

盤尼西林皮膚敏感試驗的實證醫學分析 Evidence Based Analysis of Penicillin Skin Test

郭英調¹、陳杰峰²、郭耿南³

台北榮民總醫院¹ 台北醫學大學 市立萬芳醫院² 國家衛生研究院³

醫療存在著不確定性(uncertainty)，及早診斷一直是臨床工作中的挑戰。一個有效的檢查，會讓目標疾病的機率，在檢查前後大幅改變。也就是說，如果診斷性檢查的“測前機率”(“pre-test” probability)與“測後機率”(“post-test” probability)差別很大，表示這項檢查，有輔助臨床決策上的價值。盤尼西林(penicillin, PCN)過敏，一直是臨床上令人擔心的不確定狀況，目前藉由2項工具來增進我們對於盤尼西林過敏的正確預測，即詢問病人有無盤尼西林過敏，以及盤尼西林皮膚敏感試驗(penicillin skin test, PST)。本文旨在分析這兩項工具，對於盤尼西林過敏的診斷價值。

一般檢驗結果分為陽性(positive)、陰性(negative)，用以判斷疾病的有、無，有病的人檢驗結果是陽性就稱為真陽性(true positive)，沒有病的人檢驗結果是陰性就稱為真陰性(true negative)，當然也是會有偽陰(false negative)、偽陽(false positive)(如表一)。下列這個2 X 2表(two by two table)是一種列聯表(contingency table)的表達方式，有利於對診斷機率的說明。

檢驗結果	疾病		
	有	無	
陽性	真陽(a)	偽陽(b)	檢驗陽性(a+b)
陰性	偽陰(c)	真陰(d)	檢驗陰性(c+d)
	有病(a+c)	無病(b+d)	

敏感度(sensitivity, Sn) = $a/(a+c)$

特異度(specificity, Sp) = $d/(b+d)$

陽性預測值(positive predictive value) = $a/(a+b)$

陰性預測值(negative predictive value) = $d/(c+d)$

陽性相似比(真陽相似比)(positive likelihood ratio, LR+) = $Sn/(1-Sp)$

陰性相似比(偽陰相似比)(negative likelihood ratio, LR-) = $(1-Sn)/Sp$

測前機率(pre-test probabilities) or 盛行率(prevalence) = $(a+c)/(a+b+c+d)$

表一 檢驗結果及相關參考公式

從表一可以算出數個檢驗指標，如本文中呈現之公式。敏感度(sensitivity, Sn)指有病的人在這項檢驗呈現陽性的比率(有病且檢驗結果陽性的人/所有有病的人)；特異度指(specificity, Sp)無病的人在這項檢驗呈現陰性的比率(無病且檢驗結果陰性的人/所有無病的人)(如公式一、二)，這兩個數字，均是越大越好。

$$\text{敏感度} = \frac{\text{有病且檢驗結果陽性的人}}{\text{所有有病的人}}$$

公式一：敏感度/真陽率(sensitivity/true positive rate)

$$\text{特異度} = \frac{\text{無病且檢驗結果陰性的人}}{\text{所有無病的人}}$$

公式二：特異度/真陰率
(specificity/true negative rate)

陽性預測值(positive predictive value)，即檢驗結果陽性的人中有病的比率，檢驗結果陰性的人中無病的比率，稱為陰性預測值(negative predictive value)。

$$\text{陽性預測值} = \frac{\text{有病且檢驗結果陽性的人}}{\text{所有檢驗結果陽性的人}}$$

公式三：陽性預測值(positive predictive value)

$$\text{陰性預測值} = \frac{\text{無病且檢驗結果陰性的人}}{\text{所有檢驗結果陰性的人}}$$

公式四：陰性預測值(negative predictive value)

陽性預測值會受測前機率(pre-test probabilities)的影響。測前機率即是個體在診斷之前，有目標疾病之機率。測前機率較高時，陽性預測值較高，陰性預測值會偏低；測前機率較低時，陽性預測值會偏低，陰性預測值會偏高。根據 WHO 的統計及其他研究顯示，正常人對盤尼西林產生立即型嚴重過敏反應機率は 0.004%-0.015% [1][2][3][4]，亦即其測前機率約為萬分之一(0.01%)，因此，PST 對於立即型嚴重過敏反應的陽性預測值有可能會偏低，陰性預測值可能會偏高。

臨床上我們可能不知道確定的測前機率，但是可以經由檢驗而判斷陽性陰性，此時，會需要一個數字來表達檢驗方法對疾病有無的區別能力，相似比(likelihood ratio, LR)是可以表達檢驗的有用程度的猜

測工具[5]。相似比是一用以評估檢驗效能優劣的方法/指標，也可再分為陽性相似比與陰性相似比。相似比也有助於決定何者為較合適的診斷方法或系列檢驗的方法，相較於預測值，相似比和敏感度(sensitivity)與特異性(specificity)一樣不受疾病盛行率(prevalence)的影響，故檢驗方法對診斷所提供的訊息，能有效的由相似比傳達出來，較預測值更具有臨床上的實用性[6]。

$$\text{相似比} = \frac{\text{有病的人得此檢驗結果之機率}}{\text{無病的人得此檢驗結果之機率}}$$

公式五：相似比(likelihood ratio)

相似比為“有病的人得此檢驗結果之機率/無病的人得此檢驗結果之機率”，因此陽性相似比(真陽相似比)(positive likelihood ratio, LR+)，即檢驗結果為陽性時，確認有病的區別能力，亦即“有病的人檢驗結果陽性之機率/無病的人檢驗結果陽性之機率”，當有大家都希望有病的人檢驗結果是陽性，因此分子愈大愈好。陰性相似比(偽陰相似比)(negative likelihood ratio, LR-)，即有病的人檢驗結果陰性之機率/無病的人檢驗結果陰性之機率，越小越好。

$$\text{陽性相似比} = \frac{\text{有病的人檢驗結果陽性之機率}}{\text{無病的人檢驗結果陽性之機率}}$$

公式六：陽性相似比(positive likelihood ratio)

$$\text{陰性相似比} = \frac{\text{有病的人檢驗結果陰性之機率}}{\text{無病的人檢驗結果陰性之機率}}$$

公式七：陰性相似比(negative likelihood ratio)

陰性相似比 $LR - = (1 - \text{敏感度}) / \text{特異度}$
這個公式是如何推算出來呢?陽性相似比即“有病的人檢驗結果陽性之機率/無病的人檢驗結果陽性

之機率”，套本文表一之 abcd 的定義，公式為：

$$LR+ = [a/(a+c)] / [b/(b+d)]$$

$$\text{因為 } 1 = [b/(b+d)] + [d/(b+d)]$$

$$\text{即 } [d/(b+d)] = 1 - [b/(b+d)]$$

$$\text{所以 } LR+ \text{ 可以轉換成 } [a/(a+c)] / [1 - [b/(b+d)]]$$

$$\text{因 敏感度(sensitivity, Sn) = } a/(a+c)$$

$$\text{特異度(specificity, Sp) = } d/(b+d)$$

$$\text{所以 } LR+ = Sn / (1 - Sp)$$

$$= \text{敏感度} / (1 - \text{特異度})$$

同理可推

$$\text{陰性相似比 } LR- = (1 - \text{敏感度}) / \text{特異度}$$

根據 WHO 的統計及其他研究顯示，正常人對各種盤尼西林產生過敏反應機率は 0.7%-10%，產生立即型嚴重過敏反應機率は 0.004%-0.015%。過敏史與皮膚試驗，這二個都是檢驗方法，來看到底會不會發生盤尼西林過敏，因此“有過敏史”的病人，皮膚試驗陽性(14-72%)，產生過敏反應的機率 50%-70%。此處“有過敏史”的病人，定義為臨床問病史時，病人說自己有盤尼西林過敏者(patients' self-reported clinical history of an adverse reaction to penicillin)。皮膚試驗陰性，產生過敏反應的機率 1-3%。“無過敏史”(no penicillin allergy history)的病人，皮膚試驗陽性(0.9%)，產生過敏反應的機率 9%，皮膚試驗陰性(99.1%)，產生過敏反應的機率 0.5%[1][2][3][4]。此處“無過敏史”的病人，定義為臨床問病史時，病人說自己沒有盤尼西林過敏者。

對於有過敏史且皮膚試驗陽性的病人，會產生 PCN 過敏反應的機率範圍大(50%-70%)，我們可以考慮“敏感度分析(sensitivity analysis)”的方式來分析，提出“最好”與“最壞”的機率，看結果是否會改變我們的測後診斷。當取陽性預測值(“測後機率”)為 70%，有過敏體質的人當中，皮膚試驗可能陽性，可能陰性，結果產生可能的比率是如表二：

	有 PCN allergy	無 PCN allergy	
Skin test 陽性	50	22	72
Skin test 陰性	1	27	28
	51	49	100

表二 有過敏史的病人，陽性預測值 70%時。

推算出有過敏史的病人，做 PST，其結果如下：

$$\text{Sensitivity} = (50/51) = 0.98$$

$$\text{specificity} = (27/49) = 0.55$$

$$\text{positive likelihood ratio} = 0.98 / (1 - 0.55) = 2.2$$

$$\text{negative likelihood ratio} = (1 - 0.98) / 0.55 = 0.04$$

但如果這個陽性預測值不是取 70%，而是取 50%，數據的呈現如表三：

	有 PCN allergy	無 PCN allergy	
Skin test 陽性	36	36	72
Skin test 陰性	1	27	28
	37	63	100

表三 有過敏史的病人，陽性預測值 50%時。

推算出有過敏史的病人，做 PST，其結果如下：

$$\text{sensitivity} = (36/37) = 0.97$$

$$\text{specificity} = (27/63) = 0.43$$

$$\text{positive likelihood ratio} = 0.97 / (1 - 0.43) = 1.7$$

$$\text{negative likelihood ratio} = (1 - 0.97) / 0.43 = 0.07$$

無過敏史的病人，皮膚試驗陽性，產生反應的機率 9%，皮膚試驗陰性，產生反應的機率 0.5%，但是我不知道無過敏史的人，有多少人經過盤尼西林皮膚測試，因此，假設無過敏史的病人做 PCN 皮膚測試，數據如表四：

	有 PCN allergy	無 PCN allergy	
Skin test 陽性	1	10	11
Skin test 陰性	5	995	1000
	6	1005	1011

表四 無過敏史(no penicillin allergy history)的病人

推算出無過敏史的病人，做 PST，其結果如下：

$$\text{sensitivity} = (1/6) = 0.17$$

$$\text{specificity} = (995/1005) = 0.99$$

$$\text{positive likelihood ratio} = 0.17 / (1 - 0.99) = 17$$

$$\text{negative likelihood ratio} = (1 - 0.17) / 0.99 = 0.83$$

病人來院就醫，可能報告說自己有過敏史，也可能沒有過敏史，因此有過敏史者做 PST，其 positive likelihood ratio：1.7-2.2，negative likelihood ratio：0.04-0.07，無過敏史者做 PST，其 positive likelihood ratio：17，negative likelihood ratio：0.83，所以 PST

在沒有過敏史的病人 positive likelihood ratio 高，有其診斷價值。如果不知道病人有無過敏史，直接用 PST，其 positive likelihood ratio 有可能在 1.7-17 之間。研究顯示[4]，病人自己報告過敏史的診斷價值，其 positive likelihood ratio : 1.9, negative likelihood ratio : 0.5。相較之下，PST 比問病人過敏史的診斷價值可能較好。

篩檢一例立即型嚴重過敏反應之可能成本效益如何？假設每次 PCN 篩檢之成本為 A，PCN 立即型嚴重過敏反應機率是 0.004%-0.015% (十萬分之 4-15)，亦即每施行 6,667-25,000 次盤尼西林注射治療，即有可能發生一例立即型嚴重過敏反應，也可以說害一需治數 (NNH, number need to harm) 為 6,667-25,000。NNH(number needed to harm, 害一需治人數)告訴我們“要產生一個有害事件，須有多少人暴露或接受此一假設之致病因子”。NNH 是一個很好的度量方式，可以讓我們知道：我們及我們的病人必須付出多大的努力，才能夠避免或導致一個壞的結果。若平均每做一次理想中的 PCN 篩檢成本是 100 元，則發現一個立即型嚴重過敏反應的成本為 70 萬 -250 萬元(100 元 x “6,667-25,000”)。當平均每做一次 PCN 篩檢成本降到是 10 元，則發現一個立即型嚴重過敏反應的成本為 7 萬 -25 萬元 (10 元 x “6,667-25,000”)。

盤尼西林皮膚試驗本身到底安不安全呢？根據數據顯示，副作用發生率：0-0.12%。在一個 1710 個病人的回溯性研究發現[7]，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 個是蕁麻疹/呼吸困難，另 1 個是蕁麻疹)，沒有病人因 PST 死亡。另外，在 1973 至 1983 年間在美國發生過一個死亡案例，是因為盤尼西林皮膚測試而造成，而這個死亡案例，是因為不正確的盤尼西林劑量及 penicilloyl polylysine 劑量所導致[8]。

本文僅就文獻數據，以實證醫學的角度來做分析，真正的決策，仍有待社會中各權益相關人 (stakeholder) 討論後，形成臨床操作所依據之共識。

致 謝

本文之完成承曾珮娟小姐彙整文章內容，謹致謝忱。

參考文獻

1. Holgate, S. T., Lichtenstein L.M. (2001). Allergy (2nd ed.). UK: MOSBY.
2. Bochner, B. S., & Lichtenstein, L. M. (1991). Anaphylaxis. N Engl J Med, 324(25), 1785-1790.
3. Idsoe, O., Guthe, T., Willcox, R. R., & de Weck, A. L. (1968). Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull World Health Organ, 38(2), 159-188.
4. Salkind, A. R., Cuddy, P. G., & Foxworth, J. W. (2001). The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA, 285(19), 2498-2505.
5. Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, Paul Glasziou, & Haynes., R. B. (2005). Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM (3 ed.): Churchill Livingstone.
6. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Web site for http://www.cebm.net/likelihood_ratios.asp
7. Valyasevi, M. A., & Van Dellen, R. G. (2000). Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. Ann Allergy Asthma Immunol, 85(5), 363-365.
8. Lockey, R. F., Benedict, L. M., Turkeltaub, P. C., & Bukantz, S. C. (1987). Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). J Allergy Clin Immunol, 79(4), 660-677.