

藥物治療

胃食道逆流治療的新選擇-
雙重釋放的 Dexlansoprazole MR

林佩姿 戴慶玲
嘉義長庚藥劑科

胃食道逆流簡介

胃食道逆流是指，胃內容物逆向流出，造成惱人的症狀及併發症¹。典型的食道相關症狀有胃酸逆流和心灼熱感。此外還有食道外症狀，如胸痛、吞嚥困難、打嗝、睡眠障礙、喉炎、呼吸道症候和牙齒侵蝕等¹。老年人在胃食道逆流的症狀表現上，主要以非典型的體重下降、食慾不振、吞嚥困難為主，心灼熱感反而不常見，在臨床診斷上需要特別注意。

胃食道逆流的發生率，因飲食習慣和文化的差異，世界各國都不盡相同，整體而言是亞洲國家發生率較西方國家低。但近幾年發現亞洲國家發生率有逐漸上升的趨勢^{2,3}，台灣也由 2004 年的 14.5% 增加到 2007 年的 23.5%⁴，此外並發現有代謝症候群的患者易有較嚴重的食道黏膜受損，其他危險因子還有男性、抽菸、肥胖^{5,6}。

胃食道逆流不一定有逆流性食道炎，症狀嚴重程度無法預測逆流性食道炎的嚴重程度，診斷主要以病人的症狀為主，胃鏡檢查為輔助工具。胃食道逆流依內視鏡檢查結果可以分三種，非糜爛性逆流症（non-erosive reflux disease, NERD）、糜爛性食道炎（erosive esophagitis, EE）和巴雷氏食道（Barrett's esophagus, BE）。非糜爛性逆流症，只有典型的胃食道逆流症狀，但內視鏡並沒有發現顯著的病灶，因此無法符合現行健保規範處方 PPI（proton pump inhibitors），需要在 24 小時食道酸鹼值檢測後才能使用。糜爛性食道炎，目前治療以 PPI 為主，健保依據內視鏡中黏膜侵犯程度，分成洛杉磯分級 ABCD 等級給付 PPI 使用。巴雷氏食道是指食道鱗狀上皮細胞分化成小腸柱狀上皮細胞，進而有癌化的可能，台灣較少見，診斷除須要內視鏡外還需要病理組織檢查來確診，治療也是以 PPI 為主。

胃食道逆流治療

胃食道逆流的治療的目標為改善症狀、降低疾病對日常生活的影響和減少併發症。治療可包含非藥物和藥物治療兩部分。

非藥物治療主要是希望藉由生活型態和飲食的改變，改善困擾的症狀，可藉由減重、避免穿緊身衣褲、不抽菸喝酒、睡覺前 2 至 3 小時避免飲食、避免刺激性食物（高脂類食物、咖啡、巧克力、辛辣食物，碳酸飲料、薄荷），睡覺時搖高床頭改善胃食道逆流的症狀。

藥物治療包含制酸劑、胃黏膜保護劑、H2RAs（histamine 2 receptor antagonists）和 PPI。制酸劑主要是指含鋁、鎂或鈣的胃藥，可以中和胃酸，降低逆流發生時食道黏膜暴露在酸性環境下，以改善症狀，但不能預防相關症狀的發生，心灼熱的症狀在服用後五分鐘內可以獲得改善，但效果僅能持續 30 至 60 分鐘。主要用於間歇性症狀的患者，輕微的胃食道逆流患者。

胃黏膜保護劑，包括 sucralfate 和海藻酸（alginate acid）。Sucralfate 可吸附在黏膜表皮，促進潰瘍癒合，但是效果不如 PPI，目前主要用於孕婦的治療。海藻酸是由海藻中萃取出多糖類，可以吸附在胃黏膜上。由於效果評估的研究中，產生不一致的結果，因此於胃食道逆流中治療角色尚未被確立。

H2RAs，藉由抑制胃壁細胞的 histamine 接受體，而抑制胃酸的分泌。由於在治療 2 至 6 周後會有耐受性（藥效漸減）因此限制了在胃食道逆流中的使用。和制酸劑相較，H2RAs 起始作用較慢，但持續作用時間可維持 4 至 10 小時，可有效降低胃食道逆流症狀的嚴重程度和頻率，但在 EE 的治療效果有限，於嚴重患者療效不佳。

PPI 常使用於使用 H2RAs 治療失敗或症狀較嚴重的患者，國內使用須符合健保規範。PPI 為弱

鹼性藥品，在酸性環境下活化，以共價方式與胃壁細胞的 H-K ATPase proton pump 結合，來抑制胃酸分泌的最後一個步驟，因此雖然 PPI 類藥物半衰期短，也能有長時間抑制胃酸分泌的效果。由於 PPI 每次只能夠抑制 70% H-K ATPase，因此需要連續服用 2 至 3 天才能達到穩定抑制胃酸分泌的效果，也因此增加 PPI 的服用頻率比增加劑量效果來的好。H-K ATPase 的半衰期是 54 小時，每 24 小時有 20% 的 H-K ATPase 被合成尤其是在夜間，每天清晨有最大量的 (70%) H-K ATPase 被活化，所以建議要在早飯前服用。PPI 能有效的緩解胃食道逆流症狀，是目前治療上的優先選擇，潰瘍癒合率、復發率和相關症狀的改善皆優於 H2RAs 和 sucralfate。

PPI 治療的困境

雖然 PPI 治療效果卓越，但仍有 30% 胃食道逆流患者服用後無法改善症狀，其中又以 NERD 占多數 (40% 至 50%)，EE 和 BE 則分別占 6-15% 和 20%⁷，這是相當值得重視的問題，因疾病控制不良將會影響患者生活品質，導致併發症產生，並進而增加額外的醫療花費。造成 PPI 治療效果不佳的因素很多，其中又以服藥依順性不佳、延遲胃排空和臟器敏感度增加影響較大，其他還有藥品身體可用率、胃幽門螺旋桿菌感染、PPI 抗藥性產生、藥物代謝速度快等⁷。而造成服藥依順性降低的原因有，服藥頻率、副作用、症狀嚴重程度、無法於飯前服用等⁷。

表一、：PPI 類藥品比較表¹¹

藥名	Esomeprazole 40mg/tab	Pantoprazole 40mg/tab	Lansoprazole 30mg/tab	Dexlansoprazole 30mg/cap、60 mg/cap
商品名	Nexium	Gastroloc	Takepron OD	Dexilant
健保價	30	21.7	23.6	22.4 (30mg/cap) 25.9 (60 mg/cap)
蛋白結合率	97%	98%	97% -99%	96.1%-98.8%
食物影響	降低 43%-53% 吸收	吸收延遲 2 小時。AUC 和 Cmax 沒有影響。	降低 50% Cmax 和 AUC。Tmax 延遲 3.7 小時。	沒有影響
身體可用率	89%-90% (多次劑量)	77%	81% to 91%	-
Cmax (mg/mL)	1.5	2.5	0.5-1	0.658 (30mg/cap) 1.397 (60 mg/cap)
AUC0-24 (mg-h/L)	4.3	5	2.5	3.275 (30mg/cap) 6.529 (60 mg/cap)
Tmax (h)	1.5-2	2.5	1.7	Peak 1: 1 to 2 hours Peak 2: 4 to 5 hours
代謝酵素	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP3A4 CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4
排除 (腎臟)	80%	71%	14%-25%	50.7%
排除 (肝臟)	20%	29%	67%	47.6%
半衰期 (h)	1.2 -1.5	1	0.9 - 1.5 Elderly: 2-3	1- 2 Elderly: 2.23
懷孕分級	B	B	B	B
腎功能調整	無須調整	無須調整	無須調整	無須調整
肝功能調整 (Child-Pugh)	C: <20mg/day	無須調整	C: 15mg/day	B:30mg/day C:缺乏相關研究
老年患者	無須調整	無須調整	無須調整	無須調整

PPI 治療的新選擇 - Dexlansoprazole MR (modified release)

美國藥物食品管理局於 2009 年 1 月核准 dexlansoprazole MR 上市，適用於非糜爛性逆流症（每天 1 次 30mg，使用 4 個月）及糜爛性食道炎的治療及其治療後之維持治療（治療期：每天 1 次 60mg，達 8 週；維持期：每天 1 次 30mg，達 6 個月）。我國也於 2014 年 1 月通過健保審查核准使用，國內使用需要參考健保給付規範。

Dexlansoprazole 為右旋的 lansoprazole，藥物半衰期短，經由雙重釋放（dual delayed release system、DDRS）劑型設計，25% 的藥物在 1-2 小時（近端小腸當 pH5.5 時）釋放產生第一個尖峰濃度，75% 的藥物於 4-5 小時（遠端小腸當 pH6.75 時）產生的兩個尖峰濃度，可增加藥物在體內循環和作用時間。

Dexlansoprazole 的代謝酵素主要以 CYP2C19、CYP3A4 為主，排除肝腎各占一半，不需依照腎功能調整劑量，中度肝功能損害每天建議劑量為 30 mg。大部分的 PPI 都需要在飯前服用，但 dexlansoprazole 可於任何時間服用⁸，吸收不受食物影響⁹，且一天只需服用一次，增加了藥品使用的便利性。院內各 PPI 的比較如表一所示。

需在酸性環境下吸收之藥品，因 PPI 服用後胃液 pH 值變高，而影響此類藥物之吸收，這些藥品和 dexlansoprazole 併用時要特別小心，例如 ketoconazole、digoxin、鈣、鐵、維他命 B12 和維他命 C。

PPI 和 clopidogrel 併用會影響其抑制血小板的功效，影響較顯著的是 omeprazole 和 esomeprazole，美國藥物食品管理局提醒避免這兩個藥物合併 clopidogrel 使用。Frelinger 等人¹⁰以 vasodilator stimulated phosphoprotection (VASP) 測量血小板活性，檢測 clopidogrel 併用 PPI 時，對 clopidogrel 功效的影響，影響程度為 omeprazole > esomeprazole > lansoprazole > dexlansoprazole，因此服用 clopidogrel 的患者須併用 PPI 時，dexlansoprazole 是安全的選擇。

Dexlansoprazole MR 的臨床療效

傳統 PPI 每天一次的給藥方式，無法 24 小時抑制胃酸分泌。臨床研究顯示 dexlansoprazole MR (60 mg)，在單次給藥後 24 小時維持 pH 大於 4 的時間百分比未優於 lansoprazole (30 mg)，僅在服用藥大於 9-12 小時及大於 12-16 小時區間有顯著改善¹²。但在多次劑量的給予下使血中濃度維持

在治療範圍的時間較 lansoprazole 長，胃中 24 小時維持 pH 大於 4 的時間百分比顯著增加，尤其是再給藥後的大於 4-9 小時、大於 9-12 小時及大於 12-16 小時¹²。

單次給 dexlansoprazole MR (60 mg) 及 esomeprazole (40 mg) 相比，在服藥後 24 小時期間及大於 12-24 小時間，平均胃中 pH 值及維持 pH 大於 4 的時間，dexlansoprazole MR 皆顯著優於 esomeprazole¹³。

根據 Fass 等人的研究，當胃食道逆流的患者每天服用兩次 PPI，將症狀控制在理想狀態後，降階為每天一次的 dexlansoprazole MR (30 mg)，仍然能成功控制心灼熱症狀¹⁴。

NERD 的治療在胃食道逆流中是頗具挑戰性的。在針對 NERD 患者的試驗中分別給予 30mg、60mg 的 dexlansoprazole MR 和安慰劑治療，服用 30mg 及 60mg dexlansoprazole MR 的患者，24 小時無心灼熱天數百分比中位數分別為 59.4% 及 56%，顯著優於使用安慰劑的患者 (17.5%)，24 小時無心灼熱在服用後第三天明顯優於安慰劑，並隨著服用時間增加，改善效果明顯¹⁵。夜間及白天心灼熱發生情況，同樣也是服用 dexlansoprazole MR 的患者明顯較少發生。使用 dexlansoprazole MR 可以改善疾病嚴重程度和提升生活品質，也降低需要用緊急治療藥物的機率。

在 EE 的治療部分，Sharma 等人統整兩個隨機試驗的結果，比較每日服用一次 dexlansoprazole MR 60mg、90 mg 和每日服用一次 lansoprazole 30mg 三組潰瘍癒合率的治療效果，並以 life-table 和 crude rate 兩種方式表達結果¹⁶。Life-table 分析方式，是將終點沒有執行內視鏡檢查的患者當成是部分改善；而 crude rate 分析方法較為嚴格，將無執行內視鏡檢查的患者當成沒有改善。Dexlansoprazole MR 的潰瘍癒合率以 life-table 方式分析有 92-95%，lansoprazole 則為 86-92%，兩者之間沒有顯著差異；而以 crude rate 方式分析，使用 dexlansoprazole MR 60mg 潰瘍癒合率僅在其中一個研究優於 lansoprazole，但 dexlansoprazole MR 90mg 的使用在兩個研究中皆顯著優於 lansoprazole。在中度到嚴重潰瘍 (Los Angeles Grades C 和 D) 的患者，第八個星期的潰瘍治癒以 crude rate 方式分析，僅有一個研究的 dexlansoprazole MR 60mg 改善較 lansoprazole 顯著，由於研究設計及納入研究患者基本條件相似，將兩個研究統合執行 post hoc 分析，第八週的潰瘍癒合僅有 dexlansoprazole MR 90mg 優於 lansoprazole¹⁶。Dexlansoprazole MR 60mg 和

lansoprazole比較，在EE的治療的成效和沒有一致性的結果，尚需進一步的研究才能確定dexlansoprazole在治療選擇上明顯優於lansoprazole，雖然dexlansoprazole MR 90mg改善效果顯著，但並未核准於現狀適應症中使用。於症狀方面，三組治療皆有80%病人的心灼熱可獲得改善¹⁶。

維持EE已治癒後的療效研究，服用dexlansoprazole MR (30mg、60mg)的有66%是在無復發狀態，高於安慰劑組的14%。在症狀評估上，使用dexlansoprazole MR (30mg、60mg)的患者，24小時和夜間無心灼熱症狀分別91%-96%和96%-99%，也遠優於安慰劑組的29%和72%¹⁷。

使用間接比較方式，比較新一代PPI-dexlansoprazole和目前市場上廣泛使用的esomeprazole，對於NERD、EE和EE之後的維持治療的臨床療效¹⁸，結果如表二所示。可以發現在EE及EE後之維持治療上，兩種藥物治療並沒有顯著差異。但治療NERD上dexlansoprazole (30mg)的效果優於esomeprazole。

表一、Dexlansoprazole和esomeprazole的間接比較臨床效果¹⁸

間接比較 (mg)	相對危險性 (95% CI)
糜爛性食道炎，治療後第8星期	
Dexlansoprazole(60) vs. Esomeprazole(40)	1.01 (0.95, 1.08)
糜爛性食道炎後之維持治療，治療大於6個月	
Dexlansoprazole(30) vs. Esomeprazole(40)	0.89 (0.61, 1.29)
Dexlansoprazole(30) vs. Esomeprazole(20)	0.95 (0.65, 1.38)
Dexlansoprazole(60) vs. Esomeprazole(40)	1.02 (0.74, 1.39)
Dexlansoprazole(60) vs. Esomeprazole(20)	1.08 (0.79, 1.49)
非糜爛性食道炎，治療後第4星期	
Dexlansoprazole(30) vs. Esomeprazole(40)	2.17 (1.39, 3.38)
Dexlansoprazole(30) vs. Esomeprazole(20)	2.01 (1.15, 3.51)
Dexlansoprazole(60) vs. Esomeprazole(40)	1.55 (0.98, 2.43)
Dexlansoprazole(60) vs. Esomeprazole(20)	1.43 (0.81, 2.52)

Dexlansoprazole的安全性評估

使用dexlansoprazole較常發生治療相關(treatment-emergent adverse reactions)的副作用有，腹瀉、腹痛、噁心、上呼吸道感染和腹脹¹⁹。其中的上呼吸道感染於使用高劑量dexlansoprazole時發生率較高，90mg、60mg、30mg和安慰劑的發生率分別是7.9%、3.7%、3.9%和2.6%，深入分析發現季節性鼻炎是相關危險因子¹⁹。此篇文獻中，共納6篇隨機控制試驗，研

究時間最短為4星期，最長為6個月，僅有一篇分析時間為一年，但也是人數最少的(313人)。因此對於需使用該藥物大於六個月的患者，安全性資料是較不足的。

因此Dabholkar等人，觀察服用dexlansoprazole 60mg及90mg一年的患者服藥物的安全性²⁰，分別有71%和65%有大於一個以上的治療相關副作用，但大部分副作用都是輕微到中等程度的，副作用發生率高有可能是因為非盲性的關係。上呼吸道感染是最常發生的副作用，分別是13%(60mg)和14%(90mg)，經專業醫師評斷後確認只有3例和藥物使用相關性較大，這些患者原本就有季節性過敏、鼻炎或鼻竇炎症狀。其中也有死亡和非致命性嚴重副作用發生，但研究者評斷後認為和研究藥物相關性不大。該研究為非盲性且無安慰劑或其他活性藥品當控制組，兩組退出研究的比例大於30%，參與的試驗者有一部分之前曾經服用過此藥(參加過之前dexlansoprazole的臨床試驗)，可能會影響研究結果和解讀，雖然於12個月的研究期間，患者對於藥物耐受性良好，且沒有觀察到非預期或顯著的副作用，但臨床應用於實際案例上仍需小心謹慎。

結論

Dexlansoprazole由於特殊劑型設計藥物有兩個波峰的釋放，可以說是新一代的PPI，對於每天須服用兩次其它PPI的病患，使用一天一次的dexlansoprazole不但可以改善症狀，也可以增加服藥方便性。副作用和藥物交互作用也相似於相同機轉的同類藥物，但和clopidogrel並沒有顯著的交互作用，且具有彈性的服藥方式，可隨餐或空腹，於一天內任何時間服用。相較於lansoprazole，EE的病患服用dexlansoprazole可以有較好的癒合率和改善癒合後的維持。對於NERD的症狀控制，也優於esomeprazole。目前對於胃幽門螺旋桿菌的治療則缺乏相關研究及適應症。就現階段臨床研究的證據而言，dexlansoprazole可以是在使用PPI上的另一個新選擇。

參考資料

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. The American journal of gastroenterology 2006;101:1900-20.
2. Ho K-Y, Chan Y-H, Kang J-Y. Increasing trend of reflux esophagitis and decreasing trend of Helicobacter pylori infection in patients from a multiethnic Asian country. The American journal of gastroenterology 2005;100:1923-8.

3. Kim JI, Kim SG, Kim N, et al. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2009;21:787-93.
4. Chen MJ, Lee YC, Chiu HM, et al. Time trends of endoscopic and pathological diagnoses related to gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: eight years single institution experience. *Diseases of the Esophagus* 2010;23:201-7.
5. Lee Y-C, Yen AM, Tai JJ, et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009;58:174-81.
6. Ou J-L, Tu C-C, Hsu P-I, et al. Prevalence and risk factors of erosive esophagitis in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association* 2012;75:60-4.
7. Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton - pump inhibitor failure in gastro- oesophageal reflux disease—where next? *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22:79-94.
8. Lee R, Mulford D, Wu J, et al. The effect of time- of- day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;31:1001-11.
9. Lee R, Vakily M, Mulford D, et al. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor—evidence for dosing flexibility. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29:824-33.
10. Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:1304-11.
11. Micromedex® Healthcare Series. TIRUVEN Health analytics. Version 2.0 <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian> (accessed January 19, 2014).
12. Metz D, Vakily M, Dixit T, et al. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29:928-37.
13. Kukulka M, Eisenberg C, Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clinical and experimental gastroenterology* 2011;4:213-20.
14. Fass R, Inadomi J, Han C, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:247-53.
15. Fass R, Chey W, Zakko S, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non- erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29:1261-72.
16. Sharma P, Shaheen N, Perez M, et al. Clinical trials: healing of erosive esophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed - release formulation—results from two randomized controlled studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29:731-41.
17. Metz D, Howden C, Perez M, et al. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed- release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29:742-54.
18. Wu M, Tan S, Xiong T. Indirect comparison of randomised controlled trials: comparative efficacy of dexlansoprazole vs. esomeprazole in the treatment of gastro- oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38:190-210.
19. Peura D, Metz D, Dabholkar A, et al. Safety profile of dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation: global clinical trial experience. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;30:1010-21.
20. Dabholkar A, Han C, Paris M, et al. The 12- month safety profile of dexlansoprazole, a proton pump inhibitor with a dual delayed release formulation, in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33:366-77.

案例討論

噬血症候群之案例報告與討論

林木龍 王芙蓉
高雄長庚醫院藥劑部

前言

噬血淋巴組織球增多症，是一種淋巴球及組織球異常活化增生，釋放大量的細胞激素，造成的全身性炎性反應症候群。對 HLH 誘發因子採取積極治療並隨時監測疾病標記數值(血鐵蛋白、D-dimer、肝功能、纖維蛋白原)與可溶性介白質-2

受體 (sCD25)、可溶性血紅素清道夫受體 (sCD163)，對於 HLH 病情的嚴重程度與治療預後有關。

案例報告

一位 72 歲男性有高血壓、第 2 型糖尿病病史，

在 100 年 10 月因持續性發燒、體重減輕住院，生化檢查顯示白蛋白/球蛋白比率逆轉，鐵蛋白 (Ferritin) 大於 3800 μ g/L 和乳酸去氫酶大於 1100U/L，骨髓抽取檢查顯示無癌性轉化但有血球吞噬現象。血液檢查有紅血球、血小板減少現象，腹部超音波顯示有肝實質病變、膽結石和脾臟腫大。Gallium scan 和 EB 病毒、巨細胞病毒聚合酶鏈反應 (PCR) 呈現陰性反應，電泳檢查出現多株免疫球蛋白增多。X 光檢查發現，右中肺葉有鈣化性肉芽腫，疑似結核菌感染，雖然 TB-PCR 及抗酸性染色皆呈現陰性反應，但經討論造成發燒原因以肺結核可能性最高，因此先行投予 Rifater 5 顆 + ethambutol 3 顆 (100/11/03-100/11/08) 治療，並進行結核桿菌培養，但後來因肝功能異常及尿酸升高而停藥，最後經追蹤確診非結核菌感染 (相關生化數值及檢驗結果如表二、表三所示)。病患出現發燒、貧血、脾臟腫大、高鐵蛋白血症，照會血液腫瘤科醫師追蹤檢查，確診為自發性噬血症候群。持續性發燒給於注射 augmentin 1g 每天兩次、unasyn 1.5g 每六小時、hydrocortisone 100mg 每六小時 (100/11/10-100/11/21)，因病情改善出院。門診治療改用口服 cotrimoxazole 每天一顆、

dexamethasone 4mg 每天一次治療。民國 100 年 12 月，病人因兩側下肢水腫和無力，血小板減少症、乳酸去氫酶濃度上升和低血鉀入院，接受注射 etoposide 每次 200mg (100/12/06、12/09、12/13、12/27、12/30、101/01/03) 治療，在 etoposide 第三次治療後出現 neutropenic fever 和口內炎，給予 augmentin 1g 每 12 小時、ciprofloxacin 500mg 每 12 小時 (100/12/17~100/12/21) 和 G-CSF 治療，病情穩定出院。民國 101 年 4 月，病患又因噬血症候群復發入院，當疾病標記惡化 (乳酸去氫酶為 1669 U/L，鐵蛋白為 15120 μ g/L)，再接受 etoposide 注射每次 200mg (101/4/13、4/16、4/20、4/23、4/27)、dexamethasone 口服 0.5mg 每天兩次 (101/04/16-101/7/30)、cyclosporin 口服每天 225mg 治療 (101/04/16-101/09/11)，但因 etoposide 造成嗜中性白血球減少，繼發肺囊蟲肺炎，給予注射 ciprofloxacin 400mg 每 12 小時 (101/05/04-101/05/10) 和 cotrimoxazole 3amp 每 8 小時 (101/05/04-101/05/08) 之後，改口服 cotrimoxazole 每日一顆 (101/05/09-101/05/18)，病患於診斷後 8 個月，102 年 1 月仍因泛血球減少，併發肺炎而死亡，(血液、生化、血清檢查，如表一、二、三)。

表一、血液檢驗

項目/參考值	100/10/20	101/1/6	5/5	7/20	11/26	102/1/2
WBC/ (M3.9-10.6 ; F3.5-11)*10 ³ / μ L)	8.2	5.4	0.7	7.1	3.5	3.4
RBC/ (M4.3-6.1 ; F3.9-5.4)*10 ⁹ / μ L)	3.39	3.02	3.64	3.10	3.23	2.75
Hemoglobin/ (M13.5-17.5 ; F12-16g/dl)	9.0	9.2	9.8	9.0	8.8	7.5
Hematocrit/ (M41-53 F36-46%)		27.4	29.1	27.7	28.0	23.7
Platelets/ (150-400*10 ³ / μ L)	122	230	88	143	24	9
P.T/ (8-12sec)	12	9.4	12	10.8	13.9	25.2
aPTT/ (24.6-33.8sec)	32.8	28.2	32.8	31.3	34.8	68.3
INR/ (<1.2sec)		0.89		1.03	1.34	2.51
Lymphocyte/ (20-56%)	9.0	25.0	48.0	12.3	2.0	17.0
Monocyte/ (0-12%)	7.0	4.0	4.0	8.8	9.0	3.0
ESR/ (0-25mm/hr)	63				103	
Fibrinogen/ (190-380mg/dL)	248			540		
D-dimer (<0.5 μ g/mL)			2.02			3.13

表二、生化檢驗

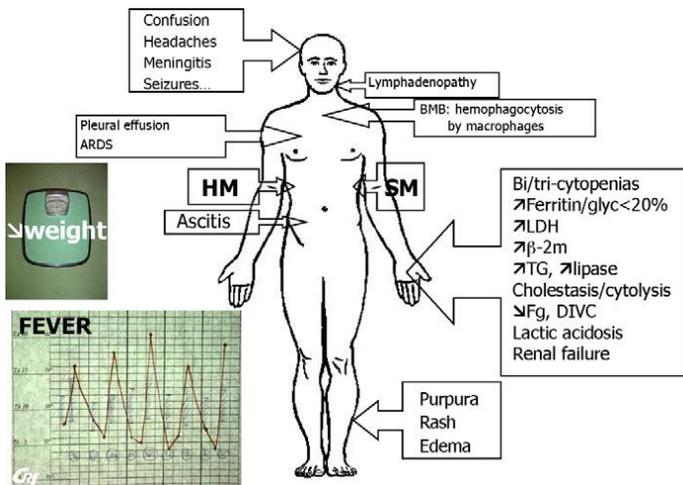
項目/參考值	100/10/20	11/8	101/4/10	07/31	11/26	12/22
BUN/(7-20mg/dL)	12	18	21			
Creatinine/(M:0.64-1.27F:0.44-1.03mg/dL)	0.73	0.74	0.57	0.50	0.50	
Na/(134-148meq/L)	137	140	131	139	136	
K/(3.6-5.0meq/L)	3.6	2.1	4.3	4.0	3.3	
CRP(<5mg/L)				117.1	57.4	
ALK-P/(28-94U/L)		99			71	105
ALT/GPT/(0-40U/L)		48	15			43
AST/GOT/(0-37U/L)		62	16			86
LDH/(M:135-225 ; F:135-214U/L)	1163	894		508.0	1134	1669
Ferritin/(M:22-322 ; F:10-291ng/ml)	3824	3009	5147	5027.7	13813	15120
Triglyceride(<150mg/dL)	233		92			
Albumin/(3.5-5.2g/L)	2.1	2.1	2.6		2.5	2.4
Total bilirubin/(0.2-1.4mg/dL)		2.4	0.8	1.0	4.0	5.1
Procalcitonin /(<0.5ng/mL)			0.49			9.2
Uric acid/(2.5-8mg/ dL)		11.4				

表三、血清檢驗

日期	檢驗項目/參考值	結果
100/10/19	可萃取核抗體組合檢查(Anti-ENA)	陰性
100/10/21	白蛋白/球蛋白比率(1.2-2.2)	0.79
100/10/21	免疫電泳固定法(IFE)	無發現副蛋白(Paraprotein)
100/11/2	結核菌聚合酶鏈反應 (TB-PCR)	陰性
100/11/10	巨細胞病毒-DNA(CMV-DNA)	陰性
100/11/10	EB 病毒聚合酶鏈反應(EBV-PCR)	陰性

討論

非惡性腫瘤的 HLH 可分為原發性及繼發性 HLH。原發性或家族性 HLH 病因為 PRF1、MUNC13-4、STXBP2 等基因突變，好發於兩歲以前，必須接受造血幹細胞移植 [1]。繼發性 HLH 則誘發於感染、自體免疫疾病和惡性腫瘤，感染是最常見的原因，且以 Epstein-Barr(EB) 病毒引起的最常見，預後也最差 [2]。



圖一、成人HLH的診斷：臨床和生物症狀。BMB:骨髓切片; HM: 肝臟腫大; SM:脾臟腫大; ARDS:急性呼吸窘迫症; glyc: 糖化; β -2m: β -2微球蛋白; Fg:纖維蛋白原; DIVC: 彌散性血管內病變。(來源:Joint Bone Spine 79(2012)356-361)

HLH 之病理生理學

多數 HLH 的病因為缺乏細胞毒性的穿孔素(perforin)，造成殺手細胞和 T 淋巴球的細胞毒性作用減弱，導致病患的免疫功能嚴重失調和巨噬細胞活化和增生，高度激活的細胞激素會刺激單核球過度活化，干擾素- γ (IFN- γ)、sIL-2 接受體、腫瘤壞死因子- α (TNF- α)會明顯增高，促動巨噬細胞活化引起全身性發炎反應 [3]。

HLH 之治療

HLH 治療取決於潛在疾病和誘因出現與否。HLH 主要治療策略包含診斷檢測(圖一)和治療潛在疾病。HLH 病人的治療策略(表四) [4,5]，立即治療除了輸血外，使用抗生素和抗病毒藥物可控制或降低感染合併症的風險，如 cotrimoxazole 治療可預防肺囊蟲感染；valganciclovir 可預防巨細胞病毒感染。

表四、噬血症候群治療目標和途徑

立即目標

1. 支持治療

- (1) 利用血漿交換療法去除細胞激素
- (2) 感染控制(使用抗生素和抗病毒藥)
- (3) 輸血(紅血球，血小板，新鮮冷凍血漿)

2. 抑制嚴重發炎

- (1) 使用類固醇藥物(高劑量的dexamethasone)
- (2) Cyclosporin
- (3) Methotrexate
- (4) 靜脈內免疫球蛋白

3. 殺死抗原呈現的細胞

●Etoposide

長期目標:癌症的治療

1. 化學治療

- (1) Hodgkin lymphoma: ABVD(Andriamycin, bleomycin, vincristine, dacardazine)
- (2) Non-Hodgkin lymphoma: 多重藥物的化學治療

2. 造血幹細胞移植

急性發病或器官功能惡化的 HLH 病人應立即啟用 HLH-94 protocols 包含 corticosteroids、etoposide (VP-16) 治療 8 週、第 9 週開始用 cyclosporin，若出現中樞神經病變則須給於腦脊髓內注射 methotrexate 合併治療(表五)。HLH-2004 protocols 則於第一天就使用 cyclosporin 和增加 hydrocortisone，因過早使用 cyclosporin 會誘發可逆性後腦病變症候群的風險及無顯著的療效，較少被使用。corticosteroids(特別是高劑量 dexamethasone)能抑制細胞激素過度活化引起的炎性反應。Etoposide (VP-16) 可殺死受病原感染帶有抗原表現的細胞，使具細胞毒性的細胞產生無效活化。Etoposide 的缺點可能引發繼發性骨髓病

變;cyclosporin 會影響 T 淋巴球活化和巨噬細胞的功能。其他治療藥物還包括:

1.注射劑 IVIG:可抑制淋巴球活化、抑制 T 和 B 細胞功能、中和超級抗原和感染原、中和細胞激素和提高病原抗體的廓清。IVIG 可以單獨或與其他藥物併用,對於感染、自體免疫誘發的 HLH 有效。

2.Antithymocyte globulin(ATG) 合併 corticosteroids: 可用於頑固性 HLH, 效果與 etoposide 相當, 但是有明顯副作用, 如過敏反應和嚴重免疫抑制。

表五、HLH-94 protocol

藥物	用法
Etoposide (VP-16)	每次150mg/m ² (成人) 前兩週, 每週兩次, 3-8週, 每週1次
dexamethasone	第1-2週: 每天(10 mg/m ²) 第3-4週: 每天(5mg/m ²) 第5-6週: 每天(2.5mg/m ²) 第7週: 每天(1.25mg/m ²) 第8週: 逐漸減量至零
cyclosporin	第9周開始使用(每天6mg/kg分次; target trough level 200mcg/L)
Methotrexate (有 CNS 症狀)	脊髓內注射 methotrexate 和 hydrocortisone, 每週一次, 直到臨床及 CSF 值改善後一週 年齡 < 1 歲 methotrexate 6mg/hydrocortisone 8mg 年齡 1-2 歲 methotrexate 8mg/hydrocortisone 10mg 年齡 2-3 歲 methotrexate 10mg/hydrocortisone 12mg 年齡 > 3 歲 methotrexate 12mg/hydrocortisone 15mg

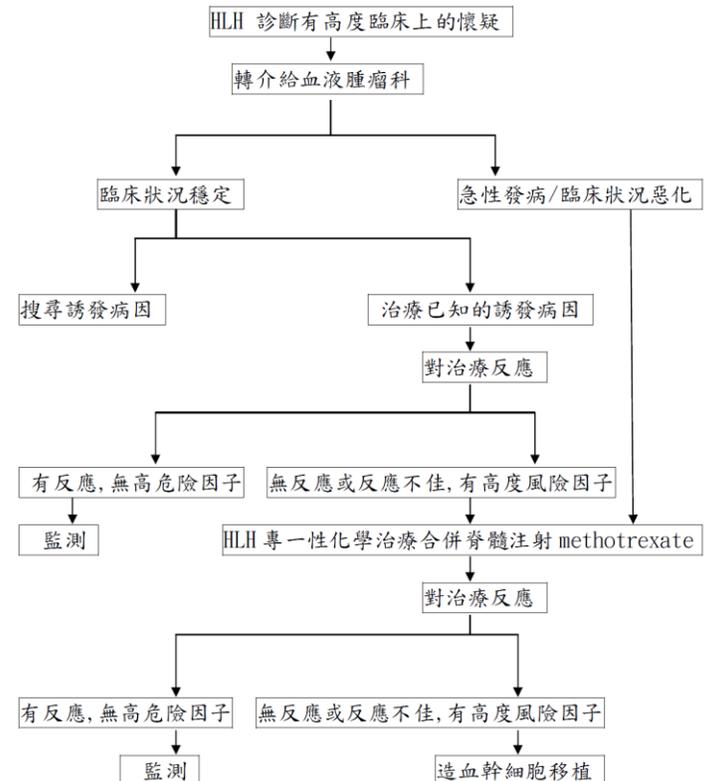
3.淋巴瘤相關的 HLH 對於免疫抑制治療, 通常很頑固或效果短暫。所以需先治療其潛在淋巴瘤, 可選擇加強多重藥物的化學治療, 如 CHOP 標準療法 (包括 cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine 和 prednisolone), 治療淋巴瘤 HLH, 兩年整體存活率 44%。cyclosporin 和多重藥物化療的結合療法, 被認為是淋巴瘤相關的 HLH 最有效的療法。但何杰金氏淋巴瘤, 對 ABVD (包括 andriamycin、bleomycin、vincristine 和 dacarbazine) 療法的反應較好 [6,7]。

4.前發炎性細胞激素在 HLH 扮演重要角色, 一些單株抗體藥物也被用於治療 HLH, 如 fontolizumab (單株 anti-IFN- γ), anakinra (單株 anti-IL-1 Ra), daclizumab (單株 anti-CD-25), alemtuzumab (anti-CD52)。

5.造血幹細胞移植的適應症: 有基因突變、對 HLH 治療效果不佳、出現腦部病變、血液腫瘤無法

治療, 以致會有高致死率和復發的風險的 HLH 病人, 應接受造血幹細胞移植。減低劑量強度療方 (reduced intensity conditioning, RIC, 如 alemtuzumab、fludarabine 和 melphalen 等組成) 是一種非骨髓破壞性治療, RIC 用於移植前治療有併發症少、耐受性高、移植死亡率降低等優點 [8,9]。

針對臨床病情穩定的病人, 如出現誘發因子應先治療而不必使用 HLH-94 protocol, 除非疾病標記明顯惡化。感染應依據微生物感染源投藥積極治療。當受 EB 病毒感染, EBV-DNA 數量 > 10000 copies, 可用 rituximab 375 mg/m² 每週一次, 1 到 4 週。有免疫疾病且病情穩定的病人, 給於類固醇或免疫抑制劑, 通常是有效。腫瘤相關的 HLH, 以化療藥物治療腫瘤為主。



圖二、噬血症候群(HLH)治療流程

誘發病因包括:HLH 基因突變, 中樞神經 (CNS) 疾病, 和血液腫瘤

*有血鐵蛋白上升, D-dimer, 肝酵素和血球減少情形惡化 (來源: www.uptodate.com. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Apr 01, 2014)

若病人病情衰退、急性誘發或疾病標記惡化, 應立即使 HLH-94 protocol 療方。若對 HLH-94 protocol 療方治療反應不佳, 除可選擇 alemtuzumab 外, 就需考慮接受造血幹細胞移植 (HLH 治療流程, 圖二) [10]。

HLH 病人常會出現嚴重肝病、腦部病變、貧血及凝血病變。有嚴重肝病的病人使用 etoposide 需減半劑量為 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ；肝衰竭則用 alemtuzumab 較適合。可逆性後腦病變症候群若出現應使用脊髓內注射 methotrexate 並停掉 cyclosporin 和減低 etoposide、dexamethasone 的劑量直到治癒。輸血以預防血球減少和瀰散性血管內凝血病變。

HLH 復發的治療:若先前對 HLH-94 protocol 療效良好,可重複相同療法治療;若在 HLH-94 protocol 逐漸減量治療中出現復發現象。則須恢復全量 [11]。

藥物毒性與誘發因子對於 HLH 的治療是困難的,一旦出現誘發因子立即治療是必要,而本案例皆依循 HLH-94 protocol 治療,但病人對治療反應好壞也關乎預後的結果。一些治療發炎性細胞激素的單株抗體藥物將是治療 HLH 的另一種選擇。

結論

當病人如符合 HLH 的臨床診斷準則應立即進行治療,如延遲治療可能造成不可逆多重器官衰竭。因此,大部分專家都贊同使用免疫/化學治療加上感染控制,接著進行造血細胞移植,為長期疾病控制提供最佳的選擇。

參考資料

1. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr. 2007;166:95-109.
2. Wong KF, Chan JK, Lo ES, Wong CS. A study of the possible etiologic association of Epstein-Barr virus with

reactive hemophagocytic syndrome in Hong Kong Chinese. Hum Pathol 1996;27:1239-42.

3. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome(HPS). Autoimmun Rev 2004;3:69-75.
4. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124-31.
5. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood 2002; 100:2367-2373.
6. Hu Y ,Xu,Wang L, et al. treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with cyclophosphamide,vincristine,and prednisolone. Swiss Med Wkly 2012; 142:w13512.
7. Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, Hibi S. Recent developments in the management of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Expert Opin Pharmacother 2001;2:1437-1448.
8. Shin HJ,Chung JS, Lee JJ, et al. Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Korean Med Sci 2008;23:439.
9. Marsh R, Vaughn G, Kim M, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2010;116:5824-5831.
10. Nishi M Nishimura R, Suzuki N, et al. Reduced-intensity conditioning in unrelated donor cord blood transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am Hematol 2012;87:637.
11. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:178.
12. Marsh RA, Allen CE ,McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab . pediatric Blood cancer 2013;60:101.

藥物安全簡訊

TPF

(Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil) 引起敗血性休克案例報告

林季伶

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.9(6)

前言

TPF (docetaxel , cisplatin , 5-fluorouracil) 藥物組合作為前導性化學治療 (induction chemotherapy) , 使用於局部進展性且未轉移之頭頸癌病人, 三次療程後接續合併化學及放射線治療 (concurrent chemo-radiotherapy , CCRT) , 可以縮小腫瘤、減少遠處轉移以及延長病人的存活率。本文報告 1 位頭頸癌病人, 在施打 TPF 後引發嗜中性白血球低下, 隨即併發敗血性休克, 但不排除肝硬化也可能是發生此嚴重不良反應之危險因子。

案例簡述

63 歲舌癌男性, 有抽菸、酗酒、嚼食檳榔習慣。共病因子為酒精性肝硬化合併腹水, 以 Child-Pugh 分類法判斷嚴重度為 B 級; 曾於 2012 年 5 月因食道靜脈瘤出血而住院治療。同年 8 月不幸被診斷為舌癌, 臨床分期為 T4aN0M0, stage IVa, 經團隊醫師討論後以 TPF 作為前導性治療 [docetaxel $60\text{mg}/\text{m}^2$, cisplatin $65\text{mg}/\text{m}^2$, 5-fluorouracil (5-FU 每日 $650\text{mg}/\text{m}^2$, 連續 4 日)]。9/17 日開始化療前, 病人有高血壓且心搏過快情形, 給予 losartan 100mg 降低血壓。心電圖監測時發現有心

房纖維顫動，給予 amiodarone 靜脈輸注 150mg 30 分鐘，隔日開立 propranolol 10mg tid 來控制心率。化療完成後出現口腔念珠菌感染、口腔炎導致的食慾不振等不適情形。化療完成第 3 天，發生嗜中性白血球低下伴隨發燒 ($WBC < 200/uL$; $38.8^{\circ}C$)。爾後出現敗血性休克合併全部血球減少 (pancytopenia)，經給予升壓劑 norepinephrine 與經驗性抗生素 piperacillin-tazobactam 後，仍急救無效死亡。病人住院期間的用藥與檢驗值請參照表一與表二。

危險因子

一、使用多重化療藥物

化療藥物引起嗜中性白血球低下為可預期的副作用之一，危險因子為年長者、自體免疫疾病、女性、單核白血球增多症 (mononucleosis)、腎臟功能不全與多重化療藥物使用等。¹ TPF 引起嗜中性白血球低下伴隨發燒的比率國外為 5.2~12%；國內約 21~25%，而死亡率小於 1%。²⁻⁶ 本案使用三種化療藥物，依照化療藥物引起嗜中性白血球低下的最低點 (nadir)，自 9/17 開始化療至 9/23 出現不良反應症狀僅 6 天的時機研判，docetaxel 極可能是造成嗜中性白血球低下最主要的藥物。⁷

二、化療藥物的劑量

在歐美國家執行的大型臨床試驗，化療藥物所用的劑量為 docetaxel 75 mg/m², cisplatin 75 或 100 mg/m², 5-fluorouracil (5-FU 每日 750 或 1000 mg/m², 連續 4~5 日)。²⁻⁴ 然而，國內使用 docetaxel 的經驗是使用此劑量病人往往無法忍受副作用。^{5,6} 日本學者 Yano 的研究報告顯示，亞洲族群相較於非亞洲族群發生嚴重嗜中性白血球低下的比例較高，且危險率高出近 19 倍。⁸ 因此，本院頭頸癌團隊所制定的 protocol 劑量彈性較大，分別為 docetaxel 60~75 mg/m², cisplatin 60~100 mg/m², 5-fluorouracil (每日 500~1000 mg/m², 連續 3~5 日)。文獻資料顯示，肝功能異常病人以 docetaxel 治療後，會增加嚴重或致命性併發症的風險。^{7,9,10} 因此膽紅素數值大於正常值上限、或是 ALT/AST 大於正常值上限 1.5 倍合併 ALP 大於 2.5 倍時，就不應該施打 docetaxel。⁷ 病人在治療前 ALT 為 16 U/L、bilirubin 為 1.3 mg/dL，醫師考量病情給予減低劑量之 TPF。化療藥物使用合宜且併用藥物亦無顯著交互作用，卻發生嚴重骨髓抑制與敗血性休克，其原因推測可能與病人肝硬化有關，導致代謝與排除藥品能力下降。病人肝臟的殘存功能評判為 Child B 合併腹水，屬於失代償性的肝硬化 (表三)。

病人不良反應與藥品的相關性，以 Naranjo scale 評估結果為「極有可能」，並將此案通報到全國 ADR 中心。(表四)

預防

預防化學治療引起的嗜中性白血球低下，應該提早使用白血球生成素 (G-CSF)。NCCN、ASCO 與 EORTC 等多個學會都建議，化療引起嗜中性白血球低下伴隨發燒之危險率大於 20% 者，應接受預防性白血球生成素。¹¹⁻¹³ 在化療結束後至少 24 小時，給予皮下或靜脈注射 5 mcg/kg/day，直到絕對嗜中性白血球 (ANC) 回復到正常值。因此，應建議參考國外治療準則之建議，常規性施打預防性 G-CSF。

討論與結論

此案之外，本院有另一案例發生敗血性休克合併多重器官衰竭，病史為肝硬化合併脾腫大 (Child B)。有鑑於此，本院腫瘤科醫師已開會決議肝硬化為前導性化療 TPF 的禁忌症。頭頸癌病人接受前導性化療 TPF 之前應全面評估病人的肝臟功能，建議除檢測 AST、ALT 與 bilirubin 等參數之外，若病人有肝硬化合併症時，臨床醫師應審慎考慮 TPF 之外治療方式。化療藥師在調劑 TPF 藥品前，應該確實把關化療用藥安全，仔細審核各項檢驗值是否符合施打條件，倘若發現病人有合併肝硬化病史時，應提醒醫師引起嚴重不良反應的可能性。

參考資料

1. Fausel CA. Neutropenia and agranulocytosis. In: Tisdale JE, Miller DA, editors. Drug-Induced Diseases Prevention, detection, and management. First ed. Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2005. p.671-81.
2. Vermorken JB et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357:1695-1704. TAX323
3. Ponsner MR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357:1705-1715 TAX324
4. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. Journal of the National Cancer Institute 2009;101:498-506.
5. CE. Huang, CH. Lu, P-T. Chen et al. Efficacy and safety of dose-modified docetaxel plus cisplatin-based induction chemotherapy in Asian patients with locally advanced head and neck cancer. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2012;37:342-347.
6. Chou YS, Chu PY, Tai SK, et al. Induction Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin and 5-Fluorouracil (TPF) in Locally Advanced Head and Neck Cancer: an Asian Single Institute Experience. J Cancer Res Pract 2010;26:55-64.

- Product Information: TAXOTERE(R) injection concentrate IV infusion, docetaxel injection concentrate IV infusion.
- Yano R, Konno A, Watanabe K et al. Pharmacoefficacy of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials. *Int J Clin Oncol.* 2013;18:96-104.
- Burris HA. Optimal use of docetaxel (Taxotere): maximizing its potential. *Anticancer Drugs.* 1996;7 suppl 2:25.
- Bruno R, Hille D, Rita A et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:187-96.
- NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology. Myeloid growth factors. Version I 2012 Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guideline_s.asp
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24: 3187-205.

表一 病人用藥紀錄

藥品	9/14	9/16	9/17	9/18	9/19	9/20	9/21	9/22	9/23
Morphine 10 mg/tab	1pc qid	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Magnesium oxide 250 mg/tab	1pc qid	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Acetaminophen 500 mg/tab	1pc qid	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Morphine IV 10 mg/amp	1pc prn,q6h	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Losartan 100 mg/tab			1pc qd	✓					
Amiodarone 150 mg/amp			1pc stat						1pc stat
Propranolol 10 mg/tab				1pc tid	✓	✓	✓	✓	
Chlorpromazine 50 mg/tab				1/2pc bid	✓				
Nystatin susp. 100000 u/ml, 24ml/bot						5ml qid	✓	✓	✓
Ultracet (Tramadol 37.5mg+Acetaminophen 325mg)							1pc qid	✓	✓
Potassium chloride 20 meq/10ml/amp			20 meq					10 meq	
Kaolin-pectin susp.120 ml/bot									20ml stat
Piperacillin-tazobactam(piperacillin 2 g & tazobactam 0.25 g)									2pc q6h
Rhg-CSF 300 mcg/0.7ml/amp									1pc qd
Tetrastarch 6%, 500 ml/bag									1pc stat
Norepinephrine 4 mg/amp									4pc stat
Epinephrine 1 mg/amp									3pc stat

表二 病人的檢驗數據

檢驗項目	單位	參考值	8/28	9/14	9/23
Total bilirubin	mg/dL	0~1.3		1.3	
ALT/GPT	U/L	0~36	16	16	
Cr	mg/dL	M: 0.64~1.27 F: 0.44~1.03	1.56	1.28	4.09
BUN	mg/dL	6~21		67.05	61.08
Na	mEq/L	134~148		133.2	132.6
K	mEq/L	3.6~5.0		3.78	2.34
Albumin	g/dL	3.5~5.5		1.3	
WBC	1000/uL	M 3.9-10.6 F 3.5-11	5.0	4.4	< 0.2
RBC	million/uL	M 4.5-5.9 F 4.0-5.2	4.38	4.16	3.71
Hb	g/dL	M 13.5-17.5 F 12-16	11.1	10.1	9.1
Hct	%	M 41-53 F 36-46	35.8	33.1	28.0
PLT	1000/uL	150~400	69	69	13
Seg.	%	42~74	61.2	66.4	31.7
PT	sec	10~13	15.7		
INR			1.34		

備註：病人 9/23 血液培養結果為 *Klebsiella pneumoniae* 與 *Pseudomonas aeruginosa*，採檢自中央靜脈導管與人工血管。

表三 肝硬化嚴重度之 Child-Pugh 分類法

Parameter	Points assigned		
	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin	< 2 mg/dL	2 to 3 mg/dL	> 3 mg/dL
Albumin	> 3.5 g/dL	2.8 to 3.5 g/dL	< 2.8 g/dL
Prothrombin time			
Seconds over control	< 4	4 to 6	> 6
INR	< 1.7	1.7 to 2.3	> 2.3
Encephalopathy	None	Grade 1 to 2	Grade 3 to 4

Child's class: Class A = 5~6; class B = 7~9; class C = 10~15

表四 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所引起的?	+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

藥物安全簡訊

疑似 Methotrexate(MTX)引起 全血球減少症之案例報告

盧柏先

林口長庚紀念醫院藥劑科

資料來源: 長庚藥物安全簡訊 Vol.9(8)

前言

低劑量Methotrexate(5-25mg/week), 臨床上常單獨使用或與其他藥物一起使用於類風濕性關節炎治療。本文討論一因長期使用低劑量MTX治療類風濕性關節炎、發生全血球減少症(pancytopenia)、合併嚴重敗血症, 最後致死案例。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68歲女性, 47公斤, 過去有慢性腎衰竭stage III、糖尿病、高血壓病史。100年3月開始使用MTX 2.5mg 3# qw治療類風溼性關節炎, 其後並定期於本院風溼免疫科門診作追蹤治療, 102年5

月底, 病患腋下及軀幹出現紅疹, 口腔有出現潰瘍(病患因疼痛而自行停藥)及水瀉等症狀至外院求診, 當時認為是MTX引起之史蒂文生-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome), 抽血檢驗結果顯示有全血球減少症(pancytopenia), 給予G-CSF, 5月30日轉診至本院治療, 當天抽血檢驗結果為WBC 400/microL、segment 2.5%、hemoglobin 7.3g/dL、platelet 102000/dL、MTX 0.03nmol/L、CRP 374、procalcitonin 15.34, 給予leucovorin及抗生素tienam 0.5pc q6h及teicoplanin 2pc qod, 並安排作皮膚切片, 切片結果與MTX造成之表現相符合(compatible with skin changes due to MTX), 病人症狀一度穩定, 不過在6月5日症狀突然惡化, 給予經驗性抗黴菌藥物anidulafungin且血液黴菌培養為Candida tropicalis, 最後於6月9日因MTX引起

之全血球減少症，嚴重敗血症死亡。

討論

MTX為葉酸拮抗劑，化學結構與葉酸相似，主要作用為抑制二氫葉酸還原酶(dihydrofolatereductase)，使二氫葉酸無法經由此酵素還原成具有活性的四氫葉酸，干擾DNA合成、修復以及細胞之複製，而一些細胞分裂較快速的組織如骨髓細胞、腸胃道細胞、口腔粘膜細胞特別易受其影響。

MTX引起之骨髓抑制作用雖不常見，但卻是會致命的副作用，通常認為與劑量有關(dose-dependent)，不過，有些案例似乎可能是特異體質反應(idiosyncratic reaction)¹，文獻顯示若病人表現為輕度白血球減少(leukopenia)或血小板減少(thrombocytopenia)，暫時停藥可以恢復，中度骨髓抑制，多數在停藥兩週內可以恢復，嚴重的全血球減少症(pancytopenia)較為罕見，約有24-44%常因感染而死亡²；MTX引起骨髓抑制發生時間不

定，約有四分之一病人會在使用MTX一個月內產生骨髓抑制，故臨床使用會針對此類病患定期監測其血球變化。依美國風濕病醫學會建議，使用MTX期間需定期監測其毒性反應，包括完整血球計數如分類計數及血小板計數及肝、腎功能，MTX使用時間未滿三個月，每二至四周監測一次，使用時間介於三至六個月，每八至十二周監測一次，使用時間超過六個月，則應十二周監測一次。同時也建議使用MTX前三個月及當劑量增加時需更頻繁監測³。不過MTX引發全血球減少症往往非常快速，即使更頻繁監測亦無法完全阻止其發生⁴。口腔炎(stomatitis)也是常見副作用，常在全血細胞減少發生之前或同時發生，被認為是全血細胞減少的警訊，口腔炎對病人影響不單是造成嘴部疼痛，同時也影響營養攝取，加劇了葉酸缺乏，造成體重減輕和健康狀況惡化甚至死亡⁵。腎衰竭、低白蛋白血症、同時有感染、同時使用五種以上藥品、葉酸缺乏、老年人同時也被認為是使用MTX引發骨髓抑制的危險因子¹。

表一 全血球檢驗數值

	單位	5/30	5/31	6/1	6/2	6/3	6/4	6/5	6/6	6/7
WBC	1000/uL	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	1.1		0.4
RBC	million/uL	3.22	2.84	3.41	3.99	4	3.6	2.78		3.84
Hemoglobin	g/dL	7.3	6.5	7.8	9.8	9.9	8.9	6.8	9.4	10
Platelets	1000/uL	102	63	28	94	36	15	< 5	19	15

表二 不良反應與藥物相關性之評估: Naranjo scale 得分表

	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 4；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			

MTX口服吸收後會廣泛分佈至肝、腎及關節液中，約有一半會與白蛋白作結合，人工透析僅能暫時性地降低藥物濃度，當病人為MTX造成的全血球減少症，可以考慮需給予解毒藥物leucovorin。而G-CSF對於藥物或感染造成的白血球減少，目前臨

床上仍欠缺足夠實證支持且目前健保並無相關給付，若病人經濟上可以負擔並且可以忍受相關副作用，可以考慮G-CSF治療。

本個案使用MTX(7.5mg/week)治療類風濕性關節炎，時間已超過兩年，雖然其間都有給予folic

acid (10mg/week)補充，然而個案過去有慢性腎衰竭(stage III)、糖尿病等病史，而MTX主要的排除是腎臟經由尿液排出體外，若病人有慢性腎衰竭，MTX排除受到影響，則可能造成MTX累積，產生骨髓毒性等相關副作用，合併嚴重敗血症，就會產生嚴重後果。

此藥物不良反應，以Naranjo score評估藥物相關性，評估結果為4分(如表二)，屬於有可能案例。

結語

MTX引發全血球減少症，是可引起致死的嚴重不良反應。病人使用前後需定期回診抽血追蹤肝、腎功能及血球變化，然而MTX引發全血球減少症往往非常突然，病患需了解相關症狀及警訊，一旦發生時能及早辨識並停用藥物，儘快就醫並適時給予leucovorin、廣效性抗生素與G-CSF，可以降低死亡率。

參考資料

1. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(2):272-6.
2. Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *ClinExpRheumatol* 2010;28(5 Suppl 61):S95-101.
3. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, CurtisJR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum* 2008;59:762-84.
4. Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. *ClinRheumatol* 2007;26(1):84-7
5. Lim AYN. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 2005;44(8):1051-5.