

藥物治療

肢端肥大症的治療發展

梁珊瑜 林麗梅 吳銀祝 林勇志
基隆長庚紀念醫院 藥劑科

肢端肥大症 (Acromegaly) 是一種罕見的疾病，俗稱「大肢症」，是青春期後生長激素分泌過量且不受葡萄糖濃度抑制，或者第一型類胰島素生長因子 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 血中濃度超過正常值。生長激素分泌過量主要是由腦垂體的細胞增生或腺瘤所造成，垂體腫瘤可引起頭痛、視力模糊、視野缺損、複視，而生長激素分泌過多會造成全身軟組織、臟器及骨骼增生肥大。除了影響病人的外貌，後續引發如糖尿病、高血壓、心血管疾病、呼吸系統等併發症，也會增加病人的死亡率。

流行病學

根據國外的流行病學調查，肢端肥大症的盛行率為每百萬人口約四十到七十人左右，而每年每百萬人可以出現三個新病例¹。但最近兩個國外研究顯示肢端肥大症的盛行率應該更高，比利時統計為每百萬人口約一百至一百三十位²，德國統計則為每百萬人口約有一千位³。

病因學

肢端肥大症 (Acromegaly) 是一種內分泌的疾病，最主要的病因是內分泌腺體或腦垂體長腫瘤，導致分泌過量的生長激素。生長激素分泌過多的原因有 98% 是腦垂體發生問題，肢端肥大症最常見的病因是生長激素分泌細胞腺瘤 (somatotroph adenoma)，分泌生長激素之細胞過度分裂形成之良性瘤。極少數是由於其他腺體有腫瘤，而這些腺體又生產生長激素釋放激素 (growth hormone releasing hormone, GHRH) 會因此刺激生長激素過度分泌⁴。

臨床症狀

臨床表現決定於垂體瘤本身大小、發展速度、生長激素分泌的情況及對正常垂體組織壓迫的影響。

症狀因生長激素分泌過多而表現出全身軟組織、臟器及骨骼增生肥大；引起骨、軟骨、關節和軟組織過度生長而出現一系列症狀，例如：額部皮膚皺摺肥厚、鼻樑變寬、舌頭粗而大、頭圍變大、齒距變寬、咬合困難、眉弓和顴骨過長、聲帶變粗厚，導致發音低沉。且手腕韌帶變厚，腕部軟組織增生壓迫正中神經 (median nerve)，兩手會發麻。手腳粗大、肥厚，無法做精細動作。生長激素過多除了會造成皮膚贅生瘤外，也會造成大腸息肉的發生機率^{5,6}。

心血管疾病主要表現有心肌肥厚、心臟擴大、左心室功能減退、間質纖維化、高血壓、冠心病和動脈粥狀樣硬化等。

女性病人可能伴隨有泌乳激素過多而表現出月經紊亂、溢乳、不孕，男性則有性欲降低和陽痿。內臟也會增大，尤其是心臟、腎臟最為明顯^{5,6}。

診斷

由於生長激素作用緩慢，因此病人在外貌臉型或是體型上的變化容易被誤認為是年紀增長的關係，而導致延誤診斷。診斷的依據除了典型肢端肥大症的症狀，仍需透過進一步的內分泌檢查。

(1) 測定血中生長激素濃度

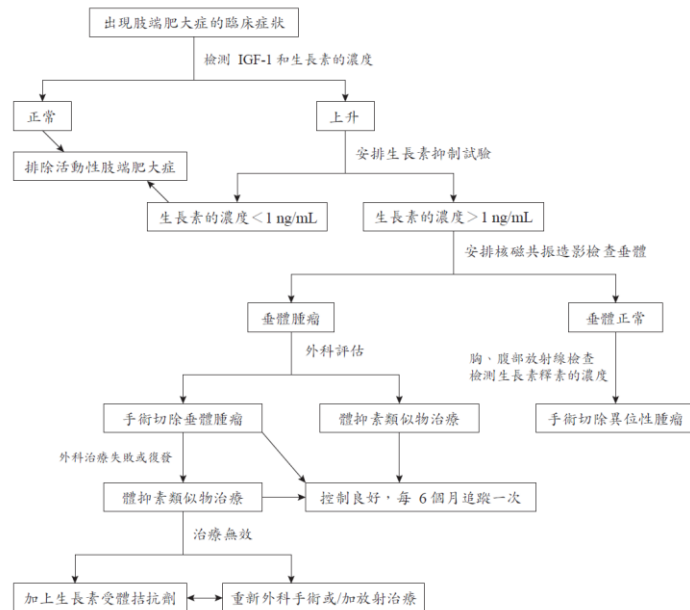
(2) 口服葡萄糖耐受性試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT)：為診斷肢端肥大症最具專一性的動力學檢查。正常人在口服給予 75 公克的葡萄糖可在兩小時後抑制生長激素濃度到 1 ng/mL 以下。而肢端肥大症的病人，其生長激素的分泌不受葡萄糖所抑制，有超過 85% 的病人生長激素的濃度仍 > 2ng/mL。有研究建議改用化學發光法 (chemiluminescence) 和螢光標定 (fluorometric) 來檢測生長激素的濃度，生長激素濃度應 < 0.3 ng/mL^{6,7}。

(3) 測量 IGF-1 值：IGF-1 的分泌量受生長激素所控制，IGF-1 濃度升高反映出生長激素的分泌總量增加。

一旦確定是生長激素分泌過量，下一步就是進行腦垂體的核磁共振造影檢查，因為腦垂體的生長激素分泌細胞腺瘤是肢端肥大症最常見的病因。

治療

肢端肥大症治療的目標有(1)降低生長激素濃度，(2)監測 IGF-1 的濃度恢復到正常範圍，(3)減輕症狀及減少併發症，還有減少腫瘤大小。治療方法有手術治療、藥物治療和放射治療，建議治療的流程如圖(一)。



圖一：肢端肥大症的診斷和治療流程

一、手術治療

可利用經蝶竇垂體腺瘤切除術 (transsphenoidal surgery) 切除鞍內小腺瘤 (intrasellar microadenomas)、非侵入性大腺瘤 (noninvasive macroadenomas) 及對於周邊組織產生壓迫的腫瘤。但由於肢端肥大症病人的確診時間通常較晚，因此手術常常無法完全清除腫瘤，術後仍需持續追蹤，若效果不好，則需考慮放射治療或藥物治療。過去是以手術後生長激素的濃度應 $< 5 \text{ ng/mL}$ 作為治癒的標準，但目前分別以生長激素的濃度 $< 1 \text{ ng/mL}$ 和口服葡萄糖耐受力試驗後生長激素的濃度 $< 0.4 \text{ ng/mL}$ 為治癒的標準⁸。

二、藥物治療：

目前有三類藥物可用來治療肢端肥大症，其使用選擇、劑量與治療結果等比較請詳見表一。各類藥物治療分述如下：

(1) 多巴胺促效劑 (dopamine agonists) : bromocriptine 能抑制生長激素及泌乳激素的分

泌，抑制生長激素時需要較高劑量，起始劑量為 1.25 mg 每日一次，可每週調整劑量，根據臨床反應每日可逐漸增加至 $10\text{-}20 \text{ mg}$ ，分三到四次與食物併用。新一代的多巴胺促效劑 cabergoline 能夠抑制生長激素的分泌，但效果不如體抑素類似物。起始劑量為口服 0.5 mg ，一週一次或是口服 0.25 mg ，一週兩次。可調整劑量至 1.0 mg 一週兩次。多巴胺促效劑的副作用主要是胃腸道的症狀 (例如：噁心、嘔吐、腹痛) 及頭暈、頭痛等。有研究顯示 cabergoline 用於治療帕金森氏症病患會增加瓣膜性心臟疾病的風險，雖然目前並未證實垂體腺瘤病患接受 cabergoline 治療與發生心臟疾病危險具相關性，但仍建議應持續追蹤接受高劑量 cabergoline 治療的病患^{6,9}。

表一：肢端肥大症的藥物治療¹⁴

	體抑素類似物	多巴胺促效劑	生長激素受體拮抗劑
適應症	預估手術治癒率低的病患可做為第一線治療(大腺瘤)；生化值控制不佳；放射治療前之疾病控制	病患傾向口服治療或經濟因素；病患泌乳素顯著升高	其他方法治療後 IGF-1 值仍未下降
劑量	octreotide：皮下注射 100 mcg ，一天三次；octreotide LAR：肌肉注射 20 mg ，每四週一次；lanreotide ATG：皮下注射 $60\text{-}120 \text{ mg}$ ，每四週一次	cabergoline：每週口服 $1\text{-}4 \text{ mg}$	pegvisomant：皮下注射 10 mg ，每天一次
生化值控制	GH $< 2.5 \text{ mg/L}$ IGF-1 恢復正常	$< 15\%$ $< 15\%$	$\uparrow \text{ GH}$ $> 90\%$
腫瘤縮小	$\sim 50\%$	不變	不變
副作用	膽道疾病(膽沙、膽結石)；胃腸道症狀(噁心、嘔吐、腹痛)	胃腸道症狀；姿勢性低血壓	注射部位脂肪肥厚；肝指數升高

(2) 體抑素類似物 (somatostatin analogs)：體抑素 (somatostatin) 可以抑制腦垂腺分泌生長激素，研究發現體抑素不只存在於下視丘，也可以在體內其他地方發現，例如胰臟和胃腸道。而且體抑素也不只抑制生長激素，它也可以抑制胰島素、胃泌素和其他腸胃荷爾蒙。體抑素類似物的作用機轉為抑制體抑素和其受體結合，進而減少生長激素的分泌。體抑素類似物較內生性體抑素對於抑制生長激素有較高的效力且半衰期較長，作用時間顯著延

長。體抑素的受器 (somatostatin receptor) 有五種亞型，而體抑素類似物主要是和其第 2 型及第 5 型結合¹⁰。副作用有注射部位疼痛和胃腸道症狀(例如：噁心、腹痛、腹脹)，通常都是短暫且輕微的，還有膽結石及膽沙 (biliary sludge)。目前國內上市的體抑素類似物有兩種：

1. octreotide (Sandostatin[®])：octreotide 是體抑素的合成性胜肽衍生物，octreotide 和體抑素具有類似的藥理作用。短效型 octreotide 起始劑量為 100 mcg，一天三次，以皮下注射的方式給藥。長效型 octreotide (Sandostatin LAR[®]) 每四週肌肉注射一次，起始劑量為 20 mg。可上下調整至 10-40 mg，視治療情況而定¹¹。

2. lanreotide：是一種長效型體抑素類似物，現有長效劑型 (Somatuline Autogel[®])，每四週皮下注射一次，劑量為 60 到 120 mg。

3. Pasireotide (SOM230)：為新的體抑素類似物，主要和 SST1-3 和 SST5 結合，目前仍在實驗階段¹²。

(3) 生長激素受體拮抗劑：pegvisomant (Somavert[®]) 作用在周邊組織，阻斷生長激素和其受體結合，進而抑制生長激素的活性和減少 IGF-1 的產生。起始劑量為 10 mg，皮下注射每天一次，每四到六週監測血中 IGF-1 濃度並調整劑量。最大劑量為每天 30 mg。因為無法抑制生長素的分泌，所以無法用生長激素的濃度來評估療效，但 pegvisomant 使 IGF-1 恢復正常的機率相當高 (大於 90%)，但無法使腫瘤變小。其副作用有肝指數升高¹³。

三、放射線治療 (radiotherapy)：

放射線治療可破壞分泌生長激素的腦垂腺瘤，但出現效果的時間久，也需要再搭配藥物達到治療目標。適用於腫瘤較小、無視野缺損或壓迫症狀時，或手術後仍有殘留腫瘤輔助治療，防止腫瘤細胞生長，減少生長激素的分泌。副作用可能造成垂體功能低下、視神經損傷、增加腦血管病變。放射治療的缺點是無法迅速使腫瘤變小，改善視力。

結論

藥物治療

腫瘤壞死因子抑制劑治療類風濕性關節炎引起癌症之探討

陳怡瑾 陳芳婷

高雄長庚紀念醫院 臨床藥學科

前言

近年來由於免疫學及基因工程方面的進展，特

別是生物製劑的相繼問世，對於發炎性疾病，包括類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)、僵直

參考資料

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary. 1999; 2: 29-41.
2. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 4769-75.
3. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 69: 432-5.
4. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 2009; 119:3189-202.
5. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355: 2558-73.
6. 邱司漢、黃立言。肢端肥大症。內科學誌 2011; 22: 9-18
7. Jaffe CA, Pan W, Brown MB, et al. Regulation of GH secretion in acromegaly: reproducibility of daily GH profiles and attenuated negative feedback by IGF-I. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4364-70.
8. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:3141-4858.
9. Melmed S, Calao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1509-17.10. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. N Engl J Med. 1996; 334: 246-254.
10. Yang LP, Keating GM. Octreotide Long-Acting Release (LAR): A review of its use in the management of acromegaly. Drugs. 2010; 70: 1745-69.
11. Wilson C. Pharmacotherapy: Pasireotide shows promise for the treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol. 2010; 6: 417.
12. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet. 2001; 358:1754-59.14. Manjila S, Wu OC, Khan FR, Khan MM, et al. Pharmacological management of acromegaly: a current perspective. Neurosurg Focus. 2010; 29(4):E14.

性脊椎炎、乾癱性關節炎以及發炎性腸疾病，有了突破性的進展，其中腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor inhibitors, TNFI) 的研發，成功改善了這些病患的生活品質及預後情形，和傳統抗發炎藥品相比較，生物製劑提供了較為專一性抑制發炎的反應。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 自從 1988 年核准了第一個 TNFI etanercept 以來，截至今日一共核准了 etanercept、infliximab、adalimumab、certolizumab pegol、golimumab 五個 TNFI，TNFI 這類藥品不論是在臨床試驗時的報告、上市後的藥物監視系統、還是不良反應通報中，都曾經發現可能導致包括惡性腫瘤、注射部位局部反應、上呼吸道感染、心臟衰竭、誘導自體免疫反應、肺部相關... 等不良反應的案例，其中最令人關心的副作用，便是導致嚴重感染及惡性腫瘤的發生¹。

類風濕性關節炎

類風濕性關節炎是一種常見的關節發炎疾病，全世界平均發生比率約在 1% 左右²，台灣罹病人口數約有十萬人，占 0.4% 左右³，略低於全球的比例，女性發生比例高於男性，平均好發於 35 至 50 歲左右⁴，主要症狀會出現疼痛、僵直、關節腫脹、變形的症狀，最後造成活動機能喪失。和一般人相較而言，罹患 RA 會縮短病人的平均壽命⁵，心臟血管方面相關的疾病則是造成 RA 病患死亡的最主要原因。75% 的類風濕性關節炎病患發病兩年內即可能發生骨破壞，高達 80% 的患者，罹病 20 年以後便可能出現殘疾的狀況，雖然 RA 的病理因素已經初步被研究出來了，但確切病因卻仍然未知。

腫瘤壞死因子抑制劑治療類風濕性關節炎方面的角色

目前認為 RA 與個體的基因遺傳差異、免疫系統調節功能異常、病毒感染等環境因素有關²。和許多自體免疫疾病相同，患者本身對於分辨自身及外來分子的能力即有缺憾，加上一再重複受到入侵生物的刺激，引發免疫反應留下抗體，接著抗體、抗原再加上補體，形成了免疫複合體，此複合體釋出趨化物質而增強了發炎作用，便開始攻擊與入侵生物相似的滑膜，一旦免疫反應持續發生，便使得滑膜發炎，持續性的發炎作用，繼續破壞免疫球蛋白，如此循環而導致嚴重的病害⁴。RA 病患其目標抗原廣泛分布於全身，可引起全身性的組織傷害，造成多重器官與組織產生發炎反應，其病理變化首先可在滑膜中看到單核球及噬中性白血球細胞浸

潤產生，單核球接著分泌出 tumor necrosis factor α (TNF α)、tumor necrosis factor β (TNF β)、interleukin-2 (IL-2)、interleukin-6 (IL-6)、interleukin-10 (IL-10)、interferon- γ (IFN- γ) 及顆粒球巨噬細胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)；而巨噬細胞則分泌 TNF α 、interleukin-1 (IL-1)、IL-6、interleukin-8 (IL-8)、IL-10、及 GM-CSF，這些免疫反應重要的細胞激素中，腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 佔了最重要的角色²，當炎症發生後，滑膜變厚，軟骨與下面的骨頭開始開始碎裂，關節於是受到破壞。

類風濕性關節炎的治療

像其它慢性病一樣，目前還沒有可以完全治癒 RA 的藥品產生，必須透過長期使用藥物控制不中斷，才能抑制疾病的活動，但卻無法治癒。藥物治療，以降低 RA 疾病活動，達到臨床症狀緩解為最主要目標，根據 2009 年歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 建議類風溼關節炎的治療策略，疾病開始時先以單一疾病修飾抗風濕藥物 (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 藥物治療，其中 methotrexate 是首選，雖然傳統類風濕性修飾藥物是最普遍用以治療 RA 的藥品，但這些藥物起始作用時間緩慢、緩解效果有限、再加上緩解維持時間不夠久，還可能產生令人無法接受的副作用，因此常合併非固醇類抗發炎藥物 (non-steroidal anti-inflammation drugs, NSAIDs) 以及糖皮質固醇使用 (Glucocorticoids)，作為疾病緩解治療，但應小心評估這些藥物的使用風險；如果使用 \geq 二種以上傳統 DMARDs 藥物仍無法減低疾病進程時，應加上生物製劑治療，治療首選為 TNFI，如果單一 TNFI 治療無效，則再增加另一種 TNFI 治療，或使用抗 B 細胞療法 (如 Rituximab)²。

簡介腫瘤壞死因子 α

TNF 於 1975 年由 Carswell 等人發現，由於動物實驗中給予這些分子，能夠使腫瘤細胞或體內腫瘤組織壞死，因之命名⁶。TNF 不僅具有選擇性地破壞腫瘤細胞，而且有多種免疫調節作用。1985 年 Shalaby 把巨噬細胞和單核細胞產生的 TNF 命名為 TNF α ，把 T 淋巴細胞產生的淋巴毒素 (lymphotoxin, LT) 命名為 TNF- β 。研究發現 TNF α 具有引起發炎反應、引發細胞壞死和新血管形成等作用。此外，由於 TNF α 促進內皮素產生，引起血管壁損傷，促進動脈硬化的形成，因此 TNF α 還可

能與冠心病的誘發病程有關。TNF 會活化一種名叫細胞核轉錄因子(nuclear factor-kappa B, NFκB) 的重要蛋白質, NF-κB 會再啟動一系列參與發炎及細胞分裂的基因, 而發炎與癌細胞複製失控之間具有關聯², 因此 TNFα 可作為連結炎症和癌症病理的調控關聯因子, 但是具體的細胞分子機制至今仍未了解。

腫瘤壞死因子抑制劑造成癌症的風險

事實上 TNFα 在抑制癌症的角色方面是很矛盾的, 它一方面加強免疫反應對抗感染物質及腫瘤細胞, 另一方面驅使慢性發炎產生, 並造成和癌症形成有關的血管新生作用與癌症生長因子相關的血管細胞黏附分子、生長因子之細胞轉化。因此, 這也說明了為何 RA 病患發生癌症的比例高出正常族群的 10~15% 左右⁷。

由於 RA 疾病本身即可能引起較高機率之淋巴癌及肺癌的發生⁸, 因此欲證實 TNFI 和腫瘤形成之間的關聯相當困難, 再加上病患使用的其它傳統免疫抑制劑, 例如: methotrexate、cyclophosphamide、chlorambucil、azathioprine 等⁹, 曾有報告指出和癌症形成有關, 且藥物上市前的臨床試驗中, 大部分會排除掉罹患癌症的病患納入試驗, 因此考慮癌症形成的相對風險時, 以臨床試驗的資料來解釋並不恰當, 再加上長期罹患癌症的風險並不容易用短期隨機分派試驗來決定。因此, 雖然從臨床試驗統合分析研究中發現^{10、11}, TNFI 的使用會增加癌症發生的機率¹², 但從觀察性的研究中, 特別是從登錄資料庫詳實的安全性資料分析, 並沒有發現到此現象¹³。且之後的研究了解, 臨床試驗中癌症發生機率較高的原因, 是由於高劑量使用 TNFI, 這與實際臨床上使用情形不同¹⁰。這種分歧現象的產生, 可能由於在臨床試驗時的追蹤紀錄, 比起臨床使用上更為周全、小心謹慎, 而在觀察性研究評估當中, 病患是否罹患癌症, 主要則是根據上市後藥物安全監視系統自主性的通報, 及癌症的確診標準不同而有所影響。

大部分研究, 為了估計 TNFI 治療 RA 病患是否引起癌症的相關問題, 通常使用標準化發生率比 (standardized incidence ratio, SIR) 和正常族群相比較, 來評估相關程度的大小。SIR 的定義如下¹⁴:

$$SIR = (\text{某段時間內所觀察到惡性腫瘤的案例數} \div \text{相同時間內預期發生惡性腫瘤的案例數}) \times 100$$
。時間通常以年為單位, 其中預期發生惡性腫瘤的案例數則參考包括藥物監視系統、流行病學、癌症資料庫以及其它族群大規模登錄資料庫的數據。對

TNFI 和癌症發生是否, 尚未有一至的結論¹⁵, 兩種相反的結果, 受到實驗設計對照選取很大的影響。至於不同的 TNFI 之間其 SIRs 是否有差異呢? 舉例來說, 在 2003 年以將近 140,000 名美國病患作為評估對象, 結果發現 etanercept 的淋巴癌症發生率最低, SIR 為 2.3 左右, 由老鼠與人類基因組合成的 infliximab 淋巴癌症發生率則最高, SIR 為 6.4, 不是使用 TNFI 治療的病人其淋巴癌症發生率 SIR 約為 2.0¹⁶。

儘管 TNFI 治療可能引致包括淋巴癌¹⁷、嚴重感染等許多嚴重不良反應的發生, 但傳統的 DMARDs 治療, 這些問題同樣也可能存在, 因此決定是否以 TNFI 治療, 或者罹患癌症的病患是否停止 TNFI 的使用, 改用例如: Rituximab 的抗 B 細胞療法, 都必須依據個體利益及風險評估後才能決定, 由於大部分 TNFI 藥品才上市不久, 因此需要密切觀察上市後的資料, 並且仔細追蹤評估並且通報相關可能案例。

參考資料

1. Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi) FDA Alert (8/4/2009). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>. Accessed January 27, 2010.
2. Albani S, Carson DA: *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Koopman WJ (ed). Baltimore, Williams & Wilkins. 13th Ed, 1997: 979-992.
3. 林逸君等. 常見風濕病診斷及治療的陷阱. *內科學誌*; 15:4: p147-160
4. Kavanaugh AF, and Lipsky PE. *Rheumatoid arthritis. Clinical Immunology Principles and Practice*. Mosby-Year Book, Inc; 1996:1093-1116.
5. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994; 37 (4): 481-494.
6. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975; 72(9): 3666-3670.
7. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(6): 755-763.
8. Gridley G, McLaughlin, JK, Ekblom, A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 17(85): 307-311.
9. Ebeo CT, Girish MR, Byrd RP, Roy TM, Mehta JB. Methotrexate-induced pulmonary lymphoma. *Chest*. 2003; 123(6): 2150-2153.
10. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295(19):

- 2275-2285.
11. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10: R45. <http://arthritis-research.com/content/10/2/R45>. Access April 23, 2008.
 12. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum*. 2009; 60(11): 3180-3189.
 13. Askling J, Forged CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1414-1420.
 14. JA morris. Explanation of a Standardized Incidence Ratio (SIR) And 95% Confidence Interval : Massachusetts Department of Public Health, Bureau of Environmental Health Assessment (December 1998)
 15. Wolfe, F, Michaud, K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9): 2886-2895.
 16. Food and Drug Administration Web site. Arthritis Advisory Committee Meeting. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder03.html-Arthritis>. Accessed July 17, 2005.
 17. Geborek P, Bladström A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(5): 699-703.

藥物安全簡訊

疑似 Alendronate 相關下顎骨壞死之案例報告

江俐慧

林口長庚紀念醫院 臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.7(9)

前言

第一個雙磷酸鹽藥物在 1995 年核准上市，臨床用於治療骨質疏鬆症、惡性腫瘤蝕骨性骨轉移及變形性骨炎(Paget's disease)等疾病。93 年 12 月 13 日，全國藥物不良反應通報中心就國外重要藥品不良反應資訊提出通告 “Aredia® (pamidronate disodium) 和 Zometa® (zoledronic acid) 相關重要警訊---少數使用 bisphosphonates 治療的病人發生骨骼壞死（大部分是影響顎部骨頭）的不良反應通報個案，這些個案大部分和癌症病人的牙科治療有關”¹。本案例懷疑是口服雙磷酸鹽藥物 fosamax plus® 相關的下顎骨壞死，搜尋文獻發現口服雙磷酸鹽藥物也有可能發生顎骨壞死，估計機率大約為 10,000 分之 0.7 病人年²，略低於針劑的 10,000 分之 1 病人年³。

案例簡述

79 歲女性，身高 156 公分、體重 67 公斤，身高體重指數 (body mass index; BMI) 27.5 屬於過重體重。2008 年 11 月 28 日入住桃園長庚附設護理之家，日常生活功能方面，巴氏量表 (Barthel index; BI) 評分 60 分，為中度失能。過去病史記錄：高血壓、白內障、便秘、骨關節炎及骨質疏鬆。對藥物無過敏記錄，而且沒有抽菸、喝酒及吃檳榔。曾於 1992 年因兩側膝關節炎而開刀，並做過全膝關節置換術。而於 2008 年 11 月 21 日因雙側膝關節疼痛（疼痛程度右側大於左側）至骨科門診求診，X 光顯示兩側關節腔因長骨刺而狹窄；骨密度檢查結果是股骨頸骨質密度 T 值 -2.2，醫師臨床

臆斷為骨質缺乏 (osteopenia)，並開始處方 fosamax plus® 1# qw 及 etodolac 1# bid。之後，疼痛仍無法緩解，12 月 28 日入住骨科病房進行再度右側全關節置換術。2009 年 3 月 26 日因牙齦腫脹疼痛至牙周病科求診，當次手術拔除一顆左下顎殘存白齒根並給予 ibuprofen 1# tid。4 天後，住民臉頰腫脹回牙科檢查，發現拔牙處急性牙周炎，處置後給予 amoxicillin 治療觀察。一周後回診，左側下顎兩顆小白齒化膿併發蜂窩性組織炎，抗生素治療更換為 penicillin-V 轉口腔外科處理。後續於 5 月 18 日回診，左下顎骨感染並未改善，醫師懷疑病患牙槽骨骨髓炎可能和長期服用 fosamax plus® 相關，建議停用此藥、進行壞死齒槽骨的清創手術及持續服用 penicillin-V，一直到 2009 年 9 月 28 日傷口才完全癒合，住民不再抱怨牙齒疼痛或不舒服。藥師在處理護士所提報的藥物不良反應時，聯繫家屬後得知住民已長期自費服用 fosamax plus®，前後共長達三年之久。經彙整相關資料，且以 Naranjo scale (表一) 評估後，懷疑此病患可能是 fosamax plus® 相關的下顎骨壞死。

診斷⁴

雙磷酸鹽藥物相關的下顎骨壞死 (Bisphosphonates related Osteonecrosis of Jaws; BRONJ) 的定義為病人同時符合下列 3 個特徵：(1) 目前正在或曾經使用雙磷酸鹽藥物 (2) 顎面區域的骨頭外露已持續 8 週以上 (3) 無顎骨放射治療史。

機轉⁵

由於雙磷酸鹽藥物本身會抑制噬骨細胞的活性，而顎骨與口之間只有薄薄的黏膜和骨膜，顎骨轉換率較快且血液供應遠超過其他骨骼，創傷和感染會增加顎骨修復的需求，除此之外，牙齒和顎骨間只以少量的結締組織區隔，很容易造成細菌感染而壞死。

危險因子⁶

第一篇文獻發表於 2003 年，共有 36 個案例，28 件 (77.7%) 發生於拔牙後，8 件是自發性的。分析雙磷酸鹽藥物相關顎骨壞死的危險因子可從兩方面來考量：

牙齒方面：(1) 重度牙周炎，慢性感染和支持牙槽骨的炎症是頷骨壞死的主要危險因素。這種情況可能發生於 3-5% 留有牙齒的七十歲和更老的老年人 (2) 拔牙：高達 60% 顎骨壞死的病例最近曾拔牙 (3) 過去或目前伴隨著有口腔感染 (4) 根管治療失敗且殘存牙周炎 (5) 可拆卸假牙所造成的創傷 (6) 過去或現在植牙：病人使用針劑雙磷酸鹽藥物會造成植牙後癒合不良而失敗。

系統及其他方面：(1) 合併有惡性疾病和化療 (2) 正接受腎上腺皮質激素治療 (3) 糖尿病人 (4) 高齡老人：檢視多發性骨髓瘤患者的顎骨壞死病例，隨著年齡每增加 10 歲，有增加 9% 顎骨壞死的風險 (5) 吸煙和酗酒部分，則還需要進一步的評估。

預防^{4,8}

美國口腔顎面外科學會 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon, AAOMS) 提出關於預防雙磷酸鹽藥物相關的顎骨壞死的指引如下：雙磷酸鹽藥物治療前要先做全面性的牙科檢查、保持牙齒健康及嚴謹的牙齒保健衛教諮詢。開始針劑治療後，要避免侵入性的牙科處置。開始口服治療後，如果有可能盡量避免侵入性的牙科處置。若仍須進行口腔手術，對於口服雙磷酸鹽藥物 3 年以上者，考慮手術前 3 個月停止使用此類藥物，手術後兩個月早晚使用 0.12% chlorhexidine 漱口，直到骨頭傷口癒合後，才可再繼續使用雙磷酸鹽藥物。口服雙磷酸鹽藥物 3 年以下，同時使用類固醇者，處理方式同上；若未使用類固醇者，無臨床上的風險，則無須改變或延遲手術。

治療⁸

由於雙磷酸鹽藥物於骨頭中的半衰期為 10-12 年，停止治療也不太可能在所期望的時間內，減少骨頭中雙磷酸鹽藥物濃度。對於骨質疏鬆的病人，

中斷雙磷酸鹽藥物治療的好處超過骨質疏鬆症進展的風險。AAOMS 將顎骨壞死的嚴重程度依輕到重分為 1~3 個階段，對於雙磷酸鹽藥物相關顎骨壞死的治療亦依此來建議。對於所有的階段，如果可能，盡量避免手術，若必須開刀，則使用抗生素預防，並考慮停止使用雙磷酸鹽藥物。第一階段，壞死的骨頭外露、無疼痛或感染的證據：使用抗菌劑如 0.12% chlorhexidine 來漱口，密切觀察病人。第二階段，壞死的骨頭外露，有疼痛或感染：使用非麻醉性止痛劑來止痛，投予經驗性抗生素 penicillin 治療感染，若 penicillin 過敏者，則使用 doxycycline 等抗生素，再局部清創以減少外露或壞死骨頭尖銳或粗糙的邊緣。第三階段，壞死的骨頭外露，除了疼痛或感染外，還有骨折、瘻管或溶骨：給予上述的藥物控制疼痛及感染，手術移除壞死的骨頭。

結論

Alendronate 普遍用於治療骨質疏鬆的老年人，雖然相關的顎骨壞死並不常見，一旦發生，需要長時間不間斷的回診治療，對病人本身及照顧者都是非常痛苦而煎熬的。無論是健保給付或病人自費購買時，藥師在衛教病人或照顧者均扮演一個非常重要的角色。

表一 藥物不良反應之相關性與嚴重性評估 (Naranjo Scale)

	是	否	不知
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	■ +1	□ 0	□ 0
2.此種不良反應是否發生於服藥之後？	■ +2	□ -1	□ 0
3.當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	■ +1	□ 0	□ 0
4.停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	□ +2	□ -1	■ 0
5.有沒有其他原因（此藥物以外）可以引起同樣之不良反應？	□ -1	□ +2	■ 0
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	□ -1	□ +1	■ 0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	□ +1	□ 0	■ 0
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	□ +1	□ 0	■ 0
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	□ +1	■ 0	□ 0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的	□ +1	□ 0	■ 0

總分 4；判斷屬於下列何者：

□ ≤ 0 分，存疑 ■ 1-4 分，可能 □ 5-8 分，極有可能
□ ≥ 9 分，確定

參考資料

1. 全國藥物不良反應通報中心國外重要藥品不良反應資訊通告 <http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/53.pdf>
2. American Dental Association Council on Scientific Affairs: Expert panel recommendations: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. J Am Dental Assoc 2006; 137; 1144-1150.
3. John PB. Osteonecrosis of the jaw – Do bisphosphonates pose a risk? N Engl J Med 2006; 355(22): 2278-2281.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(5 Suppl):2-12
5. Robert EM, Michel F, Vishtasb B. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg, 2005;63: 1567-1575.
6. Aliya AK, George KB, Sandor ED, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. J Rheum 2009; 36(3): 478-490.
7. Robert EM. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg, 2003;61: 1115-1118.
8. Amber EK, Elena MU. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. Pharmacotherapy, 2008;28(5):667-677.

藥物安全簡訊

疑似 Dasatinib 引起肺肋膜積水案例報告

項怡平

高雄長庚紀念醫院 臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.7(11)

前言

Dasatinib 是 tyrosine kinase inhibitor 類化學療法藥物。臨床上用於治療患有慢性、加速或急性慢性骨髓性白血病，對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人；亦適用於患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。在臨床試驗中發生率 $\geq 10\%$ 不良事件體液滯留、腹瀉、頭痛、出血、肌肉骨骼疼痛等等。本案例討論一位 13 歲患有慢性骨髓性白血病使用 dasatinib 之後疑似發生肋膜積水不良反應。

案例報告

本案例為 13 歲男孩，於 2009 年 10 月在本院診斷為慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)，開始以 imatinib 100mg 一日一次，一次一日四粒標的療法 (400mg/day) 治療，固定在兒童腫瘤科門診看診及後續治療；不過因反應不理想，因此於 2010 年 5 月 26 日兒童血腫瘤醫師在門診時將 imatinib 改為 dasatinib 20mg 與 50mg 一日二次，一次各一粒治療 (140mg/day)。

病患於 2011 年 6 月 7 日及 6 月 15 日分別因劇咳且伴有濃稠白痰而至外面一般診所治療，可惜病情並未改善；在 6 月 20 日根據家屬描述平時可爬 2 層樓梯，現在變成爬一層樓梯就很喘且需躺 3 個枕頭，平躺咳嗽更嚴重。因此在家屬陪同下送往本院急診積極治療。在急診經胸部 X 光顯影照射之下，發現有肺部肋膜積水與乳糜胸現象，因此緊急遷送兒童加護病房接受進一步治療。

在加護病房中，停止使用 dasatinib，並接受 14 號 pigtail 將肋膜內積水引流出來，同時加上利

尿劑 furosemide 與針劑抗生素 Ag-penicilline 治療；經過一系列治療之後，病情改善；6 月 23 日轉出加護病房，轉入普通病房；住院期間微生物培養均未滋生菌種。6 月 29 日拔除 pigtail，6 月 30 日辦理出院，將抗生素改為口服 cefadroxil 回家繼續治療並續在門診治療追蹤。病患住院期間血液與肋膜液檢驗數值，請見表一與表二。7 月 7 日此男童回兒科腫瘤科門診，醫師繼續使用 dasatinib 治療慢性骨髓性白血病，不過已將劑量降為 50mg，一日二次，一次一粒 (100mg/day)。病患 CML 標的療法用藥史，請見表三。

討論

Dasatinib 是多種酪胺酸激酶的抑制劑，在體外試驗中，對表現 imatinib mesylate 免感性或抵抗性疾病變異型的白血球細胞有效。大部分接受 dasatinib 治療的患者因不良反應而停藥者在慢性 CML 患者有 6%，加速期 CML 患者有 6%，骨髓急性期患者有 11%，淋巴急性期 CML 有 6%。常見的不良事件，包括體液滯留事件 (如肋膜積水)、胃腸道事件 (如腹瀉、噁心、腹痛、嘔吐) 以及出血事件。而最常被報告嚴重不良事件大於 5% 的有發熱 (9%)、肋膜積水 (8%)、嗜中性白血球減少合併發燒 (7%)、胃腸道出血 (6%)、肺炎 (6%)、血小板減少 (5%)。Dasatinib 發生體液滯留中，9% 屬於嚴重體液滯留，分別有 5% 及 1% 患者發生肋膜積水及心包膜積水。各有 1% 患者嚴重腹水和全身性水腫。Dasatinib 另有研究指出發生肋膜積水 Grade 3/4 級小於 1-7%，所有級數 2-24%，請見表四至表六。引起肋膜積水若出現呼吸困難，或劇咳現象的患

之前曾有心臟方面病史、高血壓及一日二次以上服用此藥物發生積水不良反應機率更高。嚴重肋膜積水可能需要作胸腔穿刺及氧氣治療。體液滯留事件通常以支持性療法處置，包括利尿劑及短期類固醇治療。

回顧本案，此 13 歲男孩於 2009 年 10 月在本院診斷為慢性骨髓性白血病，先以 imatinib 100mg/tab 一日 400mg 治療；之後因反應不佳，門診醫師於 2010 年 5 月 26 日將 imatinib 改為 dasatinib 一日 140mg 治療。不幸在經過 1 年多之後病患因出現咳嗽、呼吸困難症狀經胸部 X 光評估為肺肋膜積水，須經插管給予氧氣及胸腔穿刺引流積極治療，在加護病房治療 3 天後轉入普通病房，再經 8 天後病情好轉出院回家後續在門診定期追蹤治療 CML。

根據文獻，使用 dasatinib 之後發生肋膜積水不良事件介於 1 至 107 週，平均時間是 5 週，而此病患發生肋膜積水是在使用藥物之後 52 週發生，與文獻符合。因個案需加護病房治療屬於重度案例，須經本院藥委會開會集合醫師專家意見一起討論，經討論評估個案不良反應與藥物相關性，發現曾經有過 dasatinib 引起肺肋膜積水不良反應報告、發生在使用藥物之後才發生、且經過停藥不良反應減輕、並沒有其他可能原因造成肺肋膜積水，因此經 naranjo score 評分結果為 7 分，為極有可能案例。不良反應與藥物相關性之評估與藥物不良反應審查意見表，請見表七與表八。除上傳醫院病

歷首頁之外，需再通報全國不良反應通報系統。

結語

Dasatinib 臨床上用於治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病，對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。Dasatinib 發生體液滯留中，9% 屬於嚴重體液滯留，分別有 5% 及 1% 患者發生肋膜積水及心包膜積水。嚴重肋膜積水可能需要作胸腔穿刺及氧氣治療。體液滯留事件通常以支持性療法處置，包括利尿劑及短期類固醇治療。服用 Dasatinib 病患若出現呼吸困難，或乾咳現象，應該作胸部 X 光檢查評估注意是否有藥物造成肋膜積水的不良反應。

參考資料

1. Product Information: SPRYCEL(R) oral tablets, dasatinib oral tablets. Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, 2008.
2. Product Information: SPRYCEL(R) oral tablets, dasatinib oral tablets. Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, 2010.
3. Product Information: SPRYCEL(R) oral tablets, dasatinib oral tablets. Bristol-Myers Squibb (per manufacturer), Princeton, NJ, 2011.
4. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al: Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007; 25(25):3908-3914.

表一、病患住院期間血液檢驗數值

血液	單位	參考值	6/20	6/23	6/27	6/30
WBC	1000/uL	3.5-11	6.4	3.2 ↓	3.8 ↓	5.5
RBC	million/uL	4.0-5.2	4.59	5.34	5.03	4.49
Hemoglobin	g/dL	12-16	14.8	17.3	15.9	13.8
Hematocrit	%	36-46	42.3	48.9	45.6	40.4 ↓
MCV	fL	80-100	92.2	91.6	90.7	90
MCH	pg/Cell	26-34	32.2	32.4	31.6	30.7
MCHC	g/dL	31-37	35.0	35.4	34.9	34.2
RDW-CV	%	11.5-14.5	13.4	13.1	12.5	12.2
Platelets	1000/uL	150-400	131 ↓	161	171	212
Segment	%	42-74	73.5	46	29.2 ↓	56
Lymphocyte	%	20-56	15 ↓	23	51.7	22
Monocyte	%	0-12	7.8	17 ↑	9.8	15 ↑
Eosinophil	%	0-5	3.4	14 ↑	8.8 ↑	7 ↑
Basophil	%	0-1	0.3	0	0.5	0

表二、病患住院期間肋膜液檢驗數值

Pleural	單位	參考值	6/20	6/26	6/29
Gram stain			-	-	
Appearance		Clear	Turbid	Cloudy	Cloudy
Color		Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
SP.Gravity		1.010-1.026	1.032	1.027	1.025
Protein	Rivalta	-	+	+	+
WBC	uL	-	1350	3420	5265
RBC	uL		3780	2340	1980
Neutrophil	%		0	1	1
Lymphocyte	%		99	96	90
Monocyte	%		1	1	8
PH		6.8-7.6			8.1

表三、病患 CML 標的療法用藥史

日期	藥物史
2009/11/18	Imatinib 100mg /tab 4# qd
2010/05/26	Dasatinib 20mg 1# bid Dasatinib 50mg 1# bid
2011/06/21-2011/07/04	住院，停止使用 Dasatinib， 以 acetaminophen+medicon A+Finska-LP+Aq-penicilline 治療
2011/07/07	Dasatinib 50mg 2#qd

表四、接受 dasatinib 治療的患者因不良反應而停藥百分比

疾病患者	百分比%
慢性 CML 患者	6
加速期 CML 患者	6
骨髓急性期患者	11
淋巴急性期 CML	6

表五、接受 dasatinib 治療的患者發生大於 5% 最常被報告嚴重不良事件

不良事件	百分比%
發熱	9
肋膜積水	5-8
嗜中性白血球減少合併發燒	7
胃腸道出血	6
肺炎	6
血小板減少	5

表六、接受 dasatinib 治療的患者發生體液滯留百分比

體液滯留種類	百分比%
嚴重體液滯留	9
肋膜積水	5
Grade3/4 級	小於 1-7
所有級數	2-24
心包膜積水	1
嚴重腹水	1
全身性水腫	1

表七、不良反應與藥物相關性之評估: Naranjo scale

■ E. 極有可能	是	否	不知
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告?	■+1	□0	□0
2.此種不良反應是否發生於服藥之後?	■+2	□-1	□0
3.當停藥或服用此藥之解藥,不良反應是否減輕?	■+1	□0	□0
4.停藥一段時間再重新服用此藥,同樣的不良反應是否再度發生?	□+2	□-1	■0
5.有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起同樣之不良反應?	□-1	■+2	□0
6.當給予安慰劑時,此項不良反應是否會再度發生?	□-1	□+1	■0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量?	□+1	□0	■0
8.對此病人而言,藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係?	□+1	□0	■0
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應?	□+1	□0	■0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的	■+1	□0	□0

總分 7 ; 判斷屬於下列何者:

□ ≤ 0 分, 存疑 □ 1-4 分, 可能 ■ 5-8 分, 極有可能 □ ≥ 9 分, 確定

表八、藥物不良反應審查意見表

可疑藥物	Dasatinib
藥物不良反應症狀	Pleural effusion
藥物不良反應之嚴重度	<input type="checkbox"/> 輕度(無需治療,不用解藥) <input type="checkbox"/> 中度(需治療,導致住院或延長住院時間至少一天) <input checked="" type="checkbox"/> 重度(導致死亡,危及生命,需加護病房治療或七天以上才能復原,導致永久性殘疾或先天畸形)