

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院臨床藥學部藥物諮詢室主編

藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 91 年 09 月

楊瑛碧藥師

藥物引起的肝臟疾病 Drug induced liver diseases:

◆藥物對於肝臟可能造成的毒性

- 急性肝病變(較少發生,死亡率高):
肝細胞毒性,膽汁鬱滯或混合型。
- 慢性肝病變:
慢性肝炎,慢性脂肪變性,慢性膽汁鬱滯,磷酸脂質化成(phospholipidosis),纖維化(fibrosis)與肝硬化,門靜脈高血壓(沒有肝硬化存在),肝臟血管受損,肉芽腫病(granulomatous disease)及肝腫瘤。

◆肝毒性的分類

肝毒性可由(表一)酵素監測,某種酵素值的升高,代表某種程度肝損傷

Enzyme	Type of lesion		
	Cholestatic	Necrotic	Chronic
Alkaline phosphatase	XX	X	X
5-Nucleotidase	XX	X	X
r-Glutamyltransferase(GGTP)	XX	X	X
Leucine aminopeptidase	XX	X	X
Aspartate transaminase(AST or SGOT)	X	XX	X
Alanine transaminase(ALT or SGPT)	X	XX	X
Glutamate oxalate transferase	X	XX	X
Malate dehydrogenase	X	XX	X
Lactose dehydrogenase(LDH)	0	-0	-0
Cholinesterase			

0: 無改變 -0: 比正常值低 X: 比正常值高 XX: 為正常值兩倍或以上

◆藥物引起的肝毒性,可分為急性和慢性,討論如下:

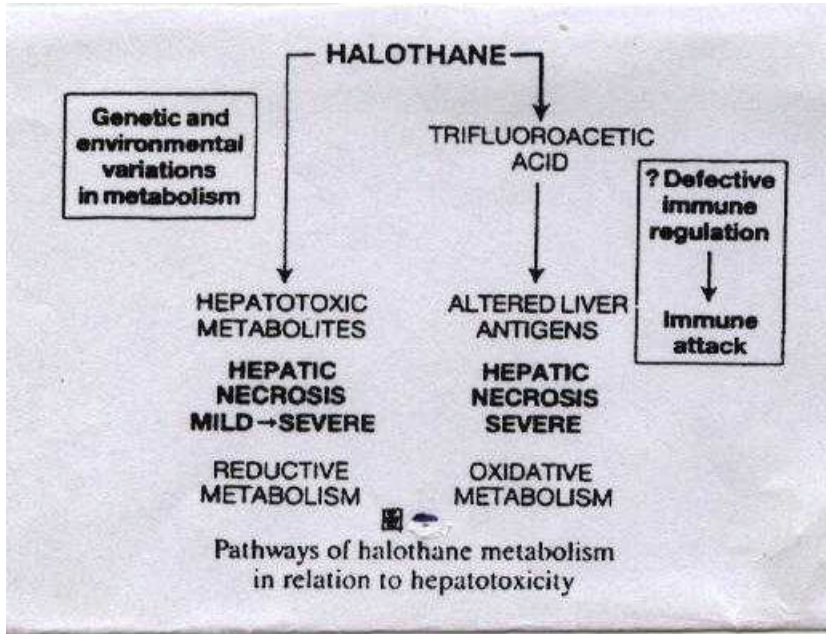
●急性—

1. 肝細胞毒性

1) 細胞壞死性: 死亡率 10-50%。其 ALT 劇升, Alk Pase 微升, Bilirubin 微升。

① acetaminophen: 與劑量有關。單次劑量若超過 10gm 且慢性酒癮者或併用 cytochrome P-450 誘導劑時, 可能會造成肝細胞壞死。

② halothane: 造成死亡率 14-67%。肝受損的程度與病人曾以 halothane 麻醉的次數有關。(見圖一)



2) 脂肪壞死(脂肪變性): 肝細胞內蓄積大量脂肪小囊而某些藥物或代謝物會影響粒腺體的脂肪酸氧化作用, 而使脂肪蓄積。肝細胞囊被脂肪膨大而破裂, 當大量的肝細胞被破裂後就會引起發炎反應。使其 ALT 劇升, ALK Pase 微升, Bilirubin 微升。

① tetracycline: 每日 1.5gm 致死率高達 70-80%, 存活者常發生肝硬化。

② Ethanol: 急性大量飲酒時, 阻斷 cytochrome p-450 氧化性代謝作用, 增加 acetyl-CoA, 促進 acetylation 作用, 使脂肪酸大量合成。(見表二)

表二: 急性大量飲酒時對下列藥物的影響

藥物	作用
Acetaminophen	降低過量時的毒性
Phenobarbital	延長半衰期(↑100%)
Chloral Hydrate	增加活性代謝物濃度
Diazepam	增加 AUC(↑30%)
Chlordiazepoxide	降低清除率, 延長半衰期(↑66%)
Lorazepam	降低清除率(↓18%), 半衰期未變
Oxazepam	減緩吸收
Triazolam	降低口服吸收率, 增加 AUC(↑20%)
Propranolol	增加 AUC

2. 膽汁鬱滯：死亡率小於 1%。ALT 微升，Alk Pase 劇升，Bilirubin 劇升。
- ① erythromycin estolate：發生率 2%。主要與鹽基有關，尤其是 estolate。
 - ② chlorpromazine：與體質及 chlorpromazine 干擾肝細胞膜 ATP 酵素活性有關，80% 的病患於使用 1-5 週出現黃疸，停藥後可完全康復。
3. 肝細胞毒性與膽汁鬱滯之混合型：如 phenylbutazone，其死亡率決定於細胞毒性的嚴重度。

●慢性—

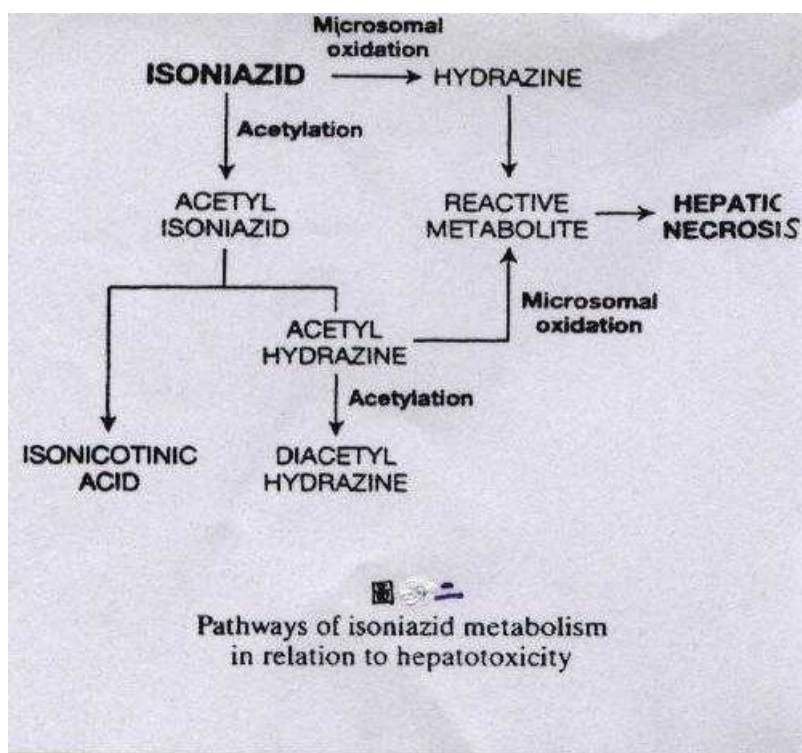
1. 慢性活動性肝炎：與病毒性慢性肝炎難以分辨。

① methyl dopa:

長期使用時，建議使用前及每三個月定期監測肝功能，尤其是女性需特別留意。

② INH (見圖二):

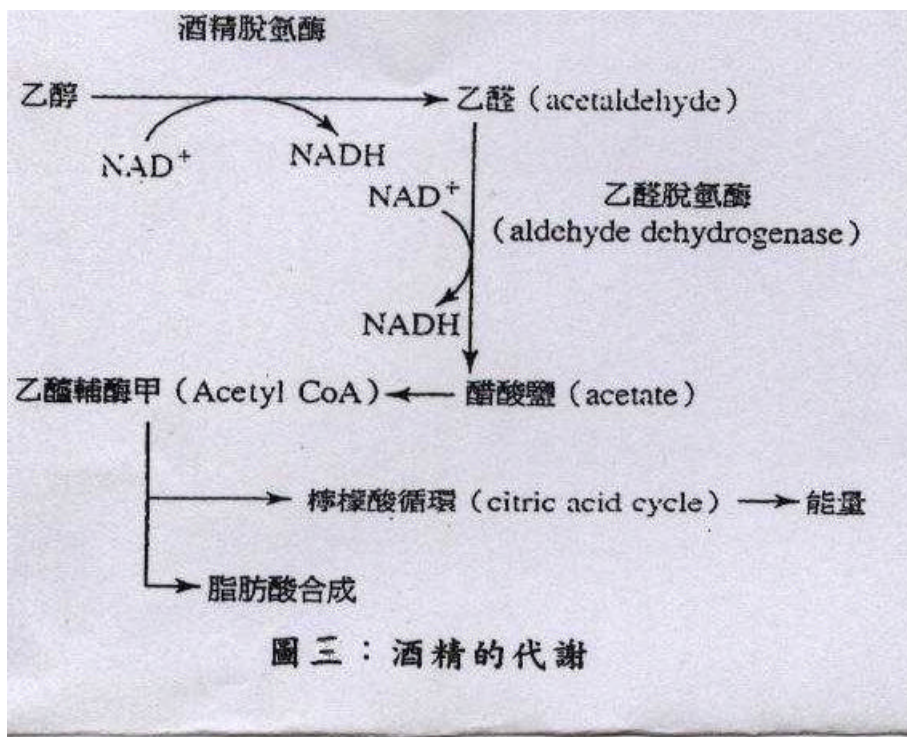
Acetylation 為 INH 代謝速率的決定步驟。慢性酒癮者、併用 rifampin 會加速 Microsomal oxidation。未併用者發生率為 0.5-1.4%，併用者發生率為 3.5%。



2. 慢性脂肪變性：唯一表徵為肝腫大

① ethanol(見圖三):

長期慢性飲用酒精會減少肝臟中可用的 NAD^+ 供應，而增加 $NADH$ 。使肝臟所有代謝反應均針對將 $NADH$ 轉變為 NAD^+ 來進行。(例如：使焦葡萄糖鹽變成乳酸鹽，而非葡萄糖；是合成脂肪酸，而非分解脂肪酸) 結果造成高脂血症、脂肪肝、高乳酸血症。而慢性飲用酒精會誘導 cytochrome P-450 氧化系統酵素，尤其是負責 hydroxylation 及 N-demethylation 的酵素。因此慢性飲用酒精會使藥物代謝加快。不過進行結合型 (conjugation) 藥物，如：Lorazepam、Oxazepam 及進行 acetylation 的藥物就不受慢性飲用酒精影響，因此這樣的病人在選擇鎮靜劑時 Lorazepam、Oxazepam 會比 diazepam、chlordiazepoxide 適當。(見表三)



表三：慢性飲用酒精對下列藥物的影響

藥物	作用
Acetaminophen	可能增加毒性
Phenobarbital	縮短半衰期(↓25%)
Diazepam	降低清除率(↓50%)，增加分布體積
Chlordiazepoxide	降低清除率(↓50%)，增加分布體積
Lorazepam	清除率不變
Oxazepam	清除率不變
Doxycycline	縮短半衰期
Tetracycline	半衰期不變

- ② glucocorticoid: 可能會造成良性脂肪變性，其發生率與劑量有關。
- ③ MTX: 發生率與劑量有關，可能會轉變為肝硬化。
- ④ asparagenase: 可能併有肝細胞壞死。
- ⑤ valproic acid: 可導致慢性肝衰竭合併肝腦病變，甚至死亡。
3. 慢性膽汁鬱滯：類似 primary biliary cirrhosis，症狀有搔癢、黃疸，Alk Pase 上升。
其致病的藥物有
 - ① chlorpromazine
 - ② prochlorperazine
 - ③ haloperidol(發生率 0.2-3%)
 - ④ imipramine
 - ⑤ tolbutamide
4. 磷酸脂質化成(phospholipidosis):
如 amiodarone 可能會沉積於 lysosome，造成肝腫大。
5. 纖維化(fibrosis)與肝硬化:
會演變成門脈高壓，如 MTX 會造成細胞壞死、纖維化、門脈高壓、肝細胞衰竭甚至肝癌，每週給藥一次或併用 leucovorine 可減少發生率。
6. 門靜脈高血壓(沒有肝硬化存在):
如 Vit.A 與劑量有密切關係，但不會造成肝硬化。
7. 肝臟血管受損:
 - ① 肝靜脈栓塞：如口服避孕藥。

②靜脈栓塞:如 azathioprine 與特異體質有關, 當與 allopurinol 併用時只能用 1/4 的劑量。

③peliosis hepatitis: 如 androgen, estrogen, tamoxifen 等。

8. 肉芽腫病(granulomatous disease):

當肝組織發現有肉芽腫時, 需先排除結核及 sarcoma, 如 allopurinol, methyl dopa, phenytoin (發生率低於 1%, 致死率 40%)、quinidine。

9. 肝腫瘤:發生率極低, 如 oral contraceptives。

◆結語:

以上只列出一部份藥物, 肝毒性應以預防勝於治療, 除了避免使用不必要的藥物外, 當必須使用時可先測其肝功能, 以便調整劑量, 而於使用中應定期監測肝功能。有肝病(特別是慢性肝病)的病患使用藥品時, 劑量應該趨向保守。具有肝毒性的藥品對於已有肝病的病患應該避免使用。藉此提醒國人應摒棄愛吃藥的惡習, 除此之外, 應加強對藥品的認識且需確實依照醫師指示服用。

參考文獻:

1. Davies, Ferner and de Glanville, 1998. Hepatic disorders. Textbook of Adverse Drug Reactions
2. Kimble, Young, Kradjan, 1997 Hepatic disorders. Handbook of Applied Therapeutics.
3. Rolando N. Wade J. Davalos M. Wenoon J. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure 2000 Otc.
4. 藥師週刊-藥物在酒精性肝臟疾病的代謝狀況 2000Nov.

藥物諮詢 Q&A

問題一：何謂主動免疫(active immunization)與被動免疫(passive immunization)?

- 主動免疫**：是使用抗原(包括微生物或其部份成份或其產物【毒素】)經過滅毒或減毒等處理後, 接種於宿主, 以刺激宿主體內產生抗體, 得到較長久的免疫力, 如各類疫苗均屬於主動免疫。疫苗視其成份是否還有感染性可分為
 - (1) 活性或減毒性疫苗(live or attenuated vaccine)
 - (2) 非活性或滅毒性疫苗(inactivated or killed vaccine)
- 被動免疫**：是直接給予免疫抗體以得到暫時的保護作用, 如免疫球蛋白, 嬰兒由母體獲得的暫時性免疫力。其目的在預防或治療感染疾病的發生。常使用於
 - (1) 當有先天性或後天性免疫抗體合成缺陷時, 可定期補充外來的免疫抗體。
 - (2) 預防或中和感染病原：如未有主動免疫力卻可能已經暴露於特定傳染病原時, 此時可儘速給予被動性免疫抗體預防或中和。
 - (3) 治療性抗毒素抗體的使用：如抗破傷風、抗白喉毒素、抗肉毒桿菌毒素和抗蛇毒血清等抗體的使用。

問題二：疫苗有那些?優缺點為何?安全性如何?

疫苗的種類：

活的減毒疫苗	非活性疫苗		
	全細胞滅毒疫苗	成分疫苗	類毒素
卡介苗	百日咳疫苗	百日咳疫苗	白喉類毒素
麻疹,腮腺炎,德國麻疹疫苗	霍亂疫苗	流行性感嗜血性桿菌 b 型疫苗	破傷風類毒素
口服小兒麻痺沙賓疫苗	日本腦炎疫苗	B 型肝炎病毒表面抗原疫苗	
水痘疫苗	流行性感疫苗	肺炎雙球菌疫苗	
口服傷寒疫苗	小兒麻痺沙克疫苗	傷寒疫苗	
黃熱病疫苗	A 型肝炎疫苗		
	狂犬病疫苗		

疫苗的優缺點：

	優點	缺點
活性減毒疫苗	免疫反應較持久、效果較佳。 只需接種一次，即可長期或終生免疫。	製備較難。 安全顧慮較大，因疫苗保留細菌或病毒活性仍可能引起類似自然感染的病症，雖然輕微，但亦有危險。
非活性減毒疫苗	製備較容易、較安全，不會引起感染。 一歲以前施打。	免疫效力較低，不能持久。 需要反覆注射多次，而且一般都沒辦法持續很久。

傳染病之疫苗接種及自動免疫狀況：

傳染病種類	易感染年齡群	人體免疫情況	
		感染後的自動免疫	預防接種後自動免疫持續期間
結核病	任何年齡群，3歲以下最敏感	--	8年
白喉	任何年齡群，15歲以下最敏感	終生，但偶會再感染	失敗率低 免疫持續性久
百日咳	任何年齡群，尤其嬰兒學齡前兒童	終生，但偶會再感染	失敗率約 15% 其餘免疫性良好
破傷風	任何年齡群，尤其新生兒及易受傷的人	終生，但偶會再感染	10-20年
小兒麻痺	任何年齡群，但台灣為 15 歲以下年齡群	對感染的該型有很長的免疫力	初免疫 1 年後再追加接種 1 次
麻疹	易於 3 歲前被感染	終生	終生
日本腦炎	在台灣較易感染 9 歲以下兒童	--	初免疫 1 年後再追加接種 1 次
B 型肝炎	任何年齡群，但台灣為 1 歲以下年齡群	終生但有些會變成慢性帶原者或慢性肝炎	10-20年

參考文獻：

1. Textbook of Therapeutics, drug and disease management. Herfindal ET et al.
2. Free man Ar and LK Borysiewicz. Medicine 1996.
3. Loyd Yee Young and Mary Anne Koda-Kimble. Applied Therapeutics: The clinical use of drugs.

團隊醫療 全人照顧

成為人民的健康維護者

請愛用藥物諮詢室專線 17304