



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

99 年 5 月第 63 期

本期專題

1. 肝硬化腹水併發自發細菌性腹膜炎案例介紹
2. 藥物安全資訊－美國 FDA 加註 propylthiouracil 黑框警語

肝硬化腹水併發自發細菌性腹膜炎案例介紹

撰稿：趙瑩藥師；校稿：樓亞洲科主任

壹、前言

腹水 (ascites) 是肝硬化 (liver cirrhosis) 最常見的併發症，通常腹水病患約有 20-50 % 在一年內可能轉變成難治性 (refractory) 腹水，而病患的兩年存活率約只有 50 %¹。腹水感染是肝硬化病人住院或死亡的主要原因之一，其中自發細菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 是腹水常併發的感染症，如未及早治療，死亡率可達 70-80%⁵，相對的若能及時診斷、治療，將對病人有較好的預後。而針對這兩種併發症，以下將以一名肝硬化併發嚴重腹水及自發細菌性腹膜炎病患為例，以 AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) 所提出的治療準則為基礎，討論病患從併發急性症狀送入加護病房，至控制穩定的治療過程。

貳、案例介紹

84 歲婦人，本身為非病毒型肝炎導致肝硬化病人，今年 1 月 22 日因肝硬化併發嚴重腹水腫脹導致呼吸衰竭、意識改變而被送入急診，在急診 GCS 分數 E₃M₄V₂ 呈現中度昏迷，理

學檢查呈現腹部腫脹、四肢水腫，生化檢驗值顯示腎功能不全 (BUN/SCr: 40/1.9)，胸腔 X 光結果顯示右側肋膜積水，並有血氧飽和度不足，因此轉入內科病房進一步處置。至 1 月 24 日出現心肺功能急速惡化，血壓、心跳急遽降低，動脈血液氣體分析結果如下：pH 7.1、PCO₂ 70.7、PO₂ 32.3、SaO₂ 43.5%，立即投予 epinephrine、atropine、NaHCO₃，並予以 CPR (Cardiopulmonary resuscitation) 急救 30 分鐘，至血壓、心跳漸恢復後，隨即插管轉入加護病房，進行腹膜穿刺引流出腹水 2,700 mL。腹水分析結果顯示多型核白血球 (polymorphonuclear leucocyte, PMN) 247 cells/mm³，腹水細菌培養結果為革蘭氏陰性桿菌 (*Enterobacter*)，經診斷為 SBP 合併右側肋膜積水、肝硬化腹水、呼吸衰竭、敗血性休克等。醫師針對腹水，以利尿劑加以治療，並持續以腹膜穿刺引流，配合 albumin 補充治療；針對 SBP，自 1 月 24 日投予 cefoxitime (Claforan[®]) 2g q8h 作經驗治療。腹水中 PMN 變化，從 1 月 26 日的 457 cells/mm³ 至 2 月 3 日已降到 250 cells/mm³ 以下，獲得控制後於 2 月 6 日停用 cefoxitime (共使用 14 天)。而由於病人呼吸衰竭加上腹水問題仍未改善，因此持續住院治療。相關用藥及生命徵象列於表一，腹水檢驗分析及生化檢驗值變化分別列於表二、三。

表一、病人用藥及相關生命徵象

Drug	Dosage	1/24	1/25	1/26	1/27	1/28	1/29	1/30	1/31~2/6
dopamine (Predopa [®] 3 mg/ml)	Inf. as order (單位 µg/kg/min)	17	5						
Taita No.5 (400 ml/bot)	IV 1 bot qd	✓	✓	✓					
Human albumin 20% (50 ml/bot)	IV 1 bot bid	✓1/23~1/25		✓1/26~1/28			✓1/29~1/31		✓2/2~2/3
cefotaxime (Claforan [®] 2 g/vial)	IV 1 vial q8h	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 1/31~2/6
furosemide (Nadis [®] 40 mg/tab)	PO 1 tab qd	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
spironolactone (25 mg/tab)	PO 1 tab tid			✓	✓	✓	✓	✓	✓ 1/31~2/6
Half saline 250 ml & KCl 40 mEq	IV 1 bot qd		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
10%Glucose 500 ml & KCl 20 mEq	IV 2 bot qd								✓ 1/31~2/3
metolazone (Mykrox [®] 0.5 mg/tab)	PO 1 tab qd							✓	✓ 1/31~2/3
ampicillin (Ampolin [®] 500 mg/vial)	IV 2 vial q6h							✓	✓ 1/31~2/3
lansoprazole (Takepron [®] 30 mg/tab)	PO 1 tab qd ac	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 1/31~2/3
mosapride (Mopride [®] 5 mg/tab)	PO 1 tab tid ac		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 1/31~2/3
piracetam(Noopol [®] 1.2g/tab)	PO 1 tab qd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 1/31~2/3
	Vital sign	1/24	1/25	1/26	1/27	1/28	1/29	1/30	1/31~2/6
	Input/output	-4089	-115	+101	+67	-1056	+110	+916	
	Blood pressure (mmHg)	90/48	98/52	129/60	100/48	119/53	99/50	105/52	
	Body temp.(°C)	36.8	37	36	36.4	37	37	36.5	
	Body weight (kg)		58.2					58.4	

表二、腹水分析

腹水分析項目	1/24	1/26	1/28	1/31	2/3
腹膜穿刺引流量 (ml/day)	2700	1600	2100	2000	2020
appearance	黃濁	黃濁	-	-	黃濁
culture	<i>G(-) Enterobacter</i>	-	-	-	-
PMN (cells/mm ³)	247	457.6	-	-	83.2
Glucose (mg/dL)	120	-	-	-	-
Protein (g/dL)	1.2	-	-	-	-
Albumin (g/dL)	< 0.1	-	-	-	-
SAAG*	> 1.1	-	-	-	-

*SAAG = serum albumin- ascites albumin, SAAG > 1.1 表示腹水為肝硬化引起。

表三、病人生化檢驗值

Lab data	1/24	1/25	1/28	1/30	2/2	2/6
WBC (4000~10000 cell/ μ l)	7950	-	7730	11440	12120	8490
serum albumin (3.5~5.0 mg/dL)	-	-	2.4	2.7	-	2.5
BUN/Cr (5-24/0.5-1.3mg/dL)	35/1.6	-	39/1.3	50/1.3	54/1.4	54.8/2.1
Na/K(135-148/3.5-5.3 mEq/l)	149/3.2	150/2.4	151/2.6	151/2.6	144/3.1	-
Bil _T /Bil _D (0.2-1.2/<0.4 mg/dL)	-	-	3.26/-	6.56/-	-	4.92/-
Alk-P/GGT (34-104/12-58 U/L)	180/261	-	-	-	-	-
AST/ALT(10-39/ 7-42 U/L)	50/18	-	32/22	-	-	-
NH ₃ (5-69 μ g/dL)	55	-	28	-	-	-
pH/ PCO ₂ / PO ₂ / SaO ₂ (%)	7.1/70.7/ 32.3/43.5	-	-	-	-	-

參、討論

(一)、肝硬化引發腹水

腹水形成機轉，目前認為是肝硬化造成門脈壓升高，導致全身動脈血管擴張，血流量降低，因此活化 renin-angiotensin aldosterone system (RAA system)，造成鈉水滯留，形成腹水。診斷腹水成因目前最可靠的方法是進行腹膜穿刺 (paracentesis) 抽吸出至少55 mL腹水，用血清及腹水間albumin差度，計算SAAG (serum-ascites albumin gradient) 來辨別腹水成因，若SAAG大於1.1 g/dL則幾乎可判定其腹水是由肝硬化或門脈高血壓所引起，本案例屬於此類；若小於1.1 g/dL則表示其腹水的形成與肝臟無關²。

(二)、肝硬化引發腹水治療

鈉離子滯留是形成腹水主因，所以限鈉對病人相當重要，根據 AASLD 所訂定治療準則，建議每日攝取鹽最大量為 2 g 或 88 mmol 鈉離子，但由於多數病患每天鈉離子排出量少，而目前建議只有鈉離子每日排出量大於 78 mmol 的病人才可單獨使用限鈉治療，所以多數病患仍需併用利尿劑。利尿劑方面，spironolactone 是治療腹水的首選，主要是作用在遠端腎小管阻斷 aldosterone receptor，直接減少鈉離子再吸收。然而單獨使用利尿效果不佳且易造成高血鉀，所以需與環利尿劑 (loop diuretics) 合併使用。AASLD 對於利尿劑的治療準則中建議，腹水病患每天服用 spironolactone 100 mg 及 furosemide 40 mg 做為起始治療，若病患症狀無法受到控制則再以 100 比 40 的比率增加劑量，以減少副作用產生；每日最大用量則定為 spironolactone 400 mg 及 furosemide 160 mg。其它被證實也可治療復水的利尿劑有 triamterene、metolazone 與 hydrochlorothiazide。利尿劑治療目標建議以每日體重流失 0.5 公斤為最大極限。一旦病人血鈉小於 120 mmol/L 或血清肌酸酐大於 2.0 mg/dL、或有肝性腦病變症狀時，應停止利尿劑使用，考慮其他形式治療²。

當病人不適合用利尿劑或病程發展至難治性腹水時，便須採行其他療法，大量腹膜穿刺引流 (large-volume paracentesis) 是目前認為最快速有效的治療，因此若病患腹水情況危急時，通常以此方法先排出腹水後再使用限鈉及利尿劑治療。腹腔排除大量體液後通常會造成血管內容積減少，造成低血鈉，影響腎功能，而臨床上可藉由膠體輸液補充來減低相關併發症出現，目前臨床上證實有效益的膠體輸液為 albumin，一般排除 1 公升腹水須補充 6-8 g 的 albumin³。

(三)、自發細菌性腹膜炎

自發細菌性腹膜炎 (SBP) 是指在沒有任何腹腔內或外科手術情況下，發生腹水細菌性感染，通常發生在肝硬化引起嚴重腹水病人。致病機轉主因病人免疫功能降低、腸黏膜滲透性增加、腸道內細菌過度生長，及網狀內皮系統吞噬細胞的活性降低，使腹水內發生細菌生長。最重要的診斷是作腹膜穿刺，依據腹水的分析，特別是白血球數目及細菌培養來判斷，當腹水內 PMN 數目 ≥ 250 cells/mm³，且細菌培養為陽性反應時，可確診為 SBP。若有明顯發燒、腹部壓痛等症狀，在排除其他原因後，即使腹水內 PMN 未達 250 cells/mm³，仍可視為 SBP。少數病人會伴有肋膜積水，一般而言以右側為主。而這種感染症常見的菌種為葛蘭氏陰性菌 (75%)，以 *E coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pneumococci* 感染為主。儘早開始抗生素的治療，可使治癒率提高達 80%^{2,4}。

(四)、自發細菌性腹膜炎治療

目前治療趨勢以第三代 cephalosporin 的 cefotaxime 為首選⁴。Cefotaxime 對大部分引起 SBP 的菌種具有良好的殺菌活性，其活性代謝 desacetyl-cefotaxime 對腹水有良好穿透力，與 cefotaxime 有協同效果。過去有研究指出，使用 cefotaxime 的 SBP 病人在停藥 2-3 天後，cefotaxime 及 desacetyl-cefotaxime 在腹水中濃度仍遠大於 MIC (The minimum inhibitory concentration) 及 MBC (The minimum bactericidal concentration)，表示即使停用後 cefotaxime 仍有一定的抑菌效果⁶；用法上，AASLD 建議為 2g q8h IV。療程方面，過去有研究指出，使用 5 天和 10 天的治療效果相當，因此一般建議療程為 5 天，以不超過兩週為原則。另外在預防 SBP 復發方面，

可口服quinolones (如norfloxacin)，或靜脈注射ceftriaxone，短期投予7-10天可減少SBP再發及死亡率^{2,5}，觀察本個案的使用劑量與療程皆與AASLD所建議相符合。

肆、結論

病人利尿劑使用方面，最初單獨以furosemide使用兩日，按AASLD指引，此用法並不適當。本個案1月25日即出現低血鉀，1月26日才加入spironolactone併用氯化鉀處置。1月30日furosemide改為thiazide類的metolazone，主要為避免低血鉀及腎前氮血症（prerenal azotemia）情況加重。由於病人血壓持續偏低，利尿劑劑量無法提高，腹水排出有限情形下，仍須以大量腹膜穿刺引流配合albumin補充來治療。

表二為腹水引流後進行的檢驗結果，其中1月24日PMN雖未達250 cells/mm³，但病人呈現嚴重休克，且腹水培養出革蘭氏陰性菌，因此當作SBP處置，以cefotaxime治療。療程至2月3日，PMN已控制在250 cells/mm³以下，感染症狀獲得控制。第三代cephalosporin對SBP治療效果很好，通常在開始治療2天內腹水就培養不出細菌，PMN數目也隨著降低。如PMN數目增加，須考慮重覆感染或次發性腹膜炎⁵。另外SBP是否需給予抗生素預防，依病人情況而定。較多證據認為有肝硬化合併腸胃道出血，或由SBP完全痊癒的病人，應短期投予預防性抗生素，至於其他肝硬化腹水病人是否需要投予，以及投予多久仍待更多研究來證實²。

伍、參考文獻

1. Yeung E, Wong FS. The management of cirrhotic ascites. *Medscape General Medicine*. 2002; 4(4):8.
2. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An Update. *Hepatology*. 2009; 49(6): 2087-2107.
3. Peltekian KM, Wong F, Liu PP, et al. Cardiovascular, renal and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in cirrhotic patients with diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:394-399.
4. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology*. 1985; 5:457-62.
5. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a intra-analysis. *Hepatology*. 1999; 29(6): 1655-61.
6. Dalmau D. Cefotaxime, desacetylcefotaxime, and bactericidal activity in spontaneous bacterial peritonitis. *JID*. 1999; 180: 1597-1602.

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、美國 FDA 加註 propylthiouracil 黑框警語

美國 FDA 分析 AERS (Adverse Event Reporting System) 後發現，32 位 (22 位成人、10 位兒童) 使用 propylthiouracil 之個案發生嚴重肝損傷的不良反應，且相較於 methimazole (MMI)，propylthiouracil (PTU) 致肝毒性的風險較高。該局指示醫師在開立本藥品時，需要注意以下幾點：¹

1. 基於 MMI 藥品有導致畸胎發生之風險，因此對於懷孕前 3 個月的病人，可以選擇 PTU 作為抗甲狀腺製劑。
2. 當醫師為病人處方 PTU 時，需先考量病人對另一甲狀腺機能亢進製劑 MMI 之耐受性，或是病人不適合使用放射活性碘劑、接受手術，才使用本藥品。
3. 密切注意使用 PTU 的病人是否有肝損傷情形，尤其是開始使用 6 個月內的病人。
4. FDA 並不建議 PTU 用於治療小孩之甲狀腺機能亢進疾病，除非其他治療藥品或治療方式都沒有比使用 PTU 治療更適合。
5. 告知病人若有疲勞、虛弱、腹痛、食慾下降、發癢、皮膚容易瘀血、眼睛或皮膚變黃等症狀，需儘快回診。
6. 如果發現已經有肝損傷情形發生，需停用 PTU 並評估其造成肝損傷的程度，以及提供支持治療。

本院之 propylthiouracil 品項為 Polupi[®]、Procil[®]，衛生署核可適應症為「甲狀腺機能亢進」。而衛生署在查全國藥物不良反應資料庫後發現，國內並無疑似使用該藥物導致小孩子肝臟方面的不良反應案例通報，但有致成人肝傷害之不良反應案例 (16 例)。因此為確保病患用藥安全，衛生署於 98 年 11 月 11 日發函要求藥商以粗體字加框方式，將肝傷害之不良反應刊載於 PTU 藥品仿單之起始，同時重新修訂該藥品說明書，提醒醫療人員注意將 PTU 藥品有導致嚴重肝傷害、肝炎、黃疸、顆粒性白血球減少症和皮膚疹等不良反應，而且特別提醒小兒族群使用 PTU 時，應特別注意可能對肝臟造成的毒性²。

貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Propylthiouracil. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm164162.htm>. Accessed April, 2010.
2. 我的 E 政府。新聞首頁。食品藥物管理局提醒：甲狀腺機能亢進治療藥物 propylthiouracil 引起肝臟之嚴重不良反應。 Available at <http://www.gov.tw/newscenter/pages/detail.aspx?page=4e100e64-a97f-4f24-a409-bea0c4b7ee1b.aspx>. Accessed April, 2010.