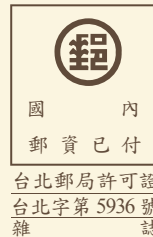


2016

June  
vol. 54

中華郵政台北雜字第1891號執照登記為雜誌交寄



# 藥物安全簡訊

## Drug Safety Newsletter

### 本期內容

#### + 最新消息

##### 藥品安全資訊

P.1

- 一、Saxagliptin 及 alogliptin 成分藥品安全資訊 ..... P.1
- 二、Aripiprazole 成分藥品安全資訊 ..... P.2
- 三、BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品安全資訊 ..... P.4
- 四、Olanzapine 成分藥品安全資訊 ..... P.5

##### 醫材安全資訊

P.5

- 一、「磊仕」呼吸器、「磊仕」陽壓呼吸系統安全警訊 ..... P.8
- 二、「亞諾」經皮導引鞘組回收警訊 ..... P.9

#### + 專題報導

##### 硬脊膜外類固醇注射之神經系統不良反應風險探討

P.10

##### 認識嚴重型皮膚藥物不良反應之初期癥兆

P.20

※本刊物全文電子檔請至 <http://ppt.cc/03wyT>



財團法人藥害救濟基金會  
Taiwan Drug Relief Foundation



全國藥物不良反應通報中心  
National Reporting Center of Adverse Drug Reaction in Taiwan



# 藥品安全資訊

一、

## Saxagliptin 及 alogliptin 成分藥品安全資訊

2016 年 4 月 5 日美國 FDA 發布 saxagliptin 及 alogliptin 成分藥品可能增加心臟衰竭風險之安全性資訊。

美國 FDA 評估糖尿病及心血管疾病相關的 2 個大型臨床試驗（SAVOR trial 和 EXAMINE trial），發現原有心臟疾病的患者使用含 saxagliptin 或 alogliptin 成分藥品相較於服用安慰劑者，因為心臟衰竭而住院的比例較高，特別是原有心臟或腎臟疾病病史的患者。因使用前述藥物可能增加心臟衰竭的風險，故新增警語於含 saxagliptin 及 alogliptin 成分藥品仿單。



### 食品藥物管理署說明：

經查國內核准 saxagliptin 成分藥品許可證共 5 張，alogliptin 成分藥品許可證共 8 張。本署將收集國內外相關資料，並評估是否更新中文仿單。



### 醫療人員應注意事項：

1. 處方含 saxagliptin 或 alogliptin 成分藥品予心臟衰竭風險較高的患者前應仔細評估其風險與效益。
2. 留意使用含 saxagliptin 或 alogliptin 成分藥品的患者是否出現心臟衰竭相關症狀。患者若出現心臟衰竭的情形，應考慮停用含 saxagliptin 或 alogliptin 成分藥品並監測糖尿病的控制狀況。如果停藥後血糖無法獲得良好控制，則應考慮使用其他治療糖尿病的藥物。

**病人應注意事項：**

1. 若有心臟衰竭或腎功能不全的病史，應於服用含 saxagliptin 或 alogliptin 成分藥品前告知您的醫療人員。
2. 服用含 saxagliptin 或 alogliptin 成分藥品期間若出現下列心臟衰竭相關症狀，應立即告知醫療人員，且勿於諮詢醫療人員前自行停用含 saxagliptin 或 alogliptin 成分藥品：
  - (1) 日常活動時出現呼吸急促的情形。
  - (2) 平躺時有呼吸困難的狀況。
  - (3) 感覺勞累、疲倦或虛弱。
  - (4) 體重增加合併有腳、腳踝、腿或胃部的水腫。
3. 若對使用的藥品有任何疑慮請諮詢您的醫療人員。

**相關訊息與連結請參考下列網址：**

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494252.htm>

**二、****Aripiprazole 成分藥品安全資訊**

2016 年 5 月 3 日美國 FDA 發布含 aripiprazole 成分藥品可能導致新的衝動控制問題（Impulse-control Problems）之安全性資訊。

1. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫（FAERS）及醫學文獻中發現 184 件與使用含 aripiprazole 成分藥品相關之衝動控制問題的通報案例（包含：病態性賭博 164 例、強迫性性行為 9 例，強迫性購物 4 例、強迫性暴食 3 例及多重衝動控制問題 4 例），通報案例涵蓋成人及兒童，且大多數案例於服藥前並無強迫行為的病史。
2. 所有通報案例中，這些無法控制的衝動於降低劑量或停藥後幾天到幾週內

皆會停止，部分案例於再次使用含 aripiprazole 成分藥品後，又再次出現強迫行為。

3. 美國 FDA 將於含 aripiprazole 成分藥品仿單新增警語以充分反映上述風險。



#### 食品藥物管理署說明：

經查，我國核准含 aripiprazole 成分藥品之原廠為台灣大塚製藥股份有限公司（Abilify®），該公司表示將於美國 FDA 仿單完成變更後，預計於 2016 年 9 月前至本署辦理中文仿單變更。



#### 醫療人員應注意事項：

1. 曾有使用含 aripiprazole 成分藥品發生嚴重衝動控制問題（特別是病態性賭博）之通報案例。通報案例中，這些無法控制的衝動於降低劑量或停藥後皆會停止。
2. 其他通報頻率較賭博低之無法控制的衝動，包括：強迫性性行為、強迫性消費或購物、強迫性暴食及其他強迫性的衝動。
3. 應提醒病人及其照護者注意，使用含 aripiprazole 成分藥品可能出現無法控制的衝動。
4. 治療期間應特別詢問病人是否出現新增或加劇的衝動，並建議病人若治療期間出現新增或加劇的強迫性或衝動性行為，應立即告知醫療人員。
5. 若病人出現新增或加劇的強迫性或衝動性行為，應考慮降低劑量或停藥。
6. 應密切監測高風險族群病人，包括有下列病史或家族史者：強迫症、衝動控制障礙、雙極性疾患、衝動型人格、酗酒、藥物濫用，或其他成癮行為。



#### 病人應注意事項：

1. 曾有使用含 aripiprazole 成分藥品出現罕見但嚴重的衝動控制問題（如：病態性賭博、強迫性暴食、強迫性購物及強迫性性行為）之通報案例。若未意識到這些無法控制及過度的行為，可能導致患者和他人的傷害。通報案例中，這些無法控制的衝動於降低劑量或停藥後皆會停止。
2. 若您或家人於服藥期間出現新增或加劇的賭博衝動、性衝動、失控的消費

行為、強迫性暴食或其他不尋常的衝動，應立即告知醫療人員，但切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

3. 若對使用的藥品有任何疑慮，請諮詢醫療人員。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm498823.htm>

### 三、 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品安全資訊

2016 年 5 月 4 日 加拿大衛生部（Health Canada）發布曾有慢性 B 型肝炎（HBV）帶原者接受 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品 [Gleevec® (imatinib mesylate), Tasisa® (nilotinib), Bosulif®(bosutinib), Sprycel®(dasatinib), Iclusig® (ponatinib hydrochloride)] 後，發生 B 型肝炎病毒再活化（HBV reactivation）案例之安全性資訊。

1. 加拿大衛生部回顧臨床試驗、上市後經驗和醫學文獻發現，曾有慢性 B 型肝炎（HBV）帶原者接受 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品後，發生 B 型肝炎病毒再活化（HBV reactivation）之案例；且部分案例因 B 型肝炎病毒再活化導致急性肝衰竭或猛爆性肝炎，進而須接受肝臟移植，甚至死亡。
2. B 型肝炎病毒再活化可能發生於 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品治療期間的任何時間點，目前全球接獲之通報案例顯示，自接受該類藥品治療起，短至三週、長逾八年間，皆有發生 B 型肝炎病毒再活化之通報案例。
3. 目前認為 B 型肝炎病毒再活化是 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品的共同風險，惟其機轉和頻率尚待釐清。
4. 加拿大衛生部將更新所有 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品仿單以包含上述風險。



**食品藥物管理署說明：**

經查，我國核准 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品之中文仿單皆已刊載肝臟毒性，有關是否將 B 型肝炎病毒再活化之風險新增於該類藥品之中文仿單，本署現正評估中。



**醫療人員應注意事項：**

1. 處方 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品前，應檢測病人之 B 型肝炎病毒感染狀態。
2. 處方該類藥品於慢性 B 型肝炎帶原者（含活動性 B 型肝炎患者）及治療期間 B 型肝炎病毒感染檢測為陽性之患者前，應諮詢消化系專科醫師。
3. 如須處方該類藥品於 B 型肝炎帶原者，整個治療期間及療程結束後數個月內，皆應密切監控活動性 B 型肝炎感染之症狀。



**病人應注意事項：**

1. BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品可能導致 B 型肝炎病毒再活化，且曾有相關致死案例，接受該類藥品治療前，請先告知醫療人員目前或過去是否有 B 型肝炎或其他肝臟感染。
2. 接受該類藥品治療前、治療期間及療程結束後數個月內，若出現肝炎的症狀，如：體重減輕、發燒、腹痛、噁心嘔吐、皮膚泛黃（黃疸）……等，請務必告知醫療人員以進行相關檢查。



**相關訊息與連結請參考下列網址：**

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58222a-eng.php>

**四、**

**Olanzapine 成分藥品安全資訊**

2016 年 5 月 10 日美國 FDA 發布 olanzapine 成分藥品可能會引起嗜伊紅

性白血球增加及全身性症狀的藥物反應（Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS）之安全性資訊。

1. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫（FAERS）中發現 23 件與使用 olanzapine 有關之 DRESS 案例，故將新增 DRESS 相關風險於所有含 olanzapine 成分藥品仿單。
2. DRESS 為可能致命的藥品不良反應，死亡率可高達 10%；發病機轉尚不明確，目前認為是遺傳及免疫因素共同導致，或因人類疱疹病毒（HHV-6, HHV-7 或 EBV）的再活化，誘發或放大免疫反應而導致。



#### 食品藥物管理署說明：

本署將收集國內外相關資料，評估是否修訂我國中文仿單內容。



#### 醫療人員應注意事項：

1. 醫師處方 olanzapine 時應告知病人可能會發生 DRESS 不良反應，並說明可能的症狀及何時應立即就醫。
2. DRESS 至少包括 3 項下列症狀：
  - (1) 皮膚反應，如皮膚疹或脫落性皮膚炎（exfoliative dermatitis）。
  - (2) 嗜伊紅性白血球增生（eosinophilia）。
  - (3) 發燒。
  - (4) 淋巴結腫大（lymphadenopathy）。
  - (5) 至少有一處系統性併發症，如肝炎（hepatitis）、心肌炎（myocarditis）、心包炎（pericarditis）、胰臟炎（pancreatitis）、腎炎（nephritis）和肺炎（pneumonitis）。
3. 當懷疑病人出現 DRESS 時，應立即停藥並採取適當的治療措施。
4. DRESS 目前並未有特定的治療方法，治療關鍵是及早發現、儘快停藥和給予支持性的治療。若病人出現廣泛性的器官侵犯，應考慮使用全身性的類固醇治療。



#### 病人應注意事項：

1. 若出現皮膚疹、發燒、臉部腫脹或淋巴腺腫大中任一症狀，應聯絡您的醫

師並立即就醫。

2. 遵循醫囑服用 olanzapine，切勿在未諮詢醫療人員前擅自停藥或調整 olanzapine 劑量，突然停藥可能會造成自身傷害。若有任何疑問或顧慮應諮詢您的醫療人員。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

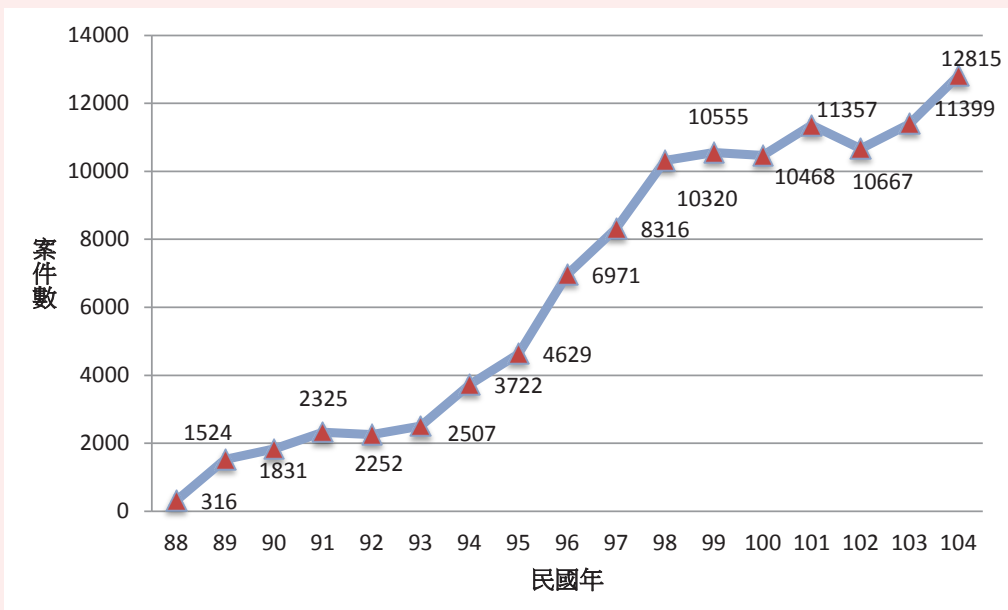
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm500123.htm>

## 勘誤啟事

藥物安全簡訊第 53 期（2016 年 3 月發行），第 10 頁「圖一歷年藥品不良反應通報案件數」誤植為「圖一歷年國內醫療器材不良反應通報案件數」，已於刊物電子版更正。謹此刊登啟事向作者及讀者致歉。

〈藥物安全簡訊〉編輯部 謹上

### 更正後內容：



圖一 歷年藥品不良反應通報案件數



# 醫材安全資訊

## 一、「磊仕」呼吸器、「磊仕」陽壓呼吸系統安全警訊

**許可證字號：**衛署醫器輸字第 022329 號、衛署醫器輸字第 021783 號。

**產品英文名稱：**“Respironics” Ventilator、“Respironics” CPAP System。

**受影響規格 / 型號 / 批號：**受影響的型號包含裝有軟體版本 13.2.04、13.2.05、14.0.00、14.1.01 的 Trilogy 100、Trilogy 200、Garbin、Garbin Plus、Trilogy O2、Trilogy EC，以及 Trilogy 202 裝置。

**發布對象：**醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

**警訊說明：**

Respironics Trilogy Ventilator 裝置支援雙重治療處方，讓醫護專業人員可依據醫師處方，針對病患需求設定兩則處方。飛利浦 Respironics 接獲通報，裝有軟體版本 13.2.04、13.2.05、14.0.00、14.1.01 的 Trilogy Ventilators，可能會不當變更處方。在特定的操作條件下，照特定順序按下按鍵後，可能會發生前述情況，且不會請使用者確認變更。如果發生警訊所述問題，病患在療程內所獲得的換氣量可能會不足，進而對病患造成傷害。

**國內矯正措施：**

經查，國內受影響型號共 273 台。台灣飛利浦股份有限公司已於 105 年 2 月 19 日完成通知受影響客戶，避免此一問題發生。前述矯正措施配合原廠相關作業，預計於 105 年 6 月 30 日完成。目前無嚴重不良反應發生。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<https://mhra.filecamp.com/public/file/2cck-0o76c895>

<http://www.tga.gov.au/SARA/arn-detail.aspx?k=RC-2016-RN-00107-1>

二、

## 「亞諾」經皮導引鞘組回收警訊

許可證字號：衛署醫器輸字第 021628 號

產品英文名稱：“Arrow” Percutaneous Sheath Introducer System with Cath-Gard

受影響規格 / 型號 / 批號：

| 規格                                                                     | 型號       | 批號                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cath-Lab/Interventional<br>Super ArrowFlex Adult<br>Sets 6 Fr. Sheaths | CL-07635 | CF1022803、CF1022900、CF1069026、<br>CF1094408、CF2044918、CF3029687、<br>14F13K0171、14F14D0155、14F14F0284、<br>14F14K0036、14F14K0099、14F14L0352、<br>14F15H0400 |
| Cath-Lab/Interventional<br>Super ArrowFlex Adult<br>Sets 7 Fr. Sheaths | CL-07735 | CF1069027、CF1060281、CF3017886、<br>CF3018109、CF3028705、14F13G0062、<br>14F14E0288、14F14C0323、14F14F0295、<br>14F14K0336、14F15J0269                          |
| Cath-Lab/Interventional<br>Super ArrowFlex Adult<br>Sets 8 Fr. Sheaths | CL-07835 | CF1094643、CF2022383、CF2056890、<br>CF2056890、CF2068581、CF2068581、<br>CF2080524、14F14F0287、14F14L0068                                                      |

發布對象：醫療從業人員 / 醫療器材專業人員

警訊說明：

Arrow 公司發現上列受影響產品有包裝破損的風險，而無法保證產品的無菌性，因此進行回收行動。若使用非無菌之產品，可能導致感染。目前尚未收到與此相關之病患傷害通報。

國內矯正措施：

經查，國內進口之受影響產品型號 / 批號數量共 273 個，前茂企業股份有限公司已於 105 年 2 月 29 日前通知受影響客戶，並調查剩餘未使用產品數量。前述回收行動已於 105 年 4 月 16 日完成。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.info.pmda.go.jp/rgo/MainServlet?recallno=2-6733>

<https://mhra.filecamp.com/public/file/2ccl-s5d84te3>

# 硬脊膜外類固醇注射之神經系統 不良反應風險探討

趙必暉、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

## 前言

硬脊膜外類固醇注射（Epidural steroid injection, ESI）常合併局部麻醉劑用於輔助治療頸肩疼痛、上臂頸神經放射疼痛、上背痛、下背痛、坐骨神經痛、及下肢神經放射疼痛<sup>1</sup>等因椎間盤突出或其他病因造成的神經根性疼痛（radicular pain）。根據美國物理醫學與康復學會所出版的指引建議<sup>2</sup>，ESI 輔助治療適用於經保守藥物及物理治療無效的頑固型神經性疼痛；目前沒有足夠的證據支持完整的療程應包含幾次治療，根據個別病人的情形，一般建議半年內最多進行3次或一年內4次給藥，且每次給藥應間隔兩周；MacVicar 的研究<sup>3</sup>則發現，94% 的病人一次給藥即可完成療程。此外，依病人不同的病灶、症狀、過去病史等，可選擇不同的技術給藥，包括經椎間孔（transforaminal, TF）、經椎板間（interlaminar, IL）及經薦椎孔（caudal）等三種治療方式<sup>4</sup>。

在美國，ESI 被廣泛的用於治療疼痛且使用量有逐年上升的趨勢<sup>5</sup>。Dr. Rathmell 首先於2009年向美國FDA提出TFESI相關的神經嚴重不良事件的問題，隨後FDA開啟一系列的評估作業，並於2011年將此議題加入Safe Use Initiative計畫，廣泛徵求專家意見<sup>6</sup>。2014年4月美國FDA發布風險溝通表指出<sup>7</sup>，ESI曾被報告罕見嚴重的神經學不良反應，且不論是否有螢光鏡檢引導（fluoroscopy）都有可能發生，通報症狀包含脊髓梗塞、四肢麻痺、癱瘓、中風、失明及死亡。本文以文獻回顧及國內不良反應通報資料分析相關風險效益。

## 方法

本研究運用全國藥物不良反應通報系統資料庫，收集自民國87年至104年4月疑似因使用含有glucocorticoids（ATC code：H02AB）成分藥品引起之神經系統不良反應通報個案進行分析。

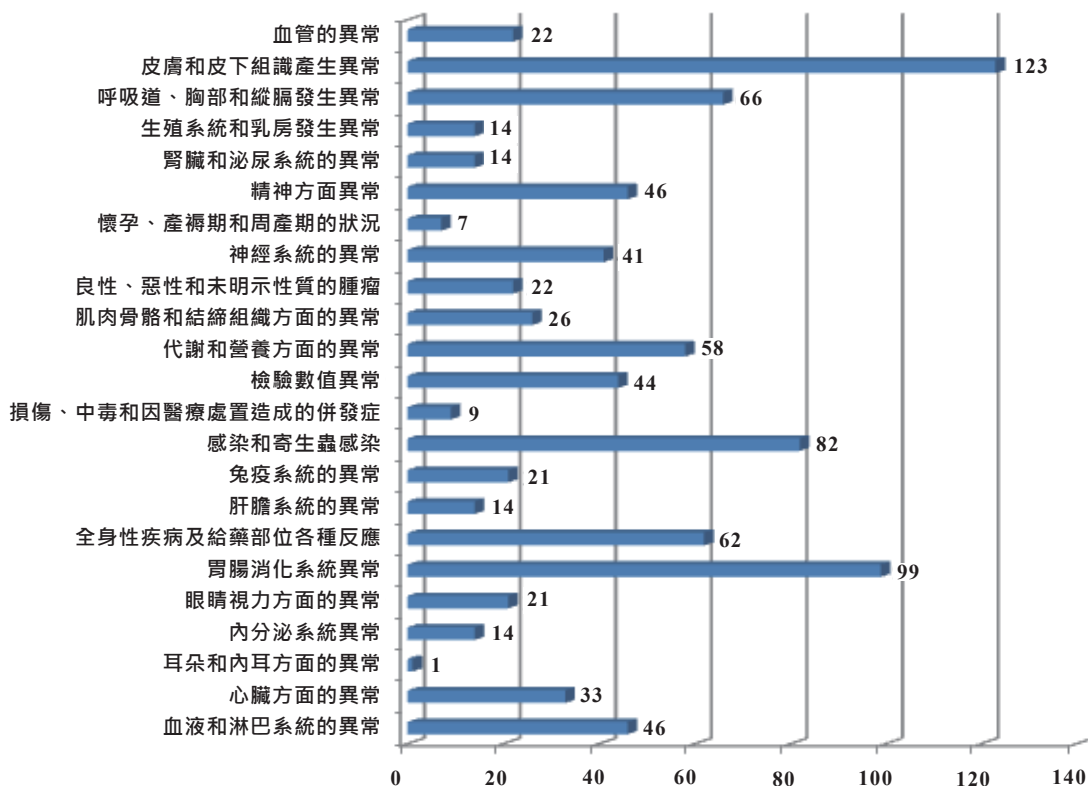
資料庫中所有通報之不良反應及懷疑藥品係以英文版 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 譯碼系統及 WHO-ATC 分類系統編碼。由於全民健保並未給付介入性疼痛處置，故無法從健保研究資料庫中分析國內處方型態。

### 國內不良反應通報案件分析

於資料收集期間，全國藥物不良反應通報中心共接獲 556 件疑似因使用含有 glucocorticoids 成分藥品導致不良反應的通報案例。個案

平均年齡  $52.6 \pm 20.6$  (mean  $\pm$  SD) 歲，男性計有 300 件 (54%)，女性計有 256 件 (46%)。不良反應通報症狀的器官系統分類以皮膚及皮下組織、腸胃道與感染症為主 (圖一)，神經系統通報症狀僅佔 4.63%。

進一步分析通報神經系統症狀相關個案，共計有 30 件，個案基本資料如表一，通報症狀如表二。依給藥途徑分析，多數的個案都是以靜脈注射給藥 (53%)，其次為口服給藥 (33%)，兩例關節腔內給藥，以及文獻通報兩例個案 8 描述脊髓腔內 (intrathecal) 給予化療



圖一 Glucocorticosteroids 相關不良反應通報症狀之器官系統分類

藥品（methotrexate、cytarabine、hydrocortisone）治療淋巴癌後，出現脊髓炎（myelopathy）的症狀，包括四肢無力、感覺異常等。MRI 顯示後脊柱有 symmetric hyperintensity

的情形，給予維生素 B12 後僅有些微的改善。

以硬脊膜外類固醇注射給藥治療神經根性疼痛的通報案例共計有 2 例，詳如表三。

表一 通報神經系統不良反應症狀之個案基本資料 ( n = 30 )

| 項目        | 案件數 ( % )   | 項目                      | 案件數 ( % ) |
|-----------|-------------|-------------------------|-----------|
| 性別 ( % )  |             | 不良反應後果 ( % )            |           |
| 男性        | 13(43)      | 死亡                      | 1(3)      |
| 女性        | 17(57)      | 危及生命                    | 3(10)     |
| 年齡 ( 歲 )  |             | 導致病人住院或延長病人住院時間         | 5(17)     |
| Mean ± SD | 46.7 ± 24.1 | 其他嚴重不良反應 ( 具重要臨床意義之事件 ) | 7(23)     |
| Q1        | 28          | 非嚴重不良反應                 | 14(47)    |
| Medium    | 48.5        |                         |           |
| Q3        | 69          |                         |           |

表二 通報神經系統不良反應案件之不良反應症狀分析 ( n = 30 )

| Nervous system disorders       |   | 41                                 |   |
|--------------------------------|---|------------------------------------|---|
| Agitation                      | 1 | Hypoaesthesia                      | 7 |
| Akathisia                      | 1 | Insomnia                           | 2 |
| Altered state of consciousness | 2 | Loss of consciousness              | 1 |
| Confusional state              | 1 | Movement disorder                  | 1 |
| Convulsion                     | 4 | Muscle rigidity                    | 1 |
| Dizziness                      | 3 | Myelopathy                         | 2 |
| Extrapyramidal disorder        | 1 | Paraesthesia                       | 1 |
| Grand mal convulsion           | 1 | Presyncope                         | 1 |
| Headache                       | 2 | Restlessness                       | 2 |
| Hemiparesis                    | 1 | Somnolence                         | 1 |
| Hepatic encephalopathy         | 1 | Superior sagittal sinus thrombosis | 1 |
| Hydrocephalus                  | 1 | Tremor                             | 1 |
| Hyperaesthesia                 | 1 |                                    |   |

單一通報個案可能會有一個或兩個以上的通報症狀

表三 硬脊膜外類固醇注射給藥通報案例列表

| 項目 \ 編號 | 案例一                                                               | 案例二                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 不良反應後果  | 危及生命                                                              | 危及生命                                                                    |
| 年齡      | 55                                                                | 58                                                                      |
| 性別      | 女                                                                 | 女                                                                       |
| 懷疑藥品    | Lidocaine<br>Dexamethasone                                        | Levobupivacaine hydrochloride<br>Triamcinolone acetonide                |
| 通報症狀    | Shock<br>Respiratory distress<br>Seizure<br>Loss of consciousness | Anaphylactic shock<br>Respiratory distress<br>Acute respiratory failure |
| 用藥原因    | Spinal pain control                                               | C- spine HIVD                                                           |
| 相關性 *   | 可能                                                                | 可能                                                                      |

## 個案描述

入開刀房執行 spinal pain control 手術 (epidural anesthesia)，給藥後（使用 6 cc lidocaine 2% + 2 cc dexamethasone 5 mg/ml + NS 共 25 ml）病人意識程度改變（GCS:E1M1V1），隨後 seizure 發生，入急診就診。5 天後康復出院。

病人因左肩及左手臂疼痛至疼痛科門診就醫，診斷為頸椎椎間盤突出導致之神經壓迫，故給予頸椎硬膜外類固醇注射。給藥後 5 分鐘，病人發生休克、意識喪失。立刻送至急診，在急診完成氣管內管置放並施打急救藥物，3 小時後逐漸恢復意識，隔日拔管並轉至普通病房。腦部 CT 檢查顯示正常。病人於 14 天後康復出院。

\* 依 WHO-UMC 成因相關性評估標準。



## 1. 臨床療效

硬脊膜外類固醇注射 (Epidural steroid injection, ESI) 被廣泛應用於治療肩頸痛、下背痛等神經根性症狀；根據美國一項研究發現<sup>5</sup>，在2000年～2011年間ESI的使用成長超過一倍。雖然過去有很多的臨床試驗及系統性回顧探討ESI的療效，但始終缺乏大型的臨床試驗的結果，相關的爭論仍在持續<sup>4</sup>。美國神經外科學會 (American Association of Neurological Surgeons) 最新的指引<sup>9</sup>建議ESI可作為短期緩解疼痛的選項但證據力不充足 (Level III)。

ESI治療主要的作用機轉，除了類固醇本身的抗發炎反應效果及抑制神經傳導外，透過患部注射也能加速清除局部的發炎介質。有很多的因素會影響ESI的療效，故不易評估；包括類固醇的選擇 (particle or non-particle steroid)、給藥技術的選擇 (TF、IL、caudal)、單次給藥量、不同的病因、症狀及技術操作的品質等<sup>4</sup>。

根據兩項系統性回顧研究的結果<sup>10、11</sup>，對於由椎間盤突出所引發的下背痛、脊神經痛，合併硬膜下給予類固醇及局部麻醉劑具有良好的證據顯示其療效，但對於spinal stenosis引起的疼痛或是axial pain

則無；此外，研究也顯示以TF的給藥方式，可減少椎間盤突出病人須手術的比率。另一項相似的系統性研究<sup>12</sup>收錄3個隨機分派臨床試驗 (randomized clinical trial, RCT) 進行分析，結果顯示TFESI可改善疼痛但無法改善功能性障礙 (disability)。然近期兩個RCT研究結果發現<sup>13、14</sup>，合併類固醇的治療相較於單獨給予局部麻醉劑對於疼痛的改善，沒有統計學上顯著的差異；有其他專家學者認為，試驗本身對於疼痛測量的定義以及研究的檢定力都影響了最終的研究結果<sup>15</sup>。另一項針對ESI是否可減少病人須手術的比率的系統性分析研究結果發現<sup>16</sup>，僅短期 (小於一年) 有預防手術趨勢但無統計學上意義，長期則無相關功效。

給藥技術也可能會影響療效，一般認為，TFESI的效果優於ILESI或薦椎給藥<sup>4</sup>；然近期研究指出<sup>17、18</sup>，TFESI僅在短期 (< 2周) 有略優於ILESI，但長期 (1、3、6個月) 療效並無差異，考量到整體安全性，ILESI可能是合理的替代選擇。此外，不同劑型的類固醇也可能影響療效，根據一項動物試驗的結果顯示<sup>19</sup>，triamcinolone acetonide 懸浮液 (particulate steroid) 相較於triamcinolone acetonide dihydrogen phosphate 澄清液 (non-particulate steroid) 可延長九倍的作用時間，可



能的機轉為懸浮液具有較長的釋放及排除的時間。在人體研究上的結果並不一致<sup>20</sup>，部分研究顯示 non-particulate steroid (dexamethasone) 效果劣於其他 particulate steroid；近期一項雙盲的 RCT 研究比較 dexamethasone 與 triamcinolone 的療效發現，在疼痛改善的指標上兩組並無差異，惟 dexamethasone 組需重複給藥的比例 (17.1%) 高於 triamcinolone 組 (2.7%)，此結果也符合先前懸浮液具較長作用時間的假說。

整體而言，有許多的因素會影響 ESI 的治療效果，使得療效評估相對困難，缺乏大型的臨床試驗為之。目前對於 ESI 的短期止痛效果較有一致共識且具病患選擇性，長期療效則未定；TFESI 療效可能略優於 ILESI；particulate steroid 可能具有較長的作用時間。

## 2. 臨床風險

ESI 相關的嚴重不良反應並不常見，通常是與硬脊膜穿刺相關的症狀，如血管擴張型的頭痛、硬脊膜刺穿 (dural puncture)、硬膜血腫、膿瘍等，或是與類固醇相關的副作用，如高血糖等<sup>4</sup>。一項大型的病歷回顧研究發現<sup>21</sup>，在 4,265 注射人次中，僅發生 103 件非嚴重的不良反應，發生率約 2.4%。

2014 年美國 FDA 發布風險溝通

表<sup>7</sup>警示，ESI 可能會造成罕見但嚴重的神經學不良反應，包含脊髓梗塞、四肢麻痺、癱瘓、中風、失明及死亡等。同年 7 月，美國 FDA 修訂所有注射劑型類固醇的仿單，於警語處加註相關風險說明：

- (1) 曾有與 ESI 相關之罕見但嚴重的神經系統不良反應的報告，部分案例導致死亡。
- (2) 神經系統症狀包含但不限於脊髓梗塞、四肢麻痺、癱瘓、中風、皮質性失明及死亡等。
- (3) 不論是否有螢光鏡檢引導 (fluoroscopy) 都有可能發生。
- (4) 皮質類固醇並未核准於硬脊膜外注射使用，且其療效與安全性也尚未被建立。

由於硬膜注射給藥技術的複雜性，使得神經性損傷風險很難被評估，包含不同的給藥方法、併用局部麻醉劑、影像學導引技術、不同種類的皮質類固醇及患者本身的狀態都會有不同程度的影響。

造成神經性損傷的機轉有幾種假說，針頭直接造成的脊神經創傷 (direct needle trauma) 是其中之一，可能會造成短期或永久性傷害<sup>4</sup>、<sup>22</sup>；而脊髓梗塞這類罕見且十分嚴重的 (catastrophic) 神經性損傷，被認為與不慎的血管內注射 (inadvertent intravascular injection) 而致血栓產生有關，進而



造成運動神經元及感覺神經元永久性的損害<sup>6、23</sup>。然確實的機轉仍屬未知。

由於嚴重的神經性損傷是罕見的不良反應，目前沒有流行病學的研究可估計其發生率，全國藥物不良反應通報系統也僅接獲2例硬脊膜外類固醇注射相關的通報案例，但均為疑似過敏性休克的個案，非屬神經性損傷，經治療後均康復。根據USFDA發布的資料<sup>6</sup>，FAERS共接獲90件與ESI相關的神經系統疾病個案通報，其中以methylprednisolone acetate（43%）及triamcinolone acetonide（34%）兩種成分為主；懸浮液劑型（particulate steroid）占86%；大部分的個案沒有說明給藥的方法，但TF（15件）、IL（5件）及caudal（2件）均有通報個案；大部分個案的症狀都在注射後1天內發生；最常見的症狀為脊髓梗塞及癱瘓。FAERS的資料顯示，在任何的劑型、給藥方法或有無使用螢光鏡檢引導的情形下都可能會發生嚴重神經不良反應。

文獻資料目前仍以個案報告為主。嚴重的神經不良反應症狀較多被報告於使用cervical transforaminal<sup>24</sup>以及lumbar transforaminal<sup>25</sup>兩種給藥方法的患者，僅有兩例報告interlaminar給藥相關的嚴重神經損傷<sup>26、27</sup>。根

據研究<sup>28</sup>，TFESI發生不慎的血管內注射（inadvertent intravascular injection）的機率約為11%~19%，ILESi近期則無相關研究數據；另一項年代久遠的研究指出<sup>29</sup>，TF（10.8%）及Caudal（10.9%）的給藥途徑有較高的intravascular uptake發生率，IL（1.9%）的發生率則相對較低。另外，文獻報告的案例中，絕大多數都是使用注射懸浮液劑型的皮質類固醇（particulate steroid）<sup>6、20、23</sup>。根據動物試驗的結果<sup>30</sup>，血管內注射particulate steroid（methylprednisolone acetate）的豬出現中樞神經症狀，最後全數死亡；注射non-particulate steroid（dexamethasone sodium phosphate and prednisolone sodium succinate）存活且停藥後無症狀。一般文獻歸類dexamethasone屬於non-particulate steroid，水溶性極佳，注射劑型呈現澄清液；triamcinolone、methylprednisolone、prednisolone、betamethasone等屬於particulate steroid，注射劑型呈現懸浮液<sup>31</sup>。但須注意相同主成分不同的鹽類會有不同的溶解度，無法直接以主成分判斷是否為澄清或懸浮注射液。以betamethasone為例，我國即核准有4種不同鹽類的成分。

整體而言，ESI相關的嚴重神經系統不良反應相當罕見但不可忽視，目前文獻僅有零星個案報告，缺乏

大型臨床試驗或流行病學研究評估其安全性。如前所述，目前對於相關的機轉仍不確知，有很多不同的因素可能影響 ESI 的安全性。從目前文獻而言，以 TFESI 給於注射懸浮液劑型的皮質類固醇（particulate steroid）有較多的案例報告。然而，從 USFDA 分析的處方型態報告中<sup>6</sup>，可以發現美國 ESI 的處方中，超過 50% 的處方是以 TF 途徑給藥，超過 85% 的處方選擇懸浮液劑型的皮質類固醇；是否因為使用量較高，使得報告個案也較多，則不得而知。

此外，皮質類固醇製劑中的其他賦形劑成分（包含防腐劑等），也被認為是造成直接神經毒性的化學物質，通常發生在椎管內給藥（intrathecal）而非硬脊膜外給藥，造成病患出現無菌性腦膜炎或蜘蛛網膜炎的症狀。目前文獻提及 polyethylene glycol 及 benzyl alcohol 都具有直接性的神經毒性，然目前對於低劑量下是否確實會造成傷害仍不清楚<sup>4</sup>。

配合美國 FDA 的 Safe Use Initiative 計畫，工作小組根據現有的文獻資料及專家意見，提出 17 項提升 ESI 使用安全性的建議<sup>23、32</sup>，包含 cervical TFESI 應禁忌使用懸浮液劑型的皮質類固醇、lumbar TFESI 不建議使用懸浮液劑型的皮質類固醇、ESI 應配合影像導引執行等。



## 結論

硬脊膜外類固醇注射相關的嚴重神經系統損傷相當罕見，國內藥物不良反應通報系統尚未接獲個案通報，然文獻上已有十數例的個案報告且可能會造成永久性的傷害或死亡，其風險不容忽視。由於皮質類固醇的種類繁多，於我國領有許可證的產品超過 100 項，使用前應詳閱仿單記載，不應選擇含有防腐劑成分的品項，進行椎管內（intrathecal）或硬脊膜外（epidural）注射給藥。

醫療人員與廠商一旦發現有疑似嚴重藥物不良反應發生，請依通報辦法規定，在時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。中心將持續監測藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，提供主管機關評估及參考，以維護國人用藥安全。



## 參考文獻

1. 台灣疼痛醫學會。介入性疼痛處置技術簡介。2013; 1:[Available from: <http://www.pain.org.tw/doc/%E4%BB%8B%E5%85%A5%E6%80%A7%E7%96%BC%E7%97%9B%E8%99%95%E7%BD%AE%E6%8A%80%E8%A1%93%E7%B0%A1%E4%BB%8B.pdf>].
2. Kevin J. Pauza, M. Educational guidelines for interventional spinal procedures. 2008; Available from: <http://www.aapmr.org/practice/guidelines/Documents/edguidelines.pdf>.
3. MacVicar, J., et al., The effectiveness of lumbar transforaminal injection of steroids: a comprehensive review with

- systematic analysis of the published data. *Pain Med*, 2013. 14(1): p. 14-28.
4. Cohen, S.P., et al., Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*, 2013. 38(3): p. 175-200.
5. Manchikanti, L., et al., Assessment of the growth of epidural injections in the medicare population from 2000 to 2011. *Pain Physician*, 2013. 16(4): p. E349-64.
6. USFDA. 2014 Meeting Materials, Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee. 2014; Available from: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/ucm390304.htm>.
7. USFDA, FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain, F.a.D. Administration, Editor 2014.
8. Lu, C.H., et al., MR findings of intrathecal chemotherapy-related myelopathy in two cases: mimicker of subacute combined degeneration. *J Neuroimaging*, 2007. 17(2): p. 184-7.
9. Watters, W.C., 3rd, et al., Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 13: injection therapies, low-back pain, and lumbar fusion. *J Neurosurg Spine*, 2014. 21(1): p. 79-90.
10. Manchikanti, L., et al., Effectiveness of therapeutic lumbar transforaminal epidural steroid injections in managing lumbar spinal pain. *Pain Physician*, 2012. 15(3): p. E199-245.
11. Benyamin, R.M., et al., The effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain. *Pain Physician*, 2012. 15(4): p. E363-404.
12. Quraishi, N.A., Transforaminal injection of corticosteroids for lumbar radiculopathy: systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*, 2012. 21(2): p. 214-9.
13. Cohen, S.P., et al., Epidural steroid injections, conservative treatment, or combination treatment for cervical radicular pain: a multicenter, randomized, comparative-effectiveness study. *Anesthesiology*, 2014. 121(5): p. 1045-55.
14. Friedly, J.L., et al., A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med*, 2014. 371(1): p. 11-21.
15. von Keudell, A. and P. Sadoghi, A response to the New England Journal of Medicine article: a randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *J Spinal Disord Tech*, 2015. 28(2): p. 76.
16. Bicket, M.C., et al., Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J*, 2015. 15(2): p. 348-62.
17. Chang-Chien, G.C., et al., Transforaminal versus interlaminar approaches to epidural steroid injections: a systematic review of comparative studies for lumbosacral radicular pain. *Pain Physician*, 2014. 17(4): p. E509-24.
18. Ghai, B., et al., Transforaminal versus parasagittal interlaminar epidural steroid injection in low back pain with radicular pain: a randomized, double-blind, active-control trial. *Pain Physician*, 2014. 17(4): p. 277-90.
19. Abraham, G., F. Demiraj, and F.R. Ungemach, Comparison of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis susceptibility upon single-dose i.m. depot versus long-acting i.v. triamcinolone acetone therapy: a direct pharmacokinetic correlation. *J*

- Endocrinol, 2006. 191(2): p. 491-6.
20. Dietrich, T.J., et al., Particulate versus non-particulate steroids for lumbar transforaminal or interlaminar epidural steroid injections: an update. *Skeletal Radiol*, 2015. 44(2): p. 149-55.
  21. McGrath, J.M., M.P. Schaefer, and D.M. Malkamaki, Incidence and characteristics of complications from epidural steroid injections. *Pain Med*, 2011. 12(5): p. 726-31.
  22. Fitzgibbon, D.R., et al., Chronic pain management: American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project. *Anesthesiology*, 2004. 100(1): p. 98-105.
  23. Rathmell, J.P., et al., Safeguards to Prevent Neurologic Complications after Epidural Steroid Injections: Consensus Opinions from a Multidisciplinary Working Group and National Organizations. *Anesthesiology*, 2015.
  24. Cohen-Adad, J., B. Buchbinder, and A.L. Oaklander, Cervical spinal cord injection of epidural corticosteroids: comprehensive longitudinal study including multiparametric magnetic resonance imaging. *Pain*, 2012. 153(11): p. 2292-9.
  25. Wybier, M., et al., Paraplegia complicating selective steroid injections of the lumbar spine. Report of five cases and review of the literature. *Eur Radiol*, 2010. 20(1): p. 181-9.
  26. Hodges, S.D., et al., Cervical epidural steroid injection with intrinsic spinal cord damage. Two case reports. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1998. 23(19): p. 2137-42; discussion 2141-2.
  27. Thefenne, L., et al., A rare case of paraplegia complicating a lumbar epidural infiltration. *Ann Phys Rehabil Med*, 2010. 53(9): p. 575-83.
  28. Hong, J.H., et al., Analysis of inadvertent intradiscal and intravascular injection during lumbar transforaminal epidural steroid injections: a prospective study. *Reg Anesth Pain Med*, 2013. 38(6): p. 520-5.
  29. Sullivan, W.J., et al., Incidence of intravascular uptake in lumbar spinal injection procedures. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000. 25(4): p. 481-6.
  30. Okubadejo, G.O., et al., Perils of intravascular methylprednisolone injection into the vertebral artery. An animal study. *J Bone Joint Surg Am*, 2008. 90(9): p. 1932-8.
  31. Benzon, H.T., et al., Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of dilution: a review of the relative neurotoxicities of the steroids. *Anesthesiology*, 2007. 106(2): p. 331-8.
  32. Benzon, H.T., M.A. Huntoon, and J.P. Rathmell, Improving the Safety of Epidural Steroid Injections. *JAMA*, 2015.

---

## 藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！

---

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費（1020 元 / 千字）。

來稿請寄：

地 址：10092 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓      藥物安全簡訊 編輯組收。

電 話：(02)2396-0100      E-mail：adr@tdrf.org.tw

# 認識嚴重型皮膚藥物不良反應之初期癥兆

張婷雅、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會



## 前言

嚴重型皮膚不良反應（severe cutaneous adverse reaction, SCAR）通常由藥物引起，可能危及生命或需要住院治療，其中包括：史蒂文生氏－強生症候群（Stevens-Johnson syndrome, SJS）、毒性表皮壞死溶解症（toxic epidermal necrolysis, TEN）、藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀（drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）等。據統計，102 年度藥害救濟經審議給予救濟案例中，以發生嚴重型皮膚不良反應者占六成為最多數，與

歷年分布情形相似<sup>1</sup>，因此如何降低嚴重型皮膚不良反應發生所帶來的傷害，儼然成為重要的課題。

雖然大多數皮膚不良反應的發生難以預期，但是有跡可循，其初期癥兆如：喉嚨痛伴隨發燒、口腔黏膜潰爛、皮膚紅疹、眼睛癢、水泡等症狀，而這些不適症狀常被輕忽，誤以為是上呼吸道感染或一般過敏。如能對初期癥兆多一分認識，早期發現並適當處置，可避免更嚴重傷害發生。本文將引述四例申請藥害救濟個案來說明嚴重型皮膚不良反應之初期癥兆和早期發現的重要性。



## 分析方法

### 案例一

71 歲林女士，無藥物過敏史，有心血管疾病病史。因痛風（尿酸值：10.4 mg/dL）使用 allopurinol 100 mg po qd 治療。兩周後出現雙眼結膜紅癢有分泌物，眼科診所診斷為睫毛倒插。翌日因臉頰、頸、胸等部位出現風疹，皮膚科診所診斷為急性蕁麻疹、血管神經性水腫，處方抗組織胺、類固醇等藥物。同日，因喉嚨痛、咳嗽有痰，耳鼻喉科診所診斷為急性鼻



竇炎。隔日因口腔和食道潰瘍前往急診，診斷為疑似念珠菌感染，處方口腔塗抹之類固醇藥膏與抗生素。兩日後因發燒、喉嚨痛、全身紅疹、瀰漫性口腔潰瘍再度前往急診就醫，經皮膚科診斷為 SJS，停用疑似造成不良反應之藥物 allopurinol，經住院治療後出院。

### 案例二

45 歲李女士，無藥物過敏史，有精神官能性憂鬱症長期使用 duloxetine 60mg po hs、sulpiride 25mg po hs、doxepin 50mg po hs 治療。102 年 8 月 1 日因憂鬱症控制不佳新增使用 lamotrigine 50mg po bid 治療。同年 8 月 27 日出現頭皮、臉及前臂紅斑搔癢數日，診斷為皮膚炎、濕疹。一周後病人至診所主訴發燒、喉嚨痛，診斷為感冒，隔日精神科回診，醫師懷疑皮疹可能與 lamotrigine 相關，遂停用該藥。翌日病人因間歇性發燒、全身肌肉無力、骨頭痠痛、喉嚨吞嚥痛、多發性丘疹，至急診就醫，診斷為疑似 SJS，轉住院治療。理學檢查發現口腔潰瘍、雙眼周圍紅腫、臉部腫脹。經會診皮膚科確診為 DRESS，使用類固醇與抗組織胺藥物治療，後來病情改善出院。

### 案例三

25 歲吳先生，無藥物過敏史和過去病史。因感冒、頭痛使用 ibuprofen 200 mg po tid。一個月後因呼吸道感染使用 sulfamethoxazole 400 mg /trimethoprim 80mg po tid 和 ibuprofen 200 mg po tid。翌日因雙眼有分泌物至眼科診所，診斷為急性結膜炎。同日晚間出現發燒、喉嚨痛、口腔潰瘍、咳嗽有痰、全身肌肉痛至診所就醫，診斷為急性上呼吸道感染。隔日症狀未改善，且出現全身紅疹水痘，至急診就醫，診斷皰疹性咽峽炎，處方藥物後即出院。翌日因持續高燒至 40℃，且全身瀰漫性紅疹，再度前往急診。理學檢查發現皮疹及多處水泡、雙眼結膜炎、口腔及生殖器潰瘍糜爛，疑似 SJS 故安排住院。之後行皮膚切片診斷為 TEN，入燒燙傷加護病房經治療近一個月之後出院。

### 案例四

41 歲石女士，無藥物過敏史和過去病史。102 年 4 月份因喉嚨痛、急性咽喉炎至診所處方 ibuprofen 400 mg po tid、clarithromycin 250 mg po tid 三日份。同年 5 月 15 日使用 clarithromycin 250 mg po tid 一星期治療急性支氣管炎。5 月 31 日開始發燒、咳嗽、喉嚨痛、全身痠痛，至診所

處方 ibuprofen 400 mg po tid。翌日發生嘴唇及牙齦多處潰瘍，手出現紅疹，診所診斷為濕疹。兩日後仍持續發燒，加上肌痛、全身癢疹、手指出現水泡等症狀前往急診，理學檢查顯示全身紅斑丘疹、沒有標靶病灶，喉嚨痛、口腔及生殖部位糜爛、臉部水腫及頸部淋巴結腫大。抽血檢驗結果 eosinophil 占 10%，會診皮膚科診斷為 DRESS。住院期間 eosinophil 高達 20%，併發急性肝炎，經治療後病情改善出院。



### 案例分析與討論

SJS/TEN 屬嚴重的皮膚不良反應，其表現主要在皮膚和黏膜，特徵是黏膜疼痛以及出血性的潰爛，瀰漫性表皮壞死及脫落。兩者的區別在於破皮或水泡的體表面積不同，SJS 牽涉範圍小於體表面積的百分之十，TEN 則大於體表面積的百分之三十，若面積介於兩者之間則稱為 SJS/TEN overlap。兩者的死亡率很高，SJS 約 10%，TEN 則超

過 30%，病人常因為繼發性細菌感染而死亡<sup>2、3</sup>。

藥物是造成 SJS/TEN 的主要因素，約有 75% 的案例是藥物造成的。常見的藥物包括：allopurinol、芳香環類抗癲癇藥物（如：phenytoin、phenobarbital）、磺胺類抗生素（如：sulfamethoxazole）、carbamazepine、lamotrigine、nevirapine、oxicam 類 NSAIDs（如：piroxicam、meloxicam）（表一）<sup>4</sup>。

表一 常見造成 SJS/TEN 的藥物<sup>4</sup>

| 高度導致 SJS/TEN 的藥物                      | 中度導致 SJS/TEN 的藥物                            |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|
| Allopurinol                           | Cephalosporines                             |
| Carbamazepine                         | Macrolides                                  |
| Cotrimoxazole                         | Quinolones                                  |
| Lamotrigine                           | Tetracyclines                               |
| Nevirapine                            | NSAIDs (acetic acid type; e.g., diclofenac) |
| NSAIDs (oxicam type; e.g., meloxicam) |                                             |
| Phenobarbital                         |                                             |
| Phenytoin                             |                                             |



其他致病因子如：人類後天免疫不全病毒感染、肺炎黴漿菌、巨細胞病毒感染、自體免疫疾病等。SJS/TEN 主要是藥物激發免疫反應造成，特別是藉由與人類白血球抗原（HLA）的交互作用而活化特異的 CD8+T 細胞，這些 T 細胞會增生且浸潤到皮膚組織來攻擊表皮細胞，導致表皮細胞大量壞死與溶解<sup>4</sup>。基因 HLA-B\*1502 與 carbamazepine 和其他芳香環類抗癲癇藥物發生 SJS/TEN 有高度相關性，尤其是亞洲族群帶有 HLA-B\*1502 基因的比例高達 7-10%，因此使用該類藥物前宜考慮先進行 HLA-B\*1502 基因檢測是否帶有 HLA-B\*1502 基因<sup>3、4</sup>。

SJS/TEN 的皮膚紅疹一開始刺痛、灼熱，病灶最先出現在臉部和喉嚨，頭皮也會有病灶，而手掌和腳掌比較少有紅疹，之後會對稱性的擴散到其他區域。發疹初期紅斑疹輪廓不明顯，伴有中央的紫黑色斑，隨後在短短幾天內演變成全身大面積的紅斑，病灶中央部位呈現壞死潰爛的情形，稱作標靶樣病灶（targetoid lesions）<sup>3、4</sup>。若是 TEN 的情況，則很快進展成全身大面積水泡或整片皮膚如燙傷般脫落。SJS/TEN 的特色之一是出現如天疱瘡的 Nikolsky 癥候，因為皮膚受到免疫系統的攻擊，出現真皮表皮分

離的現象，因此輕輕一搓就會大面積脫皮，病人極易發生電解質失衡、細菌感染，須住進燒燙傷加護病房進行重症治療<sup>5</sup>。

90% 的 SJS/TEN 病人在皮膚病灶出現時間的前後黏膜會受損，任何部位的黏膜都可能發生疼痛和糜爛，常見於口腔、眼部和生殖器黏膜。口腔黏膜會出血或有灰白斑，口腔炎常導致口服進食困難因而營養不良或脫水。80% 的 SJS/TEN 病人眼部受到侵犯，最常見嚴重結膜炎伴隨癢的分泌物。角膜潰瘍也很常見，前葡萄膜炎和全眼球炎也可能出現。生殖器黏膜受到侵犯會發生尿道炎和陰道炎<sup>3</sup>。

DRESS 出現皮疹後，皮膚會變得水腫，特別是臉部，有時病人也會出現水泡或大面積皮膚壞死和潰爛。全身症狀與內臟器官受到侵犯是 DRESS 的重要特徵，因此常出現全身多處淋巴結腫大、肝炎、腎炎、肺炎、甲狀腺炎、神經炎、血球異常增生（包括嗜伊紅性白血球、非典型淋巴球等）。約有八成的 DRESS 是藥物造成的，常見造成 DRESS 的藥物有抗癲癇藥物（如：phenytoin、phenobarbital、carbamazepine、lamotrigine）、allopurinol、磺胺類抗生素（sulfasalazine）、dapsone 等（表二）<sup>6</sup>。

表二 常見造成 DRESS 的藥物<sup>6</sup>

|                  |               |
|------------------|---------------|
| Allopurinol      | Carbamazepine |
| Lamotrigine      | Phenytoin     |
| Sulfasalazine    | Vancomycin    |
| Minocycline      | Dapsone       |
| Sulfamethoxazole |               |



### 案例分析

#### 1. 留意嚴重型皮膚不良反應初期癥兆

嚴重型皮膚不良反應的急性期約 8-12 天，SJS/TEN 的黏膜和皮膚病灶出現前 1-3 天會有先期性突然發燒（通常超過 39℃）和感冒樣症狀。黏膜症狀包括畏光、眼部結膜癢有燒灼感，吞嚥時喉嚨疼痛。多數病人會發生無力、肌痛、關節痛，這些症狀可能會持續到皮膚黏膜病灶出現後，甚至變得更嚴重<sup>3、4</sup>。而 DRESS 的初期癥兆有發燒（38-40℃）、無力、淋巴結腫大、皮膚疹。皮膚疹一開始像麻疹樣的細小紅疹，與一般藥物過敏類似，從臉部、上半身、手臂開始出現，然後擴展至下半身，最後可能會超過百分之九十以上的皮膚發紅脫屑<sup>5</sup>。本文所舉案例均在紅疹出現前有發燒、喉嚨痛、咳嗽、口腔潰瘍等非特異性症狀，案例一至案例三出現

雙眼紅腫有分泌物，因此初期常誤判為一般的上呼吸道感染，直至 3-4 天後全身出現紅疹、嚴重潰瘍，才警覺到疑似發生嚴重型皮膚不良反應，可能延誤停用致病藥物和投予治療藥物的時機，因此增加藥物不良反應的傷害。建議病人於就醫時儘量清楚告知醫療人員過去與目前的用藥狀況，有助於釐清是否發生嚴重型皮膚不良反應。

#### 2. 可疑藥物的偵測

疑似發生嚴重型皮膚不良反應時，確認可疑藥物是很重要的事。因為儘早停用致病藥物可以改善預後，此外可預防病人未來使用相同藥物而再次造成傷害。很可惜的是至今仍沒有普遍可靠的方法明確指出是何種藥物造成嚴重型皮膚不良反應，因此偵測可疑藥物需根據詳細的過去用藥史和臨床表徵來判斷。上述案例使用 allopurinol、抗癲癇藥物、NSAIDs、磺胺類抗生

素等嚴重型皮膚不良反應高發生率藥物，醫療人員應警覺到可能發生藥物不良反應。評估可疑藥物的方式可按藥物開始使用至皮膚出現紅疹的時間間隔來釐清，通常在藥物使用初期最常發生，如果是 SJS/TEN，症狀發生之前已使用 1-4 周（平均 14 天）的藥物最有可能為可疑藥物<sup>3、4</sup>，如案例一病人出現症狀的時間點為使用藥物後 14 天。但是如果過去曾經使用該藥物，發病時間會縮短，當再次使用時 48 小時內可能會出現不良反應初期症狀，如案例三和案例四病人再度使用 ibuprofen 之翌日即疑似出現症狀。DRESS 發生通常是在開始服用藥物之後的兩個月內，大部分的個案是在服藥後的 2-6 周發病<sup>6</sup>，如案例二病人出現症狀的時間點為使用藥物後 26 天。

### 3. 其他注意事項

民國 93 年衛生署（現衛生福利部）公告含 allopurinol 成分之藥品，統一適應症為：痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症，故醫師處方此藥物應留意是否符合適應症。Allopurinol 造成 SJS/TEN 在某些亞洲國家（例如臺灣、馬來西亞、菲律賓）發生率較高，可能與亞洲人

帶有 HLA-B\*5801 基因之比例較西方人高有關。雖然可於用藥前輔以檢測 HLA-B\*5801 基因，但此檢測並不能取代臨床安全監視及處置，故治療期間宜密切留意病患是否出現相關之皮膚症狀，如出現症狀應儘速停藥並予以治療。Lamotrigine 引起嚴重皮膚不良反應的風險會隨著超出仿單建議的劑量而上升，應留意初始劑量與劑量之調整。尤其與 valproate 併用會降低 lamotrigine 的代謝而延長其半衰期，或是兩藥之間可能發生交叉過敏反應，因而增加不良反應發生之風險<sup>7</sup>。Sulfamethoxazole 常出現皮膚方面的副作用，嚴重如 SJS 或多型性紅斑，有報告顯示 co-trimoxazole 發生皮膚的副作用機率高於單獨使用 sulfamethoxazole<sup>8</sup>，因此使用該藥物時更應提高警覺。



### 結語

藉由本文，期以剖析實際的藥害個案能增進醫療人員認識嚴重皮膚藥物不良反應之初期徵兆，了解藥物不良反應發生的時機，對於可能造成嚴重藥物不良反應的藥品提高警覺，並區別是何種藥物造成的不良反應，早期發現立即停藥，減少嚴重藥害所帶來的傷害。此外，

提醒民眾服用藥品後切莫輕忽發燒、喉嚨痛、眼睛紅腫等類似感冒症狀，如進而出現皮疹或黏膜潰瘍應及早停藥並就醫，且需告訴醫師自身詳細的用藥史，以利醫師做出正確的診斷；曾發生過藥物過敏的病人，藥害救濟基金會亦製作藥物

過敏紀錄卡（如圖），免費提供給基層醫療院所及發生藥害的申請人，用以記錄過敏藥物和不良反應，建議病人平時應連同健保卡隨身攜帶，就醫時應主動出示此卡，讓醫療人員了解藥物過敏史，避免再次誤用過敏藥物造成傷害。



**【我對下列藥物過敏】**  
請將您會過敏的藥名記錄在本卡，也可請醫療人員(社區藥局)協助填寫。

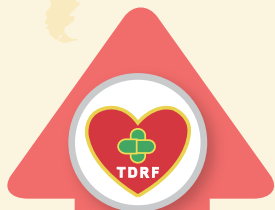
| 藥名 | 反應 |
|----|----|
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|    |    |



### 參考資料

1. 朱美蓓、遲蘭慧、陳文雯、蔡翠敏。102年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2014；46：9-16。
2. Yang MS et al. Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drug reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 162(4): 346-54.
3. Nirken MH, High WA, Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. 2014 Uptodate® [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) updated Jun 17, 2014.
4. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7(6): 803-15.
5. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(2): 173. e1-13.
6. Roujeau JC. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. 2014 Uptodate® [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) updated Apr 24, 2014.
7. 2015 Micromedex® [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com): lamotrigine.
8. 2015 Micromedex® [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com): sulfamethoxazole.

正當使用合法藥 + 藥害救濟有保障  
不良反應要通報 藥品安全有把關



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃



全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



全國健康食品與膠囊錠狀  
食品非預期反應通報系統

<http://hf.fda.gov.tw>

FB粉絲專頁：

食不相瞞有保障・即時通報保健康



醫療器材不良反應通報系統

<http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=4211>

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

指導單位：衛生福利部食品藥物管理署

發行人：許銘能

總編輯：陳文雯

編輯顧問：王兆儀、毛蓓穎、杜培文、林瑞宜、高純琇

編輯委員：朱美蓓、朱家瑜、沈若楠、林淑文、林敏雄、黃義侑、黃薇伊、  
楊正昌、蕭斐元、謝右文

執行編輯：吳宛倫、鄧艷屏

設計印刷：龍藝科技有限公司

地址：台北市中正區愛國東路22號10樓

電話：(02)2358-7343 (02)2396-0100 (通報中心專線)

傳真：(02)2358-4100

網址：<http://www.tdrf.org.tw>

<https://adr.fda.gov.tw>