

# 嘉基藥訊 177

2025 年 5 月

1995 年 2 月創刊

發行人：陳 煒

編輯：賴輝雄、董秀花、賴玉琪、楊雅雯、黃庭威

總編輯：林慧娟

地址：嘉義市忠孝路 539 號

藥劑科 臨床藥學組

## 淺談腸胃道血管異常增生相關出血的藥物治療

呂宜亭 藥師

### 前言

腸胃道血管異常增生 (gastrointestinal angiodysplasia, GIA) 是消化道出血的常見原因之一，約佔所有腸胃道出血的 5-10%。雖然大部分的 GIA 是沒有症狀的，不需要特別介入做治療，但是有些病人可能會出現黑便 (melaena)、便血 (hematochezia) 或慢性貧血的症狀，嚴重者甚至會造成致命性的出血，使得病人需要多次住院及輸血。

GIA 形成的主要原因是因為腸胃道肌肉反覆的收縮，造成黏膜下小靜脈壓力的增加，進而造成擴張及扭曲，之後黏膜層的微血管環也因壓力的關係隨之擴張，最後形成的小的動靜脈吻合 (arteriovenous fistula)。在大多數情況下，這些病灶為多發性，儘管它們通常位於同一區域，但約 20% 的病例會在腸胃道的其他部位發現同步病變。而當一旦流經此區域的血流量或血壓較大時，便容易造成血管壁破裂進而出血。

GIA 通常與年齡 (>70 歲)、主動脈狹窄 (aortic stenosis)、左心室輔助器 (left ventricular assist device; LVAD)、慢性腎衰竭以及其他共病如慢性阻塞性肺病 (chronic obstruction pulmonary disease, COPD)、肝硬化 (liver cirrhosis) 和類血友病 (von Willebrand disease) 等有關。

目前內視鏡是被用來診斷 GIA 的主要工具，可搭配氬離子電凝術 (argon plasma coagulation, APC)、電燒手術 (electrocoagulation)、止血夾 (hemoclip)、內視鏡血管結紮 (endoscopic ligation)、硬化劑注射療法 (injection sclerotherapy) 等方式來止血治療。

雖然內視鏡治療被視為 GIA 初期治療的首選方法，但當患者對手術治療反應不佳、出現反覆出血，或因身體狀況無法耐受侵入性治療時，藥物治療不失為另一種選擇。

### 藥物治療

迄今為止，關於 GIA 治療藥物整體的相關研究數據仍然稀少，簡介如下並整理於表一：  
一、體抑素類似物 (somatostatin analogs, SAA)：

SAA 可以藉由抑制血管新生、減少十二指腸和內臟血流、增加血管阻力、增強血小板聚集、透過抑制血管擴張肽 (vasodilator peptides) 來減少門靜脈和腸系膜血流，來降低 GIA 相關的出血。目前文獻中有拿來治療 GIA 的 SAA 有 octreotide、lanreotide 以及 pasireotide，

### 本期要目

1. 淺談腸胃道血管異常增生相關出血的藥物治療.....呂宜亭藥師
2. 懷孕與癲癇治療.....楊雅雯藥師
3. 芳香酶抑制劑於 McCune-Albright Syndrome 相關性早熟之臨床應用.....李泓漢藥師

其中又以前二者的資料居多。

短效型與長效型 octreotide 都有用來治療 GIA 相關出血的文獻，建議劑量分別為一天二次皮下注射短效型 octreotide 0.05-0.1mg，或是每個月肌肉注射一次長效型 octreotide (Octreotide-LAR®) 20/30/40mg，也有研究是先使用一天一次短效型 octreotide 0.1mg 治療一個月後，再每個月注射長效型 octreotide 20mg。Lanreotide 的建議劑量則是每四個星期皮下注射 60/90/120mg。而 pasireotide 的建議劑量是根據目前僅有的一篇 RCT，每 28 天肌肉注射一次長效型 pasireotide (Pasireotide-LAR®) 60mg。療程落在 6 個月至 2 年不等。

SAA 可能的副作用包括注射部位疼痛、高血糖或低血糖、甲狀腺機能低下、腹部不適、膽結石、便秘、腹瀉、脹氣、噁心、胰臟炎、膽道疾病、頭昏、頭痛、貧血等

## 二、血管新生抑制劑 (angiogenesis inhibitors)：

### 1. Thalidomide：因 thalidomide 具有抑制血管增生 (anti-angiogenic)、抗發炎

(anti-inflammatory) 及免疫調節 (immunomodulatory) 的作用，所以被拿來治療 GIA。綜合現有文獻來看，有包含 RCT 在內的研究顯示其正面的療效，可以降低再次出血的次數、輸血的發生率和輸血量、患者因出血而住院的次數、比例以及住院時長。

Thalidomide 用於 GIA 的每日建議劑量大約為 50-200mg，療程為期四個月。

懷孕是使用 thalidomide 絕對的禁忌症，服藥期間至停藥後一年，夫妻雙方都必需有避孕的措施。其他副作用如疲勞、便秘、頭暈、嗜睡、週邊水腫、皮疹、靜脈血栓、週邊神經病變、肝毒性、骨髓抑制等，使用上需要注意。

### 2. Bevacizumab：Bevacizumab 是一種抑制血管內皮生長因子的人類化單株抗體，除了用於癌症，近年來也在治療 GIA 取得一些成效，但文獻多為 case reports 和小型 case series，確定的療效還需要更多的臨床研究來佐證。Bevacizumab 用於 GIA 的建議劑量為靜脈輸注 5mg/kg，每 2 星期 1 次，使用 4 個劑量後，再每個月靜脈輸注 5mg/kg，療程至少三個月。Bevacizumab 可能的副作用包括掉髮、腹痛、便秘、無力、蛋白尿、上呼吸道感染、高血壓、動脈栓塞、靜脈栓塞、腸胃道出血、咳血、口腔炎、胃腸穿孔等。

## 三、荷爾蒙療法 (hormone therapy)

荷爾蒙療法治療 GIA 的詳細機轉尚未明確，推測可能是因為荷爾蒙療法會影響凝血功能，而且可以改善血管內皮的完整性，使得組織比較不會有血管異常增生的情形。雖然荷爾蒙療法使用的經驗最早，也有較多的研究，但各篇文獻治療的結果差異很大，使用的藥品和劑量也不一致，其療效存在爭議。綜合現有資料來看，以避孕藥組成 (estrogen-progesterone) 的使用經驗較多，也有單獨使用 conjugated estrogen 0.625 mg 一天一顆至兩顆來治療。根據 Gkolfakis 等人 (2022 年) 的一篇系統性文獻回顧與統合分析，他們認為荷爾蒙療法治療後，相較於治療前可以降低再次出血的比例 [OR (95% CI), 0.21 (0.09-0.33)]。

不過荷爾蒙療法有許多禁忌，如不明原因的生殖器官出血、乳癌與子宮頸癌高危險群及患者、栓塞性疾病 (如深層靜脈栓塞、肺栓塞、中風、心肌梗塞等)。另外可能的副作用包括男性女乳症 (gynecomastia)、乳房疼痛 (mastalgia)、陰道出血、體液滯留甚至心臟衰竭、中風、運動失調 (ataxia)、睪丸萎縮 (testicular atrophy)、熱潮紅 (hot flashes) 等。

表一、GIA 治療藥物

| Classification          | Drug                            | Dosage                                  |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|
| Somatostatin analogs    | Octreotide                      | 0.05-0.1mg BID SC                       |
|                         | Octreotide-LAR                  | 20/30/40mg Q4W IM                       |
|                         | Lanreotide                      | 60/90/120mg Q4W IM                      |
|                         | Pasireotide-LAR                 | 60mg Q4W IM                             |
| Angiogenesis inhibitors | Thalidomide                     | 50-200mg/day PO                         |
|                         | Bevacizumab                     | 5mg/kg Q2W *4 doses, then 5mg/kg Q4W IV |
| Hormone therapy         | Conjugated estrogen             | 0.625mg QD~BID PO                       |
|                         | Ethinylestradiol/Levonorgestrel | 0.1~0.25/0.02~0.05mg PO                 |

## 結語

GIA是消化道出血的重要原因，對患者的健康影響深遠。雖然內視鏡手術仍為治療首選，對於那些無法耐受或反覆出血的患者，藥物治療提供了另一個可行的選項。SAA如octreotide和血管新生抑制劑如thalidomide和bevacizumab在減少出血方面顯示了一定的療效，但相關的臨床證據尚不充足，其副作用亦需謹慎評估。而荷爾蒙療法應用的歷史雖然較久，但療效仍具爭議。儘管如此，藥物在GIA的治療中具有一定潛力，未來仍需要更多的研究來確定這些藥物的最佳使用方式及長期效果，為臨床提供更為明確的指引。

## 參考文獻

1. Steger AC, Galland RB, Hemingway A, et al. Gastrointestinal haemorrhage from a second source in patients with colonic angiodysplasia. Br J Surg. 1987;74(8):726.
2. 陳展銘, 牟聯瑞, 張國寬, et al. 消化道「血管異常增生」出血之診斷及治療。內科學誌，2010；21：177-183.
3. Gkolfakis P, Fostier R, Tziatzios G, et al. Efficacy of pharmacologic treatment for treating gastrointestinal angiodysplasias-related bleeding: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022 Oct 1;34(10):1021-1030.
4. Singh S, Mohan BP, Sanaei, et al. Safety and efficacy of thalidomide in treatment of gastrointestinal bleeding secondary to angioectasias: a systematic review and meta-analysis. Scand J Gastroenterol. 2024 Jul;59(7):781-787.
5. Chen H, Wu S, Tang M, et al. Thalidomide for recurrent bleeding due to small-intestinal angiodysplasia. N Engl J Med. 2023 Nov 2;389(18):1649-1659.
6. Jackson CS, Strong R. Gastrointestinal angiodysplasia: diagnosis and management. gastrointest Endosc Clin N Am. 2017 Jan;27(1):51-62.
7. Manzanera MJ, Gutiérrez E, Domínguez-Gil B, et al. Digestive haemorrhage due to angiodysplasia in dialysis patients. Treatment with conjugated estrogens. Nefrologia. 2005;25(4):412-5.
8. Iranzo ST, Eizaguirre CS, Canalizo VG, et al. Short article: Hormone therapy for severe gastrointestinal bleeding due to multiple angiodysplastic lesions. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Mar;31(3):312-315.



## 懷孕與癲癇治療

楊雅雯 藥師

### 前言

在懷孕期間使用抗癲癇藥物所帶來的致畸胎風險，是所有罹患癲癇的育齡女性最擔心的問題。相比於一般人，癲癇患者可能面臨較高風險的周產期併發症，尤其是懷孕期間的全身僵直痙攣性發作 (tonic-clonic seizures)，經常會合併呼吸中斷導致母嬰皆缺氧，而且發作時的摔倒及碰撞，可能導致出血、早產、胎兒生長遲滯及流產/死產，其他類型的癲癇發作雖然危害較小，但仍可能造成孕婦及胎兒不良的影響。而藥物的選用除了需要考量母體的癲癇控制，也須考量藥物對胎兒發育的影響。此外，懷孕期間癲癇藥品的藥物動力學會發生變化，導致藥物血中濃度降低，進而影響癲癇的控制效果。故本篇文章旨在探討育齡婦女在懷孕前(備孕期)、懷孕中、以及產後/哺乳期間的藥物選擇與劑量調整，以及其他注意事項。

### 備孕期

理想情況下，正在使用抗癲癇藥物的女性應做好避孕措施以避免意外懷孕，計畫懷孕可使醫療團隊與患者共同選擇可以有效控制疾病、同時具有低致畸風險的最佳治療方案。對於準備懷孕的癲癇女性，首先須考慮的是患者是否有繼續使用抗癲癇藥物的必要，如果患者已經長期無癲癇發作，並符合停藥標準，建議在懷孕前至少 6 至 12 個月開始逐步停藥，因為停藥後的癲癇復發風險在此期間最高。若是已經服用兩種、甚至三種抗癲癇藥物但仍控制不佳的患者，可考慮接受外科手術，切除導致癲癇的病灶位置，可有效改善癲癇的發作並減少服藥。

關於抗癲癇藥物的選擇，International League Against Epilepsy (ILAE) 以及 American Epilepsy Society (AES) 所發表的指引中皆指出，抗癲癇藥品中的 valproate 具有最高的致畸胎風險，phenobarbital 以及 topiramate 則具有中度風險，抗癲癇藥品可能會造成胎兒顏面畸形(如：鼻子短扁、耳朵過低、嘴巴寬大等)、神經管缺陷、心臟病、唇顎裂，也可能會對胎兒日後的智商或神經發展有不良的影響(如自閉症類群障礙)，且這些風險已證實與 valproate 的劑量呈現正相關，其他抗癲癇藥品如 carbamazepine 以及 phenobarbital 的致畸胎風險可能也有劑量相關性。ILAE 表示 lamotrigine 和 levetiracetam 是風險最低的藥品；AES 除了上述兩種藥品之外，還建議可以使用 oxcarbazepine。需特別強調的是，除非所有其他抗癲癇藥物均無法提供足夠的癲癇控制，僅在最後不得已的情況下才能使用 valproate，且應儘量使用最低有效劑量(每天應小於 500-600 mg)，但就算使用最低劑量仍無法完全消除 valproate 的致畸胎性和對神經發育的風險。除了藥物的致畸胎性之外，在選擇抗癲癇藥物時，仍需考慮以下因素：過去是否有藥物治療失敗的經驗、癲癇類型、嚴重程度、藥物不良反應、合併症(如精神方面或代謝疾病)等。

育齡女性從懷孕前就開始補充葉酸，可有效降低神經管缺陷的風險，這一點已獲得廣泛共識，對於有在服用抗癲癇藥品的女性而言更是如此，但是目前對於葉酸的服用劑量仍沒有定論。ILAE 及 AES 建議服用抗癲癇藥品的備孕女性，每日至少服用葉酸 0.4 mg。McElrath T 等人所發表的文章中指出，對於一般女性而言，建議每日補充葉酸 0.4-0.8 mg；有在服用抗



癲癇藥品的女性，則建議每日0.8-1 mg；服用carbamazepine或valproate者，因為這兩種藥物具有較高神經管缺陷的風險，葉酸的劑量建議提高到每日2-4 mg。

### 孕期中

在懷孕期間，因為睡眠不足、情緒壓力、害喜嘔吐影響藥物吸收等因素，導致癲癇女性的發作頻率可能更高，而且懷孕期間抗癲癇藥物的藥物動力學會發生變化，包括：分布體積增加、腎臟清除率上升、肝臟代謝速率增加、胃腸道吸收減少、藥物與血漿蛋白的結合降低，這些原因皆會導致抗癲癇藥品的血中濃度降低。2019年 ILAE的指引指出，血中濃度如果降低35%便可能造成癲癇控制惡化，因此建議於懷孕期間定期監測血中藥物濃度，根據血中濃度進行個別化的藥物調整。若無法執行藥物血中濃度監測，下列患者可以在第一孕期過後提升抗癲癇藥品的劑量：(1) 清除率會因懷孕而明顯增加的藥物，如lamotrigine、levetiracetam以及oxcarbazepine。(2) 局部癲癇發作併有續發型全身發作、或全身僵直痙攣性發作的病人。(3) 懷孕前已使用最低有效劑量的患者。(4) 懷孕前的癲癇控制就對藥物血中濃度變化很敏感的女性。

### 分娩時

癲癇患者並不是只能選擇剖腹產，大多數患者仍能自然生產，但須注意分娩前後3天為癲癇發作高風險期，必須嚴格遵守服藥計劃，尤其在產程較長或需禁食時，應考慮靜脈給藥或其他替代方案，以維持穩定血中藥物濃度，也鼓勵自然產婦女選擇減痛分娩，可增加第一產程的舒適度，避免過度疲累與疼痛帶來的壓力。生產過程如果癲癇發作，可靜脈注射benzodiazepines類藥品如lorazepam，非全身抽搐型發作施打1g，全身性強直痙攣發作施打2g。需注意的是，用於治療子癲症的magnesium sulfate並不適合用於生產時的癲癇發作，而且母體癲癇發作可能導致胎盤早期剝離，若胎兒心跳持續異常，應考慮緊急剖腹分娩。

### 產後哺乳期

生產後，抗癲癇藥物建議保持原劑量至產後第3天，然後根據抗癲癇藥物的特性，在適當的時間內進行減量。藥物減量的速度主要取決於每種抗癲癇藥物的代謝途徑，例如：因懷孕而提升的肝臟glucuronidation的速率，會在產後的兩到三周迅速恢復，所以lamotrigine、levetiracetam、gabapentin、lacosamide及oxcarbazepine等藥品，建議在產後兩到三周恢復到懷孕前的劑量；而肝臟酵素cytochrome P450可能需要一到兩個月才能降低到孕前的代謝速率，故carbamazepine、perampanel、phenobarbital、phenytoin建議在產後6周內慢慢減量至孕前的劑量。

由於母乳餵養對於嬰兒的好處很多，故仍應鼓勵癲癇婦女哺乳。所有的抗癲癇藥物都能在母乳中測得，但是哺乳嬰兒血液中的抗癲癇藥物濃度通常低很多，而且遠低於出生時臍帶血中的藥物濃度。在一項前瞻性研究中，139對母嬰接受各種抗癲癇藥物的暴露，幾乎50%的嬰兒血液中的抗癲癇藥物濃度都低於檢測下限，嬰兒與母親血中藥物濃度的比值從0.3%到44.2%不等。一些關於levetiracetam、topiramate及gabapentin的小型研究指出，儘管這些藥物在母乳中的濃度與母體血中相似，但嬰兒血中的藥物濃度很低，這表明藥物在嬰兒體內能

迅速被排除。僅有一些經驗性研究指出，在使用高度鎮靜的藥物，如 phenobarbital、benzodiazepine 類藥物時，新生兒可能會變得嗜睡、吸吮力差而導致體重增加不良，這種情況下可能需要停止母乳餵養。「Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation」書中對於癲癇藥品用於哺乳婦女的建議則整理於表一。此外，雖然鼓勵癲癇女性考慮母乳餵養，但因為睡眠不足是造成產後癲癇發作頻率增加的主因，故建議使用奶瓶餵養，這樣才可由其他人員接手嬰兒的照顧，讓母親有足夠的休息時間。

## 結語

育齡女性的癲癇治療方案應根據病患個體情況制定，須權衡癲癇發作對胎兒和母體造成的危害、與胎兒在子宮內暴露於抗癲癇藥物所帶來的致畸胎風險。建議優先選擇 lamotrigine 和 levetiracetam，並盡可能以單一藥物治療，避免使用 valproate，因為文獻已證實此藥的致畸風險最高，也會對胎兒的認知功能與神經發育帶來不良影響。另外，由於懷孕時抗癲癇藥物血中濃度會降低，故可考慮提高藥物的劑量，並建議進行血中濃度監測，以確保對癲癇的控制效果。癲癇婦女哺餵母乳的好處仍大於風險，故鼓勵服用癲癇藥的女性哺育母乳。只要癲癇女性密切的跟神經專科與婦產科醫師配合，於備孕期就開始遵循醫囑服用適當的抗癲癇藥品與補充足量葉酸，以及避免可能誘發癲癇發作的情況(如：睡眠不足)，懷孕便不再是癲癇婦女的禁忌。

表一：抗癲癇藥品的授乳建議

| 藥品            | 授乳建議                                            | 藥品            | 授乳建議                                               |
|---------------|-------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------|
| Brivaracetam  | No (Limited) human data-<br>potential toxicity  | Perampanel    | No (Limited) human<br>data- potential toxicity     |
| Carbamazepine | Compatible                                      | Phenobarbital | No (Limited) human<br>data- potential toxicity     |
| Clonazepam    | Compatible                                      | Phenytoin     | Compatible                                         |
| Gabapentin    | No (Limited) human data-<br>probably compatible | Pregabalin    | No (Limited) human<br>data- potential toxicity     |
| Lacosamide    | No (Limited) human data-<br>potential toxicity  | Stiripentol   | Infant risk cannot be<br>ruled out                 |
| Lamotrigine   | No (Limited) human data-<br>potential toxicity  | Topiramate    | No (Limited) human<br>data- potential toxicity     |
| Levetiracetam | No (Limited) human data-<br>probably compatible | Valproate     | No (Limited) human<br>data- potential toxicity     |
| Oxcarbazepine | No (Limited) human data-<br>probably compatible | Vigabatrin    | No (Limited) human<br>data- probably<br>compatible |
| Rufinamide    | No (Limited) human data-<br>potential toxicity  | Zonisamide    | No (Limited) human<br>data- potential toxicity     |

## 參考文獻

1. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019 Dec 1;21(6):497-517.

- McElrath T, Gerard EE. Management of epilepsy during preconception, pregnancy, and the postpartum period. UpToDate. Last updated: Jan 30, 2025.
- Pack AM, Oskoui M, Roberson SW, et al. Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication. *Neurology*. 2024 Jun;102(11).
- Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2020;77(4):441.
- Briggs GG, Towers CV, Forinash AB. *Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation*. 12<sup>th</sup> edition.

## 芳香酶抑制劑於McCune-Albright Syndrome相關性早熟之臨床應用

李泓漢 藥師

### 前言

McCune-Albright syndrome (MAS) 為一種罕見的遺傳性疾病，由 GNAS 基因體細胞突變所致，導致Gsα蛋白持續活化，進而引發多種內分泌異常，包括：性早熟、甲狀腺毒症 (thyrotoxicosis)、生長激素過量 (gigantism或acromegaly)、庫欣症候群 (cushing syndrome) 和腎磷酸鹽流失 (低磷性佝僂病，hypophosphatemic rickets)。

MAS典型的臨床表現主要包括三種特徵：周邊性性早熟 (peripheral precocious puberty, PPP)、不規則的牛奶咖啡斑 (café-au-lait spots) 及骨纖維發育不良 (fibrous dysplasia)，臨床表現的嚴重程度因受影響的組織不同而變化，但性早熟是最常見的症狀。

MAS 的性早熟通常屬於周邊性性早熟，但部分患者可能進一步發展為中樞性性早熟 (central precocious puberty, CPP)，其機制可能與性類固醇撤退 (sex steroid withdrawal) 後導致下視丘-腦垂體-性腺軸 (HPG軸) 活化有關。約 85% 的MAS女性患者會發展為性早熟，表現為卵巢囊腫反覆發生，導致雌二醇 (estradiol) 分泌增加，進而引起間歇性陰道出血。此外，卵巢腫大可能被誤診為腫瘤，導致不必要的卵巢切除術。若長期雌激素過量，可能造成生長加速、骨齡提前、成年身高受影響 (因生長板提早閉合) 與心理壓力增加 (因反覆性陰道出血)。

相較於女性患者，MAS在男性較為罕見 (約15%)，性早熟表現為睪固酮過量分泌，導致陰莖增大、毛髮增多等第二性徵提早出現，睪丸超音波常見Leydig細胞增生 (Leydig cell hyperplasia) 及睪丸鈣化病灶。

### MAS相關性早熟的治療策略

#### 一、女性患者：

目前針對MAS相關性早熟的治療方式主要包括芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitors, AIs) 及抗雌激素藥物 (estrogen blockers)。Aromatase 是一種存於卵巢、脂肪組織、肝臟、腦部及腎上腺等組織的酵素，負責催化雄性激素 (androgens，如睪固酮與雄烯二酮) 轉換為雌激素 - 雌二醇與雌酮 (estrone)，故芳香酶抑制劑會使雌二醇與雌酮濃度下降。在青春期前兒童，雌激素水平下降可減緩骨骼成熟與生長板閉合，延長生長期，提升成年身高。另外，卵巢囊腫不應輕易進行卵巢切除術，應確認是否為 MAS 相關囊腫，避免不必要的手術。可以使用的治療藥物如下：

1. Letrozole：目前臨床最常使用的藥物，在一項小型試驗 (9名患者) 顯示letrozole可減少陰道出血次數，並延緩骨齡進展；而於另一篇長期研究發現 (28名患者，平均治療4.1年)，使用letrozole治療後，成年身高預測值提升，且無新發生的卵巢扭轉病例，但仍需要更多長期數據以確認安全性與最終成年身高的影響。在Estrada等人的回溯性研



究中，分析了28名使用 letrozole 治療的MAS女性患者 (平均治療時間為 $4.1 \pm 2.6$ 年，平均追蹤時間為 $6.0 \pm 3.3$ 年)，研究結果發現，骨齡成熟速率顯著下降 (骨齡變化與實際年齡變化的比值 $\Delta BA/\Delta CA$ ，從1.7下降至0.5， $P < 0.0001$ )、生長速度減緩 (Z-score由 $2.2 \pm 2.3$ 下降至 $-0.6 \pm 1.6$ ， $P = 0.0004$ )、預測成年身高 (predicted adult height, PAH) 顯著提升 (Z-score由 $-2.9 \pm 3.2$ 提升至 $-0.8 \pm 1.5$ ， $P = 0.004$ )、實際成年身高相較於未治療組有顯著增加 ( $P = 0.02$ )、子宮與卵巢體積無顯著變化，且無治療相關的不良事件，顯示letrozole 的長期安全性良好，可延長生長期，降低成年身高受限的風險，有助於控制異常快速生長，避免生長板過早閉合，可幫助MAS女孩獲得更理想的最終身高，加上陰道出血頻率顯著下降，大幅降低患者心理壓力與生活影響。

2. 其他芳香酶抑制劑：與letrozole相較，其他芳香酶抑制劑的效果較差。第一代的testolactone可減少卵巢囊腫，但長期效果遞減。較新一代的fadrozole、anastrozole長期療效不明確，可能不如letrozole有效。
3. Tamoxifen (選擇性雌激素受體調節劑，SERM)：可減少陰道出血，減緩骨齡增長，但可能導致子宮與卵巢體積增加，長期安全性存疑，成年身高平均增加 4.3 cm，但增長幅度有限。
4. Fulvestrant (純雌激素受體拮抗劑)：開放性試驗 (1年) 顯示大部分患者陰道出血減少，骨齡增長速率降低，但尚無長期安全性與成年身高數據。

## 二、男性患者：

治療目標為防止睪固酮過量導致性早熟，並避免睪固酮轉換成雌二醇，影響骨骼成熟。另外，骨骼異常 (fibrous dysplasia, FD) 可使用雙磷酸鹽 (bisphosphonates) 減少骨骼病變。腎磷酸鹽流失 (低磷性佝僂病) 可補充磷與活性維生素D來改善骨骼發育。抑制睪固酮作用、降低睪固酮轉換為雌二醇的藥物如下：

1. Flutamide：抗雄激素藥物 (antiandrogens) 可阻斷雄激素受體，降低睪固酮作用。
2. 芳香酶抑制劑：Letrozole 或 anastrozole，防止睪固酮轉換為雌二醇，減緩骨齡提前成熟。目前由於男性MAS罕見，關於治療效果的數據仍然有限，大部分治療建議來自案例報告。
3. GnRH agonists：適用於MAS併發中樞性性早熟的患者，若患者骨齡過度提前，可合併GnRH agonist (如 Leuplin®) 來控制腦垂體對性類固醇的反應。

## 結論

在MAS相關性早熟的治療中，letrozole為目前最具療效的芳香酶抑制劑，可顯著改善患者的成年身高，並減少青春期過早發展帶來的心理與生理影響。且治療安全性良好，未出現卵巢扭轉或其他嚴重副作用，支持其在MAS患者中的長期使用。然而，仍需進一步研究，以評估成年身高的最終影響，並探討最佳的治療時機與劑量調整策略。

## 參考文獻

1. Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. Eur J Endocrinol. 2016 Nov; 175(5):477-483.
2. Nunez SB, Calis K, Cutler GB, et al. Lack of efficacy of fadrozole in treating precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12): 5730-3.
3. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. J Pediatr. 2003 Jul;143(1):60-6.
4. Sims EK, Garnett S, Guzman F, et al. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. Int J Pediatr Endocrinol. 2012 Sep 22;2012(1):26.