

僵直性脊椎炎常見關節外病徵

魏正宗¹⁻³暨風濕病醫學會脊椎關節炎工作小組^{*}、黃世宗⁴⁻⁵

¹ 中山醫學大學附設醫院過敏免疫風濕科, 台中, 台灣

⁴ 國立臺灣大學藥學院臨床藥學研究所, 台北, 台灣

² 中山醫學大學醫學研究所教授, 台中, 台灣

⁵ 生物醫學編輯部, 台北, 台灣

³ 社團法人中華民國風濕病醫學會, 台中, 台灣

壹、前言

僵直性脊椎炎 (Ankylosing spondylitis, AS) 是血清陰性脊椎關節炎 (Spondyloarthritis, SpA) 的一種, 屬於慢性發炎性的風濕免疫疾病, 主要病因為自體免疫異常引起病患中軸骨骼發炎而產生病變^{1,2}。病人常見的主述為慢性背痛, 疼痛部位遍及肩關節、脊椎至髌骨, 病人往往會因為嚴重疼痛造成身心壓力, 甚至影響到生活品質與造成工作限制, 即使能忍受疼痛, 但長期未接受控制時, 可能會惡化成脊椎融合、變形³。

此外, 僵直性脊椎炎患者的自體免疫異常的狀況往往不只侷限在中軸關節的發炎病變, 經常會在黏膜、周邊骨骼或是其他器官也產生病變, 我們一般將這些除中軸關節發炎外, 因自體免疫引起的其他病變稱為關節外病徵。本文將介紹僵直性脊椎炎患者常見的關節外病徵及流行病學資料, 並就個別病徵做詳盡介紹。

貳、常見關節外病徵及流行病學資料

僵直性脊椎炎患者常見的關節外病徵有以下幾類, 第一類是最為常見的黏膜發炎, 常發生在眼睛或是腸胃道黏膜等處, 若發生於眼睛則會造成葡萄膜炎 (Uveitis), 發生於腸胃道黏膜時, 輕微者可能出現腸炎 (Enteritis), 嚴重者則可能有發炎性腸道疾病 (Inflammatory bowel disease, IBD); 第二類為其他骨骼方面問題, 自體免疫異常造成的關節發炎也可能發生於周邊關節, 造成如手指、下肢關節等處發炎腫脹, 或是造成中軸骨的骨質流失而有骨質疏鬆症 (Osteoporosis) 的問題, 容易發生脊椎骨折; 第三類是其他器官特異性的侵犯, 最常見的為乾癬 (Psoriasis), 少數會影響到心臟、肺臟、腎臟等, 出現心臟傳導異常、肺纖維化、腎功能異常、血尿等問題⁴。

關節外病徵相關的流行病學資料如表一所示, 表一為 2011 年歐洲內科學期刊所發表關於關節外病徵的文章中所整理的常見關節外病徵

通訊作者: 魏正宗 主任
電話: 886-4-2473-9595 ext 34718
傳真: 886-4-2473-4323
地址: 402 台中市南區建國北路一段 110 號
E-mail: wei3228@gmail.com

* 風濕病醫學會脊椎關節炎工作小組:
召集人: 魏正宗教授
成員: 周昌德教授、劉華昌教授、曾瑞成主任、陳信華醫師
陳英州醫師、楊凱介醫師、劉津秀醫師

及其盛行率⁴，從表中可以看到關節外病徵以葡萄膜炎與腸道發炎問題最為常見；而腸道黏膜問題中較為嚴重的炎症性腸病，其比例則與其他器官特異性侵犯問題類似，都相對較為少見；此外值得注意的是，在高解析度斷層掃描下出現肺部異常者高達 52%，但並不代表這些病人的肺部異常都與僵直性脊椎炎相關，此篇文章的作者進一步分析該數據的原始論文後發現，僅有上肺葉纖維化(9.2%)與支氣管擴張(7.2%)這兩類肺部疾病，其發生人數與僵直性脊椎炎的病程有顯著相關⁵。

除上述國外的流行病學資料外，魏正宗醫師於 2007 年發表的博士論文中，分析 871 位我國僵直性脊椎炎患者的相關資料，並建立台灣地區僵直性脊椎炎病人資料庫⁶。表二為該資料庫中病人關節外病徵的發生比例，可以看到台灣地區僵直性脊椎炎病人最常出現的關節外

表格一、僵直性脊椎炎之關節外病徵盛行率資料⁴

Extra-articular manifestations	Prevalence in %
Anterior uveitis	20-30
Inflammatory bowel disease	5-10
Histological inflammation of the gut	50-60
Lung abnormalities on high resolution CT	52
Heart conduction disturbances	3-33
Aortic insufficiency	6-10
Psoriasis	10-25
Renal abnormalities	10-35
Osteoporosis	11-18
Vertebral fractures	10-18

病徵為周邊關節炎(64.43%)，其次為葡萄膜炎(24.19%)與乾癬(13.90%)，而其他器官性侵犯的關節外病徵比例皆低於 10%，其中又以肺纖維化最少，僅有 1.49%。

參、葡萄膜炎

葡萄膜炎為一般最常出現的關節外病徵，其中約有 9 成以上病人的葡萄膜炎為急性前葡萄膜炎(虹彩炎)⁴。僵直性脊椎炎病人的葡萄膜炎，其主要病因目前仍尚未查明，一般認為是因為自體免疫異常，造成眼前房發炎進而一同造成葡萄膜、虹膜或睫狀體發炎⁴。臨床上病人會出現眼睛紅腫充血，畏光、視力模糊、流眼淚等症狀，且多發生在單眼，並會兩眼交替反覆出現³。

病程方面，一開始病人會感到輕微的眼睛不適，約一兩天後單側眼睛漸漸出現發紅疼痛，

表格二、台灣僵直性脊椎炎之關節外病徵盛行率資料⁶

關節外病徵	比例
葡萄膜炎	24.19 %
周邊關節炎	64.43 %
乾癬	13.90 %
發炎性腸道疾病	7.69 %
心律不整	6.77 %
肺纖維化	1.49 %
泌尿道感染	5.84 %
血尿	6.31 %

之後兩眼會開始交替發生相同症狀，最長可能持續 2-3 個月。一般來說，絕大部分僵直性脊椎炎病人的葡萄膜炎都不會過於嚴重，在適當的處理後不會有視力受損的後遺症發生，但若放任不管使其反覆發生，可能會造成瞳孔變形，後續產生青光眼等問題，因此病人有此情況發生時，建議盡快前往眼科或風濕免疫科就診³。

僵直性脊椎炎病人的葡萄膜炎治療與一般葡萄膜炎治療類似，在急性期時會給予含類固醇劑眼藥水，可以有效減少急性期發炎的情形，不過僅限於前葡萄膜炎，若是病人為較少見の後葡萄膜炎時，則效果較差，可能要使用眼周圍類固醇注射進行治療。除了含類固醇眼藥水外，急性期也可使用散瞳劑治療，可預防沾黏與減少睫狀肌痙攣造成的疼痛不適^{3,4}。若治療後仍反覆出現急性前葡萄膜炎時，有研究支持使用 sulfasalazine 可預防葡萄膜炎發生，有效減少再發生次數，甚至可降低之後葡萄膜炎發生的嚴重度。

除了上述藥品外，近年來也有數篇研究探討抗腫瘤壞死因子(anti-tumor necrosis factor α , anti-TNF- α)用於治療僵直性脊椎炎病人的葡萄膜炎的效果。研究顯示 infliximab 與 adalimumab 這兩種 anti-TNF- α 藥品可以有效減少葡萄膜炎再發生的次數，而 etanercept 在研究中則無法顯著降低葡萄膜炎再發生的次數⁸。但目前上述 anti-TNF- α 皆未獲得僵直性脊椎炎患者葡萄膜炎治療的適應症，仍續更多大型臨床試驗證實其療效。

肆、腸胃道黏膜發炎及發炎性腸道疾病

腸胃道黏膜發炎雖然也是常見的關節外病徵之一，但由於一般較為輕微，多只是輕微的腸胃道不適甚至不會出現臨床上的表徵，而其嚴重度與僵直性脊椎炎病人的中軸關節病情有關，當中軸關節疼痛狀況惡化時，一般腸胃道黏膜發炎的狀況也會加重⁴。

由於大部分僵直性脊椎炎病人的腸胃道黏膜發炎，大多都沒有臨床症狀，僅有少部分的病人會出現發炎性腸道疾病，因此根據國外資料顯示，以臨床症狀判斷僵直性脊椎炎病人的腸胃道黏膜發炎有可能低估而出現僅有 10% 以下的盛行率，但改用內視鏡檢查時，約 25-49% 的病人都有腸胃道黏膜發炎的問題，進一步進行病理組織切片檢查時，盛行率更可高達 50-60%⁴。但腸胃道黏膜發炎也與種族因素有關，東方人較西方人發生的機會較低，因此台灣實際盛行率可能不會高達五成，但目前仍缺乏實際盛行率的相關資料。

雖然較為少見，但發炎型腸道疾病相較一般腸胃道黏膜發炎嚴重許多，常見症狀為持續的腹痛、腹瀉、腹痛、大便呈現黏液狀，甚至有解血便的狀況，且反覆發生^{4,9}。在治療方面，目前主要使用疾病修飾型抗風濕藥物 (Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 為主，如：methotrexate、azathioprine、sulfasalazine 等，但十分可惜的是這些藥品對於治療僵直性脊椎炎患者的中軸關節症狀效果不好⁴。而 anti-TNF- α 正好相反，除了對中軸關節症狀有顯著療效外，其中 infliximab 及 Adalimumab 對發炎性腸道疾病也有顯著療效，於歐洲及美國也取得相關適應症核可。Adalimumab 國內去年健保已通過給付於治療發炎性腸道疾病，包括克隆氏症及潰瘍性結腸炎。

值得注意的是 NSAIDs 為僵直性脊椎炎病人常用藥物，可以改善背痛及周邊關節痛等

問題，但由於此類藥品會加重腸胃道黏膜發炎或是炎症性腸炎的症狀，因此當僵直性脊椎炎病人有這一類問題時會建議停用或降低 NSAIDs 的劑量。

伍、乾癬

乾癬是僵直性脊椎炎病人於皮膚上的關節外病徵，其症狀與一般乾癬無異，可能發生在任何部位的皮膚，輕微者會出皮膚變紅、脫皮等症狀，嚴重者皮膚會變為乾紅伴隨增厚情形，並且有銀白色皮屑覆蓋甚至無法看到正常皮膚¹⁰。乾癬的出現表示病人僵直性脊椎炎的嚴重度較高，臨床上也比較容易出現周邊關節侵犯的問題，或是本身中軸關節發炎疼痛的狀況較為嚴重⁴。

在治療方面，若乾癬僅出現在特定局部皮膚時，主要以外用藥膏治療¹¹，其中最常合併使用外用類固醇藥膏與維生素 D 衍生物的藥膏做為首選用藥。外用類固醇藥膏有抑制發炎的效果外，還可以使皮膚微血管收縮以減少發紅狀況，並且抑制皮膚角質細胞增生，減少脫屑。選擇類固醇藥膏的強度時，則根據使用部位不同來決定，並非越強效的類固醇藥膏效果越好，一般來說臉部會選用低、中強度的類固醇，而軀幹四肢的皮膚則可選用中、高強度；而維生素 D 衍生物的藥膏，雖然沒有血管收縮的效果，但可以抑制角質細胞增生，減少乾癬脫皮的症狀。除了上述兩種外用藥膏外，當這兩種藥膏控制病情不佳，或是發生副作用而需停藥時，可改用外用 A 酸藥膏

或含有 tacrolimus 或 pimecrolimus 等免疫抑制劑成分的外用藥膏。當使用外用藥膏無法控制乾癬惡化或是發生部位過多時，則會改用 methotrexate、cyclosporine、acitretin 等口服藥物治療為主¹²。近年來也有數篇大型研究支持 infliximab、etanercept、adalimumab 等三個 anti-TNF- α 用於乾癬及乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis) 的治療，結果顯示三種藥品都有相同的療效¹³。

陸、骨骼相關問題

僵直性脊椎炎患者常出現的其他骨骼方面問題以周邊關節炎與骨質疏鬆症為兩大宗。周邊關節炎的臨床表徵通常以慢性發炎表現，發炎部位主要分布在下半肢關節，如：髖關節、膝蓋、腳踝等，但也有可能出現在上半肢的關節。多數病人在發炎初期不會有明顯的臨床症狀，慢慢的才會出現紅腫熱痛等典型發炎症狀，並且症狀大多侷限在單側 1-3 個關節為主，少

數病人發炎部位會慢慢出現至雙側或有 4 個以上關節感到發炎不適。治療上與僵直性脊椎炎相同，以 NSAID、類固醇、anti-TNF- α 等藥物為主¹⁴，使用這些藥品控制僵直性脊椎炎病情時也會一同改善周邊關節炎的問題³⁻⁴。

另一個常見的骨骼相關問題為骨質疏鬆症，僵直性脊椎炎患者較容易發生骨密度下降的問題，且多侷限於中軸骨，不太會影響到四肢骨骼，且較常發生於男性、老年人或是僵直性脊椎炎病史較長的病人。與一般的骨質疏鬆症相同，骨質流失是慢慢在進行的，病人在臨床上無法感受到明顯的症狀，必須藉由雙能量 X 光吸收儀測量骨質密度時才能發現⁴。少數病人可能會因骨質疏鬆症而出現脊椎壓迫性骨折、佝僂變形等嚴重問題，同樣與年齡及病史有正相關。在治療上，由於僵直性脊椎炎患者的年齡分布相較一般骨質疏鬆症患者年輕，因此荷爾蒙補充療法效果有限，而常用於治療骨質疏鬆症的雙磷酸鹽類藥物目前並未有充分證

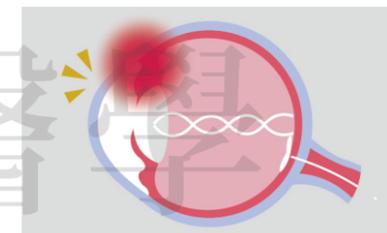


圖 1. 葡萄膜炎 (虹彩炎)



圖 2. 不對稱周邊關節炎

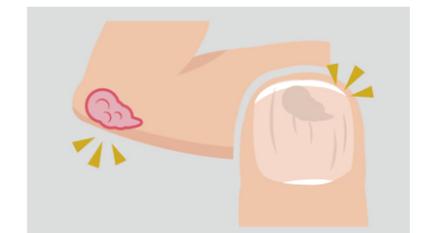


圖 3. 乾癬

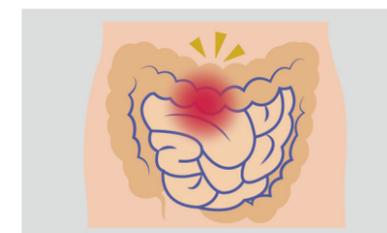


圖 4. 發炎性腸道疾病
(潰瘍性結腸炎 / 克隆氏症)



圖 5. 肌腱附著部病變
(足底筋膜炎 / 跟腱炎)

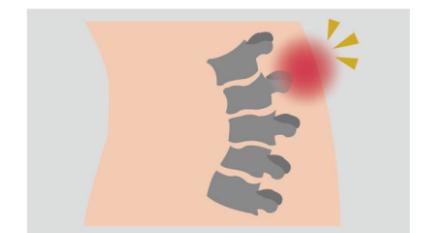


圖 6. 骨質疏鬆

據證實，用於所有僵直性脊椎炎患者的中軸骨質疏鬆症，尤其是年輕族群也有相同療效¹⁵。因此目前仍建議根據骨質疏鬆症治療指引，建議雙磷酸鹽類藥物用於 50 歲以上符合治療指引條件的僵直性脊椎炎病患來使用¹⁵。

柒、其他器官特異性之關節外病徵⁴

除了前述幾項較為常見的關節外病徵外，少數僵直性脊椎炎病人可能會有其他器官特異性的關節外病徵，如：心臟、肺臟、腎臟等。心臟方面的病徵因人而異且可能與家族病史有關，心臟傳導異常、瓣膜性心臟病、主動脈問題等都有可能發生；肺臟方面可能出現間質性肺炎、肺纖維化、氣管異常擴張、呼吸功能障礙等問題；腎臟方面則以 IgA 腎炎為主，且病程進展較為緩慢，可能會以血尿方式呈現。由於這些器官問題較為少見，涉及疾病領域較廣，診斷與治療上也相較前述關節外病徵複雜許多，因此建議僵直性脊椎炎病人若出現心悸、呼吸困難、血尿等症狀時，可與主治醫師討論以進行進一步的檢查。

捌、結語

僵直性脊椎炎病人除了發炎性背痛外，許多病人會伴隨著其他關節外病徵，而這些病徵又與僵直性脊椎炎的嚴重度有關。但大多數患者對於這些病徵與自身僵直性脊椎炎病情的關聯性瞭解不多，容易造成病人的擔心與恐慌，或是忽略這些病徵與自身疾病的關聯性，甚至

延誤處置造成傷害。未來目標希望能加強僵直性脊椎炎病患對這些病徵的了解程度，推動相關的衛教宣導。同時，關節外病徵牽涉到的器官與疾病相當廣泛，未來若能加強科別之間的合作，以多科團隊照護患者，加強合作與轉介，相信能給病患更完整的照護。

引用文獻

1. Ward MM, Deodhar A, Akl EA et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):282-98.
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan 13
3. 王政為、楊榮森。僵直性脊椎炎之診斷、治療與併發症。台灣醫學 2013;17:687-94。
4. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011 Dec;22(6):554-60.
5. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol.* 2004 Apr;23(2):123-8.
6. 魏正宗。2007。脊椎炎資料庫～流行病學、臨床評估量表之信效度、血中發炎指標及 HLA 基因型分析。博士論文。台中：中山醫學大學醫學研究所。
7. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012 Dec;4(6):413-22.
8. Guignard S, Gossec L, Salliot C et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1631-4.
9. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Nov/Dec;50(10):803-818.
10. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):826-50.
11. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Apr;60(4):643-59.
12. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Sep;61(3):451-85.
13. American Academy of Dermatology Work Group. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):137-74.
14. James Cheng-Chung Wei, Lan JL, Chen DY, Chung-Tei Chou. Experience of antitumor necrosis factor - α therapies in Taiwan. *International J Rheumatic Diseases.* 2006 Jul. 9:161-164.
15. Magrey M, Khan MA. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Oct;12(5):332-6.



生物醫學

附錄 - 僵直性脊椎炎患者關節外病徵問卷

Q1: 請問您眼睛有出現過下列症狀嗎？

- a. 充血和疼痛 b. 眼睛畏光 c. 流很多眼淚 d. 視力下降 e. 沒有

Q2: 請問您以下哪些部位曾發生紅腫熱痛的情況？

- a. 下肢關節 b. 肩關節 c. 手指，腳趾關節 d. 沒有

Q3: 請問您曾出現皮膚或指甲症狀嗎？

- a. 皮膚上有明顯紅斑並有皮屑脫落 b. 指甲上出現凹痕 c. 指甲產生黃斑 d. 手指形狀變形 e. 沒有

Q4: 請問您曾出現以下腸胃症狀嗎？

- a. 腹瀉超過兩週以上 b. 經常腹痛 c. 血便或黏液便 d. 排便排不乾淨 e. 沒有

Q5: 請問您以下哪些部位曾疼痛過？

- a. 腳跟 b. 腳底 c. 胸 d. 沒有

Q6: 請問您有以下疑似骨質疏鬆的症狀嗎？

- a. 慢性背痛 b. 長期服用類固醇 c. 無法控制的彎腰駝背 d. 日照不足，缺乏維他命 D e. 沒有

Q7: 以上六大關節外病徵，是否有對您的生活帶來不便？

- a. 完全沒有影響 b. 沒有影響 c. 普通 d. 有影響 e. 非常有影響