

醫療安全暨品質研討系列《89》 藥物性肝傷害與藥害救濟

時間：105年9月24日（星期六）13：30~15：30

地點：臺大醫院第七講堂（臺北市常德街1號）

指導單位：衛生福利部

主辦單位：中華民國醫師公會全國聯合會、臺灣醫學會、台大醫院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會、財團法人藥害救濟基金會

執行單位：各縣市醫師公會

校閱：黃富源、張必正

講題及演講者

● 藥害救濟制度與肝傷害案例	林瑞宜	臺北市立聯合醫院主治醫師/藥害救濟審議會召集人
● 藥物性肝傷害的現況、診斷與防治	黃以信	台北榮民總醫院主治醫師/藥害救濟審議會委員

整理紀錄：張哲瑞

藥害救濟制度與肝傷害案例

主講人：林瑞宜醫師（臺北市立聯合醫院/藥害救濟審議會召集人）

一、藥害救濟法立法目的：使正當使用合法藥物而受害者，獲得及時救濟。

二、符合藥害救濟法之要件：

- (一) 無人為過失 (no-fault)。
- (二) 藥物直接導致之傷害。
- (三) 確實為藥物所致之嚴重不良反應 (直接、至少無法排除)。
- (四) 依醫藥專業人員指示或藥物標示 (正當使用)。
- (五) 限領有藥物許可證之西藥，不含中藥、疫苗、醫療器材 (合法藥物)。
- (六) 達嚴重疾病以上程度。
- (七) 請求權人知不良事件發生3年內提出。

三、不得申請藥害救濟之情形：藥害救濟法第13條之排除條款

- (一) 有人要負責：事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫

師或其他之人負其責任。

- (二) 輕微藥物不良反應：不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病程度。
- (三) 試驗用藥：試驗用藥物尚未取得許可證，另人體試驗有其他保險得以填補其損害。
- (四) 適應症外使用：但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限。
- (五) 常見且可預期之藥物不良反應：(WHO定義發生率 $\geq 1\%$ 為「常見」)。

四、藥害救濟法修正：新增第13條（不得申請藥害救濟之情形）第8款但書：未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用，但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限。

五、統計數據（自民國88年~105年）

- (一) 藥害救濟總給付金額約為四億一千五百萬元。

- (二) 平均獲得救濟比率約為 60 %。
- (三) 藥害不良反應類別中有 67% 為皮膚及皮下組織疾患，而前三名不良反應分別為 Stevens Johnson syndrome、toxic epidermal necrolysis (毒性表皮壞死溶解症)、drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應)。
- (四) 申請藥害救濟的藥物前三名為 allopurinol (降尿酸藥)、phenytoin (抗癲癇藥)、carbamazepine (抗癲癇藥)，皆會造成 Stevens Johnson syndrome。
- (五) 判定不予救濟給付原因前三名：
1. 與藥品無相關。
 2. 常見且可預期之藥物不良反應 (常見 = 發生率 > 1%)。
 3. 未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用 (off-label use)。

六、案例討論：Atomoxetine induced acute hepatitis。

- (一) 背景：10 歲之男孩，自幼被診斷有 infantile autism (自閉症)，ADHD (過動症)，epilepsy and mental retardation。
- (二) 用藥原因：因過動及衝動行為，103 年 9 月 18 日處方予口服 atomoxetine 25 mg/day 治療。
- (三) 不良反應：103 年 12 月 23 日，個案因腹痛、食慾差等病症就醫，肝生化檢查值 ALT：1268 U/L，病毒性肝炎檢查結果均為陰性，診斷為 acute hepatitis，住院治療後，病況改善出院。
- (四) 個案從 9/18 至 12/23 使用 atomoxetine，於 12/23 發生 acute hepatitis。於停用 atomoxetine 後，7 天之內肝功能指數 ALT、AST 均逐漸回復正常， γ -GT 亦在 1 個月內恢復正常。
- (五) Micromedex[®]：Liver injury has been reported within 120 days of atomoxetine initiation, including markedly elevated liver enzymes。
- (六) 本案 acute hepatitis 之發生，無法排除與藥物無關聯。(發生率 < 1%)

七、案例討論：Itraconazole induced acute hepatitis

- (一) 背景：56 歲男性，無已知藥物過敏史，有乾

癱性關節病變、消化性潰瘍等病史。

- (二) 用藥原因：103 年 4 月 17 日至皮膚科就診，頭皮搔癢、紅斑疹，指甲變色、下方角質增厚，診斷為脂漏性皮膚炎、甲癬，處方 fexofenadine po、fluocinonide lotion。當日 AST/ALT：22/17 U/L。103 年 4 月 23 日因胃功能性疾患就醫，診斷：消化性潰瘍、幽門桿菌感染等，處方 clarithromycin、amoxicillin (7 日)、lansoprazole (30 日)。同年 4/24 皮膚科回診，處方 itraconazole 100 mg po 2# qd、fluocinonide lotion。
- (三) 不良反應：103 年 6 月 5 日至醫院皮膚科回診，AST/ALT：193/145 U/L，停用 itraconazole。同年 6 月 9 日因皮膚發黃、茶色尿、全身搔癢、糞便灰白 (pale) 等病徵，至醫院就診，檢驗值顯示 AST/ALT：228/373、T/D Bil：14.3/8.4 mg/dL、ALK-P：248 U/L (參考值 38-126)、 γ -GT：497 U/L (參考值 9-64)。診斷為急性肝炎，經住院治療後，病況改善出院。
- (四) Micromedex[®]：itraconazole for systemic fungal infections, abnormal liver function incidence 3%。但引起嚴重肝毒性者屬極罕見 (< 1/10000)。
- (五) 本案因有嚴重黃疸，T Bil 曾高達 14.3 mg/dL，為較嚴重之急性膽汁鬱積性肝炎，符合藥害救濟。
- (六) 個案於 4/23 胃腸科門診處方 clarithromycin，次日於皮膚科處方 itraconazole，惟兩藥品之藥物交互作用嚴重度分類為 “major”⁽¹⁾。

八、案例討論：抗結核藥物引起肝傷害

- (一) 背景：75 歲男性，58 公斤，有陳舊性肺結核病史，曾接受過抗結核藥物治療。
- (二) 用藥原因：102 年 8 月份因近日呼吸困難、咳嗽有痰等症狀就醫，安排 CXR 及 TB 相關檢查。痰液 AFS：(+)，TB culture：Mycobacterium tuberculosis，診斷為肺結核。同年 9 月 12 日投予抗結核藥物 Rifinah[®] (rifampicin 300 mg / isoniazid 150 mg) 2# qd、PZA 1500 mg qd、ethambutol 1200 mg

qd治療。當日檢驗值：AST/ALT：20/12 U/L，T-Bil：1.2 mg/dL。處方抗結核藥物後，未定期追蹤肝生化值。

- (三) 不良反應：個案於抗結核藥物使用約4週後，出現噁心嘔吐、皮膚搔癢、食慾不振等情形就診，肝功能指數檢查：AST/ALT：1290/1773 U/L，T-Bil：9.8 mg/dL，ALP：230 U/L。診斷為急性肝炎合併黃疸，停用抗結核藥物，轉住院治療。住院期間出現肝衰竭合併急性腎衰竭、肝性腦病變等病症，T-Bil值最高達28.2 mg/dL，病毒性肝炎指標之檢查：HBsAg：(-)，anti-HCV：(-)。雖經治療仍因猛爆性肝炎合併肝衰竭而死亡。
- (四) 個案於抗結核藥物治療前肝功能檢查無異常，於使用藥物約4週後出現噁心、嘔吐及黃疸症狀，肝功能指數檢查異常，相關病毒性肝炎指標之檢查結果均呈陰性，本案有關急性肝炎之發生可能與所使用抗結核藥物有關聯。
- (五) 依據衛生福利部疾病管制署結核病診治指引第5.1版所載：「結核病人在治療前以及開始治療後的第2、4、8週，應考慮安排CBC、白血球分類計數、AST、ALT、bilirubin、uric acid、BUN、creatinine等檢查」。

九、案例討論：Anti-TB drugs induced chronic hepatitis B with acute exacerbation

- (一) 背景：70歲男性，有慢性B型病毒性肝炎帶原病史。
- (二) 用藥原因：因咳嗽有痰及呼吸困難2個月，X光檢查有斑塊浸潤(patch)，痰液AFS陽性，[Sputum culture] Mycobacterium tuberculosis complex，處方開立Rifater®(INH 80+RMP 120+PZA 250 mg) 5 # PO qd、ethambutol 1200 mg PO qd治療。
- (三) 不良反應：服用抗結核藥物約3個月後，AST/ALT上升(42/36→162/89 U/L)，4個月後出現全身倦態、食慾不振及黃疸症狀，HBV DNA：17 x10⁷ IU/mL，經診斷為慢性B型肝炎急性發作，失代償性肝硬化。
- (四) 依據衛生福利部疾病管制署結核病診治指引第5.1版所載：「由於台灣地區結核病人的年

齡層偏高，同時病毒性肝炎盛行，再加上較多的N-acetyltransferase 2的slow acetylator，因此產生肝炎的機會高於大部分結核病盛行地區。」；「由於B型、C型肝炎、或愛滋病毒感染者，於結核病治療過程中，發生肝炎的機會較高，治療結核病前，如果不確定是否有B、C型肝炎以及愛滋病毒感染，建議為病人開立相關檢查，例如：HBsAg和anti-HCV Ab。」；「結核病人在治療前以及開始治療後的第2、4、8週，應考慮安排CBC、白血球分類計數、AST、ALT、bilirubin、uric acid、BUN、creatinine等檢查。若病人有B、C型肝炎或愛滋病，同時治療前各種血液及生化指數異常，則返診的頻率以及血液及生化檢查應更為密集。」

十、案例討論：Isoniazid induced hepatitis

- (一) 背景：7歲男童，35公斤重，無已知過敏史或系統疾病。
- (二) 用藥原因：104年8月2日因接觸具傳染性之肺結核病人，tuberculin skin test：16 mm，予潛伏結核感染治療，AST/ALT：29/34 U/L，處方isoniazid 100 mg 3# PO qd，28日。同年9月2日回診，續處方INH 300 mg 28日。
- (三) 不良反應：104年9月30日回診，主訴自9月19日起食慾下降，雙眼鞏膜黃疸，惟當日仍處方INH 300 mg 28日。同日檢驗值AST/ALT：913/773 U/L、T/D Bil：10.94/6.43 mg/dL。104年10月15日因發燒、腹脹至急診室就醫，AST/ALT：310/517 U/L、T-Bil：5.73 mg/dL。104年10月27日回診停用isoniazid。
- (四) Micromedex®：hepatitis secondary to isoniazid therapy usually occurs within the first 3 months of treatment. The risk of developing hepatitis is age related：less than 1 per 1000 (under 20 years)。
- (五) 依據衛生福利部疾病管制署結核病診治指引第5.1版所載：「接受isoniazid預防性治療者，應至少每個月追蹤一次。追蹤時應詢問可能副作用並做肝炎相關的身體檢查。使用isoniazid時，如果AST或ALT超過正常值三倍以上且有症狀，可考慮停止治療；如果AST

或ALT超過正常值五倍以上，無論有無症狀均可考慮停止治療。」

- (六) 本案因9月19日起食慾下降且鞏膜黃疸，但並未儘早確認肝炎情況儘早停藥。故提醒處方醫事機構注意，應定期追蹤，若發生不良反應需立即處置，以維護病人用藥安全。

十一、案例討論：Fluvastatin induced hepatitis

- (一) 背景：59歲女性，有高血壓、糖尿病等病史。
- (二) 用藥原因：103年7月20日檢驗值TCHOL：218 mg/dL，LDL-C：135 mg/dL，TG：196 mg/dL，AST/ALT：41/64 U/L，診斷為混合性高脂血症，同年8月2日處方fluvastatin 80 mg hs治療。
- (三) 不良反應：103年8月27日因茶色尿及黃疸至急診就醫，檢驗值ALT/AST：937/753 U/L，Bil T/D：3.88/3.16 mg/dL轉住院治療。8月28日 γ -GT：617 U/L、ALK-P：344 U/L，HBsAg：negative、Anti-HBs：negative、Anti-HBc IgM：negative、Anti-HCV：negative、Anti-HAV IgM：negative、ANA：1：40（-）、AMA：negative。經支持性治療後病況穩定，同年9月4日出院，診斷為急性肝炎。（9月15日AST/ALT：42/52 U/L）
- (四) 本案出院後，門診追蹤肝功能指數已回復（9月15日AST/ALT：42/52 U/L）。
- (五) Micromedex[®]：increased liver enzymes incidence：0.2% to 4.9%。（In a pooled analysis of the 24-week controlled trials, persistent elevation in transaminase levels occurred in 1.9% of patients receiving fluvastatin extended-release 80 mg and 1.8% and 4.9% of patients receiving fluvastatin 40 mg once daily and 40 mg twice daily, respectively.）
- (六) 仿單記載不良反應發生率-常發生：肝臟轉胺酶增加；極少發生：肝炎。
- (七) 本案每日使用fluvastatin 80 mg引起elevation of transaminase 發生率大於1%。

惟ALT/AST >10 ULN 且有黃疸，診斷為急性肝炎，並住院治療，符合藥害救濟嚴重疾病給付之要件。

十二、案例討論：Adalimumab-HBV reactivation

- (一) 背景：35歲男性，無已知的藥物過敏史，有僵直性脊椎炎、B型肝炎帶原病史。
- (二) 用藥原因：因活動性僵直性脊椎炎且具明顯症狀，自99年3月23日開始處方：adalimumab 40 mg sc q2w（用藥3個月共施打6次）。
- (三) 不良反應：7月10日因發燒、食慾差、噁心、腹脹等症狀就醫。AST/ALT：4015/5775 IU/L、T/D-Bil：16.4/7.2 mg/dL，INR：2.57。HBsAg：positive，Anti-HCV：negative。診斷為B型肝炎急性發作併肝衰竭，經住院治療並接受活體肝臟移植手術，於同年12月18日辦理出院。術後活體組織切片病理顯示與viral hepatitis flare-up 吻合。
- (四) 本案有關B型肝炎急性發作，應與個案自身既已罹患之慢性B型病毒性肝炎復發有關。
- (五) 雖無法排除個案因使用adalimumab致自身對於潛伏性感染之抵抗力相對較低，而使B型肝炎復發。
- (六) 但本案非屬因使用藥物直接引起之不良反應，不符合藥害救濟之給付要件。
- (七) B型肝炎病毒帶原病人使用TNF拮抗劑治療時，若無同時併用抗病毒療法以預防HBV復發，其發生B型肝炎reactivation的機率很高，屬於常見可預期之不良反應。

參考資料

1. Concomitant use of clarithromycin (a CYP3A4 substrate and inhibitor) and itraconazole (a CYP3A4 substrate and inhibitor) should be undertaken with caution due to the possibility of increased clarithromycin and/or itraconazole exposure and associated toxicity. Coadministration may also increase the risk of QT interval prolongation.

藥物性肝傷害的現況、診斷與防治

主講人：黃以信醫師（台北榮民總醫院/藥害救濟審議會委員）

一、藥物引起肝傷害(Drug-Induced Liver Injury, DILI)

(一) 藥物肝傷害是上市藥物被撤照之最重要之單一藥物不良反應，嚴重之藥物肝傷害可能會導致肝衰竭而死亡，如troglitazone、iproniazid、ticrynafen、benoxaprofen等。藥物肝傷害亦是藥物無法通過上市之重要原因，如ximelagatran、dilevalol、tasosartan等。

(二) DILI不易預測與發現，可輕可重，易造成醫療糾紛，全球醫藥界均極重視。美國一半以上的急性肝衰竭導因於藥物，台灣藥物肝傷害亦越來越多。

二、以 R value (ALT ÷ ALP) 判斷肝傷害的種類

R > 5: Hepatocellular type 肝細胞型 (eg. isoniazid, acetaminophen, halothane)。

R < 2: Cholestatic type 膽汁鬱積型 (eg. chlorpromazine, anabolic steroid)。

R = 2-5: Mixed type 混合型 (eg. phenytoin, sulfonamide, azathioprine)。

三、台灣多中心藥肝偵測網相關統計

(一) 台灣導致肝傷害之主要藥物(10年1,099病例)：中草藥、抗結核藥物、乙醯氨基酚(acetaminophen)、非類固醇抗發炎藥物、降血脂藥、抗細菌藥物、抗黴菌藥物。

(二) 50-80歲之中老人居多。

四、抗結核藥物引起之肝傷害

(一) 三個第一線之抗結核藥物：isoniazid (INH), rifampicin (RIF) and pyrazinamide (PZA)，均有可能引起肝傷害。

(二) 台灣、中國、印度、南非等地最常見之西藥肝傷害。

(三) 好發率約15%，嚴重肝傷害約1%。

(四) 危險因子：慢性B肝、C肝、愛滋病、酗酒、高齡、代謝藥物酶基因變異性(genetic variation of drug metabolizing enzyme)。

(五) 藥害救濟給付案之抗結核藥物導致肝傷害案

例有75%死亡，大多未定期追蹤肝生化值。

(六) 為避免此一少見，但可能致命之肝傷害，因肝傷害最常發生於1.5 -2個月，建議治療後的第2、4、6、8週病人應返診行生化檢查，2個月後則每月檢查一次。

(七) 每次返診應詢問病人有無食慾不振、噁心、嘔吐、疲倦、上腹部不適、皮膚癢、茶色尿、皮膚發黃等可能之肝炎症狀。

(八) 輕度肝生化值上升，可繼續用藥，每週返診檢查肝生化值。但若ALT、AST >5倍，或ALT、AST >3倍且合併黃疸(bil >2 or 3)或症狀，則宜停藥。

(九) 結核病診治指引(2013第5版p57)。

1. 病毒學檢查：所有結核病人在治療前，如果不確定是否有B、C型肝炎以及愛滋病毒感染，應該檢查HBsAg、Anti-HCV-Ab、和Anti-HIV Ab。

2. 血液及生化檢查：結核病人在治療前以及開始治療後的第2、4、8週，均應安排ALT、AST、bilirubin、uric acid、BUN、creatinine等檢查。若病人有B、C型肝炎或愛滋病，同時治療前指數異常，則返診的頻率以及檢查應更為密集。

(十) 可能只是單獨慢性B型肝炎急性發作，或抗結核藥物性肝傷害，或二者合併。

(十一) B型肝炎帶原者使用抗結核藥物務請每2週作一次肝生化檢查。

(十二) 若肝生化檢查異常，宜檢驗HBV-DNA、HBeAg，並會診胃腸肝膽科，自費或申請健保使用抗病毒藥物：entecavir、tenofovir。

(十三) 可申請抗病毒藥物之健保給付條件：

1. Total bilirubin > 2.0 mg/dL或prothrombin time > 3 sec。

2. HBeAg(+)、ALT > 5X。

3. HBeAg(+), 2X ≤ ALT < 5X, 且HBV-

DNA \geq 20,000 IU/mL。

4. HBeAg(-)、ALT >2X (半年內兩次)，且
HBV-DNA \geq 2,000 IU/mL。

五、應用藥物基因學(pharmacogenetics)來預防藥物性肝傷害。

- (一) NAT2 slow acetylator, CYP 2E1 c1/c1, MnSOD mutant C allele, null GST M1 and UGT1A1 promotor *28可能會增加抗結核藥物與其他藥物之肝傷害。
- (二) 測定病人代謝某種藥物酵素之基因變異性，可能可幫我們預估病人發生某種藥物肝傷害之危險性。可進一步經由換藥、減量，或嚴格追蹤肝功能，來避免肝傷害之發生。

六、結語

- (一) 藥物性肝傷害易被忽視，嚴重者可能造成肝衰竭而死亡，臨床上宜保持警覺性。
- (二) 抗結核病藥物與中草藥是導致台灣藥物性肝傷害的首要藥物，其次為acetaminophen、NSAID、statin、anti-microbials等。
- (三) 對高危險藥及高危險族群，如抗結核病藥物使用於B肝帶原者，宜定期追蹤肝功能；若需要宜儘早使用抗病毒藥物於B肝帶原者。
- (四) 藥物代謝酶之基因變異與某些藥物之肝傷害有關。
- (五) 應用pharmacogenetics或pharmacogenomics有助於我們篩選病人，預防藥物性肝傷害。