

兩相關節軟硬骨修復技術

文・圖／江清泉

我是臨床骨科醫師，專長在膝關節領域，門診病人最多的是膝部關節受傷，而膝關節受傷最主要的部位除韌帶斷裂以外，就是軟骨損傷；對於後者，從文獻來看，對日常生活及運動功能造成的影響幾乎和退化性關節炎一樣嚴重。

18世紀蘇格蘭解剖學家John Hunter根據畢生觀察得到一個結論：軟骨受傷幾乎是不能修復的。這兩百多年來，他的陳述一直沒被打破，因而過去對於膝關節軟骨受傷有許多不同的治療方式；臨床上若對一種疾病有很多種治療方法就表示沒有一個好方法，這種想法直到20世紀末才有所改變。

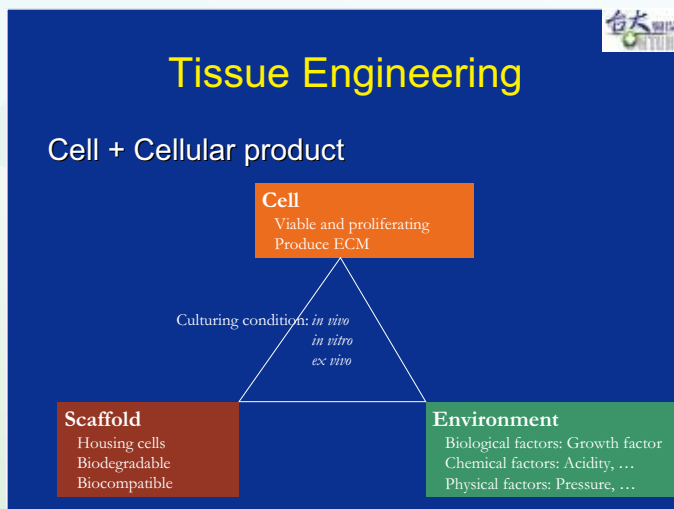
1994年瑞典骨科醫師Matt Brittberg主張取出人體軟骨的一部分進行體外（in vitro）培養3週後，會長出許多軟骨細胞，再將這些新生成的軟骨細胞植回病患缺損部位，可以修復關節的軟骨損傷；這是自體軟骨細胞培養及移植的開始。同年Brittberg在《新英格蘭醫學雜誌》發表論文引起極大轟動，而其培養技術後來成為美國Genzyme公司的產品“Carticel”。但亞洲地區一直無法應用此一技術於臨床，主要原因在於體外培養細胞操作規範繁複，只要有一個環節出錯，植入人體後可能會對人體產生不利的影響。

近幾年，韓國、澳洲才開始出現類似公司。至於臺灣，2002年臺大醫院與工業研究院簽署合作協議，本人與廖俊仁博士組成團隊針對臨床上的軟骨再生進行一系列研究。有鑑於體外培養細胞程序過於複雜，於是我們想將取出的健康的軟骨細胞取出，在手術台上經過某種處理後直接植回病人的缺損部位；這不是突發奇想，而是基於個人多年的臨床經驗。從臨床上發現，將病人掉到關節腔的軟骨縫回去，它會再生，而把病人掉到關節腔的軟骨踩碎、舖在軟骨缺損的地方，軟骨也會再長出來，這表示掉落的軟骨含有修復軟骨的細胞及幹細胞。

基於前述發想，我們設計出一種新的醫療技術，稱為「兩相關節軟硬骨修復技術」

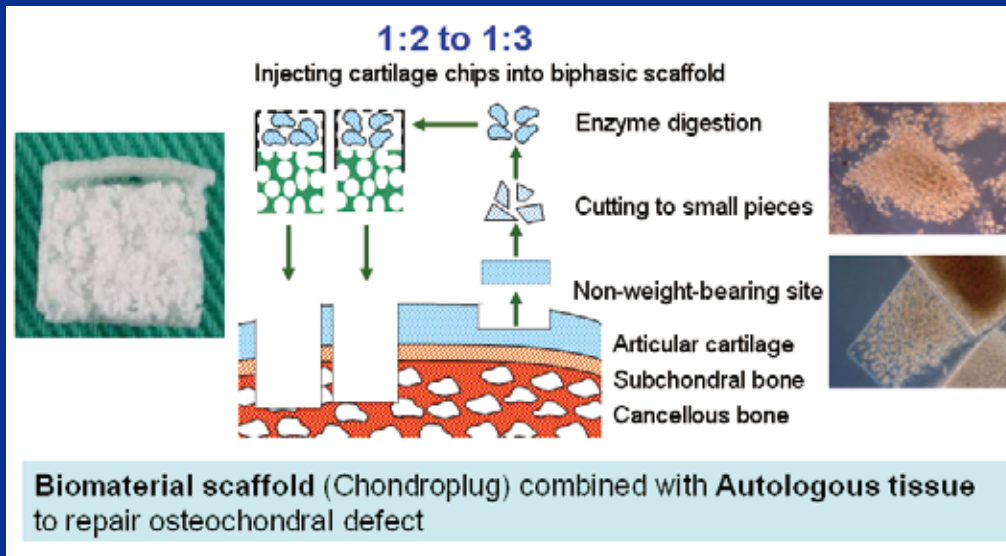
（Biphasic Osteochondral Repair）。

所謂「兩相」，係指工研院科學家們所合成的一種材質：表面層是PLGA（聚乳酸-甘醇酸，poly(lactic-co-glycolic acid)），內層為三酸磷酸鈣（Tricalcium phosphate，化學式 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ）。PLGA和三酸磷酸鈣是長久以來應用在人體上的化合物，如PLGA作為手術縫合線，三酸磷酸鈣用於骨缺損的填補。我們將這兩種化合物重新組合，做成一種圓柱狀、中空載體，在手術時取下病人軟骨，置入工研院自行研發的切



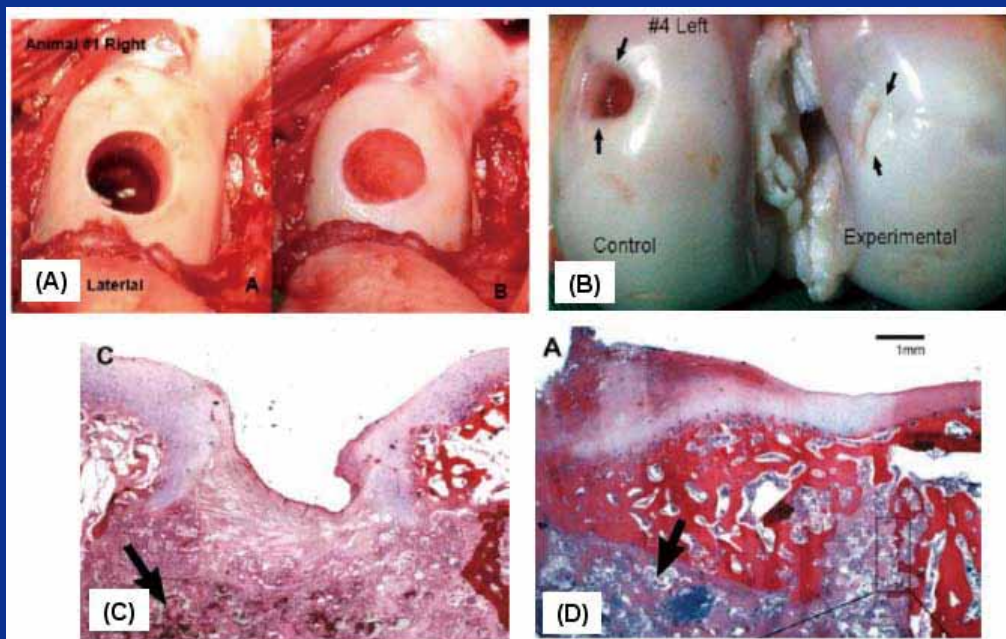
組織工程之要素：細胞、基質和環境因子。

NTUH/ITRI Osteochondral Repair Technology



臺大醫院與工研院合作研發關節軟硬骨修復技術原理圖示。

Preclinical Animal Study



臨床前動物實驗，6個月的組織切片顯示 (C) 對照組的纖維組織及 (D) 實驗組再生的透明軟骨。

碎機切成小塊，經酵素溶解（酵素的成分是膠原蛋白酶），待軟骨細胞被釋放出來後，先將其放入前述之兩相空腔內，然後將整個載體植入軟硬骨缺損處。

其實，此一技術的基本原理非常簡單，而且解決了自體軟骨細胞培養或移植技術的重大缺陷，只是過去沒人想到。ACI (Autologous Chondrocyte Implantation) 最主要的缺點有二：一是單層培養後的細胞植入人體後會變質，細胞也無法產生足夠的軟骨基質，所以種入後可能會脫落或再生過多，造成植入處不平整。另外，ACI技術施作對象有限制，包括退化性關節炎患者及高齡病人都不能採用。

我們的技術則具有多個優點：一、不需要培養細胞，只要使用酵素溶解釋出軟骨細胞；二、只要一次手術，不但可修補軟骨表面的軟骨層，也能修補底面的硬骨層；而最重要的是，可以透過關節鏡進行微創手術，對病人傷害最小。對臨床醫師而言，學習曲線相對縮短，利於上手。

任何新的醫療器材在進入人體臨床試驗之前，必須經過動物實驗，我們利用三種不同的動物：成豬、迷你豬和山羊，以前述方法植入，經過6個月後取出實驗部位，發現實驗部位的軟骨長成與正常透明軟骨相同，不論是組織學上或生物力學上特性都極為近似，另一方的對照組則完全無法自行修復。我們的研究成果連續發表在著名的骨科醫學雜誌 *Journal of Orthopaedic Research*，成功地吸引了美國醫療器材大廠Exactech公司前來洽談技轉事宜，而於2007年3月，以8千萬技轉金加上5%權利金授完成技術轉移。

為了製造兩相材質，工研院開設了GMP工廠，符合ISO、GMP規範，可自行產製兩相材質。2007年9月，我們獲臺大醫院IRB（人體試驗委員會）核准展開人體臨床試驗，在2008年得到衛生署同意後，開始進行10個病例的臨床研究，即所謂Feasibility Study，意即當一個新開發的醫療材質在廣泛應用於人體前，先要進行的安全性測試。這10位志願者病患的年齡介於18至60歲之間，他們的膝蓋經過X光、核磁共振或關節鏡的診斷證實有軟硬骨缺損，其缺損直徑小於3公分。目前我們已完成一年追蹤，在病人回診時經其同意於植入處取下一小塊切片做組織學觀察，發現硬骨下的空洞已填滿，從切片也證實新生成的細胞確實是軟骨細胞；此外，針對病人

進行之膝關節功能性評估KOOS SCORE，不論是疼痛感、運動、對日常作息影響情形等評分都有進步，唯一例外的一位病人是因罹患慢性骨髓性白血病，已進行過多次軟骨修復手術。

從這10位病人的臨床試驗成效可得知，接受此一兩相關節軟硬骨修復技術的病人，其表面軟骨長成透明軟骨，硬骨也能成功再生，關節功能有長足進步，膝關節障礙的症狀獲得很大改善，而且未對病人產生不利的副作用。

取得技轉的Exactech公司將

Indications for Biphase Osteochondral Repair

- Osteochondritis Dissecans
- Early Osteoarthritis
- Osteonecrosis of femoral condyle

Osteochondritis Dissecans



Osteonecrosis of Femoral Condyle



Early Osteoarthritis



兩相軟骨修復技術的適應症（右起順時鐘方向）：（1）骨軟骨剝離症；（2）早期退化性關節病變；（3）股骨髁缺血性壞死。

Medical Device GMP Plant (ISO13485) & Product



B113 生醫材料產品GMP工廠平面圖



工廠外側走道圖



無塵衣工作同仁 GMP製程與檢驗



Osteochondral graft

工研院為製造兩相軟骨基質設立GMP工廠。

在美國與臺灣同步進行正式的臨床試驗，而臺灣已在2010年7月8日得到新成立的TFDA核准，啟動臨床試驗，預計在12個醫學中心共收集92個病例，實驗組與對照組各46個；對照組採取目前公認的骨髓刺激術法。第一次觀察在12個月以後，之後還會陸續觀察2至5年，估計兩年後可以有結果，若符合預期，則可向衛生署提出查驗登記，獲准後即可上市，供臨床使用。在臺灣獲通過後，也會向歐盟申請，在歐洲國家使用。至於美國，會比臺灣晚一年開始，也希望在5年內獲得FDA核准並上市。

經過種種實驗證明，我們所研發的新技術可以一次手術修復關節軟骨，對病患傷害最小，除一般軟骨損傷病人以外，也適合10來歲至20幾歲的年輕人常見的骨軟骨剝離症，以及中老年人早期的退化性關節炎等，對於因股骨缺血性壞死、必須置換人工關節的病人來說，如果將來能應用此一方法再生軟骨，就無需置換人工關節，可免除大手術及復原期長等諸多痛苦。

我們成功利用再生醫學和組織工程學原理，發展出此一修復關節軟骨的技術，已獲7項國內外專利，也發表了10篇以上SCI論文，在國際上居於領先。其創新之處在於省略了細胞培養的步驟，以取出自體部分組織經適當處理後再植入，不必離開開刀房，不進實驗室做培養，節省大量資源。人體器官組織都含有幹細胞，切碎這些組織、釋放出幹細胞，可自行修復受傷的器官組織，而工研院所研發的切碎機也能將臟器切碎；我們的研究對其他領域的再生醫學具有示範性作用，如肝臟細胞移植，或有值得效法之處。📷（本專欄策畫／臺大醫院骨科部江清泉主任）

參考文獻：

- [1] Hs Lee, GT Huang, HS Chiang, LL Chiou, MH Chen, CH Hsieh and **CC Jiang***: Multipotential mesenchymal stem cells from femoral bone marrow near the site of osteonecrosis. *Stem Cells* 21:190-199, 2003.
- [2] H Chiang, TF Kuo, CC Tsai, BR She, YY Huang, HS Lee, CS Shieh, MH Chen, J Ramshaw, J Werkmeister, R S. Tuan, **CC Jiang***: Repair of porcine articular cartilage defect with autologous chondrocyte transplantation. *J of Orthopaedic Research* 23(3):584-593, 2005. (SCI)
- [3] CJ Liao, YJ Lin, H Chiang, SF Chiang, YH Wang, **CC Jiang***: Injecting partially digested cartilage fragments into a biphasic scaffold to generate osteochondral composites in a nude mice model. *J Biomed Mater Res A* 81(3):567-577, 2007. (SCI)
- [4] **CC Jiang**, H Chiang, CJ Liao, YJ Lin, TF Kuo, CS Shieh, YY Huang, R S. Tuan: Repair of Porcine Articular Cartilage Defect with a Biphasic Osteochondral Composite. *J of Orthopaedic Research* 25(10):1277-90, 2007 Oct. (SCI)
- [5] WJ Li, HS Chiang, TF Kuo, HS Lee, **CC Jiang***, Rocky S. Tuan: Evaluation of articular cartilage repair using biodegradable nanofibrous scaffolds in a swine model: a pilot study. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2009 Jan;3(1):1-10.
- [6] H Chiang , **CC Jiang***: Repair of articular cartilage defects: review and perspectives. *J Formos Med Assoc*. 2009 Feb;108(2):87-101.



江清泉教授（前排左3）與其實驗室團隊。

江清泉小檔案

■ 臺大醫學系畢業（1977），臺大臨床醫學研究所醫學博士，臺大商學研究所商學碩士。現任臺大醫院骨科部主治醫師兼主任、臺大醫學院骨科教授兼主任、臨床醫學研究所教授、醫學工程研究所教授、商學所教授。歷任臺大醫院門診部、運動醫學科主任。參與學會有亞洲Insall Club（會長）、中華民國骨科醫學會（理事長2008-2010）、臺灣骨科英索學會（理事長）、中華民國運動醫學會（理事長）、中華民國關節重建醫學會（常務理事）、美國骨科研究學會（ORS）、美國骨科運動醫學學會（AOSSM）、美國髖關節膝關節學會（AAHKS），也擔任多種刊物編輯，包括《臺灣醫學會雜誌》、Journal of Arthroplasty、BMC Musculoskeletal Disorders、Technique of Knee Surgery，以及《臺大校友雙月刊》總編輯。專長有骨科醫學、運動醫學、關節病變、關節重建、組織工程、生物力學、醫學工程等。