



## 調劑化療藥物之安全議題

鄭淑真 廖靜文 陳偉立  
林口長庚紀念醫院調劑科

### 前言

調劑化學治療藥物是藥師之職責，此類藥物多半具有細胞毒性，處理不當可能造成人員及環境危害，所以對化學治療藥物的調配，藥師應有正確安全的操作觀念及緊急應變的處理能力，以達到安全給藥的目標。由於工作人員長期暴露於毒物物質環境中，依勞工衛生法之規定，從事此類特別危害健康之作業者，應定期施行特定項目之健康檢查，藥師若準備懷孕或已懷孕，則不建議執行化療藥物調配業務。

在具備安全操作環境前提下，提供病患化學治療藥物的同時，藥師必須考量藥物的穩定性(stability)和相容性(compatibility)，這對病人藥物治療安全性的確保是最重要的。如果藥物不穩定，則可能降低藥效或產生非預期的化學反應，會造成治療的失敗，或者可能暴露在更大的毒性中。若藥物間不相容，就會產生藥物之間的物化反應，如因濃度改變就會造成沉澱，因為藥物的物性有變化或質子與非質子間失去平衡就會發生酸鹼反應，其結果會產生混濁、顏色或黏度的改變、起泡、甚至分層。<sup>(1)</sup>所以選擇適當的溶劑，溫度的保存與是否避光，對藥物安全性的確保相當重要。以下依據藥師在調劑化療藥物作業各階段應注意之事項逐一探討。

### 核對處方注意事項

藥師接到化療處方及處置單時，除需核對病患的基本資料(包括姓名、床號、病歷號碼、身高、體重等)、藥物名稱、給藥劑量外，藥物組合、給藥途徑、順序、藥物的穩定性及前置處方(premedication)等，亦是藥師接到化療處方時必需審核的重點。

### 劑量

通常化療藥物投予的劑量是根據體重(Wt)、體表面積(BSA)及曲線下的面積(AUC)來計算，其中以BSA最常被應用。因為BSA是透過身高與體重計算而得，較能正確地比較出不同種族間對藥物活性及毒性的差異性，同時因BSA也與心輸出量有關，所以肝臟及腎臟的血流量也會影響到藥物的排除。<sup>(2)</sup>若病人本身有腹水、水腫、義肢及過度肥胖等現象時，則必須根據理想體重來計算藥物的劑量；<sup>(3)</sup>至於AUC則應用於一些特殊的藥物如：carboplatin、methotrexate、leucovorin等。AUC代表藥物在體內從吸收、分布、代謝、排除整個過程，根據Collins及其同事的研究，由AUC所計算出來劑量比BSA所計算出來的劑量更能降低藥物的毒性。<sup>(4)</sup>Calvert等人根據病人不同的腎功能所預測出的公式如下：carboplatin(mg)=AUC×(25+GFR)〔AUC：4-6 mg/ml/min是較適當的劑量，GFR：一般臨床上即以Cl<sub>cr</sub>替代〕<sup>(5)</sup>

### 藥物的穩定性

為確保藥物經藥師調配後至給予病患，其全程都需維持有效穩定，其中如何選擇適當的溶劑，則和藥物的結構物性及酸鹼性有關。例如：cisplatin是一種無機複合物，由鉑原子為中心，被氯原子和氨分子所包圍，以水平的順式位置存在。鉑複合物需在正電荷和順式位置的平衡才能表現其抗腫瘤的效果。當在高氯環境中，鉑複合物穩定而非離子化，可允許藥物進入細胞內。而在細胞內的氯離子濃度低時，鉑複合物的氯離子就會被水分子取代，此時為正電荷的複合物就可抑制DNA的合成，以達到治療的效果。因氯離子的含量多寡，對cisplatin保持在溶液中的穩定性非常的重要，所以cisplatin應加在至少含氯離子濃度為0.040mol/L，相當於0.2%的氯化鈉溶液中才安定。<sup>(6)</sup>而

melphalan 不可和內含葡萄糖 (dextrose) 的點滴溶液配伍，且建議只可使用 0.9% 的氯化鈉靜脈點滴液。相反的，oxaliplatin 則勿用生理食鹽水或其他含氯離子之注射液混合，因其與氯化鈉溶液及鹼性溶液不相容，因此 oxaliplatin 不可與這些溶液混合或共同使用。建議其稀釋液，僅可使用注射用水或 5% 的葡萄糖注射液。另外，Lipo-Dox 其主成分 doxorubicin 包裹於微脂粒 (liposome) 中，在注射前需先將 Lipo-Dox 稀釋，Lipo-Dox 只能稀釋於 5% dextrose solution 中，每 250ml 之 5% dextrose solution 最多只能稀釋 90mg 的 Lipo-Dox，若用其他稀釋液或者含有抑菌劑如 benzyl alcohol 之溶液，則會使 Lipo-Dox 沉澱。而 etoposide 靜脈注射液在輸注之前必須先以 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液稀釋，使其最終濃度為 0.2 至 0.4mg/ml。如果溶液的濃度超過 0.4mg/ml 就可能發生沉澱。<sup>(6)</sup>

#### 輸注給藥的順序與時間

許多癌症為了可以降低毒性提昇療效，於是採取複方療法，而藥物施打的順序與輸注的時間往往與治療的效果、副作用的程度和藥物間的相容性有關。所以藥物施打的順序必須非常的注意，以期對病患較好的治療。在非小細胞肺癌的治療中有幾種複方的治療如 paclitaxel+ cisplatin、paclitaxel + carboplatin 及 docetaxel + cisplatin。這些複方均需先施打 paclitaxel 或者 docetaxel 再給予 cisplatin，這樣才可以降低骨髓抑制的副作用。且以往為避免 paclitaxel 產生嚴重的過敏反應，多建議 24 小時靜脈滴注。但最近研究顯示，只要給予適當的化療前預防用藥，如類固醇及抗組織胺等，使用 3 小時與使用 24 小時之靜脈滴注，其產生過敏的機會差不多，但使用 3 小時靜脈滴注時，骨髓抑制的程度會輕微很多，所以顯示 3 小時是比較理想的給藥方式。而對乳癌治療的複方如 doxorubicin + paclitaxel 或 cyclophosphamide + paclitaxel，則需先施打 doxorubicin 或 cyclophosphamide 再給予 paclitaxel。對於晚期的大腸直腸癌的病患使用 fluorouracil 失敗後併用 oxaliplatin 可以增加反應率和延長疾病惡化期間，所以 oxaliplatin + fluorouracil 被認為是 fluorouracil 失敗後的標準第二線治療。因 oxaliplatin 對鹼性溶液或藥物不相容，所以在給予 fluorouracil 前應先給予 oxaliplatin。另外，輸注時間的長短對藥物產生毒性的強弱有關，例如 gemcitabine 的藥物動力學為線性模式，其分佈體積顯著受到輸注時間的延長而增加，短時間輸注的半衰期為 32~94 分鐘，而長時間輸注的半衰期長達 245~638 分鐘。若輸注時間短時，分佈體積為 50L/m<sup>2</sup> 尚未分佈至組織。當輸注時間長時，分佈體積增加至 370L/m<sup>2</sup> 時，則在組織內慢慢達到平衡狀態，這時 gemcitabine 會蓄積於體內造成嚴重的骨髓抑制，所以建議輸注時間長短大約 30 分鐘左右，則有不錯的治療效果也有較少的骨髓抑制副作用。相同的，vinorelbine 的輸注時間不可大於 15 分鐘，否則也會產生嚴

重的骨髓抑制副作用。所以通常配製於 50cc 的生理食鹽水中。<sup>(6)</sup>

#### 給藥途徑

靜脈注射是化療中最常用的方法。一個可靠的投予路徑在靜脈注射是必須的。靜脈推注 (IV push)，一般先以生理食鹽水沖洗，再接上注射藥物，以適當的速度推注後，再以食鹽水沖淨。持續靜脈注射 (continuous IV infusion) 即用於化療藥體積較大及長時間的輸注時所用，當具有起泡性藥物注射時，應經由較大血管投予。而在局部治療時，如脊髓內注射、動脈注射等，直接將藥物注射至病灶或供給腫瘤的血管中。必須非常注意的是，長春花生物鹼家族 (vinca alkaloids) 若以脊髓內注射，曾報告發生致命的脊髓腦病變 (myeloencephalopathy) 而造成致死的病例。<sup>(6,7)</sup> 另一種注射方法即中央靜脈導管給藥，因癌症病人常常需輸血及藥物治療，週邊靜脈會快速的崩塌或是血栓，所以由中央靜脈導管給藥可以減少重複的針刺、靜脈炎的產生，也可減少化學藥物溢出 (滲出) 的危險。目前本院中最常用的導管為內植式輸液塞 (Port-A)，這是一種人工血管，可以完全植入人體，作為藥物注射、連續藥物輸注、血液製品、營養物或其他液體注入、亦可用於抽血。其最大優點是由中央靜脈注射可很快稀釋藥物，故較一般靜脈注射減少血管硬化的機會。Port-A 是裝置在皮下，手術 24 小時後即可使用，癒合後皮膚表面會有一個球狀突起，容易定位及下針。在沒有使用的狀況下需每月沖洗一次，沖洗的方法即先用生理食鹽水沖洗後再將 heparin 注入，這樣可以防止血液栓塞。<sup>(8)</sup>

#### 備藥時注意事項

準備藥物的環境應儘盡可能的遠離其他工作場所，於備藥時應避免非工作人員進入，備藥場所內的配備應保持齊全以隨時提供所需。所有備藥的動作須由經過特殊訓練過的人來操作以減少污染的危險性。準備藥物時嚴禁飲食、抽煙和使用化妝品。在本院調配化療藥物是在生物安全性垂直式無菌操作台 (class II biologic safety cabinet) 中操作，<sup>(9)</sup> 此操作台應每天 24 小時，每週 7 天不停運作，另外備藥室亦應具備功能良好的過濾網以保持良好的通風。藥物備好需貼標籤，註明病人姓名、病人床號、病歷號碼、藥物名稱、藥物劑量、調配時間、給藥途徑、及保存條件和方式。<sup>(9)</sup> 調配化學藥物時藥師應穿著胸前無開口，具有鬆緊的袖口和具防水作用、可拋棄式之長袖隔離衣，穿戴兩層無粉末外科手套，並勤於更換，若有破洞或遭化學藥物污染則須馬上更換。另外戴防護面罩、護目鏡及口罩可避免藥物噴出或濺出時噴至臉部，但若有生物安全性垂直式無菌操作台則可自行調整，因為有玻璃隔離。工作區於使用前需以 75% 酒精擦拭，再鋪上有防護性吸水紙以減少污染，若有藥物污染時應立即更換，結束工作時也需以 75% 酒精擦拭工作區。

## 調配藥物

調配藥物時須注意無菌技術，並且熟悉稀釋的方法，最好使用具有 Luer-lock 裝置的針筒，以防滲漏。抽安培型的化學藥物時，須以紗布圍繞瓶頸後再打開以防止藥物噴出。稀釋注射液小瓶型化學藥物之前，需連接防噴洩裝置(導氣針)使內外壓平衡以避免藥物外洩。除此之外操作人員需熟知藥物噴出處理流程的知識。加藥前先三讀五對，並備好藥物之後核對藥物及處方。在本院藥師會將住院病人調配好的化療藥物加於靜脈注射點滴瓶內，在藥物打入點滴瓶之“插入口”前，先以酒精棉擦拭點滴瓶口，之後再慢慢加入藥物，在抽出針頭前，先反抽空氣，以減少點滴瓶內壓力，並將針頭內殘餘藥物抽回針筒，避免藥物噴濺，再將針頭拔出丟入於有蓋、硬殼之廢棄桶內。

## 藥物調配完成之注意事項

### 適當保存溫度

藥物保存的溫度對藥物的安定性與否是另一項重要的因素。藥物儲存於不當的溫度下，會產生變質 (degradation)。如 carmustine 因其熔點 (melting point) 低，大約在攝氏 30.5~32.0 度，所以在配製前與配製後均需冷藏與避光。<sup>(10)</sup>化療藥物在配置後及稀釋後的保存溫度與期限(如表一)，因藥物的不同而有差異。有一些藥物其物性較不穩定，需在配製後立即使用。如 melphalan，其崩解速率會隨著溫度上升而快速增加。如果在大約 25°C 的室溫下給藥，則注射溶液配成完全點滴所花的全部時間不應超過 1.5 小時。而大部分的藥物在配製後若不立即使用，則存於攝氏 2~8 度仍可保持穩定一段時間。有些藥物則一定不可冷藏如 cisplatin，冷藏就會產生沉澱物，而 gemcitabine 與 fluorouracil 溶液若冷藏就會形成結晶。

表一、化療藥物調配後之保存

避光	藥名	配製後之保存期限	稀釋後之保存期限	容器種類	避光	藥名	配製後之保存期限	稀釋後之保存期限	容器種類
	asparaginase	@8H		G		gemcitabine	Δ24H	Δ24H	G,PVC,LDPE
	bleomycin	@ 14D Δ96H			○	idarubicin	@48H Δ24H		G,PVC,PP
	carboplatin	Δ8H	Δ8H (0.5mg/ml)	G,PVC, LDPE,PP		ifosfamide	@24H		G,PVC,PO
○	carmustine	@ 24HΔ8H	@48H Δ8H (0.2mg/ml)	G		imiglucerase	Δ12H	@24H	
○	cisplatin		Δ24H	G,PVC,PE,PP		irinotecan			NA
	cyclophosphamide	@24H	@24H	G,PVC		Lipo-Dox		@24H	
	cytarabine 20mg/1ml		立即使用		○	melphalan	立即使用	Δ60min	G,PVC
	cytarabine 500mg	立即使用	Δ192H		○	methotrexate		Δ24H	G,PVC,LDPE
○	dacarbazine	@96H Δ8H	@8H	G,PVC,LDPE		mitomycin-C	@14D Δ7D	conc.20-40mcg/ml 時 Δ12H(inNS)	G,PVC
○	dactinomycin	立即使用	Δ24H	G,PVC		mitoxantrone	@ 14D Δ7D	立即使用	G,PVC
○	daunorubicin(DNR)	@48H Δ24H		G,PVC		oxaliplatin		Δ24H	G
	docetaxel	@8H	@4H(含注射時間)			paclitaxel		Δ27H	G,PO
○	doxorubicin (ADR)	@48H Δ24H	@24H inD5W	G,PVC	○	rituximab		@24H Δ12H	G,PVC,PE
○	epirubicin (Epi)	@48H Δ24H		G,PVC		topotecan	Δ24H	Δ24H (conc.0.025-0.05 mg/ml,避光冰存達 28 天)	G,PVC
	etoposide		0.2mg/ mlΔ96H 0.4 mg / mlΔ24H	G		trastuzumab	@28D	Δ24H	G,PVC,PE
	fludarabine	8H	@48H	G,PVC	○	vinblastine	立即使用		G,PVC
	fluorouracil		Δ48H	G,PVC,LDPE	○	vincristine	立即使用		G,PVC,PO
○	ganciclovir	Δ12H	@24H	G,PVC,PP	○	vinorelbine		@24H Δ24H	G,PVC,LDPE

Δ表 room temp.

@表冷藏.(2-80C)

G:glass PVC:polyvinyl chloride PE:polyethylene PO:polyolefin LDPE:low-density polyethylene

### 避光與否

有一些對光敏感 (photosensitive) 的藥物，遇光照射會因吸光放出能量，而使化學鍵改變，產生氧化 (oxidation) 與水解 (hydrolysis) 反應而催化成另一種化學物質。這些因光而造成的變質反應 (degradation reaction) 稱為光分解反應 (photodegradation)。這些對光敏感的藥物包括 dactinomycin、carmustine、dacarbazine、cisplatin 及小紅莓系列 (daunomycin、doxorubicin、epirubicin、idarubicin) 等，所以這些藥物均需避光儲存以免效價降低影響療效。若 cisplatin 為門診處方，其加入輸注液中的安定度能維持 6~8 小時，可暫不避光，若調配後不立即使用或輸注時間過長，則建議仍要避光。<sup>(1)</sup>次頁表為常用化療藥物調配後保存條件一覽表。

### 給藥時之注意事項

#### 過濾

Paclitaxel 的脂溶性高，不溶於水，需泡製在 cremophor 和 ethanol 溶劑中才可以溶解。但因 cremophor 的黏稠度極高，其內有許多較大分子與雜質夾帶，所以所有的 paclitaxel 輸注液需通過微孔濾膜 <0.22 (毫微米) 濾過才可以使用。paclitaxel 注射液在輸注前需先稀釋，未經稀釋的藥液不可接觸到裝備輸注溶液的聚氯乙烯 PVC (polyvinyl chloride) 設備或儀器，因配方中的 cremophor 很容易從 PVC 輸注袋或器具中，將其具肝毒性的塑化劑 DEHP (di-(2-ethylhexyl) phthalate) 溶解出來。為了減少患者暴露於 DEHP 之下，所以最好製備或儲存在玻璃、聚丙烯或聚烯 PE (polyolefines) 的容器，並且經由具有聚乙烯襯裡的器組給藥。<sup>(6,7,10)</sup>

#### 藥物滲漏的處理

有些因素和增加藥物外滲的危險性有關，這些危險因素包括：(1) 老年人、較虛弱者或經常注射刺激性的化學藥物，造成靜脈脆弱、不穩定或降低局部的血流。(2) 靜脈的上方受阻造成靜脈壓上昇。(3) 注射部位曾接受放射線治療。(4) 經常注射在同一部位。(5) 注射部位在關節之上容易造成鬆脫。而藥物的局部刺激範圍和軟組織的潰瘍面積跟滲漏的藥物種類、量、及藥物的濃度有關，其中因滲漏造成局部毒性的藥物可分為起泡性、刺激性及高敏感反應 (如表二)。當注射屬於起泡性的藥物時，如 anthracycline 類，藥物會與 DNA 中的核酸結合，形成離根直接破壞細胞膜造成細胞死亡，並產生連鎖性效應造成許多細胞死亡。這種起泡性的滲漏會使組織起水泡產生嚴重的燒灼感。而且會持續數小時，然而有些症狀不會馬上出現，可能幾天至幾個禮拜注射部位才會出現紅腫、硬塊，而一小片的紅腫可能會進展成潰瘍甚至壞疽。注射屬於刺激性的藥物時，會產生刺激反應，引起注射部位之血管周圍或沿著整條血管都會感到疼痛，而產生靜脈炎。另外有些藥物會產生局部高敏感反應，當施打化療藥物外滲時，在注射部位會產生短暫的局部刺痛、

灼熱感、紅斑等，這些高敏感反應在數小時後會漸漸褪去而痊癒。為避免高敏感反應的嚴重度與縮短持續反應的時間，可在施打化療藥物前應先給予抗組織胺藥物 diphenhydramine 來預防。<sup>(11)</sup>

化療藥物外漏時應馬上停止輸注。發生外漏的插管或注射針應留於原處，試著由插管或注射針將滲出的藥物抽出，若有需要則注入解毒劑，再將插管或注射針移除，並將上肢抬高。一般的藥物滲漏需冰敷 45 分鐘，因為冰敷可以使血管收縮避免藥物外滲繼續擴大，所以在最初的 24~48 小時內使用較適合。但若是 vinca alkaloids, podophyllotoxin 及 paclitaxel 的外滲則要用熱敷來處理 (如表三)。之後可視情況給予抗組織胺或類固醇以緩解症狀。最後觀察患部 5~7 天，如果有潰瘍出現則要考慮作擴大清瘡術。<sup>(10,11)</sup>

### 緊急應變之處理

人體誤觸藥物時，應立即拋棄手套並丟於適當的地方，以大量清水沖洗雙手，若噴到眼睛須以大量清水沖洗半分鐘。若藥物外濺時，藥師須戴上兩層手套、戴護目鏡保護眼睛並戴上口罩，以隔離游離的分子，並穿戴胸前無開口且有彈性袖口的長袖隔離衣。當外濺液體少於 5ml 時則以乾紗布處理，若大於 5ml 時則用吸水紙處理，倘若是少量固體或噴灑粉末則用潮濕的紗布或吸水紙處理。之後將污染區用清潔劑和清水至少清潔 3 次以上，將打破的玻璃廢棄物先放置於具防滲漏、防穿刺的容器內，再與其他污染廢棄物一同放置於標有『細胞毒性廢棄物』可密封的廢棄物處理筒中，之後應記錄外滲的原因，檢討並訂定改善

表二、化療藥物引起局部毒性

起泡性	刺激性	高敏感反應
bleomycin、dactinomycin、daunomycin、doxorubicin、epirubicin、idarubicin、mitomycin、mitoxantrone、paclitaxel、vinblastin、vincristin、vinorelbine	carmustine、cisplatin、carboplatin、dacarbazine、etoposide、melphalan	daunomycin、doxorubicin、epirubicin、idarubicin、docetaxel

表三、藥物外滲之處理

分類	化療藥物	解毒劑
烷化劑 (alkylating agent)	cisplatin、carboplatin、oxaliplatin	sodium thiosulfate
抗生素蒽醌生物 (anthracyclin)	Bleomycin、dactinomycin、daunomycin、doxorubicin、epirubicin、idarubicin、mitomycin	Dimethylsulfoxide、冰敷
長春花鹼 (vinca alkaloids)	vinblastin、vinorelbine、vincristin	Hyaluronidase、熱敷
普達菲倫毒素 (podophyllotoxin)	etoposide	hyaluronidase、熱敷
抗代謝物質 (antimicrotuble)	paclitaxel、docetaxel	hyaluronidase、熱敷

之策略。倘若藥師在調配藥物時藥物不慎外濺，則應將操作台上受污染的吸水紙更換，更換前需用 75% 酒精重新擦拭生物安全性垂直式無菌操作台，並將污染過的吸水紙與先前操作用的外層手套一起密封置入廢棄物處理筒中。

## 化療廢棄物之處理

所有的器具及調配後殘餘藥物，不論在醫院、診所或居家，都應依機構制定處理廢棄物程序處理，針頭、針筒、靜脈輸液管應一起丟棄，以避免化學藥物污染環境，丟棄時應以適當容器盛裝，並委託合法廠商以高溫焚燬。

## 參考書籍

1. Lawrence A. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. 11th Edition. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2001.
2. Leon Shargel, Alan H. mutnick, Paul F. Souney, Larry N. Swanson. Cancer Chemotherapy. In: Amy J. Becker. Comprehensive Pharmacy Review. 4th Edition. Philadelphia: A Wolter Kluwer Company, 2001: 1033.
3. 唐秀治, 林玉娟, 陳秋慧. 癌症化學治療護理. 台北市: 匯華圖書出版有限公司, 2000:173.
4. Gail Sartor, Shelia Stinnet. Methods and procedures of cancer chemotherapy. In: Gail Sartor, Shelia Stinnet. Cancer Treatment. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 219.
5. Dominic A, Linda R. Bressler, Polly E. Kintzel, Mark C. Geraci. Drug Information Handbook for Oncology. 2nd Edition. Cleveland: Lexi-Comp, 2000-2001: 658.
6. 廖繼鼎. 編著. 臨床腫瘤學. 台北市: 合記圖書出版社, 2003: 55-108
7. Drug Facts and Comparisons. 56th Edition. St Louis: A Wolters Kluwer Company, 2002.
8. Mark J. Ratain. Outline of Oncology Therapeutics. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 223.
9. Gerald K. McEvoy. Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 1999: 1029.
10. Physicians Desk Reference. 55th Edition. Montvale, NJ: Medcial Economics Company, 2001.
11. Mary Anne Koda-Kimble. Adverse Effects of Chemotherapy. In: Celeste Lindley. Applied Therapeutics. 7th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.



## 臨床藥學

# 輕度至中度克隆氏症之藥物治療及營養補充

陳怡瑾 江吉文 李炳鈺  
高雄長庚紀念醫院藥劑科

## 前言

克隆氏症 (Crohn's Disease, 簡稱 CD) 是一種原因不明的慢性復發性全身發炎疾病，從口腔至肛門任何一段胃腸道皆可能發生<sup>1</sup>，但以小腸及結腸發生率居多。雖然此症主要侵犯消化道，但是活動性 CD 通常會合併腸道外症狀，例如皮膚出現結節狀紅斑、口瘡性口炎、虹膜炎、葡萄膜炎等眼部發炎疾病及關節發炎、吸收不良症候群、原發硬化性膽道炎和阻塞性泌尿道病變等<sup>1,2</sup>。

CD 和潰瘍性結腸炎二者合稱為發炎性腸病 (inflammatory bowel disease, 簡稱 IBD)<sup>3</sup>，雖然這兩種疾病的病理特徵有許多相似之處，但是病程、手術成功率和長期預後情形、治療方式則有不同，最好能區分開來<sup>4</sup>。

## 流行概況

此疾病屬於世界性分佈，歐洲地區的盛行率較其

它地方略高<sup>2</sup>，以北歐國家為例，1980年每十萬人口中約有一百五十個病患<sup>3</sup>，其它地區則較少發生。種族差異方面，白種人罹病率遠高於非洲黑人、拉丁人和亞洲人，此疾病過去台灣相當少見，但是隨著各地區醫療制度與資料收集的狀況完備，其盛行率有逐漸增加之趨勢。任何年齡層均可能發生 CD，女性發生率高於男性，男女比例約 1:1.1 ~ 1:1.8，好發年齡層出現於 20~30 歲的年輕人及 60~70 歲的老年人<sup>1</sup>。

## 臨床表徵

CD 臨床表現差異很大，患者的症狀和腸道壁發炎有關，大多發生在末端迴腸部位，病患常會發生反覆性腹瀉和腹痛性痙攣<sup>1</sup>，絞痛的感覺通常在腹瀉後會得到舒緩，病患有時會呈現急性闌尾炎合併發燒的情形而因此被要求作剖腹探查。有些患者因疾病侵犯小腸或結腸，而形成阻塞、潰瘍及瘻管。約三分之一的患者會反覆發生輕微的腸道出血，大部分的人其反覆發作期間會變的越來越短<sup>3</sup>。

嚴重的 CD 會演變成：1. 腸阻塞：疾病早期，由

於腸道發炎水腫及收縮痙攣而造成間歇阻塞性腹痛，經過數次發作後，腸道漸漸發生纖維化而變得狹窄，患者可能覺得腹瀉情形減少，不過卻變成便秘或慢性腸阻塞現象。2. 瘻管形成：因腸道壁整層發炎而導致膿腫、瘻管形成，病患會有發燒、腹痛、或疼痛腫塊、腸穿孔併發腹膜炎等，最為嚴重的情形是出現癌病變的危險，特別是結腸出現癌病變的危險為一般人的 5~6 倍。對於慢性患者必須定期作腸道檢查，監視有無變性表皮出現<sup>1</sup>。

在診斷 CD 時，除了要有符合的病史、及典型的影像學變化外，很重要的是一定要和闌尾炎、盲腸憩室炎、腸道腫瘤性、血管性、感染性、或浸潤性病變作鑑別診斷。腸道結核病和 CD 不同的是較少瘻管形成，多半造成腸繫膜淋巴腺腫大合併肉芽腫內乾酪性壞死 (caseating necrosis)，較少在腸道壁內形成肉芽腫<sup>11</sup>。

## 治療

儘管醫學不斷進步，藥物及手術技巧的改進，CD 還是有很高的再發率，生活品質是病患最關切的事<sup>5</sup>。CD 的首要治療目標是藉由藥品快速有效的解除症狀，降低疾病的復發率，並將藥物治療產生的副作用減至最低<sup>6</sup>。

目前治療 CD 的藥品包括：sulfasalazine、corticosteroids、antibiotics、azathioprine 及 methotrexate 等，大約可以減輕病患 2/3 的症狀，不過卻會造成許多的副作用<sup>15</sup>。藥物的選擇須考量疾病的嚴重程度和發生位置、是否有其它合併症、先前治療的反應成效外，藥物的安全性、病患的耐受性、以及治療的效果也都必須納入考慮<sup>5</sup>。輕度至中度 CD，是指病患可以自由行走，可藉由腸道吸收營養，而不致於造成脫水、沒有發生嚴重腸阻塞、發燒、全身衰弱、及大範圍腹部疼痛，體重減輕少於 10%，依照美國胃腸醫學學院 (American College of Gastroenterology) 的定義<sup>17</sup>，CD 活動指數 (Crohn's disease activity index，簡稱 CDAI) 應小於 150 (註一)<sup>13,29</sup>。

大多數的醫師根據藥品是否安全有效的主觀認知選擇包括 corticosteroids，mesalamine，sulfasalazine，budesonides 及 antibiotics 等當作輕度至中度 CD 的治療藥物<sup>6</sup>。在 1940 年代，sulfasalazine 主要用來治療潰瘍性腸炎<sup>7</sup>，因成效不錯，故推論此藥應該也可以用來治療 CD<sup>16</sup>，直到 1970~1980 年左右，sulfasalazine 成為許多醫師的首選治療用藥<sup>7</sup>，後來經過大型試驗比較，證實 sulfasalazine 對於活動性 CD 只有少部分腎臟功能不全的病患可以考慮使用，其餘的治療效果皆比類固醇治療差<sup>8</sup>，有些治療方式併用 sulfasalazine 和類固醇發現並沒有明顯益處。

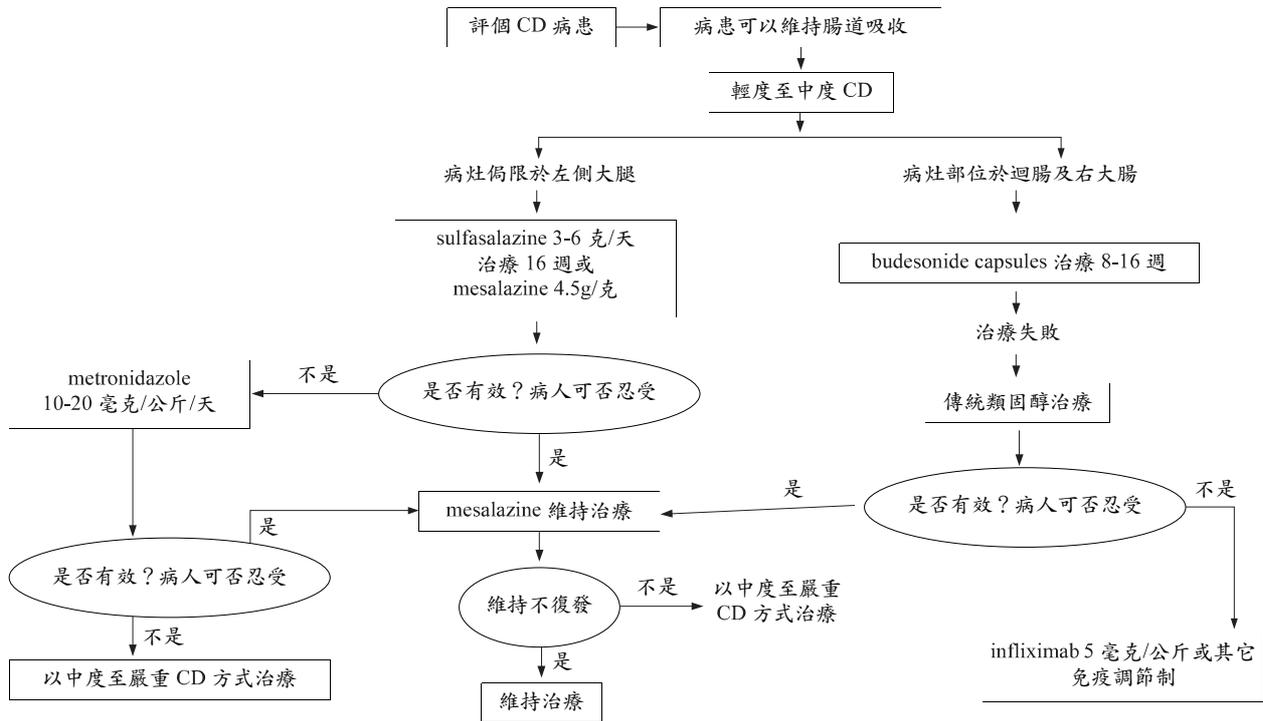
Sulfasalazine 主要包含 5-aminosalicylate (5-ASA) 和 sulfapyridine 兩大部分，其中 5-ASA 不易被人體吸收，是 sulfasalazine 中主要具有活性的部分<sup>16</sup>，亦即

mesalazine 的主成分，另一部份 sulfapyridine 則是易被人體吸收且造成主要副作用的分子，後來科學家將口服劑型上的磺胺分子去除，避免了 5-ASA 在近端小腸被吸收，而能夠於遠端小腸釋放和作用。因而到了 2002 年以後，75% 的臨床醫師都以 mesalazine 當作輕度至中度 CD 的第一線治療藥物<sup>8</sup>。過去幾年，醫師習慣採用階梯式的治療方式，開始時先用 mesalazine 或少部分 sulfasalazine，若治療失敗再加上抗生素治療如：metronidazole、ciprofloxacin<sup>13,14</sup>。如果病況仍未改善，最後再使用 budesonide 或其它全身性類固醇。

比較各種治療方式的結果發現，若 CD 病灶部位在迴腸或是右大腸，最好先選用 budesonide<sup>8,12</sup>。它是一種 corticosteroid 的類似物，對於 glucocorticoid 接受器有很高的親和性，具有很強的局部抗發炎作用，和很低的全身性作用<sup>10,11,12</sup>。每天 9 毫克治療維持 8~16 週後，2~4 週內再慢慢減量，每次減少 3 毫克，直到完全不需藥物為止。若 CD 病灶侷限於左大腸時，則每天給予 3-6 克 sulfasalazine 當作第一線治療藥物，連續治療 16 週<sup>7,16,19</sup>。由於藥品的使用劑量和病患發生頭痛、噁心、嘔吐、上腹部疼痛等副作用有密切相關，因此建議病患在服藥過程中應進行減敏，當停藥 1~2 週後，應重新以每日 0.125~0.25 克開始給藥，然後每週再逐漸增加劑量 0.125 克<sup>7</sup>。開始服藥的前三個月應每兩週監控一次血球狀況和肝臟轉氨酶、尿液分析，接著每個月檢查一次，連續三個月，之後的治療過程中，每 3 個月檢查一次 (圖一)。

分析上述藥品，sulfasalazine、口服 mesalamine 和低劑量的 prednisolone 對於延緩疾病的症狀與再發並沒有很大的幫助<sup>25</sup>，budesonide 6 毫克可以延緩疾病的復發但維持時間不到一年。抗生素在這方面的適應症尚未被證實，而新一代藥品 infliximab 則不論在治療或者維持再發方面都有效<sup>27</sup>。另外，Azathioprine，6-mercaptopurine 和 methotrexate 對於預防再發也是有效的，不過在治療方面則屬無效<sup>27,28</sup>，因為這些藥品從服藥到真正作用的時間太長。由於一些嚴重的毒性，如：骨髓抑制作用、伺機感染、non-Hodgkin's lymphoma、一些使用 methotrexate 的病患造成的嚴重肝毒性，因此 azathioprine、6-mercaptopurine、methotrexate、infliximab 這些藥品也不可長期使用<sup>28</sup>，回顧所有的藥品，目前缺乏真正安全而且有效作為治療並可以維持不再復發的藥物<sup>22</sup>。

25~80% 的 CD 病患都會有體重減輕、貧血、低白蛋白血症、維生素 A、E、B<sub>6</sub>、B<sub>1</sub>、葉酸缺乏等吸收不良或營養不良的情形。但是輕度至中度的 CD 患者仍可以藉由腸道吸收營養，此時營養方面需特別注意藥物和營養物質交互作用的問題<sup>18</sup>。長期治療 CD 的藥品使用易導致營養不良的情況發生，例如：glucocorticoid 會減少鈣離子在腸道的吸收，並且增加鈣離子在尿液中的排出，同時也使得白蛋白的代謝增加而造成低白



圖一、CD 病患的用藥流程

蛋白血症。另外 sulfasalazine 也容易造成近端小腸對於葉酸吸收量減少，再加上發炎過程而導致脂便、細菌生長、進而使維生素 B<sub>12</sub> 的吸收也減少，因此很容易出現巨母紅血球貧血的情形。有證據指出，若病人出現營養不良時，積極給予元素配方其效果與給予類固醇的治療相當<sup>17</sup>。

### 結語

CD 是一種嚴重困擾病患生活的疾病，可能導致病人疼痛及衰弱。與過去相較，由於營養、藥物、和手術治療三方面的進步，CD 病患的生活品質已有很大的改善，新的治療除了 Omega-3 fatty acids、Thalidomide、Tacrolimus、IL-10、Pentoxifylline、Ketotifen 之外，未來將朝單株抗體或基因治療方面繼續研究<sup>5</sup>，以減少病人復發的機率。

### 參考文獻

1. Crawford JM. The gastrointestinal tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, eds. Robbins' pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1994:801-6.
2. Meyers S, Janowitz HD. "Natural history" of Crohn's disease. An analytic review of the placebo lesson. Gastroenterology 1984; 87:1189-92.
3. Scott D, Sanders A. The differential diagnosis of Crohn's

disease and ulcerative colitis. Baillieres Clin Gastroenterol 1998; 12:19-33.

4. Ogorek CP, Fisher RS. Differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. Med Clin North Am 1994; 78:1249-59.
5. Geoffrey C. Wall Catherine Heyneman. Medical options for treating crohn's disease in adults: Focus on antitumor necrosis factor-alpha chimeric monoclonal antibody. Pharmacotherapy 1999; 19:1138-1152.
6. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2001; 96: 635-43.
7. Hanauer SB, Stromberg U. Efficacy of oral Pentasa 4 g/day in treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Gastroenterology 2001; 120: A453 (Abstract).
8. Thomsen O, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. N Engl J Med 1998; 339: 370-4.
9. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 803-23.
10. Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. Gut 1997; 41: 209-14.

表一、CD 活動指數<sup>29</sup>

定義	加總	乘績	總和
24 小時內排水樣便及下痢的次數	七天的次數加總	2	
腹痛程度	七天的次數加總	5	
1. 無=0			
2. 輕微=1			
3. 中度=2			
4. 嚴重=3			
狀況			
1. 良好=0	七天的加總	7	
2. 略差於一般狀況=1			
3. 不好=2			
4. 非常不好=3			
5. 非常差=4			
下列症狀出現的次數	1-6 的次數總和	20	
1. 關節炎，關節痛			
2. 虹膜炎，葡萄膜炎			
3. E.nodosum, P.gangrenosum, aphthous stomatitis			
4. 肛瘻，瘻管，膿瘍			
5. 其他瘻管			
6. 發燒>100°F			
服用止瀉藥		30	
1. 無=0			
2. 有=1			
腹部硬塊感		10	
1. 無=0			
2. 不能確定=1			
3. 有=2			
貧血		6	
1. 男性：47-所測得之 hematocrit			
2. 女性：42-所測得之 hematocrit			
體重增加或減少的百分比		1	
CDAI 的全部總和			SUM

11. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.

12. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al. Systematic review: The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1509-17.

13. Ambrose NS, Allan RN, Keighley MR, et al. Antibiotic therapy for treatment in relapse of intestinal Crohn's disease. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 81-5.

14. Arnold GL, Beaves MR, Pryjdun VO, et al. Preliminary

study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 10-5.

15. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 33-40.

16. van Hees P, Bakker J, van Tongeren J. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulfasalazine. *Gut* 1980; 21: 632-5.

17. O'Morain CAW, Segal, Levi. Elemental Diet as Primary Treatment of Acute Crohn's Disease: a Controlled Trial. *Br Med J (Clin Res Edn)* 1984; 288: 1859-62.

18. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's Disease Study. IV. *Gastroenterology* 1991; 101: 881-8.

19. Corrigan G, Stevens P. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1-6.

20. Elson CO, Sartor RB, Tennyson GA, et al. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 109:1344-67.

21. Kjeldsen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Assessment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:1-9.

22. Salomon P, Kornbluth A, Aisenberg J, et al. How effective are current drugs for Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:211-15.

23. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index: national cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976; 70:439-44.

24. Bitton A, Peppercorn MA. Medical management of specific clinical presentations. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24:541-58.

25. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2116-24.

26. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331:842-5.

27. Aranda R, Horgan K. Immunosuppressive drugs in the treatment of inflammatory bowel disease. *Semin Gastrointest Dis* 1998; 9:2-9.

28. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. *N Engl J Med* 1980; 302:981-7.

29. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index: national cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976; 70:439-44.