

多發性骨髓瘤的藥物治療

多發性骨髓瘤好發年齡約 60 至 70 歲，且男性多於女性，隨著平均壽命延長及人口老化，多發性骨髓瘤的發生率有上升的趨勢。

何謂多發性骨髓瘤？

多發性骨髓瘤是一群被稱為「漿細胞」的免疫細胞變成了癌細胞所致，為一種惡性腫瘤。平時正常的漿細胞會待在骨髓、淋巴系統及發炎組織中，當他們發生惡性變化，不正常增生時，會在骨髓形成「骨髓瘤細胞」，造成腫瘤病灶，而多發性則是指病灶有很多處。

此外，光看病名，可能會讓人誤會是一種骨癌，其實漿細胞屬於淋巴球的一種，因此多發性骨髓瘤實際上是屬於淋巴癌，為一種血液腫瘤。

多發性骨髓瘤的症狀

骨髓瘤細胞係由漿細胞不正常增生轉化而來，而漿細胞原來在身體內主要負責製造免疫球蛋白，即抗體，因此此病的患者常會出現過量的不正常抗體，這些過量的骨髓瘤細胞與抗體可能造成以下症狀：

- 骨痛、骨折：

骨髓瘤細胞會聚集於骨頭上，促進骨蝕細胞的活動，骨頭會像蟲蛀般被侵蝕破壞，影響支撐力，造成骨頭疼痛，甚至侵蝕嚴重時，輕微碰撞就可引起骨折。骨

痛好發部位主要是軀幹部位，如背、頸部、肩膀、骨盆、臀部，其中下背痛最常見，至於四肢則不常見。多數病人骨痛程度為輕至中度，但可能影響步行的日常活動，此外運動期間骨痛可能加劇，而晚間睡眠期間較少發生，但變換姿勢時仍可能會發生疼痛。

- 血鈣增高：

當骨頭被侵蝕破壞時，原本存放在骨頭中的鈣質會被釋放到血液中，造成血鈣增高，形成高血鈣症。高血鈣可能引起口渴、噁心、多尿、食慾下降、疲勞、肌肉無力、恍惚，嚴重可能造成昏迷而需緊急就醫。

- 腎功能異常：

骨髓瘤細胞分泌的過多不正常免疫球蛋白（抗體），以及活化骨蝕細胞侵蝕骨頭而釋放的鈣離子會堆積在腎臟，造成腎臟無法正常運作，甚至引起腎衰竭。腎功能異常可能引起疲倦及下肢水腫；此外過多的免疫球蛋白也會出現在尿液中，病人會觀察到蛋白尿起泡的情形。

- 貧血：

為此病最常見的症狀。人體中的紅血球是由骨髓製造的，負責全身氧氣及養分的運送，而骨髓瘤細胞會影響骨髓的造血功能，造成貧血；貧血的病人可能會出現臉色蒼白、虛弱、疲倦等狀況。

- 感染：

骨髓瘤細胞只製造單一種異常的抗體，這些抗體無法正常執行功能，且大量異常抗體的製造也會抑制其他正常抗體的製造，影響免疫功能，使病人較容易感染，

其中肺炎為最常見的感染，泌尿道則為其次。

- 神經功能異常：

骨髓瘤細胞生長影響壓迫到脊椎或因骨折引起，若壓迫範圍影響到中樞神經，可能引起頭暈、意識不清、排尿異常、半身麻痺；若壓迫到周邊神經，則可能手腳麻木、無力等。

- 高黏稠血液症候群：

骨髓瘤細胞除了異常抗體，也會分泌特殊蛋白，這些蛋白會增加血液黏稠度，影響身體各部位機能，會引起出血、暈眩、痙攣、疲勞無力、視網膜病變等。

多發性骨髓瘤的治療

目前多發性骨髓瘤依據血中 **beta2** 微球蛋白和白蛋白的值分為一到三期，二至三期或出現症狀的病人需接受治療，未出現症狀的病人需定期追蹤。在治療方法上包括類固醇、免疫調節藥物治療、化學治療（化療）、標靶治療、幹細胞移植及支持性治療，會依據病人的年紀、病情及身體狀況選擇治療方法的組合，若適合幹細胞移植的病人，會先以標靶加上類固醇或標靶搭配化療加上類固醇治療後，再進行移植；若不適合移植，則會以標靶加上類固醇或標靶搭配化療加上類固醇進行治療。

- 類固醇：

類固醇為多發性骨髓瘤治療的重要藥品，常會搭配化學治療或標靶治療一起給予。類固醇具有調節免疫的作用，主要的副作用有代謝異常，如高血壓、高血糖、脂肪分布改變（月亮臉、水牛肩）、腸胃不適（可於飯後服用減少不適感）、難以

入睡或難以維持熟睡（若一天吃一次可於早上服用，減少夜間睡眠副作用）。

臺大醫院常用藥物	
外觀	
商品名	得立生錠 (Dorison)
成分學名	Dexamethasone
	普力多寧錠
	Prednisolone

- 免疫調節藥物治療

- 賽得膠囊

賽得最初是作為孕吐之治療藥物，但因發現會造成新生兒海豹肢而禁用，不過後來發現賽得具抑制腫瘤血管新生作用，而被應用於多發性骨髓瘤。因具有致畸胎性，女性病人在服藥前及停藥後 4 週需做避孕措施，男性病人在服藥至停藥後 4 週亦須使用保險套避孕；另外性行為時，伴侶雙方都需要採取避孕措施。

賽得每日劑量應分 1-2 次於睡前或餐後 1 小時伴水服用。常見副作用有頭昏、嗜睡、便秘、手腳麻木及皮膚疹。此外，服藥期間可能會出現周邊神經炎，症狀有手腳麻木刺痛、下肢感覺異常、無力、痙攣等，多數停藥後可恢復。

在治療上賽得常會搭配類固醇，不過在這樣的搭配下會增加深層靜脈血栓及肺栓塞風險，醫師會視栓塞與出血風險，決定是否須以抗凝血藥物預防

(如可化凝錠或低分子量肝素) 或抗血小板藥物 (如阿斯匹靈) 作預防。

另外也需注意深層靜脈血栓之症狀如呼吸短促、胸痛、四肢腫痛等。

。 瑞復美膠囊

瑞復美結構與賽得相似，與賽得主要差異在於：賽得主要是抑制血管新生，而瑞復美是直接毒殺腫瘤細胞及免疫調節抑制腫瘤，藥效較賽得強。目前健保給付瑞復美合併類固醇用於先前未接受任何治療且不適合幹細胞移植之病人，或先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病人。

瑞復美於飯前或飯後服藥均可，但飯後服藥可減少腸胃不適。如同賽得，瑞復美也具致畸胎性，需採取如同上述賽得之處理方式避免。此外，瑞復美亦會增加靜脈血栓風險，雖較賽得少，但衡量栓塞與出血風險後，若有必要也會以抗凝血劑或抗血小板藥物預防。其他常見的副作用有頭痛、失眠、腹瀉、便秘、周邊水腫等。

臺大醫院常用藥物	
外觀	 <p>上圖為 5 毫克，下圖為 25 毫克 院內另有 10 毫克及 15 毫克之含量規格</p>
商品名	賽得膠囊 (Thado)
成分學名	Thalidomide
商品名	瑞復美膠囊 (Revlimid)
成分學名	Lenalidomide

。 化學治療

主要用於殺死快速異常增生的骨髓瘤細胞，骨髓瘤細胞減少後，骨髓的功

能可逐漸恢復正常。化學治療藥物包含注射及口服，本院主要口服藥物為威克瘤錠 (Alkeran ，成分學名:Melphalan)，用於不適合幹細胞移植之病人 (因其會導致幹細胞收集量不足)，常合併類固醇及萬科 (Velcade)。威克瘤常見副作用有口腔潰瘍、掉髮、食慾不振、虛弱、體重減少。威克瘤錠需冷藏保存，且須避光，因此不建議自原包裝玻璃瓶做分裝。使用上空腹吸收較好，但若會腸胃不適，可搭配食物或牛奶緩解。

○ 標靶治療

▪ 萬科注射劑

萬科為一種蛋白酶體抑制劑，依搭配的藥物組合有每週注射兩次，連續兩週後休息一週，或每週注射一次的用法。在治療上可合併類固醇 (亦可加上賽得膠囊) 用於幹細胞移植前清除癌細胞之前導性化療。常見的副作用主要為無力性症狀，包含周邊神經病變、血小板減少及腸胃症狀，一般可透過降低劑量或調整療程來改善，但若嚴重則可能需停藥。若發生周邊神經病變，可能會出現周邊感覺異常，如刺痛、麻木、灼熱等。腸胃不適方面，病人可能會出現食慾不振、便秘或腹瀉等，若嚴重需以症狀治療藥物緩解。

▪ 兆科注射劑

為一與 CD38 糖蛋白結合的單株抗體。造血細胞 (包含骨髓瘤細胞) 表面含有 CD38，其為一種穿膜糖蛋白，具有傳訊及調節細胞內酵素之功能。兆科會抑制 CD38，使其無法執行正常功能，並進一步誘發

細胞凋亡，以抑制腫瘤細胞生長。此藥只會抑制有表現 CD38 的細胞，而骨髓瘤細胞會因大量表現 CD38 而受到抑制，對於其他一般細胞的影響較小，可精準作用於目標，因此稱為標靶治療。目前健保給付作為二線治療，用於先前接受 bortezomib(萬科)或 lenalidomide (瑞復美) 之療法治療失敗之多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態。

常見用法為前 8 週每週注射一次，第 9 至第 24 週每兩週注射一次，之後每 4 週注射一次。其常見副作用有疲倦、噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、背痛、周邊水腫、呼吸道感染。

目前兆科注射劑尚無對於胎兒影響之資料，因此建議使用此藥物時，無論男女須做好避孕措施，且停止使用此藥後 3 個月也須保持避孕。

臺大醫院常用藥物	
外觀	
商品名	萬科注射劑 (Velcade)
成分學名	Bortezomib
商品名	兆科注射劑 (Darzalex)
成分學名	Daratumumab

- 幹細胞移植 (骨髓移植)

分為自體和異體幹細胞移植，是將自己或他人好的造血幹細胞收集起

來，然後以高劑量化學治療消滅癌細胞，再將好的造血幹細胞輸回以恢復正常骨髓造血功能。幹細胞移植雖無法完全治癒疾病，但可使疾病獲得緩解。此外，進行移植需承受高劑量化學治療可能帶來的副作用，因此年齡偏高或身體狀況不好的病人不適合做幹細胞移植。

- 支持性治療

治療併發症

- 高血鈣：需多大量補充水分，大量的水分有助於降低血鈣，以及增加腎臟排除鈣離子，減緩鈣質堆積於腎臟引起病變。另外可使用雙磷酸鹽類藥物控制，此類藥物可降低血鈣及減少骨骼疼痛，但有下顎壞死之罕見但嚴重的副作用，平時需注意牙齒保健以預防。假若病情嚴重則可能需洗腎控制血鈣濃度。
- 腎功能異常：多發性骨髓瘤的治療本身可改善異常抗體過多及鈣離子過多的問題，進而改善腎功能惡化。日常生活上需注意可能影響腎功能的藥物（常見如消炎止痛藥）或中草藥，最好於使用前與醫師或藥師討論。
- 骨骼疼痛：因骨頭侵蝕或腫瘤壓迫神經引起，常以止痛藥控制。日常活動時應以漸進方式行動，如起床時先坐起再站好，以避免動作過快引起疼痛甚至造成骨折。若有骨骼病變的病人可能需以雙磷酸鹽類藥物改善，假若骨折則需手術治療。
- 貧血：如發生嚴重貧血，可能需輸血或注射紅血球生成素控制。

- 感染：因免疫系統受疾病及藥物的可能副作用影響，患者會較容易感染。日常生活上需多注意環境衛生，出入公共場所需戴口罩，飲食以熟食為主。另外也需定期接受流感與肺炎鏈球菌疫苗預防感染。如若發燒，應積極就醫。
- 出血：因藥物的可能副作用（血小板下降）或避免深層靜脈血栓的抗凝血劑或抗血小板劑，病人可能會較易出血，平時應避免碰撞、跌倒、受傷，牙刷選擇軟毛，刷牙勿用力。
- 高血液黏稠症候群：可能造成意識不清及呼吸窘迫，須以血漿置換術將血中過多不正常的抗體蛋白清除，降低血液黏稠度以減低心臟及腎臟負擔。

結語

多發性骨髓瘤為症狀複雜的疾病，當被診斷出時往往會對生活及心靈造成不小的壓力，但隨著近年來治療方式的進步，若病人願意配合醫療人員，大多在治療後可維持一定的生活品質。此外，若親友可與病人一起關心疾病，支持病人進行治療，也有助於治療的效果及生活品質的維持。

參考文獻

- 臺大醫院藥劑部網頁. (Accessed at <https://www.ntuh.gov.tw/phr/>.)
- Jacob P Laubach, MD, MPP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. In: Kyle RA, Connor RF, eds. UpToDate:

UpToDate,Waltham,MA; 2020.

- S Vincent Rajkumar, MD. Multiple myeloma: Overview of management. In: Kyle RA, Connor RF, eds. UpToDate: UpToDate,Waltham,MA; 2020.
- S Vincent Rajkumar, MD. Multiple myeloma: Overview of management. In: Kyle RA, Connor RF, eds. UpToDate: UpToDate,Waltham,MA; 2020.
- Patient education: Multiple myeloma (The Basics). In: Kyle RA, Connor RF, eds. UpToDate: UpToDate,Waltham,MA; 2020.
- S Vincent Rajkumar, MD. Patient education: Multiple myeloma treatment (Beyond the Basics). In: Kyle RA, Connor RF, eds. UpToDate: UpToDate,Waltham,MA; 2020.
- 台灣多發性骨髓瘤研究室. (Accessed at <https://www.tmmrr.com/>)

藥劑部藥師 陳品皓