

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：石丹萍


電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號


中華民國一百零九年十月一日 出刊

第 90 期

本期內容： 成人鬱症新藥介紹—Brintellix 敏特思膜衣錠/ 洪嘉黛藥師

 骨質疏鬆症的介紹與治療/ 胡書勤藥師

 淺談貝爾氏麻痺/ 藍仁涓藥師

 成人鬱症新藥介紹—Brintellix 敏特思膜衣錠

洪嘉黛藥師

前言

憂鬱症的盛行率近年來有緩慢上升的趨勢。根據衛福部健保署統計，105 至 107 年的憂鬱症人數由 38 萬 3350 人逐漸上升至 40 萬 1059 人。憂鬱症除了影響個人，也影響家庭、社會。患者可能因疾病帶來的倦怠、無力感、自殺意念而無法工作；對照顧者來說，除了經濟負擔外，亦需承受照顧患者所帶來的精神負擔。雖然社會對於精神疾病已有一定程度的了解，但仍有許多患者因害怕被貼上標籤而不願走進診間求助；更有甚者，患者可能會因藥物副作用或療效不佳擅自停藥，進而導致病況惡化。

而本文介紹的藥品為一新作用機轉的藥物，為血清素受體的調節劑；此藥品較無 SSRI 類藥物帶來的噁心嘔吐、性功能障礙等副作用，或許能成為一個新的治療的選擇。

藥品組成/適應症

Brintellix 敏特斯膜衣錠，每錠含有 Vortioxetine 10mg，FDA 核可用於成人鬱症，健保已在 2018 年開始給付此藥。

作用機轉

此藥品為 5-HT₃、5-HT₇ 與 5-HT_{1D} 受體的拮抗劑、5-HT_{1B} 受體的部份促效劑及 5-HT_{1A} 的受體促效劑，抑制血清素運送蛋白。此藥品透過這些機制調節神經傳導系統，進而產生抗憂鬱、抗焦慮的作用。

臨床療效

一則 RCT 研究比較此藥品與 Agomelatin 及 Duloxetine 的療效，收錄了 502 名 18-75 歲的 MDD (Major depression disorder) 病人，且在 SSRI 或 SNRI 的單一藥品治療下療效不佳者。研究病人被隨機分為 Vortioxetine (10-20mg/day) 及 Agomelatin (25-50mg/day) 兩組做比較。並分析 MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) 分數在治療第八週時的改變量做為 primary endpoint；以 MADRS total score, HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) totalscore, CGI-S (Clinical Global Impression—Severity) score and CGI-I (Clinical Global Impression—Improvement) score 等量表分數改變量做為 secondary endpoint。

研究的結果顯示不論在 primary endpoint 或 secondary endpoint，Vortioxetine 組皆優於 Agomelatin 組(表一)。

表一、在第 8 週與第 12 週時，Vortioxetine 與 Agomelatin 對於 MADRS total score, HAM-A totalscore, CGI-S score 及 CGI-I score 改變量的比較

Efficacy variable	MMRM		ANCOVA, LOCF	
	Week 8	Week 12	Week 8	Week 12
Primary efficacy variable				
MADRS total score	-2.2 ± 0.7***	-2.0 ± 0.7**	-3.1 ± 0.8***	-3.5 ± 0.8***
Secondary efficacy variables				
Clinician-rated assessments				
HAM-A total score	-1.9 ± 0.6***	-1.9 ± 0.6***	-2.4 ± 0.6***	-2.8 ± 0.7***
CGI-S score	-0.3 ± 0.1**	-0.3 ± 0.1**	-0.4 ± 0.1***	-0.4 ± 0.1***
CGI-I score ^b	-0.3 ± 0.1**	-0.3 ± 0.1**	-0.4 ± 0.1***	-0.5 ± 0.1***
Patient-reported outcomes				
SDS total score	-2.2 ± 0.7**	-1.8 ± 0.8*	-2.7 ± 0.7***	-2.8 ± 0.8***
SDS family life subscale	-0.58 ± 0.22**	-0.43 ± 0.22	-0.76 ± 0.22***	-0.70 ± 0.23**
SDS work subscale	-0.70 ± 0.25**	-0.55 ± 0.26*	-0.88 ± 0.25***	-0.86 ± 0.26**
SDS social life subscale	-0.66 ± 0.23**	-0.55 ± 0.22*	-0.77 ± 0.23***	-0.76 ± 0.24**
EQ-5D overall health state score (VAS)	5.0 ± 1.7**	4.7 ± 1.9*	6.2 ± 1.7***	6.6 ± 1.9***
WLQ global productivity index	-0.01 ± 0.01*	-0.01 ± 0.01	-0.01 ± 0.01*	-0.01 ± 0.01
DFFS total score	-2.9 ± 0.9**	-2.5 ± 1.0*	-2.9 ± 0.9**	-3.0 ± 1.0**

CGI-I, Clinical Global Impression—Improvement; CGI-S, Clinical Global Impression—Severity; DFFS, Depression and Family Functioning Scale; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensions; HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; LOCF, last observation carried forward; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMRM, mixed model for repeated measurements; SDS, Sheehan Disability Scale; VAS, visual analogue scale; WLQ, work limitation questionnaire; ANCOVA, analysis of covariance.
^aPrimary efficacy analysis.
^bAbsolute value.
**p* < 0.05 versus agomelatine.
***p* < 0.01 versus agomelatine.
****p* < 0.001 versus agomelatine, decreased values = improvement (except for EQ-5D where increased values = improvement).

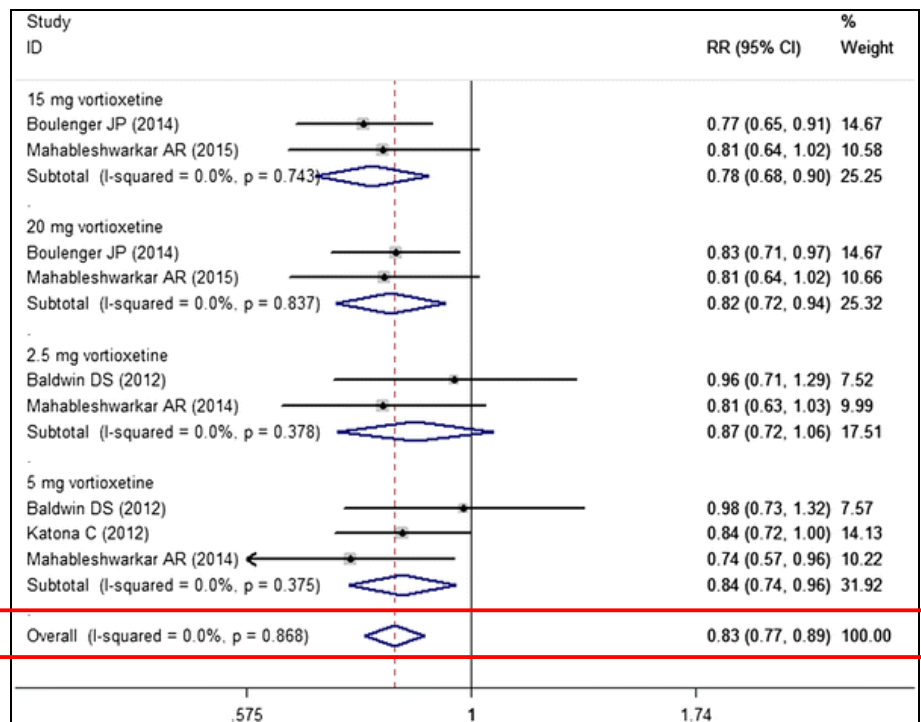
另一篇收錄了共 5 個 RCT 的統合分析研究，病人皆為成年人、被診斷為 MDD 並且分別接受 vortioxetine 或 duloxetine 的治療(表二)。

表二：比較 MDD 病人接受 vortioxetine 或 duloxetine 治療結果的 RCT 收案清單

From: [Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials](#)

Study	Country	Treatment regimen	Duration (weeks)	No.	Male/female	Age [years; mean ± SD]	Jadad score
Boulenger et al. [17]	Non-USA	Vortioxetine 15, 20 mg	8	302	114/188	47.0 ± 14.6	4
		Duloxetine 60 mg		147	45/102	45.6 ± 13.6	
Baldwin et al. [18]	Non-USA	Vortioxetine 2.5, 5, 10 mg	8	463	149/314	46.0 ± 12.5	4
		Duloxetine 60 mg		157	52/105	45.3 ± 12.0	
Katona et al. [19]	USA/Non-USA	Vortioxetine 5 mg	8	156	49/107	70.5 ± 4.8	4
		Duloxetine 60 mg		151	51/100	70.9 ± 5.5	
Mahableshwarkar et al. [20]	USA	Vortioxetine 2.5, 5 mg	8	306	204/102	42.6 ± 12.9	4
		Duloxetine 60 mg		152	91/61	42.7 ± 14.4	
Mahableshwarkar et al. [21]	USA	Vortioxetine 15, 20 mg	8	301	83/218	43.1 ± 12.28	4
		Duloxetine 60 mg		152	33/119	43.4 ± 12.24	

5 個 RCT 共納入了 2287 位病人。而結果顯示 Duloxetine 相較 vortioxetine 有較好的 Response rate (圖一)，但在不良反應事件發生率的部分，Duloxetine 組則較 Vortioxetine 組高 (表三)



圖一：Vortioxetine 與 Duloxetine 的 Response rate 比較

表三：Vortioxetine 與 Duloxetine 在 Adverse events 的發生率比較

From: [Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials](#)

Adverse events	Risk ratio	95 % CI	p value
Nausea	0.70	0.56–0.87	0.001
Constipation	0.47	0.34–0.64	<0.001
Hyperhidrosis	0.35	0.23–0.55	<0.001
Diarrhea	0.74	0.57–0.97	0.03
Dizziness	0.51	0.37–0.69	<0.001
Dry mouth	0.50	0.39–0.63	<0.001
Fatigue	0.45	0.32–0.64	<0.001
Insomnia	0.65	0.46–0.92	0.016
Somnolence	0.33	0.21–0.52	<0.001
Nasopharyngitis	2.25	1.25–4.06	0.007
Decreased appetite	0.24	0.09–0.63	0.008
Headache	0.93	0.77–1.13	0.468
Vomiting	0.70	0.45–1.09	0.110

禁忌、注意事項及副作用

禁忌：此藥品禁止與 MAOIs（如 Moclobemide）或 MAO-AIs（如 Linezolid）併用

注意事項：使用此藥品亦有可能發生 SS（Serotonin syndrome）或 NMS

(Neuroleptic malignant syndrome)，且風險會因併用其他血清素作用的藥品或阻礙血清素代謝的藥品、抗精神病藥、多巴胺拮抗劑而增高，使用時應注意監測有無 SS 或 NMS 的症狀出現：心智狀態改變（如躁動、幻覺、昏迷）、自律神經不穩定（如心跳過速、血壓不穩定、高燒）、神經肌肉失常（如反射亢進、不協調）等。

副作用：此藥品最常見之副作用為：異常惡夢、暈眩、噁心、腹瀉、便秘、嘔吐、皮膚搔癢等。其中又以噁心最為常見，此症狀是短暫的，通常在治療的前兩週內發生。

交互作用

此藥品主要經由 CYP2D6 代謝，與 CYP2D6 inhibitor（如 Bupropion、Quinidine、Fluoxetine、Paroxetine）併用時可能導致較高的不良反應發生率，若同時使用時則需考慮降低 Vortioxetine 之劑量。

而相反的，若與 CYP450 inducer（如 Rifampicin、Carbamazepine、Phenytoin）併用時則需考慮提高 Vortioxetine 之劑量。

劑量

此藥品的建議劑量為每日 10mg，並可依病人反應調整增高為每日 20mg 或低至每日 5mg。（65 歲以上的病人則不建議超過每日 10mg）

腎功能不全或輕/中度肝功能不全者皆不需調整劑量。

常用藥品比較

學名	Vortioxetine	Agomelatin	Duloxetine	Escitalopram
院內品項/ 劑量	Brintellix 敏特思膜衣錠 (10mg/tab)	Valdoxan 煩多閃膜衣錠 (25mg/tan)	Cymbalta 千憂解膠囊 (30mg/cap)	Leeyo 離憂膜衣錠 (10mg/tab)
藥理作用	Serotonin receptor modulators	Melatonin receptor agonist and 5- HT2C receptor antagonist	Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor	Selective serotonin reuptake inhibitor
代謝酵素	CYP 2D6	CYP 1A2	CYP 2D6&1A2	CYP 2C19
腎功能不 全者劑量 調整	不需調整	不需調整	CCr<30 者不建 議使用	CCr<30 者不 建議使用
肝功能不 全者劑量 調整	輕/中度不需 調整	不建議使用	不建議使用	最大劑量： 10mg/day
常見副作 用/注意事 項	噁心、嘔吐、 皮膚搔癢	頭痛、困倦、肝 功能異常、噁 心、嘔吐 **曾有肝功能異 常之病人使用後 死亡的案例	噁心、口乾、便 祕、食慾降低、 失眠	噁心、胃口改 變、性慾降 低、腹瀉、口 乾 **可能導致與 劑量有關之 QT interval 延 長
仿單建議 每日使用 劑量頻次	10-20mg/day	25-50mg/day HS	30-60mg/day	10-20mg/day
健保每日 花費	33.2-66.4 元 /day	35.6-71.2 元/day	19.3-38.6 元/day	11.4-22.8 元 /day

此藥品的藥理機轉與其他抗憂鬱藥品的機轉皆不同，為憂鬱症患者提供了一個新的選擇。傳統的 SSRI 中如 Escitalopram 可能有導致 QT interval 延長的副作用，且與 Omeprazole、Cimetidine 等藥品有交互作用；Agomelatin 則因可能影響肝功能，較不適用於肝功能不全的病人；SNRI 如 Duloxetine 則常見食慾降低、失眠等副作用。若病人這些因特殊因素不適用於 SSRI、SNRI 等抗憂鬱劑、使用了不同類別的抗憂鬱劑卻無法達到預期的療效，又或是無法耐受其他藥品的副作用等，則可以嘗試使用此藥品。

結論

憂鬱症若及早診斷、治療是可以縮短病程、降低嚴重性的。若觀察到身邊出現有憂鬱傾向的親友，除了支持陪伴之外，也應鼓勵當事者適時就醫尋求協助，而患者也應注意服藥期間若有任何不適，應及早回診與醫師討論，切勿自行停藥以免造成病況惡化。

參考資料

1. Brintellix 藥品仿單
2. 社團法人臺灣憂鬱症防治協會。台灣憂鬱症就醫現狀與問題。
<http://www.depression.org.tw/knowledge/info.asp?/71.html>。7 Oct 2020。
3. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2014 Sep;29(5):470-82. doi: 10.1002/hup.2424. PMID: 25087600; PMCID: PMC4265248.
4. Li G, Wang X, Ma D. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin*

Drug Investig. 2016 Jul;36(7):509-17. doi: 10.1007/s40261-016-0396-9. PMID:
27067232.

5. 衛生福利部中央健康保險署。敏特思膜衣錠醫療科技評估報告。

https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=9F48A70BA4A4E5C3&topn=5FE8C9FEAE863B46。7 Oct 2020。

6. 衛生福利部統計處。抗憂鬱藥物使用人數。<https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-1720-113-xCat-1-2-20.html>。7 Oct 2020。



前言

骨質疏鬆症(Osteoporosis)，是一種全身性的骨骼疾病，並沒有明顯的症狀，通常無聲無息地潛伏，但一旦不小心跌倒或發生意外造成骨折時，才會留意可能已罹病，近年來，已默默地成為老年人的一大隱憂。

簡介

人體骨骼會藉由骨形成作用(Bone formation)和骨吸收作用(Bone resorption)來維持骨質的動態平衡，在青春期時骨質會逐漸發育成長，於 30 歲左右達到巔峰，之後則會逐漸減少，若流失速度過快，就會造成骨量減少或骨組織的結構變差，使骨骼脆弱，骨折的風險增加。根據臺灣國民健康署公布民國 102 年國民健康訪問調查，65 歲以上的民眾約有 17%男性及 35%女性罹患骨質疏鬆症，國際骨質疏鬆基金會(International Osteoporosis Foundation, IOF)更指出年齡在 50 歲以上的民眾中，每三名女性中就有一名發生過骨質疏鬆性骨折，而每五名男性中就有一名，常發生骨折的部位分別為髖骨、脊椎和前臂橈骨。當發生過一次骨質疏鬆骨折後，出現二次骨折的機會也會增加，甚至也會提高罹病後的死亡率。

骨質疏鬆症可分成原發型或繼發型，原發型又可再細分成停經後骨質疏鬆症(postmenopausal osteoporosis)及老年退化型骨質疏鬆症(Senile osteoporosis)，繼發型則為其他原因所造成，包含攝取過量咖啡、抽煙、喝酒等不良生活習慣、服用藥物或是個人疾病史等有關。

診斷

骨質疏鬆症的診斷，包含理學檢查、X 光攝影、雙能量 X 光吸收儀(Dual energy x-ray absorptiometry, DAX)等。理學檢查包含測量患者的身高、體重、駝背狀態、牆與頭枕

部間距 (Wall- Occiput Distance)篩檢胸椎壓迫性骨折、肋骨下緣與骨盆間距 (Rib-Pelvis Distance)篩檢腰椎壓迫性骨折等；在 X 光攝影上，能呈現骨頭是否因骨折而變形，雖然相較其他儀器的靈敏度較低，但仍在骨質疏鬆症上具有診斷的地位；目前被世界衛生組織(WHO)認可，最具準確度的骨密度(Bone mineral density, BMD) 測量方式，是透過雙能量 X 光吸收儀(DAX)進行測量，同時檢測髌骨和腰椎(或前臂橈骨)，測量結果換算成 T 值 ($T \text{ 值} = (\text{患者骨密度檢測值} - \text{年輕女性的骨密度平均值}) / \text{標準差}$)，評斷依據 T 值，大於-1.0 者為正常；T 值小於-1.0，但大於-2.5 者，為骨質不足(osteopenia)；T 值小於-2.5 者，為骨質疏鬆症；T 值小於-2.5，且加上骨折時，即為嚴重骨質疏鬆症，如表一。

表一、骨密度評斷依據

T score	診斷
$T > -1.0$	正常 (normal)
$-2.5 < T \leq -1.0$	骨質不足 (osteopenia)
$T \leq -2.5$	骨質疏鬆 (osteoporosis)
$T \leq -2.5$, 骨折	嚴重骨質疏鬆 (severe osteoporosis)

危險因子

根據研究，女性，相較於男性更容易罹患骨質疏鬆症；缺少女性賀爾蒙者，尤其是停經年齡小於 45 歲者；老年人，因退化程度，相較青壯族群更容易罹患此疾病；亞洲人，較常攝取高鈉飲食，補充鈣質不足，日曬、體內維生素 D 不足；體重過瘦、缺乏運動、抽煙、喝酒、過度攝取咖啡者；或因個人疾病(氣喘、類風濕性關節炎等自體免疫疾病)需要長期服用類固醇者，以上族群，皆可能增加罹患骨質疏鬆症的風險。

藥物引起的骨質疏鬆症

臨床上有許多藥品可能會影響骨骼重塑的平衡(Bone remodeling)而引起骨質疏鬆，例如類固醇、氫離子幫浦抑制劑(Proton pump inhibitor, PPI)、抗癲癇藥物、抗凝血劑等(表二)，最常被提到的藥物就是類固醇，其常用於治療自體免疫疾病(類風濕性關節

炎、紅斑性狼瘡等)、呼吸道疾病(氣喘、慢性阻塞性肺病等)。類固醇會延長蝕骨細胞(Osteoclast)的存活時間，刺激骨吸收作用，造成骨細胞凋亡(Osteocyte apoptosis)；還會減少鈣質再吸收、抑制生長賀爾蒙、改變性賀蒙，最終加速骨質流失，因此許多治療指引也建議補充鈣及維生素 D 來預防類固醇藥物引起的骨質疏鬆。PPI 也時常被提起與骨質疏鬆症有關，許多大型觀察性研究結果顯示，使用 PPI 與骨質疏鬆性骨折風險呈正相關；而 PPI 造成骨折的風險也與時間有關，使用一年以上會增加腕骨或脊椎骨折的風險，短期使用則不會；更有研究結果指出，同時使用雙磷酸鹽與 PPI 的族群相較於單純使用雙磷酸鹽的族群，會顯著增加造成骨折的風險 (OR = 1.52, 95%CI 1.05-2.19, $P = 0.025$)，此兩藥物的交互作用機轉雖仍未知，但若需併用時，建議可縮短同時使用的時間或考慮改為 H₂-bloker 治療。

表二、可能引起骨質疏鬆症的藥物

Anticonvulsants	Heparin
Cytotoxic drug	Proton pump inhibitors (PPIs)
Glucocorticoids	Tamoxifen
Gonadotropin-releasing hormone agonist	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
Immunosuppressant	Thiazolidinedione
Adapted from National Osteoporosis Foundation	

預防

及早預防此疾病的發生，是一件很重要的課題，日常中能從飲食、運動及培養良好的生活習慣開始著手。飲食方面，多攝取含有鈣質的飲食，包含牛奶、小魚乾、黑芝麻、豆類，並減少咖啡的攝取；戒菸、戒酒；適當的外出日曬，有助於體內合成維生素 D，增加鈣質的吸收；適宜的運動，例如有氧、伸展、快走、慢跑等也可以增加骨密度，增強肌耐力；於生活環境中，加強預防跌倒的措施，以減少發生骨折的機率。

治療

骨質疏鬆症的治療藥物，大致上可以分成兩類，大多數的藥品是屬於抑制蝕骨細胞的作用，減少骨吸收作用，以減少骨質流失，包括鈣、維生素 D、雙磷酸鹽、選擇性雌激素接受器調節劑及 RANKL 單株抗體；另一類的藥品則是促進造骨細胞的作用，以刺激骨質增生，包括副甲狀腺素，本院品項如表三。

使用雙磷酸鹽類和 Denosumab，皆可能會出現罕見但嚴重的副作用-下顎骨壞死，發生率非常低，約介於 0.001%-0.01%之間，症狀包含口腔疼痛、腫脹、牙齒鬆動、下唇麻木、化膿、骨頭暴露等，但若有拔牙或植牙相關侵入性口腔手術，發生率就會大幅增加。因此，當患者需要進行侵入性牙科手術前，須先與牙科醫師討論。此外，當病人長期使用此藥品已達穩定狀況時，也須考慮是否給予短暫的藥物假期(drug holiday)，並定期回診追蹤。

表三、臺北醫學大學附設醫院 院內治療骨質疏鬆症的藥品

	分類	商品名/學名	常用劑量	可能副作用
抑制蝕骨細胞	鈣 (Calcium)	Gaining (CaCO ₃ 500mg) 胃鈣寧錠	口服， 每日 3-4 次	頭痛、便秘、噁心、脹氣 *一次服用不要超過 500-600mg， 每日不要超過 2500mg)
	維生素 D (Vitamin D)	Onealfa (Alfacalcidol 0.5mcg) 旺爾華錠	口服， 每日 1 次	噁心、食慾不振、腸胃不適 *1 歲-50 歲：每日 10mcg (或 400 IU) 51 歲以上：每日 15mcg (或 600 IU) 每日不要超過 50mcg (或 2000 IU)
		U-Ca (Calcitriol 0.25mcg) 活維 D 軟膠囊	口服， 每日 1 次	
	雙磷酸鹽 (Bisphosphonate)	Alendronate (Alendronate 70mg) 善骨實膜衣錠	空腹口服， 每週 1 次	骨骼或肌肉酸痛、噁心、 腹瀉、下顎骨壞死(罕見)
		Keybone (Ibandronic acid 3mg) 吉利康注射液	針劑， 每三個月 1 次	
		Aclasta (Zoledronic acid 5mg) 骨力強注射液	針劑， 每年 1 次	
選擇性雌激素接受器調節劑 (SERM)	Evista (Raloxifene 60mg) 鈣穩膜衣錠	口服， 每日 1 次	熱潮紅、腿部痙攣、增加 血栓風險	
RANKL 單株抗體 (RANKL inhibitor)	Prolia (Denosumab 60mg) 保絡麗注射液	針劑， 每六個月 1 次	骨骼或肌肉酸痛、紅疹、 皮膚搔癢、下顎骨壞死(罕見)	
促進造骨細胞	副甲狀腺素 (Parathyroid Hormone)	Forteo (Teriparatide 600mcg/2.4mL) 骨穩注射液	針劑， 每日 1 次	關節疼痛、頭暈、噁心

總結

隨著人口結構老年化，罹患骨質疏鬆症的患者也越來越多，即早補充足夠的鈣質、維生素D，累積骨質，防止跌倒以避免骨折的發生。此外，治療骨質疏鬆症的藥品越來越多元，依照患者的病情挑選合適的藥物，並定期追蹤是否出現相關副作用，預防和治療雙管齊下，才能與此疾病和平共存。

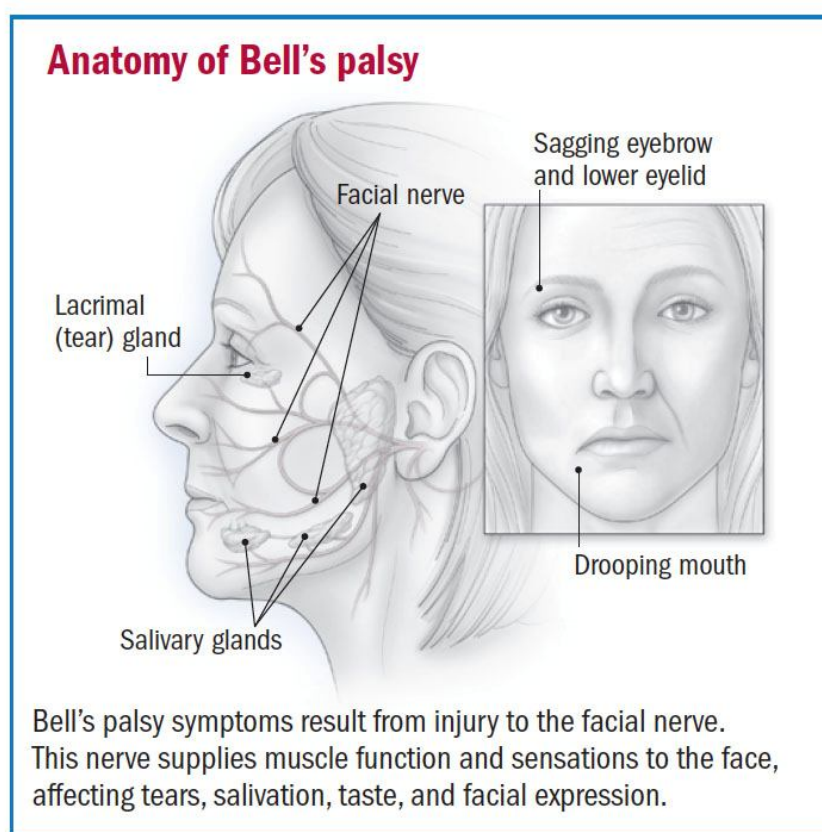
參考資料

1. 骨質疏鬆症臨床治療指引手冊。臺北市：衛生福利部國民健康署（2014）。
2. 民國 102 年國民健康訪問調查。臺北市：衛生福利部國民健康署（2017）。
3. 國人膳食營養素參考攝取量。第八版。臺北市：衛生福利部國民健康署（2020）。
4. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2 Suppl): S3-S11.
5. Solomon DH, Mercer E, Woo SB, Avorn J, Schneeweiss S, Treister N. Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):237-244.
6. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(5):185-202.
7. Yang SD, Chen Q, Wei HK, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):4899-4910. Published 2015 Apr 15.
8. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
9. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing Osteoporosis in Patients on

- Long-Term Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16-35.
10. Bijelic R, Milicevic S, Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch.* 2017;71(1):25-28.
 11. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):46-56.
 12. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017; 101:23-30.
 13. Gaining/ Onealfa/ U-Ca/ Alendronate/ Keybone/ Aclasta/ Evista/ Prolia/ Forteo 各藥物仿單

前言

貝爾氏麻痺(Bell's palsy)為一特發性顏面神經麻痺，也是最常見的急性顏面癱瘓疾病，發作時容易將其誤認為是中風，若臉部麻痺的感覺沒有延伸到身體其他部份且四肢仍活動自如，則很有可能是暫時性的顏面神經麻痺。常見症狀為單側面部麻痺，雙側麻痺的情況非常罕見。無力、耳後疼痛脹的感覺，最明顯的特徵是眼睛無法閉合、眉毛下垂，臉部皺紋、法令紋及抬頭紋消失，嘴角偏移導致流口水、舌頭前三分之二味覺喪失、聽覺過於敏感等症狀。



圖一、貝爾氏麻痺面部症狀及顏面神經示意圖

流行病學及病因

貝爾氏麻痺的年發生率大約每十萬人中有 14-30 人，每年季節變化時期最多，尤其春、冬二季，在種族、地區或性別上無明顯好發差異，但孕婦、肥胖、高血壓、上呼

吸道疾病、免疫抑制患者風險較高，另亦有研究指出糖尿病患者也有約 5-10%的較高發生率。貝爾氏麻痺目前確切致病原因仍不清楚，一般認為與病毒感染或顏面神經的發炎、水腫有關。其中最多為帶狀疱疹病毒，然而巨細胞病毒、EB 病毒、腺病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、流感病毒、克沙奇病毒也都有研究指出跟顏面神經麻痺有關。

診斷

評估症狀嚴重程度可使用 House-Brackmann 顏面神經分級系統 (表一)。此系統以外觀和動作功能分級，級數越高表示越嚴重。第一級，外觀、閉眼功能正常；第二級，仔細觀察可看出不對稱、稍需用力才可閉眼；第三級，眼瞼需用力才能閉緊、裂嘴時有明顯歪斜；第四級，眼瞼無法完全閉合且臉部明顯歪斜；第五級，臉部只有非常細微的動作、強用力仍只能部分閉眼且臉部歪斜嚴重；第六級，完全失去臉部功能、完全無法閉眼且臉部極度歪斜。

表一、HouseBrackmann 顏面神經評估量表

Grade	Description	Characteristics
I	Normal function	Normal function in all areas
II	Mild dysfunction	Slight weakness noticeable on close examination May have slight synkinesis
III	Moderate dysfunction	Obvious difference on both sides, not disfiguring Noticeable (not severe) synkinesis Motion: <ul style="list-style-type: none"> • Moderate/slight movement of forehead • Complete eye closure with effort • Slight weakness of mouth with max. effort
IV	Moderately severe dysfunction	Obvious weakness and/or disfiguring asymmetry Rest with normal symmetry and tone Motion: <ul style="list-style-type: none"> • Without forehead movement • Incomplete eye closure • Asymmetry of the mouth with max. effort
V	Severe facial dysfunction	Slightly perceptible motion. Asymmetry Rest with asymmetry Motion: <ul style="list-style-type: none"> • Without forehead movement • Incomplete eye closure • Slight mouth movement
VI	Total facial dysfunction	No movement

預後

貝爾氏麻痺的預後與嚴重程度有關，約八成的病人可以在三到六個月內復原，而經由高劑量類固醇治療則可預期有九成以上的病人完全復原。發作時通常在幾個小時內就有明顯症狀，一週內達到最高峰，再慢慢改善。

藥物治療

症狀發生 72 小時內的急性期盡早治療，依 House-Brackmann 等級嚴重程度，grade I-III 給予高劑量類固醇，劑量如下表二；grade IV-VI 同樣給予高劑量類固醇 (Level A) 外可再加上 valacyclovir 1000 mg TID 7 天。但有研究指出單用抗病毒藥物相比安慰劑並沒有較好的治療效果，且面部神經復原率也劣於單用類固醇，所以並不建議單用抗病毒藥物治療貝爾氏麻痺。根據 2019 年 Cochrane 最新回顧(追蹤約 3-12 個月)：合併抗病毒藥物及類固醇治療相比單用類固醇在不完全復原(incomplete recovery)的結果上顯示可能沒有額外效果(risk ratio (RR) 0.81, 95% confidence interval (CI) 0.38 to 1.74; 3 trials, N = 766; random-effects; low certainty evidence)；單用類固醇較單用抗病毒藥有較佳的復原率，但不顯著 (RR 2.69, 95% CI 0.73 to 10.01; 2 trials, N = 667; random-effects)；在嚴重的貝爾氏麻痺(House-Brackmann 量表分數 V-VI)，合併抗病毒藥物及類固醇相比單用類固醇在六個月後在不完全復原(incomplete recovery)的結果上顯示沒有額外的效果 (RR 0.82, 95% CI 0.57 to 1.17; 2 trials, N = 98; random-effects)。較嚴重的顏面神經麻痺若後續復原情況不完全可評估使用肉毒桿菌毒素以改善面部麻痺的情形。另也可考慮補充維他命 B12 Mecobalamin、維他命 B1 Thiamine；幫助神經修復或血液循環改善劑(如：Piracetam、Pentoxifylline、Nicametate)等。

表二、治療貝爾氏麻痺之類固醇劑量

高劑量類固醇	
成人	Prednisolone 60-80 mg/day for one week or 10-day course: 60mg/day for 5 days, then tapered by 10 mg daily
兒童	Prednisolone 2mg/kg/day (up to 60 to 80 mg) for 5 days, followed by a 5-day taper

常見副作用

高劑量類固醇藥物較易引起情緒起伏、腸胃不適、消化性潰瘍、血糖及血壓上升、水腫等症狀；抗病毒藥物常見副作用則是噁心嘔吐、腹瀉、皮疹、肝腎功能異常等。若患者本身有胃腸疾病、糖尿病、青光眼、精神疾患、高血壓、免疫抑制等情形應事先告知醫療人員以利評估。

眼部照護

貝爾氏麻痺之病人因顏面神經麻痺導致眼睛無法閉合而眼乾，甚至有疼痛、角膜乾燥、破損與發炎的情況，建議可補充人工淚液，有需要每四小時可補充一次。暫時避免配戴隱形眼鏡以免乾眼症狀惡化，亦可配戴眼罩、護目鏡或覆蓋紗布以保護眼睛，如情況較嚴重者應會診眼科以尋求更進一步的照顧。

結語

若發現有顏面神經麻痺的症狀，不論嚴重程度輕微與否都應盡快尋求醫療協助，進一步診斷疾病並及早治療。貝爾氏麻痺由於疾病本身造成臉部特徵改變，導致病人生活品質降低甚至影響社交活動等，也可能進一步造成其他身心的問題，除了口服藥物的副作用外也應注重眼睛與面部的保護、心理健康等問題，將疾病對生活的影響降至最低。

參考資料

1. UpToDate: Bell's palsy: Prognosis and treatment in adults
2. American Academy of Neurology (AAN): Evidence-based guideline – Steroids and antivirals for Bell palsy, update (2012, reaffirmed 2020)
3. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNSF): Clinical practice guideline – Bell's palsy (2013)
4. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 9. Art. No.: CD001869. DOI: 10.1002/14651858.CD001869.pub9