

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

藥物不良反應報告： 疑似 Fosfomycin 引起之肝損傷

劉倚伶、林姝娟

前言

藥物引起之肝損傷 (Drug induced liver injury, DILI) 是由潛在具肝毒性藥物或其化合物所產生之不良反應。依機轉可分為直接型 (Direct)、特異體質型 (Idiosyncratic) 與間接型 (Indirect) 三種，其中直接型肝損傷與藥物劑量相關且可預期[1]。根據歐洲肝病學會臨床指引，DILI 之定義有三種(1)ALT (Alanine aminotransferase) 超過正常值上限 (Upper limit of normal, ULN) 5 倍以上、(2) ALP (Alkaline phosphatase) 超過 ULN 2 倍以上、(3)total bilirubin 超過 2 倍 ULN 以上並伴有 ALT 或 ALP 上升。肝損傷型態則可分為肝細胞型 (Hepato-cellular)、膽汁鬱積型 (Cholestatic) 和混合型 (Mixed) [1]。大部份發生 DILI 病人常見之臨床表徵，包括虛弱、噁心、搔癢及腹痛等；嚴重時，則可能出現黃疸、肝性腦病變及凝血功能障礙等。

案例簡介

35 歲男性，身高 167 公分，體重 51.8 公斤，為 2023 年 1 月新診斷之人類免疫缺乏病毒 (Human immune-deficiency virus, HIV) 感染，使用 bictegravir/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide 治療。病人無其他長期用藥，亦無藥物過敏紀錄。此次因發燒、呼吸困難和臀部傷口裂開就醫。根據入院時的血液培養

與胸前心臟超音波檢查，診斷為 oxacillin 抗藥性金黃色葡萄球菌之感染性心內膜炎，因此自 1/15 使用 vancomycin + fosfomycin 開始治療，1/17 經由超音波檢查發現左側附睪陰囊炎，再併用 doxycycline 治療；待感染狀況較穩定後，加 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) 來預防肺囊蟲肺炎。治療初期 1/16 即發現肝臟酵素有些微上升 (ALT: 83 U/L)，1/25 出現急性肝炎 (AST: 286 U/L、ALT: 449 U/L、ALK-P: 1,827 U/L) 並伴有嘔吐情形。因醫師認為可能與藥物相關，故停用 fosfomycin、doxycycline 和 TMP/SMX 等藥物，其中可能性較高之藥物為最早使用之 fosfomycin。停藥兩天後，追蹤肝臟酵素即有明顯下降 (AST: 107 U/L、ALT: 305 U/L)。2/3 重新使用 TMP/SMX 作為肺囊蟲肺炎之預防。後續因病人臨床狀況穩定，肝臟酵素亦恢復正常 (AST: 23 U/L、ALT: 37 U/L、ALK-P: 351 U/L)，待 vancomycin 療程結束後病人即辦理出院。

討論

Fosfomycin 引起肝損傷之發生率低 (約 1-2%)，主要以肝臟酵素升高為主，伴隨急性肝損傷和黃疸[2]。Fosfomycin 引起肝損傷之機轉目前尚不清楚，可能假說如下：動物實驗發現 fosfomycin 可能會誘導老鼠肝臟中的活性氧化物，使肝細胞氧化性壓力上升，造成肝臟損傷和發炎，導致肝臟酵素上升。此外，亦可能影響免疫系統，使其攻擊肝細胞導致肝臟發炎和損傷，造成帶有自體免疫特

徵之肝炎。

臨床試驗中，fosfomycin 造成之肝損傷大多被認為是輕微且無症狀，治療結束後皆自發性恢復至正常[3]。節錄兩篇案例報告，如表一，案例一在使用 fosfomycin 3 天後出現肝臟酵素異常，停藥一週後恢復[4]。案例二在使用 fosfomycin 一週後發生腹痛並在超音波檢查發現脂肪肝，停藥一個月後才恢復正常。兩年後再次使用 fosfomycin 4 天，又出現肝腫大導致疼痛之不良反應，停藥後一週症狀即改善[5]。上述兩個案例與本案皆無肝臟相關病史，且皆使用 fosfomycin 數天至一週左右發生急性肝損傷。雖然不良反應表徵有些微不同，但停藥後肝臟酵素與症狀皆有改善，與本案情況相似，時序亦符合。

當懷疑病人發生 DILI 時，應立即停用可疑藥物，並持續監測肝功能。大多數病人皆能於停藥後獲得緩解。若併發過敏或免疫反應，則可考慮給予類固醇。對於膽汁鬱積型之肝損傷，則可考慮使用 ursodeoxycholic acid。此外，亦可給予 silymarin 作為支持性療法[1]。

以 Naranjo scale 評估本案，fosfomycin 引起肝損傷之可能性為 5 分，屬極可能(表二)。病人無病毒性肝炎，入院時亦無肝炎相關證據。發生不良反應後，除了腹部超音波檢查沒有異常外，因醫師判斷與藥物相關性較高，故未再針對其他造成肝炎之原因進行鑑別診斷。DILI 發生後，雖然同時停用 fosfomycin、doxycycline 和 TMP/SMX。但後續重新使用 TMP/SMX，肝臟酵素亦沒有再度上升，故將 TMP/SMX 排除。而 doxycycline 亦是潛在會造成 DILI 之藥物，但病人三年前曾使用過且未發生不良反應，故 Naranjo scale 的問題五評為不知。

結論

藥物引起之肝損傷，根據不同種肝臟酵素異常，有不同的損傷型態和臨床表徵，因

此診斷有一定的難度。Fosfomycin 引起之肝損傷並不常見，且病人可能同時併用其他抗生素或因本身肝臟疾病等因素而導致不良反應的發生。當病人使用 fosfomycin 後出現肝臟酵素異常或 DILI 之症狀時，建議應立即停用並進行相關檢查與和肝功能監測。

參考文獻

1. Guruprasad P. Aithal *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.*, 2019, 70: 1222-1261.
2. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
3. Kaye KS *et al.* Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis.*, 2019, 69: 2045-2056.
4. Wang YP *et al.* Drug-induced liver disease: an 8-year study of patients from one gastroenterological department. *J Dig Dis.*, 2009, 10: 195-200.
5. Durupt, S *et al.* Acute, recurrent fosfomycin-induced liver toxicity in an adult patient with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis.*, 2001, 33: 391-2.

表一、相關案例報告文獻比較表

	本案例	文獻案例一 [4]	文獻案例二 [5]
年齡/性別	35 歲/男性	50 歲/男性	30 歲/女性
fosfomycin 劑量	18 g/day IV	-	(1) 12 g/ day IV (2) 8 g/ day IV
潛伏期	11 天	3 天	(1) 1 週 (2) 4 天
肝損傷型態	急性，膽汁鬱積型	急性，混合型	急性
肝酵素	AST：286 U/L ALT：449 U/L ALK-P：1827 U/L	ALT：640 U/L ALP：245 U/L BIL-T：2.5 mg/dL	(1)ALT：482 U/L ALT：921 U/L (2)ALT：163 U/L
停藥	Y	Y	Y
再次使用仍發生不良反應	-	-	Y
緩解時間	停藥後肝酵素即下降，約 1 個月後回到正常值	1 週後	第一次停藥 1 個月後肝酵素回到正常；第二次停藥 1 週後症狀即改善
過去病史	HIV	無	HIV
其他用藥	Doxycycline、TMP/SMX	-	(1) Imipenem (2) Cefepime

表二、Naranjo scale 評估結果

問題	是	否	不知
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	+1	0	0
2.此種不良反應是否發生於服藥之後？	+2	-1	0
3.當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0
4.停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	+2	-1	0
5.有沒有其他原因（此藥物之外），可以引起同樣之不良反應？	-1	+2	0
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	-1	+1	0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否呈正向關係？	+1	0	0
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的？	+1	0	0
≥9 分：確定；5-8 分：極可能；1-4 分：可能；≤0 分：存疑	總分: 5 分		