

焦磷酸鈣沈積疾病：一個常被忽略的關節炎

黃正皓^{1,2} 陳相成¹ 朱士傑¹

¹ 國防醫學院三軍總醫院 內科部風濕免疫過敏科

² 國軍高雄總醫院 內科部風濕免疫過敏科

摘要

焦磷酸鈣沈積 (calcium pyrophosphate deposition, CPPD) 疾病是由焦磷酸鈣 (calcium pyrophosphate, CPP) 的結晶沈積在關節組織所引起的。CPPD 疾病雖然常見，但大部病患是老年人且合併許多疾病，在臨床上治療上要特別小心。CPPD 疾病病患可能無症狀或表現類似痛風的急性關節腫痛，也可能類似其他發炎性關節炎，使臨床上要正確診斷有些困難。CPPD 疾病與老化、退化性關節炎、代謝疾病及 progressive ankylosis protein homolog 基因突變有相關性。CPPD 可以經由 X 光片、超音波檢查及關節液分析發現。不像痛風被研究的比較深入，CPPD 疾病缺乏實證醫學的研究，目前也尚無藥物可以移除 CPP 結晶。治療目標主要是減輕症狀及預防再次發作。在此我們回顧 CPPD 疾病最新的文獻，使內科醫師能夠更加了解此疾病，希望對於日後診斷 CPPD 疾病及治療上能有所幫助。

關鍵詞：焦磷酸鈣沈積疾病 (Calcium pyrophosphate deposition disease)
退化性關節炎 (Osteoarthritis)
軟骨鈣化症 (Chondrocalcinosis)

前言

焦磷酸鈣沈積 (calcium pyrophosphate deposition, CPPD) 疾病是由焦磷酸鈣 (calcium pyrophosphate, CPP) 的結晶沈積所引起的¹。而 CPPD 引發的關節炎是發炎性關節炎中第三常見的疾病²。這種疾病症狀類似急性痛風性關節炎，但是病人關節液中卻無發現尿酸結晶，因此 CPPD 關節炎又被稱作假性痛風。CPPD 疾病這個名詞曾因為有許多名稱而引起混淆。2011 年歐洲風濕病學會 (European League Against Rheumatism, EULAR) 建議將焦磷酸鈣結晶稱

為 CPP 結晶，其引起的相關疾病稱為 CPPD 疾病，包括所有相關的臨床表現¹。急性 CPPD 關節炎是一種急性關節發炎，也就是以前稱為假性痛風的關節炎。慢性 CPPD 關節炎則為與 CPP 相關的慢性關節病變³。

在 CPPD 疾病患者的 X 光片中，常發現軟骨具有高密度的窄帶狀結構，我們稱之為軟骨鈣化症 (chondrocalcinosis)⁴ (圖二 A, C, E, F)，軟骨鈣化症是 CPPD 疾病於影像學 (常用 X 光或是骨骼肌肉超音波) 中常發現之特徵，但並不能代表關節發炎程度。當發現軟骨中間發現鈣化時，只有 40% 的患者具有臨床上 CPPD 疾病，

而軟骨鈣化也並非一定由 CPP 結晶而形成，可以由非 CPP 之礦物質造成，例如鹼性磷酸鈣 (basic calcium phosphate, BCP) 的結晶，也可以兩者共存。但是 BCP 結晶通常會產生關節周圍錢幣狀鈣化，而 CPP 結晶相關的鈣化是位於軟骨內且呈線狀的。此外，軟骨的 BCP 沈積通常太小而一般 X 光片無法看到¹。CPPD 疾病也與一些代謝疾病有關，例如血鐵質沈積症 (hemosiderosis)、低血鎂症以及副甲狀功能亢進⁷。慢性 CPPD 關節炎也有機會發生在類風濕性關節炎病患或是引起次發性的退化性關節炎⁸。

臨床表現

CPPD 疾病可分成四型：(1) 無症狀性 CPPD：在 65 到 75 歲族群有 10~15% 的人會發現軟骨鈣質沈積，而 80 歲以上則有 40% 機會。(2) 合併退化性關節炎：CPPD 可能發生於退化性關節炎的位置，可以經由關節液分析證明兩者同時存在。(3) 急性 CPP 結晶引起的關節炎：急性發作、腫痛、通常有自限性。(4) 慢性 CPP 結晶引起的關節炎：其嚴重度依病情而有不同^{9,10}。

急性 CPPD 關節炎 (或假性痛風) 是最常見 CPPD 疾病的發作型式。患者通常以單關節或少數關節發炎來表現。CPPD 引起的劇烈發炎反應，使關節內及其周圍產生紅腫熱痛的症狀，單以外觀而言通常難與急性痛風性或感染性關節炎區分。當配合病史詢問以及觀察相關臨床表現，可提供急性 CPPD 關節炎診斷的有利線索。急性痛風關節炎的短暫發作通常維持幾天至一個禮拜，而 CPPD 疾病的急性發作則可持續數週至數月。最常見發生的關節為膝關節，其次是手腕，而第一蹠趾關節在 CPPD 疾病則相當少見。全身症狀可能會發燒或是畏寒¹。

慢性 CPPD 關節炎大多數患者具有類似於退化性關節炎的多關節形式的關節炎。常受侵犯的關節包含肩膀的盂肱關節，手腕和掌指關節，這些關節在典型的退化性關節炎並不常見，當這些關節受到侵犯時，CPPD 疾病為重要的鑑別診斷之一。少數患者會呈現類似於類風濕性關節炎的多發性關節炎表徵，但是較無

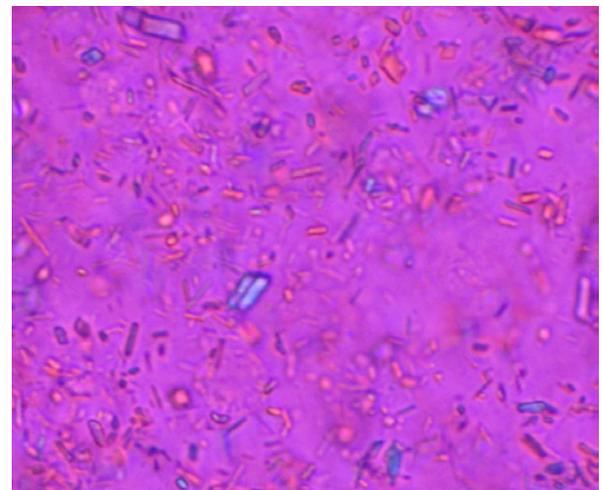
左右對稱性。而有這種情況的患者關節炎常有持續性發炎，且大小關節都能受影響。McCarty 估計慢性退化性多關節型 CPPD 疾病約佔所有 CPPD 疾病個案的半數¹。

CPPD 有時會出現於脊椎，如椎間盤或是脊椎韌帶。冠狀齒突症候群 (Crowned dens syndrome) 是因 CPP 結晶沈積於第二頸椎周圍引起頸部急性嚴重的疼痛及發炎，合併發燒及發炎指數升高，可能會誤以為是腦膜炎或是敗血症¹。當 CPPD 合併嚴重關節破壞時，可能與神經性關節炎 (Charcot's 關節炎) 類似¹。在僅有軟骨鈣化症而無關節炎的患者，這種情況也許代表臨床關節炎產生前的前期階段，類似於痛風中的高尿酸血症，不過這需要進一步的研究來證實。眼睛也是少見會有 CPP 結晶沈積的位置，有病例報告顯示低血鎂症合併 Gitelman 氏症候群的女性可看到此現象¹¹。

盛行率

CPPD 疾病的盛行率僅次於退化性關節炎、類風濕性關節炎及痛風²。

歐美地區成人盛行率 4-7%^{10,12}，但較好發於亞洲族群，也有研究指出可能與飲水鈣含量較高以及影響副甲狀腺功能有關¹³。因目前 CPPD 疾病主要是經由影像學診斷而非臨床上 CPP 結晶引起的關節炎，所以可能只有 40% 病

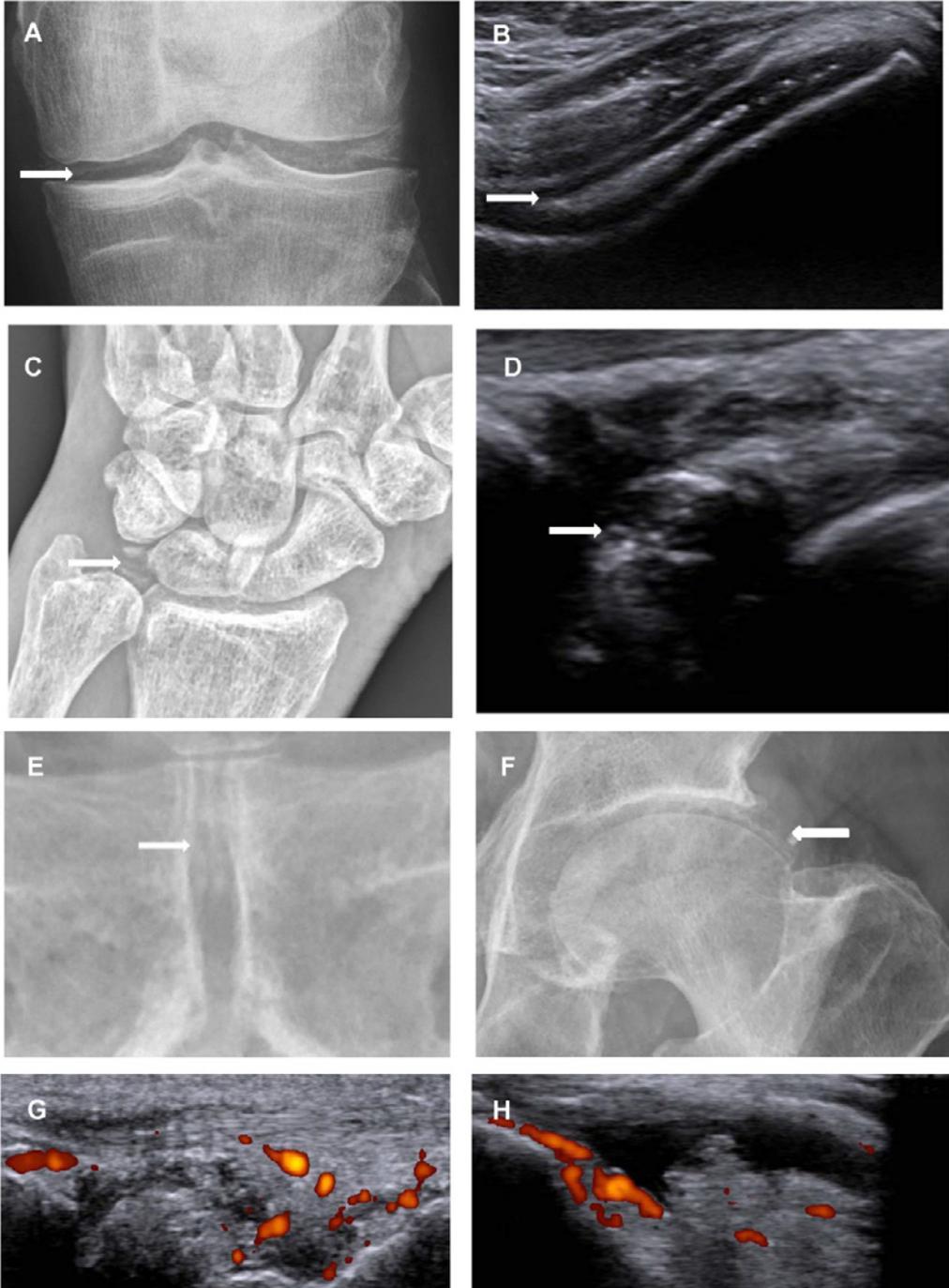


圖一：焦磷酸鈣結晶在偏極光顯微鏡下的表現。焦磷酸鈣結晶呈現短棒狀或菱形狀，偏極光顯微鏡中通常用紅色濾光片，而 CPP 結晶當平行於軸線時顯示為藍色，當垂直時顯示為黃色。

人被發現而已⁵。另外在軟骨嚴重缺損的病人也是很難發現 CPPD 疾病，而約 5% 痛風病人合併有 CPPD¹⁴。除此之外，特別是在膝關節，軟骨鈣化症可能由非 CPP 礦物質所組成，例如鹼性

磷酸鈣 (BCP) 的結晶。

在三個中老年人族群的研究發現，CPPD 在只檢查膝關節 X 光片的族群中，其盛行率為 7% 至 8.1%，如同時檢查膝蓋、手腕、手部關



圖二：焦磷酸鈣沈積疾病的影像
膝關節 X 光 (A) 或是超音波檢查 (B) 中顯示軟骨鈣化的現象，呈現成高密度窄帶狀結構，如箭頭所指之處。(C) 手腕關節 X 光顯示三角纖維軟骨鈣化，如箭頭所指之處。(D) 手腕關節超音波檢查顯示鈣化亮點，如箭頭所指之處。(E) 恥骨聯合纖維軟骨顯示鈣化及軟骨下骨密度增加，如箭頭所指之處。(F) 髖關節顯示線性鈣化，如箭頭所指之處。(G) 手腕關節急性發炎，超音波都卜勒檢查 (power-Doppler) 顯示血流增加。(H) 右肩關節急性發炎，超音波都卜勒檢查顯示滑膜增生，血流增加及大量關節積液。

節時則為 10%，另外同時檢查膝蓋跟髌關節時其盛行率為 10.4%¹⁵。

危險因子

CPPD 疾病顯然是與老化相關的疾病，病人大多超過 60 歲以上，在 80 歲以上族群甚至可以發現高達 30% 的人具有 CPP 結晶。在膝關節、骨盆和手腕的 X 光檢查中顯示軟骨鈣化症的病人，有 44% 是超過 84 歲以上的。超過 60 歲以後，每十年盛行率可以增加一倍以上¹⁶。關節受過傷也是 CPPD 的主要的危險因子，如在膝關節的半月板受傷之後較易發現 CPPD。在 50 歲以下的族群，CPPD 疾病是很少見的，如果在這個年齡被診斷出 CPPD 疾病，很可能是家族性的或是代謝相關的疾病。

雖然退化性關節炎與軟骨鈣化有密切關係，但是只有一部分退化性關節炎患者有軟骨鈣化症¹⁷。BCP 結晶存在於所有末期退化性關節炎病例中且似乎已是退化性關節炎軟骨的部分組成，然而只有 18% 的 CPP 結晶存在於膝蓋內之末期退化性關節炎的軟骨中，同樣的情況在髌關節只有 10%¹。

有些代謝疾病為 CPPD 疾病發生的危險因子。在鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 功能偏低引起的先天低磷酸酯酶 (hypophosphatasia) 症患者中，因為無機焦磷酸鹽 (inorganic pyrophosphate) 與磷酸根離子 (phosphate ions) 的比例升高而造成 CPPD 疾病¹。副甲狀腺功能亢進症也與 CPPD 疾病明顯有關，副甲狀腺功能亢進會改變鈣離子的代謝，但就算矯正高血鈣多年後，CPPD 疾病仍然可能發生，這也暗示了 CPPD 疾病發生機轉並不那麼單純¹⁸。血鐵沈積症與 CPPD 疾病有強烈的相關，可能是因為鐵對焦磷酸酶有抑制作用或是由於軟骨中副甲狀腺激素過高所引起¹。低血鎂症也是一個 CPPD 疾病的重要的危險因子，有研究指出低鎂血症容易造成膝關節軟骨鈣化症¹⁹。CPPD 疾病也被認為因為 Bartter 氏症候群與 Gitelman 氏症候群引起的低血鎂症有關，主要原因是鎂可以增加 CPP 結晶的溶解度，並作為焦磷酸酶的輔助因子¹。因此如果在低於 55 歲以下的患者發生

CPPD 疾病，我們應該仔細檢查有無相關代謝性疾病，因為關節炎可能是只是目前表面上被發現的症狀而已。可以測量鐵離子、轉鐵蛋白 (transferrin)、運鐵蛋白 (transferrin)、血鈣、鹼性磷酸酶、血鎂及副甲狀腺素等等來發現可能的代謝疾病。

誘發因子

CPPD 疾病常因其他疾病、關節受傷，或在副甲狀腺切除術或髌部骨折手術之後導致急性發作¹。目前飲食與 CPPD 疾病之發生尚無明確關係。有些藥物可能會引起急性 CPPD 關節炎。如關節內注射玻尿酸、pamidronate、白血球生成素 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, G-CSF) 及利尿劑都有可能增加 CPPD 疾病發生的機會²⁰。一些疾病，例如肺炎、中風、心肌梗塞等併發症也會增加 CPPD 疾病發病率²¹。至於類風濕性關節炎，有些研究認為與 CPPD 疾病有關^{22,23}，但有些認為無關^{8,24}。據估計有 20% 的 CPPD 患者也有高尿酸血症，其中 25% 的患者會出現痛風，可能的原因是由於新的結晶比較容易在其他結晶基礎之上形成、存在誘導這兩種結晶形成的組織因子、或是與痛風有關的關節損傷¹。

家族性 CPPD

大多數 CPPD 疾病是屬於個案，但是對於比較年輕及較廣泛發生之 CPPD 有可能為家族性的 CPPD。家族性的 CPPD 疾病主要是體染色體顯性遺傳模式，不同的外顯性有不同的臨床表徵。發生在 55 歲以下的 CPPD 疾病患者應該詢問家人有無相關症狀¹。在一項研究中，CPPD 疾病家族性患者中，軟骨鈣化症會比臨床上關節的退化或是 CPP 結晶還要早發現²⁵。

有兩個基因位點可能與家族性 CPPD 有關，第一個是染色體 5p 上 *CCAL2* 基因位點的體顯性突變，影響 ANKH (ANK human gene, the human homologue of protein product of the murine progressive ankylosis gene) 的功能²⁶。另外一個是染色體 8 上 *CCAL1* 基因位點的突變，但是真正原因仍不清楚。此外還有一種是

TNFRSF11B (osteoprotegerin) 的突變，發生於早發性退化性關節炎合併軟骨鈣化症的家庭中¹。

病理機轉

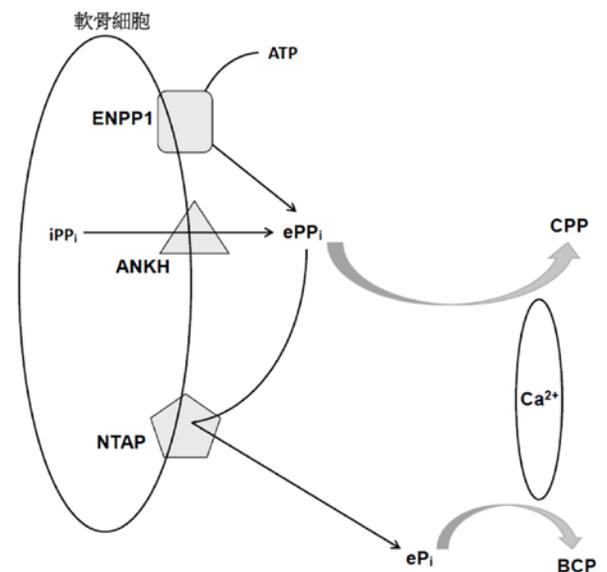
雖然 CPPD 疾病的發病機制尚未完全明白，但在軟骨細胞周圍的基質形成 CPP 結晶，為 CPPD 疾病發生不可或缺的第一步。在非軟骨組織中很少形成 CPP 結晶，主要因軟骨細胞及其周邊特別的基質有利於 CPP 結晶生成²⁷。

軟骨細胞產生大量細胞外無機焦磷酸鹽 (inorganic pyrophosphate, PPi)，對於 CPP 結晶的形成相當重要。無機焦磷酸在 CPPD 中的角色類似於痛風中的尿酸，也可能是一個未來重要的治療目標。在軟骨中，大多數無機焦磷酸鹽是由細胞外三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 產生的。而 PPi 又受到多通透膜蛋白 ANKH 嚴格管制²⁷。當 ANKH 產生變異時，會影響細胞外無機焦磷酸鹽與細胞內無機焦磷酸鹽的比例而造成 CPPD 疾病²⁸，因此 ANKH 也可能是 CPPD 疾病的治療目標。而降尿酸使用的藥物 probenecid，在細胞實驗中具有拮抗 ANKH 的作用，可以減少細胞外焦磷酸鹽的產生²⁹。

外核苷酸焦磷酸酶 1 (ectonucleotide pyrophosphatase 1, ENPP1) 是一種三磷酸核苷的焦磷酸水解酶 (nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase)¹。細胞外的 ATP 藉由 ENPP1 分解成 adenosine monophosphate (AMP) 及焦磷酸鹽，而 non-tissue specific alkaline phosphatase (NTAP) 可以再讓焦磷酸鹽分解成兩個無機磷 (phosphate ion, Pi)²⁷。焦磷酸鹽和鈣離子結合成為焦磷酸鈣 (CPP)，而無機磷也可與鈣離子結合成鹼性磷酸鈣 (BCP)²⁸ (圖三)。細胞外的 PPi 可促進 CPP 結晶生成，但抑制 BCP 的生成³⁰。而轉化生長因子 (transforming growth factor, TGF)- β 、類胰島素生長因子 I (insulin like growth factor I)、細胞激素 (interleukin, IL)-1 β 或是一些藥物都可以調節軟骨中無機焦磷酸鹽的含量^{1,27}。

急性 CPPD 關節炎被認為是由於結晶從軟骨脫落至關節腔所造成。結晶嵌入軟骨時不會與發炎物質相互作用，但在關節腔時 CPP 結

晶可以誘發炎症反應。這些結晶經由吞噬作用或結晶與細胞膜之間的直接相互作用來活化滑膜細胞^{1,27}。CPP 結晶被吞噬後，激活 NLRP3 發炎體，刺激產生 IL-1，IL-18 及產生嗜中性白血球胞外網狀結構 (neutrophil extracellular traps, NETs)，引起發炎反應^{1,27}。CPP 結晶也抑制嗜中性白血球凋亡作用，這可以解釋為何急性 CPP 關節炎發炎發作較久。CPP 結晶也可直接影響軟骨細胞和滑膜細胞的代謝而產生具有破壞作用的基質蛋白酶 (matrix metalloproteinases)、IL-8、一氧化氮 (nitric oxide) 和前列腺素 E2³¹。CPPD 在關節軟骨中也改變軟骨的生物機械特性，因而加速關節損傷。慢性 CPPD 關節炎，間歇性脫落少量的 CPP 結晶可能會導致持續的炎症反應，可能惡化先前的退化性關節炎^{1,27}。



圖三：焦磷酸鈣結晶形成之病理機轉。

ATP 經由 ENPP1 變成 PPi，而軟骨細胞內的 PPi 也藉由 ANKH 運送到細胞外，細胞外的 PPi 再藉由 NTAP 轉換成 Pi。PPi 及 Pi 與鈣離子結合分別產生 CPP 及 BCP 結晶。縮寫：ATP: adenosine triphosphate, ENPP1: ectonucleotide pyrophosphatase 1, iPPi: intracellular pyrophosphate, ANKH: ANK human gene, ePPi: extracellular pyrophosphate, AMP: adenosine monophosphate, CPP: calcium pyrophosphate, NTAP: non-tissue specific alkaline phosphatase, ePi: extracellular phosphate ion, BCP: basic calcium phosphate。

診 斷

CPPD 疾病在診斷上常被忽略。膝蓋退化性關節炎患者，在全關節置換手術時，發現有 20% 患者有 CPP 結晶存在關節液中³²。關節鏡可以看到白色線狀沈積在軟骨上，有時候放射影像學上看不到軟骨沈積現象，但藉由關節液或是關節鏡檢查可以發現 CPP 結晶²¹。CPPD 疾病最標準的診斷是於偏極光顯微鏡下，發現正雙折射的短棒狀或是菱形的結晶（圖一）存在於關節液中。偏極光顯微鏡中通常用紅色濾光片，而 CPP 結晶平行於軸線時顯示為藍色，當垂直時顯示為黃色。痛風中的尿酸結晶於偏極光顯微鏡下則與其相反，平行軸線時是黃色，而垂直時呈藍色¹。CPP 結晶有時會不易鑑定，因為這些結晶積不大加上經常表現出較弱的雙折射。而 Ryan 和 McCarty 等人提出 CPPD 疾病的診斷標準，CPPD 疾病的確定診斷，是在關節液或是滑膜組織中發現 CPP 結晶的存在¹。

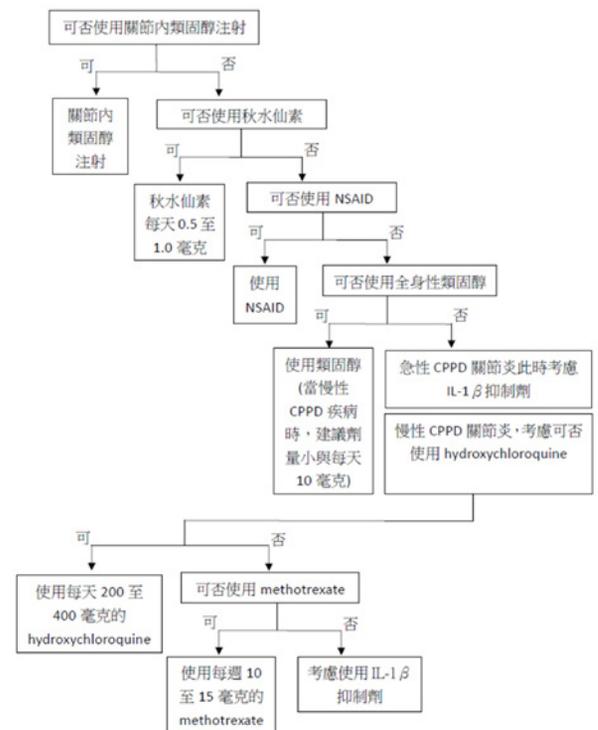
一般的 X 光片檢查可幫助 CPPD 疾病的診斷及排除其他關節炎疾病³³。軟骨鈣化症（透明和纖維軟骨的線性或點狀鈣化）是 CPPD 疾病中 X 光片檢查最重要的發現（圖二 A, C, E, F），但在缺乏關節炎症狀時，不應該作為 CPPD 疾病診斷的唯一標準。X 光線檢查也可以幫助區分退化性關節炎，例如發現鈎狀骨贅、中軸骨被侵犯、嚴重的椎間盤突出退化、軟骨下侵蝕、骯髌關節真空現象、橈掌關節或髕股關節的狹窄、軟骨下囊腫、嚴重的關節破壞以及肌腱或筋膜鈣化¹。

越來越多骨骼肌肉超音波的使用，可幫助診斷 CPPD 疾病及評估發炎程度。軟骨鈣化症在超音波檢查下表現為透明軟骨或纖維軟骨的中央，呈現線狀高密度結構（圖二 B），在急性發作時可以發現關節積液及都卜勒（power-Doppler）訊號增加（表示血流增加）（圖 2G, H）。超音波檢查下可以區分成三種型態：(1) 細長帶狀形態，高回音訊號位於透明軟骨表面且與其平行（圖二 B），(2) 點狀形態，許多薄層的高回音訊號組成斑點樣貌，多見於纖維軟骨和韌帶裡面（圖二 D），(3) 結節狀形態，由同質地之高回

音訊號組成，常位於滑囊或是關節凹槽處³⁴。雖然一些研究認為骨骼肌肉超音波檢查的敏感性比傳統的放射影像高，但有時使用骨骼肌肉超音波區分痛風和 CPPD 疾病仍有些困難³⁵。除了基礎的影像檢查外，電腦斷層掃描可準確檢測鈣化，特別適用於中軸性 CPPD 疾病。至於核磁共振雖然是評估疼痛關節的首選檢查，但對組織鈣化不是那麼敏感。而目前最新的雙能量電腦斷層掃描 (Dual Energy CT)，可以提高 CPPD 疾病診斷的正確性¹。

治 療

對於在 X 光片檢查發現無症狀性軟骨鈣化症的患者，不需要進行治療。急性 CPPD 關節炎的治療目標在於減少發炎情形，這點類似急性痛風關節炎的治療（圖四）¹。受影響的關節的可以冰敷暫時緩解疼痛及腫脹。關節液的抽取不僅提供了診斷也可以排除感染的可



圖四：焦磷酸鈣結晶 (CPPD) 疾病的治療流程。
一開始急性與慢性 CPPD 疾病的治療方式相同，差別在於慢性 CPPD 疾病如果療效不佳時，甚至於會考慮使用 hydroxychloroquine 或是 methotrexate 藥物。不論急性或是慢性 CPPD 疾病的最後一線治療，目前皆是考慮 IL-1β 抑制劑 Anakinra 為主。

能，還可以緩解由於關節積液之大量增加所引起的脹痛。關節內類固醇注射可做為急性發作病人第一線治療³⁶。此外可使用口服秋水仙素 (colchicine) 每天 0.5 至 1.0 毫克來治療，其主要作用機轉是防止結晶被白血球吞噬，也阻斷了接下來發炎體的誘發^{1,27}。一些研究指出每天使用秋水仙素的可以預防再度急性發作。非類固醇抗發炎藥物，可有效治療急性 CPPD 關節炎，因 CPPD 關節炎都發生在老年人，要注意非類固醇抗發炎藥物引起的腸胃道出血及腎功能不全，可以合併氫離子幫浦抑制劑一起使用。全身性類固醇給予常用於不適合關節內注射、多關節發作及不適合使用某些藥物的患者。其劑量為每天每公斤 0.5 毫克，然後逐漸減量或是肌肉注射 triamcinolone (60 mg)^{1,27}。有些病例報告顯示 IL-1 β 抑制劑 Anakinra (每天 100 毫克) 皮下注射可治療頑固急性 CPPD 關節炎³⁷。但 Anakinra 在台灣目前尚未引進，且其昂貴的藥費及非健保給付項目的條件下，要實際使用的困難度很高。

慢性 CPPD 關節炎比急性 CPPD 關節炎難治療 (圖四)^{1,27}，目前慢性 CPPD 關節炎只有少數臨床研究，其治療策略主要在於減少發炎反應³⁸。不像痛風關節炎治療，可藉由長期控制血中尿酸濃度達到療效，目前還沒有有效的治療方法可以減少或清除關節中的 CPP 結晶。如果患者的關節炎為單關節或少關節形式，關節內注射類固醇可以有效控制症狀。每天口服低劑量秋水仙素 (0.5 至 1.0 毫克) 可有效減少急性發作的次數。非類固醇性消炎止痛藥能減少急性發作的頻率，但需長期使用，有時候會導致一些副作用。在秋水仙素或非類固醇性消炎止痛藥無效或產生副作用的時候，低劑量全身性類固醇可用來控制患者的疼痛和發炎。另外還有一些報告認為使用 hydroxychloroquine 可以預防 CPPD 疾病發作¹。

有研究指出，每週使用 5 至 10 毫克 methotrexate (MTX) 對於慢性 CPPD 關節炎有幫助³⁹。因此在其他治療失敗時，可考慮使用 MTX。CPP 以及尿酸的結晶皆經由活化 NLRP3 發炎體，促進 IL-1 β 分泌，可考慮使用 IL-1 β 抑

制劑治療²⁷。研究指出 anakinra 對於急性痛風有良好治療效果，因此研究建議 anakinra 可能成為治療 CPPD 的選擇，不過 IL-1 β 抑制劑在慢性 CPPD 關節炎的治療上，還需要進一步長期的研究。

許多 CPPD 患者會有相關的退化性關節炎，其治療方法主要是參考退化性關節炎的治療方法，包括病患教育、有氧運動、減輕體重、強化肌力、改善關節活動範圍、局部類固醇注射及使用止痛藥來減輕疼痛和僵硬。到疾病後期，有些病人需要接受關節置換手術。目前的研究顯示退化性關節炎與 CPPD 疾病接受膝關節和髖關節置換的病患，預後是相似的。而 CPPD 疾病有可能是副甲狀腺功能亢進症、低磷酸酯酶血症、血鐵質沈積症、或低鎂血症等相關代謝疾病所引起。在年齡小於 55 歲的 CPPD 疾病患，我們必須仔細檢查相關疾病，一併治療根本原因才能發揮良好療效。

結 論

CPPD 疾病常見於 55 歲以上的中老年人，但因為這個疾病較少受到重視及在診斷上具有相當的挑戰性，導致常疏忽 CPPD 疾病的診斷，最後低估其盛行率。另外，CPPD 疾病到目前為止也缺乏有效的藥物來根除此疾病，但是藉由關節液分析及早期診斷，積極適當的治療，可以有效改善症狀及預防再次發作。

備 註

任何來源之贊助 (financial disclosure)：本篇文章沒有接受任何贊助。

利益衝突 (conflict of interest)：本篇文章沒有任何利益衝突。

參考文獻

1. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2575-84.
2. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 819-28.
3. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyro-

- phosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 563-70.
4. Forien M, Combier A, Gardette A, et al. Comparison of ultrasonography and radiography of the wrist for diagnosis of calcium pyrophosphate deposition. *Joint Bone Spine*. 2017 Sep 28 pii: S1297-319X(17)30165-3.
 5. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2694-703.
 6. McCarty DJ, Hogan JM, Gatter RA, Grossman M. Studies on pathological calcifications in human cartilage. I. Prevalence and types of crystal deposits in the menisci of two hundred fifteen cadavera. *J Bone Joint Surg Am* 1966; 48: 309-25.
 7. Reginato AJ, Tamesis E, Netter P. Familial and clinical aspects of calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep* 1999; 1: 112-20.
 8. Gerster JC, Varisco PA, Kern J, Dudler J, So AK. CPPD crystal deposition disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 468-9.
 9. Doherty M, Dieppe P. Crystal deposition disease in the elderly. *Clin Rheum Dis* 1986; 12: 97-116.
 10. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 513-8.
 11. Gupta R, Hu V, Reynolds T, Harrison R. Sclerochoroidal calcification associated with Gitelman syndrome and calcium pyrophosphate dihydrate deposition. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1334-5.
 12. Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 914-8.
 13. Zhang Y, Terkeltaub R, Nevitt M, et al. Lower prevalence of chondrocalcinosis in Chinese subjects in Beijing than in white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3508-12.
 14. Jaccard YB, Gerster JC, Calame L. Mixed monosodium urate and calcium pyrophosphate crystal-induced arthropathy. A review of seventeen cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63: 331-5.
 15. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel W, Meenan RF. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *J Rheumatol* 1989; 16: 1241-5.
 16. Wilkins E, Dieppe P, Maddison P, Evison G. Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 280-4.
 17. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 177-91.
 18. Glass JS, Grahame R. Chondrocalcinosis after parathyroidectomy. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 521-5.
 19. Zeng C, Wei J, Terkeltaub R, et al. Dose-response relationship between lower serum magnesium level and higher prevalence of knee chondrocalcinosis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 236.
 20. Rho YH, Zhu Y, Zhang Y, Reginato AM, Choi HK. Risk factors for pseudogout in the general population. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2070-4.
 21. Ferrone C, Andracco R, Cimmino MA. Calcium pyrophosphate deposition disease: clinical manifestations. *Reumatismo* 2012; 63: 246-52.
 22. Hollingworth P, Williams PL, Scott JT. Frequency of chondrocalcinosis of the knees in asymptomatic hyperuricaemia and rheumatoid arthritis: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 344-6.
 23. Doherty M, Dieppe P, Watt I. Low incidence of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in rheumatoid arthritis, with modification of radiographic features in coexistent disease. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1002-9.
 24. Rothschild B. CPPD complicating other forms of inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1130-1.
 25. Zitnan D, Sit' Aj S. Chondrocalcinosis articularis Section L Clinical and radiological study. *Ann Rheum Dis* 1963; 22: 142-52.
 26. Williams CJ, Pendleton A, Bonavita G, et al. Mutations in the amino terminus of ANKH in two US families with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2627-31.
 27. Abhishek A, Doherty M. Pathophysiology of articular chondrocalcinosis--role of ANKH. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 96-104.
 28. Tsui FW. Genetics and mechanisms of crystal deposition in calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2012; 14: 155-60.
 29. Liote F, Ea HK. Clinical implications of pathogenic calcium crystals. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 192-6.
 30. Ea HK, Liote F. Diagnosis and clinical manifestations of calcium pyrophosphate and basic calcium phosphate crystal deposition diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 207-29.
 31. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. *J Immunol* 2005; 174: 5016-23.
 32. Derfus BA, Kurian JB, Butler JJ, et al. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *The Journal of Rheumatology* 2002; 29: 570-574.
 33. Dalbeth N, McQueen FM. Use of imaging to evaluate gout and other crystal deposition disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 124-31.
 34. Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 638-40.
 35. Loffler C, Sattler H, Peters L, et al. Distinguishing gouty arthritis from calcium pyrophosphate disease and other arthritides. *J Rheumatol* 2015; 42: 513-20.
 36. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 571-5.
 37. Sivera F, Andres M, Pascual E. Current advances in therapies for calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 140-4.

38. Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Research & Therapy* 2014; 16: 458.
39. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 688-92.

Calcium Pyrophosphate Deposition Disease - An Underdiagnosed Arthritis

Zheng-Hao Huang^{1,2}, Hsiang-Cheng Chen¹, and Shi-Jye Chu¹

*¹Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Tri-Service General Hospital
National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan;*

*²Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy,
Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease is an arthropathy caused by the presence of CPP crystals in articular tissues. CPPD diseases are common and presenting particular management problems in clinical practice because they often influence older patients with multiple medical illnesses. Clinical presentations may be asymptomatic, most dramatically, acute attacks of joint pain and swelling similar to gout, or other forms of inflammatory arthropathy, making an accurate clinical diagnosis difficult. CPPD disease closely related with aging, osteoarthritis, metabolic disease, and ANKH gene mutation. CPPD can be identified by X-rays, ultrasonography or by synovial fluid examination. Unlike for gout, there is lack of evidence-based studies on the CPPD disease and no available therapy to remove the CPP crystals. The goal of treatment is therefore targeted at symptomatic relief and preventing further episodes. In this article, we review recent advances in CPPD disease and allow clinical physicians to further understand the disease. This may help clinical physicians to make correct diagnosis and appropriate treatments. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 160-168)