



乾癬性關節炎

湯夢彬¹ 溫增光² 鍾承翰³ 李之微⁴



前言

乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)是一種與乾癬相關的關節病變，其關節病變的特色類似於類風濕性關節炎和血清反應陰性關節炎(seronegative arthritis)。在基層醫療及家庭醫學的範疇裡，關節炎是常見的問題，但是各種關節炎的治療方式有很大的差異。隨著醫學的不斷演進，我們對疾病的認知與診斷以及新興藥物的使用，必須要有基本的認識，讓此類病患能夠達到最佳的照護。

流行病學

乾癬(psoriasis)是一種常見的皮膚病，白種人最好發，黃種人次之，而黑種人則最少。在白種人，其盛行率約為1~2%，而乾癬患者中，約有10%的人可得到乾癬性關節炎。至於發病最常見的年齡層介於30-55歲，男女性別比例相近，僅差異於病兆的表現。乾癬性關節

炎依其臨床特徵共可分為五類：

- (1) 侵犯遠端指關節炎(DIP arthritis)：比例約佔8%，與人類白血球抗原(HLA)-Cw6有關，好發於男性且常伴隨指甲的病變。(圖一)
- (2) 多發性關節病變(polyarthropathy)：比例約佔18-50%，其中將近四分之一的病患呈現類風濕因子(RF)陽性，基因與HLA-Cw6, DR4相關且好發於女性。
- (3) 少關節炎或單關節炎(oligoarticular or monarthritis)：比例約佔30-50%，典型表現為香腸指/趾(sausage digits)，基因與HLA-B17/Cw6, B38, B39, DR4相關。(圖二)
- (4) 破壞性關節炎(arthritis mutilans)：比例約佔2%，可進展至套筒式手指/腳的畸形(telescoping digits)，基因與HLA-Cw6, DR3相關。(圖三)
- (5) 脊椎炎(spondylarthropathy)：比例約佔5-24%，病徵表現類似僵直性脊椎炎，與HLA-Cw6, B27相關。

上述幾種型態可合併產生，三分之二的病人在疾病的演進中，會改變不同的型態。

1 財團法人為恭紀念醫院家庭醫學科住院醫師

2 財團法人為恭紀念醫院家庭醫學科主任

3 財團法人為恭紀念醫院骨科主治醫師

4 財團法人為恭紀念醫院社區醫學部主任

關鍵詞：Psoriatic arthritis, Seronegative arthritis, HLA-B27, HLA-Cw6, Tumor necrosis factor inhibitors

病理生理學



乾癬性關節炎真正的致病因到目前為止還是不明。從致病機轉來看，可分三方面來探討，首先就是基因方面的問題，若以遺傳的角度分析，乾癬性關節炎似乎是多重基因遺傳影響造成的，直系一等親有這種病徵的話，則罹病率是一般人的五十倍。一些研究也發現人類白血球抗原(HLA)-Cw6與乾癬性關節炎相關，但與乾癬並無強烈的連結。末梢關節病變和侵犯脊椎薦腸關節則與HLA-B27有明顯相關。2005年Nature期刊曾發表JunB gene與乾癬及乾癬性關節炎都有一定的相關性。

再者，提到環境因子，感染源一度為被重視的病因之一。在乾癬性關節炎的關節組織裡，發現有格蘭氏陽性菌細胞壁多肽反應，尤其傾向懷疑引發自體免疫反應，大量抗體攻擊此種多肽的結果；也有理論指出是以乾癬斑塊上的菌落產生反應性關節炎(reactive arthritis)，一般認為是葡萄球菌或鏈球菌為主。外傷亦可加重引發乾癬性關節炎，即所謂的deep Koebner效應。

而最廣為接受的是免疫因子理論，在乾癬患部過度增生的表皮細胞

裡，聚集許多的發炎細胞，其中T細胞是啟動反應的主角，特別是CD8(+) T細胞。在2006年的一篇病例對照實驗指出腫瘤壞死因子基因變異與乾癬性關節炎的正向關係。至於觀察關節滑液的組織學發現，乾癬性關節炎較類似血清陰性脊椎關節病變(spondyloarthropathy)的病理組織，與類風濕性關節炎較不像。

診斷

乾癬性關節炎的診斷多是依據臨床診斷，目前廣為接受的診斷準則是CASPAR (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis)，這個準則有很高的特異性，雖然早期的Vasey and Espinoza準則有較高的敏感性，但是這裡主要介紹CASPAR準則內容。(表1)

鑑別診斷

針對少關節炎/單關節炎(oligoarticular/monarthritis)或脊椎炎(spondylarthropathy)，我們需要排除僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、萊特氏

表1 The CASPAR criteria

病患必須有已確定的發炎關節病兆，加上以下所列出的準則達三分以上者，則可診斷之。

目前有乾癬發作病兆 (2分)； 本身具有或家族史有乾癬病史 (1分)
 香腸指/趾 (1分)(圖二)
 鄰近患部關節有新的骨質生成 (1分)
 沒有類風濕因子(RF) (1分)
 指甲病變 (1分)

資料來源: 參考資料1

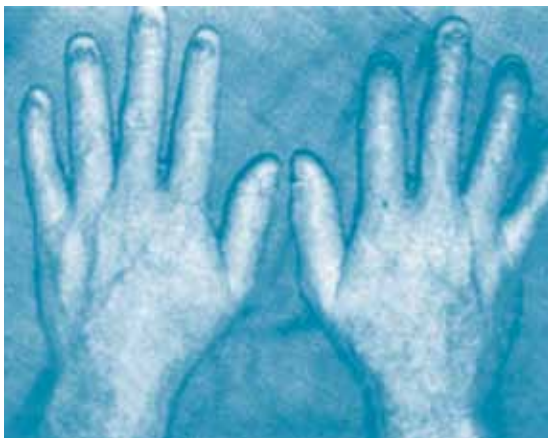


症候群(Reiter's syndrome)、發炎性大腸疾病關節炎(enteropathic arthritis)等疾病的可能性。若是對稱性的關節疾患，必須排除症狀類似的類風濕關節炎可能性。在現今流行疾病的傾向來說，乾癬性關節炎的急性發作與愛滋病毒(HIV)感染盛行有關，尤其是嚴重脫皮性和化膿性乾癬病變，以及快速惡化的多關節(polyarticular joint)病變，要有警覺性地做愛滋病血清測試，因為愛滋病毒的感染可能會造成病徵的發作或惡化。

乾癬性關節炎的病患在實驗室血液檢查方面，常見以下的特色：輕微貧血、紅血球沉降率(ESR)升高、非特異性的抗核抗體(ANA)和類風濕因子(RF)一般是陰性的，值得注意的是尿酸會偏高，這與體內代謝速率異常有關，所以不少病人也會有痛風發作的問題，這是需要與乾癬性關節炎做區別的地方。

乾癬性關節炎在影像醫學上也有一些

圖一 遠端指關節炎



資料來源: Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed.

典型的變化可以與其他關節病變做區隔，檢查方面則以一般的X光(radiographs)即可。以下簡略列出X光會發現的變化：

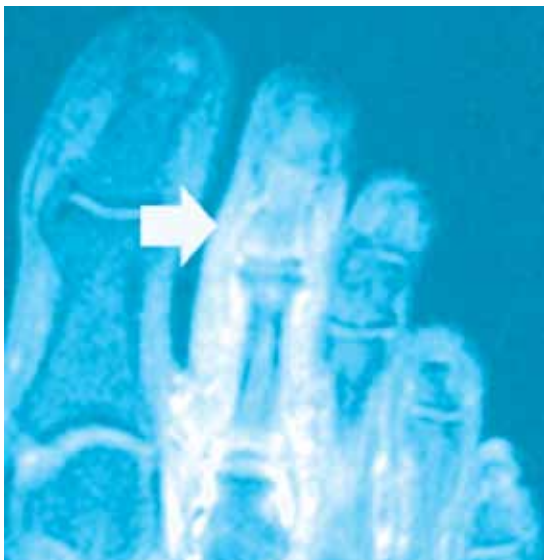
- (1) 關節兩側呈現不對稱的軟組織紡錠狀(fusiform)水腫，但骨骼的礦物質化(mineralization)依然是正常的。
- (2) 手和腳的指骨間關節(interphalangeal joint)空間明顯的狹窄，也許會伴隨關節黏連(ankylosis)的情形。
- (3) 指骨間關節被破壞，關節空間反而變寬。
- (4) 遠端指骨基部骨質增生。
- (5) 關節侵蝕(erosion)，尤其是近端指骨變細加上遠端指骨增生變化，呈現所謂筆套狀的變形(pencil-in-cup deformity)。(圖三)
- (6) 空洞的骨膜炎(fluffy periostitis)。
- (7) 侵犯遠端指關節炎(DIP arthritis)和破壞性關節炎常見有筆套狀的變形、關節空間變寬和鄰近關節骨頭的骨膜下侵蝕。(圖一、三)

乾癬性關節炎在X光下呈現異常的部位，頻率依序為手、足、薦髂關節和脊椎骨。值得注意的是關節的侵蝕(erosion)可用來與僵直性脊椎炎做區隔，特殊分布的骨質增生可用來與類風濕性關節炎做區別。若是使用侵入性的檢查，可檢驗關節滑液的多型核白血球(PMN)含量來鑑別。

治療與照護



圖二 香腸趾，在磁振造影的T1顯影



箭頭處的骨骼和周圍軟組織有高訊號吸收

資料來源: Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed.

隨著醫藥科技日新月異的發展，有不少藥物使用在治療或緩解乾癬性關節炎，效果也不盡相同。注射高劑量 methotrexate 和 salazopyrin 是已被大型研究 (Cochrane Library 2000 Issue 3: CD000212) 證實對乾癬性關節炎有療效的二種藥物，也有研究指出口服低劑量的 methotrexate 和 colchicine 對疾病有不小的幫助。以下介紹現今常用的藥物：

非類固醇類消炎藥 (NSAIDs)

只對少部分的病人有效，有些病人使用這類藥物反而會惡化皮膚的病兆。新一代的 NSAIDs (即 selective COX-2 inhibitor) 的消炎止痛效能通常與傳統的 NSAIDs (如 indomethacin、diclofenac) 差異不大，不過傳統藥物長期使用容易有胃腸道出血的危機，所以 selective COX-2

圖三 筆套狀的變形



資料來源: Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed.

inhibitor 已是臨床醫師對慢性關節炎患者緩解疼痛的首選。

疾病修飾抗風濕藥物 (DMARDs)

通常是用在對 NSAIDs 無效的病人，尤其針對進行性的、侵蝕性和多關節病變，這類藥物愈早使用愈好。Methotrexate 對乾癬的皮膚和關節病兆都有療效，注射的起始劑量為 7.5 mg/week，如果有需要可將劑量進階調至 20 mg/week，但每 2~4 週要追蹤全血球計數 (CBC) 和肝功能情形。在無肝病症狀下，轉胺酶 (transaminase) 升高至正常值的兩倍以內是可以被接受的，但當白血球數目小於 3,000/ μ L 或血小板數目小於 100,000/ μ L 時則需停藥，肝臟纖維化算是常見的副作用，特別是合併有第二型糖尿病、體重過重、酒癮或慢性 B、C 型肝



炎等高危險群要特別小心。

Sulfasalazine對部分乾癬性關節炎有不錯的療效，劑量使用在2-3 g/day可改善脊椎和周邊關節病變，有報告指出對多發性類風濕關節炎的助益更明顯，但是Sulfasalazine對乾癬的皮膚疾患沒有特別的療效。Leflunomide在2004年發表的中型試驗結果證實對乾癬性關節炎的療效，但要注意腹瀉及alanine aminotransferase指數升高的問題。

Antimalarials, gold, azathioprine, cyclosporine, etretinate + calcitriol等都是曾被研究證實有部份療效的情況。其中，etretinate維他命A酸製劑要避免使用在脊椎病變的患者，長期使用會導致脊椎韌帶鈣化的危機。另一種維他命A酸製劑acitretin是經過美國FDA通過使用在嚴重型乾癬的成人上，但曾有病例報告發現服藥後有憂鬱和自殘行為等副作用，更重要的是避免使用在孕婦身上，因為已證實會有畸胎的危險。

腫瘤壞死因子抑制劑(Tumor necrosis factor inhibitors)

這類新興藥物是證實對乾癬性關節炎有很好療效的生物製劑，目前常見的有etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira)等，在系統性文獻回顧證實對緩解症狀及增進生活品質有明顯功效，尤其是以NSAIDs或methotrexate治療無效的脊椎炎最明顯。Etanercept (Enbrel)在國內已有使用

幾年的歷史，美國的FDA通過此藥物於活動性乾癬性關節炎(active psoriatic arthritis)治療，建議使用方法是每週一次，二支皮下注射在同一天完成或間隔72至96小時，成人每週最大劑量為50mg，兒童每週最多為0.8 mg/kg，不建議使用在4歲以下小孩。

Infliximab (Remicade)在美國FDA通過也是針對活動性乾癬性關節炎為適應症之一，在2005年發表的隨機試驗中，證實infliximab可以改善疾病病徵、生活品質和活動機能，在使用此藥物24週後可明顯降低在X光下監測關節進行性的破壞。NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)2006準則也建議使用etanercept和infliximab在活動性乾癬性關節炎的治療。

Adalimumab是美國FDA通過治療活動性乾癬性關節炎的另一種藥物，在2007年發表的臨床隨機試驗指出，此藥物能有效降低疾病症狀和肢體殘障的風險，NICE 2007準則也將adalimumab納入治療活動性乾癬性關節炎。使用這些腫瘤壞死因子抑制劑比較需要留心的副作用就是白血球低下的問題，監控追蹤是預防敗血感染的不二法門。目前台灣已有etanercept (Enbrel, 恩博) 及adalimumab (Humira, 復邁)兩種藥物核准上市，infliximab (Remicade)也即將上市。

外科手術治療

外科手術治療的角色是在治療無法忍受的疼痛或喪失功能的關節上，有些報導曾指出乾癬性關節炎在進行關節置換術



後比較容易有葡萄菌的感染，和過多的骨質增生問題，但並無大型試驗結果佐證。光化學治療(如PUVA治療)除了對全身性的乾癬有療效，對關節炎也有幫助，但只作用於非脊椎病變上。

乾癬性關節炎並沒有很明確的預後因子來評估，一般來說，乾癬性關節炎病患不像類風濕性關節炎病患那麼常抱怨疼痛的問題。不過，依然有一些相關的因子可用來探討病患的預後，以下情形是預後較差的：

- (1) 有乾癬性關節炎的家族史。
- (2) 二十歲以前發病者。
- (3) 基因型為HLA-DR3 或 -DR4者。
- (4) 有關節侵蝕或多發性關節病變(polyarthropathy)者。
- (5) 合併有大範圍的皮膚乾癬病兆。

結語

乾癬是一種惱人的問題，若是併發關節炎可說是雙倍煎熬。乾癬性關節炎的罹患不一定和皮膚病兆呈正比，加上關節炎的多種型態分類，臨床上的診斷容易與其他疾病做混淆。這裡提供了一些診斷的準則，基層醫師能夠把乾癬性關節炎從眾多關節問題裡挑出來是很重要的，及早的對症下藥才能有效控制疾病發展。雖然乾癬性關節炎沒有百分之百的特效藥，免疫調節劑和生物製劑還是能夠維持不錯的生活品質，惟獨生物製劑價格昂貴，不多

數病患能夠受惠的。在往後對付乾癬性關節炎的研究路上，基礎醫學的研發與政府健保制度的搭配下，期望追求病患能達到與正常健康者接近一樣的生活品質。

參考資料

1. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al: Classification criteria for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
2. Soriano ER, McHugh NJ: Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. a systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1422-30.
3. Ritchlin CT: Therapies for psoriatic enthesopathy. a systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1435-8.
4. Kruihof E, Baeten D, De Rycke L, et al: Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2005;7:R569-80.
5. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, et al: Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:XIII-XVI.
6. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, et al: Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007;34:1040-50.
7. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC: Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1638-45.
8. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al: Efficacy and Safety of Leflunomide in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.