

研究成果

降尿酸藥引發的嚴重過敏：基因標記的發現

陳垣崇（生物醫學科學研究所特聘研究員兼所長）

藥物副作用是臨床上一個重要的問題，在美國大約有 5% 的住院病人是因為藥物副作用而住院。在台灣，由藥物所引發的不良反應及過敏反應也很常見。輕微的藥物過敏可能只是皮膚的搔癢或紅疹，但嚴重時卻可能發生急性肝、腎發炎或衰竭，也可能會休克、造血不良或引發致命的「史蒂文斯-強生症候群」及「毒性表皮壞死」等，造成嚴重的傷殘甚至死亡。這些藥物過敏反應不僅對病人和家屬都會帶來非常痛苦的經驗，也衍生了許多的醫療糾紛，浪費了不少醫療及社會資源。引發過敏的藥物或其發生率，在不同國家均會有差異。根據臨床統計，最易引起國人發生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)

降尿酸藥(allopurinol) 是臨床上經常使用的藥物，它能有效降低血液中尿酸的濃度，並減低痛風的產生(圖一)，然而少數病人服用後卻可能發生嚴重的藥物過敏反應，例如皮膚產生紅疹、水泡或壞死，黏膜也會潰爛(包括：眼、嘴、生殖器)，甚至發生急性腎臟或肝臟發炎甚而衰竭等症狀。有時過敏反應可能造成病人皮膚超過 30% 的壞死，有如大面積的燙傷(又稱毒性表皮溶解症)，須住進燙傷中心，致死率常超過 40%。若病人幸運存活下來，也常引發長期的後遺症，例如視力受損或腎功能不良，嚴重時須終身洗腎。目前，在臨床上，醫生給藥前並無法預測哪一位病人會發生藥物過敏反應。

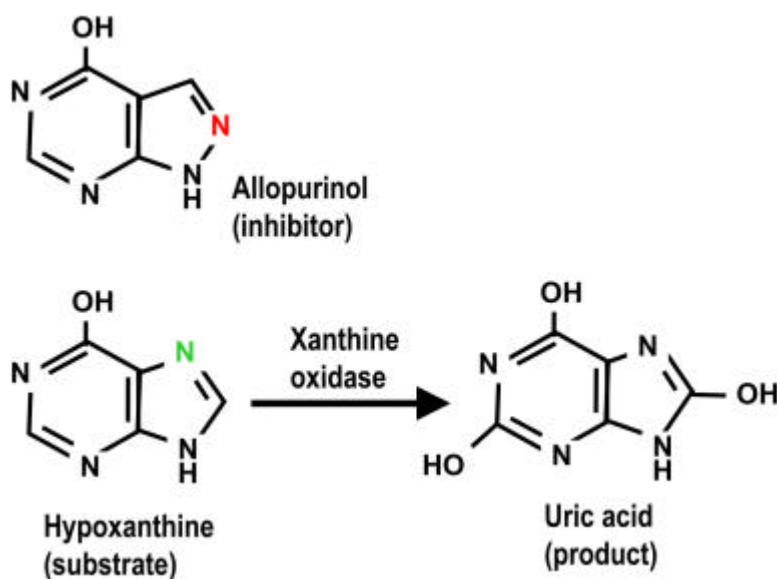
要如何避免這種嚴重藥物過敏反應？如何預測那些人會對那些藥物發生過敏反應？這是很多醫師及科學家一直想要研究的課題。「藥物基因學」是研究人類那些基因，或那些基因多型性會影響藥物治療效果(包括：藥物的代謝能力，或藥物的不良反應)的一門科學。當然，如能找到「藥物不良反應(如藥物過敏)的基因標記」，則致命的藥物過敏反應在未來就可以預防了。源自本院基因體暨蛋白質體創新整合型計畫，及基因體醫學國家型科技計畫所提供的研究經費，使本院生醫所和長庚等國內各大醫學中心合作，繼去年發表的最常引起國人發生致命藥物過敏(史蒂文斯強生症候群)的抗癲癇用藥(Carbamazepine)之危險基因標記後，今年又領先全球找出降尿酸藥(allopurinol)引發嚴重過敏反應之危險基因標記。此兩項研究的團隊主要成員包括作者、洪舜郁博士、鍾文宏醫師、鄔哲源博士、劉烈邦醫師等。

在此研究過程中，共有 51 位藥物過敏的病人參與研究計畫，他們都曾經因為服用過 allopurinol 而發生嚴重的藥物過敏反應，另外有 135 位服用 allopurinol 不會有藥物過敏的人也參與研究，並提供血液樣本作為對照組。經由參加研究者捐獻的少數血液樣本，分離出 DNA 做基因型鑑定及基因頻率比對(圖二)後，我們發現：51 位因吃此藥而發生嚴重過敏的病人全都帶有人類白血球抗原基因型(HLA-B*5801)，但不過敏的人卻只約 15% 帶有這個基因型(附表)。HLA 是位於第六號染色體上產生人類白血球抗原的多型性基因，主要的生理功能與免疫細胞辨認抗原有關，至於 HLA-B 的基因序列，全世界就有 500 多種，台灣最常見的基因型約 40 多種，我們發現，若民眾帶有這種基因型，就有超過 500 倍的風險會對 allopurinol 產生嚴重的過敏反應。

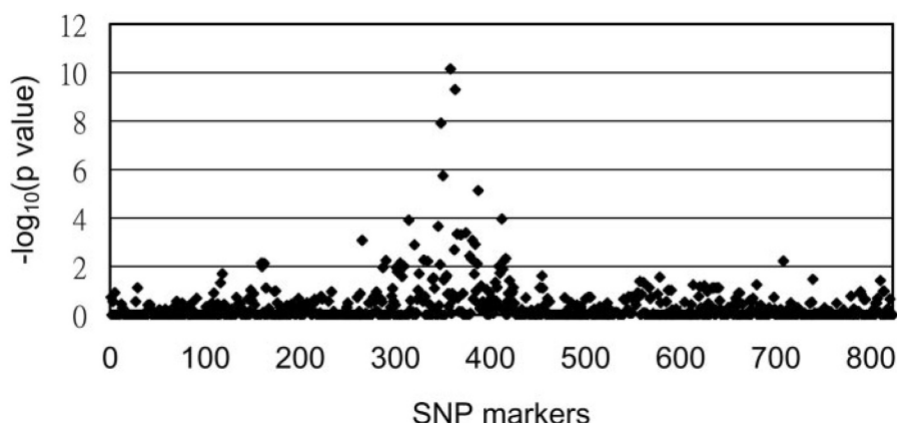
如能於醫師開藥前，先作基因型篩檢，就可避免開給病人和其體質不合而產生過敏的藥物(圖三)，例如具有 HLA-B*5801 基因型的病患應避免服用 allopurinol，而改用其他取代藥物。我們研究團隊目前也持續對其他各種藥物不良反應的基因標記進行解碼，希望藉此研究，有更多民眾與醫師的參與，共同期待未來「基因」下藥時代的來臨，以提昇醫生用藥的安全。

發表之論期刊：

1. Chung WH (鐘文宏), Hung SI (洪舜郁), Hong HS (洪宏翔), Hsieh MS (施茂雄), Yang LC (楊麗珍), Ho HC (何信君), Wu JY (鄔哲源), Chen YT (陳垣崇)。Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature.2004 Apr 1;428 (6982):486.
2. Hung SI (洪舜郁), Chung WH (鐘文宏), Liou LB (劉烈邦), Chu CC (朱正中), Lin M (林媽利), Huang HP (黃獻平), Lin YL (林燕鈴), Lan JL (藍中亮), Yang LC (楊麗珍), Hong HS (洪宏翔), Chen MJ (陳明君), Lai PC (賴彬卿), Wu MS (吳麥斯), Chu CY (朱家瑜), Wang KH (王國憲), Chen CH (陳建勳), Fann CS (范盛娟), Wu JY (鄔哲源), Chen YT (陳垣崇)。HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Mar 15;102(11):4134-9.



圖一 降尿酸藥 Allopurinol 是臨床上的一個經常使用的藥物，它和 hypoxanthine 結構相似，能抑制 xanthine oxidase，有效降低血液中尿酸的濃度並減低痛風的發生。



圖二 找出基因標記：由參與研究者捐獻的少量血液樣本，分離出 DNA，利用候選基因的方法做基因型鑑定及基因序列，共分析 823 個基因多型性，包括：藥物代謝酵素(肝臟藥物代謝基因，降尿酸藥代謝基因)，

免疫反應相關基因多型性（人類白血球抗原，細胞激素基因，細胞凋零或死亡相關基因），經由分析比較基因多型性出現頻率之差異，找出降尿酸藥 Allopurinol 過敏的基因標記。

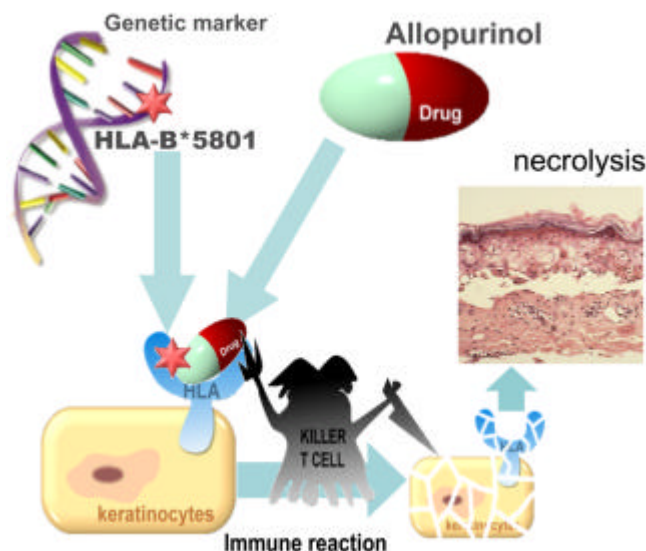
Table 1. Frequencies of individual or combined loci of HLA-B*5801 extended haplotype in patients with allopurinol-induced SCAR, allopurinol tolerant control, and general population control

Genotype	Allopurinol-SCAR (n = 51)	Tolerant control (n = 135)	Odds ratio	Pc value*	General population control (n = 93)	Odds ratio	Pc value*
B*5801	51 (100)	20 (15)	580.3	4.7×10^{-24}	19 (20)	393.5	8.1×10^{-18}
Cw*0302	48 (94)	19 (14)	97.7	1.4×10^{-19}	19 (20)	62.3	2.5×10^{-13}
A*3303	34 (67)	24 (18)	9.3	2.2×10^{-4}	20 (22)	7.3	4.7×10^{-2}
DRB1*0301	33 (65)	17 (13)	12.7	2.8×10^{-6}	14 (15)	10.3	8.5×10^{-4}
B*5801, Cw*0302	48 (94)	19 (14)	97.7	1.4×10^{-19}	19 (20)	62.3	2.6×10^{-13}
B*5801, Cw*0302, A*3303	34 (67)	17 (13)	13.9	5.4×10^{-7}	16 (17)	9.6	1.7×10^{-3}
B*5801, Cw*0302, DRB1*0301	30 (59)	11 (8)	16.1	7.4×10^{-7}	10 (11)	11.9	7.8×10^{-4}
B*5801, Cw*0302, A*3303, DRB1*0301	21 (41)	9 (7)	9.8	0.039	9 (10)	6.5	>0.05

Numbers in parentheses indicate percentage.

*The Pc values were adjusted by using Bonferroni's correction for multiple comparisons to account for the observed alleles.

附表、降尿酸藥 Allopurinol 引發嚴重藥物不良反應病人的 HLA-B*5801 基因頻率：51 位服用 allopurinol 後發生不良反應的病人都帶有 HLA-B*5801 基因標誌，但 135 個使用 allopurinol 但未發生過敏的人卻只約 15% 帶有該基因型：帶有這個危險基因標誌的人若服用 allopurinol 則有高達 580 倍的風險會發生嚴重藥物不良反應。



圖三 給藥前先作基因型篩檢以避免藥物不良反應的發生：具有 HLA-B*5801 基因型標誌的人，服用降尿酸藥（allopurinol）時，有較高風險會引發免疫反應，因而攻擊病人自己的皮膚細胞，造成嚴重的藥物過敏，例如表皮壞死等。