

# การรักษาเบาหวานด้วยสเต็มเซลล์ Update In Diabetes and Stem Cell

แพทย์หญิงจุลี จตุวรพัฒน์

Julee Jatuvorapat, MD

แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางอายุรกรรม สาขาต่อมไร้ท่อ และเมตะบอลิซึม

แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางเวชศาสตร์ไฮเปอร์แบरिक และการดูแลแผล

โรงพยาบาลกรุงเทพ

ขณะนี้ปัญหาเบาหวาน และโรคแทรกซ้อนจากเบาหวาน จัดเป็นปัญหาใหญ่ 1 ใน 3 ของประเทศไทย อุบัติการณ์การเกิดโรคของคนไทยที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไป พบได้ 9.6% คาดว่าขณะนี้ มีผู้ที่ป่วยถึง 2.4 ล้านคน และดูสถิติโลก ในปี 2025 จะมีประชากรเบาหวานโลก 324 ล้านคน ใน US เพิ่มจาก 25 เป็น 39 ล้านคน ขณะนี้มีมากกว่า 21 ล้านอีก 6 ล้านคนยังไม่ได้รับการวินิจฉัย ในประเทศอังกฤษมีประชากรเบาหวาน 2.2 ล้านคน พบว่า 250,000 คน เป็นเบาหวาน ชนิดที่ 1 ในทวีปเอเชียจะมีประชากรเบาหวานเพิ่มจาก 81.8 ล้าน จะเป็น 156 ล้านคน ในปี 2025 ซึ่ง 80%เป็นเบาหวาน ชนิดที่ 2 ทั่วโลกมี เบาหวาน ชนิดที่ 1 ประมาณ 12-24 ล้านคน อยู่ใน USA 1-2 ล้านคน

ปัจจุบันพบว่า แต่ละปีเบาหวาน และโรคแทรกซ้อนของเบาหวาน เป็นสาเหตุของการตายมากกว่า Breast cancer และ AIDS (ใน USA) สถิติในประเทศไทย นั้นไม่มีตัวเลขที่แน่ชัด แต่ที่ USA จากการสำรวจ ของ ADA พบว่า มีค่าใช้จ่ายการรักษาเบาหวาน มากถึง 174 \$ billion

เบาหวาน จริง ๆ แล้วคือ กลุ่มของโรคที่เกิดจากภาวะน้ำตาลสูงในร่างกายนาน ๆ ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดแดงทั้งขนาดเล็กและใหญ่ เป็นผลให้เกิดโรคแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมาตั้งแต่ ตาบอด ไตวาย เส้นเลือดหัวใจตีบ อัมพฤกษ์ เส้นเลือดที่ขาตีบตัน ปลายเส้นประสาทเสื่อม และลงเอยด้วยการถูกตัดขา

เบาหวานชนิดที่ 1 หรือ juvenile – onset – diabetes , พบในเด็ก เกิดจากภาวะผิดปกติของ immune system เข้าใจผิดคิดว่า beta cell เป็น เซลล์แปลกปลอม จึงเกิดการทำลาย beta cell ที่ตับอ่อน หรือมี gene ที่ผิดปกติ ทำให้ขาด insulin ในการนำน้ำตาลเข้าไปใช้ใน cell ระดับน้ำตาลในเลือดจึงสูง

เบาหวานชนิดที่ 2 หรือ adult onset diabetes พบในคนมีอายุ 40 ปี ขึ้นไป ในปัจจุบันพบในวัยรุ่นมากขึ้น เกิดจากร่างกายผลิต insulin ขึ้นมาไม่พอใช้ หรือผลิต insulin ที่บกพร่องไม่สมบูรณ์ ทำให้เกิดภาวะดื้อต่อ insulin จึงไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้

เมื่อเป็นเบาหวาน ไม่มีทางรักษาให้หายได้ ผู้ป่วยฟังแล้วหดหู่มาก มักจะได้รับคำถามจากผู้ป่วยใหม่เสมอว่า เบาหวานรักษาหายไหม เนื่องจากยังทำใจไม่ได้ว่าเป็นโรคเรื้อรัง ในฐานะแพทย์ผู้รักษา ทั้งที่อยู่ใจ แต่ก็กลับไม่กล้าตอบตามตรง เพราะเกรงว่าผู้ป่วยจะคิดมาก ขาดกำลังใจ เครียด ทำให้น้ำตาลควบคุมยาก โดยเฉพาะในเด็ก วัยรุ่น ทำให้ชีวิตที่สดใสหลุดล่อนทันที จึงได้แต่ตอบอ้อม ๆ ว่า ระดับน้ำตาลในเลือดทำให้เป็นปกติได้ เราก็เหมือนคนปกติ เพียงแต่ต้องกินยา หรือฉีดยาควบคุมไว้เท่านั้น

นี่เป็นแรงบันดาลใจหนึ่ง ที่เป็นโจทย์ ทำให้แพทย์และนักวิจัยทำการศึกษาค้นคว้า หาวิธีการรักษาโรคเบาหวาน นอกจากการคุมระดับน้ำตาลตามหลักวิชาการที่ว่า สาเหตุ ของการเสียชีวิต งบประมาณที่ต้องใช้มากมายในการรักษาโรคแทรกซ้อน และคงมีแพทย์และนักวิจัยอีกหลาย ๆ คน รวมทั้งผู้เขียนด้วยที่มีความเสี่ยงต้องเป็นเบาหวาน เนื่องจากมีบิดา- มารดา เป็นเบาหวาน และลูก ๆ ของเรา ก็มีความเสี่ยงที่จะเป็นด้วย การรักษาเบาหวาน นอกจากใช้ยารับประทาน, ฉีด insulin แล้ว ในแต่ละปี จะมีเบาหวานชนิดที่ 1 ทำการปลูกถ่ายเปลี่ยนตับอ่อน มากกว่า 1,300 คนต่อปี แต่ความต้องการในการเปลี่ยนตับอ่อนมีมากกว่านี้ เพราะ 83% ของผู้เปลี่ยนตับอ่อน ไม่ต้องฉีด insulin อีกต่อไป แต่ปัญหาก็คือ ไม่มีตับอ่อน ให้เปลี่ยนมากพอกับความต้องการ และยังมีปัญหาหลังการเปลี่ยนที่ต้องใช้ยากดภูมิไปตลอดชีวิต และทำคู่กับการเปลี่ยนไตด้วย จึงจะได้ผลดี

ในหลายปีที่ผ่านมา มีความพยายามของแพทย์ และ นักวิจัยที่พยายามหาสิ่งทดแทน การเปลี่ยนตับอ่อน โดยการฉีด pancreatic islet cell จากคนอื่น แต่ปัญหาที่ต้องใช้ steroid ในการลด rejection ของ cell ทำให้ความสำเร็จของการใช้ islet cell ในการ transplant เพียง 8% เท่านั้น

ปี 2000 Dr. James Shapiro และคณะจาก Edmonton Alberta, Canada. ได้พัฒนา protocol ในการ Transplant islet cell ร่วมการ immunosuppressant ชนิดต่าง ๆ พบว่า 7 ใน 7 รายที่ทำ สามารถผลิต insulin ได้ และขณะนี้กำลังทดลองใน center ต่าง ๆ 10 centers

ก่อนที่จะลงลึก ถึง Cell base therapy อื่น ๆ มาควรทราบถึงการพัฒนาของตับอ่อนก่อน

ตับอ่อน ประกอบด้วย cell 3 ชนิด

1. Ductal cell เป็นส่วนที่ต่อ acina cell กับ digestive system organ
2. Acina cell เป็น Exocrine gland ผลิต Digestive enzymes
3. Endocrine cell ผลิต hormone หลายชนิด ได้แก่ Glucagon, Somatostatin, Pancreatic polypeptide (PP) และ Insulin

ในคน ตับอ่อน พัฒนามาจากการ outgrow ของ duodenum ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ small intestine, Exocrine system ( acina cell ) และ Endocrine system ( Islet cell ) ทั้งสอง originate มาจาก ductal cell ระหว่างการเจริญเติบโตของตัวอ่อน ในคน

Islet cell มี 4 ชนิด

- Beta cell :ผลิต insulin มี 65-90% ของตับอ่อน
- Alpha cell ผลิต glucagon มี 15-20%
- Delta cell ผลิต somatostatin มี 3-10%
- P-P-cell ผลิต pancreatic polypeptide มี 1%

ในระยะตัวอ่อน, endocrine cell มาจาก progenitor cell ของ pancreatic duct และนักวิจัยเชื่อว่า ตำแหน่งนี้ยังคงเป็น sort of islet stem cell ที่สามารถพัฒนามาเป็น new endocrine cell ในตับอ่อนด้วย ซึ่ง

ductal cell สามารถแยกจาก endocrine cell โดยการดู gene Express พบว่าใน Ductal cell จะ express Cytokeratin -9 (CK-9) ซึ่งแตกต่างจาก Beta islet cell จะ Express PDX-1 gene เราจึงใช้เป็น marker ของ cell แต่ละชนิด

หลังจากคลอด และเติบโตเป็นผู้ใหญ่ เราไม่ทราบว่า แหล่งกำเนิดของ new islet cell อยู่ที่ไหน เป็นคำถามที่กำลังหาคำตอบจากนักวิจัยที่กำลังทำการค้นคว้ากันอยู่ โดยตั้งสมมุติฐานหลายอย่างว่า

1. Adult stem cell อยู่ใน pancreas นั้นเอง
2. Islet stem cell-like cell พบใน pancreatic duct หรือ ที่ตัว islet cell เอง
3. Ductal cell สามารถ differentiation เป็น islet pancreatic cell ได้เอง
4. new islet cell มาจาก stem cell ใน blood circulation

จึงมีการพยายามที่จะ isolate และ เพาะเลี้ยง stem cell จาก fetal, embryonic และ adult stem cell Development of Cell- Based Therapies for Diabetes

ในการวิจัย Stem cell ที่อยากได้ Ideally ของ Stem cell โดยควรมีคุณสมบัติดังนี้

1. Cell สามารถ multiply in culture ได้
2. สามารถ reproduce ได้เหมือน cell ต้นแบบ
3. สามารถ differentiate in vivo เป็น cell ที่ renewal cell ตัวเองได้

ในการรักษาเบาหวาน ยังไม่สามารถบอกได้ว่า stem cell ที่ produce insulin มีเพียง Beta cell-islet cell เท่านั้น หรือจะ ต้องใช้ pancreatic cell ทั้งหมดด้วย ตัวอย่าง Studies ของ Bernat Soria พบว่า การ Isolate เฉพาะ B-cell จาก Culture ไม่สามารถหั่ง insulin ตามระดับน้ำตาลได้ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มของ islet cell ทั้ง 4 ชนิด จะสามารถหั่ง insulin เป็น biphasic manner ได้ และยังพบว่า isolate beta cell กับ islet cluster ที่มี non-beta cell น้อยกว่าปกติ ก็ไม่สามารถหั่ง insulin เป็น biphasic manner เช่นกัน

นักวิจัยหวังว่า จะ Develop stem cell ที่สามารถให้ กลุ่มของ islet cell ที่สามารถหลั่ง insulin ได้

## Stem cell studies ในเบาหวาน จึงแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ

**กลุ่มที่ 1** ศึกษา การใช้ Adult stem cell ในการรักษา

**กลุ่มที่ 2** ศึกษาการใช้ Embryonic stem cell ในการรักษา

จากการ search Internet โดยใช้คำว่า Diabetes and Stem cell โดย search เข้า google ท่านจะพบว่ามีมากถึง 247,000 items ที่ท่านสามารถที่ท่านสามารถเข้าไปศึกษาหาความรู้ได้ และ search โดย pub med พบได้ถึง 1470 กว่า papers ที่ดีพิมพ์ และ/หรือเป็น news letter

โดยสรุปของแต่ละกลุ่ม

กลุ่ม 1 การใช้ Adult Stem cell ในการรักษา ขณะนี้มีการวิจัย ใน phase 3-4 แล้ว ทั้ง Type 1 และ Type 2

งานวิจัยใน Type 1 ที่น่าสนใจมาก ขณะนี้คืองานวิจัยของนักวิจัยใน Brazil ซึ่งตีพิมพ์ใน Journal of the American Medical Association เมื่อ April 2007 ซึ่งวิจัยโดย Dr. Julio Voltarelli of the University of Soa Poulou ถือว่าเป็น First clinical evidence for the efficacy of stem cell in Type 1 การศึกษา DM Type 1 ที่มีอายุระหว่าง 14-31 ปี ทั้งหมด 15 ราย เป็น newly diagnosed ก่อนที่ insulin producing cell จะถูก destroyed หมด

Stem cell ที่ใช้เป็น own stem cell ที่ stimulate โดย G-CSF และ harvest จาก blood circulation ต่อจากนั้น จะได้รับ high-dose chemo therapy เพื่อหยุด system ในการทำลาย insulin producing cell ต่อจากนั้นก็ฉีด stem cell กลับไปสู่เจ้าของ เพื่อนำไปสร้าง cell ใหม่ รวมระยะเวลา อยู่รพ. ทั้งหมด 3 สัปดาห์ หลายคนมี side effect จาก chemo therapy คือ มีคลื่นไส้, อาเจียน และผมร่วง ,มี 1 รายเป็น pneumonia ที่เป็น severe complication พบว่า 14 ราย สามารถหยุดการใช้ insulin ได้ : 4 ราย หยุดได้ 21 เดือน : 7 ราย หยุดได้ 6 เดือน : 2 ราย หยุดได้ 1-5 เดือน : 1 ราย ไม่สามารถหยุด insulin ได้ และต้องการ insulin มากกว่าเดิม

ใน Type 2. มีการศึกษาในจีน ใช้ PBSC และฉีดเข้า splenic artery โดยไม่ต้องใช้ chemo therapy ก่อนทำการรักษาโดย Professor Li Chen และคณะ ใช้ autologous BMSC transplant ใน DM 33 ราย เป็น Type 1 15 ราย, และ Type 2 18 ราย โดยให้ผ่าน splenic artery ติดตามที่ 3 เดือน พบว่า 8/33 = 24% สามารถหยุด insulin ได้ 3 ราย ใน Type 1 และ 5 รายใน Type 2 :ทุกรายสามารถลด dose insulin ได้ : ที่ 3 เดือน ระดับ HbA1c ลดลง จาก 10% เป็น 7% : มีระดับ C-peptide เพิ่มขึ้น ทั้ง 2 กลุ่ม ทั้ง 2 รายงานเป็นเพียงส่วนหนึ่งของงานวิจัยที่สามารถค้นได้และน่าสนใจโดยใช้ Adult stem cell ในการรักษาเบาหวาน

ทางด้าน Embryonic Stem cell ส่วนใหญ่จะเห็นการศึกษาจาก USA ซึ่งมีข้อจำกัดในด้าน Cell line ตั้งแต่การ Veto ของ Bush เมื่อ 2001 ใน US มีเพียง 78 Cell line ของ Embryonic stem cell ที่นำมาศึกษา และพบว่า มี contamination กับ cell ของ mouse feeder cell เหลือที่ใช้ได้จริง 21 cell line และ ที่ได้รับการ approve จาก NIH น้อยกว่า 21 lines ที่นำมาใช้ใน research และการศึกษาส่วนใหญ่ ยังเห็น phase 1-2 ในสัตว์ทดลอง ที่ Haward University ล่าสุด พบว่า Embryonic stem cell สามารถจะทำให้หนู replication new beta cell ได้

โดยสรุป ทั้ง Adult stem cell และ Embryonic stem cell สามารถทำให้เกิดการผลิต insulin ได้ แต่ปัญหาอยู่ที่จะให้ route ไตจึงจะได้ผลดีที่สุด การรักษาในแต่ละ Type ของเบาหวาน ก็แตกต่างกันไป ขณะนี้กำลังศึกษากันว่าจะใช้วิธีไหนจะได้ผลดี intra bone marrow Transplant หรือ Bone marrow transplantation ร่วมกับ portal vein injection

# การนำ Stem cell มาใช้ในการรักษาแผลเบาหวาน ของโรงพยาบาลกรุงเทพ

หลังจากได้ทำการค้นคว้าพบว่ามีการศึกษามากมายถึงการนำ Peripheral blood stem cell มาใช้ในการรักษาแผลในผู้ป่วยเบาหวาน และสามารถ improved limb ischemia ได้ ในรายที่ยังไม่เป็นแผล ผู้เขียนจึงขอความร่วมมือในทีมแพทย์-พยาบาล-และได้รับความกรุณาอนุมัติโครงการวิจัย จากท่านผู้อำนวยการโรงพยาบาล นพ. พิชิต กังวลกิจ จัดหาเงินให้ส่วนหนึ่ง และได้รับความร่วมมือจากบริษัท ไทยสเต็มไลฟ์ ซึ่งได้ทุนสนับสนุนจาก NIA อีกส่วนหนึ่ง โครงการนี้จึงเกิดขึ้นมาได้ เนื่องจากจบบรายสุดท้ายเมื่อ 12 กุมภาพันธ์ 2551 ทำให้ไม่สามารถนำเสนอ Full paper ในการประชุมครั้งนี้ได้ทัน จึงขออนุญาต นำเสนอผลการวิจัยบางส่วน ผู้ป่วยที่นำมาศึกษา 10 ราย อายุ 40-79 ปี เพศชาย 4 ราย เพศหญิง 6 ราย การคัดกรองผู้ป่วย นอกเหนือจากโรคตับ, ไต, มะเร็ง, MI และผู้ป่วยต้องไม่มี Diabetes retinopathy ในระยะ active

## ขั้นตอน

1. Screening ดูโรคแทรกซ้อนของเบาหวาน และหยุดยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด
2. กระตุ้นด้วย Granulocyte Colony Stimulating Factor 5 วัน
3. Harvest Cell 1- 2 วัน ขึ้นอยู่กับอายุของผู้ป่วย และ cell ที่เก็บได้ในวันแรก
4. ปลุก cell ที่เก็บได้ลงในบริเวณแผลและกล้ามเนื้ออ่อน ซึ่ง เป็นบริเวณของหลอดเลือด

## ตัวอย่าง Case

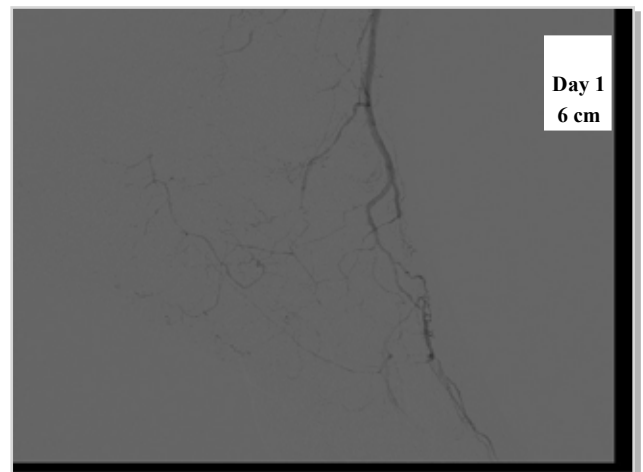
**The First Case Report in Thailand**

A 66 years old man with diabetes for 15 yr.  
CC: chronic left heel ulcer for 4 months, no Sx. CLI  
PE: absence of PTA wound grade 3A, inactive DR  
Lab: TcpO2 30 mmHg DSA; occlusion of left peroneal and PTA HbA1c 8.8%



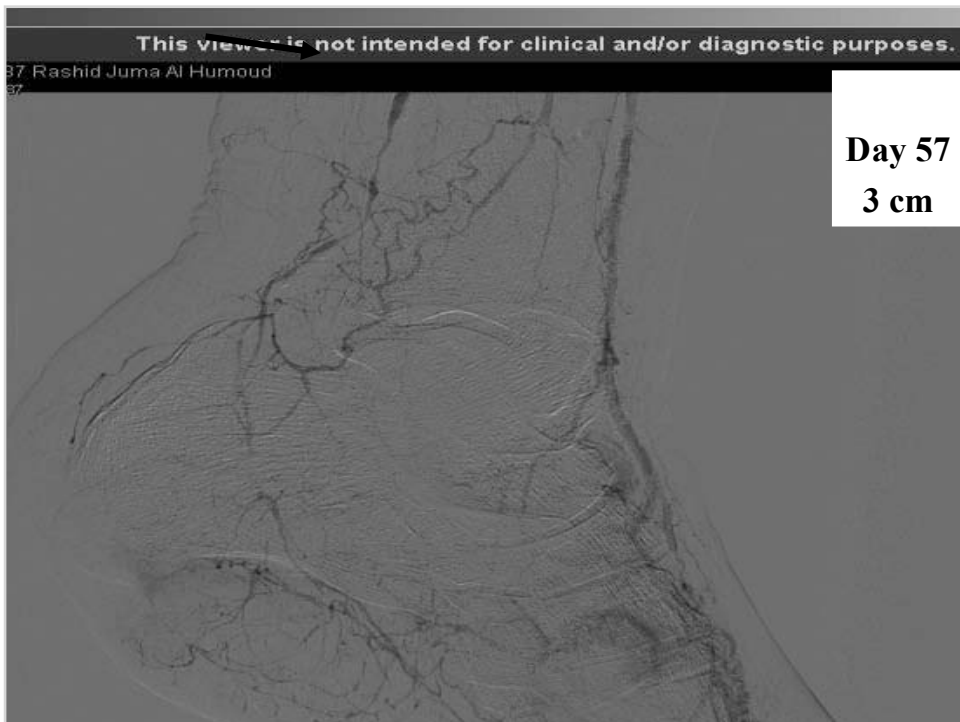
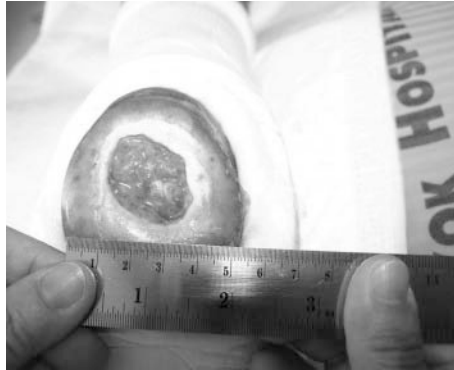
Day 1. 6 cm.

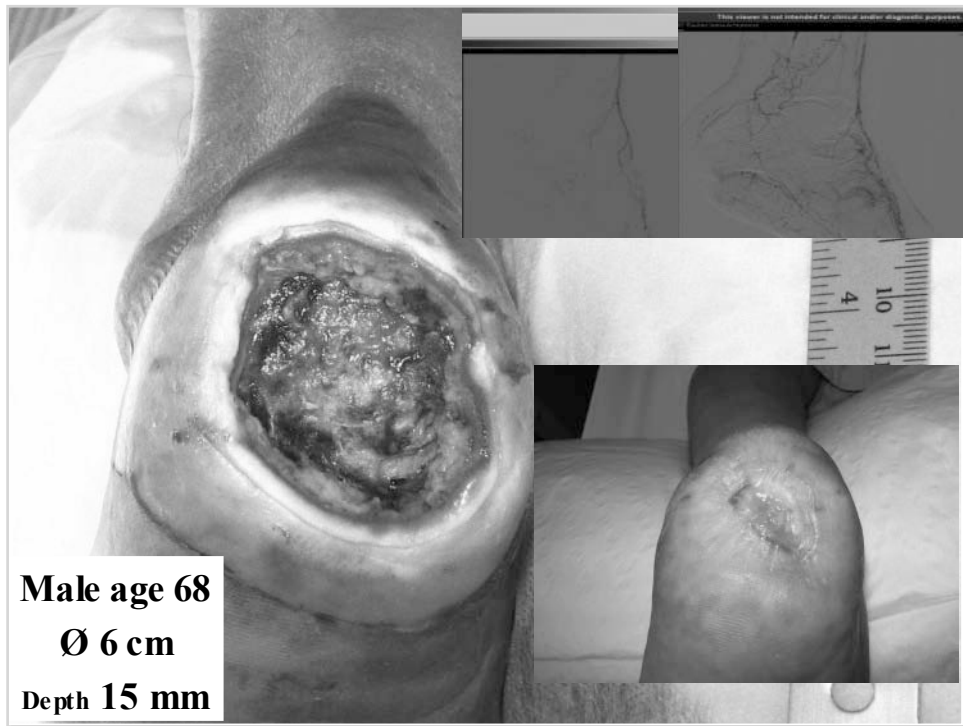
 กรุงเทพมหานคร โรงพยาบาลกรุงเทพ  
BANGKOK HOSPITAL MEDICAL CENTER



## Day 57

- Ulcer diameter 3 cm
- Leveled off with skin
- At week 3 audible pulsation of PTA on Doppler ultrasound
- TcpO<sub>2</sub> 39 mmHg
- DSA from occluded PTA to re-canalization
- HbA<sub>1c</sub> from 8.8 down to 7.8%
- Insulin requirements from 80 IU down to 43 IU





**Male age 68**  
**Ø 6 cm**  
**Depth 15 mm**

### BEFORE

Female, age 69: P09

- DM of 8 years duration
- Developed ulcer at heel of right foot since 3 months
- April 25,2007 was admitted for debridement and balloon PTA of ATA: May 5,2007



**BEFORE**

Female, age 69: P09

- Conventional Tx; antibiotics, HBOT for 1 month; noted beginning of granulation and epithelialization
- Autologous PBSC implantation on July 3, 2007



**AFTER**

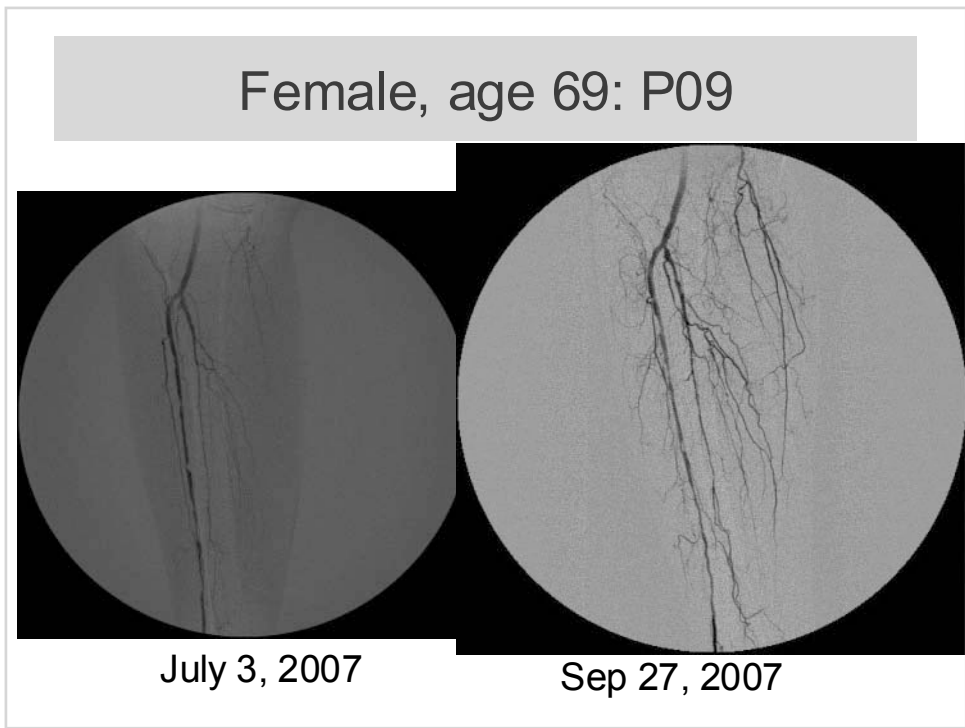
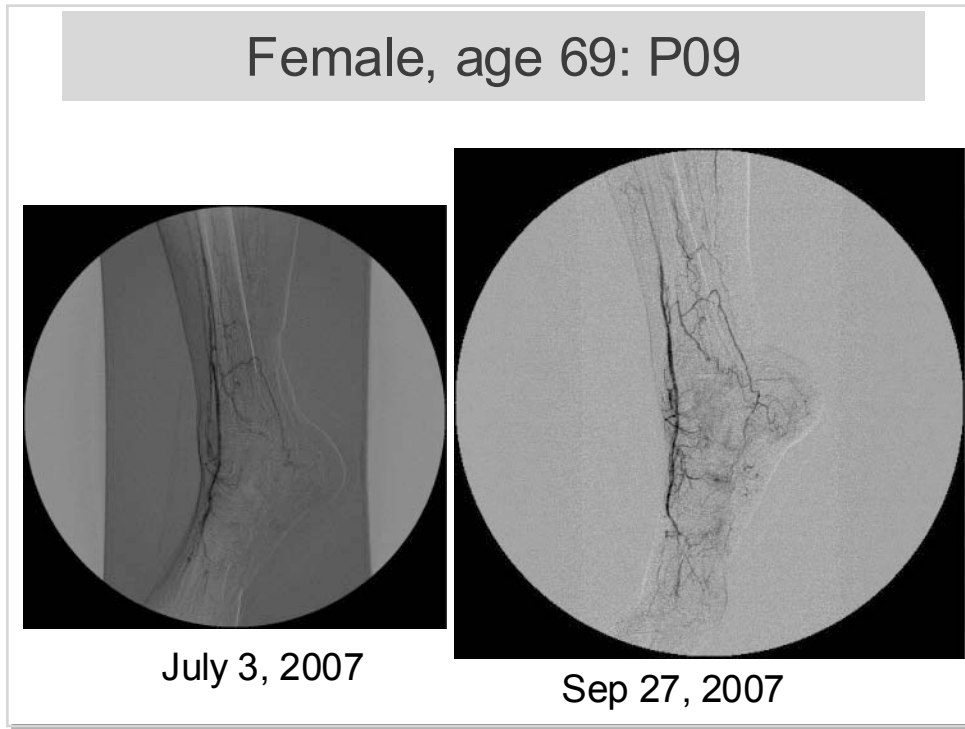
Female, age 69: P09



4/09/07



28/09/07





### Female, age 67: P010

- DM of 8 years duration
- Developed ulcer at lateral aspect of lower left leg since 6 months
- 1 month duration of wound after PTA stent and HBOT
- Autologous PBSC implanted on Sep5, 07



### Female, age 67: P010

- 50% healing progress at 1 month after implantation of Autologous PBSC: October 4, 2007
- Complete healing at 12 weeks after implantation: December 6, 2007

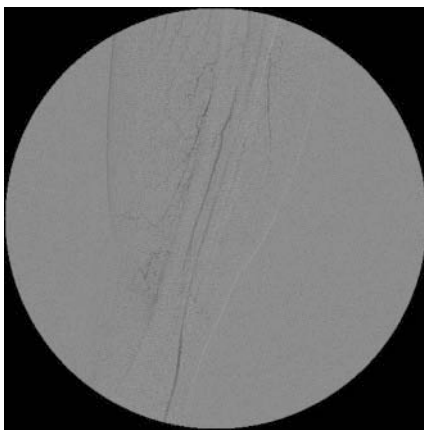


Female, age 67: P010

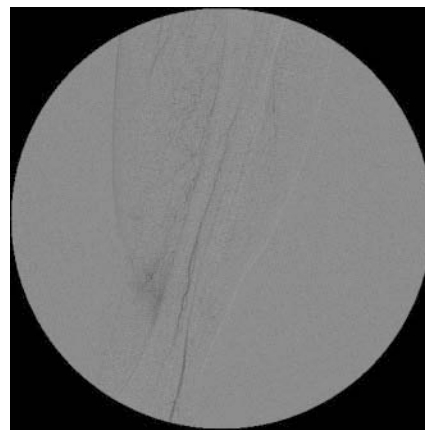
- 50% healing progress at 1 month after implantation of Autologous PBSC: October 4, 2007
- Complete healing at 12 weeks after implantation: December 6, 2007



Female, age 67: P010



5 Sep 07



6 Dec 07

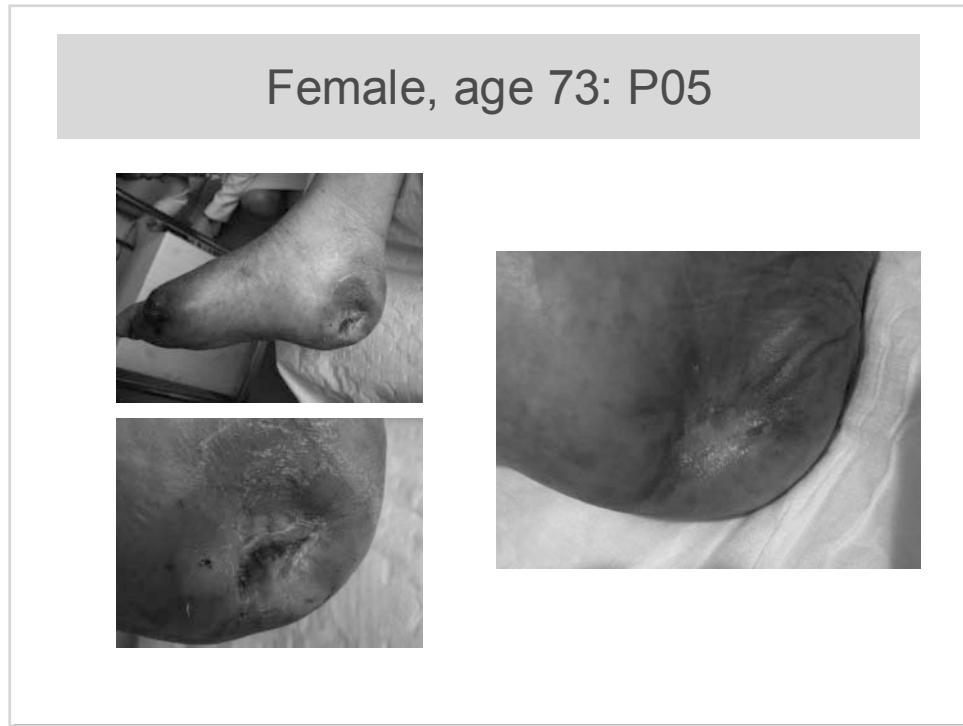
## Female, age 67: P010

- Angiogram at 12 weeks after Autologous PBSC implantation seems not to have improved the circulation but the wound healed completely at 12 weeks



## Female, age 73: P05





### เอกสารอ้างอิง

1. Executive Summary ของ The National Institutes of Health resource for stem cell research, USA chapter 7, Stem Cells and Diabetes
2. Li Chen, Roberto J. Fernandez, : Autologous Transplantation of Bone Marrow Mononuclear Cells in Treating Patients with Diabetes (personal communication)
3. Li M, Inaba M, Guo KQ, Hisha H, Abraham NG, Ikehava S. : Treatment of Streptozotocin – Induced Diabetes Mellitus in Mice by Intra- Bone Marrow. Bone Marrow Transplantation plus Portal Vein injection of beta cell from Bone marrow Cells. Int. J Hematol. 2007, Dec; 86(5): 438-45
4. Abraham NG, Li M, Vanella L, Pererson SJ, Ikehara S, Asprinio D. Bone Marrow stem cell transplant into intra-bone cavity prevents type 2 diabetes : Role of heme oxygenase adiponectin, J autoimmune. 2008 Feb 1; 30 (3) :128-135
5. Julio C. Volrelli, : Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus, JAMA 2007, April; 297(14):1568-1576