

台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

台灣兒童特發性關節炎

Taiwan Guideline for the Diagnosis and Management of
Juvenile Idiopathic Arthritis

2024臨床診療指引



台灣兒童特發性關節炎臨床診療指引

Taiwan Guideline for the Diagnosis and Management of
Juvenile Idiopathic Arthritis

2024 年版



 理事長序	4
--	---

 編輯委員名單	5
--	---

 第一章、簡介	6
--	---

1-1 JIA 的診斷條件	9
1-2 JIA 的流行病學及病因	9
1-3 JIA 的致病機轉	12
1-4 JIA 與 RA 的區別	14
1-5 第一章參考文獻	15

 第二章、診斷	18
--	----

2-1 早期診斷及轉介的重要性	19
2-2 病史和臨床檢查	19
2-3 實驗室檢查	22
2-4 鑑別診斷	23
2-5 JIA 的分型	24
2-6 其他 JIA 分類標準	28
2-7 第二章參考文獻	29

目次 Contents





 第三章、治療	30
3-1 JIA 的治療重點	31
3-2 藥物治療流程	32
3-2-1 少關節型	32
3-2-2 多關節型	34
3-2-3 接骨點炎相關型	36
3-2-4 全身型	37
3-3 藥物簡介	39
3-4 非藥物治療	52
3-4-1 復健治療	52
3-4-2 運動	52
3-4-3 手術	52
3-4-4 營養均衡	52
3-5 第三章參考文獻	53
 第四章、追蹤評估	56
4-1 各型 JIA 之預後	57
4-2 一般追蹤評估	60
4-3 特殊注意事項	61
4-4 轉介	61
4-5 其他注意事項	62
4-6 評估量表	63
4-7 非活動疾病及臨床緩解	64
4-8 第四章參考文獻	66
附件一、美國 ACR 以及歐洲 EULAR 過去對於 JRA 和 JCA 分別之診斷條件	68
附件二、2019 年 PRINTO JIA 分類標準	70
附件三、台灣、美國以及歐盟核可用於治療兒童特發性關節炎的生物製劑及小分子藥物 (截至 2024 年 8 月)	72



理事長序

兒童特發性關節炎 (Juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是 16 歲以下兒童最常見的風濕疾病之一，對病童的關節、生長發育、甚至生活功能、身心狀態、和學習狀況，都可能造成重大影響。JIA 包含許多種分型，且各分型有不同致病機轉，因此需經過專家診斷後依不同分型給予適當治療，比較有機會控制病情、改善症狀、甚至達到到臨床緩解 (clinical remission)。而儘管 JIA 的極少數分型與類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的臨床表現有所相似，但 JIA 並非在兒童發生的 RA，治療上也有不同的考量和策略。

由於 JIA 的病童人數不多，因此較難累積臨床診療經驗，研究收案亦不容易，導致現有實證仍存在許多不足。而有鑑於國際上的 JIA 指引和共識均有實證不足、相互差異不小、更新頻率偏低、且臨床建議不見得適用於台灣等問題，因此台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會於 2015 年，由葉國偉理事長與楊曜旭秘書長籌畫和召集多位台灣兒童風濕病專家，完成「兒童特發性關節炎 2015 年治療建議手冊」。時隔近 10 年後，學會再次號召多位專家組成指引編輯委員會進行指引手冊的更新。我們將最新國內外醫學實證、臨床經驗、和指引及共識見解納入，發表「台灣兒童特發性關節炎 2024 臨床診療指引」，並且首度編寫英文版本指引「Taiwan Guideline for the Diagnosis and Management of Juvenile Idiopathic Arthritis」，以醫學論文形式發表國際醫學期刊，期能提高醫療人員對 JIA 的關注，並且提供診療建議作為臨床照護的參考。未來也將定期進行指引更新，盼能彙整和呈現最新且適用於台灣臨床環境的兒童特發性關節炎實證診療資訊。

台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

姚宗杰理事長

2024 年 9 月



編輯委員名單

發行人

姚宗杰

總編輯

孫海倫

編輯委員 (依負責章節順序排列)

高羽璇、俞欣慧、王麗潔、吳昭儀、孫海倫

編輯顧問 (依姓氏筆畫排列)

于鴻仁、王志堯、王志祿、王壯銘、王怡人、王 玲、
江伯倫、呂克桓、邱益煊、洪志興、徐世達、陳力振、
傅令嫻、黃璟隆、葉國偉、雷偉德、楊崑德、楊曜旭、
歐良修、蔡易晉、魏長菁、謝奇璋、蘇冠文



CHAPTER

簡介

1





兒童特發性關節炎 (Juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是兒科最常見風濕病之一，發病於 16 歲之前的兒童，主要原因是關節滑液膜 (synovium) 基於慢性發炎導致關節發生紅、腫、熱、痛，以及關節活動度受到限制，若不能在早期及時診斷並給予適當治療，常常會導致關節永久變形，甚至造成終身失能。

以往美國風濕病醫學會 (American College of Rheumatology, ACR) 將此類關節炎命名為兒童類風濕性關節炎 (juvenile rheumatoid arthritis, JRA)，包含全身型 (systemic)、少關節型 (pauciarticular)、以及多關節型 (polyarticular) 等 3 種分型 (詳見附件一)；而歐洲風濕病學會聯盟 (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) 則命名為兒童慢性關節炎 (juvenile chronic arthritis, JCA)，且除了全身型、少關節型、以及多關節型等 3 種分型，另外加上接骨點炎相關型 (enthesitis-related)、乾癬型 (psoriatic)、及未分類型 (undifferentiated) 等 6 種分型 (詳見附件一)。但由於命名未能統一而衍生甚多問題，因此自 1997 年，國際風濕病學會聯盟 (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) 結合美國和歐洲兩個風濕病學會的特點，將此類兒童風濕病更名為兒童特發性關節炎 (JIA)，並定義 JIA 為發病於 16 歲之前的兒童，造成一個或多個關節滑液膜發炎，其相關症狀持續超過 6 週，並且已經排除其它因素，如感染因素、惡性疾病等可能疾病。JIA 的分型則主要是依據病童發病前 6 個月的臨床表現、影響關節數目、以及實驗室檢測數據而定，共分為 7 型¹。本指引關於 JIA 之診斷條件及分型係參考 ILAR 標準。此外，國際兒童風濕病試驗組織 (Pediatric Rheumatology International Trials Organization, PRIMO) 也正在研擬與驗證新的 JIA 分型共識，其分類標準呈現於本指引附件二。



國際風濕病學會聯盟 (ILAR)

JIA 的診斷條件：

- 年齡 < 16 歲。
- 關節發炎時間持續 6 週以上。
- 排除其它疾病。
- 次分類包括：
 - 全身型
(systemic arthritis)
 - 少關節型
(oligoarthritis)
 - 多關節型 (類風濕因子陰性)
(polyarthritis [rheumatoid factor negative, RF-negative])
 - 多關節型 (類風濕因子陽性)
(polyarthritis [rheumatoid factor positive, RF-positive])
 - 乾癬型
(psoriatic arthritis)
 - 接骨點炎相關型
(enthesitis-related arthritis, ERA)
 - 未分類型
(undifferentiated arthritis)



1-1 JIA 的診斷條件

- 年齡 < 16 歲。
- 關節發炎時間持續 6 週以上。
- 排除其它疾病。

1-2 JIA 的流行病學及病因

2020 年針對世界銀行 (World Bank) 和聯合國 (United Nations) 涵蓋 200 個國家或地區的資料庫所進行的研究，推估全球有超過 206 萬位 JIA 病童，其中以南亞 (28%)、東亞 (14%)、和東非 (9%) 的病人數最多²。而若從人種來看，2023 年的研究顯示 JIA 的發生率和盛行率在高加索人種高於非裔人種和亞裔人種³。

以台灣而言，早期根據 ACR 之 JRA 診斷標準所進行的統計顯示，1995 到 1999 年間，台灣 JRA 盛行率為每十萬人有 3.8 人，其中男生每十萬人有 3.5 人，女生每十萬人有 4.1 人⁴。當這類關節炎在 1995 年統一命名為 JIA 之後，針對 1999 至 2009 年台灣健保資料庫的統計研究顯示，台灣 JIA 之每年每十萬人發生率有 4.93~15.7 人，其中男生每十萬人有 6.0~16.8 人，女生每十萬人有 3.8~14.5 人，且發生率在 10-15 歲的族群高於 5-9 歲和 0-4 歲的族群^{5,6}。JIA 年盛行率則每十萬人有 29.7~33.8 人，其中男生每十萬人有 32.1~40.7 人、女生每十萬人有 26.3~27.1 人^{5,6}。整體來說，台灣的 JIA 發生率和盛行率高於日本^{7,8}，但低於歐美^{3,9-12}。而台灣男性之 JIA 發生率和盛行率高於女性的現象，也與國際不同趨勢 (表 1-1)。從 JIA 分型的分析結果 (圖 1-1、表 1-2) 亦可看出台灣與國際的差異，例如台灣最常見的分型為接骨點炎型¹³⁻¹⁵，日本則是全身型^{7,8}，而歐美約有一半為少關節型^{9,11}。

表 1-1. 台灣與國際之 JIA 流行病學統計數據比較

	台灣 ^{5,6}	日本 ^{7,8}	歐洲 ⁹	英國 ^{3,10}	美國 ^{11,12}
發生率 (每年每十萬人)	4.93-15.7	< 1	2.6-23.0	5.4-5.61	10.3-11.9
女性	3.8-14.5	N/A	N/A	7.77	12.4-16.4
男性	6.0-16.8	N/A	N/A	4.12	7.7-8.3
盛行率 (每十萬人)	29.7-33.8	10-15	11.2-83.7	43.5-62.6	44.7-57.6
女性	26.3-27.1	N/A	N/A	N/A	61.6-78.4
男性	32.1-40.7	N/A	N/A	N/A	28.6-38.2

N/A, not available.

表 1-2. JIA 其它流行病學特徵

JIA 分型	占全體比例 (%)				好發年紀 (歲)		性別比例 (女：男)	
	台灣 ^{13,14}	日本 ⁸	歐洲 ⁹	美國 ¹¹	台灣 ^{13*}	國際 ^{16,17}	台灣 ¹³	國際 ^{16,17}
全身型	16.4	8-50	8.2	9	5-11	1-5	1.8：1	1：1
少關節型			55.2	48		2-4		3：1
持續性	17.2	10-40			4-10		1.1：1	
延伸性	9.3	0-10			3-12		1.2：1	
多關節型			14.0					
RF 陰性	11.1	10-30			4-12	2-4 和 10-14	1.9：1	3：1 和 10：1
多關節型				31				
RF 陽性	4.8	10-35.3	2.0		9-14	青春期中，這類分型僅有女性病童 [†]		9：1
乾癬型	1.0	0-5.9	3.6	8	6-11	2-4 和 9-11	1：2	2：1
接骨點炎相關型	38.6	0-14	N/A	N/A	9-12	9-12	1：5.6	1：7
未分類型	1.6	0-4	16.9	4	9-15	因人而異	4：1	N/A

N/A, not available; RF, rheumatoid factor.
* 台灣好發年紀經四捨五入至整數位，且此數據為四分位距 (interquartile range, IQR)。
[†] 該分型在本研究僅有 17 人，均為女性，因此個案數不足以確切判斷性別比例。

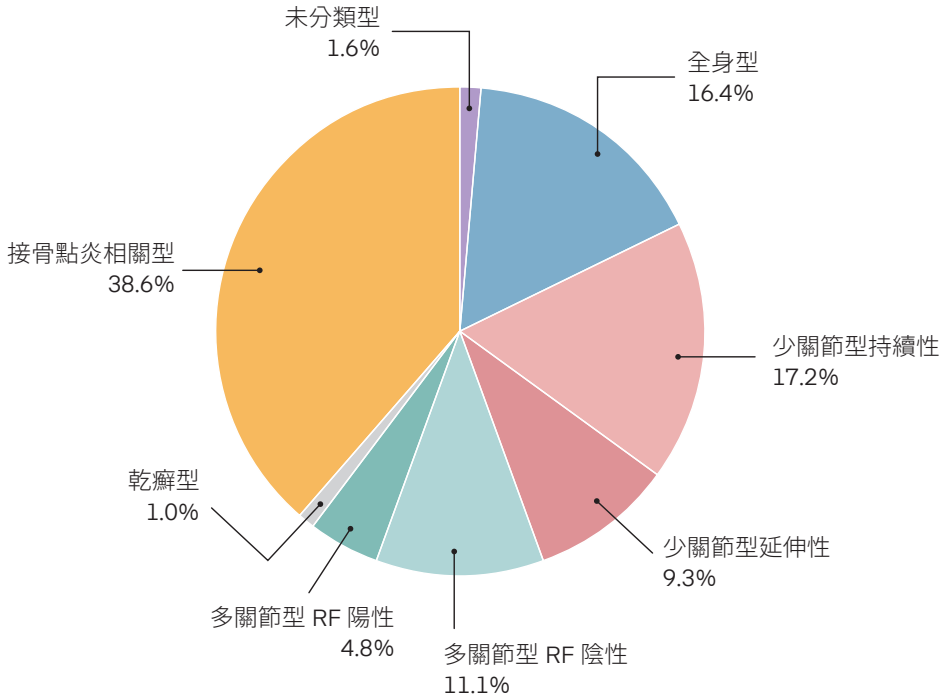


圖 1-1. 台灣 JIA 分型比例

本圖整合林口長庚紀念醫院¹³與臺大兒童醫院兒童過敏氣喘風濕科團隊¹⁴所發布之 378 例台灣 JIA 病童分型數據而製。

1-3 JIA 的致病機轉

JIA 發病原因仍未知，基因遺傳與環境因子都可能與疾病發生有關。目前已知若同卵雙胞胎其中一位罹患 JIA，另一位罹患的機率高達 25-40%¹⁸。而一項全球 JIA 病童研究也顯示帶有人類白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) DRB1*0801-DQA1*0401-DQB1*0402 單倍型 (haplotype) 等特定遺傳因子者，罹患 JIA 的風險會增加¹⁹。針對台灣 JIA 病童的研究則顯示 HLA-DRB1*1502 等位基因 (allele) 與全身型 JIA 具有相關性；而 HLA-DRB1*0405 等位基因則會與多關節型和少關節型 JIA 具有相關性，與日本的研究結果相似¹⁵。事實上，各個人種和族群可能存在特有的高風險遺傳因子和臨床表現，例如在高加索人種，帶有 DRB1*0401、DRB1*0404、或 DRB1*0101 等位基因會與多關節型 RF 陽性 JIA 有相關性，而帶有 DRB1*1301、DRB1*0801、或 DPB1*0201 等位基因則與少關節型 JIA 有相關性¹⁵。新加坡近期的研究也顯示其華人族群的 JIA 分型比例和台灣相似²⁰，與其馬來裔或印度裔的族群有明顯差異，包含接骨點炎相關型為大宗、多關節型 RF 陰性比例偏低等情況。至於環境因子，目前有許多研究探討剖腹生產、哺乳、母親於產前是否抽菸、日照時間、嬰幼兒時期發生感染等因子對於 JIA 發生風險的影響^{21,22}，但尚無明確定論。

JIA 主要病理變化是關節腔內滑液組織 (synovial tissues) 發炎，導致其絨毛 (villi) 上面被各種發炎細胞 (T 細胞、漿細胞、中性球等) 浸潤，若關節炎未能有效控制會導致關節軟骨及鄰近的骨骼受損。根據目前研究，JIA 並不是在兒童發生的成人類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)²³，而是一項異質性 (heterogeneous) 的疾病，不同分型代表不同病理機轉。截至目前為止，JIA 被認為與白血球黏附因子 (leukocyte adhesion factor)²⁴、趨化因子 (chemotaxis factor)²⁵、第 1 型 T 輔助細胞 (Th1) 和第 17 型 T 輔助細胞 (Th17) 等受到活化²⁶、及調節 T 細胞 (regulatory T cell) 功能失調等都有相關²⁴，不同疾病分型會與上述機轉有不同程度的關聯性，其相關病理機轉請見圖 1-2。



全身型 JIA 是自然免疫 (innate immunity) 失調所造成的全身性 (systemic) 自體免疫疾病，特徵包含單核球、巨噬細胞、和中性球的異常活化，IL-1、IL-6、IL-18 等促進發炎之細胞激素的大量釋放，以及多系統和組織發生發炎等²⁷。相較之下，少關節型和多關節型 JIA 比較是基於適應性免疫 (adaptive immunity) 異常所致，包含軟骨衍生之自體抗原活化 Th1 和 Th17 細胞，進而產生 IFN- γ 和 IL-17 等細胞激素促進發炎反應，或是調節 T 細胞因受到抑制而無法讓 T 細胞對於自體抗原產生免疫耐受等²⁷。接骨點炎相關型 JIA 的致病機轉則介於自然免疫與適應性免疫之間。

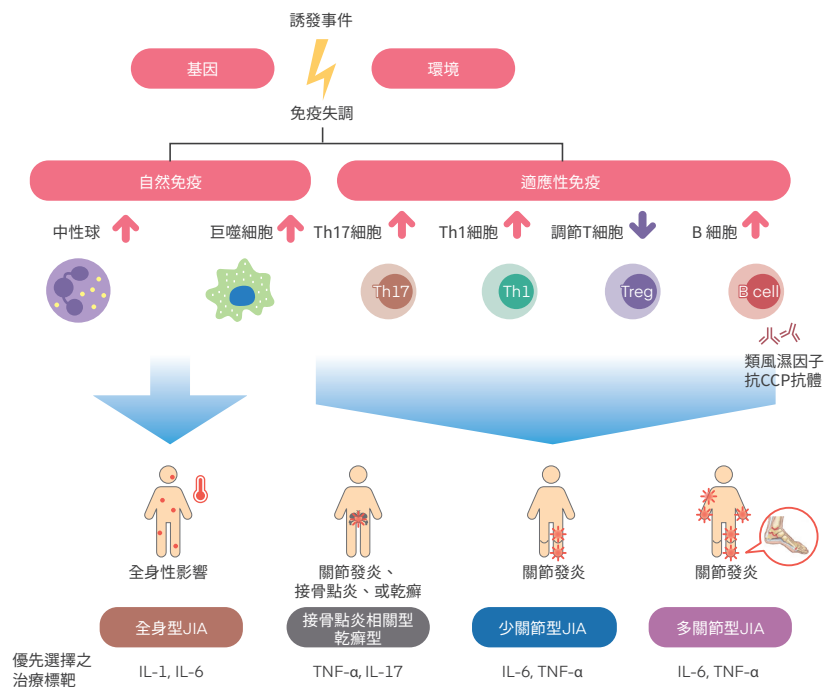


圖 1-2. JIA 致病機轉

CCP，環瓜氨酸肽 (cyclic citrullinated peptide)。

1-4 JIA 與 RA 的區別

以往，許多人認為 JIA 是 RA 在兒童時期的表現，但事實上，這兩個疾病在病理機轉及臨床症狀表現是兩個不同的疾病，大部分 JIA 病童並不會有類似成人 RA 的表現，所以仍應遵循 JIA 的治療模式。目前認為 RA 為單一疾病但具有不同程度的嚴重性，而 JIA 則是不同的分型代表不同疾病及機轉；比起 RA，JIA 不但病理機轉複雜許多，且臨床表現更具多變性²⁸。雖然 JIA 與 RA 是不同的兩種疾病 (表 1-3)，但有些 JIA 分型，如多關節型 RF 陽性，因為也會表現出 RF，所以關節炎的症狀會極為類似 RA。其它 JIA 分型也會與某些成人關節炎表現很類似，如部分的全身型 JIA 與成人史提爾氏症 (adult Still's disease) 相似，部分接骨點炎相關型 JIA 則類似於成人脊椎關節病變 (spondyloarthritis)。

表 1-3. JIA 與 RA 的差異

	兒童特發性關節炎 (JIA)	類風濕性關節炎 (RA)
盛行率	0.01-0.08% ⁵⁻¹²	1% ²³
預後	預後較佳， 但會影響生長發育	通常較差， 關節破壞明顯
病因	不同的分型 代表不同疾病及機轉	單一疾病， 不同程度的嚴重性
家族遺傳	相關性較低	相關性較高
易受影響關節	大關節發炎為主	對稱性小關節發炎
眼睛併發症	葡萄膜炎 (uveitis)	乾眼症 (sicca)



1-5 第一章參考文獻

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390-392.
2. Dave M, Rankin J, Pearce M, et al. Global prevalence estimates of three chronic musculoskeletal conditions: club foot, juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020;18(1):49.
3. Beesley RP, Hyrich KL, Humphreys JH. The incidence and prevalence of Juvenile Idiopathic Arthritis differs between ethnic groups in England. *Rheumatology (Oxford)* 2023 Dec 22:kead700. [Online ahead of print].
4. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(6):776-780.
5. Yu HH, Chen PC, Wang LC, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One* 2013;8(8):e70625.
6. Zhuang LZ. Epidemiologic of juvenile idiopathic arthritis and risk associated with its treatment: a population-based cohort study in Taiwan. Master's Thesis, National Central University, Taiwan 2013. <https://ndltd.ncl.edu.tw/cgi-bin/gsc32/gswweb.cgi/ccd=SF8kWZ/record?r1=1&h1=1> [Accessed March 01, 2024].
7. Narazaki H. Current status of pediatric rheumatic disease care in Japan. *Journal of the Medical Association of Nippon Medical School* 2022;18:274-281. https://www.jstage.jst.go.jp/article/manms/18/3/18_274/_pdf [Accessed March 01, 2024].
8. Okamoto N, Yokota S, Takei S, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol* 2019;29(1):41-59.

9. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014;81(2):112-117.
10. Costello R, McDonagh J, Hyrich KL, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the United Kingdom, 2000-2018: results from the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(6):2548-2554.
11. Harrold LR, Salman C, Shoor S, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996–2009. *J Rheumatol* 2013;40(7):1218-1225.
12. Krause ML, Crowson CS, Michet CJ, et al. Juvenile idiopathic arthritis in Olmsted County, Minnesota, 1960–2013. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):247-254.
13. Shen CC, Yeh KW, Ou LS, et al. Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: a community-based cohort study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:288-294.
14. Shih YJ, Yang YH, Lin CY, et al. Enthesitis-related arthritis is the most common category of juvenile idiopathic arthritis in Taiwan and presents persistent active disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17(1):58.
15. Huang JL, Yeh CC, Shaw CK, et al. HLA-DRB1 genotyping in patients with juvenile idiopathic arthritis in Taiwan. *Eur J Immunogenet* 2004;31(4):185-188.
16. Nelson WE, Kliegman R. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st Ed., 2020; Elsevier.
17. Tsujioka Y, Nishimura G, Sugimoto H, et al. Imaging findings of juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in children. *Jpn J Radiol* 2023;41(11):1186-1207.
18. Prahalad S. Genetic analysis of juvenile rheumatoid arthritis: approaches to complex traits. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36(3):83-90.



19. Hinks A, Cobb J, Marion MC, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet* 2013;45(6):664-669.
20. Tanya M, Teh KL, Das L, et al. Juvenile idiopathic arthritis in Southeast Asia: the Singapore experience over two decades. *Clin Rheumatol* 2020;39(11):3455-3464.
21. Clarke SLN, Mageean KS, Maccora I, et al. Moving from nature to nurture: a systematic review and meta-analysis of environmental factors associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(2):514-530.
22. Zhao W, Li C, Deng J. A systematic review and meta-analysis of environmental factors associated with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis* 2023;26(7):1235-1247.
23. Prahalad S, Glass DN. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis? *Arthritis Res* 2002;4(suppl 3):303-310.
24. Chen CY, Tsao CH, Ou LS, et al. Comparison of soluble adhesion molecules in juvenile idiopathic arthritis between the active and remission stages. *Ann Rheum Dis* 2002;61(2):167-170.
25. Martini A, Lovell DJ, Albani S, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:5.
26. Wu SA, Yeh KW, Lee WI, et al. Persistent improper upregulation of Th17 and TReg cells in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Microbiol Immunol Infect* 2016; 49(3):402-408.
27. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, et al. The pathogenesis of oligoarticular/ polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2011;10(8):482-489.
28. La Bella S, Rinaldi M, Di Ludovico A, et al. Genetic background and molecular mechanisms of juvenile idiopathic arthritis. *Int J Mol Sci* 2023;24(3):1846.



CHAPTER

診斷

2





2-1 早期診斷及轉介的重要性

當病童疑似為 JIA 時，建議及早轉介給兒童過敏免疫風濕科醫師，以達到早期診斷、早期治療的目標，並減低關節長期的傷害及失能。

2-2 病史和臨床檢查

JIA 不易診斷，並沒有專一性的血液測試可用於診斷，不像典型的成年人 RA 之 RF 檢測通常呈陽性。故 JIA 的診斷主要依靠理學檢查結果、病史、和排除其它診斷的綜合結果^{16,29}。

若有以下典型的症狀，則高度懷疑可能為 JIA²⁹：

- 單一或多處關節腫痛。
- 關節持續失能或惡化 (例如：跛腳 [limping gait])。
- 關節局部發熱。
- 關節積水。
- 減少關節活動度。
- 持續發燒至少 10 日，找不出原因，通常伴隨暫時性紅疹出現。

表 2-1. 病史和臨床檢查列表¹⁶

病史

單一或多處關節腫痛。

檢查發作的性質：急性或慢性以及之前發作的次數。

若單關節急性疼痛合併發燒：須排除感染性關節炎。

檢查關節腫痛在一天的何時出現：

早晨僵硬或休息後僵硬常與發炎相關；若活動後疼痛，則考慮其他原因。

檢視病程：若超過六星期，反應性 / 病毒感染後造成的關節炎的機率就降低。

是否有任何併發感染（呼吸道、腸胃道、或皮膚）？

病毒感染後的反應是短暫性關節炎最常見的原因。

全身性的症狀，如：發燒、皮疹、體重減輕。

藥物史，如：抗生素 cefaclor 引起之免疫反應 (serum sickness-like reactions)。

什麼是孩童或其父母認為最有症狀的部位：

關節、肌肉、附近的骨頭，或者更廣泛的區域？

是否干擾孩童的正常作息或有興趣的活動而導致活動量減少？

檢查關節外症狀：一定要進行全身性檢查，並考慮常見的鑑別診斷（詳見表 2-2）。

評估病童的功能性環境，如：學業的表現、學校出勤率、睡眠模式、家庭和同伴關係是否緊張與有壓力等。

檢查家族史是否有其它類型的發炎性關節炎，特別是脊椎關節病變、自體免疫性疾病和疼痛綜合症（例如纖維肌痛症或其它型的疼痛行為）。



一般檢查

在病童進行一般的動作時，觀察是否有功能的限制或改變。

檢查所有的關節，而非僅檢查有症狀的關節而已。在 JIA 病童的身上可能有已發炎但無症狀的關節。

盡量找出病童感到最不舒服的部位，如：關節囊、相鄰的骨或肌肉、肌腱或韌帶。

檢查全身性疾病，是否具關節炎或關節外的症狀，尤其要檢查病童的皮膚、眼睛、肚子、指甲、以及淋巴結。

肌肉骨骼評估

關節：發炎的表徵，如：腫脹、壓痛、活動範圍受限或變形。JIA 病童的關節典型表現有腫脹、可能有壓痛、以及局部熱，但是通常不會紅。

附著點：韌帶 / 腱骨附著點 (如：跟腱 Achilles tendon) 是否存在腫、痛等發炎表徵或異常。

手指和腳趾 (如：乾癬的指炎)。

髕骨移動模式 (patellar tracking pattern)：行走時髕骨是否上下滑動。

鞋底和鞋跟穿著模式，如：異常的磨損。

腿的長度測量。

脊柱前屈，如：Schober 測試，以腰骶交界處為中心，可使用 Dimples of Venus 當指標，在其上 10 公分及下 5 公分處各作一標誌，測量兩點間距離。當膝蓋伸直向前彎腰時，測量之最大屈曲的距離增加應至少 6 公分。

對生長的評估，包括身高體重。

肌肉疼痛，肌肉萎縮或無力，如：無法踮腳尖或蹲走 (crouch walk)。

步態：病童採用防止疼痛的行走模式或跛腳；單足獨立試驗 (Trendelenburg sign)。

2-3 實驗室檢查

在為患有腫脹及疼痛關節的病童早期評估時，適當的檢查得以提高診斷的確定性、排除其它的鑑別診斷、以及預測哪些病童會進展成骨骼侵蝕 (erosive disease)^{16,29-31}。

- 全血細胞計數 (CBC/DC)。
- 發炎指標：紅血球沉降速率 (ESR) 和 C-反應蛋白 (CRP) 濃度。
- 抗核抗體 (anti-nuclear antibodies, ANA)。
- 類風濕因子 (RF)。
- HLA-B27 基因型。
- 抗環瓜氨酸肽抗體 (抗 CCP 抗體)。
- 補體 (C3, C4)。
- 肝功能和腎功能。
- 其它依病情需要可考慮進行之抽血檢查：
全蛋白、白蛋白 (albumin)、纖維蛋白原 (fibrinogen)、鐵蛋白 (ferritin)、
抗鏈球菌溶血素 O (anti-streptolysin O, ASLO)。
- 尿液分析。
- 影像學檢查：關節 X 光，軟組織超音波 (急性期可見關節積水、滑膜增生、
功率都卜勒訊號 [power Doppler signal] 增高、或肌腱接骨處低回音
[hypoechoogenicity] 等)³²、核磁共振掃描、核醫骨骼掃描。
- 侵入性檢查：抽取關節液檢查、關節滑膜切片、心包穿刺術等。



2-4 鑑別診斷

診斷 JIA 需排除其他疾病，包括感染、兒童癌症、骨疾病、萊姆病 (Lyme disease) 和全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 等^{16,29-31} (表 2-2)。

表 2-2. 鑑別診斷¹⁶

必須先排除以下診斷：

細菌性關節炎 (septic arthritis)。

感染後／反應性關節炎。

全身性紅斑性狼瘡 (SLE)。

急性淋巴細胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)。

創傷或非意外性傷害。

骨髓炎。

骨腫瘤。

發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD)。

IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein purpura) 或者其它血管炎。

風濕熱 (rheumatic fever)。

生長痛 (growing pain)。

良性關節過動症候群 (benign joint hypermobility syndrome)。

2-5 JIA 的分型

ILAR 於 1995 年訂定之 JIA 分類標準，將 JIA 分為七型：(1) 全身型、(2) 少關節型、(3) 多關節型 RF 陰性、(4) 多關節型 RF 陽性、(5) 乾癬型、(6) 接骨點炎相關型、及 (7) 未分類型^{16,29,30}。JIA 之診斷要件與臨床表徵整理如表 2-3。

表 2-3. JIA 分型之診斷要件與臨床特徵^{13,14,16}

全身型 (Systemic JIA)	
納入條件	任何關節發炎，和至少二星期內有反覆發燒 ^b (至少連續 3 天)，並伴有 1 個以上的其他表徵： (1) 短暫 (evanescent) 皮疹 (2) 全身淋巴結腫大 (3) 肝或脾腫大 (4) 漿膜炎 (serositis) ^c
受犯關節	任何關節，常見多關節，包括：膝、手腕、腳踝、手指、頸、髖關節
排除條件 ^a	I, II, III, IV
實驗室檢查	ANA 大多陰性、RF 陰性、白血球、血小板、ESR、CRP、ferritin 上升
關節外表徵	生長遲緩、其他前述表徵



少關節型 (Oligoarthritis)

納入條件	關節炎之前 6 個月內影響 1 至 4 關節： a. 持續性 (Persistent)：在整個疾病過程中，影響的範圍最多 4 個關節 b. 延伸性 (Extended)：前 6 個月後影響超過 4 個關節
受犯關節	少數大關節，膝蓋和腳踝常見 (髕和薦髂關節未受犯)
排除條件 ^a	I, II, III, IV, V
實驗室檢查	ANA 陽性 (持續性 46.9-60%)、ESR 上升、CRP 輕度上升、RF 陰性
關節外表徵	慢性葡萄膜炎 (30%)

多關節型類風濕因子陰性 (Polyarthritis RF-negative)

納入條件	關節炎之前 6 個月內影響至少 5 個關節，且 RF 陰性
受犯關節	大小關節、頸部、顳顎 (temporo-mandibular) 關節
排除條件 ^a	I, II, III, IV, V
實驗室檢查	ANA 陽性 (34.8-40%)、RF 陰性、ESR 上升、CRP 輕度上升或正常、輕度貧血
關節外表徵	葡萄膜炎 (10%)、生長遲緩

多關節型類風濕因子陽性 (Polyarthritis RF-positive)

納入條件	關節炎之前 6 個月內影響至少 5 個關節，且 RF 陽性 (兩次檢測至少相隔 3 個月皆呈陽性)
受犯關節	任何關節，通常對稱性
排除條件 ^a	I, II, III, V
實驗室檢查	RF 陽性、ANA 部分陽性、ESR 上升、CRP 輕度上升或正常、輕度貧血
關節外表徵	低度發燒、類風濕結節 (10%)

乾癬型 (Psoriatic arthritis)

納入條件	關節炎和乾癬；或關節炎和以下條件出現至少 2 種以上： 1. 指炎 (dactylitis) 2. 指甲點蝕 (nail pitting) 和甲床剝離 (onycholysis) 3. 家族史有一等親罹患乾癬
受犯關節	不對稱的小或中關節炎，如：膝關節、手指、腳趾最常見；但具有小關節的特定偏好。
排除條件 ^a	II, III, IV, V
實驗室檢查	ANA 陽性 (50-66.7%)、ESR、CRP 上升、輕度貧血
關節外表徵	乾癬 (50%)、葡萄膜炎 (10%)，通常和 ANA 陽性相關



接骨點炎相關型 (Enthesitis-related arthritis)^{13,14}

納入條件	關節炎和接骨點炎 ^d ；或關節炎或接骨點炎，同時具有至少 2 項表現： 1. 患有或病史有薦髂 (sacroiliac) 關節壓痛或發炎性腰薦部 (lumbosacral) 疼痛 ^e 2. HLA-B27 抗原陽性 3. 關節炎發病在年滿 6 歲的男生 4. 急性 (有症狀之) 前葡萄膜炎 5. 家族史中一等親具有僵直性脊椎炎病史、接骨點炎相關型關節炎、薦髂關節炎 (sacroilitis) 合併發炎性腸道疾病，Reiter 症候群或急性前葡萄膜炎
受犯關節	下肢大關節為主，髖 (hip) 和薦髂等中軸骨
排除條件 ^a	I, IV, V
實驗室檢查	HLA-B27 陽性 (80-97%)
關節外表徵	葡萄膜炎 (1.9 -10%) ^{5,31} 、發炎性腸道疾病

未分類型 (Undifferentiated arthritis)

納入條件	關節炎不滿足任何一種以上的類別，或滿足 2 個以上的類別
受犯關節	
排除條件 ^a	
實驗室檢查	ANA 部分陽性
關節外表徵	

- 排除條件：
 - I. 病童或一等親屬中有罹患乾癬。
 - II. 患有關節炎合併 HLA-B27 陽性的男性，發病時超過 6 歲。
 - III. 病童或一等親屬中患有僵直性脊椎炎、接骨點炎相關型關節炎、薦髂關節炎合併發炎性腸道疾病、Reiter 症候群、或急性前葡萄膜炎。
 - IV. 病患出現 IgM RF 陽性至少有兩次，間隔至少三個月。
 - V. 患有全身型關節炎。
- 每日一次 39°C 之高燒且會退回正常體溫 (quotidian fever)。
- 漿膜炎：心包膜炎、肋膜炎、或腹膜炎，或合併前述狀況。
- 接骨點炎 (enthesitis)：肌腱 (tendon)、韌帶 (ligament)、關節囊 (joint capsule)、或筋膜 (fascia) 相附著於骨頭處之壓痛。
- 發炎性腰薦部疼痛指腰薦部休息時疼痛且有晨僵，活動後會改善。

2-6 其他 JIA 分類標準

由於 ILAR 分類標準的每個分類內有高異質性，並缺乏與致病機轉有關之生物標記 (biomarker) 可供追蹤，因此 PRINTO 於 2019 年提出新的 JIA 分類標準，定義發病年齡小於 18 歲、關節炎持續超過 6 週為 JIA，並將 JIA 分為六個類別：(1) 全身型 (2) 早發型抗核抗體陽性、(3) RF 陽性、(4) 接骨點炎 / 脊椎炎相關型、(5) 其他型、和 (6) 未分類型關節炎 (附件一)³³。目前 ILAR 提出之 JIA 分類標準依舊是最普遍被世界各國採行的分類標準，而 PRINTO 分類標準提出之診斷要件可供參考。



2-7 第二章參考文獻

29. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis, August 2009. <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/musculoskeletal/juvenileidiopathicarthritis/> [Accessed March 01, 2024].
30. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-1994.
31. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th Ed., 2021; Elsevier.
32. Huang YH, Hu YC, Liao CH, et al. Utilizing ultrasound findings of a single indicator joint to assess non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021;19(1):60.
33. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol* 2019;46(2):190-197.



CHAPTER

治療

3





3-1 JIA 的治療重點

1. 治療的主要目標包括控制關節的發炎，減輕關節發炎帶來的痛楚與不舒服，並防止關節因發炎而變形或肢體不等長。
2. 充分的治療需要團隊合作，成員包括兒童過敏免疫風濕科專科醫師、社工、復健科醫師、物理治療師、職能治療師、眼科醫師、骨科醫師、專科護理師、及藥師等，這個團隊應可以提供各項諮詢，並告知各種藥物副作用、日常生活上的建議、維持生活品質，並防止關節變形。
3. 治療追蹤時，除了評估各項指標及療效以調整用藥外，藥物的副作用及風險管理也須定期追蹤評估。
4. 依據不同種類的關節炎以及相關的危險因子（如：年齡、抗 CCP 抗體或 RF 陽性等¹⁶），需遵照兒童過敏免疫風濕科專科醫師之建議，定期在門診追蹤。若有葡萄膜炎，需儘速至眼科門診治療且規則追蹤，以免引起併發症，導致視力障礙。

3-2 藥物治療流程

以下我們參考 ACR 及德國兒童風濕病學會 (German Society for Pediatric Rheumatology, GKJR) 的治療指引建議，以及台灣的臨床經驗和現況，針對四種 JIA 分型建立治療準則：少關節型、多關節型、接骨點炎相關型、及全身型。

3-2-1. 少關節型

少關節型 JIA 的治療準則如圖 3-1。參考 2021 ACR³⁴ 的治療指引建議，少關節型 JIA 的首選治療為非類固醇抗發炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)³⁵，若是大關節發炎，可考慮關節注射類固醇 (intra-articular glucocorticoids [GC, 如 triamcinolone hexacetonide] injections)，以改善局部關節發炎的症狀。若是治療後仍有症狀，則進階至傳統的疾病修飾抗風濕藥物 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD)，其中首選的藥物為 methotrexate (MTX)；除了 MTX 之外，其它建議的 csDMARD 為 sulfasalazine (SSZ)、hydroxychloroquine (HCQ) 或 leflunomide (LEF)。若是治療後仍有症狀，可考慮加上生物製劑 (biologic disease-modifying antirheumatic drugs, biologic DMARD)，依照目前中央健康保險署的規定必須在標準療法失敗後才可以申請生物製劑的治療 (須事前審查，限延伸性少關節型 JIA)。生物製劑的選擇請參照 3.2.2 多關節型 JIA 的治療。

此外，要評估是否有預後不佳的危險因子，如：腳踝、手腕、髖關節、顳顎關節 (temporomandibular joint, TMJ) 等部位受影響、骨骼侵蝕、較晚才診斷治療、發炎指數上升及對稱性病灶等，考慮快速升階治療以達到 treat-to-target 的目標。

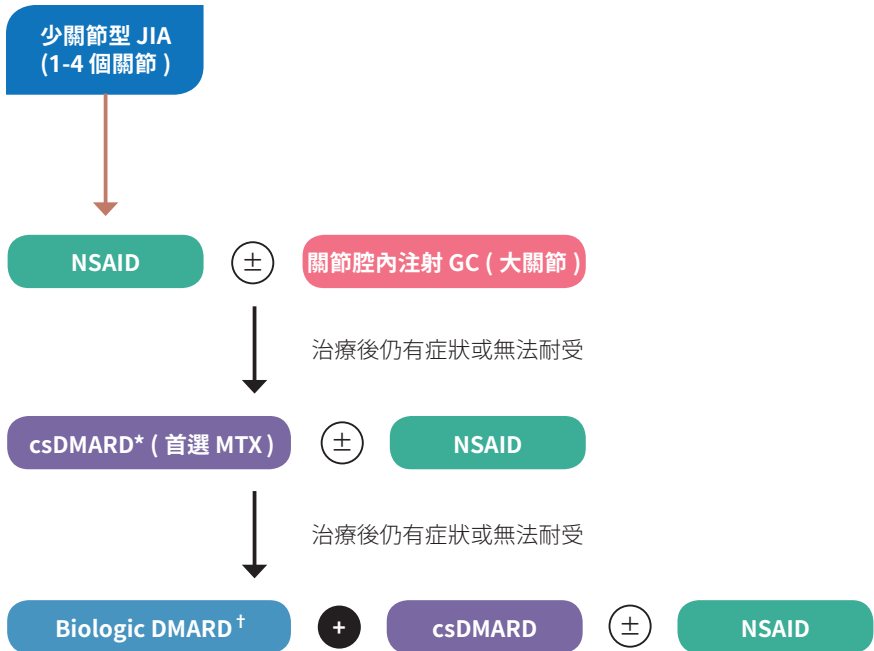


圖 3-1. 少關節型 JIA 的治療

*csDMARD 首選為 MTX (methotrexate)，其它建議為 sulfasalazine、hydroxychloroquine 或 leflunomide。

[†] Biologic DMARD 如 TNF- α 抑制劑、抗 IL-6R；亦可考慮 JAK 抑制劑。

表 3-1. 標準療法失敗與療效之定義 (健保申請規定)

標準療法失敗的定義 (符合下列任一項)

病患必須曾經接受 MTX 的充分治療。充分治療的定義為使用 10 mg/m²/wk 的口服或注射 MTX 治療，藥物治療時間必須達 3 個月以上 (若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低)。

若單獨使用類固醇來治療 JIA 症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤 0.25 mg 以上並且發生無法接受的副作用。

ESR 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30% 以上效果者：

- 活動性關節炎的總數。
- 關節活動範圍受到限制的關節總數。
- 醫師的整體評估。

上述各種指標惡化程度達 30% 以上者不得超過一項。

3-2-2. 多關節型

多關節型 JIA 的治療準則如圖 3-2。參考 2019 ACR³⁷ 的治療指引建議，多關節型 JIA 的首選治療為 csDMARD 並考慮加上 NSAID 作輔助治療，其 csDMARD 以 MTX 為首選，其他如 SSZ 及 LEF 也可使用。若是大關節發炎，仍可以考慮關節注射類固醇；同時在初期疾病活動度高時，可以加上短期的口服類固醇 (< 3 個月)。若是治療後仍有症狀，可考慮加上生物製劑，依照目前中央健康保險署的規定必須在標準療法失敗後才可以申請生物製劑的治療 (須事前審查)。生物製劑的選擇有 α 型腫瘤壞死因子 (TNF- α) 抑制劑 (如 adalimumab 或 etanercept) 及 抗 IL-6R (如 tocilizumab)，亦可考慮 JAK 抑制劑 (如 tofacitinib 或 baricitinib)。在生物製劑使用後仍療效不彰或是對於治療無法



耐受，則可以申請轉換使用其它生物製劑。可考慮更換不同機轉的生物製劑，除上述三種可互換外，還可以更換至 abatacept[†]。一般在使用生物製劑時，仍建議與 csDMARD 併用治療，至於在治療改善後，應考慮降階治療。治療失敗與療效的定義，依健保申請規定於表 3-1 中說明。

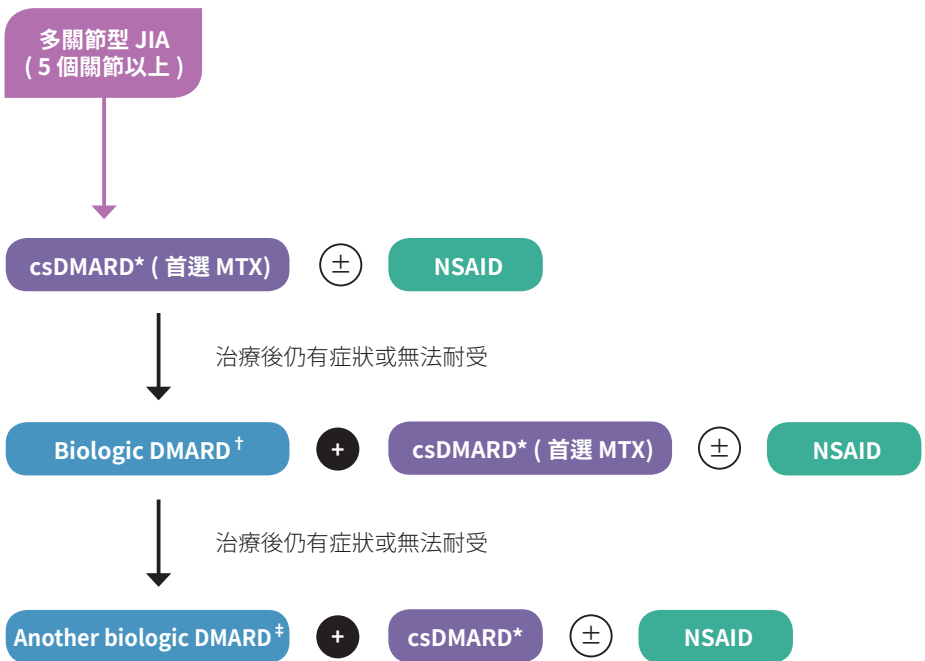


圖 3-2. 多關節型 JIA 的治療

*csDMARD 首選為 MTX (methotrexate)，其它建議為 sulfasalazine、leflunomide。

† Biologic DMARD 如 TNF-α 抑制劑、抗 IL-6R；亦可考慮 JAK 抑制劑。

‡ 考慮換不同機轉的 biologic DMARD，或是 JAK 抑制劑。

3-2-3. 接骨點炎相關型

接骨點炎相關型 JIA 的治療如圖 3-3。參考 2021 ACR³⁴ 的治療指引及 2022 德國 GKJR³⁸ 的建議，接骨點炎相關型 ERA 分為中軸骨侵犯與非中軸骨侵犯兩大類。若是有中軸骨侵犯，如薦髂關節炎，因病程及合併症較嚴重，建議先使用生物製劑，如 TNF- α 抑制劑或 IL-17A 抑制劑，或是 JAK 抑制劑，加上 csDMARD，如 SSZ 或 MTX，或加上 NSAID。若無中軸骨侵犯的 ERA (周邊關節炎)，建議先以 NSAID，或加上 csDMARD (首選為 SSZ 或 MTX)，若是效果不佳，再加上生物製劑，如 TNF- α 抑制劑或 IL-17A 抑制劑，或是 JAK 抑制劑。若是效果仍不佳，可考慮更換生物製劑。

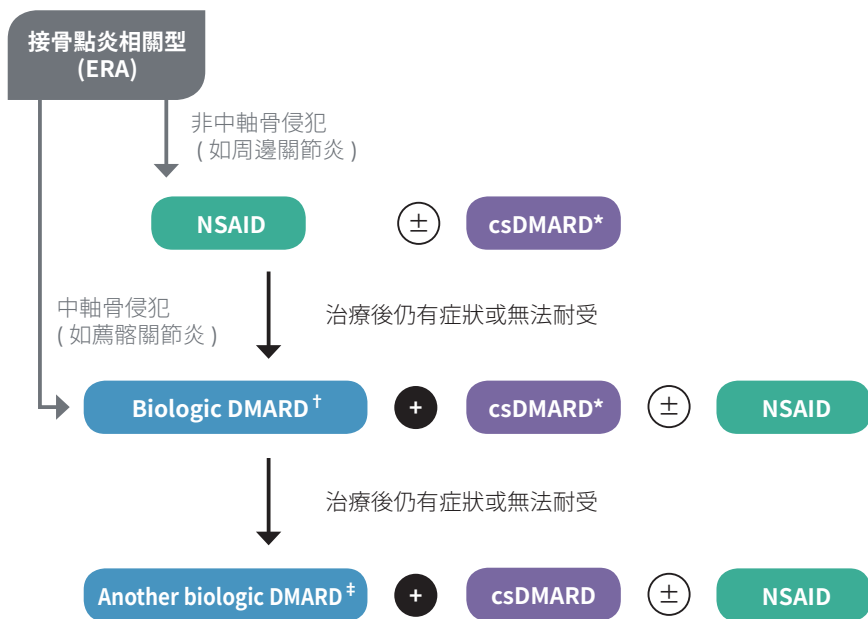


圖 3-3. 接骨點炎相關型 JIA 的治療

* csDMARD 如 sulfasalazine 或 methotrexate。

† Biologic DMARD 如 TNF- α 抑制劑或 IL-17A 抑制劑；亦可考慮 JAK 抑制劑。

‡ 考慮換不同機轉的生物製劑，或是 JAK 抑制劑。



3-2-4. 全身型

全身型 JIA 的治療如圖 3-4。參考 2021 ACR³⁴ 的治療指引建議全身型 JIA 因對於 csDMARD 反應不佳，建議使用全身性類固醇治療，或是生物製劑，如抗 IL-6R (如 tocilizumab)、IL-1 β 拮抗劑 (如 canakinumab) 或 IL-1R 拮抗劑 (如 anakinra)，或加上 NSAID。若是仍有症狀可考慮加上 csDMARD (MTX 為首選)。若是仍有關節症狀可考慮更換生物製劑，如 TNF- α 抑制劑或 abatacept。所有生物製劑的健保給付申請標準皆如前所述，anakinra 除外 (須專案申請)。類固醇在全身型 JIA 的治療扮演著重要角色，除了在疾病嚴重期以大量或是脈衝治療外，之後建議逐漸減量，但不建議很快速的停止全身性投予類固醇，以免發炎反應及症狀惡化。

全身型 JIA 常合併有巨噬細胞活化症候群 (macrophage activation syndrome, MAS)。MAS 的臨床症狀包括持續高燒 (96%)、出血傾向 (20%)、肝脾腫大 (58-70%)、黃疸、中樞神經系統功能障礙 (35%)、多重器官衰竭，抽血檢查可見 ESR、白血球、血小板、fibrinogen 下降，而 ferritin、肝功能指數、乳酸脫氫酶 (LDH)、三酸甘油脂及 D-dimer 則上升，骨髓穿刺檢查可見 hemophagocytosis 的現象³⁸。MAS 的預後不佳，死亡率約 8-20%^{38,39}，且較常見於全身型 JIA，因此在治療全身型 JIA 時須當心 MAS 的發生。當全身型 JIA 病童出現 MAS 症狀時，建議使用全身性類固醇治療，合併生物製劑，如抗 IL-6R (如 tocilizumab)、IL-1 β 拮抗劑 (如 canakinumab) 或 IL-1R 拮抗劑 (如 anakinra)，或是考慮靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIg)、etoposide 等；使用全身性類固醇的時間與劑量可較沒有合併 MAS 的病童久與高一些。若是仍有關節症狀，可考慮加上 csDMARD (MTX 為首選) 或更換生物製劑，如 TNF- α 抑制劑或 abatacept。

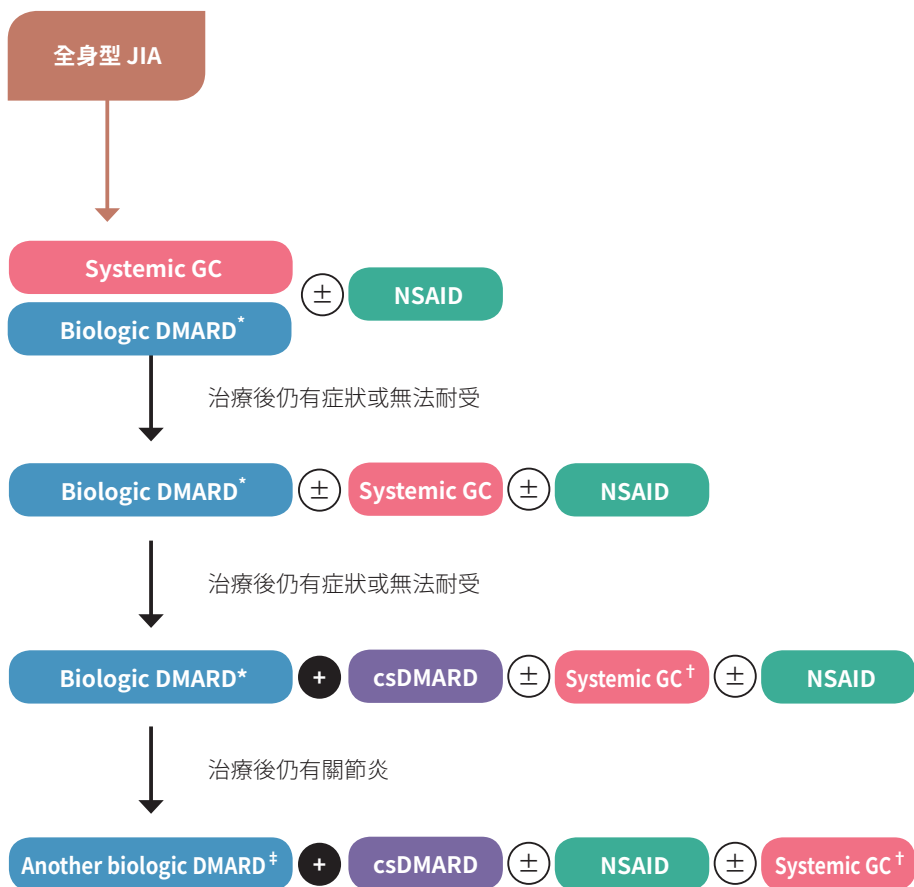


圖 3-4. 全身型 JIA 的治療

*Biologic DMARD，如抗 IL-6R、IL-1 β 拮抗劑、IL-1R 拮抗劑。

[†]Systemic GC (類固醇) 應逐漸減量。

[‡]Another biologic DMARD，如 TNF- α 抑制劑或 abatacept。



3-3 藥物簡介

3-3-1. 非類固醇抗發炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)

NSAID 大體而言為耐受性良好之藥物，主要副作用為胃腸不適、消化不良，極少數個案可能發生腎炎，如有肝腎功能不好要特別小心或調整劑量。此類藥物都曾有報告指出能夠有效緩解 JIA 病童的疼痛；celecoxib 雖經隨機對照試驗顯示具有與 naproxen 近似之療效及安全性，但未被核可用於未成年人，因此只有在傳統 NSAID 存在禁忌症時考慮使用。若連續使用 NSAID 達 1 個月以上而疾病仍處於活動狀態，則不宜再單獨使用 NSAID 治療³⁴。

由於 naproxen 可用於 1 歲以上且相對於兒童常用的其它 NSAID 較為長效，因此臨床上 naproxen 是常使用來治療 JIA 的 NSAID。

表 3-2. 可使用於 JIA 之 NSAID³⁴

藥品學名	建議劑量 *
Naproxen	10–20 mg/kg/day in 2 doses
Ibuprofen	20–40 mg/kg/day in 3–4 doses
Indomethacin	1–3 mg/kg/day in 3 doses
Diclofenac	2–3 mg/kg/day in 3 doses
Meloxicam	0.125–0.25 mg/kg/day QD
Celecoxib	12 mg/kg/day in 1–2 doses

* 請依照個別藥品仿單之建議使用

3-3-2. 關節注射類固醇 (Intra-articular GC)

關節注射類固醇晶質溶液 (crystalloid glucocorticoid) 可改善局部發炎、疼痛、腫脹及關節活動範圍，可作為少關節型 JIA 病童第一線療法的選擇之一^{34,39}。

關節注射類固醇晶質溶液效果良好且罕有併發症，報告指出約 2% 會發生局部脂肪組織壞死，但在無菌操作下，感染的風險甚低³⁹。研究顯示關節注射類固醇晶質溶液能快速緩解症狀並減少需要全身性投予類固醇的可能性；而 triamcinolone hexacetonide 的效果又比 triamcinolone acetonide 更持久³⁹。

表 3-3. 關節注射類固醇晶質溶液之建議用法³⁴

藥品學名	建議劑量 *
intra-articular GC (triamcinolone hexacetonide)	0.5–1 mg/kg into large joints, dose adaption referring to size of joint, (e.g. maximum 2 mg into interphalangeal joints*)

* 同一關節應間隔 3 個月以上方可再度進行注射



3-3-3. 全身性類固醇 (Systemic GC)

當 JIA 處於高度活動狀態時，建議可全身性投予類固醇。類固醇可用於全身型 JIA 以及器官侵犯之 JIA (如葡萄膜炎、心包膜積水)，以及在 DMARD 出現完全的效果前，作為 RF 陽性之多關節型 JIA 的橋接治療 (bridging therapy)。每公斤體重 ≥ 0.2 mg 的 prednisolone (或等量藥物) 持續投予有發生副作用的高度風險，因此全身性類固醇不宜長期使用³⁴。

全身性投予類固醇具有快速的抗發炎效果，但在 JIA 尚缺乏充份的臨床實證，文獻上的建議劑量也存在歧異。副作用的發生率 and 嚴重程度與劑量及使用時間有關，包括 (但不限於)：庫欣氏症 (Cushing's syndrome)、生長干擾、體重增加、情緒變化；高劑量更可能增加感染、高血壓、骨質疏鬆、血栓、糖尿病、胃腸道潰瘍、白內障、青光眼、皮下脂肪組織萎縮等風險^{34,39}。

表 3-4. 文獻上報導用於治療 JIA 的全身性類固醇療程³⁴

療法	建議劑量
口服療法	- high-dose: 1–2 mg/kg/day prednisolone - medium-dose: 0.2 to 1.0 mg/kg/day prednisolone - low-dose : < 0.2 mg/kg/day prednisolone
靜脈注射療法	1–2 mg/kg/day methylprednisolone
脈衝療法	10–30 mg/kg/day methylprednisolone for 1–3 days (maximum 1 g/dose)

3-3-4. 傳統疾病修飾抗風濕藥物 (Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD)

MTX 被證實能夠降低疾病活動度並具有可接受的安全性，因此在 NSAID 及局部注射類固醇仍無法控制病情，需要持續使用全身性類固醇，及病童疾病處於高活動度時可考慮使用。通常口服或皮下注射投予 10-20 mg/m² 體表面積即可得到療效。若 MTX 無法達到充分療效，或因其它原因不適合使用時，可考慮使用 azathioprine 或 SSZ³⁴。

MTX 是 csDMARD 中用於治療 JIA 的主角；臨床研究顯示 MTX 對於 JIA 病童的生活品質具有正面的影響。只存在薦髂關節炎的 JIA 病童一般建議使用 SSZ，而除了此特例之外，MTX 可用於各類型的 JIA 病童。MTX 可口服或皮下注射投藥，有研究顯示此二種方式在療效上並無差別^{34,37}。

給予葉酸 (folic acid) 可以降低 MTX 所造成的消化不良、噁心等副作用 (1 mg/day 或在每週投予 MTX 後 24–48 小時內投予 5 mg)。已進入青春期的少女於使用 MTX 期間建議進行適當的避孕。由於 MTX 也有造成肝功能異常的疑慮，其風險與總暴露劑量有關，建議於治療前進行肝功能檢查，之後定期檢查，也建議常規進行血球計數檢測^{34,37}。其它 DMARD 藥物經臨床研究皆顯示療效並不充分或副作用風險偏高，因此保留至 MTX 療效不足或不適用才予以考慮³⁴。

表 3-5. csDMARDs 於 JIA 之應用³⁴

藥品學名	建議劑量
Methotrexate (MTX)	10–20 mg/m ² body surface once a week
Sulfasalazine (SSZ)	30–50 mg/kg/day in 2 doses
Azathioprine (AZA)	1.5–3 mg/kg/day in 1–2 doses
Hydroxychloroquine (HCQ)	5 mg/kg/day in 1–2 doses; maximum 400 mg
Cyclosporin A (CsA)	3–5 mg/kg/day in 1–2 doses
Leflunomide (LEF)	< 20 kg: 10 mg QOD 20 to 40 kg: 10 mg QD > 40 kg: 20 mg QD



表 3-6-1. 傳統 JIA 治療藥物之建議監測事項^{34,39}

藥物	身體檢查及系統評估事項
NSAIDs	深色 / 黑色糞便、消化不良、噁心 / 嘔吐、腹痛、水腫、呼吸急促。
Corticosteroids	規律評估血壓、頻尿、煩渴症 (polydipsia)、水腫、呼吸急促、視力改變 (包括白內障)、體重增加、骨質疏鬆等。
Methotrexate (MTX)	骨髓抑制症狀 [†] 、呼吸急促 [‡] 、噁心 / 嘔吐、淋巴結腫脹。
Sulfasalazine (SSZ)	骨髓抑制症狀 [†] 、對光敏感、皮疹。
Azathioprine (AZA)*	骨髓抑制症狀 [†] 。
Leflunomide (LEF)	血尿、排尿疼痛、頭痛及腸胃不適。
Cyclosporin A (CsA)	高血壓、牙齦腫脹、多毛、急性腎損傷及骨髓抑制。
Hydroxychloroquine (HCQ)	視色覺及視野受損、皮疹。

* 如有疑慮，建議用藥前進行基因檢測。

[†] 骨髓抑制症狀包括發燒、感染症狀、皮膚容易青腫，以及出血。

[‡] 必要時進行胸部 X 光檢查。

表 3-6-2. 傳統 JIA 治療藥物之建議監測事項^{34,39}

藥物	全血計數及分類	生化檢測 (AST, ALT, Cre)	其他
NSAIDs	用藥時及其後每 6-12 個月		
Methotrexate (MTX)	用藥時及用藥後 1-2 個月 *		
Sulfasalazine (SSZ)			
Azathioprine (AZA)			
Leflunomide (LEF)			
Cyclosporin A (CsA)			
Hydroxychloroquine (HCQ)	用藥時及其後每年		轉會眼科追蹤

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; Cre, creatinine.

* 藥物劑量調升時應提前追蹤。



3-3-5. 生物製劑 (biologic DMARD)

近 20 年來，兒童特發性關節炎的治療有長足的進展，許多生物製劑及小分子藥物先後取得美國和歐盟核可用於 JIA 的治療 (請見附件三)。截至 2024 年 8 月，我國衛生福利部核可 abatacept (商品名：Orencia® 恩瑞舒®)、adalimumab (商品名：Humira® 復邁®)、etanercept (商品名：Enbrel® 恩博®)、tocilizumab (商品名：Actemra® 安挺樂®) 和 secukinumab (商品名：Cosentyx® 可善挺®) 等五種生物製劑用於治療 JIA。本類藥品經臨床試驗證實，具有良好的效果但成本較高，中央健康保險署因而設立給付規定，建議依主管機關之規範使用。

TNF- α 、IL-6 和 IL-1 都是人體媒介發炎反應的物質，adalimumab 和 etanercept 能抑制 TNF- α ；tocilizumab 則能阻斷 IL-6R；canakinumab 為 IL-1 β 的拮抗劑，而 anakinra 則是 IL-1R 拮抗劑。Abatacept 是 CTLA4-Ig，可與 CD80 及 CD86 結合抑制 T 細胞的活化，進而阻斷其與 CD28 的交互作用。這些藥物都具有治療 JIA 的效果³⁹。IL-17A 與脊椎關節炎 (spondyloarthritis) 的關節、肌腱及皮膚的發炎相關，secukinumab 能抑制 IL-17A，用於接骨點炎相關型關節炎及兒童乾癬性關節炎的治療⁴⁰。

表 3-7. 台灣食品藥物管理署 (TFDA) 目前核可用於 JIA 之生物製劑

生物製劑	建議劑量	使用年齡： TFDA 核可 (健保給付)	TFDA 核可之適應症
TNF- α 抑制劑			
Adalimumab (Humira 復邁)	15–29 kg: 20 mg Q2W ≥ 30 kg: 40 mg Q2W	2 歲以上 (2 歲以上)	幼年型自發性多關節炎 病童。
Etanercept (Enbrel 恩博)	0.4 mg/kg BIW 或 0.8 mg/kg QW	2 歲以上 (4 歲以上)	活動性多關節幼年型慢 性關節炎病童。

生物製劑	建議劑量	使用年齡： TFDA 核可 (健保給付)	TFDA 核可之適應症
抗 IL-6R			
Tocilizumab (Actemra 安挺樂)	- Systemic < 30 kg: 12 mg/kg Q2W ≥ 30 kg: 8 mg/kg Q2W - Others < 30 kg: 10 mg/kg Q4W ≥ 30 kg: 8 mg/kg Q4W	2 歲以上 (2 歲以上)	全身性幼年型原發性關節炎及多關節性幼年型原發性關節炎病童。
IL-17A 抑制劑			
Secukinumab (Cosentyx 可善挺)	< 50 kg: 75 mg initially, 1st, 2nd, 3rd, 4th week and then Q4W ≥ 50 kg: 150 mg initially, 1st, 2nd, 3rd, 4th week and then Q4W	6 歲以上 (未給付)	接骨點發炎相關型關節炎、兒童乾癱性關節炎。
T 細胞調節藥物			
Abatacept (Orencia 恩瑞舒)	< 75 kg: 10 mg/kg initially, 2nd, 4th week and then Q4W ≥ 75 kg: 750 mg initially, 2nd, 4th week and then Q4W Maximum : 1,000 mg	6 歲以上 (6 歲以上)	幼年型慢性關節炎之病童。
IL-1β 拮抗劑 / IL-1R 拮抗劑			
Anakinra ⁴¹ (Kineret)	- Start with 1-2 mg/kg/day sc QD (Maximum 100 mg) - May titrate at 2 wk interval by doubling dose up to 4 mg/kg/day (Maximum 400 mg)		未取得衛福部核可之 JIA 適應症*。
Canakinumab ^{42,43} (Ilaris 易來力)	≥ 2 years & BW ≥ 7.5 kg: 4 mg/kg sc Q4W (Maximum 300 mg)		衛福部 JIA 適應症申請中*。

BW, body weight; sc, subcutaneous.

詳細的全民健康保險藥品給付規定及生物製劑申請表請詳見「衛生福利部中央健康保險署」網站，或是學會網站。

* Anakinra 及 canakinumab 雖未取得 JIA 的適應症，但 ACR 治療指引中仍建議可藥品仿單標示外使用 (off-label use) 於全身性兒童特發性關節炎，特別是合併巨噬細胞活化症候群的病童^{34,44}。



生物製劑的選擇日益豐富，在藥品的選擇上除參考衛福部核可之 JIA 適應症外，也應考量：

- 合併有葡萄膜炎的病童，建議優先選擇 adalimumab⁴⁵。
- 生物製劑中 adalimumab 及 anakinra 的使用，有較高機會產生抗藥物抗體 (anti-drug antibody) 而影響治療的效果。使用 adalimumab 治療病童時，建議合併 MTX 以減少抗藥物抗體的產生⁴⁶。



生物製劑風險管理

生物製劑雖然療效甚佳，但有病毒性肝炎 (如 B 型肝炎) 再活化，以及增加潛伏結核感染再活化等疑慮。衛生福利部食品藥物管理署於 2012 年 4 月公告 TNF- α 抑制劑應執行上市後風險管理計畫 (risk management plan)⁴⁷。除了 TNF- α 抑制劑之外，其它的生物製劑也應被納入此風險監控計畫。所有病人在接受生物製劑治療前，應先接受完整結核病與病毒性肝炎篩檢評估。

結核病風險評估

結核病風險評估包括過去曾有結核桿菌感染、結核病治療病史、結核感染徵候及症狀、結核病人接觸史、目前正在使用免疫抑制藥品、理學檢查、全血 gamma 干擾素釋放檢驗 (interferon gamma release assays, IGRAs)、胸部 X 光檢查 (chest X ray, CXR) 等，以排除活動性結核病 (含肺外結核) 或潛伏結核感染 (latent TB infection, LTBI) 的可能性。



活動性結核病 (含肺外結核) 患者：不可使用生物製劑。

潛伏結核感染者：須先接受結核藥物治療達一個月之後，始可開始接受生物製劑治療。

- Gamma 干擾素釋放檢驗：藉由抽取全血，在體外對淋巴球進行結核菌抗原刺激後，測定淋巴球分泌的 gamma 干擾素 (interferon-gamma, IFN- γ)。
- 潛伏結核感染之診斷與預防性治療：結核菌素皮膚測驗或是 gamma 干擾素釋放檢驗陽性，但胸部 X 光或理學檢查無發病徵候的病人，稱為「潛伏結核感染」。建議使用 isoniazid 10 mg/kg (最高每日劑量 300 mg)，每日服用一次，持續 9 個月做為預防性治療。

表 3-8. 使用生物製劑之結核病風險評估⁴⁷

	用藥前評估	治療中監測
臨床症狀及理學檢查評估	需做	每個月
IGRAs	需做	每年
CXR	需做	每半年
組織病理及微生物學檢查	臨床高度懷疑時	



病毒性肝炎風險評估

鑑於 B 型肝炎及 C 型肝炎在我國之高盛行率，15-20% 的國人為 B 型肝炎帶原者，母子間周產期傳染為兒童病毒性肝炎主要傳染途徑。雖然自民國 79 年起，自新生兒到國小一年級全部免費 B 型肝炎預防注射，大大降低我國兒童病毒性肝炎的盛行率，但是目前來說，對於每一位考慮使用生物製劑之病童，實施 B 型肝炎及 C 型肝炎之篩檢是必要的。

表 3-9. 使用生物製劑之病毒性肝炎風險評估⁴⁷

	用藥前評估	治療中監測
臨床症狀及理學檢查評估	需做	每個月
AST, ALT	需做	每三個月
Anti-HBs, HBsAg	需做	每年
Anti-HCV	需做	每年



活動性 B 型肝炎及 C 型肝炎者：不宜使用 TNF- α 抑制劑。

無肝炎症狀之帶原者（血清中 AST/ALT 檢測值應在正常值以內）：需要實施藥前及使用間評估才能開始使用 TNF- α 抑制劑類藥品。評估項目包括：

- 檢測肝功能指數：例如 ALT、AST、total bilirubin、以及 prothrombin time (PT)。
- B 型肝炎帶原者：例如 HBsAg、HBeAg、anti-HBe 以及 HBV-DNA。
- C 型肝炎帶原者：例如 anti-HCV 以及 HCV-RNA。
- 建議進行腹部超音波與血清胎兒蛋白 (α -fetoprotein) 檢查。
- 建議會診肝炎專家。

3-3-6. 小分子口服標靶藥物 (targeted synthetic DMARD, tsDMARD)

衛生福利部目前核可 tofacitinib (商品名：Xeljanz® 捷抑炎[®]) 以及 baricitinib (商品名：Olumiant® 愛滅炎[®]) 用於治療 JIA，這些屬於 JAK 抑制劑。

JAKs (Janus kinases) 屬於細胞內酵素，會將細胞膜上細胞激素與其受體所產生的訊息傳送進細胞，促使訊息傳導與轉錄活化因子 (STATs) 磷酸化及活化，從而影響造血細胞運轉與免疫細胞功能。JAK 抑制劑可直接進入發炎細胞內層作用，抑制 JAK 而調節細胞激素引發之訊息傳遞^{36,48}。小分子口服標靶藥物目前已有 tofacitinib 及 baricitinib 取得台灣衛福部食品藥物管理署 (TFDA) 核可用於 JIA 之治療。

表 3-10. TFDA 目前核可用於 JIA 之 JAK 抑制劑

JAK 抑制劑	兒童核可之建議劑量	使用年齡： TFDA 核可 (健保給付)	TFDA 核可之適應症
Tofacitinib* (Xeljanz 捷抑炎)	10 kg ≤ BW < 20 kg: 3.2 mg BID 20 kg ≤ BW < 40 kg: 4 mg BID - BW > 40 kg: 5 mg BID	2 歲以上 (未給付)	多關節型兒童特發性關節炎患者。
Baricitinib† (Olumiant 愛滅炎)	10 kg ≤ BW < 30 kg: 2 mg QD - BW ≥ 30kg: 4 mg QD	2 歲以上 (未給付)	多關節型類風濕性因子陽性 (RF+) 或陰性 (RF-)、擴散型少關節型、接骨點炎型關節炎、及幼年型乾癬性關節炎。

* Tofacitinib 不建議與生物製劑或與強效免疫抑制劑 (如 azathioprine 與 cyclosporine) 合併使用。

† 針對正在服用具強效抑制作用之有機陰離子運輸蛋白 3 (OAT3) 抑制劑 (例如：probenecid) 的兒童病人，baricitinib 建議劑量應減少一半。體重低於 30 kg、服用 OAT3 抑制劑的兒童，劑量不應超過 1 mg，每日一次；然而由於目前尚無此劑量，因此不建議這些病人使用 baricitinib。



JAK 抑制劑風險管理

在大型藥物試驗中，雖然沒有看到病毒性肝炎（如 B 型肝炎）再活化，以及增加潛伏結核感染再活化等不良反應^{49,50}。然而，因此類藥物具有免疫抑制的效果，故仍須納入風險監控計畫。所有病童在接受 JAK 抑制劑治療前，應比照生物製劑的使用，先接受完整結核病與病毒性肝炎篩檢評估。

美國食品藥物管理局 (FDA) 與歐洲藥品管理局 (EMA) 均於 JAKi 藥品仿單要求標示加框警語，列出包含嚴重心血管相關事件、癌症、血栓、和死亡風險等資訊。此類嚴重藥物不良事件在 JIA 病人尚無相關報告，不過使用上應謹慎評估效益和風險，尤其是在兒童病人⁴⁹。

Tofacitinib⁵⁰ 和 baricitinib⁵¹ 用藥後可能出現淋巴球異常、嗜中性白血球減少、貧血、肝臟酵素升高、及血脂升高的現象。此類用藥可能增加感染風險（如上呼吸道感染）以及疱疹病毒再活化，在有活動性、慢性、或復發型感染病人展開治療前需審慎評估風險和效益。建議使用 JAK 抑制劑的 JIA 病童應定期接受實驗室檢測。

表 3-11. 使用 JAK 抑制劑之建議監測事項⁴⁷

	用藥前評估	開始治療 4-8 個月後	之後每 3 個月
結核病	✓		
病毒性肝炎	✓		
淋巴球	✓		✓
嗜中性白血球	✓	✓	✓
紅血球	✓	✓	✓
血脂		✓	
肝臟酵素 (AST & ALT)*	✓	併用 MTX 的病童建議定期監測肝功能檢驗的結果，並即時探查肝臟酵素上升的導因，藉以確認藥物誘發性肝臟損傷的病例。	

* Tofacitinib 不建議使用於重度肝功能不全的病童。

3-4 非藥物治療

3.4.1. 復健治療

復健治療應與藥物治療互相配合，包括關節放鬆、減緩疼痛、維持關節功能、預防關節攣縮、及肌力訓練等。物理治療方面，在急性期主要以關節放鬆，減緩疼痛為主，如冰敷冷療；而關節運動等須待慢性期施行，以免惡化關節炎的症狀，如熱療（熱敷袋）、電療、按摩、關節伸展等。此外，使用副木 (splint) 可以預防關節攣縮，減緩疼痛等¹⁶。職能治療方面，建議治療師可指導病童在家中進行訓練肌力及維持關節活動度的運動³⁰。

3.4.2. 運動

適度的運動是重要的，請與醫師討論可進行的運動及時間，在不影響疾病的狀況下建議游泳等較不會造成關節負重的運動。

3.4.3. 手術

在少數單關節病童若藥物治療效果始終不佳，可以考慮作關節內視鏡去檢視及治療。若是已關節攣縮的病童也可以經由手術來改善關節活動度或是進行關節置換手術，以期增進生活品質⁸。

3.4.4. 營養均衡

不建議特殊的飲食方式，避免食用促進免疫活化之食物（如人蔘、靈芝等），如欲使用營養補充劑宜先諮詢醫療團隊。

3.4.5. 其他

目前並無實證證明另類療法（如針灸）在 JIA 的療效。



3-5 第三章參考文獻

34. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74(4):521-537.
35. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2012;142(2):176-193.
36. Rife EC, Cron RQ. Janus kinase inhibition in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2023;402(10401):508-509.
37. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(6):717-734.
38. Oommen PT, Strauss T, Baltruschat K, et al. Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. *Clin Immunol* 2022;245:109143.
39. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:13.
40. Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):154-160.

41. Erkens RGA, Calis JJA, Verwoerd A, et al. Recombinant interleukin-1 receptor antagonist is an effective first-line treatment strategy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis, irrespective of HLADRB1 background and IL1RN variants. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(1):119-129.
42. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(25):2396-2406.
43. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis* 2018;77(12): 1710-1719.
44. Hinze CH, Foell D, Kessel C. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rev Rheumatol* 2023;19(12):778-789.
45. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med* 2016;375(10):932-943.
46. Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). Mother to baby fact sheets [Internet]. Brentwood, TN, USA; 1994-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582980/> [Accessed May 31, 2024].
47. 藥品風險評估及管控制計畫專區：衛生福利部食品藥物管理署。 <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=4608> [Accessed May 31, 2024].
48. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, et al. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18(3):133-145.
49. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* 2021;398(10315):1984-1996.



50. 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.
51. Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet* 2023;402(10401):555-570.



CHAPTER

追蹤評估

4





JIA 整體的預後優於成人的 RA⁵²；但不同類型的 JIA 後續的變化差異甚大。約 60% 的病童臨床發炎症狀可能經過數年變得不活躍；而大約 15% 關節炎仍無法緩解。

4-1 各型 JIA 之預後

■ 全身型

全身型 JIA 與其他型別 JIA 的不同之處，在於除關節炎外還常伴隨發燒、皮疹、肝脾腫大、白血球增多和其他全身特徵。

全身型 JIA 病程難以預測，有些經 4-6 個月的治療，終其一生只發病一次；有些雖然會復發，但間隔時間很長（數個月到數年）。前兩種都是較少見，最常見的還是無論是全身的症狀（如：出疹、發燒等）或關節的症狀一直或輕或重持續存在³¹。約 40-50% 的病童經過治療，6-8 個月後關節症狀會緩解，另外部分病童的關節可能會持續惡化，最終仍需進行置換關節的手術³¹。若是有多關節的侵犯、發燒超過 3 個月、發炎指標居高不下（如：ESR）超過 6 個月、發病年齡小於 5 歲等，其預後較差¹⁶。在過去，治療的藥物有限，約 1/3 的病童需要換關節，1/2 的病童需要長期服用類固醇來控制³¹，但在生物製劑開始治療後，這些情況都獲得改善。一般而言，JIA 致死率極低，但 MAS 是一種嚴重的、可能危及生命的併發症。追蹤治療時，要同時注意 MAS 的發生。

此外，全身型 JIA 的預後主要還是取決於關節的破壞程度及對藥物的反應，因此早期積極的治療仍是最重要的。

■ 少關節型

兒童通常會緩解，儘管疾病甚至可能在多年後再次復發，但程度一般較輕。其中 70-80% 的病童在整個病程中只有 ≤ 4 個關節受累，多侵犯膝關節與踝關節，但關節功能大多良好。約 20-30% 的病童經數年後發展為多關節 (即少關節延伸型 JIA)，且易有發生關節破壞發生¹³。

為期 30 年的追蹤顯示，少關節型持續性 JIA 有 80% 的病童可以完全緩解不再需要藥物；而少關節型延伸性 JIA 則只有 50% 的病童可以不再需要藥物⁵²。台灣的 15 年追蹤報告有類似的結果¹³，少關節型持續性 JIA 有 15% 的病童仍具有疾病活性；而對於少關節型延伸性 JIA 則有 38.5%，因此預後主要取決於是否轉成延伸性 (即疾病 6 個月後受影響的關節增加)。

對稱性的關節及手腕關節侵犯，或是實驗室檢查一直呈現發炎狀態，是發展為少關節型延伸性的高危險群³¹。在過去 10 至 15 年中，少關節型病童的預後有了顯著改善。特別是嚴重關節攣縮和腿長不等的頻率已經減少，反映了早期診斷並積極治療的重要性。

■ 多關節型

多關節型 RF 陰性的疾病活動性，可持續數年或數十年。在 1977 年至 1994 年間診斷出的 80 名多關節型 RF 陰性的病童中³¹，至少追蹤 5 年後發現只有 25% 的兒童在 16 歲時病情得到緩解，仍未緩解的病童很可能在 30 歲仍患有持續的活動性關節炎。台灣的報告有 40% 的病童，其疾病活性仍不會緩解¹³。此外，追蹤治療期間要注意其他關節外的症狀，如乾癬或發炎性腸道疾病的表現，可能在關節炎發作後數月或數年首次出現，並因而需要重新分類。

多關節型 RF 陽性的病童與成人 RA 具有相似的臨床表型、血清學、和免疫遺傳學特徵，但發病年齡小於 16 歲。早期發病、抗 CCP 抗體陽性、並有皮下類風濕結節 (rheumatoid nodules)、髌、指節及手腕關節侵犯等，預後較差¹⁶。但即使是 RF 陰性，發病 15 年後，仍有 10-15% 的病人仍有嚴重關節炎¹³。因此對此分型的病童積極治療，使發炎反應降到最小，關節的受損減到最低，生活品質將可更好。



■ 接骨點炎相關型

此型是台灣最常見的 JIA 類別，以男性為主，發病年齡較晚，常合併 HLA-B27 陽性，而薦髂關節炎的治療反應較差。臨床影像學研究顯示⁵³，70% 的病童在薦髂關節炎首次出現時就已經出現放射學結構變化。骨骼受損是最常見的發現，其次是硬化 (sclerosis)，再者是關節間隙狹窄。因此合併有薦髂關節炎的病童應更積極治療。

接骨點炎相關型治療期間，症狀可能在短期內獲得緩解，但有些病童的症狀可能在青春期的成年期再次出現，後續還需追蹤是否有 IBD 及乾癬等非關節的合併症。

■ 乾癬型

這類病童預後較不確定，沒有早期積極治療，或是對治療效果反應不好者，大多預後不佳。追蹤至少 15 年的病童，其功能表現較少關節型或多關節型 JIA 病童有更差的結果，33% 的病童仍需要 DMARDs 治療³¹。若關節症狀以脊椎為主，臨床症狀會類似僵直性脊椎炎，也會有虹彩炎的可能，因此也需要眼科追蹤。

■ JIA 可能出現的其他表徵⁵⁴

與骨骼關節有關的，如：關節屈曲攣縮、影響身高、關節畸形 (如：swan-neck 和 boutonniere 畸形)、關節半脫位等；與心臟併發症有關的，如心包膜炎、主動脈瓣閉鎖不全；其他如心包膜填塞 (如果未經治療是危及生命的併發症)、溶血性貧血、彌散性血管內凝血、或動脈內膜炎造成手指和腳趾的循環變差等。

4-2 一般追蹤評估

JIA 由於病程會隨時間而改變且須預防併發症，再加上藥物長期治療的副作用都必須監控，因此定期的門診追蹤是十分重要的，追蹤評估項目請見表 4-1。在疾病的急性期，或藥物劑量或藥物種類調整時，應密切追蹤。急性期一般建議 1 週至 1 個月追蹤 1 次，待穩定後，則可以 1-3 個月追蹤 1 次。

表 4-1. JIA 的一般追蹤評估

症狀及功能	著重在侵犯關節的數目、部位、疼痛紅腫的程度、早晨僵硬的情形與行動是否受限。對日常生活行動的影響，如：運動、行走、跑步，及是否合併其他關節外的症狀，如：皮疹、發燒。
理學檢查	每一次回診都應進行詳細的理學檢查，除原有已發病的關節外觀外，功能受限與否也要注意，尚未侵犯的關節則要注意是否有新的病灶，其他如：肝脾腫大，定期眼科追蹤。
實驗室檢查	除以 CRP 與 ESR 來監測疾病的活性外，其他如：血色素、血小板、白蛋白也可輔助追蹤。另外也要監測藥物相關副作用，依所使用的藥物定期監測，如：肝、腎功能、血液等。
影像學	除了診斷時的影像學檢查 (如：超音波、X 光、核磁共振、電腦斷層) 外，在治療追蹤期間，每 1-2 年也需要影像學追蹤。目前超音波已逐漸廣泛的使用，以期能早期發現變化。



4-3 特殊注意事項

JIA 最常見的關節外表現是葡萄膜炎，眼內發炎主要影響虹膜和睫狀體（虹膜睫狀體炎或前葡萄膜炎），國外研究顯示發病率約 5.6–24.4%，台灣則約 4.7–6.7%，有 84% 於 JIA 診斷後 4 年內發病^{5,55}。

慢性葡萄膜炎早期沒有任何眼睛不適，但一旦病人覺得疼痛或視力不佳時，可能已經有永久不可逆的傷害，如：白內障、青光眼、或失明。因此這類病人要定期持續在眼科門診追蹤，發生葡萄膜炎的機會與關節炎的嚴重度及活動性沒有一定的相關。但是 6 歲以下、女生、ANA 陽性、且發病 4 年內的少或多關節型 (RF 陰性) 屬於高危險群¹⁶。另一方面，ERA 且 HLA-B27 相關的葡萄膜炎多為急性且短暫，因此預後較好。

4-4 轉介

在診斷 JIA 時，就應將病童轉診眼科檢查。高危險群應每 3-6 個月檢查；低危險群則定期檢查，一旦診斷確立，後續的追蹤時間由眼科醫師決定，眼科醫師也可能使用生物製劑。平時應提醒定期自我監測，病童任何畏光、疼痛、或視力減退時，應隨時諮詢眼科醫師。

4-5 其他注意事項

1. 關節攣縮或變形：除藥物治療外，局部關節注射類固醇，積極的復健治療來加以預防。
2. 長短腳：最常因膝關節發炎而造成局部組織增生，下肢若長度相差超過 1 公分以上，外觀就會明顯受影響，而長期受壓不平均，最終髁關節也會間接變形，因此也要定期骨科門診追蹤。
3. 身材矮小：對藥物反應不佳而導致的關節病變，也會影響身高。
4. 增加骨折的風險：尤其是在青春期的⁵⁶。英國的一項研究報告顯示，兒童與青少年關節炎病患中，約 6.7% 曾發生骨折，高於同年齡層的 3.3%⁵⁶。最常見的骨折部位為手臂和腿骨，這可能是由於慢性發炎、營養不良、四肢無力、和長期使用類固醇有關。
5. 身心照顧：依照醫生的建議，鼓勵病童參與日常活動，積極認識疾病、面對疾病。家長及家庭成員也應控制自己的情緒反應，以免加深病童的焦慮和不安。
6. 疫苗注射：在使用免疫抑制藥物時期不建議施打活性疫苗，如 MMR。非活性疫苗在醫師評估後建議施打。



4-6 評估量表

爲了臨床上的便利性，國際也發展出小兒科用的簡易評估表，如：ACR20 (American College of Rheumatology 20)，ACR Pedi30，JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) 等，大多以醫師評估疾病活動度、病人自覺、影響的關節數目、發炎指標四個面向爲主，來增減治療或比較進步與否。

以 2009 年制定的 JADAS 爲例⁵⁷，包括以下四項：

(1) 醫生對疾病活動性的總體評估

以 10 分 (visual analog scale, VAS) 進行評估，其中 0 = 無不適，10 = 最嚴重；

(2) 家長 / 病童對健康狀況的整體評估

以 10 分進行評估，其中 0 = 非常好，10 = 非常差；

(3) 患有活動性疾病的關節計數

評估 71 個 (JADAS71)、27 個 (JADAS27) 或 10 個 (JADAS10) 關節；

(4) ESR 或 CRP，皆標準化爲 0 至 10 等級。

JADAS 的計算方式是對以上四項分數加總，從而得出 JADAS10 (0-40)、JADAS27 (0-57) 和 JADAS71 (0-101) 的總分，每次評估可以比較分數的變化而得知疾病的活動度。

4-7 非活動疾病及臨床緩解

臨床上要評估是否緩解，並開始調整用藥甚至最終停止用藥，依病童的情形而定，但一般的建議如表 4-2⁵⁸：

表 4-2. 疾病緩解評估

非活動疾病 (inactive disease)

沒有處於活動狀態的關節炎。

沒有發燒、皮疹、漿膜炎，或與 JIA 相關的淋巴腺病變 (lymphadenopathy)。

沒有處於活動狀態的葡萄膜炎。

ESR 或 CRP 正常 (若二者皆測則二者皆須正常)。

醫師對於疾病活動度的整體評估顯示無疾病活動度 (所採用評分系統的最佳得分)。

臨床緩解 (clinical remission)

二種臨床緩解的類型：

在用藥情況下達到臨床緩解：在病童使用藥物的情況下，至少連續 6 個月滿足上述非活動疾病之條件。

在沒有用藥情況下達到臨床緩解：在病童沒有使用抗關節炎和抗葡萄膜炎藥物的情況下，至少連續 6-12 個月滿足上述非活動疾病之條件。



JIA 的藥物治療並不是關節不痛了就可馬上調整用藥。需要醫師專業的臨床評估加上檢驗結果正常，持續幾個月後才可漸進調整藥物。貿然自行調整用藥常常造成疾病的惡化。JIA 的疾病活動度可以持續很多年甚至到成年，但也可能於成年才進入緩解期；2016 年挪威 176 位病童長期追蹤報導⁵⁹，顯示仍有約 34% 的病人在 30 年後無法達到緩解。台灣目前雖然沒有如此長期追蹤的研究，但是以台灣占比最多的 ERA 為例，大多在 18 歲後仍須藥物或是生物製劑治療，對這群在青春期末後仍須治療與追蹤的成年人，基於對病程的熟悉度與病人及家屬的信任度，可持續於原本照護的兒科醫師治療追蹤。

總之，JIA 是一種慢性發炎的疾病，不論選擇何種藥物都不可能於短短數日內治癒。因此，醫師須告知家長及病童要有「長期抗戰」的心理準備，並且與醫療團隊好好配合，其實大部份的 JIA 皆可得到良好控制，其中更有一部份的病童可達到停藥痊癒，但需注意即使停藥後仍需定期回診追蹤。不論是什麼疾病，早期診斷，早期治療，並配合專科醫師的處方服用藥物，都可以讓疾病的傷害程度降到最低，尤其是給學有專精的兒童過敏免疫風濕專科醫師追蹤處理，必定能得到最好的治療與照顧。

4-8 第四章參考文獻

52. Oliveira Ramos F, Rodrigues A, Magalhaes Martins F, et al. Health-related quality of life and disability in adults with juvenile idiopathic arthritis: comparison with adult-onset rheumatic diseases. *RMD Open*. 2021;7(3):e001766.
53. Chan OM, Lai BMH, Leung ASY, et al. High prevalence of sacroiliitis and early structural changes in the sacroiliac joint in children with enthesitis-related arthritis: findings from a tertiary centre in Hong Kong. *Pediatric Rheumatology* 2023;21(1):45.
54. Chhabra A, Robinson C, Houghton K, et al. Long-term outcomes and disease course of children with juvenile idiopathic arthritis in the ReACCh-Out cohort: a two-centre experience. *Rheumatology* 2020;59(12):3727-3730.
55. Wu PY, Kang EY, Chen WD, et al. Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: A Multi-Institutional Study in Taiwan. *Ocul Immunol Inflamm* 2023;31(10):2009-2017.
56. Burnham JM, Shults J, Weinstein R, et al. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1074-1079.
57. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(5):658-666.
58. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3554-3562.
59. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):190-195.

附件一

美國 ACR 以及歐洲 EULAR 過去對於
JRA 和 JCA 分別之診斷條件



美國風濕病醫學會 (ACR)

JRA 的診斷條件：

- 年齡 < 16 歲。
- 關節發炎時間持續 6 週以上。
- 排除其它疾病。
- 排除其它幼年型關節炎，如：乾癬型關節炎或與發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 相關的關節炎等。
- 次分類包括：
 - 全身型
(systemic)
 - 少關節型
(pauciarticular)
 - 多關節型
(polyarthritis)



歐洲風濕病學會聯盟 (EULAR)

JCA 的診斷條件：

- 年齡 < 16 歲。
- 關節發炎時間持續 3 個月以上。
- 排除其它疾病。
- 次分類包括：
 - 全身型
(systemic)
 - 少關節型
(pauciarticular)
 - 多關節型
(polyarthritis)
 - 乾癬型
(psoriatic)
 - 接骨點炎相關型
(enthesitis-related)
 - 未分類型
(undifferentiated)

附件二 2019 年 PRINTO JIA 分類標準

分類名稱 ^{1,2}	符合要件	排除
全身型 (Systemic)	(1) 至少二星期內有反覆發燒^a (至少連續 3 天) 且 (2) 符合 2 主要要件或 1 主要 + 2 次要要件 主要要件： 短暫 (evanescent) 皮疹。 關節炎。 次要要件： - 全身淋巴結腫大或肝脾腫大。 - 漿膜炎。 - 關節痛兩週以上而無關節炎。 - 白血球上升 ($\geq 15,000/\text{mm}^3$) 且中性球上升。	不明熱需 排除感染、 腫瘤、其 他自體免 疫疾病、 單基因性 自體發炎 疾病
早發型抗核抗體陽性 (Early-onset ANA-positive)	- 關節炎 ≥ 6 週且 ≤ 6 歲發病且 - 三個月以上有兩次 (ANA) 陽性 $\geq 1:160$。	排除 全身型、 RF 陽性、 接骨點炎/ 脊椎炎 相關型
類風濕因子 陽性型 (RF-positive)	- 關節炎 ≥ 6 週且 - 三個月以上有兩次 RF 陽性或 一次抗 CCP 抗體陽性。	



分類名稱 ^{1,2}	符合要件	排除
接骨點炎/ 脊椎炎相關性 (Enthesitis/ spondylitis-related)	▪ 周邊關節炎和接骨點炎或 ▪ 關節炎或接骨點炎，並有 ≥ 3 個月發炎性背痛和影像學有薦髂關節炎 (sacroiliitis) 或 ▪ 關節炎或接骨點炎，並至少有兩項： – 薦髂關節壓痛。 – 發炎性背痛。 – HLA-B27 陽性。 – 急性前葡萄膜炎。 – 一等親有脊椎炎。	
其他 (Other)	關節炎 ≥ 6 週， 不符合上述任何一項要件。	
無法分類型 (Unclassified)	關節炎 ≥ 6 週， 符合上述大於一項要件。	

^a 每日一次 39°C 之高燒且會退回正常體溫。

1. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol 2019;46(2):190-197.
2. Lee JJY, Eng SWM, Guzman J, et al. A comparison of International League of Associations for Rheumatology and Pediatric Rheumatology International Trials Organization classification systems for juvenile idiopathic arthritis among children in a Canadian arthritis cohort. Arthritis Rheumatol 2022;74:1409-1419.

附件三

台灣、美國以及歐盟核可用於治療兒童特發性關節炎的生物製劑及小分子藥物（截至 2024 年 8 月）

作用機轉	藥物	主管機關核准之 JIA 相關適應症 (截至 2024 年 8 月為止)																	
		全身型			多關節型 RF 陽性			多關節型 RF 陰性			少關節型 延伸性		接骨點炎 相關型			乾癬型			
TNF- α 抑制劑	etanercept				2	2	2	2	2	2			2			12			12
	adalimumab				2	2	2	2	2	2					6				
	golimumab					2	2		2	2								2	
IL-1 β 拮抗劑	canakinumab		2	2															
IL-1R 拮抗劑	anakinra			8m															
抗 IL-6R	tocilizumab	2	2	1	2	2	2	2	2	2									
IL-17A 抑制劑	secukinumab											2	6	2	6	6	2	6	
IL-12/23 抑制劑	ustekinumab																2		
抗 CD28	abatacept				6	2	2	6	2	2									
JAK 抑制劑	tofacitinib				2	2	2	2	2	2								2	
	baricitinib				2		2	2		2	2	2	2	2	2	2	2	2	

台灣食品藥物管理署 (TFDA) 核可

美國食品藥物管理局 (FDA) 核可

歐洲藥品管理局 (EMA) 核可

註：方框內數字指核准之用藥年齡 (歲；8m 指 8 個月)

台灣兒童特發性關節炎 2024 臨床診療指引

Taiwan Guideline for the Diagnosis and Management of Juvenile Idiopathic Arthritis

出 版 者：台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

發 行 人：姚宗杰

總 編 輯：孫海倫

編輯委員：高羽璇、俞欣慧、王麗潔、吳昭儀、孫海倫 (依負責章節順序排列)

編輯顧問：于鴻仁、王志堯、王志祿、王壯銘、王怡人、王 玲、

江伯倫、呂克桓、邱益煊、洪志興、徐世達、陳力振、

傅令嫻、黃璟隆、葉國偉、雷偉德、楊崑德、楊曜旭、

歐良修、蔡易晉、魏長菁、謝奇璋、蘇冠文 (依姓氏筆劃排列)

地 址：台北市中正區衡陽路 6 號 3 樓 306 室

電 話：(02) 2311-4670

網 址：<https://www.air.org.tw/>

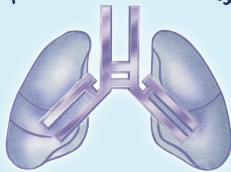
企劃協力：異象醫藥公關/Vercentrys Taiwan

出版年月：2024 年 9 月

I S B N：978-626-95229-2-7 (平裝)

本指引手冊之版權屬於台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會所有，未經事先書面同意，不得擅自翻印、轉載、複製、抄襲，違者必究。

Taiwan Academy of Pediatric Allergy,
Asthma, and Immunology



台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

贊助印製：

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

台灣諾華股份有限公司

 **Pfizer**
輝瑞大藥廠

輝瑞大藥廠股份有限公司