

# 盤尼西林過敏反應與盤尼西林皮膚測試之 回顧與實務建議

邱勝康 張峰義

三軍總醫院 內科部感染暨熱帶醫學科

## 摘要

本文旨在釐清盤尼西林皮膚測試 (penicillin skin test) 之價值，形成各界之共識並導正錯誤之現況。本文透過中、英文文獻之回顧與分析，針對盤尼西林過敏之學理基礎，盤尼西林皮膚測試之正確步驟，實行條件，及其限制性、安全性與法律現況予以討論。依據現行醫療資源及國外的文獻標準，建議在給予盤尼西林類藥物前，應仔細詢問病人過敏史並記載於病歷之中，若未有盤尼西林過敏反應病史，建議不需要做皮膚測試，但是在給藥中及給藥後的過程中應注意是否發生過敏反應，並準備完善的急救措施。若曾有盤尼西林過敏反應病史，該過敏非屬嚴重性，而臨床上最好的治療藥物是盤尼西林類藥物時，建議實施盤尼西林皮膚測試。台灣目前普遍的作法是針對每位需要投與盤尼西林藥物的病人先行實行皮膚測試，而國際間的指引是無過敏反應病史者不需做此項皮膚測試，因此造成了許多不需要做而做的測試；而且在台灣目前使用的試劑仍不完備尚不足以執行一個完整而正確的盤尼西林皮膚測試，亦是一項重要的問題。因此對於必要實行盤尼西林皮膚測試的對象和方法應該要有一個全面性的思考。

關鍵詞：盤尼西林皮膚測試 (Penicillin skin test)  
盤尼西林過敏反應 (Penicillin allergy)  
Pre-Pen, Benzylpenicilloyl-polylysine

## 前言

盤尼西林過敏反應 (penicillin allergy) 在治療感染症中是一個重要的議題。如果病人自述曾有盤尼西林過敏反應病史，診治的醫師在開始治療時通常會避開盤尼西林類的藥物，而選擇替代的抗生素。由於免疫學上可能存在的交叉反應，經常所有的  $\beta$ -lactam 類藥物，包括盤

尼西林、盤尼西林衍生物 (如 ampicillin 和 amoxicillin) 及 cephalosporins 會被避開使用，改用其它類別的抗生素 (如 macrolides, quinolones 和 glycopeptides) 作為替代。但替代用藥效果常較不好，副作用及醫療費用的支出代價較大，且會增加細菌對抗生素的抗藥性。依據過往的研究結果顯示，在所有自述有盤尼西林過敏的

表一：盤尼西林過敏反應及Gell和Coomb的過敏反應分類

過敏分類	描述性的名稱	發作時間	媒介抗體 (antibody)	反應細胞 (cells)	臨床表現	皮膚試驗 是否有效	註釋
第一型反應 (type I)	IgE媒介型過敏 (IgE-mediated hypersensitivity); 立即型過敏(imme- diat hypersensitivity)	≤1小時	IgE	肥胖細胞(mast cells)、 嗜鹼性白血球(basophils)	嚴重過敏反應 (anaphylaxis) 、低血壓(hypotension) 、喉頭水腫(laryngeal edema) 、氣喘(wheezing) 、血管水腫(angioedema) 、蕁麻疹(urticaria)	有	針劑較口服更 容易發生反應 ；致死機率為 每50,000到100, 000個療程中有 一例；有些反 應在暴露後1- 72小時產生， 亦可以是IgE抗 體參與反應
第二型反應 (type II)	抗體引起之細胞毒 殺型過敏(antibody- mediated cytotoxic hypersensitivity)	5-8小時	IgG、IgM	具有同抗原(isoantigen) 的所有細胞	溶血性貧血(hemolytic anemia)、血球低下 (cytopenia)	無	IgE抗體並無 參與作用
第三型反應 (type III)	免疫複合體媒介型過 敏(immune complex- mediated hypersensitivity)	2-8小時	免疫複合體 (soluble immune complexes)	無直接作用之細胞	血清病(serum sickness) 、藥物熱(drug fever)	無	免疫複合體沈 積在組織中造 成
第四型反應 (type IV)	細胞媒介型過敏(cell- mediated hypersensitivity)	24-74小時	不明	敏感化之T淋巴球 (sensitized T lymphocytes)	接觸性皮膚炎 (contact dermatitis)	無	
原發性反應 (idiopathic)		通常≥ 72小時	不明	斑狀丘疹(maculopapular eruptions)、麻疹樣疹 (morbilliform rashes) 、輕度多形性紅斑 (erythema multiforme minor)、史蒂芬-強森 症候群(Stevens-Johnson syndrome)		無	佔所有接受盤 尼西林病人的 1% 到4%

摘錄自參考文獻<sup>3,4</sup>

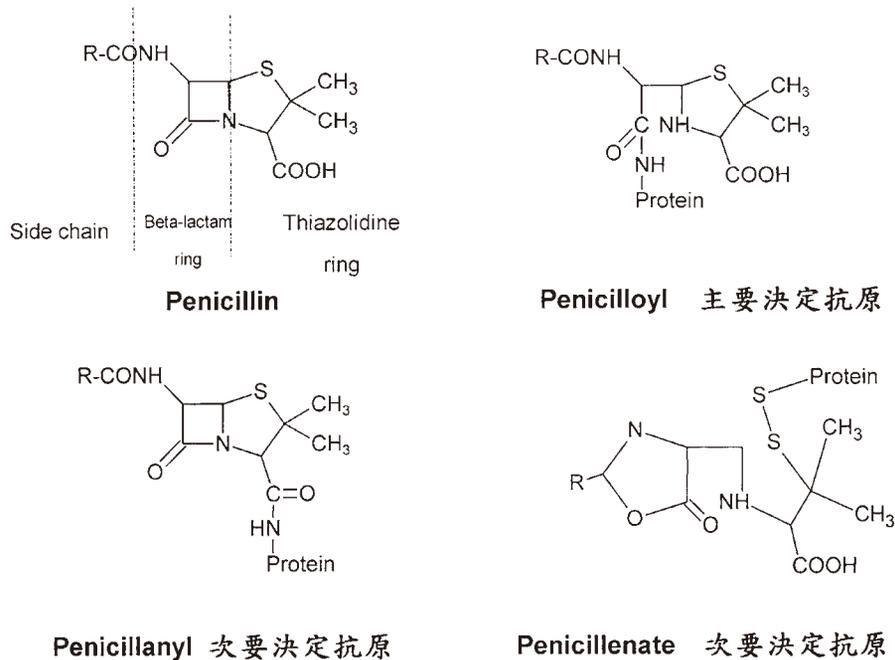
病人中有80%到90%並非真正對此藥物會產生過敏反應<sup>1</sup>。因此使用正確的盤尼西林皮膚試驗來測試出真正對此藥物過敏者，對於使用抗生素治療的品質和效力上是很重要的。然而，台灣目前普遍使用的盤尼西林皮膚試驗作法及實施對象上和歐美先進國家的指引有著很大的不同。本文的目的在介紹正確的盤尼西林皮膚試驗步驟、目前我國實務作法的缺陷以及其他國家盤尼西林皮膚試驗的作法及指引。

## 盤尼西林過敏反應的分類

臨床實務上將盤尼西林過敏反應區分為IgE媒介型(IgE-mediated或稱為立即反應型, immediate-type)及非IgE媒介型(non-IgE-mediated)過敏反應<sup>2</sup>。IgE媒介型反應包括了嚴重過敏反應(anaphylaxis)、血管水腫(angioedema)、蕁麻疹(urticaria)及支氣管痙攣

(bronchospasm)。IgE媒介型反應在藥物給予後幾分鐘內發生，但是也有可能延遲於72小時內發生。非IgE媒介型反應通常在給藥的72小時以後發生<sup>3</sup>包括溶血性貧血(hemolytic anemia)、間質性腎炎(interstitial nephritis)、血小板低下(thrombocytopenia)、血清病(serum sickness)、藥物熱(drug fever)、麻疹樣疹(morbilliform eruptions)、輕度多形性紅斑(erythema multiforme minor)、史蒂芬-強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)、毒性表皮壞死症(toxic epidermal necrolysis)及其他反應。現行的盤尼西林皮膚試驗僅適用於預測IgE媒介型反應；對於非IgE媒介反應的預測並沒有幫助。因此，能夠瞭解病人的過敏反應種類對於評估及治療病人是有幫助的。

IgE媒介型反應依照Gell和Coomb的免疫病理分類法<sup>4</sup>又可稱為第一型反應或立即型過敏反



圖一：盤尼西林的結構式、重要的主要決定抗原及次要決定抗原結構式

摘錄自Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. N Engl J Med 2006; 354: 601-9.

應；非Ig E媒介型的反應依照Gell和Coomb的分類法即包括第二型至第四型的反應及原發性的過敏反應。有關盤尼西林過敏反應的分類，整理如表一<sup>4,5</sup>。

## 盤尼西林過敏原的研究

經過20世紀1960至1980年代20多年的研究，盤尼西林引起過敏的過敏原基本上已經明確。盤尼西林本身引起過敏反應較少，引起過敏反應的物質主要是盤尼西林的代謝產物<sup>6-8</sup>。盤尼西林代謝產物作為半抗原 (hapten) 與蛋白質結合的過程稱為半抗原化 (haptenization)。半抗原化後會形成半抗原-蛋白質化合物 (hapten-protein complexes) 是引起免疫反應及後續過敏反應的有效的抗原。具有過敏體質的病人在第一次使用時，會產生致敏，半抗原-蛋白質化合物經由抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell) 刺激Th2淋巴球 (type 2 helper T cell) 驅動B淋巴球產生對盤尼西林有特異性的Ig E抗體；在第二次使用後，盤尼西林或其代謝物和蛋白質所形成的化合物會被黏附在組織肥大細胞(mast

cell)或循環中的嗜鹼性白血球 (basophil) 上的IgE抗體辨識結合。結合後會活化肥大細胞，釋放許多的促發炎物質，引發立即型過敏反應。半抗原化過程中，盤尼西林的 $\beta$ -lactam ring會先被打開以和蛋白質結合，其中95%是形成penicilloyl determinant<sup>3,9</sup>；由於penicilloyl determinant是盤尼西林在人體內最主要的代謝產物因此被稱為主要決定抗原(major determinant) (圖一)；75%至90%的IgE媒介型過敏反應即由此化合物引起<sup>5,10</sup>。商用可獲得的主要抗原(Pre-Pen, Hollister-Stein, Spokane, WA)是由penicilloyl分子和輕度致免疫性的polylysine carrier所合成的試劑，稱為PPL(penicilloyl-poly-L-lysine)，或可稱為BPL(benzylpenicilloyl-polylysine)。盤尼西林也可以經由另外的代謝途徑被分解成其他的抗原決定物質，因為這些代謝物的量較小並會引發不同的免疫反應，所以被稱為次要決定抗原(minor determinant)，包括penicilloate、penilloate及盤尼西林本身；這些化合物所製成的皮膚試驗試劑稱為次要決定抗原混合液(minor determinant mixture，簡稱

表二：盤尼西林皮膚測試所需準備的試液

主要決定抗原試液(major determinant) · Benzylpenicilloyl poly-L-lysine (Pre-Pen® [Hollister-Stier Laboratories, Spokane, WA]) ( $6 \times 10^{-5}M$ )
次要決定抗原混合試液(minor determinant mixture) · Benzylpenicillin G ( $10^{-2}M$ , 10,000 units/ mL) · Benzylpenicilloate ( $10^{-2}M$ , 3.3 mg/mL) · Benzylpenicilloate (or penicilloyl propylamine) ( $10^{-2}M$ , 3.3 mg/mL).
陽性對照試劑(positive control) · 商業用組織胺(histamine) (1 mg/mL).
陰性對照試劑(negative control) · 生理食鹽水或稀釋液

\* 摘錄自參考文獻<sup>3,5</sup>  
 \* 非新準備的盤尼西林並不適合作為次要決定抗原的來源。盤尼西林應該是新鮮準備的或者是來自新鮮冷凍的來源。  
 \* 若病人之前反應為嚴重過敏反應，建議從100倍稀釋開始測試較佳。

MDM)。立即型過敏反應中約16%，由次要決定抗原引起<sup>10,11</sup>。

## 盤尼西林皮膚測試作法

盤尼西林皮膚試驗的作法是準備主要決定抗原試液（major determinant, penicilloyl-poly-L-lysine；商品名為Pre-Pen；Hollister-Stier Laboratories, Spokane, WA）、新配的benzylpenicillin G、其他的次要決定抗原混合試液（minor determinant mixture，簡稱MDM）、陽性對照組試劑（組織胺）及陰性對照組試劑（食鹽水或稀釋劑）等五種試劑，如表二。先用針刺（prick）方法，將一滴試液（測試試劑及對照組試劑）依序滴在前臂內側皮膚，然後將針頭從中間刺入皮膚內。15至20分鐘後，若膨疹（wheal）大於等於3毫米寬，則認為陽性。若為陰性反應，可再用皮內試驗法（intradermal）將測試試劑及對照試劑於前臂注射，一樣於15至20分鐘後觀察結果。若膨疹大於等於4毫米，則認為陽性<sup>3,12</sup>。詳細步驟如圖二。由於盤尼西林皮膚測試之對象是有免疫引起之

過敏反應病史者，故進行盤尼西林皮膚試驗時，一定要有能處理嚴重過敏反應（anaphylaxis）的醫師在現場，並預備急救藥物，包括腎上腺素（epinephrine 1:1000），抗組織胺(antihistamine)，血壓束帶（tourniquet），靜脈輸液(葡萄糖鹽水)等及相關醫療器材（如給藥用之靜脈留置針、插管設備、氣切包）<sup>13</sup>。

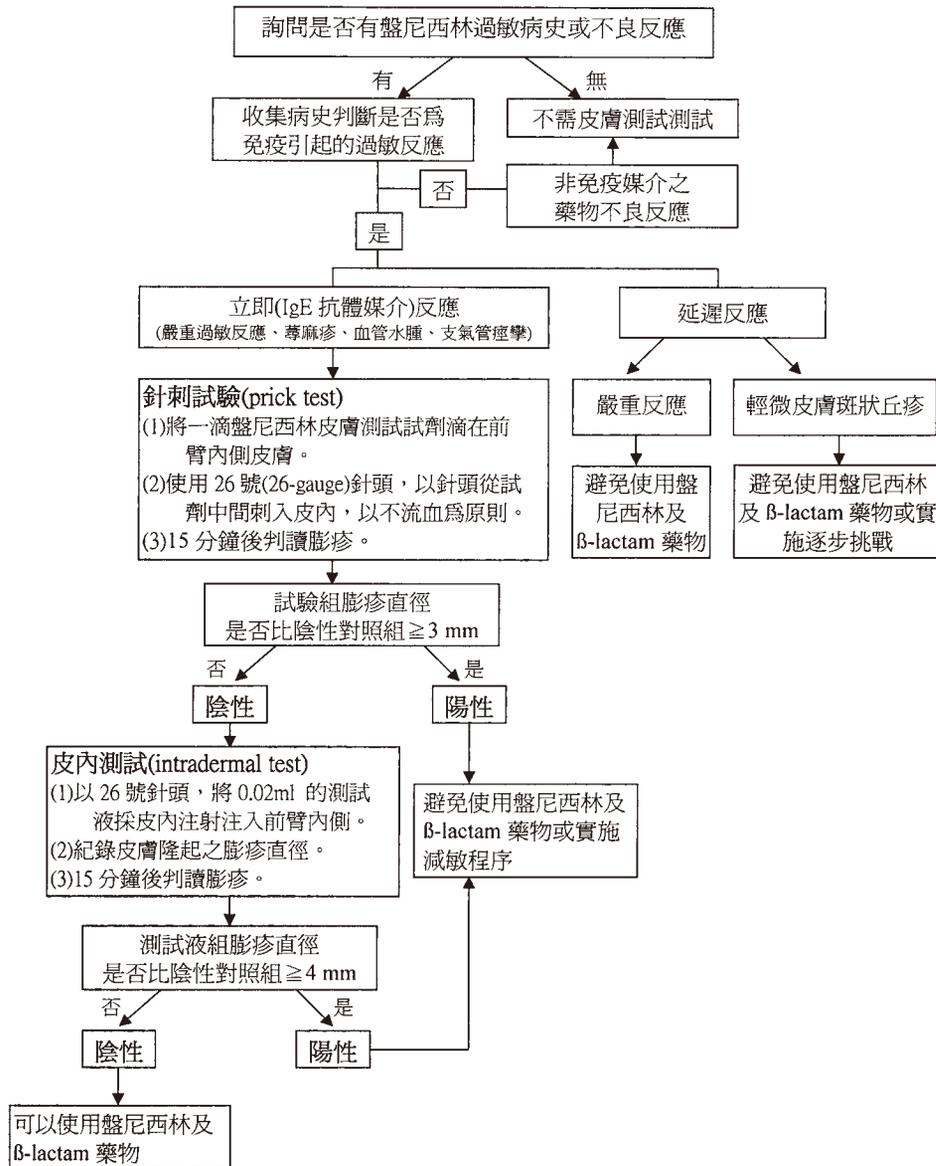
次要決定抗原混合試液目前並無商業的產品，在不同的機構中使用混合液成分可能會有不同。有關次要決定抗原混合試液的製備方式在先前的文獻中已有發表<sup>14,15</sup>。

若盤尼西林皮膚測試的方法不完整，例如：沒有做陰性對照組，則可能會造成錯誤的盤尼西林過敏反應的診斷，而造成抗生素的濫用和患者的醫療費用增加<sup>16</sup>。

## 盤尼西林過敏反應的流行病學

根據WHO的統計及其他研究顯示，各種盤尼西林藥物不良反應（adverse reactions to penicillin）在一般族群中的發生頻率為0.7%-10%。但是，威脅生命的嚴重過敏反應發生的機率是0.004%-0.015%<sup>5,17,18</sup>。曾有盤尼西林過敏反應（allergic reactions）病史的病人，若皮膚試驗反應陽性，在使用盤尼西林後產生Ig E媒介（立即型）型過敏反應的機率為50%-70%；若皮膚測試為陰性，產生反應的機率僅1-3%。不曾對盤尼西林發生過敏反應病史的病人，若皮膚測試為陽性，使用盤尼西林後發生Ig E媒介型（立即型）反應的機率約為9%；若皮膚測試反應為陰性，產生反應的機率僅0.5%。可見若皮膚測試為陰性，不論是否曾有過敏病史，發生IgE媒介型（立即型）反應的機率都十分的小<sup>19</sup>。

一個完整皮膚測試需要主要決定抗原及次要決定抗原同時被測試。組織胺及生理食鹽水分別用作為陽性對照組及陰性對照組測試。使用主要決定抗原及次要決定抗原試劑做皮膚測試是偵測盤尼西林過敏的黃金標準。如果只使用主要決定抗原做測試可以辨識出90%的過敏反應者，若再加上次要決定抗原混合液做測試則可使此測試的正確率接近100%<sup>20</sup>。97%~99%皮膚試驗陰性的病人可以容忍盤尼西林之使用<sup>16,20,21</sup>。



圖二：盤尼西林皮膚測試的流程

插圖說明：

1. 如果病人有多型性紅斑、史蒂芬-強森症候群或毒性表皮壞死症病史，盤尼西林皮膚測試的可用性較低。
2. 病人若正服用抗組織胺或三環抗憂鬱劑不應該接受盤尼西林測試。
3. 做盤尼西林皮膚試驗時，一定要有能處理嚴重過敏反應的醫師在現場，並預備急救藥物及相關器材。

## 盤尼西林過敏病史的角色

發生臨床盤尼西林過敏反應與陽性皮膚測試結果的關連性在過去曾有盤尼西林過敏反應病史的病人中較高；但是在過去不曾有過敏反應病史的病人中較低。Brown et al<sup>22</sup>利用PPL作為測試用試劑，將過敏反應病史定義為曾對盤尼

西林治療產生過敏反應例如：血管水腫、蕁麻疹、嚴重過敏反應。顯示33位有盤尼西林過敏反應病史且有陽性盤尼西林皮膚測試的病人中有9個病人（27.3%）在後續給與盤尼西林的治療過程中產生過敏反應；344位無過去盤尼西林過敏反應病史但盤尼西林皮膚測試陽性的病人

表三：如何分辨免疫媒介的反應 (immune-mediated reactions) 及非免疫媒介的反應 (nonimmune-mediated reactions) 的檢查表

這個反應是否有可能是由某種藥物已知的藥理作用造成？

Physicians' Desk Reference 可以提供處方藥物的非免疫引起的不良反應的相關資訊 (毒性、副作用、第二作用及藥物交互反應)。

這個反應是否是第一次劑量反應 (first-dose reaction) ？

第一次劑量引起的反應不是由免疫媒介的，或是能表示此病人過去曾有致敏感化 (sensitization)。致敏感化可能發生在過去曾接觸某種藥物且這些藥物彼此間含有共同的抗原決定物質。

這個反應的本質為何？

蕁麻疹、血管水腫、和嚴重過敏反應是由具有藥物特異性的 IgE 抗體媒介造成的，需要一段時間致敏感化 (意即，不會在第一次給與就發生)。這些反應也可能是由肥胖細胞直接釋放媒介物造成 (非免疫機轉)，在這種情形下，這些反應可以在第一次給藥時就發生。某些抗生素 (vancomycin 和 fluoroquinolones) 可以造成在沒有藥物特異性 IgE 存在下促成直接的肥胖細胞釋放；這樣的反應可能在重複給與此藥物時復發。斑狀丘疹是由 T 細胞媒介造成的反應。某些的血球減少是由 IgG 或 IgM 媒介的免疫反應造成的。

這個反應的發生病程為何？

立即型的反應 (如：在幾分鐘到幾小時間發生的) 表示是一個 IgE 媒介的反應並且是由已製造的 IgE 抗體造成的。藥物引起的溶血可以在給予完藥物很短的時間發生，如果已經有了既存的 IgG 抗體。延遲型的反應 (如：在幾天到幾個星期後發生的) 表示是經由具有藥物特異性的 T 細胞媒介機轉，這些反應包括了濕疹性、斑狀丘疹、水泡性紅疹。

中有 20 個病人 (5.8%) 在給與盤尼西林治療後發生過敏反應。這項結果顯示，病人若無過去盤尼西林過敏反應病史，即使盤尼西林皮膚測試陽性，使用盤尼西林產生過敏反應的風險遠低於有盤尼西林過敏反應病史者。在這個背景下，利用盤尼西林皮膚測試篩檢潛在的盤尼西林過敏反應，會造成大多數病人被避免使用這個藥物。在其他較小規模的研究顯示，對於存在有盤尼西林 IgE 抗體及曾有強烈盤尼西林立即型或加速型過敏反應病史 (例如：蕁麻疹及嚴重過敏反應) 的病人中，對於再使用盤尼西林挑戰 (challenge) 會有過敏反應的比率為 67%~100%<sup>23-26</sup>。因此，結合適當且正確的過去過敏反應病史及陽性的皮膚測試結果可以預測會有高危險性的陽性挑戰結果。

皮膚測試和過去發生盤尼西林過敏反應的時間間隔也曾被研究。Sullivan et al<sup>24</sup> 發現，在過去 6 至 12 個月曾有盤尼西林過敏反應者，會有高比例 (>90%) 的皮膚測試陽性率。隨著過去過敏反應發生距離皮膚測試時間的延長，會有陽性皮膚測試結果的比例會漸低。只有 22% 病人在發生過敏反應的 10 年後，會出現皮膚測試陽

性。Chandra et al<sup>25</sup> 報告在曾有過敏反應病史的兒童中，42 個起初的放射過敏吸附試驗 (radioallergosorbent test, 簡稱 RAST) 是陽性的，在一年後有 14 個兒童失去測試的反應性。

## 盤尼西林皮膚測試的安全性

當使用正確的試劑及步驟實施盤尼西林皮膚測試時，因為測試而發生之全身性不良反應是不常見的<sup>1</sup>。Ressler 和 Mendelson 的研究顯示，當病人依嚴謹的步驟做刮搔/皮內 (scratch/intradermal) 的盤尼西林皮膚測試時發生不良反應的機率是小於 1%，沒有嚴重的全身反應或死亡發生<sup>27</sup>。在一個 1710 個病人的回溯性研究發現病人先使用穿刺 (prick) 再使用或不使用皮內方式來實施盤尼西林皮膚測試，僅有兩個人 (0.12%) 發生全身性反應 (1 蕁麻疹/呼吸困難，1 蕁麻疹)，沒有病人死亡<sup>28</sup>。雖然盤尼西林皮膚測試造成的全身反應很罕見，在 1973 至 1983 年間的統計發現在美國發生過一個案例是因為盤尼西林皮膚測試而造成的死亡。這個死亡案例的原因是不正確的盤尼西林劑量及 penicilloyl polylysine 劑量而造成；並且在皮內測試前未做

prick測試<sup>29</sup>。因此，盤尼西林皮膚測試在使用正確的試劑及正確的技術時引發全身性反應和致死性的風險是極低的。

如果病人有多形性紅斑(erythema multiforme)、史蒂芬-強森症候群 (Stevens-Johnson syndrome) 或毒性表皮壞死症 (toxic epidermal necrolysis) 病史，盤尼西林皮膚測試的可用性就比較低<sup>3</sup>。因為此種測試對非IgE媒介型反應的預測效果不佳。有些醫師對曾有嚴重過敏反應的病人不做盤尼西林測試。因為還是害怕有極小的風險會再次發生嚴重過敏反應。病人若正服用抗組織胺 (antihistamine) 或三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants) 不應該接受盤尼西林測試，因為這些藥物的抗組織胺作用會減緩皮膚測試的反應。

### 使用盤尼西林皮膚測試對改變臨床抗生素使用的效果

在有β-lactam過敏病史的病人中，盤尼西林皮膚測試可以降低vancomycin及fluoroquinolones的用量及增加盤尼西林和cephalosporin的使用量。在一個六年的回顧研究中，共有101個病人接受盤尼西林皮膚測試，其中92位是陰性反應，5位是陽性反應，4位是intermediate反應。依據盤尼西林皮膚測試陰性的結果，共有96% (67/70) 的vancomycin，及96% (23/24) 的fluoroquinolones選用減少。其中並沒有因盤尼西林皮膚測試，及依據陰性的盤尼西林皮膚測試後使用盤尼西林及cephalosporin造成的嚴重副作用<sup>30</sup>。

在Mayo Clinic的一個改進計畫中，60位需進行選擇性骨科手術並且有盤尼西林或是cephalosporin過敏病史的病人，接受了過敏科醫師的會診及盤尼西林皮膚測試的評估。他們發現可以有效的降低預防性使用vancomycin的量<sup>31</sup>。在一個更大型的研究中發現，1030位需要外科手術並且有盤尼西林過敏病史的病人，經過過敏科醫師的會診及盤尼西林皮膚測試的評估措施後可將預防性使用vancomycin的比例從30% (歷史對照) 下降到16%( $P < 0.01$ )<sup>32</sup>。

### 各國的盤尼西林皮膚測試建議的準則

依據新英格蘭醫學雜誌對抗生素過敏處置建議的流程<sup>12</sup>，若病人有抗生素不良反應必需先詳細詢問病史及做身體檢查評估，以區分是否為過敏反應或是其他非經由免疫媒介的反應。這些的資訊對正確判斷是否真的有過敏反應病史及後續的治療是很重要的。表三提供了一些問題及答案可以幫助判斷此反應是否為免疫媒介的或是它可能是哪一種的免疫機轉引起。當病人需要評估抗生素過敏反應時，應盡可能的鼓勵提供所有和不良反應相關的醫療紀錄。接著區分過敏反應屬於立即型過敏反應或是為延遲型過敏反應。若屬於立即型過敏反應，則建議做皮膚測試實驗或檢驗血清胰蛋白酶以確認IgE媒介的過敏性反應存在。當皮膚測試為陽性時，應選擇停止使用該藥物；若無替代藥物且必需使用時應考慮減敏 (desensitization)。當皮膚測試為陰性，表示這個反應並不是IgE媒介型的反應，或是這個IgE抗體已經不再存在了；對這樣的病人給與盤尼西林發生立即性過敏反應的風險很低。同時與病人說明並溝通目前的檢查結果及治療原則。若屬於延遲型反應，則再區分是否為輕微的皮膚斑狀丘疹，或是嚴重的反應 (包括血球低下、免疫複和體疾病、過敏症候群、水泡性紅疹並且影響了皮膚外的器官例如肝臟)；若是屬於嚴重型反應必定需要停止使用藥物並和病人做完整的溝通及解釋；若是屬於輕微的皮膚斑狀丘疹除上述處置，還可以考慮使用逐步的挑戰方式(graded challenge)。逐步的挑戰又可稱為 測試劑量 (testing dose) 或是激發測試(provocation testing)，它的起始劑量(milligram)通常是高於減敏程序(microgram)，劑量的增加程度、及間隔長短取決於需要此藥物治療的急迫性。

關於盤尼西林，美國的指引(Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter)很明確的指出對於曾有IgE媒介型過敏反應病史的病患，臨床上有使用盤尼西林必要時，應考慮實施盤

表四、各國家的盤尼西林皮膚測試準則

國家	盤尼西林皮膚測試對象	若盤尼西林皮膚測試為陰性	若盤尼西林皮膚測試陽性或是盤尼西林皮膚測無法執行	參考文獻
美國	曾對盤尼西林產生IgE媒介型過敏反應的病患	可以使用盤尼西林及β-lactam藥物	避免使用盤尼西林及β-lactam藥物或實施減敏程序(desensitization)	1,36
加拿大	曾對盤尼西林產生IgE媒介型過敏反應的病患	可以使用盤尼西林及β-lactam藥物	避免使用盤尼西林及β-lactam藥物或實施減敏程序(desensitization)	37
中國大陸	使用盤尼西林類抗生素前均須進行皮膚試驗(皮膚試驗的方法和皮膚試液的配置仍值得商榷)	可以使用盤尼西林及β-lactam藥物	避免使用盤尼西林及β-lactam藥物或實施減敏程序	國家藥典委員會/中華人民共和國藥典2005年版
臺灣	各醫院的現行作法是欲使用盤尼西林之病人給藥前大多實施皮膚測試。在醫策會發行的台灣病人安全通報系統季刊(民國94年4月,創刊號)中,「使用抗生素過後導致過敏性休克」之學習教案一文中曾有建議「對於未有盤尼西林類抗生素過敏病者,常規進行盤尼西林皮膚敏感試驗並不符合成本效益(cost effective)」。			
日本	依據日本厚生勞動省醫藥食品局在2004年(平成16年)有關注射用抗菌素製劑、磺胺製劑及合成抗菌劑之「重要的基本的注意」部分所做的修改指示 <sup>38</sup> ,將本來有關休克的內容,及事前希望能實施皮內測試的規定予以刪除。將內容修改為: 因為沒有確實能預知休克、嚴重過敏反應的方法,建議採取以下措施: 1.給藥前需對病人既往病史進行充分的問診,尤其是抗菌素等藥物的過敏經歷必定要確認。 2.在給病人藥物時,必需準備對於休克的急救處置。 3.在給病人藥物開始時到結束後,應使病人保持在安靜的狀態,進行充分的觀察。特別在剛開始給藥後,需要非常注意觀察。			

尼西林之皮膚測試,且對盤尼西林皮膚測試試劑內容及作法均有詳細描述。加拿大的指引和美國大致相同。表四彙整了美國、加拿大、台灣、中國大陸及日本對盤尼西林皮膚測試的相關規定。

台灣目前的現況,對於盤尼西林皮膚測試試劑的內容並無明確規定,實施程序也無明確規定;且對於所有需要投與盤尼西林類抗生素的患者,均進行皮膚測試。若按目前臨床上每天使用的方法將面臨以下問題:使用新配的盤尼西林為盤尼西林測試之試劑,此成分僅為次要抗原混合液之一部分,勢必將無法檢測出95%以上真正盤尼西林過敏的病患;另外,目前之測試方法並無使用陽性及陰性對照組,對結果的偽陽性及偽陰性也無法排除,也影響試驗的正確性。若對每一個病人都實行完整的盤尼西林皮膚測試,亦是不符合成本的。

## 台灣法界的改變

在1950至1958年間,是台灣地區盤尼西林過敏反應引起醫療糾紛最熾盛的時期,其後即

因醫師畏懼使用盤尼西林,使案件數目銳減。台灣省衛生處曾於民國四十三年通令全省醫療機構醫師在注射盤尼西林前,應先做皮膚測驗以策安全;司法行政部也在民國四十四年令飭司法機關對盤尼西林過敏反應死亡案件,依照省政府前令,以事先有無做皮膚反應試驗為判案的根據。唯臨床上的事實卻顯示(以該年代的醫學知識而言),以皮膚測試決定個人對盤尼西林的過敏性,並不可靠,甚至連皮膚測試都會令病人過敏休克致死。

民國五十五年,由於台灣省醫師公會一再提出建議,終經司法行政部同意,由內政部邀請司法及醫學兩方面專家,召開關於盤尼西林所引起醫療責任問題之聯席會議,協調司法及醫學兩方面人士對此問題之觀點,由內政部具函司法行政部及省政府衛生處,再依職權分別「函知各法院參酌依法辦理」並「通飭全國醫師遵行」。該等「函」雖不具法律的約束力,但是已代表當時醫法兩界建立的共識,並對所涉及問題的疑義,具有「釋示」的功能,而且多數司法人員在法律實務上也多採行此項觀

點。檢附該「函」內容如后：

注射盤尼西林應注意事項(內政部五十五年六月二十八日台內衛字第二〇五一八一號函司法行政部)

一、關於使用盤尼西林糾紛一案，經本部邀集有關機關、醫學專家會商，當經決定函請省政府轉飭省衛生處遵照結論事項辦理，並各抄送副本在案。茲准台灣省政府五月二十一日府衛一字第三七七五〇號函復請轉函 貴部分飭各級司法機關對於注射盤尼西林發生糾紛在審判時切勿以未事先試驗視為醫師對藥劑過敏性反應之應注意義務等由到部。

二、查盤尼西林皮膚試驗一事，幾經詳細研究，認定其可靠性不大，且其單位及用量用法均無一定標準可資認定，遠非一般普通醫師能力所及，該項皮膚試驗繼續與否，以不宜作硬性規定，惟醫師在注射盤尼西林前後應切實注意下列各點：

1.醫師在注射盤尼西林前應詳細查詢患者過去對盤尼西林有無過敏反應，其以往未注射盤尼西林之患者亦應詳詢過去對其他藥物有無發生過敏反應，均應記入病歷。

2.醫師對患者注射盤尼西林後應告知患者須在診所內休息三十分鐘，在此時間內醫師應隨時注意該患者有無反應現象。

3.醫師並準備一般急救藥物，以備病患一旦發生過敏反應時實施急救<sup>33</sup>。

至此，台灣法界、醫界對盤尼西林皮膚測試的臨床實施應注意事項，及是否應把有無做施作皮膚測試列為盤尼西林過敏法律案件的審判標準已有共識。但這段歷史也反應出來了，臨床醫師對使用盤尼西林的恐懼其來有自（來自過去年代對盤尼西林過敏原的研究尚不足，及司法上曾將有無做皮膚測試視為盤尼西林過敏休克致死訴訟醫師方面的應注意義務）；及因為盤尼西林皮膚測試的試劑、作法未統一而造成的長期誤導；包括：將皮膚測試訂定為每個欲投與盤尼西林的病人皆須實施的步驟以作為保護醫師的方法，誤以為皮膚測試的試劑僅是fresh penicillin及陰性對照組試劑（食鹽水或稀釋劑）的錯誤作法、誤以為盤尼西林皮膚測

試本身就很危險……。

## 浮現出的問題點及今後的課題

主要決定抗原試液（major determinant、benzylpenicilloyl-polylysine, PrePen）的商用製劑目前國內並無引進；次要決定抗原混合試液（minor determinant mixture, MDM）目前有能力自行配製的也僅限於少數學術研究機構。因此國內並無能力執行正確之盤尼西林皮膚測試。有必要引進此類的商用製劑並使其使用更為普遍。

北美地區唯一含有benzylpenicilloyl-polylysine成分的盤尼西林皮膚測試商用產品是Pre-Pen，可是很不幸的這個產品因生產的不規則問題曾於2000年暫停供應。由Hollister-Stier Laboratories（Spokane）於2001年重新供應此產品，也只供應了三年，於2004年Hollister-Stier Laboratories自願把Pre-Pen從北美市場中撤除（推測可能是生產的量不足，以致價格不符合成本）。於2005年，在歐洲生產benzylpenicilloyl-polylysine的Allergopharma藥廠也將產品停產了。目前於市場上並無核可的替代產品。很多臨床醫師因此被迫放棄了盤尼西林皮膚測試的使用。有關盤尼西林皮膚測試試劑替代產品的資料是尚不明確的，雖然仍有其他體外（in vitro）的實驗是測試可以選用；而且，如果病人疑似有盤尼西林過敏反應，確實需要此藥物的治療，可以接受去敏感的措施。然而，大部分的醫師更希望商用的benzylpenicilloyl-polylysine能早日重返市場；以及次要決定抗原混合液的商用化產品可供使用<sup>34</sup>。

完整之盤尼西林皮膚測試該由誰來執行？目前台灣普遍的作法是由護士執行以fresh penicillin稀釋液作為皮內注射試液的方式執行，然後由臨床醫師來判讀是否為陽性反應。依據歐美文獻的建議，大多建議會診過敏專科醫師來執行並判讀此項測試，至於台灣應該如何實施，仍有待醫界的共識。若台灣要仿效這樣的方式，那麼健保如何給付等問題亦應有所配套，才能真正落實執行。

住院的病人的藥物過敏反應如何落實由統

一的系統來維護管控，以確保病人藥物過敏反應病史及做過類似皮膚試驗之記錄完整正確。

## 結論及建議

依據現行醫療資源及國外的文獻標準，建議在給予盤尼西林類藥物前，應仔細詢問病人盤尼西林過敏反應病史並記載於病歷之中。若未曾有盤尼西林過敏反應病史，建議不需要做皮膚測試，但是在給藥中及給藥後的過程中應注意是否發生過敏反應，並有急救藥品及相關器材之存在；當發生過敏反應，立即實施完善之急救措施。若曾有盤尼西林過敏反應病史，建議避免使用盤尼西林；否則應對病史中曾有IgE媒介型過敏反應的病患（如嚴重過敏反應、血管水腫、蕁麻疹及支氣管痙攣）且臨床上有使用盤尼西林之必要者，考慮使用正確且完整之試劑實施盤尼西林皮膚測試，以維護後續之正確用藥及病人安全。但是目前缺乏正確試劑，正確的操作盤尼西林皮膚測試只是緣木求魚，所以試劑組套之研製生產應是國內生技製藥界可考慮積極發展者。

## 參考文獻

1. Joint Task Force on Practice Parameters. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665-700.
2. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 405-10.
3. Greenberger PA. Part B: allergic reactions to individual drugs: low molecular weight. In: Grammer LC, Greenberger PA, eds. *Patterson's Allergic Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 335-59.
4. Gell PGH, Coombs RRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and diseases. In: Gell PGH, Coombs RRA, Hachmann PJ, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1975; 761-81.
5. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001; 285: 2498-505.
6. Levine BB. Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. I. Delayed allergic cross-reactions among penicillin G and its degradation products. *J Exp Med* 1960; 112: 1131-56.
7. De Weck AL, Eisen HN. Some immunochemical properties of penicillenic acid. An antigenic determinant derived from penicillin. *J Exp Med* 1960; 112: 1227-47.
8. Levine BB, Ovary Z. Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. III. The N-(D-alpha-benzylpenicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. *J Exp Med* 1961; 114: 875-904.
9. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966; 275: 1115-25.
10. 孫幸筠、王振泰、張上淳。盤尼西林(penicillin)過敏反應、皮膚試驗、及減敏。內科學誌 2005; 16: 181-9.
11. Sogn DD, Evans R, 3rd, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1025-32.
12. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006; 354: 601-9.
13. 謝貴雄。盤尼西林皮膚試驗之方法。臨床醫學 1986; 18: 133-5.
14. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagents of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969; 35: 445-55.
15. Ressler C, Neag PM, Mendelson LM. A liquid chromatographic study of stability of the minor determinants of penicillin allergy: a stable minor determinant mixture skin test preparation. *J Pharm Sci* 1985; 74: 448-54.
16. Harris AD, Sauberman L, Kabbash L, Greineder DK, Samore MH. Penicillin skin testing: a way to optimize antibiotic utilization. *Am J Med* 1999; 107: 166-8.
17. Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1785-90.
18. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 159-88.
19. Adkinson NF, Pongracic J. Drug allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, ed. *Allergy*. London: Mosby 2001; 155-62.
20. Erffmeyer JE, Blaiss MS. Proving penicillin allergy. *Postgrad Med* 1990; 87: 33-41.
21. Arroliga ME, Pien L. Penicillin allergy: consider trying penicillin again. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 313-26.
22. Brown BC, Price EV, Moore MB, Jr. Penicilloyl-polylysine as an intradermal test of penicillin sensitivity. *JAMA* 1964; 189: 599-604.
23. Chandra RK, Joglekar SA, Tomas E. Penicillin allergy: anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin. *Arch Dis Child* 1980; 55: 857-60.
24. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171-80.
25. Warrington RJ, Simons FE, Ho HW, Gorski BA. Diagnosis of

- penicillin allergy by skin testing: the Manitoba experience. *Can Med Assoc J* 1978; 118: 787-91.
26. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 339-45.
27. Ressler C, Mendelson LM. Skin test for diagnosis of penicillin allergy--current status. *Ann Allergy* 1987; 59: 167-70.
28. Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 363-5.
29. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-77.
30. Nadarajah K, Green GR, Naglak M. Clinical outcomes of penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 541-5.
31. Li JT, Markus PJ, Osmon DR, Estes L, Gosselin VA, Hanssen AD. Reduction of vancomycin use in orthopedic patients with a history of antibiotic allergy. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 902-6.
32. Park M, Markus P, Matesic D, Li JT. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 681-7.
33. 吳正吉。台灣地區盤尼西林過敏反應醫療糾紛概況。臨床醫學 1986; 18: 103-6.
34. Schafer JA, Mateo N, Parlier GL, Rotschafer JC. Penicillin allergy skin testing: what do we do now? *Pharmacotherapy* 2007; 27: 542-5.
35. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107: 204-15.
36. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S483-S523.
37. Sussman GL, Davis K, Kohler PF. Penicillin allergy: a practical approach to management. *Can Med Assoc J* 1986; 134: 1353-6.
38. 医薬品・医療用具等安全性情報 No.207. (Accessed at <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/11/h1125-1.html>.)

# A Review and Practical Advice of Penicillin Allergy and Penicillin Skin Test

Sheng-Kang Chiu, and Feng-Yee Chang

*Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

The aim of the article is to clarify the value of penicillin skin test and develop the consensus to correct the improper practice. By reviewing and analyzing Chinese and English literatures, the article focus on the mechanism of penicillin allergy, the correct steps to perform penicillin skin test, the indication, the limitation, the safety and the current law issues of penicillin skin test. According to current medical knowledge and the guideline of other countries, physicians should ask detail allergic history and record it on the chart before administering penicillin to a patient. If the patient did not have past history of penicillin allergy, penicillin skin test is not suggested to perform. Physicians need to be aware of the occurrence of allergic reactions and keep the available resuscitation equipment during the administration and after the administration of penicillin. If the patient had a history of penicillin allergy, which was not a severe reaction and penicillin is the best choice of treatment for the patient, the suggestion is to perform penicillin skin test to identify the risk of immediate penicillin reactions. The current medical practice in Taiwan is educated to perform this skin test on every patient who needs the use of penicillin but this practice is against international guideline. There is no available optimal reagent for penicillin skin test in Taiwan. Hence, we need a comprehensive understanding on who need the test and how to perform the test correctly. ( J Intern Med Taiwan 2009; 20: 58-69 )