

案例討論

妊娠絨毛膜癌之案例報告

王芙蓉<sup>1</sup>、林浩<sup>2</sup>、傅宏鈞<sup>2</sup>  
高雄長庚紀念醫院 藥劑部<sup>1</sup>，婦癌科<sup>2</sup>

前言

女性生產後的妊娠絨毛膜癌 (gestational choriocarcinoma, GCC)，屬於滋養層細胞疾病 (gestational trophoblastic disease) 的一種，並不常見。妊娠滋養層疾病，它會侵襲子宮肌層及血管，可能變成絨毛膜腫瘤，最嚴重者為絨毛膜癌，它的特性與惡性腫瘤很像，容易迅速增生，局部侵襲，遠處轉移，若不治療可能會致死。妊娠滋養層疾病可能發生在之前的正常或不正常懷孕、甚至在流產或子宮外孕之後，且越年輕生育的女性發生率較高<sup>1</sup>。這種滋養層細胞腫瘤在東南亞和台灣的盛行率比北美洲國家高約三倍。現在因診斷技術進步、血清人類絨毛膜性腺激素 ( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG) 和化學治療的協助，懷孕造成且已經轉移仍有治癒的機會<sup>2</sup>。本文藉由一位疑似 GCC 案例，討論絨毛膜癌的症狀、診斷、治療和預後。

案例

一位 22 歲女性，於 95 年 9 月 24 日剖腹產下一名女嬰，產後約一個月開始陰道出血，到地區醫

院求助，用藥之後，雖然陰道出血情況有改善，但仍會間斷性不正常出血。隔年 1 月時，病患因覺得噁心嘔吐，尿液驗孕檢查陽性，至地區醫院求診，經病患主訴，血液檢查之  $\beta$ -HCG 值高達 28 萬 IU/L (正常值小於 5 IU/L)，且超音波檢查顯示右側子宮附屬器有腫瘤，因懷疑子宮外孕，故於 2 月 3 日做右側卵巢切除術。但後來病理細胞檢查結果為 GCC，故轉診至醫學中心治療。2 月 8 日血液  $\beta$ -hCG 值為 12916.8 IU/L (表一)。以國際婦產科聯盟 (FIGO) 第 II 期 (表二)。依 WHO 對 GCC 預後評估總分為 11 分 (表三)，屬高危險性病患，所以從 2 月 13 日開始 EMA/CO 的化學治療 (表四)，經過 4 次化療後，病患血液的  $\beta$ -hCG 值降至 10.7 IU/L。病患化療後出現的副作用包括噁心、嘔吐、口腔黏膜炎、禿髮、骨髓抑制，經症狀治療，均有獲得改善。但口腔黏膜炎在最後幾次化療後越趨嚴重，所以後來病患心生恐懼，拒絕繼續化療。於 4 月 7 日追蹤血液  $\beta$ -hCG 值降至 2 IU/L，5 月 1 日的血液  $\beta$ -hCG 值已降至 0 IU/L，故於門診繼續追蹤，均無復發現象。

表一、血液和生化檢驗報告

	2/13		2/8	2/13	2/23	2/28	3/12	3/21	4/7	4/17	5/1
WBC (1000/uL)	4.8	BUN (mg/dL)	13	9		6		11			
RBC (million/uL)	5.2	GOT (U/L)	26			20		23			
Hb (g/dL)	12.6	GPT (U/L)	21								
Hct (%)	40.1	Cr (mg/dL)	0.7	0.7		0.7		0.7			
MCV (fL)	77.1	Na (meq/L)	140	140		142		140			
MCH (pg/Cell)	24.2	K (meq/L)	4.8	4.8		4.1		4.4			
RDW-SD (fL)	51.6	Cl (meq/L)	107	107		109		107			
Plt (1000/uL)	382	$\beta$ -HCG (IU/L)	12916.8		946.4	226	36.4	10.7	2.0	<2	0
Seg (%)	59.8										
Lymph (%)	29.4										
Monocyte (%)	4.9										
Eosinophil (%)	5.3										
Basophil (%)	0.6										

討論

症狀與分類

絨毛膜癌的發生率會依人種而異，在歐美約每

30,000 次妊娠會有一例，在東南亞的發生率較高約每 1,1000 次妊娠就會有一例<sup>3</sup>。GCC 的症狀包括陰道出血、腹部或陰道腫脹、無月經或胸痛，通常

在生產後 5 週開始子宮出血，常被誤診為產後陰道出血。GCC 最常轉移至肺臟(80%)、陰道(30%)、肝臟和腦部(10%)。

表二、FIGO 對滋養層細胞腫瘤之分期<sup>7</sup>

TNM 類別	FIGO 分期	定義
<b>原發腫瘤 (T)</b>		
Tx		原發病灶無法評估
T0		
T1	第 I 期	腫瘤侷限在子宮
T2	第 II 期	腫瘤擴展子宮兩側結構(附屬器官、陰道、子宮擴韌帶)
<b>遠處轉移 (M)</b>		
Mx		無法評估有無遠端轉移
M0		無遠端轉移
M1		遠端轉移
M1a	第 III 期	肺轉移
M1b	第 IV 期	其它部位轉移(腦部、肝、腎或胃腸道等)

絨毛膜腫瘤在臨床上常見的有四種不同的型態，包括(1)葡萄胎(molar pregnancy)：通常是由兩個精子與一個卵子結合產生的異常受精卵，無法發展出正常的胎兒，而持續增長造成。是一個良性的疾病，只侷限在子宮腔中，可分為完全性葡萄胎和部分性葡萄胎。(2)侵入性葡萄胎：為葡萄胎侵犯到子宮體的肌肉層，使得子宮體破裂而造成嚴重的腹腔內和陰道出血，大約佔葡萄胎中的 15-30%。(3)胎盤位滋養層細胞腫瘤：類似絨毛膜癌，惡性度較小，較少出血及壞死，此類腫瘤治療以手術為主。(4)絨毛膜癌：絨毛構造已不可見，滋養層細胞侵襲子宮肌層及血管，造成遠處轉移及出血、壞死。若發生在葡萄胎後則為 GCC。GCC 發生原因，水泡樣胎塊佔約 50%、正常懷孕後約 40%、流產或子宮外孕後約 5%和非滋養層細胞的約 5%。

表三、GCC 之預後計分表<sup>9</sup>

	0 分	1 分	2 分	4 分
年齡(歲)	≤ 39	≥ 40	-	-
前次妊娠	葡萄胎	流產	足月生產	-
前次妊娠至 GCC 開始治療的時間(月)	<4	4-6	7-12	≥12
治療前β-HCG 值(mIU/mL)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>5</sup>
轉移部位的數目	-	1-4	5-8	>8
轉移部位	肺	脾、腎	胃腸道	腦、肝
最大腫瘤的大小(包括子宮)	<3 cm,	3-4cm	≥ 5cm,	-
以前化療失敗次數	-	0	1 種藥物	兩種以上藥物

總分：<7 分=低危險性，≥ 7 分=高危險性

### 危險因子

GCC 發生的兩大危險因子包括懷孕、年齡(尤其是超過 35 歲和小於 20 歲)和曾有葡萄胎病史。抽煙(每天抽煙大於 15 支)、母親血型為 AB 型、A 型或 B 型、不孕症、未經產和使用口服避孕藥等亦可能增加患 GCC 的機會。臨床報告發現得到 GCC 的病患其經濟和教育狀況多不佳，推測可能與營養不良有關，尤其飲食中胡蘿蔔素和動物性脂肪攝取不足造成<sup>4,5</sup>。

### 診斷

大部分病患在診斷時無法做組織學診斷或做手術分期，且常在初期就已有轉移(尤其是肺部轉移)。一般不會常規性檢查β-hCG 值，除非病患之前有葡萄胎病史或有症狀時(通常在懷孕後幾個月至幾年才會出現症狀)，才會追蹤血清β-hCG 值和做超音波檢查。

完全或部份葡萄胎後 GCC 的診斷，診斷標準隨地區而異，在美國大部分診斷原則為(1)β-hCG 值穩定偏高，超過三週。(2)β-hCG 值在過去兩週，上升超過 10%。(3)在摘除葡萄胎六個月後，仍可測到β-hCG。(4)組織學檢查為絨毛膜癌。

GCC 在診斷確立後，開始治療以前需先做一系列評估，包刮腎功能、肝功能、周邊血液檢驗和血清β-hCG 的基礎值。放射科影像學檢查有無局部骨盆腔擴散、胸部 X 光或胸部電腦斷層檢測是否有肺部轉移<sup>6</sup>。因為 GCC 屬於血管多的腫瘤，切片檢查會有出血的危險，所以不建議轉移部位做切片來確認診斷。

表四、高危險性絨毛膜癌之化學治療<sup>9</sup>

● EMA/CO 療法	
Day 1	Actinomycin D 0.5 mg IVP Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> IV 30 分鐘 Methotrexate 100mg/m <sup>2</sup> IVP, 然後使用 200mg/m <sup>2</sup> + 500ml D5W IV 12 小時
Day 2	Actinomycin D 0.5 mg IVP Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> IV 30 分鐘 Folinic acid 15 mg IM 或口服，於 methotrexate 後 24 小時開始每隔 12 小時使用一次，共給 4 個劑量
Day 8	Vincristine 1.0 mg/m <sup>2</sup> IVP Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> IV
在 D15, 16 和 D22 重複療程 (每隔 2 週)	

\* IVP= 靜脈推注；IM:肌肉注射；IV:靜脈輸注；PO:口服

### 分期與預後

當 $\beta$ -hCG > 6500 IU/L時，如腹部超音波仍無法看到子宮內有胚囊，則子宮外孕的機會高到 90%。本案例因不正常出血、 $\beta$ -hCG 值升高，剛開始被懷疑是子宮外孕，病理檢查確定為絨毛膜癌，超音波檢查顯示右側子宮附屬器有腫瘤，依據 FIGO 分期(表二)<sup>7</sup>為 FIGO 第 II 期。

GCC 的預後與疾病範圍無關，<sup>8</sup>依據 WHO 之預後計分表分為低危險群和高危險群(表三)。<sup>9</sup>本病例小於 39 歲、因懷疑子宮外孕而手術切除右側卵巢、前次妊娠至開始治療，GCC 的時間約 4 個月、血液 $\beta$ -hCG 值約 28 萬、病患的血型為 O 型、腹部電腦斷層和胸腔 X 光檢查無其他器官轉移、轉移部位的數目為 0、最大腫瘤的大小為 8 x 7 公分不知和之前未做過治療，預後計分總分 11 分，所以屬高危險性病患。

## 治療

完全或部份葡萄胎後絨毛膜癌的治療與持續/侵襲性 GCC 大致相同，需使用化學治療，不一定需要確定的組織學診斷。一般若已不再生育的病患，可先施行子宮切除術，術後再追蹤 $\beta$ -hCG 值，若指數下降不理想，還要加上化學治療。但治療前先以預後評估系統評估其危險性，再選擇追加適當的化學藥物治療。當懷疑為絨毛膜癌時，單顆腫瘤、腫瘤已有抗藥性、或預防出血併發症，才考慮將子宮切除。有腦部轉移時，要加上放射治療。有抗藥性且肺部轉移時，可做肺部切除術。

化學治療部份，預後計分屬於低危險的病患，可先使用單一藥物 methotrexate (MTX)，每隔 48 小時，肌肉注射 50mg，全部注射 4 次。若治療後，兩次 $\beta$ -hCG 值仍繼續上升， $\beta$ -hCG 值小於 100IU/L 的病患，可使用 actinomycin-D，靜脈注射 0.5mg，連續 5 天。高危險群且未做過任何治療、和治療後 $\beta$ -hCG 值仍超過 100-300IU/L 的病患(表四)，可使用 EMA/CO 療法，臨床反應率約 80%<sup>9</sup>，常見副作用包括嘔吐、腹瀉、肝功能異常、骨髓抑制和禿髮。在使用 EMA/CO 化療後，血液 $\beta$ -hCG 值仍無法降到正常範圍的病患，可能腫瘤細胞已有抗藥性，轉換成 EP/EMA 治療，完全有效率約 40%。

## 藥物治療

## 睪丸癌面面觀

陳宜正 鄭吉元 陳琦華  
林口長庚紀念醫院 藥劑部

## 前言

睪丸癌是生殖細胞癌(germ cell cancer)中最常見的癌症。生殖細胞癌源自於胚胎生殖細胞因不

## 結論

GCC 在已經轉移的病患仍有機會治癒，但化學治療副作用、對再懷孕躊躇和性功能失調，常在病患或伴侶心裡留下無法抹滅的陰影，所以醫護人員適當的衛教，能使病患有信心繼續治療，增加治癒機會。是否可再懷孕的問題，Charing Cross 醫院追蹤 445 位 GCC 的婦女，其中想再懷孕的病患，有 97%成功，至少一次活產的比率有 86%<sup>10</sup>。但 GCC 治療後的次發性腫瘤，尤其是骨髓性白血病最常見，這可能與使用 etoposide 有關<sup>13</sup>，則是一項隱憂。

## 參考資料

1. Rustin GJS. Trophoblastic diseases. In: Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL. Gynaecology, second edition 1997, Churchill Livingstone, United Kingdom, 605-14.
2. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. J Reprod Med 1994; 39:139-42.
3. Grudzinskas JG. Miscarriage, ectopic pregnancy and trophoblastic disease. In: Edmonds DK. Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology for Postgraduates, sixth edition 1999, Blackwell Science, United Kingdom, pp. 61-75.
4. Rustin GJS, Newlands ES, Begent RHJ et al. Weekly alternating etoposide, methotrexate and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. J Clin Oncol 1989; 7: 900-3.
5. Ha MC, Cordier S, Bard Det al. Agent Orange and the risk of Gestational Trophoblastic Disease in Vietnam. Arch Environ Health 1996;51(5):368-74.
6. ACOG Practice Bulletin #53: Diagnosis and Treatment of Gestational Trophoblastic Disease. Obstet Gynecol 2004; 103:1365.
7. Kohorn, EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. J Reprod Med 2002; 47:445.
8. Soper, J. Identification and management of high risk gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 1995; 22:172.
9. John R. Lurain. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2011 Jan;204(1):11-8.
10. Rustin GJS, Booth M, Dent J et al. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy gestational trophoblastic tumours. Br Med J 1984; 288: 103-6.

正常發育或惡性癌變轉化(malignant transformation)而來<sup>1</sup>。依據組織學的表現，生殖細胞癌可分為下列幾種型態：畸胎瘤(teratoma)、

生殖細胞瘤 (germinoma)、卵黃囊瘤 (yolk sac tumor)、絨毛膜癌 (choriocarcinoma) 和胚胎癌 (embryonal carcinoma)，而不同型態的生殖細胞癌即代表生殖細胞於胚胎時期發育的不同階段<sup>2</sup>，其中生殖細胞瘤發生於男性特別稱為精原細胞瘤 (seminoma)。生殖細胞癌好發於人體中軸線或中軸線的兩側，例如松果體 (即腦上腺)、中縱膈、睪丸與卵巢等，本文將就其中最常見的睪丸癌做深入的探討。

### 流行病學<sup>3</sup>

依據國民健康局最新發布的癌症登記報告，睪丸癌發生個案數占全部癌症的 0.22%，發生率為男性排名的第 22 位，死亡率則為第 31 位。但是在 0-9 歲、10-19 歲與 20-29 歲的年齡層中，發生率排名則分別為第七位、第六位與第一位，值得年輕男性族群多加留意。

### 分類

世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 對睪丸癌的分類，分為單一組織型態 (pure forms) 與混和組織型態 (mixed forms) 兩種。而單一組織型態又區分為精原細胞瘤 (seminoma) 與非精原細胞瘤 (non-seminoma) 兩大類，其中非精原細胞瘤包括胚胎癌、卵黃囊瘤、絨毛膜癌與畸胎瘤<sup>4</sup>。又單一組織型態的精原細胞瘤約佔睪丸癌的一半，其餘則為單一組織型態以及混合組織型態的非精原細胞瘤 (精原細胞瘤混和非精原細胞瘤)<sup>5</sup>。

### 危險因子<sup>6</sup>

睪丸癌常見的危險因子包括：隱睪症、不孕症、家族史、睪丸結石等。此外，個人的飲食或抽煙習慣，甚至環境中的有害物質，如多氯聯苯 (polychlorinated biphenyl) 都曾被提出與睪丸癌有關。又研究指出，與人體代謝有毒物質相關的細胞色素 P450 1A2 (cytochrome P450 1A2) 酵素之活性大小也與睪丸癌的發生率相關。

### 診斷

大部分罹患睪丸癌的病人在睪丸部位會有瀰漫性的疼痛、腫脹或硬塊。因為睪丸炎 (orchitis) 或附睪炎 (epididymitis) 也會有類似症狀，所以常會先投與抗生素，如果在二至四週內症狀沒有改善，則會進行超音波檢查<sup>7</sup>。

血清學腫瘤標記 (tumor markers) 的檢驗包括  $\alpha$ -胎兒蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、 $\beta$ -人類

絨毛膜性腺激素 (beta-human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG) 及乳酸去氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH)。以單一組織型態來看，精原細胞瘤睪丸癌病患其 AFP 正常， $\beta$ -hCG 則只有 10% 的病患會小幅上升；卵黃囊瘤其 AFP 會明顯增加，但  $\beta$ -hCG 正常；又絨毛膜癌則 AFP 正常，但其  $\beta$ -hCG 值非常高；至於胚胎癌其 AFP 與  $\beta$ -hCG 在不同病人身上會有不同程度的表現 (表一)<sup>5,8</sup>。然而，若是混和型態的睪丸癌，其 AFP、 $\beta$ -hCG 值則無法預測。LDH 的檢驗較不具專一性，但對於晚期睪丸癌的預後仍具有參考價值，LDH 若持續上升，表示其預後不好。

表一、睪丸癌之血清學腫瘤標記 (tumor markers)<sup>5,8</sup>

	AFP	$\beta$ -hCG
Seminoma	-	+/-
Non-seminoma		
Embryonal carcinoma	+/-	+/-
Choriocarcinoma	-	+++
Yolk-sac tumor	+++	-

AFP:  $\alpha$ -fetoprotein

$\beta$ -hCG: beta subunit of human chorionic gonadotropin

若超音波或血清學檢驗懷疑有睪丸癌時，會進行腹腔與骨盆腔的電腦斷層掃描。胸部 X 光檢查也是必要的，若發現異常，則要進一步做胸部電腦斷層掃描。如果臨床症狀顯示腫瘤有轉移，則會進行腦部和骨頭之核磁共振攝影。此外，睪丸切除後的組織學評估更是決定其治療的重要依據。

### 分期

睪丸癌的分期是依據美國癌症聯合委員會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 2010 年第七版的睪丸癌 TNM 分期系統 (表二、表三)<sup>9</sup>。若睪丸癌侷限於睪丸或陰囊內為第一期；若腫瘤轉移至淋巴結為第二期；若腫瘤發生遠端轉移或除淋巴結轉移外又同時血清腫瘤標記被歸類為 S2 或 S3 時為第三期。其中 S2 為 LDH 介於其正常上限值的 1.5-10 倍或  $\beta$ -hCG 介於 5000-50000 mIU/mL 或 AFP 介於 1000-10000 ng/ml；S3 為 LDH 大於其正常上限值的十倍以上或  $\beta$ -hCG 大於 50000 mIU/mL 或 AFP 大於 10000 ng/ml。

### 預後分級

1997 年國際生殖細胞癌合作組織 (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG) 依據組織學型態、原發腫瘤和轉移部位以及血清腫瘤標記，將已進行睪丸切除後

之睪丸癌病人區分為預後良好 (good risk)、一般預後 (intermediate risk) 與預後不良 (poor risk) 三組<sup>10</sup> (表四)。其中單一組織型態之精原細胞瘤的預後分級中是沒有「預後不良」此級。五年存活率的比較, 預後良好與一般預後分別是 90% 與 80%, 預後不良雖然五年存活率較低, 但仍有 50% 左右<sup>11</sup>。

表二、AJCC\* 2010 年第七版的睪丸癌 TNM 分期系統<sup>9</sup>

分期	T	N	M	S
Stage 0	pTis	N0	M0	S0
Stage I	pT1-4	N0	M0	SX
Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stage IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Stage IS	Any pT/TX	N0	M0	S1-3
Stage II	Any pT/TX	N1-3	M0	SX
Stage IIA	Any pT/TX	N1	M0	S0
	Any pT/TX	N1	M0	S1
Stage IIB	Any pT/TX	N2	M0	S0
	Any pT/TX	N2	M0	S1
Stage IIC	Any pT/TX	N3	M0	S0
	Any pT/TX	N3	M0	S1
Stage III	Any pT/TX	Any N	M1	SX
Stage IIIA	Any pT/TX	Any N	M1a	S0
	Any pT/TX	Any N	M1a	S1
Stage IIIB	Any pT/TX	N1-3	M0	S2
	Any pT/TX	Any N	M1a	S2
Stage IIIC	Any pT/TX	N1-3	M0	S3
	Any pT/TX	Any N	M1a	S3
	Any pT/TX	Any N	M1b	Any S

※AJCC: American Joint Committee on Cancer

## 治療

睪丸癌的治療乃是依據病人的生殖細胞瘤型態而有兩種不同的治療準則。其中一種是適用於單一組織型態之精原細胞瘤, 除此之外, 則皆按照「非精原細胞瘤」的治療準則<sup>9</sup>。

### (一) 單一組織型態之精原細胞瘤

腫瘤分期為第一期的病人在進行睪丸切除後要進行嚴密追蹤, 若無法追蹤的病人則建議手術後採取腹膜後放射治療或全身性化學治療。放射治療是使用一次療程, 其劑量為 20-25 Gy; 化學治療則是使用 1~2 次療程的 carboplatin。

第二期 IIA 與 IIB 病人睪丸切除後放射治療的劑量為 30-35 Gy, 對於無法以放射治療的病人改採四個療程的 etoposide 與 cisplatin (EP) 或三個療程的 bleomycin、etoposide 與 cisplatin (BEP) 的化學治療 (表五)。針對第二期 IIC 與第三期病人在 IGCCCG 預後分級中屬於預後良好者, 可採取四個

療程的 EP 或三個療程的 BEP, 但是對於一般預後之病人, 則應使用四個療程的 BEP。

對於治療效果不佳或是復發的病患可採取後腹腔淋巴結切除 (retroperitoneal lymph node dissection, RPLND), 或是使用第二線的化學治療, 包括四個療程的 vinblastine、ifosfamide 與 cisplatin (VeIP) 或 paclitaxel、ifosfamide 與 cisplatin (TIP), 其中以 VeIP 較常使用。若疾病持續惡化, 可考慮使用緩和性化療 GEMOX (gemcitabine + oxaliplatin) (表五)。

表三、AJCC 睪丸癌 TNM 分期定義<sup>9</sup>

T: 原發腫瘤 (primary tumor) 侵犯位置	pTX	腫瘤位置大小無法評估
	pT0	沒有證據顯示腫瘤的發生, 如睪丸內組織癥痕 (histologic scar)
	pTis	腫瘤侷限在管腔, 即睪丸原位癌 (carcinoma in situ)
	pT1	腫瘤侷限在睪丸或副睪而沒有血管或淋巴之侵犯, 且可能侵犯到白膜 (tunica albuginea)
	pT2	腫瘤侷限在睪丸或副睪而沒有血管或淋巴之侵犯, 延伸過白膜且已侵犯至鞘膜 (tunica vaginalis)
	pT3	腫瘤侵犯至精索, 可能伴隨血管或淋巴之侵犯
	pT4	腫瘤侵犯至陰囊, 可能伴隨血管或淋巴之侵犯
N: 局部淋巴結之轉移	NX	局部淋巴結無法評估
	N0	沒有局部淋巴結的轉移
	N1	轉移之淋巴結不大於兩公分
	N2	轉移之淋巴結介於兩至五公分
	N3	轉移之淋巴結大於五公分
M: 腫瘤遠端轉移	M0	無遠端轉移
	M1	有遠端轉移
	M1a	非局部淋巴結或有肺部的遠端轉移
	M1b	有非局部淋巴結及肺部以外的遠端轉移
S: 血清腫瘤標記	SX	血清腫瘤標記無法或沒有測量
	S0	血清腫瘤標記在正常值內
	S1	LDH 小於 1.5 倍正常值且 hCG 小於 5000 mIU/mL 且 AFP 小於 1000 ng/ml
	S2	LDH 介於 1.5-10 倍正常值或 hCG 介於 5000-50000 mIU/mL 或 AFP 介於 1000-10000 ng/ml
	S3	LDH 大於 10 倍正常值或 hCG 大於 50000 mIU/mL 或 AFP 大於 10000 ng/ml

### (二) 單一組織型態和混合組織型態之非精原細胞瘤

睪丸切除後, 針對第一期 IA 病人睪丸切除後可進行密切追蹤檢查或採取 RPLND; 第一期 IB 的病人治療可選擇 RPLND 或 1-2 個療程的 BEP; 第一期 IS 病人由於血清腫瘤標記異常, 因此應採取

四個療程的 EP 或三個療程的 BEP。

第二期 IIA 與 IIB 病人睪丸切除後可選擇先進行化學治療或 RPLND。若先採取四個療程的 EP 或三個療程的 BEP 化學治療者，可視情況輔以 RPLND；若先施以 RPLND 者，則可輔以兩個療程的 EP 或 BEP。但對於淋巴結侵犯較廣或血清腫瘤標記異常的病人則建議以化學治療為主。

睪丸切除後，第二期 IIC、第三期 IIIA 病人的治療可使用四個療程的 EP 或三個療程的 BEP；而第三期 IIIB、IIIC 病人則需給予四個療程的 BEP 治療。對於肺部已有轉移或 bleomycin 耐受不佳的病人，應採用四個療程的 etoposide、ifosfamide 與 cisplatin (VIP)。第一線化學治療後若達到完全反應 (completer response, CR)，即未發現任何殘存的腫瘤且血清腫瘤標記皆為正常時，可選擇嚴密追蹤或 RPLND；但若是仍有殘存的腫瘤且 AFP、β-hCG 值為正常時，則建議以手術切除殘存的腫瘤，不過值得注意的是對於胚胎癌、卵黃囊瘤、絨毛膜癌的病人，則應在手術後還要再給予兩個療程的 EP、VeIP、VIP 或 TIP；如果無法達成以上兩種情況者，則要進入第二線化學治療 (VeIP、TIP)。又疾病若持續惡化，可考慮使用緩和性化療 GEMOX (表五)。

表四、IGCCCG\*針對睪丸切除後之睪丸癌病人的預後分級<sup>10</sup>

預後	非精原細胞瘤	精原細胞瘤
預後良好 (Good Risk)	原發位於睪丸或後腹腔，且無非肺部之內臟轉移，且血清腫瘤標記分組為 S1	無非肺部之內臟轉移，且血清腫瘤標記 AFP 為正常值
一般預後 (Intermediate Risk)	原發腫瘤位於睪丸或後腹腔，且無非肺部之內臟轉移，且血清腫瘤標記分組為 S2	有非肺部之內臟轉移，且血清腫瘤標記 AFP 為正常值
預後不良 (Poor Risk)	原發腫瘤位於縱隔腔，或有非肺部之內臟轉移，或血清腫瘤標記分組為 S3	無此類病人被歸為預後不良

\*IGCCCG: International Germ Cell Cancer Collaborative Group

### 睪丸癌化學治療藥物之副作用探討與注意事項

以三或四個療程的 EP 或 BEP 治療睪丸癌的病人約有 5-25% 會引發骨髓抑制，導致嗜中性白血球 (neutrophil) 低下、出血或貧血<sup>12</sup>。針對白血球低下，若患者在接受化學治療後，曾經發生嗜中性白血球少於 500/μL 者，健保給付使用白血球生長激

素 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor)。

表五、用於治療睪丸癌之化學治療組合<sup>9</sup>

第一線	EP	BEP	VIP
	<b>Etoposide</b> 100 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 1-5 <b>Cisplatin</b> 20 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 1-5 Repeat every 21 days	<b>Etoposide</b> 100 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 1-5 <b>Cisplatin</b> 20 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 1-5 <b>Bleomycin</b> 30 units IV weekly on Days 1, 8, and 15 Repeat every 21 days	<b>Etoposide</b> 75 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 1-5 <b>Mesna</b> 120 mg/m <sup>2</sup> slow IV push before ifosfamide on Day 1, then Mesna 1200 mg/m <sup>2</sup> IV continuous infusion on Days 1-5 <b>Ifosfamide</b> 1200 mg/m <sup>2</sup> on Days 1-5 <b>Cisplatin</b> 20 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 1-5 Repeat every 21 days
第二線			
	<b>VeIP</b>	<b>TIP</b>	
	<b>Vinblastine</b> 0.11 mg/kg IV Push on Days 1-2 <b>Mesna</b> 400 mg/m <sup>2</sup> IV every 8 hours on Days 1-5 <b>Ifosfamide</b> 1200 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 1-5 <b>Cisplatin</b> 20 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 1-5 Repeat every 21 days	<b>Paclitaxel</b> 250 mg/m <sup>2</sup> IV on Day 1 <b>Ifosfamide</b> 1500 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 2-5 <b>Mesna</b> 500 mg/m <sup>2</sup> IV before ifosfamide, and then 4 and 8 hours after each ifosfamide dose on Days 2-5 <b>Cisplatin</b> 25 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 2-5 Repeat every 21 days	
緩和療法	<b>GEMOX</b>		
	<b>Gemcitabine</b> 1000 mg/m <sup>2</sup> or 1200 mg/m <sup>2</sup> IV on Days 1 and 8 followed by <b>Oxaliplatin</b> 130 mg/m <sup>2</sup> IV on Day 1 Repeat every 21 days		

睪丸癌的化學治療處方以 cisplatin 為主，最常見的副作用有噁心、嘔吐、骨髓抑制以及腎、耳、神經毒性。施打 cisplatin 時會同時給予 mannitol 及點滴補充以增加其排除和減少腎毒性，又 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑 (例如：ondansetron 與 granisetron) 可用於預防其引起的噁心、嘔吐。Bleomycin 累積劑量如果超過 300 mg，可能會造成間質性肺炎或肺纖維化的副作用，尤其對於肺部已有潛在疾病或 60 歲以上的患者，即使累積劑量低於 150 mg，發生肺毒性的機率仍然高<sup>13</sup>。由於三個或四個療程的 BEP，其 bleomycin 累積劑量頗高，分別是 270 mg

與 360 mg，因此在投藥期間和治療完成後兩個月內，應定期追蹤監測胸部 X 光片及審慎觀察患者有無發燒、咳嗽、呼吸困難等症狀發生。ifosfamide 常發生與劑量有關之出血性膀胱炎，除了補充水分，藉由併用 mesna 可顯著降低出血性膀胱炎的發生率和嚴重程度，又藥師要叮嚀病人回家後記得多喝水以及不要憋尿。

## 結語

睪丸癌的治療以睪丸切除為主，其他策略包括後腹腔淋巴結切除、放射治療和化學治療，其中在化學治療上如何預防和處理化療藥物的副作用以及使用時應注意事項和病患用藥衛教，這些都是藥師責無旁貸的工作。對於正值生育年齡的病患，可討論是否儲存冷凍精子於精子銀行，使其能更放心的進行治療。與其他的癌症相比，睪丸癌的治癒率相當高，因此對於高發生率的年輕族群（尤其是 20-29 歲）應提高警覺，若能早期發現並加以治療，對於疾病的預後是相當有幫助的。

## 參考資料

1. Giambartolomei C, Mueller CM, Greene MH, Korde LA. A mini-review of familial ovarian germ cell tumors: an additional manifestation of the familial testicular germ cell tumor syndrome. *Cancer Epidemiol.* 2009 Jul;33(1):31-6.
2. Billmire DF. Germ cell tumors. *Surg Clin North Am.* 2006 Apr;86(2):489-503.
3. 行政院衛生署國民健康局網站民國 97 年癌症登記報告：<http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPnet/Portal/StatisticsShow.aspx?No=201105200001>

## 藥物安全簡訊

## 藥物不良反應與藥物過敏

鄭人慈 許茜甯  
高雄長庚醫院藥劑部

### 前言

藥物過敏(drug allergy)是藥物治療的重要議題之一。統合分析顯示，15.1% 住院病人曾發生藥物不良反應，其中 6.7%是嚴重藥物過敏<sup>1</sup>；而針對門診病人的研究，則顯示 25%病人曾發生藥物不良反應，嚴重藥物過敏占 13%<sup>2</sup>。但這樣的流行病學數據是否能類推至台灣的醫療系統，須持保留態度，因許多藥物不良反應沒有被通報、或未被診斷可能與藥物相關。因欠缺本土、系統性研究與分析，本文旨在說明藥物過敏的機轉與種類、長庚體系內自發性通報資料中常見疑似藥物過敏通報案例型態，期許本文能提醒同仁，善用醫院的電子醫療系統工具、記錄完善過敏資訊，避免病人發生不必要藥物不良反應。

4. Ueno T, Tanaka YO, Nagata M, Tsunoda H, Anno I, Ishikawa S, Kawai K, Itai Y. Spectrum of Germ Cell Tumors: From Head to Toe. *Radiographics.* 2004 Mar-Apr;24(2):387-404.
5. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med.* 1997 Jul 24;337(4):242-53.
6. Hussain A. Germ cell tumors. *Curr Opin Oncol.* 2005 May;17(3):268-74.
7. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of testicular germ cell tumors. UpToDate Online: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-testicular-germ-cell-tumors?source=search\\_result&search=7.09Clinical+manifestations%2C+diagnosis%2C+and+staging+of+testicular+germ+cell+tumors&selectedTitle=1~111](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-testicular-germ-cell-tumors?source=search_result&search=7.09Clinical+manifestations%2C+diagnosis%2C+and+staging+of+testicular+germ+cell+tumors&selectedTitle=1~111)
8. Schneider DT, Calaminus G, Göbel U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001 Jan-Feb;18(1):11-26.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™): Testicular Cancer, Version 2.2011.
10. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997;15:594-603.
11. Shintaku I, Satoh M, Okajima E, Fujimoto H, Kamoto T, Ogawa O, Kawai K, Akaza H, Tsukamoto T, Naito S, Miki T, Arai Y. Survival of metastatic germ cell cancer patients assessed by international germ cell consensus classification in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Apr;38(4):281-7.
12. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA.* 2008 Feb 13;299(6):672-84.
13. Bleomycin (Bleocin) package leaflet. Nippon Kayaku Co., LTD.

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.7(12)

### 藥物不良反應與藥物過敏

根據 ICH (The *International Conference on Harmonisation*)與 WHO 對不良反應的定義，並反應國內國情，行政院衛生署全國不良反應通報系統訂出不良反應(adverse drug reactions, ADRs)的定義為：基於證據、或是可能的因果關係，而判定在任何劑量下，對藥品所產生之有害的、非蓄意的個別反應<sup>3</sup>。

表一列出藥物不良反應的分類。傳統上，依據藥理分類將 ADRs 區分為 Type A 與 Type B 兩類，Type A (可預測 ADRs)，指不良反應與藥物劑量相關 (dose-dependent)或可用藥理機轉解釋等，占大多數 ADRs (80%)。Type B (不可預測 ADRs)，占少數 ADRs，通常在病人具有某些特定條件下才會

發生；包括對藥物耐受性低、特異體質 (idiosyncratic)、過敏反應 (allergic reactions) 與類過敏反應 pseudoallergic reactions (或 anaphylactoid reactions)<sup>4</sup>。

表一、藥物不良反應與藥物過敏

藥物不良反應	範圍
Type A (可預測, 占 80% ADRs)	藥理機轉相關、藥物交互作用等
Type B (不可預期)	<b>非免疫媒介 (non-immune mediated)</b>  HLA alleles (pharmacogenetics-related SCARs) <b>免疫媒介 (immune mediated): 藥物過敏 (drug allergy)</b> Type I: IgE 媒介的高度過敏反應 (IgE-mediated drug hypersensitivity); 立即型 (immediate hypersensitivity) Type II: 抗體媒介的細胞毒性高度敏感: IgG, IgM Ab (antibody-mediated cytotoxic hypersensitivity) Type III: 免疫複合體媒介高度敏感 (immune complex-mediated hypersensitivity) Type IV: 細胞媒介高度敏感 (cell-mediated hypersensitivity): monocytes, eosinophils, CD4 or CD8 T cells, and neutrophils; 延遲型

藥物過敏是人體免疫系統對藥物發生高度敏感 (hypersensitivity) 的異常反應。但因高度敏感的臨床表現不容易區別是否涉及免疫系統、且過敏涵蓋多項不同的可能機轉，導致大部分非經由免疫機轉的高度敏感反應也被認定藥物過敏 (drug allergy)。廣被採用 Gell & Coombes 分類<sup>5</sup>，依據免疫機制啟動的快慢，將藥物過敏區分四型 (types I-IV hypersensitivity)。表二顯示不同藥物過敏臨床表現與代表藥物。需注意的是並非所有藥物過敏都能歸納入這幾項機轉。非免疫媒介的過敏反應如，放射性顯影劑 (radiocontrast media)、vancomycin 與麻醉劑 (opiates) 是常見引起嚴重過敏 (non-allergic anaphylaxis) 代表<sup>4</sup>。此外，有關種族的藥物基因學 (pharmacogenetics) 與高度敏感反應有高度相關性，例如 HLA alleles (HLA-B)。嚴重皮膚不良反應 (severe cutaneous adverse reaction, SCARs) 的分類中：HLA-B\*1502 與某些國人使用 carbamazepine, phenytoin 有關，HLA-B\*5801 則與 allopurinol 有關，而 HLA-B\*5701 和 abacavir 引起皮膚不良反應有關<sup>4,7</sup>。皮膚反應

是藥物引起的過敏反應最常見的生理表現，其他涉及器官系統還有：血液系統異常、肝炎、肺炎、淋巴結病變 (lymphadenopathy) 或關節炎，但不一定適合單獨作為藥物過敏反應的診斷 (專一性不高)<sup>4</sup>。

### 疑似藥物過敏的通報案例

長庚體系於 2006-2010 年期間，經由藥師覆核過的藥物不良反應通報資料中 (件數=10,098)，58% 被描述或歸為 drug rash、過敏、anaphylaxis、angioedema/edema 或特異體質。男女性別各占約 50%、病人平均年齡 52 歲，多數為 40-60 歲 (34.3%) 與 60-70 歲 (30.6%)。藥物種類以抗生素居多 (41.5%)、骨骼肌肉系統藥物次之；藥品則以 vancomycin 最多 (n=346)，依序是 iohalamate (n=253)、cefazolin (n=197)、amoxicillin 與 ibuprofen (n=187)、phenytoin (n=180)，如表三。通報科別以內科為主，如胸腔科、血液腫瘤科與感染科等。

### 結論與建議

目前實證對藥物過敏發生機轉仍未完備，雖然皮膚測試可以協助診斷病人是否具有特定過敏條件，但仍不普遍或不具敏感性與專一性，如 penicillin test。自 100 年初起，HLA alleles 基因型檢測也正式對首次使用相關藥物的病人進行用藥前測試。判定藥物過敏機轉有其臨床上意義，如避免認定病人對哪一(類)藥物過敏，而錯過合適治療藥物。對確認是過敏反應者，如果必要治療藥物或無替代品，可考慮進行減敏程序 (desensitization)，嘗試由小劑量開始引導發生藥物耐受性 (induction of drug tolerance) 後，逐漸加量至預期治療劑量<sup>8</sup>。至於 radiocontrast media 過敏，可事先給 prednisone, diphenhydramine, 及 ephedrine 或 albuterol<sup>9</sup>。

為避免再度發生藥物過敏及後續醫療支出與可能引發的法律糾紛，用藥史的詢問、過敏史的建檔與提示是最有效途徑之一。電子病歷上的藥物過敏資訊來源，包括：(1) 醫師問診中輸入的過敏紀錄，透過編碼系統可以轉換成與院內相同成份的藥品碼；(2) 院內藥物不良反應通報之過敏記錄，經藥師覆核達 Narajo score  $\geq 3$  分者；會記載住院病歷之藥物過敏頁或門診中的藥物過敏欄、並於開方過程中提示醫師。未來藥師有機會進行病人用藥史問診時藥名、病程 (發作與結束時間)、症狀 (器官系統)、併用藥物、是否曾使用同類藥物及經驗如何將有助於過敏診斷與處置方式選擇。



表二、藥物高敏感性的臨床反應與代表藥物<sup>[4-7]</sup>

高度敏感性分類	發作時間(服藥後)	臨床表現	代表藥物
Type I	≤1 小時	anaphylaxis, angioedema, urticaria, laryngeal edema, wheezing	penicillins, NSAID, sulfonamides, ACEI (bradykinin mediated), carboplatin, cisplatin, oxaliplatin
Type II	5-8 小時	hemolytic anemia, thrombocytopenia, granulocytopenia	penicillin, quinine, sulfonamides
Type III	3-10 小時	serum sickness, fever, rash, arthralgias, lymphadenopathy, urticaria, glomerulonephritis, vasculitis	cefaclor, cephalexin, trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin, NSAIDs, diuretics
Type IV HLA alleles	24-72 小時 1 天-數週	contact dermatitis, maculopapular drug rash SCARs*: -SJS/TEN (Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis) 、 -DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)	Topical antihistamine abacavir, allopurinol, anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, valproate, lamotrigine, phenobarbital), sulfonamides, oxicam NSAIDs

\*SCARs =severe cutaneous adverse reactions

表三、疑似藥物過敏的常見藥品 (1)

藥品*	件數
Agents for Diagnostic use Iothalamate, Iohexol, Penicillin test, Diatrizoate, Iodixanol, etc.	551
Alimentary tract and metabolism/Drugs for acid related disorders, functional gastrointestinal disorders, Drugs used in diabetes, Pantoprazole, Esomeprazole, Metoclopramide, Metformin, Glimepiride, Domperidone, etc.	120
Anti-allergic agents and antihistamines Loratadine, Levocetirizine, Diphenhydramine, Fexofenadine.	24
Anti-infectives Vancomycin, beta-lactam antibiotics (i.e., amoxicillin, oxacillin, cefazolin, ceftriaxone, Penicillin G), rifampicin, cotrimoxazole, etc.	2433
Anti-neoplastics Oxaliplatin, Cisplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, etc.	318
Blood and blood forming organs Albumin, Clopidogrel, Cilostazol, Tranexamic acid, Ferric, etc.	78
Cardiovascular system / ACEI, Beta blocking agents, Calcium channel blockers, Cardiac therapy, diuretics, peripheral vasodilators, lipid modify agents Fosinopril, Enalapril, Valsartan, Captopril, Bisoprolol, Amlodipine, Furosemide, Amiodarone, Rosuvastatin, etc.	297
Dematological preparations Sulfadiazine, Clotrimazole, Doxepin, etc.	31
Immunosuppressive agents Sulfasalazine, Cyclosporin, Mycophenolate, Leflunomide, etc.	17
Iron chelating agents: Deferoxamine	2
Miscellaneous Alcohol, TPN, Pralidoxime (Antidotes), Interferon beta-1b, Deferoxamine,	12
Musculo-skeletal system / Antigout, Anti-inflammatory and antirheumatic products, Drugs for bone disease, Muscle relaxants, Topical products for joint and muscular pain Ibuprofen, Ketorolac, Allopurinol, Colchicine, Diclofenac, Mefenamic acid, Acemetacin, Indomethacin, Methocarbamol. Alendronate, Etofenamate, etc.	874
Nervous system / Anesthetics, Anti-parkinson drugs, Antivertigo, Para-sympathomimetics Chloral hydrate, Tramadol, Cinnarizine, Flunarizine, Pramipexole, Bethanechol, etc.	66
Nervous system / Anti-epileptics Phenytoin, Carbamazepine, Oxcarbazepine, Valproate, Phenobarbital, etc.	516

表三、疑似藥物過敏的常見藥品 (2)

藥品	件數
Nervous system / Analgesics, Acetaminophen, Aspirin, Morphine, Nalbuphine, Codeine, etc.	297
Nervous system / Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics, Hypnotics and sedatives, Psycholeptics, Psychostimulants, Drugs used in addictive disorders Amitriptyline, Aripiprazole, Fludiazepam, Amisulpride, Bupropion, Piracetam, Methylphenidate, etc.	65
Ophthalmological preparations Rinderon, Atropine, Pilocarpine, Sustain-tears, Acetazolamide, Travoprost.	8
Respiratory system/ Cough and cold preparations, Drugs for obstructive airway diseases Brown Mixture, Acetylcystein, Ambroxol, Theophylline, etc.	47
Systemic hormonal preparations, Hormones and synthetic substitutes Methylprednisolone, Methimazole, Desmopressin, Dexamethasone, etc.	88
Urologicals Propiverine	4
Vaccine Influenza virus vaccine, AdimFlu-S, DTPa-IPV, etc.	12
<b>總計</b>	<b>5,860</b>

\*藥品以每類藥品(依據 ATC code)的件數前五名為例

## 參考資料

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hos-pitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279:1200-5.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. N Engl J Med 2003;348:1556-664.
- 行政院衛生署藥物不良反應通報系統. 藥物不良反應 (Adverse drug reaction)定義. <http://adr.doh.gov.tw/main09-1.asp?ID=35&BTYP=0&sub=2&query> (2011 Nov. 查詢)
- Khan DA, Solensky R. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S126-37.
- Gell PGH, Coombs RRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and diseases. In: Gell PGH, Coombs RRA, Hachmann PJ, eds. Clinical Aspects of Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1975; 761-81.
- 邱勝康、張峰義：盤尼西林過敏反應與盤尼西林皮膚測試之回顧與實務建議。內科學誌 2009;20:58-69.
- Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S60-6.
- Center for Drug Control (CDC). Management of Persons Who Have a History of Penicillin Allergy. Available at <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/penicillin-allergy.htm> (accessed Nov. 2011)
- Greenberger PA, Patterson R, Tapio CM. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. Adverse experience with cimetidine and safety of beta-adrenergic antagonists. Arch Intern Med 1985;145:2197-200.

## 藥物安全簡訊

### 疑似 Metformin 造成乳酸中毒之案例報告

牛素珍

高林口長庚醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.8(2)

腎病人服用 metformin 造成了乳酸中毒。

## 前言

糖尿病患常用的七大類降血糖藥物，Phenofornin 是第一個被使用的雙胍類，此藥經肝代謝，但因會在肝臟堆積，降低肝細胞環境酸性，使 lactic acid 無法被吸收，增加了血流循環的 lactic acid，而引起乳酸中毒(lactic acidosis)，在西元 1977 年被下市，也因此美國有 18 年的期間並無 Biguanide 可以使用。直至 1995 年，在歐洲約使用 30 年的 Metformin 才又在美國重新拿到使用執照。Metformin 它並不會引起低血糖，主要副作用是腸胃不適，此症狀發生率達 20%。雖然有研究針對第二型糖尿病顯示 Metformin 經由腎原型代謝，乳酸中毒不常發生，但是當服用劑量大時或則病人腎功能不佳仍會有病例產生。本案例懷疑是洗

## 案例簡述

70 歲男性，身高 167 公分，體重 59.5 公斤，病人本身有 20 年痛風史、糖尿病 15 年、高血壓 15 年、且每星期洗腎 3 次 已經 6 年，一直都在心臟科及腎科門診追蹤治療。2006 年 8 月 28 日入院前曾向家人報怨在洗腎前感覺到間歇性心悸，洗腎後則比較舒服。住院當天早上 5 點病人又感覺心悸，10 點左右家人將他送至急診，此時發現病人呈現嚴重的新陳代謝酸中毒(metabolic acidosis)醫師安排急診洗腎及照會心臟科，但病人突然全盤性強直陣攣發作(Generalized Tonic Clonic)，心博徐緩，依據病人呼吸衰竭注射了 Atropine 及插管後住

進加護病房，乳酸中毒現象被矯正回來且質疑病人是 metformin 引起的乳酸中毒。9 月 3 日病人突然意識改變、發高燒、左移的白血球增多，質疑是吸入性肺炎造成敗血性休克。給與抗生素及急救藥的處理，病人仍於 9 月 10 日失去意識及血壓下降，9 月 12 日家屬同意不施予心肺復甦術，病人安詳過世。

回顧病人門診藥物 Cetirizine 1pc qd, Hydroxyzine( 25mg) 1pc tid, Amlodipine 5mg 1pc qd, Indomethacin 25mg 1pc tid, prednisolone 5mg 2pc qd, Glipizide 5mg 1pc bid, 8 月 17 日門診醫師加 metformin 500mg 1pc bid, 病人隨即在 8 月 28 日入院，因此懷疑是服用 metformin 造成了乳酸中毒。

### 機轉<sup>3,4</sup>

Metformin 作用機轉是經由降低肝臟葡萄糖的輸出及降低胰島素抗性來使血糖降低，可單獨使用或與其他口服降血糖藥併用，單獨使用並不會造成病人發生低血糖。Metformin 同時也有降低三酸甘油酯與低密度脂蛋白(LDL)，增加高密度脂蛋白(HDL)的作用，且使病人體重減輕，因此 UKPDS 已建議 Metformin 為第二型糖尿病首選藥品。

### 危險因子<sup>5,6,7,8</sup>

Metformin 的使用對於 80 歲老人或嚴重疾病如心、肺、肝、腎功能異常(男性 creatinine 大於 1.5mg/dL，女性大於 1.4 mg/dL 或肌肝酸清除率(CCr)< 30ml/min)、低血氧、嗜酒的病人，因葡萄糖在腸道之厭氧性分解作用會產生乳酸鹽，此狀況易造成病人乳酸中毒，故應注意避免使用。其他常見不良反應為腸胃道症狀，發生率達 20%，如腹瀉、腹脹、噁心、腹絞痛，這些腸胃道不適，藥師可建議先以低劑量開始服用，再慢慢增加劑量，可緩和其不適的發生。

### 預防

臨床上糖尿病人如要靜脈注射含碘顯影劑檢查時，藥師可建議暫時停用 Metformin，及視病人 Creatinine 值建議是否補充一些水，且腎功能檢查正常時再恢復使用藥物。併用 cimetidine 及 metformin 的病人因 cimetidine 會降低 metformin 的清除進而增加 metformin 的作用。病人若有合併服用時因注意劑量的增減。

### 治療劑量

一般糖尿病的最高使用劑量為一天 500 毫克

分次給與，最大量為一天 2550 毫克分次給與。

### 討論<sup>8,9</sup>

Metformin 目前是糖尿病治療首選藥物，雖然引起乳酸中毒並不常見，一旦發生卻是很嚴重，此病例雖是之前的案例，但因本院目前 Creatinine 的檢驗數據自 2008 年 7 月已經修改檢驗方法，男性 creatinine : 0.64—1.27mg/dL，女性 creatinine : 0.44—1.03mg/dL，與書上提醒男性 creatinine 大於 1.5mg/dL，女性大於 1.4 mg/dL 不建議使用 Metformin，因檢驗方法可能不同，無法概論男性 1.27 mg/dL = 1.5mg/dL，女性 1.03mg/dL = 1.4 mg/dL，藥師對使用此藥物劑量多及年長的病人，病人 Creatinine 一旦顯示已經至男性 1.27mg/dL 或女性 1.03mg/dL，則須提醒醫師注意腎功能的監測及 Metformin 是否仍繼續使用或該調整劑量。

藥師亦可參考以健保局的規範來提醒醫師在此狀況下不使用:對 Metformin 規定是 80 歲以上糖尿病不建議初次使用 Metformin 及男性 creatinine 大於 1.5mg/dL，女性大於 1.4 mg/dL 或肌肝酸清除率 (CCr)< 30ml/min 亦不使用 metformin。

附註 :UKPDS :United Kingdom prospective Diabetes Study

表一 藥物不良反應之相關性與嚴重性評估 (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	□	■0 +1
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

1. 全國藥物不良反應通報中心藥品不良反應資訊通告  
<http://www.doh.gov.tw>
2. American Diabetes Associate <http://www.diabetes.org>
3. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541.
4. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002966
5. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22:925.
6. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995; 18:779
7. Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, et al. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002;162:434
8. William Guy Herrington Jeremy B. Levy Metformin :effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol* 2008;40:411-417
9. Kasia J.Clifford J.Bailey Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency *Diabetes Care* ,Volume 34,June 2011;1431-1436
10. Jean-Daniel Lalau Lactic Acidosis Induced by Metformin Incidence, Management and Prevention *Drug Saf* 2010;33(9)727-740