



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日
98 年 10 月第 56 期

本期題目：

Phenytoin Induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) 案例報告

撰稿：吳儀蓁藥師；校稿：官玫秀總藥師、曾啟庭科主任

壹、前言

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) 為基因特異性的藥物不良反應，推測因病患無法進行乙醯化反應，以致無法代謝芳香環化合物而發生毒性。DRESS 常發生於使用芳香環化合物後一至八週。¹嗜酸性白血球的升高為其與「毒性表皮壞死症」及「史帝芬強森症候群」的重要鑑別診斷。此不良反應常波及一個以上的器官，因此易發生嚴重致命性之影響。常發生的藥物包括抗癲癇藥物、抗發炎藥物、抗心律不整藥物等。而這種不良反應易產生交叉反應(cross-reaction)，因此若有 DRESS 過敏病史，要更加小心注意含芳香環藥物的使用，以避免再次發生。

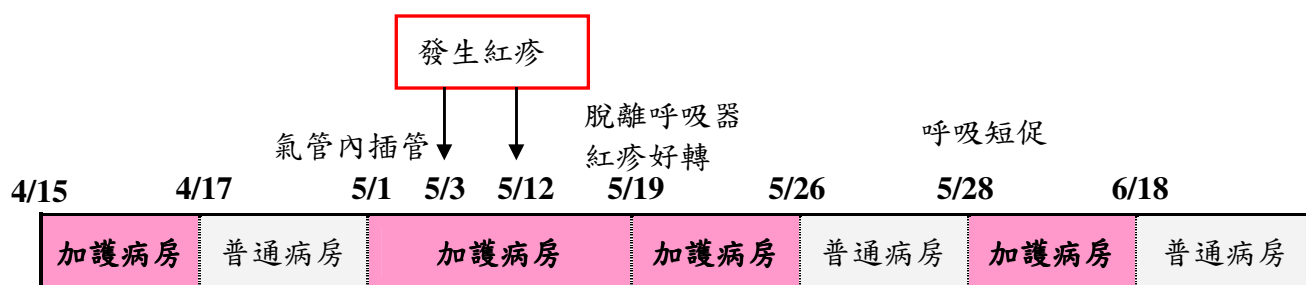
貳、案例報告

81 歲林先生因車禍入院住進外科加護病房，診斷為外傷性蜘蛛膜下出血。入院後的前三天注射 phenytoin 250 mg，其中第二天和第三天增加口服 100 mg 一天三次服用後，第四天後

改以口服 phenytoin 維持治療 (表一)。病人於入院三天後轉至普通病房，第 10 天 (4/25) 測得 phenytoin 血中濃度為 22.1 $\mu\text{g/ml}$ 。後因懷疑肺炎引發呼吸衰竭轉回外科加護病房進行插管，過敏情形在入院第 19 天 (5/3) 於外科加護病房時發生，包括軀幹、四肢、背部紅疹，口內出現傷口，高燒 (超過 39 度) 數天，嗜酸性白血球升高、白血球總數低下，及肝功能異常等 (表二)。過敏反應發生後醫師立刻停藥並給予 nystatin 漱口、外用類固醇、注射 dexamethasone 及 diphenhydramine。紅疹於不良反應發生 4 天後改善，但在降低注射類固醇劑量時 (5/12) 紅疹復發，故重新調回類固醇劑量。紅疹發生 16 天後，血球和肝功能回穩，便轉至內科加護病房脫離呼吸器。

表一、病人住院期間 phenytoin 使用方法、血中濃度監測時間、事件發生時間表

時間	4/15	4/16	4/17	4/18-4/24	4/25	4/26-5/2	5/3
發生事件	Phenytoin 250mg 1 Amp IV qd				11:30 抽血檢驗		不良反應發生
流程	Phenytoin 100mg 1 tab PO tid						



圖一、病人入院發生不良反應時間圖

表二、生化檢驗報告

日期	4/15	4/16	4/24	4/28	5/1	5/2	5/5	5/7	5/10	5/14	5/18	5/23
RBC (4.2-6.0x10 ⁶ /ul)	4.11		3.9		3.50	3.4	3.00	3.8	4.3	3.33	3.0	
Hb (12.3-18.3x g/dl)	12.6		11.9		10.4	10.2	9.1	11.4	12.5	10.0	10.2	
PLT (120-400x10 ³ /dl)	237		247		251	276	252	301	307	214	301	
WBC (4.0-10.8x10 ³ /ul)	9.8		10.4		10.2	10.2	8.9	6.3	3.1	2.31	6.9	
Neut (40-75%)	48.5		77.9		80.5	75.6	73.1	77.2	32.8	48.4	63.4	
Lym (20-45%)	47.5		14.9		8.3	14.8	17.9	16	54.7	39.0	30.7	
Mono (0-12%)	2.7		5.7		7.4	6.2	3.0	4.4	5.3	11.3	4.8	
Eosin (0-3%)	1.2		1.2		3.6	2.6	5.4	1.9	6.9	0.9	1.0	

檢驗值	日期											
	4/15	4/16	4/24	4/28	5/1	5/2	5/5	5/7	5/10	5/14	5/18	5/23
Baso (0-1%)	0.1		0.3				0.6	0.5	0.3	0.4	0.1	
AST (10-39U/L)	43	47		122	90		62	44	34			
ALT (7-42 U/L)	54	49		248	134		68	67	61			
BUN (5-24mg/dl)	13.0	15.2		36	19			20	27	26		20
Scr (0.5-1.3mg/dl)	1.2	1.2		1.3	0.8			0.6	0.7	0.7		0.6
Na (135-148mmol/L)	134		127	141	125			135	136	135		126
K (3.2-5.3mmol/L)	4.7		4.5	5.2	4.5			4.3	5.8	4.7		4.5
Cl (98-108mmol/L)	101		93		92			102	100			
Alb (5-5.2g/dl)				3.7								

參、討論

一、Drug Rash with Eosinophilia Systemic Syndromes(DRESS)

〈一〉症狀與診斷

DRESS 的前身為 Drug Hypersensitivity Syndromes(DHS)，為一種嚴重致命性的過敏反應。^{1,2} 目前認為可能的原因為無法產生乙醯化反應，因此無法代謝芳香環成 arene oxide 而導致在體內產生過敏反應。常發生於使用藥物一至八個星期後，是屬於基因特異性的藥物不良反應。常見的芳香環化合物屬抗癲癇藥品為最大宗，如 phenytoin, carbamazepine, lamotrogine 等，其他常見藥品如 allopurinol, sulphonamides 等。而 COX-II inhibitors，如 oxicam 類也屬此類。¹

診斷標準包括急性的皮膚紅疹、波及至少一個以上的器官、淋巴節至少兩個部位發生擴大、發燒超過 38 度，血液檢查方面至少出現下列一項：包括淋巴球過高或過低、嗜酸性白血球過高、血小板過低。^{2,3} 符合前五項中的三項標準即可能為此不良反應。

嗜酸性白血球升高為此疾病之最大特徵。嗜酸性白血球升高常會出現在過敏反應、寄生蟲感染，少數會出現在惡性腫瘤，如霍奇金氏症(Hodgkin's disease)等。在常見的皮膚藥物不良反應中，如史蒂芬強森症候群/毒性表皮壞死溶解(SJS/TEN)、川崎病(Kawasaki disease)，嗜酸性白血球並不會升高，因此可為其最大的區別。

〈二〉治療

立即性的診斷是必要的，診斷確立之後立刻停止懷疑的藥物。接下來即給予支持性治療，如給予退燒劑，皮膚方面應給予局部類固醇，若出現脫落性皮膚炎，則依燒傷處理原則處理：保暖、維持電解質、高卡路里飲食、預防敗血症。全身性類固醇的給予通

常使用於不良反應已經涉及器官的病人，研究指出若使用全身性類固醇抑制發炎反應，在降低劑量時皮疹容易復發，且因降低淋巴細胞的敏感度，易提高其他二度感染的危險性。^{1,2}

〈三〉預防

了解家族過敏史，是預防不良反應發生很重要的一環，這將有利於預防藥物引發不良反應，減少發生機率。²淋巴球毒性分析(Lymphocyte Toxicity Assay)可於用藥前先行測試是否對芳香環藥物有過敏反應，²可避免發生交叉反應的情形，但花費較高，且國內不常使用。若發生了不良反應，之後的預防除了避免使用發生過敏的藥物，也應避免所有具有芳香環化合物的藥物。¹

二、Phenytoin 藥品介紹

Phenytoin 藉由促進鈉離子由神經元的流出而達到減緩癲癇的作用，用於治療重積型癲癇(status epilepticus)、全身性僵直陣攣型發作(generalized tonic-clonic seizure)與複雜性部分癲癇(complex partial seizure)發作。

成人一般治療濃度應維持在 10-20 µg/ml，半衰期一般約為 22 小時，到達穩定血中濃度為 5 至 30 天。Phenytoin 會誘導肝臟酵素 CYP450，容易產生藥物交互作用，降低其他藥物的濃度。由於 phenytoin 大部分經 CYP2C9 及 CYP2C19 所代謝，因此也容易受許多藥物影響降低其血中濃度(表三)。口服制酸劑和 phenytoin 易形成複合物而造成 phenytoin 吸收降低，因此建議應於服用 phenytoin 之後一小時服用制酸劑較為恰當。⁴由於與蛋白質的結合率高，因此容易受食物和體內白蛋白的影響，測得的血中濃度需要依病人的白蛋白指數校正較為準確。

Phenytoin 的副作用有很多，隨濃度增加呈現的副作用不同，依濃度的高低可能會呈現眼球陣顫、語言不清、意識改變、嚴重可能還會發生癲癇。⁵長期服用可能造上葉酸缺乏或牙齦增生情形，因此須小心使用。

表三、影響 phenytoin 血中濃度的藥物

血中濃度	影響血中濃度的藥物
增加	amiodarone, chloramphenicol, cimetidine, disulfiram, fluconazole, fluoxetine, isoniazide, ticlopidine, trimethoprim
降低	carbamazepine, ciprofloxacin, rifampin, vigabatrin

肆、結論

本案例所發生之不良反應須作處置，以防永久性傷害及延長病人住院時間，造成的不良反應評估為過敏反應中的特異體質，屬 type B 藥物不良反應。因治療期間需七天以上才能復原，嚴重程度屬重度。在治療期間，病人血中濃度已達中毒濃度，且嗜酸性白血球增高，為其客觀證據。Naranjo score 評分方面，最後評估結果為八分（表四），因此評估此案例極有可能為 phenytoin 導致之不良反應。建議病人將來就醫需提醒醫生，避免使用芳香環相關的化合物以防再次發生不良反應。

表四、Naranjo score

	是	否	不知	給分
1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	+1	0	0	1
2. 此種不良反應是否於服藥之後發生？	+2	-1	0	2
3. 當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0	1
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？	+2	-1	0	0
5. 有沒有其他原因（此藥品以外）可以引起同樣的不良反應？	-1	+2	0	2
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再度發生？	-1	+1	0	0
7. 此藥品的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0	1
8. 對此病人而言，藥品劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	+1	0	0	0
9. 病人過去對同樣或類似藥品是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0	0
10. 此項不良反應是否有客觀的證據？	+1	0	0	1

總分 8 分。研判極有可能為 phenytoin 導致之不良反應。

伍、參考文獻

1. Rademaker M, Maling T. Drug hypersensitivity syndrome. Prescriber Update 2003, Nov; 24(2): 21-3.
2. Tas S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update. Dermatology 2003;206: 353-356.
3. Allam JP, Paus T, Reichel C, et al. DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. European Journal of Dermatology 2004; 14: 339-42.
4. Micromedex 2009: Phenytoin.
5. Bauer LA, ed. Applied clinical pharmacokinetics. New York: The McGraw-Hill Companies Inc., 2001; 442-443.
6. Winter ME, ed. Basic clinical pharmacokinetics 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003; 321-363.