

## 改善攝護腺肥大症狀藥物-

## Harnalige® OCAS® (活路利淨® OCAS®) 持續性藥效

謝佳愷 潘承中 鄭奕帝  
高雄長庚紀念醫院藥劑科

### 前言

良性攝護腺肥大 (Benign Prostatic Hyperplasia, 以下簡稱 BPH) 好發於老年男性, 其病因可能與年齡及男性荷爾蒙改變有關。根據統計, 攝護腺在男性 40 歲以後生長速度會加快, 一般症狀的發生, 大多在 50 歲以後, 約有 35~50% 的發生率; 大於 60 歲的男性, 至少有一半以上有攝護腺肥大情形, 70 歲約有 70%; 當年齡超過 80 歲, 則罹病率更可高達 90%。<sup>1</sup>BPH 是個典型的「長壽病」, 雖然不會有致命的危險, 但是臨床症狀會影響生活品質, 造成諸多不便。事實上, 近年來此疾病的診斷和治療, 在療效和安全性上進步許多, 使得症狀及生活品質也有相當的改善。如何能讓中老年人的生活更有品質、有尊嚴, 已是當前醫療發展的新趨勢, 對疾病了解越多, 儘早檢查與治療, 可以提升病人的生活品質。

### 臨床症狀、診斷與評估

良性攝護腺肥大與老化有著密切的關係,<sup>2</sup> 臨床症主要為下泌尿道症狀 (low urinary tract symptoms, LUTS), 分為阻塞性和刺激性兩類。(1) 阻塞性症狀: 如解尿延遲 (hesitancy)、尿流變慢 (decreased rate)、尿柱變小 (small caliber)、小便尿不乾淨 (incomplete bladder emptying)、小便會中斷, 分好幾次才能解完 (intermittency)、滴尿 (terminal dribbling) 等。(2) 刺激性症狀: 如夜尿 (nocturia)、頻尿 (frequency)、急尿 (urgency)、急迫性尿失禁 (urge incontinence) 等。

至於攝護腺肥大應如何診斷? 通常可利用下列檢查來協助診斷, 但檢查的項目及順序應由醫師依病情來決定, 不一定需要全部檢查。

#### 一、國際攝護腺 (前列腺) 症狀評分表 (I-PSS)

開始進行評估此類病人時, 必須先進行詳細的病史詢問; BPH 症狀嚴重度的評估, 最好的方法是利用症狀評量表, 來評估排尿狀況, 分數愈高, 代

表排尿功能愈差, 目前最被廣為使用的評量表是國際攝護腺 (前列腺) 症狀評分表 (International Prostate Symptom Score, 簡稱 I-PSS) (如表一) 或美國泌尿科醫學會症狀指標 (American Urological Association Symptom Index, AUA Symptom Index), 這兩個量表是相同的, 有 7 個與 BPH 症狀有關的問題, 分數分別由 0 分到 5 分, 將每一問題的分數加總, 若總分數在 0-7 分, 則為輕度症狀: 屬正常到輕度障礙, 8-19 分為中度症狀: 排尿困難, 20-35 分為重度症狀: 建議最好以藥物或開刀手術加以治療; 如果總得分數在 7 分以上, 請務必詢問您的專屬泌尿科醫師, 做適當之處置; 國際攝護腺症狀評分除了 7 個問題之外, 另一個問題是關於 BPH 影響病人生活品質的情形, 評分範圍由 0 分 (代表快樂的, delighted) 到 6 分 (代表糟透了, terrible) (如表二)。利用這些量表, 讓我們可以了解病人 BPH 症狀的嚴重度, 決定治療的方向, 並評估治療的效果。

#### 二、肛門指診

主要目的有二: (1) 檢查是否有攝護腺癌: 局部擴散性的攝護腺癌也會出現下泌尿道症狀, 肛門指診可以排除此種狀況。<sup>3</sup> (2) 評估攝護腺大小: 攝護腺大小對於治療方式的選擇是很重要的因素, 但是用肛門指診評估攝護腺大小常有低估的情形。<sup>4</sup> 一般超過五十歲的男性, 每年至少要進行一次肛門指診, 透過這種檢查可得知攝護腺的大小、形狀、軟硬度、是否有疼痛感或腫瘤; 早期攝護腺癌也可由此檢驗出來。

#### 三、攝護腺特異抗原 (Prostatic Specific Antigen; PSA) 檢查:

正常情形下, PSA 該在某些標準值以下 (此標準值隨年齡變化會有不同的標準), 若有癌性變化, PSA 值會升高, 可早期篩檢攝護腺腫瘤。

#### 四、經直腸攝護腺超音波檢查:

利用超音波以影像呈現攝護腺的體積及形

狀，除了可以正確測量攝護腺大小之外；尚可偵測其中是否有不正常的超音波影像（懷疑是否為癌症）。

### 五、尿流速檢查 (Urinary flow rate, Uroflowmetry)

尿流速檢查一般建議至少進行兩次，且尿量至少要 150 毫升以上才具有參考價值。尿流速中的最大尿流速能預測手術的效果，若低於 10 毫升/秒，則比較可能有膀胱出口阻塞之現象，手術的效果也會比較好；但尿流速並無法預測其他治療方式的效果。此外，一個具有明顯下泌尿道症狀但尿流速正常的患者，其症狀可能與 BPH 沒有相關。

經過上述檢查，如果惡性腫瘤的可能性很低，一般以 BPH 著手治療。若診斷還不確定，醫師可能會另外安排「膀胱尿道動態機能檢查」。這套檢查包括尿流速測定、膀胱壓測定、尿道壓測定、尿道括約肌肌電圖等、排尿後餘尿 (Post-void residual urine, PVR urine)、泌尿道影像學檢查、尿道膀胱鏡檢查 (urethrocytoscopy)。這些檢查數據可以使醫師更明確地判斷疾病的部位、嚴重性，以及其他伴隨的問題。此外，「尿道膀胱鏡檢查」雖較有侵入性，但有助於瞭解是否合併尿道狹窄、膀胱功能惡化的程度及攝護腺尿道被壓迫的程度。

表一、國際攝護腺(前列腺)症狀評分表 International Prostate Symptom Score (簡稱 I-PSS)

國際攝護腺症狀分數 (IPSS) 評分表	從來沒有	很少有	偶爾有	約半數有	時常有	每次都有	症狀評分
排尿不乾淨(餘尿感)：當您解完小便,是否感覺尿液仍未解完?	0	1	2	3	4	5	
頻尿(小便次數增多)：當您解完小便,是否不到兩小時又想再解?	0	1	2	3	4	5	
小便斷斷續續：您小便斷斷續續,解解停停?	0	1	2	3	4	5	
小便急迫感：您想解小便時,是否來不及到廁所就解出來?	0	1	2	3	4	5	
小便無力：您是否發現小便變細變弱?	0	1	2	3	4	5	
小便困難：您小便時,是否要肚子用力才解得出來?	0	1	2	3	4	5	
夜尿症從您上床睡覺直到早上睡醒前,您要起床小便幾次?	完全沒有	一次	二次	三次	四次	五次以上	
	0	1	2	3	4	5	
總評分							

表二、因泌尿系統疾病的症狀而影響生活品質評分

您目前泌尿系統的症狀使您對生活的品質感到	將是歡愉的	喜悅的	大部分仍是滿意的	苦樂參半的	大部分是不滿意的	不快樂的	非常悲慘的
	0	1	2	3	4	5	6
生活素質評分=							

### 藥物治療

治療 BPH 需要考慮病人下泌尿道的阻塞程度、症狀的嚴重度，以及生活品質的影響。此外，病人整體的健康狀況及本身意願也要一併考量，若症狀與生活品質皆達輕微至中度的影響時，一般可先以藥物治療。<sup>5</sup> 目前常用的藥物有：

#### 一、甲型交感神經抑制劑 ( $\alpha 1$ -adrenergic blockers)

如 Terazosin (Hytrin, 定脈平)、Doxazosin (Doxaben, 可迅)、Tamsulosin (Harnalidge, 活路利淨)、Afluzosin (Xatral, 扎特)、Phenoxybenzamine (Dibenyline, 利平寧得)，此類藥物會使攝護腺內的平滑肌鬆弛，降低膀胱出口攝護腺部分的尿道壓力，改善尿路狹窄、排尿困難、尿液滯留等問題，使尿流變得順暢。但臨床上此類

藥物由於同時有拮抗  $\alpha 1A$  接受體(作用在前列腺及尿道平滑肌)及  $\alpha 1B$  接受體(作用在血管平滑肌)之作用，故常見的不良反應便是患者易產生姿勢性低血壓，若是患者同時有血壓方面的疾患，且併用其它降血壓藥物，可能造成血壓控制不良的問題。除此之外，另一常見副作用為頭暈(尤其是對血壓正常者)。以上藥物中 tamsulosin 是一個高選擇性的  $\alpha 1A$  型接受體拮抗劑，為極佳的攝護腺肥大治療用藥，除改善排尿障礙的效果優異之外，且不影響心跳及血壓，故較無姿態性低血壓的副作用，適用於正服用降血壓藥或擁有心血管問題的 BPH 患者，實屬安全有效之解除泌尿道排尿障礙藥品，但是其造成射精遲緩或困難的比率也較同類藥物高。然而近來 tamsulosin 緩釋劑型藥物業已上市，

主要利用口服控制吸收系統 (OCAS)，讓藥量可以持續性穩定釋放，因此病人一天只需服用一顆，就能在 4 天內看到效果。本文將詳細介紹此口服控制吸收系統的新配方藥物--活路利淨(Harnalige® OCAS®)。

## 二、男性荷爾蒙抑制劑 (5 $\alpha$ -reductase inhibitor)

如 Finasteride (Proscar, 波斯卡)、Dutasteride (Avodart, 適尿通)，此類藥品藉著抑制攝護腺細胞內的 5 alpha - reductase 以達到縮小攝護腺的目的。其缺點有 (1)約 3~10% 的人性慾及性功能會受到影響，雖然停藥後，就會恢復正常，但攝護腺會再度發生肥大。另外還有乳房腫大，皮疹等副作用。(2)需服用至少 2、3 個月以上才能慢慢顯現療效。(3)...並非對所有病人都有其療效，似乎對於攝護腺較大 (>40 克) 者效果比較好。近年來有一些較大規模的臨床研究顯示，若併用以上兩類藥物，雖然效果較佳，但也有其他研究不同意此一結論。<sup>5,6</sup>此外，由於併用致使費用頗高，因此醫院的申報作業常遭健保局核退。

## 三、抗乙酰膽鹼(Anti-cholinergic)藥物

對有明顯急尿及尿失禁病人能減輕患者頻尿之症狀。此類藥物有 Oxybutynin (Ditropan®) 可緩解因膀胱神經之控制不適所伴隨排尿諸症之緩解；Propiverine (Urotrol®)、Flavoxate (Genurin®) 泌尿道平滑肌鬆弛劑；Tolterodine (Detrusitol®) 為治療伴有急尿、頻尿或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。副作用包括口乾、頭痛、視力模糊，便秘、腸胃不適...等。<sup>6</sup>

至於治療夜尿常用的藥物，可使用 Imipramine (Tofranil®) 以及 Desmopressin (Minirin®)，但有部分病患會產生副作用，仍須諮詢泌尿科醫師。

## 四、其它

有一些「健康食品」，宣稱能治療良性前列腺肥大症，但大多沒有科學根據。不過其中有兩種成分值得注意，如茄紅素 (lycopene) 及美洲棕櫚根 (saw palmetto)，初步的臨床觀察顯示有些正面的效果，但還需要更多前瞻性、雙盲性的臨床實驗觀察，才能有效確定其療效。

## 手術治療

攝護腺肥大雖是一種老化現象，也是一種良性腫瘤，因會引發尿路發炎、阻塞排尿不正常或腎功能不良的併發症，而需要治療。一般治療方式除上述的藥物治療外；醫師會依病人的病情，選擇適當的治療方法。然而當 BPH 引發下列嚴重併發症時，則會建議手術治療<sup>7</sup>：(1)頑固性尿滯留(refractory retention)。(2)BPH 合併膀胱結石。(3)反覆性泌尿

道細菌感染。(4)反覆性明顯血尿。(5)BPH 引起阻塞性腎病變。(6)病人拒絕服藥。(7)藥物治療無效。一般手術治療方式如下：

## 一、經尿道攝護腺切除術(Transurethral resection of the prostate, 簡稱 TURP)

經尿道攝護腺切除術為 BPH 的指標性手術，為最常使用的方法，係透過膀胱內視鏡，經由尿道插入手術切除鏡，將攝護腺增生組織切除，此手術腹部沒有傷口，手術時間短恢復迅速。併發症：手術中或手術後皆有可能發生腦血管和心臟病等意外，也有可能會有續發性出血、副睪丸炎、尿滯留、尿道狹窄、逆行性射精、尿失禁或陽痿等併發症，但此發生率很低。

到目前為止其他新的手術結果均無法優於 TURP；且長期追蹤之隨機臨床試驗中，TURP 也已被證實其療效。

## 二、經尿道攝護腺雷射手術

以雷射光纖直接接觸或不直接接觸攝護腺，將其燒灼去除。優點：(1)出血的危險較小。(2)適用於有出血傾向的病人。(3)病人不適合採用 TURP。缺點：(1)當汽化型壞死組織若未完全排出，則尿液會排不出來。(2)無檢體可供做病理報告。(3)健保不給付，自費約 15-16 萬元。目前最新式的治療方法為綠光雷射汽化術，乃是透過奈米高能雷射治療，將多餘的攝護腺組織瞬間汽化，達到治癒效果 (近來更有 HPS 高功率新機型)；另有 Thulium 鈹雷射或 Holium 鈹雷射，除了汽化之外，還有切除組織塊的功能。雷射手術的短期療效已進步到可與傳統經尿道前列腺腺瘤切除術並駕齊驅，甚至稍勝一籌，但長期療效還需要評估。

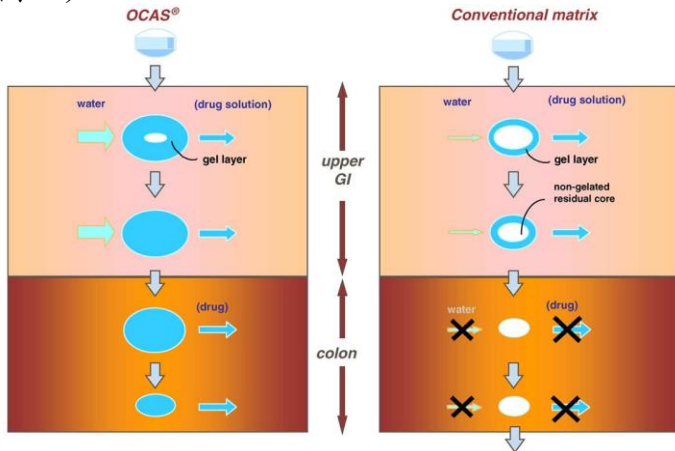
## Harnalige® OCAS® 發展介紹

口服控制吸收系統(Oral Controlled Absorption System, OCAS®)是利用獨特的藥物傳遞技術，藉由在胃及小腸中吸收水分，將固體的錠劑轉換成較平穩的凝膠型，能讓藥物持續一致地在整個胃腸道釋放，甚至包括水含量極低及藥物難以持續吸收的大腸。主要的好處是可以加強血中藥物濃度的控制，且確保二十四小時持續的療效。另外也可以達到平穩的血中濃度<sup>8</sup>，也就是說可以降低波峰與波谷的比例。此劑型藉由提供日夜持續一致的藥物有效濃度，不僅能控制症狀，也具有改善夜尿之效果。

## 一、作用機轉

OCAS® 為一凝膠基質，配方中含凝膠促進劑 (polyethylene glycol, PEG) 及凝膠成形聚合物 (polyethylene oxide, PEO)。PEG 負責在藥品進入

大腸前快速凝膠化，可降低大腸內水分吸收，藉以釋放藥物的需求。將 PEG 加入傳統凝膠基質時，能在兩小時內將凝膠化從 30% 增加到 87%，使得製劑能在到達大腸之前吸收足夠水分，並使活性成分含水化，因此避免大腸含水量不足所引起的問題（如圖一）。<sup>8</sup>



圖一、OCAS<sup>®</sup> 與傳統基質水合與藥物釋放示意圖<sup>9</sup>

PEO 具侵蝕控制型的零次方藥物動力學特性，不受胃腸道的酸鹼值(pH 值)和物理性壓力影響，是負責持續一致且緩慢釋放藥劑活性成分。此種劑型設計能讓藥物的釋放速率維持一定常數，達到在整個胃腸道持續一致地藥物釋放。OCAS<sup>®</sup> 的劑型設計提供活性藥物在 pH 1.2 – pH 6.8 都能釋出。不同於其他凝膠基質劑型，OCAS<sup>®</sup> 因為完全水合，在大腸也可持續一致地釋放藥物。

## 二、化學性質/活性成分

Harnalige<sup>®</sup> OCAS<sup>®</sup> 的活性成分為 tamsulosin hydrochloride，它是 sulfamoylphenethylamine 的衍生物，對  $\alpha_{1a}$  與  $\alpha_{1d}$  腎上腺性受體具有高選擇性的拮抗作用，被包覆於非離子性凝膠基質內。由於 Harnalige<sup>®</sup> OCAS<sup>®</sup> 除了原有的 tamsulosin 對  $\alpha_{1a}$  與  $\alpha_{1d}$  受體的結合力高之外，藉由劑型配方的改良，也使得其對下泌尿道症狀的改善也能有最佳的控制。<sup>5</sup>（註： $\alpha_{1a}$  腎上腺性受體能調節前列腺平滑肌，與排尿症狀發展有關； $\alpha_{1d}$  腎上腺性受體能調節逼尿肌的收縮與儲尿的症狀發展有關。）

## 三、藥物動力學、用法、用量

### (一) 吸收

Harnalige<sup>®</sup> OCAS<sup>®</sup> 提供 tamsulosin 在腸胃道持續且一致的 24 小時緩慢釋放，大約有 57% 由小腸吸收，且不受食物影響。Tamsulosin 經由 Harnalige<sup>®</sup> OCAS<sup>®</sup> 劑型服藥，顯示具線性的藥物動力學特性。在穩定期，給藥後 4-6 小時之最高血中濃度(Cmax) 達 11 ng/ml。波谷血中濃度約為波峰的 40%。<sup>8</sup>

### (二) 分佈

於健康受試者，與血漿蛋白結合率為 99%。穩定期的分佈體積(Vss)為 0.2 L/kg

### (三) 代謝

其代謝物皆是由尿液中排除，大約 4-6 % 是以原型排除。穩定期的排除半衰期(T<sub>1/2</sub>)是 15-19 小時。另一研究指出，若於空腹投與不同劑型的活路利淨，Tamsulosin MR 0.4 mg 與 Tamsulosin OCAS 0.4 mg，兩者之動力學數據比較如下所示：<sup>9</sup>

Variable	Tamsulosin MR 0.4 mg	Tamsulosin OCAS 0.4 mg
Cmax(ng/mL)	13.74	5.88
Tmax(h)	6.67	8.51
T1/2(h)	16.13	18.67
AUC (ng.h/mL)	253.7	175.7

註：tamsulosin in modified release (MR) form tamsulosin in oral-controlled absorption system (OCAS) form

一般而言，起始劑量為 0.2 mg，每天一次，若反應不佳時，劑量可增加為 0.4mg，宜空腹使用，因食物會增加此一藥物暴露量。且建議整粒吞服，不可磨碎或咀嚼，因會干擾有效成分的持續性藥效。至於高齡患者若有腎功能低下的情況，宜由 0.1 mg 開始投與，經充分觀察後才增量至 0.2 mg。若是有輕度至中度肝功能不全的患者無須調整劑量。在兒童方面則沒有相關的適應症。

### 四、配伍禁忌、注意事項、副作用

Harnalige<sup>®</sup> OCAS<sup>®</sup> 的禁忌為：(1)對本藥或賦形劑過敏者。(2)姿態性低血壓病史的患者。(3)嚴重肝功能不全的患者。與使用其他交感神經受體拮抗劑一樣，病患在使用 0.4 mg 治療期間可能會發生血壓降低、導致可能發生暈厥（罕見）。出現姿勢性低血壓的早期徵候時(如：頭暈、無力)，患者應該坐下或躺下直到症狀消失。開始使用治療時，應告知病患避免可能發生暈厥導致受傷的情形。因為尚未執行相關臨床研究，腎功能不全的患者（肌酸酐清除率 < 10 ml/min）應小心使用。<sup>9</sup>

若病患正在使用或以前用過 tamsulosin 治療的患者，在進行白內障手術期間曾發生虹膜鬆弛症候群，可能會增加手術期間過程的合併症，對於準備進行白內障手術者，應於術前一至二週，停用 tamsulosin 被認為有好處，至於停藥時間的長短和其助益性，尚未確立。由於 tamsulosin 主要經由 CYP3A4 與 CYP2D6 廣泛代謝，本藥不可與 CYP3A4 強效抑制劑（如 ketoconazole）合併使用。

## 結論

良性攝護腺肥大的諸多症狀會影響病人生活品質，對於輕度至中度症狀的病人可嘗試藥物治療。希望藉由藥物新劑型的研發，改善動力學及藥效學特性，能夠提供臨床治療更多選擇。

## 參考資料

1. Bary JJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132: 474-9.
2. Chulte CG, Panser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993;150: 85-9.
3. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology* 1997; 49:548-57.
4. Roehrborn CG, Sech S, Montoya J, et al. Interexaminer reliability and validity of a three-dimensional model to assess prostate volume by digital rectal examination. *Urology* 2001;57:1087-92.
5. Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, et al. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58:203-9.
6. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *The New England journal of medicine* 2003;349:2387-98.
7. AUA practice guideline committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170:530-47.
8. Michel CM, Korstanje C, Krauwinkel W, et al. The Pharmacokinetic Profile of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS®) *European Urology Supplements* 4 (2005) :15-24
9. Mischel GN, Rohan S, Alexandre RZ, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in the treatment of benign prostatic hypertrophyTherapeutics and Clinical Risk Management 2008;4(1):11-18.

## 藥物治療

### 困難腸梭菌感染疾病之治療

陳芳婷 陳一伶 王郁青  
高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

## 前言

困難腸梭菌是一種厭氧性的革蘭氏陽性梭狀桿菌，在實驗室屬於較難培養的菌種之一，存在於自然界哺乳類腸道、糞便、土壤中，也是人體腸道的正常菌叢。病人常因住院時感染環境中的困難腸梭菌或因病人抗生素使用不當導致抑制體內正常菌叢，使困難腸梭菌產生過多的毒素A及B，引起腸道發炎腹瀉稱之為偽膜性腸炎，甚或引發病人腸穿孔的嚴重症狀需要外科處置。此類感染最常發生在居家照護場所及醫院，於病患長期使用抗生素尤其是 clindamycin、第二代及第三代 cephalosporins、penicillins、fluoroquinolones 時發病，困難腸梭菌感染是引起院內感染腹瀉最常見的原因。此類疾病延長病人住院天數，增加醫療費用及病患醫療的複雜度。且近年來病例數大幅上升，醫護人員應重視此項醫療問題。

## 流行病學

在美國，2000年時這類疾病被診斷出來的住院病例數每十萬人從31人增加至61人，間接的也增加了住院天數(約10.6天)，尤其是65歲以上的老人罹病率更高。較嚴重的感染病例也從1991年的7.1%增加到2003年的18.2%，2004年的研究估計每1,000個住院的人有20人遭受感染<sup>1</sup>。在台灣有

研究1994-1996年間某醫學中心糞便檢體培養為困難腸梭菌陽性個案共213名結果發現41%為無症狀帶菌者，其餘59%為腸道發炎相關症狀的病患，經停止抗生素並給予支持性療法後，59%病人症狀改善<sup>2</sup>。近來由於感染疾病增多及細菌抗藥性問題，導致使用抗生素機率增加。也使得這種與抗生素使用有相關性的疾病病例增加，研究中2007年和2003年同期感染個案增加5.6倍<sup>3</sup>。

## 致病危險因子

感染困難腸梭菌的危險因子有：(1)病人疾病狀態中有血清白蛋白 albumin<3g/dl、腎臟衰竭、診斷前三個月曾住院的情形使病人有較差的免疫力，因此較容易產生困難腸梭菌感染(2)使用 proton-pump inhibitors(PPIs)、histamine-2(H<sub>2</sub>)blocker，會降低胃酸分泌，使胃腸道PH值上升，破壞正常胃腸菌叢，使困難腸梭菌開始聚落並發展成感染疾病(3)根據文獻研究指出廣效性的抗生素如 penicillins、penicillins 合併 β-lactamase inhibitors、cephalosporins、clindamycin、fluoroquinolone 等抑制腸胃道內正常菌叢也使導致困難腸梭菌感染發生(4)其他:年齡大於65歲<sup>4</sup>。

## 疾病診斷

診斷困難腸梭菌感染引起的腹瀉或結腸炎，須先檢視病患使用抗生素的記錄並且做糞便檢查。根據 Ticehurst et al., 指出最具敏感性的檢測方法為作細胞毒性測定 (cytotoxicity assay)，測 tissue culture 的 toxin B，費時 24-48 hrs，此法需考慮其取得 tissue 的方便性。糞便培養也具有高敏感度，費時 72-96hrs，缺點是無症狀的帶原者也可能驗出陽性。另外有酵素免疫分析法如 ELISAs：使用兩種不同試劑檢測，一種試劑檢測 toxin A 或 B，一種試劑檢測 toxin A，但是 1-2% 的困難腸梭菌會產生 toxin B，因此如果只驗 toxin A 就會有可能有誤差，並且這項檢驗費用較昂貴。因此臨床上還是以糞便培養為主，配合病人腹瀉症狀做成診斷<sup>5</sup>。

## 治療

首先停用會引發困難腸梭菌感染的抗生素，改用其他具敏感性的殺菌劑治療感染疾病，矯正電解質，體液補充，避免 antimotility 藥物使用 (會增加 toxin 暴露的時間)，治療藥物包括：膽酸結合樹脂 (cholestyramine)，來協同治療腹瀉，使用方式為 4g tid 療程 7 天，但須避免會與其他藥物之交互作用，應隔開服藥，以免影響療效。臨床上有些嚴重病例會使用 immunoglobulin (IVIG) 150-400mg/kg，可以增加體內對 toxin A 的抗體產生，對病人的治療效果不錯。但是比較有無使用 IVIG 對疾病治療的療效影響的大規模研究還在持續進行中。更嚴重的病例如果會產生偽膜性結腸炎需要開刀處理。治療指引包括支持性療法，使用水合作用 (rehydration) 治療輕微病例，停用與疾病相關的抗生素或引起腹瀉的藥物。根據 2010 年 SHEA-IDSA 治療指引：第一次感染病例：依嚴重程度不同治療方式如下：(1) 輕中度病例：metronidazole 500mg tid 口服共 10-14 天。(2) 嚴重病例：使用口服 vancomycin 125mg qid 治療 10-14 天，vancomycin 也可以用在 metronidazole 治療失敗病例或不能使用 metronidazole 治療的病例。vancomycin 藥物價格昂貴約為 metronidazole 藥物的 40 倍，這也是選擇治療用藥時需考量的因素。(3) 嚴重且具併發症如低血壓、休克等病例：使用口服或鼻胃管給藥 vancomycin 500mg qid 治療 10-14 天，加上每 8 小時靜脈注射 metronidazole 500mg。而 metronidazole 治療失敗的原因可能不是因為抗藥性產生而是病人的其他病況導致腹瀉沒有緩解，經過治療的困難腸梭菌感染大約有 10-25% 復發率，再復發的病例可以使用相同藥物治療<sup>6</sup>。(4) 第一次復發病例：先停用相關抗生素，其餘治療用藥同初次感染治療方式。(5) 第二次復發病例：使用 vancomycin 劑量漸減

式和脈衝式給藥，vancomycin 125mg qid 治療 10-14 天，接著 125mg bid 給藥 7 天，接著 125mg QD 給藥 7 天，最後每 2-3 天給一次 125mg 持續 2-8 週，藉此方式逐漸清除腸道的困難腸梭菌使達到療效<sup>7</sup>。

## 新的治療選擇

在 2002 年的研究中提出 metronidazole 抗藥性為 6.3%，而 vancomycin 抗藥性為 3.1%，2011 年 5 月 FDA 美國食品衛生管理局核准新藥 fidaxomicin 上市為美國食品和藥物管理局近 30 年來第一個核准用於治療成人困難腸梭菌感染相關疾病藥品。Fidaxomicin 是一種大環內酯類的窄效性抗生素，作用機轉為抑制細菌的 RNA 聚合酶以造成困難腸梭菌快速死亡。此種獨特的窄效性抗生素可以選擇性地消滅困難腸梭菌，對腸胃道的菌相影響降到最低。口服 fidaxomicin 200mg bid 共 10 天療程，在治療困難腸梭菌腹瀉初期，展現與 vancomycin 相當的藥效，復發率較 vancomycin 大幅降低近 50%，為治療新選擇<sup>8</sup>。但臨床試驗中 fidaxomicin 無法證明可以治療此類感染的重症病患，而且 fidaxomicin 藥價比 vancomycin 貴數倍，依據現在的文獻報告，雖然 fidaxomicin 對於治療 *C. difficile* 感染具有潛力，需更多研究支持其治療地位<sup>9</sup>。

## 結論

困難腸梭菌感染是常見的院內感染性腹瀉原因。近年來，不論是在歐美國家或是在台灣，感染的情形均逐漸增加，尤其是嚴重及再復發病例使醫療費用增加，也造成死亡率上升。因此加強疾病診斷技術，調查抗生素的抗藥性，依疾病嚴重度選擇適當的藥物治療是治療的重點。其次為了避免造成群聚感染，應該要隔離病患，使用含次氯化物的消毒劑消毒，維持醫療環境清潔，勤用肥皂和清水洗手，預防接觸傳染使疾病控制更完善<sup>10</sup>。

## 參考資料

1. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9
2. Hsu MS, Wang JT, Huang WK, et al. Prevalence and clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a tertiary hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:242-8.
3. 張上淳、蘇秋霞等. 困難腸梭菌院內感染流行病學研究. 疫情報導 2009; 25:3 p153-163
4. Bignardi GE. Risk factors for *clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.

- Feldman:Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8<sup>th</sup> ed. p1-p16
- Emilio B, Almudena B. Antimicrobial therapy of Clostridium difficile-associated diarrhea. Medical Clinics of North America. 2006; 90:1-18
- Cohen SH, Gerding DN, Hohnson S et al: Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31:431-55
- Saima A, Daniel M. An update on diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile-associated disease. Gastroenterology Clinics. 2006; 35:1-16
- Greig J. Fidaxomicin in the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhoea. Clin Drug Investig 2013; 33: 93-4.
- Musgrave CR, Bookstaver PB et al. Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of Clostridium difficile infection. [Review] Int J Infect Dis. 15(7):e438-48, 2011 Jul.

## 藥物安全簡訊

### Methimazole 引起

### 顆粒性白血球缺乏症：一案例報導

蕭淑珍

高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.8(12)

#### 前言

所謂的抗甲狀腺藥物(antithyroid drug, ATD)是指 thionamide 類的衍生物，包括有 methimazole、propylthiouracil 與 carbimazole 等藥品，臨床上用以抑制甲狀腺賀爾蒙的形成。接受 ATD 治療時，較為嚴重的藥品不良反應為顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis)，根據研究報導，ATD 導致的顆粒性白血球缺乏症，發生率約在 0.2 至 0.5% 之間<sup>1</sup>，雖然並不常見，卻可能引起致命的併發症。在此，吾人亦提出一起因 methimazole 引起顆粒性白血球缺乏症，致使病患感染住院的案例，目的是要提醒所有藥師同仁，在執行臨床藥事照護時，需對此藥品不良反應之相關臨床症狀有所警覺。

#### 案例報告

表一、住院期間之血液學檢查結果

項次(單位) / 日期	8/31	9/01	9/02	9/03	9/04	9/05	9/08	
WBC	1000/CMM	0.3	0.5	0.4	0.6	1.5	3.4	10.4
RBC	MILON/CMM	4.41	4.41	3.80	4.05	4.05	4.38	4.22
HGB	g/dL	12.8	11.9	11.2	11.8	11.4	12.4	11.8
HCT	%	37.5	35.6	31.8	34.0	33.8	36.5	35.6
PLATELET	1000/CMM	162	128	142	135	134	167	244
SEGMENT	%	4.0	0	0	0	8.0		39.0
LYMPHOCYTE	%	76.0	68.0	100	88	68.0		31.0
MONOCYTE	%	4.0	4.0	0	12.0	20.0		8.0
EOSINOPHIL	%	12	24	0	0	1.0		3.0
BAND	%							13.0

於急診檢查時，病患有發燒、流鼻水、寒顫、喉嚨痛等感染症狀出現，且甲狀腺周圍區域有觸痛感，但沒有胸痛、嘔吐、腹瀉、頸部僵硬的症狀。實驗室檢驗數值顯示病患的白血球數顯著地下降

報導的個案為 22 歲年輕女性，於 2011 年 8 月 31 日至本院急診就醫，主訴為發燒、喉嚨痛、咳嗽帶有黃痰，症狀已持續 2 天。患者先前並無任何藥物過敏史，且健康狀況良好。經詢問病史，方知兩年前患者於臺北就學時，已在馬偕醫院被診斷出有甲狀腺機能亢進，但由於疾病症狀控制良好，因此已停止接受抗甲狀腺藥物的治療約一年。就在此次住院的兩個月前，患者再度注意到自己有雙手顫抖、發汗與飢餓感等症狀出現，便至鳳山醫院新陳代謝科門診就醫，醫師處方 methimazole 與 propranolol 各一顆，每日服用三次，來處置其甲狀腺問題，連續使用 28 天後，便出現上述不適症狀，除此之外，患者並未服用任何其他的藥品或中草藥。

至 300 /mm<sup>3</sup>，絕對嗜中性球計數(absolute neutrophil count, ANC)為 12 /mm<sup>3</sup>，於是會診血液科醫師。經周邊血液抹片檢查後發現，病患的嗜中性球嚴重地減少，初步的臨床臆斷為嗜中性白血球低下合併發

燒(febrile neutropenia) 及化膿性扁桃腺炎, 便立刻停用 methimazole, 並且決定將病患留院, 以待進一步的診察與治療。住院期間, 病患的嗜中性白血球一度低至 0%, 因此投予促白血球生成素 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) Rhg-csf (300mcg/vial) 1 pc QD 與抗生素 augmentin (600mg/vial) 2 pc Q8H 治療。數日之後, 患者的血液學檢查結果逐漸有改善的現象, 而感染發燒等臨床症狀也平息下來, 病患於住院十天後出院, 安排由新陳代謝科門診追蹤治療。該病患於住院期間之血液學檢查結果請參見表一, 其餘生化檢驗數值見表二。

表二、生化檢驗數值

項次 (單位) / 日期	9/04	9/05	9/06	9/08
BUN mg/dL	17			
CR mg/dL	0.53			
CRP mg/L	117.1			
NA Meq/L	138			
K Meq/L	3.4			
T.BILI mg/dL	1.1			0.5
D.BILI mg/dL				0.13
AST U/L	67			22
ALT U/L	109			55
ALP U/L				69
Free-T4 ng/dL		1.28		
TSH uIU/mL		0.015		
rGT U/L			24	

## 討論

顆粒性白血球缺乏症是指血液中嗜中性球完全缺乏或嚴重減少(即  $ANC < 500 / mm^3$ )。嗜中性球減少的嚴重度通常以 ANC 數值多寡為基準, 區分為輕、中與重度三個等級。此一分級方法可有效地用於嚴重細菌感染的風險評估與後續治療處置之因應(表三)<sup>2</sup>。

ATD 引起嗜中性球減少的起始時間, 通常發生於接受治療的最初兩個月, 日本一項研究發現平均起始時間約為 69 天(範圍: 11 天至 233 天)<sup>3</sup>, 臨床上若懷疑嗜中性球減少是因為 ATD 治療所引起的, 最基本的處置方式便是要立即停用可疑的藥品, 並檢驗白血球計數。由於血液學數值的恢復通常需要花上好幾天的時間, 此段期間可能會增加患者的罹病率與嚴重感染的致死率, 因此便有人嘗試以 G-CSF 作為嚴重病例的輔助性治療, 用以縮短病程。但 G-CSF 用於 ATD 引起的嗜中性球減少, 是否有其治療效益, 至今角色尚未明確。一項非隨機分派的前瞻性控制試驗, 納入 24 名因接受 ATD 治療而導致顆粒性白血球缺乏症的患者。此試驗結果顯示: 與未接受 G-CSF 治療的患者比較起來, 接

受治療者, 其嗜中性球恢復至正常所需的時間, 在兩組患者之間並沒有統計學上的顯著差異, 因此認為延長使用 G-CSF 並無法縮短顆粒性白血球缺乏症的自然病程, 尤其是於較嚴重的案例<sup>4</sup>。

另外, 對於是否要常規檢驗白血球數值, 以及早發現此不良反應, 學者間亦持不同的看法。日本的專家認為在接受治療的最初兩個月, 定期檢查血液學數值有助於早期發現顆粒性白血球缺乏症<sup>5</sup>。但美國的學者則多半傾向於不建議, 因此美國甲狀腺協會的臨床治療指引, 也不推薦定期檢驗白血球數值的作法<sup>6</sup>。而目前公認最為務實的防範措施, 是要讓患者明瞭嗜中性球減少的相關臨床症狀, 以及接受 ATD 治療期間, 若有不良反應發生時, 所應採取的處置方式。

表三、絕對嗜中性球計數與感染的風險

絕對嗜中性球計數 / $mm^3$	風險之處置
>1500	無
1000 - 1500	無顯著感染風險; 發燒時可於門診處置
500 - 1000	若干程度的感染風險; 發燒時有時可於門診處置
<500	顯著的感染風險; 發燒時需住院以注射劑型之抗生素處置
<200	非常顯著的感染風險; 發燒時需住院以注射劑型之抗生素處置

## 結論

ATD 導致的顆粒性白血球缺乏症, 雖然並不常見, 卻可能引起致命的併發症。若要及早察覺此不良反應, 則視藥品服用期間, 患者對於嗜中性球減少相關臨床症狀的認知, 因此在用藥前, 醫療人員應教育患者在接受此類藥品治療時, 如果有任何不明原因的發燒、寒顫、身體不適、喉嚨痛或其他感染症時, 應立即停用可疑藥品並儘速就醫, 以免延誤病情。

## 參考資料

1. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-666.
2. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. Retrieved February 2, 2013, from Up TO Date: <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-neutropenia-and-agranulocytosis>
3. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):E49-53.
4. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve



- recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 1999;9(1):29-31..
5. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990;150:621.
6. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593-646

## 藥物安全簡訊

# 疑似 Ceftriaxone 引起嚴重過敏性反應之 案例報告

林麗梅

基隆長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.9(2)

素治療，病人於3月2日出院。

## 前言

Ceftriaxone 為臨床上極常用之廣效殺菌性第三代頭孢子菌素抗生素，可能會引起從輕微的延遲性皮膚過敏（發生率約1%至3%），到具生命威脅的嚴重過敏反應（anaphylaxis）<sup>1-3</sup>。嚴重的過敏反應是經由IgE媒介，屬於第一型過敏，通常發生時間在1小時內，為立即性反應<sup>4</sup>，若無適當的緊急救治，會導致病人死亡<sup>5-7</sup>。本案例為注射ceftriaxone引起嚴重過敏性反應之案例。

## 案例簡述

本案例為45歲男性，此次住院前無其他病史及用藥史。於2013年2月26日因牙痛導致左臉頰紅腫脹痛在外院求治，經牙醫師診視後，建議轉入本院治療。入院後，醫師處方 augmentin (Amoxicillin 500mg+Clavulanic acid 100mg/ vial)治療左臉頰之蜂窩性組織炎，2月27日因紅腫由左臉頰擴展至左側頸部，因此抗生素調整為vancomycin、ceftriaxone和 metronidazole 合併治療。下午3點20分輸注 vancomycin，於4點完成輸注。病人於7點30分至10點請假外出。返室後，晚上10點30分時，護師開始靜脈注射1克ceftriaxone，於11點10分輸注完成，但此時病人感到頭皮搔癢，雙頰脹紅，而且腹部出現少許疹子。醫師診視後，11點40分給予5毫克 Chlorpheniramine maleate緩解症狀。2月28日零點10分時，病人發生嘴唇、四肢指頭前端冰冷且發紺，雙頰及雙手脹紅，且病人覺得呼吸喘及全身無力，血壓為70/30 mmHg，因此立即給予氧氣（3升/每分鐘）、生理食鹽水1000西西與抽血檢查血氧濃度；零點25分靜脈注射40毫克的methylprednisolone。零點35分，病人的不適症狀獲得改善後，醫師處方生理食鹽水（60西西/ 每小時）持續輸注及每12小時靜注100毫克 hydrocortisone sodium succinate。此段時間，病人未曾使用ceftriaxone以外的藥物。因此，醫師懷疑是ceftriaxone 引起的嚴重過敏性反應（表一），停止使用ceftriaxone後，仍繼續使用其它抗生

## 討論

頭孢子菌素引發的第一型立即型過敏反應機轉，主要是病人體內已形成對抗頭孢子菌素分子的特定過敏原抗原(allergenic epitopes)之IgE抗體，此過敏原抗原可能為代謝產物或藥物/ 代謝產物共價鍵結於血清蛋白的混合物。若這些病人再次接收相同藥物或代謝產物時，會與IgE反應，結合至肥大細胞和嗜鹼性細胞之表面，導致活化、脫顆粒，和釋放血管活性介質。這些介質會使黏膜腫脹、增加黏液分泌及血管滲透性、小支氣管平滑肌收縮和痙攣等病理變化，進而導致過敏疾病的發作<sup>4</sup>。

頭孢子菌素抗生素引起的嚴重過敏反應是罕見的，發生率為0.0001%至0.1%<sup>1</sup>。然而，在過去十年的案例報告逐漸地增加。任何一種頭孢子菌素抗生素都有可能導致嚴重過敏反應<sup>8</sup>，可能會出現的症狀及徵候包括潮紅、蕁麻疹、血管性水腫 (angioedema)、鼻炎、支氣管痙攣和過敏性休克等（表二）<sup>4</sup>。

經由IgE媒介誘發的過敏反應，除了頭孢子菌素抗生素外，其他有β-lactam環結構的抗生素，也可能會有交叉反應，尤其是penicillin類抗生素<sup>9</sup>。Saxon等人認為早期頭孢子菌素抗生素中含有微量的青黴素，使得研究兩者交叉過敏反應的結果被高估<sup>10</sup>。因為引發對頭孢子菌素抗生素過敏的不完全抗原 (hapten)仍未被確認，所以不論是頭孢子菌素抗生素間或頭孢子菌素抗生素和青黴素間的交叉反應，依然是一個複雜且無法解決的問題。早期研究認為頭孢子菌素抗生素和青黴素間的交叉反應有18%，但在1975年的評論報告指出可能只有7%<sup>11</sup>。因此大部分對頭孢子菌素抗生素有立即型過敏反應的病人，不會對penicillin類抗生素有類似過敏反應<sup>12</sup>。而頭孢子菌素抗生素間的交叉反應，在一些大型臨床試驗中發現當病人對其中一種頭孢子菌素抗生素有立即型過敏反應時，該研究個案有

超過37%的病人也會對另一種頭孢子菌素抗生素也會有類似反應<sup>13,14</sup>。

回顧此病人用藥史，發現病人未使用過頭孢子菌素抗生素，但曾使用過penicillin類抗生素，且本次住院也再次使用penicillin類抗生素，因此與Antunez等人的觀察結果類似，本案例對頭孢子菌素抗生素有立即型嚴重過敏反應，但對penicillin類抗生素是不會有此反應。

評估病人是否會對頭孢子菌素抗生素產生立即性過敏反應，雖然與penicillin類抗生素的方法相似，如過去病人是否使用類似藥品及發生過敏反應型態之病史確認等，但其中仍有不同之處，包括交叉反應與皮膚測試。交叉反應在頭孢子菌素抗生素

中並不廣泛，因此有些病人仍可安全的使用另一種頭孢子菌素抗生素；而皮膚測試也因下列因素而未獲得有效的驗證，如頭孢子菌素抗生素導致過敏的決定因素仍未明確定義、市面上沒有供皮膚測試之可用試劑、陰性與陽性預測值未建立等<sup>4</sup>。

### 結論

頭孢子菌素抗生素引起嚴重過敏性反應，雖然罕見但有可能致命。所以在使用前，必須小心詢問及評估病人的用藥史及過敏史，詳細且確實紀錄病人的過敏反應，及密切觀察給藥後病人的情形，可避免或減少因藥物使用造成病人的傷害。

表一、藥物不良反應之相關性評估表 (Naranjo Scale)

	是	否	不知
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	<input checked="" type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
2.此種不良反應是否發生於服藥之後？	<input checked="" type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> 0
3.當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	<input checked="" type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input checked="" type="checkbox"/> 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？	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> -1	<input checked="" type="checkbox"/> 0
5.有沒有其他原因（此藥物以外）可以引起同樣之不良反應？	<input type="checkbox"/> -1	<input checked="" type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> 0
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> +1	<input checked="" type="checkbox"/> 0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input checked="" type="checkbox"/> 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？	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input checked="" type="checkbox"/> 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？	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input checked="" type="checkbox"/> 0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的	<input checked="" type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0

總分 7；判斷屬於下列何者：

≤0分，存疑       1-4分，可能       5-8分，極有可能       ≥9分，確定

表二、嚴重過敏反應的症狀及徵候

皮膚	溫熱感、潮紅（發紅）、搔癢、蕁麻疹、血管性水腫、麻疹樣疹 (morbilliform rashes)
口腔	嘴唇、舌頭或上顎搔癢或刺痛；嘴唇、舌頭水腫或有金屬味
呼吸道	鼻- 癢、充血、鼻塞、流鼻水 喉- 癢、發聲困難、嘶啞、喘鳴 下呼吸道- 呼吸困難（短促）、胸悶、喘鳴和發紺
胃腸道	噁心、腹痛、嘔吐、腹瀉、吞嚥困難
心臟血管	頭暈、暈厥、意識改變、胸痛、心悸、心跳過快或過慢、心律不整、低血壓、大小便失禁、心跳停止
神經	焦慮、恐懼、抽搐、頭痛（不常見）、意識紊亂
眼睛	眼睛周圍搔癢、紅腫和流淚、結膜發紅
其它	女性可能會有子宮痙攣和出血

### 參考資料

1. Kelkar PS, Li JT-C. Cephalosporin allergy. N Engl J Med 2001;345: 804-9.
2. Romano A, Torres MJ, Namour F, et al. Immediate hypersensitivity to cephalosporins. Allergy 2002; 57 Suppl 72:52.
3. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 24:463.
4. Romano A. Cephalosporin allergy: clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate, Feldweg, AM (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
5. Spruill FG, Minette LJ, Sturmer WQ. Two surgical deaths associated with cephalothin. JAMA 1974; 229:440.
6. Hoffman DR, Hudson P, Carlyle SJ, Massello W 3rd. Three cases of fatal anaphylaxis to antibiotics in patients with prior histories of allergy to the drug. Ann Allergy 1989; 62:91.

7. Pumphrey RS, Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. *Lancet* 1999; 353:1157.
8. VanArsdel PP Jr. Allergy to cephalosporins. *JAMA* 1991; 265:2254.
9. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens--structural aspects of recognition and crossreactions. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:744.
10. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;107:204-15.
11. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *NEJM* 2001; 345: 804-9.
12. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:404.
13. Romano A, Quaratino D, Aimone-Gastin I, et al. Cephalosporin allergy: Characterization of unique and cross-reaction cephalosporin antigens. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997; 10:Suppl 2:187.
14. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1177.