

藥物治療

老人慢性關節炎疼痛之藥物治療

黃莉茜 項怡平

高雄長庚紀念醫院藥劑部

前言

骨骼肌肉疼痛為老人常見疾病，造成疼痛的原因包含退化性關節炎、發炎性關節炎和軟組織風濕症¹。為維持老年人的生活品質，疼痛控制是治療的重要部分之一。疼痛治療應具多元化和個別化，包含非藥物治療與藥物治療，非藥物治療為教育病人養成健康的生活習慣，如體重控制和規律的運動；藥物治療有 acetaminophen、非類固醇抗發炎藥物 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、鴉片類藥物 (opioids) 與輔助藥物 (adjuvants) 等等。要完全緩解老人慢性關節炎所引起的疼痛相當困難，藥物的使用可以減少因疼痛造成的睡眠障礙、疲倦和情緒低落以及改善老人的生活品質。

疾病介紹

壹、退化性關節炎 (Osteoarthritis)

退化性關節炎是老年族群最常見的關節病變，特徵為關節軟骨的破壞，使軟骨下方的骨骼互相摩擦，導致疼痛、腫脹，嚴重影響活動能力，最後在關節表面出現不規則的骨質增生形成骨刺 (osteophyte)，壓迫神經造成疼痛。最常受退化性關節炎影響的部位是承載身體重量的關節²，如脊椎關節、膝關節和髖關節，另外手部的遠端和近端指間 (interphalangeal) 關節，也易受到退化性關節炎的影響。脊椎的退化性關節炎常發生於五十歲以上的病患，導致脊椎狹窄 (spinal stenosis) 和脊椎性跛行 (spinal claudication) 伴隨站立或行走時腿部或臀部疼痛。

貳、發炎性關節炎 (Inflammatory Arthritis)

發炎性關節炎包含類風性濕關節炎 (rheumatoid arthritis)、乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis)、全身性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE)、Sjogren's Syndrome。類風濕性關節炎是發炎性關節炎中最常見的疾病，是一

種原因不明的全身性慢性發炎性現象，病變特徵為持續性的滑膜炎，破壞骨骼與軟骨而導致關節變形，通常會侵犯對稱性的周邊關節。治療類風濕性關節炎的主要目標有 (1) 減少發炎和防止關節破壞，維持關節正常功能 (2) 緩解疼痛。大部分病人需要長期治療，使用疾病調節抗風濕藥物 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 可改善關節發炎並減緩病程的進行³。

參、軟組織風濕症 (Soft-tissue Rheumatism)

軟組織風濕症是指關節周圍之滑液囊、肌腱、韌帶、肌肉和肌膜等軟組織之發炎疼痛，包含肌腱炎和滑液囊炎等。鈣化性肌腱炎最常發生於肩關節，肌腱上出現羶磷灰石 (hydroxyapatite) 沉澱造成發炎和疼痛⁴。其他軟組織風濕症包括網球肘、腕道症候群和足底筋膜炎等。

藥物治療

老人慢性疼痛不適當的治療會造成行動不便、身體功能受損、心情低落、社交活動減少、失眠與食慾下降，也會增加進入急診的次數與重複住院率⁵。藥物的治療可改善疼痛造成的身體功能障礙與生活品質不良，而藥物的選擇必需謹慎評估其風險與利益之比重。老化會影響藥物的療效與毒性，藥物本身的藥物動力學與藥物效力學也會隨老化而改變如表一。美國老人醫學會 (American Geriatric Society, AGS)⁶ 對於老人持續性疼痛之藥物治療準則如表二，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 依疼痛強度建議用於老人的止痛劑如表三。疼痛治療有藥物治療與非藥物治療，以下介紹藥物治療部分。

壹、Acetaminophen

最常用於治療肌肉骨骼疼痛的止痛劑，是治療輕至中度疼痛的第一線用藥⁶。Acetaminophen 的作用機轉仍未完全被了解，可能的作用機轉為作用

於 cyclooxygenase enzyme (cox), 抑制前列腺素 (prostaglandin, PG) 的合成。口服吸收快速, 在投予後 30~60 分鐘內達到最高血中濃度, 主要經由肝臟代謝與腎臟排除⁷。雖然對大部分病患而言, acetaminophen 比 NSAIDs 或其他止痛藥有較好的耐受性、無成癮性, 且不易產生胃腸道或血小板功能低下之副作用, 但使用過量可能會有肝毒性, 長期使用會增加腎衰竭之風險。一般建議每日總劑量要低於 4000mg, 但在長期使用 acetaminophen 的老人建議每日總劑量要低於 2600mg⁸。

表一 老化造成藥物學上的改變

藥物學	老化造成的改變
胃腸道吸收	<ul style="list-style-type: none"> ●胃腸道中運輸時間延長, 在腸道中持續釋放藥物的作用會延長 ●鴉片類藥物引起的腸蠕動失調在老人有增加的情形
經皮吸收分佈	<ul style="list-style-type: none"> ●老化對於經皮吸收的影響較小 ●體液減少、脂肪組織增加, 使脂溶性藥物的分佈體積增加
肝臟代謝	<ul style="list-style-type: none"> ●氧化作用(oxidation)減少, 藥物半衰期延長 ●結合作用(conjugation)通常不受老化的影響 ●首渡代謝效應(first pass effect)通常不改變 ●基因酶多形體可能影響某些 cytochrome enzyme
腎臟排除	<ul style="list-style-type: none"> ●老化會降低腎絲球過濾率, 減少藥物的排除
活性代謝物 抗膽鹼副作用	<ul style="list-style-type: none"> ●腎清除率下降, 會延長活性代謝物的作用 ●加重譫妄、便秘、尿失禁

貳、非類固醇抗發炎藥物

NSAIDs 的作用機轉是藉由抑制 cox 的作用, 進而抑制 PG 的合成, 達到消炎鎮痛的作用。Cox 有兩種異構型分別為 cox-1 和 cox-2, cox-1 可幫助維持腎臟、胃腸道和血小板的正常生理功能; cox-2 受到細胞素(cytokine)、生長因子(growth factor)及發炎刺激的誘導時大量增加, 促使花生四烯酸(arachidonic acid)產生 PGI₂, PGI₂ 會誘導發炎而導致疼痛。傳統非選擇性的 NSAIDs 會同時抑制 cox-1 和 cox-2, 止痛效果主要由抑制 cox-2 而產生, 抑制 cox-1 可能會引起胃腸道副作用與破壞血小板功能。cox-2 選擇性抑制劑可減少胃潰瘍與異常出血的發生, 較不會抑制血小板功能, 但心血管副作用(心臟衰竭、高血壓、缺血性心臟病)的發生率較高⁹。

AGS guideline 建議 NSAIDs 應盡量避免用於老人, 僅適合用於無法由其他治療方法緩解疼痛的老人, 且應謹慎使用。限制使用 NSAIDs 是由於

NSAIDs 在老人有較高發生副作用的機率, 包括在胃腸道(潰瘍、胃炎)、腎臟(急性腎衰竭、高血鉀)、肝臟、異常出血、心血管(體液滯留、高血壓、充血性心衰竭、可能增加心因性的死亡率)等等。用藥期間應例行性評估 NSAIDs 的療效、副作用、毒性、藥物與藥物交互作用及藥物與疾病交互作用⁶。

表二 美國老人醫學會對於老人持續性疼痛之藥物治療準則

非鴉片類
Acetaminophen
<ul style="list-style-type: none"> ●為治療持續性疼痛, 特別是骨骼肌肉疼痛的初始與持續用藥 ●每日最大劑量建議為 4000mg ●絕對禁忌: 肝臟衰竭 ●需謹慎監測: 肝功能不全、慢性酒精濫用 ●非選擇性 NSAIDs 和 cox-2 選擇性抑制劑 ●當其他安全性較高的治療方法失敗, 改用 NSAIDs 之前要先評估使用 NSAIDs 之風險與併發症和治療利益之比重 ●絕對禁忌: 胃潰瘍、慢性腎臟疾病、心臟衰竭 ●需謹慎監測: 高血壓、Helicobacter pylori 引起之胃潰瘍病史、併用 corticosteroids 或 SSRIs ●老人使用非選擇性 NSAIDs 或 cox-2 選擇性抑制劑併用 aspirin 時, 應使用 proton pump inhibitor 或 misoprostol 作為胃腸保護劑 ●病人不應使用超過一種以上的非選擇性 NSAIDs 或 cox-2 選擇性抑制劑作為疼痛控制之藥物 ●病人使用 aspirin 作為心臟預防治療藥物時, 應避免使用 ibuprofen ●當病人使用非選擇性 NSAIDs 或 cox-2 選擇性抑制劑, 應例行性評估胃腸道和腎臟毒性、高血壓、心臟衰竭和其他藥物與疾病及藥物與藥物交互作用

鴉片類

- 用於中至重度疼痛, 因疼痛造成的身體功能障礙或生活品質不良之病人
- 治療持續性疼痛的鴉片類藥物, 以固定時間給藥為原則, 以達到穩定血中濃度
- 醫師應評估、確認鴉片類藥物造成之副作用
- 當使用長效型鴉片類藥物治療, 應評估並預防突發性疼痛發生; 一旦發生突發性疼痛, 應給予短效型、立即釋放劑型鴉片類藥物治療

輔助藥物

- 三環抗憂鬱劑(amitriptyline、doxepine、imipramine)有發生副作用(如抗膽鹼作用、認知障礙)之高風險, 應避免使用
- 起始劑量為最低有效劑量, 依病人的療效與副作用慢慢增加劑量, 這類藥物的作用與療效出現緩慢

其他藥物

- 局部神經性疼痛可使用局部 lidocaine, 局部非神經性疼痛可使用局部 NSAIDs

參、鴉片類藥物(Opioids)

鴉片類藥物為最強效的止痛劑, 用於治療老人中至重度疼痛, 尤其用於疼痛引起功能受損及生活品質下降之病人^{6, 10}。當使用 NSAIDs 與 cox-2 抑

制劑出現嚴重胃腸道與心臟副作用或胃腸道出血時，可改用鴉片類藥物，但目前仍無研究可證明長期使用鴉片類藥物治療老人慢性疼痛之療效與安全性。當選擇鴉片類藥物時，必須考慮病人的共病症及其他治療藥物，避免產生藥物與疾病或藥物與藥物交互作用。例如 codeine 和 morphine 要避免用於腎衰竭病人，容易造成便秘、噁心和認知障礙等副作用。此外，codeine 經由 cytochrome P450 2D6 轉變成 morphine，若與 CYP2D6 抑制劑如血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)併用時會阻礙 codeine 代謝成活性代謝物 morphine，降低 codeine 的療效。Hydromorphone 和 oxymorphone 非經 CYP 路徑代謝，可減少藥物與藥物交互作用，是最常建議用於老人的鴉片類藥物¹¹。

表三 WHO 依疼痛強度建議用於老人的止痛劑

疼痛等級	建議之藥物
Level 1 (輕至中度疼痛)	acetaminophen、cox-2 選擇性抑制劑 ±輔助性止痛劑
Level 2 (中至重度疼痛)	acetaminophen + 鴉片類止痛劑 (hydrocodone、oxycodone、codeine) 或 tramadol ±輔助性止痛劑
Level 3 (重度疼痛)	強效鴉片類止痛劑(morphine、 hydromorphone、fentanyl、 oxycodone) ±輔助性止痛劑

使用鴉片類藥物治療老人的疼痛，常因產生副作用而有所限制，鴉片類藥物副作用之預防與治療方法如表四¹²，其中呼吸抑制是最令人擔憂的副作用。呼吸抑制會影響呼吸速率、呼吸分鐘氣量與血中氧飽和度，在長期的鴉片類藥物治療中，呼吸抑制通常與快速增加劑量、與其他中樞神經抑制劑(如 benzodiazepines、酒精、barbiturates) 產生藥物與藥物交互作用或藥物在體內堆積有關。使用較低的起始劑量且緩慢地增加劑量，可使呼吸抑制的發生率降低。鎮靜與噁心之副作用發生率會隨著投藥次數增加而降低，但便秘與認知障礙之副作用仍會持續發生。便秘可由補充水分改善，也可用刺激性瀉下劑(如 senna, bisacodyl)及滲透性瀉下劑(如 lactulose)治療。譫妄(delirium)和其他認知障礙之副作用常見於老人，常發生在併用其他中樞神經系統之藥物(如 benzodiazepines、抗憂鬱劑、抗癲癇藥和抗精神病藥物)或飲酒的病人。已有研究顯示長期使用鴉片類藥物治療的老人，會增加跌倒和髖部骨折之風險，須謹慎使用。

肆、Tramadol 與 Tapentadol

Tramadol 是合成的鴉片類藥物，為弱 μ 接受體致效劑，抑制 serotonin 與 norepinephrine 的再吸收而產生止痛作用。Tramadol 的止痛效果為 morphine 的 1/10 倍(與 codeine 相近)，但引起便秘、鎮靜和呼吸抑制副作用的機率較低且成癮性低。Tramadol 主要的副作用是頭暈和噁心，與單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)或 SSRI 併用會增加癲癇發作與血清素症候群(serotonin syndrome)(如發燒、寒顫、躁動)之風險。Tramadol 用於老人疼痛的治療有效且具有良好的耐受性，在七十五歲以上的老人使用低劑量即可有效緩解疼痛¹³。

表四 鴉片類藥物副作用之預防與治療方法

副作用	預防/治療
在數日後產生耐受性，副作用的嚴重度會逐漸降低	
嘔吐	止吐劑
鎮靜	Methylphenidate 或 modafinil
口乾	人工唾液
無耐受性，若無治療副作用將持續	
便秘	蠕動刺激劑(senna、bisacodyl) 滲透性瀉下劑(lactulose、sorbitol) 糞便軟化劑與膨脹性瀉下劑 周邊鴉片接受體拮抗劑(methylnaltrexone)
認知障礙	降低劑量 鴉片類藥物交替使用 增加非鴉片類藥物或輔助性止痛劑
呼吸抑制	Naloxone
皮膚搔癢	Diphenhydramine 鴉片類藥物交替使用
尿液滯留	膀胱促動劑 Tamsulosin、terazosin

美國食品藥物管理局(FDA)核准 tapentadol 用於中至重度急性疼痛的治療¹⁴，tapentadol 主要作用於 μ 接受體作為 μ 接受體致效劑，也會抑制 norepinephrine 的再吸收而產生止痛作用。Tapentadol 不影響 CYP enzyme 且不產生活性代謝物，使它成為疼痛治療的新一項選擇。Tapentadol 最常見的副作用是噁心、頭暈、嘔吐、嗜睡與頭痛；在有高碳酸血症、嚴重或急性支氣管氣喘、嚴重呼吸衰竭或過去十四天內曾服用 MAOI 或癲癇的病人，應避免使用 tapentadol。當 tapentadol 與影響血清素代謝之藥物如 SSRI、血清緊素-正腎上腺素再吸收抑制劑(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)、三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressant, TCA)、MAOI 併用時，易造成血清素症候群之風險。

伍、輔助藥物(Adjuvants)

輔助藥物的作用並非在緩解疼痛，但具有調節疼痛的效果，抗憂鬱劑(尤其是 TCA)和抗癲癇藥是最常用的輔助藥物，特別是用於治療神經性的疼痛。抗憂鬱劑中已證實 TCA 與 SNRI 是有效的止痛劑，而 SSRI 的止痛效果較弱。TCA 包括 amitriptyline、doxepine、imipramine 與 desipramine 等，有抗膽鹼之副作用，用於老人易產生譫妄、口乾、姿勢性低血壓、便秘、尿液滯留和加重青光眼之副作用，且可能造成心臟傳導失常，因此禁用於有嚴重心臟疾病、攝護腺肥大與狹窄型青光眼的病人¹⁵。

在抗癲癇藥物中，gabapentin 和 pregabalin 被認為最具有止痛效果，特別是用於治療神經性疼痛。Gabapentin 和 pregabalin 皆不經由肝臟代謝，較不會有藥物與藥物交互作用的問題，它們皆由腎臟排出，對於腎功能不良的病人必須降低劑量。其主要副作用是嗜睡、頭暈、步履不穩、意識混亂和周邊水腫。其他的抗癲癇藥中，carbamazepine 與其代謝產物 oxcarbazepine 可用於治療三叉神經疼痛，topiramate 可用於治療偏頭痛。AGS 建議治療老年人持續性疼痛之口服藥物起始劑量如表五。

表五 AGS 建議治療老年人持續性疼痛之口服藥物起始劑量

藥物	建議之起始劑量	老年人使用注意事項
非鴉片類		
Acetaminophen	325~500mg Q4H 或 500~1000mg Q6H	最大劑量為 4g/day 有肝功能不全或酒精濫用病史之病人，應降低最大劑量的 50%~75%
Celecoxib	100mg QD	高劑量有較高的胃腸道與心臟副作用發生率
Naproxen	220mg BID	心臟毒性較低
Nabumetone	1g QD 或 500mg BID	抗血小板作用最低
Diclofenac	50mg BID 或 75mg 持續釋放劑型 QD	比其他傳統 NSAIDs 有較高的心血管風險
鴉片類		
Morphine		腎功能不全老人，morphine 的活性代謝物易堆積
立即釋放劑型	2.5~10mg Q4H	
持續釋放劑型	15mg Q8~24H	
Hydromorphone	1~2mg Q3~4H	非經 CYP 路徑代謝，可減少藥物與藥物交互作用
Oxymorphone		非經 CYP 路徑代謝，可減少藥物與藥物交互作用
立即釋放劑型	5mg Q6H	
持續釋放劑型	5mg Q12H	
Hydrocodone	2.5~5mg Q4~6H	需與 acetaminophen 或 NSAIDs 併用
Oxycodone		腎功能不全老人，oxycodone 的清除率會下降
立即釋放劑型	2.5~5mg Q4~6H	
持續釋放劑型	10mg Q12H	
Fentanyl 貼片	12~25 mcg/hour patch Q72H	在老人到達穩定血中濃度需 6~9 天
輔助藥物		
三環抗憂鬱劑	10mg HS	明顯的抗膽鹼副作用
其他抗憂鬱劑		
Duloxetine	200mg QD	監測血壓、暈眩、意識與記憶力 多重藥物與藥物交互作用
Venlafaxine	37.5 mg QD	與劑量相關之血壓與心跳速率上升
Milnacipran	50mg BID 起始劑量 12.5mg QD	肌酸酐清除率低於 30mL/min 需減少 50%劑量 禁忌：併用 MAOI 或用於狹角型青光眼病人
抗癲癇藥物		
Carbamazepine	100mg QD	監測肝功能、全血細胞計數、血中尿素氮、肌酸酐、電解質、血中 carbamazepine 濃度 多重藥物與藥物交互作用
Gabapentin	100mg HS	監測鎮靜、運動失調、水腫
Pregabalin	50mg HS	監測鎮靜、運動失調、水腫
Lamotrigine	25mg HS	監測鎮靜、運動失調
雙重作用機轉藥物		
Tramadol	12.5~25mg Q4~6H	監測似鴉片類藥物副作用包含疲倦、便秘與噁心 使用高劑量有發生癲癇的風險
Tapentadol	50mg Q4~6H	併用 SSRI 藥物可能會發生血清素症候群 比起鴉片類藥物有較低的胃腸道副作用發生率

陸、局部藥物治療(Topical)

對於老人而言，局部藥物治療是理想的治療方

法，相較於全身性吸收的藥物，有下列幾項優點：
(1)具有良好的穿透性，專一作用於疼痛部位(2)較

不易產生全身性作用，具有良好的安全性(3)病人的優先選擇性¹⁶。局部藥物包括有 NSAIDs、麻醉劑(如 lidocaine)、TCA(如 doxepine)與辣椒素(capsaicin)。Capsaicin 可減少 substance P 由神經末梢釋放，局部 capsaicin 的劑型有乳霜(cream, 0.025% 或 0.075%)和貼布(patch, 8%)，對於慢性骨骼肌肉疼痛或神經性疼痛具有低、中度療效。Capsaicin 最主要的副作用是有燒灼感、刺激性和使用部位產生紅斑。FDA 已核准 lidocaine 5% 貼布用於緩解疱疹後神經痛，也廣泛用於治療其他疼痛之治療，如糖尿病神經病變、慢性下背痛、退化性關節炎與骨癌症轉移；lidocaine 貼布常見的副作用為皮膚紅疹，肝功能不良會降低 lidocaine 的清除率，因此肝衰竭病人禁忌使用 lidocaine。局部 NSAIDs 劑型有凝膠(gel)、噴霧(spray)、乳霜(cream) 和貼布(patch)，對於急性骨骼肌肉疼痛具有中度療效，也可用於慢性疼痛。研究顯示局部 diclofenac 與口服 diclofenac 用於治療膝蓋骨關節炎疼痛的效果相當，但使用口服 diclofenac 會發生胃腸道、心血管和腎臟等副作用；局部 diclofenac 在血中的濃度很低，可避免全身性吸收所產生的副作用，適合用於腎功能不全和有使用抗凝血劑的病人。

柒、關節和軟組織注射

關節內注射對於老人的關節炎疼痛提供了有效的治療選擇，其中注射 corticosteroid 的方法已行之有年¹⁷，近年還有注射玻尿酸治療膝蓋退化性關節炎。注射 corticosteroid 可快速減輕疼痛，適合急性發炎之迅速緩解，triamcinolone acetonide 是常用的關節內注射類固醇，建議劑量為 40 mg 用於大型關節(膝、肩關節)，30 mg 用於中型關節(手腕、手肘、踝關節)，10 mg 用於小型關節(掌指關節和近端指間關節)，也可與麻醉劑 lidocaine 併用，加強疼痛緩解。Corticosteroid 關節內注射比起口服有較好的療效，較低的副作用風險，但不建議每年同一關節注射 corticosteroid 超過三次。

結論

退化性關節炎和其他骨骼肌肉疼痛常見於老人，若未給予妥善的治療，易造成身體功能之損害且影響生活品質。老人風濕痛的治療方式必須是多樣性，包括藥物和非藥物的治療，但老人的疼痛藥物治療選擇上常因藥物的副作用而有所限制，特別是 NSAIDs 和鴉片類止痛劑。選擇藥物必須注意可能會產生的藥物與疾病或藥物與藥物交互作用，且治療方式須依個別化而改變。關節炎疼痛的治療要著重於改善和保持身體的功能，最好可以搭配運動

和復健的治療。

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, Zawulich 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

淺談老年人癌症治療

鄭吉元 陳琦華 陳偉立 鄧新棠
林口長庚紀念醫院 藥劑部

前言

大部份的癌症發生率會隨著年齡增加而上升。由於老年人口持續增加，因此 65 歲以上癌症病人也日益增多。癌細胞的生長速度和遠端轉移能力，和年輕人相比，是否老年人癌症更「兇猛」，或是更「溫和」，或是「沒有差別」，這個問題的答案無法統一而論，端視不同的癌症而有所不同。此外，每個老年人的身體健康狀況差異性大，因此無法單從年齡就能決定癌症治療的方式。相對於年輕癌症病人，老年人癌症的診斷較少經由組織切片確定因而導致癌症分期並不明確，又診斷當時大多已是癌末以及治療經常未遵循既定的準則。

有關老年人癌症治療的臨床試驗

有關癌症治療的臨床試驗相當多，但是其中老年受試者所佔比例偏低。Hutchins 等人分析 SWOG (Southwest Oncology Group) 所主導的臨床試驗，其中 65 歲以上病人只佔所有受試者的 25%¹。Lewis 等人也發現由美國國家癌症研究中心 (National Cancer Institute, NCI) 主持的 495 件臨床試驗，其中 65 歲以上病人只佔所有受試者的 32%²。至於 80 歲以上的受試者更是稀少。由於這些臨床試驗結果可以提供給老年人癌症治療的資訊有限，因此老年人癌症治療缺乏強力證據支持，這或許反映在臨床上對於老年人癌症治療經常未遵循既定的準則。

老年人癌症治療需要考慮的層面

每個老年人的身體健康狀況差異性大，因此無法單從年齡就能決定癌症治療的方式。以下幾點是老年人癌症治療需要考慮的地方：

1. 平均餘命 (life expectancy)

根據內政部最新公告 101 年臺灣人口簡易生命表，65 歲的平均餘命男性是 17.74 年/女性是 21.07 年，80 歲的平均餘命男性是 8.65 年/女性是

10.11 年³。臨床上對於平均餘命已很短 (例如 90 歲) 的癌症病人，其治療多半趨向保守。

2. 體能狀況

ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 和 KPS (Karnofsky Performance Status) 常用來評估癌症病人的體能狀況⁴。一般而言，體能狀況甚差 (例如 ECOG PS = 3 或 4 分) 的癌症病人，其治療多半採用支持性治療 (supportive care)。

3. 認知能力

在作老年人癌症治療決策之前，必須要先知道病人的認知能力。原因是要先判斷病人是否有能力可以簽病人同意書，以及是否有能力可以配合醫囑進行一系列的治療。

4. 憂鬱症

老年癌症病人若合併有憂鬱症，可能會降低存活期和增加化療藥品毒性⁵。因此臨床醫師在治療老年癌症病人時，也應將此因素考慮進去。

5. 社交狀況及社會支持

證據支持良好的社交狀況及社會支持有助於改善癌症病人的生活品質甚至延長存活時間^{6,7}。不過，目前尚無專門針對老年癌症病人做這方面的研究。

6. 共病 (comorbidity)

老年人時常會有共病 (例如高血壓、心臟病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病) 存在，共病會影響到老年癌症病人的治療策略、風險、預後以及病人、醫師的治療意願⁸。例如病人若已出現糖尿病神經病變，則不適合選擇紫杉醇類 (taxane) 化療藥品；

又病人若患有嚴重共病或是太多共病，可能醫師也會考慮選擇支持性治療即可。

7. 多重用藥 (polypharmacy)

由於老年人時常會有許多共病，因此老年癌症病人除了使用癌症治療藥品外，還會使用不少其他用來治療共病的藥物。藥師應檢視其全部用藥，盡量避免可能的藥物交互作用和副作用的加重。

總結

癌症治療首先要確定治療目標，是要治癒、延長生命、延長無疾病惡化存活期、維持或改善生活品質、改善症狀或是安寧照顧，這個原則也適用於老年癌症病人。一般的認知總認為化療藥品對老年人的毒性大、存活期的影響小，因此老年癌症病人時常放棄化療。還有一些老年癌症病人身體狀況已很糟但仍然給予積極治療。其實年齡本身並不能決定老年癌症治療策略。雖然，目前醫學實證有限，但是經由上述幾點全方位評估老年癌症病人後再決定治療方針是較好的作法。

參考資料

1. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061-7.
2. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003;21:1383-9.
3. <http://sowf.moi.gov.tw/stat/Life/101年簡易生命表.xls>
4. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996;32A:1135-41.
5. Freyer G, Geay JF, Touzet S et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 2005;16:1795-800.
6. Rehse B, Pukrop R. Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies. *Patient Educ Couns* 2003;50:179-86.
7. De Boer MF, Ryckman RM, Pruyt JF et al. Psychosocial correlates of cancer relapse and survival: a literature review. *Patient Educ Couns* 1999;37:215-30.
8. Read WL, Tierney RM, Page NC et al. Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 2004;22:3099-103.

藥物安全簡訊

Azathioprine引起全血球減少症之 案例報告

楊玉鳳

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(9)

前言

Azathioprine 為一免疫抑制劑，臨床上常被應用於自體免疫疾病和器官移植。Azathioprine 引起骨髓抑制作用可能與劑量有關，常以白血球減少 (leukopenia) 表現，而全血球減少症 (pancytopenia) 是較少見的，發生此反應的時間不定，短則數天，長可達數年，所以臨床上針對此類病患需定期監測其血球的變化。本文討論一因使用 azathioprine 發生全血球減少症，併發敗血症，最後致死的案例，藉由文獻回顧探討此一不良反應發生的原因及預防治療方法，期能提高對藥物不良反應的警覺性，以避免類似案例的再度發生。

案例簡述

本個案為 17 歲男性，61 公斤，過去無任何病史，且未有已知的藥物過敏反應也無抽菸、喝酒習慣。於 2012 年 1 月因間歇性發燒兩週至本院求診、住院，最後被診斷為疑似冷凝球蛋白性血管炎

(Cryoglobulinemic vasculitis)，一開始先以 hydrocortisone 注射治療，於 2012 年 2 月 4 日開始口服 azathioprine 50mg qd，併用 methylprednisolone 12mg QID，於 2 月 5 日出院；2 月 13 日回診，減低類固醇劑量為 prednisolone 15mg BID，之後因應病患臨床反應，而調整 azathioprine 與類固醇劑量，詳細門診藥歷如表一。血球計數檢驗值詳見表二。個案於 3 月 19 日回診，因發燒至 38.2°C 並有寒顫情形，抽血發現白血球掉到 400/uL，以疑似敗血性休克、急性腎衰竭、中性白血球減少性發熱 (Neutropenic fever) 入住小兒科加護病房，3/19 血液細菌培養菌種為 *Kleb. pneumoniae*，經氣管插管、CVVH、抗生素、G-CSF 600µg/day(3/21-4/5)、強心劑等等積極支持性治療，中間曾一度好轉，但之後又惡化，最後於 4 月 5 日因 *Ps. aeruginosa* 敗血性休克、多重器官衰竭死亡。住院中血球計數檢驗值見表二。

表一 門診藥歷

	2/4	2/13	2/20	3/5	3/19	3/20
Azathioprine (50mg/tab)	1# QD	1#QD	1#BID	2#BID	DC	
Methylprednisolone (4mg/tab)	3#QID	DC				
Prednisolone (5mg/tab)		3#BID	3#TID	3#TID		DC
Etoricoxib 60mg/tab				1#BID		DC

討論

Azathioprine 為一前驅藥，口服後在體內轉成活性代謝物 6-mercapothioprine (6-MP)，之後再經三條路徑，透過三種酵素各自代謝成活性或不具活性的代謝物，此三酵素分別是：thiopurine methyltransferase (TPMT)、xanthine oxidase 與 Hypoxanthine-guanine phosphor-ribosyl transferase (HPRT)。Azathioprine 之骨髓抑制作用，目前已知與 TPMT 酵素活性有關，若 TPMT 活性不足，則無法將 6-MP 甲基化，而使 6-MP 轉往另一代謝路徑，形成 6-thioguanine nucleotide (6-TGN)，此即為造成骨髓抑制的主要物質。而 TPMT 活性具基因多形性，產生個體差異¹。

Azathioprine 使用，發生骨髓抑制作用時間不定，可長達27年後才發生，也可短至12天²，若病人先天性 TPMT 不足或缺乏，可能會對骨髓抑制非常敏感，一般在4-10週內發生³；若是與其他併用藥物等原因造成，則發生時間可能較晚。骨髓抑制作用在停藥後，通常可以回復，但恢復正常值的時間不定，可短至一週也可長達數個月。

Azathioprine 的使用劑量會因不同用途與病患狀況而有所不同。2011年英國皮膚科學會 azathioprine 處方指引⁴，其建議維持劑量可依 TPMT 活性建議：1) 正常活性: 2-3mg/kg/day；2) 中間活性: 1-1.5mg/kg/day；3) 無 TPMT 活性: 不建

議使用。為減少剛開始使用的噁心副作用，建議先從低劑量開始，一個月後再達目標維持劑量。曾有回溯性文獻評估48位兒童，治療異位性皮膚炎方面，通常需要比成人使用更高的劑量 (2.5-3.5mg/kg/day)，至於發炎性腸病 (IBD) 使用 azathioprine 的情況，於6歲以下(包含6歲)的幼童，也需較高的劑量(>3mg/kg/day)，方能緩解症狀。反之，老年人方面，建議維持較低劑量。

英國國家處方集建議，azathioprine 使用期間需全程監測其毒性，主要是監測肝毒性與骨髓抑制，其中全血球計數第一個月須每週監測(廠商建議前8週)，之後每月監測，一旦病患穩定且劑量固定之後，可最多延長至三個月一次。

本個案於使用 azathioprine 六週後，發生全血球減少併發敗血症，住院期間自3/21起持續給予 G-CSF 600µg/day，白血球至4月5日才開始有上升情形，紅血球等則持續低下，但因個案併有敗血症，無法判定骨髓抑制是否開始恢復。發生時使用 azathioprine 劑量為3.3mg/kg/day，若個案 TPMT 活性正常，如此劑量並無不當，但是此病患的白血球計數，每次回診變動都很大，這可能與其原來疾病- Cryoglobulinemic vasculitis 有關，更增加判斷的困難度。由於本院目前無法驗 TPMT 活性，若想要避免這種情形再發生，可行的做法應該是調整劑量的速度要更緩慢，有的文獻建議每四週調整 0.5mg/kg/day，且應更頻繁監測血球計數。但當病患的疾病控制與安全考量有衝突時，是很為難的情況，可能要考慮換其他藥物治療。

此藥物不良反應，以 Naranjo score 評估藥物相關性，評估結果為 5 分(如表三)，屬極有可能案例。

表二 全血球檢驗數值

檢驗項目	單位	2/2	2/13	2/20	3/5	3/19	3/20	3/21	3/22	3/23	3/24	3/25	3/26	3/27	3/28	3/29	3/30	4/1	4/2	4/3	4/4	4/5
WBC	1000/uL	22.5	41.8	6	15.8	0.4	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0.3	0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.6	0.7	0.6	1.1	2.2
RBC	million/uL	4.72	4.07	4.29	4.4	3.55	3.99	3.79	3.5	3.49	3.19	4.1	3.55	3.58	3.51	3.43	3.23	3.01	2.88	2.61	2.91	3
Hemoglobin	g/dL	13	11.2	11.6	11.5	9	10.7	10.3	9.5	9.2	8.6	11.3	9.7	10	9.5	9.4	8.7	8	8	7	8.5	8.7
Platelets	1000/uL	384	409	248	316	131	16	12	14	23	17	30	19	26	36	35	26	38	38	41	69	47

結語

Azathioprine 引發全血球缺少症，可引起致命的嚴重不良反應。盡可能的話，在使用前，宜檢測病患 TPMT 值，以做為劑量投與之參考，但目前本

院並無此項服務，且不管檢測 TPMT 與否，建議在使用的最初 8 個星期，宜每週做血球計數，一旦病患穩定且劑量固定之後，可延長為每月檢查一次，最長不可超過三個月。

表三 不良反應與藥物相關性之評估: Naranjo scale 得分表

	是	否	不知	給分
1.關於此種不良反應,以前是否有確定之研究報告或參考資料?	+1	0	0	1
2.此種不良反應是否發生於服用/使用了所懷疑的藥品/器材之後?	+2	-1	0	2
3.當停用一段時間或服用解藥,不良反應是否減輕?	+1	0	0	1
4.停用一段時間後再次使用,同樣的不良反應是否再度發生?	+2	-1	0	0
5.有沒有其他原因(此藥/器材以外)可以引起同樣之不良反應?	-1	+2	0	0
6.當給予安慰劑時,此項不良反應是否也會再度發生?	-1	+1	0	0
7.此種藥物的血中濃度是否達到中毒劑量?	+1	0	0	0
8.(病人使用此藥物/器材)劑量與不良反應的程度是否有關?	+1	0	0	0
9.病人過去對同樣結構或類似藥物/器材,是否也產生同樣的不良反應?	+1	0	0	0
10.此項不良反應是否有客觀的證據?(實驗室檢驗、現場遺留藥瓶、等等).	+1	0	0	1
總分:				5
結果: <u> </u> ≤ 0分(存疑) <u> </u> 1~4分(可能) <u> </u> 5~8分(極有可能) <u> </u> ≥ 9分: 確定				

參考資料

1. 黃淑雯、陳佳南、林慧娟、張其純。Azathioprine 引發泛血球減少症之案例報告。台灣臨床藥學雜誌。2010;18:73-84
2. Javier P. Gisbert, and Fernando Gomoll on. Thiopurine-Induced Myelotoxicity in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1783-1800
3. Hsiang-Cheng Chen, Deh-Ming Chang, San-Yuan Kuo et al.

Life Threatening Pancytopenia with Azathioprine in a Systemic Lupus Erythematosus Patient. *J Rheumatol R.O.C.* 2003; 17: 23-31.

4. S.J. Meggitt, A.V. Anstey, M.F. Mohd Mustapa et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol* 2011; 165: 711-34

藥物安全簡訊

疑似 ceftriaxone 引起顆粒性白血球低下之 案例報告

林子鈺

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(11)

前言

非化療藥物引起的顆粒性白血球低下 (Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs) 屬於少見但嚴重具有致命性的特異性藥物不良反應,發生率約為百萬分之 2.4~15.4。近年來較常被提及可能引起顆粒性白血球低下 (agranulocytosis) 的藥物包括抗生素、抗血小板藥物和抗甲狀腺藥物。本案為疑似 ceftriaxone 引起顆粒性白血球低下之案例報告。

案例報告

此案例為 74 歲女性,過去病史有慢性 C 型肝炎、高血壓、慢性腎小球腎炎、血管炎、關節炎、疑似 Henoch-Schonlein purpura 和慢性腎病 stage IV。因為過去一周腹脹不適至急診就醫,住院後因持續的發燒,懷疑為泌尿道感染,於 8 月 3 日時開始給予 ceftriaxone 作為經驗性的抗生素治療。8 月 22 日病患再次發燒同時伴隨 eosinophilia

增高至 11%,因此醫師停用 ceftriaxone 改用 ciprofloxacin。在 8 月 27 日出現 leucopenia(WBC: 3300/ μ L),之後白血球數量持續的下降,至 9 月 3 日 WBC 降至 500/ μ L, segment 0%。在 9 月 5 日時,給予一次 G-CSF 300mcg,隔日 9 月 6 日白血球數值回復至正常。

文獻回顧與討論

臨床上對於顆粒性白血球低下定義¹有二: 1. 嗜中性白血球數量 (neutrophil count) 小於 $0.5 \times 10^9/L \pm$ 發燒或感染的徵兆或 2. 嗜中性白血球數量小於 $0.1 \times 10^9/L$, 不需併有發燒或感染的徵兆。藥物導致顆粒性白血球低下 (Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis) 的致病機轉目前尚未完全的了解,推測可能的機轉為免疫引發之過敏反應 (Immuno-allergic mechanisms) 或藥物本身的毒性 (Toxic mechanisms), 透過免疫的機轉導致顆粒性白血球低下, 常見於抗甲狀腺藥物和

β -lactams 類抗生素，原理為藥物或其代謝物會與 neutrophil 結合，產生抗體或誘發 T-cell 吞噬作用進而破壞 neutrophil²。

回顧相關文獻，顆粒性白血球低下可能發生於藥物治療的 2~60 天內³，多數的藥物引起的顆粒性白血球低下發生於用藥 1 個月左右，以此病患所使用的 ceftriaxone 為例，引起嗜中性白血球減少症

(neutropenia)的機率小於 1%，平均發生時間為用藥 21 天(範圍:8~25 天)⁴，此外也有文獻指出，使用 ceftiraxone 引起顆粒性白血球低下(absolute neutrophil count, ANC < 500/ μ L)的案例皆見於用藥後 4 週之後⁵。此案例的顆粒性白血球低下發生時間點為持續用藥 20 天、停藥後 7 天內發生。

表 1 案例住院期間藥物不良反應發生時序、檢驗數值與處置

日期	8/1	8/3	8/22	8/27	8/30	9/2	9/3	9/4	9/5	9/6	9/7	9/10	
ADR 發生時序				leucopenia	agranulocytosis*								
檢驗項目	單位	處置	ceftriaxone started	ceftriaxone stopped						G-CSF state			
ANC**	/ μ L		10000	3953	1574	255	60	0	70		3920	8745	15288
WBC	1000/ μ L	7.8	12.5	5.4	3.3	1.5	1	0.5	0.7		5.6	16.5	18.2
Segment	%	72.8	79	73.2	47.7	17	6	0	6		64	47	78
Band	%		1						4		6	6	6
Lymphocyte	%	17.5	10	10.5	30.4	56	59	70	50		17	9	2
Monocyte	%	7.9	7	5	4.6	7	14	16	6		11	25	7
Eosinophil	%	1.5	1	11.1	16.4	18	15	12	24		0	2	2
Basophil	%	0.3	0	0.2	0.9	1	2	2	0		0	1	0
platelet	1000/ μ L	137	110	159	158	163	129	139	134		151	172	155
CRP	mg/L		19.46	16.84	4.57		23.39				34.4		13.75

紅框:檢驗值高於參考值 綠框: 檢驗值低於參考值

*ANC: absolute neutrophil count, 絕對嗜中性白血球數

**ANC 計算方式: WBC (cell/ μ L) x (segment + bands)% \div 100

*Neutropenia 定義為 ANC<1500/ μ L; agranulocytosis 定義為 ANC<500/ μ L 或 ANC<100/ μ L, 請參考內文說明

多數的藥物皆有可能導致顆粒性白血球低下，但發生機率極低，因此在臨床上並不會常規的監測顆粒性白血球，可是有少數的藥物屬於高風險藥物，如：antithyroid drugs(neomercazole), ticlopidine, clozapine, sulfasalazine, gold salts, penicillamine, and phenylbutazone 等，在使用上需要別注意。在一個世代研究中發現有近 1/4 的案例與抗生素使用有關，特別是 β -lactam 和 cotrimoxazole，但是這些研究中病患通常都會併用多種藥物，因此也增加了辨識是何種藥物導致顆粒性白血球低下的不確定性²。而本案例所使用的 ceftriaxone，在一篇探討藥物引起的顆粒性白血球低下的系統性回顧中，歸類為“可能”(probable)引起顆粒性白血球低下之藥物³。

當懷疑為藥物引起的顆粒性白血球低下，診斷條件為：顆粒性白血球低下發生於治療期間或於停藥後 7 天內發生，且於停藥後 1 個月內嗜中性白血球數量回復超過 $1.5 \times 10^9/L$ ¹。同時也須排除其他非藥物因素(表 2)。此類病患常會併有發燒(41%)、敗血症或敗血性休克(34%)、肺炎(10%)、喉嚨痛和

急性扁桃腺炎(7%)、皮膚感染 (4%) 或其他深層的交流 (4%)²。老年病患有更高的比例會併有嚴重的敗血症或敗血性休克。在藥物導致顆粒性白血球低下的病患，儘管嗜中性白血球數量小於 $0.5 \times 10^9/L$ ，血紅素和血小板一般還是會維持在正常範圍內，但在老年病患則時常會伴有貧血，而其中約有 15% 可能會併有血小板低下，因此在老年族群，作骨髓檢查會有助於釐清病因¹。

預後不佳的危險因子有 1. 年齡大於 65 歲 2. 併有敗血症或休克 3. 有心、肺、腎臟方面的共病 4. 診斷時嗜中性白血球數量小於 $0.1 \times 10^9/L$ ¹。

藥物引起的顆粒性白血球低下的死亡率在 20 年前約為 10–16%，近年來已下降至 5%¹，這可能是增加對此藥物不良反應的了解，即時的給予適當的處置 如：給予廣效性的抗生素和造血生長因子(hematopoietic growth factors)有關⁶。目前臨床上使用的造血生長因子有兩種，分別為白血球生成素(granulocyte -colony stimulating factor, G-CSF) 和顆粒球巨噬細胞聚落刺激因子(granulocyte-macrophage-colony stimulating

factor, GM-CSF)。多數造血生長因子用於治療藥物引起的顆粒性白血球低下的文獻，是來自於案例報告或是回溯性的世代研究，認為造血生長因子可以縮短血球回復的時間、抗生素的療程及住院時間⁶，使用的平均劑量為 300 mcg/天²，唯一的一個小型前瞻性研究認為 G-CSF 無法縮短血球回復的時間⁷，但值得注意的是此研究所使用 G-CSF 劑量為 100–200 mcg/天。造血生長因子建議用於有前述不良預後因子的病患，建議的劑量為 5 mcg/kg/day，可持續使用至白血球數量大於 $10 \times 10^9/L$ ⁶。

此案例的顆粒性白血球低下發生時間點為 ceftriaxone 持續用藥 20 天、停藥後 7 天內發生。由前述的文獻回顧可以得知，藥物引起的顆粒性白血球低下一般是發生於用藥一段時間之後，本案例

已持續使用 ceftriaxone 20 天，雖然停用 ceftriaxone 時白血球數值在正常值內，但停藥一周內 ANC 數量持續的下降至 $255/\mu L$ ，就用藥的時序上回推，不良反應的發生時間與文獻資料相似，且停藥後 7 天內發生符合藥物引起顆粒性白血球低下的判定條件，但此病患本身有自體免疫的疾病，且在住院前間使用過多種的抗生素(如: metronidazole: 8/7~8/19, vancomycin: 8/18~8/22)。因此在評估抗生素引起的顆粒性白血球低下時，有時並不易區分是否為感染未受控制或是真的由藥物所引起，無法排除有其他因素導致顆粒性白血球低下，本案例以 Naranjo scale 評分為 3 分 (表 3)

表 2 藥物引起嗜中性白血球減少症(drug-induced neutropenia)的鑑別診斷

Normal variations

ethnic and familial neutropenia

Splenic sequestration

cirrhosis and portal hypertension (alcoholism), Gaucher's disease

Nutritional deficiencies

cobalamin and folate deficiencies, copper deficiency, cachexia (Kwashiorkor)

Infectious

bacterial (typhoid fever, brucellosis, tuberculosis, rickettsia, severe sepsis), viral (Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, hepatitis virus, rubella, parvovirus B19), protozoal and fungal (histoplasmosis, leishmaniasis, malaria)

Immune neutropenia

Isolated autoimmune neutropenia, collagen vascular autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis or Felty's syndrome), T-cell large granular lymphocytic leukemia (T γ - δ lymphocytosis)

Hematological disease

myelodysplasia, pure white blood cell aplasia and red cell aplasia, Marchiafava–Michelli disease

Primary congenital or chronic neutropenia

familial and nonfamilial cyclic neutropenia

表 3 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 3；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

結論

藥物引起的顆粒性白血球低下是嚴重且致命的不良反應，但及早辨識、停用疑似藥物並適時的給予廣效性抗生素與造血生長因子，可以降低死亡率，透過即時與適當的處置將藥物不良反應的傷害

降至最低。

參考資料

1. Andres E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis:

- Update of an old disorder. *European journal of internal medicine* 2006;17:529-35.
2. Andres E, Zimmer J, Mecili M, Weitten T, Alt M, Maloisel F. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol* 2011;4:143-51.
 3. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Annals of internal medicine* 2007;146:657-65.
 4. DRUGDEX® Evaluations: ceftriaxone. 2013/2/14: MICROMEDEX® Healthcare Series
 5. Duncan CJ, Evans TJ, Seaton RA. Ceftriaxone-related agranulocytosis during outpatient parenteral antibiotic therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010;65:2483-4.
 6. Andres E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. *Br J Haematol* 2010;150:3-8.
 7. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 1999;9:29-31.