



奇美藥訊

Chi Mei Medical Center Drug Bulletin

發行人：邱仲慶

總編輯：蘇慧真

主編：蔡宛婷

發行所：奇美醫療財團法人奇美醫院藥劑部

網址：<http://chimeipharm.org/index.php/drugbulletin>

E-MAIL：druginfo@mail.chimei.org.tw

電話：06-2812811 轉 53102

本期目錄

- | | | |
|----------------------|--------|-------|
| ● Bowel Preparation | 奇美醫院 | 程珮鳳藥師 |
| ● 胃腸道基質瘤(GIST)之簡介與治療 | 柳營奇美醫院 | 侯惠君藥師 |
| ● 末期腎衰竭貧血藥物治療簡介 | 佳里奇美醫院 | 祁國棟藥師 |

Bowel Preparation

奇美醫院 程珮鳳藥師

壹、前言

以前人多是簡單的飲食，少有大魚大肉，現代人高脂油脂的飲食，帶給腸胃沉重的負擔，國人胃腸道疾患的情況非常普遍。衛生福利部公布102年癌症發生資料大腸癌持續居冠，50-74歲篩檢每21人就有1人發現病變¹。

我國自2004年開始展開全國性的大腸直腸癌篩檢，針對五十至六十九歲國人進行兩年一次的免疫法糞便潛血檢查，呈現陽性者再進一步接受大腸鏡檢查。因此大腸鏡檢查是早期發

現腫瘤的最佳方式，但若是因為大腸清潔度不佳，無法看清楚腸道黏膜，會影響檢查判讀的正確性²。

因此本文將介紹大腸鏡檢查院內清腸用藥及檢查前需進行低渣飲食外，若有服用慢性病用藥的患者注意事項。

常用的口服清腸劑如表一。

表一 Mode of different bowel preparation³

Type	Mode of action	Example
Traditional method	↓Food intake + clear liquid/low-residue diet ± enemas	Clear fluid diet
Iso-osmotic preparation	Non-absorbable, osmotically balanced solution → mechanical 'washout' of colonic mucosa	Polyethylene glycol
Hyperosmotic preparation in sodium phosphate	Draw plasma water into the lumen to facilitate cleansing and evacuation. After first and second doses, respectively: mean onset of bowel activity is 1.7 and 0.7 hours; mean duration of action is 4.6 and 2.9 hours; bowel activity ends within 4-5 hours	Mannitol and sodium phosphate

	in 83-87% of patients	
Stimulant laxatives		
diphenylmethane	Poorly absorbed in small intestine Hydrolyzed by endogenous esterases	Bisacodyl
anthracene derivatives	Processed by colonic bacteria (active metabolites stimulates colonic motility) The active metabolites of both substances stimulate colonic motility	Senna
Prokinetic agents	↑Amplitude of gastric contraction→↑peristalsis of the small intestine→↓transit time, believed to be via tissue sensitization to acetylcholine	Metoclopramide
Osmotically active agents (saline laxatives)	↑Amplitude of gastric contraction→↑peristalsis of the small intestine→↓transit time, believed to be via tissue sensitization to acetylcholine	Magnesium citrate
↑ indicates increases ; ↓ indicates decreases ; → indicates yields.		

貳、清腸劑藥物簡介

目前本院大腸鏡檢查常用的口服清腸劑有二種，分別為等滲透壓口服液及高滲透壓口服液，簡單介紹如下：

- 等滲透壓口服液：

Polyethylene-glycol electrolyte lavage solution (PEG-ELS)：在本院的品項為刻見清 (Klean-perp®) 粉劑。利用等滲透壓的原理將水分及電解質移入腸道以利增加糞便的濕潤性而加以排出，PEG為高分子

量且在體內不被吸收的聚合物不會造成體內電解質與水分的流失與不平衡。因此為慢性疾病患者如腎衰竭，心衰竭，肝硬化及電解質不平衡等合併症者病患較適合的一種清腸劑選擇。因短時間服用完畢可能會有噁心或脹氣，且因口感不佳而沒喝完，造成清腸效果不佳而影響大腸鏡檢查結果^{3,4}。這樣的情況可以暫停使用至脹氣緩解再繼續服用，可在2小時內慢慢喝完。一般使用方法為將一包藥品粉

末加入1公升冷開水或無渣飲料，以約每15分鐘250毫升的速率在一個小時內飲用完畢。

- 高滲透壓口服液(鹽類瀉劑)：

在本院為口服磷酸鈉(oral sodium phosphate)，品項名稱為佛利特護舒達口服液(Fleet Phospho-soda[®])。利用磷酸鹽滲透作用(osmotic effect)將體內水分吸引進入腸道，造成腸胃排空潤腸通便。用於清腸準備時須分兩次服用，兩次藥品服用的間隔約10-12小時，第一劑約在檢查前一天的傍晚開始服用，而第二次使用需在檢查時間至少五個小時前使用完畢³。藥品在使用前須進行稀釋若直接服用可能造成的嘔吐情形，使用時稀釋方式為一瓶45毫升的護舒達溶液再加240-360毫升的冷開水或無渣飲料稀釋。第一劑藥品服用後約1.7小時後開始作用，作用時間持續4-5小時，第二劑服用後約0.7個小時內就開始作用，作用時2.9個小時藥效減緩。這類藥品是將體內的水分拉進腸胃道，所以使用後需再額外補充至少1500-2000毫升以上的水分，以減少體內脫水或電解質不平衡的情況⁶。大於65歲的人或患有鬱血性心衰竭、腎功能不全、肝硬化、腸阻塞或腸道蠕動功能不佳的病人，或者有在使用可能影響體內電解質平衡藥品的病人，都應謹慎評估。

參、清腸劑使用注意事項^{2,7,8}

目前較常使用且可以達到理想清腸效果的藥物主要為PEG-ELS及sodium phosphate，兩種清腸藥物的效

果相當。服用後約一個小時以上開始會增加排便的頻次，直至排泄物變得水狀澄清則代表完成有效的清腸。

但使用sodium phosphate藥品有案例報導指出，有些個案在使用Fleet Phospho-soda後發生嚴重的血中電解質異常或急性腎損傷的情形。因此美國食品藥物管理局在2006年5月提出警告，使用口服磷酸鈉清腸劑可能發生罕見但嚴重的急性磷酸鹽腎病變(Acute phosphonate nephropathy)，將要求藥廠於清腸劑(通常是口服磷酸鹽類oral phosphate products藥品)加強標示腎衰竭之相關警語，以提醒醫療人員及病患。

使用sodium phosphate藥品需注意以下臨床問題：1.脫水及血中電解質異常如高血磷、低血鈣、高血鈉、低血鉀。2.急性腎損傷：其中以急性發作型(early-onset)的急性磷酸鹽腎病變(acute phosphate nephropathy)最危急。因此若為年紀較大、患有腎臟疾病、腸阻塞或正在使用可能影響腎臟血流及功能藥物(如利尿劑、ARB、ACEI或NSAIDs)的病人，都應由醫生謹慎評估是否適合使用此藥品。

肆、日常藥物使用注意事項^{2,5}

- 一、大多數藥物可能會持續到結腸鏡檢查的時間，當天要注意服藥的同時，需減低飲水量。
- 二、大腸鏡檢查前一天晚間或當天可能開始使用低渣飲食或禁食，糖尿病患者的降血糖藥物在使用上必須依照醫師的指示，以避免低血糖狀況的發生。
- 三、口服鐵劑會使腸道內殘餘糞便呈黑色及具黏性，增加檢查的困難度，

所以大腸鏡檢查前至少5天，建議停止使用。

四、若患者使用抗血栓藥劑在檢查過程中發現病灶進而行切片檢查或施行息肉切除術可能會有出血的風險，執行者應先與病人及為其開立抗血栓製劑治療的醫師詳細討論，這有助於決定病人是否要停用抗血栓製劑或只是調整劑量。

伍、檢查前飲食需知⁵

大腸鏡檢查前不遵從飲食建議也會影響腸道清潔品質。故檢查前兩天開始低渣飲食(low-residue diet)。低渣飲食一般指的是纖維含量低的食物，可以減少食物經消化後在腸道留下的殘渣量（即糞便量）的食物，如白土司、麵類、稀飯、白飯、去皮/去筋的嫩肉，各種濾過後的蔬菜汁、嫩的葉菜類等，檢查前一晚採取清流質飲料（clear liquids）如白開水、粥湯、魚湯、運動飲料或無渣果汁，檢查當日則以白開水，檢查2小時前患者不宜食用任何液體。牛奶、豆漿禁用，紅色液體會誤判為結腸中的血液或掩蓋黏膜的細部變化，應避免食（飲）用之。

陸、結論

病人若清腸作業準備不完整，會使大腸鏡檢查的完成率下降、延長檢查時間、影響小息肉偵測率和檢查的安全性及困難度及病人是否會再次接受檢查。大腸鏡品質改善是一個永遠的議題，包含選擇一個價錢合理的、效果不錯的而且病人接受度又高的清腸劑，若能提升病人衛教訊息（包含

檢查的前後注意事項、清腸劑使用方式、及飲食準備與限制等資訊），便可進而減少醫療資源的浪費。

柒、參考文獻

1. 衛生福利部公布102年癌症發生資料，2016.04.05。取自 <http://www.hpa.gov.tw/Bhpnet/Web/News/News.aspx?No=201604150001>
2. 邱瀚模,張君照,林俊哲,廖朝聖,董水義,陳建華.高品質大腸鏡檢查指引.臺灣消化醫學雜誌 2012;29(2):195-207.
3. Sherief Shawki and Steven D. Wexner. Oral colorectal cleansing preparations in adults. Drug 2008;689(4):417-437.
4. Polyethylene glycol electrolyte solution. Drug information. Uptodate.
5. Bowel preparation for colonoscopy and flexible sigmoidoscopy in adults. Uptodate.
6. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, et. al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Gastrointest Endosc 2006; 63(7):894-909.

7. 郭育淇,王憲奕,甘偉志,簡志強,蘇世斌,李華玉. 大腸鏡檢查常用清腸劑 Fleet Phospho-soda之藥物不良反應探討. 中華職業醫學雜誌 2011;18HYPERLINK "http://www.airitilibrary.com.lib.chi.mei.org.tw:81/Publication/PublicationIndex/10233660?IssueID=201101280066"(01):29-36.
8. John R. S, Brooks D. C, Shabana F. P, Dayna S. E, Raman M, Mouen A. K, et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015;81(4):781-794.

胃腸道基質瘤(GIST)之簡介與治療

柳營奇美醫院 侯惠君藥師

壹、前言

胃腸道基質瘤是消化道最常見的間葉性腫瘤 (mesenchymal neoplasms)，是起源於胃腸道間葉組織 (mesenchymal tissue) 的軟組織肉瘤，由未分化或多功能的上皮樣或梭形細胞組成，早期其組織形態上與平滑肌類似，而被認為是平滑肌瘤 (leiomyoma) 的一種。1983 年由 Mazur 和 Clark 等人將這類型的腫瘤稱為胃腸道基質瘤，這些腫瘤細胞和平滑肌的肌肉細胞結構不一樣¹。GIST 占所有腸胃道惡性腫瘤的 1-3%。60-70% 的 GIST 生在胃部，小腸占 20-30%，大腸 < 5%，胃腸道其他部位 (食道、網膜、腸系膜、直腸) < 5%²。根據馬偕醫院的回溯性研究指出 3 臺灣每年 GIST 的發生率約為每百萬人 13.74 例，新增病例數每年約 300 例。

貳、病理機轉

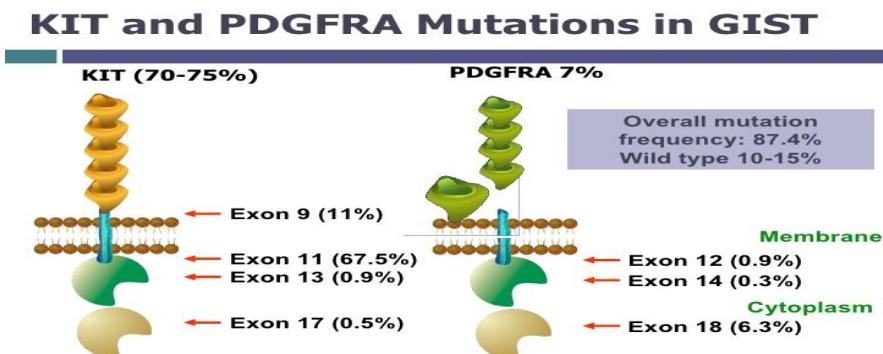
GIST 是由腸胃壁的卡哈氏間質細胞 (interstitial cells of Cajal ; ICC) 或其

幹細胞所長出來。卡哈氏間質細胞是節律點細胞 (pacemaker cell)，屬於自主神經系統的一部分，負責調節腸胃之蠕動，細胞發出信號到腸道的肌肉，引發收縮使腸道內的食物及液體移動。GIST 好發於胃和近端小腸，但也可能發生在消化道的任何部分，包括偶爾發生在網膜、腸繫膜、腹膜等。

約有九成病人的胃腸道基質瘤是因為細胞表面的幹細胞因子接受器 (KIT) 或血小板衍生生長因子接受器

(PDGFR α) 之酪氨酸酶 (tyrosine kinase) 的突變所造成，其中 KIT 佔了 75~80%，而 PDGFR α 僅佔 5~10%。KIT 是 c-kit 前致癌基因(proto-oncogene) 的產物，它會活化位於細胞內的酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 酵素，產生一連串生物反應。在正常 KIT 蛋白質表現的胃腸道細胞中，通常酪氨酸激酶不會持續地作用；但因為 c-kit 基因的突變，酪氨酸激酶便會不斷地持續作用，刺激細胞不斷生長，而造成胃腸道基質瘤。

表一：胃腸道基質瘤中 KIT 和 PDGFR α 的突變⁴



參、臨床症狀

GIST 的臨床症狀通常是非特異性，且根據病灶的部位、大小和生長方式而定。約 70% 的病人才有臨床症狀，但約有 20% 的病人在被診斷以前是無症狀的，而是透過其他手術發現，10% 則是死後解剖時發現。常見的症狀是消化道出血、腹部隱隱作痛、腹部可觸覺的腫塊、噁心、嘔吐、腹脹、食慾不振、體重減輕、吞嚥困難、排便習慣改變、腸阻塞或阻塞性黃疸等。GIST 多發生在第二層的平滑肌組織，因此不容易被發現。由於所有的 GIST 皆可視為惡性腫瘤，因此腫瘤大小、發生位置及分化的惡性度是診斷與治療上最重要的預後因子。

肆、臨床診斷

可以安排影像學檢查例如：食道、

胃及十二指腸鏡檢

(esophagogastroduodenoscopy, EGD) 或正子掃描 (PET scan) 來檢查。電腦斷層及磁振共振攝影用來觀察腫瘤位置及大小，並評估腫瘤是否轉移，內視鏡則可針對皮下腫瘤做內視鏡超音波或切片檢查，正子掃描則能用來針對無法以電腦斷層及磁振攝影確診的病人，做全身的掃描，或追蹤治療效果。GIST 的確診最終還是需要靠病理切片的檢查結果。

GIST 的 TNM (tumor-node-metastasis) 腫瘤分期系統是依據美國癌症分期聯合委員會 (American Joint Committee on Cancer; AJCC) 和國際防癌聯盟 (International Union against Cancer; UICC) 在 2010 年發行的第 7 版癌症分期手冊 (表二)⁵。

表二：胃腸道基質瘤分期

Primary Tumor (T)				
TX	Primary tumor cannot be assessed			
T0	No evidence for primary tumor			
T1	Tumor 2 cm or less			
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm			
T3	Tumor more than 5 cm but not more than 10 cm			
T4	Tumor more than 10 cm in greatest dimension			
Regional Lymph Nodes (N)				
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed			
N0	No regional lymph node metastasis			
N1	Regional lymph node metastasis			
Distant Metastasis (M)				
M0	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
Low mitotic rate: five or fewer per 50 high-power field (HPF); High mitotic rate: more than five per 50 HPF				
ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS				
Gastric (GIST)^a				
Group	T	N	M	Mitotic rate
Stage IA	T1–T2	N0	M0	Low
Stage IB	T3	N0	M0	Low
Stage II	T1	N0	M0	High
	T2	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
Stage IIIA	T3	N0	M0	High
Stage IIIB	T4	N0	M0	High
Stage IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate
Small Intestinal Gastric (GIST)^b				
Group	T	N	M	Mitotic rate
Stage I	T1–T2	N0	M0	Low
Stage II	T3	N0	M0	Low
Stage IIIA	T1	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
Stage IIIB	T2	N0	M0	High
	T3	N0	M0	High
	T4	N0	M0	High
Stage IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate

^aAlso to be used for omentum; ^bAlso to be used for esophagus, colorectal, mesentery and peritoneum.

^cGIST – gastrointestinal stromal tumor
From Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer, 2010.

伍、治療

一、手術治療：

仍是最主要的治療方式。如果腫瘤大小 ≥ 2 公分，則應該要切除，若腫瘤大小 < 2 公分，目前並沒有共識是否要進行手術，若病灶較大或初始切除手術不適用者，此時可先給予 imatinib 2~4 週後，追蹤正子攝影來待評估療效，若對 imatinib 的治療有效，則可見其病灶活性有明顯下降後再進行手術。手術治療方式有內視鏡切除、腹腔鏡微創手術。除非是非常低度風險的 GIST，不然臨床上通常是會復發的，所以術後務必規律地回診定期追蹤。因此目前的 GIST 主要的治療方式為切除手術搭配輔助性標靶藥物治療。

依據美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 的分類方式，可以依腫瘤大小以及有絲分裂像 (mitotic figure) 來區分危險性為非常低 (very low)、低 (low)、中 (intermediate)、以及高 (high) 危險群 (表三)。非常低危險群和低危險群病人的預後較佳，而且腫瘤較不易有轉移情形發生，五年存活率也比中、高危險群來的要高，但仍須要定期進行電腦斷層掃描追蹤。對於中間危險群的病人而言，建議前五年內需要每半年追蹤一次。至於高危險群的病人，則建議前三年需每三到四個月做一次電腦斷層掃描追蹤，第三到五年為每半年追蹤一次，第五年後每年追蹤一次。

表三：疾病進展風險 (%)

有絲分裂像	腫瘤大小	病灶位置			
		胃	十二指腸	空腸/回腸	直腸
$\leq 5/50\text{HPF}$	≤ 2 公分	0%	0%	0%	0%
$\leq 5/50\text{HPF}$	$> 2 \leq 5$ 公分	非常低 (1.9%)	低 (8.3%)	低 (4.3%)	低 (8.5%)
$\leq 5/50\text{HPF}$	$> 5 \leq 10$ 公分	低 (3.6%)	無資料	中 (24%)	無資料
$\leq 5/50\text{HPF}$	> 10 公分	中 (10%)	高 (34%)	高 (52%)	高 (57%)
$> 5/50\text{HPF}$	≤ 2 公分	無資料	無資料	無資料	高 (54%)
$> 5/50\text{HPF}$	$> 2 \leq 5$ 公分	中 (16%)	高 (50%)	高 (73%)	高 (52%)
$> 5/50\text{HPF}$	$> 5 \leq 10$ 公分	高 (55%)	無資料	高 (85%)	無資料

二、藥物治療⁷⁸⁹

(一) Imatinib (基利克, Glivec®)

Imatinib 為小分子蛋白酪氨酸激酶抑制劑 (small molecule protein-tyrosine kinase inhibitor)，是多重標靶藥物，可有效抑制酪氨酸激酶 (tyrosine kinase)，為造成細胞癌化重要的調控蛋白。)、 Kit 及 PDGFR (血小板衍生生長因子，platelet derived growth factor receptor) 之酪氨酸激酶的訊息傳導，讓癌細胞不至於過度活躍進而停止增生。對於無法手術切除或已經轉移的 GIST 病人，建議的起始劑量是每天投與 400 mg，對於未達到足夠療效或繼續惡化的病人，可以將劑量增加到每天 600-800 mg。應持續接受治療直到病情惡化或是無法耐受副作用為止。常見的副作用包括腸胃不適、噁心、嘔吐、腹瀉、疲勞、肌肉疼痛、貧血、水腫及紅疹，針對不同的副作用，可給予不同藥物作症狀治療，增加病人對治療的接受度，提高治療效果。如果 Glivec 引起嚴重的非血液學副作用，必須中止 Glivec 的治療，直到副作用的問題解決。之後，可視副作用剛開始的嚴重性再以合適劑量治療。

若膽紅素升高至正常值上限 3 倍以上或是肝酵素值升高至正常值上限的 5 倍以上時，應即停用 Glivec 直到膽紅素降低至正常值上限的 1.5 倍以下以及肝酵素值低於正常值上限的 2.5 倍以下，治療才可以重新以較低的劑量開始。成年人之劑量必需從 400 毫克減少至 300 毫克或從 600 毫克減少至 400 毫克，兒童之用量從 340 毫克減少至 260 毫克 / 平方公尺 / 天 (mg/m²/day)。

血液學方面的副作用:當有嚴重的嗜中性白血球減少症或血小板減少症發生時,可依據以下建議來降低 Glivec 的劑量或停止 Glivec 治療。

若絕對嗜中性白血球數目(ANC)< 1.0×10⁹ / 公升或血小板<50×10⁹ /公升

1. 停止 Glivec 治療，直到 ANC ≥ 1.5×10⁹ /公升及血小板 ≥ 75×10⁹ /公升。

2. 以先前的劑量(例如：嚴重不良反應發生前) 重新開始 Glivec 的治療。

3. 如果絕對嗜中性白血球數目再次 < 1.0×10⁹ / 公升或血小板 < 50×10⁹ /公升，則重覆步驟 1 的建議。之後，以 Glivec 300 毫克重新開始治療。

(二) Sunitinib (紓癌特, Sutent®)

為多重靶標的酪氨酸激酶抑制劑 (multi-targeted tyrosine kinase inhibitor)，適應症是用於治療晚期 GIST 且已經使用過 imatinib 治療的病人、晚期或轉移性腎細胞癌(renal cell carcinoma) 及胰臟神經內分泌腫瘤 (pancreatic neuroendocrine tumors, pnet)。Sunitinib 除了抑制 BCR-ABL(Breakpoint cluster region-Abelson proto-oncogene)、Kit 及 PDGFR 之酪氨酸激酶的訊息傳導，還可以抑制血管內皮生長因子的接受體 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)，因此能抑制腫瘤組織的血管新生，增加抗癌效果。建議劑量是每次 50 mg 口服，每天一次，按照治療 4 週接著停藥 2 週的時間表給藥。以開水吞服，可以隨餐服用亦可空腹服用。研究指出，針對使用 imatinib 失效

的病人，使用 sunitinib 的平均腫瘤惡化 (tumor progression) 時間分別是 27.3 與 6.4 週 (HR = 0.33; p<0.0001)，此外在整體存活時間 (overall survival, OS) 上面，sunitinib 有明顯優勢 (HR=0.49; p=0.007)¹⁰。常見的副作用包括腹瀉、疲倦、噁心、嘔吐、手足症候群、蛋白尿、血壓上升、甲狀腺功能低下等，通常暫停服藥或減少劑量都可使其不良反應得到控制。建議在使用前及 使用期間定期檢查甲狀腺功能及血鈉值，若 發現甲狀腺功能低下，則以甲狀腺素補充治療，並提防嚴重低鈉血症之發生。

(三) Regorafenib (癌瑞格，Stivarga)

與 sunitinib 同為多重靶標的酪氨酸激酶受體抑制劑，能抑制影響血管新生的相關 激酶 VEGFR1~3、TIE2，並抑制癌化 Kit、RET、RAF1、BRAF、BRAFV600E 及透過抑制 PDGFR 及 FGFR (fibroblast growth factor receptor, 纖維母細胞生長因子受體) 來影響腫瘤微觀的環境，進而抑制腫瘤生長。它在 2012年9月被美國食品暨藥品管理局核准用於治療轉移性大腸直腸癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC)，隔年2月取得 GIST 的適應症，成為第3個治療 GIST 的藥物，主要用於接受過 imitinib 和 sunitinib 治療後但無法手術切除的局部晚期或轉移的 GIST，屬於第三線的標靶藥。衛生福利部於 2013年10月核准用於治療轉移性大腸直腸癌病人，是延緩疾病惡化、延續生命的新選擇。議劑量是一個服藥週期為 28 天，每週期的前 21 天，每天口服 160 mg。持續接受治療直到病況惡化或無法耐受毒性。服用此藥時，需整顆吞下並配合脂肪含量低於 30% 的低脂飲食。Regorafenib 主要經由 CYP3A4 以及 UGT1A9 進行代謝，所

以，服藥期間避免與強效型 CYP3A4 誘導劑 (例如 rifampin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 及聖約翰草) 或抑制劑 (例如 clarithromycin、葡萄柚汁、itraconazole、ketoconazole、posaconazole、telithromycin 及 voriconazole) 合併使用。最常見的副作用為全身無力、疲倦、食慾降低、高血壓、腹瀉、感染、手足症候群及皮疹或脫屑。

陸、結論

目前尚未發現胃腸道基質瘤與任何危險因子有直接相關，所以一旦發現腸胃道有任何不適或異常狀況時，建議要立即求診。若診斷為 GIST，即使手術無法完全切除，也可使用標靶藥物治療，得以廣效性地抑制復發的腫瘤，而延長病人的生命，配合醫囑與治療，有效抗癌，則此癌症絕對不再是不治之症。

柒、參考資料

1. 2016 American Cancer Society, Inc. All rights reserved. The American Cancer Society is a qualified 501(c)(3) tax-exempt organization. Cancer.org is provided courtesy of the Leo and Gloria Rosen family.
2. 國家衛生研究院
3. Tzen CY, Wang JH, Huang YJ, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumor: a retrospective study based on immunohistochemical and mutational analyses. Dig Dis Sci 2007; 52:792-797.
4. Mullady DK1, Tan BR. A multidisciplinary approach to the

- diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Aug;47(7):578-585.
5. George D Demetri, MD, Jeffrey Morgan, MD, Chandrajit P Raut, MD, MSc. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST. *UpToDate.* Jan 2014.
 6. Rammohan A1, Sathyanesan J, Rajendran K, et al: A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2013 Jun 15;5(6):102-112.
 7. Micromedex 2.0
 8. Rajendra R, Pollack SM, Jones RL. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol.* 2013 Feb;9(2):193-206.
 9. Koshenkov VP1, Rodgers SE. Adjuvant therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Oncol.* 2012 Jul;24(4):414-418.

末期腎衰竭貧血藥物治療簡介

佳里奇美醫院 祁國棟藥師

壹、前言

由於高齡化社會的影響，末期腎衰竭之發生率及盛行率甚高，而末期腎衰竭病人大多需要接受長期連續透析治療，因此耗用健保醫療資源甚巨。貧血又是末期腎衰竭最重要的併發症之一，隨著腎功能變差，貧血程度也會愈趨嚴重。末期腎衰竭病人貧血，它最主要的可能原因是腎臟紅血球生成素(erythropoietin, EPO)生成的減少。其次則是鐵的缺乏，其他可能的原因包括慢性感染或炎症反應，腎骨病變(副甲狀腺功能亢進合併骨髓纖維化，鋁中毒，尿毒性物質抑制骨髓功能)，紅血球病症(hemoglobinopathy)，營養不良，惡性腫瘤，藥物，其他出血失血及溶血症等¹。治療重點在於改善生活品質及減少輸血頻率。

貳、貧血的原因與評估²

末期腎衰竭病人貧血的可能原因主要為：紅血球製造不足(EPO不足)、紅血球壽命縮短(正常人紅血球平均壽命為120天，而透析患者只有70-80天)、鐵質缺乏、葉酸或維生素B12缺乏、腸胃道出血(可見到解黑大便，或大便使潛血反應呈陽性)、營養不良等；一般來說，洗腎病人貧血主要是紅血球製造較少，表現以正常紅血球平均體積、正常紅血球平均血紅素量為主，和慢性病貧血(anemia of chronic disease)表現類似；若為大球性貧血，要懷疑維他命 B12 或葉酸缺

乏；若為小球性貧血，則要考慮缺鐵性貧血(iron deficiency anemia)或遺傳性血紅素疾病，例如地中海型貧血

(thalassemia)。洗腎貧血病人常併有缺鐵性貧血，鐵質缺乏也會使骨髓對紅血球生成素的反應變差，補充鐵質可改善血紅素生成刺激劑的治療效果；因此，貧血的初始檢驗宜包含缺鐵性貧血的評估。臨床上，可利用血清鐵蛋白和血清運鐵蛋白飽和度來評估體內鐵的狀況。雖然維生素 B12 或葉酸缺乏造成的貧血較少見，然而因為維生素B12或葉酸缺乏很容易診斷也很容易治療，所以仍建議做為貧血的初始評估項目，其他評估貧血的檢查，則視臨床狀況而定。

參、治療的藥物

一、血紅素生成刺激劑：erythropoiesis stimulating agents (ESAs)

紅血球生成素是一種蛋白質賀爾蒙，它可以刺激骨髓產生紅血球預防貧血；貧血會使病人疲勞，沒有活力，當紅血球不定，而供給體內細胞氧份不夠時，無法供給肺部至全身所需要的氧份，而使病人有怠倦感，紅血球生成素刺激產生紅血球預防貧血，大大的改善洗腎病人的徵狀。

1、人工基因重組合成的 EPO (Recombinant Human Erythropoietin, rHuEPO)

人體內的紅血球生成素是由 165 個氨基酸所組成。因為末期腎衰竭病人本身無法分泌足夠的紅血球生成素，所以

須要額外補充。目前臺灣上市人工合成的短效紅血球生成素有：宜保利血 (Eprex, EPO- α)、容可曼(Recomon, EPO- β)。人工合成的紅血球生成素在室溫下都不安定，必須冷藏於 2°C~8°C。EPO- α 及 EPO- β 和人體的紅血球生成素有相同的胺基酸和碳水化合物組成，兩者靜脈注射的半衰期約 4~12 小時，經皮下注射的半衰期約 12~24 小時，一般建議的起始劑量是：每週每公斤體重約 80~120 單位，分成二至三次給予，或是每週注射三次，每次劑量 20~50 單位/公斤體重為準³。皮下注射效果優於靜脈內注射，所以可將劑量減少到約三分之一^{4,5}。

2、Darbepoetin Alpha

研究發現 EPO 結構中的蛋白質 N 端結合的糖基化位置(N-linked glycosylation site)越多時，其半衰期越長，在體內的作用效果也越大，長效紅血球生成素(Darbepoetin alfa)增加了兩個氮鍵結長鏈，提供增加蛋白質在體內的穩定性和延長半衰期；碳水化合物含量增加也使它不容易被分解，故半衰期靜脈注射達 25 小時，皮下注射可達 48 小時，一般給藥頻率為一至二禮拜一次。初始劑量為皮下注射每週每公斤體重 0.45 mcg 或每兩週每公斤體重 0.75 mcg。1 mcg 的 darbepoetin alfa 相當於 200 U 的 EPO- α 6。

3、Continuous EPO receptor activator (CERA)

超長效紅血球生成素 Mircera(Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)又稱為 CERA(continuous erythropoiesis receptor activator)，它是紅血球生成素接上聚乙二醇 PEG(polyethylene glycol)長鏈，故

更不容易被分解，可以產生持續的效果，半衰期靜脈注射或皮下注射都可達到 130 小時以上，相當於 darbepoetin alfa 的五倍左右。大部分的病人對 CERA 具有良好耐受性。在 Phase III 研究中顯示，每兩週一次皮下注射 CERA (0.6 mcg/kg)對於改善貧血的效果相當於每週一次皮下注射 darbepoetin (0.45 mcg/kg)⁷。每兩個禮拜施打一次 CERA，等到血紅素穩定的時候，再換成四個禮拜施打一次，即可以維持和傳統紅血球生成素一樣的效果⁸。

二、鐵劑：

對洗腎病人的隨機對照試驗顯示，相較於口服鐵劑使用，靜脈鐵劑可達到較高血色素⁹。目前注射型鐵劑有 iron dextran、ferric gluconate complex、iron sucrose、ferimoxitol、以及 ferric carboxymaltose 等五種成分，台灣目前僅有前三種上市；美國 FDA 則已核准前四種注射型鐵劑上市，其分子大小、在體內的藥物動力學、副作用都有差異¹⁰，簡單說明劑量使用如下：

Iron dextran 首次使用前應給予測試劑量 25 mg 以靜脈緩慢注射五分鐘，並至少持續觀察 30-60 分鐘，若病人沒有過敏反應，其餘劑量可<50mg/分鐘速率繼續注射，或稀釋在 250-1000mL 生理食鹽水輸注 1-6 小時。Iron dextran 以靜脈給藥最高單次可以給予 1000 mg。

Ferric gluconate 單次最高劑量可給 125 mg，稀釋於生理食鹽水靜脈輸注 20-30 分鐘。

Iron sucrose 僅限靜脈注射，藥品說明書建議單次最高可投予 100 mg。洗腎病人搭配紅血球生成素的建議劑量是每 2 至 3 週給藥(靜脈輸注需要一小時)。

Ferumoxitol 是注射型鐵劑的一種

新產品，2009 年在美國上市，FDA 核准 ferumoxytol 用於慢性腎衰竭或洗腎病人的缺鐵性貧血治療，給藥方式可一次快速靜脈注射高達 510 mg 元素鐵(17 mL，注射時間大於 1 分鐘)。

Ferric carboxymaltose，商品名為 Injectafer® 750 mg/15 mL(2013 年 7 月在美國 FDA 核准上市)，體重大於 50 kg 成人建議劑量：750 mg 以 100 mg/分鐘的速率緩慢靜脈注射，或稀釋成≥ 2 mg/mL 靜脈輸注超過 15 分鐘，7 天後可給第二次 750 mg 劑量。

三、葉酸和維生素 B 群：

葉酸和維生素 B 群均為水溶性，易由透析過程中流失，故洗腎病人應額外補充葉酸及維生素 B 群。

肆、結論

治療慢性腎衰竭貧血除了紅血球生成素的給予外，另外就是鐵質的補充。目前紅血球生成素治療目標，2012 年 KDIGO(美國 Kidney Disease: Improving Global Outcome) guideline 建議，若是已進入透析的病人，當血色素在 9-10g/dl 時，紅血球生成素可開始使用來避免血色素低於 9g/dl，但也建議紅血球生成素治療血色素不超過 13g/dl¹¹。

伍、參考文獻

1. Drueke TB. R-HuEPO hyporesponsiveness - who and why? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl2): 62-8.
2. 台灣慢性腎臟病臨床診療指引 2015.p.392-94.

3. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1146-1155.(1+)
4. Madougall IC. The management of anaemia in chronic kidney disease-current and future issues. *Eur Ren Genitourin Dis* 2006; 35-6.
5. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S11-145.
6. McDougall IC. Once-weekly erythropoietic therapy: is there a difference between the available preparations? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2047-51.
7. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, et al. CERA corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 337-47.
8. Levin NW, Fishbane S, Canedo FV, et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta 10r haemo globin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007; 370: 1415-21.
9. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients

- treated with erythropoietin. *Kidney Int.* 1996;50(5):1694-1699.(1+)
10. Cook, Kristen et al. DiPiro J (Editor),
Pharmacotherapy: A
Pathophysiologic Approach, Chap
109: Anemias, McGraw Hill
Professional, 8th Edition
 11. Kidney Disease Improving Global
Outcomes (KDIGO) Anemia Work
Group. KDIGO clinical practice
guideline for anemia in chronic
kidney disease. *Kidney Int (Suppl)*
2012; 2: 279-335.

訊息公告：

為提升國人藥物食品安全知識，衛生福利部食品藥物管理署每週發行「藥物食品安全週報」，內容包括藥品管理、食品安全、醫療器材審查、化粧品管理、管制藥品濫用防制、檢驗技術、實驗室管理、消費新知、廣告管理及食藥衛教宣導等多面向資訊，並有電子報訂閱(訂閱網址：<http://consumer.fda.gov.tw/ENews/List.aspx?code=5010&nodeID=443>)及手機平板 APP(華人健康 APP->政府專區->藥物食品安全週報)等多元訂閱方式

