

# 泛視神經脊髓炎

(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD)



出版方：台灣神經免疫醫學會  
版本 / 日期：第一版 / 2022年9月

## 編輯委員名單

### 總編輯 Editor-in-Chief

羅榮昇 醫師 林口長庚紀念醫院 神經內科部

### 編輯委員 Editorial Board

王凱震 醫師 振興醫院 神經內科

郭育呈 醫師 中國醫藥大學附設醫院 神經部神經免疫暨基因疾病科

孫苑庭 醫師 國立成功大學醫學院附設醫院 神經部

徐榮隆 醫師 新北市立土城醫院 神經內科

張振書 醫師 彰化基督教醫院 神經醫學部

張國軒 醫師 林口長庚紀念醫院 神經內科部

葉建宏 醫師 新光醫院 神經內科

鄭美雲 醫師 林口長庚紀念醫院 神經內科部腦功能暨癲癇科

廖翊筑 醫師 臺北榮民總醫院 神經醫學中心周邊神經科

蔡乃文 醫師 高雄長庚紀念醫院 神經內科

盧相如 醫師 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 神經部

蘇真真 醫師 國立台灣大學醫學院附設醫院 神經部

(依姓氏筆畫序排列)

## 引言與理事長的話

泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一種自體免疫疾病，體內免疫系統會攻擊視神經影響視力，或是攻擊中樞神經系統造成脊髓炎。由於病因與症狀的相似性，泛視神經脊髓炎容易與多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS)混淆。然而，疾病初期若未被正確診斷並適當治療，可能會造成療效不彰、甚至後續嚴重殘疾。由此可見，正確的疾病診斷對病人預後非常重要，而正確診斷NMOSD對臨床醫師也是一項挑戰。

隨著研究進展以及臨床用藥經驗不斷累積，我們對泛視神經脊髓炎的診斷和病人的照顧也有更深的了解。但也因為資訊繁多，若能有針對泛視神經脊髓炎的診斷與處置有系統化的重點整理，相信能幫助臨床醫師對 NMOSD 有更深的認識，並能提升診治病人的品質與效率。此「泛視神經脊髓炎手冊」即是以臨床實用為目標，分章節提供疾病認識、致病機轉、診斷與處置等相關資訊，期望能讓醫師對泛視神經脊髓炎有更全面及更深入的認識。

本書共有五個章節，第一章介紹 NMOSD 的流行病學、臨床類型、致病機轉以及臨床表現；第二章提出疾病的不同評估方式與診斷；第三章則根據 NMOSD 的臨床表徵作出鑑別診斷，尤其是與多發性硬化症間的差異性進行說明；第四章討論 NMOSD 的處置，包括急性治療、預防發作與治療時間，以提供醫師開立藥物時的參考；第五章則摘要性說明 NMOSD 的預後，以及此疾病對病人生活品質、心理與照顧者的影響，期望協助醫師進行良好的醫病溝通。

期望這本「泛視神經脊髓炎手冊」不論對剛踏入 NMOSD 領域的醫師，或是在這塊領域耕耘已久的專家都能成為診治病人時有用的參考手冊，以幫助病人獲得更好的照護。

台灣神經免疫醫學會理事長 羅榮昇 醫師



# 目錄

<b>第一章 . 泛視神經脊髓炎 (NMOSD) 之介紹</b>	<b>6</b>
1.1 概述 -----	6
1.2 流行病學 -----	6
1.3 病因 -----	8
1.4 致病機轉 -----	9
1.5 臨床表現 -----	9
<b>第二章 . 泛視神經脊髓炎 (NMOSD) 之評估與診斷</b>	<b>14</b>
2.1 診斷標準 -----	14
2.2 神經影像學之診斷 -----	22
2.3 AQP4自體抗體 -----	25
2.4 腦脊髓液分析 -----	25
2.5 MOG自體抗體 -----	26
2.6 發炎反應下的細胞激素與趨化因子 -----	27
2.7 視網膜光學斷層掃描儀 (optical coherence tomography, OCT) -----	27
<b>第三章 . 鑑別診斷</b>	<b>28</b>
<b>第四章 . 治療</b>	<b>37</b>
4.1 治療原則概論 -----	37
4.2 急性發作建議用藥 -----	37
4.3 預防發作—傳統常用免疫療法 -----	38
4.4 預防發作—新興免疫療法 -----	48
4.5 AQP4抗體陰性病人之治療方法 -----	50
4.6 MOG抗體陽性病人之治療方法 -----	50
4.7 懷孕病人的治療 -----	52
4.8 治療時間 -----	55
4.9 其他治療建議 -----	55
<b>第五章 . 泛視神經脊髓炎 (NMOSD) 之預後</b>	<b>56</b>
5.1 預後與風險因子 -----	56
5.2 NMOSD對生活品質、心理與照護者的影響 -----	57
5.3 台灣法規與現況 -----	58
<b>第六章 . 參考文獻</b>	<b>62</b>

## 縮寫表

ADEM	急性瀰漫性腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis)
ALT	丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase)
ANC	絕對嗜中性白血球數 (absolute neutrophil count)
AQP4	水通道蛋白 4(aquaporin-4)
AST	天門冬胺酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase)
CBA	細胞內分析實驗 (cell-based assay)
CT	電腦斷層攝影 (computed tomography)
DIS	空間多發性 (dissemination in space)
EFNS	歐洲神經學會聯合會 (European Federation of Neurological Societies)
ELISA	酵素免疫分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay)
FACS	螢光流式細胞分選技術 (fluorescence-activated cell sorting)
FDA	食品藥物管理局 (Food and Drug Administration)
GFAP	膠質纖維酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein)
IVIg	靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin)
IPND	國際 NMO 診斷小組 (International Panel for NMO Diagnosis)
LETM	縱向廣泛橫貫性脊髓炎 (longitudinally extensive transverse myelitis)
MOG	髓鞘寡突膠質細胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein)
MRI	磁共振造影檢查 (magnetic resonance imaging)
MS	多發性硬化症 (multiple sclerosis)
MCV	平均紅血球容積 (mean cell volume)
NEMOS	視神經脊髓炎研究小組 (Neuromyelitis Optica Study Group)
NMO	視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica)
NMOSD	泛視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder)
OCT	視網膜光學斷層掃描儀 (optical coherence tomography)
PBMC	周邊血液單核細胞 (peripheral blood mononuclear cell)
PML	進行性多灶性腦白質病變 (progressive multifocal leukoencephalopathy)
SLE	紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus)
TDFA	台灣食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration)
TPMT	硫嘌呤甲基轉移酶 (thiopurine S-methyltransferase)
ULN	正常值上限 (upper limit of normal)



## 第一章 . 泛視神經脊髓炎 (NMOSD) 之介紹

### 1.1 概述

泛視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) 是於西元 1884 年由 Eugène Devic 發表了 17 例 (其中一例是 Devic 自己) 患有致命的視神經炎和脊髓炎合併症之病人，故又稱戴維克症候群 (Devic's syndrome)，此為一種罕見的嚴重自體免疫中樞神經系統發炎疾病。病人因免疫系統失調，導致產生自體免疫抗體攻擊自身體內之中樞神經細胞，主要侵犯視神經、脊髓及大腦等組織。NMOSD 如侵犯視神經，病人常於短時間內發生色盲、視力惡化、視野缺損、眼睛疼痛；如侵犯脊髓，則造成行動障礙、感知障礙、膀胱功能障礙，輕則肢體麻痺、疼痛，嚴重時大小便失禁，甚至癱瘓或喪失生活自理能力<sup>1</sup>。

最初 Devic 描述的症候群是一種單次發作的疾病，其特徵是同時發生雙側視神經炎和橫斷性脊髓炎，但不影響大腦。那時的西方國家在傳統上會將自發性或接近自發性的雙側視神經炎及脊髓炎定義為視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，當時 Devic 並未提出診斷方針，專家學者也並未特別研究此疾病，因而早期易將 NMO 與多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 混淆。

接下來的一世紀中，許多學者報告了臨床表徵不同之病例，有些病人患有單側而非雙側視神經炎，有些則是視神經炎和脊髓炎間歇性發作，之間的時間可能為數週至數年，也觀察到 80% 之 NMO 病例呈現反覆發作之病程。當時大多數人仍認為 NMO 為 MS 的一種亞型，直到 1990 年代後期大家才漸漸了解鑑別 NMO 及 MS 之關鍵特徵。

由於 NMO 與 NMOSD 在臨床表徵、免疫病理學、治療上並無明顯差異，故 2015 年國際 NMO 診斷小組 (International panel for NMO diagnosis, IPND) 共識會議將 NMO 納入 NMOSD，並以 NMOSD 取代 NMO<sup>2</sup>，新的診斷標準比 2006 年 NMO 之診斷標準涵蓋範圍更廣，以涵蓋此疾病之廣泛臨床表徵，包含典型 NMO 症狀如復發性或雙側視神經炎和縱向廣泛橫貫性脊髓炎 (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) 引起之相關腦部症狀如菱形窩最後區 (area postrema) 症候群、腦幹症候群和間腦症候群。

### 1.2 流行病學

自發現水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4) 抗體以來，AQP4 抗體即成為重要的血清學診斷工具，NMOSD 之確診率也逐步提升。據 Papp 等人於 2021 發表之研究顯示，NMOSD 之全球成人發生率約為每年每十萬人年中有 0.039-0.73 人，18 歲以下之發生率約為每年每十萬人年中有 0.01-0.06 人<sup>3</sup>。

#### ① 種族之間之差異

不同國家與種族之發生率也有所不同，NMOSD 好發於非白種人之國家如非洲、東亞、拉丁美洲。

## • 白種人

在近期全國性和區域性的研究中，白種人的NMOSD平均盛行率約為每十萬人中有1人，但各國家之盛行率仍有所不同。澳洲與紐西蘭地區之盛行率約為每十萬人中有0.55人、西班牙加泰隆尼亞地區之盛行率約為每十萬人中有0.89人、瑞典之盛行率約為每十萬人中有1.04人、而丹麥之盛行率則約為每十萬人中有1.09人<sup>4</sup>。

由於該疾病在非白種人中較為普遍，因此遺傳預設傾向性可能有其角色。透過家族性NMO檢測更證實，有約3%的NMO案例有家族史<sup>3</sup>。

## • 非裔人種

過去研究顯示非裔人種的盛行率高於白人。在英國利物浦地區進行的一項研究指出非裔人種的盛行率約為每十萬人中有1.8人。澳洲與紐西蘭則研究估計非洲人群的盛行率約為每十萬人中有1.84人。在加勒比海的法屬馬提尼克島進行的研究指出非裔人種之盛行率為每十萬人中約有11.5人，這是迄今為止報告的最高盛行率<sup>4</sup>。

## • 亞洲人

亞洲地區之盛行率也比西方國家來得高，過去研究指出日本之盛行率約為每十萬人中有3.42人，馬來西亞則為每十萬人中有1.94人，而韓國則為每十萬人中有2.56人<sup>5</sup>，而另一篇研究則指出東亞如日本、韓國和中國之平均盛行率約為每十萬人中有3.5人<sup>4</sup>。由此可見亞洲地區之盛行率約為前述白種人國家之三倍左右。近年來台灣罹病人數也有增加的趨勢，但由於是罕見疾病，2011-2015年調查之盛行率為每10萬人中約有1.47人<sup>6</sup>。以上種種證據顯示，地區、基因與種族可能與NMOSD之發生率存在著關聯性。

## ② 性別之間之差異

除此之外，NMOSD也存在著性別差異，此病好發於女性族群，四個在不同國家執行的研究發現女性之發生率約為男性之2.27-9.8倍<sup>7</sup>，而一項中國研究則指出女性比上男性之比例約為5.47:1<sup>8</sup>。

## ③ 不同年齡層之差異

平均發病年齡介於35-45歲之間<sup>7</sup>，但約有20-28%之病人會於60歲之後才發作，且超過七成的病人會反覆發作<sup>3</sup>。

總而言之，目前較明確之NMOSD高危險群包含：

- (1) 亞洲人比白人多 (盛行率：日本每10萬人中約有3.42人，台灣每10萬人中約有1.47人<sup>6</sup>，東亞平均每十萬人中有3.5人<sup>4</sup>。西方國家平均每十萬人中有0.7-1.09人<sup>5</sup>)。
- (2) 中壯年時期比較容易發病，30-40歲最多<sup>7</sup>
- (3) 女性比男性多 (中國研究女：男比例 = 5.47:1<sup>8</sup>)

## 1.3 病因

目前尚未找出NMOSD之確切病因，NMOSD為自體免疫疾病，因此通常不會只有單一病因，而是多重潛在危險因子所導致，故危險因子也是目前已知的一些病因，有些危險因子已有證據證實、有些則尚未有定論。

此疾病好發於30-40歲左右之女性，若中年女性無中風危險因子(如高血壓、高血糖、高血脂)但突然感到手腳無力，且同時罹患其他自體免疫疾病者則需特別留意上述之相關症狀。雖然NMOSD之病因仍未明確，近年研究顯示可能導致NMOSD發作之潛在風險因子包含<sup>9,10</sup>：

### ① 病史相關因子

- 自體免疫疾病(如修格蘭氏症候群[Sjogren syndrome]或紅斑性狼瘡[systemic lupus erythematosus, SLE])
- 惡性腫瘤
- 近期非神經相關之臨床事件(如全身性過敏反應、全身性感染症、手術或創傷性外傷)
- 感染性單核球增多症
- 憂鬱症
- 心血管疾病
- 腎衰竭
- 偏頭痛
- 腦部創傷之病史
- 母親或兄弟姊妹患有第一型糖尿病

### ② 生活習慣相關因子

- 飲食(乳類、海鮮類、水果蔬菜類及肉類攝取過少)
- 維生素攝取過少(尤其維生素B12與維生素C)
- 較少進行高強度之身體活動或日照不足
- 吸菸(包含二手菸)
- 過度飲酒

### ③ 性別相關因子

- 荷爾蒙替代療法
- 經期不規律
- 墮胎、人工流產或口服避孕藥

除了以上發作風險因子之外，研究也顯示高齡與自體免疫疾病將影響NMOSD病人之治療預後改善情形。由此可見，NMOSD之病人容易受其他疾病、生活及外在環境之刺激而導致症狀發作。再者，不論發作前或治療後，病人之自體免疫疾病史皆為NMOSD之主要風險因子。此外，研究也發現患有自體免疫疾病(如SLE、重症肌無力、自體免疫甲狀腺炎等)之病人通常體內之AQP4抗體濃度也較高<sup>11</sup>；此結果似乎間接點出

了自體免疫疾病與NMOSD之關聯性，其不但為NMOSD之風險因子，也將影響NMOSD之治療決策。反之，值得注意的是，研究顯示飲食方面採取低油飲食、增加維生素、鈣質與鐵質之攝取可能有助於維持中樞神經的健康、預防神經發炎<sup>12</sup>。

## 1.4 致病機轉

2004年，醫學界對於NMOSD有了突破性的發現，Lennon等人發現一種NMO之生物標誌物，此生物標誌物為一種自體抗體，所攻擊的抗原為AQP4，而AQP4為中樞神經系統星狀膠質細胞 (astrocytes) 之細胞膜表面的水通道蛋白。病人的自體抗體攻擊神經系統的AQP4，進而誘發一系列的補體免疫反應導致神經發炎。NMOSD屬於一種中樞神經去髓鞘的病變，自體抗體引起的免疫反應會攻擊神經星形膠質細胞與損傷鄰近的髓鞘；因此，反覆發作終將導致髓鞘損傷、神經訊息傳遞異常，甚至造成不可逆的永久失能。AQP4自體抗體可於約7-8成NMOSD病人血液中測得<sup>1</sup>，且有AQP4自體抗體的病人症狀較易復發且神經損傷較嚴重<sup>1,2,13</sup>。

AQP4表現於下丘腦和腦幹附近血腦屏障中的星狀膠質細胞膜上，其控管著大腦和腦脊髓液之間的水分進出，進而控制細胞內外之環境，AQP4對大腦與血管之間界面的發育、功能和完整性非常重要，為維持血腦屏障健康的一個重要蛋白<sup>14</sup>。血腦屏障為選擇性限制腦組織與血液間物質交換之屏障，如AQP4受自體抗體的攻擊後，發炎反應將導致血腦屏障損傷，有害物質將趁隙而入，傷害神經系統，反覆發作更將導致視神經與脊髓神經相繼萎縮。

雖然AQP4抗體為NMOSD主要之致病機轉，但並非所有NMOSD病人皆有AQP4抗體。研究發現血清AQP4抗體陰性的NMOSD病人中，部分病人帶有髓鞘寡突膠質細胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 抗體<sup>15,16</sup>。MOG是一種在寡樹突膠質細胞 (oligodendrocytes) 表面和髓鞘最外層的膜蛋白。MOG自體抗體攻擊MOG，進而引發一系列補體免疫反應，導致神經髓鞘受損，並引起中樞神經去髓鞘病變<sup>17</sup>。

至於體內為何會產生AQP4抗體或MOG抗體仍未得而知，如前段所言(第1.3節)，NMOSD通常不會只有單一病因，而是多重潛在危險因子所導致，致病機制為多因素 (multifactorial)，且主要為非遺傳性的因素使然<sup>10,13</sup>。

## 1.5 臨床表現

病人發作之症狀視其影響的部位而有不同表現，如視神經發炎引起之眼睛疾病或脊髓神經發炎導致之各種肢體症狀。雖然NMOSD之臨床症狀與MS相似，也常導致混淆，但NMOSD引起之神經炎症狀通常較為嚴重，且較容易導致永久失能或神經性呼吸衰竭而致死亡；故正確診斷NMOSD並提供適當治療相當重要。

### 1.5.1 疾病型態

NMOSD之典型疾病型態為症狀快速惡化、易復發、頻繁發作、症狀較為嚴重且預後不佳。雖然NMOSD諸多症狀與MS類似，但MS之急性發作經過治療後可復原，NMOSD之急性發作則嚴重許多，常殘留症狀無法完全恢復<sup>18</sup>。NMOSD發作大多需要半

年以上的復原時間，且復原狀況也與年齡息息相關，研究顯示20歲年輕病人半年之復原程度平均約為85%，而60歲病人則降至60%<sup>19</sup>。此外，NMOSD較少慢性或漸進性病程，而經常出現症狀復發的情形。總結NMOSD之特徵如表1。

•表1、NMOSD之特徵

人口學特徵	
發病年齡	約35-45歲 <sup>7,20-22</sup>
種族	亞洲人及非裔人種較多 <sup>4-6</sup>
性別	女性居多(女:男=5.5-9.2:1) <sup>8,20,23</sup>
高風險族群	患有自體免疫疾病者 <sup>9</sup>
臨床特徵	
症狀特徵	嚴重度為中重度，急性且快速惡化，症狀反覆發作
典型症狀	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 視神經炎： 短時間內雙眼同時視力減退、眼睛疼痛、嚴重者甚至會失明</li> <li>• 急性脊髓炎： 四肢無力、膀胱功能障礙、大小便失禁、重則運動功能失能、癱瘓</li> <li>• 急性腦幹症候群： 難以控制的持續打嗝、噁心與嘔吐、嚴重者可能呼吸困難而死亡</li> </ul>

以下列舉出常見之NMOSD臨床症狀表現<sup>13</sup>，這些症狀同時也是臨床上神經科醫師診斷NMOSD之重要依據。

### 1.5.2 視神經炎 (optic neuritis)

NMOSD引起之視神經炎通常為急性且快速發作，典型症狀包含短時間內色盲、單眼或雙眼同時視力減退、視野缺損、眼睛疼痛、甚至1至2日內會完全失明。即使NMOSD引起的視神經炎有時只造成單側眼睛疼痛或視力衰退，由於大多受損的部位為後視神經 (posterior optic nerve) 之視交叉 (optic chiasm) 部位，因此反覆性眼睛疼痛或雙眼同時發生嚴重的視力衰退 (視力低於0.1以下，且通常不可逆) 較為常見。

值得注意的是，雖然NMOSD引起之視神經炎與一般視神經炎或MS引起之視神經炎症狀相似，但NMOSD帶來之視神經損傷較嚴重，常導致短時間內嚴重的視力衰退。NMOSD引起之視神經炎復原時間也比MS來得長，研究顯示NMOSD發作半年後仍有高達50%以上之病人視力無法完全復原，而約50%的MS病人於2-3個月即可恢復原來的視力<sup>18</sup>。

### 1.5.3 急性脊髓炎 (transverse myelitis)

NMOSD導致之脊髓炎通常為急性，發作時會出現肢體麻痺、背部疼痛、四肢無力、膀胱功能障礙、1至2週內可能惡化為手腳無力，下肢無力比上肢常見，甚至可能嚴重

到無法行走必須坐輪椅、癱瘓、大小便失禁或喪失生活自理能力。

LETM為NMOSD之典型症狀，LETM於MS病人中較不常見，故為臨床上重要的診斷依據之一。LETM主要影響中樞神經系統灰質，其病灶延伸往往超過3節脊椎骨，因而導致單側或四肢癱瘓。急性脊髓傷害導致脊髓呈現廣泛性水腫，神經灰質與白質充斥著巨噬細胞，神經之髓鞘與軸索皆有脫失的狀況，如此反覆發炎最終將導致脊髓萎縮與壞死。

除了運動神經方面，NMOSD病人也常發生感覺異常，甚至出現嚴重的神經痛、膀胱功能障礙或大小便失禁，這些症狀為可作為與其他急性神經炎(如格林-巴利症候群 Guillain-Barre syndrome) 區分之鑑別症狀。

其他可能的臨床症狀也包含脊髓丘腦束神經炎引起之急性搔癢與強直性痙攣(通常為短暫且反覆發作，並伴隨肌肉疼痛與僵硬、肢體型態異常)。此外，14%之NMOSD病人會有短截的脊髓損傷<sup>24</sup>，這部分與MS極為相似，若伴隨腦部病變，可以利用NMOSD的磁振造影檢查(magnetic resonance imaging, MRI)影像並無MS典型的Dawson fingers特徵進行區分。

#### 1.5.4 急性腦幹症候群 (brainstem syndromes)

由於AQP4也大量存在於下丘腦和腦幹附近的血腦屏障，故當發炎反應發生於以上腦部位時將導致急性腦幹症候群。約10-40%之NMOSD病人存在典型間腦和腦幹症狀<sup>25</sup>，例如尿崩症、貪食、內分泌功能紊亂(包含閉經)、嗜睡、低血鈉、低體溫、難以控制的持續打嗝、噁心與嘔吐等(通常涉及腦幹下方之菱形窩最後區[area postrema]與孤束核[nucleus tractus solitaries]之神經病變)。如果疾病一再反覆發作，腦幹症狀嚴重者更可能發生急性神經性呼吸困難而導致死亡。

#### 1.5.5 其他症候群

##### ① 腦神經病變

NMOSD可能伴隨著腦神經之病變如動眼神經失能、三叉神經病變、前庭耳蝸神經損傷或其他腦神經癱瘓，曾有案例發生聽力喪失、顏面神經癱瘓及三叉神經疼痛等<sup>1</sup>。

##### ② 間腦症候群

NMOSD也可能導致間腦症候群(diencephalic syndrome)，如猝睡症、低體溫、心跳過慢或低血壓等<sup>1</sup>。

##### ③ 可逆性後腦病變症候群

可逆性後腦病變症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)，又稱可逆性後腦部白質病變症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)，症狀包含視覺障礙、頭痛、意識障礙、癲癇、性情改變、昏睡等<sup>1</sup>。

### 1.5.6 其他共病

單純的NMOSD為侷限於中樞神經系統的自體免疫疾病，約20%病人會併發其他器官系統的自體免疫疾病<sup>27</sup>，如SLE(5.6%)、類風濕性關節炎(4.3%)、修格蘭氏症候群(約3%)、自體免疫甲狀腺炎(約2.5%)、重症肌無力(約1.2%)等<sup>11,27</sup>。NMOSD亦可能伴隨其他血清自體免疫抗體升高，如抗核抗體(anti-nuclear antibody)、抗Ro/SSA抗體(anti-Ro/SSA antibody)及抗La/SSB抗體(anti-La/SSB antibody)(此兩者亦常見於全身性紅斑性狼瘡及其他自體免疫疾病病人)、抗甲狀腺過氧化物酶抗體(anti-TPO antibody)等。

### 1.5.7 兒童 NMOSD

2015年國際NMOSD診斷小組檢視既往臨床研究提出NMOSD的診斷標準，此標準為依據AQP4抗體所制訂；但既往臨床研究之兒童案例甚少，基於此標準之兒童NMOSD追蹤研究也不多。但近年來，兒童NMOSD的相關研究逐漸增加，醫學界對兒童NMOSD的認識也有所提升，特別是MOG自體抗體之相關特徵，茲說明如下：

兒童NMOSD之比例約占有NMOSD病人之3-5%，發病年齡中位數為14歲(範圍為7-17歲)。整體而言女孩罹病率高於男孩，但男女比例於不同國家與年齡層之間也有所不同；一項英國研究指出女男比例為9:1，另一個多國研究則指出女男比例約為1:1，而美國研究發現11歲以下之男生罹病率比其他年齡層高(11歲以下女:男 = 1.5:1，11歲以上女:男 = 3.25:1<sup>28</sup> - 3.5:1<sup>29</sup>)。

大多數兒童NMOSD的臨床、神經影像學和實驗室特徵與成人NMOSD相似，但在血清學方面，AQP4抗體陽性之比例僅佔10-30%。MOG抗體在兒童NMOSD中扮演重要角色，研究發現AQP4抗體呈現陰性且有視神經炎與橫貫性脊髓炎症狀之兒童中，有40-50% MOG抗體呈現陽性<sup>29</sup>。

在症狀方面，與成人NMOSD相比，兒童顱內視神經病變較多，但視力的恢復狀況較好，年復發率較低<sup>29</sup>，MOG抗體陽性的兒童較容易出現視神經炎的症狀。在脊髓炎方面，約一半MOG抗體陽性的兒童可能有脊髓病變，其中大部分位於頸椎處<sup>29</sup>。因此在MRI影像中，LETM病灶於兒童NMOSD中較不具特異性<sup>28</sup>。

在腦部MRI方面，約60-70%的兒童病人可於大腦MRI中發現病灶，且高達55%的病人呈現急性瀰漫性腦脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)的特徵。兒童MOG抗體陽性相關的MRI特徵包括腦損傷(67%)、皮質下白質和腦幹病變(範圍大且邊界不清晰)，小腦腳的病變是另一個MOG抗體陽性兒童之特徵，可用於區分AQP4抗體陽性之兒童<sup>29</sup>。腦幹症狀於兒童與成人NMOSD之間差異不大，發生率與症狀均相似<sup>28</sup>。

過去研究發現應用成人NMOSD診斷標準於兒童NMOSD時，觀察到以下特殊結果<sup>2,29,30</sup>：

- ① 急性脊髓炎相關的LETM於兒童NMOSD中較不具特異性
- ② AQP4抗體陰性但MOG抗體陽性之兒童NMOSD病人比例不低，建議將MOG抗體檢測納為診斷項目之一
- ③ LETM可見於單次發作之ADEM(但國際診斷共識對於AQP4抗體陽性之ADEM兒童個案仍建議診斷為NMOSD)
- ④ AQP4抗體較少見於單次發作之LETM

由此可見，流行病學方面，兒童NMOSD中男性比例較成人多，發作的症狀以視神經炎和脊髓炎較為常見，此與成人一致。兒童NMOSD單次發作之比例較成人為高。血清學方面，成人之AQP4抗體陽性比例約為70-80%<sup>1</sup>，而兒童血清AQP4抗體陽性之比較低(10-30%)<sup>29</sup>。在MRI方面，兒童NMOSD之新白質病灶比例較成年病人高、病灶較為廣泛、LETM之疾病特異性較低。總結兒童與成人NMOSD之差異如表2所示。

**表 2、兒童與成人 NMOSD 之比較**

兒童 NMOSD	成人 NMOSD
女性居多	女性居多
男女比例差異較小(女:男 = 1.5-3.25:1) <sup>29</sup>	男女比例差異懸殊(女:男= 5.47 :1) <sup>8</sup>
症狀:視神經炎和脊髓炎(LETM之特異性較低)	症狀:視神經炎和脊髓炎
復發之比例較成人低 <sup>29</sup>	超過七成病人會復發(> 90%) <sup>3</sup>
整體而言，AQP4抗體陽性比例較成人低，但各研究之陽性率結果不一(10-30%) <sup>29</sup>	AQP4抗體陽性比例較高(70-80%) <sup>1</sup>
腦部MRI新病灶較多且廣泛	腦部MRI通常正常或呈現非特異白質病變

縱使兒童與成人NMOSD存在著些許差異，目前的NMOSD診斷標準仍適用於兒童NMOSD。然而，長期觀察兒童NMOSD之臨床過程是必要的(如重新測試AQP4抗體)，尤其是針對出現類ADEM特徵(包括視神經炎和LETM)之血清AQP4抗體陰性個案，才能下正確的診斷。



## 第二章 . 泛視神經脊髓炎 (NMOSD) 之評估與診斷

### 2.1 診斷標準

NMOSD許多臨床症狀不具疾病特異性，主要特徵包含上述第一章第4節描述之快速急性發作、雙側或連續的視神經炎以致視力急遽退化(導致失明)、急性橫貫性脊髓炎(通常會造成四肢無力及膀胱功能障礙)、菱形窩最後區的腦幹症候群(會有難以處理的打嗝、噁心及嘔吐)。

在了解AQP4抗體於致病機轉中扮演的重要角色後，AQP4抗體血清學檢驗於2006年起納入NMO診斷標準中(註：當時尚未有NMOSD之稱)，但於此前提之下，病人必須同時有脊髓炎與視神經炎之症狀<sup>31</sup>。隨著醫療之進步、AQP4抗體檢驗技術之提升以及臨床上對NMO之認知增加，2006年之NMO診斷標準已不敷使用，此外，臨床上發現並非所有NMO病人皆有AQP4抗體，也並非所有NMO病人都有腦部或脊髓之病變。

後來NMOSD名稱逐漸出現，但卻缺乏明確之定義。臨床上對神經脊髓型MS、兒童NMO、單發型(monophasic)NMO之診斷標準界限也模糊不清，更顯示了正確診斷標準之重要與迫切性。故2015年IPND共識會議制定了新的NMOSD診斷標準，修訂原則如下<sup>2</sup>：

- ① 由於NMO與NMOSD在臨床表徵、免疫病理學、治療上並無明顯差異，故以NMOSD取代NMO
- ② 新的診斷標準比2006年NMO之診斷標準涵蓋範圍廣，以涵蓋此疾病之廣泛臨床表徵，包含典型NMO症狀如復發性或雙側視神經炎和LETM引起之相關腦部症狀如菱形窩最後區症候群、腦幹症候群和間腦症候群
- ③ 將臨床特徵、血清學與神經影像學皆納入診斷標準中，而非單純憑藉血清學AQP4檢驗結果做為診斷依據
- ④ 基於診斷之不明確性且存在個體間血清學結果之差異，IPND建議需區分為「AQP4抗體陽性」或「AQP4抗體陰性或未知血清學結果」來做鑑別診斷

現行臨床上診斷標準即遵循2015年IPND共識會議之診斷原則，主要依據以下要點：

- ① 核心臨床特徵
- ② AQP4抗體之血清學檢驗結果
- ③ 搭配MRI影像學特徵及觀察神經病變情況來做正確的診斷

茲詳細說明診斷標準如表3。首先需依AQP4抗體結果區分，分為「AQP4抗體陽性」或「AQP4抗體陰性或AQP4抗體狀態未知」來做鑑別診斷，故首要步驟為確認病人之AQP4抗體血清學檢驗結果。

- ① AQP4抗體陽性之病人需出現至少一項核心臨床特徵(表3)，並排除其他可能的診斷，方能診斷NMOS  
• 視神經炎的症狀含以下特點：雙眼同時(涉及視交叉)上下性偏盲(altitudinal visual field defect)，或嚴重視力喪失(視力0.1)

- 橫斷性脊髓炎，尤其是陣發性的強直痙攣
- 菱形窩最後區症候群 (發生率 16-43%) 包括難以控制之打嗝或噁心和嘔吐

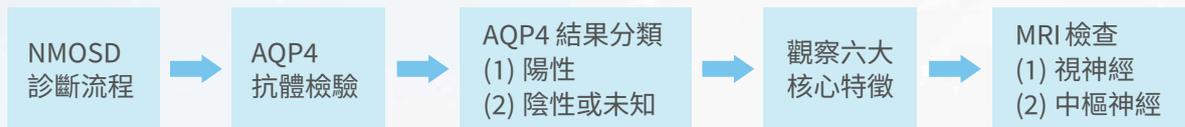
以上症狀雖為典型 NMOSD 症狀，整體性臨床評估仍是必要的，因為沒有任何一個症狀具有疾病特異性，例如視神經症狀也可見於 MS 引起之缺血性視神經病變。

**② AQP4 抗體陰性或狀態未知之病人診斷標準較為嚴格**

- 此類病人需發生 2 個或更多不同的核心臨床特徵 (影響不同的神經區域)
- 兩個必備之臨床核心特徵可能會出現在同一次臨床發作 (例如，典型的 Devic 症候群同時發生視神經炎和急性 LETM) 或多次復發
- 必須具備其他 MRI 病灶特徵之證據以提高診斷的特異性
- 至少一項核心臨床特徵為必須是 3 個最常見的臨床特徵之一：  
視神經炎、橫貫性脊髓炎 (需有 LETM 之 MRI 病灶)，或菱形窩最後區症候群 (需有相關延髓 MRI 病灶)

總結 NMOSD 診斷流程與要點如圖 1。

**圖1、NMOSD 診斷流程與要點**



**表3、NMOSD 診斷標準 (譯自 2015 年 IPND 診斷準則)<sup>2</sup>**

針對 AQP4 抗體陽性之病人
<p><b>① 出現至少一項核心臨床特徵：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 視神經炎</li> <li>• 急性脊髓炎</li> <li>• 菱形窩最後區 (area postrema) 症候群 (發生率介於 16-43%，症狀包含無緣由的打嗝或噁心和嘔吐)</li> <li>• 急性腦幹症候群</li> <li>• 有症狀的猝睡症，或急性間腦臨床症候群合併典型 NMOSD 間腦 MRI 病灶</li> <li>• 有症狀的大腦症候群合併典型 NMOSD 腦部病變 (圖 2)</li> </ul>
<p><b>② AQP4 自體抗體血清結果呈現陽性 (使用最佳檢測方式檢驗，強烈建議使用細胞內分析試驗法 [cell-based assay])</b></p>
<p><b>③ 排除其他可能的診斷或疾病 (依國健署審查基準表):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 類肉瘤 (sarcoidosis)</li> <li>• 中樞神經系統淋巴瘤 (central nervous system lymphoma)</li> <li>• 腫瘤相關症候群 (paraneoplastic syndrome)</li> <li>• 其他涉及中樞神經系統之全身性自體免疫疾病，例如 SLE 或貝塞特氏病 (Behcet's disease)</li> </ul>

- 其他涉及中樞神經系統之全身性自體免疫疾病，例如SLE或貝塞特氏病 (Behcet's disease)
- 感染性腦脊髓炎 (infectious encephalomyelitis)
- 急性瀰漫性腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)
- 自發性橫貫性脊髓炎 (idiopathic transverse myelitis)

### 針對AQP4抗體陰性或AQP4抗體狀態未知之病人

#### ① 因一次或多次臨床發作而產生兩項以上核心臨床特徵，並符合下列所有條件：

- (1) 至少一項核心臨床特徵為視神經炎或急性脊髓炎伴隨縱向廣泛橫貫性脊髓炎 (LETM) 或菱形窩最後區 (area postrema) 症候群
- (2) 擴及至其他部位 (兩項以上不同之核心臨床特徵):
  - 視神經炎
  - 急性脊髓炎
  - 菱形窩最後區 (area postrema) 症候群 (發生率介於16-43%，症狀包含無緣由的打嗝或噁心和嘔吐)
  - 急性腦幹症候群
  - 有症狀的猝睡症或急性間腦臨床症候群合併典型NMOSD間腦MRI病灶
  - 有症狀的大腦症候群合併典型NMOSD腦部病變 (圖2)
- (3) 符合附帶的MRI標準 (註)

#### ② AQP4抗體檢測呈陰性或無法進行檢測

#### ③ 排除其他可能的診斷或疾病 (依國健署審查基準表):

- 類肉瘤 (sarcoidosis)
- 中樞神經系統淋巴瘤 (central nervous system lymphoma)
- 腫瘤相關症候群 (paraneoplastic syndrome)
- 其他涉及中樞神經系統之全身性自體免疫疾病，例如SLE或貝塞特氏病 (Behcet's disease)
- 感染性腦脊髓炎 (infectious encephalomyelitis)
- 急性瀰漫性腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)
- 自發性橫貫性脊髓炎 (idiopathic transverse myelitis)

#### 【註】MRI標準

- ① 急性視神經炎: 腦部MRI呈現(a)正常或非特異性白質病灶，或(b)視神經MRI觀察到T2增強病灶 (T2-hyperintense lesion) 或T1加權 (含顯影劑) 序列的影像中觀察到顯影增強病灶 (T1-weighted gadolinium-enhancing lesion)，且主要位於後側神經 (特別是延伸至視交叉)，或視神經病灶範圍廣泛 (即超過全長一半) (圖3)。
- ② 急性脊髓炎: 脊髓MRI呈現影像病灶為3個 (含) 以上連續脊椎節 (LETM) 或於有急性脊髓炎病史之病人中觀察到局部脊髓萎縮範圍達3個 (含) 以上連續脊椎節 (圖3)。
- ③ 菱形窩最後區症候群; 腦部MRI呈現背側延髓或後區病灶 (圖4)。
- ④ 急性腦幹症候群: 腦部MRI呈現室管膜周圍腦幹病灶 (圖4)。

2015年之診斷標準更針對NMOSD之核心臨床特徵提供了進一步的說明，以協助臨床醫師做正確之臨床診斷(表4)。

**表4、核心臨床特徵之判斷依據(譯自2015年IPND診斷準則)<sup>2</sup>**

核心臨床特徵	典型症狀與影像學異常病灶
急性脊髓炎	急性感覺神經、運動神經或括約肌神經之失能，且模式與脊髓損傷一致，神經功能於發病後三週內達到功能之最低點。
縱向廣泛橫貫性脊髓炎	於臨床發病後的一個月內呈現MRI T2影像病灶之急性脊髓炎(圖3)，且病灶範圍超過3個脊椎節(以顯影劑鈆[gadolinium]進行之MRI檢測結果)。
視神經炎	急性單側或雙側視神經病變(不論有無影響視交叉部位)，於發病後三週內達到視力之最低點(最差的視力< 0.1)，視神經MRI可能呈現視神經或視交叉成像異常(圖3)。
菱形窩最後區症候群	每天多數時間發生打嗝、噁心和嘔吐，且此情況至少發生7天(不一定為連續7天，不論有無額外神經系統症狀)，且以上症狀無法歸因於其他原因。 若這些症狀伴隨著新的或急性菱形窩最後區或延髓MRI病灶，症狀持續2天即足以判定為菱形窩最後區症候群(圖4)。
腦幹症候群	急性腦幹症狀(例如眼球運動功能障礙、long tract sign [運動無力、失禁等]、動作失調[ataxia])，並於三週內達到功能之最低點，且伴隨腦幹菱形窩最後區或延髓或室管膜周圍病變。
間腦症候群(尤其是丘腦、下丘腦、第三腦室周圍)	嗜睡或發作性嗜睡病症候群或不能歸因於其他原因的急性間腦臨床症候群(例如體重明顯減輕的厭食症、體溫過低)，且伴隨間腦的NMOSD典型MRI病灶。
大腦症候群	與大腦相關的急性症狀(例如腦病變、半身輕癱、大腦皮質性視損傷等)，並於發病後三週內達到功能之最低點，且伴隨大腦的NMOSD典型MRI影像病灶(圖2)。
空間多發性(dissemination in space, DIS)特徵	於不同的中樞神經系統區域(視神經、脊髓、腦幹、間腦、大腦)發生兩次或兩次以上不連續的臨床發作。 非DIS: (1) 復發性獨立的視神經炎症候群(即使兩條視神經均受影響)和復發性橫貫性脊髓炎症候群(即使涉及不同的脊髓區域)、(2) 延伸到腦幹的急性脊髓炎。

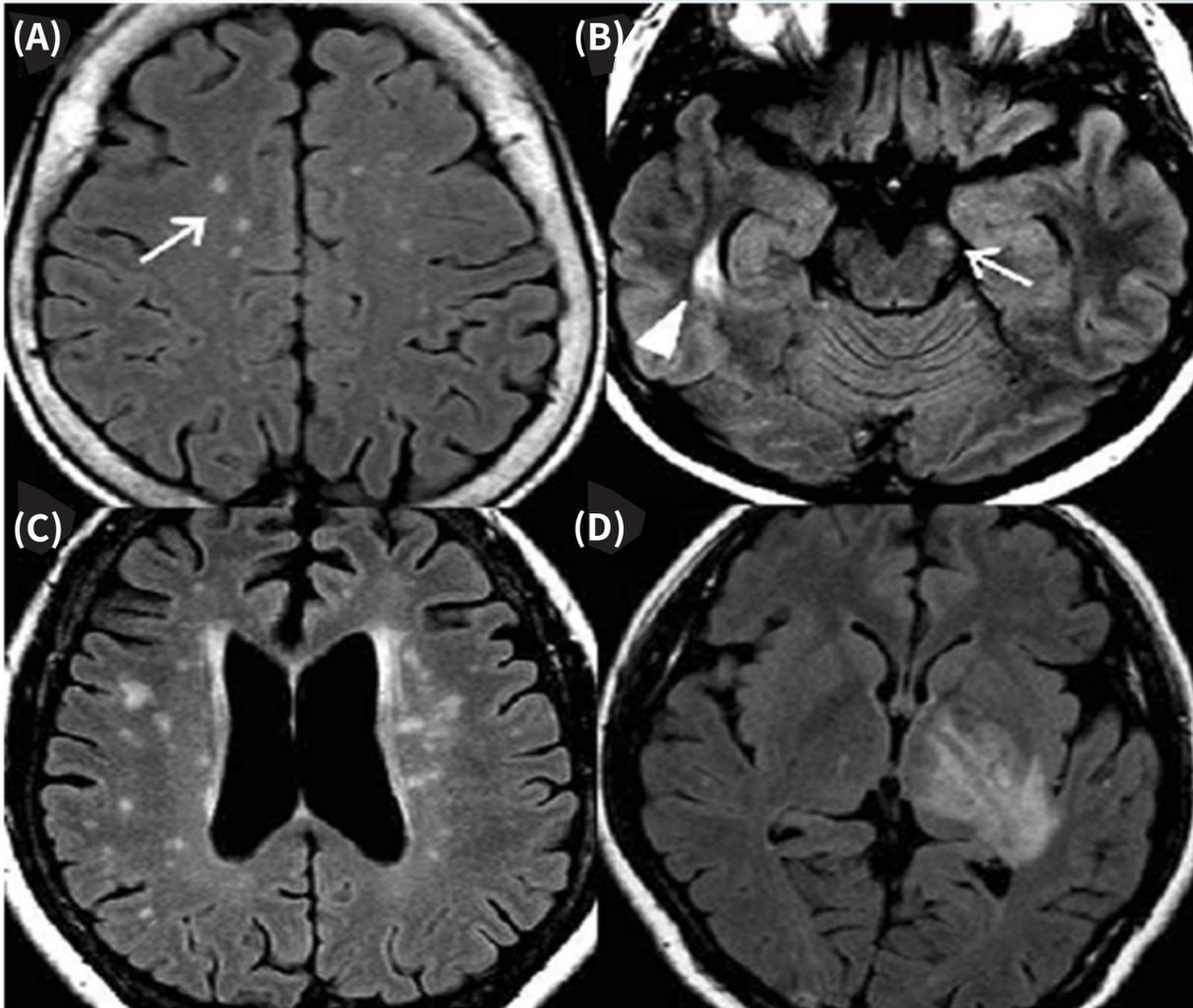


圖2、NMOSD引起之腦部病變(A)皮質下區域(subcortical)之點狀病灶(punctate lesion，白色箭號處)；(B)右側顳葉(right temporal brain，白色箭頭處)與左側中腦病灶(白色箭號處)；(C)雙側皮質下與腦室旁(peri-ventricular region area)區域之 Dawson finger類似病灶；(D)位於左側丘腦(left thalamus)與內腦囊後肢(posterior limb of internal capsule)之腫瘤樣去髓鞘病灶(tumefactive lesions)

圖片來源 :Liao MF, et al. Comparison between the cranial magnetic resonance imaging features of neuromyelitis optica spectrum disorder versus multiple sclerosis in Taiwanese patients. *BMC Neurology*. 2014;14:218

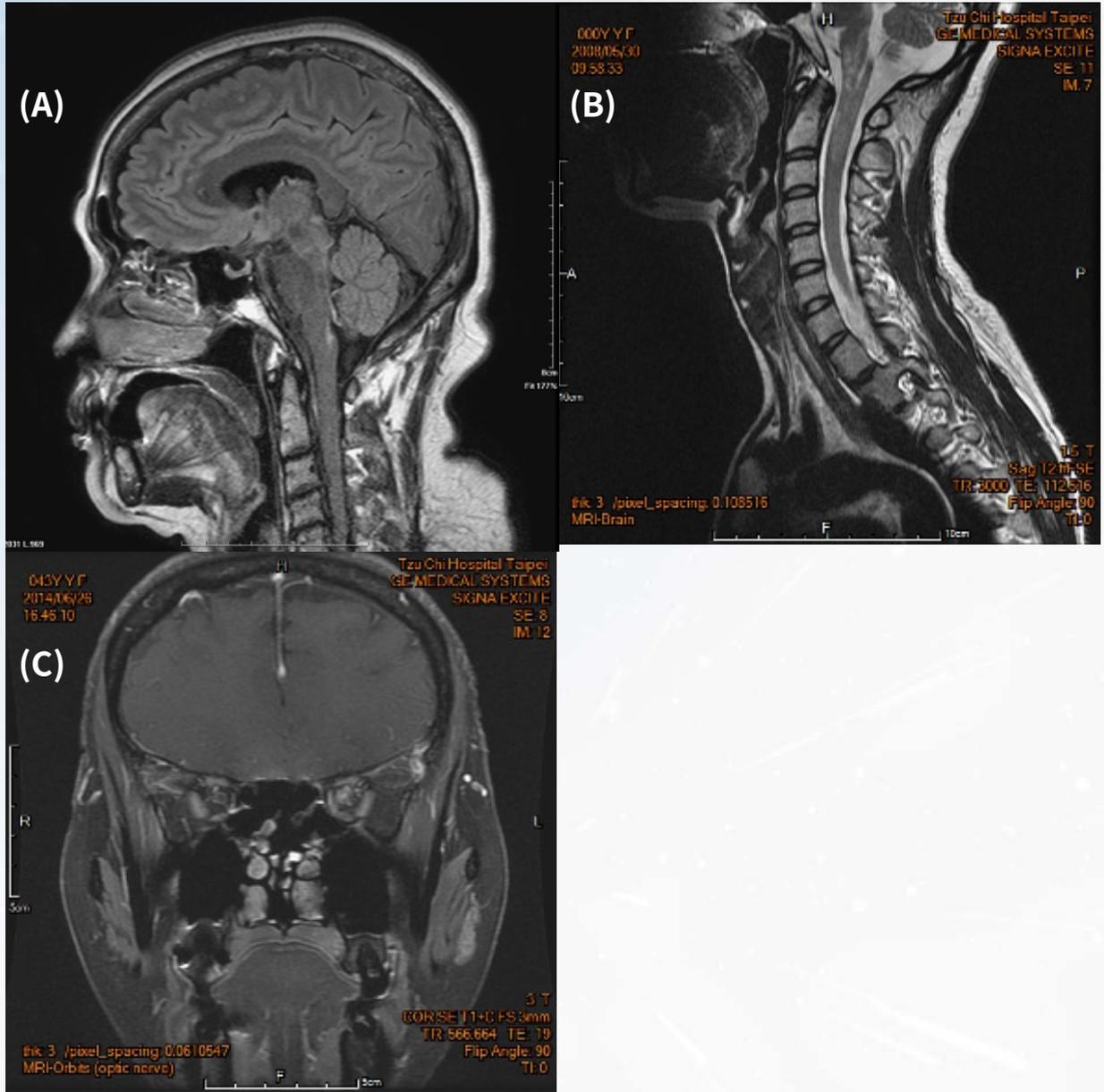


圖3、NMOSD 引起之脊髓(A、B)與視神經(C)病變

圖片來源：王凱震醫師提供

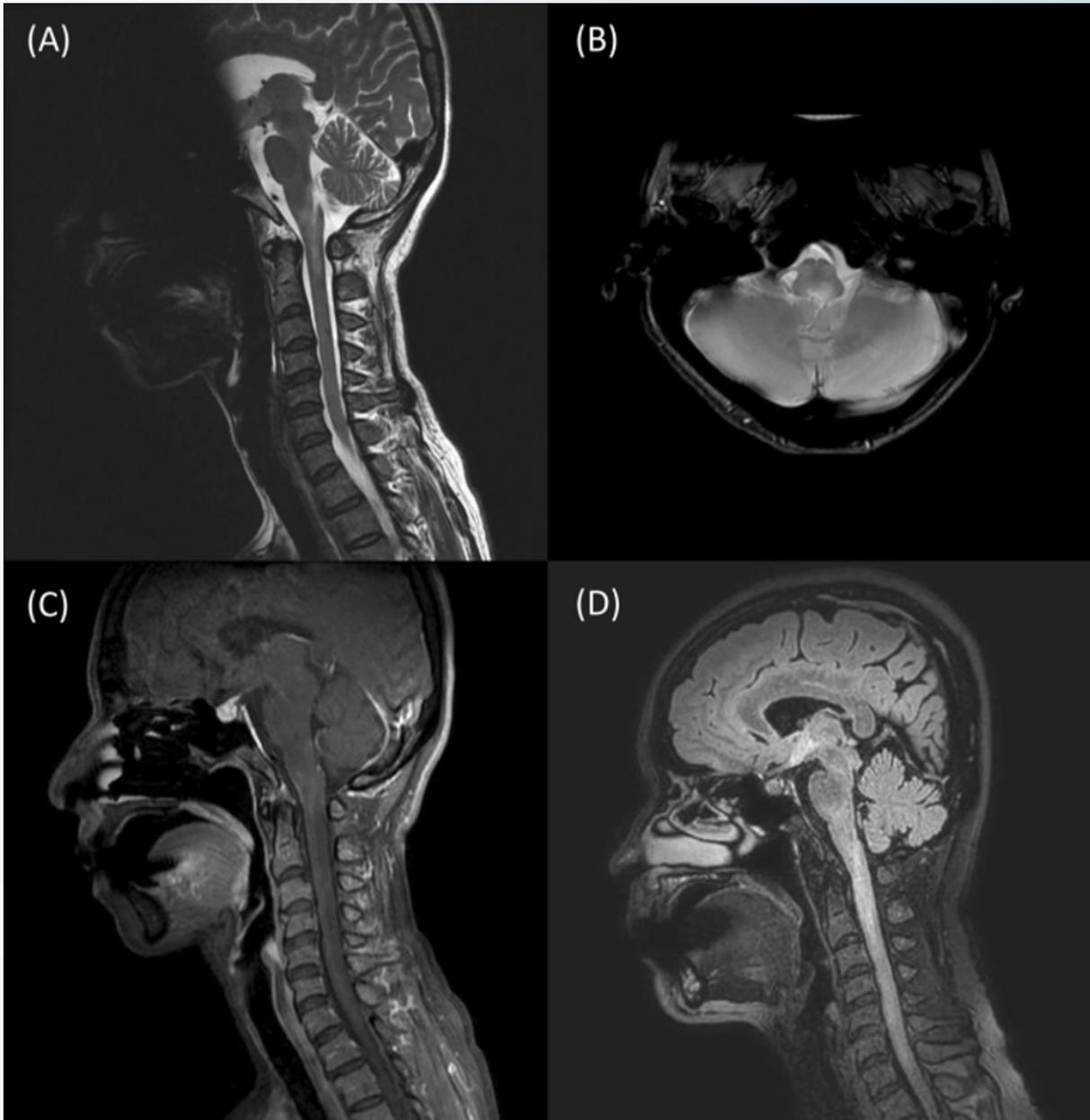


圖4、NMOSD引起之菱形窩最後區病變 (A)自菱形窩最後區延伸至第一頸椎(first cervical vertebral body level) 之病灶；(B)位於菱形窩最後區病灶；(C)自延髓延伸至第一頸椎病灶之病灶；(D)自菱形窩最後區延伸至第二頸椎(secondary vertebral body level)之病灶

圖片來源 :Hsu JL, et al. Correlations among disability, anti-AQP4 antibody status and prognosis in the spinal cord involved patients with NMOSD. *BMC Neurology*. 2021;21:153.

除表3之NMOSD診斷標準外，IPND共識會議也做出其他結論<sup>2</sup>：

- ① 儘管於發生NMOSD核心臨床症狀前，無症狀的AQP4抗體血清陽性狀態可能已持續多年，但現今醫學對無症狀的血清AQP4抗體陽性之了解甚少，故需要至少一次中樞神經系統症狀發作以作為臨床上確診NMOSD之必要條件。
- ② 對於無症狀但具有疑似NMOSD的MRI病灶之病人而言，NMOSD的診斷通常是不可靠且無法確定的，且這類病人之臨床疾病進程無法預期。
- ③ 沒有任何一項核心臨床特徵為NMOSD獨有之特異性症狀，故當AQP4抗體血清學的結果為陰性或無法測得或未知時，不能憑藉單一臨床特徵作為診斷NMOSD之依據。
- ④ 需特別注意某些非典型臨床特徵是否可能為其他疾病所導致(表5)，這些臨床特徵通常涉及時間上之病程變化而非最終的臨床症狀。最值得注意的是，在NMOSD中，神經系統在數月至數年內逐漸惡化的過程是非常罕見的(1-2%)，NMOSD的特徵是快速、短時間內急性惡化。

表5、NMOSD之非典型臨床特徵(譯自2015年IPND診斷準則)<sup>2</sup>

臨床與實驗室結果
<ol style="list-style-type: none"><li>① 臨床特徵與實驗室結果<ul style="list-style-type: none"><li>• 整體性臨床病程惡化(與發作無關的神經系統惡化，可能為MS)</li><li>• 非典型發作時間:自發作至到達功能最低點或最嚴重之時間少於4小時(可能為脊髓缺血或梗塞)；自開始發作起持續惡化超過4週(可能為類肉瘤或腫瘤)</li><li>• 部分區域有橫貫性脊髓炎，尤其是無LETM的MRI病灶(可能為MS)</li><li>• 腦脊髓液電泳結果出現oligoclonal bands(NMOSD出現機率為NMOSD&lt; 20%、MS介於60%–80%)</li></ul></li><li>② 與NMOSD症狀相似之神經系統共病症<ul style="list-style-type: none"><li>• 確定或疑似類肉瘤的臨床、影像學或實驗室檢查結果(例如縱隔腔淋巴結腫大、發熱和盜汗、血管張力素轉換酶或白細胞介素2受體血清濃度升高)</li><li>• 確定或疑似癌症的臨床、影像學或實驗室檢查結果:可能為淋巴瘤或腫瘤相關症候群(如collapsing response mediator protein-5相關的視神經病變和脊髓病，或anti-Ma相關的間腦症候群)</li><li>• 確定或疑似慢性感染的臨床、影像學或實驗室檢查結果(例如愛滋病、梅毒)</li></ul></li></ol>
傳統神經影像學結果
<ol style="list-style-type: none"><li>① 大腦<ol style="list-style-type: none"><li>(1) 疑似為MS(典型MS)之影像學特徵(T2加權[T2-weighted] MRI)<ul style="list-style-type: none"><li>• 方向垂直於側腦室表面的影像病灶(Dawson fingers)</li><li>• 下顳葉側腦室附近的病灶</li><li>• 涉及皮質下U型纖維的皮質旁病灶</li><li>• 皮質病灶</li></ul></li><li>(2) 疑似為其他疾病(MS和NMOSD之外)之影像學特徵<ul style="list-style-type: none"><li>• 持續性釷(gadolinium)顯影增強(超過三個月)之病灶</li></ul></li></ol></li></ol>

## ② 脊髓

相較於NMOSD，更疑似為MS之特徵:

- 縱切面T2加權(T2-weighted)影像上的病灶< 3個脊椎節
- 病灶主要(> 70%)位於軸向T2加權(T2-weighted)影像的脊髓周圍
- T2加權(T2-weighted)影像上出現瀰散、模糊的訊號變化(有時會於長期或漸進性MS中觀察到)

## 2.2 神經影像學之診斷

MRI病灶是輔助中樞神經系統去髓鞘疾病鑑別診斷的主要工具，其中若干腦、視神經和脊髓的MRI病灶型態是NMOSD之特徵(表6)。

表6、NMOSD之神經影像學特徵(譯自2015年IPND診斷準則)

脊髓MRI(急性)
<p>① 與急性橫貫性脊髓炎相關之LETM病灶</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 縱切面T2加權(T2-weighted)(標準T2加權[T2-weighted]、質子密度或short time inversion recovery [STIR] 序列)延伸超過3個(含)以上脊椎節</li><li>• 主要位於中央脊髓區(超過70%的病灶位於中央灰質)</li><li>• T1加權(T1-weighted)上病灶釷(gadolinium)顯影增強(無需特定分佈或增強模式)</li></ul> <p>② 其他特徵</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 病灶延展至腦幹</li><li>• 脊髓膨脹或腫脹</li><li>• 與T2加權(T2-weighted)訊號增加的區域，相對應的T1加權(T1-weighted)上的訊號降低</li></ul>
脊髓MRI(慢性)
縱向廣泛的脊髓萎縮(界限分明的萎縮超過3個[含]完整連續的脊椎節及尾端到特定的脊髓節)，無論是否涉及萎縮節的局部性或瀰漫性T2訊號改變。
視神經MRI
單側或雙側視神經或視交叉(optic chiasm)內T2訊號增強或T1釷(gadolinium)顯影增強；相對較長的病灶(例如從眼眶到視交叉的距離中，長度延伸超過一半的病灶)以及涉及視神經或視交叉背部之病灶通常與NMO相關。
腦部MRI:NMOSD典型腦部病灶型態(T2加權[T2-weighted] MRI序列之訊號增加，除非另有說明)
<ul style="list-style-type: none"><li>• 涉及延髓背部(尤其是菱形窩最後區)的病灶，通常為雙側或與上頸部脊髓病灶相鄰</li><li>• 腦幹或小腦第四腦室的室管膜周圍表面</li><li>• 病灶涉及下丘腦、丘腦或第三腦室的室管膜表面</li><li>• 大的、融合的、單側或雙側皮質下或深部白質病灶</li></ul>

- 長的(胼胝體[corpus callosum]一半長度以上)、瀰漫性、異質性或水腫的胼胝體病灶
- 單側或雙側長皮質脊徑(corticospinal tract)病灶，連續涉及內腔(internal capsule)和大腦腳(cerebral peduncle)
- 廣泛性室管膜周圍腦病灶，通常伴有釷(gadolinium)顯影增強

### 2.2.1 脊髓 MRI

在脊髓MRI的部分，LETM相關之急性脊髓炎是NMOSD非常典型且具特異性之神經影像學特徵(表6)。在MRI影像上之特點如下：

- ① 此類病變通常涉及中央灰質，並可能伴隨著脊髓的腫脹
- ② T1加權(T1-weighted)呈現中央低訊號並於靜脈注射釷(gadolinium)後顯影增強
- ③ 病灶可能擴展一個頸椎並延伸入腦幹
- ④ 病灶長度通常延伸至3個(含)以上連續脊椎節
- ⑤ 病灶常見於頸椎與胸椎

雖然LETM為NMOSD之典型特徵，有研究顯示在AQP4抗體血清陽性且有脊髓炎症狀之病人中，約14%的病人並無LETM之特徵，而是呈現短脊髓炎病變<sup>24</sup>。因此，對於表現出短脊髓炎病變之病人，進行鑑別診斷時也必須考慮NMOSD之可能性。

MRI檢查之時間點也非常重要，因與當下之臨床狀態息息相關。有時，在急性脊髓炎的早期發展或臨床緩解期間會檢測到少於3個脊椎節的病變，因為在此階段，LETM的病變可能會分裂成不連續的病灶區域。

某些病程進展中之MS病人會併發聯合性的脊髓病變，因此神經影像學結果可能會出現疑似LETM之MRI影像病灶，此時軸向和縱切面影像均應用於判斷該病灶之範圍。LETM之MRI影像病灶也可能出現於患有感染性、肉芽腫性、腫瘤性和腫瘤相關的疾病、ADEM、脊髓梗塞和硬腦膜動靜脈瘻管之病人中。

### 2.2.2 視神經 MRI

NMOSD引起之視神經炎的MRI影像特徵如表6所述，在視神經炎發作期間，MRI可觀察到抑制脂肪訊號之T2加權(T2-weighted)影像眼眶MRI序列訊號增加，而在T1加權(T1-weighted)上通常會看到釷顯影增強。MRI影像觀察到病灶涉及雙眼視神經、且主要影響後部神經(特別是會延伸到視交叉部位)，或視神經的廣泛病變(超過其視神經長度的一半)，皆為NMOSD典型視神經炎特徵(表6)。

### 2.2.3 腦部 MRI

根據最初2006年的診斷標準，正常的腦部MRI或僅檢測到非特異性白質病變是主要的診斷依據。然而，一項縱向研究發現高達60%的NMOSD病人呈現無症狀的腦部白質病變，且多達16%之病人符合Barkhof之MS的MRI診斷標準<sup>2</sup>，由此可知與MS相似之腦部白質MRI病灶並不能完全排除NMOSD之診斷，但此警訊也顯示出需要更多證據以清楚鑑別NMOSD與MS之差異。

NMOSD引起之大腦各區MRI病灶如圖5所示，病灶區域與發生率之高低分別為：

	Matthews等人的研究 <sup>32</sup> (皆AQP4抗體陽性)	Chan等人的研究 <sup>33</sup> (53% AQP4抗體陽性)
<b>大腦天幕上 (supratentorial)</b>	92.8%	
- 白質深處 (deep white matter)	48.1%	21%
- 皮質層下 (subcortical)	30.7%	9%
- 鄰近側腦室 (adjacent to lateral ventricles)	11.9%	21%
- 灰質深處 (deep gray matter)	1.2%	3%
- 大腦半球 (large hemispheric lesion)	0.9%	--
<b>大腦天幕下 (infratentorial)</b>	7.2%	
- 腦幹	6.3%	44%
- 小腦	0.9%	6%

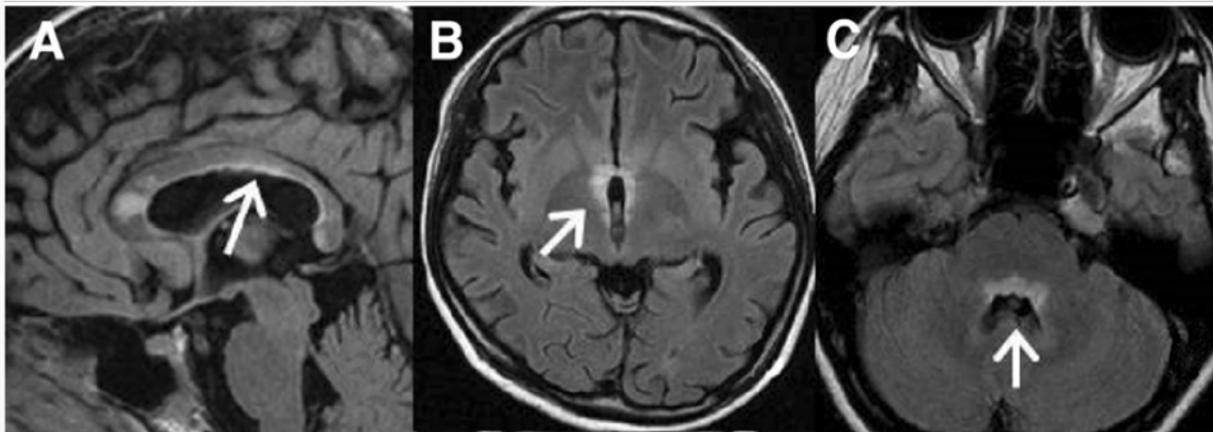


圖5、NMOSD之大腦MRI病灶(A)沿腦室的連續室管膜病變；(B)對稱性下視丘腦病變；(C)典型導水管周圍區域對稱且連續的室管膜病變

圖片來源 :Liao MF, et al. Comparison between the cranial magnetic resonance imaging features of neuromyelitis optica spectrum disorder versus multiple sclerosis in Taiwanese patients. *BMC Neurology*. 2014;14:218.

NMOSD相關之大腦MRI影像特徵如表6所述，病灶之定性分析有助於鑑別NMOSD與MS(圖7)：

- 至少7%病人呈現NMOSD的典型腦部MRI病灶型態<sup>2</sup>：
- 延髓與菱形窩最後區的病變(圖4)
- 腦幹和間腦結構中的室管膜周圍區域病變(圖4)
- 大腦半球的病變(圖2)
- 涉及胼胝體或皮質脊徑大長度的病變
- 大的、融合性的或腫瘤性腦病變可能為NMOSD，但以上特徵如單獨出現則無法與非典型MS病變區分開來，尤其是針對AQP4抗體血清陰性之病人

## 2.3 AQP4 自體抗體

隨著AQP4抗體經驗的累積，發現有些個案是沒有抗體的，此結果將NMOSD分成兩個診斷:具有AQP4抗體和不具有(或狀態未知)AQP4抗體來區分(表3)。

### AQP4抗體檢測方法

- ① 依據病人 IgG 抗體與 AQP4 轉染之 HEK293 細胞的結合程度，各項檢測的敏感性分別為:螢光流式細胞分選技術 (fluorescence-activated cell sorting, FACS)=77.3%、細胞內分析實驗 (cell-based assay, CBA)=69.7–76.7%、酵素免疫分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)=64%<sup>2,34</sup>
- ② 建議使用細胞內分析實驗或螢光流式細胞分選技術，酵素免疫分析法檢測的敏感性較低，也有偽陽性(0.5–1.3%)的問題<sup>2</sup>，尤其是在抗體量低效價時
- ③ 不同種類的樣本檢測敏感性有所不同，例如血清樣本之敏感性遠高於腦脊髓液樣本
- ④ 血清 AQP4 抗體的偵測，AQP4 轉染 (transfected) 之 CBA 和 FACS 的敏感性和特異性最高
- ⑤ 可考慮使用兩種以上之 AQP4 抗體檢測方法來確認檢測結果

### AQP4抗體檢測結果判讀

- ① 由於ELISA可能有偽陽性，IPND專家小組強烈建議若於以下情形檢測到低效價陽性ELISA結果時，應謹慎診斷:
  - (1) 出現與AQP4抗體較無關聯或不常見之NMOSD臨床症狀(除了復發性視神經炎、LETM脊髓炎或菱形窩最後區症候群以外的臨床特徵)
  - (2) 出現可能為其他疾病之臨床特徵
- ② 免疫抑制療法可能導致AQP4抗體檢測結果由陽性轉陰性，故建議於發作時或血漿置換療法與免疫抑制治療前抽血檢測AQP4抗體
- ③ 血清AQP4抗體檢測有時會有陰轉陽之情形，大多發生在臨床症狀復發時，故若病人初始AQP4抗體為陰性但懷疑為NMOSD，應於復發時重新檢測血清AQP4抗體

## 2.4 腦脊髓液分析

大多數NMOSD病人的AQP4抗體呈現陽性。然而，儘管使用了目前最敏感的檢測方法，仍有一定比例的病人AQP4抗體呈陰性。此外，單次發作之NMOSD病人的血清AQP4抗體陰性比例也比復發型NMOSD病人來得高<sup>35</sup>，針對此類病人如高度懷疑為NMOSD，則可檢測腦脊髓液中AQP4抗體，曾有案例為血清抗體陰性但腦脊髓液為陽性<sup>36</sup>。

但IPND專家小組不建議將腦脊髓液檢測納入血清AQP4抗體陰性病人常規分析，但對於特定血清陰性病人可考慮進行腦脊髓液檢測，尤其是針對有其他血清自體抗體而導致檢測結果無法解釋或偽陽性的病人。IPND專家小組認為腦脊髓液電泳結果缺乏oligoclonal bands可作為NMOSD的臨床證據(儘管它們有時在攻擊時可以暫時檢測到)，但oligoclonal bands之敏感性和特異性不高，需與MS做鑑別診斷(表5)。

此外，NMOSD可能會引發腦脊髓液細胞增多(pleocytosis)，如白血球濃度 $> 50/mm^3$ (發生率約為35%)，嗜中性白血球或嗜酸性白血球濃度 $> 5/mm^3$ (於發作病人之發生率分別為44%與10%)，故可利用以上特性與MS區分<sup>37</sup>。

腦脊髓液中膠質纖維酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)為潛在之診斷和預後生物標誌物，但其僅於發作後數天至數週內升高<sup>38</sup>。

## 2.5 MOG 自體抗體

在血清AQP4抗體反應呈現陰性的NMOSD病人中，近20%的病人都有MOG抗體<sup>15,39</sup>，且此類病人具備以下特徵:較年輕、女性比例稍低、較不易復發。這些發現可能顯示具有NMOSD臨床和神經影像學特徵之AQP4血清陰性病人可能潛在不同的致病機制。

雖然MOG抗體陽性的病人符合NMOSD之診斷標準，但與AQP4抗體陽性之NMOSD病人的特徵有些許不同，包括男性比例較高、年齡較小以及MRI影像發現脊髓圓錐和大腦灰質深處之病灶較多。此外，MOG抗體陽性病人之預後較佳。依據Kitley等人對9例MOG抗體陽性與20例AQP4抗體陽性病人之研究結果總結差異如表7<sup>15</sup>。

表7、MOG與AQP4抗體陽性病人之比較<sup>15,39</sup>

	MOG抗體陽性	AQP4抗體陽性
女性比例	38-44%	87-90%
平均發病年齡	32.3歲	44.9歲
脊髓MRI病灶部位	脊髓圓錐(conus medullaris)、 頸椎、胸椎	頸椎、胸椎
腦部MRI病灶種類	正常或非特異性病變、 類ADEM病變	正常或非特異性病變
腦部MRI病灶部位	灰質深處、腦幹(尤其橋腦)、 鄰近第四腦室	白質深處、腦幹、鄰近側腦室、 近皮質處
預後	較佳 在中位數追蹤期18個月內 無復發	較差 在中位數追蹤期20個月內 40%復發

## 2.6 發炎反應下的細胞激素與趨化因子

近期研究顯示NMOSD病人之干擾素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ )、干擾素誘導蛋白10(INF- $\gamma$  inducible protein-10, IP-10)、胸腺和活化調節趨化因子(thymus and activation regulated chemokine)、介白素(interleukin, IL)-1b、IL-1受體拮抗劑、IL-6、IL-8、IL-13和顆粒球巨噬細胞株刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor)等細胞激素與趨化因子皆增加。IL-10和IP-10在MS與NMOSD病人中都升高，但血清分析顯示IL-6只在NMOSD組明顯升高。這些發現顯示出NMOSD與MS之發炎機轉與途徑不同，也支持NMOSD在免疫病理學上不同於MS。IL-6受體已成為NMOSD的治療標靶<sup>40</sup>。

## 2.7 視網膜光學斷層掃描儀 (optical coherence tomography, OCT)

OCT近年來成為眼科檢查之利器，OCT可提供眼睛從角膜到視網膜等各部位高解析度的橫切或縱切剖面之3D影像，讓醫師對於眼睛病變位置的情形更加了解，有助於診斷及治療。雖然OCT名稱帶有斷層掃描的字眼，但其為利用紅外線波長的雷射光對視網膜做掃描，並非使用X光，與一般的電腦斷層不同，OCT解析度相當高，可達2-5個微米。

OCT可用來檢查角膜、視網膜、視神經，應用於NMOSD之診斷價值在於區分視神經炎與其他導致視力喪失的疾病。若神經細胞永久性損傷，黃斑神經節細胞內叢狀層(ganglion cell inner plexiform layer)將開始變薄，隨後則是視網膜神經纖維層(retinal nerve fiber layer, RNFL)變薄，故可藉由OCT檢查NMOSD病人視神經層視神經的厚度以評估視神經損傷的進程與嚴重程度<sup>41</sup>。

OCT也有助於MS與NMOSD之鑑別診斷。與MS相比，NMOSD的視神經炎通常會導致更嚴重的RNFL和神經細胞層變薄，並且更頻繁地發生微囊性黃斑水腫<sup>42</sup>。研究顯示，以OCT檢查NMOSD病人之視神經發現RNFL變薄程度明顯超過MS(厚度差異超過  $> 15 \mu\text{m}$ )，且視野損傷主要影響上象限(superior quadrant)和下象限(inferior quadrant)，反映了更嚴重的視神經軸突損傷<sup>43,44</sup>。



## 第三章 . 鑑別診斷

由於NMOSD初期發作時會同時出現多種症狀，尤其NMOSD之部分臨床症狀與MS類似，加上過去因對NMOSD認知不足，臨床上易與MS混淆，而延誤及早治療的時機，歷經輾轉終於確診後，可能已因多次發作而造成神經功能不可逆之損傷。

雖然NMOSD與MS兩者都屬於中樞神經去髓鞘之病變，但兩者之致病機轉不同，治療方法也有所差異。相對來說，NMOSD之發作症狀比MS來得嚴重許多，也更容易留下永久殘疾。更重要的是，NMOSD與MS之治療方法是不同的，誤診可能導致預後不佳，有些MS之免疫療法更可能導致NMOSD疾病之惡化，顯示了正確診斷標準之重要與迫切性。病人若能及早確診並接受正確的治療方式，即有機會避免症狀復發、減少失能狀況發生，也能避免造成後續巨大的家庭與社會負擔。故如何正確做出鑑別診斷以提供正確治療即相當重要。臨床上常使用實驗室檢驗或MRI作為診斷工具，AQP4抗體也為重要的血清學鑑別診斷工具<sup>45</sup>。表8列出NMOSD及MS之比較。

表8、NMOSD與MS之比較

	NMOSD	MS
<b>(1)疾病特點</b>		
盛行地區	亞洲人及非裔人種較多 <sup>4-6</sup>	歐洲與北美
發病年齡	約35-45歲 <sup>7,20-22</sup>	約20-43歲 <sup>46</sup>
性別比(女:男)	5.5-9.2 : 1 <sup>8,23</sup>	2.3-3.5:1 <sup>47</sup>
合併自體免疫疾病	如SLE、Sjogren syndrome、重症肌無力等	少見
<b>(2)症狀</b>		
主要影響部位 (圖6)	視神經(視神經炎、雙眼快速視力惡化，甚至可能導致失明) 脊髓(橫斷性脊髓炎)嚴重可能因急性呼吸衰竭導致死亡	整個中樞神經系統， 不會導致失明
疾病進程	多數病人會反覆復發，僅約5-10%屬單次發作 <sup>2</sup> AQP4抗體陽性者復發機率較高，LETM症狀發作後一年內約60%病人會復發 <sup>2</sup>	多數屬復發-緩解型 (意為會反覆發作)， 藥物治療有助於改善神經功能障礙

發作嚴重度	嚴重、短時間內急性反覆發炎性發作，且不易復原至原來狀態、預後較差，復發較易導致失能	症狀較輕微，復原情況較好，發作不易導致失能
脊髓LETM症狀	常見的典型症狀，發生率約40% <sup>48</sup>	極罕見
大腦相關症狀	菱形窩最後區症候群較常見(發生率16-43%):難以控制之打嗝或噁心和嘔吐 <sup>2</sup>	菱形窩最後區症候群症狀非常罕見
共同症狀	視力下降、脊髓炎、無力、感覺障礙、大小便失調等	
<b>(3)神經影像學MRI檢測<sup>49</sup></b>		
脊髓MRI	縱向廣泛中央病變3個及以上( $\geq 3$ ) 脊椎節病灶大多位於頸椎、胸椎	周邊不對稱病變 多半小於3個脊椎節 病灶大多位於頸椎
腦部MRI	通常正常或非特異白質病灶下視丘、第三、四腦室、胼胝體、腦幹病灶	通常有腦室周圍和皮質下卵型病灶 側腦室Dawson fingers
<b>(4)血清或腦脊髓液檢測</b>		
生物標記物	AQP4抗體	Oligoclonal bands
AQP4抗體	70-80% <sup>1</sup>	無
其他自體抗體	抗核抗體(anti-nuclear antibody) 與自體抗體常見	少見
腦脊髓液檢測	部分病人白血球數量 $>50 /\text{mm}^3$ 細胞學以嗜中性球為主 <sup>50</sup> Oligoclonal bands少見( $< 20\%$ ) <sup>2</sup>	有約半數病人白血球數量 $<50 /\text{mm}^3$ 細胞學以淋巴球(90%)為主 Oligoclonal bands很常見(60-95%) <sup>51-53</sup>
<b>(5)治療</b>		
治療藥物	免疫抑制療法(azathioprine、corticosteroids、rituximab等) 美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)已核准使用生物製劑如eculizumab、inebilizumab、satralizumab等	免疫調節療法(interferon- $\beta$ , glatiramer acetate, fingolimod, natalizumab等)

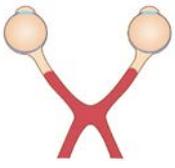
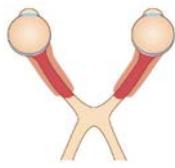
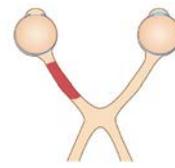
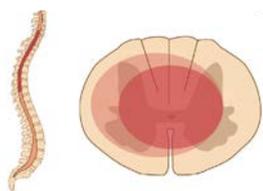
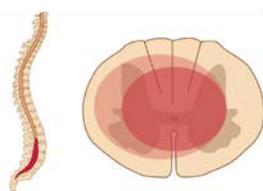
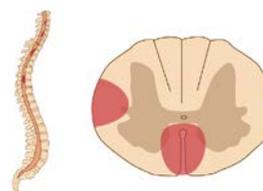
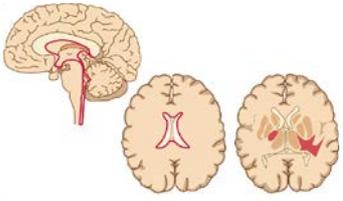
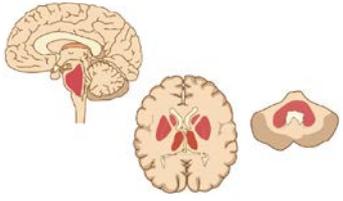
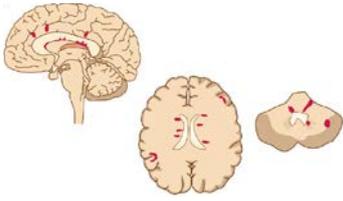
	AQP4-IgG+ NMOSD	MOG-IgG+ NMOSD	Multiple Sclerosis
(A) Optic nerve	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferentially present with <b>long-length, bilateral, and posterior optic nerve involvement</b> with <b>chiasmatic extension</b></li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Long-length, bilateral, and <b>anterior optic nerve involvement</b>, with intraorbital optic nerve swelling</li> <li>• Usually with <b>perineural gadolinium enhancement*</b></li> </ul> <p><small>*Light red straight lines around the optic nerves</small></p>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Unilateral and short length</b> optic neuritis</li> </ul>
(B) Spinal cord	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• More LETM that is <b>centrally</b> or both <b>centrally and peripherally</b> located</li> <li>• Involves more than <b>50% of the cord area</b>, predominantly in the cervicothoracic region</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usually have <b>medullary conus and thoracolumbar spinal cord</b> involvement with an atypical appearance on axial views</li> <li>• <b>Commonly</b> centrally or <b>both centrally and peripherally</b> located</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Longitudinal short-length</b> spinal cord lesions, particularly in the <b>cervical segment</b>, which are peripherally distributed on axial images in the dorsal and lateral areas</li> </ul>
(C) Brain	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typically have periventricular and circumventricular involvement and involvement of the corticospinal tracts*</li> </ul> <p><small>*Focal or associated with vasogenic edema, demonstrating a trident-shaped appearance</small></p>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients more often have <b>basal ganglia, thalamic, and infratentorial</b> lesions</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovoid white matter lesions that are distributed in the <b>periventricular regions, corpus callosum, callosal-septal interface, cortical/juxtacortical areas and infratentorial regions</b> with involvement of the <b>intrapontine trigeminal nerve</b></li> </ul>

圖6、NMOSD與MS之病灶部位比較:(A)視神經;(B)脊髓;(C)大腦

圖片來源:台灣中外製藥股份有限公司提供

以下提供NMOSD與MS不同部位之MRI影像作為參考。

## ① 脊髓MRI

NMOSD	MS
<p>LETM病灶: 縱切面T2加權(T2-weighted)訊號增強，並延伸超過3個(含)連續脊椎節(C2-T4)</p>  <p>圖片來源:王凱震醫師提供</p>	<p>大多位於頸椎，且多影響1個脊椎節</p>  <p>圖片來源:王凱震醫師提供</p>

## ② 大腦MRI常見的變化

常見於NMOSD病人，但較少見於MS病人<sup>2</sup>:

- 延髓與菱形窩最後區性病變(圖4)
- 腦幹和間腦結構中的室管膜周圍區域性病變(圖4)
- 大腦半球的性病變
- 涉及胼胝體或皮質脊髓束大部分長度的長性病變

常見於MS病人，但較少見於NMOSD病人<sup>2,32</sup>:

- 腦室周圍垂直方向的性病變(Dawson fingers)
- 至少1個鄰近側腦室性病變
- 位於下顳葉的腦室周圍性病變
- 皮質層下U型纖維性病變
- 皮質層性病變

除了傳統MRI檢測之外，Sinnecker等人的研究使用7T超高場磁振造影檢查(7T MRI)發現了NMOSD與MS白質性病變的不同點(MS斑塊位於腦室周圍並由中心微靜脈穿過，而NMOSD性病變位於皮質層下且缺乏中心微靜脈)。但此MRI技術尚未被廣泛使用，結果仍需進一步驗證<sup>54</sup>。

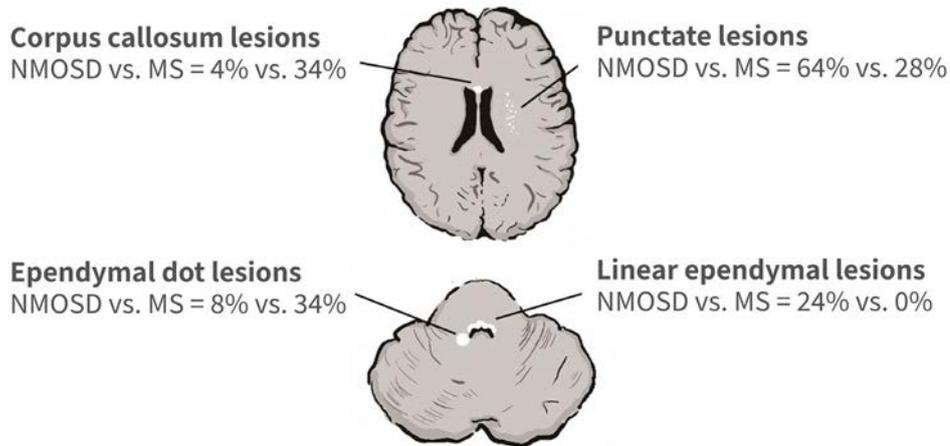


圖7、NMOSD與MS之腦部區域病灶比較

圖片來源 :Liao MF, et al. Comparison between the cranial magnetic resonance imaging features of neuromyelitis optica spectrum disorder versus multiple sclerosis in Taiwanese patients. *BMC Neurology*. 2014 14:218.

有鑑於此，Matthews等人於2013年提出了一套利用神經影像學鑑別NMOSD與MS之流程圖(圖8)，此流程將關鍵的MRI影像特徵作為鑑別依據。

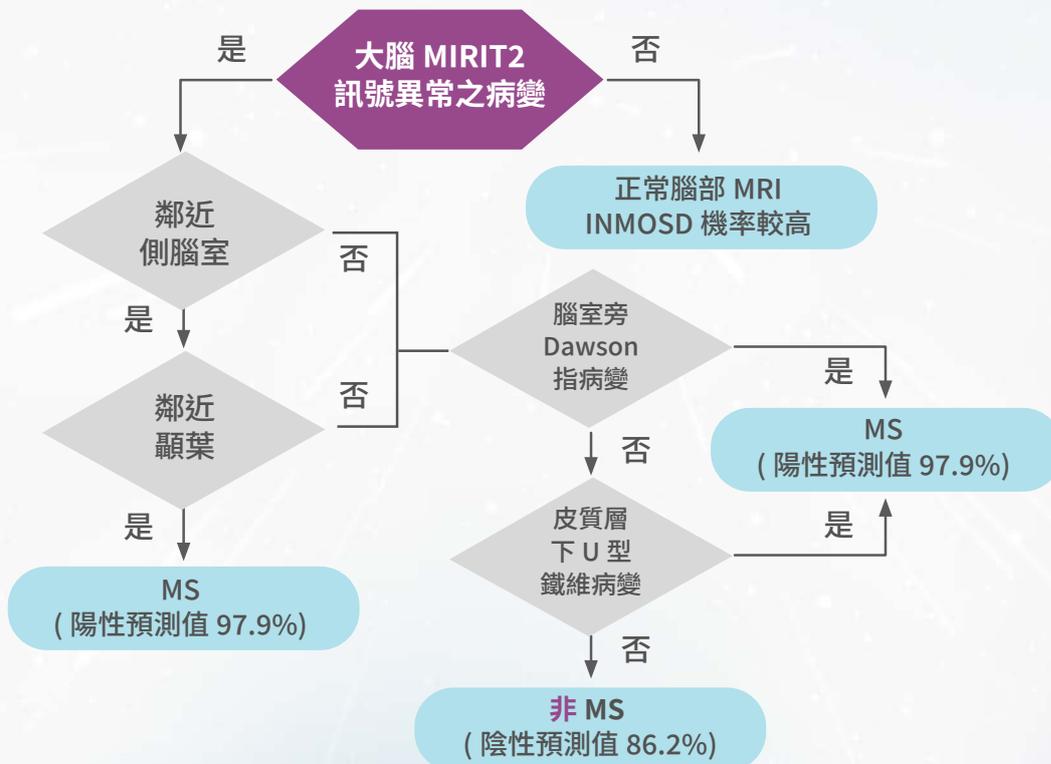


圖8、NMOSD與MS之MRI鑑別診斷流程(譯自2013年 Matthews等人之研究)<sup>32</sup>

除了MS之外，不論是AQP4抗體陽性或陰性之病人，診斷NMOSD前也需排除其他可能的診斷或疾病。依國健署審查基準表內容，需排除類肉瘤、中樞神經系統淋巴瘤、腫瘤相關症候群、其他涉及中樞神經系統之全身性自體免疫疾病，例如SLE或

貝塞特氏病(Behcet's disease)、感染性腦膜炎、ADEM、自發性橫貫性脊髓炎(表3)，茲將各疾病之診斷與鑑別特徵說明如下：

### ① 類肉瘤<sup>55</sup>

類肉瘤(sarcoidosis)主要依據臨床症狀、理學檢查、體表徵象及組織活體檢驗來下診斷，臨床上90%以上的病人有肺部或皮膚病變(常見結節性紅斑)。易與NMOSD混淆的部分為眼部症狀，但類肉瘤僅約15%的病人有眼部症狀，症狀包含虹膜睫狀體炎(iridocyclitis)、急性葡萄膜炎(acute uveitis)、角膜結膜炎等、眼痛、視力模糊、睫狀體充血等。類肉瘤的診斷主要依據以下三大標準：

- 胸部X光檢查顯示雙側肺門及縱隔腔淋巴結對稱腫大，有或無肺內網格、結節狀或片狀陰影
- 組織學切片發現非乾酪性壞死性肉芽腫，且抗酸性染色(acid-fast stain)呈現陰性
- 血清中的血管收縮素轉換酶(angiotensin converting enzyme)活性增高

### ② 中樞神經系統淋巴瘤<sup>56</sup>

中樞神經系統淋巴瘤是一種罕見的癌症，起源於大腦或脊髓的淋巴組織。發生的高峰期為0-4歲及65-75歲，男性較為常見；故年齡與性別的特徵與NMOSD病人即有所不同。

中樞神經系統淋巴瘤常見的症狀包括頭痛、癲癇、認知/人格改變、局部無力、噁心/嘔吐、語言障礙、意識改變、半側輕癱或無知覺、感覺喪失、半盲、吞嚥困難等。最重要的診斷方法為腦部影像學檢查，如電腦斷層攝影(computed tomography, CT)或MRI，以確認是否有原發性腫瘤。

### ③ 腫瘤相關症候群<sup>57</sup>

腫瘤相關症候群又稱副腫瘤症候群(paraneoplastic syndrome)，是因為腫瘤生長引起荷爾蒙、神經系統、血液、生化平衡等出現紊亂的臨床症狀。通常有下列幾類症狀：

- 神經與肌肉系統:腫瘤相關症候群引起的神經系統症狀範圍，相較於腫瘤惡性轉移到腦部所引起的症狀更為廣泛，通常同時影響感覺和運動功能。常見的症狀包含疼痛和感覺異常
- 凝血功能異常:許多癌症病人有不明原因的靜脈血栓
- 內分泌症狀(確診有賴於實驗室檢驗):高血鈣症、低血鈉症(血中鈉濃度降到125 mmol/L以下，易發生神經學症狀如噁心、嘔吐、抽搐、意識狀態變化，甚至昏迷)、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome，尿液中的游離皮質醇[cortisol]濃度上升或血液促皮質素濃度異常)
- 全身性症狀:厭食、體重減輕、疲倦

### ④ 貝塞特氏病(Behcet's disease)<sup>58</sup>

貝塞特氏病是一種慢性反覆性自體免疫疾病，主要表現是口腔及外生殖器的反覆潰瘍，眼、關節、皮膚、血管和神經系統均可能受影響。發病年齡為20-35歲、無性別差異，但是男性患病較嚴重。

貝塞特氏病主要靠臨床表現診斷，但是並非所有病人都有完整之表現可達到診斷標準。常見的診斷標準包括：

- 反覆性口腔潰瘍：12個月內至少復發三次；加上下列任兩者
- 反覆性生殖器潰瘍：潰瘍或結痂(陰囊或陰唇為主)
- 眼部病灶：前葡萄膜炎(anterior uveitis)或後葡萄膜炎(posterior uveitis)，在細縫燈(slit lamp)檢查下觀察到玻璃體內有細胞或網膜血管炎(retinal vasculitis)
- 皮膚病灶：結節性紅斑(erythema nodosum)、假性毛囊炎(pseudofolliculitis)或丘疹膿皰性病變(papulopustular lesions)；或在未接受皮質類固醇治療的青春期後病人中觀察到粉刺結節(acneiform nodules)

### ⑤ 感染性腦膜炎<sup>59</sup>

由腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)引起的感染性腦膜炎最為常見，症狀有發燒、劇烈頭痛、噁心、嘔吐、頸部僵直、畏光及神經學症狀(如精神錯亂、譫妄)，約75%的腦膜炎個案可在血液中分離出此細菌，為主要之鑑別標準。約有5-20%的嚴重個案未經腦膜炎症狀，直接惡化至流行性腦膜炎敗血症，出現瘀斑、休克、急性腎上腺出血及多重器官衰竭等。

### ⑥ 急性瀰漫性腦脊髓炎(Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM)<sup>60</sup>

ADEM與NMOSD相同，也是一種神經去髓鞘疾病，經常發生於病毒感染或注射疫苗後，由於免疫細胞過度反應，攻擊中樞神經系統(腦與脊髓)而引起嚴重的發炎，造成腦與脊髓的白質區出現「去髓鞘」現象。男性居多，好發於兒童(80%以上的ADEM病人年齡為10歲以下)、青少年(如為成人，可能是茲卡病毒感染引起)，屬於單次發作(monophasic)之疾病。

由於與病毒感染有關，一開始可能會先出現上呼吸道感染(如一般感冒)的症狀，如發燒、喉嚨痛，爾後出現腦部與脊髓的症狀，如長時間嚴重頭痛、嗜睡、昏睡、意識不清、脖子僵硬、四肢抽搐、癲癇、背痛、兩腳無力及麻痺、大小便失禁、失去平衡感、走路不穩、視力喪失等。

診斷方式主要透過病史(如病毒感染或疫苗注射)、病程、腰椎穿刺抽取腦脊髓液、CT、MRI等判斷。病理特點為病灶廣泛散佈於腦部和脊髓，部分病灶僅限於小腦和脊髓，均位於小中靜脈周圍。腦病灶呈現多發性雙側對稱，波及額頂、枕葉、視神經、視交叉和腦幹；脊髓白質嚴重脫鞘與壞死，涉及頸、胸和腰椎。其他輔助診斷包括周邊血液白血球增加、紅血球沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)上升、腦脊液壓力增高或正常、腦脊髓液單核球增多、IgG增高等。故臨床上主要可藉由年齡、病史、MRI病灶等特徵與NMOSD作鑑別診斷。

### ⑦ 自發性橫貫性脊髓炎<sup>61</sup>

自發性橫貫性脊髓炎大多為病毒感染所引起的自體免疫反應，或因中毒、過敏等原因所致的脊髓炎，病原主要有流感病毒、帶狀皰疹病毒、狂犬病毒、脊髓灰質炎病毒等。發病前常有上呼吸道感染的症狀，病變處主要為胸椎，其次為頸椎，腰椎較為少見。症狀包含肢體癱瘓、感覺缺失、膀胱或直腸功能障礙。

主要診斷方式為CT或MRI，MRI可見脊髓瀰漫性腫脹、多處不均勻的長T1、長T2訊號。脊髓病變特徵為軟脊膜和脊髓水腫、變性、細胞浸潤、滲出、神經細胞腫脹，嚴重者呈現脊髓軟化、壞死或出血。急性期的腦脊髓液中的白血球數及蛋白含量增高。

除了以上疾病之外，下列疾病也可能表現類似NMOSD之症狀，臨床上需謹慎判斷以做鑑別診斷：

### **發炎性疾病 (inflammatory diseases)**

- MOG 抗體相關之發炎性疾病
- 蘇薩克氏症候群 (Susac syndrome)
- 原發性中樞神經系統血管炎 (primary angiitis of the central nervous system, PA CNS)
- 類固醇激素反應性慢性淋巴細胞性炎症伴腦橋血管周圍強化症 (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids, CLIPPERS)

### **惡性腫瘤**

- 高度惡性廣泛膠質細胞瘤 (high-grade diffuse gliomas)
- 膠質母細胞瘤 (glioblastoma)
- 畸胎瘤 (teratoma)
- 癌症遠端轉移至中樞神經系統 (paraneoplastic syndromes of the nervous system)

### **感染性疾病**

- 梅毒 (syphilis)
- 進行性多灶性腦白質病變 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
- 腦幹腦炎 (rhombencephalitis)
- 疱疹病毒 (Herpes simplex)
- 愛潑斯坦 - 巴爾病毒 (Epstein-Barr virus)
- 巨細胞病毒腦炎 (Cytomegalovirus ventriculitis)
- 人類 T 淋巴細胞病毒 -1 (human T-lymphotrophic virus 1, HTLV-1)
- 登革熱病毒 (Dengue virus)
- 伯氏疏螺旋體 (Borrelia burgdorferi) 引起之萊姆病 (Lyme)
- 肺結核 (tuberculosis)
- 黴漿菌 (mycoplasma)
- 肺炎鏈球菌 (Streptococcus pneumonia) 引起之細菌性腦膜炎可能會有 LETM 或視神經炎症狀

### **代謝性疾病**

- 魏尼凱氏腦病 (Wernicke encephalopathy)
- 脊髓亞急性聯合變性 (subacute combined degeneration of the spinal cord)
- 胼胝體變性 (Marchiafava-Bignami disease)

### **血管性疾病**

- 急性脊髓中風 (acute spinal cord infarct)
- 脊髓硬膜動靜脈瘻管 (spinal cord arteriovenous shunts)

### **遺傳性疾病**

- 腎上腺腦白質失養症 (X-linked adrenoleukodystrophy)
- 亞歷山大症 (Alexander disease)
- 腦腱性黃瘤症 (cerebrotendinous xanthomatosis)
- 克拉伯病 (Krabbe disease)
- 利伯氏遺傳視神經病變 (Leber hereditary optic neuropathy)

### **影響中樞神經系統之自體免疫疾病**

- 紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE)
- 修格蘭氏症候群 (Sjogren's syndrome)

### **神經退化性疾病**

- 肌萎縮性脊髓側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)
- 多發性系統退化症 (multiple system atrophy)



## 第四章 . 治療

### 4.1 治療原則概論

現有的治療建議源自觀察性研究結果及臨床醫師的經驗<sup>36</sup>。NMOSD疾病管理的目標為減少急性發作後殘留神經學殘疾，並預防反覆復發。統計顯示約五成病人兩年內會再次發作<sup>62</sup>，故早期確診、控制病情以及避免復發是治療NMOSD之首要目標。

急性期的治療策略是緩解急性症狀、縮短疾病進程、減少殘疾與失能程度。歐洲神經學會聯合會(European Federation of Neurological Societies, EFNS)指引<sup>36</sup>與德國視神經脊髓炎研究小組(Neuromyelitis Optica Study Group, NEMOS)<sup>63</sup>皆建議急性發作時應先使用靜脈輸注類固醇(如methylprednisolone每日1克、連續3-5天)，對類固醇無效或臨床症狀持續惡化者則緊接著使用血漿置換治療(詳見第4.2節)。近期共識指引<sup>64</sup>與系統性回顧(systemic review article)<sup>65</sup>皆建議，針對療效不佳或不適合使用血漿置換術之病人可以提升類固醇劑量或延長治療天數。由於未妥善治療的急性發作有較差預後與較高失能及死亡風險，建議對急性發作的NMOSD病人進行治療並緩解其症狀。

基於NMOSD之致病機制乃由自體免疫攻擊中樞神經系統所導致，因此可藉由抑制自體免疫反應來達到預防NMOSD反覆發作、神經系統反覆發炎之目的。EFNS指引與NEMOS皆建議，一旦診斷為NMOSD就應開始施以維持性治療(maintenance therapy)，常見的用藥包括類固醇及其他免疫抑制藥物如azathioprine、rituximab、mycophenolate mofetil和prednisolone(詳見第4.3節)。茲整理目前已發表之治療建議如表9和表10。

### 4.2 急性發作建議用藥

急性期的治療策略是緩解急性症狀、縮短疾病進程、減少殘疾與失能程度。EFNS等國際治療指引皆建議使用靜脈輸注高劑量類固醇搭配血漿置換。茲整理各治療指引如下。

#### ① 類固醇

初次發作或急性復發建議以靜脈輸注高劑量類固醇methylprednisolone每日1克(建議於發作後24小時內給藥)、連續5天(可合併氫離子幫浦阻斷劑 [proton-pump inhibitor] 或H2受體阻斷劑 [H2 blocker])<sup>63</sup>。在1-5天內短期靜脈注射高劑量類固醇對80%之急性NMOSD病人有效且通常耐受性良好<sup>36</sup>，急性期後則依每位病人狀況逐步調整治療方式(tailored treatment)。預防發作階段可採用每日口服prednisolone 15-30毫克，一年後逐漸減低劑量<sup>66</sup>，但基於類固醇副作用之考量，建議考慮加上其他免疫抑制劑以逐步減少類固醇用量(詳見第4.3節)。

未曾接受過高劑量類固醇靜脈注射治療的病人，則建議口服類固醇可從每天每公斤體重1-1.5毫克的劑量開始，依發作嚴重度不同逐步減量治療<sup>62</sup>。

#### ② 血漿置換術與血漿分離術(plasma exchange/plasmapheresis)

病人符合以下條件可考慮進行血漿置換術或血漿分離術5-10次<sup>62</sup>，治療期間需自費補充白蛋白或輸注他人血漿：

- (1) 經高劑量類固醇靜脈輸注治療5天無效
- (2) 以前急性發作時對類固醇反應不佳或有類固醇治療之禁忌症
- (3) 嚴重的脊髓炎發作
- (4) 40歲以上病人的急性發作，尤其是以前使用過免疫抑制劑且對類固醇反應不佳的病人
- (5) 之前急性發作時使用過血漿置換術治療且反應良好的病人<sup>63</sup>

一項包含185例急性發作病人(共1,153個療程)之回顧性研究發現，使用血漿置換或免疫吸附法(共192個療程，每隔一天進行1次血漿置換或免疫吸附法)做為第一線治療，脊髓炎緩解狀況比第一線高劑量類固醇(共810個療程，每日劑量1-2克)更佳<sup>67</sup>。

雖然多數文獻建議第一線以類固醇靜脈輸注治療，類固醇治療無效後可轉用血漿置換法；但一項收錄60例病人之回顧性研究發現，及早(於發作後的5天內)使用血漿置換術之病人預後顯著優於在第6-11天或超過11天才使用血漿置換術治療之病人，完全復原的機率從第0天施行血漿置換的50% 下降至第20天才施行血漿置換的1-5%<sup>68</sup>。許多研究也指出，從一開始發作到使用血漿置換術的時間長短是影響疾病緩解的決定性因素，並建議除了類固醇之外，應及早施以血漿置換術，不應僅用於類固醇治療無效後才使用<sup>69</sup>。

近年的彙整分析(meta-analysis)研究指出，血漿置換術合併類固醇治療NMOSD急性發作之預後良好，提高病人於出院時EDSS量表(expanded disability status scale)失能分數的恢復機率，並有助於降低6-12個月內的失能風險<sup>70</sup>。越來越多證據支持血漿置換術作為急性發作治療，可立即改善失能狀況和視力，且改善失能的療效可維持6-12個月<sup>71</sup>。此外，越早使用血漿置換術能達到越好的效果，對AQP4抗體陰性之病人也有不錯的療效<sup>72</sup>。

若病人有血漿置換(分離)術的禁忌症，則可考慮延長類固醇靜脈注射天數或使用免疫吸附療法(immunoabsorption，因價格昂貴台灣並未引進)<sup>60</sup>。若已知病人在先前的急性發作中對血漿置換(分離)術反應良好，針對嚴重發作也可直接使用血漿置換(分離)術作為主要治療方式<sup>60</sup>。針對難治型的急性發作且對類固醇及血漿置換(分離)術皆無效之病人，可考慮使用靜脈注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)治療<sup>62</sup>(每天每公斤體重0.4克、連續5天、累積劑量至每公斤體重2克<sup>73</sup>；或每個月兩次，每次為每天每公斤體重0.7克、連續3天<sup>36</sup>)。

### 4.3 預防發作——傳統常用免疫療法

預防復發的治療策略為免疫抑制療法，治療指引建議一旦診斷為 NMOSD就應開始施以長期預防性治療，初始用藥階段需要至少服用2-3個月的類固醇作為免疫抑制藥物的橋接。目前最常作為第一線治療的長期維持性藥物為azathioprine、rituximab、mycophenolate mofetil和prednisolone。但需注意的是，關於NMOSD長期治療(> 5

年)的療效數據較少，也尚未有雙盲對照臨床試驗的結果發表，故治療指引之建議皆來自回顧性研究或小型個案研究。茲整理如下：

### ① 單一使用類固醇作為長期維持性治療(疾病嚴重度較輕微的NMOSD病人)

數十年來，類固醇已廣泛用於治療自體免疫疾病，對疾病嚴重度較輕微的NMOSD病人也可作為長期維持性治療之單一療法(表10)，每日口服prednisolone 15-30毫克，一年後逐漸減低劑量。但由於prednisolone長期使用有副作用疑慮如高血糖、高血壓、失眠、情緒波動、骨質疏鬆症等，故治療過程中需監測血糖、血壓、骨密度等，有需要時可自費服用維生素D和鈣補充劑<sup>63</sup>。

此外，也有研究探討單獨使用低劑量類固醇時每日建議劑量應為多少較適當；此觀察性研究中病人每日類固醇用量為2.5-20毫克，結果顯示，治療劑量每日超過10毫克之病人其復發率明顯低於每日 $\leq 10$ 毫克之病人，兩組之起始治療到復發的天數中位數分別為169天與119.5天<sup>74</sup>。

### ② Azathioprine

Azathioprine是嘌呤類似物的免疫抑制劑，機制為抑制白血球增生，它可以用於預防器官移植的排斥以及治療自體免疫疾病，包含類風濕性關節炎、天皰瘡、發炎性腸病(如克隆氏症和潰瘍性結腸炎)、MS、自體免疫性肝炎、過敏性皮膚炎、重症肌無力等。建議每日口服azathioprine每公斤體重1-3毫克，治療過程中每2-4週需同時監測血液學與肝臟酵素數值。使用高劑量azathioprine治療後，如平均紅血球容積(mean cell volume, MCV)比治療前增加約5%，可考慮持續治療<sup>36,60</sup>。由於azathioprine治療可能會於3-6個月後才完全發揮療效，故最初應合併口服類固醇治療以緩解治療初期的NMOSD症狀。也可以azathioprine長期搭配低劑量類固醇以加強治療效果，但當prednisolone劑量低於每天5-15毫克時，部分病人會出現症狀惡化。

部分病人在使用azathioprine治療後會產生嚴重的白血球低下，與其體內的硫嘌呤甲基轉移酶(thiopurine S-methyltransferase, TPMT)之酵素活性高低有關。TPMT可使藥物失去活性，體內TPMT酵素活性偏低會使人體無法將藥物去活化，未代謝的藥物因此在體內大量累積而使病人產生嚴重副作用<sup>63</sup>。Azathioprine的長期安全性追蹤報告指出，腸胃道疾病與白血球低下症為極常見之不良事件(發生率 $> 10\%$ )，其他如感染、過敏、血液學異常也為常見不良事件(發生率1-10%)<sup>36</sup>，因此一開始使用azathioprine治療時須從低劑量逐漸增加，且須頻繁驗血監控肝臟酵素指數與白血球數值<sup>34</sup>。此外，在亞洲族群中第15號nudix水解酶(nudix hydrolase 15, NUDT15)基因的突變率較高。帶有NUDT15基因遺傳突變的病人在接受常規劑量的硫嘌呤(thiopurine)治療後有較高風險會發生嚴重毒性，因此使用azathioprine治療前應考慮對NUDT15基因變異進行基因型檢測，以降低副作用<sup>75</sup>。

### ③ Rituximab

Rituximab為anti-CD20單株抗體。CD20主要表現於B細胞表面，因此可用來治療B淋巴球相關的疾病，如淋巴瘤、白血病、類風濕性關節炎及肉芽腫性血管炎等自體免疫疾病。Rituximab可作為口服一線免疫抑制治療(如azathioprine)無效的NMOSD

病人另一種選擇。根據韓國Kim等人所發表的一篇5年長期追蹤研究，rituximab用於NMOSD可有效緩解症狀並避免發作所導致的失能。此藥在初始治療時的靜脈輸注劑量與頻率可考慮選擇<sup>76</sup>：

- (1) 每平方公尺體表面積輸注375毫克、每週一次、持續4週
- (2) 每週輸注1,000毫克，輸注間隔為2週

B細胞清除不完全或B細胞數量上升將增加NMOSD復發的風險<sup>63</sup>，故治療期間可定期評估B細胞計數，持續治療時則可考慮第一年以每6週一次、第二年開始以每8週一次驗血監控周邊血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中CD27+B細胞數量，每當CD27+ B細胞比例大於0.05%時可再次投予rituximab。第二年之後則將監控的CD27+ B細胞比例門檻提升為0.1%<sup>76</sup>。多數病人的B細胞數量在治療6個月內能有效抑制，因此每6個月根據病情輸注一至兩次的治療頻率是足夠的<sup>77</sup>。CD20+與CD19+ B細胞也可做為治療監測與重新給藥的生物標誌，當CD20+ B細胞比例大於淋巴球總數0.1%可考慮重新投予rituximab<sup>78</sup>。CD19+B細胞比例大於0.1%-5%也可作為監測是否重新投予rituximab的生物標誌<sup>78-81</sup>。

安全性方面須注意輸液相關反應，包括噁心、頭痛、疲勞、皮疹與流感症狀，這些症狀於第一次輸注時最為嚴重<sup>36</sup>，可使用預防性藥物如acetaminophen、抗組織胺和類固醇(如1克paracetamol、100毫克prednisolone、靜脈輸注4毫克dimethindene maleate)作為前置預防輸注反應的治療<sup>60</sup>。此外，需注意免疫抑制可能會增加感染風險<sup>36</sup>；曾有報告指出rituximab治療期間發生進行性多灶性腦白質病變之案例，但這些案例之病人皆因癌症或類風濕性關節炎而同時接受其他免疫抑制療法<sup>60</sup>。

#### ④ Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil能抑制鳥嘌呤核苷酸的合成，並抑制T細胞與B細胞的增生<sup>63</sup>。Mycophenolate mofetil的作用較azathioprine迅速，針對azathioprine治療無效或無法耐受其副作用者可使用mycophenolate mofetil作為替代療法(台灣臨床建議使用劑量以每天口服1,000-2,000毫克為主)<sup>60</sup>。

在一項24例病人的回顧性分析中，mycophenolate mofetil(劑量中位數為每日2,000毫克，劑量範圍為750-3,000毫克)可有效降低復發頻率並減少NMOSD病人的失能狀況<sup>82</sup>。過去臨床研究發現，使用mycophenolate mofetil治療NMOSD可有效控制病情達2年以上；有鑑於此，EFNS指引之部分專家認為mycophenolate mofetil可做為長期維持性治療的第一線療法<sup>36</sup>。

治療期間前6個月應每月監測肝功能，之後每年監測肝功能2次<sup>63</sup>。此外，應每1-3個月監測一次全血細胞計數，絕對淋巴球數值多數會落在1,000-1,500/ $\mu\text{L}$ <sup>83</sup>。副作用包含光敏感、反覆感染、頭痛、便秘、腹痛以及白血球減少等<sup>82</sup>。

#### ⑤ Methotrexate

Methotrexate為一種葉酸拮抗劑，透過抑制DNA合成、修復及細胞複製直接作用於RNA並抑制蛋白質合成，造成免疫抑制之功能。根據過去研究NMOSD接受

methotrexate治療有效的案例中，大多數是將methotrexate作為第二線治療，多數病人仍同時併用其他免疫藥物，如合併prednisolone(最大宗)、rituximab和tacrolimus；或先使用強效的免疫抑制藥物(如cyclophosphamide)數月後，待病情穩定降階治療時改用methotrexate。根據美國Ramanathan等人發表的文獻指出，初始劑量為每週7.5毫克，劑量緩慢增加最高至17.5毫克<sup>84</sup>。英國Kitley等人亦報導了單一使用methotrexate做為長期維持性治療的使用經驗，維持劑量的中位數亦為17.5 毫克(範圍為7.5–25毫克)<sup>85</sup>。

## 6 Cyclophosphamide

Cyclophosphamide是一種烷化類藥物，作用為利用烷基化鍵結DNA，干擾免疫細胞T細胞與B細胞DNA合成，進而抑制T細胞與B細胞生長。其免疫抑制效果是短暫的，免疫功能可在停藥後數月至一年內回到原本狀態。

因副作用較大，cyclophosphamide僅建議於其他免疫抑制療法失敗或病人無法耐受其他療法時使用。過去研究使用cyclophosphamide治療NMOSD之劑量大多介於每月每公斤體重7-25毫克、持續治療6個月。部分報告指出，cyclophosphamide(每月200-400毫克)對於治療同時患有其他自體免疫疾病(如SLE或修格蘭氏症候群)之NMOSD病人比單獨使用類固醇治療有效<sup>36</sup>。

治療期間應依據總白血球計數的變化來調整劑量，也應定期監測全血細胞計數；當嗜中性白血球計數 $\leq 1,500/\mu\text{L}$ 且血小板計數 $< 50,000/\mu\text{L}$ 時需停止用藥。副作用包含白血球低下(可能導致伺機性感染)、血小板低下、貧血、胃腸道症狀、出血性膀胱炎(可併用mesna預防)、肺纖維化和心臟毒性(故用藥前需注意病人是否有心臟相關病史)等<sup>86</sup>。

## 7 Tacrolimus

Tacrolimus是一種免疫抑制藥物，用於預防及治療器官移植後之排斥作用。Tacrolimus之作用機制為抑制T細胞受體活化後的訊號傳遞路徑，進而抑制介白素interleukin-2的分泌與發炎反應<sup>87</sup>。Tacrolimus常用於接受肝臟、腎臟及心臟移植之病人，有口服及靜脈注射兩種給藥方法，但經由腸道吸收的藥物動力學個體變異性很大。副作用包含移植器官的排斥、腎毒性、高血壓、血脂異常及心血管疾病等<sup>88</sup>。

一項回顧性研究發現25例病人平均接受tacrolimus治療11個月後，復發率顯著下降且EDSS失能分數顯著改善，其改善程度甚至顯著優於azathioprine<sup>89</sup>。另一項回顧性研究探討tacrolimus和prednisolone合併療法，發現不論用於AQP4抗體陽性或陰性之病人皆可有效預防疾病復發；此外，AQP4抗體陽性病人之prednisolone治療劑量隨著治療時間逐漸調降(治療2年後從每日15毫克降為每日6.3毫克)，EDSS失能分數也得到顯著改善<sup>90</sup>。也有研究指出，低劑量tacrolimus(每日1-3毫克)可有效降低疾病年復發率且病人耐受性良好，常見的不良事件包括掉髮、顫抖、血糖升高等<sup>91</sup>。

## 8 Mitoxantrone

Mitoxantrone可干擾細胞的DNA複製、轉錄與修復，也能嵌入DNA的鹼基之間，進而阻礙T細胞與B細胞之生長與活動。Mitoxantrone可採用以下給藥模式:每月靜脈輸注

每平方公尺體表面積12毫克、連續6個月，之後每3個月靜脈輸注每平方公尺體表面積6-12毫克作為維持性療法，最大累積劑量為每平方公尺體表面積100-120毫克<sup>92</sup>。

治療時可能發生的不良事件包含骨髓抑制、伺機性感染、治療相關的急性白血病和心肌病(心臟毒性)等，年輕女性則需注意導致停經的問題。一項包含5,472例MS病人之大型研究指出，mitoxantrone治療相關的急性白血病發生率約為0.3%，尤其容易發生於mitoxantrone劑量大於每平方公尺體表面積60毫克<sup>93</sup>。基於mitoxantrone有較嚴重的副作用，可考慮做為後線治療<sup>60</sup>。

## 9 IVIg

IVIg是萃取眾多入血液中具有免疫效益的免疫球蛋白，需要依體重計算所需劑量分次靜脈注射。因其臨床療效之證據不足且自費施打價格昂貴，IVIg較少用於NMOSD病人長期維持性治療<sup>94</sup>。過去IVIg成功治療NMOSD病人之案例包含：

- (1) 先前對azathioprine與prednisolone治療無效之NMOSD病人<sup>95</sup>
- (2) LETM復發之NMOSD病人(每日每公斤體重0.7克，每2個月一次IVIg治療，每次連續治療3天)，每位病人的總療程時間平均為19.3個月<sup>96</sup>

## 10 血漿置換(分離)術

血漿置換(分離)術通常用於急性治療，而用於長期維持性治療僅見於日本研究針對2例NMOSD病人所做的處置。他們接受間歇性血漿分離術(intermittent plasmapheresis)合併免疫抑制劑(證據等級Level IV)<sup>97</sup>。一例病人接受prednisolone、cyclophosphamide和雙重過濾血漿分離術，另一例除了血漿分離術外也接受azathioprine與cyclophosphamide治療。

## 11 合併療法(combination therapies)<sup>60</sup>

針對有抗藥性或難治型之NMOSD病人可考慮使用合併療法，包含：

- (1) Azathioprine(每日每公斤體重1-3毫克)合併類固醇(每日prednisolone 20-60毫克)
- (2) Methotrexate(初始劑量每週7.5毫克，緩慢增加<sup>84</sup>；維持劑量中位數為17.5 毫克〔範圍為7.5-25毫克〕<sup>85</sup>)合併類固醇(每日prednisolone 25-60毫克)
- (3) Rituximab合併IVIg(尤其針對有免疫抑制療法禁忌症之病人和兒童)
- (4) 間歇性血漿置換術合併免疫抑制藥物(每日prednisolone 5-20毫克、每日azathioprine每公斤體重1-3毫克或靜脈輸注cyclophosphamide，可考慮起始劑量466-500 mg/m<sup>2</sup>體表面積、維持劑量468-774 mg/m<sup>2</sup>體表面積<sup>98</sup>)

## 12 結論與建議

治療選擇之指引彙整如表9。

- (1) 一旦確診為AQP4抗體陽性之NMOSD應制定長期治療方案，透過預防發作可有效避免永久性殘疾，治療方案的選擇必須考慮達到治療效果所需時間和潛在的長期副作用影響。
  - 對於AQP4抗體陰性之NMOSD病人，治療需經綜合評估(嚴重度、第一次發作後的緩解情形、病程)

- 如對其中一種藥物無效或產生副作用，可改使用另一種藥物 ( 如 azathioprine 改 rituximab 或 rituximab 改 azathioprine)
- (2) 若第一線藥物(azathioprine或rituximab)治療無效或副作用嚴重，可考慮使用第二線藥物mycophenolate mofetil、methotrexate或tacrolimus
  - (3) 若以上治療皆失敗，可考慮使用合併療法或使用副作用較強之免疫藥物(如 mitoxantrone或cyclophosphamide)
  - (4) 免疫抑制劑效果不佳時可考慮使用間歇性血漿分離術
  - (5) 患有其他治療方法禁忌症的病人或兒童，可考慮使用IVIg
  - (6) 醫師需告知病人可能產生之副作用，包含惡性腫瘤、不孕症、細胞毒性、骨髓毒性、感染等。建議於病人接受免疫抑制療法前檢測病人是否有慢性感染(如愛滋病HIV、B型與C型肝炎)

**表9、EFNS與NEMOS發表之NMOSD預防發作治療選擇建議<sup>36,60</sup>**

第一線	
Azathioprine	口服每日每公斤體重1-3毫克
Azathioprine併用 prednisolone	併用prednisolone口服每日每公斤體重1毫克，當使用 azathioprine 3-6個月產生療效後逐漸減低劑量
Rituximab	方案一:每週靜脈輸注每平方公尺體表面積375毫克、連續4週 (淋巴瘤方案) 方案二:靜脈輸注共2次，每次1,000毫克，給藥間隔2週 (類風濕關節炎方案) 方案一和二:一般建議每6-12個月後再重新輸注，但最適合的治療期間目前仍無定論
第二線	
Mycophenolate mofetil	台灣臨床使用劑量每天口服1,000-2,000毫克
Methotrexate	美國的Ramanathan等人發表的經驗為初始劑量每週7.5毫克，劑量緩慢增加至最高17.5毫克 <sup>84</sup> ；英國的Kitley等人的經驗為中位數為17.5毫克 (範圍為7-25毫克) <sup>85</sup> ，可考慮合併prednisolone 使用
Cyclophosphamide	每月靜脈輸注每公斤體重7-25毫克、連續6個月(合併有SLE或修格蘭氏症候群之病人可考慮此法)
Mitoxantrone	每月靜脈輸注每平方公尺體表面積12毫克、連續6個月，接著每3個月輸注每平方公尺體表面積12毫克、連續9個月(須注意累積劑量之心臟毒性副作用)

彙整藥物建議使用劑量、治療期間的安全監測方式、治療調整建議與副作用如表10。每一次疾病復發都必須重新檢視目前使用的治療是否適合，並視情形調整劑量或更換治療藥物。治療失敗的潛在原因包括劑量不足、治療持續時間不足或對藥物產生抗體(如rituximab)。

表10、治療建議與安全監測<sup>63,77</sup>

藥物	初始劑量	維持劑量
Azathioprine (+ Prednisolone)	Azathioprine每日每公斤體重1-3毫克 + prednisolone(每日30毫克)、 6-9個月後逐漸降低prednisolone劑量	每日每公斤體重1-3毫克
Mycophenolate mofetil (+ Prednisolone)	每日1,000-3,000毫克，台灣臨床使用建 議劑量為每天口服1,000-2,000毫克	每日1,000-3,000毫克， 台灣臨床使用建議劑量為 每天口服1,000-2,000毫克
Rituximab	成人每週1,000毫克、每2週注射一次共兩 次，或每週每平方公尺體表面積375毫克、 每週注射一次共4次  兒童靜脈輸注4週，每週每平方公尺體 表面 積375毫克，可每6個月固定給予	每六個月輸注，每次輸注 1,000毫克，可輸注一次或 隔2週後再次注射1,000毫 克，共兩次  或依據抽血監控 CD27+ B細 胞數量或CD19+ B細胞數量 決定何時再次輸注1,000毫克
Prednisolone	每日口服15-30毫克，一年後逐漸減低劑量	維持劑量因病情而異  維持劑量每日超過10毫克之 病人的復發率明顯低於每日 ≤ 10毫克之病人  維持劑量中位數為17.5 毫克 (範圍為7.5-25毫克) <sup>85</sup> ，可 考慮合併prednisolone使用
Methotrexate	初始劑量每週7.5毫克，劑量緩慢增加至最 高17.5毫克 <sup>84</sup> ，可考慮合併prednisolone 使用	維持劑量因病情而異  維持劑量每日超過10毫克 之病人的復發率明顯低於 每日 ≤ 10毫克之病人

安全監測	治療調整	副作用
<p>可考慮每月監控全血細胞計數，固定檢測：平均紅血球容積(mean cell volume, MCV)和相對基準值比較可能會升高5%</p> <p>前6個月每月監測肝功能，之後每年2次維持絕對嗜中性白血球數 &gt; 1,000/<math>\mu</math>L</p> <p>使用azathioprine之前需考慮進行TPMT與NUDT15基因型檢測</p>	<p>可考慮參考MCV在初始劑量時是否提高，如未提高可以：</p> <p>i.增加azathioprine每公斤體重0.5-1毫克，或</p> <p>ii.增加prednisolone劑量，或iii.延長治療時間</p> <p>如果TPMT活性低，骨髓抑制的風險會增加，需將azathioprine劑量減少50%</p>	<p>噁心、腹瀉、皮疹、反覆感染、白血球低下、肝臟轉氨酶升高、增加淋巴瘤的風險</p>
<p>應每1-3個月監測一次全血細胞計數，絕對淋巴球治療目標數值可考慮設為1,000-1,500/<math>\mu</math>L</p> <p>首6個月每月監測肝功能，之後每年2次</p>	<p>若每日使用已達最高劑量3,000毫克，但絕對淋巴球標準數值無下降，需密切觀察是否復發</p>	<p>光敏感、反覆感染、頭痛、便秘、腹痛、白血球減少、PML罕見</p>
<p>持續治療時可考慮第一年以每6週一次、第二年開始以每8週一次抽血監控CD27+B細胞數量或CD19+B細胞數量</p>	<p>初始治療後的前三週復發並非治療失敗</p>	<p>敗血症、感染(帶狀皰疹、尿道感染、呼吸道感染)、白血球減少、肝臟轉氨酶升高、PML罕見</p>
<p>監測血糖、血壓、骨密度；有需要時可自費服用維生素D和鈣補充劑</p>	<p>長期單獨使用中高劑量prednisolone副作用較大，應考慮合併免疫抑制劑使用</p>	<p>感染風險、骨質疏鬆、高血糖、高血壓、肥胖</p>
<p>治療前需檢測胸部X光、肝功能、全血細胞計數、腎功能</p> <p>每3個月監測一次肝毒性；建議給予1毫克酸補充劑；避免使用非類固醇類發炎消炎止痛藥(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)</p>	<p>第一線用藥選擇都無效時經考慮後再小心使用本藥</p>	<p>肺炎、胃腸道不適、白血球減少、肝毒性</p>

藥物	初始劑量	維持劑量
Mitoxantrone	每月靜脈輸注每平方公尺體表面積12毫克、持續3-6週	每3個月每平方公尺體表面積6-12毫克、累積劑量不超過每平方公尺體表面積120毫克
Cyclophosphamide	可考慮靜脈輸注起始劑量466-500 mg/m <sup>2</sup> 體表面積(換算每月每公斤體重7-25 mg)、維持劑量468-774 mg/m <sup>2</sup> 體表面積 <sup>98</sup>	較少長期使用，建議病情穩定後降階轉用其他免疫抑制劑

安全監測	治療調整	副作用
<p>應在開始治療前檢測全血細胞計數、肝功能、尿酸、經食道心臟超音波等。應在使用任何維持劑量前以經食道心臟超音波監測左心室輸出分率(left ventricle ejection fraction, LVEF)，並在停止治療後持續監測，因為可能出現延遲性心臟毒性。</p>	<p>第一線用藥選擇都無效時經考慮後再小心使用本藥  若LVEF&lt; 50%應停藥</p>	<p>噁心、肝臟轉氨酶升高、白血球低下症、脫髮、停經、輕微感染(尿道感染、呼吸道感染)、心衰竭和急性白血病少見</p>
<p>應定期監測全血細胞計數，嗜中性白血球計數<math>\leq 1,500/\mu\text{L}</math>且血小板計數<math>&lt; 50,000/\mu\text{L}</math>則需停藥</p>	<p>第一線用藥選擇都無效時經考慮後再小心使用本藥</p>	<p>胃腸道症狀、低血鈉症、心臟傳導阻滯、全血細胞低下症、伺機性感染、出血性膀胱炎(可合併mesna預防)</p>

## 4.4 預防發作—新興免疫療法

### ① Eculizumab

2019年美國FDA與歐盟委員會(European Commission)核准已上市藥eculizumab的新適應症，可用於治療AQP4抗體陽性且伴有復發的NMOSD成人病人(AQP4抗體陰性病人未能證實其療效)，此為獲美國FDA核准治療NMOSD的第一款藥物，但台灣食品藥物管理署(Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)目前尚未核可eculizumab用於治療NMOSD。

Eculizumab為重組anti-C5單株抗體，可抑制C5b誘導的membrane attack complex (MAC)形成，進而阻止抗AQP4抗體的補體活化，延緩NMOSD的復發時間和殘疾率<sup>99</sup>。

在PREVENT臨床研究中，納入了143例AQP4抗體陽性的病人，試驗組(96人)給予eculizumab治療，對照組(47人)給予安慰劑治療<sup>99</sup>。48週時，97.9%接受eculizumab治療的病人沒有復發，而安慰劑組沒有復發的病人僅為63.2%。在單獨使用eculizumab治療而未接受其他免疫治療的病人中，100%的病人在48週時無復發，而安慰劑組無復發率為60.6%，但在該試驗中大多數病人也同時使用免疫抑制劑治療(如azathioprine、prednisolone、mycophenolate mofetil等)。

前四週的治療策略為每週900毫克靜脈注射給藥，第五週起維持每兩週1,200毫克靜脈注射劑量。若病人同時也接受血漿置換術治療時，則在每次血漿置換術結束後之60分鐘內補充eculizumab 300-600毫克。輸注後需留置病人60分鐘以觀察輸注後反應、並留意治療期間中腦膜炎球菌感染之可能性，必要時需停止用藥<sup>99</sup>。

常見的不良反應( $\geq 10\%$ )包含上呼吸道感染、鼻咽炎、腹瀉、背痛、頭暈、流感、關節痛、咽炎和挫傷。禁止使用於受Neisseria meningitidis感染之病人<sup>94</sup>。

### ② Inebilizumab

2020年inebilizumab獲美國FDA批准用於AQP4抗體陽性的NMOSD成人病人(AQP4抗體陰性病人未能證實其療效)，此為獲美國FDA核准治療NMOSD的第二款藥物，但inebilizumab尚未於台灣上市。Inebilizumab為重組anti-CD19單株抗體，可結合B細胞表面之CD-19抑制其增生。

美國FDA核准此藥主要基於臨床第2/3期試驗N-Momentum的結果<sup>100</sup>，此為納入230人、雙盲、安慰劑對照的試驗，病人每6個月接受一劑inebilizumab或安慰劑。結果顯示，AQP4抗體陽性的病人中，接受藥物治療組有89%無疾病復發，而安慰劑組僅有58%病人無疾病復發。試驗的次要終點也顯示出治療組在統計學上有意義的改善，包括疾病相關情形住院減少等。

治療模式為靜脈注射，每次注射需時大約90分鐘，初始劑量300毫克，隨後2週再輸注一次300毫克劑量、之後每6個月輸注300毫克。靜脈注射後至少需觀察病人1小時。

常見的不良反應有泌尿道感染、鼻塞、關節痛、頭痛等<sup>95</sup>。

第一次給藥前需檢查B型肝炎病毒、定量血清免疫球蛋白、結核病，每次給藥前都需確認病人是否有活動性感染，如治療過程中發生活動性感染則需延後使用inebilizumab直到感染消退。治療前30-60分鐘可預先使用皮質類固醇(靜脈輸注methylprednisolone 80-125毫克)、抗組織胺藥(口服diphenhydramine 25-50毫克)、解熱藥(口服acetaminophen 500-650毫克)以預防輸注反應<sup>95</sup>。

治療過程或停止治療後皆不得施打活性或活性減毒疫苗。在開始、治療期間和停止治療後需監測免疫球蛋白(IgG、IgM)數值直到停止治療後B細胞數值回復。如果病人IgG、IgM數值低下且出現嚴重的伺機性感染、反覆感染或免疫功能低下，應停用inebilizumab。如IgG、IgM數值長期低下可考慮合併使用IVIg治療<sup>101</sup>。

### ③ Satralizumab

2020年美國FDA核准的單株抗體新藥satralizumab用於治療AQP4抗體陽性的NMOSD病人。Satralizumab可結合IL-6受體抑制下游訊息傳遞。IL-6是一種促進發炎的細胞因子，在NMOSD急性發作時，腦脊髓液中有高濃度的IL-6的病患復發比率以及預後效果較差。

Satralizumab是美國FDA批准的第三項NMOSD藥物，也是目前唯一由皮下注射給藥的藥物，對病人來說便利性較高，可在家自行注射。台灣TFDA也於2020年核可satralizumab可用於治療NMOSD，此為台灣第一個核准治療NMOSD之藥物，可用於血清AQP4抗體陽性NMOSD成人及12歲以上青少年病人(AQP4抗體陰性病人未能證實其療效)。

美國FDA核准此藥是基於兩個96週的雙盲臨床試驗，其中一項試驗SAkuraStar納入95例NMOSD病人，包括64例AQP4抗體陽性病人。結果顯示，與安慰劑組相比，AQP4抗體陽性病人單獨使用satralizumab，NMOSD復發風險可降低74%<sup>102</sup>。另一項為與免疫抑制劑併用之試驗SAkuraSky納入83例病人，試驗中有41例AQP4抗體陽性病人，其接受satralizumab治療併用免疫抑制劑後，AQP4抗體陽性病人其疾病復發風險與免疫抑制劑組相比降低79%(風險比值[hazard ratio, HR] = 0.38)<sup>103</sup>；但兩研究皆未顯示藥物對AQP4陰性病人有明顯療效。Satralizumab組和安慰劑組之間發生不良事件和嚴重不良事件的發生率相似。Satralizumab常見之藥物不良反應為頭痛、關節痛及注射相關反應。

初始治療時，於第0、2及第4週(最初三次給藥)皮下注射120毫克，後續則每4週一次120毫克皮下注射<sup>99</sup>。Satralizumab可單獨使用或與免疫抑制療法併用，如合併口服類固醇、azathioprine或mycophenolate mofetil使用。然而，對於未滿12歲或體重小於40公斤的病人，satralizumab的療效與安全性尚未建立<sup>104</sup>。

患有活動性感染症的病人，應延後使用satralizumab，直到感染消退。在開始治療前，應先評估病人的結核病風險、篩檢B型與C型肝炎感染情形、也應執行全血球計

數與肝功能檢測，對於原先已有中度以上肝功能不全、活動性肝臟疾病、嗜中性白血球計數低下或血小板計數低下的病人，不建議使用satralizumab。治療期間應定期追蹤全血球計數與肝功能<sup>102</sup>。

#### 4 Tocilizumab

Tocilizumab為單株抗體IL-6受體拮抗劑。Tocilizumab被核准用於治療類風濕性關節炎和其他幾種免疫疾病。在兩個小型病例報告中，仿單標示外使用(off-label use) tocilizumab靜脈注射治療NMOSD可穩定或改善其臨床症狀。一個病例報告使用的治療方式為每公斤體重6毫克、每4-6週一次，治療時間持續9-21個月<sup>105</sup>。另一個病例報告使用的治療方式為每公斤體重6-8毫克、每4-6週一次，有些個案合併azathioprine(100毫克)或methylprednisolone(1克)治療，治療時間持續10-51個月<sup>106</sup>。此外，Araki等人發表了一項7例病人的研究，除了原先的治療外，病人每月注射Tocilizumab(每月每公斤體重8毫克)；12個月後，年復發率下降、神經性疼痛、疲勞症狀均有明顯改善<sup>106</sup>。

### 4.5 AQP4 抗體陰性病人之治療方法

EFNS指引建議AQP4抗體陽性與AQP4抗體陰性NMOSD病人之預防發作處理方式相同<sup>36</sup>，而德國NEMOS專家則表示目前尚不清楚AQP4抗體陽性與AQP4抗體陰性治療方式是否相同，於AQP4抗體陰性病人使用免疫抑制治療前，必須先排除感染性、副感染性、代謝性或副腫瘤性等原因<sup>60</sup>。

### 4.6 MOG 抗體陽性病人之治療方法

目前尚未建立MOG抗體陽性病人之治療模式共識，臨床證據為來自各項臨床研究<sup>61</sup>，以下整理近期各臨床研究之回顧性文獻：

#### 1 急性發作<sup>107</sup>

急性發作之治療方法基本上與AQP4抗體陽性NMOSD病人急性發作處理方式相同(詳見第4.2節)。一線免疫抑制療法通常包括靜脈注射類固醇methylprednisolone(每日1克，持續3-5天)、IVIg(分2或5天注射、共每公斤體重2克)和血漿置換(分離)術，或合併療法。緊急狀況時可考慮，每隔一天進行1次血漿置換(分離)術，一共進行5-7次。

兒童通常對血漿置換(分離)術之效果與耐受度不比成人來得好。治療時也需注意不能於使用IVIg治療後接續使用血漿置換(分離)術，因血漿置換(分離)術會將體內之IVIg移除。

在AQP4抗體與MOG抗體檢測結果尚未確定前，可考慮以口服prednisolone劑量維持於每天20毫克以上。考量長期類固醇治療之副作用，若有持續使用類固醇治療的需求，可考慮使用其他藥物(steroid-sparing medications)來取代類固醇使用<sup>107</sup>。

#### 2 預防發作<sup>108</sup>

預防治療以免疫抑制藥物為主，治療方式的選擇取決於：(1)復發的可能性、(2)對第一線免疫抑制藥物治療的反應、(3)發作的嚴重程度和從最初發作的恢復情況。常用之

第一線治療為azathioprine、mycophenolate mofetil、rituximab。MS治療藥物(干擾素[interferon-β]、glatiramer acetate、fingolimod、alemtuzumab、natalizumab)不能抑制MOG抗體相關疾病的復發。

#### • Azathioprine

Azathioprine建議與口服prednisolone合併使用。Azathioprine建議以每日每公斤體重2-3毫克的劑量給藥，並在3-6個月後發揮全部療效。在初始階段，額外的口服prednisolone(每日每公斤體重1毫克)是必要的，當azathioprine完全發揮療效時可以慢慢減量。在Jarius等人的一項研究中，17例MOG病人中有14例在接受azathioprine治療時至少出現一次發作，發作主要發生在於一開始6個月內未與口服prednisolone合併治療的病人<sup>109</sup>。

#### • Mycophenolate mofetil

在MOG抗體相關病人中，mycophenolate mofetil(台灣臨床使用劑量為每天口服1,000-2,000毫克)和類固醇的合併治療有正面的效果；與azathioprine相同，由於mycophenolate mofetil需要幾個月的時間才能發揮其全部功效，故口服prednisolone應緩慢減量<sup>61</sup>。值得注意的是，考慮到風險與獲益的平衡，在懷孕期間可能會使用azathioprine，而mycophenolate mofetil在懷孕期間不能使用，故治療的選擇建議考量生育計畫<sup>109</sup>。

#### • Rituximab

MOG抗體相關疾病(Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD):初始治療方式可參考AQP4抗體陽性NMOSD病人劑量，可依照體表面積每週以輸液方式給予每平方米375毫克，持續4週。或是每週輸液1,000毫克，以間隔兩週的頻率進行2次<sup>76</sup>。

MOGAD治療開始後9-16個月期間，相較於接受azathioprine治療的MOGAD病人有39%沒有發生復發，接受rituximab或IVIg治療的病人則分別有50%和69%的病人沒有發生復發<sup>110</sup>。一個橫跨13國的29醫學中心的回顧性試驗也顯示，rituximab治療MOGAD後一年復發率為55%，而第二年復發率為33%。若與rituximab治療前相比則可以降低37%復發率<sup>111</sup>。

#### • 類固醇

Prednisolone可在急性期靜脈注射methylprednisolone後以口服方式給藥，並於azathioprine或mycophenolate mofetil治療的前幾個月內作為合併藥物使用(prednisolone的兒童初始劑量為每日每公斤體重1-2毫克，成人為每日每公斤體重1毫克)，直到這些藥物發揮其全部功效。在MOG抗體相關病人中，口服prednisolone的治療失敗率較低，且復發通常發生於劑量減量或停止治療。雖然以上證據支持以類固醇治療MOG抗體陽性病人之療效；基於類固醇副作用與存在其他治療替代方案，仍建議謹慎權衡長期使用低劑量prednisolone的利弊<sup>61</sup>。

## • IVIg

IVIg治療對兒童有效。在一項對102例患有MOG抗體陽性相關疾病的兒童研究中發現，除了接受IVIg治療(每4週一次)組別外，mycophenolate mofetil、azathioprine、rituximab、cyclophosphamide治療組別均觀察到疾病復發，此差異於一年多次復發的兒童效果更為顯著<sup>112</sup>。

Ramanathan等人針對成年人進行的研究中，7例接受IVIg治療(誘導劑量為每公斤體重2克，隨後每月劑量為每次輸注每公斤體重1克)的MOG抗體陽性病人中有4例無復發，因此作者等人建議使用prednisolone或每月IVIg與mycophenolate mofetil或rituximab進行預防性治療<sup>113</sup>。Jarius等人也報告了一例MOG抗體陽性病人在IVIg治療11個月期間和IVIg停用後12個月後無復發的病例<sup>109</sup>。

## • Methotrexate

在一項包含6例MOG抗體陽性病人的研究中，methotrexate治療可控制其中5例病人的疾病<sup>109</sup>。因此，methotrexate似乎是對第一線免疫抑制治療沒有反應或耐受性不佳之病人的一種治療選擇<sup>61</sup>。

## 4.7 懷孕病人的治療

由於大多數NMOSD病人為適合生育年齡的女性，針對懷孕婦女之治療決策即非常重要。過去研究顯示懷孕相關風險包含<sup>114</sup>:

- (1) 較高的產後復發的風險，但懷孕期間復發風險的相關數據仍不足。
- (2) 較高的流產風險，可能與胎盤中高表現量的AQP4相關。
- (3) 雖然AQP4抗體會透過胎盤進入新生兒的血液循環中，但不會造成症狀；然而，其他自體免疫抗體可能會對新生兒有負面影響。

鑑於產科併發症和產後NMOSD復發的風險，做治療決策前應予病人了解使用NMOSD治療的優勢與風險，在懷孕期間應以多專科團隊的方式進行監測。在急性發作治療方面，治療模式同樣為靜脈輸注類固醇，針對類固醇治療無效之病人可使用血漿置換法或免疫吸附方式。

長期預防性治療方面，目前已知許多NMOSD治療藥物會對發育中的胎構成風險，包含mycophenolate mofetil、methotrexate、mitoxantrone等。Azathioprine、rituximab、eculizumab、glucocorticoids (建議使用non-fluorinated glucocorticoids如prednisolone、methylprednisolone)等相對安全，是懷孕階段首選的治療方法；非常嚴重之NMOSD懷孕病人可以考慮使用tocilizumab。以下整理懷孕期與哺乳期之治療建議如表11與表12<sup>114</sup>。

至於新興單株抗體藥物如satralizumab、eculizumab和inebilizumab，由於缺乏人體使用數據，且單株抗體仍可能通過胎盤或分泌至乳汁中，故懷孕或哺乳期間仍需避免使用，或僅當益處大於風險時才使用此類藥物。

表11、計畫懷孕與懷孕期之治療建議(譯自2020年Mao-Draayer等人之研究<sup>114</sup>)

可用藥物	哺乳婦女之注意事項	對胎兒之影響
Glucocorticoids	懷孕初期復發，需注意潛在的致顎裂風險；在整個懷孕期間避免使用fluorinated glucocorticoids；non-fluorinated glucocorticoids (如prednisolone、methyl-prednisolone等)相對安全，可考慮於懷孕階段使用。對重度復發的病人進行早期血漿置換或免疫吸附(尤其是懷孕初期)	在妊娠早期使用fluorinated和non-fluorinated glucocorticoids可能致畸(顎裂)，fluorinated glucocorticoids會導致胎兒生長受限
Azathioprine	風險效益評估後可考慮於懷孕期間使用	大多數臨床研究並未發現造成先天缺陷
Rituximab	計畫懷孕前建議停止使用12個月。但經過專家仔細的風險效益評估後可於最後一次輸注後計畫受孕。若懷孕期間發生嚴重復發，可考慮重新給藥	根據胎兒暴露時間，可能會導致B細胞減少，可能會略微增加流產和早產的風險，臨床研究並未發現增加先天缺陷比率
Tocilizumab	保守作法： 受孕前3個月停藥 半保守作法： 同時停止避孕和用藥 積極做法： 在懷孕開始時停止用藥 非常積極的作法： 懷孕期間繼續使用	類風濕性關節炎女性流產、早產和低胎兒出生體重的風險略有增加，但可能是併用methotrexate所導致
不可用藥物	哺乳婦女之注意事項	對胎兒之影響
Mycophenolate mofetil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 首次給藥前必須進行兩懷孕檢測</li> <li>• 受孕前6週停藥</li> <li>• 意外接觸的情況下停藥；改用更安全的治療如azathioprine或單株抗體藥物</li> </ul>	致畸形

Methotrexate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 受孕前6個月停藥</li> <li>• 意外接觸的情況下停藥；改用更安全的治療如 azathioprine 或單株抗體藥物</li> </ul>	流產或致畸形
Mitoxantrone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 受孕前6個月停藥</li> <li>• 意外接觸的情況下停藥；改用更安全的治療如 azathioprine 或單株抗體藥物</li> </ul>	可能導致永久性不孕、潛在遺傳毒性和致畸形

表 12、哺乳期之治療建議 (譯自 2020 年 Mao-Draayer 等人之研究<sup>114</sup>)

可用藥物	哺乳婦女之注意事項	對乳汁之影響
Glucocorticoids	建議治療後1-4小時才進行哺乳	最低(低於公認的10%理論 relative infant dose)
Azathioprine	藥商不建議使用，但可能是一個相對安全的選擇；治療後等待4小時再哺乳	最低(低於公認的10%理論 relative infant dose)
Rituximab	保守方法: 避免哺乳或改用更安全的選擇  積極方法: 哺乳時仔細監測	最低(低於公認的10%理論 relative infant dose)
Tocilizumab	保守方法: 避免哺乳或改用更安全的選擇  積極方法: 哺乳時仔細監測	可能最低(低於公認的10%理論 relative infant dose)
不可用藥物	哺乳婦女之注意事項	對乳汁之影響
Mycophenolate mofetil	避免哺乳；考慮改用更安全的治療如 azathioprine 或單株抗體藥物	可在動物中檢測到但尚無人類數據

Methotrexate	避免哺乳；考慮改用更安全的治療如azathioprine或單株抗體藥物	可能最低(低於公認的10%理論relative infant dose)，但數據不足
Mitoxantrone	避免哺乳；考慮改用更安全的治療如azathioprine或單株抗體藥物	可能會大量轉移到母乳中

#### 4.8 治療時間

出現新的中樞神經系統發炎症狀暗示治療效果不佳，約 33-53% 的病人使用第一線免疫抑制藥物 (如 azathioprine、rituximab、mycophenolate mofetil 和 prednisolone) 無效<sup>115</sup>，尤其是血清 AQP4 抗體陽性之病人有較高的復發風險 (約 60% 之 AQP4 抗體陽性病人一年內會復發)，雖然尚未有治療指引對治療時間長度作出建議，但文獻指出 AQP4 抗體陽性之病人可考慮持續免疫抑制治療至少 5 年<sup>116</sup>，其中也包含抗體陽性但單次發作之病人，基於其較高的復發風險。

#### 4.9 其他治療建議

- ① 免疫抑制劑、類固醇和血漿置換術等治療皆可能伴隨造成需要停止治療的相關不良事件與副作用。故治療過程中需密切觀察不良事件並做及時且適當之處置。
- ② 有研究證據指出若以 MS 的治療方法 (如 interferon- $\beta$ 、natalizumab 或 fingolimod) 來治療 NMOSD 病人，不但沒有效果且可能造成傷害<sup>66</sup>，可能成因包括這些藥物可能會促使 B 細胞數量或 T 調節細胞 Th17 增生、介白素 interleukin-6 的分泌，引起更嚴重的發炎反應<sup>117</sup>。
- ③ 對於 NMOSD 併有其他自體免疫疾病如 SLE 或修格蘭氏症候群的病人，EFNS 指引建議應遵循美國風濕病學院 (American College of Rheumatology, ACR) 和歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 對全身性自體免疫疾病和修格蘭氏症候群神經症狀建議之治療步驟<sup>36</sup>。



## 第五章 . 泛視神經脊髓炎 (NMOSD) 之預後

### 5.1 預後與風險因子

臨床統計顯示，若首次發病未獲妥善治療，約五成病人兩年內會再次發作<sup>59</sup>。發病時通常在數天內出現症狀，並在數週至數月後逐漸改善；然而，長期反覆發作將導致累積性神經損傷而使病情更為嚴重，部分病人的生活功能會於短時間內迅速惡化、失能、癱瘓、臥床，或因為併發症而死亡。國外研究顯示，若缺乏妥善治療，近半數病人於發病後五年內需要仰賴輪椅或輔具行走。故早期確診、控制病情、避免復發是治療NMOSD之首要目標。

隨著抗體檢測與臨床研究的進展，目前免疫治療可降低復發的風險，因為每次發作皆可能對傷害神經系統。需要持續使用抑制或調節免疫系統的藥物進行治療。

如未經妥善治療預防發作，NMOSD的死亡率很高，最常繼發於神經源性呼吸衰竭，發生於頸部脊髓病變擴展到腦幹或原發性腦幹病變，影響呼吸功能以致死亡<sup>36</sup>。過去研究發現可能導致預後較差的影響因子包括以下各點，這些結果意味著帶有這些影響因子的NMOSD病人可能需要及早治療以預防復發<sup>22,118,119</sup>：

- ① 性別：
  - 女性復發風險高於男性<sup>116</sup>
  - 男性比女性更容易發生視力障礙<sup>117</sup>
- ② 復發：
  - 前兩年內復發的次數(復發次數多預後較差)<sup>116</sup>
  - 首次發作的嚴重程度(嚴重度高預後較差)<sup>116</sup>
  - 兩次發作之時間間隔(間隔越短[< 10個月]預後越差)<sup>115</sup>
- ③ 年齡：
  - 發病年齡較大(年齡 > 40歲預後較差、死亡率也較高)<sup>115</sup>
  - 發病年齡 > 50歲有較高的運動障礙風險<sup>117</sup>
  - 年輕病人有較高的視力障礙風險；老年病人有較高的運動障礙風險<sup>117</sup>
- ④ 患有視神經炎之病人發展為NMOSD之機率高於患有LETM之病人<sup>117</sup>
- ⑤ 與其他疾病的關聯(如患有其他自體免疫疾病之病人預後較差)<sup>116</sup>
- ⑥ 種族與基因因素:與白種人相比，非白種人之發病風險較高<sup>116</sup>
- ⑦ 自體抗體的狀態:
  - AQP4抗體陽性者之復發率較高<sup>117</sup>
  - 25%的AQP4抗體陰性LETM病人在後兩年內轉化為NMOSD<sup>120</sup>
- ⑧ NMOSD與妊娠的關聯性:
  - 有限的回顧性研究指出，NMOSD會增加流產風險增加(尤其是AQP4抗體陽性之病人)<sup>114,121</sup>
  - NMOSD的年復發率於產後3個月內明顯增加<sup>122</sup>
  - 發病年齡較小、AQP4濃度較高( $\geq 1:100$ )、懷孕期間與產後治療不足的NMOSD病人之風險較高<sup>22</sup>

- ⑨ 除了AQP4抗體之外，研究也發現了其他潛在之生物標記物(biomarker)<sup>123,124</sup>：
- IL-6與AQP4抗體的生成有關，與預後也有相關。NMOSD病人之血清IL-6濃度比MS病人高、腦脊髓液IL-6濃度較高之病人失能程度也較高<sup>120</sup>。  
Satralizumab之作用機制即為阻斷IL-6之作用。
  - 腦脊液中的GFAP與NMOSD復發的嚴重程度有相關性。GFAP是神經髓鞘上星狀膠細胞的標誌蛋白。研究顯示NMOSD病人腦脊髓液中的GFAP濃度顯著高於MS病人。且NMOSD病人腦脊髓液的GFAP濃度與疾病失能程度、脊髓病灶長度有關，臨床復發期GFAP濃度較高，並於methylprednisolone治療後回復到正常水平<sup>120</sup>。
  - 研究指出下肢的運動和體感神經誘發電位(motor and somatosensory evoked potentials)是NMOSD復發時殘疾狀態的良好指標。不正常下肢的體感神經誘發電位之復發頻率與失能程度皆較高<sup>121</sup>。

## 5.2 NMOSD 對生活品質、心理與照護者的影響

除了疾病本身對身體造成的影響之外，NMOSD對病人、同住家人/照護者之生活也帶來巨大的改變。疾病引起之神經功能障礙若未經妥善治療，通常會導致終生性的殘疾，進而使得病人的生活品質顯著下降，同住家人也必須肩負起照護的責任。不論是生活品質層面、心理層面或經濟層面，對整個家庭都帶來莫大的負擔。故臨床治療的原則是使病人保有生活自理能力，才能擁有較好的生活品質。

### ① 生活品質

- 研究顯示，NMOSD所導致之失能與疼痛將造成睡眠品質不良、抑鬱，病人可能會需要藉由疼痛治療、抑鬱症的治療作為輔助策略以改善睡眠品質<sup>125</sup>。
- NMOSD症狀尤其是視神經炎、疼痛、大小便失禁將嚴重影響生活品質也使病人失去工作能力。疼痛除了對生活品質帶來巨大影響之外，也是醫療資源的沉重負擔，經濟負擔和不足的健康保險覆蓋率又更進一步降低病人生活品質，預防或早期治療復搭配有效的疼痛管理有助於減輕負擔<sup>126,127</sup>。

### ② 心理

在心理層面的問題中，許多研究指出NMOSD容易引起憂鬱症，會進一步影響病人之社會參與度與生活品質。治療NMOSD之同時應鼓勵病人積極參與社交生活，並同時監測是否有憂鬱症的跡象以提供適當的治療<sup>122,128</sup>。

### ③ 照護者

在家庭方面，過去研究發現大多數NMOSD病人之家人將自己視為同住家人而非照護者，可能是因為NMOSD的發作通常急性、容易於短時間內急遽惡化、大多數病人首次發作時為年輕或正值中年、人們普遍對此疾病不了解，使得同住家人未意識到疾病的嚴重度及可能對生活帶來之影響。

臨床醫師需要與病人家屬進行溝通討論，讓病人家屬了解NMOSD並正視此問題，使家屬於治療過程中發揮重要的支持作用<sup>129</sup>。

### 5.3 台灣法規與現況

NMOSD罹病人數少，估計全國僅有500例病人、每年約50例病人極需進一步治療<sup>130</sup>。NMOSD雖為罕見、嚴重的自體免疫中樞神經系統發炎性疾病，但過去卻一直未列於罕見疾病中，甚至排除在重大傷病之外，如同健保孤兒。在缺乏健保資源下，許多病人未能獲得妥善治療，於一次次復發後導致失明或全癱。NMOSD病友發病時間早，以30-40歲中年女性居多，此年齡階段有工作與經濟能力，一旦罹病，在昂貴的生物製劑治療下，家庭經濟與照護負擔都極為沉重。英國的醫療科技評估單位也建議，應讓病人及早取得有價值的創新治療，在治療重度疾病時，應更公平地取得這些藥物，達成此目標的前提是需採納更多證據，並且以更好的醫療科技評估來預測治療成果與對醫療體制帶來之影響。

2021年8月31日台灣神經免疫醫學會舉辦「泛視神經脊髓炎」專家會議，邀請各領域專家及病友代表，希望在健保資源分配原則下，提供最佳治療，並減輕病友經濟負擔。專家會議建議健保署與藥廠協商給付價格，滿足少數病人的需求。若治療一段時間後，療效有限，則可將健保資源保留給其他病友。專家會議主張藥物的價值不僅僅是醫療需求，生活品質、照護者負擔與社會負擔等層面都應納入考量，希望能有效地運用醫療資源，提升弱勢病友家庭醫療環境，進而降低社會長期照護成本。台灣神經免疫醫學會羅榮昇理事長建議，未來健保給付原則為將生物製劑列為NMOSD的二線用藥，病人若接受免疫抑制劑治療一段時間後療效仍不佳，則可嘗試使用單株抗體生物製劑。

目前台灣已上市之單株抗體生物製劑為2020年通過之satralizumab，可用於血清AQP4抗體陽性NMOSD成人及12歲以上青少年病人(詳見第4.4節)。另兩種美國FDA核准之單株抗體生物製劑(eculizumab、inebilizumab)尚未能於台灣使用治療NMOSD病人，其中eculizumab已於台灣上市但尚未核可將NMOSD納入為適應症之一，而inebilizumab則尚未於台灣上市。

幸而在多方努力之下，2021年9月24日衛生福利部罕見疾病及藥物審議會中決議將NMOSD列為公告罕見疾病<sup>131</sup>：

- ① 先前未納入NMOSD之緣由:MS於2000年立法之初即列入罕見疾病，後續2010年罕見疾病審議認定原則因考量醫療資源有限排除後天免疫疾病，NMOSD而後數次提出申請，卻因屬後天免疫疾病而被排除無法列入罕見疾病。
- ② 站在疾病學的角度，NMOSD與MS之病程表現非常相似，容易影響臨床診斷。為保障病人權益，罕見疾病審議會決議將NMOSD與MS併列為一項罕見疾病，即「多發性硬化症/泛視神經脊髓炎(multiple sclerosis/neuromyelitis optica spectrum disorders)。
- ③ 臨床醫師進行罕見疾病通報時，可參考審查基準「多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)/泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)」之個案通

報送審資料表及審查基準表(如第60頁所示)。

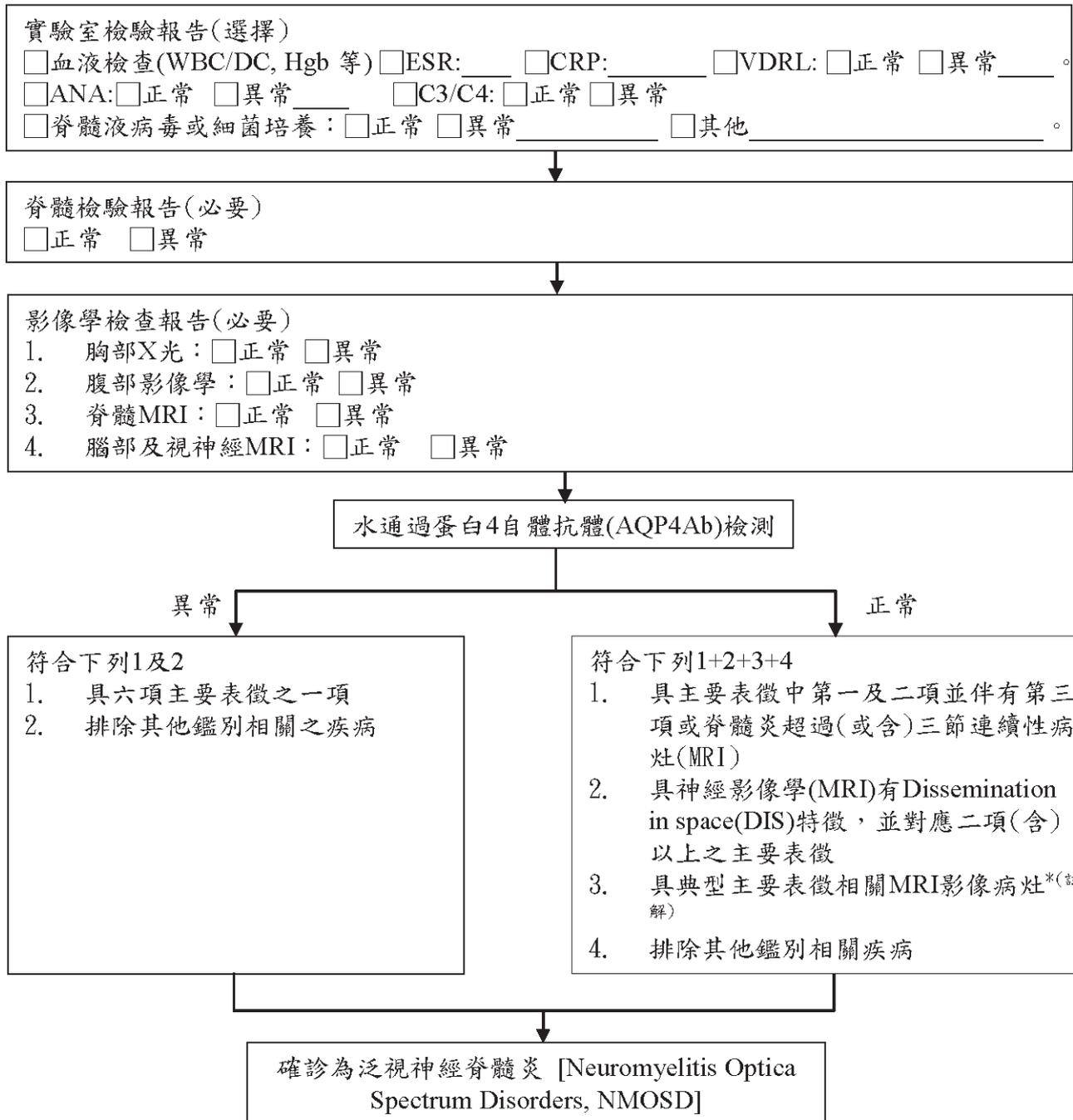
④ 審查通過的個案，醫師可依臨床症狀向健保署提出申請使用MS或NMOSD藥物治療。

這項台灣醫療法規上的變革希望能真正嘉惠到需要治療的NMOSD病人，使病人獲得妥善治療，進而提升病人之生活品質，降低病人、家庭、社會之照護負擔。

衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查基準機制」(審查基準表)  
-多發性硬化症/泛視神經脊髓炎 [MS/NMOSD]

-表2.泛視神經脊髓炎 [Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, NMOSD]

<p>應檢附文件(必要)</p> <p><input type="checkbox"/>病歷資料(包括臨床表徵、發病年齡、家族史、發病次數、病程發展過程、神經學身體診察等)</p> <p><input type="checkbox"/>相關科會診病歷紀錄(必要):</p> <p><input type="checkbox"/>眼科會診_____ <input type="checkbox"/>免疫科會診_____ <input type="checkbox"/>血液腫瘤科會診_____。</p> <p><input type="checkbox"/>影像學報告(包括腦及脊髓等)</p> <p><input type="checkbox"/>實驗室檢驗(包括排除疾病相關的檢驗等)</p> <p><input type="checkbox"/>AQP4抗體檢驗報告</p>
<p><input type="checkbox"/>排除Sarcoidosis <input type="checkbox"/>排除中樞神經系統Lymphoma</p> <p><input type="checkbox"/>排除Paraneoplastic Syndrome <input type="checkbox"/>排除系統性身體免疫等疾病侵入中樞神經系統之疾病</p> <p><input type="checkbox"/>排除感染性腦脊髓炎</p> <p><input type="checkbox"/>排除瀰漫性腦脊髓炎(ADEM)及特發性橫截式脊髓炎(Idiopathic Transverse Myelitis)</p>
<p>主要表徵</p> <p>1. <input type="checkbox"/>視神經炎(Optic Neuritis)</p> <p><input type="checkbox"/>視力減退或喪失 <input type="checkbox"/>其他客觀徵兆_____。</p> <p>2. <input type="checkbox"/>急性脊髓炎(Acute Myelitis)</p> <p><input type="checkbox"/>兩側肢體麻痺或癱瘓 <input type="checkbox"/>膀胱功能異常</p> <p><input type="checkbox"/>脊髓病灶以下的體感覺消失 <input type="checkbox"/>其他客觀徵兆_____。</p> <p>3. <input type="checkbox"/>急性菱形窩最後區症候群(Area Postrema Syndrome)</p> <p><input type="checkbox"/>無理由的打嗝或噁心及嘔吐，並持續24小時以上 <input type="checkbox"/>其他客觀徵兆_____。</p> <p>4. <input type="checkbox"/>急性腦幹症候群(Acute Brainstem Syndrome)</p> <p><input type="checkbox"/>Benedikt syndrome :</p> <p><input type="checkbox"/>Claude syndrome :</p> <p><input type="checkbox"/>Nothnagel syndrome :</p> <p><input type="checkbox"/>Weber syndrome :</p> <p><input type="checkbox"/>Wernick commissure syndrome :</p> <p><input type="checkbox"/>腦幹病灶側顱神經麻痺伴有對側肢體半側無力或半側麻痺或半側感覺喪失</p> <p><input type="checkbox"/>其他客觀徵兆_____。</p> <p>5. <input type="checkbox"/>症狀性猝睡症(Symptomatic Narcolepsy)或急性間腦症後群伴有典型視神經脊髓炎譜系疾病腦部MRI影像學間腦病灶(Acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions)</p> <p><input type="checkbox"/>猝睡症(需附睡眠多項生理檢查,Polysomnography)</p> <p><input type="checkbox"/>急性間腦症之臨床表現(客觀徵兆)_____。</p> <p>6. <input type="checkbox"/>症狀性大腦症候群伴有典型視神經脊髓炎譜系疾病之腦部影像學病灶(Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD – typical brain lesion)</p> <p><input type="checkbox"/>症狀性大腦症候群(客觀徵兆)_____。</p>
<p><input type="checkbox"/>具核心表徵之發病兩次(含)以上</p>



\*註解

Acute optic neuritis : normal findings or only nonspecific white matter lesions, or optic nerve: T2-hyperintense lesion or T1- gadolinium enhancing lesion extending >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm ;

Acute myelitis : intramedullary MRI lesion ≥3 contiguous segments (LETM) or ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis ;

Area postrema syndrome: dorsal medulla/area postrema lesions ;

Acute brainstem syndrome: peripendymal brainstem lesions.

參考文獻

1. Wingerchuk D.M. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89.
2. Wang K.Y. et al. Spectrum of MRI brain lesion patterns in neuromyelitis optica spectrum disorder: a pictorial review. Br J Radiol. 2018 Jun;91(1086):20170690.
3. Kim S.M. et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Jul; 10(7): 265–289.

## 第六章 . 參考文獻

1. Paul S, et al. *J Neurol Sci*. 2021;420:117225.
2. Wingerchuk DM, et al. *Neurology*. 2015;85:177-189.
3. Papp V, et al. *Neurology*. 2021;96:59-77.
4. Hor JY, et al. *Front Neurol*. 2020;11:501.
5. Tian DC, et al. *Lancet Reg Health West Pac*. 2020;2:100021.
6. Fang CW, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102425.
7. Etemadifar M, et al. *Mult Scler Int*. 2015;2015:1-8.
8. Sun H, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:5-8.
9. Akaishi T, et al. *J Neuroimmunol*. 2020;343:577236.
10. Eskandarieh S, et al. *Acta Neurol Belg*. 2018;118:277-287.
11. Shahmohammadi S, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:350-363.
12. Bagur MJ, et al. *Adv Nutr*. 2017;8:463-472.
13. Huda S, et al. *Clin Med (Lond)*. 2019;19:169-176.
14. Sawada T, et al. *Brain Tumor Pathol*. 2007;24:81-84.
15. Kitley J, et al. *JAMA Neurol*. 2014;71:276-283.
16. Wang JJ, et al. *Neurology*. 2016;87:229.
17. Lana-Peixoto MA, Talim N. *Biomedicines*. 2019;7:42.
18. Masuda H, et al. *J Neurol Sci*. 2016;367:375-379.
19. Banerjee A, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:60-63.
20. Pandit L, et al. *Mult Scler*. 2015;21:845-853.
21. Kim SH, et al. *Neurology*. 2018;91:e2089-e2099.
22. Kitley J, et al. *Brain*. 2012;135:1834-1849.
23. Liu YH, et al. *J Formos Med Assoc*. 2021;121:1647-1656
24. Flanagan EP, et al. *JAMA Neurol*. 2015;72:81-87.
25. Li R, et al. *BMC Neurol*. 2021;21:35.
26. Misu T, et al. *Neurology*. 2005;65:1479-1482.

27. Exuzides A, et al. *J Neurol Sci.* 2021;427:117530.
28. Baghbanian SM, et al. *J Neurol Sci.* 2018;388:222-231.
29. Tenenbaum S, Yeh EA. *Front Pediatr.* 2020;8:339.
30. Banwell B, et al. *Neurology.* 2008;70:344-352.
31. Wingerchuk DM, et al. *Neurology.* 2006;66:1485-1489.
32. Matthews L, et al. *Neurology.* 2013;80:1330.
33. Chan KH. *Arch Neurol.* 2011;68:1432.
34. Yang J, et al. *PLoS ONE.* 2016;11:e0162900
35. Jarius S, et al. *J Neuroinflammation.* 2012;9:14.
36. Sellner J, et al. *Eur J Neurol.* 2010;17:1019-1032.
37. 台灣神經免疫醫學會，NMOSD 診斷標準：  
Available at: <https://www.tnms.com.tw/nmosd>. Accessed 18 August 2022.
38. Watanabe M, et al. *Neurology.* 2019;93:E1299–E1311.
39. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. *Neurology.* 2014;82:474-481.
40. Fujihara K, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e841.
41. Lo C, et al. *Taiwan J Ophthalmol.* 2021;11:3-15.
42. Bennett JL, et al. *Mult Scler J.* 2015;21:678-688.
43. Naismith RT, et al. *Neurology.* 2009;72:1077-1082.
44. Ratchford JN, et al. *Neurology.* 2009;73:302-308.
45. Fujihara K. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:385-394.
46. Lovering N. Understanding Multiple Sclerosis and Age of Onset:  
Available at: <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/age-of-onset>.  
Accessed 18 August 2022.
47. Harbo HF, et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6:237-248.
48. Long Y, et al. *Front Neurol.* 2017;8:62.
49. Kitley JL, et al. *Mult Scler.* 2012;18:271-285.
50. Matsushita T, et al. *PLoS One.* 2013;8:e61835.
51. Deisenhammer F, et al. *Front Immunol.* 2019;10:726.

52. Zhao L, et al. *Sci Rep*. 2020;10:13703.
53. Lu T, et al. *J Clin Neurosci*. 2019;66:51-55.
54. Sinnecker T, et al. *Neurology*. 2012;79:708-714.
55. Soto-Gomez N, et al. *Am Fam Physician*. 2016;93:840-848.
56. Grommes C, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(21):2410-2418.
57. Pelosof LC, Gerber DE. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:838-854.
58. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078-1080.
59. 衛生福利部疾病管制署，108 年流行性腦脊髓膜炎傳染病防治工作手冊，2019
60. Pohl D, et al. *Neurology*. 2016;87:S38-S45.
61. Beh SC, et al. *Neurol Clin*. 2013;31:79-138.
62. Royston M, et al. *Neurol Ther*. 2021;10:767-783.
63. Trebst C, et al. *J Neurol*. 2014;261:1-16.
64. Sahraian MA, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:144-151.
65. Borisow N, et al. *Front Neurol*. 2018;9:888.
66. Kimbrough DJ, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1:180-187.
67. Kleiter I, et al. *Ann Neurol* 2016;79:206-216.
68. Bonnan M, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:346-351.
69. Carnero Contentti E, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102428.
70. Siritho S, et al. *J Neurol*. 2021;268:4549-4562.
71. Kosiyakul P, et al. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7:2094-2102.
72. Yu HH, et al. *J Neuroimmunol*. 2020;350:577449.
73. Elson L, et al. *Mult Scler*. 2014;20:501-504.
74. Watanabe S, et al. *Mult Scler*. 2007;13:968-974.
75. IMURAN® (azathioprine) [prescribing information]. Grand Bay, Mauritius: Aspen Global Incorporated; 2022
76. Kim SH, et al. *JAMA Neurol*. 2013;70:1110-1117.
77. Jacob A, et al. *Arch. Neurol*. 2008;65:1443.

78. Kleiter I, Gold R. *Neurotherapeutics*. 2016;13:70-83.
79. Colucci M, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1811-1822.
80. Choi K, et al. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419871187.
81. Ellrichmann G, et al. *J Neurol*. 2019;266:57-67.
82. Jacob A, et al. *Arch. Neurol*. 2009;66:1128-33.
83. Sherman E, Han MH. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:48.
84. Ramanathan RS, et al. *BMC Neurol*. 2014;14:51.
85. Kitley J, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:918-921.
86. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
87. Thomson AW, et al. *Ther Drug Monit*. 1995;17:584-591.
88. Thongprayoon C, et al. *J. Clin. Med*. 2020;9:1-12.
89. Cree BAC, et al. *Neurology*. 2005;64:1270-1272.
90. Kojima M, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;39:101907.
91. Wang L, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102707.
92. Kim SH, et al. *Arch. Neurol*. 2011;68:473-479.
93. Ellis R, Boggild M. *Mult Scler*. 2009;15:505-508.
94. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:55-66.
95. Bakker J, Metz L. *Can J Neurol Sci*. 2004;31:265-267.
96. Magraner MJ, et al. *Neurologia*. 2013;28:65-72.
97. Weinshenker BG, et al. *Ann Neurol*. 1999;46:878-886.
98. Yaguchi H, et al. *Intern Med*. 2013;52:969-972.
99. Pittock SJ, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:614-625.
100. Cree BAC, et al. *Lancet*. 2019;394:1352-1363.
101. UPLIZNATM® (inebilizumab-cdon) injection, [prescribing information]. Dublin, Ireland: Horizon Therapeutics plc.;2020
102. Traboulsee A, et al. *Lancet Neurol*. 2020;19:402-412.
103. Yamamura T, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:2114-2124.

104. ENSPRYNG® (satralizumab-mwge) injection, [prescribing information]. Tokyo, Japan: Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; 2022.
105. Ayzenberg I, et al. *JAMA Neurol.* 2013;70:394-397.
106. Ringelstein M, et al. *JAMA Neurol.* 2015;72:756-763.
107. Hachohen Y, Banwell B. *Curr Treat Options Neurol.* 2019 Jan;21:2.
108. Duan T, et al. *Neuropharmacology.* 2020;162:107827.
109. Jarius S, et al. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):280.
110. Marignier R, et al. *Lancet Neurol.* 2021;20:762-772.
111. Whittam DH, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102251.
112. Hachohen Y, et al. *JAMA Neurol.* 2018;75:478-487.
113. Ramanathan S, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:127-137.
114. Mao-Draayer Y, et al. *Nat Rev Neurol.* 2020;16:154-170.
115. Mealy MA, et al. *JAMA Neurol.* 2014;71:324-330.
116. Carroll WM, Fujihara K. *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12:244-255.
117. Traub J, et al. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1-30.
118. Ghezzi A, et al. *J Neurol.* 2004;251:47-52.
119. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. *Neurology.* 2003;60:848-853.
120. Chang KH, et al. *Mult Scler J.* 2013;19:299-307.
121. Collongues N, et al. *Neurology.* 2021;96:e2006–e2015.
122. Wang L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:53-61.
123. Chang KH, et al. *Clin Chim Acta.* 2015;440:64-71.
124. Tsao WC, et al. *PLoS ONE.* 2014;9:e113631.
125. Miao X, et al. *Neurol Asia.* 2017;22:235-241.
126. Huang W, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102542.
127. Fujihara K, et al. *J Neurol Sci.* 2021;428:117546.
128. Wang T, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103445.
129. Mutch K, et al. *Disabil Rehabil.* 2017;39:1279-1286.

130. 李樹人 罕病健保給付／泛視神經脊髓炎專家會議 1: 別讓患者成健保大傘下遺孤 : Available at: <https://health.udn.com/health/story/122422/5726532>. Accessed 18 August 2022
131. 衛生福利部國民健康署，罕見疾病及藥物審議會會議紀錄，第 63 次會議紀錄，2021.



本手冊係提供泛視神經脊髓炎之醫學相關資訊供專科醫師、照護者、病友參酌，目的為提升醫界與國人對於泛視神經脊髓炎之正確認知與了解。

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