

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

藥物不良反應報告：疑似 Sulfamethoxazole/ Trimethoprim 引起之藥物反應合併嗜伊紅血症及全身症狀

吳昱臻、陳品豪

前言

藥物反應合併嗜伊紅血症及全身症狀 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 是一種罕見且可能危及生命的嚴重皮膚過敏反應 (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)，通常是在使用藥物後 2 到 8 週開始出現症狀，主要特徵包括發燒、皮膚紅疹、血中嗜伊紅性白血球增加、淋巴結腫大和內部器官的侵犯，也可能造成病毒再活化[1]。

案例簡介

33 歲男性病人，自 2022 年 11 月起，因毛囊炎及蕁麻疹等問題至皮膚科診所就醫，陸續使用過多種口服及外用的抗組織胺、類固醇以及抗生素。2023 年 01 月 14 日出現喉嚨痛及部分皮膚紅疹；1 月 18 日因發燒、呼吸短促至他院住院治療。給予類固醇及抗組織胺後，病人狀況好轉，但 1 月 24 日又發燒至 39°C 以上，故轉至本院接受治療。1 月 25 日入院時呈現發燒、血液檢查數值異常（白血球增加，Seg: 47%、Eos: 12%、Lym: 25%、Atypical lym: 7%）、肝指數異常（AST: 94、ALT: 264）。病人臉部、四肢、軀幹皆有融合性紅斑丘疹，臉部水腫及頸部和腹股溝淋巴結腫大。後續檢查陸續排除細菌、肝炎病毒、

黴漿菌或披衣菌感染及自體免疫疾病等，且皮膚切片顯示病理表徵與 DRESS 相符，最後確診為 DRESS，經 RegiScar 評估為 8 分（表一）。因 DRESS 屬延遲性不良反應，故將病人出現前驅症狀的 1 月 14 日定為 index date，再往前回顧 2 到 8 週使用之藥物，因在皮膚科診所使用之抗組織胺、類固醇及抗生素皆符合時序性，再經過文獻審視後，懷疑此次不良反應為 sulfamethoxazole/ trimethoprim (SMX/TMP) 引起之 DRESS。

討論

一、文獻回顧：

分析 1999-2016 年台灣藥害救濟案例[2] 可知：SCARs 通報案例有 952 件，其中 DRESS 占 23.7%，除平均潛伏天數 (latent period) 最長約一個月 (29.2 天) 外，死亡案例占比亦最高 (36%)。最常見引起 DRESS 的藥物依序為 allopurinol、phenytoin、SMX/TMP、carbamazepine、phenobarbital，與過去文獻統計最可能引起 DRESS 的藥物相似。

二、案例報告：

SMX/TMP 引起之 DRESS，過去有超過 20 篇案例報告，除了皮膚症狀外，大多數病人會伴隨肝損傷或腎損傷，少數病人出現休克或嗜血症候群 (hemophagocytic disorder)。本院藥物不良反應通報紀錄，在 2013 至 2023 年間，除了本案外，還有兩位病患也曾因使用 SMX/TMP 導致 DRESS (表二)，這三位病人使用藥物後發生 DRESS 的時間約為 3 至 4 週，皆有出現皮膚紅疹、發燒、嗜伊紅血症、

肝損傷，但淋巴結腫大或 HHV-6 病毒再活化症狀，則非所有病人都有出現。三位病人皮膚切片結果皆顯示與 DRESS 相符，而 RegiScar 評估分數均為 6 分以上，相關性為確定。

三、可能機轉：

DRESS 是一種複雜的疾病，致病機轉涉及藥物、病毒和免疫反應之間的相互作用，也可能與基因、異常藥物代謝有關[1]，如：體內去毒性化缺陷導致活性代謝物蓄積而引發免疫反應、藥品乙醯化代謝速度過慢、藥品活化體內 HHV-6 病毒誘發抗病毒免疫反應等。透過之前全基因組定序的研究發現，SMX/TMP 誘導的 DRESS 可能與亞洲人的 HLA-B*1301 基因有關[3]；也可能與 N-acetyltransferase (NAT) 代謝酵素有關，當病人的 NAT 酵素表現為緩慢乙醯化 (slow acetylator) 時，會利用細胞色素 P450 途徑來代謝磺胺類藥物，而生成更多毒性代謝物，例如亞硝胺 (nitroso) 或羥胺 (hydroxylamine)，造成細胞死亡或誘發免疫系統活化導致過敏反應[4]。

四、處置：

處理 DRESS 的首要步驟是立即停用誘發藥物，再給予後續支持性及藥物治療。支持性療法包括：液體、電解質及營養的補充，及對皮膚的照護。藥物治療則依據病人的嚴重程度，對於症狀輕微的案例可以使用外用類固醇藥膏、潤膚劑 (emollients)、口服抗組織胺來緩解皮膚疹及癢感；中等症狀且沒有器官侵犯的個案，可使用系統性類固醇；若有肝臟、心臟、肺臟、腎臟等內臟器官影響之中重度個案，第一線治療應給予口服或靜脈注射較高劑量類固醇，若無法控制，二線治療可使用 cyclosporine、免疫球蛋白或是其他免疫抑制劑。治療時間長短因人而異，需注意類固醇應持續至症狀緩解，且以至少 8 至 12 週的時間緩慢調降劑量，避免復發[5]。

五、藥物不良反應相關性評估：

以 Naranjo scale 評估本案例 (表三)，SMX/TMP 導致 DRESS 的可能性為 7 分，屬極可能。病人服用 SMX/TMP 後 3 週開始出現 DRESS 相關症狀，就醫後立即停藥且經過治療病情好轉。當病人發生過 DRESS 後不建議再重新給藥 (rechallenge)。病人使用此藥物有無達到中毒劑量、不良反應與劑量是否有正相關及病人之前有無接觸過類似藥品，均為不知。

結論

DRESS 為嚴重皮膚過敏反應，病人會出現發燒、血液數值異常、皮膚紅斑性丘疹、內臟器官侵犯等症狀，嚴重時可能致命。當發生此不良反應後，必須立即停用可疑藥物，並且給予局部類固醇、潤膚劑、口服抗組織胺來緩解皮膚症狀；嚴重者需使用系統性類固醇或免疫抑制劑，待症狀緩解後再逐步調降劑量以免復發。

參考文獻

1. Yung-Tsu Cho *et al.* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.*, 2017;18 (6): 1243.
2. Po-Wei Huang *et al.* Analysis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Taiwan drug-injury relief system: 18-year results. *J Formos Med Assoc.*, 2022 ; 121 (8): 1397-1405.
3. Chuang-Wei Wang *et al.* Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with co-trimoxazole hypersensitivity in Asians. *J Allergy Clin Immunol.*, 2021; 147 (4): 1402-1412.
4. D J Naisbitt *et al.* Antigenicity and immunogenicity of sulphamethoxazole:

demonstration of metabolism-dependent
hapteneration and T-cell proliferation in vivo.
Br J Pharmacol., 2001; 133 (2): 295-305.

5. Abhishek De *et al.* Drug Reaction with

Eosinophilia and Systemic Symptoms: An
Update and Review of Recent Literature.
Indian J Dermatol., 2018;63 (1): 30-40

表一、病人 RegiSCAR 評估表

項目	無	有	未知
發燒 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	-1	0	-1
兩處或以上淋巴結腫大 ($> 1\text{ cm}$)	0	1	0
嗜酸性球上升 (≥ 700 顆或 $\geq 10\%$: 1 分; ≥ 1500 顆或 $\geq 20\%$: 2 分)	0	1 2	0
非典型淋巴細胞	0	1	0
紅疹侵犯體表面積 $\geq 50\%$	0	1	0
≥ 2 項符合: facial edema, purpura, infiltration, desquamation	-1	1	0
皮膚切片證實為 DRESS	-1	0	0
侵犯器官 (1 個: 1 分; ≥ 2 個: 2 分)	0	1 2	0
疾病進程超過 15 天	-1	0	-1
排除其他原因, 以下項目需至少 3 個沒有符合 (血液細菌培養、ANA、肝炎病毒感染、Mycoplasma、Chlamydia)	0	1	0
總分 < 2 : 排除; $2-3$: 可能; $4-5$: 極有可能; ≥ 6 : 確定	總分: 8 分 (確定)		

表二、院內案例比較

	本案例	其他案例 1	其他案例 2
年齡/性別	33 歲/男性	18 歲/男性	71 歲/男性
SMX-TMP 適應症	毛囊炎	瘡瘡	未提及
用藥後多久發生	3 週	3 週	4 週
皮膚紅疹	有	有	有
發燒 ($>38^{\circ}\text{C}$)	有	有	有
嗜伊紅血症	有	有	有
非典型淋巴球	有	有	有
臉部水腫	有	有	有
淋巴結腫大	有 (頸部及腹股溝)	有 (頸部)	沒有
內部器官侵犯	肝臟 (ALT: 421, AST: 131)	肝臟 (ALT: 436, AST: 302)	肝臟 (ALT: 109, AST: 179)
HHV-6	陽性	未提及	陰性
皮膚切片	DRESS	DRESS	DRESS
RegiSCAR	8 分	6 分	6 分
Naranjo Score	7 分	4 分	7 分

表三、Naranjo scale 評估結果

項目	積分		
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告?	是(+1)	否(0)	不知(0)
2.此種不良反應是否發生於服藥之後?	是(+2)	否(-1)	不知(0)
3.當停藥或服用此藥之解藥, 不良反應是否減輕?	是(+1)	否(0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新服用此藥, 同樣的不良反應是否再度發生?	是(+2)	否(-1)	不知(0)
5.有沒有其他原因 (此藥物之外), 可以引起同樣之不良反應?	是(-1)	否(+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時, 此項不良反應是否會再度發生?	是(-1)	否(+1)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量?	是(+1)	否(0)	不知(0)
8.對此病人而言, 藥物劑量與不良反應的程度是否呈正向關係?	是(+1)	否(0)	不知(0)
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應?	是(+1)	否(0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的?	是(+1)	否(0)	不知(0)
≥ 9 分: 確定; $5-8$ 分: 極可能; $1-4$ 分: 可能; ≤ 0 分: 存疑	總分: 7 分 (極可能)		