

題 目：類風濕關節炎使用生物製劑治療指針

講 座：藍忠亮

服務單位：台中榮民總醫院內科部

類風濕性關節炎是一種慢性破壞性的發炎性關節炎，昔日醫師習慣採用金字塔型的保守療法，病人先是接受非類固醇抗發炎藥治療，無效後再使用改變病程之抗風溼病藥 (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)。DMARDs 包括：methotrexate, sulfasalazin, cyclosporin, hydroxychloroquine, D-penicillamine, gold sodium thiomalate 等。傳統的治療方法與藥物，在治療類風濕性關節炎效果並不非常理想。理想的類風濕性關節炎治療藥物應該具備藥效快、藥力強，副作用少，療效持久，長期使用時能抑制軟骨和硬骨破壞，避免關節變型等特性。因生物科技發展與對類風濕性關節炎致病機轉之研進展，生物製劑在類風溼性關節炎的治療已成為明日之星。

細胞激素與類風濕性關節炎

類風溼性關節炎病人關節滑膜囊發炎時，產生 pro-inflammatory cytokine，這些激素進一步刺激其他細胞分泌趨化激素 (chemokine) 和發炎介質，促進發炎的激素中又以腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor) 與間白質-1 (interleukin-1) 最重要。研究結果顯示，腫瘤壞死因子扮演著樞紐地位，除了造成關節發炎，還會引起病人全身倦怠、厭食及消瘦。因此任何藥物若能夠中和腫瘤壞死因子之作用，便能迅速抑制發炎與改善病人臨床症狀。在生物製劑用以治療類風濕性關節炎之藥物中，目前研究顯示，以抗腫瘤壞死因子藥物最有效，目前已有三種 FDA 通過，其 ACR 20% 效果達成比率為 60-70%，而重組間白質一受體拮抗劑 (anakinara) ACR 20% 效果達成為 38-43%。

抗腫瘤壞死因子藥物

目前在美國已經上市，經臨床證明對類風濕性關節炎非常有效的抗腫瘤壞死因子藥物有 Infliximab 和 Etanercept、Adalimumab，國內 Etanercept 已上市，Adalimumab 臨床試驗中。這些藥物使用於人體後，它們能夠迅速減輕關節的紅腫熱痛和晨間僵硬；抑制病患體內各種促進發炎激素的分泌，進而降低病患血液中的發炎指數 (紅血球沈降速率與 C-反應蛋白值)。

比起傳統的疾病修飾抗風溼病藥物，抗腫瘤壞死因子藥物的藥效快、藥力強；傳統的改變病程抗風濕病藥需要 4-6 週藥效才會出現；反觀，抗腫瘤壞死因子在使用 1 到 2 週後，便能達到改變病情之效果。急性關節紅腫時，傳統治療方法大多使用類固醇，如今有了抗腫瘤壞死因子藥物，因為藥效快，幾乎可以取代類固醇用在急性關節紅腫，但是藥價非常貴。抗腫瘤壞死因子藥物若單獨使用，一旦停藥，藥效會迅速消失，病情會迅速復發。因此治療類風濕性關節炎時，抗腫瘤壞死因子藥物都是與 methotrexate 合併使用，以達到最大的治療效果與最少的副作用。

抗腫瘤壞死因子藥物可能引起的副作用，包括：發燒、倦怠、頭痛、背痛，輕微上呼吸道感染 (機率低於 10%)，打針處發生皮膚疹或細菌感染。其他少數的副作用包括：(1) 血清中出現抗 DNA 抗體；但是，病患不會得到紅斑性狼瘡 (SLE)。(2) 因為這兩種藥物含有非

人類之蛋白質，長期打針治療下，人體會產生對抗該藥物之抗體；藥效是否會因此減弱或無效，需要長期追蹤觀察。(3) 動物實驗顯示，經常使用這些藥物可能會增加淋巴瘤發生之機率；但是，在人體目前並沒有強有力之證據支援此種說法。

類風濕關節炎使用生物製劑的治療指針

生物製劑療法未來治療類風濕性關節炎和其他免疫風濕疾病的主流藥物之一。口服與人類化的抗腫瘤壞死因子藥物，正加緊研發中。這種製劑除了更方便外，副作用也會更輕與更少。使用生物製劑治療類風濕關節炎，費用昂貴，因此目前健保局依英國 NICE CRITERIA 之精神，制定使用指引如下，將予簡要討論。而在國外也有爭論是否宜放寬使用，或有條件使用，各有不同著眼點。

「全民健康保險藥品給付規定」治療中度至重度活動性類風濕性關節炎藥物 etanercept 藥物使用規範暨全民健康保險使用 etanercept

健保醫字第 O 九二 000 二八七二號

(自九十二年三月一日起施行)

ENBREL (etanercept) 藥物使用規範

限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。

經事前審查核准後使用，申報時須檢附 DAS28 積分，各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。

使用 Enbrel 之後，每三個月須再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。病患須同時符合下述 1.2.3 項條件，方可使用；若有第 4.項情形，不得使用；若有第 5.項情形，須停止使用。

1. 符合美國風濕病學院 1987 年類風濕關節炎分類標準的診斷條件

2. 連續活動性的類風濕關節炎

28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。

此項評分須連續二次，其時間相隔至少一個月以上，並附當時關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告為輔証。

28 處關節部位記分如(表一)所示，其疾病活動度積分計算方式如下：

$$DAS28 = 0.56 \times \square TJC + 0.28 \times \square SJC + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$$

TJC: 觸痛關節數，SJC: 腫脹關節數，ESR: 紅血球沉降速率(單位為 mm/h)，

GH: 在 100 mm 圖像模擬量表(圖一)中所呈現的整體健康狀態 (general health status)

3. 標準疾病修飾抗風濕病藥物(Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs, DMARD)療法失敗

病患曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、D-penicillamine、azathioprine、leflunomide 中之任何一種) 之充分治療，而仍無明顯療效。

充分治療的定義：

·DMARD 藥物治療時間，必須至少 6 個月以上，而其中至少二個月必須達到(表二)所示 標

準目標劑量(standard target dose)。

- 若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需。達(表二)所示治療劑量 (therapeutic doses) 連續 2 個月以上

無明顯療效的定義：

經上述定義之充分治療後，DAS 28 疾病活動度積分下降幅度小於或等於 1.2，或積分仍大於 3.2，視為標準 DMARD 療法失敗。

4. 須排除 Enbrel 使用的情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

- A. 懷孕或正在授乳的婦女
- B. 活動性感染症之病患
- C. 具高度感染機會的病患，包括：
 - 慢性腿部潰瘍之病患
 - 先前曾患有結核病

(先前曾患有 TB 的患者，如果已經接受過完整療程的抗結核藥物治療，仍可接受治療，但應進行詳細的評估，以免結核病再度復發；而在開始治療之前，亦應考慮患者的危險/效益比)

- 過去 12 個月內曾有感染性關節炎者
- 有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用
- 頑固性或復發性的胸腔感染症
- 具有留置導尿管者

- D. 惡性腫瘤或癌前狀態之病患(但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)
- E. 多發性硬化症(multiple sclerosis)

5. 須停止 Enbrel 治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

A. 療效不彰：

經過 3 個月治療後 DAS28 總積分下降程度小於 1.2，或 DAS28 總積分仍大於 3.2 者

B. 不良事件，包括：

- 惡性腫瘤
- 該藥物引起的嚴重毒性
- 懷孕(暫時停藥即可)

嚴重的間發性感染症(暫時停藥即可)

◎[表一：28 處關節疾病活動度\(Disease Activity Score, DAS 28\)評估表](#)

◎[表二：疾病修飾抗風濕病藥物\(DMARDs\)之標準目劑量暨治療劑量之定義](#)

表一：28 處關節疾病活動度〈Disease Activity Score, DAS 28〉評估表

	右		左	
	觸痛 TENDERNESS	腫脹 SWELLING	觸痛 TENDERNESS	腫脹 SWELLING
肩關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
手肘關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
手腕關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
姆指指間關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 關節 II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 關節 III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 關節 IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 關節 V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
膝關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
觸痛關節之總數 (左邊 + 右邊) _____				
腫脹關節之總數 (左邊 + 右邊) _____				
紅血球沉降速率 _____ 毫米/小時				
整體健康狀態評估 _____				

MCP 關節：掌骨與指骨間的關節 (MCP : Metacarpophalangeal)

PIP 關節：近側的指骨間關節 (PIP: Proximal Interphalangeal)

整體健康狀態評估：即在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態

表二：疾病修飾抗風濕病藥物 (DMARDs)之標準目標劑量暨治療劑量之定義

DMARDs 名稱	標準目標劑量 Standard Target Dose	治療劑量 Therapeutic Dose
Methotrexate	20 毫克 / 週	7.5 毫克 / 週
Hydroxychloroquine	6.5 毫克 / 公斤 / 天	200-400 毫克 / 天
Sulphasalazine	40 毫克 / 公斤 / 天	2 公克 / 天
Intramuscular Gold	50 毫克 / 週	50 毫克 / 週
D-penicillamine	500-750 毫克 / 天	500-750 毫克 / 天
Azathioprine	2 毫克 / 公斤 / 天	100 毫克 / 天

圖一：整體健康狀態 (General Health Status)

