

- 發行人：陳玉瑩
- 主 編：毛乾泰
- 發行所：基隆(情人湖)、台北、
林口、桃園、雲林、嘉義、高雄、
鳳山·長庚紀念醫院

2019 年 1 月 31 日出版



藥學專業

特發性肺纖維化治療新藥 Pirfenidone 介紹

蔡佩璇¹ 周心怡² 鄧新棠²

林口長庚紀念醫院藥劑科¹ 林口長庚紀念醫院藥劑部²

前言

特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一種特定型式的慢性、漸進性及纖維化間質性肺炎，其成因不明，目前認為和上皮細胞受損和修復機轉失調有關，主要發生於年長者，疾病範圍僅限於肺臟，具有尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 的組織病理學及/或影像學型態 [1-2]。根據 1997 到 2007 年的台灣健保資料庫所進行的流行病學研究統計，IPF 的台灣盛行率為每十萬人 0.7 到 6.4 人，發生率為每年每十萬人 0.6 到 1.4 人，發生率與西方國家相比偏低 (美國每十萬人 16.3 人、英國每十萬人 7.4 人)，但與日本相近 (每十萬人 2.23 人)。其發生率會隨著年齡的增長而上升，患者多在 50 到 70 歲之間發病，其中男性多於女性，潛在的危險因子包括吸菸、環境暴露於金屬、木材粉塵、病毒感染或胃食道逆流等 [2]。另外，台灣 IPF 患者存活時間很短，其存活期中位數為診斷後 0.9 年 (interquartile range 0.2-2.5 years)，每人每年呼吸衰竭需要使用呼吸器的發生率為 11-12% [2-3]。

當任何成年患者發生無法解釋之慢性運動性呼吸困難時，都要考慮 IPF 的可能性。IPF 常以咳嗽與吸氣時肺臟兩側底部出現囉音及杵狀指作為臨床表現。2015 年台灣胸腔暨重症加護醫學會發佈的特發性肺纖維化實證診斷及臨床指引指出，早期的治療藥物像是干擾素、colchicine、內皮素受體拮抗劑或抗凝血劑等，因沒有實證證據，不建議第一線使用。目前仍沒有藥物能治癒 IPF，若患者死亡風險較高，應評估肺臟移植資格，並列入候選名單 [2]。

目前臺灣已核准上市的兩個 IPF 新藥 nintedanib 和 pirfenidone [4]，能夠有效延緩疾病進展，減緩肺功能惡化，是目前台灣輕中度的肺纖維化病人的治療新選擇 [1-2]。本文將針對 pirfenidone 做進一步的介紹。

作用機轉

Pirfenidone 是一個人工合成並具有 pyridine 結構的纖維化抑制劑的口服劑型，機轉目前尚不明確，可藉由調節多種 cytokines 以及纖維化相關生長因子，達到抗發炎、抗纖維化及抗氧化的作用 [5-7]。

抗發炎方面：pirfenidone 會抑制產生發炎物質的 cytokines 如 tumor necrosis factor (TNF)- α 、interleukin (IL)-1、IL-6 等，抗發炎性 cytokines 如 IL-10 則有促進作用，前述 TNF- α 及 IL-10 之調節也被認為和抗纖維化的作用有關。

抗纖維化方面：pirfenidone 會抑制形成纖維化相關之成長因子的產生如 transforming growth factor (TGF)- β 1、b-fibroblast growth factor (FGF) 及 platelet-derived growth factor (PDGF) 等。另外，interferon (IFN)- γ 是一種抑制 TGF- β 1 的抗纖維化 cytokine，pirfenidone 會抑制 IFN- γ 的減低、抑制纖維母細胞生長及抑制膠原蛋白的產生等機轉達到抗纖維化的作用 [6-7]。

適應症及建議用法用量

IPF 嚴重度分類通常以休息時的肺功能檢測值及/或影像學異常的範圍作為判別依據 [2]。根據加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian agency for drugs and technologies in health,

CADTH)之定義與建議，若病人的用力肺活量(forced vital capacity, FVC) $\geq 50\%$ 預期值則為輕至中度 IPF，且病患 IPF 疾病穩定(即於治療前 12 個月內 FVC 下降程度 $< 10\%$) 可選用 pirfenidone 治療。Pirfenidone 於國內核准適應症為特發性肺纖維化，藥品規格為 200mg/tab。仿單建議劑量與用法須慢慢調升劑量，初次使用首兩週劑量為一日三次、每次 200mg，每兩週調升每次投藥量 200mg，直至一日三次、每次 600mg。根據在日本執行的第三期臨床試驗[8]，主要受試者為亞洲族群，每日劑量為 1800 mg；而歐美臨床使用，根據歐美人種預期體重調整，目前臨床多參照仿單建議劑量[9-10]。此外，在治療期間若發生疾病惡化(病人 FVC 下降 $\geq 10\%$ 時)，應停止使用[11]。

藥物動力學

Pirfenidone 口服後血中濃度與劑量成比例增加，空腹投與會增加最高血中濃度 (Cmax)、血中藥物濃度-時間曲線下面積 (AUC)，基於副作用的考量，建議飯後服用。血清蛋白結合率為 54~62%[6]。此藥主要經由肝臟 cytochrome P450 pathway 代謝，70-80% 藥品主要經由 CYP1A2 代謝，其他經由 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 代謝[7]。因此 pirfenidone 若與中效 CYP1A2 抑制劑(如: ciprofloxacin)併用時，藥品血中濃度上升，需調降劑量至 400mg，投藥頻次不變；若與強效 CYP1A2 抑制劑(如: fluvoxamine)併用時，需調降至 200mg，投藥頻次不變。香菸是 CYP1A2 的誘導劑，會使藥物血中濃度降低，同時也是特發性肺纖維化的危險因子，故應建議病人戒菸[2,6]。Pirfenidone 主要經由尿液排泄，約 90% 代謝為不具活性之 pirfenidone-5-carboxylate[6]。

臨床試驗相關資料

根據日本進行的雙盲隨機第二期臨床試驗，證實 pirfenidone 可減少肺功能的下降及疾病的惡化，日本、北美及歐洲也因此相繼做了相關的第三期臨床試驗[8,10]，整理 Taniguchi[8]及 Noble 等人[10]所進行的雙盲隨機分配之第三期臨床試驗(SP3,CAPACITY)如表一。

在試驗 SP3[8]中，高劑量組(1,800 mg/day)為首兩週 600mg/day、第 3-4 週 1200mg/day，低劑量組(pirfenidone 1,200 mg/day)為首四週 600mg/day。臨床試驗結果(如表二)顯示，CAPACITY-1 之 pirfenidone 2,403 mg/day 組與安慰劑相比可顯著減少 FVC 降低($p=0.001$)及 FVC 下降 10% 以上的比率，在 CAPACITY-2 皆未達顯著差異，但統合分析結果有達到顯著差異。次要試驗終點方面，CAPACITY-1 於 pirfenidone 延長 PFS($p=0.023$)及 CAPACITY-2 於 pirfenidone 減少六分鐘行走距離變化量($p=0.0009$)達顯著差異。

臨床試驗 SP3 結果顯示，pirfenidone 在高劑量和低劑量組相較於安慰劑，都可顯著減緩 52 週 VC 的衰退。次要試驗終點方面，pirfenidone 在高劑量組能顯著增加 PFS ($p=0.0280$)但在低劑量組則無顯著差異。6 分鐘行走測試的最低 SpO₂ 和急性惡化在三組間皆沒有顯著差異。與安慰劑相比，高劑量組較常出現的不良事件(發生率 $\geq 5\%$, $P < 0.05$)包括光敏感、食慾不振和 γ -glutamyl-transferase (GTP) 升高。因臨床試驗設計，收錄到的受試者肺功能損傷相對輕度而無法代表所有不同程度肺部症狀和功能損傷的 IPF 病人。此第三期臨床試驗證明 pirfenidone 能有效延緩輕度 IPF 病人的惡化及增加存活期且無嚴重副作用，但仍需更多研究來支持此觀點。

表一 Pirfenidone 之 RCT 試驗設計

臨床試驗	SP3[8]	CAPACITY-1[10]	CAPACITY-2[10]
收錄標準	20 至 75 歲的 IPF 病人	過去 48 個月內診斷出 IPF、前一年疾病嚴重程度未改善的 40-80 歲病人	20 至 75 歲的 IPF 病人

收錄族群	日本	多國多中心(歐、美、澳等十三國) 白人族群佔97%以上	
治療分組	pirfenidone 1,800 mg/day (n=108) pirfenidone 1,200 mg/day (n=55)	pirfenidone 2,403 mg/day (n=174) pirfenidone 1,197 mg/day (n=87)	pirfenidone 2,403 mg/day (n=171)
對照組	placebo(n=55)	placebo (n=174)	placebo (n=173)
治療期間	52週	72週	72週
主要試驗終點	第52週時肺活量(VC)相較於基準的變化量	主要試驗終點:第72週時FVC相較於基準的變化量	
次要試驗終點	PFS、6分鐘行走測試中測到的最低SpO2等	PFS、IPF惡化、呼吸困難、六分鐘行走距離及其最低動脈血氧飽和度(SpO2)等	

註：肺活量(vital capacity, VC)，無惡化存活期(progression free survival, PFS)。

表二 Pirfenidone 之 RCT 試驗結果

臨床試驗	Pirfenidone 劑量	研究終點	Pirfenidone		安慰劑	P value
CAPACITY	2,403 mg/day	第 72 週 FVC 下降 10% 以上的比率	CAPACITY-1	20%	35%	0.001
			CAPACITY-2	23%	27%	0.44
			pooled result	21%	31%	0.003
SP3	1,800 mg/day	第52週VC(L) 變化量	-0.09L		-0.16L	0.0416
	1,200 mg/day		-0.08L		-0.16L	0.0394

副作用及注意事項

一、安全性部分

Pirfenidone 常見副作用包括皮膚光過敏反應、紅疹、食慾不振、胃部不適或噁心等。此外，可能出現 aspartate transaminase (AST)、alanine aminotransferase (ALT) 指數升高、黃疸，而導致肝臟功能衰竭；造血功能方面，亦可能引起顆粒性白血球缺乏、白血球減少或嗜中性白血球減少等狀況，雖然機率不高，但屬較嚴重之副作用，病患應定期抽血檢查監測數值。當病人因副作用或

不良反應需減低劑量或停藥，待症狀緩解，再以初次使用建議的遞增週期，每兩週調升一次，漸增加至建議劑量[6]。

二、病患衛教

Pirfenidone 最常見之副作用為光敏感造成的紅疹，可教導患者注意防曬，避免陽光照射，使用防護指標高的防曬乳(sun protection factor, SPF 大於 50)，或於外出時穿長袖衣物、戴帽子或撐陽傘等預防紫外線措施。也應避免同時服用其他會引起光敏感的藥物。

病人服用 pirfenidone 後若有過敏或明顯不良反應，例如：血管性水腫、光過敏反應或發疹症狀時，應儘速就醫。依醫囑暫時減低劑量或中斷給藥，當症狀緩解時，再逐漸增加劑量[6]。

三、特殊族群

1. 懷孕及授乳

動物實驗曾發現孕期延長、出生率降低、藥物分布到胎兒，藥物分布至母乳或抑制幼鼠體重的成長。孕婦、計畫懷孕婦女及哺乳婦女請避免投與 pirfenidone[6]。

2. 兒童及老人

目前 18 歲以下兒童投與 pirfenidone 之安全性尚未確立。老年人投與 pirfenidone 不需調整劑量，但因生理功能降低，應慎重評估及監測臨床使用狀況[6]。

3. 肝功能不全患者

根據肝功能不全患者之 AST、ALT 指數、是否伴隨症狀及高膽紅素血症與否，彙總 pirfenidone 用藥調整策略如表三。

表三 Pirfenidone 對於肝功能不全患者治療原則

ALT 及/ AST	3~5x ULN	無症狀或 無高膽紅 素血症	視病人狀況維持/ 減量/停藥；病人 肝功能回復再調 升劑量
		有症狀或 有高膽紅 素血症	停藥，不可再給予 病患此藥
	> 5x ULN	停藥，不可再給予病患此藥	

* ULN: Upper limit of normal

此外，若病患為輕度至中度(Child Pugh class A-B)肝功能不全患者，應小心使用，若病患為重度肝功能不全患者(Child-Pugh class C)，不建議使用[6]。

4. 腎功能不全患者

若病人為輕到重度的腎功能不全，不需調整劑量；末期腎病變需透析病患，則不建議使用[6]。

治療 IPF 藥品比較

本院於 2016 年 9 月及 2018 年 5 月先後引進 IPF 治療藥品 nintedanib 及 pirfenidone。根據 2015 年台灣胸腔暨重症加護醫學會發布的臨床指引指出，上述兩種藥物皆能有效減緩 IPF 病人肺功能的惡化、死亡率及急性發作率，是目前建議的治療藥物[2]，本文將藥品的核准適應症、用法用量及不良反應等資訊整理比較如表四[6,12]。

表四 Pirfenidone、nintedanib 藥品比較表

學名	Pirfenidone	Nintedanib
規格	200mg	100mg/150mg
藥理分類	Antifibrotic Agent	Tyrosine Kinase Inhibitor
建議劑量	200mg TID， 每兩週調升 200mg/dose， 直 600mg TID	150mg Q12H 肝功能不佳 100mg Q12H
肝功能調整	Child-Pugh C 不建議使用	Child-Pugh A 100 mg Q12H Child-Pugh B/C 不 建議使用
腎功能調整	ESRD 病患 不建議使用	CrCl<30ml/min 與 ESRD 病患 不建議使用
常見不良 反應(>10%)	光過敏、皮疹、 食慾不振、 胃部不適、噁 心、肝功能上升	腹瀉、噁心、嘔吐

根據臨床使用經驗分析[13]，兩藥皆會造成腸胃方面的不良反應，nintedanib 雖較 pirfenidone 嚴重，但並無 pirfenidone 之光敏感皮膚紅疹及其他較嚴重之副作用，兩藥之相關副作用可藉由事前病患衛教及調整使用劑量得到緩解；和 nintedanib 相比，pirfenidone 對於輕中度肝腎功能不良的病人適用範圍更廣，但有藥物交互作用的考量，每日建議劑量最高可達到一日三次、一次三顆藥錠，藥品顆粒數較高，於治療初期或嚴重副作用發生後均需重新調整劑量。因健保給付規定兩藥不得併用，可視病人臨床需求選擇最合適之藥物[11]。

結語

IPF 的病程進展迅速，台灣存活期中位數不足一年，早期的治療藥物如干擾素、colchicine、內皮素受體拮抗劑或抗凝血劑等因沒有實證證據，現已不建議使用，近年研究實證 pirfenidone 可減緩 IPF 患者肺功能的惡化，可做為治療的新選擇。臨床上可依病人的肝腎功能及對藥物的耐受性調整劑量，pirfenidone 光敏感及肝功能變化等相關副作用可藉由完善的病患衛教來減緩或預防，因此藥師於治療計劃中扮演重要角色。希望透過本文的介紹幫助更多醫療人員了解，以嘉惠病患。

參考文獻

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011 ; 183: 788-824.
2. 台灣胸腔重症加護醫學會：特發性肺纖維化實證診斷及處置指引 <https://www.tsccm.org.tw/media/5654> Accessed December 01, 2018.
3. Lai CC, Wang CY, Lu HM, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan -a population-based study. Respir Med 2012 ; 106: 1566-74.
4. 衛生福利部中央健康保險署：健保用藥品項查詢。http://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851 Accessed December 22, 2018.
5. Kim ES, Keating GM: Pirfenidone: a review of its use in idiopathic pulmonary fibrosis. Drugs 2015 ; 75: 219-30.
6. Product Information: Pirespa®, pirfenidone. Shionogi & Co., Ltd. Settsu plant, Japan, 2017.
7. Takeda Y, Tsujino K, Kijima T, et al: Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. Patient Prefer Adherence 2014 ; 21: 361-70.
8. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010 ; 35: 821-9.
9. Pirfenidone: Drug information Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on January 02, 2019.)
10. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011 ; 377: 1760-9.
11. 衛生福利部中央健康保險署：全民健康保險藥物給付項目及支付標準，第六編第八十三條之藥品給付規定第6節呼吸道藥物。
https://www.nhi.gov.tw/BBS_Detail.aspx?n=F362D4AAE872CDDE&sms=D6D5367550F18590&s=55382BEB67C6459 Accessed December 22, 2018.
12. Product Information: Ofev®, nintedanib. Catalent Germany Eberbach GmbH, Germany, 2018.
13. Hughes G, Toellner H, Morris H, et al: real world experiences: pirfenidone and nintedanib are effective and well tolerated treatments for idiopathic pulmonary fibrosis J Clin Med 2016 ; 5: 78.



藥學專業

異位性皮膚炎之中藥治療概述

郭旻奇

台北長庚紀念醫院中藥科 中醫藥劑部

前言

異位性皮膚炎 (Atopic dermatitis, AD) 屬於慢性、反覆性搔癢的皮膚發炎反應，好發於嬰幼兒、兒童及青少年時期。病患通常伴隨 IgE 上升，與過敏性鼻炎及哮喘的個人或家族史有關，臨床上常見到皮膚乾燥、紅斑、糜爛、結痂及苔癬化。搔癢是病情的特點，也是困擾病患及家屬日常生活的主因 [1]。異位性皮膚炎屬於濕疹的範圍，多發於過敏性體質的嬰幼兒及青少年，病灶遍及臉頸部、肘膝及四肢屈側等。臨床症狀的表現可從兩種角度來觀察 [2]。

一、以急慢性分期

在急性期，臨床表現為患部皮膚會呈現界線不清之紅斑、丘疹斑塊狀病灶，且會有組織液流出、濕性痂皮、起水泡及糜爛；慢性期則會轉變為乾燥且結痂的皮膚，反覆搔抓甚至形成脫屑或苔癬化的表現，肢端如手指頭易產生裂痕。

二、以年齡分期

兩歲以前的幼童階段，發作的部位多在臉頰、頭面、四肢的伸側，皮膚有輕微的脫屑和分泌物，

水泡抓破會形成痂皮，且常見組織液的滲出；2~16歲的兒童青少年時期，患部苔癬化的情形變嚴重，最常見的部位為肘窩、脛窩、腕部掌側或腳踝，在後頸部也常見到色素沉積；青少年及成年人的異位性皮膚炎則常以苔癬化表現，出現的部位則多在皮膚彎曲處，較少侵犯手、臉或頸部等區域。

所有臨床表現中以搔癢是最難耐的症狀，無法安穩入睡，性情也變得不穩定，脾氣暴躁，甚至影響到學習能力。患有異位性皮膚炎的孩童常伴隨有過敏性鼻炎、氣喘或結膜炎等疾病。

中醫基礎理論

《諸病源候論》提到：「浸淫瘡，是心家有風熱，發於皮膚。初生甚小，先癢後痛而成瘡……以其漸漸增長，因名浸淫也。」《外科證治全書·卷四·發無定處證·癬》：「胎癬，俗名奶癬，生嬰兒頭面，或生眉端，搔癢流脂成片，久則延及遍身。《醫宗金鑒·外科心法要訣》對異位性皮膚炎有如此描述：「四彎風生腿腳

彎，每月一發最纏綿，形如風癬風邪襲，搔破成瘡癢難堪。此證生於兩腿彎、腳彎，每月一發，形如風癬，屬風邪襲入腠理而成，其癢無度，搔破津水，形如濕癬…。」可見中醫很早就對異位性皮炎有所認識。

中醫病因病機

異位性皮膚炎的病因主要為先天脾虛，易受風、濕及熱諸邪侵犯，正邪相搏於皮膚而發病。以中醫理論來說，由於先天稟賦不足，脾失健運，易生內濕，此為發病之基礎，加上後天失調，如：飲食不當，喜食海鮮、奶蛋類及辛辣之物，容易助濕化熱，促使內蘊濕熱外發肌膚，或因風濕熱邪侵襲，內外合邪，浸淫肌膚病而導致發病[3]。本病風、濕、熱及癢為主要表現；脾虛濕盛則貫穿病史。

辨證論治

異位性皮膚炎最常出現的證型為：濕熱內蘊、血虛風燥及脾虛濕熱等三型[4]。證型分類、治療原則及方劑舉例如表一。

表一、異位性皮膚炎-證型分類及治療原則

證型分類	治療原則	代表方劑
濕熱內蘊	清熱化濕 止癢	消風散、龍膽瀉肝湯
血虛風燥	養血潤膚 祛風	當歸飲子
脾虛濕熱	健脾化濕	參苓白朮散

一、濕熱內蘊

此型多見於急性期，好發於發育良好的肥胖兒童；發展較快，病程短，皮疹分布廣泛，有發熱感，皮疹以紅斑、丘疹多見，滲液多、糜爛或結黃痂；搔癢劇烈，同時可見大便乾、小便黃及舌質紅。治療原則應清熱、化濕及止癢。代表方劑有消風散及龍膽瀉肝湯等。

消風散，出自《外科正宗》，臺灣中藥典第三版的處方組成：當歸 2.5 克、蟬蛻 2.5 克、苦參 2.5 克、生地黃 2.5 克、知母 2.5 克、石膏 2.5 克、蒼朮 2.5 克、牛蒡子 2.5 克、胡麻 2.5 克、防風 2.5 克、荊芥 2.5 克、木通 1.25 克、甘草 1.25 克。

荊芥、防風、牛蒡子及蟬蛻開發腠理，透解在表的風邪，使風邪得以從外透達；而因濕熱相搏，故以蒼朮之辛苦溫，散風祛濕，苦參之苦寒，清熱燥濕止癢，木通滲利濕熱，又以當歸和營活血，生

地清熱涼血，胡麻仁養血潤燥，石膏與知母增強清熱瀉火之力，甘草調和諸藥。消風散目前動物實驗顯示可藉由降低血清中介白素-2 (interleukin-2) 活性，而減少延遲性過敏反應 (delayed type hypersensitivity) 發生[5]。另有文獻指出消風散有抑制介白素-3 依賴性肥大細胞 (interleukin 3-dependent mast cells) 釋放免疫球蛋白-E 依賴性組織胺 (IgE dependent histamine) 的效果[6]。

龍膽瀉肝湯，出自《李東垣方》，處方組成：龍膽草 4 克、梔子 2 克、黃芩 2 克、柴胡 4 克、生地 2 克、澤瀉 4 克、當歸 2 克、車前子 2 克、木通 2 克、甘草 2 克。

龍膽草上瀉肝膽實火，下清下焦濕熱，除濕瀉火俱佳；黃芩與梔子苦寒瀉火，有助於龍膽草瀉肝膽經濕熱，並用澤瀉、木通和車前子、清利濕熱，使肝膽濕熱從膀胱排出；生地、當歸滋養肝血、並防苦寒藥耗傷陰血；柴胡疏暢肝膽之氣，引方中諸藥歸於肝經，甘草調和諸藥。現代藥理學試驗表明龍膽草、黃芩、車前子和甘草均具有消炎、調節免疫及抗過敏的作用[7-8]。

二、血虛風燥

本型多見於成人期，發展較慢，病程長，反覆發作，可見皮膚肥厚、粗糙、乾燥、脫屑、苔癬樣病變、色素沉著、搔癢劇烈或伴有抓痕。治療原則以養血潤膚與祛風止癢，代表方劑為當歸飲子。

當歸飲子，出自《證治準繩》，處方組成：當歸 3 克、白芍 3 克、川芎 3 克、生地黃 3 克、白蒺藜 3 克、防風 3 克、荊芥 3 克、何首烏 1.5 克、黃耆 1.5 克、甘草 1.5 克、生薑 4.5 克。

本方係由四物湯加入祛風益氣藥而成，故可治血虛血燥，風熱內蘊所引起之皮膚疾患。方中四物湯，養血活血，使營血調和，而將熟地改用生地取其具涼血之功；生薑溫散風邪；防風、荊芥與蒺藜等祛風止癢；何首烏養血潤燥；黃耆補益正氣，排膿生肌。在現代藥理研究顯示當歸飲子可以有效調節患者血清中介白素 6(IL-6) 及 TNF- α 的濃度[9]。

三、脾虛濕熱

多見於慢性期，好發於兒童，呈現的症狀為：便軟、容易腹脹與食慾差，皮膚以紅斑、丘疹多見，糜爛、滲液或搔癢劇烈。治則以健脾化溼為主，常用方劑為參苓白朮散。

參苓白朮散出自《太平惠民和劑局方》，處

方組成：扁豆9克、人參12克、白朮12克、茯苓12克、甘草12克、山藥12克、蓮子6克、薏苡仁6克、桔梗6克、砂仁6克。

本方藥性平和，是健脾益氣，和胃勝濕的常用方。方中人參、白朮、茯苓與甘草乃四君子湯，補氣健脾、和中勝濕；山藥和蓮子助四君補脾益氣兼能止瀉；扁豆及薏苡仁助白朮健脾勝濕；砂仁和胃醒脾，理氣寬胸；桔梗引藥上行，宣肺利氣；甘草調和諸藥。現代藥理：參苓白朮散透過調節患者的免疫功能，改善患者症狀。這可能是由於茯苓活性成分羧甲基茯苓多糖(Carboxymethylpachyman, CMP)和黨參活性成分黨參多糖經由促進淋巴細胞增殖，增強巨噬細胞的吞噬功能，來提高免疫功能[10-11]，甘草活性成分甘草多糖通過增強卵清蛋白誘導產生的抗體和干擾素(Interferons- γ , IFN- γ)，來提高身體免疫力[12]。

外用製劑

針對異位性皮膚炎治療除了內服藥品外，尚有用外用製劑，外敷加內服雙管齊下效果會更加顯著。因為異位性皮膚炎病患的皮膚容易感染細菌、病毒或黴菌，尤其與金黃色葡萄球菌密切相關。根據統計，異位性皮膚炎患者中有58%患者的皮膚可發現金黃色葡萄球菌，而健康對照組則為6.67%。根據臨床研究顯示，有效地控制細菌、病毒或黴菌等感染，對改善異位性皮膚炎發作非常有幫助[13]。

參考文獻

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338.
2. Weston WL, Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Corona R, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on December 01, 2018.)
3. 吳宗鴻：異位性皮膚炎。北市中醫會刊 2010;16(2):37-43;2010;16(2):37-43。
4. 黃奎擘、林立偉、蔡金川等：異位性皮膚炎 (Atopic Dermatitis) 中醫文獻回顧。中醫藥研究論叢 2018;21(1):29-41。
5. Zheng YQ, Dai M, Chen GL, Wei W. Study of the anti-allergy and mechanism of Xiao Fengsan granules. *J Exp Trad Med Formulae* 2002;8:26-8.
6. Shichijo K, Saito H. Effect of Chinese herbal medicines and disodium cromoglycate on IgE dependent histamine release from mouse cultured mast cells. *Int J Immunopharmacol* 1997;19:677-82.
7. 羅繼紅、覃倩倩：龍膽瀉肝湯治療濕熱型慢性濕疹 40 例臨床觀察。長春中醫藥大學學報 2013;29(2):304-5。
8. 段祖述：龍膽瀉肝湯治療濕熱型急性濕疹 30 例。中國中醫藥現代遠程教育 2011;9(6):19-20。
9. 孫曉冬、游洋、劉岩等：當歸飲子治療特應性皮炎的療效分析及對患者免疫功能調節作用研究。長春中醫藥大學學報 2018;34(6):1153-6。
10. 吳科銳、韓凌：羧甲基茯苓多糖藥理作用研究進展。中藥材 2017;40(3):744-7。
11. 朱曉玉、劉雄、高建德等：黨參多糖藥理作用及其提取方法研究進展。甘肅中醫藥大學學報 2016;33(6):77-9。
12. 王新繪、李金耀、劉曉穎等：甘草及其有效成分對免疫系統調節作用研究進展。中成藥 2016;38(2):392-5。
13. 鐘宇眉、鐘信剛、王葉子等：濕疹皮炎皮損菌群測定與抗感染治療研究。中國感染控制雜誌 2013;12(3):211-4。
14. Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, et al. Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic

常用的外用洗劑成分大多為清熱燥濕、祛風解毒、止癢的藥物，例如：黃芩、黃連、黃柏、大黃、苦參、白鮮皮、地膚子、蛇床子...等。外用方法包含有浸泡、薰蒸、濕敷。有文獻指出，濕敷法用在中、重度異位性皮膚炎小孩身上時平均改善程度可達70%以上[14]。

結論

異位性皮膚炎為現代社會中常見的慢性疾病，對於患者的生活品質及人際關係會造成一定影響，對醫師與病患都是一場長期抗戰。西醫對異位性皮膚炎的治療目標在發炎反應上面，但中醫卻有不同觀點，除了外在的影響之外，內在的因素也佔很重要的部分，因此在治療時需要裡外配合，透過每位患者的辨證論治，藉著醫師的經驗來緩解病況[15]。飲食部份如：蝦、蟹、貝類及冰冷飲料、食物，須盡量避免以防症狀復發。日常生活中須避免過敏原的刺激，如枕頭、棉被地毯與窗簾等；用品應時常清洗、日曬，以防塵蟎孳生。中醫對於改善異位性皮膚炎的症狀初期也許不是很明顯，但是在長期調理治療的過程中對於增進患者的生活品質，及減少1歲以下異位性皮膚炎病童，對西藥corticosteroids的使用都有相當程度的成效[16]。

- dermatitis in a multidisciplinary treatment program. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(4):400-6.
15. 林敬凡、劉碧華、黃子瑋等：異位性皮膚炎患者使用中醫師藥型態分析研究。中醫藥雜誌 2013;24(2):293-301。

16. Chen HY, Lin YH, Wu JC, et al: Use of traditional Chinese medicine reduces exposure to corticosteroid among atopic dermatitis children: A1-year follow-up cohort study. *J Ethnopharmacol* 2015;159:189-96.



藥物不良反應通報分析

2018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

2018年第四季(10-12月)全院區藥物不良反應共接獲368件通報，排除13件非藥物不良反應、24件重複通報、9件無法評估案例及7件資料不全案例，最後進行評估之案例為315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50.17%；通報者以醫師最多，佔58.10%；通報個案平均年齡約56.71歲(範圍介於0-97歲)，另年齡大於65歲者佔35.56%。

評估結果分析如表二所示，嚴重度以中度最多，佔60.73%；造成原因以過敏最多，佔53.79%。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)(91件，佔29.74%)、抗腫瘤與免疫刺激劑(56件，佔18.30%)及診斷用藥(26件，佔8.50%)。

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45.19%)，其次為腸胃系統(佔8.45%)；另發生症狀如表五所示，以發生rash/eruption最多，有103件(佔26.14%)，其次為未歸類症狀有59件(佔14.97%)，itching有53件(佔13.45%)、dyspnea及vomiting皆有13件(佔3.30%)。通報案件中有34件(佔10.79%)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196件(佔62.22%)。

第四季共通報17件重度藥物不良反應(包含導致死亡、危及生命、需加護病房治療治療需7天以上能恢復、造成永久性殘疾)，全部重度案例列如表六。

第四季通報案件中以iohexol案件最多，共26例，其次依序為oxaliplatin 19例與vancomycin 16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 2018年度第四季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	%(n=315)
通報院區		
台北	9	2.86
林口	129	40.95
桃園	11	3.49
護理之家	3	0.95
高雄	85	26.98
基隆	5	1.59
情人湖	18	5.71
雲林	10	3.17
嘉義	45	14.29
通報來源		
住診	145	50.17
門院	138	47.75
急診	6	2.08
通報者		
醫師	183	58.10
藥師	76	24.13
護師	56	17.78
年齡(歲)		
平均年齡		56.71±19.14
年齡層		
<17	13	4.13
18-29	17	5.40
30-39	21	6.67
40-49	41	13.02
50-59	76	24.13
60-64	35	11.11
65-69	35	11.11
70-79	41	13.02
>=80	36	11.43
性別		
男性	167	53.02 %
女性	148	46.98 %

表二 2018 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	102	33.66
中度	184	60.73
重度	17	5.61
相關性		
極有可能	24	7.92
可能	276	91.09
存疑	3	0.99
造成原因		
不希望之藥理反應	125	43.10
特異體質	9	3.10
過敏	156	53.79
處理方式		
未停藥但投與解藥	28	9.96
未停藥僅密切觀察	11	3.91
投與解藥並改變藥物治療	39	13.88
急救	2	0.71
停藥	65	23.13
停藥，改變藥物治療	36	12.81
停藥並投與解藥	98	34.88
減低藥物劑量	1	0.36
減低藥物劑量並投與解藥	1	0.36

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	20	6.54
Anesthetics 麻醉	1	0.33
Nervous 神經	15	4.90
Psycholeptics 精神	20	6.54
心臟血管系統	19	6.21
代謝	5	1.63
皮膚製劑	1	0.33
肌肉骨骼系統	10	3.27
(不含 NSAIDs: M01A)		
血液製品與造血系統	3	0.98
相關用藥		
免疫	2	0.65
抗感染 (不含 J06,J07)	91	29.74
抗腫瘤與免疫刺激劑	56	18.30
抗過敏	2	0.65
其他	17	5.56
呼吸系統	1	0.33
泌尿道與性荷爾蒙製劑	5	1.63

胃腸道	7	2.29
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	4	1.31
診斷用藥	26	8.50
營養、電解質	1	0.33

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	10	2.92
代謝、內分泌	6	1.75
皮膚	155	45.19
血液	18	5.25
肝臟系統	10	2.92
其他	28	8.16
呼吸系統	23	6.71
泌尿生殖系統	10	2.92
神經系統	26	7.58
骨骼肌肉關節	8	2.33
眼耳口鼻	11	3.21
腸胃系統	29	8.45
精神系統	9	2.62

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	103	26.14
Others	59	14.97
Itching	53	13.45
Dyspnea	13	3.30
Vomiting	13	3.30
Neutropenia	9	2.28
Dizziness	8	2.03
Cough	7	1.78
Headache	6	1.52
Angioedema	6	1.52
Chills	6	1.52
Urticaria	6	1.52

*僅列出通報症狀件數 ≥ 5 的案件

表六 2018 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	Aciclovir	Leukopenia, neutropenia	不希望之藥理反應
重度 2	Ibuprofen	SJS	過敏
重度 3	Paclitaxel	Dyspnea	特異體質
重度 4	Celecoxib	Urticarial, rash/ eruption, itching	過敏
重度 5	Methotrexate	Pancytopenia, neutropenia, hepatotoxicity	不希望之藥理反應
重度 6	Oxcarbazepine	SJS	過敏
重度 7	Cefadroxil, Imipenem and enzyme inhibitor	Others	過敏
重度 8	Indapamide	Hyponatremia	不希望之藥理反應
重度 9	Simvastatin, ezetimibe	TEN	過敏
重度 10	Methotrexate	Pancytopenia, diarrhea, others	不希望之藥理反應
重度 11	Thiamazole	Agranulocytosis	不希望之藥理反應
重度 12	Phenobarbital	Others	過敏
重度 13	Acetylsalicylic acid	GI bleeding	不希望之藥理反應
重度 14	Iohexol	Anaphylactic shock	過敏
重度 15	Alfentanil	Anaphylactic shock	過敏
重度 16	pertussis, purified antigen, combinations with toxoids, vaccine	Others	不希望之藥理反應
重度 17	Bleomycin	Hypotension, nausea, drug fever	不希望之藥理反應

表七 2018 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	Iohexol	26	中度	Itching	7				
				Rash/ eruption	6				
				Vomiting	2				
				Urticaria	2				
				Chills	2				
				SOB	1				
				Nausea	1				
				Angioedema	1				
				Drowsy	1				
				Vertigo	1				
				Headache	1				
				2	Oxaliplatin	19	重度	Anaphylactic shock	1
							中度	Rash/ eruption	13
							Itching	10	
Cough	3								
Chills	2								
Others	2								
Abdominal pain	2								
Dyspnea	1								
Bronchospasm	1								
Cold sweating	1								

3	Vancomycin	16	中度	Rash/ eruption	10
				Others	5
				Itching	5
				Nephrotoxicity	1
4	Piperacillin and enzyme inhibitor	11	中度	Rash/ eruption	8
				Thrombocytopenia	2
				Itching	2
				Hypotension	1
				Eosinophila	1
				Others	1
5	Cisplatin	10	中度	Rash/ eruption	3
				Itching	3
				Angioedema	3
				Chills	1
				Dyspnea	1
				Others	1
6	Ceftriaxone	7	中度	Rash/ eruption	6
				Itching	2
				Hepatotoxicity	1
				Dyspnea	1
7	Teicoplanin	7	中度	Rash/ eruption	2
				Itching	2
				Others	1
				Drug fever	1
				Chills	1
				Others	1
8	Ibuprofen	7	中度	Rash/ eruption	2
				Angioedema	1
				Others	1
				SJS	1
9	Carboplatin	6	中度	Rash/ eruption	3
				Dyspnea	1
				Fatigue	1
				Anaphylactic shock	1
10	Cefadroxil	5	中度	Rash/ eruption	1
				Others	1
				Others	1
11	Ceftazidime	5	中度	Rash/ eruption	3
				Drug fever	1
				Anaphylactic shock	1
				Urticaria	1
12	Sulfamethoxazole and trimethoprim	5	中度	Rash/ eruption	3
				Others	1
				Itching	1
13	Paclitaxel	5	中度	Rash/ eruption	3
				Fatigue	1
				Dyspnea	1
14	Bevacizumab	5	中度	Rash/ eruption	3
				Fatigue	1
15	Diclofenac	5	中度	Angioedema	1

				Itching	1
				Others	1
				Dyspnea	1
16	Amoxicillin and enzyme inhibitor	4	中度	Rash/ eruption	2
17	Ertapenem	4	中度	Rash/ eruption	1
				Seizure	1
				Itching	1
18	Phenytoin	4	中度	Rash/ eruption	1
				Others	1
19	Valproic acid	4	中度	Rash/ eruption	2
				Hepatotoxicity	1
				Liver dysfunction	1
20	Amlodipime	3	中度	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



案例報告

高劑量Aldesleukin引起毛細血管滲漏症候群之案例報告

盧柏先

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

前言

Aldesleukin(Proleukin[®])是目前臨床上使用的interleukin 2(IL-2)，它是利用基因重組技術以大腸桿菌生產細胞激素(cytokine) [1, 2]。與人體所產生的IL-2相比，半衰期較長約85分鐘，主要是由腎臟所排出[3]，然而兩者作用機轉類似，都是與IL-2受體(receptor)結合而產生作用，目前研究顯示IL-2具有雙相作用(dual effect) [4]，以低劑量治療會造成具有較高親和力IL-2受體的調節T細胞(regulatory T cell, Treg)活化，產生免疫抑制功能，有相關文獻應用於避免移植後產生的排斥作用以及血管炎的治療[4, 5]；不過使用高劑量時會促進T細胞和B細胞以及自然殺手細胞增殖與活化，增強免疫功能以對抗癌症細胞[4]。

Aldesleukin是最早使用於免疫療法的藥物之一[6]，早在1992年與1998年美國食品藥物管理署(U.S. Food and Drug Administration, FDA)即核准用於轉移性腎細胞癌(renal cell carcinoma, metastatic)及惡性黑色素瘤(melanoma)，目前台灣衛生福利部食品藥物管理署亦核准用於相同適應症，並且在2001與2004年分別取得轉移性腎細胞癌及惡性黑色素瘤病患健保給付[7]，儘管aldesleukin治療這兩種癌症反應率不高(約15%)，但其中7-9%完全反應者(complete response)其可以產生持久的抗癌免疫

反應(durable response)，並且在沒有其他治療下持續多年，達到長期無復發，改善病人存活(survival) [5, 8-10]。目前美國國家綜合癌症網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)腎癌之治療指引仍列為第一線治療藥物[11]，不過aldesleukin可能會使毛細血管通透性增加，產生嚴重甚至致命的毛細血管滲漏症候群(capillary leak syndrome, CLS)，也因此aldesleukin治療前與使用過程中皆須詳細評估且必須在加護病房嚴密監測條件下使用。本文報導一位轉移性腎細胞癌病人，經手術切除右側腎臟，並且使用多種標靶藥物治療後癌症仍舊惡化轉移，在使用aldesleukin造成毛細血管滲漏症候群的案例。

案例簡述

病人為30歲女性，體重58公斤，沒有已知的慢性疾病，2014年1月確定診斷為右側腎細胞癌，隨即在2月接受右側根治性全腎切除手術，2015年5月開始使用sunitinib，因出現第三級手足皮膚反應(hand foot skin reaction)，改用其他標靶藥物，依序使用pazopanib、everolimus、interferon- α 、axitinib、sorafenib，但治療失敗，經醫師與病人討論後，決定接受aldesleukin治療。

病人於2018年5月11日入院，之後安排斷層掃描顯示左側頸部、腋窩有進行性淋巴結轉移，第一腰椎新發現骨轉移，不過在腦部並沒有發現轉移，此外心電圖檢查為正常竇律，醫師以 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)Performance Status Scale 評分為0分，顯示體能狀態為正常，於5月15日給藥前轉至加護病房以密切監測生命徵象，於該日傍晚開始接受 aldesleukin 治療，病人給藥前生命徵象穩定，體溫 37 °C、脈搏為每分鐘 91 下、呼吸速率為每分鐘 13 下、收縮壓 124mmHg、舒張壓 74 mmHg，aldesleukin 使用劑量為每 8 小時 36000,000 IU，連續使用 5 天，治療前給予事前給藥包括有 acetaminophen、indomethacin、meperidine、prochlorperazine、loperamide、esomeprazole、diphenhydramine、cefadroxil (加護病房治療期間使用藥物如表一)。病人在第二天開始出現腹痛、發燒(39.2 °C)、寒顫與低血鎂，並且隨著藥物持續使用出現低血壓(收縮壓 70mmHg)、心搏過速(脈搏每分鐘 123 下)、周邊水腫與體重增加，治療期間有時給予輸液補充以改善低血壓，此外也開始有焦慮、全身虛弱、低血鉀、低白蛋白血症、臉部及頸部皮膚瘙癢、噁心、嘔吐、腹瀉、肝功能異常、寡尿、血液肌酐酸上升、INR(international normalized ratio)延長與呼吸困難等不適症狀。第四天出現全血球減少症及嗜依紅性白血球增加，5月20日出現發燒、寒顫、肺水腫、呼吸困難與總膽紅素上升等情況，隨後於血壓穩定後給予 furosemide 以改善寡尿、周邊水腫與肺水腫，與此藥物相關之藥物不良反應在給予最後一劑後逐步改善。病人意識狀態於 aldesleukin 治療期間皆保持清醒，CK(Creatine Kinase)、CRP(C-Reactive Protein)與 lactate 也在正常範圍內，不過體重增加近 9 公斤，兩天後轉至普通病房，追蹤生化與血液檢驗也顯示相關併發症之檢測值逐步改善，病人於治療結束後第五天出院接受門診治療(住院治療期間相關生化檢驗與血液檢驗如表二、表三；Aldesleukin 引起毛細血管滲漏症候群之 Naranjo score 評分如表四)。

討論

毛細血管滲漏症候群又叫血管滲漏症候群(vascular leak syndrome, VLS)，是一種突發性、可逆性毛細血管通透性增加，導致血漿蛋白、液體和電解質迅速從血管滲透到組織間隙，在四肢產生末端水腫、肌肉水腫及橫紋肌溶解。在肺部產生肋膜積液及非心因性肺水腫，在腸胃道產生腹瀉與腸胃道水腫，另一方面也因低血容量(hypovolemia)導致

低血壓、心搏過速、終端器官灌注降低，肝、腎功能損傷或循環性休克，嚴重者會多重器官衰竭甚至死亡[1, 12]。

造成毛細血管滲漏症候群的因素很多，敗血症(sepsis)、卵巢過度刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome)、植入症候群(engraftment syndrome)、分化症候群(differentiation syndrome)、噬血球性淋巴組織球增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis)、病毒性出血熱(viral hemorrhagic fever)、自體免疫性疾病、毒蛇咬傷、蓖麻毒素中毒(ricin poisoning)以及藥物如 aldesleukin、G-CSF(granulocyte colony-stimulating factor)、interferon alfa、gemcitabine、sirolimus、acitretin 與部分單株抗體也都是有可能會造成毛細血管滲漏症候群。如排除目前已知原因，則可以診斷為特發性全身性毛細血管滲漏綜合徵(idiopathic systemic capillary leak syndrome)或克拉克森氏病(Clarkson's disease)。

敗血症是造成毛細血管滲漏症候群最常見的原因，臨床上碰到嚴重敗血症並且導致多個器官衰竭(包括腎臟、肝臟及心血管等)時，適當使用抗生素選擇相當重要，相關治療指引皆建議使用針劑廣效性抗生素，甚至需考慮合併使用抗 MRSA(methicillin-resistant Staphylococcus aureus)抗生素，不過醫師診斷排除感染的可能性，回顧這位病人用藥，於治療期間抗生素僅使用口服預防性抗生素 cefadroxil，並且所有細菌培養包括血液、尿液與痰液等檢體培養結果皆為陰性(negative)，病人在 aldesleukin 給藥前生命徵象包括體溫、脈搏、呼吸以及血壓穩定，而該日抽血檢驗如肝功能、腎功能、白蛋白、鈉、鉀、鈣與鎂等電解質與白血球、segment 與血小板數值皆在正常範圍內，然而臨床症狀在給予 aldesleukin 給藥後惡化，然而整體狀況在結束五天治療週期後逐漸恢復並出院，aldesleukin 半衰期並不長，病人臨床症狀常在給予每一劑量後加重，但隨著藥物的代謝，有時可以在給予下一劑前逐漸緩解，另外也沒有使用除 aldesleukin 外其他目前已知可能會造成毛細血管滲漏症候群藥物，以 Naranjo score 評估藥物使用與藥物不良反應之間之相關性，得分為 4 分，結果為可能是 aldesleukin 造成的毛細血管滲漏症候群。

目前認為這 aldesleukin 所造成之藥物不良反應是與使用劑量相關(dose-dependent)並且是

可以預期的，造成的原因與血液中細胞激素過多(hypercytokinemia)有關[12]。此外，亦有研究發現IL-2會直接作用在具CD25表現的內皮細胞(CD25-expressing endothelial cells) [5, 13]，使毛細血管產生突發、可逆性的通透性增加，病人在治療期間的收縮壓通常於會降低20至30 mmHg，不過多無臨床症狀。而輸液治療是治療中最重要部分，若補充不足，會導致低血容量與低血壓影響器官灌流造成損傷，然而輸液補充亦可能會滲漏至血管外加重水腫。因此，為避免液體過載(fluid overload)，補充時應給予足夠復甦的最少量輸液，輸液種類則不論是膠體輸液(colloid solution)或晶體輸液(crystalloid solution)皆可給予，並且於必要時可以給予升壓劑治療。病人體重平均於每一治療週期會增加約4.5公斤。除可能會產生毛細血管滲漏症候群外，病人也會有發燒、寒顫、噁心、嘔吐、腹瀉或皮膚搔癢等不良反應[14]，然而造成的相關機轉仍不清楚[15]，不過可給予事前給藥如acetaminophen與indomethacin用於退燒，meperidine用於控制寒顫，prochlorperazine或5HT3 antagonists(如ondansetron)用於噁心、嘔吐，loperamide用於腹瀉，抗組織胺藥物(antihistamine)用於皮膚搔癢及給予預防性抗生素以避免感染。如出現代謝性酸中毒可給予碳酸氫鈉以維持HCO₃大於18 mEq/L，此外輕微肝功能異常、周邊水腫、寡尿與血液肌酐酸上升，通常在停藥後可恢復，然而如出現嚴重呼吸困難與周邊水腫，可視病人血壓狀況給予利尿劑。Aldesleukin也可能會造成中樞神經系統毒性，如煩躁不安或失眠等輕度神經毒性，可以考慮使用benzodiazepines類藥物；如症狀加重造成人格改變、出現敵意、混亂、定向障礙或幻覺，則可能需使用抗精神病藥物，甚至停止治療。

Aldesleukin發展時間近三十年，因其高劑量使用並且也容易產生嚴重藥物不良反應，固有有許多文獻探討不同使用方式，期望能保留持久抗癌優點並降低嚴重藥物不良反應，在初期臨床試驗，約有4%左右病人死於治療所引起之相關併發症，也因此認為於治療前仔細進行篩選檢查是成功和安全治療的關鍵，aldesleukin使用前須作詳細評估與檢查，只有心肺功能完整及以ECOG評估體能狀態分為0或1，並且沒有腦部腫瘤轉移的病人才適合接受治療[14, 16]，治療療程(course)通常包含兩段五天治療週期(cycle)，每八小時給予600,000或720,000 IU/kg，一天給藥三次，連續使用五天，每治療週期共給予十五個劑量，於停藥期後再重複給另一次五天治療週期[17]。相關藥物不良反應通常

在給藥後6小時內發生，並且在下一次給藥前減輕，為確保藥物相關不良反應正在改善或消退，病人在接受每次aldesleukine給藥前，醫師皆需評估當時狀況是否適合接受治療，如不良反應相對輕微可以採取適當處置或跳過該次劑量，但不可以將使用劑量降低。但如不良反應症狀嚴重不易恢復，則應停止該治療週期[16, 18]。目前經驗顯示只有非常少數個案可以接受每週期所有十五個aldesleukin劑量，病人在第一週期所接受劑量通常會多於第二週期。本案例因為產生低血壓、肺水腫與呼吸困難等不良反應跳過四次劑量，於這次治療週期共接受十一個劑量。Aldesleukin治療之病人常因不良反應跳過部分給藥，無法接受所有劑量，不過在在一篇追蹤時間長達12年，以高劑量IL-2治療腎細胞癌及黑色素癌的回溯性研究，治療相關死亡率由1987年3%下降至1990年以後0%，而IL-2於第一週期使用劑量也由1987年平均13個劑量下降至1991年以後平均8個劑量，該研究分析病人所接受劑量對於總緩解率(overall response rate)與持續完全反應率(ongoing complete response rate)的影響，在腎細胞癌病人前者之p-value為0.92而後者為0.89，而在黑色素癌病人兩組p-value分別為0.4與1.0，都沒有達到統計學上顯著差異[19]。

在Yang等人所作的一篇評估高劑量(720,000 IU/kg)及低劑量(72,000 IU/kg)IL-2用於治療轉移性腎癌的隨機對照研究，該研究比較使用兩組不同劑量病人的存活分析，然而並沒有達到統計學上差異，此外，雖然接受低劑量所產生相關藥物不良反應較少，但高劑量治療組有較高反應率(21% vs 13%, p=0.048)，此外該研究也比較兩組病人中完全反應者的存活，發現使用高劑量治療效果明顯優於低劑量治療者(p=0.04)，該研究也顯示降低IL-2治療劑量雖然可以減少藥物不良反應，但同時也可能會降低IL-2持久抗癌的作用[20]。

結論

Aldesleukin可能會導致嚴重毛細血管滲漏症候群，在治療前應妥善評估並且使用於適合的病人，而在治療中給予每個劑量前也應適當評估相關的藥物不良反應並且妥善地處理，則aldesleukin仍然是癌症免疫療法中之適當用藥選擇。

表一 病人於加護病房治療期間所使用相關藥物

	5/15	5/16	5/17	5/18	5/19	5/20	5/21
Aldesleukin 18 miu/vial	2pc q8h				DC		
Cefadroxil monohydrate 500mg/cap	1# q12h		DC				
Acetaminophen 500mg/tab	1# q4h prn	q6h					
Indomethacin 25mg/cap	1# q6h prn						
Meperidin HCl 50mg/1ml/amp	0.5pc prn					DC	
Diphenhydramine HCl 30mg/ml/amp	1pc q6h prn						
Lorazepam 1mg/tab	1# q8h						
Loperamide 2mg/cap	1# q4h						
Esomeprazole 40mg/tab	1# qd						
Magnesium sulfate 10%, 20ml/amp	1pc once				1pc once		
Prochlorperazine 5mg/ml/amp		1pc q8h IM					
Metoclopramide 2ml/amp (7.68mg base)			1pc q8h				
Dexchlorpheniramine 2mg/tab				1# qid		DC	
Furosemide 20mg/2ml/amp					1pc once	1pc once	1pc bid
Brown mixture liquid 120ml/bot					10ml qid prn		
Ursodeoxycholic acid 100mg/tab							1# bid
Codeine phosphate 30mg/tab							1# once
Morphine sulfate 15mg/tab						1pc once	

表二 病人於治療期間相關之生化檢驗報告

	單位	5/11	5/15	5/16	5/17	5/18	5/19	5/20	5/21	5/22	5/24
BUN	mg/dL	14.3	9.7	10.2	6.1	8.7	9.2	11	15	15.4	13.6
creatinine	mg/dL	1.04	0.7	0.7	0.77	0.6	0.79	1.21	0.89	0.76	0.66

AST/GOT	U/L	21	20	181	62	32	61	75	48	38	30
ALT/GPT	U/L	8	8	102	71	42	58	70	49	40	32
ALK-P	U/L	35	34	40	49	47	69	68	77	128	
total bilirubin	mg/dL	0.2	0.3	0.6	2.2	1.5	2.5	3.3	4.2	5.5	1.6
Na	mEq/L	142	141	139	137	138	142	138	137	136	
K	mEq/L	4.1	3.7	3.6	3.9	3.7	3.3	3.8	4.2	3.5	
Ca	mg/dL	9.3	8.6	7.8	7.6	7.1	6.9	7.1	6.9	7.7	8.1
Mg	mEq/L	1.6	1.6	1.1	1.5	1.4	1	1.3	1.5	1.5	1.5
Cl	mEq/L	107	107	106	109	109	110	103			
inorganic P	mg/dL	3.6	2.8	2.8	2.7	0.9	1.1	1.9	1.4	1.3	3.9
LDH	U/L	199	174	395	234	229	325	382			
CRP	mg/L										17.35
albumin	g/dL		3.75	3.07	2.92	2.55	2.64	2.62	2.7		3.09
CK	U/L	78		70	67	41	52	38	150	50	
lactate	mg/dL					12.5					
sugar	mg/dL	102	123	106	88	110	67	79	77	77	

表三 病人於治療期間相關之血液檢驗報告

	單位	5/11	5/15	5/16	5/17	5/18	5/19	5/20	5/21	5/22	5/24
WBC	1000/uL	6.7	7.5	5.7	8	6	1.7	6.1	9.1	9.8	9.5
RBC	million/ uL	3.96	3.97	3.89	4.17	3.51	3.66	3.67	3.53	3.46	3.16
hemoglobin	g/dL	11.2	11.2	10.9	11.7	10	10.2	10.2	9.8	9.6	8.7
hematocrit	%	35.2	35.4	34.2	36.9	31.5	31.7	32	30.1	29.5	27.1
platelets	1000/uL	306	306	209	158	93	67	42	49	47	157
segment	%	61.8	72.6	79.5	92.8	91.7	80	88.8	56	29	55.2
band	%			18.7			5	1.1	1		1
lymphocyte	%	26.6	19	0.9	1.2	1.8	5	3.4	21	41	25.7
monocyte	%	9	6.8	0.9	0.9	0.9	2	2.2	5	13	13.3
eosinophil	%	2	1.3	0	4.9	3.7	7	3.4	5	3	4.8
INR		1.1			1.6	1.5	1.4	1.3	1.1	1.1	1.1

表四 Aldesleukin 引起毛細血管滲漏症候群之 Naranjo score 評分

	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)可以引起相同之不良反應?	-1	0	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: 4

確定: ≥ 9 , 極有可能: 5-8, 可能: 1-4, 存疑: ≤ 0

參考文獻

- Jiang T, Zhou C, Ren S: Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *OncoImmunology* 2016;5:e1163462
- Wrangle JM, Patterson A, Johnson CB, et al: IL-2 and Beyond in cancer immunotherapy. *J Interferon Cytokine Res* 2018;38:45-68.
- U.S. Food and Drug Administration [homepage in the Internet]. PROLEUKIN® (aldesleukin) for injection, for intravenous infusion. (REV: July 2012) Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103293s5130lbl.pdf
- Choudhry H, Helmi N, Abdulaal WH, et al: Prospects of IL-2 in cancer immunotherapy. *Biomed Res Int* 2018 May 6. doi: 10.1155/2018/9056173
- Klatzmann D, Abbas AK: The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2015;15:283-94.
- Rosenberg SA: IL-2: The first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol* 2014;192:5451-8.
- 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定 (2017 年版) Available from: https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979
- Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al: High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008;113:293-301.
- Amin A, White RL: Interleukin-2 in renal cell carcinoma: A has-been or a still-viable option? *J Kidney Cancer VHL* 2014;1:74-83.
- Gills J, Parker WP, Pate S, et al: The role of high dose Interleukin-2 in the era of targeted therapy. *J Urol* 2017;198:538-45.
- Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:804-834.
- Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J: Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int* 2017;92:37-46.
- Krieg C, Letourneau S, Pantaleo G, et al: Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptors on lymphocytes and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11906-11.
- Leary A, Larkin JM, Pickering LM: Cytokine therapy for renal cell cancer The evolving role of immunomodulation. *2011 Therapy*;8: 347-358.
- Tomala J, Kovar M: IL-2/anti-IL-2 mAb immunocomplexes: a renaissance of IL-2 in cancer immunotherapy? *Oncoimmunology* 2016;5:e1102829.
- Schwartzentruber DJ: Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother* 2001;24:287-93.
- Pachella LA, Madsen LT, Dains JE: The toxicity and benefit of various dosing Strategies for Interleukin-2 in metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *J Adv Pract Oncol* 2015;6:212-221
- Dutcher JP, Schwartzentruber DJ, Kaufman HL, et al:

- High dose interleukin-2 (Aldesleukin) - expert consensus on best management practices 2014. J Immunother Cancer 2014;2: 1-23
19. Kammula US, White DE, Rosenberg SA: Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in

- patients with metastatic cancer. Cancer 1998;83:797-805.
20. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM: Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3127-32.



衛福部公告

2018年09月藥物安全警訊

衛福部公告SGLT2抑制劑類藥品安全評估相關事宜(摘自2018/9/28衛福部食藥署公告)

2018/8/29美國FDA發布有關使用SGLT2抑制劑類藥品治療糖尿病，曾發生生殖器區域出現罕見但嚴重之感染之安全性資訊。美國FDA發布警訊指出，曾有使用第二型糖尿病用藥SGLT2抑制劑類藥品後發生生殖器與其周圍出現罕見但嚴重之感染的案例報告，此感染稱為會陰部壞死性筋膜炎(necrotizing fasciitis of the perineum)，亦稱為弗尼爾氏壞疽(Fournier's gangrene)。因此美國FDA將於所有含SGLT2抑制劑類藥品仿單中加註相關風險。

Fournier's gangrene是一種極罕見但可能危及生命的細菌性感染，會延及會陰部周圍皮膚下組織包括：肌肉、神經、脂肪和血管。細菌通常會經由皮膚的切口或破裂處進入體內，迅速擴散並破壞其感染的組織。患有糖尿病雖是發生Fournier's gangrene的危險因子，然而於糖尿病病人中仍屬罕見。

美國FDA發現在2013年3月至2018年5月期間，有12例Fournier's gangrene的案例是使用SGLT2抑制劑類藥品的病人。雖然過去文獻報告中大多數Fournier's gangrene的案例為男性，但美國FDA接獲的12例案例報告中包含7位男性與5位女性。案例中Fournier's gangrene發生於病人開始使用SGLT2抑制劑類藥品後數個月。12位病人均需住院且需接受手術治療，

其中有些病人需接受多次外觀手術，部分病人出現併發症，而1位病人死亡。

我國食品藥物管理署說明：經查，國內核准SGLT2抑制劑類藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」刊載「生殖器黴菌感染的風險」；於「不良反應」與「臨床試驗經驗」刊載「生殖器黴菌感染」與「生殖器感染」，惟未完全涵蓋上述安全資訊內容。次查，我國目前未有使用SGLT2抑制劑類藥品發生會陰壞死性筋膜炎或Fournier gangrene之不良反應通報案例。針對是否更新SGLT2抑制劑類藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項：1.曾有第二型糖尿病病人使用SGLT2抑制劑類藥品後發生會陰部壞死性筋膜炎(亦稱為Fournier's gangrene)的案例報告，這是一種可能危及生命的感染症，須緊急使用抗生素並進行外科清創手術治療。在這些案例報告中女性與男性出現的頻率幾乎相等，而其感染後的嚴重結果包含住院、需進行多次外科手術與死亡。2.當病人的生殖器或會陰部出現壓痛、發紅、腫脹，伴隨發燒、無力，且有明顯的疼痛，應評估病人是否發生Fournier's gangrene。3.若懷疑發生Fournier's gangrene，應立即使用廣效性抗生素治療，如有必要應進行外科清創手術。應停用SGLT2抑制劑類藥品，密切監測血糖值並提供合適的替代療法來控制血糖。4.應告知病人若生殖器或會陰部出現任何壓痛、發紅、腫脹，伴隨發燒或無力，請立即尋求醫療協助。



藥局大小事

藥師居家照護點滴

林秋滿

林口長庚紀念醫院藥劑部

一直以來藥師在民眾的印象僅是傳遞藥品功能，與民眾的正向互動甚少，但在『以病人為中心』的政策下而有所改變，由被動角色轉換成主動。走出藥局讓自己的藥師執業生涯揮灑出更亮麗的色彩。

在取得居家照護藥師資格之後，本人有幸參與桃園市政府居家照護計畫，由藥師執行居家服務，提供正確用藥觀念及注意事項說明等。在多次訪視交流之後，被照護者已學會管理自己的藥品，而應冷藏保存的藥品也都有放置於冰箱，心裡甚感欣慰。之後配合社服課進行獨居長者進行訪視，透過醫師、藥師及營養師的跨醫療團隊合作，對桃園市獨居長者進行全面性醫療及藥事照護。深入獨居老人家中，了解長者的用藥觀念及狀況，給予用藥指導，落實藥事照護服務，提升用藥安全。實際訪視工作不如想像中容易，遇到防衛心強的老人家需要適應期，讓長者先對藥師產生信賴感，才願意敞開心胸告知現況。

大崗里高齡九十歲的伯伯，在首次居家訪視時，家中牆上掛著幾袋藥品，經訪談了解長者的疾病為高血壓及痛風，詢問是否有按時服藥時，雖回覆都有按時吃藥，但進一步詢問為何有剩餘藥品時則不予回應。所以當下告知血壓對於預防心血管疾病的重要性，而要控制好血壓就得每天按時服藥。第二次訪視時長者反應有血壓忽高忽低問題，除了再次強調血壓控制及按時服藥的必要性，也鼓勵老人家早晚應測量血壓並作記錄，以了解實際的血壓狀況。讓人驚訝的是再次訪談時，他準備了一本筆記本，一次不漏地記錄了血壓數值。經由此紀錄，醫生調整藥品劑量及頻次，血壓逐漸獲得控制，也願意讓我將剩下的藥品分類丟棄。

歷經一年多的訪視歷程，除了病況趨於穩定，也沒有藥品過剩情形。每次訪視都笑著將血壓紀錄本遞給我，說自己都有按時吃藥，同時抱怨我怎麼那麼久才來看他。看著伯伯的笑容及對藥師的信賴，心中感動是難以言喻的。

文字無法完整呈現感受，只有實際參與才能體會內心的悸動。民眾用藥宣導、居家照護、或長者訪視，藥師走出藥局會有更廣闊、燦爛的舞台。