



Metformin引起乳酸血症（MALA）的探討：法規分析與臨床建議

郭文華^{1,3} 張家瑜¹ 郭清輝² 黃信彰^{1,4}



前言

Metformin（減糖敏、克糖美、庫魯化）是一般醫師最常開立口服抗糖尿病藥，也是目前美國糖尿病學會（American Diabetes Association）與歐洲糖尿病研究學會（European Association for the Study of Diabetes）治療糖尿病的首選藥物。雖然此藥有許多優點，但腎功能不良的使用者會因為不易控制其血中濃度而會引發致命性乳酸血症（metformin-associated lactic acidosis, MALA）之風險。這個副作用雖然罕見，但還是為這個藥物帶來使用上的疑慮。本文即是從藥物開發與法規管制的角度，分析近年MALA的相關研究，並據此作為臨床用藥的建議。

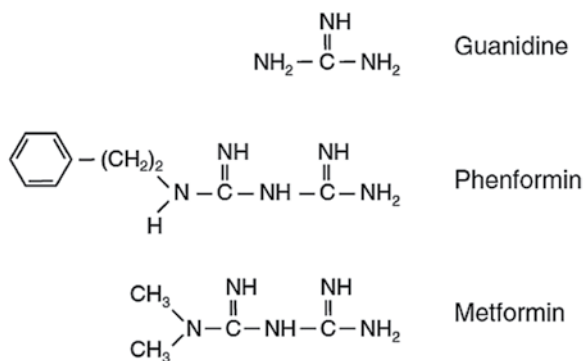
Metformin 的結構與作用機轉

Metformin為雙胍類（biguanides）化合物（結構式見圖一），顧名思義其主要

部分由兩個胍（guanidine）所構成。常見的雙胍類藥物有四種，分別是metformin, buformin, proguanil與phenformin。除了metformin目前廣泛用於糖尿病治療，buformin也在少數國家作為糖尿病用藥，proguanil則可以抑制瘧原蟲在紅血球內的生長。至於phenformin，因為它容易引起乳酸毒症，自1970年代末期起已不再使用。

Metformin的半衰期約1.5到3小時，不會與血漿蛋白質結合，也不經代謝

圖一 胍、metformin與phenformin的結構式



而以活性化合物的形式由腎臟排泄。目前對於metformin的作用機轉仍未完全明朗。已知機轉包括以下幾項：（1）直接刺激組織的肝糖分解（glycogenolysis）且增加葡萄糖自血中移走；（2）改善胰島素阻抗、減少肝臟糖質新生

1 台北榮民總醫院家庭醫學部

2 台北榮民總醫院內科部

3 國立陽明大學科技與社會研究所

4 國立陽明大學醫學院家庭醫學科

關鍵詞：metformin, metformin-associated lactic acidosis (MALA), guanides, regulatory science.

通訊作者：郭文華



(gluconeogenesis)；(3)促進肌肉及脂肪組織對葡萄糖的利用；(4)減少血漿升糖素 (glucagon) 之濃度。由於 metformin 不會刺激胰島素的分泌，所以單獨使用不會因為劑量的不適當而造成低血糖。此外，metformin 可以降低膽固醇、三酸甘油酯、LDL-C 及增加 HDL-C。有報告指出，使用 metformin 可能有減輕體重的效果。

臨床上 metformin 可以和磺醯尿素類 (sulfonylurea)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑 (alpha-glucosidase inhibitor)、胰島素增敏劑 (thiazolidinedione) 及胰島素合用。副作用除了 MALA 外，還有噁心、腹瀉和其他胃部病徵。部分患者會有虛弱無力或呼吸困難或口腔內有金屬味等症狀。

胍類藥物的研發與副作用問題

早在西元前1500年，古人便發現含 thiazolidinedione 成分的處方，顯示他們對糖尿病的認識，metformin 所屬的胍類藥物也是如此。從中世紀以來，人們便知道原產於中東的山羊豆 (*Galega officinalis*，圖二) 有降血糖的功用，但直到1918年，才從裡面分離出有效的胍類成分 isoamylene guanidine。當時，研究者一方面體認胍類化合物的效用，但也因為它本身的肝毒性太大，因此開發毒性較低的衍生物，比方說1926年由 Schering AG 公司所開發的 synthalin A 和 synthalin B。

1950年代末期，胍類化合物因為研發出前述的三種雙胍類藥物重新出發。其

圖二 山羊豆，其提取物中富含胍



資料來源：Witters 2001圖一

中，於1957年由美國維他命公司 (US Vitamin Company) 的 Ungar, Freedman 與 Seymour Shapiro 所研發的 phenformin 最廣為人知。雖然在臨床試驗時，它只發現有腸胃道副作用，但陸續有洗腎患者因服用此藥而產生乳酸血症的報導，而追加的臨床試驗也發現有不良反應或副作用。終於，FDA 根據內分泌與代謝諮詢委員會 (Endocrinology and Metabolism Advisory Committee) 的建議，在1978年命令 phenformin 下架。

不同於 phenformin 在美國的命運，buformin 與 metformin 有不同發展。由德國藥廠 Grünenthal 研發的



buformin，1960年代時在歐洲盛行一時。phenformin的撤出固然讓它的銷售受到影響，但依然有國家使用。這些國家認為buformin固然會有乳酸血症的副作用，但十分罕見，只要控制其血中濃度就可以。同樣的，由Jean Sterne等人所研發的metformin也沒有受到phenformin影響。它最早在英國銷售，之後打進歐陸市場，但美國因為phenformin的問題一直沒有引進。直到1995年，FDA才因其他國家長期使用的經驗，以加註警語的方式開放Bristol-Myers Squibb開發的庫魯化（glucophage）進口。

但是，許多研究者對metformin依然存有很多疑慮。如Bailey等的回顧指出，固然metformin的降血糖功效不遜於sulfonylurea，而且乳酸血症副作用遠比phenformin少，但還是要注意。他們建議的使用標準也成為之後評估使用metformin的重要指標（表一）。

MALA的文獻分析

由於metformin在美國沒有進行過大規模臨床試驗，因此之後的評估大多屬於市場後藥物監測（pharmacovigilance）與病例報告，而metformin可能導致MALA的說法也一直存在。

對此，1998年Misbin等回顧一百萬位最先使用metformin的美國人，發現其中有47個案例發生過MALA副作用，其中有21個致命。雖然如此，Misbin等也指出這些人中間有43人腎衰竭，或是有乳酸血症的危險因子（如鬱血性心臟衰竭）。此外，為了解除消費者的疑慮，Bristol-Myers Squibb公司支持Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention Versus Conventional Approach的上市後試驗，在2003年發表。該試驗追蹤7,227位使用metformin與1,505位使用其他常規療法的病人，結果兩組間並無有意義的安全性差異。同年Salpeter等人回顧所有過去一年所使用超過一個月metformin的臨床試驗，發現36,000人/年（patient-years）的metformin接觸中沒有發現任何乳酸血症的案例。這些結果加上先前研究

表一 使用metformin使用的排除標準

腎功能損害：男性血清酞酸大於1.5 mg/dL（或132 μ mol/L），女性血清肌酞酸大於1.4 mg/dL（或124 μ mol/L）。

可能導致缺氧或降低周邊灌注的心或肺功能不全。

有乳酸血症的病史。

會降低組織灌注的嚴重感染。

顯示肝功能指數不正常的肝病變（包含酒精性肝病變）。

足以造成急性肝中毒的酒精濫用與狂飲*。

使用靜脈內顯影劑**。

* 如果肝功能正常，中度飲酒不是使用metformin的禁忌

**目前還不清楚注射靜脈內顯影劑之後造成的乳酸血症，部分是因為既有的腎臟疾病與接受放射造影前減少攝取水分的緣故。

資料來源：Bailey and Day 2004 表四



metformin與其他藥物合併使用或用在兒童等的試驗，都沒有發現乳酸血症的案例，讓研究者不禁質疑MALA與metformin的關聯性。

在台灣MALA的案例不多。根據台北長庚醫院統計，於1998年9月至2001年5月該院共5名病患因MALA住院治療。其中3名病患是因服藥期間腎功能不全而引起；另2名則是由於自殺行為，藉由服用大量metformin而導致。阮綜合醫院統計從2007年1月到2011年12月在ICU住院的病人中，有17名因metformin而導致乳酸血症的病患。2002年台中榮總發表病例指出某位服用多年的metformin（1,000mg，一日兩次）的75歲女性突然出現全身無力、噁心嘔吐與視力喪失，至醫院時發現有乳酸血症及腎衰竭。回溯該病人病史，發現她在症狀出現前6天因血糖控制不佳而將metformin的劑量由1,000mg一日兩次改為一日三次，判斷是導致MALA的原因。經血液透析治療，該病人在三個月後康復出院。

對於MALA是否存在，台北榮總團隊在2005年1月至2009年9月針對台灣66位80歲以上使用metformin的第2型糖尿病患者，檢驗其血中lactate濃度，結果發現與一般正常人並無差異，間接說明MALA的發生率或許言過其實。

從上述回顧裡可以發現metformin使用者發生MALA的比率很低，而且缺乏評估基礎。一般來說，相關的病例報告（包括台灣）從未間斷，但大規模分析則對MALA有所保留。因此，Lipska,

Bailey, Inzucchi在2011年Diabetes Care的回顧裡指出MALA估計只有10萬分之3人年，但個案卻會因大量使用而增加。相對於此，FDA認知乳酸血症的副作用雖然很小，但目前仍不會修改其警語。

臨床上的對策

根據以上說明，我們知道metformin導致乳酸血症並無定論。MALA引起原因除了蓄意服用過量藥物外，就是未確認腎功能不全造成血中濃度過高。因此，若能及早發現這些問題並治療，則可避免MALA的發生。

就使用原則而言，因為MALA尚缺乏大規模臨床試驗，因此FDA對metformin的用藥指引依然是以血清肌酐酸為標準，男性大於1.5 mg/dL及女性大於1.4 mg/dL為使用metformin的禁忌症。英國國家健康暨臨床醫學研究院（National Institutes for Health and Clinical Excellence）雖然在2008年推出新版的第2型糖尿病治療指引，但是在2012年的追加建議中指出目前法規單位在使用metformin的腎功能評估上依然沒有定論。台灣方面，行政院衛生署在2009年要求所有含metformin成分藥品之仿單加註警語，指出血清肌酐酸男性大於1.5 mg/dL及女性大於1.4 mg/dL不可服用metformin成分藥品。雖然在警語裡指出大於80歲之老年患者，若原本沒有使用metformin治療，則不可開始使用。但事隔一年，該規定也放寬為「80歲以上老



年病人，不建議開始使用metformin治療」。

在血清肌酐酸標準外，統計上一般人每年eGFR會下降0.5 ml/min，而糖尿病患者下降速度會更快，甚至可達到1.9 ml/min。因此，若考慮到年紀對腎功能的影響，則用eGFR來判斷metformin的使用與否會比血清肌酐酸更為精準。對此，2010年英國國家健康暨臨床醫學研究院、澳洲糖尿病學會（Australian Diabetes Society）及加拿大糖尿病學會（Canadian Diabetes Association）共同發展以eGFR為標準對metformin的使用指引，整理如表二。

整體來說，防止MALA有兩大方向：（1）早期發現乳酸血症；（2）注意腎功能，避免讓metformin過量。首先，乳酸血症的主要特點是血清乳酸濃度大於45.0 mg/dL（5.0 mmol/L）、血液PH值小於7.35，及電解質不平衡合併陰離子

間隙過高，而早期的症狀有腹瀉、嘔吐、腹部疼痛及心跳加速等。若能於第一時間及時辨認，並及早施以血液透析治療，則可使病人的傷害減到最低。比方說，飲酒習慣的糖尿病患者應該在服用metformin後停止飲酒，而有酗酒習慣的患者，也不宜開立metformin。

對於腎功能變化而導致metformin過量方面，除了醫師開藥前務必先檢驗病人的腎功能，對於一些腎功能的可能波動的也要特別小心，例如先前有腎功能急遽惡化病史、合併其他器官衰竭、有蛋白尿者及有使用利尿劑等狀況。另一個會因為腎功能變化而讓metformin過量的狀況是藥物的交互作用。其中最常被報導的是顯影劑與減肥藥羅氏鮮（orlistat）。以顯影劑來說，metformin使用者接受放射性檢查在注射顯影劑前，務必先檢測血清肌酐酸，確認落在正常範圍內方能為之。否則無論腎功能正常與否，前一晚一律暫停投

表二 臨床上以eGFR為標準對使用metformin的建議

腎絲球過濾率eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	建議
≥ 60	無使用metformin的禁忌 宜每年監測腎功能
< 60且 ≥ 45	繼續使用metformin 需較頻繁地監測腎功能（每三個月到半年監測一次）
< 45且 ≥ 30	開立metformin時要特別注意 使用較低劑量的metformin（例如：減至正常劑量的一半） 每三個月監測腎功能 從未使用過metformin的病人，不建議開立
< 30	停止使用metformin

資料來源：改編自Lipska, Bailey, Inzucchi 2010表一



予metformin，同時放射性檢查也須延後48小時。若遇緊急情況無法順延時，也應在密切監控腎功能下補充水份，防範乳酸血症的發生。

結語

總體而言，胍類使用在控制糖尿病已經有長久歷史，而在雙胍類化合物中metformin相對來說是十分安全的藥物。雖然如此，因為metformin在開發過程與法規審核的問題，導致美國直到該藥上市近三十年後才被引進，而相關臨床試驗也有所不足。台灣的糖尿病治療指引跟隨主流，將metformin列為首選藥物，但目前僅有MALA病例報告，大規模使用分析尚未出現。這些都讓MALA成為醫師開立metformin時揮之不去的陰影。

對此，我們認為無須質疑MALA是否存在，避免將metformin用於可能有乳酸血症的病人（如心衰竭、低氧、敗血症等）、謹慎監測腎功能、注意可能的藥物交互作用，是臨床上可靠的治療策略。如能在問診時仔細與病人溝通，讓病人了解metformin的好處與可能的併發症，這樣不僅可讓病人對於較頻繁的監測腎功能有更高的順從性（compliance），也能讓病人對於乳酸血症的早期症狀有所警戒。

參考資料

1. Bailey CJ, Day C: Metformin: its botanical background. *Prac Diab Int* 2004; 21: 115-7.
2. Bailey CJ: Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755-72.
3. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC: Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002; 15:398-402.
4. Chu CK, Chang YT, Lee BJ, Hu SY, Hu WH, Yang DY: Metformin-associated lactic acidosis and acute renal failure in a type 2 diabetic patient. *J Chin Med Assoc* 2002; 66: 505-8.
5. Crofford OB: Metformin (editorial). *New Eng J Med* 1995; 333: 588-9.
6. Hsu CN, Chang CH, Lin JH, Tai YK: Outcome of metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetic patients. *J Intern Med Taiwan* 2012; 23: 360-6.
7. Lin YC, Lin LY, Wang HF, Lin HD: Fasting plasma lactate concentrations in ambulatory elderly patients with type 2 diabetes receiving metformin therapy: a retrospective cross-sectional study. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 617-22.
8. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE: Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2010; 34: 1431-7.
9. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA: Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Eng J Med* 1998; 338: 265-6.
10. Misbin RI: The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1791-3.
11. Stades AM, Heiken JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB: Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Int Med* 2004; 255: 179-87.
12. Williams RH, Palmer JP: Farewell to phenformin for treating diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1975; 83: 567-8.
13. Witters LA: The blooming of the French lilac. *J Clin Invest* 2001; 108: 1105-7.
14. Wood AJJ, Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *New Eng J Med* 1996; 334: 574-9.