

出國報告(出國類別：進修)

## 自體免疫疾病相關肺纖維化

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：裘喻翔 主治醫師

派赴國家/地區：荷蘭/烏特勒支

出國期間：109年8月29日至113年7月10日

報告日期：113年7月11日

## 摘要

肺纖維化可發生在自體免疫疾病患者，降低患者生活品質以及增加死亡率。然而自體免疫疾病患者肺纖維化的臨床表現多樣而且病程差異大，臨床風險評估以及生物標記對病人分類以及治療策略選擇益顯重要。本研究的基本目標在於發現以及驗證自體免疫疾病相關肺纖維化患者之臨床風險因子、更合理之患者分類、潛在血液和病理生物標記以及病生理機轉。本研究透過兩個世代研究驗證患者之死亡風險因子、臨床病程變化對預後之影響，血液生物標記如何反應患者肺功能衰退以及預測肺部纖維化產生。透過硬皮症患者之皮膚切片，探討纖維母細胞早衰以及內皮細胞基質性轉化在局部發炎反應與纖維化之聯繫。

關鍵詞：自體免疫

目次

封面 .....	第 1 頁
摘要 .....	第 2 頁
目次 .....	第 3 頁
本文 .....	第 4 頁
心得及建議事項 .....	第 8 頁
附錄 .....	第 9 頁

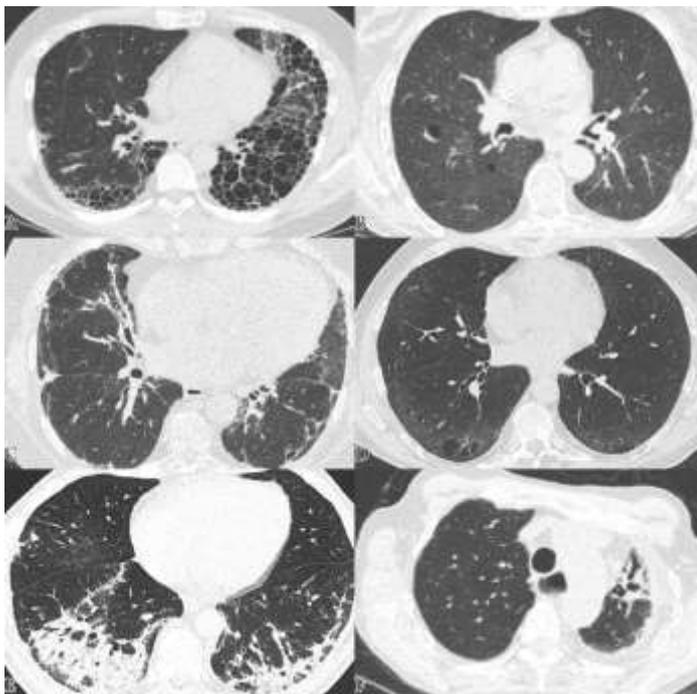
## 本文 目的

自體免疫疾病患者為免疫系統失調或過度活化，全身各器官系統皆會被影響，其中肺部纖維化為重要之維生器官侵犯。肺部纖維化在自體免疫疾病患者臨床表現多樣化，以不同之免疫疾病其盛行率亦有不同，在類風濕性關節炎約 5%、硬皮症約 40 - 65%、免疫性肌炎約 30%（取決於亞型，最高如抗合成酶症候群中可達 86%）、紅斑性狼瘡約 4 - 13%、抗嗜中性白血球胞漿抗體相關血管炎的發生率為 2.7 - 36%

、原發性乾燥症約為 27%（如果進行全面篩檢，則可高達 65 - 90%於無症狀患者）、混合結締組織疾病中約為 35-67%。肺部纖維化唯一漸進性病程，大幅影響患者生活品質以及死亡率。於軍陣醫學中，自體免疫疾病合併肺部纖維化使士兵活動能力受限且因併發症需頻繁就醫降低整體戰力。

肺部纖維化可以在自體免疫患者病程中發生，甚至在免疫相關臨床症狀出現前肺部已出現纖維化之情形。患者臨床症狀並不具專一性，從無症狀、咳嗽、容易感覺喘、活動能力受限、甚至於氧氣依賴無法下床。然而因自體免疫患者肺部外器官系統侵犯，容易產生類似症狀而延誤患者診斷，如胸廓皮膚硬化、呼吸肌群無力、胸廓關節炎、肺動脈高壓、心臟侵犯等，皆需要詳細鑑別診斷以及整體評估。

在臨床評估上，除了一般問診以及理學檢查之外，肺功能檢查(包含用力性肺容積以及肺泡一氧化碳擴散能力)以及高解析度胸腔電腦斷層為最重要之患者評估工具。患者年齡、生活習慣、肺功能減損程度以及速度、肺部纖維化型態(圖一)以及侵犯容積等皆為重要之預後引響因子。



圖一、各是常見之肺部纖維化在高解析度電腦斷層上之形式：(A) 一般間質性肺炎(UIP)、(B) 淋巴球性間質性肺炎(LIP)、(C) 纖維性非特異性間質性肺炎(fNSIP)、(D) 細胞性非特異性間質性肺炎(cNSIP)、(E) 器質性肺炎(OP)、(F) 胸膜彈性纖維增生症(PPFE)。

(<https://doi.org/10.33540/438>)

自體免疫相關肺纖維化之病生理機制仍有許多不清楚的地方，目前的了解在於各種方式引起之纖維母細胞過度活化，以及後續引起之細胞外基質累積於肺部。免疫系統活化、組織反覆受損以及修復、血管病變、過氧化壓力、細胞早衰 (senescence)、以及表皮或內皮細胞之基質性轉化等皆可能引起過度纖維化之情形。然而患者肺纖維化多為多因素共同積累影響，除了本身風險性基因還有環境刺激以及免疫系統發展成熟過程之自我辨識異常。

基於免疫學以及分子醫學發展，除了傳統免疫調控藥物陸續有標靶治療、細胞療法以及自體幹細胞移植等技術可減緩甚至改善患者肺部纖維化之情形。然而並非所有病患皆對治療有所反應，如何找出最適合患者之治療以及潛在新治療標的仍有待研究，本次進修目標在於更深入了解自體免疫疾病相關肺纖維化之臨床表現、免疫學病生理機轉、潛在生物標記、以及自體血液幹細胞移植之應用。

## 過程

在民國 109 年武漢肺炎大流行期間前往荷蘭，因受疫情影響，研究所課程大多轉為線上授課以及遠端考試，辦公室以及實驗室使用皆須事先預約而且容額有限。剛到時進行研究計畫討論，因原本合作指導基礎以及動物實驗之老師因故離職，是以先從臨床以及轉譯醫學研究起步。在風濕及臨床免疫學教授 Jacob M. van Laar 指導下(圖二)，在烏特勒之大學醫院以及聖安東尼奧醫院進行患者收案、臨床資訊分析、臨床影像學分析以及血清多樣生物標記分析並保持與三軍總醫院之聯繫。同時參與烏特勒之大學醫院之多專科肺纖維化患者共同照護會議以及在硬皮症患者早期血液幹細胞自體移植隨機分配臨床試驗中建立子研究項目。在轉譯醫學方面，與病理部 Roel Goldschmeding 教授合作，先從過去硬皮症患者皮膚切片資料庫中篩選適合檢體已發展適合之病理生物標記，在初步建立適用之病理生物標記之後，應用相關生物標記於臨床試驗之患者檢體，了解生物標記在患者接受化學治療或是自體血液幹細胞移植之前後變化以及與治療效果之相關性。



圖二、於辦公室與風濕及臨床免疫學教授 Jacob M. van Laar(右)以及風濕科醫師 Julia Spierings(中)合照。背景掛畫改編自荷蘭黃金年代畫家林布蘭·哈爾門松·范賴恩之著名畫作：尼古拉斯·杜爾博士的解剖學課。

透過在烏特勒之大學醫院和聖安東尼奧醫院的兩組不同病患族群之自體免疫疾患

肺纖維化世代研究，驗證臨床高死亡風險因子為高齡、抽菸病史、肺部纖維化影像型態、肺部纖維化比例、診斷時肺功能等。類固醇使用、患者在就診追蹤的穩定性以及快速肺功能衰退對預後也有重大影響。然而各臨床試驗以及研究對快速肺功能衰退(progressive pulmonary fibrosis, PPF)之定義皆不相同(表一)。本研究亦在兩組世代研究中比較不同快速肺功能衰退定義對預後評估之引響。

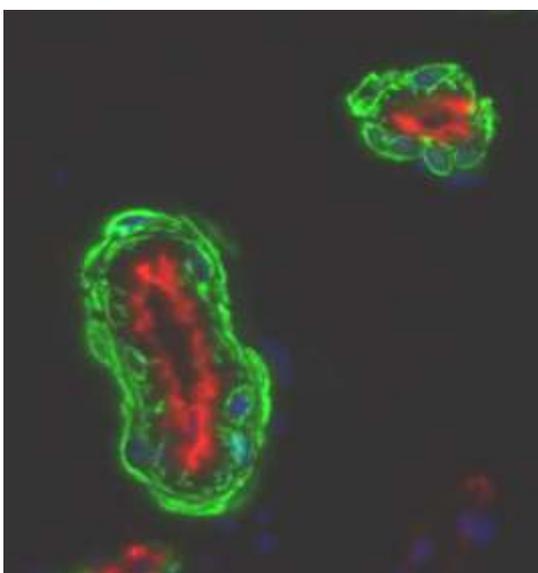
表一、不同快速肺功能衰退定義

來源以及評估時間	定義
國際風濕預後評估組織(OMERACT) 2015年定義：於一年內任一項符合	≥10% <b>相對</b> 用力性肺容積降低。
	<b>相對</b> 用力性肺容積降低介於≥5% 和 <10% 合併 ≥ 15% <b>相對</b> 肺部一氧化碳通透率降低。
INBUILD 臨床試驗：兩年內	≥10% 相對用力性肺容積降低。
	相對用力性肺容積降低介於≥5% 和 <10% 合併 肺部電腦斷層纖維化增加或呼吸道症狀加劇。
	肺部電腦斷層纖維化增加合併呼吸道症狀加劇。
RELIEF 臨床試驗：6 到 24 個月間	≥5% <b>絕對</b> 用力性肺容積降低。
簡化世代研究定義：兩年內任一項符合	≥10% <b>相對</b> 用力性肺容積降低。
	≥15% <b>相對</b> 肺部一氧化碳通透率降低。
	肺部電腦斷層纖維化增加。
美國/歐洲/日本/拉丁美洲胸腔學會 2022 年定義：一年內至少符合兩項	呼吸道症狀加劇。
	肺部電腦斷層纖維化增加(細項如下)。 <ul style="list-style-type: none"> <li>A. 牽引性支氣管擴張和細支氣管擴張加劇。</li> <li>B. 新毛玻璃樣變化合併牽引性支氣管擴張。</li> <li>C. 新的網狀紋路。</li> <li>D. 網狀紋路範圍增加。</li> <li>E. 新出現或加劇蜂窩狀纖維化。</li> <li>F. 肺部容積喪失。</li> </ul>
	肺功能衰退(細項如下)。 <ul style="list-style-type: none"> <li>≥5% <b>絕對</b>用力性肺容積降低。</li> <li>≥10% <b>絕對</b>肺部一氧化碳通透率降低。</li> </ul>

總的來說 INBUILD 臨床試驗定義、簡化世代研究定義與美國/歐洲/日本/拉丁美洲胸腔學會 2022 年定義在快速肺功能衰退與死亡率之關聯在總體病程尚無明顯差異。然而這些快速肺功能衰退與死亡率之關聯在肺部侵犯較嚴重之世代研究中表現出較強之像關性。另外死亡風險在患者快速肺功能衰退的三年間逐漸增加，又以前五年之風險最高，在此高風險期間內，美國/歐洲/日本/拉丁美洲胸腔學會 2022 年定義之死亡關聯性較另外兩組定義低。依定義不同，被分類為高風險患者之比例亦有不同，簡化世代研究定義分類近半患者為高風險、INBUILD 臨床試驗次之、美國/歐洲/日本/拉丁美洲胸腔學會 2022 年定義分類最少比例患者為高風險(約五分之一)。快速肺功能衰退可在患者病程任意時間發生，是以不論以何種定義分類病患，規則追蹤患者可提供即時、適切且個人化之醫療。

在血液生物標記方面，透過收案與追蹤一年之血液生物標記分析，本研究發現患者血液中之 KL-6、CXCL11 和 CTGF 會隨著患者肺功能改善而降低。然而發炎相關之生物標記如細胞激素等，與患者本身何種自體免疫疾病之相關性高於患者肺功能變化。另外在原發性乾燥照患者，初始血液 KL-6 之濃度可預測潛在肺纖維化之發展。

硬皮症為所有自體免疫疾病中纖維化表現最強且難治。自體血液幹細胞移植移除患者體內免疫細胞並提供患者重塑免疫系統之機會。在過去 3 個臨床隨機分配試驗中，快速進展系統性硬皮症接受自體血液幹細胞移植比傳統免疫化學治療 (cyclophosphamide) 有更長之疾病穩定生存期，然而治療期間嚴重併發症也較常發生在病患接受自體血液幹細胞移植。自體血液幹細胞移植為高強度之治療，需篩選適合患者，尤其是患者須保留相當心肺功能以承受治療過程中之壓力。目前正在進行臨床隨機分配試驗 (UPSIDE trial; NCT04464434; NL 8720) 以了解患者是否能受益於病程早期尚無嚴重系統器官侵犯時即接受自體血液幹細胞移植。透過患者皮膚切片病理分析，本研究發現相較於正常人之皮膚，硬皮症患者之皮膚存在更多細胞早衰和內皮細胞之基質性轉化現象(圖三)。細胞早衰和內皮細胞之基質性轉化可作為潛在病理生物標記以及未來免疫相關纖維化之治療標靶。



圖三、免疫螢光染色下，紅色為內皮細胞標記 CD31，綠色為基質細胞標記  $\alpha$ SMA，藍色為細胞核。左下為一正常血管，內圈紅色內皮細胞，外面被基質細胞環繞。右上血管之左上角內皮細胞因內皮細胞之基質性轉化而同時表現出 CD31 和  $\alpha$ SMA 而呈黃色。

## 心得及建議事項

孤身一人前往異域進修面臨相當多挑戰，尤其在疫情期間，除了研究以及上課諸多阻礙之外，生活也是相當不便。首先，疫情導致全球交通受限，尤其格連天數等限制，學習與返國休假探親充滿不確定性。再者間斷性的封城，生活面臨可能庫存食材或日用品不足之窘境。即使依靠視訊與家人通話，也有時差之間隔。疫情期間許多實驗室和辦公室實施了限制措施，除了無法進入實驗室，與導師和同學的交流也因為疫情管控措施而受到限制，這對於學術合作和討論造成了一定的阻礙。在學業和研究面臨挑戰時難免情緒低落，只有偶遇其他國際學生實互相加油打氣(圖三)。



圖三、在淒冷的冬日，看見有人在雪地上留下鼓勵圖文。

學術活動以及實體會議在後疫情時代逐漸恢復，跨機構的學術交流以及國際會議讓學術討論以及合作溝通更為容易。除了完整研究成果發表於學術期刊之外，初步資料分析也在這些實體會議中與國際學者報告交流(圖七)。



圖七、左圖為在荷蘭風濕醫學會報告口頭摘要，右圖為歐洲風濕醫學年會報告海報摘要。

相較於台灣、美國和英國的博士生為大學招生後分配指導教授，荷蘭的博士生通常是由指導教授取得研究大項目經費後開立博士生職缺，學生就職後再向大學註冊博士訓練以及安排課程，一般被視為聘員。對於學生自行取得研究經費資助者，則是與指導教授討論研究計畫，較為彈性。一般博士生即使研究項目無使用額外實驗費(如生物資訊學等)，仍然會有研究計畫資金來源(不論是國際或是當地政府研究計畫、學術機構研究計畫、或是產學合作計畫)至少支付其薪水，而這些計畫經費編號皆會列在其發表文章和畢業論文上。我們公費出國則無明確經費來源計畫名稱以及編號，我在文章以及論文只列出研究由三軍總醫院以及國防部資助，在學術能見度上較為可惜。

臨床科部組織架構在臨床與研究整合上也有所助益，烏特勒之大學醫院臨床科部組成除了臨床醫師、技術員之外，還有基礎研究員、流行病學/統計學/方法學家、以及研究計畫管理師，研究電子資料中心化管理且有專職資訊管理師，在硬體、行政支援及跨領域合作能有更好之效率。

總的來說，出國進修提供完全投入的研究時間以及跳出舒適圈體驗不同文化國情的機會。另外在國外進行研究可以拓展人脈，增加與外國學者交流連繫之機會，為後續跨國研究合作建立基礎。

擬規劃於 113 年 8 月 19 日上午 8 時 30 分於科務會議實施進修心得分享。

## 附錄

相關著作期刊論文 Publications:

Julia Spierings, **Yu-Hsiang Chiu**, Mareye Voortman, Jacob M van Laar. Autologous stem-cell transplantation in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: early action in selected patients rather than escalation therapy for all. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Aug 10;13:1759720X211035196.

**Yu-Hsiang Chiu**, Julia Spierings, Pim A de Jong, Firdaus Mohamed Hoesein, Jan C Grutters, Jacob M van Laar, Mareye Voortman. Predictors for progressive fibrosis in patients with connective tissue disease associated interstitial lung diseases. *Respir Med*. 2021 Aug 18;187:106579.

**Yu-Hsiang Chiu**, Chen-Chih Chu Chun-Chi Lu, Feng-Cheng Liu, Shin-En Tang, Shi-Jye Chu, San-Yuan Kuo, Hsiang-Cheng Chen. KL-6 as a Biomarker of Interstitial Lung Disease Development in Patients with Sjögren Syndrome: A Retrospective Case-Control Study. *J Inflamm Res*. 2022 Apr 8;15:2255-2262.

**Yu-Hsiang Chiu**, Maaïke F. Koops, Mareye Voortman, H. Wouter van Es, Lucianne C. Langezaal, Paco M. Welsing, Anna Jamnitski, Anne E. Wind,

Jacob M. Van Laar, Jan C. Grutters, Julia Spierings. Prognostication of progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: a cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 27;10:1106560.

**Yu-Hsiang Chiu**, Julia Spierings, Jacob M. van Laar, Jeska K. de Vries-Bouwstra, Marijke van Dijk, Roel Goldschmeding. Association of endothelial to mesenchymal transition and cellular senescence with fibrosis in skin biopsies of systemic sclerosis patients: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Aug;41(8):1612-1617.