

# 原發性乾燥症的治療建議

文 | 三軍總醫院風濕免疫科 陳玉秀

乾燥症的主要表現為眼乾嘴乾，其他也可能會有系統性的表現包括肌肉骨骼，神經系統，肺部，腎臟及血管。本期文章要介紹的是 2016 年 7 月刊登在 Nature Reviews Rheumatology 的文章，介紹目前針對原發性乾燥症各種症狀治療的建議。

診斷標準目前常用為 2002 ACR-EULAR criteria 或 2012 ACR criteria，ACR-EULAR 研議了新的共識雖然尚未正式發表但在 2015 年的卑爾根乾燥症大會上 Shiboski 提到，包含 positive serology for antibodies to Sjögren syndrome-related antigen A (SSA; also known as Ro), ocular staining score (OSS) for one eye  $\geq 5$  (or van Bistjerveld score  $\geq 4$ ), Schirmer' s test result  $\leq 5$  mm per 5 min and unstimulated whole salivary flow rate  $\leq 0.1$  ml per min。目前用來評估病人的疾病活性及預後主要使用 ESSPRI 及 ESSDAI。

## 文章中針對各個系統提出的治療建議如下

- 口乾：輕度可以使用漱口水或咀嚼口香糖刺激口水分泌，建議牙齒塗氟可改善齲齒情形，如為中至重度，建議可用 muscarinic agonists 如 Pilocarpine、cevimeline 以刺激口水分泌，在生物製劑使用方面有部分證據顯示 rituximab 可改善口乾症狀在尚有殘餘唾液腺功能的病人身上，但考量經濟效益仍有爭議。
- 眼乾：輕度使用人工淚液及油膏，中至重度可使用局部抗發炎藥物 topical cyclosporin，Pilocarpine、cevimeline 刺激淚液分泌，如因眼乾造成反覆性結膜炎，可考慮使用淚管阻塞術，在生物製劑使用上僅有一 rituximab RCT 顯示有幫助，目前仍然證據力不足。
- 疲累：因無法有效評估症狀因此藥物效用也難以評估，所以很少被選

擇做為研究設計的 primary outcome。 B elimumab 是 BAFF 的單株抗體，研究顯示並沒有顯著改善疲累效果。有部分研究顯示 abatacept 及 rituximab 可改善症狀。但目前沒有確切證據顯示藥物治療對疲勞有效。

- 腺體侵犯：通常在下頷腺及腮腺，可能造成疼痛、腫大或唾液腺發炎化膿，如有雙側腫大須排除有 sarcoidosis, immunoglobulin G4 (IgG4) disease, lymphoma 可能，單側需考慮 lymphoma 或其他唾液腺腫瘤，如為乾燥症造成腫大且沒有化膿，藥物選擇上可考慮非類固醇抗發炎藥物或短期使用類固醇治療，最常見原因為唾腺線結石造成阻塞，可使用唾液腺鏡檢治療或肉毒桿菌治療。如果反覆發生可以切除唾液腺但可能造成顏面神經受損。在生物製劑使用的部分 Rituximab, Belimumab, Abatacept 可能有效，但沒有相關大型 RCT 證據支持。
- 關節疼痛或關節炎：約有五成的病人有症狀，通常為對稱有輕微滑膜炎沒有骨侵蝕，可使用 NSAIDs, glucocorticoids, Methotrexate Hydroxychloroquine, Leflunomide。
- 皮膚症狀：圓盤狀紅疹約發生在 10% 的病人身上，通常跟 anti-Ro or anti-La 抗體相關，發生位置主要在臉、脖子跟上肢，第一線治療為局部塗類固醇藥物治療，systemic treatment 一線藥物為 Hydroxychloroquine，如無效可使用 Methotrexate, azathioprine glucocorticoids, 約有 10% 的病人會以血管炎的情況，purpura 為最常見的表徵，類固醇為最常使用藥物治療其他可使用 Azathioprine, MMF、methotrexate。
- 肺部侵犯，通常為間質性肺炎包含 nonspecific interstitial pneumonitis, usual interstitial pneumonitis and lymphocytic interstitial pneumonitis 其他較少見的如 amyloidosis, granulomatous lung disease, pseudo-lymphoma, pulmonary hypertension and pleural disease 也有個案報告，一個乾燥症的病人如果出現持續咳嗽需考慮肺部侵犯，如胸部電腦斷層發現肺部侵犯建議可半年追蹤一次。輕度病人可使用吸入性類固醇,  $\beta$ 2-adrenergic agonists，中度至重的病人可用口服或靜脈注射類固醇, Mycophenolate mofetil, azathioprine，在生物製劑方面 2014 FDA proved Pirfenidone, Nintedanib 使用在 idiopathic lung fibrosis

- 腎臟侵犯：佔約 4 - 30% 乾燥症病患，主要以慢性間質腎炎為主，症狀包含高血壓、蛋白尿及腎衰竭，診斷需靠腎臟切片，主要會影響遠端腎小管導致 RTA，建議一到兩年追蹤尿液生化檢查。免疫沉積物也有可能造成 MPGN。常見間質性腎炎的治療為類固醇可合併使用免疫調節劑如 MMF，目前因 cyclophosphamide 副作用已不再建議常規使用。如有併發 MPGN，induction 治療可用脈衝性類固醇治療接續口服類固醇，維持性治療可使用 Cyclophosphamide，Azathioprine，其他如血漿置換、Rituximab、Mycophenolate mofetil 也可考慮使用。如合併有血管炎或 cryoglobulinaemia 建議使用脈衝性類固醇併血漿置換及 Rituximab。
- 肌肉侵犯：由 ESSDAI 可分為輕度或中重度，中重度合併有 CK 上升及肌肉發炎 (MRI, EMG, muscle biopsy) 可診斷，使用藥物第一線可使用類固醇及 MTX, Rituximab, 其他選擇包含 Azathioprine MMF Tacrolimus or Cyclosporin，免疫球蛋白 (IVIg)，cyclophosphamide 可使用在合併有 ILD 的病人，Anti-TNF immunotherapy 則不建議。
- 神經侵犯：約占兩成乾燥症病人，周邊神經中樞神經皆有可能侵犯，多為去髓鞘相關病變。目前尚未有 RCT 證實有效的治療，在周邊神經病變可以用類固醇或 IVIg；周邊神經節病變可以使用血漿置換, IVIg, 類固醇, Rituximab, Cyclophosphamide, azathioprine；自律神經失調可使用 anti-cholinergic drugs 但可能造成更嚴重的眼乾嘴乾；fibromyalgia 可使用 analgesics, antidepressants and gabapentinoids，中樞神經侵犯可能出現 primary progressive multiple sclerosis，progressive myelopathy，transverse myelitis 可使用高劑量類固醇 +/- immunosuppressant drugs，Maintained：mycophenolate mofetil, azathioprine。
- Cryoglobulinaemia：跟長期的 B 細胞活化有關可能增加淋巴癌發生率，也會併發血管炎及 MPGN，治療可以使用類固醇（初期以脈衝治療為主），Immunosuppressant drugs (cyclophosphamide)，血漿置換，Rituximab, azathioprine or MMF，在血管炎可以使用血漿置換 + Rituximab。
- 病危情況：原發性乾燥症通常很少有病危的情況，通常會跟 cryoglobulinaemic vasculitis, 淋巴癌，中樞神經或神經節侵犯引起。在神經侵犯血管炎可使用 methylprednisolone and cyclophosphamide

pulses +IVIg / plasma exchange , lymphoma 可接受手術放療化療 Rituximab , 在非胃的 MALToma 使用 Rituximab + bendamustine 比 Rituximab + CHOP 效果好。

在生物製劑的運用上 TNF inhibitor 不建議使用在乾燥症，Rituximab 在部分研究上顯示有效，目前在嚴重的疾病之外其餘不建議。淋巴浸潤在唾液腺或淚腺是乾燥症典型的病理表現，浸潤淋巴球中 T cells : 25 - 75% (50 - 70% are CD4+) ,B cells : 20 - 60%,Macrophages : 0.3% -15% dendritic cells : 0.2% - 9% , 目前認為乾燥症的病理機轉為環境中免疫活化因子或病毒刺激表皮細胞 (epithelial cell) 或樹突細胞 (dendritic cell) 造成 type I 和 type II IFN pathways 活化，樹突細胞 (DC) 分泌 IL-12 活化 Th 1,NK cell 分泌 IFN-r ,plasma dendritic cell 受到環境因子刺激直接分泌 IFN-a ; 表皮細胞接受環境刺激分泌 autoantigen, 以上 IFNa, IFNr, 及 autoantigen 皆可加強 BAFF 的過度分泌使得 B cell, T cell 過度活化導致疾病發生。目前針對 IL 6, CTLA4, CD40, BAFF, B7 related protein (also known as ICOSL), CD11a, lymphotoxin  $\beta$  receptor (LT  $\beta$  R) and PI3K  $\delta$  皆有 RCT 的研究。

### 參考文獻 1

[1] Saraux A, Pers J-O, Devauchelle-Pensec V: Treatment of primary Sjogren syndrome. Nature Reviews Rheumatology 2016.