

Acetaminophen 腎病變

陳啟修 劉廷讚 陳靖博 潘咸亨

高雄長庚紀念醫院 腎臟科

Acetaminophen (paracetamol)是一種nonnarcotic止痛退燒藥，確實止痛之機轉不明，一般認為作用在週邊，它具有微弱的抗發炎作用，可抑制cyclooxygenase (COX) enzyme isoform、COX-1、COX-2及COX-3之作用[1]，因為不具腸胃道，血小板偏低，成癮等副作用因而普遍應用於成藥及處方藥。過量使用acetaminophen產生之急性肝毒性是常見之藥物中毒，急性腎毒性則較少見。acetaminophen為phenacetin之代謝物之一，長期使用是否導致腎乳突壞死，止痛藥腎病變以致於尿毒症、泌尿道癌症亦引起廣泛之注意，本文將就目前現有之證據討論acetaminophen之急性與慢性腎病變。

Acetaminophen之代謝及致病機轉

Acetaminophen經胃腸道吸收後30-60分鐘後達到血清最高濃度，在肝臟中經由三種途徑代謝而後由腎臟排出：glucuronide conjugation (63%)，sulfate conjugation (34%)，及microsomal oxidation (<5%)，另有1%以unchanged form由腎臟排出。過量服用acetaminophen時，肝臟中的glucuronide及sulfate已飽和時，經由microsomal oxidation途徑代謝增加，acetaminophen急性毒性主要靠NADPH、氧、及cytochrome P450 oxidase產生可反應性代謝物：APBQI，這是一種electrophilic quinon，可以和glutathione結合成mercapturic acid經腎臟排出，當glutathione用盡時則會和protein sulfhydryl groups結合而產生細胞傷害。動物實驗發現導致腎毒性的活性代謝物是in situ metabolic activation而非經由遠端肝臟而來，在腎臟所負責的enzyme是CYP2E1或P450 2E1，這些均位於

腎皮質而不在髓質，這可以解釋acetaminophen急性腎毒性大多是急性腎小管壞死，尤其是近曲小管上皮細胞，對腎乳突，髓質及間質的影響較小。N-acetylcysteine可以增加細胞glutathione的量而保護肝臟細胞，但是動物實驗與臨床上的觀察發現N-acetylcysteine對腎臟沒有保護作用甚至有害，某些假設認為APBQI與glutathione結合後產生的aminophenol-S-conjugate仍會經由r-glutamyl-transferase activity對腎臟傷害。至於某些患者僅單獨出現腎毒性，可能是由於另一條路徑由p-aminophenol氧化或PBQI而產生腎毒性，而這條pathway是不需P-450酵素。目前並未在腎髓質找到這些產生腎毒性的，因此若是acetaminophen可能導致腎乳突壞死，或止痛藥腎病變，應該是由其他代謝路徑而來[2-3]。

長期使用止痛藥所造成的腎病變(analgesic nephropathy)大部份發生在45歲以上的婦女，長期使用過多單種或數種混合成份的止痛藥，造成腎乳突壞死，不可逆之腎髓質病變及間質腎炎，最為大家所知的是phenacetin [4]。phenacetin是acetaminophen的前身物，可經由acetanilide部份代謝成acetaminophen，phenacetin其主要的毒性來自於代謝物p-phenetidin及p-aminophenol於腎髓質沈積而導致止痛藥腎病變。acetaminophen也可以直接deacetylation成p-aminophenol，所幸這並非主要代謝途徑[3]。在動物實驗上，單獨使用acetaminophen長達32週並不會造成正常老鼠腎臟的損壞，但會造成已有腎盂腎炎的腎臟進一步損傷。

Acetaminophen急性腎病變

過量acetaminophen使用導致腎功能不良的

比例約佔所有acetaminophen急性中毒患者的1%，當肝功能受影響時，比例升至5%，若嚴重到急性肝衰竭時則腎病變的比例高達53%。急性腎病變的表現以急性腎小管壞死為主，尤其近曲小管受損最為明顯，在猛爆性肝炎產生時，則可能合併hepatorenal syndrome。有少數的病例報告沒有肝功能異常卻出現腎病變。臨床表現大都是在中毒的72至96小時後，可以是寡尿性或非寡尿性腎衰竭，氮血症可能在7至10天中逐漸加劇，而後在一至四週後會漸漸恢復至正常，非寡尿性腎衰竭通常病程良好可自行恢復，即使是寡尿性腎衰竭也僅有少數患者可能嚴重至需要透析治療[2,5-6]。

由於患者出現腎功能或肝功能異常時可能已無法測到血中acetaminophen的濃度，因此一開始的病史詢問是診斷的重要依據。尿液檢查可發現pigmented granular cast，蛋白尿及血尿，尿液滲透壓接近血清滲透壓，尿液鈉離子濃度通常 $> 20 \text{ mmol/L}$ ，如果是hepatorenal syndrome，則尿液鈉離子濃度 $< 10 \text{ mmol/L}$ ，滲透壓也會明顯高於血清滲透壓。血液檢查除了肝功能異常外，不等程度的氮血症合併電解質異常，如低血鈉及低血磷，原因可能是細胞間的重分配而非腎臟的排出增加。組織病理學上顯示正常的腎絲球及血管，腎小管壞死的範圍可以從近曲小管延伸至集尿管，壞死的細胞殘渣及cast可見於腎小管管腔內，腎小管細胞腫脹，基底膜則有斷裂，電子顯微鏡上腎小管細胞腫脹，且失去了刷狀緣及微粒體組織[2]。

雖然統計上80%中毒患者服用超過15 g以上的劑量，但在某些患者例如本身有肝病，肝臟疾病，同時服用刺激P-450酵素活性的藥物，如carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、rifampin、sulfonyleurea、長期酒癮、飢餓、低蛋白飲食，即使服用正常劑量(4 g/day)，也可能造成毒性[2]。

Acetaminophen急性中毒的前四小時內，可以使用活性炭減少吸收，當血中acetaminophen濃度達到致毒劑量(4小時 $> 200 \text{ mg/ml}$ 或15小時 $> 30 \text{ mg/ml}$)時，可以給予N-acetylcysteine 140 mg/kg

初劑量而後70 mg/kg每4小時給一次總共17個dose來維持glutathione的量以和acetaminophen的活性代謝物結合而保護肝臟。然而N-acetylcysteine卻無法改善腎小管壞死，因此在單獨腎毒性發生時並不建議給予[2]。少數嚴重急性寡尿性腎衰竭患者需暫時透析治療。同時合併嚴重肝腎衰竭的患者可以使用molecular absorbents recirculating system (MARS)進行albumin dialysis以便等待肝移植或肝臟細胞再生[7]。

Acetaminophen與慢性腎衰竭

自從70及80年代phenacetin陸續為歐美國家禁用之後，止痛藥腎病變佔尿毒症發生的比例顯著減少[4]。焦點轉移至acetaminophen，最早有少數病例指出acetaminophen可能造成腎乳突壞死及止痛藥腎病變[8-9]，但McCrediet等報告91個腎乳突壞死的案例，則認為acetaminophen並不會造成腎乳突壞死或者腎盂癌、膀胱癌[10]。

在流行病學的研究上，有幾個大型的case control studies；Sandler等報告在554位新診斷腎功能不全之患者(serum creatinine 1.5 mg/dl)與516位對照組，每天長期使用acetaminophen和不使用或偶爾使用的人比較，發生腎臟功能不全的odds ratio為3.2 [11]。Perneger等人研究acetaminophen與尿毒症的關係，在716位ESRD的患者，比較一年使用104顆以下的人，每年平均使用105至365顆的人罹患ESRD的odds ratio為1.4，而使用大於365顆/年的人罹患ESRD的odds ratio為2.1，而一生累計服用超過5000顆者罹患ESRD的odds ratio為2.4，顯示服用的量愈多，與ESRD的關係愈密切[12]。Fored等人研究918位新診斷慢性腎衰竭患者，其中包括了各式各樣的underlying疾病，規則性服用acetaminophen的患者中有慢性腎衰竭的危險性是未服用的患者的2倍，一生累計用量愈高風險愈大，與服用時間的長短無關，規則性服用acetaminophen達7,500 g / 年或1.4 g / 天以上者慢性腎衰竭的odds ratio為5.13 [13]。縱使這些case control studies說明了長期服用acetami-

nophen與腎臟病有關，然而因為研究方法的問題招致嚴厲的批評，而且無法說明因果關係，例如是否這些慢性腎臟病患者本身即合併他種疾病而常常需要止痛藥或者醫師因為患者有腎臟病因而處方acetaminophen而不給予NSAID [4,14]。Rexrode與Kurth等人在Physicians' Health Study (PHS) cohort study中，研究4,494位腎功能正常的男性，長期追蹤了14年，發現偶爾或中劑量的使用acetaminophen (> 7,000顆 / 14年)並不會造成腎功能的下降[15-16]。

Acetaminophen與其它止痛藥(如：aspirin、NSAID、caffeine、codein)等合併使用是否會有腎毒性或比使用單一止痛藥更具腎毒性呢？極少數的實驗顯示當acetaminophen與aspirin長期合併使用則造成老鼠腎髓質及間質不可逆的傷害。流行病學的case control study結果並不一致，以目前現有證據還無法下結論[17]。

Acetaminophen在慢性腎衰竭患者之使用

Acetaminophen是在肝臟代謝經由腎臟排泄，腎衰竭患者使用acetaminophen時不須減量，當腎功能不好時血中glucuronide及sulfate conjugate濃度會上升，腎衰竭患者合併肝臟疾病時須小心使用避免肝毒性。由於目前的研究無法顯示acetaminophen會造成止痛藥腎病變或尿毒症，或者對其它腎病變產生惡化，加上不具腸胃道，血小板降低的副作用，1996年美國腎臟基金會建議對於慢性腎臟疾病的患者患有輕度到中度疼痛時acetaminophen是首選的nonnarcotic止痛藥[17]，時至今日結論仍是如此[1]。

結語

Acetaminophen以正常的劑量短期或長期單一藥物使用，對健康成人而言，以目前的證據尚無法證實會有腎毒性，acetaminophen中毒產生的急性腎病變不多見，大都是可逆性的急性腎小管

壞死，N-acetylcysteine可以保護肝臟卻無法預防腎病變。長期大量服用acetaminophen或者與其它止痛藥合併使用，目前仍缺乏有力的證據支持它會造成止痛藥腎病變或慢性腎衰竭的惡化，但長期服用止痛藥並不值得鼓勵。Acetaminophen對慢性腎衰竭的患者目前沒有證據會使腎功能進一步惡化，所以還是腎衰竭與透析患者的首選止痛藥。

參考文獻

1. Kurella M, Bennett WM, Chertow GM: Analgesia in patients with ESRD: A review of available evidence. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: 217-28.
2. Blakely P, McDonald BR: Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: A case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1995; **6**: 48-53.
3. Blantz RC: Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *Am J Kidney Dis* 1996; **28** (suppl 1): S3-6.
4. Gault MH, Barrett B: Analgesic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**: 351-60.
5. Eguia L, Materson BJ: Acetaminophen-related acute renal failure without fulminant liver failure. *Pharmacotherapy* 1997; **17**: 363-70.
6. Alkhuja S, Aboudan M, Menkel R: Acetaminophen toxicity induced non-oliguric acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 190.
7. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, et al: Use of albumin dialysis in the treatment of hepatic and renal dysfunction due to paracetamol intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **17**: 316-7.
8. Krikler Dm: Paracetamol and the kidney. *Br Med J* 1967; **2**: 615-6.
9. Segathothy M, Suleiman AB, Puvaneswary M: Paracetamol: A cause for analgesic nephropathy and end-stage renal disease. *Nephron* 1988; **50**: 50-4.
10. McCredie M, Stewart JH: Does paracetamol cause urolithial cancer or renal papillary necrosis? *Nephron* 1988; **49**: 296-300.
11. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al: Analgesic use and chronic renal disease. *N Eng J Med* 1989; **320**: 1238-43.
12. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ, et al: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med* 1994; **331**: 1675-9.
13. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al: Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Eng J Med* 2001; **345**: 1801-8.
14. McLaughlin JK, Lipiwoth L, Chow WH, et al: Analgesic use and chronic renal failure: A critical review of the epidemiologic literature. *Kidney Int* 1998; **54**: 679-86.
15. Rexord KM, Buring JE, Glynn RJ, et al: Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; **286**: 315-21.
16. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM et al: Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: 234-44.
17. Feinstein AR, Heinemann LAJ, Curhan GC, et al: Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: A review. *Kidney Int* 2000; **58**: 2259-64.
18. 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* 1996; **27**: 162-5.