



Osimertinib：EGFR 突變之晚期非小細胞肺癌患者的新曙光

陳彥儒¹ 周心怡² 陳玉瑩¹

林口長庚紀念醫院藥劑科¹ 林口長庚紀念醫院藥劑部²

摘要

Osimertinib 為第三代口服 EGFR-TKI，可抑制具有 EGFR T790M 基因突變之晚期非小細胞肺癌。相較於使用 pemetrexed 併用含鉑化療藥，osimertinib 能顯著延長病患之疾病無惡化存活期。日前，osimertinib 已被臺灣衛生福利部核准用於 EGFR T790M 突變之 NSCLC 患者的第二線治療。另外次族群分析也發現，osimertinib 可有效治療腦轉移患者，可考慮作為治療的優先選擇。

本文之目的在於簡介 EGFR-TKI 藥物應用於非小細胞肺癌上的新進展，並探討 osimertinib 未來發展及對於晚期腦轉移患者的治療優勢。

前言

依據臺灣衛生福利部國民健康署「2015 年癌症登記年報」顯示，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生率於全部惡性腫瘤排名第三；在十大癌症死亡率更位居首位，且五年存活率小於 5% [1]。肺癌根據組織型態可分為兩類：小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 與非小細胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC)。在台灣，非小細胞肺癌約占所有肺癌的 85%，60% 患者在接受第一、二代的 EGFR inhibitors 治療 9 至 13 個月後病情又開始惡化，而其中高達 60% 是因 EGFR 發生 T790M 陽性突變 [2]

EGFR 突變與非小細胞肺癌

一、EGFR 簡介

EGFR 又稱 ErbB1 或 HER1 (human epidermal growth factor receptor 1)，它是一個分子量 171 kDa 的穿膜醣蛋白 (transmembrane glycoprotein)。

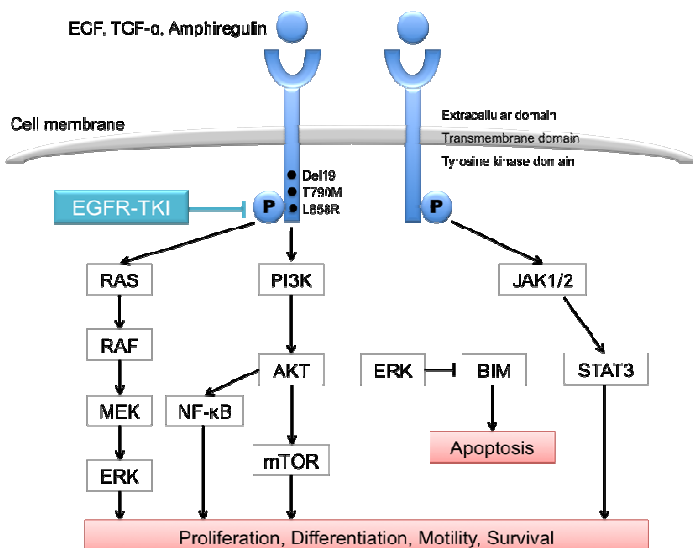
當 EGFR 的配體 (ligand) 和 EGFR 結合時，兩兩 ErbB 受體進行同體聚合化 (homo-dimerization) 或異體聚合化 (hetero-dimerization)，活化細胞膜內側的酪氨酸殘基 (tyrosine residues) 進行自動磷酸化 (autophosphorylation)，催化 γ phosphate group 從 adenosine triphosphate (ATP) 轉移至 target proteins，進而活化下游的訊息傳遞路徑 (如圖一)，調控細胞的增生、遷移、分化與凋亡。但當 EGFR 發生突變時，其受體在沒有配體的刺激下，仍可和 ErbB 家族的受體形成雙聚體，活化下游的訊息傳遞，促使細胞分裂並抑制細胞凋亡 [3, 4]。

二、流行病學統計

研究統計約有 15% 的非小細胞肺癌病患出現表皮細胞生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突變，其中，亞洲黃種人發生率 (40-55%) 較歐美白人 (5-15%) 檢驗出突變的比例高，尤其又以亞洲非吸菸的女性更為常見。另有研究顯示，近 60% 非小細胞肺癌含有表皮細胞生長因子受體的陽性突變 [2]。依據世界衛生組織統計，約 30-40% 的亞洲非小細胞肺癌患者在確診時已具 EGFR 基因突變，且相較於西方族群，亞洲族群使用 EGFR-TKI 效果更為顯著。EGFR 突變的位置大多在 EGFR tyrosine kinase domain 的 exon 18 到 21 間，且以 exon 19 deletion (Del19) 和 exon 21 L858R 點突變最為常見，分別占 tyrosine kinase domain 突變病患的 50% 和 40% [2]。臨床上發現，EGFR tyrosine kinase domain 之 exon 18 到 21 具突變的病患對 EGFR-TKI 的反應較好，有反應的機率約 60% 至 80%，因此，依照國際癌症治療指引 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN

guidelines), 當患者被診斷罹患晚期小細胞肺癌時, 需先檢測腫瘤細胞之基因型態, 若有 EGFR 基因突變, 才建議使用 EGFR-TKI[5]。

圖一 EGFR 下游訊息傳遞路徑及 EGFR-TKI 之機轉[6]。



EGFR 主要的訊息傳遞路徑包含 Ras/Raf/MEK/extracellular-signal-regulated kinase (ERK) pathway、phosphoinositol 3-kinase (PI3K) /AKT/mTOR pathway 和 JAK/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway。

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)

一、作用機轉

為了抑制 EGFR 突變造成的過度活化, 針對較常發生突變的 tyrosine kinase domain 發展了 tyrosine kinase 抑制劑, 藉由競爭性拮抗 tyrosine kinases 之 ATP 結合位 (ATP binding site), 使 tyrosine kinases 因催化結構域 (catalytic domain) 受抑制而無法被活化, 也就抑制下游的訊息傳遞, 使癌細胞發生細胞凋亡。目前 EGFR-TKI 標靶藥物已被應用於臨床治療晚期具 EGFR 突變之肺癌[6]。

二、第一、二代 EGFR-TKI

1. 第一代 EGFR-TKIs: gefitinib (Iressa[®] 艾瑞莎) 以及 erlotinib (Tarceva[®] 得舒緩) 屬可逆性抑制劑, 若 ATP 含量過高, 會降低藥物對於 tyrosine kinase 上之 ATP 結合位的競爭性拮抗作用, 而影響此兩種藥物對 EGFR 的藥效, 且長期使用後, 很多病患又因 EGFR 產生新的突變開始出現抗藥性 (例如: EGFR T790M 突變)[7]。

2. 第二代 EGFR-TKI afatinib (Giotrif[®] 妥復克) 作用機轉是與 EGFR 的 Cys797 形成共價鍵, 為具選擇性的強力不可逆抑制劑, 和第一代 EGFR-TKI 相比, 可以更廣泛地阻斷 ErbB 家族, 除了 EGFR (ErbB1) 外, 更增加了 HER2 (ErbB2) 和 HER4 (ErbB4) 等治療標的, 抑制形成的所有同型二聚體 (homodimers) 及異型二聚體 (heterodimers), 對於帶有 L858R 或 Del19 EGFR 突變以及二次突變的 EGFR T790M 的癌細胞都具有良好的抑制效果。然而, afatinib 除了會抑制具 T790M 突變的 EGFR 外, 亦會抑制正常的 EGFR, 進而導致嚴重腹瀉、口腔炎、黏膜糜爛、皮疹、甲溝炎等副作用, 為權衡有效性與安全性, 藥物使用劑量無法提高, 目前建議劑量為口服 40 mg, 一天一次, 若病患發生不良反應時之劑量調整如表一[8]。

3. 一線用藥 EGFR-TKI 面臨的臨床問題-對於 EGFR 突變之非小細胞肺癌患者來說, 第一和第二代 EGFR-TKI 是標準的第一線用藥。相較於傳統化學治療, 其客觀治療反應率 (objective response rate, ORR, 是腫瘤縮小的指標) 較高, 可有效抑制腫瘤生長, 疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 較長, 但在整體存活率方面兩者卻無統計學上之差異, 可能和患者使用 TKI 後出現的抗藥性有密切的關聯性[7, 9]。文獻指出, 60% 曾使用 TKI 之患者被發現產生 EGFR 突變, 造成第 790 個胺基酸由蘇胺酸 (threonine) 突變成甲硫胺酸 (methionine), 簡稱 T790M (p.Thr790Met point mutation)[10], 由於發生的位置在 ATP 的結合位上, 回復了突變 EGFR 對 ATP 的親和力, 使得 EGFR-TKIs 的效力降低, 進而減低 EGFR-TKI 對於下游訊息傳遞的抑制效果, 導致使用一段時間後抗癌效果逐漸下降[11], 新一代 EGFR-TKI 藥品即是為了更有效抑制 T790M 突變應運而生。

三、第三代 EGFR-TKIs: osimertinib (Tagrisso[®] 泰格莎)

Osimertinib 作用機轉與第二代相似, 同樣是以共價鍵與 EGFR 上的 Cys797 鍵結, 但結構經官能基修飾後, 對帶有 T790M 突變之 EGFR 親合力更強, 能更精確地選擇性抑制具有 EGFR 突變, 副作用也因此較低。osimertinib 用在第一線治療 EGFR 突變之 NSCLC 病人, 其效果明顯勝過 gefitinib 或 erlotinib。

Osimertinib 能穿透血腦障蔽 (blood brain barrier, BBB), 而且 osimertinib 不是 P-glycoprotein

(P-gp) 和 breast cancer resistance protein (BCRP) 外排型轉運蛋白 (efflux transporter) 的受質，相較於其他 EGFR-TKI，osimertinib 順利進入腦中的比例較高，在中樞神經產生抗癌活性，這是之前 EGFR-TKI 無法突破的問題。

鑒於臨床試驗研究結果 (彙整如表二 [12-16]) 證實 osimertinib 出色的療效，美國 FDA 加速核准 osimertinib 上市，台灣也於 2016 年核准 osimertinib 用於 EGFR T790M 突變陽性之 NSCLC 患者作為二線用藥。次族群分析顯示，腦轉移患者使用 osimertinib 的 PFS，明顯較化療組或 gefitinib / erlotinib 長。結果驗證了 osimertinib 確實可有效治療腦轉移病人 [15]。在安全性方面，服用 osimertinib 後常見的副作用如腹瀉、皮疹、皮膚乾燥、甲溝炎等。另外值得注意的是，osimertinib 有引起間質性肺炎 (interstitial lung disease) 或心電圖上 QT 期間延長案例。

表一 Afatinib (Giotrif®) 發生不良反應時之劑量調整 [8]

CTCAE ^a 藥物相關不良事件	建議的afatinib ^b (Giotrif®) 用法
第1級或第2級	無須暫停用藥 ^b 無須調整劑量
第2級(持續時間長 ^c 或病患無法耐受 ^c) 或≥第3級	暫停治療直至恢復至第0/1級 ^b 以較低劑量重新開始治療 (每次調降10 mg) ^d

註：^aNCI不良事件通用術語標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)。^b若發生腹瀉，應立即服用止瀉藥物 (例如loperamide^c)，並且持續治療至不再有軟便情形。^c>48小時的腹瀉及/或>7天的皮疹。^d若病患無法耐受20 mg/天的劑量，即應考慮永久停止afatinib (Giotrif®)治療。^e包括≥CTCAE第2級的腎功能惡化 (測量血漿肌酸酐)，新近發生的蛋白尿，和新近發生與基準點相比有超過50%腎絲球過濾率降低的情況。

Osimertinib 應用在肺癌腦轉移患者之重要性

非小細胞肺癌患者中約有 25-40% 患者發生肺癌腦轉移，轉移後會大幅度降低肺癌患者的預後、整體存活期和生活品質。化療合併使用全腦放射治療 (WBRT)、顱內手術和/或立體定位放射

手術 (SRS) 為目前腦轉移患者最常用的治療方法。帶有 EGFR 突變的非小細胞肺癌腦及軟腦膜轉移患者 (brain and leptomeningeal metastases)，需在高劑量或脈衝式 (pulsatile administration，單次極量週期性給藥方式) [17]。但仍有 30% 患者於治療時仍持續惡化。

在動物腦轉移模型中，透過正子電腦斷層造影分析發現，相較於 gefitinib 與 afatinib，osimertinib 穿透 BBB 的藥物濃度較高 [18]。評估 osimertinib 用於腦轉移患者的安全性和初步活性 (160 mg 每天一次)，觀察腦脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 細胞學、顱內成像和神經系統檢查，初步試驗結果提出 7 名患者中，其中 2 例有確定的腦脊液細胞學清除率 (CSF cytology clearance)，5 例的神經功能有顯著改善 [19]。臨床試驗 (包含 AURA 和 FLAURA 次族群分析) 亦證實對於 EGFR 陽性突變之非小細胞肺癌腦轉移之療效，osimertinib 能在安全劑量內達到良好抑制癌細胞的效果 [13-15]。

統合上述結果，osimertinib 可有效治療 EGFR 突變之中樞神經系統疾病，避免或延後使用全腦放射治療，進而提高患者的認知功能、改善治療過程和治療後的生活品質。

Osimertinib 的限制

儘管 osimertinib 看似為目前的首選，卻如同前幾代 EGFR-TKI，在長期使用亦會產生抗藥性。近期研究發現，約 40% 患者在使用 osimertinib 11 個月後出現抗藥性，主因是產生 C797S 突變。若 C797S 與 T790M 兩個點突變發生在不同條染色體上 (反式構型)，可使用一代和三代藥物聯合控制；若 C797S 和 T790M 兩者發生在同一條染色體上 (順式構型)，則目前沒有合適的標靶藥物。所幸在 2016 年 8 月，發表在《Nature》的研究發現新一代標靶藥物 EAI045 合併使用 cetuximab 可有效抑制小鼠模型上的腫瘤生長，但此研究尚處於動物研究階段，還有待更多臨床研究證實其療效 [20]。

討論

非小細胞肺癌的治療已隨著藥物研究的演進，逐漸由傳統化學治療轉為標靶藥物治療，而 EGFR-TKI 亦逐步蛻變：第一代可逆性抑制劑 gefitinib 和 erlotinib 雖對非小細胞肺癌有不錯的療效，但有 30% 患者出現抗藥性問題，改良後之第二代不可逆抑制劑 afatinib，能更廣泛地結合性

抑制 ErbB 家族 (包含 HER1、HER2、HER4)，也因共價鍵鍵結，讓 afatinib 較第一代 EGFR-TKI 更具對抗 T790M 突變或其他突變的活性，但因 afatinib 副作用強，且治療一段時間後仍須面臨抗藥性的問題。經過構型上的改變，演繹出對 T790M 具更高專一性之第三代 osimertinib，且能高比例地穿過 BBB 抑制肺癌腦轉移的癌細胞。

臨床研究結果顯示，osimertinib 的療效明顯優於傳統化療，因此，osimertinib 日前已被臺灣衛福部核准用於當 NSCLC 出現 EGFR T790M 突變患者的第二線治療。當使用第一、二代 EGFR-TKI 後出現 T790M 突變者，應儘快接受 osimertinib 治療。雖然，目前美國 FDA 尚未核准 osimertinib 用在第一線治療 NSCLC，但可預期不久的將來，osimertinib 應可被核准用於第一線治療，屆時將可能改變目前對於晚期 EGFR 突變 NSCLC 患者的第一線治療方式。

另外，AURA3 及 FLAURA 研究結果皆顯

示，osimertinib 治療腦轉移患者的療效明顯優於化療以及第一、二代 EGFR-TKI，因此，對於一開始診斷就已腦轉移的 EGFR 突變 NSCLC 患者，在不考慮藥價的情況下，應優先選擇 osimertinib。在安全性方面，osimertinib 常見的副作用和第一、二代 EGFR-TKI 相同，但應注意間質性肺炎和心電圖上 QT 期間延長之副作用，以及長期使用後亦可能出現之 C797S 突變所致的抗藥性。

未來發展

Osimertinib 為晚期 EGFR 突變 NSCLC 患者的最新首選，但礙於 EGFR-TKI 治療一段時間後均會出現基因突變致使抗癌效力變差，無法自始至終選用同一種藥物，臨床上需更慎重的考慮在不同疾病進程的藥物選用，而藥物的研發需一再精進與突破，才能應對疾病的快速演進，讓肺癌患者獲得更好的醫療處置和生活品質。

表二 Osimertinib之I到III期臨床試驗

臨床試驗	AURA[12] (NCT01802632)	AURA2[13] (NCT02094261)	AURA extension[14] (NCT02873221)	AURA3[15] (NCT02151981)	FLAURA[16] (NCT02296125)
試驗期數	I/II Open-label, Multicenter	II Open-label, Single-arm	II Multicenter, Randomized, Open-label extension	III Randomized, Open-label	III Randomized, Double-blind
收納人數	253位EGFR突變陽性NSCLC患者曾接受EGFR-TKI治療失敗者 - 31位 (dose-escalation cohorts) - 222位 (dose-expansioncohorts): - 138位: T790M (+) - 62位: T790M (-) - 22位: T790M 未知	210位≥18歲且為晚期或轉移(stage IIIB/IV) NSCLC患者曾接受EGFR-TKI治療失敗者	201位EGFR T790M突變陽性NSCLC患者	419 位EGFR T790M突變陽性NSCLC患者曾接受EGFR-TKI治療者 - 279位：治療組 - 140位：對照組	556位EGFR突變陽性NSCLC患者未曾接受EGFR-TKI治療者

臨床試驗	AURA[12] (NCT01802632)	AURA2[13] (NCT02094261)	AURA extension[14] (NCT02873221)	AURA3[15] (NCT02151981)	FLAURA[16] (NCT02296125)
治療方式	osimertinib 20 mg至240 mg 每日一次	osimertinib 80 mg 每日一次	osimertinib 80 mg 每日一次	治療組： osimertinib 80 mg 每日一次 對照組： 靜脈注射pemetrexed (500 mg/m ²) + carboplatin (達 AUC5)/或cisplatin (75 mg/m ²)	治療組： osimertinib 80 mg 每日一次 對照組： gefitinib 250 mg 或 erlotinib 150 mg 每日一次
ORR ^a	- T790M (+): 61% (95% CI 52-70) - T790M (-): 21% (95% CI 12-34)	70% (95% CI 64-77)	62% (95% CI 54-68)	治療組 vs. 對照組 71% vs. 31% OR ^d 5.39; (95% CI 3.47-8.48, p<0.001)	治療組 vs. 對照組 80% vs. 76% OR ^d 1.27; (95% CI 0.85 -1.90, p=0.24)
Median PFS ^b	- T790M (+): 9.6個 月 (95% CI 8.3-NR) - T790M (-): 2.8個 月 (95% CI 2.1-4.3)	9.9 個月 (95% CI 8.5-12.3)	12.3 個月 (95% CI 9.5-13.8)	治療組 vs. 對照組 10.1 個月 vs. 4.4 個月 HR ^e 0.30; (95% CI 0.23-0.41; p<0.001)	治療組 vs. 對照組 18.9 個月 vs. 10.2 個月 HR ^e 0.46; (95% CI 0.37-0.57; P<0.001)
其他		1-year OS ^c rate: 81% (95% CI 75-86)	1-year OS ^c rate: 79% (95% CI 72-84)		

註：^aORR, Objective Response Rate: 客觀緩解率；^bPFS, Progression Free Survival: 無疾病進展存活期；^cOS, Overall Survival: 整體存活時間；^dOR, Odds ratio: 勝算比；^eHR, Hazard ratio: 風險比。

參考文獻

- 衛生福利部國民健康署：台灣地區 104 年癌症登記年報。台北：國民健康署，2017。
- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:13306-11.
- Ciardiello F, Tortora G: EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med 2008;358:1160-74.
- Hynes NE, Lane HA: ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. Nat Rev Cancer 2005;5:341-54.
- NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx - site (accessed February 3, 2018)
- Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al: AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov 2014;4:1046-61.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57.
- DynaMed: Dosage and administration of afatinib dimaleate. <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=4&sid=18ab1296-4369-4abe-9202-c605a04db75d%40sessionmgr4007&bdata=JnNpdGU9ZHU1YW11ZC1saXZlJnNjb3B1PXNpdGU%3d#AN=906016&db=dme> (accessed February 3, 2018)
- Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:213-22.

10. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al: EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
11. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al: Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-7.
12. Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99.
13. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al: Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1643-52.
14. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al: Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* 2017;35:1288-96.
15. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
16. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al: Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;1-13.
17. Proto C, Imbimbo M, Gallucci R, et al: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of central nervous system metastases from non-small cell lung cancer: the present and the future. *Translational Lung Cancer Research* 2016;5:563-78.
18. Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al: Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res* 2016;22:5130-40.
19. Ahn MJ, Kim DW, Cho BC, et al: Activity and safety of AZD3759 in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with CNS metastases (BLOOM): a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Respir Med* 2017;5:891-902.
20. Jia Y, Yun CH, Park E, et al: Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors. *Nature* 2016;534:129-32.



藥學專業

小兒氣喘之中醫療法

汪品瑜

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

前言

氣喘在國內是兒童族群最常見的慢性過敏性疾病之一，此疾病會誘發呼吸道症狀，包括：喘鳴、呼吸短促、胸悶及咳嗽且會反覆發作，特別在凌晨及夜間，進而影響生活品質。根據 2013 年國家衛生研究院的資料，全國總人口中有 5.1% 患有氣喘，其中以 10-14 歲的族群盛行率 9.6% 最高，其次為 5-9 歲，盛行率是 8% [1]。可見氣喘多發生於幼童，加上台灣氣候潮濕，人口稠密，以及近年來空氣汙染因素，更加劇氣喘盛行率的攀升，因此兒童氣喘的問題值得深入探討 [2]。中醫治療氣喘遵循「發時治標，平時治本」的原則，配合中藥方劑、穴位敷貼，可緩解急性症狀，並改善患者的體質，以提升生活品質。

中醫基礎理論

氣喘古稱哮喘，《證因脈治》：「喘者，促之氣急，喝喝喘息，甚者張口抬肩，搖身擷肚，...若喘促喉中如水雞聲，謂之哮。」《幼科發揮·哮喘》：「小兒素有哮喘，遇大雨而發者。...發則連綿不已，發過如常，有時復發，此為宿疾，不可除也。」上

述文獻指出哮喘：哮以聲響言，指喉中發出哮鳴聲；喘以氣息言，表現出呼吸急促、困難，且會反覆發作，難以根治 [3]，此臨床表現與現代醫學的認知相同。

中醫病因病機

本病的病位在肺，常累及脾腎。《證因脈治》：「哮病之因，痰飲留伏，結成窠臼，潛伏於內，偶有七情之犯，飲食之傷，或外有時令之風寒，束其肌表，則哮喘之症作矣。」痰伏於肺，是哮喘的主要病因，若因外邪侵襲、寒溫失調，或情志刺激、飲食不當，觸及內伏之痰則致哮喘發作。而痰的來源與肺脾腎功能失調有關，肺失宣降，不能輸布津液；脾失健運，不能輸化水精；腎氣虛衰，不能蒸化津液，以致津液凝聚成痰，伏藏於肺，成為發病的夙根 [4]。

辨證論治

哮喘主要病機為內有宿痰伏於肺，若因外邪誘發，痰隨氣升，氣因痰阻，將致氣道壅塞，

肺失宣降。中醫治療哮喘遵循朱丹溪「未發以扶正氣為主，既發以攻邪氣為急」，辨證上主要可先區分為發作期、緩解期兩個階段。發作期患者，又可進一步分為風熱犯肺及寒飲傷肺，以祛邪利氣、化痰定喘治標為主；緩解期患者，主要包括肺氣虛弱、脾氣虛弱、腎虛不納等證型，以調理肺脾腎、扶正化痰治本為主[5]。上述證型分類及治療原則整理如表一，並詳細討論如下。

一、發作期

1. 風熱犯肺

此證因感受風熱之邪化火，痰因熱動，痰熱交阻所致。臨床表現常為喘急氣粗，喉中痰鳴如吼，痰稠色黃，口渴喜飲，小便黃赤，大便乾結，頭痛面赤，苔薄黃膩，舌質紅，脈浮滑數、弦。治療原則應清熱宣肺，化痰定喘，代表性方劑為麻杏甘石湯[4,6]。

麻杏甘石湯，出自於《傷寒論》：處方組成：麻黃 8、杏仁 6、炙甘草 4、石膏 16(一日飲片量 34 公克)。現代藥理研究：麻黃含有麻黃鹼(ephedrine)、偽麻黃鹼(pseudoephedrine)能鬆弛支氣管平滑肌，具有鎮咳平喘功效，且作用較緩和而持久；苦杏仁含有 1~3%的苦杏仁苷(amygdalin)，經苦杏仁酶水解而產生具有呼吸及咳嗽抑制作用的氫氰酸；生石膏的成分主要含有硫酸鈣(CaSO₄·2H₂O)，對支氣管神經、肌肉有抑制及鎮靜的作用，並且能降低支氣管通透性，解除支氣管痙攣[7,8]；甘草含甘草酸苷(glycyrrhizic acid)可降低 IL-4、IL-5、IL-13 的血中濃度及嗜酸性白血球(eosinophil)的發炎反應，進而降低支氣管之高反應性[9]。四藥合用具有鎮咳平喘、解痙、抗過敏的作用，適用於熱邪塞肺的哮喘患者。

2. 寒飲傷肺

風寒外束，引動體內伏痰，氣道受其阻遏，痰氣相搏，而發為哮喘。臨床表現為咳嗽氣促，喉間喘鳴有聲，胸滿，痰白清稀，口不渴，喜熱飲，平素怕冷或伴惡寒發熱，肢體冷，面色晦滯帶青，頭痛或身痛，苔白滑或白膩，脈弦緊或浮緊。治療原則應溫肺散寒，化痰平喘，代表性方劑可選用小青龍湯[4,6]。

小青龍湯，出自於《傷寒論》：處方組成：麻黃 4、白芍 4、五味子 1.5、乾薑 4、炙甘草 4、桂枝 4、半夏 4、細辛 1.5(一日飲片量 27 公克)。現代藥理研究：白芍、五味子對緩解組織胺引起的支氣管平滑肌痙攣有治療作用；桂枝可抗病毒、抗炎、抗菌，以及促進發汗；乾薑藉由調節腎上腺皮質而發揮良好的抗炎效果；細辛能增加肺灌流量、抗炎、解熱；

半夏可降低 IL-4、IL-5 以及 IgE 的血中濃度，亦能抑制腺體分泌、鎮咳、止吐[9-11]。諸藥合用，可散風寒平喘，故小青龍湯為哮喘常用方劑。

二、緩解期

1. 肺氣虛弱

肺主氣，司呼吸，氣虛則衛表不固，易為外邪所侵，此證之患者平時身體畏風寒，容易感冒，經常因氣候轉變而誘發哮喘；肺主宣發及肅降，肺失宣降，則不能散布津液，以致痰濕停聚。臨床表現為咳嗽短氣，痰液清稀，自汗畏風，語聲低微，倦怠無力，面色淡白，舌淡苔薄或白，脈細弱。治療原則為補肺固衛，益氣定喘。代表性方劑為玉屏風散[4,6]。

玉屏風散，出自於《世醫得效方》：處方組成：黃耆 15、防風 5、白朮 5、生薑 3、大棗 2(一日飲片量 30 公克)。現代藥理研究：有研究證實黃耆藉由降低 IL-4、IL-5、IL-13 的血中濃度而達到抑制發炎的效果，降低支氣管之高反應性，也能減少肺部組織的黏液分泌[9]；防風具有抗感染、抗過敏作用，同時可提升免疫功能[12]。白朮中的白朮多糖亦具有免疫調節的作用，可增強巨噬細胞的活性，進一步提高免疫細胞對於抗原的抵抗力[13]。由上述得知，玉屏風散可透過抗過敏以及調節免疫力達到改善哮喘的目的。

2. 脾氣虛弱

脾為後天之本，主運化水穀，攝納精微，為氣血生化之源，脾虛則化源不足；脾運失健，則積聚生痰，故病患在臨床上常見納少或合併有腸胃吸收障礙，容易腹瀉，面黃肌瘦，食慾不振，咳嗽痰多，苔白或膩，舌質淡紅，脈濡。治療原則以健脾化痰為主。代表性方劑為參苓白朮散[4,6]。

參苓白朮散，出自於《太平惠民和劑局方》：處方組成：白扁豆 2.3、白朮 3、人參 3、茯苓 3、甘草 3、山藥 3、蓮子肉 1.5、桔梗 1.5、薏苡仁 1.5、砂仁 1.5、大棗 1.5(一日飲片量 24.8 公克)。現代藥理研究：人參主要成分為人參皂苷，研究指出人參皂苷可降低 IL-4、IL-5、IL-13，說明人參皂苷具有抑制支氣管發炎的作用[14]；白朮、茯苓可增強細胞免疫功能；桔梗能稀釋痰液，促進支氣管黏膜腺體分泌，還有鎮咳的作用。透過近代研究得知，參苓白朮散能提升病患免疫力，達到輔助治療哮喘的效果[15]。

3. 腎虛不納

小兒腎常虛，而腎主水，腎陽素虧，不能蒸化水液，使水液積聚成痰；肺主吸氣，腎主納氣，若腎虛不納，則臨床上出現咳嗽短氣無力，動則易喘或氣促，夜間遺尿，或生長發育遲緩，舌淡苔白，脈細無力。治療原則補腎納氣。代表性方劑為八味地黃丸[4、6]。

八味地黃丸，出自於《醫方集解》：處方組成：茯苓3、牡丹皮3、澤瀉3、熟地黃8、山茱萸4、山藥4、炮附子1、肉桂1(一日飲片量27公克)。現代藥理研究：八味地黃丸具有促使腎上腺皮質分泌糖皮質素的作用，其主要機轉是透過調節血中17-羥皮質類固醇濃度，進而達到抗炎、抗過敏的作用[16]。另一研究指出，八味地黃丸可有效的逆轉支氣管哮喘緩解期患者的Th1/Th2失衡，降低免疫系統中IgE的濃度，減輕支氣管發炎反應、緩解哮喘病情[17]。

穴位敷貼

三伏貼穴位敷貼為中醫傳統的外治方法，當肺脾腎三臟陽氣虛弱時，若遇氣候轉變，寒熱失調，就容易導致哮喘發作。因此可透過本法改善虛寒體質，在三伏天陽氣最為充分，寒氣在體內相對較弱的節氣，借助敷貼溫陽通絡的藥物如白芥子、甘遂、細辛、延胡索、法半夏、肉桂、沉香等藥散寒逐飲、祛痰利氣，以冬病夏治法來體現中醫「治未病」的概念，而達到防治哮喘發作的目的。研究指

出，三伏貼具有調節免疫的功能，能增強Th1細胞反應，使血清IgA、IgM、IgG濃度升高，並抑制IgE合成，減輕支氣管發炎反應，臨床上可以改善哮喘患者的症狀[18]。

結論

氣喘為兒童常見的慢性疾病之一，近年來因空氣汙染、氣候等因素影響，可能導致病情不易調控，或加劇本病之發生率，此一現象值得國人關注。中醫遵循發作期攻邪治標；緩解期扶正治本之原則，藉由中藥方劑調理，搭配外治法穴位敷貼，從改善病患虛寒體質著手，並能緩解急性發作期之不適症狀。此外，近代藥理研究已證實，上述代表方劑對於本病確具療效。整體而言，中醫療法提供了氣喘患者另一項治療選擇

表一 證型分類及治療原則

分期	證型分類	治療原則	代表方劑
發作期	風熱犯肺	清熱宣肺 化痰定喘	麻杏甘石湯
	寒飲傷肺	溫肺散寒 化痰平喘	小青龍湯
緩解期	肺氣虛弱	補肺固衛 益氣定喘	玉屏風散
	脾氣虛弱	健脾化痰	參苓白朮散
	腎虛不納	補腎納氣	八味地黃丸

參考文獻

1. 國家衛生研究院：國民健康訪問調查。國家衛生研究院，2013。
2. Ma YC, Lin CC, Li CI et al : Time-trend analysis of prevalence, incidence and traditional Chinese medicine use among children with asthma: a population-based study. J Public Health 2016 ;38(3):263-71.
3. 黃子瑋：小兒氣喘的中醫治療。北市中醫會刊 2013；19(1)，54-9。
4. 許毓芬：氣喘之中醫療法。北市醫學雜誌 2007；4(8)，9-16。
5. 徐曉明：中醫辨證治療支氣管哮喘的療效觀察。光明中醫 2017；32(1)，51-2。
6. 江育仁：中醫兒科學，初版。台北，知音出版社，2002：62-9。
7. 厲豔合：麻杏甘石湯加味治療小兒哮喘的臨床觀察。檢驗醫學與臨床 2013；10(20)，20-1。
8. 王大觀、楊淑芬：中藥臨床學。台北，知音出版社，1995，231-4。
9. Li J, Zhang F, Li J : The immunoregulatory effects of traditional Chinese medicine on treatment of asthma or asthmatic inflammation. Am J Chin Med 2015; 43(6): 1059-81.
10. 盧蓉、馬科、李元霞等：小青龍湯對小兒哮喘激素干預的增效作用及免疫調節觀察。湖南中醫藥大學學報 2017；37(3)，321-5。
11. 孔靜、蔡懂、田梅：小青龍湯治療支氣管哮喘臨床研究。世界中西醫結合雜誌 2017；12(3)，390-3。
12. 王紅艷、蘇秀霞、國獻素等：玉屏風散佐治小兒哮喘性支氣管炎臨床觀察。臨床合理用藥 2012；5(9B)，61。
13. 李鵬、賀頌、朱鴻翔：白朮多糖對小鼠免疫調節作用的影響。中西醫結合心血管病雜誌 2016；4(32)，95。
14. 崔勇、李世明、金燕等：人參皂苷 Rh2 通過 VEGF/MMP-9 信號通路抑制哮喘小鼠氣道重塑的實驗研究。中華中醫藥學刊 2017；35(8)，1932-5。
15. 楊曉紅：參苓白朮散輔助治療兒童哮喘緩解期的療效評價。兒科藥學雜誌 2017；23(1)，23-6。

16. 蔣朱秀、鄭小偉、江勁等：金匱腎氣丸聯合穴位敷貼對支氣管哮喘臨床緩解期腎陽虛證患者免疫功能的影響。中醫雜誌 2016；57(11)，938-41。
17. 張靜、陶志國、許保海：金匱腎氣丸輔助治療對支氣管哮喘緩解期患者免疫功能的影響。世界中醫藥 2017；

12(7)，1569-72。

18. 劉陽、朱國清、劉錦紅等：三伏貼對支氣管哮喘患者免疫球蛋白及嗜酸粒細胞的影響。藥物與臨床 2017；14(22)，46-8。



藥物不良反應通報分析

106 年第四季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

鄭雅芳

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

106 年第四季 (10-12 月) 全院區藥物不良反應共接獲 325 件通報，排除 7 件非藥物不良反應、18 件重複通報、7 件無法評估案例、5 件資料不全案例，最後進行評估之案例為 288 件。通報個案之基本資料如表一所示，通報來源以住診病患最多，佔 57.66%；通報者以醫師最多，佔 59.38%；通報個案平均年齡約 56.05 歲 (範圍介於 0-101 歲)，另年齡大於 65 歲者佔 36.80%。

評估結果分析如表二所示，嚴重度以中度最多，佔 49.83%；造成原因以過敏最多，佔 53.31%。通報案件通報藥品分類統計如表三所示，通報最多之前三類藥品依序為抗感染 (不含 J06 及 J07) (99 件，佔 35.36%)、抗腫瘤與免疫刺激劑 (37 件，佔 13.21%) 及 nervous 神經系統藥物 (22 件，佔 7.86%)。

通報案件發生之部位如表四所示，以發生在皮膚之比例最高 (佔 41.82%)，其次為腸胃系統 (佔 11.01%)；另發生症狀如表五所示，以發生 rash/eruption 最多，有 92 件 (佔 25.21%)，其次為 itching 有 46 件，未歸類症狀有 44 件、vomiting 有 10 件。通報案件中有 54 件 (佔 18.75%) 需通報至全國藥物不良反應中心；需連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能之案件有 195 件 (佔 68%)。

第四季共通報 21 件重度藥物不良反應 (包含導致死亡、危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間、造成永久性殘疾及可能導致永久性傷害需做處置者)，全部重度案例列如表六。

第四季通報案件中以 ceftriaxone 案件最多，共 13 例，其次依序為 oxaliplatin 11 例與 cisplatin、iohexol 各 10 例，茲將前二十大通報藥品及發生之中重度症狀列如表七。

表一 106 年度第四季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	%	
通報院區			
台北	9	3.13	%
林口	127	44.10	%
桃園	10	3.47	%
高雄	59	20.49	%
基隆	6	2.08	%
基隆情人湖	27	9.38	%
雲林	1	0.35	%
嘉義	49	17.01	%
通報來源			
住診	158	57.66	%
門院	112	40.88	%
急診	4	1.46	%
通報者			
醫師	171	59.38	%
藥師	65	22.57	%
護師	52	18.06	%
年齡 (歲)			
年齡層			
<17	12	4.17	%
18-30	19	6.60	%
30-39	23	7.99	%
40-49	46	15.97	%
50-59	51	17.71	%
60-64	31	10.76	%
65-69	31	10.76	%
70-79	42	14.58	%
>=80	33	11.46	%
平均年齡		56.05±20.24	
性別			
男性	142	49.31	%
女性	146	50.69	%

表二 106 年度第四季評估結果分析

變項名稱	個案數	%	
不良反應嚴重度			
輕度	123	42.86	%
中度	143	49.83	%
重度	21	7.32	%
相關性			
極有可能	38	13.24	%
可能	242	84.32	%
存疑	7	2.44	%
造成原因			
不希望之藥理反應	103	37.87	%
特異體質	23	8.46	%
過敏	145	53.31	%
嚴重藥物交互作用	1	0.37	%
處理方式			
未停藥但投與解藥	30	10.83	%
未停藥僅密切觀察	15	5.42	%
投與解藥並改變藥物治療	43	15.52	%
急救	3	1.08	%
停藥	69	24.91	%
停藥，改變藥物治療	52	18.77	%
停藥並投與解藥	63	22.74	%
減低藥物劑量	2	0.72	%

表三 通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數	%	
Analgesics 止痛	19	6.79	%
Anesthetics 麻醉	2	0.71	%
Nervous 神經	22	7.86	%
Psycholeptics 精神	13	4.64	%
心臟血管系統	14	5	%
代謝	7	2.5	%
皮膚製劑	1	0.36	%
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs: M01A)	8	2.86	%
血液製品與造血系統 相關用藥	4	1.43	%
免疫	1	0.36	%
抗寄生蟲、驅蟲劑	1	0.36	%
抗感染 (不含 J06, J07)	99	35.36	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	37	13.21	%
抗過敏	3	1.07	%
其他	18	6.43	%

藥品分類	通報件數	%	
呼吸系統	7	2.5	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	4	1.43	%
胃腸道	4	1.43	%
眼、耳製劑	1	0.36	%
荷爾蒙製劑(不含性荷爾 蒙製劑、胰島素)	1	0.36	%
診斷用藥	13	4.64	%
解毒劑	1	0.36	%

註：每件通報案件可能通報兩種以上藥品

表四 通報案件藥品不良反應發生部位分析

部位分類	通報件數	%	
心臟血管	15	4.72	%
代謝、內分泌	3	3.18	%
皮膚	133	41.82	%
血液	23	7.23	%
肝臟系統	12	3.77	%
其他	23	7.23	%
呼吸系統	20	6.29	%
泌尿生殖系統	1	0.31	%
神經系統	26	8.18	%
骨骼肌肉關節	4	1.26	%
眼耳口鼻	12	3.77	%
腸胃系統	35	11.01	%
精神系統	11	3.46	%

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位

表五 通報案件藥品不良反應發生症狀分析

症狀分類	通報件數*	%	
Rash/ eruption	92	25.21	%
Itching	46	12.60	%
Others	44	12.05	%
Vomiting	10	2.74	%
Dizziness	8	2.19	%
Nausea	8	2.19	%
Diarrhea	8	2.19	%
Dyspnea	8	2.19	%
SJS	7	1.92	%
Headache	7	1.92	%
Thrombocytopenia	6	1.64	%

*僅列出通報症狀件數≥5 的案件

表六 106 年度第四季 ADR 重度案例

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 1	Piperacillin and enzyme inhibitor	SJS	過敏
重度 2	Influenza, purified antigen	Others	過敏
重度 3	Rifampicin, Isoniazid	Hepatotoxicity	特異體質
重度 4	Rifampicin and isoniazid	SJS, TEN	過敏
重度 5	Teicoplanin	Thrombocytopenia	不希望之藥理反應
重度 6	Protamine	Anaphylactic shock	過敏
重度 7	Valsartan, Ivabradine, Esomeprazole	SJS	過敏
重度 8	Ceftazidime	Anaphylactic shock	過敏
重度 9	Diphenhydramine, Cetuximab	Hypotension, Others	特異體質
重度 10	Methotrexate	Pancytopenia	特異體質
重度 11	Methotrexate	Pancytopenia	特異體質
重度 12	Cefuroxime	Others	過敏
重度 13	Teicoplanin	Anaphylactic shock, Itching	過敏
重度 14	Levofloxacin	Hypotension, Others	特異體質
重度 15	Imipenem and enzyme inhibitor	SJS	過敏
重度 16	Imipenem and enzyme inhibitor	SJS	過敏
重度 17	Fluorouracil	Heart failure	特異體質
重度 18	Propofol, Cisatracurium, Lidocaine, Cefazolin	Hypotension	過敏
重度 19	Metformin	Others	不希望之藥理反應
重度 20	Ibuprofen, Sulfamethoxazole and trimethoprim	SJS	過敏
重度 21	Ceftriaxone	Anaphylactic shock, Angioedema	過敏

表七 106 年度第四季 ADR 通報前二十大藥品與中重度臨床反應

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數				
1	Ceftriaxone	13	中度	Rash/ eruption	7				
				Itching	2				
				Anaphylactic shock	1				
			重度	Drug fever	1				
				Angioedema	1				
				Anaphylactic shock	1				
2	Oxaliplatin	11	中度	Itching	2				
				Others	2				
				Abdominal pain	2				
				Hypersensitivity	2				
				Dyspnea	2				
				Dysphagia	1				
				Chills	1				
				Cold sweating	1				
				Nasal discharge	1				
				Rash/ eruption	1				
				3	Cisplatin	10	中度	Rash/ eruption	5
								Itching	4
								Others	2
Dyspnea	1								
Numbness	1								
4	Iohexol	10	中度	Chest tightness	1				
				Rash/ eruption	4				
				Itching	2				
				Nausea	2				
				Urticaria	1				
				Chills	1				
				Disorientation	1				
				Hypotension	1				
				Dyspnea	1				
				Others	1				
				Vomiting	1				
5	Vancomycin	9	中度	Itching	6				
				Rash/ eruption	6				
				Dyspnea	1				
				Others	1				
				6	Teicoplanin	9	中度	Rash/ eruption	3
								Chills	2
Vomiting	1								
Itching	1								
Hypersensitivity	1								
重度	Itching	1							
	Anaphylactic shock	1							
	Thrombocytopenia	1							

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數	
7	Piperacillin and enzyme inhibitor	7	中度	Rash/ eruption	3	
				Thrombocytopenia	2	
				Itching	1	
				SJS	1	
8	Amoxicillin and enzyme inhibitor	6	重度	Rash/ eruption	4	
			中度			
9	Levofloxacin	6	中度	Itching	1	
				Rash/ eruption	3	
				Angioedema	1	
				Thrombocytopenia	1	
				Leukopenia	1	
				Hypotension	1	
				Others	1	
10	Ampicillin and enzyme inhibitor	5	中度	Rash/ eruption	2	
				Dyspnea	1	
				Chills	1	
11	Cefazolin	5	中度	Itching	2	
				Rash/ eruption	1	
				Thrombocytopenia	1	
				Hypotension	1	
12	Fluorouracil	5	重度	Diarrhea	1	
			中度			
			Others			1
			Heart failure			1
13	Ceftazidime	4	重度	Rash/ eruption	2	
			中度			
			Itching			1
14	Carboplatin	4	重度	Anaphylactic shock	1	
			中度	Itching	2	
			Rash/ eruption	1		
			Hypersensitivity	1		
15	Cefuroxime	3	中度	Others	1	
				Rash/ eruption	1	
				Itching	1	
16	Cefepime	3	重度	Rash/ eruption	2	
			中度			
17	Ciprofloxacin	3	中度	Rash/ eruption	1	
18	Methotrexate	3	中度	Mucosa ulcer	1	
19	Paclitaxel	3	重度	Pancytopenia	2	
			中度			
			Rash/ eruption			1
20	Bevacizumab	3	中度	Itching	1	
				Others	1	
				Rash/ eruption	1	
				Itching	1	

註：重度：導致死亡；危及生命；導致病人住院；延長病人住院時間；造成永久性殘疾及可能導致永久性傷害需做處置者；中度：需治療



藥物安全簡訊

疑似 Vancomycin 引起急性腎衰竭之案例報告

楊玉鳳

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

前言

Vancomycin 是使用於 methicillin resistant Staphylococcus aureus(MRSA)感染的第一線藥物，其具有腎毒性，雖然此不良反應多是可逆的，但會導致延長住院天數、增加醫療費用支出、甚至需要洗腎的情形；若發生於老年人，更可能因其不想接受洗腎而導致壽命提早終結。本案例報告一青少年疑似因 vancomycin 導致急性腎衰竭的不良反應，藉由文獻回顧，探討造成腎毒性的危險因子，希望未來能減少此不良反應的發生。

案例簡述

個案為 18 歲女生，身高 165 公分、體重 54 公斤，有磺胺藥物過敏史，患有甲狀腺機能亢進七年，長期服用 methimazole，在部立基隆醫院追蹤治療，但控制不佳。她於 2015/5/22 因間歇性發燒咳嗽有痰一個月、運動後呼吸困難約三星期，呼吸困難情形最近一星期持續加重，至基隆長庚急診求診，因肺炎併有心臟肥大收住院，當天因胸部 X 光檢查發現心臟肥大懷疑有心包膜積液、心臟衰竭轉林口兒科加護病房作進一步治療。

病人自 5/17 開始以 vancomycin 540 mg q6h 與 ceftriaxone 1 g q12h 治療肺炎，並投予 furosemide 2pc q6h IV、ibuprofen tab q6h PRN、indomethacin supp. q6h PRN 使用 (BUN/Cr: 3/0.59 mg/dL, Clcr: 153.8 ml/min)；因大量心包膜積液併輕微心包填塞，插管引流出 400 ml 血水。在 vancomycin 使用後第五天，於 5/22 監測 vancomycin 藥品血中濃度，測得 vancomycin 波谷濃度 76.40 ug/mL，藥品血中濃度高於正常值，抽血時間正確，且腎功能發生變化，有急性腎衰竭發生，其生化檢驗值 BUN/Cr: 22.7/5.05 mg/dL, Clcr: 18 ml/min，於是醫師停用 vancomycin 與 ceftriaxone，改用 meropenem 500 mg q12h 治療感染，並投與 furosemide 及加強輸液補充以改善腎功能，5/27 因病情改善轉普通病房 (5/28 BUN/Cr: 19.8/2.15 mg/dL)，6/8 停用抗生素，6/9 出院。病人住院期間血液及生化檢查值見表一、病人入住加護期間用藥時序表暨尿量體重變化如表二。5/22 腎臟超音波報告結果為雙側腎臟明顯擴大且高回音改變，傾向於

腎實質疾病，vancomycin 引發的腎病變可呈現此型態。

討論

一、Vancomycin 簡介

Vancomycin 屬 glycopeptide 類抗生素，於上市早期，腎毒性被認為是來自製備原料中的雜質，後來的原料製備純化流程改良後，已大幅降低腎毒性，甚至被認為單用 vancomycin 不具腎毒性，腎毒性的發生則源自與腎毒性藥物的併用。此病人於使用 5 天內即發生急性腎衰竭，誘發因子為何，有進一步探討的必要，以下簡單文獻回顧探討 vancomycin 引起急性腎損傷的危險因子[1-3]。

二、Vancomycin 引起急性腎損傷的危險因子探討

主要可依兩個面向來討論：其一是從 vancomycin 藥物本身來討論，可包括：(1)vancomycin 使用劑量高(大於 4 g/day)、(2)使用期間大於 7 天以上、(3)波谷濃度介於 15-20 mg/L 急性腎損傷發生率約 20%，> 20mg/L 則達 33%、(4)曲線下面積 (area under the curve; AUC)大於等於 700~1,300 mg*h/L。Lodise 等人研究發現 AUC>1,300 mg*h/L，引起急性腎損傷比率達 26%，小於 1,300 mg*h/L 則為 10%；而另有一個只有收集 31 個病人的小型研究指出，當 AUC 達 700 mg*h/L 左右與腎毒性有相關，小於 500 mg*h/L 則無(P=0.014)。其次是從病人個人因素來討論，可包括：(1)肥胖、(2)疾病的嚴重度、(3)加護病房駐留天數、(4)病人原本有慢性腎功能不全(baseline Scr \geq 1.7 mg/dL)或曾有急性腎衰竭病史、(5)併用腎毒性藥物—例如 aminoglycosides, vasopressors, loop diuretics, amphotericin B, acyclovir, NSAIDs, antiretrovirals, piperacillin/tazobactam, beta-lactams 等等。

三、Vancomycin 引起急性腎衰竭機轉

Vancomycin 引起急性腎衰竭的確切機轉未定，可能機轉包括藥物本身的氧化壓力 (oxidative stress)、引起過敏性間質性腎炎

(allergic interstitial nephritis; AIN)與急性腎小管壞死(acute tubular necrosis ; ATN)。一般而言，vancomycin 引起的急性腎損傷是可逆的。

四、Vancomycin 相關腎毒性的預防

要避免 vancomycin 腎毒性的發生，主要透過合理適當的使用 vancomycin，例如：(1)依病人體重、vancomycin(pharmacokinetic/pharmacodynamic ; PK/PD)藥物動力學/藥效學特性等，選擇適合各族群病人的劑量(例如:洗腎、肥胖、燒傷)、(2)依感染情況維持適當的治療天數、(3)併用腎毒性藥品時，須加強監測藥物濃度與腎功能、(4)腎毒性高風險病人、使用高劑量、治療天數超過一週，需監測藥物濃度、(5)非嚴重 MRSA 感染，維持波谷濃度 10-15 mg/L，嚴重感染則維持在 15-20 mg/L 等等。

五、案例藥物使用適當性與腎毒性發生原因探討

個案使用 vancomycin 劑量 40 mg/kg/day，本屬正常劑量範圍(40-60 mg/kg/day)，但其疑似合併心臟功能不佳，而影響 vancomycin 的清除，致使相對性地劑量投與過高，減少維持劑量至 20-30 mg/kg/day 較適當，合宜劑量需透過監測藥品血中濃度調整。病人之細菌檢驗自始至終沒有培養出細菌，但因病人有持續發燒，故醫師續用 vancomycin，直至發生急性腎衰竭，其實依照 vancomycin 使用建議，若無 MRSA 感染，宜及早停用 vancomycin。一開始懷疑病人有心臟衰竭造成水腫情形，故投與 furosemide 2pc q6h 後，依尿量及疾病狀況調整劑量，其屬合理，卻可能造成腎臟灌注減少，導致 vancomycin 腎毒性。詳查其併用另一可能造成腎毒性的 ibuprofen 的授予紀錄，發現在 5/22 停用 vancomycin 之前只有兩次，分別是 5/21 19:35 與 5/22 04:30，依副作用發生之時間推算，病人應該在授予 ibuprofen 前已發生腎毒性，反倒是在已停用 vancomycin 之後的 5/22-26 期間，共授予了 7 次，故雖然無法完全排除 ibuprofen 可能加重腎損傷的可能性，但與 furosemide 相較，其引發腎毒性

的相關性要小的多。另外在 5/19-5/21 期間，因病人有噁心情形，醫師在靜脈輸液中添加 metoclopramide，是否當時已發生腎損傷因未驗 BUN/Cr 無法得知；直至 5/22 測得 vancomycin 濃度過高，醫師才補驗 BUN/Cr，發現個案發生急性腎衰竭。而 cimetidine 則罕有造成急性腎損傷的報導，與 vancomycin 併用造成腎毒性的報導則幾乎沒有，mosapride 引發腎毒性之報導也未曾見過，且病人在 vancomycin 停用後仍持續使用 cimetidine 與 mosapride，故排除其可能性。還有與 vancomycin 同時停用的 ceftriaxone，雖然也有其引發腎毒性之相關報導 [4]，但其引發機轉是造成腎結石的腎後急性腎衰竭(postrenal acute renal failure)，與此病人腎臟超音波報告的腎損傷型態並不相符。

綜合以上相關因子探討，病人疑似因併用會導致腎臟灌注減少的藥品 furosemide 與 ibuprofen，且懷疑病人可能潛在有慢性腎功能不全的問題未被發現，導致 vancomycin 劑量相對過高，而發生急性腎衰竭。

結論

Vancomycin 是使用於 MRSA 感染的第一線藥物，但使用不當可能導致腎毒性，須應用其 PK/PD 參數--諸如不同年齡、體重、疾病狀態，會有不同的擬似分布體積、代謝半衰期、清除率，依感染部位與嚴重程度有個別的目標治療濃度或 AUC 等等，以正確選擇使用劑量；小心監測其療效與可能發生的腎毒性與副作用等。注意合併使用藥品評估--同時併用腎毒性藥物、引發腎毒性高風險族群病人須加強監測腎功能與藥品血中濃度；適時評估使用適當性，不需要即立刻停用。如此方能達最好的治療效果並減少不必要的毒性發生與傷害。

表一 病人住院期間血液及生化檢查值

檢驗項目	單位	5/17	5/19	5/22	5/23	5/25	5/28	6/2	6/8
BUN	mg/dL	3		22.7	21.6	17.4	19.8	20.5	15.6
Creatinine	mg/dL	0.59		5.05	4.14	2.91	2.15	1.22	0.73
AST/GOT	U/L	13						35	
ALT/GPT	U/L	11						42	43
CRP	mg/L	174.427	87.37	98.7		46	9.53	11.58	2.06
Vancomycin	ug/mL			76.4	46.1	13	3.3		

檢驗項目	單位	5/17	5/19	5/22	5/23	5/25	5/28	6/2	6/8
WBC	1000/uL	17.1	15.9	25.1		7.7	12.7	8.8	7.6
Hemoglobin	g/dL	9.8	11.7	9.9		9.2	10.9	11.2	11.1
Platelets	1000/uL	554	597	525		432	526	504	442
Segment	%	83	85.5	78.5		61.2	65.8	67.3	54.4
Lymphocyte	%	11	8.7	8.5		22.6	26	24.3	31.1
Monocyte	%	6	5	9.5		11.7	6.4	5.7	11.4
Eosinophil	%	0	0.7	1		4.2	1.6	2.1	1.9
Basophil	%	0	0.1	0		0.3	0.2	0.6	1.2
Band	%			2.5					

表二 病人入住加護期間用藥時序表暨尿量體重變化值

	5/17	5/18	5/19	5/20	5/21	5/22	5/23	5/24	5/25	5/26	5/27
Ceftriaxone 1g/vial	1g q12h					DC					
Vancomycin 1g/vial	540 mg q6h					DC					
Meropenem 500mg/vial						500 mg q12h					
Furosemide 20mg/amp	2pc q6h	1pc tid		1pc qd		2pc q12h					
Methimazole 5mg/tab	單日 1# 雙日 2#	1# tid									
Acetaminophen 500mg/tab	1# q6h			1# q6h prn							
Ibuprofen 400mg/tab	1# q6h prn										
Metoclopramide 9.08mg(7.68mg base)/2ml/amp			1pc once in IVF	1pc once in IVF	2pc once in IVF						
Cimetidine 200mg/2ml/amp			1pc q8h		1pc q12h					DC	
Mosapride 5mg/tab					1# tid					DC	
Magnesium oxide 250mg/tab					1# qid						
Potassium gluconate 595mg/tab									1# tid		
尿量(ml)	3,600	2,125	700	900	1,360	3,250	2,730	3,180	1,980	2,230	990
攝入/排出 (ml)	-2,514	330	1,209	1,372	918	-739	258	381	812	287	1,852
體重 (kg)	54	51.6			51.5	51.6	49.3	49.3	51	50.7	

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	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: 5

<0分 存疑 1~4分, 可能 5~8分, 極有可能 >9分, 確定

參考文獻

1. Oluwatoyin Bamgbola: Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. Ther Adv Endocrinol Metab 2016;7:136-47.
2. Filippone EJ, Kraft WK and Farber JL: The nephrotoxicity of vancomycin. Clin Pharmacol Ther 2017;102:459-69.
3. Carreno JJ, Kenney RM, & Lomaestro B: Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? Pharmacotherapy 2014;34:1259-68.
4. Ning Li, Xuefeng Zhou, Jiyan Yuan, et al: Ceftriaxone and acute renal failure in children. Pediatrics 2014;133:e917-22.



衛福部公告

106年10月藥物安全警訊

衛福部公告 valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表(摘自 106/10/30 衛福部食藥署公告)

2017/09/26 歐盟 EMA 重新衡量 valproate 相關成分藥品用於懷孕及育齡婦女之安全性及目前風險管控措施之成效。Valproate 相關成分藥品包括 valproate sodium、divalproex sodium、valproic acid。EMA 於 2014 年經評估認為母體孕期暴露於 valproate 相關成分藥品的嬰孩有發生畸胎或發展異常等風險，故採取加強警語及限縮使用等風險管理措施。現法國醫藥監管單

位 (ANSM) 請 EMA 評估目前風險管理措施的成效，並衡量是否需採取更進一步之作為。

我國食品藥物管理署說明：已於 102 年重新評估 valproate 相關成分藥品使用於孕婦之臨床效益及風險，並於 102 年 9 月 24 日以部授食字第 1021450909A 號公告再評估結果，包括限縮該成分藥品之使用，禁止使用於懷孕婦女偏頭痛之預防，於其他適應症的懷孕婦女，亦僅限用於無法使用其他藥物治療之情形，並要求中文仿單加刊有關先天性畸形風險之相關警語及注意事項，以提醒民眾及醫療人員注意。

醫療人員應注意事項：1. valproate 相關成

分藥品使用於孕婦，可能會導致重大先天性畸形，特別是神經管畸形，且可能會導致胎兒智商下降。2. valproate 相關成分藥品禁止使用於懷孕婦女偏頭痛之預防，於其他適應症的懷孕婦女，亦僅限用於無法以其他藥物控制症狀，或有其它原因無法使用其他藥物治療之情形，且處方藥品前應詳細告知病人於懷孕期間使用該藥品的相關風險。3. 醫師處方該類成分藥品於正值生育年齡之女性病人前，應確定病人並未懷孕，並告知在用藥期間應有效避孕。4. 對於有計劃懷孕的婦女，應告知使用該藥品之風險與治療效益，並考慮使用其他替代療法。5. 對於使用該藥之女性病人及進入青春期中童，須定期追蹤治療情形，並評估使用該藥之臨床效益。

衛福部公告 vancomycin 成分注射劑藥品安全資訊風險溝通表(摘自 106/10/31 衛福部食藥署公告)

2017/10/03 美國 FDA 發布，接獲 1 件白內障手術結束時於眼內注射含 triamcinolone、moxifloxacin 及 vancomycin 成分調製劑後，發生出血性阻塞性視網膜血管炎 (hemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV) 之通報案例。HORV 之臨床症狀包括：延遲發作 (可長達 3 週) 的突發性無痛的視力下降、眼內炎、視網膜內出血、視網膜血管炎、視網膜血管阻塞及視網膜缺血。如將含 vancomycin 成分注射劑藥品以眼內注射於雙眼，可能因 HORV 而導致失明。美國 FDA 提醒，許多眼科醫生會在白內障手術時以眼內注射含 vancomycin 成分注射劑藥品來預防術後眼內炎 (postoperative endophthalmitis)，惟目前並無充分的研究證明該用法之安全性及有效性，目前亦未核准含 vancomycin 成分注射劑藥品用於眼內注射。美國 FDA 不建議含 vancomycin 成分注射劑藥品

單獨使用或混合其他藥物調製使用於眼內注射來預防白內障手術之術後眼內炎，且已新增 HORV 之風險於含 vancomycin 成分注射劑藥品仿單之警語處。

我國食品藥物管理署說明：國內核准含 vancomycin 成分注射劑藥品之許可證共 9 張，均未核准用於眼內注射，且中文仿單已刊載：「玻璃體內注射不是泛可黴素核准的給藥途徑」，惟未提及 HORV 之風險。

醫療人員應注意事項：1. 含 vancomycin 成分注射劑藥品並未核准用於眼內注射，亦未核准用於預防眼內炎，白內障手術期間或術後於眼前房內或玻璃體內注射含 vancomycin 成分注射劑藥品，可能引起罕見但可能造成永久性視力喪失的 HORV。2. 目前並無充分的研究證明於眼前房內或玻璃體內注射含 vancomycin 成分注射劑藥品之安全性及有效性。

106 年 11 月藥物安全警訊

衛福部公告含 Gadolinium 類成分顯影劑藥品可能蓄積於腦部之安全性再評估結果相關事宜(摘自 106/11/23 衛福部食藥署公告)

近期國際研究指出，含 gadolinium 類成分顯影劑藥品使用後可能會有蓄積於腦部，為確保民眾用藥安全，衛福部依據藥事法第 48 條，蒐集國內外相關資料，提藥品安全評估諮議小組，重新評估該類藥品的臨床效益及風險。

評估結果如下：1. 依現有資料尚無法認定該類藥品蓄積於腦部具有危害情形，且考量臨床上仍有使用的必要性，故「暫不限縮」該類藥品之使用。2. 惟該類藥品，不論線性或環狀結構成分，皆可能會有蓄積於腦部的情形，所以提醒醫師使用前應審慎評估病人的臨床效益及風險，並使用「最低有效劑量」。



藥局大小事

諮詢藥師訓練點滴

詹筑雯

林口長庚紀念醫院藥劑部

進入林口長庚醫院服務已五年多的時間，日前輪訓諮詢藥師部分，進行為期半年的訓練計畫。在接受訓練後，才真正了解諮詢內容的多樣性，包括：現場及電話諮詢、團體用藥指導、社區藥物諮詢、療養院義診服務、晨會課前預備工作及課後資料整理紀錄、新進藥師及實習生衛教諮詢訓練、每月平時考卷出題及相關行政業務等等。充實的訓練內容，雖然感到忙碌卻也是最難得的學習機會，能夠接觸到不同的新事物。在藥物諮詢訓練當中，無論是面對醫療人員或是民眾的諮詢，都必須建立在雙向溝通之上，要能清楚了解對方的問題，也必須清楚傳遞我們的回答，是非常重要的關鍵。特別是在接到護理人員及醫師的電話諮詢時，往往都是與臨床相關的問題，必須立即查詢資料，迅速提供正確且合適的答覆，並且所回答的內容，都會列入臨床用藥的重要參考，為此總是戰戰兢兢，審慎以對。

而最有成就感的是團體用藥指導，藉由講座分享，可讓民眾獲得正確知識、學習正確用藥觀

念，也喜歡與民眾互動的過程，尤其每當看到台下有許多神情專注，特別認真聽講的阿公、阿嬤，且在課程結束後還會前來詢問相關內容，就足以讓自己感到開心，由衷希望藉此衛教活動，讓病患、家屬、醫療人員皆能有助益。

另外，在林口院區的藥物諮詢室，有別於其他醫院的開放式環境，我們提供一個隱私性較高的空間，不易受到周圍雜音干擾，對於藥品講解或操作上，比較有清楚學習效果。在這當中，最感到鼓舞的是，曾經服務過的幾位病患，還會再三前來諮詢不同的用藥問題，亦顯示對於藥師的信賴，是來自整個醫院的藥局團隊，所建立起良好的藥師形象，對於能帶給病患幫助以及提供藥師專業，感到與有榮焉。

最後，要特別感謝曾經給予指導的長官、學長姐、同儕們，給我的建議及指正，藉由一次又一次的修正，讓自己成長與進步。同時鼓勵每一位即將接受諮詢訓練的藥師，訓練雖然辛苦，但付出必會帶來收穫，也可以幫助找回工作的熱忱。