

## บทบาทของ Human Leukocyte Antigen กับการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง

รัชฉันทน์ กองพันธ์<sup>1</sup>, อุษณีย์ คุณากรศิริ<sup>2</sup>, ปริญา คนยัง<sup>2</sup>, พันสุข ชุมวรฐายี<sup>3</sup>, นภัทร ปราบมีชัย<sup>1</sup>, ศิริมาศ กาญจนวาส<sup>1</sup>, วิจิตรา ทักนียกุล<sup>1\*</sup>  
<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา และ <sup>2</sup>กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี จ.อุดรธานี, <sup>3</sup>แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น

## Role of Human Leukocyte Antigens on Severe Cutaneous Drug Reactions

Thachanan Kongpan<sup>1</sup>, Usanee Khunakornsiri<sup>2</sup>, Prarinya Konyoung<sup>2</sup>, Pansu Chumworathayi<sup>3</sup>, Napat Pabmeechai<sup>1</sup>, Sirimas Kanjanawart<sup>1</sup>, Wichitra Tassaneeyakul<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, <sup>2</sup>Pharmacy Unit, Udon Thani Hospital, Udon Than, <sup>3</sup>Pharmacy Unit, Department of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

การแพ้ยาทางผิวหนัง จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยที่สุด โดยพบได้ตั้งแต่อาการที่ไม่รุนแรง เช่น ผื่น ผื่นลมพิษ จนถึงอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงที่อาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ตาบอด หรือเสียชีวิตได้ ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) หรือ hypersensitivity syndrome (HSS) ปัจจุบันมีรายงานการวิจัยที่พบว่าอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงที่เกิดจากยาบางชนิดมีความสัมพันธ์สูงกับลักษณะทางพันธุกรรมของยีน human leukocyte antigen (HLA) ของผู้ป่วย ซึ่งความรู้ที่ได้จากการค้นพบดังกล่าวสามารถนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกเพื่อตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาบางชนิดได้ ทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากยิ่งขึ้น รวมทั้งลดอัตราการพิการ หรือสูญเสียชีวิตที่เกิดขึ้นจากการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงเหล่านั้นด้วย

**คำสำคัญ:** Cutaneous adverse drug reactions, Human Leukocyte Antigen (HLA), Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug rash with eosinophilia systemic symptoms (DRESS) or hypersensitivity syndrome (HSS)

Cutaneous adverse drug reactions are the most common adverse drug reactions which range from mild forms such as rash or urticaria to severe life-threatening forms such as Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) or hypersensitivity syndrome (HSS). It has been reported that severe cutaneous adverse drug reactions from certain drugs are highly associated with the patient's human leukocyte antigens (HLA) genotypes. To date, the knowledge obtained from these discoveries can be applied in clinic for screening of patients who may be at risk of severe cutaneous adverse drug reactions caused by certain drugs. This genetic test may help to increase drug safety as well as decrease morbidity and mortality from these severe cutaneous adverse drug reactions.

**Keywords:** Cutaneous adverse drug reactions, human leukocyte antigen (HLA), Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug rash with eosinophilia systemic symptoms (DRESS) or hypersensitivity syndrome (HSS).

---

ศรีนครินทร์เวชสาร 2556; 28(1): 120-30 • Srinagarind Med J 2013; 28(1): 120-30

---

\*Corresponding Author: Wichitra Tassaneeyakul, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen Tel./Fax. 043-348397 E-mail: wichitt@kku.ac.th

## บทนำ

อาการแพ้ยาทางผิวหนัง (cutaneous drug reaction) จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction) ที่พบบ่อยที่สุด ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผิวหนังเป็นอวัยวะที่สำคัญที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย รวมทั้งยังสามารถเมแทบอลิซึมยาหรือสารเคมีต่าง ๆ ได้ดีด้วย โดยทั่วไปอาการแพ้ยาทางผิวหนังมักเป็นผลจากภาวะภูมิไวเกินจากยา (drug hypersensitivity) หรือที่รู้จักกันทั่วไปว่า “การแพ้ยา (drug allergy)” ซึ่งส่วนใหญ่มักไม่สามารถคาดคะเนได้ล่วงหน้าว่าจะเกิดกับผู้ป่วยรายใดถึงแม้ว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการแพ้ยาจะค่อนข้างต่ำ แต่ก็จัดว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ต้องเฝ้าระวัง เพราะอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ปัจจุบันมีการค้นพบว่าอาการแพ้ยาทางผิวหนังที่เกิดจากยาบางชนิดมีความสัมพันธ์สูงกับลักษณะทางพันธุกรรมของยีน human leukocyte antigen (HLA) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า major histocompatibility complex (MHC) ของผู้ป่วย และ

การตรวจยีน HLA ในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนสั่งจ่ายยาจะสามารถช่วยป้องกันการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเหล่านี้ได้ บทความนี้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจถึงบทบาทของ HLA กับอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง โดยรวบรวมทั้งความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง ปัญหาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงในประเทศไทย รวมทั้งองค์ความรู้ใหม่ ๆ เกี่ยวกับบทบาทของ HLA กับอาการแพ้ยาทางผิวหนังจากยาหลายชนิดที่มีรายงานในปัจจุบัน

### 1. ภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา (drug hypersensitivity reaction)

ภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา หรือการแพ้ยา เป็นปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ตอบสนองต่อยาซึ่งเป็นสารแปลกปลอมที่ได้รับเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งสามารถแบ่งตามกลไกการกระตุ้นผ่านระบบภูมิคุ้มกันตามเกณฑ์ของ Gell & Coomb ได้เป็น 4 ชนิดใหญ่ ๆ<sup>1,2</sup> (ตารางที่ 1)

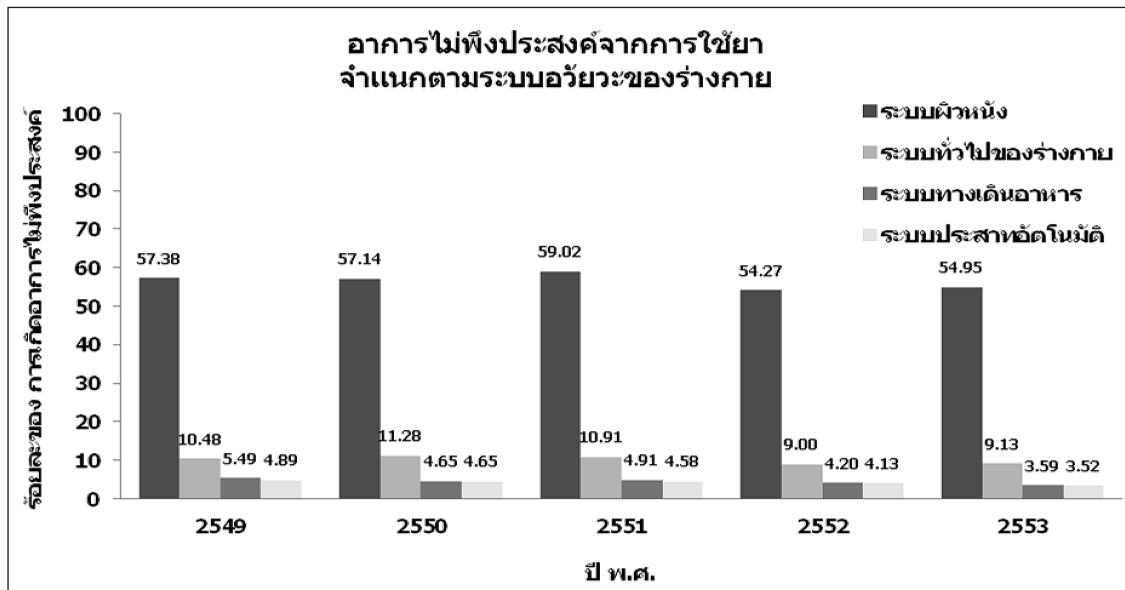
ตารางที่ 1 ชนิด กลไก และอาการทางคลินิกของการแพ้ยาตามการจำแนกชนิดของ Gell & Coomb

Immune reaction	Mechanism	Clinical manifestations	Timing of reaction
Type I (IgE-mediated)	Drug-IgE complex binding to mast cells with release of histamine, inflammatory mediators	Urticaria, angioedema, bronchospasm, pruritus, vomiting, diarrhea, anaphylaxis	Minutes to hours after drug exposure
Type II (cytotoxic)	Specific IgG or IgM antibodies directed at drug-hapten coated cells	Hemolytic anemia, neutropenia, thrombocytopenia	Variable
Type III (immune complex)	Tissue deposition of drug-antibody complexes with complement activation and inflammation	Serum sickness, fever, rash, arthralgias, lymphadenopathy, urticaria, glomerulonephritis, vasculitis	1 to 3 weeks after drug exposure
Type IV (delayed, cell-mediated)	MHC presentation of drug molecules to T cells with cytokine and inflammatory mediator release	Allergic contact dermatitis, maculopapular drug rash	2 to 7 days after cutaneous drug exposure

### 2. อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (cutaneous adverse drug reaction)

ถึงแม้ว่าอาการไม่พึงประสงค์จากยาจะมีผลทำให้อาการแสดงทางคลินิกได้หลายรูปแบบ แต่อาการทางผิวหนัง หรืออาการผื่นแพ้ยาเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย

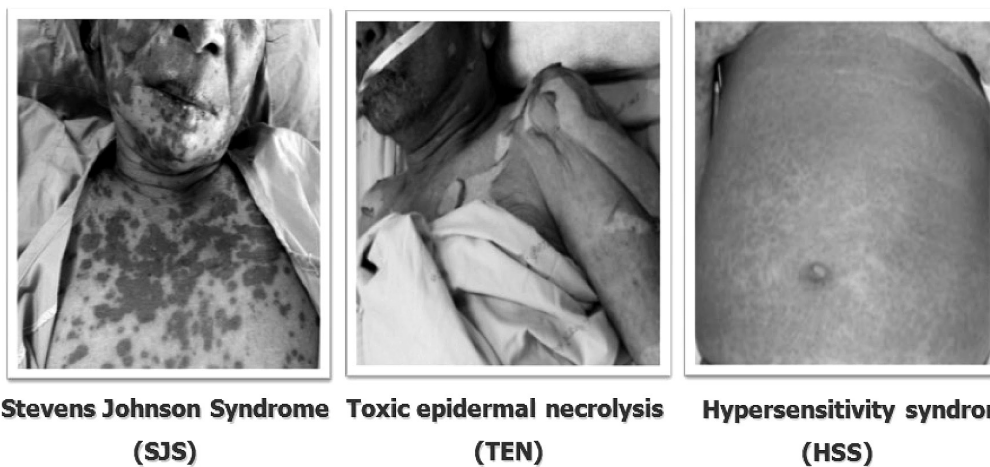
ที่สุด จากรายงานสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในประเทศไทยของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข พบการแพ้ยาทางผิวหนังสูงถึงร้อยละ 50-60 ของอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่มีรายงาน<sup>2</sup> (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกาย (ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข)<sup>2</sup>

โดยอาการทางผิวหนังมีตั้งแต่อาการไม่รุนแรง เช่น ผื่น (rash), ผื่นลมพิษ (urticaria), erythema multiforme (EM), fixed drug eruption จนถึงขั้นมีอาการรุนแรง เช่น Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ drug rash with eosinophilia and systemic

symptoms (DRESS)/hypersensitivity syndrome (HSS) สำหรับ SJS, TEN และ HSS (รูปที่ 2) จัดเป็นการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง ซึ่งมีอาการทางคลินิกที่สำคัญ ดังต่อไปนี้



รูปที่ 2 การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงแบบ SJS, TEN และ HSS

### 3.1 Stevens-Johnson syndrome (SJS)<sup>3-7</sup>

การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดนี้ถูกรายงานขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ.1922 โดย A.M. Steven และ S.G. Johnson โดยทั่วไปอาการแพ้ยาที่เกิดขึ้นมักได้แก่ อาการไข้ ผื่นขึ้นทั่วตัว โดยผื่นที่เกิดขึ้นมีลักษณะคล้าย erythema multiforme รวมทั้งมีการอักเสบที่บริเวณเยื่ออวัยวะต่าง ๆ เช่น เยื่อบุตา เยื่อบุช่องปาก ร่วมด้วย ซึ่งการแพ้ยาลักษณะนี้ปัจจุบันถูกเรียกชื่อตามชื่อสกุลของกุมารแพทย์ทั้งสองท่านนี้<sup>5-7</sup>

โดยทั่วไป SJS ที่พบในผู้ป่วยอาจมีความรุนแรงแตกต่างกันหลายระดับ ในระยะเริ่มต้นผู้ป่วยมักมีอาการคล้ายไข้หวัด เช่น มีไข้หนาวสั่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ไอ เจ็บคอ ปวดเมื่อยตามตัว นำมาก่อนโดยอาการเหล่านี้อาจเกิด 1-12 สัปดาห์หลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ จากนั้นผู้ป่วยจะมีผื่นปรากฏขึ้นที่ผิวหนังบริเวณใบหน้า ลำตัว แขน และขา โดยผื่นในระยะแรกจะมีลักษณะเป็นแบบ maculopapular rash ต่อมารอยโรคบางส่วนจะมีตุ่มน้ำเกิดขึ้นตรงกลางคล้ายเป้าฝักยิง (target lesion) หรือกลายเป็นตุ่มน้ำใหญ่ ๆ (bulla formation) ในบางบริเวณผื่นที่เกิดขึ้นนี้อาจเกิดการตายของเซลล์ชั้นหนังกำพร้าเป็นผลทำให้ผิวหนังหลุดลอก พื้นที่ของผิวหนังที่ถูกทำลายโดยทั่วไปมักไม่เกินร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวหนังทั้งหมดของร่างกาย นอกจากนี้ยังพบภาวะเยื่ออวัยวะอักเสบตั้งแต่ 2 บริเวณขึ้นไป เช่น เยื่อบุตา (conjunctivitis), กระจกตา (keratitis), กระจกตาเป็นแผล (corneal ulcer), เยื่อบุภายในช่องปาก, เยื่ออวัยวะสืบพันธุ์, เยื่อทางเดินปัสสาวะ หรือ เยื่อรอบทวารหนัก นอกจากนี้แล้ว SJS ยังอาจทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนของอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายหลายระบบ ที่พบบ่อยได้แก่ การติดเชื้อที่ผิวหนัง การติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ เลือดออกในทางเดินอาหาร โดยทั่วไปผู้ป่วย SJS หากมีอาการรุนแรงน้อย สามารถรักษาให้หายเป็นปกติได้ภายในเวลา 2-3 สัปดาห์ แต่หากมีอาการรุนแรงมากอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นผลมาจากโรคแทรกซ้อนที่กล่าวข้างต้น

### 3.2 Toxic epidermal necrolysis (TEN)<sup>3-7</sup>

ผื่นแพ้ยาชนิดนี้พบไม่บ่อยเท่า SJS แต่มีความรุนแรงมากกว่า โดยทั่วไปผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบ TEN จะมีอาการคล้ายคลึงกับการแพ้ยาแบบ SJS มาก ผู้ป่วยมักมีอาการคล้ายไข้หวัดนำมาก่อน จากนั้นจะมีอาการปวด หรือแสบ

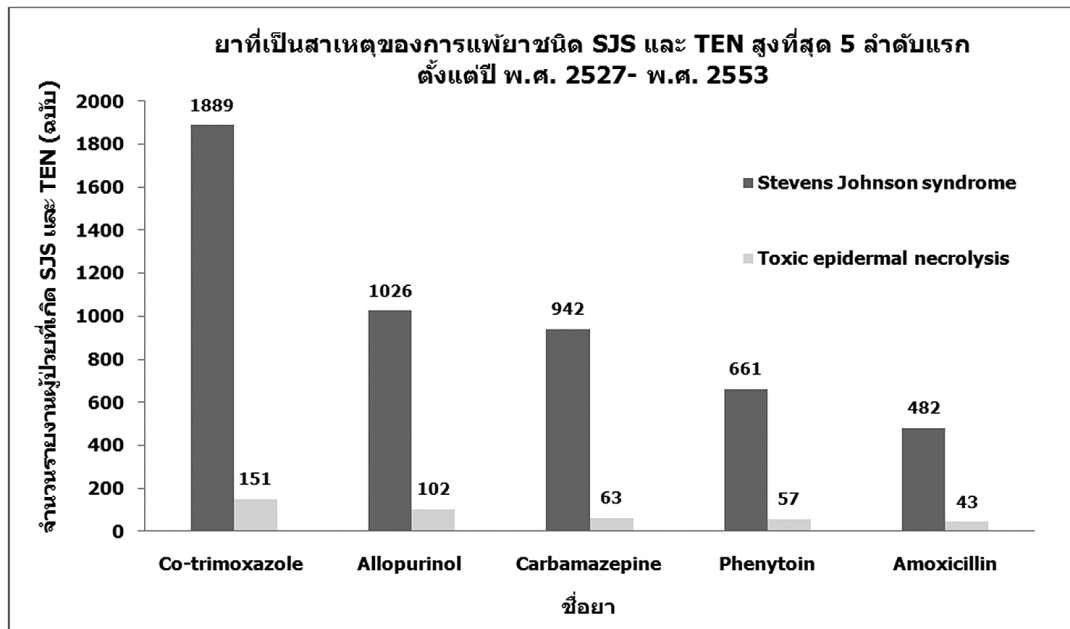
ร้อนบริเวณผิวหนัง ต่อมาจะปรากฏผื่นขึ้นบนผิวหนัง จากนั้นผื่นจะขยาย ลุกลามออกเป็นบริเวณกว้างอย่างรวดเร็วไปทั่วร่างกาย ผื่นที่เกิดขึ้นจะเปลี่ยนเป็นสีคล้ำในเวลาต่อมา เนื่องจากมีการตายของผิวหนังชั้นหนังกำพร้าอย่างเฉียบพลันเป็นผลทำให้ผิวหนังกลายเป็นตุ่มพองคล้ายน้ำร้อนลวก และเกิดการหลุดลอกเป็นบริเวณกว้าง ทำให้ร่างกายขาดผิวหนังปกคลุมเป็นผลทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย โดยบริเวณที่เกิดผื่นจะมีผิวหนังหลุดลอกมากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวหนังทั้งหมดของร่างกาย นอกจากนี้ยังมักพบภาวะเยื่ออวัยวะอักเสบตั้งแต่ 2 บริเวณขึ้นไป เช่นเดียวกับที่พบใน SJS ด้วย โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีการแพ้ยาแบบ TEN มักมีอาการรุนแรง และมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า SJS ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยเกิดลักษณะอาการผิวหนังถูกทำลายและมีการหลุดลอกของผิวหนังร้อยละ 10-30 ของพื้นที่ผิวหนังทั้งหมดของร่างกาย จะถูกจัดเป็น SJS/TEN overlap

### 3.3 Drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome (DRESS) หรือ Hypersensitivity syndrome (HSS)<sup>6, 7</sup>

ผู้ป่วยที่มีการแพ้ยาแบบ DRESS หรือ HSS มักมีอาการสำคัญ 3 อย่าง ได้แก่ มีไข้ เกิดผื่นปรากฏตามผิวหนัง โดยลักษณะผื่นที่พบมีหลากหลายชนิด เช่น exanthema, exfoliative dermatitis, erythema multiforme รวมทั้งมีความผิดปกติของอวัยวะภายในร่างกายอื่น ๆ เช่น ตับอักเสบ ปอดอักเสบ ลำไส้อักเสบ ไตอักเสบ ต่อม้ำเหลืองโต หรือเกิดความผิดปกติของระบบเลือดร่วมด้วย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดอาการดังกล่าวภายใน 1 - 12 สัปดาห์หลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุ

### 3. ยาที่เป็นสาเหตุสำคัญของการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง

จากการรวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ในปี พ.ศ 2527-2553 ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข พบว่ายาที่มีรายงานว่าทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงสูงสุด 5 อันดับแรกในประเทศไทย ได้แก่ co-trimoxazole, allopurinol, carbamazepine, phenytoin และ amoxicillin (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 รายชื่อยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยาชนิด SJS และ TEN สูงที่สุด 5 ลำดับแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527-2553 (ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข)<sup>2</sup>

#### 4. ลักษณะทางพันธุกรรมของ Human Leukocyte Antigen (HLA)

ในอดีตที่ผ่านมาเราไม่สามารถทราบล่วงหน้าได้ว่าผู้ป่วยรายใดจะเกิดการแพ้ยาบ้าง ทราบแต่เพียงว่าการแพ้ยาบางชนิดเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมของผู้ป่วย ดังนั้นผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวที่เคยแพ้ยาจะมีความเสี่ยงสูงที่จะแพ้ยาเหล่านั้น ปัจจุบันมีรายงานการวิจัยที่พบว่าการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงแบบ SJS, TEN หรือ HSS มีความสัมพันธ์สูงกับลักษณะทางพันธุกรรมของยีน Major Histocompatibility Complex (MHC) หรือ Human Leukocyte Antigen (HLA)<sup>8</sup>

MHC หรือ HLA เป็นกลุ่มยีนที่อยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 โดยยีนกลุ่มนี้ทำหน้าที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีน HLA ที่ทำหน้าที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ยีนกลุ่มนี้ถูกค้นพบครั้งแรกบนผิวเซลล์ของเม็ดเลือดขาวของมนุษย์ นอกจากนี้แล้ว HLA ยังเป็นกลุ่มยีนที่มีรูปแบบพันธุกรรมที่หลากหลาย (genetic polymorphism) โดยที่แต่ละบุคคลจะมีรูปแบบพันธุกรรมของยีนนี้แตกต่างกัน เป็นผลให้มีการแสดงออกของยีน HLA แตกต่างกันด้วย โดยทั่วไปการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของยีน HLA จะเป็นแบบ co-dominant ยีน HLA สามารถแบ่งเป็นกลุ่ม (class) ใหญ่ ๆ ได้ 3 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

HLA Class I มีขนาดประมาณ 2,000 kb ประกอบด้วย 3 loci ได้แก่ HLA-A, HLA-B และ HLA-C โปรตีน HLA กลุ่มนี้พบบนผิวเซลล์ทุกชนิดที่มีนิวเคลียส ทำหน้าที่ในการนำเสนอแอนติเจนที่พบในเซลล์ (intracellular antigen) ให้แก่ CD8+ cytotoxic T lymphocyte

HLA Class II มีขนาดประมาณ 1,000 kb ประกอบด้วย 3 loci ได้แก่ HLA-DR, HLA-DP และ HLA-DQ โปรตีน HLA กลุ่มนี้พบเฉพาะในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เช่น B lymphocyte, macrophage, dendritic cell และ activated T lymphocyte ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนที่ได้จากภายนอกเซลล์ (exogenous antigen) ให้แก่ CD4+ T helper cell

HLA Class III มีขนาดประมาณ 1,000 kb ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์โปรตีนหลายชนิดที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ เช่น complements C2, C4, factor B, tumor necrosis factor-alpha (TNF -alpha), lymphotoxin และ heat shock protein

#### 5. กลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาทางผิวหนัง

ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ได้ตั้งสมมุติฐานขึ้นมาหลายสมมุติเพื่ออธิบายกลไกที่ยาสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่เป็นผลทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาชนิดที่เกิดขึ้นช้า (delayed drug hypersensitivity reaction) เช่น การแพ้ยาทางผิวหนัง จากข้อมูลการวิจัยในปัจจุบัน พบว่า

การแพ้ยาชนิดที่เกิดขึ้นซ้ำนี้ เป็นผลจากการที่ CD4+ และ CD8+ T cell สามารถจับกับโมเลกุลของยาผ่าน T cell receptor (TCR) เป็นผลทำให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ต้องอาศัย HLA หรือ MHC (MHC-dependent pathway) โดยโครงสร้างของยาที่ทำหน้าที่เป็นแอนติเจนหรือ antigenic determinant ที่จะสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะ (specific antibody) ต่อยาได้นั้น อาจเป็นโครงสร้างทั้งโมเลกุล หรือเพียงส่วนใดส่วนหนึ่งของโมเลกุลยาก็ได้ ซึ่งกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาชนิดนี้ในปัจจุบันมี 2 สมมติฐานใหญ่ ๆ ได้แก่

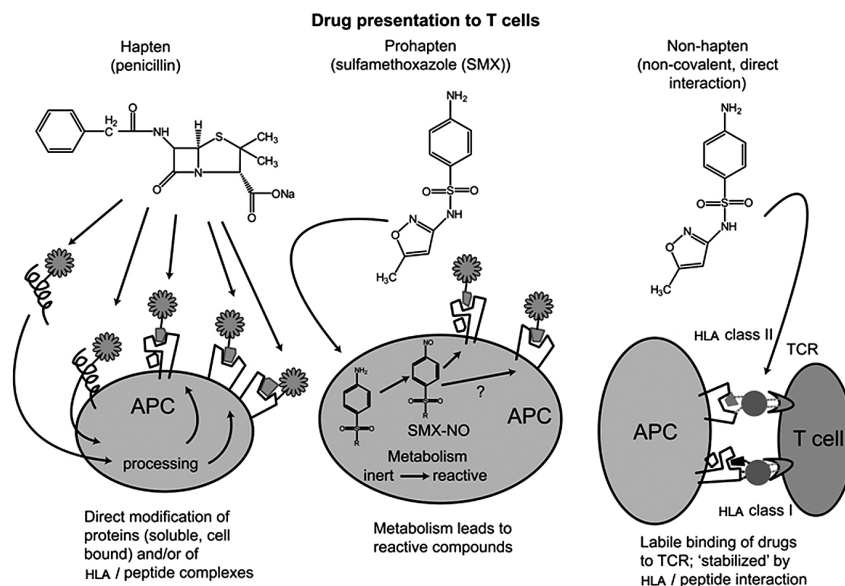
**5.1 Hapten และ prohapten concept<sup>10</sup>**

โดยทั่วไปยาที่สามารถทำหน้าที่เป็นแอนติเจนกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้จะต้องมีขนาดโมเลกุลค่อนข้างใหญ่ (มากกว่า 1,000 ดาลตันขึ้นไป) สำหรับยาบางชนิดที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก ๆ เช่น ยากลุ่ม penicillin จะทำหน้าที่เป็นแอนติเจนโดยตรงไม่ได้ แต่จะทำหน้าที่เป็น "hapten" ที่จะต้องไปจับกับสารที่มีโมเลกุลใหญ่ ๆ ภายในเซลล์ เช่น โปรตีนที่อยู่ภายในหรือภายนอกเซลล์ โดยอาศัยพันธะโควาเลนต์ (covalent bond) นอกจากนี้ยาบางชนิด เช่น sulfamethoxazole จะทำหน้าที่เป็น pro-hapten เพราะไม่สามารถจับกับโปรตีนของเซลล์ได้โดยตรง จำเป็นต้องถูกเมแทบอลิซึมให้อยู่ในรูปของเมแทบอลิต์ที่ว่องไวก่อน (sulphamethoxazole-nitroso) จึงจะสามารถจับกับโปรตีนของเซลล์ได้ จากนั้น hapten-carrier complex ที่เกิดขึ้นนี้จะถูกนำเข้าสู่ proteasome ของ antigen presenting

cell เพื่อย่อยให้เล็กลงโดยเอนไซม์ proteinases กลายเป็น immunogenic peptide ที่มีขนาดเล็กประมาณ 8-24 amino acid จากนั้น peptide-hapten conjugate ที่เกิดขึ้นนี้จะถูกนำเข้าสู่ endoplasmic reticulum (ER) และเข้าจับกับ HLA molecule และถูกนำไปเสนอสู่ผิวเซลล์ (รูปที่ 4) จากนั้นจึงเกิดปฏิกิริยาระหว่าง T-cell receptor (TCR) และแอนติเจน (โมเลกุลของยาหรือเมแทบอลิต์ของยา) ที่จับอยู่กับ HLA เป็นผลทำให้ T cells มีการแบ่งตัว (clonal expansion) และพัฒนา (differentiation) ไปเป็น T-inducer/-helper (TH) cell หรือกลายเป็น T-killer/-suppressor cell นอกจากนี้แล้วแอนติเจนที่จับอยู่บน MHC นี้ยังอาจถูกนำไปเสนอสู่ immature B cell และเมื่อมีการหลั่งสาร cytokine ต่าง ๆ ออกจาก TH cell จะทำให้ immature B cell เกิดการแบ่งตัวและพัฒนาไปเป็น mature B cell และ plasma cell ที่สามารถสังเคราะห์แอนติบอดีได้ เมื่อผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้เข้าไปอีกครั้งก็จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันนี้เป็นผลทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาเกิดขึ้น

**5.2 P-i concept (Pharmacological interaction of drugs with immune receptors)<sup>11</sup>**

สมมติฐานนี้เชื่อว่ายาหรือเมแทบอลิต์ของยาสามารถจับกับ TCR ของ T cell ได้โดยตรงโดยอาศัยพันธะอื่นที่ไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ (non-covalent bond) โดยที่ไม่จำเป็นต้องจับกับโปรตีนของเซลล์ก่อน เป็นผลทำให้เกิดการกระตุ้น T cell ที่ต้องอาศัยโมเลกุล HLA ร่วมด้วย ทำให้เกิดสาร cytokine ต่าง ๆ ออกมา เป็นผลทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาเกิดขึ้น ปัจจุบันพบว่า TCR มีมากกว่า 1,000 ชนิด



รูปที่ 4 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาชนิดที่เกิดขึ้นซ้ำ<sup>12</sup>

## 6. ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมของยีน HLA กับการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง

จากรายงานการวิจัยในปีปัจจุบันพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยาทางผิวหนังของยาหลายชนิด ซึ่งในที่นี้จะขอสรุปข้อมูลสำคัญที่ได้จากงานวิจัยเหล่านั้น ดังต่อไปนี้

### 6.1 ความสัมพันธ์ของยีน HLA-B\*5801 กับการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา allopurinol

Allopurinol เป็นยาลดกรดยูริกที่นิยมใช้รักษาโรคเกาต์ (gout) หรือใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการที่เลือดมีระดับกรดยูริกสูง Hung และคณะได้ศึกษาความสัมพันธ์ของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA กับการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา allopurinol ในผู้ป่วยชาวจีนเชื้อสายฮั่น โดยแบ่งเป็น SJS จำนวน 13 ราย, SJS/TEN overlap จำนวน 5 ราย, TEN จำนวน 3 ราย, HSS จำนวน 30 ราย และผู้ป่วยที่ใช้ยา allopurinol แต่ไม่มีอาการแพ้จำนวน 135 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจาก allopurinol ทุกราย (ร้อยละ 100) มียีน HLA-B\*5801 ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้แต่ไม่มีอาการแพ้ โดยผู้ที่มียีน HLA-B\*5801 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN จากการใช้ยา allopurinol สูงถึง 580 เท่า<sup>26</sup> นอกจากนี้จากรายงานการวิจัยผู้ป่วยชาวยุโรป พบว่ามีเพียงร้อยละ 55 ของผู้ป่วยที่เกิด SJS/TEN จากยา allopurinol ที่มียีน HLA-B\*5801 ร้อยละ 55 และผู้ป่วยชาวยุโรปที่มียีน HLA-B\*5801 มีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN จากการใช้ยา allopurinol สูงถึง 80 เท่า<sup>27</sup>

สำหรับประเทศไทย ผู้เขียนและคณะได้ศึกษาผู้ป่วยชาวไทย ที่เกิด SJS/TEN จากยา allopurinol จำนวน 27 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 100) มียีน HLA-B\*5801 แต่พบยีนนี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีการแพ้ยาเพียง 7 ราย จากจำนวนทั้งหมด 54 ราย (ร้อยละ 12.96) และพบว่าผู้ป่วยที่มียีน HLA-B\*5801 มีความเสี่ยงที่จะเกิดการแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยา allopurinol สูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ถึง 384 เท่า<sup>28</sup>

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าการเกิด SJS/TEN จากการใช้ยา allopurinol มีความสัมพันธ์กับยีน HLA-B\*5801 สูงมาก ดังนั้นยีน HLA-B\*5801 น่าจะมีประโยชน์ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา allopurinol

### 6.2 ความสัมพันธ์ของยีน HLA-B\*1502 กับการแพ้ยาทางผิวหนังจากยา carbamazepine (CBZ)

CBZ เป็นยาที่ใช้รักษาอาการชักจากผู้ป่วยโรคลมชัก (epilepsy) และระงับอาการปวดปลายประสาท (neuralgia)

ยานี้จัดเป็นยาสำคัญอันดับต้น ๆ ที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงที่พบได้ในประชากรหลาย ๆ ประเทศ และจากรายงานของ World Health Organization Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) พบว่าประเทศไทยเป็นประเทศที่มีรายงานการเกิด SJS/TEN จาก CBZ สูงเป็นอันดับหนึ่งของโลก<sup>13</sup>

ในปี ค.ศ. 2004 Chung และคณะได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA กับการเกิด SJS จากการใช้ยา CBZ ในผู้ป่วยชาวจีนฮั่น จำนวน 44 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เกิด SJS ทุกราย มียีน HLA-B\*1502 (ร้อยละ 100) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา CBZ แต่ไม่เกิด SJS พบยีนนี้เพียง 3 ใน 101 ราย (ร้อยละ 2.97) และพบว่าผู้ป่วยที่มียีน HLA-B\*1502 มีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN เมื่อมีการใช้ยา CBZ สูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ถึง 2,504 เท่า<sup>14</sup> และจากการศึกษาต่อมาโดยคณะนักวิจัยชุดนี้พบว่าเฉพาะยีนที่อยู่ใน HLA locus เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN โดยการแพ้ยาแบบ SJS/TEN จาก CBZ ไม่มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางพันธุกรรมของยีนอื่น ๆ เช่น tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), heat shock protein และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยา CBZ ผู้ป่วยที่มียีน HLA-B\*1502 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN จากการใช้ยา CBZ สูงถึง 1,357 เท่า แต่ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B\*1502 ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังแบบ maculopapular eruption หรือ hypersensitivity syndrome<sup>15</sup> อย่างไรก็ตามการวิจัยในประชากรชาวอังกฤษ และญี่ปุ่นกลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA-B\*1502 กับ SJS/TEN ที่เกิดจากยา CBZ<sup>16-18</sup> แต่พบว่ายีน HLA-A\*3101 จะมีความสัมพันธ์สูงกับการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ในประชากรกลุ่มนี้<sup>17,18</sup>

สำหรับประเทศไทย Lochareonkul และคณะ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของยีน HLA-B\*1502 กับการเกิด SJS จากการใช้ยา CBZ ในผู้ป่วย SJS จำนวน 6 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายมียีน HLA-B\*1502 โดยผู้ป่วยที่มียีน HLA-B\*1502 มีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ สูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ถึง 25.5 เท่า และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA-B\*1502 กับการเกิด maculopapular eruption<sup>19</sup> ต่อมาผู้เขียนและคณะได้ศึกษาความสัมพันธ์ของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA กับการเกิด SJS/TEN จากการใช้ยา CBZ ในผู้ป่วยชาวไทย จำนวน 42 ราย พบยีน HLA-B\*1502 ในผู้ป่วย SJS/TEN จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 88.10) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา CBZ แต่ไม่เกิด SJS/TEN พบยีน HLA-B\*1502 เพียง 5 ราย (ร้อยละ 11.90) ผู้ที่มียีน HLA-B\*1502 มีความเสี่ยงที่จะเกิดการแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากการใช้ยา CBZ สูงกว่า

ผู้ที่ไม่มียีนนี้ถึง 54.76 เท่า<sup>20</sup> ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา CBZ เพื่อระงับอาการปวดปลายประสาท<sup>21</sup>

ปัจจุบันมีรายงานความสัมพันธ์ของยีน HLA-B\*1502 กับการเกิด SJS/TEN ในประชากรของประเทศแถบเอเชียอื่น ๆ ด้วย<sup>22</sup> จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่ายีน HLA-B\*1502 มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ เฉพาะในผู้ป่วยชาวเอเชียบางประเทศเท่านั้น ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ป่วยชาวยุโรป และชาวญี่ปุ่น แสดงให้เห็นว่า เชื้อชาติ (ethnicity) ของประชากรน่าจะมีผลกับความสัมพันธ์ดังกล่าว หรืออาจจะมียีนอื่นที่มี linkage disequilibrium กับยีน HLA-B\*1502 ที่ก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบ SJS/TEN จากการใช้ยา CBZ ด้วย นอกจากนี้ยังเป็นที่น่าสนใจว่าประชากรในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จะมีความถี่แอลลีล (allele frequency) ของยีน HLA-B\*1502 สูงกว่าประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงเหนือ หรือชาวคอเคเซียน ดังนั้นยีน HLA-B\*1502 น่าจะมีประโยชน์ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ก่อนที่แพทย์จะสั่งจ่ายเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงของยา CBZ ในประชากรประเทศเหล่านี้ ในปลายปี ค.ศ. 2007 คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้สั่งให้มีการปรับปรุงฉลากยา CBZ ใหม่ โดยให้มีการระบุข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของยีน HLA-B\*1502 กับความเสี่ยงในการเกิด SJS/TEN และระบุว่าผู้ป่วยที่เป็นชาวเอเชีย หรือมีบรรพบุรุษเป็นชาวเอเชียควรได้รับการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 ก่อนที่จะได้รับยา CBZ เพื่อป้องกันการเกิด SJS/TEN<sup>23,24</sup> สำหรับประเทศไทย บริษัทในวาร์ตีส (ประเทศไทย) ที่เป็นผู้แทนจำหน่ายยา CBZ ภายใต้ชื่อการค้า Tegretol ได้จัดทำเอกสารกำกับฉลากภาษาไทยที่มีข้อมูลของยีน HLA-B\*1502 และการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงบนคำเตือนและข้อควรระวังของยาด้วย

นอกจากนี้ยังพบว่า การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงแบบ SJS จากยา oxcarbamazepine ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับ CBZ จะเกี่ยวข้องกับยีน HLA-B\*1502 ด้วย<sup>25</sup>

### 6.3 ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B\*1502 กับการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา phenytoin

Phenytoin (PHT) เป็นยากันชักที่มีสูตรโครงสร้างเคมีเป็นแบบวงแหวนเช่นเดียวกับ CBZ จากข้อมูลเชิงระบาดวิทยาพบว่าผู้ป่วยบางรายที่แพ้ยา CBZ มีโอกาสที่จะเกิดการแพ้ยา PHT ได้ด้วย จากรายงานเบื้องต้น ในผู้ป่วยชาวจีนและชาวไทยที่แพ้ยา PHT แบบ SJS จำนวน 5 ราย พบว่าทุกรายมียีน HLA-B\*1502<sup>13,29</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษาต่อมาใน

ผู้ป่วยชาวจีนอื่นพบว่า มีเพียงร้อยละ 30.8 ของผู้ป่วยที่แพ้ PHT แบบ SJS/TEN (8 ใน 26 ราย) เท่านั้นที่มียีน HLA-B\*1502 โดยผู้ที่มียีน HLA-B\*1502 มีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN สูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ถึง 5 เท่า<sup>30</sup> สำหรับผลการศึกษาในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น<sup>31</sup> และชาวไทย<sup>32</sup> ที่เกิด SJS/TEN จากยา PHT ไม่พบว่ายีน HLA-B\*1502 มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จาก PHT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 6.4 ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA กับ การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยากันชักอื่น ๆ

Phenobarbital (PNB) และ lamotrigine (LMG) เป็นยากันชักที่มีสูตรโครงสร้างเคมีเป็นแบบวงแหวนเช่นเดียวกับ CBZ จากรายงานผู้ป่วยชาวจีนอื่นจำนวน 1 รายที่แพ้ยา PNB แบบ TEN พบว่ามียีน HLA-B\*1502<sup>29</sup> แต่จากรายงานผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่แพ้ยา PNB แบบ SJS หรือ TEN จำนวน 3 ราย พบว่าไม่มีรายใดมียีน HLA-B\*1502<sup>15</sup> สำหรับ LMG ผลการศึกษาในผู้ป่วยชาวจีนอื่นไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA-B\*1502 กับการแพ้ยา LMG แบบ SJS/TEN<sup>30</sup> และผลการศึกษาในประชากรชาวยุโรปเมื่อเร็ว ๆ นี้ พบว่าผู้ป่วยที่มียีน HLA-B\*3801 มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยา LMG แบบ SJS/TEN สูงถึง 4.7 เท่า<sup>27</sup>

### 6.5 ความสัมพันธ์ของยีน HLA-B\*5701 กับการแพ้ยาทางผิวหนังจากยา abacavir

Abacavir เป็นยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor ที่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ การเกิดผื่น จากการศึกษาดูโดย Mallal และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มียีน HLA-B\*5701 มีความเสี่ยงต่อการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังจากยา abacavir สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มียีนนี้ถึง 117 เท่า<sup>33</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าการแพ้ยา abacavir มีความสัมพันธ์กับ HLA-DRB1\*0701 และ HLA-DQ3 อีกด้วย โดยผู้ที่มียีน HLA-B\*5701, HLA-DRB1\*0701 และ HLA-DQ3 ร่วมกันมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดการแพ้ยาจากยา abacavir สูงถึง 822 เท่า<sup>33</sup> ผลการวิจัยนี้สอดคล้องกับผลการวิจัยของ Hetherington และคณะ<sup>34</sup>

เช่นเดียวกับยา CBZ ความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA-B\*5701 กับการแพ้ยาทางผิวหนังจากยา abacavir พบเฉพาะในประชากรชาวคอเคเซียนเท่านั้น ไม่พบความสัมพันธ์ของยีน HLA-B\*5701 กับการเกิดการแพ้ยาจากยา abacavir ในผู้ป่วยเชื้อชาติ Hispanics<sup>35</sup> ปัจจุบันข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA-B\*5701 กับการแพ้ยาทางผิวหนังของยา abacavir จะถูกระบุไว้ชัดเจนในเอกสารกำกับ นอกจากนี้คณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้



ทำการตรวจยีน HLA-B\*5701 เพื่อคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดการแพ้ยานี้ด้วย

### 6.6 ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B\*3505 กับอาการแพ้ยาทางผิวหนังจากยา nevirapine

Nevirapine เป็นยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัส เอชไอวี ในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ที่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ การเกิดผื่น ซึ่งมักจะเกิดในช่วง 4-6 สัปดาห์แรกของการรักษา และมีโอกาสเกิดเพิ่มขึ้นถ้าใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสอื่น ๆ จากรายงานการศึกษาเบื้องต้นพบว่า ยีน HLA-DRB1\*0101 น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยา nevirapine ในผู้ป่วยชาวออสเตรเลีย<sup>36</sup> แต่เมื่อศึกษาในประชากรชาว Sardinian พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน แต่มีความสัมพันธ์กับยีน HLA-C8 และ HLA-B14<sup>37</sup> จากการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส เอชไอวี ชาวไทย พบว่าผู้ที่มียีน HLA-B\*3505 มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยาทางผิวหนังจากยา nevirapine สูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ถึง 30 เท่า<sup>38</sup>

### 6.7 ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA กับยา sulfonamide

Sulfonamide เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อหลายชนิด ในปี ค.ศ. 1976-1985 มีรายงานการศึกษา ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA กับอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงแบบ TEN จากยากลุ่ม sulfonamide ในผู้ป่วยชาวฝรั่งเศส จำนวน 13 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายมียีน HLA-DR\*7 และพบยีน HLA-A\*29 และ HLA-B\*12 ในผู้ป่วยจำนวน 6 และ 10 ราย ตามลำดับ<sup>39</sup>

จากการศึกษาในผู้ป่วยชาวยุโรปที่เกิด SJS/TEN จากยา sulfamethoxazole จำนวน 25 ราย พบว่าร้อยละ 16 ของผู้ป่วยมียีน HLA-B\*3801 ซึ่งสูงกว่าความถี่ของแอลลีลนี้ในประชากรชาวยุโรปทั่วไป (ร้อยละ 4.3) และผู้ป่วยที่มียีน HLA-B\*3801 มีความเสี่ยงที่จะเกิด SJS/TEN จากยา sulfamethoxazole สูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ถึง 4.3 เท่า<sup>27</sup> จากรายงานผู้ป่วยในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่เกิด SJS/TEN จากยา methazolamide จำนวน 4 ราย พบว่า 3 ราย มียีน HLA-B\*59<sup>40</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยชาวเกาหลีที่แพ้ยา acetazolamide แบบ SJS 1 ราย มียีน HLA-B\*59 ด้วย<sup>41</sup>

## สรุป

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงแบบ SJS/TEN เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการเจ็บป่วย และเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ข้อมูลจากการวิจัยในปัจจุบันพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA มีความสัมพันธ์สูงกับการแพ้ยาทางผิวหนังชนิด

รุนแรง จากยาหลายชนิด แต่อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่าความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA กับอาการแพ้ยาทางผิวหนังของยาเหล่านี้ จะมีความจำเพาะกับชนิดของยาที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการแพ้ยา เชื้อชาติของผู้ป่วย รวมทั้งมีความจำเพาะกับชนิดของอาการแพ้ยาทางผิวหนังที่เกิดขึ้นด้วย ยีน HLA น่าจะสามารถนำมาใช้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา โดยเฉพาะ SJS/TEN จากยาบางชนิด เช่น CBZ, allopurinol และ abacavir เพื่อช่วยให้แพทย์หรือเภสัชกรสามารถทำนายการแพ้ยาได้ล่วงหน้า ทำให้การรักษาผู้ป่วยมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังเป็นการลดภาระค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รวมทั้งลดอัตราการสูญเสียชีวิตที่อาจจะเกิดจากการใช้ยาได้ด้วย

## กิตติกรรมประกาศ

ผลงานนี้ได้รับการสนับสนุนจาก โครงการส่งเสริมการวิจัยในอุดมศึกษาและการพัฒนามหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ ของสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา ผ่านศูนย์ความเป็นเลิศทางการวิจัยด้านสุขภาพที่จำเพาะของประชากรในประเทศคอนูภาคลุ่มน้ำโขง มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## เอกสารอ้างอิง

1. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol* 2003; 24:376-9.
2. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2553 (Spontaneous report of adverse drug reaction 2010). กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิคดีไซน์; 2553.
3. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:39.
4. Martin T, Li H. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J* 2008; 121:756-61.
5. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23:171-81.
6. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209:123-9.
7. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-85.
8. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet* 2009; 54:15-39.



34. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359:1121-2.
35. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004; 5:203-11.
36. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1\*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS* 2005; 19:97-9.
37. Littera R, Carcassi C, Masala A, Piano P, Serra P, Ortu F, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS* 2006; 20:1621-6.
38. Chantarangsu S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Manosuthi W, et al. HLA-B\*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19:139-46.
39. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123:1171-3.
40. Shirato S, Kagaya F, Suzuki Y, Joukou S. Stevens-Johnson syndrome induced by methazolamide treatment. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:550-3.
41. Her Y, Kil MS, Park JH, Kim CW, Kim SS. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J Dermatol* 2011; 38:272-5.

