

慢性關節炎微創止痛治療： Imipenem/Cilastatin 經微細動脈栓塞術

楊宗翰

國軍左營總醫院內科部心臟內科

摘要

隨著平均壽命的延長，罹患退化性關節炎(osteoarthritis)的比例逐年攀升，成因是因長期的關節活動或運動損傷引起後續導致軟骨和肌腱損傷。常見的關節炎包括有五十肩（沾黏性肩關節囊炎，adhesive capsulitis）、高爾夫球肘（肱骨內上髁炎，medial epicondylitis）、網球肘（肱骨外上髁炎，lateral epicondylitis）、膝關節炎(knee osteoarthritis)與足底筋膜炎(plantar fasciitis)等，如果疼痛無法有效控制，日常生活將受到影響連帶睡眠品質下降，甚至會影響其他慢性疾病的控制。現行的傳統治療方法如藥物和復健雖能緩解疼痛，但效果通常難以持久，本文介紹了一項已進行多年臨床應用，並經多篇研究證實能有效緩解疼痛的新治療方法——以 imipenem/cilastatin 經微細動脈栓塞術(transcatheter arterial microembolization, TAME)，並通過實例分享來呈現其療效。

關鍵詞：微細動脈栓塞術(transcatheter arterial microembolization)
五十肩(adhesive capsulitis)
高爾夫球肘(medial epicondylitis)
網球肘(lateral epicondylitis)
膝關節炎(knee osteoarthritis)
足底筋膜炎(plantar fasciitis)

前言

退化性關節炎影響範圍囊括了軟骨損傷、反覆滑膜炎與積液、骨刺增生及周邊組織損害而最終導致慢性疼痛和活動受限。不同部位關節炎的診斷和嚴重程度判定通常需依賴影像學檢查和臨床症狀來分類，但影像結果與疼痛程度卻不一定成正相關^{1,2,3}。隨著年齡增長，50歲以上的族群中骨關節炎的盛行率顯著上升，

不同關節的患病率也有所差異，性別比例為女性高於男性。依美國的統計數據顯示，45歲以上的人群中，19%患有膝蓋退化性關節炎，而80歲以上的患者比例則高達43.7%。類似情況也見於手部關節炎，顯示年齡增長與發病率之間的密切關係^{3,4}。

過去關於癌症治療研究中已證實惡性腫瘤的快速增生及引發的疼痛與該部位出現異常新生血管(angiogenesis)及神經侵犯

(neuroinvasion) 有著密切相關。這個病理過程為腫瘤組織提供了生長所需的營養和環境，促進了其持續成長及轉移。因此，針對血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 路徑的抑制劑成為當前癌症治療的重要選項之一⁵。與腫瘤不同，正常的關節軟骨內部並無血管或神經組織存在，但如果在骨關節炎等慢性損傷情況下，身體一樣會啟動自然防禦修復機制，即釋放多種發炎介質（如 interleukin 1 (IL-1)、interleukin 8 (IL-8)、腫瘤壞死因子 alpha (TNF-alpha)、interleukin-6 (IL-6)）及血管內皮生長因子，藉由這些發炎介質引起局部血管擴張，使得白血球及其他免疫細胞開始發揮作用以促進組織修復。但當發炎範圍持續時間較長時，也同樣會觸發新生血管的生成以加速受損組織的再生與修復^{6,7}。早期病理學分析的研究證實在膝關節股骨軟骨及半月板損傷後，反覆的發炎反應最終導致神經和血管增生 (neurovascular invasion)，而這可能就是慢性發炎疼痛難以治癒的原因^{8,9}。

微細動脈栓塞術治療

針對上述致病機轉，2014 年日本放射介入科醫師 Yuji Okuno 及其團隊針對慢性肩關節炎患者發表了一項新穎治療方式。他們使用微導管技術對肩關節周圍的相關動脈進行血管攝影，並在發現異常新生血管後，通過經動脈注射的方式進行 imipenem/cilastatin 藥物栓塞治療，這項技術被命名為經微細動脈栓塞術 (transcatheter arterial micro-embolization, TAME)。隨後這一技術被應用於治療其他部位，包括肘關節、腕關節、指間關節、髕關節、薦髌關節、膝關節和踝關節等全身各大關節^{10,11}，同樣呈現良好的疼痛緩解效果。操作方式是通過橈動脈、尺動脈或股動脈穿刺注射後到患處關節進行血管攝影以找到更細小動脈分支，之後再利用微導管技術到達疼痛部位末梢血管進行攝影，當發現不正常的新生血管後進行栓塞治療，其選用 imipenem/cilastatin 理由是其藥物顆粒在生理食鹽水與顯影劑中溶解度較低，當注射後可引起短暫栓塞末端微細異常新

生血管效果卻不會影響正常動靜脈血流，以減少新生血管方式來降低後續發炎反應及神經疼痛。

膝關節

長期勞動負重或曾經膝部受傷後，容易導致反覆發作的慢性發炎疼痛，即膝關節炎。這種情況常見於年長者，因此也被稱為退化性關節炎。膝關節骨關節炎的病變範圍包括膝半月板軟骨、股四頭肌肌腱、內外側副韌帶、髂胫束肌腱、髌骨肌腱以及鵝掌肌腱。透過核磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)，常可見到軟骨損傷、滑膜炎和關節積液的情況。

現行的治療方法包括藥物止痛、復健及使用輔具、局部增生治療和關節置換手術。然而，臨床上常遇到患者關節損傷程度並未達到需要進行置換手術，但復健和藥物治療效果不佳且疼痛已經嚴重影響生活品質。於是 2014 年 Yuji Okuno 醫師發表使用 imipenem/cilastatin 或 75 微米大小的栓塞微球治療 14 位退化性膝關節炎患者，手術前後使用偏患者主觀感受的 Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) scores 評估膝關節活動疼痛改善程度，嚴重度分數從 47.3 下降到 6.3 且效果持續超過一年¹²；經過 3 年後再發表一篇共收治 72 位膝退化性關節炎嚴重度介於 Kellgren-Lawrence (KL) 第一到第三級的患者，發現治療後疼痛 WOMAC scores 持續改善且下降到 2.6，另外以 Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS scores) 確認其骨滑膜炎改善且並未造成骨頭壞死¹³。

膝部的軟骨和肌腱由八條主要分支血管供應，包括：(1) 上髌骨動脈 (Superior patellar artery)、(2) 降膝動脈 (Descending genicular artery)、(3) 外上膝動脈 (Lateral superior genicular artery)、(4) 外下膝動脈 (Lateral inferior genicular artery)、(5) 內上膝動脈 (Medial superior genicular artery)、(6) 內下膝動脈 (Medial inferior genicular artery)、(7) 中膝動脈 (Median genicular artery)、(8) 前脛迴返動脈 (Anterior tibial recurrent artery)。微細動脈栓塞術的過程是

經由股動脈注射，使用微導管到達這八條分支血管進行血管攝影。一旦發現不正常的新生血管，即注射 imipenem-cilastatin 或栓塞微球，完成膝關節的疼痛治療¹²⁻¹⁵，此技術也被稱為膝動脈栓塞術 (genicular artery embolization, GAE)。

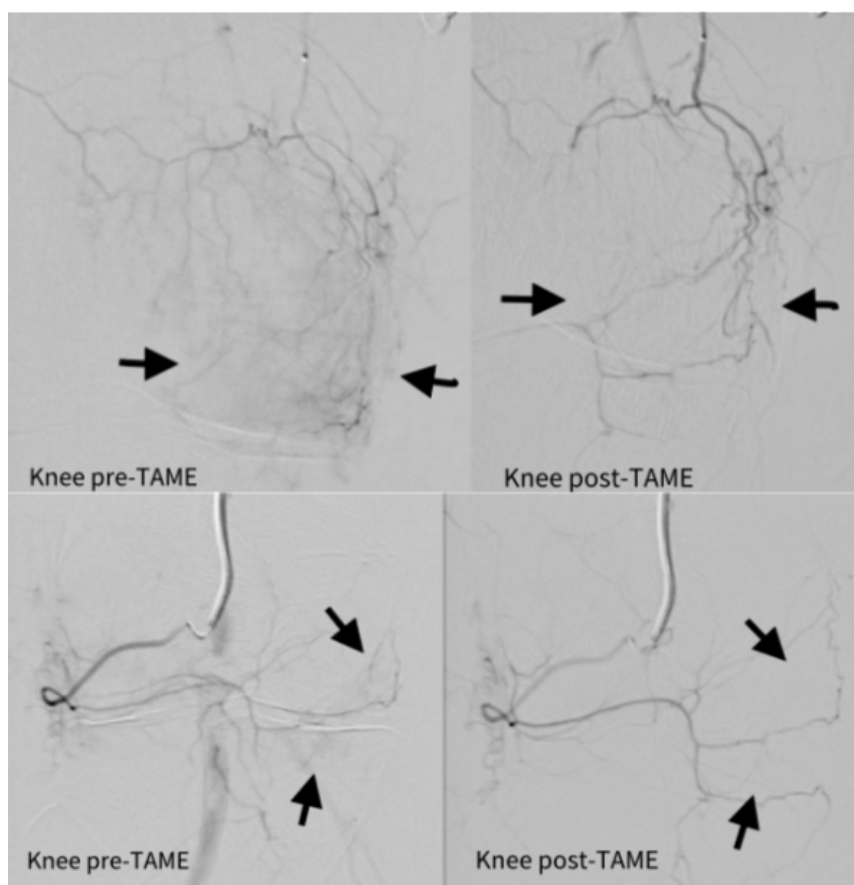
膝關節病例

75 歲女性，右膝關節疼痛已數年，平均每 4-6 個月接受膝關節腔積液抽取與自體血小板增生療法注射加上口服藥物，但行走及爬樓梯仍寸步難行嚴重影響生活品質，WOMAC scores 高達 61 可是放射檢查後判斷尚不需接受置換手術，故安排接受膝關節動脈栓塞術注射 imipenem/cilastatin，術後分數下降到 12，疼痛分數 The Visual Analogue Scale (VAS) 也從 8 下降到 2 分，唯有行走長距離才會輕微痠痛（圖一）。

肩關節

慢性肩部疼痛的常見原因主要有兩種：其一是沾黏性肩關節囊炎，俗稱「冷凍肩」或「五十肩」，常發生於四十歲以上的人群；另一種是旋轉肌袖撕裂 (rotator cuff tears)。旋轉肌袖群包括棘上肌 (supraspinatus)、棘下肌 (infraspinatus)、肩胛下肌 (subscapularis) 和小圓肌 (teres minor)。這些肌肉或肌腱受損後，慢性的結締組織發炎會導致活動受限與疼痛。

目前的治療方法包括藥物、復健增生治療，或手術如肩關節囊擴張術 (hydraulic arthrographic capsular distension) 和肌腱修補手術。然而，這些治療方式的效果因人而異，且疼痛的緩解通常較為短暫。Yuji Okuno 醫師於 2014 年第一次使用 imipenem-cilastatin 進行微細動脈栓塞術治療 7 位這類病患，術後半年間



圖一：左側膝蓋動脈血管攝影顯示新生血管所產生 moyamoya 霧狀血管，右側為經注射 imipenem/cilastatin 後霧狀血管消失

使用 The American Shoulder and Elbow Surgeons scores (ASES scores) 評估患者活動改善程度從 17 分上升到 76 分¹⁶；2016 到 2020 年也陸續收治 40 位病患，經平均 21 個月追蹤後發現其疼痛分數 VAS 從平均 8 分下降到 0.5 且其可活動關節角度從 79.5 度改善到 129.7 度¹⁷。

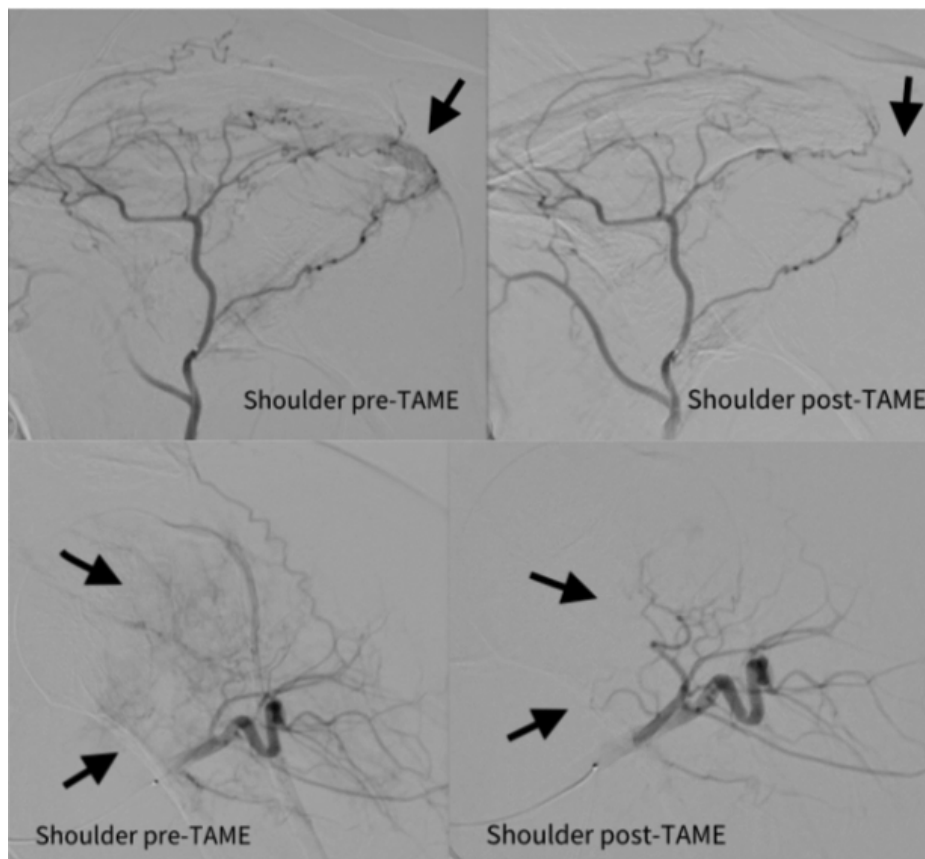
肩部的供血動脈有六條，包括：(1) 上肩胛動脈 (suprascapular artery)、(2) 胸肩峰動脈 (thoracoacromial artery)、(3) 喙骨動脈 (coracoid artery)、(4) 旋肩胛動脈 (circumflex scapular artery)、(5) 前旋肱動脈 (anterior circumflex humeral artery)、(6) 後旋肱動脈 (posterior circumflex humeral artery)。微細動脈栓塞術的治療步驟是經由股動脈或橈動脈注射，並利用微導管引導至這六條分支動脈進行血管攝影。一旦發現不正常的新生血管，便可注射 imipenem-cilastatin 進行栓塞，從而完成肩部疼痛的治療。

肩關節病例

60 歲女性，左肩關節疼痛已數年，無法舉高且常半夜痛醒且口服藥物無效，嚴重影響睡眠品質，疼痛分數 VAS 高達 9 分，故接受注射 imipenem/cilastatin 進行微細動脈栓塞術，術後疼痛完全消除 (VAS：0 分)，一年後症狀並未復發 (圖二)。

肘關節

肘關節炎中最常見的類型是肱骨外上髁炎，俗稱「網球肘」。這種疾病好發於日常過度使用情況下，例如搬運重物、家庭打掃或烹飪等活動，這些動作會使伸腕肌群 (wrist extensors) 過度使用，從而導致肱骨外上髁肌腱附著處發炎。此外，運動傷害也可能引發此病。與外上髁炎相對的是肱骨內上髁炎，俗稱「高爾夫球



圖二：左側肩部血管攝影顯示新生血管所產生 moyamoya 霧狀血管，右側為經注射 imipenem/cilastatin 後霧狀血管消失

肘」，其病因主要是由於曲腕肌群 (wrist flexors) 過度使用，導致肱骨內上髁肌腱附著處發炎。

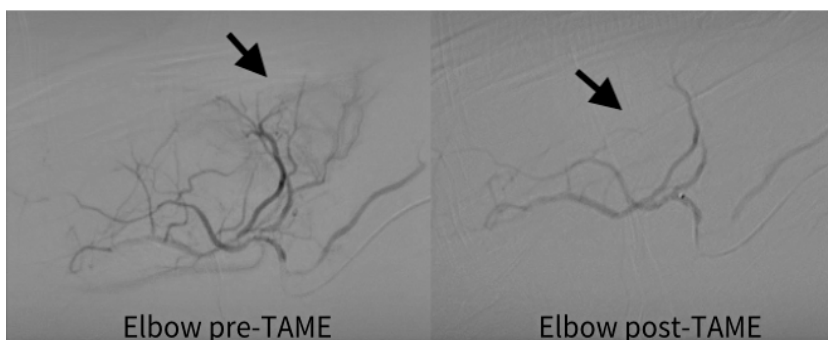
目前的治療方法也是包括藥物、復健及增生療法，但部分患者在經過這些治療後仍無法獲得緩解，疼痛甚至嚴重影響日常生活和工作。Wataru Iwamoto 醫師於 2017 年發表以微細動脈栓塞術治療 24 位罹患肱骨外上髁炎時間長達 6 個月以上病患，在後續追蹤 1 年後利用 The Quick Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand scores (QuickDASH scores) 評估其上肢失能程度從 50.8 分下降到 2.7 分；後續在兩年後以 MRI 檢查後並未發現有骨頭軟骨壞死或肌肉萎縮且證實可以提供長達一年到兩年以上的止痛效果¹⁸。

肘部的主要供血動脈有四條，包括：(1) 前尺側迴返動脈 (anterior ulnar recurrent artery)、

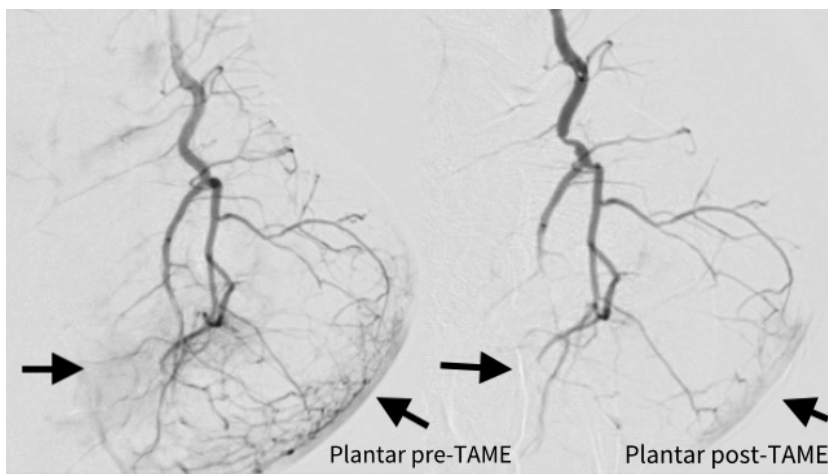
(2) 後尺側迴返動脈 (posterior ulnar recurrent artery)、(3) 總骨間動脈 (common interosseous artery)、(4) 橈側迴返動脈 (radial recurrent artery)。治療時，經由股動脈、尺動脈或橈動脈注射，並使用微導管引導至這四條分支血管進行血管攝影。一旦發現不正常的新生血管，便可注射 imipenem-cilastatin 進行栓塞，從而完成肘部關節的疼痛治療。

肘關節病例

50 歲女性，左手肘關節疼痛數年，無法彎曲用力且復健口服藥物無效，嚴重影響工作效能，故接受肘關微細動脈栓塞術 (imipenem/cilastatin)，術後上肢失能程度 QuickDASH scores 從 65.4 分下降到 11.7 分；疼痛分數 VAS 從 7 分下降到 2 分且 9 個月後效果持續 (圖三)。



圖三：左側手肘關節血管攝影顯示新生血管所產生 moyamoya 霧狀血管，右側為經注射 imipenem/cilastatin 後霧狀血管消失



圖四：左側足跟關節血管攝影顯示新生血管所產生 moyamoya 霧狀血管，右側為經注射 imipenem/cilastatin 後霧狀血管消失

阿基里斯肌腱炎及足底筋膜炎

阿基里斯肌腱炎和足底筋膜炎的常見發病原因皆為過度行走、運動或穿著不適當的鞋子所引起。阿基里斯肌腱炎的症狀通常表現為運動時的疼痛，並偶爾伴隨紡錘狀的腫脹；而足底筋膜炎的典型症狀是早晨起床後腳跟劇痛，但隨著行走，疼痛會逐漸減輕。目前的治療方法包括藥物、復健及增生療法，必要時則需進行手術修補。然而，若疼痛持續且其他治療無明顯效果時，可以考慮微細動脈栓塞術進行疼痛治療²⁰。

供應腳踝及足底的主要血管有兩條，並且它們之間有互通性，分別是：(1) 後脛骨動脈 (posterior tibial artery)、(2) 腓骨動脈 (peroneal artery)。在股動脈注射後，通過微導管導向這兩條血管進行血管攝影，一旦發現不正常的新生血管，便可注射 imipenem-cilastatin 進行栓塞，從而完成對足跟與踝部筋膜炎的治療。

足底筋膜炎病例

66 歲女性，右足根步行疼痛數年且復健口服藥物無效，嚴重影響日常活動，故接受足跟微細動脈栓塞術 (imipenem/cilastatin)，術後疼痛分數 VAS 從 8 分下降到 1 分，6 個月後效果持續 (圖四)。

手部及腕部關節炎

手部和腕關節炎的病因與膝關節炎相似，也多是由於過度使用或勞動所引發。雖然這些關節問題對日常生活的影響也相當顯著，但其盛行率以及導致難治型疼痛的比率相對較低。

供應手部的血管有兩條，且它們之間具有互通性，分別是：(1) 尺動脈 (ulnar artery) 和 (2) 橈動脈 (radial artery)。2021 年 Shohei Inui 醫師針對 31 位罹患手部慢性疼痛關節炎且嚴重度處於 Eaton-Littler Classification Stage II~III 患者於手腕動脈處穿刺後使用 imipenem/cilastatin 進行栓塞治療，觀察 2 年後發現其手部失能程度 QuickDASH scores 從 49.2 下降到 19.5 且疼痛指數量表 (Numerical Rating Scale, NRS) 從 7

分下降到 2.5 分²¹。

供應腕關節的主要血管包括：(1) 外側旋股動脈 (lateral circumflex femoral artery)、(2) 內側旋股動脈 (medial circumflex femoral artery)、以及 (3) 閉孔動脈 (obturator artery)。治療過程中，通過股深動脈 (deep femoral artery，或稱為 profunda femoral artery) 和內髂動脈注射，並使用微導管進行血管攝影，如發現有新生血管後即注射 imipenem-cilastatin 即可完成腕部關節的治療。

治療效果與併發症

如由經驗豐富血管介入醫師施行微細動脈栓塞術其成功率可達九成以上。研究顯示，膝動脈栓塞術能有效減輕疼痛，六個月內的疼痛減輕率達 86.3%，且三年後仍有 79.8% 的患者持續改善。肩關節的疼痛改善率尤為顯著，術後三年超過九成的患者完全緩解症狀^{18,21,22}。

手術相關的併發症風險相對較低，術前需以超音波導引進行動脈注射並使用較小管徑血管鞘，如此可減少注射部位血腫、動靜脈瘻管與血管鞘移除後假性動脈瘤發生機率，假使已發生假性動脈瘤就需要血管外科進行修補手術；術中約有一半病患於藥物注射時感覺患部脹痛，可能與在相對細小的血管內進行治療有關，可以減緩注射速度或更少劑量多次注射即可減輕，少部分病患注射後會感覺患部癢但不會有過敏紅疹。以上症狀會在數分鐘內消失。術後追蹤少數有患部麻感，大多能在 2 週後消失。

栓塞藥物選擇

目前研究大多選擇 imipenem-cilastatin 做為栓塞物，主要利用其在生理食鹽水與顯影劑中溶解度較低特性來短暫栓塞末端極細新生血管而且不會影響正常肌肉血管供應，但還是要小心藥物本身可能引起的過敏副作用。近期已開始有利用 75-100 微米大小的短期栓塞微球做為替代栓塞物且止痛效果會比 imipenem-cilastatin 持久^{15,21}，缺點是單價相對較高且注射速度需緩慢以避免逆流栓塞到其他正常組織。

未來發展與應用

退化性關節炎並不局限於膝部，全身各處關節都有可能發生，慢性疼痛會影響睡眠、降低日常活動及工作能力、影響個人身心狀況甚至會加重原本慢性疾病控制。藥物及復健治療只有短暫療效且需要每日施行，過程相對費力費時；高濃度葡萄糖增生療法、玻尿酸注射或 PRP (platelet-rich plasma) 自體血小板增生療法效果可持續 3-6 個月但容易隨著時間效果遞減而需持續注射。雖然此微細動脈栓塞術較無法以隨機雙盲方式來與傳統治療做比較，但相信之後會有更大型且更長期追蹤的研究問世，以利用各種評估工具，包括影像、疼痛指數或關節活動受限程度等來呈現治療效果。目前臨床上如病患已接受包括藥物復健等治療但疼痛仍持續情況下，微細動脈栓塞術可以是另一種微創且效果持久的血管介入疼痛治療選擇，未來更有潛力能成為第一線治療期盼能更早緩解困擾病患的各種慢性疼痛。

參考文獻

- Schaible HG, Richter F, Ebersberger A, et al. Joint pain. *Exp Brain Res* 2009;196(1):153-62.
- van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989;48(4):271-80.
- Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995;38(8):1134-41.
- Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105:185-99.
- Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992;13(1):18-32.
- Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 2005;44(1):7-16.
- Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, Wilson D, Situ M, McWilliams DF. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(7):743-51.
- Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI, Hill R, Wilson D, Walsh DA. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):523-9.
- Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1423-8.
- Jeyaraman N, Migliorini F, Ramkumar V, et al. Angioembolization in the management of joint pain: current concepts. *Orthopadie* 2024;53(9):688-97.
- Wilms LM, Jannusch K, Weiss D, et al. Transarterial microembolization for the management of refractory chronic joint pain on osteoarthritis. *Rofo* 2024;196(12):1236-45.
- Okuno Y, Korch AM, Shinjo T, Kato S. Transcatheter arterial embolization as a treatment for medial knee pain in patients with mild to moderate osteoarthritis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38(2):336-43.
- Okuno Y, Korch AM, Shinjo T, Kato S, Kaneko T. Midterm Clinical Outcomes and MR Imaging Changes after Transcatheter Arterial Embolization as a Treatment for Mild to Moderate Radiographic Knee Osteoarthritis Resistant to Conservative Treatment. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(7):995-1002.
- Torkian P, Golzarian J, Chalian M, et al. Osteoarthritis-Related Knee Pain Treated With Genicular Artery Embolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med* 2021;9(7):23259671211021356.
- Hindsø L, Hölmich P, Petersen MM, et al. Transarterial Embolization of Geniculate Arteries Reduces Pain and Improves Physical Function in Knee Osteoarthritis—A Prospective Cohort Study. *Diagnostics* 2024;14(15):1627.
- Tyagi R, Ahmed SS, Koethe Y, Raskind A, Ahmed O. Genicular Artery Embolization for Primary Knee Osteoarthritis. *Semin Intervent Radiol* 2022;39(2):125-9.
- Okuno Y, Oguro S, Iwamoto W, Miyamoto T, Ikegami H, Matsumura N. Short-term results of transcatheter arterial embolization for abnormal neovessels in patients with adhesive capsulitis: a pilot study. *J Shoulder Elbow Surg* 2014;23(9):e199-206.
- Fernández Martínez AM, Baldi S, Alonso-Burgos A, et al. Mid-Term Results of Transcatheter Arterial Embolization for Adhesive Capsulitis Resistant to Conservative Treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021;44(3):443-51.
- Iwamoto W, Okuno Y, Matsumura N, Kaneko T, Ikegami H. Transcatheter arterial embolization of abnormal vessels as a treatment for lateral epicondylitis refractory to conservative treatment: a pilot study with a 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg* 2017;26(8):1335-41.
- Okuno Y, Matsumura N, Oguro S. Transcatheter Arterial Embolization Using Imipenem/Cilastatin Sodium for Tendinopathy and Enthesopathy Refractory to Nonsurgical Management. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(6):787-92.
- Inui S, Yoshizawa S, Shintaku T, Kaneko T, Ikegami H, Okuno Y. Intra-Arterial Infusion of Imipenem/Cilastatin Sodium through a Needle Inserted into the Radial Artery as a New Treatment for Refractory Trapeziometacarpal Osteoarthritis. *J Vasc Interv Radiol* 2021;32(9):1341-7.
- Lin HY, Liang KW, Wang B, Lee CC. Challenges and com-

plications and their management of the transarterial micro-embolization for chronic musculoskeletal pain. Eur Radiol 2024;34(5):3260-70.

23. Gorski U, Singh D, Kang M, Kumar V, Prakash M, B C S.

Safety and Efficacy of Genicular Artery Embolization for the Treatment of Knee Pain Secondary to Osteoarthritis-Initial Indian Experience. Indian J Radiol Imaging 2023;34(1):37-43.

Transarterial Micro-Embolization for Arthritis Pain Control

Tsung-Han Yang

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Zuoying Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

With the increase in global life expectancy, the incidence of degenerative arthritis (osteoarthritis) has been steadily rising each year. This condition is often caused by years of joint activity or sports injuries, which damage cartilage and tendons. If pain cannot be effectively managed, it can impact daily life, reduce sleep quality, and even worsen the management of chronic diseases. Common symptoms of arthritis include frozen shoulder, golfers elbow, tennis elbow, knee osteoarthritis, and plantar fasciitis. Traditional treatments, such as medication and rehabilitation, can alleviate pain but often have limited lasting effects. This article introduces a new treatment method, "TransArterial Micro-Embolization," which has been clinically applied for many years and has been proven to effectively relieve pain.