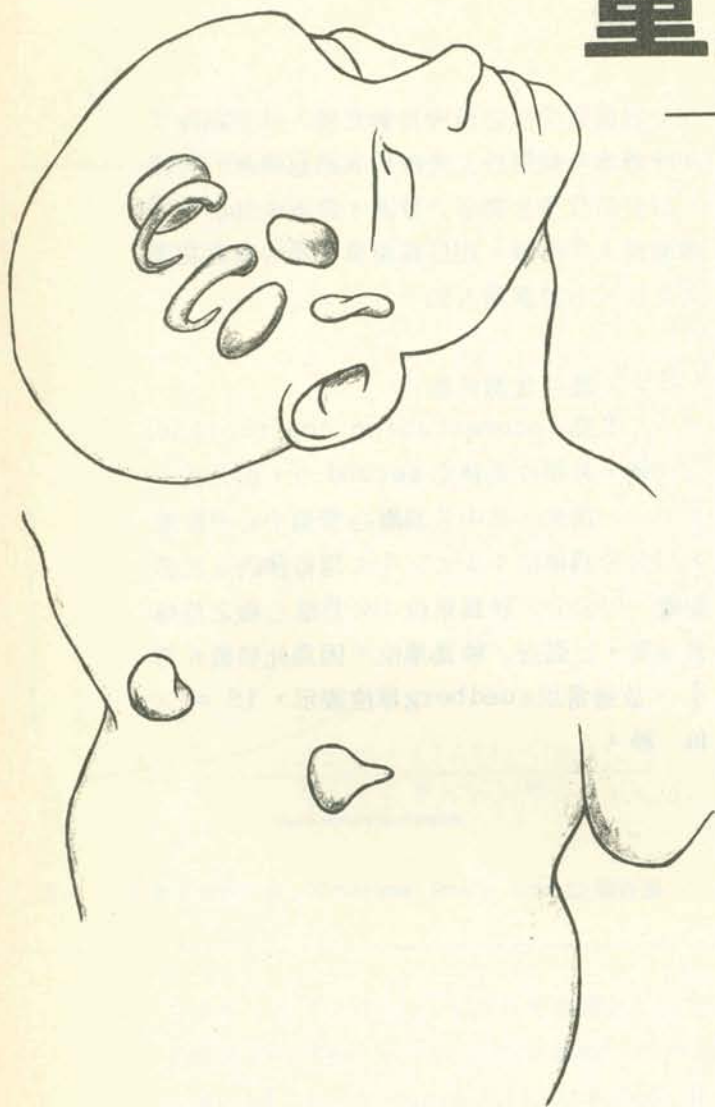


重生新希望

——談腦部組織移植

文 / 圖：陳仁澤



官的移植，42期綠杏已有詳盡的報導。在此同時，也有另外一批人，試圖以不同的方法來達到相同的目的，例如已有人嘗試將人類白血球植入免疫缺乏的老鼠體內以加強老鼠的免疫能力，此概念或許可以應用在AIDS病人身上，用以消滅HIV或是加強病人的T_H細胞。另外神經科學家也嘗試著兩個方向：一是植入神經細胞至受損部位，使其恢復原來功能，另一則是鑑於腦內有腦一血管屏障（Brain - Blood Barrier），藥物難以進入，他們試圖將白血球植入腦內來對抗腦瘤細胞。神經科學家們喜歡用細胞植入（Grafting）而不用移植（transplantation），因為想要如同其他器官一樣整個換掉似乎是不太可能的，而是如同骨髓移植一樣將有限的細胞植入腦中的特定部位，類似「修補」的工作，而非「翻新」。

歷史回顧

人類自有歷史以來，為追求生命的延續及生活品質的改善，無時無刻地尋求各種方式來達到此一目的，因此也促進醫學的進步。近代醫學突飛猛進，各項研究、儀器、診斷技術的日新月異，使原來威脅人類生命的疾病逐漸消失，生命之延長，使人類進一步要面對自己身體之各種不良情況，如癌症、退化性疾病等。

近年來移植技術在克服免疫的問題後，已有長足的進步，如腎臟移植、心臟移植、肝臟移植、胰臟移植、骨髓移植，有關這些整個器

神經細胞植入的動物實驗早在1890年由紐約大學的湯普生（W.G. Thompson）提出，他的實驗是將貓的大腦皮質移植於狗的腦中。接著1903年，有兩組人同時在從事此類實驗：薩爾第寇（S. Saltykow）將幼鼠的大腦皮質作自體移植，發現細胞至少可短暫的存活，而芝加哥大學的鄧思（E.H. Dunn）則成功地將鼠胚的大腦皮質植入同種成鼠腦內的Choroid plexus附近。由此推論植入的

細胞需要有血管的供應。同時胚胎組織也可能最佳的移植材料。在1940年牛津大學的克拉克(W.E.L. Clark)證實胚胎腦組織在成體腦中的生長上有最佳的潛力，同理治療上應有最好的效果。1957年佛勒可(Fle-
rk'o)等證實鄧恩的推論，即腦室系統(ventricular system)對細胞生長最有利。1945年梅(May)發現眼睛的前房(Ant. chamber)是移植細胞良好的生長環境，並且推論植入細胞可能受組織中某些營養因子(tropic factor)的誘導而生長而維持細胞與宿主(host)間之關係。從此之後，所有的實驗均是以上述的實驗為基礎而發展的。而傳統認為神經細胞不能再生的看法不再是那麼肯定了，至少這些細胞仍能執行修補的工作。1960年代末期劍橋大學瑞斯曼(Raisman)即已發現神經側生(Collateral sprouting)的現象就可說明神經細胞可伸出突觸至受損區域來執行原有的功能。

1960年代後，由於免疫學及分子生物學的日漸發達，這類實驗在這些輔助工具的幫助下，有著豐富的成果。佛勒可等首先想到由此來改變內分泌的功能，他將腦下腺前葉的細胞植入腦室中，觀察到內分泌的規律有所改變。1980年代起蓋許(Gash)及史拉戴克(sladeck)將鼠胚的腦下腺細胞植入天生缺乏抗利尿激素(ADH)的老鼠(Brattlebora rat)的第三腦室中，部分老鼠尿崩症狀有所改善，而他們也發現到植入的細胞有向腦內延伸，及血管的增生現象。因此他們推論細胞植入後能育功能必須要：

- ① 植入宿主腦中適當位置。
- ② 植入的細胞是活的。
- ③ 血管的存在。
- ④ 細胞要移植(migration)至適當位置及軸突的生長。

此後另外有人利用性腺發育不良的老鼠(Hypogonadal mice)從事類似的研究。他們發現在腦中移植處，只有3至5個細胞存活，說明這個數目可能是所需的下限，而另一個意

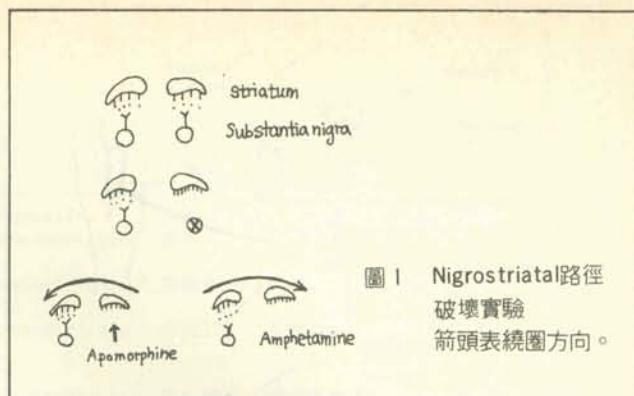


圖1 Nigrostriatal路徑破壞實驗箭頭表繞圈方向。

思則是神經系統要在喪失大量細胞的情況下，才會影響到它的功能。

這種功能恢復實驗又漸轉向黑質-紋狀體路徑(Nigro-striatal path-way)破壞實驗上，1971年Ungerstedt報告將一邊路徑阻斷後，動物會朝另一方圈圈，此一現象在該路徑恢復後仍會持續一段時間，Apomorphine會加強此一繞圈的現象；而amphetamine則會刺激多巴胺(dopamine)的釋放而使動物朝同側繞圈。Freed等利用這種特性，觀察各種細胞包括胚胎神經細胞、腎上腺髓質細胞等植入腦中的情況。另外有一件插曲，也助長了這項研究，那就是在美國加州一個藥商在家中的實驗室中發現一種海洛因的代替物，幾個使用者卻出現了類似巴金森氏症(Parkinsonism)的症狀，後來得知MPTD(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetramidopyridine)污染所致。MPTD由MAO-B(monoamine oxidase-B)的作用變成MPPT對有黑色素(melanin)堆積的細胞特別有毒性，比以往用的6-羥多巴胺效果更強，因此MPTD也就變成此項研究的重要物質了。

耶魯大學的雷蒙(Redmond)等首先利用MPTD使兩隻非洲綠猴出現震顫、僵直的現象後，再植入胚胎神經細胞，一隻幾乎完全恢復正常，而另一隻也有穩定的進步，而且腦脊髓液中多巴胺濃度也有增高。另外艾默瑞大學的貝給(Bakay)則是以兩隻大猩猩從事相同的實驗，亦獲致令人滿意的效果。

巴金森氏症 (Parkinson's disease)

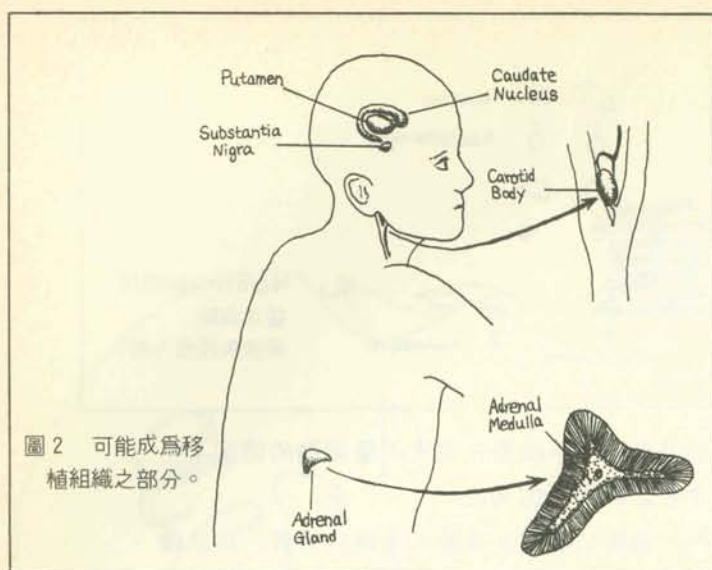


圖2 可能成為移植組織之部分。

1817年，英國的開業醫師巴金森（James Parkinson, 1755—1824）在他的著述中首先描述了這種震顫、僵直、行動緩慢、面具臉的疾病，他稱之為震顫麻痺（shaking palsy）。而在1893布羅克（Blocq）及馬瑞奈斯科（Marinesco）首先報告了在黑質（Substantia nigra）處有一結核瘤（tuberculoma）所致該症的病例。直至今日，我們對於巴金森氏症這種疾病已有較深入的了解，這種主要是因黑質處的細胞的不明原因喪失而導致的行動不良的疾病，在分子生物學的一日千里下，受器（receptor）及神經傳遞物質（neuro-transmitter）逐漸為人所認識，我們可以知道在黑質的細胞主要是以是多巴胺為傳遞物質，這些細胞的喪失使得多巴胺分泌減少而產生動作的症狀。這種退化性疾病雖然在醫學界不斷開發新藥（如L-dopa可被轉變成多巴胺，可明顯改善症狀是很著名的一例。另外還有amantadine等藥。）卻不能阻止該症的進行，同時該症的確實原因也不清楚。

人體之實驗

1982年當有人宣稱：「雖然在動物實驗的許多成功例證，但有關人類的移植的嘗試仍然言之過早。」但是在瑞典卡洛林斯卡學院的醫師們超越了基礎實驗的範圍，直接進入人體實驗。1982年至1985年間，貝克蘭（

Backlund）醫師進行了4次手術，首先將腎上腺髓質細胞植入2個巴金森症病人的一個狀態體內）其中一個是55歲男性有8年的病史，另一個是46歲女性有5年的病史。這兩位病人的症狀均有某種程度的改善，至少疾病的進行已有穩定的趨勢，尤其第二個病人可以作簡單的动作及表情，但也出現了若干後遺症如人格的改變、出現妄想等。第三及第四個病人則都是男性，分別為65及47歲，他們則是接受兩側細胞植入，術後情況同樣有所改善，對於藥物的依賴也有減少。這個報告提出後立刻引起世人的注意，同時也有更多的人投入這項研究中。

1987年在墨西哥的馬哲若（Madrazo）醫師等人在新英格蘭醫學雜誌上發表了令人印象十分深刻的報告。他對2個巴金森氏症的病人（分別是35歲及39歲）實行腎上腺髓質移植，將植入細胞放在腦室內尾狀核上。手術後的效果在術後十多天才漸漸顯出，諸如震顫、面具臉、行動緩慢的症狀均逐漸消失，直到馬哲醫師提出報告時，這兩位病人仍存活著，甚至其中一位病人還考慮恢復工作。在這個報告提出後也引起了廣泛的注意與爭論。

一般以前的看法都是認為是因為腎上腺髓質細胞來源與神經細胞類似，而且腎上腺髓質所分泌的腎上腺素（epinephrine）與新腎上腺素（norepinephrine）其前驅物質即為多巴胺，而且腎上腺髓質的生長性、可塑性均很強，同時由靈長類動物實驗所獲致的成果也可說明應有類似的效果在人類身上發生。但是爭論仍未停止，有人認為手術效果似乎是沒有問題，而病人年齡較輕，病程也較快，可能因此而使症狀明顯，但較年老又病程慢的病人殘存的黑質細胞為多，因此細胞植入後，自行取代原來組織的可能性不大，反而是由此植入的手續刺激原來殘存再生長出更多的突觸或是釋放更多的多巴胺，已有實驗說明有星狀細胞（astrocyte）時，神經細胞可以隨之長出突觸，但二者是否相關則很難說，因此墨西哥的結果顯然較瑞典的好。

《表一》
靈長類動物腎上腺髓質植入實驗之報告

作者及年份	實驗動物 數目	型式	植入 組織	植入 位置	手術方式	說明
Morihiya, 1984	1	6-OHDA	AA	C	stereotaxic	僅腦室內植入有細胞存活，無行為變化資料
	3	6-OHDA	AA	C	intraventricular	
Bankiewicz, 1988	4	MPTP	A	C	intraventricular	異種組織植入存活不久，但有行為改善
Bakay, 1987	3	MPTP	AA	C	intraventricular	少於10%之細胞存活但有較久之行為改善
Tuck, 1988	3	MPTP	AA	C	intraventricular	植入尾核者有症狀改善而植入白質者則否
Fiandaca, 1988	9	MPTP	AA	C	stereotaxic	極少數細胞存活，無行為改變資料
	3	MPTP	AA	C	intraventricular	
Plunkett, 1988	3	MPTP	AA	C	intraventricular	僅腦室內植入有短暫改善
	2	MPTP	AA	C&P	stereotaxic	

6-OHDA= 6-hydroxydopamine; MPTP= 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
AA= adrenal autografts; A= adrenal allografts
C= caudate; P= putamen

1989年2月，一批美國的醫師們完全仿照墨西哥的馬哲若醫師的方法，對19個巴金森症病人實行了腎上腺髓質的腦內移植手術，並作了各項症狀改善程度的詳盡記錄。但是他們所獲致的結果並未如墨西哥小組那樣的令人興奮，而只是略有改善而已。因此這類手術在累積了上百個個案後，醫學界顯然放慢了這類實驗的脚步，並重新檢討這類手術的效果。

在動物實驗上，胚胎腦組織的植入對宿主功能的恢復效果最好，而且胚胎組織本身即有潛在的生長能力，但是利用人類胚胎來從事這種手術與倫理有所衝突，而且胚胎來源亦是個問題。但是在墨西哥的馬哲若醫師繼前次的驚人之舉後，1988年又提出了以人類胚胎組織植入2個巴金森症病人腦中，並有初步的進展的報告。此舉引起醫學界更大的議論，究竟利用人類胚胎來從事科學實驗是否符合倫理？並且此項材料是否合適？目前對於胚胎的研究是否足夠？許許多多的問題都尚未解答，一切都還需更進一步的研究。

以細胞植入腦中使其原來遭到破壞的區域的功能恢復的手術用以企圖治療巴金森氏症，自瑞典首次完成之後，引起各方的注意。世界各地也繼之先後從事這類的實驗手術，在墨西哥的醫療小組提出了令人對這項手術抱著極大希望，似乎也可謂之成功的兩個個案，以及隨後又有的兩個以胚胎組織來從事手術的個案，更是引起了世界各地極大的震撼及討論。但

是目前醫學界已經開始放慢脚步，仔細的評估及研究這些已經手術的案例，同時也回顧各種動物實驗與人類實際應用之比較，而神經科學家們也繼續著各項相關的研究，以尋求細胞植入的最佳方式，植入細胞之繼續生存及神經細胞之再生。如此希望能夠在從事人類實驗之前，能夠將各項疑問均解開，但在此之前仍有相當長的路要走。

問題重重

首先就手術本身來看，雖然有鼠類、靈長類動物實驗均獲得初步的成功，但是畢竟人類的腦子和其他動物的腦子有很大的差異，且對腦的研究到目前為止仍然未能解開大部分的問題，因此將動物實驗的結果套在人類的自己身上似乎不太適合。在墨西哥的那兩個成功的例子，以及其他症狀改善的例子上，究竟是不是真的由植入細胞發揮作用呢？當然有此可能，細胞可能恰好在目前不明的各項條件的配合下成長而有功能。但是植入細胞數目原本不多，植入後能生存就更少了，要使為數甚少的細胞取代原來的功能似乎也很難，因此有人以為可能是這些細胞的進入造成剩下的組織分泌成長因子或是被刺激後又重新生長或加強其功能。甚至有人以為這可能完全是一種安慰劑（placebo）

《表二》
腦部移植之臨床研究

作者及年份	病例 数目	病人 年齡	症狀 等級	植入 組織	植入 位置	手術方式	說明
Backlund, 1985	2	46, 55	V	AA	C	stereotaxic	首二例無顯著改善，次二例有暫時極小之改善可能因較佳之分級或目標
Lindvall, 1987	2	46, 63	IV	AA	P	stereotaxic	
Madrazo, 1988	30	26-65	III-V	AA	C	intraventricular	最初所有病人均有進步，但後來較年老之病人反應不盡理想
Madrazo, 1988	1	35		FM	C	intraventricular	
	1	50		FA	C	intraventricular	
Allen, 1987	6	< 50	I-III	AA	C	intraventricular	有輕至中度之改善，尤以年輕及病輕者為佳
	6	> 50	IV-V	AA	C	intraventricular	
	6	> 60	IV-V	AA	C	intraventricular	
Shoushu, 1987	4	46-57	IV-V	AA	C	stereotaxic	所有病人均顯著進步，但術後需amantadine
Watts, 1988	10	36-65	III-V	AA	C	intraventricular	有輕至中度之改善，尤以年輕及病輕者為佳
Olanow, 1988	5	mean 60		AA	C	intraventricular	一人有顯著改善，二人有中度改善，另二人則有後遺症出現
Lieberman, 1988	5	32-58	III-IV	AA	C	intraventricular	一人有顯著改善，二人有中度改善，另二人則有後遺症出現
Goetz, 1989	19	35-75	IV-V	AA	C	intraventricular	最初有“開”時間增加，但後來之改善程度極小
Tinteer, 1988	1	38	III	AA	C	intraventricular	最初之觀察有進步

AA= adrenal autografts; FA= fetal adrenal allografts; FM= fetal mesencephalic allografts
C= caudate; P= putamen

的效果。史拉戴克 (sladeck) 在一篇文章中提到：在 1940 年梅爾斯 (Meyers) 即已報告切除部分單側尾狀核 (caudate nucleus) 的病人可以消除震顫的現象。兩年後梅爾斯又提出 8 個病人接受相同手術的報告，指稱均有不同程度的進步。但是有個 39 歲的病人術後同側震顫未消失而對側卻沒有消失，第二次手術切去左側尾狀核，卻變成左側震顫出現。我們可以推想可能是因腦中各系統均相互控制著，維持一均衡的狀態，一部分的受損造成另一部分的失控，從而造成症狀的產生，因此按比例除去另一部分則可能使其症狀消失，就如同墨西哥的例子。而手術的後遺症也是很可觀的，譚納 (Tanner) 報告他的 5 個病人出現不同程度的行為異常及人格改變，從輕躁狂 (Hypomania) 到衝動失控均有，同時也有出現迫害妄想及自大妄想的症狀。另外亦出現了痛覺改變的現象，他們所需的止痛劑量明顯的下降。紐約大學的李伯曼 (Lieberman) 提出後遺症還有呼吸功能不足 (Pulmonary insufficiency)、血管抑制性血博緩慢 (Vasodepressor cardiac slowing)、惡性類神經病症 (neuroleptic malignant syndrome) 等。

其次是植入細胞之選擇，大部分均取用自

體腎上腺髓質細胞，因為它類似神經細胞，而且黑質細胞釋放的多巴胺為其釋放的腎上腺素的先驅物質，也不會有免疫的問題且取得容易。但是這類細胞能夠轉變成另一類的細胞可能也不是那麼容易。而在動物實驗上大致皆認為胚胎腦組織應是最佳材料，但是目前為止，到底什麼時間的胚胎以及在胚胎何處的組織最適合用於取代受損部分的細胞，而且運用在人身還牽涉到倫理的問題。現在利用的多半是流產後的胚胎，如果有人使自已或別人懷孕之後，再使之流產利用於治療自己的缺陷或甚至於有商業買賣的行為出現，同時醫師們也都希望移植的組織愈新鮮愈好，這就意味著我們可能需要「活」的胚胎，這些都是令人不得不注意的問題。另外就是免疫的問題，在許多動物實驗中，免疫的問題似乎並不是頂重要的（主要因植入的細胞大多數都不能生存，提高細胞存活率才是重要的課題），但是腦中仍有免疫系統的存在，例如小神經膠質細胞 (microglia) 及星狀細胞都有人認為與免疫有關，不同個體或器官的細胞在自成一隔絕系統的腦中，不難沒有排斥現象的產生。

有關於巴金森氏症的起因，到目前為止仍不清楚。我們大略知道此病的發生位置及生化、生理機制，因此運用動物實驗的結果來推論

事實上也是有些不適切的。而且有關神經細胞的再生，也是一個重要的研究方向，傳統上認為神經細胞受損後即不再生的觀念已不復存在，有人發現神經的突觸受損後仍能修復，而且神經元終其一生可能其突觸均不停的生長變化。甚至有一種金絲雀（canaries）的腦細胞可隨季節而生長，亦可以幫助我們解開神經元生長之謎。另外植入細胞加上神經生長因子（NGF）助其生長或是利用基因工程的技術也都有人嘗試中。

展望

這項實驗性手術的概念帶給我們無限希望。或許將來有一天這個方法發展成熟，能夠植入細胞於中樞神經系統中，取代受損細胞的位置或恢復喪失的功能，許多且前束手無策的疾病如巴金森氏症、阿茲海默症（Alzheimer disease）等退化性疾病、小兒麻痺、脊髓外傷、中風、腦腫瘤等的問題都可以迎刃而解了。

而運用這項概念而用其他方式似乎也是個目前最可行之道，例如利用小囊包包裹多巴胺再植入腦中使其慢慢釋放出來，應該可以解決巴金森氏症的症狀一段時間。

如果這項技術能夠成功，那麼甚至於其他的器官有了缺損，如肝臟、肺臟等，我們利用相同的方式只要植入該類細胞或組織，就不再需要用整個器官來移植，也就可以解決目前須苦苦等待器官捐贈者的困境了。但是現在這個概念才剛開始而以，還有許許多多的問題有待解決，如同聖路克醫學中心的神經外科醫師所說：「或許我們起步太早了些。現在是我們回頭再看看並詢問更多更多關於實驗的結果。」雖然這項技術非常的簡單，但是必須在克服各種難題之後，希望有一天我們能夠達成如首次完成神經細胞移植手術的奧森（Olson）醫師所說：「總有一天腦部損傷是可以復原的。」

1. Sladek JR Jr., References Gash DL: Nerve-cell grafting in Parkinson's disease. J. Neurosurg 68:337-351, 1988
2. Bakay RAE, Barrow DL: Neural transplantation for Parkinson's disease. J. Neurosurg 69:807-810, 1988
3. Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz-V, et al: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. N Engl J Med 316:831-834, 1987
4. Madrazo I, L'eon V, Torres C, et al: Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease. N Engl J Med 318:51, 1988 (Letter)
5. Goetz CG, Olanow CW, Koller WC, et al: Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the Corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 320:337-341, 1989
6. Sladek JR Jr., ZShoulson I: Neural transplantation: a call for patience rather than patients. Science 240:1386-1388, 1988
7. Merz B: "Slowdown and Proceed with Caution" is new rule for brain-graft surgeons. JAMA 260:449-450, 1988
8. Merz B: Adrenal-to-brain transplants improve the prognosis for Parkinson's disease. JAMA 257:2691-2692, 1988
9. Sngder SH: Parkinson's disease: a cure sing brain transplants? Nature 326:824-825, 1987
10. McRae-Degueurce A, Hjorth S, Dillon DL, et al: Implantable microencapsulated dopamine (DA): a new approach for Slow-release DA delivery into brain tissue. Neurosci Letters 92:306-309, 1988
11. Mosier DE, Gulizia RJ, et al: Transfer of a function Luman immune system to mice with severe Combined immunodeficiency Nature 335:256-259, 1988
12. 腦神經的再生：科學眼 30:103-108, 1986