



藥學專業

## 嗜酸性白血球增多症(Hypereosinophilic syndrome, HES)與 Mepolizumab

陳怡廷 盧志魁  
林口長庚紀念醫院藥劑科

### 前言

嗜酸性白血球增多症(hypereosinophilic syndrome, HES)是一種嗜酸性白血球(eosinophil)持續過量產生，且因嗜酸性白血球浸潤引起器官損傷或功能障礙的血液疾病。嗜酸性白血球增多(hypereosinophilia, HE)是指周邊血液中絕對嗜酸性白血球計數 (absolute eosinophil count, AEC) 大於 1,500 個細胞/微升[1]。

HES 過去被認為是原發性(primary)或不明原因所引起，隨著診斷方式的進展，目前已可確認約四分之一的病因。美國的盛行率約為每十萬人中 0.36~6.3 人，屬於少見的血液疾病[2]。可能發生在任何年齡，確診病人的年齡多介於 20 至 50 歲之間，若在兒童時期確診，更容易出現免疫缺陷且 AEC 更高。臨床症狀會因侵犯部位不同而有差異，可能會影響任何器官系統，其中又以皮膚、呼吸道(肺部)、腸胃道、心臟、中樞神經系統等最常受到影響。

傳統治療 HES 的藥物包含：皮質類固醇(glucocorticoids)、細胞毒性藥物(cytotoxic agents)/化療藥物以及免疫調節劑(immunomodulatory agents)。近年發展了許多新的治療藥物，如：酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitors, TKI)、單株抗體(monoclonal antibodies)等，直接針對嗜酸性白血球作用，為 HES 提供更有效且藥物副作用更低的選擇。

### 案例報告

3 歲男童，體重 13.7 公斤，定期接種疫苗，剛搬入的新家有很多蟲子，家裡有養貓跟狗。間歇性低燒已持續 7 天，伴隨手腳疼痛且出現紅疹，活動力及食慾下降，昏昏欲睡，初步排除

COVID-19 感染，診斷為普通感冒。不久後病情惡化(脫水、尿量減少)而收治入院。血液檢查結果：白血球計數(WBC)  $305 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，血紅素(Hb) 8.9 g/dL，血小板(PLT)  $118 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，嗜酸性白血球(eosinophil) 90.7%，多形核白血球(segment) 0.3%，淋巴球(lymphocyte) 7.3%，單核球(monocyte) 0.7%。生化檢查結果：鐵蛋白(ferritin) 1,268 ng/mL，心肌旋轉蛋白 I (Troponin I) 4.064 ng/mL，B 型排鈉利尿胜肽(BNP) 1,318 pg/mL，N 端前腦利鈉肽(NT-proBNP) 8,702 pg/mL。其他檢查結果：腎臟超音波顯示右腎盂增大、腹部超音波顯示脾臟腫大、心臟超音波顯示左心室射出分率(LVEF)為 57%、肺部電腦斷層顯示左心室壁有微弱的低密度影像(似心肌炎)、骨髓檢查顯示嗜酸性白血球計數增加、巨核細胞增加、骨髓球系細胞和紅血球系細胞之比率(M/E ratio)約為 5。

初步治療策略為輸血並給予每天口服一次 hydroxyurea 250 毫克及每 6 小時注射 methylprednisolone 6 毫克(2 毫克/公斤/天)；同時限水並給予 milrinone 8.2 毫克及每 12 小時注射 furosemide 5 毫克；因個案曾接觸昆蟲及動物，於是經驗性給予每 12 小時口服 mebendazole 100 毫克以治療可能的寄生蟲感染。

個案經醫師診斷主要為 HES、Löffler 心內膜炎(endocarditis)、嗜酸性白血球增多性心肌炎(myocarditis)和充血性心衰竭(congestive heart failure)。由於 troponin I 異常升高，有心肌受損的可能，因此給予口服 imatinib 25 毫克，每天一次。骨髓穿刺及切片檢查結果顯示 PDGFRA (-)，染色

體正常且無惡性細胞。個案經治療後各項檢驗數值、活動力、食慾等均顯示改善。醫師依實證研究結果(詳情見後[3-4])，為病人申請 mepolizumab 恩慈藥物，出院後每個月皮下注射 mepolizumab 100 毫克作為維持治療，並持續追蹤病童之生命徵象及臨床症狀，目前病情穩定。

## HES 的探討

### 1. 致病機轉及分類

嗜酸性白血球源自骨髓中的造血幹細胞，其生長及存活和介白素 5(interleukin-5, IL-5)有著密切關係。若造血幹細胞、嗜酸性白血球的訊息傳遞路徑調控或 IL-5 的生成出現異常，都可能導致 HES。

依據致病機轉的不同，可將 HES 分類[5]為：

- (1) 骨髓增生性(myeloproliferative) HES (M-HES)，屬於原發性 HES，由於染色體 4q12 中的 CHIC2 片段間質基因缺失(deletion)，使前後兩段基因 FIP1L1-PDGFR 融合連接；染色體 5q31-q33 及 12p12-p13 基因重排(rearrangement)，使 PDGFRB-ETV6 基因融合，皆產生出活化的酪胺酸激酶結構，故使用 imatinib 治療特別有效。此外，染色體 8p11 上的 FGFR1 基因易位(translocation)，可能產生更具侵襲性的疾病。又染色體 8p22 及 9p24 的基因易位則會使位於該位置上的 PCM1-JAK2 基因融合，因而活化 Janus kinase 2 (JAK 2)。M-HES 的特徵為血中維生素 B12 濃度上升、貧血或血小板減少，肝、脾腫大等，這類病人較難用皮質類固醇控制病情。
- (2) T 淋巴細胞(T lymphocytic) HES (L-HES)，屬於次發性(secondary) HES，最常見為 CD3-CD4+ 異常而導致 IL-5 過多，及 IL-4、IL-13、GM-CSF 等細胞因子異常。特徵為皮膚及軟組織傷害。
- (3) 家族遺傳性(familial) HES，最常見為染色體 5q31-33 突變，屬於體染色體顯性遺傳，輕則無症狀，重則發生致命性的心內膜心肌纖維化。
- (4) 特發性(idiopathic) HES 為病因未知的 HES。
- (5) 單一器官侷限型(organ-restricted) HES，僅單一器官受到嗜酸性白血球的影響，如：嗜酸性白血球相關胃腸疾病、慢性嗜酸性白血球相關肺炎、Well's syndrome。
- (6) 具有明確診斷的 HES，例如：蠕蟲感染

(helminth infection)、發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease)，此時應優先治療原本的疾病。

### 2. 臨床症狀

HES 的臨床症狀具有異質(heterogeneity)，會根據受影響的器官或系統而不同，嚴重程度也可能會有很大的差異。

皮膚是最常受到影響的器官，常見的症狀有濕疹(eczema)、紅皮症(erythroderma)、皮膚增厚(lichenification)、反覆發作的蕁麻疹(urticarial)及血管性水腫(angioedema)[6]；至於黏膜潰瘍則較少見。藉由皮膚症狀類型的評估，對於鑑別 HES 的致病原因，可提供有參考價值的線索，例如：發生黏膜潰瘍的病人，容易發現 FIP1L1-PDGFR(+)[7]；淋巴瘤樣丘疹病人，可能具 FIP1L1-PDGFR 突變[8]。

肺部及呼吸系統為第二容易受影響的器官系統，常見的症狀為呼吸困難、咳嗽及喘鳴；影像學檢查會發現有肺浸潤(infiltration)、肋膜積水(pleural effusion)及淋巴結腫大(lymphadenopathy)。隨著病程可進展為肺纖維化(fibrosis)、心衰竭(heart failure)或肺栓塞(pulmonary embolism)[9]。

腸胃道可能引起的症狀包含胃炎、腸炎、結腸炎、慢性活動性肝炎、局部肝臟病變、膽管炎等，臨床表現為體重減輕、腹痛、嘔吐及腹瀉[6]。

心臟較少受到侵犯，一旦發生則可能危及生命，因此必須及早發現與治療。可能出現急性心肌炎(acute myocarditis)、心室內血栓(intraventricular thrombus)、心內膜心肌纖維化(endomyocardial fibrosis)和瓣膜增厚及破壞(valve thickening and destruction)等[10]。HES 相關的心臟疾病可分為三期[6]，其發生順序不一定且可能同時發生，分別為(1)急性壞死期，因嗜酸性白血球浸潤心肌，導致心內膜損傷，其臨床表現不明顯且生化檢驗值和心臟超音波皆可能正常。若發現 troponin I 數值升高，可作為心肌損傷的指標，心肌切片檢查可確認心肌受浸潤的情形。(2)血栓形成期，此期血栓沿著受損的心內膜產生，又同時可能活化體內的凝血機制，引起其他部位栓塞，例如：腦栓塞引起中風。(3)纖維化期，此期心肌出現纖維化導致瓣膜重塑(remodeling)，使得二尖瓣及三尖瓣閉鎖不全、心臟肥大，而表現出呼吸困難、胸痛症狀。心臟超音波及磁振造影(MRI)可確認血栓及纖維化的情

形。

神經系統受到嗜酸性白血球浸潤影響，可能發展為腦病變，表現出行為改變、運動失調、記憶力衰退及意識障礙；發生在肌肉骨骼，會引起關節炎、肌肉發炎、肌肉痠痛和關節痛；其他非特異性症狀包含：發燒、體重減輕、盜汗和疲勞等[11]。

### 3. 鑑別診斷

最早提出 HES 的是 Löffler 於 1936 年發表嗜酸性白血球相關之心肌纖維化的描述[12]。1975 年 Chusid 等人發表了 14 例特發性 HES 的回顧性分析，他們訂出 HES 的診斷標準為 AEC  $\geq$  1,500 個細胞/微升且持續 6 個月，以及沒有已知其他病因和具有嗜酸性白血球引起器官損傷的證據[13]。

為了及早診斷、避免延誤治療，並防止危及生命的嚴重器官損傷發生，目前對於 HES 的最新診斷標準為間隔 1 個月連續 2 次周邊血液檢查，皆測出 AEC  $\geq$  1,500 個細胞/微升，且具有因嗜酸性白血球增加引起的器官功能受損或喪失，以及排除其他可能造成器官損傷的疾病或原因，例如：藥物過敏、寄生蟲感染、惡性腫瘤、嗜酸性肉芽腫併多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)及 T 細胞病毒感染等[1]。

一旦符合上述診斷標準，應做進一步檢驗，包含：骨髓穿刺及切片，以檢查嗜酸性白血球的百分比及是否有癌細胞；此外，螢光原位雜合(fluorescent in situ hybridization, FISH)或反轉錄聚合酶連鎖反應(RT-PCR)等分子生物技術，可檢測是否有染色體異常[14]。

## 4. 治療

### (1) 急性治療

極少數需緊急治療的情況有 AEC  $\geq$  100,000 個細胞/微升、白血球  $\geq$  50,000 個細胞/微升和發生危及生命的併發症(例如：急性心衰竭、心臟受損、栓塞)等，應先靜脈注射大劑量的皮質類固醇，例如：每天給予 1 克的 methylprednisolone，並依症狀嚴重程度決定給藥的天數[6]。治療後 AEC 可能會在 24 小時內下降超過 50%，並在一週內穩定下來；但也可能發生單用類固醇治療效果有限的情況，此時需合併下列藥物治療[15]：

Imatinib mesylate：屬於 TKI，每日口服 400

毫克，尤其對 M-HES 的病人有效；此外，心臟受損的病也建議使用 imatinib 合併類固醇治療。此藥的副作用較 vincristine 小。針對 FIP1L1-PDGFR $\alpha$ (+)病人，通常於幾天內出現藥效，但 FIP1L1-PDGFR $\alpha$ (-)病人可能要在幾週後才出現藥效。(有關 imatinib 的詳情見後)。

Vincristine：屬於化療藥物，靜脈給予 1~2 mg/m<sup>2</sup>，每週至每月一次。給藥後可能在數小時內 AEC 數值即開始下降。

Hydroxyurea：屬於化療藥物，起始劑量為每日口服 500~1,000 毫克，若耐受性良好可增加至 2,000 毫克，需要一到兩週的時間才出現藥效。對於 AEC  $\geq$  100,000 個細胞/微升的病人，合併類固醇及高劑量 hydroxyurea(每公斤 50~100 毫克，最大劑量 6 克)，可迅速降低 AEC。(有關 hydroxyurea 的詳情見後)。

Cyclophosphamide：屬於化療藥物，對於 EGPA 及嚴重器官受損 HES 病人且對類固醇治療無效者，應加入 cyclophosphamide，其劑量為每天每公斤 2 毫克，可顯著降低死亡率[16]。

### (2) 第一線治療

非急性期病人，當 AEC  $\geq$  1,500 個細胞/微升且有症狀時，應給予治療以降低 AEC、改善症狀及防止疾病惡化，類固醇是首選藥物。對於 PDGFR $\alpha$ /B 基因異常，或 troponin I 升高有心肌受損疑慮的病人，首選治療藥物為 imatinib mesylate。當基因檢測結果尚未確定時，可使用類固醇合併 hydroxyurea 或 interferon  $\alpha$  作為經驗性治療(圖一)。對於無症狀或輕微症狀的病人，可暫時不給予任何治療，但需密切監測。

Imatinib mesylate 為小分子 TKI，可有效抑制 BCR-ABL 激酶及 KIT、DDR1/2、CSF-1R、PDGFR $\alpha$ /B 等酪氨酸激酶受體，誘導疾病緩解並防止病程進展，適用於 M-HES，例如：PDGFR $\alpha$ (+)或 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合[14]。口服起始劑量建議為每天 400 毫克，通常在服藥後一到兩週內 AEC 降至正常數值且症狀有所改善，之後再以最低有效劑量維持治療持續數年，以減少復發的可能性。此外，針對心臟功能受損或無症狀但 troponin I 值升高的 HES 病人，需同時併用 imatinib 及皮質類固醇(例如：prednisone 1~2mg/kg/day)治療 1~2 週，以防止疾病惡化

[17]。Imatinib 劑量相關的副作用有肌痛、周邊水腫及腹瀉，然而因其使用於 HES 病人的劑量相較於慢性骨髓性白血病低，因此副作用並不常見。Imatinib 具有致畸胎性，服用期間應採取避孕措施，且禁用於哺乳女性[18]。至於其他亦具有抗 PDGFR 活性的 TKI，如：dasatinib、sorafenib 及 nilotinib 對於 HES 的療效仍需更多研究證實。

Prednisone、prednisolone 或 methylprednisolone 等類固醇為非 M-HES 病人的首選藥物。在使用類固醇前應執行必要的檢測(表一)，以避免使用類固醇後改變這些檢驗數

值，及排除潛在病因或鑑別 HES 的種類；同時亦須評估病人是否為糞小桿線蟲(*Strongyloides infection*)感染，因單用類固醇會惡化此感染，需口服併用每天每公斤 200 微克的驅蟲藥 ivermectin 治療兩天。Prednisone 常用起始劑量為每天 20 至 60 毫克，一旦 AEC 下降且症狀得到穩定控制後，建議調降劑量至最低有效劑量；若 AEC 一週內沒有下降，則可給予較高劑量的類固醇，如：每天 1 克或每天每公斤 15 毫克的 methylprednisolone。

表一. 使用第一線類固醇治療前應執行的檢測

檢測	代表意義
全血細胞計數(Complete blood count)	若為嗜酸性白血球增多症(HES)病人，其他白血球的百分比會下降。
周邊血液抹片檢查(Blood smear)	觀察是否有型態未成熟的白血球，評估是否為原發性血液疾病。
肝腎功能(Hepatic and renal function)	評估肝臟是否受到嗜酸性白血球浸潤的影響及腎臟功能是否正常。
心肌旋轉蛋白 I (Troponin I)	評估是否有嗜酸性白血球相關的心肌炎(myocarditis)。
維生素 B12(Vitamin B12)	在骨髓性變異(M-HES)病人中可能上升，大於 2,000 pg/mL。
血清胰蛋白酶(Serum tryptase)	在骨髓性變異(M-HES)病人中可能上升，大於 11.5 ng/mL。
抗嗜中性白血球細胞質抗體 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)	在嗜酸性肉芽腫併多發性血管炎(EGPA)病人中可測得，如：氣喘、慢性鼻竇炎(rhino sinusitis)伴鼻息肉(nasal polyposis)。
淋巴球表行分析(Lymphocyte phenotype)	檢測是否具有變異的 T 細胞，評估是否為 T 細胞性變異(L-HES)。
基因檢測	FIP1L1-PDGFR 突變分析、BCR-ABL 和 T cell receptor(TCR)分析，評估為骨髓性變異(M-HES)及 T 細胞性變異(L-HES)的可能。
骨髓穿刺(aspirate)及切片(biopsy)	可用於細胞遺傳學(cytogenetic)的研究。
高解析度胸部電腦斷層(CT)或胸部 X 光攝影	可評估肺部是否受嗜酸性白血球浸潤影響。

### (3) 第二線治療

當第一線治療無效時，HES 的第二線治療藥物有 mepolizumab、hydroxyurea、interferon  $\alpha$ 、JAK 抑制劑(tofacitinib、ruxolitinib)、化療藥物(methotrexate、cyclophosphamide)及免疫抑制劑(cyclosporine、alemtuzumab、azathioprine)，其治療目標為減少器官損傷而非治癒 HES。此外，試驗中的藥物還有 reslizumab 及 benralizumab。其中 mepolizumab 會在後面詳細介紹。有關 HES 的治療策略，見圖一。

Hydroxyurea 可抑制嗜酸性白血球的生成，具有副作用少、價格便宜等優點，是除了 M-HES 及 L-HES 以外 HES 病人的首選二線藥品。當類固醇治療反應不佳時，可以每日 500 至 1,000 毫克的口服起始劑量合併類固醇治療，最大劑量為每日 2,000 毫克。Hydroxyurea 與其他化療藥物相比，其副作用少，但仍可能會發生少見的血小板

減少症、貧血以及劑量相關的胃腸道副作用。具有致畸胎性，服藥時應採取避孕措施。

傳統型 interferon  $\alpha$  及長效型 pegylated interferon，可作為對類固醇治療反應不佳之 HES 病人的二線藥物，一般合併低劑量類固醇使用，可緩解 HES 病人受損的器官。劑量相關的副作用包含：類流感症狀、憂鬱、周邊神經病變、疲勞、甲狀腺功能障礙、肝轉氨酶(AST)數值升高、血球減少等。

### (4) 異體造血幹細胞移植

異體造血細胞移植(allogeneic hematopoietic cell transplantation, alloHCT)是治療 HES 的最後一線策略。一般認為可能對難治型 HES 病人有效，尤其是對 imatinib 產生抗藥性的 PDGFR(+) 病人。alloHCT 也被考慮用於對一般化療藥物產

生抗藥性之 L-HES 進展為 T 細胞淋巴瘤的病人。

## Mepolizumab 的介紹

### 1. 藥理學

Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>)是第一個也是目前唯一被核准用於治療 HES 的 IL-5 單株抗體。IL-5 是一種與嗜酸性白血球息息相關的細胞激素，與其生長、分化、重組、活化及存活等有關。Mepolizumab 藉由與 IL-5 結合，防止 IL-5 與嗜酸性白血球上 IL-5 受體的  $\alpha$  鏈結合，抑制 IL-5 調控的下游訊息傳遞，使體內嗜酸性白血球的濃度降回並維持在正常值，減少臨床症狀的惡化。2020 年 9 月美國食品藥物管理局(FDA)核准 mepolizumab 用於治療 12 歲以上兒童及成人，患有 HES 且症狀持續 6 個月以上且無其他非血液學相關病因者。一般建議劑量為 300 毫克，每 4 週皮下給藥一次。常見的不良反應是頭痛、注射部位反應、背痛和疲勞。其劑型有自動注射器、預充填式注射器及乾粉凍晶注射劑。

### 2. 臨床試驗

一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗[3]，評估 mepolizumab 用於 HES 病人的安全性及有效性。受試者須為 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陰性，並接受每天 20 至 60 毫克的 prednisone 治療，將 AEC 維持在 1,000 個細胞/微升，以維持穩定的臨床狀態。試驗組及對照組分別靜脈注射 mepolizumab 及安慰劑，並逐漸減少 prednisone 的劑量，主要終點評估指標為治療 8 週後，將 prednisone 的劑量減少至每天 10 毫克或更低。研究結果分析：(1) 試驗組有 84% 的病人達到終點評估指標，安慰劑組則有 43% 達到(HR 2.90；95% CI 1.59~5.26； $p < 0.001$ )，且臨床症狀無惡化。(2) 治療 8 週後，試驗組中有 95% 的病人將 AEC 降至 600 個細胞/微升以下，而安慰劑組則有 45% 達到(HR 3.53；95% CI 1.94~6.45； $p < 0.001$ )。(3) 試驗組中有 7 位病人發生嚴重不良反應(共 14 次事件，包含 1 人死亡，平均暴露持續時間為  $6.7 \pm 1.9$  個月)，安慰劑組則有 5 位(共 7 次事件，平均暴露持續時間為  $4.3 \pm 2.6$  個月)。根據研究結果，使用 mepolizumab 合併類固醇治療 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陰性的 HES 病人，可降低 AEC、改善臨床症狀並減少類固醇的使用。

另一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，分別在 13 個國家的 39 個中心進行，針對 108 位 HES 疾病加劇(flare)病人進行評估[4]。HES 疾病加劇

定義為 HES 相關臨床症狀惡化或 AEC 增加，需要給予強化治療。篩選條件為：(1) 12 歲以上，診斷 HES 持續 6 個月以上；(2) 在過去 12 個月發生 2 次以上的 HES 疾病加劇；(3)  $AEC \geq 1,000$  個細胞/微升；(4) FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陰性；(5) 排除已鑑別其他可能病因之次發性 HES 病人。受試者皆接受現有 HES 治療，包括類固醇、免疫抑制劑或細胞毒性藥物，以 1:1 隨機分配，每 4 週接受皮下注射 mepolizumab 300 毫克或安慰劑，持續 32 週。主要終點評估指標為治療 32 週期間發生 HES 疾病加劇的病人比例及第一次發生 HES 疾病加劇的時間。研究結果分析：(1) 試驗組發生 HSE 疾病加劇的比例為 28%，而安慰劑組發生 HES 疾病加劇的比例為 56% (OR 0.28；95% CI 0.12~0.64； $p = 0.003$ )。(2) 試驗組治療第 8 週時，AEC 顯著下降達 92%。(3) 試驗組在 32 週內有 66% 的病人降低了 HES 疾病加劇的風險。(4) 試驗組與安慰劑組發生不良事件的比例相似。根據此研究結果顯示，使用 mepolizumab 合併現有 HES 治療，可有效降低 AEC、有效減少 HES 疾病加劇的發生並延長惡化時間，也發現能改善疲勞，且沒有發生新的不良事件。

### 結論

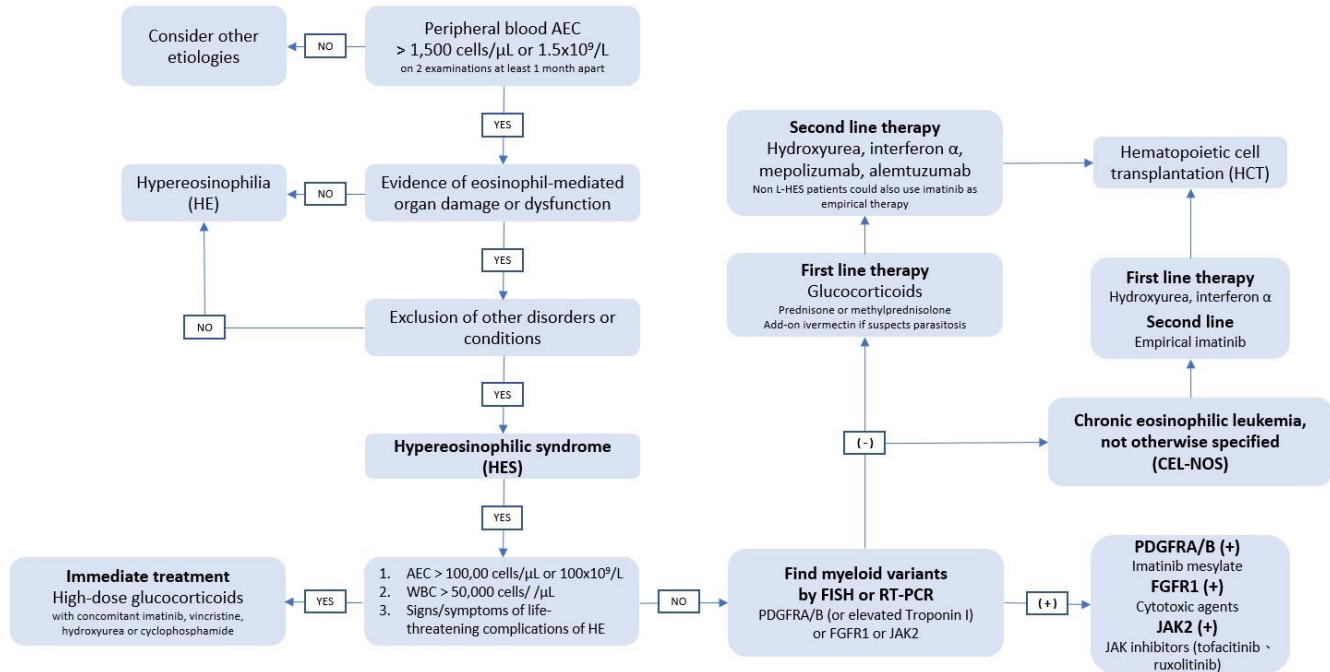
當周邊血液檢測出  $AEC \geq 1,500$  個細胞/微升且器官因此而受損時，排除其他可能的病因後，應考慮罕見的血液疾病 HES。治療目標為降低 AEC、改善症狀及預防疾病進展。急性 HES 應立即給予大劑量類固醇以迅速減少 AEC；非急性 HES 若屬於骨髓性變異或心臟受損的 HES，第一線治療藥物為 imatinib，而其他的 HES 病人則以類固醇為首選治療藥物。若藥效反應良好，建議將藥物調整為最低有效劑量持續治療以穩定病情。若第一線治療失敗，可以考慮第二線藥物，如：mepolizumab、hydroxyurea、interferon  $\alpha$ 、JAK 抑制劑。

Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>)為 FDA 近 14 年來第一個被核准用於治療 HES 的新療法藥物，藥理機轉為 IL-5 抑制劑，藉由抑制 IL-5 的訊息傳遞，減少嗜酸性白血球的增生、成熟及存活，有效降低病人臨床症狀的惡化、延長惡化的時間，同時也具有改善疲勞的優點。最近，FDA 又新增

mepolizumab 一項適應症：慢性鼻竇炎合併鼻息肉(chronic rhino sinusitis with nasal polyps, CRSwNP)[19]。反觀國內，mepolizumab 雖已取得國內藥品許可證，但 TFDA 核准適應症至今仍

未將 HES 及 CRSwNP 納入，期盼不久的將來，TFDA 能核准 mepolizumab 用於治療 HES，以造福更多這類的病人。

圖一. 嗜酸性白血球增多症 (HES) 的治療策略[20]



參考文獻

1. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:607-612.
2. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:179-181.
3. Marc E, Amy D, et al. Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358:1215-1228.
4. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146 (6) :1397-1405.
5. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:45-49.
6. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83:2759-2779.
7. Klion AD, Noel P, Akin C, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood.* 2003;101:4660-4666.
8. McPherson T, Cowen EW, McBurney E, et al. Platelet-derived growth factor receptor-α-associated hypereosinophilic syndrome and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatology* 2006; 155:824-826.
9. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97:78-92.
10. Take M, Sekiguchi M, Hiroe M, et al. Clinical spectrum and endomyocardial biopsy findings in eosinophilic heart disease. *Heart Vessels Suppl* 1985; 1:243-249.
11. Moore PM, Harley JB, Fauci AS. Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102:109-114.
12. Hoffman FG, Rosenbaum D, Genovese PD. Fibroplastic endocarditis with eosinophilia (Löfller's endocarditis

- parietalis fibroplastica) : case report and review of literature. *Ann Intern Med.* 1955;42 (3) :668-680.
13. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54 (1) :1-27.
  14. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1201-14.
  15. Prin L, Lefebvre P, Gruart V, et al. Heterogeneity of human eosinophil glucocorticoid receptor expression in hypereosinophilic patients: absence of detectable receptor correlates with resistance to corticotherapy. *Clin Exp Immunol* 1989; 78:383-389.
  16. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:666.
  17. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, et al. Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003; 102:3456-3457.
  18. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40:21-25.
  19. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published online ahead of print, April 16, 2021]. *Lancet Respir Med.* 2021;1141-1153.
  20. Jason Gotlib. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017 Nov;92 (11) :1243-1259.



藥學專業

## 中藥輔助治療糖尿病足潰瘍的研究進展

林志遠<sup>1</sup>、郭旻奇<sup>1</sup>、邱名榕<sup>1</sup>、陳立偉<sup>2</sup><sup>1</sup> 台北長庚紀念醫院中醫藥劑部中藥科<sup>2</sup> 林口長庚紀念醫院中醫藥劑部

### 前言

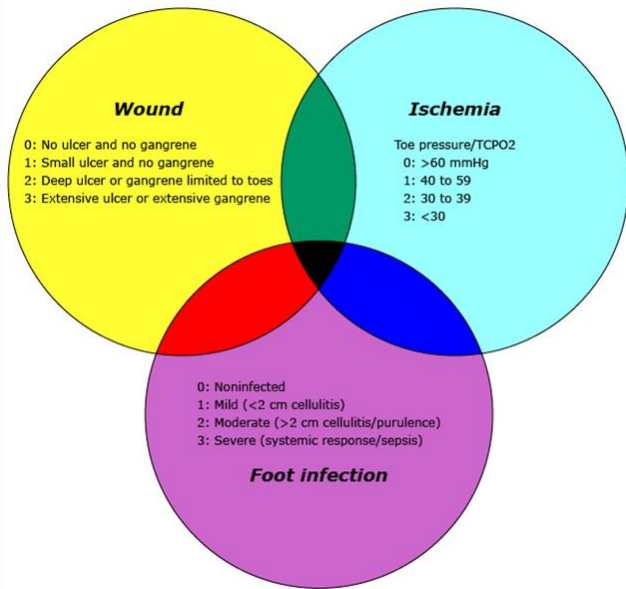
糖尿病周邊神經病變 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病常見的併發症，第 2 型糖尿病罹患 DPN 的盛行率高達 50%。DPN 分為疼痛型與非疼痛型，通常以症狀治療為主。臨床上會以 pregabalin 或 duloxetine 等藥物來緩解患者的糖尿病周邊神經病變疼痛 (diabetic peripheral neuropathy pain, DPNP)[1]，其衍生症狀包括：劇烈疼痛、麻木，以至於不良於行、與足部潰瘍，將使日後截肢的風險明顯上升 [1]。糖尿病足潰瘍是造成美國非外傷性截肢原因的三分之二[2]，依照 2009 年統計台灣糖尿病患者的截肢率為 0.3% [3]。糖尿病足是長期糖尿病引起的併發症，出現感染、足部潰瘍、神經性的關節病變等，稱為糖尿病足症候群。糖尿病患者發生足部潰瘍比率約為 15%，終其一生發生率可能高達 25% [3]。壞死組織的清創術對於潰瘍癒合很重要，應根據潰瘍滲出液、乾燥或壞死組織的嚴重程度等特徵選擇敷料。適度的敷料使用可提供患部保護、促進傷口水合作用或防止過度潮濕[2]。在適當處理清創、減壓、感染和缺血後，負壓傷口治療、高壓氧治療、

生長因子 (growth factors) 等輔助療法可能有助於促進傷口癒合[2]。血小板衍生生長因子凝膠製劑 becaplermin 經美國食品藥物管理局 (FDA) 批准用於糖尿病足潰瘍的輔助治療，與對照組相較，使用 becaplermin 凝膠 3 管 (45 公克) 以上治療的患者，發生續發性癌症的死亡率會增加 [2]。

治療糖尿病足潰瘍的第一步是針對潰瘍進行評估、分級和分類。Wagner 分類系統中將潰瘍分為五級：一級 (Grade 1) 為表淺潰瘍，僅皮膚和皮下組織；二級 (Grade 2) 為深部潰瘍至肌腱、肌肉、關節囊或骨骼；三級 (Grade 3) 為深部潰瘍伴膿腫、骨髓炎或肌腱炎；四級 (Grade 4) 為部分足部壞疽；五級 (Grade 5) 為全足壞疽 [2]。Wagner 分類系統未考慮足部血管狀態的變異性，且缺乏描述共存深度、感染和缺血的特性，因此已不再被廣泛運用 [4]。糖尿病足部傷口的評估方法以 WIFI (Wound, Ischemia, Foot Infection) 系統為主，包括：傷口、缺血及足部感染等三個面向，再依據嚴重程度分配 0~3 的分數 (圖 1) [2]。以 WIFI 系統評估時，建議應將

是否罹患糖尿病區分為不同的評估類別，並另外注意糖尿病患者是否存在神經病變。

圖 1.慢性傷口/組織缺損的主要因素:缺血、感染、傷口範圍[2]。



### 中藥輔助治療

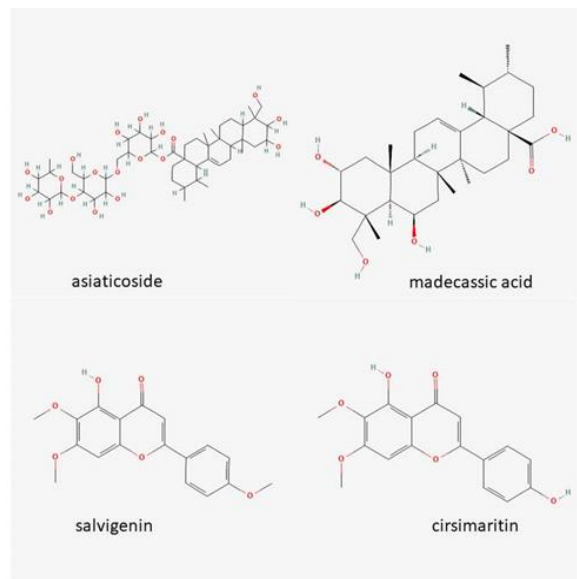
在以 1997-2008 年間健保資料庫分析的研究中，以中藥治療第二型糖尿病腎病變前 10 種最常使用複方處方中，處方頻次最高者為六味地黃丸，約占使用總量的 8.0%。中醫師運用六味地黃丸養陰清熱的功用，來治療糖尿病及其神經病變、腎病變等相關症狀[5]。明代醫家陳實功在其著作外科正宗一書以托裡消毒散治療癰疽已成不得內消者，服用後未成者可消，已成者即潰，腐肉易去，新肉易生，與西醫治療壞死組織之清創術，有異曲同工之妙。除了托裡消毒散之外，另有排膿內托散、透膿散、內托千金散、神功內托散、內托黃耆散、滋陰內托散、芎歸內托散及黃耆內托散等托裡消毒散類方，基本結構均為補益氣血藥加透膿藥。外科正宗一書常用的補益藥有人參、黃耆、當歸、白芍等，常用的透膿藥有白芷、皂角刺、穿山甲、桔梗等[6]。

### 植物新藥外治

糖尿病足潰瘍(diabetic foot ulcer, DFU)的植物新藥積雪草、到手香萃取物外用藥膏(Fespixon cream, ON101)已取得我國藥品許可證供外用 [7-9]。成分含積雪草萃取物 S1 及到

手香萃取物 PA-F4，S1、PA-F4 含量分別為 1% 及 0.25% [8]。兩種組成中藥之基原分別為：繖形科植物積雪草 *Centella asiatica* (L.)及唇形科植物到手香 *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng.。積雪草又稱為雷公根、乞丐碗、蚶殼草等，其萃取物 S1 包括：積雪草苷(asiaticoside)，羥基積雪草酸(madecassic acid)兩種主要化合物。到手香又稱為左手香，其萃取物 PA-F4 包括：三裂鼠尾草素(salvigenin)，薊黃素(cirsimaritin)兩種主要化合物(圖 2)[10-15]。到手香和積雪草因為有抗發炎及傷口癒合的藥理作用，因此將兩者合用治療糖尿病足的潰瘍。到手香治療皮膚、感染、消化和呼吸問題，在非洲肯亞常用於治療燒傷、傷口、瘡瘍、昆蟲叮咬和皮膚過敏等皮膚疾患，在臺灣和其他東亞和南亞國家也用於治療咳嗽、發燒、喉嚨痛、腮腺炎和蚊蟲叮咬等[9]。積雪草的五環三萜(pentacyclic triterpene)活性成分可用於治療靜脈功能不全和妊娠紋，Shukla 等在天竺鼠傷口上局部使用 0.2% 積雪草苷(asiaticoside)溶液後，羥脯胺酸(hydroxyproline)、抗張強度(tensile strength)、膠原蛋白和上皮形成(epithelialization)均增加[9]。

圖 2.積雪草苷(asiaticoside)，羥基積雪草酸(madecassic acid)，三裂鼠尾草素(salvigenin)，薊黃素(cirsimaritin)的化學結構[10-15]。

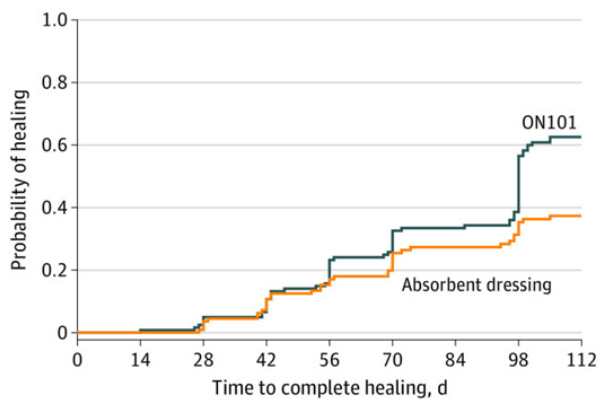


在糖尿病足潰瘍 16 週治療期間，ON101 組的完全癒合率較高，共 74 名 (60.7%)，對照組則有 40 名 (35.1%)。每週完全癒合的累積發生



率，從第4週起也是ON101組持續有較高的機率。ON101組達中位人群癒合天數為98天，對照組則因最終僅有40名患者(35.1%)的潰瘍傷口癒合，而無法計算(圖3)[8]。

圖3. 完成癒合時間的Kaplan-Meier圖。存活曲線表示每次就診時潰瘍癒合的發生率。完全癒合定義為在連續2次就診時觀察到上皮形成。使用隨機分配到吸收性敷料(Hydrofiber; ConvaTec Ltd)組(n=114)或ON101組(n=122)進行Kaplan-Meier分析[8]。



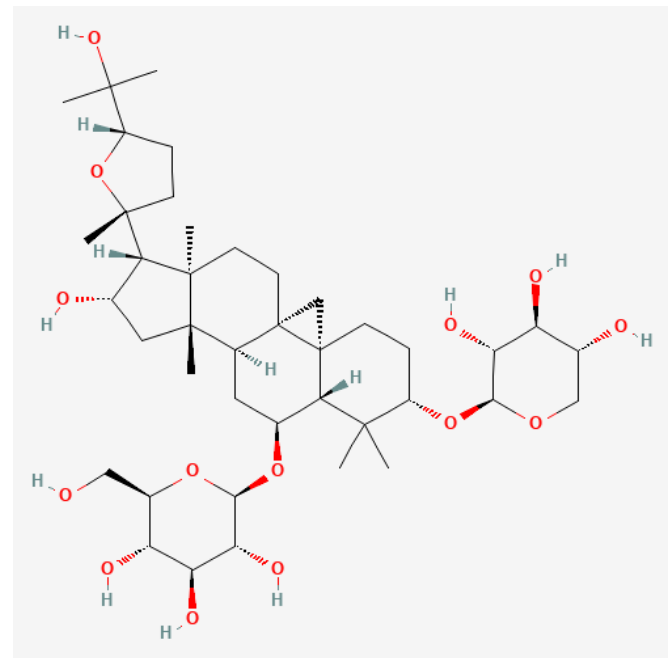
No. at risk	0	14	28	42	56	70	84	98	112
ON101	122	122	119	113	101	87	78	72	34
Absorbent dressing	114	112	111	104	93	86	76	69	47

### 中藥內治

黃耆複方NF3由黃耆(*Astragali Radix*, AR)和地黃(*Rehmanniae Radix*, RR)兩種中藥組成[16]，以2:1(w/w)的比例製備[17]。黃耆和地黃用於治療糖尿病足潰瘍，黃耆是補氣藥，地黃是滋陰藥，改善氣陰兩虛可以促進潰瘍癒合[17]。黃耆成分黃耆皂苷IV(*Astragaloside IV*)透過增加人臍靜脈內皮細胞中血管內皮生長因子受體(VEGFR)的表達，發揮了促進血管生成作用(圖4)[18]。地黃的水萃物在糖尿病足潰瘍大鼠體內也發揮了顯著的傷口癒合作用，具有更好的微血管形成、癩痕發展和上皮形成。NF3被證實可透過組織肉芽化、血管生成和抗發炎機制，可有效幫助糖尿病足潰瘍大鼠的傷口癒合[17]。高俊熙等人在2014年發表的NF3治療糖尿病足潰瘍的隨機對照雙盲研究結束時，NF3治療與安慰劑兩組參與試驗的各8人中，分別有6名及1名患者傷口面積減少，平均傷口面積減少比較分別是NF3組減少47.8%、安慰劑組14.1%，兩者沒有達到統計的顯著差異。患者

傷口面積之變化，NF3組呈現穩定減少，而安慰劑組則有顯著波動[17]。NF3及安慰劑兩組之平均癒合時間比較：分別為125天及137天。NF3組潰瘍癒合時間較安慰劑短(圖5)。潰瘍面積每日減少率則NF3組高於安慰劑，分別為3.55%及1.52%。

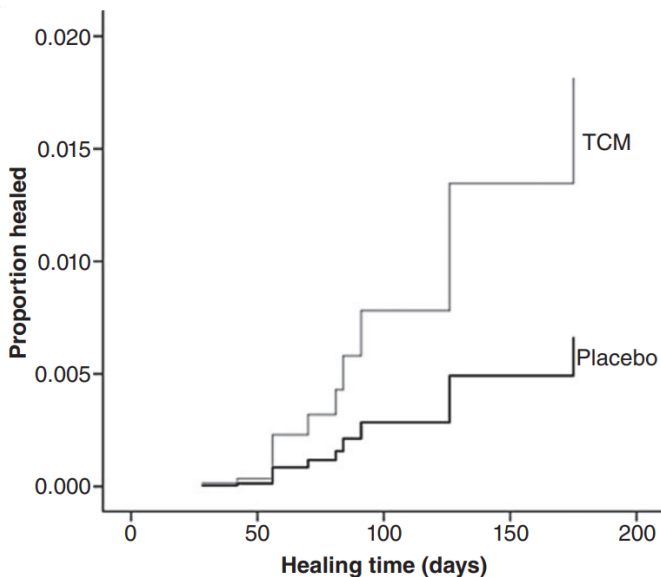
圖4.黃耆皂苷IV(*Astragaloside IV*)的化學結構[18]。



托裡消毒散精簡方(精簡方)是由黃耆15克、當歸15克、白芷12克、皂角刺12克等四味中藥組成的新複方，比例為5:5:4:4。托裡消毒飲(外科正宗)，收載於中藥基準方[19]。其效能為補氣益血，托裡消毒。適應症為瘡瘍氣血俱虛，托膿生肌。托裡消毒散方中黃耆、當歸可流通氣血，防止毒邪內陷，是托法的代表方藥；皂角刺善通經活血、消腫潰膿，白芷透膿而載毒外泄，是透法的代表方藥[20]。由外科正宗的原方12味藥精簡為黃耆、當歸、白芷、皂角刺等4味藥，原方上述中藥比例為2:2:1:1，精簡方則為5:5:4:4，增加透法藥物白芷、皂角刺的比例[20]。中醫理論托法是補氣和養血，黃耆補氣、當歸活血。透法是清潔傷口環境和排除毒素，白芷發汗解表，對抗外部對皮膚的有害影響，如寒冷、炎熱、潮濕和乾燥，皂角刺治療發炎性疾病，包括腫脹、化膿、癩腫和皮膚病[20]。精簡方是難治性傷口的中藥治

療方劑，其促進傷口癒合的功効良好[20]。以大鼠的研究顯示 70%酒精萃取之精簡方治療能顯著增加糖尿病傷口癒合的速度及提高傷口癒合的品質。這些作用與嗜中性白血球浸潤、巨噬細胞蓄積減少、血管生成增強及膠原沉積增加有關。精簡方可改善糖尿病受損的傷口癒合。如圖 6 所示，非糖尿病傷口在治療 14 天後完全癒合，而大多數糖尿病傷口保持開放，平均閉合率較低為 61.6%。糖尿病傷口在精簡方治療 4 天後顯著改善閉合 (24% vs 14%)，而精簡方使糖尿病傷口癒合率提高了 25.2% (86.8% vs 61.6%)[20]。

圖 5. Kaplan-Meier 分析顯示安慰劑組和 NF3 (TCM) 組潰瘍癒合時間，NF3 組癒合時間趨於縮短 ( $p = 0.262$ ) (每個潰瘍被計為一個分配給 NF3 或安慰劑組的單點[17])。

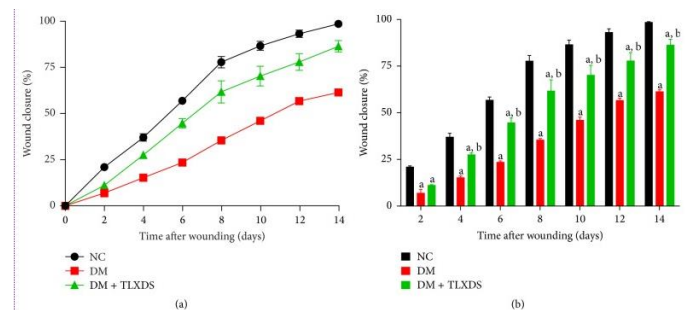


### 結論

植物新藥積雪草、到手香萃取物外用藥膏 (Fespixon cream, ON101) 的局部治療可改善糖尿病足潰瘍的癒合。黃耆複方 NF3 在體循環中的分子變化，解釋其可能有促進傷口癒合和抗炎效果，而證明 NF3 的臨床效益。托裡消毒散精簡方是一種治療難治性潰瘍的中藥方劑，對糖尿病損傷的創面有積極的修復作用。治療後傷口癒合的改善與炎症減少、血管生成增加和膠原沉積有關。中藥對於糖尿病足潰瘍的治療，在更多的基礎及臨床研究之後，未來可以

提供相關治療的另一種選項。

圖 6. 托裡消毒散精簡方 (TLXDS) 治療加速了糖尿病大鼠的傷口癒合。每隔一天監測 10 毫米穿孔活檢的傷口閉合百分比 (平均值  $\pm$  SEM)，直到第 14 天 (a、b)。在所有觀察時間點，與非糖尿病傷口相比，糖尿病傷口的癒合顯著延遲 ( $P < 0.05$ )。TLXDS 在第 4 天開始顯著改善傷口閉合 ( $P < 0.05$ )。觀察結束時 (14 天)，DM+TLXDS 組創面癒合率為 86.8%，而 DM 組閉合率僅為 61.6% [20]。NC:



normal control group。

### 參考文獻

1. 社團法人中華民國糖尿病學會：台灣糖尿病周邊神經病變臨床指引。2017。臺北市：社團法人中華民國糖尿病學會。
2. Armstrong DG, de Asla RJ. Management of diabetic foot ulcers. In: UpToDate, Collins KA (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Accessed on Nov 22, 2021.)
3. 鄭文昌、張木信、塗宜育、等：糖尿病足潰瘍治療回溯研究。臨床醫學月刊。2019; 83(1):43-48.
4. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, et al. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. Diabetes Care. 2001;24(1):84-8.
5. 黃中瑀、蔡岳廷、賴榮年：糖尿病腎病變患者服用中藥與未服用中藥之發生率比較。中醫藥研究論叢。2016;19(2):1-13.
6. 李正歡、張曉雲：陳實功方藥運用規律淺析。福建中醫藥。2018;49(6),40-2.
7. Prod Info: Fespixon cream, Oneness Biotech Co, Ltd, 2021.
8. Huang YY, Lin CW, Cheng NC, et al. Effect of a Novel Macrophage-Regulating Drug on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2122607.
9. Kuo YS, Chien HF, Lu W. Plectranthus amboinicus and Centella asiatica Cream for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Evid Based Complement Alternat Med. 201

10. Chen JW, Lu KM. Topical formulation for promoting wound healing (U.S. Patent No. 10,758,584). U.S. Patent and Trademark Office. 2020.
11. Chen JW, Lu KM. Promote the local prescription of wound healing (CN108778262). 中華人民共和國國家知識產權局。2018.
12. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 108062, Asiaticoside. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Asiaticoside>. Accessed Feb. 23, 2022.
13. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 73412, Madecassic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Madecassic-acid>. Accessed Feb. 23, 2022.
14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 161271, Salvigenin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Salvigenin>. Accessed Feb. 23, 2022.
15. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 188323, Cirsimaritin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cirsimaritin>. Accessed Feb. 23, 2022.
16. Ko CH, Yi S, Ozaki R, et al. Healing effect of a two-herb recipe (NF3) on foot ulcers in Chinese patients with diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Diabetes*. 2014;6(4):323-34.
17. Tam JC, Ko CH, Lau KM, et al. A Chinese 2-herb formula (NF3) promotes hindlimb ischemia-induced neovascularization and wound healing of diabetic rats. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):436-47.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 13943297, Astragaloside IV. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Astragaloside-IV>. Accessed Feb. 24, 2022.
19. 衛生福利部臺灣中藥典第四版編修委員編纂:臺灣中藥典第四版。2021.臺北市:衛生福利部。
20. Zhang XN, Ma ZJ, Wang Y, et al. The Four-Herb Chinese Medicine Formula Tuo-Li-Xiao-Du-San Accelerates Cutaneous Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats through Reducing Inflammation and Increasing Angiogenesis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:5639129.



## 衛福部公告

### 2021年10-12月藥物安全警訊

衛福部公告含 **Janus kinase(JAK)抑制劑類成分藥品安全評估相關事宜**(摘自 2021/11/29 衛福部食藥署公告)

2021/9/1 美國 FDA 發布有關用於治療特定慢性發炎疾病之 JAK inhibitors(含 tofacitinib, baricitinib, upadacitinib 成分), 有可能增加嚴重心臟相關事件、癌症、血栓和死亡風險的安全資訊。

1. 基於一項安全性臨床試驗評估結果, 美國食品藥物管理局(US FDA)認為含 tofacitinib 成分藥品可能具有增加嚴重心臟事件(如心肌梗塞或中風)、癌症、血栓和死亡之風險。這項試驗將含 tofacitinib 成分藥品和另一種用於治療風濕性關節炎之腫瘤壞死因子抑制劑(TNF blockers)進行比較, 其最終結果顯示較低劑量之含 tofacitinib 成分藥品也會增加血栓與死亡的風險。

2. 與 tofacitinib 成分屬相同藥品類別之其他兩個用於治療關節炎藥品(含 baricitinib 及 upadacitinib 成分)雖未進行類似大型臨床試驗, 其風險尚未經充分評估。然 US FDA 考量此 2 個成分藥品與含 tofacitinib 成分藥品具有相同作用機轉, 因此認為含 baricitinib 及 upadacitinib 成分藥品可能會有類似風險。

3. US FDA 於 2021/9/1 發布警訊, 要求修改含 tofacitinib、baricitinib 及 upadacitinib 成分藥品仿單, 以加框警語增列包含嚴重心臟相關事件、癌症、血栓和死亡風險等資訊。另為確保使用這三種成分藥品的病人其臨床效益大於風險, 將限縮這些藥品用於對於一種以上腫瘤壞死因子抑制劑(TNF blockers)藥品療效不佳或無法耐受之病人。



## 藥物不良反應通報分析

## 2021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

2021年第四季(10-12月)全院區藥物不良反應共接獲668件通報,排除24件非藥物不良反應、67件重複通報、30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525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50.48%;通報者以醫師最多,佔60.19%;通報個案平均年齡約52.04歲(範圍介於0-99歲),大於65歲者佔32.57%。

評估結果分析如表二所示,嚴重度以中度最多,佔55.53%;造成原因以過敏最多,佔37.77%。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免疫(232件,佔45.22%)抗感染(不含J06及J07類)(86件,佔16.76%)及抗腫瘤與免疫刺激劑(44件,佔8.58%)。

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34.27%),其次為神經系統(佔15.07%);另發生症狀如表五所示,以發生rash/eruption最多,有140件(佔20.32%),其次為itching,有60件(佔8.71%),第三為headache有25件(佔3.63%),未歸類症狀有164件(佔23.8%)。通報案件中有182件(佔34.67%)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451件(佔85.90%)。

第四季共通報133件藥物不良反應(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COVID-19 vaccines案件最多,共229例,其次依序為iohexol 25例與oxaliplatin 15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 2021年第四季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	%
<b>通報院區</b>		
土城	24	4.57
台北	6	1.14
林口	278	52.95
桃園	14	2.67
高雄	75	14.29
基隆	3	0.57
基隆情人湖	30	5.71
雲林麥寮	1	0.19
嘉義	81	15.43
鳳山	13	2.48
<b>通報來源</b>		
住診	265	50.48
門診	210	40.00
急診	50	9.52
<b>通報者</b>		
醫師	316	60.19
藥師	135	25.71
護師	74	14.10
<b>年齡(歲)</b>	平均年齡	52.04±21.43
年齡層		
<17	38	7.24
18-30	62	11.81
30-39	59	11.24
40-49	70	13.33
50-59	88	16.76
60-64	37	7.05
65-69	49	9.33
70-79	66	12.57
>=80	56	10.67
<b>性別</b>		
男性	241	45.90
女性	284	54.10

表二 2021年第四季評估結果分析

變項名稱	個案數	%
<b>不良反應嚴重度</b>		
輕度	96	18.64
中度	286	55.53
重度	133	25.83
<b>相關性</b>		
極有可能	44	8.53
可能	454	87.98
存疑	18	3.49
<b>造成原因</b>		
過敏	190	37.77
不希望藥理反應	161	32.01
特異體質	150	29.82
劑量過高	1	0.20
生理功能障礙	1	0.20
<b>處理方式</b>		
未停藥但投與解藥	57	11.03
未停藥僅密切觀察	20	3.87
投與解藥並改變藥物治療	76	14.70
急救	5	0.97
停藥	58	11.22
停藥，改變藥物治療	44	8.51
停藥並投與解藥	180	34.82
減低藥物劑量	1	0.19
其他	76	14.70

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	207	34.27
神經系統	91	15.07
心臟血管	62	10.26
呼吸系統	53	8.77
其他	49	8.11
血液	43	7.12
腸胃系統	27	4.47
骨骼肌肉關節	20	3.31
眼耳鼻	18	2.98
肝臟系統	13	2.15
精神系統	11	1.82
泌尿生殖系統	6	0.99
代謝、內分泌	4	0.66

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位

表三 通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數	%
免疫	232	45.22
抗感染 (不含 J06, J07)	86	16.76
抗腫瘤與免疫刺激劑	44	8.58
其他	34	6.63
診斷用藥	27	5.26
Analgesics 止痛	16	3.12
Psycholeptics 精神	12	2.34
泌尿道與性荷爾蒙製劑	11	2.14
呼吸系統	9	1.75
胃腸道	9	1.75
代謝	8	1.56
肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs: M01A)	7	1.36
心臟血管系統	5	0.97
Nervous 神經	3	0.58
抗過敏	3	0.58
血液製品與造血系統相關用藥	2	0.39
營養、電解質	2	0.39
皮膚製劑	1	0.19
眼、耳製劑	1	0.19
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	1	0.19

註：每件通報案件可能通報兩種以上藥品

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*	%
Others	164	23.80
Rash/ eruption	140	20.32
Itching	60	8.71
Headache	25	3.63
Dyspnea	21	3.05
Thrombocytopenia	21	3.05
Dizziness	20	2.90
Urticaria	18	2.61
Chest tightness	17	2.47
Numbness	12	1.74
Tachycardia	10	1.45
Abdominal pain	10	1.45
Diarrhea	9	1.31
Weakness	9	1.31
Drug fever	8	1.16
Hepatotoxicity	7	1.02
Hypotension	6	0.87

症狀分類	通報件數*	%
Hypersensitivity	6	0.87

\*僅列出通報症狀件數≥5的案

表六 2021年第四季 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	Acyclovir	others	不希望之藥理反應
重度 2	Allopurinol	SJS	過敏
重度 3	Amoxicillin	mucosa ulcer, others	過敏
重度 4	Atezolizumab	SJS	過敏
重度 5	Azathioprine	pancytopenia, neutropenia	不希望之藥理反應
重度 6	Baclofen	dizziness, others	不希望之藥理反應
重度 7	Carbamazepine	SJS	過敏
重度 8	Cefadroxil	others	過敏
重度 9	Ceftriaxone	rash/ eruption, drug fever	過敏
重度 10	Denosumab	bone destruction	不希望之藥理反應
重度 11	Oxacillin, cefazolin, vancomycin	itching, rash/ eruption, periorbital edema	過敏
重度 12	Pneumococcus, purified polysaccharides antigen conjugated	chills, dyspnea, others	不希望之藥理反應
重度 13	Sulfasalazine	hypersensitivity	過敏
重度 14	Teicoplanin, oxacillin, meropenem	DRESS	過敏
重度 15	Tizanidine	dizziness, others	不希望之藥理反應
重度 16-17	COVID-19 vaccines	abdominal pain, pancytopenia, diarrhea	特異體質
重度 18	COVID-19 vaccines	agranulocytosis	特異體質
重度 19-21	COVID-19 vaccines	arthritis, muscle tightness, weakness	不希望之藥理反應 特異體質
重度 22	COVID-19 vaccines	blurred vision	不希望之藥理反應
重度 23-31	COVID-19 vaccines	chest tightness, drug fever, dyspnea, headache, tachycardia, others	不希望之藥理反應 特異體質
重度 32-35	COVID-19 vaccines	coagulation disorder, others	不希望之藥理反應 特異體質
重度 36-37	COVID-19 vaccines	dizziness	不希望之藥理反應 特異體質
重度 38	COVID-19 vaccines	drug fever	不希望之藥理反應
重度 39	COVID-19 vaccines	dyspnea, numbness	特異體質
重度 40-41	COVID-19 vaccines	dysrhythmia, tachycardia	不希望之藥理反應 特異體質
重度 42	COVID-19 vaccines	encephalopathy	特異體質
重度 43-50	COVID-19 vaccines	headache, dizziness, drug fever, numbness, vision disturbance, weakness	不希望之藥理反應 特異體質

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 51-54	COVID-19 vaccines	heart failure, pulmonary edema, dyspnea, others	不希望之藥理反應
重度 55	COVID-19 vaccines	hypotension	過敏
重度 56	COVID-19 vaccines	neuropathy	不希望之藥理反應
重度 57-58	COVID-19 vaccines	numbness	特異體質
重度 59-109	COVID-19 vaccines	others	不希望之藥理反應 特異體質 過敏
重度 110-112	COVID-19 vaccines	pain, stiff, rigid	不希望之藥理反應 特異體質
重度 113	COVID-19 vaccines	pneumomediastinum	特異體質
重度 114	COVID-19 vaccines	proteinuria	特異體質
重度 115	COVID-19 vaccines	rash/ eruption, urticaria, itching	過敏
重度 116	COVID-19 vaccines	renal dysfunction, GI bleeding	特異體質
重度 117	COVID-19 vaccines	seizure	特異體質
重度 118	COVID-19 vaccines	SOB, others	特異體質
重度 119	COVID-19 vaccines	TEN	過敏
重度 120-127	COVID-19 vaccines	thrombocytopenia, thrombocytosis, leukocytosis, others	不希望之藥理反應 特異體質 過敏
重度 128-129	COVID-19 vaccines	weakness, sleepy	不希望之藥理反應 特異體質
重度 130	COVID-19 vaccines	nausea, vomiting	不希望之藥理反應
重度 131-133	COVID-19 vaccines	hepatotoxicity, liver dysfunction, prolonged fever, D-dimer elevation, hyperbilirubinemia, others	不希望之藥理反應 特異體質

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

表七 2021年第四季 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	COVID-19 vaccines	229	中度	others	46
				headache	12
				rash/ eruption	11
				urticaria	10
				numbness	6
				dyspnea	5
				itching	4
				thrombocytopenia	4
				weakness	3
				chest tightness	3
				dizziness	3

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				angioedema	2
				myalgia	2
				neuropathy	2
				vertigo	2
				tachycardia	2
				thrombocytopenia	1
				neuromuscular reaction	1
				bradycardia	1
				hypertension	1
				diarrhea	1
				drug fever	1
				abdominal pain	1
				muscle tightness	1
				thyroid dysfunction	1
				pain	1
			重度	others	58
				thrombocytopenia	7
				headache	7
				chest tightness	5
				dyspnea	5
				numbness	4
				dizziness	4
				arthritis	3
				heart failure	3
				coagulation disorder	3
				pain	2
				weakness	2
				abdominal pain	2
				dysrhythmia	2
				nausea	2
				hypotension	1
				vomiting	1
				diarrhea	1
				agranulocytosis	1
				blurred vision	1
				pancytopenia	1
				SOB	1
				neuropathy	1
				urticaria	1
				hepatotoxicity	1
				pulmonary edema	1
				proteinuria	1
				seizure	1
				leukocytosis	1
				renal dysfunction	1
				muscle tightness	1
				itching	1
				thrombocytosis	1
				vision disturbance	1



排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				tachycardia	1
				TEN	1
				liver dysfunction	1
				GI bleeding	1
				hyperbilirubinemia	1
				encephalopathy	1
				drug fever	1
				stiff/rigid	1
				rash/eruption	1
2	iohexol	25	中度	rash/ eruption	11
				itching	7
				others	2
				urticaria	1
				angioedema	1
				SOB	1
				cough	1
				nausea	1
3	oxaliplatin	15	中度	rash/ eruption	9
				itching	6
				abdominal pain	3
				others	2
				dyspnea	2
				cold sweating	1
				cough	1
				hypersensitivity	1
				hypotension	1
4	ceftriaxone	11	中度	rash/ eruption	9
				itching	3
				others	1
			重度	rash/ eruption	1
				drug fever	1
5	vancomycin	8	中度	rash/ eruption	5
				others	2
				petechia	1
				itching	1
			重度	rash/ eruption	1
				periorbital edema	1
				itching	1
6	cisplatin	8	中度	itching	5
				rash/ eruption	4
				dyspnea	2
				cough	1
				hypersensitivity	1
				others	1
7	teicoplanin	8	中度	rash/ eruption	4
				others	2
				itching	1
				bradycardia	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
8	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	8	中度	rash/ eruption	3
				diarrhea	3
				thrombocytopenia	1
				hypotension	1
9	rituximab	7	中度	rash/ eruption	4
				itching	3
				cold sweating	1
				chest tightness	1
				nasal discharge	1
				dyspnea	1
				others	1
10	cefazolin	5	中度	rash/ eruption	4
				rash/ eruption	1
			重度	periorbital edema	1
				itching	1
11	amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	5	中度	rash/ eruption	3
				respiratory distress	1
				itching	1
				others	1
12	oxacillin	5	中度	rash/ eruption	2
				itching	1
				others	1
			重度	rash/ eruption	1
				periorbital edema	1
13	zolpidem	5	中度	sleep walking	2
				14	levofloxacin
15	cefoperazone and beta-lactamase inhibitor	4	中度		
				hepatotoxicity	1
				coagulation disorder	1
				bleeding	1
16	metoclopramide	3	中度	EPS	2
17	ceftazidime and beta-lactamase inhibitor	3	中度	rash/ eruption	2
18	ciprofloxacin	3	中度	rash/ eruption	2
				itching	1
				other	1
19	ketorolac	3	中度	rash/ eruption	2
				others	1
20	ketoprofen	3	中度	rash/ eruption	2
				dyspnea	2

註：1. 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。



## 藥局大小事

## 當藥師走進門診—診間裡的臨床藥學

廖彥豪

林口長庚紀念醫院藥劑部

## 疫情下的新生訓練

計畫趕不上變化是疫情時代的新常態。去年五月，在病毒突破防線，人心惶惶之際，一間容納數百人的講堂，一項名為「末期腎臟病前期(Pre-ESRD)之病人照護與衛教」的健保署計畫，正悄悄地醞釀改變。台下坐滿來自不同背景的藥師，聚精會神地盯著不斷切換的畫面，台前輪番上陣的講師，企圖以最短的時間、最強的力道，將此計畫的重要性與即將賦予的任務，深深植入台下「新生」的腦海中。當新生訓練結束，完成百道專業試煉之時，藥師，正式走進 Pre-ESRD 照護計畫。改變的重要性在於，這是一群走在鋼索上的病人；被賦予的任務則是，確保他們在有限的生命道路中不會跌落。

## 看見問題的能力

當三級警戒持續延宕至年底，健保署突如其來地綠燈放行，徹底打亂九位藥師的工作計畫，於是眾人在風風火火之中，創造空間、布置硬體、克服舉步維艱的窘境，以前所未有的效率，完成「Pre-ESRD 急慢性腎臟病藥事照護」門診，迎來一位又一位，疲憊不堪、誠惶誠恐的病人。眼前這位滿臉焦慮的先生，抱怨著腎功能不斷衰退，打開雲端藥歷，很快地辨認出他是頻繁使用 NSAID 的患者，在歷經偵訊式地抽絲剝繭後，訝異地發現，長久以來對降尿酸藥品用法的誤解，是導致他持續痛風發作，必須不斷使用止痛藥的原因。同時，居高不下的尿酸值，也成為腎臟功能惡化的幫兇。至此，我深刻體悟到藥事照護的精神在於：必須有深入的洞察，才能真正地辨識問題的核心。比起 NSAID 潛在的腎毒性衛教，這位先生顯然更需要了解尿酸控制的重要性與相關藥品的用法。藥師甚至要有自省的能力，才能落實用藥衛教，避免再次複製出同樣的問題。

## 口袋裡的醫囑

每個病人都是一段長篇小說，與腎臟病的抗戰史，清楚地記載在電子病歷裡，因此，每天穿梭於不同的電腦視窗之間，反覆追縱抽血報告的變化，試圖在多重用藥之中理出最佳策略，是執行藥師的工作日常。實踐診間裡的臨床藥學無疑是費時傷神的，強化專業知識與維持深度的思考，才能使看不見的敵人面貌清晰。在面對每一位病人之前，我們必須用盡全力。而現實的殘酷是，當你奮不顧身，卻無力阻攔病人最終步入洗腎的事實；長時間的專業付出，月底量化成令人尷尬的給付點值。於是你坐在診間，與病人四目相對，徹底感受到對方的萬念俱灰，卻只能無言以對。但是，在風雨如晦之時，會有這樣一個病人，掏出皮夾，小心翼翼地拿出一張摺疊整齊的紙條，上頭工整內斂的字跡寫下「請勿開立 NSAID」，並佐以模糊的印記作為最誠摯地請求。於是，你知道有人正與你風雨同行，並且期待撥雲見日之時。