

淺談多發性硬化症之治療

張好 黃美智

一. 前言

多發性硬化症 (Multiple sclerosis) 是一種由自體免疫攻擊中樞神經系統，造成髓鞘破壞而影響神經訊號傳導的疾病，當發炎停止後神經膠質修復所產生的疤痕稱之為「硬化」，長期下來有可能緩解或復發

，但也可能產生新的病灶，因此稱之為「多發性」。此疾病好發於20到40歲的女性，高緯度(北美、北歐)發生率較高，亞洲、非洲的盛行率相對較低，在台灣為政府公告之罕見疾病。

二. 多發性硬化症的類型

(1) 復發緩解型 (Relapsing-remitting multiple sclerosis)：為最常見的類型，發作後有些病人會完全復原，或殘存某些症狀，且兩次發作之間不會有疾病的進展。

(2) 原發進展型 (Primary progressive multiple sclerosis)：病人的症狀會持續惡化

，不會暫停或復原，常見於較年長的患者。

(3) 次發進展型 (Secondary progressive multiple sclerosis)：起初為復發緩解型，但約25至30年後症狀開始持續惡化，此類型患者的急性發作期並不明顯。

三. 臨床症狀與診斷

由於神經修復產生的疤痕可以在任何地方，因此產生的症狀因人而異，嚴重度也視侵犯神經的部位而定，常見的症狀為：痙攣、疲憊、疼痛、憂鬱、視神經炎、膀胱功能障礙、性功能障礙、認知障礙。

國際多發性硬化症診斷專會在2001年發表麥當勞準則 (McDonald Criteria)，並於2017年重新修訂，根據核磁共振找到的中樞神經損傷，並搭配時間上及空間上的進展，符合標準者，即診斷為多發性硬化症。

四. 治療方式

目前多發性硬化症是無法被治癒的疾病，其治療目標可分為「急性發作的治療」、「減緩病程的治療」以及「症狀治療」。

(1) 急性發作的治療：急性發作指症狀持續惡化超過24小時以上或產生新的神經性症狀。主要以靜脈注射類固醇 (例如 Methylprednisolone, Prednisolone) 1g/day，

以減緩發炎及幫助神經系統修復，療程約3天。常見的副作用有：體液滯留、免疫力下降、食慾增加、腸胃道潰瘍出血、高血鈉、低血鉀等。

(2)減緩病程的治療：此類藥物主要為調節免疫系統，延緩疾病的惡化。

- a. Interferon β (IFN β)：Interferon β 對於多發性硬化症治療的機轉仍不清楚，可能與抑制T細胞的增值與移動、降低中樞免疫反應有關。目前FDA核准的IFN β (表一)，常見的副作用有類似感冒症狀，如發燒、冷顫、關節痛、全身不適、頭痛、肌肉痛等，可使用非類固醇消炎止痛藥減緩；少部分的病人可能會出現注射部位紅腫、發炎、疼痛、過敏等反應。
- b. Latiramer-acetate (Copaxone®)：Glatiramer-acetate是一種合成的多肽醋酸鹽，含有四種天然胺基酸：L-glutamic acid、L-alanine、L-lysine及L-tyrosine，它是模擬髓鞘基本蛋白質(myelin basic protein)的一種免疫化合物。目前治療的機轉尚未被完全證明，但是，它被認為能夠改變多發性硬化症發病原理的免疫過程，以降低復發率及減緩神經元損傷。建議劑量為20mg一天一次或40mg每周三次，皮下注射投與。
- c. Mitoxantrone (Mitoxantrone®)：為細胞毒性藥物，會嵌合在細胞的DNA上，導致DNA雙股螺旋斷裂；另外也會抑制topoisomerase II影響DNA的修復，造成

細胞死亡。在多發性硬化症的病人中，Mitoxantrone會抑制T細胞、B細胞及巨噬細胞的增殖，以達到免疫抑制的作用。建議劑量為每三個月12mg/m²。常見的副作用有骨髓抑制、心毒性、噁心、嘔吐、精子量減少等。

- d. Teriflunomide (Aubagio®)：Teriflunomide是風濕性關節炎leflunomide的活性代謝物，會抑制二氫乳清酸鹽脫氫酶，為一種具抗發炎作用的免疫調節劑，對於治療多發性硬化症的確切機轉不明，但可能與減少中樞神經內活化淋巴球數目有關。建議劑量為每天一次，每次7mg或14mg口服投與。副作用有肝功能指數上升、掉髮、腹瀉、周邊神經病變，且具致畸胎性，因此孕婦禁用。
- e. Fingolimod (Gilenya®)：其活性代謝物fingolimod phosphate會阻斷淋巴球自淋巴結中移出的能力，減少周邊血的淋巴球數。Fingolimod對於多發性硬化症的治療機轉未明，但可能和減少淋巴球細胞滲透至中樞神經系統有關。建議劑量為每日口服0.5mg。常見副作用有肝功能異常、鼻咽炎、心搏過緩、白血球減少。
- f. Dimethyl fumarate (Tecfidera®)：Dimethyl fumarate對於多發性硬化症的治療機轉尚未完全了解，臨床研究顯示，可能與活化類細胞核轉錄因子的調控有關，以達抗發炎及免疫調節的特性。起始劑量為口服120mg一天兩次，7天

g. Natalizumab (Tysabri®)：Natalizumab是一種選擇性的黏著分子抑制劑，會和人類白血球上的 $\alpha 4$ -integrin結合，使免疫細胞無法穿過血管內皮細胞進入到中樞系統，降低腦部的免疫活性。Natalizumab於2013年7月底在台灣取得藥品許可證，健保給付規範限用於Interferon β 或 Glatiramer-acetate 治療無效之多發性硬化症病人。治療無效的定義，係指患者臨床上每年有兩次(含)以上的失能發作，且併下列條件之一：(1) 磁振攝影 (MRI) 影像的T2增強訊號病灶明顯增加。(2) 至少出現 1 個鈆增強病灶 (gadolinium-enhancing lesions)。(3) 病患若為眼神經脊髓炎 (neuromyelitis optica) 或曾經有脊髓發作超過三節或三節(≥ 3 vertebral bodies) 以上者，不得使用。(4) 僅限於「多發性硬化症擴展

殘疾狀況 評分表」 (Expanded Disability Status Scale ; EDSS) 小於 5.5 者使用。(5) 須經事前審查核准後使用，每年須重新申請，排除眼神經脊髓炎病患。處方醫師應事先告知病患，使用本案藥品無法完全排除發生「進行性多灶性白質腦病」(Progressive multifocal leukoencephalopathy ; PML)之副作用。建議劑量為每四週靜脈滴注300mg一次，滴注時間為1小時以上。

(3) 症狀治療：發性硬化症產生的症狀如痙攣、倦怠、視神經炎、膀胱失調、憂鬱等，可藉由藥物治療改善。例如治療痙攣可使用 Baclofen、Tizanidine；倦怠可使用 Amantadine；視神經炎則使用steroid類藥物；膀胱功能異常一般選擇抗乙醯膽鹼劑，如 Oxybutynin、Propantheline；憂鬱可使用 Fluoxetine、Paroxetine、Sertraline。

表一、FDA核准之Interferon β (IFN β)

	IFN β -1a	IFN β -1a	IFN β -1b
商品名	Avonex®	Rebif®	Betaferon®
劑型	冷凍乾燥	液體	冷凍乾燥
頻次	30 μ g/QW	22 or 44 μ g/TIW	250 μ g/QOD
給藥方式	肌肉注射	皮下注射	皮下注射
優缺點	一星期一次較方便，但肌肉注射困難度高	藥液存於一體成形的針筒，增加施打方便性	皮下注射較方便，但須先將藥粉溶解

五. 結論

多發性硬化症目前尚未有治癒的方法，當患者被診斷出此疾病後，建議能盡早使用減緩病程治療的藥物，延緩病情的惡

惡化；另外再配合症狀治療藥物的使用，以改善病人的生活品質。

六. 參考資料

1. Lekha Pandit & Murthy J. M. K. (2011). Treatment of multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(suppl1), 65-69.
2. Alberto Gajofatto & Maria D. B. (2015). Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop. *World Journal of Clinical Cases*, 3(7), 545-555.
3. Michael J.O. & Ellen Mowry (2019). Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. In John F. D. (Ed), UpToDate. Retrieved May 05, 2019, from <https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults>
4. 謝永宏、楊東寶、陳俊源(民國97年6月30日)。淺談多發性硬化症及其藥物治療。藥學雜誌，第95期。
5. 台灣多發性硬化症協會
6. Copaxone®仿單
7. Mitoxantrone®仿單
8. Aubagio®仿單
9. Gilenya®仿單
10. Tecfidera®仿單
11. Tysabri®仿單