

藥物治療

藥物基因體學 (pharmacogenomics) 於  
化學治療之發展與應用

王美迪 陳怡樺 林勇志  
基隆長庚紀念醫院 藥劑科

前言

隨著分子生物技術進步及人類基因序列定序計畫完成，近年來許多研究證實人類某些基因序列除了與疾病發生有關，更進一步發現不同族群人種與疾病的治療效果、預後、藥物選擇與投藥後副作用發生率有明顯的關連，進而興起藥物基因體學 (pharmacogenomics) 的研究。藥物基因體學這個詞彙最早出現於西元 1959 年，其主要以遺傳基因為基礎，研究個體間投藥後反應差異及分析的一門學問。<sup>1</sup> 這門新興學問的目標主要是期望能依據病患本身之基因型，量身訂做出最恰當的個人化治療方式，以期達到對症下藥並發揮最大治療效果，避免嚴重副作用發生進而節省醫療開支。藥物基因體學不僅是一般學術殿堂研究的學科，而是和臨床治療息息相關的資訊。美國食品暨藥物管理局 (FDA) 亦建議在投與某些會受藥物基因體學影響的藥物前，須進行相對應的生物標誌物 (biomarkers) 測試 (表一)，以確保治療有效性、安全性與經濟性<sup>2</sup>。

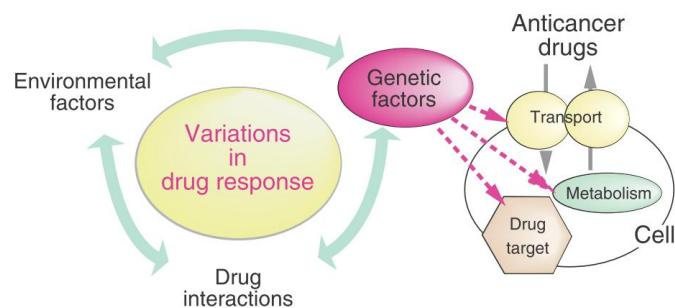
最近歐洲 Regi-SCAR 的研究證實抗癲癇用藥 carbamazepine 引起的史蒂文生強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS) 及毒性表皮溶解 (toxic epidermal necrolysis; TEN) 與 HLA-B\*1502 的關聯性，的確存在於包括中國、柬埔寨、越南、泰國等東南亞族群，但此強烈相關性卻不存在於白人，此族群特異現象可能與基因頻率有關，因東南亞族群有較高的 HLA-B\*1502 基因頻率，而白人則相當低，這些基因頻率的不同也可能造成疾病發生率不同，例如在東南亞國家 carbamazepine 引起 SJS/TEN 的發生率遠高於西方國家<sup>2</sup>。

藥物基因體學發生機轉

前文提到藥物基因體學主要是以遺傳基因為基礎，研究個體間投藥後反應差異分析的一門學問，

而探究藥物基因體學則必須了解基因多型性 (genetic polymorphism) 與突變 (mutation) 的差異，這兩者的區別是在一個群體中，同時和經常存在的兩種或兩種以上不連續的變異型、基因型或等位基因，一般認為每種變異型超過 1% 即可定義為基因多型性 (genetic polymorphism)，若小於 1% 即認定為突變 (mutation)。

影響藥物反應差異性的因素包括環境因素、藥物交互作用及遺傳因素等多重原因，(圖一)。其中，遺傳因素可能使藥物在體內的藥物動力學改變，或是對藥物作用標的蛋白質結構產生變化，因而造成投藥後療效反應及副作用發生率的差異。



圖一：影響藥物反應差異性的多重原因

藥物基因體學發生機轉包含下列幾種：1. 單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism)：意即在 DNA 序列上只有單一鹼基，和大多數正常人的序列不同；2. 單體型 (haplotype)：意即在一對染色體的其中一個染色體 DNA 上，存在一段和大多數正常人不同的特殊序列；3. 簡單序列重複 (simple sequence repeats)：意即在 DNA 的某個段落一直重複出現 1-6 各鹼基對；4. 插入或刪除 (insertion or deletion)：意即在 DNA 某個片段遭到鹼基的插入或刪除。而無論其機轉如何發生，皆會導致 DNA 序列之改變，當 DNA 被啟動進行轉錄為 mRNA，mRNA 轉譯為蛋白質，其結果只有兩

種，其一為蛋白質序列改變，因此蛋白質的立體結構與性質亦會有所改變，而該蛋白質原來的功能（如酵素活性、載子效率或藥物標的物結構）皆有可能產生變化，藥物與這些變異蛋白質間的相互影響可能就和原正常序列的蛋白質間之作用狀況有所差異，因而導致對藥物反應會發生不同效果；另一結果則為蛋白質序列未改變，意即經轉錄、轉譯後蛋白質序列與結構都相同，因此該蛋白質原來的

功能（如酵素活性、載子效率或藥物標的物結構）皆和原來的蛋白質功能相同<sup>4</sup>。主要是因 DNA 的遺傳訊息經轉錄的作用形成 mRNA，其中以三個一組的核苷酸即稱為密碼子，密碼子的順序與位置決定了胺基酸排列及所形成的蛋白質結構；而且大部分密碼子具有簡併性，即兩個或者多個密碼子編碼同一胺基酸，所以 DNA 之序列有所變異才會出現這兩種截然不同的結果。

表一：節錄自美國食品暨藥品管理局建議須在使用藥物之前做特定遺傳生物標記測試之化學治療藥品<sup>1</sup>

Biomarker	Drug	Synopsis of drug label information	Label recommends testing prior to instituting therapy
c-KIT expression	Imatinib	Imatinib inhibits proliferation and induces apoptosis in gastrointestinal stromal tumors (GIST) cells that express an activating c-KIT mutation.	Yes
HER2 overexpression	Trastuzumab, lapatinib	Over-expression of HER2/neu necessary for selection of patients who are appropriate for use of these agents.	Yes
KRAS mutation	Panitumumab, cetuximab	Use of these drugs is not recommended for the treatment of patients with colorectal cancer who have mutated KRAS in their tumors.	Yes
Philadelphia chromosome positivity	Dasatinib	Indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) with resistance or intolerance to prior therapy.	Yes
Uridine diphospho-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT 1A1) variants	Irinotecan	Patients exposed to this drug who have the UGT1A1*28 allele may be more susceptible to toxicity.	Yes

### 藥物基因體學與化療藥物相關性

在癌症治療範疇中，藥物基因體學的發展亦不容小覷，此乃因化學治療藥物大部分同時會影響腫瘤細胞及非腫瘤細胞，以致需在取得最佳療效和避免發生嚴重副作用之間衡量精準。目前分子生物科技的發展，已將基因資訊廣泛運用於疾病的風險評估（如 *BRCA1* 突變測試可用於評估乳癌發生風險）、選擇治療藥物的依據（如 *CYP2D6* 變異與乳癌治療藥物選擇、*KRAS* 突變與大腸結腸癌治療藥物選擇）以及作為藥物劑量調整的依據（如 *UGT 1A1* 和 *irinotecan*）<sup>3</sup>。

最近的研究指出，在不同族群之間以基因多型性為基礎，對藥物反應或毒副作用進行評估，可得到較為明確的關連性，當我們對遺傳因素與化學治療影響之相關性更為瞭解後，才能為病患擬定更為安全有效的治療方案<sup>4,5</sup>。

以下為目前美國食品暨藥物管理局建議，須於某些化學治療進行前對特定遺傳生物標記測試，藉由藥物基因體學之應用，不僅提高其療效及安全

性，並因毒性及副作用之降低而節省醫療開支<sup>2</sup>。

### 藥物個論

#### Imatinib (Glivec®)

Imatinib 是一種酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor)，針對 BCR-ABL(費城染色體上所存在的 fusion gene，由第九染色體上之 *Abl1 gene* 與第二十二染色體上之 *BCR gene* 經由轉位接合所形成)、血小板衍生生長因子受體 (PDGF-R) 及 c-kit 上的酪胺酸激酶具有強力抑制效果。

近年來研究發現，大多數胃腸道基質腫瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 是由 c-kit 基因突變，導致 c-kit 上的酪胺酸激酶持續活化，因而造成細胞增殖分化失控所形成；是一種會危及生命的軟組織腫瘤，乃胃腸道惡性肉瘤中最常見的一種，一般位於上胃腸道，其腫瘤細胞自胃腸壁之細胞(間質細胞或基質細胞)(interstitial cell of Cajal)演變而來，將近 60% 的胃腸道基質瘤發生在胃部，30% 發生於小腸，另外 10% 則在胃腸道的其



他位置，胃腸道基質瘤可能會轉移至其他器官如肝臟或位於腹部的器官等。主要依賴於手術治療，對放射線療法和一般以 doxorubicin 為主的化學治療均不敏感，且術後有 85% 的患者會復發或轉移。因為胃腸道基質腫瘤含有 c-kit 的表現，imatinib 可以抑制 c-kit 的活化而延緩病程，美國食品暨藥物管理局在 2002 年 2 月核准用於無法切除或轉移的胃腸道基質腫瘤，因 imatinib 是針對 c-kit 上的酪胺酸激酶進行抑制，所以需要先確認為 c-kit 陽性表現的案例才適合投藥<sup>2</sup>。

### Trastuzumab (Herceptin®)

Trastuzumab 是利用單株抗體對抗致癌基因 (HER2) 高表現型乳癌之藥品。HER2 基因可以製造出一種蛋白質叫做第二型人類表皮生長因子受體 (human epidermal growth factor receptor type 2; HER2)，這種蛋白質附著在細胞膜上，作為一種生長素接受器，可接受訊息而加速細胞的生長與分裂。當 HER2 基因的作用被加強時 (amplification)，會產生大量 HER2 接受器，亦即會有 HER2 過度表現 (overexpression) 的現象，造成細胞快速生長，甚至如同癌細胞一般。

臨床上發現，在原發性乳癌病人中約有 25% 到 30% 其癌細胞有 HER2 過度表現的現象，而這些乳癌患者比無 HER2 過度表現患者之預後較差，對荷爾蒙治療或以傳統化療藥品 (如 cyclophosphamide、methotrexate、fluorouracil) 進行治療的效果也較差，在短時間內復發的機率也相對較高，病人存活時間也較短。

trastuzumab 可專一的作用在腫瘤細胞 HER2 上，降低 HER2 蛋白的過度表現，進而導致腫瘤細胞增生減少。此藥已於 1998 年 9 月底經美國藥物食品管理局 (FDA) 核准上市，但在使用前需先確認案例為 HER2 蛋白的過度表現型才適合投藥<sup>2</sup>。

### Lapatinib (Tykerb®)

Lapatinib 為小分子酪胺酸激酶抑制劑，可同時抑制 HER2 (ErbB2) 及 EGFR (ErbB1) 之酪胺酸激酶活性，阻斷受體之磷酸化反應，因而阻斷下游訊息傳遞之進行，可用於治療對 herceptin 具有抗藥性的乳癌。

HER2 蛋白質如前文所述為一種跨膜性生長素接受體，它的胞內結構具有酪胺酸激酶的活性，因此受刺激後會加速細胞的生長與分裂，造成腫瘤的擴大與惡化。美國食品暨藥物管理局於 2007 年 3 月核准 lapatinib 上市，建議與 capecitabine 併用來治療因 HER2 過度表現且曾使用 doxorubicin、紫

杉醇類及 trastuzumab 無效之進展性或轉移性乳癌，在使用前需先確認案例為 HER2 蛋白的過度表現型才適合投藥<sup>2</sup>。

### Panitumumab (Vectibix®) 和 cetuximab (Erbix®)

Panitumumab 和 cetuximab 兩者皆為可與腫瘤細胞的表皮生長因子受體結合 (epidermal growth factor receptor; EGFR) 之單株抗體，藉由抑制 EGFR 之作用進而抑制癌細胞的分裂與增生，可用於疾病惡化或標準化療藥物 (含 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan) 治療無效之 EGFR 過度表現的轉移性大腸直腸癌。

依據 CRYSTAL 與 OPUS 的大型臨床研究顯示，大約有近四成的大腸直腸癌病人會出現 KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 突變的情形，而這類的患者將無法受惠於針對 EGFR 表皮生長因子接收器治療的單株抗體的藥物，例如 cetuximab 或 panitumumab。其原因可能為 KRAS 活化的時候，會藉由 farnesyl transferase 進行 prenylation，進而活化 PI3K/Akt 的訊息傳遞路徑，一旦出現了 KRAS 突變，此一傳遞路徑將不需要藉由刺激因子才能活化，導致 cetuximab 或 panitumumab 治療失效。因此美國食品暨藥物管理局僅核准 cetuximab 和 panitumumab 用於 KRAS 野生型 (意即 KRAS 未突變) 的大腸直腸癌治療<sup>2</sup>。

### Dasatinib (Sprycel®)

慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML) 之病程包括慢性期、加速期和急性轉化期三階段。其致病機轉與費城染色體 (Philadelphia chromosome) 有關，即原來位於第 9 對染色體的 Abelson (ABL) 基因接到第 22 對染色體的 breakpoint cluster region (BCR) 基因上，形成 BCR-ABL 異常融合基因，使酪胺酸激酶過度表現，是造成慢性骨髓性白血病的主要原因。因為 BCR-ABL 在疾病進展的過程中扮演著重要的角色，所以大約 90~95% 的慢性骨髓性白血病患者都有費城染色體陽性之細胞。

2002 年酪胺酸激酶抑制劑 imatinib 的問世，將慢性骨髓性白血病 5 年存活率提升至近 90%，大為改善其治療成效。研究顯示，使用 imatinib 治療的患者，其反應率比傳統化學治療高，且副作用較低，但仍有 31% 患者在五年內停止藥物治療，且多數是因對 imatinib 產生抗藥性或無法耐受其副作用 (如腸胃不適、水腫或肌肉疼痛等)。經過許多

研究後證實 **Dasatinib** (Sprycel<sup>®</sup>) 是多種 tyrosine kinase 的抑制劑，可抑制白血球細胞過度表現 (BCR-ABL) 的生長及增殖，同時可抑制 SRC kinases (SRC 磷酸激酶家族) 相關的替代訊息路徑，故可使白血球數正常化，且 dasatinib 的治療很少會引起明顯的生理生化功能失調，因藥物副作用而中斷治療的比例也相當低，在 2006 年 6 月，美國藥物暨食品管理局核准 dasatinib 用於治療對 imatinib 具有抗藥性或無法耐受的慢性骨髓性白血病及費城染色體陽性之急性淋巴性白血病<sup>2,6</sup>。

### Irinotecan (Campto<sup>®</sup>)

Irinotecan 是 camptothecin 生物鹼的半合成衍生物，也是 topoisomerase-1 抑制劑，在固態腫瘤的治療上具有廣泛抗腫瘤活性，主要的副作用包括骨髓抑制、下瀉、噁心、嘔吐、掉髮等，許多研究顯示在膽紅素值上升、肝臟之共軛反應異常以及具有 UGT1A1\*28 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1\*28) 基因型皆可能會增加嗜中性白血球減少和腸道毒性的機率，因為 UGT1A1 的聚合物容易有腸胃道副作用及骨髓抑制，對於帶有 UGT1A1\*28 基因型的病患在藥品選擇上儘可能避開此類組合或在副作用與療效上尋找最適合的平衡點，對病患的安全性較有保障<sup>2</sup>。

## 藥物治療

## 膀胱過動症的藥物研發新趨勢

雷建邦 溫軒琳 項怡平  
高雄長庚紀念醫院 藥劑部

### 前言

隨著國內老年人口的增加，慢性疾病的增多，膀胱過動症的發生率也逐年上升。國際尿控學會 (International Continence Society) 將膀胱過動症 (overactive bladder; 簡稱 OAB) 定義為：排除感染或其他明確病因 (例如尿崩症或泌尿道結石)，病患出現急尿 (急迫性尿失禁)、頻尿 (frequency: 一天內的小便次數大於 8 次) 和夜尿 (nocturia: 就寢後晚上起來解尿次數超過 2 次) 的症狀，即稱之 OAB<sup>1</sup>。OAB 是一種慢性疾病往往需要長期治療來控制其症狀，治療方式有很多種，包括生活型態的調整、物理治療膀胱訓練法 (bladder training)、生理回饋訓練 (biofeedback)、藥物治療和手術治療。<sup>2</sup> 本篇文章針對藥物研發部分做說明，而乙醯膽鹼拮抗劑 (anticholinergic drugs) 目前是臨床上最多用來治療膀胱過動症之藥物。<sup>3</sup>

### 結論

在癌症化學治療領域中，因藥品治療和致毒劑量接近且價格高昂，若能藉由藥物基因體學的應用，為病患量身訂做出個人最適當的治療計畫，以達到提高療效、改善預後及減少副作用發生並節省醫療開支的目的。

### 參考資料

1. Meyer UA. Pharmacogenetics-5 decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet.* 2004;6:669-676
2. Tantisira K., et. al. Overview of pharmacogenetics. [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=genetics/9078&selectedTitle=1%7E150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=genetics/9078&selectedTitle=1%7E150&source=search_result)
3. Huang RS, Ratain MJ. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of anticancer agents. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:42-55
4. Lee Woon, Lockhart AC, Kim RB, Rothenberg ML. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. *The oncologist* 2005;10:104-111
5. Watters JW, McLeod L. Cancer pharmacogenomics: current and future applications. *Biochim Biophys Acta* 2003;1603:99-111
6. Hagop Kantarjian., et. al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias *N Engl J Med*, 2006, Vol. 354:2531-541

### 病理機轉

正常的排尿結合了神經系統與肌肉系統，排尿動作必須包括正常協調性的神經系統、收縮功能穩定的膀胱與逼尿肌、以及暢通無阻的尿道。如果其中一部份的功能異常，便可能造成病人急尿、頻尿甚至是夜尿的情況發生，一旦罹患 OAB，生活品質會受到嚴重影響<sup>4</sup>。

OAB 的病理機轉大致可分為神經源性 (neurogenic) 及肌肉源性 (myogenic) 兩大類。神經源性的原因通常和某些疾病，如腦中風、阿茲海默氏症、脊髓受損或糖尿病週邊神經病變有關，導致中樞或週邊神經系統對膀胱排尿功能調控失調。肌肉源性則是膀胱本身平滑肌或逼尿肌病變所造成，例如前列腺增生形成的膀胱出口阻塞和逼尿肌過動等。然而 OAB 的病理機轉並非單一原因，大部份都牽涉到神經源性和肌肉源性相互關聯複雜機轉所造成。(如圖一) 而藥物作用就是依不同病理機轉，區分為抗乙醯膽鹼藥物、β3 腎上腺接



受器擬效劑、Rho-kinase 抑制劑、肌動蛋白抑制劑、神經生長因子抑制劑、內皮素 A 接受器拮抗劑、內皮激素轉換酶抑制劑、磷酸二酯酶抑制劑以及嘌呤接受器拮抗劑等。

### 藥物各論 (參考表一和二)

表一 治療膀胱過動症的抗乙醯膽鹼藥物

學名	商品名	劑型	膽鹼接受器選擇性
Oxybutynin	Ditropan®	膜衣錠	Releatively M3 selective
	Lyrinel® XL	持續性藥效錠	
	Ditropan®XL	錠	
	Oxytrol®	穿皮貼片劑	
Trospium	Gelnique®	外用凝膠	
	Regurin®	膜衣錠	Non-selective M3/M2
Trospium	Sanctura®		
	Regurin®XL	持續性藥效膠囊	
Trospium	Sanctura®XR		
Tolterodine	Detrusitol®	膜衣錠	Non-selective M3/M2
	Detrusitol®SR	持續性藥效膠囊	
Propiverine	Detrunorm®	膜衣錠	Non-selective M3/M2
	Detrunorm®XL	持續性藥效膠囊	
Solifenacin	Vesicare®	膜衣錠	Releatively M3 selective
Darifenacin	Enablex®	持續性藥效錠	M3 selective
	Emselex®	錠	
Fesoterodine	Toviaz®	持續性藥效錠	M3 selective

表二 膀胱過動症開發中的藥物

藥理分類	作用標的	藥物	備註
β3 腎上腺接受器擬效劑	β3 adrenoceptor	Mirabegron	Human study
Rho-kinase 抑制劑	Rho-kinase	Y27632	Animal study
		Elocalcistol	Human study
肌球蛋白抑制劑	myosin-ADP Pi	Blebbistatin	Animal study
神經生長因子抑制劑	Inhibit NGF synthesis	NGF inhibitor	Investigational
內皮素 A 接受器拮抗劑	Endothelin receptor A	ETRA antagonist	Investigational
內皮激素轉換酶抑制劑	Inhibit endothelin converting enzyme	ECZ inhibitor	Investigational
磷酸二酯酶抑制劑	Inhibit phosphodiesterase	PDE inhibitor	Investigational
嘌呤接受器拮抗劑	P2X-ion channel	P2X2 or P2X3 antagonist	Investigational

### Anticholinergic drugs (抗乙醯膽鹼藥物)

膽鹼接受器遍佈於人體器官中，可分為五種亞型 (M1-M5)，M2 和 M3 主要存在於膀胱中，M3 接受體主要負責膀胱逼尿肌的收縮。因此，作用在專一性 M3 接受器的抗膽鹼藥物如 darifenacin，理論上可以產生較好的療效和減少副作用的發生。但隨著更多的臨床經驗結果顯示，專一性 M3 抗膽鹼藥物和傳統非專一性抗膽鹼藥物在治療效果和副作用的發生率並無差別。加上最近研究發現，膀胱壁上內皮細胞所分布的 M2-receptor 對膀胱功能的調控也佔著重要的角色<sup>5,6</sup>，所以對膀胱泌尿道具選擇性(uroselectivity)的藥物才是抗膽鹼藥物所訴求的重點。<sup>7</sup>

Methanthelin、emepronium、diclomine、terodiline 和 oxybutynin 等都曾經用來治療 OAB，但因為藥物的療效不如預期及產生嚴重的藥物副作用 (如 terodiline 引起多型性心室性心律不整) 與較差的耐受性<sup>8</sup>，目前只剩下 oxybutynin 仍使用於 OAB 的治療。隨著後來新的藥物研發，新一代的抗乙醯膽鹼藥物 trospium、tolterodine、propiverine、solifenacin、darifenacin、fesoterodine 的出現，提供臨床上治療 OAB 更多的選擇。然而藥物的副作用，如口乾、便秘、視力模糊甚至是中樞神經上的認知困難<sup>9</sup>，仍舊影響到病人的服藥順從性與對藥品的耐受性，使藥物的治療效果大打折扣。尤其是對老年人來說，OAB 盛行率隨著年齡的增加而增加，70 歲以上的老年人口，高達 25-35% 有受 OAB 的困擾經驗<sup>10,11</sup>，而老年人常合併有老花眼或白內障所造成的視力模糊，當服用抗膽鹼藥物所造成瞳孔擴張會使得視力模糊更加嚴重。此外，認知困難的副作用也使得病人有意識不清的危險。為了避免這些副作用的發生，口服抗乙醯膽鹼藥物的治療新趨勢，以開發長效型藥品為主。藉由藥物控釋造成較長的作用時間，使得服藥次數減少進而提高病人服藥順從性，且可避免波峰血中濃度過高，只需達到藥物血中所需治療最低有效濃度之下，即可維持 24 小時穩定的藥物治療濃度，使得副作用發生的機率降低<sup>12,13</sup>。

其次，透過不同途徑的給藥也是藥物發展的新趨勢之一。以 oxybutynin 為例，經皮吸收製劑的 oxybutynin (Oxytrol® and Gelnique®) 避免胃腸與肝臟的首度代謝，衍生較少的 N-desethyloxybutynin 代謝物，此代謝物是形成藥物副作用的主要物質，所以比口服長效型製劑降低了 30% 左右副作用的發生率。此外，外用凝膠劑型的 oxybutynin (Gelnique®; oxybutynin topical gel) 之使用方便性和對皮膚產生較少刺激性似乎又

比貼片型 (Oxytrol®; transdermal patch) 更佔優勢，不過未來需要更大規模的臨床研究來支持<sup>14,15,16</sup>。

### **β3-adrenergic receptor agonists (β3 腎上腺接受器擬效劑)**

β 腎上腺接受器分布在膀胱平滑肌，分別包括了 β1、β2、和 β3 等三種亞型。在人類膀胱的逼尿肌上，β3-腎上腺接受器佔絕大多數，約有 97%，而 β1 和 β2 的腎上腺接受器則小於 2%。逼尿肌的過度收縮是造成 OAB 急尿和頻尿的主要原因之一。交感神經末梢所釋放的正腎上腺素和 β3-腎上腺受體結合產生活化後，可以促使膀胱肌肉的鬆弛，抑制逼尿肌的收縮<sup>17</sup>。新的 β3-腎上腺接受器擬效劑 Mirabegron(YM-178)，是一種用於治療 OAB 的研究中藥物，透過專一選擇性作用在 β3 腎上腺素受體而達到治療效果，在目前臨床試驗的結果，顯示有意義的改善病人發生頻尿和尿失禁發生的次數<sup>18</sup>。

### **Rho-kinase inhibitors and myosin inhibitors (Rho-kinase 抑制劑和肌球蛋白抑制劑)**

緩解膀胱過動症的症狀可藉由阻斷細胞膜上接受器，減少平滑肌細胞的收縮張力，造成平滑肌細胞鬆弛，使得肌肉降低收縮力。膀胱平滑肌內的肌球蛋白輕鏈磷酸酶 (myosin light chain phosphatase; MLCP) 的調控機轉和鈣離子敏感度有關係。Rho-kinase 在誘發鈣離子敏感化途徑中扮演關鍵性角色，當肌球蛋白輕鏈磷酸酶被 Rho-kinase 抑制時，MLCP 無法將肌球蛋白輕鏈的磷酸根去除，平滑肌收縮反應增強，因此降低 Rho-kinase 活性的抑制劑更能專一提供治療膀胱平滑肌過度收縮<sup>19</sup>。膀胱的收縮會受到經由 L-型電位調控的鈣離子通道 (L-type voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels) 所流入之鈣離子濃度的增加而加強，同時 Rho kinase 活化造成的鈣離子致敏化，使得平滑肌收縮過程中，肌球蛋白輕鏈磷酸酶被抑制，肌球蛋白輕鏈的磷酸化增加，使平滑肌保持著收縮的狀態。Y27632(Rho-kinase 抑制劑)能夠鬆弛逼尿肌，同時也能夠讓膀胱肌肉上肌球蛋白輕鏈去磷酸化而產生鬆弛作用<sup>20</sup>。Blebistatin 是一種 selective myosin inhibitor 藉由和 myosin-ADP Pi 結合，阻斷肌肉收縮中肌動與肌凝蛋白交互作用，促使平滑肌鬆弛<sup>21</sup>。

Elocalcistol (一種 Vitamine D receptor agonist)，能抑制肌肉收縮中的收縮興奮機制，elocalcistol 不僅上調 (up-regulation) 從 L-型電位

調控通道所流入的鈣離子，同時阻斷掉 Rho kinase 對 MLCP 的抑制作用<sup>22</sup>。相較於其他藥物，elocalcistol 更具有有效性和耐受性。可惜的是，最近臨床試驗的結果不如人意，可能對未來發展將有所阻礙<sup>23</sup>。

### **Nerve growth factor inhibitors<sup>24</sup> (神經生長因子抑制劑)**

OAB 臨床上發現，病患的尿液和膀胱組織中之神經生長因子濃度呈現有意義的增加，一旦接受藥物治療改善病況後，病人尿液內的神經生長因子濃度就會減少。由此推論，NGF 在 OAB 病程發展過程中，扮演著部份的角色。組織學也論證 NGF 的產生，是來自於尿道平滑肌上皮細胞所分泌，所以對於治療 OAB 的病人，神經生長因子的抑制劑不失為一個新的研發方向。

### **Endothelin receptor A antagonists and endothelin converting enzyme inhibitors (內皮素 A 接受器拮抗劑和內皮素轉換酶抑制劑，簡稱 ETR)**

根據研究在膀胱和前列腺上有二種類型的內皮素接受器，分別為內皮素 A 接受器 (ETRA) 和內皮素 B 接受器 (ETRB)。內皮素有二型 (ET-1,ET-2,ET-3)。ETRA 和 ETRB 接受器主要接受 ET-1、ET-2 或 ET-3 的結合，產生一連串的生理反應。在膀胱壁上，ETAR 佔了絕大多數，ETRA 受到 ET-1 接合，活化了非交感非副交感神經 (non-adrenergic non-cholinergic; NANC nerves) 的神經活性，進而刺激膀胱產生過動現象。動物實驗顯示投予 ETRA 拮抗劑，可以抑制膀胱的收縮，除此之外，透過抑制內皮素轉換酶，阻斷 ET-1 生成增加，使得內皮素接受器無法活化，可以讓排尿時間的間隔拉長和增加膀胱的儲尿容量；同時也減少膀胱殘尿量和收縮現象<sup>25</sup>。未來更需要臨床上的實驗，來論證 ETRA 拮抗劑用來治療膀胱過動症的價值。

### **Phosphodiesterase inhibitors<sup>26</sup> (磷酸二酯酶抑制劑)**

環單磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate; 簡稱 cAMP) 的增加和膀胱肌肉的舒張有關；而環單磷酸鳥苷 (cyclic guanosine monophosphate; 簡稱 cGMP) 則是和泌尿道平滑肌的鬆弛有關。不論是 cAMP 或 cGMP 去活化的過程，都是透過磷酸二酯酶 (phosphodiesterases; 簡稱 PDEs) 來代謝。在



人類泌尿道平滑肌內，以 PDE1-5 isoenzyme 和 PDE11 isoenzyme 為主，逼尿肌的鬆弛主要和 PDE1 isoenzyme 有著密切關係。此外，研究也指出抑制 PDE4 可以減少逼尿肌的過動性發生，同時在不影響膀胱儲存尿液之功能下，壓制變性膀胱肌肉產生的異常收縮<sup>27</sup>。臨床上勃起功能障礙的病人同時合併產生下尿路症狀，如頻尿、急尿、解尿困難或尿柱細小的排尿障礙，在服用 sildsnafil 後，不僅恢復勃起功能並且也改善了下尿路症狀的發生<sup>28</sup>。因此，對於膀胱過動症合併前列腺功能障礙的病人而言，作用在膀胱之選擇性的 PDE 抑制劑是值得研究的。

### Purinergic receptor antagonists<sup>8</sup> (嘌呤接受器拮抗劑)

膀胱的神經控制主要是由交感神經和副交感神經兩大系統所調控。交感神經興奮時，逼尿肌鬆弛和尿道括約肌收縮，使得膀胱能夠正常的儲存尿液。相反的，反射性的尿液排出，則是副交感神經受刺激後，促使逼尿肌收縮和尿道括約肌鬆弛。根據研究報告，NANC 神經也參與了膀胱運動的控制，膀胱的膨脹壓力興奮 NANC 神經釋出腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate; ATP)，作用在嘌呤接受器之後，造成急尿感。嘌呤接受器可分為二大族群，一種是離子通道型(P2X-ion channel)和 G-蛋白質調控接受器型(G-protein mediated receptor)。其中離子通道型又分為 P2X1, P2X2, P2X3, 其中 P2X2 和 P2X3 主導控制著膀胱尿容量的反射機制、逼尿肌過度興奮和慢性發炎產生之神經疼痛，進而關係到 OAB 的發生，因此具選擇性的嘌呤接受器拮抗劑在治療 OAB 上，占有重要的地位。

### 結論

膀胱過動症是一種複雜症狀的慢性疾病。隨著科技的突飛猛進，藥物的發展不斷地推陳出新，如  $\beta_3$  腎上腺接受器擬效劑、Rho-kinase 抑制劑、肌球蛋白抑制劑、神經生長因子抑制劑與新一代的抗乙酰膽鹼藥等等，最終的目的都是要解除膀胱過動症所帶來的生活不便。對於藥物的發展，以新成分、新藥理作用機轉與新劑型，來尋求對病人最有效的藥物治療與改善生活品質。

### 參考資料

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37-49
2. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J*

*Med* 2004; 350: 786-799

3. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84: 935-986
4. Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health*; 2004; 7: 455-463
5. Mukerji G, Yiangou Y, Grogono J, et al. Localization of M2 and M3 muscarinic receptors in human bladder disorders and their clinical correlations. *J. Urol*; 2006; 176: 367-373
6. Matsumoto Y, Miyazato M, Furuta A, et al. Differential roles of M2 and M3 muscarinic receptor subtypes in modulation of bladder afferent activity in rats. *Urology*; 2010; 75: 862-867
7. Andersson, K.E. The concept of uroselectivity. *Eur. Urol*; 1998; 33: 7-11
8. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 987-1006
9. Brostrom S, Hallas J. Persistence of antimuscarinic drug use. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 309-14
10. Homma Y, Kakizaki H, Gotoh M, et al. The Members of Committee. [Epidemiologic survey on lower urinary tract symptoms in Japan.] *J Neurogenic Bladder Soc*; 2003;14: 266-277
11. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*; 2006; 50:1306-1315
12. Silver N, Sandage B, Sabounjian L, et al. Pharmacokinetics of once-daily tiroprium chloride 60 mg extended release and twice-daily tiroprium chloride 20 mg in healthy adults. *J. Clin. Pharmacol*; 2010; 50: 143-150
13. Preik M, Albrecht D, O'Connell M, et al. Effect of controlled-release delivery on the pharmacokinetics of oxybutynin at different dosages: severity-dependent treatment of the overactive bladder. *BJU In*; 2004; 94: 821-7
14. Staskin DR, Dmochowski RR, Sand PK, et al. Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J. Urol*; 2009; 181: 1764-1772
15. Staskin, D.R. and Robinson, D. Oxybutynin chloride topical gel: a new formulation of an established antimuscarinic therapy for overactive bladder. *Expert Opin. Pharmacother*; 2009; 10: 3103-3111
16. Staskin DR, Salvatore S. Oxybutynin topical and transdermal formulations: an update. *Drugs Today* ; 2010; 46: 417-425
17. Andersson KE. Pharmacotherapy of the overactive bladder. *Discov Med*; 2009; 8: 118-24.
18. Tyagi P, Tyagi V. Mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist for the potential treatment of urinary frequency, urinary incontinence or urgency associated with overactive bladder. *IDrugs*. 2010 Oct; 13(10): 713-22
19. Zhang X, DiSanto ME. Rho-kinase, a common final path of various contractile bladder and ureter stimuli. *Handb Exp Pharmacol*; 2011; 202: 543-568
20. Myung SC, Lee MY, Lee SY, et al. Contractile changes of the clitoral cavernous smooth muscle in female rabbits with experimentally induced overactive bladder. *J Sex Med*; 2008; 5: 1088-1096
21. Zhang X, Kuppam DS, Melman A, et al. In vitro and in vivo relaxation of urinary bladder smooth muscle by the selective myosin II inhibitor, blebbistatin. *BJU Int*; 2011; 107: 310-317
22. Morelli A, Squecco R, Failli P, et al. The vitamin D receptor agonist elocalcitol upregulates L-type calcium channel

- activity in human and rat bladder. *Am J Physiol Cell Physiol*; 2008; 294: C1206-1214
23. Tiwari A. Elocalcitol, a vitamin D3 analog for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia, overactive bladder and male infertility. *Idrugs*; 2009; 12: 381-393.
24. Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB. Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? *Rev Urol*; 2010; 12: e69-77
25. Okamoto-Koizumi T, Takeda M, Komeyama T, et al. Pharmacological and molecular biological evidence for ETA endothelin receptor subtype mediating mechanical responses in the detrusor smooth muscle of the human urinary bladder. *Clin Sci (Lond)*; 1999; 96: 397-402
26. Andersson KE, Uckert S, Stief C, et al. Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn*; 2007; 26(6 Suppl): 928-933.
27. Kaiho Y, Nishiguchi J, Kwon DD, et al. The effects of a type 4 phosphodiesterase inhibitor and the muscarinic cholinergic antagonist tolterodine tartrate on detrusor overactivity in female rats with bladder outlet obstruction. *BJU Int*; 2008; 101 615-620
28. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, et al. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med*; 2006; 3: 662-667

## 藥物安全簡訊

# 疑似 Sulfasalazine 造成 Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms 之案例報告

蘇純儀

基隆長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.7(2)

### 前言

Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 是由藥物所引起的 severe cutaneous adverse reactions (SCARs)，臨床症狀有發燒、皮膚紅疹、淋巴結腫大、血液數值異常(包括 eosinophilia、atypical lymphocytosis)及內臟器官受到侵犯(包括肝炎、心肌炎、間質性腎炎、間質性肺炎)等，致死率約 10%<sup>1</sup>。常見引起 DRESS 的藥物有芳香環類的抗癲癇藥物 (phenytoin、carbamazepine、phenobarbital)、磺胺類藥物 (dapsone、sulfasalazine、sulfamethoxazole-trimethoprim)，其他藥物包括 lamotrigine、valproic acid、allopurinol、non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 與抗生素 (minocycline) 等<sup>2</sup>。個案原懷疑是 ibuprofen 造成的藥物不良反應，但經進一步追蹤評估，疑似是因 sulfasalazine 造成的 DRESS。

### 案例

吳女士，53 歲，身高 151 公分，體重 53 公斤，過去病史有 B 型肝炎(於本院胃腸科門診就醫，自 2009 年 3 月 4 日開始服用 telbivudine tab 600mg QD 控制)、肝囊腫(liver cyst)與類風濕性關節炎，無藥物過敏記錄。2010 年 8 月 15 日病患至急診就醫，症狀有發燒(38.3°C)、喉嚨痛、口腔潰瘍、雙側前臂丘疹、眼睛有分泌物，醫師診斷為 herpangina，開立藥品 ketorolac 30mg IM STAT、ibuprofen tab 400mg QID\*3 天、foning cap 1PC QID\*3 天、benzydamine spray 1.5mg/ml 1PU BID。8 月 16 日病患軀幹、四肢與臉部出現紅斑性

丘疹 (erythematous papules)，至一般內科門診就醫，醫師診斷為 allergic urticaria，懷疑可能是 ibuprofen 造成的過敏，開立 3 天份藥品 prednisolone tab 5mg BID、diphenhydramine cap 50mg TID、acetaminophen tab 500mg QID，病患停止服用 ibuprofen。8 月 17 日因眼睛持續有刺激與乾眼之不適感，病患至眼科門診就醫，醫師診斷為 vitreous degeneration、chronic conjunctivitis、keratoconjunctivitis Sicca, not specified as Sjoren's；開立眼藥水 fluorometholone susp. 0.1% 1GT QD OU、sulfisomezole soln 4% 1GT QID OU。患者服用一般內科醫師開立的藥品後，皮膚過敏情況改善，但是 8 月 18 日開始出現輕微的臉部水腫，並進展成嘴唇與雙眼都有腫脹的現象，皮膚過敏也開始復發，但並沒有出現口腔、眼睛或生殖器潰瘍。8 月 21 日病患至急診就醫主訴全身紅疹與腹痛，初步懷疑為 ibuprofen 造成藥物過敏，安排腹部電腦斷層檢查與內視鏡檢查，醫師診斷為 (1) peptic ulcer, site unspecified, acute without mention of hemorrhage and perforation, without mention of obstruction; (2) rash and other nonspecific skin eruption; (3) abdominal pain, epigastric。給予病人輸液補充與藥物治療 - diphenhydramine 30m 1PC STAT IV、methylprednisolone 40mg STAT IV、dexchlorpheniramin tab 2mg QID\*3 天、levocetirizine tab 5mg QD\*3 天、sucralfate gel susp. 1000mg BID\*3 天、esomeprazole tab 40mg QD\*3 天、wesu tab 1PC QID\*3 天、fluciconide cream 0.05% (軀幹紅疹) 與 mometasone furoate



cream 0.1% (臉部)，病患症狀改善離院，但之後又出現紅疹癢的狀況，於是 8 月 24 日至皮膚科門診就醫，主訴有持續一週的四肢與軀幹紅癢的丘疹與臉部水腫、有寒顫 (chillness) 現象，醫師臨床臆斷為 maculopapular eruption, r/o DRESS, r/o ibuprofen related，於是安排住院做進一步觀察與治療。

患者住院初期臉部水腫與腹部不適現象獲得改善，但是四肢的紅斑性丘疹開始惡化，伴隨有肝指數上升、嗜酸性白血球 (eosinophil) 數值以及 C-reactive protein (CRP) 數值增加，腎功能維持正常，臨床生化與血液檢驗數值詳見表一。安排腹部超音波檢查，顯示有 parenchymal liver disease、bilateral liver cysts 與 gallbladder sludge and polyps。醫師診斷為 (1) DRESS, suspected ibuprofen related；(2) pustular folliculitis，住院期間給予抗組織胺、局部外用藥膏以及 etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) 治療 (衛生署非類固醇治療計畫)，病患症狀逐漸緩解，於 9 月 10 日出院。9 月 14 日病患回診皮膚科門診，皮膚仍有搔癢，患者告知大約在 2010 年 7 月開始服用外院藥品 sulfasalazine (Salazopyrin<sup>®</sup>) 500 mg QID 治療風濕性關節炎，醫師回顧病人的臨床症狀、發病時間與用藥史，懷疑為 sulfasalazine 造成的 DRESS，並於本院 ADR 系統通報，經彙整相關資料，且以 Naranjo scale (表二) 評估後，發現此病患極有可能是 sulfasalazine 造成的 DRESS。病患停止服用 sulfasalazine 並持續於皮膚科門診治療，肝指數恢復正常值，eosinophil 數值下降且皮膚紅疹癢也獲得改善。

## 討論

DRESS 的症狀通常在服藥之後的兩個月內出現，大部分個案在服藥後 2-6 週發病，如果之前曾經使用過相同的藥物，則發病的時間會縮短<sup>1</sup>。根據歐洲 RegiSCAR group 的建議<sup>3</sup>，診斷 DRESS 的條件包括導致病人住院、使用可疑藥物的病史、並加上包含以下五種表現至少三項：(1) 急性皮膚疹、(2) 發燒超過攝氏 38 度、(3) 全身有兩處以上淋巴結腫大、(4) 至少有一個內臟器官受到侵犯、(5) 血液數值異常 (淋巴球細胞數目異常、eosinophil 超過正常值、血小板低下)<sup>3</sup>。DRESS 的致病原因還不十分清楚，可能與基因有關，而造成藥物活性代謝物蓄積；有 DRESS 家族史、乙烯化作用較慢、以及黑人都是高危險群<sup>4</sup>。另外，病毒的感染或活化，如第六型人類疱疹病毒 (HHV-6)，而引起體內免疫過敏反應，亦可能與 DRESS 有關<sup>5,6</sup>。目前有研究發現，allopurinol 引發之藥物過敏和 HLA-B\*5801 有強烈相關<sup>7</sup>，但 sulfasalazine 尚缺乏相關的基因研究證據。近年來，台灣的研究指出，allopurinol 已成為造成 DRESS 的最主要藥物，並常造成腎功能損傷<sup>8,9</sup>。此病患服用 sulfasalazine 約 6 週後發病，臨床症狀有發燒、全身紅斑性丘疹、臉部水腫、eosinophilia 及肝指數上升，符合 DRESS 的診斷條件。

## 結語

臨床上診斷病患為 DRESS 時，醫護人員應提高警覺，並且仔細詢問其用藥史，包括院內與院外的藥物，盡早停止使用所有懷疑的藥物，不僅可降低 DRESS 的嚴重性與致死率，亦有利於病患的預後。

表一 臨床檢驗數值 (2010/8/21-2010/9/14)

項目名稱	單位	參考值	8/21	8/24	8/26	8/28	8/30	9/2	9/6	9/9	9/14
BUN (B)	mg/dL	6-21			11		4	6	7	12	
Creatinine (B)	mg/dL	M:0.64~1.27, F:0.44~1.03	0.62	0.82	0.58	0.44	0.51	0.47	0.49	0.49	0.52
AST/GOT	U/L	0-34		60	192	260	202	217	141	85	77
ALT/GPT	U/L	0-36	33	82	274	445	364	275	207	135	107
ALK-P	U/L	28~94 (19~65Y)	77	77	65	90	102	88	72	66	
Direct Bilirubin	mg/dL	0-0.4		0.2	0.2		0.3	0.2		0.1	
Total Bilirubin	mg/dL	0-1.3		0.9	0.9	1.1	1	0.8		0.5	
γ-GT	U/L	0-26		8		68	85	69	64	55	
LDH	U/L	47-140			466	510	466			392	
CK	U/L	15-130			294	268	407			332	
CRP	mg/L	< 5	19.43		46.21	42.07	30.35	10.98	4.59	2.08	
Na	mEq/L	134-148	141.7		135	133.2	133	136.7	137	135.3	
K	mEq/L	3.6-5.0	4.2		3.06	3.5	3.88	4.18	4.2	4.17	
RBC	million/uL	M4.5-5.9, F4.0-5.2	4.56	5.18	4.41	3.86	3.86	3.87	3.63	3.68	3.68
Hemoglobin	g/dL	M13.5-17.5 F12-16	13.6	15.4	12.8	11.3	11.3	11.1	10.6	10.7	10.8

表一 臨床檢驗數值(2010/8/21-2010/9/14) (續)

Hematocrit	%	M41-53 F36-46	40.5	44.5	37.9	33.2	33	33.3	31.5	32.5	33
MCV	fL	80-100	88.8	85.9	85.9	86	85.5	86	86.8	88.3	89.7
MCH	pg/Cell	26-34	29.8	29.7	29	29.3	29.3	28.7	29.2	29.2	29.3
MCHC	g/dL	31-37	33.6	34.6	33.8	34	34.2	33.3	33.7	32.9	32.7
RDW	%	11.5-14.5	13.7	13.7	13.8	14.2	14.6	15.6	15.9	16	16.7
Platelets	1000/uL	150-400	184	318	253	198	184	212	294	387	426
Atypical-lymphocyte	%	0	3	2	1					2	
Meta-myelocyte	%	0	1								
Segment	%	42-74	71	68	65	49	49	34	24	29	42
Lymphocyte	%	20-56	25	15	23	26	14	24	21	32	30
Monocyte	%	0-12	0	1	2	5	2	3	8	8	3
Eosinophil	%	0-5	0	16	8	19	35	39	47	29	25
Basophil	%	0-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表二 藥物不良反應之相關性與嚴重性之評估(Naranjo scale)

	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?	■+1	□0	□0
2.此種不良反應是否發生於服藥之後?	■+2	□-1	□0
3.當停藥或服用此藥之解藥,不良反應是否減輕?	■+1	□0	□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?	□+2	□-1	■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?	□-1	□+2	■0
6.當給予安慰劑時,此項不良反應是否會再度發生?	□-1	□+1	■0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量?	□+1	□0	■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?	□+1	□0	■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?	□+1	□0	■0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的	■+1	□0	□0

總分 5 ; 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

### 參考資料

- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms:DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-7.
- Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol* 2005;23: 311-314.
- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
- Michel F, Navellou JC, Ferraud D, et al. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005;72:82-5.
- Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, et al. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155:344-9.
- Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-4.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:4134-4139.
- Chiou CC, Yang LC, Hung SI. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1044-9.
- Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* 2010;146:1373-9.



## 藥物安全簡訊

## 疑似 Ertapenem 導致癲癇發作案例報告

林佩姿

嘉義長庚醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.7(3)

## 前言

Ertapenem 為一廣效抗生素，屬於 carbapenems 類中的一種，可以有效對抗葛蘭氏陽性、陰性及厭氧菌，適用於複雜的皮膚及軟組織、呼吸道、腦炎、尿道及腹部感染。和 imipenem 及 meropenem 不同的是，因為半衰期長使用頻次為一天一次。常見副作用有注射部位疼痛、腹痛、噁心、腹瀉、嘔吐、頭痛，癲癇發作則為少見副作用。根據廠商所提供的資料顯示，癲癇發生率在 carbapenem 類中相當少見，Imipenem/cilastatin、meropenem 及 ertapenem 發生癲癇的機率分別為 0.5%、0.7% 及 0.5%，但近年來有許多相關案件報告被陳述。<sup>1-4</sup>

## 案例簡述

病患為 75 歲長期臥床的女性，體重 34 公斤，有高血壓、胃食道逆流、C 型肝炎、膽囊結石、直截腸息肉（於 2010/04/30 切除）和兩側腦出血性中風接受顱骨切開術（2005/5/20）的病史，但無癲癇相關病史或家族史。

2010 年 12 月 30 日因尿道感染住院接受治療，醫師處方 cefazolin 和 gentamicin。1 月 1 日尿液細菌培養結果 *Citrob. diversus*、GNC (Gram negative bacilli)、GPC (Gram positive cocci)，藥物感受性試驗只對於 ertapenem 和 tazocin (Piperacillin/Tazobactam) 具感受性，但因病患病情穩定醫師沒有更改抗生素。1 月 6 日，病患發燒 (38.8°C)，醫生更改抗生素為 ertapenem 1g 每天一次。12 日下午 1 點 45 分，發生肌痙攣性癲癇持續 30 至 60 秒，醫師處方 diazepam 立即使用後症狀改善，並將 ertapenem 更改為 tazocin (Piperacillin/Tazobactam)，且監測肝、腎功能及體內電解質；但於 13 日又發生兩次癲癇事件，持續 10 至 30 秒，除立即使用 lorazepam 外，並開立 phenytoin 200mg 每天睡前常規使用，會診神經內科。14 日，執行電導斷層及腦波檢查，電腦斷層無顯著發現，但腦波檢查發現右側大腦有不正常放電，醫生並根據腦波結果於 15 日加上 Levetiracetam。於 14 日後，病患無癲癇發作，因此 18 日停用 Levetiracetam，25 日停用 phenytoin。病患於 29 日因狀況穩定醫師同意出院。

## 討論與分析

Carbapenem 導致癲癇發作的機率，因藥品結構及對中樞神經系統結合能力的差異而略有不同，<sup>5</sup>發作型態，各類型皆有可能，但以全身發作最常見。其機轉可能為，抑制了 GABA ( $\gamma$ -Aminobutyric acid) 而降低癲癇閾值，或作用在 NMDA (N-methyl d-aspartate) 和 AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl isoxazolepropionate) 的受體複合物上。癲癇可能在使用藥品後任何時間發作發生，但也有文獻指出 Imipenem/cilastatin 平均在使用後 7 天後發生 (1 至 29 天)，<sup>6</sup> meropenem 在使用後 3 至 4 天發生，<sup>7</sup> ertapenem 可能於 1 至 10 天間發生。<sup>2,3</sup>

當使用者為腎功能不佳、體重過低、老年人、有中樞神經系統相關病史、劑量過高及綠膿桿菌感染，皆是發生不良反應的高危險群。<sup>1,8</sup> 當懷疑為 carbapenem 導致癲癇時，建議應該更換抗生素，並可給予 benzodiazepine 類或作用於 GABA 的癲癇藥物治療。臨床上判定是否為藥物引起的癲癇反應時，應做其它因素排除，例如電解質失衡、藥物或酒精戒斷、藥物中毒、尿毒、低血氧、血糖異常等。

回顧案例，雖然該患者於住院期間使用數種藥品，但依據藥物不良反應的時序性關係及停藥後反應，發現以 ertapenem 為最有可能，因此以 ertapenem 作為評估依據。患者腎功能大於 30 ml/min (Cr 為 0.83 mg/dl (12/31)，Clcr 為 31.43 ml/min)，使用每天 1g 為理想建議劑量。

在危險因子排除方面，病患於 2005 年有中風並接受手術的病史，但中風病患只有 8.9% 的會癲癇發作，<sup>9</sup> 發生時間可分為早期發作 (24 小時內) 和晚期發作 (2 星期內或中風後第 6 到 12 月)<sup>10</sup>，該案例因時間關係將其排除。於體內離子平衡方面，鈉和鉀需要急速下降至 120 mEq/l 和 3 mEq/l 較容易發生，該患者於 1 月 12 日癲癇發作當天鉀和鈉雖然偏低，但和其基準值比較並無明顯差異，此因素亦排除，檢查結果如表二所示。

此病患體型偏瘦且年紀大，屬於易發生不良反應的高危險群，但使用劑量並無不當，且在停藥後改善，並排除其他可能影響癲癇的因素後，經 Naranjo score 評估，顯示該藥品是極有可能引起癲癇發作的因子。

## 結論

當患者屬於高危險族群時，在抗生素選擇上可以考慮其他種類，或在使用後應該密切觀察是否有不良反應發生，以盡早停藥及做適當處置，降低病患不適感。

表一：病患住院期間用藥名細

藥品名稱	劑量	用法	途徑	12/30 ~1/2	1/3	1/4 ~5	1/6	1/7 ~11	1/12	1/13	1/14	1/15	1/16	1/17	1/18 ~20	1/21 ~23	1/24	1/25 ~27	1/28
Acetaminophen 500mg/tab	1PC	Q6H,PRN (fever)	PO	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cefazolin	500mg/vial	2PC	Q8H	+	+	+	DC												
Gentamicin	80mg/vial	1PC	Q12H	+	DC														
Ertapenem	1gm/vial	0.5PC	QD				+	+	DC										
Diazepam	10mg/amp		STAT						0.5PC then 1PC										
Tazocin	2.25mg/vial	1PC	Q8H						+	+	+	+	DC						+
Phenytoin	100mg/cap	2PC	HS							+	+	+	+	+	+	+	DC		+
Lorazepam	2mg/ml/amp	1PC	PRN (seizure)							+	+	+							+
Levetiracetam	500mg/ tab	1PC	BID									+	+	DC					+
Ceftazidime	500mg/vial	2PC	q8h														+	+	+

表二：病患住院期間生化檢驗數值

單位	12/29	12/31	1/12	1/22	1/23	1/28
Glucose mg/dL	102					
BUN U/L		11.4	19	20.2		9.4
Cr mg/dL	0.42	0.83	0.87	0.79		0.61
ALT U/L	35	20	17			
ALK U/L	106					
Na mEq/L	128.8	130.1	128.3	118	124.8	133.5
K mEq/L	3.35	3.9	3.27	3.24		3.5
Ca mg/dL			8.7			
P mg/dL			3.0			

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995;39(5):1140-6.
- Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, et al. Safety profile of meropenem: International clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1995;36(suppl A):207-23.
- Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Archives of Neurology 2000;57(11):1617-22.
- Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in thrombotic stroke. Journal of Neurology 1990;237(3):166-70.

### 參考資料

- Seto AH, Song JC, Guest SS. Ertapenem-Associated Seizures in a Peritoneal Dialysis Patient. The ann of pharmacotherapy 2005;39(2):352-6.
- Lin SC, Lai CC, Chung ST. Ertapenem Associated with Generalized Tonic-Clonic Seizure in a Patient with Chronic Kidney Disease. Taiwan critical care medicine 2010;11(2):125-8.
- Ong C, Chua AC, Tambyah PA, et al. Seizures associated with ertapenem. International Journal of Antimicrobial Agents 2008;31(3):290-.
- Tseng CC, Kuo CL. Suspected relapse of seizures caused by the use of ertapenem: A case report. The journal of Taiwan pharmacy 2010;26(2):88-94.
- Koppel BS, Hauser WA, Politis C, et al. Seizures in the Critically Ill: The Role of Imipenem. Epilepsia 2001;42(12):1590-3.
- Calandra G, Lydick E, Carrigan J, et al. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. American Journal of Medicine 1988;84(5):911-8.
- Klugman KP, Dagan R. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Meropenem Meningitis Study Group.