

發炎性腸道疾病的治療困境

李宗鏞^{1,2} 暨台灣消化系內視鏡醫學會發炎性腸道疾病專家小組、
王悅心^{3,4}、吳采玲^{3,4}、王秀伯^{1,2}

¹ 台大醫院內科部, 台北, 台灣

² 台灣消化系內視鏡醫學會, 台北, 台灣

³ 台大臨床藥學研究所, 台北, 台灣

⁴ 生物醫學編輯部, 台北, 台灣

壹、前言

發炎性腸道疾病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 包含克隆氏症 (Crohn's disease, CD) 和潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis, UC), 是一種慢性腸胃道發炎的疾病。目前病因未明, 可能是由基因、sd 免疫物質、微生物感染或環境因素所導致。發炎性腸道疾病主要盛行於西方國家, 但近年來在亞洲的發生率有逐年增加的趨勢。另外, 相較於西方國家, 亞洲的病人較少家族聚集性 (familial aggregation)、腸道外表現 (extra-intestinal manifestations) 且以男性為好發族群。

IBD 的治療目標為降低疾病活性以達到並維持疾病緩解 (remission), 傳統的治療包含使用 5-氨基水楊酸 (5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、抗微生物製劑 (antimicrobials)、類固醇 (steroid)、免疫抑制劑等。而 1998 年後生物製劑的出現則為 IBD 的治療帶來新氣象。生物製劑源自活體 (living sources), 例如單株抗體、白血球介素 (interleukin) 及疫苗等, 具免疫抗原性 (immunogenic potential)。目前

FDA 核可用於 IBD 的生物製劑如表一, 有三角形註記者則為已在臺灣拿到許可證之藥品, 而目前還有更多生物製劑正在進行臨床試驗並準備上市。

學名	商品名	作用標的	適應症
▲ Infliximab	REMICADE®	TNF α	CD UC
▲ Adalimumab	HUMIRA®	TNF α	CD UC
Natalizumab	TYSABRI®	α 4-integrin	CD -
Certolizumab pegol	CIMZIA®	TNF α	CD -
▲ Golimumab	SIMPONI®	TNF α	- UC
▲ Vedolizumab	ENTYVIO®	Integrin α 4 β 7	CD UC

表一. 目前 FDA 核可用於 IBD 的生物製劑

本會議為臺灣九州發炎性腸道疾病聯合專家會議, 旨在邀請兩地專家分享治療上的經驗及見解以讓發炎性腸道疾病的治療更臻完善。以下會就目前治療上的困境, 包含治療療效不彰 (Loss of response)、發炎性腸道疾病病人之巨細胞病毒活化 (Cytomegalovirus reactivation)、克隆氏症併發症的產生以及上皮細胞異常性增生及監測 (Dysplasia and Surveillance) 討論。

通訊作者: 王秀伯 理事長

電話: 886-2-2371-0790

傳真: 886-2-2371-0791

地址: 100 台北市中正區忠孝西路 1 段 50 號 21 樓之 18

台灣消化系內視鏡醫學會發炎性腸道疾病專家小組:

召集人: 李宗鏞 醫師

成員: 連吉時 醫師、許自齊 醫師、林敬斌 醫師、涂佳宏 醫師、

許文鴻 醫師、郭家榮 醫師、章振旺 醫師、黃天祐 醫師、

莊喬雄 醫師

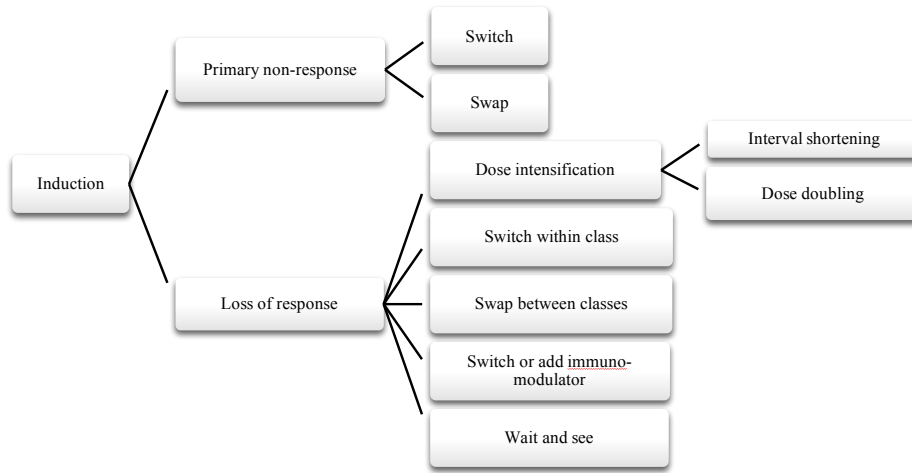
貳、IBD 的治療療效不彰

療效不彰 (loss of response, LOR)，定義是在成功的誘導治療 (induction therapy) 後，仍無法達成緩解 (remission)，操作型定義為發炎性腸道疾病的發炎症狀再度出現。在 2014 年的一篇文獻顯示在 CD 的臨床試驗中，至少有 20-46% 的人一開始對 adalimumab、infliximab 及 certolizumab 對良好反應但後來出現 LOR¹。此外，另一篇文獻則觀察到 LOR 通常出現在開始使用的第一年，尤其是開始使用的六十天內。臨床上觀察到若病人在開始使用的一年內都沒有出現 LOR 則之後出現 LOR 的機會也較低²。由於生物製劑具有免疫抗原性 (immunogenic potential)，病人體內便可能產生 anti-drug antibody (ADA)，是造成 LOR 的原因之一，一篇前瞻

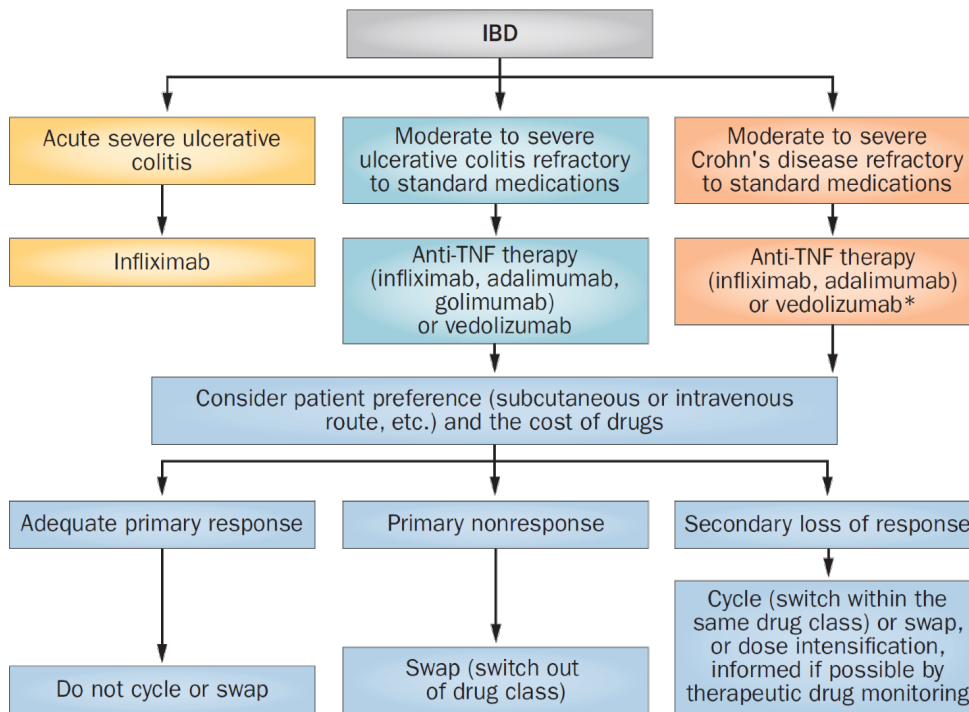
性的研究顯示隨著 ADA 濃度越高，病人獲得緩解的持續時間 (duration of response) 越短³。此外，若同時使用生物製劑和免疫抑制劑 (例如：methotrexate、azathioprine) 則體內 ADA 的濃度會顯著下降⁴，且此組病人在第二十六周亦有較高比例達到無皮質類固醇使用的緩解 (corticosteroid-free clinical remission) 和黏膜癒合 (mucosal healing)⁵。因此，目前建議可以避免 LOR 的方式包含使用合併治療 (combination therapy)、仿人類單株抗體 (humanized drug product)、計畫性的維持治療 (scheduled maintenance treatment) 和使用前先給予 hydrocortisone (premedication)。然而並非所有的 LOR 都是因為藥物，其他可能原因可分為非發炎性和發炎性兩種，如表二所示。

非發炎性	大腸激躁症 (Irritable bowel syndrome)	
	腸道纖維化狹窄 (Fibrotic strictures)	
	癌症 (Cancer)	
	飲食問題	
	其他 (細菌過度增生，膽鹽性瀉下等)	
發炎性	和 IBD 無關	感染 (Infection)
		缺血性大腸炎 (Ischemic colitis)
		血管炎 (Vasculitis)
	和 IBD 控制不良相關	抗藥抗體 (Anti-drug antibody)
		和免疫無關的藥物排除增加 (Non-immune drug clearance)
		對 anti-TNF 藥物的順從性差 (Non-adherence to anti-TNF)
病理機轉的變化 (Shift of disease pathway)		
其他		

表二．發炎性腸道疾病病人治療療效不彰之原因



圖一．IBD 處置簡圖 (聚焦在療效不彰部分)



圖二．發炎性腸道疾病治療流程

當懷疑病人可能有 LOR 出現，應先檢查 (例如：生物標誌 [biomarker]、影像、內視鏡、組織學檢驗) 是否有非發炎性的因素。若病人是屬於發炎性的也有可能不是與 IBD 有關，例如有感染、缺血性大腸炎和血管炎。倘若是由發炎性腸道疾病引起，也不一定是 ADA 的產生，亦有可能是病人對藥物順從性不佳，故應檢查病人體內

生物製劑及 ADA 的濃度。另外，也會建議病人戒菸。發炎性腸道疾病治療流程可見圖一、圖二。

參、發炎性腸道疾病 病人之巨細胞病毒 (Cytomegalovirus) 再活化

CMV 是一種疱疹病毒，經由體液傳染，流行病學的資料顯示約有 40-70% 的成人曾感染而普遍存在於人體⁶，而在日本則高達 80-90%。初次感染可能是無症狀或僅有輕微症狀，而對於免疫系統不全者，例如癌症、曾接受器官移植、患有自體免疫疾病、感染人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 的病人而言，CMV 的再活化 (reactivation) 往往非常嚴重，甚至會導致死亡。診斷和治療是 IBD 處置上的重點，但如何避免、鑑別和治療感染同樣是很重要的議題。感染可能是因為疾病本身或所使用的藥物，一篇 2008 年的文獻顯示發炎性腸道疾病病人最常出現的伺機性感染 (opportunistic infection) 依次為 Herpes zoster、*Candida albicans*、Herpes simplex 及 Cytomegalovirus⁷。

其中巨細胞病毒腸炎 (CMV colitis) 常會被誤診為發炎性腸道疾病的急性惡化，故在認為病人有復發 (flare-up) 或對類固醇及免疫調節藥物無效前應排除病人是否有人類巨細胞病毒 (human cytomegalovirus [CMV]) 引起的腸炎。由於 CMV 可以透過單核細胞 (mononuclear cell) 穿過發炎黏膜進而在其中增生，故一般認為病灶 (lesion) 較深的 UC 病人一旦感染 CMV 後會更加嚴重。一篇臺灣的文獻顯示發炎性腸道疾病住院病人中巨細胞病毒腸炎的盛行率為 1.6%(1.9% CD, 1.4% UC)，而出現巨細胞病毒腸炎的危險因子包含年紀較大以及使用較高劑量的類固醇⁸。

2016 年的一篇文獻則顯示有全結腸炎 (pancolitis)、最近使用過較高劑量類固醇 (相當於每天 40 mg prednisolone 劑量) 及較高 mayo score 的 IBD 病人較可能出現 CMV 的再活化⁹。也有研究在校正年齡、性別之後，發現使用類固醇、免疫調節藥物、對類固醇無效和以內視鏡觀察有活動性潰瘍的 UC 病人有較高的風險¹⁰。一篇日本的研究則觀察到在沒有使用皮質類固醇的病人上，CMV 的再活化只有在黏膜有發炎的 UC 病人上發生¹¹。另外，一篇 2015 年的文獻則觀察到在 UC 的病人現在左側結腸，而 CD 的病人中，感染則多出現在右側結腸¹²。

臨床上用來檢驗 CMV 感染的方法包含組織病理學 (histopathology) 檢驗、血清學 (serology) 檢驗、聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 和 CMV 抗原檢驗 (CMV antigenemia tests)，其中，以聚合酶連鎖反應對 CMV 再活化 (reactivation) 的特異性及敏感度最高，但仍可能出現偽陰性。而對於本身有發炎性腸道疾病的病人而言則以組織病理學為標準的 (standard) 檢驗方法，被 CMV 感染到的細胞在光學顯微鏡下可見到細胞和細胞核變大、包含體 (inclusion body) 的形成，外觀類似貓頭鷹的眼睛 (owl's eye)，因此稱為貓頭鷹眼細胞。

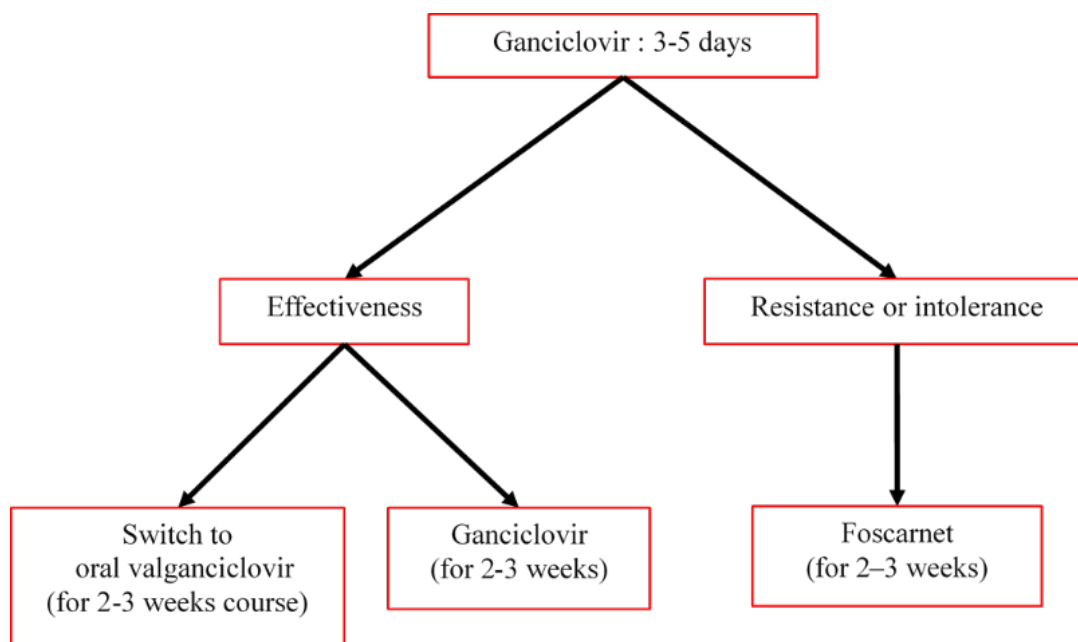
另外，目前對於內視鏡檢驗是否能作為早期診斷 UC 病人出現巨細胞病毒腸炎的工具仍尚未有共識，有一篇研究將活動性潰瘍性結腸炎 (active UC) 的病人分為兩群，分別是 CMV(+) 和 CMV(-) 的病人，但發現兩組病人在內視鏡檢驗的結果上沒有太大的差異¹³。

另外，IBD 病人組織中 CMV DNA 的量可能和病人的臨床療效有關，一篇 2011 年的研究顯示當 CMV DNA 的量超過 250 (copies/ mg) 則可能會對連續三種治療抵抗¹⁴。當病人發生急性腸炎且體內 CMV 的病毒量超過 1000 copies /100000 cells 時，應給予抗病毒藥物 (例如：ganciclovir) 預防、避免使用類固醇並可繼續使用原本的免疫調節藥物¹⁵。

肆、克隆氏症的併發症

約有 50% 克隆氏症 (Crohn' s disease , CD) 的病人在診斷後五年內會有併發症的發生，主要包含瘻管 (fistula) 的產生、腸道狹窄 (stenosis) 和膿瘍 (abscess)¹⁷。與西方文

獻不同的是日本文獻顯示有更多病人出現狹窄 (stricturing) 而非穿孔 (penetrating)，此現象是否是亞洲人特殊的臨床表徵仍有待未來的研究做探討¹⁸。一篇日本的文獻顯示 CD 病人做手術的主因依次為發生狹窄 (1992-2001 年：60.9%，2002-2011 年：76.2%)、瘻管 (1992-2001 年：24.6%，2002-2011 年：12.7%) 以及膿瘍 (1992-2001 年：8.7%，2002-2011 年：7.9%)，以 2002 年 (此研究機構開始使用生物製劑的年份) 為分野則發現隨著年代的不同狹窄的發生有顯著增加，而瘻管、膿瘍則有下降的趨勢¹⁹。而臺灣關於 CD 病人發生併發症的文獻則非常少，有一篇使用健保資料庫 (1998- 2011 年) 的研究顯示 CD 病人發生併發症的盛行率分別為腸道阻塞 (intestinal



圖三 . IBD 病人的巨細胞病毒感染腸炎處置流程

註：1.CMV 感染 (CMV infection) 和 CMV 感染症 (CMV disease) 有所不同，CMV 感染指的是透過血清檢驗 (serology test) 及聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 證實 CMV 陽性，而 CMV 感染症則是病人除了 CMV 陽性之外，出現了組織破壞及臨床症狀。CMV 在腸胃道最常見感染區域為結腸及食道。

2.CMV 再活化所使用的抗病毒療程為：Ganciclovir IV • 5mg/kg • every 12h • 3-6 weeks 或 Foscarnet Sodium Hydrate IV • 60mg/kg • every 8h • 2-3 weeks

obstruction) 17.8%、瘻管 7.9%、穿孔 4.7%、膿瘍 2.0%，明顯低於西方國家的文獻。²⁰ 但由於此篇研究是以疾病分類代碼 (International Classification of Diseases, 9th Revision, ICD-9) 來做盛行率的計算，故可能因為受限於編碼問題而有低估的情形。中國醫藥大學內部統計資料進一步觀察到在 CD 病人中有 27.5% 的人出現瘻管併發症，其中有 73.7% 在肛門周圍 (perianal)，15.8% 在腸皮膚 (enterocutaneous) 區域，10.5% 在腸膀胱 (enterovesical) 區域。

手術是治療相關併發症的主要處置，指引建議因為膿瘍以及腸道狹窄而長期腹瀉、消化不良的病人更應執行 [ECCO Statement 9N]²¹。另外，也有許多文獻支持合併 TNF α 抑制劑和手術處置相較於僅執行手術更能有效使瘻管癒合和症狀改善²²。

伍、慢期潰瘍性結腸炎與上皮細胞異常性增生、大腸癌

慢期潰瘍性結腸炎 (UC) 其中一個最為嚴重的併發症為上皮細胞異常性增生 (dysplasia) 及大腸癌。流行病學資料顯示 UC 的病人相較於一般人有 0.9-8.8 倍的風險發生大腸癌，而其中對於有全結腸炎 (pancolitis) 的病人則有高達 0.8-23 倍的風險。另外，UC 病人的大腸癌盛行率約為 3.7%，其中全結腸炎病人則增加到 5.4%²³，雖然比率隨著不同文獻有所差異，但在多數文獻都有相同的發現：大腸炎 (colitis) 的時間越長越容易出現大腸癌，在診斷後十年、二十年、三十年大腸癌的累積發生率分別為 1.8%、8.3% 和 18.4%。此外，近年

來，UC 病人發生大腸癌的比率有逐年降低，可能是因為臨床上所使用的疾病控制藥物更為有效或是內視鏡儀器的進展使病人在癌症前期 (precancerous state)、腸道出現上皮細胞異常性增生時就已及時發現並接受治療。而目前在臺灣對此議題的文獻仍相當少且在僅存的文獻中顯示發炎性腸道疾病病人發生大腸癌的比例相對國外較低，盛行率僅為 0.35%(0.39% CD, 0.16% UC)²⁴，但此觀察可能受限於追蹤時間的不足以及醫師下診斷碼的狀況。

慢期潰瘍性結腸炎所導致的大腸癌 (colitis-associated colon cancer, CAC) 和大腸癌 (sporadic colon cancer) 有很大的不同，前者較常出現在年輕族群，另外，前者的型態主要為上皮細胞異常性增生 (dysplasia)，而後者則為腺瘤 (adenoma) 的型態，此外，兩者的致癌機轉也有些微不同²⁵。根據 SCENIC (Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients: International Consensus Recommendations) 共識，CAC 的上皮細胞異常性增生 (dysplasia) 的型態建議以修改後的 PARIS classification 加上病人是否有潰瘍和病灶邊緣型態來區分為是否可見及是否具瘰肉²⁶。

在診斷上，CAC 的偵測相當困難，由於其形態的關係以鋇劑灌腸攝影和大腸鏡檢查往往難以發現。2016 年的一篇文獻找出了許多 UC 病人產生大腸癌併發症的風險因子，主要包含曾被診斷為原發性硬化性膽管炎 (Primary sclerosing cholangitis, PSC) (RR 8.6 [3.8-19.5])、全結腸炎 (RR 4.8 [3.9-5.9])、有一等親

內在五十歲前有大腸癌病史 (RR 9.2 [3.7-23]) 和組織學上有活動性的發炎 (OR 5.13 [3.26-11.14])²⁷。目前各個指引的建議監測方式稍有不同，一般是在診斷 UC 後的第八年應做篩檢，之後則按照風險的高低來設定篩檢的間隔時間，風險高者建議以一年為間隔，而風險中至低者則建議以三到五年為間隔。

另外，各組織對應採取標靶切片 (target biopsy) 或抽樣切片 (random biopsy) 仍未有共識，然而，一篇日本的臨床試驗發現兩者加上色素內視鏡 (chromoendoscopy) 後偵測腫瘤的能力並無顯著差異，但抽樣切片所採檢的樣品數及所耗費的時間則顯著較標靶切片多²⁸，故目前日本是以標靶切片做為標準。另外，隨著近年來影像強化內視鏡技術的發展，開始有窄頻影像系統 (Narrow Band Imaging [NBI]) 內視鏡的出現，然而因為臨床證據仍然不足，指引目前並未建議使用 NBI 內視鏡監測 CAC。日本一篇多中心的臨床試驗比較使用 NBI 內視鏡和 indigo carmine 色素內視鏡偵測腫瘤的能力及所需要的手術時間之差異。結果顯示兩者在偵測腫瘤的能力上並無差異，然而使用 NBI 內視鏡顯著降低了所需要的手術時間，而這個研究結果同樣也在比利時及加拿大的研究中看到，故未來 NBI 內視鏡可能可以取代傳統的色素內視鏡。

參考文獻

1. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(1):24-30.
2. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1628-1640.
3. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;348(7):601-608.
4. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226-1231.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(15):1383-1395.
6. Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2012;44(7):541-548.
7. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-936.
8. Weng M-T, Tung C-C, Lee Y-S, et al. Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: a referral center study. *BMC Gastroenterology*. 2017;17:28.
9. Lee HS, Park SH, Kim SH, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(4):912-918.
10. 10. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, et al. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(1):131-137; quiz e137.
11. Fukuchi T, Nakase H, Matsuura M, et al. Effect of intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(10):803-811.
12. McCurdy JD, Enders FT, Jones A, et al. Detection of Cytomegalovirus in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Where to Biopsy and How Many Biopsies? *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(12):2833-2838.
13. 13. Iida T, Ikeya K, Watanabe F, et al. Looking for Endoscopic Features of Cytomegalovirus Colitis: A Study of 187 Patients with Active Ulcerative Colitis, Positive and Negative for Cytomegalovirus. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(6):1156-1163.

14. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(11):2001-2008.
15. Ciccocioppo R. Letter: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(1):127-129.
16. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(6):443-468.
17. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(4):244-250.
18. Sato Y, Matsui T, Yano Y, et al. Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2015;30(12):1713-1719.
19. Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, et al. Time trend and risk factors for reoperation in Crohn's disease in Japan. *Hepato-gastroenterology*. 2012;59(116):1081-1086.
20. Hsu YC, Wu TC, Lo YC, Wang LS. Gastrointestinal complications and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Taiwan: A population-based study. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMSA*. 2017;80(2):56-62.
21. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(1):3-25.
22. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(7):741-749.
23. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-535.
24. Wei S-C, Shieh M-J, Chang M-C, Chang Y-T, Wang C-Y, Wong J-M. Long-term follow-up of ulcerative colitis in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2012;75(4):151-155.
25. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2015;372(15):1441-1452.
26. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(3):639-651.e628.
27. Gaidos JKJ, Bickston SJ. How to Optimize Colon Cancer Surveillance in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(5):1219-1230.
28. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1122-1130.