

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：陳瑞杰

總編輯：陳必立

執行編輯：孫國倫

電話：(02)2737-2181

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百零八年十月一日 出刊

第 86 期

本期內容：
🌱 第五代頭孢子菌素- Zinforo®(Ceftaroline)捷復寧注射劑/王嫚筠 藥師
🌱 淺談嵌合抗原受體 T 細胞治療(CAR T-cell Therapy)/ 戴君年 藥師
🌱 淺談更年期 / 林雅芳 藥師



第五代頭孢子菌素- Zinforo®(Ceftaroline)捷復寧注射劑

王嫚筠 藥師

前言

頭孢子菌素(cephalosporins)是院內很常使用到的抗生素，目前 cephalosporins 依據抗菌範圍分為第一至五代，每一代逐漸增加對革蘭氏陰性菌與厭氧菌的抗菌效果。以下表一為本院之頭孢子菌素注射與口服品項，院內第一至四線用藥大致上依照其所屬之代別劃分，而第五代的 ceftaroline 則是被歸在第四線抗生素用藥。

表一、院內頭孢子菌素注射與口服品項

第一代	第二代	第三代	第四代	第五代
注射				
Cefazolin ● Cefa [®] 信華	Cefuroxime ● Furoxime [®] 福樂欣 Cefmetazole ● Cetazone [®] 喜達隆 Cefoxitin ● Cexitin [®] 速新	Cefoperazone ● Cebid [®] 速妥 Cefotaxime ● Claforan [®] 可活能 Ceftazidime ● Sintum [®] 信騰 Ceftriaxone ● Ceftriaxone [®] 西特亞	Cefepime ● Supecef [®] 斯沛服 Cefpirome ● Cepiro [®] 希 比洛	Ceftaroline ● Zinfo [®] 捷復寧
口服				
Cephalexin ● Cephalexin [®] 信保欣 ● Cephanmycin [®] 適 汎黴素 ● Ulexin [®] 優力黴素 (水劑)	Cefuroxime ● Cero [®] 賜福	Cefixime ● Cefixmycin [®] 喜復黴素		

藥品基本資料

1. 成分與機轉

每瓶含ceftaroline fosamil 600毫克，其成分為前驅藥物(prodrug)，會在血漿中由磷酸酶酵素(phosphatase)轉為活性ceftaroline。ceftaroline對格蘭氏陽性及格蘭氏陰性細菌皆具有活性，ceftaroline可透過結合至盤尼西林結合蛋白(PBP)而抑制細菌細胞壁合成，故具有殺菌能力。

2. 適應症

適用於治療成年及2個月以上兒童對ceftaroline fosamil具感受性菌種的

- 社區性肺炎(CAP)
- 複雜性皮膚與軟組織感染(cSSTI)

3. 建議劑量與用法

- 成人及12-18歲(未滿)且體重 \geq 33公斤的青少年

適應症	劑量	頻次	輸注時間(分鐘)	治療天數
cSSTI	600 mg	Q12H	60	5-14
CAP				5-7
成人因 <i>S. aureus</i> 引起的cSSTI (MIC為2-4 mg/L)		Q8H	120	5-14

- 2個月至12歲(未滿)兒童以及12歲至18歲(未滿)且體重小於33公斤青少年

年齡與體重	劑量	頻率	輸注時間(分鐘)
\geq 12歲但 $<$ 18歲 且體重 $<$ 33公斤	12 mg/kg*	Q8H	60
\geq 2歲至 $<$ 12歲			
\geq 2個月至 $<$ 2歲	8 mg/kg		

*每8小時使用劑量不應超過400毫克

4. 特殊族群劑量調整

- 腎功能不全病患
 - 成人及12-18歲(未滿)且體重 \geq 33公斤的青少年

肌酸酐清除率(mL/min)	cSSTI 與 CAP 之劑量	<i>S. aureus</i> (MIC=2到4毫克/
----------------	-----------------	------------------------------

(使用 Cockcroft-Gault 公式計算)	(頻次為 Q12H 輸注 60 分鐘)	升)引起的cSSTI (頻次為Q8H輸注120分鐘)
>30 至≤50	400 mg	
≥15 至≤30	300 mg	
末期腎病(ESRD) · 包括血液透析*	200 mg	

*ceftaroline 可經由血液透析排除，因此可於血液透析當天透析結束後給藥

- 2 個月至 12 歲(未滿)兒童以及 12 歲至 18 歲(未滿)且體重小於 33 公斤青少年

肌酸酐清除率 (mL/min) (使用 Schwartz 公式計算)	劑量與頻次	輸注時間(分鐘)
>30 至≤50	8 mg/kg Q8H (每 8 小時使用劑量不應超過 300 毫克)	60
≥15 至≤30	6 mg/kg Q8H (每 8 小時使用劑量不應超過 200 毫克)	

- 肝功能不全病患：無需調整劑量

5. 懷孕與哺乳

懷孕期間應避免使用，除非其臨床狀況確實需要，且潛在效益高於可能風險時，才能使用。而哺乳中的婦女，由於目前尚無相關資料，故建議暫停哺乳。

6. 藥物動力學與藥效學

如同其他 β -lactams類藥物，給藥期間高於感染細菌的最低抑制濃(MIC)時間百分比(%T>MIC)與ceftaroline之抗菌活性具最佳相關性(time-dependent)。

7. 體外敏感性試驗

社區型肺炎	複雜性皮膚與軟組織感染
<p>格蘭氏陽性菌</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Streptococcus pneumoniae</i> 肺炎鏈球菌 ● <i>Staphylococcus aureus</i> 金黃色葡萄球菌 (methicillin-susceptible only) <p>格蘭氏陰性菌</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Escherichia coli</i> 大腸桿菌 ● <i>Haemophilus influenzae</i> 流感嗜血桿菌 ● <i>Klebsiella pneumoniae</i> 克雷伯氏肺炎桿菌 	<p>格蘭氏陽性菌</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Staphylococcus aureus</i> 金黃色葡萄球菌 (包括 methicillin-resistant 菌株) ● <i>Streptococcus pyogenes</i> 化膿性鏈球菌 ● <i>Streptococcus agalactiae</i> 無乳鏈球菌 ● <i>Streptococcus anginosus</i> 咽峽炎鏈球菌 ● <i>Streptococcus dysgalactiae</i> 異乳鏈球菌

8. 藥品不良反應

常見(1-10%)	少見(0.1-1%)
<p>暈眩、頭痛、輸注部位反應(紅斑、靜脈炎)、腹痛、噁心、嘔吐、ALT 上升、皮疹、搔癢</p>	<p>困難梭狀桿菌(<i>Clostridium difficile</i>)結腸炎、貧血、白血球減少、血小板減少、蕁麻疹、血中肌酸酐上升</p>

9. 藥品臨床相關試驗

● 社區型肺炎

兩項隨機分配、多機構與多國合作、雙盲、非劣性試驗(FOCUS 1及FOCUS 2)，總計收錄1240名診斷患有CAP的成人病人，比較ceftaroline fosamil (600 mg Q12H, 靜脈輸注60分鐘)與ceftriaxone (1 g QD, 靜脈輸注30分鐘)的臨床療效與安全性。兩項試驗的設計相同，唯一的差別是FOCUS 1試驗中，兩個治療組都從第1天開始接受2劑口服

clarithromycin (500 mg Q12H)做為輔助治療；FOCUS 2則未使用巨環內酯類抗生素進行輔助治療。試驗收錄的病人為胸腔放射影像檢查顯示新發生肺浸潤或肺浸潤惡化，且具有CAP的表徵及症狀，需要住院及靜脈輸注治療，治療期間為5天至7天。其中，修改後意圖治療療效族群(MITTE)為包括依隨機分配治療組接受任何劑量試驗藥物，且PORT風險第III或IV級的所有病人。臨床可評估族群(CE)則為包括MITTE族群中適當遵循試驗計畫書的病人。

主要療效指標為下表表二中CE及MITTE的共同主要族群在治癒檢測(Test of Cure, TOC)回診時的臨床反應。

表二、兩項第三期CAP試驗中，治療5天至7天後在TOC回診的臨床治癒率

	Ceftaroline n/N(%)	Ceftriaxone n/N(%)	治療差異 (雙側95% CI)
FOCUS 1			
CE	194/224 (86.6)	183/234 (78.2)	8.4 (1.4, 15.4)
MITTE	244/291 (83.8)	233/300 (77.7)	6.2 (-0.2, 12.6)
FOCUS 2			
CE	193/235 (82.1)	166/215 (77.2)	4.9 (-2.5, 12.5)
MITTE	235/289 (81.3)	206/273 (75.5)	5.9 (-1.0, 12.7)

表三、CAP病人微生物可評估族群中依感染病原菌區分的臨床治癒率

細菌菌種	Ceftaroline n/N(%)	Ceftriaxone n/N(%)
格蘭氏陽性菌		
肺炎鏈球菌	54/63 (85.7)	41/59 (69.5)

<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
金黃色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i> (僅限於MSSA)	18/25 (72.0)	14/25 (56.0)
格蘭氏陰性菌		
流感嗜血桿菌 <i>Haemophilus influenzae</i>	15/18 (83.3)	17/20 (85.0)
副流感嗜血桿菌 <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	16/16 (100.0)	15/17 (88.2)
大腸桿菌 <i>Escherichia coli</i>	10/12 (83.3)	9/12 (75.0)
克雷伯氏肺炎桿菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	13/13 (100.0)	10/12 (83.3)

● 複雜性皮膚與軟組織感染

兩項相同的隨機分配、多中心、多國合作的雙盲試驗(CANVAS 1和CANVAS 2)，總計納入1396名有複雜性皮膚與軟組織感染的成人，相較於ceftaroline fosamil (600 mg Q12H, 靜脈輸注60分鐘)與vancomycin加aztreonam (1 g vancomycin Q12H靜脈輸注60分鐘後，再靜脈給予1 g aztreonam約60分鐘)。患有廣泛蜂窩性組織炎、主要膿腫、傷口感染(手術或創傷)、感染性叮咬、灼傷或潰瘍，或已患有糖尿病或周圍血管疾病之任何下肢感染的病人皆符合試驗資格，治療時間為5至21天。修改後意圖治療(MITT)族群包括根據他們隨機分配治療組接受任何劑量之研究藥物的所有病人；臨床可評估(CE)族群包括MITT族群中適當遵循計畫書的病人。

主要療效指標為下表CE及MITT病人的共同主要族群中於回診時在治癒檢測(TOC)的臨床反應。

表四、兩項在cSSTI的三期試驗中，治療5至21天後在TOC的臨床治癒率

	Ceftaroline n/N(%)	Vancomycin/Aztreonam n/N(%)	治療差異 (雙側95% CI)
CANVAS 1			
CE	288/316 (91.1)	280/300 (93.3)	-2.2 (-6.6,2.1)
MITT	304/351 (86.6)	297/347 (85.6)	1.0 (-4.2,6.2)
CANVAS 2			
CE	271/294 (92.2)	269/292 (92.1)	0.1 (-4.4,4.5)
MITT	291/342 (85.1)	289/338 (85.5)	-0.4 (-5.8,5.0)

表五、根據感染病原菌，從微生物學上評估cSSTI病人的臨床治癒率

細菌菌種	Ceftaroline n/N(%)	Vancomycin/Aztreonam n/N(%)
格蘭氏陽性菌		
金黃色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)
MSSA	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)
MRSA	142/152 (93.4)	115/122 (94.3)
化膿性鏈球菌 <i>Streptococcus pyogenes</i>	56/56 (100.0)	56/58 (96.6)
無乳鏈球菌	21/22 (95.5)	18/18 (100.0)

<i>Streptococcus agalactiae</i>		
異乳鏈球菌 <i>Streptococcus dysgalactiae</i>	13/13 (100.0)	15/16 (93.8)
咽峽炎鏈球菌群 ^[註]	12/13 (92.3)	15/16 (93.8)
格蘭氏陰性菌		
大腸桿菌 <i>Escherichia coli</i>	20/21 (95.2)	19/21 (90.5)
克雷伯氏肺炎桿菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	17/18 (94.4)	13/14 (92.9)
摩根氏桿菌 <i>Morganella morganii</i>	11/12 (91.7)	5/6 (83.3)
產酸克雷伯氏菌 <i>Klebsiella oxytoca</i>	10/12 (83.3)	6/6 (100.0)

[註：包括 *S. anginosus*、*S. intermedius* 及 *S. constellatus*]

結語

現今抗藥性的細菌日漸增多，在抗生素的用藥選擇上更具有挑戰性，而 Ceftaroline 為一廣效型頭孢子菌素可以對抗革蘭氏陰性菌菌株包括 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)，目前被應用在社區型肺炎及複雜性皮膚與軟組織感染，在安全性與療效上也都有一定的試驗成果，提供給醫護人員一個新的用藥選擇。

參考資料

1. Zinforo[®] 仿單
2. Micromedex[®]
3. UpToDate[®] - Classification of parenteral and oral cephalosporins

4. 陳偉智,謝永宏.藉由 Cephalosporins 結構瞭解其各代在臨床使用上的抗菌範圍.藥學雜誌 2012; 110: 25-31
5. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2011 Apr;66 Suppl 3:iii19-32.
6. Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2011 Apr;66 Suppl 3:iii33-44.
7. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, et al. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother. 2010 Nov;65 Suppl 4:iv41-51.
8. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, et al. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother. 2010 Nov;65 Suppl 4:iv53-iv65
9. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. J Antimicrob Chemother. 2011 Apr;66 Suppl 3:iii11-8.



前言

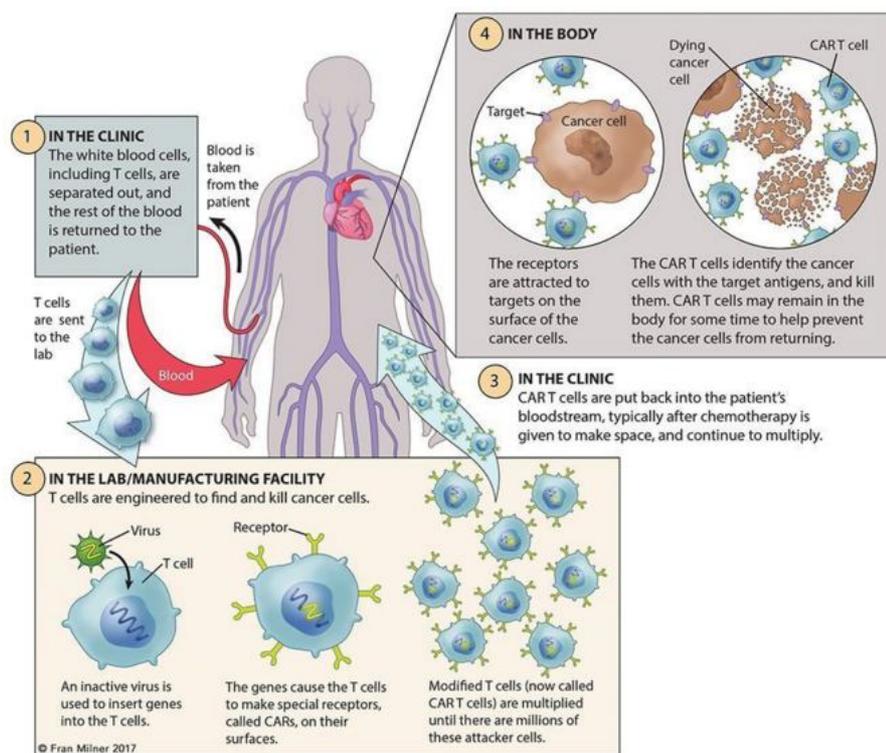
癌症在全世界造成死亡人數逐年攀升，傳統療法大多透過細胞毒殺作用來殺死癌細胞，但也容易造成較多副作用，復發機率也較高。近期，免疫療法的崛起，透過增強病患自身免疫，為癌症病患帶來新的希望。

近幾年，新療法 CAR T-cell Therapy 的出現，在許多臨床試驗被發現對於 Liquid tumor(例如：血癌)有很好的治療效果。

簡介

CAR T-cell Therapy 全名為 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy，先將病患 T cell 從身體取出，利用分離術(apheresis)分離出白血球，透過基因工程，改變 T 細胞表面抗原，製造出一種表面有 chimeric antigen receptor 的 T cell，稱為「嵌合抗原受體 T 細胞」，讓它可辨識癌細胞上 CD19 antigen，並在體外複製至足夠數量後，重新打回病人體內(如圖一)。對於急性淋巴性白血病 acute lymphoblastic leukemia (ALL)，瀰漫性 B 細胞淋巴瘤 diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)，慢性淋巴性白血病 chronic lymphocytic leukemia (CLL)，和其他 B 細胞之非何杰金氏淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin lymphomas)，病患打完傳統化療藥品後，通常會造成白血球數量下降，透過 CAR T-cell Therapy，可以殺死剩餘癌細胞，並減少復發率。

Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: How it Works



圖一、CAR-T cell Therapy 治療方法

1. 抽取病患血液後，會先將白血球分離出來，取出 T 細胞。
2. 進行基因工程，以不活化之病毒將基因植入至 T 細胞；此基因會在細胞表面製造稱為「CAR」的受體，經修改後的 T 細胞就稱為「CAR T Cell」。
3. 經過複製達到數百萬顆細胞後，植入病人體內。
4. CAR T Cell 進入體內後會辨識癌細胞上的抗原並殺死他

(資料來源: Leukemia & Lymphoma Society)

藥品介紹

目前通過美國 FDA 核准的藥品有 **Tisagenlecleucel (Kymriah®)** 治療 B-ALL、DLBCL，**Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)** 治療 DLBCL，為 FDA 首度核准之兩種具個人化之癌症基因療法。此兩種藥品皆針對 CD19，會辨識癌細胞上的 CD19 抗

原，進而殺死它，不可用於 primary central nervous system lymphoma，且病患需大於 25 歲之 B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)，經過化療無效而復發者(relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy)。(表一為兩種藥品之比較)

其中一個第二期臨床試驗¹，探討 Axicabtagene Ciloleucel(Yescarta®) CAR T-Cell Therapy 在復發性 B 細胞淋巴瘤的治療效果，在 111 名接受低劑量 cyclophosphamide 和 fludarabine 後的病患中，使用目標劑量為 2×10^6 anti-CD19 CAR T cells/ kg，客觀緩解率(objective response rate，ORR，指腫瘤縮小達到一定程度，且保持一定時間之病人比例)達 82%，有 94 名病患(93%)發生 cytokine release syndrome，但只有 13%病患較為嚴重。

另外，ELIANA study²發現，Tisagenlecleucel (Kymriah®)使用在 75 名小孩或年輕成人罹患復發(Relapsed)或難治(Refractory)之急性淋巴性白血病(acute lymphoblastic leukemia，ALL)，三個月內總體緩解率(Overall Remission Rate，ORR)為 81%，且這些病患皆完全康復或只剩下及微量癌細胞存在；六個月後觀察，整體存活率(Overall survival，OS)為 90%；一年後觀察為 76%。常見之副作用 cytokine release syndrome 發生率為 77%。

表一、Kymriah® 與 Yescarta®的比較

	Kymriah®	Yescarta®
成分	Tisagenlecleucel	Axicabtagen ciloleucel
美國 FDA 核准之適應症	Acute lymphoblastic leukemia (ALL) Diffuse large B-cell	DLBCL Non-Hodgkins lymphoma

	lymphoma (DLBCL)	
使用條件	大於 25 歲之 B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)或 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)病患，經過化療無效而復發(relapsed or refractory) (r/r)者。	
Disease Free Survival/Remission Rate	62% for ALL 64% for DLBCL	51%
基因工程媒介	Lentivirus	Retrovirus
基因工程花費時間	22 天	17 天
預估花費	ALL : \$475,000 USD DLBCL : \$373,000 USD	\$373,000 USD
副作用	細胞激素風暴、神經毒性(可逆)	
如何處理嚴重細胞激素風暴	Actemra (tocilizumab) 已被 FDA 核准使用於之 CAR T-cell-induced severe or life-threatening CRS(病患須大於兩歲)	

最常見的副作用為細胞激素風暴(Cytokine Release Syndrome, CRS)，因為 cytokine 大量快速分泌至血液中，有類似感冒症狀(flu-like symptoms)，像是：頭痛、發燒、噁心嘔吐、腹瀉、嚴重肌肉或關節疼痛、低血壓及心跳加快，這個副作用的產生也被視作"on-target" effect，也就是可作為達到治療效果的參考，研究人員發現疾病較嚴重的病人較容易產生，臨床上處理方法如表二，例如發燒超過三十八度可使用 Acetaminophen 緩解、低血壓或心跳過慢會給予五百毫升體液補充；若症狀持續發生會使用 Tocilizumab，或是併用類固醇治療(表三)；另一個可能造成的副作用為

B-cell aplasia(B 細胞再生不良)· 因為植入的 B cell 也會攻擊正常的 B cell(正常細胞上也有 CD 19 抗原)· 此副作用被稱作 off-target effect(治療效果無法達到預期)；除此之外· 也會有神經系統的副作用· 例如：腦病變、意識混亂、顫抖· 但通常神經系統的病變都是可逆轉的(reversible)。

表二、CRS 臨床表現與處理方法

症狀	處理方法	後續觀察
Fever > 100.5°F (約 38°C)	Give PRN acetaminophen and perform full fever workup (blood/urine cultures, page physician for antibiotic orders)	If no response to acetaminophen, page provider and consider IL-6 antagonist
Hypotension > 20% below baseline	Give 500 mL IVF bolus	Recheck BP post-IVF bolus; if sustained hypotension, page provider and consider IL-6 antagonist
Hypoxia < 90% (or shortness of breath)	Place patient on supplemental oxygen	Recheck oxygen saturation. If no response, increase oxygen requirements and page provider

Tachycardia sustained >120 bpm	Give 500 mL IVF bolus. Place patient on continuous telemetry	Recheck heart rate. If heart rate > 120 bpm, place patient on continuous telemetry and order EKG to be done. Page provider to consider IL-6 antagonist
Non-responsiveness	Page provider immediately and assess for response to painful stimuli. May call facility- specific rapid response team	Recommend patient be moved to intensive care and consult neurology STAT. Consider MRI/MRA of brain, EEG, and lumbar puncture to rule out infection. Start high-dose IV steroids
Seizures	Keep patient safe. Page provider and call rapid response code (facility- specific)	Give STAT anti- epileptics. Recommend patient be moved to ICU. Consider MRI/MRA of brain, EEG, and lumbar

(資料來源：Oncology Nursing)

表三、Actemra (tocilizumab)建議劑量

Actemra (tocilizumab)	
Recommended Intravenous CRS Dosage(Alone or in combination with corticosteroids)	
BW < 30 kg	12 mg /kg
BW ≥ 30 kg	8 mg /kg

(資料來源：仿單)

CAR T Cell Therapy 之未來展望

近 5 年來，越來越多製藥公司開始使用 CD19-targeted CAR T cells 做臨床試驗，然而，很多 ALL 病患對此項療法並沒有太大反應，且有將近三分之一的病患在一年之內會復發，復發的原因可能為細胞不再表現 CD19 抗原，此現象被稱作 antigen loss。因此研究人員開始研究針對 CD22 protein 之 CAR T cells，在第一次的臨床試驗中，大部分的病患都達到良好的治療效果，其中包含一位之前曾接受過 CD19-targeted CAR T cell 治療但卻更加嚴重的病人。

CAR-T therapy 之限制

然而，目前對於 solid tumor 目前還無法有效的治療，因為 solid tumor 通常包含許多免疫抑制因子，且通常來源多樣化且易突變，造成抗原選擇困難，也就是較不易研發出針對 solid tumor 的 CART cell；另外，經過基因工程的白血球必須到達腫瘤所在位置，且穿透進入細胞，不像血液型腫瘤分布在身體各處而容易到達。

結語

CAR-T cell therapy 因具個人化特色，在血液癌症的治療上給予病人極大的福祉，但療程所費不貲，一個療程至少要將近台幣一千五百萬，只有極少數人可負擔，

且不見得人人有效；除此之外，在 solid tumor 的治療效果也有限，成為此療法無法普及的原因，期待未來能夠研究出更佳的治療方法，造福更多癌症病人。

Reference

1. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544 DOI: 10.1056/NEJMoa1707447
2. N Engl J Med 2018;378:439-48.DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
3. Androulla N. Miliotou and Lefkothea C. Papadopoulou*, "CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy" , Current Pharmaceutical Biotechnology (2018) 19: 5.
4. FDA
5. Nucleus Biologics
6. Tom Hofland, Eric Eldering, Arnon P. Kater, Sanne H. Tonino. (2019) Engaging Cytotoxic T and NK Cells for Immunotherapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. International Journal of Molecular Sciences 20:17, pages 4315.
7. Actemra、Kymriah、Yescarta 仿單
8. National Cancer Institute
9. Brittney Baer, Channing Vail Dudley, Rhea Micci Simons, Management Principles Associated With Cytokine Release Syndrome, Seminars in Oncology Nursing, 2019, 150931, ISSN 0749-2081
10. N Engl J Med 2017; 377:2593-2596 DOI: 10.1056/NEJMe1714680

前言

老化的過程中不可避免的頭髮花白、身體機能衰退、體力下降都是常見的情形，然而，隨著年齡漸長，不管是從孩提時期到青春期的種種轉變，或是從青春期邁向更年期的時刻，體內荷爾蒙變化也著實影響著生活。

不論男女皆會經歷更年期，不過在女性身上症狀尤其明顯，感受最強烈的部份莫過於月經週期停止，女性的月經週期由多種雌激素控制和影響，至少二十年規律的月經週期，隨著雌激素衰退逐漸減少，直到完全停止，另外像是熱潮紅、心悸、盜汗等症狀，該如何維持及促進生活品質是每位更年期的女性都需面臨的課題。

至於男性方面，男性賀爾蒙的降低，或許生理方面沒有女性明顯，但心理的健康與生理的變化仍然可能造成不適。

女性更年期

月經週期與雌激素

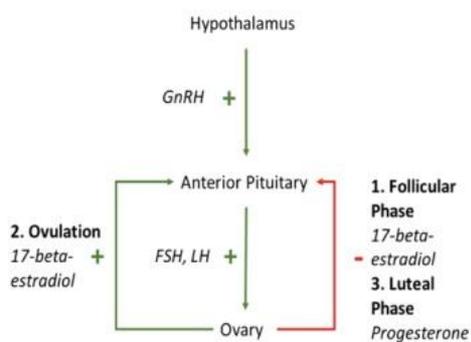


Figure 1. Hormone secretion feedback system.

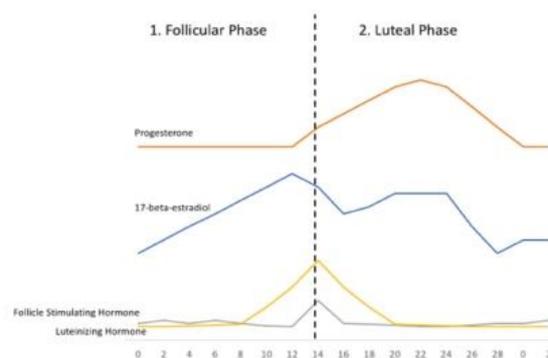


Figure 2. Hormone variation throughout the menstrual cycle.

[1]

主宰女性月經週期的荷爾蒙主要為分別為：促性腺激素（ GnRH ）、濾泡刺激素（ Follicle-stimulating hormone · FSH ）、促黃體刺激素（ luteinizing hormone · LH ）、動情激素（ Estrogen ）與黃體素（ Progesterone ）等五種激素。

青春期女性腦下垂體前葉分泌 GnRH，促使下視丘分泌 FSH 和 LH，血中 FSH 與 LH 濃度持續提高使卵巢中濾泡細胞釋放 Estrogen 與 Progesterone，同時，卵巢濾泡持續發育，成熟的濾泡 Estrogen 的分泌增加，子宮內膜增厚。

當 LH 分泌達濃度高峰便會促使排卵，成熟的卵細胞由卵巢移動到子宮，血液中大量的 Estrogen 和 Progesterone 負回饋抑制 LH 與 FSH。除了轉變成卵子的濾泡細胞，其餘的濾泡細胞成為黃體，黃體分泌 Estrogen 和 Progesterone，使子宮內膜以及其中的血管和腺體繼續發育。

FSH 和 LH 因負回饋被抑制，Estrogen 和 Progesterone 大量減少，黃體萎縮，內膜崩落，月經來潮，而 Estrogen 和 Progesterone 減少分泌，負回饋機制減弱，FSH 及 LH 增加，月經週期再次開始。

更年期的變化與影響

當更年期來臨，卵巢機能衰退，Estrogen 分泌降低，負回饋機制減弱，下視丘段 FSH 及 LH 敏感度減少，使 FSH 和 LH 分泌增加，Estrogen 的增加及 LH、FSH 的減少為造成更年期症狀的主要原因，而另外像是 Testosterone 的血中濃度也可做為判斷更年期的一項因素。

根據台灣國民健康署 106 年的調查結果發現，國內 45 至 54 歲的女性有 6 成有經期不規律或已經停經的更年期變化，而對於 55 至 64 歲的女性，則已經有 9 成以上有經期不規律或已經停經。

而卵巢機能衰退，雌激素分泌不足或下視丘的血管舒縮中心 (vasomotor center) 不穩定及波動可能早成婦女身心靈上的變化或不適，症狀持續的時間因人而異，有些人與短期即能緩解，少部分人的症狀則可延續 3 至 5 年不等的時間。以下表格整理出生理及心理方面更年期婦女可能經歷的症狀。

生理方面症狀：

初期	發熱	潮紅	心悸
	虛弱	暈眩	盜汗
中期	頻尿	尿失禁	陰道萎縮
	皮膚萎縮變薄	性交疼痛	骨骼肌痠痛
晚期	骨質酥鬆	心血管疾病	

心理方面症狀：

焦慮	煩躁	失眠
恐慌	心情低落	記憶力衰弱

荷爾蒙補充療法

由於雌激素不足所造成的不適可用荷爾蒙補充療法 (Hormone therapy, HT) 加以緩解，通常使用雌激素或雌激素加黃體素的組合為治療原則。

目前院內的口服荷爾蒙有下列品項：

中文商品名	英文商品名	成分	補充
益斯得錠	Estrade 2mg	Estradiol Valerate	雌激素

伊使蒙膜衣錠	Estromon 0.625mg	Conjugated Estrogens	雌激素
婦安錠	Fuan 5mg	Medroxyprogesterone	黃體素
優潔通軟膠囊	Utrogestan 100mg	Micronised Progesterone	黃體素

熱潮紅、盜汗與心悸等症狀使用荷爾蒙療法能得到最有效的改善，至於生殖泌尿系統的症狀如頻尿、陰道乾澀、性交疼痛等也可用口服或局部補充雌激素。

目前院內的局部荷爾蒙有下列品項：

中文商品名	英文商品名	成分
普力馬林陰道乳膏	Premarin Vaginal Cream	Conjugated estrogens
麗露凝膠	Ladiol Gel	Estradiol

有些人對於荷爾蒙補充法有造成子宮內膜不正常增生的疑慮，發現使用雌激素期間，合併使用黃體素可降低 20% 子宮內膜增生的風險和子宮內膜癌的發病率，而單獨服用雌激素被認為會引起此類疾病。每一週期使用足夠劑量的黃體素十至十四天會大大降低子宮內膜增生，而沒有子宮的婦女不必服用黃體素。

停經後，婦女三人中即有一人可能面臨骨質疏鬆。補充荷爾蒙能預防骨質疏鬆，雌激素刺激成骨細胞，增加成骨細胞的生長因子合成，並經由成骨細胞上的受體抑制

蝕骨細胞的活性，達到減少骨質流失的效果，進而減少骨質酥鬆引起的各種骨折，如腕骨，脊椎骨或手腕骨折等。

不過，荷爾蒙療法並不適合於所有婦女，有乳癌、子宮內膜癌、急性或慢性肝疾病和靜脈栓塞等病史則不適用。使用荷爾蒙療法治療也須定時追蹤，讓醫護人了解用藥及症狀改善情況，依狀況調整用藥。

男性更年期

變化與症狀

男性雖不如女性有經期變化，但男性賀爾蒙也會隨著年紀的增長，約莫從 50 歲開始，逐漸下降，而賀爾蒙的減少，除了身體機能的轉變，對心裡也有影響。

心理症狀	情緒波動	疲倦	失眠
	沮喪憂鬱	注意力下降	性慾減退
生理症狀	勃起障礙	熱潮紅	心悸

男性賀爾蒙低下評估量表

男性的更年期發生大多是由於睪固酮的分泌下降，除了抽血檢查荷爾蒙濃度，也能利用以下量表來檢視是否有睪固酮缺乏的情形，評估男性更年期症狀。量表中第一題或第七題的答案若為「是」，或是其他八題中有三題回答「是」，能判斷為睪固酮低下。

Questions Used as Part of the Saint Louis University ADAM Questionnaire

1. Do you have a decrease in libido (sex drive)?
2. Do you have a lack of energy?
3. Do you have a decrease in strength and/or endurance?
4. Have you lost height?
5. Have you noticed a decreased "enjoyment of life"?
6. Are you sad and/or grumpy?
7. Are your erections less strong?
8. Have you noted a recent deterioration in your ability to play sports?
9. Are you falling asleep after dinner?
10. Has there been a recent deterioration in your work performance?

NOTE. A positive questionnaire result is defined as a "yes" answer to questions 1 or 7 or any 3 other questions.

[9]

若是有發生以上情形，或量表顯示可能為男性更年期，狀況足以影響正常生活，可至泌尿科評估是否需要補充男性賀爾蒙，目前根據院內藥品，可由口服錠劑或針劑來補充。

參考資料

1. Thiagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. [Updated 2019 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
2. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. 2018 Aug 5. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>
3. R Soc Health J. The menopause: the events of the menopause. 1976 Apr;96(2):70-1.
4. 衛生福利部國民健康署 - 婦女更年期保健手冊
5. Karen J. Miller, PH.D. Steven A. Rogers, PH.D. Estrogen-Depression Connection. The Hidden Hormone & Women' s Depression.
6. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen progestinon mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. Ann Intern Med. 1999; 130: 262-269.
7. Pinkerton JV, Stovall DW, Kightlinger RS. Advances in the treatment of menopausal symptoms. Women's health (London, England). 2009;5:361-84; quiz 83-4. Epub 2009/07/10.
8. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Menopause (New York, NY). 2004;11:11-33. Epub 2004/01/13.
9. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism. 2000;49:1239-1242.