

淺談多發性硬化症及其藥物治療

國軍臺中總醫院臨床藥師 謝永宏、楊東寶、陳俊源

壹、前言

一、定義

多發性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)是一種發生於中樞神經系統的自體免疫性發炎疾病，由於發炎造成了髓鞘(myelin，一種包圍在神經周圍的絕緣物質)的破壞，該損傷將使神經細胞產生的電流訊號無法受到有效的保護，進而影響神經訊號的傳導。所謂「硬化」乃指髓鞘受到損傷的區域，其在修復過程中神經膠質過度增生而變硬的現象；隨著時間進展，病灶有緩解或再復發的現象，新的斑塊也可能出現，故為「多發性」^{1,2}。

二、多發性硬化症的流行病學

多發性硬化症在美國大約有40萬的患者。而首次發生症狀的年齡大約在20~40歲之間；此疾病較少發生於15歲以下和60歲以上。主要影響社會較為年輕的階層，以北半球而言，除外傷以外，它是最主要引起年輕族群殘疾的疾病，因此對於國家社會的經濟力影響相當大。此病較常見於北歐、加拿大及美國等溫帶的居民；亞洲、印地安及愛斯基摩人則較少見^{1,3}。

三、多發性硬化症的病因

儘管經由大量的研究，多發性硬化症病因仍未確定。目前可能導致多發性硬化症的病因包含：年齡、性別、環境、基因及病毒(圖一)。此病好發於20~40歲的年輕人，且女性為男性的二倍。就環境因子而言，主要盛行於高緯度地區，尤其是北歐及北美地區，相較於亞洲、非洲的發生率就沒有這麼高。



圖一 多發性硬化症的病因

遺傳因子的研究認為個體得到多發性硬化症的難易度，取決於特定的遺傳因子影響，根據統計結果發現，多發性硬化症在高危險區的白人發生率遠高於印地安人、非洲黑人及亞洲人。在病毒因子的理論上發現有特殊基因體質者，受到某些病毒感染後，可能會導致免疫系統的異常，

而引發多發性硬化症。

綜合而言，基因上含有特定遺傳基因的人，如果生活在存有特殊抗原的環境中，就可能產生自體免疫T細胞。當日後不斷地再遭遇到類似的抗原時，就可能引發免疫反應，攻擊自身的髓鞘，造成中樞神經系統持續的退化^{1,4}。

貳、多發性硬化症的臨床病程

多發性硬化症在臨床上分為四種病程⁵：(1)復發緩解型 (Relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)：此類型是最常見的臨床病程(85%)。病程中反覆急性的發作，發作之後有的完全復原，有的殘存某種程度的症狀，且兩次發作的中間，不會有疾病的進展。較常發生在年輕的多發性硬化症患者。(2)次發進展型 (Secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)：此臨床病程一般由RRMS持續惡化衍生而來，通常急性發作的情形較不明顯。(3)原發進展型 (Primary progressive multiple sclerosis, PPMS)：此型(10%)乃功能持續的衰退惡化，不會暫停，也不會好轉。此類型較常發生在年長的患者。(4)進展復發型 (Progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS)：此型(5%)一開始就是持續進展的病程，且有時病情會加劇惡化。

參、多發性硬化症的病徵

因為修補受損傷髓鞘而形成之斑塊，可能在中樞神經系統的任何部位形成，故多發性硬化症的病徵因人而異，病情嚴重

程度也不盡相同，需要視其所影響的神經組織部位而定，其症狀表現的歧異性相當大，多發性硬化症常見的症狀可由表一說明。而其中最常見的症狀包括：痙攣、疲倦、憂鬱、膀胱功能障礙、疼痛、性功能障礙及認知障礙，詳述如下。

一、痙攣

肌肉的痙攣損傷，乃是多發性硬化症患者最常見的症狀之一，估計影響40~75%的患者，且痙攣是導致身體上大部份傷殘的原因^{6,7}。

二、疲倦

根據報導80~97%的多發性硬化症患者，常抱怨有疲勞的感覺，其特徵為缺乏活力、強烈的倦怠感或精疲力竭⁸。

三、憂鬱

憂鬱是多發性硬化症患者常見的症狀，其終生流行率大約為47~54%，並且會增加患者自殺的危險性，病人應被密切觀察並使用抗憂鬱劑來治療⁹⁻¹¹。

四、膀胱功能障礙

失禁、頻尿、急尿與夜尿等是常見的症狀，這些症狀在多發性硬化症盛行率大約為80~96%¹²。

五、疼痛

大約65%的多發性硬化症患者都會有疼痛的感覺，且其程度及影響經常被低估^{13,14}。

表一 多發性硬化症常見的症狀

| | 初始症狀 | 續發症狀 |
|----------|--|--|
| 感覺症狀 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 異常的感覺，像是麻木、刺痛、疼痛、灼熱和發癢 2. 視覺干擾，包含模糊不清或雙重視覺 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 異常的疲勞 2. 頭暈或眩暈 3. 單眼部分失明或中央視野的缺失 4. 性功能障礙：性交時很難達到高潮、女性陰道缺乏感覺而男性性無能 |
| 運動症狀 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 肌肉無力，導致行走困難 2. 協調或平衡喪失 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 顫抖 2. 便秘 3. 肌肉痙攣和僵硬麻痺 4. 說話或吞嚥困難 5. 大小便失禁 6. 眼睛運動不協調 |
| 心理或神經學症狀 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 憂鬱 2. 情緒不穩 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 認知障礙 2. 無法控制情緒，如毫無理由的哭或笑 3. 細微或明顯的精神耗弱 |

六、性功能障礙

大約48~75%的多發性硬化症患者會有性功能障礙¹⁵。

七、認知障礙

根據報導45~65%的多發性硬化症患者有認知過程的損傷，且此症狀乃患者最關心的¹⁶。

肆、多發性硬化症的診斷

多發性硬化症是一個主要依賴臨床診斷的疾病，最重要的還是基本的病史詢問和理學檢查，其診斷常遇到無法做出決定的困境，尤其是當患者只有單一一次發作 (clinical isolated syndrome, CIS)、臨床上表現不典型或是疾病持續惡化中。由於疾病的病徵因人而異，且病情嚴重程度也不盡相同，因此多發性硬化症常被誤判為其他疾病，表二列出類似多發性硬化症疾病¹⁷。

表二 類似多發性硬化症的疾病

| 分類 | 疾病 |
|--------------|-----------------------|
| 血管疾病 | 原發性CNS血管炎 |
| | 中風及局部缺血疾病 |
| | 脊髓的血管畸形 |
| 感染 | 腦膜血管性梅毒 |
| | HIV相關骨髓病變 |
| | 萊姆病 |
| 腫瘤 | 腫瘤附屬症候群(或腫瘤伴生症候群) |
| | 脊髓腫瘤 |
| | 淋巴瘤或神經膠質瘤 |
| 退化疾病 | 脊髓小腦運動失調症 |
| 遺傳疾病 | X性染色體相關腎上腺髓鞘神經病變 |
| | 自體免疫 |
| SLE及其他膠原血管疾病 | SLE及其他膠原血管疾病 |
| | 內分泌/代謝疾病 |
| 維他命E缺乏 | 維他命E缺乏 |
| | 甲狀腺機能低下 |
| | 維他命B ₁₂ 缺乏 |

許多實驗室檢查可幫助臨床醫師診斷，例如腦及脊髓之核磁造影、腰椎穿刺脊髓液檢查及電生理檢查(誘發電位)等^{18,19}。(1) 核磁造影(MRI)：MRI利用強力的磁場來取得腦部以及脊髓的影像。在MS病患中有70~95%的病患，可以在MRI

觀察到發炎或受損的組織斑塊。(2) 腰椎穿刺：腰椎穿刺是用來取得腦脊髓液樣本的一種程序。在脊髓的椎體之間插入長針，並且吸取一些脊髓液。多發性硬化症患者通常其腦脊髓液中的免疫細胞數目有上升的趨勢。(3) 誘發電位：測量誘

表三 麥當勞準則2005年修訂版

| 臨床表現 | 診斷所需的外加條件 |
|---|---|
| 1. 兩次以上的發作 ^a 。 2. 臨床的客觀證據顯示有中樞神經兩個部位以上的損傷。 | 無 ^b |
| 1. 兩次以上的發作 ^a 。 2. 臨床上只找到中樞神經單一部位的損傷證據。 | 需找到損傷在空間上進展的證據：(以下三者擇一) 1. 核磁共振 ^c ，或 2. 核磁共振影像上有兩個以上可以用多發性硬化症解釋的損傷加上腦脊髓液的檢查 ^d ，或 3. 另一次的發作 ^a 臨床的表現看起來是一個新發的損傷部位。 |
| 1. 單一次的發作 ^a 。 2. 臨床客觀表現可以證實兩個部位以上的中樞神經損傷。 | 需找到損傷在時間上進展的證據：(以下二者擇一) 1. 核磁共振 ^c 。 2. 另一次的發作 ^a 。 |
| 1. 單一次的發作 ^a 。 2. 臨床上只找到中樞神經單一部位的損傷證據。 (這樣的表現即為文中所提到的臨床單一症狀，clinically isolated syndrome) | 需找到損傷在空間上加上在時間上進展的證據： 1. 核磁共振 ^c ，或 2. 核磁共振影像上有兩個以上可以用多發性硬化症解釋的損傷加上腦脊髓液的檢查 ^d ， 加上 1. 核磁共振 ^c ，或 2. 另一次的發作 ^a 。 |
| 臨床上進展的神經性疾病，疑似為多發性硬化症者 | 疾病進展達一年(追溯性或是預期性的)，加上以下三者取二： 1. 腦部核磁共振影像有異常。(T2權重影像上有九個損傷部位，或者四個以上的損傷部位加上視覺誘發電位檢查異常 ^e 。) 2. 脊髓核磁共振影像有異常。(T2權重影像上有兩個損傷部位。) 3. 腦脊髓液的檢查 ^d 。 |

- a. 發作的定義：臨床上表現為可能由發炎和去髓鞘疾病所引起的神經學損傷，包括病人主觀的表達和醫生客觀的觀察，持續至少24小時者。
- b. 這種情況下可以直接診斷，不過，如果腦脊髓液檢查或者核磁共振做出的結果不支持多發性硬化症的診斷時，還是要儘量考慮別的診斷，一一小心排除。
- c. 核磁共振的影像須符合時間上或空間上進展的條件，分別見於表五、表六。
- d. 腦脊髓液的電泳可以找到血清中所沒有的單株蛋白，或是免疫球蛋白G (immuno- globulin G)的增加。
- e. 這裡所指的視覺誘發電位異常，需為多發性硬化症病人所特別具有的異常型態。

發電位包含了由頭皮電極記錄腦部的電位變化。閃光(視覺的誘發電位)、聲音(聽覺誘發電位)或是皮膚的輕微振動(體感覺誘發電位)可以用來使大腦的電位活性同步化。因為在多發性硬化症中包圍著軸突的髓鞘質受損，神經細胞內的電子衝動比一般人的神經細胞來的小或慢。

國際多發性硬化症診斷專會(International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis)在2001年發表麥當勞準則(McDonald Criteria)，並在2005年時又作了重新修定。凡是符合此準則者，即診斷為多發性硬化症；部份符合者，為疑似多發性硬化症患者；都不符合者，就排除這個診斷。麥當勞準則的中心信念：疾病必須表現出「時間上」和「空間上」的進展。表三列出2005年經過修定的麥當勞準則，不僅提供診斷的標準，也說明了多發性硬化症在臨床上「進展」的定義表四^{1,20}。

表四 臨床的「進展」之定義

| |
|---|
| 臨床可診斷為多發性硬化症的「進展」： |
| 1. 疾病進展達一年時間。(追溯性或是預期性的) |
| 2. 加上以下三者中的兩個條件： |
| (1) 腦部核磁共振影像有異常。(T2權重影像上有九個損傷部位，或者四個以上的損傷部位加上視覺誘發電位檢查異常。) |
| (2) 脊髓核磁共振影像有異常。(T2權重影像上有兩個損傷部位。) |
| (3) 腦脊液的電泳可以找到血清中所沒有的單株蛋白，或是免疫球蛋白G的增加，或是兩者兼具。 |

表五 空間上的進展

| |
|--|
| 影像學證實「空間」上的進展： |
| 可以四種情況取三： |
| 1. 至少一個由釷(gadolinium)所加強顯影的核磁共振偵測到新損傷部位，如果沒有的話，九個在T2權重影像上的損傷也可以成立。 |
| 2. 至少要有一個天幕下的損傷(infratentorial lesion)。 |
| 3. 至少要有一個皮質附近的損傷(juxtacortical lesion)。 |
| 4. 至少有三個腦室附近的損傷。 |

表六 時間上的進展

| |
|---|
| 影像學證實「時間」上的進展： |
| 有兩種情況可以證實： |
| 1. 第一次發做至少三個月後，可以用釷(gadolinium)所加強顯影的核磁共振偵測到新的損傷部位。 |
| 2. 第一次發做至少三十天後，可以在T2權重影像上看新到損傷。 |

伍、多發性硬化症的治療

多發性硬化症是可以治療但無法完全治癒的自體免疫性疾病，所以最佳的方法乃是及早讓患者接受治療，以預防進一步或不可逆的神經損傷。治療目標主要有：(1) 減少發炎。(2) 減少復發率。(3) 減低傷殘程度。(4) 減緩認知官能不良的累積。(5) 減慢腦部萎縮速度。(6) 改進生活品質等¹⁹。

一、急性發作惡化的治療

急性發作惡化乃指病情持續惡化超過24小時以上或是有新的神經症狀或病灶產生者。通常靜脈注射給予類固醇藥

物1g/day (例如：methylprednisolone，prednisolone) 來緩解此急性病症，主要乃藉由減少發炎反應及縮短症狀持續時間，使神經功能較快復原，療程約三至五天；但此療法不具特異性，副作用較嚴重，且對於整體疾病病程沒幫助²²。

二、慢性併發症（患者目前症狀）的治療

對應多發性硬化症伴隨的症狀及慢性併發症的治療藥物如表七所示¹⁷；當選擇其症狀的治療藥物時，需考慮潛在的副作用影響。多發性硬化症臨床上的症狀主要與髓鞘受傷的部位有關，其症狀因人而異，程度也不盡相同，幾乎沒有兩個人的症狀是完全一樣的^{23,24}。

多發性硬化症的臨床症狀通常可分成三大類：(1) 原發性症狀(primary symptoms)：乃去髓鞘作用及腦部或脊髓受破壞的部位，引起神經傳導障礙的直接後果。如侵犯到運動神經則會有無力感的症狀；侵犯到平衡神經則會有動作不協調的症狀；侵犯到感覺神經則會有麻、痛、燒灼或癢等感覺症狀。(2) 次發性症狀

(secondary symptoms)：因疾病間接引起的症狀。如肢體無力僵硬的患者，在患部關節活動範圍變小，形成關節攣縮。(3) 第三類症狀(tertiary symptoms)：乃指疾病對患者的生活影響（人生觀感及面對壓力的態度）。如造成憂鬱、挫折感或是職業與婚姻的問題⁴。

三、減緩病程的治療

目前並沒有可以根治多發性硬化症的療法；近10年來，使用改變病程的藥物，FDA共核准六種藥品治療多發性硬化症，包含：干擾素調節免疫系統藥物(interferon β -1a, interferon β -1b)、人工合成模擬髓鞘的蛋白質(glatiramer acetate)、免疫抑制藥物(mitoxantrone)以及單株抗體藥物(natalizumab)表八。

(一)、干擾素調節免疫系統藥物

目前interferon β (IFN β) 對於治療多發性硬化症的確切機轉仍不清楚，推測可能與抑制T細胞的增生及移動，降低中樞神經的免疫反應有關。IFN β 對於治療MS的作用，主要在：(1) 減少發作頻率及延長發作間隔的時間。(2) 降低發作時的嚴

表七 治療多發性硬化症的慢性併發症藥物

| 症狀 | 藥物 |
|--|--|
| 痙攣 (Spasticity) | Baclofen, Tizanidine |
| 癲癇發作 (Seizure) | Carbamazepine, Phenytoin |
| 視覺障礙 (Visual disturbances) | Steroids |
| 疼痛 (Pain) | Aspirin, Acetaminophen |
| 胃腸、膀胱失調(Bowel and bladder dysfunction) | Oxybutynin, Propantheline |
| 疲勞、倦怠 (Fatigue) | Amantadine, Pemoline |
| 憂鬱 (Depression) | Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline |
| 顫抖 (Tremor) | Primidone, Propranolol, Clonazepam, |
| 眩暈 (Vertigo) | Meclizine, Prochlorperazine, Ondansetron |

表八 FDA核准治療多發性硬化症的藥物

| 商品名稱 | 藥物學名 | 銷售廠商 | 核准日期 |
|-------------------------|------------------------|-------------|------|
| Betaseron [®] | interferon β -1b | Chiron | 1993 |
| Avonex [®] | interferon β -1a | Biogen idec | 1996 |
| Copaxone [®] | glatiramer acetate | Teva | 1996 |
| Novantrone [®] | mitoxantrone | Serono | 2000 |
| Rebif [®] | interferon β -1a | Serono | 2002 |
| Tysabri [®] | natalizumab | Biogen idec | 2004 |

表九 FDA核准的干擾素調節免疫系統藥物

| 干擾素藥物 | IFN β -1a | IFN β -1a | IFN β -1b |
|---------|---------------------|-------------------------|------------------------|
| 商品名 | Avonex [®] | Rebif [®] | Betaferon [®] |
| 細胞來源 | CHO* | CHO* | E. coli |
| 胺基酸數 | 166 | 166 | 165** |
| 劑型 | 冷凍乾燥 | 液體 | 冷凍乾燥 |
| 治療方式/頻率 | 30 μ g, IM/QW | 22/44 μ g, SC/ TIW# | 250 μ g, SC/QOD |
| 主要治療目標 | 疾病惡化程度 | 復發率 | 復發率 |
| 優缺點 | QW較方便，但IM需要技術 | 一體成型針筒，對病人較方便 | SC較易操作 |

SC：皮下注射；IM：肌肉注射

* CHO：Chinese hamster ovary cells

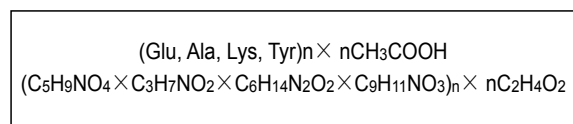
**缺N-Met，胺基酸有一處不同17Cys→Ser

TIW：three times a week

重度。(3) 延緩疾病惡化的速度^{2,21}。干擾素調節免疫系統藥物的比較如表九所示。

(二)、人工合成模擬髓鞘的蛋白質

Glatiramer-acetate (Copaxone[®])是一種由四種胺基酸L-alanine、L-glutamic acid、L-lysine及L-tyrosine隨機合成的混合物。它是模擬髓鞘基本蛋白質(myelin basic protein)的一種免疫化合物(圖二)。



圖二 Glatiramer-acetate的化學式

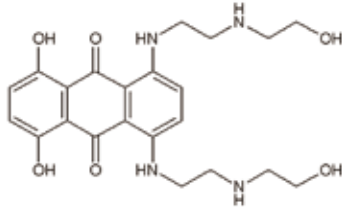
Glatiramer-acetate (GA)可以降低患者的發作次數，也可以延緩病情。一般

MS的治療劑量為每天皮下靜注20mg。而較干擾素免疫調節藥物更能顯著：(1) 降低復發率。(2) 防止神經進一步的損傷與惡化。(3) 也具有更好的耐受性。(4) 減少腦內損傷並防止神經元大量遭受破壞終至喪失功能的惡化情形。

(三)、免疫抑制藥物

Mitoxantrone (圖三) 本是用來當作抗癌藥品，長期以來它被用來治療白血症、攝護腺癌、乳癌、淋巴癌和肝癌。本身也是一種強力的免疫抑制劑，2000年由FDA核准使用在worsening form of relapsing MS，這群患者包括RRMS或SPMS而快速變壞的病人。它可用於減少發作及延緩惡化。

Mitoxantrone對MS的治療機轉是在於其廣泛的免疫抑制作用，其抑制了T和B細胞及巨噬細胞的增殖，使自身的抗體不會去攻擊中樞神經^{21,25}。



圖三 Mitoxantrone的結構式

Mitoxantrone 在癌症的使用劑量為每個月 $12\text{mg}/\text{m}^2$ ，注射30分鐘。FDA核准的MS治療用法為每三個月 $12\text{mg}/\text{m}^2$ ，注射30分鐘。在副作用方面，最大的使用限制是心肌毒性，這和使用劑量有關，當累積劑量大於 $140\text{mg}/\text{m}^2$ 時，較容易發生心肌毒性。若以每三個月使用 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 來算，mitoxantrone最多只能使用三年，雖然研究發現停用一年內仍有免疫抑制療效，以多發性硬化症的病程平均三十年來

看，mitoxantrone可以使用的期限顯然太短了²⁶。

(四)、單株抗體藥物

美國FDA在2004年11月核准了natalizumab (Tysabri[®])用來治療多發性硬化症。這是一種新類型的藥物，屬於一種合成的單株抗體。它擁有較現有干擾素療法更佳的治疗效果。在作用機轉方面，乃藉由單株抗體與特定T細胞表面抗原 ($\alpha 4$ -integrin)的結合，降低T細胞通過血腦障壁的機會，而抑制免疫系統對中樞神經的攻擊^{2,21}。

臨床試驗結果顯示，使用Tysabri的患者較使用安慰劑的患者在復發率上有高達66%的改善；而同時使用Tysabri與Avonex的患者較單獨使用Avonex的患者在復發率上也有高達54%的改善。

在治療多發性硬化症上，使用免疫調節劑具有許多不良反應事件，可能對於患者服藥順從性有負面的影響，例如：注射部位的反應、類流感的症狀、憂鬱、

表十 免疫調節劑可能影響順從性的不良反應事件

| 不良反應事件 | 治療藥物，患者數目 (drug/placebo) | | | |
|---------|---|---|--|--|
| | IFN β -1b Betaseron [®] (1115/789) | IFN β -1a Avonex [®] (351/333) | IFN β -1a Rebif [®] (184/187) | Glatiramer acetate Copaxone [®] (201/206) |
| 注射部位反應 | 85%/29% | 3%/1% | 92%/39% | 66%/19% |
| 類流感症狀 | 60%/41% | 49%/29% | 59%/51% | 19%/17% |
| 憂鬱 | NA | 18%/14% | 25%/25% | NA |
| 疲倦 | NA | NA | 41%/36% | NA |
| 胸痛 | 11%/7% | 5%/2% | 8%/5% | 21%/11% |
| 疼痛 | 51%/42% | 23%/21% | NA | 28%/25% |
| 白血球減少 | NA | NA | 36%/14% | NA |
| SGPT 上升 | 10%/4% | NA | 27%/4% | NA |
| SGOT 上升 | 3%/1% | NA | 17/4% | NA |

IFN β = interferon beta; SGOT = serum glutamate oxaloacetate transaminase;
SGPT = serum glutamate pyruvate transaminase

表十一 被用來合併治療多發性硬化症的新穎免疫調節劑

| 新穎的免疫調節劑 | 特色 |
|-----------------------------|---|
| 1. BX-471 | 非胜肽類CCR1拮抗劑 |
| 2. Minocycline | 間質金屬結合蛋白酶(Matrix Metalloproteinases)的抑制作用 |
| 3. Simvastatin | 免疫調節作用, Th2細胞激素的增進作用 |
| 4. Pentoxifylline | Phosphodiesterase抑制作用, 抑制TNF α 和IFN γ 的生成 |
| 5. Estriol | 免疫調節作用, Th2細胞激素的轉移 |
| 6. Rituximab | Anti-CD20單株抗體 |
| 7. TCR peptide | 合併三種不同TCR胜肽 |
| 8. T cell vaccination | 減少myelin特定的免疫反應 |
| 9. 幹細胞移植法 | 注入自體的造血幹細胞 |
| 10. All-trans retinoic acid | 增益抑制型T細胞功用 |

疲倦、胸痛、白血球減少以及肝指數的上升, 如表十所示⁵。最常發生不良事件是注射部位的反應, 它更常發生在皮下注射的給藥途徑上 (66~92%), 最明顯的反應乃是局部組織的壞死損傷。類流感症狀也頻繁發生在IFN β 試劑 (49~60%)。

近年來, 許多新穎的免疫調節劑被研發用來治療多發性硬化症, 且許多皆已在臨床的試驗階段, 如表十一所示²¹。

陸、結論

多發性硬化症是一種慢性的自體免疫疾病, 中樞神經系統因為異常的免疫反應, 造成神經髓鞘的破壞, 進而導致局部或多處的神經功能異常。醫師必須依各病患的病情與配合程度, 選擇適當的藥物做最完善的處置, 患者所要面對的不只是「一個病」這麼單純, 而是要處理其病症、增進身體的功能與改善生活品質。

參考資料：

- 賴怡岑、陳文翔：淺談多發性硬化症—近年來病理、診斷與治療的回顧。當代
- 醫學2007;34:791-9。
- Virley DJ: Developing therapeutics for the treatment of multiple sclerosis. *NeuroRx*. 2005;2:638-49.
- Bell C, Graham J, Earnshaw S, et al: Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a markov model based on long-term clinical data. *J Manag Care Pharm*. 2007; 13: 245-61.
- 林麗梅：多發性硬化症之臨床藥物治療。藥學雜誌2003;19:42-8。
- Stuart WH: Clinical management of multiple sclerosis: the treatment paradigm and issues of patient management. *J Manag Care Pharm*. 2004; 10 suppl: S19-25.
- Brar SP, Smith MB, Nelson LM, et al: Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991; 72:186-89.
- Cervera-Deval J, Morant-Guillen MP, Fenollosa-Vasques P, et al: Social

- handicaps of multiple sclerosis and their relation to neurological alterations. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994; 75: 1223-27.
8. Edgely K, Sullivan M, Dehoux E: A survey of multiple sclerosis: Part 2. Determinants of employment status. *Can J Rehab.* 1991; 4: 127-32.
 9. Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, et al: Mood disorder and multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1987; 44: 376-78.
 10. Minden SL, Orav J, Reich P: Depression in multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry.* 1987; 9: 426-34.
 11. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, et al: Depression and multiple sclerosis. *Neurology.* 1996;46:628-32.
 12. Foster HE: Bladder symptoms and multiple sclerosis. *MSQR* 2002; Spring: 21.
 13. Warnell P: The pain experience of a multiple sclerosis population: a descriptive study. *Axon.* 1991; 13:26-28.
 14. Stenager E, Knudsen L, Jensen K: Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1991;84:197-200.
 15. Miller A, Bourdette D, Cohen JA, et al: Multiple sclerosis. *Continuum.* 1999;5:120-33.
 16. Rao SM: Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1995;8:216-20.
 17. Wehman-Tubbs K, Yale SH, Rolak LA: Insight into multiple sclerosis. *Clin Med Res.* 2005; 3:41-44.
 18. Whiting P, Harbord R, Main C, et al: Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ.* 2006; 332: 875-8.
 19. Miller JR: The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10 suppl: S4-11.
 20. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria” . *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
 21. Rich SJ, Coleman IC, Cook R, et al: Stepped-care approach to treating MS: a managed care treatment algorithm. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10 suppl: S26-32.
 22. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al: Effect of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2001;57:1239-47.
 23. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al: Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 938-52.
 24. Rolak LA. Multiple sclerosis: it's not the disease you thought it was. *Clin Med Res.* 2003;1:57-60.
 25. Frohman EM, Racke MK, Raine CS, et al: multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med.* 2006; 345: 942-55.
 26. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Mechanisms of mitoxantrone in multiple sclerosis-what is known? *J Neurol Sci;* 2004: 223: 25-7.