

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：施俊明

總編輯：陳必立

執行編輯：石丹萍

電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十二年七月一日 出刊

第 101 期

本期內容：🌱 新藥介紹-Symproic® 適秘效膜衣錠/ 曾千芷藥師

🌱 非 ST 上升型急性冠心症(NSTEMI)治療簡介/ 杜驊修藥師

🌱 淺談急性脫髓鞘性神經炎與其治療/ 陳佳揚藥師



新藥介紹-Symproic® 適秘效膜衣錠

曾千芷 藥師

前言

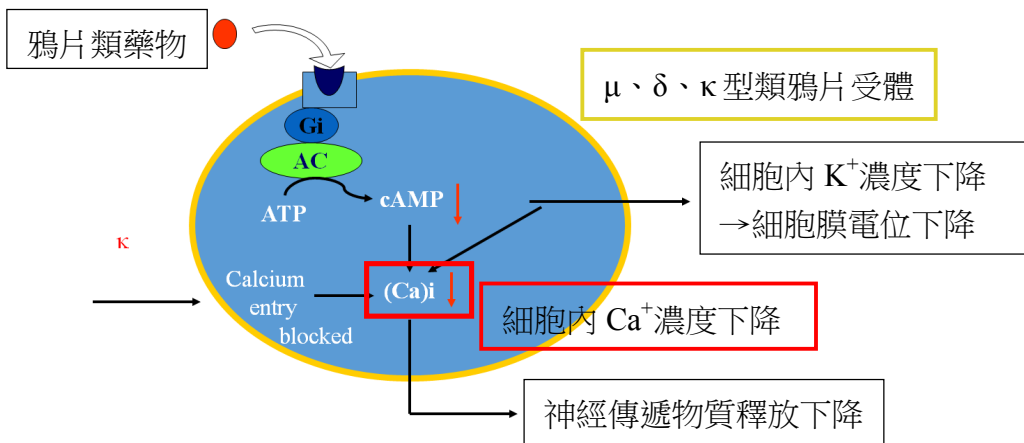
癌症多年蟬聯國人十大死因第一名，近 20 年來發生率逐年上升，根據衛生福利部國民健康署目前最新公布資料，2020 年新發生癌症人數為 12 萬 1979 人，平均每 4 分 19 秒就有一人罹癌，其中超過半數的癌症患者有疼痛的問題，甚至超過 6 成的晚期患者表示頭痛嚴重影響日常生活；此外不只癌症病人，慢性疼痛患者也在治療過程中往往需要使用強效止痛藥來緩解劇痛，鴉片類藥物通過 μ 、 δ 、 κ 型類受體發揮作止痛作用，但同時也容易造成不容忽視的副作用如噁心、嘔吐、便秘等。本篇介紹藥物 Symproic® 為末梢 μ 受體拮抗劑，可治療鴉片類藥物引起之便秘（Opioid-induced constipation, OIC），提供 OIC 一種治療新選擇。

藥品基本資料

商品名	Symproic® Tablets 0.2 mg 適秘效膜衣錠
學名	Naldemedine tosylate 0.26 mg (相當於 Naldemedine 0.2 mg)
適應症	治療成人因鴉片類藥物引起之便秘 (Opioid-induced constipation, OIC)
用法用量	成人建議劑量：每日口服 1 次 0.2 mg 腎損傷：無需調整劑量 肝損傷：輕度至中度損傷 (Child-Pugh A 級和 B 級) 無需調整劑量 嚴重損傷 (Child-Pugh C 級) 避免使用

藥理學介紹

鴉片類藥物與 μ 、 δ 、 κ 型類鴉片受體結合後，會影響細胞內 Ca^{2+} 的濃度及 K^+ 濃度，進而影響神經傳遞物質的釋放及細胞膜電位 (圖一)，造成不同神經興奮及抑制結果。



圖一、鴉片類藥物機轉

鴉片類藥物作用在不同受體產生的作用不同(表一)，當鴉片類藥物與中樞神經系統類鴉片受體結合後，產生止痛效果；當與腸道受體結合後，則造成噁心、嘔吐、便秘等副作用。

表一、類鴉片受體亞型與作用

類鴉片受體	作用
μ 受體	上脊髓和脊髓止痛、鎮靜、呼吸抑制、減緩消化道蠕動、產生欣快感、調節賀爾蒙及神經傳遞物質的釋放
δ 受體	上脊髓和脊髓止痛、調節賀爾蒙及神經傳遞物質的釋放
κ 受體	上脊髓和脊髓止痛、產生類精神疾病、減緩消化道蠕動

其中鴉片類藥物引起的便秘（OIC）主要通過腸道 μ 受體的激活而發生，導致小腸大腸的強直性收縮增加、結腸液吸收增加和糞便乾燥；本篇介紹藥物 Naldemedine 對 μ 、 δ 、 κ 型類鴉片受體具有結合親和性及拮抗（antagonist）效果，因有巨大親水性側鏈及與 P-glycoprotein 親和力，所以 Naldemedine 在中樞神經系統中的濃度極低，主要作用於腸胃道的 μ 型鴉片受體，因可改善鴉片類藥物引起的便秘（OIC）。

藥品動力學

吸收
<p>在空腹使用藥品時，在 0.75 小時（Tmax）藥品濃度可達最高峰 3.07 ng/mL（Cmax）</p> <p>在餐後使用藥品時，在 2.50 小時（Tmax）藥品濃度可達最高峰 2.01 ng/mL（Cmax）</p> <p>→與空腹服藥相比，餐後服藥藥品濃度最高峰（Cmax）降低 35%，但研究結果顯示兩者藥物體內的總暴露量（Area Under Curve，AUC）幾乎相同</p>

分佈
人類血清蛋白結合率為 93.2~94.2%，為高結合率藥品 分佈體積（Volume of distribution, Vd）藥物分佈於身體的總體積：155 L
代謝
血中主要為原型藥物，主要以肝臟代謝藥物 最大宗以肝臟酵素 CYP3A4 代謝成 nor-naldemedine； 次要以肝臟酵素 UGT1A3 代謝成 naldemedine 3-G
排除
藥物血中濃度下降一半所需時間（ $T_{1/2}$ ）為 11 小時，建議服藥頻率為一天一次

臨床療效及安全性

以下將介紹兩篇試驗的療效及安全性試驗結果：

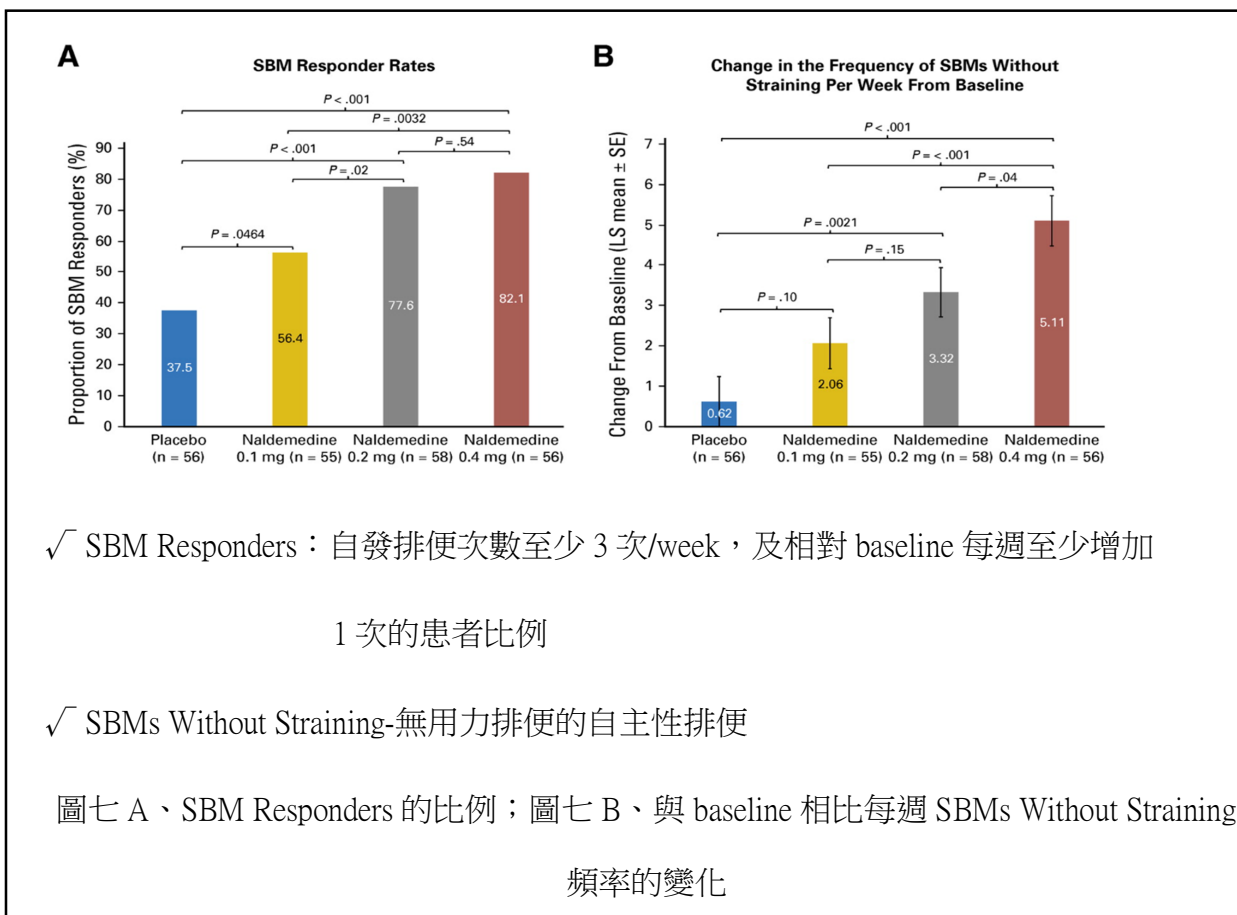
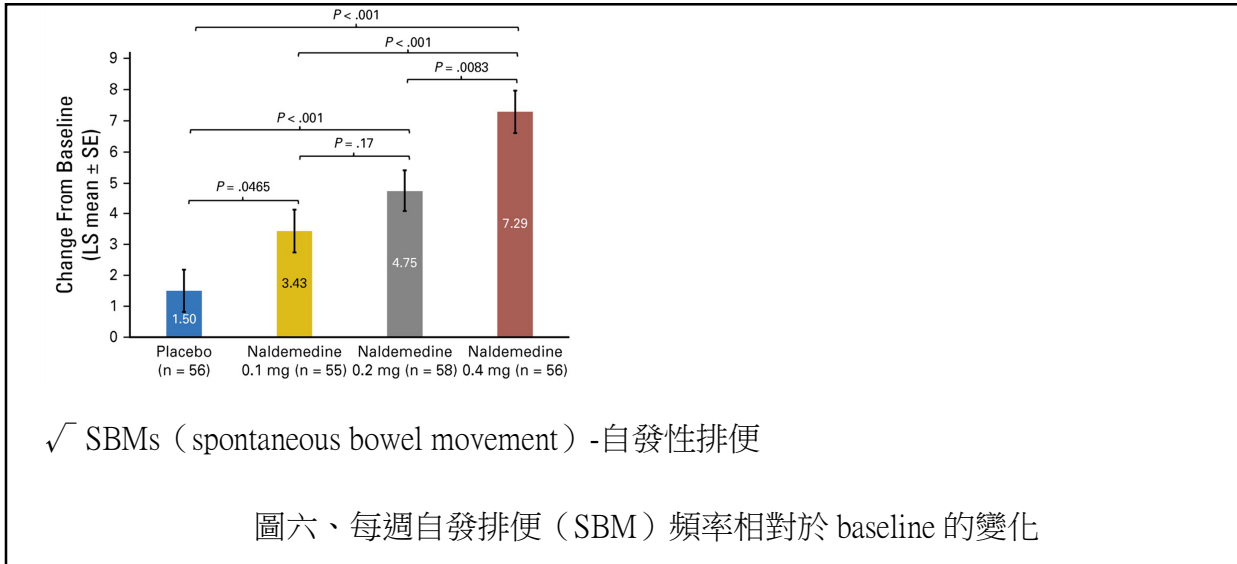
第一篇^[1]

一篇為期 2 週的隨機、雙盲 Phase IIb 試驗，比較 Naldemedine 在不同劑量（0.1mg、0.2mg、0.4mg/day）與安慰劑的療效及安全性，收錄條件是≥18 歲的癌症患者已接受穩定的鴉片類鎮痛藥治療方案≥2 週、儘管使用瀉藥但仍至少有種便秘症狀，且自發排便次數不超過 5 次，符合條件的人以 1:1:1:1 隨機分配接受每日一次口服 naldemedine 0.1、0.2、0.4 mg 或安慰劑；Primary endpoint 是治療期間每週自發排便（SBM）頻率相對於 baseline 的變化。

根據研究結果顯示在療效方面任何劑量的 Naldemedine 組在 14 天治療期間自發排便（SBM）頻率均顯著改善（ $P=0.0465/ P<0.001/P<0.001$ ）；此外 Naldemedine 0.4 mg 與其他劑量組相比也都顯著改善（ $P =0.0083$ 和 $P <0.001$ ），但 0.2mg 和 0.1mg 兩組間相比沒有顯著改善（ $P=0.17$ ）（圖六）。

在 secondary end point 中，Naldemedine 各劑量組別（0.1 mg 和 0.2 mg 和 0.4 mg 組）的 SBM Responders 比例與對照組相比均有顯著改善（ $P=0.0464$ 、 $P <0.001$ 和 P

<0.001) ; 0.2 和 0.4 mg 組的 SBM Responders 比例也顯著高於 0.1mg 組 (P=0.02 和 P=0.003) (圖七 A) ; SBMs Without Straining 頻率的變化方面, 與對照組相比, Naldemedine 0.2 mg (P=0.0021) 和 0.4 mg (P <0.001) 組顯著改善, 但 0.1 mg 組則沒有顯著改善 (P=0.10) (圖七 B) 。



安全性中，Naldemedine 各劑量組發生不良反應事件的比例（66.1%、67.2%、78.6%）均高於對照組（51.8%），其中各組發生的治療中發生的不良反應（Treatment-emergent adverse events, TEAE）均以腹瀉最為常見；因 TEAE 而停止研究的發生比例又以 Naldemedine 0.4 mg 組為最高（7.1%）（圖八）。

Table 2. Adverse Events During the Treatment Period (safety population)

Parameter	Placebo	Naldemedine 0.1 mg	Naldemedine 0.2 mg	Naldemedine 0.4 mg
No. of patients	56	56	58	56
Any AE, no. (%)	29 (51.8)	37 (66.1)	39 (67.2)	44 (78.6)
<i>P</i> value v placebo*	—	.18	.13	.0052
Drug-related AEs, no. (%)	19 (33.9)	19 (33.9)	27 (46.6)	31 (55.4)
<i>P</i> value v placebo*	—	1.00	.19	.04
Serious AEs, no. (%)†	0	1 (1.8)	0	4 (7.1)
<i>P</i> value v placebo*	—	1.00	1.00	.12
AEs leading to withdrawal, no. (%)	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (1.7)	4 (7.1)
Diarrhea	0	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)
Abdominal pain	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Gait disturbance	1 (1.8)	0	0	0
<i>P</i> value v placebo*	—	.62	1.00	.36
AEs reported in ≥ 2% of patients in any group, no. (%)				
Diarrhea‡	14 (25.0)	15 (26.8)	23 (39.7)	29 (51.8)
Decreased WBC count	3 (5.4)	2 (3.6)	3 (5.2)	4 (7.1)
Abdominal pain	0	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)
Vomiting	0	2 (3.6)	0	3 (5.4)
Bone marrow failure	2 (3.6)	0	1 (1.7)	2 (3.6)
Decreased appetite	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.2)	2 (3.6)
Nasopharyngitis	1 (1.8)	0	2 (3.4)	2 (3.6)
Nausea	4 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)
Rash	2 (3.6)	0	1 (1.7)	2 (3.6)

圖八、Adverse events during the treatment period 治療中發生的不良反應事件

除了治療中發生的不良反應事件之外，鴉片類藥物戒斷症狀可能會出現及是否會影響止痛效果的影響也是安全性必須考量到的內容，根據本篇試驗結果，任何 Naldemedine 劑量組從治療前到治療期結束時的疼痛指數量表（Numerical rating scale, NRS score）或臨床鴉片類藥物戒斷症狀評分表（Clinical Opiate Withdrawal Scale, COWS score）變化均無顯著差異（圖九）。

Table 4. Effects of Naldemedine on Pain and the CNS (safety population)

Parameter	Placebo	Naldemedine 0.1 mg	Naldemedine 0.2 mg	Naldemedine 0.4 mg
No. of patients	56	56	58	56
NRS score				
Baseline, mean ± SD	2.17 ± 1.52	2.79 ± 1.90	2.41 ± 1.80	2.44 ± 1.85
Day 15, mean ± SD	2.10 ± 1.81	2.60 ± 2.02	2.09 ± 2.09	2.38 ± 2.12
Mean change ± SD	0.04 ± 1.26	-0.09 ± 1.11	-0.36 ± 1.32	0.02 ± 1.06
<i>P</i> value v placebo*	—	.58	.11	.91
Total COWS score				
Baseline, mean ± SD	0.9 ± 1.4	0.9 ± 1.0	0.8 ± 1.1	1.2 ± 1.5
Last observation, mean ± SD	0.9 ± 1.3	0.8 ± 1.1	1.1 ± 1.6	1.4 ± 1.5
Mean change ± SD	0.0 ± 1.3	-0.1 ± 1.2	0.3 ± 1.5	0.2 ± 1.7
<i>P</i> value v placebo*	—	.65	.33	.57

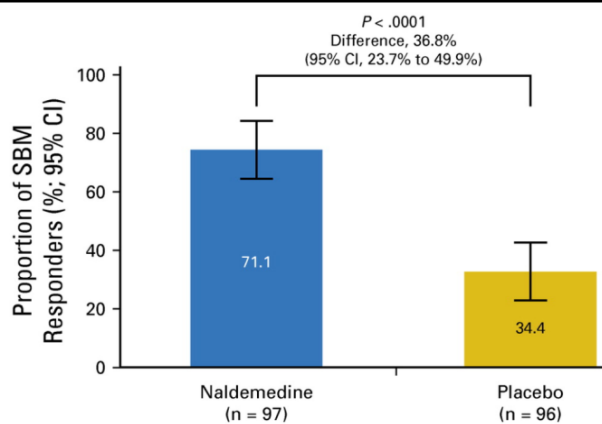
圖九、平均 NRS score 疼痛指數量表/COWS score 臨床鴉片類藥物戒斷症狀評分

第二篇^[2]

一篇為期 2 週的隨機、雙盲、安慰劑對照的 III 期試驗 (COMPOSE-4) 和 12 週的開放試驗延伸研究 (COMPOSE-5)。

在 COMPOSE-4 中，收錄患者在篩查前每天服用穩定劑量的鴉片類藥物至少 2 週且患有 OIC (診斷標準是 5 次或更少的自發性排便) 符合條件的人以 1:1 的比例隨機分配接受每日一次口服 Naldemedine 0.2 mg 或 Placebo；COMPOSE-4 的 primary endpoint 是自發排便 (spontaneous bowel movement, SBM) 反應者的比例 (自發排便次數至少 3 次/week，及相對 baseline 每週至少增加 1 次的患者比例)，COMPOSE-5 的 primary endpoint 是安全性，以治療中發生的不良反應事件 (Treatment-emergent adverse events, TEAE) 的比例及臨床鴉片類藥物戒斷症狀評分量表分數 (Clinical Opiate Withdrawal Scale, COWS) 作為評估依據。

根據研究結果顯示在療效方面，使用 Naldemedine 組的平均 SBM Responders 比例為 71.1%，顯著優於對照組 34.4% ($p < 0.001$) (圖二)；此外在 secondary endpoint 方面，與治療前相比，不管是在 SBMs 自發性排便 (5.16/1.54)、完全自發性排便 (complete spontaneous bowel movements, CSBMs) (2.76/0.71) 及不過分用力的自主性排便 (SBMs Without Straining) (3.85/1.17)，Naldemedine 組的變化都顯著優於對照組 (圖三)。

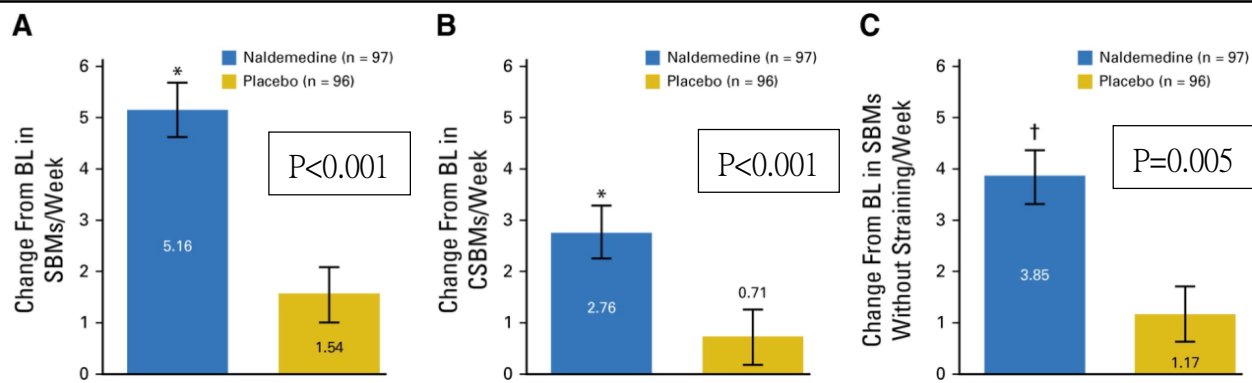


P<0.001

✓ SBM (spontaneous bowel movement) : 自發性排便

✓ SBM Responders : 自發排便次數至少 3 次/week , 及相對 baseline 每週至少增加 1 次的患者比例

圖二：Naldemedine 組和 Placebo 組中自發排便 (SBM) 反應者的比例



✓ A : SBMs (spontaneous bowel movement) -自發性排便

✓ B : CSBMs (complete spontaneous bowel movements) -完全自發性排便

✓ C : SBMs Without Straining-無過分用力的自主性排便

✓ BL : Change from baseline-與治療前相比的變化

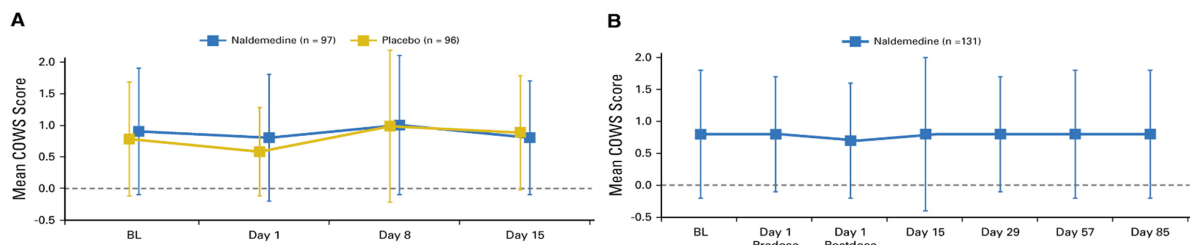
圖三：每周排便頻率與治療前差異 (secondary endpoint)

在治療期間（COMPOSE-4），Naldemedine 組發生治療中發生的不良反應事件（Treatment-emergent adverse events, TEAE）的比例 44.3%，顯著高於對照組 26.0%，而 COMPOSE-5 中，發生比例為 80.2%；Naldemedine 組在因 TEAE 而導致研究中止的發生率（9.3%）也顯著高於 Placebo 組（1.0%）；發生的 TEAE 中，以胃腸道疾病發生比例最高（23.7%），其中最常見的是腹瀉，在 Naldemedine 組中佔了 19.6%及對照組佔了 7.3%（圖四）。

AE	No. (%) of AEs			COMPOSE-5 Naldemedine (n = 131)
	COMPOSE-4*		P	
	Naldemedine (n = 97)	Placebo (n = 96)		
Overall				
TEAEs	43 (44.3)	25 (26.0)	.0103	105 (80.2)
Severe TEAEs	13 (13.4)	3 (3.1)	—	40 (30.5)
Treatment-related AEs	18 (18.6)	9 (9.4)	.0957	20 (15.3)
GI disorders	17 (17.5)	7 (7.3)	—	14 (10.7)
Study withdrawal	9 (9.3)	1 (1.0)	.0184	12 (9.2)
GI disorders	5 (5.2)	0	—	4 (3.1)
GI disorders	23 (23.7)	9 (9.4)	—	57 (43.5)
Severe	2 (2.1)	0	—	4 (3.1)
Diarrhea	19 (19.6)	7 (7.3)	—	24 (18.3)
Severe	2 (2.1)	0	—	1 (0.8)
Nausea	1 (1.0)	2 (2.1)	—	17 (13.0)
Severe	0	0	—	2 (1.5)
Vomiting	3 (3.1)	1 (1.0)	—	16 (12.2)
Severe	1 (1.0)	0	—	3 (2.3)

圖四、Summary of safety population AEs 治療中發生的不良反應事件總表

因 Naldemedine 的藥理機轉，安全問題包括了鴉片類藥物戒斷症狀是否會出現，在圖五 A 中 COMPOSE-4 期間各組之間平均臨床鴉片類藥物戒斷症狀評分量表（Clinical Opiate Withdrawal Scale, COWS）分數相似且普遍較低（≤ 2 分）；在圖五 B 中 COMPOSE-5 所有評估時間點，平均 COWS 普遍較低且相對穩定。



圖五、臨床鴉片類藥物戒斷症狀評分量表

小結

在兩篇研究中，不同劑量的 Naldemedine (0.1mg、0.2mg、0.4mg) 組別比 Placebo 更有效顯著改善 OIC 的症狀，如自發性排便 (SBM) 頻率、Responders 及完全自發性排便 (CSBMs) 跟 SBMs Without Straining；安全性方面，Naldemedine 組別不良反應事件的發生率都比對照組高，其中均以腹瀉的發生率最高，因 Naldemedine 的藥理機轉，鴉片類藥物戒斷症狀是否出現及對於止痛效果的影響都需要納入考量，研究得出來的結論為兩者的變化皆無統計學或臨床意義的差異。

使用注意事項

√ 慎重投與

-已知/疑似罹患局部或瀰漫性破壞腸胃道管壁結構等疾病

(如：腸胃道潰瘍、憩室炎、浸潤性腸胃道癌症、腹膜轉移、或克隆氏症)可能會增加腸胃道穿孔的風險

-罹患腦瘤(包含轉移性)等血腦障壁受到破壞或疑似血腦障壁功能不全，可能會出現類鴉片藥物戒斷症候群或減低鎮痛效果

√ 停止投與類鴉片藥物時，亦應停止投與本藥

√ 可能會出現類鴉片藥物戒斷症候群

交互作用

本藥主要經由肝臟代謝酵素 CYP3A4 代謝，且與 P-glycoprotein 具親和力，須注意影響 CYP3A4 及 P-glycoprotein 相關藥物

併用藥物	交互作用影響
CYP3A 抑制劑： Itraconazole、Fluconazole 等	可能會使本藥血中濃度上升
CYP3A 誘導劑： Rifampicin 等	可能會使本藥血中濃度下降
P-glycoprotein 抑制劑： Cyclosporine 等	可能會使本藥血中濃度上升 血腦障壁可能受影響

不良反應

>10%：腹痛（8%）、腹瀉（7%）

1%~10%：噁心（4%）、嘔吐（3%）、胃腸炎（2%）

<1%：過敏反應

AGA（美國胃腸病學協會）推薦 OIC 治療藥物比較

藥品	Polyethylene (Miralax [®])	Bisacodyl (Dulcolax [®])	Naldemedine (Symproic [®])	Naloxegol (Movantik [®])	Methylnaltrexone (Relistor [®])	Lubiprostone (Amltiza [®])	Prucalopride (Resolor [®])
機轉	滲透壓型瀉劑 將水吸入腸道以水合和軟化糞便	刺激型瀉劑 刺激感覺神經末梢，刺激結腸蠕動，減少結腸吸水	阻斷腸道鴉片 μ 受體 從而有效恢復腸神經系統功能	阻斷腸道鴉片 μ 受體 從而有效恢復腸神經系統功能	阻斷腸道鴉片 μ 受體 從而有效恢復腸神經系統功能	腸道促分泌劑 作用於腸細胞中的 Cl 通道或鳥苷酸環化酶受體，刺激液體分泌到腸腔中	選擇性 5-HT agonist 結腸蠕動增加並加速運輸
建議劑量	17-34 g/day	5-15 mg/day	0.2mg/day	12.5-25 mg/day	oral : 450 mg/day SubQ : 12mg/day	24mcg BID	2mg/day
AGA 建議	建議使用作為第一線	建議使用作為第一線	瀉藥難治性 OIC	瀉藥難治性 OIC	瀉藥難治性 OIC	沒有建議使用	沒有建議使用
不良反應	腸胃道症狀、超敏反應	腹痛、腹瀉、脹氣、缺血性結腸炎、頭痛	腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐	腹痛、腹瀉、多汗症、脹氣、噁心、頭痛	腹痛、脹氣、噁心、頭暈、多汗症	腹瀉、噁心、頭痛、腹脹、腹痛	腹痛、噁心、腹瀉、頭痛、腹脹

結語

Symproic 於 2021 年通過 TFDA，也於今年 6 月開始在北醫使用，Symproic[®]一天使用一次，在試驗中有效改善 OIC 症狀，但同時也要注意副作用如腹瀉等情形產生，可做為瀉藥難治型 OIC 的新選擇，也會成為患者的福音。

參考資料

1. Katakami N, Oda K, Tauchi K, et al. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(17):1921-1928. doi:10.1200/JCO.2016.70.8453.
2. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3859-3866. doi:10.1200/JCO.2017.73.0853.
3. Symproic[®]仿單
Product Information : Symproic[®] Tablets 0.2 mg, Naldemedine Tosylate, Shionogi Pharma Co., Ltd. Settsu Plant;December 2021.
4. UPTODATE-Naldemedine: Drug information
Naldemedine : Drug information. In UpToDate, Post TW(ED), UpToDate, Waltham , MA, Retrieved July 17,2023.
5. Seth D. Crockett, Katarina B. Greer, Joel J. Heidelbaugh,et al. American gastroenterological association institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation. *AGA SECTIONI* volume156, issue 1, p218-226, January 2019.



前言

急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS) 的臨床表現很廣闊，其中包括不穩定型心絞痛、心肌梗塞、心臟驟停、急性胸部不適、疼痛 (上腹、左臂)、壓迫感、緊繃感、燒灼感和呼吸困難等。

根據心電圖(EKG)可以分為兩個不同族群的病人：

針對急性胸痛和持續 (>20 分鐘) ST 段升高的患者，這種情況稱為 ST-segment elevation ACS，通常反映急性冠狀動脈阻塞。大多數患者最終會發展為 ST 段抬高型心肌梗塞 (ST elevation myocardial Infarction, STEMI)。這些患者的主要治療方法是通過經皮冠狀動脈介入治療 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI)進行再灌注，如果不能及時進行再灌注，則採用纖維蛋白溶解治療。

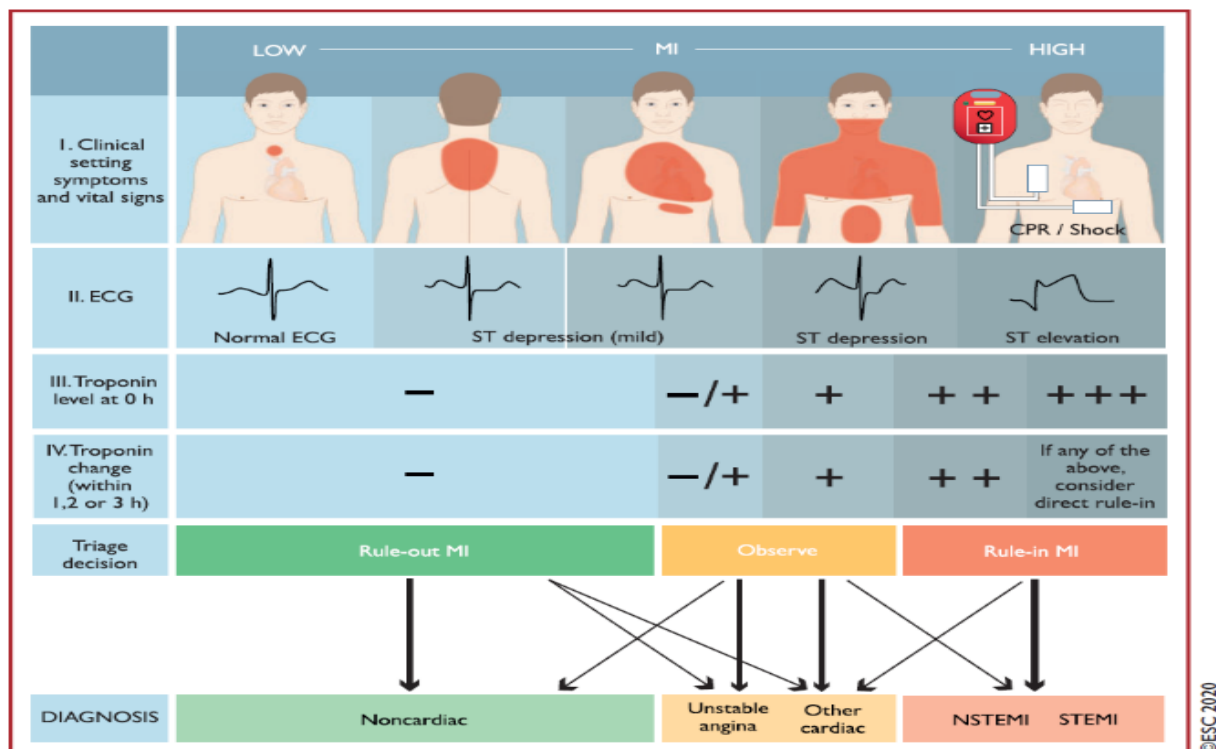
如果在心電圖上沒有顯示持續的 ST 段上升，則定義為非 ST 上升型急性冠心症 (non-ST-elevation ACS)。非 ST 上升型急性冠心症可再根據心肌壞死生物指數的上升與否 (如 troponin)，分為非 ST 上升型心肌梗塞 (non ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI) (有生物指數上升) 及不穩定型心絞痛 (unstable angina, UA) (無生物指數上升)。

急性胸部不適但無持續性 ST 段升高的患者 (NSTEMI ACS) 表現出的心電圖改變，可能包括短暫性 T 段抬高、持續性或短暫性 ST 段壓低、T 波倒置、平坦 T 波或 T 波假性正常化，也可能為正常的心電圖。UA 和 NSTEMI 的臨床和病理表現是相似的，差別在於嚴重度的不同。NSTEMI 的心肌缺血情況較為嚴重，因而造成心肌壞死生物指數上升。

診斷方式

當病人因急性胸痛就診，臨床上先依照心電圖的變化及心肌酵素之有無上升，將急性冠心症病人分為不穩定型心絞痛，非 ST 節段上升型心肌梗塞及 ST 節段上升型心

肌梗塞。圖一為歐洲心臟病學會 2020 年 NSTEMI 病人藥物治療指引中提及之 ACS 診斷分類。



圖一、ACS 診斷分類(ESC 2020 Guideline)

心電圖

雖然標準休息靜止的心電圖診斷心絞痛的敏感度低於 50%，但是對於急性冠心症卻有一定的特異性。當病人因胸痛而考慮有冠心病的診斷可能性時，病人必須於十分鐘內獲得一張十二導程的心電圖；而當懷疑是急性冠心症時，病人則必須立刻獲得一張十二導程的心電圖，以判斷是否需要立刻進行再灌流治療。

生物標誌物

- 肌酸激酶 (Creatine Kinase)：肌酸激酶是一種細胞質性雙聚合物酵素，他負責催化將高能量的磷化物由 ATP 轉移至 Creatine 而產生 CKP，因此在大量消耗能量的器官中可找到它的蹤影。它有三種同功異構物，分別為 CK-MM, CK-MB, CK-BB。其中 CK-MM 存在於骨骼肌中，CK-MB 存在於骨骼肌及心肌中，而 CK-BB 只存在於腦細胞中。Total CK 是一種高敏感度的心肌損傷指標，可以用來和 CK-MB 作為心肌梗塞的診斷之用外，也可做為心肌損傷範圍的評估指標。心肌

指數(CK-MB/CK)若大於 6 %是一個高敏感度及特異度的心肌梗塞指標。

- 肌鈣蛋白 (Troponins)：不同的實驗室因為所用的診斷試劑的不同，而有不同的肌鈣蛋白的標準值，肌鈣蛋白可以比其他生物標誌物提供更細微的診斷和提高心肌梗塞診斷的敏感度，並且檢驗數值的大小也和心肌梗塞的嚴重度成正相關。除了心肌梗塞會引起肌鈣蛋白數值的上升外，也有其他狀況也會引起肌鈣蛋白的數值上升，如急性肺栓塞，心肌炎，心包膜炎，末期腎病變，A型主動脈剝離，急性或慢性心臟衰竭，過度運動，敗血症，橫紋肌溶解症等。在診斷心肌梗塞之前，必須先排除這些狀況。

風險因子

(一) 無法控制的危險因子：

- 1 · 有冠狀動脈疾病的家族病史。
- 2 · 年齡：40歲以上。
- 3 · 性別：男性是停經前女性的三倍。
- 4 · 種族：白種男人。

(二) 可以控制的危險因子：

- 1 · 抽煙：尼古丁會使血管收縮及氧氣消耗增加。
- 2 · 高血壓：持續未治療的高血壓。
- 3 · 高血脂症：血液中的膽固醇和三酸甘油酯數值升高，致使脂肪堆積，使血管狹窄或阻塞。
- 4 · 糖尿病：血管細胞脆弱，管壁容易受損，增加產生冠狀動脈心臟病的機會。
- 5 · 服用口服避孕藥。
- 6 · 飲食過鹹。

治療方式:

◆ 導管治療

1. 冠狀動脈氣球擴張術

冠狀動脈氣球擴張術是指心臟內科醫師將一條前端裝有小氣球的特殊心導管，經由腿部腹股溝或手腕動脈，以與血流方向相反方式放到主動脈，再沿冠狀動脈血管伸入狹窄的部分，當氣球加壓時，撐開的力量可擴張血管狹窄處，使血管的內徑變大，增加血流量，達到治療的目的。

2. 血栓抽吸手術

在執行緊急心導管時，若發現大量血栓時，可採用「血栓抽吸手術」把血栓清除，目的在避免遠端微小血管栓塞之發生，及其可能造成血管支配區域心肌細胞灌流不足之後果，更能進一步減少心肌細胞壞死之區域。對預後來說，是否會減少血管再阻塞或是降低死亡率，仍需未來更大型研究來證實。

3. 支架置放術

傳統上氣球擴張術平均成功率 90 到 95%。可能發生急性血管阻塞造成心肌梗塞、需緊急開刀手術，甚至死亡。其再阻塞的機會(30-50 %)也較高。近年來支架材質進步，使用技巧和抗血栓藥物的使用，支架有效減少低氣球擴張術的缺點,包括急性血管阻塞及再阻塞的發生率。

◆ 藥物治療

1. 血栓溶解劑

最廣為人知的血栓溶解劑是 r-tPA，全名是 recombinant tissue plasminogen activator。Tissue plasminogen activator 是一種與血塊分解有關的蛋白質，可在血管的內皮細胞上發現。它可以促使 plasminogen 變成 plasmin，進而促使血塊的分解，因此在臨床上可用於治療肺栓塞、缺血性腦梗塞、或心肌梗塞。

2. 抗血小板製劑

阿斯匹靈作為藥物的使用已經超過了一百年。此藥物除了有止痛、抗發炎、以及退燒的作用外，也有抗血小板凝集的作用。其作用機轉主要是抑制 cyclooxygenase，進而阻止 thromboxane 的產生，以預防後續的血小板凝集作用。在可能發生血液凝集的高風險病人身上，長期使用阿斯匹靈可幫助預防冠心病、中風、以及血塊的形成。而在發生過急性冠心病的病人身上，阿斯匹靈更可降低病人日後因心臟病所造成的死亡率。因此美國 AHA/ACC 在急性冠心病的治療指引上，建議發生過急性冠心病的病人每日應服用低劑量的阿斯匹靈。阿斯匹靈本身有許多副作用，包含消化道潰瘍或出血。對阿斯匹靈過敏的人不建議使用。有些氣喘甚或服用阿斯匹靈會發生支氣管痙攣的人亦不建議使用。使用高劑量可能會造成耳鳴的副作用。在發燒的小朋友身上，使用阿斯匹靈有可能發生雷氏症候群，因此不建議常規當作退燒藥使用。

3. 肝素(unfractionated heparin，簡稱為 UFH)

肝素主要功用是抗凝血藥物。它的作用機轉是與 antithrombin III 結合，造成 antithrombin 的活化，進而抑制 thrombin 與凝血因子 Xa 的作用，達到抑制血栓形成的目的。肝素因為半衰期較短(半衰期約 30 至 120 分鐘)，臨床使用上僅能藉由靜脈持續輸注方式給予，有諸多不便。肝素可能造成出血、血小板低下、與肝功能異常的現象，大多數的情況可藉由停藥獲得改善。由於肝素易造成出血的副作用，在使用上應每隔數小時抽血檢驗部份凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time，簡稱為 aPTT)以避免藥物濃度過量；若是有活動性出血的可能性，應暫停使用。臨床上若發現病患有活動性出血合併部份凝血活酶時間(aPTT)過長，可考慮使用 protamine，可將肝素的效果中和掉。

4. P2Y₁₂ 受體抑制劑

口服抗血小板藥物 P2Y₁₂ 接受體抑制劑，一般在急性冠心症或支架置放術後合併阿斯匹靈使用；傳統 P2Y₁₂ 受體抑制劑為「保栓通（clopidogrel；商品名 plavix）」，新一代的抑制劑則包括「百無凝（ticagrelor；商品名 brilinta）」與「抑凝安（prasugrel；商品名 efient）」。目前新一代 P2Y₁₂ 接受體抑制劑的適應症均為急性冠心症才使用，抑凝安則需急性冠心症同時接受經皮介入手術後使用；歐洲心臟學會制定的急性冠心症醫療準則，幾乎都把新一代抑制劑的位階提升於保栓通之上，而大多的美國心臟學會準則把三種藥物位階視同相等。

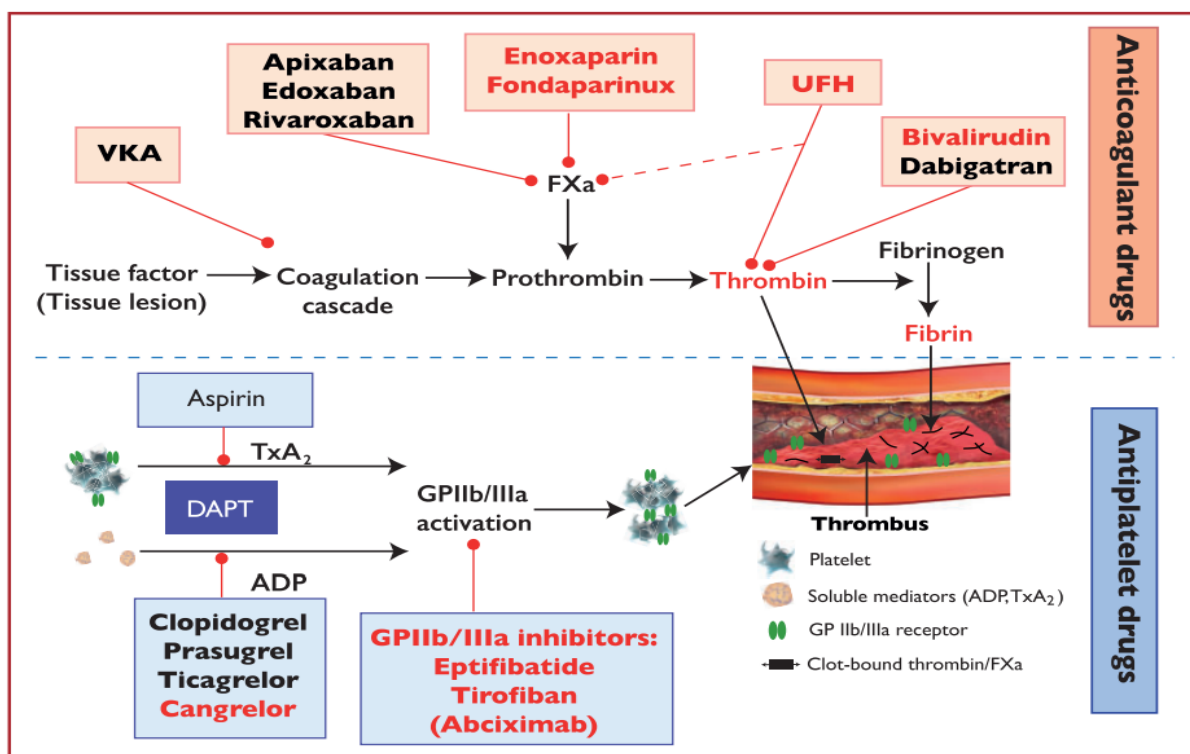
5. NOACs（新型抗凝血劑）

統稱「直接作用口服抗凝劑」（DOACs）或舊名「新口服抗凝劑」（NOACs），可透過針對性地阻止凝血酶活動，以達到抗凝血效果，有效減低中風。藥效不但不易受食物或藥物的影響，亦不需經常驗血監察凝血指數，提供可預測而穩定的抗凝血效果。歐洲心臟協會在最新的指引亦提到，心房顫動患者在選擇抗凝血藥時，除了較傳統的 Warfarin 外，可優先使用較新式的抗凝血藥物，如：Dabigatran 或 Rivaroxaban。研究證實 Dabigatran 療效比 Warfarin 高，用於亞洲裔患者的每年出現中風和全身性栓塞的機會率降低高達 55%，副作用所引致的腦出血風險亦較 Warfarin 低；而 Rivaroxaban 暫時未有發布亞洲裔患者的用藥數據，而其全球的大型臨床研究發現其藥效與 Warfarin 相當。新式抗凝血藥現只批核用於預防由非心瓣性心房顫動所引起的中風及於成人在髖骨及膝蓋置換手術後預防靜脈栓塞醣蛋白 IIb/IIIa 複合物(Glycoprotein (GP) IIb/IIIa antagonists)

是血小板完成凝集作用的受器之一，此受體可與 fibrinogen 結合，促使血小板的凝集，因此阻斷此受器的作用便可抑制血小板的凝集。目前市面上有三種醣蛋白 IIb/IIIa antagonist：abciximab、tirofiban、以及 eptifibatide，但均為針劑形式。在急性冠心症的病人身上，不穩定性心絞痛/非 ST 段上升型心肌梗塞與

ST 段上升型心肌梗塞的使用優先順序略有不同。對於 UA/NSTEMI 病人，症狀開始時無論選擇保守性治療或侵入性治療，在做心導管前，除了阿斯匹靈 (aspirin)、保栓通膜衣錠(clopidogrel)、和抗凝血藥物外，可給予醣蛋白 IIb/IIIa 複合物(intravenous GP IIb/IIIa inhibitor)。此類藥物常見的副作用也是出血，使用上應特別注意。

※圖二為歐洲心臟病學會 2020 年指引中各種抗血栓藥物作用之方式。



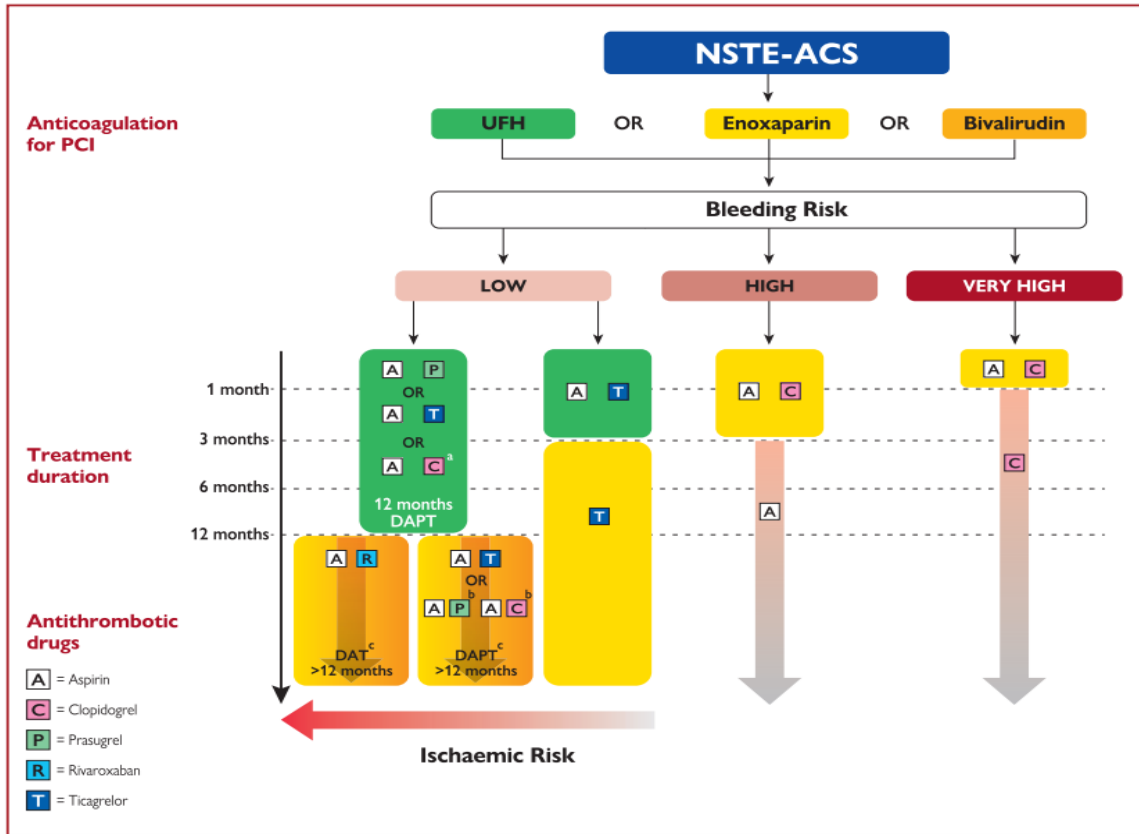
圖二、抗血栓藥物作用方式(ESC 2020 Guideline)

Drug	mechanism	Use before and during PCI	
UFH	Anticoagulant	70~100(50~70) U/kg IV (with GP IIb/IIIa receptor inhibitor)	
Enoxaparin	Anticoagulant	0.5 mg/kg IV	
Bivalirudin	Anticoagulant	0.75 mg/kg IV	1.75 mg/kg/h IVD for 4 hours
Fondaparinux	Anticoagulant	2.5 mg/d SC	
Drug	mechanism	LD (Loading Dose)	MD (Maintenance dose)
Aspirin	Antiplatelet	150~300 mg PO QD or 75~250 mg IV QD	75~100 mg QD
Clopidogrel	P2Y12 receptor inhibitor	300~600 mg PO QD	75mg PO QD
Prasugrel	P2Y12 receptor inhibitor	60 mg PO QD	10mg PO QD (5mg if BW<60kg)
Ticagrelor	P2Y12 receptor inhibitor	180 mg PO BID	90mg PO BID
Abciximab	GP IIb/IIIa receptor inhibitor	0.25 mg/kg IV	0.125 mcg/kg/min IVD for 12 hours
Eptifibatide	GP IIb/IIIa receptor inhibitor	Double 180 mcg/kg (10-min interval)	2.0 mcg/kg/min IVD for 18 hours
Tirofiban	GP IIb/IIIa receptor inhibitor	25mcg/kg IV over 3 mins	0.15 mcg/kg/min IVD for 18 hours
Rivaroxaban	Oral Anticoagulant		2.5 mg BID with Aspirin

表一、常見抗血栓藥品使用劑量

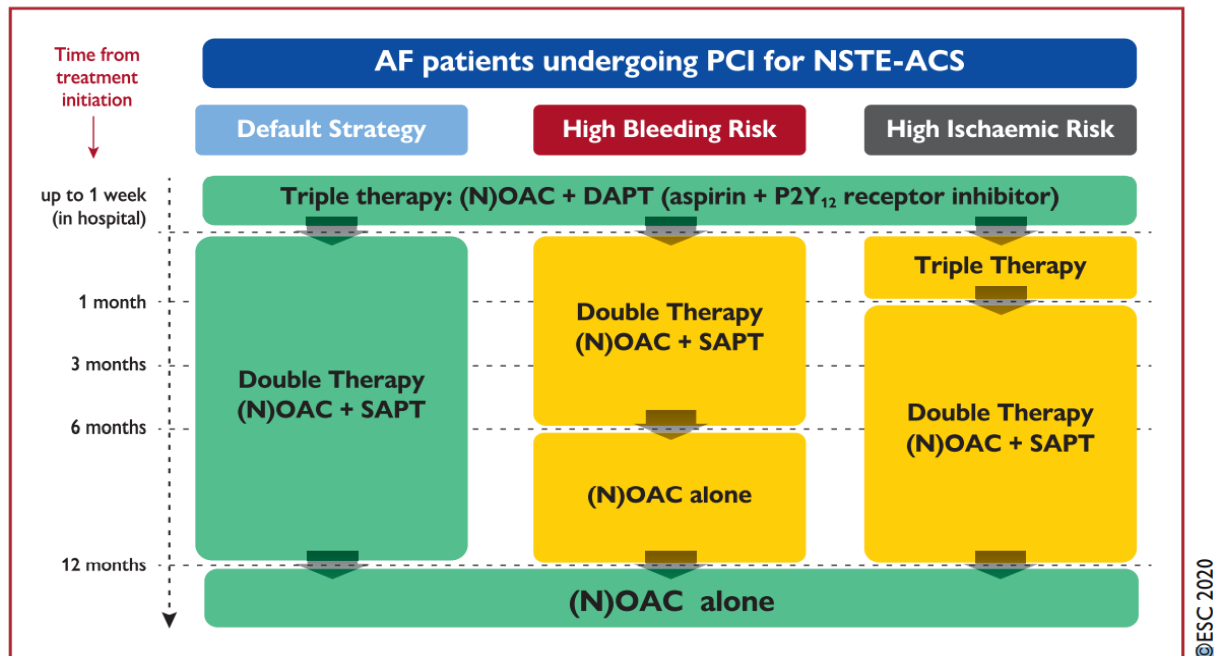
NSTE-ACS 臨床治療指引(參考歐洲心臟病學會 2020 年之指引)

- ◆ NSTE-ACS 病人進行 PCI 及雙血小板藥物治療-DAPT(Aspirin+P2Y12 receptor inhibitor)，並根據出血風險決定藥物組合及用藥時間(圖三)。



圖三、NSTE-ACS 治療選擇及時長

- ◆ 有心房顫動的 NSTEMI-ACS 病人進行 PCI 及併用三種藥物 Triple therapy (NOAC + DAPT)，並根據出血風險決定藥物組合及用藥時間(圖四)。



圖四、NSTEMI-ACS 治療選擇及時長

其他輔助治療藥物:

1. 氫離子幫浦抑制劑 (Proton pump inhibitors)：預防 Aspirin 造成的腸胃道出血。用於腸胃道出血高風險群：胃腸道潰瘍史、胃腸道出血史、抗凝血藥物治療史、使用非類固醇消炎藥、使用皮質類固醇。
2. 降血脂藥物 (Statins and other lipid-lowering agents)：降低風險因子，目標為將低密度脂蛋白(LDL)降低至 < 55mg/dL。
3. 降血壓藥物 (Antihypertensive therapy)
 - 對於有心肌梗塞病史的高血壓患者，建議使用 β 受體阻斷劑和 RAS 阻斷劑作為治療的一部分。
 - 對於有症狀的心絞痛患者，建議使用 β 受體阻滯劑和/或鈣離子通道阻斷劑 (Calcium-channel Blockers, CCB)。

- 治療目標:

年齡 < 65 歲：收縮壓(SBP)控制在 120-129 mmHg。

年齡 > 65 歲：收縮壓(SBP)控制在 130-139 mmHg。

4. Mineralocorticoid receptor antagonist therapy

- 建議左心室功能不全的患者 (LVEF <40%) 使用醛固酮拮抗劑治療。
- Eplerenone 治療已被證明可以降低這些 ACS 患者的發病率和死亡率。
- 腎功能受損患者 (eGFR<45ml/min/1.73m²) 使用鹽皮質激素受體拮抗劑時應謹慎。

結語:

最近幾年冠狀動脈心臟病的住院率愈來愈高，但是死亡率卻在過去十年有稍微下降的趨勢，主要原因是急性的冠狀動脈疾病加護照顧與醫療的進步所致。然而，冠狀動脈心臟病主要的危險因子，如糖尿病、高血壓、肥胖及抽菸等愈來愈盛行，未來台灣冠狀動脈心臟病的發生率與盛行率預期將持續增加。

冠心病的風險因子非常多，平時的飲食及運動習慣都很有可能是造成冠心病發生的原因。因此，進行及早的預防是我們應該做到的，盡可能避開所有的風險因子。

由於醫學之進步，急性冠心症之死亡及傷害已大為減少。對非 ST 上升型心肌梗塞(NSTEMI)或不穩定心絞痛(UA)之治療，臨床醫師應先做危險評估，並做適當之監測與治療，NSTEMI/UA 由於病理變化與 STEMI 不同，在處置上也稍有不同，血栓溶解劑(thrombolytic agent)對 NSTEMI/UA 病患一般是不建議使用，在治療上可先使用抗血小板劑、抗血栓治療、及抗心肌缺氧藥物，如藥物治療後心絞痛仍然無法控制，Troponin 上升、或出現臨床不穩定徵象時，可執行介入治療策略。由熟練的醫療團隊來處理這類病人，將可增加存活率。

參考資料:

1. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J
2. 2021 Apr 7;42(14): 1289-1367 全球心肌梗塞照護網。
<https://www2.vghks.gov.tw/GAMINWeb/9.html>
3. 蔡泉財，盧澤民。急性冠心症的診斷和治療。
<https://wd.vghtpe.gov.tw/cv/files/%E6%80%A5%E6%80%A7%E5%86%A0%E5%BF%83%E7%97%87%E7%9A%84%E8%A8%BA%E6%96%B7%E5%92%8C%E6%B2%BB%E7%99%82.pdf>
4. 林少琳醫師。非 ST 上升型急性冠心症之治療
<https://org.vghks.gov.tw/ccm/cp.aspx?n=B319E21A269DC85D>



前言

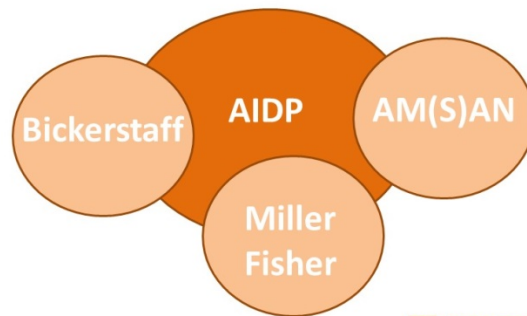
急性脫髓鞘性神經炎又稱「格林—巴利症候群」（Guillain-barré syndrome，GBS），是一種自體免疫系統攻擊神經系統導致的急性周邊神經病變，可能侵犯身體的運動、感覺及自主神經系統。患者通常會出現對稱性無力、感覺異常及反射消失等症狀，由下肢逐漸發展到上肢及顱肌無力，嚴重時甚至會影響呼吸肌群，疾病進程快速，約莫四週內就會達到高峰期，因此即時的診斷與處置相當重要。

急性脫髓鞘性神經炎至今仍為原因不明的疾病，在診斷上仍伴隨一定的難度，本篇文章將介紹急性脫髓鞘性神經炎及其治療，揭開這個疾病的神秘面紗。

急性脫髓鞘性神經炎

格林-巴利症候群 (GBS) 是一種急性周邊神經炎的疾病總稱，是急性周邊神經麻痺的最常見原因。GBS 患者通常會出現腿部無力，並逐漸發展到手臂和顱肌，從電生理學研究可以區分不同 GBS 的亞型：急性炎症性脫髓鞘性多發性神經根神經病 (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies, AIDP)、急性運動軸突神經病 (Acute motor axonal neuropathy, AMAN) 和急性運動感覺軸突神經病 (acute motor sensory axonal neuropathy, AMSAN) 等，臨床症狀多變，並且存在幾種不同的臨床變異，鑑別診斷不易（圖一）。

Spectrum Guillain-Barre syndroom



圖一、GBS 家族

臨床症狀

GBS 疾病惡化可能非常快速，大部分個案約莫會在病發後兩週內達到病況最險惡的階段，約 20%個案會有呼吸衰竭的情況，並且需要呼吸輔助裝置，如果影響到自律神經系統，則會導致心律失調及血壓不穩。因此面對 GBS，更需要早期發現，早期治療。

GBS 症狀進程：

數天至四週內→肢體麻痺、對稱性肌肉無力、感覺異常及反射消失等

→明顯感覺到雙側肢體末端快速地越來越虛弱或(且)感覺神經漸漸遲鈍，且伴隨：

反射神經減退或反射消失 (Hypo/areflexia)

臉部或延髓麻痺 (Facial or bulbar palsy)

眼肌麻痺 (Ophthalmoplegia and ataxia)

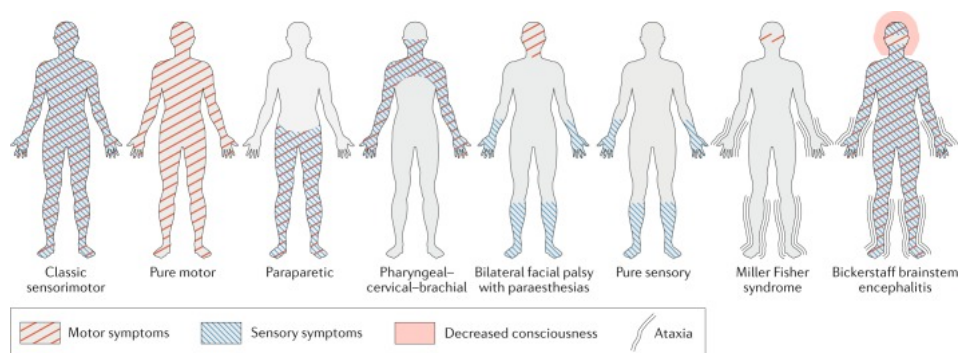
→影響自律神經、呼吸肌群→排尿不順、血壓不穩、心律失調、呼吸困難

臨床分類

GBS 依臨床症狀及神經電生理學檢查分四種主要之型態：(1)急性發炎性脫髓鞘神經病變(AIDP)，通常由下肢開始從遠端到近端往上侵犯，除四肢肌肉無力外，肋間、軀幹、頸部、吞嚥及顱神經也會受到影響，造成感覺神經不同程度的影響，肌腱反射消失，50%以上的病人出現肌肉疼痛不適。(2)急性運動軸突神經病變(acute motor axonal

neuropathy, AMAN), 自主神經較少受侵犯且症狀也較輕微, 在恢復的早期, 可能呈現反射過強的現象, 恢復期較 AIDP 慢。(3)急性運動及感覺軸突神經病變(acute motor sensory axonal neuropathy, AMSAN), 似 AMAN, 但感覺神經軸突亦受影響, 一旦發病則相當嚴重且恢復慢。(4)米勒費雪症候群(Miller Fisher syndrome, MFS)出現三種主要症狀, 眼肌麻痺、運動失調、反射消失, 一旦出現這些症狀則可儘早診斷。

GBS 造成的症狀與影響, 有單純對動作神經或感覺神經的影響, 抑或是特定亞型會出現的症狀。可以觀察到大多症狀均為對稱, 而米勒費雪症候群 (Miller Fisher syndrome, MFS) 亞型主要症狀在眼部及四肢 (圖二) 。



圖二、GBS 造成的症狀與影響 (Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol.)

診斷

在缺乏足夠敏感和特異性的生物標誌下, GBS 的診斷基於臨床病史, 及神經、電生理、腦脊髓液檢驗來進行診斷。

初期症狀可能可以幫助判斷是否有罹患 GBS 的可能性, 包括對稱性肌無力、反射消失、遠端感覺異常及兩側顏面無力。此外, 先前是否有感染, 如上呼吸道感染、腸胃性感染、病毒感染, 又或者是否有接觸藥物 (如疫苗) 等, 都可以幫助 GBS 的診斷。

美國國家衛生研究院國家神經疾病和中風研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS）提出的診斷標準如下：

● 必要條件	
手臂和/或腿部進行性無力，從腿部輕微無力到所有四肢完全癱瘓，包括軀幹、延髓和面部肌肉，以及眼外肌麻痺。	
四肢無力的反射消失或深部腱反射減弱。	
● 輔助條件	
症狀於四週內持續進行	會侵犯顱神經
症狀雙側對稱	自律神經功能紊亂
軀乾或四肢疼痛	感覺異常之癥狀與症候較輕
症狀出現時無發燒	腦脊液蛋白升高，腦脊液單核白血球輕度升高（計數少於 10/mm ³ ，正常是 <5 個細胞/mm ³ ）
GBS 電診斷異常，符合 GBS	進展停止後兩到四個星期開始恢復

如有以下臨床特徵則不像 GBS：

運動無力是屬 非對稱性 的。
持續性 的膀胱或胃腸道機能障礙。
發病時就有感覺異常合併膀胱或胃腸道的機能障礙。
腦脊液單核白血球計數多於 50 / mm ³
腦脊液檢查有多形核白血球之存在。
感覺異常之皮節分佈境界明顯。

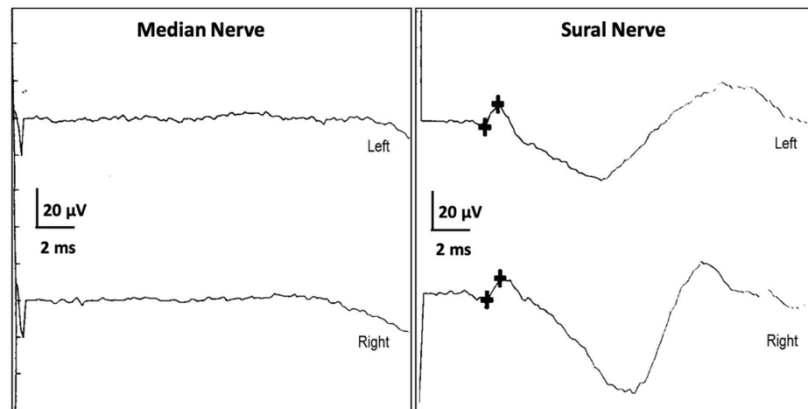
實驗室檢測：對鑑別診斷十分重要，一般來說，所有疑似 GBS 的患者都會進行全血細胞計數、血糖、電解質、肝腎功能的檢測。這些測試的結果可用於排除急性神經炎症狀的其他原因，如感染、代謝或電解質不平衡。先行感染也可能提供重要的流行病學信息，如茲卡病毒和空腸彎曲菌感染等先行感染可能和 GBS 有關。

腦脊液檢查：用於排除 GBS 以外的原因。GBS 的經典表現為腦脊液蛋白升高和腦脊液細胞計數正常（稱為白蛋白細胞學解離，albuminocytologic dissociation）的組合，腦脊液蛋白介於 45 至 200mg/dL 之間，細胞數少於 5/mm³。此特徵有助於別因中樞神經感染所造成的神經疾病（腦脊液蛋白及細胞數會同時增加）。

然而，約有 30-50%患者在 GBS 發病後第一周蛋白質水平正常，10-30%患者在第二週蛋白質水平正常。因此，腦脊液蛋白水平正常並不能排除 GBS 的診斷。

電生理檢查：透過電生理檢查可發現，GBS 患者表現為傳導速度降低、感覺和運動誘發幅度降低、時間分散異常或部分運動傳導阻滯。GBS 的典型特徵為「sural sparing pattern」（圖三）。

然而，在病程早期（1 週內）或疾病輕微、進展緩慢或臨床變異的患者中，進行電生理測量可能是正常的。對於這些患者，2-3 週後重複進行電診斷研究可能會有所幫助。電生理研究還可以幫忙區分 GBS 的亞型，判斷預後。



（圖三）sural sparing（腓腸神經保留）：GBS 患者中，腓腸神經（sural nerve）的感覺神經動作電位相較於其正中神經（median nerve）神經與尺神經（ulnar nerve）來的數值正常或受損較輕微的現象。從電生理圖的比較。可發現右側振幅較大，代表感覺神經動作電位相對正常。(Department of Neurology and Psychiatry)

必須鑑別診斷之狀況如下：六環碳(hexacarbons)暴露病史、金屬中毒（如鉛、砷、鉍）、紫質症(porphyrria)、急性小兒麻痺症、後天免疫不全症候群(AIDS)、低磷血症、肉毒桿菌中毒、扁蝨麻痺(tick paralysis)、白喉、結節性多發動脈炎(polyarteritis nodosa)

及腸病毒引起之類小兒麻痺症候群(Polio-like syndrome)等，此等疾病神經症狀類似於 GBS。

流行病學

格林—巴利症候群在兒童的發生率，每 10 萬人中約有 0.34 至 1.34 例，男女比例約為 1.5 比 1，男性發病率高於女性，所有年齡層皆可能受侵犯，國內十歲以下發生率佔五分之一並且發病率隨著年齡的增長而增加。

傳染病的流行也會使 GBS 的發生率增加。如 2013 年法國、2015 年拉丁美洲的茲卡病毒(Zika virus)爆發，導致該地區 GBS 發生率增加。

病理機轉

GBS 至今仍是一種原因不明的疾病，被認為是對感染的異常免疫反應引起的，導致周圍神經損傷，但發病機制尚不完全清楚。常於發病一至三週前有上呼吸道、胃腸道等的前驅感染。前驅感染主要是由於病毒，約 2/3 的個案可驗出 CRP 上升。此病有時與一些免疫抑制的狀況，如惡性淋巴瘤、全身性紅斑性狼瘡和腎臟移植等有關。迄今尚無特異性的細胞免疫或抗體存在於患者體內可診斷 GBS，在一小群的病人族群中，發現其血漿中帶有針對神經節苷脂(gangliosides)的抗體，其存在於周邊神經軸突密集的区域，但尚不足有診斷 GBS 的特異性。

可能與 GBS 有關的感染包括茲卡病毒 (Zika virus)、伊波拉病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)、巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、水痘-帶狀疱疹病毒 (varicella -zoster virus, VZV)、空腸曲狀桿菌 (campylobacter jejuni)、肺炎黴漿菌 (mycoplasma pneumoniae) 等。GBS 亦與疫苗接種有關，例如新冠疫情爆發時，就曾有過接種新冠疫苗後發生 GBS 的不良反應通報。

治療

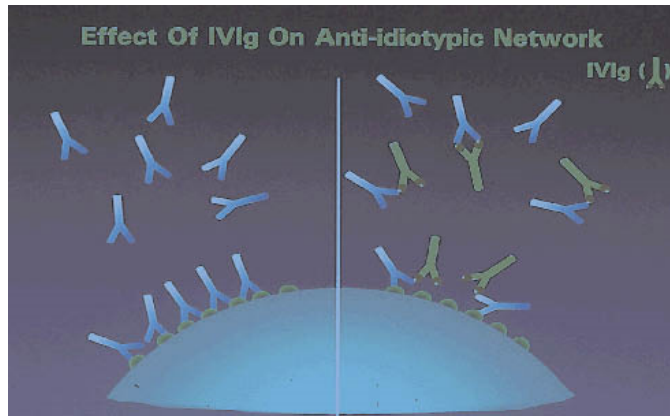
由於該疾病早期階段進展是不可預測的，大多數新診斷的病患要住院，並且需安置在 ICU 監控呼吸及生命徵象。治療方面，只要診斷確定，除了支持性療法，免疫療法包括血漿置換（Plasma Exchange, PE）和靜脈注射免疫球蛋白（Intravenous Immunoglobulin, IVIG），目的在加速神經的復原及防止永久性的神經損害。

- 開始治療：根據美國神經學學會(American Academy of Neurology, AAN)最新的指引建議：若患者無法獨立行走超過 10 公尺，應立即開始免疫療法治療。對於能夠行走的患者治療效果證據有限，但仍應開始治療。在無力症狀發生的 4 週內開始靜脈注射免疫球蛋白（IVIG）或血漿置換（PE）具有治療效果。IVIG 與 PE 治療效果相當，並列為第一線療法。

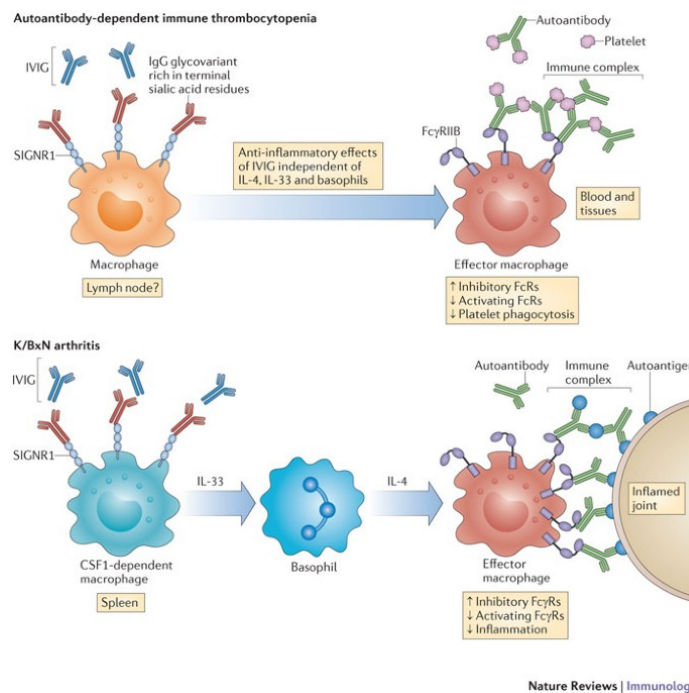
- 注射免疫球蛋白（IVIG）：

IVIG 的作用機轉包含中和自體抗體、及阻斷自體抗體與巨噬細胞結合，預防巨噬細胞的細胞毒殺作用、降低發炎物質分泌，產生抗發炎的效果（圖四、圖五）。

在 GBS 發病 4 週內，以每天 0.4 g/kg 的劑量給予患者 IVIG，持續 5 天。輸注前應給予輸液（通常為 500 毫升生理食鹽水），並於 30 分鐘前給予藥物預防輸注反應（acetaminophen 650 mg 和 diphenhydramine 25 mg）。通常從緩慢開始輸注（0.3 至 0.5 mL/kg/小時）以監測不良反應，並每 15 至 30 分鐘增加一次，如耐受最高可達 6 至 8 mL/kg/hr。常見不良反應包括低血壓、噁心、頭痛、皮疹、急性腎衰竭（尤其是配方中含有蔗糖相關成份時）和輸注反應。極少數情況下，患者可能會因配方滲透壓過高導致血液黏性增加，進而產生中風或心肌梗塞風險。少數病人甚至可能有過敏反應，尤其是 IgA 缺乏的病人，故使用前需測血中 IgA 濃度，並且使用時需密切偵測患者的生命徵象。



圖四、免疫球蛋白中和血中自體抗體(藥學雜誌電子報 102)



圖五、免疫球蛋白與巨噬細胞作用，產生抗發炎反應(nature reviews immunology)

- 血漿置換：

PE 可移除體內的自體抗體、免疫複合體及細胞毒素等，以恢復神經功能。PE 的過程須先建立雙導管 (double lumen)，將血液抽出後，分離血球及血漿後，再以白蛋白 (albumin) 混合新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma) 與紅血球，重新輸入患者體內。每次更換 40-60 mL/kg，隔天施行一次，一個療程共 5 次。倘若一次療程不見改善可重複進行療程，有些嚴重病患甚至會需要到 4 至 5 次療程。血漿置

換在 GBS 是有健保給付的，但白蛋白（albumin）需要自費。常見不良反應包括低血壓、敗血症等，正在出血或有栓塞風險的病人不建議使用。

- 合併療法：

PE 與 IVIG 併用效果會不會比單用好呢？根據 Hughes 等人的研究，將 379 位 GBS 患者隨機分配成三組，分別為 PE、IVIG 以及 PE+IVIG，結果顯示

合併療法與單一療法療效相當，並無顯著差異（圖五）。

	PE (n=121)	IVig (n=130)	PE+IVig (n=128)
Mean (SD) change in disability grade after 4 weeks	0.9 (1.3)	0.8 (1.3)	1.1 (1.4)
Number ventilated after randomisation	28 (23.1%)	29 (22.3%)	21 (16.4%)
Median (IQR) days to stop artificial ventilation (for all ventilated patients)	29 (14-57)	26 (15-45)	18 (10-56)
Median (IQR) days to unaided walking	49 (19-148)	51 (20-164)	40 (19-137)
Median (IQR) days to hospital discharge	63 (28-124)	53 (21-135)	51 (24-117)
Median (IQR) days to return to work	290 (122->400)	371 (129->400)	281 (96->400)
Number unable to walk unaided after 48 weeks*	19 (16.7%)	21 (16.5%)	17 (13.7%)
Deaths	5 (4.1%)	6 (4.6%)	8 (6.3%)

*Missing for 7 patients in PE group, 1 in IVig group, and 6 in PE+IVig group.

Table 2: **Outcome measures**

圖五、合併療法與單一療法的比較

- 支持性療法：

- ✓ 使用呼吸器

25-30% GBS 病患在發病後 24-48 小時需使用呼吸器，當病患肺活量(vital capacity)低於 20 mL/kg 應至加護病房照護，低於 15 mL/kg 需插上氣管內管及使用呼吸器，二週後未能脫離呼吸器則應考慮氣管切開術。

✓ 治療自主神經失調

GBS 可能影響自主神經功能，造成心律不整或血液動力學的不穩定。因此密切監測血壓及心率十分重要。

預後

患者經歷過急性惡化階段後會進入數天至數月的高原期(plateau phase)，接著會慢慢恢復，約 60-80%的個案，6 個月後可以恢復獨自行走。

6~10%的個案在第一次穩定或經治療有改善後突然惡化，此現象為 GBS 疾病特有的藥效波動性(Treatment-related fluctuation, TRF)，被認為是上一次的治療效果消退而 GBS 仍持續進展的結果，需持續進行治療。

約 5%的 GBS 個案中發現有不斷復發的現象，在診斷上可能會重新歸屬於慢性脫髓鞘性神經炎 (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, CIDP) 的急性發作(Acute-onset)。其特徵為有三次或以上的藥效波動性或發病後第八周仍有持續惡化的現象。GBS 也可能會復發，機率約為 2~5%，需特別注意。

GBS 患者死亡率約 4-5%，最常見的是呼吸系統或心血管並發症，使用呼吸器的患者中，死亡率約為 20%。死亡原因包括急性呼吸窘迫綜合徵、敗血症、肺栓塞和不明原因的心臟驟停。預後不佳的風險因子包括：年齡>60 歲、迅速出現無力（從症狀出現到入院不到 7 天）、入院時出現嚴重肌無力、需要使用呼吸器、既有腹瀉病徵、電診斷檢查嚴重異常等。

結語

格林—巴利症候群（Guillain-barré syndrome，GBS）為急性的周邊神經病變，可能與先行感染或病人自身的免疫狀況有關，格林—巴利症候群疾病進程迅速，倘若有發生手腳感覺異常、四肢無力之外，甚至臉部、吞嚥及呼吸的肌肉異常等相關症狀時，需立即就醫，及早診斷治療以免發生危險。靜脈注射免疫球蛋白（IVIG）與血漿置換術（PE）均為一線建議之治療藥物，IVIG 優點為副作用少、靜脈注射療程簡易，缺點為須自費價格昂貴。

近十年來免疫療法的應用加上加護病房照護的進步，不僅縮短 GBS 病程並可幫助症狀之緩解，但仍約有 5-10%的死亡率及 20%病患留下永久失能的後遺症。儘早的診斷及免疫療法可以增加治療效果，而使用單一治療並無法有效降低死亡率。對於嚴重患者，期望未來能研發出更好的治療方法及新的治療技術，使病患能有較好之預後並降低整體醫療之支出。

參考資料

1. Juan José, Gómez-Piña⁽¹⁾, Christopher Cabib⁽¹⁾, Bruno Estañol⁽²⁾, and Erwin Chiquete⁽¹⁾.
Preservation of sural nerve in classic forms of Guillain-Barré in a Mexican health institution.
Department of Neurology and Psychiatry.<https://www.scielo.org.mx/pdf/rmn/v22n1/1665-5044-rmn-22-1-10.pdf>
2. 沈秀祝醫師。什麼是格林巴利症候群。台灣周邊神經疾病關懷協會。
https://www.twpnasa.org/article_d.php?lang=tw&tb=4&cid=111&id=675
3. 賴力行。江大雄。陳國東。Guillain - Barre´ Syndrome 概論。疫情報導。衛生福利部疾病管制署。<https://www.cdc.gov.tw/Uploads/files/201211/88885e4f-2bbb-46c7-9ccf-95333ac2a81a.pdf>
4. 張美惠。陳偉立。鄧新棠。Guillain - Barre´症候群之治療。藥學雜誌電子報 102 冊。<https://jtp.taiwan-pharma.org.tw/102/026-032.html>
5. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, van Doorn PA, Dourado ME, Hughes RAC, Islam B, Kusunoki S, Pardo CA, Reisin R, Sejvar JJ, Shahrizaila N, Soares C, Umapathi T, Wang Y, Yiu EM, Willison HJ, Jacobs BC. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov;15(11):671-683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31541214; PMCID: PMC6821638.
6. Suraj Ashok Muley, MD, FAAN. guillain-barre-syndrome-in-adults-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis UpToDate, Inc. May 02, 2023.
7. Schwab, I., Nimmerjahn, F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system?. *Nat Rev Immunol* 13, 176 – 189 (2013).
<https://doi.org/10.1038/nri3401>.