



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

110 年 01 月第 190 期

## 本期專題

1. 疑似 Carbamazepine 引起 Stevens-Johnson Syndrome 之案例報告
2. 淺談葛根湯應用
3. 藥物安全資訊：Bupropion 併用 SSRIs 與 SNRIs 發生血清素症候群

## 疑似 Carbamazepine 引起 Stevens-Johnson Syndrome 之案例報告

撰稿：林淨儀藥師；校稿：翟晉德總藥師

### 壹、前言

Carbamazepine 臨床用於治療癲癇、三叉神經痛、腎原性尿崩症、雙極性精神疾患。然而使用 carbamazepine 可能會發生極罕見之嚴重皮膚不良反應，包括毒性皮膚壞死 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) 及史蒂芬-強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS)，嚴重時甚至危及生命或致死。本報告即為探討門診病人疑似使用 carbamazepine 導致 SJS 案例。

### 貳、案例報告

個案為 59 歲女性，過去病史為高血壓、子宮肌瘤、白內障。個案於 11 月 4 日因嘴唇及眼皮腫脹、身上起紅疹至本院風濕免疫科門診就醫。身體檢查發現全身軀幹、四肢、手掌、腳掌上出現搔癢性皮膚紅疹，紅疹頂端甚至有些許水泡，口腔黏膜出現潰瘍破皮。個案自訴可能是因為前晚吃石斑魚，但以前從未過敏紅疹如此嚴重。藥師查詢雲端藥歷發現，個案於 10 月 16 日因嘴唇震顫至地區診所就醫，處方 carbamazepine 200mg BID，一直服用至 10 月 30 日出現皮膚疹時才停藥。基於懷疑本次症狀為 carbamazepine 引起之不良反應，門診處方先投與 7 天藥物治療 (表一)，並囑咐病人停止使用 carbamazepine。

經個案於 11 月 11 日回診發現，用藥後皮膚紅疹及水泡轉為暗棕色，口腔潰瘍減少，狀況較為改善。由於就診抽血檢驗 HLA-B1502 結果為陽性，再度開立 7 天藥物治療。個案 11

月 18 日再度回診，繼續使用 7 天藥物治療，並增加開立 C.B Ointment（強力施美藥膏），後續未再有其他病人就診紀錄。

表一、個案使用之緩解 SJS 處方

藥品名稱(成分)	11/4	11/11	11/18
Compesolon 5mg/tab (Prednisolone)	3 tab BID PO	3 tab QD PO	1 tab QD PO
Allegra 60mg/tab (Fexofenadine)	1 tab BID PO	1 tab BID PO	1 tab QD PO
Colchicine 0.5mg/tab (Colchicine)	1 tab BID PO	1 tab BID PO	1 tab QD PO
C.B Ointment (強力施美藥膏) Chlorpheniramine Maleate Lidocaine Hydrochloride Methyl Salicylate Menthol Camphor			PRN

表二、個案 11 月 4 日及 11 日抽血檢驗報告

項目(單位)	檢驗值	參考值	項目(單位)	檢驗值	參考值
WBC (/uL)	4570	3540-9060	ANA	(-) 1 : 80	(-)
Seg (%)	54.5	38.3-71.1	Anti-ENA screening	(+/-) 0.9	>=0.7 <=1.0 Equivocal
Eos (%)	0.9	0.2-7.3	C3	135.0	90.0-180.0
Lym (%)	34.5	21.3-50.2	C4	66.3	10.0-40.0
Hb (g/dL)	14.1	10.8-14.9	IgE	30.4	<100.0
Platelet (uL)	271000	150000 - 361000	Allergen test Phadiatop (吸入性過敏篩檢)	(-)0.03	<0.35
ESR (mm/hr)	7	≤30 (大於 50 歲女 性)	RPR(L)	(-)0.0	<1.0
CRP (mg/L)	<b>(+) 7.08</b>	<5.00	HLA-B1502	<b>(+)</b>	(-)

## 參、討論

史蒂芬-強生症候群是一種皮膚黏膜壞死及脫落的疾病，多數為藥品所導致，發生率極罕見，約為每年百萬分之二至七<sup>1</sup>。有較高 SJS 風險的藥物如痛風用藥（allopurinol）、癲癇用藥（phenytoin, carbamazepine）、止痛藥（piroxicam）或抗生素（sulfamethoxazole/trimethoprim）。SJS 臨床表現為廣泛性皮膚紅斑，多為平坦柔軟，邊界不明顯，亦有皮膚疼痛情形。部分病患在紅疹爆發前會出現前驅症狀，如：發燒、畏光、肌肉痠痛、吞嚥疼痛、疲倦等類流感症狀。在皮膚紅疹出現後，疾病進展則出現水泡，接著皮膚逐漸壞死與分離，脫落體表。有九成病患會伴隨黏膜組織病灶，例如口腔潰爛、結膜炎、尿滯留、陰道炎等。實驗室檢查常見血液學異常：貧血或淋巴細胞減少（Lymphopenia），甚至中性球減少（Neutropenia）。重症病患會因大量體液喪失，出現白蛋白低下、血液電解質不平衡、高血中尿素氮、高血糖狀況。

SJS 的風險因子包含基因遺傳、人類免疫缺乏病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染、惡性腫瘤、紅斑性狼瘡。基因遺傳部分與人類白血球抗原（Human Leukocyte Antigen, HLA）不同基因型相關聯，帶有 HLA-B1502 基因者使用 carbamazepine 有較高 SJS/TEN 不良反應風險，Odds ratio 為 1357 倍（ $P=1.6 \times 10^{-41}$ ）<sup>2</sup>，但無 HLA-B1502 基因者亦不能排除發生 SJS/TEN 風險<sup>3</sup>。在亞洲國家，帶有 HLA-B\*1502 基因人口較歐美地區多，會有較高的 SJS 盛行率。

SJS 的治療以支持性療法為主，給予病患輸液以維持體液及電解質平衡，控制疼痛及預防感染；重症病患可能無法進食，需給予營養補充。藥物治療部分，給予 cyclosporine 3 - 5 mg/kg/day 可減緩疾病的進程並降低死亡率。有研究顯示在疾病初期（症狀初始的 24-48 小時內）給予類固醇治療是有益的，但在減少併發症或降低死亡率尚未有定論<sup>4</sup>。

個案一年內於本院之用藥紀錄，無使用同成分藥品紀錄；而不良反應出現與使用 carbamazepine 時序性符合。通常 SJS 發生於初次使用藥物的前八週，典型的暴露藥物期間為連續使用的第四天至第二週之間，而本案之服藥期間為兩週（10/16~10/30），藥物已於血中濃度達 steady state<sup>1</sup>。評估個案並無可疑共病症，會造成和不良反應相同症狀，且在 11 月 4 日抽血檢驗（表二）可初步排除紅斑性狼瘡、梅毒及吸入性物質過敏反應，評估皮膚黏膜症狀由共病症造成之可能極低。個案不良反應懷疑藥品 carbamazepine，雖然為院外診所開立之處方，但經本院醫師緊急通報，再以個案基因檢測 HLA-B1502 陽性結果，以 WHO-UMC Score 進行藥物不良反應發生率關聯及時序性評估，判定為極有可能由 carbamazepine 造成此個案產生 SJS 不良反應（表三）。

表三、此個案 WHO-UMC Score 評估表

懷疑藥物：Carbamazepine / CamaPINE® 200mg tab (Carbamazepine)			
評估問題	編號	是	否
此通報反應與藥物的使用有可信的時序性。	A1		
此通報反應與藥物的使用有合理的時序性。	A2	V	
此通報反應與藥物的使用在時序上不太合理(但並非不可能)。	A3		
此通報反應無法合理以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B1		
此通報反應不太可能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B2	V	
此通報反應亦能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B3		

懷疑藥物：Carbamazepine / CamaPINE® 200mg tab (Carbamazepine)			
病人本身的疾病或併用的藥物(化學物質)能更合理的解釋此通報事件。	B4		
停藥後的反應在藥理或病理上有可信的依據。	C1		
可合理解釋停藥後之臨床反應。	C2	V	
缺乏停藥後該反應變化的相關資訊，或停藥後該反應的變化不明確。	C3		
此通報反應須呈現明確之藥理現象或疾病狀態。	D	V	
再投藥即出現類似之反應。	E		
此通報反應還需更多必要的資料以作適當評估，或還有其他資料仍在審查當中。	F		
此通報反應因資訊不充分或矛盾而無法評估。	G1		
無法獲得進一步資料或得到證實而無法評估。	G2		
<b>判斷屬於：2.極有可能</b>			

註：WHO-UMC causality assessment criteria-World Health Organization - UppsalaMonitoring Centre causality assessment criteria

## 肆、結論

根據台灣藥害救濟基金會 1999 年至 2020 年 11 月統計資料，SJS 位居藥害救濟給付案件之不良反應首位，約占總案件數三成<sup>5</sup>。Carbamazepine 亦為藥害救濟給付案之可疑藥品第三名。因應此用藥安全監視狀況，食藥署訂定「含 carbamazepine 成分藥品之風險計畫書」，推動許多降低用藥風險的措施，例如仿單加註警語及注意事項、加強藥袋標示、用藥前醫護人員主動提醒病患相關風險、用藥前 HLA-B1502 基因篩檢納入健保給付、修正健保給付規定等，以降低病人發生 SJS 風險。而在實務上須醫師端及藥師端配合及衛教，方能減少 SJS 對病人的傷害並提升用藥安全。本院針對此個案，於病歷註記 HLA-B1502 陽性，設立高風險藥物過敏警示，以預防不良反應再次發生。

## 伍、參考資料

- Whitney A High. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. Accessed 12/2020.
- Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. Pharmacogenetics and genomics 2006; 16(4) : 297-306.
- Camapine® 仿單。Available at:  
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=01029375> Accessed 12/2020
- Whitney A High. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis, and long-term sequelae. UpToDate. Accessed 12/2020.
- 財團法人藥害救濟基金會之藥害救濟業務執行現況 Available at:  
[https://www.tdrf.org.tw/wp-content/uploads/2020/12/%E6%88%AA%E8%87%B3109%E5%B9%B411%E6%9C%88%E6%9B%B4%E6%96%B0%E6%95%B8%E6%93%9A%E8%B3%87%E6%96%99-1\\_315%E6%AC%A1.pdf](https://www.tdrf.org.tw/wp-content/uploads/2020/12/%E6%88%AA%E8%87%B3109%E5%B9%B411%E6%9C%88%E6%9B%B4%E6%96%B0%E6%95%B8%E6%93%9A%E8%B3%87%E6%96%99-1_315%E6%AC%A1.pdf) Accessed 12/2020.

## 淺談葛根湯應用

撰稿：余家華藥師；校稿：雷才萱主任

### 壹、前言

葛根湯出自東漢張仲景的《傷寒論》，明末醫學家汪昂《醫方集解》中記載本方：「治太陽病，項背，無汗，惡風。亦治太陽陽明合病，下利。」是治療外感疾病的代表方劑之一。

### 貳、葛根湯概述

葛根湯組成含七味藥材：葛根、麻黃、桂枝、芍藥、甘草、生薑、大棗，飲片一日用量為葛根 6 克、麻黃 4.5 克、生薑 4.5 克、桂枝 3 克、甘草 3 克、芍藥 3 克、大棗 4 克，具發汗解肌之效能，適應症為外感風寒、頭痛發熱、惡寒（遇風即怕冷）無汗、項背強急（脖子肩膀疼痛）之症候<sup>1</sup>。本方為發汗解表劑，臨床上常用於感冒發熱和惡寒、項背疼痛及神經痛<sup>1</sup>。

### 參、組成葛根湯之各生藥說明<sup>2</sup>

- 一、葛根：葛根具有解熱功能，藉由調控體溫調節中樞而使血管擴張，增加散熱達到降低體溫的作用。臨床上葛根常做為發汗解熱藥，搭配其他藥物治療感冒及其伴隨的肌肉酸痛。
- 二、麻黃：具擴張支氣管以及鎮咳的作用。主成分 ephedrine 可使交感神經興奮，故可以擴張支氣管，增加心跳、心搏輸出量，使血管收縮而提升血壓。臨床上作為化痰止咳藥，常用於身體痠痛、怕冷、咳喘、頭痛發熱等症狀。
- 三、桂枝：取肉桂之嫩枝使用。功效為發汗解肌，溫通經脈。主治風寒感冒，能發汗解熱並有鎮痛的效果。另外桂枝煎劑對於金黃色葡萄球菌、傷寒桿菌及流感病毒皆有抑制的作用。
- 四、芍藥：具養血調經，平肝止痛之功效。能補血和緩解平滑肌緊張，故臨床上常作為婦科疾病用藥，可鎮痛、解痙攣、消炎，也作為補血劑使用。
- 五、甘草：具補中益氣、止咳祛痰、清熱解毒、止痛緩急之作用，於方劑內常作調和各藥性之用。甘草之甘草次酸（glycyrrhetic acid）、黃酮類成分有明顯的止咳化痰作用，另外也能抗發炎、解毒、抗過敏，對於胃酸分泌過多的消化性潰瘍也有其益處。甘草含有甘草甜素（glycyrrhizin），為其甜味來源，可作矯味用。臨床上甘草常用於緩急止痛、鎮咳化痰、消化性潰瘍、過敏等症狀，在方劑中也算矯味劑之一。
- 六、生薑：具發汗解表，溫肺止咳，溫中止嘔之效。本品有較弱的發汗解表、祛風散寒作用，所以可用在較輕的感冒症狀。主用於溫胃散寒、和中降逆，具有很強的止嘔效果，有「嘔家聖藥」的稱號。生薑常與半夏併用，兩者併用可增強此二藥之有止嘔降逆、和胃化痰效果，亦可緩解半夏的毒性。生薑亦可促進消化液分泌，故也可以促進消化。臨床生薑常用於止吐、胃寒腹痛、風寒頭痛等症。
- 七、大棗：功效為補中益氣、養血安神，也能調和方劑用諸藥的藥性。大棗可搭配阿膠、地黃來治療血虛；配伍浮小麥及甘草治療心神不安，達到養心安神之效。此外，在藥性較

為峻猛的方劑之中（例如：十棗湯），運用大棗可保護正氣、減低藥性猛烈藥物之副作用，以達成調和整個方劑的目的，同時有調補脾胃的效果。大棗在漢方中常用在脾胃虛弱、心神不寧、咳嗽等症狀。

## 肆、葛根湯現代藥理作用<sup>3</sup>

葛根湯之藥理作用包含：抗流感及抗感冒、抗過敏、鎮痛消炎，故常應用於風寒感冒的相關症狀。

### 一、抗流感、抗感冒

葛根湯煎劑具有調節、促進免疫力的作用，服用葛根湯數天後可見體內 IL-12 含量明顯升高，而 IL-12 可抑制流感早期階段的病毒複製，故能有效降低感染加重以及抑制各項感冒症狀的惡化。葛根湯還具有有效降低體溫的效果，在發燒時更可作為解熱之用。在實驗中，施用葛根湯的小鼠組在肺炎的面積以及嚴重程度表現上，比未施用葛根湯的小鼠組輕微許多，其生存率也較高<sup>3</sup>，證明了葛根湯在治療感冒症狀確實有其效用。在日本，葛根湯是藥妝店必定販售的明星商品，其發汗、解熱抗病毒之效果很適合在感冒症狀初起或是初期感冒時服用，用來對付發燒、流鼻水、頭痛、身體發寒畏冷。

### 二、抗過敏

葛根湯中之大棗可以抑制 IgE 抗體與過敏原的結合，服用後可檢測到血漿中的 cAMP 濃度上升、降低游離鈣離子，以達到鬆弛平滑肌的作用，從而減輕氣喘以及過敏的反應。

### 三、鎮痛消炎

葛根湯組成中，芍藥、甘草具生津養液、緩急止痛之作用，葛根湯也常用在各類風濕痺病，如關節腫脹疼痛或是頸椎、項背的疼痛。本方透過降低 PLA2 活性，減少各類發炎性因子的合成以及抑制 COX 減少 PGs 合成來達到止痛抗消炎的作用，尤其是脖子及背部部位的疼痛更是常運用到葛根湯。

## 伍、葛根湯之臨床應用

運用本方時可配合患者症狀、病情作加減味調整。

如用在長期咳嗽、氣喘，又再受到風寒而有四肢冰冷、畏寒，咳嗽有稀痰、頭痛以及身體痠痛，可在本方加上半夏、細辛。葛根湯能發汗解表、解熱鎮痛，方內的麻黃辛溫散寒，多用於風寒感冒，也能開宣肺氣，用於咳嗽氣喘；細辛加強祛風散寒、治療頭痛、止咳平喘，化解痰飲之效；半夏對咳嗽中樞有抑制作用，能解除支氣管痙攣，減小支氣管分泌物，故能鎮咳化痰<sup>4</sup>。每個加減味都是對症下藥。

用於項背筋膜炎、頸椎疼痛。現代人長期低頭長時間工作抑或姿勢不良造成椎間盤突出、肩膀脖子或是背部肌肉僵硬疼痛，加上運動、搬物讓韌帶、關節、肌肉受損而氣滯血瘀，也能靠葛根湯來做治療<sup>5</sup>。可再加上制川烏、羌活、薑黃、伸筋草，能治療長期椎間盤脫出、頸椎骨質增生造成的肩頸疼痛而活動受限。伸筋草可去風濕痺痛、消腫、活絡筋骨治跌打損傷；羌活也能用在風濕痺痛、消炎止痛，治療肩背、關節疼痛尤佳，常與薑黃、當歸配伍使用；川烏有較強的散寒止痛效果，專治跌打損傷，更有麻醉止痛的功效<sup>6</sup>。

葛根湯能祛風散寒，舒筋通絡，正配合此適應症，且葛根能擴張血管改善血液循環，羌活、薑黃以及伸筋草可以散寒通經絡，各藥合用能達到氣血暢通，舒筋活絡、祛風散寒的作用<sup>4</sup>，便可改善長期痛疾，使肩脖轉動不再疼痛受阻。

## 陸、參考資料

1. 陳時中主編。台灣中藥典第三版。衛生福利部，2018; (110)。
2. 林大楨。葛根湯的組成生藥。明通醫藥，2017; 485: 6-11。
3. 陰繼愛。葛根湯的藥理和臨床研究概況。中華中醫藥學刊，2007; 25(6): 1275-1277。
4. 胡皓。葛根湯臨床應用。明通醫藥，2019; 541: 25-27。
5. 陳學先、徐曉梅。葛根湯加味治療項背肌筋膜炎 142 例。陝西中醫，2006; 27(11): 1380-1381。
6. 香港中醫藥規管辦公室。川烏。Available at [https://www.cmro.gov.hk/html/b5/health\\_info/publication/AdverseEvents6.html](https://www.cmro.gov.hk/html/b5/health_info/publication/AdverseEvents6.html) Accessed 12/2020

## 藥物安全資訊

### Bupropion 併用 SSRI 與 SNRI 發生血清素症候群

撰稿：葉馨智藥師；校稿：鮑俊蓓主任

#### 壹、英國醫藥品管理局發布 bupropion 安全資訊

Bupropion 用於治療憂鬱症及治療尼古丁依賴症，作為戒菸輔助藥物。Bupropion 是選擇性抑制神經元回收神經傳導物質，如正腎上腺素 (noradrenaline)、多巴胺 (dopamine) 和血清素 (serotonin)。本藥在血清素 (serotonin) 回收的影響相當微弱，且不會抑制單胺氧化酶 (monoamine oxidase)，目前還不知道 bupropion 藉由何種機轉來增進病人的戒菸能力。在抗憂鬱的藥理和生化機轉與其他的抗憂鬱劑不同，一般認為這種作用是由正腎上腺素及/或多巴胺的機轉所媒介。

近期歐洲回顧 bupropion 的安全性資料後指出，至少有 8 件發生血清素症候群 (serotonin syndrome) 的案例，甚而可能有危及生命的情況，被認為是 bupropion 及血清素作用藥間可能的交互作用導致。另有 6 件案例，有充足證據顯示與 bupropion 使用過量有關，而多數為病人蓄意使用超過處方之劑量。截至 2020 年 10 月，在英國已收到三件血清素症候群報告與 bupropion 有關，其中一件是 bupropion 使用過量，另外兩件是與抗憂鬱劑併用有關。以 2020 年 11 月 16 日英國醫藥品管理局 (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布 bupropion 併用其他血清素作用藥發生血清素症候群之安全資訊，而併用的血清素作用藥，包含選擇性血清素再吸收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 或血清素與正腎上腺素回收抑制劑 (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRIs)。

#### 貳、醫療人員及病人應注意事項

醫療人員應注意處方併用情形，如含 bupropion 成分藥品與其他血清素作用藥品併用時，建議勿超過建議之使用劑量，若病人疑似出現血清素症候群，應根據症狀的嚴重程度降低 bupropion 劑量或停藥。提醒病人於治療開始及任何劑量變化時，可能會出現血清素症候群的輕微症狀，若出現相關症狀須尋求醫療協助。

病患使用含 bupropion 成分藥品就醫時，應主動告知醫師自身用藥史 (包含是否併用憂鬱症相關治療藥品)，讓醫師進一步評估用藥，病人且需遵從醫囑，切勿使用超過處方之劑量。當用藥期間出現血清素症候群相關症狀，如精神狀態改變 (躁動、幻覺)、腸胃道症狀 (噁心、嘔吐、腹瀉)、體溫超過 38°C、心跳增快、血壓不穩定的徵兆 (臉部潮紅、頭痛、流汗、短暫暈眩)、反射增強、肌肉僵直或動作缺乏協調，應即時尋求醫療協助。

#### 參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OANBU1	Anbutrine XL tab 150mg/安與持續性藥效錠 150 毫克	Bupropion



處置代碼	商品名	成分
OWELL5	Wellbutrin XL tab 150mg/威克倦持續性藥效錠 150 毫克	Bupropion

#### 肆、資料來源

1. Micromedex: Bupropion Hydrobromide. Available at [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/B6819F/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/251223/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Bupropion+Hydrobromide&fromInterSaltBase=true&>false=null&>false=null&=null#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/B6819F/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/251223/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Bupropion+Hydrobromide&fromInterSaltBase=true&>false=null&>false=null&=null#) Accessed 01/2021.
2. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) . Bupropion (Zyban): risk of serotonin syndrome with use with other serotonergic drugs. Available at <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bupropion-zyban-risk-of-serotonin-syndrome-with-use-with-other-serotonergic-drugs> Accessed 01/2021.
3. 衛生福利部食品藥物管理署。Bupropion 成分藥品安全資訊風險溝通表。 Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571> Accessed 01/2021.