

疑似 liposomal amphotericin B 引起之嬰兒皮膚紅疹

案例報告

陳弘益 林珍芳

一、前言

嬰兒念珠菌感染是一種嚴重的疾病，具有高致死率¹，未確定的念珠菌感染經驗性採用 amphotericin B 來治療。我們知道傳統 amphotericin B 具有腎毒性，對於腎功能不良患者，微脂體劑型之 amphotericin B 因為有較低腎毒性，是醫師開方時的一種選擇，但是依據文獻記載，微脂體劑型之 amphotericin B 卻較 amphotericin B cholesteryl sulfate complex 等傳統型之 amphotericin B 有較高的機會發生皮膚紅疹(skin rash)的情況，微脂體劑型之 amphotericin B 引起皮膚紅疹機率為 5%~25%，amphotericin B cholesteryl sulfate complex 則為 1%~10%²。本案例為一名女嬰，因為寡尿，腎功能不良，故採用微脂體劑型之 amphotericin B 治療念珠菌感染而發生皮膚紅疹的疑似案例。

二、案例報告

病人為四天大的女嬰，出生於地方診所，是妊娠週數 37 週的足月兒，出生體重 3560 公克，由產道出生，Apgar score 7 分轉 8 分。因呼吸窘迫伴隨肋間凹陷、水瀉於 2/9 入院，到院時意識清楚，體溫 38.8°C，心跳每分鐘 180 下(正常範圍 120-160 次/分)，呼吸速率每分鐘 48 次(正常平均 25-30 次/分)³，收縮壓 69mmHg(正常範圍約 52-82 mmHg)⁴，理學檢查發現有鼻翼掄動，心雜音，食慾不振，虛弱疲勞，水瀉。BUN 21mg/dl (正常範圍 4-15mg/dl)，CRP 20.3mg/dl (正常範圍 0-0.5mg/dl)，Scr 0.6 mg/dl (正常範圍 ≤0.6mg/dl)⁹，住院第一天無寡尿現象。初步診斷為呼吸窘迫，懷疑先天性感感染。腦部超音波檢查，有腦膜炎併發腦室炎的現象。一入院便一直使用 cefotaxime 180mg Q6H (2/9-2/29)，是一種感染全身性黴菌感染的危險因子(表二)⁵。2/12 至 2/20 使用抗生素 teicoplanin 21mg QD 治療期間，一度發生寡尿現象，住院第 21 天給予 furosemide 1mg QD 尿量仍只有 0.4 ml/kg/hour，住院第 22 天開始腹膜透析。住院第 50 天透析液混濁，伴隨難聞的味道，之後培養出現少量酵母菌，且考量到病患目前腎功能不佳，於是給予 liposomal-based amphotericin B 14mg IV QD(表一)，同時使用預先泡好的含 fluconazole 的透析液適量(0.2g/L)及不含 fluconazole 的透析液，灌流至腹腔，一天 24 個循環，交替透析三天。三天後抽透析液培養出現極少量(rare)的酵母菌，但病患的 CRP 值仍持續上升，因此醫師於 3/31 停止以 fluconazole 透析液注入腹腔，4/1(住院第 53 天)移除腹膜透析管，改用連續靜脈-靜脈血液透析(CVVH)，4/3 血液培養，透析液培養皆為 *Candida sake*，診斷為 *Candida sake* fungemia、*Candida sake* peritonitis。病患自 3/29 開始用微脂體劑型 amphotericin B，一直用到 4/20，施打第四天 4/1 護士發現外生殖器，腹股溝，右大腿，右小腿處有皮膚紅疹。在每天給予 diphenhydramine 3mg 消除皮膚紅疹，直到 4/6 紅疹才消失。以 Naranjo scale 計算為 6 分，屬於極有可能。

三、討論

藥物引起的過敏性紅疹是常見的不良反應，不僅降低病患生活品質，也常常是導致藥物停用的一個因素。藥物引起的過敏性紅疹該如何治療？一般可以採取類固醇或抗組織胺來治療，不過嬰兒使用類固醇容易造成成長發育不良，神經功能發展遲緩，故建議使用抗組織胺來治療。

微脂體劑型之 amphotericin B

微脂體(liposome)是脂質空心微小球體，體徑約 2.5~3500 μ m，懸浮於水相中。脂質膜主要是由磷脂分子的磷酸端所構成的脂質雙層(liposome bilayers)。磷脂分子的磷酸端為親水性，脂質端為疏水性，由此所形成的脂質層雙面為親水，夾層內為疏水之膜，類似細胞膜。水溶性物質(如:藥物)可包在球心之溶液，油溶性物質則可夾在球皮膜層內(類似三夾板)。因此微脂體可當作水性物質及油性物質之載體⁶。

微脂體劑型之 amphotericin B 適應症為：骨髓移植後併發腎毒性出現侵入性黴菌感染、腎功能不全之麴菌屬、念珠菌屬或囊球菌屬類的菌種感染病患。一個月以下嬰兒的安全性未確立，本病患使用時已超過一個月大。依據仿單及已發表之研究，腎毒性較傳統型 amphotericin B 低。

傳統型 amphotericin B 造成腎毒性的機轉(1)直接引起入球小動脈血管收縮(腎前性)，(2)對遠端小管的傷害，(3)傳統 amphotericin B 在血中大量和低密度脂蛋白 LDL 結合，在腎細胞上有許多 LDL 受器，所以腎臟容易受 amphotericin B 之傷害。另一方面，與哺乳類細胞相比，微脂體劑型能選擇性局部釋放 amphotericin B 到黴菌的細胞膜上，故對哺乳類細胞傷害小。微脂體劑型運送到腎臟的 amphotericin B 比例較傳統劑型低。微脂體劑型之 amphotericin B 與 HDL 結合，而傳統型 amphotericin B 與 LDL 結合(amphotericin B 被帶去腎臟較多)⁷，以上皆為微脂體劑型之 amphotericin B 腎毒性較傳統型為低之可能原因。

腹膜透析引起黴菌性腹膜炎之治療

醫師認為在黴菌感染的臨床經驗上，多為念珠菌(*Candida*)感染，而許多念珠菌對 fluconazole 有抗藥性的機率較高⁸，所以在格蘭氏染色結果出現似酵母菌(yeast-like)的結果時，便直接用 amphotericin B。由於病患自 3/7 起便有寡尿現象，為了降低腎臟功能持續受損的機率，因此決定採用微脂體劑型之 amphotericin B。住院期間洗腹膜透析，3/29 透析液發現有 yeast-like 的黴菌感染後，醫師採經驗性療法，給予靜脈注射微脂粒 amphotericin B。從 3/29 開始用微脂粒 amphotericin B，一直用到 4/20 號。施打到第四天 4/1 護士發現外生殖器，腹股溝，右大腿，右小腿處有紅疹。由於腹膜炎是致死率很高的疾病，故沒有停用微脂粒 amphotericin B，而每次給予微脂粒 amphotericin B 前注射 diphenhydramine 3mg 藉以消除紅疹 4/6 之後無紅疹。病人用藥史中，排除 teicoplanin 引起過敏因為 2/20-2/28 有使用 teicoplanin，但沒有出現皮膚紅疹。排除 meropenem 引起過敏因為 3/1 開始使用 meropenem 沒有皮膚紅疹。亦排除 fluconazole 引起的皮膚紅疹，因為 4/25 之後病患單獨使用口服 fluconazole，在沒有使用抗組織胺的情況下，無發生皮膚紅疹。病患最後使用多種抗黴菌藥物組合療法之下，念珠菌清除，痊癒出院。

四、結論

Amphotericin B 曾在民國 89 年擠進藥品不良反應可疑藥品前十名⁹，是一個需要醫護人員多加注意的藥物，由本案例，我們發現此嬰兒對微脂體劑型之 amphotericin B 有過敏現象，產生皮膚上的紅疹，引起不適，在護士仔細觀察下發現，通知醫師及早處理，藥師進行藥物不良反應通報，一起為病人的過敏建檔努力，提供日後用藥選擇的參考。

表一 病人用藥資料與檢驗數據

住院日數	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
日期	3/21	3/22	3/23	3/24	3/25	3/26	3/27	3/28	3/29	3/30
meropenem35mg QD	—————									
Teicoplanin21mg QD	—————									
Ambisome14mg IV QD									—————	—————
檢驗數據										
體重(g)						3200		3115	3075	3130
24h 尿量(ml)	6	0	7	14	0	7	18	4	0	8
24h 尿量(ml/kg/hr)	0.07	0	0.09	0.18	0	0.09	0.23	0.05	0	0.1
CRP(mg/dl)			3.66			0.842			3.46	
WBCx1000/mm ³					29.9				16.7	

住院日數	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
日期	3/31	4/01	4/2	4/3	4/4	4/5	4/6	4/7	4/8	4/9
meropenem35mg QD	—————									
Teicoplanin3.5mg QD	—————					—————				
Ambisome14mg IVQD	—————									
Caspofungin9mg IV QD				—————						
Flucytosin83mg PO QD					—————					
Fluconazole30mg QD ivd					—————					
檢驗數據										
體重(g)	3130	3280	3330	無	3400	3590	3435	3760	3740	3780
24h 尿量(ml)	2	1	8	0	3	0	5	11	4	0
24h 尿量(ml/kg/hr)	0.02	0.01	0.1	0	0.04	0	0.07	0.14	0.05	0
CRP(mg/dl)	7.21	8.56	19.2	27.9	20.2	35.9	27.2	16.6	9.27	7.27
WBCx1000/mm ³	12.3	5.5	9.3	5.4	5.0	4.7	5.7	5.9	6.2	6.8

住院日數	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
日期	4/10	4/11	4/12	4/13	4/14	4/15	4/16	4/17	4/18	4/19
meropenem35mg QD	—————									
Teicoplanin3.5mg QD	—————									
Ambisome14mg IV QD	—————									
Caspofungin9mg IV QD	—————									
Flucytosin 83mg PO QD	—————									
Fluconazole30mg QD ivd	—————									

Oxacillin75mg Q6H										
claforan35mg q12H										
檢驗數據										
體重(g)	3340	3115	3250	3430	3425	3380	3500	3470	3480	
24h 尿量(ml)	8	8	11	10	20	111	77	116	128	153
24h 尿量(ml/kg/hr)	0.1	0.1	0.14	0.13	0.25	1.36	0.91	1.38	1.52	1.82
CRP(mg/dl)	6.27	4.73	2.17		1.9	1.75		5.49	5.22	2.91
WBC x1000/mm ³	8.3	9.7								

住院日數	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81
日期	4/20	4/21	4/22	4/23	4/24	4/25	4/26	4/27	4/28	4/29
Ambisome14mg IV QD	—									
Flucytosine 83mg PO QD	—	—	—							
Caspofungin9mg IV QD	—									
Fluconazole	—					—	—	—	—	—
Oxacillin75mg Q6H	—									
Claforan 35mg Q12H	—									
檢驗數據										
24h 尿量(ml)	195	185	160	340	328	373	362	375	410	
24h 尿量(ml/kg/hr)	2.32									
CRP(mg/dl)	1.07	0.509								

表二 全身性黴菌感染危險因子⁵

使用第三代 cephalosporins
使用中央靜脈導管
使用全靜脈營養
使用 vancomycin
早發性嗜中性白血球缺乏
使用全身性類固醇
氣管插管
氧氣供應
使用抗組織胺
使用 theophylline

表三 細菌/黴菌培養結果

檢體	採檢日	確認日	結果
Dialysate	3/29	4/1	Yeast : Few
Dialysate	3/29	4/3	<i>Candida sake</i>
Blood	3/30	4/3	<i>Candida sake</i>
Ascite	3/31	4/3	<i>Candida sake</i>
Blood	3/31	4/3	<i>Candida sake</i>
CVP tip	4/1	4/5	<i>Candida sake</i>
Blood	4/3	4/10	(-)
CSF	4/3	4/10	(-)
Blood	4/5	4/12	(-)
Pus/wound	4/5	4/28	(-)
Blood	4/17	4/28	(-)
CVP Tip	4/21	4/25	Coagulase(-) Staphylococcus
Blood	4/25	5/02	(-)
Blood	4/29	5/6	(-)

表四、Naranjo's Scale 評分表

	評估問題	是	否	不知	得分
1	關於此種不良反應，以前是否有確定之研究報告	+1	0	0	+1
2	此種不良反應是否發生於服藥之後	+2	-1	0	+2
3	當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕	+1	0	0	+1
4	停藥一段時間再重新服用，同樣的不良反應是否再度發生	+2	-1	0	0
5	有沒有其他原因(此藥除外)可以引起同樣之不良反應?	-1	+2	0	+2
6	當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再度發生?	-1	+1	0	0
7	此種藥物之血中濃度是否達到中毒劑量?	+1	0	0	0
8	藥物劑量與不良反應的程度是否成正比?	+1	0	0	0
9	病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應?	+1	0	0	0
10	此項不良反應是否有客觀的證據?	+1	0	0	0
	總分				+6

□ ≥ 9 分，確定；■ 5-8 分，極可能；□ 1-4 分，可能；□ ≤ 0 分，存疑

五、參考資料

1. Theoklis Zaoutis and Thomas J. Walsh. Antifungal therapy for neonatal candidiasis *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20: 592–597.
2. Charles F. Lacy, Lora L Armstrong, Morton P. Goldman, Leonard L. Lance. *Drug information handbook with international trade names index.* 15th ed. Ohio: Lexi-comp; 2007
3. George K. Sibeery and Robert Iannone. *The Harriet lane handbook* 15th ed. Mosby, 2000, pp 171.
4. Carol K. Taketomo, Jane Hurlburt Hodding, Donna M. Kraus. *MacGill Lexi-Comp's pediatric dosage handbook : including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations* 13th ed.
5. Paolo Manzoni, Ilaria Stolfi, Lorenza Pugni, Lidia Decembrino, Cristiana Magnani et al. A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates. *N Engl J Med* 2007; 356: 2483-95.
6. http://www.nics.org.tw/old_nics/magazine/16/02/16-2-9.htm
7. Thomas J. Walsh, Robert W. Finberg, Carola Arndt, John Hiemenz, Cindy Schwartz, David Bodensteiner, Peter Pappas, Nita Seibel, Richard N. Greenberg, Stephen Dummer, Mindy Schuster, John S. Holcenberg, William E. Dismukes. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med.* 1999;340(10):764-71.
8. M. A. Pfaller, D. J. Diekema, S. A. Messer, L. Boyken, R. J. Hollis, R. N. Jones, and the International Fungal Surveillance Participant Group. In Vitro Activities of Voriconazole, Posaconazole, and Four Licensed Systemic Antifungal Agents against *Candida* Species Infrequently Isolated from Blood. *Journal of clinical microbiology* 2003; 78–83.
9. <http://adr.doh.gov.tw/default.asp>