

# 局部麻醉過敏症的評估

原著：Joseph A. Giannitti, DMD

C. Richard Bennett, DDS, PHD.

原載：JADA VOL. 98, May, 1979 701~706

楊憲宏

【許多牙科來診病患，被牙醫師「婉拒」治療，原因是他們的病歷上記有「對局部麻醉過敏」，這種診斷常來自牙醫師本身、過敏病專科醫師、或其他開業醫師。事實上，真正局部麻醉過敏症病患相當少，牙科醫師應確實辨明，發生在病人身上的反應是不是他所使用的麻醉劑原有的藥理上的性質；以及這「反應」是不是真的所謂的「過敏反應」】

過敏反應的確是一件教牙醫師十分頭痛的狀況。這種情況，一般牙醫師也許一生還碰不到一個；不過，老實說，牙醫師也是打從心裡希望，一個也不要。因此許多開業醫師把所有真性過敏的病人與他「認為」是「過敏症」的病人全部列為他的「不管區」。其實後者遠比前者來得更多。

過去，在牙科診所使用局部麻醉是一件「奢侈」的事兒；今天，局部麻醉已是牙科診所的必需品。那些被判定為「過敏症」的病患，時至今日，不是被牙醫師拒絕治療便是無福消受麻醉無痛的處理，讓牙醫師在無麻醉劑使用下進行牙科作業。

本文主要目的在，讓牙醫師們再溫習一次各種類型過敏症反應的機轉以及處理方法；局部麻醉劑的抗原性；抗生素間的交叉過敏反應；還有，皮內注射反應在判定過敏症上的價值。

## 局部麻醉劑過敏反應

當我們的身體受到外物或抗原的侵襲時，免疫的步驟便在體內展開。這些步驟包括特異血清蛋白——免疫球蛋白的產生，與免疫性敏化淋巴球的製造。抗體通常由漿細胞 (Plasma cell) 負責製造，與它相關的抗原——抗體反應便是所謂的「體液性免疫反應」 (humoral immunity)



)。敏化淋巴球 (sensitized lymphocytes) 的產生便屬於「細胞性免疫反應」(Cellular immunity)。所謂「抗原」，我們可以這麼界說——是任何介入異種動物體內，而能引起主體對它產生抗體，並與之對抗的物質。所謂「抗體」便是有能力對抗使它「誕生」的抗原之免疫球蛋白。

事實上，分子量太小的物質，本身無法刺激主體產生抗體，不過，小分子如果與主體內較大分子的蛋白質結合，這個複合體 (Complex) 便擁有「抗原性」了。通常我們稱這種分子量太小的物質為「半抗原」(haptens)。「半抗原」也有可能直接與早已存在主體內的抗體作用；這種情況發生在，當引發這種抗體的另一分子量較大的抗原結構有某部份與此一「半抗原」相同時。藥物與它的代謝產物，化學品，抗生素……等都有可能成為「半抗原」，最終在主體內與蛋白質結合產生「抗原複合體」。

正常人體內，體液性免疫反應下產生的抗原—抗體複合體是身體對抗外來病原體的結果。過敏反應可以說是主體對某一特異抗原產生變質的組織反應 (altered tissue reactivity)，而這個特異抗原有可能在同一主體也可能在不同主體身上作用；也可能在不同主體身上有不同的反應。

過敏症狀的特徵便是特異免疫反應導致主體組織細胞的傷害。這些細胞傷害常犯的部位是血管內壁、結膜、上呼吸道黏膜、支氣管黏膜、與上皮細胞。表現出來的症狀包括有，血管神經性水腫，鼻炎，氣喘，蕁麻疹，皮膚發紅。這種可以在過敏反應中引發抗原—抗體反應的物質，我們稱之為「過敏原」(allergen)。過敏原可以是抗原，也可以是「半抗原」。過敏反應的產生與主體不斷暴露在過敏原下有關，也與主體「敏化」能力有關，而其基因也可能影響它。

過敏反應可大分為兩類：立即發生與延遲型。立即型的反應，特徵是急性全身性症狀，或局部性組織損傷。兩樣都是屬於特異抗原—抗體反應。這種類型的過敏，必須先有一次暴露在特殊抗原或半抗原的「敏化」經驗，——生物體是否會敏化，完全決定於基因，抗原暴露時長，劑量，暴露的途徑。初次暴露之後會有一段數星期的潛伏期，這段時間足夠讓主體製造抗體達到高峯。製造出來的抗體便開始往「過敏休克器官」(shock organ)聚攏。一旦第二次暴露在特殊抗原下，抗原—抗體複合體立即產生並破壞休克器官的細胞。

立即型過敏反應有四種基本態：休克性過敏反應 (

anaphylaxis)、血清病 (serum sickness)、亞瑟氏反應 (Arthus reaction) 和異位性過敏 (atopy)。

### 休克性過敏反應 (Anaphylaxis)

這是最嚴重，且最有生命危險的過敏反應。它進行時間很快，特徵是在瞬間失去血管運動張力，產生嚴重低血壓，微速脈搏，呼吸困難，失去知覺，發紺而臉色蒼白，死狀。還可能伴有支氣管痙攣，氣喘，喉水腫，癢，蕁麻疹。抗原—抗體反應在靠近白血球以及血管內皮處展開，這使得能夠破壞分解細胞結構的蛋白質分解酶以及其他酵素與組織內藥理性質活躍的物質大量釋出，於是「器官休克」便發生了。

組織胺是其中最具威力的，幾乎全身性休克過敏反應都是來自它。組織胺存於肥大細胞 (mast cells)，嗜酸性白血球和血小板內。釋放組織胺會引起平滑肌收縮，周圍血管擴張，以及增加微血管的通透性。這些反應引起症狀便是支氣管痙攣，低血壓，皮下水腫。在這時候同時可發現組織中仍有其他的活躍物質，如：Serotonin, Bradykinin, 與緩慢反應物質 (Slow-reacting Substance)。在休克性過敏反應下，白血球數目減少與 Heparin 的釋放，可能會造成血液凝固力不佳的現象。

休克性過敏反應雖然是歷時短暫但却能致命。腎上腺素 (epinephrine) 是休克性過敏反應最主要的原因。它的主要功用在對抗組織胺所造成的所有惡劣反應。腎上腺素在此時有鬆弛支氣管平滑肌，讓周圍血管收縮，血管通透性下降的功能。所需要的劑量只要 0.3~0.5 mg = 1:1000 的溶液。如果腎上腺素注射之後，支氣管痙攣仍然未改善，可用 aminophylline 250~500 毫克靜脈注射，切記此藥必須慢慢推注 (slow push)。呼吸可用 100% 的氧暫時維持。如果喉水腫阻塞了呼吸道，那麼就要考慮氣管內插管了。此外，點滴注射，腎上腺皮質類固醇也要隨後給藥。如果心臟已停跳，心肺急救 (Cardio pulmonary Resuscitation) 需馬上進行。休克性過敏反應下，用抗組織胺效果不佳，因它只能使組織胺不再釋放，對於已經形成的致命反應嚴重低血壓，支氣管收縮則無法作任何改善。它在休克性過敏反應的解藥中只能作一佐劑。靜脈注射 20~25 mg 的 diphenhydramine 可以幫忙對抗喉內水腫，蕁麻疹。



### 血清病(Serum sickness)

血清病與休克性過敏反應有相同的基本免疫反應。兩者之間的不同在於時間的長短與嚴重的程度不一。血清病的病因大概可以這麼說，過敏原進入體內後7~12天內，主體便可以產生足夠生成免疫反應的抗體量。這時“殘留”過敏原(Traces of the allergen)如仍存在組織中，那麼抗原—抗體反應便表現出症狀了，這包括：尋麻疹，發熱，臉部發脹，淋巴結和腳盤也有腫脹的現象。這種反應通常是過渡性，沒有顯著症狀，不過也有可能維持症狀10天之久。因為血清病並不是突然來襲，病人常常能忍受得住這些反應，所以並不需要積極性的治療。

### 亞瑟現象(Arthus phenomenon)

這是一種局部性的過敏反應，由於局部組織不斷地暴露於過敏原下而造成組織損毀。在注射部位的組織反應先是紅、腫，接著是變硬，出血，中心區域壞死。原因是血管內皮受到抗原—抗體複合體的沈積後產生的炎症反應。全身性的變化與休克性過敏反應相當類似，白血球與血小板有凝集成血栓塊(thrombi)的現象；這會造成動脈阻塞與出血，甚至血管壁壞死。這樣一來，依靠血管供血的組織便有缺血現象了，結果是組織中心區缺血壞死。

### 特異體質(Atopy)

特異體質的人，有可能對許多普通物質過敏，這些“普通物質”包括：花粉，灰塵，動物皮毛，某些食物。反應症狀大概是，氣喘，乾草熱，出疹，尋麻疹，胃腸症候。這種反應與家庭歷有關，也就是說家裏有人對事物有過敏現象，其他人對此物過敏的機會便相對增加。這種家族共同性，或許是由一個不正常的基因來傳遞，不過真正症狀却一定要主體與過敏原實際接觸才會發生。這時產生一種叫「反應素」(reagin)的抗體，皮膚、黏膜層下濃度很高，隨著過敏原的出現它們會破壞主體的組織。因此牙醫師應選用較無過敏反應的麻醉藥劑。

遲緩型過敏反應與細胞性免疫，特別是「敏化」淋巴球造成的反應有關係。雖然這時的反應與立即型的免疫反應十分相似，但這時看不到抗體，與抗體—抗原反應。

遲緩型過敏反應，特徵是出現慢，但維持久；並且常

犯無過敏遺傳歷的病家。最典型的代表是，先作過結核過敏皮膚測驗後，再接觸毒長青(poison ivy)所引發的皮膚炎。這通常是兩次暴露引起的，第一次接觸時，主體內產生了「敏化」淋巴球準備對付再入侵的過敏原，不過此時並沒有可見的臨床反應。如果再度接觸過敏原時，過敏原與「敏化」淋巴球便互相作用，其結果是釋出使組織發炎的物質。

有機物，包括牙科用局部麻醉劑，所產生的過敏反應，大都是遲緩型過敏反應。當然前面所提的各型反應也不無可能。這決定於藥劑本身的性質，主體接觸藥劑的方式，還有主體本身的體質。一般說來，局部麻醉藥劑本身的分子量都太小，以致抗原性都太弱。不過，它們可能以「半抗原」的姿態出現，與主體的蛋白質結合成為一個完整的抗原，藉此使淋巴球「敏化」或藉以產生抗體。

### 過敏的基本觀念

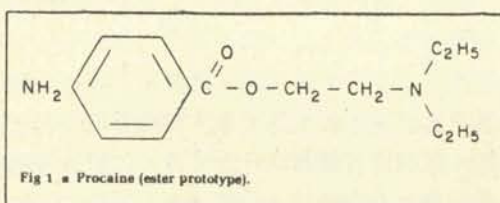
依化學構造，局部麻醉劑可以分為兩類，一是苯環親脂團(aromatic lipophilic group)中，中間鍵為酯連結(ester linkage)的酯類(ester group)。它能與酸結合之後成為水溶性。另一為以苯環親脂團中中間鍵為胺連結(amide linkage)的胺類(amide group)。它同樣可以與酸結合而溶於水。

事實上因局部麻醉劑所引起的過敏反應相當少，大概只佔局部麻醉劑產生的所有不良反應的百分之一而已。大多數的不良反應都直接來自局部麻醉劑本身的藥理作用，如：血管收縮，不良用藥或劑量錯誤。最常發生的毒性反應都是源於藥劑被注入血管內，使藥量吸收太快，並且血中濃度太高所致。這時臨床上看見的是，中樞神經系統興奮，病人變得容易激動，愛說話，譫妄，抽搐；接著便是中樞神經系統抑制，病人此時逐漸進入昏睡，昏死，吸呼停止。心臟血管系統的影響是，心臟受到抑制，低血壓，周圍血管擴張。容易激動的病人比較容易發生昏厥，而且由於內在兒茶酚胺(endogenous Catecholamines)的濃度也比常人高，所以即使只給少量的腎上腺素(epinephrine)，(作血管收縮之用)，也會造成蒼白，(diaphoresis)，神經質，心跳過速，呼吸急促，心悸，高血壓。所以牙醫師必需小心分辨這幾種截然不同的診所內緊急事件的原因，到底是因為病人本身的精神性緊張引起的還是藥物本身的劑量或毒性引起的，或真的是過敏反應。過去，許多開業醫不管三七二十一把所有診所內緊急



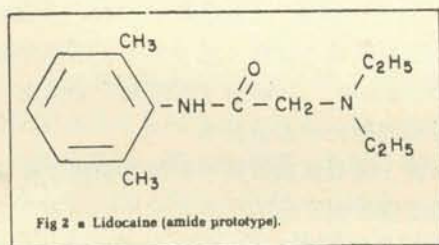
狀況一概視為「過敏」這是十分可笑的。其實大多數的緊急狀況都可用「非過敏」現象來解釋，在診斷一個病人是有「過敏」現象之前，牙醫師應作慎重考慮。

過去我們所知道的局部麻醉劑過敏反應，大都是由普羅卡因 (Procaine) 引起的。(圖一) 普羅卡因的抗



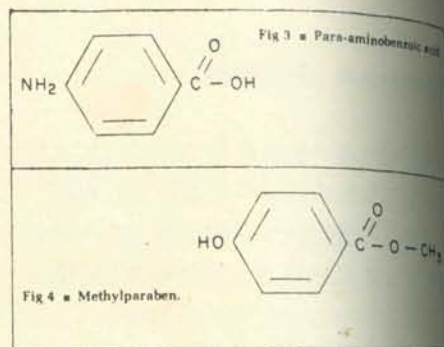
原性來自它的化學結構。普羅卡因的酯化物部份，在身體內很容易被血漿中的膽鹼酯分解酶 (Cholinestrase) 水解為對氨基苯酸 (PABA) 這是一個抗原性很强的物質，可以引發「敏化」淋巴球抗體的產生。這種抗原活性可能與酸根對面的胺基有關。這種結構常見於抗原性較強的抗原中 (圖三)，而且擁有這種相似結構的物質可以產生「交互反應」 (cross react)。

胺類 (amide) (圖二) 局部麻醉劑目前為止並不多



見，而且並無證據指出胺類 (amide) 局部麻醉劑能引發抗體。可能的原因是胺類麻醉劑沒有與酸根對位的胺基。不過胺類麻醉劑內常混有一種能使黴菌細菌均無法生長的殺菌劑叫—Methylparaben，學名是對氫氧基苯酸 (parahydroxybenzoic acid)。(圖四) 此物結構與PABA非常相似。部份學者認為methylparaben是造成胺類製劑有過敏反應的原因。不過，methylparaben的分子量不足成為抗原，只是一個半抗原而已。它與PABA之間有可能產生過敏交互反應 (Cross sensitization)。了解以上化學結構與過敏間的關係之後，我們便可大致上說，局部麻醉劑的過敏反應發生率極低。

對methylparaben過敏的病人，當他第一次接受牙科局部麻醉之後，體內就產生了「敏化」的物質，再一次的接觸methylparaben，有可能是發生在他使用面霜，髮膠藥膏，牙膏，或化粧品時，而不是牙科麻醉，因為這些



日常用品大都含有methylparaben這種殺菌劑。這種情況下的過敏反應與注射產生的嚴重程度差不多。

如果一個來診病人有藥物過敏病史的話，牙醫師應請他先去看過敏科醫師。不過，看完過敏門診後，病人可能會帶回一張記有正負符號的各種局部麻醉劑皮膚測驗結果，這些結果可信賴度如何呢？事實上皮內測驗並不是一種可靠性高的測驗方法。Aedrete & Johnson曾報告過，他們利用沒有藥物過敏歷的人作實驗，結果，有百分之四受檢者對procaine, Tetracaine, chloroprocaine呈陽性反應。同樣這些人，如果在皮內測驗之前先投給diphenhydramine (一種抗組織胺)，則皮內測驗全部呈現陰性。他們利用有藥物過敏歷的人來作對照實驗時，發現這些對藥物過敏的反應，即使在先投給抗組織胺下，也是呈陽性。這實驗說明了，皮內測驗本身會產生偽陽性反應 (False Positive reaction)。它受到多種因素影響，比如，皮膚是否清潔，過敏原的注射量，混合劑治療，偽陽性反應是局部組織釋放組織胺的結果，其源恐怕是注射針頭傷害到組織，或是組織發脹，滲透原藥液內混入了雜質。Adriani也發表文獻說道，其實有過多藥分子量太小結果沒辦法產生過敏反應，所以說，偽陰性反應也可能偽陰性的 (False negative reaction)。

如果病人的陽性反應值得懷疑，可以再作Prausnitz-Kusiner測驗，本測驗呈陰性的話，這病人便有可能皮內測驗偽陽性的人了。當然這些測驗用藥必須是純質，得加有methylparaben作殺菌劑。因為加有methylparaben的測驗劑常搞出不正確的結果。