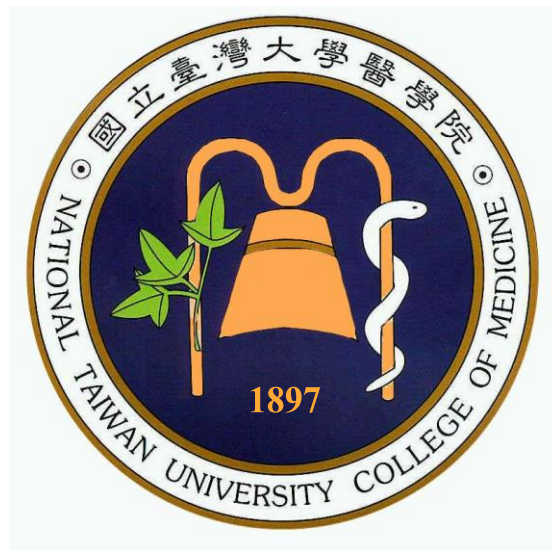

104 學年度第 2 學期

醫四病理、藥理小組討論下教材

(教案單元 1~8)



臺大醫學院共同教育及教師培訓中心 編印

討論日期：2/25 至 6/16

討論時間：星期四下午 1:20~3:10

討論地點：基礎大樓 B1 討論室（詳見分組名單）

壹、進行方式

- (一) 全班分為 16 小組進行小組討論，由附設醫院主治醫師擔任小班老師。
- (二) 本學期共 15 個單元進行討論，4 月 28 日進行英文口頭報告。
- (三) 第一週（2/25）下午 1:10 於基礎醫學大樓 101 講堂進行上學期英文口頭報告優異獎頒獎典禮，結束後回各小組討論室進行小組討論。

貳、評估方式與內容

小班教學佔學生總成績 2 學分；醫四評分之分配，課程部份佔 60%，期末報告及口頭報告部分佔 30%，另外為加強學生對於小組討論課及大堂課評量的參與度，自 92 年度起，將問卷回收率列入小組討論總成績 10%（回收之任務由各小組長負責）。相關問題可洽承辦人；大堂課問卷回收率之部分：李珮娟小姐分機 88035，課程相關事宜：曹英俐小姐分機 88037。

學期中將舉辦一場學生參與教學改進座談會（預定在 4 月 14 日下午 3:30 召開），請各小組推派代表一名參加，課程負責老師將聽取各小組對於課程內容、進行方式等之感想與建議。

老師針對學生個人之評估如下：

(一)對學生的評估（小組討論表現的評估）

評估項目：

1. 團體概念及參與度包括聆聽態度、參與討論、溝通協調、課前準備。
2. 能力表現包括表達能力、表達內容切題豐富、對問題解決之貢獻、創新性思考；老師將對個人特質、表現、態度、責任感及上述評估項目作簡單評語。

(二)自我評估

每位同學於期末需繳交一篇小組討論課程之自我評估，字數以 A4 紙張一頁，單行間距，中文標楷 12 字，英文 arial，上下左右 2.5cm 為原則，內容宜包括在小組討論中參與度之評價、貢獻、自己的優缺點、參與討論之困難度（知識面、技術面、情緒面），可能的因應策略。此為必交之作業，請各位同學於 6/2 前 MAIL 電子檔給各小組指導老師。

(三)期末報告

每位同學於期末需繳交一篇期末報告，為減輕學生負擔，可繳交英文口頭報告電子檔。此為必交之作業，請各位同學於 6/2 前 MAIL 電子檔給各小組指導老師。

(四)英文口頭報告

參、單元主題

單元	上課日期	教案性質	小組討論單元名稱	撰寫老師
1	02/25	藥理	Gastroenterology	蘇東弘
2	03/03	藥理	Cardiovascular	沈麗娟
3	03/10	病理	女性生殖系統疾病	詹其峰
4	03/17	病理	腎臟疾病	黃政文
5	03/24	藥理	Kidney	楊紹佑
6	03/31	病理	環境疾病	朱柏青
7	04/07	病理	內分泌系統	陳崇裕
8	04/14	藥理	血液淋巴系統疾病	楊士弘
9	04/21	全人醫療照護：以等待換心的病患為例		楊曉玲
	04/28	英文口頭報告		
10	05/05	病理	Hematology	黃聖懿
11	05/12	藥理	Anesthesia	郭律廷
12	05/19	病理	神經系統疾病	葉馨喬
13	05/26	藥理	Neurology (sympathicus)	范碧娟
14	06/02	藥理	Psychiatry	林奕廷
15	06/16	病理	骨骼系統疾病	李仁傑

《單元一：Gastroenterology（藥理）》

蘇東弘醫師 2014 新編 2015 編修

某天下午，在醫學院的陽光走廊上，小欣、阿軒跟幾位同學正在討論最近去醫院臨床課程看到的所見所聞...

「小欣，你上網在讀什麼新聞啊，看起來很有趣：多款 C 肝新口服藥物，治癒率逼近 100%。C 型肝炎可以治癒啊？」

「阿軒，我們小組今天去內科跟陳定信教授門診，有好幾位 C 型肝炎的患者來諮詢，甚至還拿剪報過來詢問教授的意見。他們都是看到報紙上提到 C 型肝炎的治療新藥可以治癒 C 型肝炎而來門診詢問的。陳教授門診的病人很多，沒有時間仔細的介紹 C 型肝炎的治療，他要我回來查些相關資料，下星期病房討論課的時候再跟我們一起討論。所以我正在查些相關新聞、資料以及對照我們藥理學到的知識啊。」

「小欣，我記得藥理學告訴我們慢性 C 型肝炎的治療一開始是利用干擾素治療，但是似乎治療的效果不是很好。後來發現加上雷巴威林合併治療後，效果才有顯著的提升。最後改成長效型干擾素合併雷巴威林成為目前的標準治療方式。」你說的全新口服藥物是怎麼樣的治療啊？」

「阿軒，沒錯，這是我今天學到的新知識，跟你說一位病人的治療經過你就知道了...」

「今天來就診的張先生是一位 58 歲的男性病人，他大約在 20 年前因為輸血感染了慢性 C 型肝炎，來到台大醫院就診，當時因為干擾素治療的效果不理想，因此接受賴明陽教授主持的干擾素合併雷巴威林的臨床試驗 6 個月，治療結束時效果不錯，但後續追蹤時 C 型肝炎又復發。因為他沒甚麼症狀且工作又忙，所以後來就沒有繼續追蹤。一直到 2009 年的全身健檢發現肝指數過高，所以重新回來我們的門診。當時經醫師建議接受肝切片，發現肝有輕度的纖維化(F2)，他的 ALT:110 IU/L，HCV genotype 1b，HCV viral load 為 830,000 IU/mL，他接受了長效型干擾素 pegylated interferon alpha-2a 180mcg/week + ribavirin 1000 mg/day 的治療，治療中因為第 4 周仍測得到 C 型肝炎病毒，直到治療第 12 周病毒才測不到，醫師說是達到早期病毒學反應(early virological responses)所以整個治療了 48 周才結束」

「小欣，聽起來很有趣耶，這樣的治療似乎是依照病人治療中的反應來決定療程，如果更早就測不到病毒，是不是代表可以縮短療程呢？另外，大家都說干擾素治療很難受，是否有一些方法可以預測治療的效果以進行個人化的療程？」

問題一：請問目前長效型干擾素合併雷巴威林治療，有哪些可以預測療效的因子？是否可以縮短療程或提早終止呢？（請依照病人因素，病毒因素以及治療中的療效因素來探討。請說明

是否有某些特定的病人基因多型性[SNP, single nucleotide polymorphism]可以預測療效)

「小欣，你整理及說明的真詳細。後來這個病人治療的過程怎麼樣呢？」

「這個病人在治療中得到很厲害的貧血，體力虛弱，走一走路就喘得很厲害，因此後來醫師把他的藥物減量。難怪，大家提到干擾素治療就覺得像是化療一樣，覺得很痛苦而敬而遠之。我聽說很多人治療中還要輸血來改善貧血的副作用。尷尬的是，病人就是因為輸血才得到 C 型肝炎的，我想他們一定很擔心輸血。」

「阿軒，我再考考你，你知道干擾素及雷巴威林治療有哪些常見的副作用嗎？如果有辦法在治療前就可以預測哪些患者接受治療時比較不會貧血就太棒了。」

問題二：請問慢性 C 型肝炎的治療(長效型干擾素及雷巴威林)藥物的副作用。是否有某些特定的病人基因多型性 (SNP) 可以預測治療的貧血副作用呢？

「小欣，看起來治療真的有很多的副作用，難怪會有新藥的上市。到底這位病人詢問的 C 型肝炎的治療新藥是什麼呢？上課的內容好像沒有提到.....」

「ㄟ，阿軒，藥理老師有提到，我看你在睡夢中去旁聽周公的歷史課當然沒聽到囉。如果你有定期看 NEJM，你就會知道這半年慢性 C 型肝炎的新藥好多種，NEJM 上沒隔多久就有一篇，就像是 BBS 洗版一樣快。」

問題三：請針對這位病人 (genotype 1b) 告訴阿軒目前台灣已經上市的 boceprevir 及美國已經上市的 sofosbuvir/ledipasvir 簡單的藥理機轉。

「小欣，你一直是我們的書卷獎好學生，謝謝你幫我補課。但是我發現台灣剛上市的 boceprevir 是美國 2011 年建議的 guideline 藥物，但怎麼不再被建議使用了？」

問題四：請分析看看為什麼目前台灣上市的 boceprevir，在美國與歐洲 2014 年肝臟醫學會報告，已經不建議使用 boceprevir 治療慢性 C 型肝炎？(可從療效、副作用等方面探討)

「小欣，新藥聽起來就像是神奇藥丸一樣，只要吃 3 個月就有 90% 以上的成功率，那用新藥就好了，C 肝治癒不是指日可待？」

「阿軒，我聽到老師說這個藥的藥費差點沒昏倒，你知道美國 2014 年上市的新藥 sofosbuvir/ledipasvir 一顆要 1125 美金，吃三個月大概要 300 萬台幣耶。我想健保應該不可能會給付吧。所以陳教授跟病人解釋後，就問病人是否要參加另一家藥廠新藥的第三期臨床試驗，一樣是口服的抗 C 型肝炎病毒藥物，且是免費的。」

「小欣，這不就像是白老鼠一樣，陳教授怎麼解釋且病人怎麼選擇的呢？」

問題五：請問藥物臨床試驗有幾個階段，分別的內容是什麼？參加臨床試驗可能的好處及風險如何，你要怎麼跟病人解釋呢？

「小欣，我看了一下 NEJM 的 paper，好奇怪喔，之前 boceprevir 的臨床試驗都需要有標準治療（長效干擾素合併雷巴威林）當作對照組，但是後來的新藥包括 sofosbuvir/ledipasvir 竟然沒有對照組耶，這樣的臨床試驗的結果還可以讓藥品上市，你知道為什麼嗎？」

問題六：請討論看看為什麼後來 DAA 的新藥沒有 double blind 或是 randomized controlled trial？直接是一個 single arm study 呢？（請就醫學倫理及臨床試驗原則討論）

「小欣，我剛剛上網查了一下 sofosbuvir/ledipasvir 這個 C 型肝炎神奇的新藥，發現其實還有蠻多爭議的。美國國會議員覺得定價太高，雖然可以神奇且快速的治癒 C 型肝炎，但貴到病人治不起，藥廠這樣是否算是趁火打劫呢？」

「阿軒，對啊，從前面的討論我們知道台灣人接受長效型干擾素及雷巴威林合併治療的反應率其實很高，約有 60-80% 的 SVR，你覺得健保署會通過這些新藥的上市嗎？」

問題七：請分別以政府、藥廠、醫師及病人的角度，探討這個 C 型肝炎新藥對於醫療、經濟及社會所帶來的衝擊。如果你是健保署的官員，你是否要核准 boceprevir 或是 sofosbuvir/ledipasvir 在台灣上市及健保給付？

Ps. 長效型干擾素/雷巴威林自費一年的價錢約為台幣 20 萬元。Boceprevir 估計的治療價格（24-44 周）約為新台幣 40-60 萬元。

Ps. 若討論時間不夠，建議同學可以跳過問題二及問題五。問題七很有趣，建議多方面的思考與討論。

學習目標：

結合藥理學的知識，探討慢性 C 型肝炎的治療方式演進，治療效果及副作用，並結合最新的基因體醫學探討個人化醫療的發展，最後結合時事，學習臨床試驗及藥品經濟學的知識。在討論之後，學生應該要能了解

1. 慢性 C 型肝炎治療方式的演進，包括從傳統干擾素治療，到長效型干擾素合併雷巴威林 (ribavirin) 治療，並結合基因體醫學的知識預測治療效果及治療副作用
2. 學習直接作用的抗病毒藥物 (direct antiviral agent, DAA) 治療慢性 C 型肝炎的藥理機轉及最新進展
3. 學習臨床試驗的種類及內容，參與臨床試驗可能的益處及風險。探討慢性 C 型肝炎藥物臨床試驗的設計。
4. 探討新藥上市後在健保制度下藥品經濟學等問題

參考資料：

1. C 型肝炎治療的演進
Chen DS (2011) Fighting against viral hepatitis: lessons from Taiwan. *Hepatology* 54(2):381-392.
劉俊人等. 慢性 C 型肝炎治療的新進展：從干擾素到直接抗病毒藥物. *內科學誌* 2012;23 : 383-391
2. 干擾素合併雷巴威林治療
Omata M (2012) APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatology Int* (2012) 6:409-435
3. 可以依照治療療效縮短療程的研究
Yu ML et al. (2007) A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 56(4):553-559.
4. IL28B 基因多型性
Ge D et al. (2009) Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(7262):399-401.
Thomas DL et al. (2009) Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 461(7265):798-801.
5. 藥品治療副作用
Pegasys, Robatrol 藥物仿單(可由網路下載)
6. ITPA 基因多型性
Fellay J et al. (2010) ITPA gene variants protect against anemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 464(7287):405-408.
7. 關於 boceprevir 的介紹
劉俊人等. DAA 慢性 C 型肝炎治療的新進展：從干擾素到直接抗病毒藥物. *內科學誌* 2012 : 23 : 383-391
8. 關於 Sofosbuvir/ledipasvir 的介紹
Afdhal et al. (2014) Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1889-1898
9. 關於臨床試驗的介紹
台灣藥品臨床試驗資訊網 http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/notes.html

《單元二：Cardiovascular (藥理) 》

藥學系徐莞曾博士、沈麗娟老師 2015 新編

82 歲的李女士，身高 162 公分，體重 70 公斤。過去被診斷有冠狀動脈心臟病、心臟衰竭、高血壓、高血脂與胃食道逆流。歷年來心臟疾病的追蹤與治療情形為：十年前發生急性前壁心肌梗塞，左心室射出分率下降至 40%，於冠狀動脈左前降枝置放金屬支架，並服用雙重抗血小板藥品(aspirin 合併 clopidogrel)滿 12 個月，在藥品治療下左心室射出分率回升至 45%，心臟衰竭分級維持在 NYHA class I；兩年前曾有一次急性心臟衰竭惡化住院，起因為李女士經常忘記服用降血壓藥品晚上的劑量而導致血壓過高；十五個月前再次發生急性心肌梗塞，冠狀動脈攝影圖顯示右冠狀動脈中段完全阻塞，心臟超音波顯示心臟前壁與後壁收縮不良、左心室擴大、左心室射出分率下降至 30%，經血栓抽吸並置放塗藥支架，亦接受雙重抗血小板藥品(aspirin 合併 ticagrelor)滿 12 個月。最近一次門診為三個月前，當時爬一層樓梯會喘，心臟衰竭分級為 NYHA class II，心臟超音波追蹤左心室射出分率為 40%。此次回心臟科門診的主訴為，近日來稍微活動一下，就感覺喘(NYHA class III)且合併心悸。理學檢查發現：生命徵象—血壓 150/90 mmHg、心跳 130/min、血氧 96%；頸部靜脈鼓脹；心律不規則，心尖處可聽到收縮期雜音；雙側肺葉底部有濕囉音；雙腿水腫。李女士自訴未有胸悶或暈倒等症狀，但有端坐困難情況。目前門診用藥為：aspirin 100 mg qd, bisoprolol 5mg qd, ramipril 2.5 mg bid, furosemide 10 mg qd, spironolactone 25 mg qd, omeprazole 20 mg qd, atorvastatin 40 mg qd。

整理李女士過去之用藥歷史如下表

月. 西元年	Jun.05	May.06	Aug.12	Jul.13	May.14	Aug. 15
aspirin	█	█	█	█	█	█
clopidogrel	█	█				
ticagrelor					█	█
bisoprolol	█	█	█	█	█	█
ramipril	█	█	█	█	█	█
furosemide				█	█	█
hydrochlorothiazide			█	█		
spironolactone				█	█	█
omeprazole	█	█	█	█	█	█
simvastatin	█	█	█	█	█	█
atorvastatin					█	█

請問：

1. 為要快速且正確瞭解李女士目前門診用藥的基本資料，如藥理分類，適應症，劑量，注意事項或健保給付規定等，請問您建議使用哪些書籍、資料庫或網站？

2. 李女士這次門診心臟衰竭的症狀越來越明顯，可能的原因有哪些？李女士曾有因藥品順從性不佳導致心臟衰竭惡化的先例，請問是處方中的那種藥品最有可能？這次是否需先排除？李女士目前用藥中是否另有其他藥品相關問題(drug-related problem)可能導致心臟衰竭惡化？另一方面，李女士可能出現新的疾病，請問您打算再安排哪些的檢查以協助進一步鑑別診斷？

患者接受檢查後，相關檢查結果如下：

Complete Blood Count (CBC) w/ Differential Order

RESULT	VALUE	RANGE
Hemoglobin (Hb)	11.8 g/dL	12 - 18.0
Hematocrit (HCT)	39%	38 - 47
MCV	89 fL	80 - 94
Platelet Count	170 K/ μ L	150 - 350
White Blood Cell Count (WBC)	9200/ μ L	4000 - 10800

Chemistry Screen

RESULT	VALUE	RANGE
Glucose (FPG)	97 mg/dL	65 - 99
Sodium	139 mEq/L	136 - 145
Potassium	3.9 mEq/L	3.5 - 5.1
Chloride	98 mEq/L	98 - 107
BUN	29.0 mg/dL	7.0 - 23.0
Creatinine	0.9 mg/dL	0.6 - 1.3
Bilirubin - Total	0.7 mg/dL	0.0 - 1.0
Alkaline Phosphatase	139 IU/L	50 - 136
AST (SGOT)	35 IU/L	15 - 37
ALT (SGPT)	24 IU/L	15 - 37
C-Reactive Protein (CRP)	0.60 mg/L	0.80 - 4.90
Thyroid-Stimulating Hormone	2.10 mU/L	0.3 - 5.5
Troponin I	0.08 ng/mL	< 0.4

Fasting Lipid Panel

RESULT	VALUE	RANGE
Triglycerides	170 mg/dL	0 - 150
Total Cholesterol	140 mg/dL	0 - 200
LDL Cholesterol	74 mg/dL	62 - 130
HDL Cholesterol	32 mg/dL	50 - 60

Electrocardiogram (ECG)

AF, RBBB, HR 115-130/min

Echocardiography

LVEF 30%; hypokinesia of the anterior and posterior wall, mitral regurgitation ++

3. 心電圖檢查發現李女士出現心房纖維顫動 (atrial fibrillation, AF) 的心律不整，且抽血結果排除了貧血、感染、腎功能惡化等狀況，請問如何評估 AF 是否為李女士心臟衰竭惡化的主因？門診醫師安排李女士住院。針對其 AF，依據李女士目前的心臟功能和二尖瓣逆流，該如何選擇 rhythm control 或 rate control？各有那些類別的藥品可以選擇？藥品投與的方式是否需靜脈注射？給藥速率及劑量如何決定？同時，李女士已服用抗血小板藥品，是否仍需給予抗凝血藥品預防中風？各有那些類別的藥品可以選擇？考量的因素為何？

4. 當您決定上述治療藥品時，如何**迅速**查閱藥品間的交互作用的**正確**資訊，並調整相關藥品的使用。

5. 李女士在過去二次心肌梗塞後，於冠狀動脈血管內放置支架後服用不同的雙重抗血小板藥品。請問對於藥品適當選擇的考量因素有那些？

李女士住院後，經過靜脈注射 amiodarone 的速效劑量、並連續輸注維持劑量，6 小時後，李女士的心電圖呈現正常竇性節律，心跳速率下降至 95-100/min，血壓穩定。24 小時後，醫師改開立口服的 amiodarone。請問針對後續 AF 的治療，是否需維持 amiodarone 的使用或更換為其他類別藥品？若考慮長期使用 amiodarone，李女士該定期接受那些檢查監測療效與副作用？另外，李女士的處方中，是否已有藥物可協助改善 AF 發生的根本原因？若有，該如何調整？

學習目標：

1. 能夠學習於臨床服務時如何查詢正確藥品相關資料，做為用藥選擇的依據。練習及熟悉相關藥品資料的查詢。
2. 能夠瞭解心臟衰竭的成因、病態生理學及症狀。
3. 能夠列出缺氧性心肌病變的病人，突然惡化的危險因子。需先進行那些檢查以排除用藥相關的危險因子。

4. 能夠瞭解心房纖維顫動發生在心臟衰竭病患的影響。如何依據病人狀況選擇rhythm control或rate control。
5. 能夠瞭解抗凝血藥品的選擇及解釋其重要性。
6. 能夠瞭解抗血小板藥品的選擇及解釋其重要性。
7. 能夠瞭解心臟衰竭治療藥品的使用原則及調整藥品的時機。

參考資料：

- 1、McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33:1787.
- 2、Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013; 128:1810.
- 3、Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA 2005; 293:572.
- 4、Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. Can J Cardiol 2006; 22:23.
- 5、Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 2010; 16:e1.
- 6、Falk RH. Atrial fibrillation. N Engl J Med 2001; 344:1067.
- 7、Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. Circulation 2004; 109:2839.
- 8、Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation 2003; 107:2920.
- 9、Weinfeld MS, Drazner MH, Stevenson WG, Stevenson LW. Early outcome of initiating amiodarone for atrial fibrillation in advanced heart failure. J Heart Lung Transplant 2000; 19:638.

《單元三：女性生殖系統疾病（病理）》

詹其峰醫師 2014 新編 2015 編修

敏駿和千頌是一對兩小無猜的情侶，他們起初是在高中社團聯展中認識，現在敏駿已是大二學生，而千頌剛升上高三。千頌的表哥何南是寶島醫科大學醫 四學生，喜好追根究底。

某天，千頌因下腹部不適一週，經由何南的介紹由敏駿陪伴至寶島醫院青少年門診龐德醫師就醫。千頌描述了有關她下腹部不適的症狀，包括有輕微反胃現象，且早上時間症狀較明顯，不適持續時間約為 2 至 3 小時，偶併有頭痛，食慾降低、便秘，自覺沒有發燒或體重減輕等。

問題 1: 關於年輕女性下腹部疼痛的可能原因? 醫師可以多問些什麼以幫助鑑別診斷?

龐德醫師請敏駿在門診外等候，在護理師跟診下與千頌談論關於個人心理社會史與機密問題 (confidentiality) 以及理學檢查，千頌來自單親家庭，小學六年級父母離異，現與母親同住，有 1 個小她 3 歲的弟弟與爸爸同住。上個月千頌陪母親去看病時，媽媽順便做癌篩與 6 分鐘護一生的活動，兩週後收到子宮頸抹片異常報告，再至婦產科門診進一步診治，醫師告知媽媽的病情屬子宮頸癌前病變，需進行手術切除，千頌不知如何是好。

進一步追問，千頌才透露其月經史：初經 12 歲，週期：28 天/持續時間：5 天，經血量：普通，生理期來之前容易經痛與心情鬱悶，最近一次月經(LMP)是 6 週前。千頌也坦然說出與敏駿曾有幾次親密關係與性行為，且並未特別有安全防護措施，僅計算安全期，陰道分泌物最近有增加。龐德醫師徵求千頌的同意後，在護理師跟診下，進行理學檢查與內診。

問題 2: 針對青少年或年輕人，比較有效又安全的避孕方法有哪些?

問題 3: 龐德醫師做理學檢查時，應特別注意哪些重點?

理學檢查與內診之後，龐德醫師發現千頌有骨盆腔發炎感染現象，與千頌討論之後，先進行尿液驗孕測試。……不一會兒，千頌簡直不敢置信結果呈現陽性反應，幾經掙扎思考後，千頌決定要請敏駿一起面對問題，趁此機會，龐德醫師也幫這兩位年輕人進行安全性行為與避孕衛教指導，並建議施打疫苗等預防保健項目，也幫千頌約回診時間，看後續如何處理懷孕一事。

問題 4: 骨盆腔發炎感染的可能原因? 如何確診? 如何治療? 如何預防? 醫師可能須安排哪些實驗室檢查或影像檢查以幫助鑑別診斷?

問題 5: 青少年時期懷孕可能的預後為何? 若您是何南或是龐德醫師，您可能會建議千頌與敏駿如何處理? 是否有需要告知父母親?

離開門診之後，千頌立刻向表哥何南詢問有關人工流產的方法，與是否有必要花約台幣 10000

元接受 HPV 疫苗接種。於是何南上 PUBMED 查了一下，發現有些病毒與癌症發生的高度相關。何南另外經過 UPTODATE 與衛生福利部網站查詢，發現 HPV 疫苗目前除了可以用來預防女性子宮頸癌之外，還有其他適應症，包括用來預防男性的生殖器疣與生殖器癌症，何南心裡嘀咕著，要不要也建議敏駿去打？

問題 6: 現有醫學文獻，哪些病毒與癌症發生有高度相關？其中 HPV 與子宮頸癌的致病機轉為何？這些癌症中，那些已有疫苗接種可預防？

問題 7: 千頌、敏駿與何南，花約 10000 元打 HPV 疫苗值不值得？政府該不該公費提供青少年族群施打 HPV 疫苗？

學習目標：

1. 熟悉女性生殖系統常見問題
2. 熟悉青少年生殖健康議題
3. 了解子宮頸癌的流行病學、危險因子與預防之道
4. 了解性接觸傳染病的流行病學、危險因子與預防之道
5. 了解病毒與癌症的相關性，特別是有關 HPV 與子宮頸癌的致病機轉
6. 了解 HPV 疫苗預防癌症發生的原理，及目前在臨床的應用，及其應用在醫療以外層次：經濟、倫理、道德方面的考量

參考資料：

1. Kruszka PS, Kruszka SJ. Evaluation of acute pelvic pain in women. *Am Fam Physician*. 2010 15;82(2):141-7.
2. Zieman M: Overview of contraception
<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-contraception>
3. Fraser AM1, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med*. 1995 Apr 27;332(17):1113-7.
4. Kuo CP, Lee SH, Wu WY, Liao WC, Lin SJ, Lee MC. Birth outcomes and risk factors in adolescent pregnancies: results of a Taiwanese national survey. *Pediatr Int*. 2010 Jun;52(3):447-52.
5. Chen CJ, Hsu WL, Yang HI, Lee MH, Chen HC, Chien YC, You SL. Epidemiology of virus infection and human cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2014;193: 11-32.
6. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009; 361:271-8.
7. Focus on research: weighing the benefits and costs of HPV vaccination of young men. *N Engl J Med*. 2011;364: 393-5.
8. Drolet M1, et al.: Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15: 565-80.

《單元四：腎臟疾病（病理）》

黃政文醫師 2014 新編 2015 編修

48 歲劉先生，無明顯過去健康方面問題，如高血壓、糖尿病等。這次由太太陪同進入診間時，抱怨最近數個月小便中泡沫很多，且經過數個小時都不太會散去，沖了廁所有時還會有殘存的泡泡。病患本身自承平常僅服用一些善存及綜合維他命類之營養補充品。理學檢查發現，雙腳下肢十分水腫，由膝蓋到腳背附近均呈現皮下組織指壓後無法回彈的狀況，然而並未發現任何關節有紅腫疼痛的表現。病患自述最近一個月內也沒有發燒的情形。理學檢查，血壓為 120/80 mmHg，甲狀腺觸診亦並未摸到腫大，結膜並不蒼白，心臟無雜音，四肢關節正常，也摸不到任何淋巴結。

問題一：面對這樣有嚴重水腫的病人，你會考慮哪些類別的鑑別診斷(大致分類)?

病患說曾到家裡附近的診所求診，接受一些初步的檢查。他拿出檢驗的報告過來，裡面寫到以下狀況：

尿素氮 (UN) 15 mg/dL，肌酸酐 (Cre) 1.2 mg/dL

白蛋白(albumin) 2.8 g/dL

膽固醇(total cholesterol) 316 mg/dL，三酸甘油酯 (triglyceride) 334 mg/dL

問題二：這些檢驗數據跟病人的水腫，有何關聯嗎?符合你之前的想法嗎?

問題三：在聽完他的病史，做完理學檢查，以及看完上述的檢驗報告之後，你會想安排哪些進一步檢查呢?檢查的目的有哪一些呢?

安排如問題三中的一些檢查之後，你幫他約了一星期後的門診進行追蹤，病患的其他檢查並未發現任何異常。其中，尿液的生化檢查如下：

總蛋白量 (urine total protein) 1254 mg/dL

肌酸酐 (urine creatinine) 216 mg/dL

而尿液的分析結果則如下：

Appearance	Sp. Gr. (C)	pH(C)	Protein(C)	Glu. (C)
Y;C	1.015	6.0	3+	-
Ketones(C)	O.B. (C)	Urobil. (C)	Bil. (C)	Nitrite(C)
-	-	0.1	-	-
RBC(S)	WBC(S)	EpithCell(S)	Cast(S)	RBC Dysmorphism
2-5	-	0-2	-	-

問題四：請問這些尿液檢驗的結果，如何判讀？這些尿液檢驗對於問題一最初的想法有什麼佐證？這個尿液分析對於問題二的分析有什麼幫忙？

根據以上所獲得的資訊，包含病史、理學檢查、實驗室檢查、以及加上尿液分析的結果，於是建議他接受腎臟切片來進行診斷。

問題五：在做腎臟切片之前，你可以從上述的檢查，先臆測最可能是哪一種組織學診斷嗎？

腎臟切片結果報告如下：

The specimen submitted consists of 2 linear renal tissue fragments measuring up to 1.2 x 0.1 x 0.1 cm in size processed for light, immunofluorescent and electron microscopic examinations.

Grossly, they are tan and soft. Microscopically, routine and cryostat section reveal 13 and 5 glomeruli without obsolete glomeruli. The glomeruli show mild mesangial matrix expansion and hypercellularity. Some glomeruli showed very subtle segmental sclerotic change. Focal congestion with suspicious thrombotic change is noted. Mild interstitial lymphocytic infiltration was discernible in 10% of parenchyma. The interstitial arterioles showed atherosclerosis with intima thickness. PAS, CSM, and Masson's stains showed mild tubular atrophy (5%) and mild interstitial fibrosis (5%).

Immunofluorescent study of the glomerulus was as follows: IgA (trace), IgG (trace), IgM (trace), Clq (negative), C3c (trace), Kappa (trace), Lamda (trace)

Toluidine blue stain showed only one viable glomerulus. Electron microscopically, diffuse foot process effacement of podocytes was discernible with microvillous transformation. Minimal electron dense deposits can be seen in the mesangial area. No prominent deposits were noted in the subepithelial or subendothelial regions. The glomerular basement membrane thickness is mildly increased (300-600 nm).

問題六：以上的描述是符合哪一種腎絲球疾病？是根據哪幾項發現？劉太太擔心這會不會洗腎呀？

問題七：劉太太對於之後的治療計畫，提出下列的問題及建議：是不是要多喝紅豆湯利尿？蛋白質流失是不是要多吃蛋白？是不是要多運動？隔壁的三叔公七嬸婆都說冬蟲夏草有效，是不是要買來吃？你對這位病患的治療有何計畫？劉太太的建議，你要採納還是不採納？

參考資料：

1. [O'Brien JG, Chennubhotla SA, Chennubhotla RV.](#): Treatment of edema. Am Fam Physician. 2005;71:2111-7.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. Chapter 283. Glomerular diseases.
3. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. J Am Soc Nephrol 2013;24(5):702-711

《單元五：Kidney（藥理）》

楊紹佑醫師 2014 新編 2015 編修

小虹走進門診的時候，172 公分的高挑身材，穿著入時的打扮，讓人眼睛一亮。問她來門診求診的原因，她情緒很低落地說，最近兩三個星期以來，體重直線上升，從原本的 44 公斤，上升到現在的 51 公斤，再怎麼節食和運動，體重就是不下降，早上起來臉都會腫腫的，讓她不敢出門見人，原本模特兒和不時的廣告工作也受到影響。雖然服用姊妹們推薦，可以快速瘦臉的利尿劑好像對臉腫有點效果，勉強可以見人；但中午之後，兩腳還是腫得連原來尺寸剛好的高跟鞋都穿不下，讓她心急如焚，只能用彈性襪和趕快新買的靴子遮掩。她去藥局買了號稱效果更強的利尿劑服用，也喝了很多她阿姨推薦的紅豆湯和薏仁水，但腫的情形卻沒有改善，人也覺得越來越虛弱，不得已只好戴著墨鏡和大帽子，遮遮掩掩地來到門診求診。

詢問她在這些症狀發生之前，是否曾經服用些甚麼藥物，她有點不好意思又吞吞吐吐的說，除了間歇性會服用之前提到可以快速瘦臉，照相比較上相的利尿劑之外，也會服用幾種草本植物精華來控制體重和減少便秘，最近還偶爾服用藥局買的止痛藥來緩解練舞引起的腰腿疼痛。另外，小虹記得兩三年以前，18 歲時做完健檢看報告的時候，當時醫師並沒有提到她有任何的疾病或檢查異常。首先醫師幫小虹作初步的身體檢查，發現雙下肢有對稱的水腫，但皮膚偏乾，口腔黏膜也較乾燥，其他部分如心音、呼吸音及胸腹部檢查等等均無明顯異常。

第一階段可供討論的問題：

1. 小虹體重快速增加的可能原因有哪些？水腫的可能原因有哪些？
2. 利尿劑有那些不同的種類？藥理機轉分別是甚麼？所謂效果比較強的利尿劑可能是哪一種呢？
3. 紅豆湯、薏仁水幫助利尿這種很流行的說法有根據嗎？是否對某些患者可能有害呢？
4. 第一次的門診應該建議小虹接受哪些檢查呢？

第二次的門診是隔天下午，血壓為 120/76mmHg，實驗室檢查的結果顯示 BUN: 40 mg/dL, Cre: 1.4 mg/dL, K: 2.5 mmol/L, Na: 128 mmol/L，血液氣體分析顯示有代謝性鹼血症。血中 Albumin 2.2 g/dL，空腹血糖 80 mg/dL，驗尿顯示有尿蛋白 3+，單次尿液檢驗尿中 Total protein 為 250 mg/dL，尿中肌酸酐為 30 mg/dL，而胸部 X 光片並無異常所見。

第二階段可供討論的問題：

1. 小虹的身體檢查和實驗室檢查有哪些異常問題？哪些問題是相關的症候群？
2. 小虹現在有那些臨床診斷？配合第一段的敘述，在她身上，造成這些診斷的原因可能有哪些？
3. 如何進一步確認小虹各項臨床診斷的原因呢？

醫師和小虹討論，因為她的問題較為複雜，可能需要進一步的檢查才能確認病因，因此安排她住院進行腎臟切片檢查，並矯正體液及電解質的異常。入院後調查無明顯其他系統性疾病，而腎臟切片檢查結果為 Focal segmental glomerulosclerosis，因此與小虹討論下一步的治療方式。

第三階段可供討論的問題：

1. 對於小虹的水腫症狀，症狀治療可以包含哪些藥物？
2. 對於小虹的問題，非針對性(non-specific)的療法可以包含哪些藥物？
3. 對於小虹經腎臟切片及各項檢查的確定診斷，針對性(specific)療法可包含哪些藥物？

與醫師討論後，小虹接受了口服 Prednisolone 45mg qd, Losartan 25mg qd, furosemide 40mg qd 的治療。小虹的食慾變得非常好，治療六周後，水腫改善有限，臉卻圓起來了，臉頰和鼻子也長了一顆顆的痘子。小虹來到門診，向醫師哭訴說，她不要再繼續吃藥了，不但沒有效，卻讓她的身材走樣，模特兒公司的經紀人已經開始對她很不客氣地說，再這樣下去不行了。小虹覺得很灰心和沮喪，她一邊掉眼淚，一邊說目前的治療副作用大又沒效，她想去試試看吃中藥看看。

第四階段可供討論的問題：

1. 小虹使用 Losartan 後，她與醫師須分別注意哪些事項以避免副作用？
2. 此時可以說類固醇的治療已經無效了嗎？是否應該再繼續使用類固醇呢？
3. 如果不再繼續使用類固醇，那有甚麼其他藥物選擇呢？
4. 在住院時，開始用類固醇治療前，可以怎樣向小虹說明類固醇可能出現的副作用和事先的心理建設，以預防她發生淚灑診間的情形呢？
5. 對於小虹想去吃中藥的想法，可以怎樣和她討論呢？該做怎麼樣的建議呢？

參考資料：

第一部分 經典複習、基礎知識

1. Diuretic Therapy. N Engl J Med 1998; 339:387-395
2. The Nephrotic Syndrome. N Engl J Med 1998; 338:1202-1211
3. Focal Segmental Glomerulosclerosis. N Engl J Med 2011; 365:2398-2411

第二部分 實證醫學(較新的資料)、延伸閱讀

UpToDate 資料庫，以 Focal Segmental Glomerulosclerosis 作關鍵字搜尋

第三部分 藥物資訊：可參考各藥品仿單、藥理教科書

《單元六：環境疾病（病理）》

朱柏青醫師 2014 新編 2016 編修

王先生為 42 歲男性，除了膽結石外，並無其他過去病史，平日不抽煙、無酗酒的習慣，於九個月前開始從事社區保全人員，王先生於六個月前開始有食慾不佳、疲勞、頭暈、每天大部分的時間情緒很低落、失眠等症狀。上述症狀逐漸惡化，並於四個月前開始出現上班上到一半就會不自覺的流淚。三個月前王先生開始至醫院精神科門診就診，精神科醫師評估王先生罹患精神疾病，並給予藥物治療，但是王先生服用藥物後，仍抱怨半夜會無理由的醒來、於假日感覺睡很久卻睡不飽。二個月前，王先生在網路上查到喝酒可以幫助睡眠，於是開始嘗試於睡前增加飲酒的量來幫助自己的睡眠，王先生原來沒有喝酒的習慣，以前酒量一般，大概可以喝個兩瓶台灣啤酒，由於這一陣子都睡不好，王先生開始靠喝酒幫助入睡，睡前常需要喝到一杯(約 100 ml)的 whisky，星期日下午為了讓自己好睡一點，喝了一大杯高粱，但接到朋友電話後又跑出門，於是在過馬路時跌在地方爬不起來，送醫後發現有運動失調(ataxia)、欣快感(euphoria)、眼球震顫(nystagmus)、攻擊性行為(aggressive behavior)等症狀，於是王先生再次至精神科門診就診，醫師告訴王先生上述症狀很可能是屬於急性酒精中毒。後來，精神科醫師透過調整藥物及增加認知行為治療後，王先生的病情逐漸趨於穩定。

王先生因為覺得此份工作的工作壓力很大，且於此份工作前並無精神症狀，因此開始懷疑他所患的疾病是否與其工作有關，於是至臺大醫院環境及職業醫學部門診診治，醫師經過職業史的詢問，發現王先生主要的工作內容需社區環境巡邏、檢查社區內各種設備、收發信件包裹及排解糾紛或執行管委會交辦之工作，每日平均工時 12 小時，每週工作 6 天。王先生陳述其於擔任社區保全人員期間，社區常常會有意見不同的委員，常會對王先生咆嘯或施以不理智的行為，甚至有委員會要求王先生做些違反社區規定的事情。

陳先生為 44 歲男性，有飲酒的習慣，於一家煉油廠工作，平時需定期巡查有機溶劑管路，某日上午上班前陳先生有喝大量烈酒，於接近中午時疑似管路外洩而被噴到某種液態的化學物質，此化學物質與 2014 年 7 月 31 日高雄氣爆事故的物質相同，陳先生隨後產生左腳有燒灼感、呼吸困難、視力模糊、頭痛、想吐等症狀，被同事送到附近急診室時，生命徵象如下：temperature 36.6°C, heart rate 120 beats/min, respiratory rate 30 breaths/min, blood pressure 141/97 mm Hg, and pulse oximetry of 90% on room air, 理學檢查發現 an area of discoloration with blistering extending along his medial thighs, 如圖一與圖二。經過急診室的緊急處理 (tetanus prophylaxis, analgesia, local wound care, and other supportive measures), 生命徵象逐步回覆穩定，並轉送至附近的燙傷中心接受住院觀察，並於二天後出院，出院時的診斷為化學物質中毒合併凍瘡 (frostbite)。

問題討論：

- 1 精神科醫師開立給王先生的藥物如下：Prozac 2# QD, Wellbutrin 1# QD, Stilnox 1# HS, 依據上述藥物, 您覺得王先生最有可能罹患的疾病為何? 此疾病的病理機轉為何?
- 2 王先生在網路上查到 “喝酒可以幫助睡眠”, 請問 “喝酒可以幫助睡眠” 是否具有醫學實證?
- 3 王先生嘗試以酒精來幫助睡眠, 卻發生運動失調等急性酒精中毒之症狀, 請問酒精造成中樞神經系統效應的病理機制為何? 急性酒精中毒與慢性酒精中毒對於各器官系統於病理上主要的變化為何?
- 4 王先生若持續維持飲酒的習慣而造成慢性酒精中毒, 若您是王先生的主治醫師, 您該給予王先生何種工作建議?
- 5 王先生懷疑其所患的疾病是否與其工作中遇到的工作事件或壓力有關, 請問目前醫學上對於王先生所患精神疾病之病因為何? 您該如何向王先生解釋其所患的疾病是否與工作有關?
- 6 若您於急診室遇到陳先生, 您要如何透過病史詢問、理學檢查、實驗室檢查等來鑑別急性酒精中毒與急性化學物質中毒?

學習目標：

1. 學習精神疾病的病理機制
2. 學習酒精對中樞神經系統效應的病理機制
3. 學習急性酒精中毒與慢性酒精中毒於病理機制上之差異
4. 學習如何探討精神疾病的病因及工作相關因子之角色
5. 學習酒精中毒與丙烯中毒臨床表現之差異

參考資料：

1. First MB & Tasman A: DSM-IV-TR Mental Disorders: Diagnosis, Etiology, and Treatment, J. Wiley, Chichester, UK, 2004.
2. Ferri FF. Depression, Major. Ferri's Clinical Advisor 2015.
3. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. [Review] New England Journal of Medicine. 2008; 358:55-68.
4. Ebrahim IO, Shapiro CM, et al. Alcohol and sleep I: effects on normal sleep. [Review] Alcoholism: Clinical & Experimental Research. 2013; 37:539-49.
5. Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness, and alcohol use. [Review] Alcohol Research & Health: the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse & Alcoholism. 2001; 25:101-9.
6. Rubin R, Strayer DS, Rubin E. Rubin's pathology : clinicopathologic foundations of medicine. (chapter 8) Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
7. Kumar V, et al. Robbins basic pathology. (chapter 8) Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier, 2007.
8. Gelder MG, et al. New Oxford textbook of psychiatry. (4.5.4 epidemiology of mood disorders) Oxford ; New York : Oxford University Press, 2009.

(圖一)



Second-degree frostbite injury with blistering extending along medial thighs.

(圖二)



Close-up: second-degree frostbite injury caused by propylene exposure.

(若同學對於 propylene 所產生之 frostbite 有興趣，請查閱圖一、圖二之文獻:Wong SC, Saks M, Wiler J, Curtis J. Thermal injury associated with propylene. J Emerg Med. 2012;42:452-3.)

《單元七：內分泌系統（病理）》

陳崇裕醫師 2015 新編

陳小姐，女性，32 歲，過去並沒有特別疾病。生產完第二胎後剛進入金融業服務。最近因為工作繁忙，常常覺得自己容易緊張、心跳加快，並且時常感到頭痛、疲倦、常有焦慮失眠的情況。除了以上症狀外，最近拉肚子的次數增加，月經量變少頻率也減少，雖然東西也吃的很多，但體重卻下降了 5 公斤左右。因為自覺工作壓力過大，先到診所就醫，服用了幾次抗焦慮的藥物後情況並無改善。

某日起床後突然發現兩眼視力下降，看東西模糊，同時發現右邊視野外側較暗。故安排至醫院檢查，經醫師評估後安排一系列檢查，其結果如下：

身體檢查：來醫院檢查脈搏每分鐘 110 下，血壓 136/82 毫米汞柱。體溫攝氏 37.0 度、呼吸速率每分鐘 16 下。神經學檢查發現右視野外側缺損，理學檢查頸部外觀看起來比較粗，觸診甲狀腺發現瀰漫性腫大但不會痛。眼睛也看起來比較凸，手有些不由自主的顫抖。

實驗室檢查：血清中 TSH 6.20 μ IU/mL (正常值 0.35 到 4.50) free T4 4.20 ng/dL (正常值 0.89 到 1.76). Prolactin (PRL) 15 ng/ml (女性正常值 < 17.0).

1. 試討論造成陳小姐疾病之內分泌異常的原因為何？陳小姐接下來是否需要安排哪一些檢查來做鑑別診斷？

診斷後，醫師即建議以手術方式切除腦下垂體腫瘤。但陳小姐對外科手術的方式及相關併發症有所遲疑，故醫師先開立抗甲狀腺藥物治療。

2. 試討論抗甲狀腺藥物治療可能發生的副作用及服藥期間應注意事項？病患是否可以懷孕？

3. 試討論腦下垂體腫瘤的發生病因可能有哪些？

開始以藥物治療 4 週後回診時，醫師發現陳小姐雖然心跳變正常，也沒有繼續瘦下去，但是皮膚起紅疹而且非常癢，檢查後發現白血球較低，發燒（體溫 38.5 度）合併有喉嚨痛及口腔潰瘍的情況，且視力模糊的情況也沒有改善，故決定停用抗甲狀腺藥物。

4. 當陳小姐對於抗甲狀腺藥物治療產生副作用時，除了藥物外，治療腦下垂體腫瘤還有哪些選擇，各有哪些優缺點？

解釋其他治療選擇後，因為陳小姐本人及家屬對腦部接受放射線治療，非常有疑慮，故最後選擇接受手術治療。手術治療後，之前不舒服的症狀都已慢慢改善。5. 試討論腦下垂體腫瘤的臨床表現與病理上可能的變化？

陳小姐手術後繼續在門診追蹤，但陳小姐注意到手術後出現有斷斷續續流鼻水的情形，且偶爾會有鼻血。陳小姐開始質疑是否因外科手術醫師處理不當所造成。且因小孩年紀尚幼，陳小姐非常擔心之後復發的問題。

6. 試討論陳小姐現在的情況是否與手術相關？如何向陳小姐解釋手術相關併發症的處理？如何安撫陳小姐擔心的事情所帶來的情緒與焦慮？術後病人甲狀腺功能高低，及術後腫瘤復發之可能性與處理方式？

學習目標：

1. 甲狀腺功能亢進的定義、病因及治療
2. 腦下垂體腫瘤的臨床症狀與病理變化
3. 腦下垂體腫瘤的治療選擇
4. 腦下垂體腫瘤的檢查，預後與追蹤

參考資料：

1. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 7e. Gary D. Hammer, MD, PhD, Editor, Stephen J. McPhee, MD, Editor. Chapter 20: Thyroid Disease.
2. Endocrine Physiology, 4e. Patricia E. Molina. Chapter 4: Thyroid Gland.
3. Pathology: The Big Picture. Walter L. Kemp, Dennis K. Burns, Travis G. Brown. Chapter 18: Endocrine Pathology.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Part Sixteen: Endocrinology and Metabolism. 403: Anterior Pituitary Tumor Syndromes.
5. Principles and Practice of Hospital Medicine. Sylvia C. McKean, John J. Ross, Daniel D. Dressler, Daniel J. Brotman, Jeffrey S. Ginsberg. Chapter 152: Pituitary Disease.
6. Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;23(5):525-41.
7. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9e. David G. Gardner, Dolores Shoback. Chapter 4: Hypothalamus and Pituitary Gland.

《單元八：血液淋巴系統疾病（病理）》

楊士弘醫師 2015 新編

58 歲陳先生，過去職業為大卡車司機，長年工時長壓力大，日夜顛倒，菸不離手，也常應酬喝酒紓解壓力。過去因年輕力壯，對健康狀況不太注意，但因工作的緣故，仍必須每年接受健康檢查，除輕微脂肪肝並無大礙。隨著年紀漸長，近半年自覺體力漸衰退，常常感冒及發燒，同時頸部雙側摸到不明硬塊，持續一個月沒有消失但也沒有變大，無盜汗及體重減輕。他開始懷疑身體是否出了問題，而過去父親與祖父因慢性淋巴性白血病與淋巴瘤相繼過世，更加深了他的恐懼而來到了本院門診就診。

理學檢查發現結膜顏色正常，沒有肝脾腫大，咽喉部稍微偏紅但無化膿，聽診正常，聽力正常，無複視。雙側頸部摸到約數個直徑約 1-2 公分左右的淋巴結，位置大多集中在 level II，有彈性且可輕易左右推動，上層皮膚無明顯變化，腋下及鼠蹊部並無淋巴結腫大。抽血報告 WBC 4580/ μ L（其中 26% neutrophil，66% lymphocyte，2% atypical lymphocyte，無其他不成熟白血球及紅血球）；RBC 4.96 M/ μ L，Hb 13.4 g/dL，MCV 82.7 fL，Platelet 135 K/ μ L；生化檢查 T-Bil 0.96 mg/dL，AST 116 U/L，ALT 80 U/L，ALP 114 U/L，LDH 611 U/L，creatinine 0.8 mg/dL，病患無其他用藥史。

問題一：本病患的頸部淋巴結腫大的鑑別診斷為何？淋巴結位置在鑑別診斷上有何重要性？病史詢問需注意甚麼細節？本病患是否一定要做切片？該如何決定切片時機？

經腫瘤專科醫師及耳鼻喉科醫師細心的問診及檢查之後，接受頸部淋巴結細針抽吸細胞學分析，發現為 reactive change，無惡性腫瘤，建議繼續追蹤，因此病患並未服用任何藥物。

約 2 個月後抽血追蹤顯示 WBC 4810/ μ L（其中 47% neutrophil，49% lymphocyte，0% atypical lymphocyte，無其他不成熟白血球及紅血球）；RBC 5.23 M/ μ L，Hb 14.0 g/dL，MCV 82.1 fL，Platelet 139 K/ μ L；生化檢查 T-Bil 0.67 mg/dL，AST 18 U/L，ALT 28 U/L，LDH 254 U/L，頸部淋巴結並無持續變大，因此病患未再回診。

經過 2 年後（此時病患 60 歲），健康檢查時抽血發現 WBC 6600/ μ L（其中 24% neutrophil，68% lymphocyte，0% atypical lymphocyte，無其他不成熟白血球及紅血球）；RBC 4.30 M/ μ L，Hb 12.1 g/dL，MCV 81.9 fL，Platelet 138 K/ μ L，LDH 384 U/L。由於血球分類異常，健檢中心建議病患到大醫院做進一步檢查。

此時病患無症狀，頸部淋巴結跟以前相比並沒有更加腫大，因此一開始並沒有再接受頸部淋巴結抽吸。但由於周邊血液相異常，因此血液科醫師安排了周邊血液的流式細胞儀(flow cytometry)分析，發現有 clonal B lymphocyte，kappa light chain: lambda light chain = 4:1，clonal B lymphocyte 佔總白血球的 40%，且這些 clonal B lymphocyte 為 CD5，CD19，CD23 (+)；CD20 and sIg (dim)。經過與病人討論與同意後，進行了骨髓穿刺切片，也再度接受頸部淋巴結的切片檢查，結果骨髓及淋巴結病理切片為正常。

問題二：本病患此時的診斷為何？此時是否一定要接受淋巴結及骨髓切片？請問流式細胞儀 (flow cytometry) 在血液淋巴疾病的診斷上，重要性為何？

此後醫師建議必須規則追蹤。經過了 2 年的規則追蹤(此時病患為 62 歲)，陳先生開始出現較為頻繁的發燒，體重也在半年內從 70 公斤掉到 60 公斤，伴隨著夜間盜汗，食慾變差。同時間他發現頸部淋巴結開始變大，腋下及鼠蹊部也出現淋巴結腫大，伴隨肝脾腫大。此時回診抽血發現 WBC 20000/ μ L (其中 15% neutrophil, 78% lymphocyte)；Hb 9.8 g/dL, Platelet 90 K/ μ L, LDH 972 U/L, 周邊血液經過流式細胞儀的分析後發現 clonal B lymphocyte 佔總白血球的 50%。

問題三：本病患此時的診斷為何？預期淋巴結切片及骨髓切片可能會有甚麼發現？本病患分期為何？還需要做甚麼檢查以幫助診斷或預後評估嗎？常見的併發症有哪些？

問題四：本病患可能的初始治療(化療及免疫治療)方式有哪些？若您是他的負責醫師，會依據甚麼因素選擇甚麼治療策略？治療須注意那些副作用(併發症)？

考量病患年紀與血球的基因檢測結果，主治醫師決定給予 fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (FCR) 處方治療。雖然治療帶來病情控制，但伴隨著治療所帶來多次的嗜中性球低下發燒、肺炎、口腔念珠菌感染、頻繁的輸血、施打白血球增生劑，甚至長出”皮蛇”，導致生活品質大幅降低，生不如死。他聽說這個疾病的治療在近年來有重大進展，有神奇的小分子標靶藥物可以使用……

問題五：近年來在該疾病的重大進展包含甚麼樣的小分子標靶藥物？作用機轉為何？適用於病人目前的狀況嗎？

學習目標：

1. 學習有關淋巴結腫大的臨床表現與(病理)鑑別診斷。
2. 學習有關周邊血液淋巴球增生的臨床表現與鑑別診斷。
3. 認識慢性淋巴性白血病/小型細胞性淋巴瘤的臨床表現、病理表現、分期及危險因子。另外，由於近年來此疾病的重大治療進步都與對於此疾病的分子病理學知識的進展有關，因此請同學學習淋巴性白血病/小型細胞性淋巴瘤不同病情下之的治療選擇

參考資料：

1. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. Blood. 2015 Jul 23;126(4):454-62
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on

Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446–56.

3. Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology (2007)
4. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Dec 3;312(21):2265–76
5. Jain N, O'Brien S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood*. 2015 Jul 23;126(4):463–70
6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164–74.