

藥物治療

第二型糖尿病新治療藥物-選擇性 SGLT2 抑制劑

甘財源 林雅恩
高雄長庚紀念醫院 藥劑部

前言

第二型糖尿病 (T2DM) 是最常見的代謝疾病，許多流行病學研究證實高血糖是小血管併發症主要危險因子^{2,3}。高血糖是診斷糖尿病的生化指標，而且扮演T2DM兩種病因缺陷的主要角色：胰島素抗性、β細胞衰竭，例如葡萄糖毒性⁴。因此，良好的血糖控制不僅能減少小血管併發症危險性，且能改善疾病進展之代謝異常。嚴格血糖控制已經成為管理T2DM的基礎，所有專業機構建議糖化血色素 (HbA1c) 應該維持在6.5-7%，甚至更低^{5,6}。

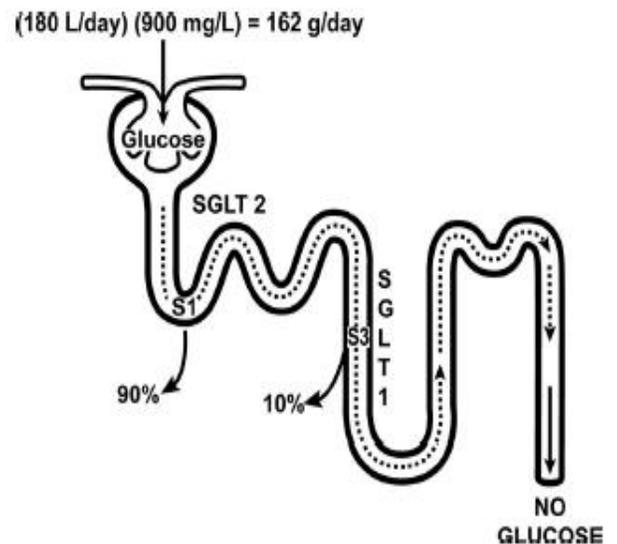
β細胞衰竭、體重增加及低血糖為T2DM達到良好血糖控制(6.5-7%，甚至更低)的主要阻礙；此外，T2DM病患在許多器官有代謝異常，此種病因稱為糖尿病八重奏 (ominous octet)⁷。因此發展新型治療藥物，使能有效降低血中葡萄糖、持久性控制血糖、加上不會造成體重增加與低血糖，是目前治療T2DM所需要的。近期發現腎臟第二型鈉-葡萄糖轉運蛋白抑制劑可產生糖尿及降低血糖濃度，本文中將概述這類新型降血糖藥作用機轉、臨床試驗成效及安全性。

第二型鈉-葡萄糖轉運蛋白

腎臟對於血糖調控扮演一個重要的角色，每天大約有 180 公升血漿(90 mg/dl 葡萄糖)經由腎絲球過濾 (圖一)。被過濾的血漿中除了水份、鹽類及氨基酸外，另外含約 162 g 葡萄糖。正常情況下，葡萄糖在近端小管被完全再吸收而不會排泄於尿液中；第二型鈉-葡萄糖轉運蛋白(SGLT2)由 672 個氨基酸所組成，獨特地表現於腎近端小管 S1 部分，以高容量，低親和力的方式將大部分(約 90%)存在於腎小球濾液裏的葡萄糖再吸收^{8,9}，因此推測抑制 SGLT2 能夠降低血糖濃度以達到血糖控制的效果。

SGLT2 抑制劑對於代謝上的影響

糖尿病動物模式中發現(1)葡萄糖代謝：高血糖使血中的游離脂肪酸(FFA)增加，刺激肝臟糖質新生(gluconeogenesis)和肝臟胰島素抗性¹⁰；另高血糖之葡萄糖毒性會刺激肝臟葡萄糖生成(HGP)所需酵素，葡萄糖-六-磷酸酵素，SGLT2 抑制劑可改善高血糖，減少游離脂肪酸；另調降葡萄糖-六-磷酸酵素活性，降低肝臟糖分生成。(2)胰島素抗性：葡萄糖轉運子 4 (GLUT4)主要位於骨骼肌細胞負責運輸葡萄糖，長期高血糖會抑制 GLUT4 內在活性；SGLT2 抑制劑可增加 GLUT4 含量及肝臟胰島素接受體，改善骨骼肌及肝臟胰島素訊息傳遞¹¹。(3)β細胞功能：SGLT2 抑制劑可恢復胰島素分泌¹²。



圖一 腎小管葡萄糖再吸收的調控¹

藥物治療

一、Phlorizin

最初研製的是非特異性 SGLT1/2 都能抑制的 phlorizin，在動物實驗中對糖尿病動物模型的降血糖有效，然而一些因素限制 phlorizin 臨床應用：(1) phlorizin 口服後在腸道被雙醣酶(disaccharidase)

轉換成 phloretin，因此降低 phlorizin 的生體可用率 (~15%)。(2) phloretin 是一種葡萄糖轉換受體 (GLUT2 和 GLUT1) 強力抑制劑，高血漿濃度下，可能會抑制胰島素分泌及葡萄糖轉運。(3) phlorizin 對於 SGLT2/ SGLT1 選擇性不高，導致胃腸道副作用頻繁。因此，口服後增加生體可用率及高 SGLT2 選擇性的相關化合物為研發目標。(表一)

表一 動物實驗中抑制 SGLT2 及 SGLT1 的選擇性¹

	SGLT1	SGLT2	Selectivity for SGLT 2 vs. SGLT1
Phlorizin	35.6	330	10
T-1095	6.6	211	30
Sergliflozin	9.2	>8000	>90
Dapagliflozin	1.1	1390	1200

二、T-1095

T-1095 是一種前驅藥，口服後在肝臟代謝成活性代謝物 T-1095A，然而 T-1095 對於 SGLT1 抑制能力比 T-1095A 對於 SGLT2 抑制能力還要高 (6-120 倍)，考量其安全性於第二期試驗後停用。

三、Sergliflozin

Sergliflozin 對於 SGLT2/ SGLT1 有高度的選擇性，體內轉換成活性代謝物 Sergliflozin A。不同於 phloretin，Sergliflozin A 和 T-1095A 不會抑制 GLUT2，動物試驗中能產生劑量依存性糖尿，於人體單一劑量藥動/藥效試驗中能產生與劑量相關的糖尿；然而在最高的兩個劑量下 24 小時糖份排泄分別只有 13 及 19 g，最大有效劑量仍未達到成效，於第二期試驗後停用。

四、Dapagliflozin

Dapagliflozin 是目前臨床研究最多的 SGLT2 抑制劑，為期 12 周治療可減少糖化血色素 (HbA1c) 約 0.7%，效果與 metformin 類似¹³，另病患體重減少 2.2-3.1 公斤，且收縮壓/舒張壓也會降低。

(一) 一項為期 24 週的第 3 期臨床試驗顯示¹⁴，dapagliflozin 加上 metformin 之後，與安慰劑加 metformin 相比，可顯著改善那些原本單用 metformin 但血糖控制不佳之 T2DM 病患的 HbA1c 值及空腹血糖值 (FPG)。24 週之後，使用 2.5 mg、5 mg 和 10 mg dapagliflozin 加 metformin 者，和開始時相比，HbA1c 平均值有顯著變化，分別是 -0.67%、-0.70%、以及 -0.84%，安慰劑組則是 -0.30% (各組與安慰劑相比之 p 值均 < 0.0005)。使用 dapagliflozin 治療者之 FPG 值，相較於開始時，在 24 週時有顯著改變，2.5 mg 組為 -17.8 mg/dL、5 mg 組為 -21.5 mg/dL、10 mg 組為 -23.5

mg/dL，安慰劑組則是 -6.0 mg/dL (各組與安慰劑相比之 p 值均 < 0.005)。該研究也評估 dapagliflozin 對於體重減輕的可能影響。發表的資料包括 24 週研究期間的體重變化。24 週時，體重變化 2.5 mg 組為 -2.26 公斤、5 mg 組為 -3.10 公斤、10 mg 組為 -2.96 公斤，安慰劑組為 -0.87 公斤 (各組與安慰劑相比之 p 值 < 0.0001)。整體而言，相較於安慰劑，服用 dapagliflozin 的病患較多人達到體重減輕大於等於 5% 這項研究終點，2.5 mg 組為 24%、5 mg 組為 25.4%、10 mg 組為 28.0%、安慰劑組為 5.9%。

(二) 一個第三期臨床試驗，旨在評估對於每天使用大於或多於 1500mg metformin 單獨療法但血糖控制不佳的 T2DM 成年病患，在 52 週的試驗後，dapagliflozin 與 metformin 合併療法組在降低糖化血紅素的功效是否不差於 glipizide 與 metformin 合併療法組¹⁵。在 52 週後 dapagliflozin 與 metformin 合併療法組與 glipizide 與 metformin 合併療法組病人的糖化血紅素平均下降幅度都為 0.52%，顯示在皆使用 metformin 的情況下，dapagliflozin 的效果並不比 glipizide 差。且 dapagliflozin 與 metformin 合併療法組在第 52 週時的體重明顯減少 (Dapagliflozin 和 Glipizide 組的體重變化分別為 -3.2 kg vs. +1.4 kg; p < 0.0001)。此組發生低血糖事件的人數亦顯著低於 glipizide 與 metformin 合併療法組 (兩組分別為 3.5% vs. 40.8%; p < 0.0001)。治療對血壓的影響也進行了研究。Dapagliflozin 與 metformin 合併療法組的收縮壓與舒張壓分別下降 4.3 mmHg 及 1.6 mmHg。Glipizide 與 metformin 合併療法組的收縮壓增加 0.8 mmHg，舒張壓下降 0.4 mmHg。沒有發現姿態性低血壓。

(三) 一項為期 12 周的試驗結果報告顯示，Dapagliflozin 能夠顯著改善以高劑量胰島素與常規口服抗糖尿病藥物 (OAD) 治療的 T2DM 病患的各項關鍵血糖指標：糖化血紅素 (HbA1c)、空腹血糖 (EPG) 以及飯後血糖 (PPG)¹⁶。受試者為每日接受至少 50 個單位胰島素加 1 至 2 種口服降血糖藥 OADs (至少 1000 mg metformin 與/或 30 mg pioglitazone 或 4 mg rosiglitazone) 治療但療效不夠理想的 T2DM 患者。研究結果源於安慰劑對照的隨機化試驗，受試者包括 71 名年齡在 18-75 歲之間的患者，其 HbA1c ≥ 7.5% 但 ≤ 10%。將受試者隨機分入三個獨立的治療組：Dapagliflozin 10 mg 組 (n = 24)、Dapagliflozin 20 mg 組 (n = 24) 或安慰劑組 (n = 23)。研究中保持 OADs 劑量不變，但初始胰島素劑量均減至其每日基礎劑量的 50% 水準，以減少低血糖的風險。研究主要評估各

Dapagliflozin 治療組的平均 HbA1c 變化情況；次要評估指標包括達到美國糖尿病協會推薦的 HbA1c < 7% 目標水準的受試者比例、HbA1c 從基線數值降低至少 0.5% 的患者比例，以及 FPG 的變化；此外也評估了體重變化。12 周之後，接受 Dapagliflozin 治療的受試者中，HbA1c 的平均調整下降幅度為：10 mg 組為 0.61%；20 mg 組為 0.69%；而安慰劑組為 0.09%。12 周治療之後，接受 Dapagliflozin 治療組的 HbA1c < 7% 者的比例為：10 mg 組為 13%、20 mg 組為 4.3%；而安慰劑組為 5.3%。HbA1c 從基線數值降低至少 0.5% 的患者比例為：10 mg 組為 65.2%、20 mg 組為 65.2%；而安慰劑組為 15.8%。12 周時，FPG 基於基線的變化情況為：10 mg 組為 +2.4 mg/dL；20 mg 組為 -9.6 mg/dL；而安慰劑組為 +17.8 mg/dL。對體重下降的影響總體而言，Dapagliflozin 治療組的體重下降較大：10 mg 組下降 4.51 kg；20 mg 組下降 4.3 kg；而安慰劑組僅下降 1.88 kg。

(四)一項為期12周臨床試驗比較早期糖尿病與晚期糖尿病接受dapagliflozin每天10或20 mg，觀察其血糖控制情形¹⁷。早期病患病程一年、HbA1c 7.6%、尚未使用糖尿病藥物；晚期病患病程平均11.1年、HbA1c 8.4%、每日接受大於50個單位胰島素加metformin及一種Thiazolidinedione類藥物。結果顯示早期及晚期糖尿病患HbA1c下降程度類似，正說明dapagliflozin對於腎臟的單獨作用機轉與胰島素抗性嚴重度或β細胞衰竭無關。

副作用

一、低血糖

SGLT2抑制劑不會增加胰島素分泌及抑制胰島素逆調節反應，所以此類藥品不易發生低血糖。若SGLT2抑制劑併用胰島素分泌促進劑及胰島素時，醫師須考慮在開始SGLT2抑制劑治療時，降低胰島素分泌促進劑及胰島素劑量。

二、腎功能

SGLT2抑制劑剛開始治療的2-3天會有利尿現象，造成血壓下降及小量增加血球容積比(1-2%)。目前的臨床試驗中均收錄健康個體，並未把GFR列入考慮，因此SGLT2抑制劑對於腎功能不全患者療效及安全性尚須確定。

三、感染

SGLT2抑制劑能促使尿糖排除，可能會造成泌尿道感染。由於糖尿病患者本身已有糖尿現象，所以額外的糖分排除是否會增加細菌增長仍保留研

究；臨床研究顯示小比例增加的泌尿道感染(3-5%)發生在接受SGLT2抑制劑治療的患者。

結論

SGLT2抑制劑獨特作用機轉與促進胰島素分泌或減少胰島素抗性有所區隔，這類藥品可以和其他類降血糖藥品併用以達到額外血糖控制效果。SGLT2抑制劑在初診斷的糖尿病患者也能有效作為單一療法；對於葡萄糖耐受性不足或空腹血糖異常患者，葡萄糖毒性(glucotoxicity)會造成β細胞功能喪失，此類藥品也許可作為前期糖尿病(prediabetes)的治療。Dapagliflozin是目前臨床佐證最多可降低飯前/飯後血糖、糖化血色素及體重的SGLT2抑制劑，由於這類藥品仍處發展階段，針對不同病患族群及合併其他藥物治療需要大型且長期追蹤觀察評估其有效性及安全性。

參考資料

1. Muhammad A. Abdul-Ghani, Luke Norton, Ralph A. DeFronzo. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews* 2011; 32: 515-531
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853
4. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 177-269
5. Qaseem A, Vijan S, Snow V, et al. Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 147: 417-422
6. 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: 540-559
7. DeFronzo RA, Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-795
8. Turk E, Martin MG, Wright EM. Structure of the human Na⁺/glucose cotransporter gene SGLT1. *J Biol Chem* 1994; 269: 15204-15209
9. Valtin H. Renal function: mechanisms preserving fluid and solute balance in health. Boston: Little, Brown and Company 1983

10. Roden M, Stingl H, Chandramouli V, et al. Effects of free fatty acid elevation on postabsorptive endogenous glucose production and gluconeogenesis in humans. *Diabetes* 2000 ; 49: 701-707
11. Asano T, Ogihara T, Katagiri H, et al. Glucose transporter and Na⁺/glucose cotransporter as molecular targets of anti-diabetic drugs. *Curr Med Chem* 2004 ; 11: 2717-2724
12. Rossetti L, Shulman GI, Zawalich W, et al. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 1987 ; 80: 1037-1044
13. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010 ; 33: 2217-2224
14. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 ; 375: 2223-2233
15. Nauck M, Del Prato, S, Rohwedder, K, et al. Dapagliflozin vs glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: 52-week results of a double-blind, randomised, controlled trial. *Diabetologia* 2010 ; 53(Suppl 1): S1-S556
16. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009 ; 32: 1656-1662
17. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010 ; 12: 510-516

藥物治療

阿茲海默氏症之治療

蕭雅菱¹ 潘承中¹ 鄭奕帝²

¹高雄長庚紀念醫院 藥劑部 ²中國醫藥大學附設醫院 藥劑部

前言

隨著醫學的進步、生活條件的優渥及少子化的現象，世界各國的老年人口比率皆有逐年增加的趨勢，許多老年人容易罹患的疾病也更趨受到重視，老年失智症為老年人常見的疾病之一。失智症是臨床上的一個症狀，它包含有許多原因所造成，其中以阿茲海默氏症(alzheimer's disease；簡稱AD)最常見，約佔老年失智人口的50-70%。

AD是由德國阿茲海默醫師於1906年所發表的一種神經退化性的疾病，會造成病患記憶喪失、認知行為失調且合併產生精神疾病的症狀。AD好發於65歲以上的老年人，約佔老年人口5-10%，隨著年齡的增加其發生率也越高。有科學家預估，於2050年時美國將會有1320萬人罹患AD¹。然截至目前為止，尚無一種被FDA核准可治癒或延緩AD的藥品，目前的藥品都只能緩解疾病的症狀。因此，AD病人的照護也常造成家庭與社會的負擔。在逐漸邁向老年化社會的未來，可想見這類疾病將會耗損許多醫療資源及社會的成本，所以，許多藥廠與研究機構都紛紛投入此一疾病的研究。

臨床表徵及診斷

AD是一種漸進性的神經退化疾病，症狀的發展緩慢且不易察覺。早期症狀主要為短期記憶的喪失，爾後，漸漸地失去生活自理的能力，最後則開始出現長期記憶的喪失、認知行為失調和精神疾病的症狀²。AD的診斷除了參考病人的過去病史及臨床上的觀察，還有一些腦部的理學檢查，例如：

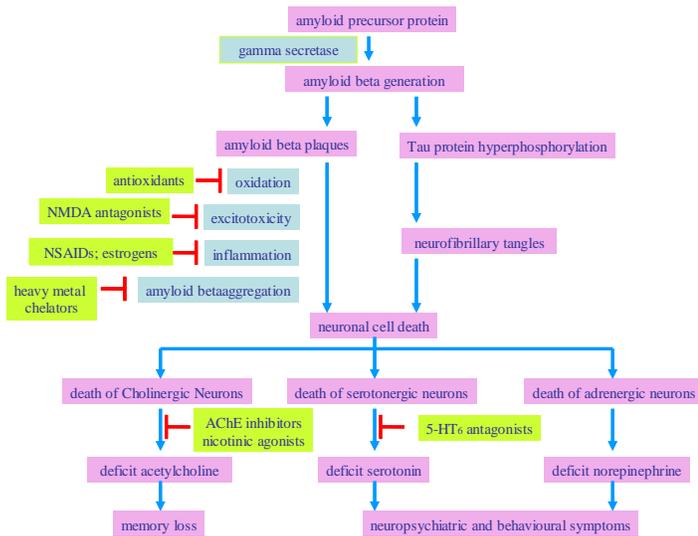
Computed Tomography (CT)、Magnetic Resonance Imaging (MRI)、Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)或Positron Emission Tomography (PET)以及詢問記憶和思考方面的問題及檢查患者的精神狀態，如：Mini Mental Status Evaluation (MMSE) 輔助診斷確認AD¹。

致病機轉

AD的真正致病機轉尚未明確，原因可能與年齡、基因及環境的影響有關。AD會造成大腦皮質與海馬迴發生萎縮的現象，這二部分與記憶和空間管理有關。若病人進一步經由病理切片，可觀察到大腦皮質與海馬迴有神經纖維糾結(neurofibrillary tangles)及神經斑塊(amyloid beta plaques)的形成，因而造成大腦皮質與海馬迴萎縮。此外，研究發現類蛋白酶(amyloid beta；簡稱Aβ)的產生與堆積對於AD的致病機轉亦有密切的關係²。

Aβ由42個胺基酸所組成的多肽，Aβ的生成是由amyloid precursor protein (APP)受到不正常的蛋白水解酶(如：gamma secretase)作用而產生。Aβ生成後累積形成神經斑塊，經由一連串的氧化、脂質過氧化、細胞毒性及發炎反應的刺激，造成神經元細胞死亡。Aβ也會與tau protein結合存在正常的神經元細胞中，對於軸突細胞的生長發育是必須的，但是，若是受到過磷酸化，便會形成神經纖維糾結堆積在神經元細胞而造成細胞死亡。這些造成細胞死亡的結果進而造成腦內神經傳導系統

的缺損，如：acetylcholine、serotonin及norepinephrine。acetylcholine神經傳導系統的缺損被認為與認知及記憶的喪失有關。serotonin及norepinephrine神經傳導物質的缺損被認為與精神病及行為異常有關¹。(圖一¹)



圖一 阿茲海默症之致病機轉及藥物作用的標的¹

治療

根據目前已知的AD致病機轉，有許多的藥物被研究可使用在治療AD如圖一所示¹。根據美國精神醫學學會(American psychiatric association; APA)於2007年所發表AD治療準則之建議，AD治療包含症狀的改善、疾病的治療及精神疾病的處置³。

一、症狀的改善

根據美國精神醫學學會治療準則之建議內容指出乙醯膽鹼脂酶阻斷劑(Acetyl cholinesterase inhibitors; AChEI)及NMDA受體阻斷劑(N-methyl-D-aspartate receptor antagonist)均可有效改善AD的症狀³。目前已被FDA核准可使用在AD治療的藥物如表一⁴。另一由美國老人精神醫學學會(American Association for Geriatric Psychiatry; AAGP)於2006年所訂立AD治療準則之建議內容指出AChEI及NMDA受體阻斷劑均可有效改善AD的症狀；結果顯示合併使用AChEI及NMDA阻斷劑的治療效果比起同時使用2個同類的阻斷劑的治療效果好⁵。

(1) 乙醯膽鹼脂酶阻斷劑(Acetyl cholinesterase inhibitors; AChEI)

大腦皮質、海馬迴及前腦的cholinergic神經元的退化及acetylcholine量的減少，是造成AD病患記憶喪失、認知行為及每日活動力減低的主要原

因。AChEI可抑制acetylcholine被水解，增加acetylcholine在神經元內的濃度，進而改善AD認知行為及每日活動力。因此，AChEI類藥物被FDA核准用於治療輕度至中度的AD。此類藥物包括有：tacrine、donepezil、rivastigmine及galantamine。tacrine由於容易引發肝毒性等嚴重的副作用，已不使用。

表一 阿茲海默症的治療選擇⁴

疾病的診斷	藥物的分類	藥物
輕度至中度失智之阿茲海默症	可逆性AChEI	Tacrine(已停用)
輕度至重度失智之阿茲海默症	可逆性；選擇性AChEI	Donepezil
輕度至中度失智之阿茲海默症	可逆性AChEI	Rivastigmine
輕度至中度失智症	可逆性；競爭性AChEI	Galantamine
中度至重度失智之阿茲海默症	非競爭性NMDA受體阻斷劑	Memantine

*AChEI = acetyl cholinesterase inhibitor; NMDA = N-methyl-D-aspartate

(a) Donepezil

Donepezil為具可逆性的AChEI，半衰期長，可達70小時，且不具肝毒性，為治療AD的首選藥物。多項研究結果證實，對於罹患不同程度AD的病患投予donepezil 5及10毫克持續治療12、24及52週後，甚至持續治療3年後，其認知行為及每日的活動力都得到明顯的改善⁶。FDA已核准donepezil 5、10及23毫克持續釋放型的錠劑治療輕度至重度的AD⁷。donepezil常用劑量及劑量調整如表二所示。

(b) Rivastigmine

Rivastigmine為具可逆性的AChEI藥物，半衰期約2小時。研究結果證實，使用rivastigmine口服膠囊或經皮貼片治療AD，皆得到明顯改善認知行為及每日的活動力；而使用經皮貼片的血中濃度的波動比較和緩，9.6毫克的經皮貼片所達到效果相當於12毫克口服膠囊且使用貼片所產生的cholinergic的副作用也比較輕微⁸。FDA已核准rivastigmine 1.5、3和4.5毫克口服膠囊以及4.6和9.6毫克的24小時經皮貼片治療輕度至中度的AD⁷。至於臨床上rivastigmine常用劑量及劑量調整如表二所示。

(c) Galantamine

Galantamine為一種可逆性也具競爭性的AChEI，半衰期約7小時，galantamine也會作用在大腦的nicotinic receptor。根據研究結果證實，

galantamine可改善認知行為及每日的活動力⁹。FDA已核准galantamine口服膠囊治療輕度至中度的AD⁷。但FDA於2006年4月27日對於使用galantamine藥物發出警訊，避免患者發生心跳緩慢（bradycardia）及房室阻斷（atrioventricular block）的風險，特別是患有此類心臟疾病的患者應詳加注意⁷。galantamine常用劑量及劑量調整如表二所示。

(2)NMDA 受體阻斷劑（N-methyl-D-aspartate receptor antagonist

Glutamate 是具興奮性的神經傳導物質會作用在許多神經元受體上，NMDA 受體便是其中一種，當此一受體被激活後會導致神經細胞的活動力增強。當 NMDA 受體被過度活化之後，鈣離子大量流入細胞內造成神經元細胞凋亡，進而造成記憶和認知功能的喪失。memantine 為一非競爭性和低親和力鈣離子通道阻斷劑，可將 NMDA 受體阻斷而降低細胞凋亡，因此，抑制此致病機轉持續惡化，進而可改善患者認知行為及每日的活動力¹⁰。FDA已核准 memantine 用於治療中度至重度的 AD⁷。研究證實罹患 AD 病人服用 memantine + donepezil 相較於單獨使用 donepezil 有明顯改善認知功能、行為及每日的活動力的效果¹¹。memantine 常用劑量及劑量調整如表二所示。

表二AChEI/NMDA接受器拮抗劑治療阿茲海默症常用劑量

藥物	起始劑量 (毫克)	維持劑量 (毫克)	最大劑量 (毫克)	劑量調整	備註
Donepezil	5 毫克/每天 每日一次	5-10 毫克/每天 每日一次	10 毫克/每天	每4-6週調整 一次	中度至重度最大劑量可調整至23 毫克
Rivastigmine	3 毫克/每天 分二次服用	6-12 毫克/每天 分二次服用	12 毫克/每天	每2週調整 一次	轉換成貼片的劑量 < 6毫克可轉換成 4.6 毫克貼片； 6-12毫克可轉換成 9.5 毫克貼片
Galantamine	8 毫克/每天 每日一次	16 毫克/每天 每日一次	24 毫克/每天	每4週調整 一次	
Memantine	5 毫克/每天 每日一次	10 毫克/每天 分二次服用	20 毫克/每天	每週調整 一次	

上述內容摘錄自藥物諮詢資料庫 Micromedex (CCIS)

二、疾病的治療

根據目前已知的AD致病機轉如圖一所示¹，許多藥物已被研究用於治療AD或預防其病程的惡化。這些藥物包括有：gamma secretase、抗氧化劑（vitamin C 或 E）、非類固醇抗發炎劑（nonsteroidal anti-inflammatory；NSAIDs）、雌激素、銀杏葉萃取物、selegiline、金屬螯合劑或其他荷爾蒙替代療法等。這些藥物仍屬於研究階段其

療效還未得到有效的證實，因此，尚未被FDA核准使用。且根據美國精神醫學學會及美國老人精神醫療學會治療準則之內容並不建議長期服用vitamin E來治療AD，因為高劑量的vitamin E可能會對心血管產生毒性，也反對使用非類固醇抗發炎劑、雌激素、銀杏葉萃取物、selegiline、金屬螯合劑或其他荷爾蒙替代療法等藥物來治療或預防AD，因為這些療法都具有潛在的危險性及副作用，也缺乏多數研究來證實其療效，因此，不建議使用^{3,5}。美國老人精神醫療學會治療準則之內容建議AD的治療應該包含心血管疾病的處置、監控病患的血壓、血糖、膽固醇及homocysteine的數值及考慮其他危險因子的影響等⁵。

三、精神疾病的處置

AD 的病患除了認知衰退的症狀之外，還會有許多不同的非認知衰退的症狀，如：躁動、精神病、幻覺、具攻擊性、胡言亂語及恍惚等。約有 90% 的病患會出現此類症狀。這些徵候也是造成罹患 AD 的病患醫療費用增加、照顧困難及生活品質降低的原因。但是，針對罹患 AD 所伴隨的精神疾病，FDA 尚無核准任何藥品可用來治療。不過，非核准適應症使用 (off-label use) 藥物 (如：抗精神病藥物) 已在世界各國已被廣泛地應用。根據美國精神醫學學會治療準則之建議，抗精神病藥的使用則是必須被限制的³，不論是第一代或第二代抗精神病藥對老年人都有致死率增加的風險。因此，對於精神疾病的改善，常以非藥物治療為主，當症狀沒有明顯改善或是情況加重時，再考慮抗精神病藥物的治療。倘若藥物使用未能使症狀改善則應立即停藥；如果投與藥物治療後有明顯臨床療效時，幾經醫師評估可望進行劑量調整，以避免不良反應發生。

(1)非藥物治療

有文獻指出，若對病患進行有計畫性的音樂、活動及行為的治療或改善病患居住環境因素等，對於病患的精神症狀與行為異常的改善有其實質的效果。另一方面，可在照護者陪同下，協助病患進行簡單的肢體運動，進而減低躁動的發生；在晚上就寢時，營造舒適的環境，以提升病患睡眠品質；藉由鼓勵的言語，不斷地重複教導病患去維持個人衛生習慣及穿衣打扮等生活自理事項；此外，還有許多方式，如：音樂療法、寵物療法、藝術療法、按摩及翻閱過去的相片等，都可以應用於提升病患精神狀態的改善¹²。

(2)藥物治療

如果病人以非藥物治療，症狀沒有明顯改善或是情況有加重時，需要以藥物治療時，第二代抗精

神病藥物最常被使用。經由研究結果證實，每日使用 risperidone 2 毫克或 olanzapine 5-10 毫克，對於病患的攻擊性有改善的效果，但對於躁動及精神病卻無效，每日使用 clozapine 12.5-100 毫克可改善躁動及精神病的效果。quetiapine、ziprasidone 及 aripiprazole 等藥物因致死率增加則被限制使用^{13,14,15}。由於罹患 AD 的病患大多數為老年人，使用第二代抗精神病藥治療，需要特別注意所伴隨而來的副作用，如：水腫、肺部感染、腦血管病變、代謝性疾疾病及死亡等。因此，抗精神病藥物使用與否，須經醫師審慎評估後才可使用。

照護者的壓力

阿茲海默氏症的治療過程中照護者扮演著重要的角色，這些照護者通常是病患的家屬或聘用看護。看護者除了照料患者基本生活起居之外，還要陪同病患進行許多臨床的治療。因此，照護者在照顧期間幾乎把自己完全奉獻給所照顧的人，經年累月之後，就會開始產生易怒、沮喪、失眠或注意力不集中等壓力過大的現象，甚至身體不適或精神方面的問題。所以，解決照護者所面臨的壓力，也在治療 AD 重要的一環。因此，醫療人員或社工可提供照護者了解阿茲海默氏症病程的發展，對於可能遇到的困難及問題，提供不同的照護技巧及建議，不會因挫折感而漸漸失去耐心。目前也有許多替代的照顧資訊，如：成人日間照顧中心、居家協助、訪問護士及送餐服務等。可提供給無法全天候照顧病患的家屬不同的選擇，讓阿茲海默氏症病患得到更長遠且臻於完善的照護。

結論

阿茲海默氏症的致病機轉雖然尚未明確，但是，仍有許多關鍵性的機轉已被證實，如：amyloid beta。這些重要的發現有助於阿茲海默氏症的治療，許多藥廠與研究機構都紛紛投入此一疾病的研究與基因發展的找尋，盼望在不久的將來，會有可治療或預防的藥物上市，讓目前或未來可能因阿茲海默氏症所苦的病患，得到更好的治療，也有助減少阿茲海默氏症所耗損醫療及社會的成本。

參考資料

藥物安全簡訊

Cetuximab 引起之輸注反應案例報告

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.8(6)

Cetuximab 是人鼠混種基因重組的嵌合型單

1. Prerna Upadhyaya*, Vikas Seth and Mushtaq Ahmad (2010) Therapy of Alzheimer's disease: An update Afr. J. Pharm. Pharmacol. Vol. 4(6). pp. 408-421.
2. Cummings JL (2004). Alzheimer's disease. N Engl J Med. 351: 56-67.
3. Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, et al (2007). American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias, second edition. Am J Psychiatry. 164 (suppl 12): 5-55.
4. Rabins PV, et al (2009). New developments in the treatment of Alzheimer's disease. J clin Psychiatry. 70:2, 281-290.
5. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, et al (2006). Position statement of the American Association for geriatric psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 14(7):561-572.
6. Birks J, Harvey RJ (2006). Donepezil for dementia due to Alzheimer disease. Cochrane database Syst. Rev., 25: CD001190.
7. 美國食品藥物管理局 FDA (<http://www.fda.gov>)
8. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsohaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD001191
9. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD001747
10. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD003154
11. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I (2004). Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. J. Am. Med. Assoc., 291: 317-24.
12. Opie J, Rosewarne R, O'Connor DW (1999). The efficacy of psychosocial approaches to behaviour disorders in dementia: a systematic literature review. Aust N Z J. Psych. 33: 789-99.
13. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA (1990). A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. J. Am. Geriatr. Soc., 38:553-563.
14. Ballard C, Howard R (2006). Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm, Nat. Rev. Neurosci., 7: 492-500.
15. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN et al (2000). Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing care facilities. Arch Gen. Psych., 57: 968-976.

株抗體，可專一性地阻斷表皮生長因子受體，臨床上用於治療轉移性直腸結腸癌、局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌、復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌。使用 cetuximab 可能引起嚴重輸注反應，若未經適當處置，極可能危害病患生命安全¹。

案例報告

63歲男性，身高 160 cm，體重 56 kg，體表面積 1.58 m²，無高血壓、糖尿病等病史，無藥物過敏，2008/8/25 診斷有直腸癌(pT2N1MX, Dukes'C2)，接受手術 radical colectomy、電療及輔助化療-口服 calcium folinate+ uracil-tegafur (UFT[®])。2010/8/2 因 carcinoembryonic antigen (CEA)持續上升至 17.61 ng/mL，且 FDG-PET/CT scan 發現有淋巴轉移，給予 FOLFIRI (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin)及 FOLFOX(oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin)後，檢查發現有肺轉移。2011/3/24 開始標靶治療，總計 5 次 bevacizumab + FOLFIRI 及 5 次 bevacizumab + FOLFOX，施打期間無輸注反應。

2011/10/13 因 CEA 持續上升，更改標靶治療為 cetuximab + FOLFOX，10/13 給 dexamethasone 後，靜脈輸注 cetuximab 500mg 2 小時，注

射約半小時後病患出現不斷咳嗽、冒汗、臉部漲紅、聲音沙啞及胸痛，立即停止化療，測量體溫 36.2 度，心跳 105 次/分鐘，呼吸 18 次/分鐘，血壓 147/86 mmHg，並給予 diphenhydramine、hydrocortisone、epinephrine inhalation、大量點滴輸注及氧氣面罩。醫師與病患討論施打 cetuximab 的風險利益評估，患者決定繼續使用，10/15 給 hydrocortisone 及 diphenhydramine 後，將剩餘 cetuximab 靜脈滴注 6 小時，無不適反應。11/11 施打第二次 cetuximab 500mg 靜脈滴注延長為 6 小時，注射約 80 分鐘後，病患主訴無法呼吸喘氣、胸口彷彿有東西壓著，立即停止化療，測量體溫 36.3 度，心跳 82 次/分鐘，呼吸 21 次/分鐘，血壓 159/98 mmHg，停止化療並給予急救藥物。11/12 將剩餘 cetuximab 383mg 加上 normal saline 稀釋為 300ml，靜脈滴注 8 小時，無不適反應。2011/12/5、12/26 及 2012/1/13 給 dexamethasone 及 diphenhydramine 後，施打 cetuximab 500mg 加上 normal saline 稀釋為 500ml，靜脈輸注延長為 8 小時(速率 62.5 ml/hr)，順利完成化療。2012/2/13 因病患淋巴及肺轉移持續惡化，醫師更改 palliative chemotherapy 為 capecitabine tab 1,500mg BID。病患檢驗數值(表一)。

表一 病患使用 cetuximab 之住院期間生化血液檢驗數值

項目	參考值	2011/10/12	2011/11/11	2011/12/5	2011/12/26	2012/1/11
BUN (B)	6-21 mg/dL	18	24	16	15	14
Creatinine(B)	M:0.64~1.27 mg/dL	0.57	0.56	0.5	0.61	0.51
Total Bilirubin	0-1.3 mg/dL	0.9	0.7	0.7	1.0	0.6
AST/GOT	0-34 U/L		30			
ALT/GPT	0-36 U/L	19	20	26	31	30
ALK-P	28~94 U/L	48	46	45	54	53
Na+	134-148 mEq/L	137.4	137.6	137.5	138.6	139.1
K+	3.6-5.0 mEq/L	4.1	3.58	3.86	4.05	4.07
Calcium	7.9-9.9 mg/dL		8.5	8.5		
Inorganic P	Adult 2.4-4.7 mg/dL		2.7			
Albumin	3.5-5.5 g/dL		4.1	3.8	3.8	3.5
CO2	23-32 mEq/L		25.4			
CK-MB	0.6-6.3 ng/mL		2.8			
Troponin-I	WHO<0.5ng/mL ECS/ACC, 10%CV:0.06 ng/mL		< 0.02			
CEA	< 5 ng/mL		6.42	8.67		
WBC	M3.9-10.6*1,000/uL	3.6	7.0	10.2	6.7	4.0
RBC	M4.5-5.9*million/uL	3.47	3.60	3.77	3.99	3.59
Hemoglobin	M13.5-17.5 g/dL	11.2	12.0	12.3	13.2	11.9
Hematocrit	M41-53 %	33.5	36.0	37.1	39.2	35.6
Platelets	150-400*1,000/uL	289	305	349	303	252
Segment	42-74 %	53.0	71.1	90.6	59.8	51.8
Lymphocyte	20-56 %	29.0	14.8	8.0	21.2	23.9

討論

化療的輸注反應依據 National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events 分五個等級(表二)²，cetuximab 引起輸注反應(all grade)機率約 10-21%，嚴重輸注反

應(grade 3 and 4)約 2-5%³。目前關於危險因子的資料有限，有過敏史及居住於美國中南部可能與高發生率的嚴重輸注反應有關，根據研究，在美國 Tennessee 和 North Carolina 發生嚴重輸注反應機率高達 22%^{4,5}。造成輸注反應的詳細機轉尚未明

確，可能和 cytokine 有關⁶。

Cetuximab 輕中度輸注反應症狀包括寒顫、發燒、暈眩或呼吸困難，嚴重輸注反應可能造成支氣管痙攣、聲音嘶啞、喘鳴聲、蕁麻疹、血壓增加或減少、失去意識、休克或心跳停止。約有九成的嚴重輸注反應發生於第一次輸注³，臨床上有死亡案例報告^{3,7}。

使用 cetuximab 起始劑量 400 mg/m²，建議輸注時間是 2 小時，最快輸注速率不能超過 10 mg / 分；輸注期間和結束後一小時內需密切觀察患者，若發生輕中度輸注反應，建議降低輸注速率。如果發生嚴重輸注相關反應，要立即且永遠終止 cetuximab 治療，適當急救藥物包括 epinephrine、靜脈輸注液、類固醇、抗組織胺針劑、支氣管擴張劑、氧氣及 vasopressors。^{1,3,8}

治療轉移性直腸癌之標靶藥物有三種，其發生嚴重輸注反應機率分別為 cetuximab-嵌合型單株抗體 (2%-5%)；bevacizumab-人類化單株抗體 (<1%)；及 panitumumab-人類單株抗體 (0.1%)，

隨著鼠源蛋白質比例降低，輸注反應也隨之減少⁸。臨床案例使用 cetuximab 發生嚴重輸注反應時，可成功更換 panitumumab 治療⁹。

在文獻報告中，施打 cetuximab 出現 grade 3 或 grade 4 輸注反應仍有少數病患可再次成功使用 cetuximab 治療，目前尚無針對此類病患給予調降輸注速率的準則^{10,11}。本案例初次施打 cetuximab 時出現輸注反應，在立即停止化療並給予急救藥物後，不適症狀緩解；第二次施打時延長 3 倍輸注時間，仍出現輸注反應，直至第三次延長 4 倍輸注時間，順利完成化療，Naranjo scale 為 9 分(表三)。

對於出現 cetuximab 輕中度輸注反應的病患，再次施打時可降低輸注速率。如果出現嚴重輸注反應，建議停止 cetuximab 治療並且更改化療藥物，但是當病患無其他替代選擇藥物時，再次使用 cetuximab 時，可給予 premedication(類固醇與抗組織胺)，延長 cetuximab 輸注時間，並且嚴密監控患者與備妥急救藥物與設備，以保障用藥安全。

表二 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Infusion related reaction	Mild transient reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluids); prophylactic medications indicated for ≤24hrs	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: A disorder characterized by adverse reaction to the infusion of pharmacological or biological substances.

表三 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	□ +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 9；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. Patel DD, Goldberg RM. Cetuximab-associated infusion reactions: pathology and management. *Oncology* 2006;20

(11):1373-82;discussion 1382,1392-4,1397.

2. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria for Adverse Events, Version 4.0. <http://evs.nci.nih>.

- gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdfhttp://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Accessed May 1, 2012.
3. Product Information: ERBITUX(R) intravenous injection, cetuximab intravenous injection. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2011.
 4. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3644-8.
 5. Allen RM, Goldberg RM, Berlin J et al. Unusually high rates of hypersensitivity to cetuximab in the middle-southern United States: association with atopic phenotype. *J Clin Oncol* 2007;25(20 Suppl):9051.
 6. Chung CH: Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008;13(6):725-32.
 7. Tronconi MC, Sclafani F, Rimassa L, et al. Fatal infusion reaction to cetuximab: the need for predictive risk factors and safer patient selection. *J Clin Oncol* 2011;29(23):e680-1.
 8. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12(5):601-9.
 9. Langerak A, River G, Mitchell E et al. Panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and cetuximab infusion reactions: a series of four case reports. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8(1):49-54.
 10. Cerman J, Melichar B, Cermanova M et al. Management of severe infusion reactions after cetuximab. *Acta Oncol* 2008;47(8):1609-11.
 11. Song X, Long SR, Barber B et al. Systematic review on infusion reactions associated with chemotherapies and monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Curr Clin Pharmacol* 2012;7(1):56-65.

藥物安全簡訊

精神藥物引起抗精神病藥物惡性症候群的 案例報告

彭鈺惠 張展維
嘉義長庚醫院 藥劑科

前言

精神藥物引起抗精神病藥物惡性症候群，這個名詞首次於 1960 年被學者提出。NMS(neuroleptic malignant syndrome; NMS)是一種因為使用抗精神病藥物引起的少見、卻具有致命性危險的急症。致死率高達 10~20%^[1]。此不良反應被發現於服用傳統高效價(high potency)之抗精神病藥物、低效價之 D₂ 受體拮抗劑(ex:metoclopramide)、非典型之精神藥物(主要作用在 D₃ 與 D₄ 受體)、TCA 抗憂鬱藥物及巴金森氏藥物戒斷等^[2,3]。本案例是疑似使用多種精神藥物合併治療而引起抗精神病藥物惡性症候群的案例報告。

案例簡述

81 歲男性，身高 172 公分，體重 78.5 公斤，曾有胃潰瘍、高血壓等病史。2009/1/29 因解黑便和腹部疼痛而至嘉義某醫院急診室求診，經由腹部電腦斷層掃描檢查發現，病人因消化性潰瘍穿孔(PPU)而造成腹膜炎。經由緊急腹部 gastrorrhaphy 手術開刀治療後，他被送至 ICU 做進一步治療。2/7 病人因為消化不良，醫生加上 metoclopramide 5mg(3.84) 1pct tid 使用。2/9 病人出現了急性的精神錯亂現象(acute delirium)，醫師懷疑為加護病房症候群(ICU psychosis)，處方 quetiapine 25mg 0.5pc QD & 1pc HS 並加上 haloperidol 5mg/amp 1pc PRN 使用。2/12 上午病人開始發燒達 38.9°C，

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.8(8)

並且出現意識恍惚，四肢的肌肉強直，頸項強直等症狀。實驗室檢查數據發現：Myoglobin :236.8 ug/L, WBC:14.9 *10³/μL, CPK:170U/L。和精神科醫師會診後，懷疑病人為抗精神病藥物惡性症候群(NMS)。因此，醫生停用了 quetiapine、haloperidol 和 metoclopramide。並且給予 bromocriptine 5mg 1pc TID 給予治療。2/16 病人在給予 bromocriptine 治療後其意識和認知功能都獲得改善，且病情也趨於穩定，所以轉至普通病房治療。住院期間其它用藥如表一，實驗室數據如表二。

流行病學

NMS 是一個少見的疾病，根據文獻指出，在使用抗精神病藥物的病人有 0.02%~3%的發生率^[4,5]。雖然大部份的個案發生在年輕及壯年族群約 20~40 歲左右，但從 0.9 至 78 歲都有案例報告被指出^[2,4,6]，所以年齡可能不是一個危險因素^[7]。在大多數研究中，男性多於女性兩倍。這年齡和性別分佈顯示的結果可能和使用抗精神病藥劑的族群比例有關^[2,7]。

危險因子

容易發生 NMS 的危險因子，包含了與藥物有相關的一(1)劑量：使用高劑量的藥物(2)速度：快速的劑量遞增(3)劑型：給藥的途徑—注射給藥。而其它的因素則包括了，合併使用 lithium

或其他精神科藥物。或病人具有雙極性疾病、阿滋海默症、躁動、脫水、緊張症等神經系統疾病及急性內科疾病(包括外傷,手術,感染)^[2,4,8,9-11]。

致病機轉 NMS 真正的病因機轉未知,但推測可能為腦部的多巴胺(dopamine)受體被阻斷。其位於丘腦下部(hypothalamus)的多巴胺受體被阻斷後可能會引起高熱和自律神經失調等症狀。而黑質紋體多巴胺通路被干擾後可能會導致帕金森氏病類疾病的症狀,如震顫和僵硬。同時也會造成下視丘體溫定點的改變,而導致過高的體溫。^[12,13]

臨床表徵與實驗室檢查^[5,14]

NMS 發生在開始服藥後的幾個小時內到幾個月後,NMS 一旦發生後,症狀會在 24-72 小時內迅速進展,臨床上會出現:

- 1.意識狀態改變(mental status change)
- 2.自主神經系統功能障礙(autonomic instability)
- 3.體溫過高(hyperthermia) (>38.3°C)
- 4.錐體外徑症候群(extrapyramidal syndrome)

實驗室檢查可發現血中 CPK 值上升或肌紅蛋白尿、白血球數過高。另外還可發現肝功能和電解質異常,及代謝性酸中毒。可能會發生致命的併發症如橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)及腎臟衰竭(pigment-associated renal failure)。

診斷標準

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder -IV (DSM-IV)對抗精神病藥物惡性症候群的定義為:除必須有體溫升高與肌肉僵硬外,還必須符合下列 2 項或更多其它症狀:流汗、吞嚥困難、顫抖、大小便失禁、意識改變、心搏過速、血壓改變、白血球上升、CK 值上升。DSM-IV 也強調須排除其他會造成發燒或類似抗精神病藥物引致之惡性症候群之內科疾病,例如(1)感染:腦膜炎(meningitis)或腦炎(encephalitis)(2)神經:積重性癲癇(status epilepticus)(3)內分泌疾病甲狀腺機能亢進(thyrototoxicosis)或嗜鉻細胞瘤(pheochromocytoma)(4)藥物:藥物引起的高體溫、中毒等。

治療

治療 NMS 最重要的第一步驟,就是立即停止抗精神病藥物使用。通常只要及時停藥,幾乎都能痊癒。一般在停藥後 7-10 天內會復原。常用來治療 NMS 的藥物有(一)(1)dopamine agonist:bromocriptine,口服 5mg/次,Q6~Q8H 使

用,慢慢遞增,max dose:40 mg/day,連續使用 10 天後再慢慢遞減。(2)dopamine D₂-receptor agonist:amantadine,口服 100mg Q12H 使用,max dose:200mg Q12H。(二)dantrolene:skeletal muscle relaxan,注射給藥,起始劑量為 1 to 2.5 mg/kg max dose:10 mg/kg/day^[15,16]。

討論與分析

回顧個案,81 歲男性,2/7 日因腹脹和消化不良所以醫生開立了 metoclopramide 來促進腸胃蠕動。後來在 2/9 日,因病人出現 delirium 症狀,醫生懷疑可能是加護病房症候群,所以開立了具有 D₂ 受體拮抗作用的非典型抗精神病 quetiapine 和典型 haloperidol PRN 使用。Metoclopramide,為一 D₂ 受體拮抗劑,同時也是血清素受體拮抗劑,它可以促進胃腸道的蠕動,但美國 FDA 於 2009 年 2 月 26 日發布藥品安全資訊,指出 metoclopramide 成份藥品可能會導致皮膚病出現非自主性或重複性之肌肉運動障礙(tardive dyskinesia)。而 quetiapine 亦為一種 D₂ 和血清素(5HT₂)的受體拮抗劑。有文獻也指出若 metoclopramide 與神經方面藥品 quetiapine 和 haloperidol 一起使用,將會增加錐體外症狀的風險^[17]。另外在臨床上,有另一種類似 NMS 疾病稱為血清素症候群(serotonin syndrome, SS)。血清素症候群臨床上與惡性抗精神病藥 NMS 不僅極難區分,治療上也完全不同。所以是需要鑑別診斷的過程中被排除的。症狀上兩者極為類似難以區分,SS 可能在服用藥物數分鐘內,症狀就有可能會快速的發生,但大部份的病人都是在藥物劑量改變或者服用過量的 6-24 小時內產生症狀。精神藥物之惡性症候群與 dopamine 拮抗劑有關,症狀是緩慢出現的,通常在服藥後數天到一個禮拜內慢慢出現,二者之間最大的不同則是 NMS 的病人身體可能呈現如 lead-pipe rigidity 的現象,而這個現象是不會在 SS 出現的。而該個案是在在同時併用三種 D₂ 受體拮抗劑四天後,臨床上現出了符合 DSM-IV 對抗精神病藥物惡性症候群定義的症狀,如病人體溫突然上升至 38.9°C,開始出現意識改變、恍惚,四肢肌肉和強直和頸項強直等症狀。立即為病人會診精神科醫生,並且進行相關的生化數值檢驗。實驗室檢查發現病人的 myoglobin 高達 236.8 ug/L,CPK 也升高至 170 U/L,WBC 由原本 2/7 日的 8.3 10³/μL 上升至 14.9 10³/μL。所以醫生評估病人可能產生了 NMS 症候群,並且立即停用可疑的相關藥品 metoclopramide、quetiapine、haloperidol。並投與 bromocriptine 給予治療後,病情獲得改善。依據藥物不良反應發生

的時序性，及停藥和投與解藥後的反應，並以 Naranjo scale 進行相關性之評估，藥物不良反應嚴重度為中度，總分為 5 分（如表三）。故判定極

有可能是因為同時併用多種精神藥物，導致病人發生 NMS 之不良反應。

表一、病患住院期間用藥明細

藥名	劑量	用法	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tienam®	1	Q6H														
Cefazolin (500mg/vial)	2	Q8H														
Clindamycin (300mg/vial)	2	Q8H														
Ceftriaxone (500mg/vial)	2	Q12H														
Amino acid 5% (500ml/bot)	1	QD														
Fat emulsion 10% (500ml/bot)	1	QD														
KCl (20meq/mL, 20ml/amp)	0.5	60B														
Multivitamin (10ml/vial)	1PC	60B														
Furosemide (40mg/tab)	1	BID														
Omeprazole (40mg/vial)	1	20C														
MgO (250mg/tab)	2	TID														
Metoclopramide (5mg/tab)	1	TID														
Esomeprazole (40mg/tab)	1	QD														
Sennoside A+B (12mg/tab)	2	HS														
Meperidine (50mg/amp)	1	Q4H														
Propofol (10mg/ml, 50ml/bot)	5ml	Q1H														
Amlodipine (5mg/tab)	1	QD														
Co-Diovan	1	QD														
Captopril (25mg/tab)	1	TID														
Quetiapine (25mg/tab)	0.5/1	QD/HS														
Haloperidol (5mg/amp)	1	PRN														

表一、病患住院期間用藥明細（續上表）

藥名	劑量	用法	13	16	17	18	19	21	22	23	24	25	26	28	3/1
Clindamycin (300mg/vial)	2	Q8H													
Ceftriaxone (500mg/vial)	2	Q12H													
Cefadroxil (500mg/cap)	1	Q12H													
Furosemide (40mg/tab)	1	BID													
Sennoside A+B (12mg/tab)	2	HS													
Esomeprazole (40mg/tab)	1	QD													
Mosapride (5mg/tab)	1	TID													
Metoclopramide (5mg/tab)	1	TID													
Tamsulosin (0.2mg/tab)	1	QD													
Phenazopyridine (10mg/tab)	1	TID													
Bethanechol (25mg/tab)	1	TID													
Acemetacin (90mg/cap)	1	BID													
Ultracet®	1	Q6H													
Amlodipine (5mg/tab)	1	Q12H													
Captopril (25mg/tab)	1	TID													
Bromocriptine (2.5mg/cap)	2	TID			1										
Clonazepam (0.5mg/tab)	0.5	HS													

表二、病患住院期間生化檢驗數值

檢驗項目	參考值	單位	1/29	1/30	1/31	2/1	2/7	2/12
Cr	0.4~1.4	mg/dL	1.22	1.34		1.11	0.76	1.03
BUN	6~21	mg/dL	14	17		23	10	29
ALT	0~36	U/L					17	21
Lipase	> 190	U/L	74					
ALP	28~94	U/L	45					
T.Bili	0~1.3	mg/dL					0.5	
Na	134~148	meq/L	138.9	138		138.7	140.2	135.3
K	3.0~4.8	meq/L	4.64	5.16	3.72	3.39	2.96	5.01
Ca	7.9~9.9	Mg/dL						7.9
CRP	< 5	mg/L	16.5	108.5				51.3
CK	15-130	U/L						170
Myoglobin	M:17.4~105.7	ug/L						236.8
WBC	M:3.9~10.6	10 ⁹ /μL	8.4	11.0		11.1	8.3	14.9
Segment	42-74	%	81.0	74.0		93.0	80.0	88.0
RBC	M: 4.5~5.9	10 ⁶ /μL	2.57	3.71		3.40	3.36	3.59
Hgb	M:13.5~17.5	g/dL	7.7	10.7		9.7	9.5	10.0
Platelet	150~400	10 ³ /μL	306	228		231	297	457

表三、不良反應與藥物相關性之評估: 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.當停藥後或服用此藥之解藥,不良反應是否減輕?	■+1	□0	□0
4.停藥後一段時間再重新服用此藥,不良反應是否再度發生?	□+2	□-1	■0
5.是否有其他原因(此藥物以外)可能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已達中毒劑量?	□+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

- Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry 1989; 50:18.
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am 1993; 77:185.
- Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome--a case review. Hum Psychopharmacol 2003; 18:301.
- Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1985; 142:1137.
- Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. Drug Saf 1998; 19:73.
- Margetić B, Aukst-Margetić B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19:429.
- Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:914.
- Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. CMAJ 2003; 169:439.
- Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth 2000; 85:129.
- Haddow AM, Harris D, Wilson M, Logie H. Clomipramine induced neuroleptic malignant syndrome and pyrexia of unknown origin. BMJ 2004; 329:1333.
- Nimmagadda SR, Ryan DH, Atkin SL. Neuroleptic malignant syndrome after venlafaxine. Lancet 2000; 355:289.
- Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. Clin Infect Dis 2000; 31 Suppl 5:S157.
- Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? Neurology 1981; 31:132.
- Waldorf S. AANA journal course. Update for nurse anesthetists. Neuroleptic malignant syndrome. AANA J 2003; 71:389.
- Bond WS. Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. Clin Pharm 1984; 3:302.
- Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsuura S, et al. The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium. Psychiatry Clin Neurosci 1998; 52:433.
- Drug Information Handbook with International trade names index. 17th ed. Lexi-Comp, 2008-2009