



# 淺談排斥

主講◎陳建嘉醫師 (外科部)

整理◎李麗貞

日期：一一二年十一月四日 (星期六)

地點：景福館一樓

主辦單位：台大醫院器官移植中心、外科部、護理部

協辦單位：台大候鳥之愛聯誼會

## 一、為什麼會排斥?

器官移植後，產生排斥的最主要原因是**人與人細胞表現不同抗原**，也就是，捐腎者的細胞抗原與受贈者的細胞抗原不同。

## 二、為什麼不一樣就會排斥?

生物演化過程會逐漸適應環境，除了人類之外，還有病原菌、黴菌、寄生蟲等等，為了生存必須找到宿主，有可能以感染或寄生進入人體裡，**人體的「免疫系統」會去攻擊外來的生物**，如何只攻擊外來物而不傷及自體？辨識敵我的機制便極為重要，這機制稱之為免疫系統，是人體存活非常重要的一環。

因此，細胞抗原不一樣就會產生排斥。

## 三、人和人有多不一樣?

人與香蕉的基因組有多少是相同的？有 60%

- 人與果蠅：60%
- 人和乳牛：80%
- 人和貓：90%
- 人和狗：94%
- 人和猩猩：98.8%
- 人和人：有 99.9%。

因此，人與人之間有 0.1% 的不一樣。

## 四、人跟人到底哪裡不一樣造成排斥?

### A、什麼時候捐贈者和受贈者間不會排斥？

- 直系血親 (X)
- 親兄弟或姊妹 (X)
- 異卵雙胞胎 (X)
- 同卵雙胞胎 (O) 做基因檢測可確認。HLA 相同者未必是同卵雙胞胎。
- 捐贈者曾捐過骨髓給同一受贈者 (O)

### B、0.1% 到底哪裡不一樣以致造成排斥？

- 粒線體 (X) 粒線體為細胞中重要的代謝胞

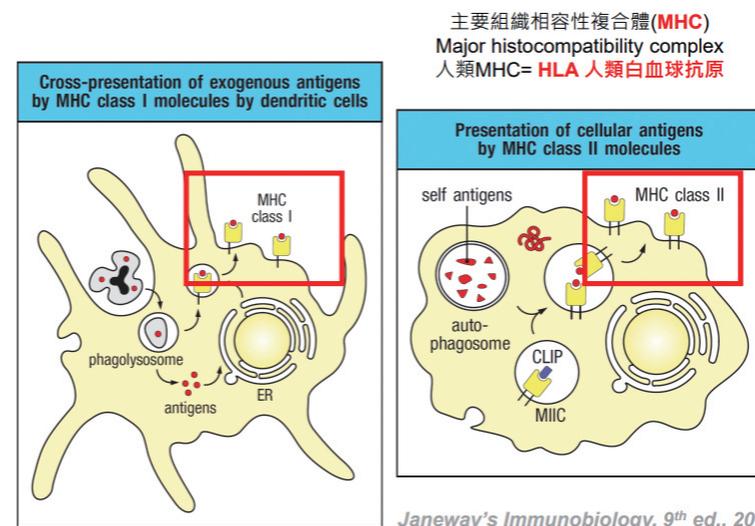
器，主要來自母親遺傳。

- 膚色 (X)
- 賀爾蒙濃度 (X)
- 身高 (X)
- 人類白血球抗原 (HLA) (O)

排斥的原因在於人類白血球抗原 (HLA) 的不同。

免疫系統必須辨識非屬於自體的東西。如何辨識？當外來物呈現後，先經過免疫系統檢查是否是屬於自己的，如果是，就過關；如果不是，免疫系統就開始反應做出攻擊。

## 免疫系統-抗原呈現工具

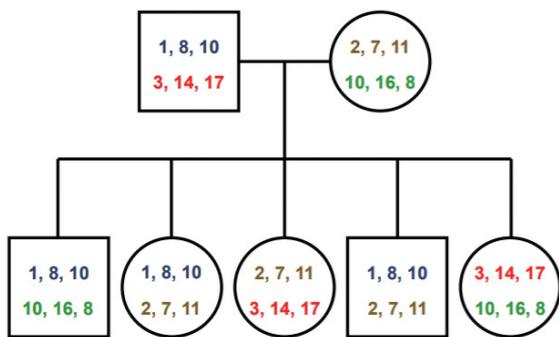




人類白血球抗原 (HLA) 在細胞表面呈現紅色 (如右圖)，來告訴免疫細胞有異物出現待辨識。

人類白血球抗原 (HLA) 來自遺傳，父母各佔一半基因。同一個染色體上基因有六對，每一對基因分別有一個來自父親，另一個來自母親，手足間有可能從父母雙方各取得一樣的基因，也有可能完全不同 (如下圖)。

人類白血球抗原來自父母各一半



### 五、器官排斥怎麼作用?

免疫系統將移植器官 (外來物) 當作細菌，像攻擊細菌一樣攻擊移植器官。

免疫系統分為二套：

#### A. 先天免疫 (快速反應部隊)

感染發生時，先快速辨別做出反應，例如感冒時的症狀流鼻水、咳嗽、發炎等，移植器官較不會被先天免疫針對，但較會被後天免疫針對。

#### B. 後天免疫 (精密打擊部隊)

先天免疫將抗體辨識出來後，後天免疫再將病原菌清除。

較高等的生物後天免疫的發展較多，不同的 HLA 也產生愈多。

後天免疫靠淋巴球包括：

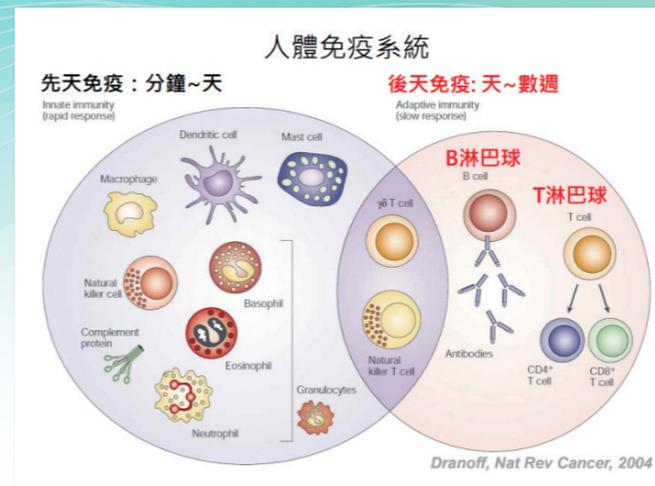
##### 1. T 細胞淋巴球

辨別出抗原後，針對抗原攻擊，類似細胞對細胞的肉搏戰，予以摧毀。

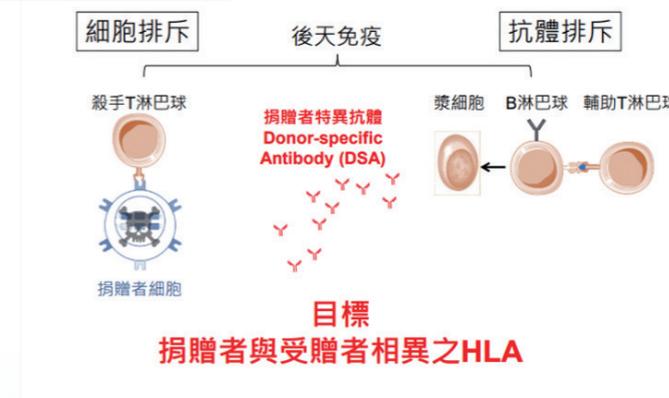
當我們提及器官移植有「細胞排斥」時，指的就是 T 細胞淋巴球的作用。

##### 2. B 細胞淋巴球

B 細胞淋巴球在認得病原後，就開始製造抗體，成為記憶，以便日後再有同樣病原體入侵



### 異體排斥反應



時，可快速精準的導彈攻擊。

器官移植另一種「抗體排斥」，指的就是 B 細胞淋巴球的作用，不太容易用藥物控制，處理上較困難。

所以，器官移植時，由於每個人的 HLA 不同，有可能產生的排斥原理也不同。

### 六、怎麼預防及處理排斥?

1. 益生菌，調和免疫系統 (X)

2. 免疫抑制劑，抑制免疫系統 (O)
3. 多醣體，增強免疫系統 (X)
4. 化療電療，摧毀免疫系統 (X)
5. 靈修，用神經調控免疫系統 (X)

按時服用免疫抑制劑，是最能預防排斥的方式。

目前有一項科學火熱的話題，認為益生菌可以調節免疫，透過腸道內的菌落叢，的確是對



免疫有調節的效果，我並不反對患者食用它，但是並沒有研究報告指出，食用益生菌就不會有排斥，或許可以當輔助品，但目前缺乏數據證明，包括是否有過量問題等等。

其實規律的生活作息、心理的健康等也都關係著免疫系統的運作。

### T 淋巴球阻斷可抑制排斥

T 淋巴球的活化，需要靠很多細胞的訊息與路徑，是非常精密的調控。

而抗排斥藥阻斷 T 淋巴球，

可以抑制排斥。

器官移植患者常用的抗排斥藥(如右圖)，大致分為下列幾類：

1. 普樂可復、安瑞福 Tacrolimus (FK506)、新體睦、Cyclosporine。
2. 斥消靈 (Sirolimus)、卓定康、Everlimus。
3. 山喜多 (Cellcept)，睦體康 (Myfortic)。
4. 移護寧 (Imuran)
5. 類固醇

一般而言，醫師開立抗排斥藥物時，常會開二種以上，但是上述同類型藥物極少同時開二

種，多半會分別來自不同類的抗排斥藥，例如不會第 1 類中同時給予普樂可復和安瑞福，而是第一類取其一，另外第 2 或第 3 類再取其一。因為一種類型的藥只能擋住一條細胞訊息路徑，服用的抗排斥藥若來自不同類型，可以阻擋更多 T 淋巴球路徑來抑制排斥，達到最安全的防護。所以，千萬不可擅自停用某種抗排斥藥，讓免疫系統有機可乘，造成排斥。

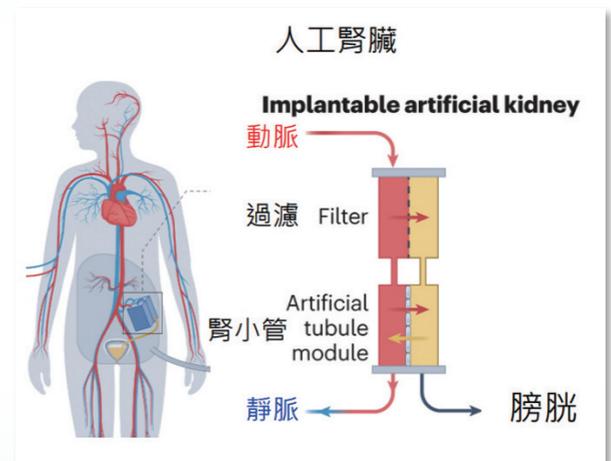
### 七、人工腎臟

人工腎臟的定義很廣，血液透析、腹膜透析也是其一。腎臟的功能不僅排水、排毒，還可控制血壓、影響骨髓造血。

儘管人工腎臟透過複雜的過程，仍然無法取代腎臟，它的過濾只能做到排水排毒，甚至無法做到全面排毒，部分小分子無法洗出，長期會累積毒素，產生副作用。

若要精進現代的透析，只能將腎小管的細胞加入，才有機會進一步處理毒素。

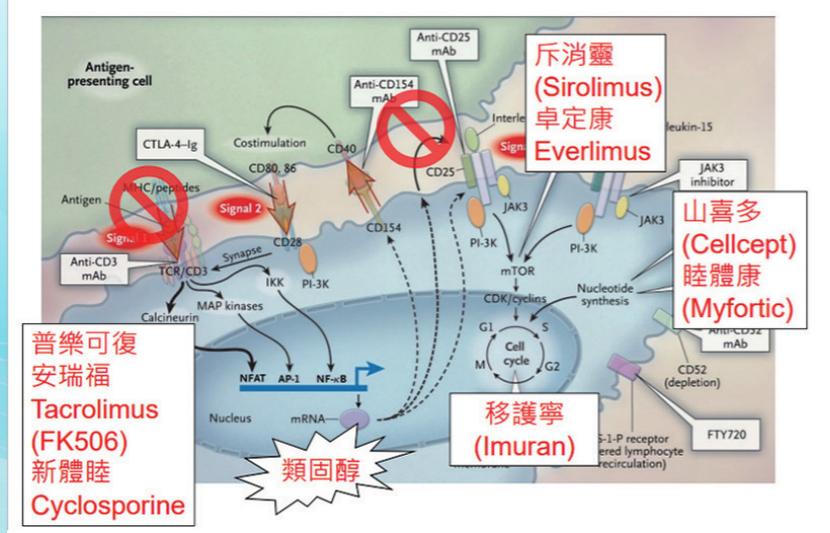
所以，想像中的人工腎臟若要置入體內，既要可攜帶，又要能有動力，是有困難的，能不能用心臟的血液來驅動呢？目前無法做到。

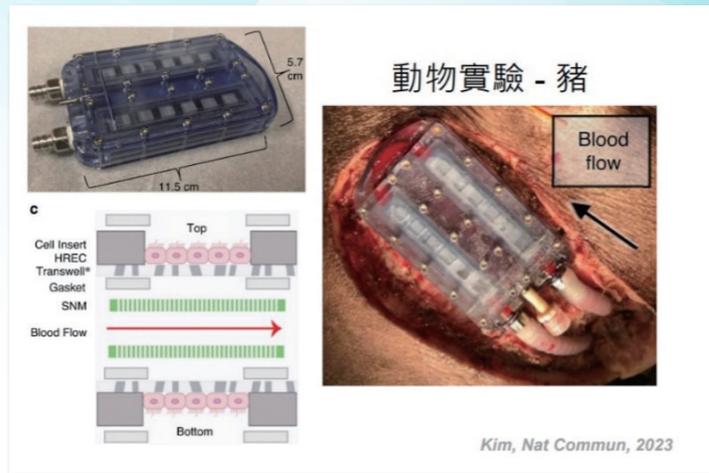


今年八月美國加州大學舊金山分校發表一篇人工腎臟計畫，做出大小約 5.7x11.5 公分的人工腎臟，並與血液(免疫系統)隔開，血液經過過濾排出毒素，此裝置內有人的腎小管細胞。

這個研究證明，放到豬體內七天時，腎小管細胞仍「存活良好」。能不能脫水？毒素有沒有降？仍未知。雖然動物身上仍然未能達到腎移植效果，但是已向跨出一步，持續努力中……

### T 淋巴球阻斷可抑制排斥





所以，人工腎臟是很美好的想法，我們也樂觀其成，畢竟全台灣目前八千多人在等候腎臟，大愛腎臟一年約為二百顆，能等到腎臟移植的不多，如果人工腎臟可以取而代之，真的非常好！🐦

## 講座 Q & A

**Q：** 移植術後多久可以做HLA檢驗？

**A：** HLA是刻在人體基因裡面的，不會改變。新移植進來的腎臟細胞也有屬於它原本的HLA，一樣會跟著我們一輩子，所以檢驗一次就好了！無需再重複鑑驗。除非有定序的需求，才要用新的方法再驗一次。移植來的器官並不會因為時間的累積而變為自己的HLA，所以排斥是一直都可能發生的。

**Q：** 既然排斥是源於HLA的不同，在移植前的配對裡，有沒有可能六對基因在篩選時選出最切合的以避免排斥？

**A：** 基因配對是相當複雜的程序。確實愈相近的基因組合，排斥的強度愈低。器官登錄中心在做組織配對時，是有一套系統作加分減分，才能將最適當的腎臟給予最適當的人。HLA配對最好的，加分最多，排序在最前面。但是在捐贈者不多的情況下，術前的HLA篩選沒有太多的選擇。夫妻、手足甚至三等親以外的活體捐贈，若是已有抗體，需先服用抗排斥藥及

減敏治療，幸好藥物的研發愈來愈進步，可以減少排斥。

有些人需要住院移植後才開始服用抗排斥藥的原因是，免疫系統分為先天和後天二套，後天的需要一些時間醞釀，來確定這人的抗原是否攻擊，這段空窗期就是免疫抑制劑可以作用的時候，把它壓下去再移植才不會排斥。

HLA配對是否夠好確實很重要，在大愛捐贈時因可選擇的受贈者多，可以儘量要求比較好的配對。而在活體捐贈時，因為選擇少及藥物的進步，HLA配對就比較不要求，甚至在較不會排斥的器官如肝臟，就不太考慮HLA配對。

**Q：** 上面提及的減敏治療，是不是類似血漿置換？血漿置換是將已經形成的

**A：** 抗體移除，置換的次數須視抗體濃度而定，每次做完都要評估效果。

**Q：** 請問移植前是否可以先施打捐贈者骨髓淋巴球(骨髓移植)，再做腎臟移植手術，就可以不需服用抗排斥藥？

**A：** 目前有些醫學中心在嘗試做這樣的臨床實驗，但是，骨髓移植須先將受贈者的骨髓淋巴球完全去除，才能打入捐贈者的，移除的過程具有極高風險性，形成沒有免疫系統的情況，且須安置在無菌室、下很強的藥，之後才將捐贈者的骨髓移植進去。另外，受贈者的其他器官還是有他原本的HLA，須要先解決骨髓移植的供體排斥宿主問題，然後才能移植腎臟。骨髓移植比腎臟移植有更複雜的排斥(類似窩裡反)要處理，適用的對象有限。

**Q：** 移植後服用抗排斥藥造成免疫低下，日常生活要如何在與藥物共存及提高免疫力之間取得平衡？

**A：** 抗排斥藥的作用與提高免疫是互相衝突的，移植患者必須接受免疫力變差的事實，千萬別吃提升免疫的東西。運動可以讓免疫系統正常運作，但也不會讓免疫變強而增加排斥。抗排斥藥也是毒藥，會影響正常細胞的系統，尤其是代謝系統，包括三高(血壓、血糖、血脂)的問題，運動可以減低這些不良的副作用，但不需擔心運動造成排斥。



**Q：** 免疫低下後，為避免感染保護自己，請問對帶狀皰疹、肺炎鏈球菌和流感疫苗施打的想法？

**A：** 疫苗的施打要有效果，必須免疫會做出反應，但是服用免疫抑制劑的患者常常沒有明顯免疫反應。雖然如此，我還是建議施打疫苗，特別是經歷過新冠疫情後，我發現不是打了沒效果，而是需要多打幾次效果才出來，例如流感疫苗，至少施打後免疫系統有一些準備，當病毒來襲時，免疫系統不是從零到有，反應會較快就開始，報告顯示雖然無法避免感染，但是在感染後可以減少住院天數及死亡率，所以還是有保護的效果。

**Q：** 之前施打的肺炎鏈球菌和流感疫苗，在開始服用免疫抑制劑後，還有效果嗎？

**A：** 理論上還是有效，只要移植前沒有將免疫系統抹掉。移植前的病友可以先施打完疫苗再移植。另外，移植患者施打的疫苗必須是死菌疫苗，不可打活菌疫苗。帶狀皰疹疫苗第一代為減毒疫苗，不可施打，第二代才是死菌疫苗，可以施打。

**Q：** 請教陳醫師，朋友的孩子有家族遺傳基因問題導致腎衰竭，在考慮腎移植時，家長擔心在移植之後，遺傳基因會不會繼續影響移植進來的新腎臟？是否不宜移植？

**A：** 原發的腎衰竭原因會不會影響移植腎臟？會！但有些不會！不會的原因在於，例如多囊性腎臟病，自己的腎臟會長出許多泡泡，但是移植進來的腎臟沒有這個基因，就不需擔心新腎臟受基因影響。但有些紅斑性狼瘡是免疫系統攻擊自己的腎臟，再換新的腎臟後，仍然有可能再被自體免疫攻擊，但是，未必一定發作，一方面因為有吃抗排斥藥，另一方面，在術前一定會將這個因素納入評估，提前治療，就不一定會復發。所以這與基因不一定有關係。

基因分許多種，之前說的多囊腎不影響新腎。但這基因若是影響免疫系統，例如有些人的基因缺陷在於發炎物質控制的蛋白質受損，以致容易在不該發炎時發炎，就可能影響到腎臟。所以小兒腎臟科會強調基因篩檢，這些缺陷在移植後是否需要去補？或在移植前就先處理好？這些都是必要考量的。

之前的案例，小朋友第一顆腎臟由媽媽活體捐贈，但一次感冒引發免疫系統大爆發，腎臟損壞，才知道原來他有這樣的基因缺陷。幸運地，等來第二顆大愛腎臟，有了上述的經驗，我們就知道要如何做前後的處置。所以，要分辨是怎樣的基因。

我會建議這孩子先來門診讓我們了解狀況，必要時轉到基因檢測的醫師

做確認，再決定是否適合腎移植。大部分情形是不會影響移植的，畢竟有很多的藥物可以做對應。

**Q：** 請問排斥發生時，一般會表現甚麼樣的症狀？這些症狀發生時，器官就已經沒救了？還是仍然有方式可以挽救？另外，吃太多營養品會不會造成排斥？

**A：** 通常當你感覺到時，應該已來不及，剛開始異常時自己是沒有感覺的。這就是為何服用抗排斥藥非常重要，一旦沒吃排斥就可能發生，發生的初期，或許可以暫時抑制住。大家回想在你腎衰竭指數異常時，它發生的前五年你是沒有感覺的，但那個時候腎臟已經開始損壞。同樣的道理，排斥發生的初期，不會有感覺，醫院抽血數值異常，醫生要求做切片檢查等等，這些都是在症狀出現之前的事。但是還是需要自我觀察！曾經有沒吃藥的患者、也有藥物失去作用，排斥來得非常猛烈的患者，腎臟忽然失去功能，類似移植前腎臟功能差的情形，例如水腫、食慾差、貧血、喘不過氣、虛弱等等。

營養品吃太多會不會造成排斥？有可能，但機會不高！營養太高對身體可能是負擔，例如營養太好造成三高、尿酸過高等等。反過來說，很少營養品可以讓免疫系統活化到馬上產生排斥，即使確定營養品有健康上的幫助，也適量的吃，或者吃正常量的一半就好，比較安全。

**Q：** 剛才提到保健食品，維他命類的可以服用嗎？

**A：** 維他命類是可以的，不過，身體缺乏維他命的狀況其實沒有我們想像中的嚴重，一百年前的人沒有這些補充劑，也是可以健康長壽。當然，有些人的飲食習慣造成營養缺陷而有補充需要，這另當別論，多數時候是過度補充的，甚至它的化學成分就會傷身。要吃的話，先注意成分標示及有沒有危害等再吃，是可以的。

**Q：** 剛才提到抗排斥藥也是毒藥，我們知道藥物都是從腎臟或肝臟代謝，針對腎移植患者的藥物多半會是從肝臟代謝，在我們的肝臟負擔較重的情形下，需要怎樣護肝呢？

**A：** 會直接造成肝毒性的藥並不多，而移植後的抽血也會追蹤肝臟的指數作監控，不一定需要吃保肝藥，我會強調飲食均衡，讓肝臟獲取營養比較重要。

**Q：** 請問基因檢測可以找出基因上的缺陷，這樣的話，移植前或後是不是可以去基因檢測找出自己的基因缺陷？



**A：** 基因缺陷造成的腎病，比例並不高，如果可以由基因檢測補強當然很好，不過基因檢測費用高、花時間，有些缺陷目前醫學也尚未釐清，因此實務上還是會挑選重點案例做檢測，例如有些人在腎衰竭前已經從切片報告知道原因，就不需要再做基因檢測。

**Q：** 請問演講中提及「細胞排斥」通常可以用藥物處理，而針對「抗體排斥」的處理方式，能否請再多些說明？

排斥分兩部分，當「抗體排斥」發生時，會請患者住院洗抗體，用藥物

**A：** 試圖將製造抗體的細胞清除掉，避免循環發生。為什麼「細胞排斥」比「抗體排斥」好處理？因為即使做了抗體清除，有些時候依然阻止不了惡化的持續，只能期待更新的方法來有效的控制。以台大過去的抗體排斥處理方法，大約有三分之一可以恢復，三分之一可以停止惡化，剩下的三分之一則無法挽回。在治療上仍然有努力的空間。

所以，如何不要讓排斥發生？避免免疫系統的活化，而這個的關鍵結論在於按時服用抗排斥藥。

## 活動花絮

