

臨床上藥物引起的過敏反應

文/ 柯榮川 組長

壹、 藥物過敏與免疫系統

免疫系統是身體對抗進入人體外來物質包括藥物、細菌、病毒、及其他有害的物質的防禦機構。免疫系統有辨識及記憶能力，一旦免疫系統辨識出外來物，在第一次接觸時就會記憶，當同種外來物再次接觸時，先前的記憶細胞會被活化，同時藉由活化其他免疫系統來快速與強烈的產生化學媒介物質並引起生理反應。

免疫系統對抗外來物質的機制牽涉到無數的各種免疫球蛋白抗體的產生，其中 IgE 抗體是造成大部分過敏反應的原因，過敏反應始於過敏原與結合在肥胖細胞表面的 IgE 接觸後，激發肥胖細胞放出胞內的化學物質，這些物質都能造成發炎的效應，他們包括 histamine、leukotrienes、prostaglandins 及 cytokines。當活化的肥胖細胞釋出化學物質後，會吸引血液循環中其他發炎細胞，如 eosinophil、neutrophils、lymphocytes 等，造成了該部位的發炎反應，許多慢性過敏性的症狀，如腫脹、黏液分泌過多及對刺激的過度反應，都是因為與致敏原不斷的接觸而造成組織長期的發炎反應所致。過敏性休克是過敏反應中最嚴重的，會造成全身性的腫脹，引致喉嚨及呼吸道的劇烈收縮，而致血壓突然下降，有致命的危險，此種過敏反應通常發生在對盤尼西林

嚴重過敏的病人，須立刻注射腎上腺素作為初步治療。

貳、藥物過敏反應的分類

依據Coombs與Gell分類系統，過敏反應可以區分為：

一、立即型（immediate -type）過敏反應

受到對藥物如盤尼西林(penicillin)、磺胺類(sulfonamide)、其他藥物等專一性的IgE抗體誘發生成，這一類型的反應在與過敏原接觸後約2-30分鐘即發生。過敏症狀包括鼻竇充血、支氣管平滑肌收縮（氣喘）、蕁麻疹與溼疹等。最常發生的藥物有penicillin、cephalosporin、insulin等。有些藥物可產生立即型過敏反應但又不由IgE主導，稱之為”假性過敏”（pseudoallergy），例如注射顯影劑、非類固醇類消炎鎮痛藥（NSAID）及阿斯匹靈(aspirin)等。

二、細胞毒性（cytotoxic）反應

這些反應為特異性抗體IgG或IgM和束縛在細胞上的藥物抗原之結合有關。一般與過敏原接觸後約5-8小時發生。這種抗原與抗體的結合促動了補體活化（complement activation），導致與抗原結合的細胞被中性白血球、巨噬細胞、單核球吞噬摧毀。典型之藥物如penicillin、quinine、sulfonamide等。

三、免疫複合體（immune complex）誘發型反應

藥物抗原與抗體結合時，免疫複合體便形成。吞噬細胞系統通常將免疫複合體自循環中清除。但是這些複合體若沈積在組織或血管的內皮細胞內，以複合體為中介質的組織受損現象就會產生。這類型的反應通常是延遲發生，而且一般是在接觸後幾小時或幾天後發生。這些反應與IgG和免疫複合體均有關，典型之藥物例如抗生素、isoniazid、phenytoin 等藥。

四、遲發性過敏反應

這種延遲類型的反應主要受到 T 淋巴球的誘發，在過敏原與黏膜表面接觸後發生。藉著刺激過敏的 T 細胞，在接觸三十六至七十二小時後，發炎現象便因應而生。

Salkind 依據 Gell 與 Coombs、Levine 等人對於 penicillin 過敏反應的分類，依照反應的類型、免疫反應的機轉、臨床表徵與發作時間分別整理與討論（表一）。

表一 penicillin 過敏反應之分類

分類	發作時間	介質 (mediator)	臨床表現	皮膚試驗 是否有用	說明
立即反應 (immediate)	≤1小時				
第一型反應 (Type I)		對盤尼西林有 特異性之 IgE 抗體	嚴重過敏反應(ana- phylaxis)、低血壓 (hypotension)、喉頭水 腫(laryngeal edema)、氣喘 (wheezing)、血管水腫 (angioedema) 、蕁麻疹(urticaria)	有	針劑較口服 更容易產生 反應；致死率 為每 50,000 到 100,000 個 治療過程中 有一例；有些 反應在暴露 後 1-72 小時 產生，可能是 IgE 抗體參與 反應
延遲反應 (late)	≥72 小時				
第二型反應 (Type II)		IgG 抗體,補體	增加紅血球與血小板 被淋巴網狀系統 (lymphoreticular system)清除	無	IgE 抗體並無 參與作用
第三型反應 (Type III)		IgG,IgM抗 體；免疫複合 體(immune complexes)	血清病(serum sickness), 組織傷害(tissue injury)	無	免疫複合體 沈積在組織 中；藥物熱 (drug fever)
第四型反應 (Type IV)		不明	接觸性皮膚炎(contact dermatitis)	無	
其他反應 (other)	通常 ≥72 小時				
原發性反應 (idiopathic)		不明	斑狀丘疹(maculo- popular)或麻疹樣疹 (morbilliform rashes)	無	估所有接受 盤尼西林病 的 1%-4%

資料來源：Salkind, A. R., Cuddy, P. G., & Foxworth, J. W. (2001). The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA,

參、 臨床上容易引起過敏反應的藥物

文獻曾經發表某些會引起全身過敏反應的藥物（表二），針對臨床上常被使用於治療疾病，同時也最容易發生過敏反應的三類藥物，包括抗微生物製劑、抗癲癇藥和非固醇類抗發炎藥分述如下。

表二 常見引起全身過敏性反應的藥物

抗微生物製劑	抗癲癇藥物	肌肉鬆弛劑
Penicillin 類及其衍生物	Phenytoin	Pancuronium
Cephalosporins	Carbamazepine	Suxamethonium
Sulfonamides	化學治療藥物	中樞性麻醉止痛劑
Chloramphenicol	Vincristine	Morphine
Tetracycline	Cyclosporin	Meperidine
Quinolones	Methotrexate	Codeine
Vancomycin	5-fluorouracil	Ticlopidine
Itraconazole	麻醉劑	Human immunoglobulin
非固醇類消炎鎮痛藥物	Procaine	Insulin
放射性造影劑	Lidocaine	Corticosteroid
Allopurinol	Tiopental	Vaccine

資料來源：1.賴怡如等（2004） 2. Thong, B. Y. (2003)

一、 抗微生物製劑

1. penicillin 與其他 β -lactam 藥物

β -lactam類藥物引起的過敏反應常見於臨床治療，尤其是對於其中的penicillin和cephalosporin類藥物過敏。 β -lactam類藥物最常引起

的過敏反應為斑狀丘疹 (maculopapular)、麻疹樣疹 (morbilliform) 與蕁麻疹 (urticarial eruptions)，而嚴重性的過敏反應則較少發生。雖然penicillin引起的全身性過敏反應並不常見，但是這一類藥物仍然是所有藥物中最容易發生全身性過敏反應，而且在美國每年的過敏反應死亡案例中，有大約75%是因為這類藥物所導致的。

cephalosporin 類由於和 penicillin 類同樣具 β -lactam 環，因此一般認為對 penicillins 有過敏史者也是引發 cephalosporins 過敏性反應的高危險群，不過一般而言 penicillin-cephalosporin 之交叉過敏反應並不常見。Petz 分析 15,708 位使用 cephaloridine, cephalexin, cephalothin, cefazolin 或 cefamandole 的患者，其中有 penicillin 過敏史的病人中有 8.1% 會對 cephalosporins 也有過敏反應，而對 penicillins 無過敏史者，只有 1.9% 對 cephalosporins 有過敏反應。如果病人有對某一個 cephalosporin 過敏，而必需使用其他的 cephalosporin 時，建議可以先選擇支鏈結構式不同的 cephalosporin 使用。

2. sulfonamides

sulfonamide是指任何具有sulfonamide (SO_2NH_2)結構的化合物。Sulfonamide類抗微生物製劑與其他sulfonamide類藥物，例如利尿劑 (furosemide, thiazide diuretics) 與消炎止痛藥 (celecoxib) 的

不同點在於其N4位置連結一個芳香胺類（aromatic amine），而此結構具有抗細菌的作用。

sulfonamide類抗微生物製劑常見皮膚性的過敏反應，一般人的發生率為2%到4%，而後天免疫缺乏症候群(AIDS)病人則會高達50%到60%。臨床上的反應包括全身性過敏反應、蕁麻疹、紅皮症（erythroderma）、固定性藥物疹、多形性紅斑與更嚴重的皮膚反應例如史帝文生氏-強生症候群與毒性表皮壞死溶解症。

二、 抗癲癇藥物（Anticonvulsants）

芳香族抗癲癇藥物（aromatic anticonvulsants）如phenytoin, phenobarbital與 carbamazepine是已經被知道常會引起嚴重性的過敏症狀（severe hypersensitivity syndrome,HSS）的藥物，其症狀包括發燒、發疹、淋巴結病變（lymphadenopathy）與嚴重程度不同的身體器官傷害。發疹會由最初輕微的麻疹樣皮疹（morbilliform eruption）發展成廣泛性的剝落性皮膚炎（exfoliative dermatitis）。由於症狀常常伴隨著嗜伊紅性白血球過多症（eosinophilia）與全身性症狀，所以也被稱為“DRESS”（*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*）。如果合併使用下列藥物如dapsonе、sulfonamides、allopurinol與 minocycline時，也會容易發生上述症狀。

一般過敏反應症狀會在服藥後1~8週發生，其發生率約為每

1,000~10,000人服藥後發生1例。芳香族抗癲癇藥物經由cytochrome P-450 酵素代謝生成arene oxide結構的中間代謝產物，如果肝臟的解毒機制受損時，會造成大量的arene oxide堆積，而直接引起細胞壞死，或是形成半抗原而與蛋白質生成免疫複合體並引起過敏反應。

芳香族抗癲癇藥物彼此間交叉過敏反應可能高達75%，所以一旦病人發生HSS或DRESS時，即應避免使用所有的芳香族抗癲癇藥物。可以選擇的替代藥物有valproic acid(勿用於急性期，以避免發生肝炎之危險)、gabapentin、vigabatrin與benzodiazepines，這些藥物因為化學結構式與代謝產物均與phenytoin不同，尚未有與phenytoin發生交叉過敏反應的報告。對於抗癲癇藥物發生過敏反應，通常有家族性的傾向，因此需要詳細詢問病人相關病史。

三、阿司匹靈 (Aspirin) 與其他非類固醇抗炎藥物(Nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)

aspirin 與其他非類固醇抗炎藥物都是屬於非免疫性誘發的過敏反應。它並非經由 IgE 引發過敏，因此稱為「類過敏」(anaphylactoid) 或稱作 pseudoallergy。其機轉可能與 cyclooxygenase 的活性受抑制有關，NSAID 類藥品造成的副作用中，除了胃腸道的不良反應，皮膚或/和呼吸道的過敏是最常見，也讓人最無法忍受。

病患若對某一類 NSAID 藥物過敏，對其他不同化學結構的同類

藥物亦可能產生反應。輕微的過敏通常在停藥後即可改善，但較嚴重的過敏，如皮膚、呼吸道或全身的反應則可能會致死。尤其是有氣喘、鼻息肉、鼻竇炎等病史者是 NSAIDs 引發氣管收縮的高危險群，而有慢性蕁麻疹病史者使用 NSAIDs 則較一般人易引起皮膚症狀。

國內研究收集民國 87 年至 91 年間，通報至全國藥物不良反應中心之 NSAID 類藥物和 acetaminophen 相關的藥物過敏反應通報案例共 288 件，輕度至中度的過敏反應症狀大部分為眼睛、嘴唇紅腫、皮膚起紅疹和全身搔癢，而重度過敏症狀，包括全身性過敏反應(6 件，有過敏性休克和血管性水腫等)與皮膚過敏 (6 件，如 Stevens-Johnson 症候群等)。過敏反應之通報案件中，最常見的懷疑藥物為 ketoprofen (65 件)，其次為 diclofenac (62 件)、ketorolac (33 件)、aspirin (24 件)、ibuprofen (23 件) 和 acetaminophen (16 件) 等。

一般認為已有 aspirin 過敏史者，在使用其他 NSAIDs 時發生過敏反應的機率較無 aspirin 過敏史者高。但近來已有研究顯示，選擇性抑制 COX-2 (cyclooxygenase-2) 的 NSAIDs (如 celecoxib) 發生全身型過敏性反應的機率雖然不比傳統非選擇性抑制 COX-2 的 NSAIDs 低，但兩者的致敏機轉有些不同，因此對於 aspirin 等傳統的 NSAIDs 有過敏史者，若無法避免使用 NSAIDs 時，選擇性抑制 COX-2 的 NSAIDs 應是較安全的選擇。

肆、 結論

藥物過敏反應一般與藥物劑量無關，即使低劑量也可能導致嚴重的不良反應。醫療照護人員臨床上應該詳細詢問病人用藥過敏史，避免病人因為再次服用已知的過敏藥物而發生藥物不良反應。同時如果病人發生過敏反應時，也需立即採取必要的處置包括停止可能引起過敏的藥物、治療臨床症狀或採取急救措施，最後必須確實記錄病人藥物過敏記錄，以便提供重要的藥物資訊給其他醫護人員。

參考文獻

1. 王芙蓉，李炳鈺，戴慶玲（2003）· ADR 通報之藥品分析-NSAID 類藥物與 Acetaminophen · 藥物安全簡訊 ，3，11-15。
2. 賴怡如，回德仁（2004）· 藥物引起的全身型過敏性反應 · 藥物安全簡訊 ，8，17-24。
3. Salkind, A. R., Cuddy, P. G., & Foxworth, J. W. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA. 2001; 285(19), 2498-505.
4. Thong, B. Y., Leong, K. P., Tang, C. Y., & Chng, H. H. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003; 90(3), 342-7.
5. Neugut, A. I., Ghatak, A. T., & Miller, R. L. Anaphylaxis in the united states: An investigation into its epidemiology. Arch Intern Med. 2001; 161(1), 15-21.
6. Petz, L. D. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: A review. J Infect Dis. 1978; 137 Suppl, S74-S9.
7. Knowles, S. R., Shapiro, L. E., & Shear, N. H. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Incidence, prevention and management. Drug Saf. 1999; 21(6), 489-501.
8. Stevenson, D. D., & Simon, R. A. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients

with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(1), 47-51.