

新光藥訊

103年02月 第127期

化學治療藥物引起的腹瀉

劉佳美 劉人璋

一、背景資訊

腹瀉是細胞毒性藥物常見的副作用之一，腹瀉會使病人衰弱甚至威脅生命，而腹瀉的嚴重程度與藥物劑量有關，含 Irinotecan 或 Fluoropyrimidine 類藥物的化學治療常因腹瀉導致劑量降低或治療中斷。癌症病人易腹瀉的因素還包括放射線治療、困難梭狀桿菌感染等因素(表一)。

化學治療引起的腹瀉致病機轉複雜，目前研究指出可能原因有腸壁細胞的損傷，腸道黏膜新生的未成熟隱窩細胞 (crypt cell) 會代償性分泌更多液體至腸道，造成分泌性腹瀉。腸道黏膜細胞

**本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報**

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

(表一) 癌症病人發生腹瀉常見原因

- Fluoropyrimidine類：5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabine
- Irinotecan
- EGFR抑制劑：Erlotinib, Gefitinib
- VEGFR抑制劑：Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib
- Bcr-abl抑制劑：Imatinib, Dasatinib
- 放射線治療
- 困難梭狀桿菌感染
- 移植抗宿主病(Graft-versus-host disease)

本期要目

化學治療藥物引起的腹瀉

劉佳美藥師 P1

淺談肝功能不全病人止痛藥物
之選擇與劑量調整

李讚耿藥師 P6

最新臨床試驗探討DPP-4 inhibitors
對心血管疾病的影響

陳聖鑫藥師 P14

新光吳火獅紀念醫院102年12、103年1月藥品異動總覽

編輯室 P27

藥物不良反應相關公告

編輯室 P29

的死亡與小腸絨膜細胞再吸收腸液功能下降，會刺激腸液及免疫物質如前列腺素的分泌，引起黏膜發炎。化學治療藥物也會破壞腸道刷狀緣表面 (brush border) 細胞，減少刷狀緣酵素的產生，導致碳水化合物及蛋白質的消化不佳，進一步刺激腸液分泌^[1]。Irinotecan則會刺激膽鹼系統造成腸道快速蠕動，引起腹部絞痛及腹瀉。腸道細菌的。

過度生長與絨毛細胞的損傷則會增加感染的風險，細菌的毒素亦會刺激腸液分泌。

化學治療引起的腹瀉其嚴重程度依照 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC)分級如下(表二)

(表二) 化學治療引起的腹瀉的嚴重程度				
等級一	等級二	等級三	等級四	等級五
腹瀉增加次數小於 4次/天，或腸造口排出物未顯著增加，不影響日常活動	腹瀉增加次數 4-6次/天，或腸造口排出物增加，使用靜脈輸液少於24小時，不影響日常活動	腹瀉增加次數超過7次/天，失禁，需要使用靜脈輸液超過24小時，需住院，腸造口排出物顯著增加，影響日常活動	影響生命(如血液動力學不穩)	死亡

二、化學治療藥物發生腹瀉的機率及風險因子

對於使用5-FU病人，合併使用葉酸 (Leucovorin) 會增加腹瀉發生的風險，此外單次大劑量給予、女性、癌症病灶無法切除、過去發生過化療引起的腹瀉，以上都是增加腹瀉發生的風險因子。

Irinotecan會造成早發性腹瀉，同時伴隨腹部絞痛、流淚、唾液分泌及其他膽鹼系統活化造成的生理現象。晚發性腹瀉則較難預測，且任何劑量都有可能發生，

但三週一次的給藥方式較每週給藥較不容易發生。當病人使用合併Irinotecan、葉酸及5-Fu的療程時，腹瀉的嚴重程度會比葉酸合併5-FU時嚴重。

腹瀉也常見於小分子藥物，Erlotinib發生NCI CTC 1-2級腹瀉的機率是56%，Sorafenib腹瀉機率則是34%。不同於小分子藥物，單株抗體 Cetuximab發生腹瀉的機率則是12.7%。

三、治療方法

治療化學治療或放射線治療引起的腹瀉，首先要積極補充體內水分及電解質，輕到中度腹瀉可使用Loperamide 4 mg，接下來每四小時或每次腹瀉後服用2 mg。重度腹瀉則需要更積極的治療，在給予Loperamide 4 mg後每二小時給予2 mg直到

腹瀉停止十二小時，每日最高劑量為16 mg。使用Irinotecan前可給予Atropine 0.25 mg靜脈注射預防腹瀉及絞痛，輸注後若出現腹痛可再給予Atropine 0.25 mg靜脈注射。Octreotide是Somatostatin的類似物，可作為化療引起的腹瀉的第二線

療法，初始劑量100-150 µg每八小時皮下注射一次，對低劑量反應不佳的病人可給予500-2500µg每八小時皮下注射一次。其他可使用的藥物包括Kaolin、Charcoal及Codeine。

若懷疑病人有困難梭狀桿菌感染時，可給予 Metronidazole 500 mg 每八小時口服或靜脈輸注，亦可 Vancomycin 125 mg 每六小時口服給予，為避免Vancomycin-resistant enterococcus 發生，目前以 Metronidazole 作為起始治療。若腹瀉情形嚴重，可 Vancomycin 125 mg每四小時口服給予，劑量可進一步提昇至500 mg每四

小時口服給予，若口服 Vancomycin 效果不佳，可合併 Metronidazole 500 mg 每八小時靜脈輸注或 Vancomycin 灌腸 (500-1000 mg溶解於1-2公升的生理食鹽水，每四到十二小時給藥)。困難梭狀桿菌腹瀉容易再復發，約10-25%的病人會再復發，通常在治療結束後一到三週再復發，原因可能是困難縮狀桿菌未被完全清除，因此再復發病人可再開始口服 Metronidazole 或 Vancomycin 治療，若第二次口服抗生素療程後仍復發，此時應考慮提高單次抗生素劑量或合併使用陰離子結合樹脂，例如Cholestyramine。

四、麩醯胺酸(glutamine)的治療功效

麩醯胺酸(glutamine)，主要是負責周邊組織至內臟器官氮元素運輸，因此可做為小腸細胞、肝細胞、淋巴球以及巨噬細胞用來複製細胞之能量來源，化療病患因處於高異化代謝狀態，人體對麩醯胺酸需求增加，導致血液中的麩醯胺酸濃度下降，影響身體組織修復與腸道機能。

根據J Sun, H Wang and H Hu 於2012年發表的系統性回顧^[2]，在 Embase、MEDLINE、Cochrane Library 及 BIOSIS databases 搜尋隨機分派控制研究，研究收納接受化學治療後發生腹瀉的病患，分析的主要結果是腹瀉的嚴重程度及持續時間。最後納入八篇隨機分派控制研究，病患人數共298位，其中147位分派至麩醯胺酸組，

151分派至安慰劑組，收納研究以Jadad score評估研究品質。收納的隨機分派控制研究特性如(圖一)。

綜合分析後結果，使用麩醯胺酸組的病人在腹瀉天數比安慰組病人少，結果達統計上顯著差異(weighted mean difference (WMD), -1; 95% confidence interval (CI), -1.73, -0.26)，樹狀圖如(圖二)。在腹瀉嚴重程度方面，以NCI CTC評估腹瀉嚴重程度，兩組未達到統計上顯著差異(WMD, -0.49; 95% CI, -1.36, 0.39)，樹狀圖如(圖三)。

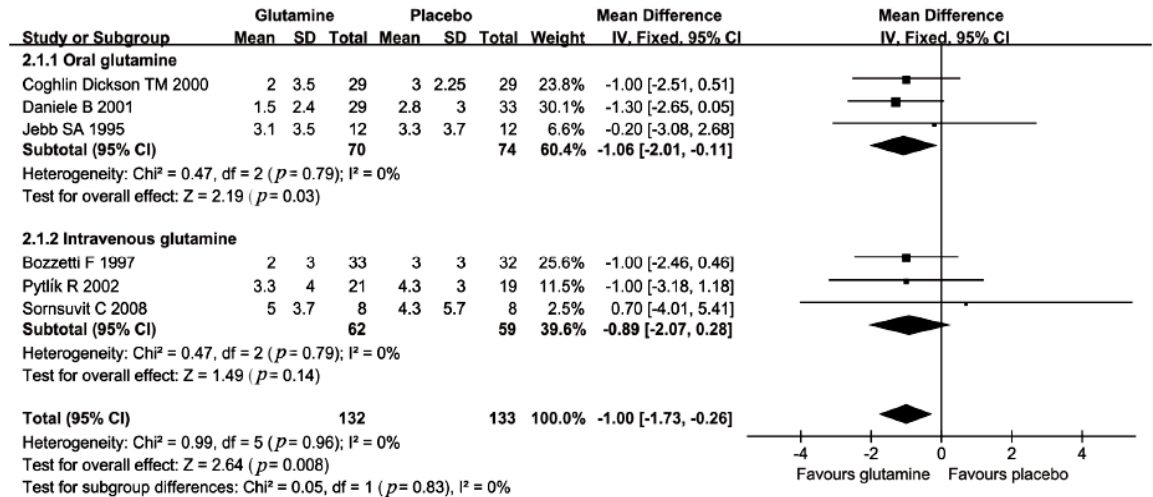
由此系統性回顧文獻可推論補充麩醯胺酸可減少化療引起腹瀉的天數，但對於嚴重程度則沒有顯著影響。

(圖一) 收納的隨機分派控制研究特性

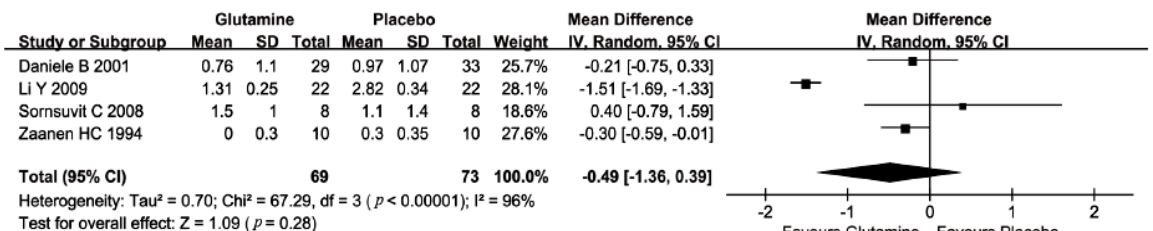
Study (Jadad score)	Year of publication	Indication	No. of patients	Dose/route	Duration	Response	
						Diarrhea Score	Duration of Diarrhea (d)
Li Y et al ² (Jadad score 4)	2009	Gastrointestinal cancer	T [†] 22 P [‡] 22	Gln [§] 20 g/d IV [¶] Placebo	5d ^{††}	1.31±0.25 2.82±0.34	NA NA
Sornsuvit C et al ⁵ (Jadad score 2)	2008	Acute Myeloid Leukemia	T 8 P 8	Gln 30 g/d IV Standard amino acid mixture	5d	1.5±1.0 1.1± 1.4	5.0±3.7 4.3±5.7
Pytlik R et al ⁸ (Jadad score 4)	2002	Autologous transplant	T 21 P 19	Gln 20 g/d IV Isonitrogenous aminoacide	NA	NA NA	3.3±4 4.3±3
Daniele B et al ¹³ (Jadad score 4)	2001	Colorectal cancer	T 29 P 33	Gln 18 g/d Oral Placebo	20d	0.76±1.1 0.97±1.07	3.7±2.5 4.9±2.3
Coghlin Dickson TM et al ⁹ (Jadad score 4)	2000	Bone marrow transplants	T 29 P 29	Gln 30 g/d Oral Placebo	Until discharge	NA NA	2±3.5 3±2.25
Bozzetti F et al ¹² (Jadad score 2)	1997	Advanced breast cancer	T 33 P 32	Gln 30 g/d IV Placebo	8d	NA NA	2±3 3±3
Jebb SA et al ¹¹ (Jadad score 2)	1995	Bone marrow transplants	T 12 P 12	Gln 16 g/d Oral Placebo	Until discharge	NA NA	3.1±3.5 3.3±3.7
van Zaanen HC et al ¹⁰ (Jadad score 2)	1994	Hematologic patients	T 10 P 10	Gln 40 g IV Placebo	3 weeks	0±0.3 0.3±0.35	NA NA

Data are shown as the mean ± SD; [†]T, treatment; [‡]P, placebo; [§]Gln: Glutamine; [¶]IV: Intravenously; ^{††}d, days.

(圖二) 腹瀉天數



(圖二) 腹瀉嚴重程度



五、結論

化療引起的腹瀉會顯著影響治療進度、給藥劑量及病患的生活品質，對於進行化學治療病患需給予適當的預防，密切追蹤腹瀉的發生與嚴重程度，藥師應該提供

適當的藥物治療建議，讓化學治療病患能享有更好的生活品質，避免嚴重併發症的發生。

六、Reference

1. M. Davila and RS Bresalie. Gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* (2008) 5, 682-696
2. J Sun, H Wang and H Hu. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a metaanalysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21 (3):380-385