



彰基藥訊

CCH Pharmacy Newsletter



國內
郵資已付

彰化郵局許可號
彰化字第878號
雜誌

『無法投遞時請退回』

Vol. **99**

發行人：簡素玉 主編：彰化基督教醫院藥學部 總編：施雅分

本期
要目

- 乳癌治療新契機－免疫療法 楊媛婷藥師
- 淺談多發性硬化症的藥物治療 陳蕙如藥師

臨床 | 藥學

淺談多發性硬化症的藥物治療

● 陳蕙如藥師

一、前言

多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一種慢性自體免疫疾病，起自免疫系統不明原因攻擊中樞神經髓鞘所導致的神經病變。髓鞘是包覆在神經軸突外圍的物質，作用猶如電線外層的絕緣塑膠，可避免錯縱複雜的神經訊息彼此干擾，且具有加速動作電位傳遞的效果。髓鞘受到破壞後會影響神經傳導，受損的區域在修復過程中會因為增生疤痕組織而逐漸硬化，而且隨著病程一再復發而產生新的硬化區塊，因此命名為「多發性硬化症」。

二、流行病學

自體免疫系統異常而攻擊髓鞘之成因不明，文獻顯示可能與遺傳或環境因子相關¹，女性機率高於男性，約為男性的1.4~2.3倍²，平均發病年齡為28-31歲，出現明顯臨床症狀則介於15-45歲³，女性發病年齡較男性小⁴。其他可能增加發病風險的環境因子包括：

1. 病毒：病毒感染可能刺激免疫系統，如：EB病毒 (Ebstein-Barr virus, EBV)、水痘帶狀疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV)。
2. 地理人種：高緯度國家發生率較高，如：北歐、加拿大、北美、紐西蘭與南澳洲；白種人的罹病率相較其他人種高²。
3. 日照與維他命D攝取量：日照或維他命D攝取量不足者，罹患多發性硬化症風險較高，女性每日攝取維他命D至少400 IU可明顯減少發病風險⁶。
4. 其他：抽菸以及肥胖都可能提高疾病發生的風險。

研究發現多發性硬化症與其他自體免疫疾病具共病現象，多發性硬化症病人可能同時患有牛皮癬或甲狀腺疾病⁵；且後續導致發炎性腸道疾病或葡萄膜炎的機率也較高。

三、症狀^{7,8}

症狀會因為中樞神經不同部位受損而有所差異，每位病人發生症狀的頻率也各異，以下症狀可能同時存在或接續發生：

神經	感覺異常；感覺遲緩；暈眩；臉部麻痺
運動及肌肉症狀	四肢無力；步態不穩；顫抖；吞嚥困難；肢體僵硬或麻痺；痙攣；疲倦；排尿困難或失禁；便秘；性功能障礙
視覺	視線模糊；眼窩痛；複視；視覺異常
精神	憂鬱；認知異常

四、診斷

多發性硬化症診斷主要依據麥當勞準則 (表一)，藉由發作次數以及腦部MRI呈現的損傷數量進行評估；同時需參考病史與臨床症狀。此外，神經以及眼科方面的理學檢查，有助於察覺潛在的神經損傷。

五、疾病型態

1. 臨床單一症候群 (clinically isolated syndrome, CIS)：指先前無相關病史，單一次的發作，且符合多發性硬化症發作症狀。症狀在數小時甚至數天發生，在數週或數月期間逐漸趨緩，但症狀可能無法完全消失。
2. 復發緩解型 (Relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)：特徵是發作與緩解的過程反覆發生，每次發作時症狀在數天至數週陸續出現，可能達到完全緩解或留有些許症狀，除了前次發作產生的後遺症之外，每次發作之間疾病

不會惡化。此種類型的發生比率最高，約占85-90%，平均發病年齡為25-29歲³，多數病人會逐漸發展成次發發展型。

3. 次發發展型 (Secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)：由RRMS進展而來，隨後病況逐漸惡化，偶有惡化或輕微緩解發生，由RRMS轉變為SPMS並無診斷方法，只能藉由回溯觀察病程得知，通常在發病10-20年後發展為SPMS，平均年齡為40-49歲³。
4. 原發發展型 (Primary progressive multiple sclerosis, PPMS)：從發病後病程逐漸惡化，沒有檢驗方式可以鑑別PPMS與RRMS，只能依疾病進展是否緩解區分，發生率約10%，平均發病年齡為40歲，男女發生比例相當⁹，疾病導致的神經障礙比RRMS嚴重。

六、治療

因目前尚無可治癒此病的藥品，只能減少復發及延緩神經損傷，故稱為疾病修飾治療 (disease modifying therapy, DMT)，以下分別介紹各類藥品：

1. 注射劑

(1) 干擾素

作用機轉上不明確，可能由於抑制T細胞增生，並且減少T細胞通過血腦障壁，有助於防止傷害中樞神經，共有三種：

- i. Interferon beta-1b (Betaferon[®])是第一個問世的

DMT，以皮下注射方式投藥，常用劑量為0.25 mg每2日施打一次。

- ii. Interferon beta-1a (Rebif[®])以皮下注射方式投藥，常用劑量為44 mcg每週施打3次。
- iii. Pegylated beta-1a (Plegridy[®])在interferon beta-1a接上polyethylene glycol (PEG)，延長藥品半衰期，皮下注射125 mcg每2週施打1次。

注射干擾素常見副作用為注射部位反應以及類感冒症狀，曾有憂鬱的案例發生，類感冒症狀以及憂鬱等副作用會隨時間慢慢減少；也可能有白血球或血小板低下的副作用發生，應定期進行血液檢驗；此外，可能影響肝功能，應定期監測肝功能，若肝功能持續惡化應降低劑量或考慮更換其他治療用藥。

(2) Glatiramer acetate (Copaxone[®])

是四種胺基酸的混合物，類似髓鞘的基本蛋白質，可與T細胞結合，保護髓鞘免受攻擊，並且可誘導第二型輔助T細胞到腦部，調控免疫作用。皮下注射方式40 mg每週施打3次。

常見副作用為注射部位反應，可能在注射後短暫出現胸痛、臉潮紅、呼吸困難、心悸或焦慮等副作用。

(3) Natalizumab (Tysabri[®])

為基因重組類似人類的單株抗體，可干擾單核白血球進入發炎組織，並降低正在發炎的中樞神經的免疫活性，抑制免疫細胞進入發炎組織，減少病灶形成及擴大。

表一：麥當勞準則2017年修訂版

發作次數	神經損傷部位數量	診斷額外條件
2次以上	2處以上	無
2次以上	1處 (不同於先前發作之損傷部位)	無
2次以上	1處	依下列其中一項判斷具有空間損傷證據 ^a ： 1. MRI 2. 以臨床表現判斷另一次發作來自不同損傷部位
1次	2處以上	以另一次發作或MRI證實具時間損傷 ^b 或 腦脊髓液檢查
1次	1處	依下列其中一項判斷具有空間損傷證據 ^a ： 1. MRI 2. 以臨床表現判斷另一次發作來自不同損傷部位 再加上以下其中一項： 1. 以另一次發作或MRI證實具時間損傷 ^b 或 2. 腦脊髓液檢查

a 具有空間損傷：以下2個以上中樞神經部位，具有一個以上T2加權影像證實之損傷：(1)周腦室；(2)大腦皮質；(3)天幕下；(4)脊髓。

b 具時間損傷：與基礎MRI相比，符合以下其中一項：(1)任何間點，經釷加強顯影或未加強顯影證實；(2)追蹤時以T2加權影像或經釷加強顯影發現新損傷。

用於治療已使用過interferon beta無效或病情急速惡化的RRMS，每4週以靜脈輸注投予300 mg，若治療超過6個月仍未產生療效考慮更換治療方式。副作用包括：輸注反應（如：頭痛、潮紅、噁心、頭暈…）、疲倦、焦慮、感染、咽喉炎、鼻塞、水腫等。

Natalizumab發揮藥效時也會降低免疫力，可能導致潛伏在體內的JC病毒(John Cunningham virus, JCV)突然活化，感染腦細胞，繼而發展成進行性多部腦白質病變(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)，因此用藥時須執行風險管理計畫，包括：醫療院所內應具有MRI設備、告知病人PML的風險並簽署同意書、用藥前評估病人三個月的MRI影像、每次用藥前醫師應評估療效與不良反應，並確認病人用藥意願、第一次給藥後的第3及第6個月須評估病人情況，之後每6個月定期追蹤。另外，建議在用藥前以及用藥期間每6個月檢測一次抗JC病毒抗體。

(4) Alemtuzumab (Lemtrada®)

為基因重組人類單株抗體，與T細胞及B細胞表面醣蛋白CD52結合，導致T細胞及B細胞溶解而減少數量。用於已接受過2項以上藥品治療失敗的病人，以靜脈輸注12 mg連續5天，12個月後再輸注12 mg連續3天。

常見的副作用包括輸注反應、頭痛、噁心、皮膚紅疹、發燒、感染，給藥過程及給藥後2小時應監測是否發生輸注反應；約有16-18%機率發生疱疹病毒感染，因此建議在開始注射alemtuzumab時應投與預防性acyclovir直到給藥後至少2個月，或直到CD4+淋巴細胞 $\geq 200 \text{ cell}/\mu\text{l}$ 。

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 與歐洲藥物管理局(European Medicine Agency, EMA)曾發布使用alemtuzumab可能發生罕見但嚴重的中風及腦頸動脈剝離之安全性資訊；此外由於alemtuzumab相關自體免疫疾病（如：免疫性血小板低下紫斑症、甲狀腺疾病與抗腎絲球基底膜病變）、輸注反應、嚴重感染（包括B型肝炎、C型肝炎和結核菌）與惡性腫瘤之嚴重風險，須執行風險管理計畫，包括限具有神經專科醫師開立、照護團隊接受教育訓練、衛教病人、定期追蹤評估，以確保用藥安全。

(5) Mitoxantrone (Mitoxantrone®)

除了多發性硬化症之外，可治療乳癌、肝癌與急性非淋巴性白血病，抑制T細胞、B細胞及巨嗜細胞的增殖，減少中樞神經受到攻擊，每三個月靜脈輸注12 mg/m²，然而具有心臟毒性，當累積劑量大於140 mg/m²時較容易發生，因此限制了使用地位。

(6) Rituximab (Mabthera®)

與B細胞的CD20抗原結合之單株抗體，造成B細胞溶解，目前尚未被核准用於治療多發性硬化症，但有觀察性研究發現使用rituximab與干擾素、glatiramer acetate及dimethyl fumarate相比，可減少發作次數並且降低MR測得之疾病活動¹⁰。

(7) Ocrelizumab (Ocrevus®)

尚未在國內上市，機轉與rituximab類似，但與B細胞的CD20結合之特異性較高，因此能夠保留其他免疫細胞的功能，除了用在治療RRMS之外，是目前唯一核准用於PPMS的用藥。

以靜脈輸注300 mg，兩週後再輸注300 mg，之後每24週給藥600 mg；禁止用於活動性B型肝炎，因此給藥前應進行檢測。用藥期間直到停藥後B細胞再生之前都不應施打減毒或活性疫苗。

2. 口服藥

(1) Dimethyl fumarate (Tecfidera®)

具有保護經與免疫調節的功用，健保給付於RRMS一線治療，起始劑量為120 mg每日二次，七天後增加至240 mg每日二次，建議與食物併服可減少胃腸方面副作用，常見副作用為臉潮紅與胃腸不適，另外，可能造成淋巴球減少與肝指數上升，用藥前與用藥期間應進行檢測；曾發生PML案例，若病人持續處於中度至嚴重淋巴細胞減少的情況下，可能發生JC病毒伺機感染，若病人有嚴重感染，應考慮暫停用藥。

(2) Teriflunomide (Aubagio®)

為Leflunomide的活性代謝物，可阻斷T細胞與抗原的作用，每日一次口服7 mg或15 mg，具有肝毒性，禁止使用於重度肝功能不全的病人，治療前與治療期間應監測肝功能；動物試驗證實致畸胎以及胚胎死亡，因此禁用於孕婦，具生育能力之女性用藥前應確認為懷孕，用藥期間應採取避孕措施，由於teriflunomide從體內排除的速度十分緩慢，可能在停藥後2年都還存在血液中，若有需要可使用cholestyramine或活性碳加速藥品排除。常見副作用有腹瀉、噁心、掉髮與肝指數增加。

(3) Fingolimod (Gilenya®)

在體內經代謝活化後可阻斷淋巴球自淋巴結中移出，減少週邊血淋巴球數量。每日一次口服0.5mg，具有降低心律以及阻斷房室傳導的風險，禁用於過去六個月曾發生心肌梗塞、心絞痛、中風、心臟衰竭以及QTc間隔 $\geq 500\text{msec}$ 的病人，第一次用藥後應觀察6小時，確認血壓、心跳以及心電圖是否異常。其他可能發生的副作用包括：頭痛、感染、肝指數上升、腹瀉、咳嗽、感冒症狀、鼻竇炎、背痛、腹痛、四肢疼痛。

美國FDA曾發布停用fingolimod可能導致病症惡化，嚴重程度更甚於治療前，可能發生罕見但永久性失能，醫療人員必須告知停藥的風險，病人停藥後若症狀惡化或出現新的症狀，應立即與醫師聯絡。

(4) Cladribine (Mavenclad®)

針對淋巴細胞的強力免疫抑制劑，使淋巴細胞特別容易死亡，美國FDA核准用於RRMS、SPMS，但台灣只核准用於RRMS，兩年共兩個治療週期，每次週期1.75mg/kg分4或5天服用，累積劑量為3.5 mg/kg。禁用於惡性腫瘤、感染、懷孕或哺乳的病人，副作用包括：上呼吸道感染、頭痛、淋巴細胞減少、危及生命的感染與惡性腫瘤，考量其副作用，故作為後線選擇用藥。

(5) Siponimod (Mayzent®)

尚未在國內上市，機轉與fingolimod類似，但更具選擇性，2019年3月美國FDA核准用於RRMS、SPMS與CIS，起始劑量為每日0.25 mg，CYP2C9*1/*3、CYP2C9*2/*3基因型5天內調升劑量至每日1 mg，CYP2C9*1/*1、CYP2C9*1/*2、CYP2C9*2/*2基因型6天內調升劑量至每日2 mg，禁用於CYP2C9*3/*3基因型、心臟疾病與孕婦，用藥前應做相關檢驗；可能發生頭痛、高血壓、淋巴球減少、感染、心跳過慢、黃斑部水腫、肺功能下降、肝毒性等副作用。

七、結論

多發性硬化症病程可能長達數十年，尚無藥品可完全治癒疾病，因此在控制疾病不惡化的同時需要兼顧生活品質。目前已有多種治療用藥，且大部分已

納入健保給付，是此類病人的一大福音。然藥品種類繁多，藥師應提供相關藥品療效與不良反應差異、劑型、使用頻率或懷孕等級等資訊，讓醫護團隊與病人可依據其需求選擇更適合使用的治療用藥。

八、參考文獻

1. Belbasis L et al: Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* 2015; 14(3):263.
2. Alonso A et al : Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008; 71(2):129.
3. Goodin DS: The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol.* 2014; 122:231.
4. Ramagopalan SV et al: Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011; 29(2):207.
5. Marrie RA et al: A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015; 21(3):282.
6. Munger KL et al: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 62(1):60.
7. Vidal-Jordana A et al: Multiple sclerosis: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017; 27(2):195.
8. Compston A et al: Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008; 372(9648):1502.
9. Ebers GC: Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004; 10 Suppl 1:S8.
10. Granqvist M et al: Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018; 75(3):320.
11. 藥品仿單

表二：台灣已上市核准治療多發性硬化症藥品

劑型	注射劑						口服藥				
	學名	Interferon beta-1b	Interferon beta-1a	Glatiramer	Natalizumab	Alemtuzumab	Mitoxantrone	Dimethyl fumarate	Teriflunomide	Fingolimod	Cladribine
商品名	Betaferon	Rebif	Copaxone	Tysabri	Lemtrada	Mitoxantrone	Tecfidera	Aubagio	Gilenya	Mavenclad	
規格量	0.25 mg	44 mcg, 132 mcg	20 mg, 40 mg	300 mg	12 mg	20 mg	120 mg, 240 mg	14 mg	0.5 mg	10 mg	
適應症	CIS、RRMS、SPMS	RRMS	CIS (20mg)、RRMS	干擾素治療無效或急速惡化之RRMS	兩類以上藥品無效之RRMS	乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症	RRMS (前一年有1次以上復發)	RRMS (前一年有1次復發或前兩年有2次復發)	RRMS (前一年有1次復發或前兩年有2次復發)	RRMS (有發作，且前兩年有2次復發)	
健保給付規定	CIS、RRMS、SPMS	限用於RRMS	限用於RRMS	限干擾素、glatiramer無效之RRMS，需事審	限用於兩類以上藥品無效之RRMS，須事審	無	限用於RRMS，初次需事審	限用於RRMS，初次需事審	限干擾素、glatiramer無效，需事審	限干擾素、glatiramer無效，需事審	
懷孕等級	無人類資料，建議避孕	禁用	人類數據無毒性	懷孕期間應停用	無人類資料，評估風險後使用	無人類資料，建議避孕	無人類資料，建議避孕	禁用	無人類資料	禁用	