

類固醇對於 Allopurinol 過敏症候群治療成效： 一病例報告

翁德昌 程盟夫^{1,2} 黃建鐘¹ 王德華^{2,3,4} 李玉雲³ 吳玉琴⁵ 高雅慧

國立成功大學醫學院 臨床藥學研究所² 臨醫部³ 皮膚部⁴ 生化學科
成大醫院¹ 內科部腎臟科⁵ 藥劑部

摘 要

Allopurinol 在臨床上被廣泛應用來治療高尿酸血症及痛風。雖然大部分人對於 allopurinol 都有很好的耐受性，不過仍然有少部分的人使用 allopurinol 會產生嚴重的不良反應，特別是在慢性腎臟疾病的病患。Allopurinol 過敏症候群 (allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS)，就是因為服用 allopurinol 而產生的不良反應，雖然 AHS 發生率只有 2%，而嚴重 AHS 的發生率則更低約為 0.4%，但其致死率卻高達 25-30%。本文報告一位 54 歲的男性患者，有高血壓、高血脂、糖尿病及慢性腎臟功能不全的病史，最近發現有高尿酸血症 (11.1 mg/dL) 而開始服用 allopurinol，在服用 24 日後，因為逐漸發生皮膚紅疹搔癢、口腔潰瘍、發燒、畏寒以及眼睛不適，一週之後到醫院就醫，經診斷為服用 allopurinol 所造成之史蒂文森-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome)，因而在皮膚科住院接受治療，由於病人有高血壓、高血脂及糖尿病，所以入院後僅以支持療法，並未給予全身性類固醇，然而病人之病況惡化，併有腎功能惡化，因而於住院兩日後，轉進腎臟科病房，在使用全身性類固醇治療之後，病況持續改善，並在 2 週後出院。總之，Allopurinol 仍是目前臨床上最常用於治療高尿酸血症的藥品，雖然其產生 AHS 的機率不高，但是一旦產生，其致死率卻相當高。雖然類固醇療法在許多案例中均有成效，但由於可能使感染機會增加及調整劑量的困難，因此不建議在一開始就使用類固醇，但對於嚴重的 AHS 病患，在支持療法後仍不見症狀改善時，可考慮使用類固醇並留意感染的徵兆。

關鍵詞：Allopurinol

過敏反應 (Hypersensitivity)

類固醇 (Corticosteroid)

史蒂文森強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome)

前言

Allopurinol 在臨床廣泛應用於治療高尿酸血症和痛風，雖然大部分人對於 allopurinol 都有良好的耐受性，不過仍然有少部分的人使用 allopurinol 會產生嚴重的不良反應。Allopurinol 過敏症候群 (Allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS)，就是因為服用 allopurinol 而產生的不良反應。雖然 AHS 的發生率依文獻報告約為 2%，而嚴重 AHS 的發生率則更低，約為 0.4%；不過，其致死率卻高達 25-30%，特別是在病患以嚴重皮膚表癢來表現時，如：中毒性表皮壞死鬆解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)、史蒂文森-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)¹。由於類固醇可以抑制體內的免疫反應，因此臨床上會用來緩解 AHS 或 SJS 的症狀，然而，類固醇的使用可能增加感染的機會，而感染正是 AHS 致死的主要原因。此外，在類固醇的使用上，需注意調整劑量，因為提早降低劑量易造成症狀的復發而延長住院，因此類固醇在 AHS 的治療角色，目前仍具有爭議。本文以一 allopurinol 所引起嚴重的過敏症候群之案例，主要以 SJS 為表現，且在接受全身性類固醇治療後，症狀得到緩解，作一病例討論和文獻回顧。

病例報告

一位 54 歲男性病患，有三年高血壓和四年糖尿病的病史，自民國 92 年 11 月開始到本院家醫科門診接受治療，發現病患有下肢水腫，併蛋白尿及顯微血尿，而轉介到腎臟科門診接受進一步處理。在腎臟科門診其每日尿蛋白質流失量 (daily protein loses, DPL) 高達 23.9 公克，腎臟廓清率 (creatinine clearance, CCr) 為 97.8 ml/min，而腎臟超音波檢查發現腎臟大小正常，但呈現第一級的皮質回質 (Gr. I cortical echogenicity)，因此診斷為糖尿病腎病變 (diabetic nephropathy, DN) 併腎病症候群 (nephrotic syndrome, NS)。在 93-94 年間，病患持續在腎臟科門診追蹤治療，其間蛋白尿有顯著改善，而且血清肌酸酐 (serum creatinine, SCr) 值也一直在正常範圍內。93 年 9 月底，病患的血清肌酸酐開始高於正常值 (SCr >

1.5 mg/dL)，之後就一直慢慢的升高。94 年 6 月 16 日，因為雙側下肢水腫、尿量減少以及血清肌酸酐為升高到 3.1 mg/dl，診斷為慢性腎功能不全的急性惡化 (chronic renal insufficiency with acute deterioration) 而住院接受治療。在住院期間患者血中尿酸值，高達 11.1 mg/dL，自 6 月 16 日開始給予 allopurinol 100mg 早晚一次作治療，於 6 月 28 日出院。

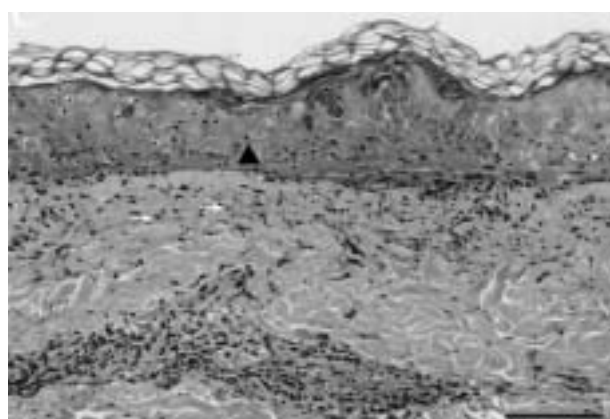
94 年 7 月 17 日，病患因為發燒、口腔潰瘍疼痛及身體起紅疹和搔癢持續一週，再次前來醫院急診尋求幫助。理學檢查，發現病患體溫上升 (38.9°C) 以及血壓偏高 (201/82 mmHg)，而在頸部、軀幹及上肢的皮膚，有許多暗紅色的斑塊 (圖一 A)，有些地方甚至有產生水泡；另外在眼結膜及口腔有多處潰瘍 (圖一 B)。在皮膚病理切片下發現，角質層完整，但表皮層有整層細胞壞死 (▲)，真皮上層有淋巴球及嗜伊紅性球浸潤 (→) (如圖一 C)。在檢驗值方面，白血球數偏高 (19,100/mm³)，主要以 (Seg: 78%) 來表現，淋巴球偏低 (8%)，但嗜伊紅性球 (eosinophil) 在



圖一 A：在病患軀幹部可以看到許多暗紅色的斑塊



圖一B：在病患嘴唇及口腔可發現有明顯之潰瘍



圖一C：在低倍（10X）顯微鏡下，表皮層有整層的細胞壞死(▲)，真皮層有嗜伊紅性細胞浸潤之現象(→)。

正常範圍，而兩天後，升高到7%，再隔兩天更進一步升高到12%。因病患患有慢性腎病，所以血紅素(Hb 10.5 g/dL)和血球容積比(Hct 30.9%)偏低；腎臟及肝臟功能的檢驗，也都出現異常(BUN/SCr 70/3.2 mg/dL, GOT/GPT 60/89 u/L)。在尿液檢查方面，有嚴重的蛋白尿及顯微血尿，尿液中發現有細菌，但沒有亞硝酸鹽(Nitrite)反應。皮膚科醫師初步診斷為藥物所造成的藥物疹或是史帝文森-強森症候群(SJS)。而依病患使用藥品的時序相關性，懷疑造成此一不良反應的藥品為allopurinol(6/16開始使用)或metoclopramide(6/24開始使用)，因此先停用這兩個藥品。由於病患患有高血壓、高血脂及糖尿病，所以未使用全身性類固醇，僅以支持療法給予抗組織胺藥cyproheptadine，並給予抗生素Unasyn® 3 g每12小時靜脈輸注來預防感染產生，轉入皮膚科病房後，先給予triamcinolone和tetracycline藥

膏使用。但病患的皮膚情況持續變差，紅疹擴散到下腹部及大腿，而且有些皮膚還出現壞死現象並有水泡產生，因此在破皮地方塗silver sulfadiazine藥膏，並給予cefazolin 1g每12小時靜脈輸注來預防感染的發生。但是在隔天仍高燒至40°C，且腎功能在住院兩天後(7月20日)更惡化(BUN/SCr 70/3.2 → 105/4.2 mg/dL)，所以轉到腎臟科病房作進一步的治療。

轉至腎臟科後，開始給予類固醇methylprednisolone 50 mg每天注射，並將抗生素由cefazoline改為Unasyn® 3g每12小時使用。在使用類固醇後，狀況明顯改善，皮膚及腎臟功能都沒有持續惡化，而嗜伊紅性球也在使用類固醇後1天降回1%，於是繼續類固醇治療。住院期間的血糖值，在270-400 mg/dL間波動，所以給予胰島素及glimepiride控制血糖，不過還是控制不理想，懷疑是因為使用類固醇所造成的，因此就將類固醇降為40 mg每天一次。但調降劑量之隔天皮膚的表現再次惡化，懷疑是降低類固醇劑量引致症狀惡化或是使用Unasyn®所造成的過敏，因此再將類固醇劑量調回50mg，並且將抗生素改成levofloxacin。病患後續的狀況日趨穩定，所以在8/1將類固醇改為每天口服50 mg prednisolone，二天後出院。門診追蹤，其皮膚有持續改善但仍有些紅斑，因血糖控制仍不佳，所以將類固醇的劑量慢慢的調降，每週減量五毫克，並提高胰島素的量。出院12週後，類固醇完全停用，但病患血中尿酸值依然很高(11 mg/dL)，由於沒有痛風發作，且考量AHS危險性，所以沒有作進一步之治療。

討論

(一) 流行病學

AHS是由於服用allopurinol而產生的過敏反應，其發生率為2%左右，而產生嚴重副作用的比率約為0.4%。AHS若以中毒性表皮壞死鬆解症(TEN)、敗血症(sepsis)或麩胺酸草醋酸轉換酶(GOT)大於500 U/L等臨床表徵來表現時，其致死率會高達25-30%¹。

造成AHS的危險因子，如表一I所示。AHS與allopurinol劑量的相關性還不能確定，不

過有將近一半的人使用的劑量較高(每天300mg)。而與使用藥品的時間長短無關，因為其分佈的範圍相當廣，從1天到將近兩年都有案例發生。AHS好發於中年的男性，這主要也可能是跟在這個族群的病患，為高尿酸血症及痛風的高風險群，所以其暴露的機會也較高。而在合併有高血壓、慢性腎衰竭、糖尿病及慢性心衰竭的病患，其發生AHS的機率也較高。除此之外，在發生AHS的病患併用藥品方面，有高達六成的人有使用利尿劑，尤其是噻嗪類利尿劑(thiazide diuretics)，不過是否因為利尿劑與allopurinol有藥品交互作用，或者是在這族群的病患本身使用利尿劑的機會較多，目前尚未有定論¹。

我們的病患為一54歲中年男性，且有高血壓、糖尿病及慢性腎臟功能不全的病史，屬於具有多重AHS危險因子的高風險族群。雖然從文獻回顧中，AHS的發生與allopurinol劑量的相關性尚未確定，但是一般建議在腎功能不全的病

患，應依照腎功能調整allopurinol的劑量(如表二)²，以避免其活性代謝物oxypurinol在體內產生累積而造成不良反應。

(二) 臨床表徵及診斷標準

AHS的臨床表現(見表一II)，主要以發燒及皮膚的症狀來表現，其他相關檢驗數值異常則包含血清肌酸酐、麩胺酸草醋酸轉換酶指數升高及嗜伊紅性球、白血球過多。而根據上述這些表現，1986年Singer氏就提出AHS的臨床診斷標準(見表三)，首先要確認病患allopurinol的暴露史，其次在AHS發生時，沒有使用其他會產生同樣不良反應的藥品，最後則是臨床上的表現需要符合下列兩者其中之一：腎功能持續惡化、急性肝臟傷害或皮膚紅疹等主要表徵，至少要符合兩項；或者符合一項主要表徵，再加上至少兩項次要表徵，如發燒、嗜伊紅性球過多及白血球過多³。而1993年，Arellano氏回溯性研究101位發生AHS的病患後，將診斷標準的臨床表現

表一：造成AHS的危險因子和臨床表徵¹

I. 危險因子：	
劑量	不確定 使用劑量範圍：100~400 mg (46% 300 mg/day)
使用時間	無關(使用時間範圍：1~728 days)
年齡	平均57歲(25-89歲)
性別	男：女=2：1
本身的疾病	高血壓(55%)、慢性腎衰竭(48%)、糖尿病(22%)、慢性心衰竭(16%)
併用藥品	使用利尿劑(60%)~thiazides 38%
基因因素	嘌呤核醯酸磷酸酶缺損
II. 臨床表徵及發生比率：	
發燒(平均38.9℃)	95%
皮膚紅疹	93%
丘疹(Maculopapular)	53%
中毒性表皮壞死性鬆解症(Toxic epidermal necrolysis, TEN)	25%
剝落性皮膚炎(Exfoliative dermatitis)	21%
多形性紅斑(Erythema multiforme, EM)	9%
血清肌酸酐升高(Elevated serum creatinine > 3.5 mg/dl)	83%
嗜伊紅性球過多(Eosinophilia, eosin > 500/mm ³)	60%
白血球過多(Leukocytosis, WBC > 15000/mm ³)	40%
肝臟腫大(Hepatomegaly, GOT > 40U/L)	16%

作進一步限制：一定要有皮膚紅疹的表徵，再加上腎功能持續惡化、急性肝臟傷害或嗜伊紅性球過多，至少符合一項，而將發燒及白血球增多從診斷標準中移除，因為發燒及白血球增多在病患感染時，也會有這樣的臨床表現，因此作為診斷標準的專一性不足。此外，觀察病例發現，AHS 病患會有白血球增多的表現，應該是嗜伊紅性球過多或敗血症所造成，因此在診斷標準中將白血球增多移除¹。

評估我們病患是否由於使用 allopurinol 而造成 AHS 的不良反應，主要依照上述 Singer 氏或 Arellano 氏所訂定的 AHS 診斷標準來作評估。病患從 94 年 6 月 16 日因尿酸過高而開始服用 allopurinol 100 mg 早晚一次，於 7 月 17 日因為發生嚴重的皮膚不良反應而停止。在不良反應發生期

表二：Allopurinol 腎功能調整劑量²

肌酸酐廓清率CCr (ml/min)	Allopurinol 劑量調整 (mg)
140	400 daily
120	350 daily
100	300 daily
80	250 daily
60	200 daily
40	150 daily
20	100 daily
10	100 every 2 days
0	100 every 3 days

表三：Allopurinol 過敏症候群 (AHS) 的診斷標準

Singer JR. 1986 ³	Arellano F. 1993 ¹
清楚的 allopurinol 暴露史	
沒有使用其他藥品會產生同樣的不良反應	
臨床的表徵符合 A 或 B：	臨床表徵，包含：
A. 至少符合兩項主要表徵	一定要有皮膚紅疹
● 腎功能惡化	(包含：丘疹、中毒性表皮壞死鬆解症、史帝文森-強生症候群、剝落性皮膚炎、多形性紅斑，任一皆可)
● 急性肝臟傷害	
● 皮膚紅疹	
B. 符合上述一項主要表徵再加至少兩項次要表徵	再加上下列表徵至少一項符合
● 發燒	● 腎功能惡化
● 嗜伊紅性球增多	● 急性肝臟傷害
● 白血球增多	● 嗜伊紅性球增多

間併用的藥品包含：metoclopramide (94/06/27-94/07/17)、furosemide (93/07-94/07/21)、indapamide SR (93/08-94/07/21)、acarbose (92/12-94/07/21)、glimepiride (92/12-)、diltiazem SR (94/05-)、nifedipine OROS (94/02-)。在這些藥品中，只有 furosemide、indapamide、diltiazem、nifedipine 曾經有案例報告會產生史帝文森-強森症候群的嚴重皮膚不良反應，但這些藥品病患都已經使用了一段時間，且在不良反應緩解後仍繼續使用，因此初步排除由這些藥品造成此次不良反應的可能性。而進一步探討我們病患若由 allopurinol 造成 AHS 的臨床表現，與文獻記載予以比較，可以發現：在皮膚症狀上，我們病患主要是以史帝文森-強森症候群來表現；在使用 allopurinol 期間其腎功能有惡化的情形；在相關檢驗數值方面，病患的麩胺酸草醋酸轉換酶指數升高、嗜伊紅性球過多及白血球數過多；而且病患在入院時發燒到 38.9 °C，上述這些表徵都完全符合文獻上 AHS 的表現。而若以 Naranjo score⁴ 來評估 allopurinol 造成不良反應的可能性結果為極可能 (總分 7 分)，見表四。

(三) 類固醇用於治療 AHS 的效果

服用 allopurinol 造成 AHS 的作用機轉目前還不是很清楚，不過可能跟三個機轉的共同作用有關，包含體內的免疫反應、個體基因的缺陷及藥品在體內累積過量。在腎功能不全的病患，使用 allopurinol 若未依照腎功能來調整劑量，則 oxy-

表四：Naranjo score 不良反應評估表⁴

藥物不良反應可能性之評估	是	否	不知
1.關於該不良反應，以前是否已有確定性之報告？	<input type="checkbox"/> +1	0	0
2.該不良反應是否發生於服藥之後？	<input type="checkbox"/> +2	-1	0
3.當停藥或使用此藥之拮抗劑，不良反應是否減輕？	<input type="checkbox"/> +1	0	0
4.停藥一段時間再重新使用該品項，此不良反應是否再發生？	+2	-1	<input type="checkbox"/> 0
5.有沒有其他因素可以引起同樣之不良反應？	-1	<input type="checkbox"/> +2	0
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再度發生？	-1	+1	<input type="checkbox"/> 0
7.該藥物血液濃度是否已達中毒劑量？	+1	0	<input type="checkbox"/> 0
8.藥物劑量與不良反應的程度是否成正比？	+1	0	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 0
10.此項不良反應是否有客觀的證據？	<input type="checkbox"/> +1	0	0

結果

確定(≥9 分)可能(1-4 分)極可能(5-8 分)存疑(≤0 分)

purinol 就可能在體內過度累積，此時體內的免疫反應會驅動來對抗代謝物（主要原因）。或者由於個體基因的缺損，而造成組織的傷害釋放出抗原，引發進一步的免疫反應，而造成組織更大的傷害¹。由於致病機轉尚未清楚，因此AHS目前並沒有標準的治療方式，只能在AHS發生後立即將allopurinol停藥，同時給予抗組織胺來緩解症狀，並給予支持性療法來維持體液、電解質及營養的平衡，若病患有併發敗血症則選用適當抗生素來治療。但是由於目前主要還是認為AHS是體內免疫反應所造成，而類固醇可以調節體內的免疫反應，因此臨床上會使用類固醇來緩解AHS的症狀。

目前的研究已證實使用類固醇對於AHS所引致的腎功能惡化可有顯著改善²，而且也可以緩解史帝文森-強森症候群。Tripathi等人回顧使用類固醇治療史帝文森-強森症候群的案例報告指出，67位病患因為服用藥物造成皮膚潰瘍（以眼部及口腔潰瘍為最多）併有肝臟或腎臟功能受損，在使用類固醇（大部分以靜脈注射methylprednisolone 160-240 mg）治療後，所有病患都恢復健康，且沒有人因為使用類固醇而發生敗血症、菌血症、皮膚感染或其他併發症，但有兩位病患因為提早降低類固醇劑量反而造成皮膚症狀復發⁵。在另一篇以1-14歲兒童為對象的前瞻性

研究發現，治療組平均使用類固醇約4.6天，相較於對照組可以顯著縮短史帝文森-強森症候群的病程⁶。在亞洲族群因為使用allopurinol造成AHS的案例報告也顯示，使用類固醇治療可改善病患的症狀。Khuo氏在1995-1998三年間，合計收納了13位AHS的病患，其中有12位華人及1位馬來西亞人，服用allopurinol平均21天（4-45天）後，發生皮膚疹、剝落性皮膚疹、多型性紅斑或史帝文森-強森症候群等皮膚症狀，有62%的人白血球數超過 $10 \times 10^9/L$ ，54%有嗜伊紅性球過多，其中7位病患併有腎功能不全及9位病患發現肝功能異常。所有病患在口服使用prednisolone（30-60 mg/天）或靜脈注射hydrocortisone（400 mg/天）治療後，均於住院3-14天後出院⁷。

雖然上述許多案例報告證實類固醇在AHS的使用是具有好處的，但是由於缺乏隨機雙盲對照的臨床試驗來驗證此一結果，所以其使用仍具有爭議。由於類固醇會造成身體免疫功能的下降，可能增加感染的機會，而感染是AHS致死的重要原因。而且類固醇使用時的劑量調整較為困難，可能造成皮膚紅疹復發導致延長住院時間。Arellano氏研究101位AHS的病患，將其分為有無使用類固醇予以比較，結果發現使用類固醇這組死亡率相較於沒有使用組高出許多

(30.3% : 9.1%)。不過由於這僅是收集案例所做的案例分析，並沒有對照組可以來做一對照，因此是否使用類固醇來治療的患者，其本身的病情就較為嚴重，所以造成死亡率比沒有使用者為高，無法單從文獻來說明類固醇沒有治療的角色¹。另外，由台北榮總所進行的回顧性研究，38位服用allopurinol 4天到6個月後發生AHS，其中有98%的人有皮膚的症狀，89%的人有發燒症狀、86%的病患併有肝功能異常、60%的人白血球數過多、45%的人腎功能惡化，但僅有29%的人有嗜伊紅性球過多的症狀。38位AHS病患中有9位死亡(24%)，其中感染為最主要的死亡原因(7位)。而比較使用類固醇治療組與沒有使用類固醇治療組的死亡率發現，兩者在統計上沒有差異⁸。

以我們的病患為例，其AHS主要以史帝文森-強森症候群來表現，因此除了給予抗組織胺藥cyproheptadine外，同時也給予triamcinolone、tetracycline及silver sulfadiazine等藥膏皮膚外用，並使用抗生素來預防感染的發生。但是由於病患的皮膚狀況持續變差且腎功能更惡化，所以開始給予病患靜脈注射methylprednisolone 50 mg每天一次。而在類固醇使用後，包含皮膚的症狀及腎功能均有明顯改善，而且嗜伊紅性球也在一天後回復正常。但是其後為了控制病患的血糖，將類固醇劑量調降，卻發現病患症狀再次惡化，而再次調高劑量後，病患的病況趨於穩定。相似於Khoo氏使用類固醇治療AHS的經驗，我們的病患在使用類固醇治療兩週後，症狀緩解辦理出院，並在門診持續追蹤治療及慢慢調降類固醇的劑量。但是在住院期間，由於提早調降類固醇的劑量，同樣也造成了症狀的復發。

雖然類固醇的使用在我們的案例看到很好的效果，但是其使用目前仍是具有爭議的。如我們的病患在住院期間其皮膚症狀的再次惡化，就懷疑可能跟類固醇的劑量調整有關。綜上所述，類固醇在AHS的使用，目前仍無法完全確定其具有好處，因此若要使用，除了需小心調整劑量外，更應該注意病患是否有感染的症狀發生。

(四) 如何預防AHS

在藥品不良反應發生後，最重要的是有沒有

辦法可以避免不良反應的再次發生。對於allopurinol造成AHS的預防方法，最基本的就是依照腎功能來調整藥品的劑量，以避免藥品在體內產生堆積。其次是，應該要告知病患如果使用藥品後有過敏反應，如皮膚起紅疹，需要趕快就診做進一步的檢查，以避免產生後續嚴重的副作用。最近一篇研究台灣漢人使用allopurinol造成嚴重皮膚不良反應的報告顯示，產生嚴重皮膚不良反應的51個案例全部都帶有HLA-B*5801的基因，而使用allopurinol後沒有產生嚴重皮膚不良反應者僅有15%帶有此基因，其勝算比(odds ratio)高達580.3，因此推測HLA-B*5801基因可能與allopurinol所產生嚴重皮膚不良反應有很高的相關性⁹。因此，日後如果基因的檢測夠普遍，也許可以考慮高危險族群(如高血壓、慢性腎衰竭患者)在使用allopurinol之前，可以先進行基因的檢測，以避免這樣不良反應的發生。

總之，Allopurinol仍是目前臨床上最常用於治療高尿酸血症的藥品，雖然其產生AHS的機率不高，但是一旦產生，其致死率卻相當高。雖然類固醇療法在許多案例中均有成效，但由於可能使感染機會增加及調整劑量的困難，因此不建議在一開始就使用類固醇，但對於嚴重的AHS病患，在支持療法後仍不見症狀改善時，可考慮使用類固醇並留意感染的徵兆。由於AHS的治療目前仍缺乏共識，因此如何有效的預防其發生更顯其重要性，除依腎功能調整劑量外，日後或可利用基因技術的協助，以避免不良反應的發生。而教導病患留意過敏反應之早期徵兆並儘速就醫，是避免產生後續嚴重不良反應最重要的一個方式。

參考文獻

1. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 337-43.
2. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984; 76: 47-56.
3. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 82-7.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.

5. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 101-5.
6. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 90-3.
7. Khoo BP, Leow YH. A review of inpatients with adverse drug reactions to allopurinol. *Singapore Med J* 2000; 41: 156-60.
8. Lee SS, Lin HY, Wang SR, Tsai YY. Allopurinol hypersensitivity syndrome. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 1994; 27: 140-7.
9. Hung SL, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4134-9.

Corticosteroid Therapy in Allopurinol Hypersensitivity Syndrome : A Case Report

Der-Chang Wung, Meng-Fu Cheng^{1,2}, Jeng-Jong Huang¹, Tak-Wah Wong^{2,3,4},
J. Yu-Yun Lee³, Yu-Chin Wu⁵, and Yea-Huei Kao Yang

Institute of Clinical Pharmacy, ¹Departments of Internal Medicine, ²Institute of Clinical Medicine, ³Departments of Dermatology, ⁴Biochemistry and Molecular Biology, and ⁵Pharmacy, National Cheng Kung Hospital, College of Medical, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

Allopurinol, an analogue of hypoxanthine, has been widely used in clinical practice for treatment of hyperuricemia and gout. Although it is generally well tolerated, a small number of patients may develop a cutaneous rash, especially in the patients with chronic kidney disease. Allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS), characterized by skin rash, fever, leukocytosis, eosinophilia, aminotransferase elevation, is an infrequent but life-threatening adverse effect of allopurinol therapy. Because corticosteroid can modify the immunological process which is considered the major mechanism involved in AHS, it is used to treat AHS clinically. However, corticosteroid therapy may have deleterious effect (e.g., delayed healing of cutaneous lesions, infections, prolonged hospital stay). Therefore, the use of corticosteroids for AHS remains controversial. We reported a 54-year-old man who had underlying diabetes mellitus with chronic renal insufficiency, hypertension and hyperlipidemia. Allopurinol 100mg twice a day was initiated one month prior to admission. After taking the drug for 24 days, he developed a generalized mild itchy eruption on the trunk and upper extremities followed by chilliness, fever, ocular discomfort and painful oral ulcer over one-week period and was admitted to the hospital. A skin biopsy revealed changes consistent with Stevens-Johnson syndrome. Overall, allopurinol is still the most often prescribed drug for hyperuricemia in clinical practice. Although the incidence rate of AHS is rare, its mortality rate is high once it happens. Steroid therapy showed benefits in some case reports, however, it is hard to titrate the dose under considerations of increasing infection probability. Therefore, we don't suggest steroid therapy as an initial treatment for all AHS patients. In severe AHS cases, without expected response to supportive care, steroid therapy and close monitoring infection signs are recommended. (*J Intern Med Taiwan* 2006; 17: 133-140)