

# 第一型黏多醣症的治療

楊子毅 林珍芳

## 一、前言

黏多醣症(mucopolysaccharidoses)為一種和溶體(lysosomal)功能異常相關的罕見疾病，其致病機轉主要是因為溶體內缺乏特定的酵素，造成 glycosaminoglycans (GAGs)的分解出現異常。未被分解的多醣體不正常堆積在細胞內、結締組織、骨骼及許多器官中，進而造成器官衰竭或是相關功能異常。據流行病學統計，大約每 20,000 名新生兒中就有一名可能會罹患黏多醣症。目前於美國核准治療黏多醣症之藥物有三種，分別為 Laronidase、Idursulfase、Galsulfase，依據黏多醣症型別不同，給予特定藥物做酵素替補療法(enzyme replacement therapy)，Laronidase 主要針對為第一型黏多醣症病患，藉由注射此藥物可減少 GAGs 在肝細胞內不正常堆積，並可改善相關臨床症狀<sup>[1-3]</sup>。

## 二、疾病分類

黏多醣症依據其酵素的缺乏共分為六型，如表一

型別	通俗名稱	缺乏酵素	臨床特徵
第一型	Hurler Hurler-Scheie Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	Skeletal disease, soft tissue storage, and a range of CNS disease
第二型	Hunter severe Hunter mild	Iduronate sulfatase	No corneal clouding, physical disease similar to MPS I, aggressive behavior and developmental delay
第三型	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo C	Sulfamidase $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase GAC-acetylase N-acetylglucosamine-6-sulfate	CNS disease primarily, with less skeletal and soft tissue disease
第四型	Morquio type A,B	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase	Skeletal, cartilage, and ligament disease primarily
第六型	Maroteaux-Lamy	N-acetylgalactosamine-4-sulfate	Skeletal disease and soft tissue storage
第七型	Sly	$\beta$ -glucuronidase	Variable intermediate presentation similar to MPS I, death in teens

【表一】黏多醣症依據其酵素的缺乏共分為六型

### 三、臨床表徵

第一型黏多醣症是一種自體隱性遺傳的罕見疾病，依照病情嚴重程度可分為三種亞型：

最嚴重的一型稱為 Hurler (赫勒式)，最輕的一型是 Scheie (施艾氏症)，嚴重程度介於兩者中間稱為 Hurler-Scheie (赫勒-施艾氏症)，不論那一個亞型的 MPS I 都是因為缺乏一種 alpha-L-iduronidase (IDUA) 的酵素所致，這一種酵素主要分解兩種多醣體 (heparan sulfate 和 dermatan sulfate)，由於酵素的缺乏造成多醣體無法分解而堆積在細胞內。

第一型黏多醣症臨床表徵與相關併發症：

1. 呼吸系統：由於這些患者的鼻子較扁平，鼻後氣孔較窄小，所以容易鼻塞，即使沒有感冒，也常常流鼻涕，另外氣管壁由於黏多醣堆積變厚、變硬加上氣管過度的分泌黏液，更造成呼吸不順暢、這些因素都使患者上呼吸道或氣管內分泌物(痰)咳不出來，一旦這些痰液堆積在肺裡，就容易造成呼吸道阻塞或是慢性肺部感染。
2. 心臟系統：Hurler 亞型之患者多半有心臟問題，黏多醣會堆積在心臟瓣膜或是主動脈瓣膜上，造成不正常增厚，黏多醣也會堆積在心臟肌肉內，造成心肌肥厚或壓縮力量收縮，可能會有肺動脈高壓伴隨心臟衰竭情形。
3. 骨骼系統：黏多醣會堆積在關節、骨頭、韌帶內，干擾生長，造成骨頭生長不全或是疼痛，例如像：骨骼變形、多發性成骨不全(Dysostosis multiplex)、韌帶鬆弛、疝氣等。
4. 神經系統：智力發展受損、不正常的黏多醣堆積會減緩神經傳導速度、造成異常的行為舉動、腕隧道症候群(Carpal tunnel syndrome 等)，而大腦結構改變也可能會導致中樞神經異常或是癲癇發作。
5. 眼睛：角膜混濁、青光眼、視神經病變、視網膜退化。

### 四、診斷方法

在一般外觀檢查上，可能會發現骨骼變異、肝脾腫大、中樞神經異常或是智力發展緩慢外，還可藉由：

1. 骨骼 X 光：長骨短而肥厚，手臂肱骨、橈骨、尺骨、掌骨等末端有不規則形狀，掌骨發育不全且形狀不一。
2. 尿液檢查：藉由收集尿液，來分析尿液中 GAGs 的含量。
3. 基因分析：分析那一種基因的變異，造成特定酵素的缺乏，來判斷為那一型的黏多醣症。
4. 其他：視力和聽力檢查，心血管檢查，電腦斷層或是超音波等。

### 五、藥物治療

Laronidase (Aldurazyme) 目前在美國核准之適應症包括第一型黏多醣症 Hurler 亞型以及 Hurler-Scheie 亞型，使用於 Scheie 亞型患者須具有中度到重度的臨床症狀；在歐洲，僅用於改善第一型黏多醣症病患非神經系統方面之症狀<sup>[3]</sup>。

Laronidase (Aldurazyme) 其規格為 2.9 mg/5 ml(vial) 不含防腐劑，每一小瓶只供單一次使用，建議使用劑量為 0.58 mg/kg/每周使用一次，而輸注用的濃縮溶液應在無菌操作下，以含有 0.1% 人血白蛋白之 USP 生理食鹽水注射液 (0.1% albumin (Human) in 0.9% sodium chloride injection, USP) 稀釋配製。Laronidase 應使用 PVC 容器製備，並備有低蛋白結合之 0.2 μm in-line filter 之 PVC 輸注裝置投予。此溶液

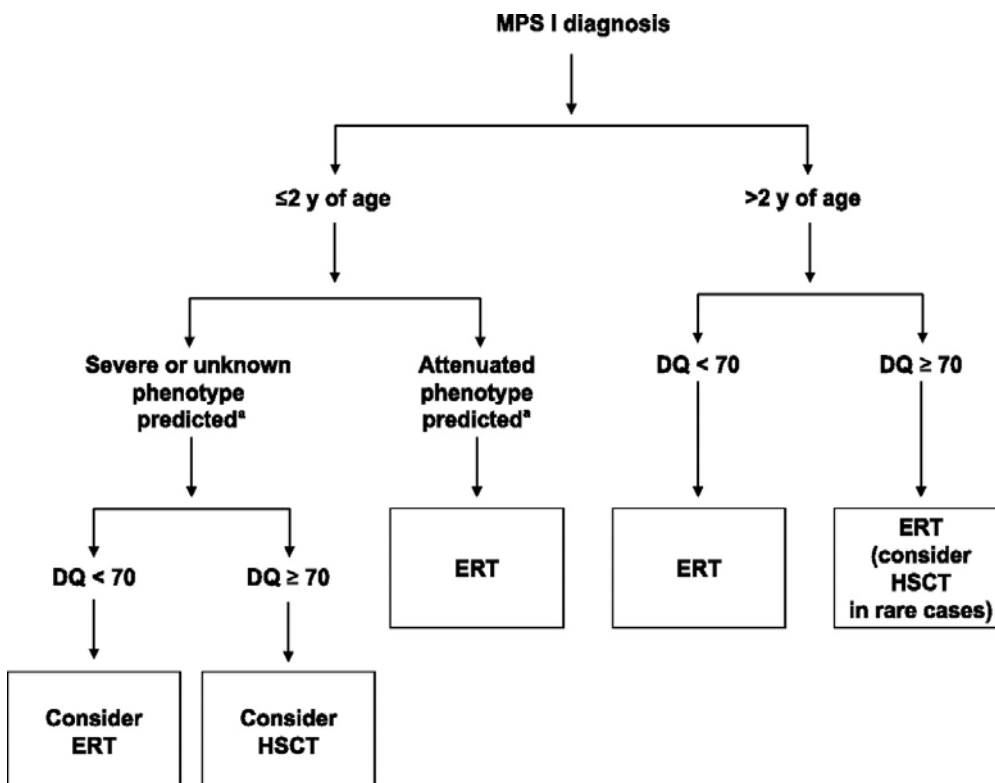
應儲存在2-8°C，自製備至完成投予不應超過36小時。

輸注之總體積由病患之體重決定，而且應以約3至4小時輸送。體重20公斤或以下的病患應接受總體積100 mL，體重20公斤以上的病患應接受總體積250 mL。第一小時之起始輸注速率為10 mcg/kg/hr，如果可以忍受，可以每15分鐘逐漸增加，直到達到最大輸注速率為200 mcg/kg/hr。

使用laronidase最嚴重之不良反應報告為蕁麻疹與上呼吸道阻塞之過敏性反應，給予laronidase之後，大多數的病患都會產生IgG的抗體，產生跟輸注相關的一些過敏反應(infusion reaction)，如：臉潮紅、發燒、頭痛、紅疹，而這些不良反應，可以藉由降低輸注速率，或是可以在給藥前先投予退燒藥(antipyretic)或是抗組織胺藥物(antihistamines)來減少其發生<sup>[12-14]</sup>。

#### 六、臨床實證

1. 在 phase III 臨床試驗中，共收納 45 位第一型黏多醣症病患作隨機分派分成兩組，分別接受 laronidase (實驗組,n=22)與 placebo(對照組,n=23)，在接受 26 周的酵素替補療法後，給予 laronidase 相較於對照組，可改善其用力肺活量(forced vital capacity, p=0.009)以及增加其六分鐘內步行距離(6-minute walk test (6MWT) distance, p=.039, analysis of covariance)，並減少肝脾腫大和尿液中 GAGs 含量，除此之外亦可減少睡眠呼吸中止次數和改善肩膀活動能力，但無法改善神經症狀(中樞神經功能異常)或是視力(角膜混濁)<sup>[2]</sup>。



圖一 第一型黏多醣症的治療選擇(Pediatrics 2009;123;19-29)

2. 在治療第一型黏多醣症指引中指出，如何去決定病患該接受 HSCT(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)或是 ERT(Enzyme Replacement Therapy)，可依據其年齡以及發展商數和疾病嚴重度(包括神經學檢查、亞型鑑定等)來做選擇<sup>[6]</sup>。

### 七、其他治療

骨髓或臍帶血移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT): 成功的 HSCT 治療，可以改善病患上呼吸道阻塞之情形、增加心臟功能，減低腦脊髓腔壓力、改善肝脾腫大和睡眠呼吸中止情形以及聽力，HSCT 治療最重要的好處就是可以使孩童保有智力發展，但無法改善骨骼異常的狀況<sup>[8-11]</sup>。另外對於要接受 HSCT 治療的病患來說，無論在接受 HSCT 之前或是之後，合併使用 ERT(Enzyme Replacement Therapy)可以減低病患死亡率，也可以減少相關併發症，甚至可增加植入的成功率<sup>[7]</sup>

### 八、未來發展與照護：

Laronidase 可明顯改善第一型黏多醣症患者之症狀，並增加其生活品質以及壽命，但還無法改善相關中樞神經系統併發症，目前仍正研發新的給藥途徑，希望未來能經由腦脊髓腔注射藥物來做改善。

除了在藥物治療上，飲食上面也應避免高糖分、油膩的食物。患者的嘴唇、牙齦、舌頭均較肥厚，牙齒排列及發育也較不好，由於不易做好口腔清潔工作，照護者應幫忙他們刷牙，用漱口水清潔，也可請牙科醫生在牙齒上塗氟或填牙凹洞。如果患者合併有心臟瓣膜問題，治療牙齒前後應給予抗生素，以預防細菌性心內膜炎發生。

### 九、參考文獻

1. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med 2001 Jan 18;344(3):182-8
2. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr 2004 May;144(5):581-8.
3. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab. 2007 Feb;90(2):171-80. Epub 2006 Sep 29
4. 中華民國黏多醣症協會
5. 罕見疾病基金會
6. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics* 2009;123:19-29
7. Use of Enzyme Replacement Therapy (Laronidase) before Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidosis I: Experience in 18 Patients. J Pediatr. 2009 Jan;154(1):135-9
8. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses, Semin Hematol. 2010 Jan;47(1):59-69.
9. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group, Blood 1998 Apr 1;91(7):2601-

10. Outcome in six children with mucopolysaccharidosis type IH, hurler syndrome, after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), *Acta Paediatr.* 2008 Aug;97(8):1108-12. Epub 2008 Apr 29.
11. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 May;14(5):485-98
12. McEvoy GK, ed. *AHFS: Drug Information.* Bethesda,MD: American Society of Health-System Pharmacists;2007:2738-39
13. DRUGDEX® System:Klasco RK (Ed): DRUGDEX®System (electronic version). Thomson Micromedex,Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:<http://www.thomsonhc.com>
14. Drug Facts and Comparisons 56th ed. Missouri:Facts and Comparisons, 2006:493-94