

由光動力醫學的發展實例談生醫光電 在生物醫學之整合發展

The Integrated Development of Biophotonics: Photodynamic Medicine as A Start

陳進庭

Chin-Tin Chen

生醫光電是在探討光與生物組織之間交互作用的新興學門，其目標在於藉由光電科技這一功能強大的促成科技來進行基礎生命科學與醫學相關問題的研究，並應用於臨床上疾病的診斷與治療。生物光電學並非一門終了科學，事實上它已在基礎生物學研究、臨床醫學診治、製藥、生物科技乃至農業、食品及環境科學等領域，開啟了一個意想不到的發展空間。然而生醫光電的真正發展需要的是藉由群體合作的方式，在同一個作業平台下彼此密切合作，使得不同背景的研究學者之間能創造出彼此交談的語言，進而能有效率地溝通來執行一個多元的跨領域研究。

Biophotonics deals with the interactions of light and biological tissues. This enabling technology provides unprecedented opportunities for basic biological research, clinical medicine, pharmaceutical technology, agriculture, food and environmental sciences. In short, biophotonics is a key technology that can bridge many technologies. It is more than an end toward itself. Due to its multidisciplinary nature, its successful implementation critically relies on close collaboration among scientists from various disciplines.

一、前言

人類科技文明的進展來自於兩個很重要的動力，第一、新概念或理論的提出；第二、技術的不斷革新。新理論的提出，有待新研究技術的發展以驗證；而技術革新所累積之知識，在一定程度後則導致新概念或理論的提出。因此兩者之間彼此相互

影響，進而促進人類文明的發展。自二十世紀以來，由於技術革新的速度較以往快速，因此現代科技文明的發展不但以倍數方式迅速成長，而且持續性的重新塑造我們社會運作及互動的模式。

技術革新對現代文明所產生的影響，最明顯的例子莫過於二十世紀中光電科技 (photonic technology) 及生物科技 (biotechnology) 的一些突破

性發展。在光電科技領域中，雷射的發明使得光電學 (photonics) 成為我們社會發展的重要動力。從日常生活娛樂、資料處理到光纖電信，雷射光與我們的生活早已密不可分。事實上、藉由光子的特性來進行資料的傳遞、處理及儲存，對於現代文明在資訊的處理以及傳播速度上提供了莫大的效益，進而對人類文明發展產生了顛覆性的變革。光電學在今天已成為一個能全面性地涵蓋所有以光學為依據的科技領域，並且持續地塑造著現代科技文明的發展。而生物科技領域中，自 1980 年代開始的分子生物學技術發展，到今日基因圖譜的解碼，生物科技在 21 世紀毫無疑問將是繼光電科技成為推動人類文明進展的新動力。其相關研究不但早已深入人類醫藥、農業或是環保等領域，所衍生產業發展的經濟效益則更具有莫大的潛力。

二、生物醫學光電與現代生命科學

近代生物醫學研究，基因相關的探討是一個相當被重視的課題。從早期單一基因定序及功能研究，進而針對整個基因體的探討。這當中所需面對的問題是如何針對大規模基因體進行定序工作，並進而對其所衍生資料的整理與後續基因表現分析。在這發展過程中高效率研究工具的開發，是近代生物科技發展所不可或缺的。因此伴隨基因圖譜的解碼，新穎分析技術如高效能基因體定序技術及微陣列分析，即在近代生物科技的發展中扮演著重要角色。

而在進入「後基因體時代」，為有效處理龐大的基因資訊及了解所篩選特定基因或基因群的功能，新興學門如「生物資訊學」(bioinformatics)、「功能性基因體學」(functional genomics) 及「蛋白質體學」(proteomics) 即因應而起。事實上，現今的功能性基因體學或蛋白質體學，由於在研究上所需處理的基因調控或蛋白質功能探討上有其繁複性，傳統上用來研究單一基因功能的方法已無法有效處理這些繁複性問題。此外，一些尖端研究課題，如單分子在活體細胞內的移動路徑或特定生化反應之動力學，或是特定蛋白質或蛋白質群，在某些特定條件下，於細胞中或與其他細胞互動中所扮

演的角色為何？探討這些問題所涵蓋的範疇與蘊涵的意義，已非現有技術所能處理，因此新一代研究工具與技術的開發，即益發重要。近年來結合光電與生物學的生物醫學光電 (biophotonics)，即是因應現代生物科技、醫藥學及尖端生命科學研究上的需求而出現的一個新興研究領域。

生醫光電是自傳統探討光與生物組織之間交互作用的光生物學所衍生而來的新興學門，其目標在於藉由光電科技這一功能強大的促成科技來進行生物與醫學相關問題的研究，或藉由光電技術來操控生物反應。將光應用於生命科學方面的研究，主要有三個優勢。第一、由於光對研究對象並不會產生破壞性的接觸，因此在活體細胞內的研究過程中，不會對細胞或胞內分子產生干擾或影響其生物活性。第二、傳統研究工具不但過程複雜且耗時，所需花費時間可能是數天，甚至數週時間的準備，方能取得足夠的實驗資訊。而藉由光的特性作為研究工具，不但可以獲得即時的訊息，而且繁複的過程將不再。第三、藉由光子的顆粒特性，在生命科學上的研究，小至單一分子的分析都能獲得極為靈敏的解析度與偵測結果。譬如說在生命科學領域裏，用以探討或操控活體細胞中特定蛋白質分子之間或與基因交互作用的研究，已可藉由雷射光鉗與微流體 (laser trapping and microfluidics) 技術以及具高靈敏度與解析度之超快顯微鏡或光譜技術來進行。

嚴格說來，生醫光電不是一個全新的學門，在植物學的研究中探討細胞如何擷取光子來進行光合作用，或是動物學中探討感光細胞及神經細胞如何透過一系列複雜但非常有效率的途徑，將可見光子轉換為豐富的圖像，並建立起視力作用等，都是生醫光電學相關研究的最好例子。生醫光電研究學者藉由模擬這些原理的基本法則及其優異且高效率的作用方式，不但讓我們對自然界有更深刻的瞭解，同時亦可藉此發展出具有高度創新性的未來科技，並將之應用於真實的世界中，而這背後所隱藏的商機則更令人雀躍不已。從技術層面的觀點來看，由於生醫光電精確地結合雷射、光電學、奈米技術及生物科技這四個領域，因此在傳統之醫藥、生物學、材料科學、農業與環保等領域的研究及應用發展，都有極為重大的衝擊。

事實上，生物醫學光電為生物科技發展及基礎生物醫學研究提供了極大的發展空間，而臨床醫學中光引導或光活化的疾病診斷及治療技術，早已是一蓬勃發展的研究領域。在農業及環境科技上，光電技術亦被應用於如土壤、水及其他環境微生物的鑑定、農產品的成熟度鑑定以及動物或獸醫用製藥等相關生物製劑的研究發展等。這些技術的發展已對許多的產業，如生物科技公司、醫院及臨床醫學診斷研究室、醫療器材或製藥公司，甚至那些資訊處理技術與光通信業界，無論是在技術創新或是商業報酬這兩方面都具有重大的衝擊與影響。因此世界許多國家莫不將生醫光電產業列為未來最具潛力的新興產業而極力推動。

三、生物醫學光電需要跨領域的整合發展

在臨床醫學上，藉助生醫光電技術的目的在於希望能夠發展出即時及非侵入式的技術，以準確地瞭解並得知疾病的起源，俾使將來可以防止疾病的發生；或者可以更確切的在早期針對其做出診斷，以便能進行更有效的治療。理論上，這說法看來十分簡單。不過，為了成功地達到這最後的目標，研究工作者必須跳脫出他們自己的領域，藉由群體合作的方式在同一個作業平台下彼此交談、密切合作，這樣可以使得不同背景的研究學者之間能創造出相同的語言，以有效率地溝通來執行一個多元的跨領域研究工作。

事實上，藉由生物光電的團隊合作，可以開啟並創造許多機會給化學家、物理學家、工程師、醫師及生物醫學研究者。譬如說，為發展早期疾病偵測技術，並研發更有效率的標的性治療，化學家或醫學工程研究人員必須進行新材料或藥物的研發，藥劑領域的專家則進一步設計適宜的藥物傳輸系統，物理學家及工程師則必須設計更精密靈敏的儀器，以偵測或模擬其作用模式，而基礎醫學研究者則進一步研究其在生物學上的作用機轉，以提供醫師在臨床使用時治療模式的開發。這一個發展過程不但可以共同創造出適用於早期疾病診治的新醫療技術，各領域的研究人員亦可因此而在各自的學術

領域中衍生出更具特色的研究方向。

以下即是我們在過去 10 年來，如何逐步結合基礎醫學、藥學、醫學工程、光學、臨床醫師、化學合成、微生物學乃至物理化學的研究工作者建立起一跨(校際)領域的研究團隊，並藉由整合研究，而在台灣從無到有，進而發展出自己獨特的光動力醫學發展歷程。

四、光動力醫學應用在癌病變診治的整合發展

光電技術在醫學上的應用，大家耳熟能詳的莫過於雷射應用於一般臨床或眼科手術，而雷射美容或是脈衝光對於皮膚老化的病灶，如曬斑、血管擴張、皮膚細紋等所產生的治療效果，更已獲得皮膚科醫師一致的肯定。近幾年來光學式組織取樣技術(optical biopsy)，由於具有非侵入式、即時診斷疾病、直接取得組織切片及組織生理參數測量等優點，因此這幾年來，光學式病理診斷技術遂成為生醫光電發展中的一個重要環節。這當中螢光診斷技術由於發展較早，且已有許多研究團隊投入大量的心血和經費在進行這一方面的研究，因此相較之下是目前發展較為成熟的一種光學式病理診斷技術。此外，藉由光來活化組織內外加光感物質，以對病變細胞產生毒性並破壞組織的光動力治療，目前亦已成為臨床癌症治療的選項之一。

光動力螢光診斷(photodynamic diagnosis, PDD)與光動力治療(photodynamic therapy, PDT)，二者即是光動力醫學(photodynamic medicine)領域的研究重點。光動力診斷與光動力治療的基本作用原理與相關的臨床應用，已經在「科儀新知」第 24 卷第 6 期中有詳細的介紹⁽¹⁾，在本文中，筆者進一步提供過去幾年來在光動力醫學的整合研究，並應用於癌病變及感染性疾病診斷與治療的發展經驗。

在台灣口腔癌屬於十大好發癌症之一，而且由於國人嚼食檳榔的習慣，其發生率逐年增高。根據衛生署所公布的資料顯示，目前台灣將近有二百萬人有嚼食檳榔的習慣，而且將近 80% 的口腔癌死亡病例是與此項習慣有關。口腔癌亦是國內目前幾個好發癌症中五年存活率最低的癌症之一，已有遠

端轉移末期病患的五年存活率僅為 20% 左右。但若病灶僅發生於口腔局部的早期口腔癌病患，其治癒率可達 70—80% 以上，因此早期的診斷與治療對於此疾病的治癒率是相當重要的。而在口腔癌病變的治療上，由於有癌病變及正常組織之間的界線不易界定，常於口腔多處同時發生，以及有無法預測的細胞惡性轉型可能性的種種問題，所以口腔黏膜癌化部位的治療有其困難之處。為了有效掌握此疾病的有效診治，我們一開始的想法是，能否單純藉由組織之生物物理或生物化學特性所反映出來的自體螢光光譜，以非侵入式螢光技術來診斷口腔癌早期病變。此技術的研發不但可以省卻病人反覆接受組織切片之苦，將來也能幫助臨床醫師進行更有效且大規模的診斷與治療。

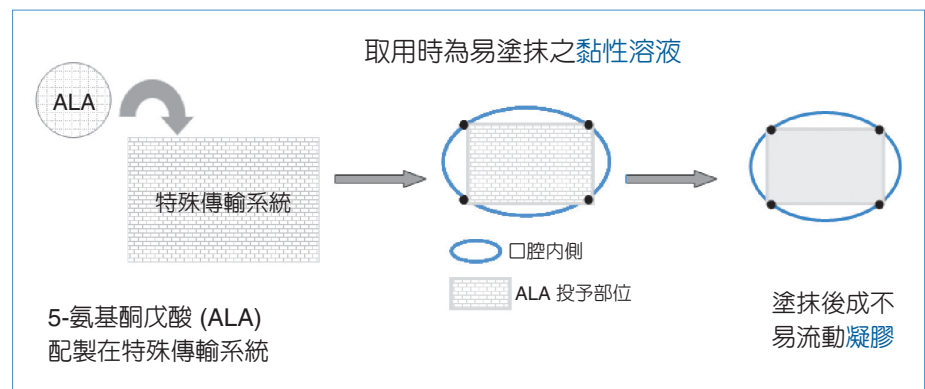
從研究結果顯示，組織下纖維化是影響自體螢光用於診斷組織癌病變準確度的最重要因素。而自體螢光診斷技術雖然能在非侵入式的情況下，區別出正常組織與癌前或癌病變組織，但這一技術卻只能適用於沒有纖維化組織病變的病人⁽²⁾。在台灣口腔癌病變患者其致病因子和檳榔嚼食有密切的關係，而這類型患者極大比率皆有不同程度的口腔頰黏膜組織下纖維化，因此自體螢光診斷技術無法有效地發展成非侵入式的口腔癌前病變早期診斷工具。為解決這一個問題，我們進一步嘗試發展以外加光感物質的光動力螢光診斷技術，以做為早期偵測口腔癌前病變和口腔癌的工具。在這一決定的背後，我們所面臨的是光感物質從何而來？目前在临床上使用較為普遍的 Photofrin[®] 雖然早在 1993 年就被加拿大政府核准並使用於膀胱癌的治療，(美

國食品暨藥物管理局是在 1998 年才批准作為肺癌治療的光感物質)，但在那時我們卻無法取得！在面臨發展新光感物質緩不濟急，而 Photofrin[®] 又無法取得的情況下，我們決定使用 5-氨基酮戊酸 (5-ALA)，並藉由特定黏膜傳遞系統的劑型發展策略，來發展 5-ALA 光動力螢光診斷技術，以做為早期偵測口腔癌前病變和口腔癌的工具。

5-氨基酮戊酸本身並非光感物質，而是體內細胞血質 (heme) 合成的原料，在進入細胞後會在粒腺體內合成光感物質 protoporphyrin IX (PpIX)，目前在临床上已被使用於皮膚癌前病變的治療。這一個 5-氨基酮戊酸水膠系統的特點是它於室溫的時候為液體，但當它塗抹於口腔黏膜病變組織後，由於體溫之故則變成凝膠態。此種凝膠態的 5-氨基酮戊酸較易黏附於口腔黏膜病變組織，而不容易被唾液稀釋，且易於吸收 (圖 1)。在藉由 DMBA 誘發倉鼠頰黏膜口腔癌的實驗動物模式研究中，我們確認了這一 5-氨基酮戊酸黏膜製劑的適用性與安全性。事實上，我們不但可以利用這一 5-氨基酮戊酸水膠製劑來進行光動力螢光診斷，亦可進一步用於光動力療法，來診治口腔癌及口腔癌前病變。

圖 2 所示即為 5-氨基酮戊酸螢光診斷技術，用在有頰黏膜組織下纖維化的患者中，可以有效地在口腔癌病變患者中區別出正常組織與癌前或癌病變組織。目前我們已進一步將這光動力螢光光譜診斷技術發展成為螢光造影技術，除了可進行大面積病變組織的診斷，確認病變組織的範圍，以提供手術時參考，將來亦可作為手術或化療後的癒後效果評估工具。

圖 1.
5-氨基酮戊酸口腔黏膜傳輸系統示意圖。



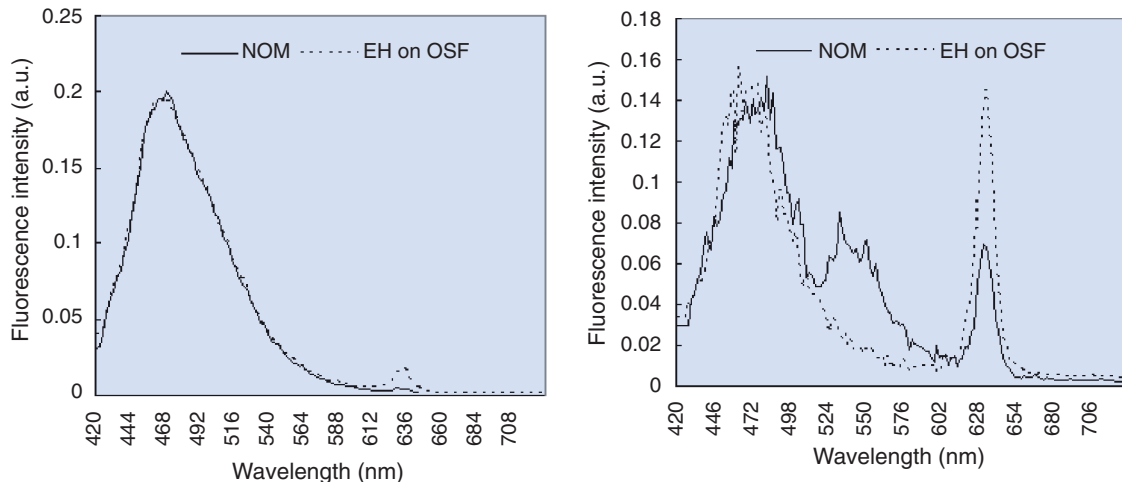


圖 2. 人體口腔頰黏膜病變組織在塗抹 5-氨基酮戊酸 90 分鐘後，進行螢光光譜的分析。左圖為生長在纖維化組織上異常增生 (hyperplasia) 之病變細胞，右圖為生長在纖維化組織上之癌前病變 (dysplasia)。

傳統的口腔癌治療主要是以外科手術切除為主，放射線療法及制癌劑化學療法為輔。由於外科手術切除這一類侵入式治療法常造成病人外觀容貌上的改變，而放射線或化學療法又會影響患者在講話、咀嚼、吞嚥甚至味覺喪失的嚴重問題，這些因治療所衍生的問題，對病患的自尊心及社交關係造成極大的影響，甚至衍生為社會及家庭的負擔。由於光動力治療具高度選擇性，能破壞腫瘤組織，而且對組織正常的功能和結構傷害性小，再加上其癒後效果佳，無現有手術、化學或放射療法的缺點，因此如能配合光動力螢光診斷以早期發現癌病變，光動力治療將極適合口腔癌病變的治療。

光動力治療的基本構成要素是光感物質、激發光源和氧氣，因此必須要在這三個要素的共同作用下才能產生療效。如前所述，我們有 ALA 水膠製劑做為光感物質，但並無適當光源可用來激發光感物質。那時雖然可自國外購置半導體雷射，但在令人無法企及的 400 到 600 萬高貴價格及代理商維修能力令人擔憂的情況下，雷射自然不是我們當時所能指望的激發光源。在光電產業中發光二極體 (light emitting diode, LED) 由於質輕、成本低、省電、不易發熱及窄波段等特性，從一般照明到視聽娛樂早已被大量使用。因此我們開始與工業技術研究院電子與光電研究所合作，針對臨床使用的實際需求，嘗試利用發光二極體來作為光動力療法的照

射光源 (圖 3)。相較於價格高貴的雷射，成本極為低廉的 LED 光源模組即可在癌病變治療上扮演著關鍵性的角色！利用 5-氨基酮戊酸及 LED 光源的光動力治療，首先被應用在口腔癌病變的治療⁽³⁾，在台大醫院牙科部針對口腔癌病變所進行的光動力治療學術臨床試驗結果顯示，相較於傳統手術切除伴隨著手術後整型重建，光動力治療可以在當日進行且病人無需住院。而在治療的過程中病人不但能保持正常的生活作息，其臉部組織的功能也沒有受到太大程度的影響。我們發現這一利用 5-氨基酮戊酸的 LED 光動力治療法，特別適用於口腔疣狀癌病變的治療效果⁽⁴⁾。由於治療過後病人臉部組織



圖 3. 台大醫院及工研院共同研發，用於光動力治療用的 LED 光源。(轉載自 Lasers in Surgery and Medicine, 34, 18)

的功能及結構外觀並沒受到明顯的影響，而且顯示著極佳的癒後效果，因此治療後亦無需經由整型手術來重建其臉部外觀 (圖 4)。這一口腔癌病變的治療結果顯示 5-氨基酮戊酸光動力治療技術的開發，將有極大潛力應用於其他淺層性癌症，如子宮頸癌的治療。未來也可配合內視鏡的使用，推廣應用於結腸癌、消化道癌、膀胱癌與肺癌的早期偵測與治療。

五、光動力治療在感染性皮膚病變的臨床應用

疣是屬於皮膚因人類乳突狀瘤病毒感染所造成的良性皮膚增生，俗稱「魚鱗刺」，常發於臉、手、足等位置，通常是表面粗糙、中間帶有黑點的膚色小腫瘤。雖然臨床上有一些治療方法，如外科割除、使用液態氮的冷凍治療或電燒，但皆會造成疤痕及治療時的劇烈疼痛及治療後的高復發率。這些缺點造成病人在治療過程中極大的痛苦與挫折感。在感染性皮膚病變的光動力醫學臨床應用上，目前我們與台大醫院外科部的簡雄飛醫師合作，在台大醫院進行「ALA 應用在尋常疣的光動力治療研究」的學術臨床試驗計畫。目前在針對五十八位手指、腳或臉長有疣的患者，使用紅光 LED 光源裝置及 5-氨基酮戊酸水膠遞送系統，進行疣的光動力治療，獲得極佳的治療效果，其完全治癒率達 90%，部分治癒率及完全無效僅 10%。光動力治療後的組織一開始有些微水腫及微紅，二至三星期左右疣病灶結痂後自動脫落，並不會留下任何疤痕，且無復發之困擾 (圖 5)，這些成果顯示光動力治療應用在感染性疾病的控制與治療潛力。

事實上，微生物感染問題不但是近幾年來台灣臨床治療日趨嚴重的難題，亦是近來世界所關切的議題。以細菌對抗生素的抗藥性問題而言，目前在國內外已是非常嚴重的問題，而這當中 MRSA 抗藥性金黃葡萄球菌的感染，不但是近幾年來台灣院內感染細菌的第一位，且已開始在世界各地陸續增加。此外，MRSA 所造成的感染雖以院內感染為主，但也有越來越多的社區感染是 MRSA 所造

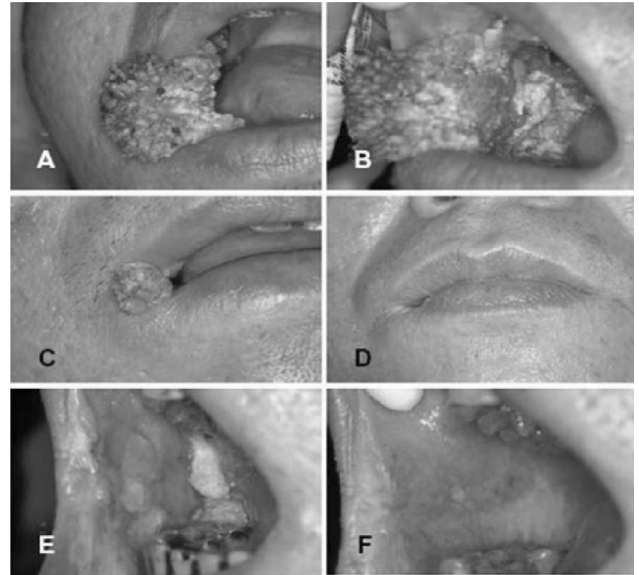


圖 4. 一口腔疣狀癌患者在經 5-氨基酮戊酸光動力治療之前後對照圖。病患右口角 (A) 及右頰黏膜 (B) 之廣泛性口腔疣狀癌。右口角腫瘤在經過 9 次 (D)，而右頰黏膜廣泛性疣狀癌在經過 22 次治療後 (F)，病變完全消失。本圖為台大醫院牙醫部江俊斌醫師所提供。(轉載自 Journal of Oral Pathology and Medicine, 34, 253)

成。因此開發一種有別於傳統抗生素治療的微生物診治技術，在微生物感染防治上有其急迫性與必要性。而要將光動力治療應用於微生物的防治，其重點在於開發特定的光動力治療新技術平台。為達到這一目的，我們這一跨領域 (校) 的研究團隊亦進一步開始發展新型光感物質及特定藥物輸送系統。此外、我們亦同步開發可進行致病菌螢光影像辨識系統及簡易型治療光源。這一光電系統不但可以用來快速確認致病菌感染範圍及程度，以省卻傳統細菌培養的耗時與不便性外，還可以提供治療時所需條件的參考資訊，並進一步用於治療後成效的追蹤。將來除了原先皮膚傷口感染的診治外，亦可進一步應用於如口腔、耳朵、鼻黏膜、眼睛、甚至膀胱及胃的致病菌感染。事實上利用光動力醫學於致病微生物的診治，其所衍生的研發成果，不但在預防醫學及臨床治療上具有重大的意義，更具生技醫藥產業發展的價值。

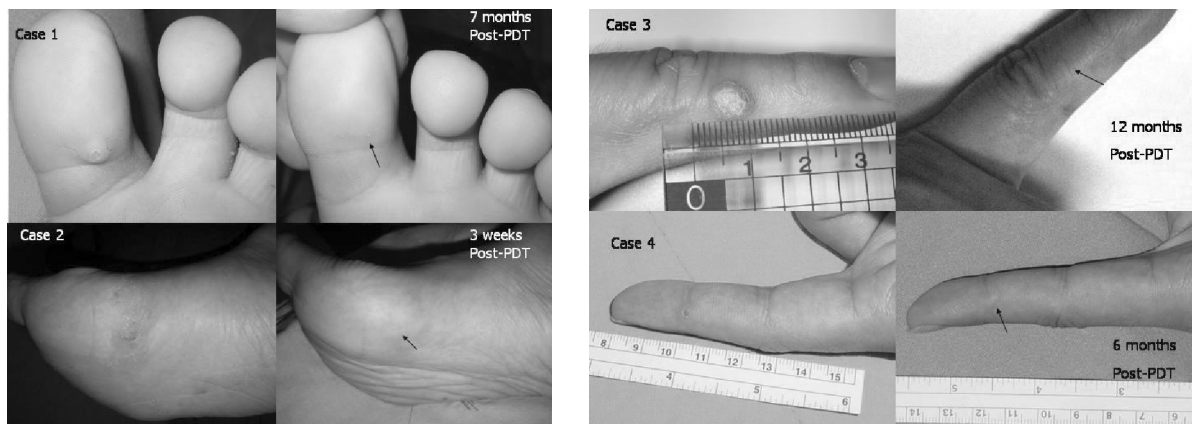


圖 5. 使用紅光 LED 光源裝置進行疣的 5-氨基酮戊酸光動力治療，完全治癒率達 90%，部分治癒率及完全無效僅 10%，治癒效果極佳。本圖為台大醫院整形外科簡雄飛醫師所提供。

六、台灣生醫光電的未來發展

生醫光電已被世界各國認定不但是未來科學發展及經濟成長的關鍵技術，而且還是各科技領域之間技術連接的橋樑。在生醫光電領域中，台灣有極佳之臨床醫學研究基礎和良好之生物科技發展潛能，而在光電產業上，無論學界的研發能量還是業界的精密製造或是工程應用能力，都有強大的發展潛力。這些特殊之優異條件將是推動結合生醫光電與生物科技並進而發展出獨特生技產業，使之成為台灣另一具高附加價值、知識導向型產業的絕佳基礎。

為此，如何在研究型大學或技術學院中培養出具有跨領域視野的新一代生醫光電研究學者和技術優異的從業人員，則是最為重要且刻不容緩的。因此在學校內應該發展出多項不同學科的課程，以提供跨領域教育，並透過多元跨領域計畫促進不同領域研究人員及年輕碩、博士班學生的互助合作，使其在一開始便參與生物光電科學與技術的發展。此外，學界如何與相關產業經由有效的溝通合作平台，使業界一開始便能參與這些研究發展，使知識和經驗能作精確地配合，並進而有效地利用生物光電所發展出的全部技術，將之轉譯為生醫產業，如

此方能為台灣下一波的知識經濟產業提供新的發展契機。

參考文獻

1. 蔡翠敏, 陳進庭, 光動力醫學在癌前病變組織上的診斷與治療, *科儀新知*, **24** (6), 24 (2003).
2. T. M. Tsai, H. M. Chen, C. Y. Wang, J. C. Tsai, C. T. Chen, and C. P. Chiang, *Lasers Surg. Med.*, **33** (1), 40 (2003).
3. J.-C. Tsai, C.-P. Chiang, H.-M. Chen, S. B. Huang, C. W. Wang, M. I. Lee, Y.-C. Hsu, C.-T. Chen, and T. Tsai, *Lasers Surg. Med.*, **34**, 18 (2004).
4. H.-M. Chen, C.-T. Chen, H. Yang, M. Y.-P. Kuo, Y.-S. Kuo, W.-H. Lan, Y.-P. Wang, T. Tsai, and C.-P. Chiang, *Oral Oncology*, **40** (6), 630 (2004).

- 陳進庭先生為美國肯塔基大學微生物免疫學博士，現任國立台灣大學醫學院光電生物醫學研究中心暨生命科學院微生物生化科技研究所副教授。
- Chin-Tin Chen received his Ph.D. in microbiology and immunology from the University of Kentucky, USA. He is currently an associate professor in the Center for Optoelectronic Biomedicine & Institute of Microbiology and Biochemistry of National Taiwan University.