

系統性硬皮症相關間質性肺病的臨床處置

Clive Kelly¹

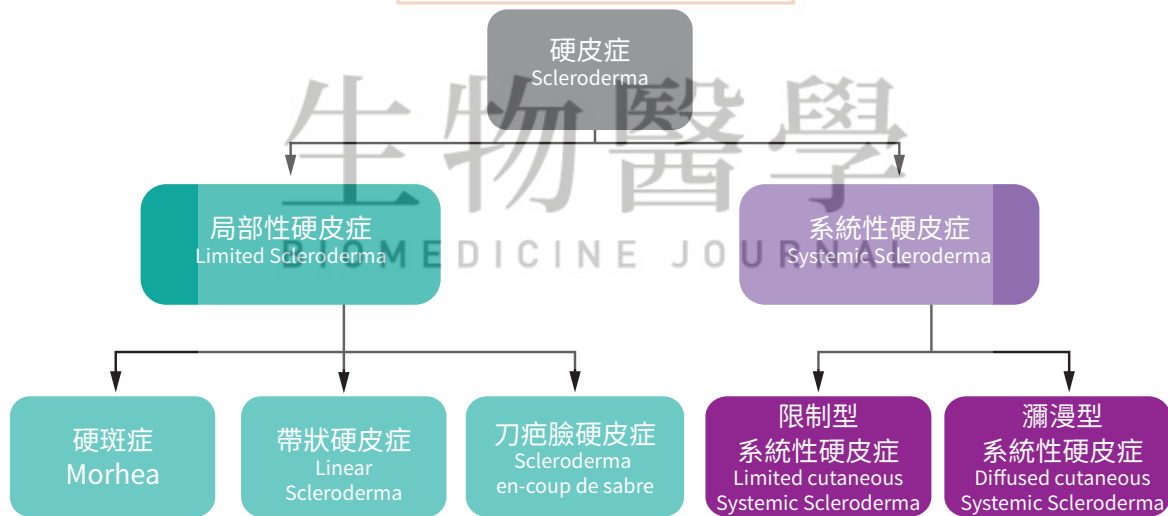
¹Universities of Newcastle and Northumbria, Newcastle upon Tyne, UK

系統性硬皮症 (systemic sclerosis, SSc) 有三個特點：過度纖維化、微血管病變 (microvasculopathy) 與自體免疫發炎，這三項元素彼此間亦存在交互作用，而常見併發症則包括手指血管病變、肺纖維化以及對胃腸道、心臟結締組織與肌肉關節之影響¹。持續活化的免疫系統會導致器官的纖維化，而肺纖維化是影響疾病預後的重大因素 (圖一)。

系統性硬皮症可分為限制型 (limited cutaneous, lc-SSc) 或是瀰漫型 (diffused cutaneous, dc-SSc)，間質性肺病在瀰漫型系統性硬皮症

的盛行率較高，約為 40%，而在限制型則是 25%，是系統性硬皮症相關死亡的主要原因，約有一半系統性硬皮症病人死於原本疾病病程，而另一半則是死於間質性肺病。

容易發生間質性肺病的系統性硬皮症高危險族群包括瀰漫型硬皮症、非裔美國人、皮膚侵犯嚴重 (Rodnan Skin score 分數高) 者、血管炎合併皮膚潰瘍者、具有胃食道逆流症狀者、anti-topoisomerase I (Scl-70) 抗體反應陽性，以及缺乏 anti-centromere 抗體者，需要被臨床同仁特別注意。約有 80% 的系統性硬皮症病人在高解



圖一．硬皮症分類

通訊作者 :Dr. Clive Kelly
 電子郵件 : clive.kelly@ghnt.nhs.uk
 地址 :Sutherland Building Newcastle-upon-Tyne NE1 8ST,UK

析度電腦斷層掃描中發現具有肺部間質性變化，最常見的型態是非特異性的間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia, NSIP)，且這些病人大部分肺功能檢測都是異常，例如肺活量 (vital capacity) 降低及 / 或換氣量 (gas transfer, TLCO or DL_{CO}) 降低等，都是常見的肺功能異常。

具有喘、咳等症狀的系統性硬皮症病人以及前述高風險族群病人等，都需要規律的追蹤，而在系統性硬皮症發病的前五年內是間質性肺病發生的高風險時期，需要密切的注意。在檢測這些病人時，需要完整的病史詢問，進行六分鐘行走測試 (six minute walking test, 6MWT)，理學檢查病人是否有杵狀指 (clubbing finger)，雙側下肺部是否有呼吸爆裂音 (bibasal lung crackles) 等。

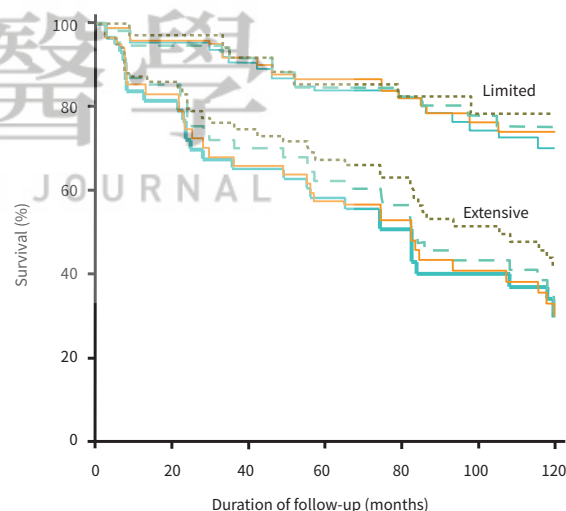
肺部 X 光攝影也是能檢測 ILD 的方式，但相對敏感及特異較低。肺功能檢測的敏感度較高，藉由測量肺容量 (total lung capacity, TLC)、肺活量 (vital capacity, VC)、殘氣量 (residual volume, RV) 或是一氧化碳肺瀰散量 (diffusing capacity of the lung for CO, DL_{CO})，大部分間質性肺病的病人以上肺功能都會降低。而高解析度電腦斷層掃描 (high resolution computed tomography, HRCT) 是敏感度及特異性更高且可信的檢測方式，而常見的影像學型態是非特異性間質性肺病 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)。以上建議都是具有醫學實證證據的，並且被發表在 2018 年美國風濕免疫學會 (American College of Rheumatology, ACR) 的共識指引中。

高解析度電腦斷層掃描是目前主要用來診斷間質性肺病的工具之一，亦可依照纖維化

(fibrosis) 的侵犯大小區分疾病嚴重度，若電腦斷層檢查中不正常區域大於 20% 的肺部體積可歸類成廣泛型 (extensive disease)，小於 20% 則歸類成局部性 (limited)。而以肺功能檢測來說，臨床上若 FVC 比基礎值降低 80%，我們會視為一個顯著且有意義的下降。一般會用肺功能量計 (spirometry)，每半年監測一次肺活量 (vital capacity)，以及每年監測一氧化碳肺瀰散量 (DL_{CO})。

在高解析度電腦斷層的監測頻率部分，其實台灣比西方國家更密集的使用高解析度電腦斷層監測系統性硬皮症相關間質性肺病的病人，但考量到輻射曝露量，目前會建議每兩年使用高解析度電腦斷層追蹤肺部影像學的變化。

當肺活量比基礎值降低 60-70%、DL_{CO} 降低 <50%、電腦斷層觀察到形態學的是尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 特徵大過於 NSIP 特徵，或是觀察到疾病擴散的程度 >20% 的肺部體積，以上都是會讓疾病惡化的預測因子。



圖二 . 電腦斷層上的不同亞型硬皮症相關間質性肺病存活率

一項 2008 年的研究將硬皮症相關間質性肺病分成廣泛型及局部型兩種亞型²，發現兩組死亡的存活曲線分開的相當明顯，在研究結束時 (120 個月) 廣泛型間質性肺病僅有約 30% 的存活率，而局部型則有 75% 的病人仍存活 (圖二)。從這個研究中我們可以看到，用高解析度電腦斷層獲取病人疾病的擴散程度是非常有效的預測因子。若病人發生了硬皮症相關間質性肺病，建議每半年監測肺功能，觀察肺活量是否一年內降低超過 10%，以及每兩年的高解析度電腦斷層監測，觀察肺纖維化程度是否超過肺體積的 20%。

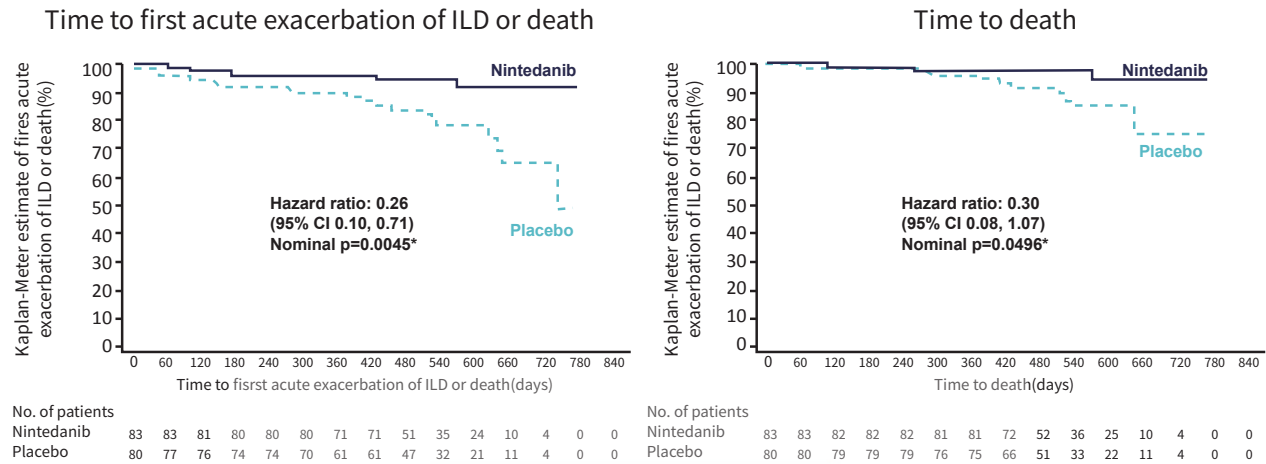
由於硬皮症的死因與發生間質性肺病有密切的相關性，約有 35-48% 的系統性硬皮症病人是死於間質性肺病相關的併發症，傳統的治療本身在某些病人身上可能會提高死亡率或共病罹病率的風險，但目前有更多治療選項可以考慮，且是具有更佳的證據等級的治療方式，在早期的疾病階段介入治療，有效降低死亡率及罹病率。

在過去對硬皮症相關間質性肺病的治療中，cyclophosphamide 被視為是標準治療，臨床試驗證明 cyclophosphamide 能減緩間質性肺病的病程進展，也能減緩病人呼吸困難，但其他肺功能相關的研究終點在治療一年後並沒有顯著的改善，此外 cyclophosphamide 也存在著副作用風險，短期副作用像是白血球降低、感染機率增加等，長期亦可能增加罹癌風險。Mycophenolate 在近年來逐漸被視為 cyclophosphamide 的替代品，mycophenolate 在一些觀察性研究顯示能維持或些微改善肺活量，與 cyclophosphamide 比較的研究中則顯示兩者並無顯著差異，但 mycophenolate 相

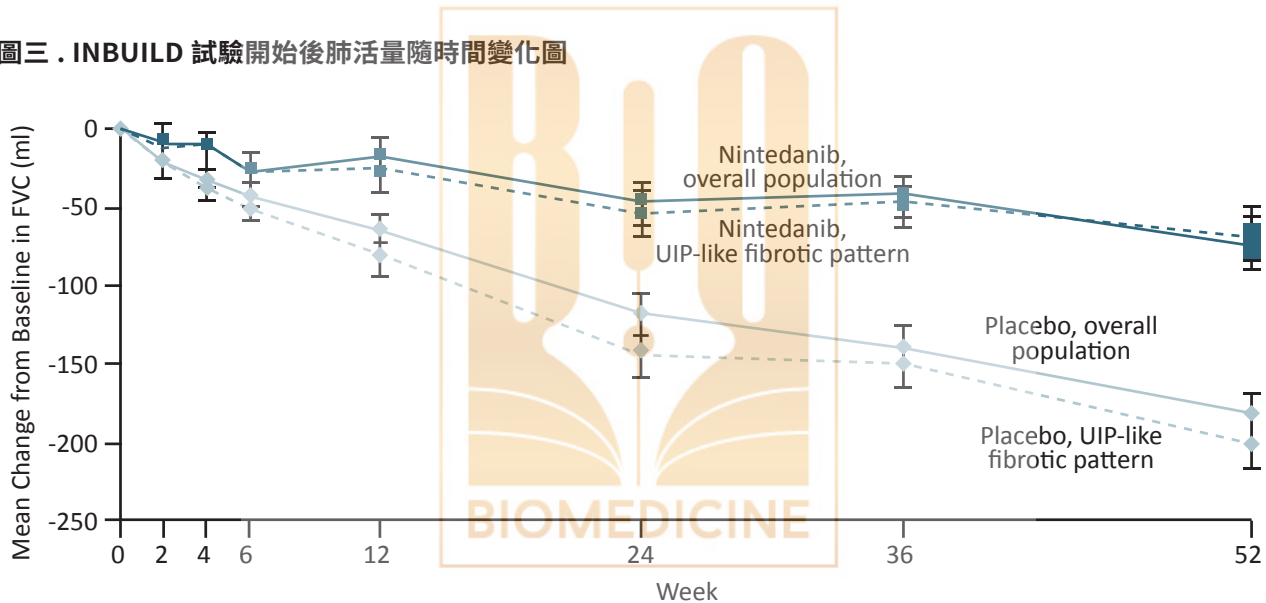
較 cyclophosphamide 副作用來得少，且同時能避免掉一些類固醇的使用。幹細胞移植在一些隨機分派研究中顯示比 cyclophosphamide 更好，經過幹細胞移植後兩年對於肺活量有顯著的改善，但對於一氧化碳肺瀰散量並無顯著差異。幹細胞移植後初期會導致一些病人死亡，特別是在移植後的六個月內，不過與 cyclophosphamide 相比有更高的 event-free survival，此外亦有研究顯示在幹細胞移植前給予抗胸腺球蛋白 (anti-thymocyte globulin, ATG) 能提供更好的療效，病人的存活時間更長。近年來新核准使用於硬皮症相關間質性肺病的抗纖維化藥物 nintedanib(OFEV[®])，能夠抑制纖維母細胞的聚集 (fibroblast recruitment)，進一步減緩疾病進程及肺部纖維化。Nintedanib 一開始被核准用於特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)，但近期在大型的臨床試驗中 (INBUILD trial) 亦證實，nintedanib 在間質性肺病惡化的病人中與安慰劑相比，能減緩包括肺活量 (FVC) 的減少，使用一年後肺活量降幅約為安慰劑組的 57%³。

INBUILD trial 是一項多國多中心的大型試驗，招募 625 位病人，約 1/4 為包括硬皮症的自體免疫相關肺部疾病，使用一年後試驗組與對照組肺活量相差 107.0 L/year (95% CI: 65.4-148.5; *p* value<0.001)，且此結果與影像學分類 (NSIP 或 UIP) 無關 (圖三)。

INBUILD trial 招募了在二年內間質性肺病惡化的病人，條件包括以下任一：(1) 肺活量降低 $\geq 10\%$ 預測值、(2) 肺活量降低介於 5% 至 10% 之間且有呼吸症狀的惡化、(3) 肺活量降低介於 5% 至 10% 之間且電腦斷層有纖維化增加



圖三 . INBUILD 試驗開始後肺活量隨時間變化圖



圖四 . 亞洲族群次分析首次間質性肺病急性發作或死亡以及死亡的時間

的證據、(4) 呼吸症狀惡化及電腦斷層有纖維化增加的證據。主要的研究終點為 52 週後每年肺活量的下降率，次要終點為間質性肺病問卷 (the King's Brief Interstitial Lung Disease, K-BILD questionnaire) 變化、首次間質性肺病急性惡化發作或死亡的時間，以及死亡。INBUILD trial 的研究族群平均約為 65 歲，性別比相仿，BMI 約為 28 kg/m²，約半數為吸菸者，特別是此研究有 1/4 的病人來自於亞洲地區。整體而言，安慰劑組與 nintedanib 組每年 FVC 下降分別為 187 mL 與 80 mL，nintedanib 比安慰劑組下降幅度

減少了 57% ($p=0.003$)。而在影像學分類為 UIP 型態的次族群分析，nintedanib 比安慰劑組下降幅度減少 61% (difference: -83 vs. -211 mL)，且達到統計上顯著。在首次急性惡化或死亡的次要終點分析中，nintedanib 與安慰劑相比風險比為 0.63 (95%CI: 0.36-1.10, $p=0.10$)，但未達到統計上顯著。在亞洲次族群分析中 ($n=164$)，我們可以發現經過 52 週的服藥，nintedanib 與安慰劑相比亦能達到 93 mL/year 的差異 (difference:-115.5 mL vs. -208.5, $p=0.03$)。而在主分析未達統計上顯著的首次急性惡化或

死亡，在亞洲次族群分析中 nintedanib 有顯著較低的風險比 (HR: 0.26, 95% CI: 0.10-0.71)，nintedanib 也有較低的死亡風險 (HR: 0.30, $p=0.0496$) (圖四)。在不同免疫疾病造成間質性肺病的次族群分析中，雖然各組樣本數小導致信賴區間過寬，但我們仍可觀察到 nintedanib 點估計趨向一致的，且在硬皮症相關間質性肺病病人中使用 nintedanib 比安慰劑的肺活量差異有 120.7 mL。

從 INBUILD trial 中，可以總結 nintedanib 能夠減緩間質性肺病的惡化，臨床表現上可以觀察到減緩肺活量的下降速率，並且在電腦斷層觀察到的不同纖維化型態皆有一樣的療效。此外，依目前的數據而言，nintedanib 的使用能降低 ILD 急性惡化或死亡，以及延長存活時間等療效指標，此療效在亞洲族群也同樣顯著。而 nintedanib 並無明顯副作用，K-BILD 問卷得到的生活品質指數與安慰劑無差異，nintedanib 使用在硬皮症相關間質性肺病病人的副作用也與特發性肺纖維化病人一樣，主要為腹瀉。

接下來則是其他可能有機會使用的藥品。首先是 pirfenidone，pirfenidone 能夠藉由抑制肺部纖維母細胞的分化及膠原蛋白的合成來延緩纖維化的進程。在某些短期的 SSc-ILD 非盲性研究中，pirfenidone 被證實能夠減緩特發性肺纖維化的惡化。但硬皮症相關間質性肺病相關的試驗收案非常緩慢，目前首個完成收案的試驗僅只有 34 個病人，且此研究顯示使用 pirfenidone 6 個月後，與安慰劑組相比並對於肺功能惡化或是皮膚疾病的減緩並沒有幫助，但這結果可能是因為樣本數小或研究期間太短。

另一個可考慮使用的藥品為 tocilizumab，tocilizumab 是 IL-6 抑制劑，且在兩個試驗中曾被拿來研究治療系統性硬皮症。雖然 tocilizumab 無法有效改善皮膚症狀，但能改善肺功能，與安慰劑組相比每年約可減緩 10% 的 FVC 下降，tocilizumab 可能對於硬皮症相關間質性肺病的治療上佔有一席之地。

抗 CD-20 單株抗體 rituximab，雖然目前並沒有大型的研究證明其療效，但有個 68 人的研究，每天給予兩次 1 g 的 rituximab，持續治療 12 個月後發現大部分病人的症狀及肺功能都很穩定，甚至有些 (>20%) 不管在症狀或是肺功能上皆有改善，但仍有少數 (<10%) 的病人間質性肺病仍有惡化，或許 rituximab 對於接受其他治療失敗的病人是額外的治療選項。

肺臟移植也是一個硬皮症相關間質性肺病的治療選項，目前在台灣的肺臟移植案例十分少數，但對於硬皮症相關間質性肺病藥品治療沒有反應，且無其他移植禁忌症的病人仍可以考慮進行肺臟移植，肺臟移植後的 5 年存活率約為 60-66%，然而肺臟移植後食道的誤吸 (aspiration) 風險會增高。

對於早期發現的硬皮症相關間質性肺病病人，甚至應提供肺部復健的介入，或是物理及心理上的醫療支持，而對於末期緩和治療的照護應全面給予足量氧氣的供應，共病症以及與疾病相關併發症的處置也是相當重要，例如胃食道逆流或是骨質疏鬆症，其中骨質疏鬆症會導致脊椎彎曲，進而壓迫到胸腔的體積，讓間質性肺病更加惡化，因此所有併發症都需要被考慮至照護計畫中，才能有效減緩間質性肺病的惡化。

參考文獻

1. Denton CP & Khanna D. Lancet. 2017;390:1685-99.
2. Goh NS1, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun 1;177(11):1248-54.
3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL