

貝西氏症 (Behcet's Disease)

胡敏秀 柯榮川

前言

貝西氏症是一種慢性、反覆發作的發炎性疾病。西元 1937 年，由土耳其的皮膚科醫師 Hulusi Behcet 提出詳細描述，故以其名命名之。此病可侵犯全身許多器官，臨床的表現具多樣性，且易反覆發作。主要的臨床特徵為口腔潰瘍 (recurrent oral ulceration)、反覆性生殖器潰瘍 (recurrent genital ulceration) 及眼睛葡萄膜炎 (uveitis)，除前述三種典型症狀外，尚可侵犯關節、中樞神經、呼吸系統、心血管系統、消化系統及泌尿系統等，當引發嚴重的併發症時，可能會危及生命。

流行病學

大部份病例分佈在地中海沿岸，中東及東亞地區，就地理位置而言，與古代絲路的路徑相似，因而別稱為「絲路之病」 (silk rode disease)。盛行國家包括土耳其、伊朗、沙地阿拉伯、巴基斯坦、中國、韓國及日本等，以土耳其及日本發生率較高，發生率分別約為 8-30/10000 及 1/10000。男女罹病比例約為 1:1，但不同的區域，男女性患者的比例稍有差異，平均發病年齡在 30- 40 歲，但任何年齡都有可能發生。

病因

致病原因尚未完全清楚，此病因有免疫系統機能異常而產生器官組織發炎情形，目前認為誘發的機制可能與下列因素有關

1. 免疫基因：

從好發的族群中研究發現，HLA- B5 基因與本病有顯著的相關性。

2. 病毒或細菌感染：

研究發現本病與微生物感染有關，例如單純疱疹病毒 (herpes simplex virus)、C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus) 及鏈球菌 (Streptococcus sanguis)。

3. 環境：

由於日本及土耳其是高發病發地區，但研究發現居住德國的土耳其後裔或僑居夏威夷及美國的日本後裔，患病者有減少現象，因此認為環境是可能是致病的原因之一。

臨床表徵

一.常見臨床症狀

- 1.口腔潰瘍：約 97-100%貝西氏症病患會發生，且大多數病患以此為首發症狀。患者在舌頭、嘴唇、口腔黏膜及牙齦部位會有反覆的疼痛性潰瘍，潰瘍數目可為單個至多個，潰瘍的傷口約 10 天左右會自行癒合，傷口較表淺，故很少殘留疤痕。
- 2.生殖器潰瘍：超過75%貝西氏症病患會發生，潰瘍傷口反覆發作，但復發頻率較低於口腔潰瘍，傷口通常較口腔潰瘍深，故通常會留疤，男性通常發生於陰囊與陰莖的位置，女性則發生於外陰部、陰道及子宮頸處。
- 3.眼部病灶：約20-75%貝西氏症病患會發生，由於葡萄膜與視網膜血管反覆發炎，通常會引發視力模糊、畏光、眼睛泛紅及眼部疼痛等症狀，病程常反覆發作，尤其是病變位置在後葡萄膜及視網膜，會導致眼部結構不可逆的改變，使視力漸退，嚴重者終至失明。
- 4.皮膚病灶：約75%以上貝西氏症病患會發生，表現呈多樣化，常見的有在下肢皮膚區域出現結節性紅斑(erythema nodosum-like lesions)，與分布較為分散且反覆發作的丘疹狀膿疱(papulopustular eruptions)，以及毛囊炎樣皮疹(folliculitis)。有些病患皮膚對針刺具有特別敏感的反應，針刺反應(parthergy reaction)是指皮內針刺或注射生理鹽水後觀察，凡針刺48小時後，針刺處有毛囊炎樣小紅點或膿疱者為陽性，若48小時局部無異常者為陰性。

二.其它臨床症狀

- 1.關節炎：症狀為單側或雙側關節腫脹、發熱、具壓痛感，侵犯部位以膝關節最常見，其次分別為踝、腕和肘關節。
- 2.神經系統病變：為嚴重併發症，是造成患者死亡主要原因之一。中樞神經病變較周圍神經常見，神經病變包括腦膜炎、大腦血栓靜脈炎、腦幹或小腦病變性運動協同失調、意識混亂、失智及精神症狀等皆可能發生。
- 3.呼吸系統病變：侵犯胸腔及肺臟，可出現肋膜炎、肋膜腔積水、肺炎、咳血、上腔靜脈阻塞及肺動脈瘤等。
- 4.心血管系統病變：侵及心臟時可出現心內膜炎、心肌炎、心肌梗塞等症狀，但較罕見。侵犯靜脈及動脈時，可出現靜脈炎、動脈炎、動脈瘤等症狀，嚴重血管發炎甚至會產生靜脈及動脈栓塞，當主動脈發生栓塞，是造成患者死亡的重要原因。
- 5.消化系統病變：常見的症狀包括腸胃道黏膜潰瘍、腸胃道出血、腸胃道血管炎、局部性腸炎及脾腫大等。
- 6.泌尿系統病變：可能出現腎炎、腎靜脈栓塞、腎動脈狹窄、腎性高血壓及腎衰竭等症狀。

診斷標準

因貝西氏症不具實驗室及病理學特異性的診斷指標，故診斷此病的主要依據是病患的臨床症狀，目前診斷此病常採用貝西氏症國際研究委員會(the International Study Group for Behcet's Disease)所提出的診斷標準。在下列的5項診斷標準中，第1項的反覆性口腔潰瘍發作是必要的；若加上第2項到第5項中有任何兩項出現，即可高度診斷為貝西氏症，若患者出現更多上述其它臨床症狀，則可更確定本病的診斷。

- 1.反覆性口腔潰瘍：由醫師觀察到或患者訴說有鵝口瘡或皰疹狀的潰瘍，12個月內至少反覆發作過3次。
- 2.反覆性生殖器潰瘍：由醫師觀察到或患者訴說生殖器有鵝口瘡潰瘍或疤痕。
- 3.眼睛病變：由醫師觀察到有前和(或)後葡萄膜炎，裂隙燈檢查(slit-lamp examination)時玻璃體內可見有細胞，視網膜血管炎。
- 4.皮膚病變：由醫師觀察到或患者訴說結節紅斑樣病變、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(positive pathergy test)：以無菌20號或更小針頭，斜刺入皮內，經24-48小時後由醫師判定結果為陽性。

治療

治療時需依每個病患的臨床表現，做不同的藥物選擇。一般的原則，若僅侵犯口腔黏膜或皮膚時，可先使用副作用較小的藥物，例如使用局部性類固醇藥膏，若後續評估發現療效不佳，可併用或改用療效更強的藥物；但如波及血管或臟器時，則應投予全身性的口服或靜脈注射的類固醇或免疫調節劑做治療。

1.Topical corticosteroids

針對口腔、皮膚及生殖器發炎、潰瘍的症狀，使用局部類固醇藥膏塗抹，可緩解發炎、疼痛情形。口腔潰瘍可使用triamcinolone，每日塗抹3-4次；betamethasone drops可用於眼部病灶，每日3次，每次1-2滴；皮膚及生殖器病灶則可塗抹betamethasone軟膏，每日3次。

2.Colchicine

具抗中性白血球的趨化作用，對於口腔、皮膚病灶及血管炎均有療效。使用劑量為1-2mg/day，分次3投予。常見副作用有噁心、嘔吐、腹瀉，罕見但嚴重副作用為骨髓抑制。

3.Systemic corticosteroids

具抗發炎及抑制淋巴球、抗體產生作用，對中度病情患者，可使用劑量為5-20 mg/day的prednisolone，若症狀較嚴重患者，使用劑量為20-100 mg/day的prednisolone。高劑量的methyprednisolone則可用於急性病況，但療程宜短，使用劑量為1000 mg/day，連續靜脈注射3天。長期使用steroids須注意水腫、

高血壓、高血糖及胃腸道潰瘍等副作用。

4.Cyclophosphamide

為免疫調節劑，對貝西氏症之葡萄膜炎和視網膜血管炎有療效，使用劑量為口服給予1-2.5mg/kg/day，但具注意骨髓抑制及出血性膀胱炎嚴重副作用。

5.Cyclosporine

可調節CD4-T淋巴球的功用，具治療眼睛及神經系統性病變的療效，對口腔潰瘍及皮膚症狀也具些許療效，使用劑量為5-10mg/kg/day，但須注意有血壓升高、腎毒性、腸胃道和神經系統等副作用的問題。

6.Thalidomide

為治療癩瘋病所引起的結節性紅斑藥物，因其具有免疫調節及抑制腫瘤壞死因子(TNF- α)作用，臨床研究顯示，使用劑量為 100-300mg/day，對治療貝西氏症的粘膜皮膚及關節炎症狀具有療效，但因有周邊神經病變及致畸胎的副作用，在臨床上的應用要特別謹慎。

7.Interferon alfa-2a

Interferon alfa-2a 具免疫調節作用，臨床研究顯示，部分有皮膚及關節症狀的貝西氏症病患，在劑量為 3MIU/day，每週 3 次治療後，有效緩解皮膚及關節症狀。Interferon alfa-2a 常見副作用有疲倦、頭痛、頭暈、水腫及心智改變等。

結論

貝西氏症是一種以血管炎為主要病理變化的自體免疫性失調疾病，病情反覆發作為其特徵，一般預後狀況，與病變位置、嚴重程度以及復發頻率有關，因此早期的診斷，積極適當的治療可以改善病程的發展，此外，長期持續追蹤避免延誤病情也甚重要。

References

1. Ahmet Gul. Standard and novel therapeutic approaches to Behcet's disease. *Drugs* 2007; 67(14): 2013-22
2. Annabelle A.Okada. Behcet's disease:general concepts and recent advances. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:551-56
3. Berna Goker , Hakan Goker. Current therapy for Behcet's disease. *American J of Therapeutics* 2002;9:465-70
4. Sakane T, Takeno M , Inaba G, et al. Current concepts : Behcet's disease.

N Engl J Med 1999;17:1284-91

5. UpToDate

Clinical manifestations and diagnosis of Behcet's disease

Pathogenesis of Behcet's disease

Treatment of Behcet's disease