

疑似使用Carbamazepine 引起Stevens-Johnson Syndrome 案例報告

國軍左營總醫院臨床藥劑科藥師 陳立材、吳叔明

壹、前言

皮膚異常反應是最常見之藥物不良反應，通常在停用藥物後可逐漸恢復，但少部分皮膚學異常反應，如史蒂芬強森症候群(Stevens Johnson Syndrome；SJS)則為可能致命之嚴重藥物不良反應(ADR)。SJS是一種全身性的多行性紅斑(erythema multiforme)，其臨床表徵包括：特有的典型的虹膜及標的狀皮疹現象和至少兩處的黏膜組織潰瘍傷害(如口腔及唇、眼睛及會陰部位等)，且皮膚可能出現水泡而導致壞死剝皮，若處置不當會遺留疤痕。本文將描述一男童因使用carbamazepine(CBZ)11日後開始產生SJS之嚴重藥物不良反應，但在停用藥物及採取相關治療後、狀況趨穩定而出院繼續於門診追蹤照護。

貳、案例報告

一名6歲男性兒童，身高115cm、體

重29kg。案父主訴患孩2歲時曾有熱痲攣病史(案父小時亦有熱痲攣之病史)，之後亦陸續有出現過偶發之輕微抽搐現象。除此之外，患孩並無其他遺傳疾病，學習上亦未發現學習遲緩現象。案母為越南新娘，案父的妹妹及所生之子女目前亦未發現有熱痲攣病史。在飲食及藥物上亦未發生過敏史。

95/3/2至本院急診求助，體溫37.9°C，有心跳過速現象。家屬主述患孩在幼稚園疑似癲癇發作，抽痲、雙手僵直、雙眼上吊及意識喪失約5分鐘。當時之診斷為：疑似癲癇、雙耳急性中耳炎、急性咽扁桃腺發炎，進而收入院治療，住院期間實施腦波檢查結果呈現非特異性異常；心電圖檢查結果則為正常，3月6日因病況好轉而出院。

3/9又因疑似癲癇發作而就診於本院小兒科門診，當時醫師開立CBZ(Tegol[®] 200mg/tab)0.5#/BID × 14天開始使用。

3/18/16:00，患孩因發燒(38.7°C腋

溫)、咳嗽、喉嚨痛已達1日，案父擔心癲癇再度發作，至本院急診就醫而收入院。入院時診斷為：急性支氣管炎、急性咽扁桃炎、癲癇。入院時自備門診開立之藥物CBZ(Tegol[®] 200mg/tab)0.5#/BID持續使用，本次入院病程進展經過如下：相關用藥、檢驗及微生物培養報告紀錄參見表一~二。

3/18-19：3/18晚上開始發現全身起皮疹；高燒(但可在藥物協助下退燒)。

3/20：高燒(41°C)及發生抽搐現象(持續3-4分鐘，嘴唇發紺)、醫師處方加口服valproic acid 100mg/tab/BID合併治療。紅疹漸漸轉成瘀斑；口腔黏膜潰瘍，嘴唇出現水泡；兩耳及陰部亦出現水泡，並經皮膚科、整型外科及小兒科醫師聯合診治，診斷名稱為疑似CBZ allergy之Steven-Johnson Syndrome。並停用CBZ(當時已服用11日)。

3/21-22：全身皮疹、瘀斑，尤其顏面處、兩膝處、前胸處；口腔黏膜潰瘍嚴重，無法進食；陰莖出現水泡以致解尿疼痛；因雙膝瘀斑以致無法久站，臥床休息；呼吸道感染症狀持續。

3/23-24：發燒狀況亦趨緩解(38.6 - 37°C)；皮疹情況已趨穩定；但瘀斑情況仍嚴重，以致全身皮膚呈現黑褐色，且出現臉頰處脫皮；口腔黏膜及舌頭嚴重潰瘍，疼痛不已，導致無法進食。會診營養師，給予管灌飲食PediaSure 6瓶1440 kcal/day。口腔/舌頭疼痛且不斷流口水，噴完lidocain溶液後始可進食流質食物。呼吸道感染症狀緩解。

3/25-30：全身性皮疹及瘀斑情況已趨穩定，全身皮膚呈現乾燥、脫皮且癢現象；可進食白稀飯，並主動要求進食；活動量亦增加；會主動與人聊天；身體健康狀況趨穩定。3/30予以辦理出院，門診追蹤。

4/20：身體健康狀況趨穩定，已正常至幼稚園上課，全身皮膚持續脫皮中，軀幹及四肢有色素沉著的情況。

參、國內CBZ相關不良藥物反應文獻回顧

根據國內統計91-96年所通報的不良反應案例中，CBZ排名皆在前5名內。從94-95年通報至全國藥物不良反應通報中心之小於或等於16歲不良反應案件中，分析孩童常見的不良反應藥品，使用CBZ導致SJS計有11例。雖然書面資料敘述常見的副作用以中樞神經系統、胃腸道及視覺問題為主(發生率>10%)，但低發生率所潛藏的皮膚病變危機，卻可能遠比其他不良反應更加嚴重。¹⁵

至91年底，疑似因使用CBZ而導致不良反應發生而申請藥害救濟的案件，已有44件之多，其中有關皮膚方面之嚴重不良反應佔最大比例，且不乏為可能危及生命之SJS、毒性表皮壞死(toxic epidermal necrolysis；TEN)者。44位病人平均使用CBZ之劑量為283.8毫克/天，病人最高之使用劑量為1200毫克/天，並未觀察到有超過建議劑量之個案。此44位個案從開始用藥至發生藥害的時間平均為15.3天，最快是在用藥第2天發生不良反應，最久是

表一 住院期間用藥紀錄

學名	頻率	劑量	途徑	3/18	19	20	21	/22	23	24	25	26	27	28	29	30
taita.no1(500ml/bt)	QD	1000ml	IVD													
ibuprofen (400mg/amp)	PRN	300mg	IVD													
acetylcysteine(100mg/pkg)	QID	75mg	PO													
hexoprenaline(0.5mg/tab)	QID	0.38mg	INH													
bromhexine (50ml bot)	PRN	4mg	PO													
erythromycin(250mg/tab)	QID	250mg	PO													
ibuprofen syr(400mg/tab)	QID	300mg	PO													
acetaminophen syr(60ml/bot)	PRN	240mg	PO													
diclofenac (12.5mg/supp)	PRN	12.5mg	SUPP													
diphenhydramine (30mg/amp)	Q6h	30mg	IV													
valproic(200mg/tab)	BID	100mg	PO													
diazepam(10mg/amp)	PRN	5mg	IV													
cephradine(1gm/vial)	Q6h	750mg	IV													
gentamycin(80mg/amp)	Q8h	60mg	IV													
ibuprofen syr(60ml/bot)	PRN	200mg	PO													
amoxicillin 0.5gm + clavulanic acid 0.1gm(600mg/vial)	Q8h	600mg	IV													
methylprednisolone(40mg/vial)	Q6h	15mg	IV													
fucidin acid(5gm/tub)	PRN	適量	EXT													
azithromycin(250mg/tab)	QD	250mg	PO													
chlorhexidine(200ml/bot)	PRN	適量	Garg													
clindamycin(300mg/vial)	Q6h	270mg	IV													
chlorpheniramine(4mg/tab)	QID	4mg	PO													
dicloxacillin(250mg/cap)	QID	250mg	PO													
neomycin(28gm/tub)	PRN	適量	EXT													
mometasone furoate(15gm/tub)	PRN	適量	EXT													

表二 住院期間血液生化及微生物培養報告紀錄

日期/項目	WBC (10 ³ /mm)	Neu/Lym (%)	PLT (10 ³ /mm)	CRP (mg/dL)	AST/ALT (IU/L)	Na/K (mmol/L)	BUN/Cr (mg/dL)	BT (°C)
3/18	4300	56.9/32.1	201	0.6				38.7°C-37.8°C
3/19								39.9°C-37°C
3/20	3360(↓)	68.1/22.4	128	1.3	532/380(↑)	143/5.2(↑)	11/3.2(↑)	40.8°C-37.8°C
3/21								39°C-37.1°C
3/22	4190(↓)	59.8/26.9	203	1.2	181/405(↑)	141/4.3	7/0.7	39°C-37°C
3/23								38.6°C -37°C
3/24	8980	49.0/34.3	228	0.8	243/455(↑)		7/0.4(↓)	38.6°C-36.5°C
(採樣日期3/18) serum : mycoplasma pneumonia Ab test = 1 : 320 (↑) (採樣日期3/19) throat culture : Klebsiella pneumonia (R : ampicillin) (採樣日期3/20) CSF : glucose=78mg/dL (↑), micrototal protein=17 mg/dL, Gram's stain(-), streptococcus pneumonia(-), H.I.B(-), nesseria meningitides(-), rapid Ag test(-)								

在用藥40天後才發生。有10位病人在發生不良反應時有監測CBZ之血中濃度，其平均值為4.4mcg/mL。在肝功能方面，44位病人中有18人檢附發生藥害前之基礎肝功能資料。其中7人有肝功能指數異常之情形，2人達肝損傷程度。有42位檢附發生藥害之後的肝功能資料，其中17人有肝功能異常情形，14人達到肝損傷程度。在腎功能方面，有18人檢附發生藥害前之基礎腎功能資料，其中有1人為長期腎功能不全者。有42人有藥害發生之後的腎功能資料，有2人有腎功能不正常的情形，其中1人即為前述之長期腎功能不全者，所發生之藥害皆導致此2人死亡。¹⁶

SJS之死亡率高達3~15%；即使病人存活了下來，也經常會有眼角膜沾黏受損或其他器官受損的後遺症。在台灣地區，預估每年每百萬人會有8人發生SJS，平均每兩天就會增加一個不幸的病人，相較於歐美地區每年每百萬人的二至三人，台灣SJS的發生率高得驚人，

其中CBZ所導致之SJS，佔台灣SJS的20~25%。2004年由國人研究找出了SJS在台灣最常見的誘發藥物抗癲癇用藥CBZ的危險基因標記-B型特殊人類白血球抗原雙偶基因(human leukocyte antigen, HLA-B*1502)，顯示帶有HLA-B*1502基因型而罹患SJS之機率比值高於正常人之2504倍。另外研究者亦指出，在中國東南方與台灣的漢人族群，HLA-B*1502基因型的比例為8%，比起白種人的1~2%高出了許多，這或許也可以說明，為什麼CBZ-SJS在台灣發生的情況比歐美要多。¹⁷⁻¹⁸

肆、綜合討論

一、流行病學¹⁻³

SJS的發生率非常罕見，每年每百萬人約有1-6個病例出現，好發於成年人，成人男女的發生比率約2:1。具較高發生機率風險者有：使用某些特定藥物，具水

痘、骨髓移植、腦部腫瘤、頭部外傷術後病史者。

二、病原學^{1,4-7}

約有一半的SJS案例為藥物所導致，但在確認其病因時，亦應考量其它可能導致之因素，例如病毒、細菌或黴菌的感染；全身性紅斑狼瘡、放射性治療、懷孕或免疫力下降等。

三、病生理學及症狀學^{1,4-8}

SJS被普遍認為是屬於藥物之毒性代謝物，所引起之過敏反應類型第四型之遲發性皮膚過敏反應，而非藥物本身所導致。毒性作用通常發生在剛開始用藥物的1-3週，此代謝物會產生不完全抗體，此不完全抗體鍵結至皮膚之角質細胞組織，進而引發一連串之免疫細胞毒性反應。其它被提出可能引起SJS的原因，包括：人體釋放發炎性細胞激素，造成病人出現發燒、低白蛋白、貧血、白血球異常、水份流失及電解質不平衡等。

症狀開始時，病患會有發燒、頭痛、喉嚨痛、全身倦怠及關節酸痛等類似上呼吸道感染之症狀產生。急性期病患的皮膚會出現多行性的虹膜狀或標的狀紅斑，最後這些紅斑會融合在一起而形成大片的水泡，水泡的位置主要發生在臉部、胸部以及會陰部，隨後往軀幹及四肢漫延開來，而形成水泡的皮膚在破裂後會大片的剝落，同時會有大量的漿液性滲出液，並且伴隨有嚴重的燒灼疼痛感，有持續性發燒。病人在血液學檢查方面，大部份會

出現貧血和淋巴球減少症；據統計，約有30%病人會出現嗜中性白血球減少症；15%病人出現血小板減少症，若病人有出現嗜中性白血球減少症時預後較差。

四、治療^{1,9-14}

(一)、停用藥物

首先應查閱病患用藥記錄是否有引起SJS的藥物，之後依據發病的時間及所服用的藥物來評估及確定藥物名稱。

(二)、支持性療法

1. 補充體液：由週邊靜脈給予輸注液以避免體液及電解質不平衡。2. 補充營養：如無法經口進食，可以鼻胃灌食的方式進食。3. 疼痛處理：皮膚及黏膜的損害所造成的疼痛，可使用lidocaine凝膠與diphenhydramine液劑局部塗抹在傷口來緩解。4. 抗組織胺製劑：用於止癢及抑制過敏現象。5. 預防感染：SJS之死亡率常伴隨著高感染率而增加，抗生素之治療原則上應保留在感染發生時再使用，但不建議使用燙傷藥膏於SJS患者之皮膚，因可能使症狀惡化。

(三)、藥物治療

對於SJS病人是否使用類固醇藥物，目前仍有爭議。原因有：1. 類固醇藥物時可能會因抑制免疫反應而掩蓋住感染症狀，使醫師因忽略病人之其它感染問題而造成死亡率增加。2. 類固醇藥物具免疫抑制作用，可控制過敏反應，也有抗發炎作用，可治療紅疹及其他皮膚疾病，故部份學者認為當SJS發生時，若早期使用steroid可降低死亡率。

其他藥物如anticytokine、acetylcysteine、cyclophosphamide、cyclosporine、thalidomide及IVIG，均有研究指出其治療SJS的原理與益處，但皆尚缺乏有效評估其療效與安全性之實證。¹⁹

五、本案例之藥物治療討論

目前，對於SJS治療，臨床醫師均會優先考量選用steroid製劑。因此，本病患在一開始確認診斷為SJS時，立即停用CBZ及valproic acid；改以diazepam IVD使用。並隨即給予methylprednisolone IM來控制其過敏反應，但於使用2天後；因患孩之呼吸道感染症狀持續、亦考量類固醇可能抑制免疫反應而掩蓋住其它感染症狀或產生其他感染，予以停藥，亦並無轉換至口服藥物。其它治療用藥、如抗組織胺製劑、非類固醇止痛抗發炎藥及點滴輸液注射之使用，則於入院後就已開始持續使用。而口內潰瘍之疼痛流涎及無法進食現象，則藉由口腔噴予lidocaine溶液來緩解；並會診營養師評估後經口服投與營養液配方使用。

治療呼吸道感染及預防SJS感染之抗生素使用方面，患孩於入院後之3/18-19期間曾投與予erythromycin(250mg/tab)1#/QID。因持續發燒及抽搐現象而懷疑腦膜炎，於3/20-25日加入amoxicillin/clavulanic acid 600mg/vial/Q8H預防治療使用。3/21腦脊液(CSF)檢驗結果排除病毒感染及腦膜炎之可能性。3/21咽喉部細菌培養(throat culture)結果出現克雷白氏肺炎菌(Klebsiella pneumonia)並對

ampicillin已產生抗藥性；及血清黴漿菌肺炎抗體試驗(mycoplasma pneumonia Ab test)結果高出正常值8倍，而於3/21-23開始加入投與azithromycin(250mg/tab)1# QD。3/25-30因口腔潰瘍疼痛一直持續而導致進食不良而考慮以clindamycin及gentamycin來取代amoxicillin/clavulanic acid之口腔潰瘍治療反應不佳。

患孩於3/25起之發燒、皮疹及口腔潰瘍疼痛狀況開始趨於緩解，於3/30辦理出院。

六、藥物不良反應之相關性及嚴重度討論

1. 患者於使用CBZ 11天後開始出現SJS之症狀。符合SJS屬於藥物在代謝過程中產生毒性代謝物引起之遲發性皮膚過敏反應之病生理過程。並出現符合SJS之全身嚴重性的多行性紅斑(erythema multiforme)特有的虹膜及標的狀皮疹和至少兩處的黏膜組織潰瘍。

2. 以Naranjo評分表，對本案例之CBZ引起SJS進行相關性評估後(參見表三)。顯示該項藥物極有可能(得分5-8分)是引起本案例產生不良反應之藥物。

3. 其造成相關不良反應之機轉，發生型態為不可預期(該藥物在一般治療劑量正常服用時，產生非已知藥理作用的其他副作用)，造成原因為過敏反應。嚴重程度為中度(改變藥物治療：停藥、減量、換藥、加藥矯治，導致住院，延長住院時間)。藥物不良反應之處置為改變藥物治療(停藥、減量、換藥、加藥矯治)。

表三 不良反應相關性之分析探討-Naranjo評估表之分數

Naranjo scale	是	否	不知	得分
1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	+1	0	0	+1
2. 此種不良反應是否於服藥之後發生？	+2	-1	0	+2
3. 當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0	+1
4. 停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	+2	-1	0	0(不知)
5. 有沒有其他原因(此藥品以外)可以引起同樣的不良反應？	-1	+2	0	0(不知)
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再度發生？	-1	+1	0	0(不知)
7. 此藥品的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0	0(不知)
8. 對此病人而言，藥品劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	+1	0	0	0(不知)
9. 病人過去對同樣或類似藥品是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0	0(不知)
10. 此項不良反應是否有客觀的證據？	+1	0	0	+1
總分				+5

>9分，確定 1-4分，可能 5-8分，極有可能 <0分，存疑

伍、結論

一般SJS的回復期很慢約3~6週，通常黏膜部位會有結痂現象，慶幸患者於門診追蹤期間並未出現皮膚多處疤痕現象；但可發現有色素沉著情形。本病例雖無法確認其是否帶有可能誘發SJS之HLA-B*1502高危險基因型，但應特別注意防範其再次使用CBZ，藥師應主動提供該患者“過敏藥物記錄卡”及提醒患者隨身攜帶，以作為日後就醫時之處方警示。另外針對初次使用CBZ之患者亦需提醒病患服藥期間應特別注意皮膚、黏膜的變化，如有異常症狀之產生應立即就醫；若能及早診斷出SJS，並給予積極的治療，可改善病患之預後。目前初步已可藉由CBZ的危險基因標記HLA-B*1502找出可能對CBZ產生過敏的高危險病患族群。2007年底衛生署再次提醒醫師為病患處方抗癲癇藥物CBZ時應謹慎監視嚴重皮膚

傷害之不良反應，並注意患者是否為人類白血球抗原HLA-B*1502基因型陽性者。

參考資料：

1. 李欣南、蕭敏然、王容慧。藥物引起之史蒂芬強森症候群之探討，藥學雜誌，(2003) 76, 101-105。
2. Mockenhaupt M, Schöpf E: Epidemiology of drug-induced severe skin reactions. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15(4):236-43.
3. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(4):309-16.
4. Greenberger PA: Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl): 464 -70.
5. Laguna C, Martín B, Torrijos A, et al., Stevens-Johnson syndrome and toxic

- epidermal necrolysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97(3):177-85.
6. Bachot N, Roujeau JC: Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(4):293-98.
 7. Fritsch PO, Sidoroff A: Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(6):349-60.
 8. 溫軒琳、李炳鈺、戴慶玲。藥物不良反應通報之過敏反應相關分析，*藥物安全簡訊*，(2005)12，4-11。
 9. Khalili B, Bahna SL: Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97(3):272-80.
 10. French LE: Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006; 55(1):9-16.
 11. Faye O, Roujeau JC: Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIG): clinical experience to date. *Drugs* 2005; 65(15):2085-90.
 12. Hynes AY, Kafkala C, Daoud YJ, et al., Controversy in the use of high-dose systemic steroids in the acute care of patients with Stevens-Johnson syndrome. *Int Ophthalmol Clin.* 2005; 45(4):25-48.
 13. Ghislain PD, Roujeau JC: Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8(1):5.
 14. Roujeau JC: Treatment of severe drug eruptions. *Journal of Dermatology* 1999; 26(11):717-22.
 15. 王嘉珍、溫軒琳、李炳鈺、戴慶玲。嬰幼兒及青少年相關藥物不良反應通報案例之整理，*藥物安全簡訊*，(2007)18，13-21。
 16. 高純琇、戴瓊芳。藥害救濟案例分析-Carbamazepine，*藥物安全簡訊*，(2003)3，16-20. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al., Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428(6982):486.
 17. <http://140.119.115.32/sa/read.asp?docsn=2004051869&readtype=ch>
 18. Roujeau JC: Treatment of severe drug eruptions. *The Journal of dermatology* 1999(26):718-22.

