

抗生素相關之藥害救濟審議案例分析

邱睦涵、簡美夷、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會

前言

依據一項 2000 年至 2004 年台灣住院病人抗生素使用之研究，台灣每年約 269 萬人次至 299 萬人次住院病人中，抗生素使用率高達 62%~64.6%[1]。近年雖無抗生素處方率之國內大型研究，惟依據國內一家病床數約 230 床之地區醫院統計，2018 年門診、急診及住院病人之抗生素使用率分別為 3.1%-3.4%、13.4%-19.6% 及 24.6%-30%[2]。另依據財團法人藥害救濟基金會 2015 年至 2019 年藥害救濟審議案例之分析資料 [3-7]，經衛生福利部藥害救濟審議委員會審議而獲救濟之藥害救濟案件中，全身性使用抗生素 (Antibacterials for Systemic Use; ATC 編碼: J01) 相關之救濟案件已連續五年占比最高 (20%-35%)。

考量國內抗生素使用率高，且有國外研究顯示藥物不良反應約四成與抗生素有關 [8]，本研究擬進一步分析近五年與抗生素相關之藥害救濟審議案例之案件基本資料、藥物不良反應類型與抗生素種類等，提醒醫療專業人員在處方使用抗生素時，須特別留意可能的藥物不良反應，以維護病人用藥安全。

方法

彙整 2015 年至 2019 年間經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定救濟之藥害救濟申請案，分別依據 MedDRA 譯碼系統 (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 及 ATC 編碼系統 (Anatomical Therapeutic

Chemical Classification) 將案件之「藥品所致之藥物不良反應」及「疑似導致藥害之藥品名稱」進行編碼。進一步篩選「疑似導致藥害之藥品名稱」依 ATC 編碼屬「J01 全身性使用抗生素 (antibacterials for systemic use)」之案件，分析個案基本資料、疑似導致藥害之藥品、疾病診斷名稱以及案件審議結果等。案件分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行敘述性統計分析。

結果

2015 年至 2019 年與抗生素相關之藥害救濟申請案件，總計有 191 案 (疑似藥物共計 290 筆)，女性占 101 案、男性占 90 案。個案平均年齡為 53.8 ± 23.3 歲 (範圍 4M-93Y)，其中 50 歲以上族群占約 62%。依照救濟案件類別統計，死亡案件為 66 案 (占 35%)、障礙案件 4 案 (占 2%)、嚴重疾病為 121 案 (占 63%)，其餘關於年齡、性別及給付類別之詳細資料如表一。給付總金額約為新台幣 3 千 1 百多萬元，以救濟死亡案件比例最高，占 76%，審定給付類別及金額統計如表二。

表一 2015-2019 年抗生素相關案例基本資料

| | 女 | 男 | 合計 | 百分比 |
|---------|-----------|-----------|-----------|------|
| 年齡 | | | | |
| <10 | 5 | 5 | 10 | 5% |
| 10~19 | 5 | 4 | 9 | 5% |
| 20~29 | 9 | 3 | 12 | 6% |
| 30~39 | 15 | 9 | 24 | 13% |
| 40~49 | 11 | 6 | 17 | 9% |
| 50~59 | 17 | 12 | 29 | 15% |
| 60~69 | 12 | 22 | 34 | 18% |
| 70~79 | 15 | 18 | 33 | 17% |
| >80 | 12 | 11 | 23 | 12% |
| Mean±SD | 51.3±23.5 | 56.5±22.9 | 53.8±23.3 | |
| 救濟類別 | | | | |
| 死亡 | 34 | 32 | 66 | 35% |
| 障礙 # | 3 | 1 | 4 | 2% |
| 嚴重疾病 * | 64 | 57 | 121 | 63% |
| 總計 | 101 | 90 | 191 | 100% |

障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者。但不包括因心理因素所導致之情形。

* 適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥物不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間且需作處置以防止永久性傷害者。

表二 2015-2019 年抗生素相關案例之類別及救濟金額

| 給予救濟 | 案例數 | 總金額 (百分比 %) |
|------|-----|---------------------|
| 死亡 | 66 | \$23,875,000 (76%) |
| 障礙 | 4 | \$2,600,000 (8%) |
| 嚴重疾病 | 121 | \$5,080,647 (16%) |
| 總計 | 191 | \$31,555,647 (100%) |

* 單位：新台幣 (元)

藥物不良反應以 MedDRA 編碼，器官分類代碼 (System Organ Classes, SOC) 屬於「皮膚及皮下組織疾患不良反應」者最多，共計有 167 件次 (82.3%)，其次為「免疫系統疾患」14 件次 (6.9%)、「肝膽疾患」10 件次 (4.9%) 居第三位。進一步分析這三大類不良反應之個別疾病診斷編

碼 (Preferred term, PT)，「皮膚及皮下組織疾患不良反應」中以史蒂文生氏 - 強生症候群最多，共 74 件次 (占 44.3%)，「免疫系統疾患」以過敏性休克最多，共 8 件次 (占 57.1%)，「肝膽疾患」以 (急性) 肝衰竭最多，共 4 件次 (占 40%)。詳細不良反應型態統計如表三所示。

表三 2015 至 2019 年抗生素相關案例之不良反應型態統計

| 所涉及器官系統 (SOC) | 總計 | 症狀分類 (PT) | 件次 | 該類別百分比 |
|--|----------------|---|-----|--------|
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 167 (82.3%) | Stevens Johnson Syndrome | 74 | 44.3% |
| | | Toxic Epidermal Necrolysis | 46 | 27.5% |
| | | Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms | 20 | 12.0% |
| | | Acute generalised exanthematous pustulosis | 5 | 3.0% |
| | | others | 22 | 13.2% |
| Immune system disorders | 14 (6.9%) | Anaphylactic shock | 8 | 57.1% |
| | | Drug hypersensitivity | 5 | 35.7% |
| | | Hypersensitivity | 1 | 7.1% |
| Hepatobiliary disorders | 10 (4.9%) | (Acute) Hepatic failure | 4 | 40.0% |
| | | (Acute) Hepatitis | 3 | 30.0% |
| | | Hepatic function abnormal | 2 | 20.0% |
| | | Drug-induced liver injury | 1 | 10.0% |
| Nervous system disorders | 4 (2.0%) | Encephalopathy | 2 | 50.0% |
| | | Hypoxic-ischaemic encephalopathy | 1 | 25.0% |
| | | Neuropathy peripheral | 1 | 25.0% |
| Blood and lymphatic system disorders | 4 (2.0%) | Agranulocytosis | 1 | 25.0% |
| | | Hypereosinophilic syndrome | 1 | 25.0% |
| | | Thrombocytopenia | 1 | 25.0% |
| | | Pancytopenia | 1 | 25.0% |
| Cardiac disorders | 2 (1.0%) | Arrhythmia | 1 | 50.0% |
| | | Cardiopulmonary failure | 1 | 50.0% |
| Gastrointestinal disorders | 1 (0.5%) | Upper gastrointestinal haemorrhage | 1 | 100.0% |
| Respiratory thoracic and mediastinal disorders | 1 (0.5%) | Acute respiratory failure | 1 | 100.0% |
| 總計 | 203 * | | 203 | |

* 一案件可能涉及 1 種以上之不良反應型態

疑似導致藥害之藥品統計，抗生素類別以 ATC 編碼 J01CR Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors (16.6 %) 排名第一，其次為 J01MA Fluoroquinolones (15.9%)，J01DB First-generation cephalosporins (11%) 排名第三。J01EE Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives (9%) 及 J01XA Glycopeptide antibacterials (9%) 共列第四名，J01DD Third-generation cephalosporins (6.9%) 則列居第六名。其他抗生素藥品類別排名見表四。進一步統計個別抗

生素導致藥害之案件數，案件數最多之抗生素分別為 co-trimoxazole (N=26)、piperacillin/tazobactam (N=24)、levofloxacin (N=22)、vancomycin (N=21)、amoxicillin/clavulanate (N=16)、cefazolin (N=14)、cephalexin (=14)、amoxicillin (N=12)、ceftriaxone (N=12) 及 ciprofloxacin (N=11)。將前十大抗生素藥品個別導致之不良反應，依所涉及器官系統 (SOC) 分類，主要仍以「皮膚及皮下組織疾患不良反應」占最多數，且其他類別不良反應案件數不超過 3 件次，詳見表五。

表四 2015 至 2019 年抗生素相關案例之疑似藥物類別

| 排名 | 藥物類別 | ATC 編碼 | 筆數 | 百分比 |
|----|--|--------|----|-------|
| 1 | Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors | J01CR | 48 | 16.6% |
| 2 | Fluoroquinolones | J01MA | 46 | 15.9% |
| 3 | First-generation cephalosporins | J01DB | 32 | 11.0% |
| 4 | Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives | J01EE | 26 | 9.0% |
| 4 | Glycopeptide antibacterials | J01XA | 26 | 9.0% |
| 6 | Third-generation cephalosporins | J01DD | 20 | 6.9% |
| 7 | Second-generation cephalosporins | J01DC | 16 | 5.5% |
| 8 | Penicillins with extended spectrum | J01CA | 15 | 5.2% |
| 8 | Macrolides | J01FA | 15 | 5.2% |
| 10 | Carbapenems | J01DH | 11 | 3.8% |

表五 2015 至 2019 年抗生素相關案例之疑似藥物排名及不良反應型態統計

| 排名 | 藥物名稱 | ATC 編碼 | 筆數 | 所涉及器官系統 (SOC) | ADR 件次 | 百分比 |
|----|-------------------------|---------|----|--|--------|------|
| 1 | Co-trimoxazole | J01EE01 | 26 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 25 | 93% |
| | | | | Hepatobiliary disorders | 2 | 7% |
| 2 | Piperacillin/Tazobactam | J01CR05 | 24 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 22 | 88% |
| | | | | Cardiac disorders | 1 | 4% |
| | | | | Hepatobiliary disorders | 1 | 4% |
| | | | | Immune system disorders | 1 | 4% |
| 3 | Levofloxacin | J01MA12 | 22 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 22 | 96% |
| | | | | Immune system disorders | 1 | 4% |
| 4 | Vancomycin | J01XA01 | 21 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 19 | 90% |
| | | | | Immune system disorders | 2 | 10% |
| 5 | Amoxicillin/Clavulanate | J01CR02 | 16 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 15 | 94% |
| | | | | Immune system disorders | 1 | 6% |
| 6 | Cefazolin | J01DB04 | 14 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10 | 67% |
| | | | | Immune system disorders | 3 | 20% |
| | | | | Nervous system disorders | 1 | 7% |
| | | | | Cardiac disorders | 1 | 7% |
| 6 | Cephalexin | J01DB01 | 14 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 13 | 87% |
| | | | | Immune system disorders | 1 | 7% |
| | | | | Hepatobiliary disorders | 1 | 7% |
| 8 | Amoxicillin | J01CA04 | 12 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 13 | 100% |
| 8 | Ceftriaxone | J01DD04 | 12 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 11 | 92% |
| | | | | Immune system disorders | 1 | 8% |
| 10 | Ciprofloxacin | J01MA02 | 11 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 8 | 73% |
| | | | | Immune system disorders | 1 | 9% |
| | | | | Respiratory thoracic and mediastinal disorders | 1 | 9% |
| | | | | Blood and lymphatic system disorders | 1 | 9% |

討論

分析近年與抗生素相關之藥害救濟案件，以嚴重疾病給付案件數最多（63%），救濟金額以死亡給付占比最高（76%），與累計1999年至2020年1月所有通過救濟之藥害救濟案件統計結果相似[9]。然而在藥物不良反應類別方面，與上述累計結果相比，雖都以「皮膚及皮下組織疾患」、「免疫系統疾患」及「肝膽疾患」排名前三位，但「皮膚及皮下組織疾患」之案件占比在本研究比例更高（82.3% vs 67.4%），且「免疫系統疾患」排名在「肝膽疾患」前，與累計結果不同。

依據 Tu Anh Duong 等人 (2017) 一項關於藥物嚴重皮膚不良反應 (severe cutaneous adverse reactions) 的研究，發生 SJS 及 TEN 之高風險藥物 (high-risk drugs)，在抗生素類別主要是 sulfonamides (例如 co-trimoxazole、sulfadiazine)，其他亦有可能導致 SJS 或 TEN 之抗生素則是 aminopenicillins、cephalosporins、fluoroquinolones (例如：ciprofloxacin、levofloxacin) 及 tetracyclines (例如：doxycycline) 等 [10]。此外，依據 Jason T 等人 (2016) 一項回溯性研究，2004 年 1 月至 2014 年 8 月間 84 位因皮膚相關藥物不良反應 (cutaneous adverse drug reactions, cADR¹) 住院之病人中，與抗生素有關之 cADR (antibiotic-associated cADR, AA-cADR) 占 48%，且相較於非抗生素相關之 cADR (nonantibiotic-associated -cADR, NA-cADR)，AA-cADR 住院天數較長且有較高之住院死亡率 [11]。綜合上述的文獻資料，再對應本研究之統計結果，顯示藥物相關之

嚴重皮膚不良反應，是使用抗生素時絕對不能輕忽的風險，特別是使用那些相對高風險的抗生素藥品時。

另依據 Yow-Shan L 等人 (2017) 一項台灣本土研究，引發過敏性休克的常見藥物主要為抗生素和 NSAID 兩大類，抗生素又以 cephalosporins 最為常見，其中 cefazolin 案例最多 [12]，此與分析 1999 年至 2018 年通過藥害救濟之過敏性休克申請案件，疑似藥物以 cephadrine 和 cefazolin 案件最多之結果一致 [13]。本研究分析抗生素相關之藥害救濟案件，無論是類別排名或是個別藥物排名皆可見 cephalosporins 相關藥品，雖然案件仍以皮膚相關之不良反應為多數（表五），但考量「免疫系統疾患」之不良反應（特別是過敏性休克）發病速度相當快速，若沒有立即給予適當的醫療照顧，可能會有致命的風險，醫師在處方這類藥品時，須特別留意相關的不良反應（例如，皮膚發疹、潮紅、搔癢、虛弱無力、呼吸急促、血壓下降、代償性心跳加快等藥物過敏性休克的臨床徵候）。

根據 Yi-Shin H 等人 (2013) 一項台灣本土多中心研究，在 1,099 件藥物導致之肝傷害 (drug induced liver injury, DILI) 案例中，抗生素導致之肝傷害占比為 4.4% [14]。另有研究文獻顯示，可能引起肝損害之抗生素藥品有 amoxicillin/clavulanic acid、co-trimoxazole、flucloxacillin 等 [15]。有關於抗生素導致之肝膽疾患，在本研究之案例數雖然亦不多（10 件次），但因為抗生素造成之肝臟傷害目前無直接診斷工具，且初期臨床症狀不明顯（包括黃疸、無力、腹痛、發燒、搔癢及不明原因的噁心和

¹ 該研究 cutaneous adverse drug reactions 定義為 erythema multiforme, fixed drug eruption, acute generalized erythematous pustulosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), drug-associated linear IgA disease, Stevens-Johnson syndrome, 及 toxic epidermal necrolysis

厭食等) [15]，故在使用高風險抗生素時，仍應留意可能的肝毒性風險，必要時定期追蹤肝臟功能，以避免嚴重肝臟傷害的發生。

結語

抗生素引起之嚴重皮膚不良反應 (SCARs)、藥物過敏性休克、急性肝衰竭或急性肝炎等不良反應，在臨床上一般不常見，但依據藥害救濟審議案件資料的紀錄，這類與抗生素相關之嚴重不良反應，近五年仍造成至少約 200 位的病人受害。由於抗生

素在臨床上處方率高，中老年族群使用機會更大，發生嚴重藥物不良反應時，可能會惡化原本既有疾病，進而造成身體或生命的損害。希望透過分析近五年與抗生素相關之藥害救濟審議案例，提醒醫療專業人員在處方使用抗生素時，應特別留意藥害救濟申請案中，常見的疑似藥物與不良反應類型，注意不良反應的早期徵兆，並在不良反應發生初期盡早介入治療，降低藥物不良反應的嚴重程度，以保障病人用藥安全。

致謝

本會承接衛生福利部「藥害救濟業務及藥害救濟金管理」計畫，並接受食品藥物管理署指導，謹此致謝

參考文獻

1. 張上淳、陳宜君、賴美淑等。台灣住院病人 2000-2004 抗生素使用之情形。感染控制雜誌 2006；16(4)：205-218。
2. 衛生福利部澎湖醫院。107 年抗生素使用量暨稽核結果統計。取自 https://www.pngh.mohw.gov.tw/?aid=58&pid=101#294_PDF%E4%B8%8B%E8%BC%89。(取得日期：2020 年 3 月 2 日)。
3. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。104 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2016；53：19-26。
4. 施麗雅、朱美蓓、陳文雯。105 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2017；58：10-16。
5. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。106 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2018；62：14-21。
6. 施麗雅、簡美夷、陳文雯。107 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2019；67：9-15。
7. 財團法人藥害救濟基金會統計資料。
8. Jung IY, Kim JJ, Lee SJ, et al. Antibiotic-Related Adverse Drug Reactions at a Tertiary Care Hospital in South Korea. Biomed Res Int. 2017;2017:4304973.
9. 財團法人藥害救濟基金會。歷年 (88 年至 109 年 1 月) 藥害救濟統計資料。取自 <https://www.tdrf.org.tw/apply04/>。(取得日期：2020 年 3 月 2 日)。
10. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. Lancet. 2017;390:1996-2011.
11. Trubiano JA, Aung AK, Nguyen M, et al. A Comparative Analysis Between Antibiotic- and Nonantibiotic-Associated Delayed Cutaneous Adverse Drug Reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(6):1187-1193.
12. Lee YS, Sun WZ. Epidemiology of anaphylaxis: A retrospective cohort study in Taiwan. Asian J Anesthesiol. 2017 Mar;55(1):9-12
13. Chien MY, Chao PH, Chen WW. Drug-associated anaphylactic shock: the analysis of drug injury relief applications in Taiwan. Drug Safety. 2019;42:1282.
14. Huang YS, Chang TT, Peng CY, et al. A nationwide study of drug-induced liver injury in Taiwan. Hepatol Int. 2013;7(Suppl 1):S124
15. 吳信鈴、陳琦華。抗生素引起肝損傷之文獻回顧。藥學雜誌 2012；第 113 冊 第 28 卷第 4 期：p.91-95。