

## 疑似 Allopurinol 引起史蒂文生-強生症候群

鄭昕弦<sup>1</sup>、張豫立<sup>2</sup>、周月卿<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> 臺北榮民總醫院藥劑部臨床藥師

<sup>2</sup> 臺北榮民總醫院藥劑部臨床藥學科主任、國立陽明大學助理教授

<sup>3</sup> 臺北榮民總醫院藥劑部主任、國立陽明大學暨台北醫學大學副教授

\*通訊作者：周月卿

通訊地址：臺北市北投區石牌路二段 201 號

電子郵件：ycchou@vghtpe.gov.tw

### 摘要

Allopurinol 為一種黃嘌呤氧化酶抑制劑，主要用於治療痛風、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生的高尿酸血症。此藥自 1956 年上市以來，陸續有引起史蒂文生-強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) 之案例報告，其發生率約為 0.4%，死亡率約為 10%。引起 SJS 的危險因子可歸納為五項，包括年齡、人種、全身性危險因子 (如腎功能不良)、藥物相關危險因子 (如劑量過量) 及不適當的臨床用途。目前 allopurinol 引起 SJS 發生的機轉仍不明，推測與人類白血球抗原 (human leukocyte antigens, HLA) HLA-B\*5801 引起的免疫反應有關。當懷疑病人發生 SJS 時，需立即停用所有可疑藥品，同時依症狀給予水份及電解質的補充、疼痛處理及感染控制等。本案例有高齡及腎功能不全危險因子，多年前曾初次使用 allopurinol 1.5 個月，當時並未出現過敏症狀，

之後因症狀緩解停藥。3年前痛風發作以 benzbromarone 治療，今年痛風症狀仍未改善且尿酸值高達 11.4 mg/dL 改接受 allopurinol 100 mg qd，治療第 14 天後全身出現紅腫、水泡、脫皮、水腫的現象且有暗紅色圓形斑點分佈四肢，醫師診斷疑似為 allopurinol 引起的史蒂文生-強生症候群，於是停用此藥，後續病人症狀加劇，嚴重脫皮，並發生呼吸窘迫轉入加護病房，當時 SCORTEN 評分為 3 分，於 5 日後因全身產生更嚴重水腫、引起急性腎衰竭且無尿，接受緊急洗腎，然併發嚴重肺部感染，引發敗血性休克而不幸死亡，事後測出具 HLA-B\*5801 基因，獲得藥害救濟。本例 Naranjo score 評分為 6 分，藥品不良反應可能性分級為「可能」。

**關鍵字：Allopurinol、史蒂文生-強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS)、藥物不良反應 (adverse drug reactions, ADR)**

### 案例簡介

Y 先生，81 歲，有良性攝護腺肥大、高血壓與痛風病史，長期使用 tamsulosin 0.2 mg qd 與 amlodipine 5 mg qd。12 年前開始有多次痛風發作且尿酸值達 9.6 mg/dL (參考值 1.8-7.2 mg/dL)，使用過 allopurinol 100 mg bid，使用期間約為 1.5 個月，當時並未出現過敏症狀，之後因症狀緩解故停藥，醫師未再開立藥物治療。直到 3 年前因痛風發作且血中尿酸值 9.2 mg/dL，以 benzbromarone (Euricon<sup>®</sup>) 50 mg qd 治療。今年因痛風症狀沒有改善且尿酸值高達 11.4 mg/dL，醫師改開立 allopurinol 100 mg qd，但病人服藥 2 週後開始出現發燒、全身紅腫

且全身無力，故至醫院求診，醫師初步診斷疑似為 allopurinol 過敏，立即停用藥物並入院接受進一步治療。入院後全身出現紅腫、水泡、脫皮、水腫，其中產生暗紅色圓形斑點分佈四肢，同時伴隨著臉部紅腫、口腔黏膜潰瘍、睫毛分泌物增加、手掌腫大並起紫黑色水泡，疑似史蒂文生-強生症候群症 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS)，經治療後仍不幸死亡，事後測出具有人類白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA-B) \*5801 基因，獲得藥害救濟。Tamsulosin 引起 SJS 機率很低，上市後僅有零星案例報告。Amlodipine 常見於首次用藥後 14 天內發生嚴重皮膚不良反應，發生率為百萬分之一。因本例病人使用 tamsulosin 及 amlodipine 已多年，故排除此二藥引發嚴重皮膚不良反應之可能。本案例 Naranjo score 評分為 6 分，藥物不良反應分級為「可能」。

## 用藥評估與討論

### 一、Allopurinol

Allopurinol (4-hydroxypyrazole [3,4-d] pyrimidine) 於 1956 年上市，原是用來輔助 6-mercaptopurine 治療白血病，1963 年研究證實可有效降低尿酸，<sup>1</sup> 故在臨床常被應用於痛風、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生高尿酸血症之治療，<sup>2</sup> 是目前降尿酸首選藥品。人體尿酸生合成路徑為黃嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase) 將次黃嘌呤 (hypoxanthine) 轉換成黃嘌呤 (xanthine)，再由黃嘌呤轉換成尿酸。而 allopurinol 為一種非選擇性黃嘌呤氧化酶抑制劑，本身及其代謝物 oxypurinol 均會藉由抑制黃嘌呤氧化酶的作用而減少尿酸之生成。

<sup>3</sup>Allopurinol 初始劑量是每日 100 mg，可依血中尿酸值增加至常用劑量每日 200-300 mg，肝功能不全者不須調整劑量，但腎功能異常者應依病患之腎功能調降劑量。Allopurinol 需 0.5-2 小時達最高血中濃度，半衰期為 1-2 小時，其活性代謝物 oxypurinol 半衰期為 15 小時，主要由尿液排除，懷孕分級為 C 級。建議初始使用應合併 NSAID 或 colchicine 治療，以預防快速降低血中尿酸濃度及尿酸鹽結晶自組織中溶解引起突發性痛風。如併用黃嘌呤氧化酶代謝的藥如 cyclophosphamide、mercaptopurine 等，可能增加藥物血中濃度造成毒性，常見副作用為噁心、肝功能異常與紅疹。

## 二、Allopurinol 引起 SJS 之機轉及危險因子

### (一) 可能致病機轉

目前對於 allopurinol 引起 SJS 發生的機轉仍不明，推測主要與人類白血球抗原 (HLA-B) 的基因型有關。2005 年 Hung 等學者收集 51 位因 allopurinol 引起嚴重皮膚反應之漢人，發現皆帶有 HLA-B\*5801 基因 (OR 580.3, 95% CI 34.4-9780.9)。<sup>4</sup> 而台灣約有 8.8-10.9% 的人口帶有 HLA-B\*5801 基因。由於相關報告陸續發表，台灣衛生署在 2009 年要求含 allopurinol 藥品仿單需加註與藥物基因學相關之注意事項。人類白血球抗原可能與 allopurinol 結合當成外來抗原呈現給 T 細胞受體 (T cell receptors, TCR) 辨識，活化 CD8+ 的毒殺型 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs)。被活化的 CTLs 及自然殺手細胞 (natural killer, NK) 另產生大量免疫調節物質包括可溶的跨膜蛋白 (Fas ligand, FasL)、

穿孔素 (perforin) 及顆粒溶解酶 (granulysin) ，攻擊角質細胞進而導致角質細胞受損凋亡，造成表皮細胞壞死增加。<sup>5</sup> 而 T 細胞具有免疫記憶能力，當患者再次服用特定藥物，所引發的過敏反應將較首次更快且症狀更加明顯。

## (二) 危險因子

Allopurinol 引起 SJS 的危險因子依據文獻報告可歸納為五項，包括年齡、人種、全身性危險因子、藥物相關危險因子及不適當的臨床用途。在年齡及人種資料統計顯示高齡及某些亞洲國家 (例如台灣、馬來西亞及菲律賓) 民眾有較高的發生機率。全身性危險因子主要是腎功能不全會增加 SJS 的風險。<sup>6</sup> 至於藥物相關因素則與 allopurinol 劑量與使用期間有關，當使用 allopurinol 每天超過 200 mg 之病人相較於未超過 200 mg 者，有較高發生 SJS 或毒性表皮壞死 (Toxic epidermal necrolysis, TEN) 之風險 ( $\geq 200$  mg, adjusted OR 36, 95% CI 17-76 ;  $< 200$  mg, adjusted OR 3, 95% CI 1.1-8.4) 。一項回溯性研究指出，因使用 allopurinol 引起過敏的病患，較未過敏者有較高的起始劑量，過敏組有較高比率沒有依腎功能調整劑量 (55.8% vs 18%,  $p < 0.001$ ) ，因此建議若能根據病人腎功能調整最低起始劑量，再依需要緩慢地增加劑量，可以減少過敏發生的機會。<sup>7</sup> 此外，有關 allopurinol 引起 SJS 或 TEN 的發病時間通常於用藥後 20 天出現，<sup>8</sup> 若曾經使用過，則發病期間可能會縮短且症狀加重。其他併用藥品如 ampicillin、thiazide 類利尿劑、血管收縮素轉化酶抑制劑 (angiotension converting enzyme inhibitors, ACEI) 亦會增加 SJS 的風險。不適當的臨床用途則包含無症狀之高尿

酸血症，相關研究發現接受 allopurinol 治療之病人，有高達 86% 的人使用 allopurinol 不符合適應症，可能導致發生嚴重且不必要之致命不良反應。<sup>2</sup>

Y 先生曾初次使用 allopurinol 約 1.5 個月，當時並未發生過敏反應。此次 Y 先生之肌酸酐清除率 (Creatinine clearance, Ccr) 為 30.8 ml/min，以 allopurinol 100 mg qd 治療，劑量尚屬合理範圍，但仍不幸發生 SJS。Y 先生具高齡與腎功能不全之危險因子，雖曾短暫使用此藥，未發生過敏，但仍可能於再次用藥後過敏，仍建議醫師能於高風險病人接受 allopurinol 治療前安排基因檢測，或許就不會發生服用 allopurinol 引起嚴重藥物不良反應，導致死亡之憾事。

### 三、SJS 之診斷與治療

SJS 與 TEN 為臨床上不常見但具有高死亡率之嚴重藥物不良反應。SJS 發生率為每年每百萬人有 6 例，而 TEN 平均每年每百萬人發生機率為 2 例。<sup>9</sup> 兩者的差別在於皮膚受損面積之不同，皮膚受損面積在 1-10% 者為 SJS，受損面積大於 30% 者為 TEN，受損面積介於 10-30% 之間則稱為 SJS/TEN 重疊症 (SJS/TEN overlap)。<sup>10</sup> 一般而言，導致 TEN 的原因大部份為藥物，SJS 除了藥物之外，也可能因感染等其他非藥物因素所致。在黏膜受損程度方面，SJS 的病人約有 90-100% 會出現 2 處以上黏膜受損，如眼睛、口腔及生殖器的黏膜。而 TEN 的病人幾乎是 100% 都有黏膜受損情形。在死亡率方面，SJS 約為 10%，而 TEN 則高達 50%。<sup>11</sup> 另可依據 SCORTEN 之建議評估 SJS 或 TEN 之死亡率，分數為 0-7 分，評分方式如表 1 所示，0-1 分死亡率 3.2%；2 分死亡率 12.1%；

3 分死亡率 35.3%；4 分死亡率 58.3%；5 分以上死亡率 90%。<sup>12-13</sup> 本例病人在加護病房測得心跳每分鐘 121 下，年齡大於 40 歲，且皮膚受損面積  $\geq 10\%$ ，因此 SCORTEN 評分為 3 分，死亡率為 35.3%。Allopurinol 引起皮膚方面的不良反應發生率約為 2%，其中最常見的為紅斑性丘疹 (maculopapular rash)，引起嚴重皮膚反應機率只有 0.4%。<sup>9</sup> 而 allopurinol 引起 SJS/TEN 的症狀，初期常以咳嗽、全身無力、發燒等類似感冒症狀表現，<sup>14</sup> 一般民眾未經提醒極易忽略，而僅到診所或自行服藥試圖緩解不適，反造成病情的延誤。本案病人出現不良反應症狀包括口腔紅腫、潰瘍、睫膜分泌物增加、全身起水泡脫屑、發燒等。

截至目前為止，尚無任何有關於 SJS 之治療準則，臨床上有幾篇治療 SJS 之研究文獻，<sup>14-18</sup> 普遍強調需要加護病房團隊、整型外科、皮膚科、感染科、眼科醫師及營養師共同照護。SJS 主要治療方針第一步為停止任何可疑藥物的使用，<sup>14</sup> 此例病人也是在診斷出 SJS 後立即停用 allopurinol 且住院治療。對於 SJS 所引起的皮膚受損，其處理方式等同於燒傷，故建議儘快將病人轉入燒傷中心或加護病房診治，並配合良好的支持性療法包括加強傷口處理與預防感染、注意水份及電解質的補充、眼睛病灶的照護及減輕疼痛。除了小心保護傷口，也需避免不當的清創手術過度損害表皮組織，並及早會診眼科。若有需要時，可給予無添加防腐劑的人工淚液或眼藥膏減少眼睛刺激。敗血症為 SJS 或 TEN 主要死亡的原因，所以一旦診斷為 SJS 或 TEN，就要偵測並控制可能的感染，目前不建議投予預防性抗生素，抗生素使用仍需依細菌培養的結果給予。

雖然靜脈注射免疫球蛋白，目前不是嚴重 SJS 或 TEN 的標準療法，但臨床上仍認為對病人是有利的，建議劑量為每公斤體重注射 1 g，連續投予三天，研究顯示可改善黏膜剝離的現象並提高病人之存活率。<sup>15</sup> 至於類固醇的投予因能抗發炎、免疫抑制及抗細胞凋亡等，臨床上認為對 SJS 的治療有益且可減輕傷害，建議劑量為每公斤體重 2 mg 的 prednisone (或換算相同效力劑量的 prednisolone 或 methylprednisolone)，連續治療四至七天，研究顯示可改善發炎情形，<sup>16</sup> 惟就目前的文獻報告看來，類固醇對 TEN 病人的存活率並沒有特別的幫助，甚至可能導致敗血症，故其在 TEN 的治療過程中所扮演的角色，仍有待未來更多研究加以確認。<sup>14,17-18</sup>

Y先生入院使用針劑methylprednisolone、局部使用類固醇clobetasol軟膏，另以口服抗組織胺chlorpheniramine來緩解皮膚癢的症狀，後期給予靜脈注射免疫球蛋白、並依細菌培養結果為鏈球菌，投與ciprofloxacin；後因併發抗藥性金黃色葡萄球菌 (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) 感染改用teicoplanin，皆為合理治療，但最後仍因病情嚴重不幸死亡。由於目前臨床上對SJS之治療方式尚無治療準則，一旦發生時，治療不但困難且無法準確預測結果，故使用allopurinol前的評估更顯重要。

#### 四、預防方式

對於 allopurinol 造成過敏症候群之預防方式，最基本的預防即依照腎功能調降劑量，研究指出腎功能不良病人依腎功能調降起始劑量，即使無法完全避免過



敏症候群的發生，仍可降低發生之風險。<sup>6</sup> 醫師於病人服藥前應先評估危險因子並於高風險族群檢驗 HLA-B\*5801 基因，以避免引起 SJS。由於台灣人帶有 HLA-B\*5801 的比例可能高達 15%，遠高於白種人 (2-7%)，<sup>19</sup> 因而建議健保局比照 carbamazepine 每人一生給付一次基因檢測，可避免發生類似致命案件。另告知病人如服藥初期發生咳嗽、全身無力與紅疹等徵兆，可能為 allopurinol 過敏早期症狀，應立即停藥並就醫，以避免產生後續嚴重致命不良反應。<sup>13</sup>

## 結論

統計民國 88 年至 100 年期間，allopurinol 相關之藥害救濟案例共達 103 件，是歷年來藥害救濟案排行第一位之可疑藥品，其中共有 62 件因 SJS/TEN 而獲得藥害救濟之案件，居台灣藥害之首位，臨床照顧人員不可不慎。本文藉此案例提醒醫療人員，投藥前應先考量是否符合適應症並評估風險，另也應告知病人留意過敏反應早期徵兆如咳嗽、全身無力與紅疹。台灣人帶有 HLA-B\*5801 基因的盛行率較白種人高，因此使用前宜考慮檢驗是否帶有 HLA-B\*5801 基因，長期使用沒有不良反應的病人不建議基因篩檢，如具有 HLA-B\*5801 基因型，不應給予 allopurinol 治療。若仍不幸發生藥害，可經由藥害救濟管道適時提供救濟。

## 參考資料

1. Rundles RW, Wyngaarden JB, Hitchings GH, et al. Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricaemia and gout. *Trans Assoc Am Physicians* 1963;76:126-40.
2. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986;29:82-7.
3. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006;58:87-114.
4. 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* 2005;102:4134-9.
5. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int* 2010;59:325-32.
6. Dalbeth N, Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. *Semin Dial* 2007;20:391-5.
7. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2529-36.
8. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25-32.
9. Atzori L, Pinna AL, Mantovani L, et al. Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the dermatology department – cagliari university (Italy). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;1468-3083.
10. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16.
11. Fernando SL, Broadfoot AJ. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. *CMAJ* 2010;182:476-80.
12. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.

13. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, et al. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272.
14. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241.
15. Stella M, Cassano P, Bollero D, et al. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology* 2001;203:45.
16. Prins C, Vittorio C, Padilla RS, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. *Dermatology* 2003;207:96.
17. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006;6:543.
18. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33.
19. Lee MH, Stocker SL, Williams KM, et al. HLA-B\*5801 should be used to screen for risk of Stevens-Johnson syndrome in family members of Han Chinese patients commencing allopurinol therapy. *J Rheumatol* 2013;40:96-7.