

藥物不良反應與藥物過敏介紹

衛生福利部胸腔病院藥劑科 柯雅齡 藥師

前言

藥物不良反應一直都是臨床用藥必須監測的重點之一，世界衛生組織（World Health Organization）針對藥物不良反應的定義為：基於證據或是可能的因果關係，而判定在任何劑量下，對藥品所產生之有害的、非蓄意的個別反應。藥物不良反應大致可分為 Type A 與 Type B 兩大類（表一）。

藥物不良反應案件之中約有 85-90% 屬於 Type A，往往與劑量相關，並且可事先依據藥物特性預測到發生不良反應的可能性，包括使用抗生素引起的腹瀉、長期使用非類固醇消炎止痛藥（Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）引起的胃炎、胺基糖苷類抗生素（Aminoglycoside antibiotic）引起的腎毒性皆屬之。

而 Type B 案件約占 10-15%，多屬藥物過敏（Drug hypersensitivity reactions），即為投予藥物後所加劇造成的免疫或發炎反應機制而呈現出的過敏性、藥理增強反應與類過敏反應。但也有部份是因特異性質藥物（Idiosyncratic drug）造成的特定反應與過度敏感而產生不涉及免疫或發炎系統的症狀，像是 Primaquine 對於葡萄糖-6-磷酸脫氫酶缺乏症（Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, G6PD deficiency）患者可能造成非免疫性溶血性貧血（Nonimmune hemolytic anemia）；Azathioprine 造成的硫嘌呤甲基轉移酶缺乏症（Thiopurine methyltransferase deficiency, TPMT deficiency）；有些人則是使用低劑量藥物可能發生過度敏感，例如使用單劑量的 Aspirin 後產生耳鳴，此被假定推測可能是存在其他藥物代謝路徑或終端器官敏感增加所引起。

藥物過敏分類

藥物過敏的分類可分別依據藥物 reactions 來加以分析。

引起症狀顯現的時間、藥物刺激免疫及發炎機制的模式、Gell and Coombs classification of drug hypersensitivity

藥物引起症狀顯現的時間經由世界過敏組織（World Allergy

Organization) 建議可分為立即性反應與延遲性反應，立即性反應是免疫球蛋白 E (IgE) 作為媒介引起的免疫反應，屬於第一型反應 (Type I reaction)，大多於首次投藥後 1 小時內產生症狀，但有時也可能在 1 小時後才產生症狀，尤其是使用口服藥物或是與食物併服，導致吸收較為緩慢而影響產生症狀的時間。延遲性反應則為非免疫球蛋白 E 所引起的其他免疫反應，屬於第二型反應 (Type II reaction)、第三型反應 (Type III reaction)、第四型反應 (Type IV reaction)，投藥至少 1 小時後才會出現症狀，但大多數需等到 6 小時後甚至數天後才發生，例如 Amoxicillin 的延遲性反應常為投藥後 7-10 天甚至停藥後 1-3 天才出現；藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 常為投藥後 1-12 週才出現，此種系統性藥物反應症狀可能產生發燒、皮疹、多重器官反應、嗜伊紅血球增多、淋巴球增多、肝炎、過敏性心肌炎等，這些反應可持續數週甚至數月之久，停藥後亦可能發生。

若是根據免疫及發炎機制模式來分析，分子量小於 1000 道爾頓的小分子藥物易引起不同的模式而造成藥物過敏，故判斷藥物過敏是由小分子藥物或

是由蛋白質組成的藥物 (如：單株抗體) 所引起的也很重要，因為兩者所影響的機制模式與不良反應相差甚遠，模式可分為三種：

第一，小分子藥物與蛋白質產生共價鍵結而變成半抗原蛋白質或半抗原肽複合體，如同形成一個抗原進而引發 IgE、IgG、淋巴細胞等產生的免疫反應，例如 Penicillin 以 IgE 當媒介所引起的過敏性反應即屬之。

第二，由於藥物的「脫靶」作用，與免疫相關細胞受體 (如：抗原呈現細胞 HLA 或 T 細胞受體) 產生強烈非共價鍵結進而刺激 T 細胞反應，其臨床表現包括斑丘疹 (Maculopapular eruption)、史蒂文生-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮溶解症 (Toxic epidermal necrolysis, TEN)、藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀、肝炎等，並且嚴重程度常與劑量有相關性。若某些藥物會優先結合在特定的 HLA 蛋白質上，則會造成擁有特定基因的個體容易出現藥物過敏反應，此有助於事先預測過敏反應風險並加以預防，如：Abacavir、Carbamazepine、Allopurinol、Dapsone、Flucloxacillin 等皆屬之，對於高度傾向有特定基因的病人建議應於給

予此類藥物前先進行蛋白質檢驗。

第三，為藥物不耐症或類過敏，類過敏反應指藥物引起類似的免疫反應但又缺乏免疫系統參與（如：IgE、IgG、T 細胞等），機轉目前尚不明確，而大部分的類過敏反應屬於數分鐘內出現的立即性反應，臨床表現包含蕁麻疹、血管性水腫、肥大細胞去顆粒作用（Degranulation）造成的過敏性反應，皆類似以 IgE 為媒介引起的過敏反應，譬如非類固醇消炎止痛藥（NSAIDs）引起的類過敏反應即包含肥大細胞活化與嗜酸性發炎（Eosinophilic inflammation）的情形。許多藥物包括顯影劑、鴉片類藥物、非類固醇消炎止痛藥、Vancomycin、局部麻醉劑、化學治療藥物、單株抗體等皆有可能引起類過敏反應。

若是藉由 Gell and Coombs classification of drug hypersensitivity reactions 進行分析，可將藥物過敏反應依據免疫機制分成四種類型（Type I、II、III、IV，表二），藥物大多引起 Type I 與 Type IV 的過敏反應，若是長期、高劑量使用藥物則會增加風險，大部分的藥物只能引起一種類型的過敏反應，但也有部分藥物（如：Penicillin）四種類型皆可引發。

Type I 反應是因部分病人投藥後產生的 Drug-specific IgE 會結合至肥大細胞與嗜鹼性球的表面受器，當再次投藥時，藥物或其代謝物與 IgE 結合並與細胞受器交叉鏈接造成活化所引起。該反應與藥物劑量有關聯性，但有時使用非常低的劑量也有可能造成十分嚴重的全身性反應。其引發的症狀與肥大細胞與嗜鹼性球釋放的血管活性介質（vasoactive mediators）息息相關，包括蕁麻疹、搔癢、潮紅、血管性水腫（好發於臉、四肢、咽喉等部位，有時亦會造成喉嚨緊澀、喘鳴、窒息）、胃腸症狀、低血壓。Type I 反應屬於立即性反應，若是由靜脈給藥會在數秒至數分鐘內顯現症狀，口服藥物則會拉長症狀顯現時間（空腹：3-30分鐘，食物併服：10-60分鐘）。

Type II 反應相比 Type I 與 Type IV 來說比較不常見，主要是當藥物結合到特定類型細胞的表面，隨後抗體（大多為 Drug-specific IgG，少部分為 Drug-specific IgM）進行結合而引發巨噬細胞的清除動作，造成細胞凋亡所引起。Type II 反應通常出現在高劑量、長期、反覆用藥的病人族群身上，對於病人產生抗體的誘因則仍有待研究。其屬於延遲性反應，通常在給藥 5-8 天甚至更長的時間後才會顯現，亦有可能在停藥後

重新用藥數小時內發生，引發的症狀包括溶血性貧血、血小板減少症、嗜中性白血球缺乏症等，因為此類型的細胞較易受影響。

Type III 反應主要是因藥物與 Drug-specific IgG 結合產生的免疫複合體在許多組織（如：血管、關節、腎絲球）沉積，免疫複合體和發炎細胞的 Fc-IgG 受器進一步結合並可能伴隨補體活化，隨後造成發炎反應所引起。通常也是出現在高劑量、長期用藥的病人族群身上，屬於延遲性反應，給藥一週甚至更長的時間後才會顯現，引發的症狀包括血清病、血管炎、阿瑟氏反應（Arthus reaction）。

Type IV 反應主要是是由 T 細胞作為媒介所引起的延遲性反應，亦可能涉及巨噬細胞、嗜酸性白血球、嗜中性白血球等，當人體接觸抗原至少 48-72 小時甚至數天後才會發生，若是再度使用該藥物可能於 24 小時內就會產生反應，而症狀發生時間的快慢取決於 T 細胞活化的多寡，若是藥物可引起較多 T 細胞活化則症狀會較為快速出現，若是藥物對於 T 細胞活化數目較少則需數週時間讓 T 細胞活化數目增加才會顯現症狀。Type IV 反應可再依據細胞激素、抗原、作用細胞、病理機轉等細分為

Type IVa、IVb、IVc、IVd，引發的症狀包括接觸性皮膚炎、斑丘疹、急性廣泛性發疹性膿疱症、藥物熱、史蒂文生一強生症候群、毒性表皮溶解症、藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀等，部分症狀與負責免疫反應的基因型人類白血球組織抗原（Human leukocyte antigen, HLA）有關，具有特定基因標記的病患，在服用特定藥物時可能增加過敏風險，例如：帶有 HLA-B*5801 基因的族群使用 Allopurinol 容易發生史蒂文生一強生症候群；帶有 HLA-B*5701 基因的族群使用 Abacavir 則易產生藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀（表三）。建議病人使用上述藥物治療之前，宜考慮檢測病人是否帶有相關基因，且若是病人家屬曾使用上述藥物而發生過敏的話，也不宜使用。

結語

為避免藥物不良反應的發生，臨床用藥前應徹底瞭解病人的過敏史與藥物不良反應史，並加強病人對於使用藥物可能產生不良反應的認知。若是病人用藥後產生不良反應，應尋求醫療協助，醫療人員需整合病人藥物使用紀錄，包含近期所有使用的西藥、中草藥、保健食品及疫苗，並針對使用品項之起始時序、症狀開始發生的時間、近期日常生活飲食有無改變、病人的相關

檢驗數值與臨床症狀等進行評估，找出懷疑藥物並進行藥物調整，給予相關治療與持續追蹤不良反應緩解狀況。

另外，用藥發現不良反應後可向

全國 ADR 通報中心進行藥物不良反應通報，以強化醫療人員對使用藥物引起之不良反應的認識，健全本土用藥安全資料的收集，以提昇台灣民眾藥物使用安全性。

▼ 表一、藥物不良反應分類

Type A 反應	Type B 反應
<ul style="list-style-type: none"> 過量，如：Acetaminophen 引起肝衰竭；Aspirin 引起代謝性酸中毒。 副作用，如：Methylxanthines 引起噁心與頭痛；Glucocorticoids 引起鵝口瘡與陰道念珠菌病；Aminoglycosides 引起腎毒性。 次級效應，如：抗生素造成腸胃道菌叢改變引起腹瀉；Doxycycline 或 Thiazide 類利尿劑引起光毒性。 藥物交互作用，如：巨環類抗生素引起 Theophylline、Digoxin、Statin 血中濃度增加。 	<ul style="list-style-type: none"> 不耐受 (Intolerance)，如：Aspirin 引起耳鳴。 特異性 (Idiosyncrasy)，如：G6PD 缺乏症患者使用抗氧化劑引起溶血性貧血；Azathioprine 引起 TPMT 缺乏症；NSAIDs 引起類過敏反應。 藥物免疫反應，如：Beta-lactam 類抗生素引起過敏性反應；Quinidine 引起光過敏；Heparin 引起免疫性血小板減少症；抗蛇毒製劑引起血清病；Phenytoin 引起血管炎；帶有 HLA-B*5801 基因的族群使用 Allopurinol 引起 SJS。

▼ 表二、Gell and Coombs classification of drug hypersensitivity reactions

反應類型	引發機轉與誘導藥物種類
Type I	立即性反應，主要是由 Drug-specific IgE、肥大細胞、嗜鹼性球交互作用引起反應。誘導藥物包括：Beta-lactam 類抗生素 (如：Penicillins、Cephalosporins)、神經肌肉阻斷劑、Quinolone 類抗生素、含鉑化學治療藥物 (如：Carboplatin、Oxaliplatin)、嵌合抗體 (如：Cetuximab、Rituximab)。
Type II	延遲性反應，主要是因抗體 (大多為 Drug-specific IgG) 引起細胞凋亡所造成。誘導藥物包括： <ul style="list-style-type: none"> Beta-lactam 類抗生素 (如：Penicillins、Cephalosporins)、非類固醇消炎止痛藥 (NSAIDs)、Quinine、Quinidine，可能引起溶血性貧血。 磺胺類藥物、Beta-lactam 類抗生素、非類固醇消炎止痛藥 (NSAIDs)、Heparin、Abciximab、Quinine、Quinidine、Vancomycin、Carbamazepine，可能引起血小板減少症。 Propylthiouracil、Amodiaquine、Flecainide 可能引起嗜中性白血球缺乏症、顆粒性白血球缺乏症。
Type III	延遲性反應，主要是因 Drug-specific IgG 與藥物的免疫複合體和發炎細胞的交互作用引起反應。誘導藥物包括： <ul style="list-style-type: none"> Beta-lactam 類抗生素 (如：Penicillins、Cephalosporins)、磺胺類藥物 (包括大部分 Loop 類與 Thiazide 類利尿劑)、Phenytoin、Allopurinol，可能引起血管炎。 破傷風、白喉、B 肝疫苗，可能引起阿瑟氏反應 (Arthus reaction)。

反應類型	引發機轉與誘導藥物種類
Type IV	<p>延遲性反應，主要是由 T 細胞作為媒介引起反應，並且可再依據細胞激素、抗原、作用細胞、病理機轉等細分為 Type IVa、IVb、IVc、IVd。誘導藥物包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin、抗瘡疾藥、鈣離子通道阻斷劑，可能引起急性廣泛性發疹性膿皰症。 • Azathioprine、Sulfasalazine、Minocycline、Trimethoprim-sulfamethoxazole、Sirolimus、Tacrolimus、Piperacillin- azobactam、抗反轉錄病毒藥，可能引起藥物熱。 • Carbamazepine、Phenytoin、Lamotrigine、Phenobarbital、Minocycline、Allopurinol、Dapsone、Abacavir、Nevirapine，可能引起藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀。 • Procainamide、Phenytoin、Isoniazid、Sulfasalazine、Amiodarone、Minocycline、Penicillamine，可能引起類狼瘡疾病 (Lupus-like disease)。
Type IV	<ul style="list-style-type: none"> • Penicillamine，可能引起類天疱瘡疾病 (Pemphigus-like disorder)。 • Vancomycin、Ceftriaxone、Ciprofloxacin、Metronidazole，可能引起 IgA 水皰症 (IgA bullous dermatosis)。

▼ 表三、引發過敏症候群藥物與對應 HLA 基因及流行族群

引發藥物	HLA 基因類型	流行族群
Phenytoin	HLA-B*1502	華人、泰國人
Oxcarbazepine	HLA-B*1502	華人
Carbamazepine	HLA-B*1502	華人、泰國人
	HLA-A*3101	日本人、歐洲人
Allopurinol	HLA-B*5801	華人、日本人、泰國人
Abacavir	HLA-B*5701	高加索人風險最高，但廣泛分布於各族群
Dapsone	HLA-B*1301	華人

參考文獻

1. Werner J Pichler. Drug hypersensitivity: Classification and clinical features [Uptodate]. N Franklin Adkinson
2. Elizabeth J. Phillips, Wen-Hung Chung, Maja Mockenhaupt, et al. Drug Hypersensitivity: Pharmacogenetics and Clinical Syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2011 March ; 127(3 Suppl): S60–S66. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.046.
3. Kuang-Hui Yu, Pi-Yueh Chang. An Evidence-Based Medicine Point of View Regarding Clinical Application of HLA-B*1502 Test and Severe Drug Hypersensitivity. J Biomed Lab Sci. 2013; Vol.25, No.1.