

藥物安全簡訊

疑似 Cyclosporine、Mycophenolate Mofetil 引起牙齦過度生長之案例報告

江俐慧

林口長庚醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.12(12)

前言

藥物引起牙齦過度生長是特定藥物相關的副作用，主要包括三類藥物：抗癲癇藥（如phenytoin）、免疫抑制劑（如cyclosporine）及鈣離子通道阻斷劑¹。

第一個cyclosporine引起的牙齦過度生長的案例，是在1983年由Seymour等人所提出，發生率從25~81%不等²。Mycophenolate mofetil (MMF)則是一種抗新陳代謝(anti-metabolitis)的免疫抑制劑，臨床上經常和鈣調磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitor)、皮質類固醇合併使用，主要用於移植受贈者。MMF最常見的副作用是胃腸道疾病、白細胞減少和容易罹患病毒感染。文獻中曾指出器官移植的病人使用MMF後，出現牙齦過度生長或口腔潰瘍的併發症³⁻⁷。近年來，MMF也用來治療其他疾病，如本案例中的重症肌無力病人⁸⁻¹⁰。

案例簡述

個案為63歲男性，身高162公分、體重66.3公斤，身高體重指數 (body mass index; BMI) 25.3屬於過重體重。2014年7月15日反覆性兩眼眼皮下垂及複視持續兩週，於本院神經內科就診。眼睛的症狀於夜間或向左側凝視更糟。肢體部份，手臂近端關節不易活動且無法舉起，無延腦或腿部的症狀。期間調整藥物治療（包括pyridostigmine、prednisolone、azathioprine），以控制症狀。2015年2月3日雙側眼瞼仍然下垂、上下近端肢體肌肉無力，醫師將 azathioprine 更改為 cyclosporine 後重症肌無力症狀改善。但於5月26日回診時，出現牙齦過度生長、口腔潰瘍，甚至出血。之後，減低cyclosporine劑量，進一步更改為 mycophenolate mofetil 後併發症改善。但調高 mycophenolate

mofetil劑量後，牙齦過度生長等症狀又再度發生，減量甚至停藥後(表一)，症狀才獲得緩解。經彙整相關資料，且以Naranjo scale (表二、三) 評估後，懷疑可能是mycophenolate mofetil 相關的口腔潰瘍案例。

討論

一般而言，不管哪種藥物引起的牙齦過度生長的臨床表現是相同的，牙齦組織不成比例地生長，覆蓋三分之一或更多的牙冠。過度生長的組織會形成容易容納和保護細菌生物膜的假牙齦袋。因此，會有明顯的發炎反應，導致牙齦出血、進食和刷牙/使用牙線時的不適。此外，牙齦過度生長可能會影響病人外觀和功能（咀嚼）上的問題。

牙齦過度生長（增生和肥大）的嚴重性和分佈情形是因人而異，但也和劑量有相關性。過度生長的組織可能會產生干擾維持口腔衛生的深袋。一案例報告顯示，在cyclosporine治療中斷時，所誘發的牙齦過度生長是有可能消退的⁹。此種現象主要是由於細菌生物膜引起的發炎反應，與藥物效應的協同作用，引發軟組織的過度生長。

牙齦過度生長的治療包括嚴格的利用機械和控制細菌生物膜，即刷牙、牙線清潔和使用具有抗微生物性能的牙粉和漱口水。但即使做好口腔衛生，無可避免地仍需以手術方式切除過度生長的組織。齒齦切除術（切除過多的牙齦組織）適用於影響口腔衛生、功能（咀嚼）或外觀問題的嚴重病例。可以透過手術刀、電外科、高速牙科用鑽石器械或雷射治療，來進行齒齦切除術。治療的成功與否，取決於牙齦輪廓的恢復和細心的術後護理⁵。

結論

免疫抑制劑在臨床上的應用非常廣泛，但也會引起各種類型及程度的副作用。如果可能的話，可以考慮減低導致牙齦過度生長藥物的劑量，甚至應

該停用該藥，而以另一個藥物取代。病人和醫療團隊之間建立緊密聯繫，減少或辨識這類藥物所引發的牙齦過度生長等副作用，藉以提升病人用藥安全。

表一



	2014					2015					2016				
	7/15	7/22	8/19	9/16	10/14	2/3	3/3	5/26	6/23	7/21	8/18	10/13	11/10	1/5	12/6
Pyridostigmine 60mg/tab	1# qid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1# tid	---	---	---
Prednisolone 5mg/tab		4# qd	6# qd	8# qd	---	---	---	---	5# qd	4# qd	---	---	3# 4# qd	---	3#2# qd
Azathioprine 50mg/tab				1# qd	1# bid	x									
Cyclosporin 25mg/cap						2# bid	2# qn	2# bid	x						
Cyclosporin 100mg/cap						1# qd	x								
Mycophenolate mofetil 250mg/cap									1# bid	2# bid	1# bid	---	---	x	

表二 藥物不良反應之相關性與嚴重性評估 (Naranjo Scale for cyclosporin)

	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 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

表三 藥物不良反應之相關性與嚴重性評估 (Naranjo Scale for mycophenolate)

	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 5；判斷屬於下列何者：

參考資料

1. Kataoka M, Kido J, Shinohara Y, Nagata T. Drug-induced

gingival overgrowth — A review. Biol Pharm Bull 2005;28: 1817-21.

- Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol* 1992;19:1-11.
- De la RGE, Mondragón PA. The effect of mycophenolate mofetil and azathioprine on gingival enlargement associated with cyclosporin A use in kidney transplant patients. *Nefrologia*. 2009;29:474-8.
- Garrigue V, Canet S, Dereure O, et al. Oral ulcerations in a renal transplant recipient: a mycophenolate mofetil-induced complication? *Transplantation*. 2001; 72:968-9.
- Van GT, Ter MC, Hené R, et al. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2003;75:788-91.
- Naranjo J, Poniachik J, Cisco D, et al. Oral ulcers produced by mycophenolate mofetil in two liver transplant patients. *Transplant Proc*. 2007;39:612-4.
- Salik J, Tang R, Nord K, et al. Mycophenolate mofetil-induced oral ulcerations in solid organ transplant recipients: A report of 3 cases. *JAAD Case Rep*. 2015;1:261-3.
- Hanisch F, Wendt M, Zierz S. Mycophenolate mofetil as second line immunosuppressant in myasthenia gravis--a long-term prospective open-label study. *Eur J Med Res*. 2009;14:364-6.
- Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis An analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology*. 2003; 61(10):1438-40.
- Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2016;369:294-302.
- Mathur H, Moretti AJ, Flaitz CM. Regression of cyclosporin-induced gingival overgrowth upon interruption of drug therapy. *Gen Dent*. 2003 ;51:159-62.
- Rebecca SW, Antonio JM. Gingivitis and periodontitis in adults: Classification and dental treatment. Apr 25, 2016 ed.; 2016 UpToDate, Inc.

藥物安全簡訊

疑似 Asparaginase 造成放射線回憶皮膚炎之案例報告

李浩銓

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.13(2)

前言

Asparaginase是由四個單位組成的蛋白質，每單位各含321個氨基酸。在研究中顯示，asparaginase具有對老鼠L5178Y淋巴母細胞瘤、6C3HED淋巴瘤和Waker256肉瘤等的抗癌效果。於衛生部核准的適應症為急性白血病（包括由慢性白血病轉變成急性者），以及惡性淋巴腫。Asparaginase的抗癌效果主要是將人體內生成的非必需氨基酸asparagine分解成aspartic acid和ammonia，從而降低asparagine在血液循環中的量，這迫使得那些因基因突變而無法自主合成asparagine的癌細胞（尤其是急性淋巴白血病細胞），喪失從週邊環境大量補充asparagine的機會，從而抑制腫瘤的蛋白質合成、細胞生長與分裂，最終導致細胞死亡。Asparaginase主要的副作用有噁心、嘔吐、厭食、發燒，以及高氨血症等。

本文將介紹一則可能因使用asparaginase治療而發生罕見放射線回憶皮膚炎（radiation recall dermatitis）的藥物不良反應案例。

案例

57歲女性，身高156.3公分，體重為88.6公斤，因為長達6個月的腹部難治型皮膚疹就醫，於2015年12月時診斷出淋巴性白血病（Primary cutaneous extranodal NK/T cell

lymphoma），並於同年12月住院期間進行皮膚患部的放射線治療以及伴隨的救援性化療（salvage chemotherapy），救援性化學治療採用的方案為AspaMetDex（asparaginase + MTX + dexamethasone，詳見表一），分別於2015/12/18、2016/1/7、2016/1/30、2016/2/22每三週進行一循環。個案進行第三次化療期間，於2/2發現注射部位上臂有紅腫現象，懷疑可能是asparaginase劑量過高而導致的不良反應，於是把asparaginase的劑量調低（11000 IU to 10000IU），並將IM改成IV注射後，隔天狀況改善，並於2/5完成第三次化療出院。在進行第四次化療住院時（2/20），病人反應前次出院後，原本腹部的放療部位出現15cmX12cm的皮膚病變，有紅斑及壓痛的情況，入院前已好轉。除此之外，並無其它不適。於是按照原定時間（2/22）進行第四次化療，並特別留意其不良反應。但在2/24注射asparaginase 10cc後，個案突然出現呼吸困難及全身不適的症狀，於是立刻停止注射，而個案情況亦隨即改善。由於使用asparaginase疑似發生放射線回憶皮膚炎及過敏的藥物不良反應，所以之後針對個案改採其他治療方式。

討論

在腫瘤治療的領域裡，放射線與化學治療的合併使用，是一種廣泛使用的治療方式。雖然這

種合併很有效，但是卻也會引發一些不可預期的生理反應，上述個案的放射線回憶皮膚炎就是其中一種。

放射線回憶癥狀 (radiation recall phenomenon) 是一種不常見而且難以預測的生理現象，回溯最早發現是在1959年的個案報告¹，本質是一種急性的發炎反應，而且患部幾乎發生於先前經過放療的身體部位^{2,3}。此反應一般由投與全身性的藥物所誘發，主要以抗癌藥物為主(見表二)，但也有其他藥物如抗生素、抗結核藥，以及simvastatin等的零星報告⁴。本案例同時使用asparaginase及MTX兩種抗癌藥，雖然有MTX造成放射線回憶癥狀的文獻，但由於最後一次施打MTX後並無發生相關的ADR，所以將其排除。

放射線回憶徵狀有時會與放射線增敏現象 (radiation enhancement, also called radiation sensitizers) 混淆，增敏現象定義上是放療跟化療間的時間小於7天內發生，主要是由於化療藥品增加了患部對於放射治療的敏感性，而回憶癥狀一般卻是發生在放療7天後才出現，有的甚至幾個月或是幾年後才會發生，雖然有學者認為回憶徵狀不過是延遲性的增敏現象⁵，但學界還是普遍認為兩者所誘發的機轉不同。

放射線回憶癥狀的發生率根據不同癌症部位以及化療藥品而有差異 (1.8%-11.5%)⁶⁻⁸，病理機轉目前仍舊無法確定。推測可能的原因有血管傷害、因氧化壓力導致上皮幹細胞 (epithelial stem cell) 的缺乏或敏感，或是因為藥物特異性的發炎反應都有學者支持^{4,9,10}。症狀主要表現在皮膚 (約有2/3)，也可能牽涉到其他器官，但都會是由接受放療的部位開始，少數會擴展成全身性的發炎反應⁴。皮膚的症狀可能是紅斑、丘疹、或是脫屑類似牛皮疹，甚至是紅腫壓痛，嚴重時甚至會發生皮膚潰爛。由於經過放射線治療的皮膚部位比較敏感，若非必要，應避免在陽光下活動，否則，應做好完善的防曬措施，避免過於緊身的衣服。

針對回憶性皮膚炎的處理現今依舊沒有標準方式，但先把懷疑藥物的停用是許多學者的共識，停藥後若想再次投予也並非禁忌，因為有些個案再次給予懷疑藥物後並沒有發生最初的反應。除停藥外在治療上依據病人的反應或嚴重度可以全身性投與類固醇、NSAID，或是抗組織胺藥物³。患部可以使用含hydrocortisone、silver sulfadiazine、sodium hyaluronate，或antioxidants的塗抹藥品¹¹。

結語

放射線回憶癥狀的表現可能極輕微，但也有可能進展成牽連全身器官的發炎反應。如今由於放射線治療與化療廣泛併用於治療腫瘤上，能夠認知放射線回憶癥狀並瞭解其併發症將有助於及早診斷與治療。雖然目前的資料無法確切瞭解此癥狀的病理機轉，也導致此癥狀的不可預測性，但醫療從業人員仍應留心注意放療後給予的所有藥品皆有可能發生。另外，降低放射線化療的劑量和拉長放療與化療的間隔時間，似乎可以降低放射線回憶癥狀發生的風險，提供給醫療人員參考。

參考資料

1. D'Angio GJ, Farber S, Maddock CL. Potentiation of x-ray effects by actinomycin D. *Radiology* 1959;73:175-177.
2. Azria D, Magne N, Zouhair A et al. Radiation recall: a well recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev* 2005;31:555-570.
3. Caloglu M, Yurut-Caloglu V, Cosar-Alas R et al. An ambiguous phenomenon of radiation and drugs: recall reactions. *Onkologie* 2007;30:209-214.
4. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol* 2001;59:237-245.
5. Yeo W, Johnson PJ. Radiation-recall skin disorders associated with the use of antineoplastic drugs. Pathogenesis, prevalence, and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:113-116.
6. Haffty BG, Vicini FA, Beitsch P et al. Timing of Chemotherapy after MammoSite radiation therapy system breast brachytherapy: analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1441-1448.
7. Mizumoto M, Harada H, Asakura H et al. Frequency and characteristics of docetaxel-induced radiation recall phenomenon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1187-1191.
8. Saif MW, Black G, Johnson M et al. Radiation recall phenomenon secondary to capecitabine: possible role of thymidine phosphorylase. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:771-775.
9. Putnik K, Stadler P, Schäfer C, Koelbl O (2006) Enhanced radiation sensitivity and radiation recall dermatitis (RRD) after hypericin therapy - case report and review of literature. *Radiat Oncol* 2006;1:32
10. Hellman S, Botnick LE Stem cell depletion: an explanation of the late effects of cytotoxins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2(1-2):181-184
11. Duncker-Rohr V, Freund U, Momm F (2014) Radiation recall dermatitis after docetaxel chemotherapy. Treatment by antioxidant ointment. *Strahlenther Onkol* 190(5):491-493

表一：個案化學治療方案

Day 1	IVF: half saline 500ml + Jusomine 2 amp run 100 ml/hr Dexan 40 mg iv QD Aloxi 1 amp ivf before MTX MTX 570 mg in NS 100ml IVF 2 hours (50ml/hr) since 11AM MTX 5130mg in NS 500ml IVF 22 hours since 1 PM (22ml/hr), MTX total dose : 3gm/m ²
Day 2	Dexan 40 mg iv QD Vena 1 amp iv before L-asparaginase Hydrocortisone 1 amp iv before L-asparaginase L-asparaginase 11500 IU IM (6000IU/m ²) Leukovorin 50mg iv q6h since 6PM
Day 3	Dexan 40 mg iv QD
Day 4	Dexan 40 mg iv QD Vena 1 amp iv before L-asparaginase Hydrocortisone 1 amp iv before L-asparaginase L-asparaginase 11500 IU IM (6000IU/m ²)
Day 6	Vena 1 amp iv before L-asparaginase Hydrocortisone 1 amp iv before L-asparaginase L-asparaginase 11500 IU IM (6000IU/m ²)
Day 8	Vena 1 amp iv before L-asparaginase Hydrocortisone 1 amp iv before L-asparaginase L-asparaginase 11500 IU IM (6000IU/m ²)

表二：可能誘發放射線回憶徵狀的化療藥品

Arsenic trioxide	Bleomycin	Capecitabine
Cyclophosphamide	Cytarabine	Dactinomycin
Daunorubicin	Docetaxel	Doxorubicin (free and liposomal)
Etoposide	Fluorouracil	Gemcitabine
Hydroxyurea	Idarubicin	Lomustine
Melphalan	Methotrexate	Paclitaxel
Pemetrexed	Tamoxifen	Vinblastine

🍷 藥物安全簡訊

High-Dose Colistin 引起的急性腎衰竭

張美惠

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.13(3)

前言

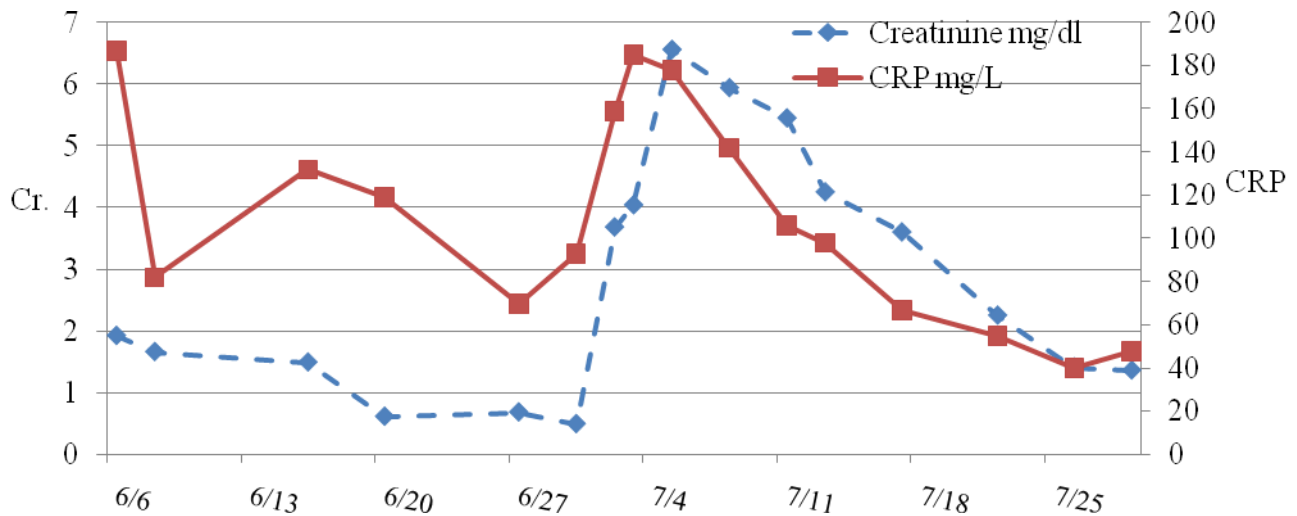
多重抗藥性革蘭氏陰性菌 MDR-GNB (Multidrug-resistant Gram negative bacteria) 包括 Acinetobacter、Pseudomonas aeruginosa、Enterobacteriaceae 造成的院內感染日益嚴重，以 colistin (polymyxin E) 為基石併用 carbapenem 或 tigecycline 是目前對此類抗藥菌種的治療準則。Colistin 仿單及美國 FDA 建議劑量為 2.5-5 mg/kg/day 分 2-4 次投與，研究指出嚴重感染或

病危病患使用此劑量在最初幾天濃度是不足的，須投與 loading dose 9 MIU 再給維持劑量 4.5 MIU 每日 2 次，才能在 48 小時內達到較佳的治療濃度及細菌清除率。然而 colistin 具有腎毒性，與劑量、併用藥品及共病症有關。本文報告一個感染 MDR-AB 造成肺炎，使用 colistin 引起急性腎衰竭之個案，探討使用高劑量 colistin 造成急性腎損傷之機轉、危險因子及如何處置及預防。

案例簡述

73 歲男性病患，身高 164 公分、體重 53.5 公斤，病史有高血壓、慢性腎臟疾病、陣發性心房纖維顫動、心博過緩-過速症候群裝置永久性心臟節律器。病患在 2016 年 6 月 3 日因下背痛、下肢無力、發燒及呼吸喘至本院求診，痰液培養 E.coli -ESBL，血液培養金黃色葡萄球菌(OSSA)，經胸部 X 光及 gallium scan 診斷為肺炎及 L2-L4 感染性脊椎炎，以 ertapenem 併用 oxacillin 治療，6/25 痰液培養 Acineto.baumannii-MDR strain，加上 colistin 吸入劑，6/27 高燒至 39°C，BUN/Cr 11.9/0.68 mg/dL，CrCl 73 ml/min，CRP 70.7 mg/L，WBC 8100/mm³，會診感染科建議使用 daptomycin 500 mg qd 及

colistin(CBA 66.8 mg/vial) 2 pc iv q12h。抗生素施打後第 4 天，病患尿量減少 400 ml/天，BUN/ Cr. 41.2 /3.48 mg/dL，ALT 39 U/L，CRP 159.30 mg/L，procalcitonin 1.01 ng/mL；醫師先將 colistin 改成 tigecycline 並調整 daptomycin dose 為 250 mg qod，7/5 BUN/Cr. 繼續上升至 107.4 /6.02 mg/dL，ALT 29 U/L，CRP 178.19 mg/L，K(Potassium) 5.7 mEq/L，7/6 腎功能持續惡化 BUN/Cr. 127.2 /6.56 mg/dL，於 7/6、7/8、7/11 進行三次血液透析，尿量逐漸增加，血行動力學漸趨穩定，感染也獲得控制，腎臟功能慢慢進步 7/26 Cr. 1.4 mg/dL，病患於 8/3 順利出院。(Creatinine 及 CRP 值變化如圖一，住院期間感染治療用藥如表一)。



圖一 感染治療期間 creatinine 及 CRP 值變化

表一 住院期間抗生素使用情形

	6/3	6/6	6/8	6/11	6/14	6/17	6/20	6/24	6/27	6/29	7/2	7/5	7/7	7/9	7/11	7/13	7/15	7/17	7/20
Teicoplanin 200 mg/pc		2 qod	✓		✓	✓													
Oxacillin 1g/pc			1 q6h	✓		2 q4h	✓	✓	✓	✓									
Meropenem 500 mg/pc			✓	✓															
Ertapenem 1 g /pc				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓									
Colistin 2MU(66.8mgCBA) /pc							1 bid inha.	✓	2 q12h	✓									
Daptomycin 500mg/pc									1 qd	1/2 qod	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Tigecycline 50 mg/pc										1 q12h	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Ciprofloxacin 100 mg/pc											4 qd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Ganciclovir 500 mg/pc											70 mg qd	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Micafungin 50 mg/pc												2 qd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

討論

Colistin 在 1950 年由日本人 Koyama 從

bacillus polymyxa var. 分離出來，用於革蘭氏陰性菌感染，1960 年後因高腎毒性而被其他抗生素取

代，2000年後因院內感染多重抗藥性革蘭氏陰性菌(Multidrug-resistant Gram negative bacteria)包括 *Acinetobacter*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Enterobacteriaceae* 日益嚴重，而市場上又無新的抗生素研發，因此 colistin 成為最重要且是最後一線的治療藥品。¹ Colistin 以 colistin methanesulfonate (CMS) 原型藥型式存在，進入體內後大部分經腎臟排除(~60%)，少部分(25~%)經水解後形成活性代謝物 colistin，此過程相當複雜，當腎功能變差及嚴重感染時，colistin 轉換不完全且變慢，使得排除半衰期延長，故需依腎功能調整劑量。² Colistin 抗菌特性為濃度依賴型，其藥物動力學以 $fAUC/MIC > 60$ 為目標值，可以達到最佳的抗菌效力及治療成功率。

Colistin 的劑量標示單位不同，歐洲 EMA 及美國 FDA 建議劑量也不同，依仿單及美國 FDA 建議劑量為 2.5-5 mg/kg/day 分 2-4 次投與。Plachouras et al. 使用不同劑量 colistin，對感染 MDR-GNB 的重症病患進行藥物動力學研究發現，給予 9 MIU 或 12 MIU 負荷劑量可以在 24-48 小時內達到治療濃度，給予 4.5 MIU 每日兩次的維持劑量可以達到 colistin 治療的 breakpoint 2 mg/L。³ 之後有多篇關於高劑量 colistin 療效及腎毒性的研究，所得到的結果並不一致，如：(1) Dalfino et al. 在一個納入 28 人的觀察性研究中發現，使用高劑量 colistin 臨床治癒率達 82%，腎損傷發生率 17.8%，CMS 累積劑量與治療時間與腎毒性無關，停藥後 10 天腎功能回復正常。⁴ (2) Gibson et al. 進行回溯性世代研究，針對革蘭氏陰性菌菌血症患者，使用不同劑量的 colistin 對治療成功率之影響，高與低劑量 colistin 組分別為 45 及 82 人，兩組治療成功率分別為 40%、19.5%， $p=0.035$ ，7 天死亡率分別為 6.7% 及 18%， $p=0.027$ ，7 天內急性腎損傷發生率為 31.1% 及 19.5%， $p=0.141$ ，30 天急性腎損傷發生率為 8.9% 及 7.3%， $p=0.753$ ，高劑量 colistin 有較高的治療成功率及較低的死亡率，但不會增加腎毒性的發生率。⁵ (3) Benatter et al. 研究 colistin 治療 carbapenem 抗藥性革蘭氏陰性菌侵入性感染，比較高、低劑量 colistin 7 天及 14 天死亡率，兩組無顯著差異($OR=1.07, 95\% CI 0.63-1.83$)，以 RIFLE 評估急性腎損傷 ($OR=2.12, 95\% CI 1.29-3.48$)，結果顯示高劑量不會降低死亡率，腎毒性發生率為低劑量的 2.12 倍。⁶

Colistin 造成腎毒性的機轉乃造成腎小管的上皮細胞腫脹，細胞質流出而使細胞凋亡。⁷ 發生率約 6-60%，其差異性大與研究納入族群及急性

腎衰竭定義有關，目前文獻大都引用 2004 年急性透析品質創始小組 (Acute Dialysis Quality Initiative Group, ADQI) 所定義，將急性腎衰竭改為急性腎損傷 (AKI: acute kidney injury)，以 RIFLE 分類 (R: risk, I: injury, F: failure, L: loss of function, E: end stage renal disease)，⁸ 腎損傷發生率約 44% (31~53.5%)，⁹ 通常發生在治療初期的 5 至 7 天，¹⁰⁻¹² 且腎功能是可恢復的。危險因子與藥品本身、併用藥品及共病症有關，包括 colistin 每日量、累積劑量、使用期間長及 trough 濃度過高，併用 aminoglycoside、rifampicin、calcineurin inhibitor、vancomycin 或併用 2 種腎毒性藥品，病患本身年紀大、腎功能不全、疾病或感染較嚴重、敗血性休克、低白蛋白血症、高膽紅素血症或有糖尿病、高血壓病史等。⁹

此病患從用藥時序評估可能因使用 colistin 造成急性腎衰竭，其危險因子包括年紀大、使用高劑量 colistin (5 mg/kg/day)、低白蛋白血症，同時感染指數上升合併有敗血性休克症狀等，可能是加重腎衰竭的原因。¹³

因 colistin 造成的腎毒性與劑量相關 (dose-dependent)，因此須依病患腎功能不全的程度調整劑量，並密切監測尿液分析、血清尿素氮、肌酐酸及每日尿量，避免併用具腎毒性的藥品，以預防 colistin 引起的腎毒性。¹⁴ 併用 ascorbic acid 可減少 colistin 的腎毒性，對腎臟具有保護的作用，¹³ 敗血性休克初期併發急性腎衰竭時，可能加重 colistin 對腎臟的傷害，最好的預防措施便是給予足夠的輸液來保護腎臟。¹⁵

結論

Colistin 劑量過低可能導致治療失敗及增加抗藥性產生，高劑量可以增加臨床治癒率但對改善死亡率尚無一致的結果，而腎毒性仍是使用 colistin 最常發生的副作用。目前院內並無監測 colistin 血中濃度之技術，對於重症病患使用 colistin 應小心評估副作用發生的危險因子，以避免藥物引起的傷害及增加醫療支出。

參考資料

1. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: An update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2012;10(8):917-934.
2. Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin-back to basic PK/PD. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(5):464-469.
3. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill

- patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8):3430-3436.
- Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1720-1726.
 - Gibson GA, Bauer SR, Neuner EA, Bass SN, Lam SW. Influence of Colistin Dose on Global Cure in Patients with Bacteremia Due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2016;60(1):431-436.
 - Benattar YD, Omar M, Zusman O, et al. The Effectiveness and Safety of High-Dose Colistin: Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63(12):1605-1612.
 - Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2015;71(7):801-810.
 - Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care.* 2004;8(4):R204.
 - Balkan, II, Dogan M, Durdu B, et al. Colistin nephrotoxicity increases with age. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(10):678-685.
 - Kwon JA, Lee JE, Huh W, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(5):473-477.
 - Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis.* 2011;53(9):879-884.
 - Koksal I, Kaya S, Gencalioglu E, Yilmaz G. Evaluation of Risk Factors for Intravenous Colistin Use-related Nephrotoxicity. *Oman Med J.* 2016;31(4):318-321.
 - Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJ, et al. Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(12):1771-1777.
 - Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1687-1701.
 - Rocco M, Montini L, Alessandri E, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: A retrospective cohort study. *Critical Care.* 2013;17(4).

藥物安全簡訊

Statin 類藥物引起肝臟毒性的探討

邱春吉 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.13(5)

前言

依據臨床研究顯示 HMG Co-A reductase inhibitors (statin) 可預防心血管疾病的發生，無論在初級或次級預防上具重要的角色，是目前最常被處方的藥物之一。雖然它普遍被認為是一個很安全的藥物，但因臨床上被廣泛使用，陸續亦有 statin 引起的副作用報告被提出與討論¹。自從 statin 上市以來，最被熟知可能引起的副作用除了在肌肉方面的影響外，另一個是肝臟毒性，以下內容針對 statin 引起的肝臟副作用做探討。

肝臟副作用的特性與發生率

Statin 引起肝臟方面的副作用表現方式很廣泛，最常見的是無症狀但轉氨酶(transaminases) 暫時上升(然很少具臨床意義)，經常發生在治療初期，這種現象被稱為 transaminitis。其原因可能是 statin 改變了肝細胞膜的脂肪成分導致細胞膜通透性增加，而引起肝臟酵素外漏，非直接對肝臟造成損傷²，這種現象是所有降血脂藥的特性，可能是源於降血脂的過程，非局限於 statin 類藥物。由於這些實驗檢測值(轉氨酶)的異常和組織病

理學的明顯改變通常無相關性，因此不能當作是肝臟損傷的指標³。

綜合不同 statin 所做的多項研究顯示，此類藥物引起氨基轉移酶(aminotransferase) 上升的發生率不會超過 3%。而這些因使用 statin 導致肝臟酵素提升的案例，即使持續使用仍約有 70% 案例之氨基轉移酶會自發性的降回正常範圍⁴。也有研究報告指出，在肝臟酵素提升的案例，降低 statin 劑量可逆轉肝臟酵素之上升；再次投予 statin 其肝臟酵素上升的情形不一定會再發生⁵。

研究報告指出，真正 statin 所引發之肝臟損傷發生率約 1%，臨床上明顯的肝臟影響包括猛爆性肝衰竭(fulminant hepatic failure) 和自體免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)⁶。有研究報告 atorvastatin 與膽汁淤積性肝損傷(cholestatic liver injury) 較有相關性，而 simvastatin 較常引起肝細胞性損傷(hepatocellular injury)⁷。

依據 US FDA 藥物副作用通報系統 statin 上市後資料庫顯示，statin 類藥物引起嚴重肝損傷之案例報告非常低(reporting rate of $\leq 2/1$ million patient-years)⁸。在 NCEP ATP III 的報告指出，

僅非常少數使用中低劑量 statin 導致轉氨酶上升的案例可能惡化到肝臟衰竭⁹。

影響肝臟的危險因素

Statin 劑量和無症狀但轉氨酶上升之間有直接相關性，亦即較高劑量的 statin 有較高的 transaminitis 發生率¹⁰，不同種 statin 引起轉氨酶上升的發生率並無差異。其它影響肝臟的危險因子包括先前罹患肝炎、高齡、慢性疾病、同時併用可能引起肝毒性的藥物包括 acetaminophen、fibrates、macrolide 類抗生素、azole 類抗黴菌劑等¹¹。

臨床執行的衝擊與影響

由於 statin 可能引起肝毒性副作用，而影響醫師的處方行為。對於符合使用 statin 適應症之病人，當其肝臟酵素值超出正常範圍時，醫師可能因為肝毒性而停止開立 statin，此種處方模式可能導致病人血脂異常，進而引發後續心血管意外事件¹²⁻¹³。

當疑似 statin 引發肝毒性時，首先要排除其它可能的原因或與 statin 無關的肝臟疾病，而在停用 statin 之前應做更謹慎的評估，同時對於可能和 statin 產生交互作用或可能引發肝毒性的併用藥物應做更完整的評估^{8, 14}。對於轉氨酶持續上升的案例必須採取更小心後續處理流程，可針對個別案例進行風險和效益評估後，決定停止 statin 治療或減少 statin 劑量或轉換成不同的 statin¹⁵。

肝臟影響的監測

自從 statin 上市以來對於使用 statin 的案例，即建議在開始給予 statin 前要做基礎肝功能檢測 (liver function tests)，之後也要進行常規監測⁸。而十幾年來有關常規監測 liver function tests 的議題一直被探討，有些報告主張常規監測並不具臨床意義，而美國肝臟專家會議和食品藥物管理局皆陳述沒有實證證據支持常規監測的效益(確認病程惡化到肝衰竭)^{8, 16}。因此近年來 statin 的藥品仿單標示已更改為僅在開始以 statin 治療之前要監測 liver function tests，之後須視臨床狀況而定。在 statin 治療期間如果有嚴重肝損傷發生(合併有臨床症狀、高膽紅素血症、黃疸等)，應終止 statin 的治療⁸。

Statin 使用於先前肝功能異常之案例

在基礎血清肝臟酵素值上升或已罹患肝疾病

包括非酒精性脂肪肝、C 型肝炎等案例，臨床上常會使用 statin。而基礎血清肝臟酵素值之上升通常是續發於相關的共病症，對於有心血管疾病的案例，一旦排除氨基轉移酶之上升與 statin 之間的臨床相關性或確認歸因於已知的慢性肝疾病，則不應停用 statin(因其具心血管疾病預防的效益)¹⁷。

依據台灣全民健康保險研究資料庫顯示，在 127,672 感染 HBV (hepatitis B virus) 同時併用 statin 的病人，不管使用哪一種 statin 或劑量，與病人發生急性肝炎而增加住院的風險之間並無相關性¹⁸。其它研究報告指出慢性 B 和 C 型肝炎病人使用 statin 是安全的，對於有嚴重肝損傷且血清肝臟酵素值異常上升的病人，因影響 statin 的藥物動力學和代謝可能，因此在這種情況下仍要小心使用¹⁹。

對於有膽汁淤積性肝疾病同時合併心血管疾病的病人，可在小心監測之下使用 statin。有報告指出肝硬化的病人給予 statin 治療並不會增加死亡率和延緩肝臟去代償²⁰。在一個肝移植病人的回顧性調查報告中顯示，statin 治療並不會引起嚴重併發症，也不會改變 liver function tests²¹。

結論

依據 US FDA 的建議及回顧性的資料顯示，所有目前市面上使用的 statin 類藥物引起嚴重肝損傷的風險性非常低。在臨床上有些醫師可能因擔心 statin 所引發的肝臟副作用(例如肝臟酵素上升)而停止 statin 的治療，基於 statin 在心血管疾病預防的效益，對於轉氨酶上升但排除與 statin 之臨床相關性，或確認其上升是歸因於已知的慢性肝疾病之案例，不應停止 statin 類藥物的治療。雖然常規定期監測 liver function tests 之實證效益未被證實，在 statin 治療期間應視臨床狀況而定，如果有嚴重肝損傷發生，應終止 statin 的治療。對於先前已存在肝臟功能不良的案例，例如非酒精性脂肪肝、代償性肝硬化、代償性慢性肝疾病等病人，只要有符合給予 statin 的適應症，無須避免 statin 的使用。來自文獻與臨床研究的實證證據僅是提供參考依據，最終的治療還是要基於 statin 對個別案例的風險效益評估做為決策依據。

參考資料

1. Jose J. Statins and its hepatic effects: newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci* 2016;8(1):23-28.
2. Dujovne CA. Side effects of statins: Hepatitis versus

- “transaminitis”-myositis versus CPKitis. Am J Cardiol. 2002;89:1411-3.
- Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither? Hepatology. 2008;48:662-9.
 - Stein EA, Amerena J, Ballantyne CM, Brice E, Farnier M, Guthrie RM, et al. Long-term efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg in patients with severe hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2007;100:1387-96.
 - Pasternak RC, Smith SC, Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. Circulation. 2002;106:1024-8.
 - Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2007; 11:597-613.
 - Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. J Hepatol. 2012;56:374-80.
 - Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2012. [Last accessed on 2012 Apr 30]. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important Safety Label Changes to Cholesterol Lowering Statin Drugs. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>
 - National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143-421.
 - Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. Can J Cardiol. 2011;27:635-62.
 - Tolman KG. The liver and lovastatin. Am J Cardiol. 2002;89:1374-80.
 - Bader T. The myth of statin-induced hepatotoxicity. Am J Gastroenterol. 2010;105:978-80.
 - Demyen M, Alkhaloufi K, Pysopoulos NT. Lipid-lowering agents and hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2013;17:699-714.
 - Sikka P, Saxena KK, Kapoor S. Statin hepatotoxicity: Is it a real concern? Heart Views. 2011;12:104-6.
 - Vandenberg BF, Robinson J. Management of the patient with statin intolerance. Curr Atheroscler Rep. 2010;12:48-57.
 - Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol. 2006;97:77C-81C.
 - Onofrei MD, Butler KL, Fuke DC, Miller HB. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. Pharmacotherapy. 2008;28:522-9.
 - Chen PC, Chen MY, Tsan YT, Yang YH, Lin MH. The association between Statins use and risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with HBV infection. Occup Environ Med. 2014;71(Suppl 1):A70.
 - Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: A therapeutic dilemma. Mayo Clin Proc. 2010;85:349-56.
 - Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: A retrospective cohort study. Dig Dis Sci. 2014;59:1958-65.
 - Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L, Bass M, Weber F, Jr, Aranda-Michel J, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. Clin Transplant. 2008;22:113-9.

藥物安全簡訊

疑似靜脈注射 Teicoplanin 引發過敏性休克之案例報告

梁珊瑜

基隆長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.13(6)

注射 Teicoplanin 後引起嚴重過敏性反應之案例。

前言

Teicoplanin 是屬於殺菌性 glycopeptide 類抗生素，對許多需氧和厭氧的革蘭氏陽性菌有很好的殺菌效果。它是由 actinoplanes teichomyceticus 中分離而得，結構和 vancomycin 很類似。Teicoplanin 可能會引起輕微的皮膚過敏到具生命威脅性或甚至致命的皮膚反應，如 Stevens-Johnson 症候群(SJS)及毒性表皮壞死症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)以及嚴重的過敏性休克反應(Anaphylaxis)¹，若未及時採取適當的緊急救治，可能會導致病人死亡。本案例為

案例簡述

本案例為 82 歲男性，有高血壓、糖尿病、慢性腎臟病第四期、高血脂、前列腺肥大病史。門診用藥為 Metoprolol 25mg/tab 1PC QD、Rosuvastatin 10mg/tab 1PC QD、Furosemide 40mg/tab 1PC QD、Doxazosin XL 4mg/tab 1PC QD。病人於 2016 年 11 月 26 日因右下肢紅腫脹痛至本院急診就醫，診斷為蜂窩組織炎住院治療。入院後，醫師處方 Oxacillin，當天 21:00 調

整為 Vancomycin。11 月 27 日調整抗生素為 Ampicillin 1gm+Sulbactam 500mg/vial。11 月 28 日調整抗生素為 Teicoplanin。11 月 28 日晚上 6 點 40 分病人主訴施打完 Teicoplanin 後，出現呼吸喘、心跳快、下背及雙側髖關節痛至難以躺下或採坐姿，脈搏為每分鐘 151 下，血壓為 91/51 mmHg。19 點 42 分給予肌肉注射 Epinephrine 1mg、靜脈注射 Diphenhydramine 30mg/ml/amp 1PC、生理食鹽水 1000 毫升及 Combivent UDV 2.5ml(lpratropium 0.2mg Salbutamol 1mg/ml) 吸入治療，裝上 EKG monitor 及 BP monitor。因醫師懷疑是 Teicoplanin 引起的過敏性反應，停止使用 Teicoplanin 後，繼續使用其它抗生素治療。11 月 29 日早上 7 點病人生命徵象穩定，便移除 EKG 及 BP monitor。病人於 12 月 15 日出院。本案通報後，經彙整和蒐集相關資料，懷疑此病人可能是 Teicoplanin 相關的過敏性休克反應，依 naranjo scale 評估分數為 5 分 (附表一)，表示其相關性為極有可能。

Anaphylaxis 的定義

過敏性休克反應 (Anaphylaxis) 是一種急性嚴重過敏反應，病人可能會出現低血壓、呼吸道痙攣、甚至死亡，其機轉大部分和 IgE 相關。傳統上認為導致過敏性休克反應其機轉為經由 IgE 媒介，誘發 mast cell 與 basophil 活化分泌出 histamine、lipid arachidonic acid metabolites 與 tryptase 等發炎介質，導致發癢、紅疹、喘鳴、血壓下降等症狀產生^{2,3}。世界過敏組織 (World Allergy Organization, WAO) 再依其機轉分為藉由免疫機轉引起的 immunologic anaphylaxis (IgE-mediated reactions、IgG-mediated reactions 或 immune complex/complement mediated reactions) 及非藉由免疫機轉的 nonimmunologic anaphylaxis⁴。

Anaphylaxis 之緊急處置

過敏性休克在緊急藥物治療方面則依據病人嚴重度應盡快給予肌肉注射 epinephrine 0.3 ~ 0.5 mg，每 5 ~ 15 分鐘評估血壓，如仍未達目標，epinephrine 需重複再給予。重複給予 3 次後效果不佳則轉為 epinephrine IV infusion 0.05 ~ 0.1 µg/kg/min，再依症狀調整劑量。萬一是長期服用 β-Blocker 的病人，epinephrine 應需較大的劑量才能達治療效果，如持續無反應，noradrenaline、vasopressin 及 glucagon 是額外的治療選擇。除了 epinephrine 之外，液體的補充也很重要，可快

速給予 NaCl 0.9% 1 至 2 L 增加血管內容積，改善低血壓。其他輔助治療包含給予抗組織胺 diphenhydramine，能緩解皮膚症狀，類固醇如 methylprednisolone 對於防止晚期過敏性休克反應的復發與支氣管痙攣 (bronchospasm) 有幫助，但效果可能要 4 ~ 6 小時後才會產生。另外呼吸道收縮的問題，可藉由氣霧式的 β2 交感神經作用劑 (nebulised β2-agonist) 來緩解⁵。

討論

查詢關於 Teicoplanin 引起 Anaphylaxis 的國內外文獻，其中有一篇關於 Teicoplanin 引起 Anaphylaxis 的案例報告，為一名 41 歲女性在開始輸注 Teicoplanin 後兩分鐘即發生嚴重、全身性蕁麻疹及血管性水腫 (angioedema) 以及嘔吐現象，但此病患在此次 Anaphylaxis 發生前 4 個月曾經施打過十天的 Teicoplanin⁶。Teicoplanin 導致的嚴重過敏反應，症狀通常在給藥後 15 分鐘內發生，可能出現的症狀包含低血壓、心搏過速、支氣管痙攣、皮膚潮紅、面部腫脹、血氧過低 (hypoxaemia)、血管性水腫 (angioedema) 等⁷。本案例則是在輸注 Teicoplanin 後約 30 分鐘即發生低血壓、心搏過速、支氣管痙攣的症狀。

Teicoplanin 引起的嚴重過敏反應的副作用是罕見的，發生率為 0.1~1%¹。雖目前對 Teicoplanin 造成過敏性休克反應之機轉未明，但推測之可能機轉為 IgE 媒介型過敏反應 (immediate, IgE-mediated hypersensitivity)。除了 Teicoplanin 之外，其他 Glycopeptide 類抗生素像是 Vancomycin 也可能會有交叉過敏反應⁸⁻¹⁰，因此 Vancomycin 需小心使用在對 Teicoplanin 過敏的病人，以避免發生交叉過敏反應。

回顧病人用藥史，病人先前未曾使用過 Teicoplanin 抗生素，但病人此次住院於 11 月 26 日曾施打過 Vancomycin，並未發生任何不適情形。本案例首次注射 Teicoplanin 後發生過敏性休克反應，雖對 Vancomycin 無過敏反應，但如需再次使用 Vancomycin 仍需謹慎使用，密切觀察給藥後病人的情形。

結語

Teicoplanin 引起過敏性休克反應雖罕見但可能致命，使用前必須仔細詢問及評估病人的用藥史及過敏史，及密切觀察給藥後病人的情形。詳實紀錄病人的過敏反應，強化藥物不良反應通報的重要性，避免病患再度遭受過敏性休克對生命的威脅。

表一、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 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

- Product Information: Targocid injection powder, oral powder, teicoplanin injection powder, oral powder. Sanofi (per EMC), Guildford, United Kingdom, 2014.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:391.
- Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2002; 110:341.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:832.
- Simons FER. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:S161.
- Asero R. Teicoplanin-induced anaphylaxis. Allergy 2006; 61: 1370-2
- Savic LC, Garcez T, Hopkins PM. Teicoplanin allergy - an emerging problem in the anaesthetic allergy clinic. Br J Anaesth. 2015; 115 (4): 595-600.
- McElrath MJ, Goldberg D, & Neu HC: Allergic cross-reactivity of teicoplanin and vancomycin. Lancet 1986; 1:47.
- Grek V, Andrien F, Collignon J, et al: Allergic cross-reaction of teicoplanin and vancomycin (letter). J Antimicrob Chemother 1991; 28:476-477.
- Knudsen JD & Pedersen M: IgE-mediated reaction to vancomycin and teicoplanin after treatment with vancomycin. Scand J Infect Dis 1992; 24:395-396.

藥物安全簡訊

疑似 Pegylated Interferon Alfa-2a, Ribavirin 引起 Aancytopenia 之案例報告

牛素珍

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.13(6)

前言

全血球減少症(pancytopenia)是藥物引起血液之一項副作用，其定義是指全部血液細胞數量減少，臨床可見3種類型：紅血球、白血球及血小板細胞數量銳減。引起此全血球減少症的原因：有主要及次要兩個原因。主要原因有先天性及家族性遺傳，次要原因有藥物：例如化學治療、抑

制劑、另自體免疫缺乏、病毒感染也會引起此狀況。臨床上若見到病患有全血球減少症，必須先排除是否是藥物引起的副作用，提早減少劑量或停藥，提升病人的用藥安全。

本文將介紹一則因使用 interferon and ribavirin 治療，而發生 pancytopenia 的不良藥物反應案例。

案例簡述

個案:61歲女性,身高160公分,體重61公斤,患有慢性C型肝炎和痛風病史。定期在醫院胃腸科門診使用interferon and ribavirin 治療。

回溯個案用藥史:病人從105年2月17日,開始使用ribavirin 2顆一天3次,Pegylated Interferon Alfa-2a inj,180mcg/ syringe 一星期一瓶。

于105年11月26日病患曾至急診,當時反應臉部蜂窩性組織炎,眼眶周圍區域局部紅腫,急診

醫師懷疑是 pancytopenia, 先將 ribavirin 及 Pegylated Interferon Alfa-2a 藥物停用, 並追蹤血液的變化。106年1月14日胃腸科門診再次給予 Pegylated Interferon Alfa-2a inj,180mcg/ syringe 一星期一瓶, 但病人1月19日再次至急診, 主訴是已2天左側面部腫脹和疼痛, 沒有吞嚥困難, 沒有聲音, 會輕度流口水, 沒有發燒、咳嗽、喉嚨痛、流鼻水等感冒現象。實驗數據顯示: 如表一。

表一 實驗數據

	2016						2017					
	10/19	11/26	11/30	12/2	12/5	12/7	12/9	12/12	12/15	12/29	1/19	2/22
WBC	1.9	4.3	1.2	1.2	1.4	2.2	1.8	1.9	2.8	3.5	3.6	3.2
Segment band	52	88.3	53	42	40	65.4	54	52	51.1	50.3	81.4	
ANC	988	3797	648	504	560	1439	972	988	1431	1761	2930	
Hb	10	9.9	8.2	8.6	8.5	9.1	9	9.9	10.7	11.7	10.6	12.3
Platelets	104	100	80	88	93	100	103	104	131	122	59	143
Lymphocyte	31	5.4	35	51	39	21.7	29	33	33.2	36	12.5	
Monocyte	15	6.3	8	5	19	12	14	14	13.9	11.4	5.8	
Eosinophil	1		2	1	2	0.9	2	1	1.1	2	0.3	
Basophil	1		1				1		0.7	0.3		

表二 藥物不良反應之相關性與嚴重性評估(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 ; 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

一般因藥物 peginterferon alfa-2a ,ribavirin 所造成的血液異常副作用,有貧血(Anemia)、發生率 2-14%,中性粒細胞減少(Neutropenia)、發生率 21-40%,血小板減少症(Thrombocytopenia)、發生率 5-8%。

文獻的報導指出:在3個合併研究結果:559位慢性C肝病人,單一治療持續48週,使用

peginterferon alfa-2a 180 mcg,有2%病人發生了嚴重貧血(hemoglobin <10 g/dL),而 peginterferon alfa-2a 180 mcg 合併 ribavirin 1000 or 1200 mg,卻有11%病人發生嚴重貧血。

發生中性粒細胞減少:使用單一使用 peginterferon alfa-2a 180 mcg,有21%病人發生了嚴重嚴重中性粒細胞減少(絕對嗜中性粒細胞計數小於750 / mm³),而peginterferon alfa-2a

180 mcg 合併 ribavirin 1000 or 1200 mg，卻有27%病人發生此副作用。

發生血小板減少症：使用單一使用 peginterferon alfa-2a 180 mcg，有5%病人發生了嚴重嚴重血小板減少症（血小板低於50,000 / mm³），而peginterferon alfa-2a 180 mcg 合併 ribavirin 1000 or 1200 mg，卻有5%病人發生此副作用。

以上的血液異常通常會在開始治療後2週內發生，若患者發生此副作用則需建議減少劑量或停藥，一般在停藥4週後，可預期能恢復到正常值。

回顧案例：病人經過藥物不良反應之相關性評估(Naranjo score =6分)判定極有可能是 ribavirin 與 Pegylated Interferon Alfa-2a 造成的 pancytopenia，所幸停藥後追蹤血液數據已恢復到正常值。藥物不良反應之相關性評估:如表二。

結論

引起此全血球減少症(pancytopenia)的原

因：有主要及次要兩個原因。主要原因有先天性及家族性遺傳，次要原因有藥物：例如化學治療、抑制劑、另自體免疫缺乏、病毒感染皆會引起此狀況。因此臨床上使用 pegylated Interferon Alfa-2a, ribavirin 時，必須監測血液數據，一旦有異常時，提早減少劑量或停藥，才能提升病人的用藥安全。

參考資料

1. Madhuchanda Kar, Alokendu Ghosh. Pancytopenia. Journal, Indian Academy of clinical Medicine 2002;3(1): January-March 2002.29-34.
2. Gauci L: Management of cancer patients receiving interferon alfa-2a. Int J Cancer Suppl 1987; 1:21-30.
3. Quesada JR, Talpaz M, & Rios A: Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. J Clin Oncol 1986; 4:234-243.
4. Product Information: Copegus (R) oral tablets, ribavirin oral tablets. Roche Laboratories Inc, Nutley, NJ, 2010.