

# 類風濕關節炎

病理

診斷

治療

吳善巍醫生  
風濕科專科醫生



# 關節炎

- 免疫關節炎

- 類風濕

- 銀屑關節炎

- 中軸型，周邊型脊柱關節炎

- 風濕性多肌痛症

- 結晶體關節炎

- 痛風

- 假痛風

- 退化勞損性

- 退化關節炎

- 系統性免疫病

- 狼瘡

- 皮肌炎多肌炎

- 乾燥症

- 硬皮症

- 白賽病

- 成人史底爾氏症

- 復發性多軟骨炎

- IgG4相關性疾病

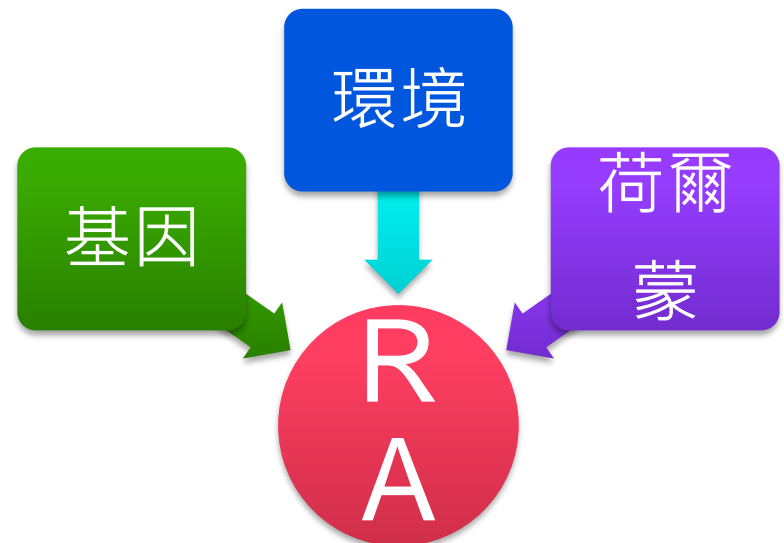
病理

# 類風濕關節炎的成因

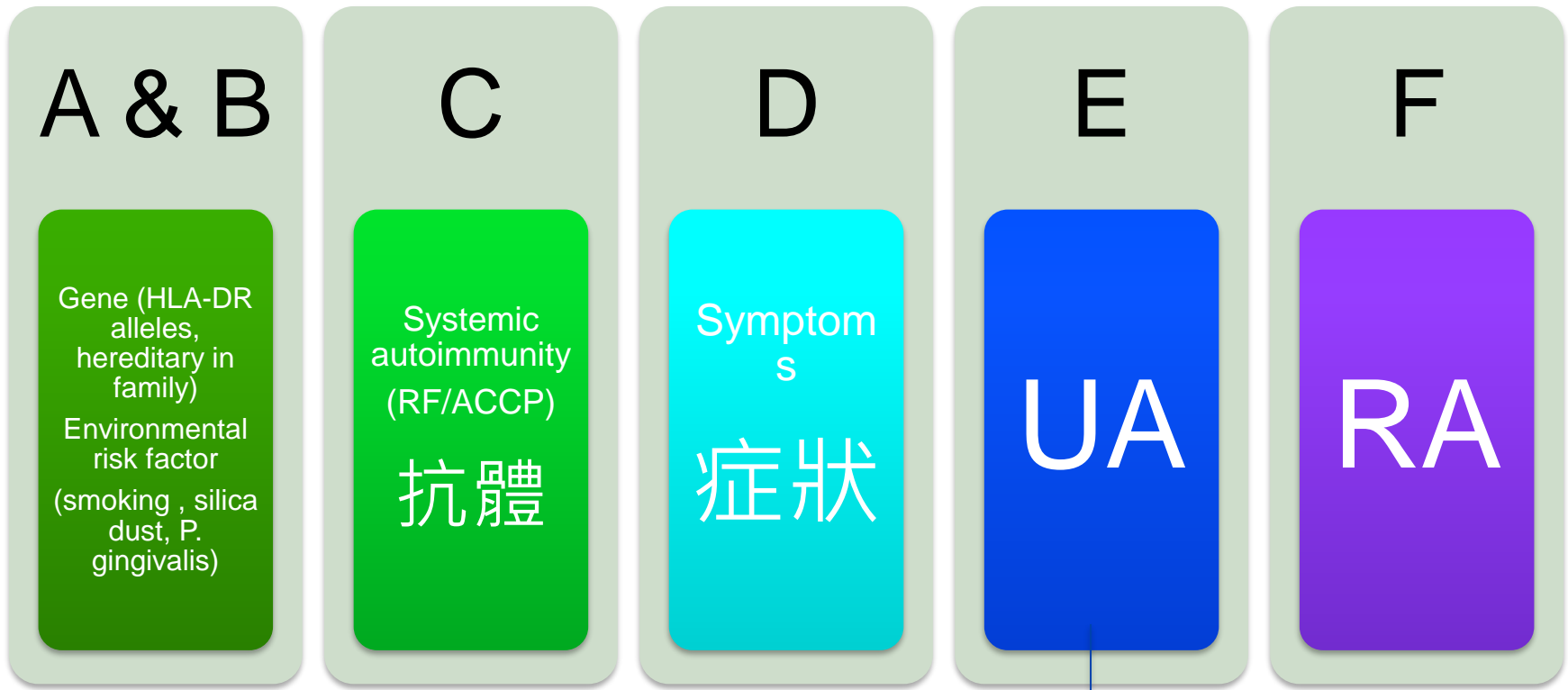
## 💧 Rheumatoid Arthritis

簡稱 **RA**

- 💧 一種自體免疫疾病
- 💧 患者的免疫系統錯誤地攻擊身體細胞，以致出現各種症狀
- 💧 目前成因尚未明確，可能與基因、環境因素和荷爾蒙有關



# Phase of RA development



Trials ( 研究 ) : SAVE, PROMPT, STIVEA, IMPROVED, EMPIRE

EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71(5): 638-41

# 類風濕關節炎的風險因素

---

- ◆ 香港患有RA的人口為0.35%
- ◆ 女性 (發生率為男性的2-3倍)
- ◆ 發病年齡介乎**40-60**歲
- ◆ 家族RA病歷
- ◆ 吸煙 (戒煙有助減低風險)



診斷

# 類風濕性關節炎

- 主要影響四肢的小關節(如手腕、手、腳、足踝關節)
- 症狀通常會對稱出現

## 大關節



## 小關節





# 免疫系統性關節炎

慢性

紅、腫、熱、痛

# 類風濕關節炎的症狀

## 1. 主要

- 💧 關節疼痛
- 💧 關節腫脹
- 💧 僵硬（特別在早上及久坐後）

## 3. 嚴重或…

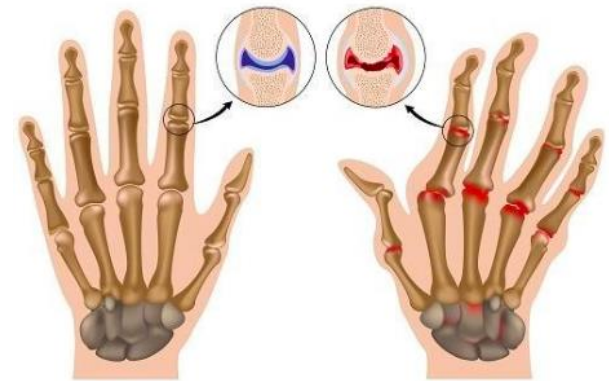
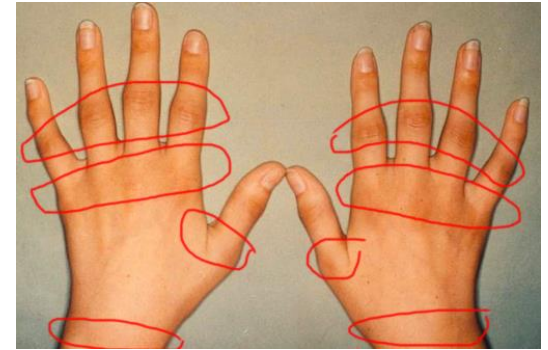
- 💧 體重下降
- 💧 貧血
- 💧 抑鬱

## 2. 附帶：

- 💧 疲倦, 虛弱
- 💧 流感症狀（包括輕微發燒）
- 💧 肌肉疼痛
- 💧 食慾下降
- 💧 眼淚及口水分泌減少（乾燥綜合症）

# 病情如繼續進展

- ◆ 發炎的滑膜更會侵蝕關節周邊的骨骼，導致永久變形及傷殘
- ◆ 活動能力嚴重受影響：
  - ◆ 未能完成一些簡單的日常工作
  - ◆ 需要更多的力氣完成



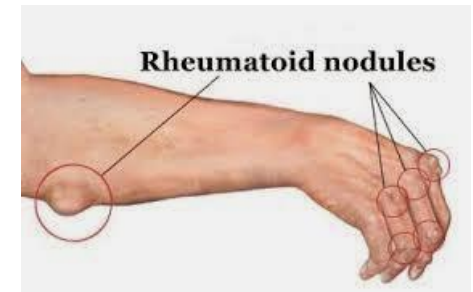


劉俠



# 類風濕的併發症

- 皮膚下出現類風濕結節和腫塊
- 肺部纖維化
- 血管炎
- 冠心病，淋巴癌，感染，骨質疏鬆機會增加



# 類風濕關節炎的診斷

## 1. 問診及身體檢查

### 2. 血液測試

- ◆ 紅血球沈降速率 (ESR)

- ◆ 類風濕因子 (RF)

- ◆ 丙反應蛋白 (CRP)

- ◆ 抗環瓜氨酸抗體 (anti-CCP)

白血球分泌  
的自體抗體

### 3. 超聲波, 磁力共振檢查, X光

- ◆ 觀察疾病進展

- ◆ 監察關節受損程度

- ◆ 關節液化驗

- ◆ 如需要排除痛風或假痛風, 感染

# 類風濕關節炎的診斷標準

- 💧 **2010年美國類風濕病學會／歐洲抗風濕病聯盟的診斷標準**
- 💧 **診斷結果：評分6分或以上便屬患上RA**

## A. 關節受影響數量

- 1個大關節 ( 0 )
- 2-10個大關節 ( 1 )
- 1-3個小關節 ( 2 )
- 4-10個小關節 ( 3 )
- >10個關節 ( 5 )

## B. 血清檢測

- RF及ACPA陰性 ( 0 )
- RF及ACPA弱陽性 ( 2 )
- RF及ACPA強陽性 ( 3 )

## C. 急性期反應物

- CRP及ESR ( 0 )
- CRP及ESR異常 ( 1 )


## D. 症狀持續時間

- <6星期 ( 0 )
- >=6星期 ( 1 )

RF = 類風濕因子；ACPA = 抗瓜氨酸化蛋白抗體；CRP = 丙反應蛋白；ESR = 紅血球沉降速率

# 診斷困難

- 有兩成 “血清反應陰性 類風濕性關節炎”

A. 關節受影響數量	B. 血清檢測	C. 急性期反應物	D. 症狀持續時間
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1個大關節 ( 0 )</li><li>• 2-10個大關節 ( 1 )</li><li>• 1-3個小關節 ( 2 )</li><li>• 4-10個小關節 ( 3 )</li></ul>	 <ul style="list-style-type: none"><li>• RF及ACPA陰性 ( 0 )</li><li>• RF及ACPA弱陽性 ( 1 )</li><li>• RF及ACPA強陽性 ( 3 )</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• CRP及ESR ( 0 )</li><li>• CRP及ESR異常 ( 1 )</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;6星期 ( 0 )</li><li>• &gt;=6星期 ( 1 )</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;10個關節 ( 5 )</li></ul>			



17都市驚喜

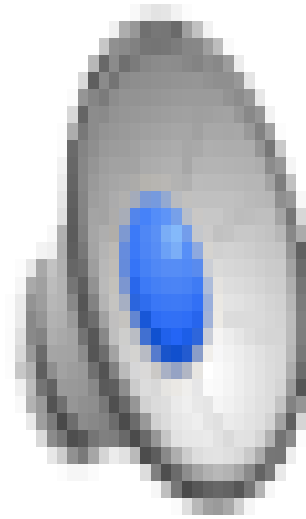
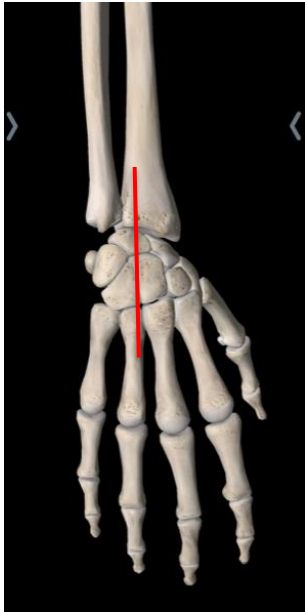


2019/10/17 (週四) 12:50上午

## 類風濕關節炎偵測機 超聲波準確找出痛源

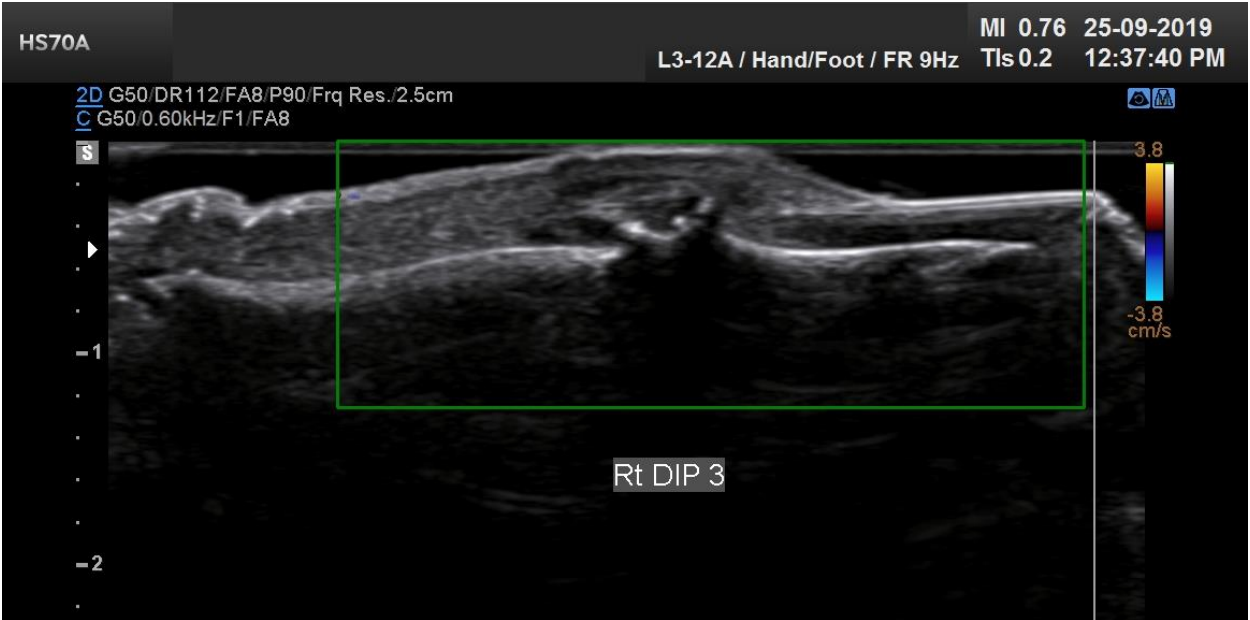
當出現關節痛，很多人都以為是年老退化的現象，但其實這可能是類風濕關節炎的警號！風濕科專科吳善巍醫生指出：「當關節紅腫、僵硬及疼痛，痛症一般維持6星期或以上，就有機會是類風濕關節炎。」

# 類風濕關節炎-超聲波



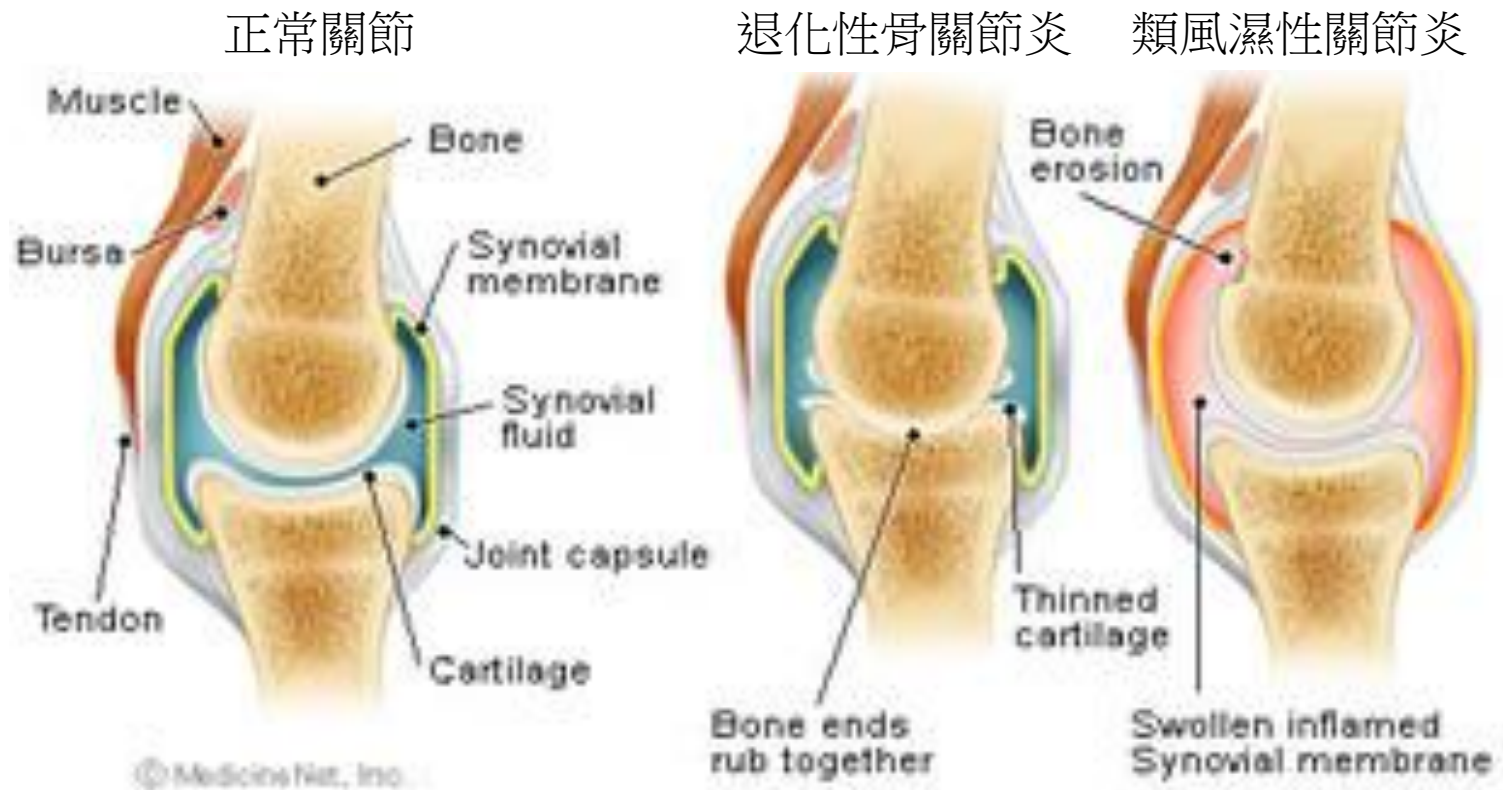
係唔係類風濕？







# 類風濕性關節炎與退化性骨關節炎的不同



## Normal and Arthritic Joints

# 類風濕性關節炎與退化性骨關節炎的不同

---

## 類風濕性關節炎

- 系統性疾病
- 明顯晨僵
- 活動後痛楚減少
- 多數患者RF或ACCP呈陽性反應

## 退化性骨關節炎

- 退化性疾病
- 輕微晨僵
- 活動後痛楚加劇
- 多數患者RF或ACCP呈陰性反應

治療

# 類風濕關節炎的治療方法

## 💧 藥物治療

- 💧 有助控制症狀和延緩病情

## 💧 職業治療

- 💧 透過不同的方法來輔助進行日常活動

## 💧 物理治療

- 💧 透過運動或其他方法來加強肌肉、骨骼和關節的訓練，幫助維持活動能力

## 💧 手術

- 💧 修補或更換受損的關節

及早診斷及接受適當的治療，能有助控制病情及預防因關節變形而造成的殘障





# 治療目標

- 臨床緩解是非常重要的治療目標
- 評估方法：**28處關節疾病活躍指數（DAS 28）**

DAS28指數	意義
<2.6	臨床緩解
2.6-3.1	病情低度活躍
3.2-5.1	病情中度活躍
>5.1	病情高度活躍

# 臨床緩解（clinical remission）重要性

在心理和生理方面，患者都能得到莫大益處：

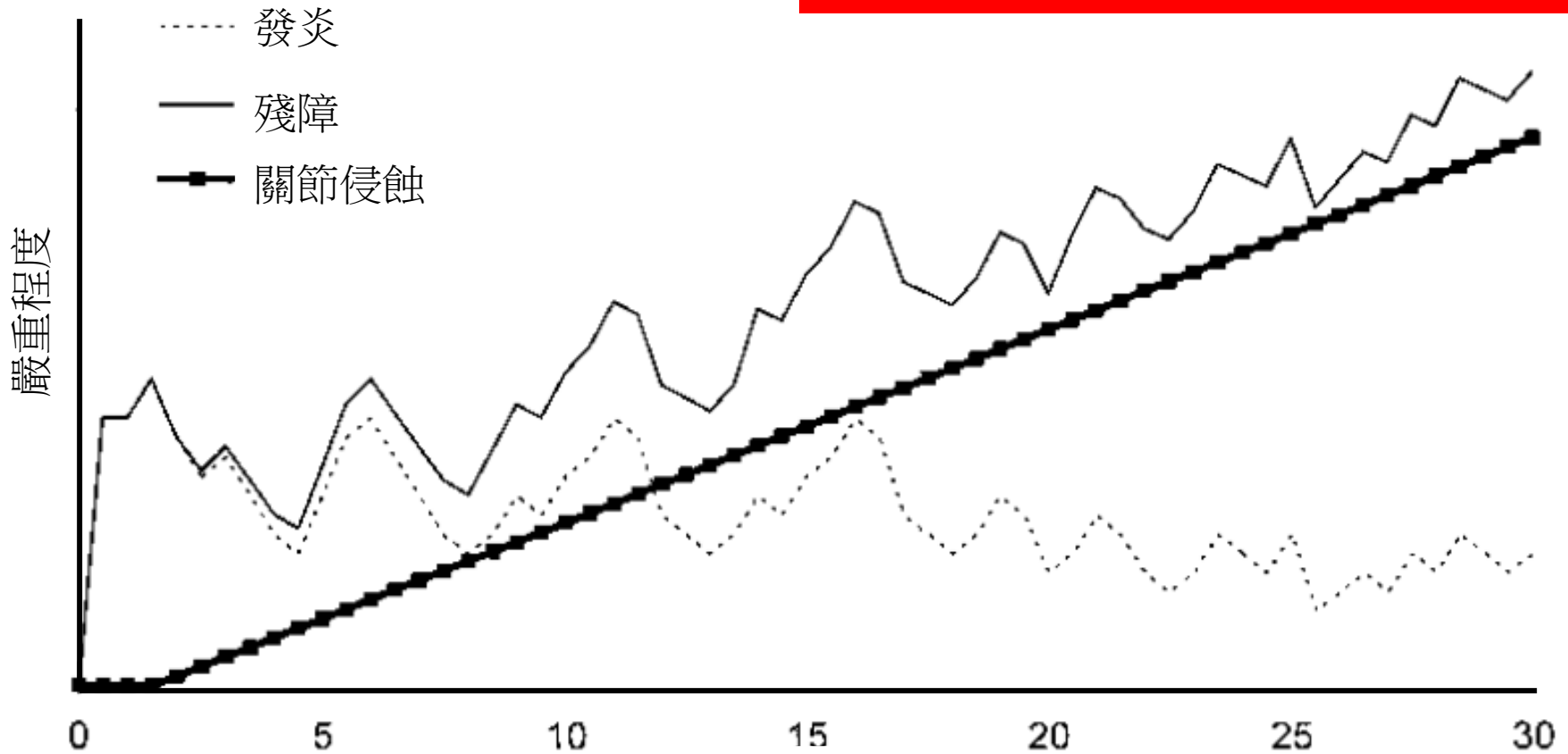
- ◆ 令患者重拾活動能力
- ◆ 回復正常的生活
- ◆ 提升生活質素
- ◆ 改善整體健康

因此，患者應定期監察自己的疾病活躍程度。

如治療3個月以上仍未能達至臨床緩解，應與主診醫生商討是否需要轉用更合適的藥物組合。

# 及早治療的重要性

研究顯示，  
在發病的首兩年，  
超過80%的患者的關節已出現  
嚴重的、無法逆轉的侵蝕



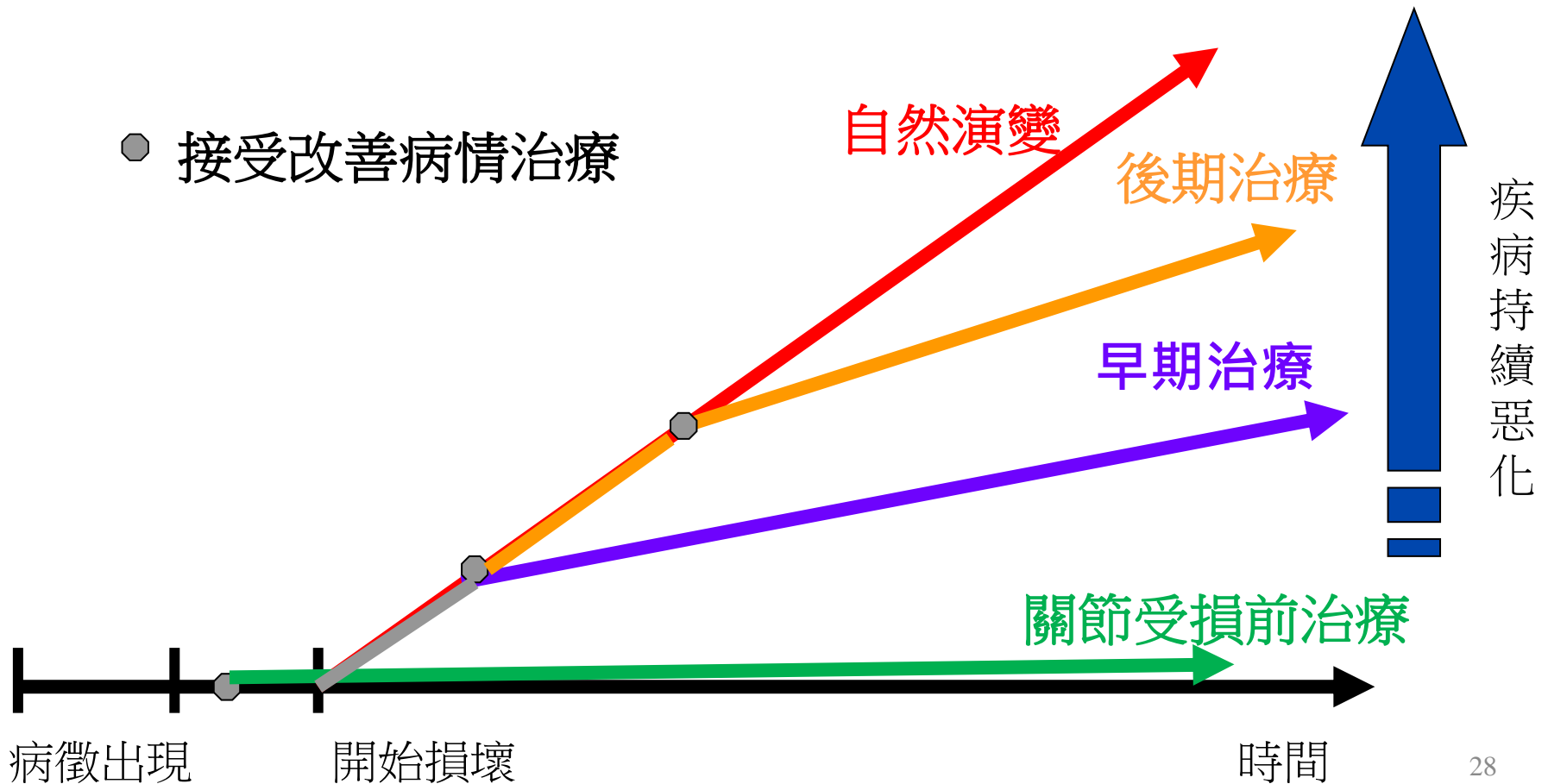
Combe B, Landewe R, Lukas C, et al . EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007;66:34-45

Kirwan JR. Links between radiological change, disability, and pathology in rheumatoid arthritis. J Rheumatol (2001) 28:881-6.

# 及早治療的重要性

- 越早接受改善病性治療，越可避免無法逆轉之關節受損

- 接受改善病情治療

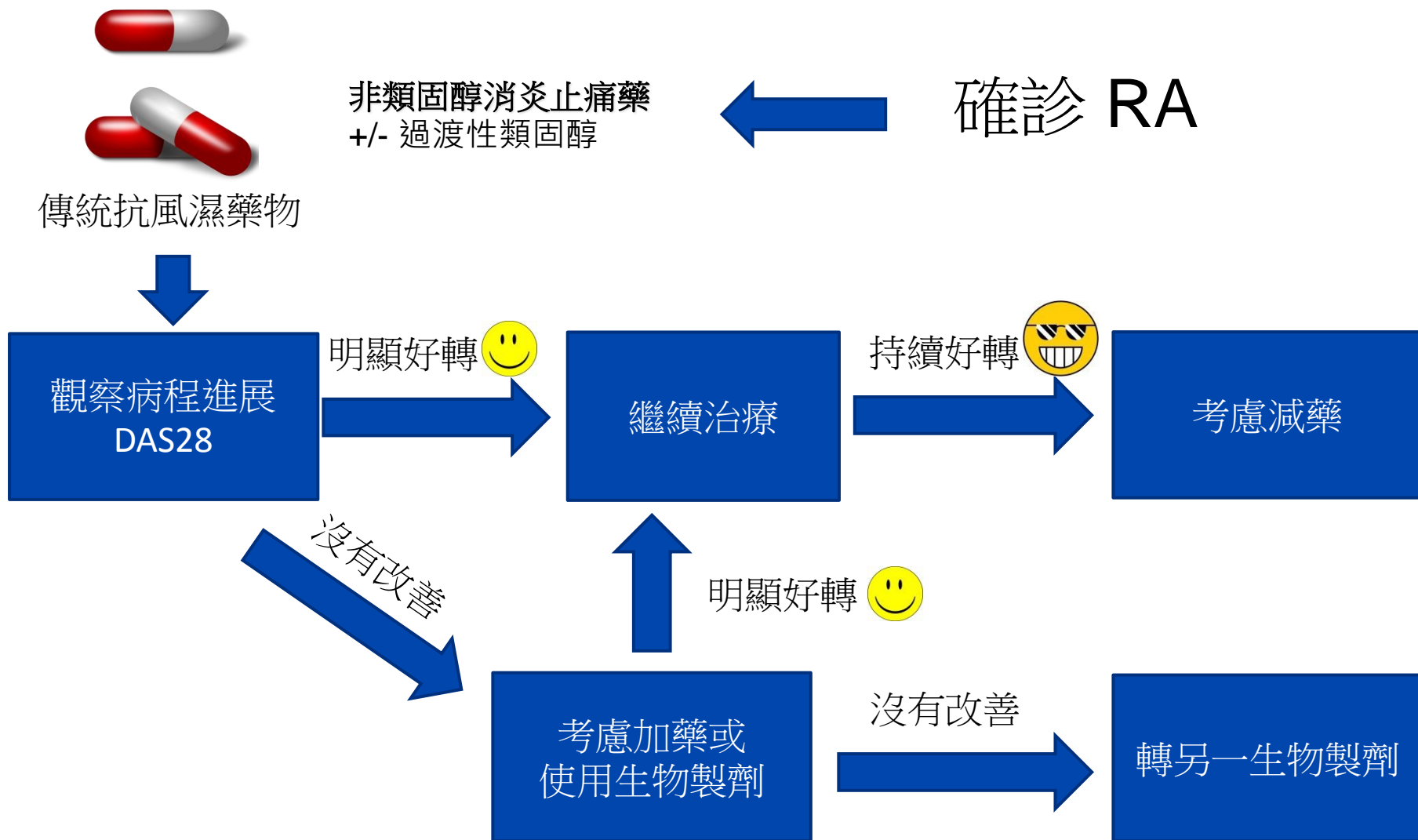


# 選擇治療的考慮因素

---

- 病情嚴重性
  - DAS28
- 藥物安全性
  - 副作用
- 使用方法
- 成本
- 曾接受的治療

# 現時的治療策略



# 類風濕關節炎的藥物治療

---

- 非類固醇消炎止痛藥
- 類固醇
- 改善病情抗風濕藥
- 生物製劑

# 藥物治療

---

## ◆ 非類固醇消炎止痛藥

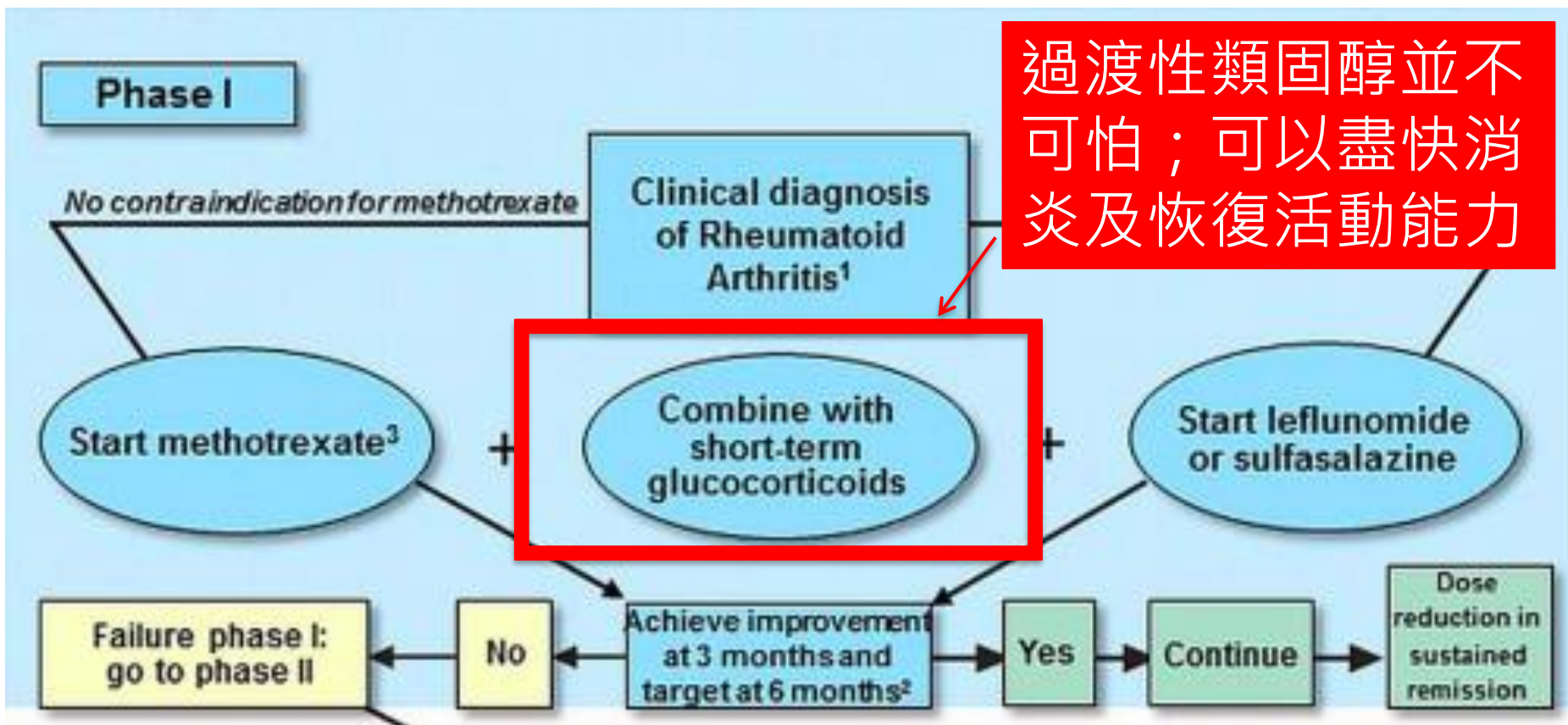
- ◆ 傳統：布洛芬（ibuprofen）、奈普生（naproxen）等
- ◆ 新型（COX-2 抑制劑<sup>2</sup>）：痛博士,安痛易
- ◆ 藥效：消炎、減痛
- ◆ 潛在副作用：胃潰瘍、胃出血及心臟問題等

## ◆ 類固醇

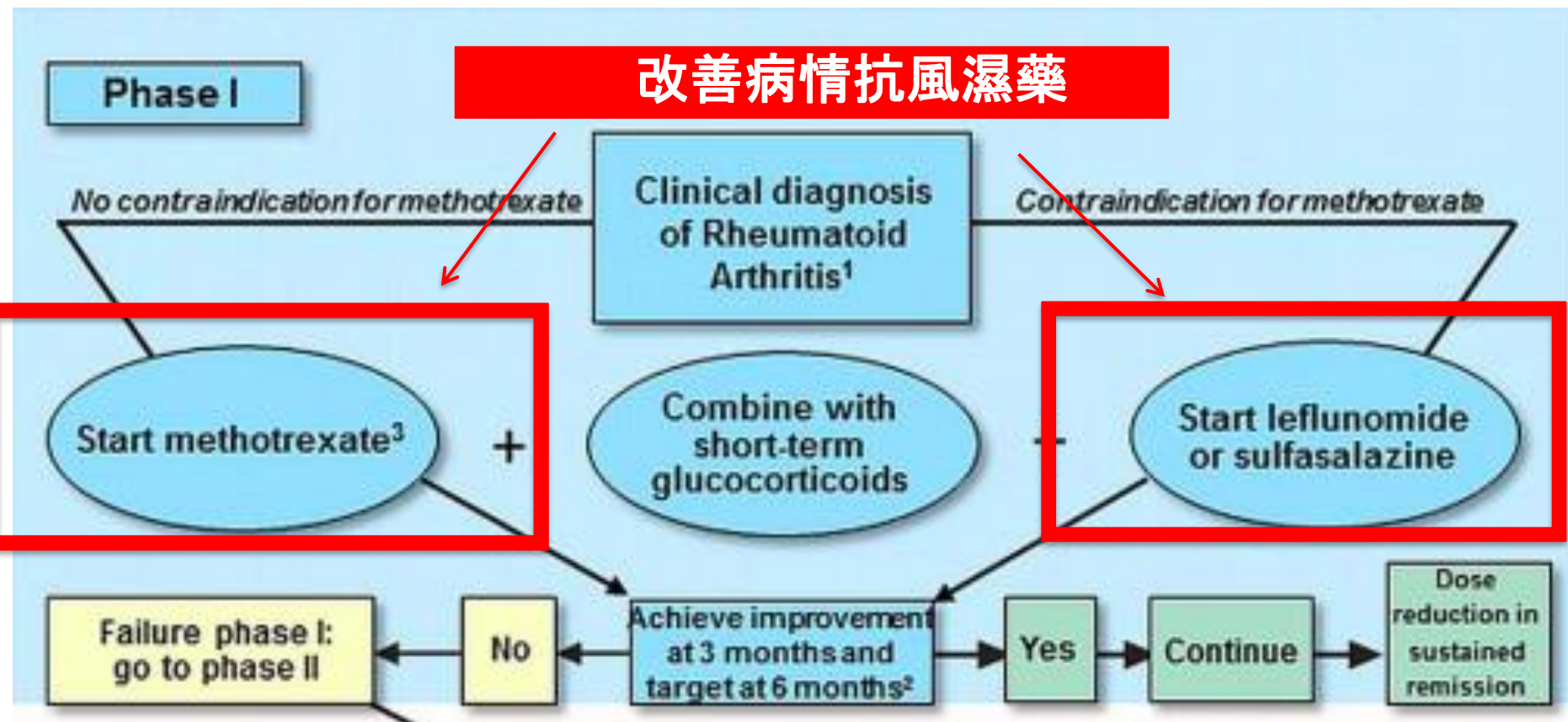
- ◆ 藥效：消炎、減痛
- ◆ 潛在副作用：長期使用可導致骨質疏鬆症和糖尿病
- ◆ 常用藥物：潑尼松（prednisone）、甲基潑尼松龍（methylprednisolone）



# EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update



# EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update



# 藥物治療 - 改善病情抗風濕藥

## ◆ 改善病情抗風濕藥

- ◆ 藥效：減慢關節受損、紓緩病情；可單獨或合併使用
- ◆ 潛在副作用：腸胃不適，影響血球，肝臟受損，罕有嚴重肺感染等
- ◆ 常用藥物：
  - ◆ 甲氨喋呤 (Methotrexate or MTX)
  - ◆ 柳氮磺吡啶 (Sulfasalazine)
  - ◆ 來氟米特 (Leflunomide)
  - ◆ 羥氯喹/抗瘧疾藥 (Hydroxychloroquine)

藥物名稱	Methotrexate 甲氨蝶呤			Leflunomide 來氟米特
藥版				
用藥方法	飽肚服藥，P 勿d 碎壓碎。 需隔 24 小時後服用葉酸。 避免飲酒。		勿d 碎壓碎	無需跟餐服用，P 勿d 碎壓碎。 避免飲酒。
用藥頻率	每星期食：次； 每次二至八粒；隔 24 小時後 服葉酸		次)	每日食：次； 每日：至M 粒
起效預計須時	4-12 星期或以上6 需要耐心服用)		二 6 需要耐心服用)	4-( 星期或以上6 需要耐心服用)
有可能的不良反應	口瘡，噁心4 食欲不振4 腹部不適4 腹瀉4 頭痛4 暈眩，乏力，白細胞減少，肝酵素水平增加4 脫髮4 出疹4 肺部反應(持續e 嗽或出現氣促。  因為有機會影響血球數量，D 有機會影響肝功能，如有喉嚨痛，發燒，無故瘀青，或異常疲倦，腹痛，眼白皮膚變黃；請立即通知醫護。	上) 罕有不良反應： 肌肉無力或血糖水平下降。	不適4 腹瀉4 頭痛 ，白細胞減少， 增加。 橙黃色，G 沒有	腹瀉4 腹痛4 噁心4 頭痛4 暈眩4 食欲不振4 血壓上升4 體重下降和 乏力，白細胞減少，肝酵素水平增加4 脫髮4 出疹4 皮膚A 燥4 痕癢。
服用時的定期檢查	服用前照肺驗血 服用後驗血球，肝腎功能	服用五年以上需要年檢眼底	服用前驗血 (包括，(PD d12 服用後驗血球，肝腎功能	服用前照肺驗血 服用後驗血壓，血球，肝功能
適合懷孕時使用	✗ 需要採取有效避孕方法，如計劃生育，請請與醫生f 討轉藥。	✓	✓	✗ 需要採取有效避孕方法，如計劃生育，請請與醫生f 討轉藥。

\*\* 改善病情的抗風濕藥物 (D-\* /Ds 並不是止痛藥，雖時起效控R 病情。止痛需要同時服用消炎止痛藥。

\* 如果出現懷疑水豆或帶狀皰疹(俗稱生蛇)，請立即通知醫護。



# 長服甲胺碟鈴有甚麼影響？

輕微：口瘡，噁心、  
 食欲不振、腹部不適、  
 乏力 血球肝功能



加葉酸  
 次數



定期驗血

感染機會



個人清潔，疫苗

**Table 4.** HRs for lymphoma in the patients with incident RA 1997–2012 versus all other RA patients, with respect to inflammatory activity and therapy\*

	Lymphomas, no. (%) (n = 55)	RA patients, no. (%) (n = 11,638)	HR (95% CI)†	HR (95% CI)‡
<b>Inflammatory activity during the first year after RA diagnosis§</b>				
DAS28 ≥3.2	8 (14)	1,271 (11)	1.2 (0.5–2.6)	–
DAS28 <3.2	7 (13)	1,481 (13)	0.9 (0.4–2.0)	–
Other DAS28¶	40 (73)	8,886 (76)	1 (reference)	–
<b>Therapy</b>				
Methotrexate during the first year after RA diagnosis (yes versus no)	40 (72)	8,739 (75)	0.9 (0.8–1.0)	0.9 (0.9–1.0)
Oral corticosteroids during the first year after RA diagnosis (yes versus no)	22 (40)	7,339 (63)	0.5 (0.3–0.9)	0.5 (0.3–0.9)
TNFi during follow-up (yes versus no)#	12 (19)	3,072 (24)	0.9 (0.4–1.9)	1.2 (0.6–2.4)

12656 patients, Swedish RA cohort

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 69, No. 4, April 2017, pp 700–708

# Phase II

*Prognostically unfavourable factors present*

*such as RF/ACPA, esp. at high levels; high disease activity; early joint damage; failure of  $\geq 2$  csDMARDs*

# Phase II

*Prognostically unfavourable factors present*

*such as RF/ACPA, esp. at high levels; activity; early joint damage; failure of  $\geq 2$*

Add a bDMARD<sup>4</sup>  
(current practice)  
or  
a Jak-inhibitor<sup>5</sup>

Failure phase II:  
go to phase III

Dose reduction /  
interval increase in  
sustained remission<sup>7</sup>

- 風濕因子陽性
- 多關節，高發炎指數
- 傳統風濕藥（e.g. MTX）無效
- 早期關節侵蝕，

# 藥物治療 - 生物製劑

## ◆ 生物製劑

- ◆ 藥效：抑制關節損害的惡化程度、改善病情
- ◆ 潛在副作用：注射部分不適、增加感染的風險等
- ◆ 常用藥物：
  - ◆ 甲型腫瘤壞死因子抑制劑 (TNF)、
  - ◆ JAK激酶抑制劑(非生物製劑)
  - ◆ 第六型白細胞介素受體抑制劑 (IL6)
  - ◆ T細胞抑制劑
  - ◆ 抗CD20 (B細胞) 單克隆抗體
- ◆ 使用前準備：照肺部x-ray，潛伏肺癆皮膚或血液測試，乙型肝炎測試，心電圖。

# 生物製劑 (1)- 甲型腫瘤壞死因子抑制劑(TNF)

藥物名稱	Etanercept 依那西普□	Adalimumab 阿達木單抗□	Golimumab 戈利木單抗	Certolizumab 賽妥珠單抗	Infliximab 因福利美
商品名	Enbrel® 恩利®	Humira® 復邁®	Simponi® 欣普尼®	Cimzia® 欣膝亞®	Remicade® 類克®
藥廠	Pfizer 輝瑞 	AbbVie 艾伯維 	Janssen 揚森□ 	UCB 	Janssen 揚森□ 
藥版					
作用機制	抗腫瘤壞死因子				
用藥方法	皮下注射	皮下注射 ^^	皮下注射 ^^	皮下注射	靜脈滴注 (不少於兩小時)
用藥頻率	每周一次	每兩週一次	每月一次	開始時第一, 三, 五週一次 然後每二至四周一次	開始時第一, 三, 七週一次 然後每八週一次
有可能的不良反應	注射部位反應, 上呼吸道感染, 皮膚瘙癢和發熱	注射部位反應, 感染, 皮疹, 頭痛	上呼吸道感染, 鼻咽炎	上呼吸道感染, 皮疹和尿道感染	輸液反應, 感染, 頭痛, 腹痛
適合懷孕時使用	✓□(至妊娠的第二期尾)			✓(妊娠全期)	
安全鎖	✓□(第二下 Click 三秒後才放手)□	標記線到底, 八秒後才放手	✓□(第二下 Click 五秒後才放手)	□	

- 存放在 2-8 攝氏溫度的溫度 (雪櫃下層), 取出并擺放在室溫 15-30 分鐘後才注射
- 建議寫注射紀錄: 時間, 體溫及注射位置。如果有發燒咳嗽濃痰肚瀉, 應暫停注射, 尋求醫生建議。
- 如有注射部位反應, 可考慮熱敷, 觀察紅疹範圍大小, 拍照做記錄, 大部份需時就能自然褪去; 嚴重如全身紅疹, 呼吸困難心跳加速, 請到附近醫生或急症室求診。



# 生物製劑 (2)- JAK抑制劑(JAK-i)

藥物名稱	Tofacitinib 托法替尼□	Baricitinib 巴瑞克替尼□
商品名	Xeljanz®	Olumiant®
藥廠	 □	 □
藥版		
作用機制	JAK 激酶抑制劑□	JAK 激酶抑制劑□
用藥方法和頻率	口服，每日兩次	口服，每日一次
有可能的不良反應	上呼吸道感染，頭痛，肚瀉，肝酵素上升，帶狀皰疹□5%□(生蛇)	上呼吸道感染，肝酵素上升，帶狀皰疹□%□(生蛇)
優點	快起效	快起效

# 生物製劑 (3)- 第六型白細胞介素抑制劑(IL6-i)

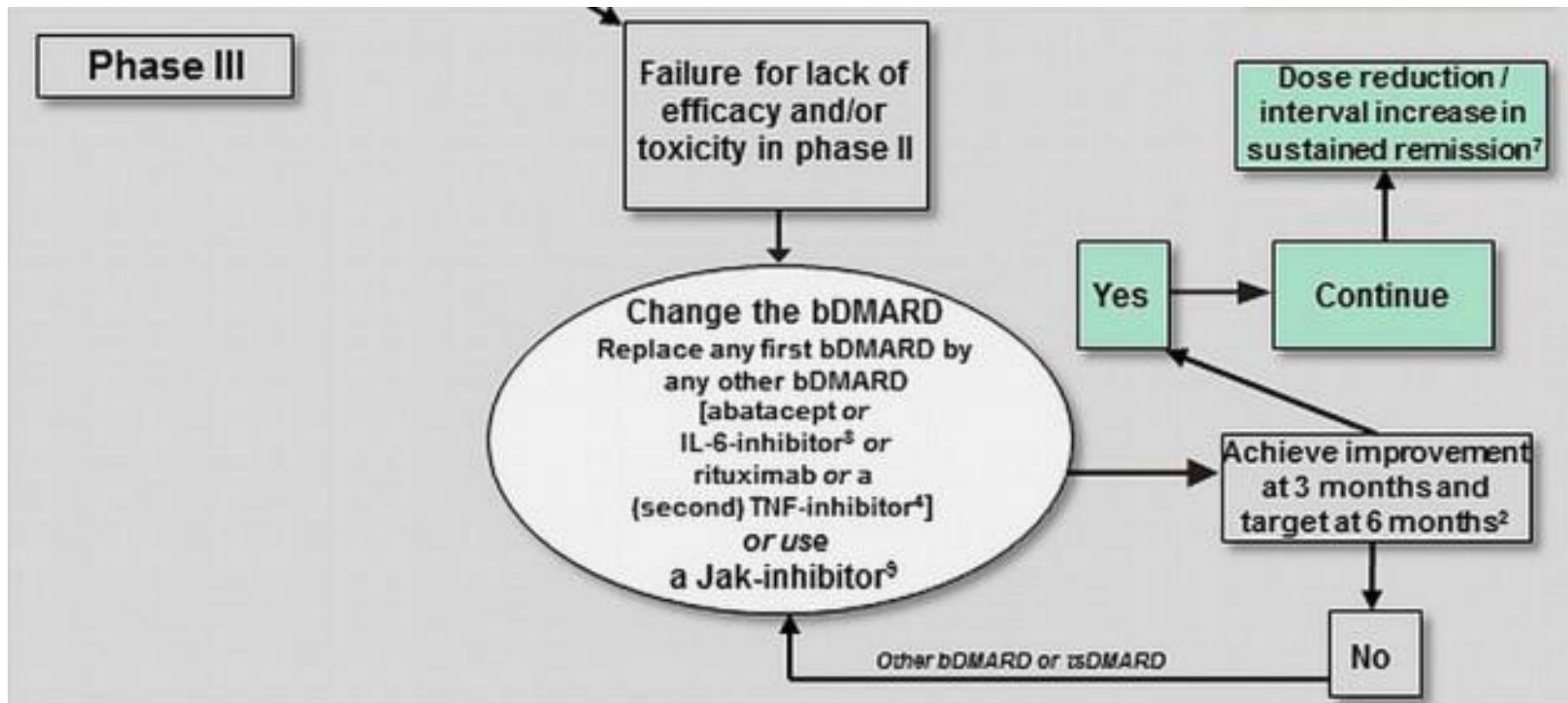
藥物名稱	Tocilizumab 托珠 抗□	Sarilumab
商品名	Actemra®	Kevzara®
藥廠		
藥版	 或	
作用機制	抗第六型白細胞介素□	抗第六型白細胞介素□□
用藥方法和頻率	皮下注射：每週一次 靜脈注射：每四週一次	皮下注射：每兩週一次
有可能的不良反應	上呼吸道感染, 鼻咽炎, 頭痛, 高血壓, 膽固醇上升, 肝醣素上升, 注射部位反應,	肝醣素上升, 注射部位反應, 上呼吸道感染, 鼻咽炎, 白血球下降
優點	快起效	快起效
安全鎖		✓□

# 生物製劑(4) – 抗T, B細胞

藥物名稱	Abatacept 阿巴西普□	Rituximab 利妥昔單抗□
商品名	Orencia®	Rituxan®
藥廠		
藥版		
作用機制	T 細胞抑制劑□	B 細胞抑制劑□
用藥方法和頻率	皮下注射：每週一次	靜脈注射：每六個月一次
有可能的不良反應	上呼吸道感染, 鼻咽炎, 頭痛, 噁心	輸液反應, 上呼吸道感染, 鼻咽炎, 尿道炎中性細胞減少
優點	嚴重感染風險略低	適合有癌症病歷人士使用

- Rituximab:
  - 靜脈注射;
  - 每個療程共注射兩次, 每次相隔兩星期。

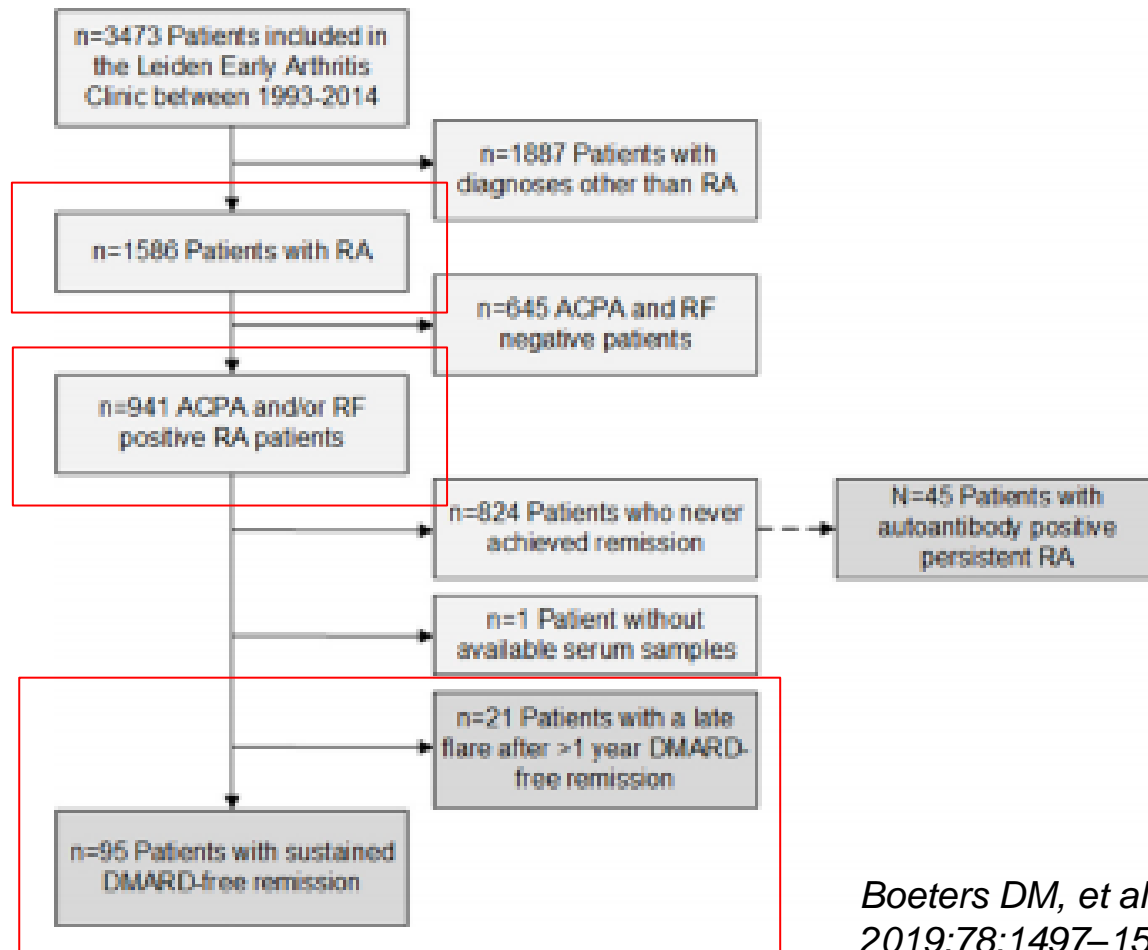




- 轉換其他類生物製劑或標靶JAK i

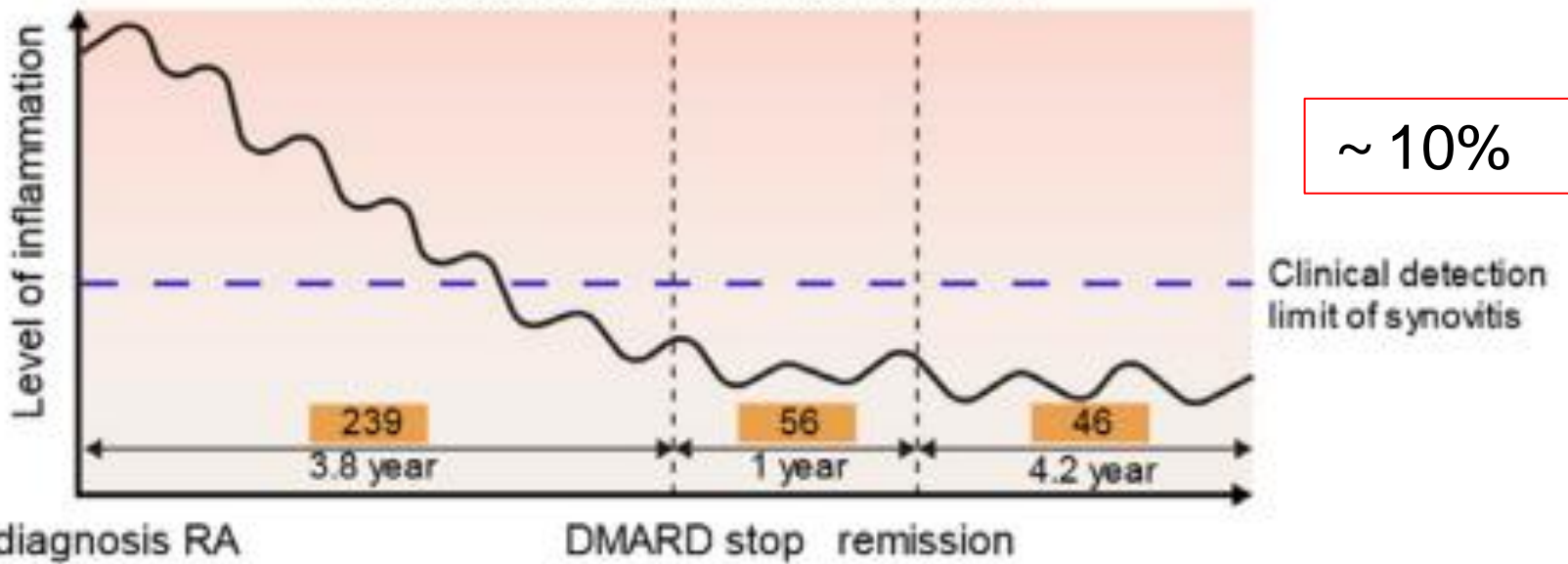
# 有冇得斷尾？

- 冇，但發現有部份能有幾年以上的無藥臨床緩解
- 越早醫，醫至無痛無腫，發炎指數正常，機會越大
- 血清反應陰性 類風濕機會大些



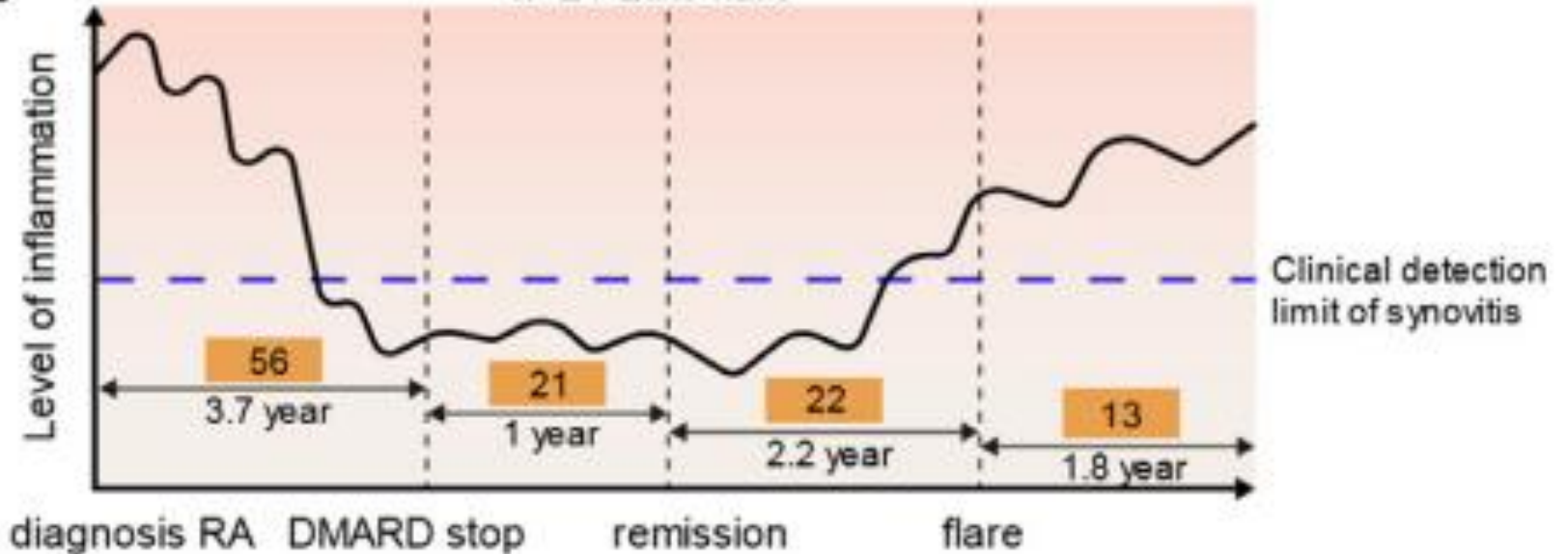
A

n=95 Sustained DMARD-free remission



B

n=21 Late flare



# 免疫治療中或病發都可能增加感染機會

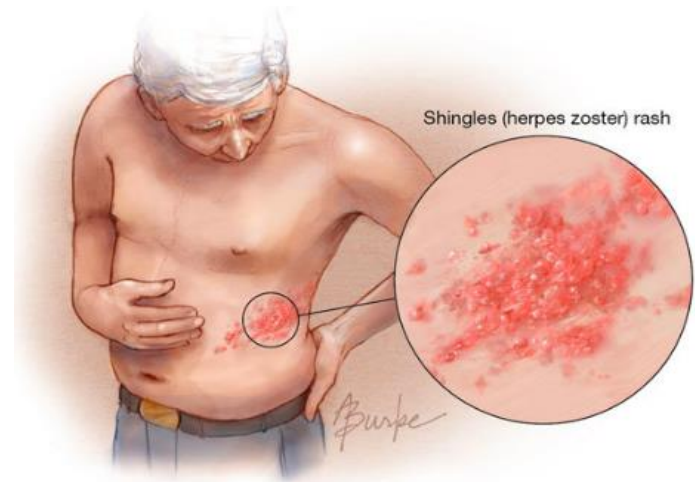
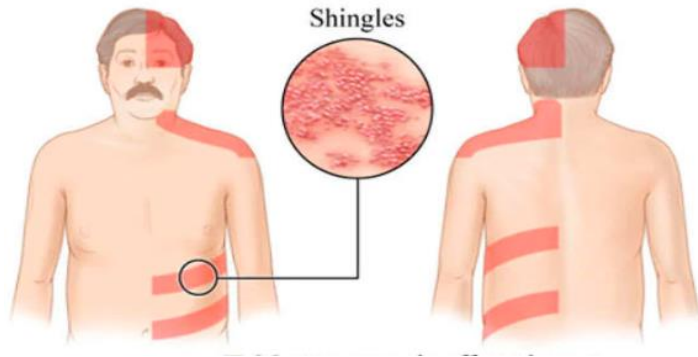
## Recommendation

2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

Furer V, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1–14.

Recommendation	*
<b><u>Influenza vaccination</u></b> should be strongly considered for the majority of patients with AIIRD.	***
<b><u>Pneumococcal vaccination</u></b> should be strongly considered for the majority of patients with AIIRD.	**
People with AIIRD should receive tetanus vaccination the same as the general population; a different type of tetanus vaccine might be needed for people taking rituximab or belimumab	***/*
Hepatitis A and <b><u>hepatitis B vaccines</u></b> should be administered to AIIRD patients at risk. In specific situations, booster or passive immunization is indicated.	***/**
Herpes zoster vaccination may be considered in people with AIIRD if they are at high risk	***

# “生蛇”

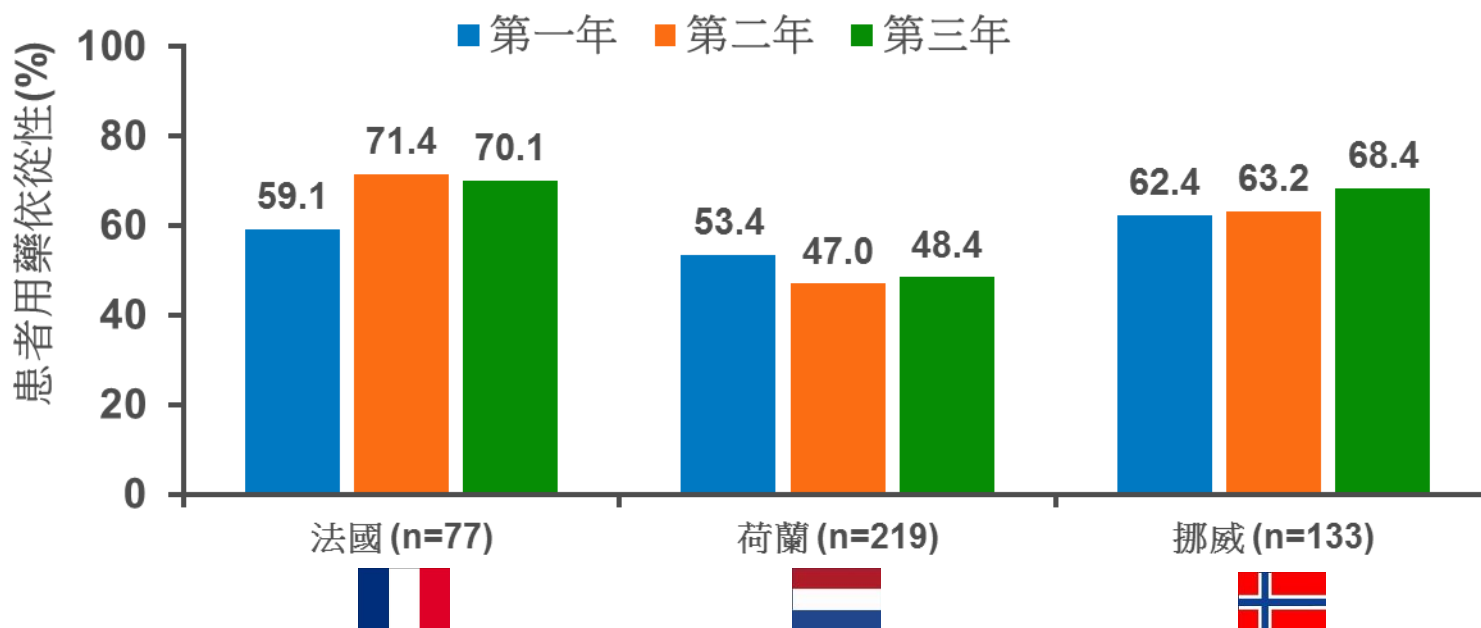


如有懷疑（痛癢，連住的疹），請停服免疫抑製藥並立即通知醫護。確診後應在24小時（最遲72小時）內服抗疱疹藥，避免擴散或將來神經線痛的後遺症。



# 用藥依從性

## EURIDISS RA 患者非生物製劑用藥依從性的追蹤性研究(N=556)



- 約3-5成患者未能經常依從指示服藥

Adherence\* evaluated in three annual assessments by interview; patients were considered adherent if they reported to respect both the dose and timing of the prescribed medication "very strictly" (vs. "quite," "not really," or "not at all"); "consistently" = all three assessments;

\* Mean adherence levels: NSAIDs, 55.5%; steroids, 64.9%; DMARDs, 59.1%.

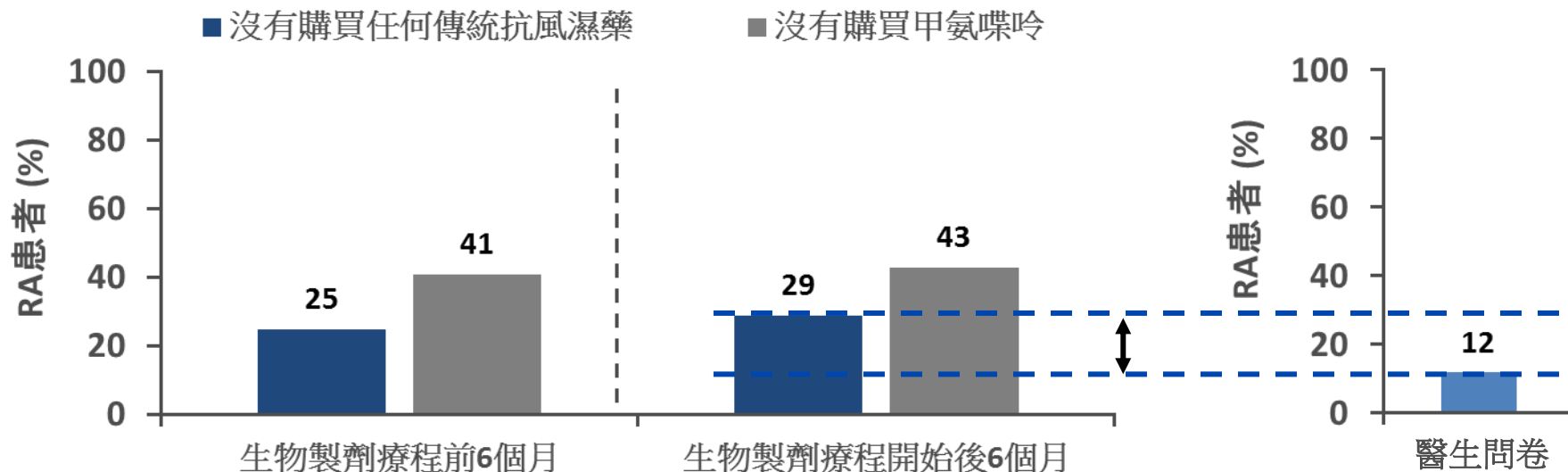
Viller F, et al. *J Rheumatol* 1999; 26:2114-2122.

# >40% 患者使用生物製劑前後 都不會服用任何傳統口服抗風濕藥物

- 加拿大的研究顯示很多病人不會依指示到藥房購買傳統口服抗風濕藥物

RA患者購買傳統抗風濕藥物的情況  
(n=1,652)

醫生處方單獨使用生物製劑  
(n=100)

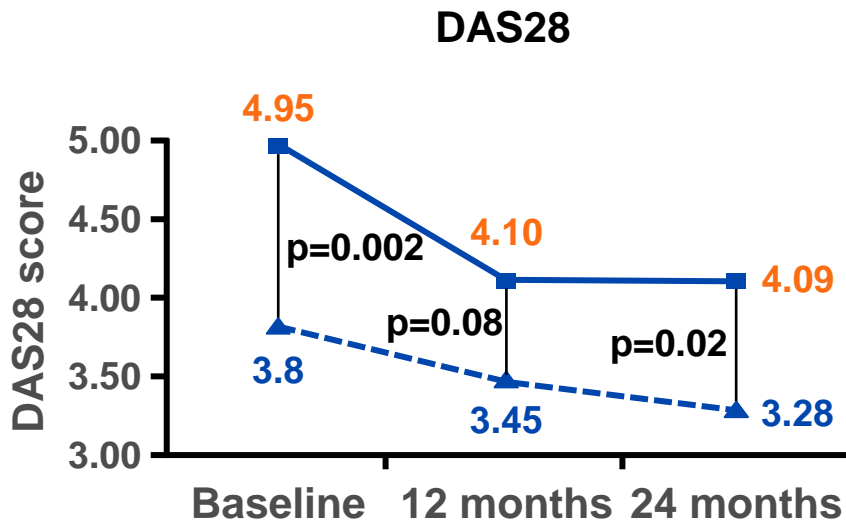


\* Cohort included all patients who were initiated on a biologic between August 2009 and July 2010 and remained compliant on their biologic; data taken from anonymous RA patient records from public and private drug plans.

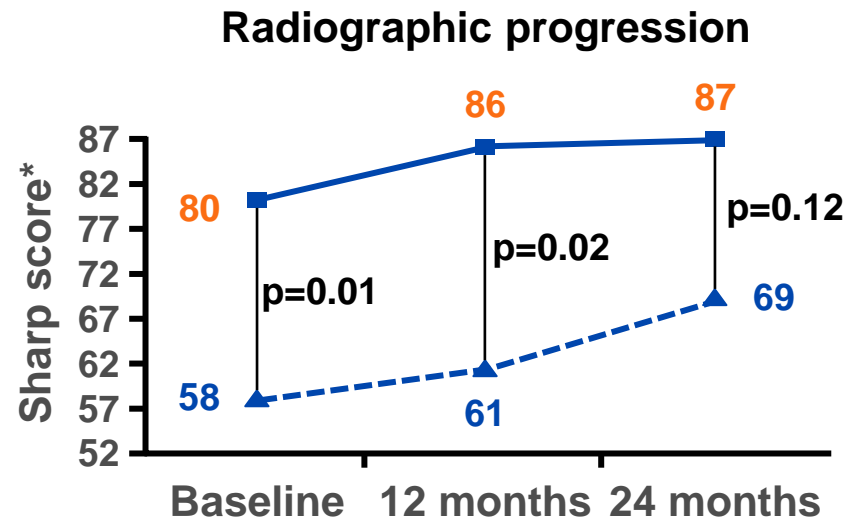
# 不依從DMARDs對治療的影響

美國一個為期兩年有關RA的追蹤性研究 (N=107)

- 只有21%病人依從服藥的指示
- 依從性高的病人在不同的疾病指標都有較好的表現



—■— 不依從服用DMARDs(n=84)



-▲- 依從服用DMARDs (n=23)

Adherence assessed using the Medication Event Monitoring System (MEMS) and defined as taking DMARDs as prescribed at least 80% of the time;  
\* van der Heijde modification.

# 總結

- ◆ 類風濕一種自體免疫疾病
- ◆ 特點：對稱，慢性，紅、腫、熱、痛及晨僵
- ◆ 不及早控制可導致永久變形及傷殘，甚至內部器官
- ◆ 現有治療
  - ◆ 過度：非類固醇消炎止痛藥及類固醇
  - ◆ 針對病根：改善病情抗風濕藥，生物製劑

堅持，定期服藥複診，調藥  
健康飲食，運動，疫苗  
患者可以與普通人無異地生活