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

臺 安 藥 訊

VOL.8, NO.03 93 年 06 月 18 日 雙月刊

發行人：院長 蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科藥品資訊組

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) 藥物引起的 QT 波間距延長
肆、專題(二) B 型肝炎的自然病程與臨床發展
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	Lipanthyl supra	OLIPS	Fenofibrate 160 mg	台田藥廠	Hyperlipidemia	取代 Lipanthyl 200 mg
2	Azol	OAZO	Acetazolamide 250 mg	新喜國際	Carbonic anhydrase inhibitor	取代 Diamox

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	Mizollen	OMIZ	Mizolastine 10 mg	Sanofi-synthelabo	Anti-histamine	
2	Kytril	OKYT	Granisetron 1 mg	Roche	Vertigo and vomiting	

DC 正式品項：
Diamox 250 mg, Vermox 100 mg

Apresoline inj 因“諾華”原廠停產，改以 ”東洲製藥” Aprelazine 20 mg/ 1ml 取代，電腦醫令代碼 [IAPR] 及成份劑量皆不變

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

(一) Aromatase Inhibitor 製劑 (如 Arimidex)

1.停經後雌激素接受器為陽性或不清楚之局部晚期或轉移性乳癌第一線治療(92/3/1)。
2.停經後婦女晚期乳癌，雌激素接受器為陰性，但曾對 tamoxifen 有陽性反應者(92/3/1)。
3.停經後婦女罹患早期侵犯性乳癌，經外科手術切除後且雌激素接受器為陽性，且有血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群，而無法使用 tamoxifen 治療者。(93/6/1)

備註：療程期間以不超過五年為原則。血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群需符合下列情形之一：
(1)有腦血管梗塞病史者。
(2)有靜脈血栓栓塞症病史者。

(3)有子宮異常出血病史，且「經陰道超音波檢查」判定為子宮內膜異常增生的高危險群。

(二) 抗癲癇劑 Antiepileptic drugs

1. sodium valproate 注射劑 (如 Depakine Lyophilized Injection)(93/06/01)
   限對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用，且無法口服 valproic acid 之病患使用或癲癇連續發作 (Seizure clusters) 或癲癇重積狀態 (Status epilepticus) 之病患使用。
2. gabapentin (如 Neurontin cap)、lamotrigine (如 Lamictal)、vigabatrin (如 Sabril)、tiagabine (如 Gabitril)：(93/06/01)
   限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy)。
3. topiramate (如 Topamax)(93/06/01)
   限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療 (add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療。

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）

藥物引起的 QT 波間距延長 (Prolongation of QT interval)

陳俐君 藥師

表 1 所列的 9 個藥品具有不同的化學結構或屬於不同的藥理分類，但都於上市後在世界各地遭到回收停產或是臨床使用上被限制的命運，因為它們發生一共同的藥物不良反應—造成 QT 波間距延長。單就美國一個地區，在 1975 年至 2000 年期間，共有 16 個上市藥品因安全性考量而被廠商回收且停止供應，其中與造成心電圖 QT 波間距延長有關的便佔了四分之一 (Terfenadine、Astemizole、Cisapride、Grepafloxacin)。

表 1 曾因 QT 波間距延長的不良反應遭到停產或限制使用的藥物

學名	臨床治療用途	說明
Terodiline	治療尿失禁	1991 年英國停止供應
Terfenadine	無嗜睡性抗組織胺	1998 年 2 月美國停止供應
Astemizole	無嗜睡性抗組織胺	1999 年 7 月美國停止供應
Sertindole	新型抗精神病藥物	1998 年英國停止供應
Grepafloxacin	抗生素 (Fluoroquinolone)	1999 年 10 月美國停止供應
Droperidol	手術後止吐、止嘔	1998 年歐洲停止供應
Cisapride	腸胃蠕動刺激劑	2000 年 1 月美國停止供應
Lidoflazine	血管擴張劑，預防心絞痛	美國從未核准上市
Levomethadyl	麻醉性止痛藥	在美國限制使用，2004 年廠商回收

上述的藥物在臨床上曾經發生 QT 波間距延長伴隨心室搏動過速或 torsade de pointes 症候群致死的案例，即使在藥物不良反應的統計上，這種心臟毒性的發生率並不高，但卻是危險性較高而必須小心避免的，這也是為什麼各國的衛生主管機關對有此一特性的藥物採取較強烈的把關措施。

藥廠、有關當局、臨床醫藥從業人員都希望能找到篩選的方法，可在藥物研發至上市的過程中，提早篩選出有此一副作用的化合物，以避免資金的浪費與社會大眾可能面臨的

風險。雖然目前對於預測此種藥物不良反應，還未確立任何公認的標準，但近年來一些新科技的發展與醫學界對先天性 Long-QT Syndrome (LQTS)的認識，已經使我們能一窺藥物引起 QT 波間距延長或造成心室搏動過速的機轉。

心電圖 (ECG) 所呈現的是在體表附近測得的心肌細胞動作電位總和，每一個心搏週期包含了順序性的神經電位傳導與心房、心室收縮過程。正常 ECG 波形的 QT 波間距與心室細胞再極化作用 (repolarization) 有關，一般正常值在 440 ~ 460 msec 之間，QT 波間距大於此值意謂著心室細胞有動作電位延長的跡象，超過 500 msec 時，發生 torsades de pointes 的危險增加。

先天性 Long-QT Syndrome (LQTS) 病患通常會有昏厥或猝死的家族史，目前至少已找到 5 處基因突變位置與 LQTS 的發生有關 (表 2)，而這些基因恰巧與細胞離子通道蛋白的構造或功能有關。

表 2 基因突變位置與 Long-QT Syndrome 的表現型

染色體	基因	離子通道	功能變化	Autosomal dominant	Autosomal recessive
11p15.5	**KVLQT1**	Iks	↓	LQT1	*JLN1
7q35-36	***HERG***	Ikr	↓	LQT2	--
3q21-24	***SCN5A***	INa	↑	LQT3	--
4q25-27	?(不明)	? (不明)	? (不明)	LQT4	--
21q22	**MinK**	Iks	↓	LQT5	*JLN2

*JLN: Jervell and Lange-Nielsen syndromes 同時伴有先天性感覺神經性耳聾。

正常的心肌細胞膜靜止膜電位，內負外正約-80 mV，動作電位發生時，先是鈉離子通道開啟，Na^+ 流入細胞內產生快速”去極化作用” (depolarization)，接著因鈉離子通道關閉與鉀離子通道開啟，K^+ 外流使細胞內部的電位再度回到較負電的狀態，稱做”再極化作用” (repolarization)。再極化過程中有一段電位變化坡度較平緩的段落稱為”高原期” (plateau)，因為此時有 Ca^{2+} 由外部流入細胞，使得 K^+ 外流的影響較不明顯。LQT1 與 LQT2 患者的鉀離子通道構造缺陷，K^+ 不容易流出；相對的，LQT3 患者的鈉離子通道開啟了卻不易關閉，以上兩種細胞功能上的改變都阻礙正常再極化作用的進行，使得單一動作電位完成的時間被延長，ECG 上對應看到 QT 波間距延長。

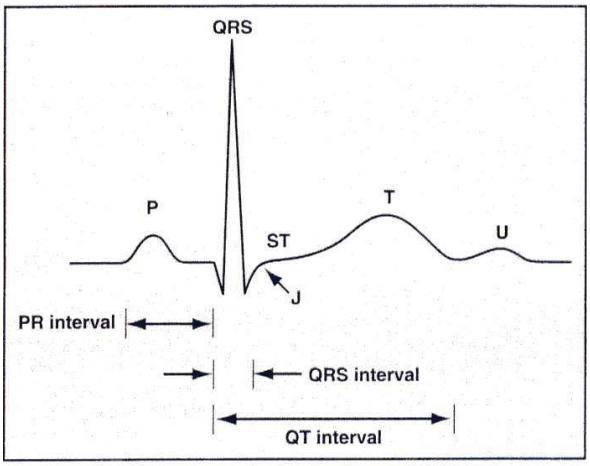

圖 1. 正常 ECG 的 QT interval

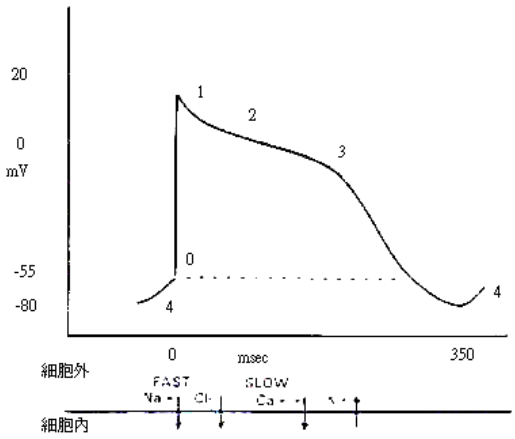

圖 2. 正常心肌細胞 (非節律細胞) 的動作電位。 1：初始再極化期，2：平原期，3：再極化期，4：靜止期。

過度延長的動作電位可能接續著自發性”過早的後去極化反應” (early after-depolarization, EAD)，在去極化作用尚未完成前就產生下一個新的動作電位，當這種不規則的自發性動作在心室細胞傳播開來，會造成心室異位搏動 (ectopic beats)，ECG 記錄到的就是每分鐘出現 200 ~ 250 個沿著等電線上下扭曲的 QRS 波，一種被命名為 torsade de pointes (TdP) 的心室性心搏過速症狀。

先天性的 LQTS 是一種多基因控制的遺傳疾病，目前認為病患可能同時有兩個以上的基因變異，變異的位置決定臨床表現的特性： LQTS1 患者其心律不整好發於激烈運動時，LQTS2 容易被聲音刺激所誘發，LQTS3 則容易在睡眠中發作。因為 LQTS 會呈現不完全的遺傳外顯性 (incomplete penetrance)，部份患者被稱為 ”安靜的攜帶者”，其相關蛋白的表現程度可以擔負正常生理功能，其 ECG 的 QT 波間距也在正常範圍內，但對一些外來壓迫的抵抗性則較低。

藥物或其他的因素也可以造成 QT 波間距延長甚至誘發 TdP，如：低血鉀、心臟肥大、缺血性心臟病或心衰竭、使用 Class IA 或 Class III 的抗心律不整藥物。其病理機轉可能與遺傳性的 LQTS 相仿，50 %以上先天性 LQTS 屬於 ***HERG*** 基因突變，並且，目前所知會引起 TdP 的藥物大部份會阻斷由 ***HERG*** 基因控制的 Ikr 離子通道。因此，藥物對於 Ikr 抑制的活性試驗可能會成為早期藥物篩選參考的方向之一。雖然 QT 波間距測量以及抑制 Ikr 活性測試是兩種預測新藥是否引起 TdP 危險的方法，但卻各有其限制。

首先，QT 波間距會隨測量當時的心跳速率改變，而且自動化 ECG 測量與判讀可能有相當大的誤差；即便採用校正過的 QTc (rate-corrected QT interval) 數值，並由經驗豐富的專家配合高解析度的電腦系統手動操作測量，仍然會因上市前臨床試驗的受試人數太少而難以被發現，或者試驗所得的平均值只有 5 ~ 10 msec 的 QTc 增加，其實暗示著將來上市大量使用時，會產生一定比例的 TdP 嚴重案例。舉例來說：terfenadine 在一般劑量下平均只會使 QTc 增加 6 msec，但在藥物達到最高血中濃度時測量，QTc 平均增加 18 msec，若是與 ketoconazole 併用時，可以使 QTc 增加 50 ~ 100 msec，因而造成臨床上可致命的藥物交互作用；相對地，有些藥物如：amiodarone，已知會使 QTc 明顯增加，但卻很少造成 TdP，也就是說 QTc 延長的程度與 TdP 的發生率並沒有呈線性關係。

再者，新藥抑制 Ikr 的活性雖然可以在研發早期進行大量而快速的測試，但也無法得知藥物進入活體組織內，當其他離子通道或其他調節機制存在下，最終會造成什麼效應。過於重視此數據甚至可能使得一些伴有抑制 Ikr 活性的重要藥物 (如：amiodarone、veripamil、diltiazem)，失去了上市的機會。

因此，會延長 QTc 的藥物在臨床使用的價值，是在治療帶來的效益與可能引起的危險二者之間權衡後決定。若是只能提供症狀治療且又有其他藥物可達到相同治療效果時，此新藥就可能被捨棄；若被評估的藥物是用於治療危及生命的疾病，且目前沒有更好的療法，如 arsenic trioxide 用於復發的急性前骨髓白血病 (promyelocytic leukemia)時，仍是首選藥。有學者將這些藥物區分為 4 類：

(1)分類 1：已被官方機構認定有引起 TdP 的危險。

(2)分類 2：有部份研究報告顯示與 TdP 發生相關，但至今證據仍不足以證明確實可以引起 TdP。

(3)分類 3：應避免使用於已知或懷疑有先天性 LQTS 病患。

(4)分類 4：少部份研究報告顯示與 TdP 具有微弱的關聯性，但使用一般正常劑量並不致引起 TdP 的危險。

表 3. 具延長 QTc 特性的藥物

學名	商品名	分類
支氣管擴張劑		
Albuterol	**Ventolin**	3
Metaproterenol	**Alupent**	3
Salmeterol	**Serevent**	2
Terbutaline	**Bricanyl**	3
子宮鬆弛劑		
Ritodrine	**Yutopar**	3
性功能障礙用藥 (PDEI)		
Vardenafil	**Levitra**	2
BPH 用藥 (α-1 blocker)		
Alfuzosin	**Xatral XL**	2
血管收縮劑		
Dobutamine	**Dobuject**	3
Dopamine	**Dopamine**	3
Epinephrine	**Adrenalin**	3
Isoproterenol	**Proternol-L**	3
Midodrine	**Gutron**	3
Norepinephrine	**Levophed**	3
抗心律不整藥物		
Amiodarone	**Cordarone**	1
Disopyramide	**Norpace**	1
Flecainide	**Flecatab**	2
Mexiletine	**Mexitil**	4
Procainamide	**Pronestyl**	1
Quinidine	**Quinaglute**	1
Sotalol	**Sotalex**	1
降血壓藥物		
Isradipine	**Dynacirc**	2
Nicardipine	**Perdipine**	2
Indapamide	**Natrilix SR**	2
抗黴菌藥物		
Fluconazole	**Diflucan**	4
Itraconazole	**Sporanox**	4
Ketoconazole	**Nizoral**	4
Voriconazole	**Vfend**	2
抗生素		
Ampicillin	**Ampicilin**	4
Azithromycin	**Zithromax**	2
Ciprofloxacin	**Ciproxin**	4
Clarithromycin	**Klaricid**	1
Erythromycin	**Ilosone**	1
Levofloxacin	**Cravit**	2
Moxifloxacin	**Avelox**	2
Sparfloxacin	**Spara**	1
Telithromycin	**Ketek**	2
TMP/SMX	**Baktar**	4
抗瘧藥物		
Chloroquine	**Plaquenil**	1
抗病毒藥物		
Amantadine	**PK-Merz**	2
抗癌藥物		
Arsenic Trioxide	**Asadin**	1
Tamoxifen	**Nolvadex**	2
止吐劑		
Domperidone	**DMP**	1
Droperidol	**Dropel**	1
Granisetron	**Kytril**	2
Ondansetron	**Zofran**	2
抗精神病藥物		
Chlorpromazine	**Winsumin**	1
Haloperidol	**Haldol**	1
Pimozide	**Orap**	1
Quetiapine	**Seroquel**	2
Risperidone	**Risperdal**	2
Thioridazine	**Melleril**	1
Ziprasidone	**Geodon**	2
Lithium	**Ligilin**	2
中樞神經刺激劑		
Methylphenidate	**Ritalin**	3
抗憂鬱劑 (SNRI/SSRI)		
Venlafaxine	**Efexor**	2
Fluoxetine	**Prozac**	4
Paroxetine	**Seroxat**	4
Sertraline	**Zoloft**	4
三環抗憂鬱劑		
Amitriptyline	**Trynol**	4
Clomipramine	**Clopran**	4
Imipramine	**Tofranil**	4
Nortriptyline	**Motival**	4
抗組織胺		
Terfenadine	**Teldane**	1
Astemizole	**Hismanal**	1
解除充血劑		
Phenylpropanolamine	**綜合感冒藥**	3
Pseudoephedrine	**綜合感冒藥**	3
Phenylephrine	**綜合感冒藥**	3
內分泌藥物		
Octreotide	**Sandostatin**	2
腸胃蠕動刺激劑		
Cisapride	**Prepulsid**	1
免疫抑制劑		
Tacrolimus	**Prograf**	2
局部麻醉劑		
Cocaine	**Cocaine**	3
肌肉鬆弛劑		
Tizanidine	**Sirdalud**	2
鎮靜劑		
Chloral Hydrate		2
阿茲海默症用藥 (ChEI)		
Galantamine	**Reminyl**	4
食慾抑制劑		
Sibutramine	**Reductil**	3

表 3 列出一些國內上市藥品中具延長 QTc 特性的藥物，由表中可發現，會延長 QTc 的藥物其藥理分類不一，且大部份被使用在心臟內科以外的範疇，因此每一領域的臨床醫師應了解並熟悉其經常使用的藥物中，那些具有此種特性，並且要注意個別病患是否還具有其他的危險因子，會加強藥物不良反應發生的可能：

(1) 女性比男性容易發生
(2) 電解質異常 (低血鉀、嚴重低血鎂)
(3) 心搏徐緩，用藥前的 QTc 就過長
(4) 未被診斷出的 LQTS 或離子通道的基因變異性
(5) 藥物血中濃度過高 (藥物交互作用或病患肝腎功能異常)
(6) 病患正在服用毛地黃，或患有心衰竭、心肌缺氧、心律不整
(7) 同時使用其他延長 QTc 的藥物

藥物引起 QTc 延長或引起 torsade de pointes 症候群發生的機會，往往因使用者、使用時的環境不同而改變，有一部份個案是在藥物交互作用下發生，如巨環類抗生素 erythromycin、clarithromycin 與抗黴藥物 ketoconazole、itraconazole 是肝臟酵素 CYP450 3A4 的抑制劑，而精神科藥物 haloperidol、抗組織胺 terfenadine 卻都是藉由 CYP450 3A4 代謝；又 cisapride 藉由 CYP450 1A2 代謝，但抗生素 ciprofloxacin、抗憂鬱劑 fluvoxamine 都是 CYP450 1A2 抑制劑，如此組合使用就有潛在發生不良反應的危險。

因為藥物使 QTc 延長最嚴重的情況可誘發 TdP 造成猝死，臨床上有時很難聯想到兩者的關聯，而新藥上市後都需要持續追蹤、收集此類型的藥物不良反應，以便衛生單位能隨時更新藥品仿單之藥物資訊，或使用行政規範來保障病患的用藥安全。

參考資料：

1.Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. NEJM 2004; 350:1013-22
2.Anderson ME, Al Khatib SM, Roden DM, Califf RM. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. Am Heart J. 2002; 144:769-81
3.Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for priscription medications. JAMA 2002; 287:2215-20
4.Braunwald Zipes Libby. Heart disease: a textbook of cardiovascular disease. P. 89, P.867-70, P.1997, P.1961, 6th Edition. H.I.E. Saunders.
5. ArizonaCERT (http://www.qtdrugs.org)
6. Evaluation of the QT interval (http://www.fda.gov)

肆、專題（二）

B 型肝炎的自然病程與臨床發展

廖清瑩 藥師

一、前言

人類 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是主要致病原之一，其感染是一全球性的健康問題。經感染人類後會引起急性肝炎，其中約有 0.5 - 5 %的成人及 90 %的嬰幼兒於感染後會變成慢性肝炎或帶原者。而 1/4 至 1/3 的慢性帶原者會進一步演變成肝硬化 (liver cirrhosis)，甚至引起原發性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)[1]。根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的統計，全球有超過 20 億的人曾經受 B 型肝炎病毒感染。而現在至少有三億五千萬人為 B 型肝炎帶原者，其中大多數的帶原者居住在亞洲及西太平洋地區。雖然台灣地區於 1984 年即全面實施新生兒 B 型肝炎疫苗注射，成功地降低二十歲以下的帶原者，但是全國目前仍約有三百萬人是帶原者。慢性肝炎、肝硬化或肝癌對於這些帶

原者的健康有著嚴重的影響與威脅。因此為了維護國人健康，有效、合理的早期追蹤與治療是必要的。

二、病毒學

人類 B 型肝炎病毒屬於肝病毒科 (Hepadnaviridae)，是目前已知最小的 DNA 病毒。HBV 的 genome 為特殊的部分雙股 DNA (partially double-stranded DNA)，大約是 3.2 kb，各亞型會有些許差距。具感染性的 HBV 病毒顆粒 (virion) 為 42 nm 的鄧氏顆粒 (Dane particles) [2]，它是由大型 (large surface, LS) 、中型 (middle surface, MS) 以及小型或稱主要 (small or major surface, SS) 三種表面抗原 (surface antigen, HBsAg) 所組成的外套膜 (envelope)，包覆內部的核心顆粒 (core particles or capsids) 而成，核心顆粒是由 180 或 240 個核心抗原蛋白 (core protein) 所組成的 20 面體。在核心顆粒內，除了病毒的部分雙股 DNA 外，有聚合酶蛋白 (polymerase，又稱 P 蛋白) 以共價鍵結合到負股 ([-]-strand) DNA 上 [3]，還有 DNA 末端蛋白 (DNA terminal protein) 以及蛋白質激酶 (protein kinase)。除了鄧氏顆粒外，另有二種 22 nm 次病毒顆粒或稱 HBsAg [S] 顆粒 (subviral particles or HBsAg [S] particles)，分別為球形顆粒 (spherical particles) 和長柱形顆粒 (filamentous particles)。這兩種顆粒為空心的外套膜顆粒，不具病毒核酸，所以沒有感染性。

目前認為 HBV 可能是藉由細胞受器 (receptor) 感染宿主，感染後會先脫去外套膜 (uncoating) 進入細胞 [4]。接著部分雙股 DNA 會被送入細胞核，由病毒所攜帶之 DNA 聚合酶修補成完整雙股 DNA，在拓樸酶 II (topoisomerase II) 作用下轉變成超螺旋的雙股 DNA (supercoiled covalently closed circular DNA, cccDNA) 成為轉錄的模板 (template)。然後利用細胞的 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II) 轉錄出前基因體 RNA (pregenomic RNA) 及次基因體 RNA (subgenomic RNA)，這些 RNA 會被送出核外，並以前基因體 RNA 為訊息 RNA 轉譯出核心蛋白及 DNA 聚合酶，而次基因體 RNA 會轉譯出表面抗原蛋白及 X 蛋白。在進行病毒核酸的包裹 (package) 及複製 (replication) 時，核心蛋白會將前基因體 RNA 和 DNA 聚合酶包裹，形成核心顆粒。聚合酶會以前基因體 RNA 為模板，往 5’ 端反轉錄 (reverse transcription) 成完整的負股 DNA。而負股合成時，前基因體 RNA 大部分會被聚合酶的 RNaseH 活性分解，分解後所剩下的 5’-capped RNA oligomer 成為引子，並以負股 DNA 為模板，合成部分正股 DNA。正股 DNA 的長度並不固定，其長度約為負股 DNA 的 20 %至 80 %，此時病毒核心顆粒會被外套膜包裹 (envelopement)，再釋放至宿主細胞外，完成病毒的生活史 (life cycle)。

三、病原學

B 型肝炎病毒的表面抗原，是在 1965 年由 Blumberg 先生所發現。之後，有關各種肝炎病毒的各部分的抗體，也接二連三地被發現，並被利用在各種肝炎的診斷上。

B 型病毒性肝炎病毒有三種以上的抗原及抗體 [5]，B 型肝炎表面抗原 (surface antigen, HBsAg) 陽性表示感染 B 型肝炎病毒，B 型肝炎表面抗體 (anti-surface antigen antibody, anti-HBs) 陽性表示已感染過 B 型肝炎病毒，為免疫的指標，通常在表面抗原消失後約三個月才出現。B 型肝炎 e-抗原 (e antigen, HBeAg) 陽性為感染過 B 型肝炎病毒，病毒繼續複製中，成為持續性肝炎的指標，此時病毒的繁殖速度快，病人體內病毒多，也就較容易傳染肝炎給別人。B 型肝炎 e-抗體 (e antibody, anti-HBe) 陽性表示傳染力低的指標，也就是體內病毒量少，傳染肝炎給別人的機會較低。不過，最近幾年來的研究發現，有些病例雖然抗體出現，但肝炎的疾病狀態不但仍然繼續存在且更嚴重。B 型肝炎核心抗原 (core antigen, HBcAg) 存在於肝細胞中，不能在血清中檢測出來。B 型肝炎核心抗體 (anti-core antigen antibody, anti-HBc) IgM 低效價，有時可做為感染 B 型肝炎病毒早期的依據；高效價

HBc IgM，表示病毒繼續複製，是一種持續感染的指標；anti-HBc IgG則為感染過B型肝炎的指標。

四、治療

同樣是B型肝炎患者，情況並不會人人相同，不是每個人都需要服藥。若病人為B型肝炎帶原者，但肝發炎指數 ALT (alanine aminotransferase,或稱 SGPT) 及 AST (aspartate aminotransferase,或稱 SGOT) 正常，並不需要特別的治療，只需長期定期追蹤即可。但若肝長期持續發炎，ALT 持續不正常，HBV DNA 陽性，且診斷為慢性B型肝炎者，則需加以治療，因為可能發展成肝硬化或其它後遺症[6]。

慢性B型肝炎之所以能在人體持續存在，乃因為病人的免疫系統無法消除被感染的的肝細胞，B型肝炎病毒的 DNA 因此得以藏在病人肝細胞的細胞核中，成為往後新病毒複製的來源。因此，治療B型肝炎的策略便在於──抑制病毒複製、加強人體免疫能力以加速清除被感染的肝細胞、及消滅潛在的B型肝炎病毒 DNA。

對於B型肝炎的治療，希望能達到下列幾個效果：

(一) 抑制或清除病毒，使病毒複製的標記 (如：血清 e 抗原和 HBV DNA) 永久消失，並發生 e 抗原血清轉換 (e 抗原消失、e 抗體出現)。
(二) 血液中 AST 及 ALT 數值恢復正常。
(三) 使肝臟發炎的情形改善。
(四) 降低肝纖維化及肝硬化的進行。
(五) B 型肝炎表面抗原消失，表面抗體出現。

目前,臨床上允許使用在B型肝炎治療的藥物只有 interferon-α、lamivudine 以及 adefovir 三種。Interferon-α為一免疫調節劑，透過複雜的作用機轉，降低肝細胞支援病毒複製的能力，並刺激受到 B 型肝炎病毒感染的細胞，產生有助清除感染的宿主蛋白質。e 抗原陽性，血中病毒量多的慢性 B 型肝炎病人在接受 Interferon-α 治療四至六個月後，約有 20-40 % 可發生 e 抗原血清轉換、肝功能變正常，即使停藥後仍有超過 80 %的病人能繼續保持此種狀況[7]。e 抗原陰性但 HBV DNA 仍陽性的患者，亦可有類似效果，但有的研究顯示 Interferon-α 對於這類病人的治療效果較差。Interferon-α是以注射給藥而且治療費用頗為昂貴，通常僅對少數病人能提供長期肝臟疾病的改善，最基本的條件是患者必需有高濃度的病毒量，不正常的肝功能指數，無肝硬化或腹水等併發症。而病患在進行 interferon-α治療的過程中，常會有血小板減少、骨髓抑制、甲狀腺功能不正常等嚴重的副作用出現，有時甚至會更加惡化患者的病情。因此，使用 interferon-α進行治療必須非常謹慎小心。

Lamivudine ([-]-β-L-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine, 3-TC) 係一種選擇性的核苷 (nucleoside) 類似物，可以抑制 B 型肝炎病毒 DNA 聚合酶的活性，阻斷病毒 DNA 合成，進而抑制 B 型肝炎病毒的複製[8]。Lamivudine 是一口服的治療劑，在初期的臨床試驗結果中顯示，lamivudine 可以快速有效的降低病人血清中的病毒量，而且病人在使用過程中，沒有明顯的副作用出現。所以，美國藥物食品管理局 (FDA) 於 1998 年底核准本藥用於慢性 B 型肝炎之治療。在台灣，衛生署亦於 1999 年底核發此藥上市許可證，對許多 B 型肝炎患者，提供了一個新的用藥選擇。但陸續在國際性臨床試驗結果中發現，病人長期接受 lamivudine 治療會有抗藥性的情形出現，而且其發生的比率會隨著療程的增加而提高：第一年 24 %、第二年 42 %、第三年 52 %以及第四年 67 %[9]。相關的研究報告指出，抗藥性的發生主要是因為 B 型肝炎病毒聚合酶基因的功能保留性序列 — YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate) 出現單點突變[10]，形成了病毒突變株。而主要的突變是 YMDD 位置的 methionine 539 被 valine (M539V) 或 isoleucine (M539I) 所取代，或者

是 M539V 伴隨著 leucine 515 被 methionine (L515M/M539V) 所取代。因為抗藥性病毒株的出現，使得部分病人血清內的病毒量反彈上升，甚至出現肝臟的損傷。但是可能因為突變病毒株在人體內的適應性較差，所以多數病人體內的病毒回升量仍較治療前來得低。因此，多數學者仍建議免疫功能健全的 B 型肝炎患者應該持續服用 lamivudine 進行治療，即使是在患者體內已經出現了抗藥性病毒株的情況下，不少患者仍有機會得到自然 e 抗原血清轉換 (spontaneous seroconversion)。其實，對於存有 lamivudine 突變病毒株的病人來說，現在已經有新的選擇─adefovir。

Adefovir 的化學結構式是 PMEA：9-(2bis〔pivaloy-loxymethyl〕phosphonyl methoxyethyl，它屬 acyclic nucleoside phosphonate 衍生物，在結構上因類似 deoxyadenosine monophosphate (dAMP)，所以可抑制病毒 dAMP 併入 DNA 之序列，此藥在藥理機轉上與 lamivudine 相似，都是作用在病毒 (例如：HBV or HIV) 的 DNA 反轉錄酶上，進而抑制病毒的複製，改善肝功能指數及肝組織發炎 [11,12]。Adefovir 的口服吸收並不好只有 12 %，其主要的原因為 adefovir 是帶有兩個陰電性的藥物基團，此藥經服用後很容易會被胃酸中帶正電的氫離子所中和 [13]，而失去藥效，所以為了提高 adefovir 的生體可用率，於是將口服的 adefovir 加以修飾設計成前驅物：adefovir dipivoxil，前驅物經過肝臟首渡效應代謝後才會變成 adefovir，如此便能延長 adefovir 在體內作用的時間，使 adefovir 生體可用率由 12 % 提升為 59 %，大大的增加口服吸收效果。這種新藥原先是以愛滋病藥進行試驗，但因需使用高劑量，且對腎臟有毒性，所以未獲核准。後來藥廠改以較低劑量試驗治療 B 型肝炎，因為可以有效降低病患體內的病毒量，所以美國食品藥物管理局於 2003 年九月核准 adefovir dipivoxil 上市。在台灣，衛生署亦於次年二月份核准通過上市。在 adefovir 使用的安全性上，目前只有短期使用的報告，至於長期使用是否會造成腎功能影響還有待觀察。

不久的將來，預期會有一波波治療肝炎的藥品接踵問世。在藥物治療中病毒發生突變的困擾，應對方式可能是採用多種藥物的合併療法。而未來藥物治療需要進一步探討的問題尚包括治療的時機、藥物治療的療程、何時中止治療與感染突變種或病毒發生抗藥性時的處置方式。

五、結論

肝臟中含有多數的酵素，因此肝臟除了主掌人體三大營養素－碳水化合物、蛋白質和脂肪的新陳代謝外，還會進行藥物及毒素的代謝與排泄。B 型肝炎病毒的感染常使得肝細胞損傷發炎，而危害到肝臟正常功能的運作。

B 型肝炎病毒的感染因病程的長短而可分為「急性」和「慢性」肝炎。「急性肝炎」在病發後一到兩個月內就會自然痊癒，而當肝炎病徵，包括肝炎標記陽性 (即表面抗原陽性)、症狀、肝功能檢查或病理切片檢查，持續顯示異常達六個月以上時，就叫做「慢性肝炎」。當病患成為慢性的 B 型肝炎帶原者時，需定期做檢查，預防肝硬化及肝癌的發展。

早期對 B 型肝炎的治療主要是以支持性治療為主，對抗 B 型肝炎病毒主要是靠病人本身的抵抗力，所以效果十分有限。近年來，由於干擾素治療 B 型肝炎之應用，似乎為治療帶來新的希望。但因其治療上較不方便 (需注射)，價格較貴，且具有藥量相關之副作用等缺點，造成推廣治療上的一些困難。Lamivudine 使用較方便 (口服)，副作用較低，引進治療後似乎露出了一線曙光，但因抗藥性病毒株產生，使得臨床治療上出現了缺口。目前開發出來的新一代的抗病毒製劑－adefovir，為治療 B 型肝炎的新選擇，但由於此藥的使用經驗尚嫌不足，在用藥上仍有許多問題需要加以考量評估。因此，如何依據病人特質的差異，進行安全有效且合理的處置，將是未來研究努力的目標。

六、參考文獻

1. Zuckerman AJ. 1999. More than third of world's population has been infected with hepatitis B virus [letter]. *Br Med J* 318: 1213.

2. Dane DS, Cameron CH, and Briggs M. 1970. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1: 695-698.

3. Bartenschlager R, and Schaller H. 1988. The amino-terminal domain of the hepadnaviral P-gene encodes the terminal protein (genome-linked protein) believed to prime reverse transcription. *EMBO J* 7: 4185-4192.

4. Nassal M, and Schaller H. 1993. Hepatitis B virus replication. *Trends in Microbiol* 1: 221-228.

5. Hoofnagle JH. 1981. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med* 32: 1-11.

6. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, and Chen TJ. 1988. Development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 8: 493-496.

7. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. 1996. Long-term follow-up of HBeAg- positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 334: 1422-1427.

8. Chang CN, Skalski V, Zhou JH, and Cheng YC. 1992. Biochemical pharmacology of (+)- and (-)-2', 3' -dideoxy-3'-thiacytidine as anti-hepatitis B virus agent. *J Biol Chem* 267: 22414-22420.

9. Liaw YF, Cheung NW, Chang TT, et al. 2000. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 119: 172-180.

10. Ling R, Mutimer D, Ahmed M, et al. 1996. Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 3: 711-713.

11. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. 2003. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 348: 800-807. [Erratum, N Engl J Med 348: 1192.]

12. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, et al. 2003. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 348: 808-816.

13. Cundy KC. 1999. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. *Clin Pharm* 36: 127-143.

伍、藥物諮詢 Q & A

Q1：我有風濕性關節炎，過去服用一年多的 methylprednisolone，現在醫生改開 prednisolone 給我，請問這兩種藥有什麼差別？

A1：Methylprednisolone 為合成之腎皮質賀爾蒙 (類固醇)，與 Prednisolone 皆可治療風濕性關節炎，二者消炎程度相當，唯 methylprednisolone 相對較無鈉貯留的作用 (mineral corticoid potency)。無論長期連續使用 Methylprednisolone 或 Prednisolone，皆可能會造成全身性的影響 (免疫抑制、肝腎病變等)，故應經由醫生診斷評估後謹慎使用。

Q2：我有使用 Zoloft，但是最近開始一直打嗝，請問引起打嗝是否和吃藥有關？

A2：根據仿單中的記載，Zoloft 的確有引起打嗝的副作用，但發生率不高 (約 0.1%-1%)。類似的作用藥 (SSRI) 仿單中並無提及，但是網路上曾有報導具打嗝副作用的藥有：Luvox、Prozac、Seroxat 及 Zyprexa 等。打嗝並不會影響療效，可用其他藥物緩解，若因長期打嗝而感身體不適，可考慮與醫師討論是否更換其他替代藥品。

本期結束