

# Mefenamic Acid 導致罕見的肝細胞混合膽汁鬱積性 肝炎及史蒂文生強生症候群：一病例報告

張仁鴻<sup>1</sup> 郭樂明<sup>2</sup> 賴豐傑<sup>3</sup> 陳勝咸<sup>4</sup> 孫啓書<sup>2</sup>  
莊世松<sup>5</sup> 張聖宗<sup>5</sup> 王建楠<sup>1</sup>

奇美醫學中心 <sup>1</sup>家庭醫學科 <sup>2</sup>胃腸內科 <sup>3</sup>皮膚科 <sup>4</sup>婦產科 <sup>5</sup>病理科

## 摘要

非類固醇抗發炎藥物 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是一種很常用來解熱鎮痛抗發炎的藥物。過去的文獻裡, 鮮少有提到fenamates類NSAIDs (例如: mefenamic acid) 引起慢性肝細胞混合膽汁鬱積性肝炎合併史蒂文生強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)的記載。NSAIDs引起嚴重的藥物導致肝臟損傷 (drug-induced liver injury, DILI) 發生率不高。SJS是一種不常見但卻是急性且可能致命的皮膚黏膜疾病, 大部分均因藥物所引起, 包括NSAIDs。我們報告一個mefenamic acid導致SJS合併肝功能異常長達十一個月的慢性肝細胞混合膽汁鬱積性肝炎之罕見病例, 同時藉由回顧文獻來探討引起這個現象的病理機轉、NSAIDs與DILI和SJS兩者的關係、治療以及藥物基因體學 (pharmacogenomics) 的相關研究。

關鍵詞：藥物導致的肝臟損傷(Drug-induced liver injury)  
膽汁鬱積性肝炎(Cholestatic hepatitis)  
史蒂文生強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)  
Mefenamic acid

## 前言

非類固醇抗發炎藥物 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是一種很常用來解熱鎮痛抗發炎的藥物。Mefenamic acid是屬於fenamates類的NSAIDs<sup>1</sup>。服用這個藥物後, 約25%的病人會發生腹瀉等腸胃副作用<sup>1</sup>, 約5%病患會發生可逆性肝轉胺酶上升<sup>1</sup>, 但卻很少出現慢性肝臟病變, 同時發生史蒂文生強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)皮膚黏膜表現的機率更是低。目前文獻提到mefenamic acid導致膽汁鬱積性肝炎和SJS的相關記載只有兩例<sup>2,3</sup>。因此, 我們

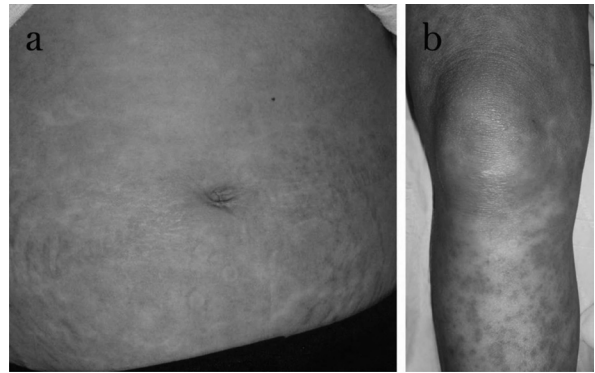
報告一位42歲病患因使用mefenamic acid七天後出現SJS合併長達十一個月的肝細胞混合膽汁鬱積性肝炎的不尋常副作用。

## 病例報告

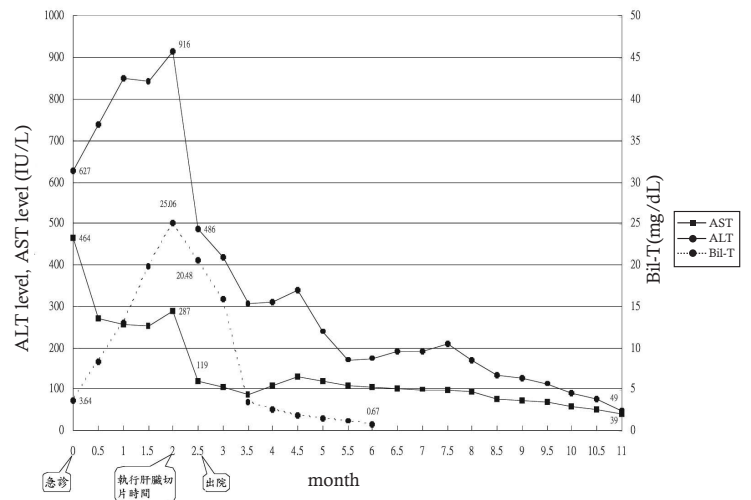
一位42歲男性, 過去沒有慢性疾病史、沒有肝炎或肝臟相關疾病史、平常沒有喝酒或使用藥物的病史、沒有藥物過敏史, 發病近期內也沒有到國內外的旅遊史。病患發病當年曾參加全民健康保險成人預防保健服務, 得知無肝轉胺酶 (aminotransferase) 異常的情形。病

患至醫院急診就診前一週，曾因有頭痛、倦怠、肌肉酸痛的症狀到診所求治。診所醫師處方mefenamic acid 250 mg 每日三次和aluminum hydroxide 324 mg 每日三次。病患按時服用完後的第七天，開始發現有噁心、食慾變差、右上腹痛、發燒、皮膚癢及皮膚疹的現象，因此到醫院急診求治。

在急診時，該名病患生命徵象如下：體溫：38.3 °C，血壓：109/68 mmHg，心跳速率：每分鐘70次，呼吸速度：每分鐘20次。在理學檢查部分，除了雙眼結膜充血、鞏膜略呈黃疸及角膜糜爛(corneal erosion)、嘴唇潰瘍、頰黏膜紅腫及右上腹壓痛以外，皮膚亦可發現在臉、軀幹和四肢有擴散性紅斑丘疹及水泡（表皮剝離占百分之八皮膚體表面積），以及黃疸色樣的皮膚(yellowish discolorization, 圖一)，其他理學檢查及神經精神檢查並無異常(包含沒有肝脾腫大、無可觸摸到的腹部腫塊以及無shifting dullness)。在血液檢查方面：白血球， $4.8 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L(Reference Range, 以下簡稱RR: 3400-9100 cells/ $\mu$ L)；嗜伊紅性白血球，0.9%(RR: 0-4%)；血色素，16.1 g/dL(RR: 13.5-17 g/dL)；血小板， $1.08 \times 10^5$  platelets/ $\mu$ L(RR:  $1.5-4.0 \times 10^5$  platelets/ $\mu$ L)。生化檢查方面：血清尿素氮，8 mg/dL(RR: 6-22 mg/dL)；肌酸酐，0.9 mg/dL(RR: 1.6-1.3 mg/dL)；麩氨酸丙酮酸轉胺酶(alanine aminotransferase, ALT), 627 IU/L(RR: 10-50 IU/L)；麩氨酸草酸轉胺酶(aspartate aminotransferase, AST), 464 IU/L(RR: 10-50 IU/L)；總膽紅素，3.64 mg/dL(RR: 0.2-1.2 mg/dL) (以上ALT、AST及總膽紅素數值，如圖二所示)；直接膽紅素，3.27 mg/dL(RR: 0-0.4 mg/dL)；鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase, AP), 455 IU/L(RR: 66-220 IU/L)； $\gamma$ -麥胺基轉化酶(gamma-glutamyl transpeptidase, rGT), 353.7 IU/L(RR: 4-63 IU/L)；白蛋白，3.3 g/dL(RR: 3.8-5.3 g/dL)；prothrombin time(PT), 20.0 秒(RR: 10.0-13.0秒)；PT control, 11.3 秒；PT INR, 1.8。血液及尿液培養、anti-HAV IgM, HBs Ag, anti-HBc IgM和anti-HCV IgG，單純疱疹病毒(herpes simplex virus)type1和type 2 IgM抗體，巨



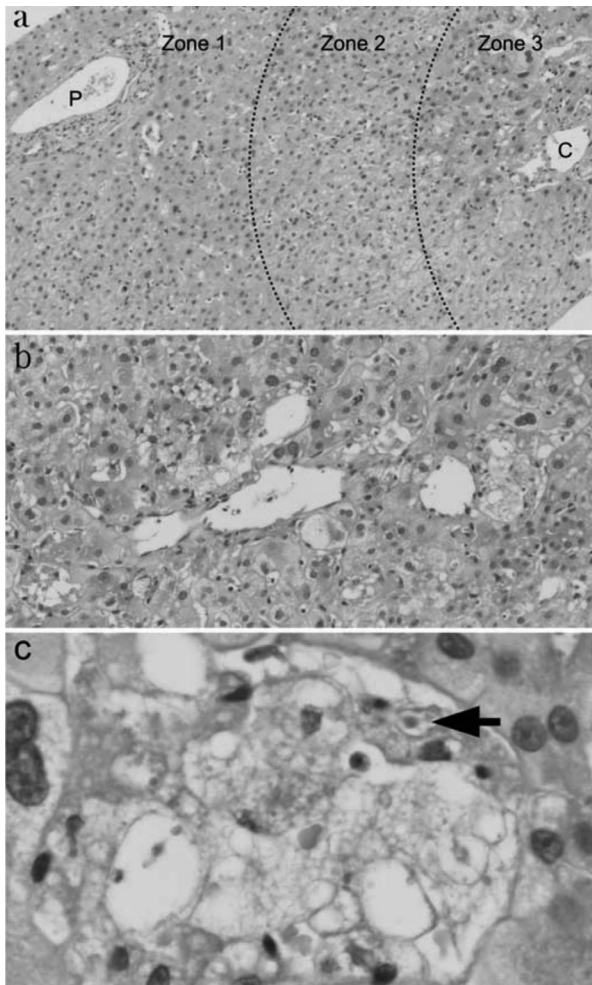
圖一：軀幹部 (a)及腿部 (b)擴散性紅斑丘疹、水泡以及黃疸色的皮膚。



圖二：追蹤十一個月ALT和AST以及追蹤六個月總膽紅素的變化；Bil-T：總膽紅素。

細胞病毒(cytomegalovirus) IgM抗體，Epstein-Barr virus IgM抗體及抗核抗體皆呈現陰性反應。腹部超音波檢查顯示輕微脂肪肝、正常肝臟大小、肝表面平滑以及正常膽囊和膽道。皮膚黏膜病變經會診皮膚科醫師後診斷為SJS，眼睛病變亦會診眼科醫師後診斷為SJS合併角膜結膜炎。

在住院後，除了禁用NSAIDs，並立即給予每八小時靜脈注射hydrocortisone 100 mg及持續兩週靜脈輸液的支持性治療。因皮膚病灶逐漸改善（除了黃疸色樣的皮膚以外），於住院後第20天將注射類固醇改為口服prednisolone 30



圖三：肝臟切片H&E染色

- (a). 肝中心小葉有膽汁鬱積，肝門脈區和肝竇狀血管周圍有局部肝細胞壞死及淋巴球浸潤 (40x)。P：肝門靜脈；C：中央靜脈；
- (b). 肝中心小葉(zone 3)局部肝細胞壞死及淋巴球浸潤 (200 x)。
- (c). 肝細胞內有膽色素沈積伴隨肝細胞退化性病變 (400 x, 如箭頭標示處)。

mg/天。住院期間，病患持續有噁心、食慾差、黃疸及右上腹不適的現象，住院後第57天肝功能檢查仍然持續惡化(ALT, 916 IU/L; AST, 287 IU/L; 總膽紅素, 25.06 mg/dL, 圖二)。除了增加口服prednisolone劑量(由每日30 mg改成40 mg)及增加利膽及肝臟保護劑ursodeoxycholic acid (UDCA) 每日600 mg，在住院後第59天執行肝臟病理切片，顯示膽汁鬱積性肝炎，並在肝門脈區、肝竇狀血管周圍及肝中心小葉(zone 3)有局部肝細胞壞死及淋巴球浸潤(圖三)。

在住院後第75天，追蹤肝功能檢查顯示ALT, 486 IU/L; AST, 119 IU/L; 總膽紅素, 20.48 mg/dL (圖二)。同時追蹤PT為10.5秒及anti-HCV IgG仍為陰性。由於肝功能生化檢查及臨床症狀都有逐漸進步，病患除了黃疸外，食慾以及一般身體狀態皆恢復正常，病患於此時辦理出院並安排門診追蹤檢查。在門診追蹤時，除了將口服prednisolone劑量逐漸減量並持續服用至出院後第90天就停藥，亦每兩週安排肝功能生化檢查(追蹤數值如圖二所示)。該病患的總膽紅素值在出院後105天逐漸回復正常(0.67 mg/dL, 圖二)、皮膚黃疸亦逐漸消失，肝轉胺酶值也在出院後260天逐漸回復正常(ALT, 49 IU/L; AST, 39 IU/L, 圖二)。我們亦衛教病患將來需避免服用mefenamic acid這個藥物。

## 討論

根據目前文獻記載，服用mefenamic acid後，發生肝臟損傷又合併SJS的病例不多<sup>2,3</sup>，特別是SJS合併長達十一個月之久的慢性肝炎少有記載。我們所報告的這個病例，是根據病患過去沒有肝功能異常及沒有肝膽疾病病史，在服用mefenamic acid七天後出現肝炎症狀(包含噁心、食慾變差和右上腹痛等)、SJS的症狀(包含發燒、全身多型性紅斑、水泡以及侵犯眼角膜和口腔黏膜等皮膚黏膜病變)和長達十一個月之久的肝功能異常(圖二)。我們檢測病毒性肝炎A、B、C、單純疱疹病毒type 1和type 2 IgM、巨細胞病毒IgM、Epstein-Barr virus IgM及抗核抗體均無反應，並排除酒精及其他藥物引起的肝功能異常。肝臟病理切片經病理科醫師診斷為膽汁鬱積性肝炎(圖三)。在停止服用這個藥物及適當治療後，臨床症狀及肝功能生化檢查都逐漸恢復正常。以上的臨床症狀及病程皆符合Navarro等人所描述藥物導致肝臟損傷的要點<sup>4</sup>，使我們有足夠的理由相信引起嚴重肝炎及SJS是由mefenamic acid所引起的。

膽汁鬱積性肝炎是一種結合性高膽紅素血症，不但會使血中rGT上升，也會使AP值上升<sup>5</sup>。急性膽汁鬱積性肝炎通常是很嚴重而且偶爾會和SJS有關<sup>6</sup>。這些結合性高膽紅素血症、AP值



上升、rGT上升和出現SJS等現象都和這位病患的臨床表現相符合。在這個病患肝功能持續惡化時（圖二），執行肝臟切片可以幫助診斷和評估病程<sup>7</sup>。膽汁鬱積性肝炎也是一種常見的藥物導致肝臟損傷（drug-induced liver injury, DILI）<sup>8</sup>。DILI可分為 "肝細胞型"、"膽汁鬱積型" 以及合併肝細胞型和膽汁鬱積型的 "混合型" 等三種變化<sup>9</sup>。肝細胞損傷型的特徵是血清轉胺酶上升及肝切片呈現肝細胞壞死，膽汁鬱積型的特徵是血清膽紅素上升和鹼性磷酸酶上升及肝臟切片呈現膽汁鬱積，混合型則是綜合以上兩型的變化<sup>10</sup>。根據學界共識，計算R值來檢測肝臟傷害之型態為一相當可靠之方法<sup>9</sup>。本病例發病初期R值為  $(627 \div 50) / (455 \div 220) = 6.06$ （R值 $\geq 5$ ），屬於肝細胞型DILI。然而病患在疾病中後期，總膽紅素異常升高且長時間持續，病理切片亦顯示膽汁鬱積性肝炎，應也有膽汁鬱積型DILI之成分，故我們認為這位病患是屬於肝細胞混合膽汁鬱積性肝炎。慢性膽汁鬱積大多起因於先前的急性膽汁鬱積性肝炎<sup>11</sup>，慢性DILI是指肝功能生化異常持續三個月以上<sup>9</sup>。這位病患的總膽紅素值異常長達六個月及肝轉胺酶異常長達十一個月（圖二），也符合急性膽汁鬱積演變為慢性膽汁鬱積的表現。

Tolman指出服用NSAIDs發生嚴重DILI的發生率小於1%<sup>12</sup>。Lanza等曾報告68,028位因服用NSAIDs而出現有症狀肝功能異常的粗發生率是37/100,000人年，其中過去六個月內曾服過NSAIDs出現有症狀肝功能異常的粗發生率是51/100,000人年<sup>13</sup>。在所有NSAIDs中，最常發生DILI就是Aspirin、diclofenac和sulindac這三種藥物<sup>14</sup>。Aspirin是一種 "直接型肝毒性藥物"，Bjorkman指出Aspirin引起肝臟傷害與劑量及血中濃度有關、不呈現黃疸、致死率較低及停藥後就可緩解<sup>14</sup>。Diclofenac是屬於 "體質特異性代謝性肝毒性（idiosyncratic metabolic toxicity）" 藥物，這可能因為藥物在體內沒有正常代謝，使得毒性代謝物的累積並鍵結到細胞蛋白質上導致細胞壞死<sup>15</sup>，臨床表現是服用後肝轉胺酶值上升但沒有過敏症狀<sup>14,15</sup>。Aithal等曾經報告44個

經肝臟病理切片診斷DILI的病患，超過50%病患因服用抗生素或NSAIDs所導致，其中因服用NSAIDs導致急性和慢性肝炎的藥物以diclofenac最多<sup>16</sup>。Sulindac是屬於 "免疫體質特異性反應肝毒性（idiosyncratic immunologic toxicity）" 藥物<sup>17</sup>，這種肝毒性反應多伴隨有發燒和皮膚疹的嚴重過敏表現<sup>14</sup>。我們報告這個病患的表現與 "免疫體質特異性反應肝毒性" 較相近（包含肝細胞壞死、發燒和皮膚黏膜病變等過敏反應）。

Steenbergen等曾報告NSAIDs導致肝損傷的病理機轉和免疫體質特異性有關<sup>17</sup>。這種免疫體質特異性反應是靠活性代謝物或藥物蛋白產物（即adduct）來當作抗原<sup>18</sup>。藥物過敏反應以來自肝臟或皮膚生成的反應性藥物代謝物來做為媒介<sup>19</sup>。這些代謝物除了有細胞毒性外，也會產生壓力訊號來增加淋巴球活性進而導致目標細胞（肝、膽道或皮膚細胞）損傷<sup>19</sup>。這種免疫媒介的破壞和隨後膽管上皮內襯的剝落會造成膽道阻塞<sup>3</sup>，藥物引起膽管和膽小管損傷也進一步造成了膽汁鬱積性肝炎。免疫體質特異性反應導致DILI是一種非預期性和與劑量無關的肝細胞毒性反應<sup>8</sup>，且在發病前1至5週就已服用過這個藥物<sup>17</sup>。這也和我們所報告這個病患在發病前7天就服用過mefenamic acid相符合。

有關分子機轉方面，膽汁鬱積是起因於膽酸的分泌缺陷，這個分泌缺陷是繼發於肝竇狀血管吸收缺陷及經肝細胞運輸和分泌缺陷所造成的<sup>20</sup>，膽汁鬱積也可能因所分泌的膽酸從肝細胞緊密連結蛋白（tight junctions）中漏出<sup>20</sup>。膽汁鬱積性肝炎可起因於肝細胞運輸系統對膽鹽和非膽鹽物質（例如：膽紅素）的減量調節，這種調節是藉由非感染性刺激（例如：藥物或荷爾蒙）來活化發炎性細胞激素而產生作用<sup>8</sup>。

SJS是一種罕見（發生率每百萬只有1.2-6人年<sup>21</sup>）但卻是很嚴重的皮膚黏膜疾病。死亡率約1-5%<sup>21</sup>。在成人，引起這種疾病最常見的原因是藥物，通常發生於服藥後的7-21天<sup>21</sup>。引起SJS的常見藥物，包含降尿酸藥（特別是allopurinol）、抗生素（sulfonamides最常見）、抗精神病藥及抗癲癇藥（carbamazepine及phenytoin較常見），

NSAIDs則以piroxicam, sulindac, diclofenic較常見<sup>21</sup>。SJS的皮膚黏膜表皮剝離小於10%體表面積（正如我們所報告的病患，皮膚表皮剝離約占8%的皮膚體表面積），表皮剝離占10%到30%體表面積要懷疑SJS和毒性表皮壞死（toxic epidermal necrolysis, TEN）兩者重疊，若表皮剝離大於30%體表面積要懷疑TEN<sup>21</sup>。皮膚表皮剝離大於10%體表面積建議轉到加護病房治療<sup>21</sup>。

UDCA有助於恢復膽汁分泌的功能和改善膽汁鬱積<sup>8,22</sup>，皮質類固醇對治療SJS有幫助且會改善SJS的預後<sup>3,23</sup>，類固醇還可加強UDCA的上述作用和改善肝功能生化指數<sup>8</sup>。雖然類固醇對DILI和SJS的病患還不是標準治療，但它對治療過敏反應的病人仍是很重要的藥物<sup>21,24</sup>。靜脈注射免疫球蛋白建議用在嚴重SJS或TEN病人，成人劑量為每公斤2 gm<sup>25</sup>。停止使用引起DILI及SJS的藥物是很重要的工作，Aithal等指出曾經發生DILI的病患，若繼續給予這個藥物，有很高的危險性會發生持續性肝臟損傷<sup>16</sup>。我們報告的這個病患，SJS在給予皮質類固醇、支持性治療和適當皮膚黏膜傷口照護後在住院20天得到緩解。總膽紅素值在住院後六個月和ALT值在住院後十一個月逐漸恢復正常（圖二），也就是停止使用mefenamic acid及給予皮質類固醇和UDCA後，膽汁鬱積性肝炎獲得緩解和良好的復原。

目前的研究發現SJS是透過主要組織相容複合物(Major Histocompatibility Complex, MHC)class I 限制性的表現，使白血球毒殺細胞引發特定藥物過敏反應<sup>26,27</sup>。某些個體帶有特定的人類白血球抗原分子（Human Leukocyte Antigens, HLA）可能會將一些藥物或其代謝物當成外來抗原呈現給T細胞受器辨識，因此啟動藥物過敏的免疫反應<sup>26,28</sup>。近年來的研究也發現某些導致過敏的藥物或其代謝物誘發白血球毒殺細胞活化現象與HLA-B對偶基因有強烈相關性(例如HLA-B 1502與carbamazepine-SJS, HLA-B 5801與 allopurinol-SJS)<sup>26-28</sup>。這些基因的關聯性具有藥物特異性，臨床表現特異性及種族特異性<sup>28</sup>。因此推論HLA在人種的多變可能是決定哪

些人吃某些特定的藥易引起嚴重過敏反應<sup>26-28</sup>。我們報告這個病例除了希望提供臨床醫師一些參考外，往後研究期望朝向人類或動物的藥物基因體學來觀察mefenamic acid是否會增加慢性肝細胞混合膽汁鬱積性肝炎和SJS的發生。

## 參考文獻

- Burke A, Smyth EM, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents; pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill 2006; 697.
- Chan JCN, Lai FM, Critchley AJHJ. A case of Stevens-Johnson syndrome, cholestatic hepatitis and haemolytic anaemia associated with use of mefenamic acid. Drug Safety 1991; 6: 230-4.
- Morelli MS, O'Brien FX. Stevens-Johnson syndrome and cholestatic hepatitis. Dig Dis Sci 2001; 46: 2385-8.
- Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006; 354: 731.
- 鐘詩楓、黃洽鑽、黃疸、劉文俊。家庭醫師臨床手冊。二版。台北：台灣家庭醫學醫學會，2006；145-52。
- Srivastava M, Perez AA, Jonas MM. Drug-associated acute-onset vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndromes in a child. Gastroenterology 1998; 115: 743-6.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344: 495-500.
- Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation-induced cholestasis. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 946-59.
- Benichou C. Criteria for drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol 1990; 11: 272-6.
- Larson AM. Drugs and the liver: Patterns of drug-induced liver injury. In: Rose BD, eds. Waltham MA: UpToDate 2009. Available at [http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=hep\\_dis/13565&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=hep_dis/13565&selectedTitle=1~150&source=search_result).
- Teoh NC, Farrell GC. Liver disease caused by drugs. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006; 1838.
- Tolman KG. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. Paper presented at: The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Conference: Non-Narcotic Analgesics: Renal and GI Considerations 1997; Bethesda, Md.
- Lanza LL, Walker AM, Bortchinak EA, Gause DO, Dreyer NA. Incidence of symptomatic liver function abnormalities in a cohort of NSAID users. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1995; 4: 231-7.
- Bjorkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. Am J Med 1998; 105: 17S-21S.
- Larson AM. Drugs and the liver: Metabolism and

- mechanisms of injury. In: Rose BD, eds. Waltham MA: UpToDate 2009. Available at [http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=hep\\_dis/12782-&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=hep_dis/12782-&selectedTitle=1~150&source=search_result).
16. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999; 44: 731-5.
  17. Steenbergen VW, Peeters P, Bondt DJ, et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998; 29: 135-41.
  18. Pessayre D. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23(Suppl 1): 16-24.
  19. Nori S, Nebesio C, Brashear R, Travers JB. Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with toxic epidermal necrolysis and fulminant hepatic failure. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1537-8.
  20. Zimmerman HJ, Lewis JH. Drug-induced cholestasis. *Med Toxicol* 1987; 2: 112-60.
  21. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Jean LB, Joseph LJ, Ronald PR, eds. *Dermatology*. 2nd ed. St. Louis, Mo.: Mosby/Elsevier 2008; 291-300.
  22. Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 307-13.
  23. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 101-5.
  24. Giannattasio A, D'Ambrosi M, Volpicelli M, Iorio R. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1196-9.
  25. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 543-9.
  26. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486.
  27. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nature Medicine* 2008; 14: 1343-50.
  28. 洪舜郁。藥物過敏和人類白血球抗原基因型的關聯性。 *藥理簡訊* 2007; 20。 Available at [http://www.pharmacology.org.tw/periodical\\_read\\_para4.php?number=63](http://www.pharmacology.org.tw/periodical_read_para4.php?number=63).

## Mefenamic Acid Induce Mixed type Hepatocellular-Cholestatic Hepatitis and Stevens-Johnson Syndrome: Report of A Case

Jen-Hung Chang<sup>1</sup>, Lok-Beng Koay<sup>2</sup>, Feng-Jie Lai<sup>3</sup>, Sheng-Hsien Chen<sup>4</sup>, Chi-Shu Sun<sup>2</sup>,  
Shih-Sung Chuang<sup>5</sup>, Sheng-Tsung Chang<sup>5</sup>, and Jian-Nan Wang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Departments of Family Medicine,* <sup>2</sup>*Gastroenterology,* <sup>3</sup>*Dermatology,*   
<sup>4</sup>*Obstetrics and Gynecology, and* <sup>5</sup>*Pathology, Chi Mei Medical Center*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is frequently available for pain relief, antipyretic and antiinflammation. The fenamate class of NSAIDs, like mefenamic acid, inducing mixed type hepatocellular-cholestatic hepatitis and Stevens-Johnson syndrome (SJS) was rarely mentioned in the previous papers. The incidence of serious NSAIDs-induced liver injury was not high. SJS is an uncommon but an acute fatal cutaneous mucosal disease that was often induced by medicine, such as NSAIDs. We herein report a 42-year-old man with mefenamic acid-induced chronic mixed type hepatocellular-cholestatic hepatitis presented abnormality of liver function for eleven months, and SJS. We also briefly reviewed the literature associated with its pathogenesis, the relationship of NSAIDs with drug-induced liver injury and SJS, its treatment, and further discussed the pharmacogenomicology of disease. (*J Intern Med Taiwan* 2010; 21: 66-71)