

# สาเหตุและผลการรักษาผู้ป่วย Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ SJS-TEN overlap ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

วรรณจรัส รุ่งพิสุทธิพงษ์ พบ.\*  
ธีรวุฒิ คลังเจริญชัย พบ.\*\*  
ทิมมพร คมกฤส พบ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. ตจวิทยา\*

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาสาเหตุของโรค การรักษาและผลการรักษาโรค Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ SJS-TEN overlap ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

**รูปแบบการวิจัย:** การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

**กลุ่มตัวอย่าง:** ผู้ป่วยโรค SJS, TEN และ SJS-TEN overlap ที่เข้ารับการรักษาในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2547 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2551 จำนวน 35 ราย ซึ่งมีการเกิดโรค 36 ครั้ง (เนื่องจาก 1 ราย มีการเกิดโรค 2 ครั้ง)

**วิธีดำเนินการวิจัย:** รวบรวมข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างรวมทั้งข้อมูลการใช้ยา การรักษาและผลการรักษา การเกิดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิต จากเวชระเบียนผู้ป่วย

**ตัววัดที่สำคัญ:** สาเหตุการเกิดโรค การรักษา ภาวะแทรกซ้อน และอัตราการตาย

**ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น SJS 26 ครั้ง (ร้อยละ 72.2) TEN 9 ครั้ง (ร้อยละ 25.0) และ SJS-TEN overlap 1 ครั้ง (ร้อยละ 2.8) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  $42.5 \pm 21.0$  ปี (3 ถึง 85 ปี) การแพ้ยาเป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดโรค พบทั้งหมด 34 ครั้ง (ร้อยละ 94.4) ยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยคือ ยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 38.9) รองลงมาเป็น allopurinol (ร้อยละ 22.2) ยาปฏิชีวนะที่พบเป็นสาเหตุบ่อยที่สุดคือ penicillin และ sulfonamide ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาตามมาตรฐาน คือการทำความสะอาดแผล ให้สารน้ำและเกลือแร่ทดแทน เป็นต้น ในจำนวนนี้ 7 ราย (ร้อยละ 19.4) ได้รับยากอร์ดีโคสเตียรอยด์และ 1 ราย (ร้อยละ 2.8) ได้รับอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย  $14.0 \pm 9.6$  วัน ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อน 19 ราย (ร้อยละ 52.8) โดยพบการติดเชื้อในกระแสเลือด 10 ราย (ร้อยละ 27.8) และได้วยเย็บแผล 7 ราย (ร้อยละ 19.4) พบผู้ป่วยเสียชีวิต 9 ราย (ร้อยละ 25.0) ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิต ส่วนใหญ่มาจากการติดเชื้อในกระแสเลือด

\* หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

\*\* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สรุป: การแพ้ยาเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย SJS, TEN และ SJS-TEN overlap ซึ่งกลุ่มยาที่พบเป็นสาเหตุบ่อยคือยาปฏิชีวนะ และยา allopurinol ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 25.0

## Abstract

### Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and SJS-TEN Overlap: Etiologies and Clinical Outcomes in BMA Medical College and Vajira Hospital

Wanjarus Roongpisuthipong MD\*

Theerawut Klangjareonchai MD\*\*

Tikumporn Komkris MD\*

\* Division of Dermatology, Department of Medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital, Bangkok, Thailand.

\*\* Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

**Objectives:** To determine etiologies, treatments and outcomes of SJS, TEN and SJS-TEN overlap in BMA Medical College and Vajira Hospital.

**Study design:** Retrospective descriptive study.

**Subjects:** Thirty-five patients with 36 episodes of SJS, TEN and SJS-TEN overlap, who were admitted at our institution between March 2004 and June 2008.

**Methods:** Clinical data including drug used, treatment and clinical outcomes of the studied patients were retrospectively reviewed from medical records.

**Main outcome measures:** Etiologies, treatments, complications and mortality of SJS, TEN and SJS-TEN overlap.

**Results:** There were 26 episodes (72.2%) of SJS, 9 episodes (25.0%) of TEN and 1 episode (2.8%) of SJS-TEN overlap. Mean age of the patients was  $42.5 \pm 21.0$  years (3–85 years). Major etiologies were drugs, identified in 34 episodes (94.4%). Antibiotics were the most common culprits (38.9%), followed by allopurinol (22.2%). Penicillin and sulfonamide were the most common drugs in antibiotic group. All patients received standard care such as wound care, fluid and electrolyte replacement. Among these, corticosteroids and intravenous immunoglobulin were given in 7 cases (19.4%) and 1 case (2.8%) respectively. Average length of hospital stay was  $14.0 \pm 9.6$  days. Complications during hospitalization occurred in 19 patients (52.8%). The common complications were septicemia (10 cases, 27.8%), followed by acute renal failure (7 cases, 19.4%). Overall mortality rate was 25.0% (9 cases), the most common cause was sepsis.

**Conclusion:** Culprits of SJS, TEN and SJS-TEN overlap in BMA Medical College and Vajira Hospital were drugs, mainly from antibiotic agents, followed by allopurinol. The mortality rate of this syndrome was 25.0%

**Key words:** SJS, TEN, SJS-TEN overlap, etiologies, outcomes, complications.

## บทนำ

โรค Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ SJS-TEN overlap เป็นกลุ่มอาการ hypersensitivity syndrome ซึ่งมีลักษณะที่คล้ายกันคือ มีการอักเสบของเยื่อเมือก เช่น เยื่อบุปาก ช่องคลอด ท่อปัสสาวะ หรือตา มีผื่นนูนแดงที่ผิวหนัง และมีการลอกของผิวหนัง หากเป็น SJS ผิวหนังจะลอกน้อยกว่าร้อยละ 10 ส่วน TEN จะมีผิวหนังลอกมากกว่าร้อยละ 30 โดย SJS จะมีอัตราการตายน้อยกว่าร้อยละ 5 ในขณะที่ TEN มีอัตราการตายร้อยละ 30 สาเหตุการตายส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแทรกซ้อน ดับหรือไตวาย<sup>1</sup> สำหรับผู้ป่วยที่มีผิวหนังลอกร้อยละ 10-30 จะเรียกว่า SJS-TEN overlap<sup>2</sup>

อุบัติการณ์การเกิดโรค SJS และ TEN พบประมาณ 1.2-6.0 และ 0.4-2.0 ต่อประชากรล้านคนตามลำดับ พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายเป็นสัดส่วน 1.5 ต่อ 1 สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการแพ้ยา โดย TEN สัมพันธ์กับการแพ้ยาถึงร้อยละ 80 และ SJS สัมพันธ์กับการแพ้ยาประมาณร้อยละ 50 โดยมียามากกว่า 100 ชนิดที่อาจเป็นสาเหตุการเกิด SJS/TEN กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุได้บ่อยคือ กลุ่มยาปฏิชีวนะ กลุ่มยาด้านการอักเสบ หรือ non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) และกลุ่มยากันชักตามลำดับ<sup>3</sup>

การรักษามาตรฐาน (standard treatment) ของภาวะ SJS/TEN คือหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ การให้ยากลุ่มใหม่เพื่อทดแทนในการรักษาโรคพื้นฐานของผู้ป่วย โดยปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาผู้ป่วยอยู่ก่อน และให้การรักษแบบประคับประคอง (supportive treatment) ซึ่งมีความสำคัญมาก ส่วนการรักษาแบบจำเพาะ (specific treatment) คือพิจารณาเลือกให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ถึงแม้จะมีรายงานว่าทำให้ผู้ป่วยหายเร็วขึ้น แต่การให้เป็นเวลานานก็อาจทำให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน และการหายของแผลช้าลง ดังนั้นควรให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ภายใน 72 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ และหยุดให้ภายใน 3-5 วัน สำหรับการให้โิมมูโนโกลบูลิน ทางกระแสเลือด (intravenous immunoglobulin, IVIg) สามารถยับยั้งการตายของเซลล์ผิวหนังทำให้ลดการลอกของผิวหนัง ส่งผลให้การสูญเสียโปรตีน น้ำและเกลือแร่ลดลง ถึงแม้จะสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้แต่ราคาของ IVIg ยังสูงอยู่

การรักษาแบบประคับประคอง ถ้าเป็นไปได้ควรแยกผู้ป่วยไว้ในห้องแยก (reverse isolation room) สำหรับผู้ป่วยที่ผิวหนังหลุดลอกมาก ควรให้การทดแทนด้วยสารน้ำ อาหาร และเกลือแร่ให้เพียงพอ ฝ้าระวังและรักษาการติดเชื้อแทรกซ้อน ทำความสะอาด

แผลและเย็บด้วย normal saline ในกรณีของการดูแลแผลแบบ open dressing ควรให้ผู้ป่วยนอนบนวัสดุที่ไม่ติดกับผิวหนัง เช่น ใบตองสะอาด หรือแผ่นพลาสติกที่ฆ่าเชื้อแล้ว ส่วนในกรณีที่ดูแลแผลแบบ closed dressing ให้การดูแลเช่นเดียวกับผู้ป่วยแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวก รายที่มีการอักเสบของเยื่อบุตาขาวควรปรึกษาจักษุแพทย์ หากมีเนื้อตายเน่าให้ตัดเนื้อส่วนที่ตายออก<sup>4</sup>

ปัจจุบันโรค SJS, TEN และ SJS-TEN overlap มีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นเนื่องจากการใช้ยาต่าง ๆ ในผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นทั้งในผู้ป่วยทั่วไป ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว และผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ทั้งนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับโรคนี้ในวิทยาลัยแพทย-ศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลมาก่อน การศึกษานี้จึงต้องการรวบรวมข้อมูลเพื่อทราบถึงสาเหตุ เพื่อหาแนวทางการป้องกัน และรักษาผู้ป่วย เพื่อลดอัตราการตายและการเกิดภาวะแทรกซ้อนในโรคนี้ต่อไป

## ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

### กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรค SJS, TEN และ SJS-TEN overlap ที่เข้ารับการรักษาในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ในระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2547 ถึง เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2551

#### เกณฑ์การคัดเข้า

ผู้ป่วยโรค SJS, TEN และ SJS-TEN overlap

#### เกณฑ์การคัดออก

ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์

### นิยามตัวแปร

ยาที่เป็นสาเหตุของโรค (culprit drugs) คือยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเกิดโรค ภายใน 4 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิดก่อนเกิดโรค ให้ถือว่ายาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับเป็นยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ และการเกิดโรค<sup>5</sup>

โรคแทรกซ้อน หมายถึงการติดเชื้อที่ผิวหนัง (secondary bacterial infection) ในผู้ป่วย SJS, TEN และ SJS-TEN overlap อาจเป็นเฉพาะที่หรือทั่วร่างกาย localization or generalization) รวมถึงการติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) ซึ่งทราบได้จากผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือดและรวมถึงภาวะตับหรือ

ไตวาย ซึ่งทราบได้จากผลตรวจทางเคมีในเลือด

## วิธีดำเนินการวิจัย

ทำการรวบรวมข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน

## การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป SPSS version 11.5 ข้อมูลเชิงปริมาณจะนำเสนอในรูปค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพจะนำเสนอในรูปจำนวนและร้อยละ

## ผลการวิจัย

ในช่วงเวลาที่ศึกษามีกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 35 ราย ในจำนวนนี้มี 1 รายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรค SJS 2 ครั้ง เป็นเพศหญิง 18 ราย (ร้อยละ 51.4) และเพศชาย 17 ราย (ร้อยละ 48.6) มีอายุอยู่ในช่วง 3 ถึง 85 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ  $42.5 \pm 21.0$  ปี เป็นผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี 5 ราย (ร้อยละ 14.3) จากการวินิจฉัยภาวะ SJS, TEN และ SJS-TEN overlap 36 ครั้ง มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น SJS 26 ครั้ง (ร้อยละ 72.2) TEN 9 ครั้ง (ร้อยละ 25.0) และ SJS-TEN overlap 1 ครั้ง (ร้อยละ 2.8) การวินิจฉัย 35 ครั้ง (ร้อยละ 97.2) มีการอักเสบของเยื่อเมือกมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตำแหน่ง การอักเสบของเยื่อเมือกที่ตาพบได้มากที่สุด 35 ครั้ง (ร้อยละ 97.2) เยื่อเมือกปาก 32 ครั้ง (ร้อยละ 88.9) เยื่อเมือกบริเวณอวัยวะเพศ 11 ครั้ง (ร้อยละ 30.6) และเยื่อเมือกท่อน้ำตา 7 ครั้ง (ร้อยละ 19.4)

สาเหตุหลักในการเกิดโรคคือการแพ้ยา โดยพบในการวินิจฉัยทั้งหมด 34 ครั้ง (ร้อยละ 94.4) พบมีการใช้ยาเพียง 1 ชนิดที่อาจเป็นสาเหตุของโรคมีจำนวน 23 ครั้ง (ร้อยละ 63.8) และมียาที่อาจเป็นสาเหตุของโรรมากกว่า 1 ชนิดมีจำนวน 11 ครั้ง (ร้อยละ 30.6) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 รายที่มีการติดเชื้อ Myco-

plasma ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเกิดโรคร่วมด้วย ยาที่พบเป็นสาเหตุหลักคือ ยาปฏิชีวนะ 14 ครั้ง (ร้อยละ 38.9) รองลงมาเป็น allopurinol 8 ครั้ง (ร้อยละ 22.2) ยาด้านการอักเสบ (NSAIDs) 5 ครั้ง (ร้อยละ 13.9) ยาด้านเชื้อไวรัส 5 ครั้ง (ร้อยละ 13.9) ยากันชัก 4 ครั้ง (ร้อยละ 11.1) และยาอื่น ๆ 11 ครั้ง (ร้อยละ 30.6) เมื่อพิจารณาเฉพาะยาปฏิชีวนะพบว่ายาที่อาจเป็นสาเหตุของโรคส่วนใหญ่เป็น penicillin ร้อยละ 28.6 และ sulfonamide ร้อยละ 28.6 ของสาเหตุจากยาปฏิชีวนะทั้งหมด ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 1

ในด้านการรักษา ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษามาตรฐาน คือ การทำความสะอาดแผล การให้สารน้ำและเกลือแร่ทดแทน ส่วนการรักษาแบบจำเพาะมีการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) 7 ครั้ง (ร้อยละ 19.4) และให้ภูมิคุ้มกันโกลบูลินทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง (ร้อยละ 2.8) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์เสียชีวิต 2 รายและทั้ง 2 รายเสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือด

ผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย  $14.0 \pm 9.6$  วัน ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อน 19 ครั้ง (ร้อยละ 52.8) โดยแต่ละครั้งอาจจะมีภาวะแทรกซ้อนมากกว่า 1 อย่าง การติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุด 10 ครั้ง (ร้อยละ 27.8) รองลงมาคือ ไตวายเฉียบพลัน 7 ครั้ง (ร้อยละ 19.4) ติดเชื้อที่ผิวหนัง 5 ครั้ง (ร้อยละ 13.9) ติดเชื้อที่ปอด 5 ครั้ง (ร้อยละ 13.9) ตับอักเสบ 3 ครั้ง (ร้อยละ 8.3) ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 2 ครั้ง (ร้อยละ 5.6) และกระดูกตาย 1 ครั้ง (ร้อยละ 2.8)

ผู้ป่วย 10 รายที่เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นผู้ป่วยเอดส์จำนวน 4 ราย ผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับไตวายเรื้อรัง 2 ราย ผู้ป่วยโรคหัวใจร่วมกับไตวายเรื้อรัง 1 ราย ผู้ป่วยอัมพาตนอนติดเตียง 1 ราย ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้เลือดออกกันปอด 1 ราย และเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัว 1 ราย

ผู้ป่วยเสียชีวิต 9 ราย (ร้อยละ 25.0) โดยเป็น SJS 4 ราย TEN 4 ราย และ SJS-TEN overlap 1 ราย ในจำนวนนี้ 7 รายเสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือด 1 รายเสียชีวิตจากการติดเชื้อในปอด และ 1 รายเสียชีวิตจากการหายใจล้มเหลว

ตารางที่ 1 สาเหตุและยาที่เป็นสาเหตุของโรค Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ SJS-TEN overlap (n=36)

| ข้อมูล                                             | จำนวน | ร้อยละ |
|----------------------------------------------------|-------|--------|
| <b>สาเหตุการเกิดโรค</b>                            |       |        |
| การแพ้ยา                                           | 34    | 94.4   |
| - จากยาชนิดเดียว                                   | 23    | 63.8   |
| - จากยาหลายชนิด                                    | 10    | 27.8   |
| - จากยาหลายชนิดรวมกับการติดเชื้อ <i>Mycoplasma</i> | 1     | 2.8    |
| การติดเชื้อ <i>Varicella</i>                       | 1     | 2.8    |
| ไม่ทราบสาเหตุ                                      | 1     | 2.8    |
| <b>ยาที่เป็นสาเหตุของโรค*</b>                      |       |        |
| ยาปฏิชีวนะ                                         | 14    | 38.9   |
| - Penicillin                                       | 4     | 11.1   |
| - Sulfonamide                                      | 4     | 11.1   |
| - Cephalosporin                                    | 2     | 5.6    |
| - Macrolide                                        | 2     | 5.6    |
| - Quinolone                                        | 2     | 5.6    |
| Allopurinol                                        | 8     | 22.2   |
| NSAIDs                                             | 5     | 13.9   |
| - Ibuprofen                                        | 4     | 11.1   |
| - Aspirin                                          | 1     | 2.8    |
| ยาด้านเชื้อไวรัส                                   | 5     | 13.9   |
| - Nevirapine                                       | 4     | 11.1   |
| - Valacyclovir                                     | 1     | 2.8    |
| ยากันชัก                                           | 4     | 11.1   |
| - Dilantin                                         | 3     | 8.3    |
| - Carbamazepine                                    | 1     | 2.8    |
| ยาอื่น ๆ                                           | 11    | 30.6   |
| - Ceterizine                                       | 1     | 2.8    |
| - Chlordiazepoxide                                 | 1     | 2.8    |
| - Chloroquine                                      | 1     | 2.8    |
| - Cinnarizine                                      | 1     | 2.8    |
| - Dapsone                                          | 1     | 2.8    |
| - Fenofibrate                                      | 1     | 2.8    |
| - Enalapril                                        | 1     | 2.8    |
| - Itraconazole                                     | 1     | 2.8    |
| - Silymarin                                        | 1     | 2.8    |
| - Triproline-pseudoephedrine                       | 1     | 2.8    |
| - ยาถูกกกลอน                                       | 1     | 2.8    |

\* ผู้ป่วย 1 รายอาจจะมียาที่เป็นสาเหตุ มากกว่า 1 ชนิด

## วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  $42.5 \pm 21.0$  ปี ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ<sup>6,8</sup> เพศชายและเพศหญิงมีจำนวนใกล้เคียงกัน ในขณะที่การศึกษาอื่นมีทั้งพบการเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย<sup>5,8</sup> และเพศชายมากกว่าเพศหญิง<sup>6</sup> การแพ้ยาเป็นสาเหตุหลักในการเกิดโรค SJS, TEN และ SJS-TEN overlap คือร้อยละ 94.4 เช่นเดียวกับการศึกษาส่วนใหญ่ ทั้งการศึกษาในประเทศอินเดีย<sup>5</sup> โรงพยาบาลศิริราช<sup>7</sup> และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>9</sup> ซึ่งพบการแพ้ยาเป็นสาเหตุหลักร้อยละ 100, 77 และ 100 ตามลำดับ ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ามียาชนิดเดียวที่เป็นสาเหตุของโรคร้อยละ 63.8 ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่น<sup>5</sup>

ในการศึกษาค้นนี้จากจำนวนผู้ป่วย 35 ราย และการเกิด SJS/TEN 36 ครั้ง พบว่ามียาที่อาจเป็นสาเหตุของโรค 23 ชนิด ยาที่พบว่าอาจเป็นสาเหตุของโรคได้บ่อย 5 กลุ่มแรกคือ ยาปฏิชีวนะร้อยละ 38.9 ซึ่งพบว่า penicillin และ sulfonamide เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด อันดับสองคือ allopurinol ร้อยละ 22.2 อันดับสามคือ NSAIDs ร้อยละ 13.9 และยาด้านเชื้อไวรัสร้อยละ 13.9 อันดับห้าคือ ยากันชักร้อยละ 11.1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศอินเดีย<sup>5</sup> ประเทศจีน<sup>6</sup> และโรงพยาบาลศิริราช<sup>7</sup> ที่พบยาปฏิชีวนะเป็นสาเหตุในการเกิดโรคร้อยละ 33.3, 34.0 และ 53.0 ตามลำดับ โดยการศึกษาในประเทศอินเดีย<sup>5</sup> และประเทศจีน<sup>6</sup> พบว่าการแพ้ยาปฏิชีวนะที่พบมากที่สุดคือ penicillin

การศึกษาค้นนี้พบว่ายากันชักเป็นสาเหตุของโรคเพียงร้อยละ 11.1 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งพบร้อยละ 10.6<sup>9</sup> แต่การศึกษาที่ประเทศอินเดีย<sup>5</sup> ประเทศจีน<sup>6</sup> และโรงพยาบาลศิริราช<sup>7</sup> พบว่า ยากันชักเป็นสาเหตุร้อยละ 35.1, 24.0 และ 15.0 ตามลำดับ อาจเป็นเพราะในการศึกษานี้กลุ่มตัวอย่างมีโรคประจำตัวทางสมองเพียงร้อยละ 14.3 ในการศึกษาครั้งนี้พบ NSAIDs เป็นสาเหตุของโรค ร้อยละ 13.9 ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาในประเทศจีน<sup>6</sup> และโรงพยาบาลศิริราช<sup>7</sup> ที่พบ NSAIDs เป็นสาเหตุร้อยละ 7 และ 8 ตามลำดับ ในขณะที่การศึกษาในประเทศอินเดียพบถึงร้อยละ 24.5<sup>5</sup>

นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่า allopurinol และยาด้านเชื้อไวรัส เป็นสาเหตุของโรคร้อยละ 22.2 และ 13.9 ตามลำดับ ซึ่งการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ก็พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นสาเหตุร้อยละ 12.1 และ 18.7 ตามลำดับ<sup>9</sup> ในขณะที่การศึกษาอื่นไม่พบว่า allopurinol และ ยาด้านเชื้อไวรัส เป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดโรค<sup>5-7</sup> ผู้ป่วยที่มียาด้านเชื้อไวรัสเป็นสาเหตุ 5 รายในการศึกษานี้มี nevirapine เป็นสาเหตุถึง 4 ราย ทั้งนี้การศึกษาใน

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่าการแพ้ยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) พบมากที่สุดในกลุ่มยาด้านเชื้อไวรัส<sup>9</sup>

ผู้ป่วยโรค SJS, TEN และ SJS-TEN overlap ส่วนใหญ่มีการอักเสบของเยื่อเมือกพร้อมด้วยตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป ร้อยละ 90<sup>2,3</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ โดยพบมากที่สุดที่ตาและปาก โรคนี้มักมีอาการรุนแรง และมีภาวะแทรกซ้อน ซึ่งการศึกษานี้ก็พบภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 52.8 ที่พบมากที่สุดได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือดและไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 27.8 และ 19.4 ตามลำดับ ในการศึกษาที่พบอัตราการตายร้อยละ 25.0 ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่มาจากการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยการศึกษาในประเทศอินเดีย<sup>4</sup> และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>9</sup> พบอัตราการตายร้อยละ 16.7 และ 15.2 ตามลำดับ

นอกจากการรักษามาตรฐานได้แก่ การดูแลแผล การให้สารน้ำและเกลือแร่ เป็นต้น ในการศึกษาที่มีการรักษาแบบจำเพาะคือให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ 7 ราย (ร้อยละ 19.4) และให้ภูมิโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำ 1 ราย (ร้อยละ 2.8) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์เสียชีวิต 2 ราย และทั้ง 2 รายเสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือด การรักษาแบบจำเพาะยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดว่าจำเป็นในโรคกลุ่มนี้หรือไม่<sup>4</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาวิจัยครั้งนี้ จึงสมควรที่จะมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

จากการศึกษานี้พบว่า SJS/TEN มีสาเหตุจาก allopurinol และ nevirapine เพิ่มมากขึ้นนอกเหนือจากยาปฏิชีวนะ ยากันชัก และ NSAIDs แพทย์ผู้รักษาจึงควรเฝ้าระวังการใช้ยาในกลุ่มเหล่านี้เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรค SJS, TEN และ SJS-TEN overlap เนื่องจากอุบัติการณ์การเสียชีวิตที่พบในการศึกษาวิจัยนี้มีมากกว่าค่าเฉลี่ยที่เคยมีรายงาน<sup>1</sup> ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือด จึงสมควรศึกษาและหาแนวทางการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้ รวมทั้งพัฒนาแบบประเมินและแนวทางการรักษาผู้ป่วยในโรคกลุ่มนี้ต่อไป เนื่องจากข้อมูลในการวิจัยนี้ยังมีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อยและยังเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ดังนั้นเพื่อให้ได้ผลวิจัยที่มีข้อสรุปชัดเจนมากขึ้นจึงควรมีการเก็บข้อมูลที่ดีอย่างต่อเนื่องต่อไป

## สรุป

โรค SJS, TEN และ SJS-TEN overlap มีการแพ้ยาเป็นสาเหตุหลัก โดยยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ ยาปฏิชีวนะ ยา allopurinol ยากลุ่ม NSAIDs ยาด้านเชื้อไวรัส และยากันชัก

ตามลำดับ และผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มีอัตราการตายร้อยละ 25

### กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานครที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย ขอขอบคุณผู้อำนวยการวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่อนุญาตให้นำเสนอผลงานวิจัยนี้ ขอขอบคุณศูนย์ส่งเสริมการวิจัย และนางสาวบุษบา สุภวัฒน์ธนบดี ที่ช่วยให้คำแนะนำในการวิจัย และเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียนที่ให้ความช่วยเหลือในการค้นหาข้อมูล

### เอกสารอ้างอิง

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-6.
3. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006; 55: 9-16.
4. Fromowitz JS, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1092-4.
5. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 238-40.
6. Li LF, Ma C. Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 642-7.
7. Leenutaphong V, Sivayathorn A, Suthipinittharm P, Sunthonpalin P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand. *Int J Dermatol* 1993; 32: 428-31.
8. Sukkul A, Chantapakul H, Ruxrungham K. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study in Chulalongkorn Hospital. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2): S231.