

甲醇與乙二醇中毒之治療

華宇藥品股份有限公司藥師 吳芊樺、黃俊璋、林亮光

摘要

甲醇及乙二醇屬於工業用酒精，但一般人仍有機會接觸到含高比例甲醇或乙二醇的產品（例如：汽車抗凍劑、酒精膏）。在臺灣有紀錄的甲醇死亡率曾高達34.4%。這些毒醇吸收迅速，會快速代謝為毒性酸而產生末端器官損傷，一旦發生誤食事件應立即送醫並緊急做適當處理，否則可能會導致嚴重後遺症甚至死亡。本篇著重在臨床處理之文獻整理，盼提供藥師緊急情況之參考處置方式，以利第一時間參與醫療團隊搶救病人。

關鍵字：fomepizole、methanol intoxication、ethylene glycol intoxication、alcohol dehydrogenase、poisoning、alcohol-related emergency

壹、前言

甲醇 (methanol) 和乙二醇 (ethylene glycol) 較常見於汽車擋風玻璃清潔劑、抗凍劑、酒精膏、酒精燈燃料、合成燃料氫電池、運輸工具 (汽車、飛機和船) 之防凍劑與解凍劑、墨水 (印泥、原子筆、印刷店) 等非食用產品中，偶有不肖業者添加在假酒中^{1,2}。早期在臺灣的甲醇中毒事件多為飲用到摻有甲醇之假酒，國際上的甲醇中毒新聞事件亦多為此類；近幾年則有數起為誤食酒精膏。其中一則是在臺灣一名一歲五個月大的男童誤食不明量的酒精膏 (含80%甲醇) 後50分鐘內送至高雄醫學大學附設醫院急診室，所幸經即時處理，於第五天時順利出院³。

2011年簡戊鑑等人，研究1999年至2008年在臺灣酒精意外中毒死亡及住院的特性與趨勢，發現共1361人因酒精意外中毒住院，其中因甲醇中毒住院有294人 (佔21.6%)，而因甲醇中毒於住院中死亡佔28人。因酒精意外住院且於住院中死亡者，甲醇中毒佔66.7%。甲醇中毒是酒精意外中毒中住院死亡的高危險因素 (OR = 5.746, $p < 0.001$)¹。2014年由長庚紀念醫院團隊發表的回溯性觀察研究指出，在2000年至2008年期間，因急性中毒而至長庚醫院就診的病人共6347人，其中甲醇中毒佔32名。這些甲醇中毒病人後來有34.4%死亡 (11人)，18.8%存活 (6人)、46.9%存活但有慢性併發症 (15人)⁴。由於甲醇和乙二醇皆為無色無臭，應特別注意勿將

通訊作者：吳芊樺／通訊地址：台北市內湖區舊宗路二段171巷17號3樓

服務單位：華宇藥品股份有限公司藥師／聯絡電話：(0) 02-26582577 ext 251

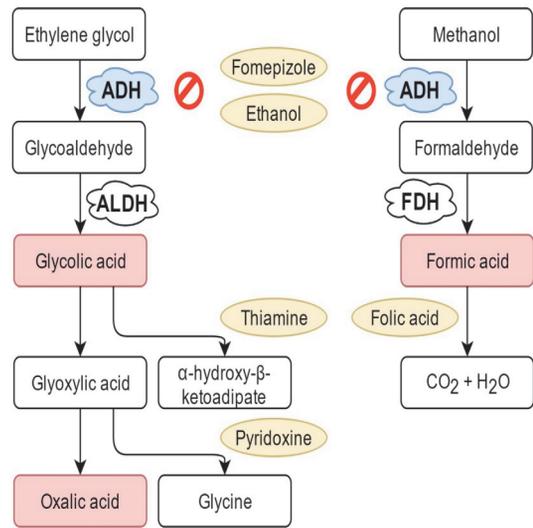
含有此醇類的物件置於飲食相關的區域以免誤食。

貳、代謝及中毒症狀

甲醇或乙二醇被誤食後的吸收速度相當快，1至2小時內就會達到血中濃度高點⁵。人類的口服致死劑量，甲醇約為1-2 mL/kg、乙二醇約為1.4 mL/kg⁶，但也曾有僅食入8 g 甲醇就出現了嚴重毒性反應的報導⁵。甲醇和乙二醇本身是相對無毒的，且主要是造成中樞神經鎮靜作用，但經過代謝後會產生嚴重毒性。代謝路徑主要是透過乙醇去氫酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 和醛去氫酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 代謝，代謝過程及產物 (圖一)。大量誤食甲醇後的毒性代謝物為 formate，乙二醇的毒性代謝物為 glycolate、glyoxylate 和 oxalate，當毒醇的血中濃度約大於20 mg/dL (甲醇6.2 mmol/L 或乙二醇3.2 mmol/L) 時，會引發特定的末端器官損傷。甲醇中毒的辨別症狀為視覺模糊、中央出現暗點和失明。乙二醇中毒的辨別症狀為腰腹痛及血尿。若出現昏迷、癲癇、呼吸急促及低血壓等症狀則表示大部分的毒醇可能已代謝為毒性產物⁵。甲醇及乙二醇中毒臨床表徵與診斷檢測 (表一)。

參、治療

臨床醫師經常在相關的毒物血中濃度報告出來之前，就必須要根據臨床症狀快速做治療的決定，快速決定如何處置是非常關鍵的。臨床處置包含：一、確保病人的呼吸道通暢、呼吸和循環，並給予支持性照護；二、投與 sodium bicarbonate 以矯正系統性酸中毒，將毒性酸代謝物 (如：formic acid) 變為陰離子，使其不能穿透細胞膜，以限制毒性酸代謝物進入末端器官的組織 (例如：視網膜)；三、使用解毒劑 fomepizole 抑制



圖一 代謝路徑^{7,8}

ADH, alcohol dehydrogenase, 乙醇去氫酶；ALDH, aldehyde dehydrogenase, 醛去氫酶；FDH, formaldehyde dehydrogenase, 甲醛脫氫酶。橘色橢圓為藥物作用位置、紅色長方形為毒性代謝物 (文獻記載認為 glyoxylate/glyoxylic acid 的毒性和對陰離子間隙的影響可能是小的)⁹。

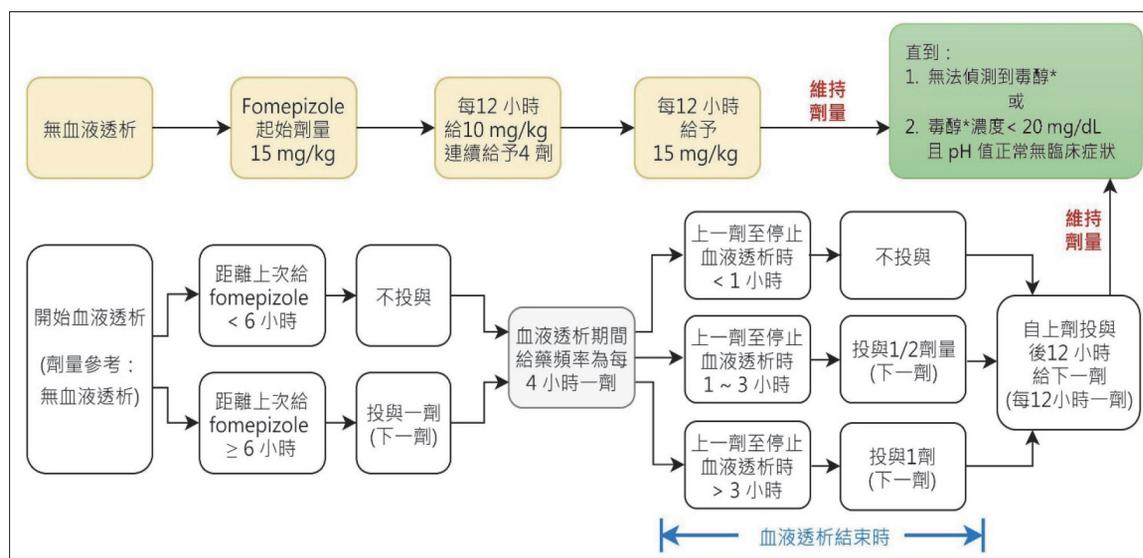
表一 甲醇及乙二醇中毒臨床表徵與診斷檢測⁵

臨床表徵

1. 早發毒性
中樞神經鎮靜和酒醉貌，與乙醇中毒症狀類似。
2. 晚發毒性
陰離子間隙 (anion gap) 升高之代謝性酸中毒、代償性呼吸急促/呼吸困難 (compensatory tachypnea/hyperpnea)、嚴重案例會昏迷並伴隨眼毒性 (甲醇) 或腎衰竭 (乙二醇)。

診斷檢測

1. 動脈或靜脈血氣 (blood gas) 測試，以確定酸中毒程度。
2. 基礎的化學測試，以確定陰離子間隙和腎功能。
3. 血清滲透壓測試，以幫助診斷。
4. 血中乙醇濃度測試，以確定滲透壓差 (osmolal gap)。
5. 血中鈣濃度測試，以排除乙二醇相關的低血鈣。
6. 血中甲醇、乙二醇和異丙醇濃度測試，以確診。
7. 尿液分析，檢測草酸鹽 (oxalate) 晶體。



圖二 Fomepizole 給藥方式⁶

Fomepizole 應以滅菌後之注射筒由安瓿中抽取，並且注入至少100 mL 無菌0.9%氯化鈉溶液或5%葡萄糖 (dextrose) 溶液混合均勻為靜脈輸注液⁶。Fomepizole 起始劑量15 mg/kg，之後每12小時給10 mg/kg 連續4劑，再每12小時給15 mg/kg 直到無法偵測到甲醇或乙二醇濃度或降至20 mg/dL 以下，且病人 pH 值正常無臨床症狀。應特別注意的是，所有靜脈輸注應緩慢，每劑30分鐘。若有執行血液透析，在透析期間給藥頻率應增加為每4小時一劑⁶。*毒醇，甲醇或乙二醇。

ADH，若無法取得 fomepizole 才選用乙醇來治療；四、若出現毒醇濃度升高、嚴重酸鹼紊亂或末端器官毒性時，進行血液透析；五、給予輔酶 (甲醇中毒給葉酸、乙二醇中毒給 thiamine 和 pyridoxine)，使毒醇及其代謝物導向無毒的代謝路徑來排泄⁵。

對於已產生的毒性酸代謝物用 ADH 抑制劑是沒有效果的，因此及早給予 ADH 抑制劑非常重要。目前在临床上可能會用來抑制 ADH 的武器有兩種：fomepizole (ADH 抑制劑) 和乙醇 (ADH 偏好受質)。Fomepizole 的化學名為4-methylpyrazole，分子式為 C₄H₆N₂，簡稱為4-MP⁶。Fomepizole 是一種 ADH 的競爭型抑制劑，對人類 ADH 的親和力為甲醇的8萬倍¹⁰。更多 fomepizole 敘述請詳見2015年藥學雜誌31期「甲醇及乙二醇解毒劑—Fomepizole」，給藥方式可參

考圖二和 fomepizole 仿單⁶。2012年 WHO 常備藥物的評選與應用之第19屆專家會議 (19th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines) 資料〈Fomepizole (Addition) —Adults and Children〉有更完整的整理¹¹，並於2015年將 fomepizole 列入第19版的 WHO 常備成人藥物模範列表 (WHO Model List of Essential Medicines, 19th List) 和第5版的 WHO 常備兒童藥物模範列表 (WHO Model List of Essential Medicines for Children, 5th List)¹²。

美國臨床毒理學指引中建議，甲醇或乙二醇中毒時，用乙醇來抑制 ADH 的給藥方式 (表二)。需特別注意的是，要了解病人是否為非酒癮者，非酒癮者的酒精投與量會較低。此外，亦需每1至2小時監測乙醇的血液中濃度是否有在建議的療效範圍100-150 mg/dL^{7,9}。

表二 美國臨床毒理學指引中，建議甲醇或乙二醇中毒時的乙醇給藥方式^{7, 9}

	絕對酒精量 ^a	容積 (43%口服液) ^b	容積 (10%靜脈注射液) ^c
起始劑量 ^d	600 mg/kg	1.8 mL/kg	7.6 mL/kg
非酒癮者			
標準維持劑量	66 mg/kg/h	0.2 mL/kg/h	0.83 mL/kg/h
血液透析時的維持劑量	169 mg/kg/h	0.5 mL/kg/h	2.13 mL/kg/h
有酒癮者			
標準維持劑量	154 mg/kg/h	0.46 mL/kg/h	1.96 mL/kg/h
血液透析時的維持劑量	257 mg/kg/h	0.77 mL/kg/h	3.26 mL/kg/h

不同病人對於乙醇的排除變異很大，因此本投與建議應當成是一種起始指引。必須要密切監測血中乙醇濃度，以確定有達到建議的範圍。^aSpecific gravity = 0.79；^b相當於34 g ethanol/dL；^c相當於7.9 g ethanol/dL；^d假定一開始乙醇的濃度是0，劑量和慢性飲酒狀態無關。

雖然乙醇也有抑制 ADH 的效果，但由於在臨床上會引發較多副作用、難以投與且不易掌控不同病人適當的劑量，需要密切的監測和調整。因此有許多專家皆建議

在可取得 fomepizole 的情況下，優先選用 fomepizole^{5,7,9,11,13}。Fomepizole 和乙醇用於治療毒醇 (甲醇及乙二醇) 中毒的比較 (表三)。

表三 Fomepizole 和乙醇用於治療毒醇 (甲醇及乙二醇) 中毒的比較^{6,7,9,11-13}

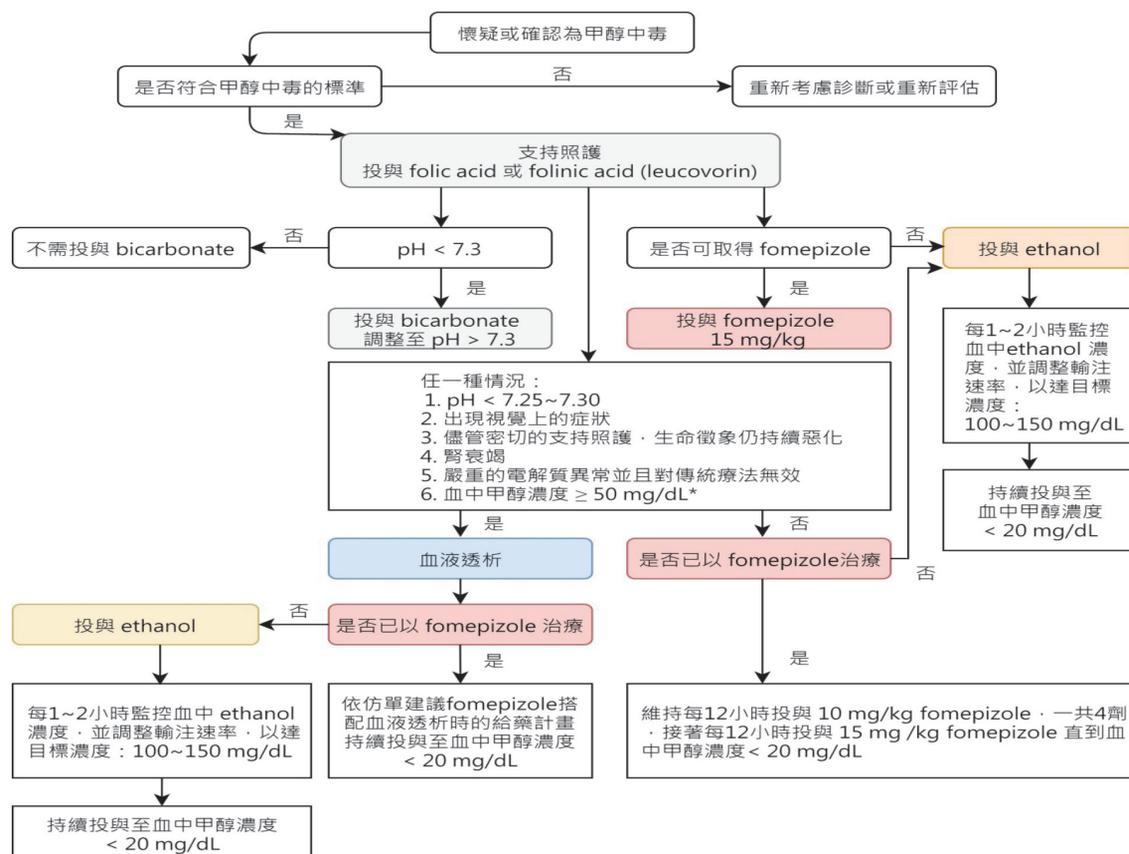
	Fomepizole	乙醇
臺灣藥品許可證	有	無
美國臨床毒理學指引建議	優先使用 fomepizole	無法取得 fomepizole 或對 fomepizole 過敏時才使用 ^a
列入 WHO 常備成人/兒童藥物模範列表	是	否 ^b
藥物動力學	可預測	不確定
作用機轉	專一性 ADH 抑制劑	與毒醇競爭 ADH
ADH 結合力	高於乙醇500至1000倍	較低
有效血中濃度	很低，10 mmol/L (0.82 mg/L)	很高，100-150 mg/dL
投與路徑	IV/Oral ^c	Oral ^d /IV
Medication error ^{11(Lepik et al., 2011)}	較少20/44 (45%)	較多113/145 (78%)
所需實驗室檢驗 ^{11(Boyer et al., 2001)}	較少 (毋須監測 Fomepizole 濃度)	較多 (每小時乙醇濃度)
監測藥物血中濃度	毋須監測 Fomepizole 濃度，但須每天監測毒醇濃度 ^{11(Mégarbane, 2010) (Boyer et al., 2001)}	須監測乙醇 (每1-2 hrs.) 及每天毒醇濃度 ^{11(Barceloux et al., 1999) (Boyer et al., 2001)}
需要用中央靜脈通路	不需要	經常需要
抑制 CNS 作用 (治療劑量下) ^{11(Lepik et al., 2009)}	非常少案例1/42 (2%)	非常多案例63/130 (48%)
不良反應 ^{11(Lepik et al., 1999)}	較少且溫和5/42 (12%)	較多74/130 (57%)
ICU	不需要 (特定情況除外)	需要
照護人力 ^{11(Mégarbane, 2010)}	較少	較多

	Fomepizole	乙醇
轉院移動 ¹¹ appendix 1, table 1	安全	複雜 (因每小時需監測乙醇濃度及調整乙醇輸入劑量)

^a乙醇用於幼兒會有低血糖的風險，應非常小心；^b乙醇在列表內僅為殺菌用途；^cFomepizole 口服給藥為非核准劑型用法；^d乙醇為非核准適應症用法。

除了會以 fomepizole 治療之外，對於甲醇中毒的病人也應同時給予輔酶治療：每6小時靜脈給予一次 folinic acid (leucovorin) 50 mg 或 folic acid 50 mg。投與 folic acid 被認為可以加速甲醇的毒性代謝物 formate 的排除。至於乙二醇中毒的病人，thiamine 和

pyridoxine 參與較小的 glycolate 排除路徑，雖目前不清楚靜脈給予 thiamine 100 mg 或 pyridoxine 50 mg 是否會對病人產生好處，仍會常規性同時給予 (尤其是對於營養狀態不清楚的病人)⁵。美國臨床毒理學指引對甲醇中毒處理的建議流程 (圖三)。



圖三 美國臨床毒理學指引對甲醇中毒處理的建議流程⁷

*若以乙醇治療的病人血中甲醇濃度 ≥ 50 mg/dL，應考慮搭配血液透析；以 fomepizole 治療的病人則不一定需要，但有可能會明顯延長住院天數⁷。此指引是根據現有的有限資料，而本流程圖應視為一般指引，依個別病人臨床狀況可能會有所調整。

目前尚未建立兒童使用 fomepizole 之用法，但曾有以成人的 fomepizole 給藥方式治療成功的案例報導¹¹。2016年有一篇案例刊載在《臺灣兒科醫學會的雜誌》，為亞洲首例使用成人劑量 fomepizole，成功治療一名1歲5個月大誤食酒精膏(含80%甲醇)的兒童，快速改善代謝性酸中毒、無產生不良反應且無後遺症³。

世界上已有數件以口服投與 fomepizole 來治療甲醇及乙二醇中毒成功的案例，也有研究證據顯示使用耐受性良好且產生的血中濃度近似於靜脈注射。但靜脈給藥仍然為治療的標準投與路徑，特別是對於有生命危險的情況及或已確定中毒的情況¹¹。

至於何時應搭配使用血液透析？根據2016年更新的 UpToDate 實證醫學資料庫〈甲醇和乙二醇中毒〉章節，若已知誤食甲醇或乙二醇，以下情況建議要立即進行血液透析：一、不論藥物的濃度，只要有出現代謝性酸中毒；二、甲醇或乙二醇的血中濃度升高 (> 50 mg/dL：相當於甲醇15.6 mmol/L；乙二醇8.1 mmol/L)，除非動脈血 pH 值高於7.3；三、出現末端器官損傷，如視覺改變、腎衰竭⁵。UpToDate 並建議若醫師懷疑病人是誤食毒醇而有嚴重、無法解釋的陰離子間隙代謝性酸中毒和明顯的滲透壓差，應使用血液透析。對已使用 fomepizole 且其血液 pH 值接近正常(表示僅產生少量

glycolate)、腎功能正常的病人(血清肌酸酐正常)，雖乙二醇的濃度升高，但因此情況下通常不需要血液透析，故一般會避免使用⁵。曾有病人的乙二醇血中濃度高於300 mg/dL，但在產生酸中毒之前給藥，單獨以 fomepizole 治療成功的例子^{5,14}。但對大量誤食甲醇的病人則仍會建議搭配血液透析，這是因為當投與 ADH 抑制劑後，甲醇排除速率會大幅下降的關係。血液透析治療需持續至血液 pH 值正常，且甲醇或乙二醇的濃度小於約25 mg/dL(仿單及大部分文獻皆建議降至20 mg/dL 以下)⁵。Fomepizole 可搭配用血液透析，須注意透析前若距離前一劑 fomepizole 已超過6小時應再補一劑，及透析期間應增加給藥頻率至每4小時一次(圖二)⁶。

肆、結論

由於甲醇及乙二醇吸收快速且會迅速代謝為毒性酸，雖甲醇及乙二醇中毒在臺灣並不常見，一旦發生而未能緊急做適當的處理，有很高的可能會產生嚴重後遺症和死亡。儘早投與解毒劑 fomepizole 可減少產生毒性及傷害。本文旨在提供藥師對於毒物、臨床處理流程、藥品的調劑和給藥方式上的了解，有助於在第一時間提供醫療團隊適當建議，為病人提高存活機會並減少產生嚴重併發症。



Management of Methanol or Ethylene Glycol Intoxication

Chien-Hua Wu, Chun-Wei Huang, Lian-Kwung Lin

Pharmacist, Uni Pharma Co., Ltd.

Abstract

Methanol and ethylene glycol are industrial alcohol; however, there are many daily readily available commercial products with high concentration of methanol or ethylene glycol (e.g. antifreeze, alcohol paste). The recorded mortality rate of methanol ingestion in Taiwan was as high as 34.4%. These toxic alcohols are absorbed and metabolized rapidly to toxic acids after oral ingestion, without immediate treatment, which may cause end-organ damage. Therefore, in the event of an accidental ingestion, the patient should be treated as soon as possible. Otherwise, toxic alcohols may lead to serious sequelae and death. We collected and organized the clinical management of these toxic alcohols in order to familiar pharmacists in Taiwan with these emergency situations.

參考資料：

1. 簡戊鑑、鍾其祥、洪宇箴等：台灣1999-2008年酒精意外中毒死亡及住院特性與趨勢。醫管期刊 2011;12(1):31-45。
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry：Tox-FAQs™ for Ethylene Glycol. Available at: www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=85&tid=21.
3. Chen TH, Kuo CH, Huang CT, et al: Use of Fomepizole in Pediatric Methanol Exposure: The First Case Report in Taiwan and a Literature Review. *Pediatr Neonatol* 2016;57(4):351-4.
4. Lee CY, Chang EK, Lin JL, et al: Risk factors for mortality in Asian Taiwanese patients with methanol poisoning. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:61-7.
5. Sivilotti MLA, Winchester JF: Methanol and ethylene glycol poisoning. *UpToDate*; 2016.
6. 衛部罕藥製字第000016號仿單：康立解靜脈輸注射液 1.5 克/1.5 毫升。 Available at: www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=71000016.
7. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, et al: American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(4):415-46.
8. Patll N, Becker MWL, Ganetsky M: Toxic Alcohols: Not Always A Clear-Cut Diagnosis. *Emergency Medicine Practice*. 2010;12:1-16.
9. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, et al: American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(5):537-60.
10. Hantson P, Wallemacq P, Brau M, et al: Two cases of acute methanol poisoning partially treated by oral 4-methylpyrazole. *Intensive Care Med* 1999;25(5):528-31.
11. Zhang G, Crews K, Wiseman H, et al: Application to Include Fomepizole on the WHO Model List of Essential Medicines. WHO 19th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 2012:1-85.
12. WHO Model Lists of Essential Medicines. Available at: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
13. Kraut JA, Kurtz I: Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):208-25.
14. Levine M, Curry SC, Ruha AM, et al: Ethylene glycol elimination kinetics and outcomes in patients managed without hemodialysis. *Ann Emerg Med* 2012;59(6):527-31.