

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：李 經 維
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物不良反應報告： 疑似 Warfarin 引起之嗜伊紅性 肋膜積液

單子豪、王瓊儀

前言

嗜伊紅性肋膜積液 (Eosinophilic pleural effusion) 為一種罕見的肋膜疾病，當病人發生肋膜積液且同時於肋膜液中檢驗到高於 10% 的嗜伊紅性白血球時，定義為嗜伊紅性肋膜積液 [1]。正常情況下，肋膜液中的組成細胞並不包含嗜伊紅性白血球，主要組成為巨噬細胞以及淋巴球。

常見可能造成嗜伊紅性肋膜積液的病因，包括肋膜創傷或侵入性手術導致血液與氣體進入肋膜腔，例如先前曾接受胸腔穿刺術 (Thoracentesis)、胸腔鏡手術 (Thoracoscopy) 等。其他可能病因包含惡性腫瘤、感染性疾病、自體免疫疾病等 [2]。

本文為一疑似使用 warfarin 後發生嗜伊紅性肋膜積液的案例報告。

案例報告

一位 72 歲男性病患，身高 161 公分，體重 69.8 公斤，過去病史包括高血壓、末期腎病並接受腹膜透析治療。長期用藥包括使用 warfarin 2.5 mg QD 治療下肢深部靜脈栓

塞，以及其他高血壓、血脂等慢性用藥，過去並無藥物過敏記錄。此次因為呼吸困難就醫，入院時接受胸腔 X 光檢查，發現病人右側肺部有大範圍的肋膜積液；給予病人進行腹膜透析時有超過率不足的情形 (Ultrafiltration failure)，因此懷疑為橫膈膜損傷導致腹膜透析液流入肋膜腔中所致的肋膜積液。後續安排胸腔穿刺術並放置引流管 (pigtail) 引流積液，同時改為血液透析。入院一周後仍有引流出大量積液，並於肋膜液中檢驗出高達 23% 的嗜伊紅性白血球，懷疑可能有其他原因導致病人持續產生大量肋膜積液。

病人隨後接受一系列相關檢查，包括支氣管鏡檢、胸水細菌與病毒培養、細胞學、心臟超音波、自體免疫抗體、寄生蟲抹片檢查等，結果顯示病人並無惡性腫瘤、感染性疾病、自體免疫疾病等跡象。排除以上可能原因後，照會臨床藥師，懷疑可能是 warfarin 所引起，因此停用，並改用 apixaban 治療深部靜脈栓塞。換藥後病人之積液引流量並無改善，且依然有驗出嗜伊紅性白血球。經下肢都卜勒超音波檢查後，確認病人已無明顯栓塞情形，於換藥 3 天後停用 apixaban。

停用 apixaban 後隔天，肋膜積液情形隨即有明顯好轉 (引流液皆低於 100 毫升)，於停藥三天後移除引流管，並通報藥物不良反應。為進一步確認該症狀是否為 warfarin 所引起之不良反應，在停藥 1 週後再次嘗試給

予 warfarin 2.5 mg，在加藥後第 3 天與第 8 天的影像學檢查中發現肋膜液僅有些微增加。後續由於病人臨床狀況穩定，便出院待後續門診追蹤，因無明顯栓塞證據，因此病人後續便停用 Warfarin。

討論

一、文獻回顧：

過去曾報導引起嗜伊紅性肋膜積液不良反應相關案例的藥物包括 dantrolene、valproic acid、warfarin 等 [3, 4]，由於臨床表現因不同藥物有所不同，發生時間由短至數天至某些藥物使用長達 12 年後才發生。

Warfarin 引起的嗜伊紅性肋膜積液，過去僅有兩篇案例報告（表一）。第一篇案例病人使用 warfarin 9 個月後發生，停藥後症狀便有所改善，再嘗試給藥後隨即增加積液，因此再次停藥，最終在不良反應發生 6 個月後完全恢復 [4]。第二篇案例病人因肺動脈栓塞產生肋膜積液，使用 warfarin 1 個月後發現積液情形更加嚴重，停藥後症狀便有所改善，再嘗試給藥後積液產生立刻增加 [5]。這 2 個案例與本案皆進行相關檢驗，並排除其他可能病因，且病人皆為使用 warfarin 一段時間後發生嗜伊紅性肋膜積液，warfarin 皆未使用過量；但再嘗試給藥後本案例並未如文獻報告案例一樣發生積液增加的情形。

二、可能機轉：

對於 warfarin 或是其他藥物引起嗜伊紅性肋膜積液的可能機轉，目前尚無明確定論，可能的假說如下：warfarin 的抗凝血機制，可能造成肋膜自發性或繼發性出血，當肋膜液中伴隨紅血球的存在時，可能誘發全身性或局部性細胞反應，進而造成血中或肋膜液中伴隨較多的嗜伊紅性球 [6]。

本案例病人與文獻案例皆在肋膜積液中檢驗到少量紅血球，且當本案從 warfarin 轉換使用 apixaban 後，其積液中的紅血球有顯著增加，同時積液亦有些微增加的情形，雖然過去 apixaban 並未有嗜伊紅性肋膜積液的相關報告，然而有鑑於 warfarin 與 apixaban 同為抗凝血劑，因此不排除該不良反應可能與抗凝血劑造成的出血相關。

三、處置

嗜伊紅性肋膜積液的處置，首先應找出引起的可能原因，若懷疑與藥物相關，應先暫停使用。對於伴隨以下三種情形之一的病人，可考慮使用類固醇治療：（一）急慢性嗜伊紅性肺炎、（二）嗜伊紅性球血症、（三）反覆引流仍持續發生嗜伊紅性肋膜積液 [1]。

四、藥物不良反應相關性評估：

以 Naranjo scale 評估本案例 warfarin 導致嗜伊紅性肋膜積液的可能性為 3 分，屬於可能（表二）。由於病人停用 warfarin 後改用同類藥物 apixaban，因此無法確定停用 apixaban 後的立即改善是否為 warfarin 的延遲反應；除此之外，再次使用 warfarin 的反應也未如過去案例報告的反應顯著，加上病人在第一次停用後積液情形改善後即拔除引流管，因此再次給藥時僅能以影像學檢查判斷其反應，無法得知積液量或積液中的嗜酸性球數等更加客觀的證據，因此 Naranjo scale 的問題 3 與 4 皆評估為不知。

由於病人先前曾接受過胸腔穿刺術引流，且病人亦有長期間歇性嗜伊紅性球血症，後續臨床亦懷疑可能與病人入院期間所使用的透析機有關，綜合以上評估，認為病人該次嗜伊紅性肋膜積液可能是多重因素所致。

結論

Warfarin 誘導的嗜伊紅性肋膜積液仍屬於相對罕見的藥物不良反應，有鑑於臨床上 warfarin 的大量使用，當病人出現相關症狀時，若同時使用 warfarin 或有其他可能因素時，應有一定的警覺心，安排相關檢驗，找出可能致病因素。

參考資料

1. Kalomenidis et al. Eosinophilic pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*, 2003; 9(4): 254-60.
2. Oba et al. The prevalence and diagnostic significance of eosinophilic pleural effusions: a meta-analysis and systematic review. *Respiration*, 2012;83(3):198-208.
3. Huggins et al. Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med*, 2004;25(1): 141-53.
4. Kuwahara et al. Warfarin-induced eosinophilic pleurisy. *Intern Med*. 1995; 34(8): 794-6.
5. Jo et al. Warfarin-induced eosinophilic pleural effusion. *Korean Circ J*, 2011; 41(2): 109-12.
6. Nasiłowski et al. Hemothorax with high number of eosinophils following warfarin overdose. *Pneumonol Alergol Pol*. 2002; 70(9-10): 496-503.

表一、相關案例報告文獻比較表

| | 本案例 | 文獻案例 1 | 文獻案例 2 |
|----------------|---|------------------------------|--------------------|
| 年齡/性別 | 72 歲/男性 | 51 歲/男性 | 29 歲/男性 |
| Warfarin 適應症 | DVT | Anticoagulant following CABG | Pulmonary embolism |
| Warfarin 劑量 | 5 mg/d | 2.5 mg/d | 4 mg/d |
| Eos (PF/Blood) | 23%/9.1% | 57%/18.1% | 26%/6% |
| PT/INR | INR: 1.5 | PT: 100% | INR: 1.68 |
| 潛伏期 | 2.5 年 | 9 個月 | 1 個月 |
| 處置 | 停用，並有再次給藥 | 停用，並有再次給藥 | 停用，並有再次給藥 |
| 再度發生不良反應 | N | Y | Y |
| 多久緩解 | Rechallenge 前症狀已顯著改善，rechallenge 後症狀並無顯著變化，影像學上積液僅些微增加。 | 不良反應發生六個月後完全恢復。 | 不良反應發生十六天後症狀緩解。 |
| Reference | - | Kuwahara et al, 1995 | Jo et al, 2011 |

表二、Naranjo scale 評估結果

| | | | |
|------------------------------------|--------------|-------|--------------|
| 1.此不良反應是否有研究報告確定？ | 是(+1) | 否(0) | 不知(0) |
| 2.此不良反應是否發生於服藥之後？ | 是(+1) | 否(-1) | 不知(0) |
| 3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？ | 是(+1) | 否(0) | 不知(0) |
| 4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？ | 是(+2) | 否(-1) | 不知(0) |
| 5.有沒有其他原因(此藥以外)可以引起同樣之不良反應？ | 是(-1) | 否(+2) | 不知(0) |
| 6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？ | 是(-1) | 否(+1) | 不知(0) |
| 7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？ | 是(+1) | 否(0) | 不知(0) |
| 8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？ | 是(+1) | 否(0) | 不知(0) |
| 9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？ | 是(+1) | 否(0) | 不知(0) |
| 10.此項不良反應是否有客觀的證據？ | 是(+1) | 否(0) | 不知(0) |
| ≥9 分：確定；5-8 分：極可能；1-4 分：可能；≤0 分：存疑 | 總分: 3 分 | | |