



痛風 Gout

『冬』皮膚外觀知多少

| 曾家駿醫師

高雄醫學大學附設醫院過敏免疫風濕內科主治醫師

有研究發現，痛風最常在冬天和春天發作，有37.6%的痛風是在冬天發生而有43.4%的痛風會在春天發生。會有這樣的現象，主要是因為在這兩個季節溫度和濕度的變化比起其他季節都大的多，而溫度和濕度的變化本身就是誘發痛風的危險因子，因此，冬天溫度和濕度的變化更大，更容易誘發痛風性關節炎的發生。在邁入冬季的腳步時，要提醒痛風患者注意關節的狀況。除了避免高普林食物的攝取之外，做好充足的保暖措施以減少溫差變化對身體的影響以及維持足夠的水分攝取，對於冬天的痛風保健，也是不可或缺的一部分。

痛風是最常見的一種發炎性關節炎^[1]，由尿酸單鈉(monosodium urate)晶體沉積引起關節病變，臨床上主要的特徵是關節會發紅、腫脹、疼痛甚至關節變形。目前已經知道，長期攝入高嘌呤食物是痛風的主要原因之一。痛風對患者有極大的健康危害，經常併發心血管疾病，腎臟衰竭等慢性病。根據一些研究預測，在未來40年內，痛風死亡率將增加55%^[2]。

痛風的流行病學

一般認為，痛風是一種所謂的富貴病，痛風的盛行率和所在地區的生活水平有正相關，已開發國家的痛風盛行率一般而言會比開發中國家還高。舉例來說，在一些流行病學的調查中，美洲和拉丁美洲南部等相對高生活水準的地區有較高的痛

風發生率，而類似的結果，在一些回顧性研究也被證實[1]。或許正是因為生活水平的逐年提升，痛風的盛行率也是逐年增加[1]。此外，根據之前的文獻指出，缺乏運動、增加飲酒量、高血壓、利尿劑的使用、帶有某些特定的遺傳因素、攝入高嘌呤含量較高的食物(例如內臟肉和海鮮)都有可能增加痛風發作的風險[1]。也有報告指出，過高的身體質量指數(body mass index, BMI)和腎功能受損是痛風的獨立危險因子[1]。性別也和痛風的發生有關。一般而言，痛風好發於男性，女性則相對少見。

除了這些常見的原因之外，或許會有人好奇，是否痛風在某些季節比較容易會發作，有趣的是，的確有研究發現，痛風最常在冬天和春天發作，有37.6%的痛風是在冬天發生而有43.4%的痛風會在春天發生。會有這樣的現象，主要是因為在這兩個季節溫度和濕度的變化比起其他季節都大的多，而溫度和濕度的變化本身就是誘發痛風的危險因子，因此，冬天溫度和濕度的變化更大，更容易誘發痛風性關節炎的發生[3]。有鑑於這樣的現象，在邁入冬季的腳步時，其實醫師也需要提醒痛風患者注意關節的狀況。要減少冬季時的痛風發作，除了避免高普林食物的攝取之外，做好充足的保暖措施以減少溫差變化對身體的影響以及維持足夠的水分攝取，其實對於冬天的痛風保健，也是不可或缺的一部分。

痛風的臨床症狀

在臨床上，痛風常常表現為周邊關節的發炎，久而久之發展為關節的破壞和變形與痛風石的形成[1]。對大多數的醫師而言，一個典型的痛風發作常常被描述為突然發作的關節劇烈疼痛，腫脹，發燙和發紅，最常影響到的關節是兩邊腳趾頭第一個蹠趾關節(metatarsophalangeal joints)。

痛風的病生理學

在痛風的致病機轉中，最重要的就是由於體內的尿酸濃度過高，造成尿酸單鈉晶體沉積在關節，引發關節的發炎[4]。而牽涉到整個過程的因素，不論是透過影

響尿酸的濃度，或是影響關節發炎的因子，都有可能對痛風的形成有所影響。經由全基因組關聯分析(genome-wide association study)的研究，已經有多個和痛風發生相關的基因被找到，像是 ABCG2、SLC2A9、SLC22A12、SLC17A1…等基因[4]。

治療

有些證據顯示，病人、政府對痛風的錯誤觀念是導致痛風的病人治療遵從性不好的關鍵因素之一，因此痛風的病人常常沒有接受適當的治療，致使病人常常因為痛風發作而於急診就醫，增加醫療資源的消耗。

有關於痛風的治療，早期痛風的治療策略常常集中於預防痛風的急性發作，但越來越多的證據顯示，導致痛風的高尿酸血症其實除了造成痛風之外，還會有著許多健康上的影響，例如代謝症候群、心血管疾病和慢性腎臟病。因此，當我們在治療一個痛風的病人時，其實不單需要避免痛風性關節炎的發作，對於病人所罹患的代謝症候群、心血管疾病和慢性腎臟病其實也需要一併注意[5]。

處理痛風的急性發作需要使用一種或多種有效的抗發炎藥物進行治療。以作用機轉區分，可以將治療急性發作所用的抗發炎藥物粗略分為四類：非類固醇消炎止痛藥(nonsteroidal antiinflammatory drugs)，秋水仙素(colchicine)，類固醇和抗介白素1 β 生物製劑。對於痛風，不管是哪一類的藥物都是有效的，到底要選擇哪一種還是要根據病人狀況考量[5]。

一、非類固醇消炎止痛藥

基本上所有的非類固醇消炎止痛藥都可以有效治療痛風的急性發作，並沒有證據顯示哪一個非類固醇消炎止痛藥比較好，因此要選擇非類固醇消炎止痛藥時其實我們是基於患者之前對藥物的反應，以及對特定非類固醇消炎止痛藥的副作用之疑慮(例如，indomethacin會有中樞神經系統耐受性的問題而環氧合酶-2抑制劑(cyclooxygenase (COX)-2 selective inhibitor)藥物可以降低

低出血的風險(尤其是在接受抗凝血劑治療或血小板減少症的患者)。由於所有的非類固醇消炎止痛藥對於前列腺素的生成都有抑制作用，因此，所有的非類固醇消炎止痛藥都會減少腎臟的血流量，增加鹽分和水分的置留，並提高高血壓和急性心衰竭的風險[5]。無論最後是選擇哪種非類固醇消炎止痛藥，痛風的急性發作通常在適當的治療之下於3至5天內就應該有所緩解，若是治療時間過短，則痛風很有可能會再次發作。非類固醇消炎止痛藥比起其他種類的藥物有一個潛在優勢在於其本身就有止痛的效果，即使在發炎反應尚未完全被抑制之前，非類固醇消炎止痛藥也可以減輕病人關節發炎所帶來的疼痛。

二、秋水仙素

秋水仙素會破壞微小管(microtubule)的聚合，進而影響白血球的活化和移動。此外，秋水仙素還可以減少活化發炎體(inflammasome)的活化以及介白素 1β 的產生[5]。對於患有慢性腎臟病的患者，必須謹慎使用秋水仙素。有些患者本身就在使用通過CYP3A4途徑降解的藥物，由於秋水仙素本身也是通過CYP3A4途徑降解，因此這一類病人需要考量藥物交互作用的可能性。這些藥物中比較常見的包括幾種statin 類降血脂藥物，紅黴素類抗生素(但不包括日舒(azithromycin))，幾種抗黴菌和抗反轉錄病毒藥物等。像是紅黴素類抗生素已被報導了和秋水仙素中毒反應有關。

三、類固醇

類固醇本身就是一個有效的消炎藥，其對痛風發作的功效已得到公認。過去的研究表明，類固醇和非類固醇消炎止痛藥在治療急性痛風發作上效果是類似的[5]。依據美國風濕病學會(American College of Rheumatology; ACR)2012的痛風治療指引，使用prednisolone 0.5mg / kg 或等效劑量的類固醇可以作為急性痛風的治療。類似於非類固醇消炎止痛藥，類固醇使用的基本策略是在最短的時間使用類固醇，但同樣的道理，若是治療時間過短，則痛風很有可能會再發作。

四、抗介白素 1β 生物製劑

這一類的藥物包括 canakinumab、rilonacept、anakinra，由於其價格高昂，鮮少成為台灣醫師的第一線選擇。

降尿酸藥物治療

除了急性發作的處置之外，在所有的痛風診治指引中，降低血液尿酸的濃度都是不可或缺的關鍵之一[5]。這主要是根據許多的觀察性研究和介入型研究(interventional study)發現，當一組5年都沒有痛風發作的患者若是中止降尿酸藥物的治療，痛風很快的又會復發。原則上，血中尿酸的濃度越高，復發的時間越快。除此之外，如果只使用消炎藥預防痛風症狀而又不降低血中尿酸濃度，那反而會使患者變成頑固型的痛風。更重要的是，也有研究證實，長期使用降尿酸藥物治療以降低血中尿酸濃度可以有效減少痛風發生。所有的降尿酸藥物可大略歸為兩類：抑制尿酸形成的黃嘌呤氧化酶抑制劑(xanthine oxidase inhibitor)以及增加尿酸排出的促尿酸排泄藥物(uricosuric agent)。

黃嘌呤氧化酶抑制劑

在台灣黃嘌呤氧化酶抑制劑有 allopurinol 及 febuxostat 這2種藥物，他們藉由抑制黃嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)來減少尿酸的產生，對於有痛風石的患者一般會優先選用此類藥物。需要注意的是，allopurinol 有可能引起 allopurinol 過敏症候群(allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS)，其嚴重程度可從輕微之紅疹進展至嚴重的Steven-Johnson syndrome、毒性表皮溶解症、肝壞死、腎功能不良等。目前已經知道，帶有 HLA-B*5801 基因的人使用 allopurinol 後會有較高機率產生嚴重的藥物過敏，更進一步的證據顯示，藉由篩檢 HLA-B*5801 並選用適當的替代治療方案可以降低嚴重過敏反應的風險[6]。

促尿酸排泄藥物

促尿酸排泄藥物主要是透過抑制包括URAT-1在內的腎臟轉運蛋白，阻止尿酸從近端小管的重吸收並促進尿酸鹽排泄而達到降尿酸的目的。在台灣，最常用的促尿酸排泄藥物包括 benzbromarone以及 sulfipyrazone。由於促尿酸排泄藥物只是增加尿酸排除，對尿酸的產生並沒有影響，而因此並不適用於下列病患：(1) 尿酸製造過多引起的高尿酸血症(2) 腎功能降低的患者，因為此時這類藥物會失去其降尿酸的效果[6]。

痛風其實已經是21世紀台灣民眾及醫師需要嚴肅看待的健康課題之一，期望在不久的將來，台灣民眾的痛風能夠得到更好的控制。

參考文獻

1. Safiri S, Kolahi AA, Cross M, et al. Prevalence, incidence and years lived with disability due to gout and its attributable risk factors for 195 countries and territories 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Arthritis Rheumatol.* 2020. doi:10.1002/art.41404.
2. Xu YT, Leng YR, Liu MM, et al. MicroRNA and long noncoding RNA involvement in gout and prospects for treatment. *Int Immunopharmacol.* 2020;87:106842.
3. Choi HJ, Moon KW, Kim HO, et al. Seasonal Variations and Associated Factors of Gout Attacks: a Prospective Multicenter Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e133.
4. Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, et al. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1430-1437.
5. Pillinger MH, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50:S24-S30.
6. 陳得源, 李奕德, 林世昌等台灣痛風與高尿酸血症2016診治指引. *中華民國風濕病雜誌*2016;30:1-32.

邀稿 | 陳彥旭



| 曾家駿醫師

台灣大學醫學院醫學系
高雄醫學院附設醫院內科住院醫師
高雄市立大同醫院內科主治醫師
高雄醫學院附設醫院過敏免疫風濕內科主治醫師