



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：彭瑞鵬

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：羅雅貞

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2144

創刊：94 年 3 月 15 號
97 年 3 月第 37 期

本期題目：

疑似 Lamotrigine 引起 Steven-Johnson Syndrome 之病例探討

撰稿：邱麗淑藥師 校稿：梁蕙文總藥師、林淑娟藥師、郭清祿藥師、羅雅貞藥師

壹、前言

藥物引起的不良反應中，皮膚反應是很常見的，而史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)是最嚴重的皮膚異常反應之一。SJS 為包括皮膚及最少 2 處黏膜發炎的疾病¹，皮膚起泡或脫皮面積至少佔體表面積的 7%，由於死亡率約 5%，需早期診斷且儘快處理，否則皮膚起泡或脫皮面積若高於體表面積的 30%，則惡化為毒性表皮壞死性溶解(toxic epidermal necrolysis, TEN)，死亡率將增加到 30%²。

美國 FDA 自 2003 年核准 lamotrigine (LTG)的藥品適應症為預防雙極性疾患復發之後，藥品的使用量不斷上升，至 2005 年度 LTG 的藥物銷售量比 2004 年成長 34%，佔不分科全部藥物總銷售量的第 24 名，銷售金額超過 10 億美金³。然而隨著 LTG 的普遍使用，病人服用 LTG 引起皮膚疹的報告也顯著增加，而會發生的原因，通常與 LTG 起始劑量過高、劑量增加的速度過快，或因病人未成年，及病人同時服用 valproate 有關。因為 valproate 會抑制 LTG 的代謝，如果病人同時併用此兩種藥品時，LTG 劑量要減低，以一半的劑量小心使用，則可減少皮膚疹的機會⁴。

以下就本案例簡介雙極性疾患、LTG 及其用藥安全。

貳、案例簡介

53歲單身男性，高中學歷，平日在家中水電公司幫忙。2007年3月28日早上因在家中攻擊客戶，由家屬帶至松德院區就診，候診時因突然情緒激動大吼，攻擊警衛，隨即被送往急診治療。4小時後，情緒較穩定，家屬要求帶回，醫師開立一天藥品讓病患帶回家服用，3月29日回門診取藥，因病患情緒波動較大，醫師遂於常規藥品中加開 LTG 50mg，一天服用兩次(表一，病患用藥紀錄)。

4月16日病人回門診時，主訴臉上、脖子及身體軀幹出現紅疹，經檢查除身上紅疹外尚有潰瘍發炎現象，隨即轉診長庚醫學中心住院，診斷為 SJS，並停用 LTG，因個案想逃跑，故於4月21日辦理自動出院。

4月26日個案至松德院區入院治療，診斷為雙極性 I 型疾患及 SJS，4月27日會診仁愛院區皮膚科。病人住院至5月29日，一般生化及血液學檢查均在正常值範圍，情緒已穩定，皮膚疹情況已好轉而出院。

從個案過去病史來看，其於24歲出現社交功能障礙、憂鬱及工作能力降低情形；27歲於台北市立療養院(臺北市立聯合醫院松德院區前身)診斷為精神分裂症；29歲因躁狂及憂鬱交替發作，診斷為雙極性疾患。自31歲至52歲期間，於長庚醫學中心門診接受治療，每年躁狂或憂鬱持續發作，症狀未見改善。2006年8月7日開始，改在松德院區門診就診，期間未曾住院。

參、LTG 簡介

LTG 為早期已被用於治療局部癲癇(partial seizures)的一種藥物，行政院衛生署核准 LTG 的適應症為：(1) 癲癇(泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作)成人與 12 歲以上兒童之單獨用藥治療，及成人與 2 歲以上兒童之輔助性治療；(2) Lennox-Gastaut Syndrome 徵候群之治療；(3) 處於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療，有明顯鬱期或鬱、躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預防。

藥物動力學方面，LTG 可以迅速且完全經由腸道吸收，沒有顯著的肝首渡代謝(first pass effect)，口服後約 2.5 小時即達血中高濃度，藥動學呈線性關係，55% 會與血漿蛋白結合。LTG 經由肝臟代謝，與尿甘酸(glucuronic acid)結合，再由尿中排出體外，會適度地誘導自身代謝，不會誘導其他同時服用藥物的代謝，但會被醛糖酸化誘導劑(carbamazepine, phenytoin, Phenobarbital, primidone)誘導代謝，且 LTG 會受 valproate 抑制代謝。健康成人排除藥品之

半衰期約 24-35 小時，併服酵素誘導劑藥物時，半衰期縮短為 12.6 小時，若同時服用 valproate 藥物時約為 58.8 小時。

雙極性疾患臨床試驗中 LTG 非常常見的副作用有皮膚疹、頭痛(>1/10)；常見(>1/100，<1/10)之副作用為頭暈、複視、不安、困倦、頭昏眼花、關節痛、背部疼痛；其他少見的包含侵略行為、SJS，與極罕見(<1/10000)的毒性表皮壞死性溶解(toxic epidermal necrolysis, TEN)。

肆、Steven-Johnson Syndrom 簡介^{5,6}

SJS 的發生率罕見，每百萬人中每年約有 3 個病例出現，成人男女發生的比率約 2:1。曾有水痘病史、骨髓移植、腦部腫瘤或頭部外傷開刀者，比一般人口有較高機率在使用某些特定藥物時發生 SJS。根據統計，約有一半以上的病人在出現 SJS 症狀前會先出現上呼吸道感染症狀，臨床特徵包括嚴重的皮疹、水泡、表皮脫落和黏膜侵犯，其中以口腔黏膜受損最常見，其餘尚包括眼結膜、鼻黏膜、生殖器及肛門等部份的黏膜損傷。

大約 50% 的 SJS 是因藥物引起，少部分是因疾病感染(如 AIDS 或黴漿菌感染)，或感染過程中為了控制感染症狀而使用易引起皮膚過敏反應之藥物(表三，常見造成 SJS 之藥物分類及藥物)，如磺胺藥或其它抗生素所致。SJS 引起的表皮損傷，復原約需 3 週，黏膜潰爛的症狀約持續 4-6 週，且復原後皮膚會留下疤痕及色素沉澱，嚴重的後遺症包括眼睛畏光、灼熱感，甚至失明。

SJS 死亡率約 5%，若未及時發現或不積極處理，造成皮膚脫落面積擴大而形成 TEN 時，死亡率會升高至 30%，因此臨床使用易引起 SJS 藥物時須密切注意皮膚之變化，早期發現並積極處理，以減少死亡率發生。一般處理方法^{5,7}包括：

一、停用藥物

首先必須立即停用任一可能被懷疑引起 SJS 副作用的藥物。

二、支持性療法

1. 體液補充：由於病人出現皮膚受損，造成體液快速流失；同時因口腔黏膜受損吞嚥困難，因此須適度經由周邊靜脈補充生理食鹽水。
2. 營養補充：當病人口腔黏膜受損疼痛不堪，無法正常經口腔進食時，可經由插鼻胃管方式給與富含蛋白質之液體流質食物，以減少蛋白質流失，並可促進傷口癒合。
3. 疼痛處理：可局部給 lidocaine 和 diphenhydramine elixir 以含漱方式來降低口腔黏膜受損引起之疼痛；另可用口服或靜脈注射方式給與 morphine 類止痛劑來減少病

人皮膚受損引起之疼痛。

4. 預防感染：為防止院內感染發生，可使用防腐劑(antiseptics)，如 0.5% silver nitrate 和 0.05% chlorhexidine 塗抹在皮膚以降低感染率。一般不建議使用燒傷時常用藥物 silver sulfadiazine 於 SJS 病人，因此藥可能會加重 SJS 之症狀與嚴重度。

三、藥物治療

最常被使用的為 corticosteroid 藥物治療，對於 SJS 病人是否使用類固醇藥物治療，目前仍有爭議，贊成的學者認為類固醇藥物具免疫抑制作用，可控制過敏反應，若早期使用可降低死亡率。反對的學者則認為，若使用類固醇藥物時會因抑制免疫反應而掩蓋住感染症狀，使醫師因忽略病人感染問題而造成死亡率增加。

伍、討論

1. 本案件依據 Naranjo 不良藥物反應評估表來看，其評估分數為 7 分，表示其引起不良反應為極有可能(表四)。
2. 使用 LTG 時若採用表二之臨床使用劑量，則病人服用 LTG 產生 SJS 的可能率，與服用安慰劑所產生的可能率並沒有差別⁴，表示能降低 SJS 的發生。
3. 此病患同時併用 valproate，因 valproate 會降低 LTG 之代謝，初始使用 LTG 之劑量應降低一半為 12.5mg。而此病患在開始服用時便以一天 100mg 的劑量投予，明顯投予劑量過高，可能與 SJS 有關聯。
4. LTG 引起 SJS 是屬於細胞免疫反應，主要機轉是因藥物代謝途中產生有毒的代謝產物，此代謝產物可形成半抗原，在體內產生不完全抗體，引發皮膚疹及一連串的免疫反應。處方任何易引起 SJS 藥品，應告知病患如有任何皮膚反應，要立即就醫告知醫護人員，即早診斷。初期即開始積極治療，可改善病患的癒後，尤其此個案為精神科病患，應予以家屬或病患更多藥物相關衛教。
5. 本案例會發生皮膚疹的原因，極有可能是服用 LTG 引起，對於服用 LTG 的個案而言，須特別留意起始劑量、劑量調整及合併藥物的使用。而 SJS 的皮膚疹大都在服用藥物後 1-2 週內發生，因此藥師的角色非常重要，對於開始服用 LTG 的病患需給予此藥物引起皮膚疹的相關注意事項，並提供相關資訊給醫護人員，人人提高警覺，希望能避免或降低造成 SJS 的藥物不良反應發生。
6. 本院藥劑部在醫令警示系統新增以下項目，(1) LTG 之初始劑量為 25mg，(2)與 valproate 併用時，LTG 之劑量必須減半。

陸、結論

本案例在轉診至長庚醫院後停用 LTG，其症狀開始緩解。對於使用 LTG 的病患，藥師的職責除了在醫令系統新增警示欄位外，必須提醒醫師此藥品可能造成的不良反應，並衛教病患或其照護人員應注意嚴重不良反應，降低此不良反應對病患安全之危害。

柒、參考文獻

1. Stewart MG, Duncan NO III, Franklin DJ, Friedman EM, Sulek M. Head and neck manifestations of erythema multiforme in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111:236-242.
2. Ellsworth AJ. *Dermatologic Disorders. Applied Therapeutics. Eighth ed.* Lippincott Williams & Wilkins. A Wolters Kluwer. Co; 2007; 36:19.
3. Verispan, Vector One Nation 2006
4. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, et al. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf.* 2004;27(3):173-184.
5. Clarke AK, Heck AM. Stevens- Johnson syndrome: A disease of diagnostic and therapeutic controversy. *US. Pharmacist;* 2001;47-58.
6. Parrillo S, Parrillo CV. Stevens-Johnson syndrome. *E-medicine Journal.* 2001;2(12):1-10.
7. Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reaction. Incidence, management, and prevention. *Drug Saf.* 1995;13(1):56-68.

表一 病患用藥紀錄

藥品/劑量	頻次/給藥途徑	3/28	3/29~4/15	4/16~4/25	4/26	4/27	4/28~5/29	~8/20
Biperin (biperiden) 2mg	1# bid/po			長庚醫院就診				
Depakine chrono (valproate) 500mg	1# bid/po							
Lamictal (lamotrigine) 50mg	1# bid/po							
Rivotril (clonazepam) 0.5mg	1# qid/po							
Seroquel (quetiapine) 200mg	4# hs/po							
Dalmadorm (flurazepam) 30mg	2# hs/po							
Modipanol (flunitrazepam) 2mg	2# hs/po							
Sinpharderm 10% (urea) 30mg	q.s prn/ext							
Tricodex 15gm (neomycin sulfate 3mg diphenylpyraline hydrochloride 1 mg nylidrin hydrochloride 1mg hydrocortisone 5mg)	q.s prn/ext							
Allegra (fexofenadine) 60mg	1# bid po							

表二 Lamotrigine 臨床使用劑量

週次	每日劑量 單一療法或 與鋰鹽併用	每日劑量 與 valproate 併用	每日劑量 與醛糖酸化 誘導劑併用 ^{註一}
起始劑量	25mg	12.5mg	50mg
第 1-2 週	25mg	12.5mg	50mg
第 3-4 週	50mg	25mg	100mg
第 5 週	100mg	50mg	200mg
維持劑量(第 6 週)	200mg	100mg	300mg
最大劑量	400mg	200mg	400mg

註一：LTG 醛糖酸化誘導劑如 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone 及其他已知會誘導 LTG 醛糖酸化的藥物。

表三 常見造成 Stevens-Johnson Syndrom 之藥物分類及藥物

藥物分類	常見藥物
Sulfa antibiotic	sulfamethoxazole/trimethoprim, sulfadoxine, sulfasalazine
NSAIDs	piroxicam, tenoxicam, butazone, diclofenac
Anticonvulsants	phenobarbital, phenytoin, carbamazepine
Antigout	allopurinol
Penicillins	amoxicillin, ampicillin
Cephalosporins	cephalexin
Macrolides	erythromycin
Fluoroquinolones	ciprofloxacin
Glycopeptides	vancomycin
Tetracyclines	doxycycline, minocycline
Anti-TB medications	rifampin, ethambutol
Antiretrovirals	nevirapine, didanosin
Cardiovascular drugs	carvedilol, diltiazem
Others	theophylline, pentoxifylline

表四 不良反應與藥物相關性之評估

Naranjo		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	此種不良反應是否發生於服藥之後？	+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
5	有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起同樣之不良反應？	-1	+2	0	2
6	當給予安慰劑時,此項不良反應是否會再度發生？	-1	+1	0	0
7	此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	0	0	0	0
8	對此病人而言,藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	+1	0	0	0
9	病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0	0
10	此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的？	+1	0	0	1
Naranjo Score		總分: 7 分			
<input type="checkbox"/> ≥ 9 分 確定 <input checked="" type="checkbox"/> 5~8 分 極有可能 <input type="checkbox"/> 1~4 分 可能 <input type="checkbox"/> ≤ 0 分 存疑					