

# 藥物過敏

陳五常  
長風小兒科



# 藥物過敏的迷思



1. 過度診斷
2. 大部分過敏反應未被證實
3. 過敏性休克發生率並不高
4. 安全使用過的藥物還是可能過敏



# 那些狀況常被誤診為藥物過敏？



- Acute or chronic urticaria
- Scarlet fever
- Maculopapular rash-Viral exanthema
- Kawasaki disease
- Erythema infectiosum (fifth disease)
- Erythema multiforme (EM)
- Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)





# 藥物過敏的臨床表現

vision

vision



## 皮膚

- 斑丘疹 maculopapular rash
- 蕁麻疹 Urticaria (hives) and angioedema  
IgE-mediated or non-IgE-mediated
- Stevens-Johnson syndrome (SJS) and  
toxic epidermal necrolysis (TEN).
- Acute Generalized Erythematous  
Pustulosis (AGEP)
- 固定藥物疹



## 多器官系統

- **Anaphylaxis(過敏性休克)**— IgE mediated -  
- bêta-lactam 抗生素, allergen extract
- **Anaphylactoid**-- non- IgE mediated --  
Radiocontrast materials,  
Fluorescein, Gadolinium, NSAIDS
- drug rash with eosinophilia and systemic  
symptoms (**DRESS**) syndrome(藥物疹合併嗜  
伊紅血症及全身症狀)
- Serum sickness like reactions (**SSLR**)



## 其他器官系統

- 腎臟
- 肝膽腸胃系統
- 呼吸系統
- 血液系統

# 嚴重型皮膚藥物過敏反應

(severe cutaneous adverse drug reactions; SCAR)



- 藥物過敏引起、致命性且罕見的疾病
- (1) 毒性表皮溶解症 (Toxic epidermal necrolysis; TEN)
- (2) 史帝文生-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS)
- (3) 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS)。





# 嚴重型皮膚藥物過敏反應



1. SJS與TEN是藥害救濟基金會補助最多的病症
2. 以抗癲癇藥物(anti-convulsants)、降尿酸藥(allopurinol)、抗生素(antibiotics)及NSAIDs 等藥物最多
3. TEN 跟SJS分別在皮膚脫落程度，少於體表10%時稱為SJS，超過30%叫做TEN。
4. 二者在發病前期出現類流感症狀，包括發燒、咳嗽、喉嚨痛、肌肉痠痛與關節痛等症狀。
5. 接著產生急遽發展的**全身性紅斑及水泡**，**黏膜發炎及潰爛與表皮剝落壞死**，嚴重有如全身燙傷的病人。
6. 長庚醫院和中研院團隊於2004年首先發現基因標誌人類白血球抗原(**HLA**)-**B\*1502**和抗癲癇藥物carbamazepine引發SJS 有很強的相關性



# 急性廣泛性發疹性膿胞症(AGEP)



1. Acute Generalized **Erythematous Pustulosis**
2. 症狀主要在紅腫的皮膚斑塊上出現無數細小膿胞
3. 好發於皮膚皺褶處，通常服藥兩天內發病
4. 出現發燒，血中中性白血球增加
5. 誘發藥物bête-lactam,和四環素等抗生素最多



# 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(DRESS)



- drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome(DRESS)
- 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀並不少見
- 常在使用藥物3—8週後出現症狀，包括發燒、皮疹、淋巴結腫大、血液嗜伊紅球增加、內臟器官侵犯。
- 最常見的內臟器官是肝臟，其他還有腎炎、心肌炎、肺炎、甲狀腺炎。
- 最常見的藥物包括 抗癲癇藥、降尿酸藥、抗生素、磺胺藥及 NSAIDs。



# 固定藥物疹(FDE)



- Fixed drug eruption
- 病人服用同一藥物後在同一皮膚部位發生紅色斑塊
- 最常發生的部位為臉部、唇部、外生殖器及肢端。
- 通常在24小時內發生圓形紅紫色斑塊，可以單個或多處，嚴重者變成水疱。
- 急性期過後會留下棕黑色色素沉著。
- 常見的藥物為磺胺類、四環素類、NSAIDs、Acetaminophen。





# 藥物過敏反應的機轉





Gell and Coombs' Classification

# 藥物過敏的機轉

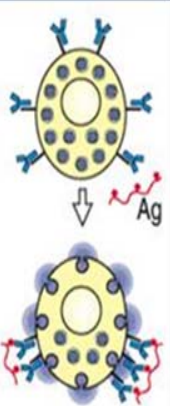
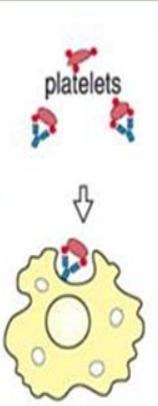
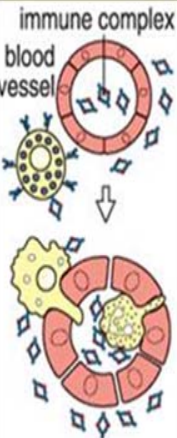
	Type I	Type II	Type III
Immune reactant	IgE	IgG	IgG
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR <sup>+</sup> cells (phagocytes, NK cells)	FcR <sup>+</sup> cells Complement
			
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction

Fig 12.2 part 1 of 2 © 2001 Garland Science

1. IgE-mediated reactions

Anaphylaxis, urticaria

2. C' dependent cytotoxicity

Hemolytic anemia  
Thrombocytopenia  
Interstitial nephritis

3. Immune complex damage

Serum sickness  
Drug fever  
Vasculitis

4. "Delayed" or cellular hypersensitivity

Contact dermatitis  
Morbilliform eruptions



# 藥物過敏的機轉



## ◆經由T 細胞引發之藥物過敏反應(第四型過敏反應)

1. Maculopapular Eruption(MPS)
2. Bullous Exanthema
3. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis(AGEP)
4. Stevens–Johnson syndrome(SJS) and toxic epidermal necrosis(TEN)
5. The Drug induced Hypersensitivity Syndrome(DRESS)





# 藥物過敏的機轉

Gell and Coombs' Classification

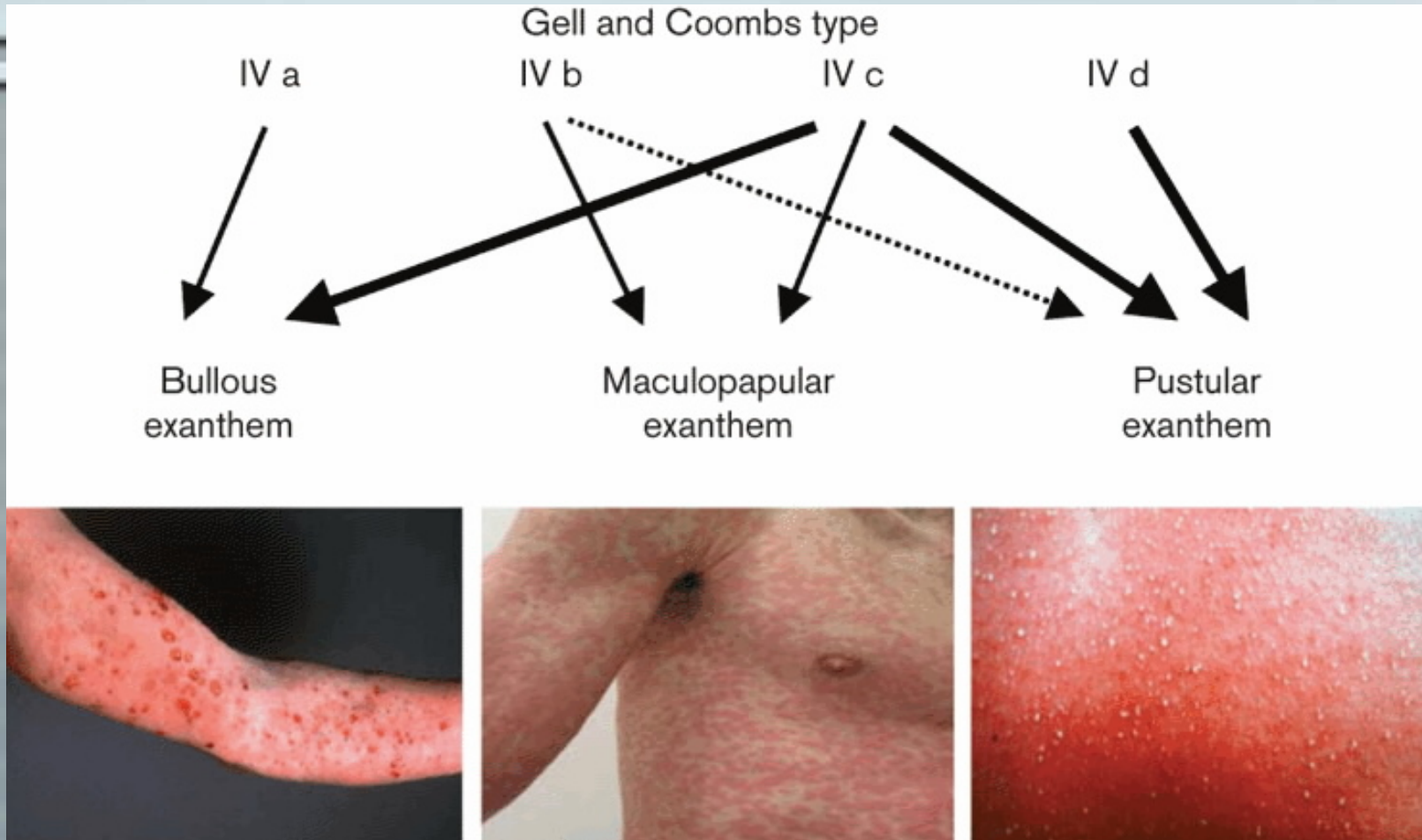


Type	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
<b>Cytokines</b>	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (T <sub>H</sub> 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T <sub>H</sub> 2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
<b>Antigen</b>	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation
<b>Cells</b>	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
<b>Pathomechanism</b>	<p>Chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	<p>Cytokines, inflammatory mediators</p>	<p>CTL</p>	<p>Cytokines, inflammatory mediators</p>
<b>Example</b>	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease





# 藥物過敏引發之皮疹與不同第四型過敏反應之關連



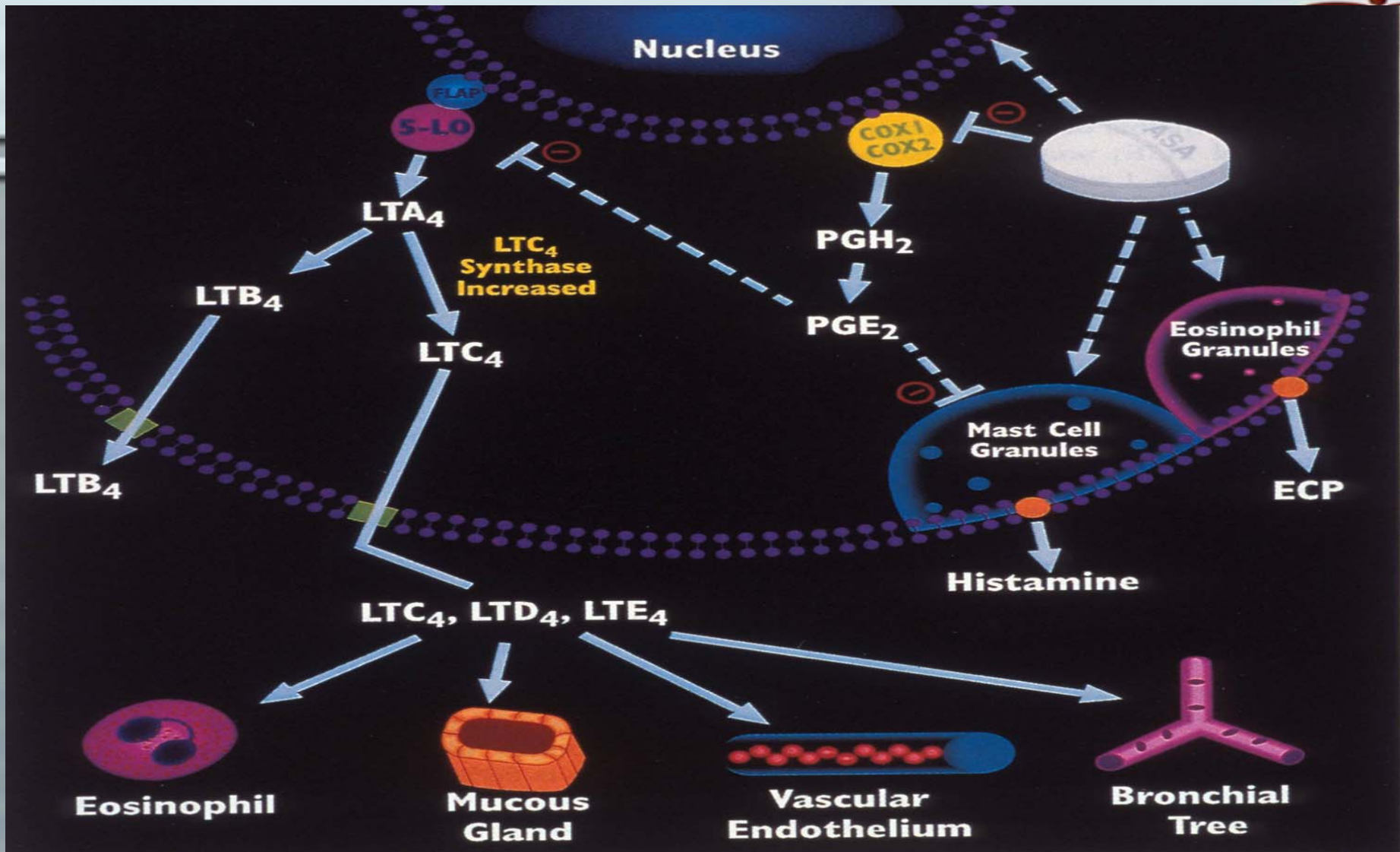
## 藥物過敏的機轉




- 藥物之假性過敏(**pseudoallergic reactions**)和真性過敏類似但無特異免疫機轉介入又稱為“**anaphylactoid**”
  1. Non-immunological activation of the complement system - **IV contrast media**
  2. Direct histamine release from mast cells and basophils - **vancomycin, codeine**
  3. Alterations in the synthesis and release pathways of arachidonic acid metabolites -**NSAIDs**

*Toxicology 158;43-9, 2001*







## 如何評估藥物過敏病人

1. 整合臨牀資料包括藥物使用及症狀出現時間順序
2. 按照經驗先窄化可疑藥物
3. 依據過敏藥物流行病學資料挑出最可疑藥物
4. 先停用可疑藥物或改換安全替代藥物
5. 皮膚試驗
6. 挑激試驗可按照**減敏感程序**或**緩慢增量方式**



## 常見的過敏藥物

1. Penicilin 和相關的抗生素
2. Anticonvulsants(抗癲癇藥物 )
3. Aspirin(阿斯匹靈)及其他非類固醇抗發炎藥 ( NSAIDs)
4. Sulfa drug (磺胺類藥物 )





# 阿斯匹靈 (aspirin)和其他NSAIDs

- NSAIDs造成類過敏反應 (pseudoallergic reaction) ，其機制與抑制COX-1有關
- 常發生在原本就有氣喘、慢性鼻竇炎併有鼻息肉、慢性蕁麻疹 (urticaria) 病史的病人身上
- 症狀在使用NSAIDs後發生氣喘、流鼻水、蕁麻疹、血管性水腫 (angioedema)
- 會產生交叉反應，通常不只對一個NSAIDs過敏。
- NSAIDs也會發生皮膚癢，斑丘疹，蕁麻疹，固定藥物疹，嚴重皮膚反應 如 DRESS, Stevens-Johnson syndrome, TEN。這些反應通常為drug specific，沒有交叉反應



# Penicillin 和其他bêta-lactam 抗生素

- 在美國8%個人宣稱對penicillin 過敏，1% 對cephalosporins 過敏，但是这些人90%可以耐受藥物
- 大部份penicillin 過敏並非IgE-mediated
- 皮膚試驗 ( penicillin G 和penicilloyl-polylysine)可以排除或確定IgE-mediated Allergy
- Penicillin allergy 可以安全接受cephalosporins
- Cephalosporin allergy 可以以不同side chains 的藥品取代
- Carbapenems 和monobactams 在penicillin 過敏者可以安全使用



## Anticonvulsants(抗癲癇藥物)

1. Aromatic anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) 最常發生皮膚不良反應
2. Carbamazepine 也用於三叉神經痛，bipolar disorder
3. 其不良反應從輕度斑丘疹到嚴重大範圍皮膚壞死及內臟器官侵犯皆有
4. Carbamazepine 已經發展出有用的標誌可以預防





## Sulfa drug (磺胺類藥物)

- Sulfa drug 又叫sulfonamide 如 sulfamethoxazole/trimethoprim (bactrim),Sulfadiazine silver,sulfasalazine.
- 症狀：皮膚癢，斑丘疹，蕁麻疹，固定藥物疹
- 嚴重皮膚反應：DRESS, Stevens-Johnson syndrome, TEN
- 可以安全使用的磺胺藥：  
celoxib,sumatripan,furosemide,Hydrochlorothiazide.

# 結 論



1. 藥物過敏反應種類繁多, 機轉各異
2. 高度警覺與詳細的臨床分析是正確診斷最重要的因素
3. 實驗室檢查僅少部份能提供支持性證據
4. 確定診斷靠挑撥試驗
5. 嚴重的藥物過敏反應或許可以利用基因檢測預防

