

# 盤尼西林過敏註記的現今觀念及實務建議

廖雅淳<sup>1</sup> 吳明芬<sup>2</sup> 廖怡茹<sup>2</sup> 劉素蘭<sup>3</sup> 黃惠美<sup>3</sup> 施智源<sup>4</sup> 吳明儒<sup>1</sup> 劉伯瑜<sup>1</sup>

臺中榮民總醫院<sup>1</sup> 內科部<sup>2</sup> 藥學部<sup>3</sup> 護理部<sup>4</sup> 感染管制中心

## 摘要

自從西元 1950 年代起，盤尼西林 (penicillins) 的使用拯救了數以百萬計的感染症病人。然而在西元 1945 年間，盤尼西林過敏反應被報導後，大部分臨床醫師對於曾註記盤尼西林過敏的病人，多選擇相對廣效性的抗生素作為替代治療，進而衍生許多相關問題。近年來，越來越多的研究指出多數註記為盤尼西林過敏反應的病人並沒有真正的盤尼西林過敏反應，而且盤尼西林過敏反應會隨著時間的過去而降低其後產生過敏反應的機會。文獻也指出，曾註記盤尼西林過敏的病人會增加多重抗藥微生物的感染率以及增加手術傷口感染的機會。因此重新評估臨床病人的風險層級，並評估過去當下盤尼西林過敏反應的嚴重度、時間以及耐受性，將有助於評估病人是否可以接受盤尼西林及類似結構之藥物，進而減少廣泛性抗生素的使用，達成有效的治療結果。

**關鍵詞：**盤尼西林過敏 (Penicillin allergy)  
頭孢子菌素 (Cephalosporins)  
過敏反應 (Hypersensitivity)

## 前言

自從西元 1950 年代起，盤尼西林的使用拯救了數百萬的感染症病人，其中包含小孩、孕婦。盤尼西林被廣泛的使用於治療敗血症、腦膜炎、心內膜炎以及其他威脅生命的感染症病人。盤尼西林 G (Penicillin G) 也是唯一被建議用於預防母嬰垂直感染梅毒的治療藥物。然而，在西元 1945 年間盤尼西林過敏反應被報導後，臨床醫師大多對於曾經註記盤尼西林過敏病史的病人，會選擇其他相對廣效性的替代抗生素進行治療，進而增加抗藥性細菌的產生，以及增加手術傷口感染的機會。近年來有著日益增加的文獻探討這一個議題，並且提供可行解決

的方案。本文旨在回顧近期的相關研究，探討臨床相關的盤尼西林過敏分類及流行病學，進而延伸至臨床上盤尼西林過敏反應病史的註記對於感染症致病菌的影響，最後提供如何重新評估盤尼西林的過敏反應病史註記的建議。

## 盤尼西林過敏機轉及流行病學

### 一、盤尼西林結構與過敏之關聯

#### (一) 盤尼西林的結構及交叉反應 (cross-reactivity)

Beta-lactam 類的抗生素包含盤尼西林 (penicillins)、頭孢子菌素 (cephalosporins)、碳青黴烯 (carbapenems)、單環內醯胺類 (monobactams)、和 β-內醯胺酶抑制劑 (beta-lactamase inhibi-

tors)。盤尼西林類藥物的結構包含 thiazolidine ring、 $\beta$ -lactam ring 還有隨著各式藥物相異的側鏈(R1)。相較於早期的研究而言，近年的研究大多指出盤尼西林和其他抗生素產生交叉過敏反應的機會不高。舉例而言，早期認為盤尼西林和頭孢子菌素有超過 5% 的交叉反應<sup>1</sup>；近期研究則發現在確認為盤尼西林皮膚測試陽性的病人，只有小於 2% 會對頭孢子菌素產生交叉反應(見圖一)<sup>2</sup>。但是對胺基盤尼西林(amino-penicillins)產生過敏反應的病人，其對於胺基頭孢子菌素(aminocephalosporins)則有著較高的過敏比例<sup>3</sup>。南歐的研究則顯示對於盤尼西林過敏的病人，其中 25 至 35% 會選擇性的對胺基盤尼西林產生交叉反應<sup>2,4</sup>。過去的研究認為，約有 10% 對盤尼西林過敏的病人，會對於頭孢子菌素及碳青黴烯產生交叉反應<sup>5</sup>。而近期研究結果則顯示，盤尼西林、頭孢子菌素及碳青黴烯之間，產生交叉反應的比例小於 1%<sup>2,3,5,6</sup>。

有文獻針對 131 名曾對盤尼西林出現過敏反應，且大部分為過敏性休克(anaphylaxis)的病人，同時確認盤尼西林皮膚測試為陽性者進行前瞻性研究(prospective study)。結果發現，其中 129 名對 cefazolin 及 ceftibuten 的皮膚測試為陰性的病人，均能耐受 cefazolin 及 ceftibuten 的挑戰測試(challenges)，表示對於盤尼西林出現 IgE 媒介型過敏反應(IgE mediated)的病人，能夠安全的接受側鏈結構異於盤尼西林的頭孢子菌素治療<sup>7</sup>。

## (二) 盤尼西林過敏的主要及次要決定子(見圖二)

大多數對盤尼西林過敏的病人並非對完整的藥物分子過敏，而是對體內盤尼西林降解物與自身蛋白共價連接產物過敏，因此使用藥物溶液進行皮膚測試不足以識別大多數病人的過敏症。現行開發的盤尼西林皮膚測試是依據過敏反應的主要與次要決定因子來做為試劑。

1. 主要決定子(major determinants)：由 beta-lactam 環和血漿中的 polylysine matrix 結合，產生 penicilloyl polylysine (PPL)。

2. 次要決定子(minor determinants)：和

carboxyl 和 thiol 共價結合的物質，包含 penicillin G、penicilloate 和 penilloate。

## 二、流行病學

### (一) 盤尼西林過敏的自然進程

許多研究顯示，盤尼西林過敏反應並不是終身持續存在的現象。在 1981 年位於美國的回溯性研究(retrospective study)發現，在盤尼西林皮膚測試結果陽性後的十年或十年以上後，進行重複測試，其結果仍為陽性的機會只有 22%。遠低於在皮膚測試結果陽性後七至十二個月後進行盤尼西林皮膚測試的陽性率(73%)<sup>8</sup>。另一個於西班牙的前瞻性研究(prospective study)，針對 31 名盤尼西林皮膚測試陽性的受試者，於一年後進行重複測試則顯示只有 81% 的受試者仍為盤尼西林皮膚測試陽性。而五年後重複測試，僅剩 67% 的受試者持續呈陽性結果<sup>9</sup>。在頭孢子菌素陽性的皮膚測試亦有類似的結果，顯示其過敏反應並不是終身持續存在的現象<sup>10</sup>。此外部分曾對 amoxicillin 出現 serum sickness-like reaction 的孩童，後續再進行挑戰測試時，並不會出現相關的反應，顯示該反應並非永久存在<sup>11</sup>。

### (二) 盛行率

雖然盤尼西林過敏是最常見出現在醫療紀錄上的藥物過敏反應。然而根據不同區域與族群，其盛行率差異甚大，約落於 6% 至 25%<sup>12,13</sup>。其中最常見的過敏反應型態為輕微的皮膚反應，例如蕁麻疹及斑性丘狀疹。而近年來越來越多的證據指出，盤尼西林過敏並不常見。調查顯示，2007 年美國 411534 位病人的醫療紀錄中出現盤尼西林過敏的比率在女性為 1.4%；男性則為 1.1%<sup>14</sup>。1996 年的文獻顯示盤尼西林過敏的發生率為 7.8%，而其中 22% 的個案其盤尼西林皮膚測試為陽性<sup>15</sup>。在美國另一個針對加利福尼亞州聖地牙哥(San Diego County)的凱薩醫療保險健康照護計劃(Kaiser Permanente Health Care Program)裡 3469 位受試者的縱貫性研究中，所有的受試者均接受 penicillin、penicilloyl-poly-lysine、penilloate、

penicilloate 及 amoxicillin 的過敏反應測試以確認是否有過敏反應，而結果顯示盤尼西林過敏反應測試的陽性率從 1995 年的 15%，下降至 2007 年的 3%，以及 2013 年的 0.8%<sup>16,17</sup>。在英國的大規模研究也顯示，在 35 年共 10 億的治療過程，僅有一位個案因口服 amoxicillin 而發生致命性的過敏反應<sup>18</sup>。

### 三、盤尼西林的過敏反應

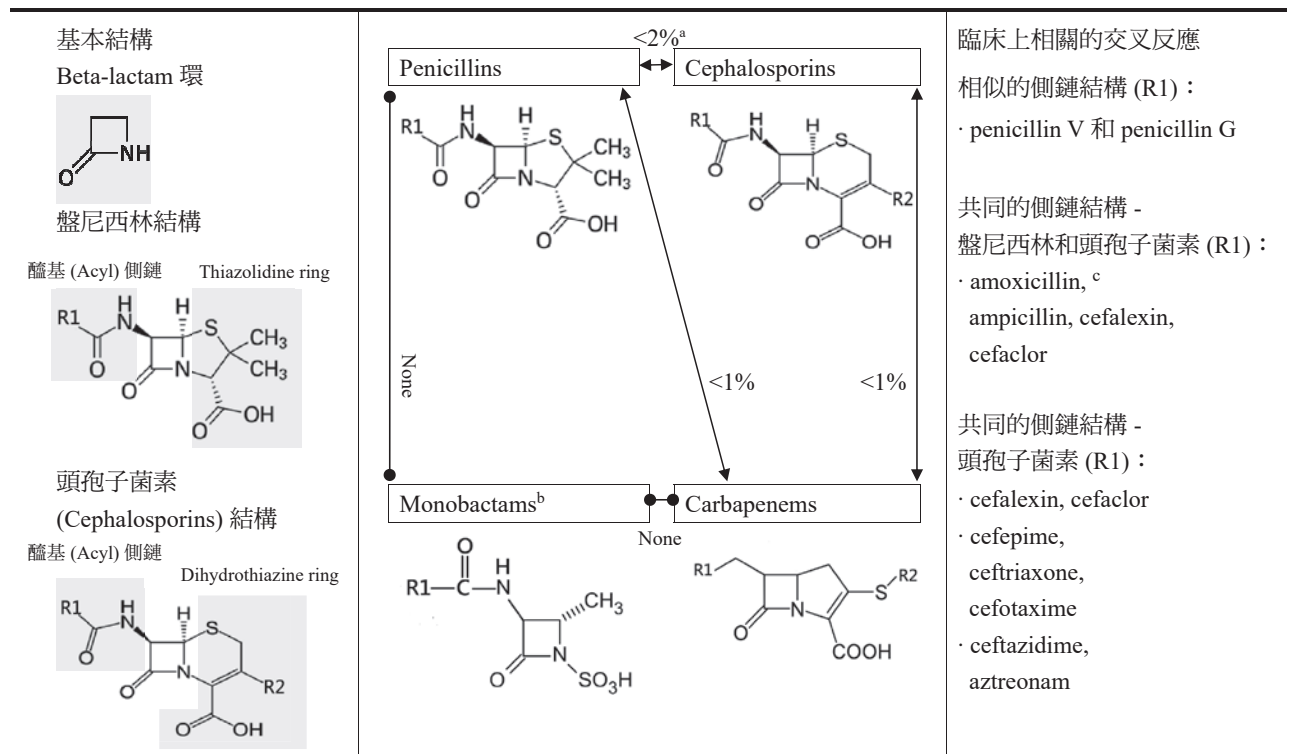
#### (一) 疑似抗生素過敏的分類與替代藥物建議

臨床上常常可以發現，部分抗生素不良反應雖然與免疫機制無關，然而還是被臨床人員

註記為過敏反應。這樣的作法可能造成後續治療上的困擾。表一將臨床上常見被歸咎為抗生素過敏的現象歸納為 Type A (與過敏反應無關的不良反應)、Type B 的過敏反應、類過敏反應。並分述其機轉、臨床實例與治療建議，提供臨床醫師參考。

#### (二) 立即型過敏反應 (IgE-mediated hypersensitivity, 第一型過敏反應)

多數近期的研究顯示，使用包含主要及次要決定子的盤尼西林皮膚測試，其陰性預測值約為 98%；仍有著 2-3% 的偽陰性反應<sup>19</sup>。



Beta-lactam 類的抗生素包含：盤尼西林 (penicillins)、頭孢子菌素 (cephalosporins)、carbapenems 和 monobactams。

圖一左側顯示 beta-lactam 抗生素的基本結構，而交叉反應 (cross-reactivity) 可能出現於 beta-lactam 環、緊鄰的 thiazolidine 或 dihydrothiazine 環，以及側鏈 (R1 或 R2)；頭孢子菌素 (cephalosporins) 同時帶有 R1 及 R2 的側鏈；而盤尼西林只有 R1 的側鏈。儘管交叉反應的機轉不盡相同，大部分真實的交叉反應多半是來自於 R1 的側鏈，在 IgE 媒介型過敏反應的患者，相同的側鏈有最高的風險，然而因類似但不完全相同的側鏈，或是相似的 R2 的側鏈產生的過敏反應，仍是可能發生且曾經被報導。

<sup>a</sup> 除了擁有共同組成的 ampicillin 和 cephalosporins 例外。

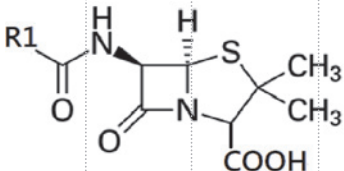
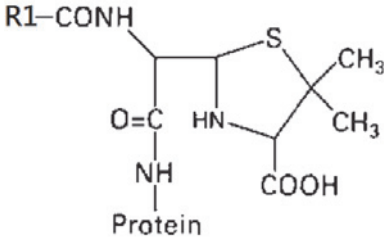
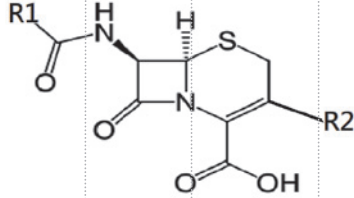
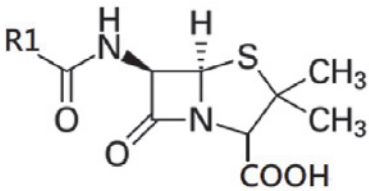
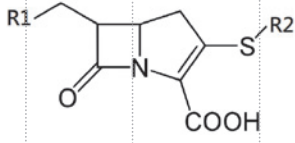
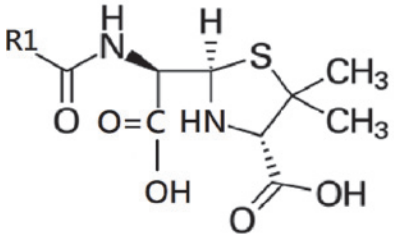
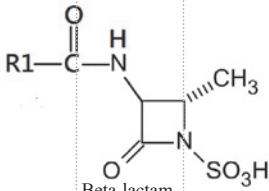
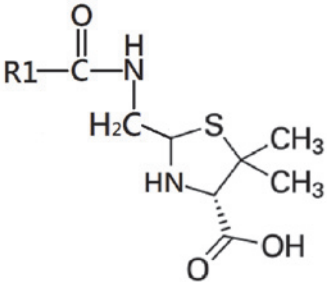
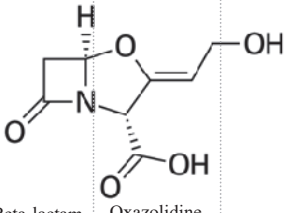
<sup>b</sup> 除了擁有相同的 R1 側鏈的 aztreonam 及 ceftazidime 例外，Monobactams 和其他 beta-lactam 類抗生素不會產生交叉反應 (cross-reactivity)。

<sup>c</sup> Amoxicillin 和 ampicillin 與 aminopenicillins 有類似的結構，需考慮彼此可能產生交叉反應；同時亦可能與 cephalosporins 有共同的 R1 側鏈而產生交叉反應。

Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet. 2019; 393(10167): 183-98.

Devchand M, Jason AT. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. Aust Prescr. 2019; 42(6): 192-99.

圖一：Beta-lactam 類的抗生素間的交叉反應 (cross-reactivity) 比例。

<p>Penicillin</p>  <p>Side-chain ring ring</p>	<p>主要決定子 (major determinants)</p>  <p>Protein</p>
<p>Cephalosporin</p>  <p>Side-chain ring ring Side-chain</p>	<p>次要決定子 (minor determinants)</p> <p>盤尼西林 (Penicillins)</p> 
<p>Carbapenem</p>  <p>Side-chain ring ring Side-chain</p>	<p>Penicilloate</p> 
<p>Monobactam</p>  <p>Side-chain ring</p>	<p>Penilloate</p> 
<p>Clavulanic Acid</p>  <p>ring ring</p>	

Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. N Engl J Med. 2019; 381(24): 2338-51.

圖二：盤尼西林及β-內酰胺類抗生素的結構及盤尼西林的主要 (major) 和次要決定子 (minor determinants)。



表一：抗生素過敏的分類

分類	機轉	臨床表現	常見抗生素舉例	替代抗生素使用建議
Type A 不良反應 (adverse reactions)- 非免疫媒介相關 (non-immune-mediated)				
輕中度 (non-severe)	非免疫媒介相關藥理學上可能發生之不良反應	噁心、嘔吐、腹瀉、搔癢 (無出疹)	Beta-lactam	各類皆可用
嚴重 (severe)		腦炎、腎功能損傷、肌腱損傷 (tendinopathy)	Cefepime、aminoglycosides、fluoroquinolones	僅避免使用會造成反應的該抗生素
Type B 不良反應 (adverse reactions) – 免疫媒介相關 (immune-mediated)				
第一型	IgE 媒介型 (IgE-mediated)	蕁麻疹、血管神經性水腫 (angioedema)、支氣管痙攣 (bronchospasm)、過敏反應 (anaphylaxis)	盤尼西林 (Penicillin)、頭孢子素類 (Cephalosporins)	避免使用會造成反應的該抗生素，並須注意使用同類或類似結構之抗生素
第二型	抗體媒介的細胞損傷 (antibody-mediated cell destruction)	溶血性貧血 (hemolytic anemia)、血小板低下 (thrombocytopenia)、血管炎 (vasculitis)	盤尼西林 (Penicillin)、頭孢子素類 (Cephalosporins)	
第三型	IgG 或 IgM 及補體媒介 (IgG or IgM and complement)	發燒、紅疹、關節痛 (arthralgia)	盤尼西林 (Penicillin)、Amoxicillin、Cefaclor	
第四型	T 細胞媒介型 (T cell mediated)	斑丘疹 (maculopapular exanthema)、全身性藥物反應及嗜酸性球增多 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)、史蒂芬強森症候群 (Steven-Johnson syndrome)、毒性表皮溶解 (toxic epidermal necrolysis)、急性廣泛性發疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis)	Beta-lactams、Glycopeptides、Sulfonamides	避免使用會造成反應的該抗生素，並須注意使用同類或類似結構之抗生素
類過敏反應 (anaphylactoid reactions) – 非免疫媒介相關 (non-immune-mediated)				
非 IgE 媒介 (non-IgE-mediated)	直接刺激肥大細胞 (mast cell) 或嗜鹼性球活化 (basophil activation)	潮紅 (flushing)、搔癢 (itching)、蕁麻疹 (urticaria)、血管神經性水腫 (angioedema)	Vancomycin、Macrolides、Fluroquinolones	降低給藥速度或給予預防性藥物 (例如抗組織胺或類固醇)

Devchand M, Jason AT. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. Aust Prescr. 2019; 42(6): 192-99.

在美國使用的檢驗套組中，次要決定子包含 amoxicillin；而其最常見用於盤尼西林過敏測試的試劑為 penicilloyl polylysine 及 benzyl penicillin<sup>20</sup>。全球可用的盤尼西林皮膚測試試劑中，主要決定子使用 penicilloyl polylysine，搭配次要決定子 benzyl penicillin；接續進行 amoxicillin 的挑戰試驗。在非高風險的病人中，有大於 95% 的陰性預測值。

研究顯示在歐洲及澳洲，病人出現特定側鏈反應 (side chain-specific reaction) 較美國少

見。而在盤尼西林皮膚測試為陰性的病人中，出現選擇性對於 aminopenicillins 及 clavulanic acid 致敏 (sensitization) 的頻率增加。因此在高風險的病人，其檢驗套組若能包含 amoxicillin 作為次要決定子，會提高檢測結果的敏感性<sup>19,21</sup>。在無法取得上述檢驗套組的區域，對於可能產生潛在 amoxicillin 及盤尼西林的 IgE 相關免疫反應的族群，若盤尼西林皮膚測試為陰性，搭配使用口服 amoxicillin 挑戰測試，一般被認為是可以接受的檢查方式。

### (三) 延遲型過敏反應 (delayed-type hypersensitivity or cell-mediated, 第四型過敏反應)

盤尼西林的主要決定子和次要決定子穿過表皮或真皮，和皮膚內的蛋白質以共價或非共價的形式結合，抗原呈現細胞辨識抗原免疫複合物；而抗原呈現細胞將抗原肽複合物呈現給輔助 T 細胞 (T helper cells)，導致 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> T cell 的增生，而產生局部細胞激素 (cytokines) 的釋放和發炎反應<sup>22</sup>。過去的前瞻性研究對於嚴重皮膚的藥物反應的敏感性進行測試，顯示延遲性皮內測試 (delayed intradermal testing) 相較於貼膚測試 (skin patch test) 可以有更佳的敏感性。特別是針對斑性丘疹 (maculopapular exanthema)、全身性藥物反應伴隨嗜酸性球增多 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 和急性廣泛性發疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis)<sup>23</sup>。

### 四、盤尼西林過敏的基因風險

延遲型盤尼西林過敏反應與 HLA class 的表現和細胞激素 (interleukins 4、10 和 18) 的基因型有關係<sup>24</sup>。在北歐人種的族群，Flucloxacillin 引起的肝功能損傷和 HLA-B\*57:01 成強烈相關性<sup>25</sup>。過去研究也顯示 Amoxicillin-clavulanic acid 引起的肝功能損傷，和 HLA-DRB1\*15:01 及其單套型 DQB1\*06:02 還有 HLA-A\*02:01 有著強烈相關性<sup>24,26</sup>；但是和其他 beta-lactams 的抗生素無顯著交叉反應。目前整體而言這些 HLA 等位基因和藥物引起的肝功能損傷尚未常規應用於臨床中，需要更多的研究。

## 過度註記盤尼西林過敏反應所造成的臨床問題及影響

### 一、盤尼西林過敏反應的真實性

雖然約有 10% 的病人，自述其具有盤尼西林的過敏史。然而其中只有小於 1% 的病人，是真正對盤尼西林過敏<sup>6,27</sup>。在美國住院病人紀錄裡約有 20% 被註記為盤尼西林過敏，在 2013 至 2014 年於澳洲的調查顯示，約有 8.9% 的病人註記有盤尼西林過敏<sup>28</sup>。

### 二、盤尼西林過敏註記與出現抗藥性微生物感染的關聯

註記為盤尼西林過敏的病人，相較於沒有這項註記的病人，於治療中會接受更多的 vancomycin, fluoroquinolones 和 clindamycin<sup>12</sup>。研究也顯示當病人註記為盤尼西林類的抗生素過敏，之後發生對 ciprofloxacin 抗藥的泌尿道感染會增加約 1.13 倍<sup>29</sup>。一項針對 50000 位註記有盤尼西林過敏的病人的追蹤調查，顯示註記為盤尼西林過敏會增加 MRSA、VRE 和困難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*) 的感染率<sup>12,30</sup>。而盤尼西林過敏反應的註記亦會增加手術傷口感染的機會<sup>31</sup>。

除了增加抗藥性菌種的產生外，註記盤尼西林過敏的病人，相對應會有較高住院天數<sup>12</sup>、再住院率<sup>32</sup>、手術部位感染<sup>31</sup> 以及入住加護病房的機會<sup>33</sup>。舉例而言，對 methicillin 具感受性的金黃色葡萄球菌 (methicillin-susceptible staphylococcus aureus, MSSA) 菌血症的病人，相較於接受 vancomycin 治療，接受 beta-lactam 類抗生素的治療，其三十天內的死亡率較低<sup>34</sup>。革蘭氏陰性桿菌的菌血症，接受非 beta-lactam 類抗生素的治療，其臨床治療失敗的機會高<sup>35</sup>。

另一個在美國的回溯性世代研究中，共納入 8385 位分別接受髖關節置換術 (hip arthroplasty)、膝關節置換術 (knee arthroplasty)、子宮切除術 (hysterectomy)、大腸手術以及冠狀動脈繞道手術 (Coronary artery bypass grafting) 的病人。在註記盤尼西林過敏反應的 922 位病人 (11%) 中，有 241 位 (2.7%) 出現手術部位感染。而在多變數邏輯迴歸分析 (multivariable logistic regression) 顯示註記盤尼西林過敏反應的病人，其手術部位感染的機會 (odds ratio) 高於沒有註記盤尼西林過敏反應的病人<sup>31</sup>。

### 三、盤尼西林過敏註記與醫療支出的關聯

盤尼西林過敏的註記，會增加廣效型 (broad-spectrum) 抗生素的使用，進而增加醫療支出。多篇北美及歐洲的研究證實，註記盤尼西林過敏的病人與醫療支出增加有關，而適當

地解除不當的盤尼西林過敏註記，可以減少每年每人 1915 美元的醫療支出<sup>36-38</sup>。其他研究數據進一步顯示，在不同的決策情境下，盤尼西林敏感測試 (Penicillin allergy testing)，能夠解除不當的盤尼西林過敏註記，間接減少廣效型抗生素 (broad-spectrum) 的使用。也有研究結果顯示進行盤尼西林敏感測試確認病人是否確實有盤尼西林過敏，平均可減少非住院患者 2746 美元的支出 (其中在美國可減少 256 美元；在歐洲則可減少 6045 美元的支出)，而對於住院病人平均能減少 657 美元的支出 (其中在美國可減少 1444 美元；在歐洲則可減少 489 美元的支出)，其作者建議盤尼西林敏感測試應廣泛用於曾被註記盤尼西林過敏的病人身上<sup>39</sup>。

## 再次評估盤尼西林過敏反應確實性之建議

### 一、盤尼西林過敏反應評估的風險層級

目前對於盤尼西林皮膚測試的試劑內容並無明確規範；完整的盤尼西林皮膚測試其成本高，無法常規普遍測試<sup>40</sup>。一般臨床上處置建議仍以病史為主。排除嚴重皮膚不良反應

(SCAR, severe cutaneous adverse reactions)、溶血性貧血或是器官專一性反應 (例如急性間質性腎炎)、藥物熱、血清病後，區分成低度、中度及高度風險等級 (見表二)，進而評估是否需進行皮膚測試或過敏誘發測試<sup>41</sup>。

### 二、臨床評估盤尼西林過敏的實務建議 (見圖三)

再次評估盤尼西林過敏反應的重點包含三個面向：(一) 嚴重度 (severity)、(二) 時間點 (timing)、(三) 耐受性 (tolerance)。

1. 嚴重度：評估病人的過敏反應的表現屬於哪一種型態，當病人無法明確描述過敏反應的表現時，可以詢問發生過敏反應當下，是否接受相關的流程處理？是否接受住院治療？<sup>42</sup>

2. 時間：主要評估過敏反應是延遲性 (delayed, 例如 T cell 相關反應) 或立即型 (immediate, 例如 IgE 相關反應)，以及是近期或久遠之前產生的過敏反應。

通常立即型的反應多半在接受第一或第二劑的抗生素的數小時內即產生反應；而延遲性的反應則多在接受該抗生素的數天後出現，且若在接受同樣的抗生素，其反應會更為加

表二：盤尼西林過敏反應的風險層級評估

	低度風險	中度風險	高度風險
病史 <sup>a</sup>	不像過敏的孤立反應 (isolated reaction) 例如：腸胃道症狀、頭痛 沒有紅疹的搔癢 久遠 (超過十年) 且缺乏 IgE <sup>b</sup> 特徵的不明反應 具有盤尼西林過敏反應的家族史	蕁麻疹或其他癢疹 出現 IgE 特徵的反應，並沒有出現過敏性休克	過敏性休克的症狀 <sup>c</sup> 陽性的皮膚測試 重複的反應 (recurrent reactions) 對多種 $\beta$ -lactam 類抗生素有反應
建議處置	使用 amoxicillin 或在觀察下使用直接 amoxicillin 挑戰測試 (direct amoxicillin challenge) <sup>d</sup>	若皮膚測試為陰性，則在觀察下進行 amoxicillin 挑戰測試 (amoxicillin challenge) <sup>e</sup> 考慮轉至風濕免疫科進一步評估	轉至風濕免疫科進一步評估或進行去敏 (desensitization)

<sup>a</sup> 盤尼西林過敏測試不應被用在曾經出現可能與盤尼西林相關的嚴重皮膚不良反應、溶血性貧血 (hemolytic anemia)、專一器官反應 (organ specific reaction)、藥物熱 (drug fever) 或 serum sickness；血行動力不穩定、呼吸狀況不穩定或懷孕的患者不應被列為低度風險。

<sup>b</sup> IgE 反應的典型特徵為皮膚症狀，例如：搔癢 (itching)、潮紅 (flushing)、蕁麻疹 (urticaria) 及血管神經性水腫 (angioedema)，但也包含其他呼吸道 (鼻炎 rhinitis、喘鳴 wheezing、喘及支氣管痙攣 bronchospasm)、心血管系統 (心律不整 arrhythmia、昏厥 syncope、胸悶) 及腸道系統的症狀 (腹痛、噁心、嘔吐及腹瀉)。

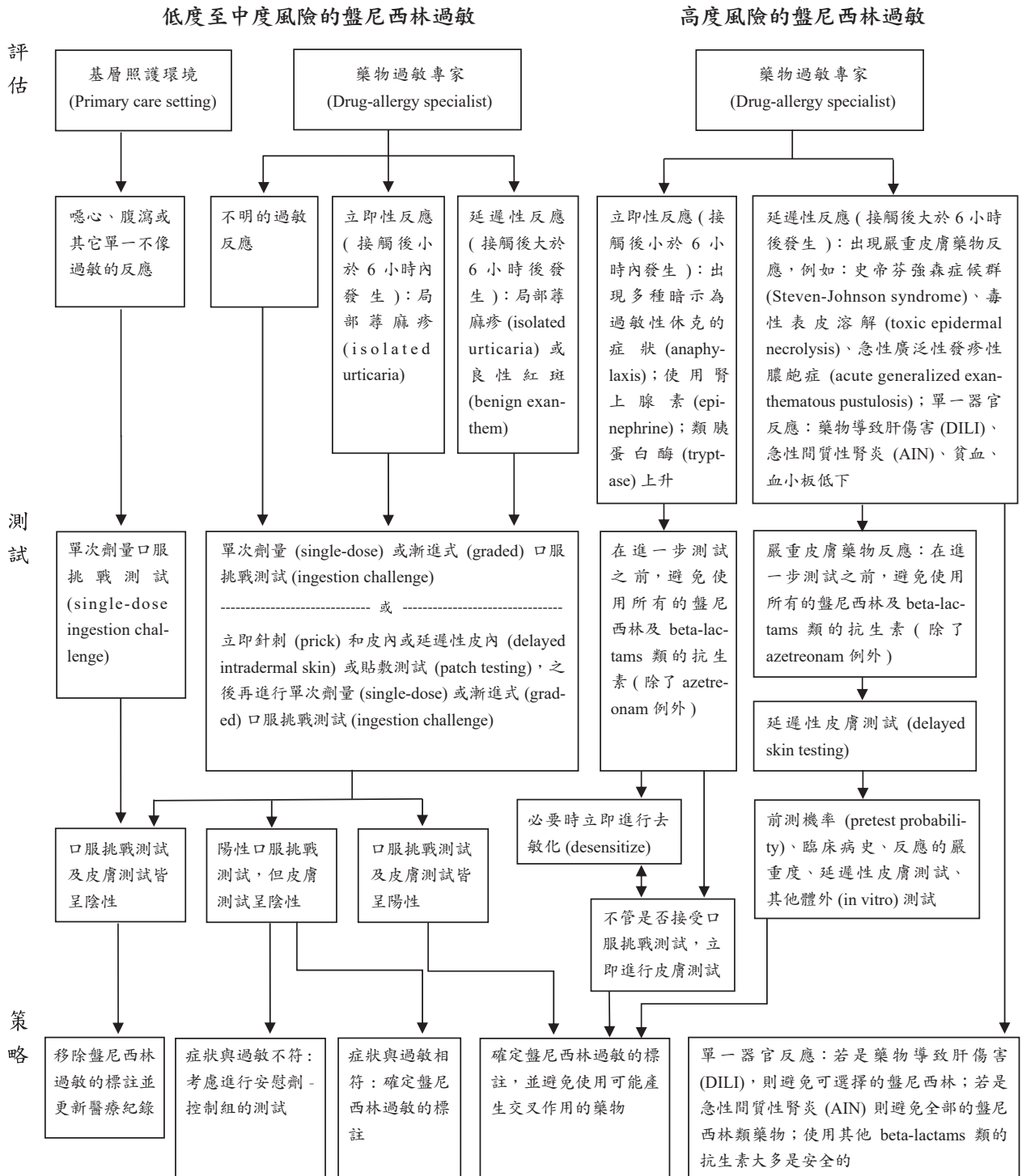
<sup>c</sup> 最嚴重的 IgE 相關反應是過敏性休克 (anaphylaxis)；建議轉至風濕免疫科，進行評估。

<sup>d</sup> 嘗試給予盤尼西林後，應評估患者的舒適度 (comfort level) 並觀察其反應。

<sup>e</sup> 針對中度風險的患者，若無法進行皮膚測試，可以考慮使用漸進的 amoxicillin 挑戰測試 (graded amoxicillin challenge)。漸進的挑戰測試，一開始多半是用全劑量的十分之一到四分之一，並觀察三十至六十分鐘，直到最終給予全劑量後，再觀察三十至六十分鐘。

劇<sup>42</sup>。故評估時應詢問病人：該過敏反應是接受抗生素後多久出現？該過敏反應是幾年前出現的？

3. 耐受性：根據過去的報告顯示，盤尼西林過敏可能隨著年齡增長，而產生對於盤尼西林的耐受性。故應評估病人是否在發生過敏反



Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. N Engl J Med. 2019; 381(24): 2338-51.

圖三：盤尼西林過敏反應去標註 (delabeling) 的策略。



應後，接受過其他抗生素治療而產生其他的過敏反應，特別是之後是否曾接受過口服的盤尼西林或頭孢子類抗生素<sup>42</sup>。

### 三、台灣現行狀況

在 1950 年至 1958 年間，是台灣地區盤尼西林過敏反應引起最多醫療糾紛的時期，當時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<sup>43</sup>。

然而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，甚至連皮膚測試都曾與病人過敏休克致死相關。故後續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)明文表示：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病人過去對盤尼西林有無過敏反應，其以往未注射盤尼西林之病人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. 醫師對病人注射盤尼西林後應告知病人須在診所內休息三十分鐘，在此時間內醫師應隨時注意該病人有無反應現象。3. 醫師需準備一般急救藥物，以備病人一旦發生過敏反應時實施急救用<sup>40</sup>。

根據 2014 年台灣感染症醫學會的盤尼西林皮膚測試指引表示，因為台灣缺少主要及次要決定子的試劑，故僅用稀釋的 penicillin G 進行皮膚測試，因此對於嚴重的盤尼西林過敏反應的預測力低。於 2013 年 3 月 5 日舉行共識會議，討論盤尼西林皮膚測試的實行及相關議題，其討論結果認為現今的盤尼西林皮膚測試是被允許的，而進行該測試時應包含下列條件：使用盤尼西林的相關適應症、盤尼西林過

敏的病史以及需有完備的急救設備和人員的環境(見圖四)；完備的急救設備和人員的環境包含以下條件：

(一) 具備處理嚴重過敏反應(過敏性休克)能力的臨床醫師須在現場或在附近。

(二) 需備有相關急救藥物，包含腎上腺素(adrenaline；epinephrine 1:1000 稀釋)、抗組織胺(antihistamines)以及類固醇(steroids)。

根據過去文獻建議，必須及時給予腎上腺素(epinephrine)肌肉注射 0.3 至 0.5 毫克，可每五分鐘至十五分鐘給予一次，絕大多數的病人，再給予一至三劑的肌肉注射腎上腺素後，會產生反應；若病人對肌肉注射腎上腺素反應不佳，則靜脈注射給予腎上腺素，同時應給予病人生理食鹽水(normal saline) 1 至 2 公升快速滴注。若病人於肌肉注射腎上腺素後，仍產生支氣管痙攣(bronchospasm)，則經噴霧器(nebulizer)給予 Albuterol (salbutamol) 2.5 至 5 毫克混合 3 毫升的生理食鹽水，或是給予 2 至 3 次(puff)的定量吸入劑(Metered-dose inhaler, MDI)，必要時可重複給予。除此之外，可考慮靜脈注射第一代或第二代抗組織胺，以及類固醇作為附加治療(adjunctive therapies)。常用藥物及建議劑量如下：

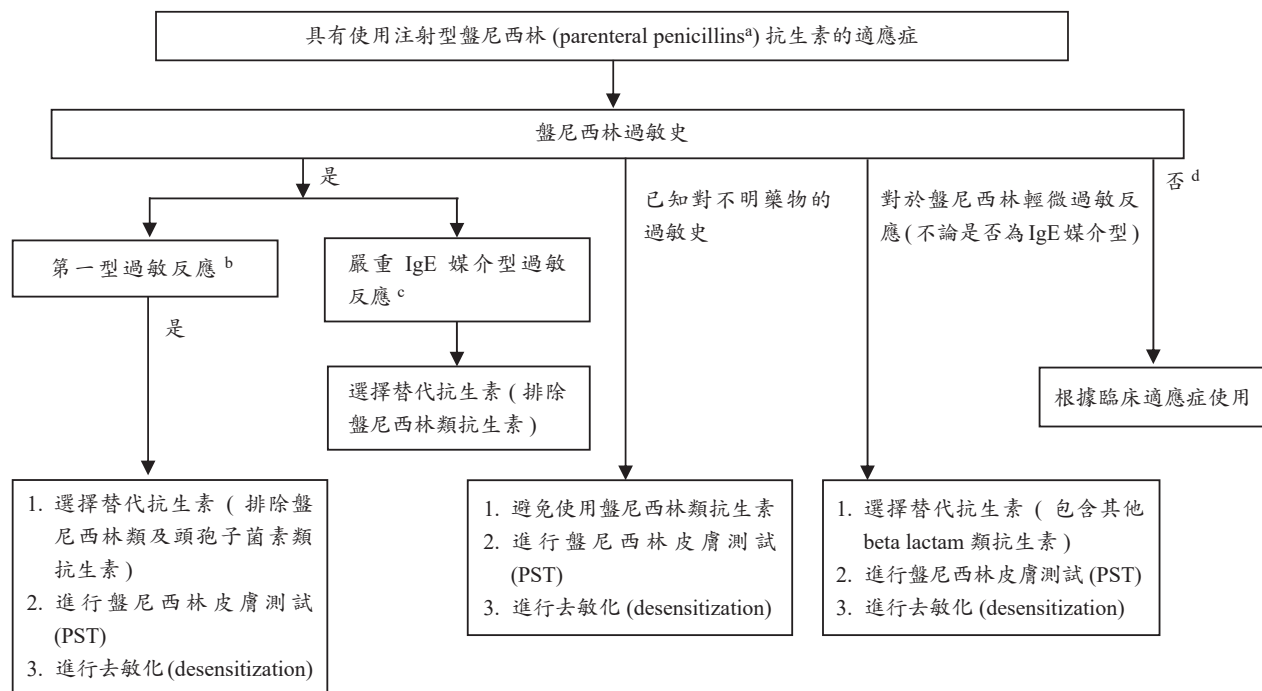
第一代抗組織胺建議靜脈注射 cetirizine 10 毫克或 diphenhydramine 25 至 50 毫克；第二代抗組織胺則建議靜脈注射 famotidine 20 毫克。類固醇建議靜脈注射 methylprednisolone 125 毫克<sup>44</sup>。

同時應充分準備急救設備，包含血壓計(sphygmomanometer)、止血帶(tourniquet)、靜脈輸液(intravenous therapy fluid)及相關醫療設備(靜脈導管 intravenous catheter、插管器械 endotracheal intubation 等)。

(三) 注射盤尼西林抗生素後，觀察病人臨床反應 30 分鐘<sup>44,45</sup>。

## 結論

回顧過去文獻研究顯示，多數的盤尼西林過敏反應的註記為錯誤的，且盤尼西林過敏反應會隨著時間而降低過敏反應的機會，因此重



<sup>a</sup> 包含所有的注射型 (parenteral) 盤尼西林類抗生素。

<sup>b</sup> 第一型過敏反應 (對應於表一的 Type B 不良反應的第一型) 包含蕁麻疹、血管神經性水腫 (angioedema)、支氣管痙攣 (bronchospasm)、過敏反應 (anaphylaxis)。

<sup>c</sup> 嚴重 IgE 媒介型過敏反應包含史蒂芬強森症候群 (Steven-Johnson syndrome)、毒性表皮溶解 (toxic epidermal necrolysis)。

<sup>d</sup> 過去曾使用盤尼西林類的抗生素但並未出現過敏反應的病史。

Recommendations for penicillin skin testing in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014; 47(1): 79-80.

圖四：實行盤尼西林皮膚測試 (Penicillin skin test, PST) 的指引。

新評估臨床病人的風險層級，並評估過去當下盤尼西林過敏反應的嚴重度、時間以及耐受性，有助於評估病人是否可以接受盤尼西林及類似結構之藥物，進而減少廣泛性抗生素的使用，達成有效的治療結果。

## 參考文獻

- Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, et al. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(7): 2105-14.
- Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, et al. The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6): 1532-42.
- Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Quarantino D, Gaeta F. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(5): 1662-72.
- Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(3): 365-34.e1.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012; 42(5): 612-20.
- Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019; 393(10167): 183-98.
- Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Zaffiro A, Quarantino D, Gaeta F. Tolerability of cefazolin and ceftibuten in patients with IgE-mediated aminopenicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(6):1989-93.e2.
- Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68(3): 171-80.
- Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5 Pt 1): 918-24.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2014; 69(6): 806-9.
- Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(4): 411-8.
- Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospital-

- ized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3): 790-6.
13. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy* 2016; 71(9): 1305-13.
  14. Macy E, Poon KYT. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009; 122(8): 778.e1-7.
  15. Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966; 274(18): 998-1002.
  16. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1(3): 258-63.
  17. Macy E, Schatz M, Lin C, Poon KY. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J* 2009; 13(2): 12-8.
  18. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(5): 1172-3.
  19. Solensky R, Jacobs J, Lester M, et al. Penicillin allergy evaluation: A prospective, multicenter, open-label evaluation of a comprehensive penicillin skin test kit. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(6): 1876-85.e3.
  20. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2338-51.
  21. Romano A, Viola M, Bousquet PJ, et al. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62(1): 53-8.
  22. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(1): 66-73.
  23. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168(3): 555-62.
  24. White KD, Chung WH, Hung SI, Mallal S, Phillips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 219-34; quiz 35.
  25. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009; 41(7): 816-9.
  26. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; 141(1): 338-47.
  27. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Persistence of Penicillin Allergy-Reply. *JAMA* 2017; 318(17): 1714-15.
  28. Trubiano JA, Chen C, Cheng AC, Grayson ML, Slavin MA, Thursky KA. Antimicrobial allergy 'labels' drive inappropriate antimicrobial prescribing: Lessons for stewardship. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(6): 1715-22.
  29. Dewart CM, Gao Y, Rahman P, et al. Penicillin allergy and association with ciprofloxacin coverage in community-onset urinary tract infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39(9): 1127-28.
  30. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: Population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 361: k2400.
  31. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66(3): 329-36.
  32. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016; 63(7): 904-10.
  33. Charneski L, Deshpande G, Smith SW. Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 2011; 31(8): 742-7.
  34. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis* 2015; 61(3): 361-7.
  35. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding  $\beta$ -lactams in patients with  $\beta$ -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4): 1148-53.
  36. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Wei W, Khan DA. Improving aztreonam stewardship and cost through a penicillin allergy testing clinical guideline. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(6): ofy106.
  37. King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with  $\beta$ -lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117(1): 67-71.
  38. Macy E, Shu YH. The effect of penicillin allergy testing on future health care utilization: A matched cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(3): 705-10.
  39. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, et al. Penicillin allergy testing is cost-saving: An economic evaluation study. *Clin Infect Dis* 2020.
  40. 邱勝康、張峰義。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。內科學誌 2009; 20(1): 58-69。
  41. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: A review. *JAMA* 2019; 321(2): 188-99.
  42. Devchand M, Jason AT. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. *Aust Prescr* 2019; 42(6): 192-99.
  43. 吳正吉。臺灣地區盤尼西林過敏反應醫療糾紛概況。臨床醫學 1986; 18: 103-06。
  44. Recommendations for penicillin skin testing in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47(1): 79-80.
  45. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2): S161-81.

# Current Concepts and Clinical Practice Recommendations of Penicillin Allergy Labels

Ya-Chun Liao<sup>1</sup>, Ming-Fen Wu<sup>2</sup>, Yi-Ju Liao<sup>2</sup>, Su-Lan Liu<sup>3</sup>, Hui-Mei Huang<sup>3</sup>,  
Zhi-Yuan Shi<sup>4</sup>, Ming-Ju Wu<sup>1</sup>, and Po-Yu Liu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Pharmacy, <sup>3</sup>Department of Nursing,  
<sup>4</sup>Infection Control Center, Taichung Veterans General Hospital, Taichung Taiwan

Since the early 1950s, penicillin has saved millions of lives, including those of children, pregnant women, and patients with sepsis, meningitis, or endocarditis, among other life-threatening infections. Penicillin G remains the only recommended treatment for the prevention of mother-to-child transmission of syphilis. The first case of anaphylaxis associated with penicillin was reported in 1945. Since then, clinicians opt to broad-spectrum antibiotics in patients reported allergy history to penicillins. However, the practice may be associated with several adverse effects in the long run. In the article, we reviewed literatures regarding penicillin allergy, and discussed three topics: 1. the current concept of penicillin allergy, 2. the impact of penicillin allergy labels, and 3. the evaluation and delabel penicillin allergy. In summary, most patients with label of penicillin allergy doesn't have penicillin allergy. To re-evaluation of the patient's risk level and the severity, timing and tolerance of allergy reaction was important, which could be helpful for clinicians in the decision of administration of penicillin or other similar structure antibiotics, avoiding overuse the broad-spectrum antibiotics. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 405-416)