

類風濕性關節炎與脊椎關節炎的治療現狀與未來發展

吳建陞

亞東紀念醫院

摘要

風濕病 (rheumatic diseases) 或者發炎性關節炎 (inflammatory arthritis)，在內科學是一個特別的範疇，主要包括類風濕性關節炎與脊椎關節炎。發炎性關節炎臨床表現牽涉到關節、韌帶與滑膜等組織的發炎，甚至與跨器官系統的共病相關，常常需要內科藥物的長期治療。現有藥物的發展，主要分為傳統藥物、生物製劑，標靶合成抗風濕藥物 (tsDMARDs) 三個階段。傳統藥物如皮質類固醇和 methotrexate (屬於傳統合成抗風濕藥物，csDMARDs)，生物製劑如抗腫瘤壞死因子製劑和安挺樂，標靶合成抗風濕藥物如 Janus 激酶抑制劑，均在治療中取得顯著進展。未來的研究將依賴基因體學、蛋白質體學和人工智慧技術，探索新的治療標的和方法，以期在臨床試驗中有所突破，實現改善患者的治療效果、提高安全性和生活品質的夢想。

關鍵詞：免疫生物製劑 (biologics)

傳統合成病程修飾抗風濕藥物 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug)

類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)

脊椎關節炎 (spondyloarthritis)

標靶合成病程修飾抗風濕藥 (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug)

引言

風濕病 (rheumatic diseases) 或者發炎性關節炎 (inflammatory arthritis) 在內科學是一個特別的次專科。內科分科大多以傳統生理學的器官系統，例如心、肺做區分，然而風濕病牽涉到關節、韌帶與滑膜等組織的發炎，甚至與跨器官系統的共病相關，需要抗發炎或免疫調節藥物的長期治療。這些疾病在診斷與治療上的特性，直到免疫學有相對應的發展後，我們才得以對於此類疾病得窺堂奧。

專題報導內容

一、發炎性關節炎主要包括類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 與脊椎關節炎 (spondyloarthritis, SpA)，以下分別介紹。

1.1

類風濕性關節炎以其慢性發炎對多關節的破壞著稱，根據健保資料庫在台灣符合重大傷病者大約 0.05%¹。滑膜發炎不但造成疼痛，如

果沒有恰當的控制，會造成關節破壞與活動範圍受限，並且影響生活自理與工作。這類疾病因為持續的全身發炎而增加心血管疾病風險。藥物的治療例如長期的非類固醇抗發炎藥物，會增加胃潰瘍或者腎功能異常的機率，這些都是疾病治療所必須面對的²。

1.2

脊椎關節炎是包括了僵直性脊椎炎，乾癬性關節炎，發炎性大腸疾病相關關節炎之統稱。此類疾病以周邊寡關節或中軸關節表現，除了關節炎，也可能表現在韌帶與骨骼交界的接骨點發炎，例如僵直性脊椎炎常見的阿基里斯腱發炎。指炎（dactylitis）或者俗稱之香腸指，也是此類疾病的特色。此外，脊椎關節炎常常與代謝症候群，虹彩炎，乾癬，或者發炎性腸炎併發，這些共病也帶來了跨專科治療的挑戰³。

二、發炎性關節炎的致病機轉：基礎科學與臨床醫學的交會

2.1 生理學研究在風濕病的應用

治療之進步有賴研究。關節的構造包括硬骨，軟骨與滑膜，周邊有韌帶與接骨點的連接，正常的滑膜多為滑膜細胞構成，發炎的情況下滑膜會增生，並且有發炎細胞的浸潤。關節發炎治療的進步首推 1950 年亨奇與其團隊在可體松的研究（圖一 A）。可體松有生理學的重要性，也因臨床療效號稱美國仙丹，然而長期使用的副作用例如月亮臉、骨質疏鬆也是目前類固醇使用的限制條件。

2.2 免疫反應發炎介質研究在風濕病的運用

生物製劑時代雖起於 1999 年相關臨床試驗結果之發表，但是細胞激素的研究開始得甚早⁴，而其研究邁向應用的突破濫觴於 1980 年代發炎性細胞激素如介白素一（interleukin 1, IL-1），腫瘤壞死因子（tumor necrosis factor alpha, TNF α ），介白素六（IL-6）的基因發現潮，細胞激素在免疫反應的作用也越來越清楚（圖二）。首先問世的是抗 TNF α （anti-TNF α ）製劑，通過體外實驗，動物實驗之後進入人體試驗，在許多免疫發炎

性疾病證實療效。

2.3 免疫細胞受器與細胞內訊息傳導在風濕病的運用

標靶時代則起於 1994 年美國國家衛生院建議輝瑞公司開發之治療標的，聚焦於一個缺乏時會造成嚴重複合型免疫缺損的分子 Janus 激酶⁵。研究者認為如果能夠開發短效抑制 Janus 激酶的藥物，將可用於治療自體免疫疾病。Janus 激酶的家族包括 Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2 等四個成員，分別負責各種發炎性細胞激素受器下游的信息傳導，因此透過藥物設計可以選擇性的抑制不同的發炎激素信息。

三、治療的現況

3.1 傳統小分子藥物

類風濕性關節炎的治療進展，從 1950 年的皮質類固醇開始，到了 1980 年代 methotrexate 的使用開始大幅進步。Methotrexate 使用於類風溼性關節炎是受到滑膜類似腫瘤增生的想像所啟發，此藥品本屬臨床的仿單外使用開始，後來在 1980 年代在隨機雙盲人體試驗證明其修飾疾病病程的療效，約可讓三四成的病人達到百分之二十改善之療效，是最重要的傳統合成病程修飾抗風藥物（conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD）。此藥物的成功不單是靠著人類的想像力，更是靠著臨床試驗的執行力而立下紮實的基礎。臨床試驗進入了風濕病，並且為即將到來的生物製劑與標靶藥物鋪路。

3.2 生物製劑

3.2.1 抗體藥物在類風溼性關節炎（圖二）

1999 年的生物製劑的抗體藥物 anti-TNF α 藥物通過臨床試驗^{6,7}，繼皮質類固醇之後，又讓風濕病治療進一步躍升。此類藥物合併 methotrexate，讓六成左右的人能夠達到百分之二十改善的效果。治療的目標從不痛不腫，到阻止關節破壞，維持功能以提高生活品質。阻斷 IL-6 傳導的安挺樂（tocilizumab）由日本發展，成功的臨床試驗在 2004 發表⁸，不合併

methotrexate 也有優異療效。B 細胞清除療法莫須瘤 (rituximab) 運用於類風溼性關節炎的研究發表於 2004⁹，提供 B 細胞在致病機轉重要性的線索。此外恩瑞舒 (abatacept) 透過 CTLA4 與抗體 Fc 段的複合分子，干擾 T 細胞與抗原呈現細胞的交互作用，也被證實是對 TNF 抑制劑反應不佳患者的有效治療¹⁰。新藥物上市後，專科醫學會也運用證據醫學訂治療指引，以利臨床醫師專業知識與時並進。

3.2.2 抗體藥物在脊椎關節炎

過去，脊椎關節炎對傳統免疫抑制劑的治療反應有限。Anti-TNF α 藥物問世後，對中軸及周邊關節、虹彩炎、乾癬和腸炎均有療效。然而，部分針對類風溼性關節炎有效的生物製劑如安挺樂與恩瑞舒，對僵直性脊椎炎無效。後續經由乾癬治療的發展，發現阻斷 IL-12/IL-23 的藥物如喜達諾 (ustekinumab)，可以有效治療乾癬 (2009 美國食藥署) 及乾癬性關節炎 (2013 美國食藥署)，但對虹彩炎無效；而抑制 IL-17 的可善挺 (secukinumab)，則在 2015 通過美國食藥署乾癬適應症，2016 通過乾癬性關節炎及僵直性脊椎炎適應症^{11,12}，但對虹彩炎無效，且對發炎性腸炎有不良影響。總之，治療持續進步，但仍需考量共病和預後。

3.3 標靶藥物

3.3.1 標靶藥物在類風溼性關節炎

2012 Janus 激酶抑制劑捷抑炎 (tofacitinib)

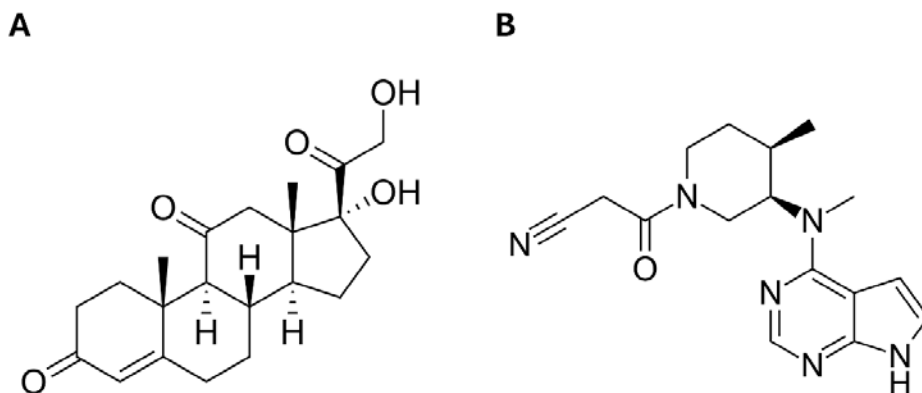
在美國上市^{13,14} (圖一 B)，讓類風溼性關節炎的治療進入另一個境界¹⁵。小分子的藥物雖然不直接抑制 TNF α ，但透過阻斷多重細胞激素的傳導路徑仍有療效。相較於抗體藥物顯著療效需要兩三個月，小分子藥物甚至可以在一兩周內達標。

3.3.2 標靶藥物在脊椎關節炎

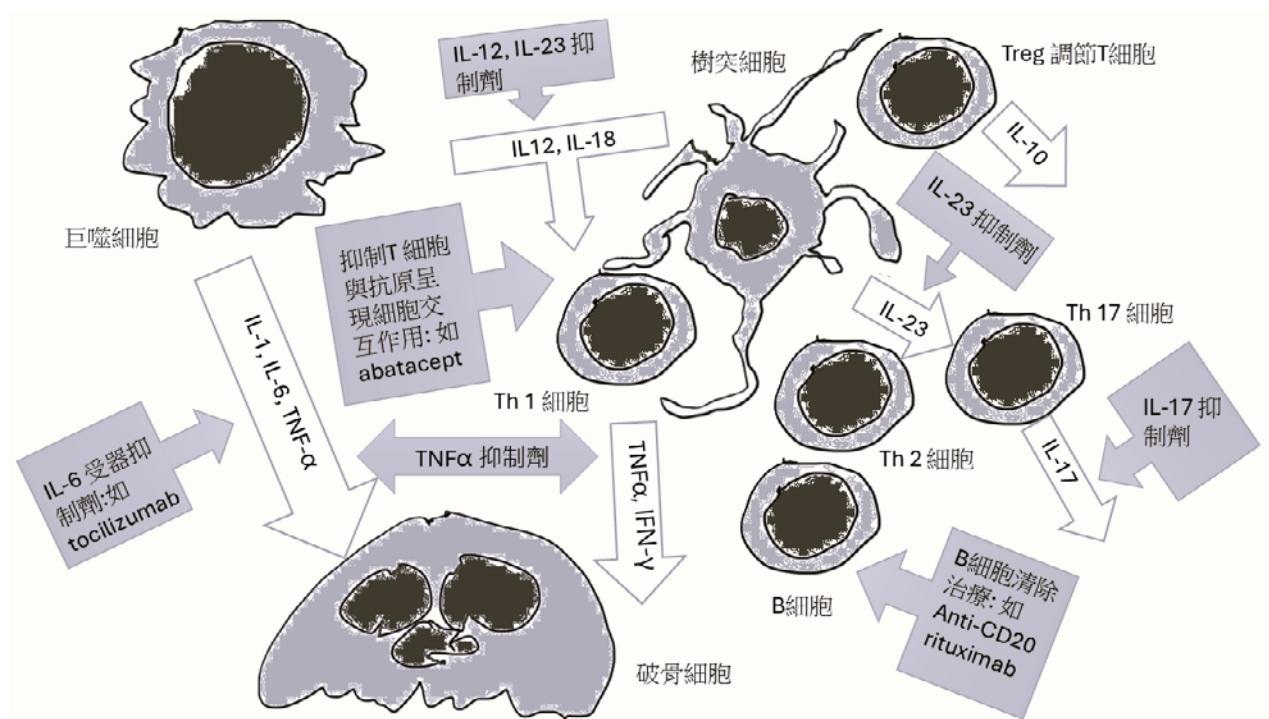
Janus 激酶抑制劑的延伸適應症以捷抑炎為例，首先針對乾癬與發炎性大腸疾病，後續的延伸也進展到乾癬性關節炎與僵直性脊椎炎。此類藥物雖然也不直接抑制 IL17 與 IL23，但是對於多重細胞激素傳導途徑的抑制，使得這類藥物在脊椎關節達到療效。有關於共病，到目前為止標靶藥物對皮膚與腸道表現有部分效果，但是對虹彩炎沒有療效，因此仍無法完全取代抗體藥物。

四、未來展望

臨床方面，新藥上市對於醫療並非終點而只是里程碑。療效可以在數周或數月看到，但是對於少見的併發症需要更長的時間發現。例如 anti-TNF α 製劑會造成肺結核復發機率上升，是上市後於 2003 由西班牙團隊報告¹⁶。當治療藥物有了更多的選擇，就需要了解比較不同藥物使用的預後¹⁷。此外發炎疾病本來就是心血管疾病的高危險群，也促成各種藥物在心血管風險的研究。目前未知的領域，例如類風溼性關節炎相關的間質性肺炎，治療的最佳選擇或預測因子仍有待研究。



圖一：A. cortisone 分子式 B. tofacitinib 分子式。(分子圖示來自維基百科)



圖二：風濕病中常見的免疫細胞，細胞激素與現有的藥物。白色箭頭內的文字代表細胞分泌的主要細胞激素，箭頭方向指向作用點，灰色帶箭頭的方框標示現有藥物，箭頭方向指向其作用點。部分細胞激素仍然沒有臨床上相對應的藥物。

研究方面，除了傳統血清學檢驗與流式胞儀的分析，透過基因體學與蛋白質體學的科技進步得到疾病發展與診斷、治療和預後的相關資訊¹⁸，已經展現相當的潛力。利用微體包圍單細胞與細胞表面分子抗體之 RNA 條碼，取得單細胞或者特定細胞群組的資訊，對於關節微環境的認識¹⁹，還有微生物菌叢的研究，也許會帶來過去治療盲點的突破。

五、結語

在風濕疾病領域，過去透過傳統基礎研究找尋治療標的，臨床前轉譯研究提高開發勝算，經臨床試驗實證而進入了臨床運用。然而新的研究如單細胞 RNA 定序等，產生龐大數據，超過人類可以直觀理解的範圍。近來人工智慧 (AI) 的發展使得這些數據得以解讀，提供新的研究方向。但 AI 只是工具，真正的突破仍需要新的研究想法和堅實的臨床試驗，才能在可控的風險之下實現新治療的夢想。

參考文獻

1. Yu KH, See LC, Kuo CF, Chou IJ, Chou MJ. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(2):244-50.
2. Konzett V, Aletaha D. Management strategies in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20(12):760-9.
3. Benavent D, Navarro-Compan V. Exploring the latest advances in axial spondyloarthritis management. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20(2):79-80.
4. Kungwankiatichai S, Maziarz RT. The history of cytokines and growth factors development. *Best Pract Res Clin Haematol* 2025;38(1):101612.
5. Tofacitinib. Wikipedia. 30 July, 2025 (<https://en.wikipedia.org/wiki/Tofacitinib>).
6. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. AT-TRACT Study Group. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.
7. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(6):478-86.
8. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled

- trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1761-9.
9. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2572-81.
 10. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353(11):1114-23.
 11. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015;373(14):1329-39.
 12. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386(9999):1137-46.
 13. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):495-507.
 14. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):508-19.
 15. Szekanecz Z, Buch MH, Charles-Schoeman C, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20(2):101-15.
 16. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Group B. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2122-7.
 17. Murata K, Uozumi R, Fujii T, et al. Effects of IL-6, JAK, TNF inhibitors, and CTLA4-Ig on knee symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2024;14(1):15226.
 18. Xia X, He C, Xue Z, et al. Single cell immunoprofile of synovial fluid in rheumatoid arthritis with TNF/JAK inhibitor treatment. *Nat Commun* 2025;16(1):2152.
 19. Cheng CF, Liao HJ, Wu CS. Tissue microenvironment dictates inflammation and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc* 2022;121(6):1027-33.

Current therapy and Future Development in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis

Chien-Sheng Wu

Far Eastern Memorial Hospital

Rheumatic diseases, or inflammatory arthritis, represent a distinct subspecialty within internal medicine, primarily including rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. The clinical manifestations of inflammatory arthritis involve inflammation of the joints, ligaments, and synovial tissues, and are often associated with comorbidities across organ systems, commonly requiring long-term medical treatment. The development of current medications mainly falls into three stages: traditional drugs, biologics, and synthetic targeted disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs). Traditional drugs such as corticosteroids and methotrexate (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs), biologics like anti-TNF α and tocilizumab, and tsDMARDs such as Janus kinase inhibitors have all achieved significant progress in treatment. Future research will rely on genomics, proteomics, and artificial intelligence technologies to explore new therapeutic targets, aiming for breakthroughs in clinical trials that enhance treatment efficacy, safety, and patients' quality of life.