

# 不只是皮膚疾病：以內科醫師觀點談毒性表皮溶解症

黃立言<sup>1,2</sup> 劉秉一<sup>2</sup> 鄭幼文<sup>2</sup> 張俊梁<sup>3</sup> 譚立中<sup>4</sup>  
許文欣<sup>5,6</sup> 何裕鈞<sup>7</sup> 柯朝元<sup>2</sup> 柯富彰<sup>1,2</sup>

國軍桃園總醫院 <sup>1</sup>加護中心 <sup>2</sup>內科部 <sup>3</sup>病理檢驗部 <sup>4</sup>精神部 <sup>7</sup>骨科部  
<sup>5</sup>國防醫學院三軍總醫院 急診醫學部  
<sup>6</sup>國軍高雄總醫院 內科部

## 摘要

毒性表皮溶解症 (TEN) 是一個少見但會危及生命的疾病，特徵是廣泛性的表皮脫落與黏膜糜爛。在病灶處的皮膚切片可以見到顯著的角質細胞凋亡現象。毒性表皮溶解症通常是藥物所引起，而在台灣，常見的致病藥物包括了抗癲癇藥物、抗生素、降尿酸藥物 allopurinol 與非類固醇抗發炎藥物。毒性表皮溶解症的病理生理機轉目前尚未明瞭，現在認為複雜的免疫反應扮演相當重要的角色。毒性表皮溶解症不只是一個皮膚科疾病，因為許多器官會因為發炎性細胞激素的釋放而受到影響。因此內科醫師在治療這些病人方面佔有關鍵性的地位。目前對於毒性表皮溶解症除了儘早停用治病藥物與重症支持性照顧外並沒有廣為接受的特殊療法。敗血症與多重器官衰竭是造成病人死亡的主因。SCROTEN是一套以七個獨立危險因子來評估毒性表皮溶解症病人病情嚴重度與預測死亡率的準確評分系統。希望日後能夠有更進一步研究結果使得我們對於毒性表皮溶解症的致病原理能有更多的瞭解，並能藉此研發出新的治療藥物，來有效治療這個對人體破壞力強大的疾病。

關鍵詞：毒性表皮溶解(Toxic epidermal necrolysis, TEN)  
凋亡(Apoptosis)  
顆粒溶解素(Granulysin)  
多重器官衰竭(Multiple organ failure)  
敗血症(Sepsis)

## 前言

毒性表皮溶解(toxic epidermal necrolysis, TEN)為一罕見但有高死亡率的疾病，特徵為廣泛性的表皮破壞，致病原因目前所知經常由於藥物的不良反應引起<sup>1,2</sup>。最早在西元1956年由 Alan Lyell 報告病人產生急性皮膚紅疹及水泡並伴隨著黏膜糜爛與表皮脫落壞死等症狀，呈現

出與燒燙傷類似的外觀。Lyell 認為此病是血液中的毒素(toxin)所造成，因此把它命名為 toxic epidermal necrolysis，又稱之為 Lyell syndrome<sup>2</sup>。許多專家學者認為TEN與在西元1922年由 Stevens 和 Johnson 兩位專家所報告造成廣泛性皮膚疹(generalized skin eruption)、發燒、口腔黏膜發炎(inflamed buccal mucosa)與嚴重的結膜

炎的史蒂芬氏-強森症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)屬於同一種類但嚴重度不同之疾病，但兩者的差別在於TEN造成較大的體表面積(Body surface area, BSA)表皮剝落壞死並有較差的預後與後遺症<sup>2,3</sup>。一般習慣上定義SJS造成小於百分之十體表面積的皮膚脫落壞死，而TEN則造成超過百分之三十體表面積的皮膚脫落壞死。影響體表面積介於兩者之間則稱為SJS-TEN過渡地帶(SJS-TEN overlap)<sup>4</sup>。TEN不僅是皮膚科的重症，它往往也會影響到病人身體的各個部位，常常造成多重器官衰竭，因而使得死亡率居高不下<sup>4,5</sup>。目前對於TEN並沒有一套完整且理想的治療方式<sup>6</sup>，因此，找出真正的致病機轉與建立標準化的治療流程是一個相當重要的課題。

## 流行病學

國外統計，TEN的發生率大約為每年每百萬人0.5到3人，不同國家、地區與種族而有不同的統計報告<sup>2,3,8,9,10</sup>，有些學者甚至認為實際上發生率有被低估的可能性<sup>11</sup>。男女罹病的比例從2:3至1:2都有被報告過<sup>2,12-14</sup>。TEN通常發生於成人，孩童的發生率較成人略低且預後較好<sup>1,2</sup>。此病在年紀較大的族群有比較高的發生率，推測可能與老年族群服用較多種類的藥物有關<sup>15</sup>。此外，TEN在人類免疫缺乏病毒(HIV)感染者與紅斑性狼瘡患者也有較高的發生率<sup>8,16,17</sup>。台大醫院統計從1985年至1995年的十年間，在26萬的住院人次中，TEN的診斷共有8例，佔所有住院病人比例約為0.003%<sup>18</sup>。目前台灣缺乏大規模的本土流行病學統計報告。但是根據財團法人藥害救濟基金會統計資料顯示，台灣地區因藥物引起毒性表皮溶解症通過藥害救濟案例中每年約10-12例。由此可推估我國TEN的發生率並不比國外統計資料為低。

## 病因

造成TEN的原因很多，大約百分之八十的是由藥物反應所引起的<sup>1,2,10,19</sup>，而藥物只佔引起SJS原因約百分之五十<sup>10</sup>。此外，應該避免再次接觸引起TEN的藥物，因為有可能會造成TEN

更嚴重發作而使病人致命<sup>2,10,20</sup>。使用藥物前先進行皮膚測試(skin test)並無法預防TEN的發生<sup>10</sup>。目前至少有超過200種以上的藥物被認為可能引起TEN，臨床上常使用的藥物整理列於表—<sup>2,9,10,18,19,21,22</sup>。整體來說，容易造成TEN的藥物以抗癲癇藥物、抗生素、非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs, 特別是oxicam類衍生物)與痛風用藥allopurinol最為常見。至於上述哪一類藥物的發生率較高，則因不同地區、種族與國家而不盡相同。Roujeau等人於1981-1985年於法國進行的引起TEN藥物的統計顯示抗生素與NSAIDs所佔的比例比較高<sup>8</sup>，而Schopf等人於德國的統計也顯示抗生素與NSAIDs佔TEN致病藥物的前兩名<sup>14</sup>。1981至1990年於泰國的統計資料也顯示抗生素是最主要的致病藥物。在泰國與其他開發中國家，因結核病的發生率較高，因此抗結核病藥物也是引起TEN的常見致病藥物<sup>23,24</sup>。而一篇統計報告指出Allopurinol是歐洲與以色列的最常引起TEN的藥物<sup>5</sup>。在台灣只有零星小規模的統計，以抗生素(特別是磺胺類藥物)、抗癲癇藥物(特別是carbamazepine)、NSAIDs與allopurinol較為常見，但各醫院的藥物排名順序則不完全相同<sup>18,21,26,27</sup>。除了再次使用致病藥物可能會引起至更嚴重的TEN發作之外，在各種具有類似化學結構的致病藥物間是否存在交叉反應(cross reaction)也是許多專家學者感到興趣的議題。例如磺胺類藥物可分為磺胺類抗生素與磺胺類非抗生素兩類。磺胺類抗生素的結構式含有兩個磺胺類非抗生素藥物所沒有的側鏈(side chain)。而根據研究，這兩個側鏈正是磺胺類藥物間產生交叉反應的關鍵結構，而其中一個側鏈的代謝產物參與了引起SJS與TEN的免疫反應。因此使用磺胺類抗生素而引起TEN並不代表使用磺胺類非抗生素藥物也會因交叉反應而引起同樣的疾病<sup>22,28</sup>。Paquet等人的病例報告指出一位有cephalosporin類抗生素引起TEN病史的病人，之後使用同樣擁有 $\beta$ -lactam ring的carbapenem類抗生素後因交叉反應而造成TEN再度發作，因而推測 $\beta$ -lactam ring是造成不同種類抗生素間的交叉反應而導致TEN的關鍵結構。所以因 $\beta$ -lactam ring類抗生素藥物引起

表一：常見引起毒性表皮溶解症的藥物種類與名稱

藥物種類	藥物名稱
精神、神經科用藥	Barbiturates類藥物 (phenobarbital, pentobarbital)
	Carbamazepine
	Phenytoin
	Valproic acid
抗生素	Ampicillin
	Amoxicillin
	Aminoglycosides類藥物 (gentamicin, streptomycin)
	Cephalosporin類藥物
	Erythromycin
	Ethambutol
	Isoniazid
	Macrolides類藥物
	Penicillin類藥物
	Quinolone 類藥物
	Rifampin
	Sulfonamides類藥物 trimethoprim-sulfamethoxazole
	sulfadiazine
sulfasalazine	
Tetracycline	
Vancomycin	
痛風用藥	Allopurinol
非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)	Butazone類衍生物
	Diclofenac
	Ketoprofen
	Oxicam類衍生物 piroxicam
	tenoxicam
	Salicylates
	Sulpyrin
	Sulindac
其他類	Acetaminophen
	Antimalarials
	Antiretroviral drugs
	Aspirin
	Penicillamine

TEN的病人，應該避免使用不同種類但具有 $\beta$ -lactam ring結構的抗生素<sup>29</sup>。Carbamazepine, phenytoin 與 phenobarbital 在結構式上都同屬芳香族的抗癲癇藥物(aromatic anticonvulsants)。研究顯示，這三種藥物被報告彼此間具有交叉反應，如果病人曾因其中一種藥物而引起TEN時，

在抗癲癇藥物的使用也必須避開另外兩類，應選擇Benzodiazepine類或非芳香族的抗癲癇藥物(non-aromatic anticonvulsants)如：valproic acid, lamotrigine 或felbamate較為恰當<sup>22,30,31</sup>。

爲了要找出真正引起TEN的致病藥物，必須要對病人與家屬進行詳細的病史詢問，包含使用的藥物、頻率、何時開始服用藥物、最近服用藥物的時間與是否有不良藥物反應的病史與是否服用過可能造成交叉反應的藥物。一般來說，從使用藥物到發病大約有從數日到3週不等的潛伏期(incubation time)，平均潛伏期爲兩週，如果病人先前曾有相同藥物造成TEN的病史，則潛伏期可能縮短至48小時以內<sup>32,33</sup>。若抗癲癇藥物已使用超過8週時，引起TEN的危險性則大爲降低<sup>34</sup>。

其他一些少見的原因如病毒感染<sup>35</sup>、惡性腫瘤疾病<sup>1</sup>，白血病<sup>8</sup>、淋巴瘤<sup>8</sup>、移植對抗宿主疾病<sup>36</sup>(graft versus host disease, GVHD)，異體骨髓移植後<sup>36</sup>，潰瘍性結腸炎<sup>37</sup>(ulcerative colitis)與克隆氏症(Crohn's disease)<sup>37</sup>也都曾經被報告過可能引起TEN<sup>10</sup>，但是否這些疾病本身就會增加罹患TEN的機會，或者是可能因爲治療這些疾病的藥物所引起，目前尚無法證實<sup>2</sup>。此外，像食品添加物<sup>3,38</sup>、化學藥品<sup>3,39</sup>、疫苗注射<sup>35</sup>與放射線治療<sup>40</sup>也有可能是引起TEN的原因之一。

## 基因影響

近年來，有許多研究報告指出基因感受性與TEN有相當程度的關連。1987年 Roujeau 等人在44名罹患TEN的病人身上所做的基因分析，發現人類白血球抗原亞型 B12(HLA-B12)與此病呈現高度相關<sup>41</sup>。2004年長庚醫院於台灣地區的研究報告顯示 HLA-B\*1502 100%存在於44名 carbamazepine 引起的SJS/TEN病人，但相對於一樣服用 carbamazepine 的對照組則只有3%帶有HLA-B\*1502。帶有HLA-B\*1502 基因者使用 carbamazepine 發生SJS/TEN的風險較未帶此基因者至少高出193倍<sup>42</sup>。2007年，衛生署正式公告警示帶有此基因者使用 carbamazepine 的危險性。美國FDA也建議，亞裔病患在使用之前先做基因檢測。而HLA-B\*5801也被發現與

allopurinol 引起的嚴重皮膚不良反應(包含SJS 與 TEN)有關<sup>43</sup>。此外，HLA-A\*0206、HLA-B\*5701、HLA-DR7、HLA-DQ3也都有過類似的報告<sup>22</sup>。目前，已有生技公司研發出利用即時聚合酶連鎖反應方法(real-time PCR)偵測帶有此類基因的試劑，來篩選出高危險群的病人。但是現階段這方面的基因檢查囿於價格與普及性的問題，尚無法廣泛使用於常規性的篩檢。專家學者建議，藥物引起的TEN病人的一等親內皆屬高危險群，應該避免使用相同藥物<sup>22</sup>。

### 組織病理學與致病機轉

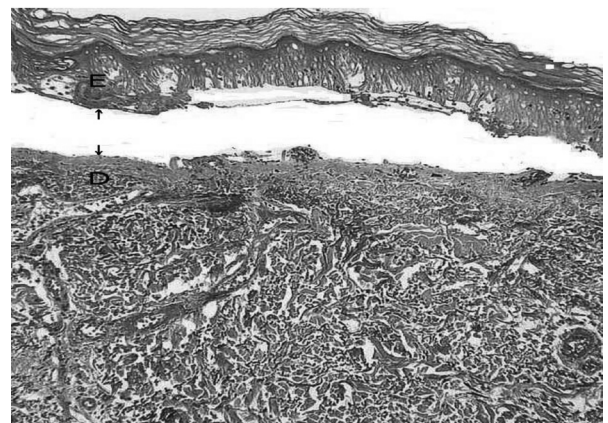
TEN除了靠臨床診斷之外，病理切片可以排除或更加確立此病診斷。在TEN病人病灶的皮膚病理切片下，在疾病初期，可以見到表皮層內有許多壞死的角質細胞(keratinocyte)。到了疾病後期則在切片下可以見到整層表皮廣泛性地壞死，造成表皮層在交界(dermoepidermal junction)處與真皮層脫落分離(sloughing) (圖一)。在真皮層有些許的發炎細胞如：單核球、淋巴球與嗜酸性球浸潤。Quinn 等學者研究發現，在真皮層內發炎細胞(大多屬mononuclear cell)浸潤的程度愈嚴重，疾病的死亡率與預後愈差<sup>44</sup>。經過免疫螢光染色發現，在這些發炎細胞之中，CD8<sup>+</sup> T淋巴球大部分浸潤於表皮層內，而CD4<sup>+</sup> T淋巴球則大部分存在於真皮層內<sup>45</sup>。

對於TEN的真正機轉仍尚未完全被研究出來。目前的共識認為表皮層中大量的角質細胞(keratinocyte)凋亡(apoptosis)使得原本在角質細胞之間與其下基底膜(basement membrane)黏著力消失，因而造成表皮層與真皮層的分離。Apoptosis是一種細胞特殊的自然死亡方式，又稱為計畫性的細胞死亡(programmed cell death)。而 apoptosis 又受到各種不同的免疫機制所調節。目前的研究發現，在引起TEN的致病機轉中，CD95系統與Perforin/granzyme B系統這兩種機轉扮演了很重要的角色。CD95系統屬於腫瘤壞死因子受器家族(TNF/NGF receptor family)成員。CD95系統由死亡受器(death receptor)：Fas receptor 與 Fas 配體(Fas ligand, FasL) 所組成。Fas ligand 與 Fas receptor 結合後，會向細胞內傳

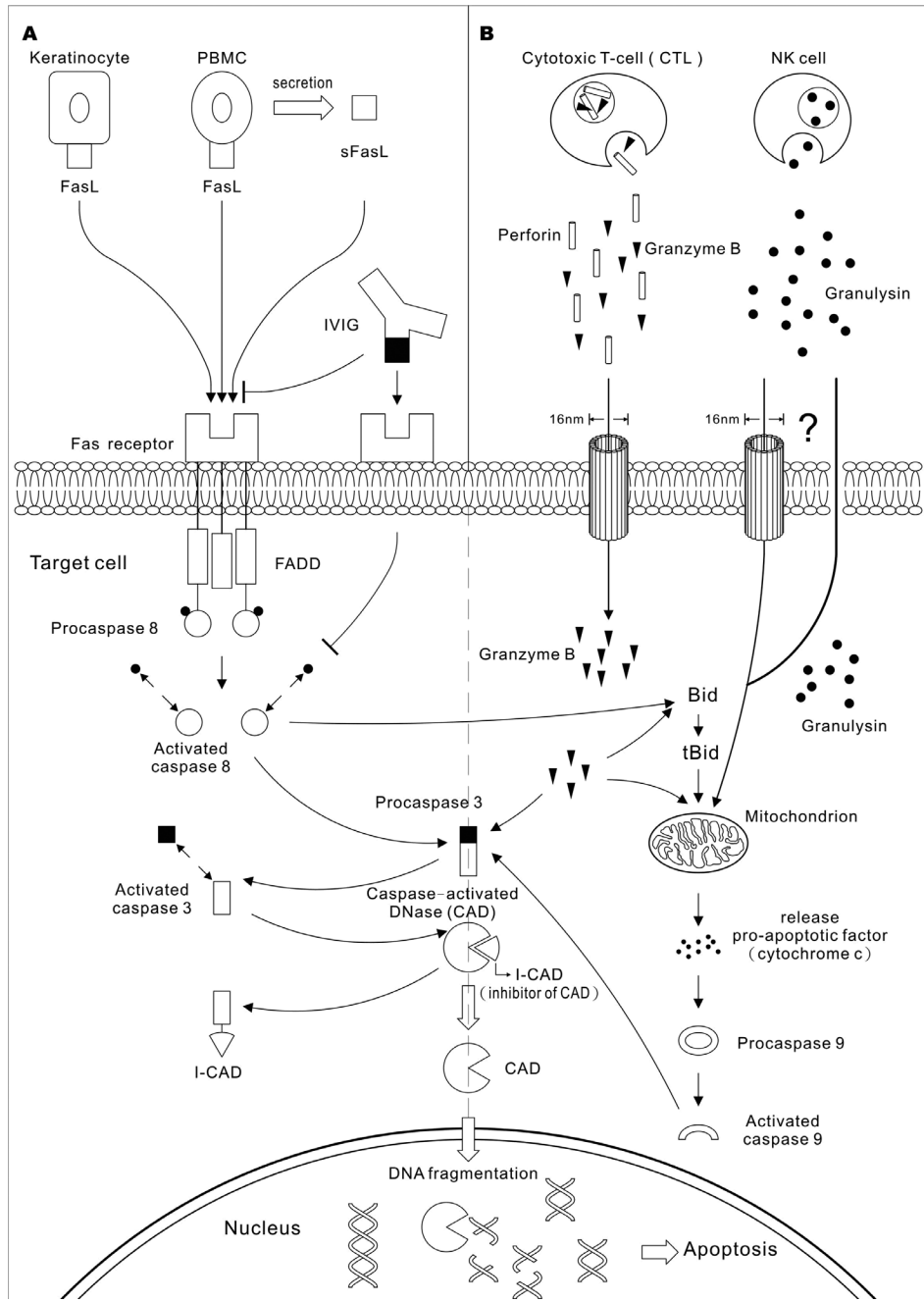
遞訊息活化 caspase，而破壞細胞內的結構，引起細胞凋亡<sup>46</sup>(見圖二)。Fas receptor 存在於許多正常細胞表面，而 Fas ligand 的來源則仍有爭議。目前有兩種假說。Viard 等學者認為在 Fas ligand 存在於TEN病人 keratinocyte 表面，當 Fas ligand 與鄰近keratinocyte 表面的 Fas receptor 結合後引發 apoptosis<sup>46</sup>。而Abe 等學者提出周邊血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)，包括淋巴球，單核球等細胞，經過藥物刺激之後活化，細胞表面會表現出 FasL，此外 PBMC也會藉由酵素切割將 FasL 分泌到血液中，稱為可溶性 Fas 配體(soluble Fas ligand, sFasL)，FasL與 sFasL跟 Keratinocyte上的 Fas receptor 結合後會引起細胞 apoptosis(圖二)<sup>47</sup>。因此血液中 sFasL的濃度可以做為診斷TEN/SJS的早期指標，升高的程度也被認為可能與疾病的嚴重度相關<sup>47-49</sup>。

另外一套造成 apoptosis機轉的 perforin(穿孔素) 與 granzyme B (顆粒酵素 B) 是以分泌顆粒的形式儲存於毒殺性T淋巴細胞(cytotoxic T-cell, CTL)內的蛋白質，當CTLs辨識出目標細胞(target cell)後，會釋放出 perforin 與 granzyme B。Perforin負責將細胞鑿出小孔，而granzyme B經由小孔進入細胞內將caspase系統活化，引起細胞的apoptosis<sup>33,50</sup>。

2008年，中研院與長庚醫院發表於自然期刊(Nature Medicine)的研究發現，毒殺性T淋巴



圖一：TEN皮膚病理切片。可以見到表皮層(E)整層壞死(full-thickness epidermal necrosis)，與真皮層(D)分離(如箭頭所示)。真皮層中有些許發炎細胞浸潤(Hematoxylin and Eosin × 200)。



圖二：A. Fas receptor在細胞內的部分帶有一段約80個胺基酸序列的特殊結構區域，稱之為Fas death domain。當存在於角質細胞與周邊血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell)表面的Fas ligand與其分泌的sFasL跟鄰近角質細胞表面的Fas receptor結合後，會引發細胞內的Fas death domain形成三聚體(trimer)的構造。此特殊結構可以與細胞中的特殊銜接蛋白，Fas-associated death domain protein (FADD)結合。FADD的兩端可以分別與Fas death domain三聚體與procaspase-8結合，使procaspase 8轉化成 activated caspas 8，activated caspase-8隨後會活化下游caspase系統造成細胞核內DNA的破壞，最後導致細胞的凋亡<sup>22,48,98</sup>。

B. 當cytotoxic T-lymphocyte (CTL) 被刺激活或後，可辨識出目標細胞(target cell)，接著，CTLs會以外吐作用(exocytosis)的方式釋出perforin與granzyme B兩種蛋白質，Perforin會將細胞膜鑿出寬度約16nm的通道，而granzyme B則經此通道進入細胞內，它可藉由直接與間接活化procaspase-3的方式來激活caspase系統，造成細胞核的破壞而導致細胞產生apoptosis。而由CTL 與自然殺手細胞(NK cell)分泌的granulysin 是一個可以造成細胞膜破壞的蛋白質(membrane-disrupting protein)，除了破壞細胞膜造成細胞死亡外，granulysin可以進入細胞內，與granzyme同樣會造成粒線體損壞，釋放出pro-apoptotic factor (cytochrome c)，活化caspase系統最後同樣導致細胞凋亡<sup>51,99</sup>。

IVIG:intravenous immunoglobulin, Bid:BH3-interacting domain death agonist, tBid: truncated Bid.

細胞與自然殺手細胞(NK cell)被活化後會釋放出一種毒性蛋白質—顆粒溶解素(granulysin)，造成目標細胞的 apoptosis(圖二)。在實驗室中，將純化過的顆粒溶解素注射到小白鼠的皮膚內也會誘發類似SJS或TEN的臨床反應。在分析水泡內的液體(blister fluid)後也發現，水泡內液體中顆粒溶解素的濃度與臨床症狀的嚴重度成正相關(TEN>SJS-TEN overlap>SJS)。由此推斷，顆粒溶解素在此病的作用機轉中也扮演了相當關鍵的角色<sup>51</sup>。科學家們在以免疫組織化學染色檢驗(immunohistochemical examination) TEN/SJS病人病灶處的皮膚切片與正常人的皮膚切片比較後發現，TEN/SJS病人病灶皮膚出現大量的干擾素- $\gamma$  (INF-gamma)、腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、細胞介白素(Interleukin, IL)-5, IL-6, IL-10, IL-13等細胞激素接受器(receptor)。而SJS/TEN病人水泡內液體分析也發現含有高濃度的干擾素- $\gamma$ 、腫瘤壞死因子- $\alpha$ 、IL-6、IL-13與IL-18。這些發炎性細胞激素也被認為可能參與了TEN的致病機轉<sup>52-55</sup>。

## 臨床表現

TEN病人在臨床表現上可分為三期：前驅期(prodromal phase)、急性期(acute phase)與恢復期(recovery phase)<sup>19</sup>。病人皮膚病灶出現前，通常會有大約2至3天的前驅期。在前驅期時，病人會有一些類似上呼吸道感染的非特異性症狀如：發燒(100%)、咽喉炎(25%)、皮膚搔癢(28%)、結膜炎(32%)、全身倦怠與食慾不振等症狀<sup>1</sup>。這些非特異性的症狀最短持續一天，最長可達三週<sup>1,3,19</sup>。

接著，病情會進入大約持續8至12天的急性期。在這個時期，會有持續的發燒與黏膜發炎(mucositis)。而皮膚會開始出現疼痛或燒灼感的皮膚疹(eruption)。這些皮膚疹會由臉部與上半身蔓延至全身各處，皮膚上會產生靶狀(target lesion)、類似麻疹樣的紅斑(morbilloform rash)或大水泡(bullae)<sup>2</sup>。這些皮膚症狀的進展，大多由臉部與胸部開始，在2至3天內，最久可到一週以上，會蔓延到四肢與身體的其他部位。在病灶的側邊給予輕微的壓力，即可造成皮膚的剝

離(Nikolsky's sign)。接著，大片的表皮會因整層壞死而造成與底下的真皮層分離脫落(epidermal sloughing)，因此可以見到整個泛紅裸露但未受損傷的真皮層<sup>2,3,8</sup>。臨床上，病人會呈現類似二度燒燙傷的外觀(圖三)。失去表皮層的保護，病人容易因大量的脫水而導致休克與受到各種病原菌的感染而產生敗血症。超過90%以上的病人會有黏膜的侵犯，結膜、口腔、氣管、支氣管、咽喉、腸胃道、肛門、尿道、生殖器與會陰部都有可能受到侵犯並產生許多後遺症<sup>3</sup>。

TEN病程最後一個階段是依據嚴重度的不同而約有1至3週不等的恢復期。在這一段期間，受損的表皮與黏膜會進行表皮再生(re-epithelization)。皮膚開始癒合後，皮膚脫落就很少再發生了<sup>3</sup>。但是若皮膚受損的範圍過大，表皮再生的時間可能會延長至3到6個月才能復原。受壓力較小的部(如：前胸)復原的時間會較受壓力較大的部位(如：背部與臀部)為快<sup>19</sup>。若在急性期皮膚沒有受到感染的話，表皮再生的時間會較短也比較不會留下疤痕(scarring)<sup>19</sup>。黏膜的修復會較皮膚耗費更長的時間<sup>3</sup>。

## 併發症與後遺症

TEN在臨床上除了被視為"急性皮膚衰竭"(acute skin failure)之外<sup>22</sup>，連帶著也會因為表皮壞死與被活化的免疫系統產生的發炎反應而導致各個器官的損傷與併發症<sup>2,56</sup>。



圖三：毒性表皮溶解症病人外觀，大面積表皮與真皮層分離脫落使得真皮層裸露出來。病人因併發急性呼吸衰竭而接受氣管內插管與機械式通氣治療。

## 皮膚系統

在TEN急性期時，病人會因表皮壞死脫落而造成皮膚感染，同時也失去了體溫調節的功能，造成體溫過高或過低(hyper-/hypothermia)。體液、蛋白質與熱量也會從皮膚大量的流失，導致血液動力學不穩(hemodynamic instability)，嚴重可併發休克與多重器官衰竭(multiple organ failure)。存活下來的病人常常會有疤痕攣縮(scar contracture)、色素沈著(hyperpigmentation)、色素減少(hypopigmentation)與少汗症(hypohidrosis)的長期併發症。

## 眼部

TEN急性期時會在眼部併發嚴重的膜性與偽膜性結膜炎(membranous and pseudomembranous conjunctivitis)、角膜炎(keratitis)、角膜病變與潰瘍(corneal lesion and ulceration)，造成視力減退，而嚴重時失明。至少有三分之一存活下來的病人會因為淚腺的破壞而有乾眼症(dry eye syndrome)的後遺症<sup>19</sup>。因此，在疾病初期即應會診眼科醫師來評估並即時處理眼部的併發症，使眼部的傷害能夠降到最低<sup>37</sup>。

## 呼吸系統

TEN在呼吸系統會使氣管與支氣管的黏膜發生脫落，壞死細胞形成圓柱體(cell cast)造成呼吸道的阻塞而併發肺部塌陷(atelectasis)、吸入性肺炎與呼吸衰竭<sup>2,19</sup>。在胸部X光片上可能發現間質性肺炎(interstitial pneumonitis)、急性肺水腫(acute pulmonary edema)與急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)<sup>2</sup>。在急性期，嚴重的病人往往因為低血氧(hypoxemia)需要氣管內插管(endotracheal intubation)與機械通氣支持(mechanical ventilatory support)，而長期追蹤存活下來的TEN病人也發現有肺功能異常的後遺症<sup>58</sup>。

## 消化系統

有超過90%TEN病人會產生黏膜缺損、發炎與糜爛的情形<sup>1,55</sup>。從口腔、食道、胃部與大小腸都有可能受到影響。口腔與食道黏膜的糜爛與潰瘍往往會造成吞嚥困難(dysphagia)導致營養不良<sup>2</sup>。急性期嚴重的病人可能會出現上消化道出血與血痢(bloody diarrhea)<sup>2</sup>。因唾液腺被破壞

會造成乾燥症(Sicca syndrome)<sup>19</sup>。慢性腹瀉(chronic diarrhea)、食道狹窄(esophageal stricture)與肛門周圍膿瘍(perianal abscess)則是較晚期的併發症<sup>2,3</sup>。大約有50%的TEN病人會出現肝功能異常的情形，但上升程度並不反應疾病的嚴重度<sup>27</sup>。有些TEN病人會有血清澱粉酶上升，大多是因為唾液腺發炎所引起<sup>2,38</sup>，也有病例報告TEN會併發急性胰臟炎<sup>2,3</sup>。

## 泌尿系統

腎前性氮血症(prerenal azotemia)與急性腎小管壞死(acute tubular necrosis)是TEN病人最常見的腎臟併發症，通常是因為在疾病急性期血液動力學改變(hemodynamic change)引起腎臟血液灌注不足(renal hypoperfusion)所造成<sup>2,3,59</sup>。也有學者報告過TEN病人併發腎絲球腎炎(glomerulonephritis)，可能是與TEN特異性免疫反應有關<sup>1,59</sup>。常見造成TEN的致病藥物如：NSAIDs, 抗生素與抗癲癇藥物在致病同時也可能引起急性間質性腎炎(acute interstitial nephritis)。2009年高雄醫學大學一篇探討SJS/TEN病人與腎臟併發症的相關性回溯性分析研究中發現：20.8%病人併發急性腎衰竭、3.1%病人必須接受透析治療(dialysis)。敗血症、相關性藥物(allopurinol、NSAIDs與antibiotics)使用、慢性腎臟疾病(chronic kidney disease)與低白蛋白血症(hypoalbuminemia)是SJS/TEN病人併發急性腎衰竭的獨立危險因子<sup>60</sup>。此外，黏膜發炎損傷也會造成尿道狹窄(urethral stricture)的後遺症<sup>7,10</sup>。

## 血液系統

大多數的TEN病人都會出現血液學方面的併發症。幾乎所有的病人都會有貧血的情形，確切原因未明。約有30%的病人會併發嗜中性球過低(neutropenia)，此時病人會因免疫功能嚴重下降而增加感染症與敗血症的風險，預後較差<sup>2</sup>。大約有15%的病人會有血小板過低(thrombocytopenia)<sup>2</sup>。病人可能併發凝血功能異常(coagulopathy)與擴散性血管內凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。嗜伊紅性球增多(eosinophilia)是較少見的血液併發症<sup>3</sup>。

## 感染症

TEN病人表皮壞死脫落後，皮膚失去了原

有機械性障蔽(mechanical barrier)的功能，所以致病原(pathogen)有了直接入侵人體的機會。傷口附近的微血管循環受阻，抗生素與免疫細胞也比較無法經由血液運送至傷口處。此外，研究報告也指出TEN病人免疫系統的功能也明顯遭受抑制使得白血球的趨化(chemotactic)與吞噬(phagocytic)功能變差、血液中免疫球蛋白濃度降低與淋巴球的活性降低<sup>61</sup>。因此，病人時常併發嚴重的敗血症，甚至敗血性休克。嚴重的全身系統性感染症往往是造成TEN病人死亡的最主要原因<sup>2,12,13</sup>。造成TEN病人敗血症致病菌最常見的是金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)與綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)<sup>19</sup>。病人的感染源通常來自皮膚、呼吸道、泌尿系統、腸胃道與靜脈管路(intravenous lines)。使用中央靜脈導管的病人得到全身性感染的機會較沒有使用者來得高<sup>2,19</sup>。

## 治療

雖然目前對於TEN並沒有明確的治療方式，但是所有的TEN病人都應該被視為內科重症處理。目前對於TEN的治療共識是停止可能的致病藥物、在疾病的過程中給予適當的支持療法(supportive treatment)與積極的停止或減緩疾病進展(halt disease progression)三大方向<sup>7</sup>。

### 停止致病藥物

立即停止任何可能的致病藥物，可以降低病人的死亡率，預後也比較好<sup>62</sup>。但是，Garcia-Doval等人將早期停藥的TEN病人依半衰期的長短再細分為兩組分析後發現，致病藥物半衰期較長的病人停藥後死亡率仍然高於致病藥物半衰期較短的病人<sup>63</sup>。除了立刻停用致病藥物之外，在治療疾病的過程中，必須禁用與致病藥物可能有交叉反應的藥物<sup>29,63</sup>。

### 支持療法

TEN 是一危及生命且影響到身體各器官系統的重症，所以即早將病人轉入重症加護病房或燒燙傷加護病房接受完整良好的重症醫療照護，有助於減少病人的併發症與死亡率<sup>63,66</sup>。TEN病人的重症治療方向與燒燙傷的病人類似。病人必須被置於溫暖而濕度適宜的環境，

醫護人員必須以無菌方式處理病人的傷口，必要時必須接受外科清創手術(debridement)並敷以生物或人造敷料(biological or artificial dressing)以減少疼痛、預防感染與加速傷口癒合<sup>22,56</sup>。因磺胺類藥物是引起TEN的元兇之一，所以原本用於燒燙傷病人局部皮膚照護的silver sulfadiazine 類抗生素藥膏在致病藥物尚未確認前不應貿然使用，必須改用 0.5% silver nitrate或 0.05% chlorhexidine製劑代替<sup>2</sup>。TEN 病人與燒燙傷病人一樣，大量的水分會由裸露的皮膚與受損的黏膜流失。因此，必須補充足夠的水份與維持體內體液與離子的平衡，並仔細監測是否有休克與器官衰竭的徵兆，在早期便可以給予適當的處置。在抗生素的使用方面，除非臨床證據顯示病人有感染的跡象，如：發燒、體溫過高或過低、畏寒、血壓降低等症狀，才給予廣效性抗生素治療。為了避免藥物間的交叉反應與產生抗藥性細菌，目前的治療原則傾向不事先給予預防性的抗生素<sup>2,3</sup>。為了減少管路引起全身性感染的併發症，藥物與輸液的補充應由未受損的皮膚區域所建立的週邊靜脈管路給予，盡量避免使用中央靜脈管路<sup>2,63,68</sup>。所有侵入性的管路應時常監測是否出現感染的現象，必要時必須加以移除更換並進行細菌培養(tip culture)。另外，病人的血液、尿液、痰液、皮膚與黏膜也要進行細菌培養，培養結果可以做為抗生素使用的參考依據<sup>3,63,68</sup>。

如同急重症與外傷的病人一樣，TEN病人因為壓力反應(stress response)而引起內分泌系統的改變，兒茶酚胺(catecholamines)、昇糖激素(glucagon)與糖皮質類固醇(glucocorticosteroids)的分泌增加，使病人處於高代謝狀態(hypercatabolic state)，體內糖質新生作用(glucogenesis)、脂肪分解(lipolysis)與蛋白質分解代謝加速，合成代謝下降，肌肉組織會被分解以滿足身體在重症狀況下對於特定蛋白質的需求，所以會產生肌肉耗損(muscle wasting)與氮流失(net nitrogen loss)的情形<sup>69</sup>。因此，在飲食上給予病人足夠的熱量支持與蛋白質補充(含必需氨基酸)，可以減少肌肉耗損與蛋白質流失並可以促進皮膚傷口癒合<sup>2</sup>。使用腸道營養(enteral nutrition)可以提



供較充足的熱量與蛋白質，病人的耐受性也比較好<sup>70</sup>。當TEN病人有黏膜與腸胃道的併發症導致吞嚥與吸收困難，此時就必須以鼻胃管灌食或靜脈營養(parenteral nutrition)來取代<sup>2,65</sup>。TEN病人常常會出現麻痺性腸阻塞(paralytic ileus)，胃排空能力變差，使得鼻胃管灌食困難。此時可以考慮放置鼻十二指腸管灌食(nasoduodenal tube feeding)，以達到早期腸道營養的效果。靜脈營養通常需要經由中央靜脈導管給予，也會增加感染與高血糖的風險。若病人出現高血糖的情形時，代表病人可能有較高的死亡率，此時有必要以靜脈注射的胰島素(intravenous insulin)加以嚴格的控制血糖<sup>3,65</sup>。

#### 停止疾病進展(halt disease progression)

根據目前所知TEN的致病機轉，有許多種治療方式被認為可以用來減緩TEN的進展。但是，缺乏大規模的randomized controlled trials來證實任何一種治療方式是確實有效的<sup>7,55,56,63</sup>。

#### 類固醇(Corticosteroids)

類固醇在TEN病人治療上仍然具有高度的爭議性<sup>3,7,22,56</sup>。高劑量的全身性類固醇具有強力抗發炎與免疫抑制的作用，它可以抑制T細胞活化與與IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ 等發炎性細胞激素的製造<sup>65</sup>。在體外試驗中，高劑量類固醇可以抑制T細胞引起的keratinocyte apoptosis<sup>70</sup>。因此，在過去的數十年間，類固醇一直是治療TEN病人的主要方式之一。Criton, Stables與 Tegelberg-Stassen等學者認為，使用高劑量類固醇可以減低表皮壞死脫落的嚴重度及增加病人的存活率<sup>71-73</sup>。建議使用原則是在疾病初期儘早使用高劑量的類固醇(每日總量1.0 gm的hydrocortisone)會有較佳的治療效果<sup>56</sup>。儘管如此，仍然有專家學者提出相反的意見，認為使用類固醇並不會減少TEN病人的死亡率<sup>74,75</sup>，長期使用類固醇可能會使TEN延遲發病，但無法停止疾病進展<sup>76</sup>，使用類固醇超過48小時以上會使感染率上升，住院天數增加，甚至可能會大幅增加TEN病人的死亡率<sup>56,77</sup>。所以根據研究結果，目前大多數的專家已不建議使用類固醇做為TEN病人的常規治療方式<sup>3,56,65,76-78</sup>。環孢靈(cyclosporine)與環磷醯胺(cyclophosphamide)

Cyclosporin與 cyclophosphamide為強力的免疫抑制劑。Cyclosporin可以抑制 T細胞的複製與活化，同時也有抑制巨噬細胞活化與減少TNF- $\alpha$ 製造的功用，此外，在實驗中也證實cyclosporin可以抑制 CD 95系統，藉此可以減緩TEN的進展<sup>79</sup>。Cyclophosphamide 可以抑制免疫細胞合成，造成免疫細胞的apoptosis，進而抑制免疫細胞媒介的毒殺反應(cell-mediated cytotoxicity)，最終使得keratinocyte的apoptosis減少。有少數的病例報告使用cyclophosphamide對TEN病人表皮再生與存活率有幫助<sup>80</sup>。但是，TEN為一急性且需立即治療的疾病，cyclosporin與cyclophosphamide往往需要較長的時間才能達到治療效果，再加上潛在性的肝、腎毒性，目前這兩種免疫抑制劑目前並不是治療TEN的第一線選擇<sup>3,63</sup>。

#### 沙利竇邁(thalidomide), TNF- $\alpha$ inhibitor

Thalidomide具有強力抑制單核球與淋巴球分泌TNF- $\alpha$ 與IL-6的能力，因此曾經被認為可以減緩TEN的病程進展。但是，在一項雙盲、隨機與安慰劑對照(double-blind, randomized, placebo-controlled)試驗初步研究報告發現，使用thalidomide治療TEN的實驗組病人死亡率遠遠高於使用安慰劑的對照組(83% Vs 30%)<sup>81</sup>。研究人員發現 thalidomide反而使TEN病人製造更多的TNF- $\alpha$ ，此項研究也因此而終止。Anti-TNF- $\alpha$ 抗體(infliximab)能中和TNF- $\alpha$ 的作用，可以迅速減緩疾病進展<sup>82,83</sup>。但是 Anti-TNF- $\alpha$ 抗體的使用會抑制免疫系統，使潛伏結核感染再活化，也有可能增加罹患惡性腫瘤的風險。對於使用Anti-TNF- $\alpha$ 抗體來治療TEN仍需要更大規模的臨床試驗來證實療效與評估其副作用。靜脈免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, 簡稱IVIG)注射療法

IVIG 是由大量捐贈者的血漿所分離出來的，成份以 IgG為主。IVIG成分中含有 anti-Fas IgG，會與 Fas ligand 共同競爭與 Fas receptor 結合，進而抑制CD95系統所媒介的角質細胞凋亡(CD 95 mediated keratinocyte apoptosis)(見圖二)，但是如果將IVIG中的anti-Fas IgG除去後，則失去了抑制細胞 apoptosis的功能<sup>46</sup>。一項1997-2000年

在美國與歐洲14個醫學中心進行 multicenter, retrospective analysis 顯示，48位罹患TEN的病人使用 1 g/kg/day 的IVIG 治療3天，存活率達到88%<sup>84</sup>。一些小規模的研究與病例報告也認為用IVIG治療TEN病人是安全且有效的<sup>85-87</sup>。但是對於IVIG的使用的治療劑量時間目前尚無定論。此外，在老年人與腎功能異常的病人，使用高劑量的IVIG必須當心造成腎臟衰竭的風險<sup>88</sup>。雖然不少臨床醫師贊成以IVIG治療TEN病人，然而 Brown等人在2004年發表的回溯性研究指出，使用IVIG治療TEN的實驗組死亡率比對照組高(41.7% v.s 28.6%)<sup>89</sup>。Shortt 等人在2004年的另一篇回溯性分析比較了16名使用IVIG治療TEN的病人與另外16名未使用的病人發現，兩組病人在死亡率、住院天數、呼吸器使用天數、併發敗血症、多重器官衰竭的比率並沒有明顯差異<sup>90</sup>。因此，必須要有更大規模與嚴格的前瞻性研究才能證明IVIG在TEN治療方面是否有真正的助益<sup>91</sup>。

#### 血漿分離術(plasmapheresis)

有些學者認為 plasmapheresis 可以去除存在於TEN病人血漿中的致病藥物與其代謝物、抗體、補體與免疫細胞分泌的細胞激素，學理上可以抑制TEN的病程進展。有些病例報告也認為 plasmapheresis 在TEN的急性期有不錯的治療效果<sup>92,93</sup>。也有文獻指出IVIG合併 plasmapheresis 可以有效降低TEN病人的死亡率<sup>94</sup>。同樣的目前的文獻報告病人數量仍然過少，plasmapheresis 仍然需要更多臨床數據來證明其有效性。

#### 死亡率及預後

文獻上統計，TEN的平均死亡率大約介於10%~70%不等<sup>3</sup>，造成病人死亡的最常見的原因為敗血症或多重器官衰竭<sup>56</sup>。併發症如肺栓塞(pulmonary embolism)、肺水腫(pulmonary edema)、急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、消化道出血(gastrointestinal hemorrhage)、低血容積性休克(hypovolemic shock)、心臟衰竭與腎衰竭也是可能的致死原因<sup>3,8,12,55,58</sup>。Bastuji-Garin等人於2000年提出一套在住院24小時內以年齡、心率、惡性腫瘤病史、受影響的

表二：SCORTEN評分

Parameter	分數	總分	預估死亡率
年齡>40 yrs	是=1；否=0	0-1	3.2%
是否罹患惡性腫瘤	是=1；否=0	2	12.2%
BSA>10%	是=1；否=0	3	35.5%
Bicarbonate<20 mmol/L	是=1；否=0	4	58.3%
Glucose>252 mg/dL	是=1；否=0	≥5	90%
BUN>28 mg/dL	是=1；否=0		
Heart rate>120 beat/min	是=1；否=0		

體表面積(BSA, %)、血中尿素氮(BUN)、血糖(glucose)與血中重碳酸根離子濃度(bicarbonate)等七項指標來評估病情的嚴重程度與預測死亡率(A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis, SCORTEN) (表一)<sup>95</sup>。若病人同時有超過五項以上的危險因子時，預估死亡率超過百分之九十。此套預測方式已被普遍認為可以準確評估TEN病人的病情<sup>22,87,89</sup>。而同一個研究團隊 Guegan等人則提出除了在住院24小時內之外，在第三天(72小時)重新再以SCORTEN再做評分會得到更好的效果<sup>96</sup>。也有學者認為每天評估(Day1-Day5)的精準度會比單一天的評估好<sup>97</sup>。

#### 結論

毒性表皮溶解症(TEN)是一個以廣泛性的表皮壞死脫落為起始表徵且具有高死亡率的疾病，致病原因通常為藥物不良反應所引起。TEN的致病機轉除了由複雜的免疫反應造成細胞 apoptosis 引起，也可能與特殊的致病基因(如：HLA-B\*1502)高度相關。TEN常常併發皮膚黏膜、呼吸、消化、腸胃、循環系統與感染等併發症與後遺症因而大大的增加了治療上的困難度。最常見的致死原因為敗血症與多重器官衰竭。所以，TEN不能只被當作一個單純的皮膚科疾病，也是一個波及到各個不同的器官系統(multiple organ involvement)的重症。在治療方面，必須馬上停止可能致病的藥物，立即將病人轉至加護病房或燒燙傷中心接受重症醫療團隊的支持性治療與對併發症的適當處理，可以降低病人的死亡率。治療方面，應該避免使用在結構上可能與致病藥物產生交叉反應的藥物，以免造成TEN更嚴重的復發。除了支持性治療之外，目前現有可以暫緩疾病進展的特殊療法，

並沒有證據證明可以減少罹病率與死亡率。隨著對於此疾病致病機轉有更詳細的瞭解，希望在日後能夠在此基礎上研發出更有效的藥物，例如可以中和抑制顆粒溶解素的抗體，有效提高TEN的治癒率與減少病人後遺症。

## 參考文獻

1. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417-9.
2. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Am J Acad Dermatol* 1990; 23: 1039-58.
3. Leto E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 419-36.
4. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 28S-30S.
5. Smoot III EC. Treatment issues in the care of patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns* 1999; 25: 439-42.
6. Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 272-81.
7. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 349-60.
8. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, et al. Toxic epidermal necrolysis: incidence and drug etiology in France 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990; 126: 37-42.
9. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.
10. Sehgal VN, Srirastava G. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 278-86.
11. Mittmann N, Knowles SR, Gomez M, et al. Evaluation of the extent of under-reporting of serious adverse drug reactions: the case of toxic epidermal necrolysis. *Drug Saf* 2004; 27: 477-87.
12. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1160-5.
13. Chan HL. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 973-8.
14. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: an epidemiologic study from west Germany. *Arch Dermatol* 1991; 127: 839-42.
15. Bastuji-Garin S, Zahedi M, Guillaume JC, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in 77 elderly patients. *Age Ageing* 1993; 22: 450-6.
16. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schopf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with AIDS in Germany. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1059-63.
17. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, et al. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21: 199-204.
18. Li TH, Chan YC, Sun CC. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-antecedent drug exposure in 99 hospitalized patients. *Dermatol Sinica* 1996; 14: 119-25.
19. Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, et al. Toxic epidermal necrolysis: A review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 69-79.
20. Huang LY, Liao WC, Chiou CC, et al. Fatal toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine treatment in a patient who previously had carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 1032-7.
21. Wu YC, Wu SM, Chao SC. Drug induced toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme - a retrospective analysis in Southern Taiwan. *J Formos Clin Pharm* 2005; 13: 29-46.
22. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 181-200.
23. Leenutaphong V, Sivayathorn A, Suthipinittharm P, Sunthonpalin P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand. *Int J Dermatol* 1993; 32: 428-31.
24. Nada A, Kaur S. Drug-induced toxic epidermal necrolysis in developing countries. *Arch Dermatol* 1990; 126: 125.
25. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 25-32.
26. Lin MS, Dai YS, Pwu RF, et al. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Intern Med J* 2005; 35: 188-90.
27. Huang CH, Ho JC, Chen YW, et al. Epidemiological Study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Retrospective Analysis of Southern Taiwanese Population During 2002 to 2007. *Dermatol Sinica* 2009; 27: 15-26.
28. Bahna SL, Khalili B. New concepts in the management of adverse drug reaction. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 517-24.
29. Paquet P, Jacob E, Damas P, Pierard GE. Recurrent fatal drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative beta-lactam cross-reactivity : case report and scrutiny if antibiotic imputability. *Crit Care Med* 2002; 30: 2580-3.
30. Romero Maldonado N, Sendra Tello J, Rabosa Garcia-Baquero E, Harto Castaño A. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with fatal outcome. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 503-5.
31. Gomez-Criado MS, Ayani I, Leon-Colombo T, Ramos ML, Reneses MJ. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal

- necrolysis and phenytoin. Factors linked to a higher risk. *Rev Neurol* 2004; 66345-50.
32. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
33. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 728-33.
34. Ranzy B, Correia O, Kelly JP, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case control study. Study Group of the International Case-Control study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999; 353: 2190-4.
35. Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al. Text book of dermatology, Vol2, 6th edn. London: Blackwell Science. 1998: 2085-7.
36. Villada G, Roujeau JC, Cordonnier C, et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 870-5.
37. Guillaume JC, Roujeau JC, Penso D, et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987; 123: 1167-70.
38. Lyell A, A review of toxic epidermal necrolysis in Britain. *Br J Dermatol* 1967; 79: 662-71.
39. Valsecchi R, Cassina P, Cainelli T. Contact toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 277.
40. Laleattahan I, Ozyar E, Sahar S. Two cases of Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis possibly induced by ami-fostine during radiotherapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1072-3.
41. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1171-3.
42. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenomics* 2006; 16: 297-306.
43. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4134-9.
44. Quinn AM, Brown K, Bonish BK, et al. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 683-7.
45. Miyauchi H, Hosokawa H, Akaeda T, et al. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. Possible pathogenic mechanism induced by CD8 positive T cells. *Arch Dermatol* 2000; 136: 323-7.
46. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-3.
47. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003; 162: 1515-20.
48. Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Soluble Fas ligand involvement in the pathomechanism of these diseases. *J Dermatol Sci* 2008; 52: 151-9.
49. Murata J, Abe R. Soluble Fas ligand: is it a critical mediator of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome? *J Invest Dermatol* 2007; 127: 744-5.
50. Nassif A, Moslehi H, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1209-15.
51. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14: 1343-50.
52. Paquet P, Paquet F, Al Saleh, et al. Immunoregulatory effector cells in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 413-7.
53. Lerner L, Qureshi A, Reddy B, et al. Nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *J Invest Derm* 2000; 114: 196-9.
54. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 722-8.
55. Brochers AT, Lee JL, Naguwa SM, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 598-605.
56. Abood GJ, Nickoloff BJ, Gamelli RL. Treatment strategies in toxic epidermal necrolysis syndrome: Where are we at? *J Burn Care Res* 2008; 29: 269-76.
57. Fromowitz JS, Ramos-Caro FA, Flowers FP, et al. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1092-4.
58. McIvor RA, Zaidi J, Peters WJ, et al. Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17: 237-40.
59. Blum L, Chosidow O, Rostoker G, et al. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1088-93.
60. Hung CC, Liu WC, Kuo MC, Lee CH, Hwang SJ, Chen HC. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Nephrol* 2009; 29: 633-8.
61. Bagot M, Heslan M, Roujeau JC, et al. Immune reactivity of patients with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 1998; 91: 402-3.
62. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136: 323-7.
63. Philippe P, Gérald E, Piérard, et al. Novel treatment for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 205-16.
64. Yarbrough DR. Experience with toxic epidermal necrolysis treated in a burn center. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17: 30-3.
65. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson

- PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005; 153: 241-53.
66. Gerdtz B, Vloemans AF, Kreis RW. Toxic epidermal necrolysis; 15 years' experience in a Dutch burns centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 781-8.
67. Boorboor P, Voqt PM, Bechara FG, et al. Toxic epidermal necrolysis: use of biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilization and decreases infection in elderly patients. *Burns* 2008; 34: 487-92.
68. Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J* 2008; 84: 60-5.
69. Lacy JA. Toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract* 1991; 6: 18-20.
70. Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 839-46.
71. Criton S, Devi K, Sridevi PK, et al. Toxic epidermal necrolysis- a retrospective study. *Int J Dermatol* 1997; 36: 923-5.
72. Stables GI, Lever RS. Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993; 128: 357.
73. Tebelberg-Stassen, MJ, van Vloten, Baart de la Faille H. Management of nonstaphylococcal toxic epidermal necrolysis: follow-up study of 16 case histories. *Dermato-logica* 1990; 180: 124-9.
74. Ducic I, Shalom A, Rising W, et al. Outcome of patients with toxic epidermal necrolysis syndrome revisited. *Plas Reconstr Surg* 2002; 110: 768-73.
75. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, et al. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21: 199-204.
76. Gubial F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, et al. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 669-72.
77. Kelemen JJ III, Cioffi WG, McManus WF, et al. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 273-8.
78. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgeson RB. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn care Rehabil* 1997; 18: 520-4.
79. Paquet P, Piérard GE. Would cycloporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Dermatology* 1999; 198: 198-202.
80. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 778-86.
81. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomized comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352: 1586-9.
82. Hunger RE, Hunziker T, Buretiker U, Braathen LR, Yewalker N. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF- $\alpha$  treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 923-4.
83. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wolhrab J. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 707-9.
84. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.
85. Sidwell RU, Swift S, Yan CL, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 643-5.
86. Tan AW, Thong BY, Yip LW, Chng HH, Ng SK. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *J Dermatol* 2005; 32: 1-6.
87. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003; 139: 39-43.
88. Stahl, M, Schifferli JA. The renal risks of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2182-5.
89. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 81-8.
90. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 246-55.
91. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 33-40.
92. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 458-61.
93. Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al. Plasma exchange in toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2002; 6: 225-8.
94. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 504-10.
95. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-53.
96. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 272-6.
97. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res* 2008; 29: 141-6.

98.French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006; 55: 9-16.

99.Lieberman J. The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons of in the arsenal. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 361-70.

## Not Just A Dermatologic Disease: Toxic Epidermal Necrolysis from The Viewpoint of An Internist

Li-Yen Huang<sup>1,2</sup>, Bing-Yi Liu<sup>2</sup>, Yoiu-Wen Cheng<sup>2</sup>, Junn-Liang Chang<sup>3</sup>, Lih-Jong Shen<sup>4</sup>, Wen-Hsin Hsu<sup>5,6</sup>, Yuh-Juin Ho<sup>7</sup>, Chou-Yuan Ko<sup>2</sup>, and Fu-Chang Ko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Intensive Care Center, Department of* <sup>2</sup>*Internal Medicine,*  <sup>3</sup>*Pathology and Laboratory Medicine,*

<sup>4</sup>*Psychiatry,*  <sup>7</sup>*Orthopedic, Armed Forces Taoyuan General Hospital, Taoyuan, Taiwan;*

<sup>5</sup>*Department of Emergency Medicine, Tri-Service General Hospital,*

*National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan;*

<sup>6</sup>*Department of Internal Medicine, Armed Forces Kaohsiung General Hospital,*

*Kaohsiung, Taiwan*

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare but life-threatening disease characterized by extensive detachment of the epidermis and mucous membrane erosions. Marked keratinocyte apoptosis is seen in the affected skin biopsy. TEN is usually drug-related, and common causative drugs in Taiwan include anticonvulsants, antibiotics, allopurinol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Until recently, the pathophysiology of TEN was not well understood; now, it is believed that complex immune responses play an important role. TEN is not just a dermatological disease because many organs may be involved due to the release of inflammatory cytokines. Thus, internists play a crucial role in treating these patients. There is no generally accepted specific treatment except early withdrawal of the causative drugs and intensive supportive therapy. Sepsis and multiple organ failure are major causes of death. SCORTEN is an accurate scoring system that measures 7 independent risk factors and thus can be used to estimate severity and to predict mortality among TEN patients. Further studies are expected to enhance understanding of the pathogenesis and will lead to development of new therapeutic agents for this devastating disorder. (*J Intern Med Taiwan* 2010; 21: 12-25)