

「類風濕關節炎診療之跨世紀大進展」專題討論

引言

台大內科 余家利

類風濕關節炎(Rheumatoid arthritis, 簡稱 RA)是一種最典型的風濕性疾病。自 1930 年代以來就被視為醫學的奧秘之一。雖然很多的醫師及研究者投入了很多的心力、時間與財力在這個疾病的研究,但是至今仍然無法解開疾病之謎。1950 年代 RA 被認為是一種全身性的自體免疫疾病,雖然其主要的臨床表現是慢性持續性的多發性滑液膜發炎。1970 年代 RA synovitis 被定位為免疫反應非常忙碌的發炎組織。不僅浸潤到滑液腔組織的 T 細胞, B 細胞及各種抗原呈現細胞(包括 dendritic cells, monocytes/macrophages, interdigitating cells 及許多不知名的細胞)間的互相作用頻頻, T 細胞及 B 細胞由分裂, 增殖, 以至成熟及分化的過程均可中初現, 其結果為產生各種的 cytokines/chemokines, 免疫球蛋白, 自體抗體(類風濕因子, EBNA, anti-collagen II 抗體...等), 及各種的生長因子。而在滑液膜組織內的結締組織細胞, 如血管內皮細胞, 纖維母細胞, 滑液膜的表層細胞, 軟骨細胞, 硬骨細胞...等也會因 cytokines/chemokines 及各種生長因子的作用, 而活化, 增殖, 成熟/分化。這些細胞與細胞之間的相互影響形成一個“惡性循環”鏈。使得關節腔內的免疫-發炎反應慢性持續性地進行, 終將關節及其周邊組織破壞殆盡。在這一系列有關 RA 病態生理的研究當中, 仍然有相當多的奧秘待釐清:

- (1) 引發慢性發炎反應的抗原為何? 不明的微生物感染? 亦或 autologous mixed lymphocyte reaction?
- (2) 產生自體抗體(尤其是抗 IgG 的類風濕因子)的遺傳背景為何? HLA-DR4 或其他 loci?
- (3) 在免疫反應中引起 pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine 不平衡(IL-1 及 TNF- α 過量)的原因為何?
- (4) 在 T 細胞的反應中不產生 IL-2 的機轉為何?
- (5) 產生大量及多樣性的生長因子包括 PDGF, VEGF, FDGF, TGF, EDGF... 等的生理/病理意義及機轉為何?
- (6) 各種抗原呈現細胞存在的免疫病理學的意義?
- (7) 其他未解的疑點

雖然, RA 有上述的諸多疑點存在, 但是經由很多優良研究者的努力, 在其病態生理學的理论根基上, 考按出不少治療方面的新方向。而且經由國

外的臨床試驗證實這些新的治療方法有效。這些新的療法乃是利用各種生物技術製劑來進行 anti-cytokine therapy。

- (1) 抗 IL-1 療法：使用 IL-1ra。
- (2) 抗 TNF- α 療法：使用 anti-TNF 抗體或 sNFR
- (3) 抗 interferon 療法：使用 anti-IFN- β 抗體。
- (4) 抗 vascular endothelial growth factor 抗體的投予。
- (5) Transforming growth factor 的投予。
- (6) 新型免疫抑制藥的開發：leflunomide (Arava)或其他製劑。

本專題討論係集合國內風濕免疫界的學者、專家針對上述的諸多問題以及新式的治療方法，作一深入的探討。祈能對此醫學奧秘能有更進一步的突破。