



# 多發性硬化症

## 醫師口袋手冊

## Multiple Sclerosis Pocket Book



本手冊由台灣神經免疫醫學會編修，台灣諾華股份有限公司協助製作及贊助印刷。本手冊內容僅做為醫學教育用途，提供醫療專業人員治療參考，並不能取代其獨立專業之判斷，亦不代表台灣諾華之意見。醫師開立處方藥物前，請詳閱仿單說明。

出版單位：台灣神經免疫醫學會、台灣諾華股份有限公司  
版權所有：台灣神經免疫醫學會、台灣諾華股份有限公司  
編輯製作：福瑞斯整合行銷公司

版權所有。本刊物未經發行者的書面許可，不得進行複製、儲存於可檢索系統，或以任何形式包括但不限於以電子、機械、影印、錄製或其他方式傳送。

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means including but not limited to electronic, mechanical, photocopying, or recording without written permission of the publisher.



# 編輯委員名單

## 總編輯

羅榮昇 理事長 林口長庚醫院神經內科

## 審稿委員

王凱震 醫師 振興醫院神經內科  
楊智超 醫師 臺大醫院神經部

## 編輯委員

呂榮國 醫師	林口長庚醫院神經內科
林志勝 醫師	成大醫學院附設醫院神經部
林恭平 醫師	臺北榮民總醫院神經醫學中心
林宙晴 醫師	成大醫學院附設醫院神經部
周怡君 醫師	林口長庚醫院兒童神經內科
郭育呈 醫師	中國醫藥大學附設醫院神經部
張文能 醫師	高雄長庚醫院神經內科
張國軒 醫師	林口長庚醫院神經內科
張振書 醫師	彰化基督教醫院神經醫學部
黃錦章 醫師	林口長庚醫院神經內科
葉建宏 醫師	新光醫院神經科
趙啟超 醫師	臺大醫院神經部
廖翊筑 醫師	臺北榮民總醫院神經醫學中心
鄭美雲 醫師	林口長庚醫院神經內科
蔡乃文 醫師	高雄長庚醫院神經內科
蘇真真 醫師	臺大醫院神經部

(依姓氏筆畫順序排列)

多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一種自體免疫疾病，體內免疫系統攻擊中樞神經系統，導致神經系統病變。由於發生中樞神經病變的位置因人而異，病患出現的神經學症狀也不盡相同，疾病初期的症狀常常並不明確，也因此病患在發病早期可能會在基層或是不同科別就醫。然而疾病早期如果未被正確診斷並適當治療，可能會造成錯誤診斷及一再復發。有的病患在經過多次轉診、檢查之後，最終才確診為多發性硬化症，由此可見疾病診斷對於臨床醫師是一種挑戰並對病人的治療有重要之影響。

隨著新的多發性硬化症研究結果不斷出現，我們對這個疾病的認識也越來越多。但也因為資訊繁多，在臨床診治病人時，如果能有針對治療多發性硬化症臨床實務的重點整理，並幫助醫師快速了解疾病、治療與監測重點，相信更能提升醫師診治病人的品質與效率。"多發性硬化症醫師口袋手冊"一書即是以臨床實用為目標，每一章節的內容盡量以條列式或圖表式做重點呈現，且製作為口袋書大小，方便醫師攜帶與查閱，希望能讓臨床醫師快速找到疾病和藥物相關資訊。

本書共有九個章節，第一到三章針對多發性硬化症流行病學、臨床類型以及診斷標準做摘要性的介紹。第四、第五章介紹多發性硬化症多樣性的臨床表徵，以及各種致病機轉的角色。第六章介紹目前臨床監測疾病的指標與工具，包含 NEDA、EDSS、MRI 與認知功能評估等，協助醫師掌握病人病情變化。第七章則是針對目前台灣現有的多發性硬化症治療藥物健保給付條件及藥物特性做摘要說明，提供醫師開立藥物時的參考。第八章概要性地介紹兒童多發性硬化症，第九章則是參考 AAN (American Academy of Neurology) 指引，說明多發性硬化症病人的溝通要點，同時也介紹了協助病人症狀評估的工具，以促進良好醫病溝通。

希望這本"多發性硬化症醫師口袋手冊"，不管是對於剛踏入多發性硬化症領域的醫師，或是在這塊領域耕耘已久的專家，都能成為診治病人時有用的參考書，以幫助病人獲得更好的照護。

台灣神經免疫醫學會理事長 羅榮昇 醫師



### 目錄

CHAP	<b>1</b>	多發性硬化症介紹	2
CHAP	<b>2</b>	多發性硬化症臨床類型	3
CHAP	<b>3</b>	多發性硬化症診斷標準	6
CHAP	<b>4</b>	多發性硬化症臨床表徵	8
CHAP	<b>5</b>	多發性硬化症病理生理學	11
CHAP	<b>6</b>	多發性硬化症疾病監測	14
CHAP	<b>7</b>	兒童多發性硬化症介紹	26
CHAP	<b>8</b>	多發性硬化症患者照護與病況討論	30
附錄		英文縮寫名詞對照	37

## 1 多發性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS) 介紹

- 大多於 20 - 40 歲之間發病，約 3 - 5 % 患者於孩童時期即被診斷罹病，但病症仍有可能發生於 40 歲之後<sup>1,2,3</sup>。
- 通常好發於女性，發生率為男性 2 - 3 倍，可能與荷爾蒙對於疾病惡化之影響有關。
- 為慢性發炎疾病，主要影響中樞神經系統 (central nervous system, CNS)。病灶位於腦部和脊髓，由於自體的免疫系統攻擊神經系統，導致神經髓鞘和軸突遭受破壞進而產生神經系統病變。
- 臨床特性：時間多發與空間多發，疾病會反覆發作，病灶並不侷限於同一個位置。
- 早期症狀以肢體無力與麻木為主，其他可能症狀包括：感覺異常、對熱異常敏感、疼痛、肢體無力、痙攣、視神經炎、複視、疲倦、性功能障礙、認知功能受損、憂鬱、感覺衰退、運動失常、癱瘓甚至死亡<sup>4,5</sup>。
- 根據 2020 年出版的 MS 圖譜第三版 (Atlas of MS 3rd edition) 研究顯示，全球約有 280 萬人罹患此疾病<sup>3</sup>。
- 不同地區和族群的盛行率差異極大，北美及歐洲盛行率最高，在東亞及撒哈拉以南非洲盛行率最低，甚至在某些特定族群如因紐特人、紐西蘭毛利人與澳洲原住民則幾乎沒有案例 (圖一)<sup>2,3</sup>。

- 截至 2021 年 5 月底，台灣的多發性硬化症重大傷病有效領證數為 1081 人<sup>6</sup>，若以 2020 年底台灣人口總數 2356 萬人<sup>7</sup>計算，盛行率約萬分之 0.49。

圖一：全球多發性硬化症盛行率<sup>3</sup>

Number of people with MS, Prevalence per 100,000 people

- Unknown
- 0-25
- 26-50
- 51-100
- 101-200
- >200



### References:

1. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A387-A394.
2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022-1024.
3. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) 2020. Atlas of MS 3rd edition. *Mult Scler Int Fed (MSIF).* Sept 2020.(September):1-37.
4. Frohman TG, Casto WJ, Courtney A, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(2):83-98.
5. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27-40.
6. 衛生福利部中央健康保險署全民健康保險重大傷病證明實際有效領證統計表 (110 年 5 月)
7. 中華民國內政部歷年人口統計資料

## 2 多發性硬化症臨床類型

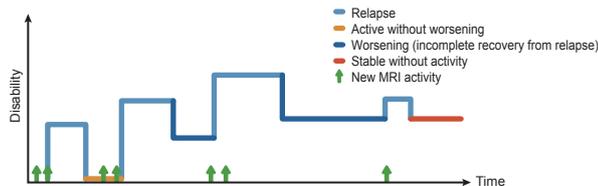
- 1996 年，美國 國家多發性硬化症學會 (National Multiple Sclerosis Society, NMSS) 的多發性硬化症臨床試驗諮詢委員會 (Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis)，針對 MS 病程提出標準化定義說明，將其分為四個分型<sup>1,2</sup>：
  1. 復發緩解型 (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS)
  2. 續發進展型 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)
  3. 原發進展型 (primary progressive multiple sclerosis, PPMS)
  4. 進展復發型 (progressive relapsing multiple sclerosis, PRMS)
- 2013 年發表修訂版，結合影像學和其他輔助臨床研究，建議刪除進展復發型 (PR)，並增加臨床單一症候群 (clinically isolated syndrome, CIS)。分類如下<sup>3</sup>：

### 1. 臨床單一症候群 (clinically isolated syndrome, CIS)

- 中樞神經系統第一次發生脫髓鞘症狀，但尚未符合 MS 診斷標準。
- 如果有發生其他疾病活動，則可能成為 MS。
- 約有 30-70% 的 CIS 最後會進展為 MS；而大多的 RRMS 會以 CIS 為初始表現<sup>4</sup>。

### 2. 復發緩解型 (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS)

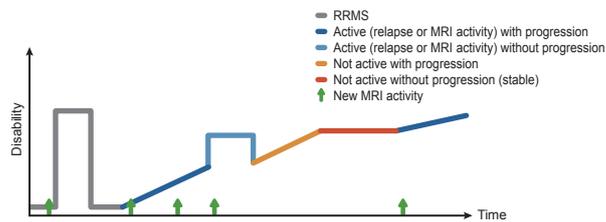
圖一：復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) 的病程<sup>3</sup>



- 為 MS 中最常見的表現型，約占初診斷為 MS 病人的 85 %。
- 反覆交替出現神經功能障礙和相對臨床穩定時期；復發之間不會發生疾病惡化，預後較佳。
- 復發的頻率因個人而異，但通常每年不超過 1.5 次。
- 復發緩解期間代表髓鞘再生，使症狀改善。
- 若在發病後的前 2 年頻繁發作，則會較快進展至進展型疾病 (PRMS 或 SPMS)<sup>3</sup>。

### 3. 續發進展型 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)

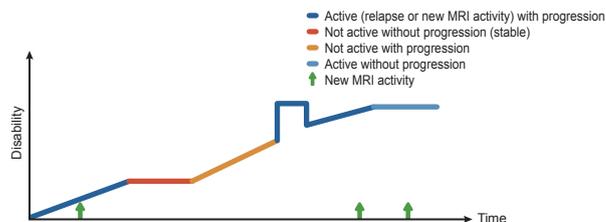
圖二：續發進展型多發性硬化症 (SPMS) 的病程<sup>3</sup>



- 未經治療的 RRMS 患者約有 30-50% 在發病後 10-15 年內轉換為 SPMS，而 20 年後則高達 80% 會發展成 SPMS<sup>5</sup>。
- 仍不清楚其轉變機轉為何，有研究發現轉變成 SPMS 與 RRMS 發病時年紀較年長或男性有關。
- 病程會出現速度不等的疾病惡化，並包括偶爾的發作及短暫的緩解期。
- 尚未有理想影像學或免疫相關標誌 (biomarker) 能進行指標性的觀察，只能根據 6-12 個月的臨床診斷進行評估。

### 4. 原發進展型 (primary progressive multiple sclerosis, PPMS)

圖三：原發進展型多發性硬化症 (PPMS) 的病程<sup>3</sup>



- 約有 10-20% 的患者會診斷出此表現型。
- 缺乏初始 RR 階段，且自發病開始病程就持續惡化，僅偶爾會有暫時性的些微改善<sup>6,7</sup>。
- 研究推測 PPMS 患者缺乏 RR 階段，可能是由臨床上無症狀的 CNS 病變所引起。

✚ 修訂版其他要點包括<sup>2</sup>：

#### 1. 界定 SPMS：

- SPMS 多是依據初始復發病程之後逐漸惡化的病史過程，做出回溯性診斷。
- 目前還沒有明確的臨床學、影像學、免疫學或病理學標準可用於界定 RRMS 成為 SPMS 的轉變點，且其轉變通常是漸進性的過程。

#### 2. MS 表現型的修飾敘述：

- 整合疾病活動度 (disease activity) 及疾病惡化 (disease progression) 做為修飾敘述。
- 藉由臨床復發或影像學 (以釐增強之病灶或新發或明顯增大的 T2 病灶) 所偵測的疾病活動度及失能狀態的惡化，對於復發型或進展型疾病都會是有意義的附加敘述。
- 復發型 MS 至少每年根據臨床及腦影像學標準來評估疾病活動度。
- 進展型 MS 建議每年進行臨床評估，但對影像學檢查頻率尚未有共識。

#### 3. 疾病惡化術語的選用：

- 建議使用「已證實的」(confirmed) 取代「持續的」(sustained) 以描述失能惡化情形。

建議對於復發型患者使用「惡化」(worsening) 取代「進展」(progression) 以描述疾病或失能發展變化，強調復發情形與進展型無關，避免造成誤會。

圖四：MS 臨床病程定義 (2013 年修訂版)<sup>2</sup>



References:

1. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-911.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
3. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspect Med*. 2018;8(9):1-12.
4. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(5):281-288.
5. Weinstenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1969;112 ( Pt 1):133-146.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9648):1502-1517.
7. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis—a quiet revolution. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):134-142.

### 3 多發性硬化症診斷標準

- ⊕ McDonald 診斷標準源於 2001 年神經內科學家 W. Ian McDonald 與 NMSS 所共同制訂，並於 2005、2010 和 2017 年進行修訂<sup>1</sup>。
- ⊕ 2017 年所發布的 McDonald 診斷標準<sup>1</sup>
  1. 加入磁振造影 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 影像做為臨床上新診斷依據<sup>2,3</sup>。
  2. 在 RRMS 中加強了腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF) 的診斷。

表一：患者於發病時具臨床發作 (2017 McDonald 診斷標準)<sup>1</sup>

若患者臨床表現符合 2017 McDonald 診斷標準，且沒有其他更適切的原因可以解釋臨床表現，即可診斷為 MS。		
臨床發作次數	具客觀臨床證據的病灶數量	診斷多發性硬化症所需的其他數據
≥2 次臨床發作	≥2	無
	1 (有明確的證據顯示先前在不同位置發生過病變)	無
1 次臨床發作	1	藉由涉及不同 CNS 部位的臨床發作或 MRI 證明空間多發 (disseminated in space, DIS)
	≥2	藉由臨床發作或 MRI、特異性腦脊髓液寡克隆區帶 (CSF-specific oligoclonal bands) 證明時間多發 (disseminated in time, DIT)
1 次臨床發作	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 藉由涉及不同 CNS 部位的臨床發作或 MRI 證明空間多發</li> <li>• 藉由臨床發作或 MRI、特異性腦脊髓液寡克隆區帶證明時間多發</li> </ul>

表二：MS 診斷標準 (2017 McDonald 診斷標準)<sup>1</sup>

1	對於具臨床單一症候群且在臨床或 MRI 符合空間多發的患者，在臨床表現沒有更好的解釋且缺乏 CSF 檢查結果出符合 MS 的情況下，可藉由特異性腦脊髓液寡克隆區帶的檢驗診斷是否為 MS。
2	有症狀或無症狀的 MRI 病灶可以被當作觀察空間或時間多發的一種診斷依據。
3	在 MRI 檢查中，皮質病變 (cortical and juxtacortical lesions) 可用於診斷空間多發。
4	在診斷時，應根據上一年的病程表現，判斷為 RRMS、PPMS 或 SPMS，以及疾病的活動性及進展性 (請參考 MS 臨床類型)；並以持續累積的臨床資訊定期重新評估疾病的表現型。

表三：臨床單一症候群 (CIS) 診斷標準 (2017 McDonald 診斷標準)<sup>1</sup>

1	在空間多發的判斷與證明中，透過觀察 CNS 區域，包含腦室 (periventricular)、皮質、天幕下區域 (infratentorial area) 和脊髓 (spinal cord) 其中兩個或多個區域，是否有一個或多個 T2 高強度病灶來診斷。
2	在時間多發的判斷與證明中，可以透過 MRI 的影像觀察新的釷增強病變或增強 T2 病灶的證據進行診斷。

表四：PPMS 診斷標準 (2017 McDonald 診斷標準)<sup>1</sup>

1	1 年與臨床復發無關的殘疾進展 (無論是回顧性或前瞻性的確認)
2	加上以下任兩個條件： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 在一個或一個以上的大腦區域中 (腦室、皮質或天幕下區域) 有一個或一個以上的 T2 高強度病灶</li> <li>• 脊髓中有兩個或更多的 T2 高強度病灶</li> <li>• 腦脊髓液中有特異性腦脊髓液寡克隆區帶存在</li> </ul>

表五：SPMS 參考診斷標準 (Prof. Jin Nakahara)<sup>4</sup>

Prof. Jin Nakahara 根據 EXPAND 研究，提出 SPMS 的建議診斷標準：	
1.	Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≥ 3 分
2.	過去在沒有復發或與復發無關的情況下，出現失能惡化持續至少 6 個月以上

References:

1. Thompson AJ, Barwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
2. Biryukhov VV, Krotenkova IA, Morozova SN, Krotenkova MV. Current Perspectives in the MRI Diagnosis of Multiple Sclerosis: The 2016 Revised MRI Criteria. *Neurosci Behav Physiol.* 2018;48(6):686-692.
3. Mahajan KR, Ontaneda D. The Role of Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in Multiple Sclerosis Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):905-923.
4. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-1273.

## 4 多發性硬化症臨床表徵

- ⊕ MS 神經性相關症狀，包括自主神經、視覺、運動和感覺等障礙問題。
- ⊕ MS 病變會在大腦和脊髓的各部位產生，確切的症狀則依病灶實際位置而有所差異。
- ⊕ 許多情況下，MS 的神經系統表現會以反覆性發作，造成神經系統的缺損進而累積損傷，導致進展性的神經系統惡化，進而損害患者的生活品質。

表一：MS 臨床表徵<sup>1</sup>

感覺症狀 (Sensory symptoms)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 麻木和感覺異常：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MS 早期常見症狀。</li> <li>2. 一般僅短暫持續數秒至數分鐘。</li> <li>3. 若持續數小時甚至數天，則可能是急性脫髓鞘性發炎 (acute inflammatory-demyelinating) 造成的損傷。</li> </ol> </li> <li>• 神經性的疼痛：如灼痛、電刺激或尖銳的痛覺。</li> <li>• 萊爾米特氏症 (Lhermitte's sign)，頸部往前彎時會感到一股電流傳到背上。</li> </ul>
運動症狀 (Motor symptoms)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 四肢無力：皮層脊髓束 (corticospinal tract) 損傷所致。</li> <li>• 運動神經元綜合症：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 反射亢進 (hyperreflexia)、痙攣及巴賓斯基反射 (Babinski sign) 或查達克氏測試 (Chaddock test) 中的足底伸肌反應。</li> <li>2. 多達 89% 的 MS 患者會有無力、虛弱的症狀<sup>2</sup>。</li> <li>3. 無力的狀態下，會產生痙攣、抽筋或步態障礙等不自主收縮。</li> </ol> </li> <li>• 癲癇：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MS 患者中約有 2-3% 會發生癲癇<sup>3</sup>。</li> <li>2. 強直性癲癇 (tonic seizures) 與脊髓和腦幹病變有關，通常只發作在身體其中一側，持續約 30 秒至 1 分鐘，1 天可能發生數次 (通常 &gt;15 次 / 天)</li> <li>3. 可能與 MS 中發生的其他陣發性綜合症 (paroxysmal syndromes) 有關，如陣發性構音障礙 – 共濟失調 (paroxysmal dysarthria-ataxia)。</li> </ol> </li> </ul>
疲勞 (Fatigue)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 疲勞               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 83% 的 MS 患者會有沉重、僵硬和四肢乏力的狀態。</li> <li>2. 可能與慢性 CNS 發炎有關。</li> <li>3. 需區分患者症狀是疲勞或肌肉無力。</li> <li>4. 復發期間症狀更加嚴重。</li> </ol> </li> </ul>

認知障礙 (Cognitive impairment)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 認知問題               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 約 40-70% 的患者因大腦白質病變與腦部萎縮，造成輕微認知下降<sup>4</sup>。</li> <li>2. 信息處理速度減慢、執行功能障礙、記憶受損及語言、視覺空間缺陷。</li> <li>3. 與不吸煙的人相比，吸煙的人的認知損害更大。</li> </ol> </li> </ul>
心理表現 (Psychiatric manifestations)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 人格改變和抑鬱               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 約 20-40% 的 MS 患者會產生易怒和冷漠的人格變化<sup>5</sup>。</li> <li>2. 大約 30-45% 的 MS 患者會有抑鬱 (depression) 的症狀<sup>6,7,8</sup>。</li> <li>3. 可能因額顳葉損傷 (injury of frontotemporal networks) 或其他合併症狀造成。</li> </ol> </li> <li>• 其他精神疾病和症狀：如躁鬱症 (bipolar disorder)、情緒調節障礙 (pseudobulbar affect)、欣快感 (euphoria) 和焦慮感 (anxiety)。</li> </ul>
視神經炎 (Optic neuritis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 急性脫髓鞘性視神經炎：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 約 15% - 20% 的 MS 患者在首次臨床脫髓鞘期間會產生急性脫髓鞘性視神經炎 (acute demyelinating optic neuritis) 臨床表徵<sup>9</sup>。</li> <li>2. 約 50% 的急性脫髓鞘性視神經炎患者會進展為 MS<sup>9</sup>。</li> <li>3. 視力下降、中心視野缺損和色覺辨識異常 (尤其是紅色)，且當眼球運動時出現眼眶後疼痛。</li> <li>4. 產生急性視神經炎時，可以從 MRI 中觀察到受影響的視神經有 T2 影像高強度表達，眼眶周圍神經更為明顯。</li> <li>5. 當急性視神經炎緩解後，在眼底鏡 (ophthalmoscopy) 檢查中可發現有視網膜神經纖維層 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 缺失和視神經蒼白化 (optic disc pallor) 的現象。</li> </ol> </li> <li>• 其他可能產生的眼部症狀：葡萄膜炎 (uveitis)、靜脈周圍性視網膜炎 (periphlebitis retinae)</li> <li>• 臨床症狀：眼球震顫 (nystagmus)、核間眼肌麻痺 (internuclear ophthalmoplegia, INO)、跳眼性動幅障礙 (saccadic dysmetria)、眼部收斂性痙攣和普菲立克現象 (Pulfrich phenomenon) 等。</li> </ul>
熱敏感 (Heat sensitivity)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在炎熱的天氣、洗熱水澡或劇烈運動的情況下，可能使先前已緩解的舊症狀再次產生，又稱烏托夫現象 (Uhthoff's phenomenon)，降低體溫能有助於改善此不適。</li> <li>• 熱所短暫產生的症狀可能會不適並暫時失能，但不會引起新發炎損傷，因此不被視為復發。</li> </ul>

腦幹綜合症 (Brainstem syndromes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要臨床症狀：             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MS 常發生的腦幹受損的神經症狀。</li> <li>2. 複視 (double vision)、核間性眼肌麻痺 (Internuclear ophthalmoplegia)、臉部無力或顫抖 (facial weakness or myokymia)、眩暈 (vertigo)。</li> </ol> </li> <li>• 延髓 (bulbar symptoms) 相關症狀：吞嚥困難 (dysphagia)、構音障礙 (dysarthria) 和舌頭無力</li> <li>• 較不常見的腦幹症狀：             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 聽力下降和嚴重的延髓相關症狀。</li> <li>2. 與腦幹相連的小腦也可能造成動幅障礙 (dysmetria)、單側共濟失調 (unilateral ataxia) 或輪替運動障礙 (dysdiadochokinesia)。</li> </ol> </li> </ul>
橫斷性脊髓炎 (Transverse myelitis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 脊髓炎導致運動、感覺及腸道或膀胱損傷。</li> <li>• 身體呈現束帶狀疼痛且延伸至背側，進而影響至脊髓。</li> <li>• 通常是亞急性，與在 MRI 所觀察到脊髓中不對稱的脫髓鞘病變相對應。</li> </ul>
小腦共濟失調 (Cerebellar ataxia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 常見特徵之一，早期發現可預測殘疾和疾病進展。</li> <li>• 有失衡、不穩定或不協調的症狀。</li> <li>• 伴隨發抖、動幅障礙、步態共濟失調 (gait ataxia)、眼球動眼異常 (eye movement abnormalities)</li> <li>• 感覺障礙和前庭神經 (vestibular nerve) 異常造成的痲攣或暈眩。</li> </ul>
大腸和膀胱 功能障礙 (Bowel and bladder dysfunction)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 膀胱和泌尿道損傷：             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 造成 MS 病患失能的重要原因之一。</li> <li>2. 膀胱逼尿肌 (detrusor) 過度活化和逼尿肌括約肌共濟失調 (detrusor sphincter dyssynergia)，導致尿急、尿頻、尿失禁或尿液無法完全排空。</li> </ol> </li> <li>• 腸道功能：             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 便秘是最常見的症狀。</li> <li>2. 腸失禁通常是因嚴重脊髓損傷發生。</li> </ol> </li> <li>• 性功能：1/3 患者性功能受影響，最常見病理為男性勃起功能障礙和女性性慾減退和 / 或疲勞。</li> </ul>

## References:

1. JavalkarV, McGeeJ, MinagarA. Clinical manifestations of multiple sclerosis: An overview. *Mult Scler A Mech View*. Published online 2016;1-12.
2. SwingleRJ, CompstonDAS. The morbidity of multiple sclerosis. *Qjm*. 1992;83(1):325-337.
3. KochJM, UytendaegeerM, PalmarsS, DalrympleJ. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2008;49(6):949-953.
4. ChiaravallotiND, DeLucaJ. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-1151.
5. StathopoulosA, ChristopoulosP, SoubasiE, GourzisP. Personality characteristics and disorders in multiple sclerosis patients: Assessment and treatment. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(1):43-54.
6. PattenSB, BeckCA, WilliamsJVA, BarbuC, MetzLM. Major depression in multiple sclerosis: A population-based perspective. *Neurology*. 2003;61(11):1524-1527.
7. BeiskeAG, SvenssonE, SandangerJ, et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2008;15(3):239-245.
8. JonesKH, FordDV, JonesPA, et al. A large-scale study of anxiety and depression in people with multiple sclerosis: A survey via the web portal of the UK MS register. *PLoS One*. 2012;7(12):1-10.
9. BalcerLJ. Optic Neuritis. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1273-1280.

## 5 多發性硬化症病理生理學

- 直至目前 MS 真正的病生理機轉仍然未知，其被認為是一種慢性自體免疫疾病。由病患自體免疫系統引起發炎反應導致髓鞘破壞和神經系統受損<sup>1</sup>。

表一：MS 疾病機轉<sup>1</sup>

特性	疾病機轉
自體免疫	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MS 是針對中樞神經系統髓鞘磷脂為抗原的細胞介導的自體免疫疾病，包括 CD4+ 和 CD8+ T 細胞。自身抗體可能有次發作用或增強作用。</li> <li>• 抵抗髓鞘磷脂成分的自身反應性 T 細胞存在於正常個體中，並且在這些個體中不會引起疾病，甚至可能具有保護大腦的作用特性。</li> <li>• 當致病性 Th17 型和 Th1 型以及 CD8+ 髓鞘磷脂自身反應性 T 細胞被誘導時，MS 就隨之被誘導發生。</li> </ul>
感染	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染因子在誘導髓鞘磷脂反應性致病性 T 細胞方面扮演關鍵角色。</li> <li>• 可能的機轉包括與中樞神經系統髓鞘磷脂抗原的交互作用，觸發已經擴大的自體反應性免疫細胞組譜 (immune repertoire) 程序或釋放髓鞘磷脂抗原的自限性腦部感染。</li> <li>• MS 並不是由大腦持續感染病毒或是傳染因子所引起。</li> </ul>
遺傳學	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MHC 和非 MHC 基因都是 MS 的危險因素。</li> <li>• MHC 基因決定了免疫細胞組譜程序，而非 MHC 基因決定了 MS 的調節和耐受機制，這兩種機制都是有缺陷的。</li> </ul>
環境	<p>環境因素會增加 MS 發病和病程的風險，包括降低維生素 D、降低紫外線輻射暴露、吸煙、肥胖和 EBV 暴露。</p>
B 細胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B 細胞在 MS 中扮演核心角色。</li> <li>• 在復發性 MS 中，B 細胞是驅動病源性 T 細胞的主要抗原呈現細胞。</li> <li>• 在進行性 MS 中，B 細胞通過淋巴濾泡和分泌因子增強了腔室區隔化中樞神經系統反應。</li> </ul>
微生物 基因組群 (Microbiome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 微生物基因組群調節全身 T 細胞功能，並同時含有保護性和致病性微生物成分。</li> <li>• 它們通過建立免疫設定點 (immune set points) 和分泌代謝產物而在 MS 中扮演重要角色。</li> </ul>
復發型 MS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 復發性 MS 由移行到中樞神經系統的免疫細胞所驅動。</li> </ul>

進展型 MS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 進展型 MS 機制包括免疫依賴性和免疫獨立性。</li> <li>• 免疫依賴性形式是在大腦中建立先天免疫反應，包括小膠質細胞、巨噬細胞、B 細胞和淋巴濾泡。也可能有周邊 T 細胞和先天細胞的慢性活化。</li> <li>• 免疫獨立性形式則是粒線體損傷，氧化壓力和離子失衡等狀況發生。</li> </ul>
自體抗原	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MS 誘發自體抗原機轉不明。</li> <li>• 當確診為 MS 時，不會只有單一的自體抗原成為標靶，會如同第 1 型糖尿病，對其他器官特異性抗原的反應性會擴散。</li> </ul>

• MS 病理過程包括血腦障壁崩壞、多處局部發炎、脫髓鞘、寡樹突膠細胞缺失、神經膠樣變性以及軸突退化<sup>2</sup>。

⊕ 造成 MS 惡化的可能相關機轉複雜而多面向，MS 惡化可能包含的相關機轉列於表二<sup>3</sup>。

表二：MS 惡化可能包含的相關作用機轉<sup>3</sup>

**發炎 (inflammation)**：在完整的血腦屏障可檢測到淋巴樣濾泡，指向間隔性發炎 (compartmentalized inflammation) 的發生。

#### 軸突退化 (axonal degeneration)

1. 為了保持脈衝傳導的代償機制造成能量 / 代謝衰竭。
2. 脫髓鞘引起離子傳導缺損，使鈉通道代償性的對鈉 / 鉀 ATP 酶需求增加。
3. 軸突能量不足及鈉堆積使得鈣流入造成神經變性及軸突退化。

#### 微膠質細胞活化 (microglial activation)

1. 脫髓鞘及寡樹突膠細胞 (oligodendrocytes) 轉換 (turnover) 會造成微膠質細胞活化。
2. 導致活性氧和一氧化氮增加，造成對軸突具有毒性的環境。

#### 粒線體損傷 (mitochondrial injury)

1. 脫髓鞘會使粒線體功能異常並造成細胞核 / 粒線體突變。
2. 粒線體功能異常會使軸突對氧化損傷更加易感。
3. 進而引起粒線體能量衰竭最終造成軸突退化。

#### 氧化物 (oxidation byproducts)

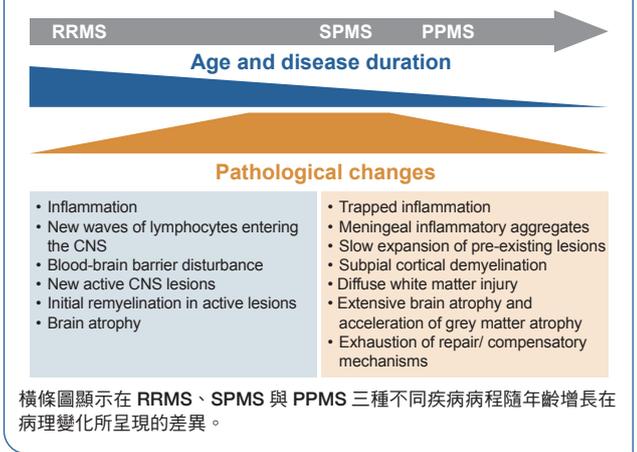
1. 由寡樹突膠細胞釋出、微膠質細胞的鐵離子累積會促進氧化損傷。
2. 通常出現在腦灰質深處的病灶邊緣。

#### Glutamate 興奮毒性 (excitotoxicity)

1. 活性氧化物累積導致巨噬細胞和微膠質細胞中的 glutamate 增加。
2. 過量的 glutamate 會對髓鞘質 (myelin) 有直接毒性作用；或使寡樹突膠細胞及軸突內鈣離子失衡引起損傷。

⊕ 包括神經退化之瀰散病理學，於 SPMS 變為更加顯著<sup>5,6,7</sup>

圖三：MS 過程中結構病理演變示意圖



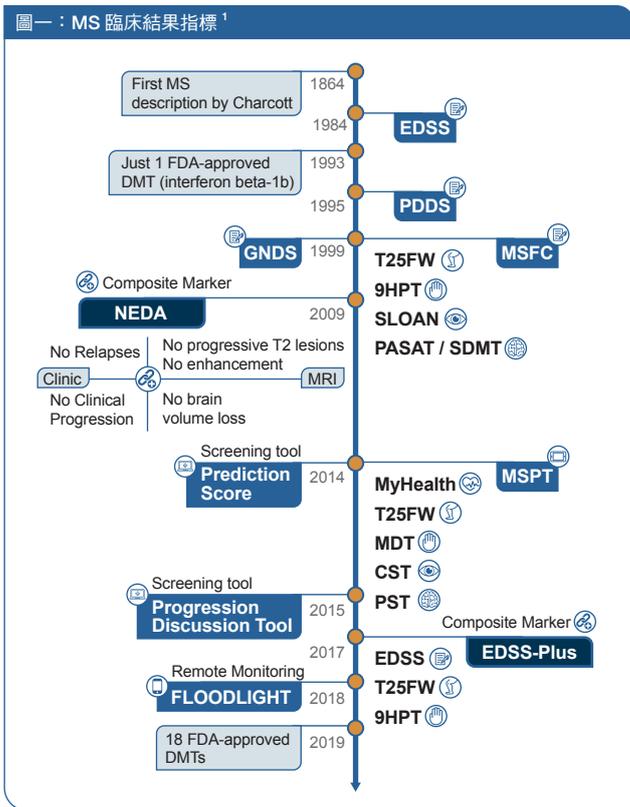
#### References:

1. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742-768.
2. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*. 2008;31(November 2015):247-269.
3. Ontaneda D. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(3):736-752.
4. LR, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol*. 2018;19(7):696-707.
5. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10076):1357-1366.
6. Laroche C, Uphaus T, Prata A, Zipp F. Secondary Progression in Multiple Sclerosis: Neuronal Exhaustion or Distinct Pathology? *Trends Neurosci*. 2016;39(5):325-339.
7. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(11):647-656.

## 6 多發性硬化症疾病監測 (Disease monitoring)

自 MS 首次被發現以來，出現的數種臨床結果指標，隨著新治療選擇和技術發展，進一步開發並應用於臨床<sup>1</sup>。

圖一：MS 臨床結果指標<sup>1</sup>



### 1. 無疾病活動證據 (no evidence of disease activity, NEDA)

無疾病活動證據 (no evidence of disease activity, NEDA)，是一種用來檢測治療效果的指標，其追蹤項目也從一開始的 3 項 (NEDA-3) 持續新增至 5 項 (NEDA-5)<sup>2,3</sup>。

表一：NEDA 等級及定義

NEDA-3 <sup>4</sup>	I. 無臨床疾病症狀再復發 II. 6 個月內，EDSS 分數無進展 若原本分數 0，則 EDSS 增加分數需 < 1.5 若原本分數 ≥ 1，則 EDSS 增加分數需 < 1 若原本分數 > 5，則 EDSS 增加分數需 < 0.5 III. MRI 影像中沒有出現新發或明顯增大的 T1 病灶或新發的 T2 病灶
NEDA-4 <sup>4</sup>	包含上述三項 IV. 年腦萎縮率低於全腦的 0.4 %
NEDA-5 <sup>3</sup>	包含上述四項 V. 腦脊髓液的神經元絲量 (CSF-NFL levels)

從臨床角度來看，無疾病活動證據指標可以做為 MS 疾病病程進展評估，因為它比傳統的臨床檢測 (如復發率和殘疾惡化) 更敏感。曾有研究顯示 NEDA 與預後的相關性<sup>2</sup>，也有越來越多新的 MS 臨床試驗採用 NEDA 作為複合終點來評估其治療效果。

### 2. 失能殘疾狀況量表 (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

失能殘疾狀況量表 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 是目前在 MS 中最常用的量表。失能殘疾狀況量表是一種評估多發性硬化症病人之運動失常及疾病進展程度的評分方法，評分方法是針對八種神經功能的表現來加以評估 (表二)，再依評估級數分為 0 ~ 10 分 (表三)<sup>5</sup>。

表二及表三是根據 EDSS 量表 NEUROSTATUS 原始說明文件內容簡化翻譯而成<sup>5</sup>，由台灣神經免疫醫學會編修，協助臨床醫師評估。完整表格檔案可於台灣神經免疫醫學會網站下載。

表二：EDSS 神經功能評分表

功能	評估級數	生理狀況
視覺功能	0	正常
	1	矯正後的視力 (視覺敏銳度) 於國際圖例中為 (含) 0.66 以上, 但視野仍有盲點。
	2	矯正後的視力 (視覺敏銳度) 在較差的眼睛於國際圖例中介於 0.66 與 0.33 之間, 視野仍有盲點。
	3	矯正後的視力 (視覺敏銳度) 在較差的眼睛於國際圖例中介於 0.33 與 0.2 之間, 具有較大的視野盲點或中度視野缺損。
	4	1. 矯正後的視力 (視覺敏銳度) 在較差的眼睛於國際圖例中介於 0.2 與 0.1 之間, 具有明顯的視野缺損; 2. 評估級數 3 加上較好的眼睛矯正後的視力 (視覺敏銳度) 於國際圖例中為 (含) 0.33, 或是更差。
	5	1. 矯正後的視力 (視覺敏銳度) 在較差的眼睛於國際圖例中為 0.1 或更差; 2. 評估級數 4 加上較好的眼睛矯正後的視力 (視覺敏銳度) 於國際圖例中為 0.33, 或是更差。
	6	評估級數 5 加上較好的眼睛矯正後的視力 (視覺敏銳度) 在國際圖例中為 0.33, 或是更差。

功能	評估級數	生理狀況
感覺功能	0	正常
	1	單或雙肢體振動或手掌書寫辨識 (figure writing) 或溫度感覺減低
	2	單或雙肢體輕微觸、痛覺、關節姿態辨識減低, 中度振動感覺減低; 三、四肢體輕度振動感覺或手掌書寫辨識或溫度感覺減低
	3	單或雙肢體中度觸覺、痛覺、關節姿態辨識減低, 或振動感覺喪失; 三、四肢體輕微觸覺、痛覺減低或中度本體感覺減低
	4	單或雙肢體明顯觸覺、痛覺減低; 大於二肢體中度觸、痛覺減低或嚴重本體感覺減低
	5	單或雙肢體的關節姿態辨識喪失; 頭部以下所有的觸覺或痛覺中度的減低或本體感覺喪失
	6	頭部以下之所有的基本感覺喪失

表二：EDSS 神經功能評分表

功能	評估級數	生理狀況
腦幹功能	0	正常
	1	僅只有異常徵象 (signs only)
	2	中度眼球震顫 或其他腦幹項目機能失能
	3	嚴重眼球震顫, 顯著外眼肌無力 或其他腦神經項目中度失能
	4	顯著構音困難 或其他腦幹項目顯著失能
	5	無法吞嚥或說話

功能	評估級數	生理狀況
錐體功能	0	正常
	1	僅只有異常徵象, 但沒失能
	2	輕微失能: 患者執行動作費力或不精準 及 / 或 一組或兩組肌群的肌力為 4 分
	3	輕中度下半身輕癱或半側輕癱: 三組以上肌群的肌力為 4 分 或 一組或兩組肌群的肌力為 3 分 或 一組肌群的肌力為 2 分以下 (嚴重單肢輕癱)
	4	明顯下半身輕癱或半側輕癱: 兩肢體的肌力為 2 分 中度的四肢輕癱: 三肢體以上的肌力為 3 分 一肢體重癱 (plegia): 一肢體的肌力為 1 分以下
	5	下半身重癱或半側重癱: 兩肢體肌力 1 分以下 明顯的四肢輕癱: 三肢體以上的肌力 2 分以下
	6	四肢重癱: 所有上下肢的肌力都在 1 分以下

表二：EDSS 神經功能評分表

功能	評估級數	生理狀況
大腦功能	0	正常
	1	只有情緒變化 (憂鬱, 欣快感), 輕度疲倦 只有心智功能低落
	2	精神功能輕微低落 中度或嚴重疲倦
	3	精神功能中度低落
	4	精神功能明顯低落 (慢性的中度腦神經症狀出現)
	5	失智
功能	評估級數	生理狀況
腸道泌尿	0	正常
	1	輕微的排尿延遲、急尿, 便秘
	2	中度的排尿延遲, 急尿, 或 較少見的尿失禁, 嚴重便秘
	3	頻繁的尿失禁或間歇性自我導尿; 需要用浣腸瀉藥或人為方式來排便
	4	必須固定輔以導尿管自我導尿
	5	排便或排尿功能喪失; 外部或留置導尿管持續自我導尿
6	完全喪失排便及排尿功能	

表二：EDSS 神經功能評分表

功能	評估級數	生理狀況
小腦功能	0	正常
	1	僅只有異常徵象, 但沒失能
	2	輕微的運動失調 及 / 或 中度的站立失調 (Romberg test 中度障礙)
	3	中度的軀幹運動失調 及 / 或 中度的肢體運動失調 及 / 或 中度或重度的步態 / 軀幹運動失調
	4	重度的步態 / 軀幹運動失調及三個肢體以上的運動失調
	5	完全無法執行協調性動作
	X	肌力小於 3 分干擾到小腦功能檢查
註		<p>小腦功能註：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>單獨呈現的重度的步態 (並未合併重度的軀幹失調) / 單獨呈現的軀幹運動失調 (並未合併三肢體以上的運動失調) 可登記小腦 FS score 3 分。</li> <li>如果因神經感覺異常影響到運動失調的檢測, 可登記小腦功能分數為 "X"。</li> </ul>

表三：EDSS 評分總表

EDSS 評分	生理狀況
0	神經功能檢查正常。 所有功能評分均為 0 級; 或大腦功能評分為第 1 級。
1.0	無失能情況, 僅有一個系統功能評分為第 1 級。
1.5	無失能情況, 兩個或兩個以上系統功能評分為第 1 級。
2.0	有一個系統功能發生輕微失能情況, 即一個系統功能評分為第 2 級, 其它系統功能評分為 0 或 1 級。
2.5	有二個系統功能發生輕微失能情況, 即二個系統功能評分為第 2 級, 其它系統功能評分為 0 或 1 級。

<b>3.0</b>	<b>仍可自由活動</b> 有一個系統功能發生中度失能情況， 即一個系統功能評分為第 3 級，其它系統功能評分為 0 或 1 級。 或有三到四個系統功能發生輕微失能情況，即評分第 2 級或 2 級以下。
<b>3.5</b>	<b>仍可自由活動</b> 有一個系統功能發生中度失能情況，即一個系統功能評分為第 3 級，且其它一到二個系統功能評分為 2 級。 或有兩個系統功能評分為 3 級。 或有五個系統功能評分為 2 級，其他系統功能評分為 0 或 1 級。
<b>4.0</b>	<b>在無輔具或休息的情況下可連續行走 500 公尺以上，但一天中至少有 12 小時可不需輔助而能自由行動。</b> 雖有一個系統功能發生嚴重失能情況，即一個系統功能評分為第 4 級，其它系統功能評分為 0 或 1 級。
<b>4.5</b>	<b>在無輔具或休息的情況下可連續行走 300 公尺以上。</b> 一天中有部分活動受到限制或需輔助，但大部分時間仍可以不需輔助而能自由活動。 雖有一個系統功能發生嚴重失能情況，即一個系統功能評分為第 4 級，其它系統功能評分為 0 或 1 級。
<b>5.0</b>	<b>在無輔具或休息的情況下可連續行走 200 公尺以上。</b> 失能的情況已嚴重到影響每日的工作及活動。 一般情況為一個系統功能評分為第 5 級， 其它系統功能評分為 0 或 1 級。
<b>5.5</b>	<b>在無輔具或休息的情況下可連續行走 100 公尺以上。</b> 運動失能的情況已嚴重到影響每日的活動。 一般情況為一個系統功能評分為第 5 級， 其它系統功能評分為 0 或 1 級。
<b>6.0</b>	<b>單側需要輔具（如手杖、扶持牆壁等）才能行走 100 公尺以上。</b> 一般情況為兩個以上的系統功能評分為第 3 級。
<b>6.5</b>	<b>雙側需要輔具（如手杖、扶持牆壁等），可連續行走 20 公尺以上而不用休息。</b> 一般情況為兩個以上的系統功能評分為第 3 級。
<b>7.0</b>	<b>在有輔具下仍無法行走 5 公尺。可自行操作輪椅，且每天使用時間超過 12 小時。</b> 一般情況為有一個以上的系統功能評分為第 4 級。
<b>7.5</b>	<b>無法自己行走。需依賴輪椅及他人幫助。</b> 一般情況為有一個以上的系統功能評分為第 4 級。

<b>8.0</b>	<b>活動範圍侷限於床上、椅子或輪椅。但大部分時間不需臥床休息，通常手部功能正常且保有自行照顧能力。</b> 一般情況為有幾個以上的系統功能評分為第 4 級。
<b>8.5</b>	<b>大部分時間活動範圍侷限於臥床，仍保有些許手部及自我照顧的能力。</b> 一般情況為有數個系統功能評分為第 4 級。
<b>9.0</b>	<b>終日臥床，但可與人溝通及進食。</b> 一般情況為大部分的系統功能為第 4 級。
<b>9.5</b>	<b>終日臥床，無法與人溝通、進食、吞嚥。</b> 大部分系統功能為第 4 級。
<b>10.0</b>	因 MS 疾病死亡。

表四

EDSS 總分計算可參考以下簡表（修改自日本教授 Jin Nakahara 演講內容）。詳細的計分方式，請參考原始 NEUROSTATUS 說明文件<sup>5</sup>。

Ambulatory without aid or rest ≥ 500m: Yes											
Maximum FS grade											
0	1	2			3	4					
Number of disabilities with maximum FS grade											
	1	≥2	1	2	3-4	5	1	2	1		
EDSS score											
0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	3.0 (no FS2) or 3.5 (1-2 FS2)		3.5	4.0	
Ambulatory without aid or rest ≥ 500m: No											
Without aid			Cane/crutch		Wheel-chair			Bed-bound		Death	
Ambulatory w/o rest for					Self transfer	Self care (U/E)		Eat/ swallow			
300 m	200 m	100 m	Uni-lateral	Bi-lateral	OK	Need help	OK	Need help	OK	NG tube	
EDSS score											
4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10.0

### 3. 影像學檢查<sup>7</sup>

⊕ 由於現有治療 MS 的 MRI 監測指南不容易在不同的臨床環境應用，且臨床實行差異大，英國國家衛生服務局 (UK National Health Service) 研究了現有 MRI 指南，根據臨床相關性及不同臨床環境適用性，確定了一套 MRI 監測指南，並提出了 MRI 掃描的建議時間和頻率，以及應達到的臨床最低標準。

⊕ MRI 在不同臨床狀況的監測目的與臨床益處，請參考表五。

⊕ MRI 的建議追蹤時程及部位，請參考圖二。

#### 1. 診斷：

- 懷疑有 Clinically Isolated Syndrome (CIS) 或 MS，應進行腦部及脊髓掃描。
- 釳影像顯影 (Gadollimium) 可凸顯前幾週 (通常為 6-8 週) 的局部性發炎活動，因此有助於早期診斷。

#### 2. 疾病活性及 DMT 藥效監測：

- 脊髓 MRI 可顯示無症狀疾病活動並預測疾病進展。
- 大約 58% 的新脊髓病變是無症狀的，25% 的復發性 MS 病人在 1.5 年內會出現至少一個無症狀的脊髓病變。
- 當病人使用特定的 DMT 時，追蹤 MRI 掃描的主要目的是偵測新的炎症活動，並排除伺機感染以確保 DMT 處方的安全性。
- DMT 在 MRI 上所顯示的藥效可能在開始使用幾個月後才會達到最高點，因此建議在此時間點之後重新進行基線掃描 (re-baseline scan)。
- 在重定基線時的 MRI 掃描若發現或持續出現 Gd 活性的跡象，可以預測後續的臨床和 MRI 活動，並可依此辨認出在 DMT 治療期間有較高疾病活性風險的病人次族群。

#### 3. DMT 安全性監測：

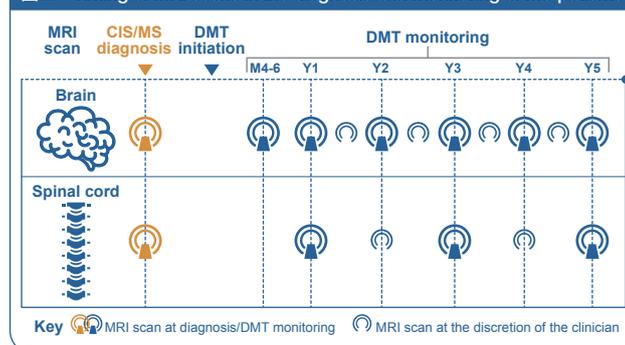
- PML (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) 如果能在產生臨床症狀前藉由 MRI 早期偵測出來，後續的治療會更有效。
- 對於開始使用 Natalizumab 治療 18 個月後發現的任何 MRI 病灶，應謹慎評估是否和 PML 有關。在免疫抑制的病人發生任何符合 PML 的 MRI 變化，均應歸類為 "放射學懷疑的 PML" (radiologically-suspected PML)。

表五：Indications for MRI in MS<sup>7</sup>

Clinical situation	Indication for MRI	Clinical gain
Suspected MS	To identify findings suggestive of neuroinflammation	MRI fulfilment of diagnostic criteria
Newly diagnosed MS	To assess short/medium-term risks of MS activity To characterise the type and extent of MS damage	Decision about DMTs initiation
MS monitoring with* or without DMTs	To detect MRI activity *To characterise the type of damage	Guidance on DMT selection Assessment of response to DMTs *Assessment of safety of DMTs
Suspected relapse or disability worsening	To detect change in lesion burden or activity	Assessment of ongoing inflammatory activity

\* indicates that MRI monitoring in patients on DMT is relevant to characterise the type of damage, as well as to assess safety of DMT.

圖二：Timing of MRI scans in the diagnosis and monitoring of MS patients<sup>7</sup>



Perform a brain and spinal cord scan at diagnosis. After the beginning of DMT or after a change in DMT, brain MRI scan was indicated yearly for at least 5 years, with a rebaseline brain scan 4-6 months after initiating or changing DMT. The initial assessments should be conducted with the use of contrast.

#### 4. 數字符號替換測驗 SDMT (Symbol Digit Modalities Test)

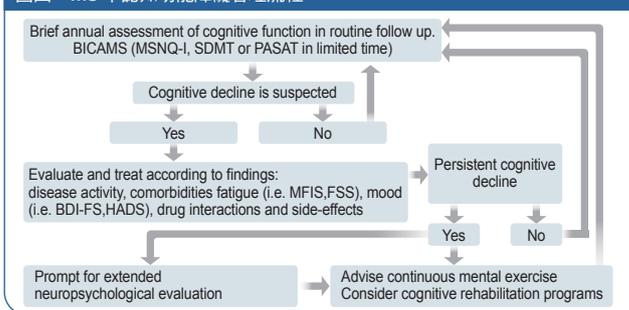
- ⊕ MS 病人有 40-70% 會出現認知功能影響，且在 SPMS 比 RRMS 更為嚴重<sup>8</sup>。
- ⊕ SDMT 和資訊處理速度 (information processing speed) 相關，是目前 MS 研究中較常用的認知評量工具<sup>9-11</sup>。
- ⊕ 參與測試者會被給予幾個數字和符號的組合，然後被要求在另一份只有數字的清單上作配對，寫出相應的符號<sup>12</sup>。

圖三：Digit Symbol Substitution Test (DSST)<sup>12</sup>

Digits Symbol Substitution Test									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
←	↓	≡	∥∥	≠	□	φ	€	Ξ	
2	9	2	9	4	9	4	9	1	8
9	3	1	8	9	3	1	7	2	3
6	4	8	3	1	7	8	2	5	
4	7	1	7	5	8	4	1	5	2
6	9	9	5	6	7	6	2	9	4
8	7	2	8	6					

- ⊕ 英國國家健康與照顧卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 建議使用 SDMT，對病人進行至少 1 年 1 次的例行評估，且認知功能檢測應成為 MS 病人常規神經系統檢查的一部分<sup>13</sup>。

圖四：MS 中認知功能障礙管理流程<sup>13</sup>



BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, MSNQ-I: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire Informant version, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, MFIS: Modified Fatigue Impact Scale, FSS: Fatigue Severity Scale, BDI-FS: Beck Depression Inventory-Fast Screen, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale.

- ⊕ 若發生以下事件時需再行檢測與評估：

- (1) 發生急性疾病活動
- (2) 需評估治療效果，例如開始或更動改變病程治療 (disease-modifying treatments, DMT)
- (3) 評估認知障礙有惡化
- (4) 發現新的認知問題

- ⊕ 目前尚無關於如何處理應對 MS 認知退化的指南，若認知功能障礙持續，考慮更詳細的認知功能評估，並視需要進行認知功能復健。

#### 5. 其他：Neurofilament light chain (NFL)

- 目前還有許多和 MS 疾病活性有關的生物指標正在研究，例如 neurofilament light chain (NFL)。
- 有研究顯示血清和腦脊液 NFL 的濃度相關，但腦脊液 NFL 比血清 NFL 可以更好地預測和反映疾病的活性。另外腦脊液 NFL 濃度也與新的 T2 病變和腦容量損失有關，也說明腦脊液 NFL 可能具有臨床參考價值，應在擴大的 NEDA 概念中加以考慮<sup>14,15</sup>。

#### References:

1. Inojosa H, Schriefer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):1025-12.
2. Gasperini C, Prosperini L, Tintore M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology*. 2019;92(4):180-192.
3. Kuhl J, Barco C, Disanto G, et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler*. 2016;22(12):1550-1559.
4. Beadnall N, Wang C, Van Hecke W, Ribbens A, Billiet T, Barnett M H. Comparing longitudinal brain atrophy measurement techniques in a real-world multiple sclerosis clinical practice cohort: towards clinical integration? *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1-20.
5. Neurostatus Scoring Definitions version 04/10. Neurostatus. accessed 4 February 2021. [https://www.neurostatus.net/media/specimenDefinitions\\_0410-2\\_s.pdf](https://www.neurostatus.net/media/specimenDefinitions_0410-2_s.pdf)
6. Benedict R H B, DeLuca J, Enzinger C, Geurts J J G, Krupp L B, Racs M. Neuropsychology of multiple sclerosis: Looking back and moving forward. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10 Special Issue):832-842.
7. Tomassin V, Sinclair A, Sawlani V, et al. Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice. *J Neurol*. 2020;267(10):2917-2925.
8. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: Differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):282-289.
9. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J*. 2012;18(6):891-898.
10. Benedict R H B, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson L D, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):721-733.
11. Drake A S, Weinstein B, Morrow S A, Hohnack D, Munschauer F E, Benedict R H B. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler*. 2010;16(2):228-237.
12. Jaeger J. Digit symbol substitution test. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(5):513-519.
13. Bakirizis C, Ioannidis P, Messinis L, et al. The Rationale for Monitoring Cognitive Function in Multiple Sclerosis: Practical Issues for Clinicians. *Open Neurol J*. 2018;12(1):31-40.
14. Hakansson, Tisell A, Cassel P, et al. Neurofilament levels, disease activity and brain volume during follow-up in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):1-10.
15. Reyes S, Smetels, Haidl D, et al. CSF neurofilament light chain testing as an aid to determine treatment strategies in MS. *Neuro Immunol Neuroinflammation*. 2020;7(6):1-10.

### 1. POMS 的臨床特徵

- 多發性硬化症 (MS) 是中樞神經系統的慢性疾病，症狀通常出現在成年早期；但是，少數人在兒童時期就發病<sup>1</sup>，佔所有 MS 病例 3 – 10%，對病人及其家屬來說，這是很痛苦的過程<sup>2</sup>。
- 兒童多發性硬化症的定義是 18 歲之前首次多發性硬化症發作，並藉由病程中出現時間和空間的多發進行診斷。
- 平均發病年齡：11.8 ± 3.7 歲<sup>3,4</sup>。
- 總發病率：每 100,000 名兒童當中有 0.05 (95% 信賴區間 0.03 - 0.08) 至 2.85 (95% 信賴區間 2.83 - 2.86) 人發病，發病率隨年齡增長而增加<sup>4</sup>。
- 總盛行率：每 100,000 名兒童當中有 0.69 (95% 信賴區間 0.58 - 0.80) 到 26.92 (95% 信賴區間 26.61 - 27.23) 人罹病<sup>5</sup>。
- 性別比重：女童男童比率在 <12 歲時為 1.2:1，在 ≥12 歲後則上升至 2.8:1<sup>5</sup>。
- 在兒童或青少年時期，多發性硬化症的發病遵循復發 - 緩解的過程，在疾病的早期經常復發，但通常可以恢復。然而，由於發病較早，兒童多發性硬化症患者會有在成年早期致殘的風險<sup>1</sup>。

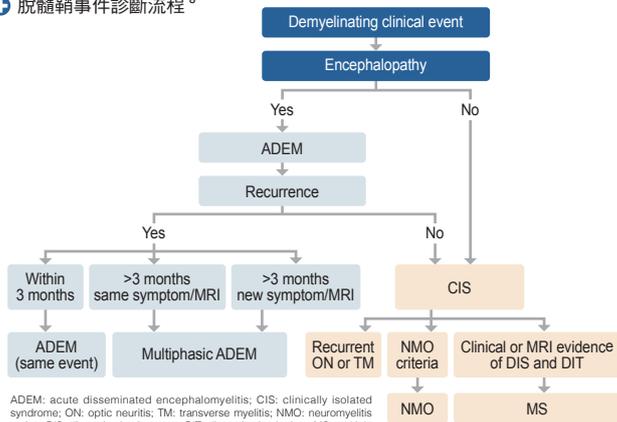
### 2. 兒童多發性硬化症與成人多發性硬化症的特徵比較<sup>6</sup>

性別	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 青春前期：女性 ≈ 男性</li> <li>• 青春後：女性 &gt; 男性</li> </ul>
起始症狀	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 常見多灶性症狀</li> <li>• 常見小腦 / 腦幹症狀</li> <li>• 脊髓症狀的頻率較低</li> </ul>
神經影像學	常見 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 天幕下病灶</li> <li>• 病灶邊緣水腫</li> <li>• 病灶大且邊緣界限不明確</li> <li>• 深部灰質病變</li> </ul>
病程	超過 95% 的患者會復發緩解
復發率	較高 (1.12 – 2.76/ 年)
復發後恢復	較為快速
失能	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EDSS 測定反應出走路失能</li> <li>• 疾病惡化較慢</li> <li>• 在年齡尚輕時就達到失能里程碑 (disability milestone)</li> </ul>
認知	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 三分之一的患者有明顯的認知障礙</li> <li>• 在病程早期明顯有認知障礙</li> </ul>

### 3. POMS 診斷標準與相關鑑別診斷<sup>7</sup>

- 兒童 CIS 的診斷需滿足以下各項條件：
  - (1) 單灶性或多灶性臨床中樞神經系統問題，可能是發炎性脫髓鞘所引起。
  - (2) 無中樞神經系統脫髓鞘疾病的既往臨床病史，例如無過往視神經炎 (optic neuritis, ON)、橫貫性脊髓炎 (transverse myelitis, TM) 及大腦半球或腦幹相關症狀。
  - (3) 無不能由發燒可解釋的腦病變 (例如行為或意識的改變)。
  - (4) MRI 的特徵不足以診斷 MS。
- 兒童 ADEM (Acute Disseminated Encephalomyelitis) 診斷標準需要滿足以下條件：
  - (1) 首次發生多灶性臨床中樞神經系統問題，可能是發炎性脫髓鞘所引起。
  - (2) 無法由發燒解釋的腦病變。
  - (3) 發病後 3 個月以上沒有新的臨床及 MRI 發現。
  - (4) 急性期 (3 個月內) 腦部 MRI 異常。
  - (5) 典型腦部 MRI 表現：
    - ① 主要涉及腦白質之彌漫性、邊界模糊、大面積 (> 1-2 cm) 的病灶。
    - ② 可能出現深部灰質病變，例如丘腦或基底神經節。
    - ③ 少見腦白質區 T1 低密度病變。
- 兒童 NMO (neuromyelitis optica) 診斷標準需要滿足以下條件：
  - (1) 視神經炎。
  - (2) 急性脊髓炎。
  - (3) 3 項支持性診斷標準中至少滿足 2 項：
    - ① 脊髓 MRI 病灶長度至少達到 3 個脊髓椎體節段。
    - ② 腦部 MRI 不符合 MS 診斷標準。
    - ③ 水通道蛋白 IgG 抗體陽性。
- 兒童 MS 的診斷標準需要滿足以下任一條件：
  - (1) 兩次或以上非廣泛腦病變的中樞神經系統症狀，可能是發炎所引起，兩次相距 30 天以上且含括不只一處中樞神經系統區域。
  - (2) 一次非廣泛腦病變發作，MRI 結果符合 2010 年修訂的 McDonald 診斷的 DIS 標準；MRI 追蹤顯示符合 2010 版 McDonald 診斷的 DIT 標準之至少一處新的增強或非增強病灶。
  - (3) 一次 ADEM 三個月或更長時間後出現非廣泛腦病變的臨床症狀，MRI 的變化符合 2010 版 McDonald 診斷 DIS 標準。
  - (4) 不符合 ADEM 診斷標準之初次 CIS 的急性發作，MRI 顯示符合 2010 版 McDonald 診斷之 DIS 及 DIT 標準 (僅適用 ≥ 12 歲兒童)

## ⊕ 脫髓鞘事件診斷流程<sup>8</sup>



ADEM: acute disseminated encephalomyelitis; CIS: clinically isolated optic; ON: optic neuritis; TM: transverse myelitis; NMO: neuromyelitis optica; DIS: dissemination in space; DIT: dissemination in time; MS: multiple sclerosis.

## 4. POMS 治療目標<sup>9</sup>

- 當前的 MS 治療目標包括改善疾病結果及最大限度地提高患者安全性。
- 無疾病活動證據 (NEDA) 是臨床上和放射學上沒有疾病活動性的公認 adult-onset MS (AOMS) 治療目標。近年 NEDA 重新定義已納入更詳細的疾病結果。NEDA 3 有更詳細的組成部分：年度復發率 (annualized relapse rate, ARR)，新發 / 新擴大的 T2 病灶數，以及無疾病活動證據<sup>10</sup>。NEDA 3 進一步發展為包括皮質病變 (cortical lesions, CL)，即 NEDA 3 + CL<sup>11</sup>。
- 認知缺陷是 POMS 中常見的致殘症狀，AOMS 的認知缺陷與 CL 的存在有關。納入皮質病變的 NEDA 3 + CL 對於已確認皮質病變的 POMS 可能很重要，有助於確定 POMS 的治療目標<sup>12</sup>。

## 5. POMS 治療藥物

- 截至本手冊出版日期，台灣僅有 fingolimod 有仿單適應症可用於治療 10 歲及以上兒童病人之復發型多發性硬化症，其餘 DMT 僅適用於成人。
- 截至本手冊出版日期，FDA 批准用於復發形式 AOMS 的 DMT 有 17 種，只有 fingolimod 是 FDA 批准用於 POMS 的 DMT，EMA 已批准干擾素和 glatiramer acetate 用於 12 歲及以上的患者，加拿大已批准 fingolimod 用於 POMS。

- Fingolimod 有充分證據表明 fingolimod 在降低兒童復發率和新發腦部病灶累積方面比干擾素  $\beta$ -1a 更有效，但代價是嚴重不良事件的發生率較高<sup>13</sup>。
- 治療選擇的決定必須包括病童和其家人。提供家人藥物益處和風險的諮詢，並提供書面信息以供參考，使他們能夠做出明智的決定。

## 6. POMS 治療監控

- 國際兒童 MS 研究小組 (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group, IPMSSG) 建議在基準點時，開始治療後的 1、3 和 6 個月以及此後的每 6 個月進行神經系統檢查<sup>14</sup>。對於沒有發作的臨床穩定兒童，年度的追蹤和神經系統檢查可能已足夠。
- 不管患者臨床狀況，腦磁共振成像 (MRI) 上持續的疾病活動可能表示需要替代的免疫調節劑或更積極的治療。
- 國際兒童 MS 研究小組建議在開始使用免疫調節劑後 6 至 12 個月進行再次的腦部 MRI 掃描。將重複掃描與治療前進行的基準點掃描進行比較。
  - 對於臨床穩定患者，若新的 T2 病灶或釔增強的病灶不超過一處，可以每年進行 MRI 再次檢查。
  - 對於在影像學追蹤檢查出現多個新的 T2 病灶和 / 或多個釔增強病灶的患者，應在六個月內再次進行 MRI 檢查。若 MRI 仍顯示出明顯增加的疾病負荷，則可以考慮更換 DMT。
- 國際兒童 MS 研究小組的共識聲明給出了 POMS 中的治療反應不成功的定義：若患者已完全依從治療 6 個月，並有以下表徵
  - 復發率沒有降低或新的 T2 或對比增強病灶 (與治療前比較)；或
  - 在 12 個月內有 2 次或更多次確證復發 (臨床或 MRI)。

### References:

- Waldman A, Nessler P, Haidl A, et al. Pediatric multiple sclerosis Clinical features and outcome. *Neurology*. 2016;87(9):S74-S81.
- Chabas D, Green AJ, Waubant E. Pediatric multiple sclerosis. *NeuroRx*. 2006;3(2):264-275.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: Revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1261-1267.
- Pechre SS, Alshekhlee A, Kelly J, Lenox J, MarS. A long-term follow-up study using IPMSSG criteria in children with CNS demyelination. *Pediatr Neurol*. 2013;49(5):329-334.
- Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2019;34(12):705-712.
- Ochi H. Clinical features, diagnosis and therapeutic strategies in pediatric multiple sclerosis. *Clin Exp Neurol*. 2017;8:33-39.
- Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018;18(1):27.
- Lotze TE. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of pediatric multiple sclerosis. UpToDate. Published online 2015:1-16.
- Rienaal M. Long-Term Treatment Strategies of Pediatric Multiple Sclerosis, Including the use of Disease Modifying Therapies. *Children*. 2019;6(6):73.
- Gärtner J, Chitnis T, Ghezzi A, et al. Relapse Rate and MRI Activity in Young Adult Patients With Multiple Sclerosis: A Post Hoc Analysis of Phase 3 Fingolimod Trials. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2018;4(2):205521731877861.
- Puthenparampil M, Cazzola C, Zywicki S, et al. NEDA-3 status including cortical lesions in the comparative evaluation of natalizumab versus fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1-9.
- Maranzano J, Tili C, Asselman HE, et al. Detection and clinical correlation of leukocortical lesions in pediatric-onset multiple sclerosis on multi-contrast MRI. *Mult Scler J*. 2019;25(7):980-986.
- Chitnis T, Arnold DL, Barwell B, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 379:1017.
- Chalkley J. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler Child Adolesc*. Published online 2018:47-72.

## 8 多發性硬化症患者照護與病況討論

⊕ 美國多發性硬化症協會 (Multiple Sclerosis Association of America) 於 2019 年更新美國神經協會 (American Academy of Neurology, AAN) 指南<sup>1</sup>，透過近期所發表的試驗，對治療與患者照護進行全新的建議，包括患者參與治療的策略和個人化治療，重點在於監測依從性及評估疾病合併症。

⊕ 美國神經協會 (American Academy of Neurology, AAN) 指南<sup>2</sup>

開始進行 DMT 的建議			
	原因	建議	等級
建議 1	由於接受 MS 的診斷是一件很大壓力的事件，當下患者可能不記得臨床醫生所提供的信息，所以在後續互動中需提供有關 DMT 的資料，有助於他們更加了解這些藥物的風險和益處。	提供具體 DMT 的選擇和諮詢。	B
建議 2	尊重患者的喜好是慢性病中重要的一環，由於可用的 DMT 種類繁多，因此評估患者的偏好可能會提高對 DMT 的接受度和依從性。	納入 / 審查病患偏好，並在整個討論治療決策過程中與 MS 患者不斷溝通、對話。	A
建議 3	對 MS 患者進行有關 DMT 的現實效果和期望教育非常重要。	臨床醫生應該建議 MS 患者，使用 DMT 以減少復發和新的 MRI 病變活動。對於正進行 DMT 的 MS 患者提供諮詢，若有新的或惡化症狀，必須主動通知臨床醫生。	A, B
建議 4	確認患者了解不良反應 (Adverse Event, AE) 及可能不願接受的因素。	臨床醫生需決定是否使用 DMT，並從中評估各候選 DMT 對患者的重要性。	B
建議 5	不良的健康行為如缺乏運動、吸煙等合併症，如抑鬱症、焦慮症和心血管等危險因素會影響預後。	依照其合併症、不良健康行為及 DMT 所伴隨的潛在相互作用提供諮詢與討論。	B
建議 6	在開始 DMT 前討論治療依從性，努力增加依從性可改善治療成效。	臨床醫生應評估 MS 患者遵守 DMT 醫囑的難處，而當 MS 患者開始 DMT 時，臨床醫生應提醒遵守 DMT 醫囑的重要性或提供相關建議。	B

	原因	建議	等級
建議 7	在臨床，經常遇到不符合 2010 年國際 MS 診斷標準但發生一次脫髓鞘事件的患者。多項臨床試驗證實，首次發生脫髓鞘事件且腦 MRI 檢測顯示為 MS 高風險之族群，DMT 的盡快使用與延遲第二次臨床復發或出現新的腦 MRI 病變有關。	臨床醫師應與發生單一臨床脫髓鞘事件、具有兩個或多個腦部病變且影像學特徵與 MS 相似的患者討論使用 DMT 的益處和風險。	B
建議 8	目前臨床上尚未進行 CIS 或在 2 年或更長時間內未復發，且在影像學檢查中沒有新的 MRI 病變活動的患者使用 DMT 的益處，包含降低復發率、AE 和長期服用藥物所帶來的風險評估。	臨床醫生應建議患者在發生一次脫髓鞘事件後五年，至少每年進行一次影像學檢查，並密切追蹤，而不是開始 DMT。	C
建議 9	研究顯示對患有 RRMS、有 MRI 活動或兩者均發生的 MS 患者施予 DMT，發現能減少復發和減少 MRI 活動，其中包括 CIS 患者。	臨床醫生應向患有 RRMS 且近期出現復發或 MRI 活動的患者施予 DMT。	B
建議 10	缺乏對慢性病治療的依從性是一個常見的問題，導致有效性降低和醫療成本增加。因此，臨床醫生的定期互動和評估治療效果和 AE 的風險評估，並建議後續用藥頻率，有助於提高藥物耐受性及安全性監測。	臨床醫生應監控 MS 患者對藥物的依從性、AE、耐受性、安全性和治療效果，並根據藥物的風險評估和緩解策略 (risk evaluation and mitigation strategies, REMS) 進行追蹤。	B
建議 11	在開始 DMT 之前與 MS 患者討論是否有懷孕計畫。	臨床醫生應詢問患有 MS 的婦女懷孕計畫，並對於有生育能力的 MS 患者提供使用 DMT 期間的生育風險和節育措施的建議。	B
建議 12	化學療法可能會影響男性生育能力，如果使用 teriflunomide 治療，精子可能會畸形，如果沒有進行螯合治療 (chelation therapy)，則可能會在停止 DMT 後持續 2 年。	臨床醫生應在開始使用 teriflunomide 或 cyclophosphamide 之前，向 MS 男性患者諮詢有關 DMT 後的生育計畫。	B

	原因	建議	等級
建議 13	Mitoxantrone 批准後，有新證據顯示與使用 mitoxantrone 有關的心肌病、卵巢衰竭、男性不育、染色體畸變和骨髓性白血病 (promyelocytic leukemia) 的風險，不過在 FDA 批准 mitoxantrone 時，還沒有其他低風險的有效藥物，可治療 MS。	由於發生 SAE 的頻率高，因此，除非潛在的治療益處遠超過風險，否則臨床醫生不應為 MS 患者開 mitoxantrone。	B
建議 14	MS 是一種差異性很大的疾病，復發期疾病活動及病程進展速度不盡相同。在 alemtuzumab、fingolimod 和 natalizumab 的三期試驗的亞分析發現，患有 MS 高度活躍患者的復發率和 MRI 較低，且與 $\beta$ -干擾素療法相比，具有更好的預後。但是，每種治療策略的風險和益處都需要依每個患者實際狀況逐一考慮。	為 MS 高度活躍患者開出 alemtuzumab、fingolimod 或 natalizumab 處方。	B
建議 15	DMT 應當適用於所有 RRMS 的病患，但由於在不同環境、醫療保健的差異，因此可能存在個人無法被批准使用 DMT 的情況。在這些情況下，DMT 可以在製藥行業、國家罕見病組織或政府等組織下獲得支持。如果沒有這些支持，某些低成本的藥物，如 azathioprine 也可能會成為選擇。	臨床醫生可以幫助 MS 患者申請支持計畫，也可以考慮當 RRMS 無法被批准使用 DMT 的患者使用 azathioprine。	C
建議 16	JCV 抗體呈陽性的 MS 患者在使用 natalizumab 時發生 PML 的風險更高，尤其是接受過 2 年以上治療或曾接受過免疫抑制治療的 MS 患者，且 PML 風險隨 JCV 抗體反應指數增加而增加。目前，尚未有不會產生類似 PML 風險的高效治療方法。	只有比 PML 風險能獲得更多益處的機會時，臨床醫生才可以對 JCV 抗體陽性指數高於 0.9 的 MS 患者開立 natalizumab 處方。	C

改變 DMT 的建議			
	原因	建議	等級
建議 1	在 DMT 時期出現療效前可能會有新病變形成，繼而混淆 MRI 掃描結果。	在改變 DMT 之前，思考 MS 患者是否使用此療法的時間夠長。	B
建議 2	沒有一種 DMT 能夠完全有效地抵抗復發和 MRI 活動。當患者出現疾病進展時，嘗試使用具有不同機制或療效的藥物可能會有幫助。耐受性和遵從性是決定是否更換 DMT 的重要因素，且在此過程中，醫師的判斷和患者的偏好也至關重要。	當在 DMT 過程中因疾病進展更換 DMT 時，臨床醫生應評估疾病活動的程度、遵從性、AE 和 DMT 的作用機制。	B
建議 3	注射疲勞（生理或心理）、注射帶來的疼痛或不適是遵從性差的常見原因。	對於那些無法忍受注射不適的 MS 患者，臨床醫生應與患者討論可改變使用不經常注射的 DMT 或使用方式不為注射的 DMT。	B
建議 4	AE 也可能影響 MS 患者對 DMT 的遵從性。	臨床醫師應向正在服用 DMT 的 MS 患者詢問是否有 AE，並酌情處理 AE，並與 MS 患者討論藥物對遵從性產生的負面影響與改變用藥等問題。	B
建議 5	醫學檢驗持續存在數值異常，例如肝指數升高和白球降低，可能會討論改變 DMT。	對於使用 DMT 的 MS 患者，臨床醫生應進行醫學檢驗。當檢驗數據持續存在異常時，臨床醫生應討論更換 DMT 或降低劑量或頻率。	B
建議 6	PML 是使用 DMT 一個嚴重的安全考量，據估計 natalizumab 的 PML 風險估計為每 1,000 例中有 4 例。更新的風險評估也表明，natalizumab 治療 2 年以上的 MS 患者中，JCV 抗體指數值等於或小於 0.9 時，發生 PML 的風險較小，並且當指數值大於 1.5 時，發生 PML 的風險增加。	臨床醫生應向考慮使用 natalizumab、fingolimod、rituximab 和 dimethyl fumarate 的 MS 患者諮詢這些藥物與 PML 相關的風險。此外，臨床醫生應與服用 natalizumab 或 JCV 抗體呈陽性的 MS 患者討論轉為 PML 風險較低的 DMT，尤其是治療期間指數大於 0.9 的情況下。	B

	原因	建議	等級
建議 7	長時間使用免疫抑制藥物可能會增加感染和惡性腫瘤的風險。像是使用 fingolimod 會引起隱球菌感染；使用 fingolimod 和 natalizumab 可造成皰疹病毒感染。近期，在 fingolimod 中發現罹患基底細胞癌 (basal cell carcinoma) 的潛在風險。	臨床醫生應告知 MS 患者，開始使用或是轉換使用沒有長期安全性數據的新 DMT，具有不確定的惡性腫瘤和感染風險。如果 MS 患者在使用 DMT 時出現惡性腫瘤或嚴重感染，則臨床醫生應立即討論改用其他 DMT，特別是對於使用 azathioprine、methotrexate、mycophenolate、cyclophosphamide、fingolimod、teriflunomide、alemtuzumab 或 dimethyl fumarate 的 MS 患者。	B
建議 8	DMT 可能產生 natalizumab 的中和抗體，除了與過敏反應有關，抗體可能會降低藥物的功效。	臨床醫生應對有輸液反應的 MS 患者或持續有 natalizumab 抗體的 MS 患者更換 DMT。	B
建議 9	服用 natalizumab 的 MS 患者可能由於擔心 PML 風險或懷孕計畫而終止 DMT。研究發現，停用 natalizumab 會在停用後的 6 個月內增加 MRI 檢測到的疾病活動和 MS 復發風險。由於停用 natalizumab 後可替代 DMT 的選擇有限。有證據顯示，停用 natalizumab 後 8-12 週開始使用 fingolimod 減少新 MRI 檢測到的病變，且無復發的 MS 患者比例增加。	對於必須停止 natalizumab 治療的 MS 患者，醫生必須告知在停藥 6 個月內出現 MS 復發或 MRI 檢測到疾病活動的風險增加。選擇轉為 fingolimod 的 MS 患者，醫生應在 natalizumab 停藥後 8-12 週內開始治療，以減少疾病活動。	A, B
建議 10	一般來說，MS 患者懷孕期間復發風險降低，產後階段復發風險增加。由於大部分懷孕期間暴露於 DMT 的人體安全數據來自懷孕初期的意外暴露，缺乏完整懷孕期間的安全性。因此，每種 DMT 都對妊娠相關風險進行聲明，可能會對胎兒造成不同程度的潛在風險。	臨床醫生應建議在計畫懷孕前、懷孕期間停止 DMT，除非懷孕期間 MS 復發或活動的風險大於特定 DMT 的風險，否則臨床醫生不應在懷孕期間使用 DMT。	B

## 停止 DMT 的建議

	原因	建議	等級
建議 1	目前已知未經治療的 RRMS 的自然病史是復發和殘疾。另外，研究也表明，儘管病程變化很大，但如果觀察足夠長時間，大多數 RRMS 的患者最終會發展成 SPMS。不過，目前沒有 DMT 能夠使 RRMS 患者完全無復發或殘疾進展且腦影像穩定，尚無藥物療效的生物標誌可監測何時可停用 DMT。	對於病情穩定且希望停止治療的 RRMS 患者，臨床醫生應主張，DMT 穩定，即無復發、影像學和殘疾無進展) 的 MS 患者應繼續當前的 DMT，除非患者和醫生有理由放棄治療，就需要重新評估持續跟進或終止 DMT。	B
建議 2	對於反覆復發或經 MRI 檢測出新病灶的 SPMS 患者而言，持續使用 DMT 能降低復發風險，儘管無法延緩 EDSS 殘疾進展。	臨床醫師應通過評估患者年齡、疾病持續時間、復發史及 MRI 檢測到的活動，如頻率、嚴重程度等，來評估 SPMS 患者未來復發的可能性。	B
建議 3	雖然在 CIS 患者中所做的 DMT 可以延遲 MS 發作的進程。但是，某些 CIS 患者可能不會發展成 MS。在沒有疾病活動的情況下，使用 DMT 的 CIS 患者可能會質疑繼續使用 DMT 的價值。	對於使用未診斷為 MS 的 CIS 患者，臨床醫生評估繼續或停止使用 DMT 的相關風險。	B

➤ MS 疾病溝通輔助工具：MSProDiscuss 與 YourMS

### 1. MSProDiscuss：醫療專業人員使用<sup>3-5</sup>

- 臨床上要診斷 RRMS 轉換到 SPMS 具有挑戰性，且可能會延誤。現今已開發出一種數位工具 MSProDiscuss 以促進醫師與病患在此過渡期間交流討論，評估 MS 疾病進展的早期細微跡象。
- MSProDiscuss 收集 MS 個案年齡、EDSS 評分，及過去 6 個月疾病狀況 (疾病活動性、症狀和對日常生活影響)，以高敏感性和特異性鑒別區分 RRMS 患者與 SPMS 患者。
- MSProDiscuss 在臨床應用上，有助於評估個別患者疾病目前進展等級，並促進更多的醫師患者交流討論。

## 2. Your MS 問卷：患者自行填寫，提交問卷結果與醫療專業人員進行諮詢

- Your MS 問卷是由 MSProDiscuss 延伸的病人症狀自填問卷，問卷填寫內容對應 MSProDiscuss 所收集之病人病情資訊，包含各種神經學症狀。
- Your MS 問卷可以幫助病人記錄多發性硬化症的病情變化。病人可先自我檢視過去 6 個月之病情，先行完成多發性硬化症問卷，在下次諮詢時提供報告給醫師，做為討論症狀變化的參考，減少醫師問診所需時間。
- 建議讓病人每 6 個月或至少在每次與醫療專業人員進行諮詢之前，填寫一份新的多發性硬化症問卷，提供醫師詳細的病情參考。



MSProDiscuss :  
<https://msprodiscuss.com/>



Your MS 問卷 :  
<https://www.yourms.com/>

### References:

1. FarezMF, CorrealeJ, ArmstrongMJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93(13):584-594.
2. Rae-GrantA, DayGS, MarrieRA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(17):777-788.
3. ZiemssenT, TolleyC, BennettB, et al. A mixed methods approach towards understanding key disease characteristics associated with the progression from RRMS to SPMS: Physicians' and patients' views. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;38(May 2019):101861.
4. TolleyC, Plani-MeierD, BentleyS, et al. A novel, integrative approach for evaluating progression in multiple sclerosis: Development of a scoring algorithm. *JMIR Med Informatics*. 2020;8(4):1-11.
5. ZiemssenT, Plani-MeierD, BennettB, et al. A physician-completed digital tool for evaluating disease progression (multiple sclerosis progression discussion tool): Validation study. *J Med Internet Res*. 2020;22(2):1-15.

## 附錄

## 英文縮寫名詞對照

縮寫	原文全文
ADEM	Acute Disseminated Encephalomyelitis
AE	Adverse Event
AOMS	Adult Onset Multiple Sclerosis
APC	Antigen-Presenting Cell
CBC	Complete Blood Count
CIS	Clinically Isolated Syndrome
CNS	Central Nerve System
CSF	Cerebrospinal Fluid
DIS	Disseminated In Space
DIT	Disseminated In Time
DMT	Disease-Modifying Treatments
EBV	Epstein-Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
JCV	John Cunningham Virus
LFT	Liver Function Test
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MS	Multiple Sclerosis
NEDA	No Evidence Of Disease Activity
NMO	Neuromyelitis Optica
NMSS	National Multiple Sclerosis Society
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
POMS	Pediatric-Onset Multiple Sclerosis
PP	Primary Progressive
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
PR	Progressive Relapsing
RR	Relapsing Remitting
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SDMT	Symbol-Digit Modalities Test
SP	Secondary Progressive
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis

