

僵直性脊椎炎—早期認知，早期治療

陳俊雄^{1,3} 廖顯宗^{2,3} 梁統華² 周昌德⁴

¹佛教慈濟綜合醫院 台北分院

²台北市萬芳醫院 過敏免疫風濕科 台北醫學大學

³陽明大學 臨床醫學研究所

⁴台北榮民總醫院 過敏免疫風濕科 陽明大學

摘要

僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)是一個常見的慢性發炎性關節炎，它的主要特色是中軸關節炎(axial joint inflammation)、週邊關節炎(peripheral arthritis)、及肌腱韌帶附著點病變(entesopathy)。其好發於年輕男性，且與B27型人類白血球組織抗原(HLA-B27)有強烈的相關性。持續地慢性發炎會導致脊椎關節產生粘連骨贅(syndesmophyte)，進而關節粘黏(ankylosing)，於是造成其功能的喪失(functional disability)。運動(exercise)和非類固醇性消炎止痛藥(NSAIDs)是過去長久以來僵直性脊椎炎的標準治療方法。使用Sulfasalazine可以改善病人週邊關節炎的症狀，局部類固醇注射可以使用於不易控制的附著點發炎或週邊關節炎。然而過去這幾年來新的生物製劑(biologic agents)陸續地被發展出來，特別是抗腫瘤壞死因子製劑(anti-tumor necrosis factor α)的應用，其能夠快速地、顯著地且持續地改善病人的症狀，包括脊椎炎和週邊關節炎等，同時也能夠減緩骨關節病變的發生，這是治療上一項重要的進展。

關鍵詞：僵直性脊椎炎 (Ankylosing spondylitis)
關節炎 (Arthritis)
B27型人類白血球組織抗原 (HLA-B27)
腫瘤壞死因子 (Tumor necrosis factor)

前言

脊椎關節病變 (Spondyloarthropathy, SpA) 是一群常見的慢性發炎性關節炎，其主要的特色是發炎性背痛 (inflammatory back pain)、週邊關節炎 (peripheral arthritis)、及肌腱韌帶附著點病變 (enthesopathy)¹。脊椎關節病變主要可分為五個大類，分別是僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis, AS)、反應性關節炎 (reactive arthritis)、

ReA)、乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis, PsA)、發炎性腸道疾病合併脊椎關節病變 (arthritis associated with inflammatory bowel disease, IBD)、及未分化型脊椎關節炎 (undifferentiated spondyloarthropathy, uSpA)。其中僵直性脊椎炎是脊椎關節病變中最具有代表性的疾病。僵直性脊椎炎大部分影響的是年輕男性且與B27型人類白血球組織抗原 [human leukocyte antigen (HLA) B27] 有強烈的關聯性²。僵直性脊椎炎是一種自體免

疫系統異常所造成慢性發炎，會導致脊椎關節產生粘連骨贅 (syndesmophyte)、關節粘黏、活動度喪失及功能失調，進而影響病人的生活品質。有一些病人病程末期會因脊椎關節黏合，形成竹竿狀 (bamboo spine)，造成彎腰駝背，同時柔軟度喪失以致容易造成骨折。

僵直性脊椎炎的病程是持續性地，疾病活動性會反反覆覆地發生，必須充份地追蹤及治療。病人必須多做運動尤其是伸張脊椎的活動，可以減輕疼痛僵硬，維持脊椎的活動範圍及增進生活品質³。藥物治療方面，包含使用非類固醇性消炎止痛藥 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs , NSAIDs) 及免疫調節劑 (Disease-modifying antirheumatic drugs , DMARDs)，例如 sulfasalazine，其對於週邊關節炎症狀有治療的效果^{4,5}。新一代的消炎止痛藥 (cyclooxygenase 2 selective inhibitor) 對腸胃道的副作用較輕，比較可以長期性地使用⁶。過去這幾年來脊椎關節炎的治療有相當的進步，特別是各種生物製劑 (biologic agents) 的相繼問市，尤其是抗腫瘤壞死因子製劑 (anti-tumor necrosis factor α , anti-TNF α) 的應用，包括 etanercept、infliximab 及 adalimumab，這些藥物能夠中和腫瘤壞死因子，降低關節發炎以及快速地改善病人症狀，是治療上一項很重要的進步⁷⁻⁹。

臨床表現

僵直性脊椎炎是一種主要侵犯中軸脊椎關節的慢性發炎性疾病，包含脊椎關節 (spine joint)、薦腸骨關節 (sacroiliac joint) 及髖關節 (hip joint) 等關節發炎。盛行率隨著不同的種族、地域也不盡相同約為 0.1-1.4%¹⁰，好發於年輕男性 (20~40 歲)，男女比例約為 2~3 : 1。其最重要且典型的特徵為慢性發炎性下背痛，病人表現的症狀為晨間起床後脊椎有僵硬感及活動範圍受限，通常持續時間會大於 1 個小時，長時間休息不動時會使症狀更明顯。病人的下背部及臀部會酸痛，尤其是在薦腸關節的地方，嚴重時甚至會在半夜因酸痛及僵硬感而醒過來，這些背痛及晨僵症狀在活動過後會減輕。病人有睡眠異常及白天疲累感是很常見的。除了腰椎之外，病人的胸椎及頸椎

也可能會疼痛與僵硬，胸骨與肋骨在胸部交接處有時亦會有疼痛感。肩關節與髖關節的發炎會發生在約 20% 的僵直性脊椎炎病人身上，髖關節的持續發炎甚至破壞，會造成鼠蹊部位疼痛，彎曲困難或跛行，此類病人的預後也較差¹¹。一部份病人會發生週邊關節炎，尤其是下肢關節，如膝、踝等關節。有少數病人顳顎關節 (temporomandibular joint) 也會被影響。此外附著點病變是脊椎關節炎病人很常見的症狀，也是最重要的病理變化位置，其發炎會發生在肌腱、韌帶與骨骼的交接處，好發的部位為腳後跟 (Achilles tendon) 和足底 (plantar fascia)，症狀是局部的紅腫疼痛，會影響到病人行走。病人偶爾手指和腳趾會突然發炎腫脹，稱為香腸指 (趾) (sausage digit (toe))。病人關節結構的改變最主要是由於骨頭的增生而非破壞，骨贅的生成乃至於脊椎的沾黏是這個疾病最典型的特色。同時病人容易發生骨質疏鬆，增加骨折的機會¹²，骨折較常發生在胸腰或頸胸椎交接的部位，而且容易因為小的受傷便導致骨折。

病人也可能會發生關節外的症狀 (extra-articular manifestations)，主要會侵犯眼睛、腎臟、心臟、肺部等內臟器官。約 30% 的僵直性脊椎炎病人會合併發生急性前葡萄膜炎或虹彩炎 (acute anterior uveitis or iridocyclitis)¹³，典型症狀為突發性的單邊眼睛紅腫、刺痛、畏光及視力模糊，通常是兩眼交替反覆地發生，但也可能在相同之眼睛重覆發作，但很少兩邊同時發作。如果妥善地治療，通常數週之後可以完全恢復。急性前葡萄膜炎通常較會發生在 HLA-B27 陽性的脊椎關節炎病人身上¹⁴。病人可能會併發 A 型免疫球蛋白腎炎 (IgA nephropathy)，通常為無症狀的顯微血尿 (microscopic hematuria) 或蛋白尿 (proteinuria)，一般並不會造成腎功能的嚴重傷害，此類病人血中的 A 型免疫球蛋白濃度通常會升高，尤其在早期，活動性較高時。少數病人會合併心臟的侵犯，症狀大多是輕微的主動脈瓣閉鎖不全或傳導阻滯，但很少影響心臟的功能。極少數的病人會發生肺部纖維化，常發生在上肺葉，病人肺活量會稍差。一部分病人合併發炎性大腸炎，表現出來的症狀是時常的腹瀉或血便。

此外僵直性脊椎炎疾病本身也會增加心血管疾病的罹病率和死亡率¹⁵。

致病機轉

僵直性脊椎炎具有家族遺傳傾向，這種疾病與遺傳基因 HLA-B27 具有密切而且是最重要的關係。在僵直性脊椎炎患者的家族中，若第一等親是 HLA-B27 抗原陽性，其小孩得到僵直性脊椎炎的機率約為 10~30%¹⁶。若在同卵雙胞胎中 (monozygotic twins) 有一人得僵直性脊椎炎，且為 HLA-B27 抗原陽性，則另一人發病的機率為 50%。若為異卵雙胞胎 (dizygotic twins)，則另一人發病的機率降為 20%¹⁷。僵直性脊椎炎病人中約有 90~95% 的人具有 HLA-B27 基因，雖然 HLA-B27 基因與僵直性脊椎炎具有密切的關係，但仍有 5~10% 的僵直性脊椎炎病人，其 HLA-B27 抗原為陰性¹⁸。HLA-B27 事實是由許多亞型所組合而成，在大多數的族群 B2705 是最主要的亞型，尤其是在北歐和北美等地區，在亞洲包括台灣則是以 B2704 為主^{19,20}。

脊椎關節炎的發病除了和 HLA-B27 有關之外，一般認為和細菌的感染也有關係，以反應性關節炎為例，腸胃道及泌尿道於發生細菌感染之後，會驅動免疫反應造成關節的發炎，但這些發炎的關節並沒有辦法培養出細菌²¹。動物實驗也顯示出 HLA-B27 基因轉殖的老鼠會自發性地產生發炎性疾病，包括腸胃道、週邊關節、脊椎關節、雄性泌尿道、皮膚、指甲和心臟的發炎或是病變²²。然而 HLA-B27 基因轉殖老鼠如果被飼養在無菌的環境之下成長，則不會產生關節炎和腸胃道發炎²³，由此推論僵直性脊椎炎的發病和先天帶有的遺傳基因與後天的環境因子有著密切的關係。目前 HLA-B27 基因致病的理論可能有四點：1. HLA-B27 能夠表現由細菌那裡得來的 "致關節炎抗原" (arthritogenic peptide) 2. HLA-B27 的重鏈 (heavy chain) (misfolding)，累積了許多未摺疊蛋白質而形成壓力 (unfolding protein stress)，或是在細胞表面形成自由重鏈 (free heavy chain) 和雙重鏈聚合體 (homodimer)，這些都可能促進發炎的反應 3. HLA-B27 陽性的個體對於殺死細胞內的致關節炎微生物能力較弱 4. HLA-B27

抗原本身與細菌蛋白質有相似的序列，形成自體抗原 (autoantigen)²⁴。除了 HLA-B27 基因之外，其它組織相容抗原如 HLA-B60，DR1 等似乎也與僵直性脊椎炎有著相關性，但其可能屬於較次等的角色^{25,26}。不過雖然 HLA-B27 基因和僵直性脊椎炎有著密切的關係，但是大部分帶有此基因的人是不會發病的。

診斷

檢查 HLA-B27 對於早期懷疑或認知僵直性脊椎炎仍是一個重要的因子。診斷僵直性脊椎炎，主要是經由詳細的病史詢問，根據臨床症狀、家族病史及理學檢查的結果，同時作 X 光攝影，若有需要則抽血檢查 HLA-B27 抗原等，一起綜合判斷，以利診斷僵直性脊椎炎。僵直性脊椎炎的分類標準 (classification criteria)，目前最常用的是在 1966 年發展出並在 1984 年做修正的 Modified New York criteria (表一)^{27,28}，臨床方面，病人的表現為發炎性的下背痛，其特徵是發病年齡小於四十歲、潛伏性地發作、時間超過三個月以上、休息無法減輕而運動可改善症狀。理學檢查會發現病人腰椎的運動範圍或胸部的擴張會受到限制。從 X 光上可以看到薦腸關節炎 (sacroiliitis)。薦腸關節炎是僵直性脊椎炎最重要的特徵，尤其是在疾病的早期階段。但在疾病早期薦腸關節在 X 光片之下可能是正常的，通常在幾年之後發生結構的變化才能被偵測到，也常常因此而被延遲診斷。X 光下薦腸關節會變的不清楚 (blurring)、侵蝕 (erosion)、硬化 (sclerosis)、甚至變寬 (widening) 而最後會黏合在一起

表一：僵直性脊椎炎之 Modified New York criteria (1984)

臨床標準

- 一、發炎性的下背痛、發作時間超過三個月以上、休息無法減輕而運動可改善症狀
- 二、腰椎橫向及縱向運動範圍受到限制
- 三、胸部擴張範圍受限制

影像學標準

- 四、薦腸關節炎 (sacroiliitis)，雙側第二級以上或單側第三級以上

確定診斷為第四點加上一到三點中任何一點

(fusion)。然而核磁共振 [magnetic resonance imaging (MRI)] 的應用卻能夠在疾病的早期 X 光仍正常時便偵測出薦腸關節炎，未來此檢查可應用於早期診斷僵直性脊椎炎²⁹。

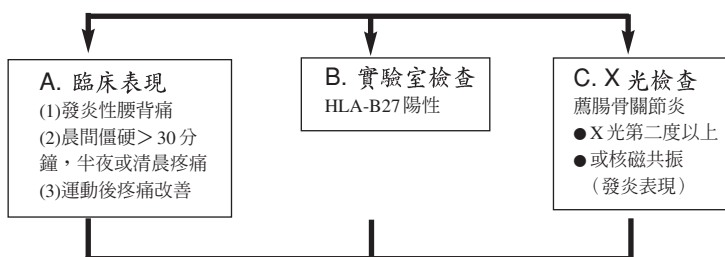
有別於 1977 Dr. Calin 提出之 5 點重要表徵：(1) 40 歲前發病 (2) 慢性發病 (3) 腰背痛超過 3 個月以上 (4) 腰背痛、晨間僵硬 (5) 運動後改善。發炎性的下背痛的診斷於 2006 年 Rudwaleit 等人有提出新的分類標準，其共有四點 一、晨間僵硬大於 30 分鐘 二、運動可改善但休息無法減輕背痛 三、夜半之後因為背痛而清醒 四、交替性地臀部疼痛，其中至少須符合以上兩點 (敏感性 70.3%、特異性 81.2%)³⁰。若 16 歲以下兒童有下肢關節炎，包括膝、踝等關節腫脹，或肌腱附著點發炎，包括腳跟腱或腳底腫脹疼痛，則需懷疑有幼年型脊椎關節炎。早期認知病人的臨床症狀，並搭配實驗室及放射學檢查，以利早期正確的診斷十分重要 (圖一)。

實驗室檢查

實驗室檢查方面，病人的紅血球沉澱係數 (Erythrocyte sedimentation rate, ESR)，C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及 A 型免疫球蛋白常常會上升 (IgA)，病人也可能會有輕微的貧血。而血液中的抗細胞核抗體 (anti-nuclear antibody) 和類風濕因子 (rheumatoid factor) 則通常呈現陰性。然而這些發炎指數與疾病活動性並沒有呈現一個很好的相關性，並不是很好的監控病

如何早期認知僵直性脊椎炎

基本要件：慢性腰背痛 > 3 個月
發病年齡 < 40 歲



上述 A、B、C 有任何為陽性者，即需尋訪風濕科專科醫師

圖一：如何早期認知僵直性脊椎炎

人疾病的指標。最近研究顯示血清中的 matrix metalloproteinases-3 (MMP-3) 濃度與病人的疾病活動性出現正的相關性³¹。雖然 HLA-B27 基因並不是分類標準之一。

疾病的評估

有許多方法被用來評估僵直性脊椎炎的疾病活性和嚴重度，其中常用的包括 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 評估疾病的活動性 (disease activity)³²，Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) 評估疾病的功能狀態 (functional status)³³，Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G) 作為疾病的整體評估 (global assessment)³⁴，和 Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) 評估脊椎的活動性 (spinal motility)³⁵。用 BASDAI 活性量表，來評估病人過去一週以來疾病活動性，是經由問卷的六個題目，其分別是代表疲勞程度 (fatigue、問題一)，脊椎疼痛程度 (spinal pain、問題二)，週邊關節炎 (peripheral joint、問題三)，附著點病變 (enthesitis、問題四)，和晨間僵硬 (morning stiffness、問題五與六)。BASFI 功能量表則是詢問過去一週以來的十個日常生活功能性問題，來評估病人的功能狀態。BAS-G 整體量表則是詢問病人過去一週和六個月以來疾病對其造成的影響，來評估病人的整體健康狀況。最後的 BASDAI，BASFI and BAS-G 值範圍是從 0~10。BASMI 則是透過五項指標來測量中軸關節的活動性，其包括 cervical rotation，tragus to wall distance，lateral flexion，modified Schober's test，和 intermalleolar distance。以上的各項指標可以用來監控病人的疾病程度和治療反應。

治療

治療僵直性脊椎炎必須根據病人表現的症狀、嚴重程度以及病人的期待做適當的決定，並且從病人治療後的反應，包括病史、臨床表現及實驗數據等做適當地調整。治療包括非藥物治療 (nonpharmacologic) 和藥物治療 (pharmacologic) 兩方面。若內科治療效果不佳，則可以考慮外科

手術，其治療的適應症有二，分別是髖關節置換術，和脊椎駝背 (kyphosis) 的矯正術，以減緩疼痛和改善行動的不便。

非藥物治療

持續地運動對於僵直性脊椎炎病人是非常的重要，可以減輕僵硬感，維持脊椎活動範圍及增進生活品質。運動種類以能活動關節但不劇烈碰撞衝擊關節的運動為宜，如柔軟體操、游泳、地板運動、瑜珈等，運動須每天至少 30 分鐘每週至少 5 次，並且持之以恆³⁶。睡覺以前作柔軟及伸展脊椎的運動以預防脊椎的變形，不會活動脊椎關節的運動如慢跑以及劇烈碰撞的運動如拳擊、籃球等則應避免。同時維持正確的姿勢也很重要，應避免長時間維持一個姿勢不動如久坐，時間空檔可以多做伸展運動的運動，能夠減緩僵硬感，並且預防脊椎的變形。病人的睡姿宜平或稍微趴睡、床板宜硬、枕頭宜低、讓脊椎保持伸展的狀態。

藥物治療

藥物治療，包含非類固醇性消炎止痛藥、免疫調節劑、類固醇及最近新的生物製劑 (biologic agents)，例如抗腫瘤壞死因子等 (圖二)。

非類固醇性消炎止痛藥

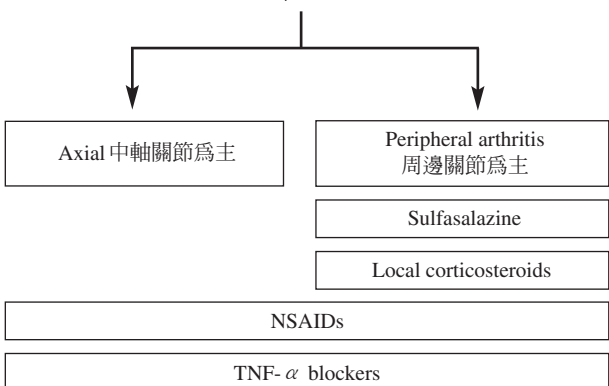
非類固醇性消炎止痛藥是僵直性脊椎炎治療重要的基石，可以減輕疼痛僵硬感，減緩發炎，

使病人能多活動，並增進生活品質。急性活動期建議使用最高的抗發炎劑量並且能夠持續性地服用，以有效地控制症狀。當緩解期時，劑量可由病人根據疼痛程度自行調整，避免產生副作用。建議可使用長效劑型並於晚間投予，其能夠減輕夜間疼痛及晨間僵硬的感覺。新一代的消炎止痛藥 (cyclooxygenase 2-specific inhibitor, celecoxib or etoricoxib) 對於治療病人的疼痛和功能與傳統的 nonselective COX (如 Volteren, indomethacin, naposin 等) 同樣都有顯著的改善，而且腸胃道副作用較輕³⁷⁻³⁹，但可能的心血管疾病副作用還是值得注意。使用非類固醇性消炎止痛藥，需根據個別病人作不同的選擇，特別是腸胃道和心血管疾病患者。Wanders A et al 最近發表一個為期 2 年的研究顯示，持續性的使用非類固醇性消炎止痛藥與需要時才使用相比，較能減緩 X 光變化的進程，有疾病調節的效果⁴⁰，但此結果仍待更多研究來加以確認。肌肉鬆弛劑合併消炎止痛藥使用，對某些病人有很好加成效果。

免疫調節劑

免疫調節劑用來治療僵直性脊椎炎病人的中軸關節症狀，效果常常不是那麼顯著。其中最常被使用的免疫調節劑是 sulfasalazine，一般而言，對有週邊關節炎的僵直性脊椎炎病人症狀可以改善⁴¹。最近一篇回顧性的報告顯示 sulfasalazine 可以降低 ESR 與減輕脊椎僵硬感 (spinal stiffness)，病人若是處於疾病早期同時合併較高的 ESR 或有週邊關節炎，服用 sulfasalazine 可能較有幫助⁴²。Sulfasalazine 的副作用通常較輕微，少數病人會有皮膚過敏、腸胃不適、肝功能障礙、男性可能會造成可回復性的精子數目減少等副作用。Methotrexate 用於治療僵直性脊椎炎效果並不如類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) 一樣好、但病況嚴重治療效果不佳的病人可考慮使用，一些研究顯示 methotrexate 對中軸關節炎的症狀幫助不大，但或許可以改善週邊關節炎⁴³⁻⁴⁵。使用 methotrexate 者，少數人會有肝功能障礙、白血球過低等副作用，須定期驗血追蹤。另外，使用 leflunomide 可以改善僵直性脊椎炎的週邊關節炎，但對中軸關節的症狀則並沒有太大的改善^{46,47}。

治療準則



圖二：僵直性脊椎炎之治療準則

類固醇

不易控制的附著點發炎或週邊關節炎，可以考慮使用局部類固醇注射。急性前葡萄膜炎可以由眼科醫師以類固醇眼滴劑治療。如果急性嚴重而傳統消炎止痛藥治療反應不佳的病人，可以考慮使用類固醇靜脈脈衝療法，以求迅速控制病情，但僵直性脊椎炎通常並不建議使用口服類固醇。

其他藥物

Pamidronate 是一種雙磷酸鹽，Maksymowych WP et al.的研究顯示 pamidronate 對予 NSAIDs 治療效果不好的僵直性脊椎炎病人的脊椎關節和週邊關節症狀有效⁴⁸⁻⁵⁰。其中一個以6個月為期的隨機、雙盲、控制組的研究顯示，其對僵直性脊椎炎病人的治療有劑量依存 (dose dependent) 效果。每月靜脈注射一次 60 mg 比 10 mg 對於疾病活動性 (BASDAI)、功能性 (BASFI)、整體評估 (BASG) 及脊柱活動度 (BASMI) 的改善有顯著的差異⁵⁰。但也有其他的研究並沒有顯現出類似的效果⁵¹。

Thalidomide，一些研究顯示對傳統治療效果不佳的病患，如 NSAIDs、sulfasalazine、methotrexate 和 corticosteroids，每天使用口服 thalidomide 200mg 有不錯的效果，但由於毒性較大較不適合廣泛的使用，如畸胎和週邊神經炎⁵²⁻⁵⁴。

上述二種藥物，因近年來生物製劑之臨床應用，已逐漸失去其治療僵直性脊椎炎之角色。

生物製劑

過去這幾年脊椎關節炎治療上的重要進展就是抗腫瘤壞死因子製劑的相繼問世，目前可用的有3種，包括 etanercept、infliximab 及 adalimumab，這些藥物通常也被用來治療病情較嚴重的類風濕性關節炎。腫瘤壞死因子是一種正常發炎反應時很重要的細胞激素 (cytokine)，中和此一促進發炎的細胞激素 (pro-inflammation)，可以有效地減低免疫反應。大規模的隨機、雙盲、控制組的研究顯示，抗腫瘤壞死因子製劑對於傳統治療效果不佳的僵直性脊椎炎病人仍然有顯著

的效果，病人疾病的活動性 (disease activity) 可以快速地改善，包括背部疼痛、僵硬、週邊關節炎、附著點病變、香腸指及乾癬等，臨床症狀常可以很快地在給藥2週後就開始有所改善。此外病人生活功能 (functional ability) 也可以明顯的改善，同時脊椎關節的發炎程度也能迅速地降低，此可由核磁共振的影像檢查得知^{7-9,55-65}。長期使用抗腫瘤壞死因子製劑也可以減緩放射學上疾病的進展^{61,62,65}。重要的是，持續的使用抗腫瘤壞死因子製劑，可以將臨床的療效維持在一個穩定的狀態長達2~3年之久⁶⁶⁻⁶⁸。然而停藥之後幾乎所有的病人疾病都會再復發，平均的復發時間 etanercept 是6週，而 infliximab 是17.5週^{58,69}。不過大部分的病人再重新用藥之後，病情仍然能夠很快地得到明顯的控制。

除了關節的症狀改善外，病人接受腫瘤壞死因子阻斷劑的治療之後，急性虹彩炎發作的頻率也有明顯的下降，其中 infliximab 和 adalimumab 的效果較 etanercept 為佳^{70,71}。使用 infliximab 對於治療發炎性腸道疾病有效果，例如 Crohn's disease⁷² 和 ulcerative colitis⁷³，但相反的使用 etanercept 則效果不佳⁷⁴。除此之外有研究指出使用抗腫瘤壞死因子製劑也可以增加脊椎和髖關節的骨質密度，對骨質疏鬆症有額外的幫助^{75,76}。

Etanercept 是一種可溶解性的抗腫瘤壞死因子接受體 (soluble TNF α receptor)，是人類腫瘤壞死因子 p75 接受體結合至人類免疫球蛋白 IgG1 的 Fc 部位的融合蛋白質。其作用機轉為結合細胞外的腫瘤壞死因子，減少其結合到細胞表面的腫瘤壞死因子接受體，因而抑制腫瘤壞死因子的活性，得到抗發炎的效果。除此之外 etanercept 也會中和 lymphotoxine α 的活性。此藥建議使用劑量為 25 mg 每週二次或 50 mg 每週一次以皮下注射的方式給予。常見的副作用包括注射部位局部反應、上呼吸道感染、頭痛、腹瀉、腹痛、皮疹而較少見的副作用包括過敏反應、嚴重感染(包括結核等)、敗血症和體內產生抗核抗體等^{8,59,68}。

Infliximab 是一種抗腫瘤壞死因子抗體，為人鼠合一的嵌合單株抗體 (monoclonal chimeric antibody)，將老鼠的抗人體腫瘤壞死因子抗體的抗體結合部位和人類的免疫球蛋白 IG 的一部份

所合成，其作用機轉為是中和細胞外或附著在細胞表面的腫瘤壞死因子，減少腫瘤壞死因子所引起的免疫反應。此藥建議使用劑量可每公斤 5mg 每 6~8 週一次，以靜脈注射的方式給予。副作用包括上呼吸道感染、結核病、腹瀉、鼻炎、肝功能異常、抗核抗體陽性、唇疱疹、頭痛和頭暈等情形^{57,66,67}。

Adalimumab 也是一種抗腫瘤壞死因子抗體，是一種全人類重組的單株抗體 (fully humanized monoclonal)，對腫瘤壞死因子有專一的結合性，能夠中和細胞外或是附著在細胞表面的腫瘤壞死因子，因而阻斷其與細胞表面腫瘤壞死因子接受器的交互作用，而降低腫瘤壞死因子的生物活性。此藥建議使用劑量為 40 mg 每兩週一次，以皮下注射方式給予。最常見的副作用就是上呼吸道感染、注射部位局部反應和鼻咽炎^{9,63}。

僵直性脊椎炎的病人何時考慮使用腫瘤壞死因子，國際僵直性脊椎炎評鑑工作組 [International Assessments of Ankylosing Spondylitis (ASAS) Working Group] 於 2003 年提出建議，並於 2006 年第一次修正^{77,78}：一、確定診斷：符合 1984 年 modified New York criteria 二、疾病活動性強：BASDAI ≥ 4 ，時間超過一個月 三、傳統治療失敗：包括 1. 對於至少 2 種非類固醇性消炎止痛藥反應不佳，時間超過三個月，且使用建議的最大抗發炎劑量，除非病人耐受性不佳，發生毒性反應或有禁忌症 2. 有週邊關節炎的病人必須對使同時用非類固醇性消炎止痛藥和 sulfasalazine 治療，但仍效果不佳 3. 有附著點病變的病人，則至少需接受 2 次局部類固醇注射，但仍反應不佳 四、沒有禁忌症：病人有以下情形不直接接受抗腫瘤壞死因子治療，如 1. 女性懷孕或哺乳 2. 進行中的感染症 3. 屬於感染的高危險族群，如慢性腿部潰瘍、先前有結核菌感染、過去 12 個月內有細菌性關節炎、持續或反覆的肺部感染或有置放導尿管 4. 紅斑性狼瘡 (lupus) 或多發性硬化症 (multiple sclerosis) 5. 惡性腫瘤 (malignant) 或癌前狀態 (pre-malignant state)，其中除了基底細胞癌 (Basal cell carcinoma) 或診斷與治療超過 10 年以上的癌症 (其治癒的可能性非常高)。若治療後僵直性脊椎炎，疾病活動性減低 50% 或改善 20

分以上 (0~100 分)，則表示病人對腫瘤壞死因子的治療有反應。

Anakinra 是一種重組的 interleukin-1 受體拮抗劑 (recombinant human IL1 receptor antagonist)。如同腫瘤壞死因子一樣，IL-1 是一種重要的促進發炎的細胞激素，拮抗 IL-1 可以減緩發炎反應。使用 anakinra 可以改善脊椎關節的症狀和減少核磁共振影像下的發炎程度^{79,80}。最常見的副作用是注射部位局部反應。

外科手術

脊椎嚴重變形、駝背的病人，可以考慮手術改善關節功能及矯正姿勢。若髖關節破壞者或沾粘導致行動困難者，亦可以做髖關節置換術，以恢復關節功能並且能夠減緩頑固的疼痛。

結論

僵直性脊椎炎是一個常見的慢性風濕性疾病，好發於年輕男性，會造成病人脊椎、週邊關節及肌腱韌帶附著點疼痛、發炎，導致關節的沾黏與變形，影響病人的生活功能與品質，對社會也是一大經濟損失。近年來各種新的藥物治療陸續上市，特別是生物製劑的發明，能夠直接中和促發炎的細胞激素，臨床上可以明顯、迅速及持續地改善病人的症狀，也能減緩骨骼關節的損害，藥物也有相當的安全性，是風濕免疫病領域重要的進展，此時仍有更多的研究持續進行中，對病人健康而言是一大的福音。

參考文獻

1. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1483-91.
2. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288: 704-6.
3. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2969-75.
4. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002; 136: 896-907.
5. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-12.

6. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-10.
7. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
8. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
9. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-46.
10. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-90.
11. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883-7.
12. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005; 32: 1290-8.
13. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 766-71.
14. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 909-12.
15. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 585-92.
16. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 241-9.
17. Jarvinen P. Occurrence of ankylosing spondylitis in a nationwide series of twins. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 381-3.
18. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973; 1: 904-7.
19. Yu D, Kuipers JG. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 21-36.
20. Chou CT, Chen JM, Hsu CM, Chen SJ. HLA-B27 and its subtypes in 4 Taiwanese Aborigine tribes: a comparison to Han Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 321-5.
21. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the fourth international workshop on reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 720-34.
22. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990; 63: 1099-112.
23. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; 180: 2359-64.
24. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 601-9.
25. Wei JC, Tsai WC, Lin HS, Tsai CY, Chou CT. HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 839-42.
26. Vargas-Alarcon G, Londono JD, Hernandez-Pacheco G, et al. Effect of HLA-B and HLA-DR genes on susceptibility to and severity of spondyloarthropathies in Mexican patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 714-7.
27. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis: a statistical evaluation. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 354-63.
28. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.
29. Braun J, Bollow M, Eggens U, Konig H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1039-45.
30. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 569-78.
31. Chen CH, Lin KC, Yu DT, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 414-20.
32. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
33. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-5.
34. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, et al. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996; 35: 66-71.
35. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-8.
36. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2969-75.
37. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-5.

38. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1805-12.
39. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1205-15.
40. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756-65.
41. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-12.
42. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006; 33: 722-31.
43. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 1568-74.
44. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 419-21.
45. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD004524.
46. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 124-6.
47. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1761-4.
48. Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998; 25: 714-7.
49. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; 28: 144-55.
50. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 766-73.
51. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper J, Braun J. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1018-20.
52. Huang F, Gu J, Zhao W, et al. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 249-54.
53. Wei JC, Chan TW, Lin HS, Huang F, Chou CT. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol* 2003; 30: 2627-31.
54. Huang F, Wei JC, Breban M. Thalidomide in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(6 Suppl 28): S158-61.
55. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
56. Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-52.
57. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.
58. Brandt J, Khariourov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-75.
59. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-6.
60. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-600.
61. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 856-63.
62. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1462-6.
63. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279-89.
64. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-7.
65. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 678-81.
66. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 229-34.
67. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 670-6.

68. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1557-62.
69. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R439-44.
70. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2447-51.
71. 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; 65: 1631-4.
72. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
73. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
74. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-94.
75. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1568-75.
76. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, et al. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1020-1.
77. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-24.
78. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316-20.
79. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 296-8.
80. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004: 1041-5.

Ankylosing Spondylitis — Early Diagnosis, Early Treatment

Chun-Hsiung Chen^{1,3}, Hsien-Tzung Liao^{2,3}, Toong-Hua Liang², and Chung-Tei Chou⁴

¹*Buddhist Tzu Chi General Hospital, Taipei Branch;*

²*Division of Allergy, Immunology and Rheumatology,*

Taipei Medical University-Municipal Wan Fang Hospital;

³*Institute of Clinical Medicine, National Yang-Ming University;*

⁴*Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Taipei Veterans General Hospital*

Ankylosing spondylitis is a common chronic inflammatory rheumatic disease, characterized by axial joint inflammation, peripheral arthritis, and enthesopathy. It primarily affect young male, and has strong linkage with HLA-B27. Persistent inflammation could lead to the bony growth or syndesmophyte, ankylosing of the adjacent vertebral body, and loss of functional ability. Exercise and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the standard therapy for the patients with ankylosing spondylitis. Sulfasalazine is helpful in the patients with peripheral arthritis. Local steroids injections are also widely used in refractory enthesopathy and peripheral arthritis. The most important progress in the treatment of ankylosing spondylitis is the newly development of anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) drugs. Patient's can achieve rapid, significant and sustained improvement with these biological agents. (*J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 481-490)