

威爾森氏症的藥物治療

前言

威爾森氏症 (Wilson's disease) 屬於罕見疾病之一，根據衛生福利部國民健康署 111 年 11 月罕見疾病通報個案統計表，臺灣共有 701 個個案。威爾森氏症病人因為 ATP7B 基因突變，使得銅由肝細胞運送到膽汁發生異常，銅堆積在肝臟中增加自由基提高氧化壓力，長期下來損害肝臟細胞。血漿中的銅由肝臟製造的血漿銅藍蛋白 (ceruloplasmin) 攜帶，當肝臟細胞受損，累積的銅進入血液中沒有被血漿銅藍蛋白攜帶，堆積在身體的組織以及大腦中，長期累積毒性將造成病人在肝臟、神經系統、精神上的病症。本文將帶領讀者認識常見威爾森氏症治療藥物，包括服藥時機、常見副作用、及注意事項等。

威爾森氏症的藥物治療

治療須依據疾病進程選擇，起始治療由病人是否有症狀、是否有器官損傷決定。肝臟或神經精神相關症狀最為常見，其他器官也可能受到影響；無症狀的病人可能不具有器官損傷，也可能具有須經由抽血檢驗、影像、組織切片才能發現的器官損傷。

對於特定病人族群，在藥物治療選擇上也應考量其他因素，醫師會根據每位病人的狀況給予最適當的治療，如小於三歲的兒童應考慮藥物對成長和智力發展的影響，患有嚴重肝病的病人應給予門靜脈高壓併發症的治療藥物。長期使用口服藥物外，威爾森氏症病人除了已經對肝炎免疫者，都應接種 A 型和 B 型肝炎疫苗，以及預防任何可能危及生命的感染，如接種流感、肺炎鏈球菌、新冠肺炎、水痘等疫苗。

螯合劑會和血液中的銅結合，增加銅從尿液中排出，對於有症狀的病人，或無症狀但疾病活化狀態的病人，都是起始治療的建議藥物。鋅會干擾腸道吸收銅，降低體內銅含量，可作為無症狀且沒有器官損傷病人起始治療的另一個選擇，常用於不耐受螯合劑治療者，須至少每四個月抽血檢驗一次肝臟指數，如有惡化則加上螯合劑合併治療。疾病的症狀以及血液的檢驗數值在起始治療約半年到一年半後將獲得控制，此時可以進入維持治療階段，可以選擇降低螯合劑藥物劑量，或換成使用鋅治療。在轉換成維持治療時，前 2-6 個月應持續追蹤症狀臨床表現及血液檢驗數值以確保藥物療效。

D-Penicillamine 是螯合劑藥物之一，增加尿液排除銅，降低體內銅含量。應由低劑量開始慢慢往上增加劑量，提升病人耐受性、降

低神經症狀惡化發生率。起始治療由每日 250-500 毫克開始，每 4-7 天調高 250 毫克，直到達到每日 1000-1500 毫克，一日中分成 2-4 次服用；維持治療階段每日 750-1000 毫克分 2-3 次服用。服用初期可能惡化病人神經症狀，較常見於原本即有神經症狀者，如發生可考慮換成 trientine 或鋅治療。此藥物的療效可藉由 24 小時尿液排除銅量進行評估，建議在用藥的一星期後檢驗血球計數、肌酸酐以及進行尿液分析，三個月內每月持續監測是否已達治療目標，達目標之後可降低監測頻率。常見副作用包括腹瀉、味覺異常；早期過敏反應發生於使用後的 1-3 星期，包括發燒、藥疹、淋巴結腫大、嗜中性球減少、血小板減少；遲發性過敏反應在治療幾個月或幾年後發生，包括腎毒性、類紅斑性狼瘡等，如服藥後不明原因持續發燒、出血、瘀青、尿量減少、尿液起泡，應立即回診告知醫師。此藥品和食物併服會降低 50% 吸收率，必須在飯前一小時或飯後兩小時服用，也應和其他藥品、牛奶、制酸劑（如胃藥）、含鐵或含鋅成分的藥品或保健食品間隔一小時服用。此藥品會影響傷口癒合，如有計畫動手術應告知醫師，醫師將協助調整藥物劑量。

Trientine 和 D-Penicillamine 一樣，屬於銅螯合劑，和銅結合增加銅從尿液中排除。適用於無法耐受 D-Penicillamine 的病人，也是充血性脾腫大造成血小板低下或嗜中性球低下病人的起始治療建

議藥物。此藥物服用劑量應由低劑量開始慢慢往上增加，約 2-4 週達到目標劑量，起始治療依病人體重每日 15-20 毫克/公斤分 2-4 次服用；維持治療依病人體重每日 10-15 毫克/公斤。療效監測大致和 D-Penicillamine 相同，藉由 24 小時尿液排除銅量進行評估。和 D-Penicillamine 相比較不會造成神經症狀惡化，也少了許多副作用，常見副作用包括噁心、紅疹。此藥品有食道刺激性，必須在飯前一小時或飯後兩小時配大量開水整顆膠囊吞服，也應和其他藥品、牛奶、制酸劑（如胃藥）、鈣片間隔一小時服用，須和鐵劑間隔兩小時服用，同時服用會和鐵結合產生毒性物質。此藥品影響傷口癒合，如計畫手術應告知醫師協助調整藥物劑量。

鋅會刺激腸道細胞的內生性螯合劑和銅結合，結合後隨著腸道細胞週期性的新陳代謝從糞便排出，同時也會促進身體組織累積的銅排除，具有肝臟保護效果。鋅可以作為無症狀病人的第一線起始治療藥物，效果和 D-Penicillamine 差不多，且病人耐受性更佳，使用於神經性威爾森氏症比起肝性威爾森氏症病人效果更佳，也是腎臟損傷無法藉由螯合劑藥物有效從尿液排除銅的病人的治療選擇。疾病嚴重程度較高或是單用螯合劑（如 D-Penicillamine 或 trientine）症狀惡化的病人，可以選擇使用鋅加上螯合劑合併治療，兩者應間隔一小時以上服用。合併治療可能產生貧血副作用，應定期監測血

紅素。為確保療效，鋅每日應服用 2-3 次，常見劑量為每日 150 毫克。療效可藉由 24 小時尿液排除銅量、肝指數 (ALT) 進行評估。副作用不多，較少發生惡化神經症狀的副作用；約有 3-4 成病人會發生腸胃道副作用 (如胃痛、胃灼熱)，更換不同鹽基藥物或與少量蛋白質一起服用可使副作用緩解，應在諮詢醫師後進行；可能使血中澱粉酶 (amylase)、脂肪酶 (lipase) 上升。此藥品應空腹服用，可在飯前一小時或飯後兩小時服用，配白開水吞服整粒膠囊，如果早餐前服用產生無法忍受之腸胃道副作用，可在早餐和午餐之間的時段服用。

結語

威爾森氏症病人需要終身的藥物治療以及限制飲食中銅的攝取，擅自停止治療可能造成急性肝衰竭或其他症狀，較嚴重的情況可能需要進行肝臟移植。

藥物治療分為起始治療與維持治療兩階段，螯合劑 (如 D-Penicillamine 或 trientine) 及鋅是主要的治療藥物，應遵照醫師指示按時服用，如發生副作用應告知醫師，由醫師評估調整，不可擅自停藥，並定期回診監測療效與副作用。飲食方面，應盡可能避免食用富含銅的食物 (如堅果、巧克力、帶殼海鮮、黃豆製品、蘑

菇、動物肝臟、果乾等)，尤其是在開始治療後的一年內。日常生活可選擇飲用過濾水，以避免來自水管的銅，並避免使用銅製的廚具或餐具；規律運動、物理治療可以緩解疾病產生的症狀。

良好的用藥與生活飲食習慣是與疾病共存的不二法門，定期回診有助於醫師掌握疾病動態給予最適當的治療，如有任何用藥、飲食相關問題也能與醫療人員即時反應，讓我們和您一起為控制疾病提升生活品質努力。

表一、威爾森氏症治療藥物比較

商品名		Trolovol	MetaCu	Wilizin	Zinca
成分含量		d-Penicillamine 300 毫克/錠	trientine dihydrochloride 300 毫克/膠囊	zinc acetate 25 毫克/膠囊 50 毫克/膠囊	
作用原理		和銅結合，增加銅從尿液中排除		干擾腸道吸收銅	
健保適應症		風濕關節炎、重金屬中毒	經 d-penicillamine 治療耐受不了之威爾森氏症病人，需經事前審查核准	威爾森氏症之維持治療，病人應已先使用過螯合劑治療	
常用劑量	成人	起始劑量 每日 250-500 毫克開始，每 4-7 天調高 250 毫克，直到達到每日 1000-1500 毫克，分 2-4 次服用 維持劑量 每日 750-1000 毫克，分 2-3 次服用	起始劑量 每日 750-2000 毫克 (15-20 毫克/公斤)，分 2-4 次服用 維持劑量 每日 750-1000 毫克 (10-15 毫克/公斤)，分 2-4 次服用	一天 2-3 次，每次 25-50 毫克	
	兒童	起始劑量 每日 20 毫克/公斤，分 2-3 次服用 維持劑量 75%的起始劑量	起始劑量 每日 20 毫克/公斤，分 2-3 次服用 兒童上限 1500 毫克 青少年上限 2000 毫克 維持劑量 每日 900-1500 毫克，分 2-3 次服用	5 歲以上不滿 10 歲 一天三次，每次 25 毫克 10 歲以上 一天三次，每次 25-50 毫克	
用法		-飯前 1 小時或飯後 2 小時 -和其他藥品、牛奶、制酸劑(如胃藥)、含鐵或含鋅成分的藥品或保健食品間隔 1 小時	-飯前 1 小時或飯後 2 小時 -和其他藥品、牛奶、制酸劑(如胃藥)、鈣片間隔 1 小時服用 -和鐵劑間隔 2 小時	-飯前 1 小時或飯後 2 小時	
		Trolovol 或 MataCu 加上 Zinca 合併治療，應間隔 1 小時以上			
		無劑型規定		不可剝半、磨碎或打開膠囊	
保存方式		室溫	冷藏 2-8°C 避光	15-25°C 避光	
副作用		噁心、嘔吐、貧血、白血球減少、血小板減少、味覺異常、蛋白尿、皮疹等	噁心、皮疹、貧血	胃腸刺激、腸胃不適	
懷孕		孕婦可安全使用，應降低至原劑量的 30-50%劑量使用		使用經驗有限	
哺乳		可	可	不建議	
治療地位		有症狀或無症狀病人的一線治療選擇之一。	有症狀或無症狀患者的一線治療選擇之一，相較於 penicillamine，副作用較小，較不會惡化神經症狀。	有症狀但已達穩定或無症狀病人可作為銅螯合劑之替代療法，但須至少四個月監測一次肝功能。	

參考文獻：

- Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 practice guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver

- Diseases. Hepatology. Published online December 7, 2022:hep.32801.
2. Schilsky ML. Wilson disease: Treatment and prognosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Dec 31, 2022.)
 3. Schilsky ML. Wilson disease: Epidemiology and pathogenesis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Dec 31, 2022.)
 4. MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [updated 2020 Jun 24]. Wilson disease; [updated 2016 Apr 6; reviewed 2020 Jul 21; cited 2022 Dec 31]; [about 3 p.]. Available from: <https://medlineplus.gov/wilsonsdisease.html>
 5. Drugs and lactation database (lactmed) - NCBI bookshelf. (n.d.). Retrieved December 31, 2022, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
 6. 台大藥劑部藥品資料庫

延伸閱讀

1. 淺談肝硬化照護

藥劑部藥師 吳盈欣