



# 奇美藥訊

Chi Mei Medical Center Drug Bulletin

發行人：邱仲慶

總編輯：蘇慧真

主編：葉春蘭

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

- 酸棗仁藥證 永康院區 黃相茹藥師
- 「火燒心」~胃食道逆流藥物治療 柳營院區 黃淑梅藥師
- 亨汀頓舞蹈症藥物介紹-Tetrabenazine (Xenazine®) 佳里院區 李佩汶藥師

# 酸棗仁藥證

永康藥劑部 黃相茹藥師

## 壹、前言

酸棗仁始載於《神農本草經》，列為上品；為鼠李科植物酸棗 *Zizyphus jujube* Mill var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. chou 的乾燥成熟種子，秋末冬初果實成熟時採收，除去果肉，碾碎果核，取出種子，曬乾；《本經逢原》云：「酸棗仁，熟則收斂精液，故療膽

虛不得眠，煩渴虛汗之證；生則導虛熱，故療膽熱好眠，神昏倦怠之證」。酸棗仁臨床運用上可分成生、炒兩種，可是效果大不同。生、炒酸棗仁的化學成分是相同的，只是炒香後的酸棗仁，不論在藥理作用或臨床研究上都具有較強的鎮靜安神作用[1]。

## 貳、藥材辨別[2, 3]

藥材	滇棗仁（混淆品）	酸棗仁（正品）																								
來源	鼠李科植物滇刺棗乾燥成熟種子 <i>Zizyphus mauritiana</i> Lam	鼠李科植物酸棗仁乾燥成熟種子 <i>Zizyphus jujube</i> Mill va. <i>spinosa</i> (Bunge) Hu ex H. F. chou																								
顏色	外表皮黃棕色，有光澤	表面紫紅色或紫褐色，平滑有光澤																								
形狀	呈扁球性或扁橢圓形 一端有小凹陷，無縱線紋	呈扁圓形或扁橢圓形 一面較平坦，中間有一條隆起的縱線紋，另一面稍凸起，一端凹陷																								
實圖																										
成分含量	<table border="0"> <tr> <td><u>酸棗仁皂苷 A</u></td> <td><u>酸棗仁皂苷 B</u></td> <td><u>酸棗仁總皂苷</u></td> </tr> <tr> <td>0.0222 %</td> <td>0.0178 %</td> <td>0.0400 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td><u>黃酮苷類</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><u>0.1824 %</u></td> <td></td> </tr> </table>	<u>酸棗仁皂苷 A</u>	<u>酸棗仁皂苷 B</u>	<u>酸棗仁總皂苷</u>	0.0222 %	0.0178 %	0.0400 %		<u>黃酮苷類</u>			<u>0.1824 %</u>		<table border="0"> <tr> <td><u>酸棗仁皂苷 A</u></td> <td><u>酸棗仁皂苷 B</u></td> <td><u>酸棗仁總皂苷</u></td> </tr> <tr> <td>0.0703 %</td> <td>0.0213 %</td> <td>0.0916 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td><u>黃酮苷類</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><u>0.1224 %</u></td> <td></td> </tr> </table>	<u>酸棗仁皂苷 A</u>	<u>酸棗仁皂苷 B</u>	<u>酸棗仁總皂苷</u>	0.0703 %	0.0213 %	0.0916 %		<u>黃酮苷類</u>			<u>0.1224 %</u>	
<u>酸棗仁皂苷 A</u>	<u>酸棗仁皂苷 B</u>	<u>酸棗仁總皂苷</u>																								
0.0222 %	0.0178 %	0.0400 %																								
	<u>黃酮苷類</u>																									
	<u>0.1824 %</u>																									
<u>酸棗仁皂苷 A</u>	<u>酸棗仁皂苷 B</u>	<u>酸棗仁總皂苷</u>																								
0.0703 %	0.0213 %	0.0916 %																								
	<u>黃酮苷類</u>																									
	<u>0.1224 %</u>																									

酸棗仁由於市場貨源短缺，造成同屬植物滇棗仁混入市場，雖然滇棗仁之成份分析同正品酸棗仁有相似之處，但仍不應混用；酸棗仁中黃酮類和皂苷類是為鎮靜安眠主要有效成份，但對滇棗仁的化學成分和進一步的藥理研究還未見報道，所以是否可以作為酸棗仁的代用品種尚無定論[4]；上表，酸棗仁中酸棗仁皂苷A和總皂苷的含量皆為滇棗仁的2倍以上，皂苷B是滇棗仁的1.5倍。只是滇棗仁中的黃酮苷類含量明顯高於酸棗仁，於是酸棗仁與滇棗仁兩者可能有相似的催眠效用；另外也曾有研究表示酸棗仁和滇棗仁提取物均可顯著延長pentobarbital的安眠作用(P<0.001)。

## 參、治療概述

酸棗仁屬養心安神藥，《本草綱目》載其治有膽虛不眠、振悸不眠、虛煩不眠、骨蒸不眠，是為鎮靜安神傳統用藥之一；病有因失眠而心悸者，亦有因心悸而失眠者，酸棗仁以治療因心悸而失眠，效果最佳，對於緊張、抑鬱等情緒不安而不得眠者，則成效一般，所以說酸棗仁以治心悸怔忡為長，並非專治安眠[5]；另外曾有治療眩暈症而服用大劑量酸棗仁卻造成冷汗反應的個案實例，文中敘述酸棗仁用到30~50g時沒有出現不適感，但用到90g就出現冷汗淋漓、心煩等，只要將酸棗仁減量或是停藥，不適症狀可立即解除[6]。

## 肆、藥對應用[7,8]

### 1. 酸棗仁與茯神

茯神入心經以開心益智、寧心安神，與酸棗仁併用時可治療心陰不足，心失所養之虛煩失眠，著名方劑酸棗仁湯，方中便是以二藥做為安神主藥，以達增強治療虛煩不得眠之功；在酸棗仁湯的臨床應用上有研究發現，一是酸棗仁的用量至少需用60g，二是酸棗仁湯的服藥時間，建議分別在晚飯前與睡前兩小時[9]。

### 2. 生酸棗仁與熟酸棗仁

酸棗仁入心肝脾經，味酸能斂心神之浮越，而生酸棗仁清肝寧神，熟酸棗仁補心寧心，二藥併用一補一清，寧神功效增強，主治血虛不能養心，心悸失眠等症，二藥若與甘麥大棗湯合用則可治療現代醫學所稱的焦慮症，憂鬱症及神經官能症與更年期障礙所引起之失眠症狀。

### 3. 酸棗仁與柏子仁

柏子仁入心經，善補心氣，與酸棗仁併用，一補一斂，主治思慮過度、心悸失眠的症狀，用之甚效，著名方劑天王補心丹，就以二藥做為補心氣斂陰血，養心安神之用，亦可以二藥與《証治準繩》裏的養心湯共用，主治心血不足，怔忡驚悸失眠；若見脈結代，心動悸者，亦可與炙甘草湯合用，常應用在於治療冠心病症候群。

### 4. 酸棗仁與龍眼肉

龍眼肉甘溫味濃，入心脾二經，其性滋潤善補血，現代藥理研究顯示龍眼肉補血之效不在當歸之下，臨床用治婦科有子宮肌腺瘤之婦女月經久不收斂，淋瀝不斷所引起之血虛症狀，可代替當歸；有補血之功而無使肌腺瘤增大之弊，《濟生方》歸脾湯即是以此二藥做為補心脾血虛兼寧心安神，可用於婦女月經淋瀝不斷所造成的血虛

煩燥不得眠等症狀。

## 伍、藥証相關實驗[10]

出自《金匱要略》酸棗仁湯，方劑內容為：酸棗仁50克(2升)、甘草5克(1兩)、知母10克(2兩)、茯苓10克(2兩)、川芎10克(2兩)，以水1600cc，煮酸棗仁，得六升，內諸藥，煮取三升(600cc)，分溫三服；對於酸棗仁湯進行拆方研究，發現其鎮靜催眠有效的主成分酸棗仁皂苷A和B，在去掉臣藥茯苓後，主成份含量下降與其鎮靜安神藥理作用皆降低；佐以川芎，也是降低了全方配伍中酸棗仁皂苷A和B的含量，推估川芎的存在抑制了酸棗仁發揮其鎮靜安神作用；使以甘草相對升高了君臣配伍中酸棗仁皂苷A和B的含量，表示甘草的存在可能有利於酸棗仁湯中有效成分的煎出。

## 陸、結論

在於正品酸棗仁與混淆品滇棗仁之成份分析雖有著相似之處，但未在得到充份證據之前，不應混用，所以身為藥師需注意識別；而在於酸棗仁藥對的搭配上發現，川芎可能會抑制酸棗仁發揮其鎮靜安神作用，相對地甘草便可能提升了酸棗仁皂苷A和B的含量，有利於酸棗仁湯中有效成分的煎出，所以說在煎煮中藥材時所發生成份含量上的微妙變化，並非是單味藥簡單的化學加成所造成，目前希望

有更多配伍含量測定以提供臨床藥對效用上之佐證。

## 柒、參考資料

1. 王和平、李豔鳳、張曉燕。酸棗仁炮製的歷史沿革及現代研究。中醫藥信息 2004; 21(2):21-3。
2. 楊守娟。酸棗仁與滇棗仁鎮靜催眠作用成分-皂苷及黃酮苷含量的比較研究。遼寧中醫雜誌 2006;33(1):p105
3. 劉志芳、林翠琴。酸棗仁與滇棗仁的鑑別。海峽藥學2003;15(2):P51-52
4. 郭盛、段金廠、趙金龍、錢大瑋、張雯潔。滇棗仁化學成分研究。中藥材 2014;37(3)
5. 李小可、蘇菲、薛喬、周義浪。局方酸棗仁藥証。中國中醫基礎醫學雜誌 2012;18(6):P659-661。
6. 王玲、王蓓。大劑酸棗仁引起冷汗反應。四川中醫 1999;17(6):p35。
7. 王綿之、許濟群：《方劑學》。知音出版社。2006年5月初版;六刷 P309-317。
8. 顏正華主編：《中藥學(下)》。知音出版社 2003年1月初版;六刷 P671-673。
9. 何慶勇。經方治癒嚴重失眠採擷。世界中醫藥 2014;9(8):P1042-1047。
10. 杜晨暉、閔豔、席海源、裴香萍、趙彬、裴妙榮。HPLC-ELSD測定酸棗仁湯不同配伍情況下酸棗仁皂苷A和B的含量。藥物分析雜誌 2012;32(9):P1545-1549。

# 「火燒心」~胃食道逆流藥物治療

柳營院區 黃淑梅藥師

## 壹、前言

隨著生活步調緊湊、飲食不正常，國人罹患胃部疾病的發生率逐年上升，加上國人愛吃胃藥的不良習慣，胃腸藥的耗用量也逐年上升，根據新聞報導國人一年吃掉二十二億顆胃藥，以單顆藥品厚度零點二公分計算，國人每年服用的胃藥制酸劑疊起來有六千六百九十三座 101 大樓高。

其中在胃腸疾病中常見的火燒心症狀，源自於胃食道逆流疾病

(Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)。胃食道逆流疾病，是因為胃內容物逆流至食道，產生食道不適的症狀或傷害[1]。每個人都可能經歷過不等程度的逆流，其中以心灼熱(heartburn)或胃酸逆流(acid regurgitation)為最常見的症狀。其中部分的病人，因長期或強烈逆流物刺激，造成食道發炎病變，包括糜爛、潰瘍等，則可稱為逆流性食道炎(Reflux Esophagitis)。

## 貳、胃食道逆流疾病簡介

### 一、流行病學

胃食道逆流疾病發病率在西方被發現是 10%到 20%，在亞洲則是小於 5%[2]。此疾病的發病率和文化經濟階層無關，但卻與個體本身常年飲食習慣如高脂飲食、或暴飲暴食、工作勞累、缺乏運動、情緒精神狀態、肥胖、懷孕有著密切的關係。

### 二、致病機轉

胃食道逆流疾病是由於胃或小腸內容物，像是胃酸、膽汁、消化酵素等逆流到食道，所引起之食道、咽喉及呼吸道等不適症狀。胃食道逆流疾病的病人其黏膜層的傷害程度，主要與胃酸的濃度及接觸時間的長短有關。大多數病人胃酸分泌速度正常，大部份是與下食道括約肌鬆弛有關；在食道和胃的交接處有一個括約肌，當吃下的食物到食道下端時，此括約肌會放鬆而打開，讓食物進入胃內後又關閉，防止胃內容物逆流至食道。胃食道逆流就是因為下食道括約肌的張力鬆弛，造成關閉不緊，導致胃酸等內容物逆流，長期刺激食道粘膜而造成食道發炎、潰瘍，若同時存在賁門括約肌連接食道部位出現了裂孔，則會增加括約肌鬆弛的發生，而使症狀加重。次要的原因是胃排空減緩、胃酸過度分泌、食道蠕動功能不佳等。

### 三、臨床症狀

胃食道逆流疾病的臨床症狀，與其傷害的位置有關，較典型症狀包括：心灼熱(heart burn)、胃酸逆流(acid regurgitation)、吞嚥困難等；當胃液不正常逆流至食道、咽喉甚至進入氣管，會導致各部位不同程度的發炎，而產生非典型的症狀，包括：吞嚥困難、聲音沙啞、逆流性喉炎、非心因性胸痛、內因性氣喘、慢性夜間咳嗽、睡眠障礙等，通常於飯後、平躺、彎

腰、情緒不穩、激烈運動後症狀會加重。

胃食道逆流疾病的合併症有食道狹窄、出血或穿孔等，還有一種巴瑞特氏食道症 (Barrett's esophagus)，則是因為食道上皮細胞，由於長期受到逆流性胃酸侵蝕下，讓食道表面的上皮細胞反覆發炎增加癌變的機會。

#### 四、診斷

胃食道逆流疾病的診斷可以基於單獨的臨床症狀，患者若有食道外非典型症狀 (如胸痛、氣喘等胸腔或喉部症狀)，而臨床醫師懷疑可能是胃食道逆流所造成的非典型症狀，則可做上消化道內視鏡檢查來協助診斷。

內視鏡可以直接看到食道黏膜，必要時還可進行切片，因此是最普遍使用的診斷工具，可用來評估食道黏

膜傷害的程度，包括糜爛、潰瘍、狹窄、食道癌等。胃食道逆流疾病的內視鏡檢查結果可概分為 3 種：非糜爛性逆流症 (non-erosive reflux disease, NERD)、糜爛性食道炎 (erosive esophagitis, EE)，和更為嚴重的巴瑞特氏食道 (Barrett's esophagus)。非糜爛性逆流症是有逆流症狀但內視鏡下無黏膜發炎破損的情況；糜爛性食道炎在內視鏡下的食道黏膜組織會因逆流而發炎；巴瑞特氏食道症則是食道鱗狀上皮細胞被柱狀上皮細胞所取代。

內視鏡下對逆流性食道炎的分類，較常用的是洛杉磯分類系統[3]，以黏膜破損程度為主或有沒有覆蓋滲液至正常黏膜的區域來分類食道炎嚴重程度分類如表一。

表一 GERD 之洛杉磯分類系統(The Los Angeles classification)

A 級	一條(或多條)黏膜破損 < 5mm，並不延伸超過兩條黏膜皺摺(one or more mucosal breaks each ≤ 5 mm in length)
B 級	一條(或多條)黏膜破損 > 5mm，並不延伸超過兩條黏膜皺摺 (at least one mucosal break > 5 mm long, but not continuous between the tops of adjacent mucosal folds)
C 級	黏膜破損在兩條黏膜皺摺間延續，但是不超過 75%的圓周 (at least one mucosal break that is continuous between the tops of adjacent mucosal folds, but which is not circumferential)
D 級	黏膜破損互相延續，且超過 75%的圓周(mucosal break that involves at least three-fourths of the luminal circumference)

治療藥物 H2 受體拮抗劑及氫離子幫浦抑制劑，使用於治療活動性或癒合中逆流性食道炎，若食道炎嚴重程度分類為 Grade A 或 Grade B 者，其使用期間以四個月為限；嚴重程度分類為 Grade C 或 Grade D 者，得經

消化系專科醫師之確認後可長期使用藥一年。

#### 參、胃食道逆流疾病的治療

胃食道逆流是一種慢性疾病，大多數有症狀的病患必須長期治療，治療的方式包括：

#### 一、生活型態的調整:

此疾病的治療方式，生活型態的調整是首要步驟，如:抬高床頭至少 15 公分，不穿緊身衣服或束緊皮帶，避免增加胃部的壓力。需避免暴飲暴食、體重過重、抽菸及喝酒，除了節制飲食外，需注意若攝食太多辛辣和油膩食物、咖啡、巧克力、碳酸飲料，都是導致及加重胃食道逆流的危險因子。

#### 二、藥物治療

藥物主要的治療方向在於抑制胃酸分泌、促進胃液從食道排空和增加下食道括約肌的張力。藥物包括：氫離子幫浦抑制劑(Proton Pump Inhibitor)、H<sub>2</sub> 受體拮抗劑(Histamine 2-Receptor Antagonists)、制酸劑(Antacids) 及調節胃腸蠕動藥物等。

##### (1)制酸劑：

制酸劑無法預防逆流性胃食道炎僅用於緩解間歇性發生的輕微症狀[4]。制酸劑通常含有三矽酸鎂，氫氧化鋁，或碳酸鈣的組合，主要作用是中和胃酸 PH 值。制酸劑提供快速但短暫的緩解胃灼熱，只有 30 至 60 分鐘的效果，持續時間短，並無法促進逆流性食道炎傷口的癒合。

##### (2) H<sub>2</sub> 受體拮抗劑:

H<sub>2</sub> 受體拮抗劑，如:Ranitidine(胃達舒Weidos)，比起制酸劑更可以減少胃灼熱的頻率和嚴重性，對於治療夜間睡眠中的胃部不適感也有幫助，但 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑只能治療輕度到中度的逆流性食道炎，且 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑的

長期使用可能會產生身體耐受性，對於治療胃食道逆流疾病的整體效果也不如氫離子幫浦抑制劑[5,6]。

##### (3) 調節腸胃蠕動藥物：

常見藥物如:Metoclopramide、domperidone 等，能增加食道及胃的蠕動以加速胃之排空，藉由減少酸對食道的刺激來減緩症狀。由於這類藥物發揮作用的時間較慢，並且效果短暫且有些副作用，例如震顫、靜坐不能，所以促胃腸蠕動藥物一般做為輔助性治療。

##### (4) 氫離子幫浦抑制劑：

這一類藥物抑制胃酸分泌的效果最好，可以有效改善症狀，故為目前用於治療中重度胃食道逆流首選之藥物。作用機制是可藉由抑制胃壁細胞的腺核甘三磷酸酶(H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase enzyme system 來抑制胃酸的分泌。院內氫離子幫浦抑制劑包括 Lansoprazole(泰克胃通 Takepron)、Pantoprazole(保衛康 Pantoloc)、Dexlansoprazole(得喜胃通 Dexilant)。

Dexlansoprazole 是最新型的 PPI 類製劑，為 lansoprazole 的右旋異構物改良劑型。被核准用於治療非糜爛性胃食道逆流疾病的心灼熱症狀 (treatment of heartburn associated with nonerosive GERD)、各程度糜爛性食道炎的治癒(healing of all grades of EE)，及維持糜爛性逆流性食道炎已治癒後的療效(maintenance of healing of EE)。為一緩釋型膠囊，具有 2 種劑量，30mg 或 60mg。可與食物併服或不與食物併服，須整粒吞服不可咀嚼。常見的不良反應包括腹瀉、腹痛、噁心、上呼吸道感染、嘔吐、和腸胃脹氣。

Dexlansoprazole 令人關注的是和其他 PPI 藥物療效上的比較，仿單提及在糜爛性食道炎的治療上 dexlansoprazole 60mg/day 並不劣於 lansoprazole 30mg/day。可提供治療糜爛性食道炎和心灼熱症狀的另一治療選擇，但考慮到 dexlansoprazole 的價格較為不利，還需有更進一步的研究評估 dexlansoprazole 相較其他治療製劑的優勢，以進一步定義 dexlansoprazole 在此些治療中的角色。

儘管 PPI 藥物是首選藥物但仍有部分病人未能改善胃食道逆流症狀，除了確保病人服藥順從性外，可考慮改用其他 PPI 藥物或增加藥物劑量，也可考慮加入作用在 GABA-B receptor 來增加下食道括約肌張力的藥物-Baclofen，但須注意其副作用，如嗜睡，頭暈，胸悶，嗜睡，無力等。此類 GABA-B receptor agonist 的新一代藥物如：Lesogaberan、Arbaclofen placarbil(baclofen 的 prodrug)除了可減少陣發性下食道括約肌鬆弛，也比 Baclofen 有較低的副作用，可提供另一治療新選擇[7,8]。

## 肆、結語

隨著現代人工作忙碌、飲食不正常的生活形態下，增加了胃食道逆流的發生率，雖然藥物可以緩解疾病的症狀，但最重要的還是必須從日常生活作息去改變和注意。患者如果有胃食道逆流症狀，首先建議先調整生活型態，例如戒菸、減重及避免吃油膩食物，如果上述效果不彰，或有出現警示症狀，例如：胃腸道出血、體重減輕、吞嚥困難、貧血或有上消化道

癌症之家族史等，或有發生食道外非典型症狀，例如：胸痛、氣喘等胸腔或喉部不適症狀，則建議做上消化道內視鏡檢查及搭配藥物作治療。

## 伍、參考文獻

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900.
2. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710.
3. John Dent. Endoscopic Grading of Reflux Oesophagitis: The Past, Present and Future. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 22 (2008), pp. 585–599.
4. Sontag SJ. The medical management of reflux esophagitis. Role of antacids and acid inhibition. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990;19(3):683.
5. Komazawa Y, Adachi K, Mihara T, Ono M, Kawamura A, Fujishiro H, Kinoshita Y. Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subjects without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Jun;18(6):678-82.
6. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME.



- Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD002095.
7. Boeckxstaens GE, Beaumont H, Hatlebakk JG, et al.: A novel reflux inhibitor lesogaberan (AZD3355) as add-on treatment in patients with GORD with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy: a randomised placebo-controlled trial. Gut 2011; 60: 1182-1188.
8. Gerson LB, Huff FJ, Hila A, et al.: Arbaclofen placarbil decreases postprandial reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol .2010; 105: 1266-1275.

# 亨汀頓舞蹈症藥物介紹-Tetrabenazine (Xenazine®)

佳里院區 李佩汶藥師

## 壹、前言：

亨汀頓舞蹈症 (huntington disease) 是為罕見遺傳性退化性疾病，此疾病由美國醫學家喬治亨汀頓 (George Huntington) 於 1872 年發現，因而得名。在歐美國家盛行率相對較多，每十萬人約有 3 到 10 人，在亞洲人和非洲人則較低，約每十萬人僅有 0.1 至 0.5 人[1]。疾病的顯著症狀為：手指、腿部、臉或軀幹出現不自主動作、精神問題(憂鬱、易怒)、智能退化(記憶、認知及判斷能力減退)。成年或典型患者會在 30-40 歲發病，極少數的少年型患者 20 歲以前會發病，通常是因 huntingtin 基因的 CAG 三個核苷酸序列重複越高，發病年齡就會較早，而較早發病，退化的程度亦會較嚴重。因病人會有會有動作的不協調、漸進性運動失能至後期甚至會不良於行，所以末期最常導致患者死亡的原因為跌倒、感染或其他併發症[2]。

目前診斷需進行詳細的神經學檢查，精神狀態的評估以及了解家族史。使用電腦斷層或核磁共振造影也可輔助診斷。另由於為遺傳性疾病，基因檢查也是診斷的有利工具，目前利用遺傳診斷的方法已經可以查出是否帶有這段異常基因；患者的子女通常有 1/2 的機率會遺傳到亨汀頓舞蹈症。在治療方面，因為進行性退化性疾病，目前藥物可控制、減緩情緒或動作的問題，但無法治療亨汀頓舞蹈

症[3]。

## 貳、治療指引：

依據 2012 年 ANN( American Academy of Neurology) 訂定用於治療舞蹈症的藥物包含：1.Tetrabenazine，2. 抗精神病藥物 (typical neuroleptic: haloperidol, chlorpromazine; atypical neuroleptics: risperidone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine)，建議劑量與極量參照表一[4]，3.NMDA antagonist: amantadine，4. Riluzole，5.Nabilone，6. Levetiracetam 等藥物可改善舞蹈症的症狀及某些精神狀態[3]。亨汀頓舞蹈症可依據圖一決策流程，建議選擇適當之治療方法 [4]。

## 參、藥物介紹：

### 一、適應症：

2008 年美國食品藥物管理局核准 Tetrabenazine 用於治療亨汀頓疾病 (huntington disease) 之舞蹈症症狀，可以有效治療肢體不正常運動，為美國首次核准用於治療亨汀頓舞蹈症的藥物。

### 二、作用機轉：

Tetrabenazine 是一種高度選擇性且可逆之中樞作用多巴胺抑制劑，作用為可逆性的抑制第二型人類囊泡單胺轉運蛋白 (VMAT2)，導致突觸囊泡多巴胺回收減少而耗盡多巴胺貯存量。用於治療亨汀頓疾病之舞蹈症

(chorea)作用機轉未明，一般相信與此藥能可逆性的排空神經末端單胺類神經傳遞物質(如多巴胺、血清素、正腎上腺素以及組織胺)有關；另亦有被運用在妥瑞氏症(Gillesdela Tourette's syndrome)、遲發性運動不能(tardive dyskinesia)治療[5]。

Tetrabenazine 對亨汀頓舞蹈症確定有效主要來自一項隨機、雙盲、安慰劑對照的多中心試驗，此試驗對象為診斷為 HD 之門診病人。治療為期 12 週，開始劑量為每日 12.5 毫克，接著以每週增加 12.5 毫克劑量慢慢調整到舞蹈症獲得令人滿意的控制、出現無法忍受的副作用或已達到 100 毫克/天的最大劑量為止。主要療效指標為總舞蹈症評分，這是亨汀頓舞蹈症總和評分表(UNHDRS)中的一個項目。在此評分標準中，舞蹈症評分以身體 7 個不同部位分為 0 到 4 (0 代表沒有舞蹈症)，總評分從 0 到 28 不等。藥物組在維持劑量時(9 週與 12 週評分平均與基線值相比)總舞蹈症評分減少約 5.0 單位，安慰劑組則減少約 1.5 單位。治療效果達到 3.5 單位時為統計上有意義。藥物組在停藥一週後總舞蹈症評分回到基線值[6]。

### 三、藥物動力學：

Tetrabenazine 由腸道吸收，口服吸收率約 75%，可與食物併服不影響吸收。蛋白結合率約 59-85%。Tetrabenazine 由肝臟代謝，具活性代謝物 alpha-HTBZ、beta-HTBZ，主要經 CYP2D6 酵素代謝；alpha-HTBZ 代謝半衰期為 4-8 小時，beta-HTBZ 代謝半衰期則為 2-4 小時，若為輕到中度肝功能異常病人，則會延長為 10 小時及 8 小時[7]。

### 四、用法用量及劑量調整：

起始劑量應由每天早上一次，每次 12.5 毫克開始。一週後，劑量應增加為每日 25 毫克，以每日兩次，每次 12.5 毫克方式給予；視患者症狀與耐受性，以每周增加日劑量方是緩慢調整。如劑量需用到每日 37.5 到 50 毫克，應將日劑量分成三次服用。當劑量達每日 50 毫克以上時，需依病人 CYP2D6 酵素代謝表現能力來檢測其基因型屬於不良型代謝 (Poor metabolizers; PMs)者，則每日極量建議於 50 毫克以下/單次劑量 25 毫克；若屬於廣泛型代謝 (Extensive metabolizers; Ems)者，每日極量可至 100 毫克。如併用強 CYP2D6 抑制藥物 如 paroxetine, fluoxetine, tetrabenazine 劑量應降低 50% [6]。

Tetrabenazine 用於亨汀頓舞蹈症之舞蹈症治療，依 ANN 建議為首選用藥，用於改善肢體不自主症狀。亦可併用抗精神病藥物 (neuroleptics)，但需注意併用兩者，可能會增加 QTc 間隔延長及巴金森症候群、靜坐不能、甚或抗精神藥物惡性症候群 (Neuroleptic Malignant Syndrome; NMS)發生之風險。無論併用抗精神病藥物或單獨使用 tetrabenazine 治療，若出現巴金森症候群、靜坐不能、憂鬱、失眠等副作用時，應降低 tetrabenazine 服用劑量，甚或停藥。

### 五、特殊病人：

Tetrabenazine 懷孕分期(FDA)為 C 級，以懷孕婦女為對象且對照良好之試驗不足。除在對胎兒益處超過潛在危險性時，一般不建議孕婦使用。老年及小兒及腎功能不全患者使用之

安全性與效果尚未建立[7]。

#### 六、副作用：

常見副作用如：嗜睡(28%)、失眠(22%)、疲倦(22%)、憂鬱(19-35%)、靜坐不能(Akathisia; 20%)及噁心(13%)、吞嚥困難(4-10%)等，多數副作用可能與劑量相關，調整劑量或給予特定治療可以解除或減輕這些副作用。若副作用未解除或減輕，可考慮停用 tetrabenazine[7]。

#### 七、使用注意事項及藥物交互作用：

Tetrabenazine 因由肝臟代謝，肝功能受損病人延長代謝半衰期，且無法調整其用量以確保安全使用，因此，肝功能受損患者禁用 tetrabenazine。另，罹患憂鬱症未接受治療或治療不完全之病人以及積極尋求自殺之病人禁用 tetrabenazine。藥物交互作用方面可參考表二[5]，禁止與 reserpine 或是單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)併用，其原因主要為兩者皆作用在 VMAT2，併用增加副作用發生之可能，原則上 reserpine 停藥後至少需等 20 天後才能投與 tetrabenazine；而與 MAOIs 需間隔 14 天才可併用。與強效 CYP2D6 抑制劑(如 paroxetine, fluoxetine, quinidine)或會延長 QTc 間隔之藥物併用，則需考慮降低 tetrabenazine 劑量[5]。

#### 肆、結論：

Tetrabenazine 於 2008 年獲美國食品藥物管理局核准用於亨汀頓舞蹈症，2009 年納入健保給付，在此藥物之前，大部分用來緩解症狀的藥物皆屬抗精神病藥物，典型抗精神病藥物雖對不自主運動較有效，但相對較易

造成嗜睡、急性肌張力不全、遲發性運動不能等；非典型抗精神病藥物對情緒穩定上較有幫助，但是對於舞蹈症的症狀抑制作用則較弱。而病人對長期使用抗精神病藥物也會有所疑慮。Tetrabenazine 為亨汀頓舞蹈症的病人帶來緩解不自主運動症狀的新選擇，但仍處於為症狀改善之治療，有待科技之進步，能進一步治療此類遺傳性疾病。

#### 伍、參考資料：

1. Chen YY, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of huntington's disease in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2010; 35: 250-4.
2. 衛生福利部國民健康署.亨丁頓舞蹈症家長照護手冊.96 年 12 月出版。
3. Miyasaki JM. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology Armstrong American Academy of Neurology *Neurology* 2012; 79(6): 597.
4. Ralf Reilmann. Pharmacological Treatment of Chorea in Huntington's Disease Good Clinical Practice versus Evidence-based Guideline 2013; 28(8) : 1030-3.
5. U.S.Pharmacist Tetrabenazine for the Treatment of Huntington's Chorea. 2011 January 31.

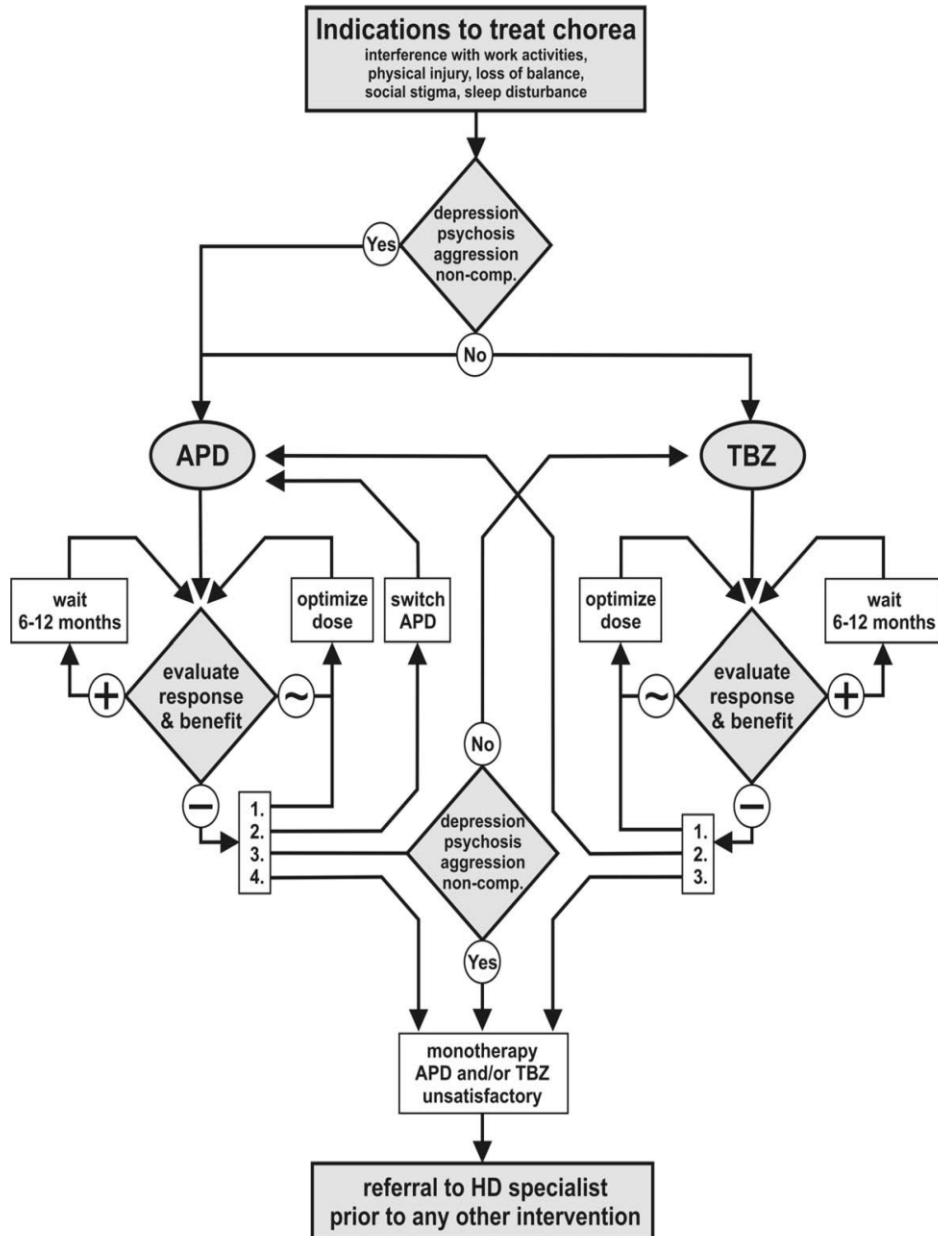
6. Tetrabenazine ( Xenazine® ) 藥物仿單.民國 104 年 10 月 14 號，取自：  
<http://www.tspc.com.tw/files/XenazineC.pdf>

Web:  
<http://www-micromedexsolutions-com.lib.chimei.org.tw:81/micromedex2/librarian>

7. Micromedex® :Tetrabenazine. 2015 January 31. from the WorldWide

表一、抗精神病藥物在治療舞蹈症(chorea)建議劑量及極量[4]

<b>APD of first choice</b>	<b>Respondents reporting,%</b>	<b>Recommended starting dose, mg</b>	<b>Recommended maximal dose, mg/d</b>
<b>Risperidone</b>	43	0.5-2	16
<b>Olanzapine</b>	39	2.5-10	20
<b>Tiapride</b>	29	50-200	900
<b>Haloperidol</b>	24	0.5-2	10
<b>Quetiapine</b>	12	25-200	400
<b>Aripiprazole</b>	11	2-15	30



圖一、亨汀頓舞蹈症治療決策流程圖[4]

表二、與 tetrabenazine 具藥物交互作用之藥物[5]

Potential Drug Interactions With TBZ		
Potential Interaction Outcome	Potential Offending Drugs*	
QTc-interval prolongation	Antiarrhythmic agents	Amiodarone, disopyramide, dofetilide, procainamide, quinidine, sotalol
	Antipsychotic agents	Chlorpromazine, haloperidol, olanzapine, paliperidone, risperidone, ziprasidone
	GI agents	Cisapride
	Anti-infective agents	Gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
	Antineoplastic agents	Lapatinib, sunitinib
	Analgesic agents	Methadone
	Antianginal agents	Ranolazine
	Phosphodiesterase inhibitors	Vardenafil
NMS	Antipsychotic agents	Chlorpromazine, haloperidol, olanzapine, risperidone
Extrapyramidal symptoms	Antipsychotic agents	Chlorpromazine, haloperidol, olanzapine, risperidone
Elevated catecholamine levels	MAOIs	Isocarboxazid, phenelzine, procarbazine, rasagiline, selegiline
	Antihypertensive agents	Reserpine
Elevated TBZ levels	CYP2D6 inhibitors	Fluoxetine, paroxetine, quinidine
Additive sedation	CNS depressants	Ethanol

*\*Examples provided may not be an exhaustive list.*

*TBZ: tetrabenazine; GI: gastrointestinal; NMS: neuroleptic malignant syndrome;*

*MAOI: monoamine oxidase inhibitor; CNS: central nervous system.*

*Source: Reference Xenazine (tetrabenazine) package insert. Deerfield, IL: Ovation Pharmaceuticals, Inc; September 2008*