痛風(gout)

林明芳
榮民總醫院台中分院藥劑科主任
國立陽明醫學院及國防醫學院副教授

因急性痛風或慢性痛風性之關節炎所引起之跛行，早在西元前五世紀就已有記載，直到西元十九世紀以後，才確定痛風是因尿酸過高及尿酸晶體沈積於關節腔或關節周圍組織所造成的疾病。

痛風按美國人口統計約佔0.2～1.5％，但僅高尿酸血無臨床症狀者則高達25％之多。原發性痛風約在30～60歲左右發生，男性大於女性(95：5)，且女性僅發生於停經後（可能女性荷爾蒙對尿酸之排泄有促進作用），有75％之原發性痛風因爲腎臟排泄不良所致，另25％為體內尿酸產生過多所致；痛風病患在關節發炎前約有20～25％會患有關節結石症。一般嚴重初發性痛風，僅局部單關節有痛、腫，若繼續再發作，則可波及更多關節，有紅腫、發燒、壓痛感，又運動、食用含高核酸之食物、飲酒、發燒、脫水等均可使病情惡化，另痛風又有家族遺傳性，與其它疾病如高血壓、心臟冠狀血管病、糖尿病、血脂蛋白過高症或肥胖等亦有關。

痛風所引起之尿酸為嘌呤(purines)類，如腺嘌呤(purine)、鳥嘌呤(guanine)、次黃嘌呤(hypo xanthine)或黃嘌呤(xanthine)之代謝終產物。如下圖所示：

- Guanylic Acid
- Inosinic Acid
- Adenylic Acid
- Guanosine
- Inosine
- Adenosine
- Adenine +5 PRPP
- Allantoin
- Uric Acid (人)
嘌呤可從外界食物中獲得，包括由核苷酸與嘌呤磷酸酶之衍生物等分解而得，如動物內臈
、海鮮等均含有豐富之核酸及嘌呤類；另部份亦可從體內合成而得。
尿酸在體內含有1～1.2克，每天代謝量600～800毫克，約百分之二由腎臟排泄，
三分之一由膽道排泄（包括腸胃道細菌之分解），因此腎功能之好壞、及腸胃道細菌之分
解，對尿酸排泄為主要之關鍵。尿酸為弱酸性物（Pka 5.7 d 10.3），在PH 4～5時呈游
離態(Free Acid)存在，溶解度最低，但在生理狀態(PH 7.3)時，則形成尿酸鈉塩存
在，其溶解度6.4～6.8%，少量與血中α－球蛋白結合，若血中尿酸塩超過7 mg %（以
SMA 測定，比色法為7.5 mg ～ 8.4 mg %）以上，易產生晶體沉澱而造成痛風。

痛風可分成兩類

1. 原發性痛風(Primary gout)：為一種遺傳性代謝疾病，其特徵為高尿酸血症(Hyper-
uricemia)，臨床上可分四期：
   (1) 無症狀的高尿酸血症。
   (2) 急性痛風性關節炎(Acute gouty arthritis)
   (3) 末期痛風(Interval-phase gout)
   (4) 慢性痛風性關節炎(Chronic gouty arthritis)

2. 繼發性痛風(Secondary gout)：許多血液學疾病伴有嚴重的核酸蛋白分解者可能發
生。其尿酸之排泄顯著升高，尿酸腎結石發生率增加。

痛風之治療原則：
1. 立即終止痛風發作。
2. 預防痛風之復發。
3. 合併症之治療。

痛風病人於就醫時須告訴醫師：
1. 是否曾對那些藥物有過敏反應。
2. 是否已懷孕或期間懷孕，或是授乳婦。
3. 是否曾有腎臟、血液、胃腸道之疾病。

治療用藥：
治療用藥分為急性痛風及降尿酸等兩大類藥物。

壹、急性痛風關節炎之治療藥物

秋水仙素(Colchicine)：
秋水仙素用於治療急性痛風及預防急性再發。其可很快中止痛風性關節炎之急性發作
。秋水仙素之作用機轉可能在於抑制顆粒性白血球遊向發炎組織，減少白血球之吞噬
作用及減少關節處微酸之形成，以減少尿酸塩結晶沉著於關節組織，停止急性發炎之現象。秋水仙素主要在肝內代謝，並由膽道及腎臟排出，服藥後12小時內即可生效，
48～72小時達最大藥效。以秋水仙素治療急性痛風關節炎症可達95%有效率。

[劑量與用法]：
口服劑初劑量 0.5 ～ 1.3 mg，隨後每 1 ～ 2 小時給予 0.5 ～ 0.65 mg 或每小時 0.5 mg（最多可十次，不超十二次）或注射劑初劑量 1 ～ 3 mg，而後每 6 小時 ～ 12 小時注射 0.5 mg。直至疼痛消失，或出現噁心、嘔吐、腹瀉或下痢等症狀為止，一般控制急性痛風之疼痛及炎症之總劑量為4 ～ 8 mg。

【副作用】
1. 腸胃道不適為其主要不良反應約有80％之多，包括噁心、嘔吐、下痢、腹痛、腹部疼痛等。
2. 長期服用有手足麻木、刺痛或無力感。
3. 長期投與有顆粒白血球減少症、白血球減少症、再生不良性貧血、血小板減少症等血液障礙。
4. 發熱、脫毛、皮疹、肌痛、末梢神經炎、血管炎、血尿、腎及肝障礙等症狀。
5. 可阻止細胞分裂、減少精子（Spermatogenesis）之形成。

【注意事項】
1. 當痛風之疼痛中止或噁心、嘔吐、胃痛腹瀉發生時即須停藥或減低劑量或改用其他消炎藥物。
2. 服用此藥期間不要喝含酒精之飲料，尤其大量飲用，使體內乳酸增加而減少尿酸之排泄。
3. 嚴守用量及用藥時間。
4. 長期服用者須定期做尿液檢查、末梢血檢查、肝機能檢查及血球數。
5. 老年人、有肝腎虛弱之患者（特別是腎病患、胃腸病患、心病患）須慎重投與。
6. 孕婦禁用。
7. 激烈之胃腸障礙可併用止嘔劑（如Paregoric）減量或停藥。
8. 發作愈早期給藥，療效愈快，故痛風之病人應隨身攜帶此藥，一有發作之徵象出現立刻服藥。
9. 中毒劑量除上列副作用外，偶可引起低血鈣及鈣。可以Paregoric或其他止痛抗癱藥麻醉劑治療腸胃道症狀，或洗胃或腹膜透析或血液透析及其他支持療法。

非固醇類消炎藥（Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs）：
非固醇類消炎藥為近十年來證實可用於急性痛風性關節炎，尤其Colchicine無法忍受或特殊禁忌之病患，為第一選擇之藥物，其中首推Indomethacin（商品名：Indocid）藥效最佳，其次為減少服藥次數及對腸胃道之刺激可選Naproxen（別名：Naprosine）、Sulindac（商品名：Clinoril）、Piroxicam（商品名：Feldene）及Ibuprofen（商品名：Brufen）等此類生要之藥理作用在於抑制前列腺素之形成，此達消炎止痛作用。

1. Indomethacin（Indocid）：
△劑量：首劑剂量四次，每次50mg，而後2 ～ 5天，每天100 ～ 150 mg（每天不超
200 mg）。或初期2～3天內，每天3次，每次50mg，2～3天後逐漸減低劑量。為減低對腸胃道之刺激，可飯後或與抗酸劑、牛乳共服。

【副作用】
按上述短期小劑量使用副作用小，但大劑量100～200 mg gid，有10～60％不良反應，包括：
胃腸障礙：噁心、消化不良。
中樞神經症狀：頭痛、頭暈、抑鬱、幻覺等。
其他：罕有視神經炎、視網膜病變、白血球減少、血小板減少、血滯留及水腫、聽力障礙等。

【注意事項】
(1)由低劑量開始漸增至維持量，可減少頭痛等副作用之發生，原則上應避免長期使用。
(2)投藥期間，要定期做血液檢查、尿、肝機能、眼科、腎便潛血檢查。
(3)常見之副作用如角膜混濁、網膜障礙之前驅症狀須停藥。
(4)禁忌與其他非固醇類抗炎劑併用，以免增加腸胃道之副作用。
(5)婦女、授乳婦之安全性尚未確定。

(6)Aspirin引起過敏性氣喘症者，使用Indomethacin亦可能引起支氣管收縮。

(7)與probenecid併用，可增加Indomethacin之血中濃度及增強毒性。

2.丙酸衍生物（Propionic Acid Derivatives）
丙酸衍生物包括Ibuprofen（Brufen）、Naproxen、Fenoprofen等，適用於無法忍受Indomethacin之胃腸副作用者，此類之抗炎、解熱及鎮痛作用與Indomethacin相似，且對胃腸之副作用較小。

【用量及用法】
(1)Naproxen：
首日劑量0.3～1.5 gm，以後維持低劑量，每天兩次，每次250 mg。
(2)Fenoprofen：
每天4次，每次600 mg。
(3)Ibuprofen：
每天4次，每次200 mg～600 mg。

【副作用】
消化不良、噁心、嘔吐、腹瀉、癲癇、出血、塩積留、視覺異常、耳鳴、中樞神經障礙、過敏症等。

【注意事項】
(1)本類藥物係消炎鎮痛劑所發揮之對症療法。
(2)長期投與時，須做血液、尿、肝機能檢查，原則上避免長期使用。
(3)避免與其他消炎鎮痛劑使用。
(4)有消化性潰瘍、嚴重血液異常、肝、腎障礙、心機能不全、支熱管氣喘、及對此類藥物過敏者禁用。
(5)幼兒與老年人之使用劑量應特別慎重。

- 27 -
(6)服用本藥期間,若又併用Aspirin或飲用含酒精性飲料會加重腸胃的刺激。
(7)服用此藥可能一週以上開始覺得症狀減輕,可能要兩週以上才會產生完全的療效。
3. Sulindac (Clinoril):
   每天兩次,每次 200 mg。
4. Piroxicam (Feldene):
   每日劑量 40 mg,治療 5 〜 7 天。
5. Phenylbutazone 及 Oxyphenbutazone:
   首日劑量三次每次 200 mg,以後每天四次每次 100 mg 治療 4 〜 6 天。

Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) 及 Corticosteroids:
ACTH: 每 6 〜 8 小時 60 〜 80 units, 治療 2 〜 3 天。
Prednisolone: 每天 40 〜 60 mg。

[附註]: 使用本類藥物應逐漸減量,並加 Colchicine 0.6 mg, 每天二〜三次,以預防復發。

貳、慢性痛風及降尿酸治療藥物:

Allopurinol:
Allopurinol 為黃嘌呤氧化酶抑制劑 (Xanthine oxidase Inhibitor), 可抑制次
黃嘌呤轉變成黃嘌呤再轉變成尿酸而減低血及尿中尿酸量,且可增加尿酸結石之再溶解,故
可用以原發性或繼發性高尿酸及慢性痛風之治療, 如尿酸性腎病、尿酸沉積、腎功能損害或
無法以促尿酸排泄剤加以控制之高尿酸血症等, 均有良好之療效。亦可用以癌病化學療法或
放射線療法引起之尿酸過高症之預防。但 Allopurinol 對急性痛風無消炎作用, 單獨使用無
效。可與 Colchicine 併用。Allopurinol 主要在肝內代謝, 代謝物中 Oxypurinol 亦具有
藥效, 其半壽期 18 〜 30 小時較原 Allopurinol 2 〜 8 小時為長。約有 30% 由腎直接原物排
出。Allopurinol 使用 2 〜 3 天後產生降血尿酸作用, 7 〜 14 天產生最大療效。3 〜 6 個月後
可使尿酸正常及急性發作減少, 6 個月後可使尿酸結石形狀減小。

[劑量及用法]:
   每天 2 〜 3 次, 每次 100 〜 200 mg, 或每天一次每次 300 mg。

附註: 1. 為避免初期使用, 造成尿酸高產生突發性痛風, 初劑量改為每天 100 mg, 每星
   期增加 100 mg, 一直使尿酸降至 6 mg %以下, 但每天劑量不超 800 mg。
   2. 腎功能不良者如下調整劑量:

<table>
<thead>
<tr>
<th>肌酸酐清除率 (ml/min)</th>
<th>劑量 (每天 mg)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>10 〜 20</td>
<td>200</td>
</tr>
<tr>
<td>3 〜 10</td>
<td>100</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt; 3</td>
<td>&lt;100</td>
</tr>
</tbody>
</table>
副作用：
1. 皮膚性過敏反應：癱癱性、紅斑性或紅斑丘疹性發疹。
2. 血液性過敏反應：白血球減少、白血球增多或嗜伊性紅血球增加等。
3. 其他：發燒（Drug fever）頸痛、思睡、噁心、嘔吐、頭暈下痢，刺激胃等。

注意事項：
1. 應以小劑量開始治療或同時使用 Colchicine 治療，以防初期治療時痛風之急性發作。
2. 使用本藥期間要攝取多量水分，使尿量一天達2 liter 以上，以防止 Xanthine 結石。
3. 本藥會延長口服抗凝血劑的作用時間併用時後者須減量或延長給藥間隔。
4. 本藥會抑制6—Mercaptopurine，Azathioprine（Imuran）之分解，故併用時，後者之劑量須減少至常用量之1/4～1/5。
5. 服藥中須定期做肝、腎機能、血液檢查。
6. 孕婦、授乳婦禁用。
7. 本藥會減少Probenecid之排泄，使其作用增加。而利尿酸，排泄劑會增加本藥之排泄而減少本藥之作用，併用時須小心。
8. 服用本藥時不可併服（Vitamin C）以防止尿液酸性增加而增加腎結石之發生率。
9. 服用本藥期間不要喝了含酒精之飲料。
10. 本藥與Ampicillin併用可增加皮膚過敏之反應，有22.4％之多（個別使用All-opurinol 2.1％，Ampicillin 7.5％）。

利尿酸排泄剤（Uricosuric agents）：
本類藥物會抑制腎小管對尿酸的再吸收作用，使尿液中尿酸的排泄顯著增加。

△ Probenecid（Benemide）：
可用於治療慢性結石性痛風（Chronic tophaceous gout），其係弱酸性物，可抑制近側腎小管尿酸之再吸收，以增加尿酸之清除作用。Probenecid在腸胃道之吸收容易，90%與血蛋白（以白蛋白為主）結合，其半壽期3 ～ 8小時間（500 mg 剤量），及6 ～ 12小時間（2 gm 剤量），服用30分鐘後即可產生藥效，主要由腎排出。

用法與用量：
每日一次服用250 mg 連續一週後，改為每日服用500 mg 兩次。最大劑量為每日2 gm ，分四次服用，每天使用剤量1 gm ，約有60%病患可降低血中尿酸量之藥效。

副作用：
1. 血液：偶有貧血，溶血性貧血，再生不良性貧血。
2. 過敏症：皮膚發疹。
3. 腸腸刺激。
4. 其他：頭痛、眩暈、腎病症候群、潮紅等。

注意事項：
1. 急性痛風發作開始時暫勿給藥，俟平靜後投與（因無消腫作用）。
2. 腎功能減退者應加大剤量，但腎功能之肌酸酐清除率低於25 ml/min 時，無效與剤量無關。
3. 開始給藥劑量避免過高，以防因尿酸排泄過多及尿液酸性造成尿道結石。
4. 使用本藥期間須攝取充分水分。併用大量碳酸氫鈉（使血漿酸性化）以防止酸性尿。
5. 水楊酸系製劑（如Aspirin）會拮抗本藥之利尿酸排出作用，不可併用。
6. 本劑會增加口服降血壓剤、磺胺剤、口服抗凝血剤、Indomethacin、Pantothenic acid Cephalosporin系抗生素、Penicillin類之作用併用時要慎重或減量。
7. 曾患消化性潰瘍者須慎重投與，因對腸胃道具有刺激性約8～18％。
8. 有腎結石症、嚴重腎障礙、對本藥過敏者（發燒、紅疹約5％），未満2歲之幼兒、孕婦等禁用。
9. 投藥中若病風增悪再併用Colchicine每天1次～3次，每次0.5～0.65mg。
10. Probenecid過敏者，可改用Sulfinpyrazone。
△ Sulfinpyrazone（Anturane）：
     與Phenybutazone同屬同類化合物，具有強力利尿酸排泄作用。用於長期治療慢性痛風。
     [用法用量]：
     初劑量每日100～200mg飯後或與牛奶服用。劑量在7～10天內慢慢增加至足以使血清尿酸值維持在8mg/100ml以下之劑量。通常約每日400mg在血漿中尿酸量被控制後維持劑量可減至每日200mg。
     [副作用]：
     1. 胃腸刺激：噁心、嘔吐、腹脹等。
     2. 過敏反應：皮疹、發燒。
     3. 抑製造血功能：貧血、無顆粒性白血球症、白血球減少症、血小板減少症等。
     4. 過量時：運動失調、呼吸費力、疲倦、昏迷。
     [注意事項]：
     1. 有消化性潰瘍病史者避免使用。
     2. 本藥會促進香豆素抗凝血剤（Coumarin anticoagulant）及其他降血糖剤之作用，併用時須注意。
     3. 水楊酸鹽會拮抗本藥之利尿酸排泄出作用，不可併用，但本剤與Probenecid則有相加作用。
     4. 使用本藥期間須定期檢血相圖。
     5. 腎功能不全者須小心使用。
     6. 使用本藥期間須攝取充分之水份。

醫師及藥師應提醒病患之一般注意事項：
1. 醫師或藥師應讓病患瞭解痛風原因，是爲腎無法排泄尿酸或體內尿酸產生過多所致。
2. 提醒痛風病患注意飲食控制，避免飲食大量酒類及含高嘌呤之食物如內臟、肉類抽取物、海鮮類，食物控制可使降低1mg％尿酸量之效。
3. 肥胖病患應逐漸減輕體重，但不可突然減輕過多，以免增加尿酸量。
4. 充分飲用水份，每天需飲用2～3升水，以促尿酸排出及免沈澱。
5. 必要時以碳酸氫鈉來鹼化尿液，以利尿酸之溶解及排泄。
6. 定期檢查血中尿酸量，開始以Allopurinol控制時，應每兩週檢查一次，降至正常
   值後，每六個月檢查一次。
7. 病患六個月內無急性病灶再發，預防用之Colchicine可停藥。
8. 慢性痛風須長期服用治療藥物，勿自動停藥，有任何異常必須再看醫師，用藥方法請
   教藥師。
9. 讓病患瞭解服用下列藥物可引起尿酸過高：

<table>
<thead>
<tr>
<th>藥物名稱</th>
<th>作</th>
<th>用</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Diuretic Agents</td>
<td>減低體積，增加近側腎小管之再吸收。</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Aspirin</td>
<td>低劑量可抑制尿酸之排泄。</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Alcohol</td>
<td>增加乳酸而抑制尿酸之排泄。</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Cytotoxic Agents</td>
<td>增加核酸之代謝而增加尿酸。</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ethambutol</td>
<td>減低尿酸之排泄。</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nicotinic Acid</td>
<td>增加嘌呤之產生及減少尿酸之排泄。</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pyrazinamide</td>
<td>抑制尿酸之排泄。</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

參考文獻
5. Hurst, J.W. Medicine, for the Practicing Physician, p293, 1983.