



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2006.Sept. Vol.15

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

肌肉鬆弛劑及NSAIDs類藥物不良反應通報分析.....	9
Methotrexate 引起肺炎的病例報告.....	15

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

by 全國藥物不良反應通報中心

一、藥品安全資訊

1. Hydrea® (hydroxyurea) 相關重警訊 (2006 年 02 月 06 日刊於 ADR 網站)

必治妥施貴寶股份有限公司針對 Hydrea® 仿單之警語、注意事項、不良反應及劑量用法部分進行修訂：骨髓增生異常(myeloproliferative disorder)病患接受 Hydrea®治療期間，尤其同時接受干擾素(interferon)治療的病患，可能發生皮膚血管毒性(cutaneous vasculitic toxicities)，如血管潰瘍(vasculitic ulcerations)及血管壞死(gangrene)。仿單之注意事項增加老年人使用相關資訊。注意事項及劑量用法部分增列 Hydrea®之安全操作。

警語部分增列：

- (1) 骨髓增生異常病患接受 Hydrea®治療期間，曾發生血管潰瘍(vasculitic ulceration)及壞死(gangrene)等皮膚血管毒性 (cutaneous vasculitic toxicities) 之報告，這些血管毒性最常發生於同時接受或曾經接受干擾素(interferon)治療的病患。由於骨髓增生異常病患發生皮膚血管毒性可能產生嚴重臨床不良後果，Hydrea®在皮膚血管毒性發生時應立即停用。
- (2) 老年人使用注意事項（亦增列於注意事項）：老年病患對於 hydroxyurea 的作用較為敏感，可能需要使用較低的劑量。

Hydrea®由腎臟排除，因此在腎功能不全之病患中毒反應的危險性較高。老年人因腎功能降低，劑量選擇需格外小心，也建議持續監測其腎功能。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Hydrea>

2. Trasylol® (aprotinin) 相關重要警訊 (2006 年 02 月 13 日刊於 ADR 網站)

The New England Journal of Medicine (NEJM) 於 2006 年 01 月 26 日發表一篇文章，報導接受心臟動脈繞道手術(coronary artery bypass grafting surgery, CABG)的病人，注射 Trasylol® (aprotinin 注射劑)與嚴重腎毒性及缺血事件(如心肌梗塞、中風)的相關性。另一篇期刊(Transfusion, 線上版本, 2006 年 01 月 20 日)報導接受心肺繞道心臟手術(cardiac surgery with cardiopulmonary bypass)的病患，注射 Trasylol®與腎毒性的關連性。美國 FDA 已著手評估這些報導，以決定是否有仿單修改及其他行動的必要。

當美國 FDA 繼續評估此相關性的同時，也做出下列對病人及醫療人員的建議：

- 醫師在臨床上使用 Trasylol®時，應小心監測病人毒性的發生，特別是腎臟、心臟、或中樞神經系統，並立即通報相關不良反應至藥品製造商-拜耳製藥，或通報至 ADR 通報中心。
 - 醫師應限制 Trasylol®的使用予特殊狀況之病患，當臨床判斷認為降低失血的利益為醫療處理所必須，且其利益超過可能引發的危險性。
- 摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Trasylol>

3. 衛生署提醒醫師處方癌思停 (Avastin®) 藥品時應特別監視患者之安全。

(2006 年 02 月 14 日刊於 ADR 網站)

美聯社於 2 月 13 日報導，羅氏大藥廠正進行的 Avastin®作為手術後直腸癌復發的預防之臨床試驗，因受試者有 14 位死亡案例（其中對照組有 4 位），故而美國 FDA 已經宣布該臨床試驗暫時停止收新案。衛生署於 94 年 5 月核准 Avastin®注射劑 (bevacizumab inj.) 之藥品許可證，適應症為：「Avastin® (bevacizumab) 與含有 irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin 或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療」。目前該藥品正於台大醫院與台北榮總進行的臨床試驗主要是針對「大腸腸癌患者之術後輔助療法」，預計收 15 位受試者，目前台大醫院已收 8 位，台北榮總已收 10 位受試者，並未發現有死亡案例。為了受試者之用藥安全，衛生署已於 2 月 14 日發文給羅氏大藥廠與試驗執行醫院，要求該臨床試驗暫時停止收新案，且俟後尚釐清該藥品與受試者之死亡原因無關聯後，該受試驗者均須重新簽署受試者同意書，方能繼續參加該臨床試驗。依全國藥物不良反應通報中心資料庫顯示，僅有一通報案件疑似因使用 Avastatin®導致腹痛之不良反應，由於該藥品仍屬監視中新藥，依規定廠商每年應提送藥物安全資訊至全國藥物不良反應通報中心，衛生署亦會持續評估並追蹤該藥品之安全性。

摘自：<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/124.pdf>

4. Tequin® (gatifloxacin) 相關重要警訊 (2006 年 02 月 21 日刊於 ADR 網站)

BMS(Bristol-Myers Squibb)公司日前通知美國 FDA 及各醫療人員，關於 Tequin® (gatifloxacin) 錠劑及注射劑之最新安全訊息，其仿單之配伍禁忌、警語、及注意事項增修事項。從全球上市後經驗得知，病患服用 Tequin®曾發生嚴重高血糖及低血糖的案例，雖然大多數案例為可逆轉之案例，然而非常少數之血糖異常(dysglycemia)案例有危及生命現象，更有少數產生致命的結果，為此 BMS 做出 Tequin®之仿單修訂如下：

(1) 配伍禁忌：Tequin®不可使用於糖尿病患者。

(2) 警語：干擾血糖 (disturbances in blood glucose)

Tequin®會干擾血糖濃度，產生包括高血糖及低血糖的副作用。其通常發生於糖尿病患者，但也發生於無糖尿病病史的病患。除了糖尿病外，其他引起血糖異常相關的危險因子，包括年紀大、腎功能不全、及服用其他改變血糖濃度的藥品（特別是降血糖藥物）。具這些危險因子的病患，其血糖必須受到嚴密監測。若發現有血糖異常的狀況（高血糖或低血糖），必須立即開始予以適當治療，並應即刻停止使用 Tequin®。

(3) 注意事項

- 藥物交互作用：Tequin®與其他改變血糖濃度的藥品一起服用，會增加血糖異常的危險。
- 老年人使用：老年病人通常腎功能下降，而發生毒性反應的危險性也較高，因此劑量的選擇非常重要，並建議定期監測病患之腎功能。Tequin®被核准上市後，發現有老年病患接受 Tequin®治療曾發生嚴重血糖異常的情況。若老年患者本身患有尚未被診斷出的糖尿病、因年齡而下降之腎功能、或其他疾病、或服用其他改變血糖濃度的藥品，其產生嚴重血糖異常的危險性更高。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Tequin>

**5. 行政院衛生署已進行含 iodinated glycerol 成分藥品之安全性再評估
(2006 年 03 月 06 日及 05 月 11 刊於 ADR 網站)**

有關含 iodinated glycerol 成分藥品之安全性疑慮，衛生署已進行該藥品之相關安全性再評估。藥品可以治療疾病，也可能引起不良反應，依醫師處方正確使用藥品，可以減少不良反應之發生。含 iodinated glycerol 成分之藥品，俗稱典化甘油，衛生署核准該藥品成分之許可證共 24 張，適應症為祛痰，可能引起之不良反應包括：過敏、發疹、胃腸不適，少數發生低甲狀腺症等症狀，孕婦禁用。依動物實驗結果（對大白鼠每天每公斤投予 101 毫克，長期使用 2 年，其中一半的雄鼠罹患甲狀腺癌，雌鼠則無影響。在小白鼠身上每天每公斤投予 138 毫克，長期使用 2 年，雄鼠無影響，一半雌鼠產生副淚腺及松果腺癌），雖顯示長期使用有增加致癌之危險，目前該藥品使用於人體是否致癌，仍需進一步探討。美國 FDA 係因廠商未能提供人體臨床安全報告，並非已發生嚴重不良反應，而將該成分藥品列為不被核准之藥品。該成分藥品以目前使用劑量短期臨床使用之致癌絕對風險並不高，但考量臨床用於祛痰已有其他取代藥品共治療選擇，衛生署經臨床效益及風險之審慎評估後，決定自公告日起廢止含 iodinated glycerol 成分之原料藥許可證，並自 96 年 12 月 31 日廢止含

該成分之製劑之藥品許可證。

摘自：<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/131.pdf>

<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/147.pdf>

6. 行政院衛生署新聞稿-複方甘草合劑中含酒石酸銻鉀成分安全性之說明

(2006 年 03 月 08 日刊於 ADR 網站)

有消費者疑慮複方甘草合劑中添加酒石酸銻鉀 (antimony potassium tartrate、俗稱吐酒石) 有導致嚴重心臟方面的嚴重不良反應，衛生署針對該成分做以下說明：衛生署核准複方甘草合劑許可證共 28 張，所核適應症為「鎮咳、祛痰」。依據藥典記載之複方甘草合劑做為祛痰處方含有阿片 (opium) 及酒石酸銻鉀。基於阿片為管制藥品成分，且服用過量會產生生理依賴，所以添加酒石酸銻鉀。因為酒石酸銻鉀與阿片混合物會引起噁心、嘔吐之不良反應，故而在複方甘草合劑中添加酒石酸銻鉀成分，用於預防過量服用複方甘草合劑而食用過多的阿片，以避免患者對阿片產生生理依賴。經查美國、加拿大、澳洲等先進國家仍然將酒石酸銻鉀 (antimony potassium tartrate) 列為 OTC (over-the-counter) 藥品之添加成份，中國大陸醫藥部國家藥品監督管理局於 2002 年 11 月 19 日年公告將 antimony potassium tartrate 成分禁止添加於殺蟲劑及禁用於所有食品動物。

摘自：<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/133.pdf>

二、醫材安全資訊

1. 衛寶普利司透析器回路套管安全資訊 (2006 年 05 月 09 日刊於 ADR 網站)

英國衛生部 (MHRA) 於 2006 年 4 月 28 日發佈衛寶普利司透析器回路套管安全資訊。製造商已通報英國衛生部有數起當移除單一使用的普利司套件從普利司系統移除時，發生血液從壓力傳感器套件壺外漏。此事件不會傷害到病人，但卻使操作者在卸除套件時會暴露在血液污染的可能性。此問題主要發生在壓力傳感器套件壺的主體與固定器之間連結不完全產生間隙所造成的問題。

雖然製造商已經於 2005 年 10 月底開始執行相關修正措施，以避免傷害事件發生，並通報英國衛生部。此次通告受影響醫材項目涵蓋之前通告之所有匹次貨號。而任何普利司 (Prisma) 設備所採用的導管，在做修正更換前都必須注意可能潛在的危險。

國內不良反應通報事件情形：目前國內進口商並無進口受影響產品；本中心亦無類似之 ADR 通報事件。

摘自：

<http://adr.doh.gov.tw/adr-med/mainnews-1.asp?ID=82&title=&table=LatestNews&dsn=&sub=2&Continue=Y&query>

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023632&ssTargetNodeId=365

2. Vapor 2000 及 D-Vapor 呼吸器安全警訊 (2006 年 05 月 25 日刊於 ADR 網站)

英國衛生部門於 2006 年 5 月 23 日發佈 Vapor 2000 及 D-Vapor 呼吸器安全警訊。Vapor 2000 及 D-Vapor 呼吸器上的色彩編碼塑膠控制轉盤上，損壞的尖端部份可能損毀安全系統的連結；這會使兩個揮發器同時被使用，以致麻醉藥劑過量的危機。

國內處理情形：

- (1) 經查，國內有進口該受影響醫材。該廠商表示將提醒使用單位其注意事項，並於維修時主動偵測該受影響醫材功能之正常性。
- (2) 本中心並未收到相關不良反應通報事件。

摘自：

<http://adr.doh.gov.tw/adr-med/mainnews-1.asp?ID=84&title=&table=LatestNews&dsn=&sub=2&Continue=Y&query>

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023804&ssTargetNodeId=365

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. FDA 公告 ACCU-CHEK™ Ultraflex Infusion Sets 自願性回收事件

(2006 年 04 月 06 日刊於 ADR 網站)

Disetronic Medical Systems, Inc, (Disetronic) of Fishers, Ind. 於2006年4月3日聲明對其所有 ACCU-CHEK™ Ultraflex 輸液套管作全球性全面回收。此次自願性回收肇因於此系列產品輸液管與輸液器間的連接活栓 (luer-lock) 處會有全部或部分脫離狀況發生，造成胰島素側漏，進而造成胰島素輸液器運作中斷，此結果會令使用者血糖值失去控制而上升，造成生理的不適或傷害。截至目前為止，已收到數起客戶抱怨案件，故該公司進而做出全球回收通報。

廠商建議事項：

- (1) 消費者可自由選擇 ACCU-CHEK™ Tender 或 ACCU-CHEK™ Rapid-D 型號的輸液管來更換現有的 ACCU-CHEK™ Ultraflex 輸液管。
- (2) 為確保使用安全，病人在更換輸液套管後一到三小時內或睡前要確認血糖值是否在合理的控制範圍內。
- (3) 您可以在 www.disetronic-usa.com 即時地取得這些訊息。

國內情形：目前國內並無此項回收產品上市。

摘自：http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/disetronic04_06.html

2. VITROS Immunodiagnostic Products Signal Reagent 一級回收事件。

(2006 年 04 月 19 日刊於 ADR 網站)

維特司免疫檢驗訊號試劑是維特司 ECi/ECiQ 免疫診斷分析儀中所專用的試劑，用以檢測病人檢體進行超過 40 種以上的疾病診斷；共可診斷項目包含心血管疾病、A、B、C 型肝炎、甲狀腺異常、愛滋病及妊娠。此次受影響產品可能使檢驗訊號減弱，導致某些病例檢查呈現不正確之數值。

國外建議事項：

- (1) 各醫療院所應立即停用維特司免疫檢驗訊號試劑 Lot 8350、catalog #107 2693 及 Lot 8530、catalog # 107 2693。
- (2) 請遵照 Ortho-Clinical Diagnostic 公司隨貨提供之維特司免疫檢驗訊號試劑最新 QC 步驟。
- (3) 在過去 60 天中曾使用此受影響產品且測試結果可疑者，請與您的醫師聯繫。

國內處理情形：國內並無該項產品之許可證；但查有此受影響醫材配備和使用之維特司 ECi/ECiQ 免疫診斷分析儀。現由衛生署處理中。

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/recalls/recall-032806.html>

3. Respirolic PLV Continuum Ventilator (PLVC I) 一級回收事件。

(2006 年 05 月 09 日刊於 ADR 網站)

PLVC I 是一種機械式呼吸器，用以控制或協助呼吸。由於此呼吸器的設計缺失，氣流閥裡的導線會在使用中斷裂。當導線斷裂，呼吸器便停止提供機械式呼吸。

國外廠商建議事項：

- (1) Respirolic California 公司呼籲使用者立即停用該受影響產品。

(2)使用者應當謹慎地轉移病患所使用之 PLVC I 呼吸器，置換成其他類似的維生裝置。

如果使用單位沒有病患所適合之呼吸器時，請聯絡 Respirationics 作適宜的替換。

國內處理情形：經查，此受影響醫材持有國內許可證字號；目前此案由衛生署處理之。

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/recalls/recall-032006.html>

4. 博士倫瑞霖鎖水膜全效保養液自願性回收公告 (2006 年 05 月 17 日刊於 ADR 網站)

FDA 公告博士倫公司 ReNu with MoistureLoc Contact Lens Cleaning Solution 自願性回收公告。博士倫公司表示基於科學及流行病學數據顯示該產品在特殊情況下，某些成分可能會增加真菌感染的罹患率；因此該公司決定全面下架該系列產品。FDA 亦支持該項決定。另外，數據顯示 ReNu MultiPlus、ReNu Multi-Purpose 及其他系列隱形眼鏡保養液產品並無此相關問題。目前 FDA 仍對此事進行科學評估及接受相關不良事件通報。如有任何新訊息將會即時並適當地公告。美國 FDA 及 CDC 之稽查辦公室自 2006 年 3 月 22 日起，對博士倫公司位於 Greenville 廠房進行查廠；在查廠完畢後，有幾項檢驗仍在進行中；查廠人員仍計畫發佈查廠之觀察報告。由 Greenville 廠房製造之「博士倫瑞霖鎖水膜全效保養液」已於美國時間 2006 年 4 月 13 日開始進行自願性回收。

國內處理情形：廠商已全面下架回收。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01371.html>

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。

【公告】

財團法人藥害救濟基金會、全國藥物不良反應通報中心已於 9 月 4 日搬到新辦公室為大家服務。

新地址：100 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)

專題報導

肌肉鬆弛劑及 NSAIDs 類藥物不良反應通報分析

陳芳婷、溫軒琳、李炳鈺、戴慶玲

高雄長庚醫院藥劑科

審稿：謝松蒼¹、吳如琇²（¹台大醫學院解剖學科 教授、²前台大醫院藥劑部組長）

前言

肌肉鬆弛劑分為中樞性和非中樞性肌肉鬆弛作用。中樞性肌肉鬆弛劑使用於治療多發性硬化症或脊髓疾病、腦血管疾病所引起的痙攣。非中樞性肌肉鬆弛劑為緩解非中樞神經系統疾病所致之肌肉痙攣。在市面上使用的品項有 tolperisone、tizanidine、pridinol、orphenadrine、methocarbamol、cyclobenzoprine、chlorzoxazone、chlormezanone、carisoprodol、baclofen 等藥物。其作用機轉如 tizanidine: α_2 adrenergic agonist 作用於脊髓，抑制影響肌肉過度張力的多突觸反射；methocarbamol: 作用於中樞神經，減低骨骼肌的活動；chlormezanone: 作用於中樞神經系統，對多突觸神經之過度或不正常反射予以選擇性阻斷作用；baclofen: 化學結構類似 GABA，抑制突觸性反射與脊髓通路的傳導。在所搜尋的文獻

上提到副作用有鎮靜、眩暈、噁心、嘔吐、肌肉無力等，不良反應通常與劑量有關，當劑量減低時不良反應會消失，有些病例會因不良反應造成治療中斷。因此給藥方式應使用較低的起始劑量且逐漸增加劑量，以避免不良反應發生^{1,2,3}。NSAIDs 類藥物引起不良反應則包括胃腸不適、心臟及腎臟傷害等⁴。

資料來源及方法

本分析收集 1999 年 4 月至 2006 年 2 月通報至全國藥物不良反應通報中心之不良反應案件。個案統計共有 174 件，依照衛生署不良反應通報記錄及評估記錄，分析通報案件之不良反應症狀、處置、結果，並確認與藥物之相關性。

結果

本分析共收集 174 件個案，基本資料請見表一，其中男性 72 例 (41.3%)，女性 102 例 (58.7%)。年齡層大於 65 歲之老年人使用此類藥品發生不良反應之頻率較高，共 52 例 (29.8%)。而不良反應之嚴重度則以中度反應 (需治療導致住院或延長住院時間至少一天) 居多，共 85 例 (48.8%)；重度反應 (導致死亡、危及生命、需加護病房治療或需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形) 5 例 (2.8%)，輕度反應 84 例 (48.2%)。所有不良反應症狀及引起之可疑藥物和處置方式請見表二。其中只有 2 件屬重度確認病例，分別為 tizanidine 引起心跳過慢及低血壓；chlorzoxazone 引起心悸、倦怠 (malaise)。以藥物不良反應發生型態區分：type A (一般治療劑量時，正常的藥理作用過度增強產生的反應) 107 例 (61.5%) 較多，症狀有體重增加、口乾、不安、複視、頭昏、急性肝炎、意識改變、暈眩、震顫、噁心、嘔吐、肌肉無力、便秘、低血壓、腦病變、倦怠感、心悸、頭痛等。type B (在一般治療劑量正常服用時產生非已知藥理作用的其他副作用) 67 例

(38.5%)，症狀有皮膚疹、眼瞼腫脹等過敏反應為主。以發生 type A 不良反應之藥物分析其適應症見表四。排除部分資料欠缺，以 baclofen 之適應症最多，包含肌肉鬆弛、止痛等。另外有未記載於說明書之不良反應通報病例共 17 例，分別是 baclofen (意識不清)；tiaprofenic acid (不安，皮膚疹，頭暈)；diclofenac (頭暈)；tizanidine (低血壓)；baclofen (複視)；tolperisone (頭痛)；etodolac (頭暈)；carisoprodol (皮膚疹)。但在其他文獻如軟體資訊 MICROMEDEX (R) Healthcare Series 可發現相關記錄。通報個案中排行榜全三名為 baclofen 58 例，tolperisone 17 例，chlorzoxazone 15 例，baclofen 為發生不良反應比率最高的藥物。因劑量過高產生不良反應的病例為 7 位腎衰竭病人分別使用 baclofen 10mg tid、5mg tid、5mg tid、5mg tid、5mg tid、5mg qid、5mg tid 引起之不良反應均為 type A，分別為雙手顫抖、意識不清、代謝性腦炎，處理方式為停藥。其中更有 4 個病例因不良反應而住院，因此 baclofen 使用之劑量及適切性值得探討。

表一 通報個案基本資料表

變項名稱	個案數 n=174	百分比 (%)
年齡 (歲)		
平均年齡	56.1±18.6	
年齡層		
≤17	4	2.2
18~25	8	4.5
26~35	9	5.1
36~45	19	10.9
46~55	25	14.3
56~65	26	14.9
>65	52	29.8
未註明	31	17.8
性別		
男性	72	41.3
女性	102	58.6
發生 ADR 之結果		
死亡	0	
危及生命	0	
導致病人住院	35	20.1
延長病人住院時間	4	2.2
需作處置以防永久 性傷害	22	12.6
其他	104	59.7
未註明	9	5.1

討論

根據全國藥物不良反應通報中心統計資料顯示，肌肉鬆弛劑及 NSAIDs 類藥物屬於發生不良反應比率較高的藥物。而以常見發生不良反應的藥物排行榜前十名藥物統計中亦包含 NSAIDs 類的 diclofenac、ketorolac、ketoprofen⁵。因此應如何小心使用藥物避免不良反應發生？由

通報病例資料分析這些藥物不良反應以 type A 型態出現佔多數，因此臨床醫師使用藥物之劑量及適切性有必要探討，醫師依藥物適應症治療病人應是較好的選擇。以發生不良反應機率較高的藥物 baclofen 為例，常見的不良反應有神經系統方面的姿勢性低血壓、鎮靜、眩暈、嗜睡、抑鬱、癲癇、腦病變及腸胃方面的噁心、嘔吐。而 FDA 核可的適應症為多發性硬化症或脊髓疾病損傷所引起的痙攣，衛生署核准之適應症為限於由脊髓和大腦疾病或損傷所引起的肌肉痙攣，但臨床醫師也使用此藥在治療止痛、膀胱痙攣、打嗝、夜間肌肉陣攣、三叉神經痛等相關症狀。由通報資料顯示評估使用此藥之有效性與產生不良反應未達到利大於弊的治療目的，應該選擇更適合的其他藥物使用。另外以通報資料找出確認的二件重度病例，分析其中一例為 chlorzoxazone 引起倦怠、心悸，依不良反應輕重程度定義評估後其實應該是非重度病例，因此通報資料中出現對不良反應輕重程度定義不清楚之現象。應再宣導通報者對通報資料填寫之嚴謹度以提高通報數據之品

質。另一件重度病例為 tizanidine 引起之低血壓，根據文獻有高達 20% 病例發生此不良反應，但通常是輕微的。此次病例造成重度傷害應是與併用 carvedilol 藥物有關，因此應小心避免再次發生。

另外，本分析中不良反應的發生機率以老年人居多。依老年用藥之安全準則而言，老年人因生理作用減緩，藥物代謝及排泄減慢，容易積蓄體內。且因疾病需要需服用多種藥物，加上服藥順從性差，容易造成藥物傷害。因此使用藥物原則為使用藥物劑量較低，種類較少，且小心使用中樞神經性藥物，避免因影響老年人的精神狀態而發生如跌倒等意外事故⁶。

結論

肌肉鬆弛劑及 NSAIDs 類藥品的使用中，其不良反應發生無特異性，在文獻上均有記載。而病例分析多屬輕中度不良反應，處置方式多為停藥。因此病人若發生不良反應且經確認後，應將相關不良反應記載於病歷首頁，提醒醫護人員小心用藥，選擇適合的治療藥物，以預防不良反應

表二 藥物不良反應評估結果
分析

變項名稱	通報件數	百分比 (%)
不良反應嚴重度		
重度	6	3.4
中度	85	48.8
輕度	66	37.9
無法評估	11	6.3
未註明	6	3.4
相關性		
確定	4	2.2
極有可能	84	48.2
可能	68	39
存疑	7	4
資料不全	2	1.1
無法評估	2	1.1
未註明	7	4.0
說明書記載		
是	114	65.5
否	17	9.7
不知	5	2.8
未註明	38	21.8
藥物不良反應之處置		
停藥，並投與解藥	47	27
停藥	67	38.5
停藥、改變藥物治療	14	8
投與解藥，並改變藥物治療	1	0.5
未停藥，但投與解藥	1	0.5
急救	3	1.7
未處理，密切觀察情況	4	2.2
減輕藥物劑量	3	1.7
減輕藥物劑量，並投與解藥	0	
其他	32	18.3
未註明	2	1.1

表三 通報藥物之不良反應症狀

不良反應症狀	引起不良反應之可疑藥物	處置
輕中度		
噁心嘔吐	tolperisone,tizanidine,baclofen	停藥,投與解藥
肌肉無力	buprenorphine,baclofen	停藥,投與解藥
震顫	baclofen	停藥,投與解藥
口乾	tolperisone	停藥,改變藥物治療
頭痛	tolperisone	停藥,改變藥物治療
腦病變	baclofen	停藥
急性肝炎	tizanidine	停藥
便秘	orphenadrine	其他
複視	baclofen,acetaminophen	停藥,投與解藥
體重增加	baclofen	停藥
頻尿	baclofen	停藥
暈眩、頭昏	tizanidine,chlorzoxazone,baclofen , etodolac,amitriptyline,diclofenac, tiaprofenic acid, methocarbamol	停藥
意識改變	tolperisone,baclofen	停藥
腹瀉	ketorolac	停藥
低血壓	tizanidine	停藥,投與解藥
皮膚疹	tolperisone,flurbiprophen, acetaminophen,pridinol,baclofen , chlorzoxazone,carisoprodol, sulindac,carbamazepine,diclofenac celecoxib,etodolac,methocarbamol	停藥,投與解藥
重度		
意識改變	baclofen	停藥,投與解藥
心悸	chlorzoxazone	停藥,改變藥物治療
低血壓	tizanidine	停藥
倦怠	chlorzoxazone	停藥,改變藥物治療

表四 type A 不良反應之藥物適應症分析

藥物名稱	適應症	個例
Tolperisone	肌肉鬆弛	3
Tizanidine	肌肉鬆弛	3
Methocarbamol	肌肉鬆弛	1
Orphenadrine	肌肉鬆弛	2
Baclofen	肌肉鬆弛	6
	止痛	5

再次發生。其他包括仿單未標示清楚，遺漏不良反應症狀，可加強仿單內容說明。使用藥物時注意使用事項，如 baclofen:有潰瘍病史、腦血管系統障礙與精神障礙者小心使用，腎衰竭病患使用劑量減半；tizanidine 使用在肝腎受損者，併用降壓利尿劑、鎮靜劑等皆需調整劑量⁷，可避免因藥物引起之不良反應造成傷害，且影響疾病治療效果。對於藥物安全使用的目的是希望將藥物不良反應定位在偵測、評估、報告、預防。而預防的工作最為重要，可以做的事包括依適應症正確使用藥物，監測潛在及可預期的不良反應並做適當處

理，對不同病人給與合適的治療劑量，如此可達到安全有效使用藥物。

參考文獻

1. Mariko Kita, Donald E. Goodkin. Drugs Used to Treat Spasticity. Drugs 2000 ; 59(3):487-495
2. E. Montane, A. Vallano, J.R. Laporte. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases. Neurology 2004;63:1357-1363
3. 張豫立、周美惠、林明芳: Baclofen 引起的意識改變, 臨床醫學 2001;47: 53-59
4. DrugDex under the title of ketorolac、sulindac、celecoxib , Micromedex Healthcare Series Vol. 129 expires 9/2006
5. 行政院衛生署全國藥物不良反應通報中心 available from URL: <http://adr.doh.gov.tw>
6. 林麗卿、劉安娜: 老年病患用藥安全須知, 藥學雜誌 2004;20: 82-89
7. DrugDex under the title of baclofen、tizanidine , Micromedex Healthcare Series Vol.129 expires 9/2006

專題報導

Methotrexate 引起肺炎的病例報告

洪娟瑜¹、吳培基²、陳本源^{1,2}

¹ 台中榮民總醫院 藥劑部 ² 中國醫藥大學 藥學系

審稿：許秉寧¹、沈麗娟² (¹ 國立台灣大學免疫所 副教授、² 國立台灣大學藥學系 助理教授)

前言

在自體免疫疾病的治療藥物中 Methotrexate (MTX) 是一個經濟且治療效果相當不錯的藥物，但它的治療可能會產生許多嚴重的毒性包括肝臟、肺臟及骨髓毒性。一般用來治療類風濕性關節炎或其他自體免疫疾病的 MTX 劑量(5-25mg/週)，並不若用來治療惡性腫瘤的劑量高，適當不具有危及生命的危險。然而若因為副作用發生而導致提早停用，MTX 會使得對某些人可能是最適合的治療因而中斷，而使得治療變得棘手。因此，我們應該學會如何有效來預防、發現及處理 MTX 常見的副作用，以便可以有效地運用 MTX 來治療疾病。本文將討論一位類風濕性關節炎病患以 MTX 治療後引起肺炎的病例。

臨床病例

一位已婚男性病患，年齡 58 歲，過去的職業為計程車司機，目前已退休。該病患患有類風濕關節炎病史，並有多次住院紀錄。病人過去病史包括：高血壓兩年，使用藥物規則控制；抽煙 40 年，每天兩包，已戒煙 20 年。此次住院是因為近 2 週來有呼吸困難並且有逐漸惡化的趨勢而住院，期間自 94 年 5 月 6 日至 5 月 23 日，在住院前使用的藥品包括 prednisolone、celecoxib、MTX、

通訊作者：吳培基

聯絡地址：台中市 40705 台中港路三段
160 號 藥劑部

電子郵件：albert@vghtc.gov.tw

salazopyrin 等。

該病人的類風濕關節炎是在民國 90 年於台中市區域醫院被診斷出來，剛開始之臨床症狀有：雙手指掌關節、近端指關節、手腕及手肘的腫脹及疼痛，接著是兩側肩膀疼痛，有時手臂無法高舉過頭、無法自行穿衣及扣鈕釦，有晨間關節僵硬現象，約持續三個多小時，在晚上時關節疼痛更嚴重。病患早期雖有用藥物控制，但因在另一家醫院看診，所以用藥紀錄不清楚。病患是從民國 92 年 12 月 27 日起，轉來本院免疫風濕科求診，當時檢查有右側肩膀、手肘、兩側手腕、左右手的第二腕指關節及右手的第二和第四近端指關節有滑膜囊炎。於是給予口服 MTX 每週 10 mg，salazopyrin (500mg bid)、hydroxychloroquine (200mg bid) 及 prednisolone(10mg qd)等藥物，症狀因此得以控制。民國 93 年 4 月 7 日因為近一至二個月來慢性咳嗽且有惡化趨勢，於是來本院免疫風濕科做進一步檢查，聽診時在左下肺葉二分之一及右下肺葉處可聽見囉啞(rales)，

經電腦斷層檢查 (high-resolution computer tomography, HRCT)確認為間質性肺疾病併有急性纖維化肺泡炎；民國 93 年 4 月 23 日又因疑似瀰漫性細支氣管炎或慢性支氣管炎而至本院胸腔內科求診。93 年 7 月 28 日，因為咳嗽嚴重且帶有中等量的濃痰，再至本院胸腔內科求診，疑似支氣管擴張，不排除有瀰漫性細支氣管炎或慢性支氣管炎。94 年 1 月 26 日，又因為咳的嚴重且呼吸短促來本院胸腔內科求診，給予下列藥物治療 dextromethorphan、amoxicillin/clavulanate、cetirizine、valsartan、benzonatate、serratiopeptidase。同一天，因兩側手肘及腕指關節反復腫脹疼痛無法工作，早晨關節僵硬情形嚴重，且抱怨吃了 hydroxychloroquine 後味覺變差、有嘔吐現象，所以來本院免疫風濕科求診，於是將 MTX 由每週 10 mg 調成 12.5 mg，合併 folic acid、prednisolone、sulfasalazine、celecoxib 一起使用(表 1、表 2)，該病人的過去部分用藥紀錄列於表 3。病人因關節仍一直持續疼痛，所以於 2 月 27 日

住到免疫風濕科病房接受三天甲基類固醇的脈衝治療，此次關節痛、咳嗽及呼吸困難現象均獲得改善。出院帶藥並將 MTX 由每週 12.5 mg 增加為 15 mg，其他的藥有 prednisolone (15mg/day)、sulfasalazine (1000mg/day)、celecoxib(200mg/day)。3月24日 HRCT 顯示該病患有間質性肺疾病併有活動型肺纖維化。於 94 年 4 月 8 日，病人因為濃痰咳嗽及呼吸困難兩週再度住進胸腔內科病房，肺部 X 光片顯示兩側肺葉有間質性變化及右上肺葉有浸潤現象，於是給予抗生素 amoxicillin/clavulanate 治療，症狀獲得改善，但是 X 光片卻沒改善，支氣管鏡檢查發現大量的痰液，支氣管鏡沖洗液培養長出綠膿桿菌，肺功能檢查顯示變差，病人於一週後出院。病人於 94 年 4 月 25 日又因進行性呼吸短促住進某區域醫院，診斷為類風濕性關節炎併間質性細支氣管肺泡炎及次發性感染，給予 levofloxacin 每天 500mg 靜脈注射，但是呼吸困難的現象並未改善且伴隨著輕度發燒 (37.5-38.6°C)，於是病患於 5 月 6 日

轉院就醫，當時在急診室的檢驗結果為 WBC: 17500，N/L 94.3/3.1，CRP 14.7，肺部 X 光片顯示兩側肺葉有浸潤現象，HRCT 顯示：間質性肺臟疾病伴有急性纖維化肺泡炎 (acute fibrosing alveolitis)，因為症狀持續惡化，可能有呼吸衰竭的危險，所以轉收免疫風濕科病房，以做進一步的評估與治療。

此次入院主要症狀有發燒、疲倦、胃口變差、呼吸短促、呼吸困難、喘鳴、無痰性咳嗽、心搏過速、不規則心跳、早晨關節僵硬、體重減輕、兩手手掌泛紅。初步診斷為：類風濕性關節炎併間質性細支氣管肺泡炎及次發性感染、心房纖維性顫動伴隨快速心室反應及高血壓。入院後病患一直有輕度發燒、動脈血氧分析呈現呼吸性酸中毒及代謝性鹼中毒，胸部 X 光片顯示兩側肺葉有瀰漫性浸潤現象，兩側肋膜有改變。經過會診感染科醫師給予經驗性抗生素 (ciprofloxacin 400mg q12h) 治療、及會診胸腔內科醫師認為病人的急性肺泡炎可能來自感染或自體免疫疾

病。5 月 11 日胸部 X 光片顯示浸潤現象改善，兩側肺部也發現有發炎現象；氣管鏡沖洗液肺結核培養呈現陰性反應，血液及痰液培養均呈陰性反應，5 月 17 日檢查結果為 WBC: 13900、N/L: 91.7/2.8、EOS: 0.1、CRP<0.8，此時醫師由病患的病程及 Searles and McKendry 診斷規則認為符合 MTX 誘發的肺部發炎(表 4)^{1,2}。

符合的主要診斷項目包括第一、二與三項及次要診斷的第三($PO_2 < 7.5$ kPa)、四與五項，在臨床症狀上符合的症狀包括急性發作的呼吸困難、發燒($>38^\circ\text{C}$)與呼吸急促($\geq 28/\text{min}$)。

因此停用 MTX，給予 dexamethasone 注射。治療後胸部 X 光片顯示兩側肺葉上部肺泡浸潤現象改善，而於 94 年 5 月 23 日出院。

表 1 病患抗生素使用記錄表

使 用 藥 品 \ 日 期	6/5	8	10	12	14	16	18	20	22
Amoxicillin/clavulanate inj 1.2g iv q6h	●								
Gentamicin inj 80mg iv q12h	—	—							
Tazobactam/piperacillin inj 4.5g iv q8h		—	—						
Ciprofloxacin inj 400mg iv q12h		—	—	—					
Nystatin oral tab 5000000U in 5%G/W 250ml for gargle qid			—	—	—	—	—	—	—

表 2 病患住院期間藥物使用記錄表

使 用 藥 品 日 期	6/5	8	10	12	14	16	18	20	22
Prednisolone tab 10mg bid	—							10mg qid	→
Dexamethasone tab 5mg q8h			5mg q6h				5mg q8h	5mg q12h	→
Salazopyrin tab 1gm bid		→							→
Celecoxib cap 200mg bid	→								
Valsartan cap 80mg qd	→								→
Isosorbide dinitrate tab 5mg tid	→								→
Theophylline tab 200mg q12h	→	200mg qd							→
Benzonatate tab 100mg tid		→							→
Digoxin tab 0.125mg qd		→							→
Alprazolam tab 0.5mg bid		→							→
Folic acid tab 5mg qd		→							
Furosemide inj. 20mg iv		●			●				

討論

Methotrexate 最早在 1946 被發現使用，其為葉酸的同類物，藉由引起細胞內某些特定葉酸輔酶的缺乏而抑制細胞的增生。可用來當做抗腫瘤製劑、治療類風濕性關節炎、乾癬、乾癬性關節炎及其它慢性發炎性症狀的藥品³⁻⁵。Methotrexate 的作用機轉為競爭性抑制 dihydrofolate reductase，阻斷 dihydrofolate 轉換成 tetrahydrofolate 的合成。因此妨害單碳分子的獲得，導致 thymidine、DNA、RNA 無法合成，細胞的增生也因而降低。這個作用在細胞迅速分裂的組織特別明顯；例如在惡性腫瘤、骨髓、睪丸、腸胃道及膀胱粘膜等組織。MTX 除了具有抗增生作用外，也還有抗發炎及調節免疫功能的作用⁶。

依據統計，使用 MTX 的病患中約有 60-93% 至少曾經發生過一次不良反應，可以影響到的組織包括皮膚、腸胃道或中樞神經系統；但大部份的不良反應不會影響到生命⁷。其中高達 30% 的病人以 MTX 來治療

大於 5 年以上時，會因為無法接受的副作用而停用此藥。MTX 的主要和嚴重危及生命的毒性包括肺臟毒性、肝臟毒性及血液學毒性⁸。第一件 MTX 引起的肺臟毒性是在 1969 年被報告，是來自治療血癌的小朋友。在一系列的有關 MTX 引起的肺臟毒性的研究，其發生率介於 2-8 % 間，但是也有報告高達 33 %，各研究報告不盡相同。使用 MTX 引起的毒性反應可由表 5 看出，其中肺臟毒性則以過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis) 最常見⁹⁻¹¹。診斷由 MTX 引起的肺部不良反應可由臨床表徵、胸部放射線的異常、支氣管鏡沖洗及肺臟的切片，或經由間接證據如停用 MTX 後臨床症狀可以獲得改善或給與類固醇治療後會有改善而獲得。在診斷及治療由 MTX 引起的肺部毒性以前，必須先排除病患有肺部感染的可能性較適當²。

病人的臨床表現可以是急性、亞急性(最常見)或慢性。大部份的病人出現肺部的毒性大多在用藥治療的第一年內發生(12 天到 18 年)^{1;11-16}。

急性 MTX 肺炎的臨床表徵一般並無特異性且會在數週內進展，伴有發燒、畏寒、疲倦、呼吸困難及胸痛等症狀，嚴重時甚至發展變成呼吸衰竭。類風濕性關節炎的病人以 MTX 治療，約有 2-5% 會有這種現象。亞急性 MTX 肺炎的臨床表徵主要是呼吸困難、無痰性咳嗽、發燒、肺部聽診有爆裂聲(crackles)及發紺，肺部纖維化，皮膚的表現，週邊血液出現嗜伊紅性血球增多及肋膜積水^{1;11-16}。

根據一個以多個中心、病例一控制的研究，追蹤收錄之患有類風濕性關節炎並以 MTX 治療造成肺部傷害的病患 36 人，及 82 位配對控制組病人，分析得到使用 MTX 導致肺炎的危險因子如表 6¹⁷，包括：年齡大於 60 歲、類風濕疾病有肺部侵犯、先前曾使用過疾病修飾型抗風濕病藥物 (DMARDs)、低白蛋白血症 (治療前或治療期間，易造成 MTX 的蛋白質結合率減少而游離型增加)、糖尿病等。另外也有一些研究報告提出其它相關的危險因子；包括：使用較高劑量 MTX¹⁸、每天給藥(與每週給藥比

較)⁵、過去有肺部疾病^{16;19}、治療前存在有肺功能測試異常¹⁹、併用會減少 MTX 蛋白質結合率的藥物 (例如 ASA、sulfonamides、penicillin、phenylbutazone、phenytoin、barbiturates、NSAIDs 等)⁶、減少 MTX 的排泄 (例如腎功能不良或有腹水)^{6;20}。在這些危險因子中，有些文獻證實，低劑量的 MTX 一樣會造成肺毒性的發生²¹，有些病例的劑量甚至只使用到每週 5 mg 或 7.5 mg 也造成病患肺炎的症狀²²⁻²⁴。雖然目前資料只限於病例報告，但是使用 MTX 造成肺炎的危險因子中，低劑量的 MTX 也可能會造成。

過去對於 MTX 造成的口角炎、胃腸道不適及血液學檢查異常等不良反應，可以使用補充葉酸來加以預防而不會影響 MTX 的效果，但是補充葉酸卻不會減低 MTX 的肺及肝毒性。

對於 MTX 所造成的肺部毒性的治療，並無強力且有前瞻性的研究報告提出。大部分的病例在停藥數天後臨床症狀會改善，數週後追蹤胸部

X-光也會改善，但是也有報告指出，即使已經產生肺毒性仍繼續以 MTX 治療，或再度以 MTX 治療也有恢復的報告²⁵。目前雖然並未有任何具有前瞻性、隨機性、安慰劑及控制組雙盲的試驗支持使用類固醇來治療 MTX 引起的肺毒性，但是有些報告卻指出這樣的治療是有效的^{3;5;6;9;11;26}。若病人於停用 MTX 後，X-光片上的變化、生理學上異常仍持續存在，或病人病情很嚴重時，可以試著使用類固醇來治療。剛開始時以靜脈注射 methyprednisolone sodium succinate 每公斤體重每天 1 mg 或其他同等劑量的類固醇；據統計大部分的病人均可以從 methotrexate 引起的肺炎中恢復（死亡率為 1%）。再隨著病人臨床症狀的改善、生理學功能的改善狀況（肺功能），來減少類固醇的用量^{9;15;26}。

本案例病人的類風濕性關節炎於 90 年發病後，雖然有用藥物治療，但是其症狀一直都未能受到良好控制，直至 92 年 12 月開始給予每週 MTX 10 mg 治療後，症狀才獲得緩

解；不幸的是從 93 年 4 月，病人便陸陸續續開始有咳嗽、呼吸短促及胸部 X 光的變化，這種肺部的傷害可能來自類風濕性關節炎本身的肺部侵犯、感染，或其他藥物造成；因病人的關節炎症狀一直在惡化中，於 94 年 1 月底將 MTX 的劑量加大為每週 12.5mg，94 年 2 月 27 日又加大到每週 15mg，就 MTX 引起肺部毒性的危險因子來看，病人使用了 MTX，就有可能性會造成肺炎的副作用；同時病患併用會減少 MTX 蛋白質結合率的藥物如 NSAIDs、sulfasalazine 等，也增加了 MTX 的血中濃度與毒性。又是否在為了有效控制病情與未考慮到 MTX 的副作用上，才導致發生 MTX 引起的肺炎，仍有待臨床專業人員更加小心監測使用 MTX，才可有效發揮 MTX 的療效並將其副作用減至最低。

另外由於病患也同時服用 sulfasalazine 來治療其類風濕性關節炎，就文獻上的資料來看，它也有造成嗜伊紅血球增多性肺炎（eosinophilia pneumonitis）²⁷⁻³⁰及纖

維化性肺泡炎 (fibrosing alveolitis)³¹⁻³³ 的少數病例報告，該病人的嗜伊紅球檢視其檢驗紀錄(表 7)，均在參考範圍之內，應可排除嗜伊紅血球增多性肺炎；但依據病人過去的用藥紀錄顯示，病人係同時併用 sulfasalazine 與 MTX，所以無法區分是 sulfasalazine 引起的纖維化性肺泡炎或是由 MTX 引起的肺炎，而且就理論上無法作停藥後再給藥的確認，所以就本案例而言，無法排除是 sulfasalazine 造成的肺部疾病的可能

性，只能說因 MTX 造成肝毒性的機率較大。

結論

不同的藥品各有一些特殊的藥物不良反應，對醫療人員來說，因為藥品的繁多，而不易完全掌握這些特殊的不良反應。從 MTX 的病例中，病患疑似因藥物的不良反應而多次進出醫院，對藥物不良反應的加強宣導，可以提醒我們對不同藥物不良反應的認識，也有助於提昇醫療照顧的品質。

表 3 病患住院前主要治療藥物

藥物名、劑量、用法/日期	92-12	94-01-26	94-02-27	94-05-06
Prednisolone 10mg qd		15mg qd		
Salazopyrin 500mg bid			1000mg bid	
Hydroxychloroquine 200mg bid				
Methotrexate 10mg q1w		12.5mg qw	15mg qw	
Folic acid 5mg qd				
Valsartan 80mg qd				
Benzonatate 100mg tid				
Cetirizine 10mg qd				
Danzen 5mg tid				
Augmentin 375mg 18h				
Digoxin 0.25mg qd				0.125mg qd

表 4 Methotrexate 肺毒性的診斷原則^{17、25}

主要標準(Major criteria)
1. 有組織病理學的證據顯示為過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)，且無器官性的病因
2. 有放射性檢查的證據顯示有肺間質或肺泡浸潤
3. 發燒時的血液培養及初始的痰液培養未發現病原菌
次要標準(Minor criteria)
1. 呼吸急促少於 8 週
2. 無分泌物的咳嗽
3. 無呼吸器使用下的血氧飽和度 < 90%
4. 一氧化碳擴散量在該年齡下預測值 < 70 %
5. 白血球計數 < 15,000 cells/mm ³
診斷原則
1. 確定病例 (Definite case) 必須出現有主要標準的一或二及三項，同時並有次要標準五項中的三項
2. 可能病例 (Probable case) 必須出現有主要標準的二及三項，同時並有次要標準五項中的二項

表 5 Methotrexate 的主要藥物不良反應^{8*}

骨髓毒性
中性球缺乏症(neutropenia)(最常發生，為可逆性的)
血小板減少症(thrombocytopenia)(與劑量有關，為可逆性的)
貧血(少見)
肝臟毒性
肝硬化及纖維化
肺毒性
機會性感染增加，包括肺囊蟲肺炎(Pneumocystis carinii pneumonia, PCP)，巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)，帶狀疱疹、黴菌、漿胞菌等
非感染狀況
過敏性肺炎、閉鎖性支氣管炎合併器質性肺炎(bronchitis obliterans with organized pneumonia，BOOP)、急性肺傷害(非心因性肺水腫)、肺纖維化、氣喘/高敏感性呼吸道疾病、肋膜炎及/或肋膜滲出液
其他
精子減少、致畸胎性、致腫瘤性
*主要藥物不良反應的定義為不良反應發生率小於 1%的高生命威脅性的反應，或需要停止治療的不良反應(發生率 3-15%)

表 6. 在類風濕性關節炎的病人中使用 Methotrexate 引起肺毒性的危險因子¹⁷

危險因子	勝算比	95%信賴區間
年齡(≥60 歲)	5.1	1.2 - 21.1
糖尿病	35.6	1.3 - ∞
先前使用過影響疾病的藥品	5.6	1.2 - 27.0
因類風濕疾病造成肺部肋膜的問題	7.1	1.1 - 45.4
低白蛋白血症	19.5	3.5 - 109.7
因使用 Methotrexate 引起肺部疾病	0.3	0.04 - 2.8
男性	1.3	0.3 - 5.3
曾經有吸煙的紀錄	2.6	0.7 - 9.8

表 7 病患血液常規檢查紀錄

Date	WBC (4000- 11000/ CUMM)	RBC (4.15M/ CUMM)	HGB M:12.3-18.3g/dl F:11.3-15.3g/dl	HCT M:40- 52% F:37-47%	MCV M:80.5-9 9.7cuu F:80.8- 100cuu	NEUT 40-74%	LYM 19-48%	MON 3.4-9%	EOS 0-7%	BAS 0-1.5%
930126	8490		11.0		71.4	85.6	11.2	2.7	0.1	0.4
930220	8920	4.53	10.1	32.2	71.1	81.7	9.4	8.2	0.3	0.4
930309	5260	4.85	10.9	34.9	72.0	67.6	25.3	5.7	1.0	0.4
930421	7760	4.51	9.8	32.5	72.1	87.9	7.5	3.9	0.3	0.4
930602	9390	4.77	11.0	34.6	72.5	86.4	8.9	4.0	0.4	0.3
930728	6870		11.4		72.3					
931105	5230		12.4			64.9	31.2	2.3	0.8	0.8
931207	5260	5.43	12.6	40.8	75.1	66.7	24.7	7.4	0.6	0.6
940214	11400		11.9							
940227	7200	4.71	11.2	35.5	75.1	85	5	7	2	1
940302	18510		11.7		75.3					
940317	7110		11.7		76.2					
940408	8100		11.9			86.5	8.9	4.5	0.1	0.0
940506	17500		11.3		74.8	94.3	3.1	2.6	0.0	0.0
940514	13900	4.89	10.9	36.4	74.4	91.7	2.8	5.4	0.1	0.0
940613	9100		11.3	75.6		83.8	12.7	3.3	0.0	0.2
940704	12300	5.17	12.1	39.5	76.3	85.3	9.5	5.0	0.1	0.1

參考文獻

- (1) Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10):1829-1837.
- (2) LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(1):258-260.
- (3) Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(2):395-420.
- (4) Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996; 39(12):1951-1960.
- (5) Cooper JAJ, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(2):321-340.
- (6) Bedrosian C. Iatrogenic and Toxic Injury. In: Dail D, Hammar S, Colby T, editors. *Pulmonary Pathology*. New York: Springer Verlag, 1988: 511.
- (7) Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20(2):513-528.
- (8) Salach RH, Cash JM. Methotrexate: the emerging drug of choice for serious rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1994; 16(6):912-922.
- (9) Sostman HD, Matthay RA, Putman CE. Cytotoxic drug-induced lung disease. *Am J Med* 1977; 62(4):608-615.
- (10) McKendry RJ, Cyr M. Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A case-control study of 131 patients. *Arch Intern Med* 1989; 149(3):685-689.
- (11) Rosenow EC. Drug-induced pulmonary disease. *Dis Mon* 1994; 40(5):253-310.
- (12) Hassell A, Dawes P. Serious problems with methotrexate? *Br J Rheumatol* 1994; 33(11):1001-1002.
- (13) Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, Puechal X, Menkes CJ. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35(5):441-445.
- (14) Carroll GJ, Thomas R, Phatouros CC et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol* 1994; 21(1):51-54.

- (15) St Clair EW, Rice JR, Snyderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1985; 145(11):2035-2038.
- (16) Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22(6):1043-1047.
- (17) Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127(5):356-364.
- (18) Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16(3):313-320.
- (19) Sany J, Anoya J, Gutierrez M. Predictive value of pulmonary function tests in methotrexate induced pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:S147.
- (20) Anonym. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. *J Rheumatol* 1995; 22(2):218-223.
- (21) Hargreaves MR, Mowat AG, Benson MK. Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of five cases and review of published reports. *Thorax* 1992; 47(8):628-633.
- (22) Green L, Schattner A, Berkenstadt H. Severe reversible interstitial pneumonitis induced by low dose methotrexate: report of a case and review of the literature. *J Rheumatol* 1988; 15(1):110-112.
- (23) St Clair EW, Rice JR, Snyderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1985; 145(11):2035-2038.
- (24) Trenkwalder P, Eisenlohr H, Prechtel K, Lydtin H. Three cases of malignant neoplasm, pneumonitis, and pancytopenia during treatment with low-dose methotrexate. *Clin Investig* 1992; 70(10):951-955.
- (25) Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol*

- 1987; 14(6):1164-1171.
- (26) Kremer JM. Methotrexate update. Scand J Rheumatol 1996; 25(6):341-344.
- (27) Valcke Y, Pauwels R, Van der Straeten M. Bronchoalveolar lavage in acute hypersensitivity pneumonitis caused by sulfasalazine. Chest 1987; 92(3):572-573.
- (28) Averbuch M, Halpern Z, Hallak A, Topilsky M, Levo Y. Sulfasalazine pneumonitis. Am J Gastroenterol 1985; 80(5):343-345.
- (29) Yamakado S, Yoshida Y, Yamada T, Kishida T, Kobayashi M, Nomura T. Pulmonary infiltration and eosinophilia associated with sulfasalazine therapy for ulcerative colitis: a case report and review of literature. Intern Med 1992; 31(1):108-113.
- (30) Ulubas B, Sahin G, Ozer C, Aydin O, Ozgur E, Apaydin D. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with sulfasalazine in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2004; 23(3):249-251.
- (31) Lake FR. Overview of lung disease associated with rheumatoid arthritis. Rose B, editor. UpToDate [online 14.2]. 2006. UpToDate. Ref Type: Electronic Citation
- (32) Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T et al. Pulmonary infiltrates and skin pigmentation associated with sulfasalazine. Am J Gastroenterol 1992; 87(11):1654-1657.
- (33) Woltsche M, Woltsche Kahr I, Roeger GM, Aberer W, Popper H. Sulfasalazine-induced extrinsic allergic alveolitis in a patient with psoriatic arthritis. Eur J Med Res 2001; 6(11):495-497.

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：高純琇
編輯委員：石麗鳳 李炳鈺 林美淑 林慧玲 高純琇 陳本源 陳智德 張上淳 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：回德仁 林敏雄 胡幼圓 陳恆德 廖繼洲
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：啟耀印刷事業有限公司
中華郵政台北字第 2281 號執照登記為雜誌交寄