



發行人：陳瑞杰

總編輯：簡淑真

執行編輯：郭沁怡

電話：27372181-8444

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百零四年十月一日 出刊

第 70 期

本期內容：
● 巨細胞病毒視網膜炎/林美君藥師
● 治療惡性黑色素瘤的新療法：Yervoy®(Ipilimumab)益伏/羅涵尹 藥師
● 人類乳突病毒(HPV)治療與預防/張育璋 藥師
● 藥劑部 104 年 7 月-104 年 9 月藥品異動

巨細胞病毒視網膜炎

林美君 藥師

前言

巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 是 *Herpes viridae* 的一員，為雙股 DNA 病毒，又被稱作為 human herpes virus type 5 或 HHV5。

巨細胞病毒可經由唾液、淚水、母乳、子宮頸分泌物、精液、尿液、白血球分離出，透過性行為或非性行為傳染。通常感染是無症狀且無害的，而臨床上有明顯症狀的感染常見於免疫力低下 (immunocompromised) 的病人，常見症狀有不明發燒、肺炎 (pneumonia)、肝炎 (hepatitis)、視網膜炎 (retinitis)、神經病變 (neuropathy)、腦炎 (encephalitis)，以及脊髓炎 (myelitis) 等可能影響全身器官的症狀。

如上述，巨細胞病毒在免疫力低下的病人常有明顯症狀的感染，其中在後天免疫缺乏症候群 (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) 病人中，CMV 為常見的伺機性感染 (opportunistic infection, OI)，特別是 CD4 數量小於 50 cells/ μ L 的病人。其中巨細胞病毒視網膜炎 (CMV retinitis) 是 AIDS 病人常見的眼睛感染，佔 AIDS 病人 CMV 感染症的 85%，也是亞洲地區造成 AIDS 病人失明的重要因素。

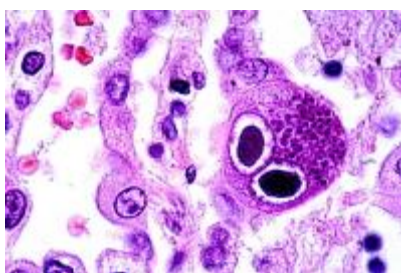
巨細胞病毒視網膜炎 (CMV retinitis) 的症狀主要有視力模糊、畏光、盲點、閃光、飛蚊症、眼睛疼痛、視網膜剝離還有周邊視力的喪失，一旦視力受損，為不可逆

的傷害，即便接受合適的治療，視力仍無法恢復。通常是先單眼侵犯，平均 4-6 個月後，會繼續侵犯另一眼。

診斷

巨細胞病毒視網膜炎的病人，在眼底攝影則可看到其視網膜破壞，會有發炎、血管水腫，且血管周遭會有乳白色的浸潤現象。臨床上診斷除了利用直接眼底攝影來看視網膜是否受破壞，還會搭配血液、尿液做病毒培養，亦會病患的病史來做判斷。

1. 血清學：偵測血液中的 CMV 抗體：IgG 以及 IgM。CMV IgG (+) 表示之前曾感染過，而 CMV IgM (+) 則意味著新感染，可能是與 CMV 的急性感染有關。若 CMV IgM 及 CMV IgG 兩者皆為陽性反應，並無法區分初次感染或再復發 (reactivation)，除非知道患者以前的 CMV 檢驗數據。
2. 血液、尿液培養：病毒培養，耗時，敏感度不高。
3. pp65 抗原檢測：CMV 感染之急性期，CMV 可於多形核白血球 (polymorphonuclear leucocytes) 及單核球 (monocyte) 檢測到。利用單株抗體直接作用於 CMV 基質蛋白 pp65，檢測是否有 CMV 的感染。多形核白血球上的 pp65 濃度與 CMV 感染嚴重度成正比。
4. 核酸檢測方式：檢測臨床檢體 CMV DNA，有高敏感性及專一性。常使用 PCR (polymerase chain reaction) 定量或定性。
5. 細胞組織學：從器官中做切片，可發現巨大的細胞 (25~35 μm)，核內中央處有一大型的嗜酸性內包涵體，外觀像是貓頭鷹眼 (owl's eye)



Owl's eye

治療

AIDS 病患接受 HAART (highly active antiretroviral therapy) 治療可降低約 80% 的伺機感染，尤其有 CMV 標的器官感染的病人，然而並非每個病人都對 HARRT 有很好的感受性。

CMV retinitis 的初步預防 (Primary Prophylaxis)，可利用 HARRT 的治療來讓病人的 CD4 數量維持大於 100 cells/ μ L。倘若病人發生 CMV retinitis，則可使用抗病毒藥 ganciclovir、foscarnet、cidofovir 來治療，其中台灣目前只有 ganciclovir 可以使用，而 CMV retinitis 的治療分為：

1. 全身治療 (Systemic Therapy)：口服或靜脈注射抗病毒藥物。治療療程為 14-21 天。
2. 玻璃體內注射治療 (Intravitreal Therapy)：玻璃體內注射抗病毒藥物。
3. 眼內植入 Ganciclovir (Ganciclovir Implant)：目前已不再使用。

下表根據美國 2014 年的 AIDSInfo Guideline 所整理

CMV Retinitis	Preferred Therapy 首選療法	Alternative Therapy 替代療法
Immediate Sight-Threatening 危及視力	玻璃體內注射 ganciclovir 2mg 或 foscarnet 2.4mg，7-10 天內注射 1-4 個 dose	<ul style="list-style-type: none"> • Ganciclovir 5 mg/kg IV q12h for 14–21 days • Foscarnet 90 mg/kg IV q12h or 60 mg/kg q8h for 14–21 days • Cidofovir 5 mg/kg/week IV for 2 weeks; 需搭配口服 probenecid，cidofovir 給藥前 3 小時口服 2g，治療後 2 及 8 小時各口服 1g，總共 4g。
Non sight-threatening 未危及視力	口服 Valganciclovir 900 mg BID 14–21 days	

當病人的療程結束，為預防再復發，或是 AIDS 病患 CMV 抗體陽性反應且 CD4+ 淋巴球量 < 50/ μ L，應考慮口服 valganciclovir 作預防治療。下表根據美國 2014 年的 AIDS Info Guideline 所整理。

CMV Retinitis	Preferred Therapy 首選療法	Alternative Therapy 替代療法
Primary Prophylaxis	Use ART to maintain CD4 count >100 cells/mm ³	
Chronic Maintenance (Secondary Prophylaxis)	Valganciclovir 900 mg PO daily	<ul style="list-style-type: none"> • Ganciclovir 5 mg/kg IV 5–7 times weekly • Foscarnet 90–120 mg/kg IV once daily • Cidofovir 5 mg/kg IV every other week with probenecid as above

當 CMV 視網膜炎已非活動性，也無明顯可威脅生命其他部位感染，並且已接受至少六個月 HAART 治療，有良好成效，CD4 數量至少持續三個月 $> 100\sim 150$ cells/ μ L 者，可考慮停止二次預防或持續治療療程，但病人仍須每 3 個月定期回診追蹤。當病人的 CD4 一旦小於 100 cells/ μ L，則須考慮重新開始持續治療療程。

由於 ganciclovir 或 valganciclovir 常見副作用為嗜中性白血球減少 (neutropenia)，因此 AIDS 病患在使用上述藥物治療 CMV 感染期間一定要監測病人的白血球數目以及嗜中性白血球的數量，一旦發生 neutropenia，需考慮停藥，可給予 G-CSF，當白血球數量恢復後可考慮使用替代療法或是再次嘗試使用原先治療藥物。

結語

雖然 HAART 治療可以減少 AIDS 病患 CMV retinitis 或伺機感染的發生，由於病患本身免疫力較弱，一旦發生 CMV 感染，容易有致命危險。因此當病患 CMV 抗體呈陽性反應且 CD4 數量 < 50 cells/ μ L 時，則應考慮口服 valganciclovir 作預防治療。由於抗 CMV 藥物容易有 neutropenia 情形發生，因此病患在治療期間一定要監測白血球數目以及嗜中性白血球的數量，而治療方式則須因病人狀況不同而有所選擇。

參考文獻

1. 楊清鎮。愛滋病患巨細胞病毒 (Cytomegalovirus) 感染與感染管制。感控雜誌 2012;22:25-34。
2. AIDS info. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2014.
3. CDC Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/cmV/index.html>
4. Michael A., Peter NY., Simon KL. et al. CMV Retinitis. Medscape, 2014.
5. Hoffmann Rockstroh. HIV book, 2012.
6. Michael Y, Jenny C, Somsanguan A et al., Retinal Detachment Associated With AIDS-Related Cytomegalovirus Retinitis: Risk Factors in a Resource-Limited Setting. Am J Ophthalmol 2015;159:185–192.
7. Nicholas JB and Jennifer ET. Update on Diagnosis and Treatment of CMV Retinitis HAART has decreased the incidence, but a definitive cure for CMV retinitis remains elusive. Retinal Physician, 2014 ; 11 : 46-53.
8. Mark AJ, John GB and Jennifer M. Treatment of AIDS-related cytomegalovirus retinitis. Up to Date, 2014.

治療惡性黑色素瘤的新療法： Yervoy® (Ipilimumab) 益伏

羅涵尹藥師

前言

惡性黑色素瘤為亞洲人第三常見的皮膚惡性腫瘤，發生率約十萬分之一，惡性度最高，容易轉移，致死率很高。根據 WHO 統計，目前全球每年的非惡性黑色素瘤患者約 200-300 萬人，每年的惡性黑色素瘤患者約 132,000 人，根據 WHO 的評估，全世界每年有 66,000 人死於皮膚癌，其中 80%是因為 melanoma。黑色素細胞癌在亞洲人常出現在肢端如手指腳趾、手掌腳掌、趾甲等處，也可以出現在身體任何一處，包括臉部及黏膜。根據統計，有色人種的黑色素細胞癌最常發生的部位是腳掌，並伴隨有較差的預後。臨床上，可能以墨黑色或色澤不均的斑塊出現，也可能呈現凸起的腫塊，必須和良性色素性細胞痣或母斑加以辨別。

惡性黑色素瘤的症狀

黑色素細胞瘤，是黑色素細胞所形成的惡性肉瘤，大多為自發性，與外傷無關，是皮膚惡性腫瘤中的頭號殺手。由外形來看，惡性黑色素瘤可分為四型：

- 結節狀黑色素瘤：病灶呈現半球狀隆起，一般進展快速，在數個月到一、二年內形成，癒後不佳。
- 表面擴散型黑色素瘤：進展較慢，外型有如一塊不規則的扁平黑痣，好發在上背部。
- 小痣樣黑色素瘤：發在慢性日曬部分，外觀上像是形狀奇特不規則的黑斑。
- 小痣黑色素瘤：這是指任何發在足底、手掌及指甲周圍的黑色素瘤。一般惡性黑色素瘤表現不規則的黑色斑塊或凸出，但有些則呈現紅色的凸出腫塊，被錯認為慢性發炎。

惡性黑色素瘤的診斷方法

皮膚癌的診斷以皮膚切片為主，取一塊組織在顯微鏡下檢查來確定診斷，這是一種只需要局部麻醉下就可以進行的門診手術，手術過程一般在半個小時內就可以完成。目前先進國家的皮膚科醫師正致力發展非侵襲性(不開刀)的方式來診斷皮膚癌及的深度和範圍，包括利用超音波、皮膚鏡檢(皮表透光鏡)、光學斷層掃描、共軛焦顯微鏡、光動力診斷技術，期望未來能有更新的突破。

惡性黑色素瘤與良性的痣之分辨

依循下列準則(ABCDE)，來定期自我檢查：

A (Asymmetry)	痣的外觀是否出現不對稱性
B (Border)	邊緣是否呈現不規則或模糊不清的現象
C (Color)	色調上是否呈現不均勻、深淺不一
D (Diameter)	大小是否超過六公釐以上或有變大的情形
E (Elevation)	表面是否有不規則的隆起現象

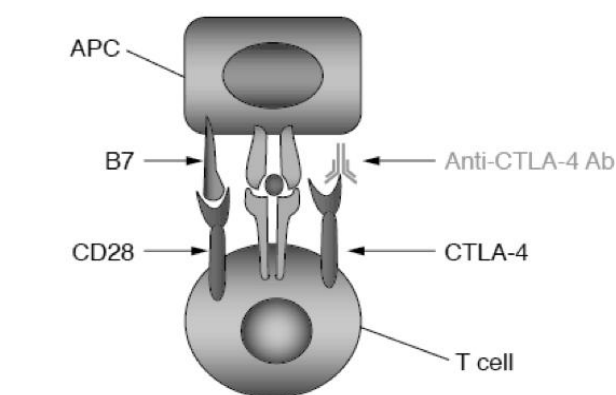
惡性黑色素瘤的分期

目前惡性黑色素瘤的分期須考量侵犯的深度比較複雜，簡略分辨如下：

- 零期惡性黑色素瘤：惡性細胞侷限在表皮，沒有侵犯真皮層。
- 第一期惡性黑色素瘤：腫瘤厚度小於1公厘伴有表皮潰瘍，或腫瘤厚度1公厘到2公厘，沒有表皮潰瘍。
- 第二期惡性黑色素瘤：腫瘤厚度1公厘到2公厘，伴有表皮潰瘍，沒有轉移到淋巴結，或腫瘤厚度超過2公厘，沒有表皮潰瘍，沒有轉移到淋巴結。
- 第三期惡性黑色素瘤：腫瘤已經侵犯鄰近的組織或鄰近的淋巴結。
- 第四期惡性黑色素瘤：腫瘤已經轉移到其他的器官或遠處淋巴結。

Yervoy® (Ipilimumab) 簡介

Ipilimumab是一種單株抗體，與細胞毒性T淋巴細胞抗原（Cytotoxic T-lymphocyte antigen, CTLA-4）-4結合。CTLA-4可阻斷T細胞活化反應，導致身體無法有效清除黑色素瘤細胞，但ipilimumab和CTLA-4結合後可以反轉此作用，使T細胞再度活化分化，有效攻擊黑色素瘤細胞。



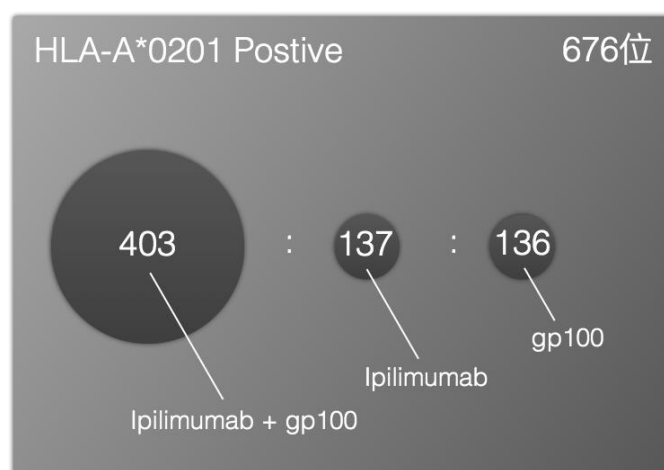
圖一：Ipilimumab作用機轉圖

適應症及健保規範

Yervoy® (Ipilimumab)適用於治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤，目前皆為自費藥品，尚未有健保給付。

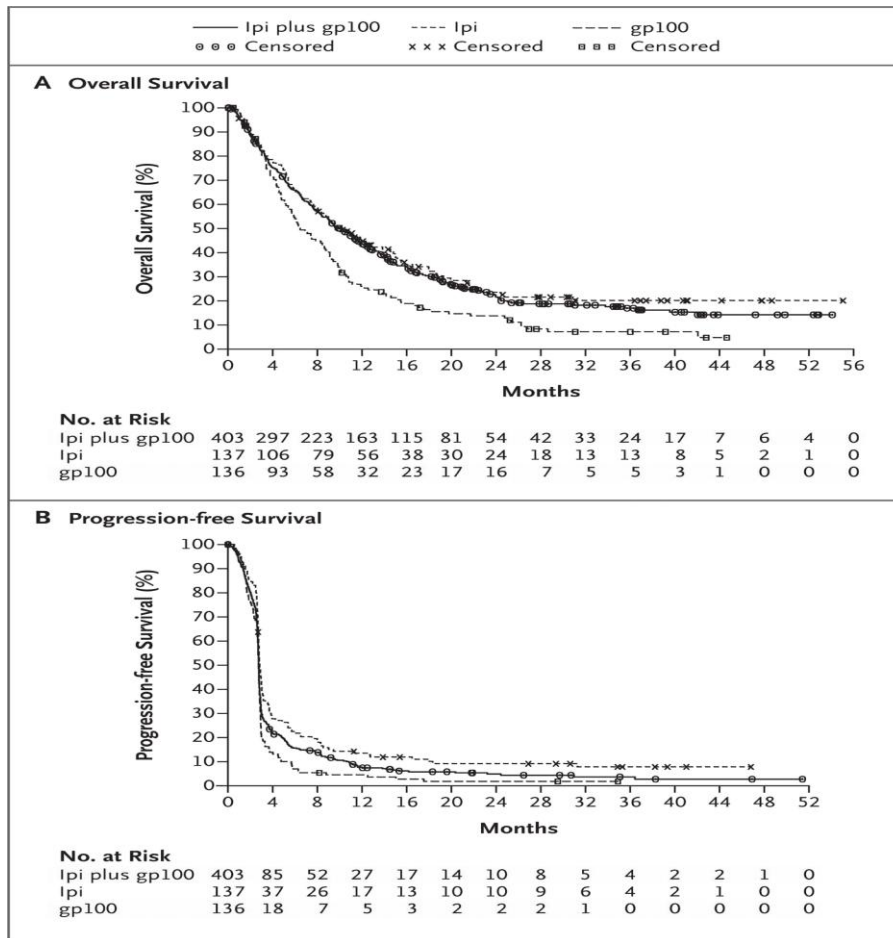
臨床試驗

轉移性黑色素瘤患者的總生存期的改善一直是一個難以實現的目標。而 Yervoy 的安全性與有效性在一項國際研究中可獲得。其中有 676 例惡性黑色素瘤參與，研究中的所有患者對其他 FDA 所批准的或常用的惡性黑色素瘤治療均無反應。此外，參與者的疾病已擴散或無法以手術切除。這項研究主要在衡量整體存活率，時間長度從開始這項治療直到患者死亡，隨機分配病人接受 Yervoy 加上一種稱為 gp100 的實驗性腫瘤疫苗、單獨使用 Yervoy 或單獨使用疫苗。（Gp100 為黑色素細胞表現最多的 Antigen，若調整後做為疫苗，可活化免疫反應，大多為 HLA-A*0201 基因表現而來，HLA-A*0201 positive 的人比較容易進行腫瘤毒殺作用）



圖二：對照組與實驗組的比例

實驗使用劑量：Ipilimumab 為 3mg/kg 而 Gp100 在 Ipilimumab 或 placebo 給與 90mins 後注射。



圖三：Yervoy® 治療組與對照組整體存活期之分析

實驗結果顯示，從此圖中可以看到，Ipilimumab + Gp100和單獨使用Ipilimumab治療下，平均壽命約十個月，而單獨只使用Gp100治療的患者，平均壽命為6.5個月，對於治療惡性黑色素瘤的最終存活率，Ipilimumab也只能增加幾個月的壽命。

Table 2. Best Response to Treatment and Time-to-Event Data.*

Response and Time to Event	Ipilimumab plus gp100 (N=403)	Ipilimumab Alone (N=137)	gp100 Alone (N=136)
Overall survival			
Total no. of deaths	306	100	119
Comparison with gp100 alone			
Hazard ratio (95% CI)	0.68 (0.55–0.85)	0.66 (0.51–0.87)	—
P value by log-rank test	<0.001	0.003	—
Comparison with ipilimumab alone			
Hazard ratio (95% CI)	1.04 (0.83–1.30)	—	—
P value by log-rank test	0.76	—	—

圖三：Yervoy® 治療組與對照組整體存活期之統計結果

由圖三中可看見，Ipilimumab + Gp100的治療以及只單獨使用Ipilimumab治療的死亡風險皆是有下降的。

配置與儲存

- 製備及給藥說明：配置前置於室溫約五分鐘，抽出所需體積並打入靜脈內袋，使用0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液稀釋，
- 稀釋過後的溶液在冷藏條件下（2°C~8°C），或在室溫下（20°C至25°C），保存時間不超過24小時
- 勿與其他藥物併用相同之靜脈注射管線給藥。
- 輸注藥品時，使用含有無菌，無熱原，低蛋白結合過濾器的IV管線。

Yervoy[®] 建議劑量

- 單位劑量3 mg/kg，靜脈注射90分鐘以上給藥，每21天為一週期，總共需施打4次。若治療療程無法在16周內施打完畢，則藥物應永久停用。
- 劑量調整：
- 未治療前：腎功能不良者及輕微肝功能不良者（AST or ALT > ULN or 膽紅素 > 1 to < 1.5 ULN），不用調整劑量。
- 治療中：AST or ALT > 2.5 to < 5x ULN or 膽紅素 > 1.5 to < 3x ULN：暫先不給
AST or ALT > 5 times ULN， or 總膽紅素 > 3 times ULN：永遠不給

特殊族群使用

- 懷孕：C級，可能會對於胎兒造成傷害。
- 授乳：嬰兒的風險不能被排除，除非治療效果大於潛在風險，否則不建議使用。
- 老年人使用：其安全性於這些受試者與年輕受試者未觀察到整體差異。

注意事項及副作用

Yervoy[®] 在 2011 年 3 月被核准時，其藥品仿單中的加框警語提到，使用此產品可能會因為造成 T 細胞活化及增生，而導致嚴重且致死的免疫相關副作用。這些免疫相關的副作用可能涉及任何一個器官系統；然而，最常見的嚴重副作用有：腸炎、肝炎、皮膚炎(包括毒性表皮溶解壞死 (toxic epidermal necrolysis))、神經性病變及內分泌疾病。這些和免疫相關的反應大部分在使用 Yervoy[®] 的治療期間就會發生，不過也有少部份會在停藥後數週到數個月才會發生。

Table 3. Adverse Events in the Safety Population.*

Adverse Event	Ipilimumab plus gp100 (N=380)			Ipilimumab Alone (N=131)			gp100 Alone (N=132)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>								
Any immune-related event	221 (58.2)	37 (9.7)	2 (0.5)	80 (61.1)	16 (12.2)	3 (2.3)	42 (31.8)	4 (3.0)	0
Dermatologic	152 (40.0)	8 (2.1)	1 (0.3)	57 (43.5)	2 (1.5)	0	22 (16.7)	0	0
Pruritus	67 (17.6)	1 (0.3)	0	32 (24.4)	0	0	14 (10.6)	0	0
Rash	67 (17.6)	5 (1.3)	0	25 (19.1)	1 (0.8)	0	6 (4.5)	0	0
Vitiligo	14 (3.7)	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	0	0
Gastrointestinal	122 (32.1)	20 (5.3)	2 (0.5)	38 (29.0)	10 (7.6)	0	19 (14.4)	1 (0.8)	0
Diarrhea	115 (30.3)	14 (3.7)	0	36 (27.5)	6 (4.6)	0	18 (13.6)	1 (0.8)	0
Colitis	20 (5.3)	11 (2.9)	1 (0.3)	10 (7.6)	7 (5.3)	0	1 (0.8)	0	0
Endocrine	15 (3.9)	4 (1.1)	0	10 (7.6)	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
Hypothyroidism	6 (1.6)	1 (0.3)	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
Hypopituitarism	3 (0.8)	2 (0.5)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
Hypophysitis	2 (0.5)	2 (0.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
Adrenal insufficiency	3 (0.8)	2 (0.5)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0
Increase in serum thyrotropin level	2 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Decrease in serum corticotropin level	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0

表二：實驗中患者發生之不良反應

結語

惡性黑色素瘤致死率很高，且通常大多已使用過 CVD (cisplatin + vinblastine + dacarbazine)與 BOLD (bleomycin + vincristine + lomustine + dacarbazine)治療藥物。此時的治療策略，通常會先評估患者以前接受過哪些治療藥物，看能否重複搭配再使用，不過治療效果可能有限；Yervoy[®]為經過臨床研究證實可有效延長惡性黑色素瘤患者存活期的新藥，算是對晚期或復發轉移性惡性黑色素瘤患者帶來另一個希望。相較於其他治療轉移性乳癌的藥物，Yervoy[®]使用雖然副作用較大，但是治療效果相對也較好，若之後能通過健保給付而更加普遍使用於治療惡性黑色素瘤，相信對於病患來說是更加有利的。

參考資料

1. 中華民國101年癌症登記報告 衛生福利部 國民健康署 104年2月出版
2. 衛生福利部 中央健康保險署<http://www.nhi.gov.tw/>
3. Uptodate- Ipilimumab: Drug information
4. Micromedex[®] -Ipilimumab: Drug information.
5. Yervoy[®] (Ipilimumab)益伏[®]注射液藥品仿單
6. NCCN Guideline 2015
7. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010 Aug 19;363(8):711-23.

人類乳突病毒(HPV)治療與預防

張育璋 藥師

前言

人類乳突病毒是一種很普遍的病毒，多數由性行為傳染。人類乳突病毒（Human Papilloma Virus, HPV）與女性生殖道器官病變息息相關，包括子宮頸癌前病變、子宮頸癌、尖形溼疣—俗稱的「菜花」等，它也與身體其他部位的腫瘤，如外陰、肛門、陰莖與口咽部的鱗狀上皮細胞癌、皮膚疣、復發性呼吸道乳突瘤等有關。

HPV 是一種很常見的病毒，共有 100 多種分型，目前已知約有 40 種病毒型會感染肛門及生殖區的皮膚及黏膜，而與子宮頸癌相關的高危險型別約有 17 種，其中第 16、18、52、58 等型別為台灣較常見的高危險型別，而引起尖形濕疣（俗稱菜花）的第 6、11 型屬於低危險型別。

目前尚無藥物可以治療人類乳突病毒感染，但對於子宮頸癌和生殖器疣，可以施以局部治療。在預防上，2007 年底第 1 支疫苗終於上市。

病原與臨床症狀

人類乳突病毒（Human Papillomavirus，簡稱 HPV，）是一種 DNA 病毒，屬於乳頭瘤病毒科乳頭瘤病毒屬。HPV 感染的自然進程分為無臨床症狀的感染及有臨床症狀的感染。

無臨床症狀的感染大多數的 HPV 感染都是暫時性且不具臨床症狀，人體受到感染後約 3 至 6 個月便會產生細胞免疫反應，抑制 HPV 在體內的增殖，因此 90% 以上的感染可以在兩年內自然把病毒廓清排出。目前還無法確知細胞免疫反應是否能使 HPV 感染完全根除，或只是抑制病毒的複製，使體內病毒量低於現今技術所能夠測到的數量。臨床上發現部分受 HPV 感染的婦女，在懷孕或免疫能力缺損期間，原本已經自然消失的生殖器疣會復發，這或許是因為身體免疫能力降低，HPV 基因的複製不再受抑制，所以從無症狀的長期潛伏狀態再度轉變為活躍發病。

有臨床症狀的感染在受到 HPV 感染 3 至 6 個月後，如果身體沒有產生適當的免疫反應，HPV 便可能引起生殖器疣及輕度子宮頸癌前病變。持續的 HPV 感染，特別是受高危險性病毒型（HPV—16、18、31、33、45、52 或 58）的感染，在經過數年之後，可能發展成重度子宮頸癌前病變或侵襲性子宮頸癌。一般來說，受 HPV 持續感染約 4 至 5 年，容易演變成嚴重的重度子宮頸癌前病變。這類病患的癌化傾向較高，若放任不予以治療，9 至 10 年後部分病變會惡化成為侵襲性鱗狀上皮細胞癌。子宮頸

癌的病程似乎會隨著時間有一定的發展程序，從高危險性 HPV 病毒型的持續感染開始，導致子宮頸癌前病變，最終形成侵襲性子宮頸癌。許多個案顯示，並不需要經過第一級子宮頸癌前病變階段，就可直接出現第二、三級子宮頸癌前病變。另外，有某些因子與病毒持續感染或感染惡化相關，包括合併感染不同的 HPV 病毒型、高病毒量等。雖然 HPV 的感染與子宮頸癌的形成關係密切，但大部分受感染的婦女並不會產生子宮頸癌，顯示其他原因也與子宮頸癌的形成有關。若患者本身的免疫能力缺損，如細胞免疫反應不足或 HLA 人類白血球抗原的基因多樣性，以及其他環境因素，如吸菸或長期使用口服避孕藥等，也會促進 HPV 的感染，使病變的發展傾向惡化。少數受高危險性 HPV 感染的病患會演變為第三級子宮頸癌前病變，若不及時診治，可能會演變為侵襲性子宮頸癌。在侵襲性子宮頸癌階段，癌細胞可能擴散到鄰近的器官，如子宮頸旁組織、子宮體或陰道、淋巴結，甚至侵襲至膀胱及直腸，或經血行而轉移到其他器官。

治療

治療人類乳突有關疾病是清除病灶而非清除病毒。因任何治療方法包括雷射、手術切除、局部藥物治療、化學性或熱破壞皆無法完全消滅病毒。同時，使用男用或女用保險套亦難預防 HPV 散播，因此病毒可在性愛的前奏接觸，外陰或手的碰觸傳染對方。內褲、保險套及衛生棉，亦可將病毒由外陰部帶進子宮頸和陰道。一旦患者感染到 HPV，需加強追蹤，並對疣（warts）、CIN2 和 CIN3 等病灶立即治療。

下列為對人類乳突病毒所產生病灶的治療方法：

一、二氧化碳雷射：二氧化碳雷射可使疣和 CIN 直接由高溫破壞而氣化，它有許多好處包括有效、快速、術後疼痛少、懷孕亦可使用，但缺點為成本價錢高，要有雷射的專業訓練，以及汽化的病毒可能被吸入人體致病。

二、電燒：利用電流方法產生高溫將病灶破壞，效果不錯，價錢便宜；但在病灶較大時成功率比不上雷射；懷孕時則怕電流會導致流產。電燒亦會產生濃煙，盡量避免吸入。

三、冷凍治療：利用汽化二氧化碳的乾冰，可產生負 43°C 低溫，或液態二氧化氮產生負 98°C，低溫的結果將病灶細胞的蛋白質破壞，使新的正常細胞再長出來，效果不錯，但使用時應注意接觸面大小和位置，和不適宜用在陰道及外陰之病灶。

四、局部塗抹破壞病灶的藥物：包括三氯醋酸（trichloroacetic acid）藥水、podophyllotoxins 和 5-Fluorouracil 兩種藥膏，此三種藥物在台灣皆可使用，根據作者多年經驗，其效果皆不錯。唯因局部會產生灼傷，必需醫師親自使用，患者需常跑醫院，較不方便。

五、使用免疫調整藥物：干擾素（ α -interferon）可以注射或凝膠使用，和 Imiquimod 藥膏，加強細胞的免疫系統來消滅病灶，缺點是價錢太貴，注射之後干擾素並可產生注射部位疼痛和感冒似症狀。

六、手術切除：包括直接以刀片或電線圈作子宮頸錐狀切除，好處是可將病灶除去，但缺點是需要麻醉，且手術後偶可產生延遲性出血。

預防：

單純的夫妻生活，是避免感染人類乳突病毒最好方法，其他如增加含葉酸的食物（即深綠色的蔬菜）；以及避免抽煙（抽煙者得子宮頸癌機會高五倍，並易變為晚期癌症），則是增加身體抵抗力的方法。目前已研究成功 HPV 的疫苗，在半年內經過三次疫苗注射，追蹤一年半的結果，控制組每 100 位婦女每年的第 16 型 HPV 感染率為 3.8 位，而注射疫苗實驗組則為 0 位，二者呈有統計意義差別。

子宮頸癌疫苗

子宮頸癌疫苗是用病毒的一個外套所製造成的一種疫苗，它只有單純的一個蛋白，讓它形成一個類病毒顆粒，所以成分是相當單純的，以四價 HPV 疫苗而言，四價人類乳突病毒類病毒顆粒疫苗(Human Papillomavirus Virus-Like Particle vaccine; HPV VLP vaccine) 是一種無菌的液態懸液劑，是將第 6、11、16 及第 18 型人類乳突病毒之主要外鞘蛋白(L1)所形成的類病毒微粒(Virus-Like Particles; VLPs)予以高度純化後製備而得。另含非晶型鋁的涇基磷酸硫酸鹽、氯化鈉、L-組胺酸、山梨醇酯 80、硼化鈉、注射用水。

HPV 疫苗有兩種，它是一種注射針劑的疫苗，用來預防最常見的高危險人類乳突病毒第 16、18 型及最常見的低危險人類乳突病毒第 6、11 型。分別是四價 HPV 疫苗，用於預防第 6、11、16、18 型人類乳突病毒所引起的疾病。另一種則是針對預防第 16、18 型人類乳突病毒的兩價 HPV 疫苗。

HPV 疫苗冷藏在 2 到 8°C、不可冷凍、避光儲存。GARDASIL[®]若自冷藏狀態中拿出，應儘早使用。若自冷藏狀態移出，在 25°C 或以下之室溫，則可保存至三天。

適應症

四價 HPV 疫苗，用以預防下列因感染人類乳突病毒所引起的疾病：

- 子宮頸癌(發生在子宮下端的癌症)。
- 子宮頸抹片檢查異常及子宮頸癌前期病變。
- 子宮頸抹片檢查異常及外陰癌前期病變。
- 子宮頸抹片檢查異常及陰道癌前期病變。
- 生殖器疣(菜花)。

疫苗適合施打對象

GARDASIL[®] 疫苗，適用於 9 到 26 歲的婦女以預防疫苗所含的人類乳突病毒第 6, 11, 16, 及 18 型引起的癌子宮頸癌、外陰癌和陰道癌、癌前期或分化不良的病變、生殖器疣以及感染；為預防子宮頸癌，建議十三歲以上的女性可以接種四價 HPV 疫苗。年齡介於九歲~十二歲的兒童，與年齡超過二十六歲的女性，請與醫師討論是否合適接受注射疫苗；也適用於 9 到 15 歲的男性以預防疫苗所含的人類乳突病毒第 6, 11, 16, 及 18 型引起的感染。

疫苗禁忌對象

1. 對疫苗所含的任何一種成份有過敏紀錄，或曾經於接種一次 HPV 疫苗有過敏的人（產品仿單中載有疫苗成份）。
2. 懷孕的婦女與已經罹患子宮頸癌的婦女不建議施打 HPV 疫苗。

疫苗施打療程

四價 HPV 疫苗是採用注射的方式施打，共打三劑，理想的接種時程如下：
接種時間為第 0、2 及 6 個月，肌肉注射，每劑 0.5 c.c。

1. 第一劑量：在一個您和您的醫師選定的日期。
2. 第二劑量：在首次劑量的 2 個月後。
3. 第三劑量：在首次劑量的 6 個月後。

PS. 若無法按照時程接種，最晚應該在一年內完成三劑四價 HPV 疫苗注射。如果修改疫苗接種時間表，第二劑量必須距接種首劑後 1 個月以上才能施打，而第三劑必須在第二劑施打至少 3 個月之後才能使用，於每劑四價 HPV 疫苗接種後，請留院觀察 30 分鐘才離院。

疫苗接種副作用

1. 最常通報的副作用包括：注射部位痛、腫脹、癢和發紅、以及發燒。
2. 曾有發生呼吸困難的案例經通報，但很少見。
3. 如果在接種四價 HPV 疫苗之後有任何不尋常或嚴重的症狀發生，請立即與醫師聯絡。
4. 接種部位如果有疼痛不舒服的時候，可以敷用冷毛巾舒緩痛楚。

結語

HPV 疫苗問世後真的是我們的一大福音，但是 HPV 疫苗只在降低感染發生機會，無法百分之百避免感染，乃用於預防而非治療，對於已經感染病毒的情況之下，疫苗是無法產生效用的，而子宮頸癌疫苗更非尚方寶劍，千萬勿將它淪為濫交者的護身符。另外，不可輕忽抹片檢查，而子宮頸癌疫苗和子宮頸抹片檢查都是缺一不可，所以一定要加上子宮頸抹片檢查，才可以為子宮頸癌作最早的診斷治療及預防，所以

只要曾經有過性行為的女性，都建議定期接受子宮頸抹片檢查及追蹤，如果女性一年內尚未接受過子宮頸抹片檢查，建議於施打 HPV 疫苗之前先做子宮頸抹片檢查。

資料來源：

1. <http://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccine.html>
2. http://ejournal.stpi.narl.org.tw/NSC_INDEX/Journal
3. 衛生福利部國民健康署
4. 淺談子宮頸癌疫苗 馬偕院訊 第 292 期
5. 嘉喜疫苗仿單

藥劑部 104 年 7 月-104 年 9 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Solu medrol 40mg (Methylprednisolone) (ISLM)	Medason 40mg (Methylprednisolone) (IMED)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適應症：腎上腺機能不全、劇烈休克、支氣管性氣喘、膠原疾病、過敏反應、泛發性感染。 2. 本品項成分為： Methylprednisolone， 40mg/vial。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Dexaltin oint (Dexamethasone) (TDEX)	Zine Orabase (Dexamethasone) (TZINE)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適應症：糜爛或潰瘍伴隨口內炎或舌炎。 2. 本品項成分為：Dexamethasone， 0.1%，5g/tube。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Butamine★Inj. (Dobutamine) (IBUT)	Gendobu★inj (Dobutamine) (IGENO)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適應症：增強心肌收縮力而適用於短期治療器質性心臟病、心臟外科手術引起心肌收縮力抑制而導致之心臟代償機能衰竭。 2. 本品項成分為：Dobutamine， 250mg/20mL/vial。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Provera 5mg (Medroxyprogesterone acetate) (OPRO)	Fuan 5mg (Medroxyprogesterone acetate) (OFUA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適應症：續發性停經或由於纖維肌瘤膜子宮產生的荷爾蒙失調子宮異常出血。 2. 本品項成分為： Medroxyprogesterone acetate，

		5mg/tab。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Havrix 720 Junior 小兒A型肝炎疫苗 (IHA-J)	Vaqta 小兒A型肝炎疫苗 (IVAQ)	1. 適應症：預防A型肝炎。 2. 本品項成分為：HEPATITIS A VACCINE, INACTIVATED, 25u/0.5ml/vial。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Frucrol 500ml (IFRU)	Glycetose 500ml (IGLY-1)	1. 適應症：降低顱內壓，腦水腫。 2. 本品項成分為：Glycerin 100mg/mL、Sodium Chloride 9mg/mL、Fructose 50mg/mL, 500mL/Bot。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Sodium BICARBONATE 600mg (OSOD)	SODIUM Bicarbonate 600mg (OSOD-1)	1. 適應症：代謝性酸中毒之鹼化劑。 2. 本品項成分為：Sodium bicarbonate, 600mg/tab。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Nexium 40mg (Esomeprazole) (ONEXI)	Takepron OD Tab 30mg (Lansoprazole) (OTAK-OD)	<ol style="list-style-type: none">1. 適應症：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃食道逆流性疾病-糜爛性逆流性食道炎之治療，胃食道逆流性疾病之症狀治療。Zollomger-Ellison症候群、合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)相關的消化性潰瘍、治療因NSAID類藥物引起之胃潰瘍。2. 本品項成分為：Lansoprazole，30mg/tab。3. 本品項為不同成分、不同劑量取代。3. 本品項為同成分、不同劑量取代。
NEXIUM INJ.40mg (Esomeprazole) (INEX)	Pantoloc inj. 40mg (Pantoprazole) (IPANT)	<ol style="list-style-type: none">1. 適應症：合併二種適當之抗微生物製劑治療與幽門螺旋桿菌相關之消化性潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、中度及嚴重逆流性食道炎、Zollinger-Ellison Syndrome。2. 本品項成分為：Pantoprazole，40mg/vial。3. 本品項為不同成分、不同劑量取代。
Cosopt (Dorzolamide 2%, Timolol 0.5%) (TCOS)	Taflotan (Tafluprost) (TTAF)	<ol style="list-style-type: none">1. 適應症：隅角開放性青光眼及高眼壓症。2. 本品項成分為：Tafluprost，0.015

		<p>mg/mL，2.5mL/Bot。</p> <p>3. 本品項為不同成分、不同劑量取代。</p>
<p>U-Mirtaron 30mg (Mirtazapine) (OUMI)</p>	<p>Mirtazapine F.C. 30mg (Mirtazapine) (OMIR-1)</p>	<p>1. 適應症：鬱症。</p> <p>2. 本品項成分為：Mirtazapine， 30mg/tab。</p> <p>3. 本品項為同成分、同劑量取代。</p>

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Valdoxan 25mg (Agomelatine) (OVALD)	<ol style="list-style-type: none">1. 適應症：成人重鬱症。2. 本品項成分為：Agomelatine，25mg/tab。
Rozerem 8mg (Ramelteon) (OROZ)	<ol style="list-style-type: none">1. 適應症：用於治療入睡困難型失眠。2. 本品項成分為：Ramelteon，8mg/tab。3. 本品項為自費品項4. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!