

全國藥物不良反應通報系統「藥物引起之肝毒性」通報資料分析

黃靖雅^{1,2} 謝右文^{1,2}

¹ 中國醫藥大學附設醫院 ² 中國醫藥大學

前言

藥物引起肝毒性雖然發生率不高但卻是重要的健康照護議題^{1,2}，通常發生在用藥後的 5-90 天，臨床上輕則可見肝臟酵素上升，而嚴重者可因猛爆性肝衰竭導致死亡，此猛爆性肝衰竭之案例在 DILI (Drug induce liver injury) 中高達 13-30% 的發生率，是嚴重且不容忽視的藥物副作用³⁻⁵。Meier Y 等人在 2005 年的研究指出，DILI 發生率約為 1-10/100,000，但若為住院患者其發生率為 1/100⁶。在 2009 年發表一以法國人為研究族群的流行病學報告指出，每年 DILI 發生率為每 100,000 人有 13.9±2.4 個案²，其結果與 Meier Y 等人的研究相仿，但有些為增加。

對於罕見之藥物副作用，自主性通報資料庫雖有其無法克服之缺點及侷限性，卻為目前執行趨勢分析、早期偵測不良反應訊息的有效工具⁷。本研究以全國不良反應通報中心 88-99 年間通報有關肝毒性之案例進行分析，以資料探勘之方式，了解國人藥物導致肝毒性的型態、可疑藥物分類、嚴重程度以及肝毒性之發生與性別、年齡的相關性分析。

資料分析

此次分析收集了截至 2010 年 12 月 31 日止，全國藥物不良反應通報系統案件中疑似因藥物引起肝毒性之案例共 2680 例。依性別分析男性 1543 例(57.6%)，女性 1135 例 (42.4%)，未註明 2 例 (0.07%)。依發生年齡來看，55-75 歲為發生率最高之族群，另有 22.8% 的個案未登錄年齡。(表一)

在不良反應後果的評估方面，因肝毒性導致之死亡者有 90 例個案，危及生命 64 例，兩者佔全部通報個案的 5.7%。相較於其他副作用，因肝毒性不良反應導致住院有 545 人(佔 20.8%)及延長住院者有 202 人(佔 7.7%)，發生率明顯偏高，另有近 25% 的個案在其他未歸類之選項。大部分個案(67.9%)在副作用發生

後做停藥處置，有 22 人進行急救處理。再以副作用之嚴重程度來看，輕度者佔 27.7%、中度 58.6%、重度 9.0%，而不良反應與藥物之相關性有接近 90% 的評估為可能、極有可能和確定。(表二)

表一 個案基本資料

項目	個數	百分比
通報總數	2680	100.00%
性別		
男性	1543	57.57%
女性	1135	42.35%
未註明	2	0.07%
年齡		
≤12	58	2.16%
13-18	43	1.60%
19-30	154	5.75%
31-54	570	21.27%
55-75	767	28.62%
>75	476	17.76%
未知	612	22.84%

表二 不良反應特性描述

項目	個數	百分比
不良反應後果		
先天性畸形	1	0.04%
危及生命	64	2.39%
死亡	90	3.36%
需做處置以防永久性傷害	714	26.64%
非嚴重不良反應	1014	37.84%
導致病人住院	556	20.75%
造成永久性殘廢	5	0.19%
延長病人住院時間	212	7.91%
未註明	18	0.67%
未評估	6	0.22%
藥物不良反應之處置		
停藥	916	34.18%
停藥，並投與解藥	498	18.69%

項目	個數	百分比
停藥、改變藥物治療	399	14.99%
投與解藥，並改變藥物治療	99	3.66%
未停藥，但投與解藥	32	1.18%
減輕藥物劑量	65	2.48%
減輕藥物劑量，並投與解藥	19	0.72%
未處理，密切觀察情況	78	2.86%
急救	22	0.82%
其他	527	19.66%
未註明	19	0.71%
未評估	6	0.22%
不良反應之嚴重度		
輕度	741	27.65%
中度	1571	58.62%
重度	240	8.96%
無法評估	104	4.31%
未註明	18	0.67%
未評估	6	0.22%
不良反應與藥物相關性之評估		
無法評估	43	1.60%
資料不全	35	1.31%
存疑	94	3.51%
可能	1348	50.30%
極有可能	1032	38.51%
確定	36	1.34%
不相關	86	3.21%
未評估	6	0.22%

以 ATC Code 進行可疑藥品分類，排名最高者為抗感染劑佔 49.4%，其次為神經系統及心血管系統用藥，各佔了 14.0%及 13.0%。(表三) 另外依可疑藥物排序，在排除 warfarin 造成凝血異常之個案後，總數為 4451 筆，其前十名導致肝毒性之藥品佔全部通報藥品的 41.1%，其中前三名皆為抗結核病用藥。(表四) 再依藥理分類分析發生肝毒性之藥物，50%以上抗感染劑之發生時間在 2 星期內，37.3%心血管用藥、53.2%抗腫瘤藥在使用 42 天後出現副作用，而約有 46%之神

經系統用藥其副作用在 7 天內出現。(表五)

表三 可疑藥物藥理分類

藥理分類	個數	百分比(%)
抗感染劑	1739	49.36%
呼吸系統用藥	19	0.54%
腸胃道用藥	58	1.65%
心血管用藥	458	13.00%
抗腫瘤藥	326	9.25%
新陳代謝	88	2.50%
血液免疫製劑	217	6.16%
營養補充劑	25	0.71%
荷爾蒙制劑	30	0.85%
神經系統用藥	494	14.02%
其他	69	1.96%

表四 導致肝毒性之可疑藥物排名

可疑藥品	個數	排名
Isoniazid+Pyrazinamide+Rifampicin	362	1
Rifampicin	348	2
Isoniazid	218	3
Phenytoin	200	4
Ethambutol	161	5
Peginterferon	137	6
Pyrazinamide	126	7
Protionamide	119	8
Oxacillin	88	9
Rifampicin + isoniazid	70	10

表五 藥物開始使用至出現肝毒性不良反應發生時間

發生時間(天)	<=7	%	8~14	%	15~42	%	>42	%
抗感染劑	198	24.4%	255	31.4%	228	28.0%	132	16.2%
呼吸系統用藥	3	50.0%	3	50.0%	0	0.0%	0	0.0%
腸胃道用藥	5	26.3%	3	15.8%	9	47.4%	2	10.5%
心血管用藥	56	25.8%	26	12.0%	54	24.9%	81	37.3%
抗腫瘤藥	24	25.5%	9	9.6%	11	11.7%	50	53.2%
新陳代謝	3	8.1%	2	5.4%	15	40.5%	17	45.9%

血液免疫用藥	8	16.0%	6	12.0%	11	22.0%	25	50.0%
營養補充劑	2	16.7%	6	50.0%	3	25.0%	1	8.3%
荷爾蒙製劑	2	33.3%	2	33.3%	0	0.0%	2	33.3%
神經系統用藥	110	45.5%	68	28.1%	51	21.1%	13	5.4%
其他	10	71.4%	1	7.1%	0	0.0%	3	21.4%

以 MedDra Code 進行肝毒性症狀分類(表六)，超過 50% 之症狀為肝臟指數增加及肝功能異常(Liver related investigations, signs and symptoms)、17% 肝炎(Hepatitis, non-infectious)、12% 膽汁鬱滯/黃疸(Cholestasis and jaundice of hepatic origin)、10% 肝衰竭/肝損傷(Hepatitis failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions)。另外需特別提到的是藥物導致之凝血異常，如 warfarin 為影響肝臟合成凝血因子所致，依 MedDra code 進行分類時雖被歸類於肝毒性之不良反應症狀，但並未導致肝損傷之副作用，非屬 DILI。

表六 肝毒性不良反應症狀分類

肝毒性分類 (MedDra Code)	個數	百分比
Liver related investigations, signs and symptoms	1312	51.59%
Biliary system related investigations, sign and symptoms	1	0.04%
Gallbladder related disorders	18	0.71%
Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions	257	10.11%
Hepatitis, non-infectious	448	17.62%
Bile duct related disorders	14	0.55%
Liver-related coagulation and bleeding disturbances	182	7.16%
Cholestasis and jaundice of hepatic origin	308	12.11%
Gallstone related disorders	3	0.12%

討論

本研究經由自主性通報資料分析，期得知藥物導致肝毒性之藥理分類排序、藥品種類與發生時間相關性、肝毒性不良反應類別、嚴重程度及結果之分佈情形。88-99 年間自主性通報個案肝毒性副作用通報個案共 2680 件，佔全國通報個案(55268 件)之 4.9%。嚴重不良反應(含死亡、危及生命及造成永久性殘廢)之發生率約 5.8%，因而導致住院或延長住院之個案亦有 28.7%，相較於目前可取得

之 94-99 年藥物不良反應中心的年度通報個案分析⁸⁻¹³，嚴重不良反應 4.8%及導致住院或延長住院 19.6% 明顯較高。我國藥物導致肝毒性之通報案件每年平均為 233 件，發生率約為總人口數之 1/100,000，與其他國家之研究相仿。

在通報品質方面，通報內容中不良反應之處置有近五分之一的比例(19.6%)是無法被明確歸類的「其他」，另外案件中「年齡」欄位未有資料的部分有 22.8% 皆明顯偏高，呼籲通報者務必完整填寫通報表，以便未來有更佳品質之藥物不良反應通報資料庫提供醫療人員及政府在病人用藥安全評估上之參考。

參考文獻

1. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354:731-9.
2. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Seminars in Liver Disease* 2009; 29(4):337-47
3. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6:673-684.
4. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:287-297.
5. Carey EJ, Vargas HE, Douglas DD, Balan V, Byrne TJ, Harrison ME, Rakela J. Inpatient admissions for drug-induced liver injury: results from a single center. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1977-1982.
6. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:135-1.
7. Ahmed I, Thiessard F, Miremont-Salamé G, et al. Pharmacovigilance data mining with methods based on false discovery rates: a comparative simulation study. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(4):492-8.
8. 柯韋名等。九十九年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2011;33:10-17。
9. 柯韋名等。九十八年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2010;29:10-16。
10. 蘇純慧。九十七年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2009;25:11-16。
11. 蘇純慧。九十六年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2008;21:14-19。

12. 蘇純慧、高純琇。九十五年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2007;17:11-15。
13. 李宏冠、高純琇。九十四年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析。藥物安全簡訊 2006;13:9-12。