

Metformin與乳酸毒症

行政院衛生署桃園醫院藥劑科藥師 黃美鈴、林華美

壹、前言^{1,4,10,11}

Metformin用來治療type 2糖尿病而併發致命性乳酸毒症(MALA, Metformin - Associated Lactic Acidosis)，其實相當罕見；但腎衰竭(renal failure)時則不然，因腎功能不佳時，併發MALA(metformin - associated lactic acidosis)的風險，將會大大提昇。腎功能不好是metformin的配伍禁忌，絕大部分MALA都發生於此類病患，由biguanide引發的乳酸毒症死亡率約50%。由metformin的藥物血中濃度過高，我們可藉以推斷MALA來自於藥物中毒機制。Metformin投與之type 2糖尿病患者，長久以來一直被認為會增加致命性與非致命性代謝性酸中毒 - 「乳酸毒症」發生之風險。不過，從274個前瞻性對照試驗彙整而來的比較數據(投與metformin組59,321個病人，未投與metformin組51,627個病人)看來，迄今尚無法證實metformin比起其他降血糖藥還來得更容易提高lactate血中濃度及增加乳酸毒症之風險。乳酸毒症主要與慢性缺氧狀態(chronic hypoxemic conditions)有關，故凡高齡及心血管、肝、腎、肺等疾病，都因而一一被考慮列為metformin之配伍禁

忌。另有為數不少的臨床報導，更陸續指出metformin與極易導致腎功能急劇惡化的顯影劑併用，相形提高了併發MALA的風險；不過此類患者於metformin、顯影劑併用之前，其腎功能幾乎都早已不好。

貳、臨床案例報導

一、報導^{16,18}

一位39歲type 2 DM婦女，大量吞服metformin企圖自殺，竟導致代謝性酸中毒，雖以活性碳急救，並施以高容積連續性靜脈靜脈血液透析過濾(high - volume continuous venovenous hemofiltration)，也曾以心肺復甦術搶救一度出現的心臟停止，但終因多重器官衰竭宣告不治。

另一位40歲、呈現反應遲鈍、低血壓、低體溫的嚴重乳酸毒症女性病患，也於大量吞下75 - 100gm metformin後，其metformin血中濃度值竄昇至160μg/ml(正常值：1 - 2 μg/ml)，plasma lactate level 40mmol/L，PH最低點6.59。較幸運的是經積極介入了呼吸器、血管收縮劑、Sodium bicarbonate - 血液透析等支持療法後，原先紊亂的代謝終於漸趨穩定而完全康復。

二、報導二³

(一)、病例摘要

70歲男性，體重77公斤，因身體不適、呼吸困難、肌肉疼痛、腹部不舒服、嗜眠而送來急診。有糖尿病、冠心病、鬱血性心衰竭(NYHA class III)、特發性高血壓(stage 2)、腎功能不佳等病史。用藥史為isosorbide mononitrate 60mg QD, furosemide 40mg QD, quinapril 20mg QD, metformin 850mg TID；曾因下背痛而於兩週前持續口服diclofenac sodium 25mg TID。

初步實驗室檢驗報告如下：血中 lactate 值 7.8 mEq/L (正常值：0.5 - 2.2 mEq/L)，白血球增多(leukocytosis)：27,300/mm³、嚴重腎衰竭：serum urea 215 mg/dL (正常值：5 - 20 mg/dL)，serum creatinine 7.4 mg/dL (正常值：0.7 - 1.5 mg/dL)，calculated creatinine clearance 10.1 mL/min (正常值：男 62 - 108 mL/min，女 57 - 78 mL/min)；動脈血液氣體檢查(ABGs, arterial blood gas analysis)呈現出陰離子間隙變大代謝性酸中毒：anion gap 33 mEq/L (正常值：6 - 16 mEq/L)，pH 6.95 (正常值：7.35 - 7.45)。

(二)、討論

綜觀其疾病史、用藥史、實驗檢查值等，都令人無法不高度懷疑MALA。若再進一步評估其metformin及diclofenac sodium藥物不良反應相關性，The Naranjo algorithm scores分別為6及7。此

病人歷經了長達16小時的重碳酸鹽緩衝液連續性靜脈靜脈血液透析過(bicarbonate-buffered continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)後，終於漸趨穩定並恢復酸鹼平衡及腎功能。

病人因心、腎衰竭，致使經由腎臟排泄的metformin慢慢蓄積體內，導致metformin藥物中毒，再加上併用diclofenac sodium，終於引起乳酸毒症併發症。若相較傳統式間歇性血液透析，CVVHDF似乎更能緩解酸中毒、移除蓄積體內的lactate及metformin，而且無高血鈉症及液體超負荷之虞。

(三)、結論

陰離子間隙過高、代謝性酸中毒、血中 lactate 值升高、metformin投與之type 2糖尿病患者，應強烈懷疑MALA。若能於第一時間即時辨認乳酸毒症，並及早施以CVVHDF的處置，才稱得上成功而令人滿意。

參、Metformin^{8,17, 20-23}

肥胖型type 2 DM病患，通常建議先控制飲食及調整生活型態。若經過一段時間的努力卻仍成效不彰，則可考慮藥物治療，而首選用藥正是metformin。四十年來，metformin不但是全世界用量最廣之口服抗高血糖用藥，而且是type 2 DM首選用藥；自從年1920年guanide被用來合成糖尿病用藥之後，歷經30年的默默耕耘，1950年終於有了metformin的臨床應用。biguanide應被稱之為抗高血糖用藥，而非降血糖用藥，因為metformin只

能把過高的血糖值維持於正常範圍之內 (euglycemia)。比起極易引起嚴重低血糖的sulphonylureas類，例如：tolazamide，acetohexamide，chlorpropamide及glibenclamide(glyburide)等，最大的不同點在於metformin不會增加insulin的分泌，故不至於有引發低血糖之虞。除此，metformin具降血脂效果，提供心血管併發症較佳的保護性，故用在Syndrome X(the insulin resistance syndrome)，所扮演的出色角色，四十年來始終屹立不搖。

Metformin中毒：biguanide最惡名昭彰的毒性，大概非乳酸毒症莫屬了，phenformin便是因嚴重乳酸毒症發生案例頻傳而於1976年自美國市場下架。乳酸毒症發作約需數小時，故大量吞藥的急性病人至少應留觀6 - 8小時。有代謝性酸中毒及plasma lactate level上升但生命象徵正常且無任何異常臨床表徵的metformin慢性中毒病患，可先行返家，囑其停藥並於近日再回診追蹤。

肆、乳酸毒症

一、乳酸毒症之臨床表徵

常見的乳酸毒症臨床表徵有：休克、組織低氧、急性肝腎衰竭。病人若出現嘔吐、伴有肌肉痙攣之腹痛、嚴重疲勞與全身身體不適等現象，應立即停藥就醫。在臨床方面，乳酸毒症多發生在各種嚴重組織缺氧(tissue hypoxia)的疾病，如：心包塞症(cardiac tamponade)、末梢循環衰

竭(peripheral circulatory collapse)、心臟衰竭末期前(preterminal heart failure)、急性出血低血壓(hypotention)及其他能使二氧化碳及乳酸在體內貯積之疾病。當組織氧化反應功能低下時，會改行非氧化代謝，增加lactate的產生。有關於嚴重乳酸毒症，能愈早積極採取以大量Sodium bicarbonate鹼性化的血液透析、投與口服活性碳等緊急處置，其預後愈佳。

二、乳酸毒症的病理生理學

欲瞭解乳酸毒症之病理生理學，需先從lactate產生的生化學及代謝路徑著手。無庸置疑的，大部分乳酸毒症病人都有lactate過度生產及利用低下之情形。Lactate過度產生及利用低下，使過剩的lactate蓄積。造成lactate蓄積的機制有三：(1)促進pyruvate的生成。(2)抑制pyruvate轉化為CO₂及H₂O或glucose(80% pyruvate經pyruvate dehydrogenase催化生成CO₂及H₂O，20% pyruvate經pyruvate carboxylase催化生成glucose)。(3)細胞內的氧化還原狀態已變化為更有利於pyruvate轉化為lactate。

從許多臨床異常狀況，亦都清楚顯示lactate過度生合成扮演著一個十足要角，例如：大發作時，其plasma lactate level會暫時性升高至15meq/L；激烈運動到了極限時，其plasma lactate level更高達20 - 25meq/L，而pH則降為6.80。所幸lactate都會再以320meq/h的高利用速率迅速恢復酸鹼平衡。休克時，因肝灌流差

而致細胞內酸中毒，於是lactate的肝代謝也受到波及。正常plasma lactate level為0.5 to 1.5meq/L，當plasma lactate level > 4 - 5meq/L時，謂之乳酸毒症，即使病患並無全身性酸中毒。

三、乳酸毒症之病因學⁹

(一)、增加lactate的生成

1.增加 pyruvate 的生成。2.減少 pyruvate 的利用。3.有利於pyruvate轉化成lactate的氧化還原環境被改變了。4.D - 乳酸毒症。

(二)、減少lactate的利用

Pyruvic acid經由lactate dehydrogenase代謝，生成lactic acid(正常人lactic acid生成量為15 - 20mmol/kg/day)。Lactic acid與細胞外的bicarbonate迅速轉為lactate，然後主要由肝臟、一小部分由腎臟代謝回pyruvate。乳酸毒症之病因，可能與組織缺氧有關，因缺乏氧氣時，組織內乳酸不易轉移為焦葡萄糖酸鹽(pyruvate)。

四、引發乳酸毒症之原因

引發乳酸毒症之原因有二：(1)受損的組織氧化反應(Type A lactic acidosis)：絕大部分低體液容積、心臟衰竭、敗血症所致之休克或心肺休止時發生的乳酸毒症，均因顯著組織低灌流而引起。(2)全身性受損的氧化反應並不明顯(Type B lactic acidosis)：全身性低灌流並不明顯，比較可能來自於毒素引發的細胞代謝受損或局部缺血。MALA屬於Type B乳酸毒症。

五、乳酸毒症之處置

乳酸毒症是代謝性中毒住院患者最常見的原因，其anion gap高，plasma lactate concentration > 4meq/L。故對於高陰離子間隙(anion gap)的急性腎衰竭病患，檢測其plasma lactate level是一項智舉。所謂高「陰離子間隙」，指血液內「氯(Cl⁻)」及「重碳酸鹽(HCO₃⁻)」等陰離子小於「鈉離子(Na⁺)」減去12時，即〔Cl⁻+HCO₃⁻〕 < 〔Na⁺-12〕。

伍、Metformin與乳酸毒症^{2,6,12,13,19} (MALA, Metformin - Associated Lactic Acidosis)

與metformin相關的乳酸毒症，確有諸多臨床報導。既曾發生於腎功能正常的病人，亦曾發生於年輕病患(包括孕婦)。乳酸毒症嚴重時致命性高(近乎50%)，尤其好發於組織供氧不足時，肝機能不全亦是誘因之一。MALA發生率約0.03案例/1000 patients years，死亡率約0.015案例/1000 patient years。整體而言，乳酸毒症發生率極低，但卻始終是個懸而未決的問題，原因是有22%服用metformin的患者，事實上潛藏有1個以上配伍禁忌。腎功能不好是metformin的配伍禁忌，絕大部分MALA都發生於此類病患，由biguanide引發的乳酸毒症死亡率約50%。由metformin的藥物血中濃度過高，我們可藉以推斷MALA來自於藥物中毒機制。

當病患潛藏著引發乳酸毒症之危險

因子時(諸如：肝腎功能不佳、手術、投與顯影劑)，所投與的metformin劑量，到底該不該隨之調整呢？臨床試驗結果顯示有88.7%的病人因之而暫停metformin，故metformin劑量應隨危險因子的多寡而調整，這點絕對是無庸置疑的。到底該如何防範乳酸毒症呢？防範乳酸毒症應密切監測腎功能，一旦腎功能惡化，metformin就必須停藥。服用metformin的type 2 DM病患，其plasma lactate level通常低於2meq/L。嚴重乳酸毒症只發生在不尋常狀態下，諸如：休克或足以誘發metformin中毒之腎不全(serum creatinine concentration > 1.5mg/dL)需藥物治療之心衰竭、肝病、酒精濫用。隨著type 2 DM病人人數激增，同時併有高血壓及type 2 DM的族群，也就變得十分常見了。當ACEI或ARB與metformin同時投與時，許多情況常暗藏著威脅生命的風險，因之而起的MALA也時有報導。

處理metformin過量的建議如下：
(1)盡早持高度懷疑態度辨識乳酸毒症。
(2)心血管支持療法應積極介入。(3)矯正代謝性酸中毒。(4)體溫適度維持。
(5)Sodium bicarbonate無法單獨扭轉嚴重全身性酸中毒，靜脈靜脈血液透析才能適時改善預後。type 2 DM的兒童患者有人數攀升之勢，這也許與兒童肥胖流行率有關，metformin可用於兒童病患，其metformin中毒的處置也與大人一般。

陸、MALA與顯影劑^{7,15}

服用metformin之type 2 DM糖尿病

患，於接受放射性檢查而需靜脈注射顯影劑之前，務必先行檢查serum creatinine值，確認其落在正常範圍之內，方能如期為之；否則無論腎功能正常與否，前一晚一律要暫停投與metformin，必要時得改用其他降血糖藥，同時放射性檢查也須延後48小時。若遇緊急情況無法順延時，應於密切監控腎功能之下大量補充水份，以防範乳酸毒症的發生。當病患併用metformin、顯影劑而導致腎衰竭，卻仍未中斷metformin之投與，將極易引發乳酸毒症，因metformin主要經由腎臟排泄，腎衰竭病患若持續服用metformin而未減量或暫停投與，終將造成metformin迅速蓄積體內而中毒⁵。為了避免此一乳酸毒症併發症，顯影劑投與後，metformin應繼續停用48小時。等到顯影劑投與後48小時，確定腎功能已恢復正常，方可再開始投與metformin。廠商亦將metformin使用禁忌清楚標示於仿單中，有關於接受碘化物顯影劑的放射性診斷檢查(例如：靜脈尿路攝影、血管放射線攝影)，其警語如下：在接受該項攝影檢查之前、進行中、結束後48小時內，均須停止本藥品的服用，直到確定腎功能已恢復正常後，才能再開始投與本藥品。

柒、結語

糖尿病人insulin不足、對insulin有耐受性，故血糖高。Metformin降低insulin resistance、阻止體重增加，親脂性低，半衰期短，以原型經由腎臟排出體外。假使不慎投與過量，則有可能引發乳酸毒

症，伴隨嘔吐、腹瀉(於劑量減輕時即緩解的病患低於20%)、腹痛等症狀。儘管已有多例metformin相關的乳酸毒症被報導過，但確切的機制至今仍未盡明朗。因metformin而引起的乳酸毒症，雖然罕見，但死亡率高。不過即便死亡率高，若能迅速而長時間予以CVVH，最後大都可安然存活下來。除非病人本身並存著影響到腎灌注之疾病，勢必造成乳酸毒症的加重。若能及早於黃金時間內確認MALA，並且盡可能毫不遲疑的透過緊急Sodium bicarbonate血液透析術移除體內過度蓄積的metformin，這才是最恰當而足以挽回生命的第一線處置。

參考資料：

1. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus SSalpeter, EGreyber, GPasternak, ESalpeter Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 2 (Status: Edited) DOI: 10.1002/14651858.CD002967. pub2 This version first published online: 25 January 2006 in Issue 1, 2006.
2. Do risk factors for lactic acidosis influence dosing of metformin? J Clin Pharm Ther. 2004 Oct; 29(5): 449-54. Millican S, Cottrell N, Green B.
3. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. 1: Clin Ther. 2006 Mar; 28(3): 396-400. Alivanis P, Giannikouris I, Paliouras C, Arvanitis A, Volanaki M, Zervos A.
4. Metformin and contrast media-increased risk of lactic acidosis? Tidsskr Nor Laegeforen. 2001 Jun 10; 121(15): 1829. Kløw NE, Draganov B, Os I.
5. Metformin and contrast media: where is the conflict? Can Assoc Radiol J. 1998 Jun; 49(3): 161-6. Rasuli P, Hammond DI.
6. The management of metformin overdose.1: Anaesthesia. 1998 Jul; 53(7): 698-701. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ.
7. Metformin and contrast media-a dangerous combination? Clin Radiol. 1999 Jan; 54(1): 29-33. McCartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE, Pearson D, McHardy K, Murray AD.
8. Metformin-associated lactic acidosis in a patient with pre-existing risk factors Schweiz Rundsch Med Prax. 2005 Sep 7; 94(36): 1402-7. Becker C, Luginbühl A, Pittl U, Schlienger R.
9. Causes of lactic acidosis Burton D Rose, MD Theodore W Post, MD
10. Metformin-associated nonketotic metabolic acidosis. Ann Pharmacother. 1997 Jan; 31(1): 53-5. Jurovich MR, Wooldridge JD, Force RW.
11. Metformin-associated lactic acidosis precipitated by acute renal failure Ann

- Fr Anesth Reanim. 2003 May; 22(5): 457-60. Pertek JP, Vidal S, Mariot J, Galy-Floc'h M, Azoulay E.
12. Metformin-associated lactic acidosis with acute renal failure in type 2 diabetes mellitus Med Klin (Munich). 2002 Feb 15; 97(2): 99-103. Med Klin (Munich). 2002 Jul 15; 97(7): 434-5; author reply 436. Med Klin (Munich). 2002 Jul 15; 97(7): 435; author reply 436. Berner B, Hummel KM, Strutz F, Ritzel U, Ramadori G, Hagenlocher S, Kleine P, Müller GA.
13. Metformin and antihypertensive therapy with drugs blocking the renin angiotensin system, a cause of concern? Clin Nephrol. 2006 Nov; 66(5): 380-5. Gudmundsdottir H, Aksnes H, Haldal K, Krogh A, Froyshov S, Rudberg N, Os I.
14. Nephrotoxicity after the use of intravenous X-ray contrast media in a type 2 diabetic being treated with metformin Ugeskr Laeger. 2006 May 1; 168(18): 1772-3. Bjarnason NH, Elung-Jensen T.
15. Prevention of lactic acidosis due to metformin intoxication in contrast media nephropathy Ned Tijdschr Geneesk. 2000 Sep 30; 144(40): 1903-5. Ned Tijdschr Geneesk. 2000 Sep 30; 144(40): 1900-2. Landewé-Cleuren S, van Zwam WH, de Bruin TW, de Haan M.
16. Fatal autointoxication with metformin 1: Ned Tijdschr Geneesk. 2007 Apr 28; 151(17): 981-4. de Pont AC, Kerver ED, Jansen ME, Bijleveld YA, Franssen EJ, Hoekstra JB.
17. Traditional contraindications to the use of metformin -- more harmful than beneficial? 1: Dtsch Med Wochenschr. 2006 Jan 20; 131(3): 105-10. Holstein A, Egberts EH.
18. Metformin overdose with a resultant serum pH of 6. 59: Survival without sequelae. 1: J Emerg Med. 2008 Mar 14. Dell'aglio DM, Perino LJ, Todino JD, Algren DA, Morgan BW.
19. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. 1: Neth J Med. 2008 May; 66(5): 185-90. Bruijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PP, Bosch FH.
20. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. 1: Drug Saf. 1999 Jun; 20(6): 489-503. Howlett HC, Bailey CJ.
21. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. 1: Clin Pharmacokinet. 1996 Aug; 31(2): 111-9. Harrower AD.
22. Metformin intoxication
23. Metformin in the treatment of diabetes mellitus David K McCulloch, MD.