

法布瑞氏症藥物治療

高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥劑部藥師 鍾雅旬、許郁笙、曾雅聘

摘要

法布瑞氏症 (Fabry disease) 是一種罕見的遺傳疾病，病因為位於X染色體負責製造 α -半乳糖苷酵素 (α -galactosidase A) 的基因出現異常，造成溶小體 α -半乳糖苷酵素活性喪失，而無法正常代謝醣神經胺醇脂 (globotriaosylceramide, GL-3)。GL-3堆積在全身細胞內的溶小體及細胞質，造成腎臟、心臟與腦血管病變。GL-3也會造成周邊神經病變，導致臨床上病人出現四肢疼痛的症狀，而最常見的病況是因心臟病變而猝死。目前臨床治療以酵素替代療法以及症狀治療為主。藉由本文，可提供藥師對於此罕見疾病及其治療藥物的進一步認識。

關鍵字：法布瑞氏症、 α -半乳糖苷酵素、酵素替代療法 (ERT)、症狀療法

壹、前言及病理學

法布瑞氏症 (Fabry disease) 是一種性聯遺傳疾病，是位在X染色體長臂 (Xq22.1) 負責製造溶小體 α -半乳糖苷酵素 (α -galactosidase A) 的基因出現異常。目前已發現超過300種以上的基因缺陷，會造成溶小體 α -半乳糖苷酵素的活性喪失，無法正常代謝醣神經胺醇酯 globotriaosylceramide (GL-3)，進而使GL-3堆積在全身許多細胞內的溶小體及細胞質內，造成各種器官的傷害¹。GL-3堆積於血管內皮細胞上時，容易傷害到周邊神經而造成周邊神經病變而引起四肢劇烈疼痛。此外，還會造成心臟、腎臟、腦血管病變。其中，心臟變異型，是比較不容易被早期診斷出來的變異型，因為心臟變異型的患者，其體內的 α -半乳糖苷酵素，仍有部分活性可代謝醣脂質，使得患者在幼

年和青少年時期症狀不明顯。有的病人只會出現單純的心臟症狀，通常在40-50歲左右出現，往往被誤診為一般的心臟疾病，導致無法對症下藥，而造成身體不可逆的損害，一旦被診斷出來時，心臟已過度肥大，甚至出現心臟纖維化的現象，造成患者長期處於心肌梗塞或心律不整而猝死的風險下²⁻³。因此，及早發現及早期治療極為重要。

貳、發病率

法布瑞氏症的發生率為每117,000新生男嬰會出現一例，雖然有的研究指出發生率可能高達1：3100。由於致病基因位於X染色體上，通常男性的病況會較女性來得嚴重。女性帶因者症狀通常較輕微，或甚至未出現症狀⁴。

參、臨床表徵

一、典型症狀

典型的法布瑞氏症患者，體內沒有任何殘餘的 α -半乳糖苷酵素活性，外觀上較明顯的臨床表徵包括臉部五官或身體四肢特別突出或變型。通常在兒童與青少年期開始出現病徵，最顯著的症狀是間歇性肢體末端神經疼痛與感覺異常，如灼熱感及不明原因的發燒，少數患者會有腹瀉等腸胃不適等症狀²。此外，下腹部與大腿間的皮膚有紫紅色的疹子，排汗能力異常，眼睛的角膜呈現輻射狀或螺旋狀濁斑⁵。這些症狀在二十幾歲常見，但隨著年齡增長，在成人時期(30-50歲)，則出現腎臟、心血管、腦血管病變，最後進展為腎臟衰竭、心臟變異型、早發性中風，進而減少平均壽命⁶。女性帶因者的症狀通常較男性患者來得輕微，其臨床表現差異極大，可能毫無症狀，也可能與男性患者同樣嚴重，這與女性X染色體的隨機不活化性有關。約70%的女性帶因者具有螺旋狀角膜濁斑的特徵，部分伴隨有間歇性肢體疼痛或感覺異常、皮膚病變，少部分女性患者則出現心臟病變，僅極少數患者與男性患者同樣嚴重⁷。

肆、診斷原則

男性或女性早期出現不明原因的肢體疼痛以及灼熱感、皮膚病變、排汗能力減少、特殊的螺旋狀角膜濁斑、鬱血性中風、左心室肥大或腎臟功能不全等症狀；家族史中，觀察家族成員是否有相似症狀或男性親戚間是否有早期的腎臟、中風及心臟疾病病史，若符合以上條件，則應懷疑是否罹患法布瑞氏症⁸。

一、初步篩檢

包括：腎功能檢查、心臟與腦血管功

能檢查、眼科檢查及病理檢查(腎臟切片檢體)。

二、確定篩檢

(一) 酵素活性檢測

A型阿法半乳糖苷酶(α -galactosidase A)可藉血漿、血清、白血球或皮膚纖維母細胞培養檢測活性。男性患者的酵素活性小於1%，心臟變異型患者的酵素活性小於10%。女性帶因者的酵素活性個別差異大，與女性X染色體的隨機不活化有關。若帶有缺陷基因的X染色體出現不活化的比例越高，則病情越輕微。因此利用酵素活性來篩檢女性是否患有法布瑞氏症是不準確的。相反地，對男性患者而言，此法是極為有效與可靠的檢測工具。

(二) 基因分析

已有超過300個突變基因被確認出來，大部份的突變具有家族特異性。一旦患者經基因定序分析確認突變，同樣的突變亦可用於找尋其他未發病的家族成員與女性帶因者。

(三) 產前診斷

女性帶因者在懷孕10-12週時進行絨毛膜採樣，或懷孕15-18週進行羊膜穿刺，以獲取胎兒細胞作染色體分析了解胎兒性別。若胎兒為男寶寶，則需作酵素活性檢測以確認是否罹病。若已得知家族的突變，可直接進行基因分析。

伍、治療原則

法布瑞氏症是一種牽涉多種不同器官發病的遺傳疾病，需要各專科醫師聯合診治。目前，治療可分為症狀治療及酵素替代療法

(enzyme replacement therapy, ERT)。在酵素替代療法方面，利用基因重組技術合成基因缺陷所導致無法由人體自行產生的法布瑞氏症酵素製劑。目前衛生署已核準 agalsidase α 及 agalsidase β 。表一列出法瑞布氏症的相關症狀療法。

一、酵素替代療法 (ERT)

ERT 是法布瑞氏患者首選的專一療法。ERT 可穩定腎功能，減少存在於腎臟血管上皮細胞以及尿液中的 GL-3 之溶小體內含物

⁹，在腎功能異常或腎絲球過濾速率下降之前投與藥物，反應更好。表二為兩種 ERT 製劑的比較。兩種藥品在安全性及有效性並無明顯差異，均能有效控制法布瑞氏症¹⁰。此外，有研究指出，少數患者會產生 IgE 抗體，因此在投與 Fabrazyme 之前需做 prick-test (點刺試驗)，以避免嚴重過敏反應發生。對於懷孕及哺乳期使用的安全性仍不明確¹¹。表三列出預防 Fabrazyme 過敏反應之處置方式。

表一 法瑞布氏症的症狀療法

症狀	藥品及其他治療方法
四肢疼痛及感覺異常	1. 慢性周邊神經疼痛可使用低劑量抗癲癇藥如 phenytoin、carbamazepine、neurontin、lamotrigine 加以預防與緩解。 2. 若遇疼痛危象，必要時可使用低劑量的麻醉性止痛劑，morphine、Demorol 以提供立即性的疼痛緩解，雖然有立竿見影的止痛效果但非必要則不建議使用。NSAID 止痛效果較小。
皮膚病變	若介意影響外觀，可尋求皮膚科醫師以雷射治療或使用液態氮得到改善，但仍有復發的可能。
心血管及腦血管病變	1. 有中風家族史者，一定要預防性投予抗凝血藥與抗血小板藥如 clopidogrel、aspirin/長效 dipyridamol。 2. 出現心律不整，可使用抗心律不整藥品控制，必要時需借助心跳節律器。 3. 嚴重的冠狀動脈疾病可行冠狀動脈繞道手術治療。
腎臟病變	1. 使用 ERT 並同時給予血管收縮素轉換酶抑制劑 (ACEI)、血管收縮素受體阻斷劑 (ARB) 治療，可明顯改善蛋白尿低於 500 mg/24h。 2. 隨著病情進展至腎衰竭階段需要靠長期血液透析以維繫生命或進行腎臟移植手術來矯正腎功能。
胃腸道不適	1. 口服健胃整腸劑、metoclopramide、H2 blockers、loperamide、hydrochloride 有助於改善胃排空以及避免進食後所造成的腹瀉。 2. 改變飲食習慣，如少量多餐。

表二 市面兩種 ERT 製劑，Fabrazyme 以及 Replagal 的比較

	Fabrazyme 35 mg/vial	Replagal 3.5 mg/vial
劑量及靜注時間	1 mg/kg，每兩週一次，靜脈輸注不可少於2小時，以減少過敏反應發生。起初20週，輸注速率為0.25 mg/min。	0.2 mg/kg，每兩週一次，靜脈輸注至少40分鐘以上，以減少過敏反應發生。
治療頻率	兩週一次	
藥物交互作用	不可與 chloroquine、aminodarone、benoquin、gentamicin 一起使用，可能會抑制細胞間 α -galactosidase 的活性。	

	Fabrazyme 35 mg/vial	Replagal 3.5 mg/vial
注意事項	對此藥過敏、中等至嚴重的高血壓 (於輸注時可能惡化)、腎衰竭 (對於血漿肌酸酐大於2.5 mg/dL 患者的研究不足) 及發燒病人 (會惡化) 應避免使用。	在一小時內之輸注過程中，約有10%患者產生輕微、急性之特異反應，一般症狀為寒顫及臉部潮紅。
副作用	發生率 > 10%的症狀： 心血管-四肢水腫、血壓偏高 胃腸道-噁心、嘔吐 中樞及周圍神經系統-頭痛、震顫 呼吸系統-喉嚨緊悶、支氣管痙攣	發生率 > 10%的症狀： 血管-臉部潮紅，周邊水腫 皮膚部位-紅斑疹、座瘡 胃腸道-噁心、嘔吐 呼吸系統-咳嗽、呼吸困難
全身性症狀	輸注時可能發生胸痛、寒顫、發燒、疲勞、肌肉酸痛、對溫度變化敏感	
兩種製劑 Fabrazyme 及 Replagal 已由衛生署依『罕見疾病防治及藥物法』審查通過列入罕見疾病用藥品項中，用於治療法布瑞氏症的患者。		

表三 當病人使用 Fabrazyme 發生不同程度過敏反應時之處置

副作用的嚴重度與發生頻率	單一或重複性的輕度至中度副作用	單一的重度副作用或重複性中度至重度副作用
治療前投與之藥品	輸注前1 hr 給予： anti-histamines acetaminophen/Ibuprofen	輸注前12、6及1 hr 給予： corticosteroids antihistamines acetaminophen/Ibuprofen
Fabrazyme 靜脈輸注速率	~ 0.15 mg/min (10 mg/hr)	~ 0.15 mg/min (10 mg/hr)
若在輸注過程中未發生任何副作用，可考慮以漸進方式提高輸注速率並降低輸注前預防用藥之劑量。		

陸、總結

由於法布瑞氏症症狀多樣難辨，許多患者經歷不停地轉診、治療，都未能找出病因、有效治療而錯過治療黃金期。過去僅能採取消極的症狀治療，但隨著基因工程技術的進步，酵素替代療法成功地運用在法布瑞氏症的治療上。不僅止於改善症狀，更象徵著可進一步延長壽命與提高生活品質。法布瑞氏症的患者若能及早診斷，並遵照醫師指示接受藥物治療，相信只要積極樂觀，生命必然充滿希望。

參考資料：

1. Brady RO, et al: Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967;276(21):1163-7.
2. Fabry H. Fabry disease: historical review from the original description to the introduction of enzyme replacement therapy. Acta Paediatr Suppl 2002; 91:3-5.
3. Sims K, et al: Stroke in Fabry disease frequently oc-

curs before diagnosis and in the absence of other clinical events, Natural history data from the Fabry registry. Stroke 2009;40:788-794.

4. Mehta, A., Ricci, R., et al: Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004; 34(3), 236-242.
5. Yokota, M., Koji, M., et al: Histopathologic and ultrastructural studies of angiokeratoma corporis diffusum in Kanzaki disease. J Dermatol 1995; 22(1), 10-18.
6. Kampmann, C., Linhart, et al: Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2008; 130(3), 367-373.
7. Wilcox, W. R., et al: Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. Mol Genet Metab. 2008; 93(2), 112-128.
8. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al: Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med 2003; 138: 338-46.
9. Eng, C. M., et al: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A—replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001;345(1), 9-16.
10. Wilcox WR, et al: Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry's Disease. Am J Hum Genet 2004; 75:65-74.
11. Tahir, H., Jackson, L. L., & Warnock, D. G. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. J Am Soc Nephrol 2007;18(9), 2609-2617.

Treatment for Fabry Disease

Ya-Hsun Chung, Yu-Shen Shu, Ya-Pin Tseng

Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital

Abstract

Fabry disease is a rare inherited disorder resulted from mutated X chromosome genes that are responsible for producing α -galactosidase A, an enzyme metabolizing globotriaosylceramide. The deficiency of α -galactosidase A causes the loss of lysosome activity and impairs the degradation of globotriaosylceramide (GL-3). GL-3 accumulates in lysosomes and the cytoplasm resulting to damages of kidneys, hearts and cerebral vessels. Accumulated GL-3 also causes peripheral neuropathy, pain of limbs and, most commonly, sudden death due to cardiopathy. The treatment of Fabry disease includes enzyme replacement therapy (ERT) and symptomatic management. The purpose of this article is to provide pharmacists further awareness regarding on this rare disease and its updated treatment.

狂犬病疫苗

專有名詞介紹

狂犬病疫苗 (rabies vaccine) 目前是由細胞組織培養而來的不活化狂犬病毒製成，其作用原理為在狂犬病病毒進入人體中樞神經前，先行引起人體的免疫反應產生抗體，用以防止狂犬病病毒破壞人體的中樞神經，為避免人體一次暴露在太多的非活化病毒造成嚴重的不良反應，所以狂犬病疫苗需要分成多次注射 (人用狂犬病疫苗：未曾注射者，總共需注射5劑。第1劑在疑似狂犬病動物咬傷後即注射，其餘則在第1劑

注射後之第3、7、14、28天時施打)，以達到足夠的效果。一般來說注射狂犬病疫苗的副作用包括局部注射部位的疼痛，紅疹，腫脹或發癢，全身性副作用包括頭痛，嘔吐，肌肉痛，下腹痛，暈眩。少數的人會引起過敏或腦膜炎 (無菌性腦膜炎) 病例，是比較需要注意的，尤其在各國研究中，比較缺乏長期及多樣本的不良反應資料，應更加謹慎地評估施打疫苗的必需性。

本期專有名詞介紹小組編寫人/審查人：江睿玲/李建瑩