

ยีน HLA-B*58:01 สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงที่เกิดจากยาอัลโลพูรินอลในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอุดรธานี

อุษณีย์ คุณากรศิริ¹, ปริญา คนยง¹, ธัชฉัตร กองพันธ์², สุภณิดา กว่างสุขสถิตย³, ศิริมาศ กาญจนาวาศ², วิจิตรา ทศนียกุล²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม และ³กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี, ²ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

HLA-B*58:01 Genotype is Associated with Risk of Severe Cutaneous Reactions Induced by Allopurinol in Patients Admitted in Udonthani Hospital

Usanee Khunakornsiri¹, Parinya Konyoung¹, Thachanan Kongpan², Supanida Kwangsukstid³, Sirimas Kanjanawart², Wichittra Tassaneeyakul²

¹Pharmacy Unit and ³Department of Medicine, Udon Thani Hospital, ²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

หลักการและวัตถุประสงค์ : ถึงแม้การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา เช่น Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS) จะมีอุบัติการณ์การเกิดค่อนข้างต่ำ แต่อาจส่งผลเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ อัลโลพูรินอล เป็นยาลดกรดยูริกที่นิยมใช้ในการรักษาโรคเกาต์และภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ยานี้จัดเป็นสาเหตุสำคัญของการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงในประเทศไทย การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้มุ่งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B*58:01 กับการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงที่เกิดจากยาอัลโลพูรินอลในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาลอุดรธานี

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยที่แพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาอัลโลพูรินอลแบบ SJS, TEN หรือ DHS จำนวน 23 ราย และผู้ป่วยได้รับยาอัลโลพูรินอล แต่ไม่มีอาการแพ้ยาจำนวน 30 ราย รวบรวมจากโรงพยาบาลอุดรธานี โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำมาศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B*58:01 โดยใช้หลักการ allele-specific polymerase chain reaction และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของยีน HLA-B*58:01 กับ ความเสี่ยงของการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงโดยใช้สถิติ Fisher's exact test

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยที่แพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาอัลโลพูรินอล จำนวน 23 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 21 ราย (ร้อยละ 91.30) มียีน HLA-B*58:01 ในขณะที่พบยีนนี้ในผู้ป่วยที่ทนต่อยาเพียง 1 รายใน 30 ราย (ร้อยละ 3.33) เท่านั้น โดยผู้ป่วยที่มียีน HLA-B*58:01 มีความเสี่ยงที่จะเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิด

Background and Objective : Severe cutaneous adverse drug reactions (SCAR) such as Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS) are rare but life-threatening. Allopurinol is a uric acid lowering drug commonly used for treatment of gouty arthritis and hyperuricemia. This drug has been reported as one of the most common culprit drug for SCAR in Thailand. This study aimed to investigate the relationship between HLA-B*58:01 and allopurinol-induced SCAR in patients who admitted in Udonthani Hospital.

Methods : Twenty-three allopurinol-induced SJS, TEN or DHS patients and 30 allopurinol-tolerant patients were recruited from Udonthani Hospital. Peripheral blood sample was collected and used for HLA-B*58:01 genotyping using allele-specific polymerase chain reaction technique. Fisher's exact test was used to analyze the association between allopurinol-induced SJS, TEN or DHS and HLA-B*58:01.

Results : Twenty-one (21/23, 91.30%) allopurinol-induced SJS, TEN or DHS patients carried HLA-B*58:01 while only 1 (1/30, 3.33%) of the control group had this allele. The risk of allopurinol-induced SJS, TEN or DHS was significantly higher in the patients with HLA-B*58:01 with an odds ratio (OR) of 304.5 (95% CI 21.56 – 12,968.95, $p < 0.05$).

Conclusions : A strong association between HLA-B*58:01 and allopurinol-induced SJS, TEN or DHS was observed in

รุนแรงจากการใช้ยาอัลโลพูรินอลสูง กว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ถึง 304.5 เท่า (95% ของช่วงความเชื่อมั่น มีค่า 21.56 – 12,968.96, $p < 0.05$).

สรุป : ยีน HLA-B*58:01 มีความสัมพันธ์สูงมากกับการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยาอัลโลพูรินอลในกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยทางพันธุศาสตร์ของยีน HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยชาวไทยก่อนได้รับยาอัลโลพูรินอล จะมีส่วนสำคัญอย่างยิ่งที่จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการแพ้ยาชนิดรุนแรงที่มีอันตราย ถึงแก่ชีวิตนี้ได้

allopurinal-induced SCAR patients who admitted in Udonthani Hospital. Our results suggest that HLA-B*58:01 is a very useful genetic marker for screening Thai patients who may be at higher risk of allopurinol-induced life-threatening SCAR.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2557; 29 (2): 127-132. ♦ Srinagarind Med J 2014 ;29 (2): 127-132.

บทนำ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ และอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ทั้ง ๆ ที่ใช้ในขนาดปกติ ทั้งนี้การแพ้ยาทางผิวหนังนับเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่มีรายงานมากที่สุด โดยพบสูงถึงร้อยละ 54-59 ของรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด¹ อาการแพ้ยาทางผิวหนังอาจมีตั้งแต่อาการไม่รุนแรง เช่น maculopapular exanthema, urticaria, erythema multiforme จนถึงมีอาการรุนแรงถึงแก่ชีวิต เช่น Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) และ Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS) จากรายงานสรุปอาการไม่พึงประสงค์ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขในช่วงปี พ.ศ. 2527 – 2553² พบว่าอัลโลพูรินอล (ซึ่งเป็นยาลดกรดยูริกที่นิยมใช้ในการรักษาโรคเกาต์ หรือใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด) เป็นสาเหตุสำคัญอันดับ 2 ที่ก่อให้เกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงเหล่านี้ในประเทศไทย

เมื่อเร็วๆ นี้ Hung และคณะ³ ได้รายงานความสัมพันธ์ของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA กับการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยาอัลโลพูรินอลในผู้ป่วยชาวจีนเชื้อสายฮั่น จำนวน 51 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 100) มียีน HLA-B*58:01 ในขณะที่พบยีนนี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแพ้ยาเพียง 20 รายใน 135 ราย (ร้อยละ 15) เท่านั้น โดยผู้ที่มียีน HLA-B*58:01 จะมีความเสี่ยงต่อการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยานี้สูงถึง 580 เท่า³ เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มียีนนี้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาต่อมาพบว่าเพียงประมาณร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยชาวยุโรป หรือ ชาวญี่ปุ่นที่เกิด SJS/TEN จากยาอัลโลพูรินอลที่มียีน HLA-B*58:01 ดังนั้นในประชากรกลุ่มนี้ผู้ที่มียีน HLA-B*58:01 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN จากการใช้ยาอัลโลพูรินอลเพียงแค่ 40-80 เท่า⁴ สำหรับการศึกษานี้ในประเทศไทยในผู้ป่วยจำนวน 27 รายที่มีการแพ้ยาอัลโลพูรินอลแบบ SJS

หรือ TEN พบว่าผู้ป่วยทุกรายมียีน HLA-B*58:01 ในขณะที่พบยีนนี้เพียงประมาณร้อยละ 13 ในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยา⁵ อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานว่ายีน HLA-B*58:01 มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยาอัลโลพูรินอลแบบ DHS ในผู้ป่วยชาวไทยเช่นเดียวกับการแพ้ยาแบบ SJS หรือ TEN ที่มีรายงานก่อนหน้านี้หรือไม่

สำหรับการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพิสูจน์ถึงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B*58:01 กับการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงแบบ SJS, TEN หรือ DHS ที่เกิดจากยาอัลโลพูรินอลในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ จะมีประโยชน์อย่างยิ่งในการใช้พิจารณาว่ายีน HLA-B*58:01 เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่ดีในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยชาวไทยหรือไม่

วิธีการศึกษา

อาสาสมัครกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ case-control study ซึ่งทำการคัดเลือกอาสาสมัครจากผู้ป่วยที่มีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอุดรธานีในช่วง ธันวาคม พ.ศ. 2551 ถึงตุลาคม พ.ศ. 2556 โดยแบ่งอาสาสมัครออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มทดลองซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาอัลโลพูรินอล และเกิดการแพ้ยาแบบ SJS, TEN หรือ DHS ภายในระยะเวลา 3 เดือนหลังจากใช้ยาและกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาอัลโลพูรินอลเป็นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน แต่ไม่เกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดใด ๆ การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุขอาสาสมัครทุกรายเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยสมัครใจและได้ลงลายมือในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยชาวจีนพบว่า ความถี่ของยีน HLA-B*58:01 ในกลุ่มทดลองและในกลุ่มควบคุมมีค่าร้อยละ 100 (51/51 ราย) และร้อยละ 15 (20/135 ราย) ตามลำดับ³ จากการคำนวณพบว่าจะต้องมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคั้งนี้กลุ่มละไม่ต่ำกว่า 7 ราย

ตัวอย่างจีโนมิกดีเอ็นเอ

อาสาสมัครแต่ละรายจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำที่แขน จำนวน 8-10 มิลลิลิตร จากนั้นนำมาปั่นเหวี่ยงเพื่อแยกเซลล์เม็ดเลือดขาว เพื่อนำมาสกัดจีโนมิกดีเอ็นเอ (gDNA) โดยใช้ชุดสกัด QIAamp DNA Blood mini kit (QIAGEN GmbH, Germany)

การศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของ HLA-B*58:01

ตัวอย่างจีโนมิกดีเอ็นเอของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกนำมาวิเคราะห์ยีน HLA-B*58:01 โดยใช้ชุดตรวจ PG5801 Fast gel kit (Pharmigene, Inc., Taipei, Taiwan) ซึ่งอาศัยเทคนิค allele-specific polymerase chain reaction โดยใช้ primer ที่มีความจำเพาะกับยีน HLA-B*58:01 และยีน human growth hormone ซึ่งใช้เป็น internal control ทำให้ได้ PCR product ขนาด 360 bp และ 250 bp ตามลำดับ โดยส่วนผสมของสารละลาย polymerase chain reaction (PCR) ประกอบด้วย PCR master mix, specific primer, nuclease free water, Taq polymerase และตัวอย่างจีโนมิกดีเอ็นเอที่ต้องการทดสอบ นำไปเข้าเครื่อง Thermal cycler (Biorad, USA) เพื่อเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอที่ต้องการโดยใช้โปรแกรม ดังนี้ อุณหภูมิ 95 °C นาน 10 นาที จำนวน 1 รอบ ต่อด้วยขั้นตอน amplification cycle ดังนี้ denaturation, annealing/extension ที่อุณหภูมิ 95 °C นาน 15 วินาที และ 68 °C นาน 40 วินาที จำนวน 35 รอบ เมื่อครบเวลา นำดีเอ็นเอที่เพิ่มจำนวนได้ไปแยกขนาดบนแผ่นวุ้น agarose ที่มี ethidium bromide ผสมอยู่โดยใช้กระแสไฟฟ้า 100 โวลต์ นาน 45 นาที เมื่อครบเวลา นำแผ่นวุ้นไปส่องดูภายใต้เครื่องส่อง UV ในกรณีที่ให้ผลบวกต่อ HLA-B*58:01 จะพบแถบ DNA ขนาด 360 bp และพบแถบ DNA ขนาด 250 bp สำหรับกรณีที่ให้ผลลบต่อ HLA-B*58:01 จะพบเฉพาะแถบ DNA ของยีนที่ใช้เป็น internal control ขนาด 250 bp เท่านั้น ทั้งนี้จะต้องพบแถบของยีนที่ใช้เป็น internal control ในตัวอย่างทุกตัวอย่าง เพื่อเป็นการยืนยันว่าปฏิกิริยา PCR เกิดขึ้นสมบูรณ์

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

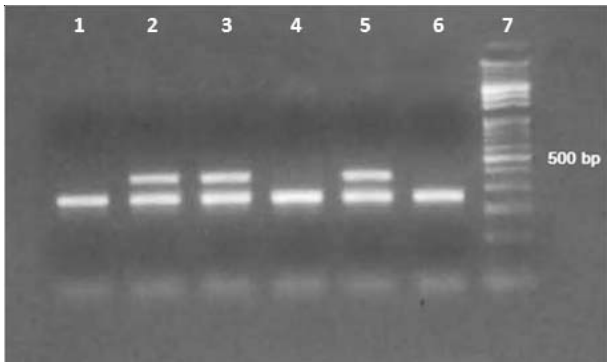
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจะถูกนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ส่วนค่าความเสี่ยงของการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง แสดงโดยค่า odds ratio ซึ่งคำนวณโดยใช้ Fisher's exact test ทำการวิเคราะห์ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) รวมทั้งคำนวณค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

ผลการศึกษา

รูปที่ 1 แสดงผลที่ได้จากการวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B*58:01 ของผู้ป่วยโดยใช้เทคนิค allele-specific polymerase chain reaction โดย PCR product ที่ได้จะถูกนำมาแยกขนาดโดยกระแสไฟฟ้าบนแผ่นวุ้นที่มี ethidium bromide ผสมอยู่โดยตัวอย่างจีโนมิกดีเอ็นเอของอาสาสมัครที่มียีน HLA-B*58:01 จะปรากฏแถบดีเอ็นเอ 2 แถบ (ขนาด 360 bp และ 250 bp) ส่วนตัวอย่างจีโนมิกดีเอ็นเอของอาสาสมัครที่ไม่มียีน HLA-B*58:01 จะพบ ดีเอ็นเอเพียงแถบเดียว (ขนาด 250 bp)

ผู้ป่วยที่แพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาอัลโล-พูรินอลที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนทั้งหมด 23 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วย SJS จำนวน 18 ราย, SJS/TEN overlap จำนวน 1 ราย, TEN จำนวน 3 ราย และ DHS จำนวน 1 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอายุเฉลี่ย 66.03 ± 11.95 ปี [ช่วงอายุระหว่าง 45-84 ปี] เพศชาย 12 ราย (ร้อยละ 52.17) หญิง 11 ราย (ร้อยละ 47.83) นอกจากนี้ยังพบว่า ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาจนเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงมีค่าเฉลี่ย 19 ± 9.70 วัน [ช่วงระหว่าง 3-40 วัน] ผู้ป่วยใช้ระยะเวลาในการนอนพักรักษาตัวอยู่ที่โรงพยาบาลเฉลี่ย 9.5 ± 5.73 วัน [ช่วงระหว่าง 2-24 วัน] โดยค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลมีค่า 15,203 บาท [ช่วงระหว่าง 2,908-118,046 บาท] ในจำนวนผู้ป่วยที่แพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงทั้ง 23 ราย ที่เข้ารับการรักษา พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 8.70) ที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล (ตารางที่ 1)

จากการวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA ของผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาอัลโลพูรินอล จำนวน 23 ราย พบว่ามีผู้ป่วยถึง 21 ราย (ร้อยละ 91.30) ที่มียีน HLA-B เป็นแบบ HLA-B*58:01 ในขณะที่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่แพ้ยาเพียง 1 ราย (ร้อยละ 3.33) เท่านั้นที่มียีน HLA-B เป็นแบบ HLA-B*58:01 เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงต่อการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาอัลโลพูรินอลกับลักษณะทาง



รูปที่ 1 แสดงผลการตรวจ HLA-B*58:01 ด้วยชุดตรวจ PG5801 Fast gel kit

ผู้ป่วยที่ไม่มียีน HLA-B*58:01 (เลนที่ 1), ผู้ป่วยที่มียีน HLA-B*58:01 (เลนที่ 2), ผู้ป่วยที่มียีน HLA-B*58:01 (เลนที่ 3), ผู้ป่วยที่ไม่มียีน HLA-B*58:01 (เลนที่ 4), positive control (เลนที่ 5), negative control (เลนที่ 6), 100 bp DNA marker (เลนที่ 7)

พันธุกรรมของยีน HLA-B*58:01 พบว่าผู้ป่วยที่มียีน HLA-B*58:01 มีความเสี่ยงที่จะเกิดการแพ้ยาทางผิวหนัง ชนิดรุนแรงจากการใช้ยาอัลโลพูรินอลสูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนนี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึง 304.5 เท่า (ร้อยละ 95 ของ ช่วงความเชื่อมั่นมีค่า 21.56 – 12,968.96, $p < 0.05$) สำหรับ ค่าการทำนายการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง จากยาอัลโลพูรินอลของยีน HLA-B*58:01 มีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 91.30 และค่าความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 96.67 ส่วนค่าพยากรณ์ผลบวก และค่าพยากรณ์ผลลบ มีค่าร้อยละ 95.45 และ 93.55 ตามลำดับ

วิจารณ์

จากรายงานการศึกษาในปัจจุบันที่พบว่าอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงที่เกิดจากยาบางชนิดมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA ของผู้ป่วย^{6,7} จากผลการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า ยีน HLA-B*58:01 มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงชนิด SJS, TEN หรือ DHS จากยาอัลโลพูรินอลโดยพบค่า odds ratio สูงถึง 304.5 (ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 21.56 – 12,968.96, $p < 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ศึกษาความสัมพันธ์นี้ในผู้ป่วย SJS, TEN หรือ DHS ที่เกิดจาก อัลโลพูรินอลในชาวจีนเชื้อสายฮั่น³ และผู้ป่วย SJS หรือ TEN ที่เกิดจากอัลโลพูรินอลชาวไทย⁵ เป็นที่น่าสังเกตว่าค่า odds ratio ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานีมีค่าสูงกว่าที่ได้จากการศึกษาใน

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแพ้ยาอัลโลพูรินอลในโรงพยาบาลอุดรธานี

ข้อมูลของผู้ป่วย	จำนวน
ผู้ป่วยทั้งหมด, จำนวนคน (ร้อยละ)	23 (100)
SJS	18 (78.26)
SJS/TEN overlap	1 (4.35)
TEN	3 (13.04)
DHS	1 (4.35)
เพศ, จำนวนคน (ร้อยละ)	
ชาย	12 (52.17)
หญิง	11 (47.83)
อายุ (ปี)	
ค่าเฉลี่ย + ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	66.03 + 11.95
ค่ามัธยฐาน [ช่วง]	66 [45-84]
ภูมิลาเนา, จำนวนคน (ร้อยละ)	
อุดรธานี	22 (95.65)
นครพนม	1 (4.35)
โรคประจำตัว, จำนวนคน (ร้อยละ)	23 (100)
Gout	23 (100)
Hypertension	8 (34.78)
Diabetes mellitus	6 (26.09)
Chronic kidney disease	5 (21.74)
Epilepsy	1 (4.35)
ระยะเวลาที่ได้รับยาจนเกิดอาการแพ้ยา, จำนวนวัน	
ค่าเฉลี่ย + ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	19.00 + 9.70
ค่ามัธยฐาน [ช่วง]	18 [3-40]
ระยะเวลาอนรักษาทันทีในโรงพยาบาล, จำนวนวัน	
ค่าเฉลี่ย + ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	9.57 + 5.61
ค่ามัธยฐาน [ช่วง]	9 [2-24]
ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล, จำนวนเงิน (บาท)	
ค่ามัธยฐาน [ช่วง]	15,203 [1,571-118,046]
ผลลัพธ์ของการรักษา, จำนวน (ร้อยละ)	
อาการดีขึ้น	21 (91.30)
เสียชีวิต	2 (8.70)

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่มียีน HLA-B*58:01 ในกลุ่มที่เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยาอัลโลพูรินอล และกลุ่มที่ไม่แพ้ยา

HLA-B*58:01 allele	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	กลุ่มที่แพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง	กลุ่มที่ไม่แพ้ยา
มี	21 (91.30)	1 (3.33)
ไม่มี	2 (8.70)	29 (96.70)
รวม	23	30

ประชากรชาวยุโรปหรือญี่ปุ่นถึง 4-8 เท่า นอกจากผู้ป่วยกลุ่ม SJS และ TEN แล้วผู้ป่วยที่แพ้ยาอัลโลพูรินอลที่เข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้ มีการแพ้ยาแบบ DHS จำนวน 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มียีนเป็นแบบ HLA-B*58:01 เช่นเดียวกัน ซึ่งสอดคล้องกับที่มีรายงานในผู้ป่วยชาวจีนฮั่น ว่ายีน HLA-B*58:01 มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยาทางผิวหนังแบบ DHS ที่เกิดจากยาอัลโลพูรินอลด้วย ซึ่งต่างจากยีน HLA-B*15:02 ที่มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงแบบ SJS หรือ TEN แต่ไม่สัมพันธ์กับ DHS ที่เกิดจากยาคาร์บามาซีปิน (carbamazepine)⁹ สำหรับผู้ป่วย 2 ราย ที่มีอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาอัลโลพูรินอล แต่ไม่มียีน HLA-B*58:01 นั้น คณะผู้วิจัยกำลังดำเนินการวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA อื่นๆ เพิ่มเติม

จากข้อมูลการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้พบว่ายีน HLA ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นเพียงแค่อินที่ใช้เป็นเครื่องหมาย (gene marker) ในการบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาบางชนิดเท่านั้น แต่น่าจะมีส่วนสำคัญในกระบวนการแพ้ยาด้วย โดยปัจจุบันมีสมมุติฐานที่อธิบายถึงบทบาทของ HLA ในการแพ้ยาไว้อย่างน้อยถึง 3 สมมุติฐาน ซึ่งได้แก่ Hapten/pro-hapten concept, Pharmacological interaction concept และ Altered repertoire concept ที่แสดงให้เห็นถึงบทบาทและความสำคัญของ HLA ในกระบวนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาต่างๆ ได้เป็นอย่างดี สำหรับ Altered repertoire concept ที่เพิ่งรายงานในปี ค.ศ.2012⁹⁻¹¹ นั้น ได้หลักฐานการศึกษาอย่างชัดเจนว่าโมเลกุลของยาอะบาคาเวียร์ (abacavir) สามารถจับกับ HLA-B*57:01 และโมเลกุลของยาคาร์บามาซีปินสามารถจับกับ HLA-B*15:02 ได้อย่างจำเพาะเจาะจง จากนั้นจะทำให้เกิด การเปลี่ยนแปลงรูปร่างและเคมีของ antigen binding cleft ของ HLA molecule เป็นผลให้มีการเปลี่ยนแปลง repertoire ทำให้ self-peptide ligand สามารถจับกับ HLA molecule และถูกนำเสนอต่อ T-cell เป็นผลทำให้เกิดปฏิกิริยาการ แพ้ยาเกิดขึ้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่ายาคาร์บามา ซีปินจะทำให้เกิดการแพ้ยาแบบ SJS/TEN ได้นั้น นอกจากจะอาศัย HLA-B*15:02 แล้วยังต้องอาศัยการจับกันแบบ จำเพาะเจาะจงระหว่างโมเลกุลของยากับ T-cell receptor อีกด้วย¹² ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับบทบาท ของ HLA-B*58:01 กับกลไกการเกิดการแพ้ยาทางผิวหนัง ชนิดรุนแรงที่เกิดจากยาอัลโลพูรินอล

เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่แพ้ยาอัลโลพูรินอลมีค่าเฉลี่ยอายุก่อนข้างสูง (66.03 + 11.95 ปี, ช่วงอายุระหว่าง 45-84 ปี) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยทุกรายได้รับยาเพื่อรักษาโรคเกาต์ ซึ่งเป็นโรคที่เริ่มพบเมื่อผู้ป่วยสูงอายุ ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงอยู่ในช่วง

ระหว่าง 3-40 วัน แสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาของการแพ้ยาในผู้ป่วยแต่ละรายเร็วช้าแตกต่างกัน นอกจากนี้ ยังพบว่าระยะเวลาและค่าใช้จ่ายเมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วยแต่ละรายมีค่าแตกต่างกันค่อนข้างมาก ทั้งนี้ อาจเป็นผลจากการแพ้ยาในผู้ป่วยแต่ละรายมีระดับความรุนแรงแตกต่างกัน หรืออาจเป็นผลร่วมจากโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ก่อนการแพ้ยาจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วย 2 ใน 23 ราย (ร้อยละ 8.70) เสียชีวิตขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาลแสดงว่าการแพ้ยาอัลโลพูรินอลจัดเป็นการแพ้ยาที่อันตรายถึงแก่ชีวิตผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด

สรุป

ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยชาวไทยที่มียีน HLA-B*58:01 มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงแบบ SJS, TEN หรือ DHS จากยาอัลโลพูรินอลสูงมาก โดยพบค่า odds ratio สูงถึง 304.5 นอกจากนี้ยังพบว่าการตรวจยีน HLA-B*58:01 มีค่าความไวและความจำเพาะรวมทั้งมีค่าพยากรณ์ผลบวกและค่าพยากรณ์ผลลบในการทำนายความเสี่ยงของการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาอัลโลพูรินอลมีค่าสูงกว่าร้อยละ 90 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการตรวจยีน HLA-B*58:01 ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาอัลโลพูรินอลน่าจะมีส่วนสำคัญในการช่วยลดความเสี่ยง ในการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงในผู้ป่วยชาวไทยช่วยให้แพทย์สามารถเลือกใช้ยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากยิ่งขึ้น รวมทั้งลดอัตราการพิการ หรือสูญเสียชีวิตที่เกิดขึ้นจากการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงเหล่านั้นได้ด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ผลงานนี้ได้รับการสนับสนุนจากโครงการส่งเสริมการวิจัยในอุดมศึกษาและการพัฒนามหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติของสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาผ่านศูนย์ความเป็นเลิศทางการวิจัยด้านสุขภาพที่จำเพาะของประชากรในประเทศอนุภูมิภาคกลุ่มน้ำโขง มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:39.
- ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จาก การใช้ยา ประจำปี 2553 (Spontaneous report of adverse drug reaction 2010). กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิคดีไซน์; 2553.

3. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:4134-9.
4. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18:99-107.
5. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. A Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 704-9.
6. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Gastin IA, Cornejo-Garcia JA, Viola M, Barbaud A, et al. Pharmacogenetic determinants of immediate and delayed reactions of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008; 14:2770-7.
7. 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.
8. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 297-306.
9. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, Sidney J, Harndahl M, Southwood S, et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 9959-64.
10. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, Kostenko L, Chen Z, Bharadwaj M, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 2012; 486: 554-8.
11. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 129: 1562-9.
12. Ko TM, Chung WH, Wei CY, Shih HY, Chen JK, Lin CH, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1266-76.

