

γ -Benzene Hexachloride 造成癲癇發作 之不良反應—病例報告

郭俊男 林文亮¹ 張家銘² 柯文謙² 李欣純² 李南瑤² 黃欽威³ 高雅慧

國立成功大學醫學院 臨床藥學研究所

國立成功大學附設醫院 ¹藥劑部 ²內科部感染病科 ³神經部

摘 要

疥瘡是由 *Sarcoptes scabiei* 而致，每年全世界大約會發生三億個疥瘡的案例。 γ -Benzene hexachloride 是一種可用來治療疥瘡的藥品，但使用後可能會產生一些不良反應，如皮膚炎、麻木、焦慮、震顫、抽筋、癲癇發作、再生不良性貧血及全部血球減少，其中癲癇在這些不良反應中是比較嚴重的。本文報導一位七十五歲女性在本次住院前經皮膚科醫師診斷有疥瘡，囑以 γ -benzene hexachloride 1% cream 使用，一星期後於接受血液透析時發生低血壓且有發燒情形而住院，住院期間仍使用了兩次，四天之後有癲癇發作的現象。我們藉由回顧文獻，討論促成此不良反應發生的因素及可能的機轉，並提出處方須注意的事項。

關鍵詞：疥瘡 (Scabies)

γ -Benzene hexachloride (γ -BHC)

不良反應 (Adverse effect)

癲癇發作 (Seizure)

前言

疥瘡是由 *Sarcoptes scabiei* 而致，屬於一種接觸傳染的外寄生蟲 (ectoparasitic) 感染症¹，每年全世界大約會發生三億個疥瘡的案例。 γ -Benzene hexachloride (γ -BHC) 從1948年後開始被用來治療疥瘡，而麻痺、焦慮、震顫、抽筋、癲癇發作 (seizure) 是使用此藥物可能造成的不良反應。在此我們提出一個患有疥瘡的住院病人，疑似因使用 γ -BHC 而導致癲癇發作，並探

討促成此不良反應發生的因素及預防方式。

病例報告

病人是一位75歲女性，身高160公分，體重36.7公斤，患有高血壓、末期腎臟病，平時接受規律的血液透析，過去曾有腦中風。在民國76年時因腦膜瘤曾動過手術將其摘除，無已知藥物過敏反應。在93年2月時因全身性的肌肉抽搐被送來本院急診，診斷為腦中風後的癲癇發作，經處理後予以口服phenytoin 100 mg 一天三

次服用，而後病人也按時回診拿藥，但據其看護描述，自93年12月之後，病人就自行停藥。

94年3月22日，病人因皮膚搔癢至本院皮膚科門診就診，經診斷為疥瘡，予以 γ -BHC 1% cream、urea cream、hydrocortisone ointment治療。3月30日，病人在接受血液透析時，發生低血壓情形而送至本院急診，到院時意識不清醒且有發燒，照會神經科醫師，認為可能是敗血症或血液透析所引起的暈厥。疥瘡的狀況經照會皮膚科醫師後，再度予以 γ -BHC cream使用。3月31日住院後給予靜脈注射ceftriaxone，4月1日時因為先前的血液培養初步報告為革蘭氏陽性球菌，以vancomycin治療。到了4月7日，因其後的血液培養結果未有任何病菌，且病患已退燒，於是停用所有抗生素，同日照會皮膚科醫師意見，再給予 γ -BHC cream使用。

4月11日凌晨一點半，病人有癲癇發作的現象，持續二至三分鐘，四肢均有抽搦的情形，此時沒有給予抗癲癇藥品；凌晨五點半時，病人再次癲癇發作，此次是發生於下肢，當時給予靜脈注射diazepam 5 mg，經照會神經科醫師，囑以靜脈注射diazepam 5 mg和靜脈輸注phenytoin 500 mg，繼以靜脈輸注phenytoin 100 mg每八小時使用一次，醫師懷疑此次癲癇發作可能和 γ -BHC或其本身癲癇病史有關。相關的檢驗數據中，僅鉀離子和鎂離子的數值略高於正常範圍。由病人的腦電圖可看出有廣泛興奮度異常之情形，而在腦部斷層掃描則可以看到右側前葉有腦軟化(encephalomalacia)、右腦有做過顱骨切開術(craniotomy)，以及腦室周圍白質有變化。4月12日時，因無再有癲癇發作，所以將phenytoin由靜脈輸注改為口服300 mg睡前使用。其後未再出現癲癇發作且整體病況改善，於4月14日出院。

討論

γ -BHC是一種無色的結晶物質，為六氯環己烷的異構物，在1948年時，首度拿來治療疥瘡，在多人接受後均得到一致的效果，從此開始被廣泛使用²。其作用機轉是當塗佈於人的皮膚上時，可快速的被蟲體吸收，造成蟲體產生神經

毒性而致死³。1953年時第一個經皮使用 γ -BHC而產生副作用的案例被報告出來。使用 γ -BHC可能會產生一些不良反應，在中樞神經方面，可能會產生麻痺、焦慮、震顫、抽筋、癲癇發作²，在血液方面可能會產生再生不良性貧血、全部血球減少，在皮膚方面可能會造成皮膚炎³。在美國藥物與食品管理局收到有關 γ -BHC上市後通報的不良反應中，若以發生件數而言，癲癇發作是最多的，所佔比例為13%⁴。

Milton Tenenbein曾針對慢性照護病房內同時期因疥瘡而接受 γ -BHC治療的19位老年病人進行研究，結果有三位產生癲癇發作，分別是在使用後的第五天發生(兩位)及第四天發生，其中一位病人是第二次使用 γ -BHC，與前次使用相隔18天。這些病人都沒有癲癇的病史。收集這19位病人使用後第7天的血液，發現血中 γ -BHC的平均濃度為2.8 ng/mL，而使用兩次的病人其血中濃度為9.3 ng/mL⁵。在另一研究中，針對九位健康受試者給予 γ -BHC，發現其72小時後的血中濃度為10.3 ng/mL⁶，若以半衰期21~26小時推估，其7天後的血中濃度約為0.6 ng/mL，相較之下這群老年人的 γ -BHC血中濃度是比較高的，可能的原因有：1) 使用兩次的那位病人併有因疥瘡引起的皮膚炎，使 γ -BHC被吸收的量增加；2) 老年人因年紀和健康的關係，會對具有神經毒性的化學物質較為敏感；3) 這群病人都是在洗完熱水澡之後馬上使用 γ -BHC，這可能會增加 γ -BHC經皮吸收的程度⁵。

因為使用 γ -BHC產生癲癇發作的其他臨床案例報告整理如表一，從這些案例我們可以歸納出增加 γ -BHC產生癲癇發作的一些危險因子。案例一連續三晚使用，每次使用前都有洗熱水澡，而病人在第二次使用後，產生皮膚炎的現象⁷。案例二起初使用crotamiton，二天後因效果不好，改使用 γ -BHC，過了兩天後產生癲癇發作，測其血中 γ -BHC濃度達100 ng/mL，而一般用在小孩身上平均的血中濃度為5 ng/mL，所以相較起來是高出許多。在這個案例中，其體型是消瘦情形，相對體表面積也會比較高，而在此營養不良情況下， γ -BHC堆積到腦部的濃度也會增加⁸。案例三是依指示正常使用 γ -BHC，

表一： γ -BHC 引起癲癇發作的典型臨床案例報告

	案例一 ⁷	案例二 ⁸	案例三 ⁹	案例四 ⁹	案例五 ⁹	本案例
個案	18歲女性	四個月大的男嬰， 體型瘦弱， 皮膚有破皮情形	4歲大的男童， 無癲癇病史	7歲大的孩童， 無癲癇病史	四個成年人， 無癲癇病史	75歲女性， 身高160公分， 體重36.7公斤
使用藥品	1% γ -BHC 洗劑	1% γ -BHC 洗劑	1% γ -BHC 軟膏	γ -BHC	γ -BHC	1% γ -BHC 軟膏
使用次數	連續三晚	一次	-	一次	一次	94年3月22日、3月30日、4月7日共使用三次
洗掉時間	-	24小時後	-	36-40小時後	-	-
癲癇發作時間	第三次使用後	兩天後	8.5小時	48小時	-	94年4月11日凌晨有兩次癲癇發作
γ -BHC 血中濃度	50和10 ng/mL (於癲癇發生後 兩天和四天)	100 ng/mL (使用後46小時)	-	-	-	-
潛在危險因素	連續使用 皮膚障壁差 於熱水澡之後 馬上使用	使用時間過長 皮膚障壁差 體型瘦弱 相對體表面積較大 營養不良	無	使用時間過長	口服使用	體重過輕 年紀較大 多次使用

但仍在於使用8.5小時後產生癲癇發作⁹。案例四在於使用 γ -BHC 36小時後才將其洗掉，而在於使用後48小時產生癲癇發作⁹。案例五是四個成年人，誤食 γ -BHC 之後，其中一個產生癲癇發作，而另外三個有噁心嘔吐及昏睡的情形發生，在這個案例中，因口服吸收的量比經皮吸收來的多，所以是促成癲癇發作的原因⁹。從以上案例，我們可歸納出，只要是會使 γ -BHC 被吸收的量增加，例如洗完澡馬上使用、重複使用數次、皮膚障壁變差、停留在皮膚過久、體型消瘦過輕等等，都會使癲癇發作的機會增加。

將以上所討論的和本案例做對照，因為這位病人身高160公分，但是體重只有36.7公斤而已，是屬於過輕的，有可能促成癲癇發作的機會。而我們的病人是在第三次使用後的第四天癲癇發作，從前述Milton Tenenbein的研究中，病人癲癇發作的時間，都離使用時間有一段距離，且有一位病人是在相隔18天後第二次使用才發生，此外本案例為老年人，所以年齡也是一個可能原因。另外從病人的護理記錄得知，病人於第三次使用 γ -BHC 之前有先洗澡，但在洗完多久

之後使用這點並不清楚，如果沒有隔一小時以上就塗抹之，也可能增加癲癇發作的機會。而病歷上也無記載病人擦完多久之後才將 γ -BHC 自皮膚上洗掉，如果塗敷時間過長，也是增加癲癇發作機會的因素之一。

γ -BHC 造成癲癇發作的機轉，是因為 γ -BHC 會增加中樞神經突觸部位鈣離子的膜穿透性，造成乙醯膽鹼的釋放增加，另外也會抑制 Na^+/K^+ ATPase，最後造成中樞神經系統的 γ -aminobutyric acid (GABA) 被抑制^{2,10}。Dorothy Woolley 等人¹⁰將 γ -BHC 以口服方式投予在老鼠身上，結果除了讓老鼠產生癲癇之外，也發現會抑制其食慾造成體重下降，另外也會使大腸的溫度下降，這兩個作用都和GABA 的被抑制有關係。所以他們將diazepam 加進去之後，發現老鼠體重下降程度和大腸溫度下降程度都改善許多，因為diazepam 有增加GABA 作用的效果，所以支持 γ -BHC 產生副作用的原因是來自於抑制GABA 的關係。在藥物動力學性質方面， γ -BHC 可以很快的經由人體可吸收的部位吸收進去，包括小腸、肺黏膜等²，經皮全身吸收程度

約為9.3%³；由於 γ -BHC為高脂溶性的物質，所以被吸收到人體後，會貯存於脂肪組織及其他親脂性的組織中，也可貯存於腦部的白質中，即使是局部塗抹，都有可能存在腦部達兩星期之久¹¹。在一個兩個月大的男嬰身上局部使用 γ -BHC，結果造成男嬰的死亡，經解剖及抽血發現，其腦部的 γ -BHC濃度為血中的3.3倍(110 ppb/33.3 ppb)，而在另一個53歲的女性，在吞服 γ -BHC之後死亡，解剖發現其腦部的 γ -BHC高達330 ppb¹²，可見 γ -BHC存在於親脂性組織中的濃度是比血液中來的高的，所以可解釋其所造成的毒性多為神經毒性，且可能會在使用後隔幾天才發生。

除了藥物之外，其他可能造成癲癇發作原因也是需要討論的。我們這位病人雖然曾有過中風，但此次住院並沒有發現新的腦血管方面問題；而從腦部斷層掃描也沒有發現新的腫瘤。在新陳代謝方面，病人雖有末期腎臟病，但平時有規律的接受血液透析，所以應無尿毒堆積的可能。至於因電解質不正常造成癲癇發作的情形是指高鈉、低鈉、低鈣或低鎂，但病人並無這些情形；另外病人並無喝酒、其他退化性中樞神經的疾病。在血糖方面，因第二次癲癇發作後以扎手指測血糖的方式所得值為90 $\mu\text{g/dL}$ ，所以也無低血糖的情形。

另外，我們這位病人93年2月開始有因癲癇而服用phenytoin，但於去年12月時便自行停用，所以此次發作也有可能是之前的癲癇復發。在停用抗癲癇藥物後，有許多危險因子可以預測癲癇復發的可能性¹³，其中癲癇未發作的時間小於兩年即停藥、癲癇初次發作的年齡在12歲以上者會有較大可能。就這位病人而言，感染是惡化癲癇發作的因素¹⁴，若是原癲癇復發，較大之

可能性是在感染初期未達控制時復發，但是此位病人在感染初期未達控制時並未發作，反而是在感染症狀經抗生素使用後有改善的時間點下發作，所以原癲癇復發的可能性較低。此外，病患在此次住院期間所使用的其他藥物，並無會造成癲癇發作的可能性，所以由以上諸點討論，這位病患此次住院期間的癲癇發作，極可能是因為使用 γ -BHC而產生的不良反應。

目前疥瘡的藥物治療整理如表二，其中 γ -BHC的治療效果很不錯，所以曾是第一線的用藥，但permethrin的治療效果優於 γ -BHC，且無神經學毒性，所以目前英國生殖泌尿醫學會建議 γ -BHC為第二線用藥，而以permethrin作為治療疥瘡的第一線用藥¹⁵。

γ -BHC雖然是外用製劑，但其使用方式和一般的外用製劑並不全然相同，有所需特別注意的地方，茲將其使用方式整理如下¹⁶：

一、在使用 γ -BHC之前，需先將身體洗乾淨，洗完後至少一小時以後才能使用之。

二、因為指甲可能也會藏有疥蟲，所以指甲也需擦上 γ -BHC。

三、將 γ -BHC自脖子往下塗抹全身，只需塗抹薄薄的一層即可。

四、擦完後8~12小時需以溫水將 γ -BHC自皮膚上洗掉。

五、大部分的人擦一次即有效果，所以不需再使用第二次。

結論

癲癇發作是 γ -BHC少見但嚴重的不良反應，即使是正常使用情況下，也有可能產生。然而多數案例皆是因不適當使用或特殊情形造成，所以在 γ -BHC原廠藥品仿單上，已經註明嬰

表二：疥瘡的治療藥物

	台灣有無上市	使用途徑	療效	不良反應
γ -benzene hexachloride	有	外用	治癒率：85-98%	中樞神經毒性，血液毒性，皮膚炎
Permethrin	無	外用	優於 γ -BHC	毒性比 γ -BHC少，無神經學毒性
Crotamiton	有	外用	比 γ -BHC稍差	低毒性，無神經學毒性
Benzyl benzoate	有	外用	和 γ -BHC相當	皮膚刺激性；用於孩童會有中樞神經毒性
Ivermectin	無	口服及外用	和 γ -BHC相當； 對挪威型疥瘡也有效果	發燒、皮膚發癢、淋巴節腫大，無癲癇發作之案例報告

兒、小孩、老人、患有其他皮膚疾病（如皮膚炎、乾癬）及體重小於50公斤的人使用 γ -BHC是會有較大的危險性，而有其他會增加癲癇發作機會的疾病或情況，如癲癇病史、腦腫瘤等，使用 γ -BHC也比較容易有癲癇發作。另外在仿單上還有詳細教導病人如何使用，以期能將因不正確使用而產生副作用的機會降到最低。本案例此次的癲癇發作，雖然有藥物以外的因素無法排除，但依病人本身情況使用 γ -BHC也是存在較高的風險。所以在處方此藥品之前，如能詳細瞭解病人的情況，並教導病人正確的使用方式，應能減少癲癇發作這種嚴重不良反應發生的機會。

參考文獻

1. Buffet M, Dupin N. Current treatments for scabies. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 217-25.
2. Roos TC, Alam M, Roos S, Merk HF, Bickers DR. Pharmacotherapy of ectoparasitic infections. *Drugs* 2001; 61: 1067-88.
3. McEvoy GK, Miller J, Snow EK. In: *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System; 2003: 3376-8.
4. Lindane Shampoo and Lindane Solution: Post Marketing Safety Review. Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, 2002. (Accessed 2005 May 12, at <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/lindane/lindane-aeredacted.pdf>.)
5. Tenenbein M. Seizures after lindane therapy. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 394-5.
6. Hosler J, Tschanz C, Hignite CE, Azarnoff DL. Topical application of lindane cream (Kwell) and antipyrine metabolism. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 51-3.
7. Boffa MJ, Brough PA, Ead RD. Lindane neurotoxicity. *Br J Dermatol* 1995; 133: 1013.
8. Pramanik AK, Hansen RC. Transcutaneous gamma benzene hexachloride absorption and toxicity in infants and children. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1224-5.
9. Lee B, Groth P. Scabies: transcutaneous poisoning during treatment. *Pediatrics* 1977; 59: 643.
10. Woolley D, Zimmer L, Dodge D, Swanson K. Effects of lindane-type insecticides in mammals: unsolved problems. *Neurotoxicology* 1985; 6: 165-92.
11. Kramer MS, Hutchinson TA, Rudnick SA, Leventhal JM, Feinstein AR. Operational criteria for adverse drug reactions in evaluating suspected toxicity of a popular scabicide. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 149-55.
12. Davies JE, Dedhia HV, Morgade C, Barquet A, Maibach HI. Lindane poisonings. *Arch Dermatol* 1983; 119: 142-4.
13. Lott RS, McAulery JW. Seizure disorder. In: Koda-Kimble MA, Young LY, eds. *Applied Therapeutics*. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 52-8.
14. Lowenstein DH. Seizure and Epilepsy. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jamson JL, eds. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 15th ed. New York: The McGraw-Hill Co. 2001: 2354-69.
15. National guideline for the management of scabies. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999; 75(Suppl 1): S76-7.
16. Medication Guide for Lindane Lotion. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration 2003. (Accessed 2005 May 12, at <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/006309lotionlbl.pdf>.)

γ -Benzene Hexachloride Induced Seizure

— A Case Report

Chun-Nan Kuo, Wen-Liang Lin¹, Chia-Ming Chang², Wen-Chien Ko², Hsin-Chun Lee²,
Nan-Yao Lee², Chin-Wei Huang³, and Yea-Huei Kao Yang

Institute of Clinical Pharmacy, Medical College, National Cheng Kung University,

¹*Department of Pharmacy,*

²*Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine,*

³*Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Scabies is an infectious disease caused by *Sarcoptes scabiei*. There are three hundred million cases around the world every year. γ -Benzene hexachloride (γ -BHC) is a scabicide used to treat the disease. Adverse effects associated with γ -BHC include dermatitis, numbness, anxiety, tremor, cramps, seizure, aplastic anemia and pancytopenia. Seizure is a serious one among these. We report a 75-year-old woman who suffered from scabies, which was diagnosed one week before this admission and γ -BHC cream was prescribed. Because of fever and hypotension during hemodialysis, she was admitted and γ -BHC was used twice during admission. Seizure occurred 4 days after the last use of γ -BHC. We reviewed the literatures and discussed the predisposing factors and the possible mechanism of γ -BHC induced seizure. The correct method of using γ -BHC is re-emphasized and clinicians should be cautious when prescribing it. (J Intern Med Taiwan 2007; 18: 152-157)