

參與 2018 美國風濕病醫學年會 (2018 ACR annual meeting)

內科部專責主治醫師病房/過敏免疫風濕科主治醫師 曹彥博

摘要

本次參與 2018 美國風濕病醫學年會為發表唾液腺超音波於乾燥症病人之應用的相關研究，和與會人士有充分的溝通和討論，獲益匪淺；同時，也藉由此機會學習各種免疫疾病之新知，包含有紅斑性狼瘡、血管炎、風濕疾病之皮膚和神經表現，以及乾癱性關節炎等。針對這些主題，在會議中也開始著手蒐集下一個研究主題的相關資料。本次會議學習了許多新的專業知識，相信能於之後的臨床照護及研究上有所應用。

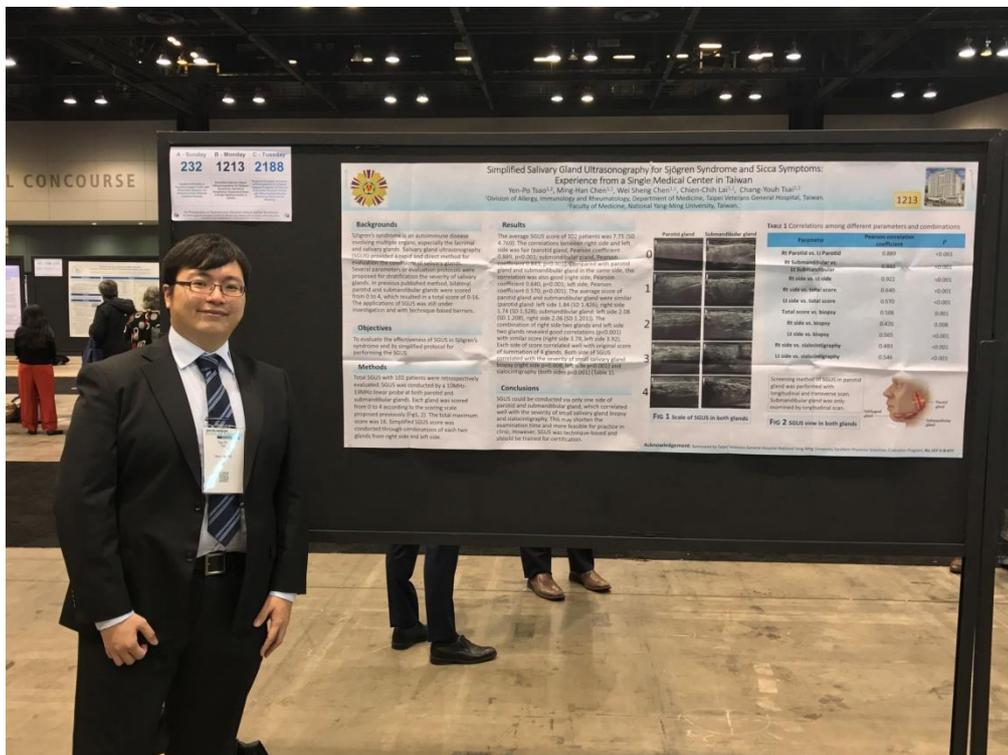
關鍵字：唾液腺超音波 (Salivary gland ultrasonography)、美國風濕病醫學會 (American college of Rheumatology)

一、目的

本次參與 2018 美國風濕病醫學年會，主要目的為吸收最新知識、了解現階段之研究情形，並且希望能將這些結果帶回來應用於病人之照護。美國風濕病醫學年會每年集結了全世界的風濕病專家，除了聽課以外，與國際學者一同討論學習，聆聽別人之發問，也是主要參與之目的。另外，本次將本院過敏免疫風濕科進行之唾液腺超音波結果，回溯性的分析單側腺體的超音波結果是否能代表整體的超音波狀況，也藉機會提出與其他有興趣的與會者一同討論，學習很多。本次另外一個目的，就是蒐集未來研究的可能內容。知己知彼，藉由蒐集國際其他學者的研究方法，也獲得了許多關於內皮細胞培養、關節組織切片分析等相關技術，同時也是替往後的研究主題預作準備。

二、過程

本次參與會議獲得海報形式發表，本人的海報發表時間為 10 月 22 日，海報口頭報告的時候，亦與國際其他學者進行討論與對談。大多數的提問者認為，以單側唾液腺超音波來進行評估病人狀況確實可行，而且有機會藉此減少施測時間，讓唾液腺超音波成為門診即可進行的簡單檢查；另外，也有學者提出問題，認為單側唾液腺超音波施測雖較為節省時間，但是如果病人不是自體免疫乾燥症，恐怕會影響到一些非對稱性的唾液腺疾病，例如 IgG4 疾病、類肉瘤症等的診斷。也有一位美國與會學者非常認同此一分析，並且與我們分享他已經在自己的門診以此方式縮短病人檢查的時間。對於這些願意與我分享資訊的與會者，甚至提出寶貴建議讓我有別的思考方向，實在是非常謝謝這些學者的指導與鼓勵。



本人與海報合影。

除了海報發表的時間外，本次大會亦提供了許多關於醫療知識、研究、教育訓練等重要的各種議題。本次除了海報發表的時間外，20 號參加了 review course，21 至 24 號，則是分別就重要、或是自己有興趣的議題去學習，同時也與其他學者交換聯絡資訊，作為未來可能的一些研究方法、研究技巧的諮詢管道。

三、心得

本次會議學習很多，收穫滿滿。每次參加美國風濕病醫學會，都有學海無涯的感慨：一直有新的治療及研究，但是學習的時間很有限。如何將這些資訊帶回來應用在病人身上，是更重要的議題。另外，自己有興趣的研究主題，也在這次做了資料的蒐集，替之後的研究題目了解目前其他團隊的研究進度。簡單摘錄一些重要的聆聽心得：

1. ACR 年度總覽(Review Course)

簡介：這個是 10/20 的課程，每年由美國風濕病醫學會把一整年的重要的訊息、治療方向的改變在本會議中宣布。今年度的 review course 課程包含了有發炎性肌炎、風濕病人術前藥物選擇與安排、纖維肌痛症候群、骨質疏鬆症、風濕病人的神經表現、紅斑性狼瘡腎炎病人的治療、風濕病人的皮膚表現，以及乾癬性關節炎的最新進展。

心得：本屆的 review course 中，比較偏重臨床的應用，因此有許多臨床照護病人所需的技巧與知識。風濕病人的神經表現，以及風濕病人的皮膚表現對於我而言都是頭一次聽到有不同領域的專家完整的介紹。當然隔行如隔山，這些內容對於我而言是比較困難的，仍有不少學習。骨質疏鬆症及紅斑性狼瘡腎炎的治療在今年比較沒有較新的進展，骨質疏鬆提到 romosozumab 這樣新的生物製劑可能會對未來的治療有所差距，也可能有其他針對 denosumab 何時需要停藥或者是換藥的時間與機轉。相關的訊息還有待更多的研究證實。肌纖維疼痛症的治療一直是我比較不熟悉的，本次會議中雖然不斷的強調團體治療、行為治療和藥物的三者重要性，在臺灣要做到這樣的共同照護可能會比較困難一些，但是肌纖維疼痛症候群的病人確實都過得很辛苦。該如何有效地降低病人對痛的敏感度，同時提升他們轉移注意力的行為，是很重要的課題。

2. 纖維化的新趨勢與可能的治療

簡介：纖維化 (fibrosis) 為所有的免疫疾病幾乎共有的問題，肺部、心臟、腎臟、腺體、皮膚等等，都有機會纖維化。目前對於自體免疫疾病造成的纖維化的原因和機轉已有漸漸明朗的趨勢，但是如何成為臨床上的評估以及治療的標的，仍然還有發展的空間。在這個演講當中，講者透過 bleomycin 誘導小鼠發生纖維化，同時透過 alpha-SMA hybridization 的方式來追蹤纖維化的過程，發現纖維化和 TGF- β 2 的 epigenetic regulation 具有密切的相關性 (和 H3K27ac 有關)。透過上游基因的抑制 BRD4，有機會能成為抑制纖維化的藥物。

心得：纖維化是風濕科疾病的大敵。目前對於纖維化的機轉眾說紛紜，但是普遍

認為和 myelofibroblast 有關係。要把 fibroblast 活化成 myelofibroblast，可能和缺氧、TGF- β 的刺激，Epithelial-mesenchymal transition、endothelial-mesenchymal transition，或是自 Myeloid derived stem cell (MDSC) 做分化而來。這些都被認為是相關的。因此，這次也利用會議的時間多去閱讀了不同的 poster 與詢問不同與會者對於這個部分的研究利用的方式。其中，由紐約大學的團隊提供了 sampling 內皮細胞的方式，對於偵測是否造成纖維化的機轉能夠有其應用價值。

3. 退化性關節炎的免疫成分

簡介：退化性關節炎在近年來，被認為不是只有單純的物理性磨損造成關節的破壞。現在的認知是，除了這些物理性的磨損之外，也有很多可能的 Cytokine 和 cell 參與其中。常見的但是容易被忽略的 DAMPs、macrophage、integrin，以及 mast cell 都被認為和這些疾病的進展可能相關，也是可能維持骨關節在低度但是持續的發炎之中。當然，體重過重這件事情，除了物理性的增加退化性關節炎的風險，也有可能透過這樣的慢性發炎體質，加速了退化性關節炎的進行。

心得：現今對於退化性關節炎，並沒有特別針對不同細胞的治療模式。因此，目前的治療除了減緩物理性的磨損外，還沒有更好的方法可以解決這樣的問題。透過對於細胞交互作用的認識，未來也許可以透過抑制 mast cell 和 macrophage 作為減緩關節發炎的藥物；或者是，直接阻斷 DAMPs 的產生，讓發炎的路徑整個停止。這些也許都有機會成為未來治療的方向。

4. 關於 Hydroxychloroquine(HCQ)的爭議

簡介：HCQ，即俗稱的奎寧，被號稱是風濕疾病的萬用藥物，在類風溼性關節炎、乾燥症候群、抗凝脂症候群等等，都有一定的療效。但是，HCQ 的劑量使用多少是安全的量一直是值得評估的。先前美國眼科醫學會公告，認為 HCQ 應使用劑量為 <4mg/kg。以臺灣人的體型來說，每天使用 240-280mg 以下比較安全，也就是一天只能使用一顆，否則有可能造成長遠的視網膜傷害。然而，在最近新的證據顯示，5mg/kg 的劑量應該也是安全的，同時透過韓國的普查，也認為這樣的劑量與使用的時間長度如果超過五年，甚至於十年，才是比較有風險的。因此，對於安全劑量的範圍專家們覺得還有待評估，但是應建議可減量應儘量減量。另外，HCQ 也有非常少的個案會發生致命的心臟病變，而這個是沒有其他方式可以先做預防的。因此，與會的專家強烈建議應該把這個極少見但致命的風險列入考量。

心得：對於 HCQ 的安全性評估，在近三年有越來越多的資訊被釋出，相信對於這樣子的治療安全性也會有更多的保障。我自己是比較同意於安全的情形下小心使用，同時基於實證醫學的基礎來看，5mg/kg 是比較安全的劑量，至於要不要降到 4mg/kg 則是有點比較嚴格，也還沒有足夠的證據來證實這件事情。心臟病變我還

沒有碰過，但是看到與會專家分享的個案，相當的怵目驚心。希望自己在照顧病人的同時，也能夠注意不要發生如此危險的併發症。

5. 乾癬性關節炎與乾癬的機轉

簡介：乾癬及乾癬性關節炎被認為是兩個類似的疾病，但是又有不同的地方。目前的認知是，乾癬和乾癬性關節炎雖有疾病表現重疊之處，沒有切確的證據顯示，乾癬的病人最後會發展出乾癬性關節炎。目前在疾病的認知上，認為 $\gamma\delta$ -T 細胞和乾癬性關節炎的發展較為相關。目前一些特定部位的乾癬分布，例如髮際線，或者是肚皮的部位，被認為和乾癬性關節炎的誘發可能比較相關；同時肥胖也被認為是確定的致病因子。

心得：乾癬性關節炎的致病機轉目前仍未有明確定義。雖然已知和 Th1、Th17 細胞的活化有所關係，但是是那些 Cytokine 或是誘發因子導致乾癬病人變成乾癬性關節炎，還有很多未知的地方。目前也正藉由此機會進行文獻的蒐集與研究技術的比較，希望之後能夠在這個題目上進行一些免疫機轉的研究。

6. 以關節滑膜切片作為類風濕性關節炎的治療參考

簡介：倫敦的一個團隊已經連續三年針對滑膜切片染色和分析的結果，還判定作為未來的類風濕性關節炎的治療建議。今年除了依著染色的結果分成了 myeloid pattern、lymphoid pattern 及 fibrinoid pattern。Fibrinoid pattern 的反應效果較差，而 lymphoid pattern 的治療效果比較好。今年在倫敦的這個團隊繼續以 Cytof 方式分析切片下來的組織，讓組織的細胞的分型得已被確認。

心得：這種滑膜切片導引治療並不是新的觀念了，但是這個團隊結合 Cytof 和 single cell transcriptome 來做分析，確實可以讓很小的組織有更多的資訊可以提供治療的建議。未來這樣的精準醫療會被更廣泛而全面的應用在風濕免疫疾病的治療與監測上面。會後，和倫敦的團隊 leader Costantino Pizalis 討論這樣技術的進展，也是認為有機會可以藉由很微小的組織取樣，提供更精準的治療決策。

四、建議事項

1. 超音波導引滑膜切片對於現今的免疫疾病評估有其必要性

由於現今許多疾病都需要藉由病理檢驗來做鑑定，因此應發展超音波導引滑膜切片之必要性，除了可以提升診斷的技巧，也能用於評估病人之疾病活性。

2. 對於乾癬的病人，常規的評估關節狀況有其必要性

本次會亦提到乾癬性關節炎可能在乾癬病人身上沒有症狀的情況下發生，因此常規性的建議關節超音波有助於提前診斷這樣的病人，並且可以提早開始用藥。提早用藥與治療效果之關聯性雖然還不確定，但這樣對於提升病人照護的完整度有其幫助。