

Heparin 引起之血小板低下症

許凱萍

林口長庚醫院 臨床藥學科

前言

Heparin 是一種常用的抗血栓藥物，用於治療栓塞疾病如靜脈血栓、肺栓塞等，也用於預防手術後可能發生的栓塞事件。有些患者會在使用 heparin 後發生血小板驟降的情況，稱之為 heparin induced thrombocytopenia(HIT)，更甚者會發生新的血栓，又稱 heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis (HITT)，而造成病人的截肢或死亡。

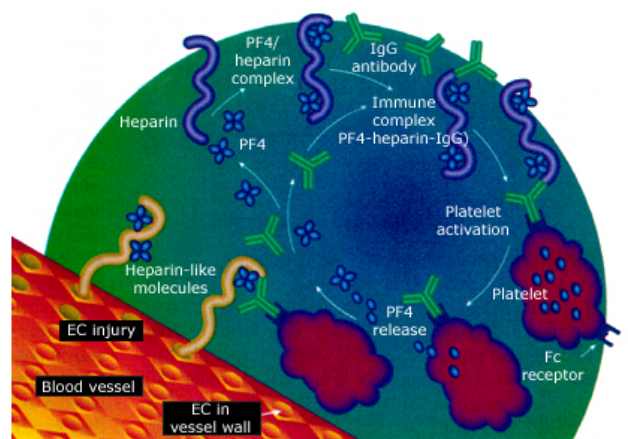
流行病學

HIT 廣義分成 Type 1 與 Type 2 兩種：Type 1 HIT(又稱 heparin-associated thrombocytopenia) 發生頻率約為 10-30%，通常發生在給藥四天內，會造成血小板輕微的下降，卻很少有低於 100,000/uL 的情況。發生原因是因為 heparin 直接對血小板的抑制作用，而非與免疫路徑相關引起的。所以不需停用 heparin，持續觀察 3-5 天，血小板就會回升至正常值。

而本文討論的 HIT 指的是 Type 2 的 HIT，致病機轉與免疫路徑有關，發生頻率則與 heparin 使用時間的長短、種類、病人的疾病、性別有關。使用 unfractionated heparin (UFH) 與低分子量 heparin(low-molecular-weight heparin, LMWH) 發生 HIT 的機率分別約為 3% 與 0.2%¹。外科的病患發生機率較內科病患高，以骨科手術、心導管手術的病人較常見。女性的比例多於男性²，靜脈給藥方式的發生機率大於皮下注射。Heparin 誘發的血小板下降與劑量無關，和使用 heparin 的時間長短有關，較常發生在使用 heparin 超過一週以上的患者³。雖然臨床表現是血小板數低下，卻少有出血的情形，反而是會併發血栓的形成，約 20-50% 的 HIT 病人可能發展成致命的栓塞疾病⁴。

致病機轉

當 heparin 進入人體時，血小板釋出的血小板第四因子(platelet factor 4, PF4)，會與 heparin 結合成具抗原性的 heparin/PF4 complex，誘發體內產生抗體(大部分是 IgG)，去攻擊 heparin-PF4 complex。這個 IgG-heparin-PF4 complex 透過血小板上的 Fc receptors 活化血小板，並釋出更多的 PF4 與大量具有促進凝血反應的物質(procoagulant substances) (圖一)。這種抗原抗體的免疫反應，血小板清除率增加，大量活化血小板，使凝集成血塊而消耗，所以血小板數目會下降。此外 HIT 抗體還會活化單核球、白血球和上皮細胞等，造成體內處在高凝血反應狀態(hypercoagulable state)，形成血栓⁵。因為造成 HIT 的原因是血小板的不正常活化，所以其臨床表現是栓塞疾病而非出血情形，異於其他藥物引起之血小板低下症⁶。



圖一 Pathophysiology of heparin induced thrombocytopenia²⁰

HIT 造成的血栓常發生在原本受傷的血管範圍。發生靜脈栓塞的機率多過於動脈；在內科及骨科的病患多半是靜脈血栓，而在接受心血管手術的

病患，靜脈和動脈血栓的比例是相近的⁷。最常見的併發症是深部靜脈栓塞與肺栓塞，動脈血栓如腦中風與心肌梗塞等，雖少見但卻十分致命。另外 HIT 的病人在 heparin 的注射部位可能會出現皮膚壞死的情形。

臨床評估與診斷

HIT 的診斷，首先須排除疾病如感染、多重器官衰竭所造成的血小板低下，還須排除其他藥物如 glycoprotein II b/III a 抑制劑、抗生素、化療藥物等誘發的血小板低下。可依據其臨床表現與實驗數據來確診。臨床上 HIT 常發生在施打 heparin 之後的 5-14 天內，血小板會驟降至病患基準值的 30%-50% 以下，這是因為抗體的形成約需 5-8 天；若三個月內使用過 heparin，體內尚存在有 PF4/heparin 抗體的話，再次暴露在 heparin 下，血小板會在 24 小時內急遽下降，稱為 rapid-onset HIT；另外也有些病人發生 HIT，是在停用 heparin 數週以後，稱為 Delayed-onset HIT，可能是因為體內存在的抗體直接活化血小板，類似自體免疫反應，這類病人容易因疏忽而有較高的死亡率⁹。

表一 Warkentin's 4T's clinical scoring system⁸

Category	2 points	1 point	0 point
Thrombocytopenia	> 50% fall, or nadir $\geq 20 \times 10^9/L$	30-50% fall, or nadir $10-19 \times 10^9/L$	< 30% fall, or nadir $< 10 \times 10^9/L$
Timing of the decrease in platelet count	Days 5 to 10, or \leq day 1 with recent heparin (past 30 days)	> Day 10 or timing unclear, or < day 1 if heparin exposure within past 30-100 days	< Day 4 (no recent heparin)
Thrombosis or other sequelae	Proven thrombosis, skin necrosis, or acute systemic reaction after heparin bolus	Progressive, recurrent, or silent thrombosis; erythematous skin lesions	None
Other causes of thrombocytopenia	None evident	Possible	Definite

Pretest probability score: 6-8 = high, 4-5 = intermediate, 0-3 = low.

所以病人在接受 heparin 治療時，如果發生血小板明顯下降的情形，並伴隨血栓的形成，如原本的血栓惡化、急性下肢缺血等，或注射部位皮膚壞死，都應該懷疑病人有 HIT 的可能。臨床評估分數⁸ (Warkentin's 4T's clinical scoring system, 表一)，依據病患(1)血小板減少的嚴重程度；(2)血小板下降的發生時間；(3)出現血栓的情形；(4)是否有其他造成血小板低下的因素，以計分統計方式來

評估病人發生 HIT 的可能性，如果分數小於 3 分，HIT 可能性很低；反之則 HIT 可能性增加。

懷疑 HIT 時，可透過實驗室血清學或功能性的檢驗來測試有無 heparin-dependent 血小板活化的情形。血清學的方法如 enzyme-linked immunoassay，主要是檢測體內是否存在 PF4/heparin 的抗體。一般而言，診斷為 HIT 病患都存在 PF4/heparin 抗體，但存在 PF4/heparin 抗體卻不一定會引起 HIT，所以血清學方法敏感性高卻缺乏特異性；若為陰性反應可排除 HIT，若為陽性反應，則需再做功能性血液學的檢驗。功能性的檢驗如 serotonin release assay 是去評估血小板的活化情形，特異性較高，可作為 HIT 的實驗室診斷依據，但價格較為昂貴、耗時且不易執行¹⁰。

治療¹¹

當確診為 HIT 或懷疑是 HIT 時，病人所使用的 heparin 製劑（含低分子量 heparin）及維持靜脈導管通暢的少量 heparin 都須立即停用。因為 HIT 患者停用 heparin 之後的一個月內，有 25%-50% 可能發生血栓的情形，所以應開始使用其他種類的抗凝劑，如直接凝血酶抑制劑，或第 10 凝血因子抑制劑。不能使用 LWMH 做抗凝劑，因為 LMWH 與 PF4-heparin 抗體有交叉反應會使 HIT 持續。此外也不能用 warfarin 當抗凝劑，因為可能會造成皮膚壞死及肢體靜脈壞疽。

治療 HIT 的原則是減少血小板的活化與凝血酶 (thrombin) 的產生，以降低血栓的生成。理想的替代抗凝劑不可與 PF4-heparin 抗體有交叉反應，要作用快速且半衰期短、易於監測，才能減少出血的副作用。目前美國胸腔醫學會 (ACCP) 建議，HIT 的病人無論是否有 thrombosis 的情形，都應該給予非 heparin 類抗凝劑治療或預防血栓形成。目前 FDA 核准通過用於治療 HIT 的有兩個直接凝血酶抑制劑 (direct thrombin inhibitor, DTI)：lepirudin 與 agatroban，另外 bivalirudin 僅被核准用於接受經皮冠狀動脈手術合併發生 HIT 或可能發生 HIT 的患者。可根據患者的疾病狀況與肝腎功能做適當的選擇。

Lepirudin^{12,13} 是第一個被 FDA 核准通過用於 HIT 的 DTIs，是 hirudin 的多肽衍生物，lepirudin 對 thrombin 有不可逆、專一性的抑制作用，可用於治療與預防 HIT 造成的血栓。標準劑量為 0.1- 0.4 mg/kg IV bolus 後以 0.10-0.15 mg/kg/hr 持續輸注，讓 aPTT 維持在 1.5-2.5 倍正常時間。Lepirudin 常發生的併發症是出血而導致病人的死亡，因此 2008 ACCP 建議，lepirudin 維持劑量不超過

0.1mg/kg/hr，且盡量減少靜脈推注(IV bolus)，給予不超過 0.2mg/kg。

Lepirudin 由腎臟排除，腎功能不全者須調整劑量，或選用其他 DTIs。使用 lepirudin 約有 40%-50% 病人產生抗體(anti-hirudin antibody)，而降低其腎清除率造成藥品蓄積，需密集監測抗凝血效果。避免靜脈推注可減少發生過敏性休克死亡。

Agatroban¹⁴ 是 L-arginine 的衍生物，對 thrombin 有直接而可逆的抑制作用，針對 HIT 可有效減少新血栓的形成，卻不增加出血的風險。被核准用來預防與治療 HIT，與接受經皮冠狀動脈手術合併發生 HIT 或可能發生 HIT 的患者。和 lepirudin 相較，argatroban 不具抗原性，半衰期較短(約 45min)，由肝臟排除，所以對於腎功能不好或病況不好的患者，可為第一線選擇。起始劑量為 2 μ g/kg/min，慢慢調整劑量最大可到 10 μ g/kg/min，讓 aPTT 維持在正常值的 1.5-3 倍。肝功能不好的病人則應調降劑量至 0.5-1.2 μ g/kg/min，或選用其他 DTIs。

Bivalirudin¹⁵ 是 hirudin 衍生物，對 thrombin 有直接而可逆的抑制作用，半衰期很短(約 25 min)，且出血風險低，目前 FDA 僅核准用於接受經皮冠狀動脈手術合併發生 HIT 或可能發生 HIT 的患者。而 ACCP 建議用於治療 HIT 時劑量為 0.15mg/kg/hr，讓 aPTT 維持在 1.5-2.5 倍正常時間。主要透過蛋白質降解作用代謝(proteolytic degradation)，僅 20% 由腎臟排除。低劑量的 bivalirudin (0.03 to 0.04 mg/kg/hr) 可安全使用在腎功能不全，肝腎功能不佳與洗腎患者。

除了 DTIs 外，第 10 凝血因子抑制劑 danaparoid 與 fondaparinux，也曾用在治療 HIT。

Danaparoid^{16,17} 可透過 antithrombin 抑制第 10 凝血因子達到抗凝血的作用。此外，danaparoid 能抑制 PF4/heparin complex 的形成、阻斷 PF4/heparin complex 結合到細胞膜上，並把細胞膜上的 PF4/heparin complex 移除，所以用於治療 HIT，在加拿大、歐洲等國家已拿到許可證。其缺點為半衰期長(18-24 hrs)，且可能會與 PF4-heparin 抗體發生交叉反應，2002 年 FDA 撤銷使用於 HIT 的適應症。使用劑量為 IV bolus 2,250 U 後 400 U/hr 靜脈滴注 4 小時，再 300 U/hr 靜脈滴注 4 小時，保持 200 U/hr 持續打至少 5 天，維持 anti-Xa levels 在 0.5- 0.8 anti-Xa U/mL 之間。

Fondaparinux¹⁸ 是合成的 pentasaccharide 抗血栓製劑，透過 antithrombin 抑制第 10 凝血因子達到抗凝血的作用，因其結構無法與 PF4 鍵結，所以理論上不會與 PF4-heparin 抗體發生交叉反應，

可用來治療 HIT。常用預防性劑量為 2.5mg/d，若伴隨血栓情形，則治療劑量增加為 7.5-10mg/d，由腎臟排除，腎功能不好需調整劑量。Fondaparinux 優點為皮下注射一天一次，只需監測第 10 凝血因子的活性，比起 DTIs 對 INR 影響甚少，雖有成功治療 HIT 的患者，卻曾發生懷疑 fondaparinux induced thrombocytopenia 的案例。對於使用在 HIT 患者的有效性與安全性，以及合適的劑量，需要更大量的研究。

Warfarin¹⁹ 藉由阻斷 Vit.K 還原作用，減少凝血酶原(Prothrombin)生成，達到抗血栓效果，可作為 HIT 輔助性治療。HIT 急性期時禁止使用 Warfarin，因為皮膚壞死及肢體靜脈壞疽的風險增加，且 warfarin 會使 aPTT 延長，而影響 DTIs 劑量的調整，所以若 HIT 診斷時已使用 warfarin，建議給予 Vit.K 中和其作用。

HIT 的患者若只有單純血小板下降而無栓塞的情形，DTIs 的使用至少持續到血小板恢復至正常值。因患者體內可能尚存在 PF4/heparin 抗體，在 HIT 診斷後的 4-6 週內，仍可能發生血栓的情況，所以建議繼續使用 warfarin 4 周。若 HIT 合併有血栓發生，則必須使用 DTIs 直到血小板恢復超過 150,000/uL 後，始可以轉換成 warfarin。因為 DTIs 半衰期短且會使 INR 延長，驟然停藥 INR 會低於治療範圍而增加栓塞的惡化，所以轉換時兩者必須同時使用至少 5 天，且 INR 達到治療範圍 48 小時後才可將 DTIs 停止，並持續使用 warfarin 3-6 個月。

Heparin 誘發的抗體在 HIT 發生約 100 天後會消失，所以再次投予 heparin 在曾經發生 HIT 患者並非完全禁忌。針對心血管手術，heparin 因其作用迅速、半衰期短，且有 protamine 作解毒劑，是首選的抗凝劑。ACCP 建議，對於曾經發生 HIT 的患者，若體內已測不到 HIT 抗體，可在心血管手術中給予 heparin 做抗凝劑。若體內尚存在有抗體，則建議延後手術直到抗體消失或改用 Bivalirudin。

結論

Heparin 是常用的抗血栓藥，HIT 是使用時可能發生的一個嚴重藥物不良反應，要確定診斷並不容易，且治療上使用 DTIs，也有高出血性的風險且缺乏解毒劑的問題。預防 HIT 的發生，建議 heparin 的使用天數最長不要超過 7 天；並嚴密監測患者血小板數目，才能早期發現，早期進行治療，避免嚴重的栓塞併發症。

參考資料

1. Martel N, Lee J, Wells P. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight

- heparin thrombocytopenia thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005;106:2710-15
- Warkentin TE, Sheppard J-AI, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006; 108(9):2937-41.
 - Stein PD, Hull RD, Matta F, et al. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009;122(10):919-30.
 - Greinacher A, Farmer B, Kroll H, et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005;94:132-35
 - Newman PM, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation. *Blood*. 2000;96(1):182-7.
 - Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996;101(5):502-7.
 - Boshkov LK, Warkentin TE, Hayward CP, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies. *Br J Haematol*. 1993;84(2):322-8.
 - Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(4):759-65.
 - Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med*. 2001; 135(7):502-6.
 - Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(11):1415-23.
 - Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:340S
 - Lubenow N, Eichler P, Lietz T, et al. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia - results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2428-36.
 - Petros S. Lepirudin in the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Biologics*. 2008;2(3):481-90.
 - Lewis BE, Wallis DE, Leya F, et al. Argatroban anti-coagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1849-56.
 - Kiser TH, Fish DN. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2006 Apr;26(4):452-60.
 - Warkentin TE. Danaparoid (Orgaran) for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and thrombosis: Effects of in vivo thrombin and cross-linked fibrin generations, and evaluation of the clinical significance of in vitro cross-reactivity (XR) of danaparoid for HIT-IgG. *Blood*. 1996;88:626a.
 - Krauel K, Füll B, Warkentin TE, et al. Heparin-induced thrombocytopenia--therapeutic concentrations of danaparoid, unlike fondaparinux and direct thrombin inhibitors, inhibit formation of platelet factor 4-heparin complexes. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(12):2160-7.
 - Blackmer AB, Oertel MD, Valgus JM. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1636-46.
 - Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):66-70
 - Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1449-1459.

臨床藥學

健康食品與抗癌藥物可以一起用嗎？！

王芙蓉¹ 黃承華² 戴慶玲¹ 李炳鈺¹
高雄長庚醫院 藥劑部¹ 血液腫瘤科²

前言

最近幾年，全世界對另類療法(complementary and alternative medicine)的興趣日益提升。另類療法一般是指不同於傳統醫療的藥物、健康照護系統、作法或產物，其材料多取自大自然，如氣功、草藥、生機飲食和維他命等。隨著資訊流通，當人們對傳統治療不滿意時，就會尋求另類療法的幫助，癌症病患使用另類療法的目的，北美民眾是用來緩解症狀和提升生活品質，但在日本和台灣，病患和家屬則是期待另類療法可以治好癌症或減緩病情惡化的速度。二十世紀末，研究發現，癌症病患使用另類療法比例約 7 至 64%。Hyodo 等人統計日本癌症病患使用另類療法比例是非癌症病患的約 1.7 倍¹，超過 96% 的病患曾使用過中藥、蕈菇類(mushrooms)、鯊魚軟骨和維他命等。現在很多藥品是由植物粹取，像 aspirin、digitalis 和長春花類和紫杉醇類抗癌藥品等，使健康食品廣告標榜的一些草藥的生物活性更是煞有其事，導致使用

另類療法的人數越來越多。文獻對健康食品的資料有限，甚至沒有資料可供參考，加上大部分抗癌藥物的治療範圍狹窄，遇到病患問到有關「抗癌藥品與健康食品是否可以一起使用？」的問題時，醫療人員常會被問到不知如何回答，很是困擾。以下即舉例介紹幾個目前銷路較好的健康食品²，討論它們與抗腫瘤藥物間之臨床牽連性，希望能提供醫療人員回答這類問題之參考。

健康食品與抗癌藥物間可能的交互作用

健康食品與抗癌藥物併用，可能會增加或降低抗癌藥物中某種成分的反應，而影響療效，或產生加成反應，或使抗癌藥物的劑量調控更困難，甚至產生不要的毒性反應。健康食品內的成份，可能改變抗癌藥物的結構或生理部位，而影響到抗癌藥品的藥物動力學，即吸收(生體可用率)、分佈(大部分是造成蛋白結合取代反應)、代謝和排泄³。目前已知的藥物交互作用大部分與代謝途徑改變

有關⁴，如誘導或抑制肝臟或腸道的代謝酵素(如 cytochrome P450，簡稱 CYP450) 異酵素的活性。因為大部份健康食品是口服劑型，健康食品的某些成份除了可能會改變腸胃道的 PH 值和蠕動外，高濃度時，還可能會影響肝臟或腸道上皮細胞

的 ATP 結合運輸蛋白 (ATP binding cassette transporter proteins, 如 P-glycoprotein) 而活化運輸反應，而影響藥物進入身體，當 P-glycoprotein 被活化時，抗癌藥品會被打出細胞外，造成抗癌藥品的治療濃度下降，降低療效。

表一、目前美國市面上銷售最好之前幾名健康食品²

草藥	植物名稱	臨床適應症 (primary clinical indication)	2001 年在美國 之銷售排行
大蒜 (Garlic)	Allium sativum	高膽固醇血症	3
銀杏 (Ginkgo)	Ginkgo biloba	失智症，間歇性跛行	1
紫錐花 (Echinacea)	Echinacea purpurea	預防感冒	2
大豆異黃酮 (Soy)	Glycine max	停經症候群	5
鋸棕櫚 (Saw Palmetto)	Serenoa repens	攝護腺肥大	6
人蔘 (Ginseng)	Panax ginseng	疲倦	4
金絲桃 (St. John's Wort)	Hypericum perforatum	輕微憂鬱症	7
北美升麻 (Black Cohosh)	Cimicifuga racemosa	停經症候群	10
蔓越莓 (Cranberry)	Vaccinium macrocarpon	泌尿道感染	9
花息 (Valerian)	Valeriana officinalis	失眠，壓力	8
奶薊 (Milk Thistle)	Silybum marianum	酒精性肝硬化和肝炎	12
月見草 (Evening Primrose)	Oenothera biennis	經前症候群	13
卡瓦根 (Kava)	Piper methysticum	焦慮	11
山桑子 (Bilberry)	Vaccinium myrtillus	糖尿病視網膜症候群	15
葡萄籽 (Grape Seed)	Vitis vinifera	過敏性鼻炎	14

健康食品與抗腫瘤藥物間的交互作用

健康食品，在美國稱為膳食補充品 (dietary supplements)，癌症病患的膳食補充品依作用分類，一般可分為抗氧化類、具賀爾蒙活性的、具免疫抑制或免疫調節的、具抗凝血或促進凝血 (procoagulants) 和其他。⁵ 健康食品與抗腫瘤藥物交互作用的討論如下：

一、抗氧化類的膳食補充品

抗氧化類是膳食補充品中最最多的一類，如黃耆 (Astragalus membranaceus)、胡蘿蔔素 (β-carotene)、輔酶 Q10 (coenzyme Q10, ubiquinone)、銀杏 (Ginkgo biloba)、大蒜 (Allium sativum)、人蔘 (Ginkgo biloba)、葡萄籽提取物 (Vitis vinifera)、奶薊 (Silybum marianum)、硒 (selenium)、刺五加提取物 (Siberian ginseng, Eleutherococcus senticosus)、超氧化物歧化酵素 (superoxide dismutase)、維他命 A、維他命 C、維他命 E 和鋅等。抗氧化劑與化學治療或放射線治療併用的資料很少，結論也不一致，如抗氧化劑可預防化學治療或放射線治療的副作用(如心臟毒性、神經毒性或黏膜炎)，但有些文獻則認為抗氧化劑可能會干擾抗癌治療的效果，如放射線治療和有些化學藥物(如 alkylating 類和 anthracyclines 類化學藥

物、mitomycin C 和 bleomycin 等)是靠產生活性氧 (reactive oxygen species, ROSs) 或與 ROSs 產生交互作用，達到抗癌目的。

(1) 大蒜 (Garlic)

早期文獻認為大蒜可以降低血中膽固醇和三酸甘油脂、增加血小板凝集和纖維蛋白分解反應而改變血液的凝血功能，所以被廣泛用在粥狀動脈硬化、慢性念珠菌症、高血壓、高血脂、三酸甘油脂過高、胃潰瘍、周邊血管疾病、鐮刀型貧血或當作胃腸道腫瘤病患的化學保護劑。新鮮大蒜榨汁或嚼碎後經酵素分解會產生 allicin (活性代謝物) 和其他含硫的化合物 (aloene、allyl sulfides 和 vinyl dithiols)。體外試驗顯示大蒜可調節各種 CYP 酵素，如新鮮的大蒜、大蒜油和冷凍乾燥的大蒜可抑制 CYP2C91、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5 和 CYP3A7 酵素的活性，對 CYP2D6 則沒有影響⁶。但大蒜高濃度時，反而會刺激 CYP3A4 的活性。大蒜的含硫化合物 diallyl sulfone 在動物試驗顯示，會競爭性抑制 CYP2E1，建議避免與 dacarbazine 併用。

(2) 銀杏 (Ginkgo biloba)

銀杏因有抗水腫、抗缺氧、抗氧化、抗血小板、自由基清除和促進末梢循環的功能，在中藥裡備用來治療各種病痛，如氣喘、腦部受傷、耳蝸性耳聾、

憂鬱症、視網膜受自由基破壞、陽痿、心肌重新灌流和眩暈。在歐洲一些國家，銀杏被核准用於治療痴呆 (dementia)、間歇性跛行 (intermittent claudication)、增進記憶力和耳鳴。但最近有篇臨床試驗報告，發現銀杏的主要粹取物在正常健康的成年人並無法明顯改善病患的認知功能，可能因此造成最近銀杏的銷售量大幅下降。銀杏的主要成份 ginkgolide B，是一個強的血小板活化因子抑制劑，可以增加血液的流動性，雖然對間歇性跛行病患有好處，但對有深部靜脈栓塞病史和埋有導管或使用抗凝血治療、遺傳性無法生成血小板的病患則有害處。最近甚至有病患使用銀杏引發自發性出血，導致大量腦出血而死亡的案例報告。雖然銀杏的抗氧化和抗自由基的特性，可預防癌症，但其自由基清道夫的功能亦可能會干擾化學藥品(如 alkylating 類、anthracyclines 類、epipodophyllotoxins 和含鉑衍生物類化學治療藥物)或放射線治療的療效⁷。臨床試驗顯示，銀杏會干擾經由 CYP2C19 或 CYP3A4 代謝的抗癌藥物的藥物動力學^{7,8}。

(3)人蔘 (Ginseng)

人蔘的種類很多，包括西伯利亞、亞洲、美國和日本種...等，其中以亞洲人蔘(*Panax ginseng*)最常被使用。人蔘被報告有鎮靜、安眠、催慾、抗憂鬱和利尿的特性，目前已知的藥理作用包括中樞神經刺激、調節免疫系統和增加肝糖。最近還有研究報告提出人蔘可增加身體、心理和認知的功能、調節免疫、治療糖尿病和單純性疱疹等，但上述療效仍有待進一步研究證實。一篇收錄 4,634 位病患的回溯性研究，提出食用人蔘和降低癌症危險性，有劑量-療效相關性(可降低相對危險率約 40%)⁹。但有研究顯示，人蔘製劑有植物雌性素 (phytoestrogenic) 的作用，和大豆異黃酮補充一樣，所以不適用於乳癌和子宮內膜癌的病患。人蔘皂苷(ginsenosides)，為人蔘粹取物的有效成份，被認為與人蔘的副作用和藥物交互作用有關。人蔘皂苷會抑制 cAMP phosphodiesterase，使 cAMP 值升高，推測與人蔘的中樞神經興奮作用、和單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors)的交互作用有關。老鼠的試驗顯示人蔘粹取物可明顯增加肝臟 CYP 的總量、增加 NADPH-cytochrome c 還原酶與所有 carboxylesterase 的活性。體外試驗顯示，人蔘粹取物會中度抑制人類肝臟之 CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、和 CYP3A4 酵素，不過當人蔘粹取物濃度只有 0.5 mg/mL 時，對人類肝臟細胞的 CYP3A4 則沒有影響。市面上人蔘

的蔘皂苷成份差異很大，所以對經 CYP3A4 代謝的抗癌藥物之藥物動力學影響也會因廠牌而異。

(4)葡萄籽 (Grape Seed)

葡萄籽(*Vitis vinifera*)是一種天然的抗氧化劑。葡萄籽粹取物主要被用在治療周邊靜脈功能不全、呼吸道疾病、過敏性鼻炎和當作心臟保護劑。葡萄籽的化學組成很複雜，包括一些 flavonone 的成份，如槲黃素、兒茶素、表兒茶素(epicatechin)、沒食子兒茶素(gallocatechin)...等。葡萄籽種子表面的那層薄膜則富含花青素(procyanidins)。葡萄籽粹取物的濃度在 600 ng/mL 時，在人類肝細胞，可誘發產生的 CYP3A4 mRNA 比安慰劑組高約 270%¹⁰，即葡萄籽粹取物有誘發肝酵素活性的能力。但使用市面產品很難讓人相信能達到上述效果。即使如此，仍建議做化學治療的病患，尤其是使用 camptothecins、cyclophosphamide、EGFR-TK 抑制劑、epipodophyllotoxins、紫杉醇、長春花鹼類抗癌藥品，要併用高劑量的葡萄籽仍需小心為宜。

(5)奶薊 (Milk Thistle)

奶薊(*Silybum marianum*)被使用的時間大概已約有兩千年之久，常被用作鎮痛劑、抗憂鬱劑和幫助泌乳。奶薊酊還被用來治療支氣管炎、咳嗽、膽結石、出血、黃疸、子宮收縮和靜脈曲張。近年來，奶薊主要被用來保肝(如吃到毒菇時)和治療肝病(如肝硬化、肝炎和酒精性脂肪肝)。奶薊果實可粹取出水飛薊(silymarin)、薊草素(silybin)、silychristin、silydianin、和一些異黃酮等。有報告指出使用 silymarin 會抑制特定的肝臟酵素的機能，如降低膽紅素的 glucuronidation 和消耗 UDP 尿甘酸(glucuronic acid)的量、抑制 CYP3A4、CYP2D6 和 CYP2C9 酵素的活性。但在治療濃度下，silybin、dehydrosilybin、silydianin 和 silychristin 對人體的 CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4 則不會有影響。研究推測奶薊奶薊應不會影響經由 CYP3A4 或 P-glycoprotein 排除的抗癌藥物的藥物動力學¹¹。

(6)維他命：

抗氧化維他命，包含維他命 A、維他命 C、維他命 E 等。因細胞氧化損傷會增加癌症的發生率，所抗氧化維他命號稱可預防癌症發生，但它在阻止癌症惡化的角色則不清楚。維他命 A、C、E 除了抗氧化作用，還有調節細胞分化和調節免疫的作用，如 all-trans retinoic acid 可誘導前骨髓性白血病緩解。有報告提出第一期非小細胞肺癌做過根治性手術的病患，使用維他命 A 作輔助療法，對降低腫瘤復發和延長存活率方面有好處¹²，但其他更大

型研究則反駁此說法，認為維他命 A 在高危險群病患反而會增加肺癌的發生率¹³。維他命 C 在癌症的角色資料有限，研究報告指出高劑量維他命 C 在癌末病患沒有好處¹⁴，因為維他命 C 有抗凝血作用，所以並不建議癌症病患使用高劑量的維他命 C，尤其是對有血小板減少症或準備手術的病患。雖然有些報告指出高劑量維他命 E 可預防前列腺癌的發生，但維他命 E 在癌症病患則沒有資料。且因為維他命 E 也有抗凝血的作用，所以在有血小板減少症或準備手術的病患亦不建議使用高劑量維他命 E。

二、具賀爾蒙活性的膳食補充品

(1)大豆異黃酮 (Soy)

大豆製劑是類異黃酮植物動情激素 (isoflavonoid phytoestrogens) 的主要來源，大豆異黃酮的主要成份，包括金雀異黃酮 (genistein) 和木質素異黃酮 (daidzein)，它們的結構和 17[beta]-estradiol 很像，有弱雌性素的作用 (如 phytoestrogens)。因為害怕傳統賀爾蒙療法可能產生的不良反應，越來越多人想用大豆異黃酮 (Glycine max) 和其衍生物來治療女性停經症狀。老鼠試驗顯示，大豆異黃酮的衍生物會刺激雌性素依賴性腫瘤細胞的生長¹⁵，而且金雀異黃酮會抑制 tamoxifen 的作用，所以乳癌病患應避免使用大豆異黃酮的製劑。不似乳癌，類黃異酮的 pro-estrogenic 作用在前列腺癌，理論上可當在雄性素去除療法 (androgen ablation therapy) 的輔助治療，前列腺癌病患補充大豆製劑可能會有幫助。因為類黃異酮有抗氧化的活性，在使用化學治療或放射線治療的病患可能需要注意。類黃異酮還有抑制血小板凝集的作用，所以在血小板減少症的病患或準備開刀的病患應避免使用。

(2)PC-SPES: 鋸棕櫚 (Saw Palmetto)

鋸棕櫚 (Saw Palmetto) 是源生於北美洲東南部 (尤其是佛羅里達) 的一種小、型、生長緩慢的掌狀樹。鋸棕櫚在男性，有緊實肌肉、增強生殖力和緩解攝護腺肥大的症狀。鋸棕櫚是 PC-SPES 裏抑制前列腺增生強度最弱的成份¹⁶，PC-SPES 即有雌性素活性和可降低前列腺癌患者血液 testosterone 的食物補充治療劑，內含八個草藥。研究顯示 PC-SPES 可抑制雄性素敏感或非敏感之前列腺癌細胞的生長 (體外試驗)，降低 PSA、穩定或改善癌細胞轉移、減少疼痛和增加生活品質的作用。PC-SPES 的副作用與它的雌性素活性有關，如血管栓塞、乳房漲痛或變大、性功能失調、熱潮紅、水腫、掉體毛、三酸甘油脂過高等。目前市面上仍無具雌性賀爾蒙活性和可降低前列腺癌男性

之睪丸素的單一配方。但有些市售的 PC-SPES 製劑，被發現有合成雌性素 diethylstilbestrol (DES)、warfarin 和 indomethacin 的成份¹⁷ 所以有專家提出 PC-SPES 在前列腺癌的作用可能與製劑含 DES 有關。在 2002 年，美國要用食品檢驗局要求廠商回收 PC-SPES 和警告病患應停止使用。鋸棕櫚在女性，有抑制卵巢變大和促進乳腺變大的作用。目前無 PC-SPES 和放射線治療或化學治療交互作用的報告。但為避免加成作用，建議鋸棕櫚不可和其他賀爾蒙製劑 (如賀爾蒙補充療法和避孕藥) 併用。

(3)月見草 (Evening Primrose)

月見草 (Oenothera biennis)，目前被用來治療停經前症狀、慢性乳房疼痛、糖尿病周邊神經病變、異位性濕疹、風濕性關節炎和精神分裂症。月見草油是多種必需脂肪酸的複合物，包括亞麻油酸 (linoleic acid)、油酸 (oleic acid)、棕櫚油酸 (palmitic acid)、硬脂酸 (stearic acid) 和 gamma-亞麻油酸。順式-亞麻油酸依其濃度在體外可抑制 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 的活性。需注意的是，月見草的一些脂肪酸和人體血漿白蛋白有高親和性，可能會與藥物產生蛋白質競爭結合的反應。雖然臨床上，無月見草與抗癌藥物交互作用的報告，但當與抗癌藥物併用時，仍建議密集監測併用藥物的反應。

(4)北美升麻 (Black Cohosh)

北美升麻 (Actaea racemosa) 原產於美洲，在美洲印地安人常用它的根和根莖來治療停經症狀和月經失調。北美升麻的主要成份 triterpene glycosides，最近研究顯示將北美升麻之 terpene glycoside 適當地標準化後，可有效減輕停經症狀，但其作用可能與多巴胺活性有關，而非類雌性素的活性。一篇隨機臨床試驗，比較北美升麻可改善乳癌病患臉潮紅的現象，但改善程度和安慰劑沒有統計上差異¹⁸。目前北美升麻被報告出來的副作用很少，藥物交互作用方面也無資料。

目前仿間流行長壽飲食療法 (macrobiotic diet)，很多是低脂肪和高植物動情激素 (phytoestrogen) 的膳食。富含植物動情激素 (phytoestrogen) 的膳食，不建議用在乳癌 (尤其是雌性素受體陽性或使用 tamoxifen) 或子宮內膜癌的病患。其他非乳癌和子宮內膜癌的病患使用長壽飲食療法時，亦需注意營養不良，和是否會與傳統抗癌治療產生交互作用等問題。

三、具免疫抑制或免疫調節的膳食補充品

(1)紫錐花 (Echinacea)

紫錐花是世界上最常使用的另類療法之一，占草藥市場的 10%。在北美發現的 *Echinacea* 屬共有九大種(species)，它屬太陽花家族的一員，最常見和分佈最廣的為 *Echinacea angustifolia*、*E. purpurea* 和 *E. pallida*，每一個均有悠久的使用歷史。有關 *E. purpurea* 製劑(由新鮮的花壓榨粹取)的大部份藥理學研究是從 1939 年開始的，數百篇的研究在 50 年間不斷被發表，包括化學、藥理學和臨床適應症方面，有很多是有關免疫系統刺激方面的，大部份被提出的作用機轉包括增加顆粒性球(granulocyte)的數目、促進吞噬反應、抑制病毒增生、活化激素(cytokine)、增加 T 淋巴球的增生和增加 T4/T8 細胞的比例。紫錐花目前被用來幫助預防感冒和流行性感冒的症狀、白色念珠菌感染、慢性呼吸道疾病、前列腺炎和風濕性關節炎，但最近研究則顯示其效果很弱，甚至沒有好處。目前從紫錐花類被鑑定出的許多化學成份，也被認為均無任何上述藥理作用，成份有易揮發油、咖啡因衍生物、多醣體、聚乙炔(polyynes)、多烯(polyenes)、異四胺(isobutylamides)、黃酮素樹皮酮(querctin)和山茶酚(kaempferol)類等。紫錐花粹取物和黃酮素樹皮酮被證實可明顯抑制 CYP3A4 和 CYP2C9 的活性。紫錐花可能會與經由 CYP3A4 代謝的抗癌藥產生交互作用，而這些交互作用的程度與藥物在肝臟和腸道的相對量和給藥途徑有關。目前市售的紫錐花的植物種(species)和成份濃度差異性很大，所以它和藥物交互作用的影響也就無法預期。

(2) 蕈菇類

蕈菇類當食療是日本癌症病患最常用的另類療法，目的在希望能抑制腫瘤生長，而不適用做症狀緩解，目前的藥用蕈菇，已知含多醣體的成份如 β -glucans，可活化補體受體，促進與抗體-Fc 相關的免疫反應，達到抗腫瘤的目的。老鼠試驗顯示 β -glucans 與 trastuzumab 或 rituximab 可能有協和作用。但目前仍無大型可信任的臨床試驗證實蕈菇對癌症有效。

四、具抗凝血或促進凝血的膳食補充品

山桑子 (Bilberry)

山桑子(*Vaccinium myrtillus*)是生長在歐洲和北美洲山上的灌木多年生植物，山桑子果實的粹取物和葉子經煎煮後，被用來治療糖尿病視網膜病變、腹瀉、痢疾、喉嚨發炎和慢性疲倦症候群。山桑子的漿果和葉子分離出的主要活性成份包括花青素(anthocyanins)、槲黃素(querctin)、鞣花素(myricetin)、兒茶素(catechins)、鞣酸(tannins)和 iridoids 等。山桑子的槲黃素含量較蔓越莓少，體

內試驗亦顯示，使用山桑子之血液中槲黃素的濃度不太可能會干擾到 CYP3A4 的活性。但因為山桑子的粹取物有抑制血小板凝集的活性，若在有出血危險、使用抗凝血劑或抗血小板藥物的病患不建議使用¹⁸。

五、其他

(1) 蔓越莓(Cranberry)

目前世界上有超過 150 種的蔓越莓，最有名和最歡迎的是北美蔓越莓(*Vaccinium macrocarpon*)。市售蔓越莓產品的活性成分包括黃酮醇(proanthocyanides 和 anthocyanins)、多種脂肪酸(如奎寧酸)、少量槲黃素(Querctin)和楊梅樹皮素(myricetin)。蔓越莓大多被用在預防泌尿道感染。蔓越莓的黃酮醇的量太低，所以無法抑制 CYP3A4 的活性²⁰。目前無蔓越莓和藥物交互作用的研究報告。

(2) 鯊魚軟骨(Shark cartilage)

鯊魚軟骨被認為有抑制血管新生的作用，市面上的鯊魚軟骨製劑有口服和直腸給藥，這些劑型均無法將藥送到血液循環中。臨床研究顯示，鯊魚軟骨對癌症沒有療效。目前無鯊魚軟骨會與放射線或化學藥物產生交互作用的報告。鯊魚軟骨因含鈣，所以在有高血鈣病史的病患不建議使用²¹。

結論

依據 1990 年代的民意調查顯示，癌症病患比一般人更常使用另類療法，癌症病患使用另類療法的比率約 31.4% (7-64%)，且有持續增加的跡象。有趣的是，美國的乳癌患者似乎較其他癌症病患喜好使用另類療法，也許是因為使用另類療法的女性較男性多的原故吧！研究顯示 60% 使用另類療法的病患對使用另類療法認知不足，也沒有告知他的醫師²²。病患不告訴醫師的原因，56.1% 是因為醫師沒有問。即便病患告知醫師，據統計，有 60.3% 的醫師會說沒有意見，10.5% 的醫師會建議病患繼續使用，而約 11.3% 醫師會要病患停止使用另類療法。

最近幾年，大量體外和體內試驗證實很多本草藥會與藥物代謝的酵素和運輸蛋白產生交互作用，如研究顯示金絲桃(St. John's Wort)、大蒜、銀杏、紫錐花、人參和卡瓦根(Kava)會調節 CYP450 酵素，可能會降低許多抗腫瘤藥物如 cyclophosphamide 的療效²³ (表二)，則需建議病患不要併用。但临床上很多重要的交互作用的藥物動力學仍未確定，無法確立其因果關係，所以研究抗癌藥物和一些常用草藥間的藥物動力學交互作用是當務

之急。目前醫療資訊越來越發達，民眾可由各種資源取得各種藥物資訊，包括歐美或其他國家的民俗療法，這些藥品在台灣常以天然健康食品的名義充斥市面，適應症又被吹噓得天花亂墜，導致民眾常有霧裡看花，又愛又害怕的感覺，尤其在老人、慢性疾病或癌症病患，在家人或親友的關愛下常會併

用多種健康食品，故醫師問診或藥師在病患衛教時應加上詢問用藥史（包括草藥或健康食品），並給予正確的用藥資訊。醫療人員在回答藥品與健康食品可否一起使用的問題時，需依證據回答，有幾分證據回答多少事，若無證據或可能有嚴重危險性時，則不建議使用。

表二、草藥與化學藥品併用之配伍禁忌

草藥	與化學藥品併用之配伍禁忌
大蒜 (Garlic)	*抑制 CYP2E1 酵素--避免與 dacarbazine 併用，與其它化療藥物併用時需小心。
銀杏 (Ginkgo)	*抑制 CYP3A4 和 CYP2C19 酵素--與 camptothecins, cyclophosphamide, EGFR-TK 抑制劑, epipodophyllotoxins, taxanes, 長春花鹼類併用時須小心。 *有自由基清道夫的作用—會影響 anthracyclines 類、epipodophyllotoxins 和含鉑衍生物類化學治療藥物或放射線治療的療效。 ²⁴
人參 (Ginseng)	*抑制 CYP3A4 酵素--與 camptothecins, cyclophosphamide, EGFR-TK 抑制劑, epipodophyllotoxins, 紫杉醇, 長春花鹼類藥物併用時須小心使用。不可用在 estrogen 陽性的乳癌和子宮內膜癌的病患 (因可能會刺激癌細胞生長)。
葡萄籽 (Grape Seed)	*誘發 CYP3A4 酵素--與 camptothecins, cyclophosphamide, EGFR-TK 抑制劑, epipodophyllotoxins, 紫杉醇, 長春花鹼類。 ²³
奶薊 (milk Thistle)	*無明顯交互作用的報告。
維他命 A、C、E	*不建議癌症病患使用高劑量維他命 A、C、E，尤其是有血小板減少症或準備手術的病患。
大豆異黃酮 (Soy)	*避免與 tamoxifen 併用，不可用在 estrogen 陽性之乳癌和子宮內膜癌病患 (因可能會刺激癌細胞生長)。
PC-SPES: 鋸棕櫚 (Saw Palmetto)	*無明顯交互作用的報告。
月見草 (Evening Primrose)	*無明顯交互作用的報告，但因會與蛋白質結合，高濃度時可能與併用藥物產生蛋白質結合取代反應。
北美升麻 (Black Cohosh)	*無明顯交互作用的報告。
紫錐花 (Echinacea)	*誘發 CYP3A4 酵素--避免與 camptothecins、cyclophosphamide、EGFR-TK 抑制劑、epipodophyllotoxins、紫杉醇和長春花鹼類。
山桑子 (Bilberry)	*無明顯交互作用的報告。
蔓越莓 (Cranberry)	*無明顯交互作用的報告。 ¹⁶
鯊魚軟骨 (Shark cartilage)	*無明顯交互作用的報告。但在高血鈣病史的病患不建議使用。 ²¹
金絲桃 (St. John's Wort)	*誘發 CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 和 P-glycoprotein 酵素--避免與與所有化學藥品併用
花息 (valerian)	*抑制 CYP2C9 和 CYP2C19 酵素--與 tamoxifen、cyclophosphamide 和 teniposide 需小心。
卡瓦根 (Kava)	*誘發 CYP3A4 酵素--避免用在曾有肝臟疾病的病患 (因有草藥造成肝毒性的證據)，和或與有肝毒性的化學藥品, camptothecin, cyclophosphamide, EGFR-TK 抑制劑, epipodophyllotoxin, 紫杉醇和長春花鹼類併用。

縮寫 EGFR-TK= epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase

參考資料

- Hyodo I, Amano N, Eguchi K, et al: Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. J Clin Oncol. 2005;23:2645-2654.
- Sparreboom Alex, Cox Michael C., Acharya, Milin R. et al. Herbal Remedies in the United States: Potential Adverse Interactions With Anticancer Agents. J Clin Oncol. 2004;22(12):2489-2503.
- Miller LG. Herbal medicinal. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. Arch Intern Med.1998;158:2200-11.
- Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: Implications for drug interactions. Br J Clin Pharmacol, 1995;40:523-30.
- Laura Boehnke Michaud, Julie Phillips Karpinski, ellie L. Jones. Dietary supplements in patients with cancer: Risks and key concepts, part 1. Am J Health-Syst Pharm. 2007;64(15):369-81.
- Lawson L, Ransom D, Hughes B. Inhibition of whole blood platelet aggregation by compounds in garlic clove extract and commercial localized garlic products. Thromb Res.1992;65:141-156.
- Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. Life Sci.2002;71:1579-1589.
- He N, Edeki T. Effects of ginseng and Ginkgo biloba components on CYP3A4 mediated testosterone 6beta- hydroxylation in human liver microsomes. Clin Pharmacol Ther.2003;73:50.
- Smith M, Lin KM, Zheng YP. An open trial of nifedipine-herb interactions: Nifedipine with St. John's wort, ginseng or Ginkgo biloba. Clin Pharmacol Ther. 2001;69:86.
- Broxterman HJ, Lankelma J, Hoekman K. Resistance to cytotoxic and anti-angiogenic anticancer agents: Similarities and differences. Drug Resist Updat. 2003;6:111-27.
- Raucy JL. Regulation of CYP3A4 expression in human hepatocytes by pharmaceuticals and natural products. Drug Metab Dispos. 2003; 31:533-39.

12. Pastorino U, Infante M, Maioli M et al. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol.*1993;11:1216-22.
13. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1150-5.
14. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, et al: High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy: A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med.* 1985;312:137-141.
15. Wang C, Kurzer MS. Effects of phytoestrogens on DNA synthesis in MCF-7 cells in the presence of estradiol or growth factors. *Nutr Cancer.* 1998;31:90-100.
16. Zhu M, Chan KW, Ng LS, et al. Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51:175-80.
17. Sovak M, Seligson AL, Konas M et al. Herbal composition PC-SPES for management of prostate cancer: identification of active principles. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1275-81.
18. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al: Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19: 2739-2745.
19. Klepser T, Doucette W, Horton H, et al. Assessment of a patient's perceptions and beliefs regarding herbal therapies. *Pharmacotherapy.*2000; 20:83-87.
20. Barry M, Gibbons M, Back D, et al. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 32:194-209.
21. Cartilage. 1999. Accessed at www.sph.uth.tmc.edu:8052/utcam/therapies/crtlg.htm on 3 January 2000.
22. Eguchi K, Hyodo I, Saeki H: Current status of cancer patients' perception of alternative medicine in Japan: A preliminary cross-sectional survey. *Support Care Cancer.* 2000; 8:28-32.
23. Sparreboom A. Herbal remedies in the United States: potential interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol.* 2004;22:2489-2503.
24. Schinkel AH, Wagenaar E, van Deemter L, et al. Absence of the mdr1a P-Glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *J Clin Invest.*1995; 96:1698-1705.

藥物安全簡訊

藥物引起的肝毒性

毛乾泰

林口長庚醫院 臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.5(12)

前言

肝毒性是指肝臟因某種藥品或非感染性製劑所造成的傷害。尤其須特別注意已危及生命或需要住院治療的嚴重肝毒性藥物不良反應。藥物引起的肝毒性並不常見，發生率大約千分之一至十萬分之一^[1-4]，因急性肝衰竭導致病患可能需做肝臟移植或直接造成病患死亡^[1]。藥物引起的肝毒性是美國藥物食品管理局(FDA)從市場上撤回藥物的主因。

院內通報數據分析

97 年度各院區藥物不良反應通報案件共 2,286 件，其中有 93 件 (4.07%) 為藥物引起的肝毒性，由藥理分類可分為抗感染藥物 50 件、抗腫瘤藥物 14 件、抗癲癇藥物 10 件、降血脂藥物 6 件、抗痛風藥物 3 件、心血管藥物 2 件及其他藥物 8 件。其中又以抗結核菌藥物引起之肝毒性為最多共 36 件，佔所有發生案例 38.71%；包括 Rifater® (RIF 120mg+INAH 80mg+PZA 250mg) 17 件、rifampicin 8 件、isoniazid 4 件、ethambutol 3 件、Rifinah® 150(RIF 150mg+INAH 100mg) 2 件及 pyrazinamide 2 件(表一)。

肝損傷的定義及分類

肝損傷定義為氨基丙酸轉胺基酵素 (alanine aminotransferase, ALT) 或結合型膽紅素高於正常值上限的2倍，或同時合併天門冬氨酸轉胺基酵素

(aspartate Aminotransferase, AST)、鹼性磷酸酯酶 (alkaline phosphatase, ALP) 及總膽紅素增加，任一項高於正常值上限的2倍^[2]。藥物引起之急性肝損傷，可分為肝細胞損傷、膽汁鬱積型及混和型^[4]。急性肝細胞損傷的定義為ALT大於正常值上限的2倍或AST/ALP比值大於5，此為藥物引起肝損傷最常見的類型，一般無明顯的臨床症狀，甚至與病毒性肝炎相似；通常與藥物過量、或藥物的特異性反應、或過敏性及免疫有關，須要1-3個月恢復期，有時會造成猛暴性肝炎，除了緊急肝臟移植，否則其死亡率高達90%。急性膽汁鬱積型肝損傷其特徵為，ALP大於正常值上限的2倍或ALT/ALP比值小於2。混和型急性肝損傷則為，ALT/ALP比值介於2-5之間，此類藥物造成肝損傷預後最好^[5-6]。

肝損傷的機轉與危險因子

藥品引起肝毒性的作用機轉非常複雜，一個藥物可能有幾種不同的可能機轉，包括藥物與肝細胞的蛋白質形成共價鍵結，破壞細胞膜使細胞死亡，同時新形成免疫標的物，啟動免疫反應；抑制藥品於細胞的代謝途徑；破壞細胞肌動蛋白絲或阻斷運輸幫浦，造成膽汁分泌異常，導致膽汁淤積和黃疸；經由腫瘤壞死因子及細胞表面存在一種稱為Fas的分子，當細胞表面的Fas和存於同一個或另一個細胞表面的Fas結合子 (Fas ligand, FasL) 結合時，就會引發一連串的訊息傳遞造成帶有Fas分子的細胞進行細胞凋亡 (apoptosis)；抑制粒線體功能，導致自由基的累積和

脂質過度氧化，脂肪累積及細胞死亡^[1-3]。藥物引起肝毒性的相關危險因子為，年齡大於60歲成人使用 isoniazid 或 nitrofurantoin；兒童則多為 valproic acid 引起的肝炎；在性別方面，methyldopa and nitrofurantoin 多發生於女性，男性則為 azathioprine；病患本身營養狀況，如營養不良患者可能會因 glutathione 耗盡，造成 acetaminophen 引起肝毒性更易發生；慢性酒精成癮合併使用 acetaminophen；懷孕；藥物交互作用，如併用具肝毒性藥物，rifampicin 與 isoniazid 或酵素抑制劑或誘導劑等；基因的多型性，會增加造成毒性的危險，如 N-acetyltransferase 2 基因與 isoniazid 的肝臟毒性有關；曾有肝臟疾病史^[2-3]。

處置

建議停止使用任何疑似造成肝毒性藥物。立即進行相關評估，並會診專科醫師。對於可能是免疫所引起的肝損傷，不建議做 rechallenge，可能造成更嚴重的傷害。採用支持性療法，在停藥後症狀會改善，需幾個星期或幾個月才能恢復^[2,6]。

參考資料

1. Lee, W.M., *Drug-induced hepatotoxicity*. N Engl J Med, 2003. **349**(5): p. 474-85.
2. Navarro, V.J. and J.R. Senior, *Drug-related hepatotoxicity*. N Engl J Med, 2006. **354**(7): p. 731-9.
3. Larrey, D., *Drug-induced liver diseases*. J Hepatol, 2000. **32**(1 Suppl): p. 77-88.
4. Pugh, A.J., et al., *Drug-induced hepatotoxicity or drug-induced liver injury*. Clin Liver Dis, 2009. **13**(2): p. 277-94.
5. Larrey, D., *Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver*. Semin Liver Dis, 2002. **22**(2): p. 145-55.
6. Verma, S. and N. Kaplowitz, *Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury*. Gut, 2009. **58**(11): p. 1555-64.

藥物安全簡訊

疑似 Colchicine 併用 Clarithromycin 造成全血球減少與橫紋肌溶解之案例評估報告

劉雅沁 董潔華
基隆長庚醫院 藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.6(2)

前言

痛風，俗稱：「帝王病」，一直被視為和酒肉有密切關係的「富貴病」；隨著社會快速發展、經濟大幅起飛，優裕的生活以及飲食習慣的改變，使痛風有不斷增加、逐漸普遍化的趨勢，根據國家衛生研究院 2000 年流行病學統計，台灣高尿酸血症人口大約占 20%（約 460 萬人），而痛風約占 2.2%（約 50 萬人），如此高的盛行率，遠遠超過歐美及日本。

Colchicine 是緩解急性痛風關節炎與預防痛風發作常用的藥物，正確而適當的使用，是安全且有效的，但在老年人、肝腎功能不佳或併用與其有交互作用之藥品，則可能產生嚴重的不良反應。本文探討一位使用 colchicine 的病人疑似因腎功能不佳且併服 Clarithromycin 而造成全血球減少 (pancytopenia) 與橫紋肌溶解 (rhabdomyolysis) 之嚴重不良反應案例。

案例

蔡先生，68 歲，身高 161 公分，體重 64.9 公斤，過去有消化性潰瘍、痛風、慢性腎功能不全及腰椎椎間盤突出手術之病史，常使用中藥及止痛藥緩解痛風發作。98 年 6 月 3 日因胃腸道出血入院治療(表一)，6 月 4 日起開立 colchicine 0.5mg BID，6 月 6 日從腸胃科病房出院，並開始併用含 clarithromycin 之三合一療法治療幽門螺旋桿菌。6 月 17 日因眩暈、排尿困難、全身不舒服已持續 4 天而至急診就醫，根據病患自訴：約 5 天前開始有

全身不舒服、肌痛、腹瀉之症狀，3 天前症狀加劇且合併冒冷汗、頭昏眼花之情形。理學檢查發現：眼白變黃、雙側呼吸聲有囉音、腹部柔軟合併左下腹輕微觸痛、軀幹及四肢有瘀斑；血液及生化檢查(表二)顯示白血球過低(500/cmm)、貧血(HGB 10.6 g/dL)、血小板減少(50000/cmm)、肝臟酵素、膽紅素、肌酸酐、肌酸磷化同功酵素(CPK)均上升；血液氣體分析顯示代謝性酸中毒合併呼吸代償；醫師懷疑可能是敗血症或 colchicine 造成之不良反應，轉入加護病房進一步治療。經停止使用 colchicine 及 clarithromycin，且投予 Lenograstin、利尿劑、鹼化尿液、經驗性抗生素等治療(表三)，病況好轉，6 月 19 日轉一般病房，6 月 23 日轉院續治療。

討論

Colchicine 是一種三環類生物鹼，最初萃取自百合科植物秋水仙 (*Colchicum autumnale*)，含 colchicine 之植物萃取物用於治療痛風已超過 2000 年的歷史¹。Colchicine 的治療指數狹窄，口服生體可用率約 45%²，約 5~20% 經肝臟酵素 CYP 3A4 去甲基化 (demethylation) 代謝成非活性代謝物，大部分經膽汁排泄，由糞便排除，此肝膽排泄步驟藉由 P-糖蛋白 (P-glycoprotein) 調控，約 40~65% 經由腎臟排除，故肝或腎衰竭會導致 colchicine 的半衰期延長。

常見 colchicine 中毒反應為噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛等腸胃道症狀，而神經病變、肌肉病變、骨髓抑制等嚴重不良反應較少發生，但可能因此導致多

重器官衰竭，甚至死亡。造成神經病變、橫紋肌溶解與多重器官衰竭等嚴重不良反應的危險因子³包括：老年人、併用CYP3A4抑制劑^註及腎功能不全。急性colchicine中毒常於開始colchicine治療或併用CYP3A4抑制劑後的5~7日發生，停藥後2~12週其肌肉病變及神經病變的症狀可望恢復。

Macrolides同時是P-醣蛋白及CYP3A4的抑制劑，可能減少colchicine的膽汁排除及代謝，曾有長期接受colchicine治療之腎衰竭病患在開始口服erythromycin治療後發生急性、危及生命之colchicine中毒。目前有多篇文獻報告指出colchicine合併使用Clarithromycin可能導致急性colchicine中毒症狀⁴⁻⁸全血球減少、橫紋肌溶解、神經肌肉病變(neuromyopathy)等。2009年7月31日FDA也發出警訊⁹：根據不良反應事件通報、已發表的文獻和廠商提供的藥物動力學和藥品交互作用的研究，顯示某些接受colchicine標準治療劑量的病人併用與colchicine有交互作用的藥物如：clarithromycin，引起致命性中毒案例。因此，腎或肝功能受損病患使用colchicine，應避免併用P-醣蛋白或是強效CYP3A4抑制劑，而腎或肝功能正常者若併用P-醣蛋白或強效CYP3A4抑制劑則應該降低colchicine劑量或甚至停用。

本案例為慢性腎功能不全者(CIcr約35ml/min, eGFR約40ml/min/1.73m²)，使用colchicine預防痛風發作之建議劑量¹⁰應降低為每日一次0.6 mg(實際開立0.5mg bid)，再加上6月6日起併用Clarithromycin，抑制colchicine的膽汁排除及代謝，由於上述原因(腎功能不全使用劑量未調降及代謝被抑制)，造成病患於6月12日起陸續出現肌痛、腹瀉、全血球減少等不良反應。

本藥物不良反應案例經胃腸科醫師通報，藥師回顧病歷並根據Naranjo量表¹¹評估藥物不良反應相關性，此藥物不良反應嚴重度為重度，Naranjo量表為7分，可疑藥物與不良反應間的關係屬「極有可能」(表四)，因此將本案例通報至全國藥物不良反應中心。

結語

Colchicine 與 clarithromycin 皆為臨床上常用

之藥品，對於其交互作用、不良反應及特殊族群病患用藥之相關注意事項，藥師應該特別留意，為民眾用藥安全把關。

註：CYP3A4抑制劑含：cimetidine, erythro- mycin, clarithromycin, diltiazem, verapamil, azole antifungals, ciprofloxacin, diclofenac, doxycycline, imatinib, isoniazid, nicardipine, propofol, quini- dine, nefazodone and HMG-CoA reductase inhibitors

參考資料

1. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Jun;38(6):411-9. Epub 2008 Oct 29. Review.
2. Micromedex Healthcare Series Web site. <http://newmdx.csis.com.tw/hcs/librarian>. Copyright. 2002-2009. Thomson Healthcare.
3. Anderson-Haag T, Patel B. Safety of colchicine in dialysis patients. *Semin Dial* 2003; 16: 412-3.
4. kdag I, Ersoy A, Kahvecioglu S, Gullulu M, Dilek K. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration in patients with chronic renal failure. *J Nephrol.* 2006 Jul-Aug;19(4):515-7.
5. McKinnell J, Tayek JA. Short term treatment with clarithromycin resulting in colchicine-induced rhabdomyolysis. *J Clin Rheumatol.* 2009 Sep;15(6):303-5.
6. van der Velden W, Huussen J, Ter Laak H, de Sévaux R. Colchicine-induced neuromyopathy in a patient with chronic renal failure: the role of clarithromycin. *Neth J Med.* 2008 May;66(5):204-6.
7. Cheng VC, Ho PL, Yuen KY. Two probable cases of serious drug interaction between clarithromycin and colchicine. *South Med J.* 2005 Aug;98(8):811-3.
8. Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, Nazal EM, Kélaïdi C, Blanche P. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother.* 2004 Dec;38(12):2074-7. Epub 2004 Oct 19.
9. Food and Drug Administration Web site.
10. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm174382.htm>
11. © 2009 UpToDate, Inc. Web site <http://www.utdol.com/online/content/search.do> Licensed to: Chang Gung Mem Hosp Keelung
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

表一：病患於 06/03~06/12 之用藥明細

藥品	用量	06/03	06/04	06/05	06/06 出院帶藥*7 d	06/12 OPD
Omeprazole 40mg/vial	1pc q12h	✓	DC			
Lorazepam 1mg/tab	1# hs	✓	✓		✓	✓*14d
Colchicine 0.5mg/tab	1# bid		✓	✓	✓	✓*28d
Esomeprazole mups 40mg/tab	1# qd		✓	✓	1# bid	1# qd *28d
Sulfisomezole oph soln 4%, 15ml/bot	1gt ou bid		✓	✓		
Acetaminophen 500mg/tab	1# qid			✓	1# bid	1# qid *7d
Ketorolac tromethamine 30mg/ml	1pc im				Stat*1	
Amoxicillin 250mg/cap	4# bid				✓	
Clarithromycin 500mg/fc tab	1# bid				✓	
Dimethicone susp. 20mg/ml	3ml tid					✓*7d
Metoclopramide 5mg(3.84mg base)/tab	1# tid					✓*28d
Folic acid 5mg/tab	1# qd					✓*7d
Hi-Beston 50mg/tab	1# qd					✓*7d

表二：病患住院期間各項檢驗數值

生化	單位	參考值	6/3	6/6	6/13	6/17	6/18	6/20	6/22	6/23
BUN	mg/dl	6-21		17	32	53	67	59	44	
Cr	mg/dl	M:0.64~1.27,F:0.44~1.03	1.72	1.59	2.79	3.41	3.02	2.33	1.49	
Ca	mg/dl	7.9-9.9			9.0	8.4			8.3	
P	mg/dl	2.4-4.7			4.1					
Na	meq/l	134-148	140.5	141.8	137.9	130.1		143.3	140.9	143.5
K	meq/l	3.0-4.8	4.55	3.93	4.24	4.09		1.81	3.90	3.91
MG	meq/l	1.3-2.1							1.52	
AST	U/L	0-34		29		1184	608	267		
ALT	U/L	0-36		28		1478	1145	498		
ALP	U/L	40~140 (>65Y)		43		109		95		
GGT	U/L	0-26		15				125		
T.BILI	mg/dl	0-1.3				3.2	3.3	1.9		
D.BILI	mg/dl	0-0.4				2.2	2.0	1.0		
AMYLASE	U/L	27-137				39				
LIPASE	U/L	<55				16	42			
GLU-(AC)	mg/dl	70-105			94	104				
ALBUMIN	g/dL	3.5-4.7		3.1	3.7		2.5			
T.P.	g/dL	6.3-8.0		5.1						
HDL-C	mg/dl	M: ≥ 40,F: ≥ 50			39					
LDL-C	mg/dl	<100(Desirable), Near Opt. ~129			67					
T-Cholesterol	mg/dl	<200(Desirable)			118					
Triglyceride	mg/dl	<150(Desirable)			60					
CK-Total	U/L	15-130				4138	2220		15949	
CK-MB	ng/ml	0.6~6.3				53.5				
Troponin I	ng/ml	0.5				0.05	0.11			
LD	U/L	47-140				1151				
LACTATE	mg/dl	10.8-18.9				20.2				
UA	mg/dl	2.7-8.3		7.5	12.0	10.7				
Myoglobin	ng/ml	F:14.3-65.8 M:17.4-105.7				3279.6	3000.3			
CRP	mg/L	< 5				251.62				

血液	單位	參考值	6/3	6/6	6/13	6/17	6/18	6/19	6/20	6/22
WBC	1000/cmm	M3.9-10.6 F3.5-11	7.7	6.7		0.5	0.6	2.3	10.6	19.0
RBC	milon/cmm	M4.5-5.9 F4.0-5.2	4.13	3.84		4.58	4.19	3.70	4.41	4.49
HGB	g/dL	M13.5-17.5 F12-16	9.5	8.9	10.5	10.6	9.4	8.4	10.5	10.6
HCT	%	M41-53 F36-46	30.1	28.5	33.0	31.2	27.9	25.4	32.0	32.7
MCV	umm	80-100	72.9	74.2		68.1	66.6	68.6	72.6	72.8
MCH	pg/Cell	26-34	23.0	23.2		23.1	22.4	22.7	23.8	23.6
MCHC	g/dL	31-37	31.6	31.2		34.0	33.7	33.1	32.8	32.4
RDW	%	11.5-14.5	16.8	16.7		15.9	15.5	15.2	15.7	16.3
PLATELET	1000/cmm	150-400	140	162		50	32	57	43	51
META-MYELO	%	0						2		
SEGMENT	%	55-71	79.5	69.2		64.8	68.0	54	88.0	93.0
BAND	%	0-3						4		
LYMPHOCYTE	%	20-56	15.3	20.8		20.4	14.0	26	10.0	3.0
MONOCYTE	%	0-12	4.0	7.7		11.1	18.0	14	2.0	4.0
EOSINOPHIL	%	0-5	0.9	1.9		0.0	0.0		0.0	0.0
BASOPHIL	%	0-1	0.3	0.4		3.7	0.0		0.0	0.0
ESR	mm/hr	0-20(M>50Y)				51				

表三：病患於 06/17~06/23 住院期間用藥明細

藥品	用量	06/17	06/18	06/19	06/20	06/21	06/22	06/23 轉院
Sodium bicarbonate 7%, 20ml/amp	8pc qd	✓	✓	DC			2pc, 150B	DC
Cefepime 500mg/vial	4pc q12h	✓	DC					
Doxycycline 100mg/cap	1# bid	✓	✓	DC				
Lenograstim 250mcg/vial	1pc qd	✓	✓	DC				
Pantoprazole 40mg/tab	1# qd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	DC
Furosemide 20mg/2ml/amp	1pc q12h	✓	✓	DC			1pc bid->DC	1pc st
Bisacodyl supp. 10mg/supp		Stat*1						
Sennoside A+B calcium 12mg/tab	1# hs	✓	✓	✓	DC			
Brown Mixture Liquid 200ml/bot	10ml qid	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Aluminum magnesia susp. 80ml/bot	15ml qid		✓	✓	DC			
Ultracet tab (Tramadol 37.5mg +Acetaminophen 325mg)	1# q6h		✓	✓	✓	✓	DC	
Ambroxol HCl 30mg/tab	1# tid		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cefpirome sulphate 1gm/vial	1pc q12h		✓	DC				✓
Metoclopramide 9.08mg /2ml/amp			Stat*1					
Labetalol 200mg/tab			Stat*1					
Lorazepam 2mg/ml/amp(管 4) inj			Stat*1					
Diphenhydramine HCl 30mg/ml/amp				Stat*1		Stat*1		
Potassium chloride (IVF) 15%,20meq/10ml/				Stat*1	2pc, 120B	✓	1pc, 150B	1pc, 80B
Captopril 25mg/tab	1# tid					Stat*1	Stat*1	✓
Amlodipine 5mg/tab	1# qd					✓	✓	1# bid
Diazepam 10mg/2ml/amp (管 4)							Stat*1	
Levetiracetam 500mg/f.c tab	1# bid						✓	✓
Acetaminophen 500mg/tab	1# q6h						✓	✓
Pantoprazole 40mg/vial	1pc q12h							✓

表四：藥物不良反應之相關性與嚴重性評估

	是	否	不知
1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	<input checked="" type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
2. 此種不良反應是否發生於服藥之後？	<input checked="" type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0
3. 當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	<input checked="" type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
4. 停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> -1	<input checked="" type="checkbox"/> 0
5. 有沒有其他原因（此藥物以外）可以引起同樣之不良反應？	<input type="checkbox"/> -1	<input checked="" type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> 0
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> +1	<input checked="" type="checkbox"/> 0
7. 此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input checked="" type="checkbox"/> 0
8. 對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input checked="" type="checkbox"/> 0
9. 病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input checked="" type="checkbox"/> 0
10. 此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的	<input checked="" type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0

總分 7；判斷屬於下列何者：

≤ 0 分，存疑 1-4 分，可能 5-8 分，極有可能 ≥ 9 分，確定

參考文獻：Naranjo CA, Sellers EM, Sandor P et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;**30**:239-45