



脊椎類關節炎及強脊的治療

嚴卓雲醫生
風濕病科專科醫生



目錄

- 甚麼是脊椎類關節炎?
- 症狀及長遠影響
- 如何診斷脊椎類關節炎
- 治療方法

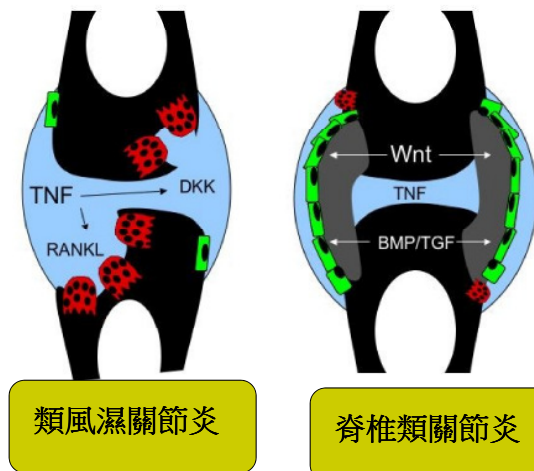
脊椎類關節炎的概念



不是類風濕關節炎

炎症和新骨生成:

是類風濕關節炎 (RA)和脊椎關節炎 (SpA)之間的差異



類風濕關節炎

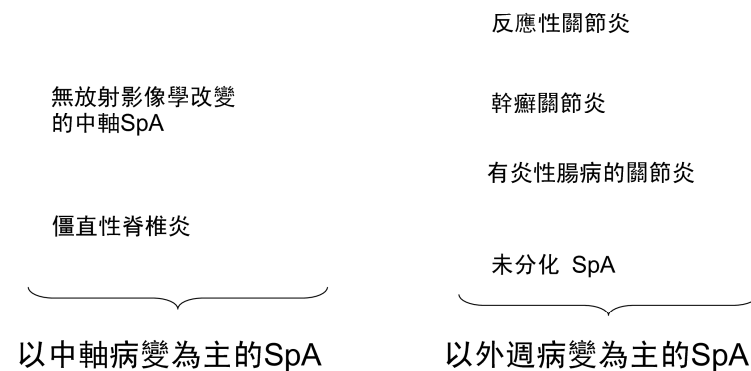
脊椎類關節炎



脊椎關節炎(SpA)的概念



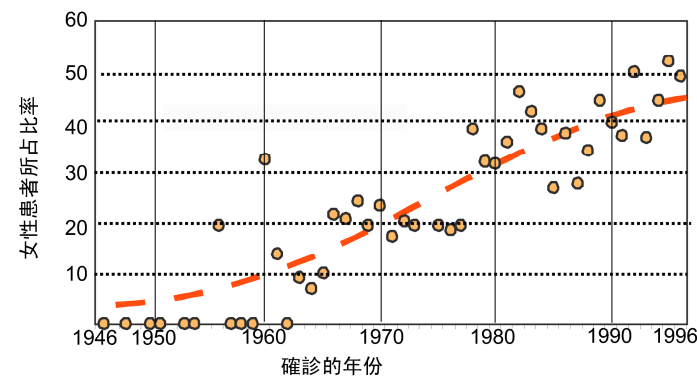
脊椎關節炎 (SpA)的概念



那些人較易患病？

- 男性較多（二至三倍） ● ?
- 平均24歲 ● ?
- 遺傳 ● ?

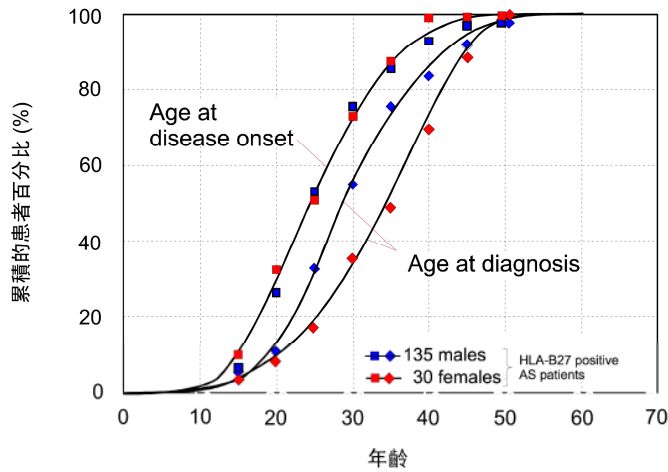
女性AS患者所占比率隨確診的年份有所改變



➡ 近年，男女患者的比率接近1:1.



僵直性脊椎炎發病和確診的年齡



van der Linden SM et al. Arthritis Rheum 1984;27:241-249 (with permission)



世界各地土著人群中HLA-B27的分佈情況 (百分比)



Khan MA Curr Opin Rheumatol 1995;7:263-9



僵直性脊椎炎：患病率

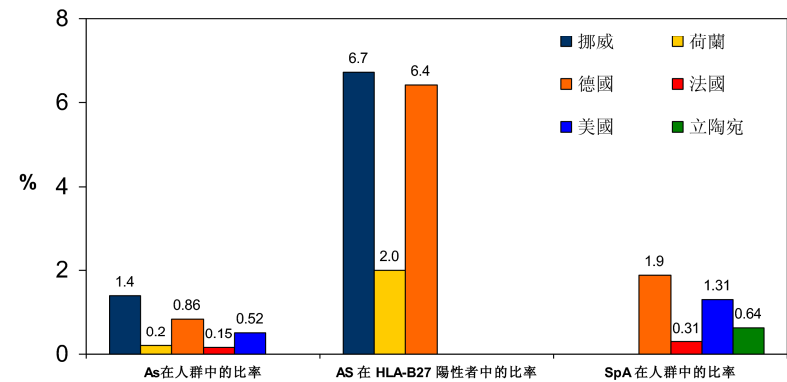
國家	AS患病率
美國 ¹	1.0-1.5%
荷蘭 ²	0.1%
德國 ³	0.55%
挪威 ⁴	1.1-1.4%
海達印地安人 ⁵	6.1%

HLA-B27陽性者比率
8%
8%
9%
14%
50%

¹Calin A et al. N Engl J Med 1975;293:835-9; ²van der Linden S et al. Arthritis Rheum.1984;27:241-9; ³Braun J et al. Arthritis Rheum 2005;52:4049-50; ⁴Gran T et al. Ann Rheum Dis 1985;44:359-67; ⁵Gofton JP et al. Ann Rheum Dis 1966;25:525-7.



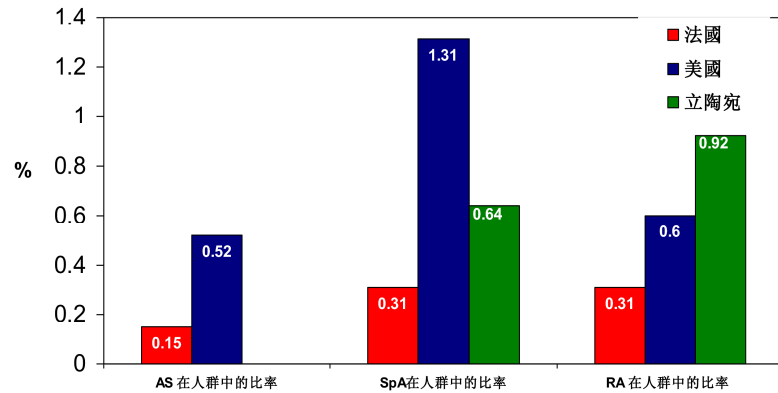
僵直性脊椎炎(AS)和所有脊椎關節炎(SpA)的患病率



Norway: Gran JT et al. Ann Rheum Dis 1985;44:359-67 Germany: Braun J et al. Arthritis Rheum 1998;41:58-67 Netherlands: van der Linden SM et al. Arthritis Rheum 1984;27:241-9 France: Saraux A et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1431-5 Lithuania: Adomavičius D et al. Scand J Rheumatol 2008;37:113-9 USA: Helmick CG et al. Arthritis Rheum 2008;58:15-25



僵直性脊椎炎(AS)和脊椎關節炎(SpA)與類風濕關節炎(RA)的患病率比較



France: Saraux A et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1431-5. Guillemin F et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1427-30
 Lithuania: Adomaviciute D et al. Scand J Rheumatol 2008;37:113-9
 USA: Helmick CG et al. Arthritis Rheum 2008;58:15-25



HLA-B27對遺傳僵直性脊椎炎的影響力

- 所有B27陽性的人僅約5%患AS
- B27陽性的AS病人, 其B27陰性的家人很少會患AS¹; 如果AS病人及其家人都是B27陰性的話, 其家人也很少會患AS¹
- 雙胞胎和家族研究提示, 近一半的AS危險因素歸因於HLA-B27^{1, 2}
- 因此B27幾乎是AS最基本的遺傳要素, 但有了B27後, 也需要其他因素共同作用才能發展為AS

1. Laval SH, et al. Am J Hum Genet 2001;68:918-26
 2. Brown MA, et al. Arthritis Rheum 1997;40:1823-8



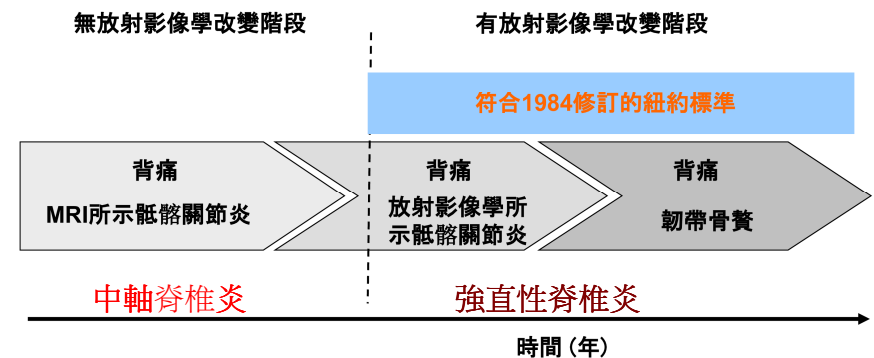
如果我的親屬中有僵直性脊椎炎, 我的患病風險如何?

- AS患者的一代親屬患AS的風險為8%
- 二代和三代親屬風險低很多(≤1%)
- B27陽性的一代親屬風險約為12%, 而B27陰性的親屬風險甚低(≤1%)

Brown MA et al. Ann Rheum Dis 2000;59:883-6.



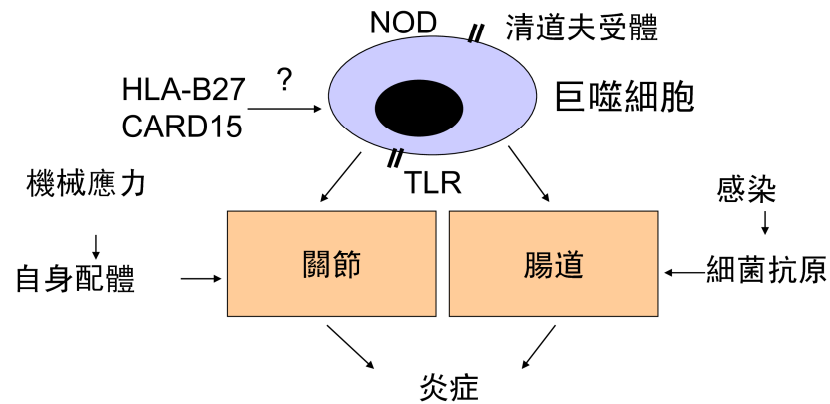
中軸脊椎關節炎



Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2005;52:1000-8 (with permission)



病理生理學: 失控的先天免疫反應?

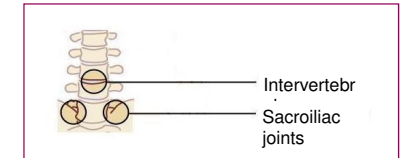


Seta N et al. Arthritis Rheum 2001;44:931-9
 Baeten D et al. Arthritis Rheum 2004;50:1611-23
 De Rycke L et al. Arthritis Rheum 2005;52:2146-58



中軸脊椎炎

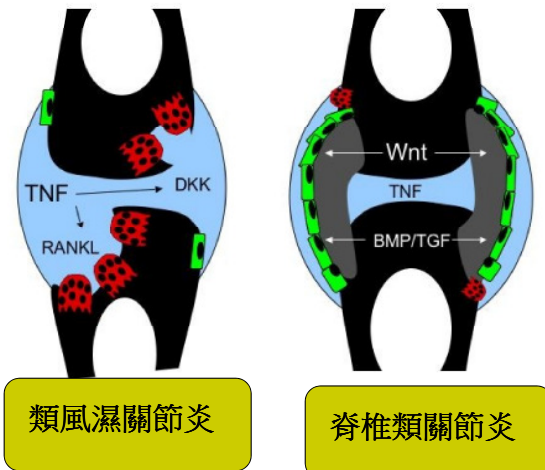
- 發生於脊椎的炎症
- 最初發生於盆骨和骶骨之間
- 產生痛楚及影響活動能力



18

炎症和新骨生成:

是類風濕關節炎 (RA)和脊椎關節炎 (SpA)之間的差異

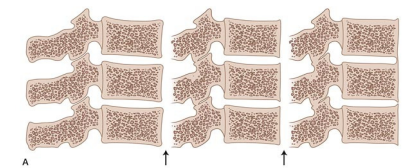


Schett G et al. Ann Rheum Dis 2008;67:709-11 (with permission)



中軸脊椎炎

- 同時，脊骨之間出現發炎、增生及融合
- 嚴重：整條脊椎強直化，完全失去活動能力



➔ 強直性脊椎炎

20

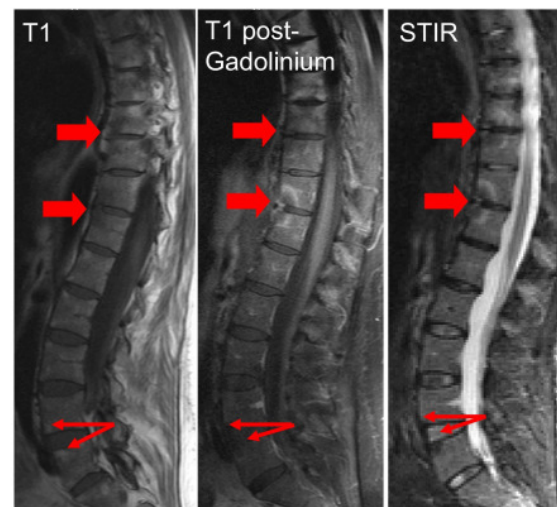
症狀

- 初期：
 - 下背部與臀部出現慢性疼痛及僵直
 - 休息及停止活動時會加劇
 - 午夜時會出現疼痛（甚至痛醒）
 - 清晨時會僵直
 - 輕微運動後可以得到舒緩



21

MRI所示脊椎關節炎患者脊椎的活動性炎症和慢性病灶



粗箭頭：
脊椎炎性病灶

細箭頭：
脂肪變性病灶

ASAS handbook, Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl II) (with permission)



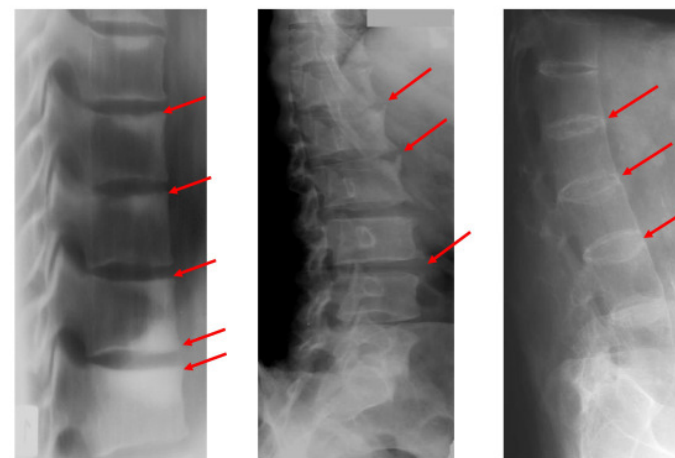
症狀

- 後期：
 - 向上蔓延（胸部或頸部）
 - 脊柱及頸部失去靈活性
 - 變得僵硬；呼吸困難
 - 其他關節出現疼痛及炎症（肩部、膝頭或腳踝）
 - 站立時腳踝感到不適



23

僵直性脊椎炎慢性脊椎改變的x光證據



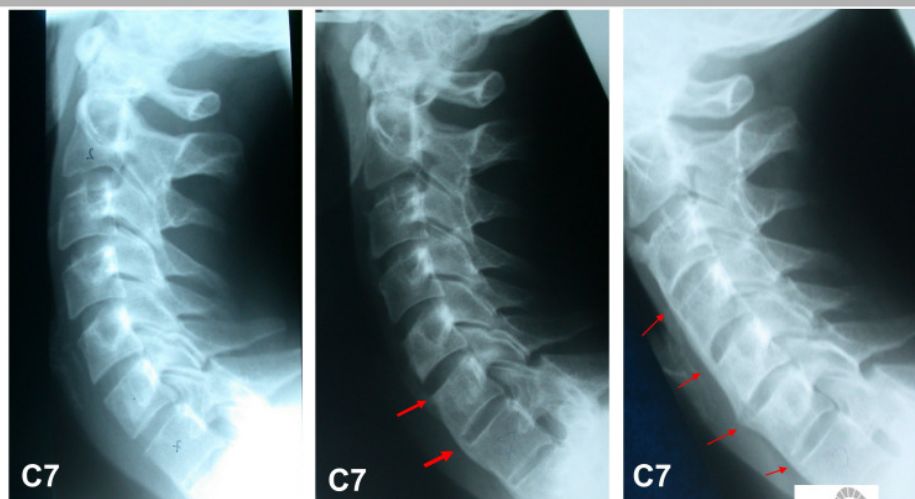
硬化
“磨亮的椎體角”

韌帶骨贅
和椎骨骨贅

韌帶骨贅形成骨橋



頸椎韌帶骨贅在2年間的進化



AS, 男性, 30 歲, 病程14年
ASAS handbook, Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl II) (with permission)

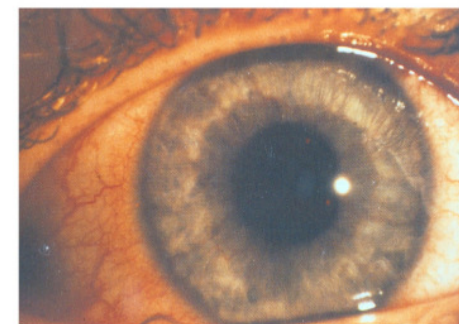


右足跟肌腱端炎（即跟骨的跟腱插入點）



脊椎關節炎的眼：急性前葡萄膜炎

- 急性發病
- 單側
- 前葡萄膜炎
- 可自行緩解
- 易復發
- 與HLA-B27相關



外週型脊椎關節炎患者的急性膝關節炎（右膝）



指炎



* 乾癬斑塊



乾癬



典型的有鱗斑和斑塊的乾癬

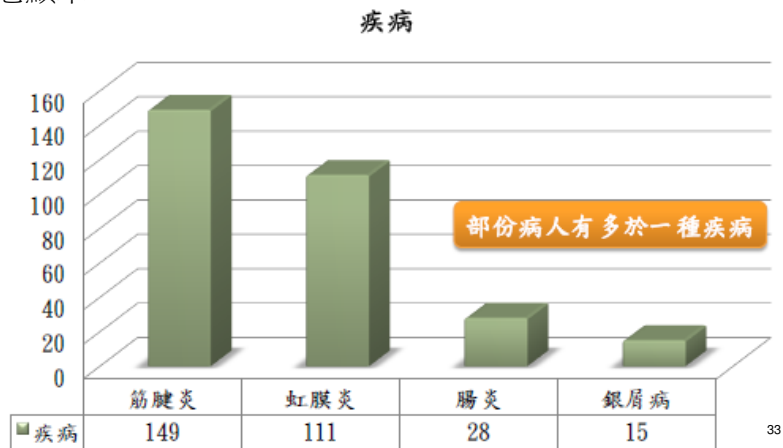


溢膿性皮膚角化症



長遠影響

- 根據最近一項兩個香港病人組織的調查, 202患者填寫了問卷顯示:



33

中軸SpA的ASAS分類標準

患者背痛持續≥3個月, 發病年齡 <45 歲

影像學所示骶髂關節炎*

加

≥1 SpA 臨床特徵#

或

HLA-B27

加

≥2 其他的 SpA臨床特徵#

#SpA 臨床特徵

- 炎性背痛
- 關節炎
- 肌腱端炎 (足跟)
- 葡萄膜炎
- 指 (趾) 炎
- 乾癬
- 克隆氏症/結腸炎
- 對NSAIDs治療反應好
- 家族史
- HLA-B27
- CRP升高

*影像學所示骶髂關節炎

- MRI所示活動性(急性)炎症, 高度提示有與SpA相關的骶髂關節炎
- 依照修訂的紐約標準, 有明確的放射影像學骶髂關節炎

n=649 背痛患者:

敏感性: 82.9%, 特異性: 84.4%

僅有影像學時: 敏感性: 66.2%, 特異性: 97.3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (with permission)



外週SpA的ASAS分類標準

關節炎或肌腱端炎或指炎

加

≥ 1 SpA 臨床特徵

- 葡萄膜炎
- 乾癬
- 克隆氏症/結腸炎
- 既往感染史
- HLA-B27
- 影像學所示骶髂關節炎

或

≥ 2 其他的SpA 臨床特徵

- 關節炎
- 肌腱端炎
- 指炎
- 炎性背痛 (病史)
- SpA家族史

敏感性: 75.0%, 特異性: 82.2%; n=266

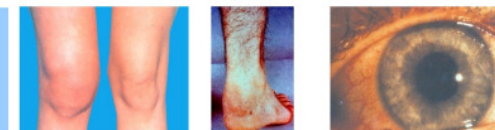
Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009 in press



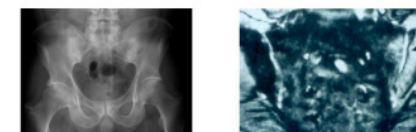
脊椎關節炎: 用於診斷的特徵性參數 I

症狀

炎性背痛



影像學



實驗室檢查

ESR/CRP

病史

對 NSAIDs反應好



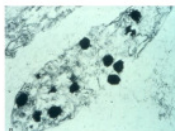
脊椎關節炎： 用於診斷的特徵性參數 II

遺傳學

HLA-B27 陽性

家族史

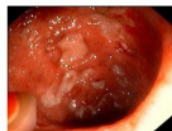
易患/
伴發疾病



感染*



乾癬



克隆氏症

*滑膜標本衣原體染色陽性¹

1. Schumacher HR et al. Arthritis Rheum 1988;31:937-946



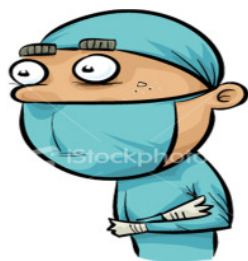
治療目標



- 控制病情
- 減少痛楚、僵硬
- 預防變壞
- 維持直立姿勢及保持活動性
- 減少關節以外病變

38

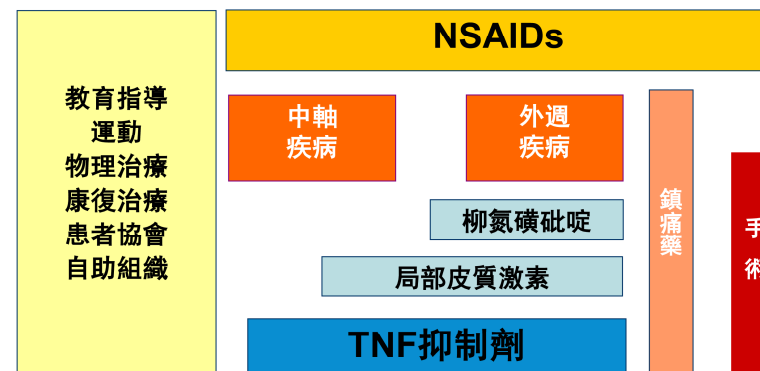
非藥物治療：



- 戒煙
- 注意飲食
- 運動：定時活動脊柱
- 改善身體姿勢
- 物理治療

39

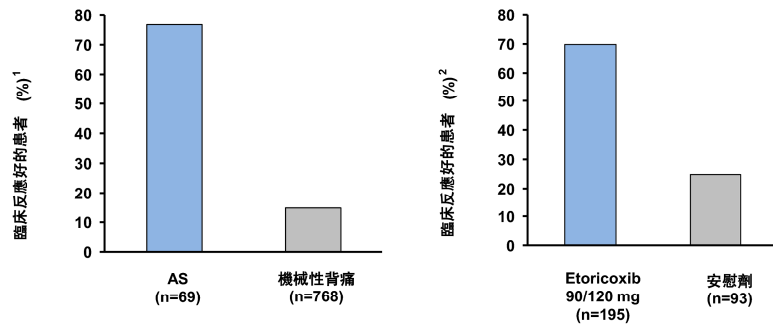
ASAS/EULAR關於僵直性脊椎炎處置的推薦



Zochling J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:442-52 (with permission)



NSAIDs治療僵直性脊椎炎的療效



1. Amor B et al. Rev Rheum Engl Ed 1995;62:10-5
2. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2005;52:1205-15



NSAIDs治療僵直性脊椎炎的用藥劑量

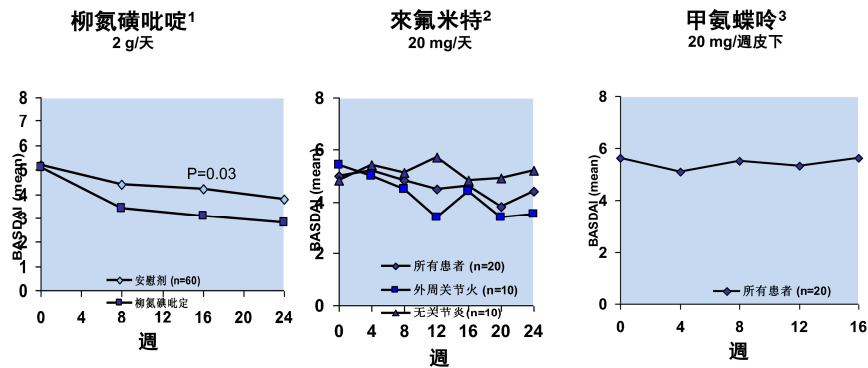
藥物	半衰期 (小時)	每日最大的允許劑量 - 主要針對關節炎- (mg)
Aceclofenac#	4小時左右	200
Celecoxib	8-12小時	400
Diclofenac*	2小時左右	125-150
Etoricoxib#	22小時左右	90
Ibuprofen	1.8-3.5小時	2400-3200
Indomethacin*	2小時左右	150-200
Ketoprofen	1.5-2.5小時	200-300
Meloxicam	20小時左右	15
Naproxen	10-18小時	1000
Phenylbutazone#	50-100小時	600
Piroxiam	30-60小時	20

*有緩釋劑型 #在美國未獲得批准

Adapted from Song IH et al. Arthritis Rheum 2008;58:929-38



大部分傳統DMARDs對AS無效

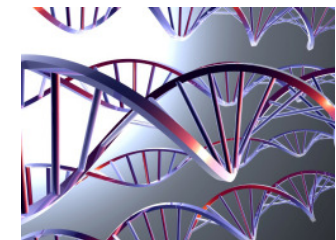


1. Braun J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:1147-53
2. Haibel H et al. Ann Rheum Dis 2005;64:296-8
3. Haibel H et al. Arthritis Rheum 2006;54:678-81



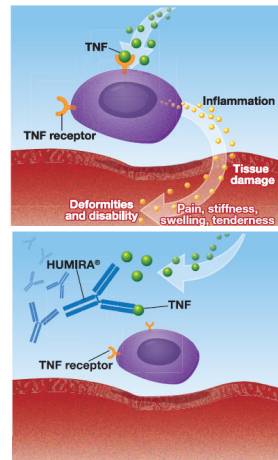
新式治療—生物製劑

- 透過生物技術獲取
- 一般是蛋白質
- 並非化學合成，而是來自活體，如人類、動物、微生物
- 只針對身體某一細胞因子



針對腫瘤壞死因子TNF

- TNF在 AS 病理中扮演重要角色¹
- 患AS之病人於血清滑膜及SI關節的 TNF水平提高²
- 抗甲型腫瘤壞死因子 (Anti-TNF)有效抑制因 TNF所誘發的強直性脊椎炎³



References: 1. Braun J et al. *Ann Rheum Dis* 61(Suppl III):iii51-iii60, 2002. 2. Gorman JD et al. *N Engl J Med* 346:1349-1356, 2002. 3. Data on File, Humira Prescribing Information 2011 May

45

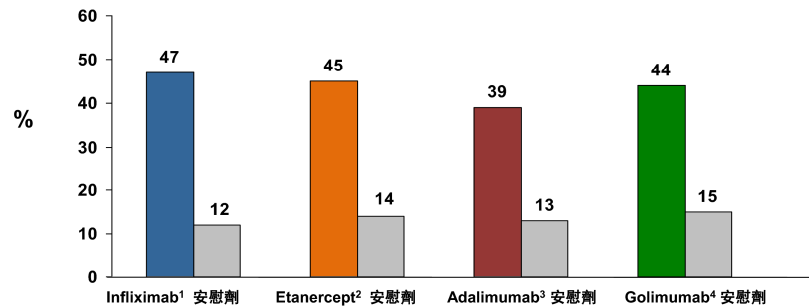
抗甲型腫瘤壞死因子Anti-TNF一覽

	HUMIRA® adalimumab	Enbrel® etanercept	Simponi® golimumab	Remicade® infliximab
分子類型	完全人類單株抗體	人類組合蛋白	完全人類單株抗體	人鼠混合單株抗體
抑制物	甲型腫瘤壞死因子	甲型腫瘤壞死因子	甲型腫瘤壞死因子	甲型腫瘤壞死因子
香港上市年份	2004年6月	2002年	2010年	2003年12月
估計去年全球使用	64 萬人	61 萬人	不詳	43 萬人
住院	自行家中注射	自行家中注射	自行家中注射	需要入院
注射方式	皮下注射 (1-2分鐘)	皮下注射 (1-2分鐘)	皮下注射 (1-2分鐘)	靜脈注射 (4小時)
注射次數	每2星期一針	每星期一針	每月一針	0.2.6星期, 其後每8星期一次

46

AS患者接受TNF α 抑制劑治療24週後的ASAS40療效*

* 數據是來自個別不同的研究, 沒有“頭對頭”的直接比較研究

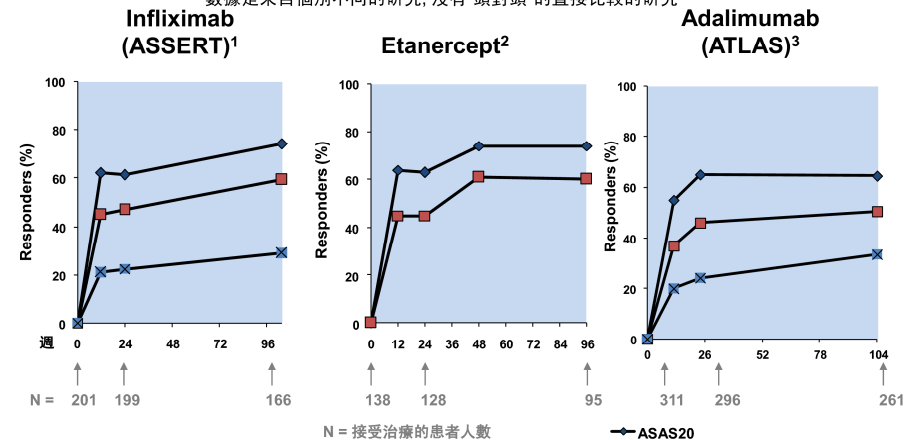


1. van der Heijde D et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91
 2. Davis JC et al *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-62
 3. van der Heijde D et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46
 4. Inman RD et al. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12



僵直性脊椎炎患者接受TNF α 抑制劑治療的長期(2年)療效*

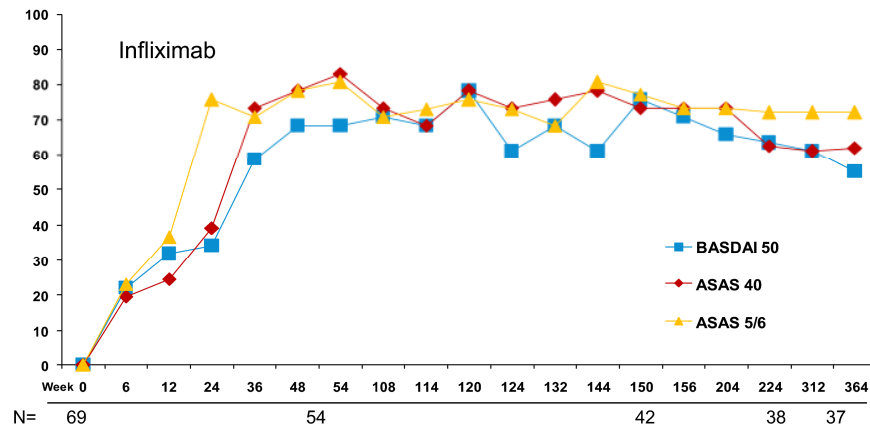
*數據是來自個別不同的研究, 沒有“頭對頭”的直接比較的研究



1. Braun J et al. *Arthritis Rheum* 2008;59:1270-8
 2. Davis J et al. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-62
 3. van der Heijde D et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:922-9



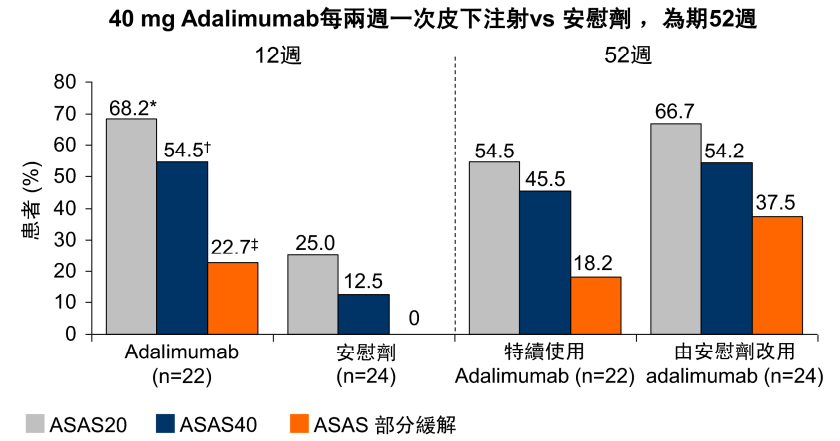
TNF α 治療抑制劑治療AS的7年臨床療效



N = 69
 N = 接受治療的患者人數
 Braun J et al. Lancet 2002;359:1187-93
 Braun J et al. Ann Rheum Dis 2008;67:340-5
 Baraliakos X et al. EULAR 2008, Paris, FRI0290



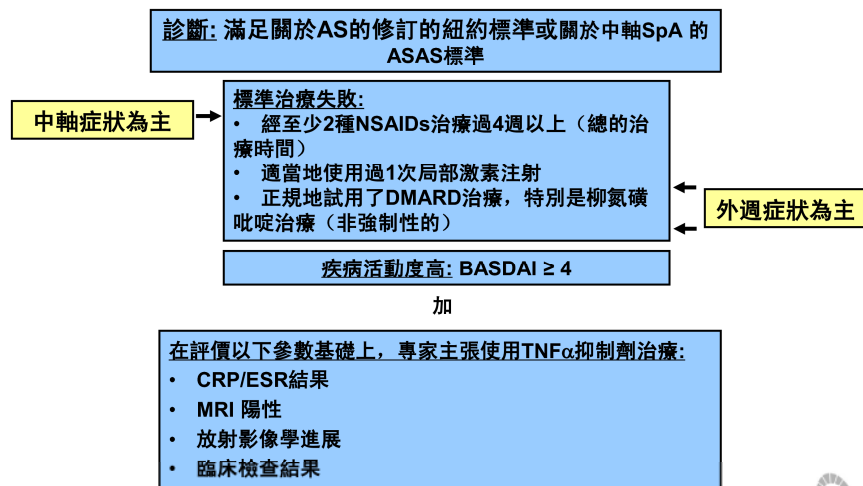
抗TNF α 療法對無影像學改變的中軸脊椎關節炎的療效



*p=0.007; †p=0.004; ‡p=0.019
 Haibel H et al. Arthritis Rheum 2008;58:1981-1991



ASAS關於使用TNF α 抑制劑治療AS的推薦



van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2011;70:905-8



生物製劑－副作用

- 注射的副作用，例如紅腫、痕癢或瘀紅
- 較輕微：頭痛、腸胃不適、疲勞、皮膚過敏反應等
- 較嚴重：增加感染風險、增加心臟病的嚴重性



生物製劑

- 那些人比較適合？
 - 病情較嚴重者
 - 傳統治療方法效果不理想者
- 如有意使用生物製劑者，必先徵詢醫生意見



生物製劑

CAUTION

- 那些人不宜使用？
 - 患有中度或嚴重心臟衰竭
 - 孕婦或正餵哺母乳者
 - 對生物製劑或當中的任何成份敏感者
 - 對蛋白質產生過敏
 - 接受治療期間或之前受感染或被認為受感染者

54

生物製劑

- 注意事項：
 - 不能同時使用兩種生物製劑
 - 不能與某些藥物同服，如anakinra
 - 一般建議：如正同時服用其他藥物，需先徵詢醫生意見
 - 用後有可能增加患上感染病機會
 - 如發現有受感染病症如發燒、疲倦、咳等症狀→醫生



AS患者何時應堅持TNF α 抑制劑治療，何時應停藥？

治療至少12週後應評價患者對治療的反應



BASDAI改善 $\geq 50\%$
或
BASDAI 改善 ≥ 2 (0-10)

加

專家主張TNF α
抑制劑治療

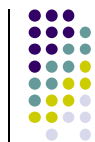
撒瑪利亞基金獲資助的藥物



- 治療類風濕性關節炎／強直性脊椎炎／牛皮癬關節炎／克隆氏症(節段性迴腸炎)的阿達莫單抗(Adalimumab)
- 治療類風濕性關節炎／強直性脊椎炎／幼年特發性關節炎／牛皮癬關節炎的依那西普(Etanercept)
- 治療類風濕性關節炎／強直性脊椎炎／牛皮癬關節炎／克隆氏症(節段性迴腸炎)的因福利美(Infliximab)
- 治療類風濕性關節炎／強直性脊椎炎／牛皮癬關節炎的Golimumab

57

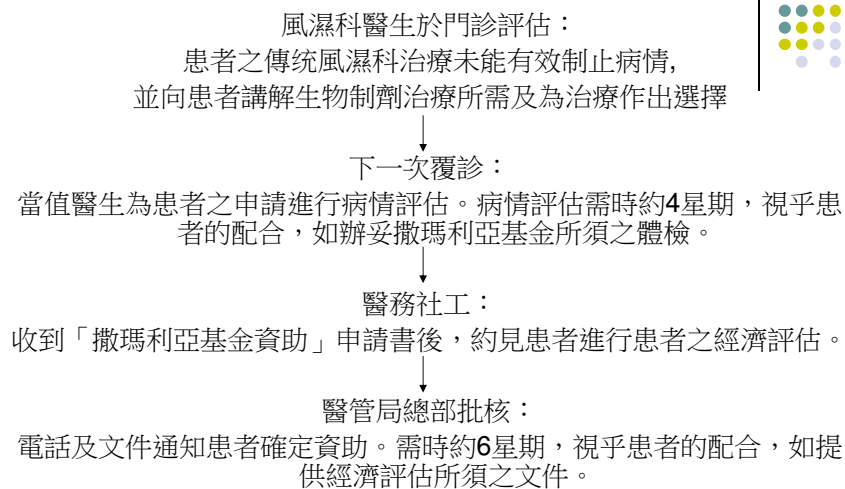
撒瑪利亞基金有什麼申請資格？



- 臨牀規定: 如強直性脊椎炎:
 - 超過3種傳統消炎止痛藥物效果不理想
 - BASDAI
 - ESR/CRP 發炎指數
 - X-Ray
- 經濟狀況規定: 病人的藥費分擔比率超過家庭年度可動用財務資源之30%

58

撒瑪利亞基金資助申請程序



59

總結



患者在治療強直性脊椎炎中的重要角色

掌握資訊，認識疾病

尋求支援，互相幫助

- 強直性脊椎炎的情況會隨著時間轉變，而且病情亦可能會有反覆。社會上有不同對病患者及家人支援，幫你積極面對。

主動控制及處理

- 了解何時應尋求專科治療協助、在求診前準備所需資料
- 向醫生查詢診斷及治療的詳情等，都有助你與醫療團隊合作、主動控制及處理強直性脊椎炎。

60

參考資料

1. ASAS Educational Slides
2. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis (Ann Rheum Dis 2006;65:442–452. doi: 10.1136/ard.2005.041137) -- J Zochling et al.
3. BSR guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology (Rheumatology 2005;44:939–947) -- A. Keat et al.
4. Therapy of ankylosing spondylitis. Part II: Biological therapies in the spondyloarthritis (Scand J Rheumatol 2005;34:178–190) -- J Braun et al.
5. Full US Prescribing Information for ENBREL --Amgen and Wyeth Pharmaceuticals
6. Patient Information for ENBREL-- Amgen and Wyeth Pharmaceuticals
7. Full Prescribing Information and Medication Guide for Remicade -- Centocor, Inc.
8. Medication Guide for Remicade -- Centocor, Inc.
9. Health Reference Series (Volume twenty-four): Back and Neck Disorders sourcebook – Karen Bellenir
10. 強直性脊椎炎的基本認識—楊森大藥廠、香港中文大學內科及藥物治療學系教授李國銘醫生

61

疾病活動指數(BASDAI)

Bath強直性脊椎炎—疾病活動指數⁴
Bath Ankylosing Spondylitis-Disease
Activity Index (BASDAI)

請根據過去一星期的情況，在相關的線上劃上記號：

1. 疲累的感覺
完全沒有 非常嚴重
 2. 脊椎(包含頸部、背部及髖關節)疼痛程度
完全沒有 非常嚴重
 3. 其他(頸部、背部及髖關節以外)關節疼痛程度
完全沒有 非常嚴重
 4. 身體任何部位有觸痛或壓痛的不適程度
完全沒有 非常嚴重
 5. 早上起床晨間僵硬程度
完全沒有 非常嚴重
 6. 早上起床晨間僵硬程度
完全沒有 非常嚴重
- 0 0.5 1 1.5 2小時

1. 將第1至4題相加

2. 將第5及6題相加，再除以2

3. 將以上兩項總和相加

4. 將以上第三點除以5

參考自參考資料4

評分：

62

Acknowledgement

ASAS - The Assessment of SpondyloArthritis
international Society

<http://www.asas-group.org/>

63