

退化性關節炎治療演進： 自體脂肪間質幹細胞

¹新光醫院 骨科 ²訊聯生物科技 朱振綸¹ 釋高上¹
侯勝茂¹ 洪立維¹ 陳政光¹ 許皓為¹ 葉奎麟¹ 陳俊橋¹ 彭廷揚¹ 李昆翰¹ 李黛苹²

退化性關節炎的盛行率

骨關節炎(Osteoarthritis)，或稱退化性關節炎，是最常見骨科疾病之一，就美國關節炎基金會(Arthritis Foundation)的估計，2050年前至少影響全球1.3億人，而世界衛生組織的統計數字顯示，全球60歲以上人士中，有大約9.6%男性和18%女性患有膝蓋的骨關節炎¹。在台灣，據衛生福利部統計，國人膝關節退化的盛行率約15%，350萬人飽受關節疼痛之苦，58歲以上長者，每5人中就有1人有關節退化問題；70歲以上老人更有70%以上罹患關節退化性關節炎，其中女性患者較多於男性²。骨關節炎為一種不可逆轉的關節軟骨漸進性破壞疾病，其病情會逐步惡化，為病患和照顧者帶來不便造成沉重的負擔，至今還沒有一個穩定的療法可以阻止或逆轉疾病的發展，因此近幾年來催生了新一代的細胞療法，期待有機會改善傳統療法的不足。

退化性關節炎的症狀

現代人喜好運動，流行長跑、馬拉松，如果沒有做好適度熱身，恐因此造成膝蓋及腳踝負擔，甚至增加受傷的可能性，也可能因軟骨消磨過快，增加退化性關節炎的罹患機率。當膝關節感到微微發熱，腿部彎曲時，膝蓋喀拉作響，膝蓋開始腫脹，這些都是關節軟骨磨損早期的跡象。症狀以疼痛為主，從久坐站起來時會更痛，關節活動度會下降，久而久之關節甚至變形，比如O型腿、關節無法伸直，行動困難不良於行，因疼痛關係造成大腿肌肉萎

縮，在X光檢查中骨關節炎的特徵包括關節面狹窄、變形、骨刺形成、軟骨下方硬化及退化性囊腫形成。

退化性關節炎的致病原因

膝關節在長期受力下，關節軟骨退化磨損，可能形成骨刺、關節變形、失去彈性，也有可能因為外傷，比如膝關節損傷、骨折、韌帶損傷都會加速退化或關節受力不平衡，姿勢不良引起肌肉柔軟度變差，或是肌肉力量下降而造成關節磨損。好發於經常需要勞力工作比如長期負重過重、或工作姿勢經常要走、站、及搬重物者或年紀較大停經後的婦女及體重過重者。

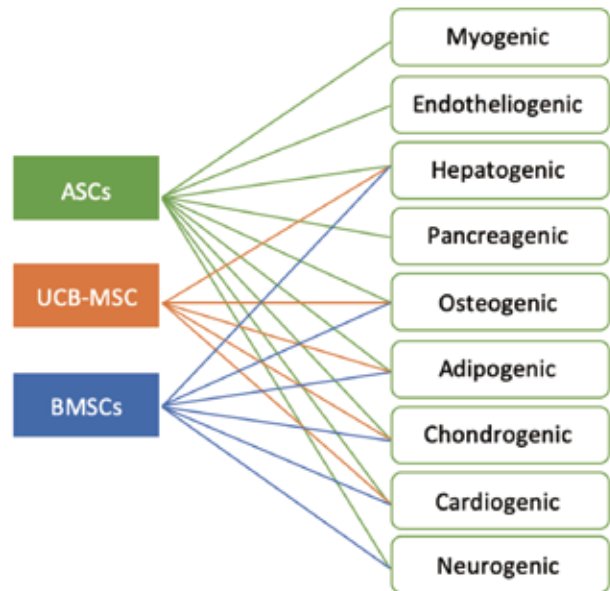
退化性關節炎的現行傳統療法

目前的關節軟骨受損的治療方式包含非藥物治療，比如物理性復健以減緩病徵發生，改變生活習慣以降低關節受力負擔；藥物治療，比如止痛藥與類固醇以降低發炎或關節腔內注射(intra-articular injection, IA)類固醇，可降低關節內發炎的程度，或注射玻尿酸(Hyaluronic acid)潤滑關節及富含生長因子的血小板血漿(Platelet-Rich Plasma, PRP)，提供自體修復的元素。然而，以上現行傳統的療法治標不治本，雖可改善關節炎的病症，但仍有其缺點，進展到晚期時這些治療對部分患者的疾病改善仍然有限³，有些病患最終仍然需要進行較複雜關節鏡手術、高位脛截骨手術(High tibia osteotomy, HTO)、膝關節部分置換手術和全部關節置換手術^{4,5}。

退化性關節炎的細胞治療進展

軟骨缺損是關節炎的臨床求診原因，雖然自體軟骨細胞對於受損的軟骨組織是最適合的細胞類型，但是健康軟骨組織來源少、細胞的增生能力會因為年齡不同而有所差異，再加上軟骨細胞在體外培養時容易失去分化，失去原有的特性與功能，使得軟骨細胞在治療受損軟骨組織上受到了不少限制。然而幹細胞是一群能夠不斷增生及自我更新，且具有多重分化潛能的細胞，可分化成脂肪細胞、軟骨細胞、骨細胞、肌腱細胞、平滑肌細胞、骨骼肌細胞、心臟細胞和血管等特性的細胞（圖一）。間質幹細胞(Mesenchymal stem cell, MSC)是成體幹細胞的一種，可從身體的骨髓、肌肉、脂肪等組織取得，經由培養放大細胞量以得到足夠的細胞進行應用。幹細胞具有特殊的歸巢效應，當組織損傷時，局部表達多種趨化因子、黏附因子、生長因子等各種信號分子，而不同的微環境分泌不同的信號分子，吸引幹細胞定向到達該受損組織^{6,7}。

2012年Emadedin et al.團隊發表的臨床試驗I期結果，受試者為六名女性退化性膝關節炎患者，且具有需要進行關節置換手術的膝蓋骨放射影像學證據，平均年齡為54-56歲，接受 $20-24 \times 10^6$ 的自體骨髓MSC治療後，在前六個月的評估期中，患者的疼痛指標及行走能力皆獲得顯著的改善，且在其中三位患者中觀察到軟骨厚度有明顯增加，且在一年的追蹤內未發現任何局部或全身不良事件⁸。2016年Soler et al.團隊發表的臨床試驗I/II期結果，此試驗



ASC = Adipose – derived mesenchymal stem cells
 UCB – MSC = Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell
 BMSCs = Bone Marrow – derived Stem Cell

圖一 不同種幹細胞可生化成功能不同的細胞。
 圖片來源：Cytometry A. 2014 Jan; 85(1): 43-77.

共有十五名受試者，以 4×10^7 的自體骨髓MSC治療退化性膝關節炎。結果顯示在注射治療8天後疼痛症狀開始得到緩解，並在一年中的追蹤期間持續有效，依據SF-36生活品質量表顯示，包括身體疼痛、活動力及機能的參數都得到改善。經由磁振造影(MRI)檢測發現，患者在治療後一年有軟骨再生的現象⁹。2017年，Park et al.團隊也使用培養擴增的同種異體人體臍帶血來源的間質幹細胞和玻尿酸水凝膠的複合物Cartistem®應用於骨關節炎患者的關節軟骨缺損損傷部位；組織學在第一年時檢查顯示有透明軟骨產生，而在第三年時的MRI影像

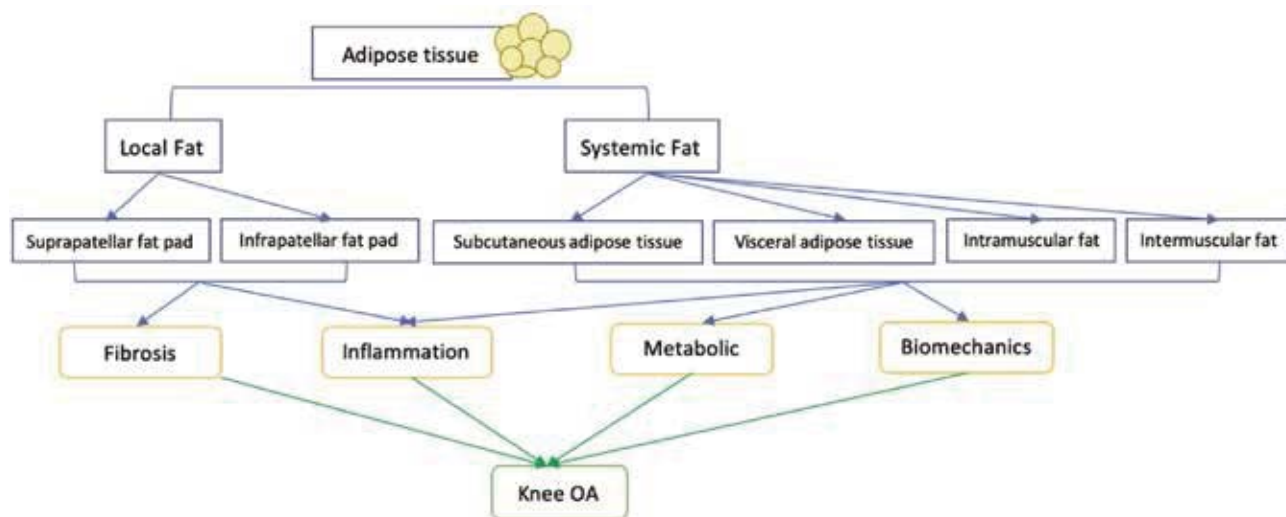
顯示再生軟骨持續存在，且七年內沒有腫瘤發生的病例。此結果顯示間質幹細胞的醫療，對骨關節炎的關節軟骨再生持久性是安全且有效的¹⁰。

不同來源的間質幹細胞治療退化性關節炎

而目前研究證實，不同來源的間質幹細胞，比如臍帶血間質幹細胞、骨髓間質幹細胞與脂肪間質幹細胞其分化能力、外觀型態和免疫型態等沒有太大的差異。且同體積萃取，脂肪內含間質幹細胞是骨髓含量的100~1000倍^{11,12}。近年脂肪間質幹細胞用於膝退化性關節炎治療之安全性與療效已在臨床上陸續得到驗證，因脂肪幹細胞的高增生能力且可分化為成軟骨細胞；具有免疫抑制作用，抗發炎作用和促再生特性，故具有臨床上細胞治療的應用潛力。除此，脂肪幹細胞易於培養，低免疫原性，且可以遷移到損傷部位並釋放癒合細胞因子，因此文獻證明可以改善病患的軟骨缺損與關節炎症狀。2014年，Jo et al.團隊於利用自體脂肪間質幹細胞治療膝部骨關節炎，細胞施用劑量為 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ cells，注射至關節腔，施用次數為一次。研究結果證明關節內注射自體脂肪間質幹細胞，可有效改善骨關節炎及膝關節的功能和疼痛，不會引起不良事件，注射的脂肪幹細胞透過再生透明關節軟骨減少軟骨缺損進而降低疼痛¹³。2015年Pers et al.發表的綜述文章中，提及近幾年來相關文獻也證明間質幹細胞已成為新興的骨關節炎治療的焦點。許多臨床試驗案也證明脂肪間質幹細胞局部注射關節腔內，可改善疼痛及臨床評估骨關節炎

量表Western Ontario and McMaster Universities score (WOMAC)，且在劑量遞增研究中，耐受性可高達一億個細胞。作者也提及基於MSC的相關免疫調節特性，除了幫助組織修復及再生外，抗發炎也是非常重要的功能，因此在骨關節炎治療中非常具有潛力^{14,15}。

2019年，Lee et al.團隊執行一項前瞻性雙盲隨機對照，IIb期臨床試驗。將自體脂肪間質幹細胞注射用於十二名退化性關節炎患者，並與注射生理鹽水的十二名病患膝關節進行比較對照組，追蹤長達六個月，所有程序均在門診診所進行。此研究證明單次關節內注射自體脂肪間質幹細胞對膝部骨關節炎的療效和安全性。且在六個月時顯著改善骨關節炎量表(WOMAC)，在門診患者中為膝部骨關節炎患者提供了令人滿意的功能改善和疼痛緩解，且追蹤六個月期間未引起不良事件¹⁶。另外，研究也證實來自全身或局部脂肪組織的幹細胞可能有益於退化性關節炎的軟骨修復。對全身和局部脂肪組織的研究將提供預防和治療膝骨關節炎的新方法，但是需要進一步的研究來探索不同脂肪組織在膝蓋的骨關節炎中的作用以及源自不同脂肪組織的幹細胞對骨關節炎的影響（圖二）。而透過脂肪抽吸技術收穫的皮下脂肪，及從關節鏡髓骨下採集的脂肪其細胞集落生成單位(Colony-forming unit)是等效的。且在從髓骨下脂肪分離的細胞中，軟骨形成和成骨基因較皮下脂肪來源的表現量增加。因此，髓骨下脂肪有機會被視為皮下脂肪的幹細胞替代來源¹⁷。目前也已有國際文獻證明膝關節髓



圖二 全身性和局部性脂肪組織在膝骨關節炎的發病機制中扮演不同角色。

圖片來源：Osteoarthritis Cartilage.2018; 26(7): 864-71.

骨下取得脂肪組織，其間質幹細胞具有更高的增殖能力、多功能性和軟骨形成的能力，治療注射到關節腔內是安全的，並減少膝關節炎患者的疼痛且改善其功能¹⁸⁻²⁰。

退化性關節炎 - 台灣銜接細胞治療全球趨勢

細胞治療係指使用取自人類自體 (autologous) 或同種異體 (allogeneic) 的細胞，施用於病人，以達到疾病治療或預防的目的。2018年台灣施行的特管辦法，基於細胞治療應符合科學性、安全性及社會倫理性，雖可依照醫療技術的基礎，但自體細胞算是個人化產品，仍應受到相當嚴格地控管。要能符合使用自體細胞標準流程處理細胞的實驗室及醫療機構和執行醫師，才是算是真正兼具安全與療效的細胞治療，也才能有機會真正幫助到退化性關節炎患者。細胞治療應用於退化性關節炎是

根據再生醫學的理論與臨床應用的實證幫助軟骨重新再生與再造，針對退化的關節，軟骨細胞老化與修復幹細胞的減少，給予再生的修復性幹細胞才能有機會真正做到逆轉退化的關節，遠離置換人工關節，擁有自己想追求的生活品質。

結語

關節炎患者行走時疼痛不堪，因而逐漸減少活動量，可能衍生出肥胖、骨質流失、免疫力下降等病症，不只生活品質大幅度下降，生理影響心理，悶悶不樂。根據目前細胞治療的數據，需要大量患者的前瞻性放射影像學和組織學數據來證明細胞治療的最終療效及成本效益，如今眾多的國際期刊文獻的確證明細胞治療是一個令人期待有機會可治標又治本最好的方法。但就因退化性關節炎是種無法逆轉的疾

病，所以大家平時仍要做好骨關節保養、維持正常體重、適度適量運動，延緩軟骨磨損，預防勝於治療也是一種最佳保健方法。

參考文獻

- Murray C, Lopez A: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard University Press; 1996.
- 衛生福利部統計處：<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1714-113.html>。資料擷取日期：2019/10/01。
- Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyère O, et al.: Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas* 2017; 96: 54-7.
- Buttgereit F, Burmester GR, Bijlsma JW: Non-surgical management of knee osteoarthritis: where are we now and where do we need to go? *RMD Open* 2015; 1(1): e000027.
- Wehling P, Evans C, Wehling J: Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017; 9(8): 183-96.
- Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13(12): 4279-95.
- Kim CG, Lee JJ, Jung DY, et al: Profiling of differentially expressed genes in human stem cells by cDNA microarray. *Mol Cells* 2006; 21(3): 343-55.
- Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L, et al: Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med* 2012; 15(7): 422-8.
- Soler R, Orozco L, Munar A, et al: Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. *Knee* 2016; 23(4): 647-54.
- Park YB, Ha CW, Lee CH, et al: Cartilage Regeneration in Osteoarthritic Patients by a Composite of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronate Hydrogel: Results from a Clinical Trial for Safety and Proof-of-Concept with 7 Years of Extended Follow-Up. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6(2): 613-21.
- Beeson W, Woods E, Agha R: Tissue engineering, regenerative medicine, and rejuvenation in 2010: the role of adipose-derived stem cells. *Facial Plast Surg* 2011; 27(4): 378-87.
- Sousa BR, Parreira RC, Fonseca EA, et al: Human adult stem cells from diverse origins: an overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications.

- Cytometry A 2014; 85(1): 43-77.
13. Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al: Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells* 2014; 32(5): 1254-66.
 14. Pers YM, Ruiz M, Noël D, et al: Mesenchymal stem cells for the management of inflammation in osteoarthritis: state of the art and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23(11): 2027-35.
 15. Jo CH, Chai JW, Jeong EC, et al: Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. *Am J Sports Med.* 2017; 45(12): 2774-83.
 16. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, et al: Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med* 2019; 8(6): 504-11
 17. Chang J, Liao Z, Lu M, et al: Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2018; 26(7): 864-71.
 18. Hindle P, Khan N, Biant L, et al: The Infrapatellar Fat Pad as a Source of Perivascular Stem Cells with Increased Chondrogenic Potential for Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6(1): 77-87.
 19. Tangchitphisut P, Srikaew N, Numhom S, et al: Infrapatellar Fat Pad: An Alternative Source of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Arthritis* 2016; 2016: 4019873.
 20. Koh YG, Jo SB, Kwon OR, et al: Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2013; 29(4): 748-55. 🇹🇼

