

# 紅斑性狼瘡的治療

曹世明 中山附設醫院內科

林智廣 中山附設醫院腎臟科主任

紅斑性狼瘡 (Systemic lupus erythematosus 簡稱 SLE) 是以年輕女性為主要對象的免疫複合疾病 (Immune complex disease)。由於診斷技術的進步，抗生素及副腎皮質類固醇 (corticosteroid) 的使用，SLE 已被視為一種反覆發作的慢性疾病。狼瘡性腎炎 (Lupus nephritis) 與尿毒症病例的增多即是最好的說明。因此，如何長期抑制疾病的活動性，減少重要器官的傷害，和降低因長期治療所伴隨的副作用，遂成為臨床醫師的重要課題。

## 一般治療原則

臨床上，按 SLE 的症狀與不同的治療目標，處理原則可分為三大類 (表一)。第一類為程度輕微疾病狀態，病人主訴疼痛與疲倦無力。通常非類固醇消炎藥 (簡稱 NSAID) 可以有效的控制病情，並不須要使用類固醇。第二類是指波及重要器官，甚至威脅生命的症狀，如腎炎、溶血性貧血、器質性中樞神經症狀 (organic CNS syndrom) 等，此時類固醇或免疫抑制劑 (immunosuppressant) 的使用就和預後有密切的關係。第三類為一般性非特異性的治療，如血壓控制，鎮靜劑使用與皮膚病變的治療等。

## 非類固醇消炎藥

發燒、關節痛、關節炎、肋膜炎和心包膜炎等通常單獨投與 NSAID，即可有效的控制。各種 NSAID 的選用按各人反應不同，並無一定規則可循。臨床醫師依照經驗，病人忍受性、副作用與價格選擇給予，例如各種 aspirin 的製劑 (腸衣錠、徐放錠) 就是最常用的 NSAID。一般而言，若無明顯的副作用，NSAID 持續以最大劑量

投予二週後，仍未見效時，可改用另一種 NSAID。

NSAID 的使用經常伴隨腸胃黏膜刺激，潰瘍惡化，暫時性 GOT、GPT 升高和腎功能惡化等副作用。其中對腎功能的影響在狼瘡性腎炎的病人顯得特別棘手。有人認為 sulindac (商品名 Clinoril) 是 NSAID 中對腎絲球過濾率影響最小的藥品，但是結果不同的報告仍時有所聞。總之，除「非乙酰化水楊酸」(non-acetylated salicylates) 對腎功能影響較小外，其他 NSAID 都會影響腎功能，使用時不可不慎。

合併低劑量類固醇或抗瘧疾藥物 (antimalarials) 的使用，為 NSAID 無效時的第二綫藥物。但是因抗瘧疾藥物對腸道刺激與視網膜毒性，國內使用並不普遍。表二列舉抗瘧疾藥物的用法與劑量。

## 類固醇與免疫抑制劑

免疫性血液病 (如貧血、血小板減少)，肺實質侵犯、狼瘡性腎炎和器質性中樞神經病變等，類固醇為第一綫藥物。類固醇的用法一般以口服 prednisolone 1mg/kg/day，分二至三次劑量給予，當疾病活動性減低時再慢慢減量，改為每天或隔天一次給予維持低劑量，以期減少副作用。不幸的是，SLE 病人一旦發生高活動性的症狀，病情急速惡化時，傳統的口服類固醇方法往往不能有效的控制病情，特別在器質性中樞神經波及造成嚴重傷害和狼瘡性腎炎導致末期腎衰竭時，更積極的治療 (如下文所述) 便是迫切且必要的。

以高劑量靜脈類固醇或免疫抑制劑作間歇性脈衝療法 (Pulse therapy) 早年就有學者嘗試，直至最近，以狼瘡性腎炎為治療對象的研究，才陸續有了令人鼓舞的結果。下面在討論這二種療法之前，先簡單說明狼瘡性腎炎的

表一

分類	臨床症狀	治療原則		
NSAID	fever	aspirin	other NSAID	antimalarials
	arthralgia	aspirin	other NSAID	antimalarials
	arthritis	aspirin	other NSAID	antimalarials
	serositis	indomethacin	steroids	
Corticosteroids (systemic)	pulmonary	steroids		
	thrombocylopecia	steroids	immunosuppressives	
	hemolytic anemia	steroids	immunosuppressives	
	nephritis	steroids	immunosuppressives	
Other agents	CNS (organic)	steroids	immunosuppressives	
	CNS (psychiatric)	major tranquilizers		
	migraine	beta-blocker		
	hypertension	diuretic	beta-blocker	others
	Raynaud's	local measures	Ca ++ channel blocker	others
	rash	topical steroids	antimalarials	
		intralesional steroids		

(取材自參考文獻 1.)

表二

DRUG		USUAL (MAXIMUM) DAILY DOSE (EQUIVALENT DOSES (mg))	OPTIMAL (SAFE) DAILY DOSE (LOW DOSE) (mg/kg/day)	RETINAL TOXIC DAILY DOSE (mg/kg/day)
GENERIC	BRAND			
Hydroxychloroquine	Plaquenil	200 bid or 400 qd or qhs	6.0-6.5	7.8
Chloroquine	Aralen	250 qd	3.5-4.0	5.1
	Avloclor			
Quinacrine (Mepacrine)	Avabrine	100 qd	2.0	

(取材自參考文獻 1.)

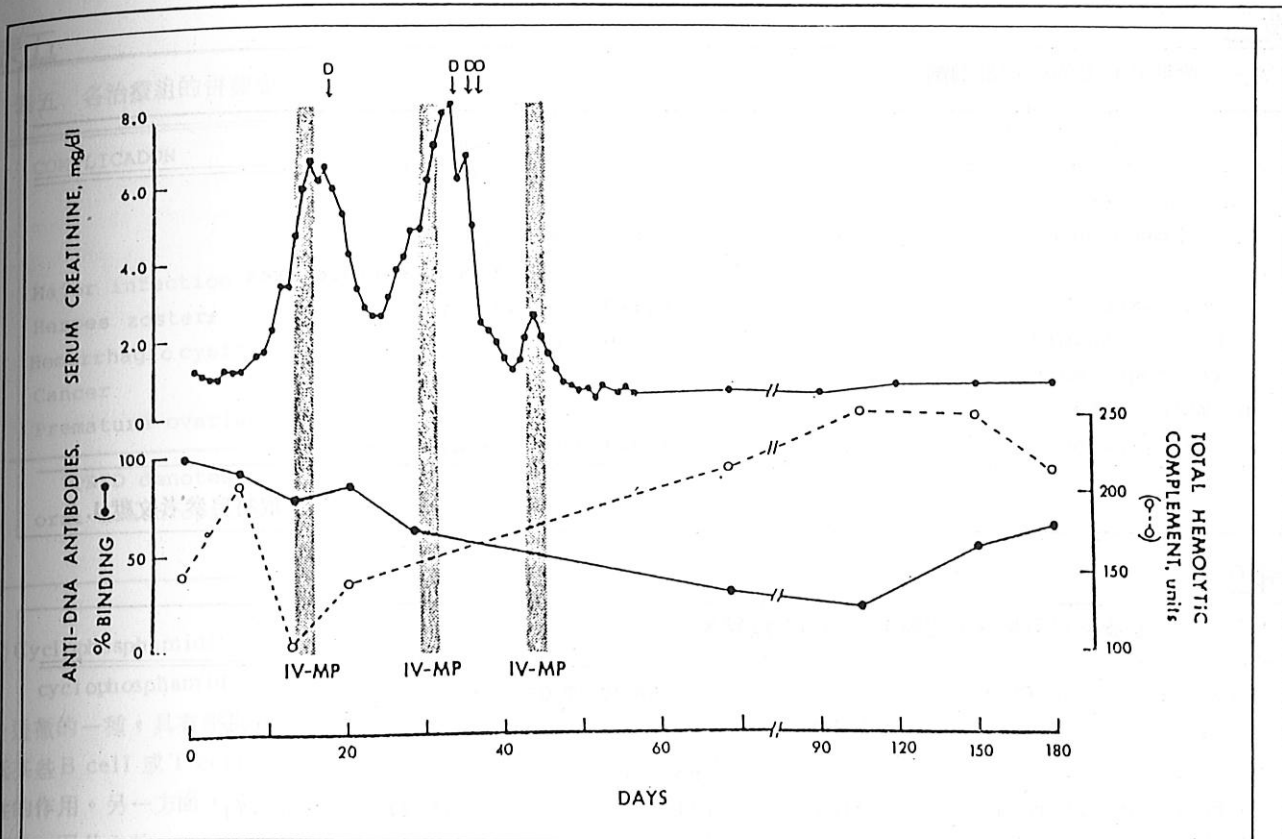
組織病理變化與類型。

WHO 於1974年按光學顯微鏡 (LM)、電子顯微鏡 (EM) 和免疫螢光 (IF) 檢查的腎臟變化，將狼瘡性腎炎分為五大類：

- class I：正常組織變化 (Normal by LM, EM, IF examination)
- class II：腎間質性變化 (Mesangial changes)
- class III：局部與分節性變化 (Focal and segmental proliferative changes)
- class IV：瀰漫性增殖性變化 (Diffuse proliferative changes)

class V：膜性變化 (membranous changes)

其中 class II 為一輕度變化，class III 現已被視為 class IV 的前期變化，class V 則是不同於 class III、IV 的另一種發展。各型之間隨疾病的進行可發生移型 (transition)，通常由輕型轉成重型。此外，尚有些病理組織變化與活動性或慢性度有關，例如腎絲球細胞增殖 (Glomerular hypercellularity)、細胞核崩解 (karyorrhexis)、細胞新月體 (Cellular crescents)、玻璃樣沈積 (Hyaline deposits)、腎絲球硬化 (Glomerular sclerosis)、腎小管萎縮 (Tubular atrophy)、間質組織纖維化 (Interstitial fibrosis) 等，都是預



圖一

D代表血液透析

圖中為一27歲女性病人在口服類固醇無效後，以IV-MPPT治療的情形。

(取材自參考文獻4)

後不良的指標。各型的病理組織變化與長期預後有極密切的關係，class II、V的五年有活率約為85%~90%，但class IV則低於50%，惟積極的治療對預後有顯著的影響。

#### (一)脈衝性靜脈注射高劑量類固醇

脈衝性靜脈注射高劑量類固醇療法 (intravenous methylprednisolone pulse therapy 簡稱 IV-MPPT) 是在1970年代為處理腎臟移植手術開始受到廣泛的使用和研究。目前，IV-MPPT不但用在各種風濕免疫疾病如類風濕關節炎、皮膚炎 (dermatomyositis) 和血管炎 (vasculitis)、也應用在許多非風濕性疾病如快速進行腎絲球腎炎 (RPGN)、Goodpasture's 症候群、多發性硬化症 (Multiple sclerosis) 和氣喘 (asthma) 等的治療。

在SLE的治療上，IV-MPPT與長期預後的關係仍未建立，但是許多短期使用的報告都有很好的結果。這些研究顯示，SLE的病人特別是class III、IV的狼瘡性腎炎急速腎功能惡化時，例如最近蛋白尿增加，腎絲球過濾率急劇減少、IV-MPPT比傳統口服類固醇更能有效改善腎功能。此外，許多學者也證實，IV-MPPT可能降低Anti ds-DNA的效價與提高C<sub>3</sub>的血中濃度，保障腎絲

球過濾率惡化。如圖一所示，IV-MPPT成功的挽救了這位病人演變成末期腎衰竭的命運。

至於IV-MPPT的詳細免疫病理機轉仍不清楚，但似乎只有在這種相當高的類固醇血中濃度下，抑制白血球凝集、抗發炎反應與抑制細胞免疫毒性、抗體製造等作用才有充分發揮的餘地。

IV-MPPT使用劑量為methylprednisolone 15~30 mg/kg/day或成人劑量1~2 gm/day 靜脈點滴注射，連續三天或隔天給予三次為一療程。如此脈衝性間歇 (Pulse) 使用可顯著降低長期口服類固醇的副作用如滿月臉 (moon face)、高血壓、電解質不平衡與血糖代謝異常等。

雖然，由腎臟移植的經驗告訴我們，這種劑量的IV-MPPT並沒有增加感染的機會，但對心臟衰竭與肺積水病人往往會加重病情；猝死、心律不整、過敏反應與一過性關節炎，都時有所聞，使用時仍不可不慎。

#### (二)免疫抑制劑

早在口服類固醇尚未使用前，就有人使用免疫抑制劑治療SLE病人，目前常用的製劑如表三所列，分別說明如下：

表三

表三 治療 SLE 的免疫抑制劑

DRUG	ROUTE	DOSAGE
Alkylating agents		
Cyclophosphamide	PO	1.0-2.0 mg/kg/day
	IV	0.3-1.0 gm/m <sup>2</sup> body surface area
Chlorambucil	PO	0.1-0.2 mg/kg/day
Mechlorethamine (Nitrogen mustard)	IV	0.3-0.4 mg/kg
Antimetabolite		
Azathioprine	PO	1.0-3.0 mg/kg/day

(取材自參考文獻 1.)

表四

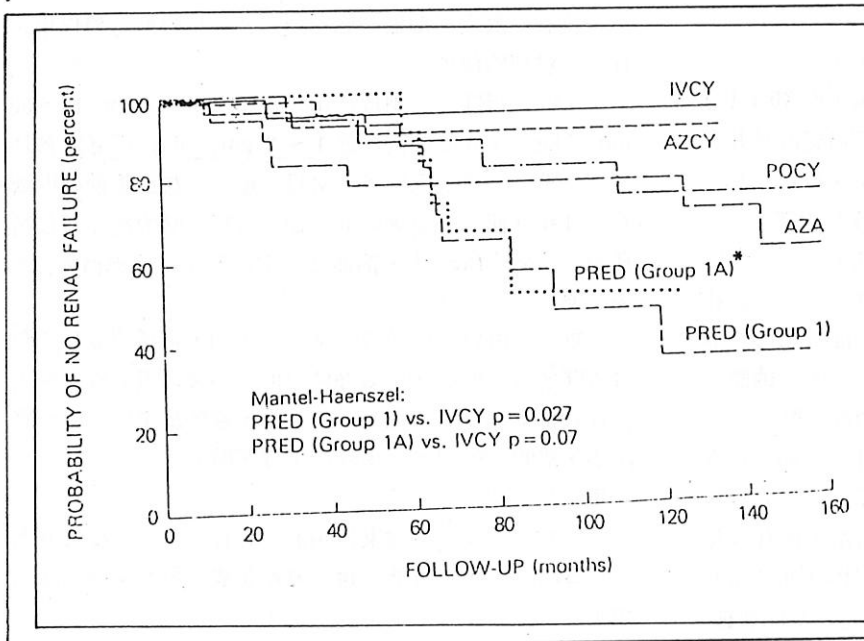
表四 107 位狼瘡性腎炎病人組織學分類與治療結果

BIOPSY-SPECIMEN CLASS	TREATMENT GROUP*				
	PRED	AZA	POCY	AZCY	IVCY
	no. of patients				
Diffuse proliferative	15(6)	9(3)	11(2)	15(2)	10(1)
Membranoproliferative	5(2)	2(1)	1	0	3
Focal proliferative	2	2	0	1	2
Membranous	5(2)	1(1)	1	4	5
Mesangial	1	3	2(1)	1	0
No biopsy	0	2(1)	3(1)	1	0
Total	28(10)	19(6)	18(4)	22(2)	20(1)

\*PRED denotes prednisone, AZA azathioprine, POCY oral cyclophosphamide, AZCY combined oral azathioprine and cyclophosphamide, and IVCY intravenous cyclophosphamide.

括號內數目代表已進行為末期腎衰竭的病人數目

(取材自參考文獻 3.)



圖二

圖中各治療組同表四

\*Group 1 A 指 1973 以後才加入的 19 位病人

(取材自參考文獻 3.)

表五

表五 各治療組的併發症

COMPLICADON	TREATMENT GROUP*				
	PRED	AZA	POCY	AZCY	IVCY
	% of the patients at risk				
Major infection	25	11	17	14	10
Herpes zoster†	7	11	33	32	25
Hemorrhagic cystitis	0	0	17	14	0
Cancer	0	11	17	0	0
Premature ovarian failure	8	18	71	53	45

\*PRED denotes prednisone. AZA azathioprine. POCY oral cyclophosphamide, AZCY combined oral azathioprine and cyclophosphamide, and IVCY intravenous cyclophosphamide.

(取材自參考文獻 3.)

### ① Cyclophosphamide

cyclophosphamide 為免疫抑制劑中使用最廣，研究最透徹的一種，具有壓抑 DNA 複製的作用，選擇性的降低某些 B cell 或 T cell 的活動性達到抑制免疫系統活動性的作用。另一方面，其代謝產物對骨髓與泌尿上皮甚具毒性，因此之故，cyclophosphamide 的使用仍有許多爭議。

自從1969年起，Dr. Klippel 與其同僚在美國 NIH (National Institutes of Health) 的支持下，進行一項長達十六年的大規模研究，對於包括 cyclophosphamide 的免疫抑制劑在狼瘡性腎炎的治療與長期預後作一評估。107 位病人中有 101 位經病理切片證實的狼瘡性腎炎病人，隨機分成五組、分別每天①單獨口服高劑量 prednisolone (pred) ②口服 azathioprine (AZA) ③口服 cyclophosphamide (POCY) ④口服 azathioprine 與 cyclophosphamide (AZCY) ⑤每三個月靜脈注射 cyclophosphamide (IVCY)。其中②~⑤組病人都合併使用低劑量類固醇治療非腎性症狀。研究初期，結果雖然支持免疫抑制劑可降低病人進行為末期腎衰竭的可能，卻無統計學上意義。直至最近，IVCY 一組與單獨口服 prednisolone 的病人，進行為腎衰竭的可能有了統計學上意義的不同。表四與圖二就是 NIH 的研究結果。

根據這項研究結論，cyclophosphamide 特別是以靜脈間歇性脈衝療法，似乎可降低腎組織疤痕形成持續進行的可能。對於輕到中度的 class III~IV 的病人更可有效的降低末期腎衰竭的可能，但是對較嚴重且合併厲害發炎反應時，療效就有限了。

關於免疫抑制的毒性，NIH 的研究也有詳細的評估 (參考表五)。併發感染的機會與白血球的數目有密切關係；而卵巢衰竭 (ovary failure) 則與年齡有關，不論在口服或注射 cyclophosphamide，二十歲以下開始使用的

病人只有 13% 發生卵巢衰竭，而三十歲以上則高達 100%。

Cyclophosphamide 的代謝產物 acrolein 對泌尿道的過渡型上皮 (Transitional cell) 具有強大毒性，可能會造成高比例的出血性膀胱炎與過渡型上皮細胞癌。這種過渡型上皮細胞癌與皮膚癌，血液惡性癌是使用 cyclophosphamide 最常見的惡性癌，幸運的是，IVCY 一組至今尚無致癌病例報告，推測原因，可能與間歇脈衝性投予和大量水分給予有關。因此之故，目前 NIH 已放棄其他三種免疫抑制劑療法，而致力於每一個月一次 IVCY 的治療法；並且與每月一次 IV-MP 療法作比較，其結果如何，讓我們拭目以待吧！

### ② 其他免疫抑制劑

Nitrogen mustard 為最早被使用的藥物，Dillard 等人報告，可明顯改善輕微腎病變的狼瘡性腎炎的存活率。Methotrexate 用於風濕性關節炎與其他膠質病變已行之多年，目前有人成功的使用在對類固醇無效的狼瘡性腎炎的治療。

## 血漿分離術(plasmapheresis)

理論上，利用血漿交換除去病人血中的致病抗體，應可有效治療 SLE。事實上，除了技術上的困難外，B cell 的增生與反彈性抗體製造，對長期預後幫助有限。目前，大多數學者都支持，在 SLE 病人併發有生命危險的症狀如狼瘡性肺炎，反覆性血栓症和 IV-MP 與 IVCY 均無法控制的器官傷害等情況下，血漿交換術仍不失為可行的緊急治療法。

## 結論

許多 SLE 的病人只投以 NSAID 就可有效的控制病情，完全或在一段相當長期間不須服用類固醇，另一方面

，一旦活動性增強，波及重要器官甚至威脅生命時，不但是傳統的口服類固醇療法，更積極的可用靜脈注射methylprednisolone 或 cyclophosphamide療法，以挽救器官的傷害，改善長期預後，更可避免不快的類固醇副作用。

展望未來，諸如Total lymphoid irradiation，Monoclonal antibodies等療法的研究正方興未艾，然而，只有揭開SLE 免疫致病機轉的更上一層樓的研究，才是有效治療SLE 的最佳保證。

### 參考文獻

1. Robert P. : Treatment of SLE. Rheum Dis Clin Worth Am. 14:203 1988
2. Klippel JH : Studies of immunosuppressive

- drug in the treatment of lupus nephritis. Rheum Dis Clin North Am. 13:47 1987
3. Austui HA III : Therapy of lupus nephritis : controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 314:614 1986
4. Robert P. Kimberly : High-dose intravenous methylprednisolone pulse Therapy in systemic lupus erythematosus. Am J Med 70:817 1981
5. Balow JE. : Lupus nephritis. Ann Intern Med 106:79 1987
6. 許輝吉：腎小球腎炎之病理與免疫病理之探討。當代醫學第八卷第一期 58 1981