

全身性紅斑狼瘡的

治療與展望

吳政翰 台大醫院風濕免疫科醫師

紅斑性狼瘡 Systemic Lupus Erythematosus (SLE)，是一種慢性自體免疫風濕疾病，會侵犯全身的多處器官，引起發炎反應。紅斑性狼瘡主要影響生育年齡的婦女，盛行率約 1/1000，女比男約 8~10：1，但男性、小孩、老年人也可能會得到此症。紅斑性狼瘡致病機轉主要跟個人基因、外在環境與荷爾蒙的交互作用及免疫系統的異常有關。

紅斑性狼瘡的症狀因人而異，可說是偉大的模仿者：

- **一般症狀**：主要為虛弱、疲憊、低溫燒和體重減輕。
- **皮膚／黏膜**：可能有紅斑、圓盤斑、光敏感、口腔潰瘍、掉髮、雷諾氏現象。
- **肌肉關節**：會有關節痛、關節發炎，但少關節變形。
- **血液**：可能會有貧血、白血球降低易感染、或血小板減少易出血或淤斑。
- **心臟血管**：可能有心包膜炎（積水）、血管炎、肺高壓或冠狀動脈病變等。
- **肺臟**：主要為肋膜炎（積水）、狼瘡肺炎、肺出血，或因心臟血管的問題引起的肺充血或肺水腫。
- **狼瘡腎炎**：主要為蛋白尿、血尿、或更嚴重的腎病症候群。

- **神經精神系統**：可有抽搐、精神異常、中風、顱內出血、頭痛、昏迷、顱神經麻痺、末梢神經炎等狀況。
- **感染**：因免疫力下降或免疫抑制劑的使用，患者容易感染各種的細菌、黴菌或病毒；最常發生的是上呼吸道感染及泌尿道感染；也易感染肺結核菌、帶狀皰疹或傷寒桿菌。
- **續發性修格連氏症候群**：又稱乾燥症候群，最明顯症狀為乾眼症及因唾液分泌減少造成的口乾症。

紅斑性狼瘡的診斷標準演進

2012 年以前，只要以下 11 個臨床表現中含四個以上者，即可考慮歸類為紅斑性狼瘡：

- (1) 臉上之蝶形皮疹 (Malar rash)
- (2) 盤形狼瘡 (Discoid lupus)
- (3) 光過敏 (Photosensitivity)
- (4) 口腔潰瘍 (Oral ulcer)
- (5) 關節炎 (Arthritis)
- (6) 漿液膜炎 (Serositis)，包括有肋膜炎或心包膜炎。
- (7) 腎臟疾病
 - A. 包括持續之尿蛋白，每天在 0.5 公克以上，或是三個加價 (3+) 以上。
 - B. 尿液內有細胞團塊 (Cellular Cast) 排出物

- (8) 神經疾病：包括未有明顯原因而發作的抽筋及精神病。
- (9) 血液疾病：包括有
 - A. 溶血性貧血，網狀血球增多。(Reticulocytosis)
 - B. 白血球減少(少於 4000/mm³)
 - C. 淋巴球減少(少於 1500/mm³)
 - D. 血小板減少(少於 100000/mm³)
- (10) 免疫抗體：包括 anti-dsDNA, anti-Sm, 抗磷脂質抗體 lupus anticoagulant 或偽陽性的梅毒反應至少六個月以上。
- (11) 抗核抗體 (Antinuclear antibody)

2012 年以後，有新的標準，改為需在臨床表徵及實驗室檢驗項目中，二者皆有出現症狀，且總共大於或等於四項以上檢查結果，才能確定是紅斑性狼瘡。但即使出現的症狀不足四項(可能是其他器官系統的症狀尚未出現)，仍必須定期追蹤，以便早期診斷，早期治療。

紅斑性狼瘡的一般處理原則

- (1) 紅斑性狼瘡治療—非藥物性治療

避免過度暴露陽光或加強防曬措施，防曬係數至少要 25 或 30 以上。

- 適度休息、避免壓力、避免感染。
- 戒煙
- 可適度補充低飽和性脂肪與高魚油飲食。
- 補充鈣質及維他命 D (尤其是有使用類固醇時)。
- 避免打活性減毒疫苗
 - 尤其是使用類固醇 prednisolone 10mg/d 以上或免疫抑制劑患者。
 - 小兒麻痺口服沙賓疫苗、水痘疫苗、麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗、卡介苗。
 - 可打不活化型的流感疫苗
- 避免使用含高劑量的女性荷爾蒙的避孕丸，應使用最低劑量或只用含黃體素的避孕丸或其他避孕方式。

(2) 紅斑性狼瘡藥物治療

- 非類固醇抗發炎劑 (消炎止痛藥)：大都用在發燒、肌肉骨骼症狀、漿膜炎或頭痛。
 - ✓ 又可分為傳統非類固醇抗發炎劑或選擇性第二型環氧酶抑制劑。
 - ✓ 但使用時都需注意有無過敏、消化性潰瘍、腎功能或肝功能的變化。

- ✓ 在懷孕末期會影響胎兒的腎臟與心血管功能。
- 奎寧 (必賴克婁，抗瘧疾藥)：是風濕免疫科使用已有百年歷史的第一個免疫調節藥物 (自 1894 年)。除非有禁忌症，每個紅斑性狼瘡病人都應考慮使用奎寧，大部份病人需使用 200mg，一天一顆至一天兩顆。
 - ✓ 輕到中度的紅斑性狼瘡病人。
 - ✓ 可改善發燒、疲倦、皮膚與肌肉或關節症狀。
 - ✓ 安全性與耐受性佳，懷孕可用。
 - ✓ 可減少紫外光的傷害，改善乾燥症。
 - ✓ 並有微弱降血糖、降血脂 (TG/CHOL) 與抗栓塞作用。
 - ✓ 主要可減少紅斑性狼瘡的進展或復發、減少器官傷害、降低類固醇使用劑量與減少紅斑性狼瘡病人的死亡率。
- 類固醇：即所謂的美國仙丹，在病情需要時使用。有口服、注射、點滴滴注、局部塗抹、肌肉注射或關節內注射等不同劑型。

| 低或中劑量 |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 使用在經消炎止痛藥與奎寧無法控制的關節、肌肉、皮膚或發燒症狀 ● 病情稍嚴重或重要器官受影響時 ● 病情控制後的維持劑量 |

| 高劑量或脈衝治療 |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 病況嚴重或重要器官受影響 ● 如狼瘡腎炎、神經系統狼瘡、狼瘡肺炎、心包膜炎、溶血性貧血或血小板低下、血管炎等狀況 |

類固醇常見副作用：包括抑制腦下垂體腎上腺功能、體重增加、圓臉、青春痘、易瘀青、神經質、失眠、

月經改變、水份貯積、腳腫、高血壓、引發糖尿病或惡化；也會增加感染、胃出血、骨質疏鬆、骨壞死、白內障或肌病變等機會。

給予高劑量或脈衝類固醇可能出現的副作用包括：

- 頭痛、神經或精神症狀、臉潮紅、視力障礙、金屬樣味覺等。
- 暫時性血糖升高、暫時性高血壓。
- 心悸、心律不整或心絞痛
- 大約只有四分之一病人有上述症狀需加以處理。
- 點滴速度放慢至 3-4 小時，可避免不適症狀。

類固醇使用原則：有需要時才使用，且使用最低有效劑量與最短時間。急性期可使用一天多次給與方式，待病情控制後，應緩慢降低劑量或延長投與間隔；長期使用時，一週減少總劑量不應超過 5mg。1 日或 2 日一次給予方式可避免一些類固醇的副作用。使用期間需監測各項急慢性副作用並考慮給予預防性藥物或治療併發症；在急性疾病或外科手術時，應補充額外的類固醇，尤其在長期使用類固醇的患者，不可冒然停藥，以免引發腎上腺功能不全。

● 免疫抑制劑：使用在病況嚴重或重要器官受影響時

(a) 癌得星 Cyclophosphamides (Endoxan)：俗稱化學針或化療針，主要用在嚴重狼瘡腎炎、中樞神經性狼瘡、血管炎、心、肺 (如肺出血) 或血液系統受侵犯 (血小板過低) 等重症。一般使用劑量為每次 0.5-1g/m² 或 10-15mg/kg 高劑量脈衝注射法，或 1-4mg/kg/d 低劑量口服療法。腎不好或老年人需減量，且在治療 10-14 天後或定期追蹤白血球數，並在每次投藥前抽血檢查。

| 臨床條件 | 免疫條件 |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 急性皮膚狼瘡 2. 慢性皮膚狼瘡 3. 口腔或鼻腔潰瘍 4. 不成疤的脫髮 5. 關節炎 6. 漿膜炎 7. 腎炎 8. 神經病變 9. 溶血性貧血 10. 白血球過低 11. 血小板過低 (<100,000/mm³) | <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗核抗體 (ANA) 2. 抗 DNA 抗體 (anti-DNA) 3. 抗史密斯抗體 (anti-Sm) 4. 抗磷脂抗體 (antiphospholipid) 5. 低補體 (C3, C4, CH50) 6. 直接庫氏測驗陽性 (當有溶血性貧血時，此項不計分) |
| <p>確診最低要件： 至少四項 (含) 以上 (其中臨床條件及免疫條件皆至少要包含一項) 或腎臟切片證實為狼瘡腎炎加上至少 ANA 或 DNA 抗體一項陽性</p> | |



副作用為噁心、嘔吐、骨髓抑制、感染、出血性膀胱炎、惡性腫瘤、畸胎或不孕等。嚴重噁心嘔吐者可事前給予注射型止吐劑；可調整藥物劑量，使治療後白血球數至少維持在 3000-4000/uL 以上；應多補充水份，勿憋尿、戒煙；儘速將類固醇劑量減低至每天 20-25mg 以下。一般來說，每日口服低劑量長久較有效，但副作用也

較大。

(b) 移護寧 Azathioprine (Imuran)：常用劑量為 1-2.5 mg/kg/d，一般認為較癌得星療效小，但毒性也較低，可做為減少類固醇或癌得星使用的代用品。副作用主要為噁心、嘔吐、骨髓抑制、感染、惡性腫瘤、畸胎、皮疹、肝毒性、胰臟炎或過敏反應，需定期追蹤檢查血球數及肝功能。

生物製劑：目前主要為莫須瘤 Rituximab 與奔麗生 Belimumab 二種

| 莫須瘤 (MabTheRa) | 奔麗生 (Benlysta) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 抗 CD20 單株抗體，跟免疫細胞 B 細胞上的 CD20 抗原結合後引起免疫反應，導致 B 細胞的溶解死亡。 ● 以往用來治療淋巴瘤，後來發現是對類風溼性關節炎也有效的標靶治療。 ● 在風濕免疫科中，台灣健保只有條件給付於類風溼性關節炎及某些血管炎，紅斑狼瘡病人則需自費，每支 (500mg) 約四萬元。 ● 使用方法為靜脈輸注，劑量為每次 500-1000mg，間隔 14 天再次輸注，共二次。半年後可考慮再給予同樣療程。 ● 通常治療效果於靜脈注射後二至三個月出現。 ● 療效一般可以持續六到九個月以上。 ● 年需費用約 16-32 萬元。 ● 在輸注前，應預先給予類固醇，並考慮併用或不併用抗組織胺劑或解熱劑，以減少輸注反應。 | <p>50 年來第一個專為紅斑性狼瘡治療並獲得核准的新藥，是可降低高疾病活動度紅斑性狼瘡患者的標靶治療。</p> <p>臨床特性： 與標準治療併用，適用於標準治療下仍存在高疾病活性的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成年患者。 高疾病活性定義 (下列三點皆需符合)： (1) anti-dsDNA 陽性 (2) 低補體 (3) SLEDAI ≥ 10</p> <p>說明： 目前尚未有臨床試驗顯示此藥對嚴重狼瘡性腎炎及嚴重中樞神經系統狼瘡之療效或安全性。</p> <p>劑量： 建議劑量為 10mg/Kg。在第 0、14、28 天給藥一次，之後每四週一次。必須持續評估患者的情況。若經六個月的治療後，疾病控制未見改善，則應考慮停用。在輸注前，可考慮預先投藥 (含抗組織胺劑，併用或不併用解熱劑)。</p> <p>具有下情形的成人患者可考慮使用： (1) 高疾病活動度 a. 根據臨床病徵與症狀，顯示有臨床活動性的紅斑性狼瘡患者。 b. 有免疫學活性 (例如陽性 anti-dsDNA 和補體濃度偏低) 的紅斑性狼瘡患者。 (2) 目前治療仍無法控制疾病活動度 a. 需要調增目前治療的劑量或考慮使用其他新的治療方式的患者。 b. 不適合增加類固醇或免疫抑制劑的劑量患者。</p> |

紅斑性狼瘡的治療目標與治療建議

| 四大原則 | 治療目標 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 醫師跟病人一起決定，多團隊合作 ● 長期存活、減少器官損傷、改善生活品質 ● 控制病情、減少共病症、減少藥物副作用 ● 監測病情、據以調藥 | <ul style="list-style-type: none"> ● 疾病緩解 ● 低疾病活動度 ● 預防 (嚴重) 復發 ● 減少器官損傷 |

- (c) 環孢靈或新體睦 Cyclosporine：抑制 T 細胞活化，一般是當抗排斥藥物使用，但在紅斑性狼瘡中則主要用在 (膜性) 狼瘡腎炎，常用劑量是 2.5-5 mg/kg/d。
- (d) 山喜多或睦體康 Mycophenolate：抑制淋巴球增殖與遷移，主要使用在狼瘡腎炎、間質性肺炎與血管炎，常用劑量為 500-1500 mg bid。
- (e) 滅殺除癌錠 Methotrexate、雅努麻或艾炎寧 Leflunomide：主要使用在關節或皮膚症狀。
- (f) 免疫球蛋白：主要用在治療嚴重的紅斑性狼瘡血小板減少症，以控制急性出血或需急速升高血小板的場合 (如手術)，也常使用在紅斑性狼瘡侵犯腎臟、肺臟或中樞神經系統，用法 300-400mg/kg/d for 5 days；其他經傳統治療無效的嚴重紅斑性狼瘡病人，也可考慮使用。
- (g) 血漿置換術：侷限於極少數急性且死亡率高的情況，如血小板減少性紫斑炎、肺出血、快速進行性腎絲球體腎炎、紅斑性狼瘡侵犯中樞神經系統等急重症，合併癌得星使用，效果最好，可減少免疫抗體重新產生，也可考慮用在抗磷脂抗體症候群的病人或其他對癌得星治療無效的嚴重紅斑性狼瘡病人。

治療建議

- 早期發現並早期治療 (尤其是腎臟遭侵犯的患者)。
- 狼瘡腎炎控制後，免疫抑制劑可考

- 慮至少維持三年。
- 使用最低有效劑量的類固醇；病情許可時，可考慮停止使用類固醇。
- 不論使用任何其他藥物，皆應認真考慮使用奎寧。
- 使用其他藥物來治療紅斑性狼瘡病人的共病症 (如糖尿病、高血壓、高血脂等)。

治療目標 — 至少達到疾病臨床緩解
即用藥後，病人沒有紅斑性狼瘡的主要症狀；待病人達到臨床緩解後，可嘗試慢慢降低類固醇或免疫抑制劑的劑量。若患者沒有臨床症狀，但抽血仍有免疫活性 (如抗體偏高，補體下降) 時，患者是可以考慮只吃奎寧。若免疫活性持續穩定，也可以考慮不用增加藥物種類或劑量，但需密切追蹤，以便在病情變化時儘速調藥。



總結

- 除非有禁忌症，每個紅斑性狼瘡病人都應考慮使用奎寧。
- 病情需要時，醫師會考慮使用類固醇及免疫抑制劑。
- 目前可使用的注射型生物製劑為莫須瘤與奔麗生。
- 紅斑性狼瘡的治療目標為疾病緩解或降低疾病活動度。