

發炎性腰背痛的臨床及標靶治療 的最新發展

周昌德

台北榮民總醫院 內科部過敏免疫風濕科

摘要

脊椎關節炎(英文簡稱SpA)為一常見侵犯脊椎為主之發炎性疾病。此家族疾病包括僵直性脊椎炎(AS)、乾癬關節炎(PSA)、發炎性腸道疾病(IBD)、幼年型脊椎關節炎(Juvenile SpA)與無法區分之脊椎關節炎(USpA)。臨床上常出現之症狀為發炎性下背痛,不對稱下肢關節炎,肌腱附著點發炎、趾骨炎、虹彩炎等。發炎性下背痛為脊椎病變(Axial SpA)最初期症狀,此時使用核磁共振(MRI)可在薦腸骨及脊椎骨表現出骨髓內水腫(Bone marrow edema)。Axial SpA目前之診斷需藉助2009年Rudwaleit等人提出之診斷要件,其中包括X光或MRI及HLA-B27加上臨床症狀。其實早期診斷之主要目的為Axial SpA尚未出現X光之發炎破壞前,及早介入或積極治療,可將發炎降到最低。除了復健運動、藥物治療的第一線仍以非類固醇抗發炎藥物(NSAIDS)為主。如治療無效時,需使用抗腫瘤壞死因子抑制劑(anti-TNF α)。在台灣目前有三種可使用,最早使用為etanercept(Enbrel恩博),其次為adalimumab(Humira復邁)及剛上市的golimumab(Simponi欣普尼)。Enbrel為receptor binding結合游離之TNF α ,而Humira及Simponi為單株抗體可結合游離及細胞表面之TNF α 。當anti-TNF α 治療無效時,目前尚在研究包括anti-IL6R、anti-IL17或anti-CD20(如莫須瘤,rituximab)及anti-P40(Ustekinumab)等。未來須更進一步研發是否可抑制脊椎粘連之藥物,因為anti-TNF α 可有效控制發炎,但尚無證據顯示可有效抑制骨贅形成。

關鍵詞： 脊椎關節炎(Spondyloarthritis)
脊椎病變(Axial spondyloarthropathy)
發炎性下背痛(Inflammatory back pain)
脊椎病變之診斷(New classification criteria)
治療(Treatment)

引言(Introduction)

脊椎關節炎(Spondyloarthritis, 簡稱SpA)為一侵犯脊椎(axial)之疾病,除了脊椎病變外,

此病尚可侵犯周邊關節及肌腱附著點(enthesis)。此脊椎關節炎病變為一群大家族疾病,包括常見的僵直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis, 簡稱AS),乾癬關節炎(Psoriatic arthritis, 簡稱PsA),

發炎性腸道病變(Inflammatory bowel disease)，幼年型脊椎關節炎(Juvenile spondyloarthritis)及無法區分之脊椎關節炎(Undifferentiated spondyloarthritis，簡稱USpA)等¹。此類疾病之原發病變部位為肌腱附著點，因早期病變有中性白血球或CD163單核球浸潤，目前認為SpA與原發性免疫反應(Innate immunity)有關。而在脊椎病變過程中，可分為四個階段，第一階段代表正常，第二階段為發炎期，此時，腫瘤壞死因子(TNF α)為主要角色，第三階段為骨頭磨損期，此時，Cathepsin K或matrix metalloproteinase (MMP3)可能導致骨關節磨損，而第四階段為骨再塑造期(bone remodeling)，此時骨生成蛋白(BMP)或Wnt蛋白佔有重要角色²。通常發炎期，如X光未顯影，而在核磁共振(MRI)可表現出發炎，此通常為可反轉期，亦即如積極治療，此發炎可有效控制^{3,4}。而當X光出現骨關節破壞或新生骨形成，此為不可逆期，亦即積極治療亦無法使X光之變化完全恢復正常。

臨床表現 (Clinical features)

脊椎關節炎常表現下列症狀：

一、發炎性下背痛 (Inflammatory back pain)

此為AS或PSA侵犯脊椎最常表現之症狀。典型之症狀為病患休息時，常會在夜間疼痛，尤其是轉身時。清晨起床，有明顯晨僵(常超過30分鐘)，當運動後，此腰背痛可緩解⁵。2006年德國Dr. Rudwaleit提出4要件：1.晨間僵硬，超過30分鐘；2.運動可改善症狀，休息反而加重；3.病人清晨常因疼痛而影響睡眠；4.反覆性臀部疼痛。當病患有兩點以上之症狀，即可懷疑病患發有發炎性下背痛⁶。為了進一步深入瞭解發炎性腰背痛，Dr. Rudwaleit以及包括本人在內之全球共23個臨床中心進行特殊之間卷調查，而於2009年發表「Axial SpA」之最新診斷區分要件(classification criteria)⁷。此要件之前提為病患發病需小於45歲以下，且已有超過三個月之下背痛，加上要件二主題中必須有一主題成立，第一主題為病患需有X光之薦腸骨關節炎或無X光薦腸骨關節炎，但核磁共振出現

骨髓內水腫(bone marrow edema)，此一大項如存在，再加上脊椎關節炎臨床表現其中一點為陽性，即需考慮此病患有中央脊椎病變(axial SpA)。而脊椎關節炎之表現包括：(a)發炎性下背痛；(b)周邊關節炎；(c)肌腱附著點炎；(d)虹彩炎；(e)指骨炎；(f)乾癬；(g)克隆氏疾病；(h)對消炎鎮痛劑有較佳之效果；(i)家族史；(j)HLA-B27陽性；(k)CRP偏高。第二主題為HLA-B27陽性，但無影像時，則需上述(a)到(k)中之兩點以上SpA之特徵。

二、不對稱周邊關節炎^{1,8}

在AS病患，30%~50%可發生下肢不對稱關節炎，此周邊關節炎通常發生在AS疾病早期，尤其是16歲以前發病者。一般而言，AS之周邊關節炎早期雖嚴重，但未來造成關節磨損、破壞者較少。然PSA關節炎，尤其是多發、對稱性關節炎，常有關節磨損、破壞及新骨形成，有時較類風濕關節炎更嚴重。

三、肌腱附著點炎(Enthesitis)⁹⁻¹¹

全身有多處肌腱附著點(enthesis)，但在AS或PSA好發之肌腱附著點發炎為跟腱炎、足底筋膜炎、大轉子炎、坐骨結節炎等處，因肌腱為帶動骨關節活動，當肌腱貼附於骨之點發炎，常會引起嚴重之疼痛，活動困難或無力。一般而言，類風濕關節炎很少引起此肌腱附著點發炎。

四、趾骨或指骨炎(Dactylitis)^{8,11}

此脊椎關節炎除了侵犯肌腱附著點及滑膜之外，亦容易造成整個手指或腳趾軟組織發炎，其中包括肌腱、韌帶等。因整個手或腳趾腫脹、疼痛，形狀似香腸，故亦俗稱香腸腳(sausage toe)或香腸指(sausage finger)。臨床上，見此表現，會先考慮SpA，且此香腸腳或香腸趾出現，疾病通常較嚴重。

五、虹彩炎(Uveitis)¹²

通常AS病患在歐美白種人出現之機率近30%，而黃種人按照新加坡人及本人之統計，約為20%。此虹彩炎，通常侵犯眼球前房，好發於單側，故任何病患有急性前房虹彩炎，尤其年輕男性，須先考慮AS。北榮眼科張由美醫師及本人近年發表之文章在504例急性前房虹彩炎

病患，最後確認 SpA 約 75%，而虹彩炎通常好發於冬季，且一半以上病患發作次數可達五次以上。此虹彩炎多半可自癒（約 4-8 週）。然有興趣的是，如 AS 病患長期使用抗腫瘤壞死因子抑制劑（如復邁、恩博）較少發生虹彩炎。

影像學表現^{3,7,13}

一、脊椎關節炎早期之表現

病人早期有發炎性下背痛，但 X 光仍無明顯之薦腸骨關節炎，此時 MRI 為早期認知發炎之重要工具。國外報導，MRI 對 SpA 薦腸骨關節炎，其專一度 (Specificity) 可高達 95% 以上。而先前提及有關 Axial SpA 之診斷 criteria，MRI 亦為重要之檢查方法。要瞭解薦-腸骨關節、脊椎等發炎時，需先瞭解骨髓內水腫 (bone marrow edema, BMD) 是否存在。而 MRI 能看到 BMD 為 T2，STIR phase 或打顯影劑。在 AS 病患早期發炎最常見之部位為脊椎後面。此發炎可用骨炎 (Osteitis) 描述。如在脊椎前方轉角處發炎，則稱之為「Romanus sign」。

二、有關脊椎發炎與脊椎新生骨之相關性^{3,14,15}

AS 病患部份會有骨贅產生（或跟骨骨刺）。目前有二派學說；一派理論為 AS 病患易造成骨炎 (osteitis)，尤其發生在脊椎前方轉角處 (vertebrate corner)。德國之學者發現，當有骨炎發生時，在骨炎之頂端可出現骨贅。然另一派學者提出不同之見解，因為許多骨炎已消失後，或未有任何骨炎之處，可發生骨贅。故目前骨炎與骨贅之相關性，仍未有定論。另外加拿大 Maksimowich 等人提出一種假說，即在發炎之脊椎，當發炎消失時（生物製劑可有效抑制骨炎），會有脂肪浸潤 (fat infiltration)，而此脂肪沈積，易發生骨贅，目前此方面之理論，尚未確定。

脊椎關節炎治療

當病患確定為 Axial SpA 時，醫師應告知病患此類疼痛可能需長期治療，此治療分為二層面：第一為非藥物性治療 (non-pharmacologic treatment)，此包括物理治療，因部份病患脊椎

易粘連，且腰背為前傾變形，故伸展運動相當重要，最具代表性的運動為游泳。第二類治療為藥物治療：

一、非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)

目前 NSAIDs 仍為治療發炎性脊椎病變最主要之治療，約 70% ~ 80% 病患使用 NSAIDs 會得到緩解¹⁶。NSAIDs 有傳統 COX1 抑制劑，如常用之 Diclofenac (volteron)、Naproxan (Naprosin) 等，但 COX1 抑制劑使用較常見之副作用為胃不適、潰瘍、出血等，故已有嚴重胃病之患者盡量避免使用。另一類之 NSAIDs 為 COX2 抑制劑，較不傷腸胃，目前台灣有二種：一為傳統之希樂葆 (celebrex)，二為萬克適 (Arcoxia)，當病患有胃潰瘍病史，或病情較不嚴重者，則優先考慮 COX2 抑制劑。COX2 抑制劑對腸胃影響小，但對腎功能不佳或有心血管疾病者，長期使用仍需十分小心或必要時需減量或完全停用藥。

二、抗腫瘤壞死因子抑制劑

(anti-TNF α drugs)^{3,4,17}

當 NSAIDs 無效時，則需使用抗腫瘤壞死因子抑制劑 (anti-TNF α)，目前台灣已有三種使用，其中 Enbrel 使用時間最長，此藥需每週 2 次皮下注射，劑量為 25mg。而另一藥物為 Humira (復邁)，此藥每 2 星期注射一次，每次 40mg。另有一新藥，剛進入台灣，為 Simponi (Golimumab，欣普尼)，此更為方便，每月僅注射一次。上述 anti-TNF α 三種藥物，作用快（兩星期左右即可作用）且藥物可保持長時間藥效。因 Humira 及 Simponi 為單株抗體，基本上較 Enbrel 易產生抗藥抗體，故 Enbrel 較前二種藥物可維持長時間之效果。Anti-TNF α 藥物雖非常有效，但此類藥物亦有其副作用，其中較需注意的為感染，包括：結核菌及細菌。去偵測血中結核菌，目前我們已例行測定需使用 anti-TNF α 之患者，其血中 Quantiferon，如陽性則使用 INH 300mg 一個月後才使用 anti-TNF α 藥物。另外如 HBsAg 陽性或 anti-HBc 陽性，則需作 HBV DNA 檢查，如 HBV DNA 太高，則需先治療，待病患 HBV DNA 降至安全值時，再使用

anti-TNF α 。

三、其他 anti-TNF α 以外之藥物^{18,19}

對 NSAIDs 無效之 SpA，使用 anti-TNF α 後仍有 10% ~ 20% 可能無效，此時需使用更先進之生物製劑。事實上，目前多種藥物（第二線）如 Rituximab、Abatacept 用於治療 RA 有明顯效果，但對 AS 或 SpA 多無效，其中 Rituximab 對 TNF α -naïve（未使用 anti-TNF α 者）有效，但對 anti-TNF α 用過且無效者，亦無效。未來有關 anti-IL6R（Tocilizumab）、anti-P40，是否亦可用在 axial SpA，目前因未有明顯臨床藥物試驗，故不知真正效果如何？

結論

Axial SpA 非常多見，早期部分患者疼痛嚴重且持續，血中 ESR 及 CRP 指數居高不下，使用 NSAID 兩種以上皆無效者，此類病患未來可能非常嚴重。故早期診斷、積極介入性治療，希望能將此類病患嚴重性降至最低。

參考文獻

1. Akkoc N, Khan MA. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In: Weisman MH, van der Heijde D, Reveille JD, eds. Ankylosing Spondylitis and the Spondylo-arthropathies. Philadelphia: Mosby 2006:117-31.
2. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 399-405.
3. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Lambert RG, et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor α inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. Arthritis Rheum 2011; 63: 3789-800.
4. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. Lancet 2002; 359: 1187-93.
5. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991; 34: 1218-27.
6. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. 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.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-83.
8. Collantes E, Zarco P, Munoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. Rheumatology 2007; 46: 1309-15.
9. Feltkamp TE, Mardjuadi M, Huang F, Chou CT. Spondyloarthropathies in eastern Asia. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 285-90.
10. Malaviva AP, Ostor AJ. Early diagnosis crucial in ankylosing spondylitis. Rheumatol Clin Res Unit 2011; 255: 21-4.
11. Khan MA, van der Linden SM. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. Rheumatol Clin North Am 1990; 16: 551-79.
12. Chung YM, Chou CT, Lin YC, et al. Prevalence of spondyloarthritis in 504 Chinese patients with HLA-B27-associated acute anterior uveitis. Scan J Rheumatol 2008; 25: 1-7.
13. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 97-103.
14. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. Arthritis Rheum 2009; 60: 93-102.
15. Chen HA, Chen CH, Liao HT, et al. Factors associated with radiographic spinal involvement and hip involvement in ankylosing spondylitis. Semi Arthritis Rheum 2011; 40: 552-8.
16. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005; 52: 1756-65.
17. Flagg SD, Meador R, Hsia E, et al. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. Arthritis Rheum 2005; 53: 613-7.
18. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biological: result from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1516-23.
19. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet 2008; 373: 633-40.

The Clinical Features and Targeting Therapy in Patients with Inflammatory Back Pain

Chung-Tei Chou

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

Spondyloarthritis (SpA) is a common rheumatic disease and SpA consists of a lot of diseases in this family which includes ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PSA), inflammatory bowel disease (IBD), juvenile SpA and undifferentiated SpA (UsPA), etc. The common clinical features in SpA are inflammatory back pain, peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, and uveitis, etc. In order to define the axial SpA, ASAS group in 2009 proposed new classification criteria which included the sacroiliitis on either MRI or x-ray plus one of the SpA features. Without x-ray or MRI, axial SpA is considered if HLA-B27 is positive plus 2 of the SpA features. For management of axial SpA, except for physical therapy, non-steroid antiinflammatory drugs (NSAIDs) are still the first line remedy. Only 20% to 30% patients are failed, and they require anti-tumor necrosis factor (anti-TNF α) therapy. In Taiwan, 3 anti-TNF α drugs are available now; etanercept (Enbrel) was the first drug to enter into the market and then adalimumab (Humira) and the recent one was golimumab (Simponi). The mechanism to remove soluble TNF α by using receptor binding is etanercept. Adalimumab and golimumab are monoclonal antibodies which can remove both soluble and membrane TNF α . When anti-TNF α fails, other drugs including anti-IL6R (tocilizmab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL17 have been used but the efficacy, in general, was not satisfied. Other than anti-TNF α therapy in axial SpA, more new drugs either for anti-inflammation or for anti-syndesmophyte are warranted. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 313-317)