

🍵 藥物安全簡訊

藥物引起皮膚疹相關之不良反應介紹

陳芳婷 戴慶玲
高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.12(3)

前言

使用藥物治療一週內發生皮膚發炎症狀稱之藥物性皮膚疹。但有時反應亦可延遲好幾週才發生。通常藥物引起之皮膚發疹極易與其他型式皮膚炎混淆不清，但主要特徵是藥物引起的症狀會突然發作，又有對稱性，發作面積廣泛，可用以區別。大部分藥物性皮膚疹病例可能是起因於過敏性，過敏性皮膚反應可分為二類：一類是立即性反應，如蕁麻疹、血管神經性水腫，血清抗體常可檢出且可作去敏化治療。另一類是結核菌素型或延遲性反應，大部分的藥物性皮膚疹屬之。而大劑量或長期的治療，可能是引發藥物性皮膚疹的原因，而一旦病人出現過藥物性皮膚疹後，經過一段時間再次投與少量藥物也可能再出現相同症狀。

常引起藥物性皮膚疹的藥物

抗生素盤尼西林類是最常引起發疹的藥物，以藥物疹發生比率統計如下：抗生素中盤尼西林類的 Amoxicillin 5.1%、Ampicillin 3.3%，Penicillin G 1.6%、磺胺類的 Trimethoprim-Sulfamethoxazole 3.4%、巨環類的 Erythromycin 2.3%、環孢類藥物 2.1%、胺基酸配醣體 1.7%，而維生素類的 vit B12 1.8%、胃腸藥的 Cimetidine 1.3%、心臟藥的 quinidine 1.3%，其他如止痛類 ponston 等也都有病例報告。

藥物性皮膚疹的型態

1. 發疹性皮膚炎：可分成二類，如猩紅熱型呈現皮膚紅腫且廣泛分布；麻疹型通常開始時為紅色黃褐斑點且串連成瀰散性紅疹。
2. 蕁麻疹：發作突然且快速，呈現界限明顯，紅腫的癢塊，病況可在幾小時內消失，但有極度的搔癢或刺痛感。

3. 多形紅斑皮膚炎：皮膚上可能出現深紅色斑點、丘疹、大小水泡，但通常是某一種佔多數且界限明顯，在體表以對稱方式出現，會有微發燒和熱刺痛感覺。
4. Stevens-Johnson 症候群：屬嚴重的藥物性皮膚炎，表現為水泡多形紅斑的嚴重變化、全身衰弱和發燒，黏膜也受波及，口腔和唇有破皮潰瘍造成疼痛，可能併發肺炎和關節痛、視力受影響，嚴重時可能部分失明，死亡率約為 518%，發病期約 46 星期，而長效型 Sulfonamide 藥物最易引發此副作用。
5. 定位藥疹：皮膚呈紅斑，邊緣界限明顯，比周圍未受害的皮膚更易變為黑色，其發生的皮膚炎需一段時間才可使患部過度呈色的皮膚退色。
6. 毒性表皮壞死：為最嚴重的藥物疹型態，致死率高。皮膚帶有似灼傷的紅斑，類似二度灼燒之症狀，並可能伴隨肝炎、肝病變、腸胃潰瘍和神經炎。

藥物性皮膚疹治療的方法

一般治療方法為正確診斷且停掉引起藥物性皮膚疹的藥物，採支持性療法包括使用口服抗組織胺藥物，加上抹局部類固醇藥膏或局部止癢的 Calamine 洗劑，可獲得逐漸改善的效果，如果是嚴重的全身性反應則在急性期時使用 IV 劑型的類固醇，接著使用口服類固醇，在 48 小時內應可控制大部分的症狀，大部分患者需投與口服類固醇藥物 10-14 天。另外，病人可減少洗澡次數，使用非擦拭性肥皂或清潔劑，不穿粗糙的衣物，避免高溫及濕度，使用濕敷料有助舒解發炎皮膚的痛楚。雖然嚴重病人可能有較高機率發生感染，但不鼓勵使用預防性抗生素，當確定病人有感染時再使用抗生素藥物治療。

參考資料

1. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24: 399-423.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279:1200-1205.

藥物安全簡訊

疑似 Ceftriaxone 引起凝血因子 V 減少導致出血之案例報告

游佳玲 江俐慧 鄭吉元
林口長庚紀念醫院藥劑部

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.12(5)

前言

Ceftriaxone 是廣效的第三代頭孢菌素抗生素，透過抑制細菌細胞壁的合成而具有殺菌活性，對革蘭氏陰性菌和革蘭氏陽性菌有廣泛的殺菌作用，但綠膿桿菌與抗藥性金黃葡萄球菌除外。一般劑量為 ceftriaxone 1-2g，每天 1-2 次，在嚴重感染其劑量可增加至 4g/day¹；由於肝臟與腎臟功能不全的病人不需調整劑量，同時不需監測血中濃度，因此臨床上多作為嚴重及複雜性感染的經驗性抗生素。關於極罕見的血液凝結疾病副作用，臨床上曾被報導過，發生率小於 1%¹。本案例報告一位 50 歲患者疑似 ceftriaxone 引起凝血因子 V 減少的不良反應。

案例簡述

一位 50 歲男性有慢性腎臟病、心跳過慢、糖尿病及酒精性肝硬化病史，無任何藥物過敏記錄，2015 年 12 月 19 日因吐血與高血鉀入院接受治療，內視鏡診斷為食道靜脈曲張出血，給予預防性抗生素 ceftriaxone 1g 每 12 小時一次。在住院過程中給與紅血球濃厚液(packed RBC)、新鮮冷凍血漿及維他命 K1 來治療貧血與凝血功能異常。但由於持續凝血酶原時間(PT)大於 100 秒(正常值:10~13)，部分活化凝血活酶時間(APTT)大於 100 秒(正常值:24~31)，國際標準化比值(INR)大於 12(正常值:<1.2)嚴重凝血功能異常，會診血液科醫師。12 月 29 日抽血檢查凝血因子 VII、VIII、IX 及 X 結果均為正常，排除凝血因子 VII、VIII、IX 及 X 不足，但凝血因子 V 數值偏低 3.7%(正常值:50-150%)，mixing PT 為 66 秒，mixing APTT 為 51 秒，mixing INR 為 5.3，血液科醫師診斷為疑似 ceftriaxone 引發凝血因子 V 抗體，導致凝血因子 V 減少，造成凝血功能異常，血液科醫師建議停用維他命 K1 並換用非頭孢菌素與盤尼西林類抗生素治療。此後病人抗生素改用 meropenem，2016 年 1 月 5 日開始以口服 prednisolone 5mg/tab 4PC QD 治療，凝血功能

逐漸回復正常。病人之後情況穩定，沒有再出血。2 月 18 日追蹤監測凝血因子 V，數值回復至 32.1，2 月 23 日 INR 回復至 1.3。

討論

使用 ceftriaxone 導致血液凝結異常疾病(持續凝血酶原時間延長)的副作用極為罕見，發生率小於 1%。臨床上造成凝血因子 V 減少的機轉仍不明確，凝血因子 Xa 在使凝血酶原(prothrombin, factor II)轉化為凝血酶(thrombin, factor IIa)時，需要凝血因子 V 輔助^{2,3}。目前，投予頭孢菌素與盤尼西林類抗生素之後產生凝血因子 V 抗體，進一步造成凝血因子 V 減少，多為零星案例報導^{4,5,6,7,8}。臨床表現也有很大差異，從沒有出血至因出血而嚴重危急生命的都有可能。文獻指出 cephalexin、ceftriaxone、cephradine、streptomycin、erythromycin 等藥物暴露、細菌感染、惡性腫瘤或自體免疫疾病都可能造成凝血因子 V 抗體出現^{4,5,6,7,8}。

N-methyl-thiotetrazol (NMTT) 支鏈的頭孢菌素抗生素如 cefoperazone - sulbactam (Brosym®)，會抑制肝臟中環氧化維生素 K 還原酶(vitamin K epoxide reductase)，引起維他命 K 缺乏，可以使用維他命 K1 治療^{9,10}。而本案例的副作用導因於產生凝血因子 V 抗體，致使凝血因子 V 減少，造成的凝血功能異常，使用維他命 K1 治療效果不佳^{3,11}，因此血液科醫師及文獻都不建議使用。目前治療方式為建議盡快停用可疑藥品，並給予全身性 corticosteroids 治療^{4,6}，至於標準治療劑量目前尚未有定論，methylprednisone 40mg q8h 及 prednisolone 30mg/day 都曾被報導^{4,6}。

由於本院無法測定凝血因子 V 抗體，所以只能測定凝血因子 V 活性。此次採用混合檢驗(mixing test)，於臨床上可用來區分是否為先天性或後天性凝血因子缺乏⁶。在混合檢驗中，病人的血漿與等量的正常人血漿混合，並重複凝血試驗，包括 PT、APTT 和凝血因子 V，病人其結果若凝血時間

異常表示有抗體的存在⁶。根據檢驗結果，此患者應為後天性凝血因子V缺乏。

回顧此案例用藥史，發現曾在2014及2015年住院期間使用過4次ceftriaxone療程，但之前均無發生不良反應。同時本案例造成凝血異常原因，雖然可能因為病人肝功能異常，使維他命K合成減少，加重凝血異常現象，但在投予新鮮冷凍血漿及維他命K1治療無效之下，醫療團隊研判應為ceftriaxone產生凝血因子V抗體，導致凝血因子V減少，引起PT及INR異常升高可能性較大。依據文獻資料與用藥時序，停藥後凝血數值逐漸恢復至病人基礎數值且出血現象緩解，以Naranjo score評估表評分為3分(表一)，此案例「可能」因使用ceftriaxone引起後天凝血因子V抗體，導致凝血因子V減少引起凝血功能異常。

結論

由於目前文獻尚未確立ceftriaxone發生凝血功能異常之危險因子，為了病患用藥安全，即使ceftriaxone在合理劑量處方，還是有可能發生導致凝血因子V減少。一旦發生，可能導致嚴重出血。建議在ceftriaxone使用期間若發現凝血功能異常，PT、APTT及INR異常升高傾向，應適時評估盡快給予適當的醫療處置。

參考資料

1. Product Information: ROCEPHIN(R) IV, IM injection, ceftriaxone sodium IV, IM injection. Roche Laboratories Inc, Nutley, NJ, 2009.

2. Donohoe K, Levine R. Acquired factor V inhibitor after exposure to topical human thrombin related to an otorhinolaryngological procedure. J Thromb Haemost. 2015; 13(10):1787-9.
3. John ES, Patel MD, Hajdenberg J. Refractory Epistaxis due to Severe Factor V Deficiency with Inhibitor. Case Rep Hematol. 2015; 2015:603402
4. Wu MT, Pei SN. Development of cephradine-induced acquired factor V inhibitors: a case report. Ann Pharmacother. 2010; 44(10):1673-6.
5. Lebrun A, Leroy-Matheron C, Arlet JB, et al: Successful treatment with rituximab in a patient with an acquired factor V inhibitor. Am J Hematol. 2008; 83(2):163-4.
6. Cui QY, Shen HS, Wu TQ, et al: Development of acquired factor V inhibitor after treatment with ceftazidime: a case report and review of the literature. Drug Des Devel Ther. 2015;9: 2395-8.
7. Khalafallah A, Grabek J, Hayes R, et al: Bleeding associated with acquired factor V inhibitor in a patient on warfarin treated successfully with prednisolone. BMJ Case Rep Published online;doi:10.1136/bcr-2013-010018
8. Motwani P, Howard L, Ali SS. Successful management of a possible antibiotic-related acquired factor V inhibitor: a case report and review of the literature. Acta Haematol. 2013;129(3):182-4.
9. Alagozolu H, cindoruk M, Unal S: Severe INR elevation in a patient with choledocholithiasis receiving cefoperazone. Clin Drug Investig.2006; 26(8):481-484.
10. Ozen IO, Moralioglu S, Karabulut R, et al: Cefoperazone Induced Gastro-intestinal Haemorrhage. A Case Report. Acta Chir Belg. 2008; 108(6):777-778.
11. Nozu T, Mita H, Okumura T. Acquired factor V inhibitor in a patient with a mechanical aortic valve under warfarin therapy. Intern Med. 2010;49(20):2229-33.

表一、藥物不良反應相關性之分析探討-Naranjo score 評估表

	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	1
2. 此種不良反應是否發生於服藥後?	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	0	0
5. 有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起相同之不良反應?	-1	2	0
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否再度發生?	-1	1	0
7. 此藥物的血中濃度使否達到中毒劑量?	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. 病人過去對相同或類似藥物是否也產生相同的不良反應?	1	0	0
10. 此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥物引起的	1	0	0

總分: 3 分

□<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 Azathioprine 造成 Pancytopenia 之案例報告

羅嘉盈

基隆長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.12(6)

前言

Azathioprine (Imuran[®]) 是一種嘌呤衍生物，會直接代謝形成 6-MP (6-mercaptopurine)，可抑制 DNA 生成，干擾 B 細胞及 T 細胞分化速率，具有治療多種發炎性皮膚及自體免疫疾病的作用。因此，FDA 核准適用於治療重度風濕性關節炎或腎臟移植手術後抗排斥反應的預防；在藥品仿單標示外使用(off-label use)亦可治療皮膚或全身性發炎反應，如異位性皮膚炎、皮肌炎、多肌炎、乾癬、血管炎、尋常性天疱瘡、克隆氏症、全身性紅斑狼瘡及潰瘍性結腸炎等^[1]。臨床上常用劑量是 1 至 3 mg/kg/day。

Azathioprine 常見副作用短期如噁心、嘔吐，可在第一個月以低劑量給藥而獲得改善；中期包括骨髓功能抑制、肝毒性、增加感染風險。其中血液方面之副作用以白血球減少最常見^[2]，高危險群有腎臟移植及風濕性關節炎病人，發生率分別是 50%及 28%^[3]。長期使用亦有皮膚癌及淋巴瘤的案例報告。

案例報告

個案為 57 歲男性，體重 55 公斤，過去病史曾因升結腸癌 (pT2N0M0, stage I, EGFR (+), wild type K-ras gene) 並進行腹腔鏡輔助下右半結腸切除術。2015 年 3 月 30 日因血管炎至皮膚科門診就醫，醫師開立每天一次 azathioprine 50mg (1mg/kg/day)，持續服用七周 (表一) 上午開始出現嘔吐兩次、全身無力、痠痛、發燒 39 度到急診就醫，初步診斷為肺炎。抽血檢測白血球數值下降至 500/uL，紅血球為 3.19million/UI 及血小板僅剩 21000/uL，網狀細胞指數 (reticulocyte index) 為 0.029%，APTT 延長且 CRP 上升至 273.6mg/L (表二)。醫師懷疑是 azathioprine 引致全血球減少症 (pancytopenia)，伴隨社區型肺炎合併敗血性休克及呼吸衰竭。進行緊急插管並於加護病房密切追蹤。住院期間，除了停用 azathioprine 並陸續輸注減除白血球分離術血小板 (LPP) 12U、血小板濃厚液 (PC) 12U、紅血球濃厚液 (LPR) 2U，輸血前使用 Hydrocortisone 100mg 及 Diphenhydramine 30mg，又分別在入院後第三天

(5 月 21 日至 5 月 22 日) 及第七天 (5 月 25 日至 5 月 27 日) 給予每天一劑皮下注射 Lenograstim 250mcg/vial。同時，使用 Tienam 治療肺炎三周才順利拔管，檢測血球數目均恢復正常值 (白血球：9400/uL，紅血球：2.91million/UI 及血小板：502000/uL)，病況趨於穩定並於一個月後辦理出院，目前仍在血液腫瘤科門診持續追蹤。

討論

全血球減少之定義是指 WBC count 低於 500/ μ L，platelet count 低於 20×10^3 / μ L 及校正網狀紅血球數小於 1%。剛開始臨床表徵是由於血小板低下出現黏膜出血、瘀斑或紫斑病，接著，貧血因素容易感到疲倦、呼吸急促，或因嗜中性白血球低下增加感染機率而引起發燒、黏膜炎、膿腫等症狀。回顧文獻，最常見誘發全血球減少的藥物如 rifampicin、sulfonamides、quinine、NIAIDs、colchicine、chloramphenicol、thiazides、抗甲狀腺藥物、抗癲癇藥物 (valproate, diphenylhydantoin)、降血糖藥物及細胞毒性藥物 (ara-C, capecitabine, daunomycin, etoposide, ifosfamide, methotrexate, mitomycin)^[4]。然而因使用 azathioprine 產生骨髓抑制或血液副作用卻只有 5%，此副作用是與劑量相關且具可逆性；甚至，真正發生全血球減少的機率更低於 1%，發生機率雖低卻具致死性^[5]，實不容小覷。

目前已知藥物造成骨髓抑制或全血球減少與先天性缺乏甲基轉移酶 (thiopurine methyltransferase, TPMT) 有關^[6]。azathioprine 在體內代謝及給藥劑量皆取決於個體本身 TPMT 的酵素活性。當被轉化成 6-MP 後的代謝路徑主要有三種，一是 xanthine oxidase，會產生 thiouric acid；二是經由 TPMT 形成不活性的中間產物；三是透過 hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase 代謝產生具活性的 TGNs (thioguanine nucleotides)。當 TPMT 酵素活性過低或不具有活性時，6-MP 會轉向形成 TGNs 的代謝途徑，造成嚴重的骨髓細胞毒性 (myelotoxicity)^[7]。

TPMT 酵素活性會受基因多型性的影響產生

個體差異，目前有 95% 的人具 TPMT*2、TPMT*3A 與 TPMT*3C 這三個對偶基因。大約有 90% 的人在 TPMT 基因上有兩個功能性對偶基因，酵素活性表現正常，可給予傳統劑量（2-3mg/kg/day）；有 10% 的患者帶一個不具功能 TPMT 對偶基因，故 TPMT 的活性居中或較低，只要降低 azathioprine 劑量（1-1.5mg/kg/day）應可減少 TGNs 誘發骨髓抑制（TGN-induced myelosuppression）；另外，有 0.3% 的患者帶兩個不具功能 TPMT 對偶基因，使得酵素的活性極低或無法測得活性，屬於容易產生 TGN 誘發骨髓抑制的高風險群，不僅會延長全血球減少時間且提高致死率^[8]。因此，2011 年英國皮膚科學會 azathioprine 處方指引提出，azathioprine 開始服用之前應監測 TPMT 的活性；若檢測結果是酵素活性極低或缺乏者應避免使用。同時，在服藥後也應定期監測血液或血小板數目。藥品仿單建議最初八個星期，宜每週監測一次^[9]；依據 UpToDate 建議則是最初第一個月至少應每周進行一次，第二至三個月則調整為每月兩次，後續再延長為每個月一次。當劑量固定且臨床反應穩定可延長最久三個月進行一次監測。若重新調整劑量或特殊族群，如肝腎功能不全或高劑量患者，建議至少每月一次定期檢測或視情況調高監測頻次。除此之外，部分特殊族群如肝、腎功能不全、腎臟移植患者、老年人，以及交互作用藥品如 allopurinol, febuxostat, cyclophosphamide, methotrexate, cyclosporine, clozapine, co-trimoxazole, trimethoprim, warfarin 或 ribavirin 等，在 azathioprine 常用劑量下仍可能誘發血液副作用。Dutz JP 等提出建議，若發現 WBC count 低於 4000/ μ L 或 platelet count 低於 150×10^3 / μ L 應降低劑量；當 WBC count 低於 2500/ μ L 或 platelet count 低於 100×10^3 / μ L 則應停藥^[10]。

此藥物不良反應以 Naranjo scale 進行相關性之評估其嚴重度為重度，總分是 5 分（如表三）。個案在投藥前雖曾進行血球數檢測，但無檢測 TPMT 活性，且服藥後未持續追蹤血球數值，直到第 50 天才發現全血球減少的副作用，雖在停藥後 20 天血球恢復正常值，後續卻因治療肺部感染需延長住院。回顧文獻，azathioprine 引發全血球減少產生的時間不定，快則 2 周，慢則 11 年^[11]，甚至可能會延遲發作；回復正常值的時間也不一致^[12]。目前對 azathioprine 造成全血球減少並無標準的治療準則，多採支持性療法，一般停藥後

會逐漸恢復。因此，建議若及早發現白血球減少或骨髓抑制相關證據應立即停藥或降低給藥劑量，不可輕忽。

結語

雖然 azathioprine 可用來治療多種發炎性皮膚疾病，但嚴重副作用也侷限藥物的使用。瞭解其潛在毒性可發揮最佳之治療效果並提供用藥安全性。因此，建議當開始服藥之前檢測 TPMT 活性，服藥後應定期監測血球數量及肝功能，適當進行用藥指導，臨床醫療人員對特殊族群更應保持高度警戒心，以防範嚴重藥物不良反應。

表三、不良反應與藥物相關性評估：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 <u>5</u> ；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

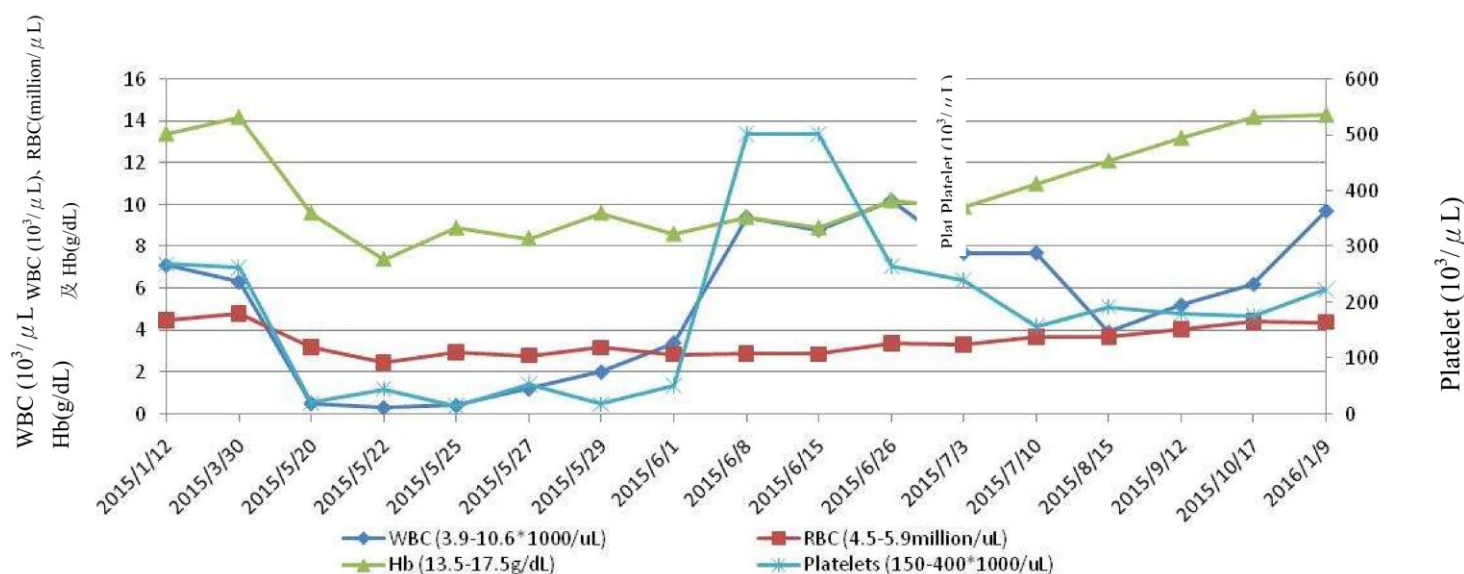
1. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014;71:327-349.
2. Anstey A, Lennard L, Mayou SC et al. Pancytopenia related to azathioprine – an enzyme deficiency caused by a common genetic polymorphism: a review. J R Soc Med 1992;85:752-756.
3. Marion DW, Azathioprine. May 7, 2016 ed.;Lexi-Comp:2016 UpToDate, Inc, 2016
4. Weinzierl EP, Arber DA. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new-onset pancytopenia. Am J Clin Pathol. 2013;139:9-29.
5. Truven Health Analytics Inc. Micromedex® 2.0. 2012-2016. [cited 2015 Dec 30]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
6. Newman WG, Payne K, Tricker K et al. A pragmatic randomized controlled trial of thiopurine methyltransferase genotyping prior to azathioprine treatment: the TARGET study. Pharmacogenomics 2011;12:815-826.
7. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of

- azathioprine 2011. Br J Dermatol 2011;165:711-734.
8. Nguyen CM, Mendes MA, Ma JD. Thiopurinemethyltransferase genotyping to predict myelosuppression risk. PLoS Curr. 2011 May 15. Edition 1. doi: 10.1371/currents.RRN1236.
 9. Summary of Product Characteristics. Imuran Tablets 50 mg. 2011. Available at: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/i/Imurantab.pdf> (last accessed 15 Jun 2016)
 10. Dutz JP, Ho VC: Immunosuppressive agents in dermatology. An update. Dermatol Clin 1998;16: 235-251.
 11. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. Gut 1993;34:1081-1085.
 12. Li-Kai Lo, Chih-Ming Hung, Yu-Fu Chen, Wang-Cheng Ko, Tsen-Fang Tsai, Chia-Yu Chu. Azathioprine-Induced Severe Bone Marrow Toxicity. Dermatol Sinica 2009;27: 44-51.

表一：藥歷

藥名	用法	2014												2015																	
		7/16 *7D	7/26 *7D	8/4 *7D	8/11 *14D	8/25 *16D	9/10 *14D	9/24 *28D	10/22 *21D	12/8 *7D	12/15 *7D	12/29 *7D	1/12 *28D	2/9 *28D	3/9 *21D	3/30 *21D	4/27 *28D	5/6 *28D	5/20	5/21	5/22	5/23	5/24	5/25	5/26	5/27	5/28	5/29	5/30	6/2	
Diphenhydramine HCl 50mg/cap	1PC QID	V	V	V	V	V	V	V	DC	1# BI HS	1# BI HS	1# BI HS	1# BI HS	V	V	1# BI HS	1# BI HS	1# BI HS													
MethylPREDNISolone 4mg/tab	1PC BID	2# BI D	V	V	1.5 # QD	0.5 # BI D	0.5 # QD	0.5 # QD	DC	V	1# QD	1# QD	DC																		
Levocetirizine 5mg/tab	1PC QD			V	V	V	V	V	DC	V	V	V	V	V	V	V	V	V													
Cyclosporin 100mg/cap	1PC QD									V	V	V	V	V	V	DC															
Azathioprine 50mg/tab	1PC QD															V	V	V													
Clobetasol propionate foaming soln 0.05%,25mL/bot	QS BID	V	V	DC	V	V	DC	V	DC				V	V	V	V	V	V													
Betamethasone+Gentamicin)0.1% cream,10gm/tube	QS BID				V				V	V	V	V	V	V	DC																
Fluocinonide cream 0.05%,10gm/tube	QS BID				V	V	V	V	V	DC																					
Dexchlorpheniramine maleate 2mg/tab	1PC QID																				V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	
Lenograstim 250mcg/vial	1PC QD																			V	V			V	V	V					
Acetaminophen 500mg/tab	1PCQ6H																		V	V	V	V	V	V	V	DC					
CEFEPIME 500mg/vial	4PC Q12H																		V	DC											
Tienam (Imipenem 500mg+Cilastatin 500mg)	1PC Q8H																			V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	

表二：血液檢驗值



藥物安全簡訊

疑似 Sevoflurane 引起惡性高熱案例報告

王嘉珍

高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.12(8)

前言

Sevoflurane 是 methyl isopropyl ether 氟化衍生物，為吸入性全身麻醉劑，可作為誘導或維持麻醉，具較低血液/氣體分配係數(blood/gas partition coefficient)，有快速誘導及甦醒的特性，為臨床常用的吸入性全身麻醉劑。本文將探討一位兒童疑似使用 sevoflurane 引起惡性高熱之案例報告。

案例簡述

個案為 4 歲男童，體重 16 kg，於 2016 年 4 月 1 日因齲齒合併慢性牙齦發炎至本院牙科就醫，病童無法配合相關牙科醫療處置，經家屬同意進行全身麻醉後，執行齲齒和全口重建(full mouth rehabilitation)治療。醫師處方 sevoflurane 2-3%，氣管內插管前使用 atropine 0.15mg 和 cisatracurium 3mg，整個治療過程歷時約 4 個小時完成，移除氣管內管後，病童意識清楚，能夠回答問題。然而數分鐘之後，病童突然出現發熱、意識喪失，心電圖呈現室性心動過速(Ventricular tachycardia)，經緊急執行心肺復甦術後恢復意識及心跳，測得體溫 38.2°C，BE(base deficit) -7.6mEq/L，HCO₃⁻ 18.7 mmol/L，pCO₂38.5mmHg，K⁺ 6.7mEq/L，進行氣管內插管和給與 insulin、sodium bicarbonate，並將病人轉送至兒科加護病房。各項生命徵象值：HR 140-180 beat/min、RR 25-33beat/min、SBP/DBP 100-120mmHg/45-75 mmHg、體溫 38.7°C，給與 dantrolene 16mg q4h。此外，病童肌肉僵硬、出現血尿、myoglobin7625ng/ml、creatinine kinase(CK) 154087U/L 和 CK-MB>299.9ng/mL，疑似橫紋肌溶解症，因此接受 sodium bicarbonate 點滴輸注。4 月 2 日病患意識清楚、輕微發燒(37.5°C-38°C)，肌肉僵硬情況改善，4 月 3 日將 dantrolene 劑量調降至 16mg q8h，並嘗試脫離呼吸器，但是病患出現氧飽和度下降，4 月 5 日臨床症狀明顯改善，停止使用 dantrolene，4 月 6 日順利拔除氣管內管，並於 4 月 8 日轉至普通病房，4 月 13 日出院。

討論

惡性高熱是一種罕見且可能致命之過度異常

代謝的藥物基因學症候(pharmacogenetic disorder)，起因於使用吸入性全身麻醉劑(如 halothane、isoflurane、sevoflurane、desflurane、enflurane)或去極化肌肉鬆弛劑(如 succinylcholine)，也有少部分是來自於劇烈運動或高熱環境¹。導致熱性高熱的病生理原因為易感病人接觸相關誘發因子後，肌肉細胞去極化，T-小管上的 DHP(dihydropyridine)接受器被活化並興奮肌漿網的 ryanodine 接受器，使其打開，釋放出大量鈣離子，導致肌肉細胞處於高度代謝狀態，增加耗氧量、產生過多地二氧化碳和熱。研究發現多數惡性高熱病患在 RyR1(ryanodine receptor 1)基因染色體 19q13.1 出現突變，也可能發生於 DHP(dihydropyridine)接受器或鈉離子通道²。臨床表徵包括心跳加快、不明原因的潮氣末二氧化碳(end tidal carbon dioxide)濃度上升、肌肉僵硬、酸中毒、體溫上升和橫紋肌溶解症，大部分初期症狀是竇性心動過速(sinus tachycardia)和潮氣末二氧化碳濃度上升，病患體溫上升的速度可能很快，每 5 分鐘上升 1-2°C，可高達 44°C，病人若出現彌散性血管內凝血(disseminated intravascular coagulation)可能增加心臟停止和死亡的風險。1994 年 Larach 提出惡性高熱臨床分級量表(MH Clinical Grading Scale)(表一)，將不同臨床症狀得分加總起來，評估惡性高熱的可能性，共分為 6 個尺距：(1)總分=0；表極不可能(almost never)；(2)總分=3-9；表不太可能(unlikely)；(3)總分=10-19；表可能性稍差(somewhat less than likely)；(4)總分=20-34；表有可能(somewhat greater than likely)；(5)總分=35-49；表非常可能(very likely)；(6)總分>50；表幾乎確認(almost certain)。除此之外，也可利用肌肉攣縮檢驗(muscle contracture test)和分子基因檢測(molecular genetic testing)來診斷惡性高熱，前者具侵入性且價格昂貴，此二者都因受限於操作技術，只有部分國家或醫療院所可執行³。惡性高熱治療原則：(1)立即停用可能引致此症狀的藥物；(2)使用 100%氧氣增加病人換氣量；(3)立即投與 dantrolene，初始劑量為 1-2.5mg/kg 靜脈注射，每 10 分鐘重複一次直到心肺功能穩定，或者累積劑量達到 10mg/kg。惡性高熱危象治療後，持續

給予口服 dantrolene 4-8 mg/kg/day (沒有口服劑型,可改用針劑劑型,劑量從 1mg/kg 開始) 1-3 天,預防惡性高熱症狀再度出現;(4)症狀治療,如高血鉀、酸中毒、心律不整和維持尿液輸出量等⁴。

本案例未有相關家族惡性高熱病史,病患除了牙科疾患也未有其他疾病或用藥史,若以惡性高熱臨床分級量表評估此病患得分為 47 分(室性心動過速 3 分;CK154087 U/L 15 分;血尿 10 分;myoglobin 7625 ng/ml 5 分;K⁺ 6.7 mEq/L 3 分;肌肉僵硬 15 分),表非常可能是惡性高熱。病患除了使用 sevoflurane 之外,還接受 atropine 和 cisatracurium,搜尋相關文獻資料,未有上述二者導致惡性高熱之案例報告。惡性高熱可能於使用 sevoflurane 期間或停藥後出現;Visoiu 等人研究發現 sevoflurane 出現惡性高熱初期症狀的時間約為用藥後 45 分鐘,其他如 halothane 15.5 分鐘、desflurane 113.5 分鐘和 isoflurane 135 分鐘等,如果併用 succinylcholine,可能導致惡性高

熱更早發生⁵。Migita 等人也指出小於 10 歲兒童出現此不良反應的時間較成人來得快⁶。此外,K. Sanem C akarTurhan 等人報告一位出生 8 天的新生兒初次使用 7-8% sevoflurane 全身麻醉,進行鼻後孔閉鎖症評估,未出現任何不適;一週後,病患因執行二側鼻咽管處置,再次使用 sevoflurane,當處置結束時病人未有任何異狀,然而,於恢復期出現體溫上升至 42.5°C、心跳增加至 250 次/分鐘、呼吸性和代謝性酸中毒等惡性高熱症狀⁷。由藥物使用與臨床症狀之時序性關係及給與 dantrolene 後症狀明顯改善等情況,無法排除 sevoflurane 引起惡性高熱的可能性,依據 Naranjo Score 評分結果為 6 分(表二),表示其相關性為「極有可能」。

結論

吸入性全身麻醉劑引起惡性高熱可能在停藥後恢復期發生,藉由本案例提醒醫療人員應提高警覺,儘早診斷並給予適當處置,降低病患傷害。

表一、惡性高熱臨床分級量表

項目	臨床表現或實驗數據(得分)
呼吸酸中毒	潮氣末二氧化碳濃度>55mmHg 或二氧化碳分壓>60 mmHg(15 分)
心臟異常	不明原因竇性心動過速、室性心動過速或心室顫動(3 分)
代謝酸中毒	BE>-8mEq/L 或血液 pH< 7.25(10 分)
肌肉僵硬	廣泛性肌肉僵硬或嚴重地咀嚼肌僵硬(15 分)
肌肉崩解	血清 CK >20,000 IU(15 分);茶色尿液(10 分);尿液或血清中 myoglobin 濃度上升(5 分);血漿 K ⁺ > 6mEq/L(3 分)
體溫上升	體溫快速上升且高於 38.8°C(15 分)
其他	投與 dantrolene 後,病人症狀迅速改善(5 分)
家族史	自體顯性遺傳(15 分)

表二、藥物不良反應相關性評估(Naranjo Score)

	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: **6 分**;判斷屬於下列何者:□≤0,存疑□ 1-4 分,可能 ■5-8 分, **極有可能** □≥ 9 分,確定

參考資料

1. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. Br J Anaesth 2011;107 (1):48-56.
2. Correia AC, Silva PC, da Silva BA. Malignant hyperthermia: clinical and molecular aspects. Rev Bras Anesthesiol 2012; 62(6):820-37.
3. Kim DC. Malignant hyperthermia. Korean J Anesthesiol 2012; 63(5):391-401.
4. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. Br J Anaesth 2010;105 (4):417-20.
5. Visoiu M, Young MC, Wieland K, et al. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. Anesth Analg 2014;118:388-96
6. Migita T, Mukaida K, Kobayashi M, et al. The severity of sevoflurane-induced malignant hyperthermia. Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 351-356.
7. Turhan KSC, Baytas V, Batislam Y, et al. Delayed onset malignant hyperthermia after sevoflurane. Hindawi Publishing Corporation. Case reports in Anesthesiology. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/712710>.

藥物安全簡訊

疑似 Cefoperazone 引起凝血功能障礙之案例報告

李淨芬

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.12(9)

前言

Brosym®博益欣注射劑為東洋藥廠自行開發的新療效複方廣效型抗生素，該藥 2013 年於台灣上市，每瓶含有主成份 cefoperazone 500mg，合併 sulbactam 500mg 以增強抗菌效果，適應症包括治療由感受性細菌所引起的呼吸道感染、泌尿道感染、腹膜炎、膽囊炎、膽管炎及其它腹腔內感染、骨盆發炎、子宮內膜炎及其它生殖道感染、以及創傷燙傷、手術後之二次感染¹。成人劑量依據腎功能為每 12 小時靜脈注射/輸注 0.5g/0.5 g 至 2g/2g¹。關於 cefoperazone 引起的凝血功能障礙，仿單內容並未載明發生率，而相關文獻或資料庫僅有案例報告，然而本院區自 2015 年使用以來，已接獲 3 件疑似 Brosym®引起的凝血功能障礙，本案例報告描述近期發生個案，並整理可能機轉及危險因子，目的在於提醒醫療人員使用 Brosym®時應密切監測病人的凝血功能及相關可能提高出血的風險因子，以避免藥物引起之出血事件。

案例簡述

一位 67 歲女性 2016 年 3 月因肺炎合併呼吸衰竭住進加護病房治療，4 月 23 日痰液檢體培養長 Enterococcus cloacae complex，抗生素依藥敏試驗報告使用 Cefoperazone/sulbactam，4 月 24 日 creatinine 為 2.78mg/dL，creatinine clearance 為 21.4ml/min，照會感染科醫師建議使用 Brosym (Cefoperazone 500mg + Sulbactam 500mg)/vial 2PC QD；然而使用 4 天後病人的凝血參數出現異常，prothrombin time (PT) 由 17.1 秒延長為

25.6 秒，activated partial thromboplastin time (aPTT) 由 29.3 秒延長為 34.1 秒，以及 INR 由 1.4 延長為 2.2 (表一)，病人之前並沒有藥物過敏記錄，住院過程沒有使用抗凝血藥，肝功能正常，雖然凝血參數 PT 及 aPTT 皆超過正常值，不過病人沒有出血徵兆，因懷疑 Brosym 引起的不良反應，所以立即靜脈輸注 Vitamin K1 並停用 Brosym，將抗生素改為 Meropenem 500mg/vial 1PC QD，隔天再次抽血檢查，PT 由 25.6 秒回到 13.6 秒，INR 由 2.2 降為 1.1。投與 Vitamin K1 10mg/ml/amp 一劑且停用 Brosym 後沒有再出現凝血參數異常情形。本案通報後，依據用藥時序、文獻及 Naranjo score 4 分 (見表二)，將此藥物不良反應記載於病歷首頁。

討論與分析

凝血因子主要在肝臟合成，而合成 Factor II，VII，IX，X 需要 Vitamin K 參與，然而身體無法自行製造 Vitamin K，須藉由外來飲食和腸道細菌合成而來。活化後的 vitamin K 將 Factor II，VII，IX，X 的前驅物進行 carboxylation 作用而達到凝血功能 2 (見圖一)。Cefoperazone 引起凝血功能障礙可能機轉為化學結構中的 N-methylthiothiotetrazol (NMTT) 支鏈 (見圖二) 抑制 Vitamin K epoxide reductase (VKOR)，影響 vitamin K 的功能，因此干擾凝血反應³，然而該成份引起的 coagulation disorder 是否與劑量相關並不清楚。關於 cefoperazone 引起凝血功能失調，目前並沒有研究分析其藥物動力學與藥效學，不過 Brian L. Strom 學者於 1999 年所發表的回溯性研究⁴，收納 850 人分析 1983 年至 1986 年期間，發現病患使用

cefoperazone 發生低前凝血素血症 (hypoprothrombinaemia) 的勝算比值(odds ratio) 是使用沒有 NMTT 支鏈結構 cephalosporin 者的 3.6-3.8 倍，然而出血風險並沒有統計學上的差異，同個研究也發現低白蛋白血症 (hypoalbuminemia) 會增加 cefoperazone 引起 PT 延長的風險，因此作者認為使用具有 NMTT 支鏈結構的抗生素，應密切監測 prothrombin time，然而臨床出血機會小，作者認為並不需要預防性給予

vitamin K。

Cefoxitin 也是具有 NMTT 支鏈結構的抗生素，Brown 等人收納 1493 人，於 1986 年發表研究結果，發現病人營養不良或肝腎功能不好時，也可能增加 cefoxitin 引起凝血功能障礙風險⁵。由相關文獻，本案例病人存在危險因子包括白蛋白低下及消化功能不好，因此發生 Brosym® 引起的 prothrombin time 延長，因為醫療人員及時停用 Brosym®，所以沒有造成傷害。

表一、病人住院期間血液及生化檢查值

ADR

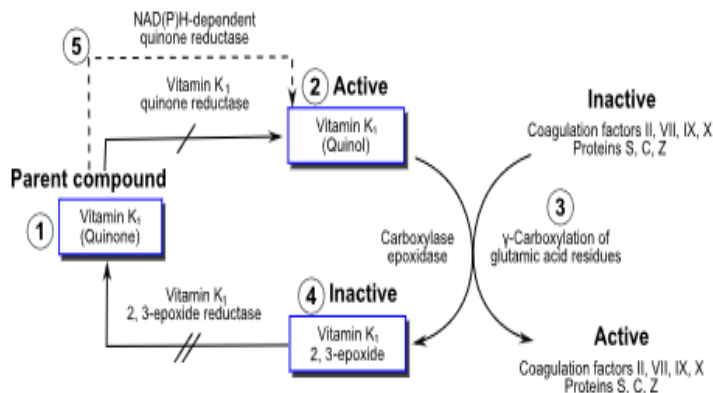
4/24~4/28 Brosym

檢驗項目	單位	1050422	1050425	1050426	1050428	1050429	1050430	1050502	1050504	1050506
血液組 (CBC)										
RBC	million/uL	3.08	2.42	2.61	3.1		2.56	3.11	2.84	3.18
Hemoglobin	g/dL	9.1	7.2	7.9	9.4		7.7	9.3	8.5	9.6
Hematocrit	%	26.3	20.8	22.5	27		22.4	27.1	24.8	27.8
Platelets	1000/uL	176	148	145	162		154	178	209	231
血液組 (B)										
P.T	sec	13.9	17.1	17.1	25.6	13.6			14.4	
Control P.T	sec	12	12	12	12	12			12	
INR		1.2	1.4	1.4	2.2	1.1			1.2	
Fibrinogen	mg/dL				575					
APTT	sec	31.3	29.3		34.1					
Control aPT	sec	29	29		29					
APTT data	倍數	1.08	1.01		1.18					

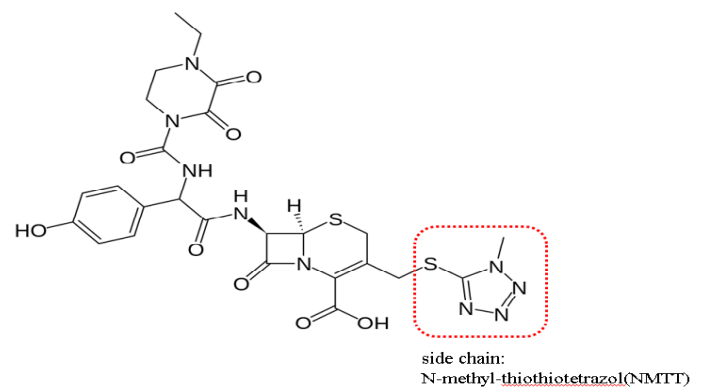
檢驗項目	單位	1050422	1050425	1050426	1050428	1050502	1050504	1050506
生化組(B)								
BUN	mg/dL	83.5	105.3	58	64	92.9	63.3	63.7
Creatinine	mg/dL	2.79	2.78	1.74	1.8	1.41	0.9	0.75
ALT/GPT	U/L		14	14	15	16	22	25
CRP	mg/L	31.3	134.9		185.15	94.03	49.13	38.03
Albumin	g/dL	3.03		3.14	3.01		2.62	2.97
AST/GOT	U/L				29			
ALK-P	U/L			67	73			

表二、不良反應與藥物相關性之評估：Naranjo scale

	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(此藥物以外)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. 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，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？	+1	0	0	0
總分：5 分				總分：4
結果：□<0 分 存疑 ■1~4 分，可能 □5~8 分，極有可能 □>9 分，確定				



圖一：Vitamin K1 作用機轉



圖二：Cefoperazone 化學結構

結論

Cefoperazone 因為 NMTT 支鏈化學結構抑制 Vitamin k epoxide reductase 而影響 vitamin k 功能，病人有營養不良或消化道吸收障礙問題，使用 cefoperazone 可能加重 vitamin k 功能障礙的現象，因此影響凝血因子合成，增加出血風險^{6,7,8}。

由此藥物不良反應事件，若病人具有潛在出血風險，開立 Brosym® 時，應評估其風險與利益。必要使用時則應密切監測凝血功能、極可能提高出血風險的相關風險因子：營養不良、消化功能不好、肝腎功能不佳；必要時可靜脈輸注 Vitamin k 1 以預防出血現象發生⁹。

參考資料

1. 藥物仿單：博益欣® 注射劑〈台灣東洋，201535 Jun〉
2. Stafford DW The vitamin K cycle. J. Thromb. Haemost. 3 (8): 1873-8.
3. Ergenekon Karagoz1, Veysel Ozalper, Asim Ulcay, et al. Coagulopathy .Induced by Cefoperazone/Sulbactam in a

- Geriatric Patient Medicine Science 2015;4(4):2978-81.
4. Brian L. Strom, Md, Mph, Rita Schinnar, Mpa, Gene A. Gibson, Pharmd, et al. Risk of Bleeding and Hypoprothrombinaemia Associated with NMTT Side Chain Antibiotics: Using Cefoperazone as a Test Case Pharmacoeconomics And Drug Safety 1999; 8: 81±94 .
5. Brown, R. B., Klar, J., Lemeshow, S. et al. Enhanced bleeding with cefoxitin or moxalactam: statistical analysis within a defined population of 1493 patients. Arch. Intern. Med. 1986; 146: 2159±2164.
6. Wong RS, Cheng G, Chan NP, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency. Am J Hematol. 2006;81(1): 76.
7. Cilan H, Ünal A, Sipahioğlu MH, et al. Cephazone-sulbactam induced coagulopathy in a peritoneal dialysis patient. Turkish Neph Dial and Trans Journal. 2010;19(1):59-61.
8. Burgess E. Intraperitoneal cefoperazone treatment resulting in coagulation abnormality. Perit Dial Int. 1990;10(2):180-1.
9. Rockoff SD, Blumenfrucht MJ, Irwin RJ, et al. Vitamin K supplementation during prophylactic use of in urologic surgery. Infection. 1992;20(3):146-8.

藥物安全簡訊

疑似酪胺酸激酶抑制劑引起之急性間質性肺炎案例報告

賴美雲 林佩姿 林育昱
嘉義長庚紀念醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.12(11)

背景

Osimertinib 為第三代酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine kinase inhibitor, TKI)，於 2015 年 11 月 13 日已獲得美國食品藥物管理局 (US Food and Drug Administration, US FDA，以下簡稱 FDA) 批准上市，為最新治療晚期非小細胞肺癌患者的口服藥物，台灣食品藥物管理局所核定的適應症為有特定表皮生長因子受體 (EGFR、T790M) 突變陽性及其它 EGFR 阻斷劑治療後疾病惡化的非小細胞肺癌患者用藥。Osimertinib 治療相關不良事件以皮疹 (40%)、腹瀉 (47%)、噁心 (22%) 等最為常見¹。有 3.3% 可能產生間質性肺炎 (interstitial lung disease, ILD)，嚴重情況下可能造成死亡，建議使用期間若確診為間質性肺炎，須立刻停藥，並給予支持性療法 (如氧氣) 及類固醇²。

案例簡述

49 歲男性，身高 162 公分，體重 63.6 公斤，2014/5/13 診斷為右肺腺癌晚期合併惡性胸腔積液及肝臟轉移，病理切片為 EGFR 的 L858R 和 T790M 突變。先前已接受過 erlotinib、pemetrexed、cisplatin、gemcitabine 等藥物組合治療肺癌，2016/3/2 開始使用 gefitinib。2016/3/25 懷疑疾病控制不佳，改為 osimertinib。2016/3/26 胸部造影顯示左側乾淨無任何陰影，4/2 造影顯示開始兩側肺均勻浸潤，4/5 病人自述輕微呼吸困難，4/6 病人發生勞累性呼吸困難伴隨胸部緊迫感血氣飽和度下降，胸部造影顯示雙側肺瀰漫性浸潤，進行電腦斷層檢查發現雙側肺葉有網狀間質滲透液，懷疑 osimertinib 導致左側間質性肺炎，同一天停止用藥並給予經驗性抗生素，合併靜脈每 6 小時一次給與 methylprednisolone 40mg 及氧氣治療。4/12 氣促改用呼吸器 4/19 左肺變化輕微消退，醫生考量肺癌惡化再度使用 gefitinib 治療，4/21 左肺變化雖然稍有進展，但 4/23 仍因為呼吸衰竭不治身亡。經彙整和搜尋相關資料，懷疑此病人可能是 osimertinib 或 gefitinib 相關的間質性肺炎，以 naranjo scale (附表二、三) 分別評估，分數為 4 分 (可能)。

間質性肺炎

藥物引起的肺損傷可能涉及到氣道、肺實質、縱隔胸膜、肺血管和神經肌肉系統，而其中較常見的是間質性肺炎。間質性肺炎又名瀰漫性實質性肺病，間質性肺炎其實成因很多，只要影響到間質 (interstitium，即介於肺泡及微血管的組織)，都可以命名為間質性肺炎。間質性肺炎可根據症狀 (乾咳，勞累性呼吸困難) 產生到胸部造影產生變化的發展時間，分為急性 (幾天到幾週)，亞急性 (幾周到幾個月) 和慢性 (幾個月到幾年)³。

急性間質性肺炎產生的肺泡損傷主要是短時間內組織液急性滲出，肺泡間隔增厚及肺部纖維化，病理學上具有瀰漫性損傷的之外觀。臨床特徵為起病迅速，常見症狀是發燒，咳嗽及漸進式嚴重呼吸短促，患者有時也有肌肉關節疼痛，畏寒和全身乏力狀況。

藥物會造成間質性肺炎，如表一，但無特異性的臨床表徵，放射學及組織學結果很難判別。通常是因為身體不適後就醫，胸部造影有表徵，進一步斷層掃描檢查出間質性肺炎後詢問相關症狀 (咳嗽，喘) 後回推結果。

藥物引起間質性肺炎危險因子

好發於老人 (≥65 歲)、小孩，腎功能不良、女性、劑量相關毒性 (amiodarone、bleomycin、BCNU)、藥物間交互作用 (bleomycin 併用 cisplatin 或 gemcitabine)、放射物質照射及之前產生過間質性肺炎病人⁴。

TKIs 藥物引起間質性肺炎機轉及發生率

TKIs 造成間質性肺炎機轉懷疑是藥物抑制上皮細胞生長同時也損傷了氣管上皮細胞修復功能，導致免疫功能混亂，而導致間質性肺炎⁵。Gefitinib 造成間質性肺炎的機率為 2~6%。大多是在使用 24~31 天後造成間質性肺炎，也曾有給藥後 5 個月後才引發案例⁵⁻⁷。目前對於 osimertinib 引起間質性肺炎的資料較少，文獻中指出發生率約為 3.3%，通常在投藥後十二週內發生⁸。FDA 於 2015 年審查摘要報告中記載 osimertinib 引起間質性肺病案例中，有 4 名受試者因此死亡²。

間質性肺炎治療與預後

治療主要根據嚴重程度決定，第一步為停止

可疑藥物，懷疑是藥物引起間質性肺炎給予支持性療法。藥物產生的急性症狀在停藥後 24 到 48 小時通常能夠消失，但是慢性症狀可能要較久才能夠緩解，其中血氧飽和度下降是常見症狀所以要提供氧氣治療。細胞毒性藥物引起的間質性肺炎，可以適當的給予類固醇促進症狀的緩解，類固醇的建議劑量在每天 240mg 到 2g 之間^{2,9-11}。

重新使用懷疑藥品有可能會惡化病況，尤其

是在類固醇停藥的早期階段，因此如果有替代藥的話，建議改用其他藥物治療。使用類固醇有中度產生感染的風險，因此臨床上要小心感染的症狀，一旦有感染就要使用廣效型抗生素。

間質性肺炎預後和使用的藥物、症狀及介入處理的時間有關，症狀較嚴重者預後差，盡早介入處理可以有比較好的預後。

表一、引起間質性肺炎化學治療藥物⁴

Azathioprine	BCNU	Bleomycin	Bortezomib
Busulfan	Carmustine	Chlorambucil	Colony-stimulating factors
Cyclophosphamide	Cytarabine	Deferoxamine	Docetaxel
Doxorubicin	Erlotinib	Etoposide	Fludarabine
Flutamide	Gefitinib	Gemcitabine	Hydroxyurea
Imatinib	Interferons	Lomustine	Melphalan
Methotrexate	Methyl-CCNU	Mitomycin-C	Nitrosoureas
Paclitaxel	Procarbazine	Thalidomide	Vinblastine
Zinostatin			

附表二、藥物不良反應之相關性與嚴重度評估 (Naranjo Scale)- osimertinib

	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(此藥物除外)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物引起的	■+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

附表三、藥物不良反應之相關性與嚴重度評估 (Naranjo Scale)- gefitinib

	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(此藥物除外)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物引起的	■+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

討論

本案例發病迅速，3/26 胸部照影乾淨無任何陰影，4/6 電腦斷層發現雙側肺葉發現有網狀間質滲透液，與醫師討論後認為是急性間質性肺炎。由於此不良反應在使用 gefitinib 23 天後，接著使用 osimertinib 13 天後發生，就相關性使用 naranjo scale 給予評分，osimertinib 及 gefitinib 分別為 4 分(附表二、三)，懷疑此病人可能是 osimertinib 或 gefitinib 相關的間質性肺炎。

結論

Gefitinib 及 osimertinib 為衛生署核准用在非小細胞肺癌病人身上使用，但使用過程中分別有 2~6%，3.3%機會產生間質性肺炎，使用過程中如果病人有喘咳嗽症狀時要小心注意，盡早介入治療，使病人有更好的預後。

參考資料

1. Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372 (18):1689-99.
2. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION of Tagrisso 2015 [Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208065s0001bl.pdf].
3. Talmadge E King J, Flaherty KR. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation. Nov 12, 2015 ed. Uptodate: Uptodate.
4. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J* 2012;6:63-74.
5. Yan J, Wang C, Zhang Q, et al. A case of methylprednisolone treatment for interstitial pneumonia induced by gefitinib. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(8):14150-3.
6. Zhang X, Li H, Zhu M, et al. Re-administration of gefitinib following diffuse interstitial lung disease in a patient with advanced lung adenocarcinoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015;9(5):2419-21.
7. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 2003;8(4):303-6.
8. osimertinib 日文仿單:46-50.
9. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, et al. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15(2):412-8.
10. Quefatieh A, Stone CH, DiGiovine B, et al. Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia. *Chest* 2003;124(2):554-9.
11. Suh GY, Kang EH, Chung MP, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest* 2006;129(3):753-61.