



Refeeding syndrome 再餵食症候群

張佳琦

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

致病機轉

再餵食症候群(refeeding syndrome)，當病人處在嚴重營養不良或是長期饑餓的狀況下，經過積極給予營養治療，所發生代謝、電解質、維生素異常之綜合症狀，並可能衍生出嚴重併發症甚至導致死亡。當熱量及營養攝取不足，身體會將蛋白質及脂質分解進行糖質新生，以維持穩定的血糖濃度。因此，肌肉蛋白質會開始被消耗，體內儲存的維生素及電解質也同樣被耗損；而在缺糖的狀況下，脂質分解使得血液中游離脂肪酸增加，刺激肝臟的酮體合成，使得此時能量供應以酮體為主；同時體內胰島素分泌也會逐漸下降。在此狀況下，若給予以碳水化合物為主的飲食時，血糖濃度上升會刺激胰島素的分泌；在胰島素的分泌下，繼而刺激蛋白質、肝糖及脂質新生，導致原本已被耗損微量元素及礦物質更加缺乏。胰島素也促進鉀、鎂及磷等電解質進入細胞內，從而衍生出低血鉀、低血鎂、低血磷等症狀。由於初期胰島素的分泌增加也可能造成鈉水滯留的情形，而過多的體液累積可能引起周邊水腫或心衰竭惡化。因此，營養來源不僅限於腸胃道之營養，非腸胃道營養包含全靜脈營養(total parenteral nutrition, TPN)、腸道外營養(parenteral nutrition, PN)及葡萄糖輸液等含以碳水化合物或葡萄糖為主的營養給予都可能引起再餵食症候群[1-3]。

臨床症狀

再餵食症候群的臨床症狀主要是電解質異常及維生素 B1 缺乏。電解質異常可能引發心血管症狀(心律不整、心跳過速或徐緩血壓下降以

及心臟功能衰竭)、呼吸系統症狀(呼吸急促、呼吸抑制、呼吸困難)、低血磷較常見之中樞神經系統症狀(頭痛、混亂、痙攣、昏迷或嗜睡)、消化系統症狀(噁心、嘔吐、腹瀉、腹部脹氣或腹部疼痛)、肌肉系統症狀(肌肉無力、肌肉痙攣或橫紋肌溶解)。缺乏維生素 B1 則可能導致韋尼克-高沙可夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)可能造成意識認知障礙、短期記憶喪失或虛構症等症狀[2,3]。

診斷

再餵食症候群的診斷標準過去並沒有確定的標準，通常以低血磷為主要指標，並結合醫生或臨床人員的主觀判斷和懷疑來進行診斷[2,3]。一項針對再餵食症候群診斷標準的系統性回顧結果顯示，臨床上通常並未以臨床症狀作為診斷標準，而是以電解質異常作為主要依據[4]。

在 2020 年美國靜脈營養學會(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)專家共識中，對於再餵食症候群的診斷標準做出了決議，標準需符合兩個條件：(1)在重新給予營養或熱量後五天內發生，以及(2)血磷、鉀、鎂中任一元素下降幅度大於 10% 或伴隨電解質異常或維生素 B1 缺乏相關症狀。除了檢驗數值異常外，也建議將臨床症狀作為診斷標準的輔助依據。當醫療人員注意病人出現相關症狀時，應進行診斷並及時處理，避免再餵食症候群引發嚴重併發症[2]。

風險評估

根據 2017 年英國國家健康暨社會照顧卓越

研究院(the National Institute for Health and Care Excellence, NICE)成人營養支持指引，發生再餵食症候群的高危險族群其評估項目，以身體質量指數(body mass index, BMI)、體重、進食量天數及電解質濃度來進行風險評估，如(表一)[1]，須符合中度風險因子至少兩項或符合高度風險因子至少一項，才會判斷其為再餵食症候群的高度風險族群。而2020年ASPEN指引除了上述考量外，增加病人族群、皮下脂肪及肌肉量等額外的評估，並將其區分為中度風險因子及高度風險因子如(表二)[2]，符合中度風險因子至

少兩項則為再餵食症候群的中度風險族群，若高度風險因子至少一項，則為再餵食症候群的高度風險族群。

除了以上提到的高度風險因素外，需要注意的是，在長期營養不良導致肌肉量減少的病人中，當發生急性腎功能衰竭時，尿素和肌肝酸的濃度可能僅稍微上升，掩蓋血液中鉀、鎂和磷酸鹽的濃度變化，使得這三種電解質的濃度看起來正常或略高；若因此忽略營養補充可能提高再餵食症候群的風險[5]。

表一、NICE 制定之再餵食症候群高風險病人風險評估表¹

風險因子	高度：符合至少一項 或	中度：符合至少兩項
BMI	< 16 kg/m ²	<18.5
非自願體重減輕 (3-6個月內)	>15%	>10%
進食量下降	>10天	>5天
其他	再次進食前，血鉀、磷、鎂偏低	酗酒、藥物使用(化療、胰島素、利尿劑、制酸劑)

BMI, body mass index, $BMI = \frac{\text{體重(kg)}}{\text{身高(m)}^2}$; NICE, National Institute for Health and Care Excellence

再餵食症候群風險族群的營養介入

針對符合中度至高度風險族群的臨床處置，通常會建議熱量攝取從少開始慢慢往上調升，維生素補充則在初期就需要積極補充，電解質及微量元素的建議在各指引及文獻上都有不同的建議。以下以2017年NICE指引、2020年ASPEN專家共識及其他文獻上，預防再餵食症候群及避免已發生之再餵食症候群惡化的建議分類敘述[1-3]。不同於NICE指引，ASPEN指引將成人再餵食症候群的風險分為兩類，而在後續的營養介入等，ASPEN未分別給予不同介入建議，以下將以再餵食症候群風險族群來概括其整體建議相似之病人族群。

一、營養給予

NICE指引和ASPEN專家共識在再餵食症候群風險族群的熱量給予存在一些差異。以下是對兩個指引的總結：

(一) NICE指引[1]：

1. 熱量給予應該從10 kcal/kg/day開始，然後在4-7天後逐漸增加到目標熱量。
2. 若病人的BMI小於14 kg/m²或超過15天未進食，建議起始熱量為5 kcal/kg/day。

3. 應該積極監測心律異常的出現，特別是那些與心律不整相關的風險因素存在的患者。

(二) ASPEN專家共識[2]：

1. 建議在初期24小時內給予100-150g葡萄糖或10-20 kcal/kg熱量，然後每1到2天增加1/3的熱量直至達到目標熱量。
2. 如果患者合併有低血鉀、低血鎂或低血磷的情況，則建議先暫緩熱量的增加，直到電解質回復到正常範圍。
3. 對於給予葡萄糖溶液進行藥物輸注的情況，應該考慮其中所含的熱量，特別是在中重度風險的再餵食症候群患者中。
4. 若患者已經連續幾天給予大量的葡萄糖溶液，且能夠維持體液和電解質平衡，則建議可以高於建議範圍開始腸道營養的給予。

兩項指引針對再餵食症候群風險族群的熱量給予方面都建議給予較低的起始熱量，緩慢增加熱量的給予，並同時監測電解質的狀況來決定是否上調或維持熱量的增加[1,2]。

二、維生素

(一) 維生素B：

給予營養支持前，先補充維生素是在 NICE 指引和 ASPEN 專家共識中的建議[1,2]。特別在給予葡萄糖營養之前需要補充一劑之維生素 B1，並在給予營養後持續每天給予維生素 B1 至少五天以上。如果病人仍然具有相關風險因子，則建議持續補充維生素 B1。如果在給予葡萄糖之前未給予維生素 B1，可能會發生韋尼克-高沙可夫症候群 (Wernicke-Korsakoff syndrome)。這個症候群的機轉可能與葡萄糖生成能量的檸檬酸循環(Citric acid cycle)和柯氏循環(Cori cycle)有關[6,7]，循環路徑如(圖一)所示。在檸檬酸循環中，維生素 B1 作為輔酶，協助丙酮酸脫氫酶(pyruvate dehydrogenase)將丙酮(pyruvate)轉變為乙醯輔酶 A(acetyl-CoA)，以及協助酮戊二酸去氫酶複合體(α -ketoglutarate dehydrogenase complex)將 α - 酮 戊 二 酸

(α -ketoglutarate)轉變為草醯乙酸(oxaloacetate)，完成一系列的檸檬酸循環[6,7]。如果缺乏維生素 B1，大部分的丙酮無法轉換成乙醯輔酶 A 進行有效之檸檬酸循環，會轉往柯氏循環進行能量代謝，生成大量乳酸(lactate)[6,7]且其有腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)總和為負值(-4ATP)，無法有效生成能量以供應身體所需，同時也會抑制高能量需求的器官，如大腦。另外，在少部分葡萄糖成功進入檸檬酸循環時，由於缺乏維生素 B1 的輔酶作用， α -酮戊二酸無法有效生成草醯乙酸，而轉而生成大量興奮性中樞性神經傳遞物質麩胺酸(glutamate)。高濃度的麩胺酸會導致神經的過度刺激，同時抑制大腦的能量需求，造成腦部組織損傷，進而引發韋尼克-高沙可夫症候群[6,7]。

表二、ASPEN 制定之再餵食症候群病人風險評估表²

	高度風險：至少一項	中度風險：至少兩項
BMI	< 16 kg/m ²	16-18.5kg/m ²
非自願體重減輕	>7.5%(三個月內)或>10%(六個月內)	>5%(一個月內)
熱量攝取	無進食>7 天 或 重大疾病下超過 5 天能量攝取小於所需之 50% 或 超過一個月能量攝取小於需求之 50%	無進食>5 天、 或 重大疾病下超過 7 天能量攝取小於所需之 75% 或 超過一個月能量攝取小於需求之 75%
電解質異常 血鉀、磷、鎂	1. 顯著低於正常濃度 2. 近期曾經因電解質濃度過低而進行多次電解質補充	1. 輕微低於正常濃度 2. 近期曾經因電解質濃度過低而進行單次的電解質補充
皮下脂肪流失	重度流失	中度流失
肌肉流失	重度流失	輕中度流失
相關共病*嚴重度	中度	重度

*相關共病包括:厭食症、精神疾病、酒精藥物濫用、減肥手術、吸收不良、飢荒、受虐兒、軍事新兵、運動員、惡性腫瘤、嚴重疾病、腎功能不全/洗腎

ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

綜合以上資訊，在給予葡萄糖營養之前需要適度補充維生素 B1；因為維生素 B1 在檸檬酸循環和柯氏循環中發揮著關鍵的角色，幫助轉換糖類成為身體所需的能量物質。因此，在給予葡萄糖營養之前需要補充維生素 B1 100mg，並在給予營養後繼續每天給與維生素 B1 100-300mg 至少五天以上，預防韋尼克-高沙可夫症候群的發生。尤其對於有風險因子像是長期禁食、酗酒以及有潛在維生素 B1 缺乏症狀

的病人，應該持續補充維生素 B1，以確保正常的能量代謝和神經系統功能[2]。

(二) 綜合維他命：

在 NICE 指引和 ASPEN 專家共識中建議再餵食症候群風險族群，每天補充綜合維生素建議攝取量(recommended dietary allowances, RDA)至少 10 天。對於維生素 B1 以外的研究資料則相對較少，尤其對再餵食症候群風險族群的效益和效果尚未有明確的證據支持[1,2]。1998 年

E. Cahill 發表的一項觀察性研究中，對禁食後再餵食的健康成人進行了葉酸濃度變化的研究。該研究發現禁食期間體內葉酸濃度會逐漸上升，但當給予腸道營養之後，葉酸濃度會急遽下降，懷疑葉酸在腸肝循環可能具潛在的生理作用[8]。因此，在綜合維生素缺藥且無其他替代品項的情形下，建議可針對再餵食症候群風險族群進行每日額外的葉酸建議攝取量補充(400mcg/day)[8]。不過葉酸補充是否對再餵食症候群中度至高度風險病人具有明確的益處和效果，還需要更多的研究和證據支持。

三、電解質

(一) 鉀、鎂、磷：

病人發生再餵食症候群，可能會伴隨電解質異常情況。針對中再餵食症候群風險族群，不同指引有不同的預防建議。NICE 指引建議，除非血中電解質濃度已經過高，否則在電解質正常濃度的情況下可常規補充鉀、鎂和磷[1]。然而，在 ASPEN 專家共識和其他文獻中，則不建議預防性給予鉀、鎂和磷進行補充，主要是基於以下考慮[2,3]：

1. 避免醫源性電解質異常：ASPEN 認為常規補充，可能會導致電解質濃度異常，特別是對於腎功能較差的患者。因此，對於電解質濃度降幅較大或已經驗出較低濃度的病人，才考慮給予電解質補充。
2. 個人化治療：補充鉀、鎂和磷應該根據個人的電解質狀況和需要進行，而不是預防性地進行補充，應該根據病人的實際情況進行評估和管理。

綜合來說，再餵食症候群風險族群應適當補充電解質，但也需要確保電解質平衡和避免醫源性的電解質異常，營養補充過程中應密切監測病人的電解質濃度。

(二) 微量元素

微量元素的補充，NICE、ASEPN 及其他文獻皆建議額外補充每日參考建議攝取量至少 10 天以上[1,2,9]。但目前對再餵食症候群風險族群補充微量元素的證據較少，僅有觀察性研究和基礎理論支持其臨床意義，綜合目前微量元素證據如下：

1. 鋅：1992 年 Subotzky 在觀察性研究指出，長期營養不良病人的鋅濃度可能於正常值

[10]。補充微量元素可能有助於恢復相關營養不良病人的鋅濃度。此外，一些研究還指出，在靜脈輸注胺基酸時，胺基酸和葡萄糖化合物與鋅結合，增加鋅的尿液排泄。然而，使用鼻胃管補充胺基酸不會產生這種化合物，且鋅的尿液排泄正常[11]。

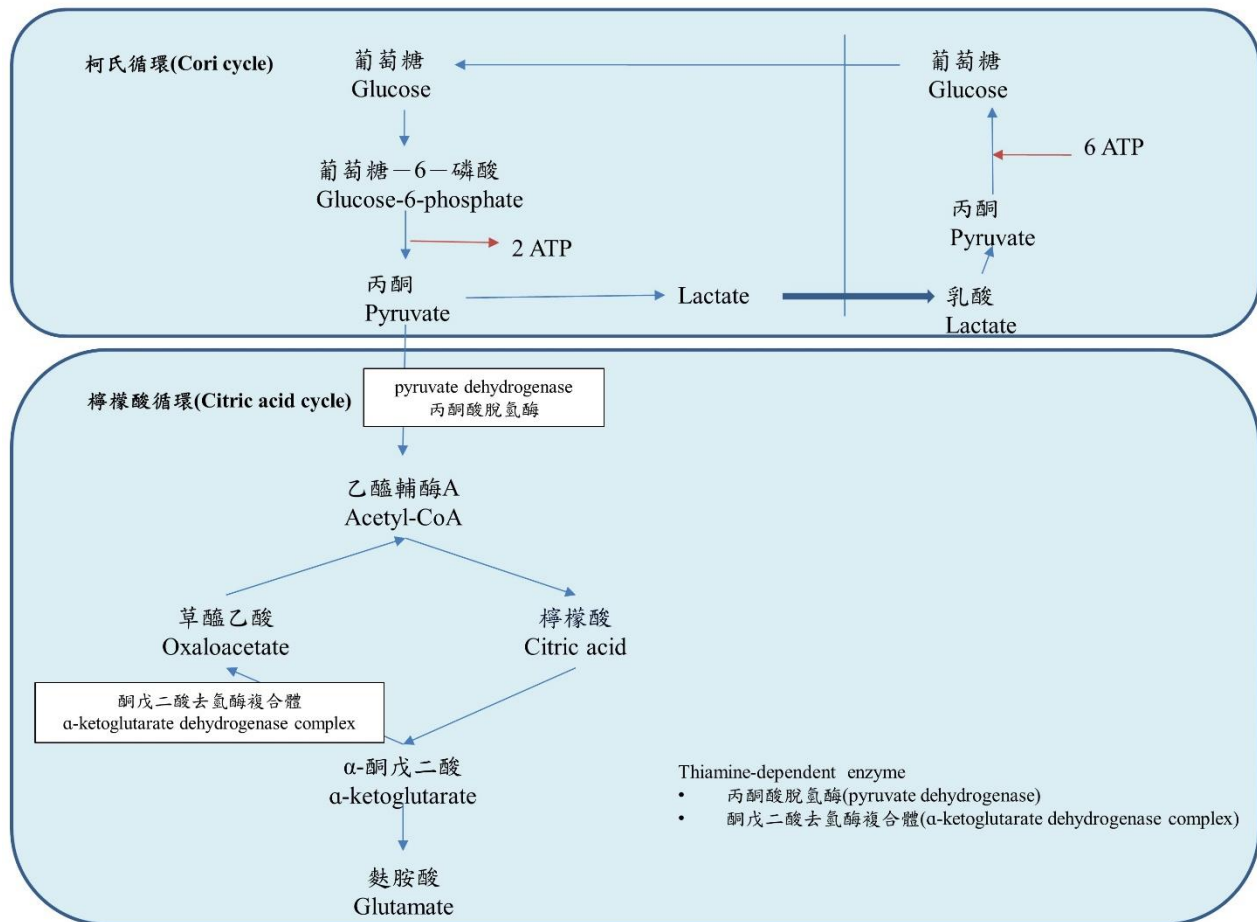
2. 硒：目前對於再餵食症候群風險族群的硒補充還缺乏明確的證據。需要進一步研究確定硒補充對病人的臨床效益[9]。
3. 鐵：NICE 指引和 ASPEN 雖無提到是否需要補充鐵，但有文獻建議不建議對再餵食症候群風險族群的營養治療的第一週補充鐵劑；因為鐵的補充會助於血液生成，而在紅血球生成時會暫時影響鉀離子在細胞內外的平衡，有觀察性研究發現在紅血球開始生成時，血鉀會短暫降低，隨後血鉀會再逐漸恢復平衡，因此有低血鉀風險的病人像是再餵食症候群高風險族群，可能暫時性加劇低血鉀情況[3,12]。此外，對嚴重營養不良病人，非腸道給予鐵劑需要謹慎，以避免惡化低血磷情況[13]。

(三) 鈉及水分限制

其他文獻建議再餵食症候群風險族群限制鈉和水分攝取，以減輕心衰竭和水腫的症狀[3]。NICE 和 ASPEN 皆不建議對鈉及水分做限制[1,2]。主要考量再餵食症候群引起之水腫，主因並非來自體液過多，而是與血漿中白蛋白濃度過低有關，使得水分更容易進入週邊組織導致水腫，以及再餵食之後短暫分泌大量大量胰島素造成的高胰島素血症，會降低利鈉勝肽(natriuretic peptide)分泌，造成體內利鈉勝肽無法有效調節體內鈉及水分的平衡，導致體液與電解質平衡異常[14]。

結論

我們須留意容易發生再餵食症候群的病人，例如營養不良、長期禁食或飲食不足者，以及罹患癌症、腎臟病等高風險病人群。作為藥師，我們可以適時提供建議，包括適當的維生素和電解質的補充與監測，並根據個別病人的臨床情況，適時調整電解質的補充劑量，以避免再餵食症後群及其併發症，提高臨床照護品質。



圖一 再餵食症候群引起之韋尼克-高沙可夫症候群可能機轉^{6,7}

參考文獻

1. National Collaborating Centre for Acute Care (UK). Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK); 2017 Aug.
2. da Silva JSV, et al., Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract. 2020 Apr;35(2):178-195.
3. Aubry E, Friedli N, Schuetz P, et al. Refeeding syndrome in the frail elderly population: prevention, diagnosis and management. Clin Exp Gastroenterol. 2018 Jul 10;11:255-264.
4. Yuan H, Varghese A, Solberg N, et al. Diagnostic Criteria for Refeeding Syndrome Determine Reported Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis, Current Developments in Nutrition. 2022 June;6(S1):758.
5. De Silva A, Smith T, Stroud M. Attitudes to NICE guidance on refeeding syndrome. BMJ. 2008 Jul 8;337(7661):a680.
6. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, et al. Wernicke Encephalopathy-Clinical Pearls. Mayo Clin Proc. 2019 Jun;94(6):1065-1072.
7. Harris RA, Energy Metabolism | Gluconeogenesis. Jez J, Encyclopedia of Biological Chemistry III (Third Edition), United States, Elsevier Inc. 2021:170-186.
8. Cahill E, McPartlin J, Gibney MJ. The effects of fasting and refeeding healthy volunteers on serum folate levels. Int J Vitam Nutr Res. 1998;68(2):142-5.
9. Jin J, Mulesa L, Carrilero Rouillet M. Trace Elements in Parenteral Nutrition: Considerations for the Prescribing Clinician. Nutrients. 2017 Apr 28;9(5):440.
10. Subotzky, Eve F.; Heese, Hans De V.; et al.(1992). Plasma zinc, copper, selenium, ferritin and whole blood manganese concentrations in children with kwashiorkor in the acute stage and during refeeding. Annals of Tropical Paediatrics, 12(1), 13-22.
11. Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for

- parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5 Suppl):S7-12.
12. Lawson DH, Murray RM, and Parker JLW. Early Mortality in the Megaloblastic Anaemias, *QJM: An International Journal of Medicine*. 1972 Jan;41(1):1-14.
 13. Fierz Y.C., Kenmeni R., Gonthier A., et al. Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014;68:531-533.
 14. Bachmann KN, Deger SM, Alsouqi A, et al. Acute effects of insulin on circulating natriuretic peptide levels in humans. *PLoS One*. 2018 May 14;13(5):e0196869.



兒童噬血細胞性淋巴組織球增多症

王嘉珍 李榮明 劉淑貞
高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

前言

噬血細胞性淋巴組織球增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一種危及生命的過度免疫反應，主要影響 perforin 所媒介的細胞毒性 T 淋巴細胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)和自然殺手細胞(natural killer cell, NK cell)的細胞毒性作用。在正常免疫反應情況下，當 target cell (被感染的細胞或腫瘤細胞)活化人體內的 NK cell 和 CTLs，刺激含有 perforin/granzyme 的溶解顆粒或細胞毒性顆粒釋放，perforin 將 target cell 的細胞膜產生透化，讓 granzyme 進入細胞質，導致 target cell 凋亡；同時移除刺激抗原(stimulating antigen)，進而終止免疫反應。此外，組織細胞(histocyte)藉由呈現抗原和吞噬 target cell 協助先天免疫反應(innate immune response)；並藉由釋放細胞激素(cytokine)活化適應性免疫反應(adaptive immune response)。反之，HLH 病人，其 NK cell 和 CTLs 的細胞毒性作用出現先天或後天缺陷，會導致宿主的防禦系統受到破壞，target cell 無法被清除，持續暴露於抗原之中，免疫系統處於長期活化的狀態。組織細胞和 antigen-specific CTLs 不受控制的活化和增生，導致促炎性細胞激素(proinflammatory cytokine)釋放，例如 TNF- α 和 IFN- γ 導致 macrophage 活化，進而引起免疫活化作用及細胞激素風暴(cytokine storm)，進一步導致組織壞死及噬血細胞增生(hemophagocytosis)，最終可能導致多重器官衰竭[1,2]。HLH 分為原發性和繼發性二種，原發性 HLH 是一種遺傳性免疫疾病，如 F-HLH(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis)，有 5 種亞型(F-HLH types 1-5)，各亞型基因缺陷分別為 FHL-2: perforin(PRF1)、FHL-3: Munc13-4(UNC13D)、FHL-4: syntaxin 11(STX11)和 FHL-5: Munc18-2(STXBP2)，多半在嬰兒期發病；在日本，大於 80% F-HLH 病人具有 PRF1 或 UNC13D 基因缺陷[3]。繼發性 HLH 則是由感染(如病毒、細菌、黴菌或寄生蟲)、血液惡性腫瘤(如淋巴瘤)、自體免疫疾

病或異基因造血幹細胞移植後所誘發。繼發性 HLH 可能發生於任何年齡，沒有種族和性別之分，病人在 CTLs 和 NK cell 的細胞毒性作用上可能出現後天缺陷的作用機轉仍未明，推論可能是高細胞激素血症(hypercytokinemia)破壞兩者的正常功能，或者白血球共同抗原(leukocyte common antigen)個體基因多型態導致增加 HLH 的易感性。病毒感染是繼發性 HLH 最常見的原因，尤其是 EB 病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)。EBV 是一種普遍存在的 γ -herpesvirus，可能導致病人 EBV-infected T cell 增殖和活化，EBV 誘發 HLH 較常見於兒童和青少年，尤其在東亞地區[1]。在日本進行的一項全國性調查中，有 30% HLH 是與 EBV 感染有關。在中國進行的一項回顧性研究中發現 HLH 患者的 EBV 感染率約為 75%[4]。淋巴瘤相關的 HLH 被認為是淋巴瘤細胞增加細胞激素產生所致。全身性幼年型關節炎患者，合併發生巨噬細胞活化症候群(macrophage activation syndrome, MAS)時，NK cell 活性較低，因此，推論 MAS 的發生，可能與細胞毒性活性受損有關。造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)相關的 HLH，高細胞激素血症是由多重因素引起，例如移植時增殖的造血細胞產生細胞激素、宿主抗原呈現細胞(host antigen-presenting cells)和捐贈者淋巴球之間的免疫交互作用，以及潛在病毒再活化等。原發性或繼發性 HLH 都會導致骨髓抑制和血管內皮損傷，超過 10% 的 HLH 患者在診斷後 2 個月內死於內臟器官出血、嗜中性白血球低下引起的伺機性感染或多重器官衰竭。首要治療原則是儘快解決過度活化的免疫狀態，並且確定 HLH 的潛在疾病並提供適當的治療[5]。

NACHO(North American Consortium for Histiocytosis)認為隨著對 HLH 有更多的瞭解，若分為原發性和繼發性將過於簡略，不符合實際臨床表現。提出的理由有四點:1.此二分法過於簡化 HLH 遺傳因果關係的複雜狀況，例如，較嚴重的基因缺陷會在早期出現 HLH，其源自於基因突

變；反之，基因缺陷較輕微者，發病年齡較大，且可能是環境誘發所致，基因突變只是危險因子。因此無法以基因缺陷與否，將HLH二分為原發性和繼發性。2.此二分法無法辨識HLH臨床表現和疾病的不同，將F-HLH以外的HLH都歸類為繼發性HLH可能導致不適當的治療。3.此二分法可能導致混淆，尤其在感染方面。例如許多被診斷為F-HLH者，可能因為感染而誘發。4.此二分法對於治療的選擇無法提供幫助。為了釐清HLH呈現的多樣性臨床狀況，NACHO將符合HLH診斷條件者稱為HLH症候群(HLH syndrome)，在這些病人中呈現免疫失調(immune dysregulation)和對於免疫抑制治療有反應者稱為HLH疾病(HLH disease)；如果符合HLH症狀，但是對於免疫抑制治療沒有得到改善者稱為HLH疾病模仿(HLH disease mimic)。依據特定病因將HLH疾病區分為下列6種：

1. F-HLH (familial HLH)：具有明確基因缺陷病因者。
2. MA-HLH (malignancy associated HLH)：與惡性腫瘤相關。
3. R-HLH (rheumatologic HLH)/MAS (macrophage activation syndrome)：與風濕性疾病相關者。
4. IC-HLH (HLH with immune compromise)：免疫缺陷或治療引發免疫抑制相關者。
5. RX-HLH (iatrogenic-HLH)：繼發於免疫活化治療。
6. HLH-NOS (HLH-not otherwise specified)：其他病因導致HLH則歸類為此。

這些次分類可能有重疊的狀況，例如病人可能同時符合F-HLH和R-HLH的條件[6]。

臨床症狀與診斷

HLH臨床表現為持續高燒、肝脾腫大、淋巴結腫大、中樞神經系統(central nervous system, CNS)失調、肝臟功能和凝血功能異常；病人可能快速惡化至多器官衰竭，甚至死亡。病人也可能出現腹瀉、噁心、嘔吐、黃疸和腹部疼痛等腸胃道症狀。癲癇發作、腦膜炎、共濟失調(ataxia)、構音困難(dysarthria)和腦病變等中樞神經系統症狀，較常出現於兒童F-HLH。在實驗室數據方面，白血球減少(leukopenia)、貧血和血小板低下常出現於兒童HLH。C-反應蛋白(C-reactive protein)和紅血球沉降速率(erythrocyte

sedimentation rate, ESR)可能上升，隨著疾病進展和fibrinogen消耗，ESR會逐漸下降。疾病進展可見hypofibrinogenemia、D-dimer上升、prothrombin time和partial thromboplastin time延長、三酸甘油酯上升；ferritin上升10-100倍，如果ferritin上升大於100倍，很可能是兒童HLH，此相關性在成人較不顯著。在腦脊髓液(cerebrospinal fluid, CSF)鏡檢中可見pleocytosis和蛋白質上升。在符合HLH診斷的病人中，約有43-95%組織切片(如骨髓、淋巴結、肝臟和脾臟)證實有hemophagocytic macrophage；感染、輸血、自體免疫疾病和骨髓衰竭等也可能出現噬血細胞增生，因此是否出現噬血細胞增生不是診斷HLH的必要條件[7]。

依據HLH-2004診斷準則，符合下列五項條件即可診斷為HLH[8]

1. 發燒($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)持續 ≥ 7 天
2. 脾臟腫大(> 3 公分)
3. 周邊血球低下(至少下列2者受影響)
 - 3.1 血色素 < 9 g/dl
 - 3.2 血小板 $< 100 \times 10^9$ /L
 - 3.3 嗜中性白血球 $< 1 \times 10^9$ /L
4. 高三酸甘油酯症(空腹三酸甘油酯 ≥ 265 mg/dl)和/或低纖維蛋白原血症(纖維蛋白原 ≤ 150 mg/dL)
5. 在骨髓、脾臟和淋巴結有噬血細胞增生
6. Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$
7. soluble CD25 (soluble IL-2 receptor) ≥ 2400 U/mL
8. NK cell 活性缺乏或降低

成人HLH的cohort study中發現，有80%病人出現低白蛋白、肝臟功能指數上升和凝血功能異常，這些異常現象雖然未列入診斷條件中，但是可作為初期診斷參考[8]。

治療

HLH在所有年齡族群都有很高的死亡率，疾病預後取決於是否早期診斷及早期治療，初期治療目標是透過免疫抑制和骨髓抑制治療，抑制T細胞增生和活化進而阻止過度發炎反應的進展。1980年代，etoposide(epipodophyllin toxin衍生物)和glucocorticosteroid成功地誘導HLH病人緩解，10年後，第一個國際研究治療準則HLH-94，將etoposide和dexamethasone作為8週初始治療藥物，後續的維持治療再加上cyclosporin。經

HLH-94 治療準則治療的研究結果發現，死亡病人中有 94% 是發生於疾病早期的活性期，因此治療準則由 HLH-94 修改而成的 HLH-2004 將 cyclosporin 調整於初始治療第一週使用，顱內治療加入 prednisolone，整個治療期由 52 週調整為 40 週。無論是 HLH-94 或 HLH-2004，其主要治療療程包含 8 週的初始治療期和之後的持續治療期，初始治療期主要使用 etoposide、dexamethasone 或 cyclosporin，dexamethasone 對血腦障壁(blood-brain barrier, BBB)的通透性較 prednisolone 好，HLH 若侵犯至腦部，可能引起嚴重及不可逆的傷害，如果病人經 2 週初始治療後，不正常的 CSF(white blood cell 和 protein)沒有改善或出現持續進展性神經症狀，應考慮連續 4 週顱內治療。其他支持治療包括預防性給予 cotrimoxazole 和 antimycotic 藥物、胃腸保護劑等。沒有家族史的病人，經初始治療達完全緩解者，可以終止治療，但仍建議密切追蹤病人是否出現發燒、肝脾腫大、神經學症狀、貧血、血小板低下、嗜中性白血球低下(neutropenia)、ferritin 上升、肝臟功能指數上升和 sCD25 上升等；若初始治療後，症狀嚴重且持續或再復發者應繼續接受持續治療，此階段的藥物同樣選擇 etoposide、dexamethasone 和 cyclosporin；所有具家族史或基因缺陷者，完成初始治療期後，應進入持續治療期直至接受 HSCT。HLH 復發常見於 F-HLH 病人，可能發生於感染或施打疫苗、初始治療後期和治療強度降低時。如果病人發生 HLH 復發，建議回到第 2 週初始治療療程，接受至少 8 週的初始治療，如果有 CNS 異常表現者，應接受顱內治療。病人接受 HLH-94 或 HLH-2004 治療後，5 年的整體存活率分別為 54% 和 61%[9,10]。若將接受 HLH-2004 治療準則且符合 HLH-94 診斷標準的病人之 5 年存活率與接受 HLH-94 治療準則病人相比，並沒有差異；此二種治療準則在 CNS 併發症的療效上也沒有差異。此外，接受 HLH-94 治療準則和 HLH-2004 治療準則的病人，在接受 HSCT 前的死亡率分別為 27% 和 19% ($p=0.064$)，未達統計差異[11]。相較於 HLH-94 治療準則，HLH-2004 治療準則並沒有顯著提高治療成效。2018 年 HLH Steering Committee of Histiocyte Society 建議將 HLH-94 治療準則作為 HLH 病人需接受 etoposide 治療的選擇，並針對 HLH-94 治療準則作以下使用建議；1. 原發性和嚴重繼發性的 HLH 早期接受治療，有較好的預後，是否使用

HLH-94 治療準則，取決於病人臨床症狀進展，而非符合診斷條件與否，有些病人雖然符合 HLH-2004 治療準則中的 8 項診斷條件，但是臨床症狀輕微，只須接受 IVIG(intravenous immune globulin)或類固醇治療即可，反之，病人雖沒有符合 5 項診斷條件，然而有 CNS 相關的臨床症狀，此時給予 HLH-94 治療準則對病人是有幫助的。建議使用 HLH-94 治療準則前，最好照會相關專科進行治療評估。2. 新診斷 HLH 病人，應進行相關潛在疾病與感染等評估，藥物治療流程可能依據病因不同而作調整；EBV-HLH 和 MAS-HLH 可考慮先使用類固醇、cyclosporin 和 IVIG 治療，若治療無效時，再考慮加上 etoposide，MAS-HLH 所使用的 etoposide 劑量可考慮調整為 $50-100 \text{ mg/m}^2$ 。腫瘤相關的 HLH，可在開始治療腫瘤疾病前或同時，加上類固醇和 etoposide。3. 因為將 cyclosporin 調整至第 1 週使用，沒有顯著改善療效，同時併用高劑量 dexamethasone(10 mg/m^2)可能增加 posterior reversible encephalopathy syndrome 發生風險，所以 cyclosporin 至少在第 2 週以後再使用，維持較低的波谷濃度($120-150 \text{ } \mu\text{g/L}$)有助於降低藥物毒性。4. 當 HLH-94 治療準則治療 2 週後，仍持續有 CNS 症狀或 CSF 檢驗數值異常者，應考慮 MTX(methotrexate)顱內治療。5. HLH-94 治療準則所使用的藥物劑量和治療間隔可能因臨床狀況、潛在疾病和年齡而調整，例如繼發性 HLH 且輕度臨床病程發展，可考慮將 etoposide 給藥間隔由 1 週 2 次調降為 1 週 1 次，依據病人治療反應調整療程。cytopenia 和肝臟功能指數上升不構成使用 etoposide 之禁忌。6. 體重 $< 10 \text{ kg}$ 的病人，可以用體表面積計算 etoposide 劑量，若以體重計算，則建議劑量為 5 mg/kg 。7. 腎臟功能異常應調整 etoposide 劑量：CCr(creatinine clearance rate) $20-40 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 時，降低 25% 劑量；CCr $< 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 時，降低 50% 劑量；CCr $< 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 和 conjugated bilirubin $> 3 \text{ mg/dL}$ 時，降低 75% 劑量。8. HLH-94 治療導致的 AML(acute myeloid leukemia)風險遠低於 HLH 併發的死亡風險。9. 原發性 HLH 病人，接受 8 週初始治療後，會進入持續治療，等待骨髓移植。反之，繼發性 HLH 病人，一般不需要接受持續治療，而且依據病人臨床反應，etoposide 不一定需要完成 8 週療程[12]。在日本分析 73 位 HLH 兒童，其中 EBV-HLH 有 41 位(56%)、F-HLH 有 9 位(12%) 和

其他原因導致的 HLH 有 23 位(32%)，這些兒童接受 HLH-2004 治療後，3 年的存活率分別為 85%、67% 和 56%，整體存活率是 74%，EBV-HLH 組病人的存活率明顯高於其他二組病人[13]。EBV

感染相關的 HLH，90% 病人接受 HLH-94 或 HLH-2004 的初始治療後得到疾病緩解，這些病人中，只有 8.3% 出現復發[3]。

表一、HLH-94、HLH-2004 和 TPOG-HS 2003 藥物劑量與療程^{9,10,14}

HLH-94/HLH-2004*		TPOG-HS 2003
Intravenous immune globulin		初期治療 1 (4 day):1 g/kg/day (輸注時間≥ 12 小時) 連續 2 天治療
Dexamethasone	初期治療 (week 1-8):10 mg/m ² (第 1-2 週); 5 mg/m ² (第 3-4 週); 2.5 mg/m ² (第 5-6 週); 1.25 mg/m ² (第 7 週); 調降劑量至停用(第 8 週) 持續治療 (week 9-40):每 2 週給予 10 mg/m ² 連續 3 天	無
Prednisolone	無	初期治療 2 (week 1-6):40 mg/m ² /day, day 1-28; 之後每 2 週逐漸調降劑量 持續治療 (week 7-16): 40 mg/m ² /day, day 1-5, 每 3 週 1 次 (week 7,10,13,16)
Etoposide	初期治療 (week 1-8):150 mg/m ² 每週 2 次(第 1-2 週); 150 mg/m ² 每週 1 次(第 3-8 週) 持續治療 (week 9-40): 150 mg/m ² 每 2 週 1 次	初期治療 2 (week 1-6):150 mg/m ² /day, day 1,4,8,11,15, 22,29,36,43 持續治療 (week 7-16): 150 mg/m ² /day, day 1, 每 3 週 1 次 (week 7,10,13,16)
Cyclosporin ^{&}	6 mg/kg/day(口服), 波谷濃度維持 200 mcg/L	初期治療 2 (week 1-6):3 mg/kg/day(靜脈輸注), day 1-21; 波谷濃度維持 150-200 mcg/L。(嗜中性白血球回復正常時, 可更改為口服劑型)
Intrathecal therapy [#] (week 3-6)	Methotrexate: (1) <1 歲:6 mg; (2)1-2 歲:8 mg; (3)2-3:10 mg; (4)>3 歲:12 mg Prednisolone: (1) <1 歲:4 mg; (2)1-2 歲:6 mg; (3)2-3 歲:8 mg; (4)>3 歲:10 mg	無

*: 初始治療皆為 week 1-8; HLH-94 持續治療期為 week 9-52; HLH-2004 持續治療期為 week 9-40

&: HLH-94 在持續治療期使用 Cyclosporin (week 9-52); HLH-2004 在初始/持續治療期使用 Cyclosporin (week 1-40)

#: HLH-94 只有使用 Methotrexate; TPOG-HS 2003 沒有建議 Intrathecal therapy

2003 年台灣兒童癌症研究群(Taiwan Pediatric Oncology Group, TPOG)依據 HLH-94 治療概念與建議將 TPOG H-94-HS 治療準則修訂為 TPOG HS-2003 治療準則(表一), 其主要修訂變更是: 1. 將 IVIG 療效觀察期由使用後 3-5 天縮短為 2-4 天, 以爭取治療時效。2. 初期出現 neutropenia 的病人, 建議加上 cyclosporin 治療, 抑制 cytokine storm 的惡化。TPOG HS-2003 治療準則主要是將 IVIG 作為第一線治療藥物, 在第 4 天(IVIG 完成治療後的第 2 天)觀察 IVIG 療效, 如果疾病完全緩解, 則不需進一步治療; 若是部分緩解, 則進入持續治療之療程; 如果疾病持續惡化則進入初期治療 2 之療程。於 4 週後再進行治療評估, 若部分緩解, 則進入持續治療之療程; 如果疾病持

續惡化則進入救援治療(TPOG 10 B-NHL)和/或 HSCT[14]。

台灣南部某醫學中心分析 2004 年至 2018 年共有 51 位 HLH 兒科病人符合 HLH-2004 診斷標準, 依致病因將病人分為 IAHS(infection associated hemophagocytic syndrome)27 位、MAS(指病人有潛在自體免疫疾病) 12 位、MA-HLH 8 位和 IHLH(idiopathic HLH) 4 位。其中 IAHS 主要是病毒感染, 共有 23 位, 分別為 EBV 14 位、adenovirus 3 位、influenza virus 3 位、cytomegalovirus 1 位、parvovirus 1 位和 parainfluenza virus 1 位。診斷 HLH 中位數年齡是 7 歲, 使用的治療準則分別是 HLH-2004 有 23 位, TPOG-HS 2003 有 11 位; 30 天整體死亡率是 15.7%, 二種治療準則在死亡率上沒有差異;

IAHS、MAS、MA-HLH 和 IHLH 四組病人的死亡率分別為 22.2%、33.3%、0%和 25%，也不具統計學上差異，然而若將上述病人區分為 MA-HLH 和非 MA-HLH，前者的死亡率明顯低於後者($p=0.039$)[15]。此外，Yu 等人分析 1995 年至 2019 年在台灣北部某醫學中心，符合 HLH-2004 診斷標準的兒科病人，共有 48 人，診斷中位數年齡是 5 歲，分別有 13 人和 32 人接受 TPOG H-94-HS 治療準則和 TPOG HS-2003 治療準則治療，5 年的整體存活率是 49%，EBV-HLH 次族群的 5 年存活率為 58%。30 天和 180 天的死亡率分別為 23% 和 31%；進一步分析次族群 180 天死亡率分別為：HLH-NOS 32%、R-HLH/MAS 29%、MA-HLH 50%、IC-HLH 0%，各組間沒有呈現統計學差異。使用 TPOG HS-2003 治療準則在 180 天的存活率明顯高於使用 TPOG H-94-HS 治療準則($73.6 \pm 8.1\%$ vs. $43.3\% \pm 14.3\%$, χ^2 of long-rank test=4.102, $p=0.043$)[14]。從文獻研究分析治療結果顯示，TPOG HS-2003 治療準則的療效優於 TPOG H-94-HS 治療準則，與 HLH-2003 治療準則療效相當。

結論

HLH 是一個不常見但可能導致病人多重器官衰竭，危及生命的疾病，在台灣很少發現基因缺陷或家族遺傳的 HLH，多數病人合併有感染，EBV 感染占多數；若早期診斷，及早治療能夠改善預後。本院兒科目前使用的治療準則有 HLH-2004 治療準則和 TPOG-HS 2003 治療準則二種，原則上臨床症狀輕微者選擇 TPOG-HS 2003，嚴重者則選擇 HLH-2004，建議照會專科醫師依病人臨床狀況作最終的治療選擇。

參考文獻

1. Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer Control* 2014;21(4):301-12.
2. AI-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2018;24(13):27-49.
3. Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: pathogenesis and treatment. *Front Pediatr* 2016;13(4):47.
4. Kim WY, Montes-Mojarro IA., Fend F, et al. Epstein-Barr virus-associated T and NK-cell lymphoproliferative disease. *Front Pediatr* 2019;15(7):71.
5. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int* 2016;58(9):817-25.
6. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(11):e27929.
7. Griffin G, Sheno S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;34(4):101515.
8. Otrrock ZK, Daver N, Kantarjian HM, et al. Diagnostic challenges of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(S1):S105-10.
9. Trottestam H, Horne AC, Aricó M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118(17):4577-84.
10. Henter JI, Horne AC, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124-31.
11. Bergsten E, Horne AC, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017;130(25):2728-38.
12. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. 2018;6(5):1508-17.
13. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol* 2019;109:206-13.
14. Yu TY, Lu MY, Lin KH, et al. Outcomes and prognostic factors associated with 180-day mortality in Taiwanese pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Formos Med Assoc* 2021;120(4):1061-68.
15. Chen TY, Hsu MH, Kuo HC, et al. Outcome analysis of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Formos Med Assoc* 2021;120(1):172-79.



藥物不良反應通報分析

2023年第二季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

蘇建豪

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

2023 年第二季 (04-06 月) 全體系各院區藥物不良反應共接獲件 277 通報, 排除 8 件非藥物不良反應、15 件重複通報、18 件無法評估案例、2 件資料不全, 進行評估案例為 234 件。通報來源及通報案件基本資料, 如表一所示, 通報來源以住院病患最多, 佔 52.56%; 通報端以醫師最多, 佔 46.15%; 通報個案平均年齡約 60.43 歲 (分布範圍: 1-95), 另年齡大於 65 歲者佔 46.58%。

評估結果分析, 如表二所示, 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) (65 件, 佔 27.78%)、抗腫瘤與免疫刺激劑 (39 件, 佔 14.13%) 及診斷用藥 (25 件, 佔 10.68%)。

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 44.57%), 其次為神經系統 (佔 9.06%); 另發生症狀, 如表五所示, 以發生 rash/eruption 最多有 87 件 (佔 28.06%), 其次為 itching (佔 13.55%), 第三為 dizziness (佔 2.90%), 未歸類有 30 件。通報案件中有 44 件 (佔 18.80%) 需通報至全國藥物不良反應中心, 連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能有 189 件 (佔 80.77%)。

第二季共通報 22 件重度藥物不良反應 (如表六)。第二季通報總案件數最多為 iohexol 共 20 件, 其次為 piperacillin and beta-lactamase inhibitor 的 14 件與 oxaliplatin 的 14 件 (如表七)。

表一 2023 年第二季通報個案 (進行評估案例) 基本資料表

變項名稱	個案數 (n=234)	%
通報院區		
土城	4	1.71
台北	7	2.99
林口	126	53.85
桃園	5	2.14
高雄	28	11.97
基隆	4	1.71
情人湖	12	5.13
嘉義	44	18.80
鳳山	4	1.71
通報來源		
門診	105	44.87
急診	6	2.56
住院	123	52.56
通報者		
醫師	108	46.15
藥師	74	31.62
護師	52	22.22
年齡 (歲)		
年齡層		
<17		
18-30	7	2.99
30-39	15	6.41
40-49	36	15.38
50-59	45	19.23
60-64	17	7.26
65-69	28	11.97
70-79	45	19.23
>=80	36	15.38
平均年齡	60.43±17.48	
性別		
男性	123	52.56
女性	111	47.44

表二 2023年第二季評估結果分析

變項名稱	個案數	%
不良反應嚴重度		
輕度	79	33.76
中度	131	55.98
重度	24	10.26
相關性		
確定	1	0.43
極有可能	25	10.68
可能	202	86.32
存疑	6	2.56
造成原因		
過敏	131	55.98
不希望之藥理反應	80	34.19
特異體質	11	4.70
其他	12	5.13
處理方式		
停藥並投與解藥	82	35.04
停藥	59	25.21
投與解藥並改變藥物治療	28	11.97
停藥，改變藥物治療	28	11.97
未停藥但投與解藥	23	9.83
未停藥僅密切觀察	6	2.56
急救	3	1.28
減低藥物劑量並投與解藥	1	0.43
其他	4	1.71

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	123	44.57
神經系統	25	9.06
腸胃系統	20	7.25
呼吸系統	18	6.52
心臟血管	16	5.80
肝臟系統	13	4.71
眼耳口鼻	9	3.26
代謝、內分泌	8	2.90
血液	8	2.90
骨骼肌肉關節	7	2.54
精神系統	7	2.54
泌尿生殖系統	5	1.81
其他	17	6.16

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	%
抗感染(不含 J06, J07)	65	27.78
抗腫瘤與免疫刺激劑	39	16.67
診斷用藥	25	10.68
Analgesics 止痛	20	8.55
心臟血管系統	15	6.41
泌尿道與性荷爾蒙製劑	10	4.27
Nervous 神經	9	3.85
Psycholeptics 精神	8	3.42
代謝	7	2.99
胃腸道	6	2.56
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	6	2.56
血液製品與造血系統相關用藥	5	2.14
呼吸系統	3	1.28
肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs: M01A)	2	0.85
免疫	2	0.85
營養、電解質	1	0.43
其他	11	4.70

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	%
rash/ eruption	87	28.06
itching	42	13.55
dizziness	9	2.90
hypotension	8	2.58
nausea	7	2.26
dyspnea	7	2.26
diarrhea	7	2.26
urticaria	6	1.94
SJS	6	1.94
liver dysfunction	6	1.94
cough	6	1.94
others	30	9.68

*僅列出通報症狀件數>5 的案件

表六 2023 年第二季 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	sulfamethoxazole and trimethoprim	hepatotoxicity	過敏
重度 2	azathioprine	pancytopenia	不希望之藥理反應
重度 3	Oxcarbazepine, carbamazepine	TEN	過敏
重度 4	pembrolizumab	weakness	特異體質
重度 5	cefazolin	SOB, anaphylactic shock, hypotension	不希望之藥理反應
重度 6	amiodarone	hypotension	其他
重度 7	mefenamic acid	others	過敏
重度 8	linezolid	agranulocytosis	不希望之藥理反應
重度 9	phenobarbital	SJS	過敏
重度 10	verapamil	SJS	過敏
重度 11	piperacillin and beta-lactamase inhibitor	anaphylactic shock	過敏
重度 12	isoniazid	liver dysfunction	不希望之藥理反應
重度 13	amphotericin B	hypotension	不希望之藥理反應
重度 14	Ciprofloxacin, moxifloxacin	SJS	過敏
重度 15	canagliflozin	others	不希望之藥理反應
重度 16	piperacillin and beta-lactamase inhibitor, ampicillin and beta-lactamase inhibitor, meropenem	SJS,TEN	特異體質
重度 17	iohexol	anaphylactic shock	過敏
重度 18	ketoprofen	anaphylactic shock	過敏
重度 19	ropivacaine	hypotension,seizure	不希望之藥理反應
重度 21	isoniazide	acute hepatitis	不希望之藥理反應
重度 22	Ofloxacin	SJS	不希望之藥理反應

表七 2023 年第二季 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	20	中度	itching	3	
				nausea	1	
				urticaria	2	
				SOB	1	
				hypersensitivity	1	
				angioedema	1	
				chills	2	
				others	1	
				rash/ eruption	10	
				anaphylactic shock	1	
				2	piperacillin and beta-lactamase inhibitor	14
itching	2					
urticaria	1					
rash/ eruption	8					
leukopenia	1					
diarrhea	1					
重度	TEN	1				
anaphylactic shock	1					
3	oxaliplatin	14	中度	cough	2	
				tremor	1	
				itching	11	
				chills	1	
				rash/ eruption	7	
				others	1	
				4	teicoplanin	7
thrombocytopenia	1					
rash/ eruption	5					
leukopenia	1					
5	amiodarone	5	中度	liver dysfunction	1	
				hepatotoxicity	1	
				thyroid dysfunction	1	
				重度	hypotension	1
6	cisplatin	5	中度	itching	3	
				others	1	
				nausea	1	
				rash/ eruption	2	
				chest tightness	1	
7	ceftriaxone	4	中度	urticaria	1	
				rash/ eruption	3	
				itching	1	

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				others	1
				dyspnea	1
				anaphylactic shock	1
8	moxifloxacin	4	中度	urticaria	1
			重度	SJS	1
9	paclitaxel	4	中度	others	1
				hypotension	1
				hypersensitivity	2
				dyspnea	1
				chest tightness	1
				rash/ eruption	1
				nasal discharge	1
10	docetaxel	4	中度	others	2
				hypersensitivity	2
				abdominal pain	2
				dyspnea	1
				hypotension	1
				vasodilation	1
11	carboplatin	4	中度	dyspnea	1
				rash/ eruption	3
				itching	3
				others	1
12	Mefenamic acid	4	中度	rash/ eruption	2
			重度	others	1
13	amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	3	中度	rash/ eruption	2
14	cefazolin	3	中度	rash/ eruption	2
			重度	hypotension	1
				anaphylactic shock	1
				SOB	1
15	vancomycin	3	中度	itching	1
				rash/ eruption	3
16	diclofenac	3	中度	angioedema	1
17	ibuprofen	3	中度	rash/ eruption	2
18	tramadol and paracetamol	3	中度	itching	1
				rash/ eruption	2
19	Aspirin	2	中度	rash/ eruption	1
20	gadopentetic acid	3	中度	dyspnea	1

註：1. 重度：導致死亡；危及生命；需加護病房治療或需 7 天以上才能恢復；造成永久性殘疾；中度：需治療；導致住院或延長住院時間一天



2023 年 4-6 月藥物安全警訊

衛福部公告含 rituximab 成分藥品安全評估相關事宜 (摘自 112/05/08 衛福部食藥署公告)

Rituximab 因其抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原而導致 B 細胞凋亡之藥理作用，可能增加病人發生 COVID-19 重症風險並延長感染時程；全國藥物不良反應通報中心已接獲數例相關嚴重不良反應通報，其中包含有死亡案例。該等通報案件為用於治療病人類風濕性關節炎或濾泡性淋巴瘤等，部分案件之個案有同時併用其他免疫調節藥物，如 methotrexate、sulfasalazine 或類固醇等製劑。Rituximab 經由抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原，導致 B 細胞凋亡。B 細胞快速耗盡易導致繼發性免疫球蛋白過低，無法針對抗原產生足夠抗體，易造成病人感染及其併發症之發生。國外案例報告及觀察性研究等文獻資料皆曾觀察到在血液腫瘤、風濕免疫疾病（如：類風溼性關節炎、多發性硬化症）病人使用 rituximab 時，可能增加 COVID-19 重症風險並延長感染時程。

食品藥物管理署經查，我國核准含 rituximab 成分藥品許可證共 6 張，其中生物相似性藥品共 4 張，核准之適應症主要用於癌症及風濕免疫相關疾病治療，其中文仿單於「警語與注意事項-感染」及「不良反應」段落刊載病毒感染相關敘述，惟並未特別提及 SARS-CoV-2 感染相關安全性資訊。考量 rituximab 可能增加 COVID-19 重症風險並延長感染時程一事，可能非為臨床醫療人員所熟知之風險，且該不良反應可能造成嚴重或死亡之後果，為保障民眾用藥安全，本署特發布此風險溝通表以提醒醫療人員注意相關風險，並持續追蹤相關安全性訊號。

本署提醒醫療人員注意：1. Rituximab 之藥理作用為抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原而導致 B 細胞凋亡，該機轉可能增加病人發生 COVID-19 重症風險並延長感染時程；全國藥物不良反應通報中心已接獲數例相關嚴重不良反應通報，其中包含有死亡案例。2. 醫療人員於處方 rituximab 時，請評估病人之感染風險並謹慎用藥，並提醒病人使用 rituximab 可能增加 COVID-19 重症風險，如有感染相關之症狀或徵候，務必立即就醫。3. 鼓勵病人接種 COVID-19 疫苗，並依臨床狀況

評估合適之接種時程、疫苗、劑次，以及 rituximab 之使用時機與劑量。

另也提醒病人注意：1. 使用 rituximab 藥品可能增加 COVID-19 重症風險並延長感染時程。2. 在您使用 rituximab 藥品期間或使用後，若有發生疑似感染症相關症狀，如發燒、流鼻水、咽喉炎、咳嗽、疲倦、全身痠痛、頭痛等症狀，請立即就醫或告知醫療人員。3. 尚未接種 COVID-19 疫苗或尚未完成接種系列之病人，請與您的醫師討論適合您的接種時程、疫苗、劑次，以及 rituximab 合適的使用時機與劑量。

衛福部公告 Caprelsa® (vandetanib) 藥品安全評估相關事宜 (摘自 112/05/11 衛福部食藥署公告)

Vandetanib 是一種激酶抑制劑，體外試驗顯示 vandetanib 抑制酪胺酸激酶的活性，包括表皮生長因子受體(EGFR)成員、血管生長因子受體(VEGFR)、轉染重排(RET)、蛋白質酪胺酸激酶(BRK)成員、TIE2、EPH 受體激酶家族成員和酪胺酸激酶 Src 成員，進而影響腫瘤形成、轉移、腫瘤血管生成和腫瘤微環境的維持。

日前歐洲醫藥管理局(EMA)發布致醫療人員函(DHPC)，由於臨床試驗和觀察性研究之數據顯示在轉染重排(RET)突變陰性的病人使用 Caprelsa® (vandetanib)之療效不足，故限縮該藥適應症為僅適用於具有 RET 突變的病人，包含成人及五歲以上的孩童和青少年等族群。

EMA 依據一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照臨床試驗 Study D4200C00058(以下簡稱 Study 58)之研究結果，授予 Caprelsa®(vandetanib)條件式上市許可(conditional marketing authorization, CMA)，核准其用於症狀性及疾病侵襲性且無法手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌病人的治療。由於該項試驗中不具有 RET 突變的病人數相當少，因此無法評估 RET 突變狀態和臨床療效間的關聯性。為進一步了解 RET 突變陰性病人使用 Caprelsa®(vandetanib)的風險效益比，許可證持有商後續執行一項觀察性研究 D4200C00104(study OBS14778)，並針對 Study 58 的 RET 突變狀態數據以近期新發展的方法重新再分析：

Study 58 的 RET 突變狀態再分析：以新的檢測技術重新分類 Study 58 病人 RET 突變狀態，並再次分析整體反應率(overall response rate,

ORR)。在具有 RET 突變之病人組別，Caprelsa[®] (vandetanib)用藥組和安慰劑組的 ORR 分別為 51.7%和 14.9%；在 RET 突變陰性之病人組別，Caprelsa[®](vandetanib)用藥組和安慰劑組的 ORR 分別為 18.2%和 0%，而對於 Caprelsa[®](vandetanib)治療有反應的 RET 突變陰性病人皆帶有 RAS 基因突變。

Study OBS14778 的 RET 突變狀態分析：Study OBS14778 共納入 79 位病人進行 Caprelsa[®] (vandetanib)療效分析，研究結果顯示具有 RET 突變之病人組別的整體反應率(ORR)為 41.8%，RET 突變陰性之病人組別的 ORR 為 5.0%。

基於前述研究數據結果，EMA 認為在 RET 突變陰性的病人使用 Caprelsa[®](vandetanib)的治療效益不足以大於其用藥風險，因此決議限縮 Caprelsa[®](vandetanib)適應症為僅適用於具有 RET 突變的病人族群。EMA 仿單「適應症」段修訂如下：「Caprelsa[®]核准用於症狀性及疾病侵襲性之具 RET 突變且無法手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌病人。Caprelsa[®]核准用於成人、5 歲以上的孩童和青少年」。

食品藥物管理署經查，我國核准 Caprelsa[®] (vandetanib)藥品許可證共 2 張，商品名為「佳瑞莎膜衣錠 100 毫克(衛部藥輸字第 026645 號)」及「佳瑞莎膜衣錠 300 毫克(衛部藥輸字第 026646 號)」，其核准適應症為「無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者(aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease)」。惟未刊載在 RET 突變陰性的病人使用 Caprelsa[®](vandetanib)之療效不足等相關安全訊息。食藥署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意：1. 臨床試驗和觀察性研究之數據顯示，Caprelsa[®](vandetanib)用於未確認具有轉染重排(RET)突變的病人可能療效不足。2. 對於 RET 突變狀態不明或為陰性的病人，不建議給予 Caprelsa[®](vandetanib)治療。在開始 Caprelsa[®] (vandetanib)治療前，建議透過經驗證的檢查確認病人是否具有 RET 突變。3. 對於目前正接受 Caprelsa[®](vandetanib)治療但 RET 突變狀態不明或為陰性的病人，在考量病人的臨床治療反應和其他可行的最佳治療方案下，建議停止 Caprelsa[®](vandetanib)治療。

同時提醒病人注意：若您對使用 Caprelsa[®] (vandetanib)藥品治療有疑問或疑慮請諮詢醫療人員，醫師將審慎評估使用該藥品的風險與效益。

衛福部公告 Hydroxyethyl starch (HES)類成分藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜(摘自 112/05/31 衛福部食藥署公告)

羥乙基澱粉(HES)溶液，是一種膠體狀的血漿代用品，用途為替代和補充血液容積，配合控制劑量與輸注速率等條件，使血管內容積擴張並稀釋血液而發揮效用。羥乙基澱粉聚合物透過在血管內發生水解作用，持續釋放小分子，這些分子同樣具有膨脹活性，然後透過腎臟排出。

因 HES 類成分藥品用於敗血症、燒燙傷或重症患者等族群，可能增加腎損傷及死亡風險，經檢視國內不良反應通報案例，仍有用於前述族群之情形，經本署彙集國內、外相關資料及臨床文獻報告進行整體性評估，決議針對國內 HES 類成分藥品施行適應症限縮等風險管控措施。

過去文獻發現包含敗血症在內的重症患者使用 HES 類成分藥品可能增加死亡率與導致須透析治療之腎臟損傷風險，故我國於 103 年及 105 年先後公告 HES 類成分藥品使用之風險管控措施，包含適應症與中文仿單禁忌、特殊警語、用法用量、警語及注意事項等修訂，然查國內不良反應通報案例，仍有於前述公告管制措施後使用於禁忌症之情形。近期本署監控歐洲醫藥管理局(EMA)發布之警訊，因藥物利用研究結果發現 HES 類成分藥品持續使用於非仿單建議之族群，認為先前限制使用措施未能被確實遵守，評估其效益不再大於風險，建議於歐盟地區暫停銷售 HES 類成分藥品，惟個別歐盟成員國基於公共衛生必要原因，得延遲此決議施行，但延遲期限不可超過 18 個月，且須遵守風險管控最小化措施。

針對 HES 類成分藥品使用之風險效益，本署綜合國內、外文獻及國內 HES 類成分藥品之使用情形，經整體性評估，決議進一步限縮 HES 類成分藥品適應症，統一修訂為「單獨使用晶質輸注液無法治療且無其他合適替代療法可用之急性出血導致之低血容積病人，本品無法取代紅血球及血漿中的凝血因子」；特殊警語修訂為「敗血症等重症病人請勿使用，因使用本品可能增加致死率及接受腎臟替代療法(血液透析)的風險。使用本品前須審慎評估，除非無其他合適替代療法可用。請勿使用本品」。

考量國內不良反應通報案例仍有於上述公告管制措施後使用於禁忌症之情形，經本署彙整國內、外相關資料進行整體性評估，評估結果為：我國 HES 類成分藥品中文仿單應於適應症，統一修訂為「單獨使用晶質輸注液無法治療且無其他合適替代療法可用之急性出血導致之低血容積病人，本品無法取代紅血球及血漿中的凝血因子」；中文仿單之特殊警語修訂為「敗血症等重症病人請勿使用，因使用本品可能增加致死率及接受腎臟替代療法(血液透析)的風險。使用本品前須審慎評估，除非無其他合適替代療法可用。請勿使用本品」。為保障民眾用藥安全，本署已要求我國 HES 類成分藥品許可證持有商辦理中文仿單變更，並發布此風險溝通表以提醒醫療人員注意相關風險。

本署提醒醫療人員注意：1. HES 類成分藥品之適應症修訂為「單獨使用晶質輸注液無法治療且無其他合適替代療法可用之急性出血導致之低血容積病人，本品無法取代紅血球及血漿中的凝

血因子」，處方前請審慎評估是否符合適應症使用。2. 包含敗血症在內之重症患者使用 HES 類成分藥品可能增加死亡率與導致須透析治療之腎臟損傷風險，處方前應確認病人是否具禁忌症，如為敗血症等重症患者。使用 HES 類成分藥品期間與停藥後 90 日內，密切留意病人臨床狀況並追蹤其腎功能，若有發生腎臟損傷或凝血功能異常之徵兆或症狀，應立即停藥並給予適當醫療處置。

另亦提醒病人注意：1. 我國 HES 類成分藥品之適應症修訂為「單獨使用晶質輸注液無法治療且無其他合適替代療法可用之急性出血導致之低血容積病人，本品無法取代紅血球及血漿中的凝血因子」。2. 使用 HES 類成分藥品期間或使用後，若有發生腎臟損傷之相關症狀，如排尿頻率、尿量或顏色改變、血尿、排尿困難、四肢或臉部水腫、異常虛弱或疲倦、噁心、嘔吐或呼吸急促等症狀，請立即就醫或告知醫療人員。



藥局大小事

參與院區藥事委員會跨團隊藥事管理小組會議心得

楊家宜

高雄長庚紀念醫院藥劑部

這次的藥事管理小組會議主要是討論院內回報的不良品，這一季不良品通報大多數是產品的外包裝或外觀異常。會議除了討論不良品事件之外，也有幾個提案。第一個是 lamotrigine 的開方建議提示。第二個是管制緩瀉劑和軟便劑併用，會議決議以提醒的方式處理。最後一個提案是同時開立 PPI+H2RA 時，以系統提示醫師勾選需要保留的藥品，無勾選的藥品自動 DC，因為技術上的問題需要再確認可行性，所以這個提案需要另外討論。

在提案的討論中，我學到最多的是能夠了解到臨床醫師第一線的意見。以開方系統的新功能開發而言，醫師作為直接的使用者，他們的意見非常重要，有很多關鍵點可能未必是我們從後端分析時能夠設想到的。例如醫師在操作系統時會遇到的問題，像是如果太頻繁地跳出視窗，很多醫師會直接快速的關閉，未必會有時間全部仔細看完。這讓我了解到原來在我們想要利用提示影響醫師的處方時，太繁雜的資訊可能反而會形成

無效提示，這是我以前沒有設想過的。簡單明確且讓人能明白重點的溝通是未來我在臨床上需要時刻注意的。另外醫師對於藥品開方的管制十分謹慎，會儘量確定不會有罕見例外的狀況發生，才會同意這類提案。但令我意外的是如果牽涉到健保的核刪，醫師們反而非常重視，在這種情況下會比較有可能同意管制。這讓我學習到在專案的規劃階段，如果能納入重要利害關係人的意見，可能會有助於專案後續的進行，減少重工 (rework) 的風險。另外醫師作為利益受專案影響程度高且影響力大的重要利害關係人，相較於推式溝通，可能需要更多的互動式溝通來確保重要的意見都有被考量到。

藥師在藥品不良品的通報中，可能是在臨床調劑或使用上發現不良品通報立案的人之外，也是在各單位提報不良品之後，進行處理、審核和後續通報的角色。常常也會需要和廠商溝通不良品的更換事宜，如果是重大異常事件也需要評估是否要停用或換廠。不良品的統計分析和後續

處理也是藥品管理中非常重要的一環。另外從會議的三項提案中，可以發現藥師在處方審核和減少 medication error 上的角色，除了日常臨床上的藥品審核之外，如何以系統性的方式進行改善，也是我們需要努力的方向。同時也可以看到藥師在這些提案中擔任不同職類的溝通者，集合各科醫師的意見、同時也需要和資管等技術性的單位溝通，評估可能性和解決問題，才能達到專案的目標。

從這次會議的不良品的通報上，我了解到藥事委員會的功能和院內不良品通報的整個流程。以前在藥廠實習時，有學過 QA 部門在處理不良品通報的方式，例如根本原因分析、CAPA 和產品回收等等，和這次藥事委員會學到的知識作串聯，使我更能明白不良品通報從醫院端到藥廠端後續處理的整個邏輯和關鍵點，如果以後在臨床上遇到相關情況，相信就能完善的處理所有的程序。



藥局大小事

參與鼻咽癌個案跨領域團隊會議心得

曾怡棻

高雄長庚紀念醫院藥劑部

這次討論的案例是一名於外院診斷鼻咽癌但從未治療的男性，於 4/12 由急診入院無家屬陪伴，初次入院問診時病人表示不想讓家人知道住院治療。此外，因病人拒絕到他院申請鼻咽癌病理組織報告，故主治醫師建議會診耳鼻喉科醫師進行鼻咽組織切片檢查，以利後續治療，病人表示同意。病人的用藥為 Ultraphen (Tramadol 37.5mg+Acetaminophen 325mg)/tab 1PC Q6H PO, Ibuprofen 400mg/tab 1PC TID PO, Famotidine 20mg/tab 1PC BID PO, Sennoside A+B calcium 12mg/tab 2PC HS PO。

4/13 病人意識清楚，呼吸平順，可下床走動，安排至耳鼻喉科門診執行 NPC 切片，切片過程中病人喊疼痛後突然意識不清，叫喚無反應，疑似有抽搐、雙眼瞳孔大小不一和大小便失禁的狀況，因而聯絡 999。醫師給予病人 L/R 500cc 及氧氣鼻導管，之後病人漸漸恢復意識，後來病人主訴鼻咽腫瘤有疼痛感，且躁動，故醫師開立 Morphine 10mg/mL/amp inj 0.5PC IVF ONCE 及 Dexamethasone 5mg/1mL/amp 1PC STAT IV 注射，過程中有聯絡到病人的母親，母親說明病人 2019 年在他院確診鼻咽癌，且病人吸食安非他命已超過 20 年，當時初診為鼻咽癌第二期，但病人

認為自己已癌末，加上有刑事纏身，故消極治療。之後病人疼痛感漸漸消失且情緒穩定後仍堅持要出院，故主治醫師囑以病危自動出院，家屬表示同意並接受，且填妥病危自願出院聲明書後出院。

這次的跨領域討論會由病人的主治醫師、會診的耳鼻喉科醫師、病房護理師們及藥師共同參與，過程中探討了許多問題，其中令我印象深刻的部分是：病人當時於耳鼻喉科門診執行 NPC 切片突然意識不清，是否為毒癮戒斷？首先藥師提及安非他命是一種中樞神經興奮劑，長期使用者一旦停用後可能會出現情緒低落、疲累、頭痛或躁動等戒斷症狀，此外耳鼻喉科醫師說明當時病人來門診時意識清楚且精神狀態和行為一切正常，在執行切片的過程中病人才表示腫瘤處疼痛，之後失去意識，經過處置後病人的疼痛感緩解，恢復正常狀態，故討論後推論病人這次的事件應該是由腫瘤處進行切片時的劇烈疼痛造成的，與毒品戒斷可能較無關聯。

這次參與了跨領域會議，聆聽各職類人員的報告，提供多方面向的建議，讓我學習到不同領域的專業，對於藥師在臨床上的角色有更深一層的認識，更體會到醫療團隊照護的重要性，每個角色缺一不可，才能給予病人完整的照顧。