



# 藥物安全簡訊

## Drug Safety Newsletter



全國藥物不良反應通報系統  
National Reporting System of Adverse Drug Reactions in Taiwan

2008.June. Vol.22

### 本期內容

#### 最新消息

藥物安全資訊.....	2
一、藥品安全資訊.....	2
二、醫材安全資訊.....	5
國內藥物不良品回收事件.....	6
醫材回收事件.....	6

#### 專題報導

腎臟移植免疫抑制劑 ADR 通報案例分析.....	8
ADR 通報之藥品分析-Phenytoin .....	19

財團法人藥害救濟基金會  
Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心  
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

全國藥物不良反應通報中心

一、藥品安全資訊

**1. 衛生署說明製品含葡萄糖胺成分之管理類別硫酸鹽葡萄糖胺是藥品，鹽酸鹽或不含鹽類的葡萄糖胺是食品，維骨力僅為商品名不代表所有含葡萄糖胺成分產品（2008年05月06日刊於 ADR 網站）**

目前充斥市面上產品含葡萄糖胺 (glucosamine) 類成分主要有 3 種：glucosamine (葡萄糖胺不含鹽類)、glucosamine hydrochloride (鹽酸鹽葡萄糖胺)，及 glucosamine sulfate (硫酸鹽葡萄糖胺) 等 3 種成分。基於坊間含葡萄糖胺成分 (glucosamine) 製品之種類繁多，民眾不易識別，衛生署曾於 91 年至 93 年間蒐集彙整所有國內、外相關資料後，針對葡萄糖胺類成分製品進行再評估。依據科學證據，文獻資料及毒藥理活性及臨床研究，多僅針對硫酸鹽葡萄糖胺之療效進行，無相關文獻支持鹽酸鹽葡萄糖胺或不含鹽類之葡萄糖胺具有療效，故當時評估結果為：含 glucosamine (葡萄糖胺不含鹽類)、glucosamine hydrochloride (鹽酸鹽葡萄糖胺) 二種成分，因缺乏足夠臨床文獻支持其有效性，不以人用藥品列管，而 glucosamine sulfate (硫酸鹽葡萄糖胺) 有部分文獻支持其輔助關節炎之作用，應以藥品列管，同時適應症修訂為「退化性關節炎」，且屬於「醫師藥師藥劑生指示藥品」，民眾於購買前應諮詢醫師、藥師或藥劑生後依指示小心使用。有關美國銷售之 Schiff Move Free 品牌之葡萄糖胺成分為 glucosamine hydrochloride，是屬於經衛生署評估後以食品列管之成分。另外衛生署提醒民眾「維骨力」是商品名單指一種商品，不能泛指所有葡萄糖胺類成分之產品，衛生署核准之藥品許可證為衛署藥輸字第 010641 號，所含葡萄糖胺成分為 glucosamine sulfate，所核適應症為「緩解退化性關節炎之疼痛」，因此民眾在購買前應仔細諮詢醫師、藥師、藥劑生之後遵循指示使用。倘若民眾只是要買不含鹽類 (free base) 或含鹽酸鹽 (hydrochloride, HCl) 之葡萄糖胺保健食品，也應查明是否經過衛生署食品衛生處同意輸入之錠狀、膠囊食品。

摘自：[http://drug.doh.gov.tw/news\\_cnt.php?type=pro&id=387](http://drug.doh.gov.tw/news_cnt.php?type=pro&id=387)

**2. 美國 FDA 建議以 HFA 推進劑取代 CFC 之推進劑用於治療氣喘等肺疾之定量吸入藥物（2008年05月30日刊於 ADR 網站）**

美國 FDA 於 2008 年 5 月 30 日發布新聞，有關常用於氣喘、慢性阻塞性肺疾病或支氣管痙攣治療藥物之定量吸入推進劑(propelled albuterol inhalers)，因含 Chlorofluorocarbon (氯氟碳化物，CFC) 會破壞臭氧層對環境有害，因此 FDA 建議病患諮詢醫療專業人員有關轉換成使用含 Hydrofluoroalkane(HFA)之定量吸入推進劑之藥物(HFA-propelled albuterol inhalers)，並宣布自 2008 年 12 月 31 日起 CFC-propelled inhalers 不再供應。目前 FDA 已經核准有 HFA-propelled albuterol inhalers 可供臨床治療使用。

經查，目前國內有多張藥品許可證，用於治療支氣管痙攣併發氣喘或慢性阻塞性肺病，病患需用定量吸入推進劑將藥品送達肺部。多家藥商已經將含 CFC 推進劑更換成含 HFA 之推進劑，以減少對環境的迫害。

摘自：

[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_p01.aspx?class\\_no=25&level\\_no=1&doc\\_no=54120](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=54120)

### 3. 衛生署提醒：使用抗精神病藥品應嚴密監視其不良反應（2008 年 06 月 18 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2008 年 6 月 16 日提醒醫療人員為伴隨失智之精神病老年患者處方一般慣用的抗精神病藥品 (conventional antipsychotics，包括：prochlorperazine, haloperidol, loxapine, thioridazine, molindrone, thithixene, pimozide, flufenazine, trifluoperazine, chloromazine, perphenazine) 時，可能增加其死亡風險，因此要求藥廠應於該類藥品仿單中加刊相關警語，而這類用藥風險與非典型抗精神病藥品 (atypical antipsychotics，包括：aripiprazole, clozapine, ziprasidone, paliperidone, risperidone, quetiapine, olanzapine, olanzapine and fluoxetine) 之不良反應類似。FDA 同時強調，FDA 並未核准抗精神病藥品用於治療伴隨失智之精神病患者，目前也沒有藥物可用於治療伴隨失智之精神病患者，提醒醫師為失智之精神病患者處方藥物時，應考慮其他處置方式。

衛生署曾於 96 年 11 月 14 日發布新聞提醒醫療人員為病患處方含 haloperidol 成分之抗精神病藥品時，應小心監視心臟之不良反應，同時衛生署評估該藥品之風險效益後於 96 年 12 月 19 日公告 (衛署藥字第 0960339442 號)，含 haloperidol 成分藥品仿單應加刊相關警語。為加強病患用藥安全，衛生署將於近日針對抗精神病藥品之臨床使用效益與風險進行再評估，屆時將公告評估結果。

衛生署呼籲醫師在衛生署尚未有進一步評估結果之前，醫師為病患處方抗精神病藥品時宜審慎評估，同時考慮可能增加其致死率之風險，尤其是精神病症狀伴隨失智之老年人。

摘自：

[http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics\\_conventional.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm)

<http://www.reuters.com/article/rbssHealthcareNews/idUSN1628525820080616>

<http://www.reuters.com/article/rbssHealthcareNews/idUSWBT00918520080616>

**4. 衛生署提醒：使用多發性骨髓瘤治療藥物 bortezomib 藥物應小心肺臟與心臟之不良反應（2008年06月19日刊於 ADR 網站）**

根據歐盟 EMEA 對於多發性骨髓瘤治療藥物 Velcade®（萬科注射劑，藥品學名：bortezomib）之上市後經驗資料分析，該藥品之臨床使用效益仍然高過風險，惟肺或心臟疾病患者不應使用 Velcade®治療。衛生署曾於 97 年 3 月 21 日發布新聞並函文相關醫學會，提醒醫療人員有關 bortezomib 藥品之用藥安全資訊，同時彙整國內、外相關資料後針對該藥品之臨床效益與風險進行再評估，並於 97 年 6 月 13 日（衛署藥字第 0970320943 號）公告評估結果，bortezomib 藥品仿單應加刊「**醫師為病患處方含 bortezomib 成分藥品時應先進行病患之心、肺功能檢查，審慎評估病患之用藥風險效益後小心使用**」之警語，藥商應於 97 年 10 月 1 日以前，將衛生署公告應加刊之警語內容以粗體字黑框刊載於藥品仿單之起始，以最醒目方式提醒醫療人員注意。

衛生署於 95 年核准「Velcade®（萬科注射劑，藥品學名：bortezomib）」藥品上市，許可證為衛署藥輸字第 024510 號，所核適應症為「曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人。曾接受過至少一種治療方式的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma（MCL）病人」，原核准仿單之警語已刊載有「心臟異常：曾有充血性心衰竭急性發作或病情加重...具有心臟疾病危險因子或已罹患心臟疾病的病人需密切監視...；肺臟方面：接受 Velcade®的病人曾有病因不明的急性浸潤肺疾病的罕見報告（包括：肺浸潤和急性呼吸窘迫症候群、肺炎、間質性肺炎）」等警語，為確保病患用藥安全，衛生署要求藥商加強該藥品之標示，以提醒醫療人員注意。

衛生署提醒醫師為多發性骨髓瘤病患處方 Velcade®藥品時，應先為進行心肺功能檢查，同時嚴密監視病患使用藥品後之情形。

摘自：

[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_p01.aspx?class\\_no=25&level\\_no=1&doc\\_no=54419](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=54419)

**5. 衛生署提醒抗 HIV 感染治療藥物 abacavir 安全資訊（2008年06月27日刊於 ADR 網**

站)

Health Canada 於 2008 年 6 月 18 日發布一抗人類免疫缺乏病毒(HIV)感染藥物 abacavir 之安全資訊，基於 2008 年 4 月 26 日發表於國際期刊 Lancet 之「The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study」研究結果，資料分析顯示病患現行或最近 (current or recent use within the past 6 months) 接受含 abacavir 成分之核苷逆轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 之抗 HIV 藥物，其心肌梗塞的風險潛在高於接受其他抗 HIV 藥物治療。依據目前資料尚不足以證實 abacavir 藥品之使用與心肌梗塞之間的關聯性，建議醫師為病患處方該藥品時與病患討論相關之潛在風險，尤其是已罹患嚴重心血管疾病之病患。

衛生署核准含 abacavir 成分藥品許可證共 4 張，所核適應症為「用於抗反轉錄病毒組合療法，以治療成人及兒童之人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染」；再查全國藥物不良反應通報中心通報資料，目前尚無疑似因使用含 abacavir 成分藥品導致心臟病發作之通報案件。衛生署曾於 97 年 4 月 1 日發布抗 HIV 感染治療藥物安全資訊，提醒醫療人員及病患注意，衛生署將密切監視該藥品之安全性，同時請藥商儘速針對 abacavir 藥品進行再評估，並提供評估結果與相關資料予衛生署進一步評估臨床效益與風險。

摘自：

[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_p01.aspx?class\\_no=25&level\\_no=1&doc\\_no=54473](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=54473)

## 二、醫材安全資訊

### 1. 美敦力安瑞主動脈支架系統術後死亡率數據更新安全警訊(2008 年 04 月 18 日刊於 ADR 網站)

FDA 警訊摘要：Medtronic AneuRx Stent Graft System 為美敦力公司第一代血管支架產品，根據 2001 年以來的警訊與數據顯示，腹部主動脈瘤的病患接受此血管支架治療的死亡率在手術後第五年約 1.5%，而傳統手術的死亡率平均為 0.2%，故前者死亡率大於後者。臨床人員評估腹部大動脈瘤的病患，接受血管支架手術或傳統手術時，FDA 建議考量：

- ◆兩種治療方式的長期結果優缺點比較
- ◆醫師與醫療團隊的技術與經驗
- ◆病人個人因素—心、肺、腎臟功能是否健全，年齡等
- ◆血管支架手術術後，病人是否遵從醫療排程，如定期 CT 照影檢查

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/safety/031808-medtronic.html>

## 2. 無針式血管內接頭安全警訊 (2008年04月18日刊於ADR網站)

受影響醫材：各廠牌 Needle-free intravascular connectors

MHRA 警訊摘要：當靜脈導管與接頭的 male Luer 連結時，接頭上的閥被打開，液體流動為通暢狀態，此時液體可流過接頭或可由此處抽血採樣。當接頭移除時，上蓋內膜應自動恢復至關閉狀態，封閉流道使液體無法再流通。當接頭的上蓋隔膜為內嵌式時，僅以醫用酒精海綿擦試接頭做消毒是不夠的，有感染的風險。

國內情形：目前無相關醫材不良反應及不良品通報事件。

摘自：

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON014380>

## 3. 口腔保健衛生棉棒安全警訊 (2008年04月18日刊於ADR網站)

受影響醫材：Oral hygiene swabs

MHRA 警訊摘要：口腔用棉花棒的泡狀棉頭 (foam heads) 在使用中可能會自握棒脫落，這狀況可能造成病患噎住窒息的風險！

MHRA 建議行動：

- ◆當使用在感染控制程序之前，檢查泡狀棉頭穩固地包覆在握棒上。
- ◆在使用之前不要將口腔用棉花棒浸泡在液體中，因為它可能會影響泡狀棉頭包覆握棒的強度。
- ◆確保所有使用者包括病患與照護者：對此醫材有所警覺及遵從製造商的使用說明。

國內情形：目前無相關醫材不良反應或不良品通報事件。

摘自：

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON014383>

## 國內藥物不良品回收事件

### 醫材回收事件

#### 1. 貝克曼庫爾特「自動生化分析系統」二級回收事件 (2008年06月20日刊於ADR網站)

受影響醫材：Synchron LXi 725, UniCel DxC 600, UniCel DxC 600i, UniCel DxC 800

受影響規格 (產品名稱/零件編號)：Synchron LXi 725/ A08357; UniCel DxC 600/



A10405 ; UniCel Dx C 600i/ A25638、A25639 ; UniCel Dx C 800/ A10411

警訊摘要：貝克曼庫爾特公司確認在 LX20 或者 Dx C 儀器會產生不正確的葡萄糖檢測結果，這是因為攪拌器馬達會間歇性故障所導致。攪拌器馬達停擺時並不會出現任何錯誤，但是，如果在進行 GLUm 測試中注入檢體之時發生馬達停擺事件，GLUm 檢測數值將會發生偏高或偏低情形。

FDA 建議：使用超過一年的 GLUm 攪拌馬達已於 2007 年 4 月 5 日起開始更換。經過風險評估，貝克曼庫爾特公司決定不需要發佈客戶通知，在 LX/Dx C 系統使用超過一年的攪拌馬達將在 2007 年第三季前更換，更換時間自 2007 年 4 月 5 日開始，新設計的攪拌器預計在 2007 年第四季問世。

關於庫存控制的策略：

- ◇攪拌器馬達故障的可能性會隨著時間及工作量增加，如果系統執行高容量的測試，顯示在使用一年之後，攪拌器馬達故障的可能性較大。
- ◇針對新的客戶，在預防保養的計畫中，設備使用滿一年將更換攪拌器馬達。
- ◇針對維護人員提供技術更新。而廠商的回收行動持續進行中。

國內情形：

- (1) 經聯繫，廠商表示以依照原廠指示將 Stirrer motor 列入年度定期保養必須更換之零件清單，若發現使用機齡超過 1 年以上之 Stirrer motor，將主動更換新品。
- (2) 目前國內無相關醫材不良反應或不良品通報事件。

摘自：

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=66585>

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=66583>

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=66588>

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=66584>

衛生署呼籲各醫療院所密切注意已使用回收藥物不良品之病患，是否發生不良反應，請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：[www.adr.doh.gov.tw](http://www.adr.doh.gov.tw)。

專題報導

## 腎臟移植免疫抑制劑 ADR 通報案例分析

潘承中 李炳鈺

高雄長庚紀念醫院 藥劑科

審稿：黃德豐<sup>1</sup>、蔡孟昆<sup>2</sup>（<sup>1</sup>台北榮民總醫院風濕免疫科 醫師、<sup>2</sup>台大醫院外科部 醫師）

### 前言

從 1950 年代開始，就能成功地以器官移植的方式來挽救器官罹患末期病變的病人；目前器官（如心、肝、肺、腎等）或組織（皮膚、眼角膜、骨骼、骨髓等）移植在臨床上已經是一種普遍受到肯定的醫療方式。也由於器官保存（organ preservation）方法的進步，組織分型與人類白血球抗原配對（tissue typing and HLA mapping）試驗的普及，以及腦死定義逐漸被先進國家立法當局所採納等因素；不僅移植病人的存活率逐年提高，而且移植的器官也由原先的腎臟逐漸推廣到心、肝、肺等其他器官。

因為移植手術做的愈多，醫師們的經驗也愈豐富；加上自 1980 年代起，效果佳、毒性低的免疫抑制劑環

孢靈（cyclosporine）的問世，並且廣泛地使用在器官受贈者身上，同時也因手術危險性的降低以及移植患者術後存活率皆大為提升。<sup>1</sup> 然而免疫抑制劑本身終究有一定程度的副作用，也由於使用藥物的複雜性與多樣性，除了發生藥物不良反應外，也容易引發藥物交互作用；因此如何調整用藥與免疫抑制劑濃度，以及新藥種類的發展一直是移植學界的重要課題。由於免疫生物學及免疫藥物學的長足進步，使得大家對免疫抑制劑的作用機轉能有更深入的瞭解。在過去數十年來，也因為有許多種新藥上市，諸如 tacrolimus（FK-506；Prograf<sup>®</sup>）、口服乳化劑型的環孢靈 cyclosporine（CsA；Neoral<sup>®</sup>）、mycophenolate mofetil（MMF；CellCept<sup>®</sup>）、多株抗體 antithymocyte



globulin (ATG<sup>®</sup> or ALG<sup>®</sup>) 及第二型體介素受器的單株抗體 (Anti-IL-2R)- daclizumab (humanized) ( Zenapax<sup>®</sup> )與 basiliximab(chemeric) ( Simulect<sup>®</sup> )均相繼運用在臨床治療上，促使臨床醫師們在診治上更能靈活運用，讓藥物發揮至極致，使得移植病患有更舒適生活和良好的存活率。<sup>2,3</sup>

本報告將近十年來，就全國藥物不良反應通報個案數中，以分析腎臟移植患者為主，其中包括國內親屬換腎、屍腎移植以及境外移植病患，一

併探究此類案例，在術後照顧期間，合併使用各類免疫抑制劑的過程中，所發生的藥物不良反應事件症狀、結果與處置方式作為此次分析來源。

### 資料來源及方法

本報告乃分析從民國 88 年 1 月至 97 年 4 月間，通報於全國藥物不良反應 (ADR) 通報系統中，有關免疫抑制劑之通報案件數 (表一)，其中就腎臟移植病患術後使用免疫抑制劑的相關案件來加以分析統計。

表一、民國 88 年 1 月至 97 年 4 月間，通報於全國藥物不良反應 (ADR) 通報系統中，有關器官移植免疫抑制劑之通報案件數

免疫抑制藥物	總案件數	與腎臟移植有關件數(比例)	其他案件數
Cyclosporine(CsA , Neoral <sup>®</sup> )	33	15(45.5%)	18
Tacrolimus(FK 506 , Prograf <sup>®</sup> )	17	12(70.6%)	5
Mycophenolate mofetil( MMF , CellCept <sup>®</sup> )	70	12(17.1%)	58
Mycophenolic acid ( Myfortic <sup>®</sup> )	1	1(100%)	0
Sirolimus( Rapamune <sup>®</sup> )	28	28(100%)	0
Azathioprine( Imuran <sup>®</sup> )	45	0	45
Basiliximab( Simulect <sup>®</sup> )	3	3(100%)	0
Daclizumab( Zenapax <sup>®</sup> )	4	0	4
Anti-thymocyte globulin( ATG <sup>®</sup> ; ALG <sup>®</sup> )	7	0	7

並依照不良反應通報記錄及評估記錄，分析通報案件之病患基本資料、發生症狀、部位及處置等；通報個案的來源中 FK-506 (醫學中心 10 件，藥商 2 件)、CsA(醫學中心 12 件，藥商 3 件)、MMF (醫學中心 9 件，藥商 3 件)、mycophenolic acid (醫學中心 1 件)、sirolimus (醫學中心 22 件，藥商 6 件)、basiliximab (醫學中心 0 件，藥商 3 件)、daclizumab (醫學中心 0 件，藥商 2 件)；若以通報者身份區隔，則最多是藥師 58 件，其次是醫師 10 件。運用敘述性統計方式呈現事件之基本資料，各個藥物所產生之藥物不良反應，陳述如各表列(表二)所示。

### 結果與討論：

首先就 tacrolimus (FK-506 ; Prograf<sup>®</sup> 普樂可複 )分析發現，隨著器官移植學的發展，此一種新型免疫抑制劑已成為臨床抗排斥反應的一線用藥。FK-506 是從土壤真菌 streptomyces tsukubaensm 的發酵液中分離而得，屬巨環內酯類抗生素；亦有報告使用 FK-506 取代 cyclosporine

為三合一誘導療法，其療效比 steroid + cyclosporine + MMF 好。<sup>4</sup>在 FK-506 + steroid + MMF 治療的這組藥物所引起的腎毒性比例較低。FK-506 和 CsA 的作用機轉類似，兩者均需經由抑制 calcineurin 的作用來抑制 T-淋巴球。當 FK-506 和 MMF 併用時，可減低 FK-506 因抑制 calcineurin 所引起的腎毒性。FK-506 的最大缺點是會產生胰島素性糖尿病，在臨床使用上 FK-506 對急、慢性排斥反應效果顯著、耐藥性低、並可減低類固醇用量甚至停用類固醇，因而逐步成為移植後抗排斥反應的首選藥物。本品逐漸用於肝、腎、心、肺、小腸胰腺等的移植搶救性治療或基礎治療；然而在臨床使用中亦發現，該藥可能引起腸胃方面的障礙、腎毒性、高血糖、高血壓、高血脂、顫抖、眩暈、痙攣、焦慮等不良反應。然就此次通報之案例發現，總通報案例數 17 件，但排除掉肝臟移植個案與通報內容不詳 (屬 poor data) 後，腎移植病患只剩 12 例，其中被通報者女性佔 6 位，男性佔 6 位；通報個案的年齡分佈範圍

表二、腎臟移植者使用各藥物所產生之不良反應

使用藥物	通報個案基本資料			不良反應症狀 (個案數)	
	性別		平均年齡 (範圍)	Immunodeficiency- related	Directly drug -related
	男性	女性			
Tacrolimus (FK-506)	6 件	6 件	49 歲 (17-74)	嗜中性白血球減少 症 (2)、疱疹病毒 感染 (1、死亡)、 敗血性休克、結核 菌感染 (各 1)	肝功能異常 (2)、 肝腎功能異常、急 性胰臟炎、視力模 糊、發燒、手部顫 抖 (各 1)
Cyclosporine (CsA)	9 件	6 件	50 歲 (27-77)	嗜中性白血球減少 症 (3)、疱疹病毒 感染 (1)	腎毒性 (3)、手部 顫抖、幻覺、幻聽、 噁心、嘔吐、高血 脂症、暈眩、臉頰 紅腫有紫斑、視力 模糊、高血壓、痛 風 (各 1)
Mycophenolic acid	1 件	無	43 歲	感染 (1)	
Mycophenolate (MMF)	5 件	7 件	45 歲 (17-68)	嗜中性白血球減少 症 (3)、非典型肺 炎 (2)、肺囊蟲肺 炎 (PCP)、感染 (各 1)	噁心、嘔吐、腹瀉 (3)、手部顫抖 (2)、呼吸困難、 幻覺、幻聽 (各 1)
Sirolimus	14 件	14 件	51 歲 (27-71)	肺炎 (3)、結核菌 感染 (2)、敗血性 休克、泌尿道感染 (各 1)	口腔潰瘍 (5)、血 小板減少症、排 斥、發燒、喉嚨痛、 皮膚紅疹、高血脂 症 (各 2)、關節疼 痛、噁心、腹脹、 失眠、瘰癧、鼻塞、 腸穿孔 (各 1)

17-74 歲，平均 49 歲，其中有 2 位年齡超過 60 歲，其中一例（74 歲）因單純性疱疹感染（合併使用 MMF + prednisolone），引發敗血症之死亡案例；有 2 例是嗜中性白血球減少症均合併有 prednisolone 與 MMF 兩項藥物；另值得注意的 2 個案例，使用 FK-506 期間產生肝功能異常現象（均非 B、C 肝帶原者），臨床上雖然此一肝功能異常較亦發生在 B、C 肝帶原者身上，但是仍有部分零星案例出現（原因不明）；當 FK-506 + sirolimus + prednisolone 三合一治療過程，也曾出現過結核菌感染之一通報案例；甚至有一病患以四合一方式給藥（FK-506 + MMF + sirolimus + prednisolone），則發生敗血性休克合併呼吸窘迫症（ARDS），雖然最後病患脫離險境，但此一組合用藥在臨床治療上仍有待商榷；綜觀上述資料而言，這些案例在不良反應發生後所採用方式，其最常用的方式以降低藥物劑量為主、其次是停藥（改變藥物種類）、並以其他藥物取代，再者有可能是加大藥物劑量（急、慢性排斥發

生時）；在通報案例中有關血脂肪代謝異常也出現 1 例，資料顯示該病患在停用 FK-506 也改換成 sirolimus (Rapamune<sup>®</sup> 斥消靈) 治療，到底是 sirolimus 或是 FK-506 藥物引起，亦需更多資訊探討，FK-506 臨床上較常發生的血糖代謝異常、高血鉀、肌酸酐異常、高尿酸血症及血壓異常，也少有通報案例。

對於 cyclosporine (CsA) 分析發現，其通報之案例中，雖然總通報案例數 33 件，但排除掉肝臟、心臟移植個案與風濕過敏免疫科案例以及通報內容不詳（屬 poor data）後，腎移植病患只剩 15 例，其中被通報者女性佔 6 位，男性佔 9 位；通報個案的年齡分佈範圍 24-77 歲，平均 50 歲，其中有 3 位年齡超過 60 歲；

這些案例在不良反應發生後所採用方式，其最常用的方式是降低藥物劑量、其次是停藥（改變藥物種類）、並以其他藥物取代，也有可能是加大藥物劑量（急、慢性排斥發生時），CsA 一般常見之副作用有高血壓、肝、腎毒性、痙攣、顫抖、噁心、

嘔吐、腹瀉、高尿酸、多毛症、頭痛等；本次報告中嗜中性白血球減少症（3 件）大都合併有 prednisolone 與 mycophenolate mofetil (CellCept<sup>®</sup>) 兩項藥物，是否由 CsA 引發或是和 mycophenolate mofetil 有關，亦有待確切資料評估。在通報案例中有 1 件血脂肪異常通報案例，然而資料顯示該病患也併用 sirolimus (Rapamune<sup>®</sup> 斥消靈)，是個別藥物引起，還是藥物交互作用產生，亦需更多資訊探討評估，因此病患使用上一定要注意；至於像牙齦增生（0 件）、高尿酸血症（1 件），血糖異常（0 件）等，反而通報件數較少。<sup>5,6</sup>

Mycophenolic acid ( Myfortic<sup>®</sup> 睦體康) 的使用對於一般老人而言，於腎臟移植初期所投于之劑量 720 mg，一天二次的情況下，容易引發藥物不良反應，除了腸胃道不適之副作用外，若與其他免疫抑制劑 cyclosporine 或 FK-506 併用時，伺機性感染的危險性也容易增加，包括病毒、細菌及黴菌感染；另一常見副作用白血球數目減少症，於此類患者亦

常發生，但在本次 ADR 中心唯一之通報個案，並非老人而是一位衛生習慣相當不佳、血糖控制非常差的病患，其足部受到感染雖與藥物使用相關性不大，但對於此類患者尤應小心監控，以避免造成其他嚴重性感染。

Mycophenolate mofetil (MMF, CellCept<sup>®</sup> 山喜多) 是 mycophenolic acid (MPA) 的 2- morpholinoethyl ester。MPA 為具選擇性、非競爭性及可逆性的強力纖維核苷單磷酸去氫酶 (IMPDH) 抑制劑，因此能抑制鳥嘌呤核苷酸合成的重新 (de novo) 路徑而不與 DNA 結合，MPA 對淋巴球造成的細胞生長抑制 (cytostatic) 強過對其他細胞的作用。<sup>7,8</sup> CellCept<sup>®</sup> 用於預防接受同種異體腎臟移植的病人器官排斥的發生，若併用 cyclosporine 及皮質類固醇時，主要的不良反應包括腹瀉、白血球減少症，而服用 CellCept<sup>®</sup> 的病人除了腹瀉、白血球減少症外，亦伴隨貧血、敗血症、噁心、嘔吐、下腹疼痛和消化不良，並有證據顯示某些類型的感染如伺機性感染，發生率較高，本次通報之案例

中，總通報案例數 21 件，但排除掉肝臟、心臟移植個案與血液科案例以及通報內容不詳（屬 poor data）後，剩餘的腎移植病患通報數 12 例，其中被通報者女性佔 7 位，男性佔 5 位；通報個案的年齡分佈範圍 17-68 歲，平均 45 歲，個案中有 1 位年齡超過 65 歲；這些案例在不良反應發生後所採用方式，仍以降低藥物劑量、或是停藥（改變藥物種類）、或以其他藥物取代；在通報病例中：嗜中性白血球減少症 3 件，手部顫抖 2 件、腸胃不適（噁心、嘔吐）3 件，均合併使用 FK-506；非典型肺炎 2 件、感染症 1 件，以合併 sirolimus 之案例為主；另就免疫抑制劑使用過程中發生肺囊蟲肺炎(PCP)個案相當少，但是使用 MMF 病患則出現一案例（併用 CsA），值得注意。<sup>9</sup>

美國食品藥物管理局（FDA）於 2008 年 4 月 10 日發布含 mycophenolate 成分藥品（Cellcept<sup>®</sup> 或 Myfortic<sup>®</sup>）用藥安全資訊。Mycophenolate 成分藥品係一種免疫抑制劑，做為預防器官移植排斥現

象，FDA 與藥廠正積極評估含 mycophenolate 成分藥品與病患產生漸進性多病灶腦白質病（Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）之疾病的關聯性，目前尚未有最後評估結果，但仍提醒醫師為病患處方該種免疫抑制劑時應謹慎小心。

Sirolimus（Rapamune<sup>®</sup> 斥消靈）是一 mTOR 抑制劑，屬巨環類 lactone 的構造，由 streptomyces hygroscopicus 生成。可藉由不同於其他免疫抑制劑的作用機轉，抑制經由抗原和 cytokine（interleukin [IL]-2, IL-4 和 IL-15）刺激所引起的 T 淋巴球活化和增生；sirolimus 亦會抑制抗體的產生。通報之案例中，總通報案例數 28 件，全部均屬腎移植病患通報個案，其中被通報者女性佔 14 位，男性佔 14 位；通報個案的年齡分佈範圍 27-71 歲，平均 51 歲，其中有 6 位年齡超過 60 歲；臨床上口腔潰瘍發生比例仍是常見，這與通報案例 5 件占大部分 (17.9%)，雖說降低劑量可使症狀減輕但仍有部分病患無法忍受，而終告停藥；在感染症方面，肺部感染 3



件、結核菌感染 2 件，個案大都併用 calcineurin inhibitors ( FK-506 or CsA)；另外還有一些皮膚、關節方面的不良反應也是常見，尤以血脂肪代謝異常、蛋白尿及傷口不易癒合等副作用於臨床上經常發生，但是在通報案件上述之不良反應反而件數較少，此一問題仍有待臨床醫師、藥師們、護理人員或器官受贈者多加留意和幫忙，促使藥物不良反應通報資訊更為完備。<sup>10</sup>

至於 azathioprine( Imuran<sup>®</sup>)雖然通報件數很多但幾乎都是血液與風濕免疫科通報案例為主；antithymocyte globulin ( ATG<sup>®</sup>) 雖有通報案例，但是其內容記載不詳或是屬血液科患者，難以分析。Daclizumab 通報件數中，其中一例為死亡案件、另一例屬療效欠佳案例，然其通報內容記載不詳，實在難以評估分析。至於 basiliximab 大都用在新的腎臟移植(*de novo* renal transplantation)，預防急性器官排斥現象之發生，此次通報件數中發燒、寒顫 2 件，雖然臨床上經常出現類似症狀，但只是初期，若

將輸注時間放得更慢，亦可配合給與 diphenhydramine + hydrocortisone 針劑，通常這類症狀都可緩解；至於巨細胞病毒(CMV)感染案例 1 件有可能與自體免疫機能有關，仍須更多資訊觀察和評估。

隨著新一代免疫抑制劑的研發與應用，不但使器官移植體與受贈者的存活期延長，也降低術後的併發症和死亡率，改善了病人的生活品質。到底是什麼原因影響腎臟移植受贈者的長期存活率呢？原因複雜且多樣，而且有些原因尚未明確，其中“三高一低”應該是引起移植界高度重視的課題，而“三高一低”包括有高血壓、高血脂、高血糖與白血球數目低下，輕者影響移植受者的生活品質，重者造成移植器官失去功能，甚至有可能導致受贈者死亡。如此可怕的結局，有誰能夠想到，造成如此不良後果的隱形殺手竟是每天與其朝夕相處的親密好友—免疫抑制劑呢？然而有些患者，高血壓、高血脂、高血糖等病症在移植手術之前就已經存在，但對一些新的發生病例或

是術前即已存在的病情進一步加重者，各種免疫抑制劑常負有不可推卸的責任。總之，接受腎臟移植的病人，需要長期之追蹤，監視其植入腎之功能及排斥之情形，配合藥物之投與，以期所植入的腎臟可以長期發揮功能，免去定期透析之痛苦。<sup>11,12</sup>

### 結論

器官捐贈與移植是一項涉及科技、倫理、法律、經濟、社會及人性等層面的議題，欲畢其功於一役，全面性地綜論漫談實屬不易；然而，提供移植器官的需求大幅增加，原先即已顯得供不應求的器官來源，相形見絀，台灣等候移植病人累計人數總共為八、九千人，捐贈者人數僅只一、兩百人而已。因此，除了必須增修法律謀求配合外，同時也衍生一連串與移植相關的倫理問題。<sup>1</sup> 只要是藥物，多少都有副作用，因此遵照醫囑指示服藥也是讓副作用降到最低的保障之一；然而免疫抑制劑的使用，對術後病患真是一門大學問，即要維持移植器官功能運作，又必須不讓病

患免疫功能不至於下降太多，避免不必要併發症及副作用的發生，而換腎者更必須了解的是，腎移植後所提昇的生活品質，將遠大於定期透析所帶來的不便、痛苦以及抗排斥藥所帶來的副作用。台灣目前 ADR 通報的現況並非強迫性，然而各個通報案例記載內容優劣不一，所以此次報告分析之結果可能有選樣性的偏差(selection bias)，作為腎移植病患術後使用免疫抑制劑，發生藥物不良反應機率多寡之參考指標，仍有賴移植界專家學者加以評估；也由於各個通報案例記載內容大多不是很詳細，相關合併藥物種類、監測濃度、劑量及給藥時間等；因此就藥物交互作用方面所引起的不良反應探討，實在難以分析，待將來能有更多、更完善的通報資料庫，以便能分析出更精準的結果，作為各界之參考。

### 參考資料

1. Paramesh AS. Killackey MT. Zhang R. Alper B. Slakey DP. Florman SS. Living donor kidney transplantation: medical, legal, and

- ethical considerations. Southern Medical Journal. 100(12):1208-13, 2007 Dec.
2. Phip F, Halloran, M.D., Ph.D., Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation, N Engl J Med 2004;351:2715-29.
  3. Shrestha BM. Simultaneous pancreas and kidney transplantation for end-stage renal failure secondary to diabetic nephropathy : principles and practice. Inma, Journal of the Nepal Medical Association. 45(163):323-30, 2006 Jul-Sep.
  4. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survival as compared with Sandimmune. Am J Transplant 2002;2:100-4.
  5. Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA, et al. Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. Am J Transplant 2002;2:789-95.
  6. Batiuk TD, Pazderka F, Halloran PF. Calcineurin activity is only partially inhibited in leukocytes of cyclosporine-treated patients. Transplantation 1995;59:1400-4.
  7. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, et al. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. Am J Transplant 2003;3:68-73.
  8. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplant 1995;60:225-32.
  9. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation 1996;61:1029-37.
  10. Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. Transplant 2003;75:1213-20.

11. Rodrigo E. Arias M. A practical approach to immune monitoring in kidney transplantation. *Minerva Urologica e Nefrologica*. 59(3):337-52, 2007 Sep.
12. Hariharan S, McBride MA, Cohen EP. Evolution of endpoints for renal transplant outcome. *Am J Transplant* 2003;3:933-41.

藥物安全簡訊已編輯成藥物安全電子報，藉由網路訂戶之 email 傳送給醫療人員與民眾，且藥物安全簡訊每期皆刊載於 ADR 網站，故自 97 年度的藥物安全簡訊贈閱寄送的份數將減少。如果各醫療單位或個人想定期收到 ADR 通報中心的藥物安全資訊的電子報，請將各單位或個人的基本資料（姓名、服務單位、職稱、聯絡地址、聯絡電話、及 E-mail）以 E-mail 的方式（主旨請寫：索取藥物安全簡訊）寄到 [adr@tdrf.org.tw](mailto:adr@tdrf.org.tw)，您就可以定期收到我們的藥物安全簡訊囉！！

專題報導

## ADR 通報之藥品分析-Phenytoin

鄧艷屏<sup>1,2</sup> 盧玲娟<sup>1,2</sup> 謝右文<sup>1,3</sup> 顏秀瓊<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>財團法人藥害救濟基金會、<sup>2</sup>全國藥物不良反應通報中心、<sup>3</sup>中國醫藥大學附設醫院藥劑部  
審稿：劉秀枝<sup>1</sup>、林敏雄<sup>2</sup>（<sup>1</sup>前台北榮民總醫院神經內科主任、<sup>2</sup>國泰綜合醫院家醫科主任）

### 前言

Phenytoin 為臨床上常用之癲癇治療藥物，尤其對全身性僵直陣攣型發作（generalized tonic-clonic）及重積癲癇（status epilepticus）為有效之選擇藥物，但對失神性發作（absence seizure）不具療效。我國衛生署及美國 FDA 核准之適應症為大發作及局部發作型癲癇，預防及治療神經外科手術所引起之癲癇發作。

<sup>1</sup> Phenytoin 其他臨床上的應用包括心律不振（尤其是治療毛地黃中毒引起的心律不整）、慢性神經疼痛等非核准適應症（off-label）的治療。臨床上 phenytoin 最常見的副作用是與劑量有關的如眼球震顫、平衡失調（像醉酒般走路東倒西歪）、嗜睡、貧血、多發性神經病變、認知障礙；

與體質有關的反應如過敏性紅疹、惡性血液體質（白血球低下、血小板低下、貧血）、運動障礙、牙齦增生、毛髮增生等。

根據全國藥物不良反應通報中心統計，歷年來 phenytoin 一直是位居第一、二名高通報率的不良反應可疑藥品。因此本研究報告收集了所有的 phenytoin 通報案例加以分析及整理，以了解國內 phenytoin 不良反應之表現型態，提供醫療人員參考。

### 資料分析

由全國藥物不良反應通報資料庫（1999 - 2007 年）中，擷取出 phenytoin 相關之不良反應通報案件共 754 件。<sup>2</sup> 通報個案基本資料分佈詳見表一。

表一、通報個案基本資料

項目	個數	百分比
通報總數	754	100.0
通報來源		
醫院	747	99.1
藥廠	5	0.7
不知	2	0.3
通報者		
醫師	70	9.3
藥師	620	82.2
護士	36	4.8
其他醫療人員	22	2.9
藥廠	5	0.7
民眾	1	0.1
性別		
男性	430	57.0
女性	324	43.0
年齡分佈		
<19	35	4.6
20-29	53	7.0
30-39	63	8.4
40-49	109	14.5
50-59	102	13.5
60-69	131	17.4
>70	245	32.5
未知	16	2.1

Phenytoin 藥物不良反應通報案件數，隨著全國藥物不良反應通報案例逐年增加亦有增加之趨勢。通報來

源以醫院 747 例最多；通報者以藥師 620 例（82.2%）佔最大比例。通報案例依性別分析：男性計 430 例（57.0%），女性計 324 例（43.0%）。發生不良反應病患的年齡分佈於各年齡層，隨年齡的增加，其分佈比例亦隨之增加，約有 63.4% 的不良反應發生於 50 歲以上的病患。

依不良反應的結果分析（詳見表二）：通報案例中，有 17 例為死亡案例，其中 11 例病患發生史蒂文氏-強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome/SJS)、3 例病患發生急性肝衰竭、2 例不良反應為毒性表皮壞死溶解症(Toxic epidermal necrosis/TEN)，此 16 案例因併用藥品或病患本身疾病之影響無法排除，故相關性評估為可能。另一例則發生血鉀過高而死亡，經查文獻尚無記載 phenytoin 會引起血鉀過高之不良反應。血鉀過高誘因很多，本案例之病患因敗血症而住院且該病患在使用 phenytoin 之前，通報資料上無肌氨酸酐(creatinine)及鉀的血中濃度，故無法做藥物使用前後肌氨酸酐及鉀的血中濃度的



表二、不良反應特性

項目	個數	百分比
<b>發生 ADR 的結果</b>		
死亡	17	2.3
危及生命	36	4.8
造成永久性殘廢	1	0.1
導致病人住院	117	15.5
延長病人住院時間	77	10.2
需作處置以防永久性傷害	199	26.4
其他	307	40.7
<b>嚴重度</b>		
輕度	117	15.5
中度	518	68.7
重度	96	12.7
無法評估	23	3.1
<b>與藥物相關性</b>		
極有可能	421	55.8
可能	281	37.3
確定	22	2.9
存疑	19	2.5
無法評估	8	1.0
資料不全	3	0.4
<b>不良反應型態</b>		
型態 A	171	22.7
型態 B	583	77.3
<b>藥物不良反應之處置</b>		
停藥	145	19.2
停藥，並投與解藥	273	36.2
停藥、改變藥物治療	80	10.6
投與解藥，並改變藥物治療	89	11.8
減輕藥物劑量	34	4.5
減輕藥物劑量，並投與解藥	6	0.8

未處理，密切觀察情況	6	0.8
急救	6	0.8
其他	108	14.3
未說明	7	0.9

型態 A：通常與藥品劑量及其藥理作用有關，為較常見之不良反應。

型態 B：通常與病患體質特異性有關，而與劑量的關連性較低，為較罕見而不可預知之不良反應。

變化比較，難以判定血鉀過高與藥物有關。危及生命的 36 個案例中，其中 13 例為史蒂文氏-強生症候群、7 例為全身性皮疹（其中 1 例併發肝毒性和發燒、另 1 例有發燒現象）、5 例為低血壓、3 例為心跳徐緩、2 例為白血球減少、2 例為呼吸困難、1 例為劑量過高、1 例為毒性表皮壞死溶解症、1 例為癲癇發作、1 例為嗜中性白血球減少。有 1 例造成永久性殘廢、導致病人住院有 117 例、延長病人住院時間有 77 例、需作處置以防永久性傷害 199 例、其他類案例最多共 307 例（40.7%）。依不良反應的嚴重度分析：中度佔最多，共 518 例（68.7%），其次為輕度共 117 例（15.5%），重度為 96 例（12.7%），另有

23 例 (3.05%) 其嚴重度未知。依可疑藥品與不良反應的相關性分析：大部份的案例其相關性為極有可能，共 421 例 (55.8%)，可能的有 281 例 (37.3%)，22 例確定，有 19 例存疑，8 例無法評估，以及 3 例通報資料不全。

所有通報案例排除存疑、無法評估，以及通報資料不全 (計 30 例) 後，其不良反應症狀依不良反應症種類整理於表三。

### 討論

Phenytoin 引起皮膚的不良反應中，皮膚疹為主要且較早 (約 7-21 天) 出現的症狀，可能發生於 5-10% 的患者，最常見為似麻疹樣的 (morbilliform)、猩紅熱樣的 (scarlatiniform) 或蕁麻疹樣的 (urticarial)。這類因 phenytoin 所引發的藥疹多屬於細胞介導的過敏型反應 (cell-mediated hypersensitivity-type reaction)，通常在停藥後可緩解，<sup>1、3、4</sup> 但也有可能惡化。文獻記載 phenytoin 引起史帝文氏-強生症候群的機率並不高、毒性表皮壞死溶解症雖然罕見，但仍有案例報告。若

phenytoin 過敏的患者同時合併肝臟和皮膚病變，則稱為 phenytoin 過敏症候群 (phenytoin hypersensitivity reaction)，主要症狀包含皮疹，發燒及淋巴結腫大，臨床上可能出現白血球增多及嗜酸性白血球過多症之情形，同時還會合併急性肝炎；一般在治療後的 2-6 星期發生，<sup>5、6</sup> 發生率為 1/1,000-1/10,000，<sup>7</sup> 然而有家族史的存在或同步進行頭部放射療法 (cranial radiation therapy) 會增加過敏症候群發生的風險。<sup>1、8</sup>

在所收集的 phenytoin 通報的不良反應案例中，皮膚系統之不良反應佔最多，共計 533 例，其中多為史帝文氏-強生症候群 (96 例) — 21 例為重度、75 例為中度案例。在這 21 例重度案例中，其中 11 例為死亡案例，病患於服用 phenytoin 後因併發症 (如多重器官衰竭、呼吸衰竭、敗血性休克等) 的出現而死亡，其餘案例於停用 phenytoin 及投予解藥後症狀緩解，有 1 例同時併用 valproic acid 及 sulfamethoxazole/trimethoprim、1 例併用 ampicillin /sulbactam、1 例併用

表三、Phenytoin 相關通報案例之不良反應症狀分析

不良反應症種類	案例數 (%)	主要症狀 (案例數)
皮膚系統	533 (59.8)	皮疹 (345)、史蒂文氏-強生症候群 (96)、搔癢 (45)、猩紅熱樣或麻疹樣皮疹 (20)、皮膚起疱或脫皮 (15)、毒性表皮壞死溶解症 (6)、血管性水腫 (2)、毛髮增生 (2)、DRESS syndrome (1)、瘀血 (1)
中樞神經系統	113 (12.7)	癲癇頻率增加 (23)、運動失調 (18)、頭暈 (16)、精神紊亂 (13)、眼球震顫 (11)、頭痛 (9)、嗜睡 (6)、視線模糊 (4)、複視 (3)、口齒不清 (3)、發音不良 (2)、麻木 (2)、顫抖 (2)、記憶障礙 (1)
肝膽系統	67 (7.5)	肝功能指數增加 (43)、肝炎 (11)、肝毒性 (6)、肝衰竭 (3)、肝功能異常 (2)、高膽紅素血症 (1)、creatinine 增加 (1)
血液和淋巴系統	47 (5.3)	白血球減少 (14)、血小板減少 (14)、嗜中性白血球減少 (13)、全部血球減少 (2)、嗜伊紅性白血球增生 (2)、再生不能性貧血 (1)、溶血性貧血 (1)
心臟血管系統	28 (3.1)	血壓低 (13)、心跳徐緩 (10)、房室傳導阻斷 (2)、心跳驟停 (1)、暈厥 (1)、心室早期收縮 (1)
胃腸道系統	22 (2.5)	嘔吐 (7)、牙齦增生 (5)、噁心 (4)、厭食 (2)、牙齦紅腫 (1)、牙齦出血 (1)、牙齦變色 (1)、腹脹 (1)
呼吸系統	10 (1.1)	呼吸困難 (3)、呼吸衰竭 (2)、喉嚨痛 (2)、咳嗽 (2)、流鼻水 (1)
精神系統	6 (0.7)	幻覺 (2)、抑鬱 (1)、精神激昂 (1)、意識不清 (1)、迷失方向 (1)
肌肉骨骼系統	4 (0.4)	肌肉無力 (2)、橫紋肌溶解症 (1)、肌肉抽搐 (1)
腎臟系統	2 (0.2)	腎功能障礙 (2)
其他	60 (6.7)	發燒 (33)、劑量過高 (16)、注射部位紅腫 (6)、注射部位疼痛 (2)、血栓靜脈炎 (2)、注射部位外滲 (1)
總計	892 (100)	

teicoplanin、2 例併用 ciprofloxacin 及 3 例併用 carbamazepine。這些併用藥品除了 teicoplanin 外均有可能導致史蒂文氏強生症候群/毒性表皮溶解症之嚴重皮膚過敏不良反應，尤其是 carbamazepine 對於帶有人類白血球抗原 HLA-B\*1502 基因型之病患最易引起嚴重的過敏反應，這種人類白血球抗原的對偶基因多出現於亞洲人種，包括印度人。<sup>9</sup> 6 例為毒性表皮壞死溶解症，其中 2 例因病患本身疾病之影響併發敗血性休克而死亡，1 例為藥疹伴有嗜伊紅性白血球過多及全身症狀（Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS syndrome）：病患於車禍後開始服用 phenytoin 後高燒不退，伴隨全身性紅疹與肝功能異常，在使用高劑量類固醇後症狀迅速改善。

Phenytoin 對中樞神經系統造成的不良反應有嗜睡、眼球震顫、運動失調、發音不良、口齒不清、精神紊亂、頭暈、麻木、頭痛、記憶障礙、癲癇頻率增加。

Phenytoin 血中濃度大於 25

mcg/mL 時可能會有眼球震顫、運動失調、複視；血中濃度大於 30 mcg/mL 的不良反應有嗜睡、昏睡 (lethargy)；若血中濃度大於 50 mcg/mL 則會呈現昏迷狀態。如果 phenytoin 血中濃度持續高於治療濃度時，可能會導致譫妄，精神狀態的變化或腦病變 (encephalopathy)；亦會發展成不可逆的小腦功能障礙（罕見）。<sup>10</sup> 此次分析中，有 5 例案例，phenytoin 的血中濃度皆高於 20mcg/mL (phenytoin 的治療濃度為 10-20 mcg/mL)，而發生眼球震顫、運動失調、全身不適、昏迷狀態等不良反應，於調整 phenytoin 用量或投予解藥後症狀緩解。

癲癇頻率增加，這些症狀通常與 phenytoin 中毒劑量有關（亦可能發生於一般劑量），停藥後症狀即可緩解。Phenytoin 中毒會引起腦病變，其特徵為發作頻率增加、腦波電位 (EEG) 變化、心智功能改變及某些運動及感覺困擾。<sup>1</sup> 此次分析中，有 23 例為癲癇頻率增加，其中 16 例係 phenytoin 劑量過高所致，於停用

phenytoin、調整 phenytoin 用量或投予解藥後症狀緩解。

Phenytoin 引起肝臟毒性之不良反應（肝炎、肝壞死），其機轉不明，與劑量之間也無直接關聯，而 phenytoin 的代謝物 arene oxide 則被認為可能與其肝毒性有關。<sup>2</sup> 在急性案例中，肝毒性的症狀大約出現於服藥後 1 到 8 週，慢性案例則於用藥 4 個月以上；通常還會伴隨以下症狀，包括：發燒（75%）、紅疹（62.5%）、嗜伊紅性白血球過多症（eosinophilia）（89%），以及白血球增多症（leukocytosis）（100%）。<sup>11</sup> 此次分析中，有 3 例為死亡案例，病患於服用 phenytoin 後均出現急性肝臟衰竭之後死亡，其餘案例之嚴重性為輕、中度，於停用 phenytoin 後症狀緩解。其中有一例併用 valproic acid，此藥品屬抗癲癇用藥，亦有肝毒性相關之報告，發生率約為 11%，<sup>12</sup> 有 2 例併用抗黴菌製劑（fluconazole 及 ketoconazole），另兩例併用鎮痛解熱劑（acetaminophen），這些藥品亦是容易引起肝毒性的藥物。

Phenytoin 引起血液和淋巴系統作用之不良反應有些可能致命，包括血小板過低症、白血球過低症、嗜中性白血球減少症、顆粒性白血球缺乏症及全血球過低症。巨紅血球症及巨母紅血球性貧血通常可用葉酸治療。根據英國 Health's General Practice 研究資料的資料庫指出，<sup>1</sup> 在 phenytoin 8,068 張的處方中，發生溶血性貧血及血小板過低症，比例是 1.1/100,000；發生嗜中性白血球減少症的比例是 0.5/100,000。此次分析中，有 2 例為危及生命案例之白血球過低症、1 例為危及生命之嗜中性白血球減少，皆於停藥或停藥及投予解藥後症狀改善。

Phenytoin 與靜脈注射速率有關之不良反應，包括有低血壓、心跳徐緩、心律不整、心臟血管塌陷（cardiovascular collapse）、血栓靜脈炎。給予 phenytoin 靜脈注射時，速度不可超過 50mg/min（成人）或 1-3mg/kg/min（嬰兒），否則會引起心跳徐緩及血壓降低之不良反應，可能是與溶液內含有 propylene glycol 成

份有關。<sup>1</sup> 給藥後須再給予 0.9% 生理食鹽水，以減少刺激性。<sup>13</sup>

其它心臟血管系統之不良反應為心跳驟停、暈厥、房室傳導阻斷、心室收縮過早。此次分析中，有 5 例為危及生命之心跳驟停、暈厥、房室傳導阻斷、心室早期收縮之不良反應，經急救及投予解藥後症狀緩解。

牙齦增生為 phenytoin 特有的不良反應，40-60% 的患者可能發生，症狀大約出現於服藥後 2 到 3 個月，<sup>1</sup> 通常症狀均不明顯，但隨劑量增加其嚴重度亦增加。常發生於小孩及口腔衛生不良的患者。其它胃腸道系統之不良反應為噁心、嘔吐、腹瀉或便秘。此次分析中，造成胃腸道系統之不良反應皆於停藥或停藥及投予解藥後症狀緩解。

Phenytoin 對呼吸系統造成的不良反應有肺炎，咽炎，鼻竇炎，過度換氣，鼻炎，呼吸困難，肺炎，氣喘，增加咳嗽/痰，鼻出血，肺間質纖維化等。

此次分析中，有 2 例病患因史帝文氏-強生症候群併發敗血症及呼吸

衰竭而死亡。其餘的呼吸系統不良反應，皆於停藥及投予解藥後症狀緩解。

Phenytoin 對肌肉骨骼系統造成的不良反應有關節炎，神經肌肉傳導障礙，肌病，筋膜炎，重症肌無力及橫紋肌溶解症等。此次分析中，有 1 例病患因全身皮疹、面部肌肉抽搐併發敗血症而死亡，有 1 例病患因併用抗精神病藥物 (clozapine) 而發生橫紋肌溶解症。曾有報告指出，病患每日服用 phenytoin 300mg 及 phenobarbital 60mg，發生腎功能障礙及橫紋肌溶解症的不良反應。<sup>1</sup> 另外曾有一位 42 歲病患服用 clozapine 後，發生劇渴 (polydipsia) 及血鈉過少之現象，於調整其血鈉濃度後，其肌酐激酶 (creatinine kinase, CK) 濃度上升至 62,730 U/L，但無肌肉疼痛的現象，為預防急性腎衰竭之發生，給予大量的鹼性利尿治療，14 天後 CK 恢復正常。<sup>1</sup>

Phenytoin 之一般每日劑量為 300 毫克，但對於腎功能差、低白蛋白血症及老人等特殊病人，需視個



別情況調整劑量。此次分析中，有 2 例腎功能障礙之通報案例，減少 phenytoin 的劑量後症狀改善。

### 結語

在所收集的 phenytoin 通報的不良反應案例中，反應出國內 phenytoin 的不良反應主要表現在過敏反應，尤其是皮膚方面的症狀，此類不良反應不易於事先預防的。醫療人員於處方 phenytoin 時，應衛教病人於服藥期間應隨時注意全身皮膚、黏膜是否出現紅疹、水泡、潰瘍或其他異常症狀，如有前述症狀發生時需儘速尋求醫療協助。所以除了由目前通報案例中汲取經驗，及早發現皮膚黏膜不良反應的發生並給予適當的處置之外，醫療人員於開立處方時亦需依文獻之資料思考用藥之合理性、小心監測病人可能發生之不良反應。

### 參考文獻

1. DrugDex under the title of phenytoin, Micromedex Healthcare Series Vol.133, 2008
2. 全國藥物不良反應通報資料庫 (1999-2007 年) 中，擷取於 1999 年至 2007 年之 ADR 通報案例。
3. Silverman AK, Fairley J & Wong RC: Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. J Am Acad Dermatol 1988; 18:721-741.
4. Ramsay RE: Use of phenytoin and carbamazepine in treatment of epilepsy. Neurol Clin 1986; 4:585-600.
5. Flowers FP, Araujo OE & Hamm KA: Phenytoin hypersensitivity syndrome. J Emerg Med 1987; 5:103-108.
6. Tomsick RS: The phenytoin syndrome. Cutis 1983; 32:535-541.
7. Marik P: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome occurring as sepsis with multiorgan dysfunction. Pharmacotherapy 1999; 19(3):346-348.
8. Delattre J, Safai B, Posner JB. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. Neurology 1988; 38: 194-8.
9. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm>
10. Gerald K.McEvoy ed : AHFS Drug Information. American Society of

- Health-System Pharmacists  
Inc, Bethesda, 2007.
11. Mullick FG & Ishak KG: Hepatic injury associated with diphenylhydantoin therapy. Am J Clin Pathol 1980; 74: 442-52.
12. Powell-Jackson PR, Tredger JM and Williams R. Hepatotoxicity of sodium valproate: a review. Gut 1984; 25, 673-81.
13. Lawrence A. Trissel Ed : Handbook on Injectable Drugs 13<sup>th</sup> ed. American Society of Health-System Pharmacists Inc, Bethesda, Maryland 2005.

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心  
指導單位：行政院衛生署藥政處  
發行人：蕭美玲  
總編輯：謝右文  
編輯委員：李炳鈺 吳明賢 吳瑞美 林美淑 黃小文 陳本源 張峰義 盧玲娟 謝右文 謝維清  
執行編輯：鄧艷屏  
顧問：林敏雄 高純琇 郭壽雄 廖繼洲 顏秀瓊  
地址：台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓  
電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)  
傳真：(02) 2358-4100  
網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>  
印刷者：承印實業股份有限公司  
臺灣郵政台北雜誌字第 1148 號執照登記為雜誌交寄