



發行人：陳瑞杰

總編輯：簡淑真

執行編輯：林奕瑱

電話：27372181-8444

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百零四年一月一日 出刊

第 67 期

本期內容：
🌿 遠離”皮蛇”煩惱－淺談帶狀疱疹及疫苗/ 包哲鴻 藥師
🌿 預防子宮頸癌－HPV 疫苗/ 蔣晏翎 藥師
🌿 新藥介紹：治療巴金森氏症藥物 Rakinson® (Rasagiline) / 詹于瑩 藥師
🌿 藥劑部 103 年 10 月- 103 年 12 月藥品異動



遠離”皮蛇”煩惱－淺談帶狀疱疹及疫苗

包哲鴻 藥師

前言

帶狀疱疹(Herpes zoster)又俗稱皮蛇或蛇纏腰，主要是由水痘病毒再復發所引起的疾病。大多數病人於小時候長水痘痊癒後，體內病毒潛伏在人體感覺神經節裡，當年紀漸長，免疫力或抵抗力下降時，病毒再度被活化，侵犯神經節，引起神經發炎疼痛。

針對帶狀疱疹的治療，過往只能使用抗病毒藥物來縮短病程、緩解疼痛，但無法降低其神經性併發症的發生，自 2006 年起，帶狀疱疹疫苗已從美國上市，去年我國衛生福利部也已核准其適應症，以下將分別針對帶狀疱疹及其疫苗做簡單的介紹。

病原與臨床症狀

疱疹病毒或稱水痘-帶狀疱疹病毒(Varicella-zoster virus (VZV))，屬於雙股型 DNA 病毒，初次感染常生在幼兒和青少年期，即為水痘。傳染方式主要為飛沫及接觸傳染，傳染力在發疹前兩天及後五天為最強。水痘症狀會伴隨疲倦及發燒，但最主要則為在

臉部及軀幹出現成群的紅斑，在數小時後轉變為膿疱，向外往四肢、手掌、腳掌擴散。

水痘痊癒後會終生免疫，但病毒並沒有消失，而是潛伏在人體感覺神經節(sensory ganglia)，在免疫力下降或被抑制時，如中老年期(50 歲以上)、過度疲倦、外傷/手術、接受放射線/化學治療或高量類固醇等免疫抑制劑，潛藏在神經節的病毒再次的活化並大量的增生，沿著神經擴散至單側皮膚表面呈帶狀分布，因此稱為帶狀疱疹。帶狀疱疹在任何部位都有可能發生，其中以胸部最為常見。其次是頸部、頭顏面三叉神經分布區域、腰部、生殖器部位等。

在急性神經炎(acute neuritis)前期 2-3 天，神經會偶爾感到抽痛，皮膚深層會感到異常灼熱感，病程過幾天，疼痛部位的皮膚開始產生群聚的紅色皮疹，這些皮疹會開始產生水疱，甚至會轉變成為膿疱或血疱。水疱發生後的七至十天開始癒合并結痂，而痂皮則會在二到三週內脫落。

在急性期過後，由於神經修復的時間遠長過皮膚修復的情形，約 10-15%病患會衍生慢性疼痛症狀，疼痛狀況持續長達 3 個月以上，此狀況稱為帶狀疱疹後神經痛(post-herpetic neuralgia)。此疼痛會干擾睡眠、情緒及日常活動，發生 PHN 的高風險族群為老年人(60 歲以上約 50%，80 歲以上可高達 80%)、皮膚病灶面積大、或開始時嚴重疼痛者，神經受損嚴重的病人此疼痛的感覺可能持續達數年之久。

根據研究指出，virus-specific T cell 是疱疹發病的重要機轉，此 T cell 可以限制病毒的複製與傳播，在免疫力下降的中老年人(55 歲以上)中，近 30-40% 此專一性的 T 細胞已無作用。然而，近年來因為水痘疫苗普及施打的緣故，也影響了 T 細胞的活性，未來或許會導致疱疹的發病年齡有逐漸下降的趨勢。

帶狀疱疹治療及藥物選擇

帶狀疱疹大部分會自行痊癒，大多不需任何藥物治療，給予止痛劑即可緩解不適。但針對免疫力較差的高風險族群(50 歲以上)或是帶狀疱疹發生於視神經上的病患時，由於併發症發生的機率較高，醫師會使用抗病毒藥物來做治療，以期達到以下的目的：

1. 縮短急性發作期的病程。
2. 緩解疼痛發作的次數與時間。
3. 防止皮膚病灶的形成，促進傷口癒合。

4. 減少病毒的傳染。
5. 降低 PHN 的發生機率。

臨床研究中，針對抗病毒藥物的給予劑量有以下結果：

藥物	Acyclovir	Famciclovir	Valacyclovir
劑量	800 mg Q4H	500-750 mg Q8H	1000mg Q8H
口服生物 可用率	10-20%	54%	77%
療程	7-10days	7-10days	7-14 days
達成目的	降低 PHN 發生率 46%	縮短 PHN 發生時間 2 個月	緩解疼痛 發作的時間
研究來源	4 placebo-controlled trials 共 691 人 (平均 62 歲)	placebo-controlled trials 共 419 人 (平均 50 歲)	randomized, double- blind study 共 1141 人 (平均 68 歲)

以上抗病毒藥物建議於發病後 72 小時內投與，可達到之效果較佳。

針對帶狀疱疹的症狀，有其他輔助用藥可合併治療，如下表所列。

Analgesia 分類	使用藥物
輕度疼痛	NSAIDs 或 acetaminophen
中度疼痛	opioid analgesic(eg, codeine or tramadol)
重度疼痛	stronger opioid analgesics (eg, oxycodone or morphine)

作用	藥物	備註
抗發炎	類固醇	需合併抗病毒藥物使用
止痛	抗痙攣劑 (Gabapentin 或 Pregabalin)	真的無效才建議使用，因為藥物的副作用也較大，建議劑量要 low dose 開始給予
	三環抗憂鬱劑	

帶狀疱疹疫苗

帶狀疱疹疫苗是一種活性減毒株疫苗，含水痘疫苗相同的病毒株，但其數量相差甚多(水痘 1350 單位；疱疹 19,400 單位)，在 2006 年獲美國 FDA 准許上市，商品名為 Zostavax®。需冷藏貯存於 2 至 8°C，經皮下注射給予。根據帶狀疱疹預防研究顯示 (Shingles Prevention Study (取樣者為 1395 人))，接種疫苗 14 天後開始有免疫反應，接種 6 週後，和安慰劑相比較，有施打疫苗者可誘發較高的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)特異性免疫反應，且經上市後之研究，目前至少保護力可達到 5 年以上。

疫苗適用對象

根據研究顯示(38,546 名美國老人進行為期三年的追蹤研究；最終有至少 95%病人完成追蹤)，施打疫苗對於降低疱疹及減少 PHN 的發生率如下：

年紀	疱疹發生率	降低疱疹發生率		研究來源
50-59 歲	vaccine 0.2 % placebo 0.66 %	~70%		Zostavax Efficacy and Safety Trial 共 22,439 人 (女人 62%；白種人 94%)
60-69 歲	vaccine 1.6 % placebo 3.3 %	64%	平均 51%	Shingles Prevention Study 共 38,546 人 2012 meta-analysis 共 52,269 人
70-79 歲		41%		
80 歲以上		18%		

年紀	PHN 發生率	減少 PHN 發生率		研究來源
60-69 歲	Vaccine 0.1% placebo 0.4 %	46%	平均 67%	Shingles Prevention Study 共 38,546 人 2012 meta-analysis 共 52,269 人
70-79 歲	Vaccine 0.2%	71%		
80 歲以上	placebo 0.6 %			

根據以上研究結果，Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Harpaz, 2008]

建議以下病患可以施打疱疹疫苗：

- 曾患有水痘病史的 60 歲以上病患
- 慢性病之患者(ex. CKD、DM、類風溼性關節炎、呼吸相關疾病)
- 住在安養機構之 60 歲以上病患

現今台灣 FDA 核准之適應症為 50 歲~79 歲之成人用於帶狀疱疹之預防

疫苗禁忌對象

根據研究資料報告及 ACIP 之建議，以下對象不宜施打帶狀疱疹疫苗：

- 對疫苗成分過敏者(包含 gelatin 和 neomycin)
- 懷孕婦人
- 有先天或後天免疫缺陷者(ex.白血病、淋巴癌...)
- 正在接受化學性治療或放射性療法之患者
- 曾接受器官移植者
- 接受高劑量類固醇療法者(dose \geq 20mg/day of prednisone)
- 接受基因重組之單株抗體者(rituximab)
- 愛滋病患且 CD4 cell $<$ 200 cells/microL

疫苗副作用

針對受試者所做的療效及安全性研究(ZEST)後發現相關藥品副作用：

>10%	投藥部位： 疼痛(48~64%)、起紅斑(36~48%)、腫脹(26~40%)、搔癢(7~11%)
1%~10%	投藥部位：溫熱感(2~4%)、硬結(1%) 頭痛(1%~ 9%)、腹瀉(2%)、呼吸道感染(2%)、發燒(2%)、四肢痠痛(1%)
<1%	哮喘、過敏、淋巴結腫大、多發風濕性肌肉疼痛

以上不良反應皆有被記載於 U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

結語

帶狀疱疹是水痘-帶狀病毒的二度發病，主要發生在老年人和免疫不全病患，雖多數病人能靠免疫系統痊癒，但部分高風險病患易併發 PHN，造成病患疼痛難耐，給予抗病毒劑或其他輔助用藥可有助緩和疼痛及縮短病程。

現今已有疫苗問世可以用來預防帶狀疱疹的發生，針對於高風險的病患，可依照個人的年齡、經濟情況、以及身體健康情形等條件評估，決定是否要自費施打，雖然研究顯示並不能百分之百預防，但至少可以降低發生之風險。帶狀疱疹與免疫功能有極大的關聯性，要預防帶狀疱疹的發生，除了施打疫苗之外，也要特別維持正常的作息，保持身體健康、營養均衡，避免情緒及體力的壓力累積，才能避免皮蛇找上門。

文獻資料

1. 帶狀疱疹的診治與預防 台灣老誌 第 4 卷第 2 期
2. 帶狀疱疹疫苗知多少 振興醫院醫訊第 204 期
3. Mary A Albrecht. Treatment of herpes zoster in the immunocompetent host. In. Martin S Hirsch, Jennifer Mitty, editor. UpToDate, Inc. May 29, 2014
4. Mary A Albrecht. Prevention of varicella-zoster virus infection: Herpes zoster. In. Martin S Hirsch, Jennifer Mitty, editor. UpToDate, Inc. Nov 26, 2014
5. Zoster vaccine: Drug information. UpToDate, Inc. Zostavax [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; February 2014.



前言

子宮頸癌是世界第三位女性最常見的癌症，根據衛生署統計報告，每年台灣約有 2000 例新增的子宮頸癌患者，約 950 人死於子宮頸癌。近年來由於推行子宮頸癌抹片篩檢，子宮頸癌的死亡率已有逐年下降趨勢。子宮頸癌發生原因與初次性交年齡過早、多位性伴侶、性傳染病史、抽煙的婦女或免疫系統缺陷有關（如愛滋病患或帶原者）、高危險群人類乳突病毒感染者。幾乎所有的子宮頸癌和大多數的肛門癌，都是因持續性地暴露在致癌型 HPV 病毒感染源下引起。人類乳突病毒第 16 和 18 型佔約 70 % 的子宮頸癌及 50% 的子宮頸癌前病變的主因。

HPV 病毒

人類乳突病毒(human papillomavirus, HPV)是一種球型的雙股 DNA 病毒，經由性行為傳播，可能引發男性或女性性器官的疾病。持續的暴露於病毒的感染之下，可能導致子宮頸癌症，甚至外陰和陰道癌，不僅只有女性，男性也都有顯著比例會引起陰莖癌，甚或是肛門癌以及口咽癌。

人類乳突病毒有許多種基因型，目前已知有一百多種基因型，其中有三十餘種會感染人類生殖器官的皮膚及黏膜，造成各種疾病，根據這些基因型引起子宮頸癌的相關性，大致可分為高危險型(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)和低危險型(6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81)。例如在臨床上常見的性病“尖頭溼疣，俗稱的“菜花“，就是經 HPV- 6，11 基因型感染所致，而其中 HPV 16 及 HPV 18 是導致子宮頸癌基因型中最常見的類型，其中約 50% 的子宮頸癌病人身上都發現 HPV16 型的感染。然而，也並非所有感染 HPV16 型或 18 型都會進展到癌症。根據臨床研究的篩選，約有五分之一的女性有過 HPV 的感染，但有感染的女性中，約只有 8% 有細胞上的異常，而約有 70% 的感染會在一年內痊癒，90% 的感染會在 2~3 年內痊癒，在未痊癒的 HPV 感染病人中，只有約 5% 會進展到癌前病變。即使演變成子宮頸癌的機率偏低，但現今仍普遍認為，反覆或持續暴露在 HPV 病毒感染下為造成子宮頸癌的主要因素之一。

現在的疫苗都有針對 HPV16 型和 18 型，因為這兩型導致約近 70%的子宮頸癌和 72%的肛門癌，HPV6 型和 11 型則是導致約近 90%的生殖器疣(菜花)。除了子宮頸癌外，外陰和陰道癌是比較罕見的癌症，歸因於 HPV 感染而得到外陰癌的比率估計為 43%，陰道癌則是 70%。目前針對 HPV 的感染有兩種疫苗：四價疫苗（Gardasil 嘉喜）和二價疫苗（Cervarix 保蓓），用於預防 HPV 相關疾病。

HPV 疫苗

四價 HPV 疫苗(Gardasil 嘉喜疫苗)針對第 6、11、16、18 型人類乳突病毒，二價 HPV 疫苗(Cervarix 保蓓疫苗)則是僅針對 HPV 第 16、18 型。嘉喜疫苗使用的是釀酒酵母（麵包酵母）系統中的重組蛋白質進行製作。保蓓疫苗使用的是在桿狀病毒（昆蟲）細胞系的重組蛋白的進行製作。兩種疫苗都是使用病毒顆粒（VLP）去模仿病毒外殼，其構型和大小與病毒相似，引發人體免疫反應產生抗體對抗病毒，預防疾病，但病毒顆粒(VLP)不含有遺傳物質，因此不具有感染性，安全性高。

不論是二價的保蓓疫苗或是四價的嘉喜疫苗，在大型臨床試驗上已被證明真對預防子宮頸疾病是有效的，包含子宮頸上皮內贅瘤(cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3))和子宮頸原位癌(adenocarcinoma in situ)，其中四價疫苗也證明，能減少生殖器疣和陰道及外陰上皮內瘤變（VAIN 和 VIN1-3）的發生率。然而要發揮疫苗最大的有效性，施打疫苗的女性需未曾被 HPV 感染過最好。

女性接種疫苗之效果

多中心、雙盲、安慰劑對照試驗顯示 HPV 疫苗不論四價或二價都能針對子宮頸的 HPV 感染，進而發展成爲子宮頸細胞癌變的預防。四價 HPV 疫苗也已證明針對 HPV16 和 18 型造成之陰道癌和外陰癌有預防效果，並且也預防 HPV6 型和 11 型造成之尖頭濕疣(菜花)。但 HPV 疫苗針對女性預防肛門癌的效果尚未有研究證明。

男性接種疫苗之效果

HPV 疫苗於年輕男性的有效性及安全性，不僅包括預防 HPV 相關疾病（尖頭濕疣，肛門癌，陰莖癌），也可能潛在降低傳播 HPV 給女性性伴侶以及預防與 HPV16 型和 18 型有相關聯的口腔癌。四價 HPV 疫苗可有效預防年輕男性得到尖頭濕疣(菜花)

和男男性行為者(MSM)的肛門上皮內瘤變。二價疫苗是否也可有效預防男性肛門上皮細胞瘤變，目前仍無數據顯示。

許多專家小組都建議男性使用四價 HPV 疫苗，11 到 12 歲的男性應接受常規的 HPV 疫苗接種，年紀最小到九歲也可以接種 HPV 疫苗。年齡在 13 到 21 歲男性，從未接種過 HPV 疫苗者，需要補追接種疫苗。對男男性行為者，補追接種疫苗的年齡可以提高到 26 歲。二價疫苗目前看來只適合保護女性。

接種時機

從臨床試驗的數據說明，不論在男性或女性，HPV 疫苗最有效的接種時間是在第一次性行為前，也就是個體尚未曝露 HPV 的感染前。其中青春期接種疫苗免疫效價好，抗體生成濃度特別高。研究顯示，10~14 歲的青少年接種疫苗後，產生的抗體濃度比 15-25 歲女性至少高出 2 倍。美國免疫接種諮詢委員會（ACIP）推薦二價或四價 HPV 疫苗給 11-12 歲的女性接種，接種年齡最低可到 9 歲，以預防子宮頸癌、陰道癌或外陰癌，和相關之癌前病變。ACIP 還建議四價 HPV 疫苗用於預防肛門癌及其癌前病變和生殖器疣(菜花)。建議的追加疫苗也推薦給 13-26 歲女性以前沒有接種疫苗或尚未完成疫苗接種的女性。

美國癌症協會（ACS）指南也建議，HPV 疫苗接種應定期提供給 11 歲至 12 歲的女性，免疫接種可以開始於九歲。然而，ACS 只建議追趕接種疫苗給以前沒有接種過或未完成三劑疫苗接種程序之年齡在 13 至 18 歲的女性。但 ACS 也指出目前仍沒有足夠的證據來推薦或反對 19 歲至 26 歲的女性接種。

世界衛生組織（WHO）則是建議 9~13 歲範圍內的女孩應該是主要接種疫苗的人群目標。它指出只要是負擔得起和具有成本效益的都應建議老年女性接種疫苗。

在年輕男性方面，自 2011 年 10 月，ACIP 建議在 11 歲或 12 歲男性應常規接種四價疫苗。疫苗接種年紀最年輕可到 9 歲。在 13 歲至 21 歲的男性，若以前沒有接種或沒有完成三劑疫苗接種程序也建議接種。對於男男性交(MSM)和免疫功能不全的男性（包括 HIV 感染），或對於那些以前未接種疫苗的人，ACIP 也建議 26 歲前接種疫苗。已經有性生活的男性也可接種疫苗，因為儘管有肛門上皮內瘤樣病變(anal intraepithelial neoplasia)、生殖器疣(菜花 genital warts)或 HPV 的感染的病史，都並非為接種 HPV 疫苗的禁忌，只是對於已經得到一種或一種以上 HPV 感染的男性其接種疫苗的好處會比較少。

疫苗維持時效

臨床試驗至今已證明 HPV 疫苗有良好的持續性的保護力。從試驗的受試者中觀察到 HPV 疫苗可持續性的防範子宮頸癌、陰道癌、外陰癌長達 42 個月，四價抗體的抗體濃度及其抗病毒感染的保護力已被報導可於接種後維持長達十年，而二價抗體目前已有追蹤到 7.3 年仍有保護力的資料，但有一點仍需注意的是，現在仍未知需要維持多少濃度的抗體才足以防範病毒的入侵，所以現階段認為抗體濃度越高保護效果越好。

懷孕婦女是否可接種 HPV 疫苗

雖然不論四價或二價 HPV 疫苗都非為減毒活病毒疫苗，但目前懷孕婦女使用 HPV 疫苗接種的臨床安全性數據能仍然有限，仍不建議用於懷孕的女性。哺乳中的婦女可以接受 HPV 疫苗接種，因為 HPV 疫苗屬於次單位疫苗(利用基因重組的轉殖細菌或轉殖酵母菌，來生產病原體抗原性的蛋白質部分成分)，並不影響喝母乳中嬰兒的安全。

如果接種了 HPV 疫苗後才發現已經懷孕了，也不用過分擔心，因為仍未有證據顯示 HPV 疫苗會損害寶寶的健康。臨床試驗 FUTURE II 中，1053 位懷孕中的婦女接受 HPV 疫苗接種，另外 1106 位懷孕婦女則是施打安慰劑，結果疫苗組並未有明顯異常。已開始接種疫苗的女性，但未完成總共三劑疫苗接種前懷孕，可在產後繼續未完成的疫苗接種程序。

接種前的評估

在接種前並不需要做血清學檢查或 HPV 的檢測。

一般建議免疫功能不全或免疫抑制的個體接種 HPV 疫苗，免疫不全者包含愛滋患者(Grade 2C)。對於免疫不全者，補追接種疫苗的年齡可以提高到 26 歲。細胞學檢查對於發現和治療子宮頸上皮內贅瘤(grade 2 and 3)以及子宮頸癌依然是重要的，高風險族群應定期篩檢防治子宮頸癌。

四價 HPV 疫苗(Gardasil)應接種三劑，分別在零個月、第二個月後和第六個月時接種疫苗。二價 HPV 疫苗(Cervarix)也是要接種三劑，分別在零個月、第一個月後和第六個月時接種疫苗。

接種後是否還需子宮頸抹片檢查？

子宮頸抹片推行至今已降低 70% 以上的子宮頸癌發病率和死亡率。由於疫苗不能預防全部的子宮頸癌，約有近 25-30% 的子宮頸癌並不是因為感染 HPV 而發生，而且疫苗只能預防未來的感染，不能有效地治療已存在之 HPV 的感染或其已經造成之細胞上的病變，所以子宮頸抹片檢查對女性而言仍是相當重要，有性經驗的女性應定期進行抹片檢查，若發現異常應針對問題進行治療。

結語

本院目前品項為 Gardasil，為四價 HPV 疫苗針對 6、11、16、18 型人類乳突病毒，最有效的接種時間是在第一次性行為前，也就是個體上未曝露於 HPV 感染前，建議 11~12 歲女性可常規接種 HPV 疫苗，青少年接種疫苗後產生的抗體濃度會比成年女性高。若是 13~26 歲女性，從未接種過疫苗者，也建議補追接種疫苗。男性方面，可以接種四價疫苗預防 HPV 相關疾病(菜花、肛門癌等)。疫苗不可用於治療，只能用於預防，嘉喜疫苗也無法預防全部的 HPV 病毒型，所以有性經驗的女性仍須定期做抹片檢查。

附表一: 兩種 HPV 疫苗之比較

疫苗	Gardasil® 嘉喜	Cervarix® 保蓓
價數	4 價 (6、11、16、18)	2 價 (16、18)
佐劑	非晶形羥基磷酸鋁硫酸鹽 (Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate; AAHS)	AS04 佐劑系統係由氫氧化鋁及 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) 所組成
施打	三劑 (0、2、6 個月)	三劑 (0、1、6 個月)
參考價格	4000 元/劑	3000 元/劑
注射方式	IM	IM
男性接種	男性也可以施打，預防尖狀溼疣和陰莖癌	只適合保護女性
台灣衛生署核准適	預防人類乳突病毒第 6、11、16 及 18 型所引起的子宮頸癌	預防致癌性人類乳突病毒(HPV) 第 16 型與第 18 型所引起的偶

應症	前期或分化不良的病變和癌症，陰道及外陰部癌前期或分化不良的病變，男性與女性生殖器疣(俗稱菜花)，第 2 級與第 3 級肛門上皮內贅瘤(AIN)以及肛門癌	發性及持續性感染、與子宮頸上皮內贅瘤及癌前病變，從而預防子宮頸癌。
核准施打對象	9-26 歲女性、男性	10-25 歲女性
疫苗抗體製作方式	於基因重組酵母菌 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) 中經分離發酵的步驟製得 L1 蛋白，並且會自我聚集成 VLPs。	利用一種桿狀病毒表現系統 (Baculovirus Expression System) 以 DNA 重組技術製造而得的非感染性類病毒粒子(VLPs)形式的 L1 蛋白。
優點	多了針對第 6,11 型人類乳突病毒，對生殖器疣(菜花)也有預防效果	使用特殊佐劑以提高抗體濃度維持的穩定度。對 45、31、52、58 型有交叉保護效果。
不良反應	皮膚：注射部位紅斑（16.7%至 24.7%），注射部位疼痛（61.5%至 83.9%），注射部位搔癢（3.2%），注射部位腫脹（13.9%至 25.4%） 胃腸道反應：噁心（2%~6.7%） 神經系統：頭暈（1.2%~4%），頭痛（12.3%至 28.2%） 其他：發熱（8.2%至 13%）	皮膚：注射部位紅斑（48.4%），注射部位疼痛（91.9%），注射部位腫脹（44.3%） 胃腸道：胃腸道症狀（27.9%） 肌肉骨骼：關節痛（20.7%），肌痛（48.8%） 神經系統：頭痛（53.4%） 其他：疲勞（54.6%）

附表二 HPV 疫苗建議施打族群

	HPV 疫苗
可以施打者	哺乳婦女 免疫力低下者 已有性經驗者 以上都仍可施打 HPV 疫苗
不建議施打者	孕婦 嚴重發燒者 接種過有過敏反應者
台灣公費子宮 頸癌疫苗	金門縣(2008 年開始)、新北市(2010 年)、新竹市、嘉義縣等地方政府
副作用	注射部位輕微紅腫熱痛、嗜睡、發燒等現象。 比較特別的是，大約有 5% 的人會出現暈針現象，建議接種後休息 15~30 分鐘，沒有不良反應後再離開醫院。
抹片檢查	仍需定期做抹片檢查。
注意事項	疫苗只用於預防，沒有治療效果

資料來源

1. Philip E Castle, J Thomas Cox, Joel M Palefsky. Recommendations for the use of human papillomavirus vaccines UpToDate. Oct 2014.
2. Joel M Palefsky, Ross D Cranston, Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer. UpToDate, Nov 2014.
3. Adam S. Cifu, MD; Andrew M. Davis, MD, MPH. Use of HPV Vaccine in Males and Females. JAMA. 2014; 312:1920-1.
4. Mark H. Einstein, Mira Baron, Myron J. Levin. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine. Human Vaccines 7:12, 1343-1358; December 2011.



新藥介紹：治療巴金森氏症藥物 **Rakinson® (Rasagiline)**

詹于瑩 藥師

前言

巴金森氏症 (Parkinson disease) 為大腦中的紋狀黑質體 (Striatum nigra) 神經元發生病理老化所導致的一種漸進性、神經退化性疾病，會造成運動功能障礙。易發生於 40 歲以上成年人，且在 60 歲以上族群發生率會急速上昇，平均確診年齡為 70.5 歲。

由於個別患者病情的嚴重度及惡化程度不盡相同，故藥物治療亦因人而異。巴金森氏症無法被治癒，目前常用的巴金森氏症用藥主要作用在增加腦內多巴胺的作用，以減少症狀，其治療目標主要是維持日常的活動能力、延緩病程，目前仍無根治方法。本院常用的藥物與作用機轉如附表一。

附表一：本院巴金森氏症治療藥物簡易整理表

商品名	Comtan®	Madopar®	Madopar HBS®
成分	Entacapone	Levodopa/ Benserazide HCl	Levodopa/Benserazide
單位劑量	200mg/tab	200/50mg/tab	100/25mg/tab
藥理機轉	選擇性、可逆性 COMT 抑制劑	Dopamine前驅物/ 周邊去羧基酶抑制劑	Dopamine前驅物/ 周邊去羧基酶抑制劑
建議劑量	每次口服 200 mg 配合 Levodopa/Carbidopa 一起服用。每日最高 劑量 1600 mg。	起始劑量 62.5 mg TID-QID，維持劑量 每日 375-750 mg Q4- 8H。 每日最高劑量 1 g。	由使用Madopar轉換為 Madopar HBS，每日劑量 和服藥間隔應與使用 Madopar相同。2-3天後， 劑量應逐漸增加約50%。

商品名	Stalevo®	Neupro®	Rakinson®
成分	Levodopa/Carbidopa/ Entacapone	Rotigotine	Rasagiline
單位劑量	100/25/200mg/tab	6mg/24H/patch	1mg/tab
藥理機轉	Dopamine前驅物/ 周邊去羧基酶抑制劑 /COMT抑制劑	非麥角素類 D3/D2/D1 促效劑	強效、不可逆 MAO-B 抑制劑
建議劑量	視病患狀況與先前是 否使用其他治療巴金 森氏症藥物而定，每 日最高劑量 10 錠。	巴金森氏症早期：起始劑 量 2 mg QD，之後每週提 高 2-4 mg QD 之劑量，每 日最高劑量 6 mg。 巴金森氏症晚期：起始劑 量 4 mg QD，之後每週提	每日 1 mg，可單獨治 療或併用 Levodopa。 若屬合併治療，可每 日使用 0.5 mg。 每日最高劑量 1 mg。

		高 2mg QD 之劑量，每日 最高劑量 8 mg。	
--	--	-------------------------------	--

MAO 抑制劑

Monoamine oxidase (MAO)可以促進單胺類神經傳導物質的氧化，包括多巴胺 (Dopamine)、正腎上腺素(Norepinephrine)、與血清素(Serotonin)等。體內有兩種 MAO isoform：MAO-A 與 MAO-B，其中 MAO-B 主要存在於腦部，且負責多巴胺的分解，也因此抑制 MAO-B 的活性理論上可增加腦內多巴胺的濃度，而改善巴金森氏症的症狀。Rasagiline 為第二代的 MAO-B 抑制劑，抑制 MAO-B 的活性是同類藥物 Selegiline 的十倍。臨床上除了可作為輔助療法外，也被核准用於單獨療法治療巴金森氏症。

臨床療效

在不同的臨床試驗中，分別針對 Rasagiline 作為 Levodopa 的輔助療法與單獨療法的療效作評估。在 PRESTO 試驗中，評估已使用 Levodopa 的 472 病人中，每日分別加上 0.5mg, 1mg 的 Rasagiline 與對照組使用六個月後，減少每日 ‘off’ 的時間分別為 1.41h, 1.85h, 0.91h，皆有統計學上的意義，另外在副作用上也沒有顯著增加飯後低血壓 (postprandial hypotension) 的機率。在另一個多中心、雙盲的 LARGO 試驗中，收納了 687 位已使用 Levodopa 的巴金森氏症病人，分別比較加上 1mg 的 Rasagiline 或 200mg 的 Entacapone 與對照組的療效，Rasagiline 也可顯著減少每日 ‘off’ 的時間 0.78h (95% CI -1.18 to -0.39, p=0.0001)，但跟 Entacapone 組相比較無明顯差異。

在單獨使用的療效評估方面，也是讓醫界廣為討論的用途，在於巴金森氏症的前期單獨使用此類藥物，是否能延緩疾病的惡化或延後使用 Levodopa 的時間。其中隨機雙盲的 TEMPO 試驗中，收納 404 位尚未接受過 Levodopa 的巴金森氏症患者，分別使用 1mg, 2mg Rasagiline 或對照組，比較使用 26 週後的 UPDRS 巴金森症狀衡量表的改善效果，使用 Rasagiline 與對照組相比可減少巴金森症狀的惡化。另外在使用藥物 6 個月後利用 PDQUALIF 量表評估受試者的生活品質也有改善，但在延長試驗中持續再使用 6 個月則無明顯差異。

在 ADAGIO 試驗中則是收納了 1176 位未治療的巴金森氏病人分別分成一開始就使用 Rasagiline 72 週和先使用安慰劑 36 週後再使用 Rasagiline 36 週，此試驗主要想比較早點開始使用 Rasagiline 是否有神經保護的作用。結果顯示一開始就使用 Rasagiline 1mg 的組別相較較晚開始使用 Rasagiline 的組別其 UPDRS 有顯著改善，但在使用

Rasagiline 2mg 的組別上無明顯差異，顯示若早期使用 Rasagiline 1mg 或許對於巴金森氏症有疾病修飾的作用。

本院新藥介紹

- **藥品名稱**

Rakinson® (Rasagiline) 律莎錠 1 mg/tab

- **適應症**

原發性巴金森氏症之單一治療藥物，或與 Levodopa 同時投予，做為輔助治療之用。

- **作用機轉**

為強效、不可逆的 B 型單胺氧化酶抑制劑 (Monoamine oxidase-B inhibitor)，可抑制紋狀體中多巴胺的耗損，使多巴胺濃度提高，改善巴金森氏症所造成的運動障礙；亦有實驗證實 Rakinson® 具有抗氧化、抗細胞凋亡之神經保護作用，可延緩神經細胞退化及其相關症狀發生。

- **用法用量**

口服 Rakinson® 1 mg/day，可單獨治療或併用 Levodopa。若屬合併治療，可以 0.5 mg/day 作為治療劑量。每日劑量勿超過 1 mg。

- **藥物動力學特性**

口服可被人體快速吸收，並於服藥後約 1 小時到達最高血中濃度，半衰期約 3 小時，絕對生體可用率約 36%。排泄前會在肝臟完成生化轉變，主要以 CYP1A2 為代謝酵素。Rakinson® 和其代謝物會與葡萄糖醛酸苷 (glucuronides) 結合後再由尿液排除，是為主要排泄途徑。

- **特殊族群與劑量調整**

➤ 懷孕與授乳：目前尚無使用於孕婦之相關臨床資料，若孕婦需要使用藥品時須特別小心。有實驗資料指出 Rakinson® 會抑制乳汁分泌，而是否會分泌於乳汁中則

尚未證實，故使用於哺乳之婦女亦須特別小心。

- 小兒族群：缺乏安全性與療效資料，故不建議使用。
- 老年人：無需調整劑量。
- 肝功能受損之病患：中、重度肝功能不全病患，不建議使用。對於輕微肝功能不全病患應謹慎使用，建議起始劑量為 0.5 mg/day，若臨床反應不佳則可增加至 1.0 mg/day；假如病患由輕微發展至中度肝功能不全，則應停藥。
- 腎功能受損之病患：對於輕、中度腎功能不全患者，無需調整劑量。而對於重度腎功能不全患者，目前尚無研究資料。
- 正在服用 CYP1A2 抑制劑之病患：此類病患血中 Rakinson® 濃度會上升至 2 倍，故應調整劑量為 0.5 mg/day。

● 禁忌

1. 對主要成分或任何賦形劑過敏者禁用。
2. 禁止使用於重度肝功能不全病患。
3. 禁止與 Meperidine、Tramadol、Methadone、Pethidine、Propoxyphene 和其他單胺氧化酶抑制劑（Monoamine oxidase inhibitor）併服，合併使用會引血清素症候群（Serotonin syndrome），嚴重時可能會導致病患死亡，故 Rakinson® 與該類藥物之使用須間隔至少 14 天。
4. 禁止與 Dextromethorphan 併服。曾有報導指出 Dextromethorphan 和單胺氧化酶抑制劑併服時會造成病患短暫性精神行為異常。
5. 禁止與 St.John's wort 併服。
6. 禁止與 Cyclobenzaprine 併服。

● 注意事項

1. 服用 Rakinson® 可能會導致低血壓或姿勢性低血壓，通常發生於開始服藥的前 2 個月，此狀況會隨時間緩解。
2. Rakinson® 可能造成病患出現類精神行為異常，精神行為異常會以一種或多種方式呈現，如：幻覺、偏執、精神錯亂、混淆、焦慮、妄想等。若病患有明显精神疾患，則不建議使用 Rakinson®，因其會增加中樞神經多巴胺的活動而加重病情。

此外，許多治療精神疾患的藥物會降低中樞神經多巴胺活動而降低 Rakinson® 療效。

3. 若突然停藥或換藥，會增加中樞神經多巴胺的活動，進而造成複合式抗精神病藥物惡性症候群（Neuroleptic Malignant Syndrome）病患可能會出現體溫升高、肌肉僵硬、知覺異常、自律神經失調等症狀。
4. 當 Rakinson® 作為 Levodopa 的輔助治療藥物時，可能會引起異動症或加重多巴胺所導致之異動症副作用。降低 Levodopa 劑量可能可緩解異動症。
5. Rakinson® 應避免與抗憂鬱藥物（選擇性血清素回收抑制劑 SSRI、血清素正腎上腺素抑制劑 SNRI、三環抗憂鬱劑、四環抗憂鬱劑、Triazolopyridine 抗憂鬱劑）合併使用。Rakinson® 與上述種類抗憂鬱藥物的療程應間隔至少 14 天以上。由於某些抗憂鬱藥物半衰期過長，故需視情況調整療程間距。
6. Rakinson® 不建議與擬交感神經作用劑併用，二者同時使用可能會導致高血壓危機。
7. 服用 Rakinson® 期間應避免食用高乾酪胺（Tyramine）含量之食物，若併服可能引發高血壓危機。
8. 吸煙會對 CYP1A2 酵素產生誘導作用，因此可能導致病患血中 Rakinson® 濃度會降低，進而影響療效，故在臨床上必須進行監控。

● 常見不良反應

- 心血管方面：姿勢性低血壓（7-44%）、周邊水腫（7%）
- 皮膚方面：紅疹（3-6%）
- 內分泌方面：體重下降（2-9%）
- 胃腸道方面：噁心（6-12%）、嘔吐（4-7%）、便秘（4-9%）、消化不良（4-7%）、口乾（2-6%）
- 肌肉骨骼方面：關節痛（5-11%）
- 中樞神經方面：運動不能（18%）、運動失調（3-6%）、頭痛（6-14%）、頭暈（7%）
- 精神方面：憂鬱（5%）
- 其他：類流感症狀（5%）

結語

Rakinson® 和本院先前已有的治療巴金森氏症藥物屬完全不同藥理機轉，除了和 Levodopa 併用於中晚期巴金森氏症，在多個臨床試驗中也證實可單獨使用以治療較早期的病情，且每日僅需服藥一次，有助於提高病患服藥順從性，對於病患而言又多了一種較為方便的藥物選擇。但仍需注意 Rakinson® 與許多麻醉止痛藥物及抗精神病藥物之間的交互作用，且藥品藥價較高，對於醫療支出負擔較重，故還是需評估病患整體狀況來決定用藥與否。

參考資料

1. Rakinson® 藥品仿單
2. Micromedex 2.0
3. Mínguez-Mínguez S1, Solís-García Del Pozo J, Jordán J. Rasagiline in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of clinical data. *Pharmacol Res.* 2013 Aug;74:78-86.

藥劑部 103 年 10 月-103 年 12 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Diltelan SR 90mg (Diltiazem) (ODILT)	Cardizem Retard 90mg (Diltiazem) (OCARD)	1. 適應症：狹心症、高血壓。 2. 本品項為同成分、同劑量取代。
Mexitil 100mg (Mexiletine) (OMEX)	Meletin 100mg (Mexiletine) (OMELE)	1. 適應症：心室性不整律。 2. 本品項為同成分、同劑量取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Savory 60mg (Alverine citrate) (OSAVO)	Soverine 60mg (Alverine citrate) (OSOV)	1. 適應症：過敏性腸徵候群。 2. 本品項為同成分、同劑量取代。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Exacin 200mg (Isepamicin) (IEXA)	1. 適應症：葛蘭氏陰性菌（包括綠膿菌、變形菌、大腸菌）所引起之皮膚、呼吸道、下呼吸道、泌尿尿道感染症。 2. 本品項成分為：Isepamicin，200mg/2ml/amp。 3. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!
Precedex (Dexmedetomidine Hydrochloride) (IPREC)	1. 適應症：在加護病房治療期間初接受插管及人工呼吸器照護病人之鎮靜作用、非插管病人接受手術或其他程序前及/或手術或程序進行之鎮靜作用，無論上述何種情況，靜脈輸

	<p>注投與Precedex的時間，皆不得超過24小時。</p> <p>2. 本品項成分為：Dexmedetomidine Hydrochloride， 200mcg/2mL/Vial。</p> <p>3. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!</p>
--	--