

🍷 案例討論

Short Bowel Syndrome 短腸症候群

張怡婷 牛素珍 陳琦華
林口長庚醫院 臨床藥學科

前言

人體營養與水份的吸收主要依賴小腸，當小腸功能受損時營養的吸收也成問題，一連串併發症與體液大量流失都會降低病人的生活品質，對生命造成威脅，以下我們就對目前短腸症的相關治療做一個介紹與討論。

短腸症的定義

一般小腸的長約有 300~800 公分，大腸的長度 100~150 公分左右。當小腸被切除 70%~75% 時(小腸長度只剩 100~120 公分沒有大腸，或是小腸只剩 50 公分含完整大腸) 就會產生短腸症候群。也因為腸道的長度減短造成營養消化吸收功能減少，無法提供身體所需，造成病人產生了長期營養不良的情形，此症狀稱為短腸症。造成短腸症有很多的原因且各個年紀都有可能發生，大人和小孩短腸症的原因雖然有所不同，但臨床上治療的方式卻大同小異¹。

生理變化與治療

1. 胃酸的過度分泌(Gastric Hyper- secretion)

短腸症病人尤其是空腸被切除的病人要特別注意其胃酸過度分泌的情形，當病人開完刀後六個月內，大量胃酸進入小腸會降低腸道內的 PH 值，其原因在於空腸內膽囊收縮素(cholecystokinin)與腸泌素(secretin)的分泌減少，這兩個腸道荷爾蒙的作用主要是調控胃泌素(gastrin)的分泌，當患者少了這些荷爾蒙時就無法回饋抑制胃泌素的產生，因而會使胃酸過度分泌。當大量的胃酸進入小腸會使小腸內的 PH 值下降，小腸內的胰酶和膽鹽變性消化功能受影響。

治療胃酸過度分泌的藥物有四類：1. histamine₂-receptor antagonists(H₂ -blockers) 2. proton pump inhibitor(PPI) 3. octreotide 4. clonidine。PPI 制酸的效果比 H₂-blockers 佳²。為了監測投藥後效果如何，必須看病人排便量是否

有減少，或空腸、迴腸造口流出物的 PH 值是否有大於 6(須監測大於一公升以上的造口新鮮流出物)，如果 PH 值小於 6 就表示 PPI 的劑量不夠，可調整劑量或是增加給藥頻率。如空腸長度小於 50 公分會造成口服 PPI 效果不佳³，此時可考慮使用靜脈注射劑型。Octreotide 使用時機是在失去大腸和迴腸或空腸長度小於 100 公分的病人，因為 Octreotide 會抑制腸道蠕動和減少胃腸道的分泌⁴。Clonidine 也具有延長腸道蠕動和減少鈉、鉀在糞便中流失的功能⁵。

2. 蠕動(Motility)

食物由胃到小腸蠕動傳送的過程主要由迴腸和大腸調控，但是在短腸症的病人往往這些腸道區塊都被切除或壞死。迴腸末端的腸道荷爾蒙 glucagon-like peptide 1、2，neurotensin 和 peptide YY(PYY)主要是延遲胃排空和具有腸蠕動剎車作用，大腸和迴腸間的迴盲瓣則可減緩食糜進入到大腸的速度，而大腸的存在不但可以增加腸子的長度，也可延緩腸子排空的速度，減緩營養物質從糞便中流失的速度。

治療蠕動過快的藥物有 loperamide、diphenoxylate、opiates 類，臨床常使用 loperamide。主要因為 loperamide 沒有 diphenoxylate 的中樞神經副作用，也沒有 opiates 類的成癮效果，需在用餐前半小時至一小時和睡前給藥，避免食物干擾藥物的吸收。但管灌餵食的病人千萬不可因為食物干擾藥物的吸收而停止餵食，並且在不干擾病人夜間睡眠的前提下，建議每六小時給藥¹。

3. 腸菌過度增生 (Small Bowel Bacterial Overgrowth)

短腸症病人如出現脹氣、噁心、嘔吐、腹瀉時，是因病人迴盲瓣被切除、腸蠕動緩慢、服用抑制胃酸分泌藥物(腸內 PH 值上升)、和一些潛在疾病問題，使腸內的細菌過度增生。細菌增生會增加腸道的通透性、破壞膽鹽與脂肪形成的微膠粒造成脂質無法吸收。另外病人常伴隨有維他命 B12 缺乏，主

要原因是細菌會分解維他命 B12 與 R 蛋白的複合物，使得病人腸道內維他命 B12 無法被吸收。

治療短腸症腸菌過度增生的抗生素有 augmentin、chlortetracycline、ciprofloxacin、doxycycline 等，使用 7~10 天 (表一)。

表一 抗生素治療腸內菌過度增生

| | | | |
|-------------------|-----------|---------------|---------------|
| Augmentin | 500mg bid | Motronidazole | 250mg tid |
| Chlortetracycline | 333mg tid | Neomycin | 500mg bid |
| Ciprofloxacin | 500mg bid | Rifaximin | 400mg tid |
| Doxycycline | 100mg bid | Tetracycline | 250~500mg qid |

Adapted from Parrish CR: The clinician's guide to short bowel syndrome. Pract Gastroenterol 2005;XXIX:67-106.

4. 胰酶(Pancreatic Enzymes)

短腸症病人一般很少補充胰酶(本院目前有 Pancrelipase 250mg/cap 可使用)，除非病人有經歷 Bilroth II、Roux-en-Y anastomosis 手術、患有慢性胰臟炎(Chronic pancreatitis)或囊胞性纖維症(Cystic fibrosis)，當病人的胰酶無法充分與食物混合消化才需補充。補充胰酶時需注意病人腸道 PH 值是否達到胰酶作用的理想值，或腸道活動的速度到達食物與酶可充分混合的理想狀態時才可加入¹。

5. 膽鹽與脂肪痢(Bile Salts and Cholerr- heic Diarrhea)

膽鹽與脂肪及脂溶性維生素的吸收有關，正常來說膽鹽每天會藉由迴腸再吸收經腸肝循環再利用。但當迴腸長度小於100公分，大量的膽鹽隨糞便排除，而排除的速率又大於肝臟合成的速率，脂肪無法與膽鹽形成微膠粒被腸道吸收造成脂肪痢。假使迴腸長度小於100公分但又具有完整的大腸時，膽鹽由迴腸進入到大腸內被大腸內的細菌分解由水溶性變非水溶性，因而刺激大腸壁造成腹瀉，並會影響鈉、水的吸收，增加大腸內草酸鹽的通透性和糞便的酸性。可使用cholestyramine(表二)來治療膽鹽過多。

表二 膽鹽結合藥物

| Binders | Replacers |
|--|--|
| Cholestyramine 2~4g up to QID | Cholylsarcosine(a synthetic bile acid)2~4g |
| Intact colon and < 100 cm ileum remaining. May worsen steatorrhea if > 100 cm ileum due to binding of dietary lipid; without a colon, it has little benefit. | |

Adapted from Parrish CR: The clinician's guide to short bowel syndrome. Pract Gastroenterol 2005;XXIX:67-106

6. 骨質疏鬆症(Osteoporosis)

骨質疏鬆症是短腸症病人常見的問題，維生素 D 與鈣吸收不良，身體持續性地處於發炎狀態(例如 Crohn's disease)增加了破骨細胞的活性，大量的 Bicarbonate 從糞便流失造成的代謝性酸中毒或低血鎂，都是造成骨鬆症的原因。

所以短腸症病人都應定期執行雙光子骨密度檢測法(DXA)監測，及評估病人血漿中 25-OHD 濃度是否有達到 25~30ng/ml、血漿中的副甲狀腺素(PTH)濃度是否正常，再給予適當的治療。治療的方式除了給予適當的維他命 D 還必須治療代謝性酸中毒，甚至還需要補充鎂。

7. 腎石病(Nephrolithiasis)

腎石病對具有完整大腸的短腸症病人來說是一個比較特殊的問題，主要是因為原本由小腸再吸收的膽鹽大量地由大腸排出，並刺激大腸黏膜增加了草酸的通透性。一般在正常的腸道內鈣應該會優先跟草酸結合，形成一個不會被再吸收的複合體隨糞便排出。但是因為短腸症病人有脂肪痢的問題，大量的脂肪無法與膽鹽形成微膠粒被腸道吸收，反而與腸道內的鈣結合，造成大量的游離草酸，而草酸從大腸吸收後便經由腎臟排出。形成腎石病的原因除了大量游離草酸的形外，還有體液滯留、代謝性酸中毒和低血鎂。所以預防併發症的產生除了給病人補充水分(Hydration)，確保每天的尿量達 1200mL/d⁶，還需控管病人的飲食(低脂、低草酸)⁷，並每天服用鈣補充劑 800~1200mg/d(分次使用，每次不超過 500mg)，目的主要是要讓鈣與草酸結合而排出。

評估(Assessment/Monitoring)

治療短腸症病人除了要評估其切除的腸子長度，還要注意剩餘的腸子長度和部位，並定期追蹤病人開刀後的情況。病人須每隔幾天或每周收集 24 小時尿液與糞便排出量，以便評估治療情況。病人用藥需注意其服用頻率、劑量與時間，這些都會影響病人的治療結果，例如 Proton pump inhibitors(PPI)和一些會延緩腸道蠕動的藥物必須在飯前半小時到一小時前和睡前給予，避免給予持續釋放劑型給予這類的病人。理想的照護必須監測病人所有的飲食及飲料，尤其是高滲透壓的飲品，如果汁、碳酸飲料和其它營養補充品。

每年評估一次維生素及礦物質維生素，因為短腸症病人大部分都有脂溶性維生素(A、D、E、K)、維他命 B12 缺乏的情形，維他命 B12 缺乏主要是因為迴腸被切除後胃酸過度分泌影響了 R 蛋白，加上腸內細菌過度增生導致維他命 B12 缺乏。

鋅、鈉、鎂缺乏也是短腸症病人另一個問題，

因長期大量的腹瀉而導致鋅的流失，有研究報告：針對24位施打靜脈營養(Parenteral nutrition)的短腸症病人，監測三個禮拜血中鋅的濃度，結果顯示必須每天補充鋅12mg才有辦法達到體內所需的正常值⁸。曾接受迴腸切除術(ileostomy)者會比接受空腸切除術(jejunostomy)病人鈉的流失量更多，所以必須監測尿中鈉含量(唯測量前要確認病人並沒有使用利尿劑)，一般尿中鈉含量濃度要保持在20mmol/L以上，如果尿中鈉含量小於5~10mmol/L就表示體內鈉含量過低，就必須在餐點中補充鈉。又因為體內鈉、水過低造成皮質醛酮過多症(aldosteronism)，增加尿中鎂的流失。鎂的流失會影響副甲狀腺素分泌與副甲狀腺素對於成骨細胞的作用，造成血鈣濃度降低，大量的鈣從尿液中流失伴隨著1,25-OHD的產量不足，最後導致腸道內鈣與鎂的吸收降低。低血鎂的治療方針可參考表三。

表三 低血鎂的治療方針

- Correct water and sodium depletion (and thus secondary hyperaldosteronism).
- Use an oral magnesium preparation (e.g., 12 mMol magnesium oxide) at night when transit may be slowest and the patient is NPO to avoid competition with other medications/foods.
- Reduce lipid in diet as a high fat diet binds magnesium increasing stool losses.
- Trial calcitriol or Rocaltrol (active vitamin D analog).
- Give intravenous magnesium over as many hours as possible >8 hours minimum; continuous is best, to decrease renal wasting.
- Try adding Injectable magnesium to ORT for sipping—Magnesium sulfate—5mEq/mL Abbott Pharmaceuticals Inc.
- Replete magnesium until normal urinary magnesium achieved.

Adapted from Nightingale JM (ed). Intestinal Failure. Greenwich Medical Media Limited. London, England. 2001:188.

除此之外，還需評估病人脫水(dehydration)的狀況，觀察體重是否快速減少(> 0.5~1.0 kg/d)、血壓降低、心搏過快、腎功能異常與尿量減少的情形。病人可使用口服脫水補充液(oral rehydration therapy)來補充水分⁹。

營養的介入與治療(Nutrition Intervention)

對於短腸症病人為維持健康與生長，腸道營養或靜脈營養的給予是非常重要且必需的。

1. 飲食(Oral diet)

用巨營養(Macronutrient)來刺激殘留的腸道儘快產生代償與調適作用是很重要的，為了避免病人

有營養不良的情形發生且不用倚賴靜脈營養，病人每日所需的營養必須是原有需求量的200%~400%。而有保留大腸與沒保留大腸的病人其飲食配方不同，富含碳水化合物和低脂的飲食比較適合保留大腸的病患，低碳水化合物(lower-CHO diet)比較適合已接受空腸切除術的病人，可減少體液的流失。病人必須少量多餐細嚼慢嚥，儘量避免湯或飲料與餐併服(固態食物要在液態食物前食用，以免大量液體會減少食物在腸道停留的時間)，選擇飲用等張性飲料，也可考慮含中鏈脂肪酸的飲品和油脂。

2. 腸道營養(Enteral Nutrition)

假使一定要使用腸道營養，就必須把食物灌注到可吸收的地方(例如胃)，等張溶液、或近等張溶液(300 mOsm)、含中鏈脂肪酸(MCT)的聚合飲食(polymeric formulas)是為最適當的，但腸道營養的管灌流速必需緩慢才能減少腸道的負荷。如果前者都不適合，可以試試看半元素飲食(semielemental formula)，儘量避免元素飲食(elemental formula)。因為元素飲食是屬於高張溶液，且沒有證據顯示元素飲食對短腸症病人有益¹⁰。富含纖維的飲食對於保有大腸的病人是有益處的，因為大腸內的細菌會分解發酵纖維使它們成為短鏈脂肪酸(SCFA)，這些短鏈脂肪酸每天約可提供500~1000大卡的熱量¹¹。

3. 靜脈營養 (Parenteral Nutrition/Intravenous Fluids)

短腸症急性期最基本的治療方式還是使用全靜脈營養(TPN, total parenteral nutrition)，全靜脈營養的配方含有氨基酸(1~2g/kg/day，根據病人身體代謝狀況調整含量)、葡萄糖、必須脂肪酸、維生素和礦物質，提供的熱量約30~60kcal/kg/day(仍需依據病人能量消耗的情形做調整)。小孩則需更多的熱量，最高可達120kcal/kg/day，而氨基酸需求量高達2.5~3.5g/kg/day。有些短腸症病人必須長期倚賴靜脈營養，在出院前幾天要先模仿未來在家使用的模式，大部份的病人都是夜晚輸注10~12小時，好讓白天能夠自由活動。另外也可考慮把靜脈營養輸注改成可攜式型背包，以靜脈輸注幫浦(IV pump)來協助，這樣病人就可以在白天輸注而又不影響其日常活動。

小腸移植手術

小腸移植手術對於小腸功能喪失且影響到生活品質的病人是一個選擇，約有15~20%的施打全靜脈營養或小腸功能喪失的病人需要小腸移植手術。長期使用靜脈營養的病人通常也會有肝衰竭的

情況，所以小腸移植通常是要合併肝移植手術。早期移植手術通常失敗的例子很多，主要是因為手術技術失敗和免疫排斥的影響，然而現在有更新的免疫抑制劑例如 tacrolimus，再加上手術技術的精進，對於長期倚賴全靜脈營養的病人來說不失為一個選擇。

未來的展望

荷爾蒙的療法，特別是生長激素 (growth hormone) 的使用目前仍屬實驗階段，教學醫院嘗試用來作為增加腸道適應力的基本療法。麩醯胺 (Glutamine) 是具有免疫增強作用的營養物質，臨床研究發現短期單獨使用生長激素或併用麩醯胺治療短腸症是有益的，但當停止治療時其療效無法延續，故目前尚無足夠證據證實此種療法是需要的¹²。目前正被積極研究中的還有 Glucagon-like peptide 2，因為它的促腸生長活性，可以促進腸黏膜細胞的生長與增生。

結論

治療短腸症的目標在於讓剩餘的腸道儘可能恢復其功能，一般剩餘腸道的調適期約為兩年。手術之後殘留小腸的位置、長度、迴盲瓣與大腸是否保留，都會影響殘留小腸的調適能力，病人的年紀和其他消化器官是否有問題都會影響病人的預後能力。為了使病人可成功地逐漸脫離靜脈營養，增加營養物質通過腸道的時間、控制胃酸分泌、加強胰液、膽鹽與食糜充分混合都是必要的。另外使殘留的腸子能充分地發揮其功能例如：腸黏膜增生、增加腸子的長度與重量，以增加營養物質及水分的吸收能力也是一樣重要。

短腸症的病患都需要持續地追蹤，簡而言之，

藥師必須定期追蹤病人體內的維他命、礦物質含量指數、營養狀況或者是重新檢視病人的用藥，確保病人的身體狀況與生活品質。

參考資料

1. Parrish CR: The clinician's guide to short bowel syndrome. Pract Gastroenterol 2005;XXIX:67-106.
2. Jeppesen PB, et al: Effect of intravenous ranitidine and omeprazole on intestinal absorption of water, sodium, macronutrients in patients with intestinal resection. Gut 1998;43:763-769.
3. Nightingale JM (ed): Intestinal failure. Greenwich Medical Media Limited. London. England 2001:188.
4. Farthing MJ: Octreotide in dumping and short bowel syndrome. Digestion 1993;54 Suppl 1:47-52.
5. McDoniel K, Taylor B, Huey W, et al: Use of clonidine to decrease intestinal fluid losses in patients with high-output short-bowel syndrome. J Parenter Enteral Nutr 2004;28(4): 265-268.
6. Hoppe B, Leumann E, von Unruh G, et al: Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. Frontiers Biosci 2003;8:437-443.
7. A.S.P.E.N. Board of Directors: Short bowel syndrome. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. J Parenter Enteral Nutr 2002;26:70SA-73SA.
8. Wolman SL, Anderson H, Marliss EB, et al: Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. Gastroenterology 1979;76:458-467.
9. Kelly D, Nadeau J: Oral rehydration solution: a "low-tech" oft neglected therapy. Pract Gastroenterol 2004;XXVIII:51.
10. McIntyre PB, Fitchew M, Lennard-Jones JE: Patients with a high jejunostomy do not need a special diet. Gastroenterology 1986;91:25-33.
11. Nordgaard I, Hensen BS, Mortensen PB: Colon as a digestive organ in patients with short bowel. Lancet 1994;343:373-376.
12. Wales PW, Nasr A, de Silva N, Yamada J: Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jun 16;(6): CD006321.

藥物治療

第二型糖尿病老年病人治療的特殊考量

黃靜瑜 邱春吉 李炳鈺
高雄長庚紀念醫院 藥劑部

前言

2008 年在美國被診斷出糖尿病的患者有兩千四百萬人，65 歲以上病人佔了大約 40%，而與糖尿病相關的併發症，例如心血管疾病、末期腎疾病也會隨著年齡增長而發生機率也增加¹。第二型糖尿病的治療上，跟年齡相關的合併狀況不僅有共病症，還包括服用多種藥物、腎功能不全、易跌倒、視覺受損及認知障礙等。由於有這些合併情況，老年病人在很多大型重要的研究皆被排除，因此目前仍缺乏第二型糖尿病老年病人的治療準則與指引

²。本文章內容有關第二型糖尿病老年病人的治療，主要是針對一些國家的治療指引及醫學文獻報告做探討與分析。

加強血糖控制

血糖控制是糖尿病照護上最基本的要素，當血糖控制得很接近目標值時，相對低血糖的危險性就會增加，此種狀況在老年病人更容易發生。因為與年齡相關的合併情況包括腎功能不全、多重用藥、藥物交互作用、共病症、飲食型態不規則和無法定

時自我監測血糖等，皆容易發生在老年病人³；所以當決定要加強血糖控制時，低血糖所可能引發的危險性以及減少小血管與大血管併發症的潛在好處之間就必須做審慎評估。近來有三個大型的隨機對照試驗主要是評估加強型血糖控制及標準型血糖控制在治療第二型糖尿病病人，對於小血管及大血管併發症的影響。

1. ADVANCE (the Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) trial :

加強血糖控制組的血糖目標，糖化血色素 (HbA1c) 值控制在小於 6.5%，標準血糖控制組的血糖目標控制在小於 7.0%，比較兩組間對於大血管及小血管的影響，結果發現加強血糖控制組較少病人發生大血管併發症例如心臟病、中風，小血管併發症例如腎病變、視網膜病變⁴。

2. VADT (the Veterans Affairs Diabetes Trial) :

比較加強血糖控制及標準血糖控制，兩組間發生第一次心血管事件的時間，結果顯示兩組間並沒有顯著的差異⁵。

3. ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) trial :

比較加強血糖控制及標準血糖控制對於高危險群病人發生心血管意外事件的影響，結果發現加強血糖控制組的總死亡率高於標準控制組，具顯著差異，因而導致此研究試驗提早結束⁶。

另外在一個重要且具歷史性的大型研究試驗 UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) 結果顯示第二型糖尿病病人的血糖控制與改善心血管意外事件之間有相關性，加強血糖控制組可減少小血管併發症及心肌梗塞的危險性⁷。

推薦的血糖控制目標

美國糖尿病協會 (American Diabetes Association, ADA) 發表的國家指引指出根據病人情況做個別化治療的重要性⁸，因此將之分成三種類型：

一. 一般治療：HbA1c 目標值控制小於 7%，適用於沒有懷孕的成年病人，可有效預防小血管及心臟血管併發症。

二. 更加強治療 (more-intensive)：HbA1c 目標值控制更低於 7% 以下，建議用於糖尿病初期或預期壽命長的病人。

三. 少加強治療 (less-intensive)：建議使用於易發生低血糖危險、有長期疾病或預期壽命短的病人。

美國臨床內分泌醫師協會 (The American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) 及美國內分泌協會 (American College of Endocrinology, ACE) 在 2009 年依據最近有關加強血糖控制的文獻資料共同出版一個專家會議報告，推薦 HbA1c 目標值小於 6.5%，然而需視病人個別情況做修正⁹。

美國老人學會 (American Geriatric Society, AGS) 在 2003 年針對糖尿病老年病人出版了治療指引，2011 年 ADA 持續沿用 AGS 的建議，具良好功能狀態的老年人 HbA1c 目標值控制小於 7% 是適當的；然而較虛弱或預期壽命少於 5 年的病人及加強血糖控制的風險大於好處的病人，則建議 HbA1c 目標值控制在小於 8% 即可。

降血糖藥的治療選擇

除了加強治療之外，糖尿病的治療需考慮特殊的藥物選擇。在 2011 年 ADA 指引指出相同的藥物可用於年輕人也可用於老年人。AACE 則陳述沒有因年齡不同而有特殊的用藥推薦，其建議應依據病人的血糖控制程度選擇不同的治療方式。AGS 指引建議老年病人勿用 chlorpropamide，因為會增加低血糖的風險，並且指出若病人的腎功能狀況正常則可使用 metformin，但男性病人血清肌酸酐濃度大於 1.5 mg/dL，女性大於 1.4 mg/dL 則應限制使用，因為可能會有發生乳酸中毒的風險。

Sulfonylureas

此類藥物會增加胰島素分泌而造成低血糖危險，其影響性視藥品半衰期及代謝物的活性差異而有所不同。隨著年齡增長，腎功能的狀況可能會隨之降低，老年病人若使用半衰期長的藥物會導致藥物蓄積於體內發生低血糖危險。第一代 sulfonylurea 包含 chlorpropamide，其代謝物具有引起明顯低血糖的活性，所以不建議用於老年病人¹⁰。第二代 sulfonylurea 中 glyburide 具有活性代謝物，在腎功能不全的病人會有蓄積情況而引起低血糖¹¹。glimepiride 有一個已知的活性代謝物，在腎功能不全情況下也會造成低血糖¹²。glipizide 的代謝物不具有活性，在腎功能不全的情況下引起低血糖的風險較低¹³。基於目前可利用的臨床實證和已知的 sulfonylureas 藥物動力學與藥效學知識，第一代的 sulfonylurea 及 glyburide 對於老年病人並不是好的選擇用藥，glimepiride 及 glipizide 是較安全的選擇。

Metformin

Metformin 是一個有效且耐受性佳的藥物，通常是第二型糖尿病病人的第一線治療藥物，且具有

減重效果，因此它是肥胖盛行率高的第二型糖尿病病人重要治療藥物。但常見的副作用是腸胃道不適，特別是腹瀉，由於這個副作用而停用 metformin 在老年病人很常見。另一個跟 metformin 相關的副作用是乳酸中毒，主要原因是腎功能狀況不佳造成藥物蓄積。基於這項原因，男性肌酸酐濃度大於 1.4 mg/dL，女性大於 1.5 mg/dL 時，metformin 是使用禁忌。由於只測肌酸酐可能會有潛在不準確性，所以也會建議監測肌酸酐清除率或腎絲球過濾率¹⁴。以往，metformin 用於心衰竭病人屬於禁忌，因為心衰竭會減少腎臟灌流使得 metformin 蓄積引起乳酸中毒，但 2005 年 FDA 對於心衰竭穩定病人已排除此項禁忌¹⁵。

Thiazolidinediones (TZD)

此類藥物作用在 PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) 受體而產生降血糖作用，這作用會導致基因轉譯改變而產除了降血糖之外的臨床影響，常見體液滯留導致下肢水腫和引起充血性心衰竭惡化¹⁶。所以此類藥物仿單上警語標示，當開始使用 TZD 類藥物治療時須小心監測充血性心衰竭的徵兆及症狀，此類藥物應避免使用於有症狀的充血性心衰竭病人和紐約心臟協會訂定的 class III 或 IV 充血性心衰竭病人。由 42 個研究統合分析發現 rosiglitazone 會增加心肌梗塞的危險性，因此 2007 年 11 月的藥品說明書內警語和注意事項已註明 rosiglitazone 會增加心血管危險性¹⁷。於是 FDA 在 2010 年 9 月 23 日宣布 rosiglitazone 只限用於其它藥物皆無法有效控制血糖的第二型糖尿病病人¹⁸。使用 TDZ 類藥物還有一個問題是易造成骨折，可能原因是 TDZ 會抑制骨母細胞功能而使骨密度減少，增加骨折危險性¹⁹。綜合以上原因，rosiglitazone 應避免使用於老年病人，而 pioglitazone 亦應保留，作為老年病人第二線或第三線治療藥物。

Meglitinides

Meglitinides 會加強胰島素分泌而引起低血糖危險，但跟 sulfonylureas 相較起來，此類藥物的作用較快且半衰期較短，因此較不會造成低血糖。基於上述原因，對於易產生低血糖的高危險性病人，藥物選擇上 meglitinide 優於 sulfonylurea。

Alpha-glucosidase inhibitors

此類藥物有 acarbose 及 miglitol，藉著延緩葡萄糖的吸收來達到降血糖作用，由於作用機轉未影響胰島素的分泌，所以較少發生低血糖，但缺點是只能降低 HbA1c 0.5 – 0.8%²⁰。臨床此類藥物較少使用。雖然此類藥品耐受性差且缺乏療效，但因沒有低血糖危險性，所以可以視為老年病人的安全替

代治療。

Insulin

胰島素在老年人仍然是一種適當且必要的治療選擇，當糖尿病隨著年齡增加而惡化，加上老年病人合併其他長期疾病，就更需胰島素維持足夠的血糖控制。甚至隨著年齡增加出現腎功能不良時，有多種口服降血糖藥會造成蓄積而引起不同的副作用諸如低血糖、乳酸中毒等，因此在此種情況下有時可能會排除口服降血糖藥的使用，而選擇胰島素治療。雖然各種類型的胰島素都會引起低血糖，但一些模擬體內自然的胰島素藥物可能較不容易產生低血糖風險，一般來說這些治療藥物包括具有 24 小時作用期的基礎胰島素例如 insulin glargine、insulin detemir 和具有快速作用且作用期短的餐前胰島素例如 insulin aspart、insulin lispro、insulin glulisine。相反的，早期使用的 isophane insulin human (NPH) 是當作基礎胰島素控制血糖，但可能會有波峰作用造成低血糖；rapid-acting insulin (RI) 具延緩但持續性作用亦可能導致低血糖發生。基於上述理由，AACE 確認快速作用且短效的胰島素較優於 RI，且建議停用 NPH⁹。體重增加是使用胰島素可能會衍生的另一個健康問題，此與每日使用胰島素的總量具相關性。其它可能限制老年人使用胰島素包括靈巧度、視覺敏銳性、能自行完成注射的認知能力和必需密切自我監測血糖等。由於有上述限制，因此當老年病人決定必須使用胰島素治療時，仍需執行用藥安全性與危險性之分析評估。

Amylin agonists

Pramlintide 是一種 amylin agonist，可併用短效胰島素治療第一型或第二型糖尿病。pramlintide 藉著減緩胃排空及減少肝醣製造降低飯後血糖。雖然 pramlintide 本身不會引起低血糖，但當它與胰島素合併治療時會加強胰島素誘發低血糖之風險，因此若要選擇 pramlintide 與胰島素合併治療，胰島素劑量必須減少 50%。pramlintide 另一考量是須隨餐皮下注射。當此藥合併胰島素治療時，pramlintide 可多降低 HbA1c 0.5-1.0%，同時可抵銷使用胰島素伴隨的體重增加情形²⁰。pramlintide 目前在市場上屬於新一代用藥，費用較高，且需要皮下注射，因此對於多數第二型糖尿病老年病人並非適當選擇。

Incretin therapies

此類降血糖藥，包含 dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) enzyme inhibitors 和腸泌素類似物 (incretin mimetics)。而 DPP-4 inhibitors 包含 sitagliptin、saxagliptin；incretin mimetics 包含 exenatide、liraglutide。由於此類藥物費用較高且

降血糖效果有限，約降低 HbA1c 1% 或更少，所以若要使用於老年人需謹慎考量²⁰。此類藥物單獨使用造成低血糖的風險較低，但若與 sulfonylurea 或胰島素併用當作輔助治療時，則必須減少 sulfonylurea 或胰島素的劑量。目前 FDA 僅核准 DPP-4 inhibitors 中的 sitagliptin 當作胰島素的輔助治療。sitagliptin 及 saxagliptin 主要經由腎臟排除，若使用在老年病人需依腎臟功能做劑量調整且必須嚴密監控腎功能。exenatide 及 liraglutide 開始使用時會引起明顯的噁心情形，所以老年病人應限制使用。

心血管疾病的預防

糖尿病病人相較非糖尿病病人具有較高的心肌梗塞、中風、心臟猝死等危險¹。一些臨床實證顯示加強控制心血管的危險因子例如血壓、血脂、血糖等比起單純控制血糖，可減少糖尿病老年病人的住院率及死亡率⁸。ADA 及 JNC 7 (the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) 建議所有糖尿病病人血壓要控制小於 130/80 mm Hg。AGS 則建議糖尿病老年病人血壓目標值小於 140/80 mm Hg^{8,21}。因目前缺乏來自隨機控制實驗顯示第二型糖尿病病人血壓降至 135 mmHg 以下對心臟血管的好處，在 ACCORD trial 中，將第二型糖尿病病人隨機分成兩組，一組加強血壓控制，(收縮壓小於 120 mmHg)，另一組則標準控制(收縮壓小於 140 mmHg)，主要評值發生非致命心肌梗塞、中風及心血管死亡的比例，結果發現加強血壓控制組與標準控制組之間並沒有明顯的差別⁶。反而完成較積極的血壓控制目標於老年病人可能會引起潛在的危險性，包括姿勢性低血壓及容易跌倒等。截至目前為止，尚無大型的研究直接比較 AGS 與 JNC7 所建議的血壓控制目標值之影響性，協助找出第二型糖尿病病人最適當的血壓目標值。關於高血壓的藥物選擇有幾類藥物可減少糖尿病人發生心血管疾病的危險性，例如 angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors、angiotensin receptor blockers (ARBs)、calcium channel blockers、beta-blockers 及 thiazide diuretics²¹。ADA 及 JNC7 特別建議使用 ACEI 或 ARB 當作腎臟保護劑，然而使用這些藥也有一些潛在的危險性，包括高血鉀及急性腎毒性。thiazide diuretics 會有低血鉀及心律不整的副作用。beta-blockers 有潛在隱藏低血糖的作用。若選擇 ACEI、ARBs、或 thiazide diuretics 用於老年病人，必須嚴密監控檢驗數值例如鉀離子等。美國

心臟協會建議 beta-blockers 應保留作為心臟血管疾病或心衰竭病人的第二線預防用藥²²。

抗血小板藥物 aspirin 的角色近年被質疑，根據兩個大規模的隨機試驗發現，沒有證據顯示使用 aspirin 可減少糖尿病病人的心臟血管疾病發生率²³，因此在 2011 年 ADA 指引中建議每天服用 aspirin 僅適用於除了糖尿病外的高心血管危險性病人⁸。指引中建議男性大於 50 歲，女性大於 60 歲，具有一項以上心血管危險因子的第二型糖尿病人，建議每天服用低劑量 aspirin (75 mg) 當作初次心血管疾病的預防，而最低有效劑量可防止副作用例如腸胃道出血、顱內出血及出血性中風的發生。

ADA、AGS 及 NCEP (the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol) 建議第二型糖尿病老年病人使用營養治療、運動、減重、及藥物治療以達成血脂的目標值 LDL (low-density-lipoprotein cholesterol) 小於 100 mg/dL，非 HDL (non-high-density-lipoprotein cholesterol) 小於 130 mg/dL^{8,24}。若使用降血脂藥物於老年病人則需考慮病人肝功能、肌肉病變、財力負擔及多種藥物合併可能會發生藥物交互作用等問題。

結論

由於還缺乏明確的實證證明老年病人須嚴格控制血糖目標，因此對於大部份病人 HbA1c 目標值小於 7% 是合理的。然而併發低血糖的危險性與減少小血管和大血管疾病的好處之間必須做謹慎評估與衡量。metformin 通常做為第一線治療藥物，chlorpropamide 及 glyburide 具有較高的低血糖風險，應該避免使用於老年病人。rosiglitazone 會增加心血管危險也應避免用於老年病人。

參考資料

1. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes data and trends. <http://apps.nccd.cdc.gov/ddtstrs> (accessed 2010 Jan 15).
2. Fravel MA, McDanel DL, Ross MB et al. Special considerations for treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68:500-509.
3. Lecomte P. Diabetes in the elderly: considerations for clinical practice. *Diabetes Metab.* 2005; 31:5S103-9.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2560-72.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360:129-39.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.

- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-53.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011; 34(suppl):S11-61.
 - Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009; 15:540-59.
 - Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*. 2003; 163:2716-24.
 - Rydberg T, Johnson A, Roder M et al. Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabetes Care*. 1994; 17:1026-30.
 - Holstein A, Plaschke A, Hammer C et al. Characteristics and time course of severe glicempiride- versus glibenclamide-induced hypoglycemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59:91-7.
 - Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab*. 2000;26:73-85.
 - Philbrick AM, Ernst ME, McDanel DL et al. Metformin use in renal dysfunction: is a serum creatinine threshold appropriate? *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;66:2017-23.
 - Inzucchi SE. The stealth label change. <http://docnews.diabetesjournals.org/cgi/content/full/4/12/2> (accessed 2010 Jul 19).
 - Nesto RW, Bell D, Bonow RO et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. *Diabetes Care*. 2004; 7:256-63.
 - Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356:1-15.
 - Food and Drug Administration. Postmarket drug safety information for patients and providers. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm226956.htm (accessed 2011 Jan 12).
 - Riche DM, King ST. Bone loss and fracture risk associated with thiazolidinedione therapy. *Pharmacotherapy*. 2010; 30:716-27.
 - Nathan DM, Buse JB, Mayer DB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009; 32:193-203.
 - Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
 - Rosendorff C, Black HR, Cannon CP et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association council for high blood pressure research and the councils on clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation*. 2007; 115:2761-88.
 - Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300:2134-41.
 - National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.

藥物安全簡訊

Allopurinol 過敏症候群案例報告

王嘉珍 蕭淑珍

高雄長庚紀念醫院 藥劑部

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.8(3)

前言

Allopurinol過敏症候群是藥物不良反應中較少見但會導致身體器官損傷而引起嚴重傷害，本文將介紹一位慢性腎衰竭病患可能因為使用allopurinol而發生嚴重皮膚症狀、腎臟功能惡化的死亡個案。

案例報告

68歲女性病患，有高血壓、糖尿病和慢性腎臟衰竭病史並定期服用藥物追蹤，2011年8月23日病患因為前腳紅腫及疼痛而至風濕免疫科就診，醫師開方allopurinol 50 mg qd 並於9月14日調高劑量為100mg qd。一週之後，病患開始出現紅斑性丘疹(軀幹與四肢)、雙眼結膜炎、口腔潰瘍，至皮膚科就診並接受藥物治療(prednisolone 10 mg bid、levocetirizine 5mg qd、hydroxyzine 25 mg tid、doxycycline 100mg bid、fluocinonide lotion、fluocinonide cream)；醫師診斷疑似藥物引起

Stevens Johnson Syndrome，建議病人住院接受進一步治療，然而，病人拒絕住院。10月3日病患因症狀持續惡化且血糖控制不佳而住院，檢驗報告呈現嗜伊紅血球增多症、肝臟及腎臟功能異常(如表一)，入院時的血液及尿液皆未培養出菌種，HLA-B*5801呈現陽性反應，因此高度懷疑是allopurinol過敏症候群。給予注射methylprednisolone 40 mg q12h治療。11月12日皮膚症狀逐漸改善，因為嚴重敗血症且呼吸衰竭進行氣管內管插管，腎臟功能持續惡化。之後病患因敗血性休克、代謝性酸中毒、血液動力學不穩，於12月3日死亡。

討論

Allopurinol 為黃嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)抑制劑，可降低尿酸之形成，適用於痛風患者的慢性治療。Allopurinol可能引起一些嚴重不良

反應，包括 Stevens Johnson syndrome、toxic epidermal necrolysis、再生不良性貧血、急性肝炎等。Allopurinol過敏症候群多發生於服藥後3~6週，發生的機轉可能和免疫、基因或藥物代謝等有關。臨床表徵包括皮膚紅疹、發燒、肝臟或腎臟功能異常、嗜伊紅血球增多和白血球增多。^{1,2}Elasy等人指出allopurinol過敏症候群死亡率約為20~25%，死亡案例多數有腎臟疾病病史或接受利尿劑治療。有學

者指出，allopurinol-induced DIHS/DRESS (drug-induced hypersensitivity syndrome /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 案例中約80%病人在接受allopurinol治療之前，有腎臟功能異常；其他的危險因子還包括老年人(因為隨著年齡老化，腎臟功能逐漸低下)、酗酒、嚴重肝臟疾病等。³

表一、病患生化檢驗值

| 檢查項目 | 8/23 | 9/29 | 10/3 | 10/17 | 10/30 | 11/10 | 11/14 | 11/23 | 12/1 |
|--------------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| WBC(1000/CMM) | 8.8 | 10.6 | 14.3 | 7.8 | 3.7 | 3 | 4.8 | 9.8 | 3.3 |
| Platelet(1000/CMM) | 185 | 189 | 155 | 122 | 188 | 53 | 20 | 39 | 25 |
| Segment(%) | 87.5 | 63.1 | 54.0 | 74.0 | 75 | 71 | 77 | | 89 |
| Lymphocyte(%) | 9.2 | 21.1 | 27.0 | 20.0 | 19 | 18 | 21 | | 5 |
| Monocyte(%) | 2.4 | 5.1 | 5.0 | 3.0 | 2 | 7 | 2 | | 4 |
| Eosinophil(%) | 0.9 | 9.6 | 8.0 | 1.0 | 0 | 3 | 0 | | 0 |
| Basophile(%) | 0 | 1.1 | 1.0 | 0.0 | 1 | 0 | 0 | | 0 |
| eGFR(ml/min) | 12 | 13 | 12 | 12 | 9 | 10 | 9 | 6 | 15 |
| BUN(mg/dL) | 78 | 56 | 67 | 90 | 79 | 85 | 136 | 272 | 82 |
| Cr(mg/dL) | 3.72 | 3.51 | 3.67 | 3.84 | 4.83 | 4.24 | 5.02 | 6.49 | 3.03 |
| CRP(mg/L) | 1.5 | | 35.9 | 7.1 | 38.9 | 204 | 302 | 104 | |
| Uric Acid(mg/dL) | 8.5 | | | | 10 | | | | |
| Glucose | | | 459 | | | | | | |
| AST(U/L) | | 24 | | 65 | 20 | 20 | 34 | 32 | |
| ALT(U/L) | | 32 | 190 | 63 | 12 | 15 | 7 | 8 | |
| Bili-T(mg/dL) | | | | 1.2 | | | | 2.4 | 6.5 |
| Bili-D(mg/dL) | | | | | | | | | 4.5 |
| ALK-P(U/L) | | | | 785 | 216 | | | 500 | 358 |

Singer等人提出allopurinol過敏症候群診斷的準則包括下列三項，準則一：病患有allopurinol用藥史；準則二：未使用其他可能導致類似臨床表徵之藥物；準則三：具有下列二個主要準則或主要和次要準則各一個(主要準則：腎臟功能惡化、急性肝細胞損傷、皮膚紅疹。次要準則：發燒、白血球增加、嗜伊紅血球增多)。⁴1993年Arellano等人提出將皮膚過敏表徵列為必要診斷條件，修改診斷準則三為：病患呈現皮膚紅疹且符合以下其中一項條件：(1)腎臟功能惡化；(2)急性肝細胞損傷；(3)嗜伊紅血球增多。⁵此外，Hung等人指出HLA-B*5801 allele和allopurinol引起的嚴重皮膚過敏反應(如DIHS/DRESS、SJS和TEN)有密切相關性。³Allopurinol過敏症候群的治療多採支持性療法，當發現疑似個案時應立即停藥。

本案例於8月23日開始服用allopurinol，在4週之後出現皮膚症狀，不良反應發生的時間符合文獻所記載的時間約3~6週；臨床表徵亦符合文獻所描述，先出現皮膚疹，繼之有肝臟功能異常與腎臟功能異常，並有嗜伊紅血球增多現象，HLA-B*5801

也呈現陽性反應，因此使用Naranjo評估表進行評估，此案例可能性為「極可能」。此案例開始使用allopurinol時的肌胺酸酐廓清率(Clcr)為15 ml/min，醫師開方allopurinol 100 mg qd符合腎臟功能缺損所建議之劑量，然而病患未在初期入院接受積極治療且因為嚴重感染，最後導致敗血性休克死亡。Allopurinol過敏症候群死亡率約為20~25%，建議allopurinol保守使用於以下適應症：(1)痛風石；(2)尿酸製造過多(在限制purine飲食攝取之下，24小時尿液排泄量大於800mg)；(3)病患不適合使用促進尿酸排泄藥物治療；(4)反覆性尿酸成分腎結石；(5)接受化學治療之癌症病患用以預防急性尿酸引起腎病變。在腎臟功能不佳的病患，經由腎臟排除之代謝物oxypurinol可能會蓄積，應依病患腎臟功能來調整劑量。Allopurinol與ampicillin、thiazide類利尿劑、ACEI合併使用時，可能是產生allopurinol過敏症候群之危險因子，在併用時應特別小心。希望藉此案例提醒醫療人員，對於欲使用allopurinol治療之病患，應先考量是否符合適應症，同時可先檢測病患是否具有

HLA-B*5801 基因，以減少 allopurinol 過敏症候群之發生。

參考資料

1. Stein CM. Allopurinol hypersensitivity. S Air Med J 1985;67: 935-936.
2. Markel A. Allopurinol-induced DRESS syndrome. Isr Med Assoc J 2005 ;7:656-660.
3. Kano Y, Shiohara T: The variable clinical picture of

drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic syndroms in relation to the eliciting drug. Immunol Allergy Clin N Am 2009;29: 481-501.

4. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome, unnecessary morbidity and mortality. Arthritis Rheum. 1986; 29:82-87.
5. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a case report and review. CJHP 2000;53(1):36-39.

藥物安全簡訊

Erlotinib(表皮生長因子抑制劑)造成皮膚副作用之案例報告

王芙蓉

高雄長庚醫院 藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.8(5)

嚴重，所以再度暫停使用 erlotinib。

前言

單株抗體拮抗表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)在很多癌症有過度表現的情況，如大腸直腸癌、頭頸部腫瘤和肺癌，EGFR 過度表現會導致細胞生長、增殖、血管新生和轉移，所以有 EGFR 過度表現的腫瘤會較容易轉移、存活率較低和預後也較差¹。因為 EGFR 也存在一些皮膚細胞上，如表皮細胞、毛囊上皮細胞、皮脂腺、汗腺、微血管的內皮細胞²，會影響訊息傳遞鏈、表皮細胞活性和毛囊平衡，所以使用抑制 EGFR 和其訊息傳遞的藥物，如 EGFR 受體拮抗劑(cetuximab)和 EGFR 的酪胺酸激酶(tyrosine kinase)抑制劑(gefitinib 和 erlotinib)，可能對皮膚和其屬件產生毒性反應，包括丘疹膿皰皮疹(papulopustular eruption)、毛髮生長問題、指甲溝和指甲板異常、皮膚乾燥搔癢、色素沉著和微血管擴張。以下即以一位 erlotinib 造成皮膚副作用的病患，討論 EGFR 抑制劑造成皮膚毒性之臨床表徵、機轉和處置注意事項。

案例

一位 79 歲非小細胞肺癌病患，曾接受過 docetaxel 化學治療，因治療無效，轉而使用口服 erlotinib 每天 150mg，使用 9 天後，病患抱怨腹瀉、臉部和四肢長青春痘。用藥後 3 週，病患又抱怨腹瀉加重，和臉部、頸部、腳趾、甲溝開始出現紅斑性結痂糜爛性病兆，皮膚科醫師懷疑為 erlotinib 造成皮膚副作用，給予口服抗生素(minocycline)、抗組織胺、局部抗菌劑、局部類固醇和局部抗生素(gentamicin 乳膏和 neomycin 軟膏)使用，並建議暫停使用 erlotinib。待症狀改善後，將 erlotinib 改為隔天吃 150mg，但腹瀉雖有改善，可是皮膚的病兆變

討論

Erlotinib 屬於酪胺酸激酶抑制劑，口服劑型，因為分子小，可直接穿過細胞，作用在 EGFR 受體細胞內的酪胺酸激酶的 ATP 結合部位，使之無法磷酸化，進而抑制細胞生長和增殖的訊息傳遞。Erlotinib 於 2004 年被 FDA 核准用在至少用過一種化學藥物治療失敗的晚期非小細胞肺癌病患³。Erlotinib 的常見副作用，包括腹瀉和皮膚疹。

臨床表徵

一般 EGFR 抑制劑投藥幾天後，有 85% 病患的皮膚汗腺部位，會發生無症狀搔癢至紅斑丘疹性膿皰。皮膚疹發生部位主要在臉部的 T 字部位(法令紋、前額和下巴)、頸部、耳後部位、肩膀、上背部和胸部。大部分病患的皮膚疹是第一級(50%)和第二級(14%)，只有少部份病患會發生第三級(10-18%)，很少會發展至第四級的。是否與劑量有關尚無定論⁴。另外，用藥 4-8 週後，病患會發生手腳皮膚乾燥/搔癢、濕疹、指溝炎和指甲脆裂、頭皮毛囊發炎、潰爛和禿髮現象。

機轉

EGFR 抑制劑會破壞分化和增生的平衡，造成表皮細胞的厚度變薄、破壞皮膚皮脂部分的毛囊結構。外來蛋白質結合住 EGFR 也可能直接引發免疫反應，會刺激分泌趨化素(chemokine)分泌，引來白血球趨化和毛囊浸潤，導致毛囊炎、毛髮生長遲滯、易脆發炎。亦會引起指溝炎現象。

處置與注意事項

EGFR 造成的皮膚副作用是暫時性的，若持續使用，嚴重度會改善。若停藥，皮疹會完全緩解⁵。EGFR 抑制劑造成痤瘡皮膚疹，第一級不需要治療，需要時可使用 metronidazole 藥膏做局部治療。其他抗痤瘡藥物，如 retinoid 藥膏和抗生素凝膠和洗劑(如 erythromycin 凝膠、clidamycin 洗劑和 benzoyl peroxide 凝膠)可能會造成刺激和皮膚脫水，可能會加重 EGFR 抑制劑造成皮膚乾燥的問題。須避免局部使用類固醇，因為類固醇也可能造成痤瘡、皮膚萎縮、皮紋和毛細血管擴張。所以即使痤瘡皮膚疹引發頭皮廣泛性發炎，也只能間歇性使用類固醇。第二級皮膚副作用，建議局部治療合併口服 tetracycline，使用 6 週至 3 個月。須避免使用口服抗痤瘡藥物，如 isotretinoin，因有報告指出 retinoids 可能引起皮膚(如甲溝炎的指甲問題)和肝臟毒性，和有藥物交互作用。若病患會搔癢，可使用抗組織胺治療。第三級皮膚副作用，建議暫時停藥至急性發炎期解決，可使用高劑量口服 tetracycline 合併局部治療，和濕包裹加速癒合。第 4 級皮膚副作用很少被通報，須轉至燒燙傷病房處理。皮膚乾燥和濕疹相對簡單，可透過病患衛教(如

避免使用肥皂、限制淋浴時間等)、使用潤膚劑和中至強效類固醇來治療。而廣泛性色素沉著和微血管擴張則可防曬來預防。指溝炎，可使用局部抗菌劑或抗生素乳液預防局部化膿，需要時可口服抗生素，和擦指甲油，預防指甲脆裂。

參考資料

1. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19(3):183-232.
2. Nanney LB, Stoscheck CM, King Jr LE, Underwood LA, Holbrook KA. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin. *J Invest Dermatol* 1990;94:742-8.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.
4. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3238-47.