

出國報告（出國類別：訓練）

鼓勵住院醫師短期出國研究進修及訓練- 兒童風濕疾病間質性幹細胞療法研究計畫

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名：王敬瑜

派赴國家：美國

出國期間：111年5月2日至111年5月31日

報告日期：111年7月29日

摘要

難治型兒童風濕免疫疾病面臨許多挑戰，目前使用的傳統藥物副作用多且於少部份病童治療成效不彰。而新型藥物如生物製劑或小分子藥物亦有其使用的侷限性，如未達藥物適應年齡或對藥物反應效果有限等。細胞治療為此類病童提供一種新的可能治療方式。於費城兒童醫院，細胞治療研究成果包含間質幹細胞及更具有專一性的新型的嵌合抗原受體 T 細胞（Chimeric antigen receptor T cell，簡稱 CAR T cells）。除外，於費城兒童醫院，複雜性病童的診療亦強調早期使用細胞激素、免疫功能表現甚或基因檢測等方式來協助鑑別病童的疾病型別，以達到精準醫療的療效。費城兒童醫院亦提供臨床試驗供病童使用適合的新藥。而於在未能緩解控制疾病或併發症的病童，亦提供多專科整合性門診來達成更好的疾病治療及病患追蹤。

目次

壹、目的	1
貳、過程	
一、進修機構介紹	1
二、環境設置	1
三、治療及服務	
(一) 疾病早期診斷及生物製劑之使用	2
(二) 細胞治療	2
參、心得	3
肆、建議事項	4
伍、附錄	4

壹、目的

以往，風濕免疫疾病的病童，因其疾病本身或免疫抑制劑的使用，生活受到極大的影響。但隨著生物製劑及小分子藥物的蓬勃發展，病童的預後及生活品質有了顯著改善。臺大兒童醫院身負臺灣研究、教學及治療嚴重兒童疾病的中心，現行的治療策略，包含多種類免疫抑制劑，如 B 細胞抑制生物劑、人類介白素 6 受體抑制劑、T 淋巴細胞活化抑制劑、腫瘤壞死因子拮抗劑、新型小分子口服免疫調節劑 (JAK 激酶抑制劑) 等，歷年處理許多複雜性難治兒童風濕病童取得良好治療成果。然而，本院及世界上兒童面臨相同的困境，許多新型藥物因其臨床試驗的侷限，無法使用於兒童族群，此外，一部分病況複雜的病童對新型藥物反應效果不佳，除影響生活和生長發育外，該類病童也更可能因病況未能良好控制而繼發慢性肌肉骨骼疼痛綜合症，或併發致命重症如噬血症候群、敗血性休克或末期腎病變等情況。對於難治性風濕免疫疾病，細胞療法提供一種新的治療方向，間質幹細胞在多項國際文獻被報導可能療效。本次研修目的在於對難治性兒童風濕免疫疾病的診斷和治療，特別是細胞療法，進行更深一步的瞭解和認知。

貳、過程

一、進修機構介紹

費城兒童醫院創建於 1855 年，為全美第一家建立的兒童醫院。位處美國東岸賓夕維尼亞州第一大城費城，比鄰賓州大學醫學院及賓州大學附設醫學，人才輩出。費城兒童醫院多年來為全美前三大兒童醫院，為全美或世界性的兒童疾病治療、教學及研究的重鎮，提供 600 張以上的住院服務，每年診治 1,400,000 名以上的病人。除了本院區之外，該醫院亦附屬許多設施，含全美最大型研究機構之一的費城兒童醫院附屬研究中心(Children's Hospital of Philadelphia Research Institute)、費城兒童醫院海岸復健中心(Children's Seashore House)、涵蓋賓州及紐澤西地區 50 家以上醫療院所的費城兒童醫院醫療網路 (CHOP Care Network)、中間人家庭醫院 (Middleman Family Pavilion) 及費城兒童基金會 (Children's Hospital of Philadelphia Foundation)。該醫院的次專科齊全充足且服務量高，且多項兒童醫療的濫觴均由費城兒童醫院所開創，包含第一例胎兒心臟手術 (fetal heart surgery)，第一例治療兒童心臟疾患之氣球導管術 (balloon catheter for treatment of heart defects)，以及第一例封閉式早產兒保溫箱 (First closed incubator for newborns) 等創舉。

二、環境設置

該醫院的兒童風濕免疫科為全美甚或世界的領先地位，科內人力配置含有十位主治醫師，六位研修醫師 (Fellow)，三位護理師，二位社工師，三位兒童心理師及八位研究助理。主治醫師該科的主任 (Division Chief) Edward M. Behrens，致力於研究細胞激素與發炎反應等免疫機轉及噬血症候群、巨噬細胞活化症候群與先天性發炎疾病的臨床研究。而臨床主任 (Clinical Director) Dr. Burnham 的主要研究領域為兒童性風濕疾病包含紅斑性狼瘡及兒童特發性關節炎的臨床表現與治療。該院兒童風濕免疫科提供服務除一般的住院病童及門診外，更創建有慢性肌肉骨骼疼痛綜合症整合門診 (Center for Amplified Musculoskeletal Pain Syndrome)，免疫失調門診 (Immune Dysregulation Program)，紅斑性狼瘡腎炎整合門診 (Lupus Integrated Nephritis)

Clinic , LINC) , 紅斑性狼瘡照護計畫(Lupus Program) , 葡萄膜炎整合門診(Uveitis Coordinated Care Clinic) , 及噬血症候群照顧團隊(HLH Treatment Team)等完整規劃。

三、治療及服務

(一) 疾病早期診斷及生物製劑之使用

此次前往費城兒童醫院主要目的便是深入學習觀摩該院處理複雜兒童風濕疾病的經驗。複雜性兒童風濕疾病於疾病早期診斷十分重要，費城兒童醫院得利於完整的垂直整合社區醫療體系(費城兒童醫院醫療網路 CHOP Care Network) , 病患的病史、影像及抽血數值無需病患轉交即可直接於院內的系統查閱，可幫助臨床醫師早期掌握病況以利診斷，也避免不要的重複採檢。此外，對於複雜病患的診治過程費城兒童醫院也有其可學習之處，除了基本的病史詢問及理學檢查非常詳盡外，費城兒童醫院也強調使用重要的實驗室檢驗來幫助診斷。因為不同的兒童風濕免疫疾病或感染/惡性腫瘤疾病的早期臨床表現可能相當相似，如發燒、皮疹、關節痛等不特異的表現，早期使用細胞激素套組(Cytokine Panel)可以幫助診療可能的疾病方向，例如介白素 6 及介白素 8 若數值高達數千可能暗示著病患有感染或兒童多系統發炎症候群，在鑑別診斷要優先考慮，而若是干擾素- γ (IFN-gamma) 數值高的病患則是要優先排除系統性兒童特發性關節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)或巨噬細胞活化症候群(macrophage activation syndrome, MAS)。此外若是懷疑罹患先天性自體發炎疾病(Auto-inflammatory diseases)的病患則會考慮及早送出基因檢測(genetic panel)以協助釐清可能的診斷。此種精細的診治過程，除了幫助早期診斷疾病之外，也可以幫助後續治療藥物的選擇，以相對應的生物製劑達成精準醫療。而對目前現行藥物反應不佳的病童，也因處美東核心地區，費城兒童醫院也積極引介臨床試驗或新上市新型藥物治療，如在巨噬細胞活化症候群新診斷的病童，在對第一線類固醇及生物製劑阿那白滯素(Anakinra)反應不佳的情況下，便向病患討論使用臨床實驗藥物：合併抗介白素 1 (IL-1)及抗介白素 18 (IL-18) 特性的單株抗體使用，或是在新診斷以肺出血作為臨床表現的肉芽腫併多發性血管

(Granulomatosis with polyangiitis, GPA) , 病人對長期治療(maintenance therapy)的反應不佳並對類固醇產生不良耐受反映，便開始考慮使用合併使用口服選擇性補體 5a 受體抑制劑 Tavneos (avacopan) 使用。

(二) 細胞治療

而在細胞治療方面，該院研究團隊強調間質幹細胞著重於其抗發炎的反應，而非其幹細胞再生之功能。目前已知間質性幹細胞可能藉由其不同的受體(Homing receptor)抵達發炎的部位。藉由自主活性或細胞凋亡過程中的旁分泌(paracrine)分泌調節性細胞激素如介白素 10 或乙型轉化生長因子(Transforming Growth Factor Beta, TGF-B)等來抑制過度的發炎反應。而，間質細胞來源及給予方式也有所區別，間質細胞來源可能來自體或異體，組織來源可分為脂肪組織、華通氏膠 (wharton's jelly) , 給予方式有患部注射或系統性靜脈注射。由於不同的組織來源的間質細胞所表現的細胞激素及表面受體有所不同，活性及半衰期也有差異，因此如何選擇所該應用的幹細胞及給予途徑為一個值得再深入探討的議題。但費城兒童醫院同樣辨識到間質性幹細胞的使用有其限制，因為間質性幹細胞於生物體內無法長期存活，對於病程多屬慢性且容易反覆發作的免疫性疾病多未能有效達到治療的效

果，此外如同前述，間質幹細胞若來自自體組織來源，細胞個數也因此容易受到限制，而未能達到有效的治療劑量。因此目前該院將細胞治療更專注於具有專一性的新型的嵌合抗原受體 T 細胞（Chimeric antigen receptor T cell, CAR T cells）。最早期嵌合抗原受體 T 細胞的應用來自於血液腫瘤科癌症病患使用，但隨使用經驗增加與技術漸趨成熟，該治療也逐漸使用於處理難治型風濕免疫疾病。目前在風濕免疫領域中，最多使用嵌合抗原受體 T 細胞研究的疾病為紅斑性狼瘡，主因為於紅斑性狼瘡的首要致病機轉來自於自體抗體生成，因此如何去除製造自體抗體的漿細胞為醫療努力的方向。一般認為，目前使用的生物製劑無法有效的去除漿細胞的因素可能來自於生物製劑於漿細胞所居住的組織如骨髓、淋巴結或病灶組織的濃度不足，或漿細胞未能表現生物製劑所標的之 B 淋巴細胞抗原 CD20，目前嵌合抗原受體 T 細胞將標的鎖定為 B 淋巴細胞抗原 CD19，借助自體嵌合抗原受體 T 細胞於體內能自我增殖的能力，費城兒童醫院認為該項治療的成效可期，並也可能可以推及其餘自體免疫 (Autoimmune) 為主的疾病範疇。該項治療的安全性目前由於經驗不足尚無法完全確認，但目前已被報導過的副作用包含細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS)，感染或白血球/血小板數量降低等。由於嵌合抗原受體 T 細胞比起間質性幹細胞具有更容易標準化的優勢，可能為未來下個世代更值得期待的細胞治療。

除了治療外，費城兒童醫院也注重病患的全人醫療照護，於複雜性疾病診療後，心理師、護理師及社工師會介入評估，配合病童發展年紀能理解的言語，與病童家人一同規劃未來的追蹤及照護計畫。

參、心得

在兒童疾病中，風濕免疫疾病例較其他專科來得少見許多，並且許多兒童風濕免疫病程偏向慢性，往往需要整個兒童期青春來追蹤治療。也因此，照顧這樣一群病童是一種寶貴而獨特的經驗。然而兒童風濕免疫病不好捉摸，常常在我們最意想不到的時候伸出魔爪，讓原本穩定的病況急轉直下，帶來嚴重的失能甚或死亡，影響所及不只個人，甚或一整個社群或家族。

治療風濕免疫疾病，費城兒童醫院提供相較於臺灣習以為常的醫療處理的另一種想像。費城兒童醫院內部，無論是門診或是住院的流程，由於經費充裕加上常年累積的醫療文化，整體照護的品質細緻且充滿關懷。由於長期身處高壓緊張的醫療環境，臺灣醫療從業人員常常無法完整處理病患或其家屬的不安惶惑，然，身心尚未發展完全的病童，卻反而需要醫療人員更多的時間引導了解目前處境。在這點，費城兒童醫院投注了充裕的關懷耐心來完成這個看似微小卻重要的一步。這樣的投資是值得的，由於對疾病了解增加，病家更能夠增加用藥的順從性而達成對疾病更好的控制，也無形中減少了於不同醫療院就醫導致的資源浪費。

在診斷和治療疾病的方面，費城兒童醫院也勇於不斷挑戰自身，得利於資源充沛的美東地區，無論是新型的生化或基因的診斷工具，或是新型的生物製劑或細胞療法，費城兒童醫院都持續探索發現新的可能性。並且就不同的議題，科會也常常提出相對應的討論，也可看到主治醫師、住院醫師、研究助理、社工師、心理師或護理師，都熱衷於提出自己的想法，因而創建出一個具有各方觀點的結論。這樣良好的風氣相當適合醫療產業，由於日新月異的進步及疾病的複雜面向，內

部醫療人員相互討論對各方影響深遠且深具啟發性。目前細胞治療在費城兒童醫院仍舊也處於起步階段，對於其明確的療效及安全性尚在探查階段。但其研究人員對其投入的資源、熱誠跟信心仍指明了該治療型態為未來下世代醫療的重點項目。

肆、建議事項

雖然在資源的投入上比較，臺大兒童醫院相較費城兒童醫院，因整體國民收入及保險制度屈於下風，然而對於兒童醫療的想法和處置，臺大兒童醫院和費城兒童醫院相當一致，例如對於複雜型風濕疾病的早期介入處理，使用精準實驗室數據或基因診斷幫助釐清表現型相似的不同疾病。惟由於兒童風濕免疫疾病較罕見，分析免疫的儀器及耗材經費有限，該限制仍要想辦法突破。費城兒童醫院和另一家全美頂尖的辛辛那提兒童醫院在細胞激素的分析有合作的關係，如此兩邊都可節省創建分析的成本，也是臺大兒童醫院可以考慮的方向。

於細胞療法方面，目前臺大兒童醫院兒童癌症使用嵌合抗原受體 T 細胞的經驗日益豐富，也在科內分享過數次使用經驗。此外，臺大兒童醫院兒童風濕免疫科及兒童血液腫瘤科也多次合作，如照顧合併兩科疾病表現的個案或自體免疫疾病進行異體幹細胞移植的病童。同樣的，對於自體嵌合 B 淋巴細胞抗原 CD19 T 細胞如何導入複雜型風濕病童使用，需要借助兩科長才的積極合作，擘劃此類新型態治療研究的藍圖。

伍、附錄

圖一：科會後與該科主治醫師及研修醫師合照



圖二：與國際交換部及同期國際交換生合照

