

藥一屆

邱俊雄

臺北醫學院藥學士 (1960~1964)

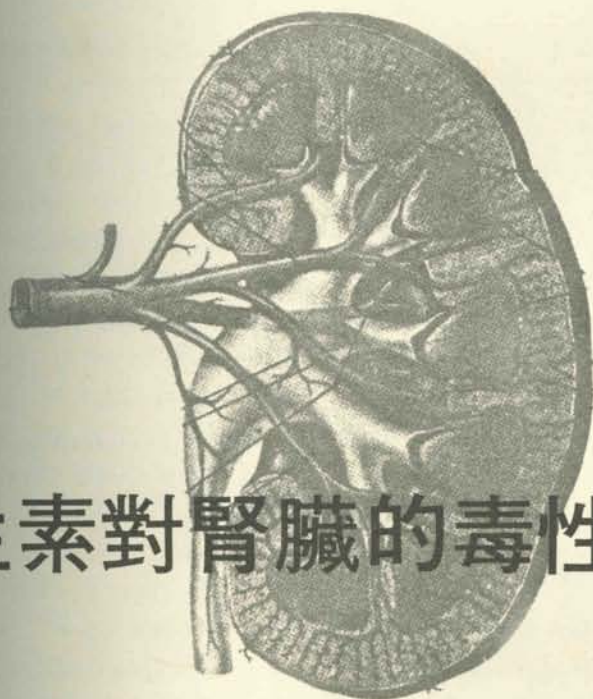
臺灣大學醫學院藥理研究所藥理學碩士 (1964~1966)

哥倫比亞大學醫學院藥理學博士 (1967~1972)

賓州大學醫學院研究員 (Postdoctoral Research Fellow) (1972~1974)

Schering 公司研究部資深科學研究員 (Senior Scientist) (1974~1977)

主任科學研究員 (Principal Scientist) (1977~目前)



抗生素對腎臟的毒性

緒言

不少的化學或生物品會造成腎臟在形態或機能方面的傷害。這些“腎毒”包括藥品、毒物及殺蟲劑。有些藥品在平常使用時就有引起腎中毒的可能；其他藥品則在劑量過多或用於病態中才會出毛病。有些藥物是經過體內代謝以後才轉變成對腎臟有毒。血液或體液中某些正常成份過高或過低時也會影響到腎臟，譬如血鈣過高 (Hypercalcemia)，尿酸過高 (Hyperuricemia) 及血鉀過低 (Hypokalemia) 等。

奇特的腎臟機能

比起其他器官，腎臟對於藥物特別敏感。其原因如下：1 腎臟只佔體重之 0.4%，但是 25% 之心輸出 (CARDIAC OUTPUT) 流到腎臟，所以其每公克組織的血流極大；2 由於血管多，每公克組織的小血管面積很大；3 代謝率高，所以氧氣消耗及葡萄糖合成很大，很多酵素作用很容易受損害，血流經過腎臟過濾後，水分及其他營養幾乎全被吸收回去。所以任何藥物如果同時被過濾及“分泌”，可以在腎小管內，特別是近側腎小管 (PROXIMAL TUBULE)，達到很高濃度，任何藥物若由腎小管吸收或分泌，一定經由腎小管上皮細胞內部 (Epithelial

cell)，有時候就此被絆在那裏，達到很高濃度，此外，腎臟具有對流系統 (Countercurrent flow system)，在腎臟髓質 (MEDULLA) 腎臟內層之細胞間液內，鹽份可被濃縮到血液的三到四倍，有些藥物也可能在同樣的情形達到很高濃度，因此，試驗新藥品有無腎毒性時，單單考慮血液濃度是不夠的。

抗生素與腎臟間的作用

當臨床確定病人的生命受到某種病原菌的威脅時，有效的抗生素立刻被使用。由於敗血症 (SEPTICEMIA) 所携之病原菌遍佈血中對循環系統的惡性作用，腎機能間接受到影響。在這種情況下，有時很難確定腎機能失常是由使用抗生素而引起的，病人的異常反應 (Idiosyncratic reactions)，低血壓及脫水也會損害腎機能，無論如何，許多抗生素已被完全確定直接對腎臟有毒性作用，許多抗生素主要是經由腎臟排出體外，一旦腎機能因抗生素的毒性或其他原因受到障害，會減少抗生素的排出，導致藥品在血中的積昇。如果劑量不做適當調整，抗生素可在血中達到很高濃度，這會進一步惡化腎機能，形成惡性循環的局面。

1 THE AMINOGLYCOSIDES 包括 GENTAMICIN, TO-

BRAMICIN, AMIKACIN, KANAMYCIN, NEOMYCIN 及鏈黴素 (STREPTOMYCIN) 均對腎臟有毒性，但 GENTAMICIN 等新藥對付嚴重的革蘭氏陰性 (GRAM NEGATIVE) 病原菌最為有效，服後 (注射) 大部份迅速在尿中排出，少量會被近側腎小管細胞 (PROXIMAL TUBULAR CELLS) 吸收，堆積在腎臟皮質 (RENAL CORTEX) 腎臟外層數週，但是否因此而損害腎機能，尚無定論。

2. AMPHOTERICIN B 是對嚴重的黴菌病 (FUNGAL DISEASES) 惟一有效的藥品，遺憾的是一旦達到有效的劑量，腎臟中毒幾乎不可避免，AMPHOTERICIN B 百分之九十以上與血蛋白結合，所以排泄很慢，此藥對腎臟的血管有收縮作用，許多病人的腎小體濾過率 (GLOMERULAR FILTRATION RATE, GFR) 因此降低，並帶有多度尿毒症 (AZOTEMIA)，CYLINDRURIA [尿中有圓壩 (CASTS)]，血尿及膿尿，鉀的排泄也增加 (Kaliuresis)，最常被報告的早期症狀是腎小管酸中毒 (RENAL TUBULAR ACIDOSIS, RTA)；遠側腎小管 (DISTAL TUBULE) 受損害，無法分泌氫離子到尿中，導致氫離子在血中的積昇。結果，雖然血液變酸，排出來的尿却是鹼性的。

3. POLYMYXIN B 及 COLISTIN 均由腎排泄，但是 POLYMYXIN B 的排泄很慢，COLISTIN 則快多了。對腎的毒性與劑量成正比。只有在其他抗生素無效時才被動用，因為許多革蘭氏陰性 (GRAM NEGATIVE) 病原菌對此藥無抗性。

4. 青黴素 (PENICILLINS) 青黴素及許多半合成之青黴素衍生物均由腎臟排出體外，九十%是經由近側腎小管 (PROXIMAL TUBULE) 分泌，所以在體內停留時間很短。在尿毒症時，腎機能大部份喪失，青黴素的排除則大體被肝臟代謝及膽汁排泄所代替。

因為青黴素鹽 (PENICILLIN SALT) 含有鈉或鉀離子，在大量使用的場合可能會造成患者的電解質異常 (ELECTROLYTE DISORDERS) 體液內鈉或鉀過多，會引起循環，神經及腸胃諸系統的偏差。另一方面，因為青黴素 (陰離子) 本身在遠側曲管 (DISTAL TUBULE) 不被吸收，會因此促進鉀 (陽離子) 的分泌與排泄，結局是血鉀過低 (HYPOKALEMIA)。

事實上青黴素是非常安全的藥，由它引起的腎中毒是有，但是例子很少，由於它的使用太廣泛，還是有提的必要，青黴素偶爾會引起急性局部腎小球發炎 (ACUTE FOCAL GLOMERULONEPHRITIS) 或血管發炎 (ANGIITIS)，驗尿時可見蛋白尿 (PROTEIN-

URIA)，膿尿，血尿及圓壩 (CASTS)。另外一種歸咎於青黴素 (特別是半合成青黴素如 METHICILLIN) 的腎損傷是急性間質性腎炎 (ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS) 這是一種腎炎，細胞間組織增加，血管變厚等。通常發生於長期大量使用青黴素的病患，開始的症狀是發燒，嗜伊紅性白血球增多 (EOSINOPHILIA) 及發疹，尿內有白血球，圓壩 (CASTS) 及蛋白質，但是最常見的是血尿，尿量減低或完全停止。總而言之，由青黴素引起的腎中毒似乎是對它過敏的結果。

5. CEPHALOSPORINS 類似青黴素的藥，主治尿道炎，除了對抗青黴素葡萄球菌 (PENICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCI) 有效外，也可用於對青黴素會有過敏反應的病人，大部份的藥在服後迅速在尿中排出。CEPHALORIDINE 小部份被分泌進入近側腎小管細胞 (PROXIMAL TUBULAR CELLS)，堆積甚久。高劑量治療或用於有腎疾病的患者，常常引起腎中毒。但是新藥如 CEPHALOTHIN, CEFAZOLIN, CEPHACETRILE 等毒性甚低或沒有。

6. 四環黴素 (THE TETRACYCLINES) 是廣效抗生素 (BROAD SPECTRUM ANTIBIOTICS) 大半由尿排出，部份則經由膽汁分泌後，由大便排出，有抑制蛋白質合成 (ANTI-ANABOLIC EFFECT) 間接導致尿毒症。雙甲基氯化四環黴素 (DIMETHYL CHLOR-TETRACYCLINE) 會引起腎原性尿崩症 (NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS)，腎臟對抗利尿激素 (Vasopressin) 失去反應，以致病人多尿。

7. VIOMYCIN 及 CAPREOMYCIN 主治肺病，由腎臟排泄，兩者均對腎臟有毒性，VIOMYCIN 會增加鈣及鉀的排泄，導致肌肉衰弱及抽筋。

結論

抗生素經常使用於病情危篤的患者，許多因素，諸如敗血症 (SEPTICEMIA)，脫水，低血壓，因病或年老而衰退的腎機能，或同時使用其他有腎毒的藥品等等，都會增加腎中毒 (NEPHROTOXICITY) 的可能性。所幸許多因抗生素引起的腎中毒都具可逆性，只有停藥，腎機能經常都會恢復。為求安全而有效的治療，必須充分瞭解腎臟排泄抗生素的方式及抗生素對腎臟的毒性作用。必須隨着病人腎機能的變化對劑量作適當調整。最可靠的是經常測定抗生素在血中的濃度。