

# Views on Rheumatology

宋婉瑜 醫師

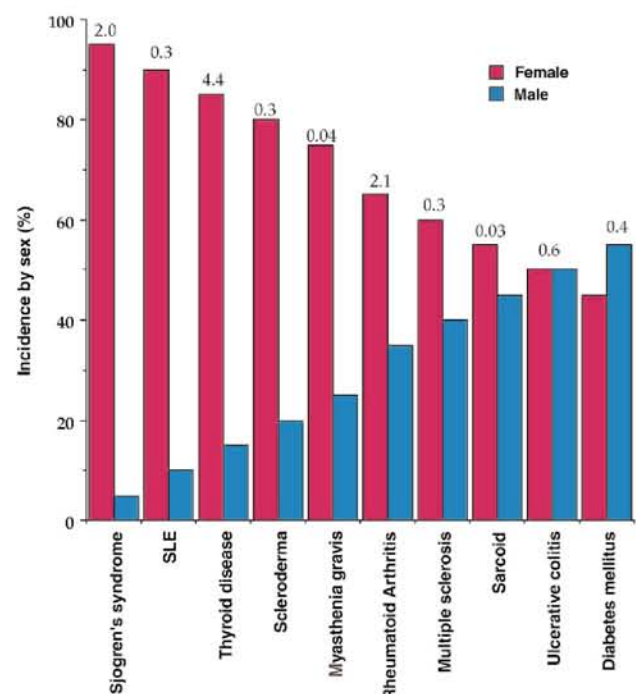
高醫附設醫院風濕免疫科主治醫師

最初對自體免疫相關的描述大約在1900年，由一位德國細菌和免疫學家提出horror autotoxicus的理論，意思是生物體天生內建的免疫功能會避免自我毀滅（immunological self-destruction），否認自體免疫發生的可能。這樣的主流想法使得接下來近半個世紀醫療界不願正視自體免疫疾病存在的可能性。直到1963年，自體免疫疾病才被公認為一類特定的疾病，主要特色是生物體失去了對自身組織或細胞的耐受性，導致免疫功能的失序—這依舊是目前自體免疫疾病病因的中心概念。自體免疫疾病的戰場，可以是全身性的（systemic）或是僅侷限在一特定的器官或組織（organ-specific）。而這一特定的器官或組織幾乎可以是身體的任何一個部位，包括皮膚、眼睛、內分泌系統、呼吸系統、腸胃道、神經系統等等。因此根據疾病表現的區域，自體免疫疾病患者可能散佈在各個科別，由各專科專家進行診斷與治療。當疾病表現為全身性的、或主要侵犯器官為骨骼肌肉系統，又或者需要合併使用較高階的免疫調節藥物，這類患者通常就是風濕科的對象。

除了以免疫系統對自身產生攻擊為特色外，自體免疫疾病的另一大特點是女性居多。根據美國的統計，整體自體免疫疾病病患族群裡大約78%為女性。雖然有少數疾病男女得病比例相當，或者更少數以男性為主，但多數自體免疫疾病都是以女性較之男性為壓倒性的罹病族群（圖一）。以紅斑性狼瘡（systemic lupus erythematosus）、乾燥症（Sjögren's disease）、自體免疫性甲狀腺疾病（autoimmune thyroid diseases）、硬皮症（scleroderma）為例，高達八成都是女性患者。

自體免疫疾病之所以好發於女性，目前認為是受到性荷爾蒙和基因加成的影響。

根據實驗，免疫功能會受到性荷爾蒙—主要是雌性激素（estrogen）、黃體素（progesterone）和睪固酮（testosterone）—的調節<sup>[2]</sup>。舉例來說，比較疫苗注射後的反應，有雌性激素的調節，Th1釋放細胞激素的能力會增加，包括interferon- $\gamma$ 、interleukin（IL）-1和IL-10，相反的，若以雄性素調節，這些激素（IFN- $\gamma$ 、IL-4 and IL-5，屬於inflammatory cytokines）的濃度會降低。女性體內的CD4+淋巴球的數量多於男性，可能造成女性較易罹患與CD4+淋巴球關係密切的自體免疫疾病。再者，女性的荷爾蒙具有週期性變化的特質，在懷孕前後、停經前後更是大規模起伏變動。這些荷爾蒙的動態變化，在自體免疫疾病形成的機轉中扮演了影響免疫功能和改變發炎狀態的重要角色。也因此，我們可以觀察到自體免疫疾病，無論是疾病的發病年齡或疾病復發，都好發在這些荷爾蒙大幅變動—青春期、孕期和停經期—的時刻。



圖一：自體免疫疾病的性別分佈

出處<sup>(1)</sup>

註：每長條頂端的數字表示美國的個案數（\*1,000,000）

正常女性的X染色體分別來自父親與母親，在細胞中會隨機地抑制其中一條X染色體活性，因此理論上以均等的機會產生兩群細胞，分別表現來自父親或母親的X染色體。研究發現，即使在正常的生理狀況之下，細胞也無法百分之百完全抑制其中一條X染色體，導致X性聯基因的表現，在女性會多於男性高達25%。而X染色體上帶有比Y染色體更多和免疫功能相關的基因和miRNA，導致女性可能因為雙倍的基因劑量，表現更強的免疫功能，而形成女性為自體免疫疾病的易感受族群。在罕見的X染色體倍增（如Klinefelter's syndrome-47, XXY或trisomy X-47, XXX）的疾病中，可以觀察到SLE發生風險高達14倍。

以下介紹在風濕科以女性為主的前四名自體免疫疾病：

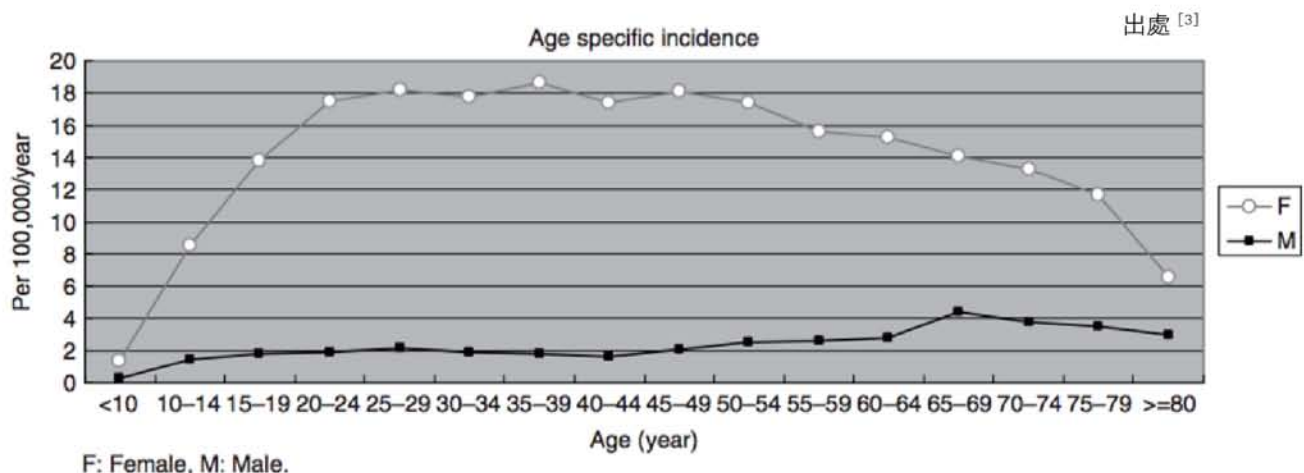
### 全身性紅斑狼瘡(Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 與女性的關係

女性罹患全身性紅斑狼瘡的風險在青春期前後進入高峰。在台灣的流行病學研究中(圖二)<sup>[3]</sup>，SLE的發生率從10歲以下的族群開始逐群升高，在20-54這個年齡群的女性為最高(16/10萬人年)；尤其以40-44這個族群有最高的女男比(10.8:1)。在55歲以後，女性的發生率逐群下降。在挪威的研究發現，幼年型SLE的女孩，初經的年齡明顯較大。在懷孕期間，SLE最易復發或惡化；停經之後，SLE的疾病活性則為平緩。另外，有一些研究顯示，初經或停經年齡最早、

使用口服避孕藥、停經後使用雌性荷爾蒙者，若存在易感體質，則誘發SLE的風險會增加。

### 疾病表現和診斷

全身性紅斑狼瘡是自體免疫疾病中最為複雜、表現最多樣且最為人熟知的自體免疫疾病，可以造成身體多器官的發炎。儘管自體免疫疾病的致病機轉很複雜，但大致上可區分為歸咎於T細胞或B細胞異常的兩大路線。而SLE被認為由B細胞異常促成的疾病，因此疾病的特色之一，是眾多自體抗體的產生，九成患者可以測得ANA陽性，而具有疾病特異性的為anti-dsDNA和anti-Smith(Smith)兩個自體抗體。臨床症狀的表現十分多樣，初始症狀從皮膚疹到嚴重的腎病症狀群、心包膜炎、肺出血或中風都可能出現。目前臨床診斷上最常用的是1997年更新的1982年ACR提出的SLE診斷標準(1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology Revised Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus)或者逐漸流行的2012年SLICC(Systemic Lupus International Collaborating Clinics)。前者為11個項目中符合4項，即滿足診斷；後者由前者延伸出更多的項目，17個項目中符合4項或者經腎臟切片確認再加上ANA或anti-dsDNA陽性，即符合診斷。兩個診斷標準的specificity相同，但SLICC可提高sensitivity由86%到94%。值得注意的是，這些診斷項目都是累積性的，並不是完全滿足要求項目才能診斷和治療，依舊需要有經驗的臨床醫師配合患者的表癥、性別、年齡、家族史、實驗室數據等做最合理的判斷。



圖二：紅斑性狼瘡在台灣的年齡與性別分佈

## 治療

目前全身性紅斑狼瘡治療的主線依舊是長期類固醇合併一種以上的免疫調節劑，包括如anti-malarials, azathioprine, methotrexate, leflunomide, mecophenolate Mofetil, cyclosporine, tacrolimus 和 cyclophosphamide。生物製劑 (biologic therapy) 的治療目前仍未廣泛地使用在全身性紅斑狼瘡，一來是因為藥品昂貴，二來是這些藥物都僅適用特定表型的SLE患者。

## Sjogren's syndrome 與女性的關係

Sjogren's syndrome好發於停經期前後的女性。和SLE不同的是，雌性(和雄性)荷爾蒙對Sjogren's syndrome似乎是個保護因子，可避免腺體的上皮細胞凋亡。比較罹患Sjogren's syndrome的男女，女性在疾病的嚴重度和腺體以外的器官侵犯都較男性輕微。但Secondary Sjogren's syndrome 很常合併發生在SLE、類風濕性關節炎、硬皮症和等自體免疫疾病。

## 疾病表現和診斷

Sjogren's syndrome是以侵犯腺體為主的自體免疫疾病，特色是乾眼症和乾口症，但也有一些腺體外的症狀，包括關節炎、血球低下、間質性肺炎、逆流性食道炎等等。目前診斷較常依循的是2002年的國際分類標準修訂版 (Revised International Classification Criteria for Sjogren's Syndrome)，六個項目中符合四項，且至少包含一項陽性的組織學或免疫學檢查。另外，2017年由美國和歐洲兩大風濕學會龍頭另外提出一個以計算加權分數的診斷標準，剔除了2002年診斷項目的主觀描述，強調唾腺切片和客觀檢查的重要性，以總分9分裡得至少4分為確立診斷的標準。在診斷 primary Sjogren's syndrome 但需要排除以下狀況，包括先前頭頸部曾接受放射治療、慢性C型肝炎感染、Acquired immunodeficiency disease、淋巴癌、類肉瘤病、移植後排斥反應、使用抗膽鹼藥物中。

## 治療

治療上以改善口乾和眼乾症狀為主，最主要的免疫調節藥物除了antimalarials，目前沒有其他具有明顯療效的抗風濕藥物。其他的免疫調節藥物，如 azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide 等，或類固醇，通常用於有腺體外的內臟器官侵犯時。

## 硬皮症 (scleroderma) 與女性的關係

硬皮症發生率女男比約3~7.1:1。發病的平均年齡在35~50歲之間，25歲以前非常少見硬皮症發生；年齡較大發病者，通常有較高的風險牽涉內臟器官的侵犯，疾病的嚴重度和複雜度也會隨之增加。

## 疾病表現和診斷

硬皮症最直接的中心症狀是皮膚產生自發性的纖維化改變，侷限型的可僅止於手的MCP關節遠端的皮膚，廣泛型的則可以是全身體表皮膚，包括臉部，造成臉部皺紋消失、嘴唇變薄的「面具臉」。90%以上的硬皮症患者會有雷諾氏症，而且會是第一個可觀察到的臨床症狀，嚴重者指尖會形成自發性、難以癒合的潰瘍或者骨質溶解 (osteolysis)。硬皮症也可能併發內臟器官的侵犯，包括肺部纖維化、肺動脈高壓、急性腎衰竭等。目前診斷依遵2013年由美國和歐洲風濕學會提出8項目加權計分的診斷標準，總分大於9分為確診；而手指皮膚覆蓋至MCP關節有硬皮的變化，即達9分的最低診斷分數。

## 治療

由於硬皮症在每個患者表現的侵犯程度、嚴重度歧異巨大，因此治療主要是依據主要的內臟侵犯設計適當的藥物組合，例如雷諾氏症以鈣離子阻斷劑治療、逆流性食道炎使用離子幫浦阻斷劑等。對於廣泛的皮膚或重大內臟侵犯，則需要積極地使用免疫調節藥物，目的在於降低或停止持續的、更嚴重的器官損害。可選用的口服免疫調節藥物和前述疾病的藥物雷同。但目前有一些臨床試驗中的治療方法，例如IL-6 inhibitor (Tocilizumab)、幹細胞移植，正在進行療效的確立中；前者似乎對皮膚的纖維化有正向的治療效果、後者則用於嚴重內臟器官或快速進展的硬皮症患者。

## 類風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis) 與女性的關係

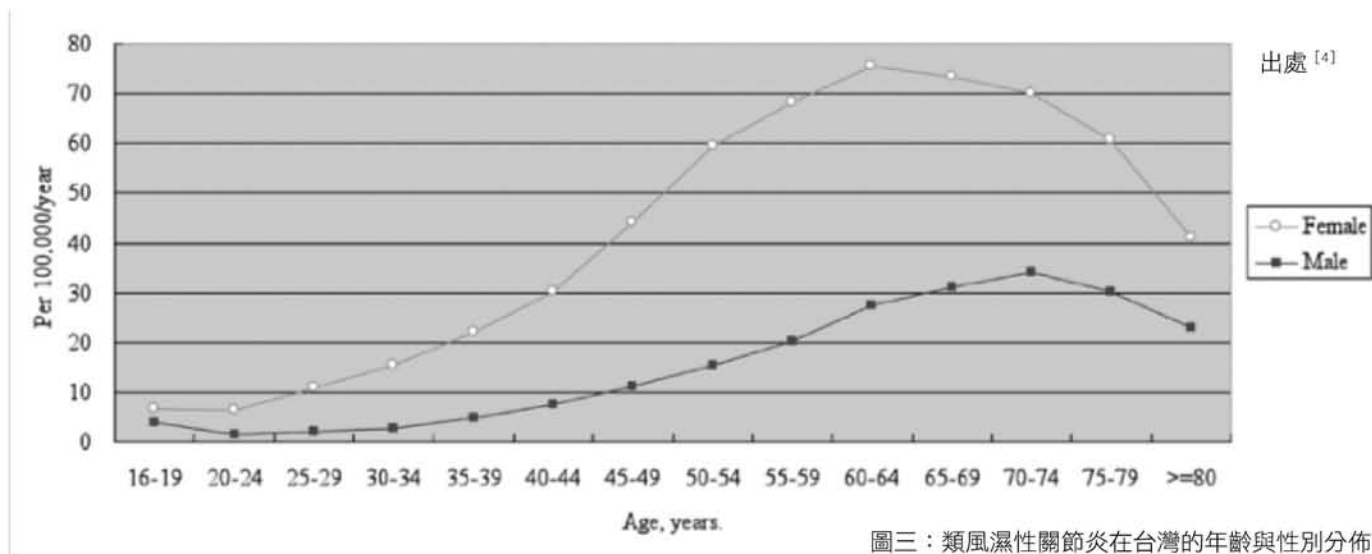
類風濕性關節炎也是個以女性為主的疾病，在各年齡層的發生率都是女性高於男性，女男比大約是3：1。在台灣的研究中，女性的發生率從20歲以後便開始爬昇，60-64 and 70-74歲兩個年齡層達到高峰<sup>[4]</sup>。根據研究，類風濕性關節炎在女性的嚴重度會稍高於男性，包括關節疼痛的數量和骨頭破壞的程度；也有對methotrexate反應性較差的傾向。

### 疾病表現和診斷

類風濕性關節炎是風濕科代表性的疾病之一，以對稱性、多發性的小關節炎為主要特色，但也是牽涉全身性的自體免疫疾病。雖然「晨僵」已經成功連結至類風濕性關節炎這個疾病，但目前診斷標準採用2010年美國和歐洲風濕學會聯合提出的分類標準，以計分的方式將關節炎的數量和位置、自體抗體檢查、發炎指數和症狀持續時間四大項目得分加總後，若得6分（總分10分）以上確診。

### 治療

由於會造成嚴重的關節破壞，因此早期診斷、早期治療，降低疾病活性（Treat to target）是治療類風濕性關節炎、避免最終關節破壞最關鍵的做法。在口服藥物上以methotrexate為治療的黃金藥物，可能合併其他疾病修飾抗風濕藥物（Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs），再搭配類固醇和NSAID進行治療。類風濕性關節炎在急性期或復發期，對類固醇的反應極佳，因此常以類固醇做為第一線的使用。近廿多年來，因生物製劑的問世，類風濕性關節炎有了突破性的治療。以抗腫瘤壞死因子（anti-TNF  $\alpha$  inhibitor）為首的生物製劑問世後，陸續有經不同機轉抑制免疫功能的生物製劑，紛紛加入治療類風濕性關節炎的行列，包括為IL-6 inhibitor (Tocilizumab, 商品名Actemra安挺樂)、B細胞抑制劑 (Rituximab, 商品名Mabthera莫須瘤)、T cell 抑制劑 (Abatacept, 商品名Orencia恩瑞舒)。更新的進展是，小分子的非受體酪氨酸激酶 (JAK) 抑制劑也成功成為了類風濕性關節炎的治疗選擇之一，優點為有別於生物製劑的針劑注射，為口服藥物，增加治療的便利性。



圖三：類風濕性關節炎在台灣的年齡與性別分佈



宋婉瑜 醫師

高雄醫學大學附設醫院風濕免疫科

< 感謝蔡季君醫師協助邀稿 >

### 參考資料

- Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. Nat Immunol. 2001 Sep;2(9):777-80.
- Christou EAA, Banos A, Kosmara D, Bersias GK, Boumpas DT. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. Lupus. 2019 Jan; 28(1):3-10.
- Chiu YM, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. Lupus. 2010 Sep;19(10):1250-5.
- Lai CH, Lai MS, Lai KL, Chen HH, Chiu YM. Nationwide population-based epidemiologic study of rheumatoid arthritis in Taiwan. Clin Exp Rheumatol. 2012 May-Jun;30(3):358-63. Epub 2012 Jun 26.