

結締組織病相關間質性肺病的最新進展

曾家駿 蔡瑞哲 白植云 顏昌毅 王品逸
陳冠宇 吳正欽 歐燦騰 顏正賢

高雄醫學大學附設醫院過敏免疫風濕內科

摘要

結締組織病相關間質性肺病是目前全身性免疫系統疾病最重要的議題，最近幾年隨著研究經驗的累積，認為在不同的疾病，有不同的危險因子，發生間質性肺病的機會不同，實務上可以考慮針對具有危險因子的病人以肺功能檢查與高解析度胸部電腦斷層掃描進行篩檢與追蹤。在治療的部分，不同的疾病以及不同的病程可以考慮使用不同的藥物，並依據病程的變化調整治療的策略，然而，仍然有許多不清楚的地方需要有更多的研究來給予一個清楚的治療準則。

關鍵詞：結締組織病相關間質性肺病

(connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)

高解析度胸部電腦斷層掃描

(high-resolution computed tomography of the chest)

引言

結締組織病相關間質性肺病 (connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD) 是目前在治療全身性免疫系統疾病最棘手的議題¹，而且也是病患死亡的重要原因²⁻⁴。隨著這幾年越來越多的世代研究以及治療經驗的累積，漸漸讓我們對於這一類疾病的篩檢以及處置有更進一步的了解，在去年美國風濕病醫學會 (American College of Rheumatology, ACR) 以及美國胸腔醫學會 (American College of Chest Physicians) 針對結締組織病相關間質性肺病提出相關的建議⁵，讓我們臨床醫師在處置這一類的病人有更好的依

據。

和間質性肺病相關的結締組織病

依據最新的建議⁶，目前認為其實各種全身性免疫系統疾病都有可能造成間質性肺病，以疾病來分，全身性免疫系統疾病包括類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)⁷、硬皮症 (systemic sclerosis, SSc)⁸、乾燥症 (Sjögren's syndrome)⁹、特發性發炎性肌炎 (idiopathic inflammatory myopathies, IIM)¹⁰、混合性結締組織病 (mixed connective tissue disease, MCTD)¹¹⁻¹² 這些疾病種類都有可能導致間質性肺病⁶，因此，這些疾病是有必要篩檢間質性肺病的存在。

結締組織病相關間質性肺病之危險因子

雖然這幾種結締組織病均可以發生間質性肺病，但實際臨床上個體差異相當的大¹³，有些個案可能十幾年來間質性肺病始終非常輕微，病程穩定，沒有造成生活品質的影響；相反的，有可能有些個案會在幾星期或幾個月內快速惡化，因此目前認為應該將注意力集中在有所謂的危險因子 (risk factor) 的病人，當結締組織病有相關的危險因子，其實應該要考慮檢查是否有結締組織病相關間質性肺病的可能性，對於不同的結締組織病，有不同的危險因子需要考慮，例如：

一、對於硬皮症的病人，如果 anti-Scl-70 陽性、抗核抗體 (antinuclear antibody) 呈現 nucleolar pattern、瀰漫型硬皮症 (diffuse systemic sclerosis)、男性的硬皮症病人、非裔美國人、在硬皮症的頭 5 至 7 年、急性期反應蛋白 (acute phase reactant) 增加有比較高的機會會有結締組織病相關間質性肺病⁶。

二、對於類風濕性關節炎的患者，如果類風濕因子 (rheumatoid factor) 高濃度、抗環瓜氨酸抗體 (anti-CCP) 高濃度、抽菸、類風濕性關節炎發病時年紀較大、高疾病活動度 (disease activity)、男性患者、身體質量指數 (body mass index) 偏高被認為是發生結締組織病相關間質性肺病的危險因子⁶。

三、在特發性發炎性肌炎的族群，和結締組織病相關間質性肺病有關聯的自體抗體包括抗合成酶抗體 (Anti-synthetase antibody，如 anti-Jo-1、anti-PL7、anti-PL12、anti-EJ、anti-OJ、anti-KS、anti-Ha、anti-Zo)、anti-MDA-5、anti-Ku、anti-Pm/Scl、anti-Ro52，這些抗體陽性有較高的機會合併間質性肺病；臨床上，技工手 (mechanic's hands)、關節炎、皮膚潰瘍也是特發性發炎性肌炎合併間質性肺病的危險因子⁶。

四、臨床上混合性結締組織病的病人如果有合併有吞嚥困難 (dysphagia)、雷諾氏症 (Raynaud phenomenon) 的症狀，需要考慮間質性肺病的可能性⁶。

五、對於乾燥症的病人，若是抽血發現 anti-Ro52 陽性、抗核抗體陽性、臨床上有雷諾氏症、年紀大、淋巴球低下 (lymphopenia)、嚴重齲齒 (dental caries)，其實都會增加間質性肺病的機會⁶。

結締組織病相關間質性肺病之篩檢

對於結締組織病相關間質性肺病的篩檢，光靠病史詢問、理學檢查以及傳統的胸部 X 光片準確度不高，還是會建議藉由肺功能檢查 (pulmonary function test)、高解析度胸部電腦斷層掃描 (high-resolution computed tomography of the chest) 確定是否有結締組織病相關間質性肺病⁶。

結締組織病相關間質性肺病之治療

在治療上，因為結締組織病相關間質性肺病是在結締組織病的背景下產生的肺部纖維化，因此目前的用藥也主要是針對結締組織病以及肺部纖維化⁵，美國風濕病醫學會以及美國胸腔醫學會對於治療的部分有以下的建議⁵：

對於大部分的結締組織病相關間質性肺病，類固醇是可以使用的第一線治療，但是對於硬皮症相關的間質性肺病 (SSc-ILD)，並不建議把類固醇當第一線治療，主要是擔心類固醇會增加硬皮症腎危機 (scleroderma renal crisis, SRC) 的風險。

對於各種結締組織病相關間質性肺病，比較有證據的免疫抑制劑包括山喜多 / 睦體康 (mycophenolate)、移護寧 (azathioprine)、莫須瘤 (rituximab)、癌得星 (cyclophosphamide) 等藥物。

對於硬皮症相關的間質性肺病以及混合性結締組織病相關間質性肺病 (MCTD-ILD)，安挺樂 (tocilizumab) 是可以使用的第一線治療。

對於硬皮症相關的間質性肺病，抑肺纖 (nintedanib) 是可以使用的第一線治療。

對於特發性發炎性肌炎相關的間質性肺病 (IIM-ILD)，Janus 激酶抑制劑 (JAKi) 以及鈣調磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitor, CNI) 是可以使用的第一線治療。

若使用第一線治療後間質性肺病仍然惡化，山喜多/睦體康、莫須瘤、癌得星、抑肺纖是可以考慮的用藥。

對於類風濕性關節炎相關的間質性肺病(RA-ILD)，若使用第一線治療後間質性肺病仍然惡化，比樂舒活(pirfenidone)是可以考慮的用藥。

對於硬皮症相關的間質性肺病、混合性結締組織病相關的間質性肺病、類風濕性關節炎相關的間質性肺病，若使用第一線治療後間質性肺病仍然惡化，安挺樂是可以考慮的用藥。

對於特發性發炎性肌炎相關的間質性肺病，若使用第一線治療後間質性肺病仍然惡化，Janus 激酶抑制劑以及鈣調磷酸酶抑制劑是可以使用的治療。

對於特發性發炎性肌炎相關的間質性肺病以及混合性結締組織病相關的間質性肺病，若使用第一線治療後間質性肺病仍然惡化，靜脈注射免疫球蛋白(Intravenous Immunoglobulin, IVIG)是可以使用的治療。

對於硬皮症相關的間質性肺病，若使用藥物治療後間質性肺病仍然惡化，可以考慮的治療選項包括幹細胞移植(stem cell transplantation)以及肺臟移植(lung transplantation)。

有些結締組織病相關間質性肺病在病程上會以所謂的快速進展性間質性肺病(rapidly progressive ILD, RP-ILD)為表現。顧名思義，這一類的病人的氧氣濃度需求會在幾天至幾周之內從無氧氣輔助環境下(room air)進展至需要高濃度氧氣甚至需要插管。對於這一類病人，類固醇脈衝治療(pulse intravenous methylprednisolone)、莫須瘤、癌得星、靜脈注射免疫球蛋白、山喜多/睦體康、Janus 激酶抑制劑、鈣調磷酸酶抑制劑都是可以考慮的第一線治療⁵。而且若是懷疑病人所罹患的是MDA-5 相關的快速進展性間質性肺病(MDA-5 RP-ILD)，可以考慮使用二合一療法(double therapy)或三合一療法(triple therapy)⁵。若是在這樣的治療之後快速進展性間質性肺病仍然惡化，建議及早考慮肺臟移植的可能性⁵。

有關於結締組織病相關間質性肺病的非藥

物治療，其實是可以依照病人狀況鼓勵運動，有研究顯示，運動對於病人的生活品質也是有一定的幫助¹⁴。

結締組織病相關間質性肺病之追蹤

對於結締組織病相關間質性肺病的追蹤，依據美國風濕病醫學會以及美國胸腔醫學會的建議⁶，肺功能檢查、高解析度胸部電腦斷層掃描被認為都是追蹤時可以使用的工具，讓醫師可以評估病情的進展以及治療的反應，必要時調整治療的策略。

對於以肺功能檢查追蹤結締組織病相關間質性肺病的部分，有幾點建議如下⁶：

以特發性發炎性肌炎相關的間質性肺病以及硬皮症相關的間質性肺病而言，可以考慮在頭一年每3至6個月追蹤肺功能檢查的變化，之後隨著病情穩定可以減少追蹤的頻率。

以類風濕性關節炎相關的間質性肺病、乾燥症相關的間質性肺病、以及混合性結締組織病相關間質性肺病來說，可以考慮在頭一年每3至12個月追蹤肺功能檢查的變化，之後隨著病情穩定減少追蹤的頻率。

各種間質性肺病均可以考慮利用行動式氧氣濃度下降檢查(ambulatory desaturation test)，每3至12個月追蹤一次，監測間質性肺病的進展。

然而，追蹤的頻率是否會影響病人預後，不同人種是否要有不同的篩檢策略，以及是否有好的生物標記幫我們預測病情的可能走向以及治療的選擇仍然有許多不清楚的地方⁵⁻⁶，這需要更多的研究幫我們釐清這些問題⁵⁻⁶。

參考文獻

1. Fischer A, Strek ME, Cottin V, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(2):182-95.
2. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012;380(9842):689-98.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):940-4.

4. England BR, Sayles H, Michaud K, et al. Cause-Specific Mortality in Male US Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(1):36-45.
5. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(8):1182-200.
6. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(8):1201-13.
7. Sonaiya S, Jianu A, Jianu N, Batra K. Anti-Inflammatory Versus Antifibrotic Therapies for the Management of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Res Protoc* 2025;14:e73219.
8. Chaovanitkul C, Onchan T, Pongkulkiat P, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Foocharoen C. Redefining Systemic Sclerosis Classification: Anti-Topoisomerase Antibody as a Superior Predictor of Interstitial Lung Disease and Skin Progression Compared to Limited Cutaneous Systemic Sclerosis Subset. *Life (Basel)* 2025;15(7):1067.
9. Fujisawa T, Tanaka Y, Kamiya Y, et al. Incidence and clinical significance of acute exacerbation of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *Respir Investig* 2025;63(5):838-43.
10. Yu C, Wu C, Jin S, et al. The Prospective Registry Of Myositis (PROMIS): II. Temporal shifts in causes of death among patients with idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2025;S0190-9622(25)02399-0.
11. Chevalier K, Thoreau B, Michel M, et al. Treatment of mixed connective tissue disease: A multicenter retrospective study. *J Autoimmun* 2025;153:103420.
12. Fischer A, Strek ME, Cottin V, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(2):182-95.
13. Khor YH, Moor CC, Merkt W, et al. Treating connective tissue disease-associated interstitial lung disease - think outside the box: a perspective. *Eur Respir Rev* 2025;34(177):250046.
14. Dorman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2017;72(7):610-9.

Recent Progress of Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD)

Chia-Chun Tseng, Ruey-Jer Tsai, Chih-Yun Pai, Chang-Yi Yen, Pin-Yi Wang,
Kuan-Yu Chen, Cheng-Chin Wu, Tsan-Teng Ou, Jeng-Hsien Yen

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Medical University Hospital*

Connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) is currently a major issue in systemic immune system diseases. Accumulating research in recent years has shown that different diseases have different risk factors associated with the development of CTD-ILD. In practice, patients with these risk factors could be screened and monitored with pulmonary function tests and high-resolution chest computed tomography scans. Regarding treatment, different medications can be considered for different disease entities and disease courses. During treatment, treatment strategies could be adjusted based upon disease evolution. However, there are still many unanswered questions, which requires further research to establish clear treatment guidelines to follow.