

## ◆ 醫學專欄

## 類風濕性關節炎的治療

高雄榮民總醫院免疫風濕科 顏伶容醫師

類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis, RA)是一種會讓人體日益衰弱的全身性自體免疫疾病，可能會對病患造成顯著的健康及經濟負擔。該疾病主要表現為慢性多發性關節炎，而且也會侵犯及影響關節以外的器官如皮膚、血管、心臟、肺部及肌肉等，嚴重時還會引發心臟病、腎臟病、血管炎和神經病變等併發症。

類風濕性關節炎在不同的種族有不同的盛行率。在臺灣，類風濕性關節炎的盛行率約在都市為0.9%而在偏遠地區為0.3%，男女罹病率比約為1:3，在各個年齡層都可能發生，疾病好發於30-50歲。家族遺傳是一個重要的發病因素。人類白血球抗原基因(human leukocyte antigen, HLA)是此疾病致病遺傳因子裡的重要部份，但是在不同族群間可能有不同的易罹病基因型。HLA-DR4基因與類風濕性關節炎的產生有很高的相關性。根據研究，病人的一等親患病率為2-3%，而同卵雙胞胎的疾病共同發生率是12-15%，而異卵雙胞胎的疾病共同發生率是3.5%。

### 類風濕性關節炎早期治療的重要性

許多研究已顯示大部分的病患在初期症狀出現後的四個月，就可能產生關節損壞。為了維護病患的生活品質及降低早期死亡率，減緩關節破壞的進行及與類風濕性關節炎相關的肢體障礙是必要的。雖然類風濕性關節炎的藥物治療在過去十年間有了顯著的進展，仍然有一部分的病人無法達到最佳的治療效果及降低疾病活性。最佳診療政策是類風濕性關節炎的早期診斷與治療。在早期類風濕性關節炎的病患採取積極有效的治療，並且定期評估治療療效與適時調整用藥，以做到治療達標(Treat to target, T2T)，將有機會避免病患的關節產生不可恢復性的損害。

在2011年，美國風濕病學會(ACR)及歐洲抗風濕聯盟(EULAR)共同研議了最新的類風濕性關節炎治療指引，主要的四項準則為：

(一)治療類風濕關節炎必須依據病人與風濕免疫科醫師之間의 共同決定。

(二)治療類風濕關節炎主要目標是透過症狀的控制、預防關節的破壞及使病患能夠回復正常生活及社交活動，以達到最長久的健康生活品質。



(三)消除發炎是達到以上目標的最重要的方式。

(四)藉由衡量疾病活性以及調整治療方式做到治療達標，以達到最佳的治療效果。

## 類風濕性關節炎治療目標

治療目標在於減緩病人症狀，並且抑制關節發炎反應，進而降低讓關節受到不可逆損傷，更要達到疾病的緩解，而疾病的緩解可以依各種定義來衡量。根據2011年ACR及EULAR共同對於「臨床緩解」所制定的最新定義為病患必須測定關節腫脹數目、關節疼痛數目、病患整體自評分數皆 $\leq 1$ 及C-反應性蛋白(CRP) = 1 mg/dL，或是簡易疾病活動度指標分數(Simplified Disease Activity Index score, SDAI) = [(28痛關節計數) + (28腫關節計數) + 病患整體自評+醫師整體評估+ CRP (mg/dL)] 達到 $\leq 3.3$ 。

## 類風濕性關節炎藥物治療新趨勢

類風濕性關節炎的治療是全方位的，包括物理治療、外科手術治療與藥物治療。藥物的選擇包括了非類固醇性抗發炎藥物(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、鎮痛劑、類固醇與疾病修飾抗風濕藥(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)包括 hydroxychloroquine,

methotrexate, sulfasalazine, azathioprine, leflunomide 等等)、及生物製劑或稱標靶治療(target therapy)。

由於每個人的病程在一開始是沒有辦法預測的。有些患者僅需傳統藥物如類固醇、疾病修飾抗風濕藥就可以有良好的效果，但是約30-40%的患者試過多種藥物仍無法控制疾病，有些患者甚至對於藥物產生耐受不良或過敏反應。所以治療的選擇上也必須是依據每個人的反應而隨時做調整。類風濕性關節炎的治療新趨勢包括：

(一)多種疾病修飾抗風濕病藥物合併治療法：許多研究顯示在早期類風濕性關節炎病人早期治療，尤其是使用疾病修飾抗風濕病藥物治療，可以降低關節x光所呈現關節腐蝕；而使用多種疾病修飾抗風濕病藥物合併治療法的療效又優於使用單一疾病修飾抗風濕病藥物，而且藥物的副作用並不會因此增加。

(二)選用COX-2 非類固醇抗發炎藥，以降低腸胃道副作用。

(三)在疾病修飾抗風溼病藥物作中，選擇作用快、副作用比較輕的藥物，methotrexate(MTX)為目前的第一線用藥。

(四)擅用生物製劑：

(1)抗腫瘤壞死因子(TNF- $\alpha$  Blockers) 如 entanercept、adalimumab、golimumab：腫瘤壞死



因子是一誘發發炎的重要介質，它可導致關節軟骨與骨頭的破壞。合併使用methotrexate (MTX)可有加乘的效果，控制發炎反應亦可抑制關節軟骨與骨頭的破壞，改善X光所呈現關節腐蝕。使用抗腫瘤壞死因子之前，須先排除合併未治療的肺結核、脫除髓鞘疾病、活動性感染之疾病、內臟或造血器官癌症的患者。病患若在注射前或注射中發燒都要停用。

(2)抗B細胞生物製rituximab：是一種抗B細胞表面CD20抗原的人類老鼠混合單株抗體，會引發B細胞凋零死亡而改善病情。在類風濕性關節炎病人的關節組織病理切片發現不正常B淋巴球浸潤，B淋巴球製造並分泌自體抗體。Rituximab可有效抑制關節的發炎，避免關節軟骨與骨頭的破壞，與MTX合併使用亦有加乘的效果。目前rituximab核准於使用抗腫瘤壞死因子療效不佳的病患。

(3)其他許多新的生物製劑如Tocilizumab與 abatacept：Tocilizumab是人類抗第六介白質接受體(anti-IL-6R)的單株抗體，它藉由與可溶性及細胞膜上表現的IL-6受體結合，以達到抑制發炎反應的重要媒介物IL-6。Abatacept是一種融合蛋白經由和CD80，CD86結合而阻斷CD28結合來抑制T細胞的完全活化，合併疾病修飾劑療效會較好。

### 預測早期類風濕性關節炎預後差之因子

類風濕性關節炎的關節破壞是變數多及高度難以預測的，疾病對於關節的影響可能是非進行性或快速進行性的破壞。評估疾病預後結果通常是以影像上的進展來衡量，而目前已發現有一些可以協助判斷患者治療的預後結果包括血清中檢測到類風濕性因子(RF)、抗環瓜胺酸抗體(anti-CCP)、關節有侵蝕及持續的高疾病活性，都與x光所呈現關節腐蝕與破壞有相關。這些項目也是醫師在選擇治療藥物時的參考，讓病患可以使用合適的藥品來控制病情，這也就是目前正在推廣的個人化醫療概念。

### 結論

隨著生物科技與製藥技術的快速進步暨對疾病的致病機轉更充分的瞭解，新的治療模式與新開發出來的藥物已經顯著地改變類風濕性關節炎病患的生活品質。目前中華民國風濕病醫學會推廣123達標治療新概念：每「1」個月回診評估、須達到「2」個治療目標(疾病緩解及生活品質最佳化)、「3」個月未達標即調整用藥。疾病的緩解除了達到症狀消失或是壓制到低度之外，還需要持續維持此狀態。為了達到治療達標，新藥的加入將可幫助醫師及病人達成個人化醫療之目標。

### 參考文獻

1. Chang-Fu Kuo, Shue-Fen Luo, Lai-Chu See, et al. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan.
2. Paul P. Tak et al. A Personalized Medicine Approach to Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(4):600-609
3. Josef S Smolen et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-637.
4. Felson, D.T. Et al. American college of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials, *Arthritis Rheum* 2011; 63, 573-586.

