

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

藥物不良反應報告： 疑似 Linezolid 或 Metformin 引起之 乳酸中毒

胡嘉倩、蔡文珊

前言

Linezolid 為 oxazolidinone 類抗菌劑，可與細菌 50S 核糖小體上的 23S 核糖 RNA 結合，抑制功能性 70S 起始複合體形成，以治療嗜氧性革蘭氏陽性菌所引起之感染。其適應症包含：Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) 感染（包括併發菌血症）；由 *Staphylococcus aureus*（對 methicillin 具感受性或抗藥性）或 *Streptococcus pneumoniae*（對 penicillin 具感受性）引起之醫院感染的肺炎等。常見之副作用：腹瀉（8.2%）、頭痛（5.7%）、噁心（5.1%）、嘔吐（2%）、骨髓抑制、乳酸中毒等。

Metformin 為雙胍類（biguanide）降血糖藥物，可降低基礎及飯後血糖，用於非胰島素依賴型（或第二類型或成人型）糖尿病，飲食治療失效後之輔助用藥。常見副作用：腹瀉（53%）、嘔吐（25.5%）、維生素 B12 缺乏症（cobalamin deficiency）（7-17.4%）、脹氣（12%）、吸收不良綜合症（malabsorption syndrome）（9.9%）、消化不良（7%）、噁心（7%）、虛弱（9%）、頭痛（6%）、乳酸中毒等。

此篇藥物不良反應報告，主要探討 linezolid 與 metformin 發生乳酸中毒的機轉與危險因子，提供臨床參考。

案例報告

60 歲男性（163 cm/56.3 kg），過去病史有糖尿病、高血壓、高血脂、深部靜脈栓塞、冠狀動脈疾病、次發性腎上腺機能不全、甲狀腺機能低下症。長期用藥包含 aspirin、amlodipine、bisoprolol、cortisone、ezetimibe/simvastatin、insulin aspart、insulin glargine、metformin、tamsulosin、thyroxine-L。

過去半年因左膝壞死性筋膜炎反覆入院進行清創與藥物治療。前次住院過程因傷口陸續感染白色念珠菌（*Candida albicans*）、結核菌（*Mycobacterium tuberculosis complex*, MTBC）、克雷伯氏肺炎菌（*Klebsiella pneumoniae*）、表皮葡萄球菌（*Staphylococcus epidermidis*）感染，經使用過多種抗生素治療仍未見改善，後續進行左膝上截肢。截肢後，因傷口感染 VRE 而開始使用 linezolid 治療至情況穩定後出院。

出院後兩天因左膝壞死性筋膜炎惡化再次入院清創且延續使用 linezolid，然而在此次住院期間發生嚴重腹痛、低體溫、心悸過速，伴隨代謝性酸血症（pH: 7.17, HCO_3^- : 6.2 mmol/L）、乳酸（Lactate: 21.1 mmol/L）、澱粉酶（Amylase: 195 U/L）及解脂酶（Lipase: 923 U/L）上升。經給予 lactated ringer 輸液及 sodium bicarbonate 仍無法校正酸血症，且出現急性呼吸窘迫，因此轉入內科加護病房進行後續治療。

討論

該病人由於病程進展迅速且複雜，因此臨床上無法完全排除其他非藥物造成乳酸中毒的因子，包括：低血容（急性胰臟炎）、

敗血性休克 (SIRS criteria: 4; qSOFA criteria: 2; SOFA score: 3)、硫胺素缺乏 (thiamine deficiency) [1]。

根據 Naranjo scale 評估結果, linezolid 為 4 分 (表一); Metformin 為 3 分 (表二), 皆為可能。

乳酸中毒臨床症狀

乳酸中毒為住院病人最常見的代謝性酸中毒, 對重症族群而言, 有發生乳酸中毒的病人, 其死亡率遠高於未發生者。臨床常見的症狀包含: 肌肉無力或疼痛、痙攣、呼吸急促、心跳加速、心律不整、食慾下降、腹痛或腹瀉、嗜睡、意識改變、昏迷等[1]。

Linezolid 引起之乳酸中毒

美國 FDA 藥物安全通報系統 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 曾在 2020 年發布警訊, 提醒 Linezolid 相較於非 linezolid 造成乳酸中毒的通報勝算比 (Reporting odd ratio, ROR) 為 40.0 (95% 信賴區間 35.4-45.2, $P < 0.001$), 顯示 linezolid 有較高發生乳酸中毒的機率[2]。

根據文獻回顧, linezolid 引起之乳酸中毒發生率約 6.8-10%, 目前認為可能的機轉: 當抗生素作用於核糖體時, 同時影響粒腺體蛋白質的合成與電子傳遞鏈, 減少有氧呼吸的能量製造, 進而增加無氧呼吸, 導致醣解反應與乳酸合成增加[3]。

一篇針對 47 位發生 linezolid 乳酸中毒回顧性分析, 12 位病人死亡 (死亡率約 25.5%); Linezolid 使用平均天數為 64.1 天, 若具有其他危險因子, 則可能在 4 週內發生, 亦有使用更短天數即發生乳酸中毒之案例。此篇分析亦發現, 死亡率並不隨著使用天數增加而上升; 男性之發生率與死亡率皆高於女性; 年紀大於 60 歲與糖尿病病人之發生率亦有較高之趨勢, 但未達顯著差異; 此外, linezolid 主要經肝臟代謝為 aminoethoxy-acetic acid、hydroxyethyl glycine, 若肝功能

不全可能會造成其濃度累積至正常值的 4-6 倍, 而提高乳酸中毒發生率[4]。

Metformin 引起之乳酸中毒

美國 FDA Drug Safety Communication 於 2017 年提出警語:「Metformin 使用於腎功能不全的病人須特別注意乳酸中毒的副作用, 特別是腎絲球過濾率 (eGFR) 小於 30 mL/min/1.73 m² 的病人禁用 metformin。」

Metformin 引起之乳酸中毒發生率約每十萬人年發生 3-47 個案例, 目前認為可能的機轉為 metformin 抑制丙酮酸羧酶 (pyruvate carboxylase), 進而抑制肝臟糖質新生作用, 使得乳酸代謝產物增加; 此外 metformin 也會抑制粒腺體電子傳遞鏈, 導致菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH/ NAD⁺) 比值增加, 使得丙酮酸 (pyruvate) 無法進入三羧酸循環 (tricarboxylic acid cycle) 而造成乳酸堆積[3]。

一篇針對 559 位 metformin 引起之乳酸中毒的回顧性文獻提出, 病人乳酸中毒時之平均血中 metformin 濃度為 31 mg/L (範圍介於 1.5-105 mg/L), 遠高於 metformin 建議上限濃度 5 mg/L。腎功能不全是造成酸中毒的重要危險因子, 約有 60-82% 的病人未依腎功能調整劑量, 其中更有 24% 使用 metformin 的病人 eGFR 小於 30 mL/min/1.73 m²。此外, 年紀大於 65 歲、使用含碘顯影劑、心血管病史、肝功能不全、腸胃道不適 (例如: 脫水) 也可能增加乳酸中毒的發生率, 惟未達顯著差異[5]。

臨床評估

綜上所述, 本病例發生 linezolid 引起乳酸中毒的危險因子為男性、年齡大於 60 歲、長時間使用 (連續使用 48 天)、糖尿病史; 而 metformin 引起乳酸中毒的危險因子為心血管病史。由於發生不良反應事件的當下, 即將所有可疑藥品暫停使用, 因此無法完全排除兩者藥品之可能性。

雖然目前沒有因疑似 metformin 造成乳酸中毒停藥後再度使用之建議, 但在乳酸中

毒事件過後，病人回診內分泌科門診時再度使用 metformin 500 mg BID 並未再發生乳酸中毒，因此推測此個案為 linezolid 造成乳酸中毒之機率較 metformin 高。

結論

Linezolid 為後線抗生素藥品，乳酸中毒事件發生率約 6.8-10 %，死亡率約 25.5 %，若具危險因子之病人使用時，建議定期監測血中酸鹼值與乳酸數值，若出現酸血症或乳酸增高的情形應停藥或換藥。Metformin 為第二型糖尿病人者常用藥品，應依照腎功能調整劑量且禁止使用於 eGFR 小於 30 mL/min/1.73 m² 的病人，並提醒有危險因子的病人，若出現酸血症情形應盡速就醫。

參考資料

1. UpToDate. Approach to the adult with metabolic acidosis [Topic 2291 Version 41.0; cited 2022 May 24]
2. Dai *et al.* Linezolid and the risk of lactic acidosis: data mining and analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *J Clin Pharm Ther.*, 2020; 45 (6): 1422-26.
3. Kraut *et al.* Lactic acidosis. *N Engl J Med.*, 2014; 371 (24): 2309-19.
4. Mao *et al.* The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis: A case report and review. *Medicine (Baltimore).*, 2018; 97 (36): e12114.
5. Kuan *et al.* The association between metformin therapy and lactic acidosis. *Drug Saf.*, 2019; 42 (12): 1449-69.

表一、Naranjo scale 評估結果 (Linezolid)

1.此不良反應是否有研究報告確定？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	是 (+2)	否 (-1)	不知(0)
3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	是 (+2)	否 (-1)	不知(0)
5.有沒有其他原因（此藥以外）可以引起同樣之不良反應？	是 (-1)	否 (+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	是 (-1)	否 (+1)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的証據？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
≥9 分：確定；5-8 分：極可能；1-4 分：可能；≤0 分：存疑	總分: 4		

表二、Naranjo scale 評估結果 (Metformin)

1.此不良反應是否有研究報告確定？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	是 (+2)	否 (-1)	不知(0)
3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	是 (+2)	否 (-1)	不知(0)
5.有沒有其他原因（此藥以外）可以引起同樣之不良反應？	是 (-1)	否 (+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	是 (-1)	否 (+1)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的証據？	是 (+1)	否 (0)	不知(0)
≥9 分：確定；5-8 分：極可能；1-4 分：可能；≤0 分：存疑	總分: 3		