財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊

VOL.8, NO.02 93 年 04 月 20 日 雙月刊

發行人：院長 蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科臨床藥學組

本期摘要

壹、藥品異動
貳、健保用藥規定新增及修訂條文
參、專題(一) 妥瑞症
肆、專題(二) Sevoflurane 與 Succinylcholine 併用誘發之惡性高燒
伍、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

新增藥品

	商品名	代碼	學名/成分	藥廠/藥商	藥理分類/適應症	備註
1	Defense film tab. 300mg	ODEF	Cimetidine 300 mg	永信	H_2-blocker	取代 Vesyca
2	NovoMix 30 Penfill 3ml	INOV3	Insulin	Novo Nordisk	DM	取代 Mixtard penfill
3	Losec inj. 40 mg	ILOS	Omeprazole 40 mg	AstraZeneca	PPI	取代 Pantoloc inj.
4	Cravit 500mg inj.	ICRA	Levofloxacin 500 mg	台灣第一	Quinolone antibiotics	取代 Tarivid inj.
5	Ampolin 500 mg inj	IAMP	Ampicillin 500 mg	永豐	Antibiotics	取代 Servicillin inj.
6	Augmentin 1g tab.	OAUG1	Amoxicillin 875mg + clavulanate 125mg	葛蘭素史克	Antibiotics	取代 Augmentin 375 mg tab
7	Augmentin susp. 35ml	LAUG3	Amoxicillin 400mg /5 ml + clavulanate 57mg /5ml	葛蘭素史克	Antibiotics	取代 Augmentin susp. 100ml
8	ACEO cap 90mg	OACEO	Acemetacin 90 mg	五洲	NSAID	取代 Indocid cap.
9	Panagesic tab 30mg	OPAN3	Nefopam 30mg	雙正貿易	Non-narcotic analgesics	
10	Gelofusine 500 ml	IGEL	Succinylated gelatin 4%	B.Braun	Blood components and substituents	取代 Haemaccel
11	Xyzal film tab 5mg	OXYZ	Levocetirizine 5 mg	優喜碧	Antihistamine	取代 Zyrtec tab
12	Lodopin tab 25mg	OLOD	Zotepine 25mg	藤澤	Atypical antipsychotic	

新增**臨採**藥品						
	商品名	代碼	學名或成份	藥廠/藥商	藥理分類/適應症	備註
1	Dropel inj 2.5mg/1ml	IDRO	Droperidol	禾利行	Antiemetic and antivertigo	
2	Elimiron tab 100 mg	OELM	Pentosan polysulfate sodium	弘如洋	Urinary tract analgesics	
3	Protopic 0.1% oint	EPRO1	Tacrolimus	藤澤	atopic dermatitis (eczeme)	
4	Gonal-F 450 IU	IGON4	Follitropin alpha 33 mcg/450 IU	Serono	Ovarian stimulation	
5	Hepsera tab 10mg	OHEP	Adefovir dipivoxil	葛蘭素史克	Anti-HBV	For post-Zeffix treatment
6	Indocid 1mg inj.	IIND	Indomethacin	MSD	Patent ductus arteriosus	
DC 正式品項： Biofermin tab, Vesyca tab, Mixtard Penfill, Pantoloc Inj., Tarivid inj., Feldene cap, Augmentin tab 375 mg, Augmentin susp. 100 ml, Indocid cap, Madecassol oint, Gliben 5 mg tab, Haemaccel inj, Zyrtec tab, Serenace 0.5 mg tab, Luminal inj.						
DC 臨採品項： Gonal-F 1200 IU						
由臨採改為正式品項： Actos 30 mg tab, Avandia F.C. 4 mg tab						
Coumadin 目前有 1 mg 及 5 mg 兩種，代碼分別為 OCOU1 及 OCOUM，處方時請留意劑量						

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

(一) 抗濾過性病毒劑 lamivudine (如：Zeffix 100mg)

本給付規定限用於「全民健康保險加強慢性Ｂ型及Ｃ型肝炎治療試辦計畫」患者，限用於下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

(1) HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(+)超過三個月 ，且 ALT 值大於(或等於)正常值上限五倍以上(ALT≧5X)，或已發生肝代償不全者 (Prothrombin time＞＝3 秒或 Bilirubin＞＝3.0mg/ml)。(93/02/01)

(2) 慢性Ｂ型肝炎病毒帶原者 (HBsAg(+)) 接受器官移植後發作Ｂ型肝炎者。若為接受肝臟移植者則可預防性使用。

(3) 慢性Ｂ型肝炎病毒帶原者 (HBsAg(+)) 接受癌症化學療法後發作Ｂ型肝炎者經照會消化系專科醫師同意後，得使用。(93/02/01)

(二) G-CSF (filgrastin 如 Filgrastim inj) (93.04.01)

(1) 限 a. 用於造血幹細胞移植患者。

b. 血液惡性疾病接受靜注化學治療後。

c. 先天性或循環性中性白血球低下症者 (當白血球數量少於 1000/cumm，或中性白血球 (ANC) 少於 500/cumm)。

d. 其他惡性疾病患者在接受化學治療後，曾經發生白血球少於 1000/cumm，或中性白血球 (ANC) 少於 500/cumm 者，在下一療程即可使用。

e. 重度再生不良性貧血病人嚴重感染時使用，惟不得作為此類病人之預防性使用。

f. 化學治療，併中性白血球缺乏之發燒，若中性白血球小於 100/cumm、癌症不受控制、肺炎、低血壓、多器官衰竭或侵犯性黴菌感染等危機程度高之感染。

g. 對於骨髓造血功能不良症候群 (MDS) 的病人，若因嚴重性的中性白血球過低(ANC<500/cumm) 而併發感染時，可間歇性使用 G-CSF，但不得作為長期且常規性使用。

h. 週邊血液幹細胞的趨動—不論在自體或異體幹細胞的收集，應於收集前之 4~5 日開始皮下注射 G-CSF，其劑量為 10 μg /KG/day。

(2) 患者如白血球超過 4000/cumm，或中性白血球超過 2000/cumm 時，應即停藥。惟當預估其骨髓功能不易恢復時，雖其血球已達上述標準，仍可給予半量之治療，若仍可維持血球數，則可給予四分之一劑量，若仍可維持血球數，則停用。任何時候，若白血球或中性白血球數過度增高，即應停藥。

(三) tegafur 成分製劑：

(1) 限轉移性胃癌、轉移性大腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用。

(2) 頭頸部麟狀上皮癌、與 Cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌 (限行政院衛生署已許可適應症之藥品，如 Ufur) (93.04.01)

(四) 阿茲海默氏症治療藥品 donepezil (如 Aricept)，rivastigmine (如 Exelon capsules)，galantamine hydrobromide (如 Reminyl) (93/4)

(1) 經神經科或精神科醫師依 NINDS-ADRDA 或 DSM 或 ICD 標準診斷為阿茲海默氏症病患，並檢附 「MMSE 或 CDR 智能測驗結果」證明為輕度至中度之智能低下 (MMSE 10~26 分或 CPR 1 級及 2 級)。

(2) 限神經科或精神科醫師使用，使用後每六個月需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用。

(3) 如有腦中風病史，臨床診斷為「血管性失智症」，或有嚴重心臟傳導阻斷 (heart block) 之病患，不建議使用。

(4) 需經事前審查核准後使用，第一次申請需檢附以下資料：

a. CT、MRI 或哈金斯氏量表 (Hachinskki lschemic Scale) 三項其中之任一結果報告。

b. CBS,VDRL,BUN,Creatinine,GOT,GPT,T4,TSH 檢驗。

c. 病歷摘要。

d. 阿茲海默氏症痴呆診斷準則。

e. MMSE 或 CDR 智能測驗報告。

(5) 使用前述三種藥品任一種後，三個月內，因副作用得換用本類另一種藥物，不需另外送審，惟仍應於病歷上記載換藥理由。

(五) 激素及影響內分泌機轉藥物 Gn-RH analogue (如 Buserelin；Goserelin；Leuprorelin；Triptorelin；Nafarelin(acetate)等製劑) (93/4/1)

(1) 限用於前列腺癌、中樞性早熟及停經前 (或更年期前) 之嚴重乳癌病例，需經事前審查核准後使用。

(2) 本類製劑用於中樞性早熟、乳癌及子宮內膜異位症病例應以衛生署已許可適應症之藥品為限，且依下列規範使用：

a. 中樞性早熟

(I) 診斷：中樞性早熟 (central precocious puberty, CPP) LHRH 測驗呈 LH 反應最高值≧10 mIU/mL 且合併第二性徵。包括特發性 (Idiopathic CPP, ICPP) 和病理性 (Pathologic CPP, PCPP)

(II) 治療條件：

i.年齡：開始發育的年齡，女孩≦七歲，男孩≦八歲。

ii.骨齡加速：較年齡至少超前二年。

iii.預估成人身高：

①女≦一五三公分，男≦一六五公分或

②比標的身高 (target height，TH) 至少相同或較矮；或標的身高 (target height，TH) =【父親身高＋母親身高＋11 (男) －11 (女) 】÷2

③在追蹤六至十二個月期間，骨齡增加與年齡增加比率≧2.0，且預估身高 (PAH) 減少至少五公分。

vi. PCPP 中合併中樞神經疾病者，不受 ii、iii 之限制。

(III) 治療劑量及使用法：GnRH analogue 最高 3.75 mg，每三至四週注射一次 (途徑依藥廠規定)

(IV) 治療監測：身高和體重至少每三個月測量一次，骨齡至少每六至十二個月測定一次。

(V) 繼續治療條件：

i.生長速率≧２公分／年，

ii.骨齡：女小於十四歲，男小於十五歲。

(VI) 使用醫師：限小兒內分泌或新陳代謝專科醫師。

(VII) 限區域醫院以上層級之醫院使用。

b. 停經前 (或更年期前) 之嚴重乳癌，須完全符合以下三點：

(I) 荷爾蒙接受體陽性。

(II) 不適合接受卵巢切除。

(III) 無法忍受其他荷爾蒙製劑 (tamoxifen、 megestrol 等)，且為停經前婦女有轉移性乳癌者。

c. 本品使用於子宮內膜異位症之規定：

(I) 經客觀診斷之第二期(含)以上子宮內膜異位症 (AFS 修訂之評分標準 (以下簡稱 rAFS)，須附手術紀錄及病理報告證明)；且符合下列各項條件之一者，需經事前審查核准後使用 GnRH analogue。

i. 肝機能不全 (ALT 或 AST 大於正常值三倍) 、腎功能不全 (creatinine > 2 mg %) 、鬱血性心臟病，不適用各種荷爾蒙藥物治療者。

ii. 曾使用各種荷爾蒙藥物治療，引起藥物過敏或不可逆之藥物不良反應者。

(II)前項藥物治療以連續六個月為上限。

(六)免疫製劑 interferon alpha-2a 如 Roferon-A 及 interferon alpha- 2b 如 Intron A

(1) 限用於「全民健康保險加強慢性Ｂ型及Ｃ型肝炎治療試辦計畫」患者，限用於下列慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者，且用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時應與 Ribavirin 併用。

a. HBsAg(+) 超過六個月及 HBeAg(+)超過三個月，且 ALT 值大於 (或等於) 正常值上限五倍以上 (ALT≧5X)，且無肝功能代償不全者。

b. HBsAg(+) 超過六個月及 HBeAg(+)超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 (2X≦ALT<5X)，但經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性 (2+) 並有慢性肝炎變化，無Ｄ型或Ｃ型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者，可接受藥物治療。(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。) (93/02/01)

c. 慢性Ｂ型肝炎病毒帶原者 (HBsAg(+)) 接受癌症化學療法後發作Ｂ型肝炎者經照會消化系專科醫師同意後，得使用。

d. 限 Anti-HCV 陽性且 ALT 值半年有二次以上 (每次間隔三個月) 之結果值大於 (或等於) 正常值上限兩倍以上 (ALT≧2X)，經由肝組織切片以 METAVIR system

證實中等纖維化大於或等於 F2 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。) (93/02/01)

(2) 限用於下列癌瘤病患：(93/4/1)

a. Chronic myelogenous leukemia
b. Multiple myeloma
c. Hairy cell leukemia
d. T細胞淋巴瘤病例(限α-2A、2B type)。
e. 卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 病例使用。
f. 小於七十歲以下，罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤 (low grade non-Hodgkin's lymphoma)，且具有高腫瘤負荷 (high tumor burden) 之病患 (限α-2B type、α-2A type)。
(「高腫瘤負荷」定義：第三或第四期病患；或血清 LDH > 350 IU/L；或腫塊大於十公分以上。)
g. 限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患 (限α-2Atype)
h. kasabach-Merritt 症候群。(93/4/1)
i. 用於一般療法無法治療的 Lymphangioma，且需經事前審查核准後使用。(93/4/1)

(七) 抗濾過性病毒劑 ribavirin 膠囊劑 (如：Robatrol、Rebetol)

(1) 本給付規定限用於「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」患者，限用於以下慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 interferon-alfa 2a 或 interferon-alfa 2b 或 peginterferon alfa-2b 或 peginterferon alfa-2a 併用治療：

(2) 限 Anti-HCV 陽性且 ALT 值半年有二次以上 (每次間隔三個月) 之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上 (ALT≧2X)，經由肝組織切片<u>以 METAVIR system 證實中等纖維化大於或等於 F2</u>及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。<u>(血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。) (93/02/01)</u>

註：文字底下畫線部分為本次「全民健康保險藥品給付規定」增訂條文

參、專題（一）

Gilles de la Tourette's Syndrome 妥瑞症

梁嘉心 藥師

前言

在醫學文獻上「妥瑞症」Tourette Syndrome 乃是法國的 Gilles de la Tourette 醫生在 1885 年首次發表一群合併有多發性動作抽搐 (motor tics) 、語音性抽搐 (vocal tics [tic 是一種突發、急促、一再重複非節奏性的固定型動作或聲音]) 、仿說 (echolalia) 及穢語 (coprolalia) 為主要症狀的病患。而早在 150 年前就已被發現此症了，只不過妥瑞醫生是第一個有系統地觀察、記錄並發表此症的人，後世為紀念他，將其症狀命名為「Tourette Syndrome」，只是在過去妥瑞症都被視為罕見且奇特的疾病。在 1972 年，美國妥瑞症協會成立，民國 89 年台北、林口長庚醫院設立妥瑞症門診，而在 91 年台灣妥瑞症協會成立，足以表示國人也漸漸重視這種病症的人。

流行病學

根據統計，妥瑞症的盛行率約是每一萬人中，就有 4.28 的人會罹患此疾病，而妥瑞症發生於所有種族及所有社會階層中，男女比例是 3~4：1，而患者的平均年齡約七到十歲，且大多終生會存在，根據研究學者發現，在其他行為表現上與妥瑞症並存的疾病中，約有 55%~74% 的病患會伴隨有強迫症狀 (obsessive-compulsive disorder；OCD) ，而約有 50% 病患會有注意力缺損過動症 (attention-deficit hyperactivity disorder；ADHD) ，而在家族研

究結果也顯示，妥瑞症與強迫症可能有共同的基因遺傳，而與一般人口盛行率比較時，併有注意力缺損過動症的差別不比強迫症顯著，也可推測妥瑞症與強迫症之關係較注意力缺損過動症密切，其次還包括憂鬱症，焦慮症及學習障礙症。

病因

(1) 妥瑞症 Tourette Syndrome 是一種以「tics」為主要症狀，發病於兒童的慢性神經精神疾病 (neuropsychiatric disorder)，目前的許多證據指出，此症是源於腦內基底核 (basal ganglia) 內 Dopamine 的高反應性 (hyperresponsiveness) ，導致慢性且反覆不斷出現半不自主的動作及聲音上的 tic，而腦部基底核 (basal ganglia) 和環繞連接運動皮質區的基底核，相對地也會受到影響。因為抽搐「tic」症狀是由 Dopamine 作用於紋狀體所致。

(2) 在一些神經學的影像檢查中亦可發現異常，像是核磁共振檢查 (MRI) 發現患者在右側的蒼白球有損傷，部分基底核體積較小且形狀不對稱，正子檢查法 (position emission tomography；PET) 顯示出額顳葉和基底核處 (豆狀核) 的代謝及血流不正常。

(3) 也有文獻指出，妥瑞症複雜的運動與神經、行為問題可能與基底核部位的緣狀 (limbic) 和眼額葉 (orbitofrontal) 間迴路之異常有關，有些研究學者將患者死後解剖，發現有些患者的腹核與蒼白球外組織 dynorphin 結合減少，腦脊髓液的 dynorphin 量減少。

(4) 有些研究發現，部分個案可能是遭受病毒或鏈球菌感染，引發自體免疫反應後，出現妥瑞症的症狀。依據美國衛生研究院指出，可能是免疫機轉造成的妥瑞症病因，稱為『合併鏈球菌感染的兒童自體免疫神經精神異常』 (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder with Streptococcal infection) ，英文合併為 PANDAS 暱稱〝熊貓症〞，其中患者 tics 的症狀很明顯地在感冒 (特別是鏈球菌感染) 時會急遽加重，且檢測出妥瑞症病童血清中，抗神經元抗體 (antineuronal antibody) 較其他人為高，也暗示這些病童有較高比例曾經患有鏈球菌感染，加上患者血清中可驗出自體抗體或特殊的淋巴球標記，但是此病症只佔妥瑞症患者中之少數而已。

(5) 另一項研究更指出妥瑞症的患者和 ADHD 及 OCD 的患者體內其 antistreptolysin O (ASO) 和 antideoxyribounclease B (Anti-DNAse B) 也較其他人來得高，也可能推測妥瑞症和 ADHD 與 OCD 的患者之間的相關性。根據基因遺傳相關研究指出，以 43 對雙胞胎研究，同卵雙胞胎有 53% 的比例會發生妥瑞症，而異卵雙胞胎有 8% 發生的比例，足以顯示在妥瑞症患者的親屬中，有較高比例發生妥瑞症、動作型抽搐及強迫症，且男性親屬較女性親屬比例高。

診斷標準

妥瑞症的診斷及分類，主要是依照臨床診斷的標準，診斷完全依個人的疾病史及臨床表現而定。然而診斷的分類，有助益於家庭及研究專家提供討論的一般準則及臨床研究的必備工具。在‘抽搐異常’的分類主要是依據發病的年齡、症狀的持續時間及動作型與聲語型抽搐兩者的並存。根據 DSM-IV (The fourth edition of diagnostic and statistical manual of mental disorder) 的診斷標準與統計手冊歸納如下：

(1) 在疾病期間，同時或不同時出現多樣動作，及一種或多種語音上的 tic。

(2) Tic 往往一天發生多次 (通常是一陣一陣的發生) ，在一年以上期間內幾乎天天或陣發的出現，在此期間內從無一次超過連續三個月以上的無抽搐時期。

(3) 此障礙明顯造成痛苦或嚴重損害社會、職業或其他重要領域功能。

(4) 通常在 18 歲以前出現症狀。

(5) 這個疾病並非起因於某些物質所導致直接生理的影響 (如：興奮劑) 或是一般醫學上的疾病 (如：Huntington’s disease 或 postvival encephalitis)。

臨床症狀

Tics 可分為動作型與聲音型，又各自可分為簡單型與複雜型：

(1) 簡單動作型 (simple motor tic)：

一般多於童年國小時期發病，剛發病時多為動作型，只在身體某一部位發生，不自主的肌肉快速且短暫的抽動，且為陣發性發作，通常動作的期間小於一秒，漸轉頻繁或持續性。例如：眨眼睛、皺鼻子、裝鬼臉、搖頭晃腦、噘嘴巴，會進而往下擴展，慢慢波及軀幹和四肢。

(2) 複雜動作型 (complex motor tic)：

比較無目的且複合式的動作，包括敲打、擰捏，有些動作會複雜到像摸鼻子、不斷碰觸別人身體、邊走邊跳、「仿作症」(echopraxia, 模仿別人動作)、「穢行症」(obscene gesture, 做出猥褻不雅的動作)，也會合併搖頭晃腦和聳動身體，有些患者會有一些自然流露出強迫性 (compulsive) 的行為。

(3) 簡單聲音型 (simple vocal tic)：

患者藉由聲帶、喉頭或鼻子，非自主的重複發出單調的聲音，快速發出沒有意義的聲音與吵雜音，像是清喉嚨聲音、呼嚕聲、咳嗽聲、尖叫怪聲之類，有時會被誤認為感冒或慢性喉嚨疾病。

(4) 複雜聲音型 (complex vocal tic)：

發出較有意義且多變化的言辭，仿說 (echolalia，不自主重複他人話語)，言語重複 (palilalia，不自主重複自己話語的一部份)，穢語症 (coprolalia，非自主且不合時宜的咒罵或說髒話)，其中以穢語症最令家長頭疼，以為患者是品行欠佳而去嚴加管教，進而導致親子間的衝突。

一般妥瑞症患者在專心於某一行為時，tic 常會暫時消失 (例如：玩電視遊樂器，彈鋼琴) ，熟睡時大多症狀則會消失，就目前了解，後天環境的因素並不會引起妥瑞症，但壓力或緊張明顯會加重 tic 的發生頻率及強度。然而一般除了抽搐的症狀外，患者也常併發各種情緒行為及精神疾病，其中包括強迫症、專心注意力不足、過度活潑好動、學習困難、自我傷害行為，近來文獻也指出，抽搐症狀愈嚴重，出現攻擊行為或憂鬱症狀的情緒問題也會隨之加重。

藥物及心理治療

(1) 藥物治療

妥瑞症的治療通常是選擇藥物療法，使用藥物多是屬於 neurolepic 類的藥物，其中包括 Haloperidol、Risperdone、Pimozide 及 Clonidine 等皆有治療妥瑞症的報告。以下分別介紹：

Haloperidol (Haldol®)

早在 1960 年就已有用於妥瑞症的治療，也是目前治療最有效且最常用的藥物，它具有抗 Dopamine 性質的精神安定劑，為一強效中樞神經 Dopamine 接受器拮抗劑，對中樞 Dopamine 有直接阻斷作用，這一類的藥物可以有效減低抽搐症狀的頻率和嚴重度。使用時，應以低劑量投與並且小心藥物副作用，因為作用在基底核的作用或許會產生錐體外運動性 (Extrapyramidal symptoms) 的副作用，如急性運動不能(acute dystonia)，Parkinsonism，肌肉張力不良，甚至長期使用者可能會有遲發性自主運動異常 (tardive dyskinesia)，煩躁不安 (dysphoria)，智力變鈍 (intellectual dulling)，memory problems，此外，藥物可能造成認知功能遲緩，進而影響學童的課業表現，有些學童甚至出現懼學現象 (school or social phobias) 。然而，針對上述副作用，一般可給予低劑量的抗巴金森藥物 (e.g. 0.5 mg/day of benztropine) 或是停藥即可恢復。

建議劑量是以一般的平均用法，再因應病患的反應來調整劑量。通常在急性期應調高劑量，在穩定期則逐漸降低劑量，以便決定有效的最低劑量。一般口服 Haloperidol 的起始劑量為 0.25~0.5 mg/day，每 4 ~5 天慢慢增加到平均 3~4 mg/day，以使用最低劑量達到症

狀減輕的目標。而在低劑量的範圍內 (每天 1~2 mg) 的副作用是罕見、輕微且暫時性的，然而接受較高劑量 (10~15mg) 的病患，有些不良反應則可能發生，尤其以神經性的作用較為常見，其治療的效果未必令人滿意。Haldol®的生體可用率約 60~70%，經口服途徑給藥平均血漿中半衰期為 24 小時，曾被證實血漿內濃度於 4 g/L 至上限 20~25ug/L 始具有治療的效果，Haldol 可輕易穿越血腦障壁 (Blood-brain barrier) 。

Risperidone (Risperdal®)

具有選擇性之單胺拮抗作用，對 D2 接受體具高度親和力，可說是強效之 D2 拮抗劑，可改善動作型和語音型的抽搐，一般病人需從 2 mg/day 開始給藥，劑量可在第二天增至 4 mg，其後劑量可維持不變或視個別予以調整，而大部分病人的最適當劑量為每日 4~6 mg，然而當劑量超過 10 mg/day 時，療效未必優於較低劑量且可能導致錐體外徑症狀。由於具有 Dopamine 接受體拮抗作用之藥物會引起遲發性運動困難，特徵為節奏性不隨意運動，尤其以舌頭或面部最為顯著。曾報導錐體外徑症狀為產生遲發性運動困難之危險因子。由於，Risperdal 較不易產生錐體外徑症狀，故其引發遲發性運動困難之危險性較其他傳統抗精神疾病藥物為低。Risperdal 經口服後可完全吸收，於 1 至 2 小時後達血中最高濃度。本藥之吸收不受食物影響，故可單獨與食物併服。

Pimozide (Orap®)

在 1984 年，就已被認可用於治療妥瑞症病患，Pimozide 是 diphenylbutylpiperidine，在臨床上有別於 Haldol 的是，它具有強效阻斷 Dopamine 的特性，耐受性也比 Haldol 好，一般起始劑量為 1 mg/day，劑量可逐漸予以增加，最大劑量在兒童為 6-10 mg/day，大人 20 mg/day，然而因為此藥有很長的半衰期 (55 小時) 故單一劑量也是可行的。其主要的副作用相似於 Haloperidal 亦伴隨有遲發運動困難 (Tardive Dyskinesia) 但由於心臟毒性會升高，且曾有報告指出 EKG 不正常、Q-T 波延長，也因為療效未經大量實驗證實，一般較少使用。

Clonidine (Catapress®)

Clonidine 是 imidazoline compound，伴隨有 α-adrenergic agonist 特性，可治療兒童的 Tourette’s 及 ADHD，比 Haloperidal、Pimozide 耐藥性佳且副作用少，可直接作用在中樞 Dopamine 神經元，一般用於降血壓。在 1979 年就已有考慮用在妥瑞症的治療，它可以明顯降低簡單動作型及語音型的抽搐症狀，而 Clonidine 似乎特別用於改善注意力的問題及改善複雜性動作和語音型的症狀。一般的初始劑量為 0.05mg HS (或一天 2 次) ，以減少白天的鎮靜作用，可以每 3 天增加 0.05mg 直到有鎮靜或頭昏眼花為止，通常可耐受劑量為 5.5 ug/kg/day，一般需要服藥幾週才能見到藥效。

有些藥物會引起短暫性記憶減退的現象，而有些藥物會造成嗜睡、抑鬱，以致病童會無精打采的，上課想睡覺的情形，老師可以會同家長後，父母應將其情形告知醫生後，可以作為藥物劑量的調整，也可將其副作用降到最低。目前已有愈來愈多臨床醫師使用新一代抗精神科藥物，如：clozapine、olanzapine 等，療效不錯且副作用也少。

因為妥瑞症常合併其他精神及行為症狀，如：強迫症、憂鬱症等，以至於臨床醫生會單獨使用一些抗憂鬱症藥物，或合併精神藥物使用，尤其是 Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)，不但可以降低重複行為及攻擊性，也可增加病患和社會的互動，進而改善病患的需求。

(2) 心理治療

一般而言，心理治療通常不被用來治療妥瑞症，除非患者有因為症狀造成適應上的困難，在學校或家庭有嚴重影響到生活起居時，以及合併其他人格或行為問題時，才需要進行心理治療。在認知行為療法是其中被證實較具療效的策略，進而能夠減緩妥瑞兒童的抽搐症狀，並減少壓力以防止症狀惡化，也可用來輔助藥物的治療。

儘管妥瑞症的藥物治療是一段不斷嘗試的過程，父母親必須密切的與醫生合作，並謹慎記錄每次用藥的種類及劑量與抽搐發生的頻率、嚴重度和行為上的變化，進而提供醫生作為下一次調整劑量的參考。根據估計約有 30-40% 的 Tourette Syndrome 的病童，在他們成長至青年時期「tic」會自動消失，另有 30% 的患者 tic 會顯著減少，剩餘 30%仍多少擁有一些症狀且持續至成人，但通常不會比孩童期更糟，因為隨著年紀增長患者會愈來愈懂得如何掩飾或修飾他們的症狀。

妥瑞症並不是一種進行性的疾病，大部分的人「tic」的症狀在青年早期會減少，而妥瑞症的兒童在學校需要被特別的關注，老師的敏感度及樂意幫助妥瑞症兒童，讓他們成功的去調適學校生活，進而幫忙減輕其症狀。儘管如此，因為妥瑞症兒童可能有來自被同儕拒絕的經驗，也會因為「tic」和其可能並存的過動、強迫症而造成退縮、壓抑、孤立、人格發展不全，而在團體生活中，也可能會有社交隔離及自尊心的喪失，所以心理療法也是普遍被需要的。

結論

妥瑞症是一種由基因與環境因素，共同影響腦部發展的特殊神經精神疾病，且會有高比例合併其他精神及行為問題，而在確定妥瑞症診斷後，如何讓病人和其家人、師長、朋友了解並接受妥瑞症比藥物治療更重要，不光只是解決「tic」就好，無論醫藥或非醫藥方面，在目前已被證實有許多處理方式，能夠減少 tic 的頻率及嚴重度。利用不同藥物治療妥瑞症，目的只希望能減輕其症狀，並避免引起藥物的副作用，但因每個人對特定藥物及劑量會有不同反應，所以，臨床醫生在治療這一類病患時，除了考量其抽搐的症狀外，還應仔細評估其可能出現的心理行為問題與精神疾病，並適當的給予治療或諮詢。

妥瑞症並不是退化性的疾病，患者的智能也絕不會因為此症而逐漸減退，事實上大部分妥瑞症患者擁有幾近正常人且具生產力的生活，在歷史上也都有存在的例子。所以，妥瑞症患症更需要有社會上的協助及關懷，讓他們能在健康的心靈成長下獲得肯定。

參考文獻

1. Neurology 1998; 50:1530-3.
2. Pediatric Neurol 2003; 28:119-125.
3. Psychiatry Res. 2000 Apr. 24; 94(1) 43-9.
4. 臨床醫學 2002; 49: 397-402.
5.又抖又叫－鬥陣妥瑞症　新迪文化公司　王煇雄、郭夢菲合著

肆、專題（二）

Sevoflurane 與 Succinylcholine 併用誘發之惡性高燒

吳芳仁 藥師

前言

發生在今年過年前，一名年輕女性因削骨整型手術之全身麻醉不當，產生惡性高燒徵候群，導致多重器官衰竭以致死亡的不幸事件。所謂惡性高燒徵候群 (malignant hyperthermia syndrome, MHS)，在人類是發生於染色體遺傳因素影響的少數個體，當給予某些特定麻醉劑、激烈運動或是發燒等狀況下，所導致的連鎖不良反應。據文獻報告，麻醉劑產生惡性高燒症狀的機率在兒童是 1:15000，成人為 1:50000，年齡越小發病率越高，且男性多於女性，早期尚無正確且緊急的處理方法時，MHS 致死率高達 70%。

MHS 於 1960 年首度被 Denborough 和 Lovell 所發表，目前已知特定麻醉劑中，最具相關性的包括吸入性麻醉劑 (如 halothane) 和肌肉鬆弛劑 succinylcholine (在英國稱為 suxamethonium)。下文中報告本院疑似併用 sevoflurane 與 succinylcholine 所誘發之惡性高燒徵候群，然而，由於及早正確診斷與治療，患者目前已經完全恢復健康。

案例

黃小弟，年齡 2 歲 3 個月，體重 12 公斤，除有先天 G6PD 缺乏症之記錄 (母親為 carrier)，無其他顯著異常。2003 年 7 月 4 日早上八點半接受 “full mouth rehabilitation”，在進行全身麻醉時，使用誘導麻醉劑 ultane® (sevoflurane) inhalation 和 relaxin® (succinylcholine) IV injection，到上午九點半，麻醉科醫師發現病患體溫上昇為 38℃，十點鐘高燒至 39.5℃，且踝、膝、腿部出現僵直現象，心電圖顯示心搏過速，在高度懷疑是 “malignant hyperthermia” 情形下，隨即與牙科手術醫師研究討論，決定馬上中止手術和麻醉用藥，並使用 Dantrolene 及高流量氧氣、大量冰塊、體液灌注 Dext-Saline 3.3%等方法降溫，在十點十五分左右抽血檢測動脈血液氣體分析 (arterial blood gases) 結果：pH=7.314、$PaCO_2$=34.5 mmHg、PaO_2=430.1 mmHg、HCO_3^-=17.6 mEq/L，呈代謝與呼吸性酸中毒，因此給予注射 7% $NaHCO_3$ 6cc 和 furosemide 10mg，另外血液檢驗值 CPK=6870 I.U/L，Na=130.8mmol/L (其餘 Ca、Cl、K 離子血中濃度皆正常) ，到上午十一點左右因體溫降為 37.2℃，已漸恢復正常故逐步移除降溫冰塊，且轉送到嬰兒加護病房，之後給予 dantrolene 20mg /1vial in 60ml iv drip 2hrs，下午血液檢驗值 WBC=28900/mm^3、CPK=14725 IU/L、LDH=1176 IU/L、GOT=288 IU、BUN =18 mg/dL，然而基於考量需繼續追蹤治療、方便進一步確認所有家族成員遺傳基因，醫師遂與病患父母充分說明且取得雙方同意之後，當天下午五點決定將病患轉至台大醫院。

討論

(一) MHS 病因和臨床症狀

惡性高燒症候群 (MHS) 可能發生的原因，是誘發肌肉細胞內質網 (sarcoplasmic reticulum) 上主要的 Ca^{2+} 釋出管道－the ryanodine receptor (RyR1) 發生突變，使肌肉細胞內質網 Ca^{2+} 離子濃度突然增加，肌漿網過量釋出 Ca^{2+} 離子，且無法有效回收過多 Ca^{2+} 離子流回胞內，進而阻止肌纖維肌動蛋白 (actin) 與肌蛋白 (myosin) 的解離，造成肌肉強烈痙攣、體溫迅速上昇等現象。

MHS 早期出現的症狀，包括：竇性心跳過快、end-tidal CO_2 上昇、代謝性酸中毒、肌肉僵硬、血氧過低 (SaO_2 下降)、皮膚泛紅等，因此當全身麻醉進行時，發現原本正常且健康的病患，突然身體代謝顯著增加 (例如心跳過快、耗氧量急遽增加 5 倍以上) 、體溫持續每分鐘上昇超過 0.2℃、或是出現骨骼肌僵直等現象，則懷疑是發生惡性高燒徵候群，應緊急處理。

據統計，若在症狀發現 10 分鐘內，停止給予麻醉藥物，並緊急採取正確處理方法，其存活率幾乎可達 100%，10~40 分內為 55%，40~70 分鐘則僅 25%存活，延誤或是處理不當，所可能發生的嚴重現象包括心跳停止、腦部受損、內出血以及其他器官衰竭而死亡。若在誘導全身麻醉時先給予一種鹵素性吸入式麻醉劑 (如 halothane)，再靜脈注射給予去極化肌肉鬆弛劑 (如 succinylcholine)，則可能誘發惡性高燒的機率將增加。目前本院現有吸入式麻醉劑：Forane® (isoflurane 100ml/bot)、Suprane® (desflurane 240ml/bot)、Ultane® (sevoflurane) 和 N_2O，現有 nondepolarizing neuromuscular blocking agents: Atracurium® (atracurium 25mg/amp)，depolarizing 類有 Relaxin® (succinylcholine 500mg/vial)。

(二) 惡性高燒症候群的預防

預防惡性高燒的最好方法就是避免發生此現象，對於已知具有 MH 基因或是曾發生過惡性高燒者的家族中任何成員，都不應使用前面所提到的若干具揮發性之吸入式麻醉劑和 succinylcholine (除別無選擇的特殊情況)，而改用下列藥品替代或輔助：N_2O (笑氣) 、巴比妥鹽、鴉片類止痛劑和鎮靜劑，肌肉鬆弛劑則除了 succinylcholine 以外都是可以安全使用的。

最理想的狀況是在進行麻醉前，先做基因諮詢，瞭解病患的家族遺傳史，但是要如何能夠篩檢出 MH gene，目前還沒有簡單的檢驗方法，在紐西蘭的 “Palmerston North Hospital” 醫院，目前採取一種最正確的試驗方法，即對於曾發生過惡性高燒者和家族中任

何一位，採以些微大腿骨骼肌作切片檢查，然而目前這種方法是無法普遍施行的。

(三) 惡性高燒的緊急治療

(1) 儘速結束所給予的麻醉藥物和進行中的手術。

(2) 召集其他醫護人員協助處理，給予 100% 氧氣，立即檢驗 ABG、電解質、CPK、myoglobin 和 lactate。

(3) 投予 dantrolene 2.5 mg/kg IV bolus，最大累積劑量 10 mg/kg，直到心跳趨緩、心律不整現象停止、高燒減退、肌肉僵直現象減少，同時 dantrolene 藥品必須充分供給到足以維持追加 3 次的劑量。

(4) 開始設法儘速降低體溫。

(5) 處理心律不整：給 procainamide 1mg/kg/ml IV，最大劑量 15mg/kg。

a. 酸中毒：以 $NaHCO_3$ 0.5-1.0 mmol/kg/dose IV，必要時可重複輸注。

b. 高血鉀：必要時使用 glucose 和 Insulin 0.1 units/kg in 2ml/kg 50% dextrose IV。

c. 維持排尿量 (＞1ml/kg/hr)：給予 Mannitol 0.5-1.0 g/kg (2.5-5 ml/kg of 20% solution) ，單獨或同時給 Furosemide 1mg/kg。

(6) 儘速轉至加護病房 (注意最初 24 小時內，高燒現象可能會再次發生)

當病患一切穩定後，才開始調查研究其本人和親屬之基因遺傳情形。

(四) 相關使用藥物

(1) Dantrolene 是一種類似 phenytoin 結構的 hydantoin 衍生物，屬於非中樞型之骨骼肌鬆弛劑 (spasmolytic action) ，藉由阻斷肌漿網 (sacroplasmic reticulum) 中的 RyR1 receptor，使過量 Ca^{2+}離子無法釋出，阻止肌漿中 Ca^{2+}的增加，抑制肌肉收縮和體溫異常增加，除治療 malignant hyperthermia 以外，dantrolene 亦可用在中暑、緩解中風或大腦麻痺等慢性病所引起之肌肉痙攣。由於口服劑型僅 1/3 會被吸收，因此常是以靜脈注射給予，起始劑量為 2.5 mg/kg 直到最大劑量 10mg/Kg，半衰期約 8 小時，主要副作用包括全身肌肉無力、鎮靜、偶見肝毒性 (GOT、GPT 上昇) 。

(2) Ultane® (sevoflurane 250ml/vial)：屬於揮發性液體，以噴霧氣化吸入方式投予的鹵素麻醉劑 (halogenated anesthetics) ，一般大氣壓下沸點是 58.6℃，由於刺鼻臭味輕微，因此較少刺激呼吸道，可用於誘導、維持全身麻醉及兒童或成人的口罩式麻醉，相較於 Forane® (isoflurane 100ml/bot) 和 Suprane® (desflurane 240 ml/bot) 的刺鼻味道，本品可令病患較愉悅地接受。作用起始時間小於 2 分鐘，作用時間 4-14 分鐘，97% 由呼吸排除，在血中溶解度低，可快速吸收及排出體外，甦醒時間短，故可用在門診手術。

(3) Relaxin® (succinylcholine 500mg/vial)：屬於非競爭型 (depolarizing 去極化) 短效骨骼肌鬆弛劑，作用機轉在與 Ach 競爭受體 (nicotinic receptor) 後持續去極化，使肌肉鬆弛，可用於手術前輔助劑作用，起始時間 1 分鐘 (IV.) 或 2-3 分鐘 (I.M.) ，作用時間短，約 10-30 分鐘，在體內藉血漿 pseudocholinesterase 迅速水解代謝。劑量方面，在孩童 IM： 2.5-4 mg/Kg，總量不可超過 150 mg，嚴重肝疾患者必須減量，副作用方面，＞10% 的包括：增加眼內壓 (intraocular pressure)、術後 stiffness，1-10% 包括: bradycardia、cardiac arrhythmias、hypotension、tachycardia、salivation 和增加 intragastric pressure。

(4) N_2O：俗稱笑氣，是無色無味的氣體，脂溶性低，幾乎不溶於血液及組織，在 20% 低濃度時可以產生鎮痛效果，到 40%以上濃度時，可能會失去抑制行為及聲音變粗啞，60% 很快產生失憶作用，因此常被濫用，優點是較不會抑制心臟血管或呼吸作用，患者可以較快清醒。笑氣常和鹵素性麻醉劑併用，降低後者使用劑量，以加速麻醉誘導。

結論

吸入性麻醉劑和神經肌肉阻斷劑，常用在全身麻醉時之肌肉放鬆，其中若干藥品如 Fluothane® (halothane)及 Relaxin® (succinylcholine)等，對於已知遺傳基因 RyR1 突變者，或是曾有人發生 MHS 的家族中任何一位，宜避免採用，一旦使用應即早診斷出是否出現 MHS 並緊急治療，同時藥品“dantrolene”應確認可以隨時取得充足供應，另外，維持呼吸的設備、人工呼吸器、氧氣筒、循環復甦器等必須備用，如此，當發生惡性高燒徵候群時，才能及時對並病患實施救護。

參考資料

1. Thomas E. Nelson, A Pharmacogenetic Disease of Ca^{++} Regulating Proteins. Current Molecular Science 2002 Jun; 2(4): 347-369.
2. Charles F. Lacy et al. Drug Information Handbook: The Tenth edition. 2002; 363-364
3. Lloyd Yee Young and Mary Anne Koda-Kimble. Applied therapeutics: Perioperative Care: The Seventh edition 2001.
4. Erwin K. Kasrup and Steven K. Hebel. Drug Facts and Comparisons: 2001 edition.
5. Gerald K. McEvoy, AHFS Drug information 2001;1321-1324
6. CCIS: Malignant Hyperthermia.

(本文感謝牙科陳和錦主任與麻醉科黃怡仁醫師協助指導)

伍、藥物諮詢 Q & A

Q：我有耳鳴的問題，耳鼻喉科醫師開 Diazepam、Silbelium 及 Alinamine F 三種藥，如果我晚上可以入睡，能否自行停止服用 Diazepam？此症應該注意些什麼？

A：發生耳鳴的原因可能是由於耳內的淋巴液體失調，常會造成患者產生暈眩、重聽、噁心、嘔吐以及平衡感異常。治療耳鳴的藥物種類包括：擴張血管(血管暢通)、活化神經和防止血管過度收縮的藥，且必須服用半年或以上才能見效，不應擅自停用。另外，抗過敏藥物、減少體液及改善內耳循環的藥物亦有報告指出能減低症狀；而含咖啡因或酒精的食品及阿斯匹靈等，卻可能會使病情加重。耳鳴除了使用藥物長時間治療外，生活上也應注意不要攝取太鹹的食物、避免抽煙或喝酒、避免處於噪音環境中、聽從醫師建議耐心治療，才能告別惱人的耳鳴。

本期結束