

Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis 與HLA-B基因型

賴建名*

光田醫療社團法人光田綜合醫院藥劑部

摘要

Stevens-Johnson syndrome(SJS)與toxic epidermal necrolysis(TEN)均屬於罕見但嚴重的藥物不良反應，且通常很難預防。Carbamazepine與allopurinol在台灣為藥害救濟給付案件數的前兩名，也是發生SJS/TEN機率較高的藥物。近幾年的研究中發現了HLA-B基因存在於此二藥物引起SJS/TEN的病人中。漢民族使用carbamazepine引起SJS/TEN的病人身上在研究中看到與HLA-B*1502有很強烈的關聯，不過在歐洲血統的病人則無這樣的現象存在。Allopurinol與HLA-B的關係則是在漢民族與歐洲人身上得到了一致的答案，都與HLA-B*5801有密切的相關性。藉由這一類的研究我們可以知道藥物－基因－不良反應之間的關聯性，若再佐以適當的基因篩檢技術，相信可以將SJS/TEN的發生率降低，增進病人使用這些藥物的安全性。

關鍵字：史蒂文生氏強生症候群，中毒性表皮溶解症, carbamazepine, allopurinol, HLA-B.

* 通訊作者

收件日期：2008年6月27日；接受日期：2008年8月4日

前言

在藥物所造成的不良反應中，皮膚黏膜是最常受影響的部位。這類的不良反應，輕者會使患者出現一些輕微的搔癢或疹子，嚴重的卻可能造成危及病人性命的情形。皮膚的不良反應可以分為maculopapular eruption (MPE), hypersensitivity syndrome (HSS), Stevens-Johnson syndrome (SJS)與toxic epidermal necrolysis (TEN)。MPE屬於比較輕微的反應，皮膚出現小的紅斑及丘疹，通常在停藥後1~2週退去。HSS通常會伴隨著一些全身性的反應，如發燒、關節痛、嗜酸性白血球過多、淋巴結病變等，以及皮膚的紅疹，HSS另外會有皮膚脫落的情形。Stevens-Johnson syndrome (SJS)及toxic epidermal necrolysis (TEN)即屬於嚴重的皮膚黏膜反應，兩者主要的差別在於嚴重度及體表受影響範圍的大小。SJS、TEN與MPE、HSS最大的差別是前二類屬於有水泡的皮膚不良反應，後二則非(1)。

SJS一開始病人會出現發燒、喉嚨痛、頭痛等類似感冒症狀，約持續1~3天。接下來則會快速的出現紅斑或紫斑，皮膚的傷口會進展成表皮壞死。黏膜的侵蝕會發生在九成以上SJS的患者，嘴唇、口腔、結膜、鼻腔、尿道、陰道、腸胃道、呼吸道等部份的黏膜都可能受到影響。全部的症狀將會持續1~3周(平均14天)。若受影響的皮膚佔體表面積的10%以下稱之為SJS，超過30%稱為TEN，若介於10%至30%之間則稱為”SJS/TEN overlap syndrome”。除此之外，TEN通常會伴隨著比SJS的病人更嚴重的發燒，且常會高於30°C(1,2)。

主要引起SJS/TEN的原因為藥物，發生頻率較高的包括sulfonamides(尤其是sulfamethoxazole)、allopurinol、carbamazepine、lamotrigine、phenytoin、phenobarbital、oxicam類NSAID及nevirapine

等。(1)這些藥物引起SJS/TEN的機率在不同地區呈現不一樣的結果，有研究發現在歐洲allopurinol是最常造成SJS/TEN的原因(21%) (3)，在亞洲則是carbamazepine(25~33%) (2)。

Carbamazepine、漢民族與HLA-B

因為SJS及TEN均為非常嚴重的藥物不良反應，在世界各地許多大大小小的研究都持續在進行中，研究人員試著找出引起這些嚴重皮膚反應的原因，進而採取必要的防範措施。近幾年來，HLA-B基因與藥物引起SJS/TEN之間的關聯性漸漸的被確立出來。Hung等人於2006年發表了關於SJS與HLA-B的研究(2)。此研究收錄了44個因carbamazepine引起SJS的病患(CBZ-SJS)，其中也包括了5位SJS/TEN overlap syndrome。控制組則為101位使用該藥3個月以上且未發生SJS/TEN的病患(CBZ-tolerant)。所有的病患都是在台灣的漢民族。研究發現100% CBZ-SJS的病患身上都檢測到了HLA-B*1502基因，而CBZ-tolerant只有3%有(odds ratio = 2,504)。此研究確認了具有HLA-B*1502的漢民族與使用carbamazepine發生SJS的高度相關性。Hung等人接下來再做接續的研究，發現HLA-B*1502與CBZ-SJS/TEN有強烈的關係，但是此基因並未在MPE(maculopapular eruption)或HSS(hypersensitivity syndrome)的病人上發現(2)。

2007年，Man CB等人於香港研究了漢民族、抗癲癇藥物引起的嚴重皮膚不良反應(SCR, severe cutaneous reaction)與HLA-B*1502基因三者之間的關係(2)。SCR包括了HSS、SJS及TEN。此研究的對象為24名使用抗癲癇藥物發生cADR的香港漢民族患者(包括2名HSS、4名SJS、2名TEN與16名MPE)，對照48位使用抗癲癇藥物未曾發生cADR的患者。結果發現使



用抗癲癇藥物發生SCR的病人有HLA-B*1502的機率明顯比控制組高(75% vs. 14.5%, OR 17.6, 95%)。此研究中使用抗癲癇藥物引起SJS/TEN的病人100%都帶有HLA-B*1502基因, 引發HSS的病人則都不帶該基因, 發生MPE的患者帶有HLA-B*1502的機會則是與控制組沒差異。若單獨分析抗癲癇藥物引起SJS/TEN的病人, 該族群明顯的比控制組有較高的機會帶有HLA-B*1502基因(100% vs. 14.5%, OR 71.9, 95%)。這個在香港進行的研究不僅呼應了Hung等人在2006年發表的研究成果, 更進一步的提出除了carbamazepine外其他抗癲癇藥物與HLA-B*1502及漢民族的密切關聯性。

其他 “marker”

由上述三篇研究看起來HLA-B*1502似乎是預測SJS/TEN是否發生的主要 “marker”, 但是事實並不盡然。一個在歐洲進行的RegiSCAR研究說明了HLA-B*1502不是唯一 (2)。該研究中有12位使用carbamazepine引起SJS/TEN的患者, 但其中帶有HLA-B*1502的只有4位, 這4位都相同的有亞洲的血統。HLA-B*1502又再次的100%被發現在carbamazepine引起的SJS/TEN的患者, 不過只侷限在亞洲人, 在此研究中的歐洲人身上無發現此基因的存在。Carbamazepine在亞洲為最常引起SJS/TEN的藥物之一, 拿Carbamazepine引起的SJS/TEN佔所有SJS/TEN的比例來比較, 歐洲約只有在台灣的1/6(5~6%:25~33%), 且歐洲人本身帶有HLA-B*1502的機率相對於台灣人少的多(1~2%:8%), 這些也可能是在這個研究中非亞裔SJS/TEN病患均無發現有HLA-B*1502的因素。

Allopurinol與HLA-B

在整個RegiSCAR研究中總共有收錄了150名SJS/TEN的病人, 其中由allopurinol引起的有31位為最多, sulfamethoxazole有28個案例居次, lamotrigine與oxicam則是各有19與14個案例。因allopurinol引起的病人有61%發現帶有HLA-B*5801, 其中有非歐洲血統的(亞洲、南美及非洲)全部都帶有該基因(4/4), 歐洲血統的病人則是有55%(15/27)帶有。此研究中的其他藥物和HLA-B之間就沒有很明顯的相關性 (2)。

和carbamazepine不同的是allopurinol與HLA-B*5801的關係由目前的研究看來, 在東西方的民族是一致的。同樣由Hung等人在2005年發表了一篇關於在台灣進行allopurinol的研究, 在其中收錄了51位使用allopurinol發生SCR的病人(allopurinol-SCR), 對照組則由135位使用allopurinol未曾發生SCR的病患(allopurinol-tolerant)及93位健康的受試者所組成 (2)。結果發現51位allopurinol-SCR全部都帶有HLA-B*5801, 而allopurinol-tolerant組只有15%(20/135)有該基因, odd ratio高達580.3。證實了allopurinol-SCR、HLA-B*5801與漢民族間的強烈關係。Allopurinol與該基因的關聯性在此研究的漢民族看到的與上述歐洲的研究有一致性, 但漢民族身上似乎看到比歐洲人更強烈的關聯性(100%:55%) (4, 10)。

HLA-B*1502的亞洲盛行率

雖然研究發現了漢民族身上HLA-B*1502與carbamazepine的高相關性, 且漢民族帶有該基因的比例也較高, 但此結果或許不能適用到全部的東方人。HLA-B*1502的盛行率在亞洲雖未全面的被研究, 但幾個國家的研究結果呈現了不同的盛行率。在台灣、中國、泰國、馬來西亞、印尼及菲律賓發現了有較高的盛行率, 約為10~15%或更高。在包括印度的南亞地區有約

2~4%的病人有HLA-B*1502。而在和台灣鄰近的日本及韓國則發現了相對較低的盛行率，只有小於1%的人帶該基因（2）。

Carbamazepine與HLA-B相關警訊

因為carbamazepine可能會造成SJS/TEN等嚴重不良反應，以及近年來HLA-B*1502與該藥的關聯性被確認出，美國食品及藥物管理局(FDA, Food and Drug Administration)在2007年12月發佈關於carbamazepine的” Information for Healthcare Professionals”，其中提到如果病人的祖先是來自於帶有HLA-B*1502機率較高的地區（如亞洲），在開始使用carbamazepine治療前應該檢測有無HLA-B*1502。若檢測結果為病人帶有HLA-B*1502，除非預期使用該藥的效益明確地大於可能發生的嚴重皮膚不良反應，否則不應使用。而正在使用carbamazepine藥品的病患不建議基因篩檢，因SJS的危險在治療的前幾個月最大。（11）台灣的行政院衛生署也發佈了相同的警告，並在97年9月發佈公告要求含有carbamazepine成份的藥物必須將這些警示內容加註於藥品仿單的注意事項（2）。

結論

台灣自1999年開始實施藥害救濟，讓病人在合理用藥之情況下發生無法預期之藥物不良反應，導致病患嚴重殘疾甚至死亡之時保障消費者可以獲得及時之救濟。根據財團法人藥害救濟基金會1999~2007年對於藥害救濟申請、調查、審議之成果及分析，藥害救濟有69%是皮膚及皮下的不良反應。（2）給予救濟的藥害藥物統計前三名分別為Carbamazepine(13%)、Allopurinol(11%)及Phenytoin(9%)，前兩名即為本文中所提到的兩個藥物，由此可見這兩個藥

物在台灣之嚴重藥物不良反應的重要地位。藉由多研究者的發現，目前可知HLA-B*1502及HLA-B*5801與carbamazepine及allopurinol的強烈相關性，我們希望將來可以藉由普及、方便與精確的基因檢測，讓使用者在使用這些藥物前都能先篩選出高危險群，進而避免SJS/TEN等嚴重藥物不良反應的發生，以增進國人的藥安全。

參考文獻

- 1 Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Apr;16:297-306.
- 2 Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2008;40:129-38.
- 3 Whitney AH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2008.
- 4 Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Feb;18:99-107.
- 5 Khoo AK, Foo CL. Toxic epidermal necrolysis in a burn centre. *Burns*. 1996 Jun;22:275-278
- 6 Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486.
- 7 Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, Ng MH. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-



- induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007 May; 48:1015-8
8. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome ...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*. 2006 Jul-Aug;6:265-8. Epub 2006 Jan 17.
 9. Davidovici B, Dodiuk-Gad R, Rozenman D, Halevy S; Israeli RegiSCAR Network. Profile of acute generalized exanthematous pustulosis in Israel during 2002-2005: results of the RegiSCAR Study. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jun;10:410-2.
 10. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 15;102:4134-9.
 11. Information on carbamazepine. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/carbamazepine/default.htm>. Accessed 26, Oct, 2008.
 12. 行政院藥物不良反應通報系統. Available at: <http://adr.doh.gov.tw/default.asp>. Accessed 26, Oct, 2008.
 13. TDRF 財團法人藥害救濟基金會. Available at: <http://www.tdrf.org.tw/article.asp?channelid=A29&serial=201&click=>. Accessed 26, Oct, 2008.

Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and HLA-B Genotyping

*Jian-ming Lai**

Department of Pharmacy, Kuang-Tien General Hospital, Taichung, Taiwan.

Abstract

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are both rare but severe drug-induced adverse reactions. Carbamazepine and allopurinol is the first and the second drug of most frequently paid by Taiwan Drug Relief Foundation. They are also high risk factors of SJS/TEN. Recently investigations have seen the relationship between HLA-B and these two drugs induced SJS/TEN. A strong association in Han Chinese, carbamazepine-induced SJS/TEN and HLA-B*1502 has been described, but this phenomenon has not seen in European ancestry. As opposed to carbamazepine, association of allopurinol and HLA-B*5801 is consistent in Han Chinese and European population. These findings lead us to realize the correlation of drug-gene-adverse reaction. Prevalence of SJS/TEN can be decrease by a proper genetic test before using these drugs, and patients' safety will increase.

Key Words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, carbamazepine, allopurinol, HLA-B.

**Corresponding author*

Received : 27 Jun 2008 ; Accepted : 4 Aug 2008