

藥物造成之肝損傷

洪宣任 孔麒豪

國軍高雄總醫院左營分院 內科部

摘 要

藥物性肝損傷 (Drug-induced liver injury, DILI) 是一種罕見且不可預測、潛在藥物或其他外源性化合物所產生的嚴重不良反應。可能發生在當個體暴露於某些藥物的毒性劑量時，但也會發生於許多常用藥物所產生的不可預測事件。通常是由許多藥物、草藥和膳食補充劑引起，對醫師來說，在診斷上一直非常困難。由於遺傳和環境因素，藥物可能對易感個體造成肝臟的傷害，且藥物性肝損傷的診斷需依賴於排除其它病因，目前仍未有明確的病理表型或生物標記可供藥物性肝損傷的診斷。研究發現，年齡、性別、藥物代謝以及轉運蛋白和 HLA (Human Leukocyte Antigen) 分子突變等因素都會導致毒性的因子。由於涉及因素複雜也造成臨床醫師在診斷上增添許多不確定性和困難度，也需要臨床醫師在這類狀況上有更多的警覺性及更加小心地排除其他可能造成肝損傷的病因。疫情期間，許多臨床醫師會使用瑞德西韋 (Remdesivir) 治療 COVID-19 患者，必須小心可能會與 P-glycoprotein inhibitors 藥物產生交互作用引發肝毒性。針對藥物性肝損傷，現今仍未發展出一套有效的治療依據。本文根據歐洲肝臟醫學會 (European Association for the Study of the Liver) 於 2019 年所發表關於藥物性肝損傷的臨床指南，綜述了特質性肝損傷的危險因子和診斷的相關證據，增加了我們對藥物性肝損傷機制的理解，可能有助於預測和預防某些藥物引起的特質性肝損傷及提供處理方法。

關鍵詞：肝衰竭 (Liver failure)
藥物損傷 (Drug injury)
草藥 (Herb)
特質性藥物 (Idiosyncratic drug)
瑞德西韋 (Remdesivir)

前 言

在討論特質性或無法預測 (idiosyncratic or unpredictable) 之藥物引起之肝損傷的同時，要先了解到傳統上藥物造成的肝損傷可以分成內因性或直接性 (intrinsic or direct) 以及特質性藥物肝損傷。內因性肝損傷通常發生在大部分的人曝露在已知可預測會引發肝毒性的藥物時，

在短時間內，可能在幾小時至幾天的時間內發生，基本上與暴露藥物的劑量相關，在美國及歐洲部分地區乙醯氨基酚 (acetaminophen) 是最常見造成急性肝衰竭的藥物，幾乎佔了急性肝衰竭案例的一半，同時也是引起內因性肝損傷最重要的藥物。通常發生在連續數天服用劑量落在 4-10 g/day，雖然也有少數案例合併其它相關危險因子發生劑量在 2-4g/day^{1,2}。特質性肝

損傷原則上跟曝露的劑量較不相關，雖然普遍認為仍須達到 50-100mg/day 的劑量門檻才較可能發生。引起特質性肝損傷的藥物只有在極少數情況下引起肝損傷，通常在 2,000 ~ 100,000 例患者發生暴露後出現 1 例肝損傷³，且發生在少數人接觸到特定藥物時，表現的潛伏期差異性也相對較大，臨床觀察從幾天到幾週都有可能。

流行病學

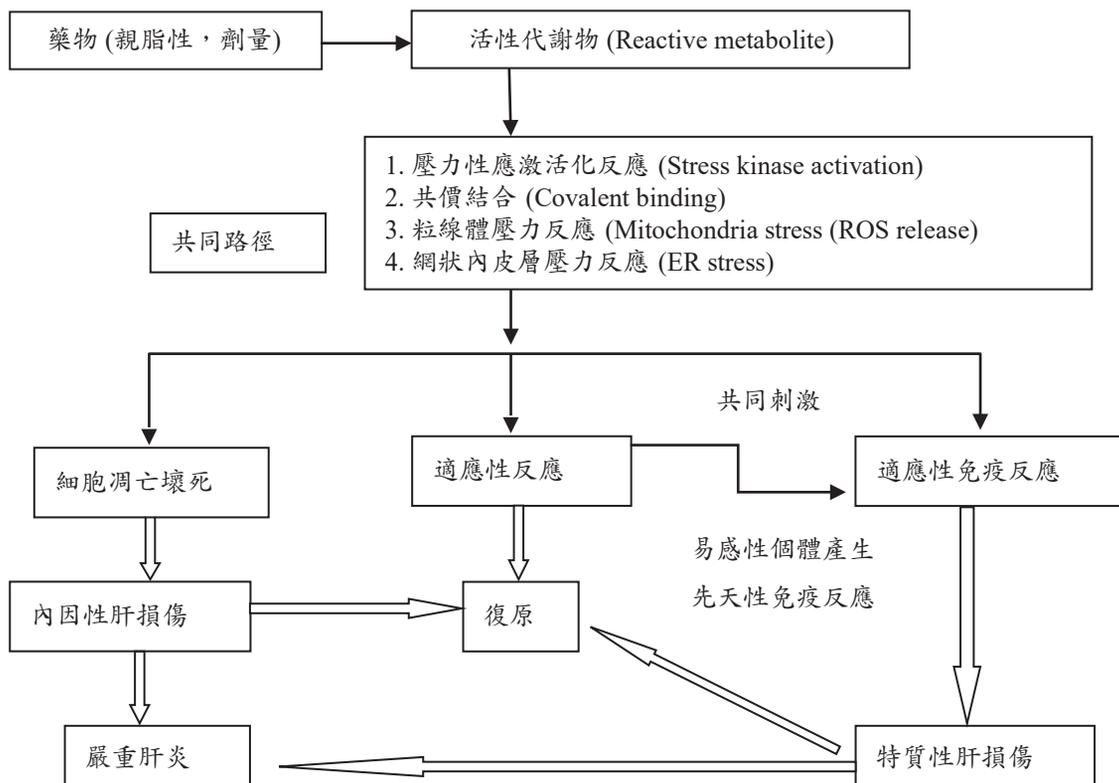
儘管現今臨床對於哪些會造成肝毒性的藥物以及有哪些較不具毒性藥物可作替代已有某種程度上的認識，臨床上統計發生藥物肝毒性反應的頻率卻沒有顯著的下降。這與市面上越來越多的處方種類也許有關^{3,4}。而要真正診斷出藥物性肝損傷的個案往往有其困難度。即使坊間有很大部分的藥物在臨床上被聲稱可以在劑量範圍內被安全的使用，但藥物性肝損傷卻

在無法預測的情況下發生，這也就是所謂的特質性肝損傷事件。藥物造成不良反應事件的罹病率和發病率仍只有小部分被臨床醫師所知，卻始終無法窺得全貌。此外，由於一直以來特質性藥物不良反應事件的通報案件不足，造成臨床試驗缺乏足夠的個案數能夠有效探討異常肝指數與該藥物是否相關。因此，大部分的研究數據是藉由製藥廠或是藥物研究相關機構提供回溯性的研究，而研究也僅限於臨床上最常見的藥物才會被納入探討，而這往往只是冰山一角，反而絕大部分的不良事件被忽略。

機轉 (如圖一)

一、內因性藥物肝損傷

內因性肝損傷在用藥開始後短時間內突然發生，通常是在大劑量單次暴露或劑量增加後發生。病生理機轉跟親脂性以及藥物生物轉化性有很大的關聯，這兩種機轉促使肝臟曝露在



參考資料：Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, Karlsen TH, European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology* 2019 June 1;70(6):1222-61.

圖一：內因性及特質性肝損傷形成機轉。

能夠與蛋白質共價結合的活性代謝物，並引發後續的氧化壓力以及活化訊號轉化路徑，像是促分裂原活化蛋白激酶 mitogen-activated protein (MAP) kinase，導致粒線體或網狀內皮層的壓力反應 (endoplasmic reticulum stress)。正常來說，網狀內皮層 (endoplasmic reticulum, ER) 負責蛋白質的正確折疊，當 ER 受到干擾，細胞內未折疊或錯誤的摺疊蛋白累積，引發 ER 應激反應，激活未折疊蛋白反應來改變細胞的轉錄翻譯，其目的是為了增加 ER 的蛋白質折疊能力、減輕細胞的損傷。然而，持續的 ER 應激反應會使細胞走向壞死或凋亡且導致肝臟內膽汁的運送受到阻礙⁵。最終，引發致命性的結果，造成內因性肝損傷。

二、適應性反應

但活性代謝物除了引發壞死或凋亡路徑之外，亦有可能引發適應性反應 (adaptive response) 來抑制會造成細胞凋亡的內質網未折疊蛋白反應，並使肝細胞的傷害 (壞死或凋亡) 減至最低，甚至不會發生。這稱做適應性反應，患者的血清酶升高在停藥或降低劑量後改善，甚至可能自動復原^{6,7}。

三、特質性藥物肝損傷

然而當此適應性反應發生在某些少數人具備遺傳性易感受體質時反而會共同激發了先天性的免疫反應 (innate immune responses) 進而引發所謂適應性免疫反應 (adaptive immune response)，最終導致特質性肝損傷。特質性肝損傷不論在各個層面都會造成嚴重的影響，包括患者個人的健康狀況，個人藥物的使用規劃以及藥物的開發計畫都會受到阻礙。臨床上，特質性肝損傷有可能造成危及生命的肝衰竭，造成住院甚至死亡，或者必須面臨到肝臟移植的治療。對肝臟專科醫師來說，由於特質性肝損傷的發病率相對較低，且發病時臨床的表徵多樣，以及缺乏特定的生物標記，都是造成肝臟專科醫師在診斷這類疾病時的一大挑戰。

Hy 定律 (Hy's law)

藥物引起的肝細胞型肝損傷合併黃疸時的死亡率較高，通常大於 10%，這是由 Hyman J. Zimmerman 最早強調的一個表現，因此稱為 Hy 定律⁸。Hy 定律是藥物引起嚴重肝毒性的預測指標，在排除了任何可能解釋肝轉胺酶或黃疸指數升高的原因，例如 A,B,C,D,E 病毒性肝炎，先前就存在的肝病或是其它會造成急性肝炎的病因 (如表一)。此時的藥物性肝損傷表示肝細胞損傷嚴重到足以損害肝功能，預期會導致患者出現致命的肝功能衰竭或需要肝移植⁹。

瑞德西韋與 P-glycoprotein inhibitors 引發之藥物性肝損傷

相關研究也發現，有 14-53% 的 COVID-19 患者會呈現肝轉胺酶異常，其中可能的原因有病毒本身誘導的發炎反應、或因感染引發的血栓性疾病、嚴重急性呼吸窘迫引發之肝臟缺氧，或藥物性肝損傷，包括對乙醯氨基

表一：診斷藥物性肝損傷之鑑別診斷

疾病	評估
病毒性肝炎 (Hepatitis A, B, C, E)	IgM anti-HAV; HBsAg, IgM anti-HBc, HBV DNA; anti-HCV, HCV RNA, IgM & IgG anti-HEV, HEV RNA
CMV, HSV, EBV 感染	IgM & IgG anti-CMV, IgM & IgG anti-HSV; IgM & IgG anti-EBV
膽道疾病	超音波或 MRI, ERCP
非酒精性脂肪性肝炎	超音波或 MRI
自體免疫肝炎	ANA 及 ASMA, total IgM, IgG, IgE, IgA
酒精性肝炎	過去病史, γ -GT, MCV
缺氧 / 缺血性肝病	過去病史: 急性或慢性鬱血性心衰竭, 低血壓, 缺氧, 肝靜脈阻塞, 超音波或 MRI
威爾森氏症	Ceruloplasmin
血鐵質沈積症	Ferritin, transferrin saturation
α 1-Antitrypsin 缺乏症	Alpha-1-antitrypsin

參考資料: Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, Karlsen TH, European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. Journal of hepatology 2019 June 1;70(6):1222-61.

酚濫用、抗感染藥物等的使用¹⁰。瑞德西韋常用來治療 COVID-19 患者，也發現可能會和 P-glycoprotein inhibitors 藥物，像是 Amiodarone 等藥物發生交互作用，進而引發急性肝損傷。其它許多藥物屬於 P-glycoprotein inhibitors，包括 quinidine、verapamil、cyclosporine、itraconazole、talinolol、propafenone 和巨環類抗生素在合併瑞德西韋使用時都須特別小心交互作用。雖然目前仍需要更多的研究來驗證這種機轉，但對臨床醫生來說，在使用瑞德西韋治療 COVID-19 患者時，若同時使用 P-glycoprotein inhibitors 藥物時要特別謹慎，甚至需持續的監測病患的肝功能¹¹。

膳食補充劑及草藥 (如表二)

現今對於膳食補充劑及草藥造成的潛在肝臟毒性相關研究已日趨增加¹²。尤其近十年來的研究指出，草藥可能引起大範圍的肝臟損傷，包括肝臟和膽管樹中存在的所有細胞，範圍從輕度無症狀到肝臟酶升高都有。相關表現包括急性肝炎，慢性肝炎，肝硬化，肝衰竭，急性和慢性膽管炎，大泡以及微泡脂肪變性，

和血管病變等¹³。在美國一家研究藥物引發肝毒性的網路機構指出膳食補充劑及草藥占了所有藥物性肝損傷的 16%，比例也從 2004-2005 年的 7% 增加至 2013-2014 的 20%¹³，這與冰島一項研究關於膳食補充劑及草藥與肝毒性相關的前瞻性研究發現 16% 的罹病率有著相似的結果¹⁴。然而，臨床上要診斷出草藥造成的肝毒性仍然有一定的困難度^{15,16}，這其中原因包括市面上販售的草藥常常宣稱其安全性導致病患缺乏自我警覺，使病患在看診時不會主動告知臨床醫師自己正在服用該項草藥，以致醫師難以發現該不良事件與該草藥有所關連。另外，其他可能造成草藥引發肝毒性風險因子包括對該植物的認識不足或是選擇了該項植物錯誤的部位來提煉草藥，不適當的保存導致變質，甚至在加工的過程摻雜了其他成分，像是重金屬，殺蟲劑或是其他傳統藥物，錯誤的標示等¹⁷。迄今為止，已經有 100 多種藥物報導對肝臟有毒性¹⁸。而其中具有最高證據等級的草藥肝毒性是植物中含有吡咯嗪核生物鹼 (pyrrolizidine alkaloids)，歐洲苦草 (Teucrium chamaedris)，白朮 (Atractylis gummiifera)，薄荷油 (pennyroyal

表二：常見肝毒性草藥、膳食補充劑和減重藥品

藥品 (或藥草)	常見用途	來源	肝毒性成分	肝損傷型態
Chaparral leaf (greasewood, creosote bush)	肝臟補品，燒燙傷藥膏，減重	Larrea tridentata	Nordihydroguaiaretic acid	急性或慢性肝炎，猛爆性肝衰竭
Chaso/onshido	減重		N-nitro-fenfluramine	急性肝炎，猛爆性肝衰竭
Jin bu huan	助眠，鎮痛	Lycopodium serratum	Levo-tetrahydropalmitine	急性或慢性肝炎或膽汁淤積，脂肪變性
Ma huang	減重	Ephedra spp.	Ephedrine	猛爆性肝衰竭
Shou-wu-pian	抗衰老，神經保護，瀉藥	Polygonum multiflorum Thunb (fleeceflower root)	Anthraquinone	急性肝炎或膽汁淤積
Syo-saiko-to	多種用途	Scutellaria root	Diterpenoids	肝細胞壞死，膽汁淤積、脂肪變性、肉芽腫
Comfrey	草本茶	Symphytum spp.	Pyrrolizidine alkaloid	肝竇阻塞症候群，肝硬化
Germander	減重，退燒	Teucrium chamaedry, T. capitatum, T. polium	Diterpenoids, epoxides	急性或慢性肝炎，猛爆性肝衰竭，自體免疫肝炎

參考資料：Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: Liver Disease Caused by Anesthetics, Chemicals, Toxins, and Herbal Preparations; 2020 June 9.

oil)，白屈菜 (*Chelidoniummajus*)，卡瓦醉椒 (*Piper methysticum*)，黑升麻 (*Actaearacemose*)。其它證據等級較一般的肝毒性草藥包含石炭酸灌木 (*Larreatridentate*)，番瀉葉 (*Cassia angustifolia*)。吡咯嗉核生物鹼在全世界超過 6000 種植物中都含有此種成分¹⁷。目前已知含有吡咯嗉核生物鹼的植物包括南美天芥菜 (*Heliotropium*)，吊裙草 (*Crotalaria*)，聚合草 (*comfrey*) 以及黃花三七草 (*Gynura segetum*; *Tusanqi*)¹⁹。吡咯嗉核生物鹼最常引起的肝損傷就是靜脈阻塞性疾病 (*veno-occlusive disease*)，或稱肝竇阻塞症候群 (*sinusoidal obstruction syndrome, SOS*)^{19,20}。因此，吡咯嗉核生物鹼可以是造成 SOS 最重要的原因之一²⁰，迄今在全世界已經導致超過 8000 個 SOS 案例²⁰。

回溯性研究以及前瞻性研究

在英國一個大型研究機構所發表一項重要關於藥物性肝損傷的流行病學數據，不論從早期世代研究或是案例對照研究分析可以發現，抗生素像是 *flucloxacillin*，*erythromycin*，*amoxicillin*，*amoxicillin-clavulanic acid* 以及 *trimethoprim-Sulfamethoxazole* 是最常見引發藥物性肝損傷的抗生素藥物²¹。在另一項來自同一機構所發表的研究也顯示藥物包含 *chlorpromazine*，*amoxicillin-clavulanic acid*，*flucloxacillin*，*macrolides*，*sulphasalazine*，*azathioprine*，*diclofenac* 以及抗癲癇藥物也跟藥物性肝損傷有很大關聯性。其中，又以 *chlorpromazine*，*sulphasalazine* 以及 *azathioprine* 的發生率最高²²。在瑞士一項關於住院中病人的流行病學資料庫顯示，因藥物性肝損傷而住院的比率為 0.7%，而住院總體患病率為 1.4%。最重要的是，其中的 52-68% 的病患在住院的診斷或是醫師的出院診斷裡並未提及肝損傷的部分²³。因此分析發現，在回溯性研究中所發現藥物性肝損傷的發生率遠低於前瞻性研究。在英國以及瑞典肝病門診蒐集的數據資料庫顯示藥物性肝損傷的發生率在每年每 10 萬個居民中佔了 2.3 至 2.4 的個案，這項數據遠低於與其他國家做的前瞻性研究分析結果^{22,24,25}。此外，

在來自美國的回溯性研究也指出，分析五年內新發生黃疸的病患中，因特質性引發藥物性肝損傷的比率是相對罕見，統計只有 0.7%²⁶。但是，在來自冰島的一項前瞻性研究發現，在 ALT 明顯升高 (大於 500U/L) 的那群人中，因藥物性肝損傷所引起的卻佔了 7%²⁷。證明了藥物性肝損傷確實在臨床上容易被醫師所低估或者忽略，進而導致回溯性研究中所發現藥物性肝損傷的發生率也被低估。

風險因子

根據多項研究指出，包括年齡，性別，不同種族的基因型，以及懷孕，飲酒，共病症等因素都可能是藥物性肝損傷的風險因子。研究指出，嚴重藥物不良反應 (*adverse drug reactions, ADR*) 的發生率隨著年齡的增長而上升²⁸。其中有很大的一部分發現老年人的 ADR 與劑量有關，這可能與衰老伴隨著藥物清除率的衰退有關。因此，年紀的增長也普遍被認知上為藥物性肝損傷的危險因子之一。相關研究指出，也許年齡不一定是直接影響藥物性肝損傷的危險因子，但普遍認為年長者因為伴隨著較多的慢性病症，服用的藥物也隨之增加，而間接造成藥物性肝損傷的發生率增加²⁹。然而仍有多項研究支持年齡確實在某些特定藥物使用的情況下是藥物性肝損傷的危險因子，像是抗結核藥物 *isoniazid* 或是同時合併其他抗結核藥物時³⁰。在美國一項回溯性數據庫研究 3377 位來自不同年齡層的成年人中發現，年齡層落在 35-49 歲的中年人因 *isoniazid* 治療引起的肝毒性案例數比起 25-34 歲的青壯年幾乎是兩倍，而若是大於 50 歲的患者更高達五倍之多³¹。分析指出，因年齡增加導致的藥物代謝動力學的下陷或是日積月累的粒線體功能受損可能會提高 *isoniazid* 在老年患者治療肺結核時引起肝損傷的發生率^{31,32}。相反的，在較小年紀的族群，尤其是小於十歲的孩童，在抗癲癇藥物 *valproic acid* 使用時，越輕的年紀卻可能是引發肝毒性的危險因子。在兩歲以下的患者甚至可能會有致命性的風險。這可能與藥物代謝率的差異以及血漿蛋白結合減少有關³³。

一項來自西班牙，美國以及冰島大型有關藥物性肝損傷的流行病學資料庫研究指出，在女性發生藥物性肝損傷的機率分別為 49%，59% 以及 56%³⁵，在性別的分布上與男性並沒有明顯的差異。儘管目前並無跡象顯示女性是影響藥物性肝損傷的明確危險因子，針對特定藥物像是 minocycline 以及 nitrofurantoin，女性確實會增加藥物性肝損傷的感受性³⁶。這也許與上述這類藥物所引發的肝損傷特別容易以自體免疫症狀來表現，而同時女性也特別容易以不明原因的自體免疫肝炎表現有關。除此之外，多項研究證據也指出，女性所發生的藥物性肝損傷比起男性有較高的風險進展成急性肝衰竭^{37,38}。

關於不同種族對藥物反應的影響目前被認為與各種族存在單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 的差異性有關。在最近的一項世代研究報告中指出，在不同的種族可能與不同的藥物感受性有關。藥物引起的肝損傷像是 Trimethoprim/sulfamethoxazole，methyldopa 及 phenytoin 容易在非裔美國人中發生，而 amoxicillin-clavulanate 容易在高加索人中發生³⁹。在一項整合分析的研究中遴選了特定基因，分析在多型性藥物代謝酶 (drug-metabolizing enzyme, DME) 與抗結核藥物造成肝損傷的關係中發現，N-乙酰轉移酶 (N-acetyltransferase 2, NAT2) 對藥物造成肝損傷的影響在不同種族中存在很大的差異性。在 24 項研究中，其中涉及 1,116 例藥物性肝損傷和 2,655 例對照組，發現相對較弱的 NAT2 基因型表現與東亞洲和中東血統人種的藥物性肝損傷風險增加相關，但此結果卻沒有在高加索人中發現⁴⁰。

與年齡的因素相似，酒精的使用也被視為可能的危險因子之一。酒精會誘發酵素 CYP2E1 的產生，這是誘發反應性代謝物 N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) 很重要的酵素，而 NAPQI 容易造成乙醯氨基酚肝毒性。儘管如此，目前研究也支持僅少數特定藥物發生的肝損傷與酒精有明確相關，像是 isoniazid, methotrexate 及 halothane⁴¹。

對於懷孕與藥物性肝損傷的關係目前的

研究仍然有限來證明其相關性⁴²。研究指出，少數因抗血壓藥 methyldopa 及 hydralazine，propylthiouracil 這些被認為孕婦常用的血壓藥物及治療甲狀腺亢進藥物所引起的肝損傷事件，反而大部分是發生在未懷孕的人身上^{43,44}。因此，不論是抗血壓藥 methyldopa 及 hydralazine 或是甲狀腺亢進藥物 propylthiouracil 以往被視為可能與懷孕造成的藥物性肝損傷相關，僅是因為它們是少數能被臨床醫師安全使用在第一孕期的藥物，而不是因為懷孕所造成⁹。

四環素 (Tetracycline) 是目前唯一已知的藥物，會增加懷孕藥物性肝損傷的風險。它會造成肝臟小泡性脂肪變性，誘發妊娠期急性脂肪肝，特別是在大量靜脈給予之後^{45,46}。因此，四環素所造成的妊娠期急性脂肪肝一般來說更像是劑量相關而不是特質性肝損傷。另外要特別注意的是，四環素所造成的肝毒性不僅僅在懷孕婦女才會發生，在男性患者也有相關的案例⁴⁷。

研究發現，關於一些共病症在進行中的系統性發炎反應狀況下，似乎會共同刺激某種危險訊號促進會引發特質性肝損傷的適應性免疫反應。研究指出，共病症確實與藥物相關脂肪性肝病有相當程度的關聯⁹。在一項超過 5,000 名婦女的試驗發現，當使用 tamoxifen 治療時，會造成五年內發生脂肪肝的風險增加 2 倍，每年發生率為 0.4%，相較同時間安慰劑組為 0.2%⁴⁸。但這項風險因子增加的關聯僅限於過重或是肥胖的婦女，且於治療的最初兩年內發生。在其他藥物方面，和 Methotrexate 相關的脂肪性肝病及其嚴重程度也與酒精過量，第二型糖尿病和肥胖有關⁴⁹。

臨床病理表現

藥物引起之肝損傷可能影響的層面包括肝臟以及膽道系統，表徵也相對多樣。大部分可能有類似病毒性肝炎的急性肝指數上升合併凝血異常，黃疸，肝腦病變或急性膽汁淤積。除此之外，也有部分的急性藥物肝損傷沒有明顯的組織學或影像學表現，僅以一些非特異性的症狀，像是疲倦，食慾變差等來表現，通常停

藥或治療後可緩解。然而，在某些患者，急性藥物肝損傷後可能會出現無法復原，而最終出現類似慢性肝病的病理表現，像是非酒精性脂肪肝病或是藥物性自體免疫肝炎，慢性膽汁滯留引發膽管消失甚至肝硬化。部分藥物如 amiodarone 或 methotrexate 目前被認為與慢性藥物肝損傷形式較相關，然而相關的機轉和風險因素尚不清楚⁵⁰。一般來說，當藥物性肝損傷造成慢性肝病時較容易產生明顯的影像或是組織學的變化，像是脂肪肝，纖維化，或是肉芽腫性肝炎和結節性再生⁹。

此外，藥物所造成的 DRESS 徵候群 (drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 目前也已經被廣為人知，其引起之超敏反應會影響多個器官⁵¹，患者通常以廣泛性的全身紅疹，常會進展至脫落性皮膚炎，同時伴隨發燒，淋巴結病變、血液學異常 (包括嗜伊紅性白血球增加、非典型淋巴球增生)、全身系統性內臟器官的侵犯等特徵來表現，最常見在抗癲癇藥物及降尿酸藥物的使用。儘管大多數 DRESS 徵候群患者能夠完全復原，但仍有一部分患者會造成嚴重的併發症，一半以上會影響肝臟，10% 甚至會造成死亡^{52,53}。

藥物性肝損傷的型態分類

急性藥物肝損傷通常可透過肝臟生化學檢測來確認。這些通常包括 ALT, ALP, 膽紅素和白蛋白。要診斷藥物性肝損傷除了有相關藥物使用史外，還包括符合超過以下其中一項閾值：一、ALT ≥ 5 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN)；二、ALP ≥ 2 倍 ULN (尤其是同時伴隨著 γ -GT 上升，以及缺乏可能已知的骨病理學會導致 ALP 升高，或三、ALT ≥ 3 倍 ULN，同時伴隨 total bilirubin 濃度上升超過 2 倍 ULN。但須注意的是，若患者在使用可能相關藥物前就已經是肝功能異常時，則是以發生藥物性肝損傷之前肝指數的平均基準值當作依據，而日後肝功能的上升也應該等比例於該項修正後的基準值。當單獨的 ALT 升高達 5 倍或更高時，或 ALT 及 ALP 血清活性之比為 5 倍或更高時 (ALT/ULN: ALP/ULN $>5:1$)，我們稱為

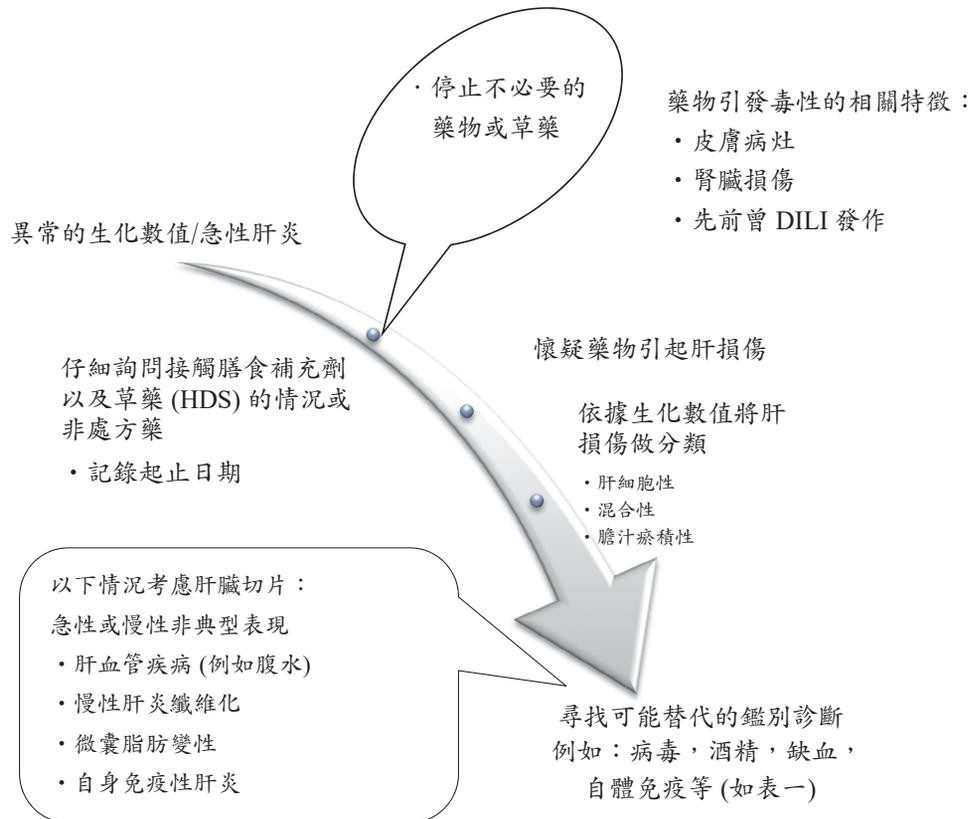
肝細胞性肝損傷。反之，如果單一 ALP 上升 2 倍或更高，或當 ALT 與 ALP 的血清活性之比為 2 以下時 (ALT/ULN: ALP/ULN $<2:1$)，則稱為膽汁瘀積性肝損傷。如果 ALT 與 ALP 的血清活性之比介於 2 至 5 之間，就稱做混和性肝損傷⁵³。另外，儘管在生化學及病理組織學所區分出的肝損傷型態並不一定全然呈現正相關，但大部分的肝細胞性肝損傷在肝切片下的病理組織型態容易呈現高程度的發炎，壞死和凋亡反應⁵⁴。在此情況下，門脈細胞的發炎容易伴隨著漿細胞及嗜伊紅性細胞的浸潤，若更嚴重的肝細胞性肝損傷常常會影響到 zone 3 的壞死反應。相反的，膽汁瘀積性的肝損傷容易在有肝小管和 zone 3 的地方發生膽汁淤積⁹。

治療

在處理所有疑似藥物性肝損傷案例的初始步驟就是立即停用任何相關的藥物 (如圖二)。其實，在大部分的藥物性肝損傷案例在停用藥物幾天至幾週後，甚至不需經過任何特別的治療就會自動復原^{53,55}。同時，在停用藥物後的自發性肝損傷復原，也正好是臨床醫師診斷藥物性肝損傷因果關係的重要依據。當藥物性肝損傷病患合併黃疸時，臨床上就應更密集的追蹤跟監測相關肝指數的變化。若合併任何可能進展成急性肝衰竭的症狀或實驗數據，像是肝腦病變或是凝血功能異常時，就應該住院接受治療。其它在特別情況下的藥物性肝損傷所造成不同程度的肝損傷，將在以下個別討論其治療策略及方針。

一、Cholestyramine

因抗風濕疾病藥物 leflunomide 所引起之藥物性肝損傷在停用藥物後大部分會自動復原，但臨床上有部分個案在停藥後仍產生致命性的結果⁵⁶。由於 leflunomide 本身半衰期較長以及體內腸肝循環的特性，在治療上使用膽酸結合樹脂像是 Cholestyramine 這類的藥物 (每 6 小時 4 克，持續 2 週) 將有助於加速體內藥物的清除。此外，Cholestyramine 合併抗組胺藥物也可用在加速改善抗黴菌藥物 terbinafine 引起的慢性



參考資料：Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, Karlsen TH, European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. Journal of hepatology 2019 June 1;70(6):1222-61.

圖二：藥物引發之肝損傷診斷流程。

膽汁淤積⁵⁷。然而，目前仍不清楚這類膽酸結合樹脂藥物在加速恢復或改善肝臟病理組織學型態上是否有角色。臨床上也發現部分由不同藥物所引起之慢性膽汁淤積可以在未經過任何特別治療的情況下完全自動恢復⁵⁸。

二、Carnitine 的使用

臨床上目前 Carnitine 被認為是抗癲癇藥物 valproate 造成急性肝毒性的解毒劑。在動物模型及人體研究中的建議，及時使用 Carnitine (尤其是靜脈注射時) 可提高發生 valproate 肝毒性時的存活率⁵⁹。Carnitine 對 valproate 肝毒性的治療效果歸因於可調節粒線體輔酶 acetyl-CoA 的濃度，進一步導致增強體內脂肪酸的吸收，以及線粒體中的 β -氧化作用。口服 Carnitine 於 1992 年獲准用於 valproate 中毒，靜脈製劑則是於 1996 年被批准使用。通常建議的劑量為 30 分鐘內靜

脈內注射 100 mg/kg，但不超過 6 g，接著每 4 小時 15 mg/kg，治療直到臨床症狀好轉⁹。

三、N-acetylcysteine (NAC) (如表三)

NAC 一般被當作乙醯氨基酚肝中毒的治療，NAC 透過多種途徑防止 NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinonimine) 的形成和累積，藉由替代穀胱甘肽 (glutathione) 避免 NAPQI 和肝臟細胞內含有 cysteine 的大分子或核苷酸結合，來防止肝細胞損傷⁶⁰。文獻指出，盡早給予 NAC 很重要，在乙醯氨基酚中毒延遲 10 小時以上才給 NAC 解毒的肝毒性比例從 2% 上升至 41%。口服使用的起初負荷劑量為 140 mg/kg，接著每 4 小時給藥 70 mg/kg，持續 72 小時⁶²。在美國，口服和靜脈 NAC 的方式都有人使用。當使用 NAC 治療時，大約 1% 的患者會出現噁心和嘔吐。可使用止吐藥 5-HT₃ 受體拮抗劑，如

ondansetron 來緩解噁心和嘔吐症狀。如果在首次口服負荷劑量後一小時內發生嘔吐，給藥途徑應改為靜脈給予。靜脈注射的劑量為前一小時內持續滴注 150 mg/kg/hr，接下來的四小時持續輸注給藥 12.5mg/kg/hr (4 小時共 50mg/kg)，最後的十六小時持續輸注 6.25mg/kg/hr (16 小時共 100 mg/kg)⁶³。靜脈治療的好處除了可以減少住院時間，也可避免口服形式因異味 (雞蛋味) 導致病患難以下嚥的情況。口服形式需要 18 劑，間隔 4 小時，總治療時間為 72 小時。相較之下，靜脈注射形式只需要 21 小時的治療。同時，靜脈注射也適用於孕婦和急性肝衰竭患者⁶⁴。

四、藥物引起之急性肝衰竭的處置

目前肝臟移植仍是急性肝衰竭最主要的搶救方法，在急性肝衰竭的移植接受患者中，統計一年生存率約為 80%。治療藥物性肝損傷所引起之急性肝衰竭主要藉由兩種主要的方式：一、在藥物到達肝臟之前快速清除體內的有毒物質，以停止毒物進一步侵犯肝臟；二、服用解毒劑以預防或停止毒物在到達肝臟後開始侵犯肝臟細胞。臨床發現，在最初 3-4 小時內服用活性炭能夠有效阻止急性攝取大量乙醯氨基酚

在體內的吸收，因此活性炭目前被廣泛使用在乙醯氨基酚中毒的初始治療⁶²。對於持續發生腎衰竭、代謝酸中毒、肝腦病變和凝血異常的患者，應轉介到肝臟移植小組評估。在服用乙醯氨基酚 24 小時後出現的患者中，NAC 仍應嘗試服用，並可能提高存活率。在這個階段，它可以作為一種抗氧化劑，減少肝壞死，減少嗜中性球的滲透，並增加組織氧氣輸送。血液透析也可以是一種有效的治療方法，特別是同時合併腎衰竭⁶¹。此外，在急性肝衰竭的早期，使用 NAC 可以預防進展為更嚴重的肝腦病變，也可能提供額外的腎臟保護作用。然而，針對特質性肝損傷造成的急性肝衰竭，多年來 NAC 治療的益處已被爭論許久，治療的建議也有所不同。一項大規模隨機對照的臨床試驗中，針對非乙醯氨基酚藥物所引發之急性肝衰竭，NAC 是否能有效減少早期肝腦病變患者的死亡率及肝臟移植率，其結論是備受爭議的。原因在於針對肝腦病變等級 I~II 的族群，其存活率確實從 30% 進步至 52%，但若是所有等級的肝腦病變患者，其存活率是沒有明顯改善的。但若不考慮是否產生肝腦病變，僅單獨討論特質性肝損傷造成急性肝衰竭的這個族群，NAC 的治療其存活率確實從 27% 增加至 58%⁶⁵，但

表三：乙醯氨基酚中毒治療建議表

Activated charcoal, 1 g/kg 於 4 小時之內給予			
	靜脈 NAC	口服 NAC solution	口服 NAC Effervescent Tablet
給藥時程	21 小時		72 小時
負荷劑量	前一小時內持續滴注 150 mg/kg/hr		140 mg/kg PO once
維持劑量	4 小時	四小時內持續輸注給藥 12.5mg/kg/hr (4 小時共 50mg/kg)	(負荷劑量給完後 4 小時)
	16 小時	十六小時持續輸注 6.25mg/kg/hr (16 小時共 100 mg/kg)	每 4 小時給予 70 mg/kg PO 共 17 dose

1. 首次口服負荷劑量後 1 小時內發生嘔吐，給藥途徑應改為靜脈給予。
2. 靜脈注射也適用於孕婦和急性肝衰竭患者。
3. NAC 早期使用可以預防進展為更嚴重的肝腦病變，也可能提供額外的腎臟保護作用，第一次劑量應盡量在 8 小時內給予；但若在服用乙醯氨基酚 24 小時後出現的患者中，NAC 仍應嘗試服用，並可能提高存活率，可以作為一種抗氧化劑，減少肝壞死，減少嗜中性球的滲透，並增加組織氧氣輸送。

參考資料：

1. Fixl AN, Woods RM, Dervay K. Intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen toxicity. AACN advanced critical care 2017;28(4):305-10.
2. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Treatments for paracetamol poisoning. BMJ 2016;353:i2579.

另外兩個類似的試驗在孩童就沒有得到類似的好處⁶⁷。其他像是類固醇的使用通常會在其他治療都失敗時才會被給予⁶⁸。但在一項關於急性肝衰竭類固醇治療的早期試驗中發現，臨床治療的好處似乎仍然有限。在一項回溯性分析研究中，針對361位包含自體免疫，不明原因肝衰竭或是藥物引發之急性肝衰竭的病患去分析，類固醇的治療並不會改善整體的存活率。甚至在嚴重的肝損傷的病人，類固醇的治療反而有相對較低的存活率⁶⁹。但除了急性肝衰竭，類固醇也可用於治療與藥物性肝損傷相關的超敏症候群，例如嗜酸性粒細胞增多症，皮疹和發燒⁷⁰。這類超敏症候群常發生在抗癲癇藥物所引發之肝損傷，被認為可能會對類固醇的治療有反應⁷¹。總體而言，目前尚無針對藥物性肝損傷所引發之急性肝衰竭有良好治療的方法，除了給予重症患者良好的重症照護外，反而是NAC由於其安全性而被廣泛使用在這類病患。

結 論

在臨床上對於藥物性肝損傷的診斷以至於後續的有效治療，一直以來對臨床醫師，甚至是肝臟專科醫師都是一項不小的挑戰。其中困難的原因在於缺乏有效的生物標記可當作診斷的依據，而大部分的藥物性肝損傷患者，常以非特異性的表徵為最初表現，加上特質性肝損傷常在無法預期的情況下發生，都造成臨床診斷上不小的困難度。臨床醫師除了要熟知哪些藥物或草藥是潛在可能造成藥物性肝損傷的藥物外，對於相關的危險因子，例如飲酒，年齡，共病症(肥胖，糖尿病)，甚至在治療COVID-19患者使用瑞德西韋時，若合併P-glycoprotein inhibitors藥物，這些可能會加重藥物性肝損傷發生的因素都要加以考慮。其它像是符合Hy's law，甚至可能後續演變成急性肝衰竭的表現也要有所警覺，包括持續的黃疸，凝血異常，肝腦病變等都是警訊。治療方面目前並無特定的標準治療，活性碳可當作早期乙醯氨基酚中毒的初始治療，而早期使用NAC可以預防進展為更嚴重的肝腦病變，也可能提供

額外的腎臟保護作用。至於類固醇的使用目前僅認為在會引發超敏症候群，像是抗癲癇藥物所引發之肝損傷，可能會有效。若是最終進展至急性肝衰竭，目前肝臟移植仍是最主要的搶救方法。

參考文獻

1. Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: What do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepatology* 2004;40(1):23-6.
2. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42(6):1364-72.
3. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015;148(7):1340-52 e7.
4. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129(2):512-21.
5. Liu HY, Qian J, Wang FH, et al. Endoplasmic reticulum stress participates in the cell apoptosis process in experimental retinal detachment. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2008;44(9):800-6.
6. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2013;17(4):507-18, vii.
7. Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury: cascade of events leading to cell death, apoptosis or necrosis. *Int J Mol Sci* 2017;18(5):1018.
8. Temple R. Hy's law: Predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(4):241-3.
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline Panel C, Panel m, representative EGB. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70(6):1222-61.
10. Olry A, Meunier L, Delire B, Larrey D, Horsmans Y, Le Louet H. Drug-induced liver injury and COVID-19 infection: The rules remain the same. *Drug Saf* 2020;43(7):615-7.
11. Leegwater E, Strik A, Wilms EB, et al. Drug-induced liver injury in a patient with Coronavirus Disease 2019: Potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors. *Clin Infect Dis* 2021;72(7):1256-8.
12. Andrade RJ, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Garcia-Cortes M, Lucena MI. Hepatic damage by natural remedies. *Semin Liver Dis* 2018;38(1):21-40.
13. Navarro VJ, Khan I, Bjornsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017;65(1):363-73.
14. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144(7):1419-25, 25 e1-3;

- quiz e19-20.
15. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: Actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol* 2015;6:72.
 16. Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements. *Semin Liver Dis* 2014;34(2):172-93.
 17. Larrey D, Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity: A new step with development of specific biomarkers. *J Hepatol* 2011;54(4):599-601.
 18. Teschke R, Larrey D, Melchart D, Danan G. Traditional chinese medicine (TCM) and herbal hepatotoxicity: RUCAM and the role of novel diagnostic biomarkers such as MicroRNAs. *Medicines (Basel)* 2016;3(3):18-78.
 19. Lin G, Wang JY, Li N, Li M, Gao H, Ji Y, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*. *J Hepatol* 2011;54(4):666-73.
 20. Helmy A. Review article: Updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(1):11-25.
 21. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA. The increased risk of hospitalizations for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology* 1993;4(6):496-501.
 22. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(1):71-80.
 23. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(2):135-43.
 24. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Bjornsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(8):1187-95.
 25. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2002;36(2):451-5.
 26. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):558-62; quiz 693.
 27. Bjornsson HK, Olafsson S, Bergmann OM, Bjornsson ES. A prospective study on the causes of notably raised alanine aminotransferase (ALT). *Scand J Gastroenterol* 2016;51(5):594-600.
 28. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1752-9.
 29. Hoofnagle JH, Navarro VJ. Drug-induced liver injury: Icelandic lessons. *Gastroenterology* 2013;144(7):1335-6.
 30. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(2):192-202.
 31. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: A 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005;128(1):116-23.
 32. Boelsterli UA, Lee KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(4):678-87.
 33. Felker D, Lynn A, Wang S, Johnson DE. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(2):211-8.
 34. Guy J, Peters MG. Liver disease in women: The influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013;9(10):633-9.
 35. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. *Hepatology* 2009;49(6):2001-9.
 36. deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis* 2014;34(2):194-204.
 37. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014;147(1):109-18 e5.
 38. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Acute Liver Failure Study G. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52(6):2065-76.
 39. Chalasani N, Reddy KRK, Fontana RJ, et al. Idiosyncratic drug induced liver injury in African-Americans is associated with greater morbidity and mortality compared to Caucasians. *Am J Gastroenterol* 2017;112(9):1382-8.
 40. Cai Y, Yi J, Zhou C, Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(10):e47769.
 41. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10(1):3-15.
 42. 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(11):1323-30.
 43. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-methyl dopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(3):361-3.
 44. Rodman JS, Deutsch DJ, Gutman SI. Methyl dopa hepatitis. A report of six cases and review of the literature. *Am J Med* 1976;60(7):941-8.
 45. Schultz JC, Adamson JS, Jr., Workman WW, Norman TD. Fatal liver disease after intravenous administration of tetracycline in high dosage. *N Engl J Med* 1963;269:999-1004.
 46. Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am J Med* 1965;38:359-77.
 47. Robinson MJ, Rywlin AM. Tetracycline-associated fatty liver

- in the male. Report of an autopsied case. *Am J Dig Dis* 1970; 15(9):857-62.
48. Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ* 2005;330(7497):932.
49. Laharie D, Seneschal J, Schaeffer T, et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: A case-control study. *J Hepatol* 2010;53(6):1035-40.
50. Ortega-Alonso A, Andrade RJ. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. *Journal of digestive diseases* 2018; 19(9):514-21.
51. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl):S60-6.
52. Cardones AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol* 2020;38(6): 702-11.
53. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):806-15.
54. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014;59(2):661-70.
55. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52(2):730-42.
56. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(11):2396-404.
57. Mallat A, Zafrani ES, Metreau JM, Dhumeaux D. Terbinafine-induced prolonged cholestasis with reduction of interlobular bile ducts. *Dig Dis Sci* 1997;42(7):1486-8.
58. Larrey D, Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988;2(2):423-52.
59. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56(10):1405-9.
60. Saccomano SJ. Acute acetaminophen toxicity in adults. *Nurse Pract* 2019;44(11):42-7.
61. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
62. Chiew AL, Buckley NA. Acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin* 2021;37(3):543-61.
63. Fixl AN, Woods RM, Dervay K. Intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen toxicity. *AACN Adv Crit Care* 2017;28(4):305-10.
64. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Treatments for paracetamol poisoning. *BMJ* 2016;353:i2579.
65. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137(3):856-64, 64 e1.
66. Borlak J, van Bommel F, Berg T. N-acetylcysteine and prednisolone treatment improved serum biochemistries in suspected flupirtine cases of severe idiosyncratic liver injury. *Liver Int* 2018;38(2):365-76.
67. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: A placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 2013; 57(4):1542-9.
68. Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int* 2018;38(1):6-14.
69. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59(2):612-21.
70. Wree A, Dechene A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion* 2011; 84(1):54-9.
71. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008;118(5):281-90.

Drug-induced Liver Injury

Hsuan-JEN Hung, and Chi-Hao Kung

*Department of Internal Medicine,
Zuoying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

Drug-induced liver injury (DILI) is a rare, unpredictable, and potentially serious adverse reaction to drugs or other xenobiotics. It occurs either as a predictable event when an individual is exposed to toxic doses of some compounds or as an unpredictable event following use of many common drugs. It is induced by various drugs, herbs, and dietary supplements and represents a diagnostic challenge to hepatologists. Drugs can damage the liver of susceptible individuals because of genetic and environmental risk factors. The diagnosis of DILI depends on the exclusion of other etiologies of liver disease; however, no pathological phenotypes or biomarkers for DILI diagnosis have been identified. Patient factors, such as age, gender, drug metabolism, and mutations in transporter and human leukocyte antigen molecules, contribute to toxicity. Thus, the diagnostic process is uncertain; physicians must be cautious in the exclusion of potential pathogenetic factors. During the epidemic, many clinicians use remdesivir to treat patients with coronavirus disease 2019, and they must exercise caution because remdesivir may interact with drugs, such as P-glycoprotein inhibitors, and cause hepatotoxicity. No effective treatment for severe idiosyncratic DILI has been developed. This article is based on the clinical guidelines on DILI published by the European Association for the Study of the Liver in 2019, evidence on risk factors, and diagnosis of idiosyncratic DILI. Increasing our understanding of DILI mechanisms may help predict and prevent idiosyncratic DILI caused by certain drugs. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 190-202)