

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
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

Fluoroquinolone 與小兒族群 骨骼肌肉不良反應之相關性

徐憶芬¹、高淑敏

前言

Fluoroquinolone (FQ) 於臨床治療範圍廣泛，至今已有四代藥品上市，共計 30 個品項。然而，在美國僅有 ciprofloxacin 與 levofloxacin 兩項藥品，被有條件的限制使用於小兒族群。英國則限制 FQ 使用於囊性纖維化 (cystic fibrosis) 小兒病患之上呼吸道感染。台灣有一部分 ciprofloxacin 之許可證，載明核准用於 1-17 歲因大腸桿菌引起之複雜性泌尿道感染和腎盂腎炎，或核准用於 5-17 歲與綠膿桿菌有關之囊腫性纖維化產生急性肺部惡化，或小兒接觸後吸入性炭疽病。臺灣健保署則限 levofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin 使用於 18 歲以上成人，否則不予給付。限制 FQ 用於 18 歲以下小兒病患原因，除了避免抗藥性之產生外，主要是考量 FQ 在小兒族群可能引起骨骼肌肉的不良反應。

小兒骨骼肌肉不良反應

從 1962 年第一個 quinolone 藥品 nalidixic acid 上市後，FQ 藥品陸續被發現可能與骨關節炎、肌腱炎、肌肉疼痛等有關，統稱為骨骼肌肉不良反應。

自 1972 年許多藥物不良反應案例陸續被

本期要目

- Fluoroquinolone 與小兒族群骨骼肌肉不良反應之相關性……………徐憶芬、高淑敏
- 藥物介紹：Rizatriptan……………李玟芸、李惠娟
- 藥物介紹：Ticagrelor……………林彥君、黃千惠

發表，1977 年開始進行 FQ 引起骨關節、肌腱、肌肉毒性等相關動物試驗，發現給予 FQ 後，在尚未發育成熟動物下肢載重關節的滑膜上，經組織學切片檢查，可以觀察到出現裂縫、腐蝕等滑膜發炎的表現；經電子顯微鏡觀察，則可看到關節軟骨細胞出現壞死與水泡、軟骨細胞基質之膠原蛋白與糖蛋白流失等現象。

由已發表的骨骼肌肉不良反應案例，以 14 歲至 17 歲小兒為主要族群，部分專家因此認為，若 FQ 使用於小兒族群，可能有較高機率發生骨骼肌肉等藥物不良反應。

引起骨骼肌肉不良反應之機轉

FQ 引起骨關節、肌腱、肌肉不良反應的明確機轉仍未明，但是，根據目前動物試驗結果，被認為可能之機轉如下：

1. FQ 具有特殊藥物結構，會與鎂離子產生嵌合，使鎂離子在細胞內含量下降，干擾、阻斷細胞外基質 (extracellular matrix) 與軟骨細胞 (chondrocyte) 的訊息傳遞，造成軟骨細胞自我凋亡 (apoptosis)。
2. FQ 刺激基質降解蛋白酶 (matrix-degrading

¹財團法人醫藥品查驗中心

protease)，減少基質中膠原蛋白及醣蛋白形成，並且抑制肌腱、細胞增生，因此造成肌腱炎（tendinitis）或肌腱斷裂（tendon rupture）的毒性表現。

3. FQ 刺激氧化壓力，消耗 glutathione 引起肌腱、軟骨毒性。
4. FQ 藥理機轉為藉由抑制細菌 DNA gyrase，進而抑制細菌複製、轉錄。理論上，FQ 對於人類細胞內 DNA gyrase 的影響甚低，但是 FQ 在骨關節腔濃度為血漿的 10 倍，部分研究者認為，當人類關節軟骨細胞及肌腱細胞處於高濃度狀態下，仍可能受 FQ 抑制 DNA gyrase 的作用而受到抑制，減少細胞增生、分化，而引起骨關節、肌腱毒性表現。

藥物不良反應之相關研究

FQ 是否會造成小兒族群引起骨骼肌肉不良反應，一直充滿爭議。回顧近 10 年，對於 FQ 是否引起小兒族群骨骼肌肉相關不良反應的大型研究，主要以美國、法國及中南美洲地區為主。

1. 美國

2002 年以美國健康保險資料（United Health Care Research Database）收錄 6,000 位 19 歲以下小兒病患，選取 ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin 三項 FQ 藥品與 azithromycin 相比較，評估病患在給藥後 60 天內，被診斷關節（joint）、軟骨（cartilage）、肌腱（tendon）或步態不穩（gait）相關 ICD-9 Code 疾病的發生率。研究結果顯示，使用 ciprofloxacin 與 ofloxacin 的不良反應發生率約 0.82 %，levofloxacin 為 0.8 %，控制組 azithromycin 則約 0.78 %。經年齡、性別校正，相對於 azithromycin 引發不良反應的風險為 1.08（95 % CI:0.77-1.52），作者認為這三項 FQ 藥品在小兒族群，並無較高引起骨骼肌肉

不良反應的風險。

2. 法國

2003 年在法國的世代研究，則提出不同的觀察結果。此篇研究收錄多個法國小兒科醫學部門共 525 位 19 歲以下小兒病患，其中 68 位（33 %）為囊性纖維化病患，從開始給予 ciprofloxacin 或 ofloxacin 或 pefloxacin 到停止治療後 15 天，由研究人員以 Naranjo algorithm 進行不良反應評估，評估項目包括關節痛、關節腫脹、肌痛、肌腱炎。研究結果，pefloxacin 引起骨骼肌肉不良反應的發生率約 18.2 %，ciprofloxacin 約 3.3 %。使用 FQ 引起不良反應發生率約 3.8 %，高於控制組非 FQ 藥品 0.4 %。而發生不良反應的小兒病患，有 20 % 為囊性纖維化病患。該篇研究支持 FQ 應限制使用於小兒病患，並且認為年齡 ≥ 6 歲以上的小兒，為主要的風險族群。

3. 美國與中南美洲

2007 年以美國與中南美洲為研究地點的多中心臨床試驗，共收錄 2,523 位平均年齡為 3.2 歲的小兒病患，以 levofloxacin 與非 FQ 抗生素進行不良反應發生率比較。經由研究者以電話訪問方式，在停藥後兩個月至一年進行追蹤。結果顯示，使用 levofloxacin 組在第二個月骨骼肌肉不良反應發生率約 2.1%，高於控制組 0.9 %（ $P=0.04$ %）；第 12 個月發生率，levofloxacin 為 3.4 %，控制組為 1.8 %（ $P=0.03$ ）。因此，作者認為 levofloxacin 有較高不良反應發生率。

綜合目前文獻，FQ 引起小兒骨骼肌肉相關不良反應，以關節痛、關節炎最為常見，好發部位為膝部、髖部及肩部。其次則為肌腱或關節異常、活動力下降、僵直、肌肉疼痛。

目前對臨床案例之觀察，使用 FQ 到發生不良反應的時間差異性很大，有最短從開始給

藥第一天便發生，至最長給藥後三週才發生。但是，這些不良反應皆屬可逆性，在停藥一段時間後，不良反應的症狀便會逐漸改善至完全復原。相較於動物試驗，認為 FQ 引起毒性的反應與劑量及時間相關，但在人體觀察研究，則認為不良反應的表現與劑量或給藥時間可能無直接相關。目前對於 FQ 引起之關節肌肉毒性，以停藥為主要建議處置方式。FQ 藥品引起骨骼肌肉不良反應毒性與發生率如表一。FQ 引起骨骼肌肉不良反應發生時間(onset time)與緩解時間(resolve time)如表二。

臨床需求與建議

儘管從 1972 年開始，有專家認為 FQ 使用於小兒族群，可能引起骨骼肌肉相關不良反應，然而，至 2006-2008 年間，美國仍約有 2% quinolones 藥品開立於 18 歲以下小兒族群。而臺灣 FQ 於 18 歲以下小兒病患之處方盛行率，自 2001 年中央健保局限制抗生素開立起，由 2000 年 5.34 % 下降至 2010 年仍有 1.43 %。

2006 年，美國小兒科醫學會(the American Academy of Pediatrics)建議 FQ 於小兒族群應限制使用。當小兒病患無其他治療選擇，且臨床益處大於風險情況下，才將 FQ 列為第二線或第三線選擇。FQ 於 18 歲以下小兒族群的 10 項建議治療適應症，如下：

1. 炭疽熱(bacillus anthracis)。
2. 綠膿桿菌等多重抗藥性細菌引起的泌尿道感染。
3. 綠膿桿菌等多重抗藥性細菌引起的嚴重中耳炎。
4. 巨環素抗藥性肺炎黴漿菌(macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*)感染。
5. 囊性纖維化(cystic fibrosis)或其他嚴重慢性肺病病童有綠膿桿菌等多重抗藥性細菌之肺部感染。

6. 多重抗藥性腸胃道感染：沙門氏菌、痢疾桿菌、霍亂弧菌、空腸曲狀桿菌。
7. 綠膿桿菌等多重抗藥性細菌引起之急性或慢性骨髓炎。
8. 分枝桿菌感染：多重抗藥性結核菌、中樞神經系統結核、非結核分枝桿菌感染。
9. 抗藥性細菌引起的敗血症與腦膜炎，無其他適當抗生素可治療。
10. 免疫功能低下兒童之革蘭氏陰性菌感染或使用廣效抗生素治療但無治療反應。

目前台灣小兒科醫學會對 FQ 的使用建議，也大致依循美國小兒科醫學會的建議準則。2007 年由國衛院制定的「肺炎臨床診療指引」以及 2008 年由臺灣兒科醫學會制定的「兒童社區肺炎處置建議」，新增「若屬 *Legionella species* 引起的社區肺炎，可以使用 ciprofloxacin 為第二線治療選擇」。2010 年，美國感染學會建議，若小兒族群對第一線 β -lactam 抗生素有嚴重不良反應，則可改以 ciprofloxacin 與 metronidazole 併用。

總結

目前 FQ 是否會造成小兒族群有較高骨骼肌肉不良反應之風險，仍充滿爭議，而目前所發表的文獻收錄之小兒病患，因未完全排除潛在可能引起骨骼肌肉不良反應的疾病(例如：囊性纖維化)，故這些文獻資料是否能外推至臺灣小兒病患，仍屬可議。而綜合文獻資料，這些骨骼肌肉不良反應在停藥後大多可恢復，因此，建議在臨床風險評估後，確實有必要使用 FQ 之小兒病患，應即時給藥，並監測不良反應，以免延誤治療。

參考文獻

1. Riley, G., S. Fenwick, and B. Hazleman, The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. Am J

表一、FQ 引起骨骼肌肉不良反應毒性與發生率[1-5]

相關研究	藥品毒性與骨骼肌肉不良反應發生率		毒性與劑量、時間關係
細胞毒性試驗	Pefloxacin>Ciprofloxacin>Ofloxacin $\geq$ Levofloxacin		與劑量、時間相關
不良反應案例報告	Pefloxacin > Ciprofloxacin> Nalidixic acid		無相關性
人體觀察研究	藥品	骨骼肌肉不良反應發生率	
	Ciprofloxacin	0.82 %-9.3 %	
	Ofloxacin	0.82 %	
	Pefloxacin	18.2 %	
	Levofloxacin	0.8 %-2.1 %	
	非 FQ 抗生素	0.4 %-6.0 %	

表二、FQ 引起骨骼肌肉不良反應發生時間與緩解時間[6,8]

骨骼肌肉不良反應	發生時間	緩解時間
關節炎 (Arthritis)	1-8 天	1 天- 4 週
軟骨損傷 (Cartilage injury)	-	8 週
肌腱症狀 (Tendon symptoms)	1-2 天或週	-
肌腱斷裂 (Tendon rupture)	2-3 週	6 週

- Sports Med, 2001. 29(2): p. 262-3.
- Pouzaud, F., et al., In vitro discrimination of FQs toxicity on tendon cells: involvement of oxidative stress. J Pharmacol Exp Ther, 2004. 308(1): p. 394-402.
- Yee, C.L., et al., Tendon or joint disorders in children after treatment with FQs or azithromycin. Pediatr Infect Dis J, 2002. 21(6): p. 525-9.
- Chalumeau, M., et al., FQ safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. Pediatrics, 2003. 111(6 Pt 1): p. e714-9.
- Noel, G.J., et al., Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. Pediatr Infect Dis J, 2007. 26(10): p. 879-91.
- The selection and use of essential medicines. World Health Organ Tech Rep Ser, 2011(965): p. i-xiv, 1-249.
- Mederic M. Hall, M., Jonathan T. Finnoff, DO, Jay Smith, MD, Musculoskeletal Complications of FQs Guidelines and Precautions for Usage in the Athletic Population. American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, 2011. 3: p. 132-142.
- Committee on Infectious Diseases, A.A.o.P., The Use of Systemic FQs. Pediatrics, 2006. 118: p. 1287-92.
- 徐憶芬, 高雅慧, FQ 於臺灣小兒病患使用之處方型態分析. 102 年 6 月.