

## 兒童藥物過敏

藥物的不良反應被定義為，當標準劑量的藥物為了疾病的預防、診斷、或處置而被經由適當的途徑給予病人使用時，病人對這一藥物所產生的任何有害的或非預期內的一種反應。有些藥物的不良反應是任何人皆可能發生的，有些藥物的不良反應則只發生於特殊敏感體質的病人。所謂藥物過敏是指對特定藥物產生一種由免疫學機轉所媒介的藥物不良反應，藥物過敏反應具有藥物特異性，與再次接觸同一藥物的復發性。

### 藥物不良反應的發生率

藥物不良反應的發生，在日常的醫療業務執行過程中是相當普遍的。在法國的一項研究裏，有 2067 位年齡為 20 至 67 歲的成人參加一保健中心作健康檢查，其中有 14.7% 的受檢者有對一種或一種以上藥物產生全身性藥物不良反應的可靠的病史。在一個針對 5568 位住院病人的瑞士研究報告中，有 17% 的住院病人曾對藥物產生不良反應。在內科的住院病人裏，約有 0.1% 會發生致命的藥物不良反應，而在外科的住院病人則有 0.01% 會發生。造成致命性的藥物不良反應，主要包括：抗生素和非類固醇抗發炎藥物。至於麻醉進行中所發生的藥物(肌肉鬆弛劑、全身麻醉劑、和鴉片劑)不良反應，雖然較少見(約 6000 個病人當中會有 1 個病人於麻醉進行中發生)，但是一旦發生的話，則會有致命的危險，約有 6% 的病人會因此而死亡。

### 藥物不良反應的作用機轉

造成藥物不良反應的作用機轉很多。然而，這些作用機轉大多尚未被完全了解，因此我們可以理解，要進行下列事項的研究，會有實際上的困難存在：1) 要區別藥物過敏與其他形式的藥物不良反應；2) 要評定藥物過敏的發生率；3) 要評估藥物過敏的危險因子；以及 4) 要制定藥物過敏的處置策略。不同的藥物過敏反應，乃是依據 Coombs' 過度敏感反應，而被分類成 I-IV 等四個類型。

### 藥物過敏反應的作用機轉分類 類型

I 立即型過度敏感反應，全身型過敏反應，蕁麻疹，血管性水腫，免疫球蛋白 E 媒介支氣管痙攣類型

II 細胞毒殺反應，免疫球蛋白細胞減少，血管炎 蛋白 G 和 M 媒介 類型

III 免疫複合體反應，免血清病，血管炎 免疫球蛋白 G 和 M 媒介 類型

IV 淋巴球媒介反應接觸性敏感大多數的藥物(盤尼西林、磺胺類藥物)有較低的分子量(半抗原)，所以要能被淋巴球或抗體認知以前，必須先與蛋白質結合。由類鴉片劑直接作用於介質釋放細胞，釋放組織胺，或者是經由放射性對比劑直接造成補體的活化，所造成的假性過敏反應，皆會引起與經由免疫學作用機轉產生的藥物過敏反應類似的反應。

### 藥物不良反應的分類

可發生於任何人的藥物不良反應藥物過量 - 與過度藥量或者藥物排泄不良，或者與兩者同時發生有關的藥物毒性反應

藥物副作用 - 藥物在推薦藥量使用下，所產生的不符藥理學預期效用

藥物的交互作用 - 一種藥物作用於另外的藥物上，而使其在有效性或毒性上

產生改變只發生於特定敏感人群的藥物不良反應

- 藥物耐受不良 - 對於具有正常藥理學效用的藥物的耐受度過低
- 藥物特異體質 - 一種由遺傳基因決定與自身代謝或酵素缺乏有關的，本質上對一種藥物的異常反應
- 藥物過敏反應 - 一種由免疫學機轉所媒介的藥物不良反應，其特徵為具有專一性，可由抗體或淋巴球傳給他人，以及再次接觸同一藥物時會產生復發性
- 假性過敏反應 - 一種與藥物過敏反應具有相同臨床表現的藥物不良反應(例如經由組織胺的釋放而產生)，但此反應缺乏免疫學機轉的特異性

### 藥物過敏的危險因子

藥物的不良反應主要發生於年輕和中年的成人，而女人發生的機率則為男人的兩倍。遺傳的因素或許是重要的。最近醫學文獻報告一種對抗微生物藥物產生藥物敏感反應的家族傾向。特定 HLA 型式可以用來預測病人是否會對阿司匹靈產生反應(HLA-DQW2)或是對胰島素 (B7DR2, DR3)產生過敏。對 N-acetylation 酵素作用反應慢的表現型病人，尤其是常見於有後天性人類免疫不全病毒感染的病人，可能傾向於對磺胺類藥物產生不良反應。至於有異位性體質的病人是否較容易傾向於產生藥物不良反應，則是尚有爭論。通常我們認為有異位性體質的病人產生藥物不良反應的機率與沒有異位性體質的病人的機率相似，只是當他們產生藥物過敏反應時，其嚴重度與死亡率則會大幅增加。與藥物本身有關危險因子，包含：大分子藥物的體積(大分子藥物可以形成完全抗原；例如，胰島素)；雙重共價鍵(有能力可以交叉連結接受體；例如，succinyl choline)；和藥物以半抗原形式作用的能力。對一種藥物的致敏作用，可能與此藥物的投與途徑有重大的相關性，藥物的致敏作用最常發生於局部投與時，較少見於腸道外投與途徑，而最少見於口服途徑投與。靜脈內注射藥物較容易產生嚴重的藥物過敏反應。乙型交感神經阻斷劑會抑制以腎上腺素治療全身型過敏反應時，病人的臨床反應。

### 藥物過敏的危險因子

與病人有關者 年齡, 性別, 遺傳, 異位性體質, 愛滋病

### 與藥物有關者

大分子藥物的體積；雙重共價鍵, 半抗原; 投與路徑, 藥量, 治療時間的長短

### 加重因素

乙型交感神經阻斷劑, 哮喘, 懷孕 診斷

### 診斷 臨床病史

評估藥物過敏必須從精確和詳細的病史開始，包括臨床症狀和它們與藥物接觸的時機和接觸時間的長短。藥物過敏的反應可以是立即型的(發生在 1 小時內；如全身型過敏反應、支氣管痙攣、蕁麻疹、或血管性水腫)；加速型的(發生在 1 小時以後以及 3 日內；如蕁麻疹、哮喘)；或延遲型的(發生於第一次接觸藥物的 3 日以後)。延遲型藥物過敏反應，包含黏膜與皮膚的症候群(皮疹, 剝落性皮膚炎)或是血液學的變化(貧血、血小板數目減少、中性球數目減少)。就如同其他的過敏性疾病一樣，真正的藥物過敏需要有先前的藥物暴露(致敏)，而後才會在下一個療程的第一個藥物劑量之後，發生典型的藥物過敏症狀。氣喘和懷孕可能會惡化藥物的不良反應。

## 藥物過敏的臨床表現

表現臨床表徵藥物種類全身型過敏麻疹或血管性水腫、鼻炎、盤尼西林,神經肌肉阻斷藥物過敏反應 氣喘、腹痛、心血管塌陷 肺部 間質性肺炎

Amiodarone, nitrofurantoin,

## 化學治療藥劑

氣喘 阿斯匹林, 非類固醇抗發炎藥, 乙型交感神經阻斷劑 肝臟 急性或慢性肝炎 Halothane, chlorpromazine, carbamazepine 血液學 溶血性貧血 盤尼西林,  $\alpha$ -methyldopa, mephenamic acid 血小板數目減少 Frusemide, thiazides, gold salts 中性球數目減少 盤尼西林 顆粒球缺乏症

Phenylbutazone, chloramphenicol 再生不良性貧血非類固醇抗發炎藥, 磺胺類藥物 腎臟 間質性腎炎、腎病症候群 Cimetidine 心臟嗜伊紅性心肌炎  $\alpha$ -methyldopa 其他 血清病、藥物熱、血管炎、抗癲癇藥, 利尿劑, 抗生素, 淋巴結炎 hydralazine, procainamide, penicillamide

## 診斷的臨床測試

過敏原皮膚刺穿測試對於診斷經由 IgE 媒介的藥物反應是有幫助的, 雖然陽性的皮膚刺穿 測試結果, 偶而可能是由於非特異性的組織胺釋放所產生, 與 IgE 的作用機轉無關(例如: propofol, atracurium)。可以立即型的皮膚測試來診斷 IgE 依賴型的藥物過敏反應 抗生素: 盤尼西林-頭孢子素 麻醉藥物: 肌肉鬆弛劑-Thiopentone 酵素: Chymopapain-Streptokinase 化學治療藥物:

Cisplatin 其他: 胰島素, 乳膠上述立即型的藥物皮膚測試可能會發生假陽性和假陰性的皮膚反應 放射免疫測定法(例如: 放射性過敏原吸附測試[RAST])可偵測到特定的藥物(盤尼西林與 succinyl choline)和乳膠的血清 IgE 抗體。對乳膠的過敏反應為造成全身麻醉時, 對非麻醉藥物, 造成全身型過敏反應的重要原因。血清 Tryptase 酵素濃度是偵測體內肥大細胞去顆粒作用的一種重要標記, 它對於全身型過敏反應的鑑別診斷十分有幫助。血清中 tryptase 的濃度於發生全身型過敏反應後一個小時會達到最高值, 但在過敏反應之後的數小時仍可被偵測到。當我們在懷疑一病人有全身型過敏反應發生時, 於其過敏反應發生後 30 分鐘至五個小時之間, 抽取病人的血清樣本, 測其血清中的 tryptase 濃度, 來和幾個星期之後的病人血清樣本中的 tryptase 的濃度(基礎血清濃度)相互比較之後, 即可確認或排除全身型過敏反應的診斷。

## 藥物激發試驗

口服的藥物激發試驗, 雖然很少有需要, 通常被視為藥物過敏診斷的"黃金準則"。口服的激發試驗必須在具備急救設備的很嚴格的醫學監測之下進行試驗。

## 藥物反應與皮膚

藥物誘發性皮炎是很多藥物最常發生的副作用。大致而言, 造成藥物誘發性皮炎的作用機轉大多尚未明瞭, 只有大約 10%的藥物誘發性皮炎的作用機轉是由真正的過敏機轉所產生。藥物誘發性皮炎的典型範例, 包含紅斑性斑丘疹、固定的藥物疹、多形性紅斑、和剝落性皮膚炎。

## 藥物不良反應的皮膚表現

搔癢、蕁麻疹、血管性水腫、斑丘疹 大多數藥物 接觸性皮膚炎 抗生素, ethylenediamine 光照性皮膚炎 Griseofulvin, 磺胺類藥物 固定藥疹 Metronidazole, 盤尼西林 毒性上皮壞死(潛在性生命威脅) 磺胺類藥物, phenytoin, carbamazepine, barbiturates, allopurinol, 等 藥物不良反

應的處置

### 避免過敏藥物

一般而言，對於已經確定會造成過敏反應的藥物，我們不建議再去使用它，除非是這藥物是有絕對的需要，且並沒有任何替代藥物可供選用。對於最常造成藥物過敏原因的抗生素而言，這種狀況是很少發生的。

### 事先給藥法

給予有可能會造成過敏反應的藥物前，事先投以第一型抗組織胺，通常無法阻止過敏性休克反應的發生，並且有可能會掩蓋住過敏性休克反應的早期徵兆。然而，若同時合併使用第一型抗組織胺與類固醇，則已被證實可有效的減少對放射性對比劑產生藥物不良反應。

### 去敏感作用

去敏感作用應該被考慮使用於，有經歷過 IgE 媒介的盤尼西林藥物過敏反應，並且須要使用盤尼西林來治療嚴重細菌感染如細菌性心內膜炎和腦膜炎的病人。如何進行口服和腸道外途徑去敏感作用的步驟，皆已經被清楚設定。口服的去敏感作用因為較不容易誘發威脅生命的嚴重過敏反應，所以為過敏學專家建議須優先採用之。去敏感作用有時也會被建議使用於盤尼西林以外的其他抗生素過敏反應，例如：磺胺類藥物與頭孢子素等，但皆須在過敏免疫學專科醫師的嚴密監測下進行。

### 特定藥物不良反應的診斷

#### 肌肉鬆弛劑

肌肉鬆弛劑在每 4500 次的全身麻醉中，會造成一次病人的全身型過敏反應。肌肉鬆弛劑過敏反應的作用機轉是經由 IgE 媒介的。肌肉鬆弛劑過敏反應的確定診斷須依賴病人的病史，再加上陽性的過敏皮膚刺穿測試結果，或存在有陽性的血清過敏原特定 IgE，或兩者同時存在，所共同確定。

#### 麻醉品

雖然鴉片類止痛劑是最常被處方的藥物，但卻罕見造成全身型過敏反應。有些麻醉藥(例如，嗎啡)是能夠直接誘發組織胺的釋放。而其他的麻醉藥，例如：fentanyl, 則不會誘發組織胺的釋放。

#### 局部麻醉藥物

局部麻醉藥物本身很少造成藥物的過敏反應。大多數局部麻醉藥物所造成的全身反應並非是過敏反應；而是由血管迷走神經反射所造成的藥物反應。由局部麻醉藥物而產生的 IgE 媒介型藥物過敏反應較為罕見。進行局部麻醉時所造成的不良反應，可經由局部麻醉藥物內，所加入的佐劑或防腐劑，或局部麻醉藥物的注入技巧而誘發產生。其他可能會於局部麻醉進行時，造成不良反應的藥物，包括腎上腺素(epinephrine)、亞硫酸鹽、parabens、抗生素。使用局部麻醉藥物來作過敏皮膚刺穿測試常會造成高比率的假陰性和假陽性結果。

#### 抗生素

盤尼西林的立即型過敏反應可以由同時包括有主要過敏原代謝成份(major determinant; penicilloyl polylysine)和次要過敏原代謝混合成份(minor determinant mixture; benzylpenicillin, penicilloate, MDM)的過敏原皮膚刺穿測試以確定診斷。皮膚過敏原測試對由盤尼西林立即型過敏反應以外的盤尼西林過敏反應的診斷是沒有幫助的(接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎等)。皮膚過敏原

刺穿測試可用於其他抗生素(例如頭孢子素, amoxycillin, clavulinic acid, 和 aztreonam) 立即型過敏反應的診斷。 進行盤尼西林以外抗生素的皮膚過敏原刺穿測試, 雖然陽性的過敏原皮膚反應可以提供證據以支持懷疑有 IgE 媒介型過敏反應病史病人的臨床診斷, 但是此種皮膚過敏原刺穿測試通常會具有較高的假陰性率。