

普拿疼過量

台北馬偕紀念醫院 小兒過敏免疫科 雷偉德醫師/徐世達主任

個案報告：一位九個月大的男嬰合併發燒與全身皮疹

個案資料：林小弟，九個月大男嬰，體重八公斤。

患者主訴：發燒合併咳嗽五天，廣泛性皮疹一天。

現在病史： 此病童在到本院前五日開始發燒。病童被帶至診所求診但咳嗽並未改善，喘鳴聲與狗吠式咳嗽亦為家長所發現。該病童在次日被帶至某醫院並被診斷為急性細支氣管發炎且建議住院治療；由於該院並無床位 故又在同日轉診至台北縣某醫院住院並接受氧氣帳治療。治療兩天 後(民國九十四年八月五日)症狀有改善但是全身逐漸出現不規則狀 的皮疹(依次為臉部->軀幹->四肢)。該院發現，病童被給予之退燒藥 Acetaminophen 劑型為一顆五百毫克，於四天內共被給予八個劑量；於是此病童於被轉診至本院做進一步的治療。

理學檢查： 此病人到院體溫攝氏 38 度，心跳每分鐘 130 下，呼吸速率每分鐘 36 次，血壓為 97/50 毫米汞柱，精神活動力正常，左側耳膜充血，無頸部僵硬，呼吸音正常無囉音無喘鳴聲，心跳規律無雜音，腹部觸診柔軟無壓痛無肝脾腫大，腸音正常，雙手手指末端可見血管性水腫，口腔與肛門黏膜完整，全身皮膚可見普遍性標靶狀以及輪狀紅疹(臉部，四肢，軀幹皆可見)。

家族史與個人史： 父親母親皆有過敏性鼻炎，病童之兄姐皆對塵蟎過敏，病童本身則有異位性皮膚炎。

放射學檢查： 雙側肺門旁支氣管浸潤增加。

實驗室檢查：

| Hb (mg/dl) | RBC (106/ul) | HT (%) | WBC (103/ul) | WBC/DC(%) | PLT (103/ul) |
|------------|--------------|--------|--------------|-----------|--------------|
| 9.9 | 539 | 31.7 | 10.4 | 5 | |
| 41 | | | | | |
| 0 | | | | | |
| 0 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 45 | 412 | | | | |

AST 108 IU/L

ALT 43 IU/L

CRP (stat) 11.4 mg/dl

ACT level 7.8 ug/ml

暫時性診斷？

- 1.多形性紅斑與多型性蕁麻疹，原因不明。
- 2.疑 ACT 過量。
- 3.急性細支氣管發炎。
- 4.急性中耳炎。

住院過程：

針對中耳炎給予針劑第二代頭孢子黴素與症狀緩解藥物，改以 NSAIDs 類藥物(Ibuprofen)來退燒。發燒情形於入院兩天後緩解，同時呼吸道融合病毒(RSV Ag)之痰液檢驗顯示為陽性，肺部囉音，鼻塞與左側中耳炎亦逐漸改善。但於入院兩天後，因病童身上皮診無改善，故投予皮質類固醇治療，皮疹因此有顯著性的消退。在入院六天後再次測定了肝臟相關功能與血中 ACT 的濃度，檢測值如下：

AST 169 IU/L

ALT 224 IU/L

Bil (D/T) 0.1/0.2 mg/dl

ACT level 0.1 ug/ml

PT clot

aPTTclot

在皮疹消退後，停止給予類固醇，總共類固醇使用天數為五天。血液細菌培養結果為陰性。由於肝功能的異常，給予 Silymarin 0.5# BID 的口服治療；且在入院八天後再次測定肝功能，檢測值如下：

AST 62 IU/L

ALT 155 IU/L

PT clot

aPTTclot

由於臨床上的改善，病童於入院九天後出院。在住院過程中，並沒有發現有黃疸，或是肝脾腫大的情形發生。

最後診斷：

- 1.原因不明的多形性紅斑。
- 2.ACT 服用過量(慢性中毒)。

普拿疼過量

定義：

- 1.單一次食入超過 150mg/kg 或是在 24 小時內食入總量超過 4gm
- 2.單一次食入超過 250mg/kg 或是在 24 小時內食入總量超過 12gm 通常會造成明顯的中毒反應。
- 3.對於 12 歲以下的兒童，單次超過 200mg/kg; 對更年長的兒童或成人，單次超過 7.5gm; 或是重複連續給予兒童超過建議劑量(60mg/kg/day) 都有可能。

分類：

急性中毒：單次食入，食入時間 4 小時內發現。

慢性中毒：其他所有重複食入超過建議劑量的皆算是。

毒性機轉：

如上圖：

ACT 通常在 2 小時內被吸收殆盡，而血中最高濃度通常出現在服用後 4 小時內。ACT 90%由肝臟代謝，有以下三種代謝路徑：(1)與 glucuronide 接合 (40~67%)。(2)與 sulfate 接合(20~46%)。(3)經由 cytochrome P450 系統氧化 (CYP2E1,CYP1A2,CYP3A4)，正常會再與 Glutathione 結合形成無毒性代謝物 (NAPQI conjugate)，然後由尿液中排泄；若缺乏 Glutathione 或是 ACT 過量造成 Glutathione 製造的量不夠與 ACT 結合，則會形成肝毒性的 Free NAPQI)(N-acetyl-p benzoquinoneimine)，會與 hepatocyte 的細胞內蛋白質結合，造成毒性；會先堆積在 hepatocyte zone III，造成 necrosis，如果更嚴重，連 zone I 與 zone II 也會受到影響，造成整個肝實質性的破壞。Enzyme inducers，如：ethanol, isoniazid, anticonvulsants 等都有可能造成影響。

臨床表現：

ACT 中毒可以分為四個臨床階段

* 階段一：(0.5-24 小時)

為傷害前期；通常為食入後的第一個 24 小時內。常為一些非特異性的症狀，包括：噁心，嘔吐，厭食，盜汗，不舒服等。通常在食入後的第一個八小時發生。症狀多會自行好轉，病人也有可能毫無症狀。

* 階段二：(24-48 小時)

開始造成肝臟傷害，通常為食入 24 小時後發生，也有可能在第 12 到第 36 小時。在某些特殊的案例中，在食入後 8 小時即發生。而肝臟傷害的症狀有噁心，嘔吐以及右上腹和上胃處壓痛。

* 階段三：(72-96 小時)

為肝臟傷害的極大期。通常在食入後的第三到第四天後發生，臨床表現變異性很大，端視於傷害的嚴重程度。肝臟損傷的症狀可能持續且惡化。猛爆性的肝臟衰竭可能會發生於此階段，包括腦病變，昏迷，凝血功能異常。有些病人會有低血糖與代謝性酸中毒。致死的原因有出血，ARDS，敗血症，多重器官衰竭，或是腦水腫。腎傷害的危險性隨肝傷害的程度增加；在無肝毒性與有肝毒性的病人中，腎傷害的比例分別是 2%與 25%。

* 階段四：(4 天-2 週)

為復原期。肝臟酵素在第五到第七天後回到基本值，但可能隨著肝損傷的嚴重程度而拖的更久。而乾組枝完全性的恢復可能要花上數月。肝臟的再生為完整的，並不會有慢性肝功能的損傷。

處理流程：

1.急性 ACT 過量：

A.實驗室評估：

a.在食入至少 4 小時後測血中 ACT 濃度。(最好在第 4~第 10 小時測定，在第 15 小時的值較無參考價值。)

b.在以下條件時，要測定血中 AST：

=>病人有肝損傷的症狀徵候。

=>血中 ACT 濃度在 Rumack-Matthew nomogram (註)以上。

=>食入的時間完全未知。

c.如果 AST 值很高，要驗 PT, Glucose, BUN, CPK。

B. 空腹，使用 Activated Charcoal 活性碳 1g/kg(最好是食入後 1~2 小時內較有效)，並且在以下條件使用 N-acetylcysteine * (NAC)解毒：

a. 血中 ACT 濃度在 Rumack-Matthew nomogram (註)以上。

b. 血中 AST 值上升。

c. 血中 ACT 濃度大於 $10 \mu\text{g/mL}$ ，且食入時間未明。

2.慢性 ACT 過量：

A. 實驗室評估的適應症：

a. 有肝損傷的症狀或徵候

b. 兒童有以下兩點：

=>在 24 小時內時食入大於 75mg/kg ，且合併有急性發燒疾病，營養狀態不佳，或是 CYP450 system inducers 藥物的慢性使用者(如抗抽筋藥物，抗結核病用藥)。

=>在 24 小時內時食入大於 150mg/kg

c. 成人有以下兩點：

=>在 24 小時內時食入大於 4 克，且合併有營養狀態不佳，慢性酒精使用者，或是 CYP450 system inducers 藥物的慢性使用者(如抗抽筋藥物，抗結核病用藥)。

=>在 24 小時內食入大於 7.5 克。

B. 實驗室評估：血中 ACT 濃度，血中 AST。

C. 危險性分類：

a. 高危險性：

I. 血中 ACT 濃度小於 $10 \mu\text{g/mL}$ 合併

=>血中 AST 濃度大於 2 倍正常值。

=>血中 AST 濃度大於正常值且病人有症狀。

II. 血中 ACT 濃度大於 $10 \mu\text{g/mL}$ 且 AST 大於正常值

III. 血中 ACT 濃度大於所給予劑量對應之數值。

=>此時應住院並以 NAC 治療。

b. 低危險性：

=>血中 ACT 濃度小於 $10 \mu\text{g/mL}$ 且血中 AST 濃度在正常與兩倍正常值之間，加上病人無症狀。

=>血中 ACT 濃度符合所給予劑量對應之數值，且 AST 正常。

=>此時應給予病人肝損傷症狀徵候的衛教並要求如果發生儘速返診；24 小時內以電話或回診所追蹤；若前兩點無法做到，應住院給予 NAC。

c. 極低危險性：血中 ACT 濃度小於 $10 \mu\text{g/mL}$ ，且 AST 正常。

=>可不用住院，應給予病人肝損傷症狀徵候的衛教並要求如果發生儘速返診。

註: Rumack-Matthew nomogram: 用於急性 ACT 中毒時

*關於此圖表有以下幾點應注意：

- 1.在四小時之內血中的 ACT 濃度不能代表尖峰值。
- 2.此圖表僅適用於急性中毒。
- 3.在圖中較下方的斜線適用來修正可能的實驗室誤差與可能不甚確定的食入時間。

*NAC 的使用應該在食入後 8 小時內，可減少肝臟損傷的機率；若在 16 小時內使用，則只能減少肝臟損傷的程度。口服的起始劑量為 loading dose 140mg/kg ，接下來每 4 小時給予 70mg/kg 共 17 個劑量。起始的大劑量可配合止吐劑如 ondansetron 使用；至於針劑的給予方式在 2004 年經 FDA 核准使用，但有較多的副作用：過敏反應如潮紅，蕁麻疹，血管水腫，甚至支氣管痙攣，低血壓與死亡。但這些嚴重的症狀與劑量，點滴速率與藥物濃度都相關。當緩慢給予稀釋的 NAC Loading dose 時，大約只有 4%到 14%的病人會有短暫的紅疹；嚴重如低血壓等併發症則只有 0.05%或更少；潮紅並不需要特別處理。其他嚴重的反應可以輸液，diphenhydramine，或減緩輸液速度來處理。給予方式是以 3%的溶液給予(如 30 克 NAC 稀釋到 1 公升的 Dis water)。起始劑量為 1 小時內給予 $140\sim 150\text{mg/kg}$ ，接下來與口服給與方式相同，或是在食入 ACT 8 小時內以連續輸注的方式給予： 15mg/kg/hr 給予 4 小

時，再 7.5mg/kg/hr 給予 16 小時；在食入 8 小時後才開始治療，慢性過量，或肝衰竭 的病人，要以 15mg/kg/hr 給予至 44 小時。在以下三種情況為針劑 NAC 使用 的適應症：

1. 猛爆性肝炎。
2. 口服 NAC 耐受性不佳。
3. 懷孕。

在此病例中，由於給予劑量為 1500mg/day(約為 150mg/kg/day)，故有 ACT 中毒的可能；又由於發現時間已超過 4 小時，故歸類於慢性過量；由於在 24 小時內食入量大於 150mg/kg，有肝損傷的危險性故抽血以 ACT 濃度和 AST 數值來評估；在危險性評估方面則為低危險性。故收住院但並不用以 NAC 治療。

至於在此病例的多形性紅斑方面，是否為 ACT 造成，文獻上並無相關記載，僅在一篇期刊上有提到與本病例類似的情形：一位 19 歲女性在服用含有 ACT 的藥物後，出現全身性的紅疹，血管性水腫，多形性紅斑，和蕁麻疹，經貼布試驗診斷為對 ACT 的過度敏感反應，或可供為類似案例的參考。(Contact Dermatitis 2005: 53: 56-57)

參考資料：

Nelson textbook of Pediatrics 18th edition

Marx: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, 6th ed.

Ford: Clinical Toxicology, 1st ed.

Pediatrics 1975;55:871-876

The Journal of Emergency Medicine. 2002;23:253-6

J Emerg Nurs 2004;30:281-3

Contact Dermatitis 2005: 53: 56-57