

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：陳志鴻
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

胰島素過敏

陳珮甄 高雅慧 許美英

藥物不良反應的定義為使用適當的藥品及劑量來治療、診斷或預防疾病，卻發生有害、不想要、不期望的反應。藥物不良反應可以區分為兩大類：A 型態反應：可預期、常見、和藥品的藥理作用相關，約有 80% 的不良反應屬於此類；B 型態反應：無法預期、不常見、無法以藥品的藥理作用解釋。藥物過敏反應則屬於 B 型態反應，約佔所有不良反應的 6-10%。Coombs and Gell 分類系統將藥物不良反應依據免疫病因學區分為：IgE 抗體誘發型的立即性過敏反應 (immediate-type hypersensitivity reactions)；IgG、IgM 抗體誘發型的細胞毒殺反應 (cytotoxic reactions)；IgG、IgM 抗體誘發免疫複合體反應 (immune complex reactions)；T 淋巴球誘發的遲發性免疫反應 (delayed-type hypersensitivity reactions)。其中，以皮膚表現的藥品相關不良反應最常被發現且被報導最多。

胰島素過敏

胰島素是一種多肽類的荷爾蒙，分子量約 6000，由胰臟蘭氏小島貝他細胞 (β cells) 製造，由前胰島素 (proinsulin) 轉變而來。當血糖升高，胰臟受到刺激，前胰島素 A 鏈的

本文摘自台灣醫學 2007; 11(5): 580-584

本期要目

- ▶ 胰島素過敏……………陳珮甄、高雅慧、許美英
- ▶ 藥物介紹：Ziprasidone ……陳玟親、藥品諮詢組
- ▶ 新藥通知……………藥品諮詢組

第一個胺基酸 glycine 及 B 鏈的第三十個胺基酸 threonine 被切斷以調節糖類、脂肪及蛋白質的生化反應。注射胰島素導致的副作用包含遲發性局部皮膚反應 (delayed local skin reactions)、全身性胰島素過敏反應 (systemic insulin allergy)、胰島素阻抗性 (insulin resistance)、脂肪萎縮 (lipoatrophy) 以及脂肪肥厚 (hypertrophy) 等。

注射胰島素所導致的過敏反應可因為胰島素本身的分子、非胰島素的蛋白質汙染物、製劑添加劑，如魚精蛋白 (protamine sulfate)、鋅 (zinc) 所導致。胰島素分子的來源有牛、豬或人，製劑類型包含從動物的胰臟分離的胰島素、從細菌或黴菌生物合成的人體胰島素，及生物合成的人體胰島素異構物。不管來源或製造方式，所有種類的胰島素都可能導致過敏反應。牛和人體胰島素相差三個胺基酸，豬和人體胰島素相差一個胺基酸，因此牛胰島素比豬胰島素較易造成抗原反應，台灣已不使用牛胰島素。一般認為牛豬混合的胰島素最容易產生抗原性反應，目前也不使用。人體胰島素及人體胰島素異構物如：lispro、aspart、glargine 是以基因重

組的方式製造，抗原性較小，過敏反應較少。現代的胰島素製劑多屬高純度、生合成製劑，幾乎沒有蛋白質性的污染物，所以因為污染物所造成的過敏反應相對的減少。因添加魚精蛋白所導致過敏反應將於文章後半部詳述。台灣上市的胰島素製劑及成分如表一。

胰島素所導致的過敏反應可區分為局部性或全身性的反應。局部性過敏反應發生率約 15-55%，注射後可立即發生或延遲 8-12 小時後才發生，於注射部位附近出現 wheal and flare reaction、紅斑、搔癢，甚至硬化反應。局部性過敏反應可再區分為 4 種類型：

(1) 立即性反應，是最常見的，於注射部位出現紅斑、腫脹，伴隨疼痛、搔癢。由 IgE 抗體所誘發，即使持續接受胰島素治療，通常於幾週內會自動緩解。大部分的立即性過敏反應都不需要接受治療，如果無法耐受或情形比較嚴重，可以使用口服抗組織胺、或以其他來源或較高純度的製劑作為替換、或改以持續性的輸注胰島素給藥方式，作為緩解；(2) 雙相性反應(biphasic reactions)：於立即性過敏反應緩解後約 4-6 小時，又再次發生類似的反應，處理方式與立即性過敏反應相同；(3) Arthus phenomenon reactions：此反應少見，在注射胰島素 30 分鐘後，於注射部位發生觸痛性的皮下硬團塊，並且持續約 12-24 小時，此反應主要由 IgG 抗體所誘發，可使用類固醇作為症狀緩解；(4) 遲發性過敏反應：通常於注射後約 8-12 小時發生，大部分是由於胰島素製劑中的添加劑（如：鋅、魚精蛋白）所導致，因此可以使用不含該添加劑的產品作為替換。

全身性的過敏反應發生機率低，約 0.1-2%，此反應經由 IgE 抗體誘發，表現方式可以是簡單性的蕁麻疹，但是也可能是致命性的過敏性休克。全身性過敏反應比較容

易發生在曾經治療中斷的病患，通常發生於中斷治療後再重新使用胰島素的 1-2 週內。通常此反應會在 30-60 分鐘內出現立即性局部反應表現，除非接受適當的治療（如：減敏治療）否則嚴重度會逐漸增加，約一半的病患會快速發展為全身性的蕁麻疹，偶而會發生血管神經性水腫(angioneurotic edema)或過敏性休克。如果發生過敏性休克症狀，須立即停止使用造成過敏的可疑藥品，維持病患的呼吸及心血管的功能，並且依病患臨床表徵給予適當的治療。減敏療法通常保留給有過敏性症狀(anaphylactoid symptoms)的病患、無其他替代胰島素製劑、或無法接受更改為持續胰島素輸注的病患。約 95% 全身性過敏反應的病患，及約 50% 持續立即性局部過敏的病患接受減敏治療可以獲得改善。減敏反應是利用低於正常的藥品治療劑量開始，再循序的增加劑量至所需要的治療劑量。此種方式的機轉仍不明，但有人提出可能和減少導致過敏的 IgE 或 IgG 抗體有關。減敏療法沒有固定的模式，起始劑量、增加的劑量、給藥間隔時間都是具有彈性的，主要由醫師依據臨床狀況做評估；因為可能於同一天需給予多次的胰島素劑量，所以在選擇劑量及給藥間隔時須小心低血糖的發生。2002 年 Lee AY 的研究指出胰島素過敏的臨床表徵與皮膚檢測試驗的結果具有一致性，因此皮膚檢測試驗可作為選擇胰島素製劑之輔助參考。

魚精蛋白過敏

除了胰島素分子本身會造成過敏反應外，製劑中所加入的添加劑也可能造成過敏反應，常見的添加劑有鋅及魚精蛋白，又以魚精蛋白的案例為多。

魚精蛋白顧名思義來自魚的精子，由 30 個胺基酸所構成的蛋白質，其中 67% 為

arginine，分子量約 4500。自西元 1868 年被發現後便開始應用於人類的藥物治療，如添加於胰島素製劑中以延遲胰島素的吸收，以及反轉 heparin 的抗凝集反應。胰島素由注射部位釋放前，須經由蛋白分解酶作用將魚精蛋白與胰島素分離，才使胰島素得以被吸收，藉由此一方式達到延遲胰島素吸收並延長作用時間。魚精蛋白所造成的不良反應發生率約 0.06-10.7%，使用 NPH 胰島素的病患中約 50% 會產生魚精蛋白過敏反應。魚精蛋白所造成的過敏反應包含低血壓、支氣管痙攣、及皮膚、黏膜的反應（如：皮膚潮紅、大範圍嚴重的血管性水腫、紅斑、搔癢）。導致過敏反應的真正機轉仍不明，目前認為可能是 IgE 抗體誘發的第一型過敏反應，或是因為抗魚精蛋白的 IgG 抗體活化補體的作用。導致過敏反應的相關危險因子包含：(1) 使用 NPH 或含 protamine zinc 胰島素的糖尿病患者：NPH 胰島素每 100 單位僅含 0.35-0.45 mg 的魚精蛋白，較少被使用的 protamine zinc 每 100 單位胰島素含 1-1.7 mg 的魚精蛋白，雖然所含的魚精蛋白量不足以引發過敏反應，但對於敏感性的病患體內會啟動記憶細胞(memory cells)，只要同時存在記憶細胞及相對量較多的魚精蛋白將會引發大量的免疫反應。(2) 輸精管切除的病患：雖然各物種間所產生的魚精蛋白可能不同，但人與魚的魚精蛋白仍有相似之處，因此無法排除交互反應(cross-reactivity)的產生；而輸精管切除的病患因為精子無法正常排除，精子會經由全身被吸收，因而於體內刺激抗體生成。(3) 對魚過敏者：由於魚精蛋白來自魚的精子，所以理論上對魚過敏的病患也可能對魚精蛋白過敏。(4) 先前曾暴露於 protamine sulfate：如同其他藥物過敏，如果病患先前曾接觸過敏原，便有較高的危險性發生過敏

反應。(5) 魚精蛋白的快速輸注：目前建議的輸注需使用慢速輸注，約 5-15 分鐘，藉由慢速輸注也可以早期發現過敏反應的發生，AHFS (American Hospital Formulary Service) 建議 10 分鐘內不可輸注超過 50mg protamine sulfate。處理因魚精蛋白所導致的不良反應主要是先減少過敏物質的釋出，如投與抗組織胺緩解皮膚的表徵，回復腸胃道、子宮、平滑肌痙攣的現象，並且對於受影響的器官組織給予支持性治療。

胰島素交互反應(cross-reactivity)

各物種來源的胰島素於胺基酸序列不盡相同，理論上，IgE 抗體對於物種具有專一性，只會對單一物種的胰島素產生反應，因此轉換不同物種間的胰島素應該是安全的。的確，轉換不同物種的胰島素有時會有幫助，但仍有不同胰島素製劑中發生交互反應的報告發生，包含動物與人類胰島素間、人類與人類胰島素間的轉換，但真正的機轉未明確。除了胰島素本身的分子外，前面也已述過，不同物種來源的魚精蛋白也可能有交互反應的情形存在。

結語

胰島素過敏反應自西元 1922 年使用動物性胰島素起，便開始被報告，隨著人類胰島素的使用，過敏反應的發生率較為減少，但仍有對人類胰島素產生過敏的案例。大部分的胰島素過敏反應屬於局部性反應，一般不需要給予特殊的處置，除非情況嚴重或病患無法耐受，才依病患臨床狀況給予處理；全身性過敏反應發生機率不高，通常是由局部過敏反應開始表現。胰島素製劑間存在交互反應的情形，當病患在選擇，或更換時，特別是有過敏體質、藥物過敏、胰島素過敏史的患者，於首度使用或更換胰島素時，需

小心監測是否有過敏反應發生；病患也應該被告知須注意局部過敏發生的可能性，因為局部的過敏反應可能是全身性過敏反應的前兆。

參考文獻

1. World Health Organization: International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: the Organization; 1996.
2. 中華民國糖尿病衛教學會：糖尿病衛教課程教材。2004：頁 39-51。
3. Lee AY, Chey WY, Choi J, Jeon JS: Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. Acta Derm Venereol. 2002; 82: 114-7.
4. Micromedex® Healthcare Series. 2005/12/22.
5. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y: Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. Diabetes Res Clin Pract. 2003; 61: 161-6.
6. Baur X, Bossert J, Koops F: IgE-mediated allergy to recombinant human insulin in a diabetic. Allergy. 2003; 58: 676-8.
7. Porsche R, Brenner ZR: Allergy to protamine sulfate. Heart Lung. 1999; 28: 418-28.
8. Gruchalla RS: Drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: S548-59。

表一、台灣上市的胰島素製劑

Contents	Brand name	Source	Onset	Peak	Duration	Other components
Short- & Rapid-Acting						
Insulin aspart	Novo-Rapid	rDNA	15-20 min	1-3 hr	3-5 hr	Glycerol, Phenol, Metacresol, ZnCl, NaCl, Disodium Phosphate dihydrate, NaOH, HCl
Insulin lispro	Humalog	rDNA	15-30 min	0.5-1.5 hr	3-5 hr	
Regular (soluble, neutral)	Actrapid HM/ Actrapid HM Penfill Humulin Regular	rDNA	0.5-0.7 hr	1.5-4 hr	5-8 hr	ZnCl, Glycerol, Metacresol, Phenol, NaOH, HCl
Intermediate-Acting						
Lente (insulin Zn suspension)	Humulin L Monotard HM	rDNA	1-2.5 hr	6-12 hr	18-24 hr	NaCl, Na acetate, Methyl parahydroxybenzoate, ZnCl, Zn acetate, HCl, NaOH

NPH (isophane insulin)	Humulin NPH Insulatard Insulatard HM/ Insulatard HM Penfill	rDNA	1-1.5 hr	6-12 hr	18-24 hr	Protamin sulphate, ZnCl, Glycerol, Disodium Phosphate dihydrate, Metacresol, Phenol, NaOH, HCl
Long-Acting						
Crystalline insulin suspension	Ultratard HM	rDNA	4 hr	8-24 hr	28 hr	
Insulin glargine	Lantus	rDNA	2-5 hr	Peakless	24 hr	
Others						
Mixture of 30% RI & 70% NPH	Humulin 70/30 Mixtard 30 HM/ Mixtard 30 HM Penfill	rDNA	0.5-1 hr	Dual	24 hr	
Mixture of 30% insulin aspart & 70% protamined insulin aspart	NovoMix 30	rDNA	15-20 min	Dual	24 hr	Protamin sulphate, ZnCl, Glycerol, Disodium Phosphate dihydrate, Metacresol, Phenol, NaOH, HCl