

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院 臨床藥學部藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 95 年 01 月

本期要目：

藥物不良反應與皮膚疾病

(Adverse Drug Reactions and Skin Disorders)

藥物不良反應與皮膚疾病 (Adverse Drug Reactions and Skin Disorders)

洪乃勻 藥師

前言

所謂的藥物不良反應(Adverse Drug Reactions, 簡稱 ADR), 是指藥物在正常治療劑量下所產生的非預定的(unintended)或非希望的(undesirable)反應。ADR 大致可區分成可預期的 (predictable) 及不可預期的(unpredictable), 可預期的 ADR 通常與劑量有關, 而且通常與其藥理作用有關(type A), 例如: 毒性、副作用(side effects)、藥物交互作用等; 相反的, 不可預期的 ADR 則通常與劑量或其藥理作用無關(type B), 例如: 特異體質(idiosyncratic)反應及過敏(allergic)反應。而所謂的過敏(hypersensitivity 或 allergic)反應, 即指身體對藥物或其代謝物產生的不良免疫感應(adverse immunologic response)。

過敏反應可能發生或反映在任何器官, 但因為皮膚兼具了代謝及免疫的功能, 所以是最常被影響的器官。歷年來相關文獻指出, 在美國, 所有 ADR(嚴重及非嚴重的)的發生率約 15.1%, 其中與皮膚反應有關的 ADR 就占了約 2%~3%, 且大概每 1000 個住院病人中, 就有一個人發生嚴重的皮膚藥物不良反應。

定義及分類

ADR 可根據病因學分成免疫的(immunologic)及非免疫的(non-immunologic)反應(見 TABLE 1), 絕大多數的(約 75~80%)ADR 是可預期的、非免疫的影響所致。剩下的 20~25%的 ADR 則為不可預期的效應, 與免疫可能有關或無關。與免疫有關的反應約占所有 ADR 的 5~10%。所謂的 drug allergies, 有的人認為是指 IgE 介入引起的免疫反應, 為 drug hypersensitivity 的一種; 而 drug hypersensitivity 的定義則是, 一個藥劑在已敏感化(sensitized)病人身上所產生的免疫反應; 也就是病人在第一次接觸此藥劑時並無任何不良反應症狀產生, 但實際上已被敏感化, 再次接觸此藥劑時, 即使是小劑量也會產生過敏反應。

TABLE 1 ¹

Immunologic and Non-immunologic Drug Reactions

Type	Example
Immunologic	
Type I reaction (IgE-mediated)	Anaphylaxis from β -lactam antibiotic
Type II reaction (Cytotoxic)	Hemolytic anemia from penicillin
Type III reaction (immune complex)	Serum sickness from anti-thymocyte globulin
Type IV reaction (delayed, cell-mediated)	Contact dermatitis from topical antihistamine
Specific T-cell activation	Morbilliform rash from sulfonamides
Fas/Fas ligand-induced apoptosis	Stevens-Johnson syndrome Toxic epidermal necrolysis
Other	Drug-induced, lupus-like syndrome Anticonvulsant hypersensitivity syndrome
Non-immunologic	
<u>Predictable</u>	
Pharmacologic side effect	Dry mouth from antihistamines
Secondary pharmacologic side effect	Thrush while taking antibiotics
Drug toxicity	Hepatotoxicity from methotrexate
Drug-drug interactions	Seizure from theophylline while taking erythromycin
Drug overdose	Seizure from excessive lidocaine (Xylocine)
<u>Unpredictable</u>	
Pseudoallergic	Anaphylactoid reaction after radiocontrast media
Idiosyncratic	Hemolytic anemia in a patient with G6PD deficiency after primaquine therapy
Intolerance	Tinnitus after a single, small dose of aspirin

G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase

Gell and Coombs classification system 將 drug hypersensitivity 依照所發生的免疫機轉分成四大類(TABLE 2), 但還是有某些藥物過敏反應因缺乏足夠的免疫機轉證據支持而無法加以分類, 例如斑性丘狀發疹(maculopapular rash)、紅皮症(erythroderma)、剝落性皮膚炎(exfoliative dermatitis)、固定型藥疹(fixed drug eruption)等皮膚反應, 以及某些特定藥物的過敏症候群(TABLE 3)。

TABLE 2 ¹**Gell and Coombs Classification of Drug Hypersensitivity Reactions**

<i>Immune reaction</i>	<i>Mechanism</i>	<i>Clinical manifestations</i>	<i>Timing of reactions</i>
Type I (IgE-mediated)	Drug-IgE complex binding to mast cells with release of histamine, inflammatory mediators	Urticaria, angioedema, bronchospasm, pruritus, vomiting, diarrhea, anaphylaxis	Minutes to hours after drug exposure
Type II (cytotoxic)	Specific IgG or IgM antibodies directed at drug-hapten coated cells	Hemolytic anemia, neutropenia, thrombocytopenia	Variable
Type III (immune complex)	Tissue deposition of drug-antibody complexes with complement activation and inflammation	Serum sickness, fever, rash, arthralgias, lymphadenopathy, urticaria, glomerulonephritis, vasculitis	1 to 3 weeks after drug exposure
Type IV (delayed, cell-mediated)	MHC presentation of drug molecules to T cells with cytokine and inflammatory mediator release	Allergic contact dermatitis, maculopapular drug rash*	2 to 7 days after cutaneous drug exposure

MHC = major histocompatibility complex

* Suspected Type IV reaction, mechanism not fully elucidated.

TABLE 3 ¹**Specific Drug Hypersensitivity Syndromes Caused by Non-IgE Immune Mechanisms**

<i>Causative drug</i>	<i>Syndrome</i>
Hydralazine (Apresoline) Procainamide (Pronestyl)	Lupus-like syndrome
Carbamazepine (Tegretol) Phenytoin (Dilantin)	Anticonvulsant hypersensitivity syndrome
Sulfonamides Anticonvulsants	Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

藥物不良反應引起的皮膚疾病

ADR 可能是全身性的反應或是發生在特定器官，全身性的反應如過敏性反應(anaphylaxis)、血管炎(vasculitis)、血清疾病(serum sickness)以及藥物引起的發燒(drug fever)，而發生在特定器官的反應最常被影響的就是皮膚，但也可能是血液學方面、肺臟、肝臟或腎臟受到影響。最常見的皮膚不良反應是疹子(exanthems, 46%)，再來是蕁麻疹(urticaria, 23%，又稱風疹塊)、固定型藥疹(fixed drug eruptions, 10%)、多形性紅斑(erythema multiforme, 5.4%)，以及其他形式的皮膚反應(< 5%)。以下就幾種常見或嚴重的藥物不良反應引起的皮膚疾病做個簡介：

Exanthems(疹子)

所謂的疹子依其外觀有用斑丘疹狀(maculopapular)、紅斑性(erythematous)等來形容，亦有依其樣貌類似感染症狀用麻疹樣(morbilliform)、猩紅熱樣(scarlatiniform)、德國麻疹樣(rubelliform)等來形容。通常呈兩側對稱型分佈，且通常典型的由軀幹或臥床病人身體受到壓力的地方開始發作，黏膜受到的影響各異，不一定伴隨有搔癢症狀但經常都有，程度不一。



Figure 1 Exanthem is often characterized by symmetric erythematous macules and papules.³

雖然要區分疹子是藥物引起的或是感染引起的不太容易，但藥物引起的疹子大概都是在開始藥物治療的一週內發生，之前已敏感化的人可在 1~3 天內發作，其餘最常見是於第 7~13 天發作，不過也有可能遲至治療結束後兩週才發生。Morbilliform rash 若是伴隨有發燒、白血病樣反應、間質性腎炎或 serum transaminase 值升高，通常為肝臟細胞發炎的指標；藥疹(drug exanthemata)常伴隨有急性肺泡炎，在肺泡及血中可檢測到過量的嗜伊紅性白血球(eosinophils)，是 nitrofurantoin 引起藥疹的最佳證據，其他藥物如 penicillin, sulfonamides, chlorpromazine, carbamazepine 亦有此種反應。任何一種藥物都可能引發疹子，但最常造成此類反應的是 beta-lactam antibiotics(統計上以 ampicillin 最常發生), sulfonamides, erythromycin, gentamicin, anticonvulsants 及 gold salts. 藥物引起的疹子通常會持續 1~2 星期且預後通常良好，處置方面，先停用可疑藥物後，可給予局部或全身性止癢治療，若症狀嚴重可進行為期兩週的全身性 corticosteroid therapy。

Urticaria and Angioedema(蕁麻疹及血管性水腫)



Figure 2 Annular erythematous lesions of urticaria⁴



Figure 3 Facial and marked periorbital swelling of angioedema⁴

此二者並非最常見的藥物反應，可能單獨發生或並存，但都有可能惡化成全身性的過敏反應(anaphylaxis)。

反應可能在用藥後立即產生，也可能在開始治療後數天才發生，urticaria 皮膚上的症狀從小型丘疹到大的環狀斑(annular plaques)不一，疹子有明顯界線，大概都會伴隨搔癢，angioedema 則不一定有搔癢症狀。

與藥理作用有關(type A)而產生 urticaria 及 angioedema 的藥物，例如：*opiates, codeine, d-tubocurarine, amphetamines, hydralazine, quinine* 及 *radiographic contrast media*(放射造影顯影劑)，會直接釋出 mast-cell 內的介質(如 histamine)；*Aspirin* 及其他 *NSAIDs*，因為在藥理上抑制 cyclo-oxygenase，導致 arachidonic acid 藉由 lipoxygenase pathway 代謝而促進 leukotrienes 合成；*ACE-inhibitors*，則可能是因為其藥理作用會加強 bradykinin 的活性。

過敏性蕁麻疹(allergic urticaria) (type B)則可能是因 type I (IgE-mediated)或 type III (serum sickness) hypersensitivity 導致，*penicillins* 為最易誘發反應產生的藥物，除此還有減敏用的花粉及黴菌萃取物、疫苗中的雞蛋蛋白及輸血血液製劑等。

症狀典型持續不超過 24 小時，但可能會反覆發作，在停藥後，症狀通常很快會解除，病灶大致都不會留下痕跡。血管性水腫在眼眶及口咽部的黏膜會因充血而腫起，嚴重時會導致呼吸及吞嚥困難。處置方面，先停用可疑藥物後，給予全身性 antihistamine therapy，若是症狀嚴重且 antihistamines 無效或是有 serum sickness 的徵象時，可使用 corticosteroids 治療。

Fixed Drug Eruptions(FDE , 固定型藥疹)

特徵為一個或數個圓形或卵圓形紅斑性的(erythematous)、濕疹樣的(eczema)或大疱型的(bullous)斑塊，初期為鮮紅或暗紅色，之後會因色素過量沉積而顏色變深，可能要數個月才會漸漸褪去。

罕有搔癢，但可能會有灼熱不適感。好發部位依序為嘴、生殖器黏膜及臉部，四肢則較軀幹易受到影響。

作用機轉不明，由開始用藥到 FDE 產生，通常在數小時~24 小時不等。如同其命名，再次用一樣的藥物時，藥疹會出現在同樣的部位。臨床上所見會引起固定型藥疹的藥物有 *penicillins, tetracycline, sulfonamides, barbiturates, phenolphthalein* 及 *gold salts*。停用可疑藥物後，可給予較為緩和的局部性 corticosteroids 加速緩解病灶的不適。



Figure 4 This single hyperpigmented eczematous plaque is indicative of a fixed drug eruption.³

Erythema Multiforme(EM , 多形性紅斑) and Stevens-Johnson syndrome(SJS)

EM 是一種過敏反應，無法確認是與哪種免疫機轉有關，但通常患者對相關藥物有代謝異常的現象，被認為是 slow acetylators，因無法對體內所產生過多的具反應性及毒性的代謝物去毒性化，這些代謝物就像 hapten(附著素)，與上皮細胞表層蛋白以共軛方式結合在一起。

病灶初期可能類似 urticaria，斑塊可能為紅斑型或丘疹型，中心點常常會演變成顏色略黑的水疱狀，使疹塊外形有“箭靶(target)”的特徵，好發於手掌、腳底及伸肌表面，往往成對稱分布，若為藥物引起，症狀通常在開始治療的第 1~第 3 週出現，也可能在使用 2 個月後才出現，持續數天至數週不等。

最常導致 EM 的因素為感染，接下來才是藥物過敏，感染原中又以 Herpes simplex virus 為最常見，黴漿菌(mycoplasma)也有可能。

症狀輕微的 EM 通常稱為 erythema multiforme minor，以便跟症狀較嚴重的 erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome)區分，由藥物造成的比例前者約為 10%，後者則高達 50%。可能誘發反應的藥物有：合併使用 trimethoprim 及 sulfamethoxazole(sulfonamides 為最常見，約占所有案例的 30%)，anticonvulsants(佔第二位)如 carbamazepine, phenobarbital 及 phenytoin, penicillins(尤其是 ampicilin), NSAIDs，較不常見的藥物有：cephalosporins, rifampicin, allopurinol, cyclophosphamide 以及將近 200 種其他藥物。

EM 若是變嚴重發展成大範圍水疱型疾病，伴隨皮膚及黏膜發炎潰瘍、脫皮、高燒等症狀，就可診斷為 Stevens-Johnson syndrome (SJS)。

SJS 為一種致命性的疾病，死亡率達 5%。在實驗室檢驗方面，雖無具專一性的特定檢查，但可看到如下的不正常結果：淋巴球減少症(lymphopenia, 約 90%的病人)、嗜中性白血球減少症(neutropenia, 約 30%的病人)、血小板減少症(thrombocytopenia, 約 15%的病人)、貧血、非腎病性氮血症(prerenal azotemia)及血清尿素氮值升高、紅血球沉澱速率變快、serum aminotransferase 值升高。



Figure 5 Close-up view of a targetoid papule in a patient with erythema multiforme.³



Figure 6. Generalized cutaneous exanthema consisting of pruritic red erythematous plaques with papulovesicular eruptions at their center (bullous target lesions) on the patient's back. ²



Figure 7. Mucopurulent conjunctivitis and oral mucositis. ²

最常被侵犯的黏膜有口腔、鼻孔、眼睛、肛門及生殖器的部份，口腔可能會反覆發生潰瘍導致病人無法進食飲水，眼睛部份可能產生疼痛的結膜炎，嚴重者甚至引起角膜剝落而喪失視力，病人會發生一些與燒傷病人相同的併發症，往往會轉入燒燙傷中心做加護治療，必須給予支持性療法包括維持病人良好的體液狀態，並給予局部性的皮膚、黏膜及眼科的照護。

Toxic Epidermal Necrolysis(TEN , 毒性表皮壞死溶解症)

TEN是一種影響皮膚及黏膜的嚴重致命性疾病，80%為藥物所引起，死亡率則高達 30%，感染為其死亡的主因。特徵為具融合性的大片及薄層狀的表皮脫落，通常有發燒及疼痛存在。

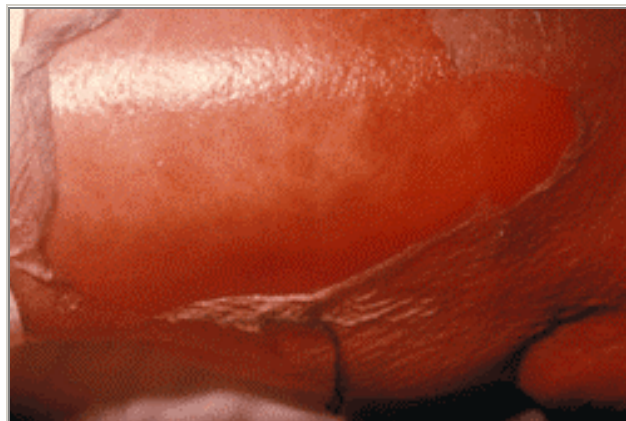


Figure 8 Sheet-like epidermal shedding is representative of toxic epidermal necrolysis. ³

病灶占體表面積 30%以上(SJS 則為 10%，介於 10%~30% 間的為 SJS/TEN 的重疊區)，通常病灶面積越大死亡率也越高。被影響的部位會有 Nikolsky's sign，即側邊施以壓力時，表皮產生分離現象。病人失去體溫調節功能並有電解質不平衡的情況產生。上皮再形成時會有結疤及色素沉積的情形。某些病人會有眼睛方面的續發症，如持續乾澀、畏光、視力受損甚至失明。組織學上可見表皮層壞死，真皮層卻完全不受影響，會導致 TEN 的可疑藥物與 EM 及 SJS 相同。

診斷

醫師應熟悉藥物產生不良反應的可能性，以及其所產生的反應型態和發生率。要評估一個可疑的過敏性藥物反應，首先要建立詳細的用藥紀錄，紀錄應條列出所有病人常規及間歇性的用藥，並且須註明劑量、病人的適應症、起始用藥日期及治療的期間(要記得某些不良反應可能在停藥 2 週後才發生)。反應的臨床表現及其伴隨的症狀都是非常有意義的資訊。後續的醫療問題及狀況等細節亦有其參考價值。

再來對評估同樣重要的是：1.病人是否曾接觸過可疑藥物或結構類似的藥物？2.可疑藥物停用後的效果？3.不良反應開始治療的日期及治療後的反應，4.停用可疑藥物後是否有再度使用的經驗？5.是否有相關的理學或生化檢查。6.病人是否有潛在的生理問題或疾病會造成同樣的反應？病人若曾經有過藥物過敏的經驗，則其日後對即使非化學構造相關的藥物產生過敏的危險性都會相對提高。與最近才開始使用或最近才再度使用的藥物相比，在急性不良反應發生前長期持續使用的藥物較不可能為誘發不良反應發生的藥物。

不良事件或反應發生的時間順序有助於判斷是哪種形式的反應，例如不同於其他的不良皮膚反應，蕁麻疹及血管性水腫通常在接觸到藥物後便立即發生。若病人原先並無皮膚疾患，一旦發生皮膚反應，必須馬上考慮是否有藥物過敏的問題。若病人原先用藥不多或未用藥，皮疹若是在使用一個新的治療藥物後發生時，幾乎可將矛頭直指該新藥。若是病人的用藥很多或是同時開始使用多種藥物，要判斷到底是哪個藥物引起不良反應，將是一大挑戰。

有一些診斷測試也許有助於判定可疑的藥物過敏反應，但多數並無多大用處，因為許多過敏反應是由無法測得的藥物代謝物引起。非特定的過敏測試則包括血中的 eosinophil count 及 IgE level 的測定。Skin prick testing 最常應用於 penicillin allergy 的測試。若懷疑為藥物的毒性引起 ADR，則應做其血中濃度測定。

皮膚切片(skin biopsy)檢查能幫助判斷是否為藥疹。切片若有 eosinophils、水腫及發炎都是過敏反應的證明；若有血管炎及壞死變化，則可能為 erythema multiforme、Stevens-Johnson syndrome 或是 toxic epidermal necrolysis。

貼片測試(patch testing)是評估過敏型接觸性皮膚炎可能性的一個重要工具，將特定過敏原與病人的一小部分皮膚接觸 48~72 小時測定其反應性，可幫助確認日後病人應該避免接觸何種過敏原。

Rechallenge 或許是確認 ADR 最有效的方式，尤其是過敏性的 ADR，但在現實中很難做到，病人配合意願不高是一個主因，而若可疑藥物引起的為嚴重的 ADR 如 SJS、TEN，則該病人永遠都不能也不該再使用此藥物。

結語

若是病人必須用到某樣曾經引起無致命之虞的 ADR 的藥物時，在每次投藥前，可先給予全身性的 corticosteroids 及 antihistamines，能大為降低反應的嚴重度，例如必須使用 radiocontrast media 時，曾經對 radiocontrast media 發生反應的病人須再度使用時可先給予預防性藥物 (TABLE 4)。

TABLE 4 ¹

Pretreatment Protocol for Patients with Previous RCM reactions*

Use a nonionic, lower osmolarity RCM

Pretreat with the following:

- 1) Prednisone, 50 mg orally at 13, 7, and 1 hour before the procedure.
- 2) Diphenhydramine (Benadryl), 50 mg at 1 hour before the procedure.
- 3) Ephedrine, 25 mg orally at 1 hour before the procedure,? or a histamine H₂-receptor antagonist 1 hour before the procedure.

RCM = radiocontrast media.

* There is no evidence that sensitivity to seafood or iodine is predictive of RCM reactions.

? May be withheld in patients with unstable angina, hypertension, arrhythmias, or other contraindications.

大部分的藥疹都是無害的，但是有一小部分卻可能對生命造成威脅，例如 angioedema, vasculitis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis 及 anticoagulant necrosis。因此適當的診斷與治療，以及教育病人避免於日後再用到這些藥物，對於降低罹病率及死亡率是絕對必要的！臨床上必須謹記，**任何藥物都有可能發生不良反應，任何反應都有對生命造成威脅的可能。**

Reference:

1. MARC A. RIEDL, M.D., and ADRIAN M. CASILLAS, M.D., AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, VOLUME 68, NUMBER 9 / NOVEMBER 1, 2003
2. M MODESTO ALAPONT, S REYES CALZADA, E CALABUIG MUÑOZ and D MAUFFAL MANZUR, STEVENS-JOHNSON SYNDROME ASSOCIATED WITH ATYPICAL PNEUMONIA, CLINICAL NOTES. VOLUME 39, ISSUE 08, AUGUST 2003
3. ANN R. KOOKEN, M.D., and KENNETH J. TOMECKI, M.D., DRUG ERUPTIONS, THE CLEVELAND CLINIC, DISEASE MANAGEMENT PROJECT, JULY 14, 2004 REVIEWED
4. MARILYN C. RAY, M.D., and LEONARD E. GATELY III, M.D., ADVERSE DERMATOLOGIC MANIFESTATIONS of ANTIMICROBIAL THERAPY, SERIOUS HOSPITAL INFECTIONS, VOLUME 12, NUMBER 1
5. DON R REVIS, JR, M.D., ERYTHEMA MULTIFORME (STEVENS-JOHNSON SYNDROME), E-MEDICINE, JUNE 13, 2005 UPDATED
6. NICHOLAS A. ORFAN, M.D., and WILLIAM W. STOCKER, M.D., CUTANEOUS DRUG ERUPTIONS, P&S MEDICAL REVIEW: MAR 1994, VOL.1, NO.2
7. DRUG ALLERGY, DEDICATED TO EXCELLENCE IN DERMATOLOGY BY NATIONAL AKIN CENTRE (SINGAPORE) (http://www.nsc.gov.sg/cgi-bin/WB_ContentGen.pl?id=164&qid=33)
8. MICHAEL E. WEISS, M.D., RECOGNIZING DRUG ALLERGY, VOL 117/NO5/MAY 2005/POSTGRADUATE MEDICINE
9. DRUG ALLERGY (ADVERSE REACTIONS TO DRUGS), AUCKLAND ALLERGY CLINIC (<http://www.allergyclinic.co.nz/guides/12.html>)
10. DAVIES'S TEXTBOOK OF ADVERSE DRUG REACTIONS, 5TH EDITION