

藥物引起的肝毒性

文/黃莉茵 組長

在 20 世紀前，藥物引起的肝毒性一直是被忽略的，直到 1923 年，cinchophen 被通報為第一個因藥物引起肝臟傷害，之後，大家才重視到這個問題。引起肝臟衰竭主要因為藥物或病毒感染（如表一），在西方國家，最常見的為 acetaminophen 中毒引起急性肝衰竭；病毒性肝炎在東方國家是常見引起肝臟衰竭主要原因，尤其在熱帶開發中國家。

研究指出，320 件新化學物質 (New chemical entities, NES)，有 6% 因副作用而終止臨床試驗，其中肝臟副作用佔 31%。假若藥物引起肝炎或肝毒性發生機率低 (1/10000-1/100000)，則受限於試驗的人數、使用時間、及納入病患條件等，特異性藥物引起肝臟傷害就很難在臨床試驗中觀察到，有時需等到藥品上市後才被發覺其肝毒性而被迫下市。在 1961 至 1992 年，法國、德國、英國及美國調查藥物上市後因考量安全因素，藥物從市面上撤回的原因最主要是肝毒性問題佔 18%。因藥物引起的肝炎約佔肝炎的 10%，尤其在老年族群更為重要，年齡超過 50 歲的病患因藥物引起肝炎比例會高達 40%，因黃疸住院病患中因藥物引起的約 2-5%。表二為上市後因藥物引起肝毒性從市場撤回的藥物。

影響藥物引起的肝臟損傷和年紀、性別、併用的藥物、代謝過程的基因多型性等因素有關。

代謝基因缺陷與藥物肝毒性

不同族群，不同種族存在著代謝基因多型性，藥物反應也因代謝基因多型性的不同而有所差異，藥物在臨床上的使用，藥物代謝是影響病患藥效動力學差異的主要原因，而代謝基因的不同，可能是影響其中的一個重要因素。

肝臟代謝可分為 phase I 及 phase II 兩種反應。大多數的藥物都會經過 phase I 及 phase II 反應代謝，若兩種反應失去互相協調 (coordinated)，產生活性的代謝物可能會造成細胞或組織的傷害。

Phase I enzyme:

CYP450 活性是決定因 CYP450 代謝產生活性代謝物導致藥物毒性的重要因素，在當中以 2D6 及 2C19 是研究最多的。CYP2D6 的基因位於第 22 對染色體，若使此基因產生突變時，會導致 CYP2D6 降低酵素對受質的親合力形成代謝不良者 (poor metabolizers)，約有 5-10% 高加索人及 0.9% 亞洲人是屬於代謝不良者。CYP2D6 負責許多治療指數狹窄的藥物，因為多型態的關係，代謝不良者可能會暴露較高的藥物血中濃度而導致嚴重的副作用發生，perhexilene 及 phenformin 就是因為在代謝不良者產生肝毒性及乳酸重毒而從市場撤回。CYP2C19 多型性是體染色體隱性特徵，在高加索人約有 2-6% 的發生率，亞洲人約 20%。Atrium (含有 phenobarbital, febarbamate, difebarbamate) 的肝臟毒性與 CYP2C19 有關。

Phase II enzyme:

Phase II 反應中引起肝臟傷害研究最多且重要的是 N-acetylation，N-acetylation 是經由 N-acetyltransferase (NAT) 代謝，NAT 的多型態是第一個被發現基因多型性，NAT 在肝臟有 NAT1 及 NAT2 的表現，若在 NAT2 基因缺陷會變成慢速乙醯化者 (slow acetylators)。慢速乙醯化者在種族間有明顯的差異 (如表三)，埃及人高達 83%，東方人約 10%，其中中國人約 22%，日本人約 10%。慢速乙醯化者與抗菌藥 sulfonamides 代謝產生肝毒性具有相關性。

影響藥物引起的肝臟損傷的生理因子(表四)包括:年齡、性別、疾病及營養狀況。

年齡會影響對具肝臟毒性藥物的敏感性及代謝,許多藥物引起肝臟傷害是與年齡相關,在小孩或新生兒及老年人兩極端的族群,藥物代謝及排泄是與一般人不同。老年人的肝臟血流及肝臟體積隨著年齡增加而下降,65歲的老年人肝臟血流是40歲以下的約35%,肝臟體積會減少約25%,連肝臟CYP450含量都會減少,但是CYP450活性,phase II活性反應跟年齡增長無關。

因藥物的代謝與排泄減少,降低藥物的清除率,藥物血中濃度增加,造成可能隨著年齡的增加藥物引起不良反應的機會也相對增加;老年族群約有20%黃疸是因藥物引起的,大於50歲老人因藥物引起肝炎而導致住院約43%。小孩代謝與排泄功能尚未發育完全,所以,也有些藥物在小孩比較容易發生肝毒性,例如: valproic acid, salicylates。

性別影響藥物代謝的機轉還不是很清楚,在許多不同動物試驗發覺肝臟代謝在性別上的不同;臨床上有些試驗猜測CYP3A代謝活性女性比男性快,CYP3A的活性在年輕女性約是男性的1.4倍;因性別不同而致CYP3A活性不同可能是與肝臟本身內生性清除率、黃體激素(progesterone)相關。

許多學者利用不同CYP2C19受質發現CYP2C19的活性男性大於女性;而有些藥物是經由結合反應代謝,發現男性的代謝速率比女性快,例如: benzodiazepines, acetaminopen。

結合反應也發現因性別而有所不同: temazepam 男女性清除比率約1.5:1; digoxin 清除率女性比男性少12%; acetaminophen 女性比男性快22%; 但是也有不受性別影響,例如: clofibric acid, ibuprofen。

藥物引起肝臟不良反評估表

若預確實評估藥物引起的不良反應之因果關係是臨床上困難之處。在1993年,法國Roussel Uclaf藥廠依CIOMS (the Council for International Organization of Medical Sciences) 定義的藥物引起肝臟傷害分類及因果關係評估發展出藥物引起肝臟傷害評良表,稱為Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM),評分項目分為七個部分: 1. 發作時間; 2. 停藥後的反應; 3. 危險因子評估; 4. 併用藥物; 5. 非藥物引起肝炎因素; 6. 藥物肝臟毒性有關資訊; 7. 重新投藥後反應,經以分數評分加總後之分數代表藥物與肝臟傷害的相關性,依RUCAM評量的分數可將藥物引起的肝臟傷害可能性分為五個等級,如: 1. 小於0分: 排除(excluded)藥物引起; 2. 1-2分: 存疑(unlikely)藥物引起; 3. 3-5分: 有可能(possible)是藥物引起; 4. 6-8分: 高度可能(probable)是藥物引起; 5. >8分: 極可能(high probable)因藥物引起。

1997年,西班牙學者Maria及Victorino設計簡化臨床診斷標準(clinical diagnostic scale)稱為Maria & Victorino (M&V) clinical scale,此評量表與RUCAM的評量標準類似。在2001年,學者研究比較RUCAM及Maria & Victorino (M&V) clinical scale評估表,發現兩種評估表對於因免疫引起之肝臟傷害有較好之相關性,但對於膽汁鬱積型肝臟傷害的一致性較低。

約有3至11%的患者在使用多種藥物治療結核病產生肝臟傷害,在治療期間高達20%病患肝臟酵素升高;尤其是老年族群;其他危險因子包括: 酗酒、女性、B型及C型肝炎病毒,人類免疫不全病毒感染或愛滋病病患

Isoniazid引起暫時性肝臟酵素上升機率約10-25%,有症狀肝臟傷害:0.3-3%,若併用其它抗結核病藥品不包括rifampicin發生機率約1.6%,併用rifampicin發生機率約2.7%;嚴重肝臟傷害機率約:0.05-0.1%, Isoniazid引起肝傷害約為治療後6星期,若併用rifampicin發生時間約15

天內，若有臨床症狀的肝臟傷害致死率為 13%，isoniazide 引起肝臟傷害與急性病毒性肝炎相似，臨床上出現：厭食，嘔心，嘔吐，生化檢查值以肝臟酵素明顯升高及膽紅素升高，肝臟出現局部性壞死及門靜脈發炎浸潤現象。

Rifampicin

Rifampicin 引起肝臟傷害為與膽紅素競爭進入肝臟細胞，rifampicin 治療約一至二週出現未結合型膽紅素血症 (unconjugated hyperbilirubinemia)，因 rifampicin 從膽汁排除，所以，會伴隨著結合型膽紅素增加；生化檢查值出現短暫膽紅素血症及 γ -GT 升高，在繼續服藥下，肝功能異常會在 2-3 週緩解。Rifampicin 較少單獨造成肝臟傷害，發生率約 1%，但若與 isoniazid 併用時引起肝臟傷害機率增加。

Pyrazinamide

Pyrazinamide 肝臟毒性與劑量相關，1950 年使用每日劑量 40-50mg/kg，約 20% 病患肝臟酵素升高，10% 病患症狀性肝臟傷害，現在使用低劑量 (30mg/kg/day)，肝臟傷害機率較小；在合併藥物治療結核病時，若治療藥物包含 Pyrazinamide 療法比不包括 Pyrazinamide 發生肝臟傷害的危險性高，嚴重肝臟傷害大部分發生在治療後 1 個月發生，Pyrazinamide 發生肝臟傷害的機轉目前並不清楚，大多數的病患其臨床症狀包括：發燒、倦怠、黃疸、肝脾腫大、血清轉氨酶升高或膽紅素升高。

美國胸腔醫學會對於使用抗結核藥物臨床建議：治療前應檢測病患肝臟功能，觀察使用後的肝功能變化；英國胸腔醫學會建議：1. 治療前二週應 1 週 2 次檢測肝功能，之後前 2 個月每週檢測一次，之後每月檢查一次；2. 血清轉氨酶 (ALT) 上升小於 3 倍上限值，可繼續使用，但應密切監測肝功能；3. 若血清轉氨酶 (ALT) 上升大於 3-5 倍上限值或膽紅素明顯增加或臨床出現急性肝炎症狀，所有抗結核藥品需停用。

抗結核藥物引起肝臟傷害的型態可分為以下兩類：

1. 治療 15 天內血清轉氨酶 (ALT) 明顯升高：可能是 rifampicin 誘導 CYP450 代謝 isoniazid 引起肝臟傷害，這類病患停藥後預後較好；
2. 治療 1 個月後血清轉氨酶 (ALT) 升高，與 pyrazinamide 引起延遲性肝臟傷害有關，這類病患預後較不好。

當肝臟功能恢復正常時，再重新投與抗結核藥物。一般建議先給予 isoniazid，rifampicin 單獨引起肝臟傷害機率不高，所以，建議在給予 isoniazid 之前或介於 isoniazid 及 pyrazinamide 間給予；isoniazid 可以從低劑量 (3mg/kg 或 50-100 mg/day) 開始至治療劑量 (300mg/day)，需每個禮拜監測肝功能；pyrazinamide 再從低劑量 (20mg/kg/day 或 500 mg/day)；若再發生肝臟傷害 (血清轉氨酶 (ALT) 大於 6 倍正常上限值或膽紅素大於 2 倍上限值)，停用最後給予藥物。

大部份藥物引起的肝臟傷害是屬於正常治療劑量下發生非預期的特異反應，只有少數藥物與劑量相關的肝臟傷害 (如：aspirin 和 acetaminophen 等)，使用有潛在肝臟毒性藥物應注意病患肝功能，雖然，幾乎所有藥物都有引起肝臟傷害的危險性，但是常規監測病患肝臟功能的經濟效益是未知的，然而，我們對於引起肝臟傷害發生率高的藥物或高危險群病患應是有助益的，例如：抗結核藥物；使用會引起肝臟傷害的藥物時應告知病患肝臟傷害的臨床徵兆，如果出現腸胃不適的症狀 (食慾不振，嘔心，嘔吐，腹痛) 應馬上告知醫師或藥師，以預防嚴重的肝臟傷害發生。

參考文獻:

1. Zimmerman HJ: Hepatotoxicity. Adverse Effects of Drug and Other Chemical on the Liver. ed 2 ed. Philadelphia: Lippincott-Williams-Wilkins, 1999.
2. Bruppacher R: Epidemiological identification and evaluation of hepatic adverse drug reaction. *Semin Liver Dis.* 1995; 15 (3): 301-8.
3. Sturgill MG, Lambre GH: Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin Chem.* 1997; 43 (8Pt2): 1512-26.
4. Pesayre D: Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. *J Hepatol.* 1995; 23 (Suppl1): 16-24.
5. Larrey D: Drug-induced liver disease. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl 1):77-88.
6. Wood AJ: Ethnic differences in drug disposition and response. *Ther Drug Monit.* 1998; 20 (5): 525-6.
7. Cherinne Arundel: Drug-induced liver disease in 2006. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23: 244-54.
8. Gebran Abboud: Drug-induced liver injury. *Drug Safety.* 2007; 30 (4): 277-94.

表一 東西方國家引起肝臟衰竭的主要原因

	年份	病患 (人)	HAV	HBV	HDV	HCV	Acetami nophen	Drug	Non-A, non-B	其他
美國	1989-92	60	8%	15%	-	-	18%	15%	38%	5%
英國	1973-92	1108	4.96 %	7.945	-	-	58.21%	6.68%	16%	5.96%
法國	1972-90	502	4.08 %	-	-	-	2.04%	18.37%	17.35%	12.24%
丹麥	1973-90	160	55%	31%	-	-	19%	17%	-	19%
印度	1987-93	423	1.7 %	27.6%	3.8%	14%	-	4.5%	62.4%	3.8%

(參考文獻: *Hepatology.* 1995; 21(1): 240-52.; *Hepatology.* 1996; 23(6): 1448-55.; *Hepatology.* 1995; 22(1): 68-73)

表二 上市後因藥物引起肝毒性從市場撤回的藥物

年份	藥物
1959	Iproniazide
1979	Ticrynafen
1982	Benoxaprofen
1998	Bromfenac
2000	Troglitazone

(參考文獻: *J. Hepatology*. 1997; 26 (Suppl 2):26-36.)

表三. 慢速乙酰化在不同種族的比例

人種	比率
African Americans	42-51
US white	52-58
Chinese	22
US Japanese	10
Japanese (Japan)	7-12
Eskimo (Canada)	5-6

(參考文獻: *Ther Drug Monit.* 1998; 20(5): 525-6.)

表四 影響藥物引起肝臟傷害因子

因子	危險性	例子
年齡	>60 y/o	Isoniazides, nitrofurantoin, halothane
	幼童	Valproic acid, salicylates, erythromycin
性別	男	Azathioprine
	女	Methyldopa, nitrofurantoin ,diclofenac,isoniazid
營養狀態	肥胖	Halothane, methotrexate
	饑餓狀態	Acetaminophen
	慢性酗酒	Acetaminophen, isoniazid, methotrexate, vitamineA
劑量	總劑量	Methotrexate, vitamine A, acetaminophen, aspirin
	給藥間隔	Methotrexate
疾病狀態	HIV	Cotrimoxazole/sulfonamides, dapsone, oxacillin
	DM	Methotrexate

(參考文獻: *J. Clin. Gastroenterol.* 1994; 18 (3): 232-7. *Drug Safety.* 2007; 30: 277-94.)