



## 出國報告

類別：國際研討會

參加 2012 年美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：美國

出國期間：101 年 9 月 6 日至 101 年 9 月 12 日

報告日期：101. 10. 11

## 摘要（含關鍵字）

美國組織庫協會(AATB) 2012 年主題是組織庫的品質管理和器官勸募，組織工程與再生醫學的發展。由本次會議的內容可知美國在組織庫領域有非常蓬勃的發展，由人體組織經由組織工程結合幹細胞科技是未來的再生醫學的趨勢。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，預定 2013 年接受 AATB 認證，故前往參加年會學習。希望能在未來的一年中完成與落實 AATB 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 AATB 最新的要求列為工作的重點，提升本院組織庫的水準並全力提昇工作品質迎接 102 年的 AATB 認證。

1. 組織庫
2. 再生醫學

## 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美國組織庫協會(AATB)與美國食品藥物管理局(FDA)核可，本院心臟瓣膜組織庫與國際接軌，操作必須符合全球組織庫學會規定的標準作業流程，並預定 2013 年接受 AATB 認證。所以前往參加 AATB 年會學習。

## 二、過程

本次會議是在美國科羅拉多州洛磯山脈 Keystone 鎮舉行。Keystone 海拔兩千三百多公尺，周圍有非常多座超過四千公尺的高山圍繞，冬天是非常有名的滑雪勝地。我從 Denver 轉機到 Keystone 後，感覺呼吸困難，經當地人告知才意識到得了高山症，後來發現大部分來開會的人都或多或少有高山症的不適症狀，以往我到這樣的高度並沒有高山症，想來可能是因為美國高速公路交通極其發達，下飛機兩個小時內就從 Denver 機場到達科羅拉多州洛磯山脈 Keystone 鎮。在高山區廣建高速公路至少在科羅拉多州洛磯山脈顯然有相當大的後遺症，整個 Keystone 區域的森林汙染和病蟲害都相當的嚴重，公路旁山區樹木大量的死亡，據說要重建死亡的森林區非常困難。所以台灣的高山保護區還是要注意旅客流量，個人是反對在山區建高速公路的。

## 三、心得

組織庫年會會議是在 Keystone 的國際會議廳舉行，這是一年一度的組織庫大拜拜，所以場面非常浩大。今年的大會 Keynote Speaker 是邀請耶魯大學的 Laura E. Niklason 教授發表”組織在再生醫學領域的影響”(Impact of Tissue on Regenerative Medicine)，Niklason 教授的演講主要是介紹他三十年來的血管組織和與肺臟生物工程運用經驗。剛開始在 1984 年之前，Niklason 教授一直嘗試直接使用由細胞來培養成組織變成 allogenic product，剛開始在製造 allogenic 皮膚及血

管上相當成功，但是後來他及其他的科學家證明要變成組織，最好不要由一個細胞來培養起，必需要藉助某種框架(Scaffold)才能達成，所以也造就了很多的化工及材料科學的人才就設計了非常多的相關材質，這部分在骨科領域今天已經非常廣泛的用於人類了。在血管的部分，Niklason 教授剛開始是使用細胞放入 Bioreactor 讓它長成血管的形狀，然後再將活的細胞去除成爲框架(Scaffold)，這就是去細胞後技術的開始，這種人造組織血管可以成功的用在人體上，1999 年她發表了世界第一篇人造組織血管用在 AV shunt 的動物實驗的 paper 於 Science。目前 Niklason 教授是利用 biodegradable material 做血管組織的框架，無論在動物實驗或臨床使用上短期效果非常好，但長期的觀察皆無法超過 90%的通暢率，尙沒有辦法克服高阻塞率，他的結果讓我非常高興，因爲這樣我們目前的 viable umbilical vein 有可能超越他。近幾年來 Niklason 教授也使用非常複雜而先進的生物工程技術及框架來製造組織工程的肺臟，他證明去細胞的肺臟組織因無法分泌正常的 surfactant，所以無法保持肺泡張開，但加入多種的細胞混和培養後，組織工程的肺臟的 compliance 就明顯改善，很有可能使用於臨床。Niklason 教授的組織工程肺臟是被時代周刊評選爲 2011 年生物醫學中五十項最重要的進展，排名第 12。雖然如此，整體而言組織工程的肺臟達到換肺的距離還相當遙遠。

本次會議的 Jeanne Mowe Memorial Lecture 是由 Allan Wu 醫師擔任，講題爲 The threshold of regeneration medicine and stem cell。吳醫師的父母來自台北，是一位在美國出生長大的台裔整形外科醫師。他演講的主題主要在討論再生醫學和幹細胞治療對目前從事 cryobanking 的企業以及組織庫工作人員，提供一個全新的工作機會和未來，他強調組織庫進行正處再生醫學和幹細胞治療在萌芽的階段，不可避免的也正面臨 FDA 僵化條文的限制。組織庫的專家的優勢是可以在實務上很快的可以重新組合組織和幹細胞治療，他在演講中展現了非常好的整形外科結果，並且提出未來有無限多的可能運用這些科技，但這些治療也很容易在臨床治療中觸及未經法律允許的範圍。他在演講中主要是界定目前 FDA 法規中「沒有爭議」組織和幹細胞的臨床

使用，而組織庫的專家即使在進行這些「沒有爭議」的組織和幹細胞的臨床使用要非常注意 FDA CR271 的規定。

我參加會議都會主動的尋求和專家會談的機會，有四位專家會談是值得提出報告的：第一位是 Cryolife 公司負責心臟血管研發的主管 Steven Goldstein，Cryolife 公司是世界最大的心瓣膜血管公司，每年處理超過 5000 枚心臟瓣膜，多數 Cryolife 公司心臟瓣膜血管的專利都是由 Steven 列發明人的。Cryolife 公司最新的去細胞肺動脈產品稱為 AUTOGRAFT，Steven 也是發明人。因為北榮也在發展去細胞的血管和心臟瓣膜，我特別向他請教關於去細胞的技術，最令我訝異的是 Steven 直接否定了所有現行使用 detergent 去細胞的方法，很不幸的也包括我們正在申請的去細胞的技術專利，他們在 15 年前發現使用 detergent 去細胞會造成心臟瓣膜組織結構的損傷，所以就放棄了使用 detergent 去細胞的方法(沒有發表)，他們發展出使用低張溶液的方法使血管組織內的細胞破裂，達到去細胞的效果。他說這樣就沒有組織結構損傷的問題，我立刻上網查了一下他的專利，果然寫得非常清楚，不過他們在專利 claim 可達到 70%的去細胞效果，我再向他請教為何他們的 Autograft 產品目錄上號稱可去掉 99%以上的細胞，他就拒絕回答了。我問他使用低張溶液會使血管組織水腫，這樣不是也是一種組織結構的傷害嗎？他告訴我說，只要條件控制的好這些傷害是可逆的，而且與使用 detergent 造成的傷害是不同的。Steven 非常的客氣，我和他談了三次，每一次皆超過一小時，他使得我對心臟瓣膜血管去細胞方面的科技發展有了非常深刻和完全不同的了解，當然也產生了更多的疑問。

另外一位是 Lifenet 公司主管心臟瓣膜及血管研發的 Alyce Linthurst Jones 博士，Lifenet 公司是世界第二大的心瓣膜血管公司，Alyce 向我解釋了關於種植幹細胞至血管及瓣膜組織(Recellurization) 的細節，Alyce 很快就發現我顯然也正在進行種植幹細胞至心臟瓣膜及血管產品的工作，不過她仍然非常樂意的跟我討論這種產品 go to market 的每一個細節，我詢問她為甚麼 Lifenet 公司花了十多年研發卻並不把產品推向市場，她給我回答三大理由是日前人類對於幹細胞致癌的特性仍然不完

全了解，另外產品的價格超過三萬美金也是上市的另外一個考量，讓他們產品沒有上市最關鍵的原因是因為「幹細胞血管」是一種個人化醫療的產品，整個商業模式和傳統組織庫有非常大的不同，Lifenet 公司還沒有準備好這種商品的服務模式，從另外一個角度就是他們現有的產品已經壟斷了全球市場，也沒有推出下一代商品的急迫性。他使得我對種幹細胞至血管及瓣膜組織 go to market 服務模式的細節方面有了非常深刻的了解，本院倒是相當合適發展這種新的服務與醫療技術。

第三位是 Kelvin Brockbank 教授，他是目前 AATB 心臟血管研發委員會 (STAC) 的主席，開會期間我有多次和他請益的機會，他的專長之一是處理血管，美國組織庫對於在 cold ischemia stage 處理血管要用哪一種血管鬆弛劑有很多的爭議。所以 Kelvin 就組織了一個研發團隊涵蓋了三個公司的研發團隊。他帶領的團隊這一次的論文也得到了 outstanding abstract award。目前 AATB 心臟血管研發委員會全部都是美國委員，不過 Kelvin 認為有多元化的國際委員 (international faculty member) 也很有趣，他會後已來函邀我成為 AATB 心臟血管研發委員會。

第四位是 AATB 心臟瓣膜及血管組織庫的現任審查員，我非常認真的向審查員請教心臟瓣膜組織庫接受 AATB 認證相關的操作，及如何符合他的認證標準作業流程。接受 AATB 認證無論是在組織庫實務的操作上，還是在臨床使用上都以 AATB 最新版的要求列為重點，且須至少有五例臨床使用案例備查，目前我們尚差四例。

今年的美國組織庫協會 (AATB) 標準作業流程大改版，我也參加了新版 (第十三版) update 的討論會。我是 AATB Physician council 委員會的委員，本次 Physician council 討論主題是 CJD，顯然在美國疑似 CJD 病例不少，在美國 CJD 在組織捐贈的診斷與排除是非常嚴肅的議題，美牛充斥在台灣餐廳，遲早也會有狀況的。

本次會議在組織庫實務的操作及臨床使用上內容相當的精彩與豐富，每一主題都有邀請世界的知名專家學者與會，會後美國組織庫協會 (AATB) 網站都有語音電子檔

可供會員參考，非常先進。

#### 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，今年的美國組織庫協會(AATB) 標準作業流程大改版，應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 AATB 新版的眾多要求，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 AATB 最新的要求列為工作的重點，提升本院組織庫的水準，並全力提昇工作品質迎接 102 年的 AATB 的認證。

美國科羅拉多州洛磯山脈 Keystone 鎮

