

藥物治療

兒童注意力不足過動症之藥物治療

于心潔¹ 鄭吉元²

林口長庚紀念醫院¹ 藥劑科² 臨床藥學科

前言

注意力不足過動症 (Attention-deficit hyperactivity disorder, 簡稱 ADHD), 此疾病的行為表徵主要為注意力無法持續集中、過度活動、衝動。ADHD 是會困擾孩童學習以及人際關係發展的疾病, 也可能會造成家庭及社會上的負擔。臨床上被診斷出有 ADHD 的男童較女童為多, 原因可能是女童 ADHD 的症狀通常為注意力不集中, 而男童多以衝動、過動來表現, 所以女童較不易被發現而診斷出來¹。目前 ADHD 可藉由藥物以及行為、心理治療, 使其症狀改善及緩解²。

盛行率

美國精神醫學會 (American Psychiatric Association, APA) 出版之《精神疾病診斷與統計手冊》第四版修改版 (DSM-IV-TR, APA, 2000 年) 指出 ADHD 的發生率為 3~5%, 男生與女生的比率為 4:1 到 9:1。而在台灣地區, 1990 年高雄市學齡兒童盛行率為 9.9%⁴。2002 年臺北市某區域國小年齡範圍為 7~12 歲之全校兒童, 研究統計 ADHD 盛行率為 8.4%⁵。2003 年台中地區某國小估計盛行率約為 6.3%⁶。2005 年高淑芬醫師發表在美國精神期刊的文章, 顯示國一學生的盛行率為 7.5%⁷。

ADHD 的盛行率可能會因為其評估方法、使用的工具、診斷的系統不同, 以及收集個案的來源不同, 而有不同的盛行率結果。而近年來在台灣地區可歸納出盛行率介於 6.3~12.04%⁸。

病因學

造成 ADHD 的真正原因目前尚不明。早期認為 ADHD 的成因可能是孩童在出生前或出生時遭受感染或外傷而引起, 而最近證據顯示 ADHD 孩童的腦組織並無受到傷害, 而是與生俱來的傳訊或傳送系統有某些缺陷。研究發現 ADHD 患者其前額葉大腦皮質、基底神經節以及尾狀核的容量較小, 於是

導致腦內多巴胺 (dopamine, 簡稱 DA)、正腎上腺素 (norepinephrine, 簡稱 NE) 以及腎上腺素 (epinephrine, 簡稱 Epi) 的濃度不足⁹。此外, 研究指出突觸前多巴胺轉運蛋白 (DAT1) 的基因變異性與 ADHD 的發生以及對於藥物的反應性皆有關聯⁹。

目前認為 ADHD 病因應和遺傳有關, 因為當一等親診斷為 ADHD 時, 其下一代得到 ADHD 的機率增加四到八倍; 又雙胞胎更高達 90% 的機率會同時被診斷為 ADHD¹⁰。雖然教育、環境以及心理因素並不會導致 ADHD, 但可能會影響其症狀嚴重度、控制情況以及是否併發其他精神情緒的問題¹⁰。

診斷

由於 ADHD 的成因複雜, 且其症狀可能會以情緒或精神方面的症狀來表現, 因此診斷 ADHD 並不容易。ADHD 的診斷需考慮醫學、心理、社會、遺傳、教育及文化等多重面向。其診斷標準可根據 DSM-IV-TR (表一)¹¹。符合診斷標準, 需分別在 "注意力不足" 或 "過動/衝動" 項目中出現六種或六種以上症狀, 且症狀出現時間長達六個月以上。此外症狀造成的行為問題出現在兩種以上的場合, 如家庭和學校。症狀須在七歲以前就出現。當這些症狀明顯的造成社會、學業、或職業功能上的受挫或障礙的時候, 且可排除這些症狀是因為其他廣泛性發展障礙、精神分裂症或其他精神疾病, 同時也不符合其他精神疾病的診斷時, 即可診斷為 ADHD。

治療

當孩童診斷為 ADHD, 就應考慮開始使用藥物治療。符合藥物使用規範之孩童必須大於六歲, 且家長能接受藥物治療做為控制 ADHD 的一部份, 此外還需有學校的配合。而孩童若有過敏史、癲癇、妥瑞氏症、生長遲緩、心跳血壓異常, 以及家中有物質濫用者, 皆須排除 (表二)¹²。多數研究指出藥物治療比單靠行為治療的成效好。ADHD 的藥物治

療可分為以下五類¹，其中各項藥物之常用劑量及用法，整理如表三。

表一：ADHD 的診斷標準¹¹

A. (1)或(2)*

(1) 六個或六個以上的以下**注意力不集中**的症狀，且持續六個月以上：

經常粗心大意、無法注意小細節而造成學業、工作或活動上的錯誤

在工作或遊戲活動中無法持續維持注意力

和別人說話時似乎心不在焉、有聽沒到

無法完成老師或家長交辦的事物，包括課業或是家事等缺乏組織能力

常拒絕或逃避需要長時間用到腦力的工作如家庭作業或學校工作

常弄丟東西

易受外在影響而分心

常需要被提醒每日所需做的事情

(2) 六個或六個以上的以下**衝動/過動**的症狀，且持續六個月以上：

(過動) 無法好好坐著，經常扭來扭去

在課堂中坐不住，常離席

在教室或不該亂跑的場合中不適宜的跑、跳、或攀爬

無法安靜的參與遊戲或休閒活動

話多(經常不間斷或持續的說話)

不停地動(像電動馬達)

(衝動) 問題尚未問完前，便搶先搶答

在須輪流等待的時候，無法耐心等待

常干預他人(如插嘴或打斷他人遊戲)

B. 以上症狀發生在七歲以前

C. 症狀發生在兩處或兩處以上的地方(如：家裡或學校)

D. 明顯造成社會、學業、或職業功能受挫或障礙

E. 症狀非發現於廣泛性發展障礙、精神分裂症或其他精神病的病程，同時也不符合其他精神疾病的診斷。(例如：情感性疾患、焦慮症、解離症或人格違常)

* 若過去六個月裡來符合：

A(1) + A(2) 屬於綜合型

A(1) 但不符合 A(2) 屬於分心型

A(2) 但不符合 A(1) 屬於過動型

符合診斷的標準：需同時符合 A、B、C、D、E。

一、中樞神經刺激性藥物(CNS stimulants)

中樞神經刺激性藥物已有近七十年的使用歷史，為大多數診斷為 ADHD 的第一線用藥。Methylphenidate (最常使用)、dexmethylphenidate、mixed amphetamine salts 和 dextroamphetamine 是屬於此類藥品。一般而言，它們可阻斷正腎上腺素 (NE) 及多巴胺 (DA) 的再吸收，如此可增加腦內 NE 和 DA 的濃度。然而由於不同的中樞神經刺激性藥物，其作用機轉仍有些微的不同，因此若對其中一種藥物(例如

methylphenidate 或 dexmethylphenidate 失效時，並不代表對於其他藥物(例如 dextroamphetamine 或 mixed amphetamine salts) 沒有反應。藥物劑量須由小劑量慢慢加到能使病情控制最理想的最大劑量^{1,13}。

Methylphenidate 有多種劑型可供選擇。立即釋放劑型的起始作用時間快速(十五到三十分鐘)，但由於其半衰期短，因此需每日服用兩到三次。而 Concerta[®] 是緩釋劑型的 methylphenidate，每日只要服用一次，即可提供八到十二小時的作用時間來控制症狀，提高了使用上的方便性、醫囑的遵從性，以及由於學齡兒童不需在學校時服藥而提高了患者的私密性。值得注意的是 Concerta[®] 因為有造成腸阻塞的危險，因此不可用於胃腸道狹窄的孩童。

表二：ADHD 孩童開始使用藥物治療之使用規範¹²

診斷評估完整並確診為 ADHD

六歲或大於六歲之孩童^a

家長能接受藥物治療作為控制 ADHD 的一部分

學校能合作幫忙執行及監控^b

對於選擇之藥物沒有過敏反應

孩童之心跳及血壓皆為正常

孩童沒有癲癇史(seizure free)^c

孩童沒有妥瑞氏症(Tourettes syndrome)^c

孩童沒有生長遲緩的情況^c

家中沒有物質濫用者

^a 由於中樞神經刺激性藥物對於小於六歲的孩童之療效尚不明確，因此建議小於六歲之孩童應轉介諮詢其他專家

^b 在學校裡由孩童自行服用藥物可能不安全

^c 孩童有此些情況者，須轉介諮詢其他專家

中樞神經刺激性藥物常見的副作用有：食慾不振、體重減輕、胃痛、頭痛、失眠、生長抑制等。由於此類藥物會影響生長荷爾蒙或生長因子、減少甲狀腺素的分泌以及抑制食慾，都是造成孩童身高和生長發育受到抑制的可能因素。但研究指出若停止中樞神經刺激性藥物的治療，孩童的身高和生長速度則可加速¹⁴。因此適當地給予藥物假期(drug holiday)，即暫停給藥，不但可以改善生長抑制的副作用，亦可以作為評估藥物治療的成效。研究發現當給予三個月的藥物假期後，孩童的身高及體重皆有明顯改善¹⁵。至於何時暫停給藥以及停藥時間長短，則須整體評估其對於學習、社交等的影響而定。臨床上改善方式為建議孩童在服用早餐或午餐之後再服藥，可改善其胃口不佳之情況，或鼓勵孩童服用含較高熱量的食品，以增進熱量之攝取。此外隨著孩童的年齡增長，其肝臟代謝藥物的能力以及藥物分布體積都會有所改變，因此使用此類藥物

其劑量也須每年評估並視情況調整。

美國食品與藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 要求針對中樞神經刺激性藥物以及 atomoxetine (見 NRI 部分) 必須加註使用此類藥物可能有精神方面的副作用，例如精神狂躁、暴力傾向、嚴重焦慮或恐懼。若要緩解此副作用可以採取減低劑量、停藥以及給予支持性療法。此外，患有先天心臟結構異常或已存在心臟疾病之孩童及成人服用中樞神經刺激性藥物也有發生猝死的案例報告¹⁶。美國小兒科協會以及美國心臟協會都建議，患有嚴重心臟問題的 ADHD 孩童需使用此類藥物治療時，心電圖應作為治療評估的一部份。

在一個整合研究(meta-analysis)中，其包含六十二個隨機控制試驗(randomized controlled trial)，包括 2897 個診斷為 ADHD 的孩童及成人 (有或沒有過動的症狀)，療效以成人及孩童過動症衡量表 (hyperactivity scales) 做評估，研究顯示短效的 methylphenidate 有顯著臨床療效。在有效程度 (effect size) 評估方面，從師長獲得的數據為 0.78 (95% CI 0.64-0.91)；從家長獲得的數據為 0.54 (95% CI 0.4-0.67)，結果顯示降低過動症衡量表 (hyperactivity scales) 分數各為 43% 及 29%¹⁷。此外有研究顯示當患有 ADHD 的孩童，以中樞神經刺激性藥物來治療，在注意力及工作表現方面，都顯示出有改善的效果，而衝動、過動的情況的情況也有減少的情形。中樞神經刺激性藥物也似乎能增進親子互動，並減少攻擊性的行為，能夠在孩童的課業上提升專注力及遵從性。然而在學業上的表現卻沒有明顯改善的效果¹⁸。

二、NRI (Selective norepinephrine reuptake inhibitor) : Atomoxetine

Atomoxetine 為選擇性正腎上腺素再回收抑制劑 (selective norepinephrine reuptake inhibitor, 簡稱 NRI)，如此可增加突觸間隙的正腎上腺素濃度，尤其是當提高前額葉大腦皮質區正腎上腺素濃度時，可改善記憶力及注意力。2003 年 FDA 首先核准 atomoxetine 用於治療成人及兒童的 ADHD，但直到 2007 年才在臺灣上市，為治療 ADHD 的第二線藥物。

相較於中樞神經刺激性藥物，atomoxetine 沒有濫用的風險，因而不被列為管制藥品。Atomoxetine 開始作用時間較長，約需二至四週。Atomoxetine 可每日一次投與，或分為早上及傍晚兩個時間投與。由於 atomoxetine 不是中樞神經刺激性藥物，因此較不會造成失眠^{13,19}。

噁心嘔吐是 atomoxetine 常見的副作用，將此

藥與食物併服可緩解此副作用。Atomoxetine 對於身高及生長發育的影響較中樞神經刺激性藥物來的少，但其鎮靜、疲倦、暈眩副作用的發生則較中樞神經刺激性藥物易見。由於 atomoxetine 可能會使肝臟酵素以及膽紅素 (bilirubin) 值升高，因此服藥期間若出現黃疸或其他肝臟疾病時，則需要停藥並接受治療，FDA 要求必須在其仿單上加註使用本藥品有造成嚴重肝臟損傷的可能。此外，FDA 也要求需在其仿單上加註使用本藥品可能會增加自殺傾向的警語，因此使用此藥物時須嚴密監控其是否有自殺傾向^{13,16,20}。

在一個評估 atomoxetine 治療兩年後有效性的整合研究(meta-analysis)中，其包含七個雙盲試驗 (double-blind)、六個開放性試驗 (open-label)，此研究包括九十七個孩童 (年齡介於六到七歲)。其以研究者操作的 ADHD Rating Scale-IV-Parent version 作為主要研究結果的測量方式，評量表中有十八個 ADHD 對應症狀選項；評量分數從零到五十四分。在兩年藥物治療後，平均總分可從四十二降到二十三。第一個月即可發現 ADHD 症狀改善，在第一年中仍可持續改善症狀，而在治療的第二年改善的程度則可繼續維持²¹。

三、NDRI (Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor) : Bupropion

Bupropion 可同時抑制多巴胺 (dopamine) 以及正腎上腺素 (norepinephrine) 的再回收，而對於血清素 (serotonin) 以及單胺氧化酶則沒有作用。Bupropion 的活性代謝物為 radafaxine，其作用比 bupropion 更強。Bupropion 亦可作為 ADHD 治療的第二線藥物，但此適應症並未經 FDA 核准。Bupropion 常見的副作用是噁心感，但此副作用可以隨著時間緩解，或先從小劑量開始慢慢加量到有效劑量，也可緩解噁心感。此外它也可能引起紅疹，若紅疹的情況非常嚴重則須停藥。Bupropion 和三環抗憂鬱劑相比，較沒有藥物過量毒性的問題；和中樞神經刺激性藥物相比，對於食慾抑制和藥物濫用的情況都較輕微。此外，使用 bupropion 必須特別小心有可能會有癲癇副作用發生，因為 bupropion 會使癲癇閾值 (seizure threshold) 降低，因此其單次劑量不可大於 200mg，否則易發生癲癇副作用^{1,14}。Bupropion 禁止用於有癲癇或進食障礙病史的孩童，因為可能會誘發嚴重的癲癇發生^{1,13,14}。

四、三環抗憂鬱劑

三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressant, 簡稱 TCA) — imipramine、desipramine、nortriptyline，可作為 ADHD 的第三線用藥。此類藥物作用的起始

時間在二到四週之間，需持續服藥，而不應只是在學校或特定時間才投與^{1,14}。TCA 若突然停藥或減量可能會造成戒斷症候群 (withdrawal syndrome)，症狀包括嚴重噁心嘔吐及腹瀉等不適感，因此若要停藥需遵從醫囑慢慢減量。TCA 的副作用不少，但值得注意的是當藥物過量時危險性最大 (可能致死)，以及對於心血管方面的副作用也最大 (例如姿勢性低血壓、心搏過速及心律不整)，因此使用期間需以心電圖來監控。又 2007 年 FDA 也針對 TCA，指出其可能會引發自殺，因此在服藥期間需要嚴密監控其是否有自殺或自殘的傾向^{13,14,20}。

五、 α_2 -Adrenergic agonist : Clonidine

Clonidine 常做為 ADHD 的輔助治療，可減少干擾行為、控制躁動情況和改善失眠。Clonidine 為中樞神經 α_2 -adrenergic agonist，可增加腦前額葉的血流，因此可加強記憶力及執行力。常見的副作用包括鎮靜、低血壓和便秘。鎮靜的副作用可在治療二到三週後得到緩解。此外有報告指出使用 clonidine 可能會引起心跳變慢、昏厥、反彈性高血壓 (rebound hypertension)、心跳停止及猝死。因此，在使用此類藥物時須監控其血壓及心跳，當要停止藥物時也須慢慢調降劑量^{1,14,22}。

療效評量

以開始藥物治療前一個月的症狀作為基準點，用來評估後續藥物治療的療效。評量方法可用 Child Behavioral Checklist (評估項目包括身體不適、社交、思想、注意力問題、焦慮或憂鬱、躁動或怠慢、退縮)²³ 或是 ADHD Rating Scale-IV (根據 DSM-IV criteria 的症狀評估)²⁴。此外，身高體重、飲食睡眠的情況也應記錄下來¹³。

當開始藥物治療後，家長、老師及臨床醫師皆需每三個月評估治療的效益，以決定是否持續給予藥物治療^{14,20}。

結論

治療 ADHD 的第一線藥物為中樞神經刺激性藥物，其中以 methylphenidate 最常被使用。Atomoxetine 或 bupropion 是對於第一線藥物治療反應不佳或是無法忍受其副作用的第二線選擇。三環抗憂鬱劑則為第三線藥物。Clonidine 可作為第四線藥物選擇，也可作為中樞神經刺激性藥物的輔助藥物。然而藥物治療對於 ADHD 並非萬靈丹，孩子的所有情緒問題也並非全然可靠藥物控制，家庭教養、老師的教導以及學校教育的配合，都是影響孩童病因控制及表現的重要因素。因此選用適當的

藥物加上生活教育的幫助，都是影響 ADHD 病情控制的重要因素。

表三:ADHD 治療藥物的使用劑量

CNS stimulants	
Methylphenidate (Ritalin®)	起始劑量: 5mg BID-TID, 可每週增加劑量 5-10mg; 最大劑量: 60mg/天
Methylphenidate (Concerta®)	起始劑量: 18mg 於早上投與; 最大劑量: 72mg/天
NRI (Selective norepinephrine reuptake inhibitor)	
Atomoxetine (Strattera®)	< 70kg: 0.3-0.5mg/kg QD-BID, 最大劑量: 1.4mg/kg/天 > 70kg: 40mg QD—BID, 最大劑量 100mg/天
NDRI (Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor)	
Bupropion (Wellbutrin®, SR, XL)	一般劑量 50-300mg/天; 第一週 3mg/kg/天, 可增加至 6mg/kg/天; 最大劑量 300mg/天
TCA (Tricyclic antidepressant)	
Imipramine, desipramine or nortriptyline	一般劑量 50-150mg/天; 起始劑量為 0.5-1mg/kg/天, 可增加至 2-3mg/kg/天: desipramine 最大劑量 300mg/day(成人), nortriptyline 最大劑量 150mg/day
α_2 -Adrenergic agonist	
Clonidine (Catapres®)	0.05mg BID-QID, 可增加至 0.4mg/day

參考資料

1. Prince JB. Pharmacotherapy of ADHD in youth: Update on new stimulant preparations, atomoxetine, novel treatments. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2006;15:13-50.
2. Barkley RA. Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl12):10-15.
3. American Psychiatric Association (APA). (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders text revision (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.
4. Wang, Y. C., Chong, M. Y., Chou, W. J., & Yang, J. L. (1993). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in primary school children in Taiwan. Journal of The Formosan Medical Association, (Taiwan) 92, 133-138.
5. 臧汝芬, 吳光顯, 劉秋平(2002a):〈臺灣某國小注意力不足過動兒童之盛行率〉。《臺灣精神醫學》, 16 卷, 202-212.
6. 侯柏勳、林志堅、遲景上、陳展航 (2003):〈台中地區某個國小低年級學童注意力不足過動症候群盛行率初探〉。《慈濟醫學》, 15 卷, 163-167.
7. Gau SS, Chong MY, Chen TH, et al. (2005) A 3-year panel studies of mental disorders among adolescents in Taiwan. Am J Psychiatry 162:1344-1350.
8. 黃惠玲 注意力缺陷過動疾患研究回顧 應用心理研究 2008(40) 197-219.

- Gilbert DL, Wang Z, Sallee FR, et al. Dopamine transporter genotype influences physiologic response to medication in ADHD. *Brain* 2006;129:2038–2046.
- Castellanos FX, Sharp WS, Gottesman RF, et al. Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychol* 2003;160:1693–1696.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000:39–134.
- Hill, T, Taylor, E. An auditable protocol for treating attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child* 2001;84:404.
- Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al. The Texas children's medication algorithm project: Revision of the algorithm for pharmacotherapy of childhood attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(6):642–657.
- American Academy of Pediatrics. *Clinical practice guideline: Treatment of the school-aged child with ADHD*. *Pediatrics* 2001;108:1033–1044.
- Poulton A. Growth on stimulant medication. *Arch Dis Child* 2005;90:801–806.
- Cardiovascular and Psychiatric Risks with ADHD Drugs. 2008, Retrieved June 1, 2010, from the World Wide Web: <http://www.accessdata.fda.gov/psn/printer.cfm?id=519>.
- Schachter, HM, Pham, B, King, J, Langford, S. How efficacious and safe is shortacting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165:1475.
- Anna Maria Wilms Floet, Cathy Scheiner and Linda Grossman. *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Pediatrics in Review*. 2010;31;56-69.
- Caballerro J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of ADHD. *Clin Ther* 2003;25:3065–3083.
- Lopez FA. ADHD: New pharmacological treatments on the horizon. *Behavioral and Developmental Pediatrics* 2006;27(5):410–416.
- Kratochvil, CJ, Wilens, TE, Greenhill, LL, et al. Effects of Long-Term Atomoxetine Treatment for Young Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:919.
- Wilens TE. Mechanism of agents used for ADHD. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 8):32–37.
- Achenbach, TM. *Manual for the Child Behavior Checklist*. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington, 1991; and Achenbach, TM. *Manual for the Teachers Report Form*. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington, 1991.
- DuPaul, GJ. *J Clin Child Psychol* 1991; 20:242.

藥物治療

幼年型特異性關節炎之治療

周豔玉 王嘉珍

高雄長庚紀念醫院 藥劑科

前言¹

幼年型特異性關節炎(juvenile idiopathic arthritis; JIA)是泛指發生於16歲以下兒童之慢性關節炎，可能導致患者活動困難。診斷依據為患者年齡在16歲以下，患有一個以上持續不明原因的關節炎(指關節腫脹或活動受限，伴隨熱、疼痛和觸痛等)達6週以上，並且已排除其他可能導致關節炎的原因；其致病原因至今尚未完全瞭解，但是從已有的證據顯示與自體免疫、基因和環境有關。ACR(American College of Rheumatology)、EULAR(European League Against Rheumatism)和ILAR(International League of Associations for Rheumatology)等機構對於幼年型特異性關節炎的亞型有不同的分類方式(表一)。過去歐洲及北美洲分別將幼年型特異性關節炎稱為"幼年慢性關節炎"(juvenile chronic arthritis; JCA)及"幼年類風濕性關節炎"(juvenile rheumatoid arthritis; JRA)，直到1997年各位專家學者決議以JIA取代並涵蓋先前的JCA或JRA。

病因學^{1,3}

雖然導致幼年型特異性關節炎的原因未明，許多假說認為和基因或環境有關，當患者呈現精神壓力、荷爾蒙異常、關節外傷或感染(細菌或病毒)

等情況時，可能易引發此疾病；有學者指出德國麻疹和parovirus B19感染也可能導致幼年型特異性關節炎。除此之外，HLA(human leukocyte antigen)與幼年型特異性關節炎相關的研究包括：(1)HLA-A2和女性早期少關節型關節炎有關；(2)HLA-DRB1*08、HLA-DRB1*11、HLA-DQA1*04、HLA-DQA1*05和HLA-DQB1*04等則與少關節型關節炎症狀的進展或持續性有關；(3)HLA-DRB1*08導致多關節型關節炎(類風濕因子陰性)的風險增加；(4)HLA-DRB1*11與全身性關節炎有關；(5)HLA-B27、HLA-DRB1*01、HLA-DQA1*0101和筋膜發炎相關的關節炎或乾癱性關節炎有關。此外，免疫功能失調亦與幼年型特異性關節炎有關，例如T-cell或補體的活化、ANA(anti-nuclear antibody)或interleukin上升等。

臨床症狀與亞型分類^{2,4}

目前較被大家所接受的診斷分類是ILAR所提出的亞型分類標準，其診斷依據為患者年齡在16歲以下，患有一個以上的關節發炎且持續6週以上，而且必須排除其他造成關節發炎的原因，包括化膿性關節炎、急性風濕熱、血液腫瘤疾病、紅斑性狼瘡、血管炎等等。根據疾病開始發生的六個月內症狀，將幼年型特異性關節炎的診斷分為7種亞

型²，分別為：

一、全身型關節炎(systemic arthritis)：病人出現高燒(可能出現於關節炎症狀之前)、紅疹、漿膜炎、淋巴結病變和肝脾腫大，此外，檢驗數值呈現白血球增多症、血小板增多症、小球性貧血、ESR(erythrocyte sedimentation rate)和CRP(C-reactive protein)上升，約有5-8%病人出現危及生命的併發症如macrophage activation syndrome(症狀包括：發燒、全血球低下、肝臟功能缺損、凝血功能異常、神經症狀、triglyceride和ferritin上升、低血鈉等)。

二、少關節型關節炎(oligoarthritis)：指疾病初期6個月期間，受影響的關節≤4個，常發生於下肢如膝關節，其次是腳踝，主要以非對稱關節炎為臨床症狀，小於1/3病人出現對稱性的關節炎症狀，約有30-50%病人只有一個關節受影響，如果病人在6歲之前發病，有較高比率出現ANA陽性和iridocyclitis。

三、多關節型關節炎-類風濕因子陽性(polyarthritis- rheumatoid-factor positive)：指疾病初期6個月有≥5個大小關節受影響，常見於掌指關節和腕關節，其侵犯的關節可能呈現對稱性。

四、多關節型關節炎-類風濕因子陰性(polyarthritis- rheumatoid-factor negative)：指疾病初期6個月有≥5個大、小關節受影響。

五、筋膜炎相關的關節炎(enthesis-related arthritis)：發病於6歲以上的男童，其特徵是病人同時出現筋膜炎和關節炎，多數病人HLA-B27呈陽性，常見筋膜炎的部位為Achilles tendon的跟骨附著點、足底肌膜和跗骨等，至於關節炎則常出現於下肢關節，關節炎可能進展至骶髂關節或脊椎關節導致出現僵直性脊椎炎的症狀。

六、乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)：指病人同時出現乾癬和關節炎，(或)出現關節炎合併至少下列其中二者情況(指炎、指甲凹陷和一等親中有乾癬的家族史)

七、無法歸屬上述任一型之關節炎(undifferentiated arthritis)

7種亞型的發生率、好發年齡及男女比率有所差異(表二)。臨床表現以關節組織慢性發炎為主，病變反覆發作，最終導致不同程度的關節功能障礙，成為病童嚴重殘疾的主要病因，關節的病變可能發生在疾病的早期，因此正確的評估病情和即早介入治療，能夠減少關節損害。

表一 不同機構對於幼年型特異性關節炎的分類差異¹

	ACR	EULAR	ILAR
關節炎分類型態	3	6	7
好發年齡	<16歲	<16歲	<16歲
關節炎發作期間	>6週	>3月	>6週
包括 JAS, JPsA	無	有	有
包括 IBD	無	有	有
疾病過程	無	無	有

JAS: juvenile ankylosing spondylitis; 幼年型僵直性脊椎炎
JPsA: juvenile psoriatic arthritis; 乾癬性關節炎
IBD: inflammatory bowel disease; 發炎性腸道疾病

表二、幼年型特異性關節炎之分類²

幼年型特異性關節炎亞型	發生頻率	好發年齡	性別比率
全身型(systemic arthritis)	4-17%	遍及所有兒童年齡層	男=女
少關節型(oligoarthritis)	27-56%	年齡較小之兒童，高峰期在2-4歲	男<<<女
多關節型-類風濕因子陽性(polyarthritis-rheumatoid-factor positive)	2-7%	年齡較大之兒童，或青少年	男<<女
多關節型-類風濕因子陰性(polyarthritis-rheumatoid-factor negative)	11-28%	高峰期在2-4歲或6-12歲	男<<女
筋膜炎相關的關節炎(enthesis-related arthritis)	3-11%	年齡較大之兒童，或青少年	男>>女
乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)	2-11%	高峰期在2-4歲或9-11歲	男<女
無法歸屬上述任一型之關節炎(undifferentiated arthritis)	11-21%		

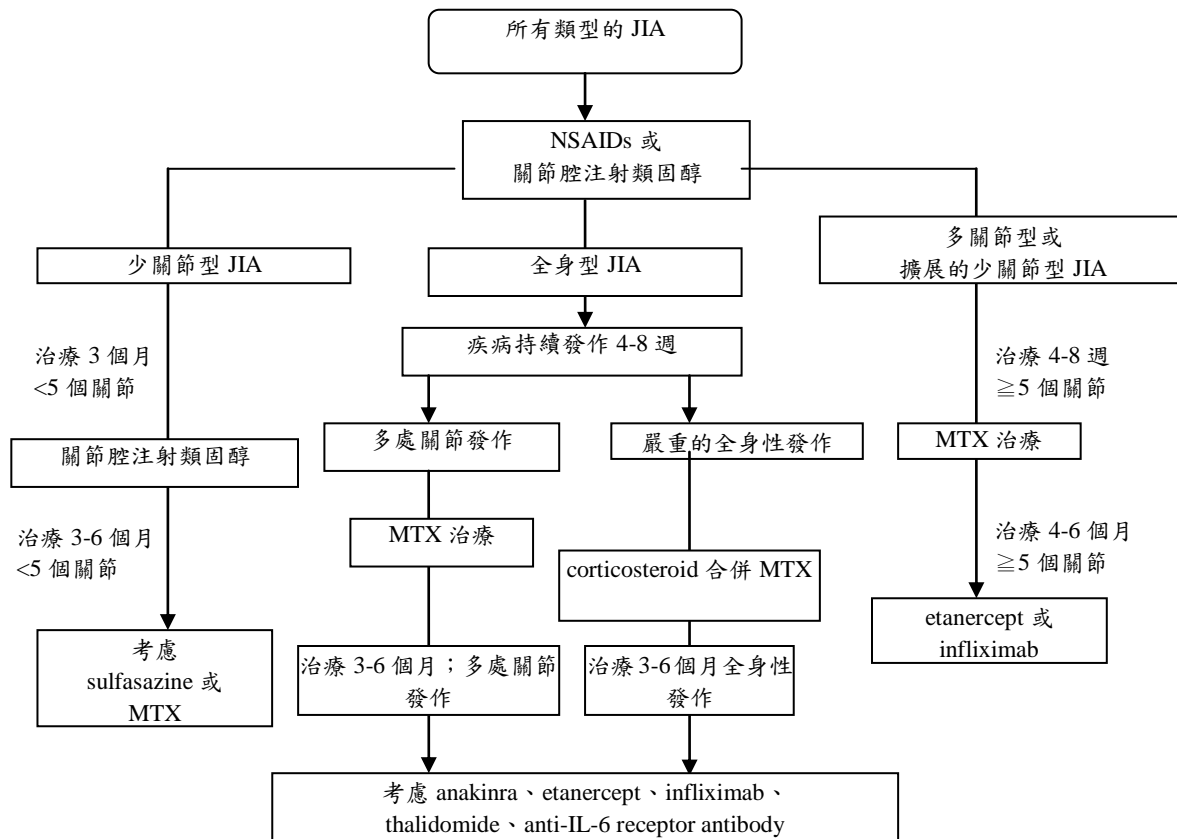
治療^{2,5}

臨床上幼年型特異性關節炎最主要的治療目標是預防及控制關節損傷、減輕疼痛及發炎狀況、維持關節功能、減少藥物副作用及促進患者正常生長。非類固醇類止痛劑(nonsteroid anti-inflammatory drugs; NSAIDs)是主要的初期治療藥物，兒童使用

此類藥品有很好的耐受性；corticosteroid 使用於嚴重發燒、漿膜炎 (serositis) 或 macrophage activation syndrome 的全身性幼年型特異性關節炎患者或當作 bridging medication 直到其他藥物產生療效；在單一關節型 (或少數關節型) 幼年型特異性關節炎病人，關節腔內注射 triamcinolone hexacetonide 能夠取代 (或合併) 非類固醇類止痛劑治療。methotrexate 是第二線的治療藥物，病人臨

床症狀在服藥 6-12 週後獲得改善；應用於廣泛性少關節型關節炎和多關節型關節炎的治療，然而全身型關節炎的療效不佳。當傳統治療藥物無效時，可以考慮使用生物製劑 (biological medicine) 治療。幼年型特異性關節炎的治療建議如圖一。當病人呈現多關節型關節炎-類風濕因子陽性或具有 HLA-DR4、結節和早期侵犯對稱性小關節者有較差的預後，應即早接受積極治療。

圖一、幼年型特異性關節炎的治療建議¹



一、非固醇類抗發炎藥物 (Nonsteroidal anti-inflammatory medications)⁶

NSAIDs 藥物通常被當作第一線用藥，可減緩關節疼痛、腫脹和改善其運動功能，這類藥品雖然具有止痛及消炎效果，但對於病程改善及關節損害的預防並沒有幫助，大約有 50% 以上病人使用 NSAIDs 藥物治療後症狀得到改善，此類藥物常見的副作用是腸胃道不適，在一個回溯性研究中指出，207 位幼年型特異性關節炎兒童接受 NSAIDs 治療後，只有 <1% 的病人出現食道炎、胃炎或潰瘍等症狀。此外，亦有學者指出各種 NSAIDs 導致腸胃道不適的發生率分別是：(1) 低發生率：ibuprofen；(2) 中度發生率：indomethacin、

naproxen 和 sulindac；(3) 高度發生率：ketoprofen、piroxicam 和 tolmetin。少數案例出現可逆性的腎臟功能缺損、急性腎臟衰竭等；此外，NSAIDs 可能驅動 macrophage activation syndrome 的發生導致嚴重的併發症。

二、皮質類固醇 (corticosteroid)^{1,6,7}

corticosteroid 能夠改善幼年型特異性關節炎症狀是來自於抗發炎作用 (抑制 arachidonic acid、platelet activating factor、tumor necrosis factor 和 interleukin 1) 和免疫抑制作用 (抑制 T-lymphocyte 和降低 neutrophil 在發炎部位的趨化作用)。可能出現的副作用包括嚴重感染 (和使用的劑量和治療期

間有關)、情緒和行為改變(約有10%病人出現此副作用)、庫欣氏症候群和抑制生長、高血糖、白內障、青光眼、胃腸道潰瘍、脂蛋白異常血症、高血壓、骨頭缺血性壞死等。嚴重全身型關節炎病人注射 methylprednisolone (30 mg/kg, max 1 gm) 可以取代高劑量口服 corticosteroid 以減少體內蓄積量;關節腔內注射長效 corticosteroid 也可減少因口服而產生的全身性副作用,許多文獻指出 triamcinolone hexacetonide 的治療效果優於 triamcinolone acetonide; triamcinolone hexacetonide 使用劑量為 10-40 mg/joint (或 1-2 mg/kg/joint), 每3個月注射一次,相同的關節部位每年不應注射超過3次。

三、疾病修飾抗風濕藥物 (disease-modifying antirheumatic agents; DMARDs)^{1,6,7}

DMARDs 包括: sulfasalazine、methotrexate、leflunomide。DMARDs 的療效在開始治療後的數週~數月才出現,主要經由抑制參與發炎反應的細胞漿質(cytokines)之釋放或活性;治療目的是控制病程進展以延緩關節不可逆的損傷。

A、Methotrexate

Methotrexate 為葉酸抑制劑,是幼年型特異性關節炎病人最常使用的第二線用藥,特別是用於治療多關節型和全身性幼年型特異性關節炎病人,高達80%病患對於 methotrexate 的治療有不錯的反應; methotrexate 能夠單獨使用,但是多數在初期合併靜脈(或關節腔內)注射 corticosteroid 以快速達到控制疾病。methotrexate 在兒童的耐受性良好,建議劑量為 10-15 mg/m²/wk;胃腸道毒性是最常見的副作用,約有13%的發生率;其他副作用還包括肝毒性,口腔黏膜潰瘍,致畸胎性,免疫抑制,肺間質病變,全血細胞減少(pancytopenia)等,雖然嚴重不可逆的肝臟傷害在兒童少見,但是肝臟功能及血球計數監測應該每1-2個月做一次,當發現肝臟功能指數高於正常值達三倍以上時,應該停止 methotrexate 治療。因為 methotrexate 治療期間的免疫抑制作用,病患應該考慮停止活性病毒疫苗接種。病患可經由口服併用葉酸以減少腸胃道和黏膜等副作用。

B、Sulfasalazine

建議用於治療少關節型-幼年型特異性關節炎及 HLA-B27 spondyloarthropathies (有一小型研究結果顯示沒有顯著療效),使用上還是受限於許多副作用如:頭痛、皮膚疹、胃腸道毒性、骨髓抑制、降低免疫球蛋白等。建議治療前及治療後應監

測病患肝臟功能和血液常規檢查(開始藥物治療後每二週一次,連續3個月;之後更改為每個月一次,連續三個月,最後持續每三個月監測一次)。

C、Leflunomide

Leflunomide 是免疫抑制劑,可逆性地抑制 de novo pyrimidine synthesis,有研究指出 leflunomide 對於經 methotrexate 治療反應不佳的多關節型-幼年型特異性關節炎有改善的作用。副作用包括下痢、肝臟功能指數上升、禿頭和皮膚紅疹等。

四、生物製劑 (Biologic agents)^{1,8}

生物製劑(biologic agents)包括(1)腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor; TNF)抑制劑: etanercept, infliximab, adalimumab; (2)白血球間素-1(interleukin-1)抑制劑: anakinra。此類藥品能夠抑制發炎反應,成功地治療對 DMARD 無效的成人關節炎,因此被進一步使用於幼年型特異性關節炎的治療;由治療結果顯示無論在疼痛控制、發炎反應、長期(或短期)活動功能和生長發育都有良好成效;儘管這些藥品有很好的療效,但是也可能發生少見但嚴重的副作用,如淋巴瘤、嚴重感染、脫髓鞘和肝臟毒性等。使用途徑為皮下注射或靜脈輸注。過去曾發生結核病人因為使用 TNF 抑制劑而活化結核菌,因此在使用 TNF 抑制劑治療前,必須先確定結核菌是處於不活化的狀態,如果結核菌是處於活化的狀態,必須先至少 isoniazid 治療一個月,再使用 TNF 抑制劑。

A、Etanercept

一個雙盲且具對照-控制組的研究結果顯示,對於 methotrexate 治療無效或不能耐受其副作用的幼年型特異性關節病人,在接受 etanercept 治療後,疼痛和腫脹情況得到具體改善。此外,有研究指出,對於 methotrexate 治療效果不佳的病人,約有 3/4 會對 etanercept 治療有不錯的反應。etanercept 每週二次 0.4 mg/kg (max 25mg) 皮下注射對於廣泛性少關節型(或多關節型)-幼年型特異性關節炎呈現很好的療效。常見副作用為注射部位反應(injection-site reaction),約有 39% 症狀為注射部位紅腫伴隨著搔癢及疼痛,其次為上呼吸道感染(約 35%);其他少見的副作用還有頭痛、鼻炎、胃腸不適、皮疹等。另外,臨床上也有腦膜炎及帶狀疱疹(varicella zoster infection)的病例報告。因此,病童若是懷疑感染水痘時,必須先以 varicella-zoster 免疫球蛋白及 acyclovir 治療,並停

止 etanercept 治療。

B、Infliximab

一個小型非隨機的開放性試驗中，顯示 etanercept 與 infliximab (合併 DMARD) 在幼年型乾癱性關節炎、多關節型關節炎及全身型關節炎的療效相當，但是在 infliximab 組有較多且嚴重的副作用報告。許多研究建議的治療劑量為 3-4 mg/kg/dose，分別在第 0 週、第 2 週和第 6 週，之後每 4-8 週給予。此外，亦有研究指出高劑量 infliximab (6mg/kg) 亦有很好的安全性；臨床上可能出現的副作用為輸注相關反應、胸痛、呼吸困難、蕁麻疹、發燒和畏寒等。

C、Adalimumab

Adalimumab 是一種人類 anti-TNF 單株抗體，建議每兩週皮下注射一次 adalimumab，用於治療多關節型-幼年型特異性關節炎。

D、Anakinra

Anakinra 是一種利用基因工程合成 IL-1 接受體拮抗劑 (interleukin-1 receptor antagonist；IL-1Ra)。治療四個月後的反應率為 58%，然而在全身型-幼年型特異性關節炎病患身上最高可達到 79%，常見副作用為輕微注射部位反應、感染、嗜中性白血球減少症等。

結論

幼年型特異性關節炎的治療目標是希望減輕患者疼痛、預防並控制疾病進程、減緩關節損壞和防止關節失去功能，如果治療不當可能導致四肢不等長，嚴重影響病童生長；因此提供適當藥物治療及家人的心理支持能夠幫助病童得到最佳的醫療照護。

參考資料

1. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2007;33(3): 441-470.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007; 369(9563):767-778.
3. Miller ML, Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Elsevier's Health Sciences Rights Department, 2002. p.799-805.
4. Borchers AT, Selmi C, Cheema G, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*, 2006;5:279-298.
5. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*, 2005;294:1671-1784.
6. Guthrie B, Rouster-Stevens KA, Reynolds SL. Review of medications used in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Emerg Care*, 2007; 23:38-46.
7. Baildam EM, Beresford MW. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis-1: non-biological therapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2009; 94:144-150.
8. Baildam EM, Beresford MW. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis-2: the era of biologicals. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2009;94:151-156.

臨床藥學

自體免疫性肝炎---病例報告及文獻回顧

林雅恩 溫軒琳 洪照輝
高雄長庚醫院 藥劑部

前言

自體免疫性肝炎是一種會持續進展、發炎的非病毒性慢性肝炎，常導因於自體免疫抗體，致使免疫系統攻擊侵犯自身的肝臟組織而造成的疾病。其發生原因不明，好發在女性 (女：男= 3.6：1)⁵ 與各個年齡層，但有兩個階段最容易發生，一是在 15~30 歲，其次是在 55 歲以上。自體免疫性肝炎是較不易診斷的疾病，需先排除其他疾病的可能性後才能作診斷。^{1,2,15} 病人本身會產生特殊的抗體，對自身細胞產生攻擊，破壞肝細胞，進而造成肝臟的實質病變。如果對其他器官產生攻擊，就可能發生紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎等免疫疾病，甚至這些病症還可能同時發生 (表一)。

自體免疫性肝炎在西方國家研究較為透徹，由於台灣為 B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒好

發的地區，加上自體免疫性肝炎也常因合併 B 型及 C 型肝炎病毒的感染而相對較易被忽略。^{3,4,5} 其特徵為血清轉氨酶升高，丙型免疫球蛋白增加及產生自體抗體，肝組織切片可發現漿細胞浸潤及介面性肝炎，且很少出現深度黃疸。此疾病名稱最早於超過五十年前出現在文獻中，最後定名為「自體免疫性肝炎」。在藥物治療方面，對類固醇及免疫抑制劑的反應良好。^{5,15,16} 本篇報告主要討論藥物治療所引起的副作用機轉及處置。

病例報告

一位 66 歲女性，因疲倦及皮膚搔癢，於 98 年 10 月於本院就診，並表示十多年前曾有急性黃疸性肝炎病史，98 年 1 月時肝功能檢測異常，GPT 高至 1424 U/L，98 年 10 月血清轉氨酶、鹼性磷酸酶仍明

顯升高(GOT/GPT 281/278 U/L, ALP 260 U/L, GGT 215 U/L, 膽紅素些微升高(T-BILI 2.2 mg/dL)但已排除慢性B型及C型肝炎,診斷為不明原因之慢性肝炎。進一步檢查時發現病人的免疫球蛋白G(IgG)為正常值上限的2倍,丙型免疫球蛋白(γ -globulin)為正常值上限的1.54倍,抗核抗體(ANA, antinuclear antibody)及抗粒腺體抗體(AMA, antimitochondrial antibody)為陰性,抗平滑肌抗體(ASMA, anti-smooth muscle antibody)為陽性(I:160),超音波顯示有非酒精性的肝硬化,雖醫師已詳細說明肝組織切片對確認診斷的重要性,卻屢因病患遲疑而未做。根據2002年建立的國際自體免疫性肝炎診斷標準,(表二)^{6,15}病患所得的分數已達10分(此評分標準若在治療前為10~15分,表示可能診斷,若大於15分,則為確切診斷)。98年10月初診後開始每日服用prednisolone 30 mg, GPT在兩週內即顯著下降,由278 U/L降至66 U/L,一個月後,改為每日服用prednisolone 15 mg,並同時合併azathioprine 50 mg/日治療,四個月後再調整prednisolone為每日10 mg,持續追蹤呈現良好療效。但在肝功能逐漸改善的同時,病患的血糖也隨之竄升,在以prednisolone治療兩週後,其空腹血糖為255 mg/dL,之後四個多月的血糖皆在此數值上下,甚至曾高至573 mg/dL,糖化血色素亦高達12.3%。因病情需要,仍持續以類固醇治療,並開始給予降血糖藥物glipizide治療因類固醇引起的糖尿病,並建議至新陳代謝科治療。另外病患在以prednisolone治療後抱怨有腿抽筋情形,抽筋之原因可能與prednisolone引起的鈉滯留而使代償性排除鉀離子所致的低血鉀有關,其症狀在調降prednisolone劑量後也隨之緩解。治療過程中醫師亦密切監測可能因azathioprine引起的血液學方面副作用,發現病患除血色素較正常值稍微低下外,並無發生其他血液學方面的異常(表三、圖一、表四、表五、表六)。

討論

1. 自體免疫性肝炎的症狀表現

臨床的表現為多樣性,從無症狀、嚴重肝炎到急性猛爆性肝衰竭都有可能。患者的臨床症狀通常有疲勞、噁心、嘔吐、發燒、右上腹不適、肝脾腫大及皮膚癢,時有關節疼痛。全身性症狀如:肌肉疼痛、多漿膜炎(polyserositis)、血小板減少等,嚴重的話會有深度黃疸,甚至引起凝血功能異常,肝功能數據可能上升至一千以上。^{3,4,5}

2. 診斷標準

根據2002年建立的國際自體免疫性肝炎診斷

標準,⁶其評分項目包含:性別、病史、用藥、酒精使用、實驗數據、膽汁滯留的程度、球蛋白上升的程度、是否有自體抗體、肝炎病毒標記、組織學上的變化,以及有無其他免疫疾病等多項評估後,所得的分數來診斷。若治療前的分數10~15分,表示可能診斷(probable diagnosis),若大於15分,則為確切診斷(definite diagnosis);治療後若大於17分為確切診斷,12~17分表示可能診斷(表二)。^{6,15}所有懷疑診斷自體免疫性肝炎的患者首先必須排除先天性肝臟疾病,如甲型抗胰蛋白酶缺乏(α -antitrypsin deficiency)、代謝性肝臟疾病,如血清銅、藍胞漿素(ceruloplasmin)、鐵及含鐵蛋白(ferritin)等的不正常代謝,這些疾病中有些會伴有自體免疫現象,最易與自體免疫性肝炎相混淆,如Wilson's disease。其他如是否喝酒、或三個月內是否有特殊用藥或檢測而造成肝臟損害、或曾有A型、B型、C型肝炎病毒感染。^{15,16}在實驗數據表現上,因為其屬於慢性,壞死性發炎的肝疾病,因此轉氨酶升高的程度較膽紅素及鹼性磷酸酶明顯,另一特徵是血清中 γ -免疫球蛋白會增加,大約會超過正常人的1.5倍,而且有自體抗體存在,常見自體抗體為抗核抗體(ANA, antinuclear antibody),抗平滑肌抗體(ASMA, anti-smooth muscle antibody)或抗可溶性肝抗原抗體(anti-soluble liver antigen antibody, SLA)或肝/腎微粒體抗體(anti-LKM-1),血清學檢查中最具特色者,幾乎所有患者的抗粒線體抗體(AMA, antimitochondrial antibody)皆呈陰性。除血清學檢驗外,一般仍需病理組織切片報告確認患者有慢性肝炎的證據,包括橋面交通性或多區域壞死性變化(bridging necrosis/multilobular necrosis)和門脈漿細胞浸潤。然而,組織學的變化並非自體免疫性肝炎必須具備的,沒有門脈漿細胞浸潤並不能完全排除自體免疫性肝炎的診斷。^{1,2,5,6,15}

根據患者血清自體免疫標誌物檢測結果,可將其分為三種亞型。第一型是本病最常見的類型(佔80%),其特點是伴有ANA或ASMA陽性,可在任何年齡發病。第二型以肝腎微粒體抗體(anti-LKM-1)為特徵,較常見於小孩及年輕人,通常臨床的表現較嚴重,更容易演變成肝硬化,治療失敗率及停藥後復發率也較第一型高,幾乎百分之百需要長期持續治療,預後相對比第一型差。第二型同時合併慢性C型肝炎帶原約有40%,所以LKM-1抗體亦常在慢性C型肝炎帶原病患見到。第三型自體免疫性肝炎是最後被確定的一種類型,它以血清中出現自體抗體為anti-LSA/LP為特

徵表現，患者在臨床表現及實驗數據方面與第一型類似，對類固醇治療反應良好。^{5,6,15}

3. 病理機轉

發生的原因有數種假說，可能非單一因素所導致。臆測原因可能包括：基因敏感性、異常的自體反應、環境中潛在的觸發因子，如病毒（肝炎病毒、腮腺病毒、巨細胞病毒等，其中又以肝炎病毒最被確認），和會造成肝細胞傷害的藥物（如 diclofenac、atorvastatin、minocycline、interferon 等）。^{5,15}

表一 與自體免疫性肝炎相關的疾病

Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
Idiopathic thrombocytopenia	特異性血小板減少
Pericarditis	心包膜炎
Celiac disease	腹腔性疾病
Diabetes insipidus	中樞性尿崩症
Hemolytic anemia	溶血性貧血
Polymyositis	多發性肌炎
Pulmonary fibrosis	肺纖維化
Systemic lupus erythematosus	全身紅斑性狼瘡
Myasthenia gravis	重症肌無力症
Sjogren syndrome	乾燥症
Idiopathic hypereosinophilic syndrome	嗜伊紅性白血球增多症候群
Mixed connective tissue disease	混合性結締組織疾病
Glomerulonephritis	腎絲球體腎炎
Hyperthyroidism Graves disease	甲狀腺機能亢進（ <u>葛瑞夫茲氏病</u> ）

4. 治療

無症狀的病人若只有門脈區發炎而無纖維化，可於門診追蹤先不要治療。若 AST 大於 10 倍上限，或是大於 5 倍上限且 γ -免疫球蛋白大於正常值 2 倍以上，或是組織病理發現有橋面交通性或多區域壞死性變化就需考慮治療。如果診斷確定，可使用類固醇(prednisolone 或 prednisone)、或者以較少劑量的類固醇合併免疫抑制劑 azathioprine(Imuran)治療，可降低類固醇之副作用。約有 65 到 80% 的患者對治療有非常不錯的反應，病人的 10 年存活率可超過 90%，大部分病人在 6-12 週內 GOT/GPT 會回到正常範圍內(此病人的 GPT 在兩週內即顯著下降)，87% 患者在三年內病理組織學上可有完全緩解的程度，病情緩解後，單純使用 azathioprine 來維持治療，仍有 80% 成功的機會。³ 此病人的肝功能指數(Liver Function Test)在一年後完全正常。至於藥物治療的起始劑量、維持劑量、使用期間、疾病復發的處置或對藥物治療反應不佳者，目前仍未有定論，故臨床治療狀況因個別病人而異。一般原則是當症狀減輕時即慢慢減

量，之後嘗試停藥。若停藥後復發，可以使用少量的類固醇或是 azathioprine 再做治療。¹⁻⁷ 第二線的替代藥物包括 ursodeoxycholic acid、cyclosporine、methotrexate，屬新一代免疫抑制劑之 mycophenolate mofetil (MMF)、tacrolimus、rapamycin，屬抗 CD20 單株抗體的 rituximab 皆被嘗試用於對類固醇、azathioprine 無效或無法耐受其副作用的病人。但由於其臨床效果須更多的研究證實，故無法作為第一線治療藥物。^{8,15,16}

表二 自體免疫性肝炎國際診斷標準¹⁵

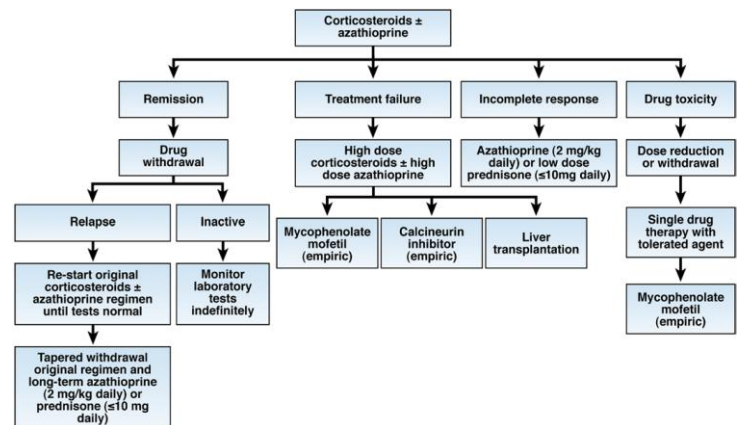
種類	因子	分數
性別	女	2
	男	0
血清生化	>3	-2
ALP/AST (or ALT) ratio	1.5-3	0
	<3	2
total serum globulin, γ -globulin or IgG (超過上限之倍數)	>2	3
	1.5-2.0	2
ANA、ASMA、anti-LKM-1	1.0-1.5	1
	<1.0	0
	>1:80	3
AMA	1:80	2
	1:40	1
	<1:40	0
存在其他免疫抗體(anti-SLA, anti-LSA/LP, anti-LC, actin, anti-ASGPR, pANCA)	陽性	-4
病毒肝炎標記	陰性	0
	陽性	+2
藥物使用病史	有	3
	無	-3
酒精	有	-4
	無	1
基因因子---人類淋巴球抗原 (HLA) DR3 或 DR4	<25 克	2
	>60 克	-2
其他自體免疫疾病	有	+1
	無	2
肝臟病理組織	有	2
	介面性肝炎	3
	漿細胞	1
	無以上發現	-5
對治療前的反應	膽道變化	-3
	其他變化	-3
	完全	2
治療前分數	復發	3
	確切診斷	>15
可能診斷	10~15	
治療後分數	確切診斷	>17
	可能診斷	12~17

5. 藥物副作用評估

(1) 類固醇引起的糖尿病

回顧相關文獻報告，其發生率介於1% 至46%不等；類固醇引起之糖尿病通常在服藥後六週內發生，但也有長達兩年才出現者。分析其危險因子包括年齡大者（尤其大於45歲以上）、服用的期間較長、體重過重及有糖尿病家族史等。一般亦認為劑量與副作用之發生有相關性。¹⁰ 類固醇引起的高血糖症之處置方式，與一般糖尿病之治療相同。學者專家對於服藥後才發生之糖尿病（new-onset DM）提出一治療準則，即當計畫短期使用類固醇時，飯前血糖介於120~200 mg/dL是可接受的範圍，通常不需要治療；但若計畫長期使用類固醇時，則飯前血糖應控制在80至120 mg/dL之間，睡前血糖則應在100至140 mg/dL之間；又此時發生糖尿病之病患，單用sulfonylurea 通常不足以控制血糖，往往需要以胰島素治療。藥物造成血糖過高之機轉，目前認為主要由以下兩者所造成：1. 降低胰島素敏感性，如胰島素接受體數目及親和力之減少、胰島素抑制肝醣製造之能力受損等；2. 胰島素之逆調節反應（counterregulatory response）增加，包括升糖素、腎上腺素及生長激素等對血糖之調節。⁹⁻¹¹

46%(骨髓抑制則是最可怕的後果)，如巨紅血球症(macrocytosis)及輕微的白血球減少症(leucopenia)，較少見的血液副作用包括貧血、血小板減少(thrombocytopenia)及全血球減少(pancytopenia)，至於再生不良性貧血(aplastic anemia)及增加惡性腫瘤的機會則非常罕見。其他副作用尚包括過敏反應合併皮膚疹及發燒，而膽汁淤積性肝毒性並不常見。^{13,14}極少數病患可能因小腸絨毛萎縮而發生腸道吸收不良及腹瀉等症狀。



圖一、自體免疫性肝炎的治療 (GASTROENTEROLOGY 2010;139:58-72)

表三 自體免疫性肝炎在成人的治療

	Monotherapy		Combination Therapy	
	Prednisone only* (mg/day)	Prednisone* (mg/day)	Azathioprine	
			USA (mg/ day)	EU (mg/ kg/ day)
Week 1	60	30	50	1-2
Week 2	40	20	50	1-2
Week 3	30	15	50	1-2
Week 4	30	15	50	1-2
直到作業維持劑量	20 and below	10	50	1-2
選擇療法的原因	Cytopenia Thiopurine methyltransferase deficiency Pregnancy Malignancy Short course (<6 mo)		Postmenopausal state Osteoporosis Brittle diabetes Obesity Acne Emotional lability Hypertension	

(2) 類固醇引起的低鉀血症

接受皮質類固醇治療時發生低鉀血症，其原因乃由於鈉滯留而引起代償性鉀排除所致。¹³低血鉀之症狀包括肌肉無力、抽筋、肌炎、便秘、心律不整等。血鉀太低時可補充鉀離子（KCL）或建議病人多食用高鉀的食物，如柳橙、香蕉、茼蒿、菠菜等。

(3) Azathioprine之副作用探討

Azathioprine為一免疫抑制劑，廣泛使用於器官移植或自體免疫疾病。血球減少(cytopenia)是azathioprine眾所週知的副作用，發生率可達

結論

在慢性肝炎患者中，自體免疫性肝炎所佔的比率較少，西方國家發生率較高，北歐與北美約有20%為自體免疫性肝炎，在日本約佔5%，在台灣只有1%。臨床上若未治療，十年的存活率只有10%，若加以治療，十年的存活率則可達80~93%。由於病患被診斷時約有30%的成年人已有組織學上肝硬化的病變，若能接受藥物治療，約有75%的病患其肝纖維化是維持穩定或改善。因此早期發現及治療，可避免疾病進展到肝硬化，甚至需要進行肝臟移植。

在藥物治療方面，類固醇與免疫抑制劑的治療反應良好。據文獻報告，台灣患者所需的類固醇治療劑量較西方國家為低，使疾病緩解的劑量約為每日20 mg，平均用藥時間為40個月。^{3,5}然而，有肝硬化表現的病患發生藥物相關的併發症是無肝硬化病患的三倍之多(25% vs 8%)，若同時加上老年及女性停經後狀態兩個條件，更是藥物相關併發症的危險因子。⁶因此，用藥期間應密切監測藥物的副作用，如 prednisolone 易引起難控制的糖尿病、血壓過高、肥胖、骨質疏鬆、消化性潰瘍、電解質異常、白內障；而使用 azathioprine 者，依治療指引建議，應每六個月應監測全血球數，以避免

可能引起的血液學副作用。¹⁵

表四、病患用藥記錄

	981012	981026	981109	980116	981130	990321	990704	991004
prednisolone 5mg/tab	2pc tid	✓	1pc tid	1pc bid	1pc tid	1pc bid	1pc qd	DC
Cimetidine 200mg/tab		1pc bid	1pc tid	✓	✓	✓	✓	✓
Azathioprine 50mg/tab			1pc qd	✓	✓	✓	✓	✓
Glipizide 5mg/tab						1pc qd	✓	✓

表五 病患治療期間檢驗數值 (1)

	GOT (U/L)	GPT (U/L)	rGT (U/L)	ALP (U/L)	WBC (10 ³ /CMM)	T-BILI (mg/dL)	Cr (mg/dL)	K (meq/L)	Hb (g/dL)	PLT (10 ³ /CMM)	AFP (ng/mL)	Glucose (mg/dL)	HbA1C (%)
9801		1424											
981005	281	278		260		2.2					21.6		
981012	263	207	215	213		1.3							
981026	55	66			19.9	1.1			13.2	157		255	
981109	159	144			5.9	1.1			12.7	95	10.1		
981116		75			9.2	1.0	1.4	2.5	12.3	163		286	
981130	81	73			11.0	1.1			11.3	184			
981221	71	65			10.4	0.8		2.9	12.6	189		289	
990111	65	70				1.0	1.3	2.7		197	9.63	260	
990228	101	84			7.2		1.4	2.6	14.4	146		258	
990321	46	52			10.3	0.9			12.8	150		573	
990411	55	53			9.1	1.2	1.1	2.4	13.2	158		154	
990704		28			8.1	0.7		3.1	12.7	166	7.93	447	12.3
991004	72	51			6.4	0.9			13.1	147		247	8.6
991101	51	25			5.8	1.1			12.9	120		214	
991227	58	26			5.1	1.0			11.9	137	7.51	177	

表六 病患治療期間檢驗數值 (2)

檢驗項目	檢驗值	單位	參考值
HBsAg	NEGATIVE 1.05		NEGATIVE
IgG	3310.00	mg/dL	700-1600
γ-globulin	33.79 %	g/dL	10.0-22.0 %
AMA	NEGATIVE 1:20		< 1:20
ANA	NEGATIVE 1:40		NEGATIVE
ASMA	POSITIVE 1:160		< 1:20
HCV AB	NEGATIVE 0.43		NEGATIVE<1.0

參考資料

- Ishibashi H, Komori A, Shimoda S. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin Liver Dis.* 2007;27(2):214-26
- Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med.* 2006;354:54-56
- 黃惠君等。台灣地區自體免疫性肝炎之特徵：一個醫學中心十一年之經驗。中華醫學雜誌。2002;65:563-569
- 郭樂明等。疑似不明原因肝炎之自體免疫性肝炎。中華民國消化系醫學雜誌。2001;18(2):132-138
- 蕭奕宗、黃惠君、林漢傑。自體免疫性肝炎。臨床醫學。2007; 59: 264-76
- Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2002;36(2):479-497
- Philip JJ, Ian GM, D.Sc M. Azathioprine for Long-Term Maintenance of Remission in Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med.* 1995;333(15):958-963.
- Soloway RD, Hewlett AT. The medical treatment for autoimmune hepatitis through corticosteroid to new immunosuppressive agents: a concise review. *Ann Hepatol.* 2007;6(4):204-207.
- Trence DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care.* 2003;30(3):593-605.
- 鄭清鳳。藥物不良反應報告：類固醇引起之高血糖症。成醫藥誌。中華民國九十一年二月 第十二卷第一期。

11. Braithwaite SS, Barr WG, Rahman A. Managing diabetes during glucocorticoid therapy. How to avoid metabolic emergencies. Postgrad Med. 1998;104(5):163-176.
12. Miyake Y, Iwasaki Y. Clinical features of Japanese elderly patients with Type 1 autoimmune hepatitis. Intern Med. 2007;46(24):1945-1949.
13. Micromedex® Healthcare Series
14. 霍安平、王宏斌、張樹人。Azathioprine 引起之膽汁淤積性肝臟毒性一病例報告及文獻回顧。中華民國風濕病雜誌。2004;18:47-55
15. Michael PM, Albert JC, James DG, et al. AASLD PRACTICE GUIDELINES: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010; 51(6): 2193-2213
16. D Jothimani, ME Cramp, JD Mitchell, TJ Cross. The Treatment of Autoimmune Hepatitis - a review of current and evolving therapies. Gastroenterol Hepatol 2010;139:58-72

藥物安全簡訊

Carbapenems 引起的癲癇發作

黃雅蓮

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.6(6)

前言

臨床上可能引起癲癇的藥物很多，如：抗精神用藥、抗憂鬱劑、theophylline、抗生素等藥物¹（表一）。抗生素包括：carbenicillin、cephalosporine、imipenem、isoniazid、metronidazole等均有引起癲癇的相關報告，其中Carbapenems（imipenem、meropenem、ertapenem）為廣效的抗生素，其抗菌範圍包括：格蘭氏陽性菌、格蘭氏陰性菌、以及厭氧菌²。Carbapenems主要用於治療嚴重亦或抗藥性菌種引起的感染。Carbapenems中以imipenem引起癲癇的比例較高，本篇主要探討imipenem引起癲癇之機轉、危險因子以及臨床處置的相關課題。

院內通報數據分析

根據本院通報資料顯示，98年4月至99年4月共接獲18件carbapenems引起癲癇之不良反應通報，通報藥物中以imipenem案件數最多，通報件數有12件，其次為ertapenem有5件，meropenem有1件。

Carbapenems 引起癲癇發作之機轉

Carbapenems 引起癲癇的主要原因與中樞抑制性神經傳導物質有關³，Gamma- Aminobutyric acid (GABA)為中樞內抑制性的神經傳導物質，約有30%的突觸中含有GABA的神經傳導物質，若藥物抑制GABA的作用，進而增加中樞的刺激則容易引起癲癇的發作；反之則有抗癲癇的效果。Carbapenems主要的機轉為抑制GABA與GABA_A接受體的結合，進而引發癲癇的發作。Carbapenems引起的癲癇中，imipenem發生的比例約為1~1.5%⁴；meropenem發生比例為0.5%，

ertapenem發生癲癇的比例較少，其主要與GABA接受體的親和力有關，其中ertapenem常用於社區性的感染，因此其造成癲癇的比例尚待進一步的相關報導。

表一

Analgesics	Fentanyl, mefenamic acid, meperidine, pentazocine, propoxyphene, tramadol
Antibiotics	Ampicillin, carbenicillin, cephalo- sporine, imipenem, isoniazid, lindane, metronidazole, nalidixic acid, oxacillin, penicillin, pyrimethamine, ticarcillin
Antidepressants	Amitriptyline, bupropion, doxepin, maprotiline, mianserin, nomifensine, nortriptyline
Antineoplastic agents	Busulfan, carmustine (BCNU), chlorambucil, cytosine arabinoside, methotrexate, vincristine
Antipsychotics	Chlorpromazine, haloperidol, perphenazine, prochlorperazine, thioridazine, trifluoperazine
Bronchial agents	Aminophylline, theophylline
General anesthetics	Enflurane, ketamine, methohexital
Local anesthetics	Bupivacaine, lidocaine, procaine
Sympathomimetics	Ephedrine, phenylpropanolamine, terbutaline
Others	Alcohol, amphetamines, anticholinergics, antihistamines, aqueous iodinated contrast agents, atenolol, baclofen, cyclosporine, domperidone, ergonovine, flumazenil, folic acid, foscarnet, hyperbaric oxygen, insulin, lithium, methylphenidate, methylxanthines, ondansetron*, oxytocin, phencyclidine, tacrolimus (FK506)

Imipenem 引起癲癇的危險因子包括：腎功能

不佳、本身有神經相關疾病(如:中風、癲癇、腦膿瘍、腦膜炎)、劑量過高(>4g/天)、綠膿桿菌感染^{3,4,5}。Imipenem 引起之癲癇通常於使用後 3~7 天發生,但也有少數的報導於使用後 1.5 天即發生癲癇。Imipenem 引起的癲癇類型包括局部癲癇發作、全身性癲癇。

處置

臨床上癲癇發作時很難辨別是否為藥物引起的,一般需排除其他引起癲癇的原因¹(表二),才可懷疑藥物引起的癲癇。若懷疑為 imipenem 引起癲癇的案例,可先停用 imipenem 觀察癲癇是否改善,由於 imipenem 引起之癲癇與 GABA 有關,亦可投與 benzodiazepines、barbiturates 等藥物治療其癲癇³。

結論

Imipenem 引起之癲癇主要與病患是否有潛在的神經相關疾病以及使用的建議劑量有關,其中使用的劑量需因病患的體重及腎功能作調整,可減少癲癇發生的比例。臨床上懷疑 imipenem 引起之癲癇須先排除其他相關因素,若懷疑為藥物引起的癲癇,可先將 imipenem 停藥並以他藥取代,若為嚴

重的癲癇發作,可考慮使用 benzodiazepines 來治療。

表二

Alcohol & drug withdrawal	Nonketotic hyperglycemia
Drug intoxication	Uremia
Hyponatremia, Hypernatremia	Hypoxia
Hypomagnesium	Hyperthyroidism
Hypocalcemia	Dialysis disequilibrium syndrome
Hypoglycemia	Porphyria

參考資料

1. Up todate: Evaluation of the first seizure in adults
2. S. Ragnar Norrby. Imipenem in Serious Infections. Drug Safety 2000 Mar; 22 (3): 191-194
3. Kevin L. Wallace. Antibiotics induced convulsions. Critical care clinics 1997;13(4):741-761
4. Calandra GB: Review of adverse experiences and tolerability in the first 2,516 patients treated with imipenem/cilastatin. Am J Med 1985a; 78(Suppl 6A):73-78
5. Zhanel GGI. Imipenem and meropenem comparison of in vitro activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects. Can J Infect Dis 1998 ; 9(4): 215-28