

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¹，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°C，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^{2、3}。

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）⁴。

表一 常見造成 SJS/TEN 的藥物⁴

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⁴。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^{3、4}。

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）^{3、4}。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击，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⁵。

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³。

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）⁶。

表二 常見造成 DRESS 的藥物⁶

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°C）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^{3,4}。而 DRESS 的初期癥兆有發燒（38-40°C）、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⁵。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^{3、4}，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⁶，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⁷。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 sulfamethoxazole⁸，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 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 updated Apr 24, 2014.
7. 2015 Micromedex® www.micromedexsolutions.com: lamotrigine.
8. 2015 Micromedex® www.micromedexsolutions.com: sulfamethoxazole.