



# 奇美藥訊

Chi Mei Medical Center Drug Bulletin

發行人：邱仲慶

總編輯：蘇慧真

主編：蔡宛婷

發行所：奇美醫療財團法人奇美醫院藥劑部

網址：<http://chimeipharm.org/index.php/drugbulletin>

E-MAIL：[druginfo@mail.chimei.org.tw](mailto:druginfo@mail.chimei.org.tw)

電話：06-2812811 轉 53102

## 本期目錄

- 新藥介紹-Pertuzumab (Perjeta®) HER2 陽性轉移性乳癌雙標靶治療新選擇  
永康院區 吳炎明藥師
- 淺談中醫轉骨方  
柳營院區 王于文藥師
- 病毒性肝炎簡介  
佳里院區 辛淑惠藥師

# 新藥介紹-Pertuzumab (Perjeta®)HER2 陽性轉移性

## 乳癌雙標靶治療新選擇

永康院區藥劑部 吳炎明藥師

### 壹、前言

依據衛生福利部死因統計及國民健康署癌症登記資料顯示，乳癌是我國婦女發生率第1位之癌症，發生高峰約在45-69歲之間。女性乳癌的發生率及死亡率分別約為0.65%及0.11%，近年來每年有逾萬位婦女罹患乳癌，超過2,000名婦女死於乳癌<sup>[1]</sup>。目前乳癌的治療方式包括外科手術、化學療法、放射線治療、賀爾蒙療法以及標靶藥物治療<sup>[2,3]</sup>。

在乳癌病人中有一類是屬於第2型人類上皮細胞生長因子接受體(HER2, human epidermal growth factor receptor 2)呈現陽性的病人HER2(+), 比例約為25-30%。根據統計, HER(+ )的病人乳癌復發的機率較高且預後較不理想<sup>[4]</sup>, 此時標靶藥物藉由透過干擾癌細胞生長所需的特定

分子目標, 進而阻止腫瘤生長, 就成為治療的首選。其中Anti-HER2療法被建議用於轉移性HER2(+ )乳癌的第一線治療, 因標靶治療可以改善病人的生活品質及延長病人的存活率。

自1998年抗HER2標靶藥物trastuzunab (Herceptin® 賀癌平)問世後, 無疑對於HER2(+ )乳癌的治療是一大進展。然而trastuzunab在乳癌的治療上雖有顯著的療效, 但對部分病患其療效還是有限的, 因為在治療一定時間後, 癌細胞會對trastuzunab產生抗藥性, 導致治療效果不佳<sup>[5]</sup>。睽違了15年之後, pertuzumab (Perjeta® 賀疾妥)在2013年7月通過了國內衛生福利部的核准, 與trastuzunab與docetaxel合併使用, 作為第一線轉移性乳癌的治療。

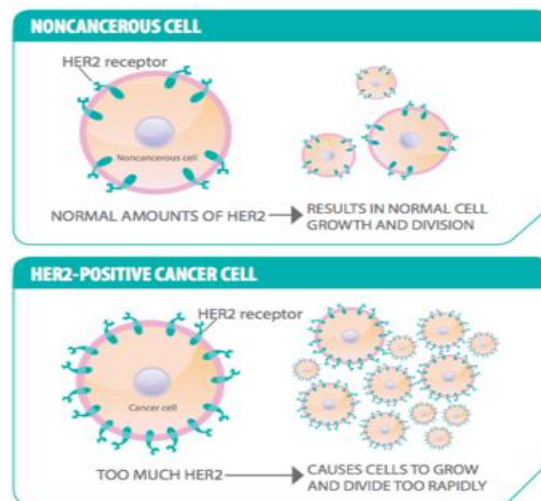


圖 1. HER2 原本是正常細胞中都會有的基因，但在癌細胞裡這個基因會放大表現、製造過多的蛋白，導致細胞上有過多的蛋白接受生長因子的刺激，變得容

易生長且分裂速度快，表現出癌細胞的行為。

## 貳、藥物介紹<sup>[6]</sup>

### 一、適應症

Perjeta®與 trastuzunab 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌病患。

### 二、作用機轉

此藥是一種重組的人類化單株抗體，其作用標的為人類表皮生長因子第二型接受體(HER2)蛋白質的細胞外二聚作用區域(次區域 II)，因此能阻斷 HER2 和其他人類表皮生長因子接受體(HER)家族成員(包括 HER1、HER3 及 HER4)的配體依賴型之異質二聚化作用(ligand-dependent heterodimerization)。因此，pertuzumab 能經由兩個主要的訊號

途徑[有絲分裂活化蛋白質(Mitogen-activated protein, MAP)激酶及磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)]來抑制配體誘發的細胞內訊號傳遞(ligand-initiated intracellular signaling)，這些訊號傳遞路徑受到抑制後，分別會導致細胞生長停止及凋亡。此外，pertuzumab 也會調節抗體依賴型細胞媒介細胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)<sup>[7]</sup>，將癌細胞標示給自然殺手細胞(NK cell)、巨噬細胞(macrophage)與嗜中性白血球(neutrophil)辨識，再透過 ADCC 細胞毒殺作用殺死癌細胞。

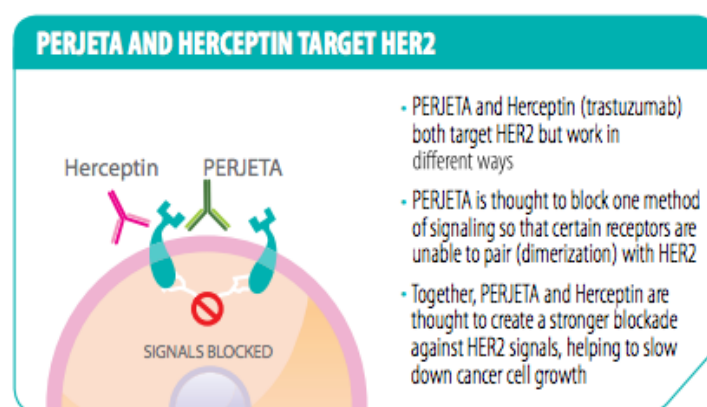


圖 2. Trastuzumab 與 pertuzumab 作用示意圖

### 三、用法與用量

(一)Pertuzumab 的起始劑量為 840 mg，靜脈輸注時間為 60 分鐘，之後每 3 週給予 420 mg，靜脈輸注時間為 30

至 60 分鐘。當 trastuzunab 和 pertuzumab 併用治療時，trastuzunab 的起始建議劑量為 8 mg/kg，靜脈輸注時間為 90 分鐘，之

後每3週給予6 mg/kg，靜脈輸注時間為30至90分鐘。建議pertuzumab在首次輸注結束後60分鐘內，以及其後的輸注結束後30分鐘內，應嚴密監測患者。若出現與輸注相關的顯著反應〔包括：輸注期間或輸注當天所發生的任何陳述為過敏、全身性過敏反應(anaphylactic reaction)、急性輸注反應或細胞激素釋放症候群之事件〕，輸注速率應予以降低或中斷，並提供適當的醫療。應嚴密監測患者，直到徵兆和症狀都完全消失為止。如患者出現重度的輸注反應，應考慮永久停藥。

(二) Pertuzumab、trastuzumab及docetaxel藥物應依序給予。其中pertuzumab及trastuzumab可以任意順序給藥。Docetaxel應在pertuzumab及trastuzumab之後給藥。pertuzumab每次輸注完畢後及任何隨後的trastuzumab或docetaxel輸注開始前，建議先觀察30至60分鐘。

(三) 如果發生延遲或忘記給藥時，若連續兩次輸注的期間少於6週，應投予pertuzumab 420 mg之劑量。不需要等到下次預定給藥的時間。若連續兩次輸注的期間超過(含)6週，則pertuzumab應重新給予840 mg的起始劑量，靜脈輸注時間為60分鐘，然後每3週以30至60分鐘靜脈輸注給予420 mg。

(四) 若暫停或停止trastuzumab治療，則pertuzumab也應隨之暫停或停藥，pertuzumab不建議降低劑量。若停止docetaxel治療，pertuzumab及trastuzumab治療仍可繼續。

#### 四、不良反應

在隨機分配試驗中<sup>[8]</sup>，Pertuzumab起始劑量會在trastuzumab及docetaxel給藥的前一天先行給予，以觀察與Pertuzumab相關的反應。僅使用pertuzumab治療的第一天，pertuzumab治療組患者及安慰劑治療組患者的輸注反應總發生率分別為13.0%及9.8%。少於1%發生3-4級不良反應。最常見的輸注反應(≥1.0%)為發燒、寒顫、疲倦、頭痛、虛弱、過敏及嘔吐。在第二治療週期時，當所有藥物於同一天給予，pertuzumab治療組中最常見的輸注反應(≥1.0%)為疲倦、味覺異常、過敏、肌痛及嘔吐。

#### 五、相關注意事項

(一) 若用於懷孕女性，可能導致胎兒傷害，包括導致羊水過少、胎兒腎臟發育延遲及胚胎或胎兒死亡。若於懷孕期間給予pertuzumab，或患者在此藥物治療期間懷孕，應將藥物對胎兒的潛在危險告知患者

(二) 抑制HER活性的藥物(pertuzumab, trastuzumab)會降低左心室射出率。在隨機分配試驗中<sup>[8]</sup>，相較於安慰劑併用trastuzumab及docetaxel治療，pertuzumab併用trastuzumab及docetaxel治療並不會增加有症狀之左心室收縮功能不全(LVSD)的發生率或降低左心室射出率(LVEF)。若是病人先前曾接受過anthracyclines或胸部放射線治療者，其左心室射出率降低的風險可能較高。

(三) HER2檢測為偵測HER2蛋白質過度表現為選擇適合接受pertuzumab治療之患者的必要條件，因為只有這些患

者完成試驗並證實效益。HER2陽性定義為Dako Herceptest™所測得的IHC分數為3+，或Dako HER2 FISH PharmDx™檢測工具所測得螢光原位雜交(FISH)法的放 $\geq 2.0$ 。

### 參、相關文獻與治療指引

在 2012 年 12 月 New England Journal of Medicine 中有一篇 phase III 臨床研究文獻 Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer，正是 pertuzumab 被核准上市的重要依據。

這項隨機分配試驗為多中心、雙

盲、安慰劑對照試驗，對象為 808 名患有 HER2 陽性轉移性乳癌的患者。乳房腫瘤檢體需證實為 HER2 過度表現。病患是以 1:1 的比例隨機分配至安慰劑併用 trastuzumab 及 docetaxel 治療組或 Pertuzumab 併用 trastuzumab 及 docetaxel 治療組。隨機分配試驗的主要指標為評估的疾病無惡化存活期(PFS)。PFS 定義為從隨機分組當天算起至疾病惡化或在最後一次腫瘤評估後的 18 週內所發生的死亡(不論任何理由)為止之期間。其他指標包括總存活期(OS)、PFS、客觀反應率(ORR)及反應時間。相關試驗結果如下：

相關參數	pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n=402)	安慰劑 + trastuzumab + docetaxel (n=406)
疾病無惡化存活期(PFS) 中位數時間(月)	18.5	12.4
總存活期(OS)中位數時間(月)	56.5	40.8
客觀反應率(ORR)(%)	80.2	69.3
完全反應(CR)(%)	5.5	4.2
部分反應(PR)(%)	74.6	65.2
反應時間中位數(月)	20.2	12.5

根據以上的數據可以發現，在特定條件下的病人，給予 Pertuzumab、trastuzumab 以及 docetaxel 作為治療的方式，其治療結果不論是在無疾病惡化存活期、總存活期、反應率及反應時間上都具有統計學上的意義<sup>[8]</sup>。

根據 NCCN clinical practice guideline version 3.2015 for breast cancer 當病人屬於復發或是定義為 stage IV (TNM system: anyT

anyN M1)，對於荷爾蒙治療無效時，其動情激素(estrogen)或黃體激素(progesterone)荷爾蒙接受體不論為陽性或陰性，若是病人的 HER2 為陽性，建議以 Pertuzumab 與 trastuzumab 及 docetaxel 作為第一線的治療<sup>[9]</sup>。

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER<sup>1</sup>

**Preferred single agents:**

**Anthracyclines**

- Doxorubicin
- Pegylated liposomal doxorubicin

**Taxanes**

- Paclitaxel

**Anti-metabolites**

- Capecitabine
- Gemcitabine

**Other microtubule inhibitors**

- Vinorelbine
- Eribulin

**Other single agents:**

- Cyclophosphamide
- Carboplatin
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Cisplatin
- Epirubicin
- Ixabepilone

**Chemotherapy combinations:**

- CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab<sup>2</sup>

**Preferred first-line agents for HER2-positive disease:**

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (category 1)<sup>4</sup>
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel<sup>4</sup>

**Other first-line agents for HER2-positive disease:**

**Trastuzumab alone or with:**

- Paclitaxel ± carboplatin
- Docetaxel
- Vinorelbine
- Capecitabine

**Preferred agents for trastuzumab-exposed HER2-positive disease:**

- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)

**Other agents for trastuzumab-exposed HER2-positive disease:**

- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
- Trastuzumab + other agents<sup>3,4</sup>

SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE  
ER and PR NEGATIVE; or ER and/or PR POSITIVE and ENDOCRINE REFRACTORY; and HER2 POSITIVE

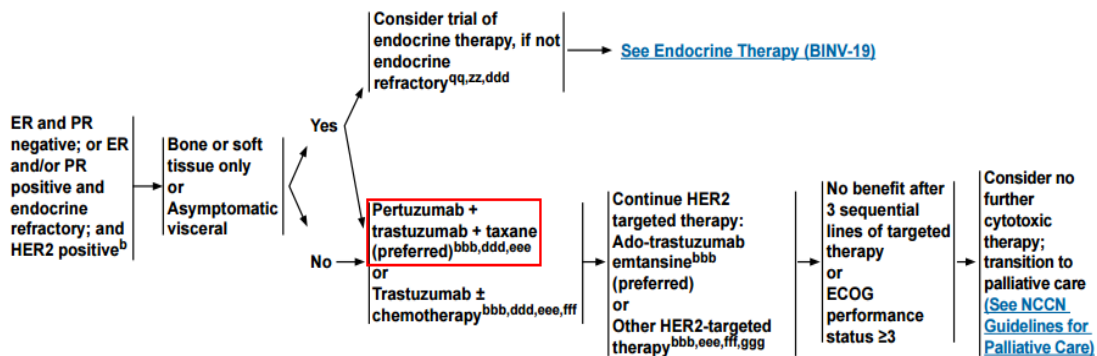


圖 3、圖 4 NCCN 2015 年乳癌治療指引第 3 版



## 肆、結論

目前女性乳癌的病人有逐年增加的趨勢，其中針對HER2陽性轉移性乳癌的病人，治療的目標是在於可以讓病人活的更久，並且在生活品質上獲得提升，pertuzumab的上市讓這一類的病人有了另一種治療的選擇。相較於傳統的治療方式，在各個方面也都能獲得佳的結果。但是目前健保並不給付pertuzumab，所以病人和病人的家屬可與醫師溝通之後，再決定是否選擇pertuzumab作為治療的選項。

## 伍、參考文獻

1. 中華民國 101 年癌症登記報告
2. 國家衛生研究院(NHRI)癌症研究組，台灣癌症臨床研究合作組織(TCOG)，乳癌診斷與治療共識 ISBN:957-01-6674-6.
3. Tim Brenner, Shrina Duggal, Jim Natale, Scott M Wirth. Treatment protocols for breast cancer. UpToDate 2013.
4. Gabriel L. Fiszman and María A. Jasnís. Molecular Mechanisms of Trastuzumab Resistance in HER2 Overexpressing Breast Cancer. International Journal of Breast Cancer, Volume 2011.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:1659-72.
6. PERJETA Prescribing Information. Genentech, Inc. 2015.
7. Ciara C. O'Sullivan, MD and Roisin M. Connolly, MB, Bch. Breast Cancer, HER2-Positive Breast Cancer. Oncology Journal March 15, 2014.
8. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:109-119.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)<sup>®</sup>: Breast Cancer. V.3.2015.

# 淺談中醫轉骨方

柳營院區 王于文藥師

## 壹、前言

孩子的身高一向都是父母關注的焦點，擁有理想身高也被認為較具競爭優勢<sup>[1]</sup>。因此父母都希望在青春期階段透過後天調養讓孩子能高人一等。身高的增長受到遺傳、營養、社會經濟因素等多重因子所影響<sup>[2]</sup>，其中以「嬰兒期」和「青春期」兩階段最為快速。嬰兒期為零到兩歲間，此時增高可達 30-35 公分；青春期則從十至十二歲開始，一直到十六、十七歲<sup>[3]</sup>。女孩生長速度約 6-10 公分/年，男孩生長速度約 5-11 公分/年。民間常聽到的「轉骨」就是俗稱的「轉大人」，是指在成長快速的青春期，因應青少年心理和生理上的變化，針對不同體質提供所需的骨本和營養，給予充足的調養和照顧<sup>[4]</sup>。

## 貳、現代醫學觀點

長高的關鍵在於長骨末端的生長板(growth plate)，生長板內含有能不斷活化分裂的軟骨細胞，使骨頭逐漸拉長，增加身高。青春期階段生長板內的軟骨細胞快速分裂成長，隨著性荷爾蒙分泌，身體逐漸成熟，同時也催熟生長板，使生長板漸漸閉合。一旦生長板完全閉合，就會停止長

高，無論施加何種外在刺激如運動、藥物等，都不會讓軟骨細胞繼續分裂，身高也就固定了。

孩童的身高取決於兩個因素，一為先天因素即父母的遺傳約佔 75%，另 25%取決於後天因素如營養、運動等<sup>[5]</sup>。臨床上可透過測量骨骼年齡來預測孩童的成年身高，由於各生長階段的骨頭具備其特有的形態，因此骨齡可反映出孩童的發育狀態、預測身高及運用在診斷內分泌疾病等多種用途。此外，另一個常用的身高估算法是美國紐約哥倫比亞大學兒童內分泌科教授歐姆菲爾德教授提出的「中位雙親身高(mid-parental height)理論」：男生身高=(父親身高+母親身高+11 公分) / 2cm，女生身高=(父親身高+母親身高-11 公分) / 2 cm，但此方法並未考慮遺傳以外的後天因素，導致最終身高可能會有誤差，故只能當作初步參考<sup>[6]</sup>。

## 參、傳統中醫觀點

關於青少年成長發育時期的轉變，中醫傳統名詞或典籍中並無「轉骨」或「轉大人」之名詞記載，但從古籍中可見其相關論述。《黃帝內經》中《素問·上古天真論》云：「女子七歲，腎氣盛，齒更髮長；二七而天癸



至，任脈通，太衝脈盛，月事以時下，故有子.....。丈夫八歲，腎氣實，髮長齒更；二八，腎氣盛，天癸至，精氣溢寫，陰陽和，故能有子.....。」所謂「天癸」，指男女之腎精，促進人體生長發育，使之具有生殖能力，有類似性腺激素的作用。天癸至，約十四至十六歲，男女進入青春期，此階段也是青少年發育的黃金階段，即為傳統的「轉骨發育期」<sup>[7]</sup>。

依據中醫觀點，「腎為先天之本，人體生命之源；脾為後天之本，氣血生化之源」，因此轉骨注重的是補「腎」和補「脾」，為中醫調養的兩大重點<sup>[8]</sup>。「腎」主管人體的生長發育、生殖機能與水分的調節。《黃帝內經》《素問·宣明五氣篇》：「五臟所主：心主脈、肺主皮、肝主筋、脾主肉、腎主骨。」說明腎與骨骼的生長有很大的關聯。腎藏精，掌管人體的生殖能力和發育，腎精充足，骨髓得以充養，使骨骼滋養強壯<sup>[3]</sup>。腎氣不足，則藏精失常，生長發育遲緩。中醫的「脾」則是主要的消化器官，主運化、主統血。食物經腸胃消化後所產生的水穀精微，經過脾的運化吸收，化生成氣血津液，輸送身體各處，營養臟腑<sup>[7]</sup>。因此若脾胃功能正常運作，營養吸收充足，則五臟六腑與全身的氣血循環都會充盈旺盛，人體自然成長健壯。

對於生長發育期的青少年而言，補脾能增進食慾，促進消化吸收營養，有助於生長發育，可以選擇如黨參、白朮、山藥、茯苓等藥材。補腎

則能強化骨骼，促進骨骼生長，可以選擇如杜仲、續斷、川牛膝、巴戟天、肉蓯蓉、菟絲子等藥材。此外，依據男女特性不同，可分別注重不同方向的滋養。女孩青春期因遇到初經來潮，可多著重調經補血，可添加如當歸、川芎、紅棗等活血養血的藥材，改善手腳冰冷和貧血的狀況。男孩活動力強，重視筋骨調理，避免運動傷害。另外對於青少年課業壓力與人際關係沉重所造成的情緒不穩定，可酌加疏肝解鬱的藥物，如柴胡、黃耆等。

## 肆、轉骨調養的時機

轉骨的時機過早或過晚都不適宜，操之過急可能會導致孩童發育過早，甚至產生副作用或性早熟。若使用時機過晚，生長板已趨近密合，轉骨方也會失去其作用，個體增高有限。最好的時機從青春前期或第二性徵出現時就可開始，男生約在變聲、喉結出現後，女生約在初經來潮、胸部開始發育時使用轉骨方<sup>[6]</sup>，至青春期末前皆可服用，一週服用 1-2 次。男孩首重補氣，女孩重補血，再依個人體質不同增減藥方，可斟酌添加雞腿或排骨煮成藥膳食用<sup>[3]</sup>。然轉骨方多屬溫補藥方，體質燥熱者需注意切勿補過頭，導致煩躁、失眠、口乾舌燥、便秘、流鼻血等上火現象。因此最好由中醫師協助診斷調養，評估兒童生長發育情形，依據個別狀況分階段調理，並視生長狀況做調整。

## 伍、轉骨發育的日常調養

想擁有理想身高，日常保健也不容忽視，其中「營養均衡」、「適當運動」和「睡眠充足」為三大關鍵要素，缺一不可<sup>[6,9]</sup>。

### 一、營養均衡

身體骨質量的 45%是在青春期階段形成，對鈣的需求量相對其他時期較高，充足的鈣質來源包括：牛奶及其製品、小魚干、豆腐等。而攝取足夠的蛋白質可提升肌肉及骨骼的質量，豐富蛋白質來源包括：魚、瘦肉、蛋、奶、豆類等。此外如鐵質、維生素、礦物質等，也能促進生長，幫助骨骼充分發育<sup>[10]</sup>。

### 二、適當運動

適當的運動可以增進骨骼肌肉的強度，刺激生長板幫助增高，促進生長激素的分泌，如球類運動、慢跑、跳繩等都很適合。2011 年研究中，探討國小四年級學童接受 20 週跳繩活動，介入前後身高的差異。「每週有利於健康的身體活動達 420 分鐘」組別在身高改變幅度比對照組多增加 1.49 公分。運動組亦有較佳的迷走神經及交感神經的控制能力<sup>[11]</sup>。可見運動有效增加兒童身體活動量、促進生長發育。但須注意過大的壓迫會抑制生長板的增長，因此如舉重、重量訓練、摔角等過度負重的運動，可能使訓練者不易長高。

### 三、睡眠充足

身高的成長仰賴生長激素的分泌，而生長激素的分泌量在深度睡眠

後的一個小時內達到高峰，又以晚上 11 點~2 點分泌最高<sup>[4]</sup>。因此充足的睡眠(9 小時以上)為促進生長發育不可或缺的要害之一。

## 陸、結論

青春期是快速成長發育的黃金階段，許多父母希望藉由「轉骨」幫助孩子擁有更理想的身高及強壯的體格。就西醫學的觀點來看，長高的關鍵與生長板的軟骨細胞增生有關，當生長板趨近閉合時，身高也大致固定。而根據傳統中醫理論，以健脾固腎為調養重點，並依據男女性別和個體體質不同，酌加養血活血、強筋健骨、疏肝理氣等藥材。使用中醫調理，加上良好的生活習慣雙管齊下，期能讓青少年達到「轉骨」的目標。而轉骨的意義並不在於單純的長高，更積極全面的目標，是希望讓青少年在成長發育階段能培養良好的體魄、強化體質，為邁向成人之路打好基礎。

## 柒、參考文獻

1. Sun Q, Lou L, Lu J, Wang X, Zhong J, Tan X, et al. Resource availability hypothesis: Perceived financial and caloric status affect individuals' height preferences for potential partners. 2015;10:1002.
2. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. Williams Textbook of Endocrinology,

- Saunders, Philadelphia 1998:1427.
3. 何廷俊. 轉骨與成長. 中國中醫臨床醫學雜誌. 2004;10(1):82-7.
  4. 陳旺全. 青少年成長發育中醫養生保健手冊. 中華民國中醫師公會全國聯合會. 2013:2-14.
  5. 張景琛. 從轉骨藥方看小孩的增高. 中醫兒科醫學雜誌. 2004;6(1):72-4.
  6. 姚明昇. 中醫對小兒成長發育的概念—談坊間“轉大人”方的省思. 中醫兒科醫學雜誌. 2010;12(1):57-61.
  7. 印會河, 張伯納. 中醫基礎理論. 知音出版社. 2003, p. 128.
  8. 林同鑫, 袁晴丹, 張忠水, 陳正淦. 中醫干預青少年身體發育的探討. 中國中醫藥現代遠程教育. 2011;9(23):105-6.
  9. 郭奕德. 如何為孩子在起跑點加分. 中醫兒科醫學雜誌. 2010;12(1):67-9.
  10. 翁慧玲. 如何讓孩子成功轉大人—淺談青春期營養. 臺大醫院健康電子報-兒童專欄. 2013;63. 民國 102 年 2 月, 取自 [http://epaper.ntuh.gov.tw/health/201302/child\\_1.html](http://epaper.ntuh.gov.tw/health/201302/child_1.html)
  11. 楊雅嵐. 跳繩介入對四年級學童身體健康指標的影響. 國立陽明大學臨床暨社區護理研究所碩士論文. 2011.

# 病毒性肝炎簡介

佳里院區 辛淑惠藥師

## 壹、前言

人類的病毒性肝炎共有 A、B、C、D、E 等五種，若以生物學來區分，則 A、C、D、E 型是 RNA 病毒，而 B 型是 DNA 病毒，其中 A 型與 E 型是經由糞口傳染，而 B、C、D 型是經由血液與體液傳染，其中 B 型及 C 型可形成人體之慢性感染，而進入慢性肝炎、肝硬化、終致形成肝癌。至於 A 型以及 E 型，目前所知只有急性感染的情形，並不會導致慢性感染。D 型肝炎病毒為一缺陷病毒，需依賴有 B 型肝炎病毒之外套膜方能生存，也有造成慢性感染的機會。疾管署將傳染病分成五大類，其中急性 A 型肝炎定為第二類法定傳染病，而急性 B、C、D、E 型肝炎則列為第三類法定傳染病。疾管署傳染病統計資料數據顯示國內病毒性肝炎是以 A、B、C 型為主，(表一)為疾管署 2013 年到 2015 年對國內病毒性肝炎病例數的統計資料。

## 貳、病毒性肝炎的分類

### 一、A 型肝炎

是發生於肝臟的一種急性疾病，起因於 A 型肝炎病毒感染，主要的傳染途徑是經由口腔，通常是食用或飲

用到被糞便污染的食物或水而感染<sup>[1, 2]</sup>，其潛伏期為 15-49 天，平均為 30 天，病情開始的症狀包括疲勞、不適、噁心、嘔吐、厭食、發燒、黃疸、尿的顏色變濃、上腹部疼痛等<sup>[3]</sup>，只有極少部份人會發生猛爆性肝炎，絕大部份的 A 型肝炎都可痊癒。A 型肝炎病毒在缺乏足夠的衛生設施和衛生不佳的環境容易受到感染。在美國，因為建議高風險的人，例如去流行地區的旅客、慢性肝病者及藥癮者等接種疫苗，使 A 型肝炎發病率大幅度降低，從 1999 年到 2011 年之間從每 10 萬人發生 6 個案例下降到 0.4 個<sup>[4]</sup>。

診斷主要是靠抽血檢驗 IgM anti-HAV、IgG anti-HAV 二種抗體。若 IgM anti-HAV 呈陽性反應，表示正罹患 A 型肝炎；若 IgG anti-HAV 呈陽性反應，則表示體內已有抗體不會再受到感染。抽血檢驗無抗體者可肌肉注射 A 型肝炎疫苗，接種 2-4 週後開始有保護效果。未滿 19 歲每劑打 0.5ml，滿 19 歲打 1ml；共打 2 劑，免疫力可持續 20 年左右。出生滿 12 個月即可施打第一劑，間隔 6-12 個月打第 2 劑。發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。

### 二、B 型肝炎

B 型肝炎是經由帶有 B 型肝炎病毒的血液或體液透過皮膚或黏膜進入

體內而感染，B 型肝炎病毒 (HBV) 感染的臨床表現方面有急性和慢性疾病而變化。其傳染途徑一般區分為垂直傳染及水平傳染兩類。垂直傳染：指帶原的母親在生產前後將 B 型肝炎病毒傳染給新生兒。水平傳染：指含有病毒的血液或體液透過皮膚或粘膜進入體內而感染，傳染途經由輸血、打針、血液透析、針灸、穿耳洞、刺青、共用牙刷或刮鬍刀等<sup>[2]</sup>，潛伏期通常為 30-180 天。

診斷 B 型肝炎的病毒標記有：B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎表面抗體 (Anti-HBs)、B 型肝炎 e 抗原 (HBeAg)、B 型肝炎 e 抗體 (Anti-HBe)、B 型肝炎核心抗體 (Anti-HBc)、HBV-DNA 定量，其代表的臨床意義見(表二)<sup>[5]</sup>。未帶原且無抗體者，應接種 B 型肝炎疫苗用以預防 B 型肝炎病毒的感染；母親為 HBsAg 及 HBeAg 陽性者，其嬰兒應於出生 24 小時內接種 1 劑 B 型肝炎免疫球蛋白及 B 型肝炎疫苗。目前國內治療的注射劑型藥物有傳統型干擾素(1992)、長效型干擾素(2004)、及五種口服藥物：干安能(lamivudine, 1998)、干適能(adefovir dipivoxil, 2002)、貝樂克(entecavir, 2005)、喜必福(telbivudine, 2006)、惠立妥(tenofovir, 2009)，藥物的治療效果及之間的比較見(表三)<sup>[6]</sup>。

### 三、C 型肝炎

已知的病毒有六種基因型，在國內以 1b (66%-71%)、2a (20%)、及 2b

(10%)為主。潛伏期為 2 週至 6 個月，通常為 6 至 9 週；從發病的 1 週至數週前直到整個急性期及慢性帶原期皆具傳染力。診斷的指標有 Anti-HCV(C 型肝炎病毒抗體)、HCV RNA(C 型肝炎病毒量)。Anti-HCV 並不能消除體內的 C 型肝炎病毒，所以檢測呈陽性者通稱為 C 型肝炎病毒帶原者。目前並無有效的 C 型肝炎疫苗可供預防。治療仍以干擾素合併 ribavirin 為主。但此標準療法對於不同基因型的治療效果差異很大，因此有許多藥廠發展一些新的藥物<sup>[7,8]</sup>。目前發展的新藥有：simeprevir (Olysio®, 2013 美國)、sofosbuvir (Sovaldi®, 2013 美國及 2015 台灣)、ledipasvir + sofosbuvir (Harvoni®, 2014 美國)、ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (Viekira Pak®, 2014 美國)、daclatasvir (Daklinza®, 2014 日本)、asunaprevir (Sunvepra®, 2014 日本)等，皆為口服藥。歐洲肝臟研究學會(European Association for the Study of the Liver 簡稱 EASL)在 2014 年 4 月提出對 C 型肝炎治療指引，基因第一型的首選是 pegylated IFN- $\alpha$  + ribavirin + sofosbuvir 400mg 治療 12 週。次選為 pegylated IFN- $\alpha$  + ribavirin + simeprevir 150mg 治療 24 週到 48 週，前 12 週為三合一療法，其後接著二合一療法，若基因型 1a 在 NS3 蛋白酶的序列有 Q80K 的病人不建議使用。第三項選擇是 pegylated IFN- $\alpha$  + ribavirin +



daclatasvir 60mg 治療 24 週，此組合適用於 1b，而 1a 不建議使用。對 IFN 有耐受性或無法使用者可考慮第四項選擇 ribavirin + sofosbuvir 400mg 治療 24 週。第五項選擇是 sofosbuvir 400mg + simeprevir 150mg +/- ribavirin 治療 12 週。第六項選擇是 sofosbuvir 400mg + daclatasvir 60mg +/- ribavirin 初次治療者 12 週，經歷過治療者，包含 pegylated IFN + ribavirin + telaprevir/boceprevir 治療失敗者則為 24 週。基因第二型的首選是 ribavirin + sofosbuvir 400mg 治療 12 週到 20 週。次選為肝硬化有或無經歷過治療者 pegylated IFN- $\alpha$  + ribavirin + sofosbuvir 400mg 治療 12 週。對同時有 B 型及 C 型肝炎的治療指引為：先行治療 C 型肝炎，在 C 型肝炎治療期間若 B 型肝炎爆發，則需同時治療 B 型肝炎，但需注意 Harvoni® 中的 ledipasvir 與 tenofovir 有交互作用，應避免併用<sup>[9]</sup>。另外在 2015 年 Stefan Zeualem 等人研究基因第一型 1a (n=21) 及 1b (n=147) 的 C 型肝炎患者使用 daclatasvir + simeprevir +/- ribavirin 治療 12 週到 24 週，結果顯示對基因型 1b 的效果顯著，1a 的效果則較不理想<sup>[9,10]</sup>。

#### 四、D 型肝炎

是一種缺陷型病毒，必須藉助 B 型肝炎病毒的外套才能製造出具有傳

染力的完整病毒。在臨床上的表現可分為二大類：同時感染，就是同時發生急性 B 型肝炎及急性 D 型肝炎，此類感染較少見，預後較好。覆加感染，就是慢性 B 型肝炎急性發作是由 D 型肝炎病毒造成的，此類感染較常見，預後不好。Anti-HDV (D 型肝炎抗體) 是「非保護性抗體」，如果血液中 Anti-HDV 呈陽性，就表示得了 D 型肝炎。目前並無特別的藥物及疫苗可以有效治療及預防 D 型肝炎，所以預防 B 型肝炎病毒感染是預防 D 型肝炎病毒感染的第一步<sup>[2]</sup>。

#### 五、E 型肝炎

人類是自然的宿主，為人畜共通病毒，潛伏期 15-64 天，平均 26-42 天。理論上應該是抽個血就可知道是否感染 E 型肝炎。不過，目前檢測 E 型肝炎的試劑尚未普遍化，只有在做研究的單位有這個試劑。目前沒有藥物及疫苗可供治療及預防<sup>[2]</sup>。

#### 參、結論

A 型肝炎可自行痊癒；B 型肝炎需要藥物長期治療；C 型肝炎有機會擺脫 IFN 的使用，但新的口服藥價格不菲，不是一般人負擔得起；D 型及 E 型肝炎在國內較少發生，若到高感染區出國旅遊要小心不要被感染。將來還有許多新的抗病毒藥物及預防疫苗研發中，希望能有更多更新的藥物問世，讓肝炎不再威脅人類的健康，人生由黑白變彩色。



表一：疾管署病毒性肝炎病例數統計資料

	2013 年總病例數	2014 年總病例數	2015 年總病例數
急性 A 型肝炎	139	117	169
急性 B 型肝炎	97	120	124
急性 C 型肝炎	10	205	216
急性 D 型肝炎	0	1	2
急性 E 型肝炎	9	9	8

表二：B 型肝炎病毒標記代表的臨床意義

病毒標記	臨床意義
HBsAg	陽性，表示體內有 B 型肝炎病毒，是帶原者。
Anti-HBs	陽性，表示對 B 型肝炎病毒有免疫力。
HBeAg	陽性，表示 B 型肝炎病毒活性非常活躍。
Anti-HBe	陽性，表示病毒的活性已經減低。
Anti-HBc	陽性，表示曾經感染過 B 型肝炎病毒。
HBV-DNA	病毒量預測指標，與藥物治療的成功機率及日後產生抗藥可能性高低相關。

表三：B 型肝炎治療藥物比較表

藥品	傳統型干擾素	長效型干擾素	干安能	干適能	貝樂克	喜必福	惠立妥
劑量	每天 500 萬單位，或每週三次，每次 1 千萬單位 SC 12-24 星期	每週 180mcg SC 48 星期/ 72 星期	口服 100mg QD 48-52 星期	口服 10mg QD 48 星期	口服 0.5mg QD 48 星期	口服 600mg QD 52 星期	口服 300mg QD 48 星期 HBeAg(-) /HBeAg(+)
血清 HBV DNA 消失 (<400copies/mL)	37%	25%	44%	51%	67%	60%	93%/76%
HBeAg 轉陰	33%	30%/34%	17-32%	24%	22%	26%	NA/19%
ALT 值正常率		39%	41-72%	48%	68%	77%	76%/68%
副作用	多，需監測	多，需監測	極少	腎毒性 (少數)	極少	肌炎 (少數)	腎毒性 (少數) 低磷血症
抗藥性	0	0	1 年 20% 5 年 70%	1 年 0% 5 年 29%	6 年 1.2%	1 年 5% 2 年 18%	4 年 0%

#### 肆、參考資料

1. Matheny, SC; Kingery, JE. Hepatitis A. Am Fam Physician. 2012 Dec 1;86(11):1027-34.
2. Viral Hepatitis, Available from the CDC website. <http://www.cdc.gov/hepatitis/hav/in>
3. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, et al. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. Am J Epidemiol 1985; 122:226.
4. Trends in disease and complications of hepatitis A virus infection in the

[dex.htm](#)

- United States, 1999-2011: a new concern for adults. *J Infect Dis* 2015; 212:176.
5. Hepatitis B information for health professionals: Interpretation of hepatitis B serologic test results.  
[http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pr  
ofresourcesb.htm](http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pr<br/>ofresourcesb.htm)
  6. 簡榮南,慢性B型肝炎的藥物治療指引, 台灣消化醫學雜誌, 2008; 25〔2〕:9-23.
  7. 簡志豪,C型肝炎藥物治療及副作用, 藥師週刊 2013:1847-1849 (6).
  8. 吳明憲,王俊雄,余冠儀,淺談現今治療C型肝炎病毒的藥物發展與治療現況, 感染控制雜誌, 2013:23〔3〕:95-101.
  9. EASL(Europe Association for the study of the liver), Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014.
  10. Stefan Zeuzem.etc, Daclatasvir plus Simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection, *Journal of Hepatology* 2015.10.