

以共激分子(costimulatory molecule)為標靶之風濕病治療  
國泰綜合醫院 風濕科主任 陳(方方土)宏

T 細胞(淋巴球)在許多自體免疫風濕病(例如類風濕關節炎)的病理機轉扮演著重要角色，而 T 細胞的活化通常需要兩個訊號，首先抗原呈現細胞(Antigen presenting cell，如巨噬細胞、B 細胞、或樹突細胞)將抗原藉自己 MHC class II 呈現給 T 細胞，並與其 T 細胞接受器結合，形成三分子結構(MHC-抗原-T 細胞接受器)傳遞第一訊號，並藉由 T 細胞上的 CD28 與抗原呈現細胞上的 B7-1 (CD80) 或 B7-2 (CD86) 結合，傳遞第二訊號，才能激活 Naïve T 細胞，產生發炎前驅細胞激素，促成後續之免疫反應，若 T 細胞缺乏共激分子(第二訊號)之刺激，則會無反應(nergy)，目前知道被活化的 T 細胞可表達 CTLA-4 (T-lymphocyte-associated antigen 4)，其結構與 CD28 類似，但與 B7-1 (CD80)及 B7-2 (CD86) 有較強之結合力，卻可阻斷第二訊號之傳遞，而達到制衡作用；其他共激分子包括 CD40-CD154，ICOS (inducible costimulatory pathway)、及 PD-1 (programmed death-1)等。

近年來，因為生物製劑的研究獲得突破性發展，標靶治療的成果受到肯定，因此廣泛的使用於各種風濕病，以類風濕關節炎為例，其病理機轉牽涉到

(1)各種發炎細胞如 T 細胞、B 細胞、樹突細胞、巨噬細胞及滑囊膜之纖維母細胞，(2)細胞激素(Cytokines)，(3)趨化激素(chemokines)，(4)共激分子，(5)黏沾分子(adhesion molecules) (6)血管生成分子，(7)蛋白質分解酵素，(8)產生發炎激素之細胞內訊號傳導群等，因此這些相關因子都可能作為治療之標靶。臨床上以抗腫瘤壞死因子的治療效果最明顯，但仍有 30-45%的患者療效不彰，因此需另謀治療之道，目前以共激分子為標靶之風濕病治療首推 Abatacept(CTLA4Ig)，它是可溶性 CTLA4 與 IgG1 的 Fc 端融合而成，能抑制 CD28-CD80/CD86 所啟動的 T 細胞活化作用。

關於 Abatacept 治療類風濕關節炎的大型臨床試驗已陸續發表，Abatacept 可顯著改善關節疼痛、腫脹與僵硬等臨床症狀，而且與 methotrexate 併用時有加成效果；對於使用抗腫瘤壞死因子的治療效果不佳者，也可產生不錯的療效，並且耐受性好、不良反應少。至於使用 CTLA4Ig 治療全身性紅斑狼瘡合併腎炎的臨床試驗則正在進行中。