

高雄  
榮總

藥訊

藥劑部出版

中華民國80年10月創刊

中華民國85年七月

## 本期要目：

- ▲每期專欄—乳癌治療面面觀
- ▲抗微生物劑講座(一)
- ▲84年本院微生物實驗室分離菌株之抗生素感受性型式

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

A：Phenobarbital用於新生兒黃疸的機轉為何？

答：新生兒黃疸又稱生理性黃疸，出生後的第2到第5天，幾乎都表現出不同程度的、暫時性的未結合性高膽紅素血症。未結合膽紅素又稱間接型(indirect)膽紅素，不溶於血漿中，而與白蛋白結合後，被輸送到肝臟、經酵素glucuronyl-transferase(葡萄糖醛酸基轉移酶)的作用，與兩個分子的glucuronic acid結合，形成直接型(direct)或稱hepatic type，再分泌到小腸排泄。在妊娠期，胎兒可藉助胎盤清除膽紅素，但出生後，嬰兒必須自身對有些色素進行解毒。但此時期，嬰兒肝臟內的酵素仍未成熟，結果發生未結合性高膽紅素血症。通常不超過5mg/dl

。早產兒的glucuronyl-transferase酵素的活性更低，新生兒黃疸更明顯。可用Phenobarbital治療妊娠母親或新生兒，分別促進胎兒或新生兒肝臟的酵素系統趨於成熟，使生理性黃疸的程度減輕，持續時間縮短。劑量為5mg/kg/day，連用5天。用於預防或治療。若未結合膽紅素高到20mg/dl，因它易沈積於富含脂質的基底神經節，引起核黃疸(膽紅素腦病)，必須使用光療法，用強白光對患者進行光照，使膽紅素經過光照後形成同分異構物，它不需要先結合為bilirubin-diglucuronide，就能迅速地排除於膽汁中。(曾淑鈺)



# 84年1-12月本院微生物實驗室分離菌株之抗生素感受性型式

高雄榮民總醫院微生物科、感管會及感染科 製

Antibiotics	Bacteria																		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Citrobacter sp.</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Pseudomonas sp.</i>	GNF	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Nonenterococcus</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Salmonella sp.</i>	<i>Vibrio sp.</i>	
TOTAL	1330	1387	656	447	61	180	79	351	53	222	312	1343	96	600	169	23	91	3	
AMPICILLIN	1	16	0	0	0	1	6	25	2	3	1	3	74	14	22		26	67	
CEFAZOLIN	1	76	72	0	0	2	31	67	4	2	1	33	72	8	32		91	0	
CHLORAMPHENICOL	4	36	73	40	45	43	42	29	36	30	4	45	89	32	56	81	44	67	
ERYTHROMYCIN												23	74	9	25				
GENTAMICIN	60	58	70	34	54	35	48	64	69	18	17	29	72	17	29		72	33	
METRONIDAZOLE																72			
OXACILLIN												33	48	1	19				
PENICILLIN-G												3	74	12	22	0			
TETRACYCLINE	5	26	64	53	59	16	51	5	19	18	22	23	54	15	33		20	67	
SMX\TMP	2	36	65	42	68	49	48	35	54	44	27	42	67	62	49		44	67	
AMIKACIN	77	96	87	68	75	49	79	96	96	25	32						96	33	
CEFOTAXIME	11	97	86	52	72	60	79	98	93	17	11					24	96	67	
CEFOPERAZONE	86	92	88	55	76	72	78	95	97	49	17					13	87	67	
CEFTRIAZONE	16	96	85	53	73	58	78	97	92	15	9						96	67	
CLINDAMYCIN												32	76	3	22	22			
PIPERACILLIN	79	34	62	30	60	36	47	65	78	35	21					46	31	67	
CARBENICILLIN	69	21	0	28	55	35	28	44	69	16	35					19	27	67	
VANCOMYCIN												100	100	100	98				
IMPENEM	96	98	99	98		98	97	99	100	90	85	ORSA 8		90	83		100		
CIPROFLOXACIN	94	94	97	94		97	97	99	97	77	81						100		

註：對革蘭氏陰性細菌而言，整體而言，與83年大致相同（參考84年3月高雄榮總藥訊），但 *Klebsiella pneumoniae* 菌株之感受性皆下降，特別是對第二線用藥 amikacin 及第三代 cephalosporins 下降接近10%，值得特別注意！而院內感染菌株仍對新藥 imipenem 及 ciprofloxacin 仍舊很敏感，但要注意抗藥性之發生！對革蘭氏陽性細菌而言，ORSA 逐年上昇，今年已達67%，值得警惕，且院內突發性感染發生數次，已是全院醫護人員必須面對之問題。Enterococcus 尚無 VRE (Vancomycin-Resistant Enterococcus) 出現，對 ampicillin 只有14%之感受性。對厭氧菌 *B. fragilis* 而言，對所有常用抗生素之感受性皆比83年下降！綜合觀之，抗藥性菌株之發生不可避免，院內突發性感染亦時時發生，病患之嚴重性疾病亦愈來愈多，如何在如此不利之醫療環境中殺出一條生路，是每位醫師必須慎重思考之問題！



# 抗微生物劑講座(一)

感染科主任 劉永慶醫師

中華民國85年4月27日星期六，中國時報頭版要聞「抗生素今夏管制買賣，日後民眾須憑醫師處方才能在藥局購買，以降低國內濫用引發病菌抗藥性」。看到此條新聞，著者感觸很深，過去一直認為要將抗微生物劑由藥局自由購買改為管制藥品需感染症專科醫師5年至10年努力亦不一定達成之事，但主管單位衛生署一道行政命令即可迎刃而開。確實如此，過去榮民總醫院感染科與藥劑部共同「管制抗生素使用」困難重重，但著者一直認為「管制抗生素使用」是下下策，教育醫師「如何使用抗生素」才是解決根本之道。

首先引用陳國群醫師著作「臨床藥理學講座」第二十三章中之一段關於鄭院長查房之情形：

「筆者當住院醫師，輪訓傳染病科時，鄭主任（現任高雄榮民總醫院院長）就一直教導我們幾個重要的觀念：

- (1)病人住院時，應馬上著手初步診斷，即使是三更半夜。
- (2)馬上設法取得感染部位之標本（如痰液、脊髓液）送檢，並自己立即塗片(smear)，定出致病菌（如 pneumococcus, cryptococcus……）。
- (3)初步診斷後即予治療，選擇抗生素應經過深思熟慮。
- (4)切忌抗生素濫用，「亂槍打鳥，可能一隻

也打不到！」

- (5)所有檢體之培養，應主動出擊，追到細菌室。重要實驗診斷如胸部X光，應主動追到放射線部，自行看片，或請教X光專科醫師，不能等報告。「時效」在傳染病科相當重要。所以查房的動向是由細菌室→放射線部→病房。」

此一系列講座即為著者根據過去使用抗微生物劑經驗再加其他參考資料作一有系統之整理，以作為新進醫師及臨床藥師之教材。

首先是「使用抗微生物劑之一般原則」：

- (1)於開始使用抗微生物劑治療前，必須設法得到適當之檢體作細菌培養及染色，例如診斷敗血症、肺炎或骨髓炎時，一定要作血液之細菌培養。
- (2)祇有發燒症狀而無其他感染之徵象時，不應輕易地使用抗微生物劑治療（抗微生物劑非退燒劑！），但免疫缺陷病患除外。
- (3)當決定作經驗性抗微生物治療時，要區分此感染為社區性或院內感染，因其致病菌不同。
- (4)最初之經驗性抗微生物劑治療（通常是兩種或兩種以上抗微生物劑治療）目的是涵蓋所有可能之致病菌，且價格亦是昂貴的，但一旦致病菌及其感受性已知時，儘快改為其他有效且較便宜之適當抗微生物劑。

(5) 選擇抗微生物劑時，必須按病患之年齡、免疫狀況、營養狀況、其原在性疾病、水及電解質平衡狀況、腎及肝功能狀況來選擇，因人而異。

(6) 必須考慮感染部位之情形來選擇適當之抗微生物劑，例感染部位之酸鹼度、嗜氧性或厭氧性情況 (aminoglycosides 於酸度或厭氧狀態下無效) 及藥物之組織穿透度 (第一代 cephalosporins 無法穿透至腦脊髓液中而無法治療革蘭氏陰性腦膜炎)。

(7) 合併性抗微生物劑治療之適應症：

- 多種微生物感染症
- 經驗性抗微生物劑治療
- 降低抗藥性細菌之產生 (例 Pseudomonas, Serratia, M. tuberculosis)
- 增加其加成果效 (例治療感染性心內膜炎或於免疫缺陷病患之感染症)。

(8) 當選擇抗微生物劑治療時，病患之經濟情況必須同時考慮，舊而有效之抗微生物劑最經濟，但新而昂貴之抗微生物劑必須節制使用。

(9) 局部性抗微生物劑治療通常無效，但皮膚及眼睛之感染症例外。

(10) 開刀手術之預防性抗微生物劑治療不應長

期使用，通常於手術前一劑量之抗微生物劑治療即足夠。

(11) 選擇抗微生物劑治療時，必須排除過敏反應之可能性，且必須考慮與其他藥物之交叉反應。

(12) 病患接受抗微生物劑治療三天後仍無效時，必須考慮下列情況：

- 感染部位可能有需要作開刀清除病灶或引流膿瘍
- 致病菌對使用之抗微生物劑已有抗藥性
- 抗微生物劑無法穿透至感染部位
- 抗微生物劑雖然於體外對致病菌有感受性，但於體內無

(13) 使用治療安全範圍窄之抗微生物劑 (aminoglycosides 或 vancomycin) 時，建議作血清藥物濃度監測，其目的是減少藥物對病患產生毒性反應，特別是腎功能異常病患。

(14) 抗微生物劑治療不應無理由地長期使用，通常病患退燒後 2 到 3 天，即可考慮停止抗微生物劑治療。

(15) 當您在決定作抗微生物劑治療時，必須要完全瞭解使用之理由，否則不應使用。





# 乳癌治療面面觀

賴怡如 藥師

## 前言

根據美國癌症學會 (American Cancer Society) 的統計，每九位婦女當中，便有一位罹患乳癌，因此，於1993年間，就發現了182,000個新病例，同年並有46,000人死於乳癌。在過去15-20年間，乳癌的治療法雖無太大的變化，但在某些地區，其患者5-10年的存活率卻顯著增加，這樣的結果可歸功於“醫療照顧團體 (Health care community)”的成就。隨著居家治療 (home care therapy) 逐漸普及和生物製劑使用增加，社區藥師參與癌症治療的機會愈來愈多，他們常被要求提供改善病人臨床症狀和生活品質的方法。在目前仍趨向以保險付費的醫療照顧市場，藥師角色的拓展和未被肯定但需報酬的輔助性服務，使其定位顯得特殊。

## 疾病簡介

由於99%的乳癌患者都是女性，因此本文乃針對她們而寫。

女性的乳房是由經結締組織支持的大量脂肪所組成，而乳腺在其一生中會有顯著的變化，尤其在懷孕和泌乳期間，將分泌的乳汁藉由乳管傳送至乳頭。多數的乳癌只涉及乳管的表皮層和單邊乳房，很少涉及乳腺，若一旦涉及，則兩邊乳房皆長癌的機會較多。乳癌可依其發生的部位、侵犯的組織形式、腫瘤的特性和轉移的程度分類；Tumor-Node-Metastasis (TNM) 系統為綜合以上的因素所產生的一種簡明的分級法，有益於病情的討論和治療的系統化。其主要由四部份組成：T-原發腫瘤 (Primary tumor)；N-淋巴節 (Lymph nodes)；PN-病理分類 (Pathological

classification)；M-遠處轉移 (Distant metastasis)。治療方式會因患者的年齡、停經前後、身體狀況、腫瘤形式和分期而異。

大部份的乳癌剛開始只發生在單邊、無痛性且生長緩慢，直至能被發覺的大小為止；較嚴重的階段則可能有腋下、鎖骨上或乳房淋巴結腫大，乳頭變小，乳房皮膚發紅或凹陷，以及乳房變形等現象；若涉及乳頭乳暈的癌變則稱為 Paget's disease，此時乳頭會有發炎、分泌物等病徵出現。

## 診斷

許多患者最初是因自己發現腫塊，或透過乳房攝影 (mammogram)，或因乳房持續性的刺激感、疼痛或乳頭產生分泌物就醫後而發現病變。專業醫師也許根據臨床經驗即可判斷腫瘤的良性與否，但為慎重起見，即使未能證實有惡性病變，最好還是做一下乳房攝影檢查。

若藉由侵犯性較低的檢查仍無法確定診斷時，活體採檢法 (biopsy) 是合理的選擇，它不但可確定疾病的診斷和分期 (staging) (表一)，並有助於惡性病變治療計劃的擬定，尤其組織學檢查或透過炭粉分析 (charcoal assay) 來測定動情激素和黃體激素受體時，也需作生物採檢；至於穿皮抽取組織或液體的「針抽吸法」 (needle aspiration) 則常用以評估疑似有轉移的腫脹淋巴結。還有一種藉由測定病灶處血流的對稱性和 thymidine 標記指數 (labeling index) 以估算癌症的增值能力；另外，利用基因分析，如：c-erb-2 (HER-2) 和 c-myc 檢查以了解致癌基因的表現 (expression) 和放大 (amplification) 情形，對於



治療計畫的擬定及預後效果的評估也很重要。這些預期性檢查法的價值在於其可作為病變再發性和是否已漫延的指標，及決定進行化學治療的必要性。綜言之，診斷的目地在於確定惡性病灶的存在與否、疾病的 TNM 分期，再針對個人需要指定治療計劃。有時候診斷和治療是並行的，例如：常常作腫塊或乳房切除治療後，順便作病理切片檢查以診斷是否有惡性細胞的存在。另外，淋巴結的狀況是預期病灶漫延性的重要指標，也是進行化學治療與否的決定因素。

表一乳癌的分期

分期	腫瘤大小 (cm)	淋巴結涉及	有無轉移	五年存活率
0	0	無	無	95%
I	<2	無	無	85%
II	>2但<5	無	無	66%
	或<5	有	無	66%
	或>5	無	無	66%
IIIA	<5	有	有	41%
	>5	有	無	41%
IIIB			胸壁/肋骨/肌肉	41%
		胸骨下		41%
IV			骨頭/肺/肝/腦	10%

## 治療考量：

任何一種消滅癌細胞的方法對正常組織也有傷害，而最好的方式是將治療範圍局限於病灶，儘量避免正常組織與具高毒性之治療藥物接觸，因此，手術和局部放射線治療遂成為最普遍的選擇。對於第一、二期的乳癌，祇需將腫塊切掉，有時也一併將腋下淋巴結摘除即可；較大的腫塊可能須切除部份乳房以確保消除惡性細胞，且儘量使器官外觀和病人情緒的傷害減至最低。

至於較後期的乳癌，除了整個乳房外，包括可能波及的淋巴結、一部份的胸肌和胸壁組織皆需切除，這種手術不但會影響部份肌肉的功能，導致外觀上的永久性缺陷，對

患者情緒的衝擊也很大，因此，乳房重建術 (breast reconstruction) 便成為目前彌補創傷最常使用的方式，需要的話，重建術在乳房切除時就可進行。

## 輔助性治療 (Adjuvant Therapy)

沒有人敢保證手術能消滅所有的惡性細胞，因此，可單一或合併使用放射線、化學治療、荷爾蒙、免疫或基因療法以達到輔助局部治療的目地。放射線和化學治療的毒性較強，對疾病的治癒率與劑量直接相關。在某些情況下，於手術前先施予放射線或化學治療，是希望減少手術時惡性細胞脫離而轉移至其它器官的機會。

儘管有許多病例祇需手術或加上輔助性放射性治療就可痊癒，然統計趨向顯示，輔助性的化學治療能延長患者的存活期，且期間無再發或漫延的跡象，即使對於未被證實有轉移情形的患者而言，也是如此。

目前，放射線治療的重點在如何減少放射量並對正常組織影響最低；放射線療法能降低局部病灶再發的機會，但無法避免“微轉移 (micrometastasis)”的發生；接受放射後的皮膚通常會產生類似“曬傷”的症狀，患者也容易疲倦，若治療範圍廣泛，還可能次發惡性病變，或引起肺炎、水腫、氣管疾病，尤其在左側乳房接受治療後，有可能傷害到心肌組織。治療時，應妥善遮蔽旁側乳房免於曝露於放射線下。暫時將放射物質植入體內幾天也能達到局部放射治療的目地，但目前大多數仍採用每天持續幾分鐘，每周治療五天，3-5 周為一療程的方式。許多的病例祇需施行外科手術和放射線治療，然趨勢顯示，無論有無接受放射線治療，都應再加入化學或荷爾蒙治療。

## 化學治療

輔助性化療 (adjuvant chemotherapy) 普遍用於乳癌的患者，特別是對於可能再發或轉移的高危險群。化療的必要性視患者個



人情況及預後而定，即使當時未證實有轉移的現象，化療仍有其實質的作用，因漫延和再發有時需超過十年才會顯現出。化療除了惡性細胞外，對正常組織也有顯著的傷害，尤其對於生長或增殖速度快速的細胞，如：骨髓、治兒、口腔、泌尿道、腸黏膜、頭髮和皮膚等，化療產生的副作用往往是這些組織受損引起的。

化療引起的副作用中以骨髓抑制最顯著且與患者的存活最有關係。骨髓是製造紅血球、白血球和血小板的場所，針對乳癌的化療雖然使紅血球和血小板的量減少但對其實際功能上的影響較少、化療引起白血球缺乏的問題較大，因其會使患者的免疫力降低，因而增加感染的機會，這也是化療劑量受限的主要因素。

化療引起的黏膜炎除了引起疼痛外，還是主要的感染源所在，尤其對於免疫力差的患者；此外、噁心、嘔吐也是令患者懼怕的副作用。

毛皮系統(integumentary system)受化療的影響也很大，掉髮是較常見的問題，化療後新生的髮質和其結構與正常的頭髮也不同，這種外觀上的變化令人一看就覺得罹患重病一樣，但又無法避免，往往令病人感到羞愧與消沉。

其它化療產生的副作用還有：疲倦、不舒服、頭痛、寒顫、發燒和頭暈，甚至還會失眠、焦慮、產生性功能障礙、無月經等。

## 化療藥物簡介

乳癌的化療法在最近20年內大致維持不變，目前以多種藥物合併使用為主，臨床上常見的組合有CMF，CMFP，CAF，CM-FVP等(C: Cyclophosphamide，M: Methotrexate，F: Fluorouracil，P: Prednisolone，V: Vincristine，A: Doxorubicin)，不同藥物的組合、劑量方式和給藥週期與療效有很大的關係，因此，找出最適當的合併

療法是目前臨床試驗最重要的課題。

## Cyclophosphamide(Cytoxan)

在體內代謝成非氮芥類(Non-nitrogen mustard)後，經由烷基化(Alkylating)作用干擾細胞的生長而達到抗癌目的。主要的副作用為白血球缺乏和血小板減少、導致患者免疫力降低或有出血的傾向；其它的不良反應尚包括：禿髮、噁心/嘔吐/腹痛/腹瀉、胃炎、頭暈、意識混亂、情緒激動、疲倦、無月經、發燒、寒顫、解尿疼痛、呼吸短促、心跳過速、不正常的出血或淤血等。

## Doxorubicin(Rubex，Adriamycin)

是一種anthracycline類抗生素，能與DNA結合而抑制核酸的形成，阻止細胞的分裂。使患者免疫力降低而易受感染是使用本品主要的問題；其它副作用還包括：噁心/嘔吐/腹痛/腹瀉、可能成為感染原的黏膜炎、大腸潰瘍、禿髮、靜脈硬化、面色潮紅；若注射時發生血管外溢(extravasation)，可能合併發嚴重的蜂窩組織炎或組織壞死現象；和Cyclophosphamide併用，則引起出血性膀胱炎的機會大於單獨使用時；心毒性也是使用Doxorubicin時主要的考量因素，尤其當患者亦接受放射線治療時，會增加心毒性，一般認為持續輸注對心毒性比間歇注射來得小。

## Methotrexate(Folex，Rheumatrex)，簡稱MTX

競爭性的抑制Dihydrofolic acid reductase作用以干擾DNA的合成和複製。本品與前述藥物有相似的副作用；低劑量的MTX可能引發標的細胞產生抗藥性，與salicylate、sulfonamide、procarbazine和probenecid併用時會增加腎毒性發生率；Phenytoin和folic acid則會降低MTX的作用。

## 5-Fluorouracil

作用方式主要是抑制DNA的合成與



RNA 的功能。較受矚目的副作用主要在皮膚和眼睛方面，如：對光敏感，色素沉著、禿髮和掉指甲、眼睛畏光、眼球震顫、複視、視力減退、流淚等。

## Paclitaxel(Taxol)

主要的副作用為骨髓抑制和發生率高的過敏反應，可於事前給予 dexamethasone，diphenhydramine(IV)和 ranitidine 或 cimetidine(IV)以減少過敏反應的發生。本品會使IV袋之DEHP釋放出，其程度與溶液濃度和與容器接觸時間有關。

## 內分泌療法

動情激素會加快惡性細胞的生長速度，因此，對於動情激素受體呈陽性的停經前婦女可採用卵巢去勢或 / 和服用具抗動情激素活性的 Tamoxifen (Nolvadex) 治療，且研究顯示，這兩種療法引起心血管疾病的機會一樣低；至於受體呈陽性的停經後婦女一般祇使用 Tamoxifen。其它抗荷爾蒙製劑尚包括 LHRH(Luteinizing-hormone-releasing hormone) 和 RU-486(抗黃體激素)，作用相當於腦下腺和腎上腺的去除，效果也不錯。不論停經前後，凡是動情激素受體呈陽性的患者若同時搭配化療（特別是 CMF）似乎可提高存活率。

與其它輔助性療法比較起來，Tamoxifen 算是傷害性較小的，即便如此，使用後仍可能產生一些不良反應。短期性的副作用以陰道刺激或其分泌物增加、熱潮紅、體重增加、噁心 / 嘔吐等較普遍，其它如陰道出血、視力模糊、意識混亂、虛弱、頭暈、失眠、水腫等亦可能發生；長期性副作用則可能導致子宮癌和血栓性栓塞。但使用 Ta-

moxifen 也有其優點，它能降低體內的總膽固醇和低密度脂蛋白，因而減低罹患心肌梗塞的危險，同時還可防止停經後的骨質流失。

Tamoxifen 除了抗動情激素的作用外，還有助於患者分泌 " 腫瘤生長抑制因子 "，再加上其副作用相對較低（與更年期症狀類似，但不會使骨質流失，也不會增加心血管疾病發生的危險），因此，臨床上對於 Tamoxifen 的使用愈來愈普遍，甚至還有用以作為高危險群預防乳癌之說，但仍需進一步的研究佐證。

## 發展趨勢

抗癌藥物引起的造血功能障礙一直是治療最大的限制因素，但自從基因工程合成之類似人體干擾素的 Filgrastim、Sargramostim 和 Epoetin-alfa 問世後，治癌方向有了新的轉變(表二)，如今，醫療界不再只針對細胞毒性物質的研究，更致力於改善治療後患者的免疫功能以提高其存活率。

表二 輔助性生物製劑

製劑名	成份	作用方式	產品名
Filgrastim	顆粒性白血球刺激因子(Granulocyte Colony Stimulating Factor)	促進嗜中性白血球的增殖和分化。增加吞噬細胞的活性、抗體的傷害力以及對表面抗原檢視力	Neupogen
Sargramostim	顆粒性白血球-吞噬細胞刺激因子(Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)	促進嗜中性白血球-巨噬細胞的增殖和分化。藉由與特异性細胞表面接受器結合以活化成熟細胞。促進多形核白血球抑制癌細胞生長的能力	Leukine Prokine
Epoetin-alfa	紅血球刺激因子(Erythrocyte Stimulating Factor)	減少治療患者輸血的機會。刺激骨髓內紅血球前身(erythroid progenitors)的增殖和成熟	Epogen Procrit