

反應性關節炎

周昌德

台北榮民總醫院 內科部過敏免疫風濕科

摘要

反應性關節炎 (Reactive arthritis, 簡稱ReA) 屬於血清陰性脊椎關節病變。發生病變的原因為人體內經由腸道、泌尿系統、女性陰道或上呼吸道感染的病菌, 經過抗原表現細胞之內處理與特殊的HLA alleles (如HLA-B27等) 結合, 表現於target之組織(如關節), 而引發關節炎或關節周邊之軟組織發炎(如肌腱附著點發炎或黏液囊炎等)。常見引發ReA菌包括*Chlamydia*、*Salmonella*、*Shigella*、*Yersinia*、*Campylobacter*等。其中*Chlamydia*是以泌尿系統感染為主, 而其他的細菌則經由腸道感染進入體內。在兒童或年輕之成人可因上呼吸道鏈球菌感染而引發ReA。因ReA病患80%以上會出現HLA-B27基因, 故B27或其他之基因如B7等, 在ReA病變發生之過程扮演重要之角色。反應性關節炎其診斷仍是基於病人先前有明顯之泌尿道或腸道感染, 經過2到4星期, 引發周邊關節炎(或另有薦腸骨關節炎)。其治療仍以非類固醇抗發炎藥物(NSAID)為主, 常用者包括indomethacin、diclofenac或naposin等。80%左右之病患症狀可得到適度地改善, 如NSAIDs使用無效, 則可考慮DMARDs, 如sulfasalazine或methotrexate等, 再無效, 則近年來國外報告少數使用生物製劑TNF- α 抑制劑, 得到有效地治療效果。至於抗生素在ReA治療之結果, 目前未有明顯之定論, 需再作進一步研究, 方可瞭解。

關鍵詞：反應性關節炎 (Reactive arthritis)

HLA-B27

腸道菌感染 (Gastrointestinal infection)

Chlamydia

鏈球菌感染 (Streptococcal infection)

治療 (Treatment)

引言

反應性關節炎 (Reactive arthritis, 簡稱ReA) 為血清陰性脊椎關節病變中之一種疾病¹。其定

義為先前之感染, 經由免疫機轉引發之關節炎。雖然在急性關節炎患者, 無法培養出活菌, 但近年來經由PCR法已可偵測關節內有某種菌之DNA存在, 此意謂某些菌種引發ReA曾在關節

內停留，而非早期之想法，認為特定菌種之抗原（如細菌之 lipopolysaccharide）經由免疫之機轉，引發之關節病變¹⁻³。

血清陰性脊椎關節炎（簡稱 SpA）包括常見之僵直性脊椎炎（簡稱 AS）、反應性關節炎、乾癬關節炎（簡稱 PsA）、發炎性腸道病變（簡稱 IBD），及無法區分之脊椎關節病變（簡稱 USpA）等。此類家族疾病具有共同之特徵為好發於男性、年輕及中年人發病機會高、易出現 HLA-B27 基因、除周邊關節炎外，好發薦腸骨關節炎、眼結膜炎或虹彩炎出現約 30% 左右，口腔潰瘍及皮膚病灶亦可出現。故在臨床上要區分不同 SpA 之疾病，常需時間及足夠臨床表現去進行判斷。如無法區分之 SpA（USpA）其盛行率較 AS 高（USpA 約 1.9%，AS 為 0.3%），經過 5 年或 10 年後，20%~30% 可轉變為 AS，少數可表現為 ReA 或 PsA¹。本篇文章將以 ReA 及 SpA 之病理學、臨床表現、致病機轉、如何診斷及適當治療，作一扼要之回顧。

病理學探討

近三年來，本人針對常見之風濕病包括類風濕關節炎（簡稱 RA）、僵直性脊椎炎及退化性關節炎（簡稱 OA）進行病理學之研究。所有病患之滑膜組織是經由外科手術時取得，因 ReA 之病例相當少見，故 ReA 之病理表現與 AS 應相近（其實國外有少數研究亦證實）。

一、滑膜之病理觀（HE 染色）

有關滑膜上皮細胞增生，上述 RA、AS 及 OA 無明顯之差異，而發炎細胞浸潤，則 RA 及 AS 多於 OA。另血管增生，國外之研究與本人相似，AS 之血管增生確實較多，此病變可能與 vascular endothelial growth factor（簡稱 VEGF）有關。未來治療 AS 或 ReA，除了非類固醇抗發炎藥物（NSAIDs）或 biologic agent，也許可考慮之藥物為 target VEGF，減少血管增生，減少後續之發炎。

另部分 OA 患者，其病理之表現為一種發炎性關節炎表現（包括大量滑膜上皮細胞增生，血管周邊聚集相當多之單核球），類似 RA、AS（或 ReA），故未來治療少數嚴重持續性或發炎性 OA

患者，不能僅使用 NSAIDs，可能需藉助更有效之藥物如 Tumor necrosis factor（TNF）blocker 來抑制嚴重之滑膜發炎。

二、滑膜之病理觀（免疫組織化學染色法）

在 AS 與 OA 之病理學染色發現 CD68 及 matrix metalloproteinase（MMP3）、AS 較 OA 明顯地增加。此印證先前之研究，CD68 為滑膜組織內重要之細胞與 innate immunity 有關，且負責產生 TNF α ，而 MMP3 近年來之研究，證實與 AS 疾病活性度有關，可作為 AS 疾病活性度之 Marker，其正確性可能較傳統上紅血球沈降速率（ESR）、C-反應蛋白（CRP）更佳。另外，TNF α 在 AS 與 OA 滑膜上皮內層表現皆明顯，事實上二者未有明顯差別。相信，部分 OA 之發炎與破壞與 TNF α 及 MMP 亦有明顯之相關。

三、國外 AS、RA 及 OA 之滑膜病理研究

早期之滑膜切片，顯示 RA 與 AS 之滑膜內，以 CD4 T 細胞增加明顯，而 AS 之 enthesitis 組織內，卻以 CD8 T 細胞居多。Dr. Braun 曾將 AS 病人之薦腸骨關節炎組織進行切片發現 TNF α 明顯增加。另外，其他之研究包括 CD3、CD20、CD68、CD163 等細胞亦明顯增加，此與 innate immunity 有密切之關係。MMP3 表現明顯與本人之研究相似。

整體而言，AS 與 ReA，尤其是 ReA 為 bacteria or virus 等 trigger 之疾病，早期發炎時，PMN 或 CD68、CD163 細胞等會先行侵入，VEGF 增加，使得血管增生，再經由大量滑膜上皮細胞增生，產生高量之 TNF α 或 MMP3 使得此類疾病持續發炎及骨關節破壞。

ReA 流行病學

國外之調查，此 ReA 之盛行率（prevalence）約為 0.1%。如以 ReA 之感染途徑來分，經由尿路感染，其發生率（incidence）約為 4.6~13/100,000，而經由腸道感染則為 5-14/100,000^{1,3,5}。個人曾在 6~7 年前，訪查 4 家醫院，確定曾得到 *Salmonella* 菌感染之 99 位患者，經由查訪，僅確定 1 位為 post-*Salmonella* 感染引發之反應性關節炎（ReA），故其盛行率約為 1% [未發表]。

表一：引發反應性關節炎之有關菌種

較確認之致病菌	可能有關之致病菌
<i>Campylobacter</i>	<i>Borrelia</i>
<i>Salmonella</i>	HIV
<i>Shigella</i>	<i>Mycobacterium</i>
<i>Yersinia</i>	<i>Neisseria</i>
	<i>Streptococcus</i>
	<i>Ureaplasma</i>
	<i>Hemophilus</i>

致病機轉

菌種

一、腸道菌

先前之研究，腸道菌引發之 ReA 最多見為 *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* 等^{3,5} [表一]。5%~14% 所有腹瀉，其造成之感染菌為 *Campylobacter*，而感染 *Campylobacter* 後所導致之 ReA 佔 1%~5%。國外之研究，此 *Campylobacter* 所引發之 ReA，其發生率約為 43/100,000。芬蘭先前之研究證實 *Salmonella* 引發之 ReA 約為 1.2%~7.3%，*Yersinia* 為一寒帶菌，在北歐盛行，亦可導致 ReA⁵⁻⁸。

二、尿道系統菌

最常見引發 ReA 為 *Chlamydia trachomatis*。此菌可經由下列關節滑膜細胞檢查方法去推斷：(1) 使用電鏡看到 *Chlamydia elementary body*。(2) 在 in situ hybridization 發現 *Chlamydia DNA*。(3) RT PCR 方法找到 *Chlamydia mRNA*。(4) 免疫化學組織法染出 *Chlamydia*⁹⁻¹²。

三、其他菌種

事實上，不同菌種如 *Borrelia*, *Brucella*, *hemophilus*, *mycobacteria*, *Neisseria*, *staphylococcus*, *streptococcus* 等皆可引發 ReA，茲舉國外一病例進行分析：一 21 歲女性到院主訴為下肢關節炎，發病前二星期，病人曾有喉頭炎。入院後，檢查發現 ESR、CRP 增加外，病人抗鏈球菌抗體 (ASOT) titer 高達 823 (正常 < 300)，排除其他之風濕病，病人之最後診斷為 post-streptococcal ReA (簡稱 PSRA)。而因傳統之 NSAID、prednisolone 及 methotrexate (25mg/week)

與 plaquenil 等皆無效，後使用 TNF α blocker - adalimumab (40mg q 2 weeks) 八週後，症狀明顯改善。

四、HLA-B27 之角色

ReA 病患中，80% 會出現 HLA-B27 基因³。HLA-B27 在 AS 則出現高達 95%，到底 HLA-B27 在 SpA 包括 ReA 之致病角色為何？從最早的理論包括分子生物相似性 (Molecular mimicry)，即 HLA-B27 有 6 個 amino acid 與 *Klebsiella pneumoniae* (KP) 菌體內之 nitrogenase 中之 6 個 Amino acid 完全相同，故對抗 KP 菌之抗體亦可與 HLA-B27 結合，再加上補體，可使得 HLA-B27 (+) 之細胞破壞。

近年來，尚有其他之機轉包括：(1) HLA-B27 分子可被破壞成一些特殊之 peptide 被抗原表現細胞去 present 到 T cell。(2) HLA-B27 為與 Class I molecular 可經由抗原表現細胞與 virus 或 bacteria 某些 peptide 結合，而 present 到 CD8 T cells。(3) HLA-B27 類似 Class II，可因去掉 B2-microglobulin (B2M) 而形成 free heavy chain 結合某些抗原，而 present 到 CD4 T cell。(4) HLA-B27 在形成其正常分子結構時 folding 有問題，而 misfolded，此可形成 unloaded protein response 增加 (如 GRP-78 蛋白)，在進一步用活化 NF- κ B，促成 proinflammatory cytokines (如 IL1、TNF α) 產生，而引起組織發炎。(5) 另有一說法為 HLA-B27 positive cells 無法能有效移除吞噬細胞 (如 macrophage) 內之細菌^{2,3,13-16}。

目前上述諸多理論或機轉，因近年來無法完全證實，故大部分仍停留於「假說」之階段。

ReA 之臨床表現

根據國內外及個人之臨床觀察，ReA 可表現四大症狀^{1,3,5}

一、Enthesopathic syndrome：此為表現於肌腱附著點發炎為主之症狀，如腳跟、腳底板疼痛腫脹、香腸趾。

二、Peripheral arthritis syndrome：此為以下肢周邊關節炎如踝、膝、大腳趾等關節腫脹疼痛。

三、Pelvic and axial syndrome：此為以腰部

脊椎及薦腸骨發炎為主之症狀，如腰背痛合併晨間僵硬，運動後可改善。

四、Extramusculoskeletal syndrome：為骨關節以外之臨床表現，如結膜炎、指甲病變、皮膚病變 (keratoderma blenorrhagica) 或男性生殖器病變 (circinate balanitis)。

診斷

通常需藉助臨床重要病史、明確的感染和後續之關節炎。當然能確認何種感染菌種，對診斷更有助益，如先前之鏈球菌或沙門氏菌感染等。

治療

一般而言，類似 AS 或 PsA 之治療，除了藥物外，尚包括復健等。急性期時，我們仍以 NSAID 為主，常用者包括 Voltaren、Naprosin、Sulindac 等。至於抗生素，一般並不建議使用。然如病患有反覆性關節炎，則可考慮使用 Lyme cycline、Minocycline、Ciprofloxacin 等^{1,17,18}。

如病人為嚴重之關節炎，無法以 NSAID 有效控制，則可使用 Sulfasalazine (2g/day) 或 methotrexate (7.5mg~15mg/weeks)¹⁹。如效果仍不彰，則可使用 Leflunomide (Arava)。當上述藥物使用 2~3 月，仍無效，則可考慮使用最新的 TNF blocker²⁰。國內先前常使用者為 etanercept (25mg/twice a week)，通常在注射二~三週時症狀即可明顯改善。另外，最近要推出的為一種 TNF α blocker 為 Humira，此針亦為皮下注射，但每二週打一次。

結論

反應性關節炎應並非少見，但早期診斷亦不容易，尤其此病與 AS 及 PsA 相當接近。目前致病原因仍不明，但相信 B27 基因結合某些菌種 peptide 結合造成組織發炎最有可能。早期及適當地治療可避免少數嚴重之關節炎患者其關節破壞及變形。

參考文獻

1.Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med

2002; 136: 896-907.

- 2.Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondyloarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? Arthritis Rheum 1995; 38: 1547-54.
- 3.Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 348-69.
- 4.Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 265-72.
- 5.Kvien TK, Glennas A, Melby K, et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. J Rheumatol 1994; 21: 115-22.
- 6.Lahesmaa R, Skurnik M, Vaara M, et al. Molecular mimicry between HLA B27 and *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* and *Klebsiella* within the same region of HLA alpha 1-helix. Clin Exp Immunol 1991; 86: 399-404.
- 7.Khan MA, Kellner H. Immunogenetics of spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18: 837-64.
- 8.Hammer M, Zeidler H, Klimsa S, Heesemann J. *Yersinia enterocolitica* in the synovial membrane of patients with *Yersinia*-induced arthritis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1795-800.
- 9.Gérard HC, Branigan PJ, Schumacher HR Jr, Hudson AP. Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. J Rheumatol 1998; 25: 734-42.
- 10.Hammer M, Nettelbreker E, Hopf S, Schmitz E, Pörschke K, Zeidler H. *Chlamydial* rRNA in the joints of patients with *Chlamydia*-induced arthritis and undifferentiated arthritis. Clin Exp Rheumatol 1992; 10: 63-6.
- 11.Hannu T, Puolakkainen M, Leirisalo-Repo M. *Chlamydia pneumoniae* as a triggering infection in reactive arthritis. Rheumatology 1999; 38: 411-4.
- 12.Kuipers JG, Jürgens-Saathoff B, Bialowons A, Wollenhaupt J, Köhler L, Zeidler H. Detection of *Chlamydia trachomatis* in peripheral blood leukocytes of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. Arthritis Rheum 1998; 41: 1894-5.
- 13.Penttinen MA, Heiskanen KM, Mohapatra R, et al. Enhanced intracellular replication of *Salmonella enteritidis* in HLA-B27-expressing human monocytic cells: dependency on glutamic acid at position 45 in the B pocket of HLA-B27. Arthritis Rheum 2004; 50: 2255-63.
- 14.Laitio P, Virtala M, Salmi M, Pelliniemi LJ, Yu DT, Granfors K. HLA-B27 modulates intracellular survival of *Salmonella enteritidis* in human monocytic cells. Eur J Immunol 1997; 27: 1331-8.
- 15.Virtala M, Kirveskari J, Granfors K. HLA-B27 modulates the survival of *Salmonella enteritidis* in transfected L cells, possibly by impaired nitric oxide production. Infect Immun 1997; 65: 4236-42.
- 16.Fields PI, Swanson RV, Haidaris CG, Heffron F. Mutants of *Salmonella typhimurium* that cannot survive within the macrophage are avirulent. Proc Natl Acad Sci U S A 1986; 83:

- 5189-93.
- 17.Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lähdevirta J, Saikku P, Repo H. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to *Chlamydia* arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 6-14.
- 18.Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 655-8.
- 19.Lally EV, Ho G Jr. A review of methotrexate therapy in Reiter syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15: 139-45.
- 20.Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30: 407-11.

Reactive Arthritis

Chung-Tei Chou

*Division of Allergy-Immunology-Rheumatology,
Department of Internal Medicine, Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan*

Reactive arthritis (ReA) is one of the seronegative spondyloarthropathy. The mechanism of the disease may be mediated through the following immunologic process: the specific HLA alleles (HLA-B27) on the antigen presenting cells may bind a pathogenic peptide which can be derived from some bacteria strains, e.g. microorganism coming from either gastrointestinal (*Salmonella*, *shighella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, etc.) or genitourinary urinary (*Chlamydia*) or upper respiratory tract (*streptococcus* , etc.) and then present to T cells or targeting tissues. The major clinical features are peripheral arthritis, enthesitis and bursitis, etc. Since the prevalence rate of HLA-B27 was 80% in ReA, the disease can be referred as a genetic-determined disease. The diagnosis of ReA was based upon remote infection first, either through GU or GI tract and 2 to 4 weeks later developing arthritis or enthesitis. The infection must be definite. The treatment is mainly using nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which includes indomethacin, diclofenac, and naprosin and 80% of patients can gain a substantial effect. If fail, disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are considered. The most common drugs to use are methotrexate and sulfasalazine. When all medicines cannot suppress the clinical symptoms, recently, TNF- α inhibitors have been tried and a good efficacy was confirmed. (*J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 248-252)