

SJS/TEN 之兒童及少年族群藥害救濟 案例分析

邱睦涵、簡美夷、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會

前言

台灣實施藥害救濟制度已經 25 年，除持續為因藥品不良反應而受害的病人或其家屬提供及時的救濟外，透過分析藥害相關資料，進一步探討藥害的成因及預防措施，以減少藥害發生的頻率和降低嚴重程度，期望將藥品傷害的處理由事後救濟轉向事前預防¹。分析歷年藥害救濟案例，皮膚相關不良反應一直都是案例數最多之疾病類別，其中又以嚴重皮膚不良反應 (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) 類型中的史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮壞死溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) 占比最高²。SJS/TEN 雖為罕見之藥品不良反應，但因為具有高死亡率 (10-40%)³，如何事前預防，以及如何在 SJS/TEN 症狀初期，及早發現、及早治療，為 SJS/TEN 研究中極重要的目標。因兒童及少年族群的 SJS/TEN 研究文獻資料有限，本研究擬分析 1999 年至 2022 年間兒童及少年族群 SJS/TEN 藥害救濟審議案例之案例基本資訊、藥害救濟案例數及審議結果，特別是引發兒童及少年 SJS/TEN 之疑似藥品種類以及個別藥品統計，以提醒醫療人員留意處方相關藥品時，須留意可能發生之不良反應，以維護病人用藥安全。

方法

針對 1999 年至 2022 年經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定完成之兒童及少年族群 (指未滿 18 歲) SJS/TEN 藥害救濟申請案例，分析案例基本資料、疑似致害藥品、臨床症狀 (黏膜侵犯部位)、治療 SJS/TEN 所使用的藥品、住院天數、長期併發症及死亡案例占比等資料。前述疑似致害藥品之藥品名稱，係以藥害救濟審議委員會就各案例之審定結果為依據，並依 ATC 編碼系統 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 進行分類^[1]。案例再分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行統計分析。

^[1] TEN 包含 SJS/TEN overlap。

結果

1999 年至 2022 年間，經審議給予藥害救濟之 SJS/TEN 案例共 1094 件，其中有 90 件為兒童及少年族群（8.2%）。女性占 39 件（43.3%），男性占 51 件（56.7%），男女比例為 1.3 : 1。兒童（0-11 歲）和少年（12-17 歲）的案例數比例約為 3 : 1，個案年齡中位數為 7 歲（範圍 0 歲 4 個月至 17 歲）。依據給付類別統計，死亡、障礙及嚴重疾病之案例數分別為 5 件（占 5.6%）、2 件（占 2.2%）及 83 件（占 92.2%），給付總金額為新台幣 9,887,206 元，以救濟嚴重疾病案例之案例數和金額占比最高。SJS 有 68 件（占 75.6%），TEN 有 22 件（占 24.4%），詳細案例基本資訊及相關統計結果如表一。疑似藥品類別主要以抗癲癇藥（Antiepileptics；占 37.7%，如 carbamazepine、phenobarbital）為最多，其次為全身性使用之抗生素（Antibacterials for systemic use；占 29.2%，如 amoxicillin、co-trimoxazole）、抗發炎和抗風濕藥（Antiinflammatory and antirheumatic products；占 23.8%，如 ibuprofen、diclofenac），個別藥品排名詳見表二。

表一 1999 年至 2022 年獲得藥害救濟 SJS/TEN 之兒童及少年案例基本資訊

給予救濟（90 件）		
性別	案例數	百分比
女	39	43.3%
男	51	56.7%
年齡（歲）	案例數	百分比
兒童（0-11）	67	74.4%
少年（12-17）	23	25.6%
中位數（範圍）	7 歲 （0 歲 4 個月至 17 歲）	
給付類別	案例數	百分比
死亡	5	5.6%
障礙 ^a	2	2.2%
嚴重疾病 ^b	83	92.2%
給付金額	總金額（新台幣）	百分比
死亡	3,740,000	37.8%
障礙 ^a	1,800,000	18.2%
嚴重疾病 ^b	4,347,206	44.0%
總計	9,887,206	100.0%
皮膚不良反應	案例數	百分比
SJS	68	75.6%
TEN	22	24.4%

表一 1999 年至 2022 年獲得藥害救濟 SJS/TEN 之兒童及少年案例基本資訊 (續)

黏膜病灶	件次	百分比
口腔	75	83.3%
眼睛	57	63.3%
生殖部位	51	56.7%
未明示部位	2	2.2%
長期併發症 ^c	案例數	
呼吸器官障礙	1	
視覺障礙	1	
住院天數 (日)	平均±SD	中位數 (範圍)
總案例	21.7±20.6	15 (3-108)
SJS	18.2±18.1	12 (3-90)
TEN	32.6±24.3	27 (7-108)
治療	案例數	百分比
類固醇	61	67.8%
類固醇、IVIG	18	20.0%
IVIG	2	2.2%
類固醇、etanercept	1	1.1%
類固醇、IVIG、血漿置換	1	1.1%
其他 (抗組織胺、支持治療等)	7	7.8%

SJS：史蒂文生氏強生症候群、TEN：毒性表皮壞死溶解症、IVIG：靜脈注射人類免疫球蛋白。

^a 障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者。但不包括因心理因素所導致之情形。

^b 適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥物不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間且需作處置以防止永久性傷害者。

^c 長期併發症：指取得相關之身心障礙鑑定。

表二 1999 年至 2022 年通過救濟 SJS/TEN 兒童及少年案例之疑似藥品

藥品	件次	百分比
Antiepileptics	49	37.7%
Carbamazepine	19	38.8%
Phenobarbital	9	18.4%
Oxcarbazepine	8	16.3%
Lamotrigine	8	16.3%
Phenytoin	4	8.2%
Levetiracetam	1	2.0%
Antibacterials for systemic use	38	29.2%
Amoxicillin	6	15.8%
Amoxicillin/Clavulanate	6	15.8%
Co-trimoxazole	6	15.8%
Ceftriaxone	3	7.9%
Ampicillin/Sulbactam	2	5.3%
Azithromycin	2	5.3%
Teicoplanin	2	5.3%
other drugs	11	28.9%
Antiinflammatory and antirheumatic products	31	23.8%
Ibuprofen	16	51.6%
Diclofenac	12	38.7%
Mefenamic acid	3	9.7%
Other drugs	12	9.2%
總計	130	100%

討論

1999 年至 2022 年間，兒童及少年因使用藥品後發生 SJS/TEN 之嚴重皮膚不良反應，經審議後獲得藥害救濟的案例有 90 件，不良反應以 SJS 為主（占 75.6%）。依據多篇研究（包括成人或兒童族群）指出，SJS/TEN 案例中男性比例有略高於女性的情況⁴⁻⁶，本研究結果顯示男女比例為 1.3 : 1，男性比例略高，與前述研究結果相似。

依據 2017 年泰國 Techasatian 等人針對未滿 15 歲族群發生 SJS/TEN 之研究，結果顯示病人年齡之中位數為 7 歲，死亡率為 6.6%⁴，而台灣 Chi 等人於 2022 年針對未滿 18 歲族群發生 SJS/TEN 之研究顯示，病人年齡之中位數為 8 歲，死亡率為 2.1%⁷，前述二項研究皆觀察到 SJS/TEN 在兒童及少年族群有較低死亡率。對照本研究個案年齡之中位數為 7 歲，死亡案例僅占 5.6%，與前述研究結果相似。

另依據多篇國內外研究文獻顯示，未滿 18 歲族群發生 SJS/TEN 之案例中，疑似藥品類別以抗癲癇藥、抗生素、非類固醇消炎藥 (NSAIDs) 最常見^{4、7-9}。其中 2022 年 Chi 等人之台灣研究結果顯示抗癲癇藥 (如 oxcarbazepine、lamotrigine) 為大宗，抗生素 (如 amoxicillin、sulfamethoxazole) 次之，NSAIDs (如 diclofenac、ibuprofen) 居第三位⁷。對照本研究結果疑似藥品類別以抗癲癇藥 (如 carbamazepine、phenobarbital)、抗生素 (如 amoxicillin、co-trimoxazole) 及 NSAIDs (如 ibuprofen、diclofenac) 案例數最多 (表二)，與前述研究結果相符。

此外，因 SJS/TEN 之病程可能會侵犯黏膜部位，尤其眼睛受侵犯時會出現眼瞼 / 眼膜水腫、角膜上皮缺損、角膜潰瘍等相關症狀^{3-4、7、10-11} (如本研究有 63.3% 個案有眼睛黏膜侵犯，出現結膜炎或角膜潰瘍等情況)，可能會導致乾眼症、畏光或瞼球粘連 (symblepharon) 等長期併發症導致視覺障礙，故建議在病人住院治療 SJS/TEN 期間，應視情況會診眼科進行診斷及治療，出院後仍須持續追蹤病況，以期能減少病人視力相關之長期併發症。

有關 SJS/TEN 住院治療天數，依據國內外多篇未滿 18 歲族群之研究，包括 2011 年西班牙 Ferrándiz-Pulido 等人之研究，住院天數之中位數為 20.8 日⁸，2017 年泰國 Techasatian 等人之研究，平均住院天數為 14 日⁴，2018 年美國 Antoon 等人之研究，平均住院天數為 4.69 日¹²，2022 年台灣 Chi 等人之研究，SJS 住院天數之中位數為 11 日、TEN 住院天數之中位數為 21 日⁷，而對照本研究結果，SJS 住院天數之中位數為 12 日、TEN 住院天數之中位數為 27 日 (表一)，美國研究之住院天數明顯較短，台灣則與泰國及西班牙研究相近。推測其原因，可能與不同研究納入病人之年份不同，或與各國醫療與保險制度之差異有關。

另有關 SJS/TEN 之治療，研究指出主要以支持性療法為最基本之處置 (包括傷口照護、體液和營養補充、維持電解質平衡，以及疼痛控制等)。治療藥品則主要以全身性類固醇為主，但目前尚無標準治療¹³，分析本研究 SJS/TEN 相關治療藥品 (表一)，結果顯示以類固醇治療為主 (90%)，其中約有 70% 為單獨使用類固醇，但亦有案例使用靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG)、Anti-TNF- α agents (etanercept) 或接受血漿置換等治療。因使用 IVIG、Anti-TNF- α agents 等藥品用於 SJS/TEN 仍屬於適應症外使用 (off-label use)，故臨床上以適應症外藥品治療 SJS/TEN 時，建議依主管機關公告之原則 (前行政院衛生署 91 年 2 月 8 日衛署醫字第 0910014830 號函參照)，事先向病人或家屬充分說明處方藥品之目的或相關不良反應之風險，以避免可能的醫療爭議。

結語

分析 1999 年至 2022 年間兒童及少年族群因使用藥品後發生 SJS/TEN 而獲得救濟的案例，常見的致害藥品為抗癲癇藥（如 carbamazepine、phenobarbital）、抗生素（如 amoxicillin、co-trimoxazole）、NSAIDs（如 ibuprofen、diclofenac）。需要注意的是，雖然兒童及少年族群的死亡率較低，但因病程進展可能會侵犯多處黏膜部位（包括口腔、眼睛或生殖部位），而造成嚴重後遺症，故提醒醫療專業人員在處方使用前述常見致害藥品時，務必提醒病人 SJS/TEN 之早期徵兆，必要時盡快就醫治療，以降低不良反應發生風險及嚴重度，保障病人用藥安全。

致謝

本會承接衛生福利部「藥害救濟業務及藥害救濟金管理」計畫，並接受食品藥物管理署指導，謹此致謝。

◎ 參考文獻：

1. Chen WW, Chien MY, Wu WL, et al. A Realistic Review of the Drug-Injury Relief System in Taiwan: Challenges, Lessons, and Achievements. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):847-854.
2. Huang PW, Chiou MH, Chien MY, et al. Analysis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Taiwan drug-injury relief system: 18-year results. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(8):1397-1405.
3. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1996-2011.
4. Techasatian L, Panombualert S, Uppala R, et al. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. *World J Pediatr.* 2017 Jun;13(3):255-260.
5. Singalavanija S, Limpongsanurak W. Stevens-Johnson syndrome in Thai children: a 29-year study. *J Med Assoc Thai.* 2011 Aug;94 Suppl 3:S85-90.
6. Thammakumpee J, Yongsiri S. Characteristics of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a 5-year retrospective study. *J Med Assoc Thai.* 2013 Apr;96(4):399-406.
7. Chi MH, Chung WH, Hui RC, et al. Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium. Clinical features and outcomes in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 2022 Sep;49(9):895-902.
8. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(10):1153-1159
9. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2011;128(4):723-728.
10. Yang CW, Cho YT, Chen KL, et al. Long-term Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2016 May;96(4):525-9.
11. 蕭淳方、魏碩才、黃美如等，史帝文生 - 強生症候群治療及案例討論，*藥學雜誌* 2016；128：32(3)。
12. Antoon JW, Goldman JL, Lee B, Schwartz A. Incidence, outcomes, and resource use in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2):182-187
13. Cho YT, Chu CY. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Immunol Res.* 2017;2017:1503709.