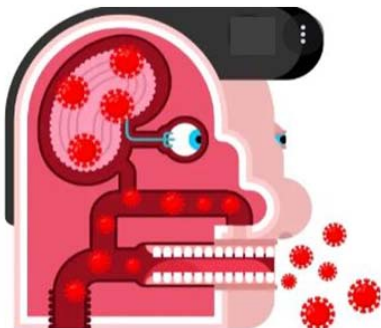




醫藥新知 —

COVID-19 可能增加罹病者精神或中樞神經系統症狀或疾病風險

透過流行病學調查研究，發現 COVID-19 大流行可能與一般成人和孩童的精神症狀有關。一項橫斷性研究，調查 125 名因 COVID-19 入院者，發現許多案例同時新發生(new-onset) 腦血管事件 (62%)，行為、認知、意識或個性急劇變化(31%)和神經系統(9%)等神經精神症狀 (neuropsychiatric symptoms, NPS)，推測 COVID-19 可能會影響中樞神經系統功能¹。



另外，也觀察到自 COVID-19 急性感染康復者中發現，這群人出現精神症狀或疾病的風險亦增加。另外，經由醫療保健數據之維期一年的回顧性研究調查比較 COVID-19 感染中存活 30 天的患者 (n > 150,000) 和沒有 COVID-19 的患者 (n > 5,600,000) 發生精神疾病的風險。經校正潛在干擾因素 (例如，年齡、吸煙狀況和一般內科合併症) 後，發現感染嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 與精神病診斷風險增加相關 (HR: 1.46, 95% CI 1.40-1.52)。

除此之外，COVID-19 患者中更常見的特定症狀和疾病包括認知障礙、焦慮症、憂鬱症、創傷後壓力症候群 (posttraumatic stress disorder, PTSD)、睡眠障礙、藥物濫用。發病機轉可能包括生物和心理社會因素²。

截至目前為止，已有研究結果支持 COVID-19 可能透過相關癌症免疫反應和醫療介入間接影響中樞神經系統。在 COVID-19

患者的免疫學檢查上的發現包括血清 C 反應蛋白(C-reactive protein) 和促炎細胞因子(pro-inflammatory cytokines)值升高，總淋巴性白血球計數減少³。

大流行期間發生的精神疾病可能也與社會心理因素有關，如害怕感染家人、無法獲得 COVID-19 檢測和醫療照護、隔離、孤獨、公共衛生措施、戴口罩、資源短缺、媒體報導等。

本院新進藥品—

Fomeject® inj(康立解® 靜脈輸注射液)

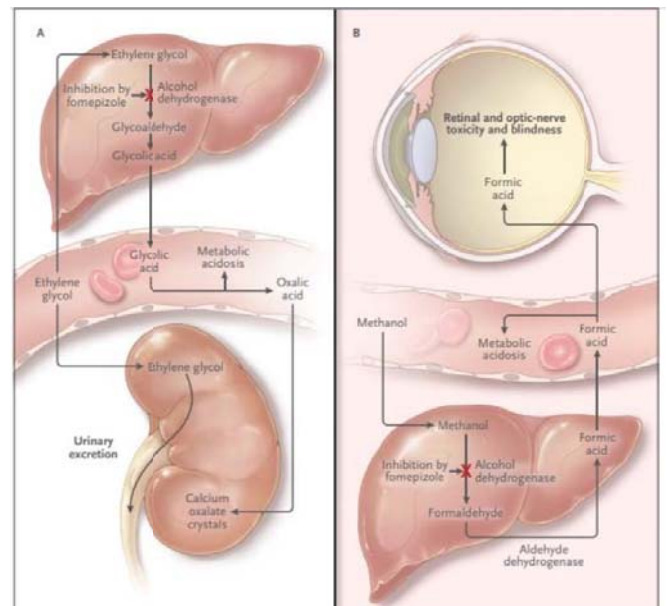
乙二醇 (ethylene glycol, EG) 或甲醇 (methanol) 中毒可經由誤食或蓄意自殺而發生。乙二醇中毒的臨床特徵是醉酒、意識改變、嚴重代謝性酸中毒、草酸鹽結晶尿和急性腎功能衰竭，嚴重時，甚至會低血鈣、多重器官衰竭、死亡。甲醇中毒的臨床特徵是嚴重代謝性酸中毒、視覺變化甚至失明、多重器官衰竭、死亡。

乙二醇本身毒性很小，經肝臟中的酒精脫氫酶 (Alcohol dehydrogenase, ADH) 代謝成乙醇酸(glycolic acid)，之後連續代謝氧化成活性代謝產物，草酸為其中一種，它可能與血漿中的離子鈣結合形成草酸鈣(calcium oxalate)。草酸鈣沉澱於腎小管被認為是乙二醇造成腎臟損傷的原因。和乙二醇一樣，甲

參考資料：

- 1) Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N. W., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., ... & Plant, G. (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*, 7(10), 875-882.
- 2) Xie, Y., Xu, E., & Al-Aly, Z. (2022). Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study. *bmj*, 376.
- 3) Troyer, E. A., Kohn, J. N., & Hong, S. (2020). Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 34-39.

醇本身經食入後對健康並無重大不良反應，然其在肝臟中經酒精脫氫酶代謝成甲醛(formaldehyde)，隨後氧化成甲酸(formic acid)，甲酸是視神經損傷的主要原因。(圖一)



圖一、Fomepizole 對乙二醇(Ethylene Glycol)和甲醇(Methanol)中毒的生理學影響
圖 A 顯示乙二醇代謝轉化成負責代謝中毒的乙醇酸(glycolic acid)，乙醇酸經中間產物乙醛(glyoxylic acid)進一步代謝成草酸(oxalic acid)。當草酸鈣(calcium oxalate)溶解度超出限度，便會在腎小管中形成沉澱，引起急性腎損傷，嚴重時，草酸鈣晶體於多個器官中瀰漫性沉積。圖 B 顯示 fomepizole 對甲醇代謝之相似影響。

Ethanol 是酒精脫氫酶競爭性受質 (substrate competition) 可以抑制乙二醇或甲醇代謝，然後藉由血液透析除去這些物質和其代謝物，然而，乙醇代謝個體差異大，難以維持以純的治療濃度，且乙醇會加劇這些中毒者潛在中樞神經系統抑制反應。Fomepizole 是酒精脫氫酶競爭性抑制劑，相較於其他酒精，對酒精脫氫酶具較高親和力，可防止甲醇或乙二醇代謝物形成，是甲醇或乙二醇中毒的解毒劑，在大量代謝產物出現前，及早投予效果越好，治療效果取決於從攝入至開始治療的時間，而非藥物血中濃度。

Fomepizole 建議給藥物劑量

尚未進行血液透析者，給予 15 mg/kg 速效劑量 (loading dose)，隨後每 12 小時予以 10 mg/kg，共 4 劑，之後再每 12 小時 15 mg/kg 直至乙二醇 (ethylene glycol) 或甲醇濃度降至 20 mg/dL 以下且病人無症狀併血中酸鹼值正常。另外，要注意的是嚴重中毒時仍需合併洗腎，投與劑量依腎功能調整。

腎功能不良且有明顯代謝性酸中毒 (pH < 7.25 至 7.3) 或惡化、乙二醇、甲醇濃度大於 50 mg/dL 的病人，血液透析可視為 fomepizole 輔助治療。最後一次投藥於近 6

小時內，則開始血液透析時不需給予其他劑量；相反的，若最後依次投藥超過 6 小時，則開始血液透析時需給予下一個表定劑量。血液透析期間，每 4 小時投與 fomepizole。血液透析完成時，若最後一劑 fomepizole 於不到 1 小時前給予，則不須在透析結束時再行給藥；若最後一劑於 1 至 3 小時前給予，則透析結束時再給予一半下次預定劑量；若最後一劑給藥超過 3 小時，則結束透析時與以下一次預定劑量。維持劑量則於透析結束後，每 12 小時投予一次。

Fomepizole 經靜脈輸注投與，輸注時間超過 30 分鐘。注射期間避免使用聚碳酸酯 (Polycarbonate, PC) 注射器、針頭等；fomepizole 會干擾容器的完整性 (integrity)。輸注間常見副作用包括輸注部位燒灼感、頭痛、噁心等。

參考資料

- 1) Brent, J. (2009). Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *New England Journal of Medicine*, 360(21), 2216-2223.

專題一

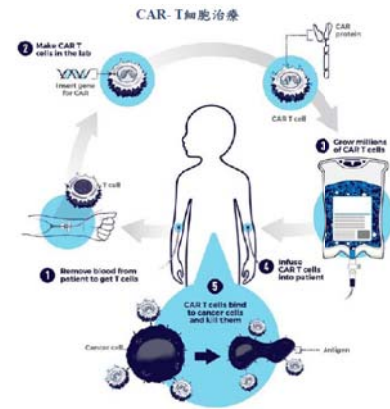
癌症治療新利器—CAR-T 細胞治療

過去幾十年來，癌症治療仰賴三大利器，即手術、放射線治療及化學治療。這些治療以目前來說，屬於傳統治療。傳統治療特別是化學治療，除了殺死癌細胞外，同時也會

對正常組織造成相當的傷害，也就是副作用較大，於是乎就出現了第四種療法——標靶治療(target therapy)。標靶治療(target therapy)的原理則是在一開始就已選擇好目標，利用癌細胞某些特殊構造與正常細胞不一樣，使用具專一性的藥物攻擊癌細胞，但對正常細胞不會造成傷害。然這樣的治療方式離治癒的終極目標還有很長一段距離。

CAR-T 細胞治療發展

早在西元 1950 至 60 年代，科學家已觀察到人體的免疫系統是有能力殺死癌細胞的，因此利用增強人體免疫系統來治療癌症是可預期的治療方式，而 T 細胞就是人體最主要的戰士，利用生物技術將來自周邊血液單核球細胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的 T 細胞受體與部分癌細胞特異抗原單株抗體結合在一起形成混合接受器，稱為嵌合抗原受體(Chimeric antigen receptor, CAR)分子。西元 1993 年，以色列免疫學家 Zelig Eshhar 製造出全世界第一個 CAR-T 細胞。此單株抗體的抗原認知部份就像追蹤器一樣，可以引導 T 細胞追蹤到體內的癌細胞並對其進行毒殺；而 T 細胞受體可以活化 T 細胞，產生更多的 T 細胞，並增強對癌細胞毒殺能力(圖一)。



圖一、自病人血中所獲得的細胞(1)，於實驗室中將其透過基因工程改造，形成CAR-T細胞(2)，待數百萬CAR-T細胞成長後(3)，再將其輸回病人體內(4)。CAR-T細胞可與癌細胞上的特定蛋白質(抗原)結合，並殺死它們(5)。

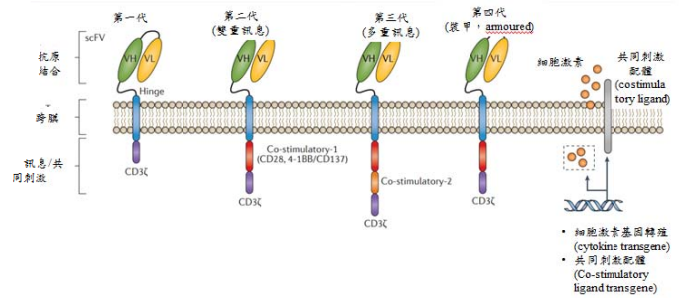
經過基因轉導(transduction)技術，將此段混合後的基因打入 T 細胞內，因此 T 細胞表面即帶有 CAR 分子，而帶有這種 CAR 分子的 T 細胞就叫做 CAR-T 細胞。這種經過改造的 T 細胞打入病人體內，因為是從病人自身所取得的 T 細胞，所以不會產生排斥現象。迄今為止，美國 FDA 核准的 CAR-T 細胞療法乃針對 B 細胞上的兩種抗原 CD19 或 B 細胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)。CAR-T 治療已為癌症治療開闢了一個新領域，迅速成癌症治療的“第五支柱”。

於西元 2012 年，美國有位小女孩 Emily，在罹患了急性淋巴性白血病之後，成為全球第一個接受 CD19 CAR-T 細胞治療的兒童，自此後約十年，其白血病並未再復發。西元 2013 年「癌症免疫治療」便被『Science』期刊挑選為當年最大的科學突破。接著，美國歐巴馬總統回應這個科學上的重大突破，於 2015 年對美國人民的宣言中，把 CAR-T 技術納入精準醫學的重要一環。目前 CAR-T 細胞治療之臨床試驗主要以美國和中國為主。

CAR-T 細胞構造乃由抗體的單鏈可變

片段(scFv) 融合到 T 細胞受體 (T-cell receptor TCR) 的激活細胞內信號域(通常是 ζ 信號域) 所組成。CAR-T 細胞可以透過加入共刺激結構域 (costimulatory domains)，進一步修飾結構以提高其功效和耐用性。

CAR-T 製藥工業目前已發展到第四代。第一代 CAR 包含細胞外抗原結合區域連接細胞內訊號傳遞區域如 T 細胞受體的 CD3 ζ 鏈，由於缺乏非特異性 T 細胞激活信號，臨床上市未有顯著抗腫瘤活性。第二代 CAR，則是以第一代為基礎，利用融合至 CD3 ζ 鏈的共刺激結構區域，例如 CD28 或 CD137 (也稱 4-1BB) 來增強 CAR-T 細胞活性和持續性，加強識別靶抗原。第三代 CAR 則包含兩種協同刺激分子(costimulatory molecules)，如 CD 28 和 4-1 BB 或 CD 28 和 OX 40。第四代 CAR 細胞，又稱為 TRUCKs (CAR-T cells redirected for universal cytokine killing)，則是將第二代 CAR 加入細胞激素(如 IL-12)或表現共同刺激體(co-stimulatory ligand)，如 4-1BB-L 及 IL-15、IL-7、IL-21，除可恢復及活化免疫反應外，亦可增加 CAR-T 細胞的增值及受命，同時增加腫瘤的浸潤能力¹。(圖二)



圖二、嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor)基本結構

西元 2017 年美國食品藥物管理局(FDA) 核准由諾華藥廠製造的第一個治療於小兒或年輕族群 B 細胞急性淋巴性白血病 CAR-T 細胞(tisagenlecleucel, Kymriah®)，之後，於 2020 FDA 年核准 brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)。西元 2021 年，第一個 BCMA CAR-T 細胞 — idecabtagene vicleucel (Abecma®) 上市。

CAR-T 治療之臨床應用逐漸擴大，有望用於不同的癌症類型，甚至可透過改變靶分子和 CAR 基因組成，使治療效益變大。

CAR-T 細胞治療之副作用

如同其他所有癌症治療，CAR-T 療法也可能會使接受治療者發生副作用，嚴重時甚至會致命。

與腫瘤相關之毒性 (On-target on-tumor toxicity):

細胞因子釋放綜合症(cytokine release syndrome, CRS)，有時又稱為細胞因子風暴或細胞因子相關毒性，是一種免疫系統對感染反應過於激烈所發展出來的疾病，症狀包

括發燒、心搏過速、低血壓和低血氧及代謝性疾病，嚴重時甚至會快速致命，這種反應於進行CAR-T細胞治療時也可能發生。細胞因子釋放綜合症被認為是T細胞在體內發揮作用的一種表現，當癌症細胞數量越多，則接受CAR-T細胞治療患者可能經歷更嚴重的細胞因子釋放綜合症。此外，腫瘤溶解症候常是另一種常見的毒性，與CRS的症狀重疊。治療上，除了給予高劑量皮酯類固醇或相對應細胞抑制劑-- IL-6受體拮抗劑（如Actemra®，tocilizumab）外，減少CAR-T的數量或使用具替換性之CAR-T細胞也可減輕這些臨床症狀²。

非腫瘤相關毒性(On-target off-tumor toxicity):

由於標靶抗原(CD19、CD20、CD22)也會在一些正常細胞上表現，因此，B細胞再生障礙等脫靶毒性成為使用上的障礙²。

其它副作用包括嚴重精神錯亂、癲癇樣行為和語言障礙等神經系統方面的不良反應，又稱為免疫作用細胞相關神經毒性綜合症 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

再生醫學產品臨床實際應用的生態系統

CAR-T 細胞治療有機會廣泛應用於醫院中，然而，要能夠提供這樣療法，製造者

和醫療端雙方都必須建立一個用於收集材料，製造產品，管理，給藥及追蹤病人等這樣的生態系統(ecosystem)。目前上市的 CAR-T 細胞療法是使用自體療法，以患者的 T 細胞為原料，其中，涉及許多步驟：1)病人進駐可進行 CAR-T 細胞治療的醫院，2)確定病人符合 CAR-T 細胞治療，3)採集病人的 T 細胞，4)製備和凍存，5)加工取得 CAR-T 細胞並生產，6)CAR-T 細胞治療產品超低溫儲存，7)必要時，透過化學治療消除淋巴和 T 細胞，以增強或保護 CAR-T 作用，8) 投與 CAR-T 細胞治療產品，9) 監測病人是否發生細胞因子釋放綜合症和神經系統事件。CAR-T 細胞治療不僅由各科室的醫師及護理師處理，同時也應有多方工作人員如協調員、衛教師、採樣技術員等介入處理。

CAR-T 細胞治療法是一種結合基因治療及細胞治療的免疫治療法，這是超越一般傳統的治療模式，而達到一種個人化的治療 (Personalized Medicine)，也是一種精準醫療 (Precision Medicine)。目前已成功地應用在 B 型急性淋巴性白血病及惡性淋巴瘤。

由於通透性差、靶點選擇和腫瘤微環境抑制等原因，CAR-T 細胞在實體瘤中的臨床療效不如在血液腫瘤中。CAR-T 針對實體癌症 (solid tumor) 仍有努力空間；儘管血液系統惡性腫瘤的緩解率很高，但復發率也很高，這仍然是 CAR-T 細胞治療整體療效的主要問題。

參考資料

- 1) Batlevi, C. L., Matsuki, E., Brentjens, R. J., & Younes, A. (2016). Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nature reviews Clinical oncology*, 13(1), 25-40.
- 2) Yu, S., Yi, M., Qin, S., & Wu, K. (2019). Next generation chimeric antigen receptor T cells: safety strategies to overcome toxicity. *Molecular cancer*, 18(1), 1-13.