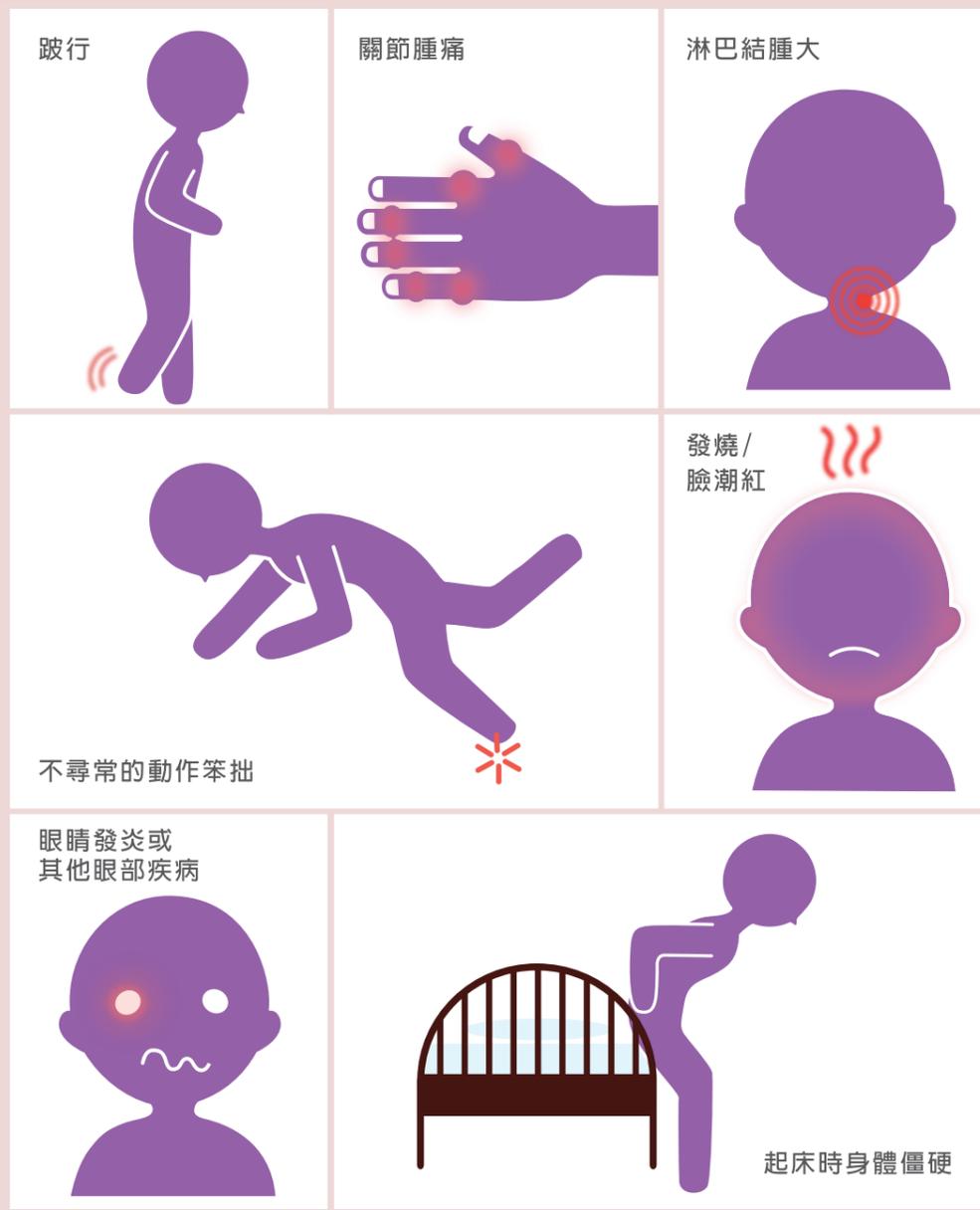


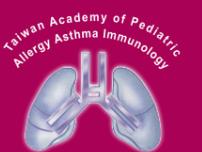
JIA 的症狀



兒童特發性關節炎

—— 2015年治療建議 ——

Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA



序

兒童特發性關節炎 (Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA) 常被外界誤以為是在兒童發生的類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)，早期美國風濕病醫學會也將此疾病稱為幼年型類風濕性關節炎 (juvenile rheumatoid arthritis)，然而 JIA 有其特有的表現型與預後，因此國際風濕病學會聯盟 (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) 將其正名為 JIA。事實上，JIA 包含許多類型，其中少部份類型可能與類風濕性關節炎近似，但大部份不可相提並論，尤其是大部份 JIA 的預後都比成人的 RA 好；但因為兒童、青少年處於生長發育的重要時期，若不能及早診斷、及早治療，很容易產生長遠的負面影響。

在另一方面，JIA 的病患數遠比 RA 來得少，加上存在多種分型，因此不僅研究時收案困難，臨床醫師亦較難累積實際診療的經驗。雖然許多先進國家都對 JIA 的診療制定指引或專家共識，但由於臨床實證並不充份，彼此之間往往有不小的差異，而且更新的頻率亦相對較低。學會有鑑於此，由楊曜旭秘書長籌畫，召集多位台灣兒童風濕病專家，針對國際上的診療指引、共識及現有文獻進行探討，並整合各方意見以建立台灣本土之 JIA 診療指引，一方面期望藉此提高醫界對本疾病的了解及警覺，讓這類病童能儘速得到適當的診治。此外在 JIA 處置時所需注意的共病，生物製劑使用上所需注意的風險管理也多有著墨，讓兒科醫師在對 JIA 處置上有所依循。

台灣兒童過敏氣喘免疫暨風濕病醫學會理事長

葉國偉

Contents



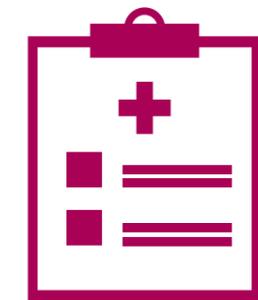
- | 簡介
- 04
- | JIA 的流行病學及病因
- 10
- | JIA 的致病機轉
- 12
- | JIA 與類風濕性關節炎
- 13



- | 診斷
- 15
- | 病史和臨床檢查
- 16
- | 實驗室檢查
- 19
- | 鑑別診斷
- 20
- | JIA 分型
- 21



- | 治療
- 26
- | 藥物治療流程
- 27
- | 藥物簡介
- 31
- | 非藥物簡介
- 42



- | 追蹤評估
- 44
- | 各型 JIA 之預後
- 45
- | 特殊注意事項
- 48
- | 非活動疾病
- 50



簡介 (Introduction)

兒童特發性關節炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是兒科最常見的風濕病之一，發作於 16 歲之前的兒童，主要原因是關節滑液膜因慢性發炎導致關節發生紅、腫、熱、痛及關節活動度受到限制，如果不能在早期及時診斷以及給予適當治療，常常會導致關節永久變形甚至造成終身殘廢。

先前美國風濕病醫學會 (American College of Rheumatology, ACR) 用兒童類風濕性關節炎 (juvenile rheumatoid arthritis, JRA) 命名此類關節炎，包含全身型 (systemic)、乏關節型 (pauciarticular) 以及多關節型 (polyarticular) 等 3 種分型；歐洲風濕病組織 (European League against Rheumatism, EULAR) 用兒童慢性關節炎 (juvenile chronic arthritis, JCA) 來命名及規範兒童慢性發炎性關節炎，除了全身型、乏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)，以及無法分類型 (undifferentiated) 總共 6 個分型，但也由於命名未能統一，衍生甚多的問題。自從 1997 年，國際風濕病學組織 (International League of Association for Rheumatology, ILAR) 結合了兩個風濕病組織的特點將此一兒童風濕病更名為兒童特發性關節炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA)，並定義 JIA 為發作於 16 歲之前的兒童，造成一個或是多個關節滑液膜發炎，其相關症狀持續超過 6 周，並且已經排除其他如：感染因素、惡性疾病等可能疾病。JIA 的分型主要是依據病童發病前 6 個月的臨床表現、影響關節數目、以及實驗室數據，總共分為 7 型 (詳見圖 1-1)¹。



America

美國風濕病醫學會 (ACR)

兒童類風濕性關節炎

(juvenile rheumatoid arthritis, JRA)

的診斷條件：

- 年齡 < 16 歲
- 關節發炎時間持續 6 星期以上
- 排除其他疾病
- 排除其他幼年型關節炎如：乾癬型關節炎或與發炎性腸道疾病相關的關節炎等。
- 次分類包括：
 - | 全身型 systemic
 - | 乏關節型 pauciarticular
 - | 多關節型 polyarthritis



Europe

歐洲風濕病組織 (EULAR)

兒童慢性關節炎

(juvenile chronic arthritis, JCA)

的診斷條件：

- 年齡 < 16 歲
- 關節發炎時間持續 3 個月以上
- 排除其他疾病
- 次分類包括：
 - | 全身型 systemic
 - | 乏關節型 pauciarticular
 - | 多關節型 polyarthritis
 - | 乾癬型 psoriatic
 - | 接骨點炎相關型 enthesitis-related
 - | 無法分類型 undifferentiated



國際風濕病學組織 (ILAR)

兒童特發性關節炎
(juvenile idiopathic arthritis, JIA)
的診斷條件：

- 年齡 < 16 歲
- 關節發炎時間持續 6 星期以上
- 排除其他疾病
- 次分類包括：
 - 全身型 systemic
 - 少關節型 oligoarthritis
 - 多關節型類風濕因子陰性 polyarthritis (rheumatoid factor negative)
 - 多關節型類風濕因子陽性 polyarthritis (rheumatoid factor positive)
 - 乾癬型 psoriatic arthritis
 - 接骨點炎相關型 enthesitis-related arthritis
 - 無法分類型 undifferentiated arthritis



JIA 的診斷條件

- 年齡 < 16 歲
- 關節發炎時間持續 6 星期以上
- 排除其他疾病

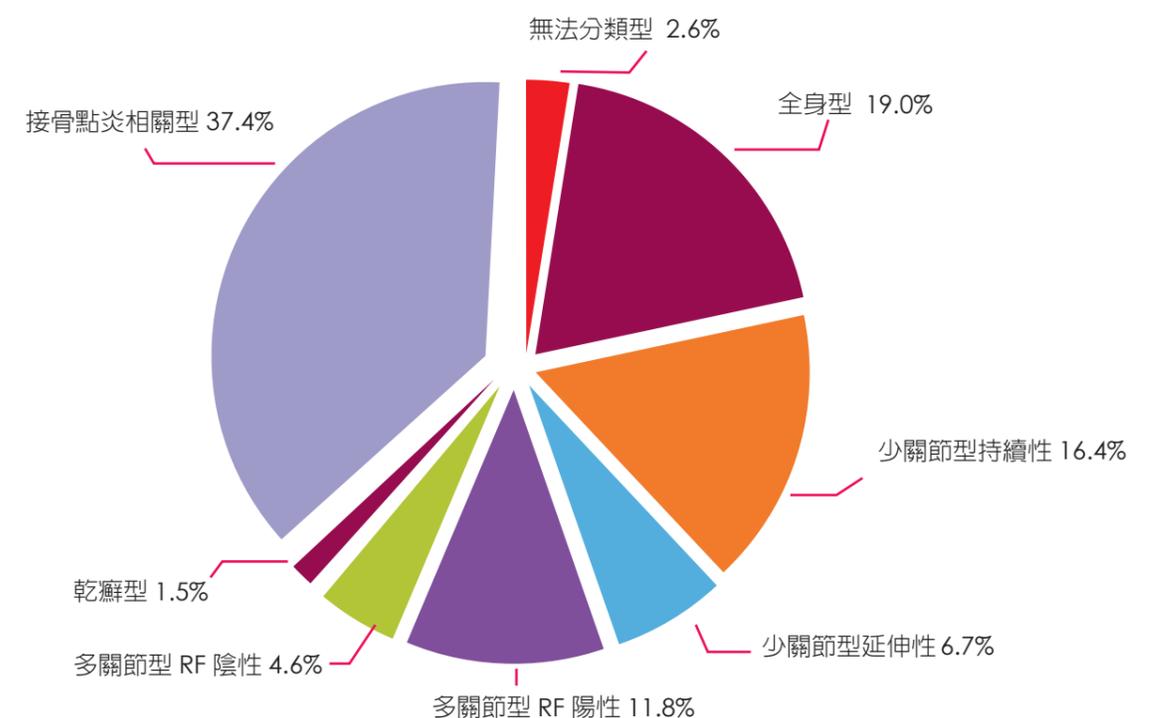
JIA 的流行病學及病因

根據已開發國家的研究統計發現，JIA 的盛行率為每十萬人有 16 至 150 人²。在台灣方面，早期根據 ACR 訂定的 JRA 診斷標準，從 1995 到 1999 年間，臺灣地區 JRA 的盛行率 (prevalence rate) 為每十萬人有 3.8 人，男生每十萬人有 3.5 人；女生每十萬人有 4.1 人³。而後，由於統一命名此一類關節炎為 JIA，藉由健保資料庫資料統計 1999 至 2010 年發現：臺灣地區 JIA 之發生率 (incidence rate) 為每年每十萬人有 4.9 ~ 15.7 人；男生每年每十萬人有 6.0 ~ 16.8 人、女生每年每十萬人有 3.8 ~ 14.5 人，年紀越大發生率越高。盛行率為每十萬人有 29.7 ~ 33.8 人；男生每十萬人有 32.1 人、女生每十萬人有 27.1 人^{4,5}。由此盛行率的資料，顯示臺灣地區 JIA 的盛行率跟日本（每十萬人有 0.8 人）相比偏高，而跟歐美國家（每十萬人約有 16 ~ 150 人）相比略低（如表 1-1）。此外，國外研究顯示 JIA 是一個女性為主的風濕病，但是台灣地區明顯是男性比例較高。研究過去 15 年在林口長庚醫院追蹤的 JIA 病例，我們發現在台灣地區接骨點炎相關型佔了 37.4%，比例明顯比其他分型高（如圖 1-2）⁶。相比之下，高加索民族一半以上是少關節型，由不同分型所佔的比例也可以窺知不同種族、不同地域各個分型的比例也不盡相同。

表 1-1：JIA 流行病學

	台灣	日本	歐美
發生率 (每年每 10 萬人)	4.9 - 15.7 (男性 6.0 - 16.8 ; 女性 3.8 - 14.5)		
盛行率 (每 10 萬人)	29.7 - 33.8 (男性 32.1 ; 女性 27.1)	0.8	16 - 150

台灣地區 195 例 JIA 個案中各分型所佔比例⁶(圖 1-2)





JIA 的致病機轉

JIA 發病原因仍未知，基因遺傳與環境感染都可能是發生的主要原因，同卵雙胞胎之一若罹患 JIA，另一位罹患的機會高達 44%。另外，白種人若 HLA 組織抗原為 HLA-DRB1*0401 及 0404 (DR4)，0801 (DR8) 及 1104 (DR5) 較易罹患 JIA，反之，我們的研究顯示多關節型及少關節型 JIA 其 HLA typing 易呈現 HLA-DRB1*0405，此一發現與日本人相似，但全身型 JIA 則以 HLA-DRB1*1502 較易呈現，顯示種族不同，遺傳因子也不同，而臨床表現型 (phenotypes) 亦有差異⁷。

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 (villous) 上面被各種發炎細胞浸潤 (T cell、plasma cells、neutrophils 等)，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 (erosion)。根據目前研究發現，JIA 是一個異質性 (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)、趨化因子 (chemotaxis factor)、第 1 型 T 輔助細胞 (Th1) 和第 17 型 T 輔助細胞 (Th17) 等受到活化，以及調節 T 細胞功能 (regulatory T cell) 失調等都有相關，不同疾病分型會與上述提及之機轉有不同程度的關聯性。

JIA 與類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的區別

以往，許多人認為 JIA 是 RA 在兒童時期的表現，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 病人並不會有類似成人 RA 的表現，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以及機轉；比起 RA，JIA 包含了許多不同分型，不但病理機轉複雜許多，且臨床表現更具多變性⁸。雖然 JIA 與 RA 是不同兩種疾病 (如表 1-1)，但部分 JIA 如多關節型中的類風濕性因子 (rheumatoid factor, RF) 陽性型，因為會表現出 RF，因此關節炎的症狀會極為類似 RA。其他 JIA 分型也會與某些成人關節炎表現很類似，如：全身型的 JIA 表現則類似成人史提爾氏症 (adult Still's disease)，接骨點炎相關型則類似成人脊椎關節病變 (spondyloarthropathies)。

表 1-1：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	0.03%	1%
預後	通常較佳	通常較差，關節破壞明顯
病因	不同的分型代表不同疾病以及機轉	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
易影響關節	大關節發炎	對稱性小關節發炎
眼睛併發症	葡萄膜炎	乾眼症



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. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563): 767-778.
3. Huang JL, Yao TC, See LC, et al. 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.
4. Yu HH, Chen PC, Wang LC, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*, 8(8), e70625.
5. Zhuang LZ. Epidemiologic of juvenile idiopathic arthritis and risk associated with its treatment: a population-based cohort study in Taiwan. <http://etd.lib.nctu.edu.tw/>. Accessed April 20, 2014,
6. 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.
7. 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.
8. Prahalad S, Glass DN. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis? *Arthritis Res*. 2002; 4(suppl 3): 303-310.



診斷 (Diagnosis)

早期診斷及轉介

當病患疑似為 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，以減低關節長期的傷害及失能。



病史和臨床檢查¹

JIA 不易診斷，不像典型的成年人 RA 其 RF 檢測通常呈陽性，JIA 並沒有專一性的血液測試可用於診斷。因此，JIA 的診斷主要依靠理學檢查結果，病史和排除其他診斷的綜合結果。

若有以下典型的症狀，則高度懷疑可能為 JIA

- 單一或多處關節腫痛
- 關節持續失能或惡化（例如跛行）
- 關節局部熱
- 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

病史：

- 單一或多處關節腫痛
- 檢查發作的性質 – 急性或者慢性？之前發作的次數？
- 若單關節急性疼痛合併發燒則須排除感染性關節炎
- 檢查關節腫痛在一天何時出現：
晨間僵硬 / 休息或睡覺後僵硬、發炎
活動後疼痛

- 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會就降低
- 是否有任何併發感染（呼吸道、腸胃道、或皮膚）？造成暫時性關節炎最常見的原因是病毒感染後造成的反應
- 藥物史
- 甚麼是孩童或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，導致活動量減少？
- 全身性的症狀（例如發燒，皮疹，體重減輕）
- 檢查關節外症狀：一定要進行全身性檢查，並牢記常見的鑑別診斷（見鑑別診斷表格）
- 評估患者的功能性環境：例如學業的表現和學校出勤率，睡眠模式，家庭和同伴關係是否緊張，有壓力等
- 檢查家族史是否有其他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他型的疼痛行為）

一般檢查

當病人走動時，觀察他們，並伺機檢查他們：

- 在病患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 病童的身上有可能有已發炎但無症狀的關節
- 盡量找出病患感到最不舒服的部位（例如是關節囊，相鄰的骨或肌腹，肌腱或韌帶附件）
- 檢查全身性疾病，是否具有一個關節炎症狀，JIA 的關節外的症狀，或兩者。尤其要檢查病童的皮膚，眼睛，肚子，指甲，以及淋巴結系統



肌肉骨骼評估

- 關節：發炎的表徵，如腫脹、壓痛、活動範圍受限或畸形。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）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）
- 髕骨跟蹤模式 (patellar tracking pattern)：行走時髕骨是否上下滑動
- 鞋底和鞋跟穿著模式：例如異常的磨損
- 腿的長度測量
- 脊柱前屈，包括 Schober 測試（以腰骶交界處為中心，在其上 10 cm 及下 5 cm 處各作一標誌，測量兩點間距離。當膝蓋伸直向前彎腰時的測量的最大屈曲的距離增加應至少 6 厘米。）（使用 Dimples of Venus 當指標）
- 對生長參數的評估
- 肌肉疼痛，肌肉萎縮或無力，例如無法踮腳尖或蹲走 (crouch walk)
- 步態：病患採用防止疼痛的行走模式或跛行，單足獨立試驗 (Trendelenburg sign)

實驗室檢查¹

在為患有腫脹及疼痛關節的病童早期評估時，一般兒科醫師須提供適當的檢查以提高診斷的確定性，排除其他的鑑別診斷，以及預測哪些病童會進展成侵蝕性疾病 (erosive disease)。

- 全血細胞計數 (CBC/DC)
- 發炎標誌物：紅血球沉降速率 (ESR) 和 C-反應蛋白 (CRP) 濃度
- 抗核抗體 (ANA)
- 類風濕因子 (RF)
- 補體 (C3, C4)
- 關節 X 光檢查
- 肝功能和腎功能
- 其他依病情需要可考慮進行之檢查：全蛋白，白蛋白 (albumin)，纖維蛋白原 (fibrinogen)，抗環瓜氨酸肽抗體 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)，轉鐵蛋白 (ferritin)，抗鏈球菌溶血素 O (ASLO)，尿液分析，超音波，電腦斷層掃描，核磁共振掃描，核醫骨骼掃描，關節液檢查和關節滑膜切片，心包穿刺術等



鑑別診斷¹

在專科門診，我們偶爾碰到誤診或解釋不恰當的情形，表格 2-2 是最容易被誤診為 JIA 的疾病，包括感染、兒童癌症、骨疾病、萊姆病 (lyme disease) 和狼瘡 (lupus) 等，必須先行排除，兒科醫師宜小心應對。

表格 2-2：鑑別診斷¹

必須先排除以下診斷：

- 化膿性關節炎
- 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 (ALL)
- 創傷 / 非意外性傷害
- 骨髓炎
- 骨腫瘤
- 發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD)
- 類過敏性紫斑症 (HSP) 或者其他血管炎
- 風溼熱
- 生長痛
- 良性關節過動症候群 (benign joint hypermobility syndrome)

JIA 分型^{2,3}

ILAR 將 JIA 分七型，可詳見表 2-3^{2,3}。

表 2-3：JIA 之分型

納入條件	受犯關節	排除條件*	血清和遺傳學試驗	關節外表徵
全身型 systemic				
任何關節發炎，合併或之前，至少有 2 個星期的持續發燒。病徵或症狀，必須證實已經至少 3 天，並伴有 1 個或多個以下的病症：皮疹 (evanescent rash)，全身淋巴結腫大，肝脾腫大，漿膜炎	任何關節	A.B.C.D.	ANA 陰性、RF 陰性	高燒、紅疹、肝脾腫大、漿膜炎、白血球增多、生長遲緩



納入條件	受犯關節	排除條件 *	血清和遺傳學試驗	關節外表徵
------	------	--------	----------	-------

少關節型 oligoarthritis

如果存在關節炎期間的頭 6 個月所有關節炎影響 1 至 4 關節即可診斷 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：在疾病頭 6 個月之後影響超過 4 個關節	少數大關節（髕和薦腸關節未受犯）	A.B.C.D. E.	ANA 部分陽性、RF 陰性。	少數影響全身的主訴，慢性葡萄膜炎 50%
---	------------------	----------------	-----------------	----------------------

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

如果 RF 陰性而且存在關節炎期間，疾病影響 5 個或更多個關節的多關節炎即可診斷	任何關節	A.B.C.D. E.	ANA 少部分陽性、RF 陰性	低度發燒、輕微貧血不適、生長遲緩
---	------	----------------	-----------------	------------------

納入條件	受犯關節	排除條件 *	血清和遺傳學試驗	關節外表徵
------	------	--------	----------	-------

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

如果存在 RF 陽性，存在關節炎期間的頭 6 個月，疾病的影響 5 個或更多個關節即可診斷。RF 陽性的定義是在疾病的頭 6 個月有兩次或兩次以上的 RF 測試（兩次至少相隔 3 個月呈陽性。）	任何關節	A.B.C.E.	ANA 大部分陽性、RF 陽性	低度發燒、貧血不適、類風濕結節
---	------	----------	-----------------	-----------------

乾癬型 psoriatic arthritis

如果存在關節炎和乾癬；或關節炎和以下 4 種條件出現至少 2 種以上即可診斷乾癬型關節炎： 1. 指炎 (dactylitis) 2. 指甲點蝕 (nail pitting) 3. 甲床剝離 (onycholysis) 4. 乾癬的家族史（一等親）	不對稱的大小關節炎是典型的。（膝關節最常見；但具有小關節的特定偏好）	B.C.D.E.	ANA 大部分陽性、RF 陰性	乾癬在肘部和前臂，膝蓋和指間關節的伸側。三分之一的患者指甲點蝕。15 - 20% 合併無症狀前葡萄膜炎，通常和抗核抗體的存在相關聯
--	------------------------------------	----------	-----------------	---



納入條件	受犯關節	排除條件 *	血清和遺傳學試驗	關節外表徵
------	------	--------	----------	-------

接骨點炎相關型 enthesitis-related arthritis

接骨點炎相關型的關節炎診斷是有關節炎 ± 接骨點炎同時具有以下內容中至少 2 個以上的條件： 1. 出現骶髂關節壓痛病史 ± 發炎性腰骶部疼痛 2. HLA-B27 抗原陽性 3. 關節炎發病在年滿 6 歲的男性；急性（症狀性）前葡萄膜炎 4. 家族史中一等親具有僵直性脊椎炎病史、接骨點炎相關型的關節炎、骶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	少數大關節（常見髕和薦腸骨的侵犯）	A. D. E.	ANA 陰性、 RF 陰性、 HLA-B27 大部分陽性	少有影響全身的主訴，在孩童期 5 - 10% 發生急性葡萄膜炎
--	-------------------	----------	------------------------------------	---------------------------------

無法分類型 undifferentiated arthritis

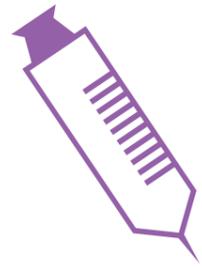
如果有關節炎不滿足標準中的任何一種以上類別，或滿足條件為 2 個或更多的上述類別歸屬為無法分類型關節炎的診斷

* 排除條件：

- A. 乾癬患者或一等親屬為乾癬患者。
- B. 患有關節炎合併 HLA-B27 陽性的男性，發病超過 6 歲。
- C. 在一等親屬中患有僵直性脊椎炎，接骨點炎相關的關節炎，骶髂關節炎合併發炎性腸道疾病，Reiter 症候群，或急性前葡萄膜炎的家族史。
- D. 出現陽性的 IgM 型 RF 至少有兩次，間隔至少三個月。
- E. 全身型關節炎患者。

參考文獻

1. 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 April 24, 2015.
2. 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.
3. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th Edition. New York, NY: Elsevier Inc.; 2011.



治療 (Treatment)

JIA 的治療重點

- 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
- 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、復健師、眼科醫師、骨科醫師、專科護理師、藥師等，這個團隊應可以提供患者各項諮詢，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
- 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
- 依據不同種類的關節炎以及相關的危險因子（如：年齡、性別、RF 陽性），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

藥物治療流程

以下我們根據 2013 年 ACR 的治療指引建議¹，將 JIA 的治療分為兩大類：

有全身性症狀（如發燒等）	無全身性症狀
有全身性症狀的全身型 JIA，有時可能合併噬血症候群 (macrophage activation syndrome, MAS)。	無全身性症狀的關節炎，也就是少關節型及多關節型 JIA。

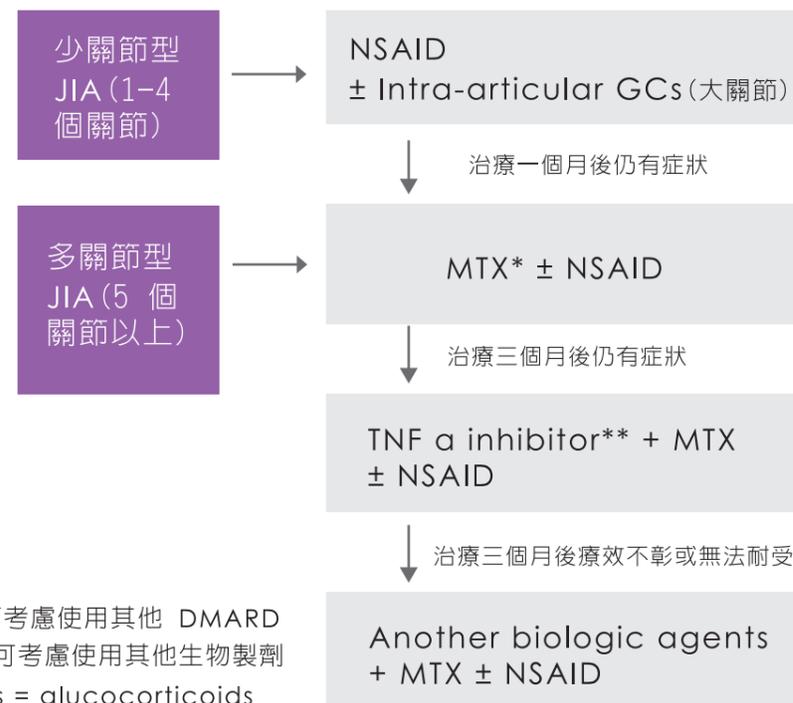
少關節型及多關節型

首先介紹有關少關節型及多關節型 JIA 的治療準則（沒有全身性症狀）（如圖 3-1）。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)，若是大關節發炎，可以考慮關節腔內注射類固醇 (intra-articular glucocorticoid injections)，以改善局部關節發炎的症狀。若是治療一個月後仍有症狀，則進階至多關節型 JIA 的治療方式。



多關節型 JIA 的首選治療為 methotrexate (MTX) ± NSAID，除了 MTX 之外，也可以使用其他的疾病修飾抗風濕藥物 (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) 如 azathioprine 或 sulfasalazine，例如在接骨點炎相關型 JIA 的患者，便可考慮使用 sulfasalazine 治療。若是治療三個月後仍有症狀，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）。一般生物製劑的選擇以 α 型腫瘤壞死因子 (TNF α) 抑制劑（如 adalimumab 或 etanercept）為首選，也可使用第 6 型介白素 (IL-6) 抑制劑（如 tocilizumab）。在生物製劑使用三個月後仍療效不彰或是對於治療無法耐受，則可以申請換用其他生物製劑，除上述三種可互換外，使用過 TNF α 抑制劑的患者，還可以更換至 abatacept。一般在用生物製劑時，仍建議與 MTX 併用治療，至於在治療改善後，應考慮降階治療。

圖 3-1：少關節型及多關節型 JIA 的治療



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 毫克以上並且發生無法接受的副作用。

療效的定義

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

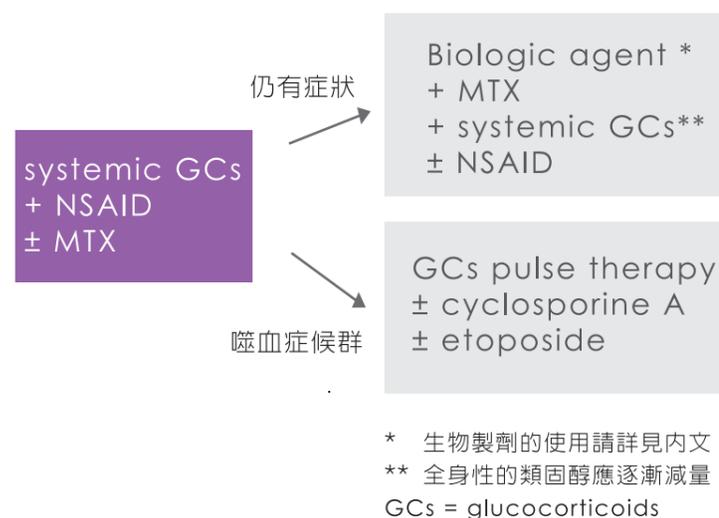
全身型

接下來介紹全身型 JIA 的治療（有全身性症狀，不論有無關節炎）（如圖 3-2）。ACR 建議在較嚴重的全身型 JIA，不論有無關節症狀，都建議 anakinra 合併全身性類固醇治療，若是治療 1 個月後仍無明顯改善（仍有全身性或是關節症狀），可考慮加上其他的生物製劑如 TNF α 抑制劑、abatacept、tocilizumab 等，而 DMARD 則選用 MTX¹。但因目前台灣沒有 anakinra 等第 1 型介白素 (IL-1) 抑制劑，因此如圖 3-2 所示，建議先以全身性投與類固醇（嚴重時可以使用類固醇脈衝治療）以及 NSAID，並可考慮加上 MTX（或是其他 DMARD）治療。若是效果不佳，則加上生物製劑，一般如果是全身性症狀為主的患者以 IL-6 抑制劑



(tocilizumab) 為首選，而如果是關節症狀為主的患者則多以 TNF α 抑制劑 (adalimumab 或 etanercept) 為首選。若是效果仍不佳，則可以換用其他生物製劑，所有生物製劑的申請標準皆如前所述。至於類固醇在全身型 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與類固醇，以免發炎反應及症狀惡化。若是全身型 JIA 合併有噬血症候群時，治療方式不同。噬血症候群的臨床症狀包括持續高燒、出血傾向、肝脾腫大、黃疸、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、LDH、三酸甘油酯及 D-dimer 則上升，骨髓穿刺檢查可見 hemophagocytosis 的現象²。噬血症候群的預後不佳，死亡率約 8-20%^{2,3}，且較常見於全身型 JIA，因此在治療全身型 JIA 時須當心噬血症候群的發生。當全身型 JIA 患者出現噬血症候群症狀時，可考慮全身性類固醇脈衝治療、cyclosporine A、etoposide 或是 anakinra¹，而免疫球蛋白 (IVIG)、MTX、rituximab 及 TNF α 抑制劑等的使用也曾被報告過³。

圖 3-2：全身型 JIA 的治療



藥物簡介

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

建議用於治療 JIA 的 NSAID 包括：ibuprofen、indomethacin、diclofenac meloxicam 和 naproxen，若前述藥品不適於使用，可考慮 celecoxib⁴。

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。前述藥物都曾有報告指出能夠有效緩解 JIA 病患的疼痛；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 存在禁忌症時可考慮使用。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⁵。

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

表 3-1：可使用於 JIA 之 NSAID⁴

藥品學名	建議劑量 *
diclofenac	2-3 mg/kg/d p.o. (in 3 doses)
ibuprofen	20-40 mg/kg/d p.o. in 3-4 doses
indomethacin	1-3 mg/kg/d p.o. in 3 doses
meloxicam	0.125-0.25 mg/kg Bw/d p.o.
naproxen	10-15 mg/kg/d p.o. in 2 doses
celecoxib	6 mg/kg/d p.o. in 2 doses 或 12 mg/kg/d in 1 dose

* 請依照個別藥品仿單之建議使用



類固醇 (glucocorticoids) – 1

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，為第一線療法的選擇之一⁴。

關節注射類固醇晶質溶液效果良好且罕有併發症，因此可考慮作為第一線治療。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⁴。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⁵。

表 3-2：關節注射類固醇晶質溶液之建議用法⁴

藥品學名	歐盟兒科建議劑量*
intra-articular glucocorticoid (triamcinolone hexacetonide)	0.5–1 mg/kg into large joints, dose adaption referring to size of joint, (e.g. max. 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

類固醇 (glucocorticoids) – 2

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 的暫時治療。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⁴。

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。副作用的發生率和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⁴。

表 3-3：文獻上報導用於治療 JIA 的全身性類固醇療程⁴

療法	建議劑量
口服療法	<ul style="list-style-type: none"> high-dose: $\geq 1-2$ mg/kg/d prednisolone medium-dose: 0.2 to 1.0 mg/kg/d prednisolone low-dose : < 0.2 mg/kg/d prednisolone
靜脈注射療法	1–2 mg/kg/d methyl-prednisolone
脈衝療法	10–30 mg/kg/d methyl-prednisolone for 1–3 d (maximum 1 g/dose)

疾病修飾抗風濕藥物 (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)

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，及病患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 $10-15$ mg/m² 體表面積即可得到療效。若 MTX 無法達到充份療效，或因其他原因不適合使用時，可考慮使用 azathioprine 或 sulfasalazine⁴。



MTX 是 DMARD 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。只存在骶髂關節炎 (sacroiliitis) 的 JIA 病患一般建議跳過傳統 DMARD 而直接使用 sulfasalazine，除了此特例之外，MTX 可用於各類型的 JIA 病患。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^{4,5}。

給予葉酸 (folic acid) 可以降低消化不良、噁心等副作用 (1mg/day 或在每週投予 MTX 後 24–48 小時內投予 5mg)。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^{4,5}。其他 DMARD 藥物經臨床研究皆顯示療效並不充份或副作用風險偏高，因此保留至 MTX 療效不足或不適用時才予以考慮⁴。

表 3-4：傳統 DMARD 於 JIA 之應用⁴

藥品學名	建議劑量
azathioprine	1.5–3 m/kg/d p.o. in 1–2 doses
methotrexate	10–15 (20) mg/m ² body surface once a week (p.o., s.c., i.v.)
sulfasalazine	30–50 m/kg/d in 2–3 doses

傳統 JIA 治療藥物之建議監測事項

藥物	身體檢查及系統評估	實驗室檢查
salicylates NSAID	深色 / 黑色糞便、消化不良、噁心 / 嘔吐、腹痛、水腫、呼吸急促。	每年測量 CBC、有疑慮時可能需要測量肝功能 (ALT、AST)、肌酸酐 (creatinine) ¹ 。
glucocorticoids	規則評估血壓、頻尿、煩渴症 polydipsia)、水腫、呼吸急促 ³ 、視力改變 (包括白內障)、體重增加等。	每年檢查尿液一次以及骨密度檢查 ⁴ 。
azathioprine	骨髓抑制症狀 ² 。	於開始治療或調升劑量的頭 3 個月每 2 – 4 週測量一次 CBC、肝功能和肌酸酐，其後每 8 – 12 週測量一次。
methotrexate	骨髓抑制症狀 ² 、呼吸急促 ³ 、噁心 / 嘔吐、淋巴結腫脹。	於開始治療或調升劑量的頭 3 個月每 2 – 4 週測量一次 CBC、肝功能和肌酸酐，其後每 8 – 12 週測量一次。
sulfasalazine	骨髓抑制症狀 ² 、對光敏感、皮疹。	於開始治療或調升劑量的頭 3 個月每 2 – 4 週測量 CBC、肝功能和肌酸酐，其後每 8 – 12 週測量。

1. diclofenac 的仿單建議治療的前 8 週監測 AST 和 ALT，其後定期監測。同時使用 ACEI 或利尿劑的病患至少於治療的前 3 週應每週測量一次血清肌酸酐。
2. 骨髓抑制症狀包括發燒、感染症狀、皮膚容易青腫，以及出血。
3. 必要時進行胸部 X 光檢查。
4. 請參照骨質疏鬆的相關資訊。



生物製劑 (biologic agent)

衛生福利部目前核可 abatacept (商品名: Orencia® 恩瑞舒®)、adalimumab (商品名: Humira® 復邁®)、etanercept (商品名: Enbrel® 恩博®) 和 tocilizumab (商品名: Actemra® 安挺樂®) 等四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⁶。

TNF α 和 IL-6 都是人體媒介發炎反應的物質, adalimumab 和 etanercept 能抑制 TNF α; tocilizumab 則能抑制 IL-6。abatacept 是一個選擇性協同刺激調節劑, 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 (如圖 3-3)⁵。

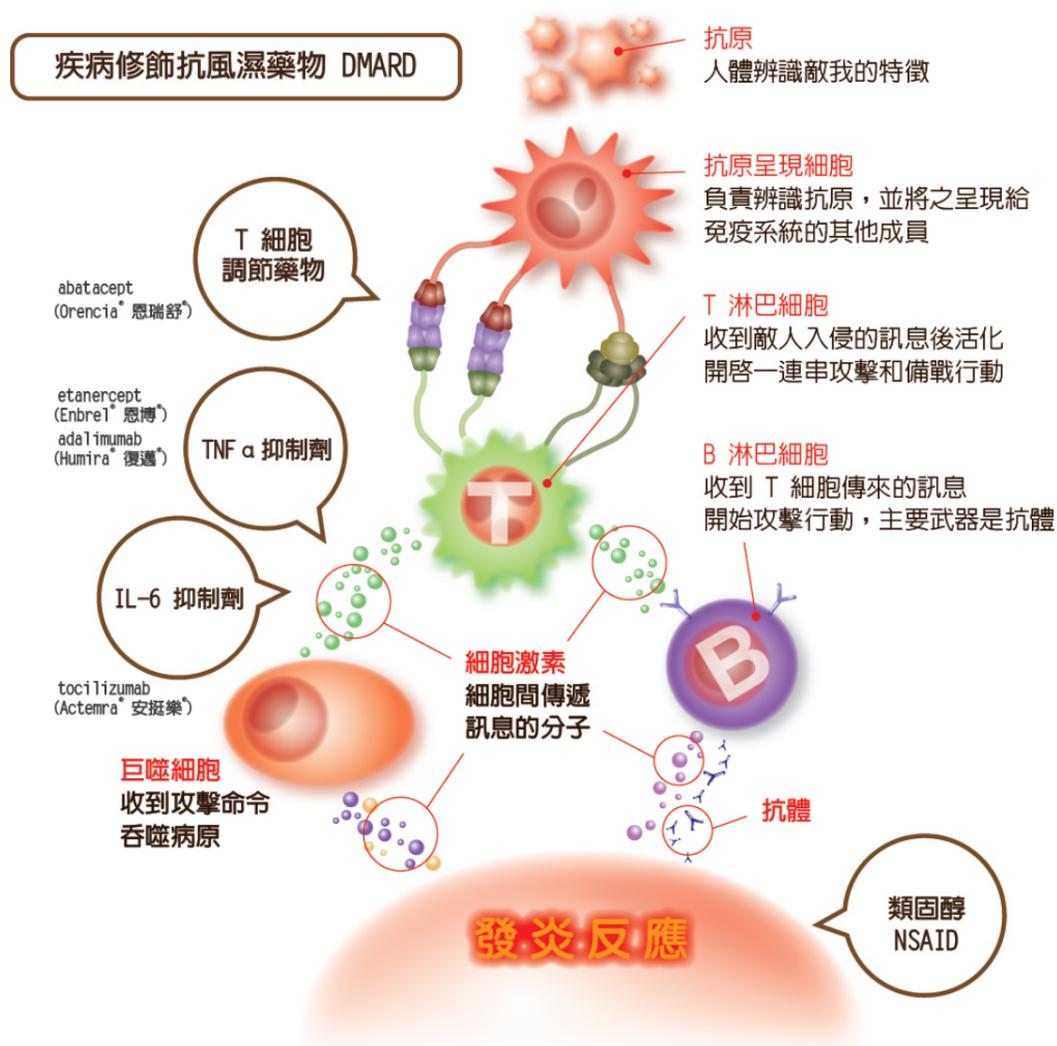
表 3-5: 台灣目前核可用於 JIA 之生物製劑

生物製劑	兒童核可之建議劑量	衛福部核可之使用年齡	衛福部核可之適應症
TNF α 抑制劑			
Adalimumab (Humira 復邁)	<ul style="list-style-type: none"> 15 – 29 Kg: 20 mg q2w ≥ 30 Kg: 40 mg q2w 	13 - 17 歲	幼年型自發性多關節炎患者。
Etanercept (Enbrel 恩博)	<ul style="list-style-type: none"> 0.4 mg/Kg biw 或 0.8 mg/Kg qw 	4 - 17 歲	活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。
IL-6 抑制劑			
Tocilizumab (Actemra 安挺樂)	<ul style="list-style-type: none"> Systemic <ul style="list-style-type: none"> < 30 Kg: 12 mg/Kg q2w ≥ 30 Kg: 8 mg/Kg q2w Others <ul style="list-style-type: none"> < 30 Kg: 10 mg/Kg q4w ≥ 30 Kg: 8 mg/Kg q4w 	2 - 17 歲	全身性幼年型原發性關節炎患者。
T 細胞調節藥物			
Abatacept (Orencia 恩瑞舒)	<ul style="list-style-type: none"> < 75 Kg: 10 mg/Kg initially, 2nd, 4th week and then q4w ≥ 75 Kg: 750 mg initially, 2nd, 4th week and then q4w Max: 1000 mg	6 - 17 歲	限用於曾經接受抗 TNF α 抑制劑治療, 但未達療效或無法耐受的幼年型慢性關節炎之患者。

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。



圖 3-3：作用機轉示意圖



風險管理⁷

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。因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)。除了 TNF α 抑制劑之外，其他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⁷。

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、皮膚結核菌素試驗 (tuberculin skin test, PPD)、全血丙型肝炎干擾素釋放檢驗 (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。

若為潛伏結核感染者，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。



- 皮膚結核菌素試驗：台灣廣泛採用皮膚結核菌素試驗作為結核病風險評估的檢查之一，該試驗是於皮下注射結核菌素 48-72 小時之間判讀皮膚注射處是否形成硬結。當硬結達 10mm 以上則判讀為 PPD 陽性反應。
- 全血丙型干擾素釋放檢驗：藉由抽取全血，體外對淋巴球進行結核菌抗原刺激後，測定淋巴球分泌的丙型干擾素 (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全血丙型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。

使用生物製劑之結核病風險評估		
	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
PPD	需做	每年
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，母子間周產期傳染之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。

使用生物製劑之病毒性肝炎風險評估		
	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 B 型肝炎及 C 型肝炎不宜使用 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）需要實施用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、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
- 進行腹部超音波與血清胎兒蛋白 (α -fetoprotein) 檢查
- 會診肝炎專家



非藥物治療

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。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，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⁸。

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。

手術

在少數單關節患者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。若是已關節攣縮的患者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。

營養均衡

因疾病的進展及治療的藥物影響，JIA 患者應保持營養均衡，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。

參考文獻

1. Ringold S, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(10): 2499-2512
2. Grom AA. Chapter 45 Macrophage Activation Syndrome. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 6th Edition. New York, NY: Elsevier Inc.; 2011: 674-681.
3. Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(11), 3160-3169.
4. 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.
5. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014; 12: 13.
6. 藥品給付規定。 http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919. Accessed April 20, 2014.
7. 衛生署版 - 風險管理計畫公告。 http://www.rheumatology.org.tw/news/index_info.asp. Accessed April 20, 2014.
8. Munro J, Murray K, Boros C, et al. Australian Paediatric Rheumatology Group standards of care for the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Paediatr Child Health.* 2014; 50(9): 663-666.



追蹤評估 (Tracking Assessment)

JIA 整體的預後優於成人的 RA¹；但不同類型的 JIA 惡化機率差異甚大。約 85% 的病童發炎症狀可能經過數年變得不活躍；然而其餘的 15% 關節炎可能會變得更嚴重。

各型 JIA 之預後

全身型

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）或是關節的症狀一直或輕或重持續存在²。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，最終仍需置換關節手術³。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 歲等預後較差。在過去，治療的藥物有限，約 1/3 的病童需要換關節⁴，1/2 的病童需要長期服用類固醇來控制⁵，但在生物製劑開始治療後，這些情況都獲得改善。一般而言，致死率極低（< 0.1%），多是因感染和澱粉樣變性（amyloidosis）。因此全身型的預後主要還是決定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

關節炎持續時間雖長，但程度一般較輕。其中的 80% 病童在整個病程中只有 ≤ 4 個關節受累，且關節功能始終良好。約 20% 病童經數年後發展為多關節，並發生關節破壞。對於有對稱性的關節侵犯、足踝及手腕關節侵犯，或是實驗室檢查一直呈發炎狀態，是為發展為多關節的高危險群⁶。

多關節型

RF 陽性的多關節型病童，被認為是成人型 RA 的早期，只有 33% 經過 15 年後仍可獨立行走。63% 有嚴重的關節破壞，尤其是早期發病、抗環瓜氨酸肽抗體 (anti-CCP) 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，最終會導致完全喪失獨立性。但即使 RF 陰性，發病 15 年後，仍有 10 ~ 15% 為嚴重關節炎³。因此對此類的病人積極的治療，使發炎反應降到最小，關節的受損減到最低，病人的生活品質可以更好。

接骨點炎相關型

症狀可能在短的期間內緩解。但一些病童的症狀可能在青春期或成年期再次出現。併發僵直性脊椎炎的可能性較高，同時也要注意是否有 IBD 及乾癬的合併症。

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佳者大多預後不佳。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，因此也要眼科追蹤。

JIA 可能出現的併發症⁷

與局部骨骼關節有關的 如：膝關節屈曲攣縮、影響身高（加速骨齡）、關節變形（如：swan-neck 和 boutonniere 畸形）、關節半脫位…等。其他如：心臟併發症如心包膜炎、主動脈瓣關閉不全，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、動脈內膜炎造成手指和腳趾的循環變差…等。

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，再加上長期治療的藥物的副作用都必須監控，因此定期的門診追蹤是十分重要。在疾病的急性發作或藥物劑量種類的調整時，應密切追蹤。急性期一般建議 1 週至 1 個月，待穩定後，則可以 1 - 3 個月追蹤 1 次。

JIA 的一般追蹤評估

1. 一般著重在侵犯關節的數目、部位、疼痛紅腫的程度、行動是否受限。
2. 症狀及功能：關節疼痛情形，早晨僵硬的情形，及是否合併其他關節外的症狀，如：皮疹、發燒、對日常生活行動的影響，如：運動、行走、跑步。
3. 理學檢查：每一次回診都應詳細的理學檢查，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。
4. 實驗室檢查：除以 CRP、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。
5. 影像學：在治療之初的 X 光檢查外，在治療追蹤期間，每 1 - 2 年也應該再重新檢查，以期能早期發現變化，其他如：超音波、電腦斷層、核磁共振，有疑慮時，都應積極評估。目前超音波的檢查正積極發展，可早期偵測軟組織的變化。



特殊注意事項

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。因此，這類病人一定要定期持續在眼科門診追蹤，發生葡萄膜炎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 陽性等屬於高危險群。專家建議眼科追蹤療程如附表 4-1，一旦診斷確立，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。

表 4-1：JIA 建議到眼科檢查之頻率⁸

分型	ANA	發病年齡 (歲)	罹病時間 (年)	風險 (Risk)	眼科檢查 (月)
少或多關節型	陽性	≤ 6	≤ 4	高	3
			4 - 7	中	6
			>7	低	12
	>6	≤ 4	中	6	
		>4	低	12	
	陰性	≤6	≤ 4	中	6
>4			低	12	
>6		不拘	低	12	
全身型	不拘	不拘	不拘	低	12

其他注意事項

- 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
- 長短腳：最常因膝關節發炎而造成局部組織增生，下肢若長度超過 1 公分以上，外觀就會明顯受影響，長期受壓不平均，最終髕關節也會間接變形，因此也要定期骨科門診追蹤
- 身材矮小：對那些藥物反應不佳而導致的關節病變，也會影響身高
- 增加骨折的風險：尤其是在青春期⁹。英國的一項研究報告說，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%。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
- 身心照顧：依照醫生的建議，鼓勵孩子參與日常活動，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，以免加深孩子的焦慮和不安
- 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

評估量表

為了臨床上的便利性，國際也發展出小兒科用的簡易評估表，例如：ACR20 (American College of Rheumatology 20)，ACR Pedi30，JADAS (the 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、發炎指標四個面向為主來增減或比較進步與否。



非活動疾病 (inactive disease) 及 臨床緩解 (clinical remission)

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，依病人的情形而定，但一般的建議如下¹⁰：

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 (serositis)，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：在病患使用藥物的情況下，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：在病患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 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。須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。

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。

參考文獻

1. Minden K, Kiessling U, Listing J et al. 2000. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *The Journal of Rheumatology* 27(9):2256-63.
2. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol.* 2000; 27: 491-496.
3. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2392-2401.
4. Oen K, et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol.* 29, 1989-1999.
5. Svantesson H, Akesson A, Eberhardt K, et al. Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset. A follow-up study. *Scand J Rheumatol.* 1983; 12:139-44.

參考文獻

6. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2708-2715.
7. Pachman LM, Poznanski AK. Recent advances in the diagnosis and care of the child with arthritis. *The Child's Doctor: Journal of the Children's Memorial Hospital, Chicago* 1998. <http://www.childsdoc.org/spring98/arthritis/arthritis.asp>. Accessed September 23, 2007.
8. Eveline YW, et al. Chap155 JIA. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th ed. New York, NY: Elsevier Inc.; 2015; 1: 1164.
9. 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: 1074-1079.
10. Sheno S, Wallace CA. Remission in juvenile idiopathic arthritis: current facts. *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12(2), 80-86.

兒童特發性關節炎

- | 理事長兼發行人：葉國偉
- | 總編輯：楊曜旭
- | 編輯諮詢委員（依姓名筆劃排列順序）：王志堯、王志祿、王壯銘、牛震廣、江伯倫、邱益煊、吳克恭、吳昆展、吳維峰、呂克桓、周正成、林應然、姚宗杰、洪志興、徐世達、陳志鑫、傅令嫻、黃璟隆、歐良修、謝奇璋
- | 編輯小組（依姓名筆劃排列順序）：王玲、王麗潔、吳順安、高羽璇、孫海倫
- | 發行日期：2015年7月