



## 出國報告

類別：國際研討會

參加 2012 年英國組織庫年會心得報告

服務機關：台北榮總兒童心臟科

姓名職稱：陸振翹 兒童心臟科主任

派赴國家：英國

出國期間：101 年 5 月 8 日至 101 年 5 月 12 日

報告日期：101. 05. 31

## 摘要（含關鍵字）

今年是心臟瓣膜與血管組織人體移植五十周年紀念，英國組織庫學會舉辦了非常完整而盛大的關於心臟瓣膜血管組織研討會，五十年來累積了非常多經驗，由 Sir Magdi Yacoub (Imperial College, London) 主持並以 Celebrating the 50th anniversary of the first heart valve transplant 為題發表專題演講，回顧自 1962 年起，第一例心瓣膜植入至現今醫界使用心臟瓣膜的歷程。本次會議除了心臟瓣膜主題外，還針對其他的組織庫發展並結合幹細胞運用的研討會，由本次會議的內容可知歐洲與英國在這個領域非常蓬勃的發展，組織庫結合幹細胞是未來的醫學的趨勢，值得台灣及本院借鏡與學習。

1. 組織庫
2. 心臟瓣膜組織庫

## 一、 目的

榮總心臟瓣膜與血管組織庫輸往全球的人體組織前提是必須 AATB 與 CE 核可，本院心臟瓣膜組織庫必須與國際接軌，操作須符合全球組織庫學會規定的標準作業流程並接受認證。今年是心臟瓣膜與血管組織人體移植五十周年紀念，英國組織庫學會舉辦了非常完整而盛大的關於心臟瓣膜血管組織研討會，所以前往參加學習。

## 二、 過程

第一天會後大會安排牛津鬼故事主題夜遊，參觀了牛津歷史悠久的皇后學院、圖書館、考場、教堂、舊城區以及有 700 年歷史的牛津第一家 Pub，每一個建築都有一個坐鎮的鬼，大教堂中有一位被國王遺棄皇后變成的白衣女鬼。一般人只要花錢都可以葬在教堂裡面，但過一陣會被移到外面，但花更多錢就可葬在教堂內的地下，所以進入很多年代久遠的教堂都可以聞到充滿了銅臭味的鬼。牛津在幾百年前是一個充滿暴力的城市，各學院基本上是各自獨立的城堡戰鬥體，居民隔著街道互相攻擊，常常血流成河。牛津的出版業非常發達最有名書店如 Blackwell 或 Oxford press 都非常值得一遊。開會的地方在 Worcester college，晚宴在 Exeter college 的餐廳舉行，學院餐廳的布局和哈利波特電影中的情景很相似，吃飯時抬頭望去就可以看到四周的牆上該學院歷任院長的畫像，從中世紀的裝扮到休閒服都有，雖然都是盛裝打扮，精心修飾的畫像，唯一相同的就是都是老頭，甚為無趣。

## 三、 心得

今年是心臟瓣膜與血管組織人體移植五十周年紀念，1962 年 Dr. Donald Ross 於倫敦 Guys 醫院成功的在重度主動脈狹窄(severe aortic stenosis) 的病患進行第

一例人體主動脈心臟瓣膜移植手術，之後發現瓣膜移植後在高壓的左心的主動脈瓣很容易退化 (degeneration)，所以將手術改良成將病人的肺動脈瓣取代狹窄的主動脈瓣，然後再將別人的主動脈瓣膜組織移植到患者的肺動脈瓣，這個手術雖然非常困難但效果非常好。自體的肺動脈瓣移植代替狹窄的主動脈瓣不易退化，而同種主動脈瓣膜移植代替肺動脈瓣膜也有很好的效果，不易退化。這個手術稱為 Ross procedure。五十年來累積了非常多經驗，手術方法及同種組織瓣膜的保存與處理都有很大的進展，被譽為二十世紀下半世紀最成功的醫療成就之一。因為這個手術的重要性自從同種組織瓣膜開始使用的時候起，每十年都有慶祝的會議，稱為 Ross submit (高峰會)。2002 年是四十年周年慶在美國舉行，由 Cryolife 公司舉辦，柏林大學 Dr. Yankah 發表專文( A Charles Yankah, Forty years of homograft surgery, Asian Cardiovasc Thorac Ann 2002; 10:97-100 )，2012 年在牛津由英國組織庫學會舉辦五十周年慶，在牛津舉辦還有一個重大的意義就是因為同種組織瓣膜的前期基礎研究及動物實驗都是在牛津大學 (Dr Alf Gunning and Carlos Duran)進行的，五十周年慶在牛津舉行也是要凸顯牛津大學對於這個劃時代手術的重要貢獻。

英國組織庫 2012 年年會為紀念心瓣膜移植 50 周年，由 Sir Magdi Yacoub (Imperial College, London)主持並以 Celebrating the 50th anniversary of the first heart valve transplant 為題發表專題演講，回顧自 1962 年代起，第一例心瓣膜植入至現今醫界使用心臟瓣膜的歷程。Sir Magdi Yacoub 是 Dr. Ross 的學生，進行 2800 例的心臟組織移植手術，因其在心臟學領域的貢獻而被英女王封為爵士，在醫界享有很高聲譽。

Professor David Anderson (Guys and St Thomas Hospital, London) 演講以 Homograft' valve, Where would we be without them? 為題介紹同種心臟瓣膜在臨床治療中的重要性。詳述組織瓣膜及血管對於治療先天性心臟病及發炎非常重要，在美國每年超過 8000 例，英國也有數千例臨床治療。一些血管瓣膜置換術及血管再造術(如 Ross, Norwood operation) ，必須使用人體組織血管瓣膜，儘管目前有許多廠商正在研發人工材質，但到目前為止，還沒有任何材質可以取代同種組織血管瓣

膜。在英國已有數千名病童，經過同種血管瓣膜植入手術已長大成人。

本次會議主要的集中在心瓣膜庫的發展運用。包括第一天由英國最權威的 Royal Brompton National Heart and Lung 醫院的心臟瓣膜庫組織庫前任主任 Robert Parker 先生講解心臟瓣膜庫處理方法，Parker 先生在這世界第一座心臟瓣膜組織庫任職四十多年，見證了整個組織庫半世紀的發展。我自 1991 年至 Brompton 心臟瓣膜組織庫開始接受 Parker 老師的教導至今已有二十年了，Parker 先生是全球最權威的心臟瓣膜處理專家，目前退而不休，主持英國及歐盟組織庫法規的制定與評鑑，這次的會議也可以看到 Parker 先生在英國組織庫的地位是非常崇高的。

會議中 Professor John Kearney 介紹了去細胞心瓣膜的發展及運用，Professor Kearney 是英國國家醫療機構協會(National Health Society, NHS)組織庫臨床研發主管，是組織庫及組織工程學專家，也是九十年代英國組織庫學會的創辦人之一及第一任學會主席，同時致力於將組織庫產品推廣至臨床使用。去細胞心臟血管瓣膜是他近年來極力推廣使用的產品，目前去細胞組織血管瓣膜臨床試驗在巴西已進行 13 年，結果證實去細胞組織血管瓣膜的移植效果優於普通血管瓣膜，所以在巴西全國只使用去細胞瓣膜。但英國比較保守，目前停留在臨床試驗階段，並未廣泛使用，基於價格的考量使許多外科醫生認為需要再評估。

本次會議中介紹各項組織庫的最新進展，我專注在心血管組織庫和幹細胞的最新發展，詳述如下：

#### 1. 心臟瓣膜的分配改為單一窗口, 個別出貨。

原本英國的 7 個心臟瓣膜庫各自出貨給有需求的醫生，現在為節省成本和方便外科醫生搜尋適當的心瓣膜，目前英國所有心瓣膜組織庫建立網路共同資料庫(call center)，單一窗口，個別出貨。各瓣膜庫將產品資料及正面照片放入 Call center，外科醫生向單一窗口提出需求(沿用原有表單)，單一窗口負責醫生將適合產品連同照片 email 給外科醫生，決定後交由各組織庫依既有的流程出貨，已試行六個月，成效良好。將在下一次的會議中報告統計結果。未來還要訂定英國統一的標準及 SOPs。

2. 捐贈者年齡限制: 目前英國因為外科醫生的需求，需要小嬰兒的血管瓣膜組織。擬將捐贈者年齡下限自原 6 months 降到 3months，但又擔心需求的數量是否會過少，而造成儲存量過多，故將對全英國小兒心臟科醫生問卷調查，了解需求量後，

再做決定。

3. 組織來源：目前英國組織庫庫存缺少小嬰兒及大號血管，因血管瘤破裂修補需要大於 25mm 以上血管，所以需要增加大號血管的來源與儲存。
4. 病理檢查：內外科醫師皆建議做完整病理檢查，但是具體內容及項目並不一致，最新標準將再由委員會訂定。
5. 心瓣膜包裝目前流行採用雙層抗凍透明袋，分別標記。
6. 凍存緩降程式仍維持以往的抗凍程式，以保證血管瓣膜組織完好。
7. 最新趨勢：開始保存二尖瓣及三尖瓣，英國已有一些外科醫生使用的經驗分享
8. 器官捐贈勸募：美國的勸募專家介紹與捐贈者家屬的溝通技巧，爭取在較短時間內得到家屬的同意。在捐贈同意書中詳列多器官及組織捐贈，最好增加基因捐贈，因為現在美國正在進行 Genotype-Tissue Expression Project，用於探討基因與組織特有疾病的關係。
9. 細胞治療：目前英國組織庫都大力的研發結合血管瓣膜組織與幹細胞的組織工程，因為在組織工程中需要使用大量的多樣化的幹細胞，包括 Pluripotent progenitor cell and adult stem cell，所以心臟瓣膜庫需要建立 master cell bank 及 working cell bank，確保 cell therapy 時，細胞來源及數量的穩定，尤其是在使用多種 inducible pluripotent and adult stem cell 用於治療各種疾病。
10. 由歐洲心臟瓣膜組織庫基金會的負責人 Theo de By 先生演講 Current banking & use of human cardiovascular tissue within the EU，簡介目前心臟瓣膜組織庫在歐洲使用狀況。美國只有 2 家心臟瓣膜組織庫，每年產出 8000 枚瓣膜血管，歐洲卻有 30 家心臟瓣膜組織庫，每年需要至少 1500 枚的瓣膜血管，每個組織庫每年平均產

出 82 枚(17-262 枚)，因為大多數歐洲的瓣膜庫規模太小，無法應付日益嚴格的品質要求，更不要談持續改變品質及創新研發，歐洲心臟瓣膜組織庫基金會準備建立心血管瓣膜庫的 EU 共同的標準，並且建立 EU 的電腦網絡，是由歐洲組織庫基金會所擁有，基金會自 1990 年開始舉辦歐洲心臟瓣膜組織庫共識會議，2010 年的共識會議議題是 i 心臟及血管組織的高不合格率的管控；ii 微生物檢測的方式和滅菌的方法(一些組織庫使用未被確效的滅菌方法)；iii 摘取心臟的技巧和處理流程。目前歐洲在臨床對人體心臟瓣膜組織的需求日益增加，這些組織庫的產出遠遠供不應求。Theo de By 先生對本院心臟瓣膜組織庫很感興趣，本院心臟瓣膜組織庫規模很像歐洲的庫，未來可加強雙方(歐盟)的合作，並應積極參加共識會議。

11. 心臟血管組織圓桌會議討論主題：i 心臟外科醫生最小使用的 Size 為何；ii 是否需要排除處理前病菌污染的組織？英國的標準為何？iii 目前心臟外科醫生常因不同原因及標準而未使用訂製的瓣膜，導致瓣膜產品丟棄或未使用率過高，丟棄或未使用率的組織庫原因及標準是否同意。

12. Dr. Adrian Chester 的演講題目為 "Tissue Engineering Heart Valves"，介紹最新心臟瓣膜人工組織瓣膜的研發，Dr. Chester 來自 Imperial College, London，是全世界最知名的心臟瓣膜人工組織的研發者，在 Youtube 上有非常多關於他這方面成就的影片報導，他是全球第一位採用幹細胞及人工可吸收材質製造出主動脈瓣膜的研發者，本次演講主要是著重於脂肪幹細胞的 MSC 的效果優於 bone marrow MSC 相關的研究發現。我有向大師請教我們團隊目前進行的臍靜脈人工血管的研究，受益良多。Dr Chester 認為使用人體組織和人工可吸收材質為骨架(Skeleton or framework) 各有優缺點。

13. Dr Sergio Bertazzo 以 Nano & micro characterization of calcific lesions on aortic valve 為題，報告心瓣膜及血管鈣化在奈米及顯微鏡上的最新發現，他在 Imperial College, London 的研究團隊找到心臟血管和瓣膜上的鈣化物質，他強調心臟血管和瓣膜上的鈣化結晶是一種新的鈣化結晶和所有自然界已知的鈣化結晶都不同，他們已經能夠分離及解析了這種特殊的鈣化結晶的物理及化學性質，但是不了解形成的機轉，也還在尋找動物的 Model 來產生這種鈣化結晶，因為斑馬魚是目前公

認研究鈣化遺傳路徑最佳的動物 Model，本研究團隊曾經對腎血管壁的鈣化做過 mTor 基因 Knock down 的實驗，雙方認為未來有很大的合作空間發展動物模組研究遺傳路徑。Dr Bertazzo 的研究非常出色，最近在各大心臟學會(如 JACC, AHA etc.)上屢屢獲獎。

14. Dr Peggy Lange 的演講題目為"Building to Breathe: Recent Advance in Laryngo-Tracheal Replacements"，目前許多心血管瓣膜庫都同時發展氣管組織庫，原因是在摘取心血管組織器官時可以同時摘取氣管，而氣管的處理方式與血管大同小異。Dr Lange 主要介紹兩例成功以幹細胞再造組織工程的人工氣管移植，治療呼吸道疾病。

15. 來自瑞士血庫的 Dr Thomas Bart 發表"Public Cord Blood Banking/Health Economic Considerations"，探討 Cord blood 公庫經濟成本的考量，數據顯示 cord blood 移植治療血液疾病的比例近年已接近骨髓移植，但使用周邊血治療已越來越成為主流。因此 cord blood 使用與儲存的比例過低，使得公庫不符經濟效益，討論降低儲存數量的議題。

16. 由來自牛津大學 Pancreatic Islet tissue bank 的 Steve Hughes 以"Issues in Islet Cell Transplantation"為題介紹最新治療 type 1 diabetes 的方法，最新治療 type 1 diabetes 的方法是進行 Pancreatic Islet 移植，現在英國的 clinical trial 結果顯示，在近 85%的病人在移植一年後不再依賴 insulin。因此 Islet tissue banking 變得重要，這方面的技術還不成熟，還在試驗階段。

17. Prof Olaf Ansorge 的演講題目是"Brain tissue banking for Neuroscience research"，他負責牛津大學 Brain & Spinal Cord research tissue bank，介紹目前一些發育及退化的神經病變還沒有有效的治療方法，例如隨著人口老化而使 Parkinson's disease 增加，因為此疾病是人類特有，所以有必要建立 Brain tissue bank，以便從基因學及人類神經學角度研究相關疾病，為研究提供素材。



#### 四、 建議事項（包括改進作法）

本院組織庫已於 100 年 5 月 19 日接受 TFDA 的查核成績甚佳，在這個基礎上再做進一步的努力，希望能在未來的一年中完成與落實國際組織庫的眾多要求，無論是在組織庫實務的操作上，還是在臨床使用上都可以將英國及歐盟組織庫最新的要求列為工作的重點，提升本院組織庫的水準。本院組織庫規模較小，非常適合採用歐洲 EU 的模式進行經營管理，未來應該加強與歐洲的合作與研究。



牛津大學開會的地方  
(Worcester college)