



發行人：楊 俊 佑
 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

Suspected colchicine induced myopathy

盧孟展、余蕙宏

案例描述

65 歲女性(158 cm/76.65 kg)，有高血壓、慢性腎病第 4 期和痛風病史。107/09/07 病人因全身性的虛弱無力並且伴隨肌肉疼痛和胸悶的情況因而就診。病人在急診時被發現肝、腎指數都有上升的情況，並且肌酸激酶(creatinine kinase, CK)也有上升的趨勢。當時病人一系列的檢測如登革熱、內分泌和腹部超音波都沒有任何的發現，因此僅給予支持性療法。直到 107/09/13 時，病人情況開始出現變化，意識變得比較不清楚，並且肌肉力量和反應有衰退的趨勢，CK 數值也上升到了 1567 U/L。而後在神經科醫師的檢測下，懷疑可能是 Guillain-Barre

syndrome 所引起的運動感覺神經多發性病變(sensorimotor polyneuropathy)導致；風濕免疫科醫師在回顧了病人的用藥後，則懷疑可能是治療痛風的藥品 – colchicine 在慢性腎病的病人過量使用而導致，因此轉入加護病房做後續治療觀察。

在加護病房期間，首先停用了懷疑 myopathy 的藥品 colchicine，並針對疑似 Guillain Barre syndrome 的部分做了 7 次的血漿置換治療，後來病人的肌肉無力現象有慢慢改善，意識也有明顯的恢復，因此病人在 107/10/09 順利出院。

出院後病人在 10/24 到風濕免疫科門診做後續追蹤和痛風控制，當時醫師 rechallenge colchicine(0.25mg QOD) 合併 prednisolone，但病人並沒有再發生 myopathy 的情況。表一為病人住院期間的生化檢驗數值。

表一、病人生化檢驗數值

Items	Normal	9/6	9/9	9/13	9/14	9/15	9/16	9/18	9/19	9/27
eGFR	≥90	30	61	40						
Crea (mg/dL)	0.5-0.9	1.73	0.92	1.32						0.93
AST (U/L)	10-35	115		111						34
ALT (U/L)	10-35	128	77	47						46
CK (U/L)	26-192	352	312	1567	1392	868	1101	420	310	37
WBC (10 ³ /mcL)	3.2-9.2	5.9	6							
Seg (%)	43-64	58.4								
Lymph (%)	27-47	24.1								
Hb (g/dL)	11.6-15	14.1	12.9							
Plt (10 ³ /mcL)	151-366	94	94							

討論

回顧此病人發病前後的藥歷，發現可能導致病人肌肉病變的藥物有 4 項，分別是 colchicine、atorvastatin、febuxostat 和 prednisolone。但 febuxostat 在病人有肌肉病變症狀時都持續在使用，而 prednisolone 臨床上引起肌肉病變則比較常發生在 high dose 的病人(40-60mg/day)，因此對於此兩種藥品先做初步排除。而剩下的 atorvastatin 在 107/09/08 時便停用，根據此藥品半衰期和 CK 數值不斷升高的情況去推斷，此藥品應該也不是引起副作用的主因。因此最有可能導致此次 ADR 發生的藥品應為 colchicine，與風濕免疫科醫師看法一致。

Colchicine 是由 *Colchicum autumnale* 或 *Autumn crocus* 所萃取出來，此種藥品已存在數百年，它最早的治療用途可以追溯到五世紀時的痛風治療。Colchicine 的作用仍主要用於痛風控制，然而，除了透過抑制有絲分裂進而抑制細胞分裂的能力之外，目前臨床上也將它應用在其他風濕性和非風濕性疾病，例如家族性地中海熱、amyloidosis、Sweet's syndrome 和 Behçet's disease。

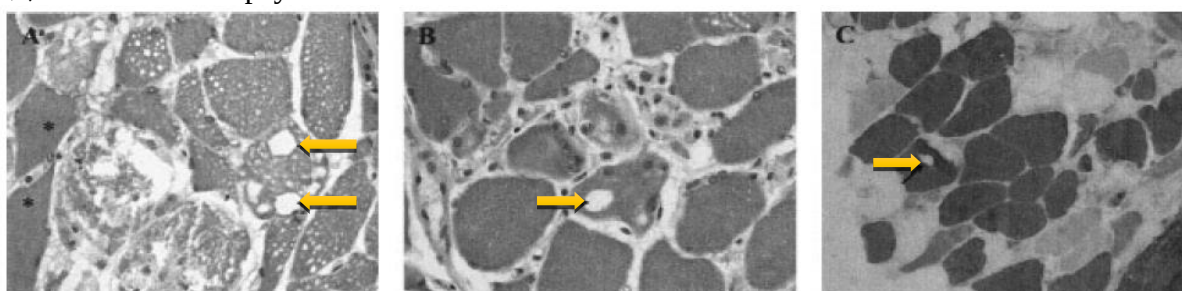
雖然此種生物鹼的毒性自古希臘時代就廣為人所知，但目前商業化生產的秋水仙鹼造成嚴重的不良反應並不常見。最普遍的副作用是劑量相關的腸胃道反應，例如噁心、嘔吐、腹痛，而骨髓抑制和肌肉病變則是臨床上少見的副作用，發生率<1%。

Colchicine 導致肌肉病變的機制尚不清楚，但被認為與 colchicine 對微管功能的抑制有關，進一步造成肌肉病變。臨床上常見的危險因子包括老年病人、肝腎功能不全、合併 CYP3A4 或 P-gp 抑制劑使用或 colchicine 治療劑量過高者都必須小心，並且劑量必須經過調整。

肌肉病變臨床上表現以近端肌肉無力和疼痛為主，並伴隨 CK、AST 和 ALT 數值的上升。如果想進一步精確判斷，可以從肌肉切片裡找尋有無空泡(vacuoles, 圖一)的生成。在新開立處方的病人中，肌肉病變可能會在用藥的數週內發生，但若是長期規律服藥的病人，則比較容易在自身疾病有變化時發生。

以本個案為例，此病人即是屬於腎功能不良病人，colchicine 未依腎功能調整劑量。值得注意的是，個案雖然沒有併用 CYP3A4 或 P-gp 的抑制劑，但有使用 atorvastatin 治療血脂異常，而此藥本身也是 CYP450 的受質，因此可能會跟 colchicine 有藥物交互作用，並且 atorvastatin 也可能有肌肉相關副作用的風險。不過根據 2017 年韓國發表的 retrospective cohort study 指出，同時併用 colchicine 和 statins 並不會增加肌肉病變風險，但受限於所收錄個案較少的因素，臨床上在併用時還是要小心謹慎。

圖一、Muscle biopsy



結論

此個案在 Naranjo score 評分得分為 4 分，屬於”可能”。臨床上，雖然 colchicine 所導致的肌肉病變並不常見，仍有 case reports 報導過類似案例，因此在用藥期間還是要特別注意。先前的文獻指出，在有危險因子的病人身上開立 colchicine 時，可固定每 6 個月監測病人的 CK 數值，以評估是否發生肌肉相關毒性。用藥衛教方面，需提醒病人關於 myopathy 不良反應的症狀，若有肌肉無力、疼痛...等相關表現請提早就醫。

Date (Aug - Sep)	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Amlodipine/ Olmesartan 5/20 mg/tab	1 tab QD PO																													
Carvedilol 25mg/tab	1 tab BID PO																													
Hydralazine 10mg/tab																									10mg TID					
Hydralazine 50mg/tab																													1#TID	
Isosorbide Mononitrate CR 60mg/tab																												1 tab QD		
Labetalol 25mg/5mL/amp																														
Atorvastatin 40mg/tab	0.5 tab QD PO																													
Nicametate 50mg/tab				1 tab TID PO																										
Nicorandil 5mg/tab																												1tab BID PO		
Furosemide 40mg/tab	0.5 tab QD PO																													
Spironolactone 25mg/tab																														
Esomeprazole 40mg/vial																												1 vial Q12H		
Hyoscine N- Butylbromide 10mg/tab																									1 tab TID					
Simethicone 40mg/tab																									1 tab TID					
Sennoside A+B 12.5mg/tab																													2 tab HS	

Date (Aug - Sep)	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Baclofen 5mg/tab				1 tab HS PO																										
Diazepam 5mg/tab				1 tab HS PO																										
Alprazolam 0.5mg/tab																												1 tab HS		
Colchicine 0.5mg/tab																														
Febuxostat 80mg/tab	0.5 tab QD PO																													
Prednisolone 5mg/tab				1 tab BID PO																										
Etoricoxib 60mg/tab																												1 tab QD		
Tramadol 100mg/2mL/amp																									1amp Q6H STAT					
Tramadol/ Acetaminophen 37.5/325 mg/tab				1 tab TID PO																										
Cefazolin 1g/vial																												1g Q8H IVD		
Diphenidol 25mg/tab																									1 tab TID					

參考文獻

1. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, et al. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum*.1991;21:143–155.
2. Yu KH, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan. *Int J Rheum Dis*. 2018 Apr;21(4):772-787
3. Medani S et al. Colchicine toxicity in renal patients - Are we paying attention? *Clin Nephrol*. 2016 Aug;86(2):100-5
4. James K Ching, Jeong Sun Ju, Sara K Pittman, Marta Margeta & Conrad C Wehl (2013) Increased autophagy accelerates colchicine-induced muscle toxicity, *Autophagy*, 9:12, 2115-2125
5. Ayubi E, et al, Risk of Colchicine-Associated Myopathy in Gout: Influence of Concomitant Use of Statin; Methodologic Issues.*Am J Med*. 2017 Oct;130(10):e467.