



藥學專業

Budesonide MMX 於潰瘍性結腸炎治療中所扮演的角色

許良德

林口長庚紀念醫院藥劑科

前言

潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis, UC)為慢性發炎腸道疾病(Inflammatory bowel disease, IBD)的一種，屬於免疫介導的發炎性疾病，其特徵是結腸黏膜慢性發炎。疾病活動期主要表現為腹瀉、直腸出血及排便急迫感等，而病人會歷經以上症狀之反覆復發與症狀緩解的過程[1]。

疾病發生原因可能與基因遺傳、免疫系統失調及環境因素有關[2]。雖然在亞洲地區 UC 盛行率不及西方國家，但臺灣的盛行率卻有逐漸升高的趨勢。根據 2015 年的健保資料庫分析，臺灣 UC 盛行率為每 10 萬人口中有 12.8 例，其中每 10 萬人口中有 0.95 件為每年新發生案例[3]。

依據 Montreal 分級(Montreal classification)以疾病的侵犯程度將 UC 分為直腸炎、左側結腸炎及廣泛性結腸炎；而最常用來評估疾病嚴重程度的臨床指標:Mayo score，則以排便頻率、直腸出血、內視鏡檢查及醫師整體評估此四個項目，依各項指標評分加總後，將疾病劃分為輕、中及重度三個等級。除了上述分類之外，復發頻率及對於先前藥物治療的反應也會列入治療選擇的依據[4]。

依台灣發炎性腸道學會建議，5-aminosalicylic acid (5-ASA)為治療首選藥物，可單獨投予或合併不同劑型 5-ASA 使用。若治療反應不佳，可以加上直腸劑型的類固醇；如依舊治療失敗，可改用口服類固醇。為了減少全身性副作用的發生，低生體可用率與低全身吸收的 budesonide 也因此被應用在 UC 的治療[1,5]。

Budesonide MMX[®] 的介紹

1. 藥理學

Budesonide 是一種合成的糖皮質類固醇，結

構上和 prednisolone 相似，但其對於糖皮質素受體的親和力為 prednisolone 的 15 倍且具有較高的局部活性。透過抑制蛋白質合成及轉錄，最終負調控發炎細胞激素 (inflammatory cytokines)，如 TNF- α 、IL-6、IL-1 及 NF κ β 。Budesonide 也影響 lipocortins 的活性，lipocortins 是一種 phospholipase A2 抑制蛋白，可控制如 prostaglandins 和 leukotrienes 等促炎介質的生物合成。此外，budesonide 還減少了循環淋巴細胞的數量，特別是 CD4 和 CD19[1,5]。

Budesonide 在腸道吸收後，90%於肝臟進行高度首度代謝，為生體可用率較低之原因，其主要由 cytochrome P450 3A (CYP3A) 酶代謝形成 2 種主要代謝物：16 α -hydroxyprednisolone 與 6 β -hydroxybudesonide，這些代謝物僅有原化合物 1-10%生物活性。與 prednisolone 相比，下視丘腦下垂體 - 腎上腺軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 的抑制更少，副作用也較低[6]。

2. 腸道控釋 (Multi Matrix, MMX) 劑型介紹

為使藥物釋放延長至結腸黏膜遠端，應用了與 aminosalicylates 一樣的 MMX 技術。MMX 劑型的特色是將藥物核心成分與親脂性賦形劑分散在親水性賦形劑中，最外層則為 pH 依賴型塗層，可以抵抗胃酸分解使其延遲至迴腸末端 pH ≥ 7 的環境再釋放。當塗層崩散時，錠劑的親水性賦形劑部分會受到腸液作用而膨脹，形成一個外部具有黏性的凝膠團塊。在通過結腸時，外層的凝膠團塊會逐漸脫離錠劑，使錠劑的核心被釋放出來，而親脂性賦形劑被認為可以藉由減緩外

部液體穿透錠劑核心，來降低藥物的溶離速度。藥物動力學研究中顯示，budesonide 在升、降結腸間平均吸收率達 95.5%，給藥後 4 至 24 小時內可於黏膜檢測到藥物，顯示 MMX 技術能準確到達目標[1,5,6,7]。

有效性與安全性

1. Budesonide MMX 療效分析

1. 用於 UC 誘導緩解的療效分析

2012 年，兩項臨床三期、雙盲、安慰劑對照的隨機對照試驗[8,9]：CORE I & CORE II 試驗 (COlonic RElease budesonide trial)，評估 budesonide 的有效性及安全性。前項研究收錄了 509 位輕、中度 UC (此研究定義為潰瘍性結腸炎疾病活動性指數 (Ulcerative Colitis Disease Activity Index, UCDAI score) 4–10 的病人，隨機分配至 budesonide MMX 9 mg 與 6 mg 兩種規格、5-ASA 2.4 g 及 placebo 四個治療組，進行為期 8 週試驗；後項研究則收錄了 410 位輕、中度 UC 的病人，隨機分配至 budesonide MMX 9 mg 與 6 mg 兩種規格、budesonide controlled ileal release (CIR) 9 mg 及 placebo 四個治療組，同樣進行為期 8 週的試驗。在兩項研究中，主要療效指標為第 8 週時的臨床症狀與內視鏡檢查下緩解情形，定義為 UCDAI score ≤ 1 ，直腸出血與排便頻率評分為 0，結腸鏡檢查無黏膜易脆性且內視鏡指數評分與基準相比減少 ≥ 1 分。而在這兩項研究中，接受 budesonide MMX 9 mg 治療的病人與安慰劑相比，臨床症狀與內視鏡檢查下的緩解率顯著增加 (17.9% vs. 7.4%; Odds Ratio (OR) 2.71, 95% Confidence Intervals (CI) 1.19–6.16; $p = 0.014$ in CORE I, 17.4% vs. 4.5%; $p = 0.0047$ in CORE II)。此外，CORE II 研究中的次群組分析顯示，接受 budesonide MMX 9 mg 治療的左側 UC 病人的臨床和內視鏡緩解率顯著高於安慰劑組 (17.7% vs. 5.8% ; $p = 0.03$)。接受 budesonide MMX 9 mg 治療的廣泛性 UC 病人的臨床和內視鏡緩解率在數值上也高於安慰劑組，但統計學上無顯著差異 ($p = 0.10$)。

2015 年一項對 CORE I 和 CORE II 研究的合併分析(pooled analysis)[10]中發現，與安慰劑相比，接受 budesonide MMX 9 mg 治療的 8 名病人獲得臨床和內鏡下緩解的可能性是安慰劑的 3 倍 (OR 3.3, 95% CI 1.7–6.4)。在這項研究中，budesonide MMX 9 mg 在不同次群組中的療效顯

著高於安慰劑，包括男性、女性、年齡 ≤ 60 歲、過去使用或未使用 5-ASA 病人、輕度至中度疾病活動病人、及左側結腸炎與直腸乙狀結腸炎病人。

不同於單獨投予 budesonide MMX 或 5-ASA 來比較療效，2017 年的一項隨機雙盲、安慰劑對照、多中心試驗[11]中評估原單獨使用 5-ASA ≥ 2.4 g/天至少 6 週的 510 名輕、中度 UC 病人，合併使用 budesonide MMX 9 mg 8 週的療效和安全性。研究結果顯示，相較單獨使用 5-ASA，合併使用 budesonide MMX 9 mg 能更顯著達到臨床症狀與內視鏡檢查下的緩解 (13% vs 7.5%, $p = 0.049$)。內視鏡檢查下的緩解率為 20% vs 12.3%, $p = 0.025$ ；組織學緩解率 (histologic remission) 則為 27% vs 17.5%, $p = 0.016$ 。

2. 用於 UC 維持緩解的療效分析

目前尚無 budesonide MMX 用於維持緩解的療效研究發表，僅有以摘要形式發表的結果[12]。研究對象為在 CORE I 和 II 研究中臨床和內視鏡下緩解的病人，或在 CORE I 和 II 中試驗中接受額外 8 週 budesonide MMX 9 mg 治療的病人，共 122 名受試者，進行長達 12 個月的 budesonide MMX 6 mg 維持臨床緩解的療效評估。Budesonide MMX 6 mg 在維持臨床緩解方面與安慰劑沒有顯著差異，但與安慰劑組相比，budesonide MMX 組在治療 12 個月時臨床復發可能性降低，至臨床復發的中位時間更長；治療組 (21.0%) 和安慰劑組 (21.3%) 之間的不良事件發生情形相似。此研究認為，延長使用 budesonide MMX 6 mg 可能是維持 UC 病人緩解長期治療的一種選擇。然而，budesonide MMX 在 UC 患者中作為維持治療的作用仍然非常有限，仍需更多的研究將其與 5-ASA 進行比較[5,6]。

2. Budesonide MMX 安全性評估

1. 安全性分析

由於局部作用及低全身生體可用率，budesonide MMX 通常耐受良好。2009 年一項最先評估 budesonide MMX 安全性的臨床試驗[13]於研究期間最常被記錄到的不良事件為：頭痛 (11.9%)、腹痛 (8.5%)、普通感冒 (6.8%)、腹瀉、腸胃脹氣和類流感症狀 (5.1%)。為了得知是否有潛在的糖皮質類固醇作用，分別於治療 4 週及治療 8 週後測量早晨皮質醇濃度。治療 4 週後，實驗組的早晨皮質醇從 11.2 ± 7.0 $\mu\text{g/dL}$ 下降至 5.1 ± 3.3 $\mu\text{g/dL}$ ，而安慰劑組則從 12.8 ± 7.7 $\mu\text{g/dL}$ 上升至 19.3 ± 9.3 $\mu\text{g/dL}$ 。在研究結束時，

連續 8 週給予 budesonide MMX 9 mg 的受試者和過去 4 週接受 budesonide MMX 9 mg 治療的受試者的早晨皮質醇分別為 $3.6 \pm 3.9 \mu\text{g/dL}$ 和 $12.2 \pm 6.0 \mu\text{g/dL}$ 。在部分病人中，平均皮質醇值低於正常值下限 $4.4 \mu\text{g/dL}$ 。用 ACTH 刺激後，在過去 4 週接受 budesonide MMX 9 mg 治療的 15 名受試者中有 9 名（60%）和連續 8 週接受 budesonide MMX 治療的 14 名受試者中有 6 名（43%）的垂體腎上腺軸功能正常。

CORE II[8]和 CORE II[9]試驗中，相較安慰劑組，在治療中最常見的不良事件按頻率順序為 UC 復發（11.8% vs 9.6%；14.6% vs 9.6%）、頭痛（4.5% vs 4.1%；4.7% vs 4.1%）和噁心。在這兩項研究中，所有治療組中出現嚴重不良事件並導致治療中斷的病人數相似。而若對照安慰劑組，在 CORE I 中，安慰劑組（12.4%）與 budesonide MMX 9 mg 組（6.3%）、budesonide MMX 6 mg 組（9.5%）及 5-ASA 組（5.5%）相比，嚴重不良事件病人的百分比比較高。不過特別的是，糖皮質激素相關不良事件方面，如情緒變化、失眠、月亮臉、體液滯留等等，在治療組 budesonide MMX 9 mg 組（11.8%）、budesonide MMX 6 mg 組（5.6%）及 5-ASA 組（7.9%）和安慰劑組（10.1%）之間未觀察到顯著差異。

2015 年一項安全性的研究[14]指出服用 budesonide MMX 患者的總體不良事件發生率及其嚴重程度與服用安慰劑的病人相當。然而，在治療組中，服用 budesonide MMX 3 mg 的病人副作用發生率最低。而每個治療組中有 <10% 的病人發生糖皮質激素相關的不良反應。

在 2017 年一項 5-ASA 併用 budesonide MMX 研究[11]中，接受 budesonide MMX 或安慰劑的病人，不良事件發生率分別為 31.8% 和 27.1%（最常見的不良事件為 UC 復發），與治療相關的嚴重不良事件以及因不良事件導致的研究中止在兩組間相似，但 budesonide MMX 組的糖皮質激素相關不良事件則高於安慰劑組。

由上述試驗可得知，在接受 budesonide MMX 治療之病人，與接受 5-ASA 治療或安慰劑治療之病人的總體不良事件發生率上，並無觀察到顯著差異。

2. 孕婦及哺乳婦女族群的安全性研究

目前尚無關於懷孕及哺乳期間使用 budesonide MMX 的已發表數據。一項單一的回溯性研究[15]評估 8 名服用 budesonide CIR 6 mg or 9 mg/day 治療 Crohn's disease 的孕婦，結果指

出未報告有母體腎上腺抑制、葡萄糖耐受不良、眼部副作用、高血壓或胎兒先天性異常的病例。一般來說，皮質類固醇被認為是妊娠期和哺乳期低風險的藥物；然而，為了進一步減少母乳餵養嬰兒的暴露風險，根據 European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) Guideline[16]，建議在口服給藥後延遲 4 小時哺乳。

Real-Life Studies

2016 年在歐洲和加拿大進行的一項現實生活中的多中心觀察性前瞻世代研究[17]，評估了 budesonide MMX 在誘導輕度至中度 UC 緩解作為單一療法，或作為 5-ASA 的附加療法之有效性。該研究的主要療效指標是治療的臨床效益，研究定義為誘導治療結束時 UCDAI 評分改善 ≥ 3 分，結果顯示有 60.1% 的病人達到該目標。而次要療效指標是臨床改善（UCDAI 評分 ≤ 1 ）、症狀緩解、症狀完全緩解的病人百分比（無直腸出血、排便習慣正常化且無排便急迫）、症狀緩解時間、健康相關生活品質的變化、客觀的發炎現象，例如內視鏡下癒合和糞便鈣衛蛋白（faecal calprotectin）在正常範圍內的病人百分比。研究結果顯示 51.8% 的病人達到臨床改善；有 63.2% 的病人症狀緩解；45.1% 的病人完全症狀緩解，症狀緩解的中位時間為 30 天。透過簡短發炎性腸道疾病問卷（Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, SIBDQ），在所有病人群體中可觀察到生活品質的改善，特別是在原先使用 5-ASA 治療後較早期加入 budesonide MMX 合併治療的病人（14 分），晚期加入治療則為（11 分），而僅單獨使用 budesonide MMX 治療的病人則生活品質改善較少（7 分）。

另一項 2019 年多中心回溯性世代研究[18]中，82 名輕度至中度 UC 病人接受了 budesonide MMX 治療 8 週（合併或不合併 5-ASA、免疫抑制劑或生物製劑治療）。此研究的主要療效指標為 2 個月後的臨床改善（定義為部分 Mayo 臨床評分為 0-1，直腸出血評分為 0）和臨床反應（部分 Mayo 評分降低 > 3 分、與基準值比較 $> 30\%$ ），分別有 50% 和 52.4% 的病人達標。而大多數有反應的病人患有直腸炎或左側結腸炎，沒有接受生

物或免疫抑制治療，並且受到輕微疾病的影響。不過特別的是，該研究顯示 budesonide MMX 治療的順從性較低。有 3 名病人沒有開始治療，而有 25% 的病人儘管處於臨床緩解期，但在完成 8 週療程（2 至 7 週）前即停止治療，確切原因尚不清楚，但很可能是因為症狀快速改善導致。

而另一項 2020 年發表的多中心觀察性前瞻研究 [19]（TOPICAL-1）則評估了 budesonide MMX 在使用 5-ASA 的難治性 UC 病人中的療效及安全性。該研究收錄了在停用 5-ASA 後，接受 8 週 budesonide MMX 治療的病人，並進行持續 2 週的追蹤。主要療效指標為第 8 週時的臨床改善（臨床活動指數 ≤ 4 ，每週排便次數 < 18 ，無直腸出血），次要療效指標是第 8 週時的臨床、內視鏡和組織學特徵。47.5% 的病人獲得緩解（95% CI 34.6-60.7%），排便和血便頻率顯著降低（分別從每週 32.5 次降至 22.9 次和每週 17.1 次降至 8.1 次）。黏膜癒合率、內視鏡緩解率和組織學緩解率分別為 58%、54% 和 36%，有 34% 的病人同時達到了組織學和內視鏡下黏膜癒合。

用藥注意事項

1. 適應症

衛生福利部食品藥物管理署核准適應症為「用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎」。

根據台灣發炎性腸道學會共識建議 [20]，針對輕度至中度的直腸炎或左側大腸炎病人的誘導緩解治療中，對於 5-ASA 治療反應不佳的病人，可給予局部作用類固醇藥物（表一），而 budesonide MMX（9 mg/day）為其中一項選擇；而針對輕度至中度的廣泛性大腸炎的誘導緩解治療，如果 5-ASA 的治療未能有效改善症狀時，則可考慮使用全身性類固醇。

2. 健保給付規定

自 2019 年 7 月 1 日起，budesonide（如 Cortiment MMX）

(1) 限符合下列各項條件之病人使用：

- i. 對已接受 aminosalicylate 類藥物治療效果不佳或不能耐受之成人患者。
- ii. 領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡。

(2) 每療程限使用 8 週，每日限使用 1 粒。

3. 使用劑量

- (1) 成人：誘發緩解的建議劑量為每日早上一粒 9 毫克錠劑，可連續使用 8 週。
- (2) 兒童：尚未確立兒童族群療效與安全性，故不建議使用。
- (3) 老年人及肝、腎功能不全病人：目前無劑量調整的資料，故應謹慎使用。

4. 特殊族群的使用

- (1) 懷孕：尚未針對懷孕女性進行充分且對照良好的試驗。應僅在可能利益高於對胎兒的可能風險時，方可在懷孕期間使用。
- (2) 哺乳母親：未有關於哺乳母親或其嬰兒使用該藥的對照試驗資料，應考量此藥治療對於母親的臨床重要性，再決定是否繼續哺乳或停用。而根據 European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) Guideline，建議在口服給藥後延遲 4 小時哺乳。
- (3) 兒童：尚未建立此藥使用於兒童病人的安全性和有效性。

5. 其他注意事項

- (1) 可與或不與食物一同服用，但不得剝半、磨粉或咀嚼藥錠，以確保腸溶膜衣錠持續釋放藥物之功效。
- (2) 由於經 CYP3A4 代謝，雖目前尚無相關劑量調整資料，應盡量避免與其酵素抑制劑或誘導劑併用；若無法避免則應盡量拉開服用間隔，且應監測全身性糖皮質類固醇副作用的發生。
- (3) 此藥溶離與 pH 值有關，因此使用抑制胃酸（如：氫離子幫浦抑制劑、H₂ 拮抗劑和制酸劑）的藥物後再服用此藥，其釋放特性和成分吸收可能會改變，建議與上述藥物應至少間隔兩個小時再服用。

結論

Budesonide MMX 因其藥理性質及特殊劑型設計，而具有較少全身性類固醇副作用與給藥方便兩大特點，數項臨床研究也顯示其用於輕度至中度 UC 誘導緩解之療效與安全性。相較於傳統局部類固醇製劑 hydrocortisone 灌腸劑的使用方式，對於病人的服藥順從性有更大的優勢。不過目前仍缺乏同時與其他類固醇製劑療效及安全性比較之臨床試驗，也較缺乏長期使用的安全性試驗資料，尚待未來更多研究結果揭曉。

表一 局部作用類固醇藥物比較*

商品名	Cortiment MMX Prolonged Release Tablets 可帝敏持續性釋放錠	Cortema enema 可體灌腸液
學名	Budesonide	Hydrocortisone
規格	9 mg/tab	1.667 mg/mL, 60 mL/bot
核准適應症	用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎。	潰瘍性結腸炎的輔助治療。
劑量與用法	每日早上口服一粒 9 毫克錠劑。	每日晚間使用一瓶，使用時向左側臥，由肛門灌入，每 30 分鐘翻身一次，忍住一小時以上再排出。
療程	可連續使用 8 週。	通常療程為 3 週，但使用 3-5 天後病情即可得到緩解。3 週後應逐漸減少用量，以隔日給藥 2-3 週為宜。
健保給付價**	93 元/粒	55 元/瓶

*資料來源：仿單

**民國 111 年 1 月公告之健保給付價格

參考文獻

1. Maconi, G., Camatta, D., Cannatelli, R., et al. (2021). Budesonide MMX in the Treatment of Ulcerative Colitis: Current Perspectives on Efficacy and Safety. *Therapeutics and clinical risk management*, 17, 285–292.
2. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., et al. (2017). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, 389(10080), 1756–1770.
3. Yen, H. H., Weng, M. T., Tung, C. C., et al. (2019). Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide populationbased study. *Intestinal research*, 17(1), 54–62.
4. 社團法人台灣發炎性腸道疾病學會：潰瘍性結腸炎台灣診療現況 2020 年版。
5. Bezzio, C., Festa, S., Zerboni, G., et al. (2018). A safety evaluation of budesonide MMX for the treatment of ulcerative colitis. *Expert opinion on drug safety*, 17(4), 437–444.
6. Lichtenstein G. R. (2016). Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Digestive diseases and sciences*, 61(2), 358–370.
7. Nardelli, S., Pisani, L. F., Tontini, G. E., et al. (2017). MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 10(7), 545–552.
8. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE i study. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1218–1226.e2.
9. Travis SPL, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63(3):433–441.
10. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two Phase 3 studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;41(5):409–418.
11. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, et al. Budesonide multimatrix is efficacious for mesalamine-refractory, mild to moderate ulcerative colitis: a randomised, placebo-controlled trial. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):785–791.
12. Sandborn WJ, Danese S, Ballard ED, et al. Efficacy of budesonide MMX 6 mg QD for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12-month safety and extended use study [Abstract Su2080]. *Gastroenterology*. 2012;142:S-564.
13. D'Haens GR, Kovács A, Vergauwe P, et al. Clinical trial: preliminary efficacy and safety study of a new Budesonide-MMX® 9 mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(2):153–160.
14. Lichtenstein GR, Travis S, Danese S, et al. Budesonide MMX for the induction of remission of mild to moderate ulcerative colitis: a pooled safety analysis. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):738–746.
15. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:25–28.
16. Joana Torres, María Chaparro, Mette Julsgaard, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022; jjac115.
17. Danese S, Hart A, Dignass A, et al. A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX® (Cortiment® MMX®) for active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(9):1171–1182.
18. Maconi G, Mezzina N, Landi S, et al. Use, effectiveness and tolerability of budesonide-MMX in ulcerative colitis: a real-life experience. *United Eur. Gastroenterol. J*. 2019;7(9):1164–1170.

19. Fellermann K, Schiefke I, Rác I, et al. Efficacy and safety of prolonged release budesonide granules in mesalazine-refractory ulcerative colitis: a multi-centre

Phase IIa study (TOPICAL-1). United Eur. Gastroenterol. J. 2020;8(10):1186–1195.

20. 社團法人台灣發炎性腸道疾病學會：潰瘍性結腸炎臨床治療指引 2020 年版。



藥學專業

「葛根芩連湯」臨床應用探討

林佩蓉

台北長庚紀念醫院中藥科

方證要義

「葛根芩連湯」出自張仲景所著《傷寒論》第三十四條：「太陽病，桂枝證，醫反下之，利遂不止，脈促者，表未解也，喘而汗出者，葛根黃芩黃連湯主之」。意指本是桂枝證，太陽表虛證，潛在正氣已虛，又誤用苦寒瀉下之藥，重傷脾陽，造成脾不升清，而津液難以佈散，反成痰濕停滯胃腸，表現為下痢不止。本方用於協熱下利，以清熱、堅陰、止痢為主，兼以透表、解表、清裏之功，具表裏雙解，可對治太陽表邪內陷所致的相關病證[1]。包括：

1. 脾不升清、痰濕壅盛、胃腸氣機阻滯所致下痢。
2. 痰濕停滯、脾胃氣機失調、腑氣不通所致便秘。
3. 濁邪停滯、氣機阻滯、久之蘊而化熱所致高熱等證。

臨床主要症狀為：脘腹脹滿、消穀善飢、頭身困重、四肢倦怠、口黏、口渴、牙齦腫痛、口舌生瘡等胃濕熱者；或身熱下利、肛門灼熱、大便不爽或臭穢難聞，甚或膿血便，小便色黃等腸道濕熱者；而舌紅或絳苔黃膩，脈滑數或濡數者。皆能獲得相當有效的治療效果[2]。

古今其合方運用

黃連長於瀉心胃實熱，止濕熱痢疾，黃芩擅清肺火且行肌表，清大腸之熱，兩藥配對，以瀉中、上二焦邪熱為長，二者配伍，常用治濕熱中阻，氣機不暢，脘腹痞滿，噁心嘔吐以及濕熱瀉痢，腹痛，裡急後重等。如《醫宗金鑑》即以此藥對組方，名曰二黃湯，治療上焦火旺而致的面紅目赤，五竅熱盛及生瘡毒者。

葛根芩連湯其原方用葛根半斤，黃連、黃芩各三兩，葛根為君藥，能升脾胃之陽而止瀉，其重用以起清熱、升舉、升散作用，黃芩、黃

連為臣藥，性寒味苦入大腸經，可清泄胃腸裏熱、解毒燥濕，使以炙甘草甘緩和中，調佐諸藥[3]。今依藥典記載其處方規範如表一。

化學成分與其活性

中藥複方的成分複雜且具有相互作用，方中葛根常用於外感發熱頭痛、項背強痛、高血壓頸項強痛、麻疹不透、熱痢、泄瀉，其主要活性成分為異黃酮(isoflavone)類，包括：葛根素(puerarin)、大豆異黃酮苷素(daidzein)、大豆異黃酮苷(daidzin)等，具有保護心肌、降低胰島素抗性、清除氧自由基、抗腫瘤、神經保護、抗炎、促進成骨細胞形成、保護肝臟等作用，廣泛用於治療心血管疾病、糖尿病、骨科疾病、癌症、阿茲海默症和帕金森氏症等[4]。

黃芩的主要作用成分為漢黃芩素(wogonin)、漢黃芩苷(wogonoside)、黃芩苷(baicalin)、黃芩苷元(baicalein)。指標成分黃芩苷，有保肝、抗腫瘤、抗菌、抗炎、抗抑鬱和抗氧化等多種藥理作用。現代研究證實腸肝循環在生理功能有密切相關，例如腸道微生物系統的紊亂會促使炎症反應加重非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)。此外，膽汁酸透過 FXR (farnesoid X receptor)和 TGR5 (G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1)等膽汁酸受體，作用在迴腸和肝臟，會影響脂質代謝、炎症和纖維化的進展；多項研究顯示，黃芩苷對肝臟和腸道疾病具有多種保護作用，主要經由調節上游訊息傳導系統(PI3K/Akt/NRF2、Keap-1、NF-κB 和 HO-1)和炎症反應(IL-6、IL-1β、TNF-α、MIP-2 和 MIP-1α)誘導的下游細胞凋亡和免疫反應發揮療效；此外，可促進短鏈脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFA)的產生來改善腸道菌群，調節 TGR5、FXR、膽汁酸和微生物群參與腸肝軸(gut-liver axis)的相互作用，應用於肝損傷、膽汁鬱積、肝

炎、肝纖維化、肝細胞癌、潰瘍性結腸炎和結直腸癌的治療[5]。

黃連的主要成分有生物鹼(alkaloids)和木脂素類(lignanoids)，此外還包括酚酸、揮發油、黃酮類、香豆素(coumarin)、萜類、固醇類、多糖等；其中小檗鹼(berberine)的含量高，約占10%為主要藥理作用成分，研究顯示其通過保護血管內皮細胞、改善血管重塑和血管收縮、抑制炎症、氧化壓力、自噬和細胞凋亡，對心臟血管系統(心肌缺血、動脈粥樣硬化)、腦血管疾病(阿茲海默症、血管型失智症)、高血壓、肺動脈高壓、糖尿病及其併發症(視網膜病變、腎病)、腸道血管疾病具有血管保護作用，在癌症的血管系統可有效抑制腫瘤細胞的增殖和血管生成，類風濕性關節炎有抗炎和抗血管生成作用[6]。

甘草生品長於瀉火解毒，祛痰止咳，炙用甘溫，可以增強其補益作用，益氣復脈，其主要活性成分為甘草酸(glycyrrhizinic acid)、甘草次酸(glycyrrhetic acid)等三萜類化合物和甘草苷、異甘草苷等黃酮類化合物，臨床用於脾胃虛弱、倦怠乏力、心悸氣短、咳嗽痰多、脘腹、四肢攣急疼痛、癰腫瘡毒及緩解藥物毒性、烈性。現代研究顯示有抗菌、抗炎、抗病毒、抗腫瘤、抗氧化、降血糖、調血脂、抗動脈粥樣硬化等多種作用[7]。

藥理作用與相關研究

葛根芩連湯含有葛根素、大豆苷、黃芩苷、小檗鹼、黃連鹼(coptisine)、甘草酸等多種有效成分，藥理實驗顯示具有解熱抗菌、止瀉、抗心律失常、抗缺氧、增強免疫功能等作用[8]，活性成分可作用於多靶點，有調節腸道菌群和抗炎抗氧化的特性。研究可降低感染性腹瀉患者的血清內毒素、TNF- α 、IL-6 和 C 反應蛋白(C-Reactive Protein, CRP) [9]，影響醣脂代謝的作用機制可能與脂聯素(adiponectin)、IRS-2/PI3K-Akt、SIRT1 傳遞路徑相關；研究證實其具多化合物，以槲皮素(querletin)成分含量最高，有調節多路徑、多機制的特點，可改善第二型糖尿病脂肪、肝臟、肌肉組織的胰島素抗性(insulin resistance) [10,11]。

檢索近年與葛根芩連湯相關臨床研究，主要應用於第二型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus,

T2DM)、潰瘍性結腸炎[12]。治療 T2DM，無論單用及併用糖尿病用藥，其空腹血糖、餐後血糖、糖化血色素數值都能有效改善[13]；用於 T2DM 合併非酒精性脂肪肝的治療，可糾正 CD4+/CD8+ T 細胞失衡，促進機體免疫、減輕炎症[14]。潰瘍性結腸炎的實證研究，併用葛根芩連湯相較於傳統治療更具有有效性及安全性；亦可協同西藥如 sulfasalazine 提高其療效，明顯降低 TNF- α 的數值，有較好的抗炎效果[15,16]。

現代臨床應用





常用於治療急性腸炎、細菌性痢疾、潰瘍性結腸炎、小兒秋季腹瀉、胃潰瘍等，也應用於糖尿病及其併發症、頸動脈粥樣硬化、高血壓、急性腦梗塞及過敏性紫癍病等慢性代謝性及複雜性疾病[8]。臨床常與天麻鉤藤飲、柴胡加龍骨牡蠣湯合用治療高血壓，而大劑量使用葛根(30-120g)是有效的關鍵[17]。《中國 2017 版之 2 型糖尿病防治指南》將葛根芩連湯明定為第二型糖尿病早、中期腸道濕熱證的主選方藥[18]。

臨床觀察葛根芩連湯治療 T2DM，可增強西藥療效和減少其副作用，如併用 metformin 可為高效輔助劑，並減輕其所引起的胃腸道不適，包括腹瀉、噁心、脹氣、消化不良、嘔吐等症狀，更提高患者對治療的順從性[19]。以中醫藥治療兒童抗生素耐藥性細菌性腹瀉，於基礎治療併用葛根芩連湯，可有效治療小兒濕熱腹瀉，有清熱化濕止瀉，也能降低抗生素的使用率[20]

結論

古今用法與時俱進，葛根芩連湯為治療腸道濕熱內蘊的經典名方，適用於濕熱、痰熱、鬱熱、火熱證皆可；對消化道、心血管、神經系統、免疫系統等相關病證療效顯著，亦見於婦科、兒科、皮膚病等證治。藥簡力宏，其運用廣泛且安全有效，中醫具有異病同治的辨治特色，可用於多種急慢性病之治療。現代研究發現不論單用或併用中西醫治療，都能有效改善療效及不良反應，期待未來能有更多實證醫學之研究成果應用於臨床。

表一 葛根黃芩黃連湯之組成藥材名稱、藥典一日飲片量、飲片特徵*

藥材名稱/ 一日飲片量	飲片外觀	飲片特徵	基原/藥用部位	藥典規範/功效
葛根/12 公克		切面黃白色，粗糙，富粉性，纖維性強。	豆科 Leguminosae 植物野葛 <i>Pueraria Montana</i> (Lour.) Merr.var. lobata (Willd.) Maesen & S.M.Almeida ex Sanjappa & Predeep (<i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi)之乾燥根	葛根素(puerarin)不得少於2.5%。性甘、辛，涼。歸脾、胃經。發汗解肌，生津，透疹，止瀉。
黃芩/4.5 公克		皮部為黃褐色，木部黃色，導管群明顯，排列成不連續的環。	唇形科 Labiatae 植物黃芩 <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi 之乾燥根	黃芩苷(baicalin)不少於8.0%。性苦，寒。歸肺、膽、脾、心、大腸、小腸經。清熱燥濕，瀉火解毒，涼血止血，除熱安胎。
黃連/4.5 公克		切斷面不整齊，木部金黃色，髓部紅棕色，多數中央有空隙。	毛茛科 Ranunculaceae 植物黃連 <i>Coptis chinensis</i> Franch.、三角葉黃連 <i>Coptis deltoidea</i> C.Y.Cheng et P.K.Hsiao 或雲連 <i>Coptis teeta</i> Wall.之乾燥根莖	本品以氯化小蘗鹼(berberine chloride)計，所含小蘗鹼(berberine)不得少於4.2%。性苦，寒。歸心、脾、胃、肝、膽、大腸經。清熱燥濕，瀉火解毒。
炙甘草/3 公克		外表棕紅色，有明顯的形成層環紋和放射狀紋理，中心髓部小。	豆科 Leguminosae 植物甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.、脹果甘草 <i>Glycyrrhiza inflata</i> Batalin 或光果甘草 <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.之乾燥根及根莖	甘草酸(glycyrrhizic acid)不得少於2.0%。性甘，平。歸心、肺、脾、胃經。補脾和胃益氣，潤肺止咳祛痰，緩急止痛，緩和藥性，調和諸藥。

*資料來源：臺灣中藥典第四版

參考文獻

1. 郝萬山：傷寒論講稿。北京：人民衛生出版社 2018：92-93。
2. 吳利、彭玲、陳蓉：葛根芩連湯臨床應用及實驗研究進展。河南中醫 2021；41(4)：527-531。
3. 鄧中甲：方劑學講稿。北京：人民衛生出版社 2021：173-174。
4. 史晨旭、杜佳蓉、吳威：葛根化學成分及藥理作用研究進展。中國現代中藥 2021；23(12)：2177-2195。
5. Hu Q, Zhang W, Wu Z, et al. Baicalin and the liver-gut system: Pharmacological bases explaining its therapeutic effects. *Pharmacol Res.* 2021;165:105444.
6. Ai X, Yu P, Peng L, et al. Berberine: A Review of its Pharmacokinetics Properties and Therapeutic Potentials in Diverse Vascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2021;12(3):762654.
7. 李娜，張晨，鐘贛生：不同品種甘草化學成分、藥理作用的研究進展及質量標誌物(Q-Marker)預測分析。中草藥 2021；52(24)：7680-7692。
8. 劉蓮萱、吳威、龐琳琳等：葛根芩連湯化學成分、藥理作用及臨床應用研究進展。中華中醫藥學刊 2021。
9. 王嘉員，樊建霜，曾耀明：葛根芩連湯加味治療急性感染性腹瀉(腸道濕熱證)療效觀察。中國中醫急症 2017；26(03)：509-511。
10. 孫洪平、範堯夫、劉超：葛根芩連湯治療糖尿病的研究進展。臨床醫藥實踐 2019；28(12)：934-937。
11. Zebiao Caoa et al. Identification of potential bioactive compounds and mechanisms of Gegen Qinlian decoction on improving insulin resistance in adipose,

- liver, and muscle tissue by integrating system pharmacology and bioinformatics analysis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021; 264: 113289.
- 徐敬宣、付秋菊、錢曉萍：基于 CNKI 數據庫葛根芩連湯相關研究的可視化分析。世界中西醫結合雜誌 2020; 7 (15): 1185-1191。
 - 丁大飛、鄭曙琴：葛根芩連湯治療 2 型糖尿病 Meta 分析。河南中醫 2019; 39(7): 1009-1015。
 - 范堯夫、曹琳、孫洪平等：葛根芩連湯治療 2 型糖尿病合併非酒精性脂肪性肝病效果的臨床研究。中國全科醫學 2021; 24(36): 4587-4592。
 - Huang J, Zhang J, Wang Y, et al. Scientific Evidence of Chinese Herbal Medicine (Gegen Qinlian Decoction) in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2022:7942845.
 - 孫興紅、吳毅娟、張相安：葛根芩連湯加減聯用西藥治療潰瘍性結腸炎的 Meta 分析。中醫臨床研究 2022; 14(2): 144-148。
 - 熊興江：葛根芩連湯方證及其在糖尿病、高血壓病、高脂血症、肥胖中的運用。中國中藥雜誌 2020; 45(12): 2760-2764。
 - 中華醫學會糖尿病學分會：中國 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)。中華糖尿病雜誌 2018; 10(01): 43。
 - Ren L, Cheng Y, Qin F. Herbal Formula Gegen-Qinlian Decoction for Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020:3907920.
 - Bi CR, Jing W, Xie XF, et al. Efficacy and mechanism of traditional Chinese medicine in relieving antibiotic-resistant bacterial diarrhea in children: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):426.



衛福部公告

2022 年 10-12 月藥物安全警訊

衛福部公告新型口服抗凝血藥品 (novel oral anticoagulants, NOACs) 之臨床效益及風險再評估結果相關事宜 (摘自 2022/10/06 衛福部食藥署公告)

衛福部考量 NOACs 藥品與 glecaprevir/pibrentasvir (Maviret[®]) 或 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi[®]) 等 P-醣蛋白抑制劑 (p-gp inhibitor) 類藥品併用時，或用於年長者時，可能導致病人出血風險增加，為保障民眾用藥安全，依據藥事法第 48 條彙整國內外臨床文獻資料進行整體性評估，決定修訂藥品之中文仿單：

- 含 dabigatran 成分藥品之中文仿單應修訂如下：
 - 於「禁忌症」處加刊「固定劑量複方藥品 glecaprevir/pibrentasvir」，並於「警語及注意事項」、「交互作用」及「藥物動力學特性」等段落加刊與 P-醣蛋白抑制劑類藥品併用之相關警語。
 - 修訂「用法用量」段有關年長者使用劑量之建議內容。
- 含 edoxaban 成分藥品之中文仿單應於「交互作用」段落加刊併用

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 之安全性資訊及不建議兩者同時併用相關警語。

衛福部公告含 azathioprine 成分藥品安全評估相關事宜 (摘自 2022/10/11 衛福部食藥署公告)

全國藥物不良反應通報中心接獲數件疑似使用含 azathioprine 成分藥品導致全血球低下 (pancytopenia) 之不良反應通報，當中包含死亡及危及生命之案例，並有個案基因檢測結果顯示 NUDT15 基因表現型為弱代謝型 (poor metabolism)。目前已知 TPMT 及 NUDT15 具基因多型性，其基因變異型與 azathioprine 代謝相關，而有關藥品基因體學相關文獻研究內容綜整如下：

- TPMT 基因表現為弱代謝型者，發生於歐美及非裔族群之機率較高 (約 0.3%)，於東亞裔族群之發生機率較為罕見；NUDT15 基因表現為弱代謝型者，發生於東亞裔族群之機率約為 2% (具風險之基因變異頻率約為 9.8%)，於歐美族群中較為罕見 (<1%)。
- 此兩類基因多型性具有種族特異性，根據目前研究指出，TPMT 及 NUDT15 之酵素代謝基因型雖可於用藥前由基因檢測發現，卻無

法辨識所有可能造成 azathioprine 不良反應或毒性之風險因素，故基因檢測仍無法取代定期進行全血球監測在臨床治療上之必要性。

食品藥物管理署經彙整國內、外相關資料進行整體性評估，評估結果為：含 azathioprine 成分藥品中文仿單應於「警語及注意事項」段落刊載 TPMT 缺乏、NUDT15 基因變異可能增加骨髓抑制風險，以及用藥期間應密切監測全血球之相關安全性資訊；同時，為保障民眾用藥安全，已要求含 azathioprine 成分藥品許可證持有商辦理中文仿單變更，並提醒醫療人員注意相關風險：

1. 先天性缺乏硫嘌呤甲基轉移酶 (TPMT) 活性之病人對 azathioprine 的骨髓抑制作用非常敏感；NUDT15 表現微弱代謝型者在亞裔族群中發生頻率較高，此類病人使用 azathioprine 治療時，可能會增加嚴重的骨髓抑制風險，並可能導致病人危及生命或死亡之後果。
2. 目前基因檢驗尚無法辨識出所有具嚴重毒性風險因子的病人，因此在使用 azathioprine 時須密切監測病人之血球計數。
3. 使用 azathioprine 期間，應特別監測血液毒性是否發生，必要時調降維持劑量以達到臨床反應所需之最低劑量。開始使用 azathioprine 的 8 週內，建議最少每週進行一次全血細胞監測（包含血小板），高劑量下或有嚴重腎臟/肝臟功能不全時更應密切進行測量，後可視情況逐漸減少測量頻率。使用 azathioprine 8 週後，建議每月進行一次全血細胞監測或者至少間隔不要超過 3 個月。
4. 血球計數一旦出現異常下降的徵兆，應立即中斷治療，因白血球與血小板在治療中斷後，仍可能會持續減少。

衛福部公告含 terlipressin 成分藥品安全評估相關事宜 (摘自 2022/12/16 衛福部食藥署公告)

2022/11/11 歐洲醫藥管理局 (EMA) 發布使用含 terlipressin 成分藥品於第一型肝腎症候群 (type 1 hepatorenal syndrome, type 1 HRS) 病

人，可能具發生嚴重呼吸衰竭及敗血症風險之安全資訊：

1. 根據一項納入第一型肝腎症候群病人的臨床試驗結果顯示，使用含 terlipressin 成分藥品治療的病人於第一次劑量給藥後 90 天內，發生並死於呼吸疾患之機率高於安慰劑組，且於研究中觀察到呼吸衰竭發生的頻率 (11%) 高於仿單所記載的發生頻率。此外，研究結果亦顯示，terlipressin 用藥組中有 7% 的病人發生敗血症，而於安慰劑組中則未有病人發生敗血症。
2. 經歐洲醫藥管理局藥品安全監視與風險評估委員會 (EMA-PRAC) 評估現有證據，並諮詢相關領域專家的意見後，建議需採取新的風險管控措施以確保使用 terlipressin 之臨床效益仍大於其風險。
3. 新的風險管控措施包括於含 terlipressin 成分藥品之仿單加刊警語如下：
 - (1) 該成分藥品應避免用於晚期慢性肝病急性惡化 (advanced acute-on-chronic liver disease) 或晚期腎衰竭 (advanced kidney failure) 之病人。
 - (2) 患有呼吸相關疾病的病人，在開始使用 terlipressin 前應先接受治療以控制病情。
 - (3) 於用藥期間及治療後，皆應監測病人是否出現呼吸衰竭、感染的徵候及症狀。
 - (4) 建議醫療人員考慮採用靜脈連續輸注或滴注的給藥方式，取代一次性全劑量給藥之快速靜脈注射 (bolus injection) 方式，以降低發生嚴重不良反應的風險。

食品藥物管理署說明：我國目前核准含 terlipressin 成分藥品許可證共 4 張，其中文仿單於「用法用量」段刊載「第一型肝腎症候群：每 24 小時，3 到 4 毫克 terlipressin acetate 分成 3 或 4 次注射」，並於「警告及注意事項」段刊載「為了避免注射部位局部壞死，一定要靜脈注射。高血壓、已知有心臟病冠狀動脈功能不全、腎功能不全、腦血管或周圍血管疾病、呼吸衰竭的病人治療時要特別小心」，惟未提及避免用於晚期慢性肝病急性惡化與晚期腎衰竭之病人、嚴重呼吸衰竭（可能致命）、敗血症

風險，及建議連續輸注方式以降低相關嚴重不良反應等安全性資訊；現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施，提醒醫療人員應注意事項：

1. 臨床研究中觀察到含 terlipressin 成分藥品用於治療第一型肝腎症候群時，發生呼吸衰竭風險高於先前已知的風險程度；此外，敗血症亦為使用 terlipressin 於治療上述族群之風險。
2. 含 terlipressin 成分藥品應避免用於晚期腎功能不全（血清肌酸酐 $\text{SCr} \geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5.0 mg/dl)）、慢性肝衰竭急性惡化（acute-on-chronic liver failure, ACLF）達第三級及/或末期肝病評分模型（model for end-stage liver disease, MELD）分數 ≥ 39 分之病人，除非其臨床效益大於風險，方可考慮使用 terlipressin 於上述族群。
3. 若病人有呼吸困難狀況，或自身呼吸相關疾病有惡化之情形時，在開始使用 terlipressin 前應先穩定相關病情，並於 terlipressin 治療期間密切監控。如果病人出現呼吸相關症狀，可考量降低白蛋白劑量；若症狀嚴重或未有改善，應停用含 terlipressin 成分藥品。
4. 此外，應密切監測病人是否出現感染相關症狀。
5. 建議可考慮以靜脈連續輸注方式取代快速靜脈注射（bolus injection）之方式給藥，以降低發生嚴重不良反應的風險。



藥物不良反應通報分析

2022年第四季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

王思璇

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

2022年第四季(10-12月)全院區藥物不良反應共接獲340件通報,排除17件非藥物不良反應、14件重複通報、14件無法評估案例、22件資料不全案例,最後進行評估之案例為273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57.51%;通報者以醫師最多,佔49.82%;通報個案平均年齡約55.56歲(範圍介於0-96歲),大於65歲者佔40.29%。

評估結果分析如表二所示,嚴重度以中度最多,佔65.53%;造成原因以過敏最多,佔57.68%。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)(97件,佔35.93%),抗腫瘤與免疫刺激劑(31件,佔11.48%)及診斷用藥(27件,佔10%)。

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50.97%),其次為神經系統(佔7.74%);另發生症狀如表五所示,以發生rash/eruption最多,有99件(佔28.53%),其次為itching,有54件(佔15.56%),第三為dyspnea及urticaria各有12件(佔3.46%),未歸類症狀有40件(佔11.53%)。通報案件中有62件(佔22.71%)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226件(佔82.78%)。

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、需加護病房治療、治療需7天以上能恢復、其他),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25例,其次依序為COVID-19 vaccines 18例與ceftriaxone 17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 2022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		
林口	115	42.12
高雄	53	19.41
嘉義	52	19.05
情人湖	25	9.16
桃園	10	3.66
土城	7	2.56
鳳山	4	1.47
基隆	3	1.10
雲林	3	1.10
台北	1	0.37
通報來源		
住診	157	57.51
門診	109	39.93
急診	7	2.56
通報者		
醫師	136	49.82
藥師	87	31.87
護師	50	18.32
年齡(歲)	平均年齡	55.56±21.46
年齡層		
<17	18	6.59
18-30	18	6.59
30-39	26	9.52
40-49	40	14.65
50-59	43	15.75
60-64	18	6.59
65-69	25	9.16
70-79	51	18.68
>=80	34	12.45
性別		
女性	157	57.51
男性	116	42.49

表二 2022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	70	26.52
中度	173	65.53
重度	21	7.95
相關性		
極有可能	35	13.21
可能	224	84.53
存疑	6	2.26
造成原因		
過敏	139	57.68
不希望藥理反應	79	32.78
特異體質	23	9.54
處理方式		
未停藥但投與解藥	24	9.72
未停藥僅密切觀察	10	4.05
投與解藥並改變藥物治療	47	19.03
急救	1	0.40
停藥	40	16.19
停藥，改變藥物治療	32	12.96
停藥並投與解藥	92	37.25
減低藥物劑量	1	0.40

表三 通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數*	%
抗感染 (不含 J06,J07)	97	35.93
抗腫瘤與免疫刺激劑	31	11.48
診斷用藥	27	10.00
免疫	22	8.15
Analgesics 止痛	11	4.07
代謝	10	3.70
Nervous 神經	8	2.96
其他	8	2.96
呼吸系統	8	2.96
血液製品與造血系統相關用藥	7	2.59
泌尿道與性荷爾蒙製劑	7	2.59
胃腸道	7	2.59
Psycholeptics 精神	6	2.22
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs:M01A)	5	1.85
Anesthetics 麻醉	4	1.48
心臟血管系統	4	1.48

藥品分類	通報件數*	%
荷爾蒙製劑 (不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	3	1.11
解毒劑	2	0.74
皮膚製劑	1	0.37
眼、耳製劑	1	0.37
營養、電解質	1	0.37

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*	%
皮膚	158	50.97
神經系統	24	7.74
呼吸系統	19	6.13
其他	18	5.81
心臟血管	17	5.48
腸胃系統	16	5.16
肝臟系統	14	4.52
血液	12	3.87
眼耳口鼻	12	3.87
泌尿生殖系統	9	2.90
代謝、內分泌	6	1.94
精神系統	3	0.97
骨骼肌肉關節	2	0.65

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	99	28.53
Itching	54	15.56
Others	40	11.53
Dyspnea	12	3.46
Urticaria	12	3.46
Liver dysfunction	8	2.31
Diarrhea	8	2.31
Dizziness	7	2.02
Hematuria	6	1.73

*僅列出通報症狀件數五件以上的案件

表六 2022 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	Allopurinol	TEN, DRESS, SJS	過敏、特異體質
重度 2	Carbamazepine	TEN	過敏
重度 3	Carbimazole	Neutropenia	特異體質
重度 4	Celecoxib	DRESS	過敏
重度 5	Covid-19 vaccines	Myocarditis	特異體質
重度 6	Covid-19 vaccines	Hemorrhagic stroke	特異體質
重度 7	Covid-19 vaccines	Blurred vision, vein occlusion	特異體質
重度 8	Covid-19 vaccines	Coagulation disorder	不希望之藥理反應
重度 9	Dapsone	DRESS	過敏、特異體質
重度 10	Diclofenac	Anaphylactic shock	過敏
重度 11	Ertapenem	Seizure, dyspnea	過敏
重度 12	Everolimus	Others	不希望之藥理反應
重度 13	Leflunomide	Pneumonitis	不希望之藥理反應
重度 14	Levofloxacin	DRESS	過敏
重度 15	Mephenoxalone, celecoxib	DRESS	過敏
重度 16	Methimazole	Agranulocytosis	不希望之藥理反應
重度 17	Metoclopramide	Dyspnea, others	特異體質
重度 18	Propofol, rocuronium	Anaphylactic shock	過敏
重度 19	Rifampicin	Hyperbilirubinemia, jaundice	不希望之藥理反應
重度 20	Sugammadex	Anaphylactic shock	過敏
重度 21	Sulfamethoxazole and thrimethoprim	DRESS	過敏

縮寫對照：SJS, Steven-Johnson syndrome；DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms；TEN, toxic epidermal necrolysis

表七 2022 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	25	中度	Rash/ eruption	9
				Itching	8
				Urticaria	3
				Angioedema	1
				Chest tightness	1
				Chills	1
				Cough	1
				Dizziness	1
				Hypotension	1
				Seizure	1
				Short of breath	1
				Others	1
				2	Covid-19 vaccine
Hematuria	2				

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				Nephropathy	2
				Proteinuria	2
				Urticaria	2
				Hepatotoxicity	1
				Itching	1
				Rash/ eruption	1
				Seizure	1
			重度	Others	3
				Blurred vision	2
				Coagulation disorder	1
3	Ceftriaxone	17	中度	Rash/ eruption	9
				Itching	4
				Dyspnea	2
				Others	2
				Dizziness	1
				Hypotension	1
				Nausea	1
				Skin ulcer	1
				Thrombocytopenia	1
4	Piperacillin and tazobactam	13	中度	Rash/ eruption	8
				Itching	2
				Diarrhea	1
				Dyspnea	1
				Others	1
5	Cisplatin	10	中度	Itching	6
				Rash/ eruption	6
				Dyspnea	1
				Hypersensitivity	1
				Hypotension	1
				Irritation	1
				Tachycardia	1
				Others	1
6	Cefuroxime	9	中度	Rash/ eruption	4
				Itching	2
				Thrombocytopenia	1
7	Vancomycin	6	中度	Rash/ eruption	3
				Hypersensitivity	1
				Itching	1
				Thrombocytopenia	1
8	Cefazolin	5	中度	Rash/ eruption	5
				Itching	2
9	Sulfamethoxazole and trimethoprim	5	中度	Rash/ eruption	1
				Others	1
10	Metoclopramide	4	中度	Extrapyramidal symptoms	1
				Others	1
			重度	Dyspnea	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				Others	1
10	Amoxicillin and sulbactam	4	中度	Rash/ eruption	3
				Itching	1
10	Meropenem	4	中度	Rash/ eruption	2
				Thrombocytopenia	1
10	Ciprofloxacin	4	中度	Rash/ eruption	3
				Itching	2
10	Levofloxacin	4	中度	Itching	1
				Rash/ eruption	1
10	Teicoplanin	4	中度	Rash/ eruption	2
				Chills	1
				Dyspnea	1
				Hypersensitivity	1
10	Paclitaxel	4	中度	Dyspnea	2
				Others	2
				Chest tightness	1
				Anaphylactic shock	1
10	Oxaliplatin	4	中度	Hypersensitivity	1
				Itching	1
				Rash/eruption	1
				Urticaria	1
				Others	1
18	Atorvastatin	3	中度	Hepatotoxicity	1
18	Rosuvastatin	3	中度	Liver dysfunction	3
20	Ertapenem	3	中度	Seizure	2
			重度	Seizure	1
				Dyspnea	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