Immunol* 1991;147(2):447-54.
 22. Brnaed AM, Mattei MG, Pierres M, Marquet D. Structure of the mouse dipeptidyl peptidase IV (CD26) gene. *Biochem* 1994; 33, 15204-14.
 23. Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *PNAS* 2000; 97:6874-9.
 24. Kovarik J, Mandel TE. Islet transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:45S-48S.
 25. Montgomery SP, Hale DA, Hirshberg B, Harla DM, Kirk AD. Preclinical evaluation of tolerance induction protocols and islet transplantation in non-human primates. *Immunol Rev* 2001;183:214-22.

26. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan ED, et al. Islet transplantation in severe patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *NEJM* 2000;343:230-8.
27. Malick LE, Tompa A, Kuszynski C, Pour P, Langenbach R. Maintenance of adult hamster pancreas cells on fibroblast cells. *In Vitro* 1981;17:947-55.
28. Pipeleers D, Keymeulen B, Chatenoud L, et al. A view on beta cell transplantation in diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2002;958:69-76.
29. Thivolet C. New therapeutic approaches to type 1 diabetes: from prevention to cellular or gene therapies. *Clin Endo* 2001;55:565-74.

四、建議：

在學術方面

對於幼年發病型糖尿病病人若能同時給與腎臟、胰臟移植，則所移植的腎臟的存活率將比單獨移植腎臟要來的好，而且同時移植腎臟、胰臟所需的醫療費用祇比單獨移植腎臟所需的醫療費用多約新台幣貳拾萬元。就整體國家經濟而言要比天天注射胰島素，時時洗腎及治療其他的糖尿病的併發症如視網膜病變、截肢等要划算多了。而胰島細胞移植方面雖然在國外有應用在人體的報告出現，但是所能做的也還不多。目前國內的發展只是初期，所能進行的也只有動物活體細胞移植的實驗模式，但是相信不久的將來必定有所進展，因而如同其他的器官移植一樣，衛生署必須開始研究配套的措施，進一步可以進行人體試驗，使這項手術得以在國內普遍施行，造福因糖尿病而痛苦不已的病人。

在生活方面

教育部補助出國進修的立意非常良好，使的許多嶄新知識技術可以迅速引入國內。但目前大多數的補助不論計劃的難易程度為何均只給予一年補助。且以美國為例，不論計劃進修的地點為何均採用同額的補助。職因美國紐約州猶太大學亞伯特愛因斯坦醫學院在細胞移植的研究上非常先進因而選定紐約為進修的地點，但相對而言紐約的生活費頗高，並不輸日本東京，此次所到的補助連基本的房租六個月都不夠，加上美國目前都要求訪問學者必須加入其健康保險制度才可

以在研究機構進行研究，此保費若是單身一年至少五萬台幣，若是攜眷屬則約需十萬台幣，因此此類齊頭式補助措施實在脫離現實太多，且職地研究絕非一年即可完成(當然若只需學得依些皮毛並不困難)，第二年沒有補助且醫院採用留職停薪(第一年留職留薪也只留部分新薪資)，像坐吃山空沒有穩定的感覺，實在值得探討改進。