

抗癌藥所引起嘔吐之神經藥理 和新止吐藥5-HT₃拮抗劑

Neuropharmacology of emesis induced by
Cytotoxic drugs and the novel antiemetic 5-HT₃ antagonists

林瑞生 李靜慧 吳麗娟 施宏哲

中山醫學院藥理學科

本文內容包括嘔吐中樞，噁心和嘔吐的生理反應，抗癌藥引起嘔吐的可能機轉，常見之止吐藥，以及新止吐藥—5-HT₃拮抗劑。由于某些抗癌藥使用後，使病人產生嚴重的噁心、嘔吐，使病人覺得極端不舒服，甚至由于激烈的嘔吐而造成食道撕裂，骨折，營養不良，代謝失常，電解質和酸鹼不平衡等毛病。所以使病人不願再接受藥物治療，但該藥物如對其所患之癌又特見療效時，就非常可惜。而且目前臨床上所使用的止吐劑如phenothiazine, haloperidol, metoclopramide, dexamethasone, lorazepam和nabilone等對抗癌藥所引起之嘔吐，止吐效果差，經常聯合使用或大量才有效，可是大量的止吐藥往往引起嚴重的副作用。但令人興奮的是5-HT₃拮抗劑的出現，使解決抗癌藥所引起嘔吐的困難，又重露曙光。也使吾人對噁心，嘔吐的生理有更進一步的認識。

噁心，嘔吐和嘔吐中樞

引起嘔吐的因素相當多，如交通工具的搖動（暈車、暈船等）、懷孕、藥物、毒物、腸阻塞、精神壓力、顫內壓上昇或放射線等均會引起嘔吐。對各種刺激所引起嘔吐的機轉，目前無法完全了解。但嘔吐一旦發生，首先會深呼吸，接著提高舌骨和喉部，迫使環狀軟骨—食道括約肌打開，然後關閉聲門和提高軟顎關閉後鼻腔，胃腸道的反應則胃前端放鬆，後端快速收縮，十二指腸痙攣，小腸逆向蠕動，緊接著腹肌和橫膈膜強烈收縮，使胃內壓急速上升，迫使胃—食道括約肌打開，胃內容物吐出。並伴有冒冷汗，心跳加快，臉色蒼白等現象。而這一連串的嘔吐動作，乃嘔吐中樞受興奮所引起。嘔吐中樞位在延腦，包括孤束核〔nucleus tractus solitarius（簡稱NTS）〕，小細胞網狀體〔parvicellular reticular formation

（簡稱PCRf）〕，以及內臟和體運動神經元（如圖一）。當胃和十二指腸受到過度刺激或擴張時，便會將訊號經由輸入性迷走神經和交感神經傳到嘔吐中樞，（如圖二）嘔吐中樞受興奮後，再經由第五、第七、第九、第十、第十二對顛神經傳到上胃腸道，以及經由脊髓運動神經傳到橫膈膜和腹肌，引起上述之一連串嘔吐動作。而冒冷汗、臉色蒼白、心跳過快乃交感神經連帶受興奮的結果。其它如area postrema（位于第四腦室尾端之旁，和嘔吐、睡眠、血壓調整、食物攝取等功能有關）之chemoreceptor trigger zone（CTZ）受藥物（如Apomorphine），內生性催吐物（如Dopamine, 5-HT, gastrin, histamine, neurotensin, Sub. P等）或輸入性神經刺激時，亦可轉而興奮嘔吐中樞。交通工具搖動所引起之嘔吐，則相信迷路神經受器受刺激後，將信號經由前庭神經、小腦、CTZ最後傳入嘔吐中樞之結果。各種精神的刺激，包括惡臭的味道，嫌厭的場面，及其它心理因素等所引起的嘔吐，可能經由較高級的中樞，經由下視丘，再傳入嘔吐中樞，其傳導的途徑尚未詳，但相信不經由CTZ。至於噁心的症狀是覺得上胃腸道極度不適，冒冷汗覺得隨時會嘔吐。噁心常為嘔吐的前兆，但嘔吐前不一定有噁心，所以噁心只和部分嘔吐中樞有關。噁心，通常由于十二指腸或其它小腸受到過度的刺激或擴張所引起，此時胃部放鬆，小腸收縮，使小腸內容物逆傳到胃內，接著隨時可能嘔吐。但噁心亦可能源自大腦皮質部，迷路神經，CTZ受刺激而來。

抗癌藥引起嘔吐之可能機轉

抗癌物一般以靜脈注射給藥，給藥後往往需經幾十分鐘後才引起嘔吐（如圖三）。而嘔吐往往持續好幾小時或

表一

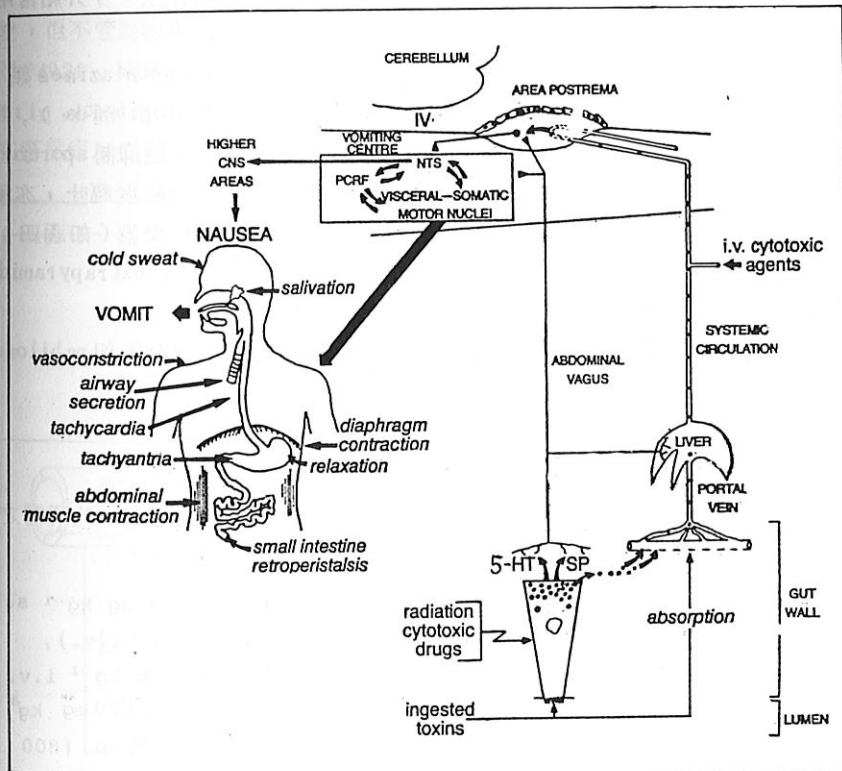
表一：切除 area postrema，破壞腹部內臟神經，或 5-H T₃ 拮抗劑影響各類催吐刺激之嘔吐反應。

		apomorphine	cisplatin	cyclophosphamide	chloromethine	radiation
Area postrema ablation	humans	Abol	-	-	-	-
	cat	Abol	Abol	+	+	+
	dog	Abol	Abol	+	Abol	Abol
	monkey	Abol	-	-	-	↓/Abol
	ferret	Abol	-	-	-	↓/Abol
Abdominal visceral nerve lesion	humans	-	-	-	-	-
	cat	+	-	-	↓/Abol	↓/Abol
	dog	+	-	-	-	+
	monkey	+	-	-	-	↓/Abol
	ferret	+	↓/Abol	↓/Abol	↓/Abol	↓/Abol
5-HT ₃ receptor antagonism	humans	-	↓/Abol	↓*/Abol	-	↓/Abol
	ferret	+	↓/Abol	↓/Abol	-	↓*/Abol

+，嘔吐/反胃反應 -，未做研究 ↓，嘔吐/反胃顯著減少 Abd，嘔吐/反胃消除

腹部內臟神經切除通常只做迷走神經切除，但有時連其它內臟神經一齊切除，使用之 5-HT₃ 拮抗劑包括 BRL 43694, GR38032 F, ICS205-930 和 MDL72222。

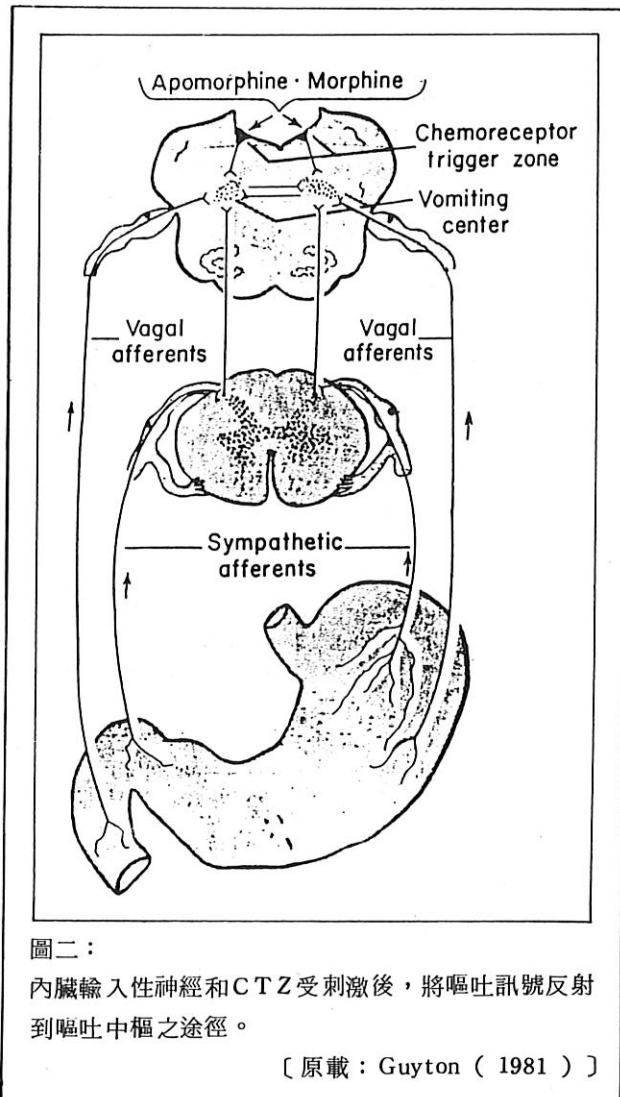
[原載：Andrews et. al. (1988a)]



圖一：抗癌藥，放射線，或食入毒素，引起嘔吐反應和主要嘔吐反射途徑。抗癌藥和放射線可能促 5-H T₃，Sub.P 或其它內生性催吐物分泌，而內生性催吐物之間有相互加強之關係存在。 [原載：Andrews et. al. (1988a)]

幾天，且常以每隔一段時間便嘔吐的間歇性方式進行。所以抗癌藥可能直接作用在腸裏的內分泌細胞（如腸嗜鉻性細胞（enterochromaffin cell））促使其分泌內泌素（autacoids；如 5-HT, histamine, Sub. P, kinins 等），這些內泌素即所謂的內生性催吐物，其可直接促使胃腸輸入性神經（大部分為迷走神經）活化和/或敏感化，當

其經過肝門靜脈進入肝臟時亦能活化肝輸入性神經，如其不被肝臟所代謝，便可能經由血液循環而作用到 C T Z。這些內臟輸入性神經和 C T Z 受內生性催吐物活化後，便把訊號傳到嘔吐中樞，引起嘔吐（如圖一）。當然吾人無法排除抗癌藥自身直接活化上述任何系統而引起嘔吐之可能性。將 area postrema 破壞或內臟輸入性神經切斷後



圖二

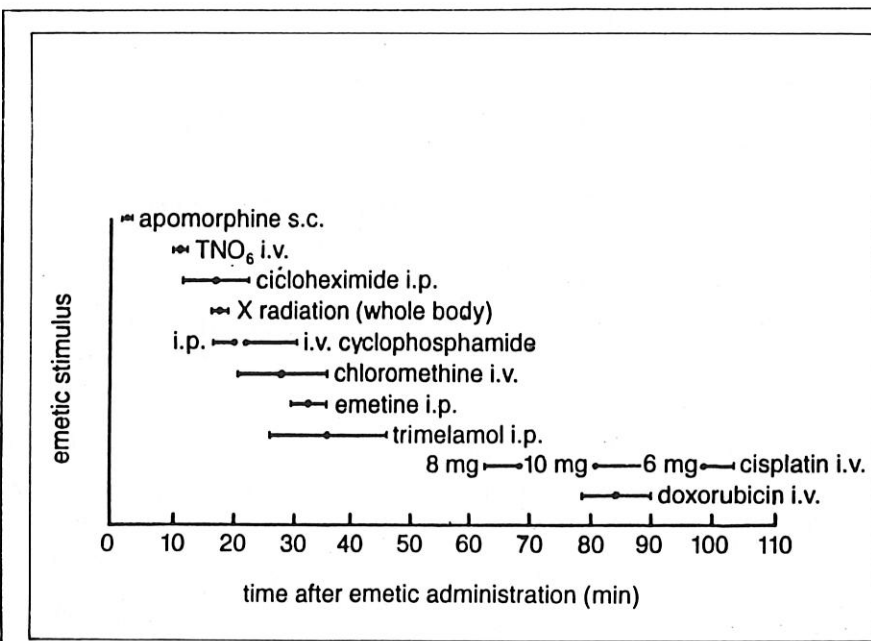
，視動物對各種催吐劑的反應（如表一）。由有限的數據裏，可發現CTZ和內臟輸入性神經在嘔吐上所扮演的角色，由於動物種類不同，以及不同的催吐劑而有所差別，所以很難寄望單一止吐藥便可抑制所有抗癌藥所引起之嘔吐。此外，Dean (1987)認為抗癌藥和放射線治療均會造成細胞破裂，引起內毒素的分泌，內毒素轉而促使prostanoid或 β -endorphin之分泌而引起嘔吐。Davis et al (1986)和Cartrema et al (1986)則認為抗癌物可能增加area postrema中dopamine之含量，dopamine轉而刺激CTZ之D₂ receptor後才引起嘔吐，可說眾說紛云，但5-HT₃拮抗劑出現後，抗癌藥引起嘔吐之機轉將漸單純和明朗。

目前臨床上常用止吐劑之作用機轉

目前一般止吐劑，單獨使用在輕度或中度的嘔吐尚見療效，但對抗癌藥引起的激烈嘔吐，常需聯合且大量才有效果，但各種止吐劑的副作用亦相伴產生。今介紹常用之止吐劑如下：

(1) Dopamine (D₂) 拮抗劑和Phenothiazines類：D₂拮抗劑（如domperidone, metoclopramide），Phenothiazines類如chlorpromazine。能抑制apomorphine所引起之嘔吐。對抗癌藥所引起之輕度嘔吐，亦稍見效果。其作用位置相信在CTZ之D₂受器（如圖四），但D₂拮抗劑會引起錐體外路運動失調（extrapyramidal dysfunction）為其最大的缺點。

(2) 類大麻鹼（Cannabinoid）合成品：如nabilone,



圖三

各類催吐劑在雪貂誘發嘔吐所需之時間，這些試劑包括：

apomorphine (100 ug kg⁻¹ s.c.), TNO₆ (4mg kg⁻¹ i.v.), cisplatin (6-8mg kg⁻¹ i.v.), cicloheximide (20 mg kg⁻¹ i.p.), x-irradiation (800 rads, 250 KV, whole body), cyclophosphamid (200mg kg⁻¹ i.v. or i.p.), chlormethine (1.2mg kg⁻¹ i.v.), emetine (20mg kg⁻¹ i.p.), trimelamol (50mg kg⁻¹ i.p.), doxorubicin (8mg kg⁻¹ i.v.)

〔原載：Andrews et. al. (1988a)〕

Andrews et. al. (1988a)〕

圖三

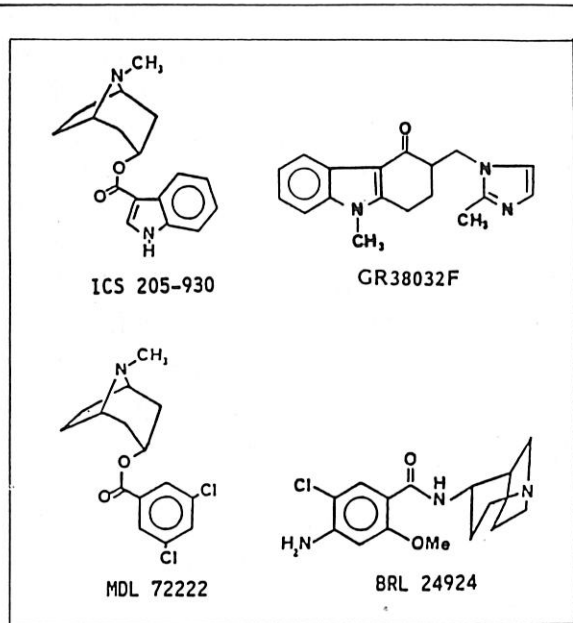
△-9-tetrahydrocannabinol，這類藥對輕度或中度嘔吐有效。其可能作用在所謂「抗嘔吐中心」之 μ 受器(μ -opioid receptor)，因而抑制嘔吐中樞之興奮。但有共濟失調(ataxia)，不安(dysphoria)，幻覺，低血壓，昏睡，以及感覺異常(如灼燒、刺痛等)等副作用。

(3) Benzodiazepines：如 lorazepam，diazepam 等，這類藥本身只稍具或無直接止吐的藥效。但其有鎮靜和使人健忘的作用，所以可減輕抗癌藥所引起焦慮、不安、噁心等症狀。

(4) Dexamethasone：屬於類固醇賀爾蒙，對輕度和中度嘔吐有效，亦可和高劑量之 metoclopramide 配合抑制 cisplatin 所引起之嘔吐，但有水腫、會陰刺激等副作用，其止吐機轉未明確。可能和抑制前列腺素或 5-HT 的形成，或減少腦水腫(抗癌藥、放射線治療均會引起腦水腫，因而顱內壓升高而引起嘔吐)有關。

5-HT₃拮抗劑止吐作用之機轉

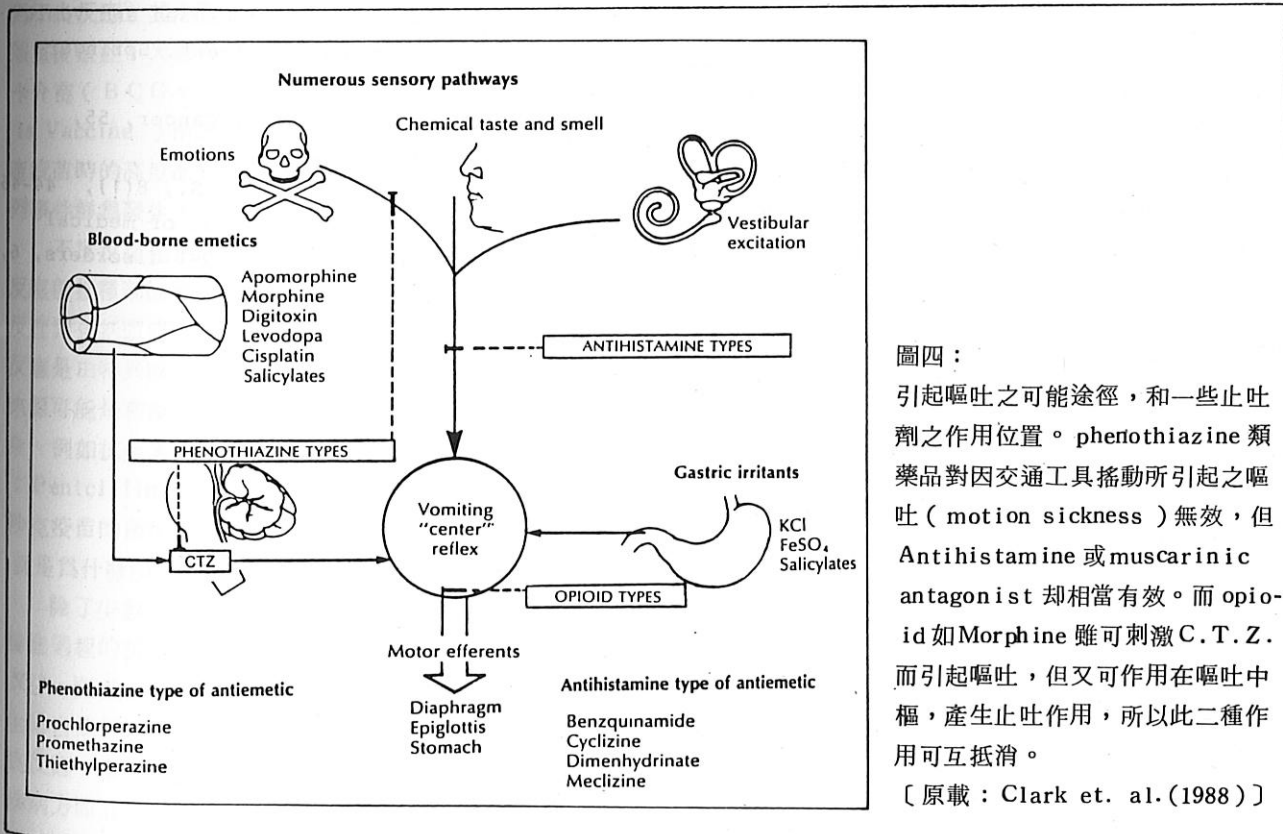
5-HT₃拮抗劑如 MDL 72222，BRL24924，ICS 205-930，GR38032 F(見圖五)，目前雖尚在試驗階段，但不管動物實驗(如在雪貂；ICS 205-930，BRL24924，MDL72222，和GR 38032 F均能抑制 cisplatin，cyclophosphamide 所引起之嘔吐)或臨床實驗(在癌症病人；ICS 205-930，BRL 43694，GR 38032



圖五：
選擇性 5-HT₃拮抗劑，BRL24924 今已改良到 BRL 43694

[原載：Fozard (1987)]

圖五



圖四：
引起嘔吐之可能途徑，和一些止吐劑之作用位置。phenothiazine 類藥品對因交通工具搖動所引起之嘔吐(motion sickness)無效，但 Antihistamine 或 muscarinic antagonist 却相當有效。而 opioid 如 Morphine 雖可刺激 C.T.Z. 而引起嘔吐，但又可作用在嘔吐中樞，產生止吐作用，所以此二種作用可互抵消。

[原載：Clark et. al.(1988)]

圖四

F亦均能抑制或減輕 Cisplatin 和 cyclophosphamide 所引起之嘔吐)均證實 5-HT₃拮抗劑對放射線或抗癌藥所引起之嚴重嘔吐有特殊之止吐作用。且止吐所需之劑量,僅相當於體內試驗時,特異性地抑制 5-HT₃受器之低劑量,並有對 5-HT₃受器抑制愈強者,其止吐效果愈好之關聯存在,且均無中樞神經方面的副作用產生。凡此種種明白的表示 5-HT₃拮抗劑是經由抑制 5-HT₃受器而產生止吐的神效。但 5-HT₃拮抗劑確實的作用位置在那裏? Davis et al (1986), Andrews and Hawthorn (1988b) 證實 5-HT 能活化胃腸和肝輸入性神經,以及 CTZ 之神經元。而 5-HT 亦存在胃腸和 CTZ 中,事實上 90% 5-HT 含在胃腸粘膜之腸嗜銘性細胞內,並和輸入性神經末梢恰相鄰。有些實驗亦證實放射線和抗癌藥可改變胃腸和中樞神經中 5-HT 之含量。Barnes et al (1987) 以 PCPA 抑制雪貂中 5-HT 之合成,發現可對抗 Cisplatin 所引起之嘔吐。由種種的證據顯示出 5-HT₃拮抗劑可能作用在腹部內臟輸入性神經和 CTZ 之 5-HT₃受器而止吐,當然這尚待更多的證據去證實。另一問題是 5-HT 之合成,代謝均相當快,而抗癌藥所引起之嘔吐往往延續好幾天,這如何去解釋?是 5-HT 一直維持高速度的生合成嗎?或是輸入性神經或 CTZ 神經元,一旦被 5-HT 興奮後,便能保持活化或敏感化的狀態幾小時或幾天?又間歇式的嘔吐如何進行?均尚待探討。

結 語

對所有抗癌藥和放射線所引起之嘔吐機轉,到目前尚無單一的理論可解釋,但根據各種實驗證據,吾人可做以下的推論。抗癌藥或放射線首先經由內生性催吐物活化腹部內臟輸入神經(主要為迷走神經),然後將訊號傳入 CTZ 和/或嘔吐中樞,另外內生性催吐物亦可能經血液循環而直接作用在 CTZ 神經元而引起持續性的嘔吐。而

抗癌藥或放射線所造成之腦水腫,亦可能造成後期嘔吐的因素之一。

5-HT₃拮抗劑的發現,使吾人對抗癌藥所引起嘔吐之神經藥理有較深層的了解,對處理此種棘手的嘔吐,亦有樂觀的轉機,而由各種動物實驗證實 5-HT₃拮抗劑可抑制多種抗癌藥所引起之激烈嘔吐。可見 5-HT₃受器在嘔吐傳導途徑中佔有相當重要的角色,如能找出 5-HT₃拮抗劑確實之作用位置,則對噁心、嘔吐生理將更了解。

參考文獻

1. Andrews, P.L.R., Rapeport, W.G. and Sanger, G.J. (1988a): *T.I.P.S.*, 9(9), 334-341.
2. Andrews, P.L.R. and Hawthorn, J. (1988b): *Clin. Gastroenterol.*, 2, 141-168.
3. Barnes, N.M., Barry, J.M., Costall, B., Naylor, R.J. and Tattersall, F.D. (1987): *Br. J. Pharmacol.*, 92, 649P.
4. Carpenter, D.O., Briggs, D.B. and Strominger, N. (1986): *Cell. Mol. Neurobiol.*, 3, 113-126.
5. Clark, W.G., Brater, D.C. and Johnson, A.R. (1988): *Goth's medical pharmacology: Antipsychotic and antianxiety drugs*, (Bircher, S., ed), 12, 250-265, C.V. Mosby.
6. Davis, C.J., Lake-Bakaar, G.V. and Grahame-Smith, D.G., eds (1986): *Nausea and Vomiting; Mechanisms and Treatment*, Springer-Verlag.
7. Dean, R.T. (1987): *Br. J. Cancer*, 55, Suppl. VIII, 39-45.
8. Fozard, J.R. (1987): *T.I.P.S.*, 8(1), 44-45.
9. Guyton, A.C. (1981): *Textbook of medical physiology: Physiology of G-I disorders*, 6, 823-835, W.B. Saunders.

疫苗所引起的不良反應

ADVERSE EFFECT ASSOCIATED WITH VACCINES

李靜慧 吳麗娟 施宏哲 林瑞生 中山醫學院藥理學科

自疫苗第一次被使用，所造成的各種反應譬如：注射部位所造成的局部傷害，嚴重腦傷害甚至死亡，均被詳細記載。如能將這些不良反應作系統性歸類，以尋求造成傷害的合理解釋，將使疫苗發展更臻完善。

凡是接種疫苗後出現不希望產生的反應，我們一律稱為不良反應。其中除了預知的不良反應外，其他非預期的嚴重後遺症，大部份是由於製造過程的疏忽所引起，接種卡介苗 (BCG vaccine) 及沙克疫苗 (Poliomyelitis Vaccine) 所產生的不良反應即屬上例。現今由於生產疫苗時的高度品質管制及政府有關單位嚴格要求使得上列事件鮮為發生。

不良反應包括局部性反應及全身性反應。所謂局部性反應即接種部位產生紅腫、化膿、觸痛等現象。而全身性反應則包括頭痛、發燒……等全身不適症狀。這些不適的反應是由特異或非特異性蛋白所引起，而這些外來蛋白的來源可能是在疫苗製造過程的加藥步驟或所加入藥物的本身。例如抗生素的添加。一些易引起不良反應的抗生素如：Penicillin 已不再使用於疫苗生產，而唯一例外的是沙克疫苗的菌種需在含有 Penicillin 的環境下成長。這就是為什麼沙克疫苗之所以不受歡迎的原因。

除了少數人有過敏性體質外，目前被允許使用於疫苗製造過程的抗生素所引起的不良反應比 Penicillin 少之又少。雖然疫苗對接受者而言也是一種外來蛋白，但所產生的自然反應是有別於殘留抗生素及雞蛋蛋白所產生的不良反應。當對疫苗作評估時，不可否認的，它確實在預防疾病方面立了大功。然而任何有關產生副作用的報告，更是我們殷切希望獲得的。因為那將是接種疫苗及研究開發新疫苗的基本參考資料。

以下將對幾種常用疫苗所產生的不良反應逐一討論。

細菌性疫苗

(Vaccine of Bacterial origin)

細菌性疫苗包含高度純化的類毒素 (破傷風、白喉)、死菌疫苗 (傷寒、副傷寒、霍亂、百日咳疫苗) 及活菌疫苗。活菌疫苗多為獸醫所使用，而卡介苗是唯一被使用於人類的活菌疫苗。

(一)卡介苗(BCG)

卡介苗發展的早期因實驗操作不當，使得卡介苗 (Bacillus of Calmette & Guerin) 污染了英國 Lubeck 城市。很多嬰兒及小孩因感染這種具毒素之結核桿菌而死亡。因此1930年後卡介苗的名聲掃地，乏人間津，研究工作從此也被耽擱了。20年後由於生產技術的改進，資料齊全及嚴格的品質管制，使得卡介苗再度受到關注。特別是應用了冷凍乾燥的疫苗製造法，克服了因溫度過熱而引起疫苗力價喪失及免疫失敗的難題。

卡介苗的不良反應常見於注射部位的皮膚及下層組織。當正確使用皮內注射接種疫苗，偶而也會有淋巴腺潰瘍及膿腫出現。一些不良的反應往往是由於錯誤的接種方式所引起。例如：採用皮下接種，不適當的接種部位，使用不合適的針頭等等。在某些穿刺可看到皮膚出現斑痕及腫大現象，這可能與接種部位及接種者皮膚所含色素多寡有關。

當病人有全身性濕疹，皮膚感染或患免疫不全時，使用卡介苗將出現嚴重的不良反應。相同的情況亦會發生在免疫機能被抑制者身上。如服用 Corticosteroid，使用放射線，新陳代謝被抑制者。皆是卡介苗使用上的禁忌。

接種卡介苗 7~10天內不可再接種其它細菌及類毒素

疫苗，但白喉與破傷風混合疫苗 (diphtheria / tetanus Vaccine) 可與卡介苗同時接種於同一手臂的兩側對立部位。

(二)白喉疫苗(Diphtheria Vaccine)

白喉疫苗是白喉類毒素經去毒處理，使不具毒性但仍具抗原性，可刺激抗體產生的疫苗。本疫苗在製造時可藉著明礬來沈澱類毒素或使其吸附在氫氧化鋁、磷酸鋁上而增加作用力。因為經沈澱或吸附的類毒素，其吸收、排泄較慢，在組織中持續的時間比一般未經處理的類毒素長，因此產生較高抗體濃度。

單獨使用白喉疫苗限于10歲以上之個體，一般在接種之前需先作 Schick test 以確知是否為易受疾病感染或對疫苗過敏之個體。但低劑量的疫苗較適合成人使用，因為安全性較高且不需經接種前的 Schick's test。一般常見的不良反應，是非特異性的局部反應。如：紅腫、觸痛及全身性的不適，有時於注射部位會出現持續幾個星期之久的小結塊。只要多留意及注意禁忌，過敏反應是可以避免的。

(三)破傷風疫苗(Tetanus Vaccine)

破傷風疫苗屬於類毒素疫苗，製劑包括液劑及明礬吸附劑兩種。吸附性的破傷風疫苗應避免使用皮內注射以防止產生小結塊，此種疫苗常被使用於第一次接種，但第二次追加時，就不一定要選擇它了。

對成人而言，完整的追加程序將會出現一些預期的嚴重局部反應尤其選擇使用吸附性疫苗，反應更是明顯。這種反應常出現於成人身上，但小孩偶而也會被發現。接種後數小時，注射部位將出現疼痛、腫脹、發紅。這種現象有些人可持續十幾天。另外若有蕁麻疹出現或血清方面的疾病在幾天內都會消失。不當的貯藏溫度將是疫苗的致命傷。因為減少它的力價且會增加不良反應的發生。

(四)白喉及破傷風混合疫苗(Diphtheria & Tetanus Vaccine)

白喉及破傷風疫苗混合注射雖帶來極多的便益，但有時也會導致不良反應發生的次數增加及範圍擴大。如：單純及發燒引起的痙攣，腦炎及嬰兒痙攣，甚至嬰兒的死亡 (Cot deaths)。當不良反應的發生率增高，這種混合使用的方法就值得商榷了。

(五)百日咳疫苗

此種疫苗很少被單獨使用，一般與白喉、破傷風疫苗混合使用於第一次接種疫苗的小孩，因此與百日咳疫苗有關的不良反應很少被單獨提及。

(六)白喉、破傷風、百日咳混合疫苗 (DTP Vaccine)

是孩童最常使用的免疫製劑，3個月至3歲的孩童最適宜接種DTP。接種後，很顯然地會出現一些常見的局部反應，有時接種吸附性DTP疫苗會有硬塊出現，而全身性反應包括發燒伴隨不安、暴躁、食慾降低等現象。

疫苗於接種前未能 resuspend 及注射的速度過快均是不良反應擴大之因素。過去流行性脊髓灰白質炎疫苗和DTP一起使用，常導致接種部位的肢體或肌肉麻痺，但最嚴重的傷害莫過於CNS方面的受損。如：嬰兒痙攣，發熱性及非發熱性的痙攣、腦炎，不名的 Cot death。

在英國1974年以前DTP使用率高達80%，但1978年由於報章雜誌對DTP所引起的不良反應大肆宣傳，使得民衆對DTP喪失信心，以致使用率大幅降至31%。

1977年末至1979年中，百日咳大肆侵略英國，根據 "The national childhood Encephalopathy Study" 統計受侵犯者有102,500個，值得注意的是這個數目遠超過自疫苗接種被使用以來任一時期的感染率。102,500個個案中有27個小孩死亡，17個百日咳且併發神經受損的後遺症。

近幾年來的大流行發生在1982~1983間，80,000個個案中有21個死亡的報告，而侵略的對象為5~9歲的小孩。所以，在年齡上是比1977~1979的大流行較為提高。綜合二次大流行所引起的傷害數據，我們可清楚的確知未接種DTP疫苗的小孩感染百日咳的比例較已接種此疫苗的小孩為高 (Case 1977~1979) 及DTP疫苗產生之免疫能力會隨著時間的增加而降低。

(七)傷寒疫苗(Typhoid Vaccine)

每1ml的製劑中至少含100億個死菌，使用於35歲以上或曾接種此疫苗者身上，所產生的反應特別明顯。接種後所產生的局部反應包括腫脹、疼痛、過敏等現象，將持續2~3小時。而全身性反應就比較嚴重如：嘔心、腹瀉、頭痛、發燒等症狀可持續36~48小時。所以，病人最好是躺著休息。當給予第二劑時採取皮內注射可減少全身性反應的發生，但第一劑則必須以皮內或肌肉注射方式給予，所以局部反應的產生是不能避免的。12個月內的嬰孩及急性感染或慢性病患應避免接種傷寒疫苗。

(八)霍亂疫苗

50ml的懸浮液中含80億個被殺死的霍亂弧菌，所產生的反應較溫和，不像傷寒疫苗那樣激烈。注射幾小時後才出現疼痛、紅斑、腫脹。而一些嚴重反應很少發生。急性感染者及慢性病患應避免使用。

病毒性疫苗

(Vaccine of Viral origin)

當討論病毒性疫苗時，我們常常忽略了早期使用過的天花疫苗及狂犬病疫苗，在1718年Mary Wortley把種痘技術由中國傳至英國。由於產生許多嚴重副作用，使得種痘的觀念無法被廣泛接受，後來這種觀念被詹納氏 (Jennerian) 應用於預防天花的感染。由於詹納氏種痘 (Jennerian Vaccine) 顯著地降低天花發生率，使得接種疫苗的觀念漸為人們所接受。如今世界各地，在世界衛生組

織 (World Health organization ; 簡稱 W.H.O.) 嚴厲監督下使用天花疫苗，使得天花已於 1980 年宣佈絕跡。

狂犬病疫苗為一種培養於兔子腦細胞中的疫苗，在沒有嚴格管制下生產的疫苗，常引起一些嚴重副作用。如：體鞘脫失病、腦脊髓炎。儘管如此，狂犬病疫苗仍被廣泛使用，因為它能有效防止更嚴重的疾病產生。在 1933 年 Snith et al 發現人類的流行性感冒病毒 (Influenza Virus) 可傳染給鼯鼠，並可在雞胚胎中培養菌類，奠定了以科學方法生產病毒疫苗的基礎。在過去幾年脊髓灰質炎，一直被認為鼻咽部的感染所致，最近被證實是腸內病毒經由腸道使人們致病，脊髓灰質炎病毒在乾淨的猴腎臟中培養可獲得良好的收成。其他尚有麻疹、德國麻疹、B 型肝炎疫苗將一一介紹。

(一) 流行感冒疫苗 (Influenza V.)

為一多價型疫苗，各類型的病毒分別培養於雞胚胎中，可預防各種類型的流行性感冒。流行性感冒疫苗包含 A 及 B 二種亞型。寒顫、倦怠、頭痛、發熱是一般常見的不良反應，偶而出現腦病及其他神經性併發症 (均無有力證據證實是由疫苗引起)。

1976 年美國曾報導因使用 Swine - Influenza V. 而引起 Guillain - Barre Syndrome 而英國於 1977 年也使用過疫苗卻無任何 Guillain - Barre Syndrome 的報告。Guillain - Barre Syndrome 一般臨床症狀包括運動及末梢感覺神經炎及麻痺，但只要妥善照顧，癒後能力極高。而神經方面症狀可持續 3 週以上，包括上呼吸道及腸胃方面疾病、水痘、腮腺炎、疱疹、淋巴腺熱及壁蝨媒所引起的腦炎。在美國研究顯示出使用不含 Swine Influenza 的疫苗，不會有以上的症狀產生。另外知道 Swine - Influenza V. 會抑制肝細胞酵素以致影響一些藥物代謝，如 Warfarin。使用流行性感冒疫苗的禁忌包括急性發熱、上呼吸道感染及免疫能力異常者。根據文獻報告小孩使用此疫苗的危險性較高。

(二) 麻疹疫苗 (Measles V.)

1968 年開始使用於英國。現在所使用的麻疹疫苗是活性稀釋病毒是將 Schwarz strain 培養於雞胚胎中獲得的。麻疹疫苗在接種後第二年才發生效用，有很多被爭論的重大事件發生。在接種後 5 ~ 10 天會發生麻疹樣的症狀，先是輕微的咳嗽及鼻炎，有些伴隨肌肉痙攣，續而發疹、發熱、咽喉炎等麻疹感染的現象，每 1000 位接種者中有 0.2 ~ 0.9 的比例於接種後 7 ~ 14 天出現嚴重痙攣。痙攣及腦部受損等中樞神經方面的傷害也是麻疹疫苗所引起最嚴重的傷害。而一些較不常見的過敏反應，常起因於對雞蛋白及抗生素敏感或在接種麻疹疫苗的同時使用免疫抑制劑。

(三) 德國麻疹疫苗 (Rubella V.)

現在常用的三種活性稀釋疫苗分別以不同菌種培養在雞胚胎、兔子腎臟細胞及具有兩套染色體的人類細胞中。

德國麻疹疫苗 (Rubella V.) 適用於任何年齡，但最好避免使用於出生未滿一年的嬰兒。因為其體內有母體給予的德國麻疹抗體。接種後第九天可見類似德國麻疹症狀出現，這症狀通常是溫和且短暫的。諸如輕微的發燒頭痛、喉嚨痛、發疹及淋巴腺炎。年紀大的婦女可能會出現發熱性關節痛，這種現象短時間內會消失，但也有可能持續好幾個星期。德國麻疹疫苗是否為產生幼年性風濕性關節炎的主要病因，仍是值得研究的，但對於患有關節炎的病患，再注射德國麻疹疫苗將會使關節炎的疼痛程度增加。懷孕婦女禁止接種此疫苗，且接種二個月內也絕對禁止懷孕。

(四) 小兒麻痺疫苗 (Poliomyelitis V.)

包括注射的沙克疫苗 (IPV) 為死菌培養於猴腎細胞，及口服的沙賓疫苗 (OPV) 為活菌稀釋疫苗培養在猴腎細胞或人類含二套染色體細胞內。1956 年 IPV 開始被使用，使用期間受各界好評。但與 OPV 比較 IPV 有三個不便之處：1. 需注射給予。2. 只對感受性高者有反應。3. 無法有力遏阻流行期的感染。1962 年以後，口服的 OPV 無論在追加預防或控制突發狀況都是優先被考慮使用的。接受者及接觸疫苗者常發生的不良反應包括：麻痺性或非麻痺性脊髓灰白質炎。縱使排除一些導致不良反應的自然疾病，一些不良反應的發生與疫苗在製造過程中受污染有密切關係，所以在未能提出任何確保疫苗品質的檢測數據前，千萬不能對引發不良反應的因素下任何斷語。

也曾有 OPV 引起痙攣、腦脊髓炎、多發性神經炎的報告，但都是與其他疫苗一起使用所引起。免疫學家建議體內未含小兒麻痺抗體的父母親，應於小孩接種小兒麻痺疫苗的同時，也能服用 OPV，以產生抗體，防止因接觸疫苗而引發的一些疾病。如能正確使用並留心禁忌，毫無疑問地，OPV 是安全度極高且相當有效的小兒麻痺疫苗。

(五) B 型肝炎疫苗 (Hepatitis B V.)

B 型肝炎疫苗為高度純化，不活化性 B 型表面抗原，得自於 B 型肝炎帶原者的血漿。因為此疫苗最近才被開發使用，且製造要求甚為嚴格，所以至今尚未發現任何明顯副作用。從三段分離雜質的製造過程，配合精密測試可顯示 B 型肝炎疫苗是安全性極高的疫苗。

隨著 B 型肝炎疫苗普遍被使用，對於疫苗的來源，我們應更加關注。免疫學者發現感染後天免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 高比率的地區其 B 型肝炎比例也偏高。如由此區域採取疫苗，則接種 B 型肝炎疫苗者是否有感染 AIDS 之危險 (曾經有血友病人在接受第八凝血因子後感染 AIDS 之報告)，是值得嚴加注意的事。然而嚴密的測試使得用這些疫苗的接種者，並無一例顯現出有 AIDS 存在，所以在權衡利弊得失下，專家主張在高感染率國家的人們應接受 B 型肝炎疫苗。

疫苗未來的發展

(Future development)

使用藥物的目的無非是預防疾病或是使疾病的侵略性縮小，而其中難免會產生一些不良反應。不良反應的輕重常用危險因子／有益因素 (Risk / benefit) 來表示，把不良反應確確實實減至最低程度 (Risk / benefit 最小值) 這是當務之急。要使不良反應減至零程度尚需配合下列四點的完成：

(1) 繼續改進製造方法及提升品質。使抗原更趨純化及更具單一療效，新發展的生物基因工程將承擔這項任務。

(2) 產品在上市前應有更多更大規模的臨床測試以提高療效及安全性。

(3) 一些常被使用的疫苗，應儘早尋求因忽略使用禁忌而引起疾病的解決方法。

(4) 對產品的療效及安全性應正確報導，詳細記錄，確實追根究底產品在不同地區所引起不良反應的因素。

參考文獻

1. J.A. Holgate(1986): Iatrogenic Diseases: Adverse effects associated with vaccines, 3,882-897, Edited By P.F. D'Arcy and J.P. Griffin, Oxford medical publications.
2. W.G. Clark, D.C. Brater, A.R. Johnson(1988): GOTH'S medical pharmacology: Principles of immunopharmacology, 12,716-729, Edited by S. Bircher, The C.V. Mosby company
3. John Wiley and Sons Inc.(1980): AMA Drug Evaluations: Vaccines and Antiserums, 4,1137-1156, American Medical Association.
4. John Mill and Steven L. Barriere, (1984): Basic and Clinical pharmacology: Vaccines, Immune Globulins and Other Complex Biologic Products, 2,594-605, Edited By B.G. Katzung, Lange Medical publications.
5. 陳長安 (1986): 常用藥品手冊: 免疫療法, 1, 675 ~ 687 合記出版社。