

成醫藥誌

Pharmacy Forum

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

藥物不良反應案例探討： Asparaginase 引起的急性胰臟炎

陳彥孜、陳彥亨

案例

9歲男性，2017年6月被診斷罹患急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)，接受台灣兒童癌症研究群 (Taiwan Pediatric Oncology Group, TPOG) 所擬定的 ALL 標準化學治療。療程進行五個月後，病情控制穩定亦無發生嚴重化療副作用，因此在2017年11月1日入院接受維持療法的第一次再引導治療 (1st re-induction therapy)，使用的藥物為 dexamethasone、vincristine、asparaginase、epirubicin、methotrexate、hydrocortisone 及 cytarabine。病患 BMI 為 20.4 kg/m²，屬於肥胖的患者；入院時並無已知過敏藥物。

然而在11月19日時，病人發生多尿、多渴及上腹部疼痛的症狀，檢驗結果顯示飯前血糖值為 228 mg/dL、飯後血糖值為 618 mg/dL、amylase 114 U/L、lipase 661 U/L、CHOL 284 mg/dL、TG 1123 mg/dL，腹部超音波發現腹水及胰臟壞死，懷疑是 asparaginase 引起的急性胰臟炎。當下停止所有化學治療，立即輸注 Lactated Ringer's solution 並請病人禁食，給予 morphine 止痛、

本期要目

- ▶ 藥物不良反應案例探討：Asparaginase 引起的急性胰臟炎……………陳彥孜、陳彥亨
- ▶ 藥物不良反應案例探討：Metoclopramide 引起之嚴重錐體外症候群……………葉品岑、李惠娟
- ▶ 藥物介紹：Niacin/Lovastatin…王巧伶、陳品豪

regular insulin 控制高血糖、gabexate 治療胰臟炎以及給予利尿劑和預防性抗生素。病人轉入加護病房作更進一步的監測，但狀況持續惡化，胰臟發炎指數持續上升 (amylase 572 U/L、lipase 5,970 U/L, CRP 223.2 mg/L)，隨後發生肺水腫、肋膜腔積水、呼吸短促和瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation) 等症狀。因此繼續先前的輸液和藥物治療並另外輸注血小板和冷凍血漿，直到11月27日病情才逐漸穩定，病人開始嘗試進食，胰臟發炎檢驗指數也逐漸下降 (lipase 464 U/L, CRP 56.2 mg/L)，之後轉入一般病房持續觀察。

討論

兒童急性淋巴性白血病治療計畫可分為引導緩解期、鞏固療法、再次引導緩解、脊髓鞘內注射、維持療法等階段，其中 asparaginase 為兒童急性淋巴性白血病治療的基本藥物。Asparagine 為體內的非必需胺

基酸，正常細胞可自我合成。Asparaginase 作用在細胞週期的合成期，可分解血液中的 asparagine，將 asparagine 脫胺形成 aspartic acid 和 ammonia，使需要 asparagine 的癌細胞缺乏營養而達到抗癌作用。Asparaginase 可由肌肉注射或靜脈注射給予，通常會合併其他的抗腫瘤藥物治療。然而，依據藥物累積劑量的不同，病人使用 asparaginase 造成的急性胰臟炎發生率約在 2~20% 之間。雖然此併發症的死亡率不高，卻會使病人中斷 asparaginase 的療程，增加急性白血病的復發風險。

根據目前文獻記載，asparaginase 造成的急性胰臟炎發生時間範圍很廣，短至用藥後 2 天、長至 44 天。¹ 臨床表現的嚴重度變化也不同，輕則胰臟發炎指數升高但無症狀，重則產生致命的併發症，例如：胰臟及胰周邊液體積聚(peripancreatic fluid collection)、假性囊腫(pseudocyst)、出血...等。目前此副作用的機轉在人體還不明確²，但在動物實驗發現 asparaginase 會作用在腺泡腺細胞(pancreatic acinar cells)上的 protease activated receptor 2，促使細胞內鈣離子濃度增加，活化胰蛋白酶原(trypsinogen)，造成胰臟壞死。³ 此外，asparaginase 藥物的來源、製劑和給藥途徑與急性胰臟炎也無明確的因果關係。² 統整臨床試驗的結果，目前有可能的危險因子為年紀較大的病患(≥ 10 歲)⁴、併用其他抗腫瘤藥物(例如：6-MP、glucocorticoids 和 daunorubicin)¹、肥胖⁴、治療的強度(therapy intensity)⁴、基因和嚴重的三酸高油酯血症。

治療處置需立即停止使用 asparaginase 且以支持性治療為主，在 12 到 24 小時內靜脈輸注 Lactated Ringer's solution 增加病人的器官灌流，血容比(hematocrit)和血中尿素氮(BUN)可作為輸液治療指標。另外若病人無噁心、嘔吐或腹痛等症狀，即可嘗試給予腸

道營養，加速疾病恢復。併發症如：壞死性胰臟炎或假性囊腫等，可以外科介入治療，如：經皮導管引流(percutaneous catheter drainage, PCD)、經內視鏡腔道引流或清創(endoscopic transluminal drainage, ETD and necrosectomy, ETN)。⁵

結論

回顧本案例用藥，根據副作用發生時序排除後的可能造成急性胰臟炎的藥物有 cytarabine、steroids 和 asparaginase。根據文獻，cytarabine 在高劑量下(2,000-3,000 mg/m²)較易發生，且病人給藥途徑為脊髓鞘內注射(intrathecal injection, IT)；steroids 也是在高劑量及長期連續使用超過一個月以上較易發生，故排除 cytarabine 和 steroids 造成胰臟炎的可能性。此次不良反應通報經評估後，本病患 Naranjo scale 評分為 4 分，可能為 asparaginase 引起的急性胰臟炎。

根據 TPOG ALL-2013 治療準則，若病人為嚴重胰臟炎(腹痛持續大於 72 小時，amylase 大於三倍正常值和超音波或電腦斷層確診胰臟炎)則永久停用 asparaginase；若病人屬中度胰臟炎(腹痛在 72 小時內緩解且 amylase 和 lipase 小於正常值的三倍)，可待症狀緩解及 amylase 和 lipase 回復正常值後繼續 asparaginase 的療程。有些案例報告建議可用 octreotide 或胰蛋白酶抑制劑(protease inhibitors)預防胰臟炎再發，但還未有臨床試驗證實其療效²，建議病患再次使用 asparaginase 時仍須密切監測是否有胰臟炎再發之情形。

參考文獻

1. Raetz EA et al. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic

- leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32:554-63.
2. Raja RA et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol*. 2012;159:18-27.
 3. Peng S et al. Calcium and adenosine triphosphate control of cellular pathology: asparaginase-induced pancreatitis elicited via protease-activated receptor 2. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371.
 4. Denton CC et al. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e26891.
 5. Tenner S et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400-15.