

過敏藥物之藥物基因體學 與藥物基因檢測

◎台北長庚醫院皮膚科主治醫師 楊麗珍

◎台北、林口長庚醫院皮膚科主治醫師 楊志勛

◎基隆、台北、林口長庚醫院皮膚科主治醫師 鐘文宏

藥物原本是為了治療疾病而製造的，然而許多人反而對藥物產生了原本不預期的免疫反應，這種反應就稱之為「藥物過敏」。

每個人都擁有不同的「體質」，而其中一部分造成對藥物反應差異的「體質」，實是因為每個人的「基因體」有所不同而造成。所以，相同的藥物和劑量，卻會對不同的人有不同的藥效，甚至無效或引起不良或過敏反應，追根究柢，其實有一部分就是「基因」。

近年來由於人類基因的解碼，愈來愈多的研究學者投注心力在藥物基因體學的研究。藥物基因體學是研究藥物反應和個體間基因差異關係的一門學科，其研究主要可分成三個部分：(1)與藥效有關的基因研究；(2)與藥物不良反應有關的基因研究；(3)與藥物代謝速度有關的基因研究。

最近的研究顯示，抗肺癌藥物（艾瑞莎；gefitinib (Iressa)）的藥效和上皮生長因子受體（EGFR）的基因型變異有關。此突變基因型上帶有突變位點的發生率在東方人（如日本人或台灣人）較西方白人（如美國人）高，因而造成國人肺癌病人對艾瑞莎的反應效果較白

種人好。此「藥效有關的基因型」研究對肺癌治療的藥物選擇，提供了最佳的篩選。尤其是應用藥價昂貴的艾瑞莎，更讓醫生能依據事前的篩檢，使用對病人最有效的藥物。

藥物基因體學的另一個重要的目標是找出藥物不良反應的基因標誌，對於體質上會對藥物過敏的人而言，服用了某些藥物，可能不但無法治病，反而會引起嚴重或致命的過敏反應。整體來說，藥物不良反應的臨床症狀千變萬化，服藥後的輕微藥物過敏，如皮膚紅疹、眼皮嘴唇水腫；嚴重藥物過敏反應有可能有急性腎臟、肝臟發炎或衰竭、休克、造血不良、史蒂文生－強生症候群、毒性表皮壞死症。有些臨床常使用的藥物，如抗癲癇藥物、非類固醇類消炎止痛藥、降尿酸藥物及抗生素等，皆可能會造成前述之嚴重不良反應，病人和家屬不但得面對疾病的痛苦，其癒後也會留下不少的后遺症，甚至可能終其一生都難以恢復原來的生活。

有關藥物基因體學的研究，近年來最有名的例子是長庚醫院和中研院的研究團隊發現台灣人常因服用抗癲癇藥物卡巴氮平（carbamazepine）而引發的史



帝文生－強生症候群，主要是與一個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，這個藥物不良反應與基因之關聯性在 2007 年被美國 FDA 及台灣衛生署正式公告並修訂此警語於藥品仿單中，這是這幾年來被美國 FDA 標示藥物基因相關警語之經典範例之一（表一）。史帝文生－強生症候群的臨床症狀是皮膚及黏膜產生水泡及潰爛，其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，其致死率相當的高。有 HLA-B*1502 基因型的病人服用抗癲癇藥物 carbamazepine 後產生嚴重藥物過敏（史帝文生－強生症候群）的風險值是一般人的 1,000 倍以上。因此帶有 HLA-B*1502 的病人應盡量避免服用抗癲癇藥物 carbamazepine。HLA-B*1502 基因型在亞洲尤其是東南亞住民的頻率較高（可高達 10%），但在西方白人或黑人則較為罕見（約 0~1%），這也印證了東西方體質不同所造成對藥物反應有不同之現象。有趣的是，在日本的病人族群中並沒有出現 HLA-B*1502 這種相關性，反倒是出現相近於 B*1502 之基因型 HLA-B*1511 與日本病人使用 carbamazepine 產生史帝文生－強生症候群有很強之相關。此外，其他的抗癲癇

藥物，例如，oxcarbazepine 及 phenytoin 在華人和東南亞國家中的研究發現和 HAL-B*1502 有很弱的相關，但其臨床應用價值須要再評估。另外有趣的是，歐洲的白人於最新的研究顯示 carbamazepine 所引發的史帝文生－強生症候群是和 HLA-A*3101 有關；顯示了藥物過敏基因的複雜性與種族之特異性。

近年來我們的研究團隊也發現國人服用降尿酸藥 allopurinol 引發之藥物過敏反應是和 HLA-B*5801 有很強之關連（風險值是一般人的 500 倍），這樣的關連在歐洲白人也得到同樣的驗證。其他國外還有服用治愛滋病毒用藥 abacavir 引發之藥物過敏反應被發現是和 HLA-B*5701 有很強的關聯。另外 HLA-DRB 1*0101，HLA-Cw8 及 HLA-B*3505 分別在不同的人種中被發現與 nevirapine 引起之藥物過敏反應有關。而 HLA-DRB 1*1501、DQB1*0602、DRB5*0101 與 DQA1*0102 也與 lumiracoxib 引起的藥物過敏有關（表二）。

藥物基因檢測的推動是預防及避免藥物過敏的有效方法，然而實際上要發展一基因檢測試劑前，必須考慮許多因素，包括藥物造成的不良反應是否嚴重，是否已發展出一個快速且便宜的基因檢測方法，其靈敏度、特異性是否足夠

表一 近年來美國 FDA 標示藥物基因相關警語之經典範例

年份	藥物名稱	治療疾病	藥物不良反應所影響之基因
2003	Thioridazine	抗精神病藥	CYP2D6
2003	Atomoxetine (ADHD)	過動症	CYP2D6 PM
2004	6-Mercaptopurin (6-MP)	抗癌 (白血病) 藥物	TPMT*2, *3A, *3C
2005	Azathioprine	免疫抑制劑，廣泛使用於器官移植或自體免疫疾病	TPMT*2, *3A, *3C
2005	Irinotecan	大腸癌化療藥物	UGT1A1*1
2007	Carbamazepine	史帝文生-強生症候群	HLA B*1502
2008	Abacavir	抗人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染藥物	HLA B*5701

，最重要的是是否有替代藥物能取代會造成過敏的藥物。從民國99年6月開始，台灣健保局已開始給付初次處方抗癲癇藥物（carbamazepine）病人的 HLA-B*1502 的基因檢測，許多醫院目前也提供此危險基因之檢測，這是台灣藥物

基因體研究的重要里程碑（表三）。相信未來隨著更多藥物基因學的研究與推動，必可減少藥物不良反應的發生或提高藥物治療的療效，真正達到對「因」下藥的個人化醫學的時代。📖

表二 與嚴重藥物過敏相關的人類白血球抗原基因型（HLA）

藥物名稱	人類白血球抗原基因	藥物過敏反應疾病	參考文獻
Carbamazepine (抗癲癇藥物)	B*1502	史蒂文生-強生症候群 (SJS)、毒性表皮壞死症 (TEN)	Chung WH, Nature 2004
Allopurinol (降尿酸藥物)	B*5801	史蒂文生-強生症候群、毒性表皮壞死症、高敏感徵候群 (HSS)	Hung SI, PNAS 2005
Abacavir (抗 HIV 感染藥物)	B*5701	斑狀丘疹狀皮疹 (MPE)、高敏感徵候群	Mallal S, NEJM, 2008
Flucloxacillin (抗生素)	B*5701	急性肝中毒 (Hepatotoxicity)	Daly AK, Nat Genet. 2009
Lumiracoxib (非類固醇抗發炎劑、NSAID)	DRB1*1501, DQB1*0602, DRB5*0101, DQA1*0102	急性肝中毒	Singer JB, Nat Genet. 2010
Sulfonamide (磺胺類藥)	HLA-A29, -B12, DR-7	毒性表皮壞死症	Roujeau JC. Arch Dermatol, 1987
Nevirapine (抗愛滋病藥物)	DRB1*0101	斑狀丘疹狀皮疹、高敏感徵候群	Martin AM, AIDS 2005
Methazolamide (青光眼藥物)	HLA-B*5901	史蒂文生-強生症候群、毒性表皮壞死症	Kim SH, Pharmacogenomics. 2010

表三 台灣抗癲癇藥物不良反應基因體研究的重要里程碑

1998-2004	台灣藥害基金會的藥物不良反應通報系統中，抗癲癇藥物（carbamazepine）為引起史蒂文生-強生症候群的首要致病因素
2004	台灣的研究首度發現抗癲癇藥物（carbamazepine）所引起的史蒂文生-強生症候群，在漢族中與人類白血球抗原基因型（HLA）-B*1502 有強烈關聯
2006	歐洲的研究發現抗癲癇藥物（carbamazepine）所引起的史蒂文生-強生症候群，在白種人中與HLA-B*1502 不具有相關性，此一發現也同時證實 HLA-B*1502 為一個具種族特異性之基因
2007-2008	東南亞數個國家的獨立研究發現抗癲癇藥物（carbamazepine）所引起的史蒂文生-強生症候群，在東南亞族群中也與人類白血球抗原基因型（HLA）-B*1502 有強烈關聯
2007	美國FDA針對抗癲癇藥物 carbamazepine 上市後各國安全性審查顯示 carbamazepine 所引起的史蒂文生-強生症候群在東南亞國家有極高的風險（台灣人之機率為 5.9/10000，相對美國為 0.2/10000）
2007	台灣與美國重標示抗癲癇藥物（carbamazepine）之藥物仿單，警告帶有HLA-B*1502 基因之服藥病患有高風險引發史蒂文生-強生症候群，建議做基因篩檢，尤其是亞洲人。
2008	台灣開始進行多中心前瞻性用藥前篩檢HLA-B*1502 之研究，針對處方抗癲癇藥物（carbamazepine）之病人，服藥前預先檢驗是否帶有HLA-B*1502，以證實其臨床上的效益。
2010	台灣國民健康保險局開始給付初次處方抗癲癇藥物（carbamazepine）病人之HLA-B*1502 的基因檢測，將此檢測規範為針對初次使用此藥物之常態性檢驗



