

多發性硬化症

Multiple Sclerosis



診斷
DIAGNOSIS



治療
TREATMENT



案例探索
CASE REPORT

編輯委員名單

總編輯 Chief Editor

羅榮昇 醫師 林口長庚醫院神經內科部

編輯委員 Editorial Members

王凱震 醫師	振興醫院神經內科
林志勝 醫師	成大醫學院附設醫院神經部
徐隆榮 醫師	新北市立土城醫院神經內科
孫苑庭 醫師	成大醫學院附設醫院神經科
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部
張振書 醫師	彰化基督教醫院神經醫學部
郭育呈 醫師	中國醫藥大學附設醫院神經部
楊智超 醫師	台大醫院神經部
廖翊筑 醫師	臺北榮民總醫院神經醫學中心
盧相如 醫師	高雄醫學大學神經內科
蔡乃文 醫師	高雄長庚醫院神經內科
鄭美雲 醫師	林口長庚醫院神經內科部
羅榮昇 醫師	林口長庚醫院神經內科部
蘇真真 醫師	台大醫院神經部

(依姓氏筆畫序排列)

序言

多發性硬化症（multiple sclerosis, MS）是一種罕見的自體免疫疾病，目前台灣的 MS 病患人數約有 2000 人。隨著病患中樞神經系統損傷部位的不同，使 MS 的臨床表現相當複雜多變，因此病患可能至不同科別就診，即使是基層臨床醫師也可能會面對這類病患。此外一些疾病的臨床表現類似 MS，必須小心排除其他疾病的可能性，最後才能確診為 MS。由於 MS 是一種進行性疾病，必須透過早期確診及治療，才能減少神經細胞的損傷、降低發作頻率、延緩疾病的進展。因而 MS 無論在診斷上和治療上，均頗具挑戰性。

近年來隨著醫學的進步，對於 MS 的病理機轉了解、以及如何正確診斷，均有長足的進展，治療藥物的選擇性也越來越多。有鑑於此，本書旨於提供基層醫師各項最新的 MS 診療訊息，以作為臨床診斷和治療的依據。

本書首先介紹 MS 相關基礎知識，包括：臨床表徵、流行病學、致病原因、以及疾病分類。第二章收錄 MS 的檢測工具、和最新的臨床診斷標準。由於 MS 和視神經脊髓炎疾病系列（neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD）臨床症狀相當類似，不易區分，而正確診斷是下一步進行正確治療的基礎，因此第三章摘錄兩種中樞神經系統發炎性疾病的鑑別診斷要點。第四章到第七章說明 MS 和 NMOSD 治療藥物的選擇、以及相關注意事項，提供全盤性的治療計畫知識。第八章彙集神經科醫師提供的臨床病例，希望藉由臨床診療經驗的分享，讓基層醫師在臨床上對 MS 的診療和轉介能有所依循。

冀望諸位醫師同仁都能從本書中獲得完整的 MS 相關醫療知識，以提供病患最佳的醫療照護，並鼓勵病患抱持樂觀態度，積極接受治療。未來仍須加強民眾的 MS 衛教推廣，倘若出現類似 MS 症狀時，應盡速到神經科門診檢查，以達到早期發現早期治療的目標。

林口長庚醫院神經內科部

羅榮昇 醫師



目錄

第一章	關於多發性硬化症	1
第二章	多發性硬化症之檢查工具與診斷標準	7
第三章	多發性硬化症與視神經脊髓炎疾病系列 之鑑別診斷要點	17
第四章	多發性硬化症之治療概念與策略	27
第五章	多發性硬化症與視神經脊髓炎疾病系列 之治療選擇	40
第六章	多發性硬化症治療之適孕女性、肝炎 病患、老年人和疫苗接種的用藥安全	66
第七章	多發性硬化症治療之中央健康保險署 給付規定	80
第八章	多發性硬化症精選臨床病例	94
附錄		124

第一章

關於多發性硬化症

1.1. 概述

多發性硬化症（multiple sclerosis, MS）是一種中樞神經系統（central nervous system）發炎性脫髓鞘疾病（inflammatory demyelinating disease），由於中樞神經系統反覆出現發炎反應，造成髓鞘脫失。髓鞘受損的區域在組織修復過程中會形成硬化的疤痕組織，而且中樞神經系統可能同時有多處髓鞘出現反覆受損的情形。病灶多為圓或橢圓的斑塊（plaques），有時出現沿著側腦室（periventricular）血管的指狀延伸（Dawson's finger sign）。

1.2. 臨床表現

MS 的臨床表現依侵犯的神經部位而有所差異（表 1.1），病灶若發生於視神經，可能造成視力喪失；發生在小腦-腦幹會導致平衡失調；病灶若位於脊髓，則易出現四肢無力和括約肌功能障礙；在大腦則可能影響認知功能。多數病患在下午時刻會感到疲倦。症狀若在體溫或外在溫度升高時惡化，稱為 Uhthoff's phenomenon。

表 1.1 MS 早期發作時之症狀表徵^{1,2}

腦神經系統	比例	臨床症狀（表徵）	
視覺功能 (Optical pathways)	32.6%	短期性單眼視力模糊 視野中心黑影	單側視力模糊 雙側視力模糊
大腦功能 (Supratentorial)	9.3%	半側肢體或顏面無力 半側肢體或顏面麻木	智能減低 癲癇 精神疾病
小腦-腦幹功能 (Brainstem cerebellum)	11.6%	複視 平衡失調 顏面麻木	口齒不清 吞嚥困難 暈眩
脊髓功能 (Spinal cord)	46.5%	四肢或下半身無力 四肢或下半身麻木	大小便失禁或困難 Lhermitte sign*

*自頸部向腰背部傳遞之短暫麻電感（頸部前彎動作時）

台灣病患在第一次發作時，最常出現小腦-腦幹功能異常症狀（49.6%）和視覺功能異常症狀（43.9%），28.5% 病患會出現脊髓功能異常症狀，而出現大腦功能異常症狀的病患最為少見，僅占 10.6%³。

1.3. 流行病學

相較於西方國家，日本、台灣等亞洲國家的 MS 盛行率較低⁴。近年來，台灣 MS 盛行率有逐年遞增的趨勢，1975 年於台灣北部地區所進行的調查顯示，MS 盛行率為 0.84/100,000⁴，2005 年為 2.96/100,000⁵。全台灣持有重大傷病卡的 MS 病患人數，1998 年有 254 位，2017 年 3 月增加到 1,134 位（圖 1.1），2020 年 5 月則有 1,080 位⁶。台灣的 MS 通報個案數，係指自 2000 年 2 月公布施行罕見疾病防治及藥物法後，MS（ICD10 碼為 G35）累計所通報之個案數，無扣除死亡者；2018 年 5 月有 1,695 案，2020 年 5 月增加到 1,970 案（圖 1.2）⁷。此外，MS 好發於女性，女性與男性的發病比率為 4.4：1⁸，初次發病年齡主要介於 20～40 歲。

2011 年的研究顯示，世界各地（包括日本、韓國等亞洲國家）的 MS 盛行率及發生率皆有增加的趨勢，這可能是由於磁振造影（magnetic resonance imaging, MRI）的普及，大幅提高 MS 的確診率⁹，以及西式飲食、生活文化、環境改變所造成。

圖 1.1 1998~2017 年台灣地區持有重大傷病卡的 MS 病患人數、和 MRI 設備增加情形^{6,10}

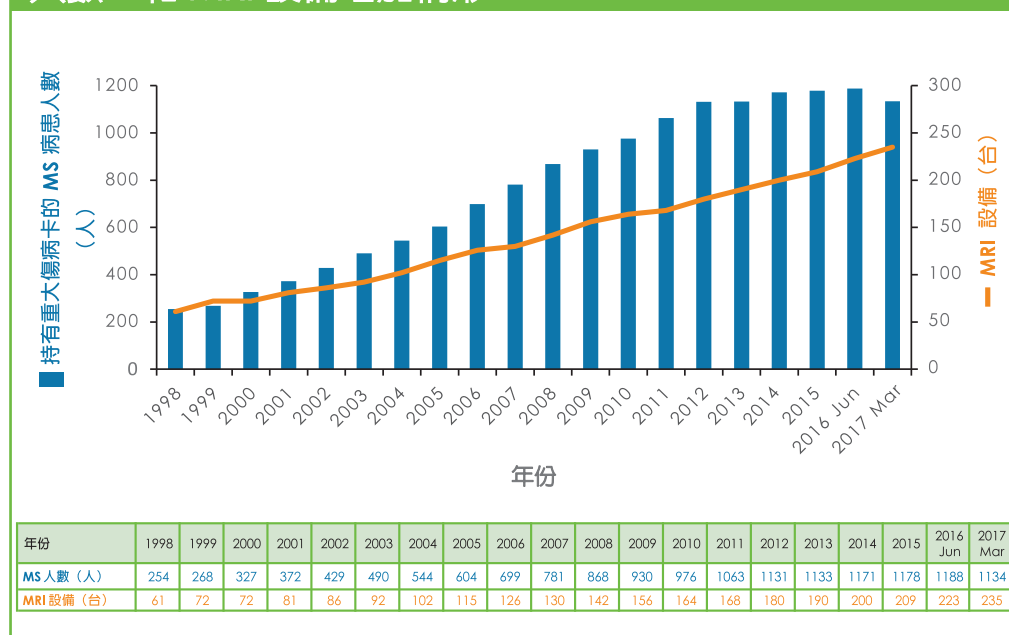
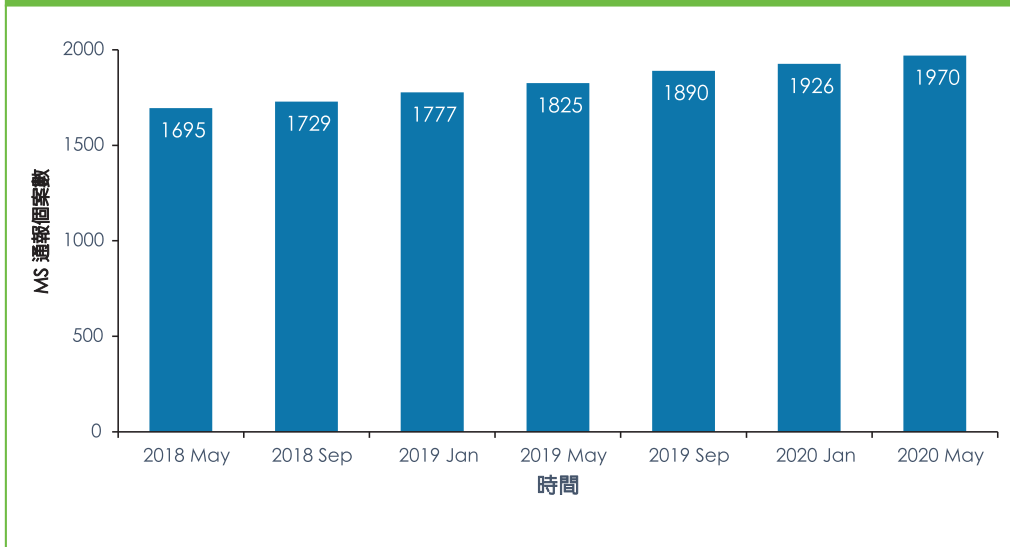


圖 1.2 2018~2020 年台灣地區 MS 通報個案數增加情形⁷

1.4. 病因學

MS 的致病因至今未明，可能的因素包括：種族、遺傳、環境等。MS 的盛行率與發生率，在不同種族與地區有明顯的差異¹¹。白種人的罹病率較其它種族高，而且高緯度地區之 MS 盛行率高於赤道附近。若進一步研究探討跨國移民的變化情形，則發現在 15 歲以前移民者，罹患 MS 的機率傾向等同於新移民地區；然而，在 15 歲以後移民者，MS 發生風險則與原先成長地區相似¹²。2011 年一項研究也發現，上述之 MS 與地理緯度的相關性有逐漸消失的趨勢⁹。

在遺傳方面，若一等親內患有 MS，則罹病率增加至每 40 人中就有 1 例¹³。環境因子（如日照、病毒或細菌感染、衛生習慣等）可能誘發出 T 細胞免疫反應，進而與中樞神經系統交互作用，造成一連串的病理變化。

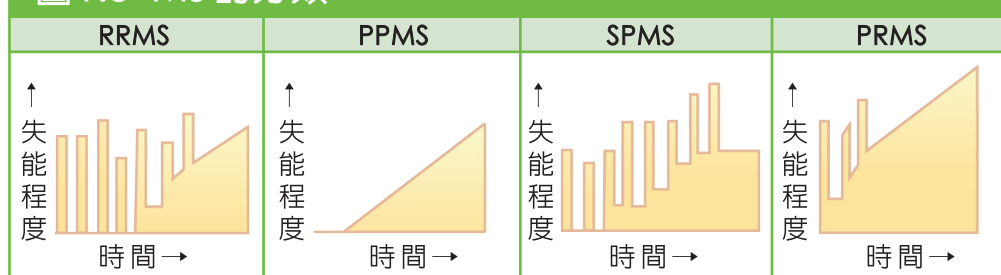
此外，懷孕、生產、感染、外傷、手術都有可能誘發 MS 的發作，但目前臨床上缺乏得以預測 MS 發作的良好指標。

1.5. 疾病分類

MS 依據疾病的進程、症狀出現的頻率及嚴重度，可分成四類（圖 1.3）¹⁴：

- ◆ 復發緩解型（relapsing-remitting MS, RRMS）：主要特徵為每次復發後症狀會好轉或恢復正常。兩次發作之間，不會有病程惡化的進展。
- ◆ 首發漸進型（primary-progressive MS, PPMS）：一開始症狀就持續惡化而不再好轉。
- ◆ 續發漸進型（secondary-progressive MS, SPMS）：此型起初是以復發緩解型表現，爾後轉變成持續惡化。
- ◆ 漸進復發型（progressive-relapsing MS, PRMS）：疾病在一開始就持續惡化，中間伴隨數次急性復發，在發作與發作之間，病程仍不斷進展。

圖 1.3 MS 的分類¹⁴



1.6. 高疾病活性 MS (highly active MS)

一些 MS 病患具有高疾病活性，失能惡化快速，2018ECTRIMS Focused Workshop Group 歸納這類病患的可能特性如下¹⁵：

- ◆ 臨床特性
 - 發病（onset）時
 - ▲ 年紀較長
 - ▲ 具有運動徵候（motor symptom）
 - 早期追蹤時
 - ▲ 首兩次復發後的恢復狀況不佳
 - ▲ MS 發病後的首兩年內，復發 ≥ 3 次
 - ▲ 使用高活性改變病程藥物治療兩年內，出現突發性疾病（breakthrough disease）的徵象

- 複合因子

首次出現症狀時，年齡 >35 歲，第一年的擴展殘疾狀況評分（Expanded Disability Status Scale, EDSS）≥3.0，且第一年的疾病進展出現椎體徵象（pyramidal sign）（發展成侵襲性疾病的風險：32.0%）

- ◆ 影像學特性

- 發病時

- ▲ ≥2 處 Gd+ 病灶

- ▲ 高 T2 病灶負荷（load）

- ▲ 脊髓病灶 > 天幕下（infratentorial）病灶

- 早期追蹤時

- ▲ ≥2 處新的 Gd+ 病灶

- ▲ ≥1 處新的脊髓病灶

- ▲ 萎縮程度可能脊髓 > 腦部，第一年的腦體積變化百分比下降程度在 -0.817% 以下

- 複合因子

發病時 T2 加權影像有 ≥20 處病灶，並有 ≥2 處 Gd+ 病灶（發展成侵襲性疾病的風險：18.9%）

- ◆ 生物標記

- 診斷時

- ▲ 腦脊髓液的神經絲輕鏈（neurofilament light chain, NfL）濃度 > 386 ng/L

- 追蹤時

- ▲ 血清或腦脊髓液的 NfL 濃度在上三分之一（upper tertile）

References:

1. Tsai CP, Yuan CL, Yu HY, et al. Multiple sclerosis in Taiwan. J Chin Med Assoc 2004;67:500-5.
2. Hung TP, Landsborough D, Hsi MS. Multiple sclerosis amongst Chinese in Taiwan. J Neurol Sci 1976;27:459-84.
3. Cheng MY, Wang YC, Wu T. Multiple sclerosis patients and clinical care in Taiwan. Neurol Res 2013;35:671-5.
4. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, et al. Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review. Neuroepidemiology. 2016;46(3):209-21.
5. Lai CH, Tseng HF. Population-based epidemiological study of neurological diseases in Taiwan: I. Creutzfeldt-Jakob disease and multiple sclerosis. Neuroepidemiology 2009;33:247-53.

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（109 年 6 月 17 日） Available at: https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D
7. 衛生福利部國民健康署，罕見疾病通報個案統計表（109 年 6 月 10 日） Available at: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>
8. Chang KH, Lyu RK, Chen CM, et al. Clinical characteristics of multiple sclerosis in Taiwan: a cross-sectional study. *Mult Scler* 2006;12:501-6.
9. Benito-León J. Are the prevalence and incidence of multiple sclerosis changing? *Neuroepidemiology* 2011;36:148-9.
10. 衛生福利部統計處，醫療機構現況及醫院醫療服務量統計年報（109 年 2 月 14 日） Available at: <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1865-113.html>
11. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013;13:128.
12. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space - geographic clues to cause. *J Neurovirol* 2000;6 Suppl 2:S134-40.
13. Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, et al. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet* 1996;347:1728-30.
14. Royal College of Physicians of London. Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2004.
15. Iacobaeus E, Arrambide G, Pia Amato M, et al. the 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler J* 2020 Jun 12:1352458520925369.doi:10.1177/1352458520925369.

多發性硬化症之檢查工具與診斷標準

2.1. 臨床診斷

MS 是一種表現多樣化的中樞神經系統發炎性疾病，在診斷上雖然有其特色，但許多疾病也可造成類似的症狀。所以臨床診斷時必須考慮各種的可能性，小心地加以鑑別。另外，MS 的第一次發作，則稱為單一臨床症狀（clinically isolated syndrome, CIS）。

隨著對 MS 疾病特性的瞭解和診斷工具的進步，其診斷標準不斷地修改以期能達到早期診斷之目的。最早於 1965 年的 Schumacher criteria，以病史詢問和神經學檢查為主；1983 年 Poser criteria 則加入誘發電位（evoked potentials, EPs）和腦脊髓液（cerebrospinal fluid, CSF）檢查；至 2001 年，則納入日漸普及的磁共振造影（magnetic resonance imaging, MRI），McDonald criteria 開始以影像學證據輔佐或部分取代早期較為嚴苛的臨床標準¹，2010 修訂版以更簡易的方式來陳述 MRI 中「多發性」在時間上（dissemination in time, DIT）及空間上的散佈（dissemination in space, DIS）的概念²，而目前最新的 2017 修訂版，提升 CSF 檢查在 MS 診斷上的角色，並將症狀性病灶、以及皮質（cortical）病灶納入 MRI 診斷標準³。

2.1.1. 病史和神經學檢查

MS 的診斷有賴於臨床病史及檢查，須有多次臨床發作或於中樞神經系統中發現多處脫髓鞘病灶，並排除其他的診斷後，才可確診為 MS。2017 年 McDonald criteria 將發作（attack）定義為：在沒有發燒或感染的情況下，由病患自述、和客觀證據顯示，由單一、或多重病灶引起的急性、或亞急性之發炎性中樞神經系統脫髓鞘事件，且症狀持續出現 24 小時以上³。確診 MS 發作的臨床證據來自於神經學檢查，依據病患出現的症狀，可推測脫髓鞘病灶位於視神經、大腦、小腦、腦幹或脊髓。

2.1.2. 誘發電位 (evoked potential, EP)

大腦或脊髓接受刺激時，神經系統的電位活動會有些微變化，EP 可藉由誘發神經衝動來觀察神經傳導是否正常。舉例來說，視覺誘發電位 (visual evoked potential, VEP) 記錄病人接受光線刺激後腦部電位的變化，若出現異常，則可推測病灶發生於視神經；腦幹聽覺誘發電位 (brainstem auditory evoked potential, BAEP) 可偵測發生於腦幹的病灶；體感覺誘發電位 (somatosensory evoked potential, SSEP) 則可反映脊髓的病灶。研究發現，與其它 EP 檢查相較，視覺誘發電位 (VEP) 最容易診斷出視神經病灶⁴。

2.1.3. 腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF) 檢查

IgG 指數 (immunoglobulin-gamma index) 為 CSF 對血清中 IgG 除以白蛋白的比值，比值大於 0.67 時被視為具有臨床意義⁵。IgG 寡株帶 (oligoclonal band) 的出現代表 CSF 中有不正常的免疫球蛋白製造。MS、中樞神經感染、腦膜惡性腫瘤轉移、中樞神經的紅斑性狼瘡等疾病皆可能導致 IgG 寡株帶的出現，因此 IgG 寡株帶用於診斷 MS 時較不具特異性 (specificity)¹。此外，亞洲 MS 病患的 CSF 中出現 IgG 指數升高或 IgG 寡株帶的比例較低。因此，病患 CSF 正常時並無法排除 MS^{1,5}。

2.1.4. 磁共振造影 (magnetic resonance imaging, MRI)

1990 年代以後，MRI 成為 MS 最重要的診斷工具，約 90 ~ 95% 的 MS 病患其 MRI 掃描中會出現病灶¹。MRI 可以幫助偵測出病灶的發生位置和數目，其依磁場強度、掃描條件、施打顯影劑與否而有不同成像表現。

MRI 磁場強度的單位為 Tesla (T)，目前多發性硬化症診斷國際顧問小組 (International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis, 簡稱 IP)² 以及歐洲 MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS) study group⁶ 皆建議以 1.5 T 進行檢測。磁場強度更強 (3.0 T) 的 MRI 可改善影像解析度以及訊號一雜訊比，然而有研究顯示，使用 3.0 Tesla MRI 無助於 MS 早期診斷⁷。

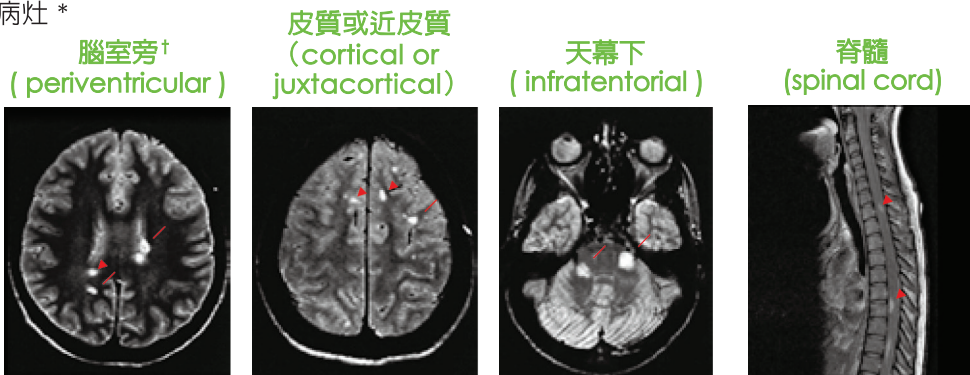
2.2. 2017 年 McDonald criteria

IP 所制定的 McDonald criteria，旨在早期並正確診斷 MS，而正確的診斷需整合病史、身體檢查、影像學和實驗室檢查結果。MS 的診斷重點為印證患者之脫髓鞘病灶具有時間上和空間上的散佈性（DIT and DIS），診斷標準如圖 2.1 和表 2.1 所示。對於已發作一次的典型 CIS 病患，如果臨床或 MRI 證據顯示為 DIS，且 CSF 檢查出現特異性寡株帶，不必等待第二次發作，即可確定 MS 診斷，如此能使病患早期接受治療以減緩髓鞘脫失。此外，對於 PPMS 也提出相關的診斷建議³。

圖 2.1 McDonald MRI criteria³

確診為 DIS

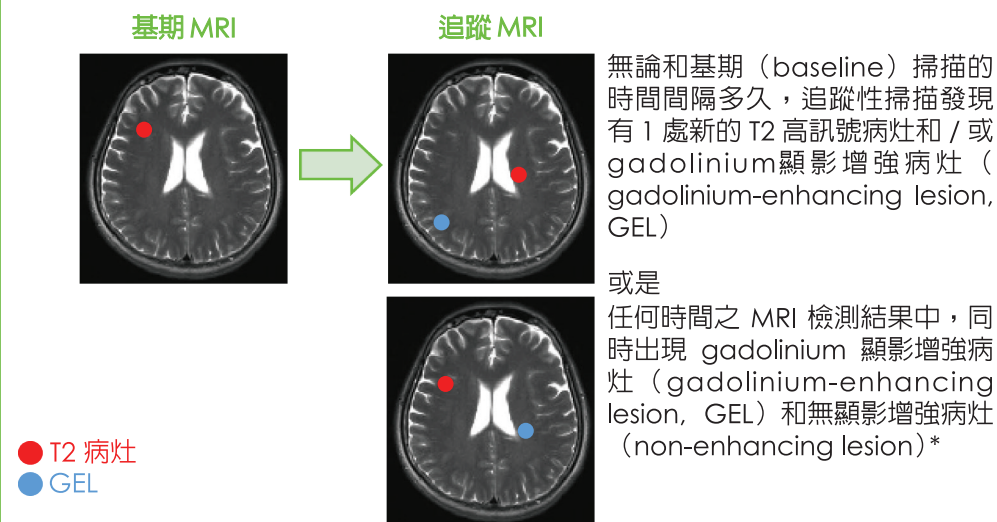
中樞神經系統中 4 處典型 MS 病灶區域，偵測到 ≥ 2 處，每處各出現 ≥ 1 個的 T2 高訊號病灶*



*2017 年 McDonald criteria 不同於2010 版，不需要區分症狀性、和無症狀性 MRI 病灶

[†]一些病患（例如年齡大於 50 歲、或具有心血管疾病危險因子）可能須謹慎要求較多的腦室旁病灶

確診為 DIT



* 2017 年 McDonald criteria 不同於2010 版，不需要區分症狀性、和無症狀性 MRI 病灶

表 2.1 2017 年 McDonald criteria 診斷標準³

臨床發作次數	客觀臨床證據顯示的病灶數目	診斷 MS 所需的額外資訊
≥2	≥2	無須額外資訊 *
≥2	1 (且合理病史證據顯示，先前發作是由不同病灶所引起 †)	無須額外資訊 *
≥2	1	經由下列診斷條件，確診為 DIS： 1. 另一次臨床發作，顯示另一處中樞神經系統發生病灶、或 2. MRI ‡
1	≥2	經由下列診斷條件，確診為 DIT： 1. 另一次發作、或 2. MRI §、或 3. CSF 檢查出現特異性寡株帶 ¶
1	1	經由下列診斷條件，確診為 DIS： 1. 另一次臨床發作，顯示另一處中樞神經系統發生病灶、或 2. MRI ‡ 而且 經由下列診斷條件，確診為 DIT： 1. 另一次發作、或 2. MRI §、或 3. CSF 檢查出現特異性寡株帶 ¶

PPMS 診斷標準

與臨床復發無關，需經 MRI 顯示為疾病持續惡化1年（經回溯性或前瞻性調查），且符合下列 3 項中的 2 項：

1. 典型 MS 腦部病灶區域〔腦室旁（periventricular）、皮質或近皮質（cortical or juxtacortical）、或天幕下（infratentorial）〕，出現 ≥1 處的 T2 高訊號病灶 **
2. 脊髓出現 ≥2 處的 T2 高訊號病灶 **
3. CSF 檢查出現特異性寡株帶

* 不須額外的檢測，證實為 DIS 或 DIT。但是，除非無法進行 MRI 檢測，否則所有病患在診斷為 MS 之前，應考慮進行腦部 MRI 檢測。此外，臨床和 MRI 證據不足以證實罹患 MS、具有典型 CIS 以外的症狀、或具有非典型疾病特徵的病患，應考慮進行脊髓 MRI、或 CSF 檢查。如果影像學或其他檢查（例如 CSF）的檢測結果為陰性，在診斷為 MS 時需格外小心，必須考慮其他診斷的可能性

† 臨床診斷以客觀臨床證據顯示曾發作 2 次為最佳。在缺乏客觀神經學檢查的情況下，先前發作 1 次的合理病史證據應包含過去的臨床症狀，以及先前發炎性脫髓鞘事件的進展特性；然而，至少需有 1 次發作具有客觀證據加以佐證。在缺乏其餘客觀證據的情況下，診斷需要格外小心

‡ 確診為 DIS 的 MRI 標準列於 圖 2.1

§ 確診為 DIT 的 MRI 標準列於 圖 2.1

¶ 單憑 CSF 檢查出現特異性寡株帶，並無法證實 DIT，但可以做為證實 DIT 的替代檢測方式

** 2017 年 McDonald criteria 不同於2010 版，不需要區分症狀性、和無症狀性 MRI 病灶

2.3. McDonald criteria 於亞洲病患之應用

在亞洲，發生於中樞神經系統的發炎性脫髓鞘疾病較歐美各國有較低的盛行率、較高的女性患者比例；以及罕見的家族病史⁸。亞洲病患中有較高比例的視神經脊髓炎疾病系列（neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD），侵犯病灶以視神經和脊髓為主⁹。

根據 2015 年 IPND（International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis）建議的 NMOSD 診斷標準：對於水通道蛋白-4（aquaporin-4, AQP4）IgG 檢測陽性的病患，確診為 NMOSD 的核心臨床特徵包括：MRI 檢測出現視神經（optic nerve）、脊髓（spinal cord）、最後區（area postrema）、其他腦幹（brainstem）區域、間腦（diencephalic）、或大腦（cerebral）病灶，或病患出現上述病灶相關的臨床症狀（表 2.2）；當病患 AQP4-IgG 檢測為陰性，或是醫院無法進行 AQP4-IgG 免疫檢測，則需要符合較嚴格的臨床 NMOSD 診斷標準，以及額外神經影像學證據佐證，才能確診為 NMOSD（表 2.2、表 2.3）¹⁰。

表 2.2 成人 NMOSD 病患的診斷標準¹⁰

AQP4-IgG 檢測陽性病患的 NMOSD 診斷標準

1. 最少具有1種核心臨床特徵
2. 採用最佳檢測方法確認 AQP4-IgG 陽性（強烈推薦使用細胞分析法）
3. 排除其他非 NMOSD 的檢測結果

AQP4-IgG 檢測陰性或 AQP4-IgG 狀態未知病患的 NMOSD 診斷標準

1. 在一次或多次臨床發作時出現最少 2 項核心臨床特徵，並且符合下列所有條件：
 - a. 至少 1 種核心臨床特徵為視神經炎（optic neuritis）、急性脊髓炎（acute myelitis）並具有縱向延伸橫貫性脊髓炎（longitudinally extensive transverse myelitis, LETM）、或最後區症候群（area postrema syndrome）
 - b. DIS（具有 2 種以上的核心臨床特徵）
 - c. 符合確診為 NMOSD 額外所需的 MRI 資訊（表 2.3）
2. 採用最佳檢測方法確認 AQP4-IgG 陰性，或醫院無法進行 AQP4-IgG 免疫檢測
3. 排除其他非 NMOSD 的檢測結果

核心臨床特徵

1. 視神經炎（optic neuritis）
2. 急性脊髓炎（acute myelitis）
3. 最後區症候群（area postrema syndrome）：出現原因不明的打嗝、或噁心和嘔吐
4. 急性腦幹症候群（acute brainstem syndrome）
5. 有症狀的嗜睡症（symptomatic narcolepsy）、或急性間腦臨床症候群（acute diencephalic clinical syndrome），並具有典型的 NMOSD 間腦（diencephalic）病灶
6. 有症狀的大腦症候群（symptomatic cerebral syndrome），並具有典型的 NMOSD 大腦（brain）病灶

表 2.3 AQP4-IgG 檢測陰性或 AQP4-IgG 狀態未知的病患，確診為 NMOSD 額外所需的 MRI 資訊¹⁰

核心臨床特徵	MRI 資訊
急性視神經炎 (Acute optic neuritis)	a. 腦部 MRI 正常、或僅出現非特異性白質 (white matter) 病灶，或 b. 視神經 MRI 出現 T2 高訊號 (T2-hyperintense) 病灶、或 T1-weighted GEL 延伸超過 1/2 視神經長度、或視交叉 (optic chiasm) 出現病灶
急性脊髓炎 (Acute myelitis)	脊髓內 (intramedullary) MRI 病灶延伸超過 3 節脊椎骨 (LETM)、或具有急性脊髓炎病史的病患，脊髓萎縮 (spinal cord atrophy) 病灶延伸超過 3 節脊椎骨
最後區症候群 (Area postrema syndrome)	必須出現延腦背區 / 最後區 (dorsal medulla / area postrema) 病灶
急性腦幹症候群 (Acute brainstem syndrome)	必須出現腦幹室管膜周圍 (peri-ependymal brainstem) 病灶

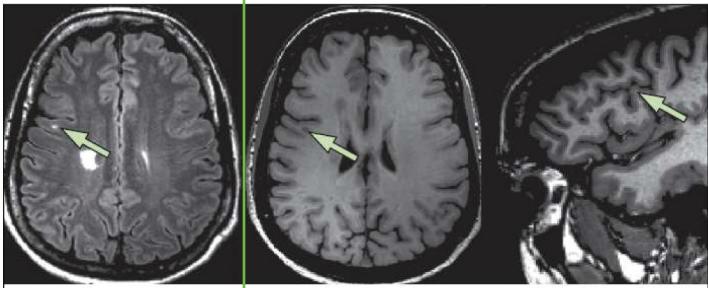
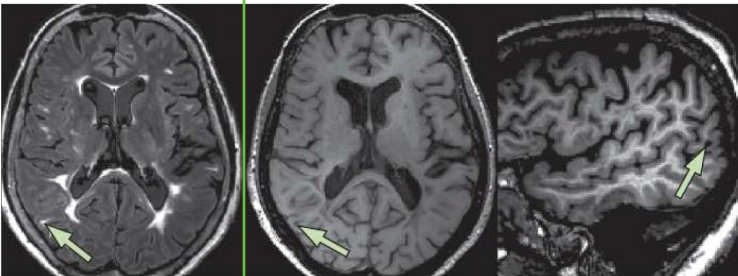
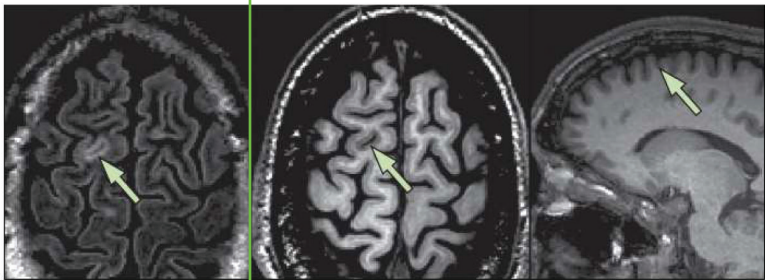
IP 建議對於疑似 NMOSD 病患先進行 AQP4 抗體等檢驗，當排除罹患 NMOSD 的可能性時，亞洲病患的 MS 基本上與西方白種人病患的 MS 並沒有不同，因此適用於 2017 年版的 McDonald 診斷標準³。

2.4. MAGNIMS 之 MRI 診斷標準建議

2016 年 MAGNIMS 根據臨床實證和專家共識，對 2010 年 McDonald criteria 進行修訂¹¹：

- ◆ 腦室旁 (periventricular) 病灶數目需超過 3 個，才能確診為 DIS (專家共識)。
- ◆ 視神經 (optic nerve) 病灶也應該列入 DIS 診斷標準的另一個中樞神經系統病灶 (專家共識)。
- ◆ 建議將原本 DIS 診斷標準的近皮質 (juxtacortical) 病灶，延伸為皮質 / 近皮質 (cortical/juxtacortical) 病灶，即包括所有的 MS 皮質病灶和 / 或近皮質的白質 (white matter) 病灶 (圖 2.2)。當條件允許時，應使用高階影像設備檢查皮質病灶 (專家共識)。

圖 2.2 MRI 偵測到的皮質和近皮質病灶¹¹

Double inversion recovery成像	MPRAGE成像
	
使用 double inversion recovery MRI 在靠近皮質 (cortex) 處 (綠色箭頭) 偵測到 1 個高訊號 (hyperintense) 病灶，但 MPRAGE 成像顯示病灶位於白質 (white matter)	
Double inversion recovery成像	MPRAGE成像
	
使用 double inversion recovery MRI 在靠近皮質 (cortex) 處 (綠色箭頭) 偵測到 1 個高訊號 (hyperintense) 病灶，而 MPRAGE 成像顯示病灶位於皮質 (cortex) 邊緣處 (近皮質 juxtacortical)	
Double inversion recovery成像	MPRAGE成像
	
使用 double inversion recovery MRI 在靠近皮質 (cortex) 處 (綠色箭頭) 偵測到 1 個高訊號 (hyperintense) 病灶，而 MPRAGE 成像顯示病灶位於皮質內 (intracortical)	
因此 MAGNIMS study group 專家建議，這些 MPRAGE 成像顯示的病灶，應該歸類為皮質 / 近皮質 (cortical/juxtacortical) 病灶	

- ◆ DIS 或 DIT 的確診，均不需要區分症狀性和無症狀性 MRI 病灶（臨床實證）。
- ◆ 建議 DIS 的確診須對整個脊髓（spinal cord）進行影像學檢查（尤其針對腦部 MRI 檢測結果不符合 DIS 診斷標準的病患），但脊髓影像學檢查對確診為 DIT 的作用有限（臨床實證）。
- ◆ PPMS 和 relapse-onset MS 可使用相同的 DIS 診斷標準（專家共識）；對於臨床不確定的 PPMS 病患應考慮進行 CSF 檢查（臨床實證）。
- ◆ 臨床表現非急性瀰漫性腦脊髓炎（acute disseminated encephalomyelitis, ADEM）且年齡小於 11 歲的病患，DIS 和 DIT 的 MRI 診斷標準與成人相同（臨床實證）。
- ◆ 對於年齡小於 11 歲的病患，即使是非 ADEM 臨床表現的病患，在基期（baseline）單獨使用 2010 年 McDonald criteria 時必須謹慎。
- ◆ MRI 診斷標準對亞洲、拉丁美洲、歐美的 MS 病患均適用，但必須仔細排除其他神經系統疾病的可能性，例如 NMOSD（臨床實證）。
- ◆ DIS 和 DIT 的 MRI 診斷標準可用於診斷 radiologically isolated syndromes；當 radiologically isolated syndromes 病患出現臨床發作，且具有 DIS 證據（按照定義也有 DIT 證據），則可確診為 MS（專家共識）。

其他 MRI 診斷說明與結論¹¹：

- ◆ DIT 的 MRI 診斷標準維持不變。
- ◆ Non-enhancing black holes 對成人病患的 DIT 確診幫助不大；但有助於區別兒童病患的 MS 和單發型脫髓鞘（monophasic demyelination）疾病（尤其是 ADEM）。
- ◆ 對於影像學檢查結果屬於非典型的病患，應鑑別診斷確認是否為其他後天性及遺傳性白質（white matter）疾病。
- ◆ 目前並沒有足夠的證據證實，高場（high-field）或超高場（ultra-high-field）MRI 有助於較早期的 MS 診斷。

確診為 DIS 的 MRI 診斷條件，需下列中樞神經系統中 5 處 MS 病灶區域，出現至少 2 處病灶¹¹：

- ◆ 腦室旁 (periventricular) 出現至少 3 處病灶
- ◆ 天幕下 (infratentorial) 出現至少 1 處病灶
- ◆ 脊髓 (spinal cord) 出現至少 1 處病灶
- ◆ 視神經 (optic nerve) 出現至少 1 處病灶
- ◆ 皮質 (cortical) 或近皮質 (juxtacortical) 出現至少 1 處病灶

如果病患出現腦幹 (brainstem) 或脊髓 (spinal cord) 病灶相關的症狀、或出現視神經炎 (optic neuritis)，則有症狀的病灶不排除在診斷標準之外，也列入病灶數目計算。

2.5. 結論

2017 年版的 McDonald criteria 主要目的為在不影響診斷的特異性之下，加速並簡化 MS 的診斷過程³。在已開發國家，常有出現非特異性症狀（如疲倦、無力、頭暈）和非特異性 MRI 變化的病患會被轉介至第二或第三級 MS 醫學中心去做確認，但這些病患常常都不是 MS 病患。新版 McDonald criteria 的適用對象為典型的 CIS 病患，以及懷疑為 PPMS 的漸進性部分癱瘓 / 小腦 / 認知症候群病患³。而 2016 年 MAGNIMS MRI criteria 彙整多位國際專家的臨床觀點和實證，對 2010 年 McDonald criteria 進行修訂，提升臨床利用價值¹¹。

References:

1. Yang CC. Diagnosis of multiple sclerosis. Acta Neurol Taiwan 2005;14:213-20.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011;69:292-302.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162-73.
4. Royal College of Physicians of London. Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2004.
5. Tsai CP, Yuan CL, Yu HY, et al. Multiple sclerosis in Taiwan. J Chin Med Assoc 2004;67:500-5.
6. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. Nat Rev Neurol 2015;11:471-82.

7. Kilsdonk ID, Barkhof F, Wattjes MP. 2010 revisions to McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis: impact of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2011;70:182-3.
8. Chong HT, Ramli N, Lee KH, et al. Magnetic resonance imaging of Asians with multiple sclerosis was similar to that of the West. *Can J Neurol Sci* 2006; 33:95-100.
9. Yokote H, Mizusawa H. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: some similarities in two distinct diseases. *Neural Regen Res* 2016; 11:410-1.
10. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.
11. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15:292-303.

多發性硬化症與視神經脊髓炎疾病系列之鑑別診斷要點

3.1. 概述

MS 和視神經脊髓炎疾病系列 (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) 均屬於中樞神經系統發炎性疾病¹，台灣 MS 病患 (33.7 歲) 和 NMOSD 病患 (37.8 歲) 第一次發病的平均年齡相似，且女性病患均多於男性病患²。雖然亞洲國家的 MS 盛行率較西方國家低³，但 NMOSD 盛行率高於西方國家⁴。NMOSD 包含視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)、opticospinal MS 等自體免疫疾病 (autoimmune disorders)¹，過去 NMO 被認為是屬於 MS 的一種，但隨著 NMO 特異性抗體水通道蛋白-4 (aquaporin-4, AQP4) IgG 的發現，顯示 NMO 和 MS 具有不同的病因 (pathogenesis) 和病理 (pathology) 特性^{5,6}。在 AQP4-IgG 檢測納入 NMO 診斷方法後，NMO 也擴展為 NMOSD^{1,7}。

雖然 MS 和 NMOSD 的臨床特性具有一些異同處，但 MS 的治療藥物 interferon β 製劑會提升 NMOSD 病患的 AQP4-IgG 力價 (titer) 以及發作次數^{8,9}。因此在臨床診斷時必須小心謹慎，正確診斷再配合正確治療方式，才能讓病患得到最佳的疾病控制⁹。以下介紹 MS 和 NMOSD 的鑑別診斷方式，包括臨床表現、影像學、免疫學等檢測。

3.2. 臨床表現

MS 病患會出現視神經 (optic nerve)、大腦 (cerebrum)、小腦 (cerebellum)、腦幹 (brainstem)、脊髓 (spinal cord) 多處發炎性脫髓鞘病灶的臨床表徵¹⁰。根據 2015 年 IPND criteria，NMOSD 的確診須出現下列6種症狀中的種以上¹：

1. 視神經炎 (optic neuritis)
2. 急性脊髓炎 (acute myelitis)

3. 最後區症候群 (area postrema syndrome)：出現原因不明的打嗝、或噁心和嘔吐
4. 急性腦幹症候群 (acute brainstem syndrome)
5. 有症狀的嗜睡症 (symptomatic narcolepsy)、或急性間腦臨床症候群 (acute diencephalic clinical syndrome)，並具有典型的 NMOSD 間腦 (diencephalic) 病灶
6. 有症狀的大腦症候群 (symptomatic cerebral syndrome)，並具有典型的 NMOSD 大腦 (brain) 病灶

2016 年一項韓國大型研究，符合 2015 年 IPND criteria 的 NMOSD 病患，最常見的早期臨床表現為視神經炎 (optic neuritis, 42%)，其次為急性脊髓炎 (acute myelitis, 38%)、最後區症候群 (area postrema syndrome, 14%)¹¹。MS 和 NMOSD 的臨床表現均包括視神經炎 (optic neuritis)，但 MS 病患視神經炎的主要病理改變為脫髓鞘 (demyelination)，視神經纖維束相對較為正常；而 NMOSD 病患視神經炎的主要病理改變為神經軸突喪失 (neuroaxonal loss)¹²，視覺路徑 (visual pathway) 發炎範圍較為廣泛¹³，且較不易恢復¹⁴。

根據某醫學中心的統計，台灣 MS 和 NMOSD 病患一些症狀發生率有顯著差異：MS 病患出現複視 (diplopia)、吞嚥困難 / 發音困難 (dysphagia/dysarthria) 的比例顯著高於 NMOSD 病患；而 NMOSD 病患出現感覺障礙 (sensory disturbances)、虛弱 (weakness)、視力模糊 (blurred vision)、尿液 / 糞便滯留 (urine/stool retention)、意識改變 (consciousness change) 的比例顯著高於 MS 病患 (表 3.1)。此外，台灣 MS 病患產生輪椅依賴性 (wheelchair dependent) 的比例顯著低於 NMOSD 病患 (3.4% vs 44%)²。

表 3.1 台灣 MS 和 NMOSD 病患的常見症狀發生率差異性²

症狀	MS	NMOSD
複視 (diplopia)	34%	8%
吞嚥困難 / 發音困難 (dysphagia / dysarthria)	24%	0%
感覺障礙 (sensory disturbances)	79%	100%
虛弱 (weakness)	69%	100%
視力模糊 (blurred vision)	66%	100%
尿液 / 糞便滯留 (urine / stool retention)	10%	48%
意識改變 (consciousness change)	3%	32%

3.3. 典型病灶部位

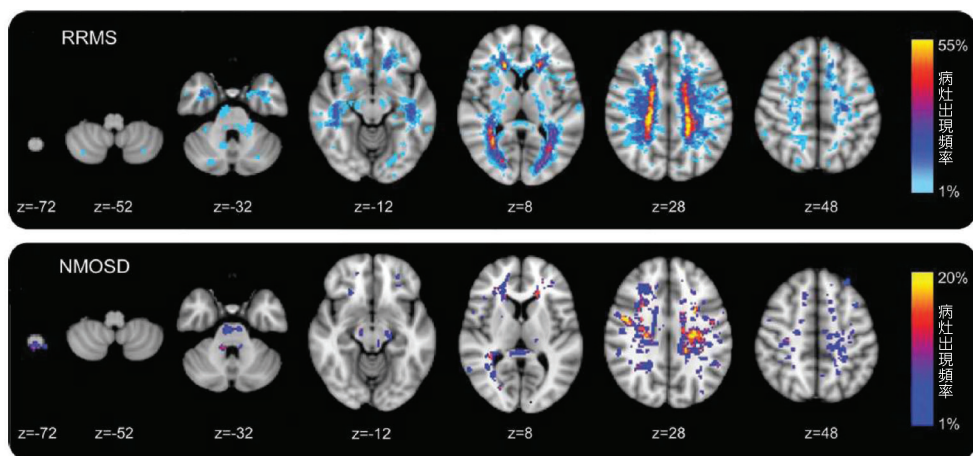
根據 2016 年 MAGNIMS MRI criteria，MS 的典型病灶位於：腦室旁（periventricular）、天幕下（infratentorial）、脊髓（spinal cord）、視神經（optic nerve）、皮質 / 近皮質（cortical / juxtacortical）¹⁵。而根據 2015 年 IPND criteria，NMOSD 的典型病灶位於：視神經（optic nerve）、脊髓（spinal cord）、延腦背區的最後區（area postrema of the dorsal medulla）、腦幹（brainstem）、間腦（diencephalon）、大腦（cerebrum），其中又以視神經（optic nerve）和脊髓（spinal cord）為主¹；台灣 NMOSD 病患在第一次發作時，僅有 24 % 病患的腦部 MRI 檢查出現異常²。

3.4. 腦部 MRI

2015 年 IPND criteria 指出，一些 MS 病患典型腦部 MRI 病灶，NMOSD 病患較少出現，包括：垂直於腦室走向（perpendicular orientation）腦室旁（periventricular）病灶（Dawson's fingers）、位於下側顳葉（inferior temporal lobe）的腦室旁（periventricular）病灶、皮質（cortical）病灶。此外，MS 病患的白質（white matter）病灶位於腦室旁（periventricular），並橫越過中央小靜脈（central venule）；而 NMOSD 病患的白質（white matter）病灶位於皮質下（subcortical），且不包括中央小靜脈（central venule）¹。

一項英國研究發現，RRMS 病患的腦部 T2 病灶體積與數目顯著高於 AQP4-IgG 陽性 NMOSD 病患；RRMS 病患的特異性腦部 MRI 病灶位於側腦室體部（body of the lateral ventricle）、下側顳葉（inferior temporal lobe），並出現皮質下（subcortical）U-fiber 病灶或 Dawson's fingers（圖 3.1）¹⁶。美國研究亦發現大多數 MS 病患（78% ~ 93%）的腦部 MRI 出現 Dawson's fingers，但具有 Dawson's fingers 的 NMOSD 病患僅佔少數（0% ~ 5%）¹⁷。不過這些英國 RRMS 病患的特異性腦部 MRI 病灶，用於鑑別台灣 MS 病患和 NMOSD 病患的靈敏度（sensitivity）較差，台灣兩種病患腦部 MRI 病灶的差異處在於：MS 病患比 NMOSD 病患較常出現胼胝體（corpus callosum）病灶（34% vs 4%）和室管膜點狀（ependymal dot）病灶（34% vs 8%），而 NMOSD 病患比 MS 病患較常出現點狀（punctate）病灶（64% vs 28%）和線狀室管膜（linear ependymal）病灶（24% vs 0%）（圖 3.2）²。

圖 3.1 英國 RRMS 病患和 AQP4-IgG 陽性 NMOSD 病患的腦部 MRI 比較¹⁶



Montreal Neurological Institute (MNI) standard space template Z coordinate is shown in millimeters.

圖 3.2 台灣 MS 病患和 NMOSD 病患的腦部 MRI 差異處比較²

胼胝體病灶

(Corpus callosum lesions)
MS vs NMOSD = 34% vs 4%

點狀病灶

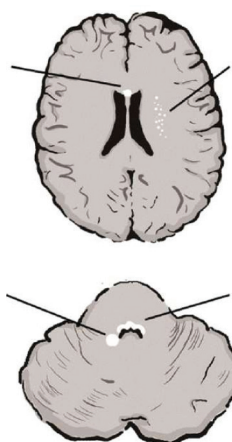
(Punctate lesions)
MS vs NMOSD = 28% vs 64%

室管膜點狀病灶

(Ependymal dot lesions)
MS vs NMOSD = 34% vs 8%

線狀室管膜病灶

(Linear ependymal lesions)
MS vs NMOSD = 0% vs 24%



在 gadolinium 顯影增強病灶方面，NMOSD 病灶大多為類似雲狀增強（cloud-like enhancement），也就是缺乏明顯邊緣（poorly marginated）的多重斑駁形態（multiple patchy pattern）；相對的，典型 MS 病灶具有明顯邊緣，通常呈現卵形（ovoid）/ 結節形（nodular），而較大的病灶可呈現開環狀增強[open-ring enhancement，尤其是位於腦室（ventricles）或皮質（cortex）]、或閉環狀增強（closed-ring enhancement）^{18,19}。

3.5. 脊髓 MRI

根據 2015 年 IPND criteria，急性脊髓炎（acute myelitis）病患偵測到連續長度超過 3 節脊椎骨以上的縱向延伸橫貫性脊髓炎（longitudinally extensive transverse myelitis, LETM）病灶，為 NMOSD 的特異性影像學特徵，成人 MS 病患非常罕見。LETM 病灶通常包含中央灰質（central gray matter），可能會出現脊髓腫脹（cord swelling），T1-weighted sequences 出現中央低訊號（central hypointensity），靜脈注射 gadolinium 可增強病灶，頸髓（cervical cord）病灶延伸至腦幹（brainstem）為其特徵。但少數 AQP4-IgG 陽性 NMOSD 病患，在急性脊髓炎（acute myelitis）第一次發作（7% ~ 14%）和後續發作（8%）的脊髓（spinal cord）MRI，不符合 LETM 定義¹。

相對的，MS 病患的脊髓（spinal cord）病灶長度通常不超過 1 節脊椎骨長度，通常為多灶性（multifocal）、位置不對稱，較常出現在白質路徑周圍（peripheral white matter tracts，例如背灰柱（dorsal columns）、頸髓（cervical cord），而非胸髓（thoracic cord），可能無症狀^{1,20}。此外 MS 病患的脊髓（spinal cord）病灶表現為 T2 weighted imaging 呈現訊號較高的病灶，並常出現 gadolinium 顯影增強訊號²⁰。

3.6. 視神經 MRI

MS 病患的視神經 (optic nerve) 病灶長度較短¹⁸，位於單側視神經 (optic nerve)¹⁹；而 NMOSD 病患會在視神經 (optic nerve) 或視交叉 (optic chiasm) 單側或雙側出現 T2 高訊號 (T2-hyperintense) 病灶、或 T1-weighted GEL，且病灶包含視神經 (optic nerve) 或視交叉 (optic chiasm) 後端 (posterior aspect)，此外病灶長度較長，延伸長度超過眼眶 (orbit) 到視交叉 (optic chiasm) 距離的 1/2¹。

3.7. AQP4-IgG 檢查

水通道蛋白-4 (aquaporin-4, AQP4) IgG 為 NMOSD 的特異性標記，可以和血腦屏障 (blood-brain barrier) 星狀細胞足突 (astrocytic foot processes) 上的 AQP4 結合⁶，與 NMOSD 的發病機制 (pathogenesis) 具有相關性²¹。大多數的 NMOSD 病患 (76%~90%) 為 AQP4-IgG 陽性^{11,22,23}，但 AQP4-IgG 陽性的 MS 病患僅佔極少數 (≐0%)^{21,24,25}。

3.8. 腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF) 檢查

2010 年 McDonald criteria 的 PPMS 診斷方法之一為 CSF 檢查陽性：等電點聚焦 (isoelectric focusing) 電泳檢查出現寡株帶 (oligoclonal band) 和 / 或 IgG 指數升高²⁴。但在 2017 年修訂版，專家認為 CSF 檢查出現 ≥2 條特異性寡株帶比 IgG 指數升高，更能證實脊髓腔內抗體的產生 (intrathecal antibody synthesis)，因此僅將 CSF 檢查出現特異性寡株帶，列入 PPMS 和 DIT 的診斷方法之一²⁶。

西方 MS 病患通常 IgG 指數較高 (87%)，且伴隨寡株帶的出現 (87.5%)²⁷；然而在台灣研究中，MS 病患 IgG 指數升高的比例僅佔 57.1%，出現寡株帶病患僅佔 7.1%²⁸。日本和韓國的研究發現，MS 病患 IgG 指數升高的比例，顯著高於 NMOSD 病患^{25,29}。

NMOSD 病患較少出現寡株帶，但有 CSF 細胞增多（pleocytosis）的現象，包括：白血球數目 $>50 / \mu\text{L}$ （發生率約 35%）、病患在復發時嗜中性白血球（neutrophil）或嗜酸性白血球（eosinophil）數目 $>5 / \mu\text{L}$ （發生率分別為 44% 和 10%）；且 NMOSD 病患在發作後數天到數星期，CSF 可檢測到神經膠質微纖維酸性蛋白質（glial fibrillary acidic protein），2015 年 IPND criteria 建議這些特徵可用於區分 MS 和 NMOSD¹。

根據一項日本研究，RRMS 病患和 NMOSD 病患在緩解時平均 CSF 蛋白質濃度類似；不過在復發時，RRMS 病患的平均 CSF 蛋白質濃度僅稍微提升，但 NMOSD 病患會大幅度提升²⁵。

3.9. 視覺誘發電位（visual evoked potential, VEP）檢查

義大利 MS 病患和 NMOSD 病患的 VEP 檢測結果具有顯著差異性，在具有視神經炎（optic neuritis）的病患中，NMOSD 病患的 VEP 振幅（amplitude）顯著較低（2.0 vs 5.6 μV ），且有顯著較高比例的 NMOSD 病患無法偵測到 VEP（absent VEP, 62.9% vs 7.3%）。此外在能偵測到 VEP 的病患中，具有 VEP 潛伏期延長的 NMOSD 病患比例顯著高於 MS 病患（90% vs 65%）³⁰。韓國研究亦發現，具有急性脊髓炎（acute myelitis）的 MS 病患和 NMOSD 病患，MS 病患的 VEP 檢測異常比例顯著低於 NMOSD 病患（14% vs 40%）²⁹。

3.10. 結論

表 3.2 綜合以上章節，列舉 MS 和 NMOSD 的臨床表現和各項檢查的差異處，正確的診斷必須綜合各項檢驗結果。

表 3.2 MS 和 NMOSD 的差異性比較

	MS	NMOSD
臨床表現	出現視神經、大腦、小腦、腦幹、脊髓多處發炎性脫髓鞘病灶的臨床表徵 ¹⁰	視神經炎、急性脊髓炎、最後區症候群、急性腦幹症候群、有症狀的嗜睡症或急性間腦臨床症候群、有症狀的大腦症候群 ¹
典型病灶部位	腦室旁、天幕下、脊髓、視神經、皮質 / 近皮質 ¹⁵	視神經、脊髓、延腦背區的最後區、腦幹、間腦、大腦 ¹
腦部 MRI	Dawson's fingers 用於鑑別台灣病患的靈敏度較差，台灣 MS 病患較常出現胼胝體病灶和室管膜點狀病灶 ²	腦部 MRI 可能正常，台灣 NMOSD 病患較常出現點狀病灶和線狀室管膜病灶 ²
脊髓 MRI	脊髓病灶長度通常不超過 1 節脊椎骨長度，病灶通常為多灶性、位置不對稱，較常出現在白質路徑周圍、頸髓 ^{1,20}	出現連續長度超過 3 節脊椎骨以上的 LETM 病灶，通常包含中央灰質，可能會出現脊髓腫脹，頸髓病灶延伸至腦幹 ¹
視神經 MRI	病灶長度較短 ¹⁸	病灶包含視神經或視交叉後端，且病灶長度較長，延伸長度超過眼眶到視交叉距離的 1/2 ¹
AQP4-IgG 檢查	大多為陰性（≒0%） ^{21,24,25}	大多為陽性（76%~90%） ^{11,22,23}
CSF 檢查	出現寡株帶（台灣 MS 病患出現比例僅 7.1%），IgG 指數升高，復發時 CSF 蛋白質濃度僅稍微提升 ²⁴⁻²⁹	較少出現寡株帶和 IgG 指數升高，但有 CSF 細胞增多的現象，復發時 CSF 蛋白質濃度大幅度提升，發作後數天到數星期，CSF 可檢測到神經膠質微纖維酸性蛋白質 ^{1,25,29}
VEP 檢查	VEP 檢測異常比例較低 ^{29,30}	VEP 檢測異常比例較高 ^{29,30}

References:

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85:177-89.
2. Liao MF, Chang KH, Lyu RK, et al. Comparison between the cranial magnetic resonance imaging features of neuromyelitis optica spectrum disorder versus multiple sclerosis in Taiwanese patients. *BMC Neurol* 2014;14:218.
3. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, et al. Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A systematic review. *Neuroepidemiology* 2016;46:209-21.
4. Yokote H, Mizusawa H. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: some similarities in two distinct diseases. *Neural Regen Res* 2016; 11:410-1.

5. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364:2106-12.
6. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-7.
7. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-15.
8. Palace J, Leite MI, Nairne A, et al. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 2010;67:1016-7.
9. Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler* 2012;18:1480-3.
10. Tsai CP, Yuan CL, Yu HY, et al. Multiple sclerosis in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2004;67:500-5.
11. Hyun JW, Jeong IH, Joung A, et al. Evaluation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2016;86:1772-9.
12. Vabanesi M, Pisa M, Guerrieri S, et al. *In vivo* structural and functional assessment of optic nerve damage in neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis. *Sci Rep* 2019;9:10371.
13. Storoni M, Davagnanam I, Radon M, et al. Distinguishing optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disease from multiple sclerosis: a novel magnetic resonance imaging scoring system. *J Neuroophthalmol* 2013;33:123-7.
14. Masuda H, Mori M, Uzawa A, et al. Recovery from optic neuritis attack in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2016;367:375-9.
15. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15:292-303.
16. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 2013;80:1330-7.
17. Raz E, Loh JP, Saba L, et al. Periventricular lesions help differentiate neuromyelitis optica spectrum disorders from multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2014; 2014:986923.
18. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015; 84:1165-73.
19. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 2019; 142:1858-75.
20. Lövblad KO, Anzalone N, Dörfler A, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:983-9.
21. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007;130:1235-43.

22. Ip PP, Chung CY, Chang CC, et al. Differentiation of relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders from multiple sclerosis by integrating parameters from serum proteins and lymphocyte subsets. *J Neuroimmunol* 2018;318: 45-52.
23. Cook LJ, Rose JW, Alvey JS, et al. Collaborative International Research in Clinical and Longitudinal Experience Study in NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e583.
24. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
25. Komori M, Matsuyama Y, Nirasawa T, et al. Proteomic pattern analysis discriminates among multiple sclerosis-related disorders. *Ann Neurol* 2012;71:614-23.
26. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
27. Christenson RH, Behlmer P, Howard JF, et al. Interpretation of cerebrospinal fluid protein assays in various neurologic diseases. *Clin Chem* 1983;29:1028-30.
28. Chang KH, Lyu RK, Chen CM, et al. Clinical characteristics of multiple sclerosis in Taiwan: a cross-sectional study. *Mult Scler* 2006;12:501-6.
29. Hyun JW, Kim JY, Choi KG, et al. The etiological spectrum of acute sensory myelitis. *J Clin Neurol* 2015;11:227-33.
30. Leocani L, Vabanesi M, Vitali F, et al. Combined VEPs and OCT help differentiating multiple sclerosis from NMOSD. *Neurology* 2016; 86:16 Supplement P5.308.

多發性硬化症之治療概念與策略

4.1. MS 照護流程準則

MS 為漸進性中樞神經系統發炎疾病，脫髓鞘（demyelination）、軸突損傷和喪失（axonal damage and loss）在疾病早期即開始出現，因此需要盡早診斷並接受改變病程的長期治療（disease modifying therapy, DMT），調控病患的免疫系統，以降低神經損傷，並延緩疾病惡化¹。由於 MS 的症狀取決於中樞神經系統脫髓鞘病灶部位，因此臨床表現十分多樣化，對於出現疑似 MS 症狀的病患，應盡快轉診至神經內科，進行進一步的診斷²。確診為 MS 的病患，需及早選擇適合的改變病程藥物（disease modifying drug, DMD），評估用藥潛在風險，並在治療期間進行定期監測，盡早發現對治療反應不佳的病患，重新制定治療策略，如此才能讓 DMD 發揮最大療效，並將藥物相關副作用減至最低³。

2018 年由多國 MS 治療專家制定的 MS 照護準則，建議 MS 照護流程主要步驟進行的時間點（表 4.1），目的就是讓病患能獲得最佳的醫療照護⁴。

4.2. 治療時機與改變病程的治療考量

由於 MS 病患早期接受 DMD 治療，有助於降低復發率和失能風險⁵；因此 2018 年美國神經醫學會（American Academy of Neurology, AAN）、歐洲多發性硬化症治療與研究委員會（European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS）和歐洲神經醫學會（European Academy of Neurology, EAN），均建議病患一旦確診為 MS，應儘早使用 DMD 治療^{6,7}。2018 年 ECTRIMS/EAN 治療指引提出 MS 病患使用 DMD 建議，列於表 4.2⁷。

表 4.1 MS 照護流程準則⁴

轉診和診斷	病患向醫師描述出現首次症狀	
		10 天 ◆ 向醫師描述可能是 MS 相關症狀的病患，建議在 10 天內轉診至神經內科
	轉診	
		2 週 ◆ 初次轉診至神經內科進行診斷，建議在 2 週內進行首次 MRI 檢查（如果先前未曾進行 MRI 檢查） 4 週 ◆ 轉診至神經內科 MS 醫療團隊，建議在 4 週內完成 MS 診斷所需的檢測項目，以正確診斷是否為 MS
治療決策	完成診斷所需的檢測項目	
		10 天 ◆ 完成 MS 診斷所需檢測項目之後的 10 天內，建議請病患回診，告知檢測結果 45 分鐘 ◆ 診斷為 MS 之後，建議對病患進行至少 45 分鐘的初次會診，告知診斷為 MS 的可能後果
	診斷	
		2 週 ◆ 診斷為 MS 之後的 2 週內，建議 MS 醫療團隊和病患討論治療的目標 3 週 ◆ 診斷為 MS 之後的 3 週內，建議 MS 醫療團隊和病患討論早期 DMD 治療的優點和缺點 ◆ 診斷為 MS 之後的 3 週內，建議 MS 醫療團隊評估病患是否適合接受適當的 DMD 治療
治療決策	病患適合接受 DMD 治療	
		3 週 ◆ 確定病患適合接受 DMD 治療之後，盡可能在 3 週內提供病患 DMD 治療
	病患決定開始 DMD 治療	
	 	2 週 ◆ MS 病患告知神經內科醫師，同意接受 DMD 治療之後，盡可能在 2 週內開始 DMD 治療 每 6 個月 ◆ 針對沒有接受 DMD 治療的 MS 病患，建議 MS 醫療團隊根據適當的治療指引，至少每 6 個月重新評估一次病患是否適合接受 DMD 治療

表 4.1 MS 照護流程準則（續）⁴

監測	定期會診	
	 每 6 個月	◆ MS 醫療團隊盡可能每 6 個月，對每位病患至少進行一次後續的臨床評估 ◆ MS 醫療團隊盡可能每 6 個月，和每位病患一起重新檢討治療的目標至少一次 ◆ MS 醫療團隊盡可能每 6 個月，和每位病患一起重新檢討目前處方的 DMD 至少一次，在必要的情況下，考慮替代的 DMD
	 每年	◆ 針對所有 MS 病患，建議每年至少進行一次 MRI 檢查
	 定期	◆ MS 醫療團隊可考慮定期將病患的數據，彙整成 MS 數據庫
新的症狀	對 DMD 治療反應不佳 (suboptimal response)	
	 4 週	◆ 經過評估後，如果病患對目前 DMD 治療反應不佳，建議在 4 週內提供適當的替代 DMD 治療
	新的症狀或症狀惡化	
	 7 天	◆ MS 病患出現新的症狀或症狀惡化，建議在 7 天內通報 MS 醫療團隊
新的症狀	通報出現新的症狀或症狀惡化	
	 2 天	◆ 針對通報症狀嚴重惡化的 MS 病患，MS 醫療團隊盡可能在 2 天內做出回應
	 3 天	◆ 針對通報症狀嚴重惡化的 MS 病患，MS 醫療團隊的相關成員，盡可能在通報之後的 3 天內進行訪視

表 4.2 2018 年 ECTRIMS/EAN 改變病程的治療建議⁷

一般建議

改變病程藥物應由具有完整 MS 基本診療設備的醫療院所處方，並且能：

- ◆ 適時監控病情變化
- ◆ 全面性評估治療狀況
- ◆ 發現副作用並有能力妥善處理

活躍型 (active) RRMS 病患

(出現臨床復發和/或 MRI 檢查證實屬於活躍型疾病 [最少每年檢查一次，出現活躍型病灶 - 對比加強病灶、新的或明確變大的 T2 病灶])

須盡早使用 DMD 治療，而在藥物的選擇上，選擇適度 (modestly) 療效的藥物，還是選擇高強度療效的藥物，則需要和病患討論，主要取決因素包括：

- ◆ 病患的特性和共病症
- ◆ 病患的疾病嚴重程度和活動性 (disease activity)
- ◆ 藥物的安全性
- ◆ 藥物的可及性 (accessibility)

監測使用 DMD 治療病患的治療反應

監測疾病進展需合併使用 MRI 和臨床評估 (clinical measures)

監測病患對 DMD 的治療反應，建議在開始治療後的 6 個月內進行腦部 MRI 檢查，以作為後續腦部 MRI 檢查 (通常是 12 個月後) 的標準對照 (standard reference)，調整兩次 MRI 檢查間隔時間需根據：

- ◆ 藥物作用機制 (尤其是藥物作用速度)
- ◆ 疾病活動性 (包括臨床徵象和 MRI 檢查)

使用腦部 MRI 檢查的標準對照，監測治療安全性

- ◆ 罹患進行性多灶性白質腦病 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 的低風險病患，每年進行一次腦部 MRI 檢查
- ◆ 罹患 PML 的高風險病患 (JC virus 抗體陽性、使用 natalizumab 治療超過 18 個月)，基本上每 3~6 個月進行一次腦部 MRI 檢查，並在轉換為目前治療時、停藥和新的治療開始時，均需進行腦部 MRI 檢查

對於治療反應不佳病患的治療策略

使用 interferon β 製劑或 glatiramer acetate 治療的病患，若有證據顯示疾病仍在惡化，應考慮療效較強的藥物治療

在決定轉換的藥物時，須提供病患諮詢，並考量下列因素：

- ◆ 病患的特性和共病症
- ◆ 藥物的安全性
- ◆ 病患的疾病嚴重程度和活動性

表 4.2 2018 年ECTRIMS/EAN 改變病程的治療建議 (續)⁷

強療效藥物停藥後的治療策略

使用強療效藥物時，若基於安全性考量須停止治療，或療效仍不佳，需改用另一種強療效藥物治療

在兩種強療效藥物之間轉換時，需考慮下列因素：

- ◆ 疾病活動性 (disease activity) (根據臨床評估和 MRI 影像)。病患的疾病活動性 (disease activity) 越高，越需盡早開始使用新的藥物治療
- ◆ 先前使用藥物的半衰期和生物活性
- ◆ 回復 (resume) 疾病活動性 (disease activity)、或反彈 (rebound) 的潛在可能性 (尤其是natalizumab時)

長期治療

如果病患疾病穩定 (根據臨床評估和 MRI 影像)，且沒有安全性或耐受性問題，應考慮繼續 DMD 治療

4.3. 醫病共享決策

4.3.1. 醫病共享決策對 MS 治療的重要性

DMD 治療可以降低復發次數和疾病活動性，並延緩失能惡化，而要讓治療發揮最大的效益，病患的遵從性 (adherence) 是最重要的因素^{6,8}。文獻指出遵從性較高之病患 (medication possession ratio [MPR] $\geq 85\%$)，其發作風險低於治療遵從性低之病患 (MPR $< 85\%$)⁹。目前有數種不同治療機轉、給藥方式、療效、安全性的 DMD，核准用於治療復發型 MS，在選擇 DMD 時將病患的偏好納入考量，可以提升病患對 DMD 治療的接受程度 (acceptance) 和遵從性⁶。

醫病共享決策 (shared decision making) 為醫護人員和病患，根據臨床實證，結合病患的價值觀和偏好，共同討論選擇最適合病患的疾病管理 (disease management) 方式⁸。醫病共享決策著重於病患的參與、教育、偏好⁸。醫護人員提供病患完整的 MS 疾病以及治療相關資訊，包括¹⁰：

1. MS 的診斷與疾病進展
2. 建議使用的 DMD 之適應症
3. 建議使用的 DMD 之效益與風險
4. 建議使用的 DMD 對生育能力、懷孕、哺乳的影響

5. 其他可替代的 DMD 之效益與風險

6. 計畫的監測項目，包括停藥以及藥物轉換能性

對病患進行衛教，為建立良好醫病關係的首要之務¹¹，並有助於提升病患參與的意願^{6,8}。病患詳細了解自己的疾病以及治療的重要性，可以提升遵從性⁸。藉由積極、有效的溝通，能降低醫病雙方在治療期望和目標方面的認知差距⁸。

醫病共享決策的步驟為¹²：

1. 向病患說明疾病
2. 向病患說明 DMD 選擇
3. 討論 DMD 的效益和風險
4. 了解病患的價值觀、偏好、治療目標
5. 確認病患全完了解疾病和治療相關資訊
6. 決定使用的 DMD

4.3.2. 選擇藥物需要考量的因素

自 2024 年 5 月起，台灣衛生福利部中央健康保險署給付治療復發型 MS 的 DMD，其使用時機、和比較各種選擇時的主要考量因素，如表 4.3 所示。選擇 DMD 需要考量的因素包括^{3,6,13}：

- ◆ 病患相關因素：疾病特性、臨床預後、懷孕計畫、病患的偏好、合併症、生活方式、遵從性、對治療可能風險的接受程度等
- ◆ 藥物相關因素：療效、安全性、耐受性、給藥方式、給藥頻率、作用機轉、藥物交互作用、監測、用藥順序的考量等

表 4.3 MS 改變病程藥物的使用時機和比較各種選擇時的主要考量因素^{6,13,21}

使用時機	針劑藥物	口服藥物	考量因素和較佳的藥物選擇
第一線治療	Interferon β 製劑 Glatiramer acetate	Dimethyl fumarate Teriflunomide Siponimod* Ozanimod	懷孕計畫： Interferon β 製劑 Glatiramer acetate
第二線治療	Natalizumab Alemtuzumab	Fingolimod Cladribine	PML 發生風險較低： Cladribine tablets Alemtuzumab 監測較簡單： Cladribine tablets
後線治療	Mitoxantrone	—	嚴重不良反應的發生率高，除非潛在治療效益遠高於風險，否則不應使用

PML = progressive multifocal leukoencephalopathy，進行性多灶性白質腦病。

*限用於曾被診斷為復發緩解型多發性硬化症之病人，且須符合次發進展型多發性硬化症之診斷。

4.3.3. 藥物效益與風險的考量

藥物的效益與風險為選擇 MS 治療藥物的重要考量因素¹³，病患都期望所接受的治療是經過研究證實具有臨床效益，在治療前應明確告知病患發作次數和 MRI 新病灶減少所伴隨的臨床效益；同時病患較容易忽略長期用藥安全等問題，充分告知長期治療之安全性考量亦是建立良好醫病關係之一環。不同藥物的副作用具有差異性，因此副作用處理的難易程度亦須納入考量。

目前改變 MS 病程的長期治療藥物大部分均有助於降低發作頻率、減少 MRI 上的新病灶、延緩失能。Interferon β ¹⁴ 及 glatiramer acetate¹⁵ 的長期治療效益及安全性已經由臨床得到證實；根據台灣醫師使用經驗，兩種藥物用於治療 MS 的療效相近。雖然第二線和第二線以後的藥物可能發揮較強的療效，但也可能伴隨較嚴重的不良反應（表 4.4）¹⁶。

表 4.4 MS 改變病程藥物的嚴重副作用比較^{6,13,21}

使用時機	藥物	需要特別注意的嚴重副作用
第一線治療	Interferon β 製劑 ^{17,18}	無
	Glatiramer acetate ^{17,18}	無
	Dimethyl fumarate ¹⁷	PML
	Teriflunomide ¹⁷	可能會危及生命的嚴重肝臟損傷、對胎兒造成危害
	Siponimod*	可能增加感染及黃斑水腫風險
	Ozanimod	PML、增加感染及胎兒風險
第二線治療	Fingolimod ¹⁷	PML、提升罹患基底細胞癌、黑色素瘤風險
	Cladribine ¹⁷	有可能會稍微提高癌症風險、對胎兒造成危害
	Natalizumab ¹⁷	PML
	Alemtuzumab ¹⁷	嚴重、有時致命的自體免疫疾病（例如免疫性血小板低下症、抗腎絲球基底膜病變[anti-glomerular basement membrane disease]）、嚴重且危及生命的輸注反應、增加惡性腫瘤風險（包括甲狀腺癌、黑色素瘤、血液腫瘤）、危及生命的嚴重腦中風
後線治療	Mitoxantrone ^{6,17}	急性骨髓性白血病、心肌毒性（尤其是會危及生命的心臟衰竭）、生殖毒性

PML = progressive multifocal leukoencephalopathy，進行性多灶性白質腦病。

*限用於曾被診斷為復發緩解型多發性硬化症之病人，且須符合次發進展型多發性硬化症之診斷。

2018 年美國神經醫學會（American Academy of Neurology, AAN）治療指引，列出 natalizumab、fingolimod、dimethyl fumarate 會增加進行性多灶性白質腦病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）發生的風險⁶，這些藥物的 PML 發生率以及風險如表 4.5 所示。使用美國 FDA 不良事件通報系統（Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS）數據庫，探討 MS 改變病程藥物造成的 PML 之研究，發現 natalizumab 的 PML 相對風險遠高於其他藥物（表 4.5）；此外，日本 MS 病患的 PML 發生率（2.4%），高於美國 MS 病患（0.24%）¹⁹。由於 PML 致死率高（natalizumab 造成的 PML 死亡率為 12~24%²⁰），且臨床上不易處理，因此在使用會增加 PML 發生風險的藥物前，應充分告知病患治療風險等相關資訊²¹。

表 4.5 會增加 PML 發生風險的 MS 改變病程藥物^{19,20}

藥物	PML 發生率 ²⁰	發生 PML 的校正後勝算比 (adjusted odds ratio) * ¹⁹
Natalizumab	4.17/1000	115.72
Fingolimod	0.069~0.082/1000	4.98
Dimethyl fumarate	0.018/1000	1.77

* 以收錄女性病患的數據作為參考值（reference）

PML = progressive multifocal leukoencephalopathy，進行性多灶性白質腦病。

新的證據顯示，mitoxantrone 會提升心肌病變（cardiomyopathy）、卵巢衰竭、男性不孕症、染色體畸變（chromosomal aberrations）、前骨髓細胞性白血病（promyelocytic leukemia）的發生風險。由於 mitoxantrone 嚴重不良反應的發生率高，因此 ANN 建議，除非潛在治療效益遠高於風險，否則 MS 病患不應使用 mitoxantrone 治療⁶。

缺乏長期安全性的新型藥物，對 MS 病患造成的腫瘤和感染風險尚未確定⁶，在使用上必須謹慎。

4.4. 治療流程

MS 的治療模式可分成升階治療（escalating therapy）、誘導治療（induction therapy）兩大類¹³。MS 的自然病程具有高度異質性（highly heterogeneous）²²，大多數病患的疾病活性較不具侵襲性（aggressive）²³，可採用升階治療方式，起始治療採用較安全的第一線治療藥物，在第一線治療效果不理想時，才使用療效較強的 DMD 治療¹³。但少數病患的疾病較具侵襲性²³，疾病活性屬於高度，較常出現嚴重復發，疾病早期出現永久失能的風險較高，且治療範圍（therapeutic window）可能較短²²。針對高度疾病活性病患，2018 年 AAN 治療指引和 2018ECTRIMS Focused Workshop Group，均建議使用誘導治療，也就是第一線治療使用強療效 DMD，包括：fingolimod、cladribine、natalizumab、alemtuzumab^{6,22}，才能讓病患具有較佳的長期治療結果²⁴，但是需考量每位病患的狀況，謹慎評估每種強療效 DMD 的效益和風險⁶。

在 DMD 治療期間需定期監測療效、用藥遵從性、不良反應、耐受性⁶。MS 治療效益的評估應包含四個層面：疾病復發頻率、失能程度的惡化情形、臨床症狀評估 / 病患自述結果、以及 MRI 檢查結果^{25,26}。當出現下列狀況，需要調整治療方式⁶：

- ◆ 病患使用 1 種 DMD 治療超過 1 年，有按時用藥，但出現 ≥ 1 次復發、MRI 檢測出 ≥ 2 個新病灶、或檢查發現失能惡化，需轉換成療效較強、或不同作用機轉的 DMD
 - ◆ 持續出現實驗室檢測數值異常（例如肝功能指數上升、白血球計數下降），可和病患討論降低劑量或給藥頻率、或是轉換藥物
 - ◆ 因不良反應而降低遵從性、或是出現併發症（complication）、癌症、嚴重感染（例如 PML），應轉換藥物
- 使用 natalizumab 治療的病患，若 JC virus 抗體檢測為陽性（尤其是 JC virus 抗體指數高於 0.9，會提升 PML 發生風險）、或是血液中持續存在 natalizumab 中和抗體（neutralizing antibodies）導致過敏反應或療效降低，應轉換藥物

4.5. 長期治療之重要性

MS 具有神經持續發炎及進行性神經退化的特質，需要及早開始並長期使用改變病程的治療。長期治療的主要目標在於減少發作的次數、減少病灶數目、延緩病程進展、預防失能或延緩失能惡化。對於行動力仍未受影響的病患，以盡力維持其正常行動能力為目標；針對臥床病患的行動能力差且無法恢復，仍須有積極的治療計畫。

在臨床上並未界定明確的 MS 治療年限，但至少需要治療 5 年以上，甚至需要治療 15 年以上。目前研究文獻印證，多數案例長期追蹤 15 年，病患的用藥遵從性良好，且皆持續有效¹⁴。2016 年發表的一項大型全球性研究，收錄年齡 37.0~51.6 歲、超過 5 年未復發、且曾持續接受 DMD 治療（包括 interferon β 製劑和 glatiramer acetate）超過 3 年的 MS 病患，經過 3 年以上的追蹤，發現中斷 DMD 治療的病患，雖然復發率和持續 DMD 治療的病患類似，但是失能進展風險卻顯著提升約 50%。針對中斷 DMD 治療的病患，較年輕、失能狀況較輕微病患的復發風險較高，但失能進展風險隨著年齡增加而上升²⁷。因此 AAN 和ECTRIMS/EAN 治療指引，均建議疾病穩定的 MS 病患，應持續 DMD 治療^{6,7}。

由於 MS 的症狀及病程多變，對於初始症狀輕微、本身病程發展較不嚴重，或是評估時受精神狀態影響的病患，可能造成評估疾病病程時過於樂觀，而影響到後續治療的走向。由於不屬於 benign MS 的病患仍有治療上的需求，因此需逐年回診追蹤以評估及修改治療計畫。

4.6. 建立病患之正確治療觀念

病患在確診後，須立即協助病患建立起正確的治療觀念，包含疾病現況、未來疾病進展、治療療效及可能的副作用及其處置方式；同時加強病患對管理疾病的積極態度，包含如何避免發作及如何面對疾病進展等。良好的 MS 個案管理可協助保持病患與醫師間的良好溝通，以立即處理病患疾病及治療等相關問題。

References:

1. Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2013;19:S321-31.
2. Shull C, Hoyle B, Iannotta C, et al. A current understanding of multiple sclerosis. *JAAPA* 2020;33:19-23.
3. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P, et al. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017;389:1347-56.
4. Butzkueven H, Hobart J, Bowen A, et al. Expert consensus on standards for multiple sclerosis care: results from a modified Delphi process. Presented at the Australian and New Zealand Association of Neurologists (ANZAN) Annual Scientific Meeting, 29 May–1 June 2018, Darwin, Australia.
5. Landfeldt E, Castelo-Branco A, Svedbom A, et al. The long-term impact of early treatment of multiple sclerosis on the risk of disability pension. *J Neurol* 2018;265:701-7.
6. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90:777-88.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018;25:215-37.
8. Ben-Zacharia A, Adamson M, Boyd A, et al. Impact of shared decision making on disease-modifying drug adherence in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2018;20:287-97.
9. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, et al. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010;30:89-100.
10. Tortorella C, Solaro C, Annovazzi P, et al. Informing MS patients on treatment options: a consensus on the process of consent taking. *Neurol Sci* 2020; 41:2249-53.
11. Cocco E, Caoci A, Lorefice L, et al. Perception of risk and shared decision making process in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2017;17:173-80.
12. Lapidés DA. Shared decision-making in autoimmune neurology: Making decisions in the face of uncertainty. *Neurol Clin Pract* 2019; DOI: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000796>.
13. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15:287-300.
14. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1202-7.

15. Khan O, Seraji-Bozorgzad N, Bao F, et al. The Relationship between brain MR spectroscopy and disability in multiple sclerosis: 20-year data from the U.S. glatiramer acetate extension study. *J Neuroimaging*. 2017;27:97-106.
16. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011;24:230-7.
17. National Multiple Sclerosis Society. Disease-modifying therapies for MS. Updated April 2020. Available at: <https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brchure-The-MS-Disease-Modifying-Medications.pdf>
18. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis-a quiet revolution. *Nat Rev Neurol* 2015;11:134-42.
19. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J* 2019;25:1141-9.
20. Kartau M, Sipilä JOT, Auvinen E, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2019;9:109-21.
21. 衛生福利部中央健康保險署，藥品給付規定，第八節免疫製劑（113.05.28 更新） Available at: <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>
22. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler J* 2020;26:1045-63.
23. Freedman MS, Selchen D, Prat A, et al. Managing multiple sclerosis: Treatment initiation, modification, and sequencing. *Can J Neurol Sci* 2018;45:489-503.
24. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;76:536-41.
25. Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Mult Scler Int* 2014;2014:262350.
26. Nowinski CJ, Miller DM, Cella D. Evolution of patient-reported outcomes and their role in multiple sclerosis clinical trials. *Neurotherapeutics* 2017;14:934-44.
27. Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1133-7.

多發性硬化症與視神經脊髓炎疾病系列之治療選擇

5.1. 概述

多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 為輔助 T 細胞 (CD4+ T cells)、細胞毒性 T 細胞 (CD8+ T cells) 與 B 細胞失衡所誘發的自體免疫疾病，而視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 則是以 B 細胞失調為主的自體免疫疾病^{1,2}，此兩種疾病治療方式不同。MS 治療可分為「急性期治療」、「症狀治療」及「改變病程治療 (disease modifying therapy, 以下簡稱 DMT)」³。「急性期治療」於 MS 病患急性發作時使用，目的是抑制急性發炎以加速緩解臨床症狀及恢復神經功能。「症狀治療」則用以緩解 MS 發作後殘留的症狀與不適。「改變病程治療」則以長期調節免疫系統來預防復發、延緩疾病進展為主要目標。NMOSD 治療也可分為「急性期治療」、「症狀治療」及「長期預防性治療 (maintenance therapy)」，此三項治療的目標分別為抑制急性發炎反應、緩解殘餘症狀 (residual symptoms)、與預防未來疾病復發^{4,5}。

5.2. 多發性硬化症之急性期治療

MS 的急性發作，不論是首次出現或復發，都是因中樞神經發炎而引發脫髓鞘病變，因此治療策略須採用抑制發炎與調控免疫系統的方式來進行。目前對於 MS 急性發作建議的標準治療是使用皮質類固醇 (corticosteroid)，可使用高劑量 methylprednisolone 500 - 1000 mg/day 注射 3 - 5 天之後轉為口服 prednisolone 短期使用。類固醇不論是急性期短期使用或是長期使用都可能造成副作用，因此，應清楚告知病患使用皮質類固醇的風險和效益⁶，並於使用類固醇前仔細評估感染風險（如：是否為 B 型肝炎或 C 型肝炎帶原者，目前是否有其他潛伏性感染等）。

5.3. 多發性硬化症之症狀治療

MS 的臨床表現複雜而多樣，病患可因各種部位的病灶而造成神經損傷，甚至影響神經功能而出現各種相對應的症狀。

英國倫敦皇家內科醫師學會（Royal College of Physicians of London）的 MS 診療指引回顧許多研究報告，整理出各種症狀的治療方式，並提醒醫療人員，所有症狀治療應在全面瞭解病患的臨床狀況，且確認病患的期待之後再開始治療。此診療指引對症狀治療之建議的 A 級證據包括⁶：

1. 服用 amantadine 200 mg/day 對於緩解疲倦症狀可能有些微幫助。
2. 尿急或急迫性尿失禁，甚至導致尿失禁，可以使用抗膽鹼藥物如：oxybutynin 或 tolterodine。
3. 夜尿的病患可於夜間使用 desmopressin（100 - 400 µg 口服或 10 - 40 µg 鼻噴劑吸入）以控制症狀。
4. 對於想要控制白天排尿頻率的病患（如：旅遊期間）和其他方式治療失敗的病患，可給予 desmopressin（100 - 400 µg 口服或 10 - 40 µg 鼻噴劑吸入），但切記 24 小時內只能使用一次。
5. 一週內失禁超過 1 次的患者，可考慮骨盆地板運動療程。
6. 對於有泌尿道感染風險的病患，並不建議預防性使用抗生素或蔓越莓果汁。
7. 出現新的泌尿道症狀、或是有全身倦怠無力及 / 或現有症狀惡化且體溫升高時，可給予適當的抗生素治療。
8. 局部或全身性強直或痙攣時，可以使用 baclofen 或 gabapentin 作為起始治療。若此二藥物治療無效或無法忍受其副作用時，可改用 tizanidine 治療。
9. 病患因強直或痙攣感到困擾且對一般治療無反應時，可考慮使用脊髓腔內注射 baclofen。
10. 病患出現無法緩解的續發性肌肉骨骼疼痛時，可考慮經皮神經電刺激（transcutaneous nerve stimulation）或抗憂鬱藥物治療。
11. 下列治療方式不應做為肌肉骨骼疼痛的例行性療法：超音波、低能量雷射治療、抗癲癇藥物。
12. 肌肉骨骼疼痛的病患只有在認知功能良好足以參與活動時，方可考慮採用認知行為與意象治療（cognitive behavioral and imagery treatment methods）。
13. 以尖銳刺痛為特徵的神經痛及任何痛覺過份敏感，可以使用 carbamazepine 或 gabapentin 治療，或使用抗憂鬱藥如 amitriptyline 治療。
14. 發生憂鬱症狀時，可考慮採用心理治療如認知行為療法，但這僅為憂鬱症整體治療療程的一部分。
15. 病患出現明顯的焦慮時，可提供心理治療。
16. 有褥瘡的病患應使用減壓氣墊床（low-loss mattress），並定時幫病患翻身。

5.4. 多發性硬化症之改變病程的長期治療

MS 其病理機轉具有神經持續發炎及進行性神經退化兩種特質，所以需要及早開始使用免疫療法，治療目標主要在於終止發炎與降低神經細胞的軸突損傷。

開始治療前，應讓病患清楚瞭解相關資訊，包括治療目標、藥物的作用機轉及可能的副作用。應記錄治療前與治療期間的疾病進程，在病情需要時及時轉換成更強效的藥物治療等，對於病情的控制相當重要，德國多發性硬化症醫學會之多發性硬化症治療共識小組（Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, MSTCG）建議病患應於治療的第一年內每隔 3 個月進行門診追蹤，以評估免疫療法的效果⁷。

改變病程治療（disease-modifying therapies, DMTs）涵蓋免疫調節劑（immunomodulators）、免疫抑制劑（immunosuppressants）、免疫重建製劑（immune reconstitution therapies）三類藥物，目前全世界已有二十幾種以上藥物可供臨床使用，截至 2024 年 5 月台灣衛生福利部食品藥物管理署已核准上市之藥品品項如表 5.1 所列⁸⁻²⁰；各藥物的作用機制、治療劑量、常見副作用、監測項目等如表 5.2⁸⁻²¹。免疫調節劑為皮下注射劑型，每週注射 3 次或每兩天注射 1 次。免疫抑制劑有口服與靜脈注射兩種劑型，口服劑型為每天服用一次或兩次，靜脈注射劑型則為每 4 週注射一次。免疫重建製劑療程相對簡便，以兩年為一個療程，每年進行為期 3 - 5 天的靜脈注射療程，或每年 2 週的口服療程。

表 5.1. 台灣核可的 MS 改變病程治療藥物⁸⁻²⁰

分類	學名	品名	劑型	包裝劑量
免疫調節劑	interferon β -1a	Rebif [®]	皮下注射劑	22 mcg 44 mcg 66 mcg 132 mcg
	interferon β -1b	Betaferon [®]	皮下注射劑	250 mcg
	peginterferon β -1a	Plegridy [®]	皮下注射劑	63 mcg 94 mcg 125 mcg
	glatiramer acetate	Copaxone [®]	皮下注射劑	20 mg 40 mg

表 5.1. 台灣核可的 MS 改變病程治療藥物（續）⁸⁻²⁰

分類	學名	品名	劑型	包裝劑量
免疫抑制劑	dimethyl fumarate	Tecfidera [®]	腸溶性硬膠囊劑	120 mg 240 mg
	teriflunomide	Aubagio [®]	膜衣錠	14 mg
	fingolimod	Gilenya [®]	膠囊	0.25 mg 0.5 mg
	natalizumab	Tysabri [®]	濃縮靜脈輸注液	300 mg
	ozanimod	Zeposia [®]	膠囊	0.23 mg 0.46 mg 0.92 mg
	siponimod	Mayzent [®]	膜衣錠	0.25 mg 2 mg
	ofatumumab	Kesimpta [®]	皮下注射劑	20 mg
免疫重建製劑	alemtuzumab	Lemtrada [®]	濃縮靜脈輸注液	12 mg
	cladribine	Mavenclad [®]	錠劑	10 mg

表 5.2. MS 改變病程治療藥物資訊⁸⁻²¹

Interferon β -1a	
作用機轉（標的）	INFAR-1、INFAR-2（interferon-alpha/beta receptor）
治療劑量	44 mcg
治療頻率	每週三次
常見副作用/風險	嗜中性白血球低下、淋巴球低下、白血球低下、血小板低下、貧血、無症狀或嚴重轉胺基酶上升、抑鬱、失眠、頭痛、胃腸失調、搔癢等皮膚症狀、肌肉疼痛、關節痛、類似感冒的症狀、注射部位局部反應
治療前監測項目	丙氨酸轉氨酶（ALT）、甲狀腺功能
治療中監測項目	肝功能酵素指數（ALT、AST）、全血球計數（CBC）、腎病症候群早期徵狀（如水腫、蛋白尿、腎功能不全）、甲狀腺功能（治療前已有異常者）
Interferon β -1b	
作用機轉（標的）	INFAR-1、INFAR-2
治療劑量	250 mcg
治療頻率	每兩天一次
常見副作用/風險	淋巴球低下、白血球低下、嗜中性白血球低下、頭痛、失眠、腹瀉、ALT 值上升、紅疹等皮膚症狀是、肌肉痛、小便急迫感、類似感冒的症狀、注射部位局部反應
治療前監測項目	肝功能酵素指數、甲狀腺功能、CBC、白血球分類血球計數、血小板計數
治療中監測項目	肝功能酵素指數、CBC、白血球分類血球計數、血小板計數、腎病症候群早期徵狀（如水腫、蛋白尿、腎功能不全）、栓塞性微血管病變（TMA）

表 5.2. MS 改變病程治療藥物資訊（續）⁸⁻²¹

Peginterferon β -1a	
作用機轉（標的）	第 I 型 interferon 受體
治療劑量	125 mcg
治療頻率	每兩週一次
常見副作用/風險	憂鬱、頭痛、噁心、嘔吐、脫髮、搔癢、肌肉疼痛、關節痛、注射部位狀況（類流感疾病、發熱、寒顫等）、肝臟酵素濃度上升（ALT、GGT、AST）、白血球計數降低、血紅素降低、體溫升高
治療前監測項目	肝功能酵素指數、CBC、白血球分類血球計數、血小板計數
治療中監測項目	肝功能酵素指數、憂鬱、周邊血球計數、水腫、蛋白尿及腎功能受損之徵狀、TMA、心血管疾病患者、重度肝功能不全患者
Glatiramer acetate	
作用機轉（標的）	仿髓鞘蛋白（myelin basic protein）胺基酸組合產物
治療劑量	40 mg
治療頻率	每週三次
常見副作用/風險	感染、流行性感冒、焦慮、憂鬱、頭痛、血管舒張、呼吸困難、噁心、疹子、背痛、胸痛、注射部位反應
治療前監測項目	無
治療中監測項目	腎功能（若為腎疾病患者）、心臟疾病患者
Dimethyl fumarate	
作用機轉（標的）	Nrf2 (nuclear factor [erythroid-derived 2]-like 2)
治療劑量	240 mg
治療頻率	每天兩次
常見副作用/風險	潮紅和胃腸道不適反應，如腹瀉、噁心、腹痛，以及淋巴球減少、ALT 值上升、蛋白尿
治療前監測項目	肝功能酵素指數、CBC、腎功能（肌酐、尿素氮、尿液分析）、結核菌素皮膚檢測或血液測試
治療中監測項目	肝功能酵素指數、CBC、腎功能（肌酐、尿素氮、尿液分析）；若有出現逐步擴大的無顯影（no contrast enhancement）或弱顯影病灶，須排除進行性多灶性白質腦病（PML）
Teriflunomide	
作用機轉（標的）	DHODH (dihydroorotate dehydrogenase)
治療劑量	7 mg 或 14 mg
治療頻率	每天一次
常見副作用/風險	頭痛、ALT 值上升、腹瀉、掉髮及噁心、血壓升高、嗜中性白血球下降、具有肝毒性及致畸性胎風險
治療前監測項目	轉氨酶濃度、膽紅素濃度、CBC、結核菌素皮膚檢測或血液測試
治療中監測項目	結核分枝桿菌感染、懷孕檢測、血壓
治療中監測項目	肝功能酵素指數、CBC、血壓

表 5.2. MS 改變病程治療藥物資訊（續）⁸⁻²¹

Fingolimod	
作用機轉（標的）	S1P receptors
治療劑量	0.5 mg
治療頻率	每天一次
常見副作用/風險	心律過緩、高血壓、咳嗽、呼吸困難、腹瀉、濕疹、搔癢、背痛、無力、頭痛、眩暈、偏頭痛、視力模糊、肝臟酵素濃度上升（ALT、GGT、AST）、血液三酸甘油脂（TG）增加、感染、淋巴球低下、白血球低下
治療前監測項目	轉氨酶濃度、膽紅素濃度、CBC、心電圖檢查、眼科檢查、VZV IgG（水痘帶狀疱疹病毒抗體，檢測為陰性者須接種水痘帶狀疱疹病毒疫苗）
治療中監測項目	服用第一劑後 6 小時內，每小時測量脈搏及血壓以監測心搏過緩的徵兆，6 小時後進行心電圖檢查。開始治療後 3–4 個月內進行眼科檢查以評估黃斑部水腫與視力衰退。若有肺部臨床症狀，檢測肺活量及一氧化碳肺擴散量（DLCO）。藥物使用期間規律追蹤肝功能酵素指數、CBC、血壓、長期使用須注意監測嚴重感染、隱球菌腦膜炎、肝臟損傷、可逆性後腦病變症候群（PRES）；若有出現逐步擴大的無顯影（no contrast enhancement）或弱顯影病灶，須排除 PML
Natalizumab	
作用機轉（標的）	VLA-4（very late antigen-4）
治療劑量	300 mg
治療頻率	每四週一次
常見副作用/風險	泌尿道感染、鼻咽炎、蕁麻疹、頭痛、暈眩、嘔吐、噁心、關節痛、發冷、發熱、疲倦、具有 JC virus 引起進行性多灶性白質腦病（PML）的伺機性感染風險
治療前監測項目	CBC、抗 JC 病毒抗體、及治療前 3 個月內基準點的核磁共振造影（MRI）以利未來評估 PML 風險
治療中監測項目	輸注期間及輸注後 1 小時內觀察過敏徵兆。肝功能障礙。抗 JC 病毒抗體陰性者，每 6 個月重新檢測一次抗體及每年一次 MRI；若有出現逐步擴大的無顯影（no contrast enhancement）或弱顯影病灶，須排 PML
Ofatumumab	
作用機轉（標的）	推測結合至 CD20，此細胞表面抗原存在於前驅 B 淋巴球及成熟 B 淋巴球上，而導致抗體依賴型細胞溶解及補體媒介的溶解。
治療劑量	20 mg
治療頻率	起始治療為第 0、1、2、4 週投予，後續為每 4 週一次
常見副作用/風險	上呼吸道感染、注射相關反應（全身性）、注射部位反應（局部）、泌尿道感染、背痛、IgM 降低，可能提高細菌、真菌及病毒感染或再活化、B 型肝炎病毒感染及再活化、PML 等風險
治療前監測項目	B 型肝炎病毒篩檢、血清免疫球蛋白
治療中監測項目	血清免疫球蛋白濃度、B 型肝炎病毒感染再活化；若有出現逐步擴大的無顯影（no contrast enhancement）或弱顯影病灶，須排除 PML

表 5.2. MS 改變病程治療藥物資訊（續）^{8-11,17}

Ozanimod	
作用機轉（標的）	可與 S1P receptor 1 和 5 形成高親合力結合；可阻斷淋巴球自淋巴結移出，使周邊血液中的淋巴球數量減少。
治療劑量	0.92 mg
治療頻率	每天一次
常見副作用/風險	上呼吸道感染、肝臟轉胺酶濃度升高、姿勢性低血壓、泌尿道感染、背痛、高血壓、上腹部疼痛、疱疹病毒感染、隱球菌感染（ <i>Cryptococcal infection</i> ）、PML、緩脈心律不整及房室傳導延遲、肝臟損傷、胎兒風險、呼吸的影響、黃斑部水腫、可逆性後腦病變症候群、先前免疫抑制或免疫調節藥物治療造成免疫抑制加乘作用、停藥後失能程度嚴重增加及對免疫系統影響
治療前監測項目	CBC、心臟功能、肝功能、眼科評估（黃斑部）、目前或過去的用藥、施打疫苗、活動性肺結核及肝炎相關檢查
治療中監測項目	嚴重感染、隱球菌腦膜炎、PML、心臟疾病病人、肝臟損傷、呼吸功能、眼底檢查、可逆性後腦病變症候群（PRES）；若有出現逐步擴大的無顯影（no contrast enhancement）或弱顯影病灶，須排除 PML
Siponimod	
作用機轉（標的）	可與 S1P receptor 1 和 5 形成高親合力結合；可阻斷淋巴球自淋巴結移出，使周邊血液中的淋巴球數量減少。
治療劑量	1 mg（CYP2C9*2*3 或 *1*3 基因型） 2 mg（其他 CYP2C9 基因型；CYP2C9*3*3 不可使用）
治療頻率	每天一次
常見副作用/風險	隱球菌感染、疱疹病毒感染、PML、黃斑部水腫、緩慢性心律不整與房室傳導遲滯、呼吸方面的影響、肝損傷、血壓升高、對胎兒的風險、PRES、來自先前免疫抑制或免疫調節療法治療的非預期免疫抑制不良加成作用、停藥後失能顯著增加及免疫系統作用
治療前監測項目	CYP2C9 基因型判定、CBC、眼科評估（黃斑部）、心臟評估、用藥史（考量預期外的免疫抑制加成作用）、VZV 抗體、肝功能
治療中監測項目	有心臟病或其它傳導問題病史定期心臟科評估、隱球菌腦膜炎、PML，糖尿病或葡萄膜炎病史病人定期眼科評估（黃斑部）、血壓、PRES；若有出現逐步擴大的無顯影（no contrast enhancement）或弱顯影病灶，須排除 PML

表 5.2. MS 改變病程治療藥物資訊（續）⁸⁻²¹

Alemtuzumab	
作用機轉（標的）	CD52
治療劑量	12 mg
治療頻率	第一年療程5天及第二年療程3天
常見副作用/風險	皮疹、頭痛、發熱、鼻咽炎、噁心、尿道感染、疲倦、失眠、上呼吸道感染、疱疹病毒感染、蕁麻疹、瘙癢、甲狀腺疾病、真菌感染、關節痛、四肢疼痛、背痛、腹瀉、鼻竇炎、口咽部疼痛、感覺錯亂、頭暈、腹痛、潮紅和嘔吐。具有引發自體免疫性橋本氏甲狀腺炎（Hashimoto thyroiditis）、免疫性血小板減少性紫斑症（idiopathic thrombocytopenia purpura）、免疫性急性腎小球腎炎（acute glomerulonephritis）風險、輸注反應及惡性腫瘤風險
治療前監測項目	CBC、血清肌酸酐濃度、尿液分析、尿細胞計數、皮膚檢查以監測黑色素瘤、甲狀腺功能檢查，例如促甲狀腺激素（TSH）濃度。檢測是否具有 B 型肝炎帶原、C 型肝炎帶原或 HIV 感染、VZV IgG（水痘帶狀疱疹病毒抗體，檢測為陰性者須接種水痘帶狀疱疹病毒疫苗）、結核菌素皮膚檢測或血液測試
治療中監測項目	每次輸注後監測病人過敏徵兆 2 小時。每月一次 CBC、血清肌酸酐濃度、尿液分析、尿細胞計數。每 3 個月甲狀腺功能檢查（例如促甲狀腺激素濃度）。每年一次皮膚檢查，以監測黑色素瘤
Cladribine	
作用機轉（標的）	經細胞內磷酸化成具有活性的核苷酸類似物（purine nucleoside analog），而干擾 DNA 合成與修復作用，可選擇性減少 T 細胞與 B 細胞
治療劑量	3.5 mg/kg（依體重計算）
治療頻率	兩年療程，每年療程包括 2 個治療週（兩年療程可維持四年效果）
常見副作用/風險	口腔疱疹、皮膚帶狀疱疹、淋巴球減少、嗜中性白血球數量減少、皮疹、禿髮、惡性腫瘤風險
治療前監測項目	第一、二年開始治療前檢測淋巴細胞數量、篩檢潛伏性感染（特別是結核病、B 型肝炎、C 型肝炎、人類免疫不全病毒 [HIV]）、水痘帶狀疱疹病毒抗體、治療前 3 個月內進行基準點的 MRI，以利未來評估 PML 風險
治療中監測項目	每個治療年的第 2 和第 6 個月檢測淋巴球細胞數量

5.5. 治療多發性硬化症之免疫調節劑

截至 2024 年 5 月，中央健康保險署核准給付於治療 MS 的免疫調節劑為 interferon β 和 glatiramer acetate（如 Copaxone[®]），皆為皮下注射劑型，interferon β 可分為 interferon β -1a（如 Rebif[®]）和 interferon β -1b（如 Betaferon[®]）兩類²²。

5.5.1. Interferon β 製劑

Interferon β 為人體製造的蛋白質，屬於細胞激素（cytokine），可結合至 interferon 受體（INFA-1 及 INFA-2），以活化 JAK/STAT（Janus kinases/signal transducer and activator of transcription proteins）訊息傳遞路徑，進而啟動免疫調節作用，包括減少樹突細胞數量、調降周邊血液及中樞神經系統內抗原呈現細胞的作用、降低發炎型 T 細胞的反應、減少引起發炎的免疫細胞經由血腦屏障進入中樞神經系統，並提升神經生長因子分泌量，提高神經元存活率和促進神經元修復^{21,23,24}。

Interferon β 製劑分為 interferon β -1a 與 interferon β -1b。Interferon β -1a 製劑由中國倉鼠卵巢細胞所製造，與人體天然 interferon β 具有相同的糖基化結構和胺基酸序列⁸。另有一項製劑的活性成分為 peginterferon β -1a，即將中國倉鼠卵巢細胞製造的 interferon β -1a 和 20,000 Dalton (20 kDa) 的 methoxy poly(ethyleneglycol) 以 O-2-methylpropionaldehyde 共價連結之藥品¹⁷。Interferon β -1b 製劑由大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 所製造，為非糖基化蛋白質，胺基酸序列和人體內生性 interferon β 稍有差異²⁵。

多項研究均證實 interferon β 製劑對於多發性硬化症具長期療效，包括：可顯著降低復發頻率、減緩病情惡化的速度、延緩病患失能及減少 MRI 新病灶產生的速度和頻率^{26,27}。Interferon β 注射在治療初期可能出現輕微的副作用，但通常隨著治療時間愈久，症狀會愈輕微，少有因嚴重副作用而需停藥的情形。常見副作用有類感冒症狀、注射部位局部反應（如：紅腫、疼痛、結硬塊、感染風險、局部脂肪萎縮）；少部分病患出現肝指數上升及淋巴球數目降低或憂鬱傾向²⁷。

依據 RRMS 病患使用 interferon β 製劑治療 15 年的最近研究結果（PRISMS -15）顯示，若病患的 interferon β 製劑累積暴露劑量較高、治療時間較長，具有較佳的治療效果，包括：降低復發次數、延緩多發性硬化症擴展殘疾狀況評分（Expanded Disability Status Scale, EDSS）升高的時間、延緩轉變為漸進復發型多發性硬化症（SPMS）的時間；此外，interferon β 製劑長期治療安全性良好²⁸。

目前台灣核可的 interferon β -1a 為 Rebif[®]，建議治療劑量為 44 mcg 每週三次皮下注射⁸。為避免急性注射反應並減少副作用的發生，第一次使用 Rebif[®] 時，建議從五分之一劑量 8.8 mcg 皮下注射開始，並依表 5.3 劑量調整方法（dose titration）所示，在四週內逐步增加劑量至目標劑量⁸。

表 5.3. Rebif[®] 皮下注射劑量調整方法⁸

治療日	建議逐步增加劑量方式 (目標劑量的百分比)	以 Rebif [®] 每次 44 mcg 每週三次為目標劑量的逐步 增加劑量方式
第 1 – 2 週	20%	每次 8.8 mcg 每週三次
第 3 – 4 週	50%	每次 22 mcg 每週三次
第 5 週以後	100%	每次 44 mcg 每週三次

目前台灣核可的 interferon β -1b 為 Betaferon[®]，每小瓶包裝含有 0.3 mg 的 interferon β -1b，每兩天一次皮下注射⁹。仿單建議病人應該從每隔一天皮下注射 0.0625 mg (0.25 mL) 開始，以緩慢地增加到每隔一天的每一劑量為 0.25 mg (1.0 mL)；劑量調整期間應依照個人耐受性調整（表 5.4）⁹。

表 5.4. Betaferon[®] 皮下注射劑量調整方法⁹

治療日	劑量	注射量
1、3、5	0.0625 mg	0.25 mL
7、9、11	0.125 mg	0.5 mL
13、15、17	0.1875 mg	0.75 mL
≥ 19	0.25 mg	1.0 mL

另有一項核可藥物為 peginterferon β -1a，其成分為 interferon β -1a 結合單一線性 methoxypoly(ethyleneglycol)-O-2-methylpropionaldehyde 分子 (分子量 20 kDa)，其取代度為 1 莫耳聚合物/莫耳蛋白質。本藥品會與細胞表面的第 I 型 interferon 受體結合，並引起一連串的細胞內反應，進而調節對 interferon 反應的基因表現；peginterferon β -1a 藥理性質與 interferon β -1a 一致，為透過該分子的蛋白質部分作用。

Peginterferon β -1a 建議劑量為每兩週一次皮下注射 125 mcg。初始療程建議第一劑劑量為 63 mcg，第二劑增至 94 mcg，於第三劑達到完整劑量的 125 mcg，其後每兩週持續給予完整劑量 (125 mcg) (表 5.5) ¹⁷。

表 5.5. Plegridy® 皮下注射劑量調整方法¹⁷

治療日	劑量
第 0 天	63 mcg
第 14 天	94 mcg
第 28 天	125 mcg (完整劑量)
其後每兩週 (14天)	125 mcg (完整劑量)

5.5.2. Glatiramer acetate

Glatiramer acetate 是由麩胺酸 (L-glutamic acid)、丙胺酸 (L-alanine)、酪胺酸 (L-tyrosine) 及離胺酸 (L-lysine) 等四種胺基酸以特殊比例隨機組成的多胜肽產物，它的結構類似於髓鞘主成分髓鞘鹼性蛋白 (myelin basic protein)²⁹。Glatiramer acetate 在 MS 病患的作用機轉未明²⁹。臨床試驗證實此藥可有效降低發作次數及減少 MRI 上新病灶的生成，但對改善臨床失能或減緩疾病進展則效果較不顯著³⁰。

目前台灣核可的 glatiramer acetate 為 Copaxone® 20 mg 及 40 mg，建議劑量為每天一次每次皮下注射一劑 20 mg glatiramer acetate，或每週三次每次皮下注射一劑 40 mg glatiramer acetate。Glatiramer acetate 相關的副作用包括注射後全身性反應、血管擴張、胸痛、虛弱、感染、疼痛、關節痛、焦慮及肌張力增加，有部分病患之注射部位會有局部脂肪萎縮。Glatiramer acetate 長期使用的安全性已獲得研究證實，不會使免疫系統或中樞神經系統產生重大的不良影響²⁶。

5.6. 治療多發性硬化症之免疫抑制劑

截至 2024 年 5 月，中央健康保險署核准給付於治療 MS 的免疫抑制劑涵蓋 dimethyl fumarate (Tecfidera®)、teriflunomide (Aubagio®)、fingolimod (Gilenya®)、natalizumab (Tysabri®)、ozanimod (Zeposia®)、siponimod (Mayzent®)²²；此外，ofatumumab (Kesimpta®) 亦屬於治療 MS 之免疫抑制劑¹⁸。

5.6.1. Dimethyl fumarate

Dimethyl fumarate 屬於化學小分子藥物，目前治療 MS 的作用機轉未完全了解。臨床前研究顯示，dimethyl fumarate 主要可能透過活化 nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (縮寫為 Nrf2) 轉錄途徑來調控提升病患的 Nrf2 依賴性抗氧化基因 (Nrf2-dependent antioxidant genes) 表現量，例如：NQO1 基因表現的酵素 (NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1)¹¹。

Dimethyl fumarate 適用於 RRMS（前一年有一次或一次以上復發者）的治療。此藥物最常見的不良反應（發生率 $\geq 10\%$ ）包括潮紅和胃腸道事件，如：腹瀉、噁心、腹痛、上腹痛¹¹。

目前台灣核可的 dimethyl fumarate 有 Tecfidera® 120 mg 及 240 mg 腸溶性硬膠囊劑可供臨床使用，建議治療劑量為 240 mg，每日口服兩次，表 5.6 為其劑量調整方法¹¹。

表 5.6. Tecfidera® 腸溶性硬膠囊劑的劑量調整方法¹¹

治療日	每次口服劑量	頻率
起始劑量	120 mg	一天兩次
7 日後	增至 240 mg	一天兩次

若有潮紅和胃腸道不良反應發生，建議短暫降低劑量至 120 mg 一天兩次，且減緩調升劑量的速度（如第一週 120 mg 一天兩次，第二週 120 mg – 240 mg 一天兩次，第三週 240 mg 一天兩次），可減少相關不良反應。1 個月內，應恢復建議劑量 240 mg 一天兩次。本藥物應與食物一起服用，與食物一起服用也可改善潮紅或胃腸道不良反應等情況¹¹。

5.6.2. Teriflunomide

Teriflunomide 為嘧啶生合成抑制劑，可抑制二氫乳清酸鹽脫氫酶（DHO-DH），此脫氫酶為參與嘧啶生合成路徑的粒線體酵素。Teriflunomide 是類風濕性關節炎藥物 leflunomide 的主要活性代謝物，目前 teriflunomide 治療 MS 之作用機制不明，可能與減少中樞神經內活化的淋巴球數目有關^{12,31}。

Teriflunomide 適用於治療 RRMS（前一年有一次復發或前兩年有兩次復發）。由於 teriflunomide 具有潛在肝毒性風險與致畸胎風險，使用前應謹慎考量病患肝功能及生育計劃¹²。

目前台灣核可的 teriflunomide 為 Aubagio® 14 mg 膜衣錠，仿單建議劑量為每天一次，每次 7 mg 或 14 mg 口服投與，此藥物可與食物或不與食物併用。在治療前與期間，本藥物安全性監測如表 5.7¹²。

表 5.7. Aubagio® 藥物安全性監測項目¹²

監測項目	時間點	頻率／說明
丙氨酸轉氨酶（ALT） 與膽紅素濃度	開始療程前 6 個月內	單次
	開始療程後	每月 1 次，持續 6 個月
血球計數（CBC）	開始療程前 6 個月內／ 開始療程後	開始治療後根據感染的 徵象和症狀來進行
結核菌素皮膚檢測、或血 液測試結核分枝桿菌感染	開始療程前	單次
懷孕檢測（女性）	開始療程前	應排除懷孕狀況
血壓	開始療程前／後	定期測量
丙氨酸轉氨酶（ALT）	開始療程後	每月 1 次，持續 6 個月

5.6.3. Fingolimod

Fingolimod 是第一個治療 MS 的口服藥物，經由人體的鞘氨醇激（sphingosine kinase）代謝成活性代謝物 fingolimod-phosphate，其化學式結構類似於跟 MS 致病原因具有關聯性的免疫系統調節物質鞘氨醇 1- 磷酸鹽（sphingosine-1-phosphate, S1P），可作為 S1P 受體調節劑。Fingolimod-phosphate 可抑制淋巴結中淋巴球的釋出，降低淋巴球進入中樞神經系統的數目^{13,32}。

根據健保藥品給付規定，fingolimod 限用於雖已接受 interferon β 或 glatiramer acetate 治療，但相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型 RRMS 病患（即前一年有一次以上復發或前兩年有兩次以上復發）²¹。臨床試驗證實 fingolimod 能降低中樞神經系統發炎反應³³。

病患在開始 fingolimod 治療時，心跳率會降低，因此建議在服用第一劑 fingolimod 後，病患應接受觀察 6 小時，每小時測量脈搏及血壓以監測心搏過緩的徵兆及症狀，倘若發生具有症狀的心搏過緩時，需採取適當處置。此外，在給藥前及 6 小時觀察時間結束後，須進行心電圖檢查。Fingolimod 會降低周邊淋巴球計數，因而提升感染的風險；在臨床試驗中，使用 fingolimod 0.5 mg 治療的病患，總感染率為 65%，嚴重感染率為 1.6%。此外，使用 fingolimod 0.5 mg 治療的病患，有 0.4% 曾出現黃斑部水腫，5% 出現呼吸困難症狀，少數病患可能會有不明原因的呼吸困難須中止治療¹³。

目前台灣核可的 fingolimod 為 Gilenya® 0.5 mg 膠囊劑型，成人每日口服一次一顆，兒童病人（≥10 歲）的建議劑量依據體重而定，體重 > 40 kg 兒童病人每天口服一顆 0.5 mg 膠囊，本藥物可單獨或與食物併服¹³。

5.6.4. Natalizumab

單株抗體 natalizumab 可用於治療較嚴重的 RRMS。Natalizumab 直接作用在白血球上 VLA-4（very late antigen-4）的 α4-integrin，以阻斷血腦障壁的内皮細胞表面 VLA-4 與血管細胞沾黏分子（vascular cell adhesion molecule）的交互作用，減少白血球從小靜脈與微血管移行至腦内誘發發炎反應⁷。

根據健保藥品給付規定，Natalizumab 只能用於 interferon β 或 glatiramer acetate 治療無效的復發型多發性硬化症病患²²。臨床試驗證實可降低復發次數和延緩病患失能³⁴。根據專家意見，在首次投予natalizumab 前應與之前的藥物療程間隔至少 14 天。治療期間應每隔 3 個月進行神經學檢查，因為 natalizumab 可能導致病患免疫力降低，進而導致 John Cunningham virus（JC virus）伺機性感染而造成進行性多灶性白質腦病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML），所以治療期間須特別注意病患認知與神經心理功能等障礙，包括失語症（aphasia）、失用症（apraxia）、皮質性眼盲（cortical blindness）等⁷。經統計，使用 natalizumab 期間愈長則感染風險愈高³⁴。另一感染 PML 的風險因子為病患接受 natalizumab 前是否曾使用過其他免疫抑制劑。根據歐洲神經醫學會（European Neurological Society, ENS）於 2011 年的會議報告指出，曾使用過其他免疫抑制劑的病患，再接受 natalizumab 治療後引發 PML 的機率是未曾使用免疫抑制劑病患的 2 ~ 4 倍；第三個風險因子則是病患體内有 JC virus 抗體。此抗體呈陽性反應表示病患曾感染過 JC virus；根據 FDA 公佈的統計資料，若病患治療時包含此三個風險因子，其 PML 罹患率約為 11/1,000（表 5.8）³⁵。

表 5.8. Natalizumab 治療期間發生 PML 之風險分析³⁵

	JC virus 抗體 (+)	JC virus 抗體 (+)
Natalizumab 暴露時間	從未使用免疫抑制劑	曾使用免疫抑制劑
1 – 24 個月	< 1 / 1,000	2 / 1,000
25 – 48 個月	4 / 1,000	11 / 1,000

目前台灣核可的 natalizumab 為 Tysabri® 300 mg 濃縮靜脈輸注液，每毫升含 20 mg natalizumab，經稀釋後的輸注溶液約含 2.6 mg/mL 的 natalizumab。治療劑量為每四週靜脈滴注 300 mg 一次，滴注時間為 1 小時以上¹⁴。

5.6.5. Ozanimod

Ozanimod 屬於 S1P receptor 調節劑，可與 S1P receptor 1 及 5 形成高親合力結合；可阻斷淋巴球自淋巴結移出，使周邊血液中的淋巴球數量減少。Ozanimod 對於多發性硬化症的療效機轉未知，但可能與移行到中樞神經系統的淋巴球數量減少有關¹⁸。

本藥品適用於成人復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) 的治療，但禁用病人包括¹⁸：

- 最近 6 個月內曾發生心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風、暫時性腦缺血、需住院治療的代償不全心臟衰竭或第 III/IV 級心臟衰竭。
- 患有莫氏 (Mobitz) 第 II 型二級或三級房室傳導阻滯、竇房結病變症候群或竇房阻滯，除非病人已裝置心律調節器。
- 患有嚴重且未治療的睡眠呼吸中止症。
- 目前服用單胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 抑制劑。
- 已知免疫不全狀態，例如免疫不全症候群、較高伺機性感染風險者。
- 嚴重活動性感染、急性與慢性活動性感染，例如肝炎、肺結核。

目前台灣核可的 ozanimod 有 Zeposia® 0.23 mg、0.46 mg 及 0.92 mg 膠囊可供臨床使用，建議起始劑量為 0.23 mg，每日口服一次，並逐漸增加至維持劑量的 0.92 mg 並每次口服一次 (表 5.9)，服用時須完整吞服，可隨餐或空腹服用¹⁸。

表 5.9. Zeposia® 膠囊劑量調整方法¹⁸

治療日	每次口服劑量	頻率
第 1-4 天	0.23 mg	一天一次
第 5-7 天	0.46 mg	一天一次
第 8 天起	0.92 mg	一天一次

5.6.6. Siponimod

Siponimod 屬於鞘氨醇1-磷酸鹽 (S1P) 受體調節劑，可以高親和性結合至 S1P 受體 1 及 5。Siponimod 會阻斷淋巴球從淋巴結離開的能力，減少周邊血液內所含的淋巴球數量；目前尚未知 siponimod 在多發性硬化症的治療機制，但推測與減少淋巴球移動進入中樞神經系統有所關聯¹⁹。

目前台灣核可的 siponimod 有 Mayzent® 0.25 mg 及 2 mg 膜衣錠可供臨床使用，建議起始劑量為 0.25 mg，每日口服一次，並逐漸增加至維持劑量(表5.10)，維持劑量依基因型分為每日口服一次1 mg (CYP2C9*2*3 或 *1*3 基因型) 或 2 mg (其他 CYP2C9 基因型)，CYP2C9*3*3 基因型的病人不可使用本藥品；在治療開始的首 6 天，每日建議劑量應在早晨服用，隨食物併用或不與食物併用皆可¹⁹。

表 5.10. Mayzent® 膠囊劑量調整方法¹⁹

治療日	每次口服劑量	劑量調整方
第 1 天	0.25 mg	1 x 0.25 mg
第 2 天	0.25 mg	1 x 0.25 mg
第 3 天	0.5 mg	3 x 0.25 mg
第 4 天	0.75mg	4 x 0.25 mg
第 5 天	1.25 mg	5 x 0.25 mg
第 6 天起	2 mg (維持劑量)*	1 x 2 mg*

*維持劑量須依照 CYP2C9 基因型調整，對於 CYP2C9*2*3 或

*1*3 基因型的病人建議維持劑量為一天一次 1 mg (0.25 mg x 4 錠)。

5.6.7. Ofatumumab

Ofatumumab 是一種重組的人類來源單株 IgG1 抗體，可結合至 B 細胞上表現的人類 CD20。Ofatumumab 是以齧齒類的 NS0 細胞株生產，帶有兩個 IgG1 重鏈及兩個 kappa 輕鏈，分子量約為 146 kDa。Ofatumumab 在治療多發性硬化症的精確機轉尚未清楚，推測與結合至 CD20 有關，此細胞表面抗原存在於前驅 B 淋巴球和成熟 B 淋巴球上。Ofatumumab 結合至 B 細胞表面後，可造成抗體依賴型細胞溶解和補體媒介的溶解²⁰。

Ofatumumab 適用於成人復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) 及成人活動性次發進展型多發性硬化症 (active SPMS)。禁用於具有活動性 B 型肝炎病毒感染及嚴重活動性感染的病人²⁰。

目前台灣核可的 ofatumumab 為 Kesimpta® 20 mg/0.4 mL 注射液，建議治療劑量為 20 mg 皮下注射，於開始治療的第 0、1、2、4 週投予，後續則每 4 週一次，本藥品設計成 Kesimpta Sensoready® 注射筆，可供病人經由皮下注射自行用藥，注射筆僅供單次使用²⁰。

5.7. 治療多發性硬化症之免疫重建製劑

截至 2024 年 5 月，中央健康保險署核准給付用於治療 MS 的免疫重建製劑為 alemtuzumab (如 Lemtrada®) 與 cladribine tablets (如 Mavenclad®)²²。

5.7.1. Alemtuzumab

Alemtuzumab 為基因重組的單株抗體 (monoclonal antibody)，可直接對抗細胞表面醣蛋白 CD52。CD52 主要表現於 T 和 B 淋巴細胞、自然殺手細胞、單核細胞和巨噬細胞的細胞表面，因此 alemtuzumab 可結合至 T 和 B 淋巴細胞，引起抗體依賴性細胞溶解與補體介導的溶解作用^{15,36}。

Alemtuzumab 限用於曾經使用兩類或以上的多發性硬化症藥物治療後，仍控制不佳之高度活躍型 RRMS 病患 (即前一年有一次以上復發或前兩年有兩次以上復發)²²。由於使用 alemtuzumab 會造成多種自體抗體形成，因此可能增加其他自體免疫性疾病的風險；臨床研究中，接受治療的病人曾經發生甲狀腺疾病 (34%)、免疫性血小板低下症 (2%) 等副作用¹⁵。

使用本藥物應小心觀察是否出發生自體免疫、輸注反應和惡性腫瘤等事件，包括 (1) 嚴重、有時致命的自體免疫疾病，例如免疫性血小板低下症和抗腎絲球基底膜病變，本藥物最後一次療程結束後的 48 個月內應規律監測全血血球分類計數、血清肌酐酸濃度和尿液分析及尿細胞計數；(2) 可能導致嚴重且危及生命的輸注反應，須在有適當設備和人員足以治療嚴重過敏性反應或嚴重輸注反應的環境中給予 alemtuzumab；每次輸注時應監測病人 2 小時，必須讓病人知道 2 小時監測期過後也可能發生嚴重輸注

反應；（3）可能增加惡性腫瘤風險，包括甲狀腺癌、黑色素瘤和淋巴增生性疾病，應進行基期和每年進行一次皮膚檢查。由於此藥具自體免疫、輸注反應及惡性腫瘤等風險，本藥物只在可執行台灣風險評估暨管控計畫的醫療院所才能處方給藥¹⁵。

目前台灣核可的 alemtuzumab 為 Lemtrada® 12 mg 濃縮輸注液。治療建議劑量為 12 mg/day，以靜脈輸注給予 2 個療程（表 5.11）。起始療程為 12 mg/day 連續 5 天（總劑量 60 mg），第二個療程為起始療程結束 12 個月後，給予 12 mg/day 連續 3 天（總劑量 36 mg），每次輸注時間為 4 小時¹⁵。

Alemtuzumab 在每次療程後會清除循環中的 T 及 B 淋巴細胞。臨床試驗顯示，最低細胞計數出現在一個療程治療後 1 個月，其中 B 細胞計數通常在 6 個月內恢復，T 細胞計數增加速度則較為緩慢，通常在藥物治療 12 個月後仍低於基準值。每次療程結束後 6 個月時，大約 60% 病人的總淋巴細胞計數仍低於正常下限，而每次療程結束後 12 個月，約 20% 病人低於正常下限¹⁵。

表 5.11. Lemtrada® 濃縮輸注液之療程¹⁵

療程	每日劑量	天數	總劑量
起始療程	12 mg	5 天	60 mg
第二療程 (起始療程結束 12 個月後)	12 mg	3 天	36 mg

5.7.2. Cladribine

Cladribine 是脫氧腺苷的核苷酸類似物，嘌呤環上的氯替代作用，可以避免腺核苷脫氨酶降解 cladribine，延長 cladribine 前驅物在細胞內的滯留時間。因為淋巴細胞內高濃度的脫氧細胞苷激酶（DCK）和相對低濃度的 5'-核苷酸酶（5'-NTase），使 cladribine 在淋巴細胞內較容易磷酸化成活性三磷酸鹽形式（2-氯脫氧腺苷三磷

酸 [Cd-ATP])。高 DCK 對 5'-NTase 的比例有利於 Cd-ATP 在細胞內累積，導致淋巴細胞更容易走向細胞凋亡。而較低的 DCK 對 5'-NTase 比例，則使淋巴細胞以外的其他骨髓衍生細胞較不易被影響。DCK 是 cladribine 前驅物轉化為活性三磷酸鹽形式的速率限制酶，會選擇性減少分裂和非分裂的 T 細胞、B 細胞。其對淋巴細胞的選擇性作用會阻斷 MS 的連鎖免疫反應^{16,37}。

Cladribine 適用於治療 RRMS (臨床上有發作，且前二年有二次復發者)。根據臨床研究，cladribine 常見不良反應包括：口腔皰疹、皮膚帶狀疱疹、淋巴球減少症、嗜中性白血球數量減少、皮疹、禿髮¹⁶。

目前台灣核可的 cladribine 為 Mavenclad® 10 mg 口服錠劑。治療時，兩年間的建議累積劑量為 3.5 mg/kg，每年給予 1.75 mg/kg 為一次療程。第一年與第二年的療程各有兩星期的治療週，分別在當年的第一個月與第二個月的第一週進行治療。每個治療週為期 4 或 5 天，病人須需依體重服用單日劑量 10 mg 或 20 mg (一錠或兩錠)，每週服用錠劑數量列於表 5.12 (A)，每日服用錠劑數量列於表 5.12 (B)。在完成第 1、2 年療程後，第 3 及第 4 年不用再給予 cladribine 治療。目前第 4 年後是否再次重啓 cladribine 治療尚未有定論¹⁶。

表 5.12 (A). 依據病患體重，每年每個治療週 Mavenclad® 劑量¹⁶

體重範圍	每週劑量以 mg 計算 (10 mg 錠劑的數量)	
公斤 (kg)	治療第 1 週	治療第 2 週
40 至 < 50	40 mg (4 錠)	40 mg (4 錠)
50 至 < 60	50 mg (5 錠)	50 mg (5 錠)
60 至 < 70	60 mg (6 錠)	60 mg (6 錠)
70 至 < 80	70 mg (7 錠)	70 mg (7 錠)
80 至 < 90	80 mg (8 錠)	70 mg (7 錠)
90 至 < 100	90 mg (9 錠)	80 mg (8 錠)
100 至 < 110	100 mg (10 錠)	90 mg (9 錠)
110 以上	100 mg (10 錠)	100 mg (10 錠)

註：目前尚未探討體重低於 40 公斤病患使用口服 cladribine 的劑量。

表 5.12 (B). 每個治療週 Mavenclad® 10 mg 每日服用錠劑數量¹⁶

每週錠劑總量	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Cladribine 口服使用時，須搭配水吞服，不可咀嚼，服用時不受食物攝取的影響。由於錠劑未包膜，從包裝取出後應立即吞服。病人拿取錠劑時，雙手必須乾燥，事後應徹底清洗雙手¹⁶。由於 cladribine 含有 hydroxypropylbetadex，可能與其他藥物形成複合物，進而增加藥物的生體可用率，建議在服用 cladribine 時，與其他口服藥物的給藥間隔 3 小時以上¹⁶。

5.8. 治療多發性硬化症之其他免疫調節藥物

5.8.1. 靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)

目前 IVIG 製劑還沒有取得國家醫療主管機關核准用於治療 MS 的適應症。彙整分析研究 (meta-analysis) 曾發現 IVIG 能降低 RRMS 的復發率與 MRI 偵測到的新病灶；臨床試驗也證實：首次出現脫髓鞘症狀後，以 IVIG 治療能明顯延遲發展為 clinically definite MS (CDMS)，MRI 偵測到的病灶數也比較少。但另一方面，另兩篇前瞻性隨機分配研究顯示，使用 IVIG 並未能達到治療 SPMS 或治療 MS 急性復發之主要療效指標⁷。

基於現有的研究資料，歐洲神經醫學會聯合會 (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 建議：若病患無法接受傳統的免疫調節療法，可將 IVIG 用在 RRMS 的第二或第三線治療，或是用在懷孕期間或產後復發的狀況下³⁸。目前，在台灣已有 IVIG 相關藥品，然而尚未核准 IVIG 藥品使用於治療 MS，中央健康保險署也未給付 IVIG 藥品用於治療 MS²²。

5.9. 台灣尚未核准給付和臨床試驗階段之多發性硬化症治療藥物

截至 2023 年 12 月，除了上述章節列舉的台灣常見 MS 治療藥物之外，尚有其他 MS 治療新藥（表 5.13）：

表 5.13. MS 新藥研發現況³⁹⁻⁴¹

EMA 或 FDA 已核准且列入台灣罕見疾病藥物名單

Dalfampridine (Ampyra[®])（用於治療 MS，提升步行速度，但不建議作為第一線用藥³⁹）、Ponesimod (Ponvory[®])³⁵

EMA 或 FDA 已核准但未列入台灣罕見疾病藥物名單

Diroximel fumarate (Vumerity[®])、monomethyl fumarate (Bafiertam[™])、ocrelizumab (Ocrevus[®])⁴⁰

正在進行臨床試驗中的藥物

BTK (Bruton's tyrosine kinase) inhibitor (如 evobrutinib 及 tolebrutinib)、laquinimod、masitinib、rituximab、ublituximab⁴¹

除了藥物治療之外，尚有嘗試以治療性血漿置換術 (therapeutic plasma exchange)⁴²、幹細胞移植 (stem cell transplantation)⁴³ 等方式治療 MS 的研究，但需要更進一步的證據來確定其療效。

5.10. 治療單一臨床症候群之藥物

關於單一臨床症候群 (clinically isolated syndrome) 的治療，2018 年發表的 European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) / European Academy of Neurology (EAN) 指引中，對於發生單一臨床症候群之疑似 MS 的治療上，建議盡早使用 interferon 製劑或 glatiramer acetate 治療，以延緩其惡化成臨床確診多發性硬化症 (clinically definite multiple sclerosis, CDMS)⁴⁴。

5.11. 視神經脊髓炎之治療選擇

5.11.1. 視神經脊髓炎之急性期治療

NMOSD 的急性發作第一線治療為靜脈注射高劑量皮質類固醇 methylprednisolone，可抑制發炎反應並幫助神經系統恢復功能⁴。一項台灣研究指出，75% NMOSD 病患復發事件 (relapsing episodes) 是使用 methylprednisolone (500 ~ 1000 mg/day) 作為急性治療⁴⁵。

倘若高劑量皮質類固醇的治療效果不佳，可改用血漿置換術 (plasma exchange, PLEX)，PLEX 可移除血漿中發炎反應相關的物質，抑制神經發炎反應。此外，PLEX 可合併高劑量皮質類固醇治療，比單獨使用高劑量皮質類固醇更能促進神經功能的恢復⁴。對使用 PLEX 有禁忌症 (例如過敏反應) 的病患，可提高 methylprednisolone 劑量或使用免疫吸附治療 (immunoadsorption)⁵。高劑量皮質類固醇 ± PLEX 的治療效果不佳時，可改用 IVIG 治療^{4,5}。

5.11.2. 視神經脊髓炎之症狀治療

NMOSD 的症狀治療和 MS 類似⁵，一篇美國回顧性論文彙整 NMOSD 的症狀治療方式如表 5.14 所列⁴：

表 5.14. 美國回顧性論文對於 NMOSD 之症狀與治療建議⁴

行動不便	運動配合物理治療 (physical therapy)	
疼痛	最常使用的疼痛治療藥物有四大類，其中治療神經性疼痛 (neuropathic pain) 和痙攣性疼痛 (spastic pain) 的第一線藥物為抗癲癇藥物 (anti-epileptic medications)	
	抗癲癇藥物	gabapentin、carbamazepine
	抗痙攣藥物	baclofen、tizanidine
	止痛劑 (analgesics)	tramadol、鴉片類藥物 (opiates)
	抗憂鬱劑	amitriptyline、duloxetine
尿滯留	使用清潔間歇性自我導尿法 (clean intermittent self-catheterization) 或使用 bethanechol 治療	
尿失禁	規律性頻繁解尿配合骨盆底肌運動 (pelvic floor muscle exercises)、使用抗膽鹼藥物 (anti-cholinergic medications) 治療、或注射 onabotulinum toxin A	
疲倦	使用興奮劑 (stimulants) 治療，例如 modafinil	
憂鬱症	合併行為治療 (behavioral therapy)、心理治療 (psychotherapy)、藥物治療	

5.11.3. 視神經脊髓炎之預防性治療

由於 NMOSD 反覆發作會對神經系統造成累積的傷害，導致失能情形惡化，因此 NMOSD 病患需要盡早接受長期免疫抑制劑治療，以預防疾病復發^{5,46}。目前用於預防 NMOSD 復發的免疫抑制劑包括：azathioprine、rituximab、mycophenolate mofetil、mitoxantrone、methotrexate、tocilizumab、口服皮質類固醇藥物等⁴。2014 年德國 Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) 建議的治療順序如表 5.15 所列⁵：

表 5.15. 德國 Neuromyelitis Optica Study Group 之 NMOSD 治療建議⁵

第一線治療	Azathioprine	
	Rituximab	
	對免疫抑制劑有禁忌症的病患（尤其是兒童病患），可採用 IVIG 治療	
第二線治療	Mycophenolate mofetil	
	Methotrexate	
	Mitoxantrone	
第三線治療	Tocilizumab	
	合併治療	類固醇合併 cyclosporin A、或 methotrexate、或 azathioprine 治療
		免疫抑制劑合併間歇性（intermittent）PLEX 治療
		Rituximab 合併 methotrexate 或 IVIG 治療

IVIG = intravenous immunoglobulin，靜脈注射免疫球蛋白；PLEX = plasma exchange，血漿置換術

Azathioprine 為嘌呤類似物（purine analog），可干擾 B 細胞和 T 細胞的 DNA 合成。Azathioprine 可單獨使用或是和 prednisone 合併使用，預防 NMOSD 病患的復發。當 azathioprine 治療無法達到預防復發的效果，或出現副作用（肝毒性或白血球低下）時，可改用 rituximab 或其他免疫抑制劑治療⁴。由於使用 azathioprine 有潛在的危險性，會提升罹患癌症、PML 等風險，因此需要小心監測病患是否出現感染、瘀傷、出血或骨髓抑制情形⁴⁷。

Azathioprine 及其代謝物，會大量穿過胎盤與羊膜轉移至胎兒，因此在治療期間建議病患採取充分的避孕措施。接受 azathioprine 治療的婦女乳汁中會出現 azathioprine 代謝物，所以在治療期間病患不應授乳⁴⁷。

Rituximab 是抗 CD20 的單株抗體，能與細胞表面具有 CD20 抗原的 pre-B 細胞及成熟 B 細胞結合，啟動免疫反應導致這些細胞的溶解⁴⁸，因此能降低製造抗 AQP4 抗體的 CD20+ 早期漿母細胞（plasmablast）數目⁴。無論病患先前是否有接受過免疫抑制劑治療，皆可使用 rituximab 治療預防疾病復發⁵。輸注相關反應是 rituximab 治療常見的副作用，因此在每次輸注 rituximab 前應該給予前置用藥（premedication），包括：止痛劑 / 解熱劑（例如 paracetamol）、抗組織胺（例如 diphenhydramine）、葡萄糖皮質素（glucocorticoid，例如 prednisolone），預防輸注相關反應的發生^{5,48}。育齡婦女在使用 rituximab 治療期間及注射後 12 個月內，建議使用有效的避孕方法。由於母體的 IgG 會進入母乳中，因此病患在治療期間不應授乳⁴⁸。

皮質類固醇藥物（例如 prednisone），可單獨使用或是和 azathioprine 合併使用，預防 NMOSD 病患的復發⁴。根據一項台灣研究，88% NMOSD 病患使用口服類固醇藥物作為長期預防性治療，20% NMOSD 病患使用口服類固醇藥物合併 azathioprine 作為預防性治療⁴⁵。

目前，台灣核准用於治療 NMOSD 的新藥尚有 eculizumab、inebilizumab 及 satralizumab 等單株抗體藥物，皆適用於治療 AQP4 抗體陽性的 NMOSD 成人病患，satralizumab 亦可用於治療 12 歲以上的青少年病患³⁹；正進行臨床試驗的藥物尚有 ofatumumab、ravulizumab、MIL62、B001 injection、daratumumab、zanubrutinib 等⁴¹。

References:

1. Reich DS, et al. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2018;378: 169-80.
2. Huda S, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Clin Med (Lond) 2019;19:169-76.
3. Damal K, et al. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. Biologics 2013;7:247-58.
4. Kessler RA, et al. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic. Curr Treat Options Neurol 2016;18:2.
5. Trebst C, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014;261:1-16.
6. Royal College of Physicians of London. Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2004.

7. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-63.
8. Rebif® 中文仿單
9. Betaferon® 中文仿單
10. Copaxone® 中文仿單
11. Tecfidera® 中文仿單
12. Aubagio® 中文仿單
13. Gilenya® 中文仿單
14. Tysabri® 中文仿單
15. Lemtrada® 中文仿單
16. Mavenclad® 中文仿單
17. Plegridy® 中文仿單
18. Zeposia® 中文仿單
19. Mayzent® 中文仿單
20. Kesimpta® 中文仿單
21. Rommer PS, et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol* 2019;10:1564.
22. 衛生福利部中央健康保險署，藥品給付規定，第八節免疫製劑（113.05.28 更新）
Available at: <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>
23. Kieseier BC. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;25:491-502.
24. Kasper LH, Reder AT. Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:622-31.
25. Abdolvahab MH, et al. Immunogenicity of recombinant human interferon beta-1b in immune-tolerant transgenic mice corresponds with the biophysical characteristics of aggregates. *J Interferon Cytokine Res* 2016;36:247-57.
26. Berger T. Current therapeutic recommendations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;287 (Suppl 1):S37-45.
27. Tullman MJ, et al. Immunotherapy of multiple sclerosis—current practice and future directions. *J Rehabil Res Dev* 2002;39:273-85.
28. Kappos L, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1202-7.
29. Lalive PH, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs* 2011;25:401-14.
30. La Mantia L, et al. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004678.
31. Aly L, et al. From leflunomide to teriflunomide: drug development and immunosuppressive oral drugs in the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:874-91.
32. Groves A, et al. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci* 2013;328:9-18.
33. La Mantia L, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD009371.
34. Pucci E, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD007621.

33. La Mantia L, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD009371.
34. Pucci E, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2011;10:CD007621.
35. Sandrock A, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients using natalizumab. 21st meeting of the European Neurological Society, May 28-31, 2011; U.S. Food and Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm>
36. Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. J Intern Med 2014;275:350-63.
37. Baker D, et al. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. Mult Scler Relat Disord 2019;30:176-86.
38. Elovaara I, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 2008;15:893-908.
39. 罕見疾病藥物處方集 (2024 年版), 113 年 1 月, 社團法人臺灣臨床藥學會。
40. National Multiple Sclerosis Society. Disease-modifying therapies for MS. Available at: <https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/Managing-MS/Disease-Modification#section-1>
41. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/>
42. Ehler J, et al. Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: A retrospective analysis of 90 patients. PLoS One 2015;10:e0134583.
43. Zhukovsky C, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92:189-94.
44. Montalban X, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler 2018;24:96-120.
45. Liao MF, et al. Comparison between the cranial magnetic resonance imaging features of neuromyelitis optica spectrum disorder versus multiple sclerosis in Taiwanese patients. BMC Neurol 2014;14:218.
46. Kleiter I, Gold R. Present and future therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurotherapeutics 2016;13:70-83.
47. Imuran™ 中文仿單
48. MabThera® 中文仿單

多發性硬化症治療之適孕女性、 肝炎病患、老年人和疫苗接種的 用藥安全

6.1. 懷孕

一旦婦女確診為 MS，若有懷孕計畫，受孕前疾病須穩定至少 1 年以上^{1,2}，且須衡量停止藥物治療與胎兒暴露於藥物的兩項風險³，以決定治療計畫。根據 Pregnancy In Multiple Sclerosis (PRIMS) 研究與近幾年的研究，MS 病患於懷孕期間（特別在第三妊娠期）的疾病復發機率會降低，但於產後 3 個月復發機率會回升至懷孕前的狀態^{3,4}。婦女若於懷孕期間發作，或等待懷孕的婦女於停藥期間發作，可施打短期高劑量皮質類固醇（corticosteroid）或使用 IVIG 以減輕發作症狀⁵。類固醇治療適用於妊娠第二及三期，若可能的話，避免於妊娠第一期使用以降低唇顎裂或其他先天性畸形的風險³。

使用改變病程藥物期間，具有生育能力的 MS 女性與男性病患應採取有效的避孕措施。根據現有數據，各項藥物的懷孕前停藥計畫與對胎兒的影響，如表 6.1。

表 6.1. MS 改變病程藥物之懷孕計畫相關建議^{3,6-19}

藥物	懷孕前停藥計畫	對胎兒的影響
Interferon β -1a (Rebif [®])	提醒病患在治療期間懷孕或計畫懷孕時，應告知醫療人員。	未知是否會造成胎兒的影響。
Interferon β -1b (Betaferon [®])	提醒病患在治療期間懷孕或計畫懷孕時，應告知醫療人員。	未知是否會造成胎兒的損傷。
Peginterferon β -1a (Plegridy [®])	提醒病患在治療期間懷孕或計畫懷孕時，應告知醫療人員。	如有臨床需要，可以在懷孕期間考慮使用。對胎兒的影響尚未清楚。
Glatiramer acetate (Copaxone [®])	只有在對母親的潛在效益大於對胎兒的潛在危險時才能使用此藥。	不會增加先天性畸形風險。
Dimethyl fumarate (Tecfidera [®])	立刻停藥。	不會增加先天性畸形風險。

表 6.1. MS 改變病程藥物之懷孕計畫相關建議 (續)^{3,6-19}

藥物	懷孕前停藥計畫	對胎兒的影響
Teriflunomide (Aubagio [®])	立刻停藥，若計畫懷孕或確認已懷孕應加速藥物排除。	會增加先天性畸形風險，孕婦禁止使用。
Fingolimod (Gilenya [®])	2 個月前停藥。	增加先天性畸形與自然流產風險。
Natalizumab (Tysabri [®])	立刻停藥。	第二、三孕期使用會增加胎兒血液異常風險。
Ozanimod (Zeposia [®])	3 個月前停藥。	動物試驗顯示對胎兒造成傷害。
Siponimod (Mayzent [®])	10 天前停藥。	動物試驗顯示對胎兒造成傷害。
Ofatumumab (Kesimpta [®])	6 個月前停藥。	動物試驗顯示對胎兒造成傷害。
Alemtuzumab (Lemtrada [®])	治療第二年最後一劑後 4 個月可計畫懷孕。	不會增加先天性畸形風險。
Cladribine (Mavenclad [®])	治療第二年最後一劑後 6 個月可計畫懷孕。	可能會導致先天性畸形，孕婦禁止使用。

Interferon β -1a、Interferon β -1a、Peginterferon β -1a

Interferon β 類藥物為高分子量的多胜肽，穿透胎盤的機率非常小。2019 年 European Medicine Agency (EMA) 仿單更新資訊，認為基於臨床需求，interferon β 可能可使用於孕婦與授乳婦女³。目前台灣仿單的指示為，若有臨床需求，可在懷孕期間考慮使用 interferon- β -1a⁷ 及 peginterferon β -1a¹⁶。根據登錄研究及上市後經驗的大數據（超過 1000 個懷孕結果）顯示，在受孕前或妊娠第一期時暴露於 interferon β ，不會增加重大先天性異常的風險。然而，由於在收集此數據時 interferon β 尚屬懷孕期間的使用禁忌，在檢測出/或確認懷孕後可能會中斷治療，因此無法確定在妊娠第一期的暴露時間，而暴露於妊娠第二期與第三期的經驗非常有限。動物試驗數據顯示，自發性流產的風險可能會增加。然而依據目前可獲得的數據，未能充分評估暴露於 interferon β 的孕婦其自發性流產的風險，但目前該數據並未顯示有增加的風險⁷。至於重組型人類 interferon β -1b，在獼猴研究中已證實具胚胎毒性⁸。

Glatiramer acetate

現有懷孕女性的資料顯示，glatiramer acetate 並無畸胎或胎兒/新生兒的毒性。建議僅對母親的潛在效益大於對胎兒的潛在危險時，才使用此藥品⁹。

Dimethyl fumarate

在懷孕期間，惟有在明確需要之下且對胎兒的潛在效益大於潛在風險時，才使用此藥品¹⁰。

Teriflunomide

在懷孕期間使用 teriflunomide，可能引起嚴重出生缺陷，因此禁止在懷孕期間使用此藥物。由於 teriflunomide 半衰期極長，和停止治療後但 teriflunomide 血漿濃度平均於 8 個月後才低於 0.02 mg/L，有些患者甚至在停藥 2 年後才降至此一濃度。因此具生育能力的女性於治療期間和停止治療後、但 teriflunomide 血漿濃度高於 0.02 mg/L 時，須採取避孕措施。

若月經延後有懷孕可能、或希望停用藥物進行懷孕的女性，可使用加速藥物排出步驟（accelerated elimination procedure），以迅速降低 teriflunomide 血中濃度，降低對胎兒的風險¹¹。

Teriflunomide 會出現在人類精液中，無生育計畫的男性病患與其性伴侶應採用有效的避孕措施。有生育計畫的男性病患應停用 teriflunomide，並採取加速藥物排出步驟、或直到證實 teriflunomide 血中濃度降至 0.02 mg/L 以下¹¹。

Fingolimod

基於可能會對胎兒造成傷害且藥物排除至體外約需 2 個月時間，因此育齡婦女在治療期間及停藥 2 個月期間，應採取有效的避孕措施。上市後，曾通報超過 600 例於懷孕期間由於母親接觸 fingolimod 而胎兒異常，導致死產或終止懷孕，重大先天性畸形的比例約為 5%。高於一般一般族群重大先天性畸形的盛行率為 2%至 4%¹²。

Natalizumab

根據臨床試驗、前瞻性懷孕登錄庫、上市後病例及現有文獻資料，並未發現 natalizumab 暴露會影響懷孕結果。目前完成的前瞻性 natalizumab 懷孕登錄中，有 355 例具有懷孕結果的記錄，其中 316 例為活產且 29 例通報為有先天缺陷。這 29 例中有 16 例屬於重大缺陷，其缺陷率相當於其他由 MS 病人登錄之懷孕結果的缺陷率，而且未觀察到 natalizumab 的先天缺陷有何特殊型態¹³。

在通報的病例中觀察到，如果母親在妊娠第三期曾接觸 natalizumab，新生兒會有暫時性輕度至中度的血小板減少以及貧血。因此，建議針對母親在妊娠第三期曾接觸本藥品的新生兒，監控是否有潛在的血液異常。如果女性病人在使用 natalizumab 期間懷孕，應考慮停用本藥品。懷孕期間使用 natalizumab 的效益與風險評估應考量病人的臨床狀況，以及停用本藥品之後疾病活性是否增加¹³。

Ozanimod

目前尚未有充分資料顯示懷孕女性使用 ozanimod 的胎兒發育風險。在動物試驗中，懷孕期間施用 ozanimod 在沒有母體毒性狀況下，對於胎兒發育有不良作用，包括死胎、胎兒畸形增加和神經行為改變。受到 ozanimod 影響的 S1P 受體已知對於胚胎發育有重要作用，包括血管和神經的發育。由於在停藥後，藥物自體內排除需要一段時間，此期間對胎兒可能仍有風險，因此具生育能力的女性在停用藥物 3 個月內，應採取有效的避孕措施¹⁷。

Siponimod

有關 siponimod 使用在懷孕婦女，對於發育的風險數據尚不足；仿單建議，懷孕婦女不可使用 siponimod，若有生育計畫須停用 siponimod 至少十天以上才可開始進行¹⁸。

Ofatumumab

有關 ofatumumab 使用在懷孕女性，對於發育的風險數據尚無足夠的數據。根據動物試驗的結果，ofatumumab 可能通過胎盤而造成胎兒 B 細胞耗減。已懷孕或可能懷孕之婦女應避免使用 ofatumumab，除非對母體的預期治療效益大於對胎兒的潛在風險。有生育能力的女性在接受 ofatumumab 治療期間及最後一劑後至少 6 個月內，應採取有效的避孕措施¹⁹。

Alemtuzumab

每個療程結束後約 30 天內，血清濃度大致上已測不到。為了避免子宮暴露 alemtuzumab，治療期間和療程結束後 4 個月內，有生育能力的女性應採取有效的避孕措施。已知人類免疫球蛋白 G (IgG) 於懷孕中後期可穿過胎盤障壁；單株抗體藥物 alemtuzumab 也可能會穿過胎盤障壁，而造成對胎兒造成風險。動物研究已顯示具有生殖毒性¹⁴。

Alemtuzumab 可能導致自體免疫性甲狀腺疾病，而甲狀腺疾病會對懷孕女性造成特殊風險。如果懷孕期間沒有治療甲狀腺機能低下，發生流產、和胎兒不良影響（例如智能障礙和侏儒症）的風險會提升。葛瑞夫茲氏病的母親，其促甲狀腺激素受體的抗體會被移轉至發育中的胎兒，而造成新生兒葛瑞夫茲氏病¹⁴。

Cladribine

Cladribine 為小分子藥物，於孕期使用 cladribine 會轉移至胎盤內，可能對胎兒造成危害，在第 1 年和第 2 年開始 cladribine 治療前，有生育能力的女性和男性病人應採取有效的避孕措施，並在每個療程期間以及最後一劑 cladribine 後至少 6 個月內避孕，以避免病人或其伴侶懷孕。在第 1 年和第 2 年開始治療前，有生育能力的女性病人，皆必須確認未懷孕。女性病人若使用全身性作用的賀爾蒙避孕法時，在 cladribine 治療期間以及每個治療年最後一劑至少 4 週內，應再增加一個隔絕避孕方式¹⁵。

女性病人若在 cladribine 治療期間懷孕，應停止治療。因為 cladribine 會干擾 DNA 的合成，故可預期會有人類生殖毒性的影響。因此，男性病人在療程期間以及最後一劑 cladribine 後至少 6 個月內，皆必須採取預防措施，避免其伴侶懷孕。依據人類使用其他會抑制 DNA 合成藥物的經驗，在治療期間懷孕 cladribine 有可能導致先天性畸形。Cladribine 禁用於孕婦¹⁵。

6.2. 哺乳

現有改變病程藥物中，已知 natalizumab 會分泌至人類乳汁中，其餘藥物是否有此現象仍未知。雖未有相關研究，但基於藥物有可能分布於乳汁中，目前改變病程藥物無法排除對新生兒/嬰兒的風險，相關哺乳建議與資訊如表 6.2。

表 6.2. 使用 MS 改變病程藥物期間的哺乳建議^{3,7-19}

藥物	藥物是否會分泌至動物乳汁中？	藥物是否會分泌至人乳中？	治療期間的哺乳建議
Interferon β -1 α (Rebif®)	未知	未知	須衡量哺乳利益與風險。

藥物	藥物是否會分泌至動物乳汁中？	藥物是否會分泌至人乳中？	治療期間的哺乳建議
Interferon β -1b (Betaferon [®])	未知	未知	須衡量哺乳利益與風險。
Peginterferon β -1a (Plegridy [®])	未知	未知	須衡量哺乳利益與風險。
Glatiramer acetate (Copaxone [®])	會	未知	須衡量哺乳利益與風險。
Dimethyl fumarate (Tecfidera [®])	未知	未知	可能有害，應避免。
Teriflunomide (Aubagio [®])	會	未知	避免哺乳。
Fingolimod (Gilenya [®])	會	未知	藥物可能引起授乳嬰兒的嚴重不良反應，應避免。
Natalizumab (Tysabri [®])	未知	會	須衡量哺乳利益與風險。
Ozanimod (Zeposia [®])	會	未知	須衡量哺乳利益與風險。
Siponimod (Mayzent [®])	會	未知	避免哺乳。
Ofatumumab (Kesimpta [®])	未知	未知	須衡量哺乳利益與風險。
Alemtuzumab (Lemtrada [®])	會	未知	治療期間與停藥後4個月內避免哺乳。
Cladribine (Mavenclad [®])	未知	未知	治療期間及最後一劑1週內禁止哺乳。

6.3. 肝炎病患

曾有 B 型肝炎病毒 (HBV) 或 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染的 MS 病患在使用病程改變藥物期間，有可能因為藥物誘導免疫系統功能的改變，而活化肝炎病毒。由於病程改變藥物的臨床試驗未納入這些病患，缺少相關資料，然而已有臨床報告指出病程改變藥物可能引發肝炎病毒再活化。以 fingolimod 為例，在台灣曾有 HBV 慢性感染的 RRMS 病患使用 fingolimod 治療 35 個月後，出現肝功能檢查異常（即 aspartate transaminase 與 alanine transaminase 升高）且血中可測得 HBV DNA。在此情況下病患繼續 fingolimod 治療，並接受 tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 每日口服一次治療 9 個月後，成功降低病毒量，血中未測得 HBV

DNA 且肝功能回復正常值內²⁰。在 HCV 再活化報告中，曾有 HCV 慢性感染史的 RRMS 病患在使用 fingolimod 治療 16 個月後，產生肝功能異常與 HCV 再活化，而不得不停止 fingolimod 治療²¹。

對於 HBV 再活化的高風險病患，在使用病程改變藥物期間與停藥後 6 個月內，以血中 HBsAg 與 anti-HBc 檢測結果進行預防治療或先發治療（preemptive treatment），相關建議如表 6.3。預防治療可使用抗 B 肝病毒藥物；先發治療步驟為每 3 個月使用聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）檢測一次 HBV DNA，若有需要則開始使用抗病毒藥物²²。

表 6.3. 在改變病程藥物使用期間，依據血中 HBV 檢測結果之 HBV 預防或先發治療建議²²

病程改變藥物	藥物引起 HBV 再活化風險	若血液檢測為 HBsAg (+)	若血液檢測為 HBsAg (-) Anti-HBc (+)	進行 HBV 先發或預防治療時間點
Dimethyl fumarate (Tecfidera®)	低	預防或先發治療	先發治療或定期肝功能檢查	MS 治療期間及停藥後 6 個月
Teriflunomide (Aubagio®)	低	預防或先發治療	先發治療或定期肝功能檢查	MS 治療期間及停藥後 6 個月
Fingolimod (Gilenya®)	低	預防或先發治療	先發治療或定期肝功能檢查	MS 治療期間及停藥後 6 個月
Natalizumab (Tysabri®)	中	預防治療	預防或先發治療	MS 治療期間及停藥後 6 個月
Alemtuzumab (Lemtrada®)	高	預防治療	預防或先發治療	

anti-HBc = hepatitis B core antibody，B 型肝炎核心抗體；HBsAg = hepatitis B surface antigen，B 型肝炎表面抗原；HBV = hepatitis B virus，B 型肝炎病毒

各項病程改變藥物可能造成的肝功能變化，以及 HBV 與 HCV 高風險病患使用建議，中文仿單的建議詳列如下：

Interferon β -1a、Interferon β -1b、Peginterferon β -1a

Interferon β -1a 與 Interferon β -1b 的臨床試驗常見輕微及過渡性、無症狀血清轉氨酶濃度升高情形。以上兩種藥物與其他的 interferon β 一樣，有引發嚴重肝損害，包括急性肝臟衰竭的可能性。大部分嚴重肝損害的案例都發生在治療初期的 6 個月內。目前對於引發此種少見的肝功能障礙的機轉尚未明朗，沒有已知的特殊危險因子與此副作用的發生有關聯^{7,8}。

Peginterferon β -1a 使用於重度肝功能不全病患時，須謹慎且嚴密監測。在臨床試驗觀察到，相較於安慰劑組，使用 peginterferon β -1a 的病患肝臟轉胺酶異常的發生率較高；大部分的酵素升高幅度高於 3 倍的正常值上限 (ULN)。ALT 及 AST 上升（高於 5 倍的 ULN）在安慰劑組的通報率各為 1% 及 <1%，在接受 peginterferon β -1a 的病患通報率各為 2% 及 <1%；另有病患在接受 peginterferon β -1a 治療前已有肝功能檢驗異常，試驗中觀察到血清肝臟轉胺酶升高合併膽紅素升高後，在停止藥物後即恢復正常。已有 interferons 在人體內會降低肝臟 cytochrome P450 相關酵素活性的報告；若本藥品併用治療範圍狹窄且主要由肝臟 cytochrome P450 系統代謝的藥物，如抗癲癇或部分抗憂鬱藥物時，須謹慎使用¹⁶。

Glatiramer acetate

曾有罕見的急性肝臟損傷，包括黃疸性肝炎、肝臟衰竭、少數肝臟移植案例被通報。在開始 glatiramer acetate 治療後數天至數年可能發生肝臟損傷，大多數嚴重肝臟損傷病例在停止治療後得到緩解。在某些案例中，這些反應發生在過量飲酒、目前存在或過去有肝臟損傷病史、或使用其他可能的肝毒性藥物的情況。治療期間應定期監測病人的肝臟損傷跡象，若臨床上出現肝臟損傷，應考慮停用本藥品⁹。

Dimethyl fumarate

Dimethyl fumarate 如同 monomethyl fumarate 皆由酯酶代謝，細胞色素 P450 系統沒有參與代謝。目前尚無肝功能不全患者的藥物動力學研究¹⁰。

Teriflunomide

接受類風濕性關節炎藥物 leflunomide 治療的病患曾有嚴重肝損傷、甚至致死性肝衰竭的報告。由於 teriflunomide 與 leflunomide 在建議治療劑量下，皆產生相似的 teriflunomide 血中濃度範圍，推測 teriflunomide 應有類似風險，禁用於重度肝功能不全病患¹¹。

Fingolimod

嚴重的活動性感染與慢性的活動性感染之肝炎、肺結核患者禁用 fingolimod。有急性或慢性感染者，包括無症狀帶原者（例如 B 或 C 型肝炎），在感染未痊癒時均不應使用此藥¹²。

Natalizumab

在上市後監測中曾有通報發生肝損傷的嚴重不良反應、肝臟酵素增加、高膽紅素血症等，肝損傷可能發生於治療的任何時期，甚至是第一次給藥之

後就發生。目前未有腎及肝功能不全等影響的研究資料；根據排除機轉與該族群藥動學的結果，推測不需要為腎及肝功能不全的病人調整劑量¹³。

Ozanimod

不適用於有活動性肺結核、活動性 B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒感染的病人，且不建议肝功能不全的病人使用此藥品。在 ozanimod 治療期間可能發生轉胺酶濃度升高，在開始治療前，應取得最近 6 個月內的轉胺酶及膽紅素濃度。若出現疑似肝功能障礙的症狀，例如不明原因噁心、嘔吐、腹痛、倦怠、食慾不振、黃疸、尿液顏色變深等情況，須檢查肝臟酵素，若確認有顯著的肝臟損傷，則停藥¹⁷。

Siponimod

不適用於嚴重的活動性感染，包括急性及慢性活動性感染，例如肝炎、肺結核。開始治療前，須檢測肝功能（包括轉胺酶及膽紅素）；肝功能不全的病人在治療期間須接受肝功能及臨床表徵監測，若有肝損傷徵兆，應停用此藥品。在開始 siponimod 治療前，須進行肝功能檢查，包括轉胺酶和膽紅素濃度。若治療期間出現疑似肝功能不全症狀，例如不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、厭食、皮疹伴隨嗜伊紅性白血球過多症、黃疸、深色尿液等情況，應檢測肝功能；已有肝功能不全的病人除了謹慎評估 siponimod 治療的風險及效益以外，治療期間應定期追蹤肝功能。若出現肝損傷的徵兆，應停藥¹⁸。

Ofatumumab

接受 ofatumumab 的 MS 病人未曾出現 HBV 再活化的報告。但於接受 ofatumumab 治療的慢性淋巴細胞性白血病的病人（使用高於 MS 建議劑量的靜脈注射劑量，但較短的治療期間）及接受 anti-CD20 抗體治療的病人，曾發生 HBV 再活化，某些案例導致猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡。本藥品可能造成 B 型肝炎病毒感染再活化，應監測相關反應¹⁹。

Alemtuzumab

開始 alemtuzumab 治療前，應考慮對 HBV 及/或 HCV 的高風險病人進行篩檢，對於已確認為 HBV 及/或 HCV 帶原者的病人在給予 alemtuzumab 時應小心，因為患者可能因病毒的再活化而造成肝臟不可逆傷害的風險¹⁴。

Cladribine

Cladribine 禁止使用於慢性感染（結核病或肝炎）病患。目前未有肝功能不全病人的研究，雖然肝臟對排除 cladribine 的重要性上可忽略不計，但由於缺乏資料佐證，故不建议中度或重度肝功能不全病人（Child-Pugh 評分 > 6）使用 cladribine¹⁵。

6.4. 老年人

在 MS 的治療過程中，隨著病患年紀的增長，將面臨老化與 MS 相關共病的發生、病程從發炎反應發展為神經退化的轉變，以及隨著老化而來的免疫衰老（immunosenescence）等治療挑戰²³。

在改變病程藥物在研發過程中，臨床研究設計未納入足夠人數的老年病人²²，因此目前 65 歲以上病人在使用 interferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer acetate、teriflunomide、peginterferon β -1a、ozanimod、siponimod、ofatumumab、alemtuzumab 等藥物，皆缺乏相關安全與療效資訊^{7-9,11,14,16-19}。

根據 cladribine 使用建議，藥物動力學顯示年齡（範圍為 18 至 65 歲）不會影響 cladribine 藥物動力學¹⁵。使用 dimethyl fumarate 與 fingolimod 時，65 歲及以上的老年人不需要調整劑量^{10,12}。然而，次群組分析顯示，相較於安慰劑組，40 歲以上病患使用 fingolimod 並不能降低年復發率²³。Natalizumab 則不建議使用於年齡超過 65 歲以上的病人¹³。老年人使用病程改變藥物的安全與療效資訊，仍有賴於來自於 MS 登錄與前瞻性研究之真實世界數據²³。

6.5. 疫苗接種

對於出現感染症狀或正處於復發期間的 MS 病患，不建議接種疫苗。處於緩解期、病情穩定的病患，原則上成人並無一定需要接種的疫苗，無須讓病患暴露於新的風險下。但細菌和病毒感染可能會導致 MS 病患的復發和加速病情的進展，因此必要時可依照病患感染風險的程度、MS 治療藥物對疫苗功效的影響程度（表 6.4）與疫苗類型來評估個別疫苗接種的需求（表 6.5）。

表 6.4. MS 藥物對疫苗的影響

藥物	對疫苗功效的影響
Interferon β -1a Interferon β -1b	流感疫苗對接受 interferon β 製劑的 MS 病患而言，具有安全性和功效，其免疫反應與健康成人相似 ^{24,25} 。
Peginterferon β -1a	未有相關研究。
Glatiramer acetate	可能降低對流感疫苗的免疫反應 ²⁴ 。
Dimethyl fumarate	尚未有研究。由於活性疫苗可能會增加感染的風險，使用此藥物的病人不宜接種 ¹⁰ 。建議回復正常淋巴球數目後，才能接受活性減毒疫苗的接種 ²³ 。

藥物	對疫苗功效的影響
Teriflunomide	使用 teriflunomide 時，不建議接種活性疫苗。停藥後，若須接種活性疫苗應考量此藥物的半衰期極長 ¹¹ 。建議停藥 3.5 個月至 2 年，才能接受活性減毒疫苗的接種 ²³ 。
Fingolimod	接種流行性感感冒疫苗的 MS 病患，免疫反應和健康成人類似 ²⁵ 。建議停藥 2 個月以上，才能接受活性減毒疫苗的接種 ²³ 。
Natalizumab	對破傷風類毒素引發的體液性免疫反應與健康人沒有顯著差異，對流感疫苗的免疫反應不足 ²⁴ 。建議停藥 3 個月以上，才能接受活性減毒疫苗的接種 ²³ 。
Ozanimod	建議停藥達 3 個月，才能接受活性減毒疫苗的接種 ²³ 。
Siponimod	Siponimod 對健康人接種流感或肺炎鏈球菌多醣體疫苗 (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine-23, PPV-23) 免疫反應影響有限；建議停藥達 4 週，才能接受活性減毒疫苗的接種 ²³ 。
Ofatumumab	建議 B 細胞清除 (B-cell repletion) (約 40 週) 後，才接受活性減毒疫苗接種 ²³ 。
Alemtuzumab	使用 alemtuzumab 的病人接種疫苗後的保護作用的數據有限。由於藥物作用機制的關係，在完整的免疫重建前，預期血清保護作用可能會降低；建議回復正常淋巴球數目 (約 12 個月) 後，才能接受活性減毒疫苗接種 ²³ 。
Cladribine	使用 cladribine 的病患可對流感及水痘疫苗產生有效的體液反應。由於使用 cladribine 的病人接種疫苗後的保護作用的數據有限，因為藥物作用機制的關係，在完整的免疫重建前，預期血清保護作用可能會降低；建議回復正常淋巴球數目 (最後一劑後的 30-90 週) 後，才能接受活性減毒疫苗接種 ²³ 。
皮質類固醇 (Corticosteroid)	MS 病患接種非活性疫苗後會降低抗體反應，接種活性減毒疫苗則會因疫苗引起真正的感染 ²⁵ 。建議停藥 1 個月以上，才能接受活性減毒疫苗的接種 ²³ 。
靜脈注射免疫球蛋白 (IVIG)	可能會降低活性病毒疫苗的免疫生成性 (immunogenicity) 達 6 至 12 個月 ²⁵ 。建議停藥 3 個月以上，才能接受活性減毒疫苗的接種 ²³ 。

疫苗可分為活性減毒疫苗 (live attenuated vaccine)、非活性疫苗 (inactivated vaccine)、成份型疫苗 (component vaccine) 與類毒素疫苗 (toxoid vaccine)，如表 6.5^{25,27,28}。對於 MS 病患，非活性疫苗不具有致病能力，因此相對地安全。活性減毒疫苗仍具有部份的致病力，則較不建議 MS 病患使用²⁸。大部分的疫苗皆不會刺激多發性硬化症之發作風險²⁹，若是患者正處於嚴重復發/發作的期間，最好等待發作受到控制或緩解後 4 至 6 週再接受疫苗的接種³⁰。MS 病患接種各項疫苗的風險評估如表 6.5。

表 6.5. 疫苗種類與 MS 病患接種建議^{25,27,28}

疫苗種類	疫苗	風險與建議
活性減毒疫苗 (Live attenuated vaccine)	麻疹/腮腺炎/德國麻疹疫苗混合疫苗	對於沒接受免疫抑制藥物的病人可能是安全的
	口服型小兒麻痺疫苗	可能是安全的
	水痘疫苗	可能是安全的；不應用於接受免疫抑制藥物的病人
	黃熱病疫苗	可能增加風險；不應用於接受免疫抑制藥物的病人
	傷寒疫苗	理論上安全 ²⁸
	帶狀疱疹疫苗	資料不足；不應用於接受免疫抑制藥物的病人
非活性疫苗 (Inactivated vaccine)	非活性注射型小兒麻痺疫苗	理論上安全
	非活性流行性感感冒疫苗	理論上安全
	A 型肝炎疫苗	理論上安全
	狂犬病疫苗	理論上安全
	流行性腦脊髓膜炎疫苗 (A,C, Y,W 型)	可能是安全的
成份型疫苗 (Component vaccine)	B 型流行性感感冒嗜血桿菌疫苗	資料不足
	B 型肝炎疫苗	理論上安全
	肺炎鏈球菌疫苗	資料不足
	人類乳突病毒疫苗	可能是安全的
類毒素疫苗 (Toxoid vaccine)	白喉/破傷風/百日咳三合一疫苗	理論上安全
	破傷風類毒素疫苗	理論上安全，可能降低發作風險

為了降低治療期間發生帶狀疱疹的風險，在開始使用 fingolimod、ozanimod、siponimod、alemtuzumab、cladribine 等藥物前，應特別留意水痘帶狀疱疹病毒（VZV）暴露史的病人，若是抗體陰性者應先接種疫苗²⁷。兒童病人儘可能在開始 fingolimod 治療前遵照現行疫苗接種指引完成所有疫苗接種¹²。Alemtozumab 治療前至少 6 週完成所有必要的免疫接種，且延後 alemtuzumab 治療直到 VZV 接種後 6 週¹⁴。在 VZV 接種後 4 週才開始 ozanimod 治療¹⁷ 或 siponimod 治療¹⁸。

Cladribine 治療須延後到疫苗接種後 4 至 6 週再開始，以待疫苗接種發揮完整效果¹⁵。若要接種其他活性減毒疫苗，須於接種 4 至 6 週後才可開始 cladribine 治療，以避免活化疫苗感染的風險。病人在藥物治療期間或是治療後，白血球數量不在正常範圍內，應避免接種活性減毒疫苗¹⁵。

References:

1. Amato MP et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci* 2017;38:1849-58.
2. Fragoso YD et al. Practical evidence-based recommendations for patients with multiple sclerosis who want to have children. *Neurol Ther* 2018;7:207-32.
3. Andersen JB and Magyari M. Pharmacotherapeutic considerations in women with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2020;1-12.
4. Vukusic S, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.
5. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-63.
6. Drugs@FDA. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
7. Rebif® 中文仿單
8. Betaferon® 中文仿單
9. Copaxone® 中文仿單
10. Tecfidera® 中文仿單
11. Aubagio® 中文仿單
12. Gilenya® 中文仿單
13. Tysabri® 中文仿單
14. Lemtrada® 中文仿單
15. Mavenclad® 中文仿單
16. Plegridy® 中文仿單
17. Zeposia® 中文仿單
18. Mayzent® 中文仿單
19. Kesimpta® 中文仿單
20. Lu MC, et al. Flare of hepatitis B virus after fingolimod treatment for relapsing and remitting multiple sclerosis. *J Formos Med Assoc* 2020;119:886-7.
21. Tagawa A, et al. Hepatitis C virus (HCV) reactivation during fingolimod treatment for relapsing and remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:155-7.
22. Epstein DJ, et al. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy174.
23. Vaughn CB, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol* 2019;15:329-42.

24. Lebrun C, et al. Immunization and multiple sclerosis: recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175:341-57.
25. Loebermann M, et al. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:143-51.
26. Otero-Romero S, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler*. 2023;29:904-925.
27. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, et al. Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol* 2019;10:1883.
28. Williamson EM, et al. Vaccines in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:36.
29. Mailand MT and Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol* 2017;264:1035-50.
30. Vaccinations. Diet, Exercise & Healthy Behaviors, National Multiple Sclerosis Society. Available at: <https://www.nationalmssociety.org/Living-Well-With-MS/Diet-Exercise-Healthy-Behaviors/Vaccinations>

多發性硬化症治療之中央健康保險署給付規定

7.1. 概述

截至 2024 年 5 月，中央健康保險署核定的多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 治療藥品包括 interferon β -1a (Rebif[®])、interferon β -1b (Betaferon[®])、peginterferon β -1a (Plegridy[®])、glatiramer acetate (Copaxone[®])、dimethyl fumarate (Tecfidera[®])、teriflunomide (Aubagio[®])、fingolimod (Gilenya[®])、natalizumab (Tysabri[®])、ozanimod (Zeposia[®])、siponimod (Mayzent[®])、alemtuzumab (Lemtrada[®]) 和 cladribine (Mavenclad[®])，各項藥品之給付規定如後所述¹，以上藥品除 Betaferon 未申請罕見疾病藥物認證以外，皆屬於罕見疾病藥物品項²。

7.2. 多發性硬化症之藥品給付規定¹

7.2.1. Interferon β -1a (Rebif[®])、Teriflunomide 14 mg (Aubagio[®])、Dimethyl fumarate (Tecfidera[®])、Peginterferon β -1a (Plegridy[®])、Ozanimod (Zeposia[®])

1. 限用於復發型多發性硬化症。
2. 初次使用 teriflunomide、dimethyl fumarate、peginterferon β -1a 及 ozanimod 時需經事前審查核准後使用。
3. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：
 - (1) 有視神經及脊髓發作。
 - (2) 出現下列 2 種以上症狀：
 - i. 脊髓侵犯大於 3 節。
 - ii. NMO-IgG 或 Aquaporin-4 抗體陽性。
 - iii. 腦部磁共振造影不符合多發性硬化症診斷標準。
4. Ozanimod 每日限用 1 粒，若治療無效，第二線治療藥物不得使用 fingolimod。
5. Interferon β -1a、teriflunomide 14 mg、dimethyl fumarate、peginterferon β -1a、ozanimod 僅得擇一使用。

7.2.2. Interferon β -1b (Betaferon® 8MIU)

限用於

1. 降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。
2. 降低續發型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。
3. 發生單一臨床症狀 (Clinically Isolated Syndrome, CIS) 疑似多發性硬化症的病患。使用時需符合下列規定：限神經科醫師申請使用，申請時必須附病歷及具 2 個以上 MS-like 病灶點之磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 影像，以確認符合 CIS。
4. 不適用於視神經脊髓炎 (NMO)，包括：
 - (1) 有視神經及脊髓發作。
 - (2) 出現下列 2 種以上症狀：
 - i. 脊髓侵犯大於 3 節。
 - ii. NMO-IgG 或 Aquaporin-4 抗體陽性。
 - iii. 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

7.2.3. Glatiramer acetate (Copaxone®)

限用於復發型多發性硬化症，Copaxone® 用於減少復發型多發性硬化症病人的復發頻率。

7.2.4. Natalizumab (Tysabri®)

1. 限用於 interferon- β 或 glatiramer 治療無效之復發型多發性硬化症病人。
2. 前述治療無效定義，係指患者臨床上每年有 2 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 (NMO) 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 (NMO) 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，PML 致死率高，且臨床上不易處理。

7.2.5. Fingolimod (Gilenya®)、Cladribine (Mavenclad®)

1. 限用於雖已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療，相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人 (highly active relapsing-remitting multiple sclerosis [RRMS] 即前一年有一次以上復發或是前兩年有兩次以上復發)，但排除使用於：
 - (1) EDSS 大於 5.5 之患者。
 - (2) 視神經脊髓炎 (NMO)，包括：
 - I. 有視神經及脊髓發作。
 - II. 出現下列 2 種以上症狀：
 - i. 脊髓侵犯大於 3 節。
 - ii. NMO-IgG 或 Aquaporin-4 抗體陽性。
 - iii. 腦部磁共振造影不符合多發性硬化症診斷標準。
2. 須經事前審查核准後使用，每年需重新申請，併應提出整個用藥期間的復發情形。
3. Cladribine 限給付兩年。
4. Fingolimod 使用兩年後，年度復發率 (average annual relapse) 無法減少*時應停止本藥品之治療。
 *年度復發率無法減少之定義為：採計使用 fingolimod 藥物後一年至兩年復發次數之數據 (以最近一年或兩年之復發次數除以 1 或 2 來計算)，較諸更先前一年或兩年之年復發率皆無再減少時。
5. 個案在停藥觀察期間復發且為高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人 (highly active RRMS) 可再申請並經事前審查核准後使用。

7.2.6. Alemtuzumab (Lemtrada®)

1. 限用曾經使用兩類或以上的多發性硬化症藥物治療後，仍控制不佳之高度活躍型復發緩解多發性硬化症病人 (highly active RRMS，即前一年有一次以上復發或是前兩年有兩次以上復發)，但排除使用於：
 - (1) EDSS 大於 5.5 之患者。
 - (2) 視神經脊髓炎 (NMO)，包括：
 - I. 有視神經及脊髓發作。
 - II. 出現下列 2 種以上症狀：
 - i. 脊髓侵犯大於 3 節。
 - ii. NMO-IgG 或 Aquaporin-4 抗體陽性。
 - iii. 腦部磁共振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

2. 須經事前審查核准後使用，治療第三年後如需再接受治療者，每次追加療程都須重新申請經事前審查核准後使用，並應提出整個用藥期間的復發情形。需再接受治療者應符合以下其中任一條件：
 - (1) 前一年有一次以上復發。
 - (2) 腦部核磁共振影像上有 ≥ 2 個以上鈣增強病灶或 T2WI 病灶數量明顯增加。
 - (3) 脊椎核磁共振影像上有新的鈣增強病灶或新的 T2WI 病灶。
3. 第一次療程以申請第一年五支，第二年三支為限，治療第三年後如需再接受治療者，每年每次追加療程以三支為限。
4. 使用兩年後，年度復發率無法減少時應停止本藥品之治療*。
*年度復發率無法減少之定義：採計使用 alemtuzumab 藥物後兩年內復發次數之數據（以最近兩年之復發次數除以 2 來計算），較諸更先前一年或兩年之年復發率皆無再減少時。

7.2.7. Siponimod (Mayzent®)

1. 限用於曾被診斷為復發緩解型多發性硬化症之病人。
2. 須符合次發進展型多發性硬化症之診斷，即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。
3. 初次接受 siponimod 時，EDSS 應 ≤ 6.5 分，且 EDSS ≥ 3 分。
4. 初次接受 siponimod 之前 2 年內，需有明顯 EDSS 進展性惡化之證據，亦即符合以下二者其中之一：
 - (1) 申請時 EDSS 未滿 6 分者，過去 2 年內 EDSS 惡化 1 分以上。
 - (2) 申請時 EDSS 大於等於 6 分者，過去 2 年內 EDSS 惡化 0.5 分以上。
5. 須經事前審查核准後使用，每年需重新申請，併應提出整個用藥期間之 EDSS 分數（包括起始用藥 EDSS 分數與每年申請時 EDSS 分數）。
6. Siponimod 使用 2 年後，EDSS 出現確認失能惡化持續 6 個月（6-month confirmed disability progression）時，亦即 EDSS 未滿 6 分者，2 年內惡化 1 分以上，EDSS ≥ 6 分者，2 年內惡化 0.5 分以上，應停止本藥品之治療。
7. 依治療建議劑量，從 0.25 mg 每天 1 次起始，達到 2 mg 每天 1 次之維持劑量，且不得以 8 粒 0.25 mg 取代 1 粒 2 mg。

根據國民健康署的認定，MS 屬於罕見疾病，健保署已公布從 2019 年 9 月 1 日起，經由國民健康署認定取得罕病資格的病人，才給付罕病藥品，相關資訊列於 7.5. 多發性硬化症病患之申請權益²。

7.3. 台灣核可用於治療 MS 之藥品

截至 2024 年 5 月，在台灣核可用於治療 MS 的藥物已有十數項，其詳細適應症列於表 7.1¹。

表 7.1. 台灣核可的 MS 改變病程治療藥物之適應症 ¹		
英文品名	主成分	適應症
Rebif®	interferon β-1a	• 復發型多發性硬化症 • 單一臨床症狀 (CIS) 疑似多發性硬化症的病人，可延緩其惡化成多發性硬化症。 註：復發定義為近兩年內曾有兩次或兩次以上急性復發的情況
Betaferon®	interferon β-1b	• 降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度 • 降低續發型多發性硬化症 (SPMS) 復發的頻率及嚴重度 • 發生單一臨床症狀 (CIS) 疑似多發性硬化症的病患，可延緩其惡化成多發性硬化症。
Plegridy®	peginterferon β-1a	• 復發型-緩解型多發性硬化症 註：復發定義為近兩年內曾有兩次或兩次以上急性復發的情況
Copaxone®	glatiramer acetate	• 首次出現臨床症狀且有 MRI 為佐證之多發性硬化症病人 • 用於減少復發型多發性硬化症病人的復發頻率 註：復發定義為近兩年內曾有兩次或兩次以上急性復發的情況
Tecfidera®	dimethyl fumarate	• 復發-緩解型多發性硬化症 (RRMS) 13 歲以上青少年及成人病人
Aubagio®	teriflunomide	• 成人復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) • 疑似多發性硬化症之成人臨床單一症候群 (CIS) • 成人活動性次發進展型多發性硬化症 (active SPMS)
Gilenya®	fingolimod	• 成人與 10 歲及以上兒童病人之復發型多發性硬化症 (前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)
Tysabri®	natalizumab	• 單一藥物治療反覆發作型多發性硬化症，其病人群為下列成人病人：1) 已使用至少一種改善病程進展的治療 (disease modifying therapy, DMT)，但是仍持續惡化的病人，或 2) 病情急速惡化的反覆發作型多發性硬化症病人。

表 7.1. 台灣核可的 MS 改變病程治療藥物之適應症 (續)¹

英文品名	主成分	適應症
Kesimpta®	ofatumumab	• 成人復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) • 成人活動性次發進展型多發性硬化症 (active SPMS)
Zeposia®	ozanimod	• 成人復發緩解型多發性硬化症 (RRMS)
Mayzent®	siponimod	• 成人次發進展型多發性硬化症 (SPMS)
Lemtrada®	alemtuzumab	• 有臨床及影像證實為活動性疾病狀態的成人復發緩解型多發性硬化症 (RRMS)。基於安全性考量，應使用於曾經接受 2 項或以上藥品治療反應不佳且有可能導致嚴重神經學障礙之多發性硬化症病人。
Mavenclad®	cladribine	• 成年病人的復發型多發性硬化症 (臨床上有發作，且前二年有二次復發者) (MS)。
Ampyra®	dalfampridine (fampridine)	• 多發性硬化症，但不建議為第一線用藥。
Ponvory®	ponesimod	• 成人復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) • 成人活動性次發進展型多發性硬化症 (active SPMS)

根據國際醫療給付趨勢，英國國家健康與照顧卓越研究院 (NICE)、蘇格蘭藥物委員會 (SMC)、澳洲藥品福利計劃 (PBAC) 皆建議 cladribine 給付於復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) 的第一線治療 (表 7.2)³⁻⁵。

表 7.2. 國際醫療給付建議 RRMS 第一線治療使用 Cladribine³⁻⁵

醫療地區	機構/西元年	給付建議
英國 NHS	NICE 2019 ³	成人快速進展的嚴重 RRMS 之第一線治療
蘇格蘭 NHS	SMC 2018 ⁴	成人快速進展的嚴重 RRMS 之第一線治療
澳洲 Department of Health and Aged Care	PBAC 2018 ⁵	RRMS 之第一線治療

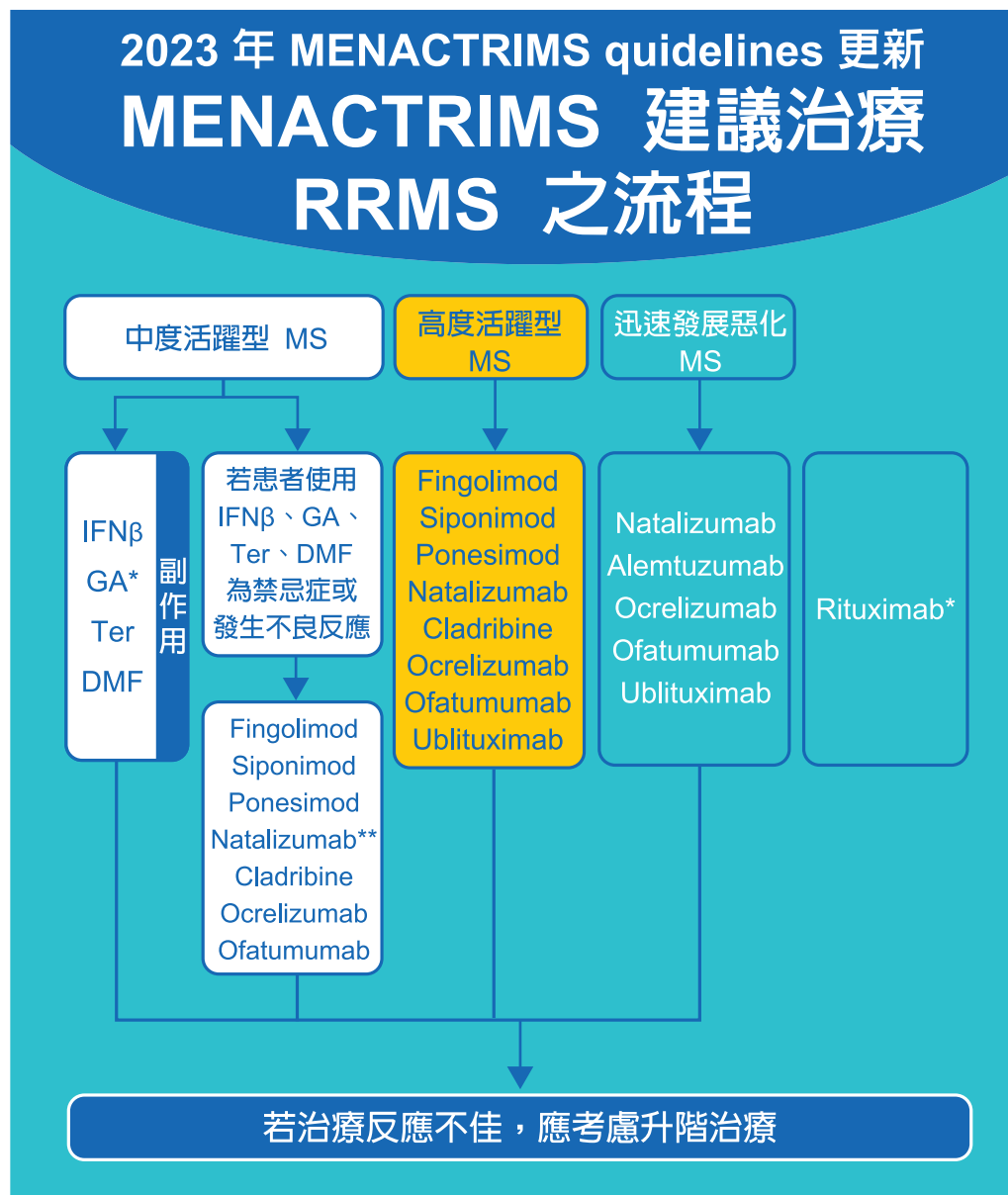
7.4. 提早使用誘導治療 (Induction Therapy)

在診斷有 MS 後的開始治療方式可分成升階治療 (escalating therapy) 及誘導治療 (induction therapy)。「誘導治療」是透過有限次數的療程以誘導長期持續免疫學變化，而達到預防疾病活動的治療，這類藥物包括 alemtuzumab、cladribine⁶。

在復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) 病患的治療方面，大型隨機臨床試驗及真實世界世代研究 (real-world cohorts) 已證實早期使用改變病程藥物 (DMD) 有益於 RRMS；歐洲多發性硬化症治療與研究委員會 (ECTRIMS) 及 2018 年美國神經醫學會 (ANN) 之 MS 治療指引亦強調 RRMS 病患接受早期 DMD 治療的重要性⁶。臨床試驗已證實，相較於第一線治療，在病程中早期開始 DMD 治療具有更好的療效，年輕患者使用 DMD 而發生嚴重不良事件如同機性感染的機率較低⁶。

另有研究提出早期誘導治療/強效藥物，對於年輕、有活動性疾病、脊髓及腦部磁共振造影顯示有大量局部 T2 病變、且沒有不可逆轉的殘疾的 RRMS 族群而言，可能具有最佳的風險效益⁷。

至於 RRMS 的藥用選擇，2023 年 MENACTRIMS 指引建議可依據疾病活躍度，即中度活躍型 MS、高度活躍型 MS 及迅速發展惡化 MS，選用適當的藥物 (圖 7.1)⁸。

圖 7.1. 2023 年 MENACTRIMS 指引建議⁸

IFNβ = interferon β; GA = glatiramer acetate; Ter = teriflunomide; DMF = dimethyl fumarate.

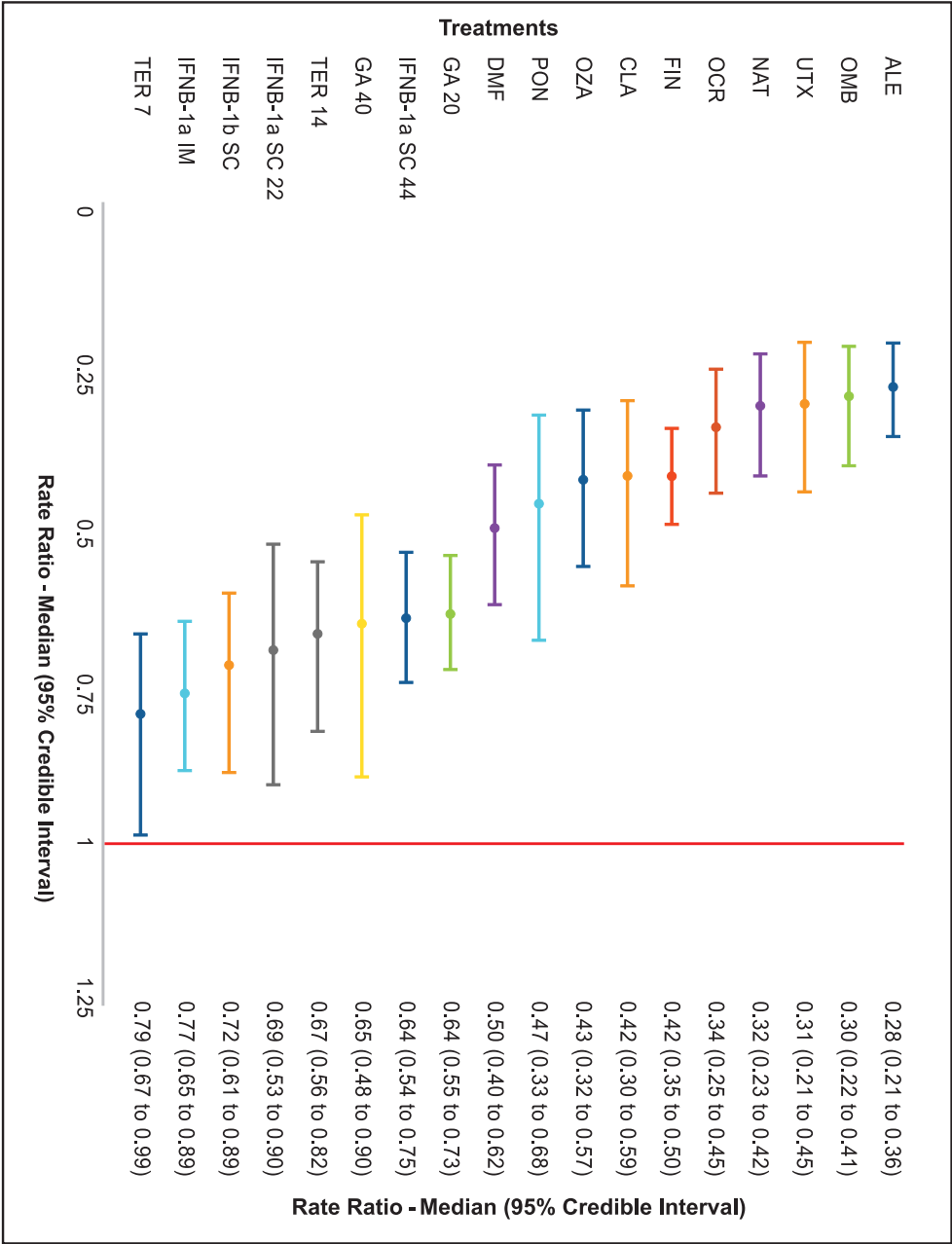
*Off label use.

**JCV Ab negative

本圖表所提及藥物，台灣尚未核可使用 ocrelizumab 及 ublituximab。另外，台灣尚核可 ozanimod、teriflunomide 及 alemtuzumab 用於成人復發緩解型多發性硬化症（RRMS），以及核可 dalfampridine 用於多發性硬化症（MS）。

在用藥後的療效比較，從一項匯集 32 項臨床隨機對照試驗之網路統合分析 (network meta-analysis)，可得知復發型 MS 病患接受各項 DMD 治療之年化復發率比，如圖 7.2 所示，可供臨床用藥參考⁹。

圖 7.2. RRMS 病患接受藥物治療後，相較於安慰劑組之年復發率比較⁹



ALE = alemtuzumab 12 mg; CLA = cladribine 3.5 mg/kg; DMF = dimethyl fumarate 240 mg twice a day; FIN = fingolimod 0.5 mg; GA 20 = glatiramer acetate 20 mg; GA 40 = glatiramer acetate 40 mg; IFNB-1a IM = interferon β -1a 30 μ g intramuscular; IFNB-1a SC 22 = interferon β -1a 22 μ g subcutaneous; IFNB-1a SC 44 = interferon β -1a 44 μ g subcutaneous; IFNB-1b SC = interferon β -1b 250 μ g subcutaneous; NAT = natalizumab 300 mg; OCR = ocrelizumab 600 mg; OMB = ofatumumab 20 mg; OZA = ozanimod 1.0 mg; PON = ponesimod 20 mg; TER 7 = teriflunomide 7 mg; TER 14 = teriflunomide 14 mg; UTX = ublituximab 450 mg.

關於早期使用強效藥物的證據，一項長達十年的復發緩解型 MS 觀察性研究，比較病發 2 年內 (n = 277) 及病發 4-6 年內 (n = 267) 開始接受強效藥物治療的病患，研究發現 (1) 及早開始接受強效藥物的病患可持續維持較低的 EDSS (6-10 年間低於延遲組 1 分；圖 7.3)，且可顯著降低長期疾病進展的風險 (HR = 0.34；圖 7.4) ¹⁰。

圖 7.3. 提早使用強效藥物可持續維持較低的 EDSS ¹⁰

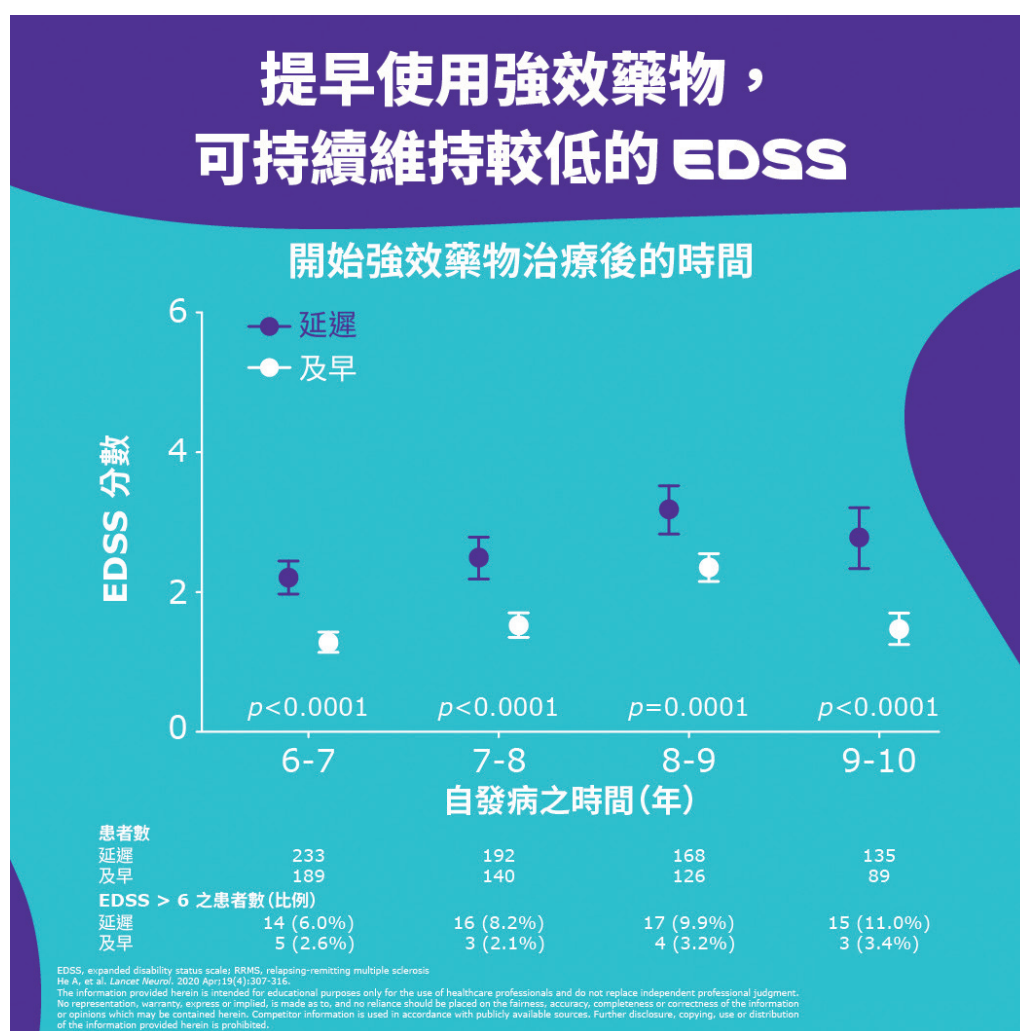
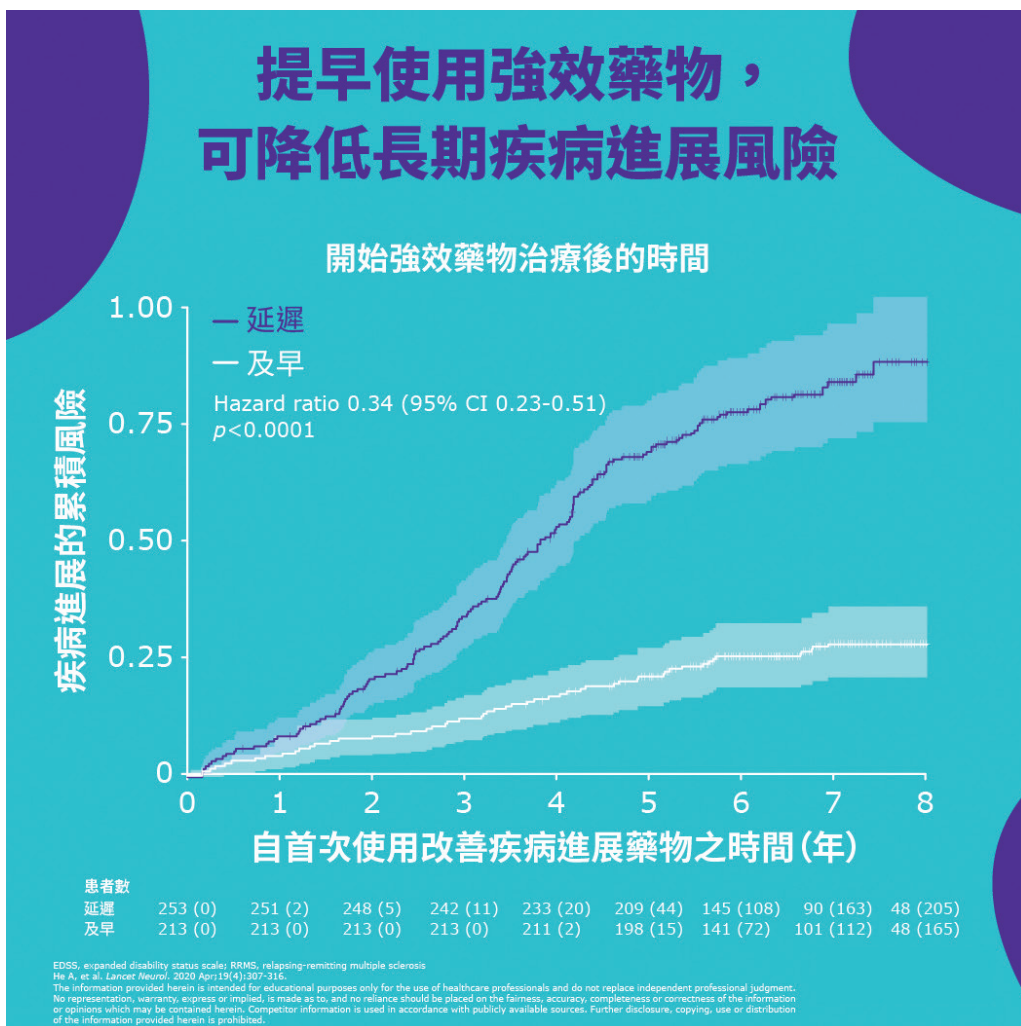


圖 7.4. 提早使用強效藥物可降低長期疾病進展風險¹⁰



7.5. 多發性硬化症病患之申請權益

7.5.1. 全民健康保險罕見疾病申請核發重大傷病證明作業須知

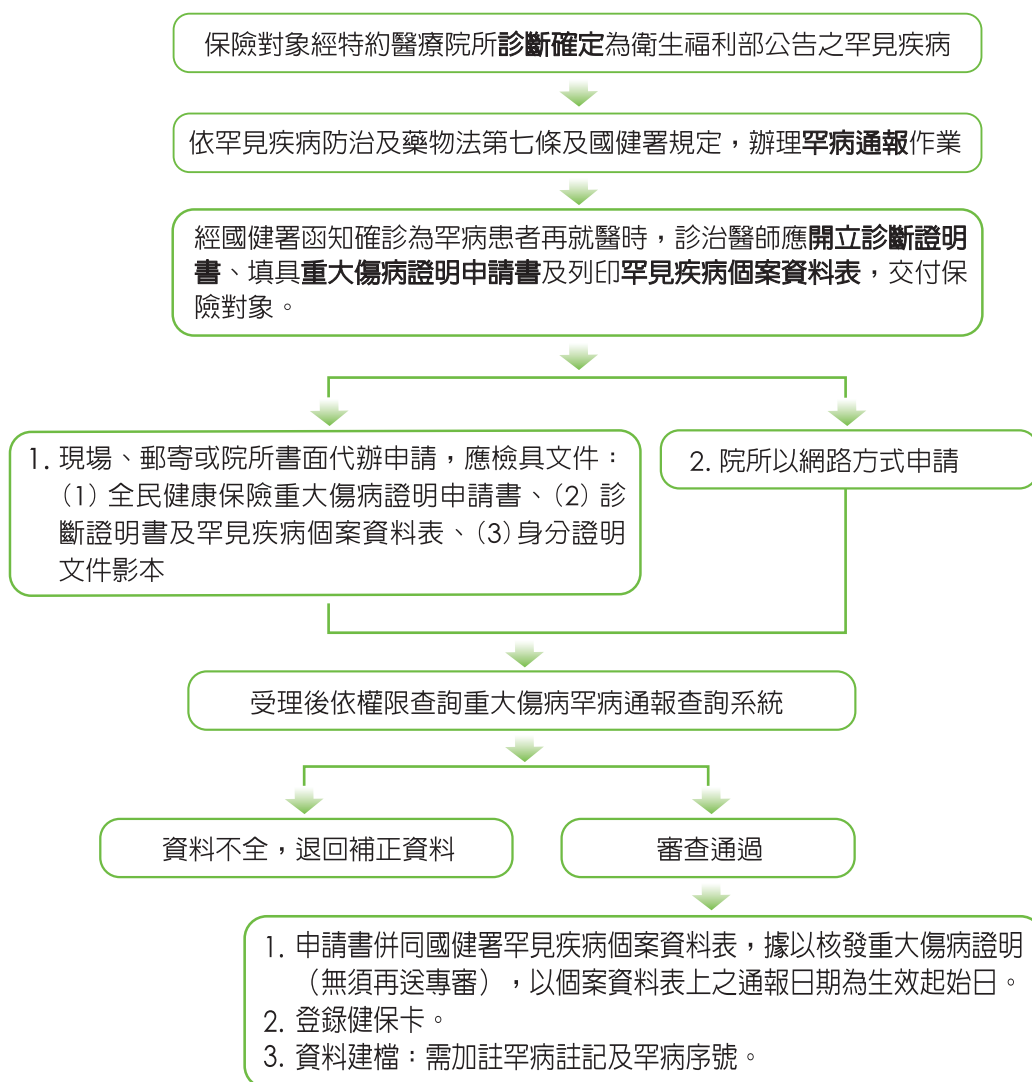
根據「全民健康保險保險對象免自行負擔費用辦法」，MS 為全民健康保險重大傷病項目之一，可申請核發重大傷病證明，其證明有效期限為永久不需更換¹¹。

申請方法為：保險對象（即病患）經醫院或診所醫師診斷為重大傷病者後，備妥下列文件（表 7.3），由本人或委託他人、醫院、診所為代理人，向保險人申請重大傷病證明，詳細流程如圖 7.5³。

表 7.3. 全民健康保險罕見疾病申請核發重大傷病證明之檢附文件¹¹

No	文件	說明
1	全民健康保險重大傷病證明申請書	
2	醫院、診所開立的診斷證明書	(1) 診斷病名欄，應加填國際疾病分類碼。 (2) 診斷證明書自開立日起 30 日內有效，逾期不予受理。
3	病歷摘要或檢查報告	
4	身分證明文件影本	
5	申請時檢附資料參考項目	(1) 申請時：檢附 MRI 報告或腦脊髓液電泳報告。 (2) 換卡時：最近一個月醫師治療評估資料，包括須繼續治療之計劃。

圖 7.5. 全民健康保險罕見疾病申請核發重大傷病證明流程圖¹¹



7.5.2. 身心障礙證明申請

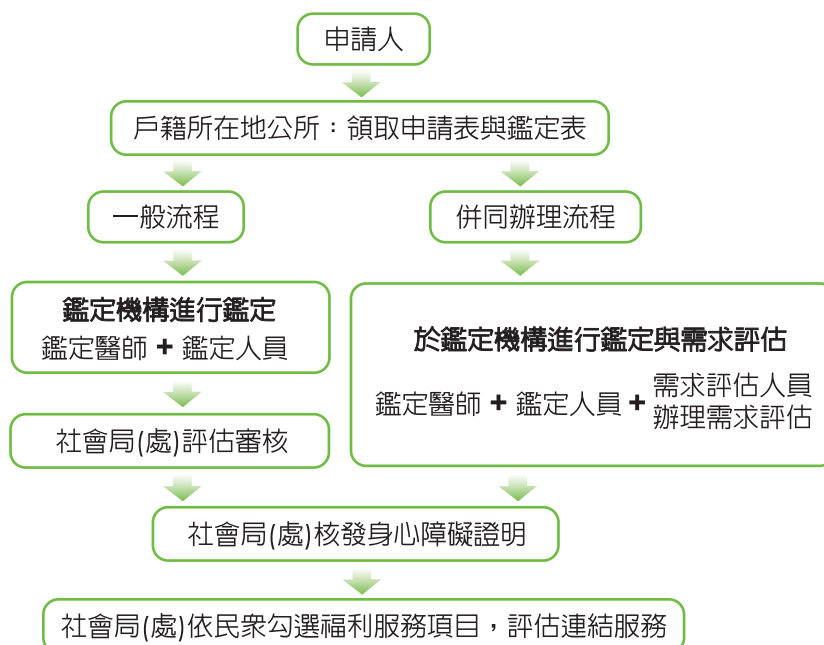
身心障礙者的定義為：因為身體系統結構或功能，有損傷或不全導致顯著偏離或喪失，影響活動與參與社會生活，並經相關專業人員組成之專業團隊鑑定及評估，領有身心障礙證明者。依據新制的「身心障礙者權益保障法」，MS 病患所申請的身心障礙證明可歸類於第一類神經系統構造及精神、心智功能。MS 病友可備妥表 7.4. 的文件，向戶籍所在地直轄市區公所或鄉（鎮、市、區）公所提出身心障礙鑑定申請，身心障礙證明的申請方式分為「一般流程」或「併同辦理流程」，如圖 7.6.⁴。

表 7.4. 身心障礙證明申請之檢附文件¹²

洽辦單位：戶籍所在地直轄市區公所或鄉（鎮、市、區）公所。

No	文件
1	戶口名簿或身分證
2	1 吋半身照片 3 張
3	印章
4	身心障礙手冊或身心障礙證明（初次鑑定者免持）
5	受委託之法定代理人或他人須檢附個人身分證明文件，受委託之他人另應檢附委託授權書。

圖 7.6. 身心障礙證明申請流程圖¹²



7.5.3. 財團法人罕見疾病基金會

本基金會提供罕見疾病病友的服務包括醫療、就學、安養、就業、營養、心理等等服務¹³。MS 病友可申請進入本基金會的「螢火蟲家族」，並依需求可提出醫療補助、生育關懷補助等申請，相關資訊詳列於基金會網頁的服務專區(http://www.tfrd.org.tw/tfrd/service_a)。

References:

1. 衛生福利部中央健康保險署，藥品給付規定，第八節免疫製劑（113.05.28 更新）
Available at: <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>
2. 罕見疾病藥物處方集（2024 年版），113 年 1 月，社團法人臺灣臨床藥學會。
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis - Technology appraisal guidance [TA616]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616>.
4. SMC, Advising on new medicines for Scotland, Cladribine 10mg tablet (Mavenclad), 2018.
5. PBAC meeting, Public Summary Document, Cladribine 10mg tablet, 2018.
6. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(5):287-300.
7. Edan G, Le Page E. Escalation versus induction/high-efficacy treatment strategies for relapsing multiple sclerosis: which is best for patients? *Drugs*. 2023;83(15):1351-1363.
8. Yamout B, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis : 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Mar;83:105435.
9. Drudge C, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at the 8th annual Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum, February 23–25, 2023, San Diego, CA, USA. P047.
10. He A, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316.
11. 全民健康保險保險對象免自行負擔費用辦法（民國 111 年 12 月 19 日）。全國法規資料庫。Available at : <https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0060015>
12. 身心障礙服務入口網。衛生福利部社會及家庭署。Available at: <https://dpws.sfaa.gov.tw/issuance-certificate.html>
13. 財團法人罕見疾病基金會。Available at: http://www.tfrd.org.tw/tfrd/service_a

多發性硬化症精選 臨床病例

病例1 多發性硬化症

病患背景介紹

性別：女

年齡：23歲

工作類型：學生

個性：內向

疾病進展過程：

自16歲開始，多次頭暈發作，甚至有步態不穩之情形，遍尋各處並未獲得正確的診斷。

轉介至神經科的原因：

直到某次出現複視、單側無力，就診懷疑是中風或其他中樞神經疾病，遂轉至神經內科。經過核磁共振檢查，顯示腦部有多發性斑塊性病兆，強烈懷疑是中樞神經發炎性疾病，收入院檢查。

病史

初始發病與診斷介紹：

16歲時初始發病症狀為頭暈；入院之後，身體檢查、血液生化檢查，排除其他疾病，且脊髓液檢查顯示有腦脊髓液寡系列帶(CSF oligoclonal band)，因此判定為多發性硬化症，開始接受干擾素皮下注射治療。

診斷多少年：5年

神經學與實驗室檢查：

神經學檢查顯示左側上肢較乏力，感覺較異常，步態較不穩，但不須拐杖，步行並不需任何輔具；實驗室檢查顯示腦脊髓液寡系列帶(CSF oligoclonal band)。

是否有其他共病：無

腦部&脊髓 MRI：

圖 1 腦部 MRI：矢狀圖顯示MS典型的 Dawson finger 的表現

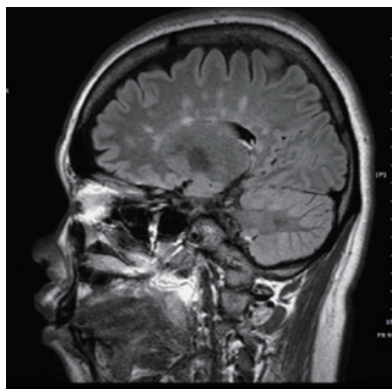
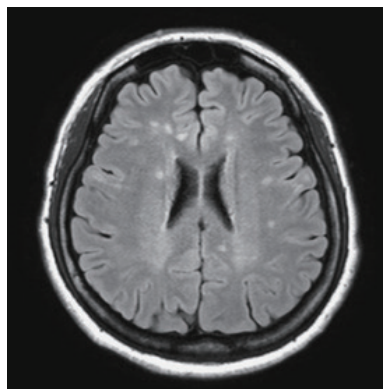


圖 2 腦部 MRI：多處高訊號強度的散發性白質病兆



醫病共享決策過程

基於干擾素藥物的疲倦副作用、及神經功能的逐漸惡化，遂與病人及家屬做一溝通討論，病患及家屬決定使用較強效的一年短天數的口服多發性硬化症藥物治療，可以避免忘記用藥的醫囑性不佳，且能增加疾病的病情控制度。

治療後狀況描述

病人在前兩年使用干擾素期間，病情尚平穩，臨床上並未有明顯的復發，然而疲倦感一直是在使用干擾素期間的最大困擾，甚至因此耽誤學業的表現。而在臨床上數年的追蹤之下，也注意到病人走路的速度有日漸緩慢的情況，一般的體育課已經無法勝任；甚至病人也有記憶力逐漸下降的困擾，常會忘記打針。

病人在使用一年短天數的口服多發性硬化症藥物治療之後，疲倦感立即獲得大幅的改善，學業成績開始逐漸可以跟上進度，半年之後，也可以開始參加一般的體育課。

一般的實驗室檢查，除了前三個月淋巴球的比率下降，之後逐步回升，且並未有感染情形。而腦部核磁共振的追蹤，也並未顯示有疾病活動度增加的狀況。

病例2 多發性硬化症

病患背景介紹

性別：女

年齡：31歲

工作類型：鋼琴老師

疾病進展過程：

- 2016年7月解尿失禁，原因未確診，後自行痊癒。
- 2017年10月在基層婦產科診所剖腹產下一健康嬰兒後，於2017年11月又開始解尿失禁，症狀時好時壞，基層診所診斷懷疑為膀胱過動症。
- 2018年3月開始有下肢無力，反覆發生，每次大約持續一至二日，至2018年8月總共發生6次。

轉介至神經科的原因：

2019年9月因上述之反覆發生下肢無力及解尿失禁，被轉介至醫學中心神經科門診。

病史

初始發病與診斷介紹：

2019年9月28日因又發生急性左下肢無力而住院檢查，證實診斷為多發性硬化症。

診斷多少年：

2018年9月底確診，至今（2021年1月）已診斷2年4個月。

神經學與實驗室檢查：

首次住院之神經學檢查：

- 肌力（muscle power）評估：
 - > 左側髖屈曲（hip flexion）：3
 - > 膝伸展（knee extension）：5
 - > 膝屈曲（knee flexion）：4+
 - > 背屈（dorsiflexion）：1
 - > 蹠屈（plantar flexion）：3
 - > 其他肢體肌力都正常，解尿偶而失禁
- 視覺誘發電位（VEP）：雙側視覺路徑病灶（bilateral visual pathway lesion）
- 腦幹聽覺誘發電位（BAEP）：雙側上腦幹功能異常（bilateral upper brainstem dysfunction）
- 體感覺誘發電位（SSEP）：正常
- 運動誘發電位（MEP）：雙側下肢的運動路徑功能受損（impaired motor pathway function to bilateral lower limbs）
- AQP4抗體：陰性

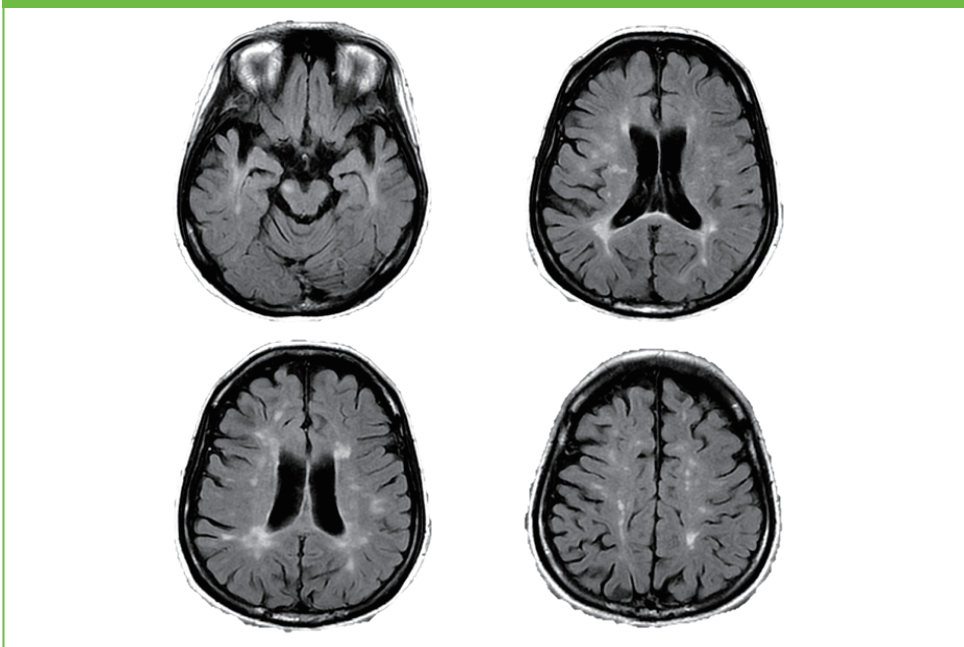
- 所有年輕型腦中風檢查（young stroke survey）皆顯示陰性，包含法布瑞氏症（Fabry disease）、及體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變（cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL）
- 自體免疫疾病篩檢（autoimmune diseases screen）結果顯示都為陰性

是否有其他共病：無

腦部 MRI：

2018年9月29日：雙側額葉、顳葉、枕葉（bilateral fronto-temporo-occipital lobes）、以及右側大腦腳（right cerebral peduncle）部位有白質（white matter）病灶；皮質萎縮（cortical atrophy）且併有腦室擴大（ventriculomegaly）。

圖 1 腦部 MRI



醫病共享決策過程

病人是一位鋼琴老師，育有一位剛滿一歲的小孩，起始症狀至今大約兩年出頭，初次腦部磁共振造影檢查就發現超過30處以上之病灶，涵蓋額葉、顳葉、枕葉及腦幹等處都有，且以28歲的年紀就看得出大腦已有萎縮，醫療上研判為高活動性之反覆發作型多發性硬化症（highly active relapsing multiple sclerosis），建議一開始即使用高強效的藥物控制，因此於 cladribine tablets 10 mg（商品名 Mavenclad®）尚未在國內上市之前，以專案向衛福部申請進口單一病人劑量，以避免其身體機能更加惡化。在尚未取得Mavenclad®之前，先以干擾素Rebif®注射，暫時獲得部分控制。

治療後狀況描述

於 2018 年11月開始注射 Rebif[®]，並在向衛福部申請 Mavenclad[®]進口過程中，先檢查確認排除潛在的結核病（T.B.）及病毒性肝炎；體內已有水痘抗體；以及淋巴球數每微升血液中超過1000顆。

於 2019年2月15日最後一次施打 Rebif[®]，然後於2月25日及3月25日各開始服用 Mavenclad[®]連續5日；隔年於 2020 年2月17日及3月16日再次各開始服用 Mavenclad[®]連續5日。

至2021年1月為止，病人並無因上述治療有任何不舒服，也沒有任何感染發生。這期間持續監測肝臟及腎臟功能皆無異常，血球檢查則除了淋巴球如預期的變化之外，其餘皆正常。

這兩年四個月間皆無任何臨床上的發作，追蹤腦部磁振攝影也顯示沒有任何新發生的病灶。

2019 年 6 月 12 日腦部 MRI：

1. 病灶符合多發性硬化症診斷標準（compatible with multiple sclerosis），沒有時間間隔變化（no interval change）
2. 腦萎縮（brain atrophy）

2020 年 1 月 29 日腦部 MRI：

1. 病灶符合多發性硬化症診斷標準（compatible with multiple sclerosis），沒有時間間隔變化（no interval change）
2. 腦萎縮（brain atrophy）

2021 年 1 月 20 日腦部 MRI：

1. 病灶符合多發性硬化症診斷標準（compatible with multiple sclerosis），沒有時間間隔變化（no interval change）
2. 腦皮質萎縮（cortical atrophy）及腦室擴張（ventriculomegaly）

2021 年 1 月 25 病人的狀況是，四肢力量皆正常，活動自如，也無體感覺上的異常，生活上沒有需要他人協助，繼續恢復鋼琴老師的工作，解尿控制大多正常，只有在勞累時會忍不住，右眼矯正後視力 0.8，左眼校正後視力 0.3。

圖 2 治療過程圖示

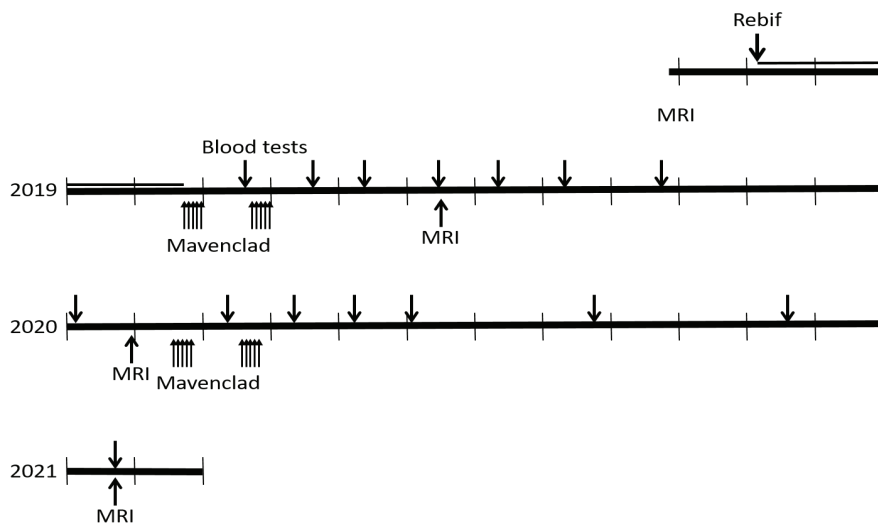
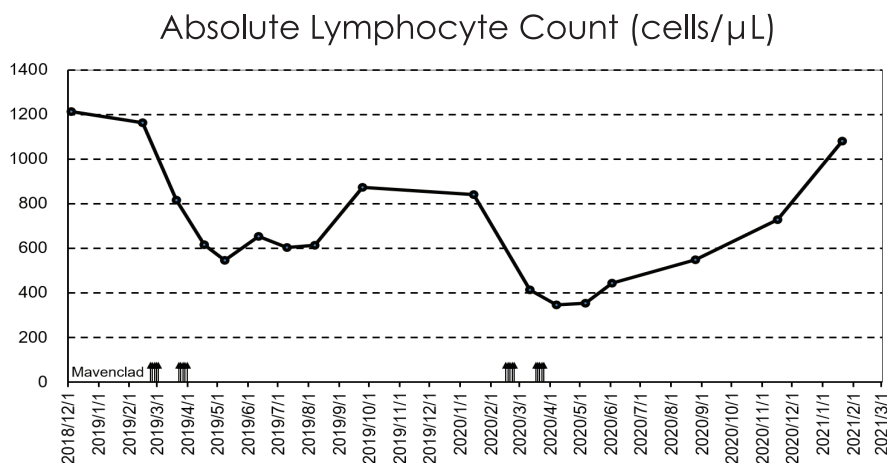


圖 3 血中淋巴球變化



病例3 多發性硬化症

病患背景介紹

性別：女

年齡：36歲

工作類型：家管

個性：活潑開朗型

疾病進展過程：

36歲女性在2019年3月出現急性左上肢麻木和無力，在沒有治療的情況下，這項初始臨床症狀逐漸改善。但是在2個月後（2019年5月）症狀復發，右上肢以及雙側下肢麻木和無力，並出現步態異常（gait disturbance）。

轉介至神經科的原因：

2019年5月27日住院，進行檢查和治療。

病史

初始發病與診斷介紹：

初始發病症狀為左上肢麻木和無力，並在2個月後出現復發。根據臨床特徵、和一系列影像學檢測結果，並排除其他神經發炎性疾病的可能性，確診為MS。

神經學與實驗室檢查：

1. 視覺誘發電位（visual evoked potential, VEP）：雙側視覺路徑損傷，其中以右側視覺路徑損傷較為明顯
2. 四肢的運動誘發電位（motor evoked potential, MEP）和體感覺誘發電位（somatosensory evoked potential, SSEP）：正常
3. 腦幹聽覺誘發電位（brainstem auditory evoked potential, BAEP）：正常
4. 水通道蛋白-4 抗體（anti-aquaporin-4 antibody, anti-AQP4 Ab）：陰性
5. 髓鞘寡樹突細胞糖蛋白抗體（anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, anti-MOG Ab）：陰性

腦部 & 脊髓 MRI：

初次檢查：頸髓（cervical cord）、腰髓（lumbar cord）、和延腦頸部交界處（cervicomedullary junctional area）出現多個病灶。

後續一系列檢查：延腦頸部交界處（cervicomedullary junctional area）、左腦室旁（periventricular area）、和胼胝體後側（posterior corpus callosum）出現多個病灶，C1/C2、C5/6、T3/4、T6、T7/8處出現數個髓內病灶（intramedullary lesion）。

治療後狀況描述

病人確診為MS後，接受dimethyl fumarate (Tecfidera®) 240 mg bid治療，但在2019年11月14日出現新症狀（複視diplopia），且右上肢的麻木和無力情況變得更嚴重。因此2019年11月16日再次住院，腦部和脊髓MRI顯示多個新的病灶，經過類固醇（steroid）治療後，病人的臨床徵象和症狀出現改善。

由於 dimethyl fumarate 治療失敗，所以病人在2020年2月4日開始接受 cladribine tablets (Mavenclad®) 治療。2020年2月17日再次出現復發，雙側下肢嚴重麻木，腦部和脊髓 MRI 顯示多個新的病灶，病人首先接受類固醇治療，並在2020年3月14日開始cladribine tablets第二個治療週的治療。但病人在2020年3月23日驗出懷孕，並在2020年5月 27、29日口服藥物人工流產。

醫病共享決策過程

通常女性病人確診為MS的年齡是在育齡時期，因此對於希望懷孕的MS女性病人，在選擇改變病程藥物（disease modifying drug, DMD）時，須將懷孕計畫納入考量。由於大多數的DMD不建議在孕期使用，因此懷孕MS病人的治療極具挑戰性，停止DMD治療可能會增加復發風險。

Cladribine tablets為治療MS的重要DMD之一，作用機轉為重建免疫系統，因此這種新型的治療方式屬於免疫重建療法（immune reconstitution therapy, IRT），短期治療即可長期抑制疾病活動性；女性病人從開始cladribine tablets治療到計畫懷孕，需間隔至少20個月¹。以靜脈注射cladribine的小鼠和兔子作為研究對象的生殖毒性研究，觀察到cladribine具有致畸胎性²。

在Giovannoni 等人²發表的cladribine tablets懷孕研究中，有16 位病人在風險期（定義為療程期間、或最後一劑 cladribine tablets後6個月內）懷孕，其中3人生下活胎、10人選擇性流產、2人自然流產、1人治療性流產。針對在風險期懷孕的病人，雖然這項研究沒有先天畸形的通報案例，但由於這類案例收錄的人數不多，仍需後續研究釐清 cladribine tablets對胎兒的影響。

這位36歲女性MS病人在 cladribine tablets治療期間懷孕，所以提供病人上述cladribine tablets的懷孕相關資訊，病人考量到cladribine tablets可能有致畸胎的風險，因此最後選擇治療性流產終止妊娠。

References:

1. Alroughani R, Inshasi J, Al-Asmi A, et al. Disease-modifying-drugs and family planning in people with multiple sclerosis: A consensus of narrative review from the Gulf region. *Neurol Ther* 2020;9:265-80.
2. Giovannoni G, Galazka A, Schick R, et al. Pregnancy outcomes during the clinical development program of cladribine in multiple sclerosis: An integrated analysis of safety. *Drug Safety* 2020;43:635-43.

病例4 多發性硬化症

病患背景介紹

性別：女 年齡：48歲 工作類型：醫護人員，必需在醫院輪值夜班

疾病進展過程：

在2018年8月，首次出現症狀，包括左下肢麻感、動作笨拙，症狀持續5天後，她到地區醫院神經外科門診看診，並隨即接受檢查。檢查結果被告知為腰椎椎間盤凸出。除了藥物治療，並接受物理復健治療數週時間，但是她的症狀並未獲得緩解。

2018年10月，患者的步態不穩情形加劇，並伴有視力模糊情形。在該地區醫院神經內科門診看診，並隨即接受腦部核磁共振檢查，結果發現腦部有不正常的多處脫髓鞘和斑塊病灶。病患隨即被轉診至彰化基督教醫院神經內科，經過病史問診及神經理學檢查後，立即安排入院接受詳細的必要檢測。

病史

初始發病與診斷介紹：

病患的初始發病症狀為左下肢麻感、動作笨拙，經過詳細的必要檢測，確診為多發性硬化症。

診斷多少年：

2018年10月確診為多發性硬化症，至今（2020年9月）已診斷約2年。

神經學與實驗室檢查：

- 腰椎穿刺檢查項目包括感染及腦脊髓液（CSF）中的發炎因子等，檢查結果顯示沒有感染跡象，但存在有寡株帶（oligoclonal band）、及超過正常值的IgG index（IgG index: 0.8）。
- 免疫血清檢查和AQP4血清檢查皆正常。
- 誘發電位（evoked potential）檢查皆為不正常：
 - > 視覺誘發電位（VEP）：左側枕葉（Oz）電極記錄到P100s潛伏期延長（prolonged latencies of P100s with recording at left Oz）。
 - > 腦幹聽覺誘發電位（BAEP）：証實存在右側腦神經VIII或耳部病灶（favor right cranial nerve VIII or ear lesion）。
 - > 體感覺誘發電位（SSEP）：發現具有雙側體感覺路徑病灶（bilateral somatosensory pathway lesions）。

是否有其他共病？

沒有糖尿病、高血壓、癌症、免疫性疾病等全身性疾病。

腦部 & 脊髓 MRI：

腦部有不正常的多處脫髓鞘和斑塊病灶。

醫病共享決策過程

患者在診斷為多發性硬化症時，EDSS score為1.5分，而後領有罕見疾病及重大傷病證明。因為病患在醫院服務，可以接受較規則性的治療，經過與患者討論後，在符合台灣健保局的藥物使用規範情況下，決定給與病人interferon-beta (Rebif®) 每週三次的針劑治療。經Rebif®注射治療5個月後，患者的症狀有穩定進步的臨床表現。但因長期注射，患者常因打針感覺注射部位疼痛異常及其他類似感冒症狀，漸漸得遵囑性變差，也不規則的注射Rebif®，甚至有放棄治療的行為。

在2019年6月，患者因嚴重頭暈、眩暈一個禮拜，造成步態不穩，到本院神經內科看診，經過問診及神經理學檢查後，發現除了步態障礙，還出現右側肢體動作不協調、右邊臉部中樞性麻痺，所以立即安排入院接受詳細檢查。腦部核磁共振影像檢查發現在橋腦處、雙側心室區、左中後回、左小腦柄的FLAIR圖像上，出現多點信號強度增強，有多個脫髓鞘的斑塊，新病灶數目增加。臨床上的EDSS score為2分。經過與患者討論後，考慮其醫囑順從性及注射藥物的副作用，決定幫病人申請第一線口服藥dimethyl fumarate，並詳細解釋藥物的療效及相關副作用。

病患在服用dimethyl fumarate兩個月後，臨床上沒有暈眩的情形，但右側肢體肌力稍差（相對於左側肢體）。此外，患者有皮膚紅疹、腹瀉、腸胃不適情形，給與症狀緩解藥物後，其症狀獲得改善。在2020年1月，患者有肝功能異常及淋巴細胞減少情形，並出現右側肢體肌力變差及輕度說話不清的病症，故再予以腦部核磁共振影像檢查，發現在兩側大腦白質的T2信號區域增加，符合多灶性白質脫髓鞘的斑塊病變。故隨即建議住院，並給予類固醇注射治療。病患此時的病情，應該是屬於復發緩解型多發性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS）。在此同時，便與病患討論換藥的時機。在考慮其服藥順從性、藥物的副作用、及醫護工作性質，擔心病患會有復發的情況增加，導致病情加劇，經與病患討論相關利害關係後，給予申請cladribine tablets (Mavenclad®) 口服藥物使用，以增加病患之遵囑性，並控制其病況。

治療後狀況描述

在病患接受治療前（pre-treatment）必要的檢驗後，確定患者可以在較安全的身體環境下，服用Mavenclad®口服藥。至今患者已服用完Mavenclad®口服藥的第一年治療劑量，其神經學的症狀穩定，沒有復發情形，也沒有淋巴細胞減少情形，目前其臨床上的EDSS score為1.5分。

病例5 多發性硬化症

病患背景介紹

性別：女

年齡：38歲

工作類型：業務代表

個性：積極開朗

病史

疾病進展過程：

38歲女性於2010年（28歲）因右眼視力模糊至眼科治療，被診斷為視神經炎，經類固醇治療視力回復正常後，斷續於眼科追蹤，期間因病況穩定，後續並沒有使用類固醇或其他免疫調節藥物治療。

轉介至神經科的原因：

2015年7月又因左眼視力模糊，眼科診斷為左眼視神經炎，並給予靜脈注射類固醇脈衝治療（steroid pulse therapy），病患又於2015年10月出現右側手角麻木無力的復發症狀，因復發型視神經炎合併神經學徵狀，懷疑是多發性硬化症（multiple sclerosis, MS），轉診至神經內科進一步檢查與治療。

相關檢查與與診斷

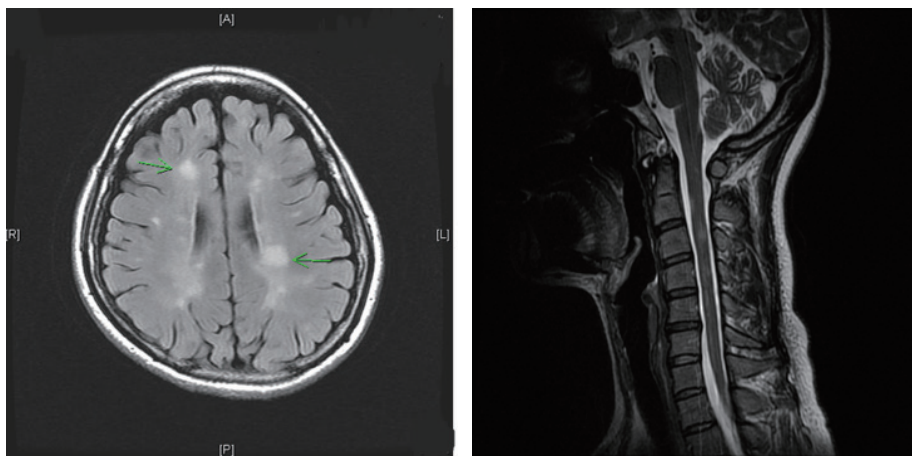
相關檢查：

- 病患住院中的一般血液檢查、生化檢查、電解質、類風濕性因子（rheumatoid factor）、自體抗體（anti-extractable nuclear antigen, anti-ENA）篩檢、抗核細胞抗體（anti-nuclear antibody, ANA）皆為正常，水通道蛋白-4抗體（anti-aquaporin-4 antibody, AQP4-Ab）為陰性。
- 腦部磁共振造影（magnetic resonance imaging, MRI）檢查發現兩側腦室、及灰質與白質之交界處旁多個T2WI高訊號之病灶（圖1左），符合McDonald criteria中MS好發的部位。
- 脊髓MRI檢查發現頸脊髓（C2/C3、C4/5、與C6/7）的T2WI高訊號病灶（圖1右）。
- 腦脊髓液（cerebrospinal fluid, CSF）檢查中，白血球細胞數目正常、蛋白質含量增高、寡株帶（oligoclonal band）為陰性、IgG index=0.67。
- 視覺誘發電位（visual evoked potential, VEP）呈現P-100潛時延長，顯示有視交叉前之視神經病灶。

診斷依據：

病人於2010年至2015年有三次不同部位的臨床復發，MRI上出現多個T2WI高訊號之MS典型病灶，符合2015年McDonald criteria之DIT 與DIS，病患無其他共病，檢查後亦排除中樞神經感染、自體免疫疾病、腦中風、腦腫瘤等相關疾病，因此診斷為反覆發作型多發性硬化症（relapse-remitting multiple sclerosis, RRMS）。

圖1 腦部 & 脊髓 MRI



腦部MRI：左側放射冠（corona radiata）和半卵圓（semiovale）部位，出現逐漸變化的活躍性病灶，為MS好發的部位。

頸脊髓MRI：C5-6處出現瀰漫性增強（diffuse increased）的 T2WI 高訊號，C3後柱（posterior column）處出現更強的訊號變化。

治療狀況描述

病患於2015年10月確診MS後開始使用第一線改變病程（disease modifying therapy, DMT）藥物interferon beta-1a（立比扶Rebif®）針劑治療；但治療後於2015年12月因復發住院治療，MRI顯示有新的病灶且屬活躍性，2016年3月病患又有一次復發產生下肢麻無力的情形，因評估第一線藥物治療無效（半年復發2次），因此改申請使用第二線口服DMT藥物 fingolimod（捷力能Gilenya®）治療。

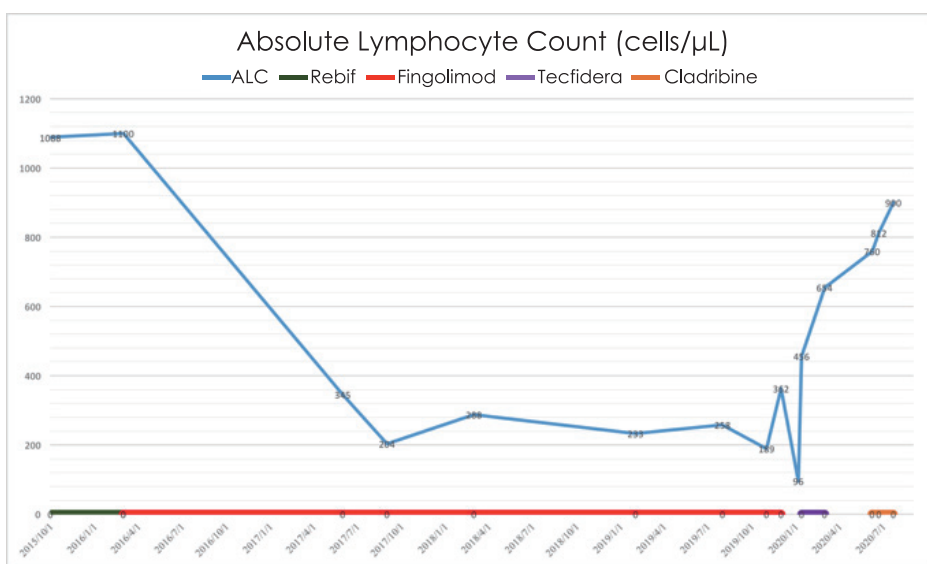
病患服用捷力能（Gilenya®），自2016年3月到2019年9月期間沒有再產生臨床復發，但用藥期間抽血追蹤發現淋巴球從2017年起有逐漸降低的情形，絕對淋巴球數（absolute lymphocyte count, ALC）介於500-200 cells/ μ L之間（圖2），2019年9月因病患意外懷孕而立刻停止使用捷力能（Gilenya®），但停藥二週之後自然流產（spontaneous abortion），隨即又產生臨床復發伴隨左側肢體麻木，MRI 檢查

出現新的頸脊髓 C3 病灶。病患於2019年10月又重新開始捷力能（Gilenya®）治療，2019年11月抽血檢驗ALC=189 cells/μL，經與病患討論後捷力能（Gilenya®）改成隔天使用，2020年1月抽血追蹤ALC=96 cells/μL，這時因ALC過低而再度停止服用捷力能（Gilenya®）。

然而此病患屬於高活動性 MS (highly active MS)，停藥後復發機會相當高，而病患又不考慮針劑治療，因此於2020年2月申請核准改使用第一線口服藥物dimethyl fumarate（泰福德Tecfidera®）治療，剛開始使用時有些許腸胃道的不適，但很快就能適應，治療後數個月病患表示雙手仍偶有麻木感。

為考量病患用藥安全及成效，故2020年6月開始改用口服第二線藥物 cladribine（瑪威克 Mavenclad®）治療，第一年兩個月（每月各五天）的服藥病患無明顯副作用，抽血檢查除淋巴球下降之外其餘都正常。

圖 2 病患治療期間用藥情形與淋巴球數的變化



醫病共享決策過程

這位年輕女性自34歲確診為MS後共使用過4種DMT藥物，每次的換藥都有不同的理由與考量，而這些決定醫師都必須與患者充分討論與溝通，醫病共享決策過程。當然初期診斷MS時因健保規範必須先使用第一線DMT藥物，2015年當時的第一線藥物選擇有限，除了interferon beta外就是glatiramer acetate（柯珮鬆 Copaxone®），二者的療效差不多，選擇的差異在於打針天數不同，副作用以及是否要懷孕的考量，此患者當初考量後選擇一週注射3次的立比扶（Rebif®）。

捷力能（Gilenya®）是FDA核准第一個治療MS的口服DMT藥物，中央健保局將其定位為第二線藥物，用於第一線藥物治療無效，且需事先申請核准後使用。此患者使用立比扶（Rebif®）治療後不到半年時間就復發2次，代表病患屬於高活動性MS且第一線藥物治療無效，因此改使用第二線藥物捷力能（Gilenya®）治療。捷力能（Gilenya®）的療效確實很好，患者自2016-2019三年多的期間沒有再產生MS復發，但令人擔心的是用藥2年後患者淋巴球有逐漸降低的情形，絕對淋巴球數（ALC）都介於500-200 cells/ μ L之間擺盪，仿單建議如果ALC<200 cells/ μ L 即須停止使用捷力能（Gilenya®），此病患在治療3年後ALC曾低到189 cells/ μ L，理論上這時須停止服用捷力能（Gilenya®），但文獻指出停用後復發風險可能會出現反彈效果（rebound effect），經與病患討論後改成隔天使用，然而2020年1月時ALC竟然低到只有96 cells/ μ L！醫病共享決策此時就無懸念停止服用捷力能（Gilenya®）了。

但停藥後接下來怎麼辦呢？患者因意外懷孕停止捷力能（Gilenya®）使用2週之後，隨即產生臨床復發，代表病患屬於高活動性MS且應證了停用捷力能（Gilenya®）的反彈效果，因此勢必要選擇下一個有效且安全的治療方式。2020年1月當時我們有什麼選擇呢？第一線口服DMT有 dimethyl fumarate（泰福德 Tecfidera®）和 teriflunomide（歐博捷 Aubagio®），第二線藥物有natalizumab（泰吉利 Tysabri®）、alemtuzumab（任力達 Lemtrada®）、以及即將上市的cladribine（瑪威克 Mavenclad®）。當時病患ALC很低，我們必須等待ALC的上升，否則都無法達到上述藥物建議開始使用的ALC限制。前面說過患者不希望使用針劑治療，因此泰吉利（Tysabri®）與任力達（Lemtrada®）先被排除，患者其實最想使用瑪威克（Mavenclad®），但是當時還未上市，就算醫院專案申請也需數個月的等待期，這段期間的用藥除了考慮療效之外，也要考慮半年後如果能轉換成瑪威克（Mavenclad®）的方便性。第一線口服藥物泰福德（Tecfidera®），臨床研究顯示其降低年復發率（annualized relapse rate, ARR）約50%，療效相當於捷力能（Gilenya®），如須轉換其他藥因其半衰期短，也不用像歐博捷（Aubagio®）可能須使用 cholestyramine 或 activated charcoal 做體內藥物加速排除（accelerated elimination），因此當ALC回升後我們改用泰福德（Tecfidera®）治療。

泰福德（Tecfidera®）治療後數個月，病患表示雙手仍偶有麻木感，但臨床上並無明顯發作，EDSS也沒有變化。考量病患用藥成效以及方便性，當瑪威克（Mavenclad®）上市後，我們向健保局申請並且於2020年6月開始使用第一年的口服瑪威克（Mavenclad®）治療，使用方式相當簡單，依病人體重計算每日只要服用一顆10 mg瑪威克（Mavenclad®）連續5天，前兩個月各服用五天，即完成第一年的治療，第二年再同樣兩個月各五天治療，即可完成所謂的免疫重建（immune reconstitution）。此病患第一年服用瑪威克（Mavenclad®）無明顯副作用，抽血檢查除淋巴球下降之外其餘都正常，然而此藥使用經驗不多，後續治療效果與長期副作用仍需持續觀察。

病例6 多發性硬化症

病患背景介紹

性別：男

年齡：50歲

工作類型：裝潢

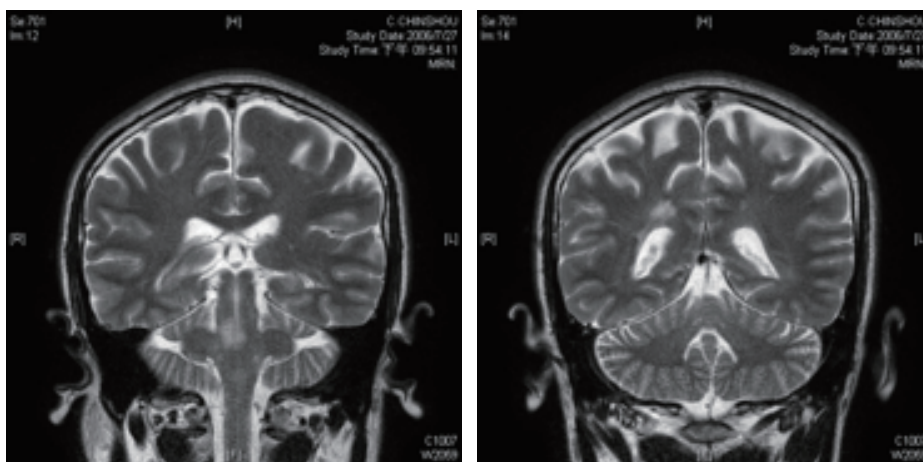
個性：內向

疾病進展過程：

一、2006/7/26（37歲）

- 主訴：突發性複視就醫，依病史患者自訴兩年前（35歲）曾經發生一次四肢麻痺及視覺模糊，於附近醫院就醫，當時腦部 MRI 發現腦幹病變（疑似腫瘤或多發性硬化症），並規則於當地醫院追蹤並服用類固醇。這次因突發性複視而至本院，神經理學檢查發現gaze palsy，因此懷疑腦幹病變而住院。
- 腦部 MRI（圖 1）：
 - 靠近右上小腦腳（cerebellar peduncle）的橋腦（pons）右背下部病灶，疑似水分子的擴散受限（water diffusion restriction），且稍微有對比增強。
 - 右側腦室旁（periventricular）、和右側豆狀核（lentiform nucleus）部位偵測到高訊號的小病灶（水分子的擴散不受限）。

圖 1 腦部 MRI

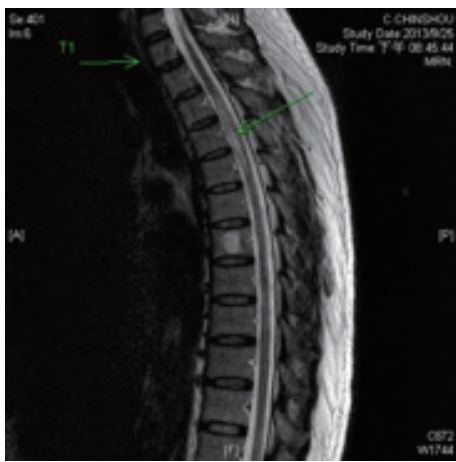


- 鑑別診斷：腦部腫瘤或多發性硬化症。
- 病患自訴經使用高劑量類固醇 pulse therapy 治療後症狀改善，口服低劑量類固醇後其病情完全恢復，並於門診使用口服類固醇追蹤。

二、2013/9/23

- 病患主訴漸進性雙下肢無力及麻痺感覺近二週，神經學發現，感覺缺失由腳往上至胸椎第七節附近，合併步態不穩。
- 脊髓MRI：脊髓T3-5部位偵測到T2高訊號、稍微有對比增強的病灶，且有膨大（enlargement）的狀況（圖 2）。

圖 2 脊髓 MRI

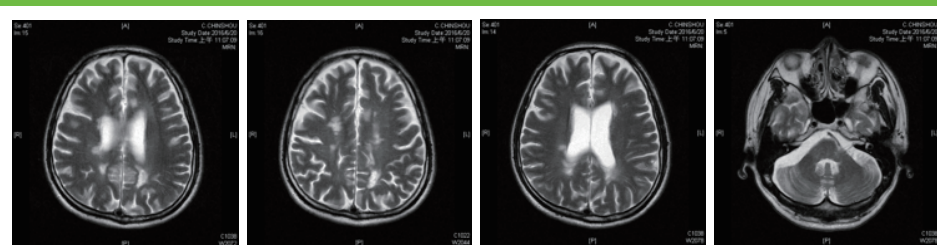


- 經使用高劑量類固醇pulse therapy治療，症狀逐漸改善，並確診為多發性硬化症，規則於門診使用口服類固醇，並申請使用Rebif®注射。

三、2016/6/24

- 病患主訴左側下肢劇痛及漸進性無力近二週。
- 腦部MRI（圖 3）：
 1. 腦池（cisterns）、腦溝（sulci）、雙側大腦和小腦半球突起（prominent）。
 2. 多個斑狀（patchy）T2高訊號病灶，垂直側腦室（ventricles）周圍出現T2高訊號病灶，雙側大腦腳（cerebral peduncles）和右側橋腦（pons）有少許病灶。

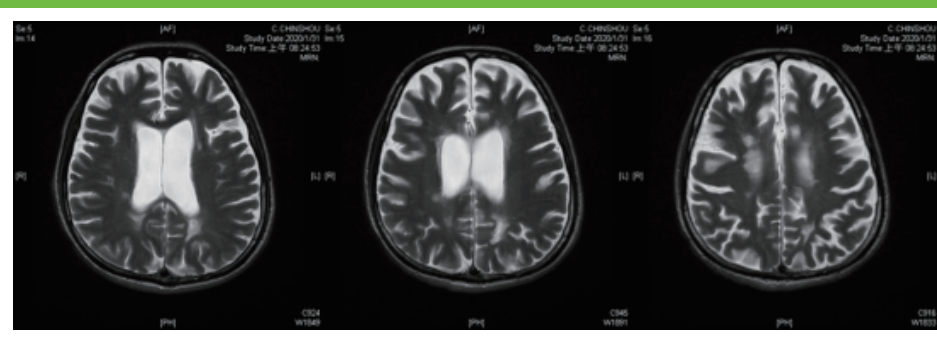
圖 3 腦部 MRI



四、門診追蹤記錄

- 2013/01/19：prednisolone每日8顆，寬底式步態（wide-based gait）。
- 2017/07/01：漸進性步態不穩且無法久站，能不休息持續行走100公尺，EDSS=5.5，臀部出現褥瘡。
- 2020/01/21：雙側下肢無力情況持續惡化，需要拐杖協助行走，EDSS=6.5，anti-HBs 為陽性，HBsAg 為陰性。
- 2020/01/31：腦部 MRI（圖 4）：
 1. 老人腦萎縮（senile brain atrophy）。
 2. 數個多發性硬化症慢性斑塊（plagues）狀況穩定，沒有惡化。
 3. 右側小腦有小梗塞。

圖 4 腦部 MRI



- 2020/03/04：開始 cladribine 治療。

表 1 2019/12/15~2020/04/22 血液檢測數值的變化情形

日期	2019/12/15	2020/03/25	2020/04/22
白血球 (WBC) (cells/ μ L)	9400	6600	9700
紅血球 (RBC) (10^4 cells/ μ L)	467	452	468
血色素 (HB) (g/dL)	10.8	10.4	10.9
血比容 (HCT) (%)	36.5	35.8	36.3
平均血球容積 (MCV) (fl)	78.2	79.2	78.4
紅血球分布寬度 (RDW) (%)	17.5	17.6	19.3
血小板 (platelets) (10^3 cells/ μ L)	388	279	393
中性球 (SEG) (%)	64.1	60.5	69.6
淋巴球 (lymphocytes) (%)	23	23.1	15.4

轉介至神經科的原因：

為了鑑別診斷腦瘤或多發性硬化症，由神經外科轉診至神經內科評估。

病史

診斷多少年：由第一次發作迄今已15年

神經學與實驗室檢查：

- 2006/07/26：
 1. 眼外肌 (extraocular muscles, EOM) 活動受限。
- 2006/08/01：
 1. 視覺誘發電位 (visual evoked potential, VEP) 異常 (右側 p100 潛時為 143.2 ms，左側則為 133.6 ms)，可能任一側的視覺傳導路徑出現異常。
 2. 運動誘發電位 (motor evoked potential, MEP)、和體感覺誘發電位 (somatosensory evoked potential, SSEP) 檢測皆正常。
 3. 腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF) 檢測正常，免疫固定電泳分析 (immunofixation electrophoresis, IFE) 沒有出現寡株帶 (oligo-clonal band)，IgG 指數為 0.156。

· 2013/09/23 :

1. 雙下肢肌腱反射異常增強，合併 Babinski sign，異常感覺分界帶（sensory level）位於胸椎第七節左右。
2. 水通道蛋白-4 抗體（anti-aquaporin-4 antibody, AQP-4 Ab）為陰性。

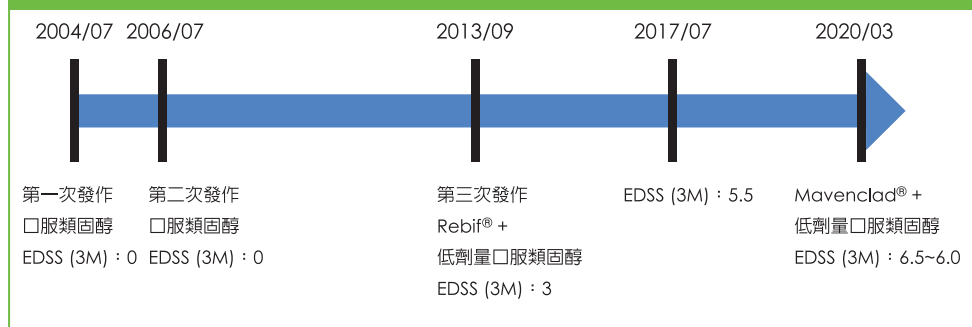
是否有其他共病：高血壓、高血脂

醫病共享決策過程

病患於2013年確診為多發性硬化症，於當時能選擇之DMD不多（只有Betaferon®、Rebif®、Copaxone®），最終病患選擇Rebif®，病患用藥之後，病情雖無明顯之臨床復發，卻漸進發展為secondary progressive multiple sclerosis（SPMS）。曾經和病患討論使用第二線DMD，病患及家屬因為行動不便及其他因素而未採用fingolimod，直到2020/01/21病患因為Mavenclad®上市及服藥方便之理由，決定採用此藥。

治療後狀況描述

圖 5 2004/07~2020/03 藥物治療和 EDSS 變化情形



病例7 視神經脊髓炎疾病系列

病患背景介紹

性別：女

年齡：47歲

工作類型：電子加工業員工

個性：溫和

疾病進展過程：慢慢進展、反覆發生

轉介至神經科的原因：

持續性一星期噁心，然後發生頭暈跟步態不穩

病史

初始發病與診斷介紹：

這是一位47歲女性病人，她未婚，高中畢業後一直從事電子加工業。在2017年10月時，她開始有噁心、嘔吐的現象，每天幾乎有5次以上。她到腸胃科求診，但上消化道胃鏡顯示沒有胃潰瘍現象。這些症狀持續了一個星期後，她開始有暈眩感，同時走路不平衡，這暈眩感跟姿勢無關，但走路時更不舒服，同時有步態不穩，在外院求診後轉到本院檢查。

在住院時意識清楚，眼球動作正常，但有多方向性眼震。舌頭動作正常、咽喉反射正常、四肢力氣正常、反射正常、感覺正常。她有雙側小腦動作失調現象，左側比右側更明顯。病人站立時會倒向左側，臨床上檢查的定位在小腦神經束與延腦交界處。病人接受一系列檢查，確診為視神經脊髓炎疾病系列（neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD）。

診斷多少年：3年

神經學與實驗室檢查：

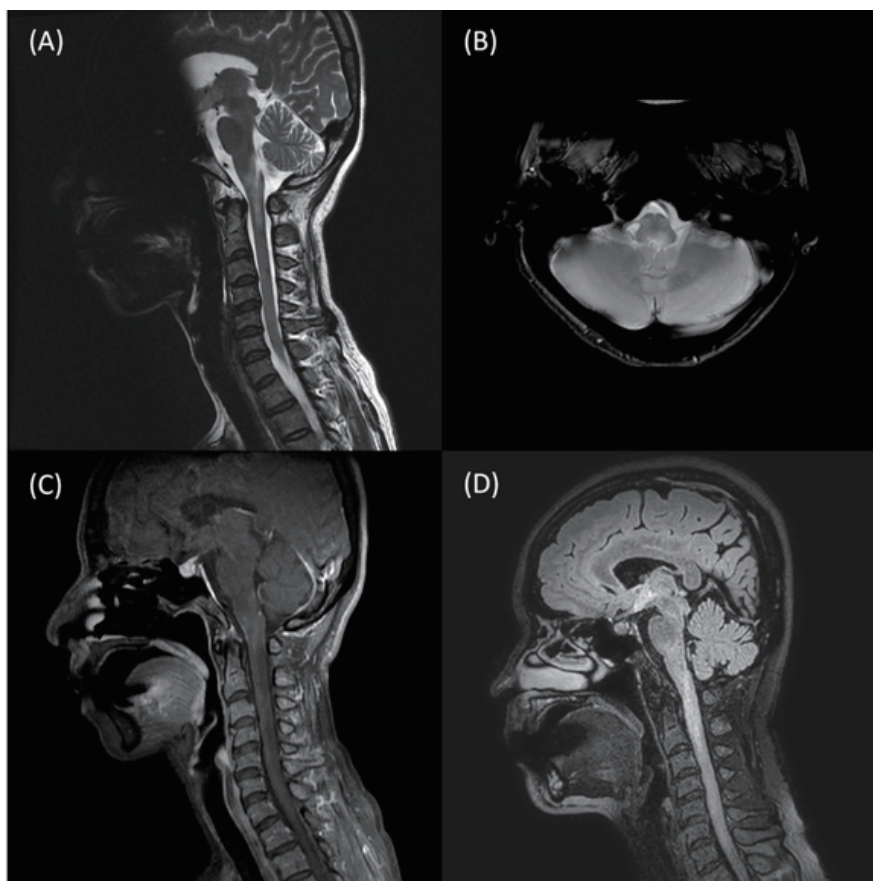
- 基本的抽血檢查顯示無糖尿病，肝、腎、血球功能都正常。
- 甲狀腺檢查、維他命 B12 檢查、梅毒抽血、HIV檢查、自體免疫檢查（ANA、anti-DNA、C3、C4、RF）都正常。
- 脊髓液檢查顯示葡萄糖68/138，總蛋白34.9 mg/dl，無紅血球，白血球5顆/μl，感染病原培養包括細菌、隱球菌、結核菌都呈現陰性反應。
- 影像學檢查顯示病人的最後區（area postrema）、導水管周圍（periaqueduct）到第一頸椎處在T2/FLAIR影像有不正常訊號，經顯影劑檢查顯示在病灶處有輕微顯影。
- 神經生理學檢查顯示，視神經誘發電位（VEP）的P100是右側108 ms，左側102 ms。
- 腦幹聽神經誘發電位（BAEP）與體感覺神經誘發電位（SSEP）檢查是正常。
- 病人的AQP4抗體檢查是陽性（4.46 unit/dl，正常 <3 unit/dl）。

是否有其他共病：無

腦部&脊髓MRI：

- 圖 1A：病人第一次發病時，磁振造影T2影像顯示在脊髓最後區（area postrema）、導水管周圍（periaqueduct）到第一頸椎處影像有不正常訊號。
- 圖 1B：腦幹橫切面顯示左側最後區比右側明顯受損。
- 圖 1C：打Gd顯影劑顯示病人在延腦到第一頸椎區間有顯影。
- 圖 1D：在第一次發病2年後，病人的病變從延腦延伸到第二頸椎區。

圖 1 腦部與脊髓 MRI



治療後狀況描述

治療經過：

病人在住院後使用methylprednisolone 1 g/day，連續五天治療後，轉成每天使用prednisolone 8顆。她的頭暈與步態不穩有改善，但仍有雙側肩膀麻木感。曾使用短時間的azathioprine，但由於肝功能異常而取消。出院後開始使用每天6顆prednisolone與1顆mycophenolate mofetil（MMF），而後逐漸降低到每日3顆prednisolone與1顆MMF。

病患治療後病況描述：

經過一年以後，病人有第二次的發作，這次是以雙上肢麻木為主，持續兩個星期。住院後的檢查顯示有右側眼震現象，合併有右側C2-C8感覺喪失與疼痛感，肌肉力氣正常，核磁共振檢查顯示過去的病灶更往下視丘延伸。經由pulse治療與pregabline治療後出院。

第三次發作是在一年後發生，這次是以雙下肢麻木與雙側視力下降，特別是右側視力喪失為主，病人右眼對光無反應，左側眼睛能分辨亮暗，在右側T5以下感覺喪失，核磁共振檢查顯示病灶從最後區（area postrema）延伸到C6位置，出院時病人右眼只剩下微弱視力（finger counting）。

病例8 視神經脊髓炎

病患背景介紹

性別：女

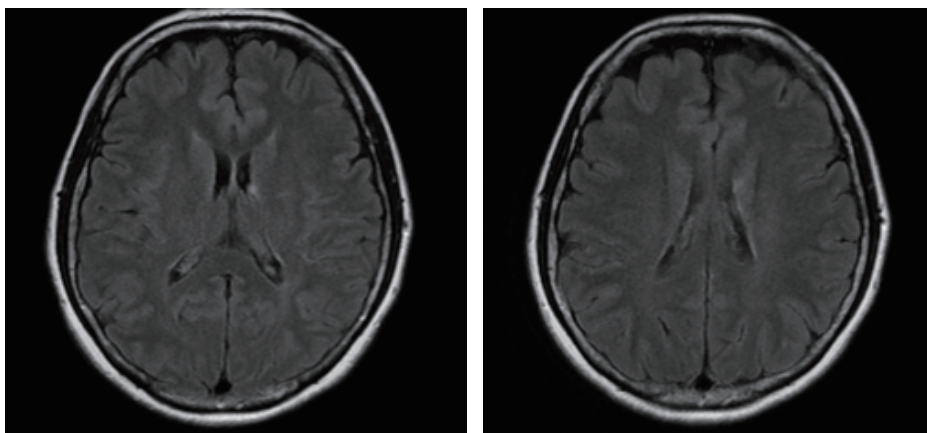
年齡：50歲

工作類型：家庭主婦

疾病進展過程：

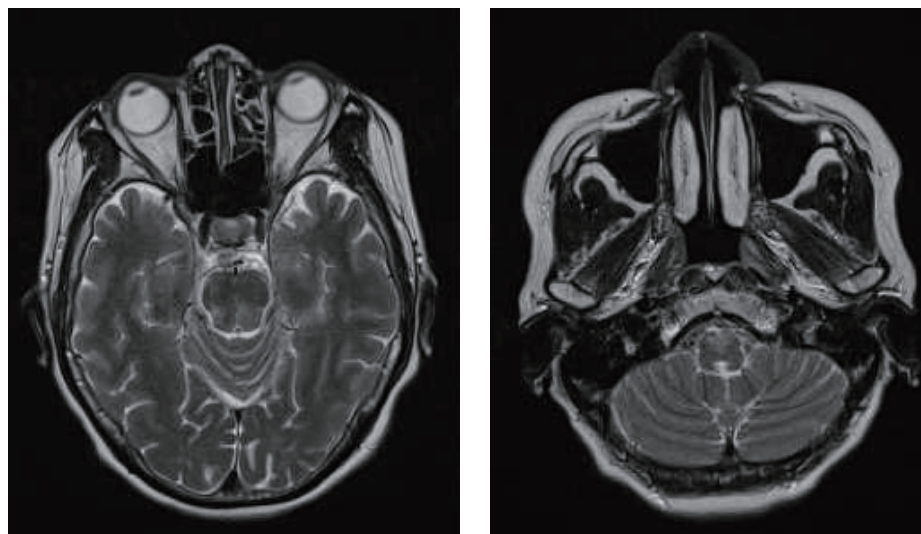
病患去年一月初因反胃、食慾不振至腸胃科就診，胃鏡檢查確認有 grade A 胃食道逆流，治療後未見改善。二月初，因頭暈、步態不穩、發燒而住院，當時腦部磁共振造影僅在左側腦室旁有一非特異性病灶（圖 1）。

圖 1 腦部 MRI



病患痊癒出院後，三月再度發生相同症狀，遂求助另一家醫院腸胃科，再度住院。住院期間，她出現右上肢、雙下肢無力（0分），左側麻，急性尿滯留，吞嚥困難。磁共振造影顯示腦幹-頸椎（圖 2）以及上胸椎病灶（圖 3）。

圖 2 腦部和頸椎 MRI



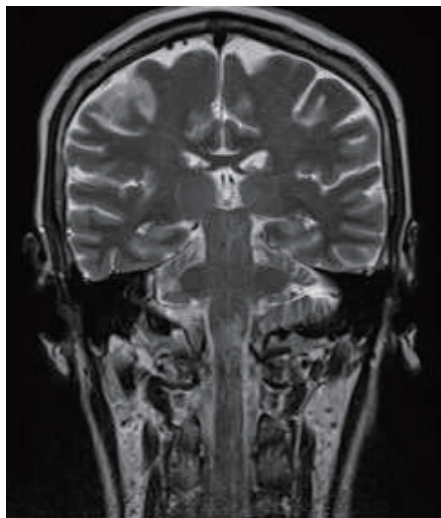
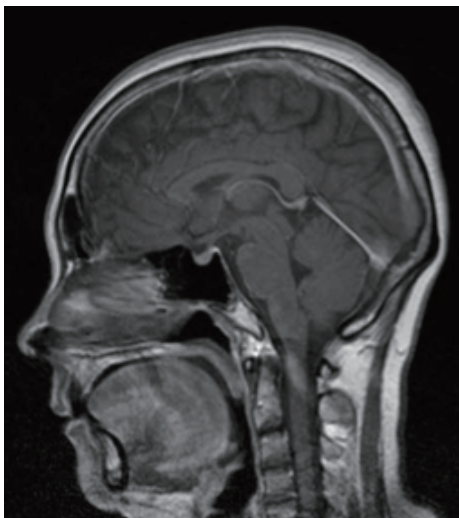


圖 3 胸椎 MRI



由於血清學檢查有多項自體免疫抗體陽性：

- SSA : 33 U/ml
- SSB : 153 U/ml
- 抗細胞核抗體 (ANA) 1:320 fine speckled
- IgA : 204.8 mg/dL

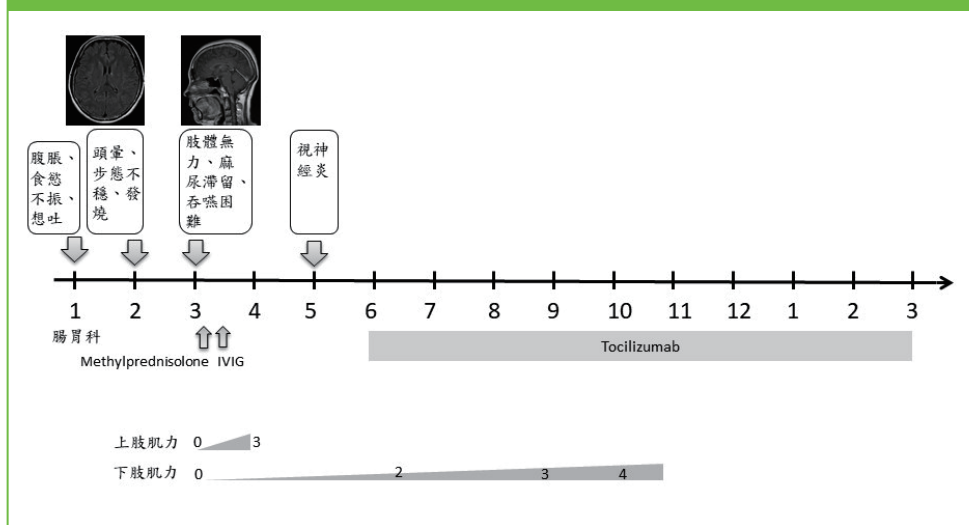
- 狼瘡抗凝血因子 (lupus anticoagulant) : 陽性
- 抗嗜中性白血球細胞質抗體 (ANCA) : 陰性
- anti-HIV : 陰性
- 腦脊髓液 (CSF) IgG : 584 mg/dL
- IgG 指數 : 0.76
- anti-AQP4 : 陽性

當時風濕免疫科初步認為是 Sjogren syndrome 合併神經系統侵犯，銨 99m 唾液腺掃描 (Tc99m sialoscintigraphy) 亦呈現3-4級唾液腺功能下降。然眼科認為未達乾眼症診斷標準，同時也確認沒有視神經炎。

病患接受高劑量類固醇治療未改善，之後自費施打免疫球蛋白 (IVIG)。完成治療後，右上肢肌力進步至3分，但雙下肢維持0分，並持續有胸椎體節疼痛與神經性膀胱。出院後病患接受口服hydroxychloroquine、azathioprine、prednisolone控制病情。

五月初，病患再度因發燒、頭暈、視力模糊住院。除泌尿道感染外，亦確認有視神經炎，且 AQP4 抗體再次呈現陽性。此時血清學檢查 SSA : 10.8 U/ml，SSB : 11.1 U/ml，病程如圖 4 所示。

圖 4 病程



轉介至神經科的原因：

去年二月初，因頭暈、步態不穩、發燒而住院。

病史

初始發病與診斷介紹：

疾病早期，病患被認為可能是 Sjogren syndrome 合併神經系統侵犯，後來經過討論，漸漸被認為是視神經脊髓炎（NMO）合併 SSA/SSB 抗體陽性。Sjogren syndrome 與視神經脊髓炎在臨床症狀與血清學，常有重疊現象。針對 Sjogren syndrome 的統計，約有 7-10% 有視神經脊髓炎的症狀與血清學表現，而針對視神經脊髓炎病患的統計，也有 8-10% 有 Sjogren syndrome 的症狀與血清學表現。這些重疊的病患，往往有較明顯且嚴重的神經學表現，而外分泌腺症狀相對輕微。

診斷多少年：1年多

醫病共享決策過程

病患短時間內密集發作，出現腦幹、胸椎、視神經病灶，AQP4 抗體持續陽性，疾病活性高，且呈現雙下肢癱瘓、上肢不對稱無力、視力減退、生活無法自理，並飽受神經痛所苦。現行單株抗體 rituximab 與 tocilizumab 雖有文獻支持其療效，但臨床試驗收案對象之最高 EDSS 是 6.5。病患經類固醇與免疫球蛋白治療後，EDSS 仍高達 8.0，無法預知使用單株抗體是否有效。然病患與家屬覺得已經沒有本錢再承受任何一次發作，即使知道高分 EDSS 病患療效未明，仍決定嘗試。考量「每月自費價格」、「是否需要住院施打」等因素，病患決定自費使用 tocilizumab 治療。

治療後狀況描述

病患接受兩劑 tocilizumab 治療之後，七月底，病患下肢肌力恢復至 2 分，視力沒有進步。九月中，病患下肢肌力恢復至 3 分。十月中，病患能獨立行走，且 AQP4 抗體陰性，目前 EDSS 為 5.5。

病例9

anti-MOG-associated acquired demyelinating syndrome

病患背景介紹

性別：男

年齡：19歲

工作類型：學生

個性：緊張，由母親陪同就醫

疾病進展過程：

- 2019/05：左側肢體無力
- 2019/08：雙側視力模糊
- 2020/02：左側肢體動作失調

轉介至神經科的原因：雙眼視力模糊一週

病史

初始發病與診斷介紹：

- 2019年5月出現左側肢體無力，於他院就醫接受類固醇治療後痊癒。
- 2019年8月與2020年2月再度出現雙側視力模糊與左側肢體動作失調，於他院再度就醫接受類固醇治療後，遺留下雙側視力受損後遺症，雙眼視力恢復至 0.6/0.6。
- 2020年5月因雙眼視力模糊一週來門診就醫，並安排住院檢查治療，確診為 anti-MOG-associated acquired demyelinating syndrome。

診斷多少年：

之前疑似多發性硬化症，但並未確診，亦未通報罕見疾病。

神經學與實驗室檢查：

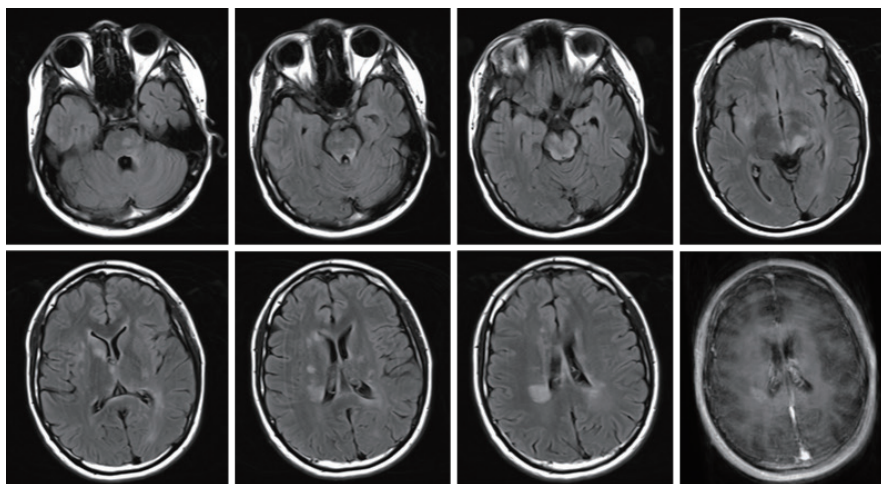
- 意識清楚。
- 雙眼視力0.1/0.1，瞳孔大小3 mm/3 mm，b仍有光反射，眼底檢查顯示雙側視神經盤蒼白，視網膜光學斷層掃描（optical coherence tomography）發現是兩眼視網膜神經層變薄，眼球運動正常，出現向右側的眼震。
- 其餘顱神經、肌力、感覺系統、小腦系統、與步態皆正常。
- 入院時EDSS為4分。
- 血液與生化檢查正常，腦脊髓液檢查未出現寡株帶（oligoclonal band）或白血球，病人並未帶有ANA、anti-dsDNA、RF、anti-SSA、anti-SSB、與anti-AQP4 antibodies，但其anti-MOG antibody 為陽性（cell-based assay）。

是否有其他共病：無

腦部&脊髓MRI：

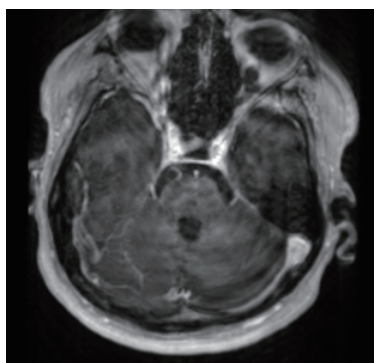
- 2019/05：橋腦（pons）、中腦（midbrain）、丘腦（thalamus）、尾核（caudate nucleus）、腦室相鄰處（paraventricular region）、與大腦白質有多處病灶，其中左側大腦白質病灶有顯影（contrast enhancement）（圖 1）。

圖 1 腦部 MRI



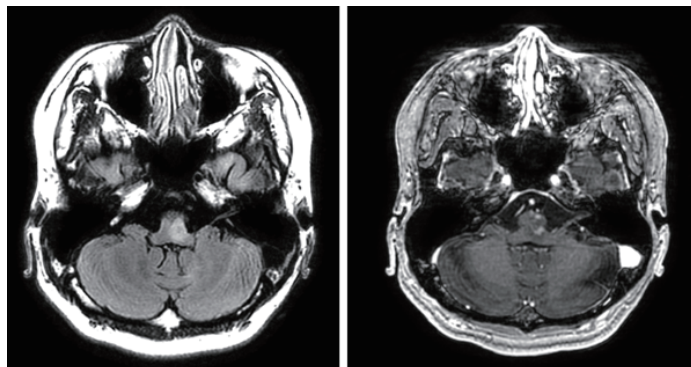
- 2019/08：雙側視神經炎，視神經交叉（optic chiasma）有顯影（圖 2）。

圖 2 視神經 MRI



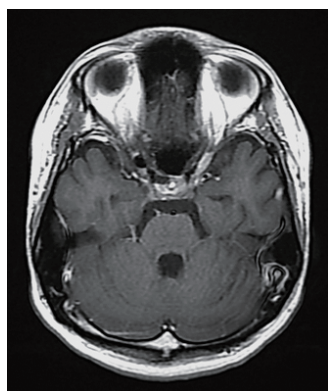
- 2020/02：新的橋腦延腦交界（pontomedullary junction）顯影病灶（圖 3）。

圖 3 腦部 MRI



- 2020/05：左側視神經後段與視神經交叉不正常顯影（圖 4）。

圖 4 視神經 MRI



醫病共享決策過程

病患因外院診斷多發性硬化症，由母親攜來就醫，其腦部核磁共振影像確有可能，經向國民健康署通報罕病後取得重大傷病資格，但因其血液中帶有anti-MOG antibody，與病人與家屬討論後先暫緩DMT治療，給予azathioprine（100 mg/day）與類固醇治療。

治療後狀況描述

治療：

過去研究發現，anti-MOG-associated acquired demyelinating syndrome可以有與多發性硬化症類似的臨床表現，對於此類病人interferon-beta、glatiramer、natalizumab、fingolimod、或dimethyl fumarate皆無法減少疾病發作，natalizumab與fingolimod甚至會增加疾病發作，目前仍建議使用類固醇與免疫抑制劑治療¹⁻⁴。

References:

1. de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler J* 2020;26:806-814.
2. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13:280.
3. Miyazaki T, Nakajima H, Motomura M, et al. A case of recurrent optic neuritis associated with cerebral and spinal cord lesions and autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein relapsed after fingolimod therapy. *Rinsho Shinkeigaku* 2016;56:265-269.
4. Warabi Y, Takahashi T, Isozaki E. Dimethyl fumarate was ineffective but not harmful for a patient with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *Cureus* 2019;11:e6040.

病患治療後病況描述：治療至今並未復發

英文縮寫名詞對照

- AAN = American Academy of Neurology, 美國神經醫學會
- ACTH = adrenocorticotrophic hormone, 促腎上腺皮質素
- ADEM = acute disseminated encephalomyelitis, 急性瀰漫性腦脊髓炎
- ALC = absolute lymphocyte count, 絕對淋巴球數
- ALT = alanine transaminase, 丙氨酸轉氨酶
- ANA = anti-nuclear antibody, 抗細胞核抗體
- ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody, 抗嗜中性白血球細胞質抗體
- anti-HBc = hepatitis B core antibody, B 型肝炎核心抗體
- anti-HBs = antibody to hepatitis B surface antigen, B 型肝炎表面抗體
- AQP4 = aquaporin-4, 水通道蛋白-4
- AST = aspartate aminotransferase, 天門冬胺酸轉氨酶
- BAEP = brainstem auditory evoked potential, 腦幹聽覺誘發電位
- BTK = Bruton's tyrosine kinase
- C3 = complement component 3
- C4 = complement component 4
- CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, 體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變
- CBC = complete blood count, 全血球計數
- CD = cluster of differentiation
- Cd-ATP = 2-chlorodeoxyadenosine triphosphate, 2-氯脫氧腺苷三磷酸
- CDMS = clinically definite multiple sclerosis
- CIS = clinically isolated syndrome, 單一臨床症候群
- CSF = cerebrospinal fluid, 腦脊髓液
- DCK = deoxycytidine kinase, 脫氧細胞苷激酶
- DHODH = dihydroorotate dehydrogenase, 二氫乳清酸鹽脫氫酶
- DIS = dissemination in space, 空間上的散佈
- DIT = dissemination in time, 時間上的散佈
- DLCO = diffusing capacity for carbon monoxide, 一氧化碳肺擴散量
- DMD = disease modifying drug, 改變病程的藥物
- DMT = disease modifying therapy, 改變病程的治療
- DNA = deoxyribonucleic acid, 去氧核糖核酸
- dsDNA = double-stranded deoxyribonucleic acid, 雙股去氧核糖核酸
- EAN = European Academy of Neurology, 歐洲神經醫學會
- ECTRIMS = European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 歐洲多發性硬化症治療與研究委員會
- EDSS = Expanded Disability Status Scale, 多發性硬化症擴展殘疾狀況評分

EFNS = European Federation of Neurological Societies, 歐洲神經醫學會聯合會

EMA = European Medicines Agency, 歐洲藥品管理局

ENA = extractable nuclear antigen

ENS = European Neurological Society, 歐洲神經醫學會

EOM = extraocular muscle, 眼外肌

EP = evoked potential, 誘發電位

FAERS = Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 美國食品藥物管理局不良事件通報系統

FDA = Food and Drug Administration, 美國食品藥物管理局

FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery

Gd = gadolinium

GEL = gadolinium-enhancing lesion, gadolinium 顯影增強病灶

GGT = γ -glutamyltransferase, γ -麩胺醯轉移酶

HBsAg = hepatitis B surface antigen, B 型肝炎表面抗原

HB = hemoglobin, 血色素

HBV = hepatitis B virus, B 型肝炎病毒

HCT = hematocrit, 血比容

HCV = hepatitis C virus, C 型肝炎病毒

HIV = human immunodeficiency virus, 人類免疫缺乏病毒

ICD = International Classification of Diseases, 國際疾病分類標準

IFE = immunofixation electrophoresis, 免疫固定電泳分析

IgA = immunoglobulin G, 免疫球蛋白 A

IgG = immunoglobulin G, 免疫球蛋白 G

IgM = immunoglobulin M, 免疫球蛋白 M

INFAR = interferon-alpha/beta receptor, 干擾素受體

IP = International Panel, 國際顧問小組

IPND = International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis

IVIG = intravenous immunoglobulin, 靜脈注射免疫球蛋白

JAK/STAT = Janus kinases/signal transducer and activator of transcription proteins

JC = John Cunningham

LETM = longitudinally extensive transverse myelitis, 長節段橫貫性脊髓炎

MAGNIMS = Magnetic Resonance Imaging in MS

ECTRIMS = European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 歐洲多發性硬化症治療與研究委員會

MENACTRIMS = Middle East North Africa Committee for Treatment And Research in Multiple Sclerosis

MCV = mean corpuscular volume, 平均血球容積

MEP = motor evoked potential, 運動誘發電位

MMF = mycophenolate mofetil

MNI = Montreal Neurological Institute

MOG = myelin oligodendrocyte glycoprotein, 髓鞘寡樹突細胞糖蛋白

MPR = medication possession ratio, 藥品持有率

MPRAGE = magnetisation-prepared rapid acquisition with gradient echo

MRI = magnetic resonance imaging, 磁共振造影

MS = multiple sclerosis, 多發性硬化症

MSTCG = Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, 多發性硬化症治療共識小組

NAD(P)H = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NEMOS = Neuromyelitis Optica Study Group

NfL = neurofilament light chain, 神經輕鏈

NICE = National Institute for Health and Care Excellence, 英國國家健康與照顧卓越研究院

NMO = neuromyelitis optica, 視神經脊髓炎

NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders, 視神經脊髓炎疾病系列

Nrf2 = nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2

NTase = nucleotidyltransferase, 核苷酸酶

PBAC = The Pharmaceutical Benefits Scheme, 澳洲藥品福利計劃

PCR = polymerase chain reaction, 聚合酶連鎖反應

PLEX = plasma exchange, 血漿置換術

PML = progressive multifocal leukoencephalopathy, 進行性多灶性白質腦病

PPMS = primary-progressive MS, 首發漸進型多發性硬化症

PRES = posterior reversible encephalopathy syndrome, 可逆性後腦病變症候群

PRIMS = Pregnancy In Multiple Sclerosis

PRMS = progressive-relapsing MS, 漸進復發型多發性硬化症

RBC = red blood cell, 紅血球

RDW = red cell distribution width, 紅血球分布寬度

RF = rheumatoid factor, 類風濕性因子

RRMS = relapsing-remitting MS, 復發緩解型多發性硬化症

S1P = sphingosine 1-phosphate, 鞘氨醇1 - 磷酸鹽

SEG = segmented

SMC = Scottish Medicines Consortium, 蘇格蘭藥物委員會

SPMS = secondary-progressive MS, 續發漸進型多發性硬化症

SSA = Sjögren's syndrome antigen A

SSB = Sjögren's syndrome antigen B

SSEP = somatosensory evoked potential, 體感覺誘發電位

T = Tesla

T2WI = T2 weighted image

TB = tuberculosis, 結核病

TG = triglyceride, 三酸甘油酯

TMA = thrombotic microangiopathy, 栓塞性微血管病變

TSH = thyroid-stimulating hormone, 促甲狀腺激素

ULN = upper limit of normal, 正常值上限

VEP = visual evoked potential, 視覺誘發電位

VLA-4 = very late antigen-4

VZV = varicella-zoster virus, 水痘帶狀疱疹病毒

WBC = white blood cell, 白血球

感謝編輯委員協助，讓本刊物得以出版。本刊物內容是由編輯委員整理MS相關的資訊集結而成，不代表編輯委員及廠商的共識。僅作為專業醫學教育用途，供醫師臨床治療參考。醫師開立處方藥物前，請詳閱仿單說明。

本刊物由台灣默克股份有限公司贊助印刷