

嚴重型皮膚藥物過敏 反應的謎團與致命關鍵

◎基隆長庚皮膚科主治醫師 鐘文宏

一般人很難料想到服用家庭常備用藥後，變得全身皮膚潰爛甚至性命垂危；就如同人們悠閒地在海灘做日光浴時，壓根兒都不會想到會有突如其來的大海嘯襲捲整個海岸。不過，很不幸地，這悲慘的案例還是發生了。某些特殊體質民眾服用特定藥物後的數日或數週，會引發皮膚過敏反應，嚴重的話全身皮膚、黏膜會起水泡、壞死，有如全身燙傷一般，更嚴重可能產生多重器官衰竭而需住進加護病房與死神搏鬥。此嚴重型皮膚藥物過敏反應（severe cutaneous adverse drug reactions, SCAR）是一種由藥物所引起致命性的且罕見的疾病，

包括(1)毒性表皮溶解症（Toxic Epidermal Necrolysis, TEN）；(2)史蒂文生－強生症候群（Stevens-Johnson Syndrome, SJS）；(3)藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀（Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS）。

「史蒂文生－強生症候群」與「毒性表皮溶解症」雖然聽起來很陌生，但它卻是我國藥害救濟基金會每年補助最多的病症。引起「史蒂文生－強生症候群」與「毒性表皮溶解症」的藥物以抗癲癇藥物（anti-convulsants）、降尿酸藥（allopurinol）、抗生素（antibiotics）

及非類固醇的抗發炎藥（NSAID）等藥物最多。毒性表皮溶解症跟史蒂文生氏-強生症候群的最大分別就是在皮膚脫落的程度，低於體表



▲圖一 史蒂文生－強生症候群



▲圖二 毒性表皮溶解症

百分之 10 時稱為史帝文生氏－強生症候群（圖一），超過百分之 30，就叫做毒性表皮溶解症（圖二）。兩者在發病前期常常出現一些類似感冒的症狀，包括發燒、喉嚨痛等症狀。接著產生急遽發展的全身性紅斑及水泡，黏膜發炎及潰爛與表皮剝落壞死，嚴重有如全身燙傷的病人。其他重要的內在器官包括肝、肺、腎等都有可能受到破壞，產生致命的併發症。

過去醫學界對史帝文生－強生症候群的了解有限，我們的研究團隊於 2004 年首先發現史帝文生－強生症候群的基因標誌人類白血球抗原(HLA)-B*1502 和使用抗癲癇藥物 Carbamazepine 引發史帝文生－強生症候群有很強的相關性，帶有此基因的人比不帶有此基因患者高了至少 193 倍的危險性。也因此台灣衛生署與美國食品及藥物管理局（FDA）都在 2007 年正式通告，帶此基因型的病患，尤其在亞洲族群，在使用抗癲癇藥物 Carbamazepine 時容易引發危險反應，尤其是帶有此基因的人。

雖然知道了 HLA 在人種的多變可能是決定那些人吃某些特定的藥易引發嚴重的皮膚過敏反應，但最後為何免疫細胞會引起皮膚細胞大量的壞死、死亡，甚至引起多重器官衰竭，是何種危險訊號在執行最後的自體破壞反應過去仍是撲朔迷離。過去曾經有被提出的皮膚破壞機轉包括有：(1)藥物可能誘發免疫細胞在上皮細胞大量產生 Fas ligand 與 Fas，繼而透過死亡受體所調控的細胞凋亡路徑，引發上皮細胞壞死；(2)藥物可能誘導周邊血液單核細胞產生 soluble Fas ligand 之後與上皮細胞表面的 Fas 受體結合，造成上皮細胞死亡；(3)藥物可能與表現第一型主要組織相容體的細胞（MHC class I-expressing cells）交

互作用，接著藥物專一性的細胞毒殺 T 細胞聚集在皮膚病灶，釋放穿孔素（perforin）與顆粒酶 B（granzyme B）進行上皮細胞的毒殺作用。然而這些理論一直沒有定論，其他種藥物皮膚過敏反應也可發現上述分子的表現，無法解釋史帝文生－強生症候群特異又致命的皮膚壞死反應，若無法找出真正的致病機轉，治療上就很難有突破，目前治療史帝文生－強生症候群或毒性表皮溶解症主要依賴全身性類固醇，但其療效仍存疑。

我們的研究團隊再接再厲，從史帝文生－強生症候群或毒性表皮溶解症的皮膚病灶研究中發現，藥物會激活特異體質病患的 CD8 T 細胞、自然殺手細胞與自然殺手 T 細胞而大量釋放出一種很特殊的顆粒溶解素（granulysin）。在正常人體內，「顆粒溶解素」是重要的生物防護系統，可毒殺外來病菌或惡性腫瘤細胞；然而，特殊體質病患，會因為服用特定藥物或被病毒感染時，這種原本不會傷害自體細胞的毒性蛋白，反而會大量釋放到細胞外，分不清敵我，開始攻擊自體細胞，並擴散到全身，造成皮膚、黏膜細胞的死亡，甚至引起器官衰竭。此成果已刊登於 2008 年 12 月份的「自然醫學」期刊。

SJS 的死亡率一般 5~10%，TEN 的死亡率則可高達 40~50%，尤其是老年人，容易併發敗血症。目前公認有七個危險因子（預後因子）用來評估 TEN 的嚴重性，同時可以預估死亡率（表一）。其評估項目包括：年紀、病人本身是否有惡性腫瘤存在、心跳大於每分鐘 120 下、全身表皮裂解程度大於 10%、血清中尿素濃度大於 10mmol/L、血清中葡萄糖濃度大於 14mmol/L、血清中重碳酸鹽小於 20mmol/L。符合項目愈多，死亡率也隨之提升。存活的病患最

表一

預後因子	臨界值
年齡	≥40 歲
心率	≥每分鐘 120 下
惡性腫瘤史	是
表皮裂解的體表面積	>10 %
血清尿素氮 (serum urea nitrogen)	>10 mmol/L (或>28 mg/dL)
血清中重碳酸鹽	<20 mmol/L
血糖	>14 mmol/L (或>252 mg/dL)

常見的長期後遺症包括：乾眼、眼臉內翻或外翻、視力減退、甚至失明等；另外有些患者會傷及腎臟造成腎衰竭；皮膚會有色素沉積，發病期間嚴重的病患若併發細菌感染可能會有疤痕組織的產生。

目前並沒有任何一種治療方法是被認為顯著有效的。不過一般認為最重要的第一步是立即停掉可疑的致過敏藥物、維持水分與體溫的恒定、轉介至隔離的病房或燒燙傷中心接受周全的照護、治療並預防全身性的併發症（圖三）。最常被使用的治療用藥，是全身性類固醇，一些病例報告指出及早投與全身性類固醇雖可減少表皮壞死，但是這種治療方式仍有爭議，且有相關報告提到會增加感染的風險。

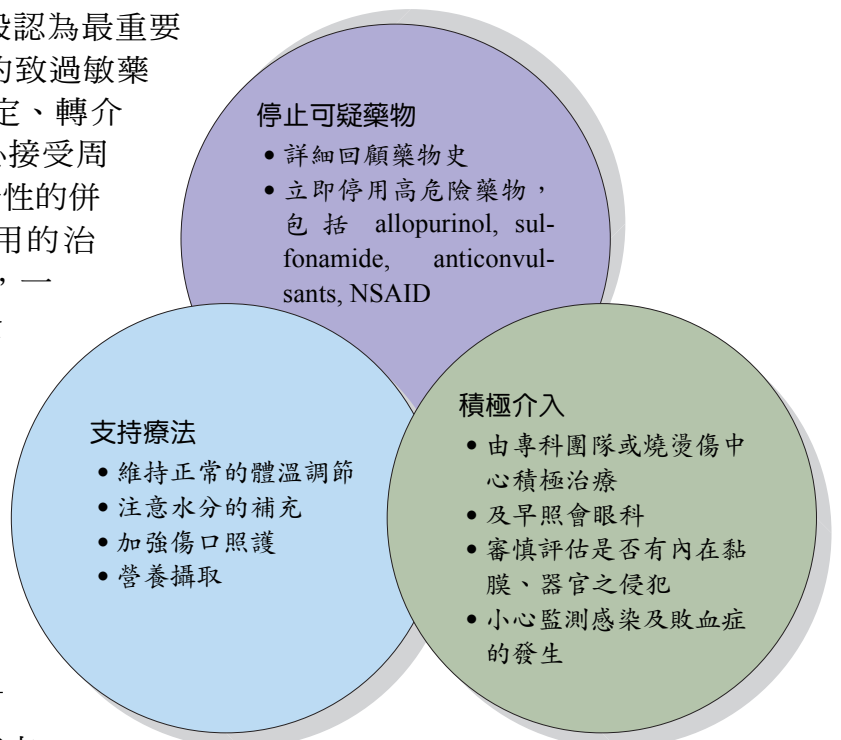
儘管我們的研究團隊解開了「史帝文生—強生症候群」與「毒性表皮溶解症」的種種迷津，發現「顆粒溶解素」是造成「史帝文生—強生症候群」與「毒性表皮

溶解症」的主要關鍵，不過仍有幾個謎團尚待釐清。例如，釋放顆粒溶解素的細胞究竟是透過何種機制來鎖定皮膚與黏膜，造成破壞？服用特定藥物後是經由何種方式導致顆粒溶解素的分泌增加？

期待未來能趕快研發出有效的解藥，以能減輕病患的症狀，大幅降低死亡率，避免病患產生後遺症，才是我們醫學研究最重要的目標。

致謝：

感謝本研究團隊，包括長庚整型外科及燒燙傷中心楊瑞永醫師、長庚皮膚科何信君、楊志勛、邱建群醫師，中山醫院盧金坊醫師，陽明大學藥理所洪舜郁博士，中研院生醫所陳垣崇院士，鄔哲源及廖有地博士等。另外感謝長庚皮膚科林政緯醫師幫忙整理及撰稿。☺



▲圖三

