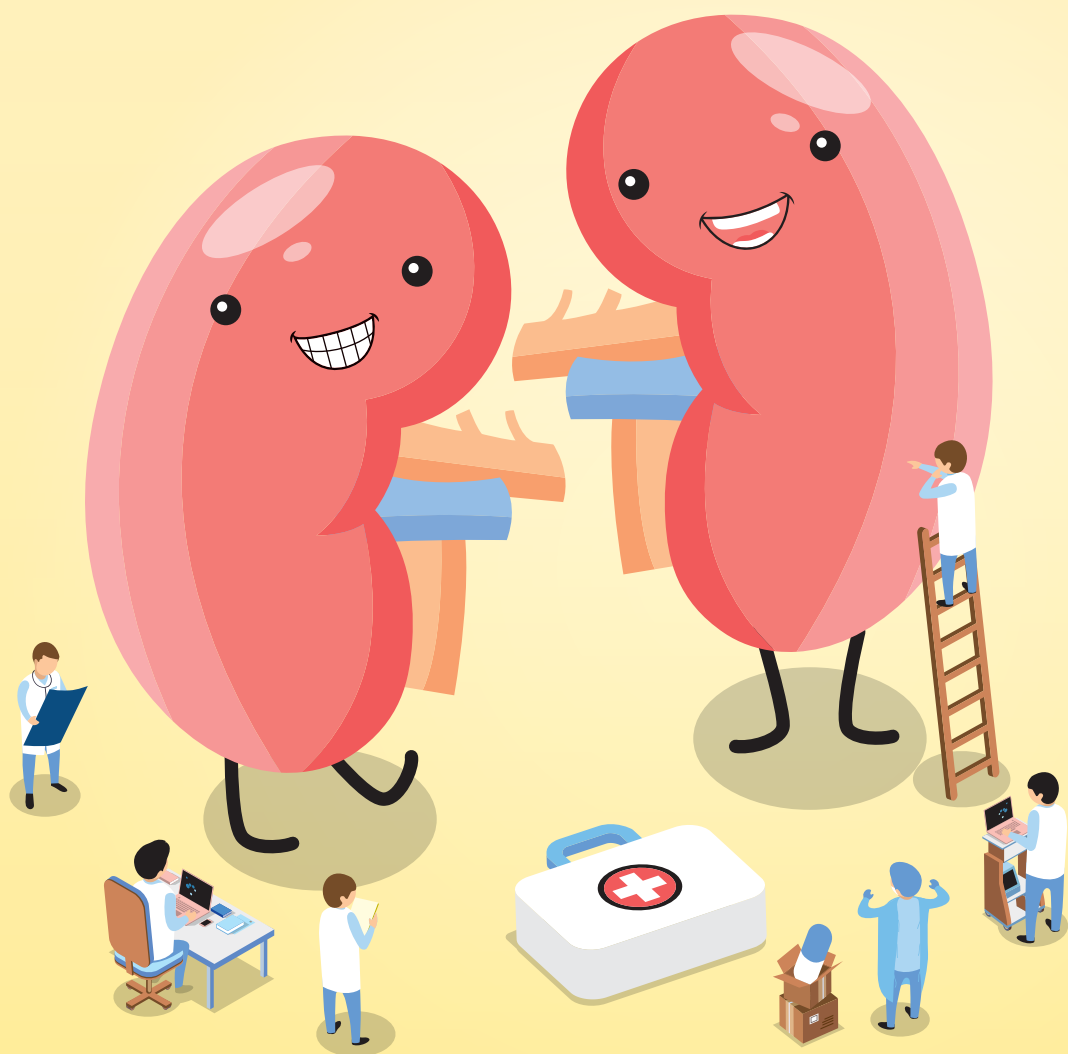


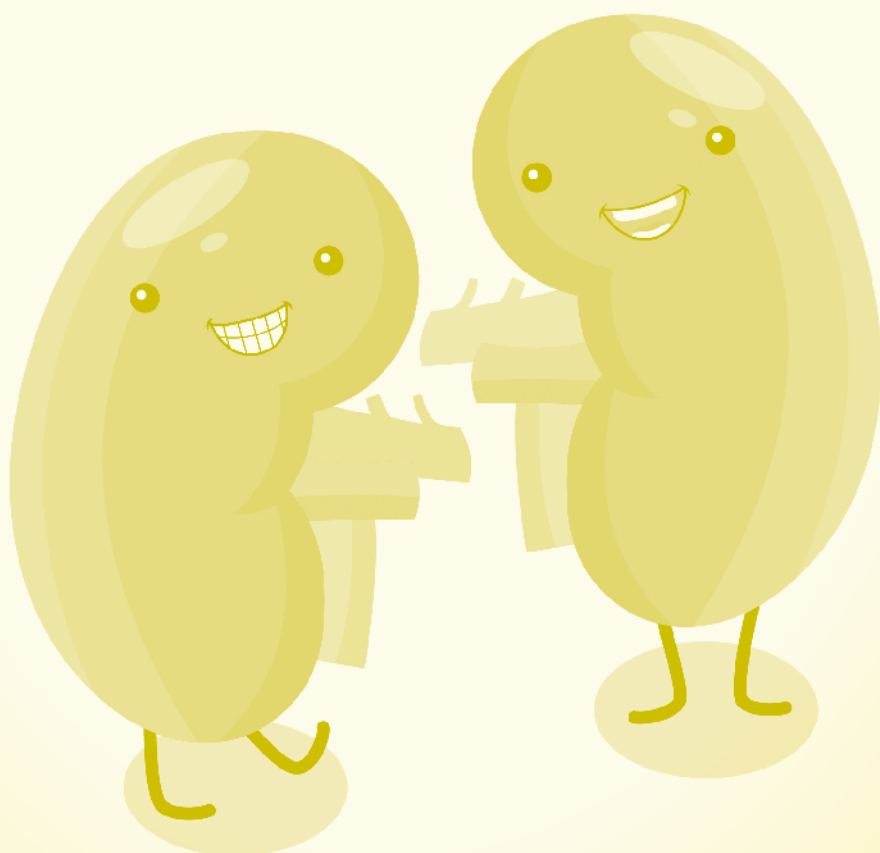
# 避免腎損傷 用藥安全手冊

Manual of Renal Injury Prevention  
and Drug Safety



# 避免腎損傷 用藥安全手冊

Manual of Renal Injury Prevention  
and Drug Safety





## 衛生福利部部長 序言

知名醫學期刊《刺胳針》（Lancet）2017 年公布「全球健康照顧可近性與品質評比結果」，台灣總排名居全球第 45 名，在慢性腎臟病照護領域只獲得 50 分。台灣腎臟醫學會也在很快的時間，提出相關研究報告給刺胳針期刊，澄清了台灣的現況。但，對於腎臟病照顧及避免腎損傷，仍是政府刻不容緩的責任。依美國腎臟登錄系統（USRDS）2017 年報統計，我國末期腎病之發生率為每百萬人口 476 人，盛行率為每百萬人口 3,317 人，這些數字與其他先進國家比起來都相對高。這些數字一方面顯示我們因為有全民健康保險，讓病人可以獲得可近性的透析服務，但是另一方面也顯示我國腎臟病人還是持續增加中。

腎臟病的增加與人口老化有密切關係，除此之外，三高（高血壓、高血糖、高血脂）控制不好、服用來路不明藥物及不健康生活型態（菸酒、不健康飲食、缺乏運動）都加速了腎臟的損傷。國人有吃西藥會「敗腎」的錯誤觀念，對於三高服藥遵從性不足，以致疾病惡化進一步傷害了寶貴的腎臟。衛福部國民健康署調查顯示，台灣有高達 7 成 5 民衆缺乏正確用藥觀念，甚至有 5 成 6 的民衆竟認為按時吃糖尿病、高血壓等三高藥物會「傷害腎臟」、「敗腎」，轉而迷信偏方、草藥、祖傳秘方、來路不明藥品及保健食品來強身，毒上加毒，反而惡化腎臟功能。

腎臟是人體的洗衣機，保護腎臟要從健康生活做起，並且透過國家提供從 40 歲之後的健康檢查，定期檢視自己的健康狀況，有三高的民衆也不要輕忽服藥的重要性。在使用藥物上過猶不及都對身體產生副作用，不要聽信來路不明的偏方，正確使用藥物（包括中、西藥）是保護腎臟的重要法門。國家衛生研究院出版這本「避免腎損傷用藥安全手冊」，對於一般民衆及醫護人員都是護腎寶典。手冊深入淺出，先將目前用藥管理機制、中藥管理規範及中西藥交互作用通報機制簡短說明，與一般藥典對於藥物經腎臟代謝的艱澀描述不同。更分門別類的說明藥物臨床使用狀況及機轉，並就腎損傷的機率、機制、高危險群、臨床表現及預後做簡潔扼要的描述，可幫助民衆及醫護人員快速瞭解藥物的作用及對腎損傷的影響，是相當實用的一本工具書。

我一向鼓勵同仁「面對問題；處理問題」，面對因為高齡化所帶來的健康問題，我們應該積極任事，產官學民合作一起為民衆健康把關。每走一小步都是到達目標的過程，這本手冊就是一個合作的好例子，集結了大家的智慧，應用了健康識能的精神，讓使用者可以看到、知道並且用到，期待因為有您：全民健康「腎」利！

衛生福利部部長

陳時中

## 財團法人國家衛生研究院院長 序言

慢性腎臟病之用藥安全為目前國家重要議題之一，在高齡化的衝擊之下，臺灣末期腎臟病發生率快速攀升，使健保醫療資源負擔及社會照護成本加劇。為達成整體提升腎臟病防治與照護品質，故需仰賴跨領域之整合以研擬相關政策方案。

有感於慢性腎臟病之重要性，本院過去幾年一直積極與衛生福利部相關單位進行合作，並促進國內健康政策研究合作網絡，扮演國家醫療衛生政策的「智庫」的角色。

因慢性腎臟病是由多重因子共同影響而形成，醫療處置及藥物使用的不當有可能造成腎臟急性或慢性的損傷，也是影響末期腎病形成因素之一。因此，了解用藥對腎臟的影響，及如何協助民衆安全使用藥物、避免腎臟損傷等是十分重要的議題。本院於 2015 年邀集政府相關行政執行單位、國內相關專家學者及非政府組織代表組成指導委員會，針對藥物引起之腎臟損傷、中、西藥品安全性與管理之相關議題，召開專家會議進行研析討論，並研訂「避免腎損傷用藥安全手冊」，以傳達並教育民衆正確用藥觀念及重要性，並供衛生福利主管機關、相關單位作為制定政策之參考。

感謝各界共襄盛舉參與「避免腎損傷用藥安全手冊—相關權益會議」之討論，提供許多寶貴意見，更感謝本團隊專家學者鼎力支持，協助手冊之撰寫及審查，完成編撰避免腎損傷用藥安全手冊。期望本手冊之付梓，能提供各界運用之外，更能提供政府相關部門做為擬定用藥安全相關策略之參考，集群體之力，為臺灣腎臟病防治有所貢獻。

財團法人國家衛生研究院 院長

梁廣義



## 衛生福利部中央健康保險署署長 序言

### 腎臟病防治需採全方位策略

鑑於國內罹患慢性腎臟病的人口逐年增加，為提升臨床照護品質及加強慢性腎臟病防治，國家衛生研究院出版「避免腎損傷用藥安全手冊」，作為第一線醫護人員臨床照護及民眾預防腎損傷之參考，尤為必要，個人對於國衛院如此用心召集國內醫界菁英，聚大家的心血結晶，積極推動國人之腎臟病防治，深表敬意。

個人行醫近四十載，其中絕大部分時間從事腎臟移植臨床與研究工作，因此接觸到無數腎病患者，更能感受切身之痛，其中不乏因未經醫藥專業人士指導，濫用止痛藥或誤吃來路不明之中草藥而造成腎臟損傷，等到腎功能嚴重下降，已後悔莫及，甚至又再尋求偏方，加速尿毒症的惡化，導致提早步入洗腎之途，實在令人扼腕。

國內的洗腎醫療及服務品質，一向是許多腎臟科醫師所自豪的，問題是，知名醫學期刊「刺絡針」（The Lancet）2017 年 5 月公布全球健康照顧可近性與品質評比結果，台灣在名列 A 段班的 75 個國家中排名第 45 名，輸給鄰近的日本、南韓，其中排名較差的慢性病照顧是腎臟病與糖尿病，國內醫界為之譁然。個人身為健保署署長，不禁感到心痛，畢竟健保一年花超過 600 億元照顧尿毒症患者，卻在國際的評比出現這樣的結果，我們必須正視這個問題，才能避免健保花大錢照顧腎臟病患卻未能提高患者的存活率及生活品質。

隨著人口老化，加上末期糖尿病常併發腎衰竭，台灣的尿毒症患者近年來呈直線上升趨勢，從健保開辦之初，全台洗腎病人只有 3 萬人上下，如今已突破 8 萬大關，其所衍生的醫療費用對健保財務支出的負荷，是政府不得不面對的現實。

個人認為，要解決上述的難題只有兩個途徑，一是延緩腎臟病的進程，一是提供腎臟移植的機會。針對前者，健保署從 2006 年起分別針對初期腎臟病及末期腎臟病人照護與衛教計畫，鼓勵醫療院所以病人為中心，提供患者持續性的追蹤治療，這些年來雖初具成效，但顯然需要再加把勁。至於後者，從去年元月起，健保署鼓勵腎臟科醫師積極幫病人衛教及勸說家屬進行活體腎臟捐贈，只要病人同意接受移植，給付「照護團隊獎勵費用」5 萬點，盼能鼓勵醫護團隊加強腎臟移植之解說，讓病患者早日脫離洗腎之苦。

事實上，內科聖經 Harrison 教科書早已說明，換腎能讓尿毒症病人重獲新生，既可有效提升病人生活品質，又能延長存活率。根據健保署收集 1998 年至 2015 年間 4,000 多名換腎病人及 16 萬名洗腎病人的存活率分析，前者 5 年的存活率維持在 9 成，後者存活率僅有 5 成 6，如果將觀察時間拉長，換腎病人的存活率在 10 年後存活率仍在 7 成 5，但洗腎病人則勉強維持在 3 成。由此顯示，洗腎的平均存活率幾乎不到換腎的一半，如果能讓更多的洗腎病人有換腎機會，對其個人及家庭而言，更是命運的轉捩點。

由此可見，對於國人的慢性腎臟疾病，既要加強預防，也要加強治療，如此才能標本兼治，以制高點進行全方位的防治策略，才是民衆之福。謹以此文獻給曾經為腎病所苦的病人。

衛生福利部中央健康保險署 署長  
財團法人器官捐贈移植登錄中心 董事長  
成大醫學院外科 教授

李伯璋



## 台灣腎臟醫學會名譽理事長 序言

台灣末期腎臟病人之發生率及盛行率在全世界而言均屬較高者，且台灣末期腎臟病人耗用的醫療資源也相對較高。近十年來，台灣慢性腎臟病防治工作的成功推展，也使得末期腎臟病人發生率之增加有趨緩趨勢，而造成末期腎臟病主要原因的糖尿病、腎絲球腎炎、高血壓及間質性腎炎等，近年來在治療上也都有極大的進展，直接或間接的對於末期腎臟病的防治也有些正面效應。

藥物造成的急慢性腎損傷也是造成末期腎臟病的主要原因之一，近年來雖經醫藥界同仁努力宣導，問題還是經常發生。腎臟是體內藥物的主要排泄器官，腎內高濃度的各種藥物可能造成腎損傷，而各種急慢性腎疾病也可能降低藥物的排泄量而導致藥物蓄積體內，造成腎臟本身或其他器官組織的傷害，所以藥物與腎損傷有極密切的關係。

由於藥物仍是現今治療疾病的最大利器，如何正確使用以達到最大功效並避免發生腎臟損傷變成一件重要課題。國家衛生研究院群體健康科學研究所熊昭所長及台大醫院吳寬墩教授率領所屬團隊花費極多的時間撰寫整理，再加上許多先進的後續努力，完成這本避免腎損傷用藥安全手冊，對於台灣醫藥學界實為一大貢獻，在此致上個人最大的謝意。

台灣腎臟醫學會名譽 理事長

## 台灣腎臟醫學會理事長 序言

腎臟是人體的過濾器，負責過濾水分、廢物與電解質，形成尿液排出，調節酸鹼度，維持平衡。此外，腎臟能分泌腎素調控血壓，分泌紅血球生成素製造紅血球，活化維生素 D 維持骨密度。腎臟也是排除大多數藥物及毒素主要的器官。因為它接收了 25% 的心輸出量，因此它會很明顯的與血液循環中的藥物進行大量的接觸。因此腎臟的血流動力也很容易受到這些藥物的影響，使得腎臟容易受到藥物的傷害。

一般而言，血液中肌酸酐上升超過基礎值的 25 ~ 30% 就可認定有急性腎損傷。研究顯示所有住院病人當中有 15 ~ 20% 會發生急性腎損傷，而其中的 6 ~ 7% 和藥物的使用有關。而最常造成腎臟損傷的原因是藥物干擾腎臟的血流動力，使得腎臟供血不足。即便住院中急性腎損傷完全恢復，長期追蹤到達 10 年仍可發現，腎臟功能仍會隨著時間而漸進惡化。

至於如何預防腎臟受到藥物傷害？藥物是雙面刃，有好處也有副作用，所以適度且慎重的使用，不但必要也必須，別因為過於擔心而不敢用藥。不可諱言，某些藥物具有腎毒性，可能引發急性腎衰竭，使用時，一定要經過醫師或藥師的評估。在慢性病患者身上，更應仔細調整劑量及追蹤腎功能，如此才能將腎損傷的風險降至最低。尤其是年長者、具家族遺傳因子、高血壓、糖尿病、蛋白尿、代謝症候群等都是高危險因子。我們一定要遵循用藥五不原則：不聽地下電臺或其他不當藥品廣告買藥；不信誇大又神奇療效的藥；不買地下電臺、地攤、宮廟、遊覽車等非法場所販賣之藥品；不吃成分不清楚、來路不明的藥物；不自行推薦藥品給其他病患或親朋好友。

此外，平時也要定期健檢，維持正常生活作息，不抽菸飲酒、規律運動、不憋尿，適量喝水，飲食蛋白質及鹽分不過多，如需服用、購買任何藥物或進行檢查前，可先諮詢醫師、藥師及其他醫療專業人員，才能常保腎臟健康。而國家衛生研究院群體健康科學研究所主導編撰的“避免腎損傷用藥安全手冊”，無疑提供給我們在臨床實務上最方便又實用的參考。

台灣 腎臟醫學會 理事長  
輔仁大學附設醫院 副院長

盧國城



## 群體健康科學研究所所長 序言

台灣慢性腎臟病盛行率及發生率居高不下，已嚴重影響國人健康，在高齡化的衝擊之下，對於國家健保財務及社會照護成本造成很大的衝擊。鑒於此議題的重要性，行政院於 2010 年推動腎臟健康照護品質提升 10 年計畫，並責成衛福部及相關單位執行，以推動慢性腎臟病防治策略。

有感於慢性腎臟病為我國具高發生率、高盛行率、高醫療花費且影響國人健康之重要疾病，國衛院自 2010 年起針對慢性腎臟病議題籌組專家團隊，並於 2011 年初辦理「2011 腎臟健康論壇」，完成「2011 腎臟健康論壇之共識與建言」，當中有些建議獲得中央健保署與衛生福利部（時中央健保局與衛生署）之重視，而 2012 年健保署所規劃之「慢性腎臟病防治與照護品質 5 年提升計畫」中，更邀請本院負責「研訂台灣本土的慢性腎臟病臨床診療指引及腎毒性藥物用藥指引，建立監測資料庫與監測指標以及方案成效評估」工作。2015 年已完成編撰並出版「台灣本土慢性腎臟病臨床診療指引」，並與台灣腎臟醫學會、健保署建立合作關係，一同建構慢性腎臟病監測資料庫及腎病年報。

惟慢性腎臟疾病的成因為多重因子共同影響而成，醫療處置及藥品的使用是其中一重要因素。歐美各國對藥品使用之情況十分重視，早已擬定自己國家之用藥劑量標準、副作用評估及腎毒性之風險評估。然而，臺灣目前尚缺乏針對個別藥品臨床使用、藥物機轉、引發腎損傷之機制與機率、高危險群、臨床表現、預後及治療等說明之相關手冊或指引，供基層醫療醫護人員及民衆參考。

故本院於 2015 年初邀集政府相關單位、腎臟醫學、藥學、中醫等領域專家、非政府組織等代表組成指導委員會，規劃避免腎損傷用藥安全手冊之定位及主題架構，針對藥物引起之腎臟損傷、藥品安全性與管理之相關議題，召開專家會議進行研析討論。透過相關實證文獻、臨床經驗及參考相關權益人會中建議，費時 2 年完成。目的為傳達並提升民衆正確用藥觀念及重要性、提供開業醫師及藥師等醫療專業人員注意藥物使用之問題，及可讓其他科醫師做為參考並建立共識，並作為政府擬訂慢性腎臟病防治策略之參考。

本手冊之出版由衷感謝所有參與編撰與審查之專家學者及本院工作團隊，在大家齊心協力下，順利完成避免腎損傷用藥安全手冊，同時也謝謝所有參與相關權益人會議之近百位專家學者、政府相關單位、產業代表及非政府組織代表，由於大家共襄盛舉，使手冊內容更臻完善，此外更特別感謝台灣腎臟醫學會的鼎力協助並提供建議。希望這本手冊會讓大家在用藥安全方面更加注意，特別是避免腎損傷。

財團法人國家衛生研究院群體健康科學研究所 所長

鍾昭

## 00

### 導讀

#### 前言 腎病防治的新紀元・藥物安全板塊

## 01

### 藥品安全性與管理

018 壹、藥品安全與管理機制

026 貳、中藥品安全性與管理

## 02

### 引起腎損傷之各類藥品個論

033 壹、止痛藥

041 貳、顯影劑

045 參、亨氏環利尿劑 / 噻嗪類利尿劑

049 肆、血管張力素轉化酶抑制劑 / 血管張力受體阻斷劑

053 伍、降尿酸的 allopurinol

058 陸、抗血栓的 clopidogrel, ticlopidine

061 柒、抗腫瘤和免疫調節劑

061 一、Bevacizumab

064 二、Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus)

068 三、Cetuximab, panitumumab

070 四、Cisplatin, carboplatin, oxaliplatin

074 五、Cyclophosphamide

077 六、Ifosfamide

081 七、Gemcitabine

083 八、Interleukin-2

085 九、Interferon-alpha

087	十、Methotrexate
091	十一、Pemetrexate
093	十二、Mitomycin C
096	十三、抗血管新生藥物 (anti-angiogenesis drugs) : sunitinib and tyrosine kinase inhibitors
098	捌、治療骨疾病的雙磷酸鹽
102	玖、胃酸抑制劑的 proton pump inhibitors, H <sub>2</sub> receptor antagonists
105	拾、抗癲癇的 phenytoin
107	拾壹、抗風濕的金製劑
110	拾貳、抗精神疾病的鋰鹽
114	拾參、感染症用藥
114	一、Adefovir, cidofovir, tenofovir
118	二、Aminoglycosides
122	三、Amphotericin B
126	四、 $\beta$ -lactams : cephalosporin、penicillin、carbapenem
130	五、Fluoroquinolones
133	六、Foscarnet
136	七、Acyclovir
139	八、Ganciclovir
141	九、Quinine
144	十、Rifampin
146	十一、Sulfonamides
149	十二、Vancomycin
152	拾肆、磷酸鈉瀉劑
156	拾伍、甘露醇
159	拾陸、從馬兜鈴酸事件，我們學到什麼？



## 導 讀


國立臺灣大學醫學院教授 吳寬墩

這本手冊目的在於提供臨床工作人員、甚或一般民衆了解藥品引發腎功能傷害的臨床表現。對於每一個別或一類藥品，本手冊均以這七項重點分別審視其影響：臨床使用狀況、藥物作用機轉、腎臟損傷發生率、腎臟損傷機轉、腎臟損傷的危險因子或對象、臨床表現、預後及治療。本手冊並非教科書或文獻探討，因此我們將仍存有爭論或尚未確定的資訊刪除，並減少參考文獻資料，讓讀者可以迅速、正確擷取我們要傳達的訊息。

在英文教科書或文獻中常以「nephrotoxicity」來敘述藥品引起腎臟功能缺失時的現象，這裡直譯為「腎毒性」並不完全正確；較正確的概念應是：「具有損傷腎臟可能的特性」；強調此點是為了讓讀者了解：並非服用手冊所列藥品，即會發生「腎毒性」；反過來說，未列手冊的其他藥品，也不代表不會影響腎臟。生技的發展日新月異，許多新藥不斷研發上市，迫於臨床的緊急需求和藥廠急於推出獲利等因素下，很可能致使臨床應用的新藥無法完全排除其對腎臟潛在性傷害，臨床照護工作者更應謹慎追蹤其對使用者的各方面影響。

全身的血流超過 25% 會流經腎臟，藥品進入人體後，須藉由腎臟過濾、再吸收和分泌，使藥品和其代謝物在腎臟累積高濃度，因而對腎臟功能會產生很大的影響。當腎功能不佳時，藥品代謝不完全，容易造成堆積，而影響及腎臟或其他器官功能。從手冊內容不難發現，病人本身「腎臟功能不佳」，是大多數藥品引起的腎功能損傷最常見的危險因子。

此外，還有一些危險因子是可以預測的：有些藥物按一般劑量服用，很少會發生腎臟損傷；但，也有藥品的腎毒性和劑量無關；這些真正的機轉，我們目前尚不得而知。不過，這本手冊重點並不在討論腎毒性機轉或藥品使用劑量，這些在其他教科書或文



獻應可找到更詳細資訊。在本手冊中，「臨床表現」是另一重點，讓臨床照護者或服藥病人注意藥品可能引起的變化，或是用藥後須接受必要的檢查。由於大多數急性腎臟功能受傷少有症狀，藥品引起的急性腎功能損傷也通常沒有特效藥治療，只能依急性腎衰竭做一般處理；因此，及早發現藥品引起「腎毒性」的可能很重要，特別是具危險因子的病人。

期待非醫療專業背景的讀者，不要為了擔憂「腎毒性」而停止必要的藥品治療；正常而言，健康人的腎臟都能充分代謝和排除適當劑量的藥品，不致引起腎臟傷害。藉本手冊提供的知識與醫療專業人員理性溝通，正是出版此一手冊的初衷。

## 腎病防治的新紀元・藥物安全板塊

衛生福利部雙和醫院院長 吳麥斯

末期腎病盛行率與發生率，不論與已開發或開發中國家相比，臺灣均明顯高出，不僅造成個人和家庭的沉重負擔，對社會的醫療照護成本和國家健保財務負擔也形成很大衝擊。要解決此一重大問題，需先探究：臺灣慢性腎臟病發生率及盛行率何以居高不下？在原因明確的前提下，才能針對原因擬定對策、確實執行，以減少末期腎病之發生。

從統計來看，2000 年臺灣末期腎病最主要原因來自糖尿病腎病變，目前約 45% 透析患者主要病因為糖尿病腎病變，慢性腎絲球腎炎則在 2000 年退居第二；此現象顯示，臺灣腎臟照護系統已成功減緩原發性腎病，一般糖尿病進展至末期腎病變約需 10 ～ 15 年時間，末期腎病病因來自糖尿病腎病變，說明醫療體系和糖尿病照護系統已發揮有效治療糖尿病人功能，延長其病程。

為了減少糖尿病腎病變之發生和減緩其進展，2007 年正式上路的臺灣末期腎病防治計畫（pre-ESRD program）和 2011 年啟動的早期慢性腎病防治計畫（early-CKD program），均將有糖尿病史的病人納入照護族群，以減少糖尿病所造成的末期腎病。實證數據顯示，與未加入該此二計畫的臺灣慢性腎病民衆相比較，加入計畫的病患，其進入透析的人數和比率均可見顯著降低。

第二個造成末期腎病快速成長和居高不下的原因是臺灣人口老化程度加快；老年人的腎功能原就會日漸衰退，而老化人口快速增加，也造成臺灣近五年來末期腎病罹患率快速攀升。老年人大有多重慢性病困擾，其急性照護、急性後期照護、長期照護與安寧療護等多重醫療體系的整合，亦將是臺灣醫療照護制度必須面臨的嚴峻挑戰。

第三個造成透析率高的主要原因是臺灣的友善醫療環境。全民健保 1995 年開辦後，大體上，再無病人或腎友因無法接受治療而喪命；但，隨著醫療進步，尤其在急重症醫療快速進展下，急性腎臟替代療法佔了所有透析治療近三分之一比率，這些急性腎衰竭病人經由優質照護而得以存活下來，進而發展成慢性腎病，最後慢慢形成末期腎病。

檢視上述三種原因，不禁反問：臺灣糖尿病發生率和罹患率是否居全球最高國家之一？臺灣是否為全世界老人族群比例最高國家之一？臺灣全民健保制度是否為全世界最友善國家醫療保險之一？答案都是肯定的。但是無疑的，臺灣在這三個問題中未必均居世界第一，如此現象，為減少末期腎病，我們必須重新檢視和面對臺灣末期腎病的成因。

重新檢視末期腎病成因，有兩個以往較乏人重視的原因，但自 2014 年起，也開始受到全世界腎臟病專家關注：一是所謂不明原因造成之腎臟病（CKDu）。國內末期腎病成因中，糖尿病為原發因素佔約 45%、慢性腎絲球炎佔約 20%、高血壓佔約 10%，尚有 20 ~ 30% 末期腎病病人並未伴隨慢性代謝性疾病。這些不明原因中，包括了全球暖化下，極端氣候造成的環境變遷、社會快速過度發展造成的環境污染、食品安全問題、毒性物質污染、慢性感染和藥物造成的腎損傷等。

第二種被忽視的重要成因則是多重原因造成的慢性腎病（CKDmfo）。這類病人可能有一個以上慢性腎病危險因子，在多重傷害下，加重、也加速末期腎病形成，其中，醫療處置和藥物使用所造成加成的急慢性腎傷害，進展至末期腎病。



因此，了解用藥對腎臟的影響，以及如何協助腎臟病友安全使用藥物，是我們對慢性和末期腎病防治的基本考量，也是臺灣目前能立竿見影以降低慢性腎臟病發生率的「功課」；可惜，如何安全使用藥物，以避免腎臟損傷等議題，在臺灣仍未獲得應有的重視。

爰此，本手冊針對這項議題進行多元、詳細的論述，包含臺灣現階段中西藥品安全與管理機制之概述；有關各類常用藥品的腎臟安全重點，本手冊也特別針對各該藥品的臨床使用狀況、藥物作用機轉、可能引起腎損傷的機制與機率、高危險族群、以及該藥物若引起腎損傷其臨床表現、預後與治療等，進行廣泛、不失簡潔的討論。為求周延，本手冊並藉由馬兜鈴酸事件，重新檢視臺灣中藥品來源，及相關藥品、農業、及重金屬殘留問題等，以提供政府相關政策擬訂之參考；以宣導民眾正確使用藥物觀念，並提供醫護同仁藥物使用的臨床證據與需注意事項等，營造安全用藥環境。期待藉此手冊出版，可協助所有關心腎病防治的醫護同仁與民眾更了解相關藥物使用，以保障腎臟安全；更期待本手冊發行能對臺灣慢性腎臟病防治有所貢獻，持續引領臺灣成為全球腎病防治的標竿。

# 01

# 藥品安全性 與管理

作者：

國立臺灣大學醫學院臨床藥學所 林慧玲副教授  
衛生福利部中醫藥司





## 壹、藥品安全與管理機制

國立臺灣大學醫學院臨床藥學所 林慧玲副教授

### 天然的最好？自費的較好？

根據記載，很早就學會在生活中使用藥品來祛除病痛；在古代，藥學是一種藝術，現在則已成為一門博大精深的科學<sup>1</sup>；民衆對藥品的認知常融合了神話與科學、民俗與實證，在舊思維中摻入新觀念，其中的紊亂，也常令人陷入麻煩與災難中<sup>1</sup>。

觀乎世界各地發展，所有民族藥品都是自天然藥材開始，來源包括植物、礦物及動物<sup>1-2</sup>；而在不同民族中都曾先後發明丸、散、膏、丹等劑型，這些天然藥材與製劑在數百年前、甚至更早，已藉各國商旅往返互相流通。<sup>1</sup>天然藥材其組成成分複雜且成分與含量會隨產地、季節、使用部位而不同，無法求其劑量精確，加上環境或土壤汙染可能存有農藥、重金屬如砷、鎘、汞、鉛之殘留，更可能因運輸、保存、炮製方式不當，而影響效果或產生有害黴菌<sup>1</sup>。

16 世紀時，一位瑞士醫師 Paracelsus 即曾鼓吹分離植物與礦物等天然藥材中具療效的化學成分，加上分析化學、無機化學、有機化學發展，藥用成分漸可被純化出來，分析其結構式，甚至可人工合成，而全世界正統藥學與民俗用藥也從此分道揚鑣<sup>1</sup>。這些純化的藥品依照國家藥典檢驗分析，劑量可以非常精確，且不會有上述天然藥材的潛在問題<sup>1</sup>。以牡蠣殼粉製成的鈣片為例，與藥廠所製造純化碳酸鈣製成的鈣片比較，服用後，身體根本不會認得是天然的還是化學的鈣，完全循相同途徑加以吸收、分布、代謝與排出，且作用相同。然而，牡蠣殼粉含有許多其他雜質，包括重金屬，很可能造成其他傷害；所以，一般人迷信「天然地，尚好！」，恐也未必。

真正具有療效的藥品如抗生素、類固醇、安神劑、抗憂鬱劑、降血壓藥、避孕藥、放射線同位素、抗癌藥等，幾乎都是在 1940 年代之後才出現；之前的藥品絕大多數是用於輕症的症狀解除，對重症根本無效。二戰後，藥學工業迅速發展，藥廠可大量

提供便宜、品質穩定、可靠的單一成分藥品，取代 99% 以上在藥局自製、品質參差不齊且不安定的高價混合物，包括藥材、化學物混合在內<sup>1</sup>。現在所有先進國均規定，藥局調製的品項只能限於有醫療需求，但沒有市售產品可以取代者。我國健保實施後，不給付任何自製藥品，有效阻止了過去許多不合理的藥局自行調製藥品。民衆對診所、藥局、中草藥行自行調製 / 混合的自費藥品 / 藥材之迷思，除了金錢損失，還可能付出健康的代價。

隨著醫學進步，人類對疾病的了解已有增進，用藥也隨之改變；幾乎每隔幾年都有一些疾病的最佳治療藥品更動，許多舊藥因安全性與療效不如新藥，而慘遭淘汰；以天然藥材麻黃所提煉的麻黃素為例，曾是常用氣喘藥；二十多年前起就因了解氣喘的疾病機轉，麻黃素因無法對症下藥、效果有限、副作用大且容易濫用，而被淘汰，甚至列為管制藥品或禁藥。所有醫師與藥師都必須不斷吸收醫藥新知，才能提供病人最安全有效的治療。

## 有病治病、無病強身？

台灣民衆對藥品的認知常受到利益團體與媒體提供的錯誤資訊影響，加上根深蒂固的「藥食同源」觀念，常對利益團體的置入性行銷疏於警覺，相信「天然的，最好！」、「有病治病、無病強身」，對號稱「生技製藥」、「中草藥」、「保健食品」產品趨之若鶩，與受專業教育的醫療人員知識產生極大落差。政府在管理上則將天然藥材視為農產品 / 原物料，2001 年起，許多天然藥材 / 食材在經濟部產業升級政策下，大批進入「生技藥廠」，2006 年「健康食品管理法」<sup>3</sup> 公布後，天然藥材產品紛紛以健康 / 保健食品上市。其實，許多藥材未經現代「藥品」所需的大規模臨床試驗及統計學證明其療效，也沒有足夠安全性資料，這些藥材 / 食材、健康 / 保健食品、食品沒有清楚界線，加上利益團體運作，管理紊亂；其實，姑且不論其用途，天然藥材 / 食材、健康 / 保健食品最重要的是從源頭管理好品質，應有類似有機農產品認證或生產履歷，且應有邊境管理，以降低魚目混珠、摻假、有害成分、農藥、黴菌及有毒金屬汙染等問題。

任何食材、食品、保健 / 健康食品都不得標示或宣傳醫療效能，否則就是違法<sup>4-5</sup>，美國食品藥品管理局（US FDA）從不為任何食品、食物或營養補充劑（保健食品）背書，這些產品上市並不需要 FDA 核准，只有在抽查發現問題時，會被要求下市。食物補充劑摻具毒性的西藥，在美國也不是什麼新聞，許多摻假藥品還可能在孕婦造成畸形胎兒<sup>6</sup>。

「健康食品」原只是普通名詞，臺灣自 2006 年實施「健康食品管理法」<sup>3</sup> 後，食品須經過衛生福利部審查通過後，才能稱為「健康食品」，一般食品不得擅自標示或廣告為「健康食品」，或是具有健康食品之「保健功效」。至於坊間所稱的「保健食品」，就是一般食品，僅能做為營養補充。如此一來，經過衛生福利部背書的「健康食品」功效，最多只要求其檢具實驗或科學證據，不須經過像藥品般嚴格的臨床試驗確認；有些還只是「由學理得知，無需進行保健功效評估試驗」<sup>7</sup>，也不管是否含有其他成分、是否有毒性、不同來源成分是否相同等，理論基礎薄弱，其服用安全自然也隱藏一定風險。例如我國認證的「健康食品」紅麴本身就含有致畸性成分，孕婦應絕對避免服用。

其實，基於學者立場，建議政府對於效果、安全性、成分可能因來源而變化的食品、食材 / 藥材及無法有效規範標籤與說明書的產品，最好的管理策略是：不要為產品認證與背書。

## 一藥功成萬骨枯！

已開發國家對藥品製造均訂有高規格要求，藥廠 GMP 規格遠遠超過對食品廠的要求；只要是藥品，不管是天然還是合成，都由政府同一機構管理，不會因政治、利益因素，分由不同機構採用不同標準管理。藥品有其嚴格的定義，是指任何官方文件認可或意圖用於診斷、治癒、緩和、治療或預防人類或動物疾病的物質；意圖影響人或動物的身體結構或功能的物質（不包括食品）；以及上述物質中的成分<sup>8</sup>。通常具研發能力的藥廠實驗室都須經過認證，每一種藥都有特定的適應症，每製造一萬個新物質中，只有一種可能通過體外試驗（如突變、細胞毒性）、療效、劑型設計與安定

性試驗、動物試驗（致死量、急性毒、亞急性毒、慢性毒、致畸胎性、對生育能力影響、療效、劑量、藥動學等）、量產、三期的臨床試驗而上市，一般約需花費十億美元、十年的時間。上市新藥中，只有30%的營收足以打平研發成本<sup>9</sup>。相對地，藥材/食材、保健/健康食品上市如同一般商品，不像藥品需要經過層層的嚴謹試驗。

## 明槍易躲、暗箭難防

參加藥品臨床試驗的病人通常數以千計，須達到統計學意義，以證明其療效；且試驗中發生任何不良事件，不管是否由該藥造成，都會在副作用上記一筆，因此，副作用資料洋洋灑灑。上市後，還需通過上市後監測，如有罕見嚴重副作用，需修改說明書，甚至下市<sup>9</sup>。正統藥品所有副作用在上市五年內，幾乎都可掌握得十分清楚。

藥品依其安全性，臺灣可分為處方藥、指示藥與成藥。處方藥因藥性強、副作用大或具成癮性，必須由醫師開處方及追蹤。指示藥是安全性次高的藥品，可以在藥局購買，但最好請示藥師或醫師再使用，較為安全。成藥是安全性最高的藥品，乙級成藥可在超商購得，甲級成藥則需由藥局或藥房購買。同一藥品在不同國家可能歸屬不同的分類，臺灣多數藥品為了獲得健保給付，均努力爭取列入處方藥；但，美國75%產品列為成藥。這些藥品都必須提供清楚的說明書，衛福部目前正著手修訂說明書，讓民衆掌握更多正確的用藥資訊。

民衆從藥品說明書上讀到副作用記載時，往往怕得不敢用，但是對缺乏副作用資料的天然藥材，反而完全沒戒心；其實，這是錯誤觀念，真正有療效的藥品都有可能造成副作用，但不是所有人用藥後都會發生副作用。多數正規藥品副作用，與劑量及使用時期長短有關，且發生率低，較嚴重的副作用更是罕見。有明確記載副作用的藥，目的在提醒民衆提高警覺，避免傷害。缺乏副作用資料的藥材，其實更危險，因為「明槍易躲，暗箭難防」；號稱「須長期使用以調理身體」的藥材，更可能在長期使用中於體內蓄積農藥、重金屬及其他有害物質，造成無可挽回的器官損傷。早期含馬兜鈴酸藥材或製劑造成的腎病變與泌尿上皮癌，就是典型的例子<sup>10-11</sup>。



1937 年美國一百多個孩子死於一種磺胺藥，原因為該藥使用了有毒溶劑<sup>9</sup>。1962 年以前，歐洲曾核准一安眠鎮靜藥，懷孕第一期使用該藥婦女，33% 生出外型有極明顯缺陷如海豹肢的嬰兒<sup>9</sup>。這些悲劇促使 1962 年以後，各國訂出非常嚴格的新藥申請要求，包括必須有賦形劑、懷孕與授乳安全性資料及 / 或試驗，藥品說明書必須有懷孕與授乳時用藥的安全性說明。

此外，美國規定藥品說明書必須列出所有成分，包括賦形劑（溶媒、防腐劑、著色劑、調味劑、黏著劑、增稠劑等），因為主成分以外成分也會造成不良反應。臺灣原來也有同樣規定，然而，當年衛生署藥政處在 1985 年後，以商業機密為由，允許廠商在許可證及說明書都只列主成分，直到 2015 年經歷許多添加物造成食安及藥安事件後，政府才以民衆知的權益為由，要求藥品說明書需列賦形劑<sup>12</sup>，至今最重要的許可證還不用列賦形劑。有的給藥途徑根本不能含防腐劑，或因賦形劑而不能混合；我們不知道這三十年間因醫療人員、甚至廠商不知道藥品賦形劑，曾發生過多少問題。

「天然的尚好！」、「有病治病、無病強身」，這些觀念已深入人心，且根深蒂固；利益團體與政治操作將藥品區分為西藥、中藥，使用截然不同的標準管理；政府對「健康食品」背書；利益團體與媒體不斷灌輸錯誤的安全與療效資訊；違法廣告充斥；致使社會大眾對於含許多成分、卻缺乏成分說明及安全性資料、甚至沒有任何檢驗把關的藥材 / 食材、保健 / 健康食品，沒有任何戒心。美國查緝在保健食品添加藥品中，就有許多會造成畸形兒<sup>6</sup>。其實，健康食品如紅麴本身就含有致畸性成分，可能釀成悲劇，豈能不慎？

## 民衆如何自保<sup>13</sup>？

### 一、不要相信「有病治病、無病強身」、有神奇藥效的產品

只要維持均衡飲食習慣，攝取多種不同食物、養成有規律的運動習慣，即是保持健康最佳策略。使用任何藥品 / 藥材、保健 / 健康食品，要了解其風險；長期使用者尤須注意。「不吃」別人贈送的藥品 / 藥材，也「不推薦」藥品 / 藥材給其他人。

## 二、不要在醫療院所及藥局以外的處所或網路購買藥品

目前合法取得藥品地點只限醫院、診所或社區藥局，在具執照的專業人員指示下，才能有效及安全地使用藥品；如從市集、市場、電台、電視頻道購物、觀光景點、網路等購藥，買到偽藥、禁藥、劣藥、摻假機率很大。

## 三、生病選擇合格就醫環境，清楚表達身體狀況

就醫時，必須主動告知醫師及藥師：自己感覺哪裡不舒服、症狀何時開始、何種情況下感覺較舒服、已做過那些處置等；是否對其他藥品過敏、是否同時併用其他藥品或中草藥、西藥、保健食品；曾經發生過的疾病（包含家族性遺傳疾病）；是否懷孕、是否正哺餵母乳；自己或太太是否準備懷孕；是否需開車或從事操作機械等需全神專注的工作？近期是否將考試等，都應列為注意和交代事項。

## 四、依照醫師、藥師指示或說明書正確使用及儲存藥品，服用前有任何疑問，請教醫師或藥師

在藥局取藥時，需核對藥袋上姓名與年齡是否正確；藥品名稱和外觀等是否與藥袋上描述相符；使用時間、用量及方法、藥品用途等資訊，與自己的疾病或症狀是否相符。仔細閱讀藥袋上註明的注意事項，了解藥品可能副作用或重要警訊；注意並了解藥品保存期限與方法；有些藥品需要冷藏，一般藥品可用鐵盒或玻璃罐封好，放在避光、涼爽、乾燥的地方，且要避免兒童取得。

若自行購服指示藥或成藥，購買前要檢查包裝上是否有食品藥物管理署核准藥品許可證字號及效期。要看藥品外盒或說明書上用法及注意事項，並按藥袋、說明書或藥盒指示用藥，也可當面請教藥師。

口服藥品應配適量開水服用，不要以葡萄柚汁、牛奶、茶、果汁、咖啡等飲料搭配。

## 五、與醫師、藥師做朋友，生病找醫師，用藥找藥師

將熟悉或照顧自己的醫師或藥師聯絡電話，列入緊急聯絡電話簿內，需要時可健康諮詢。有關用藥問題，都可請教醫師或藥師，或直接撥打藥袋上藥師電話諮詢請教。



## 六、注意使用後反應，有任何不適，請教醫師或藥師，甚至立刻就醫；必要時，請醫師藥師通報藥品不良反應

腎毒性雖可由尿量減少、水腫、體重增加等看出端倪，但，大多數沒有任何徵狀，都是自例行檢查無意中發現腎功能有損傷現象。此外，藥品、藥材、健康 / 保健食品副作用並不只限於腎毒性，全身器官都有可能涉及，包括過敏反應。

每個人對藥物及食品反應可能不同，所以除了西藥有藥品不良反應通報系統外，衛生福利部也設置醫療器材、化妝品、健康食品及中草藥等不良反應、不良品、臨床試驗等相關通報系統，加強對藥物及食品引起非預期反應的認識與防患，以提昇用藥安全（表 1-1）<sup>14-16</sup>。

### 參考資料：

1. Higby GJ. Evolution of pharmacy. In: Allen LV: Remington: the science and practice of pharmacy, 22nd ed.; London: Pharmaceutical Press, 2012. P. 11-24.
2. Schilling JA, et al. Nursing pharmacology made incredibly easy, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. 健康食品管理法 <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=L0040012>
4. 藥品、醫療器材及化粧品廣告法令及審查原則 <http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2672>
5. 藥事法。 <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=L0030001>
6. Medical Letter Feb. 11, 2008;50:9.
7. 健康食品概說 <http://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=1776#.Vt0y70J96Uk>
8. Fink III, JL. Laws governing Pharmacy. In: Allen LV: Remington: the science and practice of pharmacy, 22nd ed.; London: Pharmaceutical Press, 2012. P. 2353-2394.
9. Felton LA, Raich DW. In: Allen LV: Remington: the science and practice of pharmacy, 22nd ed.; London: Pharmaceutical Press, 2012. P. 25-36.
10. Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. Drug Saf. 2003;26:33-48.
11. Yang HY, Chen PC, Wang JD. Chinese herbs containing aristolochic acid associated with renal failure and urothelial carcinoma: a review from epidemiologic observations to causal inference. Volume 2014, Article ID 569325, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/569325>
12. 食品藥物管理署公告：藥品仿單全面刊載賦形劑，保障民眾知藥的權利。 <http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=13789&chk=891c26e1-5d54-4acc-9659-8ff7cbf39a69#.V1pGuP5f124>

13. 衛生福利部用藥五大核心能力 [http://mohw.gov.whatis.com.tw/01\\_about\\_1.asp](http://mohw.gov.whatis.com.tw/01_about_1.asp)
14. 衛生福利部食品藥物管理署。通報及安全監視專區（藥品 / 醫療器材 / 化妝品）<http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx-?sid=4211>
15. 衛生福利部食品藥物管理署。全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統 <http://hf.fda.gov.tw/Huas/Home.aspx>
16. 衛生福利部。中草藥不良反應通報中心 / 中藥不良品通報系統 <http://tcmandr.net/>

表 1-1

## 藥物、食品、化妝品不良反應通報系統

使用藥品所造成之不良反應，可循下列系統通報<sup>14</sup>：

## 1. 藥品不良反應通報

疑似使用藥品導致死亡、危及生命或其他嚴重不良反應。

## 2. 藥品臨床試驗未預期嚴重藥品不良反應（SUSAR）通報

藥品臨床試驗疑似未預期嚴重不良反應。

## 3. 藥品不良品及藥品療效不等通報

藥品疑似有品質瑕疵情形，例如有雜質異物、顏色異常、療效未達預期效果 .. 等，亦或更換其他廠牌藥品後，疑似療效不一致或發生不良反應。

## 4. 醫療器材不良事件通報

疑似使用醫療器材發生不良事件（含不良品及不良反應）。

## 5. 醫療器材臨床試驗嚴重不良事件通報

醫療器材臨床試驗發生嚴重不良事件。

## 6. 化粧品不良事件通報

疑似使用化粧品發生不良事件（含不良品及不良反應）。

健康食品及中草藥造成之不良反應，可循下列系統通報：

1. 全國健康食品及膠囊錠狀食品非預期反應通報系統<sup>15</sup>

醫事人員、廠商、民衆、經銷商、消保團體、消費通路等發現「健康食品」及膠囊錠狀之保健食品的非預期反應時，可即時通報。

2. 中草藥不良反應通報中心 / 中藥不良品通報系統<sup>16</sup>



## 貳、中藥品安全性與管理

衛生福利部中醫藥司

國人使用中藥的經驗歷史久遠，一般民衆對於中藥普遍存有「藥性溫和、有病治病、無病強身」印象；隨著近年來人口結構高齡化趨勢，與健康醫療吹起自然風，興起、樂活的養生觀念，致中藥廣受青睞，其安全、品質與療效也倍受重視。衛生福利部為因應現代醫藥科技與研究方法，致力整理傳統醫藥精髓，以科學實證方法驗證中藥材或藥方之性能、功效及其應用，並從原料藥材、製藥品管、新藥研發、國家中藥典及人才專業知能等方面，逐步健全中藥材及製劑管理制度，以提供國人優質的中藥用藥與服務環境。

### 一、精進中藥（材）衛生品質規範

#### 1. 定期編修臺灣中藥典，建立中藥使用國家級技術規格標準

為健全中藥材品質管制規格、提高中藥材品質穩定性，衛生福利部已公告「臺灣中藥典」第二版，收載中藥品項達 300 種，凡中藥製劑之製造，其原料規格需符合「臺灣中藥典」第二版規定，此舉有助於為國內中藥製藥品質加強把關，促進其均一性、安全性等品質效能。

#### 2. 訂定中藥材與中藥異常物質限量標準

依據科學實證背景值調查與參考相關國家當前管制原則，衛生福利部至 2016 年底，已公告訂定中藥材重金屬、二氧化硫及黃麴毒素通則性限量基準、22 項傳統複方製劑之總重金屬、重金屬（鉛、鎘、汞、砷）及微生物限量標準，所有中藥濃縮製劑均應全面符合指定項目之限量標準。

馬兜鈴酸存於馬兜鈴科馬兜鈴屬植物中，1993 年比利時研究發現，長期使用馬兜鈴酸易引發腎病變。對含馬兜鈴酸中藥材管理，衛生福利部前身行政院衛生署業於 2003 年 11 月 4 日依據「藥事法」第 48 條及第 76 條規定，將含馬兜鈴酸之廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等五種中藥材及其製劑公告禁用。為加強市售中藥品質監測，保障中藥用藥安全，衛生福利部持續進行市售中藥馬兜鈴酸監測計畫，2016 年協同各地方政府衛生局無預警抽驗轄內中醫醫療機構、中藥販賣業及中藥廠之中藥製劑共 20 件，抽驗檢體經檢驗皆未檢出馬兜鈴酸，合格率 100%。

### 3. 建立邊境查驗制度，阻絕不合格中藥材進入市場

2012 年 8 月 1 日起，實施「輸入中藥材邊境查驗制度」10 項中藥材，至 2017 年 1 月 1 日擴增至 25 項中藥材實施輸入查驗，輸入時須檢附符合我國異常物質限量標準之證明文件報驗，其中紅棗等 16 項另進行邊境抽批查驗，經查驗判定不合格者，即逕予退運處分；期藉由推動邊境查驗管制措施，將不合格中藥材阻絕於境外，保障民眾用藥安全。

## 二、中藥製藥品質促進

為提升中藥製藥水準，我國中藥製造廠於 2005 年全面實施「藥品優良製造規範（GMP）制度」，並依法進行中藥製造業者定期及不定期檢查，凡不符合 GMP 規範之藥廠，均不得製造藥品。另公告 200 基準方，指定 20 種中藥基準方其處方中 2 種不同藥材應依「中藥濃縮製劑制訂指標成分定量法及規格注意事項」進行指標成分之高效液相層析法（High Performance Liquid Chromatography, HPLC）定量，藉由前揭規範與輔導措施，精進製藥品質。

### 三、傳遞正確用藥資訊與健全用藥風險管理機制

#### 1. 出版中藥專書教材與推動民衆用藥安全衛生教育

配合「臺灣中藥典」之編撰，出版「臺灣中藥典圖鑑」、「臺灣市售易混淆中藥鑑別圖鑑」，提供中醫藥從業人員及一般民衆對中藥材的辨識參考，以降低混誤用藥材情形發生；此外，並製作「易混淆藥材辨識數位學習課程」、「中醫基礎理論」、「中藥概論」、「中醫臨床應用簡介」、「中藥臨床應用」及「中藥炮製應用」共 6 門 48 小時數位學習課程，提供民衆點選閱覽及自我學習（相關網址如下：文官 e 學院〔<http://ecollege.nacs.gov.tw/Nacs/index>〕及全民 E 學堂〔<http://public.nacs.gov.tw>〕「中醫藥好好玩」專區）。輔導成立 13 家「中醫藥安全衛生教育資源中心」，建立中醫藥衛生教育五大核心能力「停、看、聽、選、用」（表 1-2）：「停」止不當看病、購藥及用藥行為，「看」病請找合格中醫師診治，並應向醫師說清楚，「聽」從專業中醫師、藥師意見、信任中醫師與藥師指導與建議，「選」購合格中藥來源或選購有認證、安全、有效的中藥，「用」中藥時，應遵醫囑講方法，透過與地區公協會、社區醫療群等團體機構結盟合作，辦理中醫藥正確就醫用藥種子師資、終生志工培訓、提供民衆便利性、可近性的衛生教育服務，將自我健康管理有效落實於生活中。

#### 2. 中西藥併用不良反應通報管理與中西藥交互作用研究探討

雖然藥品有原料端及製程面管制措施，但每個人健康問題不同，民衆常有併服中、西藥品情形，如乏正確用藥觀念，反造成健康或疾病風險。衛生福利部除辦理中西藥併用之概況調查、中西藥交互作用資訊之臨床實務應用等研究外，並自 2001 年起建立醫事人員通報中藥不良反應通報系統，藉由專業審查團隊對於相關資訊進行分析評估，截至目前，並無因中藥不良反應而致嚴重藥害或死亡之副作用；2014 年建置中西藥交互作用資訊平台與資料庫，以實證醫學、科學理論與證據分析瞭解中西藥併用之時機與利益，風險評估及建立中西藥併用之增效減毒等科學化評估數據。此外，2016 年已完成整合中、西藥不良反應通報機制，提供醫事人員更便捷的通報流程，有助及時彙整中西藥不良反應訊息，提供安全用藥資訊。

表 1-2

## 建立中醫藥衛生教育五大核心能力『停、看、聽、選、用』

**能力一：「停」止不當看病、購藥及用藥行為**

不隨意購服來路不明藥品，停止「病急亂投醫」作法，為了自身健康，有病看中醫、用中藥時，應找專業中醫師、藥師。

堅持用藥五不原則：不聽、不信、不買、不吃、不推薦。

1. 不聽地下電台或其他不當藥品廣告。
2. 不信神奇療效的藥品。
3. 不買來路不明的藥品。
4. 不吃來路不明的藥品。
5. 不推薦藥品給其他人。

**能力二：「看」病請找合格中醫師診治，並應向醫師說清楚**

健康是權利，保健是責任，看病時，先瞭解自身狀況，清楚表達自身狀況，向醫師說清楚下列事項：

1. 哪裡不舒服，大約何時開始，何種情況下覺得比較舒服等。
2. 有無藥品或食物過敏史，以及特殊飲食習慣。
3. 曾經發生過的疾病，包含家族性遺傳疾病。
4. 目前正在使用的藥品，包含中、西藥或健康食品。
5. 女性需告知是否懷孕、正準備懷孕或正在哺餵母乳。

**能力三：「聽」專業醫藥師說明**

聽從專業中醫師、藥師意見，信任中醫師與藥師的指導與建議。

1. 與中醫師、藥師做朋友，生病找中醫師，用藥找藥師。
2. 生病找中醫師，聽從中醫師的意見與建議，不找無醫師執照人員看病。
3. 用藥找藥師，聽從藥師意見與建議。
4. 使用中藥要聽從中醫師、藥師意見與建議，不任意更改用藥方法、劑量及時間。
5. 若服用中藥後有不適現象，應立即向中醫師或藥師反映。



表 1-2

建立中醫藥衛生教育五大核心能力『停、看、聽、選、用』

**能力四：「選」購安全、有效中醫藥品**

選擇合格中藥來源或選購有認證的中藥

1. 了解到什麼地方選購中藥。
2. 知道用藥原因及如何選購正確中藥。
3. 知道如何區分及選購合法中藥品、健康食品及一般食品。
4. 知道中藥儲存及使用期限。

**能力五：「用」中藥時應遵醫囑講方法**

中藥也是藥，有它獨特的藥性、療效及毒性，要依照醫藥人員的指導，正確使用才安全。

1. 知道中藥使用禁忌。
2. 知道如何正確使用中藥、健康食品及一般食品。
3. 知道中藥正確的使用時機與服用方法。
4. 明白藥物間及藥物食物間交互作用。

# 02

## 引起腎損傷之 各類藥品個論

作者：

國立臺灣大學醫學院教授 吳寬墩

奇美醫院腎臟科主治醫師 王建中

和泰內科診所醫師 李建霖

衛福部台北醫院腎臟內科主治醫師 林義智

亞東紀念醫院腎臟內科主治醫師 徐愷翔

逸原診所醫師 許育偉

壠新醫院腎臟科主治醫師 翁林睿

衛福部旗山醫院腎臟科主治醫生 陳泓維

臺大醫院腎臟科主治醫師 詹雅婷

臺大醫院腎臟科主治醫師 葉庭豪

臺大醫院腎臟科主治醫師 劉旅安

臺大醫院腎臟科主治醫師 賴威齡

中國醫藥大學中醫學系教授 賴榮年

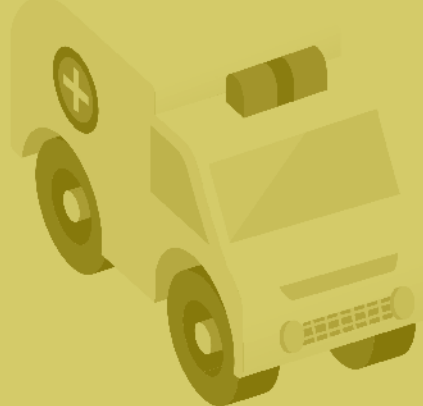


表 2-1

中英文對照表

英文	中文	英文簡稱
acute interstitial nephritis	急性間質性腎炎	AIN
acute tubular necrosis	急性腎小管壞死	ATN
angiotensin converting enzyme inhibitors	血管張力素轉化酶抑制劑	ACEi
angiotensin II receptor blockers	血管張力素受體阻斷劑	ARB
aspirin	阿斯匹靈	
creatinine clearance	肌酸酐廓清率	Ccr
creatinine	肌酸酐	CRE
cyclooxygenase	環氧合酶	COX
DNA polymerase	DNA 聚合酶	
Fanconi-like syndrome	類范康尼氏症候群	
focal segmental glomerulosclerosis	局部節段性腎絲球硬化	FSGS
glomerular filtration rate	腎絲球過濾率	GFR
loop diuretics	亨利氏環利尿劑	
nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非類固醇類抗發炎藥物	NSAIDs
renin-angiotensin aldosterone system	腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統	RAAS
thrombotic microangiopathies	血栓性微小血管病變	TMA
vascular endothelial growth factor	血管內皮生長因子	VEGF

# 壹、止痛藥

## 一、止痛藥腎病變（analgesic nephropathy）

止痛藥腎病變，泛指長期使用止痛藥物所造成的腎乳突壞死及慢性間質性腎炎的不可逆腎臟病變。止痛藥腎病變可由非類固醇類抗發炎藥物（nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）或 acetaminophen 等種種止痛藥物所引起；其所引發的腎功能損傷發生機率，和長期使用的劑量有關，雖較常見於併用多種止痛藥者，但使用單一種止痛藥也可能發生；須提醒長期服用者：應定期檢測腎功能和尿液檢查。

### 1. 藥物臨床使用狀況

止痛藥腎病變，泛指長期使用止痛藥物所造成的腎乳突壞死及慢性間質性腎炎的腎臟病變<sup>1,2</sup>。止痛藥物種類繁多，除了包括阿斯匹靈（aspirin）在內的非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）外，還有 acetaminophen、opioids 及含咖啡因的複方等，究其藥理機轉則各有不同。

慢性疼痛是臨床上極為常見的問題，有些人久為其苦，為了擺脫疼痛困擾、加強止痛效果，往往長期併服兩種以上的止痛藥物。七十年代以後，因發現含 phenacetin 複方會造成腎乳突壞死等慢性腎病變<sup>1-3</sup>，因此，逐漸被各國禁用。然而，止痛藥腎病變的發生率下降幅度卻不如預期，此暗示止痛藥腎病變的病因除了 phenacetin 外，可能在於併用多種止痛藥物的行為<sup>4</sup>。



## 2. 藥物作用機轉

目前作用機轉尚未完全確認。一般認為，引起止痛藥腎病變的 phenacetin，在體內代謝成活性代謝物 paracetamol (acetaminophen)，可穿過血腦障壁，作用於中樞神經系統，提高對疼痛的閾值，也能作用於中樞神經系統的熱調節中樞，達到解熱效果，甚至能抑制環氧合酶-3 (cyclooxygenase-3, COX-3)；不過，臨床上抗發炎能力不甚顯著。

## 3. 腎臟損傷發生機率

止痛藥腎病變發生率，呈現很大的區域差異性，此一差異性可從每人每年使用 phenacetin 的量來解釋。在服用較多 phenacetin 的國家中，例如澳洲和瑞典，止痛藥腎病變佔了末期腎病變病人 20%<sup>5</sup>；phenacetin 每人每年服用最少的加拿大，止痛藥腎病變只佔了末期腎病變病人的 2% ~ 4%；在幅員廣袤的美國境內，一樣出現止痛藥腎病變的區域性差別；較頻繁使用複方止痛藥的州，發生率為其他州 3 ~ 5 倍<sup>5,6</sup>。隨著此類藥物使用量減少，上述地域止痛藥腎病變在 1970s 及 1980s 也呈現發生率降低情形。然而，由於診斷困難、症狀進展緩慢、病人不願就醫，以及缺乏簡單、非侵入性、高特异性診斷工具，這些統計結果仍有所限制<sup>5-7</sup>。雖然 phenacetin 遭禁用，但止痛藥腎病變的下降幅度仍不如預期，這暗示止痛藥腎病變的真正病因除 phenacetin 以外，可能有其他藥物的作用，或是併用多種止痛藥物的關係<sup>4</sup>。

## 4. 腎臟損傷的機制

止痛藥腎病變的主因一般被認為是 phenacetin<sup>8</sup>，其代謝產物 N-hydroxyphenacetin 和 p-aminophenol 是造成腎毒性的主要分子；雖然相對少見，但併用 aspirin 與 acetaminophen 是造成止痛藥腎病變的原因，可能是 aspirin 抑制前列腺素合成後，使得皮質血流再分布，讓腎臟髓質相對缺血、缺氧，更加重 acetaminophen 代謝物在腎乳突的堆積及氧化物產物對腎臟傷害，造成腎小管上皮細胞的壞死與組織的鈣化<sup>4</sup>。

## 5. 危險因子或對象

止痛藥腎病變常發生於45～55歲女性，長期及大量使用複方止痛藥是危險因子，服用累積量達2～3公斤的藥物，就很可能發生腎病變。然而，一個非處方止痛藥與末期腎病變相關性的研究報告發現<sup>9</sup>，單獨重度使用 acetaminophen（每天超過一顆）和中等到高度累積攝取（一生中超過1,000顆以上）都會使末期腎病變發生機會加倍。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

止痛藥腎病變的臨床表現，包括無菌性膿尿，低到中度蛋白尿、濃縮尿液能力受損、酸化缺陷及鹽份流失等髓質腎小管功能不全的情形。偶爾可見暫時性血尿，若血尿持續出現，則要考慮泌尿道上皮腫瘤。典型影像表現包括縮小而不規則的腎臟、腎臟內、尤其髓質鈣化<sup>3,10</sup>；腎組織則可發現腎髓質乳突壞死及慢性間質性腎炎<sup>1,2</sup>。

## 7. 治療與預後

一旦停用止痛藥，通常可降低腎臟功能的持續惡化。美國國家腎臟基金會（National Kidney Foundation）建議，不鼓勵 aspirin 合併 NSAIDs 使用，亦不鼓勵習慣性使用止痛藥，若不得不然，則須密切追蹤、監測腎臟功能變化。習慣性單獨使用 acetaminophen，造成止痛藥腎病變的證據，仍相對薄弱；規則使用治療劑量的 aspirin 預防心血管疾病，並沒有引發腎病變風險<sup>11</sup>。

### 參考文獻：

1. Duggin GG. Mechanisms in the development of analgesic nephropathy. *Kidney Int.* Nov 1980;18 (5) :553-561.
2. Sabatini S. Analgesic-induced papillary necrosis. *Semin Nephrol.* Mar 1988;8 (1) :41-54.
3. De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med.* Feb 12 1998;338 (7) :446-452.
4. Gault MH, Barrett BJ. Analgesic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* Sep 1998;32 (3) :351-360.
5. Buckalew VM, Jr., Schey HM. Renal disease from habitual antipyretic analgesic consumption: an assessment of the epidemiologic evidence. *Medicine (Baltimore)* . Sep 1986;65 (5) :291-303.



6. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med.* May 11 1989;320 ( 19 ) :1238-1243.
7. Morlans M, Laporte JR, Vidal X, Cabeza D, Stolley PD. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* Nov 1990;30 ( 5 ) :717-723.
8. Brunner FP, Selwood NH. End-stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality. EDTA-ERA Registry Committee. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9 ( 10 ) :1371-1376.
9. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* Dec 22 1994;331 ( 25 ) :1675-1679.
10. Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int.* Oct 1995;48 ( 4 ) :1316-1323.
11. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* Jan 1996;27 ( 1 ) :162-165.



## 二、非類固醇類抗發炎藥物（nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）

若有危險因子，造成急性腎損傷的例子很常見，包括系統循環不佳、心臟衰竭、低血壓、敗血症、出血、脫水、合用利尿劑、腎素－血管張力素－醛固酮系統（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）抑制劑、calcineurin 抑制劑等。停藥後，可以迅速恢復，少數可能引發腎病症候群。

### 1. 藥物臨床使用狀況

非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）透過抗發炎機轉，可達到鎮痛解熱的效果；臨床上，常用於退燒、減緩大部分的發炎和疼痛。阿斯匹靈（aspirin）亦屬於 NSAIDs，臨床上常用於抗血小板、預防血栓，預防心血管及腦血管疾病等。

### 2. 藥物作用機轉

NSAIDs 作用機轉是透過非選擇性的抑制環氧合酶（cyclooxygenase, COX）、或選擇性的抑制 COX-2，達到抑制發炎效果。

COX 可分成 COX-1 及 COX-2 兩種類型，COX-1 平時就存在身體各組織中，調節正常的細胞功能，如保護胃壁、血小板凝集、腎絲球血管等；而 COX-2 則是在發炎刺激下會大量增加的酵素，以強化發炎反應<sup>1</sup>。相較於 NSAIDs 對於 COX 的可逆性結合，aspirin 則是和 COX 不可逆的結合，低劑量會經由阻斷 COX-1，抑制抗血小板凝集；而高劑量則同時阻斷 COX-1 和 COX-2。



### 3. 腎臟損傷發生機率

據文獻報告，使用 NSAIDs 病人中，約 1 ~ 5% 會出現腎臟副作用，因統計或定義方法而異<sup>2,3</sup>。不同化學結構的 NSAIDs，其作用機轉相同，但藥物強度、藥物動力學，副作用發生率略有不同。研究指出，Fenoprofen<sup>®</sup> 最容易造成間質性腎炎或腎病症候群<sup>4,5</sup>。由於 COX-1 與 COX-2 在腎臟都有生理性表現，使用選擇性抑制 COX-2 的 NSAIDs，並未減少急性腎損傷風險<sup>6,7</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

最常見的副作用是血管動力的異常（vasomotor disorder）引起的，亦即身體的體液有效容積不足，使腎臟血流減少，特別是髓質部比皮質部更易受到血流減少的傷害，造成腎絲球過濾率（glomerular filtration rate, GFR）下降。前列腺素（prostaglandin, PG）在腎臟有擴張血管作用，正常狀況下，對腎功能影響不大；但是，若有效血管內容積下降，使腎素－血管張力素－醛固酮系統（RAAS）活化造成血管收縮時，PG 能夠減少出 / 入球小動脈收縮程度；減少腎小球系膜（mesangial cell）收縮，使 GFR 下降程度減到最小<sup>1</sup>。此時，若 PG 生成受 NSAIDs 抑制，則失去這個代償作用，使 GFR 下降發生急性腎損傷。NSAIDs 也會增加鹽份與水分再吸收，甚至刺激腎素分泌，使水和鈉鹽滯留。其他副作用有急性間質性腎炎（acute interstitial nephritis, AIN）、腎病症候群、急性腎小管壞死（acute tubular necrosis, ATN）、腎乳突壞死、高血鉀等。

### 5. 危險因子或對象

血行動力學失調的危險因子，包括系統循環不佳、心臟衰竭、低血壓、敗血症、出血、脫水、使用利尿劑等；但是，NSAIDs 的腎損傷並非侷限於有效循環容積減少的病人，年長、慢性腎臟病、腎絲球腎炎、顯影劑腎病變、尿路阻塞，或併用 RAAS 抑制劑、calcineurin 抑制劑等，都是加重 NSAIDs 造成腎功能損傷的危險因子<sup>1,8-10</sup>。

NSAIDs 皆由肝臟代謝、腎臟排除，所以肝腎功能不良或酒癮者都可能出現藥物濃度高，造成傷害<sup>1</sup>。大多數 NSAIDs 的血漿蛋白結合率很高，因此，如肝硬化、燙傷、腎病症候群造成血漿蛋白減少，或併用蛋白結合度高的藥物，都必須小心使用 NSAIDs<sup>1</sup>。至於 NSAIDs 引起的 AIN 或腎病症候群，目前並無明顯的危險因子<sup>1</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

因血行動力失調引起的急性腎損傷，通常在使用藥物數天後出現寡尿型腎衰竭<sup>1</sup>，尿鈉移除分率（FENa）常 <1%，尿液分析並無特別發現。AIN 或腎病症候群，尿液分析會出現有診斷性的結果；腎臟組織表現瀰漫性或局部淋巴浸潤，典型表現嗜伊紅性白血球的浸潤。若有腎絲球變化，最常見的是微小變化疾病（minimal changes disease, MCD），但有些則表現典型的膜性腎絲球腎炎（membranous glomerulonephritis）<sup>11-13</sup>。若進展成 ATN 或腎乳突壞死時，則可能有腎小管細胞（表皮細胞）的圓柱或顆狀圓柱、血尿、白血球等。

## 7. 預後

若無慢性腎臟病，停用 NSAIDs 後大多可以在 24 ~ 72 小時內開始緩解；完全恢復時間則因人而異，一般需要數天至數週；大多不會進展至需透析程度<sup>1,11,12</sup>。

## 8. 治療

NSAIDs 引起的急性腎損傷需立即停藥，並以支持性治療為主。對於有效循環容積下降者，可考慮補充水分、矯正貧血、改善有效循環容積等。至於 AIN，則不需特別治療，雖然有報告使用類固醇可能縮短腎功能不全的時間。確定診斷後，應避免重複使用相同藥物。



參考文獻：

1. Robert WS, Thomas MC, MD , Ronald JF, MD , Bruce AM, MD , Eric GN, MD Schrier's Diseases of the Kidney. 9th Edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med. May 31 1999;106 ( 5B ) :13S-24S.
3. Whelton A, Watson J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA, eds. Clinical Nephrotoxins: Renal Injury From Drugs and Chemicals. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1997.
4. Garella S, Matarese RA. Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. Medicine ( Baltimore ) . May 1984;63 ( 3 ) :165-181.
5. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. N Engl J Med. Jun 13 1991;324 ( 24 ) :1716-1725.
6. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. Jul 4 2000;133 ( 1 ) :1-9.
7. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. Jul 2001;111 ( 1 ) :64-67.
8. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAIDS use and progression of chronic kidney disease. Am J Med. Mar 2007;120 ( 3 ) :280 e281-287.
9. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. Am J Kidney Dis. Mar 2005;45 ( 3 ) :531-539.
10. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. BMJ. Jan 08 2013;346:e8525.
11. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. Mar 1 1984;310 ( 9 ) :563-572.
12. Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Nephrol. 1984;4 ( 1 ) :1-6.
13. Warren GV, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Kidney Dis. Feb 1989;13 ( 2 ) :127-130.

## 貳、顯影劑

### 一、顯影劑腎病變（contrast-induced nephropathy）

急性腎損傷很常見，特別是有慢性腎功能不全者更易發生；應衡量該項檢查的必要性；必要檢查時，顯影劑應使用最低劑量，並避免短期間重複檢查；顯影劑檢查前，應充分補充體液容積。

#### 1. 藥物臨床使用狀況

在臨床影像學檢查中，碘化（iodinated）顯影劑可協助組織對比，以提升 X 光影像診斷率，在泌尿道攝影、血管攝影、電腦斷層檢查、心導管檢查等都得到。

#### 2. 藥物作用機轉

經由靜脈注射的水溶性顯影劑，透過全身血液循環到達檢查的標的器官組織時，藉由該組織血管分佈狀態與該組織對顯影劑吸收與排泄的狀態，可加強病灶與周圍組織的對比，以提高診斷正確性。

#### 3. 腎臟損傷發生機率

一般而言，因注射顯影劑而致腎功能下降比例為 0.6 ～ 2.3%，但高危險群可達 20% 以上<sup>1</sup>。

#### 4. 腎臟損傷的機制

顯影劑是由腎絲球過濾，經由尿液排出體外，對腎臟傷害以腎小管為主。目前腎損傷機轉尚未明瞭，由動物實驗推測：可能是引發急性腎小管壞死（ATN），可能原因有：腎血管收縮造成腎臟髓質缺氧，及顯影劑對腎小管產生直接毒性<sup>2</sup>。顯影劑的高滲透壓（osmolality）或高黏滯性（viscosity），也可能是造成腎臟髓質血流減少的原因。

#### 5. 危險因子或對象

施打顯影劑前腎功能不良，是最重要的危險因子；當血清肌酸酐男性  $\geq 1.3$  mg/ dL、女性  $\geq 1.0$  mg/ dL 時，就有發生腎臟損傷的危險<sup>3</sup>。Mehran 等人在 2004 年提出預測病人進行心導管術後併發顯影劑腎臟病變的風險評估<sup>4</sup>，主要評估選項有：低血壓、主動脈內氣球幫浦使用、心衰竭、年紀  $>75$  歲、貧血、糖尿病、顯影劑用量和慢性腎功能不全等。如果風險分數超過 16，則顯影劑引起腎病變風險高達 57%，12.6% 病人需要透析治療。對腎功能正常者，高滲透壓（higher-osmolar）和較低滲透壓（lower-osmolar）顯影劑發生腎病變的風險是一樣的，但有腎功能損傷者，採較低滲透壓顯影劑腎損傷發生率較低。

含釷（gadolinium）顯影劑的磁共振造影（magnetic resonance imaging, MRI），對腎功能不全病人一樣具危險性，可能導致腎性全身性硬化症（nephrogenic systemic fibrosis），尤其是  $\text{eGFR} < 30$  ml / minute per  $1.73 \text{ m}^2$  的肝腎症候群病人，不過發生率很低。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

在顯影劑施打後幾分鐘內，腎臟傷害就開始發生，臨床表現如尿量減少或血清肌酸酐上升，則在 24 ~ 48 小時才出現<sup>5</sup>。大多數病人尿量不會減少，僅血清肌酸酐上升，約 3 ~ 7 天開始下降；高血鉀、代謝性酸中毒、高血磷等，也可見於顯影劑腎病變。尿液檢驗可能出現 ATN 的典型表現，例如混濁褐色顆粒、上皮細胞圓柱、腎小管上皮細胞脫落等。尿鈉移除分率（FENa）通常  $< 1\%$ <sup>6</sup>。相較於其他原因引起的 ATN，顯影劑腎病變恢復較快，通常兩週內可恢復正常<sup>7</sup>。

## 7. 治療及預後

這類腎損傷首重預防。對於有風險者：（1）應考慮改換其他可替代的影像學檢查；（2）儘可能使用最低劑量的顯影劑；（3）使用等滲透壓性（iso-osmolar）或低滲透壓顯影劑<sup>8</sup>。

靜脈注射等張碳酸氫鈉水溶液或等張生理食鹽水，可擴增血管內容積，有助於預防顯影劑腎病變<sup>9</sup>。口服 N-acetylcysteine（NAC）對顯影劑腎病變也有預防效果，但靜脈注射 NAC 有危險性<sup>10</sup>。維生素 C（ascorbic acid）亦有文獻指出有預防效果<sup>11</sup>。目前並不建議使用茶鹼（theophylline）或 fenoldopam 來預防顯影劑腎病變。在使用顯影劑後，立即給予血液透析或體外血液淨化方式，並不能預防腎病變發生<sup>12</sup>。治療方面，顯影劑腎病變發生時，大多數病人可藉由適當的輸液補充、矯正電解質異常等支持性療法獲得緩解，僅少數病人因病程嚴重，需接受透析治療。

### 參考文獻：

1. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* Apr 2006 (100):S11-15.
2. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* Jul 2005;68 (1):14-22.
3. Lameire N, Adam A, Becker CR, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol.* Sep 18 2006;98 (6A):21K-26K.
4. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* Oct 6 2004;44 (7):1393-1399.
5. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med.* Jun 1990;150 (6):1237-1242.
6. Fang LS, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med.* Apr 1980;140 (4):531-533.
7. Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na (+) -K (+) -ATPase during ischemia. *Am J Physiol.* Sep 1992;263 (3 Pt 2):F488-495.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2 (1):1-138.



9. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA. May 19 2004;291 ( 19 ) :2328-2334.
10. Lynch RM, Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. Acid Emerg Nurs. Jan 2004;12 ( 1 ) :10-15.
11. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. Kidney Int Suppl. Apr 2006 ( 100 ) :S25-29.
12. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62 ( 23 ) :2167-2175.



## 參、亨利氏環利尿劑 / 噻嗪類利尿劑

發生過敏反應的腎間質腎炎相當少見，這類腎功能損傷大多由於利尿劑造成體液容積下降所致。

### 1. 藥物臨床使用狀況

亨利氏環利尿劑（loop diuretics）臨床適應症包括水腫、鬱血性心臟衰竭、腎衰竭、高血壓、急性肺水腫、腹水等，用途十分廣泛；目前臨床上可供使用的 loop diuretics，包括 furosemide、bumetanide、torsemide、ethacrynic acid 等。噻嗪類利尿劑（thiazide diuretics），包括 hydrochlorothiazide 與 chlorothiazide 或 cyclothiazide 等，則可用於高血壓，亦可用於肝硬化、心臟衰竭、腎衰竭等狀況下的水腫。Thiazide 類藥物另有減少尿鈣排除的效果，可協助減少泌尿道結石的發生，也曾作為治療骨質疏鬆（osteoporosis）之用<sup>1</sup>。

### 2. 藥物作用機轉

Loop diuretics 作用於亨利氏環的髓質粗上行支與皮質粗上行支，抑制腎小管細胞管腔面的鈉 - 鉀 - 二氯協同運送器（Na-K-2Cl cotransporter），最多能使濾過液中約 20 ~ 25% 鈉離子排出。Thiazide diuretics 的作用位置則是遠端小管、遠端小管末端的連結段、皮質集尿小管，它抑制鈉 - 氯協同運送器（Na-Cl cotransporter），最多能排出濾過液中 5 ~ 8% 鈉離子。

### 3. 腎臟損傷發生機率

這類腎功能受損情形相當少見，僅偶有個案報告。以 furosemide 為例，文獻提及的包括尿糖（glycosuria）、慢性間質性腎炎、以及尿鈣排除增加在新生兒或早產兒所造成的泌尿道結石<sup>2</sup>。另外，亦有腎絲球通透性增加，造成暫時性蛋白尿的報告<sup>3</sup>。利尿劑也可能造成低血鉀<sup>4</sup>，以 thiazide 類為例，曾有報告指出低血鉀風險會上升約 11 倍<sup>5</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

由於利尿劑造成體液容積的下降，腎功能的變化常是來自於腎前性氮血症。除了過敏性免疫反應可能造成間質性腎炎，慢性低血鉀亦可能使腎臟功能異常。由於許多 loop 與 thiazide diuretics 其化學結構為磺胺類藥物，此亦為過敏反應的可能來源。電解質不平衡則與其作用機制直接抑制離子重吸收有關，在排除鈉離子同時，亦造成鉀離子流失；而 loop diuretics 則有鈣離子自尿液流失，並可能因此增加結石發生機率。

### 5. 危險因子或對象

一般而言，年長者、意識不清的病人、使用鼻胃管灌食者、或是被約束病人，使用時需要特別小心；當利尿劑造成水份與鹽份過度缺乏時，難以藉由口服攝取恢復體液恆定。進食狀況不佳的患者，亦為低血鉀高危險群。Thiazide 類利尿劑較常造成低血鈉，其危險因子可能包括年長、身體質量指數（body mass index, BMI）較低，以及併用血管張力素受體阻斷劑（angiotensin II receptor blockers, ARB）或 spironolactone 利尿劑者。有研究指出，在某些鉀離子通道的基因多型性，風險較高<sup>6</sup>，女性似乎也較容易發生低血鈉<sup>7</sup>。由於許多 loop 與 thiazide diuretics 其化學結構為磺胺類藥物，此亦為過敏反應的可能來源，G6PD 缺乏（蠶豆症）患者應避免使用，以免產生溶血性貧血。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

利尿劑造成體液容積缺損的臨床表現，包括皮膚及黏膜乾燥、心跳加快、姿勢性低血壓等；實驗室檢查可能出現腎前性氮血症，也就是血清尿素氮與肌酸酐（CRE）比值上升。低血鈉、低血鉀、高尿酸血症、低血鎂、代謝性鹼中毒等，亦為使用利尿劑可能的表現。

## 7. 預後

對於利尿劑造成的腎前性氮血症，本質上反映體液缺乏狀態，在恢復體液容積後即可快速恢復；但體液缺損的時間拉長，則可能由腎前性氮血症轉為缺血性急性腎小管壞死（ATN），恢復期可能為時更長，甚至造成無法完全復原的腎損傷。利尿劑引發的電解質與酸鹼異常，其恢復期亦取決於是否能即時發現並停藥，在容積足夠狀態下，腎臟可經調節後恢復恆定。

## 8. 治療

發現腎前性氮血症時，以恢復血管內容積為主要治療，並避免使用其他腎毒性藥物；對於間質性腎炎的治療，則應儘速停藥。由於利尿劑相關的間質性腎炎相當少見，類固醇對此狀況能發揮的功能較難確認。有文獻提出經驗性補充鉀離子，以避免使用較大劑量利尿劑時，發生嚴重電解質不平衡而引發心律不整<sup>8</sup>。

### 參考文獻：

1. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* Oct 3 2000;133 (7) :516-526.
2. Saarela T, Lanning P, Koivisto M, Paavilainen T. Nephrocalcinosis in full-term infants receiving furosemide treatment for congestive heart failure: a study of the incidence and 2-year follow up. *Eur J Pediatr.* Aug 1999;158 (8) :668-672.
3. Ylitalo P, Pasternack A, Kallio S, Vanttinen T, Metsä-Ketela T. Increased urinary protein excretion after intravenous injection of furosemide in man. *Acta Med Scand.* 1980;208 (4) :279-283.



4. Navarro RP, O'Brien DK, Nuffort P, Spencer DL. Diuretic induced hypokalemia in the elderly. J Fam Pract. Apr 1982;14 (4) :685-689.
5. Rodenburg EM, Visser LE, Hoorn EJ, et al. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. J Hypertens. Oct 2014;32 (10) :2092-2097; discussion 2097.
6. Huang CC, Chung CM, Hung SI, et al. Clinical and Genetic Factors Associated With Thiazide-Induced Hyponatremia. Medicine (Baltimore) . Aug 2015;94 (34) :e1422.
7. Diaconu CC, Balaceanu A, Bartos D. Diuretics, first-line antihypertensive agents: are they always safe in the elderly? Rom J Intern Med. Apr-Jun 2014;52 (2) :87-90.
8. Leonard CE, Razzaghi H, Freeman CP, Roy JA, Newcomb CW, Hennessy S. Empiric potassium supplementation and increased survival in users of loop diuretics. PLoS One. 2014;9 (7) :e102279.



## 肆、血管張力素轉化酶抑制劑 / 血管張力素受體阻斷劑

腎功能正常者幾乎不會因使用此類藥品而發生腎臟損傷。有慢性腎功能不足者，則須注意是否體液不足；若有大量流汗、腹瀉、嘔吐情形，應注意血壓變化，並可暫時停藥；合用非類固醇消炎止痛劑時，尤需注意。

### 1. 藥物臨床使用狀況

血管張力素轉化酶抑制劑（ACEi）及血管張力素受體阻斷劑（ARB）主要適應症，包括心衰竭、高血壓、急性及慢性心肌梗塞、延緩慢性腎病功能衰退、糖尿病腎病變以及心血管保護<sup>1</sup>。

### 2. 藥物作用機轉

腎素－血管張力素－醛固酮系統（RAAS）可以調控血壓及體液平衡的內分泌系統，其中以血管張力素 II（angiotensinogen II, AngII）和醛固酮（aldosterone）為此系統作用的主要物質。而 Ang II 對於心血管系統的主要作用，包括快速或緩慢的升壓、血管及心臟的肥大及重新塑形等<sup>2</sup>。RAAS 在高血壓及心臟衰竭的病理機轉中，扮演重要的角色；此外，也會影響腎絲球內的壓力，對於腎臟疾病進展舉足輕重<sup>3</sup>。ACEi 的作用是抑制 ACE，減少 Ang II 生成，而 ARB 作用是阻斷 Ang II 與其接受器的作用，以抑制 RAAS 的作用。

### 3. 腎臟損傷發生機率

整體來說，這類藥物造成急性腎損傷機率不高，發生率約 0.1 ～ 1%<sup>4</sup>。若病人腎功能正常且沒有其他危險因子，使用這類藥物鮮少出現腎絲球過濾率（GFR）明顯改

變<sup>5</sup>。相反的，病人若有雙側腎動脈狹窄，或單一腎臟且併有腎動脈狹窄，發生急性腎損傷可達 38%<sup>5</sup>。在 SOLVD 和 CONSENSUS II 兩個試驗中，有鬱血性心衰竭的病人使用 ACEi 後，血中肌酸酐（CRE）發生明顯改變，從基礎值增加 0.5 ~ 1 mg/dL 的機率達 10%<sup>6,7</sup>。

#### 4. 腎臟損傷的機制

ACEi 或 ARB 發生腎功能下降的原因是血行動力學改變而引起，而非發生腎臟結構上的傷害<sup>3</sup>。正常的腎臟有自主調節能力，讓腎臟血流量在廣泛的血壓範圍內維持穩定的腎絲球內的壓力。這種自主血流調節，主要是入球（afferent arteriole）和出球小動脈（efferent arteriole）對血管腔內壓力做出適當的反應，來維持腎絲球內壓力；因此，在血壓低、腎臟灌流不足，或是入球小動脈收縮時，出球小動脈會收縮，以維持腎絲球內壓力。ACEi 和 ARB 會使出球小動脈擴張，因此上述情形就容易使腎絲球內壓力下降，發生 GFR 降低<sup>8</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

任何會減少腎血液灌流或鈍化腎臟自主血流調節能力的情況，使用 ACEi 或 ARB 發生急性腎損傷機率就增加。造成腎臟血液灌流減少的原因有：嚴重的雙側腎動脈狹窄（通常狹窄 > 70%）、單一腎臟併有腎動脈狹窄、多囊性腎臟病（腎動脈被大型囊泡擠壓時）、嚴重腹瀉、強力利尿、進食不足、中度以上鬱血性心衰竭等<sup>9-11</sup>。會鈍化腎臟自主調節能力的情況有：老化、慢性高血壓、使用 NSAIDs、cyclosporine A、早期敗血症等<sup>12-15</sup>。

ACEi 和 ARB 常用來減緩慢性腎病的功能衰退，因為這些藥物可降低腎絲球內壓力，減少蛋白尿和腎絲球細胞的傷害。初期使用時，GFR 可能出現輕微下降，但通常 1~3 個月後漸趨穩定，甚至長期使用時 GFR 有上升趨勢；因此，如果體液和血壓控制穩定，通常不會有急性腎臟衰竭<sup>16</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

高危險病人使用 ACEi 或 ARB 後數日（通常兩週內），血清 CRE 濃度開始上升<sup>17</sup>，尿量可能減少。如果病人的體液狀況及鹽分攝取量正常，血中 CRE 上升應該在 2～4 週內穩定下來。再者，如果使用 ACEi 或 ARB 一個月後，血壓已經穩定且血清 CRE 未顯著上升，通常不會再出現血清 CRE 濃度快速上升情形。另外，血清鉀上升也是重要的副作用，特別合併有 GFR 下降時，應提高警覺。

## 7. 預後

臨床試驗顯示，使用 ACEi 或 ARB 後發生血清 CRE 濃度上升，通常會快速地穩定下來，且不會持續惡化；如果有危險因子導致血清 CRE 濃度上升，停用 ACEi 或 ARB 後，通常可回復原來數值，即便是服用 ACEi 或 ARB 數年之後才停<sup>18</sup>。因此，只要血清的 CRE 濃度沒有持續上升，或上升值未超過基礎值 30%，就不需停用 ACEi 或 ARB。長期而言，ACEi 或 ARB 可能具有減緩慢性腎臟病惡化的優點<sup>17</sup>。

## 8. 治療

使用 ACEi 或 ARB，應避免使用 NSAIDs 或強力利尿劑。應教育病人一旦出現體液不足情形如急性腹瀉時，即量血壓並告知醫師是否停止服用。有高風險病人（如嚴重高血壓及粥狀動脈硬化疾病的老人家），使用 ACEi 或 ARB 後 3～5 天內，應檢測血清 CRE 濃度。對於原本腎功能不足者，建議 1～2 週內檢驗血清 CRE 濃度<sup>17</sup>；若血清 CRE 濃度上升幅度超過基礎值 30%，或是持續追蹤數值顯示上升走勢，就需停止使用 ACEi 或 ARB，並評估病人是否具潛在危險因子或其他可能造成腎功能異常的原因。



參考文獻：

1. Lionel H. Opie, Gersh BJ. Drugs for the Heart, 8th Edition. Saunders; 2013.
2. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, BrC K. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. 12 ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
3. TM C, RJ F, BA M, EG N, RW S. Schrier's Diseases of the Kidney, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Semin Nephrol. Jan 1997;17 ( 1 ) :67-76.
5. Micromedex: Truven Health Analytics Inc.; 2015.
6. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. Aug 1 1991;325 ( 5 ) :293-302.
7. Sigurdsson A, Swedberg K. Left ventricular remodelling, neurohormonal activation and early treatment with enalapril ( CONSENSUS II ) following myocardial infarction. Eur Heart J. May 1994;15 Suppl B:14-19; discussion 26-30.
8. de Broe M, Porter G, Bennett W, Deray G. Clinical nephrotoxins: renal injury from drugs and chemicals, 3rd ed. New York: Springer; 2008.
9. Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. Ann Intern Med. Nov 15 1991;115 ( 10 ) :769-773.
10. Stirling C, Houston J, Robertson S, et al. Diarrhoea, vomiting and ACE inhibitors:--an important cause of acute renal failure. J Hum Hypertens. Jun 2003;17 ( 6 ) :419-423.
11. Cooke HM, De Besse A. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction: recommendations for prevention. Int J Clin Pharmacol Ther. Feb 1994;32 ( 2 ) :65-70.
12. Wynckel A, Ebikili B, Melin JP, Randoux C, Lavaud S, Chanard J. Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. Am J Hypertens. Sep 1998;11 ( 9 ) :1080-1086.
13. Seelig CB, Maloley PA, Campbell JR. Nephrotoxicity associated with concomitant ACE inhibitor and NSAIDS therapy. South Med J. Oct 1990;83 ( 10 ) :1144-1148.
14. Curtis JJ, Laskow DA, Jones PA, Julian BA, Gaston RS, Luke RG. Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertensive patients. J Am Soc Nephrol. Mar 1993;3 ( 9 ) :1570-1574.
15. Schor N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. Kidney Int. Feb 2002;61 ( 2 ) :764-776.
16. Brown SA, Brown CA. Single-nephron adaptations to partial renal ablation in cats. Am J Physiol. Nov 1995;269 ( 5 Pt 2 ) :R1002-1008.
17. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med. Mar 13 2000;160 ( 5 ) :685-693.
18. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. Kidney Int. Mar 1997;51 ( 3 ) :793-797.

## 伍、降尿酸的 allopurinol

此藥導致腎損傷和體質有關，發生機率雖不高，卻可能出現嚴重副作用。慢性腎功能不足者，須從低劑量開始服用。帶有 HLA-B\*5801 基因型者，應避免使用。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Allopurinol 是一種黃嘌呤氧化酶（xanthine oxidase）抑制劑，臨床上主要用來治療原發性或次發性的高尿酸血症及痛風；其適應症包括痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症，或經化學治療產生的高尿酸血症。

### 2. 藥物作用機轉

尿酸是從飲食中或內生性的嘌呤（purines）經由代謝轉換而生成。Allopurinol 和其主要代謝物 oxypurinol 都會抑制 xanthine oxidase，有效減少尿酸產生<sup>1</sup>。但 allopurinol 快速地被腎臟排除，及代謝成 oxypurinol，血中半衰期 <2 小時<sup>2</sup>。相較之下，oxypurinol 因為被腎小管再吸收，其半衰期長達 18 ~ 30 小時，因此，oxypurinol 負責 allopurinol 大部分的藥理活性；腎臟功能不足時，oxypurinol 清除率會降低，而使用 thiazide 利尿劑也會減少腎臟對於 oxypurinol 的排除<sup>3</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

整體而言，allopurinol 引起腎臟衰竭的機率 <1%<sup>4</sup>，大致可分兩種情形：

- (1) 和 allopurinol 過敏症候群相關（allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS）：  
約 1 ~ 5% 的人服用後會發生輕微過敏性反應<sup>5</sup>，出現微燒或輕微的皮疹；較嚴重的過敏性反應則被稱為 AHS，會危及性命的 AHS 發生率約為 0.4%<sup>6</sup>。根

據臺灣健保資料庫自 2005 ～ 2011 年統計，使用 allopurinol 的病人出現皮膚過敏性反應的發生率為 0.47%，其中有 2.76% 病人發生腎損傷<sup>7</sup>；亦即國人對 allopurinol 發生過敏性反應而併發腎臟損傷機率約為 0.01%。

- (2) xanthine nephropathy：因使用 allopurinol 致使 xanthine 快速大量累積而造成 Xanthine nephropathy 是一種相當罕見的急性腎損傷<sup>8,9</sup>，截至目前，只有個案報告，發生率仍未確知。

#### 4. 腎臟損傷的機制

發生 AHS 併發腎臟損傷的病人腎臟病理變化，包含腎臟血管炎（renal vasculitis）、局部節段性腎絲球硬化（focal segmental glomerulonephritis, FSGS），以及急性間質性腎炎（AIN）<sup>10</sup>。致病機轉尚未清楚，對抗 allopurinol 或其代謝產物的免疫反應可能扮演某種角色。有研究認為，此類藥品所引發的不良反應，其實是一種對 oxypurinol 的延遲性過敏反應（delayed type hypersensitivity）<sup>11</sup>；近期亦有研究指出，感染人類第六型疱疹病毒（human herpes virus 6, HHV6）可能是造成對 allopurinol 產生過敏性反應的原因<sup>12</sup>，但仍待進一步研究證實。

至於 xanthine nephropathy，則是使用 allopurinol 造成 xanthine 累積<sup>13</sup>。通常在發生 purines 快速大量代謝情況下，例如腫瘤溶解症候群（tumor lysis syndrome, TLS），使用 allopurinol 可能快速產生大量 xanthine，導致 xanthine 在腎小管內沉積，造成阻塞性腎病變<sup>8</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

發生 AHS 的危險因子有：女性、年齡超過 60 歲、併用利尿劑（特別是 thiazides）、腎功能不足、心血管共病症、初次使用 allopurinol、使用高劑量（起始劑量 > 100 毫克 / 天，或是起始劑量  $\geq 1.5$  mg / eGFR）<sup>7,14</sup>、用於治療無症狀的高尿酸血症以及 HLA-B\*5801 的基因型<sup>7</sup>。發生 AHS 病人所使用的 allopurinol 一般劑量較大，平均為 300 毫克 / 天<sup>5</sup>。

Xanthine nephropathy 危險因子包括會造成 xanthine 前驅物增加的因素以及 xanthine 消耗減少因素；前者造成細胞快速且大量死亡，最常見的就是 TLS；在細胞大量且快速死亡情況下，服用 allopurinol 可能使 xanthine 快速累積。會發生 xanthine 消耗減少的情況，則為 hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) 缺乏<sup>15</sup>。HGPRT 可以減少 hypoxanthine 被轉變成 xanthine，因此，此酵素缺乏時，xanthine 生成會增加。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

使用 allopurinol 發生 AHS 的時間平均為 3.8 週<sup>16</sup>，約 90% 病人使用後 60 天內發生<sup>5</sup>。AHS 的表現有：發燒、畏寒、倦怠、全身性皮膚炎；從良性的斑丘疹到致命的史蒂芬斯－強森症候群（Stevens-Johnson syndrome, SJS），以及毒性表皮壞死症（toxic epidermal necrolysis, TEN）都有。實驗室檢查有嗜伊紅性血球增多症、肝功能異常，及快速進行性腎衰竭<sup>10</sup>。AHS 相關的急性腎損傷，涵蓋腎臟血管炎、快速進行性腎絲球腎炎、AIN 等。

Xanthine nephropathy 病人絕大多數會發生 TLS，因此會出現 TLS 的典型表現：高血鉀、高血磷及低血鈣，但和一般 TLS 不同的是，血清尿酸含量不高，且血中過量的 xanthine 可能假性降低血中尿酸的檢驗數值<sup>8</sup>。病人可能出現寡尿性的急性腎衰竭，伴隨雙側腰痛。尿液檢查出現血尿及 xanthine 的結晶，但無法單靠結晶外觀來分辨，需進行化學分析才能確認 xanthine 結晶。一般 X 光檢查看不到 xanthine 結石，但高解析度電腦斷層可看到呈低密度的 xanthine 結石。

## 7. 預後

根據臺灣健保資料庫統計，病人因 allopurinol 發生過敏性反應的死亡率為 0.39%<sup>7</sup>；但一回顧性研究發現，AHS 整體死亡率為 14%，其中 86% 死亡直接和 AHS 相關<sup>5</sup>。AHS 發生急性腎損傷通常是可逆的<sup>17</sup>，回復需要的時間在 1 週到 11 個月之間<sup>10</sup>。

至於 xanthine nephropathy 病人因絕大多數發生 TLS，所以預後主要取決於腫瘤疾病的預後。文獻報告的個案都因本身的腫瘤疾病，在腎功能改善前就死亡<sup>8</sup>。



## 8. 預防與治療

由於帶有 HLA-B\*5801 基因型的人對 allopurinol 發生嚴重過敏反應的機率高，衛福部特別規範「將 HLA-B\*5801 基因型檢驗結果註記入健保卡，作為醫師處方 allopurinol 用藥參考」。若檢測出此基因型，應避免使用 allopurinol。Febuxostat 是非嘌呤選擇性的抑制 xanthine oxidase，較少有過敏反應，可用於 HLA-B\*5801 基因型的人。

目前對於 AHS 沒有特別治療方法，主要是遵循處理藥物引起的過敏反應的一般原則，包括：立刻停用 allopurinol、支持性療法（積極的皮膚照護、水分及電解質平衡的處理），和免疫抑制藥物的使用；其中，最常使用的是類固醇<sup>7,18</sup>，其他如免疫球蛋白、cyclosporine、cyclophosphamide、血漿置換術都曾報告用於治療 AHS，但是，並沒有證據支持這些治療方式有效<sup>7</sup>。類固醇的起始劑量建議為 1 ~ 2 mg/ kg/ day 的 prednisolone，再逐漸減量。對於 TEN 或 SJS 合併急性腎衰竭的猛爆性個案，methylprednisolone 的「脈衝治療」可能會有幫助<sup>10</sup>。此外，allopurinol 代謝產物 oxypurinol，可經由血液透析清除。對有急性腎損傷病患，是否早期血液透析介入以減少病患死亡，仍需進一步證實。

至於 xanthine 尿路結石，則應停用或減少 allopurinol 劑量，並且改用 rasburicase 來治療高尿酸血症<sup>13</sup>。Rasburicase 是一種 urate oxidase 類似物，可將尿酸轉變成為尿囊素（allantoin），其溶解度是尿酸五倍。病人接受 allopurinol 若發生 xanthine 尿路結石，則考慮是否有 HGPRT 缺乏。

### 參考文獻：

1. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, BrC K. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. 12 ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
2. Elion GB, Kovensky A, Hitchings GH. Metabolic studies of allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. *Biochem Pharmacol.* Jul 1966;15 (7) :863-880.
3. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* Jan 1984;76 (1) :47-56.

4. Micromedex: Truven Health Analytics Inc.; 2015.
5. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DR, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug Saf.* Oct 2013;36 ( 10 ) :953-980.
6. McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Ann Rheum Dis.* Jun 1981;40 ( 3 ) :245-249.
7. Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *JAMA Intern Med.* Sep 2015;175 ( 9 ) :1550-1557.
8. Potter JL, Silvidi AA. Xanthine lithiasis, nephrocalcinosis, and renal failure in a leukemia patient treated with allopurinol. *Clin Chem.* Dec 1987;33 ( 12 ) :2314-2316.
9. LaRosa C, McMullen L, Bakdash S, et al. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol.* Jan 2007;22 ( 1 ) :132-135.
10. de Broe M, Porter G, Bennett W, Deray G. *Clinical nephrotoxins: renal injury from drugs and chemicals*, 3rd ed. New York: Springer; 2008.
11. Emmerson BT, Hazelton RA, Frazer IH. Some adverse reactions to allopurinol may be mediated by lymphocyte reactivity to oxypurinol. *Arthritis Rheum.* Mar 1988;31 ( 3 ) :436-440.
12. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* Nov 2007;157 ( 5 ) :934-940.
13. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* Jun 1 2008;26 ( 16 ) :2767-2778.
14. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* Aug 2012;64 ( 8 ) :2529-2536.
15. Bradbury MG, Henderson M, Brocklebank JT, Simmonds HA. Acute renal failure due to xanthine stones. *Pediatr Nephrol.* Aug 1995;9 ( 4 ) :476-477.
16. Lupton GP, Odom RB. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol.* Oct 1979;1 ( 4 ) :365-374.
17. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis.* Sep 1998;57 ( 9 ) :545-549.
18. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms ( DRESS ) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome ( DIHS ) : a review of current concepts. *An Bras Dermatol.* May-Jun 2012;87 ( 3 ) :435-449.

## ■ 陸、抗血栓的 clopidogrel, ticlopidine

Clopidogrel, ticlopidine 引起腎臟損傷的機轉是血管內皮細胞損傷導致血栓性血小板減少性紫斑，發生無法預測，通常在使用後 2-6 週發生。發生時須積極接受血漿置換術治療。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Clopidogrel 和 ticlopidine 都是 thienopyridine 衍生物，用來抑制血小板的活性。Ticlopidine 是此類藥物中率先上市者，因容易引起嚴重副作用，如白血球低下症及肝功能異常，臨床上已鮮少使用。Clopidogrel 目前則用於治療中風、心肌梗塞、周邊動脈血管疾病、粥狀動脈栓塞等<sup>1</sup>。

### 2. 藥物作用機轉

血小板在活化過程中會釋放出二磷酸腺苷（adenosine diphosphate, ADP），而釋放出的 ADP 會跟兩種血小板表面的受器  $P2Y_1$ ， $P2Y_{12}$  作用。Clopidogrel 和 ticlopidine 兩者都會不可逆地抑制 ADP 與  $P2Y_{12}$  接受器的結合，達到抗血小板作用。

### 3. 腎臟損傷發生機率

Clopidogrel 和 ticlopidine 因可能引起血栓性微小血管病變（thrombotic microangiopathy, TMA），有潛在的腎臟損傷副作用。Ticlopidine 造成血栓性血小板減少性紫斑（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）機率估計介於  $1/1,600 \sim 1/5,000$ <sup>2,4</sup>，而 clopidogrel 造成 TTP 機率約  $1/83,000$ <sup>5</sup>。至於腎臟損傷發生率，目前仍不清楚。

#### 4. 腎臟損傷的機制

主要是引起 thrombotic microangiopathies 所致。

#### 5. 危險因子或對象

關於 thienopyridine 引起的 TTP，目前並沒有明確的危險因子。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

兩種藥物引起的 TTP 大部分會出現嚴重血小板低下症和微小血管內溶血性貧血（microangiopathic hemolytic anemia），但 clopidogrel 腎功能不全報告比較多。80% 病例發生在開始使用 ticlopidine 後的一個月內<sup>6</sup>，而 clopidogrel 相關的 TTP 則發生在使用後二週內<sup>7-9</sup>。

#### 7. 預後

整體來說，如果沒有接受血漿置換術（plasma exchange）等特別治療，thienopyridine 發生 TTP 存活率只有 50%，其中 clopidogrel 的存活率略高，約 66.7%<sup>7</sup>。接受血漿置換術治療，存活率可提高至 80% 左右<sup>7</sup>；存活的患者大部分不會出現永久性器官損傷，鮮少有病人會在未重新暴露 thienopyridine 情況下自發性復發<sup>5,10</sup>。

#### 8. 治療

除了立即停止藥物外，應適時在 TTP 發生 3 天內接受血漿置換術<sup>5</sup>。許多研究顯示，血漿置換術可以顯著改善 thienopyridine 引起 TTP 的存活率<sup>5,9</sup>。不過，治療效果似乎和使用 thienopyridine 後何時發生 TTP 有關；越早發生（2 週內）TTP，治療效果較不顯著<sup>5</sup>。另外，血小板輸液有時會造成 TTP 惡化，需審慎使用。

參考文獻：

1. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation*. Apr 24 2007;115 ( 16 ) :2196-2207.
2. Bennett CL, Kiss JE, Weinberg PD, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. *Lancet*. Sep 26 1998;352 ( 9133 ) :1036-1037.
3. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/ IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA*. Mar 3 1999;281 ( 9 ) :806-810.
4. Bennett CL, Davidson CJ, Green D, Weinberg PD, Feldman MD. Ticlopidine and TTP after coronary stenting. *JAMA*. Nov 10 1999;282 ( 18 ) :1717; author reply 1718-1719.
5. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura ( TTP ) : review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings ( 1989-2008 ) . *Kidney Int Suppl*. Feb 2009 ( 112 ) :S20-24.
6. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med*. Apr 1 1998;128 ( 7 ) :541-544.
7. Bennett CL, Kim B, Zakarija A, et al. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J Am Coll Cardiol*. Sep 18 2007;50 ( 12 ) :1138-1143.
8. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. Jun 15 2000;342 ( 24 ) :1773-1777.
9. Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke*. Feb 2004;35 ( 2 ) :533-537.
10. Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, et al. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions ( SONAR ) . *Semin Thromb Hemost*. Nov 2012;38 ( 8 ) :845-853.

## ■ 染、抗腫瘤和免疫調節劑

### 一、Bevacizumab

腎臟受損以蛋白尿表現較常見，出現蛋白尿的時間差異很大，因此應該定期檢測尿液以及腎功能。

#### 1. 藥物臨床使用狀況

Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup> 癌思停) 是重組的單株抗體，用於癌症治療，包括轉移性大腸或直腸癌、轉移性乳癌、惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級)、轉移或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 等。

#### 2. 藥物作用機轉

Bevacizumab 是一種人類血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的抑制劑，選擇性的結合人類 VEGF，抑制其生物活性，以降低腫瘤的血管形成，藉此抑制腫瘤生長<sup>1</sup>。Bevacizumab 係利用基因重組技術，從中國倉鼠卵巢哺乳細胞表現系統在含有抗生素 gentamicin 的營養培養基中製造，gentamicin 在最終產物中的濃度  $\leq 0.35$  ppm。

#### 3. 腎臟損傷發生機率

Bevacizumab 引起的腎臟損傷表現，包括：(1) 不同程度蛋白尿 (4% ~ 36%)；(2) 膀胱痙攣 (1%)；(3) 腎病症候群 (<1%)；(4) 血清肌酸酐 (CRE) 上升 (一子宮頸癌研究顯示為 16%)；(5) 有個案報告指出血栓性微小血管病變 (TMA)<sup>2</sup>。



#### 4. 腎臟損傷的機制

Bevacizumab 引發蛋白尿的原因，可能是抑制血管內皮細胞增生，使內皮細胞孔隙（endothelial fenestrations）喪失<sup>2</sup>。此外，VEGF 抑制劑可能造成亞急性腎絲球 TMA，造成內皮增生（endothelial proliferative）及膜性增生病變（membranoproliferative changes）；VEGF 抑制劑也會導致高血壓，造成腎絲球內壓上升，增加蛋白濾過<sup>2</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

相較於單獨使用化學治療，bevacizumab 加上化學治療會顯著增加蛋白尿（relative risk 為 4.79；95% CI 為 2.71 ~ 8.46）和腎病症候群（relative risk 為 7.78；95% CI 為 1.80 ~ 33.62），高劑量（5.0 mg/kg per week）會增加蛋白尿的風險。依腫瘤種類來分，以腎細胞癌（renal cell carcinoma）蛋白尿發生風險最高，累積發生率為 10.2%<sup>2</sup>。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現與預後

轉移性腎細胞癌的治療研究發現，使用 bevacizumab 引起的蛋白尿，約發生在 5.6 個月（中位數，範圍是 15 天到 37 個月）<sup>1</sup>，而在 6.1 個月（中位數）後會回復。但另一個 11.2 個月的觀察研究發現，約 40% 病人無法恢復，而約 30% 併發蛋白尿的病人需要停藥<sup>1</sup>。

#### 7. 治療

除了停藥一途，目前對於蛋白尿並無特殊治療，故而使用此類藥物時，應經常監測尿蛋白。若尿液試紙呈現 2++ 以上的蛋白尿，則需收集 24 小時尿液評估或單次小便評估蛋白尿程度。若 24 小時蛋白尿  $\geq 2$  克或單次小便蛋白質 / CRE  $\geq 2$  mg/mg 時，須考慮停用 bevacizumab；待尿蛋白  $< 2$  克時，再重新使用。若發生腎病症候群程度之尿蛋白（ $\geq 3.5$  克/天），則需完全停用 bevacizumab<sup>1</sup>。

參考文獻：

1. Product Information: AVASTIN (R) intravenous injection solution, bevacizumab intravenous injection solution. South San Francisco, CA,; Genentech, Inc. (per FDA) ; 2014.
2. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. J Am Soc Nephrol. Aug 2010;21 (8) :1381-1389.



## 二、Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus)

腎臟損傷的表現和機轉呈多樣化，分為急性和慢性表現，與使用劑量有關，使用該藥期間，應定期檢查藥物濃度；急性腎臟損傷通常可在停藥後恢復。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Calcineurin inhibitors (CNIs) 主要是作為器官移植、骨髓移植、腎絲球腎炎及自體免疫疾病的免疫抑制劑。目前有兩種 CNIs，cyclosporine 和 tacrolimus 等。

### 2. 藥物作用機轉

CNIs 是藉由阻斷 T 細胞受器 (T-cell receptor)，抑制 T 細胞進一步的活化<sup>1</sup>。CNIs 結合細胞內的 immunophilin (cyclosporine 和 cyclophilin 結合，而 tacrolimus 則與 FK506-binding protein [FKBP] 結合)，在鈣離子存在下，這個複合物進一步阻斷 calcineurin 的磷酸酶活性。Calcineurin 的磷酸酶活性被阻斷，就無法對 nuclear factor of activated T cells (NFAT) 進行去磷酸化，使得 NFAT 無法進入細胞核內促使 interleukin-2 及其他 T 細胞活化所需的細胞激素基因進行轉錄。

### 3. 腎臟損傷發生機率

CNIs 最主要的副作用就是腎毒性，發生率報告為 25% ～ 38%<sup>2</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

CNIs 可以造成多種形式的腎臟損傷，分別說明如下：

- (1) 急性腎毒性：CNIs 會引起入球小動脈收縮，造成腎絲球過濾率 (GFR) 和腎血流降低。CNIs 對於腎臟血行動力學的影響可能是藉由多種血管收縮性物質引起；CNIs 會引起細胞內  $\text{Ca}^{2+}$  增加，使血管平滑肌細胞及腎間隔細胞收縮<sup>3</sup>。

- (2) 慢性腎毒性：長期使用 CNIs，腎臟血管、腎小管間質以及腎絲球都有可能發生不可逆的影響。病理上可以看到小動脈出現玻璃樣變性（arteriolar hyalinosis）、腎小管間質出現腎小管萎縮及間質纖維化，而腎絲球則可能出現 Bowman's capsule 增厚及纖維化、局部節段性腎絲球硬化（focal segmental glomerulosclerosis, FSGS）<sup>4</sup>。這些變化會造成腎功能的緩慢惡化。
- (3) 腎小管毒性：急性 CNIs 腎毒性可能會伴隨腎小管的細胞質出現等體積性空泡化（isometric vacuolization），原因不清楚。
- 此外，CNIs 也會影響腎小管對電解質的調控，包括減少  $\text{Na}^+$ - $(\text{K}^+)$ - $\text{Cl}^-$ -cotransporter  $[\text{N}(\text{K})\text{CC}(2)]$  的表現、抑制集尿管  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase 的活性、減少粗上升枝的 paracellin-1 表現量等<sup>4</sup>。
- (4) 血栓性微小血管病變（TMA）：可能是血管收縮導致缺血使血管內皮傷害，也有可能是增加血小板的凝集及活化促凝血因子所致<sup>4</sup>。

## 5. 危險因子或對象

發生 CNIs 腎毒性的危險因子包含：藥物濃度過高（全身性或局部性）、老化的腎臟、併用非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）、體液不足、利尿劑使用等<sup>4</sup>。一般而言，cyclosporine 低谷濃度若  $<200 \text{ ng/mL}$ ，腎臟傷害鮮少發生。但使用非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs），會加強 CNIs 的血管收縮作用，惡化 CNIs 的急性腎毒性<sup>4</sup>。CNIs 的慢性腎毒性和累積劑量相關<sup>3</sup>。但密切監控血中 CNI 的濃度，並無法有效預防 CNIs 的慢性腎毒性；可能是血中的藥物濃度無法反映腎臟局部的藥物濃度。

老化的腎臟較易發生慢性 CNIs 腎毒性，可能和腎臟自主調節功能有關，入球小動脈受到刺激後，產生較厲害的血管收縮<sup>4</sup>。而有效容積不足時，會活化腎素-血管張力素-醛固酮系統（RAAS），使入球小動脈收縮，也會加重 CNIs 腎毒性的敏感性<sup>4</sup>。



## 6. 腎臟損傷的臨床表現

急性的腎毒性，通常在使用 CNIs 的數週內發生，但也可能用藥數年之後才出現。臨床表現包含 GFR 急遽下降、尿液濃縮能力受損，及鈉鹽滯留。50% 的病人會出現高血壓及高血鉀。

- (1) 急性 CNIs 腎毒性的病理表現並不具特異性，包含小動脈玻璃樣變性以及近端腎小管細胞的等體積性空泡化<sup>3</sup>。
- (2) 慢性 CNIs 腎毒性的臨床表現並不具特異性，通常歷經數個月到數年的腎功能惡化、嚴重的高血壓、輕微的蛋白尿、及腎小管功能異常。病理變化包含小動脈的傷害、腎小管萎縮、條狀的間質纖維化，以及腎絲球硬化。病人接受 CNIs 治療 6 個月之後，就可以看到這些慢性的組織學病灶<sup>3</sup>。
- (3) CNIs 影響腎小管的功能可以引起電解質的異常，例如高血鉀、高尿酸血症、高血氯代謝性酸中毒、低血磷以及低血鎂<sup>4</sup>。
- (4) TMA 是一種 CNIs 相對少見但嚴重的副作用，其臨床表現包含血小板低下、溶血性貧血、腎功能惡化<sup>3</sup>。

## 7. 預後

急性 CNIs 腎毒性在減少劑量後，腎功能會快速地回復<sup>3</sup>。但慢性 CNIs 腎毒性即使停藥，腎臟的傷害仍會繼續進展無法回復<sup>3</sup>。至於 CNIs 引起的 TMA 預後並不佳。在腎移植的病人中，發生 TMA 的病人其移植腎的存活率只有 43%<sup>5</sup>。

## 8. 治療

對於急性 CNIs 腎毒性，最好的治療是減少 CNIs 劑量或停止使用。慢性 CNIs 腎毒性和累積的劑量相關，所以儘量使用最低而有療效的劑量。但報告發現即使低劑 cyclosporine 治療乾癬病人，還是會發生慢性 CNIs 腎毒性<sup>6</sup>。有些藥物曾嘗試用來治療 CNIs 的腎毒性，例如魚油、鈣離子通道阻斷劑、thromboxane synthesis inhibitors、pentoxifylline 等，但都未證實具有確切的療效。一個回溯性研究，29 名

腎臟移植病人發生 CNIs 相關的 TMA，重複的血漿置換術讓 80% 病人的移植腎功能得以恢復<sup>7</sup>。

參考文獻：

1. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, BrC K. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. 12 ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
2. Pirsch J, Sollinger H, Liang X. Transplantation drug manual. 5th ed. Austin, Tex.: Landes Bioscience; 2007.
3. Coffman TM, Schrier RW. Schrier's diseases of the kidney. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol. Feb 2009;4 (2) :481-508.
5. Katznelson S, Wilkinson A, Rosenthal TR, Cohen A, Nast C, Danovitch GM. Cyclosporine-induced hemolytic uremic syndrome: factors that obscure its diagnosis. Transplant Proc. Oct 1994;26 (5) :2608-2609.
6. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. Br J Dermatol. May 2004;150 Suppl 67:11-23.
7. Karthikeyan V, Parasuraman R, Shah V, Vera E, Venkat KK. Outcome of plasma exchange therapy in thrombotic microangiopathy after renal transplantation. Am J Transplant. Oct 2003;3 (10) :1289-1294.

### 三、Cetuximab, panitumumab

#### 1. 藥物臨床使用狀況

Cetuximab (Erbix<sup>®</sup> 爾必得舒) 可用於治療轉移性直腸結腸癌、口咽癌、下咽癌和喉癌、轉移性頭頸部鱗狀細胞癌等癌症<sup>1</sup>，panitumumab (Vectibix<sup>®</sup> 維必施) 則用於治療 RAS 基因正常的轉移性大腸直腸癌<sup>2</sup>。

#### 2. 藥物作用機轉

Cetuximab 和 panitumumab 是作用在表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的單株抗體，而 EGFR 與控制細胞存活、細胞週期、血管生成、細胞移動和細胞侵入 / 轉移的訊號途徑相關。Cetuximab 能誘發 EGFR 的內在化作用 (internalization)，造成 EGFR 的負向調控 (down-regulation)；但 cetuximab 也可以產生抗體依賴型的細胞毒性作用。Panitumumab 與 EGFR 結合會使受體內在化、抑制細胞生長、誘發細胞凋亡、減少介白素 -8 (interleukin-8, IL-8) 及 VEGF<sup>2</sup>。

#### 3. 腎臟損傷發生機率

一大腸直腸癌研究顯示，cetuximab 發生腎衰竭機率約 1%<sup>1</sup>，它也可能致使電解質異常，常見的有嚴重的低血鎂症，發生率約 10% ~ 15%<sup>3</sup>，也可能因此發生低血鈣；特別是合併使用含鉑金類的化學療法時<sup>1</sup>。藥物引起腹瀉則會導致低血鉀症。Panitumumab 發生急性腎衰竭機率僅有個案報告，大多合併嚴重腹瀉及脫水時發生，少部分病人會出現嚴重的低血鎂症<sup>2</sup>。

#### 4. 腎臟損傷的機制及臨床表現

這類藥物造成腎臟損傷的機轉仍不明確，只知它會和遠曲小管上的 EGFR 受器作用，造成鎂離子通道 (TRPM6) 無法在頂膜 (apical membrane) 上表現，導致鎂離子重吸收困難<sup>3</sup>。Panitumumab 的低血鎂表現較 cetuximab 輕微。此外，因腸胃道副作用，例如腹瀉造成脫水時，也可能導致急性腎衰竭。

## 5. 危險因子或對象

老年人、低血鎂症及長期使用 EGFR 單株抗體治療者<sup>3</sup>。

## 6. 治療與預後

使用這類藥物需先測血鎂濃度，治療期間定期追蹤腎功能及血清鎂離子濃度，對於高危險病人更需頻繁檢測。研究建議，使用 cetuximab 與 panitumumab 後，從最初三次血鎂濃度下降斜率可以預測低血鎂發生<sup>3</sup>。高風險病人可考慮「間歇性」給藥。對於嚴重低血鎂者，有報告採用「stop-and-go」治療方式，即停用 cetuximab 兩個月後，待血鎂濃度回復正常後，再重新給藥，這時低血鎂很少在二個月內再發生<sup>3</sup>。對於因為腹瀉脫水導致之急性腎衰竭者，應給予適當水分補充，通常腎功能可以回復<sup>1</sup>。

### 參考文獻：

1. Product Information: ERBITUX (R) intravenous injection solution, cetuximab intravenous injection solution. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb (per FDA) ; 2012.
2. Product Information: Vectibix (R) intravenous injection, panitumumab intravenous injection. Thousand Oaks, CA: Amgen, Inc. (per manufacturer) ; 2014.
3. Fakih M. Anti-EGFR monoclonal antibody-induced hypomagnesaemia. Lancet Oncol. May 2007;8 (5) :366-367.

## 四、Cisplatin, carboplatin, oxaliplatin

這類腎臟損傷十分常見，通常與劑量和治療時間有關。慢性腎功能不全者使用時，必須小心調整劑量。腎功能損傷時通常尿量不會減少，因此須定期檢測腎功能和電解質。

### 1. 臨床使用狀況

鉑金類化學治療藥物，臨床上常合併其他化療藥物，廣泛運用於多種癌症的治療處方，諸如膀胱癌、卵巢癌、睪丸癌、乳癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌症、淋巴瘤、肺癌、骨癌等。卡鉑（carboplatin）比順鉑（cisplatin）的腎毒性較低，在許多癌症化療處方如卵巢癌、非小細胞性肺癌中，已取代順鉑；草酸鉑（oxaliplatin）副作用比順鉑和卡鉑輕微，因此逐漸取代順鉑和卡鉑。回顧文獻指出，其療效不遜於順鉑和卡鉑，且副作用明顯較少<sup>1</sup>。

### 2. 藥物作用機轉

這類藥物經水化作用後，會和 DNA 交互作用<sup>2</sup>，形成異常連結，破壞雙股螺旋結構，干擾 DNA 功能和合成，使癌細胞停止增生<sup>3</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

順鉑具嚴重的累積性腎毒性，因而限制其臨床上的用途；順鉑可導致急性腎衰竭或慢性腎功能不全，腎毒性發生機率高達 28 ~ 36%<sup>4,5</sup>。卡鉑比順鉑的腎毒性低<sup>6</sup>，可能與卡鉑分子結構穩定性較高有關<sup>7</sup>。臨床上，草酸鉑鮮少發生顯著的腎臟損傷，僅有少數案例報告<sup>8</sup>。有研究指出，使用草酸鉑後，血清肌酸酐（CRE）上升比例為 5 ~ 10%。

#### 4. 腎臟損傷的機制

腎臟是這類藥物排除的主要器官，順鉑在給藥後 24 小時內，超過 50% 的藥物會經尿液排出，因此，它在腎臟的濃度為血漿七倍<sup>9</sup>；主要傷害部位為近端腎小管，這可能與有機陽離子轉運蛋白的作用有關<sup>10-12</sup>。順鉑透過多種機制，造成腎功能損傷，包括對腎小管上皮細胞的直接細胞毒性、腎臟微循環的血管收縮、促發炎作用、粒線體功能失常、增加多種促發炎性細胞激素的表現等<sup>11-13</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

發生順鉑或卡鉑腎毒性的危險因子有：高劑量、曾經使用過鉑金類藥物、慢性腎功能不全、同時使用其他具腎毒性藥物、泌尿道阻塞、血管內容積不足等。依據藥品製造商建議，中度腎功能不全（腎絲球過濾率（GFR）10 ~ 50ml/ min）者須調整順鉑劑量；嚴重腎功能不全（GFR <10ml/ min）為順鉑禁忌症；若使用後發生腎臟損傷，則在腎功能恢復（血清 CRE <1.5 mg/ dL 且尿素氮 <25 mg/ dL）前，應避免重複使用順鉑<sup>14</sup>。卡鉑在腎功能不全者（GFR <50ml/ min）亦須調整劑量。至於草酸鉑，有研究顯示，使用於腎功能不全病人並不會促使腎功能惡化<sup>15</sup>，但對於嚴重腎功能不全者（肌酸酐廓清率〔creatinine clearance, Ccr〕<30 ml/ min），仍建議降低劑量或避免使用。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

順鉑腎毒性的主要表現為非寡尿的急性腎衰竭，其他則為近端腎小管病變，如低血鎂、低血鉀、類范康尼氏症候群（Fanconi-like syndrome）、貧血等。通常在給藥數天後，會出現血清 CRE 濃度上升、低血鉀和低血鎂<sup>15</sup>。連續使用順鉑可能增加腎功能損傷發生率及嚴重度上升，且造成不可逆的損傷<sup>14</sup>。嚴重低血鎂可導致低血鉀和低血鈣，而低血鎂可能加重順鉑的腎毒性<sup>16</sup>。卡鉑腎毒性的表現和順鉑類似，但發生率較低且較輕度，以低血鎂最為常見<sup>17</sup>，GFR 通常僅輕微下降<sup>18</sup>。

## 7. 預後

順鉑腎毒性通常是可逆的，病人的腎功能會隨時間逐漸恢復，但也可能演變成永久腎功能損傷<sup>14</sup>。長期追蹤研究指出，接受順鉑治療的病人，在治療結束時，若  $GFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ，則腎功能會保持穩定或隨時間逐漸改善<sup>19</sup>。針對卡鉑或草酸鉑腎毒性預後，目前並無大規模研究的結論。

## 8. 治療

目前尚未有確切的證據顯示，在腎功能剩下多少時，不應給予順鉑，但大多數的臨床研究都排除血清 CRE 濃度  $> 1.5 \text{ mg/dL}$ ；因此，儘可能避免使用於腎臟病人，除非順鉑用於該癌症病人證實的確可能治癒，否則，可考慮以卡鉑或草酸鉑取代。

使用較低劑量，給予靜脈等張生理食鹽水輸注<sup>20</sup>，及避免同時使用其他具腎毒性藥物，一般認為可以減少腎損傷風險。有研究提及，在治療前補充鎂離子，可降低順鉑腎毒性發生率，但仍待進一步研究證實<sup>21</sup>。一旦發生順鉑腎毒性引發的腎損傷，應及時停藥，並採行藥物引發急性腎損傷的一般支持性療法。

### 參考文獻：

1. Yu J, Xiao J, Yang Y, Cao B. Oxaliplatin-Based Doublets Versus Cisplatin or Carboplatin-Based Doublets in the First-Line Treatment of Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. *Medicine (Baltimore)*. Jul 2015;94 (27) :e1072.
2. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*. Apr 2005;4 (4) :307-320.
3. Galea AM, Murray V. The interaction of cisplatin and analogues with DNA in reconstituted chromatin. *Biochim Biophys Acta*. Dec 12 2002;1579 (2-3) :142-152.
4. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, et al. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One*. 2014;9 (7) :e101902.
5. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. Sep 2003;23 (5) :460-464.
6. Pasetto LM, D' Andrea MR, Brandes AA, Rossi E, Monfardini S. The development of platinum compounds and their possible combination. *Crit Rev Oncol Hematol*. Oct 2006;60 (1) :59-75.

7. McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, Mehta RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med.* Mar 1991;90 ( 3 ) :386-391.
8. Levi F, Metzger G, Massari C, Milano G. Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects. *Clin Pharmacokinet.* Jan 2000;38 ( 1 ) :1-21.
9. Safirstein R, Miller P, Guttenplan JB. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int.* May 1984;25 ( 5 ) :753-758.
10. Ciarimboli G. Membrane transporters as mediators of cisplatin side-effects. *Anticancer Res.* Jan 2014;34 ( 1 ) :547-550.
11. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* May 2008;73 ( 9 ) :994-1007.
12. Yang Y, Liu H, Liu F, Dong Z. Mitochondrial dysregulation and protection in cisplatin nephrotoxicity. *Arch Toxicol.* Jun 2014;88 ( 6 ) :1249-1256.
13. Ramesh G, Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest.* Sep 2002;110 ( 6 ) :835-842.
14. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* Aug 2009;5 ( 8 ) :450-462.
15. Chollet P, Bensmaine MA, Brienza S, et al. Single agent activity of oxaliplatin in heavily pretreated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* Dec 1996;7 ( 10 ) :1065-1070.
16. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, et al. Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* Nov 2005;56 ( 5 ) :535-542.
17. Ettinger LJ, Gaynon PS, Krailo MD, et al. A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer.* Feb 15 1994;73 ( 4 ) :1297-1301.
18. Pinkerton CR, Broadbent V, Horwich A, et al. 'JEB' --a carboplatin based regimen for malignant germ cell tumours in children. *Br J Cancer.* Aug 1990;62 ( 2 ) :257-262.
19. Hansen SW, Groth S, Daugaard G, Rossing N, Rorth M. Long-term effects on renal function and blood pressure of treatment with cisplatin, vinblastine, and bleomycin in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol.* Nov 1988;6 ( 11 ) :1728-1731.
20. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol.* Aug 1993;50 ( 2 ) :147-158.
21. Yoshida T, Niho S, Toda M, et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol.* Apr 2014;44 ( 4 ) :346-354.



## 五、Cyclophosphamide

造成腎臟損傷機率很低，主要是出血性膀胱炎，亦可能造成低血鈉症。

### 1. 藥物臨床使用狀況

環磷醯胺為烷基化劑（alkylating agents），臨床上廣泛運用於癌症治療，例如血癌、乳癌、尤文氏肉瘤（Ewing sarcoma）、妊娠滋養細胞瘤（gestational trophoblastic tumors）、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、小細胞肺癌等；或可當免疫抑制劑，治療多種自體免疫和發炎性疾病，如血管炎肉芽腫（granulomatosis with polyangiitis）、狼瘡性腎炎、腎病症候群（nephrotic syndrome）、幹細胞移植調理療法（stem cell transplant conditioning therapy）等。

### 2. 藥物作用機轉

環磷醯胺和異環磷酰胺（ifosfamide）同屬於 oxazaphosphorine 類烷基化劑，為前體藥物（pro-drug）<sup>1</sup>，在體內經代謝後才具有活性，會和 DNA 作用，使烷基鏈連結到 DNA，破壞其正常結構，干擾其複製，藉此抑制細胞分裂<sup>2</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

環磷醯胺較不具腎毒性，因此，目前並無大規模針對環磷醯胺腎毒性的研究結果。發生泌尿道毒性的機率依給藥途徑、藥物劑量及是否採行預防措施而不同；不同研究所顯示的出血性膀胱炎發生機率为 7 ~ 15%；而非腎絲球來源血尿發生率可達 50%<sup>3</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

環磷醯胺少見發生腎毒性。有研究指出，發生腎毒性機轉可能和氧化壓力（oxidative stress）有關<sup>4</sup>；對泌尿系統的毒性，則來自於尿液中具活性的代謝產物，主要為丙烯醛（acrolein），因此，泌尿道阻塞者應禁止使用。

此外，環磷醯胺也可能引起低血鈉<sup>5</sup>，導因於抗利尿激素（antidiuretic hormone）作用增加<sup>6</sup>；可能是藥物直接作用於腎小管導致水分滯留和鹽分流失<sup>7</sup>，以及化療造成的噁心，刺激抗利尿激素分泌<sup>8</sup>。

## 5. 危險因子或對象

泌尿道系統毒性的發生，與高劑量和長時間治療有關，但也可發生於短期治療，故需定期尿液分析。低血鈉的危險因子有：使用中劑量（15 ～ 20 mg/ kg）以上的環磷醯胺靜脈注射、輸注後後給予低張溶液、存有腎功能不全等<sup>9</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

使用環磷醯胺的泌尿道損傷，包括腎盂炎、輸尿管炎、出血性膀胱炎、膀胱纖維化等。血尿通常在停藥後數天內緩解，低血鈉常見於接受高劑量（30 ～ 50 mg/ kg）靜脈內輸注環磷醯胺的病人，但也可發生於口服治療或較低劑量（10 ～ 15 mg/ kg）注射<sup>9</sup>。低血鈉典型表現為急性發生，在停藥後 24 小時內可緩解<sup>10</sup>。

## 7. 預後

並無大規模針對環磷醯胺腎毒性預後的研究結果。如前所述，低血鈉通常會在停藥後 24 小時內逐漸恢復，而血尿通常在停藥後數天內緩解<sup>11</sup>。

## 8. 治療

降低膀胱毒性的方法，包括：（1）使用間歇性脈衝治療，取代每天口服治療<sup>12</sup>；（2）儘可能限縮療程或使用其他藥物；（3）避免夜間給予環磷醯胺，以防止膀胱隔夜長時間暴露於環磷醯胺代謝物；（4）注射環磷醯胺 1 ～ 2 天後，需增加水分攝取，成人需至少每天 2 公升；（5）接受高劑量治療除須積極補充水分外，亦須同時使用巯乙磺酸鈉（mesna, Uromitexan<sup>®</sup>），可與環磷醯胺的代謝產物丙烯醛鍵結，避免傷害尿道黏膜<sup>13</sup>。



若尿液分析出現血尿，須考慮停藥，並進行膀胱鏡檢查，儘可能清除血塊，以避免泌尿道阻塞。嚴重出血性膀胱炎有時需外科手術介入治療。補充水分藉以預防出血性膀胱炎時，應避免使用低張溶液，以減少低血鈉風險。低血鈉的治療，與一般藥物引發低血鈉者治療相同。

#### 參考文獻：

1. Sloderbach A, Górka A, Sikorska M, Misiura K, Hładoń B. Classical oxazaphosphorines--metabolism and therapeutic properties--new implications. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013;10 (67) :1235-1253.
2. Boddy AV, Yule SM. Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. *Clin Pharmacokinet*. Apr 2000;38 (4) :291-304.
3. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. Mar 1 1996;124 (5) :477-484.
4. Singh M. A Review on Renal Protective Agents for Cyclophosphamide Induced Nephrotoxicity *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;3 (3) :737-747.
5. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. Nov 2009;6 (11) :638-647.
6. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol*. Nov 2010;30 (6) :570-581.
7. Bode U, Seif SM, Levine AS. Studies on the antidiuretic effect of cyclophosphamide: vasopressin release and sodium excretion. *Med Pediatr Oncol*. 1980;8 (3) :295-303.
8. Nausea and vasopressin. *Lancet*. May 11 1991;337 (8750) :1133-1134.
9. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med*. Mar 1985;145 (3) :548-549.
10. Salido M, Macarrón P, Hernández-García C, D' Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12 (8) :636-639.
11. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. Aug 2009;5 (8) :450-462.
12. de Groot K, Adu D, Savage CO, Euvas. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant*. Oct 2001;16 (10) :2018-2027.
13. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. Jan 2010;62 (1) :9-21.

## 六、Ifosfamide

與 cyclophosphamide 比較，急性腎毒性的發生率相當高，與累積劑量有關。泌尿道阻塞者應避免使用。給藥時積極補充水分。

### 1. 藥物臨床使用狀況

異環磷醯胺 (ifosfamide, IFFM) 為烷基化劑 (alkylating agents)，臨床上廣泛應用於各種癌症治療，如睪丸癌、軟組織肉癌、子宮頸癌、胰臟癌、淋巴癌、尤文氏肉瘤 (Ewing sarcoma)、骨肉瘤 (osteosarcoma) 等。

### 2. 藥物作用機轉

IFFM 是環磷醯胺 (cyclophosphamide) 的同分異構物，和環磷醯胺同屬於 oxazaphosphorine 類烷基化劑，會和 DNA 作用，破壞其正常結構及功能，以抑制細胞複製，並導致細胞死亡。

### 3. 腎臟損傷發生機率

IFFM 較環磷醯胺有高的腎毒性，暫時性的腎毒性發生率相當高；研究指出，所有接受 IFFM 治療的病人都會發生急性腎小管功能失常<sup>1</sup>。持續性腎毒性發生率隨藥物累積的劑量而有所不同：累積劑量  $<24 \text{ g/m}^2$  者發生率為  $0.4\%^2$ ，而  $>120 \text{ g/m}^2$  的高累積劑量者則高達  $73\%^3$ 。泌尿道毒性的發生率也隨藥物劑量、單次高劑量或多次低劑量的處方方式、是否採取預防措施而不同，血尿發生率為  $6 \sim 92\%$ ，較嚴重的肉眼可見血尿則有  $8 \sim 12\%$ 。



#### 4. 腎臟損傷的機制

發生腎毒性機制主要為其代謝產物直接對腎小管造成傷害，以近端腎小管為主要受損區域<sup>4</sup>。氯乙醛（chloroacetaldehyde）為 IFFM 的代謝產物之一，對腎小管細胞具毒性<sup>5,6</sup>。其毒性機轉可能來自細胞氧化壓力或對細胞膜功能的破壞<sup>7</sup>。丙烯醛（acrolein）在 IFFM 和環磷醯胺代謝過程中都會產生，是膀胱毒性的主要元素。

#### 5. 危險因子或對象

除了血管內容積不足、合用其他腎毒性藥物、泌尿道阻塞、有腎臟疾病等，會加重腎毒性外，IFFM 腎毒性的危險因子為高累積劑量<sup>8</sup>、接受過順鉑治療<sup>9</sup>，此外，小孩發生腎毒性的風險也較高<sup>10</sup>。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

主要表現為腎小管功能受損，發生時間不一定，可能在治療中或是停藥後<sup>2</sup>，可出現一種或多種腎小管功能不全表現：（1）范康尼氏症候群（Fanconi syndrome）<sup>1</sup>；（2）低血磷<sup>11</sup>：對孩童可進一步導致佝僂症，在成人則為骨軟化症；（3）低血鉀<sup>12</sup>；（4）腎小管性酸血症<sup>13</sup>；（5）多尿，但腎源性尿崩症較少見。

IFFM 也可導致腎絲球過濾率（GFR）降低，但大多數僅輕微降低，一般下降程度不超過基礎值的 20 ～ 30%）<sup>11</sup>。

#### 7. 預後

急性腎小管功能受損通常會逐漸恢復，但也有持續異常的可能<sup>14</sup>；有 20% 病人可能出現持續性單獨尿磷流失<sup>15</sup>。急性腎損傷通常是可逆的，但進展性腎功能不全也會發生，且比例不低<sup>3</sup>；因不同的研究對象，出現差異性<sup>11,16</sup>。

## 8. 治療

建議每次給藥前先做尿液分析，以早期發現泌尿道毒性。給藥期間積極補充水分，成人每天 2 公升以上，並將單次高劑量分成多次較低劑量給予。預防 IFFM 腎毒性的主要方法為限制藥物總累積劑量；一般建議，中重度腎功能不全者需降低劑量，但藥物製造商並未提供依腎功能調整劑量的原則。同時使用巯乙磺酸鈉（mesna）對於腎毒性的預防效果，尚未被證實<sup>17</sup>。而 N- 乙醯基半胱氨酸（N-acetylcysteine）雖在動物實驗中顯示成效，但仍未經臨床研究證實。

### 參考文獻：

1. Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, et al. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer*. Dec 15 1995;76 ( 12 ) :2557-2564.
2. Stohr W, Paulides M, Bielack S, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer*. Apr 2007;48 ( 4 ) :447-452.
3. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children' s Cancer Study Group. *Br J Cancer*. May 2000;82 ( 10 ) :1636-1645.
4. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE, Children' s Oncology G. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children' s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. Dec 2008;51 ( 6 ) :724-731.
5. Zamlauski-Tucker MJ, Morris ME, Springate JE. Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes Fanconi syndrome in the perfused rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol*. Nov 1994;129 ( 1 ) :170-175.
6. Dubourg L, Michoudet C, Cochat P, Baverel G. Human kidney tubules detoxify chloroacetaldehyde, a presumed nephrotoxic metabolite of ifosfamide. *J Am Soc Nephrol*. Aug 2001;12 ( 8 ) :1615-1623.
7. Rossi R. Nephrotoxicity of ifosfamide--moving towards understanding the molecular mechanisms. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1997;12 ( 6 ) :1091-1092.
8. Lameire NH, Flombaum CD, Moreau D, Ronco C. Acute renal failure in cancer patients. *Ann Med*. 2005;37 ( 1 ) :13-25.
9. Lee BS, Lee JH, Kang HG, et al. Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr Nephrol*. Oct 2001;16 ( 10 ) :796-799.
10. Loebstein R, Koren G. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors. *Pediatrics*. Jun 1998;101 ( 6 ) :E8.



11. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, et al. Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*. Nov 10 2009;27 ( 32 ) :5350-5355.
12. Husband DJ, Watkin SW. Fatal hypokalaemia associated with ifosfamide/ mesna chemotherapy. *Lancet*. May 14 1988;1 ( 8594 ) :1116.
13. Skinner R, Pearson AD, English MW, et al. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet*. Aug 31 1996;348 ( 9027 ) :578-580.
14. Suarez A, McDowell H, Niaudet P, Comoy E, Flamant F. Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an International Society of Pediatric Oncology report. *J Clin Oncol*. Dec 1991;9 ( 12 ) :2177-2182.
15. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/ therapy. *Semin Nephrol*. Nov 2010;30 ( 6 ) :570-581.
16. Farry JK, Flombaum CD, Latcha S. Long term renal toxicity of ifosfamide in adult patients--5 year data. *Eur J Cancer*. Jun 2012;48 ( 9 ) :1326-1331.
17. Yaseen Z, Michoudet C, Baverel G, Dubourg L. In vivo mesna and amifostine do not prevent chloroacetaldehyde nephrotoxicity in vitro. *Pediatr Nephrol*. Apr 2008;23 ( 4 ) :611-618.

## 七、Gemcitabine

腎功能損傷並不常見，主要是發生血栓性微小血管病變。曾使用過具腎毒性的化療藥物或 mitomycin-C 治療的病人，有較高的機會發生。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Gemcitabine 主要用來治療晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌。此藥經靜脈使用。美國仿單上標示，明顯腎功能不全的病人，使用此藥需特別小心。

### 2. 藥物作用機轉

Gemcitabine 主要是藉由進入細胞內，由核苷激酶代謝成具活性的雙磷酸鹽及三磷酸鹽核苷，進而抑制 DNA 合成<sup>1</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

Gemcitabine 造成的腎臟損傷與 TMA 相關<sup>2-4</sup>，發生率約 0.8 ~ 2.2%<sup>5</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

Gemcitabin 造成 TMA 原因仍不清楚，一般認為，可能是此藥物造成血管內皮細胞受損後引發的一連串效應，包括血管性血友病因子（von Willebrand factor）和其蛋白裂解酶（von Willebrand factor-cleaving protease, ADAMTS13）異常，以及激發 ADAMTS13 產生自體抗體，最後導致腎微小血管栓塞，造成腎衰竭<sup>5</sup>。

### 5. 危險因子或對象

腎功能不全是明顯的危險因子，曾使用過具腎毒性的化療藥物或 mitomycin-C 治療的病人，有較高機率發生 TMA<sup>4</sup>。接受長期血液透析者使用 gemcitabin，亦有較高機率產生 TMA，但這些副作用皆與 gemcitabine 累積劑量無關<sup>5</sup>。



## 6. 腎臟損傷的臨床表現

Gemcitabine 造成的腎臟損傷與 TMA 表現相關，包括高血壓、貧血、血小板過低、意識障礙、發燒、血清尿素氮和肌酸酐（CRE）上升<sup>3</sup>。

## 7. 預後

Gemcitabine 引起的 TMA 相當嚴重，死亡率高達 15~90%<sup>5,6</sup>。

## 8. 治療

發生 TMA 時須立即停藥，並給予支持性治療；若高度懷疑是 gemcitabine 所造成的 TMA，不建議使用血漿交換術治療。目前已有個案報告指出，使用抗補體抗體可以治療 gencitabine 所造成的 TMA，但仍缺乏臨床試驗佐證<sup>7</sup>。

### 參考文獻：

1. Plunkett W, Huang P, Xu YZ, Heinemann V, Grunewald R, Gandhi V. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potentialiation. *Semin Oncol.* Aug 1995;22 ( 4 Suppl 11 ) :3-10.
2. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* Nov 2006;21 ( 11 ) :3038-3045.
3. Saif MW, Xyla V, Makrilia N, Bliziotis I, Syrigos K. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine: rare but real. *Expert Opin Drug Saf.* May 2009;8 ( 3 ) :257-260.
4. Glezerman I, Kris MG, Miller V, Seshan S, Flombaum CD. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol.* Feb 2009;71 ( 2 ) :130-139.
5. Leal F, Macedo LT, Carvalheira JB. Gemcitabine-related thrombotic microangiopathy: a single-centre retrospective series. *J Chemother.* Jun 2014;26 ( 3 ) :169-172.
6. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* Aug 2009;5 ( 8 ) :450-462.
7. Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M, et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost.* Jun 2014;40 ( 4 ) :444-464.

## 八、Interleukin-2

急性腎臟損傷發生率不高，通常在停藥後一週內，腎功能可以恢復。

### 1. 藥物臨床使用狀況

介白素 -2 (interleukin-2, IL-2) 是一種細胞激素，可以基因重組技術製造 IL-2<sup>1</sup>；臨床上常用來治療腎臟細胞癌 (renal cell carcinoma)<sup>2</sup> 和皮膚黑色素瘤 (melanoma)<sup>3</sup>。

### 2. 藥物作用機轉

IL-2 可以促使胸腺細胞、T 細胞、B 細胞和自然殺手細胞的增殖和分化，繼而使這些淋巴細胞藉由免疫作用，破壞惡性腫瘤細胞。另外，也可以刺激淋巴激素活化殺手細胞 (lymphokine-activated killer) 和腫瘤浸潤淋巴球 (tumor-infiltrating lymphocytes) 的產生<sup>1</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

使用 IL-2 的病人中，約 13% 血清肌酸酐 (CRE) 濃度會上升，停藥後，腎功能都能很快地恢復<sup>4</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

血漿容積的喪失是 IL-2 發生急性腎衰竭的主因<sup>5</sup>，但亦有臨床觀察發現，這些受影響的病人的腎臟血漿流量是正常的<sup>6</sup>，而尿液分析出現紅血球、白血球、腺狀圓柱體和少量蛋白尿，因而認為 IL-2 可能直接與腎臟損傷有關<sup>7</sup>。

### 5. 危險因子或對象

使用 IL-2 治療病人中，腎臟細胞癌病人比黑色素瘤病人的腎損傷發生率更高。此外，年紀大、男性、治療前血清 CRE $\geq$ 1.4mg/ dL、併用具腎毒性藥物及腎臟切除病人，也有較高機率出現腎功能異常<sup>4,6</sup>。



## 6. 腎臟損傷的臨床表現

IL-2 會導致微小血管滲漏症候群 (capillary leak syndrome)，引起水腫、血漿容積喪失及 GFR 下降<sup>4, 6, 7</sup>。

## 7. 預後

病人在治療前若腎功能正常，通常在停藥後一週內腎功能即恢復；腎功能不佳的病人，需較長的時間恢復<sup>6</sup>。

## 8. 治療

採支持性治療，包括維持血管內容積、穩定血行動力狀態和避免使用其他潛在腎毒性藥物。

### 參考文獻：

1. Gaffen, S.L. and K.D. Liu, Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine*, 2004. 28 (3) : p. 109-23.
2. Klapper, J.A., et al., High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*, 2008. 113 (2) : p. 293-301.
3. Atkins, M.B., et al., High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*, 1999. 17 (7) : p. 2105-16.
4. Guleria, A.S., et al., Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal carcinoma. *J Clin Oncol*, 1994. 12 (12) : p. 2714-22.
5. Memoli, B., et al., Interleukin-2-induced renal dysfunction in cancer patients is reversed by low-dose dopamine infusion. *Am J Kidney Dis*, 1995. 26 (1) : p. 27-33.
6. Beldegrun, A., et al., Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med*, 1987. 106 (6) : p. 817-22.
7. Mercatello, A., et al., Acute renal failure with preserved renal plasma flow induced by cancer immunotherapy. *Kidney Int*, 1991. 40 (2) : p. 309-14.

## 九、Interferon-alpha

急性腎臟損傷發生率不高，通常在停藥後一週內，腎功能可以恢復。

### 1. 藥物臨床使用狀況

干擾素（interferon-alpha, IFN- $\alpha$ ）除了用於抗病毒外，還用於抑制癌細胞生長、促進細胞分化和增強免疫力功能。目前 IFN- $\alpha$  用來治療病毒引起的疾病，包括慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎、菜花（尖頭濕疣）、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）等；癌症治療則包括：多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、黑色素瘤、腎細胞癌等<sup>1</sup>。

### 2. 藥物作用機轉

IFN- $\alpha$  已知的作用包括：（1）抑制病毒複製；（2）增強免疫細胞對癌細胞及受病毒感染細胞的殺傷力；（3）刺激癌細胞及病毒感染細胞表現第一類不相容抗原於細胞表面，使這些細胞易於讓免疫細胞辨認而被消滅；（4）抑制癌細胞核酸和蛋白質合成，使細胞生長停滯；（5）影響約 40 種和癌症生成有關基因的表達<sup>1</sup>。IFN- $\alpha$  對癌症的作用與一般化學治療不同，是藉由調節人體內多種系統來對抗癌細胞，而非直接殺害癌細胞，因此作用會較緩慢，通常需要一至三個月才有明顯療效。

### 3. 腎臟損傷發生機率

目前並無 IFN- $\alpha$  造成腎臟損傷機率的統計資料，大多是個案報告。

### 4. 腎臟損傷的機制

IFN- $\alpha$  如何造成腎臟傷害，目前仍未知。

### 5. 危險因子或對象

較多報告是長期使用高劑量 IFN- $\alpha$  治療血液疾病的病人<sup>2,3</sup>。



## 6. 腎臟損傷的臨床表現

可能出現明顯蛋白尿、腎病症候群、血清肌酸酐（CRE）和尿素氮濃度上升、水腫、貧血、血小板低下等。組織學上可能出現微小變化腎病變（minimal change nephropathy）<sup>4</sup>，膜性腎病變、或局部節段性腎絲球硬化（FSGS）<sup>5</sup>。血栓性微小血管病變（TMA）較為罕見<sup>4</sup>，亦有人提出急性腎小管壞死（ATN）的報告<sup>3</sup>。

## 7. 預後

目前無相關研究報導。

## 8. 治療

建議停用 IFN- $\alpha$ ，並予支持性治療。

### 參考文獻：

1. Gaffen SL, Liu KD. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. Cytokine. Nov 7 2004;28 (3):109-123.
2. Zuber J, Martinez F, Droz D, Oksenhendler E, Legendre C, Groupe D' Etude Des Nephrologues Di-d-F. Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore). Jul 2002;81 (4):321-331.
3. Ault BH, Stapleton FB, Gaber L, Martin A, Roy S, 3rd, Murphy SB. Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon. N Engl J Med. Nov 24 1988;319 (21):1397-1400.
4. Selby P, Kohn J, Raymond J, Judson I, McElwain T. Nephrotic syndrome during treatment with interferon. Br Med J (Clin Res Ed). Apr 20 1985;290 (6476):1180.
5. Willson RA. Nephrotoxicity of interferon alfa-ribavirin therapy for chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterol. Jul 2002;35 (1):89-92.

## 十、Methotrexate

發生於高劑量靜脈注射，產生結晶性腎病變，表現非寡尿的急性腎損傷。腎功能不良時，應調整劑量，治療時應給予足夠水分和鹼化尿液。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Methotrexate 廣泛應用於治療癌症和自體免疫疾病，諸如血癌、淋巴癌、乳癌、絨毛膜癌、頭頸部癌症、骨肉癌、乾癬、類風溼性關節炎等，也用於克隆氏症（Crohn's disease）、皮肌炎（dermatomyositis）、移植抗宿主病（graft-versus-host disease）、紅斑性狼瘡以及高安氏血管炎（Takayasu arteritis）等。

### 2. 藥物作用機轉

Methotrexate 為抗代謝藥物（anti-metabolites），主要作用於細胞週期的合成期，會與二氫葉酸還原酶結合，干擾葉酸的正常代謝<sup>1</sup>。它也會抑制胸苷酸合成酶，因此阻礙 DNA 的合成、修復和細胞複製，對於增生快速的組織作用較強。

### 3. 腎臟損傷發生機率

Methotrexate 腎臟損傷發生機率，因給藥方式、劑量、是否採行預防措施而不同。腎毒性發生率差異大（0～12%），主要見於高於 500 mg/ m<sup>2</sup> 劑量的病人，罕見於 <50 mg/ m<sup>2</sup> 低劑量的治療。儘管常規補充水分和尿液鹼化等預防措施，高劑量 methotrexate 導致急性腎損傷，仍有 1.8% 發生率<sup>2</sup>。其他腎損傷的表現有氮血症、血尿、蛋白尿以及抗利尿激素不適當分泌症候群（syndrome of inappropriate antidiuretic hormones, SIADH）<sup>3</sup>。



#### 4. 腎臟損傷的機制

約 90% 的 methotrexate 在給藥後 12 小時內，未經代謝從尿液排出，因此高劑量靜脈注射時，尿中有高濃度 methotrexate，可能結晶沉積於腎小管，造成腎小管受損，特別是體液不足和尿液呈酸性時<sup>4</sup>。Methotrexate 也可導致暫時性 GFR 下降，通常停藥後 6～8 小時可完全恢復；其機制可能是入球小動脈或繫膜細胞（mesangial cell）收縮，造成腎絲球微血管灌流壓下降或表面積減少<sup>5</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

高劑量靜脈注射、體液不足、酸性尿液、持續高血漿藥物濃度、老年人、腎功能不全、併用其他具腎毒性的藥物（如順鉑）等<sup>6, 7</sup>。除非病人有腎功能不全，否則劑量  $<0.5 \sim 1.0 \text{ g/m}^2$ ，通常不會造成腎毒性；療程中使用抑制腎小管分泌 methotrexate 的藥物，如 probenecid、salicylate、sulfisoxazole 和 NSAIDs 等，易發生腎毒性<sup>6</sup>。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

典型臨床表現為非寡尿的急性腎損傷，通常為可逆<sup>7</sup>。血清肌酸酐（CRE）在第一週內達到頂點，並在 1～3 週內逐漸恢復到原來數值<sup>8</sup>。尿液可看到結晶，少量白血球、紅血球等，蛋白尿通常不明顯。

#### 7. 預後

目前仍缺乏關於 methotrexate 對腎臟影響的長期追蹤研究，但發生的急性腎衰竭絕大多數可逆。有研究發現，接受高劑量 methotrexate 治療 3 天後，發生顯著的 GFR 下降，但治療 7 天後恢復到原來數值<sup>9</sup>。另有研究指出，methotrexate 腎毒性平均恢復時間為 16 天（4～48 天）<sup>2</sup>。

## 8. 治療

使用中高劑量治療時，需密切監測腎功能和 methotrexate 濃度。腎功能不全者對 methotrexate 的排除率減少，需降低劑量，但目前對於劑量調降方式並無一致準則。

給予足夠水分和鹼化尿液，將尿液 pH 值由 5.0 提高至 7.0，可增加 methotrexate 溶解度高達 10 倍<sup>4</sup>，藉此降低急性腎損傷風險<sup>10</sup>。若發生急性腎損傷，須暫停治療，並密切追蹤血清 CRE，直到血清 CRE 回到原來數值後，再考慮是否給予 methotrexate。對發生急性腎損傷者，鹼化尿液治療有其風險，包括鈣磷沉澱、引起或惡化低血鈣等<sup>11</sup>。

腎功能受損可導致血清 methotrexate 濃度長時間偏高，而產生全身性毒性<sup>7</sup>。使用亞葉酸（leucovorin），在體內經四氫葉酸還原酶作用後，可轉變為四氫葉酸，有效對抗 methotrexate 引起的毒性反應，且不會影響 methotrexate 的抗腫瘤療效，因此，常被納入 methotrexate 治療的常規用法，其劑量應依據血漿 methotrexate 濃度而定，通常需持續使用，直到血漿 methotrexate 濃度降至 0.05 ~ 0.1 mmol/L 以下為止<sup>8</sup>。

對於腎功能不全導致 methotrexate 堆積的病人，可考慮增加 leucovorin 劑量或縮短給藥的間隔，以降低全身性毒性。腹膜透析無法有效移除藥物<sup>12</sup>，而其他血液淨化方式，如長時間高透量血液透析和血液灌洗等，則在透析後血清 methotrexate 濃度會再度反彈回升<sup>6</sup>。Glucarpidase 為人工合成的細菌酵素，可將 methotrexate 轉變為不具活性的代謝物，快速降低血清 methotrexate 濃度<sup>13</sup>，證實使用於腎功能不全病人有效<sup>14</sup>。Glucarpidase 於 2012 年經美國核准使用於因腎功能不全造成 methotrexate 堆積的病人。



### 參考文獻：

1. Rajagopalan PT, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 15 2002;99 ( 21 ) :13481-13486.
2. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer*. May 15 2004;100 ( 10 ) :2222-2232.
3. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. Jul 2008;52 ( 1 ) :144-153.
4. Pitman SW, Frei E, 3rd. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS non-Hodgkin' s lymphoma. *Cancer Treat Rep*. Jul 1977;61 ( 4 ) :695-701.
5. Howell SB, Carmody J. Changes in glomerular filtration rate associated with high-dose methotrexate therapy in adults. *Cancer Treat Rep*. Oct 1977;61 ( 7 ) :1389-1391.
6. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. Aug 2009;5 ( 8 ) :450-462.
7. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. Jun 2006;11 ( 6 ) :694-703.
8. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol*. Mar 1983;1 ( 3 ) :208-216.
9. Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, et al. Influence of high-dose methotrexate therapy ( HD-MTX ) on glomerular and tubular kidney function. *Med Pediatr Oncol*. Jun 2003;40 ( 6 ) :348-354.
10. Buemi M, Fazio MR, Bolignano D, et al. Renal complications in oncohematologic patients. *J Investig Med*. Dec 2009;57 ( 8 ) :892-901.
11. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine ( Baltimore )*. Nov 2005;84 ( 6 ) :377-385.
12. Ahmad S, Shen FH, Bleyer WA. Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis. *Arch Intern Med*. Jul 1978;138 ( 7 ) :1146-1147.
13. Krause AS, Weihrach MR, Bode U, et al. Carboxypeptidase-G2 rescue in cancer patients with delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Leuk Lymphoma*. Nov 2002;43 ( 11 ) :2139-2143.
14. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer*. Feb 14 2005;92 ( 3 ) :480-487.

## 十一、Pemetrexate

腎損傷的報告罕見，但長期接受 pemetrexate 治療者，仍有一定比例發生腎損傷，長期預後仍需觀察。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Pemetrexate 主要治療惡性肋膜間皮瘤和非鱗狀細胞性非小細胞肺癌，也用於膀胱癌、子宮頸癌、卵巢癌和胸腺惡性腫瘤等治療。

### 2. 藥物作用機轉

Pemetrexate 和 methotrexate 同屬於抗代謝藥物（anti-metabolites），會抑制和葉酸代謝、DNA 合成相關的酵素，阻礙細胞的正常功能和生長。

### 3. 腎臟損傷發生機率

Pemetrexate 較不具腎毒性，然近期文獻指出，長期接受 pemetrexate 治療者，有 5 ～ 10% 發生腎毒性<sup>1</sup>，腎絲球過濾速率下降的機率為 1 ～ 5%。

### 4. 腎臟損傷的機制

腎毒性主要是對近端腎小管細胞的傷害。Pemetrexate 進入近端腎小管後，會進行聚谷氨酰化修飾（polyglutamylation），使藥物無法運出腎小管細胞，堆積在細胞內，同時也增加藥物對葉酸代謝相關酵素的親和力，因而抑制葉酸代謝，造成細胞毒性<sup>2</sup>。腎臟切片的組織學表現主要有慢性腎小管間質纖維化（chronic tubulointerstitial fibrosis）和腎小管萎縮<sup>3</sup>。



## 5. 危險因子或對象

危險因子包括：血管內容積不足、合用其他腎毒性藥物、泌尿道阻塞及腎臟病等。由於缺乏大規模臨床應用的安全性資料，且無藥物劑量調整建議，因此藥品製造商不建議使用於較嚴重的腎衰竭病人（Ccr <45 ml/ min）。非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）會降低 pemetrexate 的排除、增加毒性，也應避免使用。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

大部分案例報告以急性腎損傷和輕微蛋白尿表現，停藥後通常會穩定下來或逐步恢復，但，亦有可能進展為慢性腎臟病<sup>4-6</sup>。

## 7. 預後

由於罕見，目前仍乏大規模研究結果。

## 8. 治療

採一般藥物引起急性腎損傷的支持性療法。

### 參考文獻：

1. Izzedine H. [ Pemetrexed nephrotoxicity ] . Bull Cancer. Feb 2015;102 ( 2 ) :190-197.
2. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. Clin J Am Soc Nephrol. Oct 2012;7 ( 10 ) :1713-1721.
3. Glezerman IG, Pietanza MC, Miller V, Seshan SV. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. Am J Kidney Dis. Nov 2011;58 ( 5 ) :817-820.
4. Vootukuru V, Liew YP, Nally JV, Jr. Pemetrexed-induced acute renal failure, nephrogenic diabetes insipidus, and renal tubular acidosis in a patient with non-small cell lung cancer. Med Oncol. 2006;23 ( 3 ) :419-422.
5. Ahmad S, Shen FH, Bleyer WA. Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis. Arch Intern Med. Jul 1978;138 ( 7 ) :1146-1147.
6. Chauvet S, Courbebaisse M, Ronco P, Plaisier E. Pemetrexed-induced acute kidney injury leading to chronic kidney disease. Clin Nephrol. Dec 2014;82 ( 6 ) :402-406.

## 十二、Mitomycin C

腎損傷發生率與累積劑量有關，腎功能不良時，應調整劑量；臨床表現是血栓性微小血管病變（TMA），一旦發生，須立即停藥。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Mitomycin C 是一群由 *Streptomyces caespitosus* 或 *Streptomyces lavendulae* 所提煉的天然產物之一，具有抗腫瘤作用；通常以靜脈注射治療胃腸道腫瘤、肛門癌等，也可進行局部性治療，譬如膀胱癌及腹腔內腫瘤、眼球手術後避免組織結痂或纖維化<sup>1</sup>，及食道或氣管狹窄。

### 2. 藥物作用機轉

Mitomycin C 是一種烷化劑（alkylating agent），可使 DNA 發生異常互換（cross-linking），導致 DNA 合成受抑制，造成細胞凋亡<sup>2</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

通常發生在 mitomycin 治療的六個月後，整體發生率與 mitomycin 的累積劑量有關<sup>3-5</sup>。一研究發現，mitomycin 累積劑量  $<50\text{mg}/\text{m}^2$ ，腎臟功能異常發生率為 2%，累積劑量  $50 \sim 69 \text{ mg}/\text{m}^2$  者，發生率高到 11%，累積劑量超過  $70\text{mg}/\text{m}^2$  者則為 28%<sup>6</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

Mitomycin 造成腎毒性的確切原因仍不清楚，可能是藥物對內皮細胞的直接傷害<sup>4</sup>；動物實驗注射 mitomycin 後可發現腎臟微小血管病灶<sup>7</sup>。



## 5. 危險因子或對象

美國用藥指引載明：血清肌酸酐（CRE） $>1.7\text{mg/dL}$  的病人應避免使用 mitomycin，但沒有提出劑量調整的相關準則<sup>8</sup>。研究顯示，尿液排除率約只有 20%，所以建議對於肌酸酐廓清率（Ccr） $<10\text{ml/min}$  的病人，應減少 25% 劑量<sup>8</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

臨床表現是 TMA，症狀包括發燒、意識不清、呼吸窘迫、蛋白尿、肺水腫、血清 CRE 濃度升高和尿毒症等。病人表現慢性進展的腎衰竭、高血壓及異常的尿液沉積；經常會發生臨床上沒有明顯腫瘤的病人<sup>9,10</sup>。

## 7. 預後

Mitomycin 所造成的腎臟衰竭，經治療後通常可逆<sup>9,10</sup>。

## 8. 治療

Mitomycin 造成的腎臟衰竭，通常可以透過血漿分離術（plasmapheresis）<sup>10</sup>，或血清葡萄球菌蛋白 A 樹脂之免疫吸附方式治療<sup>11</sup>。

### 參考文獻：

1. Kersey JP, Vivian AJ. Mitomycin and amniotic membrane: a new method of reducing adhesions and fibrosis in strabismus surgery. *Strabismus*. Jul-Sep 2008;16 (3) :116-118.
2. Tomasz M. Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective) .*Chem Biol*. Sep 1995;2 (9) :575-579.
3. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, et al. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med*. Jul 1984;101 (1) :41-44.
4. Groff JA, Kozak M, Boehmer JP, Demko TM, Diamond JR. Endotheliopathy: a continuum of hemolytic uremic syndrome due to mitomycin therapy. *Am J Kidney Dis*. Feb 1997;29 (2) :280-284.
5. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol*. Jun 1989;7 (6) :781-789.

6. Valavaara R, Nordman E. Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. *Cancer*. Jan 1 1985;55 (1) :47-50.
7. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. Aug 2009;5 (8) :450-462.
8. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev*. Jan 1995;21 (1) :33-64.
9. Garibotto G, Acquarone N, Saffioti S, Deferrari G, Villaggio B, Ferrario F. Successful treatment of mitomycin C-associated hemolytic uremic syndrome by plasmapheresis. *Nephron*. 1989;51 (3) :409-412.
10. Poch E, Almirall J, Nicolas JM, Torras A, Revert L. Treatment of mitomycin-C-associated hemolytic uremic syndrome with plasmapheresis. *Nephron*. 1990;55 (1) :89-90.
11. Snyder HW, Jr., Mittelman A, Oral A, et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/ hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. *Cancer*. Mar 1 1993;71 (5) :1882-1892.





## 十三、抗血管新生藥物（anti-angiogenesis drugs）： sunitinib and tyrosine kinase inhibitors

### 1. 藥物臨床使用狀況

Sunitinib（Sutent® 舒癌特）的治療用途包括：腸胃道間質腫瘤（Gastrointestinal stromal tumour, GIST）、晚期腎細胞癌、胰臟神經內分泌腫瘤等<sup>1</sup>。

### 2. 藥物作用機轉

Sunitinib malate 是小分子藥物，可抑制多種酪胺基酸激酶（tyrosine kinase）接受體，其中有些接受體與腫瘤生長、病理性血管新生、癌細胞轉移有關<sup>1</sup>。

### 3. 腎臟損傷的臨床表現及發生機率

Sunitinib 的腎臟毒性有不同的臨床表現，包括：（1）增加尿酸濃度，發生率達 46%；（2）腎病症候群，為個報告<sup>2</sup>；（3）不同程度蛋白尿（18.9%）；（4）血清肌酸酐（CRE）上升（治療 GIST 有 12%，治療腎細胞癌高達 70%）<sup>3-4</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

Sunitinib 造成腎毒性的機轉目前仍不明確，原因之一可能是藥物造成難以控制的高血壓，導致腎臟損傷<sup>3</sup>。另一方面，sunitinib 有抗血管內皮生長因子（VEGF）特性，可能誘發發炎、傷害腎絲球及腎小管<sup>4,5</sup>。

### 5. 危險因子或對象

發生蛋白尿的危險因子包括：高血壓、血質異常、年長者、慢性腎病變等。有趣的是，有些研究發現，使用 sunitinib 後產生蛋白尿的病人，卻有較佳的無疾病進展存活期（progression-free survival）<sup>3</sup>。由於 sunitinib 具潛在的腎毒性，一開始使用 sunitinib 後，即應規律地檢測尿液、腎功能及血壓，尤其有危險因子的病人，更需密

集監測。對只有輕微蛋白尿或是血清 CRE 上升者，sunitinib 應可繼續使用，這可能和較佳的腫瘤預後相關；而出現腎病症候群的病人應停用 sunitinib<sup>3</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

以蛋白尿和血壓高為表現，腎病症候群很罕見。

## 7. 預防、治療與預後

如果有明顯蛋白尿，應評估是否需調整劑量。避免使用其它腎臟毒性藥物，並妥善控制血壓，也有助於腎臟功能恢復<sup>1</sup>。

### 參考文獻：

1. Product Information: SUTENT (R) oral capsules, sunitinib malate oral capsules. New York: Pfizer Labs (per FDA) ; NY, 2011.
2. Product Information: SUTENT (R) oral capsules, sunitinib malate oral capsules. New York: Pfizer, Inc. (per manufacturer) ; NY, 2014.
3. Baek SH, Kim H, Lee J, et al. Renal adverse effects of sunitinib and its clinical significance: a single-center experience in Korea. Korean J Intern Med. Jan 2014;29 (1) :40-48.
4. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. 2009;48 (1) :9-17.
5. Kim HW, Lim JH, Kim MY, et al. Long-term blockade of vascular endothelial growth factor receptor-2 aggravates the diabetic renal dysfunction associated with inactivation of the Akt/ eNOS-NO axis. Nephrol Dial Transplant. Apr 2011;26 (4) :1173-1188.

## 捌、治療骨疾病的雙磷酸鹽

雙磷酸鹽引起的腎損傷報告，主要是急性腎小管壞死（ATN）及局部腎絲球硬化，大多是使用靜脈注射雙磷酸鹽，罕見口服劑型報告。每次給予雙磷酸鹽藥物前及使用後，應檢查及追蹤腎臟功能。對嚴重慢性腎臟病（腎絲球過濾率  $<30\text{mL/min/1.73m}^2$  者）併有骨質疏鬆患者，這類藥物的有效性及安全性尚未建立。

### 1. 藥物臨床使用狀況

雙磷酸鹽類藥物（bisphosphonates）臨床上最常用來治療骨質被過度吸收的狀態，如骨質疏鬆（osteoporosis），此外，亦可治療高血鈣、蝕骨性骨轉移惡性腫瘤疾病、Paget's disease、及兒童遺傳性骨骼疾病，如成骨不全症（osteogenesis imperfecta）。近年來，這類藥物也用於輕中度慢性腎衰竭的人，以減少骨折<sup>1</sup>。

### 2. 藥物作用機轉

雙磷酸鹽類藥物主要是影響蝕骨細胞（osteoclasts）的作用，當蝕骨細胞吸收骨骼時，雙磷酸鹽使其無法持續附著，並抑制蝕骨細胞氫離子的產生。結構上可分為含氮之雙磷酸鹽（如 zoledronic acid、risedronate、ibandronate、aldendronate、neridronate、pamidronate），及不含氮的單純雙磷酸鹽（如 etidronate、clodronate、tiludronate）；後者是藉由形成抑制三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）類似物而抑制依賴 ATP 之酵素<sup>2</sup>，以抑制蝕骨細胞的機轉。

### 3. 腎臟損傷發生機率

以 pamidronate 與 zoledronic acid 靜脈注射治療骨轉移為例，腎功能下降的發生率約 9%<sup>3</sup>；另有報告指出靜脈注射 zoledronate，與安慰劑的腎損傷發生率相比，分別為 10.9% 和 6.7%<sup>4</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

腎臟不良反應的表現包括：ATN、腎小管間質損傷及局部節段性腎絲球硬化（FSGS）<sup>5,6</sup>；少數個案可進展至嚴重的塌陷性（collapsing）FSGS<sup>7</sup>。FSGS 報告以 pamidronate 較多，而 zoledronic acid 則較常出現 ATN<sup>3</sup>；但也有報告情形正好相反。Pamidronate 對於腎絲球的足細胞（podocyte）具有直接毒性<sup>8</sup>，而 zoledronate 可能對於腎小管具毒性；近年來也有研究認為，長期使用這類藥物，可能引發慢性腎臟病或是促進慢性腎病進展<sup>9</sup>。

### 5. 危險因子或對象

危險因子有：劑量大、輸注時間短、末期癌症、使用過雙磷酸鹽、合用非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）等<sup>10-12</sup>。腎損傷的報告都是使用靜脈注射雙磷酸鹽，口服劑型罕有報告。文獻報告的腎損傷大多數是多發性骨髓瘤（multiple myeloma），而治療轉移性腫瘤或較低劑量治療骨質疏鬆，腎毒性則低得多<sup>13</sup>。

### 6. 腎臟損傷的臨床表現

臨床表現主要是 ATN 引起的急性腎衰竭，若發生 FSGS 的腎絲球病變，則可出現腎病症候群<sup>10</sup>。

### 7. 預後

病人腎功能恢復狀況不一，有進展至慢性腎臟病或需透析治療的報告，亦有些病人血清肌酸酐恢復，但持續蛋白尿；反之，也有病人腎功能未恢復，但蛋白尿改善<sup>14</sup>。



## 8. 治療

對於腎功能不全病人，宜延長輸注時間，最好增加至4～6小時，並考慮降低劑量。建議每次給予雙磷酸鹽藥物前，檢查血清肌酸酐，若異常上升則應暫停給予，待恢復後再給藥。嚴重腎功能不全者（肌酸酐廓清率〔Ccr〕 $\leq 30\text{ml/min}$ ）且併有骨質疏鬆症患者，雙磷酸鹽的安全性及有效性尚未被建立，建議需小心或避免使用。建議治療後每3～6個月，檢驗是否出現蛋白尿。對於 collapsing FSGS，有使用 prednisolone 或 calcineurin inhibitors 治療成功的案例報告<sup>15</sup>。

### 參考文獻：

1. Kidney disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kindey injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) . Kidney Int 2009;76 ( Supl 113 ) :s1-130.
2. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone. Jul 1999;25 ( 1 ) :97-106.
3. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J. Sep-Oct 2001;7 ( 5 ) :377-387.
4. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol. Aug 15 2003;21 ( 16 ) :3150-3157.
5. Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate ( Zometa ) . Kidney Int. Jul 2003;64 ( 1 ) :281-289.
6. Banerjee D, Asif A, Striker L, Preston RA, Bourgoignie JJ, Roth D. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. Am J Kidney Dis. May 2003;41 ( 5 ) :E18.
7. Bodmer M, Amico P, Mihatsch MJ, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with long-term treatment with zoledronate in a myeloma patient. Nephrol Dial Transplant. Aug 2007;22 ( 8 ) :2366-2370.
8. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol. Jan 1999;10 ( 1 ) :51-61.
9. Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M, et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. Cancer. Mar 15 2007;109 ( 6 ) :1090-1096.

10. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* Jun 2001;12 ( 6 ) :1164-1172.
11. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med.* Oct 23 2003;349 ( 17 ) :1676-1679; discussion 1676-1679.
12. Munier A, Gras V, Andrejak M, et al. Zoledronic Acid and renal toxicity: data from French adverse effect reporting database. *Ann Pharmacother.* Jul-Aug 2005;39 ( 7-8 ) :1194-1197.
13. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involutional osteoporosis. *Osteoporos Int.* Jun 1991;1 ( 3 ) :129-133.
14. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int.* Feb 2004;65 ( 2 ) :634-641.
15. Jia N, Cormack FC, Xie B, Shiue Z, Najafian B, Gralow JR. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following long-term treatment with oral ibandronate: case report and review of literature. *BMC Cancer.* Jul 22 2015;15:535.

## 玖、胃酸抑制劑的 proton pump inhibitors, H<sub>2</sub> receptor antagonists

發生率低，和劑量可能無關；長期服用者應定期檢查腎功能。

### 1. 藥物臨床使用狀況

氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitor, PPI）用於消化性潰瘍、胃食道逆流、胃酸過度分泌疾病等治療；幽門螺旋桿菌根除治療中，亦與其他藥物合併給予。組織胺第二型受器拮抗劑（H<sub>2</sub> receptor antagonists, H<sub>2</sub> blocker）臨床使用則與 PPI 相似。

### 2. 藥物作用機轉

PPI 可抑制胃部壁細胞（parietal cell）的氫 / 鉀 ATP 幫浦，抑制胃酸分泌。H<sub>2</sub> blocker 阻斷組織胺作用於胃壁細胞，減少胃酸分泌。

### 3. 腎臟損傷發生機率

包括 omeprazole、pantoprazole、rabeprazole、lansoprazole 皆有造成急性間質性腎炎（AIN）的報告。以 omeprazole 為例，AIN 發生率約每十萬人年八個案例<sup>1</sup>。一腎臟切片回顧研究指出，14 個病案診斷為藥物相關的 AIN，有 8 人被認為是由 omeprazole 或 lansoprazole 所致<sup>2</sup>。雖然這些不良反應相對少見，但使用 PPI 的人很多，臨床上仍不可忽視。最近研究發現，長期使用 PPI 可能有發生慢性腎功能衰退危險<sup>3</sup>。H<sub>2</sub> blocker，如 cimetidine、ranitidine、famotidine 亦有零星報告，但發生率資料不完整。Cimetidine 可藉由與肌酸酐競爭腎小管分泌，而造成血清肌酸酐濃度上升，稱為假性腎功能退化。

#### 4. 腎臟損傷的機制

PPI 與 H<sub>2</sub> blocker 的腎損傷表現，以急性間質性腎炎為主，為免疫所媒介之過敏反應（hypersensitivity）<sup>4,5</sup>，包括體液與細胞免疫皆參與，攻擊腎臟間質與腎小管，造成急性腎損傷。若發炎情況持續，則免疫細胞的浸潤可能會引發間質纖維化，造成慢性腎臟病<sup>6</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

AIN 是特異性不良反應，故危險因子不明顯。PPI 與非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）合併使用，可能會增加 AIN 風險；發生率以 50 歲以上男性稍多，但亦可能只是反映該用藥族群較大所致<sup>4,8</sup>。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

H<sub>2</sub> blocker 所引起的過敏反應，包括發燒、疲倦、肌肉疼痛等，皮疹、關節疼痛則較少見。有報告提及，僅 14% 病人出現寡尿；尿液分析可出現無菌性膿尿（100%）、中度蛋白尿（80%）、微觀血尿（50%）、嗜伊紅性白血球尿（55%），或血清肌酸酐上升現象；但這些表現並不具特異性<sup>4</sup>。PPI 引發的 AIN 表現類似，包括寡尿、疲倦、厭食、噁心嘔吐等<sup>8</sup>，低血鈉則罕見，可能是不適當的抗利尿激素分泌所致<sup>5</sup>。

#### 7. 預後

H<sub>2</sub> blocker 引發的 AIN，若能即時停藥，預後相當好，並未有死亡報告。停藥後數日到數週內，腎臟功能會很快改善，需要血液透析的病案極少<sup>4</sup>。PPI 引發的 AIN，腎臟功能同樣在停藥後可恢復。雖然大多會自發性改善，亦有無法完全恢復而成為慢性腎臟病報告<sup>1,5</sup>，特別是在診斷較晚的情況<sup>9</sup>。



## 8. 治療

高度的臨床警覺，是診斷 PPI 或 H<sub>2</sub> blocker 引發過敏反應最關鍵因素<sup>10</sup>。對引發 AIN 的免疫抑制劑，其對腎功能預後的影響尚無法肯定<sup>11</sup>，一旦使用，最好於發生後七日內給予<sup>9</sup>。PPI 和 H<sub>2</sub> blocker 是常見處方，為避免病人暴露在不必要的風險，使用應符合臨床適應症<sup>2</sup>。

### 參考文獻：

1. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)*. Oct 2006;11 (5) :381-385.
2. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant*. Jun 2004;19 (6) :1441-1446.
3. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. Feb 2016;176 (2) :238-246.
4. Fisher AA, Le Couteur DG. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists. *Drug Saf*. Jan 2001;24 (1) :39-57.
5. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol*. Aug 2007;68 (2) :65-72.
6. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. Jun 2010;77 (11) :956-961.
7. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Nov 2012;21 (11) :1155-1172.
8. Harmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol*. Dec 2007;64 (6) :819-823.
9. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. Aug 2010;6 (8) :461-470.
10. Chang YS. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2012;12 (4) :348-353.
11. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. Nov 2004;19 (11) :2778-2783.

## 拾、抗癲癇的 phenytoin

腎損傷的報告罕見，主要是造成間質性腎炎，和劑量無關。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Phenytoin 是治療癲癇的常用藥物，包括強直－陣攣性（tonic-clonic）大發作、複雜性局部發作（complex partial seizure）、癲癇重積狀態（status epilepticus）、接受腦部手術、或術後發生的癲癇等。Phenytoin 有口服和針劑兩種劑型，針劑用於治療癲癇重積狀態（status epilepticus），為快速達到有效治療劑量時使用。

### 2. 藥物作用機轉

Phenytoin 藉由增加鈉離子流出、或減少鈉離子流進大腦皮質細胞膜，阻斷細胞膜的鈉離子通道，產生活性電位，以穩定神經元的細胞膜，減少癲癇活性<sup>1</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

Phenytoin 腎臟損傷發生機率很少，大多都是零星個案報告。

### 4. 腎臟損傷的機制

Phenytoin 主要是造成間質性腎炎。此可能與免疫機轉相關<sup>2</sup>。

### 5. 危險因子或對象

腎間質性腎炎的發生與劑量可能無關。研究指出，人類白血球抗原（HLA）-B\*1502 呈現陽性者，發生史蒂芬斯－強森症候群（SJS）和毒性表皮壞死症（TEN）機率會增加。此基因在亞洲人的盛行率可高達 15%，因而帶此基因型病人若未曾接觸 phenytoin，建議不要使用<sup>3-5</sup>。



## 6. 腎臟損傷的臨床表現

零星報告 phenytoin 造成間質性腎炎、腎臟損傷，甚至腎衰竭；極少數病人，使用 phenytoin 後，血清尿素氮和肌酸酐急遽上升<sup>6</sup>。少數個案出現腎病症候群範圍的蛋白尿（nephrotic range proteinuria），甚至每天只用 100 毫克的低劑量，也有可能發生<sup>7,8</sup>。

## 7. 預後和治療

由於是零星報告，因此大多案例採取停止 phenytoin 治療，且狀況得到改善。若無明顯改善，可考慮使用類固醇治療<sup>7-9</sup>。

### 參考文獻：

1. Yaari Y, Selzer ME, Pincus JH. Phenytoin: mechanisms of its anticonvulsant action. *Ann Neurol*. Aug 1986;20 (2) :171-184.
2. Hoffman EW. Phenytoin-induced interstitial nephritis. *South Med J*. Sep 1981;74 (9) :1160-1161.
3. von Winckelmann SL, Spriet I, Willems L. Therapeutic drug monitoring of phenytoin in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. Nov 2008;28 (11) :1391-1400.
4. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. Nov 2014;96 (5) :542-548.
5. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. Apr 1 2004;428 (6982) :486.
6. Polman AJ, van der Werf TS, Tiebosch AT, Zijlstra JG. Early-onset phenytoin toxicity mimicking a renopulmonary syndrome. *Eur Respir J*. Feb 1998;11 (2) :501-503.
7. Messiaen TG, Plaisier EM, Rossert J, Mougenot B, Bakouche P, Ronco PM. Heavy proteinuria, podocyte hypertrophy and severe systemic manifestations in a patient on phenytoin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. Dec 1997;12 (12) :2723-2725.
8. Orlandini G, Garini G. Phenytoin-induced nephrotic syndrome. *Nephron*. 1989;52 (1) :109.
9. Sheth KJ, Casper JT, Good TA. Interstitial nephritis due to phenytoin hypersensitivity. *J Pediatr*. Sep 1977;91 (3) :438-441.

## 拾壹、抗風濕的金製劑

腎功能損傷並不常見，且目前很少用。最常見的副作用為蛋白尿，長期使用者須定期檢查尿液。

### 1. 藥物臨床使用狀況

自 1929 年起，金製劑就用來治療類風濕性關節炎，此後也用於治療其他自體免疫風濕疾病，包括乾癬性關節炎（psoriatic arthritis）、幼年特發性關節炎（juvenile idiopathic arthritis）和尋常型天疱瘡（pemphigus vulgaris）。但，1980 年後，金製劑就逐漸少用，目前當作風濕免疫疾病二線用藥<sup>1</sup>。

金製劑分成兩種：硫代蘋果酸金鈉（gold sodium thiomalate, GST）和金諾芬（auranofin）。GST 溶液包含了 50% 的金，每 1～4 週肌肉注射，注射後在 2～6 小時會達到最高的血漿濃度<sup>2</sup>，半衰期約 9.7 小時，有 70% 藥物從尿液排除；金則累積在腎臟、腎上腺、網狀內皮系統（reticuloendothelial system）等<sup>3,4</sup>。金諾芬是三乙基膦金化合物，口服給予，腸胃道吸收率 25～30%；90% 藥物從糞便排除。相較於 GST，金諾芬殘留體內的金成分較少。

### 2. 藥物作用機轉

金製劑可能是藉抑制滑膜（synovial membrane）的發炎來控制疾病的進展，但其機轉仍未確定<sup>2</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

最常見的腎臟相關副作用為蛋白尿，GST 比口服的金諾芬較常發生；2～7% 接受 GST 注射的病人發生顯著蛋白尿（每 24 小時超過 500 毫克的蛋白質）<sup>5-7</sup>，0.2%～2.6% 出現腎病症候群蛋白尿<sup>8</sup>。



#### 4. 腎臟損傷的機制

腎臟病理呈現膜性腎病變。若出現蛋白尿後，仍持續使用金製劑，可能造成腎病症候群，並使腎功能惡化<sup>6</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

帶有 HLA-DR3 基因的病人產生腎毒性機率較高<sup>8</sup>。由於 GST 由腎臟排出，因此有蛋白尿、肌酸酐廓清率（Ccr）< 50mL/ min 的腎臟病者，或使用血管張力素轉化酶抑制劑（ACEi）病人，不建議使用金製劑。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

腎毒性大約在治療的六個月內發生<sup>9,10</sup>，金製劑的劑量和蛋白尿的發生並無太大關聯；此外，也有發生腎絲球腎炎、血尿、急性腎小管壞死（ATN）、急性腎衰竭等案例。持續蛋白尿可能使腎功能惡化<sup>7,11,12</sup>。

#### 7. 預後

典型病程在停藥後 4 ～ 6 個月可獲改善，並逐步恢復正常，但也可能持續達兩年。

#### 8. 治療

發生腎臟傷害應立即停藥<sup>7</sup>。當尿液試紙呈現蛋白尿 1+ 時，建議停藥，直到每天尿蛋白流失量 < 250mg。若六週後蛋白尿仍持續增加或腎功能惡化，則需尋找其他原因<sup>6</sup>。蛋白尿停藥後若改善，仍可再度給予 50% 劑量以下的金製劑，但每次給藥時，須密切監測尿液和腎功能。

參考文獻：

1. Jones G, Brooks PM. Injectable gold compounds: an overview. *Br J Rheumatol*. Nov 1996;35 ( 11 ) :1154-1158.
2. Noriega J, Harth M. Pharmacology of gold compounds in rheumatoid arthritis: A review. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;4:127-136.
3. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S. *Textbook of Rheumatology*. W. B. Saunders Co.; 1997.
4. Lim AK, Ho L, Levidiotis V. Quinine-induced renal failure as a result of rhabdomyolysis, haemolytic uraemic syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Intern Med J*. Jul 2006;36 ( 7 ) :465-467.
5. Sakkas LI, Chikanza IC, Vaughan RW, Welsh KI, Panayi GS. Gold induced nephropathy in rheumatoid arthritis and HLA class II genes. *Ann Rheum Dis*. Apr 1993;52 ( 4 ) :300-301.
6. Klinkhoff AV, Teufel A. Reinstitution of gold after gold induced proteinuria. *J Rheumatol*. Jul 1997;24 ( 7 ) :1277-1279.
7. Silverberg DS, Kidd EG, Shnitka TK, Ulan RA. Gold nephropathy. A clinical and pathologic study. *Arthritis Rheum*. Nov-Dec 1970;13 ( 6 ) :812-825.
8. Nelson DC, Birchmore DA. Renal vein thrombosis associated with nephrotic syndrome and gold therapy in rheumatoid arthritis. *South Med J*. Dec 1979;72 ( 12 ) :1616-1618.
9. Kean WF, Kean IR. Clinical pharmacology of gold. *Inflammopharmacology*. Jun 2008;16 ( 3 ) :112-125.
10. Abruzzo JL. Auranofin: a new drug for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. Aug 1986;105 ( 2 ) :274-276.
11. Iesato K, Mor iY, Ueda S, et al. Renal tubular dysfunction as a complication of gold therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1982;17 ( 1 ) :46-52.
12. Hall CL. Gold nephropathy. *Nephron*. 1988;50 ( 4 ) :265-272.

## ■ 拾貳、抗精神疾病的鋰鹽

鋰鹽（lithium）對腎臟造成損傷的案例並非少見，最常見的是尿液濃縮能力降低、甚至發生腎源性尿崩症。與劑量相關，需依照腎功能調整劑量，並定期檢測血清鋰的濃度。有大量出汗、水份攝取不足、發燒、嘔吐、腹瀉及合併使用影響腎臟灌流的藥物等情形時，須檢測腎功能。

### 1. 藥物臨床使用狀況

人類使用鋰鹽的歷史相當久，十九世紀就被用在躁鬱症及痛風治療，目前鋰鹽在臨床上常用於治療急性躁症與雙極性疾病。

### 2. 藥物作用機轉

鋰鹽的藥理機制仍未完全了解，可能是作用在細胞內 inositol monophosphate 與 glycogen synthase kinase-3 的訊息傳遞路徑，以修飾神經元作用<sup>1</sup>，發揮安定情緒功能。鋰在腸胃道吸收效果快速，在體內自由分佈，不與蛋白質或組織結合；口服速效劑型 1～2 小時內可達最高血中濃度，緩釋劑型約 6～12 小時；半衰期成人約 18 小時，較年長者可達 36 小時。使用時須依腎功能調整劑量<sup>2</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

儘管已累積大量使用經驗及檢驗技術日益進步，但鋰中毒案例仍時有所聞<sup>3</sup>；即使在安全劑量內，鋰鹽仍有潛在腎臟毒性，長期使用鋰鹽，對腎臟可造成多方面影響。腎性尿崩症是最常見的症狀之一，約 40% 長期使用鋰鹽的病人會有此症狀<sup>4</sup>。研究指出，約 20～30% 病人會出現輕微 GFR 下降，只有少數病人可能進展至腎衰竭末期<sup>5,6</sup>。

#### 4. 腎臟損傷的機制

鋰鹽於腎絲球濾出後，經由集尿管上皮的鈉離子通道（ENaC），進入並沉積於主細胞（principal cell）中，干擾抗利尿激素的作用，減少集尿管上皮水通道蛋白（aquaporin-2）數量，造成尿崩症<sup>4</sup>。腎臟病理組織變化方面，可能可觀察到遠端腎小管上皮細胞囊泡化、腎間質慢性發炎、微小變化腎病變及局部腎絲球硬化<sup>5</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

病人的服藥順從性是首要考量，不規則服藥會導致血中鋰鹽濃度差異大；急性鋰鹽中毒多半是由於單次服用過多劑量所致。慢性鋰鹽中毒則易發生在年紀大、腎功能不全、體液缺乏病人；若有體液不足的情形，如氣候炎熱、水份攝取不足、發燒、嘔吐、腹瀉、及合併使用影響腎臟灌流的藥物，如利尿劑、非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）、血管張力素轉化酶抑制劑（ACEis）、環氧合酶-2 抑制劑（Cox-II inhibitors）時，須小心追蹤血中鈉離子濃度和腎功能變化<sup>7</sup>。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

鋰鹽中毒可分為急性與慢性，急性鋰鹽中毒多半以腸胃道症狀，如噁心、嘔吐、腹瀉，或心律不整及意識改變、肌肉抽蓄等神經肌肉症狀為主，較少侵犯腎臟。慢性鋰鹽中毒可造成神經肌肉症狀、心律不整、腎性尿崩症、高血鈉、慢性腎小管間質發炎等。腎絲球過濾率可能降至40～60ml/min，平均腎絲球過濾率每年下降速度可達2.3ml/min<sup>8,9</sup>；亦有個案報告指出，鋰鹽會導致腎小管性酸中毒及腎病症候群。長期使用鋰鹽，有較高機會發生副甲狀腺功能亢進，導致高血鈣，進而影響腎臟功能<sup>10</sup>。

#### 7. 預後

腎損傷在停藥後，並不一定能夠完全恢復；若早期發現，適時矯正體液不足，對於腎功能恢復會有所助益。有研究報告指出，若停藥後血中肌酸酐仍>2.5mg/dL時，進展為末期腎病機率較高<sup>5</sup>。

## 8. 治療

急性鋰鹽中毒時，會有意識改變及肌肉抽蓄等症狀，治療以維持心血管循環系統及保護呼吸道暢通為優先，並積極矯正體液不足現象。建議以生理食鹽水進行輸液，密切紀錄排尿量及血中鈉離子濃度。服用緩釋劑型鋰鹽的病人，可於 6 ～ 12 小時內使用 polyethylene glycol 腸道灌洗，能有效降低血中鋰鹽濃度。目前證實口服活性碳對於改善鋰中毒並沒有效；改善高血鉀的藥物 Kayexalate<sup>®</sup> 也曾被用於治療急性鋰中毒，但可能併發低血鉀症，目前已不再使用<sup>11,12</sup>。

血清中鋰鹽濃度的安全範圍狹窄，急性期為 1 ～ 1.2mmol/ L、穩定期為 0.6 ～ 0.8mmol/ L。若血中鋰鹽濃度 > 4mmol/ L 或 > 2.5mmol/ L，且合併意識改變或痙攣神經症狀、腎功能損傷、或無法接受大量輸液之嚴重鋰鹽中毒者，應考慮緊急血液透析<sup>13</sup>。一次血液透析多半可以有效降低血中鋰濃度；一般建議，透析後 6 小時檢驗血中鋰濃度，鋰鹽濃度 < 1mmol/ L 方可停止透析治療。若初始鋰鹽濃度極高或慢性鋰中毒，皆可能發生反彈性上升現象，此時可考慮延長透析時間或增加透析次數，對於血液動力不穩定病人，可考慮連續性血液透析治療<sup>14,15</sup>。

腎性尿崩症常見於慢性鋰中毒，停藥或更換藥物是最理想的方法；若無法停藥，併用 amiloride 減少腎小管的鋰鹽堆積，以改善尿崩症狀，但對於較嚴重的尿崩症（尿滲透壓 < 200mOsm/ kg）則效果不佳<sup>16</sup>。其他藥物如 DDAVP、噻嗪類利尿劑（thiazide）及 NSAIDs 類藥物，也都有成功治療尿崩症的案例<sup>9,17</sup>。

### 參考文獻：

1. Meltzer H. Antipsychotic Agents & Lithium. In: Basic and Clinical Pharmacology. New York: McGraw Hill; 2009.
2. Ward ME, Musa MN, Bailey L. Clinical pharmacokinetics of lithium. J Clin Pharmacol. Apr 1994;34 (4) :280-285.
3. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS) : 31st Annual Report. Clin Toxicol (Phila) . Dec 2014;52 (10) :1032-1283.
4. Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. Nat Rev Nephrol. May 2009;5 (5) :270-276.
5. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. J Am Soc Nephrol. Aug 2000;11 (8) :1439-1448.

6. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Feb 25 2012;379 ( 9817 ) :721-728.
7. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry*. Nov 2003;64 ( 11 ) :1328-1334.
8. Presne C, Fakhouri F, Noel LH, et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*. Aug 2003;64 ( 2 ) :585-592.
9. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathe AA, Sjodin I. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9 ( 9 ) :1250-1254.
10. Sloand JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis*. Nov 2006;48 ( 5 ) :832-837.
11. Bretaudeau Deguigne M, Hamel JF, Boels D, Harry P. Lithium poisoning: the value of early digestive tract decontamination. *Clin Toxicol ( Phila )* . May 2013;51 ( 4 ) :243-248.
12. Ghannoum M, Lavergne V, Yue CS, Ayoub P, Perreault MM, Roy L. Successful treatment of lithium toxicity with sodium polystyrene sulfonate: a retrospective cohort study. *Clin Toxicol ( Phila )* . Jan 2010;48 ( 1 ) :34-41.
13. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med*. Oct 1994;97 ( 4 ) :383-389.
14. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol*. Mar 1999;10 ( 3 ) :666-674.
15. Goodman JW, Goldfarb DS. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning. *Semin Dial*. Sep-Oct 2006;19 ( 5 ) :402-407.
16. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol*. Sep 2008;3 ( 5 ) :1324-1331.
17. Kim GH, Lee JW, Oh YK, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*. Nov 2004;15 ( 11 ) :2836-2843.

## ■ 拾參、感染症用藥

### 一、Adefovir, cidofovir, tenofovir

腎臟損傷和藥物劑量有關，有慢性腎功能不足者，須注意調整劑量，治療期間應定期檢查腎功能。

#### 1. 藥物臨床使用狀況

這三種抗病毒藥物基本結構類似，但治療對象稍有不同。Adefovir 目前美國 FDA 僅核可用來治療 B 型肝炎感染<sup>1</sup>，包括對 lamivudine 具有抗藥性的 B 型肝炎病毒。Cidofovir 具有廣泛抗病毒能力，可以對抗巨細胞病毒（CMV）、單純疱疹病毒 -1（HSV-1）、單純疱疹病毒 -2（HSV-2）、水痘帶狀疱疹病毒（VZV）、第四型人類疱疹病毒（EBV）、BK 病毒。Cidofovir 主要治療 ganciclovir 或是 foscarnet 治療失敗的巨細胞病毒視網膜炎，以及對 acyclovir 有抗藥性的單純疱疹病毒感染<sup>1</sup>。Cidofovir 近期也用在治療腎臟移植病人的 BK 病毒感染<sup>2</sup>。至於 tenofovir 則是治療 HIV 感染及慢性 B 型肝炎<sup>3</sup>。

#### 2. 藥物作用機轉

Adefovir 為單磷酸腺苷（adenosine monophosphate）的相似物，磷酸化後可抑制 B 肝病毒的反轉錄酶（reverse transcriptase）。Cidofovir 為核苷酸的相似物，在體內磷酸化後，形成 cidofovir diphosphate，會抑制病毒 DNA 聚合酶（DNA polymerase）的作用<sup>1</sup>。Tenofovir 為脫氧腺苷三（單）磷酸（deoxyadenosine-5-triphosphate）的相似物，可抑制病毒的反轉錄酶<sup>4</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

Adefovir 腎臟損傷發生機率和劑量有關，每天服用超過 30mg 且治療 72 週的病人，有 22 ~ 50% 發生近端腎小管的毒性<sup>5</sup>。但在另一針對同時感染人類免疫缺乏病毒（HIV）跟 B 型肝炎病毒（HBV）的病人，以每日 10mg 劑量治療，則未發生腎毒性<sup>6</sup>。Cidofovir 腎臟損傷發生機率也和劑量有關；腎衰竭的發生率從 12% ~ 25%<sup>7,8</sup> 不等。Tenofovir 較不具顯著的腎毒性<sup>9</sup>，但有研究報告指出，使用 tenofovir 治療的病人，有 17 ~ 22% 發生腎小管的功能異常<sup>10,11</sup>。另一研究，對 10,343 名接受 tenofovir 的病人追蹤四年發現，2.2% 的病人血清肌酸酐上升超過 0.5 mg/ dL<sup>9</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

近端腎小管的有機陰離子運轉蛋白（organic anion transporter），會主動將這些藥物積聚在腎小管細胞內，干擾細胞運作。Adefovir 和 tenofovir 也可能造成腎小管細胞粒腺體 DNA 耗竭<sup>12,13</sup>。對近端腎小管的傷害，從類范康尼氏症候群（Fanconi-like syndrome）到急性腎小管壞死（ATN）且需血液透析，都曾報告。

### 5. 危險因子或對象

危險因子包括年齡、高劑量（adefovir 每日  $\geq 30\text{mg}$ ，cidofovir  $> 5\text{ mg/ kg}$ ）、體液不足、同時使用具腎毒性藥物、慢性腎功能不全、肝硬化、較嚴重的 HIV 感染（CD4 細胞數目低）等<sup>3,5,14,15</sup>。

### 6. 腎臟損傷的臨床表現

Adefovir 對近端腎小管產生毒性，通常治療在六個月以上較易發生<sup>5</sup>。Cidofovir 則以急性腎衰竭為主，但也有范康尼氏症候群（Fanconi syndrome）特徵<sup>1</sup>；少數案例則產生慢性間質性腎炎或腎性尿崩症<sup>16,17</sup>。Tenofovir 也是以近端腎小管病變為主，但也可能使腎絲球過濾率下降<sup>3</sup>，有少部分會發生非寡尿性的急性腎損傷，並可能在用藥後數個月才發生<sup>13</sup>。



## 7. 預後

Adefovir 造成腎小管功能異常，恢復所需時間的中位數為 15 週，追蹤 41 週後，仍有 16% 的病人功能未完全恢復<sup>18</sup>；但另一篇研究則發現，幾乎所有病人的腎功能都恢復<sup>19</sup>。Cidofovir 所造成的腎衰竭較輕微，且停藥後大多可以恢復<sup>7</sup>，少數案例則需接受透析治療<sup>16</sup>。Tenofovir 引起的急性腎衰竭，在平均 20 個月追蹤後，有 50% 病人腎功能完全恢復<sup>13</sup>。

## 8. 治療

停藥是最重要的措施。給藥前，以生理食鹽水擴充體液容積，或使用 probenecid 可以減少藥物在腎小管細胞的堆積<sup>1</sup>。病人血清肌酸酐  $>1.5\text{mg/dL}$  或是肌酸酐廓清率 (creatinine clearance, Ccr)  $<55\text{mL/min}$ ，尿蛋白濃度  $>100\text{mg/dL}$ ，或是 2++ 以上的糖尿或是蛋白尿，都不建議使用 cidofovir<sup>20</sup>。

### 參考文獻：

1. Berns J, Doyle A, Kasbekar N. Antiviral agents. In: De Broe M, Porter G, Bennett W, Deray G, editors. *Clinical Nephrotoxins*: Springer US; 2008, p. 383-98.
2. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1997-2004.
3. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011;2011:354908.
4. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:716-23.
5. Fisher EJ, Chaloner K, Cohn DL, Grant LB, Alston B, Brosgart CL, et al. The safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with advanced HIV disease: a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2001;15:1695-700.
6. Hannon H, Bagnis CI, Benhamou Y, Beaufls H, Sullivan M, Brosgart C, et al. The renal tolerance of low-dose adefovir dipivoxil by lamivudine-resistant individuals co-infected with hepatitis B and HIV. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:386-90.
7. Lalezari JP, Holland GN, Kramer F, McKinley GF, Kemper CA, Ives DV, et al. Randomized, controlled study of the safety and efficacy of intravenous cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:339-44.

8. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2001;97:388-92.
9. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007;21:1273-81.
10. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009;23:689-96.
11. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009;48:e108-16.
12. Tanji N, Tanji K, Kambham N, Markowitz GS, Bell A, D'Agati V D. Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol* 2001;32:734-40.
13. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010;78:1171-7.
14. Kim YJ, Cho HC, Sinn DH, Gwak G-Y, Choi MS, Koh KC, et al. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012;27:306-12.
15. Safrin S, Cherrington J, Jaffe HS. Cidofovir. Review of current and potential clinical uses. *Adv Exp Med Biol* 1999;458:111-20.
16. Vandercam B, Moreau M, Goffin E, Marot JC, Cosyns JP, Jadoul M. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Clin Infect Dis* 1999;29:948-9.
17. Schliefer K, Rockstroh JK, Spengler U, Sauerbruch T. Nephrogenic diabetes insipidus in a patient taking cidofovir. *Lancet* 1997;350:413-4.
18. Noble S, Goa KL. Adefovir dipivoxil. *Drugs* 1999;58:479-87; discussion 88-9.
19. Hartono JL, Aung MO, Dan YY, Gowans M, Lim K, Lee YM, et al. Resolution of adefovir-related nephrotoxicity by adefovir dose-reduction in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:710-9.
20. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45:804-17.



## 二、Aminoglycosides

腎功能損傷與使用劑量、治療時間有關，劑量須視腎功能調整；腎功能損傷時，尿量不會減少，因此須定期檢測腎功能和電解質。

### 1. 臨床使用狀況：

Aminoglycosides 類抗生素包含許多不同製劑，如 gentamicin, tobramycin, amikacin, streptomycin, neomycin 等，臨床上常用來治療革蘭氏陰性嗜氧菌感染，包括綠膿桿菌、腸桿菌、鮑氏不動桿菌以及流感嗜血桿菌等，有時也用於治療革蘭氏陽性菌的感染，例如金黃葡萄球菌，然而，單一使用在嚴重金黃葡萄球菌感染時，並不適當。此類抗生素亦可用於結核桿菌感染的治療。

### 2. 藥物作用機轉

這類抗生素會抑制細菌蛋白質的合成，它可穿過病原菌外膜的脂多醣（lipopolysaccharide），結合細菌細胞內的 30S 核糖體 RNA，使細菌信使核糖核酸（messenger RNA）轉譯錯誤，並抑制蛋白質產物的合成。

### 3. 腎臟損傷發生機率

根據各種文獻所載的盛行率報告，腎臟損傷發生機率變異度非常大，從 7% ～ 36% 不等<sup>2-6</sup>；不同時期的臨床研究發現，不同的 aminoglycosides 抗生素引起腎毒性的發生率不一，此變異度可能是不同種類 aminoglycosides 的腎毒性不同，也可能是接受這些藥物的病人情況差異所致。

#### 4. 腎臟損傷的機制

Aminoglycosides 抗生素是帶正電的有機多聚陽離子（organic polycations），可結合細胞膜上帶有負電的磷脂（phospholipids），而各類 aminoglycosides 對於細胞膜有不同的親和力，因而導致腎毒性之差異。這類抗生素 99% 由腎臟排泄，腎絲球過濾後，5 ~ 10% 會進入近端腎小管累積，造成細胞釋放強效酸性水解酶，破壞粒線體呼吸作用的電子傳遞鏈、微粒體蛋白質合成和細胞內訊息的傳遞<sup>7,8</sup>，造成不可逆的細胞損傷，導致廣泛的腎小管上皮細胞壞死和脫落。

#### 5. 危險因子或對象

易發生腎毒性的危險因子，可分為三大因素：病人因素、aminoglycosides 類藥物因素、及其他同時使用的藥物因素<sup>2</sup>。老年、有腎臟疾病史、鈣鎂鉀等離子缺乏、體內有效容積不足、低血壓、肝功能異常、敗血症等病人，較易發生腎毒性。老化的腎臟其細胞修復和再生能力的缺損，或高估老年人的腎功能而給予過高的劑量，都是老年病人易受損傷的原因<sup>2,9</sup>。慢性腎臟病者常因為藥物使用的劑量未調整，導致腎毒性；敗血症患者因腎臟灌流不足和內毒素，使藥物在腎小管的濃度累積增加<sup>10</sup>。

最近曾使用過 aminoglycosides 類藥物、使用時間超過三天以上、給藥間隔較短、或者持續靜脈輸注，都是易造成腎毒性的危險因子。同樣劑量分開兩到三次給予，比單一劑量（once daily）有較多的藥物堆積於腎臟<sup>11</sup>。不同的 aminoglycosides 其腎毒性也不同，其中以 gentamicin 的腎毒性最大，tobramycin 和 amikacin 次之。合併其他具潛在腎毒性藥物的治療，例如 amphotericin B、磺胺類藥物、cisplatin、cyclosporin、piperacillin、vancomycin 或 furosemide 等，或接受靜脈顯影劑檢查，也較易發生腎毒性<sup>12,13</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

早期表現為輕微蛋白尿，在藥物治療 24 小時內就可偵測到，嚴重程度與藥物劑量和治療時間有關。腎絲球過濾率（GFR）降低通常在較晚期表現，常在治療 5 ～ 7 天後發生。非寡尿性腎衰竭是 aminoglycoside 腎毒性的常見表現<sup>14, 15</sup>，若發生寡尿，特別是在療程的早期出現時，需考慮其他因素造成的腎損傷。在 aminoglycoside 毒性影響期間，其他近端小管的運輸作用也可能持續惡化；極少數病例可以表現類范康尼氏症候群（Fanconi-like syndrome），而引起腎臟的鉀和鎂流失，會導致低血鉀和低血鎂<sup>16</sup>。

## 7. 預後

因為近端腎小管能夠再生，發生 aminoglycoside 腎毒性的大部分病人腎功能可以恢復；一般約在停藥後 21 天內，回到用藥前水平，但部分病人恢復時間可能很長<sup>17</sup>。單純由 aminoglycoside 引起的慢性腎衰竭較少見，需考慮有其他影響因素。不過，若病人使用藥物時間過長，例如超過兩週，或反覆發生敗血症、低血壓和灌流不足，仍可能發生不可逆的腎損傷。

## 8. 治療

要防止 aminoglycoside 腎毒性的發生，最重要的是預防；對適應症瞭解清楚後，才給予這類抗生素，並注意劑量和治療時間的妥適；最好每天給藥一次，且儘早停藥，以一週以內較理想。此外，密切監測血清藥物濃度，對高風險病人尤應提高警覺。

一旦發生腎臟損傷，儘可能停止藥物或降低劑量，並避免腎臟灌流不足或暴露於其他潛在的腎臟傷害。然而，即使很早就發現腎毒性且停藥，腎臟衰竭仍可能在接下來的 5 ～ 10 天進展，且在腎功能開始緩慢恢復前，仍可維持多天藥物高濃度不降。

## 參考文獻：

1. Bertino JS, Jr., Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993;167:173-9.
2. Fourmy D, Recht MI, Blanchard SC, Puglisi JD. Structure of the A site of Escherichia coli 16S ribosomal RNA complexed with an aminoglycoside antibiotic. *Science* 1996;274:1367-71.
3. Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL, Hellmann DB, Mellits ED, Longstreth J, et al. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 1980;302:1106-9.
4. Kumin GD. Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin. A prospective study. *JAMA* 1980;244:1808-10.
5. Feig PU, Mitchell PP, Abrutyn E, Brock SM, Carney WR, Graeber CW, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity: a double blind prospective randomized study of gentamicin and tobramycin. *J Antimicrob Chemother* 1982;10:217-26.
6. Lerner AM, Reyes MP, Cone LA, Blair DC, Jansen W, Wright GE, et al. Randomised, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity, and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin. *Lancet* 1983;1:1123-6.
7. Bennett WM, Mela-Riker LM, Houghton DC, Gilbert DN, Buss WC. Microsomal protein synthesis inhibition: an early manifestation of gentamicin nephrotoxicity. *Am J Physiol* 1988;255:F265-9.
8. Sandoval RM, Molitoris BA. Gentamicin traffics retrograde through the secretory pathway and is released in the cytosol via the endoplasmic reticulum. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F617-24.
9. Smith CR, Moore RD, Lietman PS. Studies of risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1986;8:308-13.
10. Zager RA. Endotoxemia, renal hypoperfusion, and fever: interactive risk factors for aminoglycoside and sepsis-associated acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1992;20:223-30.
11. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:645-63.
12. Chiu PJ, Long JF. Effects of hydration on gentamicin excretion and renal accumulation in furosemide-treated rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;14:214-7.
13. Goetz MB, Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:325-34.
14. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, Henrich WL, Miller TR, Gabow PA, et al. Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 1977;296:1134-8.
15. Kidwell DT, McKeown JW, Grider JS, McCombs GB, Ott CE, Jackson BA. Acute effects of gentamicin on thick ascending limb function in the rat. *Eur J Pharmacol* 1994;270:97-103.
16. Patel R, Savage A. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Nephron* 1979;23:50-2.
17. Luft FC. Clinical significance of renal changes engendered by aminoglycosides in man. *J Antimicrob Chemother* 1984;13 Suppl A:23-30.

### 三、Amphotericin B

腎功能損傷發生機率不低，與藥物劑量和治療時間有相關性，藥物劑量須隨腎功能調整，並補充體液；治療期間須定期檢測腎功能和電解質。

#### 1. 藥物臨床使用狀況

Amphotericin B 是用來治療全身性黴菌感染的首選用藥，尤其是對於免疫不全病人的治療，包括侵襲性麴菌病（invasive aspergilosis）、隱球菌病（cryptococcosis）、芽生黴菌病（blastomycosis）、全身性念珠菌病（disseminated candidiasis）、球孢子菌病（coccidioidomycosis）、白黴菌病（mucormycosis）、組織漿菌病（histoplasmosis）、孢子絲菌病（sporotrichosis）等；其藥物配方包括傳統製劑，如 amphotericin B cholesteryl sulfate complex、amphotericin B lipid complex 及 amphotericin B liposome。

#### 2. 藥物作用機轉

根據給藥濃度，amphotericin B 可分為抑黴菌性或殺黴菌性，它結合黴菌細胞膜的固醇（sterol），並於細胞膜上形成孔洞，造成黴菌細胞膜通透性增加，導致黴菌細胞內小分子物質的流失。

#### 3. 腎臟損傷發生機率

在兩個不同的研究族群中，使用 amphotericin B 造成血清肌酸酐上升 50% 以上的比例近 30%<sup>1,2</sup>，另一回顧性研究則顯示，此藥物造成輕度至中度腎損傷比率為 50%、重度腎損傷為 8%；此研究中造成腎損傷者大部分為惡性腫瘤病人<sup>3</sup>。

#### 4. 腎臟損傷的機制

腎臟不是 amphotericin B 的主要排除路徑，造成腎臟損傷的原因，可分為兩大機制：腎小管的損傷和腎血管的收縮<sup>4,6</sup>。Amphotericin B 會結合在黴菌細胞膜的固醇形成孔洞，此作用也發生在腎小管的細胞膜上；孔洞使得細胞膜小分子和電解質的通透性增加，是藥物引起腎臟損傷的主要因素之一。此外，amphotericin B 的溶解劑載體－脫氧膽酸（deoxycholate），對腎小管細胞亦具毒性，會造成腎小管損傷<sup>7</sup>；因此，許多載體和配方的替換來溶解 amphotericin B 藥劑，以降低 amphotericin B 藥物毒性，但還是無法完全免除腎毒性<sup>8,9</sup>。

細胞膜的通透性增加，會使遠端腎小管的離子濃度梯度減少，造成鉀離子進入腎小管腔，氫離子由管腔進入細胞內，導致低血鉀、酸血症和低血鎂，同時會使抗利尿激素（antidiuretic hormone）產生抗性，失去尿液濃縮的能力，造成多尿<sup>10</sup>。

Amphotericin B 會引起腎血管收縮，導致腎臟血流和 GFR 下降。此外，amphotericin B 會增加緻密斑（macula densa）細胞的通透性，使氫離子進入細胞，引發入球小動脈不適當的過度收縮，導致 GFR 下降<sup>4,11</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

Amphotericin B 腎毒性的危險因子，包含每日藥物劑量、治療時間長短、慢性腎臟病、低血鈉、腎臟血液灌流不足和使用其他藥物，如利尿劑、aminoglycoside、cisplatin、cyclosporin 或顯影劑等。Amphotericin B 劑量每增加 0.1mg/ kg/ day，可導致腎毒性風險上升 1.8 倍<sup>5</sup>；若治療前已有血清肌酸酐上升，則腎毒性風險增加至 15.4 倍；治療期間接受利尿劑者，則有 12.5 倍風險。靜脈給予生理食鹽水治療，可以減低 amphotericin B 的腎毒性，因此，amphotericin B 治療前必須確保病人補充足夠的體液<sup>4</sup>。



## 6. 腎臟損傷的臨床表現

在藥物治療早期，就可能發生血清尿素氮和肌酸酐上升，反映可逆性的腎血管阻力上升，造成腎臟血流和 GFR 的下降。若治療時間延長，會造成腎小管上皮細胞和腎臟血管受損，進一步導致腎功能持續下降。嚴重的腎衰竭比較少發生，但當體液不足，或同時使用利尿劑和其他腎毒性藥物時，腎衰竭可能會趨於嚴重。各種不同的腎小管功能異常，包括正常陰離子間隙的酸血症（遠端腎小管酸血症）、低血鉀、低血鎂及尿崩症等<sup>12</sup>；尿液鏡檢可見顯微性血尿、膿尿和圓柱體（cast）。

## 7. 預後

一般而言，腎功能在停藥後大多可回復，但完全恢復可能需時數個月<sup>11,13</sup>。長時間或多次的療程，可能導致慢性腎功能不全。

## 8. 治療

雖然證據有限，但使用生理食鹽水補充體液，能減少 GFR 下降；因此，使用 amphotericin B 前後，通常會靜脈給予 500 毫升（mL）生理食鹽水。藥物造成的低血鉀及酸血症，可補充含鉀製劑及鹼性製劑來矯正。預防性的補充鉀離子，可能有效防止嚴重低血鉀的發生。給予適當劑量調整的 amphotericin B 是預防腎毒性發生的重要步驟，並避免與其他腎毒性藥物同時使用。高危險群病人可考慮使用脂質劑型<sup>9</sup>。脂質劑型的 amphotericin B 發生低血鉀以及酸血症機率，比起傳統劑型較低，發生低血鎂的機率則無差別<sup>8</sup>。

### 參考文獻：

1. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med.* Nov 2001;111 (7):528-534.
2. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int.* Oct 2001;60 (4):1452-1459.

3. Lubber AD, Maa L, Lam M, Guglielmo BJ. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* Feb 1999;43 ( 2 ) :267-271.
4. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med.* Nov 1988;148 ( 11 ) :2389-2394.
5. Fisher MA, Talbot GH, Maislin G, McKeon BP, Tynan KP, Strom BL. Risk factors for Amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am J Med.* Nov 1989;87 ( 5 ) :547-552.
6. Sawaya BP, Weihprecht H, Campbell WR, et al. Direct vasoconstriction as a possible cause for amphotericin B-induced nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest.* Jun 1991;87 ( 6 ) :2097-2107.
7. Zager RA, Bredl CR, Schimpf BA. Direct amphotericin B-mediated tubular toxicity: assessments of selected cytoprotective agents. *Kidney Int.* Jun 1992;41 ( 6 ) :1588-1594.
8. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med.* Mar 11 1999;340 ( 10 ) :764-771.
9. Mistro S, Maciel Ide M, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaro R. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* Jun 2012;54 ( 12 ) :1774-1777.
10. Barbour GL, Straub KD, O'Neal BL, Leatherman JW. Vasopressin-resistant nephrogenic diabetes insipidus. A result of amphotericin B therapy. *Arch Intern Med.* Jan 1979;139 ( 1 ) :86-88.
11. Heidemann HT, Gerkens JF, Spickard WA, Jackson EK, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am J Med.* Sep 1983;75 ( 3 ) :476-481.
12. Patterson RM, Ackerman GL. Renal tubular acidosis due to amphotericin B nephrotoxicity. *Arch Intern Med.* Feb 1971;127 ( 2 ) :241-244.
13. Sacks P, Fellner SK. Recurrent reversible acute renal failure from amphotericin. *Arch Intern Med.* Mar 1987;147 ( 3 ) :593-595.

## 四、 $\beta$ -lactams : cephalosporin、penicillin、carbapenem

腎臟受損是藥物導致免疫過敏反應所造成，與劑量無關且無法預測，通常在治療期間十天內發生；若使用後有全身性過敏反應表現，需檢查腎功能。

### 1. 臨床使用狀況：

$\beta$ -lactam 藥物包括 penicillin、cephalosporin 和 carbapenem，廣泛應用在治療各種感染，此類藥物的化學結構皆有  $\beta$ -Lactam 環而得名。自 Alexander Fleming 1928 年發現盤尼西林（penicillin）以來，1940 年代開始，經化學合成的  $\beta$ -lactam 抗生素大量被運用，時至今日，仍是治療感染的首選抗生素之一。

### 2. 藥物作用機轉

$\beta$ -lactam 類抗生素是藉由抑制細菌細胞壁合成，達到殺死細菌目的。在細菌複製的細胞週期中，第三週期為細胞壁合成，此時由多股線性的肽聚糖（peptidoglycan）交織成網狀的聚合物，圍繞在細菌細胞外層，以維持細胞內環境穩定。 $\beta$ -lactam 抗生素除了抑制細菌細胞壁合成所需的酵素外，還與其他 4 ~ 8 種細胞合成相關的蛋白質（penicillin binding proteins, PBP）結合，抑制細胞壁合成，並啟動細菌酵素自溶機制，使細菌滅亡<sup>1</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

使用  $\beta$ -lactam 抗生素產生的急性腎損傷可分為兩大類：近端腎小管壞死和過敏性間質性腎炎。早期廣泛用來治療革蘭氏陽性菌的 methicillin，在治療超過十天後，近 17% 病人會發生急性腎間質腎炎<sup>2</sup>。而針對住院病人發生急性腎損傷的研究發現，

藥物造成腎損傷病例中，piperacillin/ tazobactam 引起急性間質性腎炎（AIN）佔 11.4%，僅次於非固醇類消炎藥<sup>3</sup>。另有研究發現，經腎臟切片確認為藥物引起的急性腎間質腎炎案例中，75% 與抗生素（ $\beta$ -lactams、vancomycin、rifampicin、sulfonamides）和非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）相關<sup>4</sup>。

#### 4. 腎臟損傷的機制

$\beta$ -lactams 造成的急性腎間質腎炎，與過敏免疫相關，目前認為是由於腎小管細胞接觸外來或內生性的腎炎性因子所誘發的一連串發炎反應；外生性的因子包括引起過敏反應的藥物，內生性的過敏源可能為 Tamm-Horsfall protein<sup>5</sup>、腎小管基底膜的糖蛋白（glycoprotein）。發炎反應出現後 7～10 天，可觀察到腎間質纖維化，若不即時停用可疑藥物或使用類固醇治療，嚴重的纖維化將伴隨腎小管萎縮<sup>6</sup>。

$\beta$ -lactams 造成急性腎小管損傷的個案報告，多見於早期腎毒性較強的藥物，包含 cephaloridine、cephaloglycin、imipenem 等，cephaloridine 及 cephaloglycin 已禁用；imipenem 則加入 cilastatin，抑制在近端腎小管被 renal dehydropeptidase I 分解吸收，大幅降低腎毒性<sup>7</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

$\beta$ -lactams 造成的急性腎間質腎炎，主因是藥物導致的免疫過敏反應，與劑量無關，若重覆使用或併用其他可能導致腎間質發炎的藥物，發生機率大幅提升。因此，使用  $\beta$ -lactams 的病人發生急性腎損傷時，須檢視所有用藥，並考慮停用如 NSAIDs、rifampin、sulfonamides、loops 及 thiazide 類利尿劑、allpurinol、氫離子幫浦抑制劑、indinavir 等藥物。此外，也須特別詢問病人相關過敏史，若高度懷疑是單一藥物所致，應於患者病歷註記，避免重覆接觸<sup>8,9</sup>。



## 6. 腎臟損傷的臨床表現

急性腎間質腎炎約在用藥後平均十天內出現腎臟相關症狀<sup>10</sup>，但有個案使用抗生素一天內即出現腎損傷，症狀包括寡尿性腎衰竭、發燒、皮膚疹、關節痛；檢驗報告可見：嗜伊紅性白血球增多、血尿、膿尿、蛋白尿等<sup>9,11</sup>；合併症包括發燒、皮疹、嗜伊紅性白血球增多，但近期案例報告只有不到 10 ~ 15% 病人出現典型症狀。

## 7. 預後

早期案例研究顯示，停止用藥後腎功能大多能快速恢復，預後良好<sup>12</sup>；但近期研究顯示，約有 30 ~ 70% 患者的腎功能最終無法完全恢復<sup>10,13,14</sup>。使用藥物的時間、腎損傷的時間及嚴重度，皆無法預測病人腎功能的恢復情形。研究指出，腎臟切片所呈現的腎間質纖維化程度，與日後演變為慢性腎損傷的風險相關<sup>6,13</sup>。

## 8. 治療

治療這類腎損傷的首要考量是確立診斷並停藥。一項回溯性研究觀察指出，腎功能恢復程度與使用類固醇相關；接受類固醇治療的病人僅 3.8% 接受長期透析，而保守治療者則有 44% 接受長期透析，且愈慢（超過七天）使用類固醇，腎功能恢復愈差<sup>6</sup>。儘管缺乏大規模的對照實驗研究，目前仍有專家建議，在確診後七日內，每天給予 250mg methylprednisolone 三天，再口服 prednisone（0.5-1 mg/ kg/ day），4 ~ 6 週內逐步停藥<sup>4</sup>。

### 參考文獻：

1. Novak R, Charpentier E, Braun JS, Tuomanen E. Signal transduction by a death signal peptide: uncovering the mechanism of bacterial killing by penicillin. *Mol Cell*. Jan 2000;5 (1) :49-57.
2. Nolan CM, Abernathy RS. Nephropathy associated with methicillin therapy. Prevalence and determinants in patients with staphylococcal bacteremia. *Arch Intern Med*. Aug 1977;137 (8) :997-1000.

3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* May 2002;39 ( 5 ) :930-936.
4. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* Jun 2010;77 ( 11 ) :956-961.
5. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis.* Oct 2003;42 ( 4 ) :658-676.
6. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* Apr 2008;73 ( 8 ) :940-946.
7. Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol.* Dec 1997;11 ( 6 ) :768-772.
8. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* Oct 2014;64 ( 4 ) :558-566.
9. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* Mar 1998;9 ( 3 ) :506-515.
10. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* Aug 2001;60 ( 2 ) :804-817.
11. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant.* Nov 2004;19 ( 11 ) :2778-2783.
12. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med.* Nov 1978;65 ( 5 ) :756-765.
13. Bhaumik SK, Kher V, Arora P, et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail.* Jan 1996;18 ( 1 ) :97-104.
14. Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5 ( 2 ) :94-99.

## 五、Fluoroquinolones

發生急性腎損傷的情況很少見，可能與過敏有關，常發生在多次給藥之後。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Fluoroquinolone 類抗生素具有廣泛的殺菌效果，包括革蘭氏陰性菌、革蘭氏陽性菌、非典型細菌、甚至厭氧菌。這類藥物口服吸收率相當高，可達 50% ~ 100%<sup>1</sup>，且組織穿透力極佳，常用於許多不同部位的感染症，包括皮膚及呼吸道感染。

### 2. 藥物作用機轉

Fluoroquinolone 主要是抑制細菌的 DNA 螺旋酶（gyrase）和 topoisomerase IV，使細菌的 DNA 無法合成，達到殺菌效果<sup>1</sup>。血中藥物濃度約在口服後 1 ~ 3 個小時達到高峰。Fluoroquinolones 會和二價或三價金屬陽離子鉗合，影響藥物吸收，例如鐵劑、含鋅的綜合維他命、牛奶、含有鉍鹽的止瀉劑、含有鋁，鎂或鈣離子的制酸劑等。服用藥物的時機應在空腹或飯後兩小時。除 moxifloxacin 外，fluoroquinolones 主要由腎臟排泄。腎功能不全的病人應根據肌酸酐廓清率延長給藥時間。

### 3. 腎臟損傷發生機率

使用 fluoroquinolones 發生急性腎損傷的情況並不常見，發生率約為 0.1% ~ 1%<sup>2</sup>。

### 4. 發生腎臟損傷的機制

發生急性腎損傷的情況很少見，機轉仍不完全明確，但可能與過敏有關，通常發生在多次給藥之後。

## 5. 危險因子或對象

早期文獻報告曾 fluoroquinolones 和 cyclosporine 併用引起可逆性腎功能不全的案例。Ciprofloxacin 和 norfloxacin 可能會抑制 cyclosporine 經由 cytochrome P450 系統代謝，增加腎毒性<sup>3,4</sup>；器官移植病人同時使用 cyclosporine 和 fluoroquinolones，應注意監測腎功能。

近年加拿大的研究指出，使用 fluoroquinolones 會增加急性腎損傷的風險〔relative risk = 2.18, 95% CI = 1.74 ~ 2.73〕；該研究也指出，同時使用腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統（RAAS）阻斷劑，會增加急性腎損傷的風險（relative risk = 4.46, 95% CI = 2.84 ~ 6.99）<sup>5</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

使用 fluoroquinolones 發生急性腎損傷的情況，較常見的是腎間質腎炎（interstitial nephritis）<sup>6-8</sup>，以服用 ciprofloxacin 案例最多；其他表現有 ATN 及結晶尿（crystalluria）引起的腎損傷，尿液檢查可能看到雙折射的針狀結晶<sup>9,10</sup>。

## 7. 預後

根據過去的個案報告，大多數病人的腎功能在停藥後會恢復。

## 8. 治療

Ciprofloxacin 容易在體液缺乏及尿液偏鹼性的狀態下，形成結晶沉澱，給藥前應適當補充水分，以減少腎損傷風險。若發現 fluoroquinolones 引起急性腎損傷，應立即停藥，並給予支持性治療。大多數病人的腎功能在停藥後會逐漸恢復。



參考文獻：

1. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev.* Sep 1997;61 (3) :377-392.
2. Lomaestro BM. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Saf.* Jun 2000;22 (6) :479-485.
3. McLellan RA, Drobitch RK, McLellan H, Acott PD, Crocker JF, Renton KW. Norfloxacin interferes with cyclosporine disposition in pediatric patients undergoing renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther.* Sep 1995;58 (3) :322-327.
4. McLellan RA, Drobitch RK, Monshouwer M, Renton KW. Fluoroquinolone antibiotics inhibit cytochrome P450-mediated microsomal drug metabolism in rat and human. *Drug Metab Dispos.* Oct 1996;24 (10) :1134-1138.
5. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JA. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ.* Jul 9 2013;185 (10) :E475-482.
6. Rastogi S, Atkinson JL, McCarthy JT. Allergic nephropathy associated with ciprofloxacin. *Mayo Clin Proc.* Jul 1990;65 (7) :987-989.
7. Shih DJ, Korbet SM, Rydel JJ, Schwartz MM. Renal vasculitis associated with ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis.* Sep 1995;26 (3) :516-519.
8. Reece RJ, Nicholls AJ. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* Feb 1996;11 (2) :393.
9. Stratta P, Lazzarich E, Canavese C, Bozzola C, Monga G. Ciprofloxacin crystal nephropathy. *Am J Kidney Dis.* Aug 2007;50 (2) :330-335.
10. Sedlacek M, Suriawinata AA, Schoolwerth A, Remillard BD. Ciprofloxacin crystal nephropathy--a 'new' cause of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* Aug 2006;21 (8) :2339-2340.

## 六、Foscarnet

腎功能損傷並非少見。需注意調整劑量，並補充體液。

### 1. 藥物臨床使用狀況

磷甲酸鈉（foscarnet）主要用於治療巨細胞病毒（CMV）感染，特別是後天免疫缺乏症候群（AIDS）或接受器官移植的病人感染 CMV，又對一線用藥（如 ganciclovir）有抗藥性時。由於口服吸收率很低，故以靜脈注射給藥，劑量為 90 ～ 120mg/ kg/ day。磷甲酸鈉在腦脊髓液有很好穿透能力，可以用來治療 CMV 引起的腦炎。

### 2. 藥物作用機轉

磷甲酸鈉是一種焦磷酸鹽的類似物，不需經過病毒或細胞酵素活化，以可逆性方式，跟病毒 DNA 聚合酶（DNA polymerase）或病毒的反轉錄酶（reverse transcriptase）結合，達到抑制病毒複製的作用<sup>1</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

不同研究對腎臟損傷定義不同，故發生率有很大差異；有 10% 或 65%<sup>2,3</sup>。早期一個以磷甲酸鈉治療 188 名後天免疫缺乏症候群的病人的臨床試驗，其中 27 人（14.4%）出現腎臟損傷<sup>1</sup>。

### 4. 發生腎臟損傷的機制

造成腎臟損傷的機制有三種類型：（1）直接對腎小管細胞造成傷害，這是磷甲酸鈉引起腎臟損傷最主要的機制；（2）腎小管間質病變；（3）磷甲酸鈉在腎絲球內形成結晶沉澱，阻塞腎絲球微血管，造成結晶性腎病變（crystal nephropathy）<sup>4-7</sup>。



## 5. 危險因子或對象

危險因子包括：血管內血液容積不足，如腹瀉、嘔吐，或合用其他具腎毒性藥物，如 calcineurin 抑制劑、amphotericin B 等，及較高的藥物劑量<sup>8,9</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

血清肌酸酐濃度通常在治療 6 ～ 15 天後開始上升，尿液檢查通常沒有特殊發現，腎臟組織可能顯示 ATN<sup>3,10</sup>；少數個案出現多尿、尿崩症、腎小管酸中毒<sup>11</sup> 或電解質異常，如低血鈣、低血鎂，低血鉀等。

## 7. 預後

磷甲酸鈉引起的腎臟損傷常可在停藥後恢復，特別是原先腎功能正常的人。

## 8. 治療

對於磷甲酸鈉引起的腎損傷並無特殊治療，給藥前，先給予生理食鹽水 500 毫升（mL）輸液，可降低結晶形成，並緩慢給藥，藥物劑量應根據腎臟功能調整；若出現腎臟損傷，應減少劑量或暫時停藥。

### 參考文獻：

1. Wagstaff AJ, Bryson HM. Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs*. Aug 1994;48 (2) :199-226.
2. Jacobson MA, Crowe S, Levy J, et al. Effect of Foscarnet therapy on infection with human immunodeficiency virus in patients with AIDS. *J Infect Dis*. Oct 1988;158 (4) :862-865.
3. Deray G, Martinez F, Katlama C, et al. Foscarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol*. 1989;9 (4) :316-321.
4. Beaufrils H, Deray G, Katlama C, et al. Foscarnet and crystals in glomerular capillary lumens. *Lancet*. Sep 22 1990;336 (8717) :755.
5. Nyberg G, Svalander C, Blohme I, Persson H. Tubulointerstitial nephritis caused by the antiviral agent foscarnet. *Transpl Int*. Dec 1989;2 (4) :223-227.

6. Trifillis AL, Cui X, Drusano GL. Use of human renal proximal tubule cell cultures for studying foscarnet-induced nephrotoxicity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. Nov 1993;37 ( 11 ) :2496-2499.
7. Maurice-Esteba L, Daudon M, Katlama C, et al. Identification of crystals in kidneys of AIDS patients treated with foscarnet. *Am J Kidney Dis*. Sep 1998;32 ( 3 ) :392-400.
8. Brady RC, Bernstein DI. Treatment of herpes simplex virus infections. *Antiviral Res*. Feb 2004;61 ( 2 ) :73-81.
9. Morales JM, Munoz MA, Fernandez Zatarain G, et al. Reversible acute renal failure caused by the combined use of foscarnet and cyclosporin in organ transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10 ( 6 ) :882-883.
10. Berns JS, Cohen RM, Stumacher RJ, Rudnick MR. Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. *J Am Soc Nephrol*. Mar 1991;1 ( 9 ) :1061-1080.
11. Navarro JF, Quereda C, Quereda C, et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis*. Mar 1996;27 ( 3 ) :431-434.

## 七、Acyclovir

腎功能損傷並非少見，主要是發生結晶性腎病變；避免高劑量，且靜脈內給藥速度不宜快，給藥前應給予點滴補充體液，以維持足夠尿量。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Acyclovir 廣泛應用在單純皰疹病毒（HSV）和水痘帶狀皰疹病毒（VZV）感染的治療；acyclovir 治療巨細胞病毒（CMV）感染的效果並不可靠。

### 2. 藥物作用機轉

Acyclovir 是核苷的類似物，可選擇性抑制病毒複製。Acyclovir 進入被感染的細胞內後，被病毒的 thymidine kinase 轉換成單磷化合物，再被細胞內的酶轉換成雙磷化合物及三磷化合物。Acyclovir 三磷化合物被病毒 DNA 聚合酶（DNA polymerase）放入病毒 DNA 中，由於 acyclovir 三磷化合物缺少 3' hydroxyl，使病毒 DNA 複製中止；值得一提的是，acyclovir 抑制病毒的能力具有高選擇性，對一般細胞的影響少。

### 3. 腎臟損傷發生機率

根據三個大型的觀察研究，acyclovir 引起腎臟損傷的發生率為 12% ～ 48%<sup>1-3</sup>，雖然較常發生靜脈給藥病人，但大劑量口服使用也可能發生。

### 4. 發生腎臟損傷的機制

Acyclovir 造成腎臟損傷主要是結晶性腎病變（crystal nephropathy），它在尿液的溶解度較低，一般生理狀態下，尿液最大溶解度只有 2.5mg/ mL<sup>1</sup>；經腎臟排出的 acyclovir 大部分是未經代謝的形態<sup>2</sup>。血液容積不足或尿液減少時，acyclovir 容易在腎小管腔內形成結晶，造成結晶性腎病變。

## 5. 危險因子或對象：

快速藥物輸注或較高的劑量，容易引起結晶沉澱<sup>4</sup>，其他危險因子尚有有效血液容積不足及腎功能不全；前者使腎臟灌流下降，降低尿液流速，腎小管內累積較高的藥物濃度，易形成藥物結晶。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現：

結晶性腎病變常在給藥後的 24 ～ 48 小時出現，通常是無症狀血清肌酸酐上升，可以是寡尿性或非寡尿性急性腎損傷。嚴重的結晶沉澱則可能引起腎臟間質腫脹與出血，臨床出現腰痛或腹痛症狀；尿液檢查常看到血尿和膿尿，偏光顯微鏡下，可看到雙折射的針狀結晶。有些案例發生腎小管壞死合併間質性腎炎，造成嚴重腎衰竭。

## 7. 預後：

根據三個大型觀察研究顯示，38% ～ 50% 病人在停藥 4 ～ 9 天後，血清肌酸酐逐漸回復正常<sup>1-3</sup>。一般而言，急性腎衰竭的病程是可逆的，大多數病人在輸液治療及暫停 acyclovir 後，腎功能都能恢復，但少數嚴重個案需要暫時性的透析治療。

## 8. 治療：

預防 acyclovir 引起結晶性腎病變，最好的方法是避免給藥速度太快，以 1 ～ 2 小時較為適當；給藥前可給予點滴補充體液，以維持每小時 100 ～ 150mL 的足夠尿量<sup>4,5</sup>。若發生腎臟損傷，應降低藥物劑量或暫停使用，補充水分增加尿流速，以加速藥物排除；若病人有心臟衰竭或全身水腫等危險因子，可給予環型利尿劑增加尿液流速。嚴重個案可能需短暫血液透析治療，血液透析能移除 40% ～ 60% 的 acyclovir<sup>6</sup>，腹膜透析清除 acyclovir 的效果不佳。



參考文獻：

1. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. Am J Med. Jun 1988;84 (6) :1067-1071.
2. Keeney RE, Kirk LE, Bridgen D. Acyclovir tolerance in humans. Am J Med. Jul 20 1982;73 (1A) :176-181.
3. Eck P, Silver SM, Clark EC. Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. N Engl J Med. Oct 17 1991;325 (16) :1178-1179.
4. Bean B, Aeppli D. Adverse effects of high-dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. J Infect Dis. Feb 1985;151 (2) :362-365.
5. Giustina A, Romanelli G, Cimino A, Brunori G. Low-dose acyclovir and acute renal failure. Ann Intern Med. Feb 1988;108 (2) :312.
6. Kriebel BF, Rudy DW, Glick MR, Clayman MD. Case report: acyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity--the role for hemodialysis. Am J Med Sci. Jan 1993;305 (1) :36-39.



## 八、Ganciclovir

### 1. 藥物臨床使用狀況

Ganciclovir 是第一個核准用來治療巨細胞病毒（CMV）感染的藥物，廣泛用於感染 CMV 的後天免疫缺乏症候群（AIDS）病人或接受器官移植者。Ganciclovir 口服吸收率很低，因此以靜脈注射給藥；治療 CMV 引起的視網膜炎，可予眼內玻璃體注射，避免靜脈注射引起的毒性。Ganciclovir 也用於治療單純皰疹病毒（HSV）或水痘帶狀皰疹病毒（VZV）感染。

### 2. 藥物作用機轉

Ganciclovir 是鳥嘌呤核苷（guanosine）的類似物，作用機轉和 acyclovir 相似，會減緩病毒 DNA 複製；但 ganciclovir 的三磷化合物半衰期約 16.5 小時，比 acyclovir 半衰期 2.5 小時長了許多，因此，治療 CMV 感染效果比 acyclovir 佳<sup>1</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

在一早期隨機對照研究中，104 位骨髓幹細胞移植病人接受 ganciclovir 預防 CMV 肺炎治療，追蹤至移植後 120 天，約 20% 病人血液肌酸酐濃度上升 2.5mg/dL 以上<sup>2</sup>。

### 4. 發生腎臟損傷的機制

目前仍不清楚。

### 5. 危險因子或對象：

與其他腎毒性藥物一起使用，可能增加腎損傷風險。

### 6. 腎臟損傷的臨床表現：

Ganciclovir 造成血液肌酸酐濃度上升，大部份在停藥後會逐漸回復。根據 Micromedex 資料，ganciclovir 藥物在臨床試驗階段，曾有少數個案發生腎衰竭及溶血性尿毒症（hemolytic uremic syndrome, HUS）。



## 7. 預後

大部分病人腎功能變化是可逆的。

## 8. 治療

臨床上，單獨使用 ganciclovir 造成急性腎損傷情況並不常見；一旦發現腎臟損傷時，應適度調整藥物劑量或是暫停藥物使用，並給予適量水分補充，同時增加腎小管中尿液的流速。若病人合乎緊急透析適應症，應考慮血液透析。

### 參考文獻：

1. Biron KK, Stanat SC, Sorrell JB, et al. Metabolic activation of the nucleoside analog 9-[ ( 2-hydroxy-1-( hydroxymethyl ) ethoxy ) methyl ] guanine in human diploid fibroblasts infected with human cytomegalovirus. Proc Natl Acad Sci U S A. Apr 1985;82 ( 8 ) :2473-2477.
2. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. N Engl J Med. Apr 11 1991;324 ( 15 ) :1005-1011.

## 九、Quinine

腎損傷表現是溶血性尿毒症候群，發生率隨區域有很大差異。

### 1. 藥物臨床使用狀況

奎寧最早用來治療瘧疾，主要是治療惡性瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*）感染，但也可治療巴貝斯原蟲病（babesiosis），又稱焦蟲症。另外，奎寧類藥物，也用來治療類風溼性關節炎、修格蘭氏症候群（Sjogren's syndrome）、青少年型皮肌炎（juvenile dermatomyositis）、未分化型結締組織疾病（undifferentiated connective tissue disease）等自體免疫疾病。目前較常用來治療的藥物為 plaquenil®（必賴克瘰），學名是 hydroxychloroquine。

### 2. 藥物作用機轉

奎寧主要作用在惡性瘧原蟲的血性裂殖體的形態（blood schizont form），它可抑制惡性瘧的細胞核酸合成、抑制蛋白質合成和糖解作用<sup>1</sup>。奎寧用來治療免疫風濕疾病，可能是其具有調節免疫能力<sup>2,3</sup>，和調控類鐸受體（toll-like receptor, TLR）活性相關。

### 3. 腎臟損傷發生機率

某些國家報告指服用奎寧會造成溶血性尿毒症候群（HUS），占該地區所有 HUS 候群 11%<sup>4</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

奎寧所引起的溶血性尿毒症候群，是經由免疫反應媒介，引起抗血小板抗體，也會產生對抗嗜中性白血球、淋巴球、紅血球和內皮細胞的抗體<sup>5</sup>。



## 5. 危險因子或對象

一大型個案系列報告，奎寧造成 7.5% 血栓性血小板減少性紫斑－HUS；其中，受影響的幾乎都是女性<sup>6</sup>；但其他報告並未證明女性較容易因奎寧發生 HUS。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

主要是引起 HUS，此症候群包含急性腎衰竭，有些病人後來進展為慢性腎衰竭<sup>4</sup>。

## 7. 預後

一研究報告指出，奎寧引起的 TTP－HUS 死亡率達 10%，而有 36% 發生慢性腎衰竭<sup>4</sup>；症狀常常是突然發生，多在 24 小時內出現<sup>7</sup>，不過，相較於其他原因引起的 HUS，奎寧引起的症狀預後較好<sup>8</sup>。

## 8. 治療

奎寧造成的 HUS，約高達 80% 病人需接受數次積極的血漿置換術、血液透析或腹膜透析治療<sup>9,10</sup>。

### 參考文獻：

1. Hellgren U, Ericsson O, AdenAbdi Y, LL G. Handbook of Drugs for Tropical Parasitic Infections. Taylor & Francis; 2003.
2. Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, Venuturupalli SR. New insights into mechanisms of therapeutic effects of anti-malarial agents in SLE. Nat Rev Rheumatol. Sep 2012;8 (9) :522-533.
3. Venuturupalli S, Gudsoorkar V, Wallace D. Reconsidering antimalarials in systemic lupus erythematosus: developments of translational clinical interest. J Rheumatol. Sep 2012;39 (9) :1769-1771.
4. Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Hematol. Sep 2001;8 (5) :286-293.
5. Lim AK, Ho L, Levidiotis V. Quinine-induced renal failure as a result of rhabdomyolysis, haemolytic uraemic syndrome and disseminated intravascular coagulation. Intern Med J. Jul 2006;36 (7) :465-467.
6. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. Ann Intern Med. Dec 18 2001;135 (12) :1047-1051.

7. Crum NF, Gable P. Quinine-induced hemolytic-uremic syndrome. South Med J. Jul 2000;93 (7) :726-728.
8. Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, Wu GG, Weitekamp LA, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. Am J Hematol. Dec 1994;47 (4) :283-289.
9. Maguire RB, Stroncek DF, Campbell AC. Recurrent pancytopenia, coagulopathy, and renal failure associated with multiple quinine-dependent antibodies. Ann Intern Med. Aug 1 1993;119 (3) :215-217.
10. Aster RH. Quinine sensitivity: a new cause of the hemolytic uremic syndrome. Ann Intern Med. Aug 1 1993;119 (3) :243-244.



## 十、Rifampin

發生腎損傷情形極罕見，以急性腎小管壞死（ATN）和 AIN 為主，和劑量無關。

### 1. 藥物臨床使用狀況

Rifampin 可用來治療革蘭氏陽性球菌、革蘭氏陰性球菌、部分腸內菌、分枝桿菌和披衣菌，臨床上，常與 isoniazid 及其他抗肺結核的藥物合併用於治療肺結核。此藥也可用來治療腦膜炎雙球菌的帶原，或與其他藥物合併治療金黃色葡萄球菌造成的嚴重感染<sup>1</sup>。對於分枝桿菌，rifampin 具有殺菌力（bactericidal）。

### 2. 藥物作用機轉

Rifampin 會與細菌的核糖核酸（ribonucleic acid, RNA）聚合酶的  $\beta$  次單元結合，抑制 RNA 合成；人類的 RNA 聚合酶不會與 rifampin 結合，因此不受其抑制。

### 3. 腎臟損傷發生機率

從 1971 ～ 1998 年間，只有 55 個關於 rifampin 造成的腎衰竭個案報告，可見 Rifampin 造成的腎衰竭並不常見<sup>2</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

1998 年一篇研究發現，rifampin 引起的腎損傷最常見的表現為 ATN，其他還有 AIN、輕鏈蛋白的蛋白尿（light chain proteinuria）、快速進行性腎絲球腎炎（rapidly progressive glomerulonephritis）<sup>3</sup>。這些病人中很多人具有對抗 rifampin 的抗體，此抗體可以造成溶血性貧血、血小板破裂和腎小管上皮細胞受損，這可能是引起腎臟損傷原因之一<sup>3,4</sup>。另有報告指出，會造成微小變化疾病（MCD）的腎病症候群表現<sup>5</sup>。

## 5. 危險因子或對象

根據文獻，使用 rifampin 造成的腎損傷，與間歇給藥或中斷給藥有關<sup>3</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

一篇分析 60 名病人的研究發現，他們都是再度接受 rifampin 治療後發生急性無尿性腎衰竭，平均一天內就出現臨床徵象，常見的症狀有噁心、嘔吐、發燒、肚子痛和腹瀉等。大部分病人都出現貧血和嚴重性溶血反應，尿液檢查 33% 有血尿，60% 有蛋白尿。

## 7. 預後

通常病人預後良好，在急性腎損傷 30 天內，有 40% 病人腎功能完全恢復，90 天後有 96% 病人腎功能會完全恢復<sup>2</sup>。

## 8. 治療

針對 rifampin 造成的腎毒性並沒有特別治療法，必須停藥並給予支持性療法。

### 參考文獻：

1. Deck DH, Winston LG. Antimycobacterial Drugs. In: Katzung BG, Trevor AJ, editors. Basic & Clinical Pharmacology, 13e. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2015.
2. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. Nephrol Dial Transplant. Apr 1998;13 (4) :924-929.
3. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. Am J Kidney Dis. Jan 1998;31 (1) :108-115.
4. Lenhard V, Seelig HP, Geisen HP, Roelcke D. Identification of I/i, Pr1-3 and Gd antigens in the human kidney: possible relevance to hyperacute graft rejection induced by cold agglutinins. Clin Exp Immunol. Aug 1978;33 (2) :276-282.
5. Kohno K, Mizuta Y, Yoshida T, et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with rifampicin treatment. Nephrol Dial Transplant. Jul 2000;15 (7) :1056-1059.

## 十一、Sulfonamides

引發的腎損傷以結晶性腎病變為主，目前的磺胺類藥物溶解度較高，已較少發生。危險因子有：療程較長、水分攝取不足或流失、低血清白蛋白、敗血症、腎功能不全等；服藥時應增加水分攝取，並鹼化尿液。

### 1. 藥物臨床使用狀況

磺胺類藥物在 1940 ～ 1960 年代廣泛運用於治療肺部及其他全身性感染；因其水溶性低且需大劑量使用，容易導致結晶性腎病變，也因而被更有效的抗生素取代。過去 20 年來，磺胺類藥物例如 sulfadiazine、trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) 的新用途是治療與愛滋病相關的伺機性感染<sup>1</sup>。

### 2. 藥物作用機轉

磺胺類藥物是雙氫喋呤合成酶（dihydropteroate synthase）的競爭性抑制物，而雙氫喋呤合成酶與葉酸的合成有關；因此，磺胺類藥物會抑制葉酸合成，進而抑制細菌合成嘌呤和核酸。單獨使用可以抑菌，但是和二氫葉酸還原酶（dihydrofolic acid reductase）抑制劑併用，才具殺菌力。

### 3. 腎臟損傷發生機率

一篇 1940 ～ 1950 年代使用磺胺類藥物的分析研究指出，病人發生腎臟表徵的差異大：0.4 ～ 49% 有結晶尿、1 ～ 32% 有血尿、寡尿或氮血症則有 0.4 ～ 29%<sup>2</sup>。即使採取預防措施，如尿液鹼化，仍有 2% 腎毒性風險；而發生肉眼性血尿及顯微性血尿風險分別有 2 ～ 3% 和 24%<sup>2</sup>；但水溶性較高的藥物如 sulfamethoxazole，因結晶尿而產生腎毒性機會非常少<sup>3</sup>。但仍有發生非寡尿性 ATN 及 AIN 者<sup>4,5</sup>。

#### 4. 腎臟損傷的機制

這類藥物在尿液溶解度低，會形成結晶，這類結晶對於集尿管的上皮細胞會造成局部損傷，使腎小管周圍出血、白血球浸潤、腎小管壞死，並發生鈣沉積；這些結晶也可以進一步形成結石，造成尿路阻塞<sup>1</sup>。愛滋病人服用 TMP-SMZ 可能會加強抗反轉錄病毒藥物的腎毒性，例如 indinavir<sup>6</sup>。TMP 會干擾腎小管分泌肌酸酐，造成血清肌酸酐輕微上升，但不影響腎絲球過濾率<sup>7</sup>。TMP-SMZ 也會引起高血鉀症，但通常血鉀很少超過 6.5 mEq/L，且在停藥後就可改善。這可能是 TMP-SMZ 和 amiloride 有類似效果，會減少腎臟排除鉀離子<sup>8</sup>。

#### 5. 危險因子或對象

愛滋病人使用 sulfadiazine 或 TMP-SMZ 發生以下情形時，比較容易造成腎毒性：療程較長、無法維持大量水分攝取、水份流失、低血清白蛋白，使用與白蛋白結合的藥物、敗血症、有腎臟疾病等<sup>1</sup>。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

臨床表現包括：無症狀的結晶尿、顯微性或肉眼性血尿、腎絞痛、寡尿、急性腎衰竭等。鏡檢下，sulfadiazine 結晶是具特色的「成捆的麥穗」（sheaves of wheat）<sup>9</sup>。Sulfadiazine 所形成的腎結石為透光性結石，但超音波可清楚顯現出來，在腎實質或是腎盞中可看到高回音性亮點<sup>10</sup>。TMP-SMZ 引起的 AIN 可能伴有皮疹，甚至罕見的過敏反應，造成多重器官系統傷害<sup>11</sup>。

#### 7. 預後

有一分析 35 名因 sulfadiazine 產生腎毒性的愛滋病人研究顯示，其中 31 人腎功能完全或是大幅改善；即使 sulfadiazine 沒有停藥，經適當補充水分、鹼化尿液及調整藥物劑量，這些病人預後不錯，絕大多數病人不需透析治療<sup>12</sup>。

## 8. 治療

減少結晶尿形成方法有：增加水分攝取（每天 3 公升）、使用碳酸氫鈉（6 ～ 12 克 / 每日）鹼化尿液，使尿 pH 值達 7.5 以上。發生腎毒性則應立即停藥或減少劑量<sup>13</sup>。

### 參考文獻：

1. Vaamonde C, Contreras G, Diego J. Sulfonamides, sulfadiazine, trimethoprim-sulfamethoxazole, pentamidine, pyrimethamine, dapsone, quinolones. In: de Broe M, Porter G, Bennett W, Verpooten G, editors. Clinical Nephrotoxins. 2 ed. Netherlands: Springer; 2003.
2. Simon DI, Brosius FC, 3rd, Rothstein DM. Sulfadiazine crystalluria revisited. The treatment of Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med. Nov 1990;150 ( 11 ) :2379-2384.
3. Buchanan N. Sulphamethoxazole, hypoalbuminaemia, crystalluria, and renal failure. Br Med J. Jul 15 1978;2 ( 6131 ) :172.
4. Kalowski S, Nanra RS, Mathew TH, Kincaid-Smith P. Deterioration in renal function in association with co-trimoxazole therapy. Lancet. Feb 24 1973;1 ( 7800 ) :394-397.
5. Chandra M, Chandra P, McVicar M, Susin M, Teichberg S. Rapid onset of co-trimoxazole induced interstitial nephritis. Int J Pediatr Nephrol. Oct-Dec 1985;6 ( 4 ) :289-292.
6. Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir. AIDS. Dec 24 1998;12 ( 18 ) :F249-254.
7. Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. J Urol. Dec 1975;114 ( 6 ) :802-808.
8. Velazquez H, Perazella MA, Wright FS, Ellison DH. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. Ann Intern Med. Aug 15 1993;119 ( 4 ) :296-301.
9. Lehr D. Clinical toxicity of sulfonamides. Ann N Y Acad Sci. Oct 12 1957;69 ( 3 ) :417-447.
10. Kane D, Murphy JM, Keating S, Wilson GF, Mulcahy FM. Renal ultrasonic findings in sulphadiazine-induced renal failure. Br J Radiol. Oct 1996;69 ( 826 ) :925-928.
11. Brockner J, Boisen E. Fatal multisystem toxicity after co-trimoxazole. Lancet. Apr 15 1978;1 ( 8068 ) :831.
12. Becker K, Jablonowski H, Haussinger D. Sulfadiazine-associated nephrotoxicity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Medicine ( Baltimore ) . Jul 1996;75 ( 4 ) :185-194.
13. Oster S, Hutchison F, McCabe R. Resolution of acute renal failure in toxoplasmic encephalitis despite continuance of sulfadiazine. Rev Infect Dis. Jul-Aug 1990;12 ( 4 ) :618-620.

## 十二、Vancomycin

發生腎損傷並不罕見，通常在一週內發生，危險因子有療程較長、高劑量、敗血症、腎功能不全等；劑量應隨腎功能調整，並監測藥物濃度。

### 1. 藥物臨床使用狀況

萬古黴素（vancomycin）臨床使用分為經靜脈及口服兩種，經靜脈使用是用來治療革蘭氏陽性菌感染，如金黃色葡萄球菌、腸球菌等，特別是上述細菌對於第一線用藥，如 oxacillin、ampicillin 有抗藥性時；口服萬古黴素則治療困難梭狀芽孢桿菌（*Clostridium difficile*）造成的腹瀉。

### 2. 藥物作用機轉

萬古黴素的作用機轉，是藉由與細菌細胞壁構成單元的 D-alanyl-D-alanine 終端結合，進而阻止肽聚糖聚合，抑制細胞壁的合成。

### 3. 腎臟損傷發生機率

萬古黴素腎臟損傷發生機率的變異很大，從 5% ～ 43% 都有報告，可能和使用的病人族群及劑量差異有關<sup>1</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

萬古黴素幾乎全由腎臟排除，動物實驗顯示，萬古黴素產生腎毒性的機轉，是藥物在近端腎小管細胞累積，造成腎小管細胞壞死<sup>2</sup>；其機轉與氧化壓力（oxidative stress）及粒線體的損壞有關。在大鼠的實驗發現，維生素 C、維生素 E、N-acetylcysteine 等抗氧化劑，可預防萬古黴素造成的腎毒性<sup>3</sup>，但在人體抗氧化劑是否可預防，仍待商榷。

AIN 也被認為是萬古黴素造成腎毒性的可能機轉之一<sup>4</sup>。

## 5. 危險因子或對象

年老、接受較長時間療程者、併用其他具腎毒性藥物，高藥物劑量，或是藥物低谷濃度（trough level）過高、病況危急及有腎功能缺損的病人<sup>5-8</sup>。併用具腎毒性的藥物，會提高萬古黴素腎毒性機率達 35%，如 amphotericin B、tobramycin、gentamicin、tacrolimus 等<sup>8</sup>。另外，頭孢子素（cephalosporins）、亨利氏環利尿劑（loop diuretic）及 tenofovir 併用，也有造成腎毒性的報告<sup>9,10</sup>。每日接受 4 克以上萬古黴素，病人較易產生腎毒性<sup>5</sup>；低谷濃度 > 15 mg/L 發生腎毒性的機會也會增加<sup>2</sup>。萬古黴素的療程超過一週，腎毒性發生率由 6% 增加到 21%；若治療超過兩週，腎毒性機會增加到 30%<sup>8</sup>。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

腎臟損傷在使用後 4～8 天發生，使用 RIFLE 準則來定義萬古黴素造成的急性腎損傷，發現 26.6% 為 RIFLE-R、53.3% 為 RIFLE-I、20% 為 RIFLE-F<sup>10</sup>。急性腎損傷的生物標記：gamma-glutamyltransferase（ $\gamma$ -GT）和 cystatin C，是早期偵測萬古黴素造成的腎毒性的敏感指標<sup>11,12</sup>。

## 7. 預後

萬古黴素造成的腎功能損傷會延長病人的住院時間，並增加死亡率<sup>13</sup>。但有研究發現，萬古黴素產生腎損傷的病人，有 35%～46% 在萬古黴素繼續使用下，其血清肌酸酐依然會恢復到基礎數值；而在萬古黴素停藥後，大部分的腎毒性都在一週內改善。只有少數的病人（3%）需要短暫的血液透析治療<sup>14</sup>。

## 8. 治療

目前並無特別藥物可治療萬古黴素引起的腎損傷。由於大部分病人停藥後腎損傷都會改善，因此，及早辨別萬古黴素造成的腎損傷，並適時停藥，是最重要的。監測萬古黴素的藥物濃度，可以增加其治療效果，並減少腎毒性風險<sup>15</sup>。

## 參考文獻：

1. Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? *Pharmacotherapy*. Dec 2014;34 ( 12 ) :1259-1268.
2. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. Sep 2012;68 ( 9 ) :1243-1255.
3. Ocak S, Gorur S, Hakverdi S, Celik S, Erdogan S. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester, vitamin C, vitamin E and N-acetylcysteine on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. May 2007;100 ( 5 ) :328-333.
4. Gelfand MS, Cleveland KO, Mazumder SA. Vancomycin-induced interstitial nephritis superimposed on coexisting renal disease: the importance of renal biopsy. *Am J Med Sci*. Apr 2014;347 ( 4 ) :338-340.
5. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses ( at least four grams per day ) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 2008;52 ( 4 ) :1330-1336.
6. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. Jul 2008;62 ( 1 ) :168-171.
7. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int*. May 2010;77 ( 9 ) :760-764.
8. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. Oct 23 2006;166 ( 19 ) :2138-2144.
9. Pseudos G, Jr., Gonzalez E, Sharp V. Acute renal failure in patients with AIDS on tenofovir while receiving prolonged vancomycin course for osteomyelitis. *AIDS Read*. Jun-Jul 2009;19 ( 6 ) :245-248.
10. Shen WC, Chiang YC, Chen HY, et al. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Nephrology ( Carlton )*. Nov 2011;16 ( 8 ) :697-703.
11. Naghibi B, Ghafghazi T, Hajhashemi V, Talebi A. Vancomycin-induced nephrotoxicity in rats: is enzyme elevation a consistent finding in tubular injury? *J Nephrol*. Jul-Aug 2007;20 ( 4 ) :482-488.
12. Tanaka A, Aiba T, Otsuka T, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2010;54 ( 2 ) :778-782.
13. Minejima E, Choi J, Beringer P, Lou M, Tse E, Wong-Beringer A. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob Agents Chemother*. Jul 2011;55 ( 7 ) :3278-3283.
14. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2013;57 ( 2 ) :734-744.
15. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8 ( 10 ) :e77169.

## 拾肆、磷酸鈉瀉劑

磷酸鈉瀉劑可導致急性磷酸鹽腎病變，危險因子包括體液容積缺乏、年老、體重過輕、慢性腎臟病、腸子蠕動慢、糖尿病、高血壓、女性、合併藥物如 ACEi/ ARB、利尿劑、lithium、NSAIDs 使用。治療包含支持性療法以及短期透析。

### 1. 藥物臨床使用狀況

本藥品是一種高滲透壓型緩瀉劑，用來緩解便秘或是手術前、內視鏡檢查前的腸灌洗。由於用藥體積較小，口服磷酸鈉瀉劑（oral sodium phosphate, OSP）接受度較高。口服磷酸鹽瀉劑通常會以飲用水稀釋後，間隔 12 ~ 24 小時、分兩次使用<sup>1</sup>；而磷酸鈉鹽類浣腸劑型（sodium phosphate enemas [SPEs]；fleet saline enema）則只需在大腸中留滯十分鐘。

### 2. 藥物作用機轉

每 45 毫升 (mL) Fleet Phospho-soda<sup>®</sup> 口服溶液含有 21.6 克  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、8.1 克  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ，藉以形成極高滲透壓（16,622 mOsm/L）<sup>1</sup>，可將腸道水份由腸壁拉至腸腔中，造成腹瀉效果。

### 3. 腎臟損傷發生機率

使用 OSP 引起高血磷的情形很常見<sup>2</sup>，根據美國的研究，發生急性磷酸鹽腎病變每年約 1,400 ~ 7,000 名<sup>3</sup>。有幾篇回顧性研究發現，使用 OSP 發生急性磷酸鹽腎病

變約 1.1% ~ 6.3%<sup>4,5</sup>。使用高劑量 OSP 時，即使腎功能正常的人也有發生嚴重高血磷併發低血鈣及痙攣情形<sup>6</sup>。至於 SPEs，因滯留時間短、磷的吸收主要位置不在結腸，臨床上並未有出現急性磷酸鹽腎病變的報告<sup>7,8</sup>。但目前研究仍無法完全排除 SPE 和慢性腎病變的關係<sup>9</sup>。

#### 4. 腎臟損傷的機制

磷大量的吸收及腹瀉導致的脫水，是造成急性磷酸鹽腎病變的重要因素<sup>10</sup>。每份 Fleet® 中大約含 5.8 克元素磷，遠高於每日建議磷攝取量（1.0 ~ 1.5g）；小腸對磷的吸收不如腎臟敏感，無法在攝入磷後快速調整；相較下，近曲小管在磷攝入的數分鐘內，就減少對磷的再吸收，導致到達遠曲小管的磷增加；這個現象在重複給予 OSP 後會更加明顯<sup>11</sup>。鈣和磷酸鹽會在腎小管中結合、沉澱，而腹瀉的脫水狀態會增加遠曲小管管腔中的鈣磷沉積。動物實驗研究發現，鈣磷結晶會引起近曲小管的空泡化、微血管場陷閉鎖，甚至誘發免疫反應、引起間質纖維化。

#### 5. 危險因子或對象

年老、體重過輕、慢性腎臟病（GFR <60 ml/min）、腸子蠕動慢、重複使用 OSP 等，都是已知的危險因子<sup>1, 12-14</sup>；其他危險因子包括糖尿病、高血壓、絕對或相對體液容積缺乏（心衰竭、肝硬化）、女性、合併其他藥物（ACEi/ ARB、利尿劑、lithium、NSAIDs）等<sup>4, 15, 16</sup>。ACEi、ARB 也會引起重碳酸尿症，增加遠曲小管的鈣磷沉積。

#### 6. 腎臟損傷的臨床表現

高危險病人可能在數小時內出現急性腎損傷<sup>1</sup>。腎臟傷害以腎小管為主，出現低度蛋白尿和血清肌酸酐上升；低血鈣造成的神經學症狀，如抽筋，意識模糊也不少見。病理上，可看到急性腎小管壞死（ATN）和腎小管管腔內的結晶沉積，以遠端腎小管和集尿管為主，von Kossa stain 呈陽性反應<sup>10</sup>，影像檢查並不會看到鈣沉積的病灶。



## 7. 預後

大多數病人在給予支持性治療後，雖未必完全恢復到原來的腎功能程度，但整體來說，預後良好<sup>17</sup>；慢性使用 OSP 是否造成慢性腎病，仍待研究<sup>18</sup>。

## 8. 治療及預防：

以支持性治療、矯正電解質異常及體液缺失為主，電解質嚴重不平衡時，需緊急透析。美國 FDA 於 2006 年 5 月提出警訊，要求廠商加註警語：高風險病人應儘量避免使用 OSP，若需使用則要盡量矯正風險因子、維持體液平衡。

### 參考文獻：

1. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney international*. Nov 2009;76 ( 10 ) :1027-1034.
2. Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Towards the incidence of acute phosphate nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Dec 2007;18 ( 12 ) :3020-3022.
3. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Gokcel A, Boyacioglu S. Age as a predictor of hyperphosphatemia after oral phosphosoda administration for colon preparation. *Journal of gastroenterology and hepatology*. Jan 2004;19 ( 1 ) :68-72.
4. Hurst FP, Bohen EM, Osgard EM, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Dec 2007;18 ( 12 ) :3192-3198.
5. Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, Latif SM, Weiner MG, Feldman HI. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Dec 2007;18 ( 12 ) :3199-3205.
6. Ma KK, Ng CS, Mui LM, Chan KC, Ng EK, Chung SC. Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia following sodium phosphate bowel preparation: a forgotten menace. *Endoscopy*. Aug 2003;35 ( 8 ) :717.
7. Cohan CF, Kadakia SC, Kadakia AS. Serum electrolyte, mineral, and blood pH changes after phosphate enema, water enema, and electrolyte lavage solution enema for flexible sigmoidoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. Sep-Oct 1992;38 ( 5 ) :575-578.
8. Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Phosphate enemas and GFR decline: it's premature to sound the alarm. *Kidney international*. Jul 2016;90 ( 1 ) :13-15.
9. Schaefer M, Littrell E, Khan A, Patterson ME. Estimated GFR Decline Following Sodium Phosphate Enemas Versus Polyethylene Glycol for Screening Colonoscopy: A Retrospective Cohort Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Apr 2016;67 ( 4 ) :609-616.
10. Markowitz GS, Nasr SH, Klein P, et al. Renal failure due to acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Human pathology*. Jun 2004;35 ( 6 ) :675-684.

11. Murer H, Hernando N, Forster L, Biber J. Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption (plenary lecture) . Molecular membrane biology. Jan-Mar 2001;18 ( 1 ) :3-11.
12. Russmann S, Lamerato L, Motsko SP, Pezzullo JC, Faber MD, Jones JK. Risk of further decline in renal function after the use of oral sodium phosphate or polyethylene glycol in patients with a preexisting glomerular filtration rate below 60 ml/min. The American journal of gastroenterology. Nov 2008;103 ( 11 ) :2707-2716.
13. Wechsler A, Schneider R, Sapojnikov M, Zamir D, Polyshuk I, Yagil Y. Bowel cleansing in patients with chronic renal failure--an often overlooked hazard. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. Apr 2006;21 ( 4 ) :1133-1134.
14. Khurana A, McLean L, Atkinson S, Foulks CJ. The effect of oral sodium phosphate drug products on renal function in adults undergoing bowel endoscopy. Archives of internal medicine. Mar 24 2008;168 ( 6 ) :593-597.
15. Russmann S, Lamerato L, Marfatia A, et al. Risk of impaired renal function after colonoscopy: a cohort study in patients receiving either oral sodium phosphate or polyethylene glycol. The American journal of gastroenterology. Dec 2007;102 ( 12 ) :2655-2663.
16. Tan HL, Liew QY, Loo S, Hawkins R. Severe hyperphosphataemia and associated electrolyte and metabolic derangement following the administration of sodium phosphate for bowel preparation. Anaesthesia. May 2002;57 ( 5 ) :478-483.
17. Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. Archives of pathology & laboratory medicine. Jan 2006;130 ( 1 ) :101-106.



## 拾伍、甘露醇

### 1. 藥物臨床使用狀況

臨床上常用來治療各種疾病造成的顱內壓上升<sup>1</sup>；雖然證據不足，甘露醇（Mannitol）也用在腎臟移植後，以減少急性腎衰竭，或是橫紋肌溶解症的急性腎衰竭<sup>2</sup>；其他使用包括降低急性青光眼的眼壓、透析過程中發生的不平衡症候群。

### 2. 藥物作用機轉

20% Mannitol 溶液，滲透壓為 1,100 mOsm/ L，Mannitol 的作用與其高滲透壓有關。Mannitol 降低顱內壓，基於兩個機轉：（1）Mannitol 造成血漿容積上升，減少血液黏滯性，進而使腦部血流上升，之後產生代償性的腦部血管收縮，使顱內壓下降<sup>2</sup>；（2）高滲透壓使腦細胞中的水分往細胞外流動，使顱內壓下降。因其分子量低，經腎絲球直接過濾在腎小管中，其高滲透壓會造成利尿效果<sup>2</sup>。

### 3. 腎臟損傷發生機率

Mannitol 導致的急性腎衰竭，發生率在 10 ~ 20% 左右<sup>3-5</sup>。根據臺灣一醫學中心 2015 年研究：432 名缺血性 / 出血性中風病人接受 Mannitol 降腦壓，發生急性腎損傷機率較低（6.5%）；這可能是此研究的病人大部分接受的每日劑量 <200 克，而累積劑量大多數 <1,100 克緣故<sup>6</sup>。

### 4. 腎臟損傷的機制

Mannitol 造成腎損傷的機轉仍然不明，可能機轉包括：（1）與劑量相關的腎動脈收縮<sup>7</sup>；（2）藉由增加腎小管內液的滲透壓及氯離子濃度，經腎小管腎絲球回饋（tubuloglomerular feedback），降低 GFR<sup>8</sup>；（3）因滲透性利尿的關係，造

成血管內容積下降，進而導致急性腎衰竭<sup>9</sup>；（4）造成近端腎小管的空泡化（tubular vacuolization），腎小管細胞腫脹，導致腎小管管腔狹窄<sup>10</sup>。

## 5. 危險因子或對象

一般來說，腎損傷的風險與 Mannitol 使用劑量，以及病人的腎功能相關。一研究發現，腎功能異常的病人，平均接受  $295 \pm 134$  克 Mannitol 後，會引發急性腎衰竭；而腎功能正常的人，平均接受  $626 \pm 270$  克的 Mannitol，才會發生急性腎衰竭<sup>11</sup>。其他研究顯示，年齡  $> 70$  歲、Mannitol 輸注速度較快（ $> 1.34 \text{ g/kg/day}$ ）<sup>3</sup>、糖尿病、同時使用其他利尿劑<sup>6</sup>，也都與 Mannitol 引起的急性腎衰竭有關。

## 6. 腎臟損傷的臨床表現

在接受 Mannitol 後，平均 3.5 天左右會發生急性寡尿性的腎衰竭<sup>11</sup>；同時，也有電解質異常表現低血鈉、高血鉀、低血鈣、低血磷等<sup>12</sup>。

## 7. 預後

根據前述的臺灣研究，發生急性腎損傷的病人，約 60%，在 Mannitol 停藥後，腎功能會恢復到基礎值；沒有病人因急性腎損傷需要透析或死亡<sup>6</sup>。

## 8. 治療

主要的治療方法為立即停藥，並補充體液缺損<sup>13</sup>，有些案例需透析治療，以加速移除 Mannitol<sup>14</sup>。使用 Mannitol 治療時，需要監測滲透壓間隙（osmolal gap）；研究顯示， $< 55 \text{ mmol/kg H}_2\text{O}$  的病人較不易發生急性腎損傷；而當血漿滲透壓間隙在  $55 \text{ mmol/kg H}_2\text{O}$  以上，則需停止 Mannitol 使用<sup>12</sup>。



參考文獻：

1. Bhardwaj A. Osmotherapy in neurocritical care. *Current neurology and neuroscience reports*. Nov 2007;7 ( 6 ) :513-521.
2. Shawkat H, Westwood M-M, A M. Mannitol: a review of its clinical uses. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2012;12:82-85.
3. Kim MY, Park JH, Kang NR, et al. Increased risk of acute kidney injury associated with higher infusion rate of mannitol in patients with intracranial hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. Jun 2014;120 ( 6 ) :1340-1348.
4. Gondim Fde A, Aiyagari V, Shackelford A, Diringner MN. Osmolality not predictive of mannitol-induced acute renal insufficiency. *Journal of neurosurgery*. Sep 2005;103 ( 3 ) :444-447.
5. Chen CF, Liu XF, Meng XZ, Jia HY. [ Comparative study of mannitol-induced acute kidney impairments in patients of different ages suffering from subarachnoid hemorrhage ]. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue*. Dec 2007;19 ( 12 ) :727-730.
6. Lin SY, Tang SC, Tsai LK, et al. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury Following Mannitol Infusion in Patients With Acute Stroke: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*. Nov 2015;94 ( 47 ) :e2032.
7. Temes SP, Lilien OM, Chamberlain W. A direct vasoconstrictor effect of mannitol on the renal artery. *Surgery, gynecology & obstetrics*. Aug 1975;141 ( 2 ) :223-226.
8. Briggs JP, Schnermann J, Wright FS. Failure of tubule fluid osmolarity to affect feedback regulation of glomerular filtration. *The American journal of physiology*. Nov 1980;239 ( 5 ) :F427-432.
9. Whelan TV, Bacon ME, Madden M, Patel TG, Handy R. Acute renal failure associated with mannitol intoxication. Report of a case. *Archives of internal medicine*. Oct 1984;144 ( 10 ) :2053-2055.
10. Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, et al. Osmotic nephrosis with mannitol: review article. *Renal failure*. Aug 2014;36 ( 7 ) :1169-1176.
11. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine*. May 1990;69 ( 3 ) :153-159.
12. Rabetoy GM, Fredericks MR, Hostettler CF. Where the kidney is concerned, how much mannitol is too much? *The Annals of pharmacotherapy*. Jan 1993;27 ( 1 ) :25-28.
13. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD, Jr. Mannitol-induced acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jun 1997;8 ( 6 ) :1028-1033.
14. Tsai SF, Shu KH. Mannitol-induced acute renal failure. *Clinical nephrology*. Jul 2010;74 ( 1 ) :70-73.

## 拾陸、從馬兜鈴酸事件，我們學到什麼？

中國醫藥大學中醫學系教授 賴榮年

### 前言

1993 年 2 月知名「刺絡針」醫學雜誌（Lancet）由 Vanherweghem 等人報導：比利時爆發多名年輕女性因使用包括廣防己（含馬兜鈴酸中藥）之減肥藥後，發生急速進行性纖維化間質腎炎（rapidly progressive interstitial nephritis），最後造成腎衰竭<sup>1</sup>。此後，全球各地均陸續發生類似中藥引起腎病變、泌尿上皮腎臟癌、輸尿管癌及膀胱癌事件；加上實驗的研究發現<sup>2</sup>，更加確認馬兜鈴酸腎病變及致癌性<sup>3</sup>；於 2000 年 6 月 Nortier 醫師對於 39 位願意接受預防性腎切除手術的馬兜鈴酸腎病患針對其腎臟標本進行分析發現，有 18 位的標本產生泌尿道癌症；進一步分析比較有無泌尿道癌症病人中，含廣防己的藥物攝取總量、厚朴使用量及利尿劑 acetazolamide 的量呈現統計學上的顯著意義。平均服藥二十個月於停藥後的二至六年左右，可能產生泌尿道惡性病變。進一步分析後發現，服用含廣防己藥物總量 > 200 克為泌尿道惡性病變的危險因子<sup>4</sup>。

臺灣傳出馬兜鈴酸腎病的首例是，臺北榮民總醫院於 1998 年發表一名 36 歲女性，服用加味姑嫂丸治療月經不調七年後出現腎衰竭，且病理腎臟切片發現類似中草藥腎病變<sup>5</sup>。2000 年國泰醫院報導 12 名中草藥腎病變病例<sup>6</sup>，後來新光醫院也報導 20 名服用中草藥導致腎衰竭病人<sup>7</sup>。這些病患共同特徵是，發病前都曾服用期限不等、劑型不同的中草藥，雖無法完全確知病患所攝食的混合中草藥內容物是否含有馬兜鈴酸，然而，臨床表現與病理特徵極類似馬兜鈴酸腎病變。

我國衛生署中醫藥委員會也於 2000 年 8 月 3 日公告，規定含馬兜鈴酸之中藥飲片包裝，必須加註說明「屬馬兜鈴科植物，含有馬兜鈴酸」；2001 年 2 月 21 日進一步公告：含廣防己、青木香、關木通、天仙藤及馬兜鈴等中藥材之中藥藥品許可證，



應變更為中醫師處方用藥及標示注意事項「本製劑含馬兜鈴酸，大量長期服用可能導致腎衰竭等副作用」。2001 年 7 月 23 日公告：「廣防己、關木通、青木香、天仙藤、馬兜鈴」等進口及市售中藥材飲片，其標籤或包裝應標示及加註警語；並於 2003 年 11 月 4 日公告禁用馬兜鈴、天仙藤、青木香、廣防己、關木通等五種中藥材（含有馬兜鈴酸）及註銷相關藥品許可證。

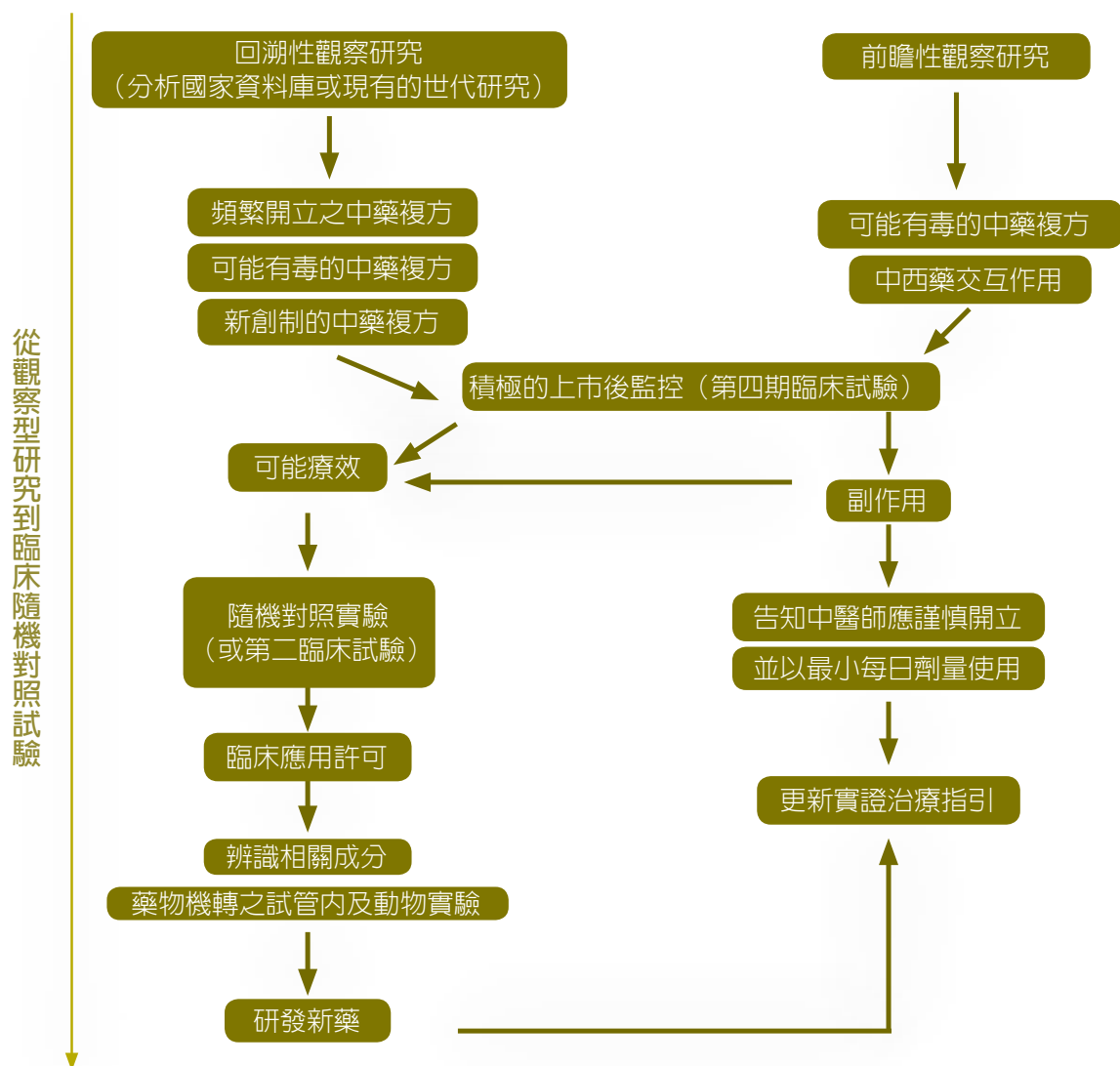
## 提升中藥材進口、製程安全品質

由於中藥藥材基原多樣性，藥材外觀可能相近、同名異物或同物異名，加上相沿襲用等可能造成誤用、混用<sup>8</sup>；因此，如何在生產地源頭做好把關，是保障服用中藥安全重要關鍵。其次，國內中藥藥商及藥廠應與時俱進地不斷提升藥品的製造設備、製程及分析方法等確效作業，以達到先進國對於「現行優良藥品製造作業標準（Current Good Manufacturing Practices, GMP）」之要求。

前中醫藥委員會主委林宜信教授於 2005 年委請臺灣區中藥工業同業公會及中華中草藥發展協會分別承辦「提升 GMP 中藥廠品質強化國際競爭力」及「推動 GMP 中藥廠品質再提升暨確效之可行性評估」等計畫，2006 年委請中華中草藥發展協會、中華中草藥生技發展協會及弘光科技大學分別承辦「中藥法律規章適用探討－研擬中藥廠實施 GMP 確效相關法規與解說」、「中醫藥產業科技人才培訓－中藥廠 GMP 科技人才培訓（確效課程）」及「中醫藥產業科技人才培訓計畫－中藥從業人員訓練」等計畫，2007 年委請弘光科技大學承辦「中醫藥產業科技人才培訓計畫」，以提升中藥藥品品質，確保中藥藥品之有效性與安全性。這是臺灣中醫藥界因應大陸原產地誤用含馬兜鈴酸中藥事件後，所採行的為消費者或病患把關相關措施，往後應擴大中藥材進口檢測，以確保中藥材於民間中藥行販售的安全性；同時應考慮中藥亦納入正規食藥署管理，以降低目前中西藥品兩套管理標準的風險。

## 以臨床研究為指標 為中藥安全及療效把關

中醫師以病患身心情況辨證論治、處方中藥，要分辨中藥是否被混、誤用，確實並不容易；因此，除了加強臨床中醫師對各種正品中藥材辨識能力外，我們提出兩種研究方法，能有效取得中藥安全性證據：一為以健保資料庫或其他醫師或醫院建構的世代研究資料庫，進行回溯性研究（retrospective study 圖一，右）；二為中醫師在臨床服務時主動監控、追蹤觀察病患用藥後安全資訊，即前瞻性觀察臨床研究（prospective observational study 圖一，左）<sup>9</sup>。



## 全國代表性樣本健保資料庫研究：含誤用馬兜鈴酸中藥之研究

拜臺灣健保普及之賜，健保資料庫提供充沛的臨床數據，有助於在進行回溯性研究時能取得大量樣本資料，這些珍貴資料已提供了部分藥物安全性線索。以下提出幾項研究，示範如何利用研究來評估中藥安全性。

全民健保於 1995 年實施，一上路即包含中醫給付，每人每年平均有 4.69 次的中醫就診紀錄。目前健保中醫只給付科學中藥劑型，複方約 350 方、共 6,014 種，各廠牌的科學中藥均納入給付；雖然藥廠大部分均經 GMP 認證，但原料藥多數仍依賴進口，難保不會有如比利時當年誤用情形發生，故及早對國內中醫治療模式下的馬兜鈴酸的毒性進行客觀評估，實刻不容緩。為了解服用馬兜鈴酸中藥的影響，前台大公衛學院院長王榮德教授帶領的研究團隊，運用健保資料庫執行回溯性追蹤研究，以系統隨機抽樣 20 萬人，時間為 1997 ～ 2002 年，並分別計算母群體和服用過含馬兜鈴酸中藥的子群體，其慢性腎臟病和末期腎病變發生率。最後有 199,843 人納入分析，其中男性 102,464 人（51.3%）、女性 97,379 人（48.7%），慢性腎臟病平均發生率為  $1,964/10^6$  人 / 年，末期腎病變發生率為  $279/10^6$  人 / 年；經過控制校正其他危險因子，如年齡、高血壓、糖尿病，發生慢性腎臟病風險比值，在服用超過 30 克木通或 60 克防己（兩藥材皆為中國進口臺灣的誤用品）的族群中明顯升高<sup>10</sup>。利用相同資料庫，王榮德教授進一步以含馬兜鈴酸中藥製品與泌尿道上皮癌關係為題，執行以族群為基礎的病例對照研究（population-based case control study）；共納入 4,594 名在 2001 年 1 月 1 日到 2002 年 12 月 31 日新診斷有泌尿道上皮癌的病人，對照組 174,701 位（隨機抽樣一般人未有此癌者），於 1997 年 1 月 1 日到 2002 年 12 月 31 日研究期間，經過年齡、性別、烏腳病盛行區為居住地、慢性泌尿道感染史等可能影響因素之校正後，發現服用超過 60 克木通或估計約 150 毫克馬兜鈴酸的病人，在多變項分析中均增加泌尿道上皮癌之風險（木通劑量 61 ～ 100 克為 1.6 倍風險，95% 信賴區間為 1.3 ～ 2.1；木通劑量超過 200 克為 2.1 倍風險，95% 信賴區間為 1.3 ～ 3.4；馬兜鈴酸劑量 151 ～ 250 毫

克為 1.4 倍風險，95% 信賴區間為 1.1 ~ 1.8；馬兜鈴酸劑量超過 500 毫克為 2.0 倍風險，95% 信賴區間為 1.4 ~ 2.9；而且，木通劑量和估計的累積馬兜鈴酸劑量對泌尿道上皮癌，可發現統計上顯著的劑量 - 效應線性關係（兩者皆是為“ $P < 0.001$ ”）。

但是，在使用細辛（同為馬兜鈴科，但馬兜鈴酸含量約為前者五十分之一）的中藥複方發現，對慢性腎臟病（細辛劑量 101 ~ 200 克為 0.5 倍風險，95% 信賴區間為 0.3 ~ 0.8；超過 200 克為 0.5 倍風險，95% 信賴區間為 0.3 ~ 1.02；末期腎病變（細辛劑量超過 500 克為 2.6 倍風險，95% 信賴區間為 0.3 ~ 19.6；泌尿道上皮癌（細辛劑量 101-300 克為 0.7 倍風險，95% 信賴區間為 0.4 ~ 1.2；超過 300 克為 1.3 倍風險，95% 信賴區間為 0.9 ~ 2.0；其風險皆未達統計上的意義<sup>11</sup>。

## 職業世代研究

由於國內中藥製造與調劑、販售業多為世代經營或學徒出身，從業人員通常住家與工作環境不分，且常自行切割、煎炒、炮製與磨粉，工作時間甚長，如果經常暴露於含馬兜鈴酸的誤用中藥下，是否因此造成馬兜鈴酸腎病變或腎臟癌，的確值得關切並進一步研究。臺灣大學職業醫學與工業衛生研究所<sup>12,13</sup> 楊孝友、羅財樟等收集並追蹤 1985 ~ 2000 年間 6,548 名中藥製調者，在控制其他可能的致病或干擾因子如家庭遺傳因素等之後，進行更深入的分析研究；發現他們死於泌尿惡性腫瘤為一般人 3.1 倍，慢性腎病及腎衰竭則為 2.4 倍；使用癌症登記追蹤至 2001 年，發現腎及上泌尿道癌風險為一般人 4.24 倍、膀胱癌風險為 2.86 倍。謹慎探討其工作場所的暴露情形，認為他們除了自己可能服用所製造的中草藥外，工作粉塵附著於呼吸道，亦會經呼吸道表皮纖毛清除系統，送至口咽而食入；因此，需給予適當衛教並加強呼吸防護具之選擇與使用，以降低暴露風險。

## 全國代表性樣本健保資料庫研究：

### 不含馬兜鈴酸中藥之中藥與腎臟疾病相關性研究

除了含馬兜鈴酸草藥會導致腎臟病及腎癌的風險外，服用其他中藥是否也同樣會造成腎臟負擔，此議題關乎國民健康，的確值得關注。臺北榮民總醫院研究團隊運用健保資料庫，探討不含馬兜鈴酸中藥處方與慢性腎臟病死亡率相關性研究，發現在罹患慢性腎臟病後服用不含馬兜鈴酸中藥處方的病人，與罹患慢性腎臟病後不服用中藥的病人比較起來，死亡率下降 40%（校正後為 0.6 倍風險，95% 信賴區間為 0.4 ~ 0.7）；而且不論是發病前或發病後，服用不含馬兜鈴酸的中藥處方對比未服用中藥的病人，死亡率同樣下降 40%（校正後為 0.6 倍風險，95% 信賴區間為 0.5 ~ 0.8）<sup>14</sup>。

另外，作者先前在陽明大學傳統醫藥學研究所的研究發現，每五名國人在確定診斷為糖尿病患者後，至少有一人同時被診斷合併有糖尿病性腎病變，這意謂：一旦被診斷患糖尿病時，就需積極監測其腎功能變化，避免糖尿病惡化太快而成為洗腎的糖尿病友。隨著世界各國糖尿病人口逐年增加，洗腎人口亦隨之逐年增加，已成為世界各國須面對的社會及財政嚴重問題；如何減少糖尿病性腎病變，延緩洗腎發生，是糖尿病照護的一大考驗。因此，作者進一步針對罹患糖尿病期間，服用中藥是否增加腎臟負擔，進而增加糖尿病患的洗腎風險議題進行驗證。作者運用健保就醫資料隨機抽樣 100 萬人中，1998 ~ 2008 年間所有第二型糖尿病病患 40,163 人，以中藥服用累積劑量與洗腎的相關性為題，執行以糖尿病族群為基礎的病例對照研究（population-based case control study）；研究共納入 1,346 名新診斷需洗腎的糖尿病患者為病例組，對照組 14,059 人，經過控制校正其他危險因子，如年齡、高血壓、糖尿病併發症數、aminoglycosides 暴露劑量等，研究發現，相較於只單獨接受降血糖西藥的糖尿病患者，同時合併接受降血糖西藥和中藥療法的糖尿病患者，顯著地下降 31% 糖尿病患後續洗腎的風險；而研究結果也顯示，同時合併接受降血糖西藥和中藥療法的糖尿病患，似乎比只單獨接受降血糖西藥的糖尿病患者，平均延緩糖尿病患者半年才進入洗腎階段。這個研究結果顯示，同時合併接受降血糖西藥和中醫藥療法的糖尿病患，反而能延緩糖尿病性腎病變惡化<sup>15</sup>。

## 結論

不論中醫師或西醫師在服務病患時，都應主動監控、追蹤觀察病患用藥後的安全資訊，即前瞻性臨床觀察研究法；觀察重點除了臨床療效外，尤應主動追蹤任何可疑的中藥不良反應，例如及早發現一些原種植地容易混用或誤用的中草藥，對於健康檢查或任何病患抽血異常資料，都要主動、定期監測；中藥廠商則須加強上市前評估產品品質及安全性，上市後中西醫師協同監測及追蹤，才能避免誤用藥材及因而導致病患藥物不良反應病變的悲劇。也籲請政府編列經費，支持學者運用健保資料庫資料，長期監控可能的中西藥不良反應及中藥安全性研究。

## 參考文獻：

1. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al: Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341:387-91.
2. Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH: Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* 2002;17:265-77.
3. IARC: Aristolochia species and aristolochic acids. *IARC* 2002;82: 69.
4. Nortier JL, Muniz Martinez MC, Schmeiser HH, et al: Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb. *N Engl J Med* 2000;342:1686-92.
5. Ng YY, Yu S, Chen TW, et al: Interstitial renal fibrosis in a young woman: association with a Chinese preparation given for irregular menses. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2115-7.
6. Yang CS, Lin CH, Chang SH, et al: Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:313-8.
7. Chang CH, Wang YM, Yang AH, et al: Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. *Am J Nephrol* 2001;21:441-8.
8. Lai JN, Tang JL, Wang JD: Observational Studies on Evaluating the Safety and Adverse Effects of Traditional Chinese Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013: 697893.
9. Hsieh SC, Lai JN, Lee CF, et al: The prescribing of Chinese herbal products in Taiwan: a cross-sectional analysis of the national health insurance reimbursement database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:609-19.
10. Lai MN, Lai JN, Chen PC, et al: Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic acid. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:227-34.



11. Lai MN, Wang SM, Chen PC, et al: Population- based case-control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. J Natl Cancer Inst 2010;102:179-86.
12. Yang HY, Wang JD, Lo TC, Chen PC. Occupational kidney disease among Chinese herbalists exposed to herbs containing aristolochic acids. Occup Environ Med 2011; 68 ( 4 ) :286-290.
13. Yang HY, Chen PC, Wang JD. Chinese herbs containing aristolochic acid associated with renal failure and urothelial carcinoma: a review from epidemiologic observations to causal inference. Volume 2014, Article ID 569325, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/569325>
14. Hsieh CF, Huang SL, Chen CL, et al: Non-aristolochic acid prescribed Chinese herbal medicines and the risk of mortality in patients with chronickidney disease: results from a population-based follow-up study. BMJ Open 2014;4:e004033.
15. Hsu PC, Tsai YT, Lai JN, et al: Integrating traditional Chinese medicine healthcare into diabetes care by reducing the risk of developing kidney failure among type 2 diabetic patients: A population-based case control study. J Ethnopharmacol 2014;156:358-64.



# 03 附錄



表

避免腎損傷用藥安全手冊－指導委員會（依姓名筆劃排序）

姓名	單位	職稱
吳寬墩	國立臺灣大學醫學院	教授
林慧玲	國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所	副教授
高雅慧	國立成功大學醫學院藥學系	系主任
許志成	國家衛生研究院群體健康科學研究所	副所長
郭耿南	台北醫學大學醫學院實證醫學研究中心	主任
陳鴻鈞	臺灣腎臟醫學會	榮譽理事長
黃文鴻	國立陽明大學衛生福利研究所	教授
黃怡超	衛生福利部中醫藥司	司長
黃秋錦	中國醫藥大學	講座教授
楊五常	壢新醫院	名譽副院長
楊振昌	台北榮民總醫院臨床毒物與職業醫學科	主任
楊智偉	長庚大學醫學院	院長
熊 昭	國家衛生研究院群體健康科學研究所	所長
蔡淑鈴	衛生福利部中央健康保險署	副署長
賴榮年	中國醫藥大學中醫學系	教授

## 表

## 避免腎損傷用藥安全手冊－各章節主筆人

章節	主筆人
00、導讀	吳寬墩（國立臺灣大學醫學院 教授）
前言 腎病防治的新紀元 • 藥物安全板塊	吳麥斯（衛生福利部雙和醫院 院長）
01、藥品安全性與管理	
藥品安全與管理機制	林慧玲（國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所 副教授）
中藥品安全性與管理	衛生福利部中醫藥司
02、引起腎損傷之各類藥品個論	
壹、止痛藥	陳泓維（衛福部旗山醫院腎臟科 主治醫師）
貳、顯影劑	王建中（奇美醫院腎臟科 主治醫師）
參、利尿劑	徐愷翔（亞東紀念醫院腎臟內科 主治醫師）
肆、血管張力素轉化酶抑制劑 / 血管張力受體阻斷劑	李建霖（和泰內科診所 醫師）
伍、降尿酸藥品	李建霖（和泰內科診所 醫師）
陸、抗血栓藥品	李建霖（和泰內科診所 醫師）
柒、抗腫瘤和免疫調節劑	王建中（奇美醫院腎臟科 主治醫師） 林義智（衛福部台北醫院腎臟內科 主治醫師） 翁林睿（歷新醫院腎臟科 主治醫師）
捌、治療骨疾病藥品	徐愷翔（亞東紀念醫院腎臟內科 主治醫師）
玖、胃酸抑制劑	徐愷翔（亞東紀念醫院腎臟內科 主治醫師）
拾、抗癲癇製劑	許育偉（逸原診所 醫師）
拾壹、抗發炎和抗風濕藥品	許育偉（逸原診所 醫師）
拾貳、抗精神病藥品	劉旅安（臺大醫院腎臟科 主治醫師）
拾參、感染症相關藥品	許育偉（逸原診所 醫師） 劉旅安（臺大醫院腎臟科 主治醫師） 葉庭豪（臺大醫院腎臟科 主治醫師） 詹雅婷（臺大醫院腎臟科 主治醫師） 賴威齡（臺大醫院腎臟科 主治醫師）
拾肆、磷酸鈉瀉劑	陳泓維（衛福部旗山醫院腎臟科 主治醫師）
拾伍、甘露醇	葉庭豪（臺大醫院腎臟科 主治醫師）
拾陸、從馬兜鈴酸事件我們學到什麼	賴榮年（中國醫藥大學中醫學系 教授）

表

避免腎損傷用藥安全手冊－審查委員（依姓名筆劃排序）

姓名	單位	職稱
王榮德	國立成功大學公共衛生研究所	教授
王靜瓊	台北醫學大學藥學系	教授
宋俊明	國立成功大學醫學院	教授
李建德	高雄長庚紀念醫院	
吳明玲	台北榮民總醫院臨床毒物與職業醫學科	主治醫師
吳明儒	台北榮民總醫院腎臟科	主任
吳麥斯	衛生福利部雙和醫院	院長
林信宏	中國醫藥大學附設醫院腎臟科血液透析室	主任
林昭庚	中國醫藥大學中醫學系	教授
林堯彬	台北榮民總醫院腎臟科	主治醫師
黃尚志	高雄醫學大學附設中和紀念醫院	副院長
楊振昌	台北榮民總醫院臨床毒物與職業醫學科	主任
顏宗海	林口長庚紀念醫院腎臟科	主治醫師
顏厥全	台北榮民總醫院腫瘤醫學部	主治醫師

表

避免腎損傷用藥安全手冊－相關權益人會議與會代表（依筆劃排序）

醫學會 / 基金會 / 協會 / 病友團體 / 公會 / 相關機構	
中華民國小兒骨科醫學會	中華民國內分泌學會
中華民國中醫師公會全國聯合會	中華民國心臟學會
中華民國血脂及動脈硬化學會	中華民國血液病學會
中華民國西藥代理商業同業公會	中華民國西藥商業同業公會全國聯合會
中華民國風濕病醫學會	中華民國骨科醫學會
中華民國製藥發展協會	中華民國糖尿病學會
中華民國癌症醫學會	中華民國醫師公會全國聯合會
中華民國藥師公會全國聯合會	中華民國護理師護士公會全國聯合會
社團法人中華民國糖尿病衛教學會	社團法人臺灣感染管制學會
社團法人臺灣臨床藥學會	財團法人中華民國腎臟基金會
財團法人腎臟病防治基金會	財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會
臺灣內分泌外科醫學會	臺灣內科醫學會
臺灣外科學會	臺灣老年學暨老年醫學會
臺灣血脂衛教協會	臺灣泌尿科醫學會
臺灣兒科醫學會	臺灣神經學學會
臺灣高血壓學會	臺灣家庭醫學醫學會
臺灣動脈硬化暨血管病醫學會	臺灣基層透析學會
臺灣婦產科醫學會	臺灣移植醫學學會
臺灣腎臟醫學會	臺灣腎臟護理學會
臺灣腦中風學會	臺灣感染症醫學會
臺灣實證醫學學會	臺灣護理學會
衛生福利部中央健康保險署	衛生福利部中醫藥司
衛生福利部食品藥物管理署	衛生福利部國民健康署
衛生福利部國家中醫藥研究所	衛生福利部醫事司

# 避免腎損傷 用藥安全手冊

Manual of Renal Injury  
Prevention and Drug Safety

國家圖書館出版品預行編目(CIP)資料

避免腎損傷用藥安全手冊 / 熊昭, 許志成總編輯.  
-- 第一版. -- 苗栗縣竹南鎮: 國家衛生研究院, 民  
107.09

面; 公分

ISBN 978-986-05-6676-5(平裝)

1. 服藥法 2. 投藥 3. 保健常識

418.74

107014577

書名 避免腎損傷用藥安全手冊  
發行人 梁廣義  
發行機關 財團法人國家衛生研究院  
製作機關 財團法人國家衛生研究院、台灣腎臟醫學會  
總編輯 熊昭、許志成

編輯顧問 吳寬墩、林慧玲、高雅慧、陳鴻鈞、許志成、郭耿南、黃文鴻、黃怡超、黃秋錦、  
楊五常、楊智偉、楊振昌、熊昭、蔡淑鈴、賴榮年

執行編輯 李淑娟、劉小瑜

編輯 陳雅玲、陳郁安、田月枝、傅筱君、余梓芸

地址 苗栗縣竹南鎮科研路 35 號

電話 (037) 246-166

網址 <http://www.nhri.org.tw>

出版年月 中華民國 107 年 9 月

版次 第一版

定價 280 元

設計印刷 種子發多元化廣告有限公司

地址 臺北市信義區基隆路二段 189 號 9 樓之 9

電話 (02) 2377-3689

展售處 國家書店松江門市

地址: 台北市中山區松江路 209 號 1 樓

電話: (02) 2518-0207 傳真: (02) 2518-0778

網路書店: <http://www.govbooks.com.tw>

五南文化廣場總店

地址: 台中市中山路 6 號

電話: (04) 2226-0330 傳真: (04) 2225-8234

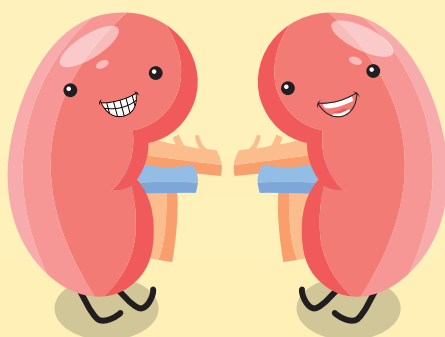
網路書店: <http://www.wunanbooks.com.tw>

GPN 1010701366

ISBN 978-986-05-6676-5

著作財產人 財團法人國家衛生研究院

本書內容之複製與引用, 請洽版權所屬單位, 財團法人國家衛生研究院



# Manual of Renal Injury Prevention and Drug Safety



**國家衛生研究院**

35053 苗栗縣竹南鎮科研路35號

電話：(037)-246-166



**台灣腎臟醫學會**

100 台北市青島西路十一號四樓之一

電話：(02)2331-0878

ISBN-13: 978-986-05-6676-5



9 789860 566765

GPN：1010701366

定價：新台幣280元