

## 基因檢測與藥物過敏的預防

藥物主要是用來治療疾病的，但是在療效之外有可能造成不良反應。藥物的不良反應可分成兩種：第一種是可預期發生的副作用，多半與藥理作用及劑量相關，如糖尿病藥物反而導致血糖過低，臨床上這種副作用可藉由調整劑量或藥物種類來處置；另一種為不可預期或與個人體質有關，過敏反應即為其代表。輕微的藥物過敏可能只是皮膚搔癢或紅疹，例如國人較常使用的非類固醇類消炎止痛藥（NSAID）或抗生素，其過敏反應包括起紅疹、嘴巴紅腫，在停藥一、兩天即獲得緩解，若是較為嚴重可藉由給予抗過敏藥物改善。藥物過敏是人體產生不可預期的免疫反應，嚴重時可能發生急性休克、肝腎衰竭及致命的「史蒂文生-強生症候群」(Stevens-Johnson syndrome, SJS)或「毒性表皮溶解壞死」(Toxic epidermal necrolysis, TEN) 等，造成嚴重的殘疾甚至死亡。根據臨床統計最易引發國人嚴重藥物過敏反應的前二名藥物分別是抗癲癇用藥（Carbamazepine）和降尿酸藥（Allopurinol），這些藥物過敏反應不僅對病人和家屬帶來慘痛的經驗，也浪費了不少醫療及社會資源，甚至演變成棘手的醫療糾紛。根據多國的流行病學統計，在亞洲 allopurinol 和 carbamazepine 引起的嚴重過敏反應之發生率比歐美國家高，以 carbamazepine 為例，歐美 SJS/TEN 藥害病人大約只有 5~6%是由 carbamazepine 引起的，但在臺灣的比例卻高達 25~33%。

過敏反應與個人體質有關，過去研究發現相同藥物或劑量，不同人會有不同的治療效果或不良反應，可能的影響因子即為每個人所擁有的基因，基因體的差異造就對藥物反應不同。SJS 的臨床症狀是皮膚及黏膜產生水泡及潰爛，死亡率達 10~15%，存活的病人也可能有眼角膜沾黏或其他器官受損的後遺症。SJS 致病機轉是經由體內的毒殺 T 細胞及殺手細胞大量被活化而攻擊自己身體的皮膚及黏膜。2004 年臺灣中央研究院利用先進的基因學研究方法，發現臺灣的病人因服用 carbamazepine 而發生 SJS，主要是與負責免疫反應的基因型人類白血球抗原 HLA-B\*1502 有強烈關聯。HLA 全名為 Human Leukocyte Antigen（人類白血球抗原），在免疫反應中扮演重要角色，HLA 會將外來物質呈現抗原給體內的 T 細胞抗體，進而引發一系列免疫反應。HLA-B 是人類第六對染色體上的一個對偶基因，與免疫細胞辨認抗原的功能有關，若帶有 HLA-B\*1502 基因，會將 carbamazepine 當成外來物質抗原呈現給 T 細胞抗體辨識，啟動過敏的免疫反應，引發體內的毒殺 T 細胞及殺手細胞攻擊自己身體組織。目前研究已發現某些藥物引發的嚴重過敏反應（SJS/TEN）與特定 HLA 基因有關，整理如下表（表一）：

**表一 引發Stevens-Johnson syndrome (SJS) 藥物與相對應HLA 基因類型及流行族群之關係**

| 引發 SJS 藥物              | HLA 基因類型                     | 流行族群              |
|------------------------|------------------------------|-------------------|
| Sulfonamides ( 抗生素 )   | HLA-A*29, HLA-B*12, HLA-DR*7 | 無資料               |
| Oxicam ( 非類固醇消炎止痛藥 )   | HLA-A*2, HLA-B*12            | 無資料               |
| Carbamazepine ( 抗癲癇藥 ) | HLA-B*1502                   | 華人、泰國人            |
|                        | HLA-A*1511 ,3101             | 日本人、韓國人           |
| Allopurinol ( 降尿酸藥 )   | HLA-B*5801                   | 華人、日本人、泰國人        |
| Abacavir ( 抗病毒藥 )      | HLA-B*5701                   | 高加索人風險最高，但廣分布於各族群 |

表格來源整理自：參考資料 (1) (2) (3)

目前美國、加拿大以及臺灣的衛生福利部都已經要求在 carbamazepine 的仿單上加註建議第一次服用 carbamazepine 前，最好先進行 HLA-B\*1502 的基因檢測，另外健保署在 2010 年也新增給付項目 HLA-B\*1502 基因檢測，健保規定如下表所示：

**表二 Carbamazepine 基因檢測健保規範**

|        |  |
|--------|--|
| 使用於新病人 | 處方使用 carbamazepine 成分藥品之前，應先檢查病人 IC 健保卡是否已註記曾檢測帶有 HLA-B*1502 基因，檢測結果為陽性者，不得開立 carbamazepine 成分藥品之處方。       |
|        | 醫師欲為病人處方 carbamazepine 成分藥品前，應先詢問病人是否對該藥品有過敏病史，若為不確認者或未檢測者，宜先行作 HLA-B*1502 基因檢測。                           |
| 使用於舊病人 | 若病人已服用 4 個月以上，且確認未曾出現喉嚨痛、嘴巴破或皮膚症狀（如分散的斑點或斑丘疹症狀）等類似 Steven-Johnson 症候群或其他不良反應時，可依病情繼續處方治療，但仍需提醒病人注意上述症狀之發生。 |

健保目前沒有給付 HLA-B\*5801 基因檢測，allopurinol 有在仿單上註記因臺灣人帶有 HLA-B\*5801 基因盛行率比歐洲族群及日本族群較高，建議在使用 allopurinol 前可進行 HLA-B\*5801 基因檢測，而長期使用 allopurinol 無發生不良反應者不建議基因篩檢，另外不論是否帶有 HLA-B\*5801 基因，發生 SJS 風險在治療開始之後幾個月最大，基因檢測不能取代臨床安全監測與病人處置。

藥物基因檢測能使醫師在開方之前，篩選出易發生嚴重過敏反應的高風險族群，不只能維護病人的用藥安全，也減少醫療及社會資源浪費。臨床醫師須注意每種藥物基因檢驗專一度有所不同，HLA-B\*1502 基因型和服用 carbamazepine 引發的嚴重不良反應 SJS/TEN 之專一性高達 95.8%，也因此健保有給付 HLA-B\*1502 檢測；但 allopurinol 基因檢測專一度僅約 85%。醫師必須在開方這類藥物前警示病人使用藥物的可能危險性及告知早期警訊症狀。民眾要注意的是這些基因檢測非萬無一失，目前可以檢測項目 HLA-B\*1502、HLA-B\*5801 只能避免嚴重過敏反應，但是其他輕微的過敏反應如紅疹等症狀是無法以基因檢測判斷。

不論是否有做基因檢測，民眾在服用藥物後要注意有無發生不良反應，如果出現疑似 SJS/TEN 症狀如皮膚及黏膜產生水泡及潰爛、類似流感的發燒、喉嚨痛等，要趕快就醫回診，避免更嚴重的不良反應發生。

參考資料:

1. Kuang-Hui Yu .An Evidence-Based Medicine Point of View Regarding Clinical Application of HLA-B\*1502 Test and Severe Drug Hypersensitivity. J Biomed Lab Sci 2013 Vol 25 No 1.
2. Nirken MH.Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Clinical manifestations; pathogenesis; and diagnosis In: UpToDate, Basow DS (Ed) , UpToDate, Waltham, MA.
3. Phillips EJ et al. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 127, NUMBER
4. 鐘文宏醫師等。抗癲癇及痛風藥物過敏基因介紹。衛生福利部國民健康署遺傳疾病諮詢窗口 <http://gene.hpa.gov.tw>

藥劑部藥師 黃玉婷