

三總藥訊

(ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 95 年 07 月

本期要目：

藥物誘發的肝毒性 (Drug induced hepatotoxicity)

藥物誘發的肝毒性 (Drug induced hepatotoxicity)

徐世寧 藥師

壹、前言

藥物引發的肝毒性佔住院病人的 2%，佔藥物不良反應事件的 3~10%，出現黃膽的病患裏，有 5-30%是由於藥物造成，其中又有超過 50%的病患因此發生急性肝衰竭，致死率高達 90%，甚至患者因其個人體質產生的藥物反應造成肝細胞的損傷而需要接受肝臟移植。對已被核准上市的藥物而言，雖然已有嚴謹的臨床試驗把關，但還是不能排除上市後藥物肝臟傷害的可能性，上市的藥物所導致的肝毒性往往是使藥品下架最主要的原因。

大部份的藥物屬於親脂性，當其進入體內後，因肝臟的代謝作用變的較為親水性，然後再由腎臟或膽汁排出體外。肝臟的代謝可分為 phase 1 及 phase 2 兩種反應。phase 1 反應主要由 cytochrome P450 酵素系統主導進行的氧化或去甲基化反應，phase 2 反應則是使藥物變得較為水溶性(glucuronization 或 sulfation)。此外，另有 Glutathion(GSH)附著於毒性的藥物分子上，達到藥物去毒性的作用（例如 Acetaminophen 在肝臟的代謝途徑）。

貳、 內容

一、 分類

藥物導致肝臟損傷的因素有：基因變異導致 cytochrome P450 酵素系統的改變，造成毒性物質的生成；併用多種藥物產生的藥物交互作用；因某些受質(substrates)缺乏而使某些藥物無法代謝等。肝臟含有多種微粒體酶，大多數藥物在肝臟進行 phase 1 及 phase 2 的代謝，通常在 phase 1 形成的具化學反應性的代謝產物量都很微小，且通常很快就被去毒性化(detoxified)，但若是這些具化學反應性的代謝產物形成速率超過肝臟去毒性化的能力(capacity)時，毒物就會堆積而引起肝損傷。有關藥物引起的肝損傷，可分為直接藥物毒性作用及藥物過敏（免疫反應）兩種。而藥物不良反應大致可區分為兩種類型，type A：可預期的，直接的藥物毒性；Type B：不可預期的，藥物的過敏反應。Type A 與藥物投予的劑量有關（表一），例如 paracetamol(acetaminophen，圖一)、salicylates、tetracycline、methotrexate。Type B 與特異性體質有關，與投予的劑量無關，且誘發時間可能很快速（常見於 1 至 5 天內）伴隨發燒、紅疹和嗜伊紅性血球增多等敏感的症狀，誘發機率只有千分之一到十萬分之一，如 chlorpromazine、halothane、isoniazid 便是屬於此類。從剛開始的藥物投予直到肝損傷徵狀出現，這段時間稱為潛伏期（latency period）。Type A 的肝損傷潛伏期時間範圍在數天至數星期，type B 的潛伏期最長則可能是數月甚至數年之久，所以潛伏期的時間是相當多變化且較難掌握的。

圖一、Acetaminophen 之代謝途徑

(Drug-Induced Hepatotoxicity, N Engl J Med 1995; 333:1118-1127, Oct 26, 1995)

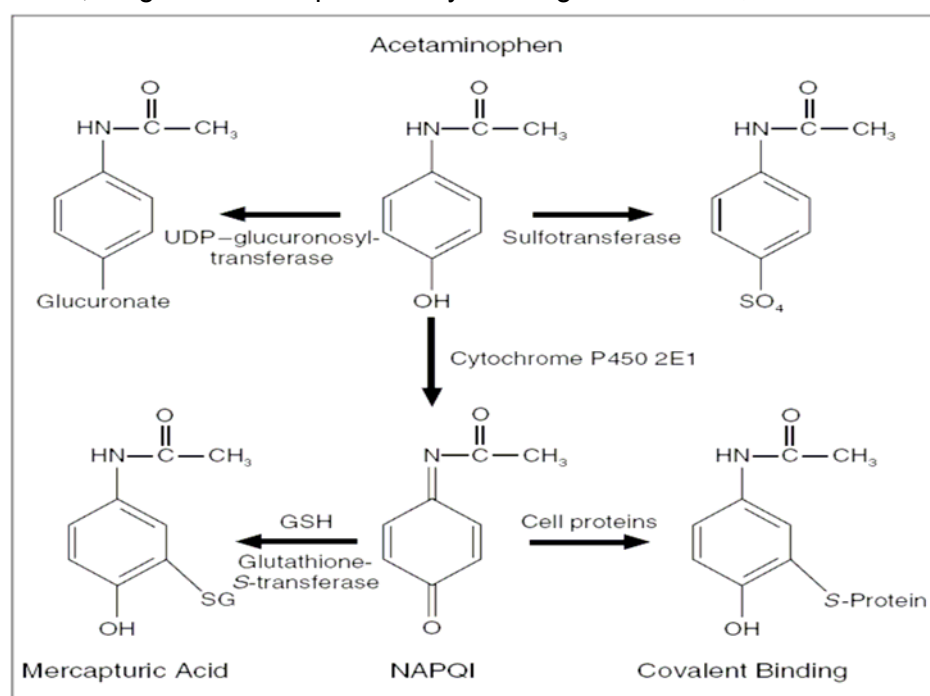


Figure 1. Metabolic Pathway of Acetaminophen.

Acetaminophen 的代謝，主要經由 phase 2 反應—sulfation 與 glucuronidation，但一小部份由 phase 1 反應-- cytochrome P450 2E1 將其轉變成 *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine (NAPQI)。Glutathione-S-transferase (GSH) 與 NAPQI 結合成不具毒性的 mercapturic acid 由腎排除。在攝入大劑量的 acetaminophen 下，過量的 NAPQI

形成，而 Glutathione 的耗盡或是 CYP P450 2E1 被活化，使得 NAPQI 轉與肝細胞蛋白質分子共價結合，這些過程會造成肝細胞壞死。

表一、藥物的劑量增加或累積時的不良反應 (NEJM 349;5 July 31, 2003)

藥物名稱	不良反應
Acetaminophen	劑量增加：肝細胞壞死、細胞凋亡
Amiodarone	劑量累積：(steatohepatitis)
Bromfenac	劑量累積：肝細胞壞死
Cocaine, phencyclidine	劑量增加：缺血性壞死
Cyclophosphamide	劑量增加：肝細胞壞死 (隨著肝細胞酵素數值上升而惡化)
Cyclosporin	劑量增加：膽汁鬱積的損傷 (cholestatic injury)
Methotrexate	劑量增加、累積：肝細胞壞死、纖維化
Niacin	劑量增加：缺血性壞死
Oral contraceptives	劑量累積：與肝腺瘤有關

二、肝疾病的徵狀與症候

藥物性肝損害按其臨床特徵可分為急性和慢性兩型。急性藥物性肝炎可分為肝炎型、脂肪肝型、膽汁鬱積型和膽汁鬱積伴隨炎症型等四個臨床類型。若是肝炎，病人常感到全身疲乏、食欲減退、噁心嘔吐、右上腹疼痛不適 (肝區疼痛) 茶色尿、灰便、黃膽；若是膽汁鬱積 (cholestasis)，常出現搔癢症狀，原因可能是肝內細胞受傷影響小膽管，或者是總膽管阻塞造成的肝外損傷。如果臨床上只見黃膽而未有膽汁鬱積，表示肝臟受損嚴重，若出現肝腦病變則顯示急性肝衰竭。較少的病患發生淋巴腺病 (lymphadenopathy) 脾臟腫大 (splenomegaly) 及關節炎 (arthritis)。

(1) 肝炎型：病人有乏力、噁心、嘔吐、尿色深、肝腫大等類似肝炎的臨床症狀。轉氨酶升高，肝細胞實質性損害，呈病灶塊狀壞死。

(2) 脂肪肝型：病人有噁心、嘔吐、厭食、肝臟區域疼痛等臨床症狀。轉氨酶升高，肝細胞內大量脂肪沉積。

(3) 膽汁鬱積型：表現黃膽，但無發熱及皮疹，轉氨酶升高。

(4) 膽汁鬱積伴隨炎症型：發熱、畏寒、噁心、疲倦，膽紅素、轉氨酶均中度升高。

三、藥物肝毒性的危險因子

已存在的肝臟疾病降低藥物代謝的能力--由於肝臟疾病使得某些代謝所需酵素的數量減少 (CYP2C19)，有些不受影響 (CYP2D6)。一般來說，酒精性肝炎或慢性肝毒性肝炎不會引發特異性體質型的藥物過敏反應，但服用 methotrexate 與 niacin 兩者例外。若為硬化、腹水、肝腦病變的病患，則需調整給藥劑量。非固醇類止痛藥 (NSAIDs) 會惡化腹水、週邊水腫與已不足的腎臟功能，鴉片類 (opoids) 因中樞抑制作用與便秘的副作用惡化了肝腦病變。然而比起腎功能損害的復原，肝腦病變似乎較可能回復，故臨床

上會先選擇鴉片類做為止痛藥物。

- **性別**

對藥物引發的肝病變，女性比例高於男性。例如 halothane 誘發的肝炎、isoniazid 造成的肝毒性，都以女性居多。但對 co-amoxiclav (Augmentin)、azathioprine (Imuran) 引發的膽汁鬱積，男性高於女性。特異性體質引起的藥物性肝損害多見於女性。

- **年齡**

老年人肝細胞內微粒體酶系統的活性降低，對藥物的代謝能力降低。且大多數老年人常因併用多種藥物造成的藥物交互作用。老年人的腎絲球濾過作用減退，除造成藥物的血液濃度增高外，尚出現代償性膽汁排出量增加。年齡越大，藥物引起的肝病變比率較高，病況也較嚴重。而兒童較罕見，除非服用 sodium valproate (Depakine) 引起與特異性體質有關的肝毒性。此機轉尚未明確，可能與 sodium valproate 的代謝物毒性相關。Aspirin 在已是病毒感染的兒童身上造成的 Reye's syndrome，出現昏迷、低血糖、癲癇等徵狀，可能造成猛爆性的肝衰竭。

- **遺傳(學)因素**

對某些藥物代謝酵素而言，藥物代謝上的差異可能是突變，也可能是與遺傳有關，此種差異性會影響酵素活性之高低，即使在正常的劑量下也可能使藥物濃度升高，甚至達到毒性範圍。乙醯化 (N-acetylation; NAT) 在肝臟有 NAT1 及 NAT2 的表現，若在基因缺陷即成為慢性乙醯化者 (slow acetylators)。慢性乙醯化者在種族間有明顯差異性，埃及人高達 83%，東方人約 10% (中國人約 22%，日本人約 10%)，其臨床重要性視藥物的毒性是否與 parent drug 有關而定，而非乙醯化後的代謝物。例如投予 isoniazid 與 hydralazine，即因慢性乙醯化代謝者比快速乙醯化代謝者有較高的藥物濃度，導致較高比率的藥物不良反應。

- **酒精**

慢性乙醇的消耗會誘發 CYP450 系統，所以對一個慢性酒精成癮的患者，即使投予低劑量的 acetaminophen，因代謝途徑主要是由酵素系統，仍然可能造成肝毒性。

- **藥物**

一般對肝細胞有直接毒性的藥物，劑量越大，肝損害越嚴重。有些藥物引起肝損害與用藥持續時間有關，如抗結核病藥物 (INH) 引起的肝損害多在用藥 3 個月以上發生。

- **營養狀態**

營養缺乏，尤其是蛋白質缺乏，增加人體產生藥物肝毒性的敏感性。

- **肝臟的原有疾病**

肝硬化患者對許多藥物的代謝作用均降低，導致藥物蓄積造成肝損害，如一般劑

量的鎮靜藥（如嗎啡類藥物）特別敏感，甚至可誘發肝腦病變。

四、藥物引發肝損傷的診斷

對於肝炎患者，必須考慮藥物引發肝損傷的可能，所以要詳細詢問用藥史(成藥、中草藥、口服避孕藥及成癮藥物)劑量、開始用藥與停藥的時間、發病的時間、臨床的特殊表現、肝功能指數、生化切片。某些藥物，如 Digoxin、theophylline 較不會出現與肝損傷有關的併發症，其他如 NSAIDs 及某一類的抗生素(如 flucloxacillin)有較高比例的肝損傷。

● 發病的時間

這是最有效的方式，由投予藥物及不良反應出現的時間來判斷，是否為藥物引起的肝毒性。對於不良反應出現的前三個月的所有用藥都應抱持懷疑的態度。²發病前的這段間隔稱為潛伏期，由短暫的數小時(大都是與劑量相關引起的肝毒性)到長時間的數週（常見急性肝炎或膽汁鬱積），甚至長達六個月以上的慢性肝病，對多數藥物而言，潛伏期仍具有臨床的診斷價值。（表二）

表二、肝毒性反應的診斷：潛伏期

	suggestive	compatible	incompatible
Hepatocellular			
Onset from starting drug	5-90 days	< 5 or > 90 days	Started after reaction
Onset after drug discontinued		< 15 days	> 15 days unless slowly metabolised
Cholestatic			
Onset from starting drug	5-90 days	< 5 or > 90 days	Started after reaction
Onset after drug discontinued		< 1 months	> 1 months

(from Benichou 1990)

● 不良反應消退時間

當停止投予懷疑藥物後，肝損傷在臨床上產生明顯改善需要的時間依個體、藥物及損傷的部位而有分別，恢復期則可能需要更久的時間(表三)。是否因藥物引發的肝損傷，理論上必須再次投予相同藥物才能確定，然而為避免病人再次受傷害，實際上不會如此做，但也有例外，例如服用抗結核藥物常常造成的肝指數上升，但臨床上仍舊先經驗性投予藥物治療，並嚴謹地監測肝功能。對大多數患者來說，通常藥物產生的臨床治療效果遠超過其引起的副作用，只有在病患進一步出現肝損傷的不良反應，才會以其他藥物取代。

表三、肝毒性反應的診斷：當停止懷疑藥物之後，肝功能指數的變化

	suggestive	compatible	incompatible
<i>Hepatocellular</i> Decrease in ALT > 50 %	< 8 days	< 1 month	Decrease < 50 %
<i>Cholestatic</i> Decrease in ALP* and/or bilirubin	> 50% within 6 months	< 5% within 6 months	No change

* ALP : alkaline phosphatase (from Benichou 1990)

● 臨床表徵

除了臨床的徵候與症狀，只有少數檢驗具肝損傷判斷的專一性。藥物引發的肝毒性，若伴隨著發燒、皮疹、嗜伊紅性血球增加等症狀，則可能是免疫反應 type B 的藥物不良反應。但有一個藥物例外，halothane 可以引發兩種不同機轉的肝損傷—直接肝毒性(direct hepatotoxicity)與免疫反應(immune reaction)。麻醉藥 halothane 的主要代謝物 trifluoroacetic acid(TFA)在過敏個體內與肝大分子(macromoloeule)結合成複合物—抗原，抗原會刺激淋巴球，待再次使用同一種藥物時就會產生延遲性過敏反應(delayed type hypersensitivity)。

肝功能檢查包括(total bilirubin)總膽紅素、alanine transaminase、alkaline phosphatase 等。由 total protein、albumin、prothrombin time 等檢查可得知肝臟的合成功能是否損傷；gamma-glutamylpeptidase(γ -GT)也可用於檢驗藥物引起的肝炎；conjugated bilirubin 是膽道阻塞的指標；生化切片 (biopsy) 與組織學檢查若有顯著的嗜伊紅性球發炎性滲出物或肉芽腫病灶則可作為藥物引起急性肝細胞功能喪失的有效預測。

五、藥物引發肝毒性之診斷流程(N Engl J Med 2003; 349:474-485, Jul 31, 2003.)

1. 徵狀：從無特異性的食慾減退、噁心或是疲倦，到明顯的黃膽。
2. 藥物：處方藥、非處方藥、食物及營養劑。
3. 排除其他引發肝損傷的因素：A 型肝炎、B 型肝炎、急性 C 型肝炎感染（較罕見）、E 型肝炎（在開發中國家常見）、酒精性肝炎、自體免疫型肝炎、膽道疾病、血液動力學 (hemodynamics) 問題。
 - 1) 評估病毒性肝炎：A 型肝炎 (IgM 抗體)、B 型肝炎 (HBsAg)、C 型肝炎 (C 肝抗體、C 肝 RNA)、E 型肝炎 (E 肝抗體)。
 - 2) 膽道疾病：因膽道炎或膽囊炎造成的感染、膽管的阻塞時，可以影像學來做鑑別診斷（超音波、電腦斷層、核磁共振、內視鏡逆行性胰膽造影術）。
 - 3) 酒精性肝炎：病史探詢、檢測血清酒精濃度、AST/ALT 的比值大於 2 時。
 - 4) 自體免疫型肝炎：鑑別診斷，抗核抗體 (antinuclear antibody, ANA or ANF)、抗平滑肌抗體 (anti-smooth muscle antibody, SMA)、球蛋白 (gamma globulins)。

- 5) 不正常的血液動力學：心血管的休克與心衰竭、有低血壓與暈厥（syncope：因腦缺血所造成之意識模糊）的病史者，常造成肝臟的損傷。
 - 6) 遺傳與代謝問題：鐵蛋白（ferritin）、鐵離子含量（Iron level）、total iron binding capacity（TIBC）； α 1- antitrypsin(AAT) level（此種蛋白缺乏可能與遺傳基因型態有關；ceruloplasmin level（此數值低且發生在年輕人之肝損傷，可能是 Wilson’s disease））。
4. 決定一個藥物是否引發肝損傷，最好的方法必須結合血清學、影像學等鑑別診斷，並詳加的探詢病患的病史，排除了其他引發肝損傷的因素後，再加以判斷是否為藥物引起之肝毒性。

圖二、藥物引發肝毒性的診斷流程

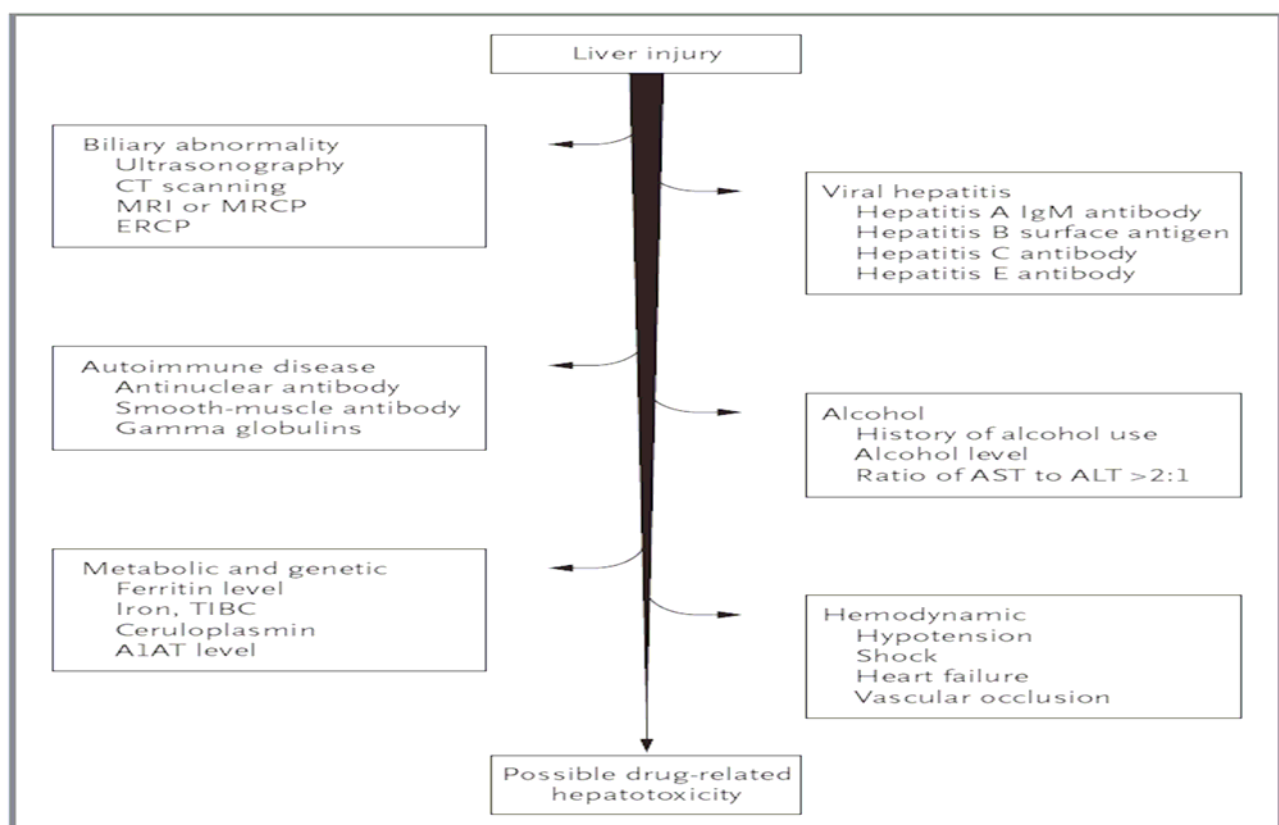


Figure 3. Diagnosis of Drug-Related Hepatotoxicity.

There is no single test, including liver biopsy, that can be used to diagnose drug-related hepatotoxicity. Other causes of liver injury must first be considered with the use of a combination of serologic tests, imaging studies, and clues from the patient’s history. CT denotes computed tomography, MRI magnetic resonance imaging, MRCP magnetic resonance cholangiopancreatography, ERCP endoscopic retrograde cholangiopancreatography, AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase, TIBC total iron-binding capacity, and A1AT alpha₁-antitrypsin.

表四、肝損傷與模式 (Ref : Navarro and Senior 354 (7): 731, NEJM, February 16, 2006)

Hepatocellular (Elevated ALT)	Mixed (Elevated ALP + Elevated ALT)	Cholestatic (Elevated ALP + TBL)
Acarbose	Amitriptyline	Amoxicillin-clavulanic acid
Acetaminophen	Azathioprine	Anabolic steroids
Allopurinol	Captopril	Chlorpromazine
Amiodarone	Carbamazepine	Clopidogrel
Baclofen	Clindamycin	Oral contraceptives
Bupropion	Cyproheptadine	Erythromycins
Fluoxetine	Enalapril	Estrogens
HAART drugs	Flutamide	Irbesartan
Herbals: kava kava and germander	Nitrofurantoin	Mirtazapine
Isoniazid	Phenobarbital	Phenothiazines
Ketoconazole	Phenytoin	Terbinafine
Lisinopril	Sulfonamides	Tricyclics
Losartan	Trazodone	
Methotrexate	Trimethoprim-sulfameth- oxazole	
NSAIDs	Verapamil	
Omeprazole		
Paroxetine		
Pyrazinamide		
Rifampin		
Risperidone		
Sertraline		
Statins		
Tetracyclines		
Trazodone		
Trovafloxacin		
Valproic acid		

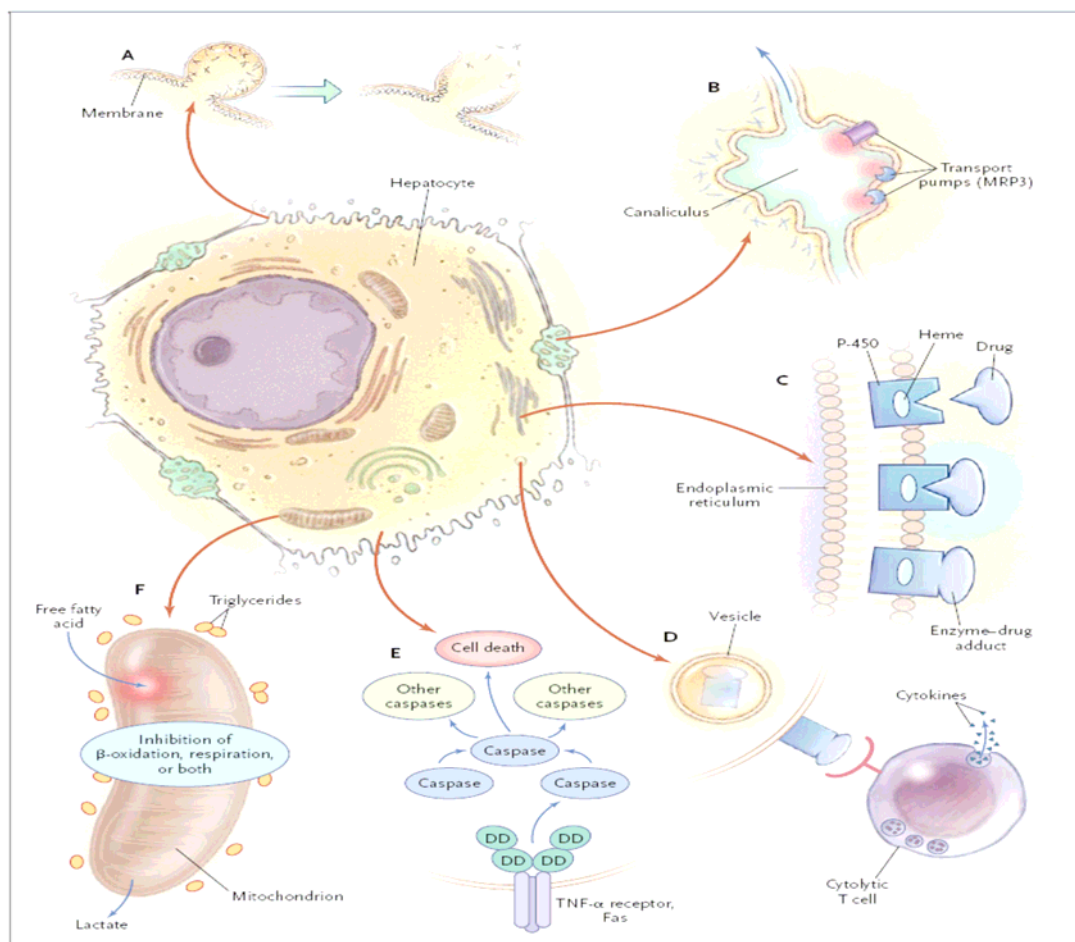
肝損傷定義：ALT (alanine aminotransferase) 超出最大正常數據的 3 倍以上，ALP (alkaline phosphatase) 超出最大正常數據的 2 倍以上，或者總膽紅素 TBL (total bilirubin) 超出最大正常數據的 3 倍以上。肝損傷更一步分為肝細胞部分 (hepatocellular)，由 ALT 數值來評估；膽汁鬱積部分 (cholestatic) 由 ALP 數值來評估；而混合型則包含了以上兩種。

藥物引起之肝損傷機轉說明 (見圖三)

- 細胞內鈣離子的衡定受到破壞，導致肝細胞表面的 actin 纖維 (actin fibrils) 分解，細胞膜因而破壞、溶解。
- Canaliculus 是膜上的一種運送蛋白，專責膽汁的分泌。而藥物可能打斷 multidrug-resistance-associated protein 3 (MRP3) 有關的運輸幫浦，使得膽紅素及其他有機物無法分泌，造成膽汁鬱積。
- 許多肝細胞反應包括了 Cytochrome P-450 系統，此系統產生的高能量使藥物與酵素以共價結合，成為一個無功能但數量龐大的新產物，它們向細胞內移動，引發了 antibody-mediated cytotoxicity 或是直接的細胞溶解 T-cell 反應 (direct cytolytic T-cell response)。
- 藥物與酵素結合的新產物，在肝臟細胞包覆成一濾泡，做為 T 細胞造成細胞分解的免疫標的物 (target immunogens)。
- 肝臟產生 tumor necrosis factors (TNF- α) 及 proinflammatory cytokines，激發細胞凋零 (apoptosis) 的細胞毒殺作用。

F. 當藥物損害粒腺體時，會中斷脂肪酸的氧化及能量的產生，造成無氧代謝、乳酸中毒、三酸甘油酯的蓄積（脂肪堆積在肝細胞內的微小泡 microvesicular）與脂肪型肝炎 Steatohepatitis（脂肪堆積在肝細胞表面的大泡中，造成發炎反應）常常見於酒精成癮者，有時也會由藥物引發（如 valproic acid、tetracycline 與 aspirin）。

圖三、藥物引起之肝損傷機轉(N Engl J Med 2003; 349:474-485, Jul 31, 2003.)



六、藥物引起肝毒性之臨床處理

1. 重要的第一步驟（治療的關鍵）：**立即停止懷疑或其他相關的藥物**。之後以洗胃方式與投予解毒劑來解緩藥物的吸收。
2. 類固醇療法：抗發炎藥物引起的肝毒性，或是發展成嚴重的過敏性反應時。於停止可疑藥物後的 3 個月，若肝功能並未明顯改善，又或者前 6 個月症狀持續惡化時可投予類固醇。（類固醇療法在文獻並無明確的證實）
3. 若出現顯著的膽汁鬱積反應，投予 ursodeoxycholic acid(Urso[®])但此種方式缺乏明確的醫學證據。
4. 支持性療法，例如投予抗組織胺 antihistamine 或 cholestyramine 可以緩解搔癢症狀。
5. 藥物不良反應回報的確實執行。

七、如何預防藥物引起的肝毒性

1. 對使用有確切證據會傷害肝臟的藥物的病人，必須定期監測其肝功能。（表五）
2. 投予這些藥物之前，先監測肝功能。
3. 投予藥物之後，任一肝功能指標上升為原來的 2-3 倍時，即應懷疑是否為藥物引發的肝毒性。
4. 民眾用藥的教育與指導，例如教導服用抗結核藥物的病患，如果出現腸胃不適的症狀(食慾不振、噁心、嘔吐、腹痛)應馬上告知醫師或藥師，因表示可能出現藥物引起的肝損傷。
5. 醫療專業人員對於成藥(OTC)、保健食品、營養食品或中草藥等配方應有足夠的知識可以提供給民眾。

表五、須定期監測肝功能之藥物

藥物名稱	肝功能(LFTs)之監測(英國)
amiodarone	Monitoring LFTs (particularly AST/ALT) at baseline and then every 6 months
cyproterone	Check baseline LFTs and then recheck if symptoms develop
dantrolene	Check baseline LFTs and repeat 6 weeks after starting therapy
leflunomide	Check baseline LFTs and repeat periodically thereafter
methorexate	Check baseline LFTs, and every 2-3 months
methyl dopa	Check baseline LFTs, then at intervals during first 6-12 weeks of treatment
nevirapine	Check baseline LFTs then every 2 weeks during first 2 months of treatment, at the third month and then on a 3-6- monthly basis.
rifampicin	In patients with pre-existing liver disease or if pretreatment LFTs abnormal, LFTs should be checked weekly for the first 2 weeks then at 2-4-week intervals.
rosiglitazone	Check baseline LFTs then repeat every 2 months for the first 12 months of treatment, and periodically thereafter
sodium valproate	Check baseline LFTs and repeat periodically during first 6 months of therapy
statins	Check baseline LFTs and check periodically after that(e.g. every 6-12 months)
sulfasalazine	As for methotrexate

參考資料：

1. Adverse drug Reactions, second editon, edited by Anne Lee
2. Lee WM. Medical progress: drug-induced hepatotoxicity. N Eng J Med 2003;349:474-485.
3. Farrell GC. Drug-induced Liver Disease. Melbourne: Churchill Livingstone,1994
4. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. The role of active metabolites in drug toxicity. Drug safety 1994; 11: 114-144
5. Texbook of adverse drug reactions
6. Drug-Induced Liver Disease / J.B. Simon (website: ***First Principles of Gastroenterology: The Basis of Disease and an Approach to Management***)
7. 基因因素對藥物反應的影響：成醫醫誌，92年12月