

探討我國全身性紅斑性狼瘡患者性別比 及好發年齡層分析

To Investigate the Age at Onset and Gender Distribution of Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Taiwan

陳宣羽^{1,2} Syuan-Yu Chen 徐均宏¹ Chun-Hung Hsu

¹ 元培醫事科技大學 醫務管理系研究所

² 新竹安慎診所血液透析中心

¹ Institute graduate of Healthcare Management Yuanpei University of Medical Technology

² Hemodialysis Center of Hsin-Chu Ansn Clinic

摘要：全身性紅斑性狼瘡（Systemic Lupus Erythematosus, SLE）一般在文獻上常常僅提到好發生於15到40歲之間且以女性居多。是一種慢性炎症性結締組織疾病，且女性與男性患者性別比為9：1，男性發病率雖然較女性低，若一旦發病則可能較為嚴重等等。但文獻中未充分提及女性與男性患者在各發病年齡層的差異性，且育齡婦女正值年輕歲月所組成的新家庭，每當其發生後對其一生影響頗巨，然而雖然SLE是屬於健保的重大傷病範圍，但個案間彼此病況差異頗大，故SLE是非常值得探討的議題。本研究以全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心的健保資料庫回溯性研究，依據1995~2015年（共21年）重大傷病檔（801）先依身分證字號及登錄日期遞升排序再重組歸人後選擇初次診斷為SLE患者國際疾病分類代碼（ICD-9-CM=710.0）進行男女性別好發年齡層分析。年齡層分類參考World Health Organization（WHO）年齡層劃分及國內婦女停經年齡作為分類標準，研究結果顯示國內迄至2015年底共有27,736位SLE患者，在男女性別的好發年齡層，確實有差異性（ $\chi^2=467, p<0.001$ ），整體男女性別比為1：7.3。但在12歲以下青春期前的年齡層男女性別比為1：5.6、13至50歲的年齡層男女性別比達到1：8.8、51至65歲的年齡層男女性別比逐漸恢復至1：5.7、而66至79歲的年齡層男女性別比降至1：2.8。故本研究顯示婦女停經後可能相對會降低罹患全身性紅斑性狼瘡的風險。

關鍵字：全身性紅斑性狼瘡、好發年齡層、重大傷病檔、全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心



Abstract: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) generally just mentions in the literature that it occurs between 15 and 40 years old and is mostly female. It is a chronic inflammatory of connective tissue disease, and the gender ratio of female-to-male patients is 9: 1. Although the incidence rate of males is lower than females, it may be more serious once it occurs. However, the literature does not fully mention the differences between female and male patients at each age-rank of onset, and women of childbearing era are within a new-family. Every time they occur, they have a great impact on their life. However, although SLE is belongs to catastrophic disease in health insurance and it's quite different from case to case, so SLE is a worth discussing or sharing feature with each other. This is retrospective study of the health insurance database of the Health Research Data Integration Service from National Health Insurance Administration, based on 1995-2015 (21 years in total) catastrophic files, sorted in ascending by ID number and registration date, and then restructure the files by ID. After that, the ICD-9-CM = 710.0 for the first diagnosis of SLE was selected for male and female distribution. The age classification refers to the World Health Organization (WHO) age classification and the menopausal age of women as the classification criteria. The results of the study show that there are 27,736 SLE patients accumulated in the year of 2015. There are indeed differences in the prevalence of male and female age-rank groups ($X^2 = 467$, $p < 0.001$), the overall male-to-female gender ratio is 1: 7.3. However, the gender ratio of men-and-women under the age of 12 is 1: 5.6, the gender ratio of 13 to 50 years reaches 1: 8.8, and the gender ratio of 51 to 65 years old gradually returns to 1: 5.7, The gender ratio of 66-79 years olds' men-and-women fell to 1: 2.8. Therefore, this study shows that women may relatively reduce the risk of systemic lupus erythematosus after menopause.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Age at onset, catastrophic disease, Health Research Data Integration Service from National Health Insurance Administration

1. 緒論

全身性紅斑性狼瘡在亞洲每10萬人約有20~70位的患者，而台灣約有2萬多人罹患，發病情形不算少且以年輕女性為主，病因目前尚未明確，但在中華民國思樂醫之友協會提到發病初期約有33%的患者腎臟受損;發病5年以上患者，腎臟損傷高達70%，其中25%進展到末期腎臟病（邱彥霖、黃智源、蔡敦仁，2005），表示在全身性紅斑性狼瘡患者必須重視腎臟功能的維護。

筆者在血液透析專責醫療院所就職，單位性質皆為穩定期血液透析患者，統計2016~2018年因全身性紅斑性狼瘡進行血液透析治療的患者，普遍紅斑性狼瘡發生於15到40歲之間且以女性居多，是一種慢性炎症性結締組織疾病，但在腎臟的破壞最為嚴重，女性



與男性患者性別比率為9：1，男性發病率較低，但在筆者臨床6年工作經驗中，尚未接觸到男性紅斑性狼瘡血液透析患者，是否意味著男性患者在疾病敏感度低、就醫率低、人格特質特性等因素，導致未能即刻尋求醫療協助，故延伸探討希望透過健保資料庫的大數據資料，以分析全身性紅斑性狼瘡患者性別、好發年齡層情況，以達到盡早發現治療，延緩病情惡化，故研究為探討國內全身性紅斑性狼瘡患者好發年齡分析。

在United States Renal Data System (USRDS) (2017) 資料庫顯示，台灣在2015年ESRD發生率476 (每百萬人/年) 排行為第一，按照年齡統計20~44歲發生率為93 (每百萬人/年)、45-64歲發生率為565 (每百萬人/年)、65~74歲發生率為1687 (每百萬人/年)、>75歲發生率為2804 (每百萬人/年)，顯示血液透析人口隨年齡遞增，延伸探討SLE患者發病年齡層是否有差異性，因文獻上顯示SLE男女性別比為1：9，但我國文獻上未深入探討在各年齡層發病性別比是多少，且Alfonse and Richard (1978) 在SLE的性別影響一文中提及12歲以下SLE族群的男女性別比為1：3.2、12歲以上族群男女性別比為1：9.6，然我國的SLE族群是否相同？故有研究的意義。

在本次研究將重大傷病檔 (代號：801) 1995~2015年初次診斷為全身性紅斑性狼瘡病患者，進行男女性別各年齡層發生率好發年齡統計分析，確認國內好發年齡層分布，提升國人對各年齡層分布的敏感性，以確認診斷、早期治療。本研究經台北馬偕紀念醫院IRB: 17MMHIS108e審查核准。

2. 文獻探討

2.1 全身性紅斑性狼瘡定義與流行病學研究

全身性紅斑性狼瘡 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 為自體免疫疾病臨床上常歸類於免疫風濕科門診，常見患者在血液裡出現過量的自體抗體引起免疫系統異常，發生於全身，容易導致全身各器官受損，因症狀的多樣化，且症狀時常慢慢顯現，疾病變化時好時壞且緩解後又復發，往往不容易發覺，診斷上非常困難，時常發生延誤就醫治療情形，需要醫師與病人本身具有高度警覺性，持續確認病史、理學檢查或實驗室檢查等才能確定診斷，患者常見症狀包括光過敏、臉部紅斑 (蝴蝶斑，故罹患SLE的女性有時被稱為蝴蝶夫人)、皮膚疹子、關節腫痛、時常疲倦、發燒，病因可能為遺傳、環境因素、免疫系統、荷爾蒙等問題，雖然常見為女性患者，但在男性、幼兒、高齡也是可能發病 (許秉寧，2013；Sassi, Hendler, Piccoli, Gasparin, da Silva Chakr, Brenol, and Monticielo, 2017)，且兒童期就發病的SLE病人常導致較為嚴重及較高侵犯到腎臟的發生率 (Sassi et al., 2017)。Ohta, Nagai, Nishina, Tomimitsu, and Kohsaka (2013) 表示在日本SLE的男女性別比為1：8.2，好發年齡在15至44歲，尤其在20至39歲的男性及女性。

台灣在2017年免疫風濕疾病關懷協會資料中提到，以往採用美國風濕病學會



(American College of Rheumatology, ACR) 的11項診斷標準(臉頰蝴蝶斑、血液病變、免疫病變、神經系統病變、抗核抗體陽性反應、圓盤狀的紅斑、皮膚對光敏感、口腔潰瘍、關節炎、漿膜炎、腎臟病變)，進行紅斑性狼瘡診斷。

但在2012年全身性紅斑性狼瘡國際合作組織(Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC)花了8年時間在2012年修訂標準增加至17項(總計11個臨床症狀、6項免疫學檢查標準)詳見表1，標準為符合四項條件(包含至少一個臨床症狀、一項免疫學標準)，重要的是若腎臟切片結果符合狼瘡性腎炎伴隨有ANA陽性或Anti-dsDNA陽性，也可以當作紅斑性狼瘡患者的診斷確認，更適用於臨床的診斷治療。新版的SLICC特別重視紅斑性狼瘡腎炎，依據腎炎型態用藥需求不同，若出現腎炎復發、腎功能惡化、蛋白尿增加、治療療效不佳都建議接受腎臟切片檢查做出正確疾病的分類，做為治療的基礎。依據研究指出，SLICC標準更適合紅斑性狼瘡患者(Aberle et al.,2017；Michelle et al.,2012)。

表1 2012年全身性紅斑性狼瘡國際合作組織分類標準

臨床標準	免疫學標準
1. Acute cutaneous lupus or Subacute cutaneous lupus	1. ANA
2. Chronic cutaneous lupus	2. Anti-DNA
3. Oral or nasal ulcers	3. Anti-Sm
4. Non-scarring alopecia	4. Antiphospholipid Ab
5. Arthritis	5. Low complement(C3、C4、CH50)
6. Serositis	6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)
7. Renal	
8. Neurologic	
9. Hemolytic anemia	
10. Leukopenia	
11. Thrombocytopenia(<100,000/mm3)	

要求：≥4標準(至少1項臨床標準和1項免疫學標準)或狼瘡腎炎的腎臟切片證實與確認ANA或Anti-DNA)

資料來源：Michelle et al.,2012

2.2 全身性紅斑性狼瘡疾病診斷代碼

國際疾病分類標準(ICD-10-CM)使用指引第13章肌肉骨骼系統和結締組織疾病中，以全身性結締組織病症M30-M36，將SLE分類在M32的類目分類碼(Casto, 2017)如表2，故在ICD-10-CM的分類系統已經將SLE再細分到侵犯至特定器官，如M32.11侵犯到肺臟、M32.12則引起心包膜炎…。當中全身性紅斑性狼瘡(症)若侵犯腎臟分類代碼另加上N08.5*或N16.4*等。



表2 ICD-10-CM對全身性紅斑性狼瘡的分類代碼表

分類碼	特性描述
M32.0	Drug-induced systemic lupus erythematosus
M32.10	Systemic lupus erythematosus, organ or system involvement unspecified
M32.11	Endocarditis in systemic lupus erythematosus
M32.12	Pericarditis in systemic lupus erythematosus
M32.13	Lung involvement in systemic lupus erythematosus
M32.14	Glomerular disease in systemic lupus erythematosus
M32.15	Tubulo-interstitial nephropathy in systemic lupus erythematosus
M32.19	Other organ or system involvement in systemic lupus erythematosus
M32.8	Other forms of systemic lupus erythematosus
M32.9	Systemic lupus erythematosus, unspecified

綜上所述，不論歐美及日本的文獻雖指出SLE疾病是女性好發多於男性，但對於性別比僅限於整體年齡描述男女性別比在1：8~9左右。而本研究擬進一步探究不同年齡層的差異狀況。

3. 研究方法

3.1 研究目的

本研究依據1995~2015年重大傷病檔初次診斷為SLE患者，回溯性針對其男女好發年齡及年齡層、男女性別比等檢測其是否有差異性？

3.2 研究對象

以國際疾病分類代碼（ICD-9-CM=710.0）篩選1995~2015年重大傷病檔初次診斷為SLE病患者進行收案；而本研究年齡層劃分標準參照World Health Organization（WHO）的年齡層劃分標準，及考量賀爾蒙對女性疾病的影響，將女性初經年齡（平均年齡為12歲）及女性停經年齡（平均年齡為50歲）納入年齡設定，再根據研究問題區分為5個族群(1) 12歲以下、(2) 13~50歲、(3) 51~65歲、(4) 66~79歲、(5) 80~99歲進行結果分析。

3.3 研究設計

考量健保資料檔案涉及全國民眾個人資料，為保護其資料之隱私，全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心係供申請者於具資安且封閉之服務作業區應用去識別化之健保資料，申請者僅可攜出符合研究目的之聚合式資料（全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心，2019）。



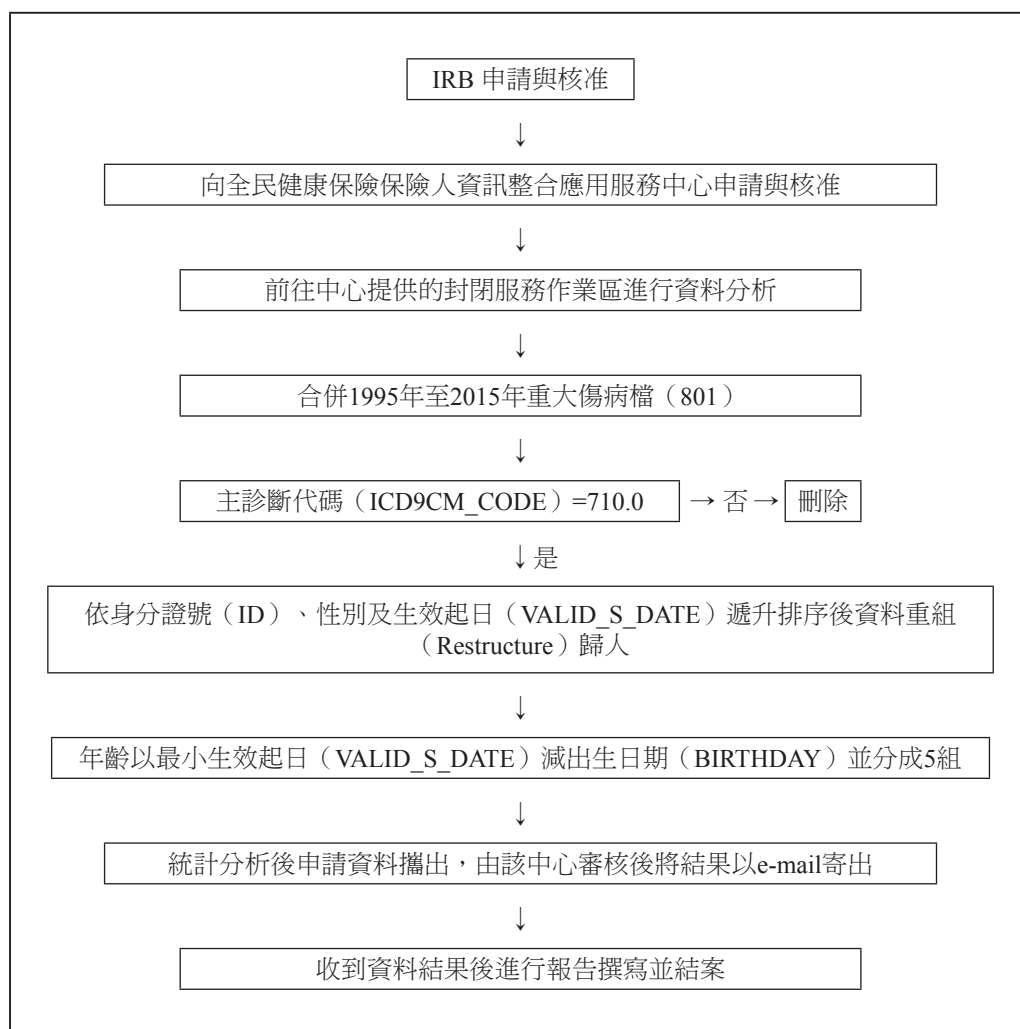


圖1 健保重大傷病檔資料分析處理流程圖

4. 結果與討論

本研究結果先以1995年至2015年逐年依新病例數的男女性別分別計算如表3。在1995年為我國全民健保開始實施年代，所以顯現SLE患者在1995年人數有5,344人，而高於其他年度。迄至2015年我國SLE患者共計27,736人，其中男性病人共有3,325人，女性病人共有24,411人。若以1996至2015年平均來看我國每年新增1,120位SLE病人，其中男性病人有143人，女性病人共有977人。雖是如此從2006年至2015年的10年中平均每年女性SLE病人似乎有些下降而低於平均值的趨勢，而男性則無此狀況，頗值得後續繼續觀察。



表3 1995~2015年台灣初次診斷為全身性紅斑性狼瘡男女分布表

年度\性別	男性		女性		合計
	人數	%	人數	%	
1995	468	8.8	4,876	91.2	5,344
1996	104	11.0	839	89.0	943
1997	102	11.3	802	88.7	904
1998	169	12.6	1,171	87.4	1,340
1999	151	12.2	1,087	87.8	1,238
2000	139	11.6	1,058	88.4	1,197
2001	146	11.1	1,165	88.9	1,311
2002	145	10.9	1,184	89.1	1,329
2003	155	12.7	1,063	87.3	1,218
2004	131	10.8	1,080	89.2	1,211
2005	123	11.1	985	88.9	1,108
2006	138	13.1	915	86.9	1,053
2007	145	13.4	940	86.6	1,085
2008	163	14.6	953	85.4	1,116
2009	150	13.6	955	86.4	1,105
2010	140	12.9	947	87.1	1,087
2011	137	13.4	885	86.6	1,022
2012	181	16.4	924	83.6	1,105
2013	143	14.0	878	86.0	1,021
2014	147	14.2	886	85.8	1,033
2015	148	15.3	818	84.7	966
總計 (1995~2015)	3,325	12.0	24,411	88.0	27,736
平均 (1996~2015)	143	-	977	-	1,120

將SLE病例依重大傷病檔的首次核准日期計算年齡後，依WHO及國內婦女停經年齡作為區分標準分成5個年齡層族群，其SLE新病例的性別與年齡層資料盒形圖如圖2。圖2中可看出因為已經區分成5階段的年齡層，所以各階段男女的平均年齡數都相近。然而其中也可看出在第2組由13歲至50歲的所組成的個案因為年齡區間較大，故其盒形區間也較長。在第1組由12歲以下及第5組由80歲至99歲所組成的個案因為年齡而出現較大（如99歲）或較小（如1歲）的極端值（由「o」替代）個案。



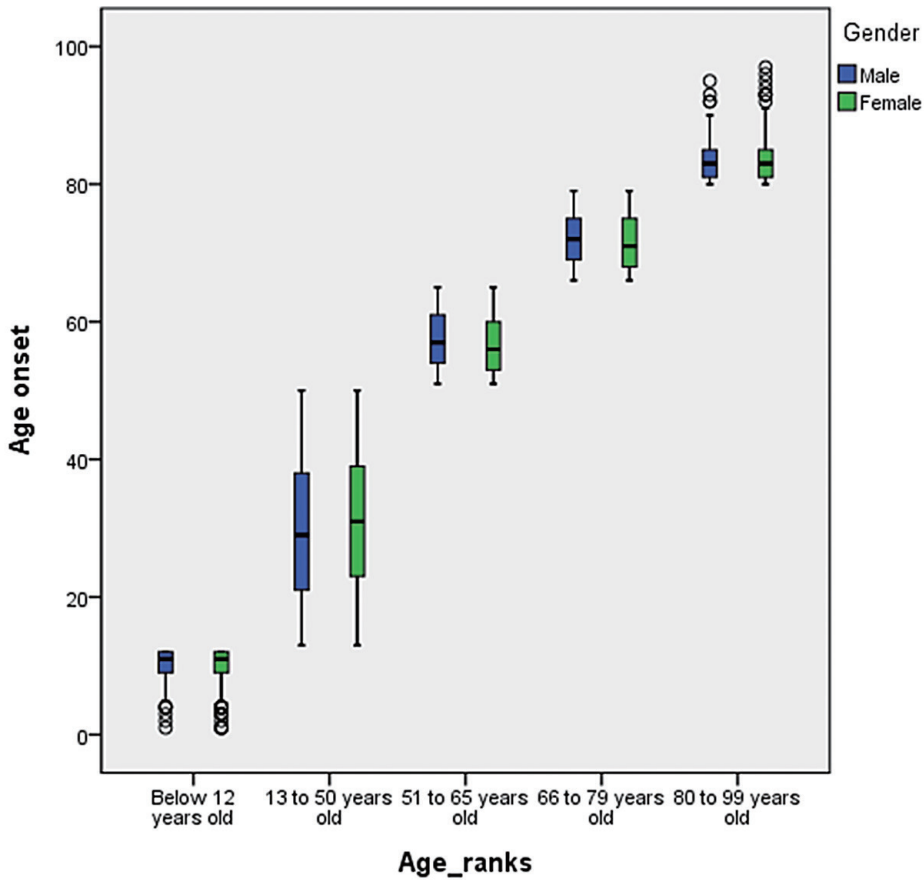


圖2 SLE新病例的性別與年齡層資料盒形圖

表4是1995~2015年SLE新病例的性別與各組的平均年齡差異表，其中在「13歲至50歲」及「51歲至65歲」的組別中，男女平均年齡達到顯著差異 ($p < 0.001$)，其他年齡層組則男女無年齡差異。而整體年齡則男性平均為39.3（標準差19.9）歲，女性平均為35.3歲（標準差15.7）。因女性平均年齡標準差較小，故相較而言女性平均年齡較男性的平均年齡集中。

在SLE病人的性別比而言，整體的男女性別比為1：7.3。但在各年齡層中所呈現的狀況是有差異的，如12歲以下的年齡層男女性別比為1：5.6。此結果與Alfonse and Richard（1978）所提及12歲以下SLE族群的男女性別比為1：3.2不同，是否我國與歐美種族不同或初經年齡差異、基因或環境差異等所造成，雖不得而知，但卻是藉此資料彰顯我國SLE病人的性別比的確與歐美不同的數據特性。另依Pons-Estel, Ugarte-Gil and Alarcón（2017）所表示男性SLE病人通常比女性SLE病人較為嚴重，越早得到（兒童期）SLE也較年紀大才得到SLE所造成身體損害更大。且兒童期就發病的SLE病人常導致較為嚴重及較高侵犯到腎臟的發生率（Sassi et al., 2017）。在13歲至50歲期間的年齡層男女性別比為1：8.8。51歲至65歲



期間的年齡層男女性別比為1：5.7。66歲至79歲期間的年齡層男女性別比為1：2.8。80歲至99歲期間的年齡層男女性別比為1：2.2。圖3顯示SLE患者各年齡層新病例分布與性別比率對應圖，其中可看出13歲至50歲期間的年齡層不論男女性別均是SLE最好發的年齡層故其區域面積是呈現出最大的範圍。

表4 1995~2015年SLE新病例的性別與年齡層內的平均年齡差異表

年齡層/項目	性別	樣本數	性別比	平均數	標準差	t值
< 12歲	男性	146	1	10.0	2.35	-0.43
	女性	824	5.6	10.0	2.12	
13 ~ 50	男性	2,233	1	30.1	10.51	-3.8***
	女性	19,558	8.8	31.0	9.92	
51 ~ 65	男性	491	1	57.5	4.31	4.4***
	女性	2,803	5.7	56.6	4.15	
66 ~ 79	男性	358	1	71.9	3.90	1.9
	女性	1,016	2.8	71.5	3.94	
80 ~ 99	男性	97	1	83.5	3.30	-0.7
	女性	210	2.2	83.7	3.48	
合計	男性	3,325	1	39.3	19.9	12.0***
	女性	24,411	7.3	35.3	15.7	

***p< 0.001

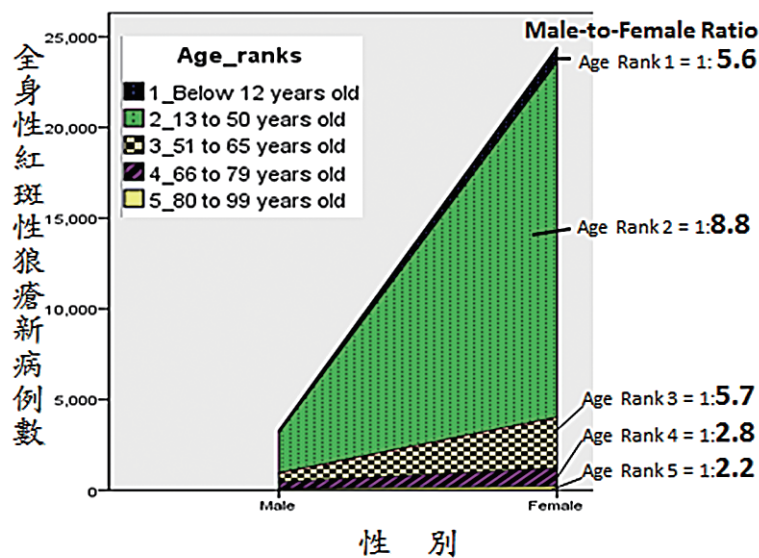


圖3 SLE患者各年齡層新病例分布與性別比率對應圖



5. 結論與建議

5.1 結論

本研究應是我國首次從1995~2015年共計21年最完整利用健保資料庫重大傷病檔所呈現SLE的性別及年齡層的流行病學研究資料。我國SLE疾病迄至2015年底整體共有27,736位病人，其中男性病人共有3,325人，女性病人共有24,411人。若以1996至2015年平均來看我國每年新增1,120位SLE病人，其中男性病人有143人，女性病人共有977人。故整體男女性別比為1：7.3。但在12歲以下青春期前的年齡層男女性別比為1：5.6、13至50歲的年齡層男女性別比達到1：8.8、51至65歲的年齡層男女性別比逐漸恢復至1：5.7、而66至79歲的年齡層男女性別比降至1：2.8，80至99歲的年齡層男女性別比降至1：2.2。

5.2 建議

本研究僅用健保重大傷病檔為計算基準，建議未來研究者可進一步研究是否好發於某區域性、縣市、醫院機構等或該年度有特殊事件影響疾病發生。未來也可再加上臨床檢驗數據或用藥種類等給予進一步分析。另外依現行重大傷病檔僅能就ICD-9-CM的分類方式，此種分類方式較未明確，未來能以ICD-10-CM的分類模式區分SLE的各項所引起的併發症（complication）則能更清楚描繪SLE所引發的樣貌。

5.3 研究限制

(1) 1995年為我國全民健保開始實施年代，所以顯現重大傷病檔中SLE患者在1995年人數共有5,344人，但因1994年以前資料不可考，而無法呈現正確的年代數值。

(2) 本研究僅用行政申報健保重大傷病檔為計算基準，若有SLE卻無申請重大傷病者將無法呈現出該類病人數量，故會有低估SLE群體數量的可能。

5.4 致謝

本研究由衛生福利部中央健康保險署（計畫編號：MOHW106-NHI-S-114-000013），計畫名稱：106年度科學及技術類委託研究計畫-分析全民健康保險「健康存摺」使用者之特性及其效益案經費補助。資料來源從「全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心（Applied Health Research Data Integration Service from National Health Insurance Administration）」，特此一併申謝。



參考文獻

- [1] 中華民國思樂醫之友協會 (2011)。認識SLE【衛教專欄】。取自<http://www.sle.org.tw/front/bin/ptlist.phtml?Category=100695>。
- [2] 全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心 (2019)。全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心-中心簡介。2020年5月5日取自https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=40E530FA5316BE38&topn=787128DAD5F71B1A。
- [3] 邱彥霖、黃智源、蔡敦仁 (2005)。全身紅斑性狼瘡腎炎治療的新進展。腎臟與透析, 17(3), 146-151。
- [4] 許秉寧 (2013)。全身紅斑性狼瘡的認識與迷思 (一)。健康世界, 335, 63-65。
- [5] Aberle, T., Bourn, R. L., Chen, H., & Roberts, V. C., Guthridge, J. M., Bean, K., et al. & James, J. A. (2017). Use of SLICC criteria in a large, diverse lupus registry enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. *Lupus Science & Medicine*, 4(1). doi:10.1136/lupus-2016-000176.
- [6] Alfonse, T. M. and Richard A. K. (1978). Sex effects in systemic lupus erythematosus—a clue to pathogenesis, *Arthritis & Rheumatism*, 21(4), 480-484.
- [7] Casto, A. B. (2017). ICD-10-CM Code book. American Health Information Management Association, Chicago.
- [8] Michelle, P., Ana, M. O., Graciela, S. A., Caroline, G., Joan, T. M., Paul, R. F., et al. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 64(8), 2677-2686. doi:10.1002/art_34473.
- [9] Ohta, A., Nagai, M., Nishina, M., Tomimitsu, H., and Kohsaka, H. (2013). Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis, and systemic sclerosis in Japan, *Modern Rheumatology*, 23(4):759-64. doi: 10.1007/s10165-012-0733-7.
- [10] Pons-Estel, G.J., Ugarte-Gil, M. F., and Alarcón, G.S. (2017). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Review Clinical Immunology*, 13(8):799-814. doi: 10.1080/1744666X.
- [11] Sassi, R. H., Hendler, J. V., Piccoli, G. F., Gasparin, A. A., da Silva Chakr, R. M., Brenol, J. C., and Monticielo, O. A. (2017). Age of onset influences on clinical and laboratory profile of patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 36(1):89-95. doi: 10.1007/s10067-016-3478-4.
- [12] United States Renal Data System. (2017). USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and



Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2017. Retrieved on March 23, 2019 from https://www.usrds.org/2017/view/img_v2_11.html?zoom_highlight=taiwan.

