

馬凡氏症候群的藥物治療

童綜合醫院藥劑部藥師 陳文皇

童綜合醫院重症醫學部醫師 李敏思

摘要

馬凡氏症候群 (Marfan syndrome, MFS) 是一種結締組織異常疾病，其病因與位於 15 號染色體的肌纖維蛋白基因 (fibrillin-1) 異常有關，疾病的臨床表現及嚴重度有很大的差異性，常涉及心血管及肌肉骨骼異常並且涉及多個器官系統，特別是最危及生命的主動脈剝離與主動脈瘤破裂，治療需定期監測追蹤、服用藥物或手術，藥物治療的目標在減緩主動脈擴大引起的致命風險。

關鍵字：馬凡氏症候群、主動脈剝離、Marfan syndrome、fibrillin-1 gene、 β -blockers、ARB

壹、前言

MFS 其病名取自 1896 年法國小兒科醫師 Antoine Marfan 首次描述此疾病，直到 1991 年由 Dietz 發現與疾病相關的基因¹，盛行率約為三千至五千分之一，國內並無相關統計，沒有種族或性別偏好，某些病人有高於常人的身高或手臂臂長，病人常有主動脈根部擴大的相關疾病，其中主動脈剝離與主動脈瘤破裂是造成死亡的主因，部分猝死案例與之有關，經由藥物的治療，可減緩併發症發生及改善預後。

貳、病因學

一、致病機轉

典型 MFS 病人被發現位於 15 號染色體肌纖維蛋白基因 (fibrillin-1, FBN1) 突變，該基因有 65 個外顯子 (exons)，外顯子 26-27 和 31-32 中的突變與疾病早期發作和嚴重度有關²，此基因與形成結締組織中的彈性纖維有關，fibrillin 是微纖維 (microfibrils) 的主要結構，提供水晶體懸韌帶、彈力蛋白與其他結締組織支持，若 fibrillin 發生異常，將破壞結締組織完整性，例如造成眼睛水晶體懸韌帶薄弱而脫位、主動脈壁薄弱而有剝離的危險。組織學表現包括主動脈壁中膜和彈性薄層破壞，使血管平滑肌細胞和彈性纖維局

通訊作者：陳文皇／通訊地址：台中市梧棲區臺灣大道八段 699 號

服務單位：童綜合醫院藥劑部藥師／聯絡電話：(0) 04-26581919 ext 4651

部凋亡消失，隨後在其中沉積蛋白樣物質，這些變化使主動脈變厚不易擴張，更易發生主動脈剝離³。

二、診斷與評估工具

臨床表徵與許多其他遺傳疾病類似（表一），所以不易做區別診斷，易造成過度診斷，依據2010年修正 Ghent 疾病分類準則（表二及表三），把診斷重點放在主動脈根部擴大的程度、主動脈剝離及水晶體異位等症狀，另外包括檢測 FBN1 的突變⁴。分子遺傳學技術有助於診斷，但無法代替全面的追蹤評估，因為少數（小於10%）有典型 MFS 病人卻無 FBN1 突變。

由於正常主動脈直徑大小是隨著年齡與體表面積而變化，對於主動脈根部評估標準⁵，是使用 Z 分數來表示，計算標準是假設病人體表面積來評估主動脈根部大小的線性關係（Marfan 基金會網站提供 Z 評分計算器）⁶。

參、臨床表徵

MFS 涉及人體多系統的疾病，在心血管系統方面，主動脈根部疾病包括動脈瘤擴大、主動脈回流及主動脈剝離，這也是造成 MFS 罹病率及致死率的主要原因，有 50% 主動脈擴大在病人兒童時期被發現，大約 60%-80% MFS 成人發現有主動脈根部擴大，由心臟超音波檢查常發現伴隨主動脈迴流發生，MFS 婦女懷孕和產後也是主動脈剝離及破裂的高危險時期⁷，由於動脈壁應力增加與高血液動力循環或激素對主動脈壁的影響而使風險增加。

在骨骼方面 MFS 病人常有前胸畸形（凸胸或凹胸）、胸椎側彎、長骨過長（肢體細長症）、關節鬆弛及比基因遺傳背景預測的身

高還要高的身高（非必要條件），其他包括蜘蛛狀指、足部外翻、脊柱側彎及自發性氣胸等。

眼睛水晶體異位發生在 60-70% 的 MFS 患者，原因可能是睫狀體小帶失敗的支撐，其他包括睫狀肌與虹膜發育不全、嚴重近視、早期白內障、青光眼及視網膜剝離等，其他系統包括硬腦膜擴大、皮膚出現萎縮紋或疤痕樣病變及腹股溝疝氣等⁵。

肆、治療

一、藥物治療

藥物使用主要考量病人主動脈根部擴大的風險，例如相關突變引起主動脈疾病的家族史，MFS 病人除預防性的藥物治療之外，若執行主動脈置換手術，術後應長期服用藥物預防復發。

（一） β -blockers

研究指出 β -blocker 減少心肌收縮、脈搏壓力及改善主動脈彈性，可以降低 MFS 近端主動脈的血液動力學壓力，其中 propranolol 是第一個使用於減緩主動脈擴張速度及降低主動脈剝離風險的藥物，病人有較高的存活率⁸，短期和長期使用 β -blocker 均可改善輕度擴張或更輕度患者的主動脈彈性，雖然 propranolol 是減緩主動脈擴大的首選藥物，但也可以使用其他長效 β -blocker 藥物，例如 atenolol 或 metoprolol，其中 atenolol 具有長半衰期、較佳心臟選擇性及較少中樞神經作用和副作用，常被當作首選藥物。

因為 atenolol 可能會傷害胎兒的發展，所以懷孕婦女可選用 labetalol 或 metoprolol，若有主動脈剝離風險之孕婦

需控制血壓，應避免使用 nitroprusside，其可能產生的硫氰酸鹽毒性 (thiocyanate toxicity)，對胎兒有不利的影響。研究支持 MFS 兒童使用 β -blocker，雖然兒童的研究資料還不充分。

2010年美國心臟病學會/美國心臟協會/美國胸腔外科協會 (ACC/AHA/AATS) 胸主動脈指引建議，MFS 成人及主動脈瘤使用 β -blocker 減少主動脈擴張，除非有使用禁忌⁹，例如心臟傳導阻滯或氣喘等， β -blocker 的劑量應該調整到次極量運動 (在兩個階梯跑上跑下運動) 之後心跳率成人能維持在每分鐘 < 100 下，兒童每分鐘 < 110 下。

若病人無法耐受 β -blocker 則改用 ARB (研究指出可選擇 losartan) 或 ACEI 可能有好處，而 verapamil 也可以當作二線藥物，研究顯示，這些藥物可以使主動脈生長速度輕微下降。對於進行主動脈瓣置換患者，術後需終身服用 β -blocker，建議併用 ARB。

(二) 作用於 renin-angiotensin system (RAS) 藥物

包括 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) 或 angiotensin receptor blocker (ARB)，藥理作用是經由阻斷在 RAS 的 TGF- β (transforming growth factor-beta) 訊號以減弱 MFS 的臨床表現，這在人類臨床研究及動物實驗中得到證實¹⁰，包括阻止病理性主動脈根部的生長，使主動脈壁厚度和結構正常化。實驗用 TGF- β 抗體治療 MFS 突變老鼠，發現可預防心臟瓣膜及主動脈瘤的發展。在人類的研究結果，包括單用 perindopril 或 losartan 或合併使用 β -blocker，都顯示可減緩 MFS 患者主動脈

根部擴大的進展，2010年 ACC/AHA/AATS 指引包括建議使用 ARB 是合理的。對於有胸主動脈瘤的病人，在病人能夠忍受較低血壓情況下，使用 β -blocker 再加上 ARB 或 ACEI 是合理的。

(三) Calcium channel blocker (CCB)

有限的小鼠研究報告使用 CCB 出現動脈瘤擴大、破裂及過早死亡，可能增加主動脈併發症的風險，因此避免使用¹¹。

(四) Statins

動物實驗證明 statins 可能減少主動脈中血管平滑肌細胞產生過量的蛋白質，減緩 MFS 小鼠的主動脈根部擴大，但人類還需更多研究¹²。

(五) 抗凝血劑與抗生素治療

對於 MFS 患者進行主動脈瓣或二尖瓣置換，或以前曾有過心內膜炎，給予預防性抗生素仍然有爭議，需個別化的考量，依據美國與歐洲治療指引建議，這些患者給予預防性抗生素是合理的^{13,14}。接受機械瓣膜置換患者需終身服用抗凝血藥物，另外接受生物瓣膜或瓣膜保留手術患者，術後需服用三個月的抗凝血劑，除了給予 warfarin 外，通常再加上低劑量的 aspirin。

二、手術治療

主動脈弓及降主動脈容易發生剝離及動脈瘤，2010年 ACC/AHA/AATS 指引建議，對於 MFS 患者主動脈外徑 ≥ 50 mm，應該進行選擇性手術以避免急性剝離或破裂，而外徑 < 50 mm 者，包括快速擴大 (> 5 mm/年) 及直徑小於 50 mm 而有主動脈剝離或進行性主動脈回流的家族史，是手術修補的適

應症^{3,9}，主動脈根部擴張相關症狀進展，可選擇預防性主動脈根部置換，對於嚴重主動脈瓣或二尖瓣閉鎖不全，可進行瓣膜重建或置換手術，骨骼系統相關的脊椎側彎、反覆發作氣胸或胸骨畸形等，需考慮手術矯正，其他如眼科症狀包括水晶體異位、青光眼、視網膜剝離及白內障等需定期追蹤與矯正。MFS 婦女妊娠期發生主動脈剝離的風險高須嚴格控制血壓，孕前選擇預防性主動脈根部置換可以使死亡風險降低⁷。

伍、預防與監測

美國心臟科學會建議 MFS 患者應限制劇烈的運動，一般原則是選擇低到中等強度的運動並建議個人化的評估³，如果父母有 MFS，則子女中發生 MFS 的風險為 50%³，因此遺傳諮詢及預防併發症是很重要的。

美國心臟科醫學會對於胸腔主動脈疾病

治療指引建議，MFS 成人如果主動脈直徑在一段時間內穩定的話，主動脈直徑小於 45 mm 可以一年一次做影像學檢查，如果主動脈直徑 ≥ 45 mm 或一段時間內顯示有意義的變大，建議每年檢查兩次，如果主動脈直徑顯示快速變化 (≥ 0.5 cm/year) 或者影響到心臟或瓣膜功能時，建議應該更頻繁的影像學檢查¹⁰。

陸、結論

估計有 90% 以上典型 MFS 患者終其一生會發生相關血管疾病事件，因此給患者帶來不少壓力，在 1993 年研究 MFS 患者平均壽命為 72 歲¹⁵，由於藥物治療、早期診斷、非侵入性主動脈影像監測和精確的外科技術，大幅改善 MFS 患者的預後及提高生活品質。

表一 與 MFS 類似症狀之基因異常疾病^{3,9}

病名	類似 MFS 症狀	一般症狀描述
Loeys-Dietz syndrome (LDS)	主動脈瘤、主動脈剝離	兩眼距離過遠、主動脈瘤、顱縫早閉、內翻足、動脈曲折、比 MFS 更侵襲性血管疾病
MASS phenotype	二尖瓣脫垂、主動脈擴大、皮膚萎縮紋、至少一種骨骼特徵	水晶體異位、難以與 MFS 做區別診斷
Ectopia lentis syndrome (ELS)	眼睛水晶體異位	無主動脈根擴大、病人成年以前難以診斷
Arterial tortuosity syndrome (ATS)	主動脈瘤	廣泛性主動脈彎曲、主動脈狹窄、顏面畸形
Mitral valve prolapse syndrome	二尖瓣脫垂、漏斗胸、脊柱側凸、蜘蛛狀指	無主動脈增大、無水晶體異位症狀
Shprintzen-Goldberg syndrome (SGS)	胸骨異常、脊柱側凸、蜘蛛狀指	精神發育遲滯、顱骨頂骨折
Weill-Marchesani syndrome (WMS)	眼睛水晶體異位	晶狀體發育異常、短指畸形、關節僵硬
Ehlers-Danlos syndrome	有些病人主動脈瘤、主動脈剝離	主動脈瘤、發育不良癍痕

表二 2010年修訂 Ghent 疾病分類表準則^{4,6}

- 一、缺乏 MFS 家族史的情況下，出現以下任何一種標準都可以診斷為 MFS：
- 主動脈標準 (主動脈直徑 $Z \geq 2$ 或主動脈根部剝離) 和水晶體異位*
 - 主動脈標準 (主動脈直徑 $Z \geq 2$ 或主動脈根部剝離) 如上述定義及一種 FBN1 突變的因果關係
 - 主動脈標準 (主動脈直徑 $Z \geq 2$ 或主動脈根部剝離) 和系統性評分 ≥ 7 點
 - 已經在個體中鑑別出主動脈瘤及上述文中定義的水晶體異位和有 FBN1 突變因果關係
- 二、存在 MFS 家族史 (如上述標準所定義的) 的情況下，出現以下任何一種標準對 MFS 是有診斷意義的：
- 水晶體異位
 - 系統評分 (Systemic score) ≥ 7 點*
 - 主動脈準則 (主動脈直徑 $Z \geq 2$ 已 20 歲以上， $Z \geq 3$ 在 20 歲以下或主動脈根部剝離)*
- *只有 Shprintzen-Goldberg 症候群，Loeys-Dietz 症候群或血管型 Ehlers-Danlos 症候群的缺失特徵能夠排除及 TGFBR1/2、膠原生物化學或 COL3A1 檢測後能排除才能診斷 MFS。後來的資料支持附加基因突變檢測排除包括 SMAD3，TGFB2 和 SKI 等。
- 三、修正 Ghent 疾病分類建議下列 < 20 歲有 MFS 徵候卻沒有符合 MFS 診斷準則：
- 非特異性結締組織病 - 如果系統性分數 < 7 和/或主動脈根部測量在邊緣值 ($Z < 3$) (無 FBN1 突變)，屬於“非特異性結締組織病”。
 - 潛在的 Marfan - 如果在散發性或家族性病例中發現 FBN1 突變，但主動脈根部測量 $Z < 3$ ，屬於“潛在 MFS”。

表三 系統評分 (Systemic score) 準則^{4,6}：(修訂 Ghent 疾病分類表)

- 手腕和拇指徵兆：3 點 (手腕或拇指徵兆：1 點)
 - 雞胸畸形：2 點 (漏斗胸或胸部不對稱：1 點)
 - 足跟畸形：2 點 (明顯扁平足：1 點)
 - 氣胸：2 點
 - 硬腦膜膨出：2 點
 - 髖臼突出：2 點
 - 上半身/下半身比減少 (成年白人 < 0.85 ; 成年黑人 < 0.78)，臂長跨度/身高比值增加 (> 1.05)，無嚴重脊柱側彎：1 點
 - 脊柱側彎或胸腰椎後凸：1 點
 - 肘關節外展減小 (全伸展 ≤ 170 度)：1 點
 - 臉部特徵 (以下 5 個特徵中至少 3 個：長骨畸形 (頭縮小指數或頭寬/身高比率)、眼球內陷、下眼瞼裂歪斜，顴骨發育不良，下頷退縮症)：1 點。
 - 皮膚條紋：1 點
 - 近視 (> 3 屈光度)：1 點
 - 僧帽瓣脫垂 (所有類型)：1 點
- 系統性評分 ≥ 7 點表示主要涉及全身。

Drug Therapy for Marfan Syndrome

Wen-Hwang Chen¹, Min-Si Li²

Pharmacy Department of Tungs, Taichung MetroHarbor Hospital¹

Critical Care Department of Tungs, Taichung MetroHarbor Hospital²

Abstract

Marfan syndrome (MFS) is an abnormal connective tissue disease and the etiology of which is related to the abnormality of fibrillin-1 gene on chromosome 15. The clinical manifestations and severity of the disease varies. The disease involved multiple organ systems and mostly cardiovascular and musculoskeletal systems. The most serious complications involve the heart valves and aorta especially aortic aneurysm and aortic dissection. It is recommended to regularly track the progress of the disease and the timely surgical intervention to repair the heart valve and especially the aorta. Since there is no cure for marfan syndrome, the goal of drug therapy is to slow the progress the disease especially aortic aneurysm and aortic dissection which both are life-threatening risks to the patient.

參考資料：

1. Dieta HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al: Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991 Jul 25;352(6333):337-9.
2. Hilhorst-Hofstee Y, Rijlaarsdam ME, Scholte AJ, et al: The clinical spectrum of missense mutations of the first aspartic acid of cbEGF-like domains in fibrillin-1 including a recessive family. *Hum Mutat* 2010; 31:E1915.
3. Alexander Doyle, Jefferson J. Doyle and Harry C. Dietz: Marfan Syndrome. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Chapter 702, 3384-3389.
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-485.
5. Radonic T, de Witte P, Groenck M, et al: Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet* 2011; 80:346.
6. <https://www.marfan.org/dx/zscore>
7. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, et al: Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *AA Intern Med* 1995; 123:117.
8. Tsipouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, et al: Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. *The International Marfan Syndrome Collaborative Study*. *N Engl J Med* 1992; 326:905.
9. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al: 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional

Commentary

- Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010; 121:e266.
10. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312:117.
 11. DoylenJJ, Doyle AJ, Wilson NK, et al: A deleterious gene-by-environment interaction imposed by calcium channel blockers in Marfan syndrome. *Elife* 2015; 4.
 12. McLoughlin D, McGuinness J, Byrne J, et al: Pravastatin reduces Marfan aortic dilation. *Circulation* 2011; 124:S168.
 13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:e57.
 14. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A et al: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451.
 15. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al: Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75:157.

人類冠狀病毒 (Human Coronavirus) 專有名詞介紹

冠狀病毒 (Coronaviruses, CoVs) 為一群有外套膜之 RNA 病毒，外表為圓形，在電子顯微鏡下可看到類似皇冠的突起因此得名。可再細分為四個屬：alpha、beta、gamma 和 delta。已知會感染人類的冠狀病毒 (Human coronavirus, HCoVs)，包括 alpha CoV 的 HCoV-229E、HCoV-NL63 以及 beta CoV 的 HCoV-HKU、HCoV-OC43、中東呼吸綜合症 CoV (Middle East respiratory syndrome CoV, MERS-CoV)、嚴重急性呼吸道綜合症 CoV (Severe acute respiratory syndrome CoV, SARS-CoV) 和最新發現的 2019 新型冠狀病毒 (2019-nCoV)。通常，感染人類的冠狀病毒可分為低致病性 hCoV，包括 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU，以及高致病性 CoV，例如 SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV。低致病性 hCoV 感染上呼吸道，並在健康個體中引起季節性的輕度至中度感冒樣呼吸道疾病。相反地，高致病性 hCoV 感染下呼吸道並引起嚴重的肺炎，有時會導致致命的急性肺損傷 (Acute lung injury, ALI) 和急性呼吸窘迫綜合徵 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS)，從而導致高發病率和死亡率。

治療與預防方式，目前所有的冠狀病毒並無特定推薦的治療方式，多為採用支持性療法。SARS 流行期間曾有許多抗病毒藥物被使用來治療病患，但其效果均未被確認。預防方式，目前未有疫苗可用來預防冠狀病毒感染。建議的預防措施與其他呼吸道感染相同，包括勤洗手、妥善處理口鼻分泌物等。

參考資料：

1. <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/vleOMKqwuEbIMgqaTeXG8A>
2. Rudragouda Channappanavar & Stanley Perlman. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–539.
3. Li, G., Fan, Y., Lai, Y., et al., Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;1–9.

本期專有名詞介紹小組編寫人/審查人：鄭奕帝/謝永宏