

國泰藥訊

發行人：林志明 總編輯：黃婉翠 主編：高啟蘭

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛生署食品藥物管理局藥品相關新聞稿 (101 年 4-6 月)

- 含 finasteride 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Strontium ranelate 藥品安全資訊風險溝通表
- 公告含 ursodeoxycholic acid 成份藥品之仿單加註相關事宜
- 含 benzocaine 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 公告含 Trimethoprim/Sulfamethoxazole 成分注射藥品安全性再評估結果相關事宜
- Azithromycin 成分藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例 (101 年 4-6 月)

3. 藥物不良反應案例之實證討論與學習

- Amiodarone induced hepatotoxicity
- Mitomycin-C related hypersensitivity

行政院衛生署食品藥物管理局藥品相關公告資訊(101年4-6月)

公告日期	標題
20120406	含finasteride成分藥品安全資訊風險溝通表
20120410	Strontium ranelate藥品安全資訊風險溝通表
20120413	公告含 ursodeoxycholic acid 成份藥品之仿單加註相關事宜
20120425	含 benzocaine 成分藥品安全資訊風險溝通表
20120504	公告含 Trimethoprim/Sulfamethoxazole 成分注射藥品安全性再評估結果相關事宜
20120601	Azithromycin 成分藥品安全資訊風險溝通表

含finasteride成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 根據二項大型國際臨床試驗 (the Prostate Cancer Prevention Trial/PCPT and the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events Trial/REDUCE) 結果顯示，50歲以上的男性長期(超過4年)服用finasteride或dutasteride，會些微增加高等級(high-grade)前列腺癌的風險。加拿大衛生部認為雖然發生high-grade前列腺癌為罕見的，而且目前認為服用finasteride (5mg)、dutasteride只是些微提高風險，但仍應將此新的風險訊息加註於仿單以提醒醫療人員注意。另該2項研究並未納入1mg的finasteride，但加拿大衛生部認為1mg的finasteride依然有潛在性風險。

Strontium ranelate 藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 歐盟人用藥品委員會(CHMP)近期評估含strontium ranelate成分藥品 (Protos[®]) 之風險與效益，認為治療效益大於風險，但建議其藥品仿單應加刊新的禁忌症及更新皮膚嚴重過敏反應之警語。

公告含ursodeoxycholic acid成份藥品之仿單加註相關事宜

摘要： 含ursodeoxycholic acid成分藥品，經本署彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：藥品仿單應於「臨床試驗處加註」依據一項5年隨機雙盲之臨床研究顯示，ursodeoxycholic acid以建議治療劑量(13-15 mg/kg/d)的2倍(28-30 mg/kg/d)治療原發性硬化膽道炎(primary sclerosing cholangitis)之病人(共納入150位)，結果顯示，用藥組發生臨床事件(死亡、肝臟移植或minimal listing criteria)的風險為對照組的2.1倍(p<0.05)，也有較高發生嚴重不良事件的風險(包含靜脈曲張、肝硬化及膽道癌，63% vs 37%，p<0.01)，此臨床試驗顯示，使用本品肝功能指數雖降低，但反而增加臨床事件風險。」

含benzocaine成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： Benzocaine可能造成罕見但嚴重的變性血紅素血症(methemoglobinemia)，因此加拿大衛生部要求廠商將此風險加刊於含benzocaine成分藥品之仿單內及其外包裝。同時提醒病人使用含benzocaine藥品時，若發現虛弱、精神混亂、頭痛、呼吸困難，或皮膚顏色呈現蒼白灰色或藍色，可能為變性血紅素血症之症狀，請立刻停止使用此藥，並且諮詢醫師。

公告含Trimethoprim/Sulfamethoxazole成分注射藥品安全性再評估結果相關事宜

摘要： 含有Trimethoprim/Sulfamethoxazole成分注射劑藥品可能其有引起精神障礙相關不良反應(如瞻妄)之風險，經本署再評估該藥品之風險與臨床效益後，該藥品仿單「警語」之章節應加刊「本藥品可能發生幻覺、憂鬱、冷漠、緊張等精神相關不良反應」以確保病人用藥安全。

Azithromycin 藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 近期一篇發表於 *New England Journal of Medicine* (NEJM) 之研究發現，使用含 azithromycin 成分藥品於 5 天之治療療程中，比起使用 amoxicillin 及未使用藥物治療者，其心血管相關(cardiovascular death)或整體(death from any cause)死亡的風險有微幅增加。

國泰綜合醫院 101 年 4-6 月 ADR 通報案例

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
4/10	Levofloxacin	Neurotoxicity	4/06 疑似抗生素引起癲癇及神經病變	住院	院內	內科醫師
4/11	Tropicamide 0.4%	Dermatomucosal toxicity	4/11 lid redness and swelling susp. atopic dermatitis	門診	院內	眼科醫師
4/11	Docetaxel	Blood dyscrasia	4/11 WBC=850 Neut. Seg=42.0	門診	院內	乳癌個管師
4/11	Docetaxel	Blood dyscrasia	4/11 WBC=1570 Neut. Seg=11.0	門診	院內	乳癌個管師
4/13	Ciprofloxacin	Anaphylactic reaction	3/23 Drug fever	住院	院內	藥師
4/13	Augmentin Cefuroxime	Dermatomucosal toxicity	3/15 skin rash with itching	住院	院內	藥師
4/13	Vancomycin	Dermatomucosal toxicity	3/17 maculopapular drug eruptions over trunk, back and neck	住院	院內	藥師
4/13	Furosemide Indapamide	Neurotoxicity	2/29 hyponatremia and conscious disturbance	住院	院外	藥師
4/14	Atorvastatin	Hepatotoxicity	3/28 GOT=2686 GPT=5630	門診	院內	藥師
4/16	Docetaxel	Blood dyscrasia	4/14 WBC=750 Neut. Seg=27.0	門診	院內	乳癌個管師
4/30	Alendronate 70mg/Vit D3 2800IU	Other	4/30 lower anterior edentulous ridge pain pus discharge from extracted socket	門診	院內	牙醫師
5/5	Docetaxel	Blood dyscrasia	5/5 WBC=550 Neut. Seg= 8.0 Neut. Band=1.0	門診	院內	乳癌個管師
5/9	Docetaxel	Blood dyscrasia	5/9 WBC=2080 Neut. Seg= 13.0 Neut. Band=3.0	門診	院內	乳癌個管師
5/10	Epirubicin Fluorouracil Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	5/9 WBC=1140 Neut. Seg= 38.0 Neut. Band=1.0	門診	院內	乳癌個管師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
5/14	Doxycycline	Dermatomucosal toxicity	5/14 diffuse erosions over oral mucosa and genital swelling and some itchy red patches were noted(drug allergy)	門診	院內	皮膚科醫師
5/16	Warfarin	Blood dyscrasia	5/16 PT=26.5 INR=2.59	住院	院內	藥師
5/16	Paclitaxel Carboplatin	Blood dyscrasia	5/16 WBC=1350 Neut. Seg= 15.0 Neut. Band=1.0	門診	院內	婦癌個管師
5/18	Ranitidine	Dermatomucosal toxicity	5/11 Itching skin papules	住院	院內	腎臟科醫師
5/18	Etoposide Cisplatin	Blood dyscrasia	5/3 WBC=2180 Neut. Seg= 18.0	住院	院內	婦癌個管師
5/28	Paclitaxel Topotecan	Blood dyscrasia	5/28 WBC=1430 Neut. Seg= 25.0	住院	院內	婦癌個管師
6/1	Lidocaine Triamcinolone Dexamethasone Influenza vaccine Pneumococcal vaccine	Dermatomucosal toxicity	5/25 全身性皮膚癢 "The association among itching and the drugs cannot be made"	住院	院內	內科醫師
6/6	Paclitaxel Carboplatin	Blood dyscrasia	6/6 WBC=1670 Neut. Seg= 7.0	門診	院內	婦癌個管師
6/14	Nitrofurantoin	Pulmonary toxicity	5/30 pulmonary fibrosis	住院	院內	胸腔科醫師

檢驗單位(正常值)：

WBC= 4000-10000(*u/L) ; Neut. Band= -(%) ; Neut. Seg= 40-75(%) ; PLT= 130-400(*1000/uL)

GOT= 5-35(IU/L) ; GPT= 5-35(IU/L) ; Ammonia= 9-33(umol/L) ; PT= 8-12sec

藥物不良反應案例之實證討論與學習

Amiodarone induced liver injury

國泰綜合醫院藥劑科 高啟蘭藥師

案例簡介：

81 歲男性病人，30.8kg，有甲狀腺亢進病史，近 2 年已停用抗甲狀腺藥物，且體重逐漸減輕，曾抽菸 50 年，但目前已戒菸 10 年，無藥物過敏史。病人主訴因暈眩、發燒、咳嗽，且近 3 天有 2-3 次不明原因跌倒，於 2011/8/13 日至急診就醫，胸部 x 光顯示肺炎，心電圖為正常竇性節律，之後病人於急診發生心房顫動合併快速心室反應(Af with RVR)，於是使用 adenosine、digoxin、amiodarone，並收住院治療做進一步評估。8/17 早上因食用蒸蛋噎到，呼吸困難，意識改變進行插管。8/18 轉入內科加護病房(MICU)後發現肝功能異常，GOT/GPT 為 798/646 IU/L，停用其他可疑藥物 dronedarone、methimazole，8/19-9/9 住院期間處理甲狀腺、骨骼與呼吸相關問題，9/10 病情穩定出院。病人住院期間用藥(見表一)，檢驗值(見表二)，相關檢查(見表三)。

案例分析：

一、前言：

藥物引起的肝傷害或肝毒性常稱之為 drug-induced liver injury；DILI 或 drug-induced hepatotoxicity，臨床上會懷疑肝毒性的發生，常來自肝功能檢測值異常，因此以使用肝傷害一詞較適宜¹。

肝傷害的定義為血清丙氨酸轉胺酶(alanine aminotransferase；ALT)或結合型膽紅素(conjugated bilirubin)高於正常值上限的兩倍，或同時合併有血清天門冬酸轉胺酶(aspartate aminotransferase；AST)、鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase；ALP)及總膽紅素上升，任一項高於正常值上限的兩倍²。

DILI 發生時間若小於 3 個月屬於急性；若是生化檢查值持續超過 3 個月不正常，則稱為慢性。急性 DILI 是最常見的 DILI，佔了急性肝炎總案例 10%。

DILI 主分成三類：肝細胞型，膽汁鬱積型，混合型。可依檢驗值，造成肝毒性的機轉及病理報告分類(見表四)。

DILI 的診斷必須於診斷前先排除其他造成肝損傷的原因，如膽囊異常、病毒性肝炎、自體免疫疾病、酒精、代謝及基因方面的檢驗、血液動力學相關疾病。

本報告所呈現的案例，在描述藥師如何以實證藥學的概念與應用步驟，從搜尋文獻，閱讀並整理做出結論。

步驟一：形成可以回答的問題

P (Patient/Problem)：81/M；Pneumonia；Atrial fibrillation；Hyperthyroidism.

I (Intervention)：IV Amiodarone

C (Comparison)：Placebo

O (Outcomes)：Drug-induced hepatotoxicity

Type of question：Harm

步驟二：尋找可獲得之最佳證據文獻

我們使用PubMed資料庫來進行文獻搜尋，鍵入的關鍵詞如下：intravenous amiodarone and hepatotoxicity，設限英文，人類與全文共找到10篇文獻，之後選出與案例相關文獻共3篇。

步驟三：文獻閱讀與評讀

我們所選用的3篇文獻，證據等級有2篇為level 3，1篇為level 5(見表五)，文獻【1】，為一個系統性回顧病例對照組研究，結果提及肝傷害與缺血性肝炎的臨床特徵，實驗值與病理檢查結果沒有顯著差異。文獻【2】，為一個心房纖維顫動病人在靜脈投與amiodarone發生急性肝傷害之案例報告。文獻【3】為一病例系列報告，amiodarone發生急性肝傷害是罕見但可能會造成致命傷害，疑似個案後續肝功能明顯進步及回復至正常，推測最有可能為助溶劑 polysorbate 80 所引起。

步驟四：應用到臨床個案上**二、討論與學習：**

本案例無法完全排除疾病的因素，以下逐一討論案例曾使用的藥物。

1.可疑藥物的排除：

- 1)Sennoside、adenosine、digoxin、potassium chloride、metoclopramide、midazolam、tetrastarch並無文獻顯示有肝臟方面的副作用。
- 2)Acetaminophen 需要時使用，住院後只有在8/20使用一次，且9/9有服用複方 ultracet，9/24肝功能正常。
- 3)Lorazepam只在急診短暫服用0.5粒，且文獻顯示發生於長期服用者，故排除之。
- 4)Propranolol、esomeprazole、flomoxef、

acetylcysteine雖可能引起肝臟方面副作用，本案例在肝功能變化期間，持續使用這四個藥品，故排除引起之可能性。

5)Methimazole本案例於出院後在9/19再開始服用此藥，9/24肝功能監測正常，因此排除此藥品之可能性。

2.可疑藥物的探討：

1) Dronedarone：2009年獲FDA核准上市，2011年FDA發佈了一則可能導致嚴重肝臟傷害的警訊。內文有2個案例分別在開始使用dronedarone 4.5及6個月後發生嚴重肝臟傷害，但本案例則是在開始服用此藥3天後就發生GOT、GPT升高的情況，再者2個案例皆發生高膽紅素血症而本案例bilirubin值處於正常範圍內。雖然發生時間與臨床表徵與案例報告不同，但是考量此藥品上市時間仍短，缺乏足夠的案例及長時間追蹤的文獻，因此仍無法完全排除本案例由於dronedarone引起肝毒性的可能性。

2)Augmentin：造成肝毒性的危險因子包括男性、老年人、治療時間長的病人。本案例符合了男性和老年的危險因子。文獻顯示年齡是augmentin肝毒性生化表現最重要的決定因素(較年輕者：易有肝細胞損傷；年老者：易有膽汁鬱滯/混合型損傷)，及臨床最常見的表現是黃疸(81%)，而本案例並非膽汁鬱滯/混合型損傷且未發生黃疸現象。此外augmentin擁有極少數藥物會有的遲發型特性，文獻顯示大部分在療程結束後才出現。從以上幾個特點來比較，本案例較不像。但另有2案例報告是在開始服用augmentin早期就發生嚴重肝毒性，因而研究者認為肝毒性的嚴重程度與給藥後至發生肝毒性的時間間隔可能有關係。然而本案例雖不符合嚴重肝毒性定義，但屬早期發生。因此仍無法完

全排除本案例由於augmentin引起肝毒性的可能性。

3)Amiodarone：文獻顯示約68%的案例於開始注射amiodarone 24 hrs內發生肝功能異常，20%案例發生於2-3天內，其他案例大於3天後才發生。此外，25個案例當中，有22個案例的ALT、AST上升大於正常範圍上限的10倍；50%案例的total bilirubin值升高；腎損傷及凝血相關的疾病較不常見。文獻案例與本案例的發生時序相符合，且本案例ALT、AST的上升大於正常範圍上限的10倍。本案例使用amiodarone發生肝毒性的探討上，有合理的時序性，也符合常見的臨床表徵。因此，推測此藥物有可能引起此次的肝毒性。

3.治療：

DILI 最主要的處置是停用懷疑藥物，給予支持性療法。類固醇也許在出現過敏反應

的病人身上扮演一定的角色，但是在使用於藥物肝毒性的好處是未被證實的。大部分病人停藥後會逐漸恢復。但是特異性藥物反應所引起的急性肝臟衰竭在沒有進行肝臟移植的情況下有大於80%的死亡率。本案例在8/15以靜脈輸注給予amiodarone，8/17由於疾病變化把augmentin換成flomoxef，8/18發生肝臟傷害之後停用dronedarone、methimazole。停藥後，病人肝臟功能逐漸恢復，在9/24回診時回到正常範圍。

4.建議事項：

在開始以amiodarone治療時，建議定期監測肝功能，持續治療期間，仍應定期監測。文獻特別提及在注射amiodarone 24小時內可能發生嚴重肝衰竭或慢性肝臟異常，有時會致死。因此，建議未來在開始以amiodarone治療時應考慮更密切的監測肝功能。

表一、病人住院前與住院期間用藥

藥物及劑量\日期	8/13	8/14	8/15	8/16	8/17	8/18	8/19	8/20	8/21-26	8/27-29	8/30	8/31	9/1-6	9/7-8	9/9	9/10	9/11-16
Acetaminophen 500mg									1# Q6HPRN								
Lorazepam 0.5 mg	0.5#st																
Propranolol 10mg			1# TID										1# TID				
Amoxicillin/Clavulanate 1.2g inj			1# Q8H														
Adenosine 6mg/2m			3#st														
Digoxin 0.5 mg/2ml ()			0.5# st														
Amiodarone 150mg/3ml			7# st														
Dronedarone 400mg				1# BID													
Sennoside A+B 12mg				2# HS													
Methimazole 5mg				1# TID													
Esomeprazole 40mg inj							1#QD										
Flomoxef 1g									1# Q8H								
Midazolam 15mg/3ml					1 #	6#											
Tetrastarch 6% 500ml					2#	1#											
Acetylcysteine 300mg/3ml							1# QID					1# QID & PRN					
Acetylcysteine 100mg/5gm																1# TID	
Potassium chloride tab							2# TID										
Metoclopramide 9.08mg/2ml							1# Q12H										
KCl 20meq								1#QD									
Hydrocortisone 100mg inj											1# Q6H						
Tramadol/Acetaminophen																V	1# Q6HPRN

ER

轉入 MICU→發現 ADR

表二、病人住院期間實驗值

項目/日期	8/13	8/17	8/18	8/19	8/20	8/22	8/24	8/26	8/29	9/10	9/24
Hb 14-18 g/dL	11.1	10.9		9.0	9.2	8.9	8.6	11.2	11.3		12.3
Ht 42-52%	33.8	33.7		27.3	28.6	27.8	26.8	34.0	34.1		37.3
RBC 4.7-6.1*10 ⁶ /uL	4.13	3.95		3.34	3.46	3.37	3.18	3.97	3.92		4.22
RDW 11.5-14.5%	13.4	13.3		13.9	14.3	13.7	14.0	14.1	15.1		15.3
WBC 4-10*10 ³ /uL	19.9	30.47		21.78	22.55	17.75	17.06	14.26	10.71		12.18
Neut. Seg 40-75%	90.2	86.0		86.2	83.8	81.7	84.7	84.0	91.7		79.3
Lympho 20-45%	5.1	7.0		6.6	8.3	10.2	9.0	9.4	5.7		14.4
A.lym 40-75%		1.0									
PLT 130-400 *10 ³ /uL	232	356		198	276	382	424	426	457		
T.Bilirubin 0.2-1.5 mg/dL				1.0							
D.Bilirubin 0.1-0.5 mg/dL				0.4							
GOT 15-35 IU/L	24		798	216	76	34	26	25	32		26
GPT 15-35 IU/L	23		646	480	330	155	86	57	52		30
Alk P-tase 30-120 IU/L				103							
BUN 8-25 mg/dl	16		13	13		10	11		21		
Creatinine 0.63-1.3 mg/dl	0.42		0.40	0.37		0.34	0.28		0.35		
D-Dimer 0-278 ng/mL	>5250	1122									
Na 135-145 mmol/L	137	134		136	137	139	139		139		
K 3.5-5.3 mmol/L	3.5	4.0	3.0	2.7	3.7	3.8	3.9		3.7		
Ca 8.5-10 mg/dL		7.5		7.9		8.6	8.8		9.1		
P 2.5-4.5 mg/dL				1.6		3.1	3.0		2.8		
Glucose AC 70-99 mg/dL		350			123				125		
CPK 30-170 IU/L		25	22								13
CPK MB 0.6-6.3 ng/mL		2.3	1.9								2.7
Troponin I 0-0.04 ng/mL		0.07	0.08								
Procalcitonin 0-0.064 ng/mL	0.04				0.624						
CRP 0.01-0.5 mg/dL	4.610			9.260	6.122	4.859	2.761	2.325	1.038		

- SCC (0-2.5 ng/ml): **3.2**(8/17)
- T. Protein(6.3-8.5 g/dl): **6.0**(8/16)
- Albumin(3.5-5.5 g/dl): **2.3**(8/16), **2.4**(8/29)
- PT (10.7-13 sec): **13.8**(8/17)
- APTT (24.5-35.2 sec): 27.1(8/17)
- INR: 1.37(8/17)
- Reticulocyte(0.5-1.5%): **1.81**(8/24)
- A/G (1.2-2): **0.6**(8/16)
- T4 (4.5-11 ug/dl): **3.4**(8/22)
- T3 (60-190 ng/dl): 71.6(8/15)
- Free T4 (0.56-1.8 ng/dl): **3.79**(8/15), **2.79**(8/30)
- TSH (0.25-4 uIU/ml): **<0.03**(8/15; 8/30)
- Thyroid Peroxidase Ab(TPO) (0-100 U/ml): **<8**(8/18)
- Thyroglobulin (0-50 ng/ml): **154.4**(8/19)

表三、相關檢查報告

日期	檢查項目	報告結果
8/13	CT-CHEST: Routine chest	(1) R/O lung cancer RLL. (2) R/O bone meta at right C7 to T1 with bony destruction of right C7 transverse process
8/13	M-Mode + 2D Echo + Color Doppler	(1) Impaired LV relaxation. (2) Mild AR. (3) No chamber dilation, normal LV contractility. (4) Mild to moderate TR, PG: 47 mmHg, estimate RVSP about 57 mmHg.
8/13	CHEST :AP view	Mass density over right lower lung field, associated with right pleural effusion. Neogrowth should be ruled out first. Hyperaeration of both lungs. Tortuous course and wall calcification of thoracic aorta. Increased density over right paratracheal region, nature to be determined. Osteopenic change of visible bony structure.
8/13	Hip Left side (Lateral)	Osteopenic change of visible bony structure. (No definite fracture or dislocation.)
8/13	Hip Right side (Lateral) Pelvis (AP incl. upper femurs)	Osteopenic change of visible bony structure. (Intertrochanteric fracture of right femur.)
8/13	Lung perfusion scan	Consistent with a low probability of pulmonary embolism.
8/16	CT--HEAD & NECK :Routine Brain	(1) Old lacunar infarct in right anterior periventricular area. (2) Non-specific decreased attenuation at both side periventricular deep white matters. (3) Brain atrophy, more focally at right frontal lobe
8/17	CHEST :AP view	S/p endotracheal intubation. S/p nasogastric tube placement. Otherwise no significant interval change as compared with previous study dated 2011-08-13.
8/19	CHEST :AP view	patchy opacity at RLL and LLL. Suggest clinical correlation and follow up. S/p endotracheal tube insertion. S/p nasogastric intubation. R/o bone island, left humerus.
8/23	CHEST :AP view	Increased ill-defined opacities are seen in right lower lung. Pneumonitis is suggested. Please correlate to clinical information. The right CP angle is slightly blunted. The lung markings are increased in rest part of both side lungs. The heart is normal size. Aortic arch is mild tortuous with calcification. The patient is on endotracheal tube.
8/23	Pelvis (AP incl. upper femurs)	Fracture at intertrochanteric area of right femur.
8/26	CHEST :AP view	No definite interval change is noted in comparison with previous study.
8/27	CHEST :AP view	patchy opacity at right lower lung S/p endotracheal tube insertion. Blunting of RT CP angle, indicating possibility of pleural effusion.
8/30	Thyroid Echo	Multinodular goiter. Suspect of papillary thyroid cancer. SUGGESTION: FNAB suggested for bilateral lesions if patient agree.
9/3	Echo-guid aspiration	Multinodular goiter with cystic change, highly suspect of papillary Ca. SUGGESTION: Trace cytology report.
9/2	Whole Body Bone Scan	(1) Consistent with intertrochanteric fracture of the right femur. (2) Traumatic insult in the left 12th rib and the anterior and lateral aspects of the right 4th rib. (3) Probable urine contamination in the right neck.
9/7	Femur Right side (AP,Lateral) Pelvis (AP including upper femurs)	Osteopenic change of visible bony structure and thickened trabecula of right femur. Bony metastasis cannot be ruled out. Intertrochanteric fracture of right femur. OA change of bilateral hip joints.

表四、Classifications of drug-induced liver injury

分類	實例說明
Clinical laboratory	Hepatocellular (ALT ≥ 3 x ULN; R ≥ 5) Cholestatic (ALT ≥ 2 x ULN; R ≤ 2) Mixed hepatocellular/cholestatic (ALT ≥ 3 x ULN; ALP ≥ 2 x ULN; R > 2 to < 5)
Mechanism of hepatotoxicity	Direct hepatotoxicity Idiosyncratic Immune-mediated (eg. augmentin) Metabolic (eg. amiodarone)
Histologic findings	Cellular necrosis or apoptosis Cholestasis Steatosis Fibrosis Phospholipidosis Granulomatous Sinuoidal obstruction syndrome

表五、選讀文章

文獻	文獻類別	證據等級	重要性
Gluck N, Fried M, Porat R. Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. Isr Med Assoc J 2011;13(12):748-52.	SR of case-control study	Level 3	1. Hepatotoxicity due to intravenous amiodarone (HIVAD) is rare side effect. 2. There is currently insufficient data to support the existence of distinct HIVAD, and ischemic hepatitis is a more probable diagnosis in most case.
Verhovez A, Elia F, Riva A, Ferrari G, Aprà F. Acute liver injury after intravenous amiodarone-A case report. Am J Emerg Med 2011 ;29(7):843.e5-6.	Case report	Level 5	Acute hepatotoxicity is a rare but potentially fatal complication of amiodarone use.
Rätz Bravo AE, Drewe J, Schlienger RG, Krähenbühl S, Pargger H, Ummerhofer W. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. Crit Care Med 2005;33(1):128-34.	SR of case series study	Level 4	1. Liver parameters significantly improved or returned to normal in all three patients, even after start of oral amiodarone in two patients. 2. Acute liver damage after intravenous amiodarone possibly induced by the solubilizer polysorbate 80, is rare but potentially harmful.

參考文獻：

1. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990 ;11(2):272-6.
2. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354(7):731-9.
3. Amiodarone. In:DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: Aug/27/2012).
4. Larson, AM. Drugs and the liver: Patterns of drug-induced liver injury. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, 2012. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/>(cited: Aug/7/2012).
5. Gluck N, Fried M, Porat R. Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. *Isr Med Assoc J* 2011;13(12):748-52.
6. Verhovez A, Elia F, Riva A, Ferrari G, Aprà F. Acute liver injury after intravenous amiodarone-A case report. *Am J Emerg Med* 2011;29(7):843.e5-6.
7. Rätz Bravo AE, Drewe J, Schlienger RG, Krähenbühl S, Pargger H, Ummenhofer W. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. *Crit Care Med* 2005;33(1):128-34.
8. Aaron J. Pugh, Ashutosh J. Barve, Keith Falkner, Mihir Patel, Craig J. Drug-Induced Hepatotoxicity or Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis* 2009;13:277–294.

藥物不良反應案例之實證討論與學習

Mitomycin-C related hypersensitivity

國泰綜合醫院藥劑科 劉立平藥師

案例簡介：

80歲男性病人，167 cm，68.7 kg，有膀胱癌與腎臟癌病史，病人於2011/11/24進行經輸尿管膀胱切除術(Transurethral Resection of Bladder Tumor, TUR-BT)後，11/25，12/6，12/13進行前3次膀胱灌洗，12/20於門診抱怨上次12/13(第3次)灌洗後有頻尿的現象，但仍可接受第4次膀胱灌洗。次日12/21再於門診抱怨12/20(第4次)灌洗後，當天整晚臉發癢、頻尿6次/整晚、失眠，醫師將可疑藥品cephalexin停用。於12/27執行第5次膀胱灌洗。次日12/28因雙臉紅腫、頭暈，急性周邊重度疼痛(pain score 8~10分)，入急診，生命現象BP:99/51 mmHg，PR:81次/min，RR:18次/min，BT:36.9°C，給予diphenhydramine 30mg ST IM、hydrocortisone 100mg ST IV治療後狀況穩定，腹部X光、驗血、驗尿結果無特殊變化，離開急診。病人發生不良反應期間相關用藥(見表一)。

案例分析：

一、前言：

藥物過敏是藥物不良反應的一種，依藥理和毒性作用機轉，分 type A 與 type B 兩種型態，type A 為藥品藥理作用相關之反應，屬可預測的反應，臨床較常見，致死率較低，通常與藥品劑量有關。而 type B 具病人特異性，通常為一種過敏反應，屬非可預測的反應，過敏性反應、特異性反應均屬於 type B。

藥物過敏反應指在一般治療劑量使用後，經由誘導免疫球蛋白或使 T 淋巴球敏感而產生抗原-抗體之免疫反應，具有藥物特異性，與再次接觸同一藥物的復發性。

本報告所呈現的案例，在描述藥師如何以實證藥學的概念與應用步驟，從搜尋文獻，閱讀並整理做出結論。

步驟一：形成可以回答的問題

P(Patient or Problem)：80/M, bladder ca. s/p TUR-BT

I(Intervention)：Mitomycin C irrigation.

C(Comparison)：Placebo

O(Outcome)：Delayed hypersensitivity to mitomycin C irrigation.

Type of question：Harm

步驟二：尋找可獲得之最佳證據文獻

我們使用 PubMed 資料庫來進行文獻搜尋，鍵入的關鍵詞如下：mitomycin C AND delayed hypersensitivity 搜尋到 70 篇，設限英文，人類與全文共找到 13 篇文獻，之後選出與案例相關文獻共 2 篇。

步驟三：文獻閱讀與評讀

我們所選用的 2 篇文獻，皆屬案例報告，證據等級為 level 5，本案例與文獻案例的比較(見表二)。

步驟四：應用到臨床個案上

二、討論與學習：

1. 表淺性膀胱癌：

依本院膀胱癌治療準則，本案例為表淺型膀胱癌經 TUR-BT 術後的灌洗治療，建議療程為術後治療三到四週，每週灌洗一次，建議做六次以上(依據腫瘤的數目、病理與期別)；接下來每個月灌洗一次直到術後滿一年。案例於第四療程後有出現臉部癢及夜間頻尿六次，於第五療程後嚴重臉部水腫，胸部皮疹，周邊重度疼痛(疼痛指數 8-10 分)回急診求助。檢驗值 WBC=6190/uL，Seg=70.8%，正常，但 Eos.=14.1% 偏高。檢視病人的用藥，其中 cephalexin 於 11/25、12/6、12/13、12/20 分別開三天份使用，在 12/21 回診主訴臉發癢，醫師懷疑此藥引起故停用 cephalexin，但之後在 2012/1/3-1/10 有再度服用 cephalexin，並沒有發生不良反應，故應可排除；quetiapine 與 desmopressin 在 12/21 開立服用三天，不

良反應於停藥後第五天發生，仿單及文獻皆無類似型態的案例報告，故此二類藥品引起的不良反應機率極低。Dutasteride、calcium acetate、vit.B complex 這三種藥物從 2011/12/06 開始服用，出現不良反應當時以及之後仍持續服用，應可排除這三個藥物引起不良反應的可能性。

Mitomycin C 造成免疫過敏反應雖目前僅有案例報告，但本案例出現不良反應的時間點都是經 mitomycin C 膀胱灌洗之後，因此合理懷疑是由 mitomycin C 造成的。

2. 建議事項：

Mitomycin C 使用於膀胱灌洗的副作用以膀胱炎和皮膚反應較常發生，接觸性過敏也有案例報告，但延遲性的過敏反應則較少發生，本案例提醒臨床工作者需更加注意。臨床上若考慮繼續完成治療計畫，建議做 patch test 更加確認是否為 mitomycin C 所引起的過敏反應。

表一、病人發生不良反應期間相關用藥

年	2011年									2012年	
	11/25	12/6	12/13	12/20	12/21	12/22	12/23	12/27	12/28	1/03-1/10	1/30-31
藥物及劑量\日期											
Mitomycin C 30mg	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	OPD			Cycle 5	進ER	F/u	F/u
Cephalexin 250mg/cap	1# TID (*3天)	1# TID (*3天)	1# TID (*3天)	1# TID(*3天)						1 # TID (*7天)	
Quetiapine 25mg/tab											
Desmopressin 0.1mg/tab											
Diphenhydramine 30mg/amp									1amp ST		
Hydrocortisone 100mg/vial									1 vial ST		
Loratadine 10mg/tab									1# QD(3天)		
C.B.ointment 5g/tub									BID(*3天)		
Vit.B complex	1# QD										
Calcium Acetate 667mg/tab	1#TIDM										
Dutasteride 0.5mg/tab	1# QD										
Levofloxacin 500mg/tab											0.5# QD(*7天)

表二、本案例與文獻案例之比較

項目	相似度	本案例	文獻案例	
Age/sex	是	80/M	71/M	60/M
Underlying disease	是	1. Malignant neoplasm of renal pelvis 2. Malignant neoplasm of bladder 3. CRF 4. UTI 5. BPH	1. Psoriasis 2. Undifferentiated bladder carcinoma	1. Low grade superficial bladder tumor
Mitomycin C dosage	否	30mg in 20mL N/S/week	40 mg in 40 ml aq./ month *10 month	NA
Other current drugs	否	Dutasteride 0.5mg QD Cal. acetate 667mg TIDM Vit.B complex 1tab QD	NA	NA
Onset of ADR	是	After 5 th intravesical C/T	After few months	7 hrs after the 7 th intravesical C/T
Symptom	否	Face swelling and rashed noted over chest area Red color urine Hypotension	An exfoliative dermatitis of the palms of the hands and soles of the feet, together with a generalized itch.	Palmo-plantar, penile, and scrotal pruritus, and subsequently, erythema and desquamative lesions on the palms of his hands and the penile area
Management	是	停用 mitomycin C 靜脈投予Diphenhydramine 30mg與Hydrocortisone 100mg	停用 mitomycin C ; patch testing were positive	停用 mitomycin C ; Epicutaneous tests were positive
Outcome	是	症狀改善	The patient's skin problems (the purpura as well as the eczema) have completely resolved and have not recurred.	NA

參考文獻：

1. Pichler, WJ. Drug allergy Classification and clinical features. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/>(cited: Sep/2/2012).
2. Fernandez DG, Fernández AF, Vallejo MS, Osorio JL, Anguita MJ, Jimenez AL. Delayed hypersensitivity to Mitomycin C. *Contact Dermatitis* 2009; 61(4):237-8.
3. Kunkeler L, Nieboer C, Bruynzeel DP. Type III and Type IV hypersensitivity reactions due to mitomycin C. *Contact Dermatitis* 2000; 42(2): 74-6.
4. Mitomycin. In: DRUGDEX[®] System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/>(cited: Aug/2/2012).