

嘉基藥訊 175

2025 年 1 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

總編輯：林慧娟 地址：嘉義市忠孝路 539 號 藥劑科 臨床藥學組

類鼻疽

洪愉涵 藥師

本 期 要 目

1. 類鼻疽.....洪愉涵藥師
2. 類天皰瘡(Bullous pemphigoid).....唐滋憶藥師
3. GLP-1 類似物的新角色：Lixisenatide 在巴金森氏症治療中的潛力.....周芳仔藥師
4. 淺談先天性尿素循環障礙疾病.吳麗真藥師、陳冠毓同學

一、前言

類鼻疽 (Meliodosis) 是由類鼻疽伯克氏菌 (*Burkholderia pseudomallei*, 舊名 *Pseudomonas pseudomallei*) 所引起的感染性疾病，該菌為假單孢菌屬中的革蘭氏陰性桿菌。此病原菌廣泛存在於水池、土壤及積水等環境中，最適生長溫度約為 37°C，因此主要好發於熱帶及亞熱帶地區 (南北緯 23.5 度之間)，尤其以東南亞、南亞和澳洲為主，亦可見於非洲、美洲及中東部分地區。類鼻疽的感染途徑包括接觸受污染的水或土壤，可能通過吸入、食入或傷口接觸而感染，但人與人間的直接傳播極為罕見。類鼻疽的潛伏期可從數天至數月，甚至數年不等。在台灣，類鼻疽被列為第四類傳染病，臨床診斷懷疑類鼻疽疑似病例時，應於 24 小時內完成通報。

二、流行病學

類鼻疽多發於雨季過後或颱風季節。根據疾管署的統計，台灣近 10 年 (2014-2024 年) 的個案多發生於每年 5 月至 9 月之間。類鼻疽的危險因子包括：男性、年齡大於 45 歲、糖尿病、過量飲酒與肝臟疾病、慢性肺部疾病 (如囊性纖維化、慢性阻塞性肺病及支氣管擴張)、慢性腎臟病、地中海型貧血、免疫功能低下狀態 (如長期使用類固醇或免疫抑制劑) 及惡性腫瘤等。其中，糖尿病是最常見的危險因子，糖尿病患者的感染風險是一般人群的 12 倍，全球約有超過 50% 的類鼻疽患者伴隨有糖尿病。

三、診斷與症狀

類鼻疽的診斷主要依賴病原菌的培養，由於類鼻疽的臨床症狀不具特異性，因此無法僅依症狀進行診斷。血清學檢測則因在流行地區可能出現偽陽性結果，所以在臨床應用有限。CT 影像學檢查對確診或疑似類鼻疽的患者尤為重要，除了有助於發現無症狀的膿腫，尤其是在前列腺、脾臟、肝臟和腎臟等部位，對於評估病變範圍和監測治療效果也具有重要價值。

類鼻疽感染的病例中，大約 85% 表現為急性感染，少數為慢性感染，極少數呈現潛伏狀態。急性類鼻疽的最常見臨床表現為肺炎、肺膿腫或胸膜積液，約 50% 的急性病例會合併菌血症，20% 的病例可能進展為感染性休克，死亡率達 10-50%。根據感染部位的不同，症狀的表現及嚴重程度有所差異。部分患者可能僅表現為局部感染，例如淋巴結、皮下組織或唾液腺的感染，通常以潰瘍形式呈現。若未及時處理，這些局部感染可能會進一步發

展為膿腫。與急性類鼻疽感染相比，慢性類鼻疽的症狀通常持續超過2個月，死亡率較急性類鼻疽感染低6.5倍。

四、治療

類鼻疽的治療分為兩個階段，起始治療和根除治療。

第一階段：起始治療

首選抗生素為靜脈輸注ceftazidime，建議劑量為每六小時給予40-50 mg/kg或2 g，或以持續靜脈輸注方式給予6 g/day。對於重症患者或感染較為複雜的情況，可考慮使用meropenem，建議劑量為每八小時給予25 mg/kg或1 g。治療的持續時間視膿腫大小及感染範圍而定。對於輕症患者，治療期間通常為10-14天；而重症或複雜性感染、深部組織感染患者的治療期間可能需要4-8週，必要時可結合手術引流，直至臨床症狀有所改善。

第二階段：根除治療

根除治療以口服抗生素為主，常用的藥物包括doxycycline、sulfamethoxazole/trimethoprim (SMX/TMP) 或amoxicillin/clavulanic acid，治療期間一般為3-6個月，目的是徹底清除體內潛伏的病原菌，防止復發。

若病人發生類鼻疽復發，應恢復至第一階段的起始治療。復發的患者可能需要更長的治療期與更密集的監測，並在隨後進行根除治療以防止再次復發。

對於慢性疾病患者或免疫力低下的高危險族群，若需從事農業、園藝等與泥土密切接觸的工作，應特別注意防護措施。建議穿戴防護衣物、手套、靴子等，避免與可能受污染的土壤或水源直接接觸。若有需要，亦可考慮進行為期21天的暴露後預防治療，使用藥物為sulfamethoxazole/trimethoprim或amoxicillin/clavulanic acid，以降低感染風險。

五、結語

對於居住或前往熱帶及亞熱帶地區的人群，應加強類鼻疽的防護措施，尤其在類鼻疽好發季節，避免接觸可能受污染的環境。對於高危險群體，可考慮進行暴露後預防治療。及早診斷、及時治療並採取有效的預防措施，將在降低類鼻疽的發病率與死亡率方面發揮關鍵作用。

六、文獻

- 1.衛生福利部疾病管制署傳染病統計資料查詢系統。
- 2.衛生福利部疾病管制署類鼻疽核心教材(2016)。
- 3.衛生福利部疾病管制署類鼻疽防治工作手冊(2013)。
- 4.Chakravorty A, Heath CH. Melioidosis: An updated review. Aust J Gen Pract.2019;48(5):327-332.

類天皰瘡 (Bullous pemphigoid)

唐滋憶 藥師

一、前言

類天皰瘡(Bullous pemphigoid)是一種自體免疫性皮膚疾病，自體抗體會破壞皮膚基底細胞及基底膜的連結，產生緊實的皮膚水泡並蔓延全身，導致皮膚潰爛，增加感染風險。發生率約每百萬人4~22人，盛行率由2000年至2015年有逐漸上升的趨勢，與多重藥物的使用及高齡化相關；類天皰瘡主要發生於老年、女性與多重共病之患者，死亡風險則與發病年齡高、延遲診斷、糖尿病合併症及多重用藥相關。皮膚的表現會出現水皰、糜爛、結痂及全身紅斑。出現水皰之前會出現一些前驅症狀，包括濕疹、蕁麻疹、丘疹或被抓破的

病灶。類天皰瘡雖然很少直接造成生命上的威脅，但仍可能因相關併發症而死亡。所以及時的評估與診斷很重要。

二、診斷

類天皰瘡需依靠臨床病史與理學檢查作鑑別，以區分其它水皰性疾。初步診斷可以血清學(serological assays)之enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)檢測血清，或檢測水皰液體中是否有抗基底膜帶抗體(Anti-basement membrane zone antibody, anti-BMZ Ab)，此抗體會造成皮膚底層之破壞。檢測中若無法針對檢體有效的做吸附測定時，可能無法測得抗體進行有效診斷。此時，進一步診斷方法包括皮膚切片、直接免疫螢光檢查(direct immunofluorescence, DIF)與H&E染色(hematoxylin-eosin staining)。DIF為類天皰瘡診斷的黃金標準，水皰形成於表皮下，並含有大量嗜酸性細胞浸潤，可看到IgG或C3在皮膚的真皮與表皮交界處，也會發現IgE上升。

三、治療

類天皰瘡會引起許多皮膚不適，其主要的治療目標為減少水皰形成和搔癢；促進水皰和糜爛的癒合，以提高生活品質。治療前應先評估及釐清是否為藥物引起類天皰瘡的可能性(表一)，藥物引起的類天皰瘡，其臨床表徵、組織病理學和免疫病理學表現，可能在使用相關藥物數月或一年以上後才發生。儘管藥物引起的類天皰瘡，可能只佔大皰性類天皰瘡病例的一小部分，但多種藥物與這種疾病的發生有關(表一)。與類天皰瘡相關性最強的藥物包括：雙基胜肽酶抑制劑(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4 inhibitor)、免疫檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor)-細胞程式死亡受體-1/細胞程式死亡-配體1 (Programmed cell death-1, PD-1 / Programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、亨利氏環利尿劑(loop diuretics)和青黴素(penicillins)。

若是藥物引起的類天皰瘡，應立即停用疑似誘發類天皰瘡的藥物，停藥後會有明顯改善，若皮膚症狀未改善，首選治療為外用強效類固醇藥膏、口服皮質類固醇，如clobetasol、prednisolone等。輕度至中度類天皰瘡病人可合併使用doxycycline；免疫抑制劑如azathioprine、methotrexate為二線輔助用藥，用於治療自體免疫疾病；難治型的類天皰瘡可考慮使用生物製劑，如rituximab、omalizumab、dupilumab和immune globulin (IVIG)等進行治療。

四、結論

類天皰瘡是好發於年長族群的自體免疫性皮膚疾病，年長族群可能會有多重用藥及共病的問題，一旦嚴重發作時，不但造成病人身心的痛苦，增加照顧者的照護難度，若病情反覆發生或治療效果不佳，請務必諮詢醫療專業人員以獲得準確的診斷和適當的治療。

五、參考資料

1. Seon Gu Lee, Hee Jung Lee, Moon Soo Yoon, Dong Hyun Kim. Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use With Risk of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes. JAMA Dermatol. 2019;155(2):172-177.
2. Dedee F Murrell, MD, PhD, DScMae Ramirez-Quizon, MD . Management and prognosis of bullous pemphigoid .UpToDate: (Accesswd on Jun 23, 2023.)
3. 吳承熹，羅翠雲，葉清政，施如亮.認識DPP-4抑制劑引起的類天皰瘡. 藥學雜誌電子報157期.

- 4.陳強儀，卜宜芝，蔡承烜.雙基胜肽酶抑制劑引發類天疱瘡之病例 台灣醫學會
 5.董秀花，賴輝雄，林慧娟. 糖尿病患使用DPP4 inhibitors (DPP4I)會不會增加罹患類天疱瘡的風險? 2023台灣實證醫學學會學術年會

表一. 與類天疱瘡有關聯性的藥物

Likely association*	Probable association¶	Uncertain association
Pembrolizumab	Efalizumab	Aldesleukin (IL -2)
Phenacetin	Fluoxetine	Amantadine
Psoralens with ultraviolet A	Gabapentin	Amlodipine
Rifampicin	Griseofulvin	Anthralin (dithranol)
Serratopeptidase	Hepatitis B vaccine	Azapropazone
Sirolimus	Hexavalent combined vaccine	Captopril
Sitagliptin	Hydrochlorothiazide	Coal tar
Teneligliptin	Infliximab	Complementary medicines
Tetanus toxoid	Ipilimumab	COVID -19 mRNA vaccines
Tiobutaryl	Lisinopril	Dabrafenib
Vildagliptin	Losartan	Doxepin
	Mefenamic acid	Enoxaparin
	Metamizole	Escitalopram
	Metronidazole	Fluorouracil
	Penicillin	Flupenthixol
	Rosuvastatin	Galantamine hydrobromide
	Spiroglactone	Herpes zoster vaccine
	Sulfasalazine	Influenza vaccine
	Terbinafine	Iodide
	Ustekinumab	Levetiracetam
		Mesalazine
		Nadolol
		Nifedipine
		Novoscabin (benzyl benzoate)
		Omeprazole
		Placental extracts
		Photodynamic therapy
		Risperidone
		Rotavirus vaccine
		Sulfonamide
		Swine flu vaccine
		Timolol
†	‡	Valsartan

*Recurrence or exacerbation with rechallenge supports association with medication or recognized by extensive body of evidence
 ¶ Temporal relationship with initiation of medications in younger individuals or spontaneous resolution with the cessation of the offending medication.
 Δ Temporal relationship with the initiation of medication in older individuals.

GLP-1 類似物的新角色：Lixisenatide 在巴金森氏症治療中的潛力

周芳仔 藥師

一、前言

巴金森氏症是一種慢性、漸進性的神經退化疾病，主要影響運動功能，通常在40歲之前較少見，隨著年齡增長，其發病率增加，平均好發年齡約為60歲。主要病因是腦黑質的

多巴胺神經元逐漸損失，症狀分為運動性(靜止性震顫、肌肉僵硬、運動緩慢)和非運動性(認知障礙、情緒問題、睡眠障礙及自主神經功能障礙)。

流行病學研究顯示，第2型糖尿病患者罹患巴金森氏症的風險較無糖尿病者高，且巴金森氏症的病理特徵之一 α -突觸核蛋白聚集與胰島素抗性有關。糖尿病藥物GLP-1類似物能進入腦部，具有神經保護潛力，臨床前試驗顯示其可抵抗細胞凋亡並刺激神經生成，可能可以降低糖尿病患者患巴金森氏症的風險。此外，在巴金森氏症動物模型中lixisenatide能減緩運動障礙並防止多巴胺神經元損失。

二、LIXIPARK 臨床試驗

LIXIPARK是一項Phase II、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗。目標是評估lixisenatide在已開始接受標準治療的早期巴金森氏症患者中，是否有改變病程的效果。法國巴金森氏症和運動障礙臨床研究網絡 (NS-Park-F-CRIN) 的25個中心，招募年齡在40至75歲之間、過去3年內根據U.K. Brain Bank Criteria標準被診斷為巴金森氏症，且藥物方面最少已經接受了1個月的穩定多巴胺藥物治療(包括多巴胺受體促進劑、左旋多巴或單胺氧化酶B抑制劑，或這些藥物的組合)的受試者。

受試者按1:1的比例隨機分配，接受皮下注射lixisenatide或安慰劑，作為其現有巴金森氏症藥物的補充治療。Lixisenatide初始劑量為每天10 μ g，持續14天後增加至每天20 μ g，並維持至試驗結束。若高劑量出現不良反應可降回每日10 μ g的lixisenatide或安慰劑，直至為期12個月的試驗結束。儘可能維持原本的巴金森氏症藥物治療方案，除非被認為應該要進行劑量調整。受試者在day 0、第6個月和第12個月進行巴金森氏症臨床評估：包括MDS-UPDRS part I至IV、巴金森氏症問卷摘要指數 (PDQ-39) 和蒙特利爾認知評估 (MoCA)，及空腹血糖和胰島素濃度，並於第14個月，即停藥後2個月進行清除期後評估。

三、結果

試驗結束時，lixisenatide組的MDS-UPDRS第III部分平均得分為14.9分，減少了0.04分(表示改善)，反之安慰劑組則增加3.04分(表示惡化)，兩組的差異為3.08分($P=0.007$) 圖1。

在第14個月的清除藥效狀態下，lixisenatide組的平均得分為17.7，安慰劑組為20.6分。副作用方面lixisenatide組的噁心、嘔吐和胃食道逆流等，腸胃道副作用發生率顯著較高。另外lixisenatide組中有六名受試者體重減輕，安慰劑組則無，嚴重不良事件發生率相似。

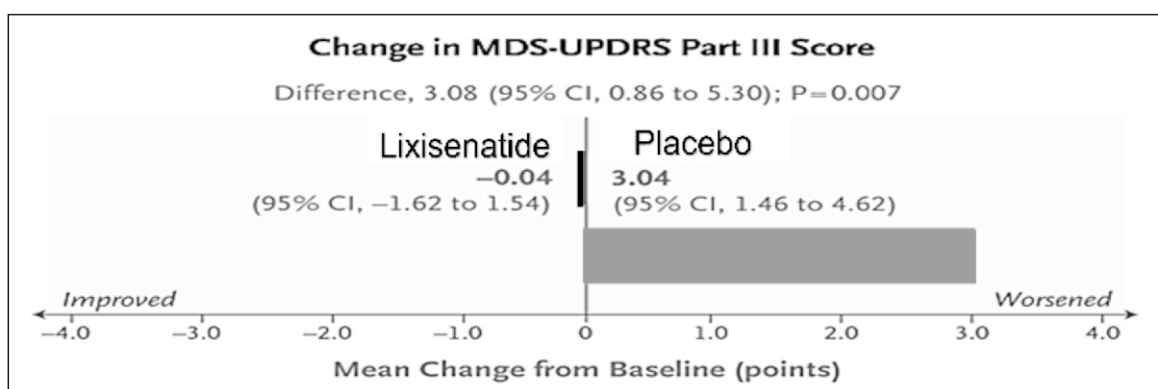


圖1. Lixisenatide與安慰劑對MDS-UPDRS Part III評分的成效

四、討論

LIXIPARK的研究設計以3種不同的面向來看lixisenatide是否有disease modifying的效果，結果顯示：

1.在多巴胺類藥物劑量穩定下，lixisenatide組運動功能的狀況穩定，而安慰劑組則仍然緩慢持續惡化，可能lixisenatide有減緩病程的效果。

2.下半年需要增加的多巴胺等效日劑量，兩組相似沒有差異，lixisenatide沒有特別減少需要增加的多巴胺等效日劑量。

3.一年之後患者在完全沒有用藥時，lixisenatide組的MDS-UPDRS part III分數上升較少(14.8上升至17.6)而對照組分數上升較多(15.5上升至20.6)，再次顯示lixisenatide可能有減緩病程的效果。

五、結論

LIXIPARK的研究指出在早期的巴金森氏症，接受lixisenatide為期12個月的治療，減緩了運動障礙的進展，顯示lixisenatide可能有減緩巴金森氏症病程的潛在效益。然而需要更長時間和更大規模的試驗來確定lixisenatide對巴金森氏症患者的作用和安全性。

六、參考文獻

1. Meissner WG, Remy P, Giordana C, Maltête D, etc. Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2024 Apr 4;390(13):1176-1185.
2. Cullinane PW, de Pablo Fernandez E, König A, etc. T Type 2 diabetes and Parkinson's disease: a focused review of current concepts. Mov Disord 2023; 38: 162-77.
3. Dahiya S, Tisch S, Greenfield J. The effect of GLP-1 receptor agonists in pre-clinical rodent models of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Park Relat Disord. 2022 Jan 19;6:100133.

淺談先天性尿素循環障礙疾病

吳麗真 藥師

一、前言

尿素循環為體內主要移除血氮的路徑(圖一)，主要在肝臟中進行，其反應在粒線體和細胞質裡面進行，能夠將有毒的物質(血氮)，轉換成較無毒的物質(尿素)，再經由尿液中排出，在這個代謝路徑中的6種酶及2個胺基酸轉運蛋白，其中任一種有缺陷或發生問題，都會導致血氮升高，造成高血氮症，進而影響智力發展、意識昏迷甚至死亡。

二、發生率

尿素循環中的各種酵素缺乏症發生率不同，在臺灣以argininosuccinic acid synthetase (ASS1)及citrin缺乏症較為常見，發生率約1/10,000~20,000，而N-acetyl glutamate synthetase (NAGS)缺乏症及carbamoylphosphate synthetase I (CPS1)的發生率則小於百萬分之一。

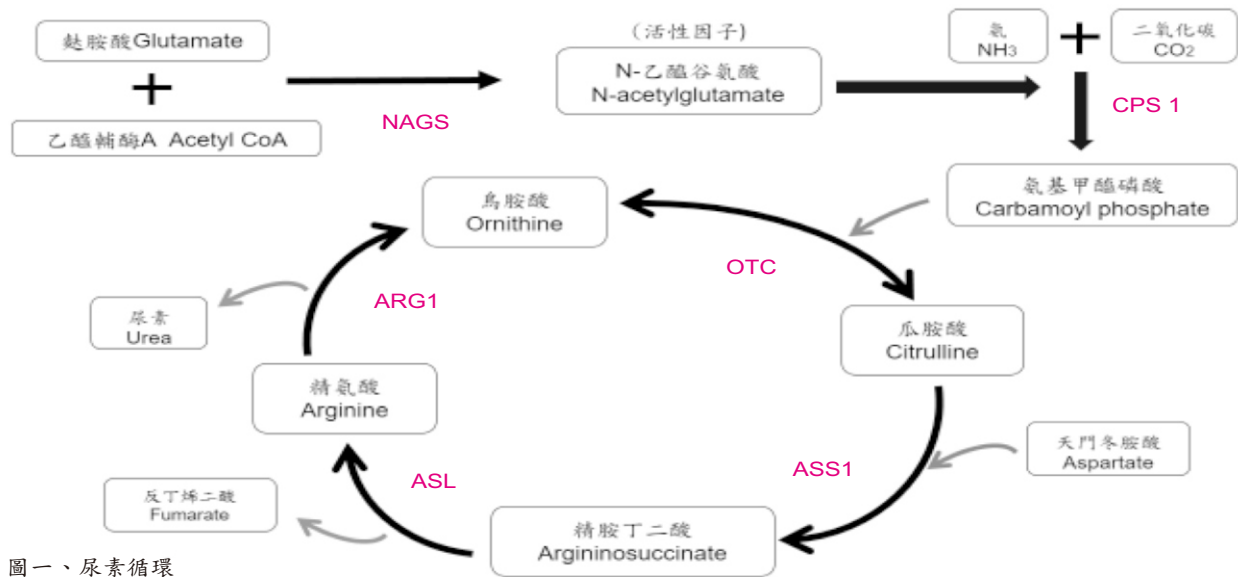
三、診斷

當病人有相關的臨床症狀及高血氮症(血氮值高於 $150\mu\text{mol/L}$)時，可經皮膚切片、檢測細胞中的酵素活性，或抽血後進行缺陷基因的檢測，對不同的先天性尿素循環障礙疾病進行確認診斷。

四、藥物治療

藥物治療的主要目的是提供能與胺基酸結合並排出氮的替代路徑，降低尿素循環的負

擔。常用的藥物如sodium benzoate、phenylbutyrate，另外Carglumic acid、Arginine和citrulline，則在某些特殊情況下選用(表一)。



圖一、尿素循環

五、結語

依據「罕見疾病防治及藥物法」之公告，雖然先天性尿素循環障礙疾病為國內公告之罕見疾病，若能提早診斷並儘早輔以藥物、飲食等適當治療，將能維持血氨於穩定的狀態下，避免病情逐漸惡化之情況。

表一. 尿素循環障礙治療藥物整理表

藥品名稱/成分/含量	衛署許可適應症/用法劑量
Phenbuty Tab/ Sodium phenylbutyrate 500 mg	適應症： 缺乏CPS，OTC或AS之先天性尿素循環障礙。 用法劑量： 體重<20公斤，口服劑量450-600mg/kg/day 體重>20公斤，口服劑量9.9-13.0 gm/m ² /day。 應將錠劑的每日總劑量等分成數劑隨餐服用或隨餵食時間餵服(如每日3至6次)。
Ravicti oral liquid /Glycerol phenylbutyate 1.1 gm/mL	適應症： 缺乏CPSI、OTC、ASS、ASL、ARGI和ornithine translocase缺失引起之hyperornithinaemia hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome。 用法劑量： 未使用過苯丁酸類藥物病人的建議起始劑量： BSA<1.3 m ² 的病人：8.5 mL/m ² /day BSA≥1.3 m ² 的病人：7 mL/m ² /day 從苯丁酸鈉轉換為本品病人的初始劑量： 本品的總日劑量 (mL) = 苯丁酸鈉錠劑的總日劑量 (g) × 0.86 本品的總日劑量 (mL) = 苯丁酸鈉粉劑的總日劑量 (g) × 0.81 從注射苯乙酸鈉/苯甲酸鈉轉換為本品病人的初始劑量：建議劑量11.2 mL/m ² /day

藥品名稱/成分/含量	衛署許可適應症/用法劑量		
Sodium benzoate cap/sodium benzoate 250 mg	適應症： 預防或治療先天性非酮性高甘氨酸血症之補助治療。 用法劑量： 口服劑量250mg/kg/day，平均分3-6次服用。 視血液中甘氨酸下降程度，可加量750mg/kg/day，最大總劑量10g/day。		
Carbaglu dispersible/tab/ Carglumic acid 200 mg	適應症： (1)因N-acetylglutamate synthase 缺失而引起的高血氨症之補助治療； (2)isovaleric acidemia造成之高血氨症之補助治療；(3)methymalonic acidemia造成之高血氨症之補助治療及 (4) propionic acidemia造成之高血氨症之補助治療。 用法劑量： (1)口服劑量為100~250mg/kg/day。 (2)須根據eGFR調整劑量 中度腎功能不全者 (eGFR 30-59 mL/min/1.73m ²)建議 5~50mg/kg/day。 重度腎功能不全者 (eGFR 15-29 mL/min/1.73m ²)建議 2~25mg/kg/day。 注意事項： 本錠劑不可磨碎或壓碎，可剝半，每錠使用2.5 mL水泡開。		
L-Arginine HCl inj /L-arginine HCl 210 mg/mL，20 ml/vial。 (專案進口)	適應症： 高血氨症-尿素循環障礙。 用法劑量： 給藥方式經由中央靜脈管路給藥。		
	型態	體重	劑量
	CPS1 & OTC2	0-20 kg	200 mg/kg/day
	ASS3 & ASL4		600 mg/kg/day
	CPS & OTC	>20 kg	4000 mg/m ² /day
	ASS & ASL		12000 mg/m ² /day

六、參考文獻

1. Micromedex® [Internet]. <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2>
2. UpToDate.https://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-management?search=sodium%20phenylbutyrate§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H2739821297&source=machineLearning&selectedTitle=2%7E13&display_rank=1#H2739821297
3. 衛生福利部食品藥物管理署，罕見疾病藥物資料庫暨線上通報系統
https://www.pharmaceutic.idv.tw/prescription_keyword.aspx
4. 罕見疾病基金會網站(http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/27)
5. 罕見遺傳疾病中文資料庫(<http://web.tfrd.org.tw/genehelp/article.html?>)
6. 衛生福利部中央健康保險署，健保用藥品項查詢
<https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9>