

# Behcet 病---絲綢之路病

台中榮民總醫院過敏免疫風濕科 陽明大學內科 藍忠亮

1937 年土耳其皮膚科醫師 Behcet 報告一群以口腔潰瘍、生殖器潰瘍和眼色素膜炎為特徵的慢性、復發性症候群，後人稱之為白塞病(Behcet's disease)，又稱白塞症候群(Behcet's syndrome)或眼、口、生殖器症候群(ocular-oral-genital syndrome)。爾後學者開始重視此病，發現其臨床表現廣泛複雜，除上述三種症狀外，還有關節炎、中樞神經及血管病變，腸道散發性潰瘍等，而現已知白塞病可侵犯任何器官，為一全身性疾病。白塞病多見於東亞、中東以及地中海盆地，沿古絲綢之路分佈，故又稱為"絲綢之路病"。

## 流行病學

大多數病例集中在地中海、中東以及東亞，以土耳其患者最多，估計其患病率為 80-370/10 萬，日本、韓國、中國大陸、伊朗、沙地阿拉伯約 13.5-20/10 萬，而英、美等西方國家為 0.12-0.33/10。白塞病的患病率在同一國家中也存在地區差異，北高於南。

男女發病比例報告不一，日、韓、中國大陸報告女多於男，但中東地區確是男多於女。此病發病年齡大部份在 30 歲或 40 歲，偶見兒童或新生兒發病。高發地區眼部病變發生率高且重，而大陸北方患者出現眼部表現者也較南方多。

## 病因

白塞病的病因尚未清楚，目前認為是一異質性疾病，可能綜合多種病因致病。

### 一、遺傳素質

HLA-B51 為本病的好發基因。沙地阿拉伯患者的 HLA-B51 檢出率為 72%，而正常人只為 26%；日本之白塞病患者中 HLA-B51 57% 為陽性，而其正常人頻率為 12%；大陸之研究發現 53.3% 屬 HLA-B51 型，而正常人頻率為 10.9%；但在歐美等少發地區，本病是否與 HLA 相關尚無定論。綜合各家報告，白塞病之 HLA B51 陽性率在亞洲人約 81%，而西方人約 13%，重症白塞病病患者有 HLA B51 者較高，如後葡萄膜炎及中樞神經病患。進一步研究也發現 HLA-B51 基因可促發嗜中性白血球功能亢進，和使嗜中性白血球產生過氧化物的功能增強。

### 二、微生物感染

有些學者認為本病可能與病毒感染有關，尤其是 EB 病毒和單純疱疹病毒，但是沒有確切的證據。也有學者認為與細菌之 heat shock protein 致敏有關。

### 三、環境因素

日本、土耳其是白塞病高發地區，但僑居美國日本後裔或僑居德國之土耳其後裔，患病者並不多見，而在高發地區居住或旅行者，患病危險性也增加，日本之研究發現 1950 年以後，本病患者顯著增多，認為環境污染是原因之一。

## 發病機制

白塞病的發病機制尚未完全清楚，已發現有體液免疫異常、補體異常、T 淋巴細胞功能異常、嗜中性粒細胞功能亢進，因此病有不少免疫異常現象，多數學者認為本病為一免疫性疾病。

## 病理

白塞病的病理基礎特徵為血管炎、全身血管均可發生，但以小血管和靜脈為主。本病早期類似白細胞破碎性血管炎，或呈嗜中性粒細胞性血管炎反應，晚期則呈現淋巴細胞性血管周圍炎之變化。

## 臨床表現

### 一、口腔阿弗他潰瘍

幾乎所有患者都會出現復發性口腔阿弗他潰瘍，此乃本病必備症狀，且多數患者以此為初發表現。病變常位於頰部黏膜、唇、舌、咽和扁桃腺，也可擴散至整個胃腸道。口腔潰瘍可單發或多發。若疼痛劇烈，常致進食困難。潰瘍於 1-2 周內常自行癒合。除較深的舌部潰瘍外，很少殘留疤痕。

### 二、生殖器潰瘍

多發性生殖器潰瘍，大多在口腔病變後發作。最終變成和口腔病變類似變化的潰瘍，程度比後者更深。女性患者潰瘍主要位於外陰和陰道，男性則在陰囊和陰莖。潰瘍也可能在肛週或子宮頸處發作。外陰潰瘍疼痛較劇，陰道和子宮頸潰瘍常無症狀，不易察覺。生殖器潰瘍可能殘留疤痕，但復發頻率低

於口腔潰瘍。少數患者潰瘍持續存在，經久不癒。

### 三、眼部病變

眼病變包括前色素膜炎、後色素膜炎、視網膜血管炎和視神經病變。主要臨床表現為視物模糊、視力減退、畏光流淚、眼球充血、眼球痛、異物感以及飛蚊症等，常為無明顯誘因之反復發作，導致視力下降或失明，甚至失明後還可發作，男性較女性常見，且病變較重。

### 一、皮膚病變

發病率高，至少一半以上。表現多樣，以結節紅斑樣病變及毛囊炎樣皮疹最為常見。作針刺反應(parthergy reaction)時此病的陽性率較高。皮膚病變幾乎總是和口腔黏膜病變同時發作，故又稱之為皮膚黏膜症候群。但皮膚病變與眼病變卻常不平行。

皮膚一般性損傷在常人無礙，但對白塞病人皮膚容易造成水泡、腫脹、無菌性膿疱、結節性紅斑樣病變或毛囊炎樣皮疹。針刺反應是指皮內針刺或注射生理鹽水後觀察，凡針刺 48 小時後，局部針眼處有毛囊炎樣小紅點或膿疱者為陽性；48 小時局部無異常者為陰性。針刺反應在大陸中國人陽性率為 62.2%，對照組有 4%，日本和土耳其人之陽性率也高達 75%，但歐美之報告僅有 10% 左右。

### 二、關節炎

關節炎發病率約為 1/3 至 2/3。急性或慢性發作，大小關節均可波及，膝關節

最常見，其次是踝關節、腕關節和肘關節，可單側、雙側或多發。關節炎常反復發作，但紅腫少見，也極少變形。

### 三、神經系統病變

神經白塞病(neuro-Behcet's disease)發病率約 1/3，是白塞病嚴重併發症之一，也是患者死亡主要原因。男性好發，病變較重；從發病到神經系統病發平均間隔 1-3 年；與眼症狀不平行，當眼症狀嚴重時，很少有神經系統病變，反之出現神經白塞病時，眼病變可能好轉；中樞神經病變較周圍神經多見，神經系統受損部位可為局灶，也可呈彌漫性，出現多種複雜的神經和精神症狀；治療效果差。

### 四、血管病變

當白塞病侵犯大動脈和大靜脈時稱為血管白塞病(vasculo-Behcet's disease, angio-Behcet's disease)，發病率 10-37%，包括靜脈阻塞、動脈阻塞和動脈瘤。靜脈遠比動脈易發病，主要是靜脈血栓。若侵及動脈，形成動脈瘤的機會比動脈阻塞多，主要見於主動脈，尤其是腹主動脈和胸主動脈，其次是肺動脈。血管白塞病也是致死的重要原因。

### 五、消化道病變

消化道的任何部位均可出現病變，且不少見，迴盲部多見，且以潰瘍最常見。潰瘍可淺可深，潰瘍過深時可併發胃腸穿孔。

### 六、其他表現

白塞病侵及心臟時，患者可有心悸、心絞痛、慢性心功能不全以及心臟雜音，但肺部表現不太常見，主要為咯血，若為肺動脈瘤形成支氣管瘻所引起，可能大量咯血致死。副睪炎是白塞病特異性較高的症狀之一，日本發病率較高，症狀類似於結核性副睪炎。部份患者發作時伴有高熱、疲倦、食欲不振、易出汗等全身症狀，也可有全身淋巴結腫大，長期微燒者亦不少見。

## 實驗室檢查

急性期週邊血白血球輕度增多，血沈增加，C 反應蛋白陽性。反復發作者常有輕度貧血。部分患者有輕度蛋白尿，或鏡檢下血尿，大便潛血陽性表示可能有消化道出血。

血液可呈高凝狀態，血小板數增加，第 VIII 因子升高，以及纖維蛋白裂解產物增多，可能出現冷球蛋白血症。抗核抗體、類風濕因子以及 ENA 抗體為陰性。

胸部、胃腸道、骨關節或心臟 X 片檢查可協助判斷這些部份是有病變，CT 與核磁共振對判斷中樞神經系統病變意義較大，而且能及時發現輕症及無症狀神經白塞病，且能追蹤神經白塞病的治療效果。大血管造影或數字減影血管造影是診斷血管白塞病的主要方法。

## 診斷標準

目前較常用之診斷標準為國際白塞委員會分類診斷標準(國際標準)如表一所示。

表一、白塞病國際分類標準

- 
1. 反覆口腔潰瘍：由醫師觀察到或患者訴說有阿弗他潰瘍，1 年內反覆發作 3 次
  2. 反覆生殖器潰瘍：由醫師觀察到或患者訴說生殖器有阿弗他潰瘍或疤痕，尤其是男性
  3. 眼病變：前和(或)後色素膜炎，裂隙燈檢查時玻璃體內可見有細胞，視網膜血管炎
  4. 皮膚病變：結節紅斑樣病變、假性毛囊炎、膿性丘疹、瘡瘡樣皮疹。(未服用類固醇而出現者)
  5. 針刺試驗陽性：以無菌 20 號或更小針頭，斜行入刺皮內，經 24-48 小時後由醫師看結果判定。

診斷：

凡有反覆口腔潰瘍並伴有其餘 4 項中 2 項以上者，可診為本病。其他與本病密切相關並有利於本病診斷的症狀有：關節痛(關節炎)、皮下栓塞性靜脈炎、深部靜脈栓塞、動脈栓塞和(或)動脈瘤、中樞神經病變、消化道潰瘍、副睪炎和家族史。

---

## 鑑別診斷

單純疱疹病毒感染、僵直性脊椎炎、萊特症候群、結節病(sarcoidosis)、炎病性腸症(inflammatory bowel disease) 等疾病常須列入鑑別診斷對象。

## 治療

白塞病目前尚無有效根治方法，其治療常需要內科、眼科和皮膚科醫師配合，白塞病之治療原則為：皮膚黏膜症狀，局部用藥為主，輔以對症處理；眼病變除眼部局部用藥處理外，多需結合全身用藥，如類固醇和免疫抑制劑；中樞神經和大血管等重要臟器病變時，以聯合用藥為主。

## 一、一般治療

急性活動期，尤其是有重要內臟器官病變時，應卧床休息，間歇期應預防復發。小劑量阿司匹靈(80mg/日)能預防血栓形成。平常並應保持口腔、皮膚和眼部清潔，注意預防感染。

## 二、局部治療

口腔若有早期潰瘍症兆，類固醇藥膏每日 3-4 次，可能防止潰瘍形成。若潰瘍形成，以上處理也可緩解疼痛。對毛囊炎樣皮疹局部塗以抗生素，生殖器潰瘍處先用高錳酸鉀溶液清潔，再塗以抗生素軟膏。眼色素膜炎急性發作時，用各種散瞳劑點眼，以預防後色素膜炎症候黏連。

## 三、藥物治療

### 1. 類固醇

目前類固醇藥物主要用於重症患者，常與免疫抑制劑或秋水仙等聯合用藥，療程宜短。對嚴重眼色素膜炎，神經白塞病急性發作時，大動脈炎時應使用 Prednisolone，但大靜脈病變，若用 Prednisolone 反可促成血栓，因此不應使用。嚴重的皮膚病變和關節疼痛，短期內口服類固醇時，症狀常緩解迅速，須及時減量、停藥。

### 2. 免疫抑制劑

此類藥物毒性副作用較大，用藥前先要權衡利弊，用藥期間更應嚴密觀察。

(1) 苯丁酸氮芥(chlorambucil)：對眼色素膜炎療效頗佳，且能預防神經白



塞病發病，用藥過程中口腔潰瘍和其他症狀減弱甚或消失。

(2) 環孢菌素 A (cyclosporine A):若苯丁酸氮芥(chlorambucil)對眼色素膜

炎無效或患者無法耐受時，可試用環孢菌素 A。口腔阿弗他潰瘍及皮

膚症狀也是其適應症。

(3) 環磷酰胺(cyclophosphamide)：cyclophosphamide 脈衝治療法，治療後

色素膜炎和視網膜血管炎最為有效，對前色素膜炎和視神經炎也有

效，但較遜於環孢菌素 A。

(4) FK506：日本學者報告對環孢菌素 A 無反應者，單用 FK506 治療難

治性眼色素膜炎有一定療效。

### 3. 免疫調節劑

levamisole、轉移因子、D-penicillamine 等，對眼色素膜炎以及皮膚黏膜病

變可能有效，但較無定論，干擾素對皮膚黏膜病變有效，但對眼及其他系

統病變的療效還並未確定。

### 4. 白血球細胞功能抑制劑：

秋水仙(colchicine)有抗嗜中性粒細胞之趨化作用，也有一些免疫調節作

用，對色素膜炎可能有效，還能防止口腔潰瘍，也可試用於關節炎和靜脈

炎。

### 5. 非醇類抗炎藥物(NSAID)

對皮膚及生殖器潰瘍之疼痛有效，對白塞病關節炎之治療也有效。

#### 四、手術治療

腸白塞病併發腸穿孔，內科治療不能控制的消化道出血，以及腸瘻為外科治療適應症。嚴重眼病變致視力喪失者，若眼部再發炎疼痛嚴重，可手術摘除眼球。動脈阻塞之搭橋手術在血管吻合部易形成動脈瘤，其原因可能類似皮膚針刺反應，即”血管高敏性”，一般不建議施行。

#### 預後

白塞病之預後，與病變位，發作嚴重程度以及復發頻率直接相關。嚴重眼病變常導致失明，中樞神經系統和大血管病變，致殘率和死亡率也明顯升高。

#### 參考文獻：

1. Sakane T, Takeno M, Inaba G. Current Concepts : Behcet' s Disease. NEJM 1999;17:1284-91.
2. Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamani PG. Behcet' s disease. Semin Arthritis Rheum 1998;27:197-217.
3. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet' s disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J 1997;38:411-22.
4. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behcet' s disease in Japan. In : Wechsler

- B, Godeau P, eds. Behcet' s disease. Amsterdam : Excerpta Medica, 1993:145-51.
5. Nussenblatt RB. Uveitis in Behcet' s disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:67-79.
  6. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Pathogenic gene responsible for the predisposition to Behcet' s disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:33-48.
  7. Inaba G. Clinical features of neuro-Behcet' s syndrome . In:Lehner T, Barnes CG, eds. *Recent advances in Behcet' s disease*. London: Royal Society of Medicine Services, 1986:235-46.
  8. Serdaroglu P. Behcet' s disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245:197-205.
  9. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:586-9.
  10. Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Ziehut M. Therapy of Behcet' s disease. *Ger J Ophthalmol* 1996;5:92-7.