

人類白血球抗原 (HLA) 基因型與 Carbamazepine 以外的抗癲癇藥導致之皮膚不良反應相關性探討

中國醫藥大學附設醫院 林孟俞藥師

案例分享

一位病人因癲癇入院，並於入院時檢測人類白血球抗原分型 B*1502 (human leukocyte antigen, HLA-B*1502) 為陽性，住院期間使用過 lamotrigine、levetiracetam、valproate 和 zonisamide 治療，經過 18 天治療後病情穩定出院，並帶 lamotrigine 及 zonisamide 返家治療，大約一周後病人回門診追蹤，發現病人的胸、腹、背及四肢都起了小水泡並且會癢，並自述從幾天前就開始出現嘴唇表皮破損、臉頰粘膜疼痛、喉嚨痛等症狀，甚至幾乎無法張口進食，醫師懷疑是 lamotrigine 或 zonisamide 引起的史蒂文生 - 強生症候群 (Steven-Johnson Syndrome, SJS)，於是病人再度入院並會診眼科、耳鼻喉科及皮膚科做評估；最後認為此病患僅有口腔黏膜侵犯，且住院後未發燒，與常見 SJS 不同，皮膚切片時由於沒有水泡，故診斷無法證實為 SJS，因此診斷為 drug eruptions (藥物疹)，並給予類固醇，入院治療 9 天後病情改善出院，後續癲癇以 levetiracetam 控制。

前言

Carbamazepine 成份藥品常被使用來治療癲癇、三叉神經痛、腎原性尿崩症及雙極性疾患等，但此藥品可能會引起極為嚴重的藥品不良反應，包括 SJS 及毒性表皮溶解症 (Toxic epidermal necrolysis, TEN)。研究指出，上述嚴重不良反應的發生與患者是否帶有過敏基因 HLA-B*1502 具高度相關，因此健保署自 99 年 6 月起將符合藥品適應症使用者之用藥前 HLA-B*1502 基因檢測納入健保給付項目，並要求將檢測結果註記於健保 IC 卡之過敏藥物欄位，提供醫師在開立該類藥物時的參考，避免產生藥物傷害。但 HLA-B*1502 不僅與 carbamazepine 造成的不良反應高度相關，與結構中帶有苯環的芳香族抗癲癇藥物，如：oxcarbazepine、lamotrigine、phenobarbital 及 phenytoin 等，亦在研究中發現到類似反應¹，針對使用芳香族抗癲癇藥物後發生嚴重皮膚不良反應的病人，研究觀察到若改以非芳香族的抗癲癇藥，如：valproate、clonazepam、topiramate 或 levetiracetam 等藥物替代治療具有良好的耐受性²。有鑑於抗癲癇藥物可能引起嚴重的皮膚不良反應，為了避免這樣的情形，在用藥前進行基因檢測或可減少對病人造成傷害，此類研究與日俱增，本文將

回顧 HLA 基因在使用抗癲癇藥物的病人身上和發生皮膚不良反應的相關性。

抗癲癇藥物與基因的相關研究

HLA 基因位在人類的第六條染色體的短臂上，共分成兩大型，其中第一型有 HLA-A、HLA-B、HLA-C 三種，第二型有 HLA-DP、HLA-DQ、HLA-DR 三種，與抗癲癇藥物引起皮膚不良反應的亞型多在 HLA-A 及 HLA-B 上。

檢驗方法的敏感性 (sensitivity) 與特異性 (specificity) 關係著檢驗的正確度，敏感性是指在實際陽性的族群中，檢驗判斷為陽性的比例；特異性則是指在實際陰性的族群中，檢驗判斷為陰性的比例。Carbamazepine 是被最多研究證實與 HLA-B*1502 及發生 SJS/TEN 有高度相關性的抗癲癇藥，尤其此藥物引起的 SJS/TEN 在亞洲族群的發生率 (0.25%) 比起歐洲族群的發生率 (0.005%) 明顯更高³，檢測 HLA-B*1502 判斷 carbamazepine 用藥後造成 SJS/TEN 的敏感性為 67-100%、特異性為 73-100%³；雖然除了 HLA-B*1502 之外，還有一些 HLA-A 及 HLA-B 的亞型發現可能與發生 SJS/TEN 有相關性，但相關研究較少且檢測的敏感性及特異性也較低，故檢測其他亞型未必有臨床上的效益。以使用 lamotrigine 為例^{4,5}，帶有 HLA-B*1502 的病人與發生 SJS/TEN 具有相關性 (OR: 3.83; 95% CI: 1.49-9.86)，然而整體的研究發現檢測 HLA-B*1502 對預測 lamotrigine 使用後發生 SJS/TEN 具有低敏感性及高特異性，因此即使檢測的結果與不良反應具有相關性，檢驗方法若不夠敏感，仍不足以實際應用於臨床。

益一需檢測數 (number needed to genotype, NNG) 的意思是每防止 1 人發生 SJS/TEN 而須檢測某基因的病人數，NNG 值越高，表示須檢測越多人才能防止一個人因為此基因而發生 SJS/TEN。根據 2020 年的一篇系統性回顧文章³，分析數篇小型的觀察性研究結果，發現亞洲族群使用 carbamazepine HLA-B*1502 的 NNG 落在 400-700 之間，意思是每檢測 400-700 人是否帶有 HLA-B*1502 基因，就可以防止 1 人發生 SJS/TEN，但在加拿大的研究中，NNG 則高達 60,000，故在亞洲族群中做檢測的必要性就顯得比加拿大族群重要。其他與 carbamazepine 結構相似的抗癲癇藥物中，如：使用 oxcarbazepine 前檢測 HLA-B*1502 對預測 SJS/TEN 的敏感性及特異性皆高，但其 NNG 為 1715；而 phenytoin 在不同研究中觀察到的差異極大，不僅敏感性及特異性範圍差異極大，NNG 的範圍也在 417-3250 之間；而 lamotrigine 的 NNG 在 3000-4400，也高於 carbamazepine 及部分芳香族抗癲癇藥物，換言之，在使用 oxcarbazepine、phenytoin 及 lamotrigine 前檢測 HLA-B*1502 的效益就比 carbamazepine 還要低許多，相關抗癲癇藥物在亞洲族群中發生 SJS/TEN 的敏感性、特異性及 NNG 請參見附表。

2017 年的一篇文獻綜述整理出與 HLA 相關且最常發生藥物不良反應的藥物⁶，其中與 HLA-B*1502 相關的抗癲癇藥物 carbamazepine、lamotrigine、phenytoin 及 oxcarbazepine 都與 SJS/TEN 有相關性，而 oxcarbazepine 更和斑丘疹 (maculopapular

eruption · MPE) 的發生也具有相關性。2021 年的一篇回顧性研究也觀察到使用 carbamazepine 及 oxcarbazepine 在帶有 HLA-B*1502 的中國病人中，與發生 MPE 具有相關性⁷，MPE 是僅次於 SJS/TEN 外，在帶有 HLA-B*1502 的病人中被討論最多的皮膚不良反應，是此類病人不容忽視的問題。

隨著基因檢測日漸蓬勃，HLA 基因的其他分型與抗癲癇藥物造成不良反應的相關性研究越來越多，一篇 2018 年的統合分析探討了亞洲族群（中國、韓國、泰國）的多種 HLA 亞型與 lamotrigine 引起的皮膚不良反應（cutaneous adverse drug reactions · cARDs）之相關性⁸，除了前述的 HLA-B*1502 與 SJS/TEN 之外，HLA-A*2402 及 HLA-B*3303 與 MPE 的發生也有顯著的相關性；另一篇 2021 年的統合分析也觀察到 oxcarbazepine 與 HLA-DRB1*0406、carbamazepine 與 HLA-B*3802 以及 carbamazepine、oxcarbazepine 及 lamotrigine 等三種抗癲癇藥物與 HLA-A*2402、HLA-A*3001 及 HLA-B*3501，與發生 MPE 有相關性⁹，MPE 雖屬於較輕微的非疱疹性皮膚病灶，但也可能發展成嚴重的過敏症候群（Hypersensitivity syndrome · HSS）¹⁰，此類非疱疹性的皮膚不良反應發生機轉與 SJS/TEN 這類的起疱疹性皮膚不良反應不同，卻也是抗癲癇藥物不可忽略的常見副作用。

結語

過去大家已熟知使用 carbamazepine 前檢測 HLA-B*1502 的重要性，然而越來越多的研究發現其他抗癲癇藥物與 HLA-B*1502 或其他亞型也和皮膚不良反應具有一定的相關性，雖然研究的結果顯示使用 carbamazepine 以外的抗癲癇藥物在給藥前檢測 HLA-B*1502 與之後是否發生 SJS/TEN 的檢測不夠敏感，檢測的效益也不高，但發生這類嚴重不良反應的相關性也不可忽略。臨床上 HLA-B*1502 陽性的病人已不建議使用 carbamazepine，由於使用其他抗癲癇藥仍有發生皮膚不良反應的風險，務必在用藥前衛教病人密切注意是否有皮膚不良反應；若發生不良反應則應立即停用藥物，並改用不帶芳香環的其他抗癲癇藥，以確保病人的用藥安全。回到一開始分享的這位病人身上，其皮膚不良反應究竟是因為和 HLA-B*1502 陽性有關，或是和其他更多的 HLA 亞型陽性相關，也許有待未來更多研究才能證實。

附表：亞洲族群中各癲癇藥物執行 HLA-B*1502 基因檢測對發生 SJS/TEN 的敏感性、特異性及 NNG²

	Sensitivity	Specificity	NNG
Carbamazepine	67-100%	73-100%	400-700
Oxcarbazepine	70.6%	92.1%	1715
Lamotrigine	0-33.3%	81.4-100%	3000-4000
Phenytoin	12.8-100%	77.5-94.9%	417-3250

◎ 參考資料：

1. Wang, et al. Influence of chemical structure on skin reactions induced by antiepileptic drugs—The role of the aromatic ring (2011). *Epilepsy Research* 94, 213—217
2. Yang, et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians (2011). *Neurology*;77: 2025–2033
3. Manson, et al. Diagnostic Test Criteria for HLA Genotyping to Prevent Drug Hypersensitivity Reactions: A Systematic Review of Actionable HLA Recommendations in CPIC and DPWG Guidelines (2020). *Frontiers in Pharmacology* 11 567048
4. Rashid, et al. Role of human leukocyte antigen in anti-epileptic drugs-induced Stevens–Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis: A meta-analysis (2022). *Seizure: European Journal of Epilepsy* 102 (2022) 36–50
5. Zeng, et al. Association of HLA-B*1502 allele with lamotrigine-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese subjects: a meta-analysis (2015). *International Journal of Dermatology* 54, 488–493
6. Negrini, et al. HLA-associated drug hypersensitivity and the prediction of adverse drug reactions (2017). *Pharmacogenomics* 18(15), 1441–1457
7. Shafeng, et al. Association between the HLA-B*1502 gene and mild maculopapular exanthema induced by antiepileptic drugs in Northwest China (2021). *BMC Neurology* 21:340
8. Deng, et al. Association between HLA alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in Asian populations: A meta-analysis (2018). *Seizure: European Journal of Epilepsy* 60 163–171
9. Shi, et al. HLA Risk Alleles in Aromatic Antiepileptic Drug-Induced Maculopapular Exanthema (2021). *Frontiers in Pharmacology* 12 671572
10. Li, et al. HLA-A*24:02 associated with lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions (2020). *Medicine* 99:52