

# 出席國際學術會議報告

## 2009 年美國消化醫學會年會消化醫學週會議 心得報告

服務機關：台北榮民總醫院

姓名職稱：黃以信 主治醫師

派赴國家：美國芝加哥

出國期間：98 年 5 月 30 日至 98 年 6 月 5 日

報告日期：98 年 8 月 26 日

## 摘要

**背景：**慢性 C 型肝炎是否為藥物引起肝傷害之危險因子仍未明。本研究之目的在探討慢性 C 型肝炎帶原者與非帶原者之抗結核藥物引起之肝傷害之異同。

**方法：**52 名血清 Anti-HCV 陽性之慢性 C 型肝炎帶原者，且剛被診斷患有活性結核，並服用 INH、RIF、EMB、PZA 抗結核藥物者列入本研究。另有 2：1 年齡與性別配對之無慢性 C 型與 B 型肝炎之結核患者，且亦服用相同結核藥物者被列為對照組。我們並測定在服用抗結核藥物前 C 型肝炎帶原者之血清 HCV-RNA 與基因型。

**結果：**20 名 (38.5%) C 型肝炎帶原者與 15 名 (14.4%) 非 C 型肝炎帶原者在抗結核藥物治療中有血清 ALT 之上昇 (大於正常上限兩倍，或大於治療前數值兩倍) ( $P = 0.0014$ ， $OR = 3.71$ ，95% C.I. = 1.70-8.11)。C 型肝炎病毒之基因型與肝傷害與否無關。然而，C 型肝炎帶原者且在抗結核治療前可測得血清 HCV-RNA 者比不可測得血清 HCV-RNA 者，有較高之機率會有肝傷害 (11/18, 61.6% 比 9/34, 26.8%， $P = 0.019$ ， $OR = 4.37$ ，95% C.I. = 1.29-14.73)。在 20 名 C 型肝炎帶原者且有肝傷患者，4 名被發現在抗結核藥物治療後，血清 HCV-RNA 濃度有至少 1 個 log 之上昇。若將此 4 名患者視為 C 肝發作，而非藥物性肝傷害而排除在外，C 肝帶原者之抗結核藥物引起之肝傷害 (30.8%)，仍比非 C 肝帶原者 (14.4%) 多 ( $P = 0.020$ ， $OR = 2.64$ ，95% C.I.=1.18-5.89)。在 20 名 C 肝帶原者且有肝傷患者中，12 名持續抗結核藥物治療未停藥；另 8 名則停藥但在肝生化值降至正常上限 2 倍內時又重新成功施藥。

**結論：**慢性 C 型肝炎帶原者比非帶原者有較高抗結核藥物性肝傷害之危險性，尤其是對於抗結核治療前可測得血清 HCV-RNA 者。然而，本研究之所有 C 型肝炎帶原者均在未停藥，或停藥後再成功施藥，完成抗結核之治療。

**關鍵字：**C 型肝炎、抗結核藥物、肝傷害

# 本文

## 目的：

本次發表之研究論文為計畫主持人多年來與藥物性肝炎之相關研究，時間為 2009 年 5 月 31 日。本研究主因慢性 C 型肝炎是否為藥物引起肝傷害之危險因子仍未明，目的在探討慢性 C 型肝炎帶原者與非帶原者之抗結核藥物引起之肝傷害之異同。

## 過程：

52 名血清 Anti-HCV 陽性之慢性 C 型肝炎帶原者，且剛被診斷患有活性結核，並服用 INH、RIF、EMB、PZA 抗結核藥物者列入本研究。另有 2:1 年齡與性別配對之無慢性 C 型與 B 型肝炎之結核患者，且亦服用相同結核藥物者被列為對照組。我們並測定在服用抗結核藥物前 C 型肝炎帶原者之血清 HCV-RNA 與基因型。結果：20 名 (38.5%) C 型肝炎帶原者與 15 名 (14.4%) 非 C 型肝炎帶原者在抗結核藥物治療中有血清 ALT 之上昇 (大於正常上限兩倍，或大於治療前數值兩倍) ( $P = 0.0014$ ,  $OR = 3.71$ , 95% C.I. = 1.70-8.11)。C 型肝炎病毒之基因型與肝傷害與否無關。然而，C 型肝炎帶原者且在抗結核治療前可測得血清 HCV-RNA 者比不可測得血清 HCV-RNA 者，有較高之機率會有肝傷害 (11/18, 61.6% 比 9/34, 26.8%,  $P = 0.019$ ,  $OR = 4.37$ , 95% C.I. = 1.29-14.73)。在 20 名 C 型肝炎帶原者且有肝傷害者，4 名被發現在抗結核藥物治療後，血清 HCV-RNA 濃度有至少 1 個 log 之上昇。若將此 4 名患者視為 C 肝發作，而非藥物性肝傷害而排除在外，C 肝帶原者之抗結核藥物引起之肝傷害 (30.8%)，仍比非 C 肝帶原者 (14.4%) 多 ( $P = 0.020$ ,  $OR = 2.64$ , 95% C.I. = 1.18-5.89)。在 20 名 C 肝帶原者且有肝傷害者中，12 名持續抗結核藥物治療未停藥；另 8 名則停藥但在肝生化值降至正常上限 2 倍內時又重新成功施藥。結論：慢性 C 型肝炎帶原者比非帶原者有較高抗結核藥物性肝傷害之危險性，尤其是對於抗結核治療前可測得血清 HCV-RNA 者。然而，本研究之所有 C 型肝炎帶原者均在未停藥，或停藥後再成功施藥，完成抗結核之治療。

## 心得：

1. 消化醫學週為結合美國胃腸科醫學會、美國肝病醫學會、美國消化系內視鏡醫學會、與美國消化系外科學會之聯合大會，參與者頗眾。此次計畫主持人發表之論文之重點在藥物性肝炎與 C 型肝炎之關連，在會中與許多此領域之專家作了許多面對面之討論，並與肝傷害之基礎醫學研究之各國先進作了知識上之分享與探討。
2. 美國非常重視藥品引起肝傷害之相關問題，2003年由美國國立糖尿病消化道與腎臟

疾病中心 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) 資助，發起了一個全美國之藥物引起肝傷害網狀系統 (Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN)，初期透過全美5個醫學中心，現今已擴展至全美13個醫學中心(約可涵蓋美國2億以上之醫療照顧人口)進行回溯性與前瞻性藥物引起肝傷害之大規模病例與病人檢體蒐集之長期研究計畫。回溯性研究主針對10年內蒐集下列7種藥品肝傷害病人之臨床資料與生物檢體(血清、DNA、淋巴球): isoniazid (INH)、phenytoin (Dilantin)、amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin)、valproic acid (Depakote)、nitrofurantoin (Macrobid)、trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrium)、minocycline (Minocin)、quinolone。前瞻性研究則針對近6個月之所有藥品、草藥、食品肝傷害病人作臨床資料與生物檢體之蒐集。經過6年之病例蒐集，目前已有前300病例之初步報告，其中73%肇因於單一藥物，9%為營養健康食品引起，18%與多種藥品有關。計有100種以上之藥品與肝傷害有關，其中45%為抗微生物製劑，15%為中樞神經用藥。經過6個月之追蹤，有14%病人仍有持續之肝生化異常，有8%病人死亡。世界各國中，早期以丹麥，近年以西班牙與瑞典對於藥品肝傷害之研究最重視。此三歐洲國家均有多年之全國藥品肝傷害通報系統，並加以分析，有許多論文發表於第一流之醫藥期刊。亞洲國家之日本與韓國均已有全國性之藥品肝傷害醫學中心合作網，並已有初步研究論文發表。新加坡亦剛起步。至於台灣則只有單中心之研究發表與病例報告。美國在2000年、2005年、2008年分別由美國國家衛生研究院(National Institute of Health, NIH)、美國肝病研究會(American Association for the Study of Liver Disease, AASLD)與NIDDK辦了三場國際性之藥品引起肝傷害之多天研討會。本計畫主持人三次均曾參與盛會，感覺美國在這方向研究已由雛型至全力開展進行階段，並有了初步之成果。美國食品藥物管理局亦亟重視此課程，亦在2008年與AASLD、NIH、PhRMA合辦了一個研討會：Hepatotoxicity Special Interest Group Meeting。

3. 歐美國家較重視C型肝炎之研究，本次發表之論文國外之相關研究只有兩篇，宜就此初步結果再收納更多病例，使研究結果更紮實可信。

### 建議事項：

10幾年來本人只有一次獲得院內經費補助出國開會，其餘皆自籌，或由國科會補助。鑒於國科會申請通過率日益下降，建議資深研究人員，是否可由院內研究計畫准許每年出國開會一次，以維持本院之學術水準。



# Anti-tuberculosis Drug-Related Liver Injury in Chronic Hepatitis C Carriers

Yi-Shin Huang

Division of Gastroenterology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

## Background and Aim

- Little is known about whether chronic hepatitis C is a risk factor of drug-induced liver injury.
- We aimed to study the difference in liver injury observed during anti-tuberculosis treatment between chronic hepatitis C virus (HCV) carriers and non-carriers.

## Patients and Methods

1. 52 serum anti-HCV positive, HBsAg negative chronic hepatitis C patients with newly diagnosed active tuberculosis (TB) who were treated with standard isoniazid, rifampin, ethambutol and pyrazinamide were enrolled in this study.
2. A 2:1 age- and gender-matched anti-HCV and hepatitis B surface antigen sero-negative patients (n = 104) under the same anti-tuberculosis regimen were recruited as controls. The serum HCV-RNA and genotype were assayed for all the HCV carriers before anti-tuberculosis treatment.
3. Definition of drug-related liver injury (DILI):
  - Elevated serum aminotransferase, alkaline phosphatase or bilirubin levels > twice the upper limit of normal value or pre-anti-TB treatment level
  - Exclude other causes which may induce abnormal liver tests
  - RUCAM score > 6

### Result 1.

Anti-tuberculosis drug-related liver injury in patients with or without chronic hepatitis C infection

	Liver Injury	
	Present (n = 35)	Absent (n = 121)
Anti-HCV		
Positive	20 (38.5%)*	32 (61.5%)
Negative	15 (14.4%)*	89 (85.6%)

\* P = 0.0014, O.R. (95% C.I.) = 3.71 (1.70-8.11).

Interpretation: HCV carriers had higher incidence of anti-TB drug-related liver injury than non-carriers.

### Result 2.

Anti-tuberculosis drug-related liver injury in chronic hepatitis C carriers with detectable or undetectable pre-anti-TB treatment serum HCV-RNA

	Liver Injury	
	Present (n = 20)	Absent (n = 32)
Pre-treatment HCV-RNA		
Detectable	11 (61.1%)*	7 (38.9%)
Undetectable	9 (26.5%)*	25 (73.5%)

\* P = 0.0019, O.R. (95% C.I.) = 4.37 (1.29-14.73).

Interpretation: HCV carriers with detectable pre-anti-TB treatment serum HCV-RNA had higher incidence of liver injury than those without detectable HCV-RNA.

### Result 3.

Anti-tuberculosis drug-related liver injury in chronic hepatitis C carriers with different genotypes

	Liver Injury	
	Present (n = 20)	Absent (n = 32)
Genotype of HCV		
Ib	14 (37.8%)*	23 (62.2%)
II	6 (40%)*	9 (60%)

\* P > 0.05.

Interpretation: There was no difference of HCV genotype and liver injury.

### Result 4.

Anti-tuberculosis drug-related liver injury in patients with or without chronic hepatitis C infection, after re-allocating 4 cases with HCV reactivation into the no drug-related liver injury group\*

	Liver Injury	
	Present (n = 31)	Absent (n = 125)
Anti-HCV		
Positive	16 (30.8%)**	36 (69.2%)
Negative	15 (14.4%)**	89 (85.6%)

\*Among the 20 HCV carriers with liver injury, 4 were noted to have an increase of at least one log of serum HCV-RNA level during anti-TB treatment, compared to their pre-treatment baselines. This analysis was performed if these 4 patients were attributed to HCV-exacerbation rather than drug-related, and re-allocated to the absent drug-related liver injury group.

\*\* P = 0.0199, O.R. (95% C.I.) = 2.64 (1.18-5.89).

Interpretation: HCV carriers still had higher incidence of anti-TB drug-related liver injury than non-carriers, after re-allocating 4 patients with HCV reactivation to no drug-related liver injury group.

### Result 5.

Outcome of 20 HCV carriers with liver injury

1. 12 patients continued anti-treatment without events.
2. Anti-tuberculosis drugs were successfully re-introduced after serum aminotransferase and bilirubin levels returned to less than twice the upper limit of normal value in the other 8 HCV carriers.

## Conclusions

1. Chronic hepatitis C carriers have higher risk of anti-tuberculosis-related liver injury than non-carriers, especially in those with detectable pre-treatment serum HCV-RNA.
2. Although chronic hepatitis C infection is a risk factor of hepatotoxicity, all HCV carriers can tolerate the whole anti-tuberculosis treatment course, either with continuous therapy, or with re-administration of anti-tuberculosis drugs after subsidence of liver biochemical tests, in this study.