



骨移植 的生理學 及其臨床應用

台北市立仁愛醫院骨科主任

尤耿雄

序言：

在今日的骨外科領域中，雖然由於合金的進步，我們已經運用了許多人工的代用品，以治療多數的骨骼疾病。但是，對於因為感染；先天性缺損；骨腫瘤或外傷引起的骨骼缺損，還是以「骨骼的移植」為主要的治療方式。因此，最近對於骨移植之生理學研究，仍然為一大問題。以解決如何促進移植骨的成功。

定義 (Definitions of Old and New Terms):

為了配合一般的移植醫學 (Transplantation Surgery)，骨移植學 (Bone graft Surgery) 中的專有名詞也有些改變。主要是根據 Donor 及 Recipient 間的免疫學反應 (Immunologic Reactions) 而定。如下表：Old and New terminology for bone graft operations

| Old noun | Old adjective | New noun | New adjective | Donor |
|---------------|---------------|-------------|---------------|---------------------------------|
| Autograft | Autologous | Autograft | Autogeneic | Same individual |
| Isograft | Isogenous | Isograft | Isogeneic | Identical twin or inbred strain |
| Homograft | Homogenous | Allograft | Allogeneic | Same species, living |
| Homoimplant | Homogenous | Alloimplant | Allogeneic | Same species, dead |
| Heterograft | Heterogenous | Xenograft | Xenogeneic | Another species |
| Heteroimplant | Heterogenous | Xenoimplant | Xenogeneic | Another species |

細胞之生存 (Cell Survival):

骨移植後，尚能生存的細胞群 (特別是 autograft 中)，是由二種細胞組成的一為 Pre-osteoblasts，另一為 Pre-osteoclasts。一般在骨移植術時，因為缺氧 (Anoxia) 或者因手術引起的傷害，被移植的骨中，其骨細胞 (osteocytes) 會自體分解 (autolysis) 而破壞，只留下空的骨細胞腔 (Lacunae)。但是移植骨中，其 Pre-osteoblasts 能夠殘存 (survival)，而且能繼續分裂增生 (proliferation)，新生的細胞組織即填充 (Deposition) 在 Donor 及 Recipient 當中的空隙 (此點可由 Sex Chromatin 或 flash label by H-thymidine-labeling Techniques 證明非由原來的骨細胞分裂造成新骨)。另外 Pre-osteoclasts 在移植後，也能殘存，而且立即進行吸收 Donor tissue 的作用，由於有骨吸收 (Resorption) 的作用，再加上新生血管 (Re-Vascularization)，因此產生新的骨骼，而完成骨移植。

新生血管 (Re-Vascularization):

在 autograft 或者被採下立即移植的海綿骨 (cancellous bone)，時常與 Recipient Bone bed 形成微細吻合 (microanastomoses) 而維持 microcirculation (微細血循環)。就在此 microanastomoses 處，維持 Pre-osteoblasts 的增生 (proliferation)，進而分化成 osteoblasts，沉積新骨 (Deposit)。此種 Revascularization (新生血管)，一般是在 autograft 與 Recipient Bone bed 直接接觸的表面約 1 公分厚處進行的。但是在 Alloimplants 的新生血管 (Revascularization)，並非上述的 microanastomosis 來完成，它是靠 Donor tissue 的 Resorption (吸收)，以及新的微血管由周圍組織的向內生長 (ingrowth) 而完成。

骨骼併合 (In corporation):

老的 Donor Bone 被 Recipient 沉積產生的新骨包圍侵入，相互犬牙交錯的混合在一起，叫做 Incorporation。此種互相交織混合，仍是由於老的 Donor Bone 被 Resorption 再加上各種不同程度的新生骨沉積而成。Donor Bone 及 Recipient 間的交織層 (Interdigitation zo-

ne)，以及互相交織量，在不同的 Donor Bone，各不相同。例如：海綿骨比骨質骨 (cortical Bone autograft) 多，再者骨質骨更比 Alloimplants 多。在此種 Incorporation 進行中，到最後階段，Donor Bone 是不可能完全被新的 Living Bone 取代的，例如在 Adult Recipient，用 Cortical Bone graft 時，可能 90% 的 Cortical Bone graft 會遺留下來。有人報告，在手術移植後，經過 13 年，Donor Bone 還沒有被完全吸收取代。但是在正生長中的小孩，因為他的 tissue Remodeling 比較快，因此在手術後第二年，常常只剩下顯微鏡下才能發現的少量 Donor Bone。

骨性傳導 (Osteoconduction):

在移植體 (implant) 或移植骨 (Bone graft) 四周，有由 Recipient (領受體) 來的新生微血管，肉芽組織及骨原細胞，向其生長，此種現象叫 Osteoconduction。此種現象發生的部位，常在 implant 為所謂「Non-biologic」material 時如玻璃，塑膠或陶器品的空架 (Frame work) 內，或者移植骨為 Non-viable biologic material 時，例如經過高壓高熱消毒後的骨，脫去蛋白骨 (Deproteinized Bone)，脫鈣骨 (De-mineralized bone)，及乾燥冷凍骨 (frozen-dried Allogeneic bone) 內進行。在此種非生物性空架內 (Non-biologic frame work) 進行 osteo-conduction 時，此空架 (Frame-work) 不會被吸收。但在所謂「non-viable biologic」空架內，進行 osteo-conduction 時，有時此空架可能被吸收。如果在 Viable (活的) bone autograft 內，osteoconduction 則因有 osteo-induction 的作用而加速進行。

骨性感應 (Osteo-induction):

游移的漿液細胞 (migratory mesenchymal cells) 在進入脫鈣的鈣化組織內，能分化成骨原細胞 (osteoprogenitor cells)，此種作用，稱為 osteoinduction。正常的骨性感應發生於如軟骨或骨骼的細胞間質等鈣化組織上。但是有病理的變化時，它亦能發生在不正常部位，如：當游移的漿液細胞接觸到 dentin (象牙質)，enamel (琺瑯質)，Calcified Aorta (鈣化的大動脈) 以及胎盤細胞細胞的分泌物，膀胱的上皮細胞，或皮膚的上皮層等處發生。副腎腺素能抑制免疫反應，同時亦能遮斷骨性感應。

同種移植體 (Allo-implant):

非活性骨 (non-viable bone) 或骨之衍生物，移植到同種的個體上，稱為同種移植體 (Allo-implant)。其組成之成份包括骨形成質 (Bone morphogens)，組織抗原，酵素以及蛋白質等。它與一般的活性 graft 不同處，在於它不移植能分化的骨原細胞以及產生抗原的骨髓細胞。

移植抗原 (Transplantation Antigen):

有三種方法可以由組織中分離出移植抗原。(1)用清潔劑 (Detergent) 來抽取。(2)用脂肪溶劑抽取。(3)自體分解 (Auto-digestion)。

捐移處 (Donor Sites):

一般骨移植時，有三個主要取骨的部位，即腸骨嵴 (iliac crest)，脛骨的前內側以及腓骨幹等地方。

(1)腸骨嵴二腸骨嵴的外層包括海綿骨是最常用為捐骨處。在一般成人，大約可取出 50 立方公分的海綿骨，但在此處取骨，要注意骨之出血，血腫形成以及傷口的感染。有人報告在此處取骨，造成腸之阻塞 (volvulus)。(2)脛骨：如要取全層骨 (Full-thickness cortical graft)，則脛骨前內側是最理想的地方，但要小心，因其可能引起脛骨本身的 fatig fracture。所以在此處取骨後，要上石膏或使用拐杖走路。(3)腓骨：如果因骨骼缺損很大，或要作骨髓內骨移植，則腓骨幹部是最理想之處，但要注意不要在取骨時，傷害到腓骨神經；同時在小孩子，如果取骨太長，太接近下端三分之一處，可能造成踝關節外翻 (valgus) 畸形。如果只有由中間三分之一處即 middle third of the fibula) 同時保存骨膜，則可以避免其不良後果。

捐骨處的選擇 (Choice of donor Site):

Lipscomb 報告，由腸骨嵴取骨，特別是小孩子時，容易造成嚴重的腰部疼痛以及行動不便為了要避免此副作用，以骨質骨 (cortical bone grafts) 為宜。對於脛骨骨折不癒合之病人，可採取滑動骨移植 (sliding bone graft) 再加上由脛骨上端移植海綿質骨。對於有發炎感染引起的骨折不良癒合，則移植海綿質骨比用骨質骨移植更好。有時某小關節要做關節固定術 (Arthrodesis) 或脛骨內踝骨折，可用骨質骨做成骨栓 (peg graft)。

移植骨融合的步驟 (Stages of incorporation of a bone graft):

一般自體移植骨 (Autograft) 或同種移植骨 (Alloimplants) 之融合可以分成 5 個步驟，可以用以下之圖解來說明：

- A) Stage I：在手術後數分鐘至數小時內即發生，主要包括炎性反應，游移性漿液細胞的活動以及在受骨處骨原細胞及骨吞噬細胞之增殖。移植骨的分解產物能引起生化反應或 chemotaxis——細胞趨向移植骨之內側或外側游移。
- B) Stage II、III：第二、三階段是由第一階段沿續下來的，在術後第一天到第一週內發生。主要是移植骨的大型蛋白質與受骨處漿液細胞間的骨性感應 (osteo-induction)。在自體移植骨時，因骨原細胞分泌物之作用立即產生，在同種移植骨時，則由細胞間質之吸收後再發生骨性感應。一般移植骨之骨性感應可能因為骨之被高壓蒸汽消毒或 X 光之照射而破壞。也可能因為組織的過敏性反應或免疫性反應之排斥而抑制下來。一般活性同種移植骨約在第三星期，經乾燥冷凍的移植骨在第四星期被抑制下來。但在骨性感應尚未被抑制前，則有骨骼及軟骨的分化產生了。
- C) Stage IV：主要是骨性傳導 (osteo-conduction)，可能沿續數月至數年。主要是靠受骨處新生骨的延長而成。此時有新生微血管及新生骨向移植的非生命性組織內延伸。骨性傳導可能因為主體 (host) 及移植體 (Donor) 間有纖維組織形成而被遮斷。但是如在主體 (host) 及移植體 (Donor) 間加壓而密切接合或互相交錯接合時，可以促進其作用。而且在年青的生長中骨骼進行較快。
- D) Stage V：可能沿續二至二十年之久，主要是一種機械性的功用。自體移植骨，同種移植骨或非生物性移植體融合在受骨體內形成一種生物工程性 (Biomechanical) 的支持構造。約 10%

的移植骨被再塑造過，但是約90%左右的移植骨（不論是自體移植或同種移植）仍形成非生命性的支持骨。

混合移植骨 (Composite bone grafts):

用自體的腸骨海綿骨加上乾燥冷凍的同種骨做移植時稱為混合移植骨 (Composite bone graft)。在臨床手術時，時常應用。但是用混合移植骨時，其產生的新骨仍是由自體移植骨來的。在臨床使用時，必須使用大量的自體移植海綿骨來蓋覆在同種移植骨上才能成功。而且此種移植骨在小孩身體使用比在大人身體使用容易成功。異種骨移植在病人體內使用尚未被大家認可，因為它容易引起慢性炎症反應。

體液免疫反應 (Humoral Immune Response):

同種移植骨能引起體液性免疫反應，而含有骨髓的海綿骨亦能產生標準的抗體反應。但是它的產生抗體，不似脾臟細胞做皮內注射時，那樣迅速產生。不含骨髓的 Cortical Bone 以及經過洗滌過的海綿質骨亦能產生體液性免疫反應，不過它的產生，比較慢出現。（在某些老鼠的動物實驗上發現）用放射線消毒後 (irradiation sterilization)，或用冷凍法，冷凍乾燥法消毒後，能夠減低其抗原 (Antigen) 的分泌，可是在小孩子身上，使用大量的經過放射線及冷凍乾燥法消毒後的同種骨移植，經過數年後，仍然可在他的血液中發現抗體存在。在臨床應用上，把骨骼先經冷凍至少三星期，以後再經化學消毒及抗生素溶液消毒後，再拿來移植，比單用冷凍乾燥消毒就移植，其結果更好，更能被接受，而且也比較慢被吸收。但是有一點要知道的是，不論同種移植骨或經冷凍後移植，因為都有免疫反應，進而破壞骨性感應 (osteoinductive property)，所以臨床上還是以自體移植骨為最好。

骨庫 (Bone Banks):

在美國，同種骨在儲進骨庫前，有經過各種方法的處理如冷凍法，冷凍乾燥法，冷凍乾燥及放射性消毒法等。大部份的醫院中的骨庫，其骨頭的來源是截肢術切下來的標本。經過手術室中無菌的去除骨骼外組織，包裝在塑膠袋內，再冷凍至攝氏零下七十度，在包裝入塑膠袋前，必須先做細菌培養，同時塑膠袋上要標明此骨頭來源的病人姓名、年齡、血型、Rh-factor，以及其病名診斷，骨頭採取的日期，病人的血清反應。同時病人要沒有 T.B.，梅毒、肝炎、惡性瘤、瘡疾以及氣性壞疽等病。有些骨庫，其骨頭來源是 Autopsy 標本，放在塑膠盒中再經過陰極線照射消毒。

臨床應用 (Recipient Bone Bed):

人體的每一塊骨，對於移植骨都有其特殊的反應以及其自身的修補速度。而且它受年齡，血管分佈，固定時間，骨骼密合程度以及不同病理而有影響。年青正在發育中，其骨融合比年紀大者快，病理狀態下如發炎，壞死，神經纖維瘤，先天性假關節等影響骨融合。骨骼密接壓迫可促進骨融合。

鎖骨 (Clavicles)：成人的鎖骨粉碎性骨折，可能癒合慢，甚至於不癒合，而必須手術移植骨以及做嚴密的固定。此時用腸骨崎的自體骨最好。但是手術後必須固定 8~12 星期。

肱骨 (Humerus)：大人肱骨骨幹部常需用骨移植預防骨未癒合。自體的海綿質骨加上鋼板的固定，有時還需要上石膏 (Shoulder Spica) 三個月。

橈骨及尺骨 (Radius and Ulna)：前臂的此二根骨，常因肌肉的嵌塞而不癒合，需要手術接合。此時尺骨可用骨內釘，橈骨用鋼板固定。角移植自體骨或同種骨。但是移植骨不得放在二根骨之間，否則可能引起橈骨尺骨癒合 (synostosis) 手術後需上石膏。

腕舟狀骨 (Carpal Scaphoid)：以自體骨做成骨門固定，但大約30%可能失敗。

頸椎 (Cervical Spine)：頸椎要做椎體前固定或做椎後關節固定，最好使用腸骨自體骨。椎體前固定比較椎後固定容易癒合。

脊椎側彎症的脊椎固定 (Scoliotic spine)：用 Harrington 氏內固定來矯正後，再加上自體骨移植最好。而且移植骨最好放在凹側。如果移植骨放在凸側容易被吸收。

骨瘤 (Bone tumor)：良性骨瘤在經過刮除後，可用同種的骨庫骨移植。此種移植骨如果不被新骨取代，則可能被吸收，而由骨瘤或纖維組織取代。此時 X 光可見移植骨縮小，密度減小甚至完全消失。

結論：

本文提出骨移植的一些基本定義以及現在骨移植的生理學現象，有關免疫學的簡單常識和臨床的應用，因為時間及篇幅的關係，可能有些部份說得比較不清楚或不甚了解。歡迎對此問題有興趣的同學，不吝指教。



喝到最後一滴……

還是那麼濃！
那麼純！
那麼香！

味全特級鮮乳

• 收乳量第一 • 銷售量第一 • 品質第一 • 設備第一