

10.53106/199457952022051603003

Transplantation of Autologous Adipose-Derived Stem Cells for Chronic Nonhealing Wounds

Nai-Chen Cheng^{1,2,3*}

¹Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, ²Department of Surgery, National Taiwan University College of Medicine, ³Taiwan Society for Wound Care

*Corresponding Author: Nai-Chen Cheng

Email: nccheng@ntu.edu.tw

Abstract

Cell therapy is an emerging practice in the international medical community used to facilitate the healing of chronic wounds. Stem cells have exhibited potential for therapeutic applications because of their unique biological properties. Adipose-derived stem cells (ASCs) can be obtained from fat tissue through minimally invasive procedures such as liposuction. Thus, ASCs have gained attention as a source of mesenchymal stem cells, which can facilitate regeneration and wound healing. The mechanism underlying the regenerative properties of ASCs involves cell differentiation and several paracrine effects, which increases collagen deposition, causes angiogenesis, and prevents inflammatory states. In September 2018, the Ministry of Health and Welfare issued the Regulations Governing the Application or Use of Specific Medical Techniques or Examinations, which conditionally allow for the clinical application of six autologous cell therapy technologies in Taiwan. The clinical use of ASCs for chronic nonhealing wounds is included. This novel medical technology must be investigated to determine its safety and efficiency in both clinical facilities and good tissue practice labs. Standardized protocols, including those for fat tissue harvest and transportation, ASC isolation and expansion, and cell transportation and transplantation, should be implemented throughout the process. With stringent quality control for autologous ASC generation in compliance with regulations in Taiwan, ASC-based therapy can be a promising treatment option for chronic nonhealing wounds.

Keywords: adipose-derived stem cell, chronic nonhealing wound, autologous cell therapy, wound healing

自體脂肪幹細胞移植應用於慢性困難癒合傷口

鄭乃禎^{1,2,3*}

¹國立臺灣大學醫學院附設醫院外科部、²國立臺灣大學醫學院外科、³台灣傷口照護學會

*通訊作者：鄭乃禎

電子信箱：nccheng@ntu.edu.tw

所屬單位：國立臺灣大學醫學院附設醫院外科部

聯絡地址：臺北市中正區中山南路7號

摘要

細胞治療是國際上廣受醫學界矚目的一種新興療法，可促進慢性困難傷口癒合。幹細胞因其獨特的生物特性，具有豐富的醫療應用潛力，其中脂肪幹細胞(ASCs)為間質幹細胞之來源之一，可透過微創手術（如：抽脂手術）從脂肪組織中取得，因其可用於促進組織再生及傷口癒合而受到關注。脂肪幹細胞再生能力的潛在機制涉及細胞分化和多種旁分泌作用，可增加膠原沉積、血管新生及減少發炎。2018年9月，衛生福利部頒布《特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法》，有條件地允許6項自體細胞治療技術在臺灣進行臨床應用，包含脂肪幹細胞應用在慢性困難傷口癒合。執行此項新興醫療技術前必須接受審查，以判定其在臨床場所及人體細胞組織優良操作規範實驗室中的安全性及執行效率，且須在脂肪組織的採集與運輸、脂肪幹細胞的分離與培養，以及細胞的運輸與移植實施標準化方案。藉由臺灣現行法規對製造自體脂肪幹細胞的嚴格品質管制，可讓脂肪幹細胞療法成為慢性困難癒合傷口病人的治療選擇之一。

關鍵詞：脂肪幹細胞、慢性困難癒合傷口、自體細胞療法、傷口癒合

幹細胞是生物體內尚未分化的原生細胞，具有能再生與分化的特性，可以長期自我分裂複製，並進一步分化成各種細胞，協助構成各種組織或器官。因幹細胞的再生潛能，使其在醫療學術及臨床治療領域皆成為研究的重點。近年來再生醫療科技飛躍的進步讓幹細胞治療的發展日新月異，更可多元運用於不同領域，其中自體脂肪幹細胞移植於慢性困難癒合傷口的應用，在衛生福利部開放細胞治療上路後即深受矚目。

脂肪組織中具有脂肪幹細胞

胚胎幹細胞為多能性幹細胞，可說是人體器官組織的總工程師，它可蛻變成人體所有器官及組織中的上百種細胞，然而其取得因涉及破壞人類胚胎，在道德、宗教及法律等方面有許多的限制。雖僅具有分化為特定組織的能力，但間質幹細胞有助於組織或器官之修補，目前比胚胎幹細胞更適合臨床應用。間質幹細胞存在於成人人體組織中，如：脂肪幹細胞、骨髓幹細胞等，都屬於這類中胚層所衍生的間質幹細胞，其再生能力雖不如胚胎幹細胞，但可經由針筒抽取、手術等方式取得，相對胚胎幹細胞取得容易，也可避免胚胎幹細胞在法律與道德上之困境。

隨著醫療科技的進步，目前可自抽脂或切除脂肪所獲得之脂肪組織中分離出間質幹細胞，也就是所謂的脂肪幹細胞。送至實驗室分離出的脂肪幹細胞進行純化培養，經過一定的時間後，獲得足夠的幹細胞數目，就可運用於醫療用途。此外，脂肪幹細胞具有免疫調節特性，異體移植時不太會引發排斥反應，因此不需要捐贈者與受捐者有相當的吻合度，未來有機會發展異體移植之細胞產品，十分值得加以研究利用。

脂肪幹細胞具再生、組織修復、免疫調節等能力

脂肪幹細胞具有許多適用於細胞治療的特性：它具有較強的再生能力，可以自我複製

出許多子代細胞，亦能分泌許多的生長因子與細胞激素，因此具有幫助組織修復或再生的作用。此外，許多疾病皆與免疫系統過度反應或不平衡有關，研究顯示脂肪幹細胞具有免疫調節的作用，故脂肪幹細胞可藉由免疫調控幫助減少組織發炎的情形，讓再生醫學界對於脂肪幹細胞的應用更有信心。

目前國內外對於脂肪幹細胞臨床試驗的治療應用已獲得一定成績，因此衛福部修訂《特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法》（簡稱特管辦法），開放其中臨床證據較充分的適應症，也陸續有醫院提出脂肪幹細胞相關治療計畫，獲得衛福部細胞治療之核可。為保障民眾健康，特管辦法規定得十分嚴格，醫療院所需向主管機關提出細胞治療計畫，並附上足夠的證據、理由與文獻支持，經由專家小組審議通過後才予以核可。此外，醫療院所必須定期提出細胞治療數據與成果提供審議，倘若治療計畫成果不佳，也會有被要求中止該治療計畫之可能。

目前特管辦法細胞治療技術相關條文中，自體脂肪幹細胞移植的適應症主要包括以下四項：

- 1.慢性或滿六週未癒合之困難傷口。
- 2.占總體表面積百分之二十以上之大面積燒傷或皮膚創傷受損。
- 3.皮下及軟組織缺損。
- 4.退化性關節炎及膝關節軟骨缺損。

如何取得脂肪幹細胞

一般可以分成兩種方式取得脂肪幹細胞，一種是以抽脂手術抽取脂肪，另一種是以外科切除手術取得局部的脂肪組織，而主要取脂肪的部位多集中在脂肪組織較多的部位，如腹部或是大腿兩側。至於要如何取得脂肪組織，還是必須與醫師詳細討論之後才可決定最好的方式。

取得脂肪組織之後，將依標準程序送到實驗室進行細胞分離。因實驗室培養出的細胞品質影響細胞治療甚鉅，所以在特管辦法中，對於實驗室有相當嚴謹的要求，例如

必須符合人體細胞組織優良操作相關規範 (GTP)，並通過主管機關查核認證，確保臨床醫師能在病人身上使用安全又有效的細胞治療產品，避免造成病人之危害。

在GTP實驗室中，先透過特定的酵素萃取分離技術，可得到含有脂肪幹細胞的一群雜細胞，但這樣的脂肪幹細胞數量通常不足以用於治療疾病，所以必須在GTP實驗室中將脂肪幹細胞進行培養、擴增，過程中視需要也可將脂肪幹細胞凍存起來，需進行治療之時再進行解凍與進一步培養。

脂肪幹細胞在困難癒合慢性傷口之應用

當傷口在經過適當治療後仍然無法癒合（通常超過六週以上），就稱為慢性傷口。慢性傷口的常見種類包括糖尿病足潰瘍、褥瘡、下肢動脈阻塞造成的缺血性潰瘍、下肢靜脈回流不好或靜脈曲張所造成的淤積性潰瘍等。隨著老人及罹患慢性疾病人口的增加，難以癒合的慢性傷口盛行率不斷上升，因此慢性、複雜性傷口的照護需求也在快速增加。慢性傷口除了造成病人本身的苦痛之外，因併發症、傷口惡化等反覆入院治療的情形，會成為醫療體系、病人家庭以及社會的沉重負擔。因此，發展有效且符合病人期待的新穎傷口治療模式，是醫療體系乃至於整體社會所面臨之重要課題。

困難癒合的慢性傷口因致病因素多樣化，故有多種治療方式，包括使用功能性的傷口敷料、減壓治療、高壓氧等，以及侵入性的清創手術、血管擴張術、血管重建手術等方式。如果經過這些治療仍無法有效的讓傷口癒合，就可以考慮採用細胞治療的新療法。近年來已有許多研究透過動物實驗證實，使用脂肪幹細胞可以加速傷口癒合的速度，但由於許多動物的恢復能力快於人類，所以無法將動物實驗成果與人類治療效果直接進行比較。不過國外進行的一些臨床試驗指出，脂肪幹細胞使用在人體，對於傷口的癒合確實是有所幫助。基本上，細胞療法可視為慢

性困難癒合傷口的後線療法。至於治療方式，可使用局部注射將脂肪幹細胞打入人體受損組織，亦可將脂肪幹細胞打進血管內，讓血流帶著細胞找到受傷組織進行修復。

由於脂肪幹細胞具有免疫調節的作用，可減少人體產生的排斥反應，未來如果開放異體移植，也就是拿他人的脂肪幹細胞來移植，應該也具有一定的效果，且採用異體移植具有節省時間及降低成本的優點。不過現階段脂肪幹細胞用於治療慢性傷口的特管辦法計畫僅限於自體移植，因此病人從抽取脂肪到真正接受治療，需要等待較久的時間，包括安排手術抽取脂肪，取得脂肪組織後送到實驗室培養、凍存、解凍脂肪幹細胞，再送回醫療機構進行治療。這些過程必須花上數週不等，費用因為是量身訂做也不便宜。如果未來異體細胞移植可行，從年輕健康捐贈者身上抽取的脂肪幹細胞更具有活力，可快速用於臨床治療，且可應用在多個病人身上，減低成本。但可供異體移植的細胞產品目前仍尚需大規模的臨床試驗以證實其安全性與功效，短期內無法廣泛應用。

細胞治療仍有風險

細胞治療近幾年來發展神速，在慢性傷口治療上可預期仍具有更多待開發的潛能。但細胞治療是一門起步不久的新療法，尚存在許多的未知領域等待科學家與醫師們探索，且其治療仍需更多的臨床數據作為支持。民眾必須認知到細胞治療並非完全沒有風險，如國外案例：為治療眼睛黃斑部病變採用幹細胞療法，結果竟導致失明；此外，也曾發生實驗室因為感染管控不佳，結果造成細胞被細菌汙染的狀況，這些都是要嘗試細胞療法前必須先瞭解的風險。因此，面對這樣的新型態治療方式，民眾是既期待又怕受傷害。醫學界權威期刊新英格蘭醫學雜誌就曾建議，對於細胞應用於再生治療領域，醫學專家們必須在平衡風險與益處的原則下，小心地謹慎前行！