

Terbinafine 導致的藥物性肝損傷： 一病例報告及文獻回顧

徐承毓

童綜合醫療社團法人童綜合醫院 內科部胃腸肝膽科

摘 要

Terbinafine 是一個有效的抗黴菌劑，它被廣泛的使用著。但須切記，有 3.3 % 左右肝功能異常的發生率報告，儘管有症狀的肝膽功能異常罕見；但在特異體質的個體，有可能導致嚴重的肝炎發生。我們報告一個病例，服用 terbinafine 250mg 兩週，在開始用藥後的第四週，發生嚴重的肝細胞性肝損傷。我們對 terbinafine 造成的藥物性肝損傷的機轉，及藥物不良反應計分方法，做文獻上的探討。

關鍵詞：藥物性肝毒性 (Drug hepatotoxicity)
藥物性肝損傷 (Drug induced liver Injury)
肝細胞性肝損傷 (Hepatocellular liver injury)
膽汁鬱積性肝損傷 (Cholestatic liver injury)
混合型肝損傷 (Mixed liver injury)
藥物不良反應 (Adverse Drug Reaction, ADR)

前言

藥物導致的肝病變在台灣並非罕見，然而台灣的病毒性肝炎盛行率仍高，藥物性肝病易被忽略。國內有關藥物導致的肝病變的報告：林口長庚醫院在 2002 至 2005 導致肝病變原因院內的統計，抗結核藥物 (36%)，抗癲癇藥 (32%)，Acetaminophen (12%)；肝損傷類型¹以肝細胞性 (hepato-cellular) 最常見 (88%)，膽汁鬱積性 (cholestatic) (4%)，混合型 (mixed) 肝損傷 (8%)²。台北榮總藥物性肝病在 1985 至 1996 年，原因的統計，以抗結核藥物最多其次為中草

藥，抗生素，acetaminophen，NSAID，麻醉藥等。肝損傷類型亦是以肝細胞性肝損傷最多³。

Terbinafine 對於大部份的皮膚黴菌病 (cutaneous dermatophytosis) 及甲黴菌病 (Onychomycosis) 十分有效。在常用的每日 250mg 劑量時，副作用大約 10% 左右^{4,5,6}；多是輕微的；如腸胃不適，皮膚症狀，或倦怠。此藥早期使用時，很少有關肝毒性的報告。在 1997 年一項 25884 患者使用 terbinafine 藥物安全性的監測研究，肝膽功能異常發生率 0.2% (千分之二)，有症狀的肝膽功能異常為 0.01% (萬分之一)⁴。但其他文獻中，也有 3.3% 左右肝功能異常發生率的報告⁷。

而在2001年4月(April 2001)美國FDA (food and drug administration)搜集16個與terbinafine有關的嚴重肝損傷(severe liver damage linked to “T”)⁸；其中11個病例死亡，2位患者施行了肝臟移植。此藥物目前仍廣泛的被使用，我們對此藥物的肝毒性要提高警覺，且此藥物造成肝毒性真正的作用機轉還不十分清楚。

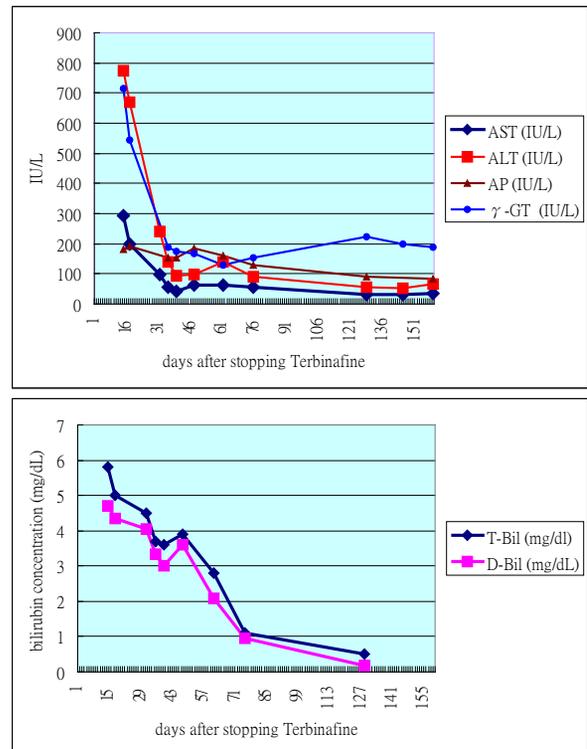
病例報告

一個58歲的男性，每日服用terbinafine 250mg 治療足癬，共服用了兩週的藥物就停藥。他過去沒有肝病或肝功能異常的病史，也沒有造成肝疾患的危險因子，包括沒有飲酒，沒有服用其他藥物，包括中草藥。他在此次發病前三個月內無出國旅遊。在開始用藥的四週後，他來看門診，主訴黃疸、茶色尿、疲倦、食慾差、上腹脹、噁心、嘔吐，已有數天之久。門診的檢驗報告呈示：total bilirubin：5.8 mg/dl (正常值<1.2mg/dl)，aspartate aminotransferase (AST)：293 IU/L (正常值<37 IU/L)，alanine aminotransferase (ALT)：773 IU/L (正常值<39 IU/L)，alkaline phosphatase (AP)：183 IU/L (正常值<145 IU/L)，gamma-glutamyl transpeptidase (γ-GT)：715 IU/L (正常值<85 IU/L)，因工作的關係未住院。

再過18天後，因頭暈及嘔吐才住院。住院時無發燒，理學檢查發現鞏膜及皮膚泛黃，並無掌紅斑(palmar erythema)，胸前及頸部也無蜘蛛血管痣(spider angioma)；也無腹痛及肝脾腫大，亦無皮膚紅疹及淋巴節腫大。住院後一系列的檢查，包括病毒性肝炎標記anti-HAV IgM，HBsAg，anti-HCV為陰性；anti-EBV及anti-CMV IgM亦為陰性；anti-nuclear antibody (ANA)，anti-smooth muscle antibody (ASMA)，anti-mitochondrial antibody (AMA)均為陰性；ceruloplasmin值正常；腹部超音波檢查顯示正常，並無膽結石，膽道結石，及膽管擴大的情形；他在病情穩定後出院。total bilirubin值在大約停藥後2.5個月後恢復正常，數值為1.1 mg/dl；ALT在5.3個月後為66 IU/L，γ-GT為188 IU/L；他的肝功能指數的變化顯示在圖一。

討論

本文的病例診斷為terbinafine導致的藥物性肝損傷，是根據患者過去無肝疾病，及無肝功能異常的病史；也沒有造成肝疾患的危險因子，包括沒有飲酒，沒有服用其他藥物，包括中草藥；近期內也無旅遊史。實驗室檢查有異常肝功能的證據，且是在開始服用terbinafine四週後發生，而異常肝功能隨時間而改善；服用terbinafine至異常肝功能發生，有合理的潛伏期，又在terbinafine沒有繼續使用的情況下，異常肝功能隨時間逐漸改善，符合藥物性不良反應發生的時間-臨床過程的時序性；且排除其他非藥物性因素，文獻也有terbinafine造成肝損傷、甚至急性肝衰竭的報告；又以RUCAM (得分8分)及Naranjo (得分7分)計分表評估為非常可能的藥物導致的肝損傷。因此本文的病例可合理的診斷為terbinafine導致的藥物性肝損

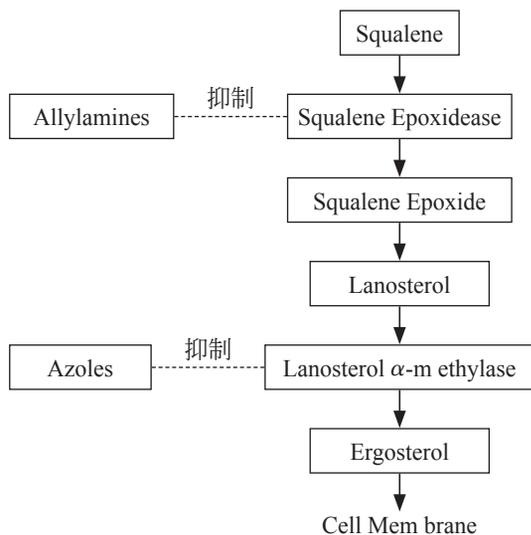


圖一：患者停用Terbinafine後肝功能指數的變化

TB (total bilirubin)：<1.2mg/dl，CB (conjugated bilirubin)：<0.5mg/dl，AST (aspartate aminotransferase)：<37 IU/L，ALT (alanine aminotransferase)：<39 IU/L，AP (alkaline phosphatase)：<145IU/L，γ-GT (gamma-glutamyl transpeptidase)：<85 IU/L。

傷。但有學者建議於二至六個月再重做病毒學檢查，本病例未再追蹤；又本病例因患者不同意，而未做肝組織切片以助排除其他肝疾病；這也是本病例診斷為藥物性肝損傷的限制！此亦顯示藥物性肝損傷診斷上仍是一個爭議性議題及困難的工作！

抗黴菌性藥物導致的肝損傷，大約80%是肝細胞性，20%是膽汁鬱積性或混合型⁹。terbinafine導致的肝損傷，大多是混合型或是膽汁鬱積性^{6,7,9-14}。大部份terbinafine造成的肝損傷，在停藥後是可恢復的；但也有膽汁鬱積延長合併肝小葉間膽管消失(prolonged cholestasis with disappearance of interlobular bile ducts)的報告¹⁴；甚至有急性肝衰竭病例的報告^{8,9,15}。Terbinafine口服後，70-80%由腸胃道吸收⁴，進行廣泛的肝臟代謝，大多是經由氧化(oxidation)及去甲基作用(demethylation)。在血中與血漿蛋白強力的結合，主要是尿中排泄(約80%)，其餘由糞中排除^{5,6}。Terbinafine與肝中細胞色素(cytochrome) P450的接合是屬於弱的接合，似乎不會干擾細胞色素 P450酶群的藥物代謝及有關類固醇激素及前列腺素的合成作用^{5,6}。Terbinafine屬於allylamine的抗黴菌劑，作用機轉⁴



圖二：抗黴菌劑，Azoles與Allylamines (eg, Terbinafine) 重要作用機轉：減少黴菌合成麥角醇(麥角醇對黴菌細胞膜的完整性和整體的發展是必需的)。Azoles抑制lanosterol- α -demethylase，是一個細胞色素(cytochrome) P450酶群中的酶；Allylamine抑制Squalene epoxidase，此酶則否。

(見圖二)是經由特異的與選擇的(specifically&selectively)抑制squalene epoxidase，導致黴菌合成麥角醇減少(麥角醇對黴菌細胞膜的完整性和整體的發展是必需的)與黴菌細胞內squalene的累積；這兩種作用可能是terbinafine抗黴菌作用的主要機轉。

雖然terbinafine造成肝損傷的精確機轉不是全部都清楚的；但是造成細小膽管(canicular)損傷或其他膽汁分泌的病灶，以致於干擾到膽汁的流動；被認為是由於體質特異性(idiosyncratic)反應扮演重要角色¹⁶。由於文獻上罕見諸如發燒、皮疹、嗜伊紅性白血球增加等，明顯過敏反應的報告，又導致肝損傷的潛伏期較長；因此，認為其機轉的假說主要是代謝體質特異性而非免疫體質特異性^{6,16}。儘管罕見，文獻上有兩例過敏反應的報告¹⁷，因此terbinafine造成肝毒性真正的作用機轉還不十分清楚。

表一為文獻報告中有關terbinafine所引起肝損傷的病例，共13例，沒有性別的差異；年齡上，除一位是24歲，其餘患者均大於40歲；從開始用藥到出現症狀的潛伏期，7至40天，平均4-6週^{7,12}；有兩例急性肝衰竭，接受成功的肝臟移植；其餘的病例，大部份在停藥後6個月，肝功能完全或部份恢復正常；恢復期較久，可能伴隨較長期的膽汁鬱積。

在基因方面的研究，大多藥物性肝損傷的研究是與基因的多型性(polymorphism)有關，譬如抗結核藥物INH (isoniazid)其代謝物可引起肝損傷，其代謝物的暴露量與N-acetyltransferase (NAT-2)活性有關，slow acetylators引起肝損傷的風險較高。新近有一研究以genome-wide association studies (GWAS)來探討，發現一些藥物性肝損傷感受性(susceptibility)與HLA基因有關。基因的研究，用來預測藥物性肝損傷感受性方面的進步較緩慢，受限於病例數稀少不易搜集^{18,19}。

由於缺乏特殊的標記(specific markers)，要診斷藥物導致的肝毒性，需要搜集許多相關的證據來做診斷的依據；但經常是不正確或有爭議性的。因此儘管有很多方法被提出來，用來

表一：Cases reports of terbinafine-induced liver injury

Reference	Case	Age/Gender	Onset time	ALT(IU/L)	AP(IU/L)	T-bili.(mg/dl)	Outcome
6	1	58/F	40days	470	934	16.7	Resolved 6 months later
7	2	54/M	21 days	407	273	0.9	Resolved 6 months later
	3	42/F	28 days	521	214	5.3	Loss of F.U.
	4	74/F	4 weeks	333	157	10.0	Loss of F.U.
9	6	50/M	?	144	497	68.6	Orthotopic Liver transplantation : success
10	5	53/F	1 weeks	1272	154	5.8	Resolved 6 months later
11	7	24/M	3.5 weeks	584	222	30.9	Resolved 100 days later
12	8	63/M	38 days	194	440	11.4	Resolved 11 weeks later
	9	52/F	31 days	446	296	7.8	only T-bili. Normal 3 months later
14	10	75/F	10 days	277	375	5.6	r-GT moderate elevation by 17 months later
15	11	48/F	4 weeks	-	-	-	Orthotopic Liver transplantation : success
17	12	66/M	4.5 weeks	365	105	0.8	Hypersensitivity syndrome reaction 、improved after DC terbinafine
Present case	13	58/M	4 weeks	773	183	5.8	ALT: & r-GT:mild elevation 5.3months later

ALT : alanine aminotransferase ; AP : alkaline phosphatase ; T-bili : total bilirubin ; r-GT : gamma-glutamyl transpeptidase ; Resolved : all liver tests returned to normal.

評估藥物不良反應的角色或可能性；但這仍是一個爭議性的議題！

定性的名詞，諸如：相符合的(compatible)，暗示性的(suggestive)，從沒有被明確定義，導致再現性(reproducibility)不高。為了改善、提高導致ADR原因評估的一致性(consistency)、準確性(accuracy)及客觀性(objectiveness)，而使用數個數字計分系統(several numerical scoring systems)，計分的結果，再區分為幾種可能性等級。

1981年，Naranjo提出Adverse Drug reaction Probability Scale，不限於使用於肝毒性；此計分表提供了“簡單性”(simplicity)和廣泛可使用性(wide applicability)的優點(見表二)^{20,21}。這個計分表在觀察者間主要的差異來自對“造成副作用除藥物外的其他原因”看法的不同。

另外兩個計分表²⁰(見表三)，其中之一是1992年提出的CIOMS(Council for International

Organizations of Medical Science)或稱為RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Method)。這計分表主要的缺點是它的複雜性^{20,23,24}。RUCAM計分表，使用來分類肝傷害類型，區分為肝細胞性肝損傷與膽汁鬱積性或混合型肝損傷來計分；具有高的信賴度(reliability)、再現性(reproducibility)及特異性(specificity)^{20,24}。

RUCAM計分表用7項標準(criteria)當計分基準：1、時序性(temporal relationship)；2、不良反應發生的時間-臨床過程(response after withdrawal of drug)；3、危險因子(risk factors)；4、併用的藥物(concomitant drugs)；5、排除其他非藥物的因素；6、過去該藥物肝毒性的資訊；7、疑似藥物再激發(rechalleng)。藥物副作用的可能性以計分結果分類：>8分為高度可能的(highly probable)；6至8分為非常可能的(probable)；3至5分為可能的(possible)；1至2分為可能性低的(unlikely)；≤0分為排除的

表二：藥物不良反應可能性計分表

依 Naranjo	是	否	不知道	分數
1. 曾經有文獻報告此種反應？	+1	0	0	
2. 是否此不良反應疑似服藥後發生？	+2	-1	0	
3. 是否此不良反應當藥物停用或使用特殊拮抗劑後改善？	+1	0	0	
4. 再次服藥後，此不良反應再度出現？	+2	-1	0	
5. 是否有其他原因(除藥物外)可造成此不良反應？	-1	+2	0	
6. 給予安慰劑，此不良反應再度出現？	-1	+2	0	
7. 在血中或其他體液可測出致毒性的藥物濃度？	+1	0	0	
8. 此不良反應隨藥物劑量增加而加重，隨藥物劑量減少而減輕？	+1	0	0	
9. 患者先前對同藥物或類似藥物，有相似的不良反應？	+1	0	0	
10. 此不良反應被任何客觀證據所確認？	+1	0	0	
總分：				

總分：>=9分為確定的；5-8分為非常可能的；1-4分為可能的；<=0分為懷疑的。

表三：RUCAM & Maria & Victorino 診斷計分表的比較

RUCAM criteria	Score	Maria&Victorino criteria	Score
時序性		時序性	
從使用藥物到不良反應發生	+2 to +1	從使用藥物到不良反應發生	+1 to +3
從藥物停用到不良反應發生	+1 to 0	從藥物停用到不良反應發生	-3 to +3
不良反應發生的時間-過程	-2 to +3	不良反應發生的時間-過程	0 to +3
危險因子		排除其他替代原因	-3 to +3
年齡	+1 to 0		
酒精	+1 to 0	肝臟外的臨床表徵	0 to +3
同時併用的治療	-3 to 0	文獻資料	-3 to +2
排除非藥物相關原因	-3 to +2	疑似藥物再激發	0 to +3
文獻資料	0 to +2		
疑似藥物再激發	-2 to +3		

(excluded)。

另一個計分表是2000年提出的clinical diagnostic scale或叫M&V scale^{20,24}。但這一計分表提高了某些藥物副作用的診斷門檻，以致低估了藥物副作用的發生率；其預估較長的潛伏期(包括大於15天)。非典型藥物副作用的相關性不佳。

在此也要提出，沒有一個計分表有使用組織學的證據，作為診斷的項目之一；雖然如此，其在診斷藥物性肝毒性有輔助性的角色。

因為缺乏可信賴的標記，要將任何一藥物定罪為藥物性肝損傷的元兇，是一步一步的過程。首先，須要高度的懷疑；相符合的時序性，該藥物的使用到出現肝疾病，有一個合理的潛伏期；不良反應發生的時間-臨床的過程，肝功能改善程度的變化；根據過去該藥物肝毒性的資訊，認知該藥物肝毒性的潛在可能性；排除其他非藥物的因素；藥物性肝損傷的可能性以藥物不良反應計分表將懷疑轉譯成定量的分數，判斷其可能性等等的診斷程序。綜合上

述，要診斷藥物導致的肝毒性，仍是一個爭議性議題及困難的工作！

結論

Terbinafine 在臨床上廣泛的被使用，因為它治療表皮癬菌病及指(趾)甲的黴菌病十分有效，且相對於其他的抗黴菌病藥；副作用較少也較輕。但要提醒臨床上使用此藥，有大約 3.3% 肝試驗異常的報告。在少數體質特異的個體，可能導致嚴重的肝損傷，甚至有導致急性肝衰竭的可能性。

依據 terbinafine 所造成肝損傷的潛伏期，平均 4-6 週，臨床上使用此藥可考慮監測基礎值 (baseline)，及開始用藥後的第四週、第六週的肝試驗，務必要患者回診追蹤；一旦發現肝試驗異常，立刻停藥是最重要的做法！

參考文獻

- Benichou C. International consensus meeting: criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
- 蔡慈貞, 曾瓊慧, 鄧新棠. 藥物引起肝毒性之不良反應案例分析, 台灣藥學雜誌 2007; 14: 1-14.
- 黃以信等, 本國藥物性肝病之危險因子與特性, 中消醫誌 1997; 14: 155.
- Hall M, Monka C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of oral terbinafine. Results of a postmarketing surveillance study in 25884 patients. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1213-9.
- Balfour JA, Faulds D. Terbinafine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. *Drug* 1992; 43: 259-84.
- Lazaros GA, Papatheodoridis GV, Delladetsima JK, Tassopoulos NC. Terbinafine-induced cholestatic liver disease. *J Hepatol* 1996; 24: 753-6.
- A.K. Gupta, J.Q. Del Rosso, C.W. Lynde, et al. Hepatitis associated with terbinafine therapy: there case reports and a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 64-7.
- (Translated from) *Rev Prescr* October 2001; 21: 677 severe liver damage on terbinafine.
- Zeeshan Pervez, Mark WJ, Raymond AR, et al. Terbinafine-induced hepatic failure requiring liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 162-4.
- Zapata Garrido AJ, Romo AC, Padilla FB. Terbinafine hepatotoxicity. A case report and review of literature. *Ann Hepatol* 2003; 2: 47-51.
- Fernandes NF, Geller SA, Fong T. Terbinafine hepatotoxicity: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 459-60.
- Van't Wout JW, Herrmann WA, De Vries RA, Stricker BH. Terbinafine-associated hepatic injury. *J Hepatol* 1994; 21: 115-7.
- Gupta AK, Shear NH. Terbinafine: An update. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 979-88.
- Mallat A, Zafrani ES, Metreau JM, Dhumeaux D. Terbinafine-induced prolonged cholestasis with reduction of interlobular bile ducts. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1486-8.
- Agarwal K, Manas DM, Hudson M. Terbinafine and fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1999; 340: 1292-3.
- Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Consistency between causality assessments obtained with two scales and their agreement with clinical judgments in hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 272-85.
- Gupta AK, Porges AJ. Hypersensitivity syndrome reaction to oral terbinafine. *Australas J Dermatol* 1998; 39: 171-2.
- Stirnemann G, Kessebohm K, Lauterburg B. liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med wjly* 2010 Sep 24; 140: w13080.
- Daly AK. Drug-induced liver injury: past, present and future. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 607-11.
- Andrade RJ, Robles M, Fernandez-Castaner A, et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 329-40.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30: 239-45.
- Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-9.
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-30.
- Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6774-85.

Terbinafine Induced Liver Injury : A Case Report and Review of Literatures

Cheng-Yu Hsu

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Tungs' Taichung MetroHarbor Hospital, Taichung, Taiwan*

Terbinafine is widely applied and also is an effective antifungal agent. Although It was rarely found symptomatic hepato-biliary abnormality, but severe hepatitis probably occurred in idiosyncratic individuals. One case was reported, that he took terbinafine 250 mg daily for two weeks. The severe heptatocellular liver injury developed four weeks after the first dose of terbinafine. The mechanism of terbinafine induced liver injury and scales for adverse drug reaction were discussed by literature. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 130-136)