

# 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：

## Dapsone 引起之變性血紅素血症

張翎嫻、王豪謙

### 前言

變性血紅素血症是因血紅素中的鐵離子由二價鐵 ( $Fe^{2+}$ ) 被氧化為三價鐵 ( $Fe^{3+}$ )，導致血紅素喪失攜氧能力，進而引發組織缺氧。臨床上依成因可分為先天性與後天性，其中後天性成因佔 99% 以上，主要是因服用具氧化力的藥物（如 sulfonamides、nitrates 類藥物等）或接觸化學物質所誘發。

Dapsone 為一種 sulfone 類抗生素，臨床用途包括麻瘋病及皰疹樣皮膚炎之治療，亦可作為肺囊蟲肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP) 的二線治療或預防用藥。已知 dapsone 可能引起血液相關的不良反應，包括溶血性貧血與變性血紅素血症。

本文旨在報告一 dapsone 引起變性血紅素血症的案例，探討發生的機制、危險因子與處置方式，並提供相關預防與治療建議。

### 案例報告

本案例為一名 77 歲女性，身高 149.5 公分，體重 60.8 公斤 (BMI 27.2 kg/m<sup>2</sup>)，無已知藥物過敏史。過去病史包括冠狀動脈疾病、慢性腎臟病、糖尿病、高血壓、高血脂、C 型肝炎肝硬化及腰椎退化性關節炎。本次入院原因為全身無力、呼吸困難及咳嗽有痰，

入院後因低血氧、急性呼吸衰竭而插管，胸部電腦斷層顯示雙側支氣管擴張合併毛玻璃樣浸潤及小葉間隔增厚，符合感染或發炎造成之肺間質改變。經檢驗確認為 PJP PCR 陽性，開始使用 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) (80/400 mg/tab) 3# Q8H 治療。

經治療 6 天後，氧合 (oxygenation) 狀況一度改善並拔管，但之後因呼吸窘迫惡化而重新插管，且伴隨有高血鉀 (K: 6.3 mmol/L) 及肌酸酐上升 (creatinine: 1.78 mg/dL)。由於懷疑是 TMP/SMX 導致之高血鉀與腎毒性，故暫停使用，並依感染科建議改為 dapsone (100 mg/tab) 1 tab QD 搭配 clindamycin (150 mg/cap) 3 cap Q6H 接續 PJP 治療。此組合治療第 5 天，儘管上調呼吸器之 FiO<sub>2</sub> 與 PEEP，病人仍出現難治性低血氧，且經由電腦斷層血管攝影排除肺栓塞之可能。

進一步比對發現顯著的「saturation gap」現象，即動脈血氧分壓 PaO<sub>2</sub> 高達 115.1-276.8 mmHg，但脈搏血氧飽和度 SpO<sub>2</sub> 僅 85-86%。經檢測一氧化碳濃度後，確認 Methemoglobin (MetHb) 濃度高達 9.5% (正常值 0.5-1.5%)，懷疑是 dapsone 引起的變性血紅素血症。雖 Hb 由 9.6 下降至 7.6 g/dL、LDH 升高，但 reticulocyte (未成熟紅血球) 正常，排除溶血性貧血之可能。立即停用 dapsone，給予氧氣支持及輸血，停藥後 MetHb 數值逐日下降 (9.5% → 7.3% → 4.7% → 2.4%)，低血氧及呼吸狀況隨之改善，後續治療改用 TMP/SMX 並完成 PJP 療程 21 天。

### 討論

根據藥品仿單記載，幾乎所有接受 dapsone 治療的病人都會呈現相互關聯的血液學變化，包括血紅素減少 1-2 g、網狀紅血球增加 (2-12%)、紅血球壽命縮短及變性血紅素上升。Lexidrug 資料庫指出，dapsone 引起之血液惡病質除變性血紅素血症外，亦包含溶血性貧血、嗜中性白血球低下及顆粒球缺乏症，偶有再生不良性貧血與全血球減少的罕見報告；發生時間差異大，範圍可從用藥後 1 天至 5 個月或更長。

### 一、可能性評估

回顧病人住院期間使用過之藥品並以 Naranjo Scale 進行評估，此次藥物不良反應主要懷疑藥物為 dapsone，Naranjo Scale 評分總分為 4 分，歸類為「可能 (possible)」(附表)。除 dapsone 外病人也同時使用可能導致變性血紅素血症之藥品 metoclopramide，其總分與 dapsone 同為 4 分，在關聯性上歸類為「可能」。然而，根據文獻回顧，dapsone 引發變性血紅素血症整體之發生率較高，metoclopramide 僅限少數個案報告[1]，相較主要懷疑藥品 dapsone 之代謝物強氧化劑的特性[2]，metoclopramide 發生率相對較低。因此，本案例報告僅針對 dapsone 為主要致病藥物作進一步探討。

### 二、機轉

此不良反應與藥品之代謝途徑及藥理機轉有關[2]。Dapsone 經口服吸收後進入肝臟，主要透過兩條途徑進行代謝：70-80% 經 N-乙酰化 (N-acetylation) 代謝、20-30% 由 N-羥基化 (N-hydroxylation) 代謝。前者產生非毒性代謝物 monoacetyldapsone，後者經由細胞色素 P450 酵素系統代謝為具毒性的 dapsone hydroxylamine (DDS-NHOH)。DDS-NHOH 是一種強效氧化劑，進入紅血球後會啟動氧化還原循環，將血紅素中血基質的鐵離子由正常的二價鐵氧化為三價鐵，形成變性血紅素。變性血紅素不僅無法攜帶氧氣，

更會導致剩餘正常血紅素對氧氣的親和力異常增加，造成氧氣解離曲線向左偏移，使氧氣無法在周邊組織釋放，進一步加劇組織缺氧。

### 三、文獻回顧

根據 dapsone 引起血液不良反應發生率的報告，一般族群無明確之發生率，但在特定高風險族群 (如血液惡性腫瘤或器官移植病人)，變性血紅素血症的發生率可能高達 20-46%[3-5]。

Dapsone 引起變性血紅素血症的危險因子包含：腎功能不全導致代謝物累積[6]、貧血、冠狀動脈疾病、肺部疾病或肺炎、G6PD 缺乏症，以及合併使用其他氧化劑藥物或與 CYP 酵素誘導之藥物產生交互作用 (以 CYP2C19 誘導劑為主)[7]。一項針對 167 位血液惡性腫瘤兒童的回溯性研究發現[4]，當 dapsone 劑量超過目標劑量 (2 mg/kg/day) 20% 以上，發生變性血紅素血症的風險顯著增加 (hazard ratio 6.25)，顯示此副作用與劑量具強相關性。與其他可能導致變性血紅素血症之藥物相比，dapsone 誘發的變性血紅素血症通常具有延遲發作及病程延長的特徵。在一項回溯性病例對照研究中[8]，93.3% dapsone 引起變性血紅素血症的案例需使用較高劑量的解毒劑 methylene blue 治療，並且變性血紅素數值恢復正常的時間仍需超過 72 小時，主要歸因於 dapsone 的長半衰期 (30 小時) 及其活性代謝物在體內進行腸肝循環所致。

### 四、處置

首先要立即停用懷疑的藥物 dapsone 並給予氧氣及支持性療法。對於有症狀或 MetHb > 30%、非 G6PD 缺乏且無使用血清素類藥品 (如：SSRI) 的病人，可給予解毒劑 methylene blue (1-2 mg/kg IV) 治療。本案例因 MetHb 未大於 30%，且症狀在停藥與輸血後逐漸改善，MetHb 數值亦逐日下降，故

未施打 methylene blue。

## 結論

本案例報告一位具多重共病的高齡病人，使用 dapsone 治療 PJP 時發生變性血紅素血症之不良反應。當病人無法耐受 TMP/SMX 時，dapsone 是常見的替代用藥，但使用在高風險族群時（如腎功能不全、貧血、心肺疾病病人），不良反應風險會顯著增加。透過此案例分享，旨在提升醫療人員的早期識別能力，對於接受 dapsone 等氧化劑治療的高風險病人，出現與臨床氧氣供給不符的難治性低血氧，或 SpO<sub>2</sub> 數值停滯在 85% 左右，或呈現「SpO<sub>2</sub> 低但 PaO<sub>2</sub> 正常」的血氧飽和度差距時，應高度懷疑變性血紅素血症的可能性，並建議進一步透過一氧化碳濃度分析儀檢驗 MetHb。一旦發生不良反應，應立即停用懷疑藥品，且在必要時使用解毒劑，以確保病人安全。

## 參考文獻

1. Karadsheh, N. S., Shaker, Q., & Ratroat, B. (2001). Metoclopramide-induced methemoglobinemia in a patient with co-existing deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase and NADH-cytochrome b5 reductase: Failure of methylene blue treatment. *Haematologica*, 86(6), 659–660.
2. Kang, C., Kim, D. H., Kim, S. C., Kim, D. S., Lee, S. H., Jeong, J. H., & Lee, S. B. (2018). Therapeutic effect of ascorbic acid on dapsone-induced methemoglobinemia in rats. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 5(3), 192–198. <https://doi.org/10.15441/ceem.17.262>
3. Williams, S., Cohen, S., Grosfeld, A., Kauschansky, N., Mordechai, S., Lavie, D., Elhasid, R., Kaplinsky, C., & Rund, D. (2005). Methemoglobinemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving dapsone for *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) prophylaxis: A correlation with cytochrome b5 reductase (Cb5R) enzyme levels. *Pediatric Blood & Cancer*, 44(1), 55–62. <https://doi.org/10.1002/pbc.20193>
4. Esbenshade, A. J., Newman, E. A., Kocak, M., Barfield, R. C., & Friedman, D. L. (2011). Dapsone-induced methemoglobinemia: A dose-related occurrence? *Cancer*, 117(15), 3485–3492. <https://doi.org/10.1002/cncr.25888>
5. Mitsides, N., Greenwood, R. N., Coelho, D., & Davenport, A. (2014). Dapsone-induced methemoglobinemia in renal transplant recipients: More prevalent than previously thought. *Transplant Infectious Disease*, 16(1), 37–43. <https://doi.org/10.1111/tid.12162>
6. Barclay, J. A., Ziembra, S. E., & Ibrahim, R. B. (2011). Dapsone-induced methemoglobinemia: A primer for clinicians. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(9), 1103–1115. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q139>
7. Ganesan, S., Sahu, R., Walker, L. A., & Tekwani, B. L. (2010). Cytochrome P450-dependent toxicity of dapsone in human erythrocytes. *Journal of Applied Toxicology*, 30(3), 271–275. <https://doi.org/10.1002/jat.1493>
8. Kim, Y. J., Yoo, J. W., Moon, S., Chung, S. P., Lee, H. S., & Park, I. (2016). Difference of the clinical course and outcome between dapsone-induced methemoglobinemia and other toxic-agent-induced methemoglobinemia.

*Clinical Toxicology*, 54(7), 581–584.

78756

<https://doi.org/10.1080/15563650.2016.11>

## 附表、Naranjo Scale 評估結果

1. 是否有文獻報告確定此項不良反應	是(+1)	否(0)	不知(0)
2. 不良反應是否發生於給藥之後	是(+2)	否(-1)	不知(0)
3. 當停藥或給予解藥，症狀是否改善	是(+1)	否(0)	不知(0)
4. 停藥一段時間後再重新使用該藥，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(此藥以外)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成正向關係？	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？	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：4 (可能)