

休葛蘭氏徵候群

臺北市立聯合醫院陽明院區藥劑科藥師 吳素芳、楊瑛碧

摘要

休葛蘭氏徵候群 (Sjögren's syndrome, SS) 又稱為乾燥症候群。是一種慢性進行性自體免疫疾病，主要破壞人體的外分泌腺，以唾腺和淚腺為主，臨床上又可分為原發性和續發性兩種，原發性 SS 的臨床表現最常見為口腔、眼睛乾燥並伴隨唾液腺腫大，腺體外也可能侵犯皮膚、關節、腎臟、神經系統等。續發性 SS 常併存其他自體免疫疾病，如類風濕性關節炎。目前以症狀治療為主，擬膽鹼作用劑 (cholinergic agents) 可用於治療病人乾燥的症狀 (sicca features)，免疫抑制劑和生物製劑用來治療腺體外的症狀。本文主要介紹原發性休葛蘭氏徵候群及其治療現況。

關鍵字：休葛蘭氏徵候群、乾燥症候群、sicca features、muscarinic agonist、Sjögren's syndrome、rituximab

壹、前言

休葛蘭氏徵候群 (Sjögren's syndrome，以下簡稱 SS)，又稱為乾燥症候群 (sicca syndrome)，健保局中文譯為乾燥症 (ICD-9-CM代碼為710.2)，是一種慢性進行性自體免疫疾病，主要破壞人體的外分泌腺，尤以唾腺和淚腺為主，腺體受到淋巴球浸潤後引起發炎，導致結構破壞而失去正常的分泌功能。

SS 在臨床上可分為原發性和續發性兩類，原發性 SS 的臨床表現最常見為口腔、眼睛乾燥並伴隨唾腺腫大，另外腺體外的相關病因包括皮膚、關節、腎臟、神經系統等也都受影響，除此之外並無併發其他免疫疾病。續發性 SS 常併存其他自體免疫疾病，如類風濕性關節炎、紅斑性狼瘡或硬皮症 (scleroderma)²。

原發性 SS 的盛行率可因採用的診斷標準不同而有很大的差異，以美國-歐洲共識小組 (American-European consensus group) 所修訂的診斷準則，目前的盛行率約0.1-0.6%，女男發生比率約9:1，主要的發生年齡層為50歲左右停經前後的中、老年婦女^{1,9}。

貳、診斷³

原發性休葛蘭氏徵候群的診斷，目前以美國-歐洲共識小組於2002年修訂的歐洲建議診斷準則 (European criteria) 為主，病人必須無任何相關疾病且須合乎下述 (1) 或 (2) 項條件才能確診為原發性 SS：(1) 6 項條件中4 項符合，其中須有第4項 (組織病理) 或第6項 (血清檢查) 條件符合。(2) 4項客觀條件 (即第3、4、5、6 項) 中，任3項條件符合。

表一 休葛蘭氏徵候群之診斷標準 (依據2002年修訂之歐洲分類標準³)

1. 眼睛主觀症狀：至少符合下列問題之一：
(1) 是否有每天，持續性，令人困擾的乾眼症狀持續三個月以上？
(2) 眼睛是否有反覆性的異物感？
(3) 是否使用人工淚液一天大於三次？
2. 口腔主觀症狀：至少符合下列問題之一：
(1) 是否每天都覺得口乾症狀持續三個月以上？
(2) 是否於成年後曾經有反覆性或持續性唾液腺體腫大的現象？
(3) 是否經常使用流質來幫助吞食較乾的食物？
3. 眼睛客觀表現：兩項檢查之中至少有一項呈陽性反應：
(1) Shirmers' 試驗：在無麻醉下測試，5分鐘後小於或等於5公厘。
(2) Rose Bengal score 或其他眼睛染色之評分，大於或等於4分 (依據 van Bijsterveld's 評分系統)。
4. 組織病理學：
在4 mm ² 的唾液腺組織切片中顯示腺體發炎而且 ≥1 focus 的淋巴球浸潤 (1 Focus：≥50 個淋巴球聚集)。
5. 唾液腺之侵犯：下列檢查之中至少有一項呈陽性反應：
(1) 無刺激下唾液的分泌總量減少 (15分鐘少於1.5 cc)
(2) 腮腺唾液管X光照像呈現瀰漫性唾液腺管擴大 (呈像為斑點狀，空洞狀或不規則狀) 且無唾液管阻塞現象。
(3) 唾液腺閃爍造影檢查呈現放射性同位元素之延遲顯影，低濃度以及/或排出延遲。
6. 自體免疫抗體：出現以下自體抗體：
由 Ro 抗原 (SSA) 或 La 抗原 (SSB) 引起的自體免疫抗體或兩者皆合乎休葛蘭氏徵候群診斷標準之判定

參、臨床表現

一、乾燥 (Sicca features) 的臨床表現

口乾燥 (xerostomia)、乾性角膜結

膜炎 (keratoconjunctivitis sicca) 或乾眼症 (xerophthalmia)、雙側對稱性腮腺腫大…等，是原發性 SS 最主要的臨床表現，另外像呼吸道、皮膚、陰道等腺體也會被侵犯，常導致相關器官出現乾燥的症狀。因為口腔乾燥導致蛀牙和念珠菌感染是 SS 病人須特別注意的併發症²，最嚴重的併發症是腮腺淋巴瘤 (parotid gland 淋巴瘤)，SS 病人罹患淋巴瘤的機率比一般人高出44倍，大約有5%原發性 SS 的病人會發展為非霍杰金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin 淋巴瘤；NHL)¹。

二、腺體外的臨床表現

原發性 SS 是一個緩慢進行的疾病，並不會造成立即性的功能損壞或症狀有戲劇性的改變，例外的是當 SS 併發淋巴瘤或出現腺體外的臨床表徵時。約有超過60%的 SS 病人會有腺體外的表現²，此臨床表徵又約可分兩類，一為接近上皮組織的病灶 (periepithelial lesions)，疾病穩定度高，另一為上皮組織以外的病灶 (extraepithelial expression)，其發病率和死亡率較高⁴。表二為臨床上常見的原發性 SS 的腺體外表現¹。

表二 常見的原發性 SS 腺體外的臨床表現¹

1.皮膚	冷凝球蛋白血症 (cryoglobulinemia)、Raynaud 氏現象 (Raynaud's phenomenon)、光敏性病變 (photosensitivity lesions)、乾燥病 (xerosis)、多形紅斑 (erythema multiforme)
2.腎臟	腎絲球腎炎 (Glomerulonephritis)、間質性腎炎 (interstitial nephritis)
3.神經相關	脊髓病 (myelopathy)、感覺神經病變 (sensory neuropathy)、肌緊張異常 (dystonia)、痙攣
4.肌肉	多數肌痛 (Polymyalgia)、多數肌炎 (polymyositis)

5.血液學	全部血球減少 (Pancytopenia)、增加紅血球沉降率 (increased erythrocyte sedimentation rate)、球蛋白血症 (hypergammaglobulinemia).
6.關節	關節痛 (Joint pain)、關節炎 (arthritis)
7.甲狀腺	甲狀腺功能低下 (Hypothyroidism)

肆、治療

原發性 SS 的治療以症狀治療為主，擬膽鹼作用劑 (cholinergic agents) 可用於治療病人乾燥的症狀 (sicca features)，免疫抑制劑和生物製劑用來治療腺體外的症狀，表四為一些有做過的臨床試驗⁴，目前臨床上常用的 SS 治療用藥。

一、刺激腺體分泌 (Sialogogues)

此類藥物主要為 cholinergic agents (蕁毒鹼促效劑：muscarinic agonist)，它會刺激唾腺和淚腺上的蕁毒鹼受體 M1 和 M3，作用機轉為防止因促發炎的細胞激素 (proinflammatory cytokines) 之作用所造成的細胞凋亡 (apoptosis)，以減少對腺體的傷害，保存腺體的分泌功能⁵。目前美國 FDA 核可兩種藥物：pilocarpine 和 cevimeline 的口服製劑在 SS 引起的乾燥症狀的治療 (參見表三)。

表三 治療原發性 SS 的口服 muscarinic 作用劑比較表⁵

	Pilocarpine HCL	Cevimeline HCL
劑型	錠劑 (Tablet)	膠囊 (Capsule)
劑量	5 mg	30 mg
半衰期 (Half-life)	約1小時	約5小時
Peak onset of action	1小時	1.5-2小時
Muscarinic 主要的副作用 (%)	過度流汗 (40)、嘔心 (10)、鼻炎 (9)、腹瀉 (9)	過度流汗 (19)、嘔心 (14)、鼻炎 (11)、腹瀉 (10)

(一) Pilocarpine

西班牙學者 Rosas J et. al 以 5% pilocarpine HCL 5 mg 的眼藥水做臨床試驗，將 60 位原發性 SS 有口乾燥 (xerostomia) 症狀的病人投與 5% pilocarpine HCL 5 mg 的眼藥水 (0.1 mL = 5 mg) 舌下方式給藥 (同一批病人另外服用 50 mg anetholetrithione 測 SSF 相比較)，分別在投藥 1 小時、2 小時、3 小時後測量唾液分泌量，其中 46 位病人在未受刺激下唾液分泌量 (unstimulated (basal) salivary flow) 原少於 1.5 mL，經投與 pilocarpine 後，有 22 位唾液分泌量大於 1.5 mL (stimulated salivary flows; SSF)，在投與 pilocarpine 後 SSF 仍小於 1.5 mL 的病人都是罹病期間較長，唾腺切片檢查呈正反應的 SS 病人，學者推測 pilocarpine 治療有效的原因可能是病人罹病期間較短，唾腺仍有殘存的分泌功能有關⁶。健保局針對 pilocarpine hydrochloride 口服劑型使用於 SS 病人的使用規範如下：(1) 使用對象：需符合 SS 病人之診斷標準。(2) 使用時機：原發性或續發性 SS 病人具有口乾燥症狀者。(3) 需經事前審查核准後使用。(4) 治療期程及評量：使用後每半年需重新申請事前審查，申請時需檢附 pilocarpine hydrochloride 口服劑型治療後症狀改善評量表，證明 pilocarpine hydrochloride 口服劑型治療有效。(5) 使用劑量：每日三至四次，每次一錠 (5 mg/tab) 依病人反映，可做劑量調整參考⁷。

(二) Cevimeline

在一個雙盲隨機，有安慰劑當對照組為期 12 週的研究報告，病人隨機分派投與安慰劑、15 mg 或 30 mg 的 cevimeline，一天服用三次。研究結果顯示，服用 30 mg cevimeline 的病人，唾液和淚液的分泌量增加 (經

Schirmers test 測量) 和安慰劑相比較明顯改善眼睛乾燥 (P=0.0453) 和口乾 (P=0.0004) 等症狀⁸。

二、生物製劑 (Biologic Agents)

由於B細胞的過度活化 (hyperactivity)，大約有5%的SS病人會發展為惡性的B細胞淋巴瘤 (malignant B cell 淋巴瘤)，特別是與黏膜相關的淋巴組織型態 (mucosa-associated lymphoid tissue；又稱為 MALT 型態)，其最常發生的部位就是唾腺。Rituximab 是一個嫁接人類與老鼠融合製成的抗 CD20 單株抗體，其可與B細胞表面抗原 CD20 結合，造成B淋巴細胞耗損，用來治療B細胞淋巴瘤。此治療能使唾腺在後續的疾病進展中處於相對穩定的狀態，使病人保留外分泌腺的功能，這在早期 SS 病人的治療也是很有助益的。Pijpe J et al.在一個 Open-Label Phase II 的研究報告中，以15個B細胞過度活化 (IgG >15gm/liter)，並具有自體抗體，並在腮腺具有 MALT 型態淋巴瘤的早期 SS 病人 (<4年) 為研究對象，一週投與四次 rituximab (375 mg/m²)，並投與 prednisone 25 mg 和 clemastine 進行前驅治療 (pretreatment)，評估使用5週、12週後病人的唾腺、淚腺和自覺症狀的功能是否有改善等情形。研究結果顯示病人的自覺症狀明顯改善，並能增加唾腺的分泌功能，免疫分析顯示其能迅速降低B細胞的活性並使 IgG 呈穩定。並顯示 rituximab 對早期 SS 併發 B 細胞淋巴瘤的治療是有助益的¹⁰。Rituximab 在1997年由 FDA 核准用於治療復發、難治的淋巴瘤⁹，但此類生物製劑用於 SS 的治療仍屬於臨床試驗 (包括 open-label 及 phase I/II 的試驗) 或核定適應外之用途 (off label use) 的階段³。表四為目前臨床上⁴，用來治療原發性 SS 的

用藥。表五為未來有發展潛力³，用於治療原發性 SS 的生物製劑。

表四 原發性 SS 臨床上使用的治療藥品⁴

	劑量	治療的病人數
蕁毒鹼促效劑 (muscarinic agonist)		
Pilocarpiine	5 mg/6h	127 (原發性 SS)
	5 mg/12h	27 (原發性 SS)
Cevimeline	30 mg/8h	25 (原發性 SS)
		62 (原發性 SS)
生物製劑		
Infliximab	3 mg/kg	4 (與風濕性關節炎相關的 SS)
		1 (原發性 SS +神經病變)
		16 (原發性 SS)
	5 mg/kg	54 (原發性 SS)
Etanercept	25 mg/12h	15 (原發性 SS)
Rituximab	375 mg/m ²	1 (原發性 SS + 淋巴瘤)
		1 (原發性 SS + 淋巴瘤)
IFN-α	150 IU/8h	300 (原發性 SS)
其他的治療		
Prednisolone	15 mg/d	20 (原發性 SS)
Octreolide	30 mg	1 (原發性 SS)
2-chloro-2-deoxyadenosine	0.12 mg/kg	2 (原發性 SS + 淋巴瘤)
		2 (原發性 SS + MC)

表五 治療原發性 SS 未來有發展潛力的生物製劑

以B細胞為標的的治療	
Anti CD20	Rituximab , Ocrelizumab , Ofatumumab
Anti CD22	Epratuzumab
Anti BAFF	Belimumab
以T細胞為標的的治療	
Anti CD 11a	Efalizumab
Anti CD2	Alefacept
CTLA-4 Ig	Abatacept
以 Cytokine 為標的的治療	
Infliximab (chimeric anti-TNF)	

以 Cytokine 為標的的治療

Etanercept (soluble TNF receptor)
 Adalimumab (human anti-TNF)
 Golimumab (human anti-TNF)
 Certolizumab (human anti-TNF)
 Tocilizumab (anti-IL6 receptor)
 Anti-IL10
 Anti-IL17
 Anti-IFN

註：BAFF 指 B 細胞活化因子 (B-cell activating factor)

伍、總結

SS 是一種慢性進行性免疫疾病，除乾燥的症狀外，其他腺體外症狀的表現千變萬化，診斷不易，必須靠不同科別的醫師細心留意才能及早確診、及早治療。單株抗體等生物製劑的出現為 SS 的病人帶來一線生機，生物科技的進步，我們期待更多的新藥出現，更多的臨床試驗投入，才能夠幫助醫療人員及病人共同做好疾病的控制。

參考資料：

1. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y et al: Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Jul 1;14 (7):E325-30.
2. Al-Hashimi I. The management of Sjögren's syndrome in dental practice. *J Am Dent Assoc*. 2001; 132: 1409-1417.
3. Pralay K, Sarkar I, Nick Patel I, Richard A et al: Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2009; 51: 93-101.
4. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 347-354.
5. Kassan SS, Haralampos M, Moutsopoulos. Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1275-1284.
6. Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, et al: Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in Primary Sjögren's syndrome: correlation with clinical, immunological and histological features. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:670-675.
7. 行政院衛生署：全民健康保險藥品給付規定修正規定第 1 章神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system
8. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002;46:748-754.
9. Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in Primary Sjögren's Syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2008;68, 554-564.
10. Pijpe J, Van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, et al: Rituximab treatment in patients with Primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2740-50.

Sjögren's Syndrome

Wu Shu-Fang, Yang Ying-Pi

Pharmacy of Department, Taipei City Hospital Yang-Ming Branch

Abstract

Sjögren's syndrome is a chronic progressive autoimmune disease that mainly presents with sicca symptomatology of mucosal surfaces, mainly dry mouth and dry eyes. There is often systemic involvement of skin, joints, kidney etc (extraglandular manifestations) and lymphoma is a recognized complication. Sjögren's syndrome can occur alone (primary SS) or concomitantly suffer from other autoimmune diseases such as rheumatic diseases (secondary SS). Treatment of SS is mainly the symptomatic relief and to confirm the diagnosis and to treat the complications of the disease as soon as possibly. Muscarinic agonists has been used for xerostomia and keratoconjunctivitis sicca effectively, while the immunosuppressive/biological agents are for extraglandular features.