

## 馬兜鈴酸腎毒性事件

之來龍去脈

文/中醫部 陳雅吟 醫師

去年 10 月到 11 月間，台北榮總毒物科吳姓醫師於醫學會發表「含馬兜鈴酸之中草藥引發腎衰竭及致癌性」之報告，經 媒體報導後，引發台灣中醫藥界一陣波瀾以及民眾惶恐，進而促使衛生署下令撤消部分中藥的使用執照。事過境遷直至今日，一般民眾可能還留下些許模糊印象，了解到中藥到底還是藥，不應一味認為「中藥無副作用」而不當的使用。但由於當時多數媒體報導過於片段、聳動，再加上中醫藥界又群起抗爭、反彈，一陣沸沸揚揚 之後，導致一般民眾普遍對中藥的使用產生害怕、疑慮的心情，但是還是無法了解這件事情的原委與全貌，因此，筆者希望在此能盡量忠實地呈現整件事件的始末，除了希望讓大家了解事實之外，並由其中獲得一些啟發與學習。

### 馬 兜鈴酸腎病變之發現

「馬兜鈴酸」是馬兜鈴屬植物 (*Aristolochia*) 的主要成份，本身具有抗癌、抗感染及增強吞噬細胞活性作用，在歐洲及南美曾經用於 治療腫瘤和感染性疾病。早在 1958 年，動物實驗已證實馬兜鈴酸可以直接損害腎小管上皮細胞，導致腎小管壞死及腎間質纖維化。在 1982 年，實驗已知馬兜鈴酸是一種很強的腎毒性物質，並且具 有致突變性和致癌作用。

但是在臨床上，於 1991 年起才開始受到注意，原因是一名比利時醫生，發現兩名婦女從布魯塞爾的某診所服用「減肥中草藥」後，發生快速進行 性腎間質纖維化，導致近乎末期腎衰竭的情形。這些婦女過去並沒有腎臟疾病，但她們的腎衰竭卻持續進行，很快就必須血液透析（洗腎）。於是 時當局展開 進一步的調查，又發現另外七名女性病例，他們年齡皆小於 50 歲，且都在同一家診所接受藥物減肥。這些患者的腎臟切片檢查發現有廣泛性的腎間質纖維化病變， 但無腎絲球病變，雖然停藥，但這些患者的腎功能仍持續快速惡化，這就是目前已知國際上最初始有關中草藥與腎 變相關的臨床報告，後續並引發全世界各地一連串的病例報導。

追溯布魯塞爾這間診所，在過去十五年就已開始給予民眾減肥處方，但過去並沒有發現藥物不良反應；直至 1990 年 5 月，醫師在原來的處方中加 入「粉防己」(*Stephania tetrandra*) 和「厚朴」(*Magnolia officinalis*) 兩種中藥後，才導致這起臨床事件。研究者推測，這些病例可能與中草藥有關，隨後遂有學者命名為「中草藥腎病變」(*Chinese herb nephropathy, CHN*)，並開始於學界流傳。進一步的植物成分分析後發現，在比利時流通的防己草藥 (*Fangji*)，大部分為「廣防 己」(*Aristolochia fangchi*)，含有馬兜鈴酸 (*Aristolochic Acid, AA*)，而不是原先處方的「粉防己」(*Stephaniae tetrandrae*)，推測這可能由於音譯錯誤，導致中藥出口商將 *fangji* 與 *fangchi* 混淆。

中草藥腎病變的病例除了比利時的報告以外，在法國、日本及英國也陸續被發現。原先國外常將此病稱為「中草藥腎病」，該命名顯然不妥，因為明 明已知這些病例與「馬兜鈴酸」有關，卻使用「中草藥」命名，這種過於廣泛、無特異性的命名，引起部分爭議，因此學者逐漸贊成將其稱為 馬兜鈴酸腎病 變」(*Aristolochic Acid nephropathy, AAN*)。

### 馬 兜鈴酸的可能致癌性

更值得注意的是，長期服用含馬兜鈴酸藥物可併發泌尿系統癌症。1994 年，首先有文獻報告三名中草藥腎病變患者，在接受腎移植時同時接受腎臟及輸尿管切除。他們的腎、輸尿管標本被發現有泌尿道上皮細胞不典型分化的情形，其中一人在接受腎移植後其殘餘的輸尿管很快就發生癌症。◆y 後亦有許多文獻報導，顯示有極高比例的中草藥腎病變伴隨有泌尿道上皮細胞不典型分化和惡性腫瘤。

Schmeiser 等學者，從中草藥腎病變患者的腎摘除樣本，發現馬兜鈴酸代謝物的 DNA 鉗合物 (adducts)，它代表了患者必定有馬兜鈴酸的暴露史，而且直指馬兜鈴酸可能的致突變性和致癌性。因此，臨床上就曾有人建議，對接受透析或腎臟移植之馬兜鈴酸腎病變病患者，施行預防性腎臟及輸尿管切除。1998 年也有學者提出類似的案例報告，有 39 名中草藥腎病變併末期腎衰竭的病患接受預防性的摘除腎臟輸尿管，其中 18 名病患有泌尿道上皮惡性腫瘤，19 名病患有輕度到中度的泌尿道上皮細胞不典型分化，僅有兩名病患有正常的泌尿道上皮。分析所有的樣本都發現含有馬兜鈴酸◆慣 NA 鉗合物，而且累積劑量是泌尿道上皮惡性腫瘤的重要危險因子。

### 近年來台灣醫界開始重視

台灣地區，在臨床期刊上有關中草藥所致的腎病病例報告並不多，在九〇年代首先是由榮總發表一例病例報告：一名 36 歲女性因服用中藥成方治療月經不調，七年之後出現腎衰竭及相對較為嚴重的貧血。經腎臟切片檢查後，病理發現有廣泛性的纖維化間質腎炎伴隨腎小管萎縮，腎絲球近乎◆喉藉 C 由於患者在此七年之內並未長期服用其它藥物，作者認為此病例應為中草藥腎病變。

而國泰醫院腎臟科楊垂勳醫師則曾報導，從 1995 年起至 2000 年，共蒐集了 12 名中草藥腎病變的病例。這些病患共同的特徵是發病前都曾服用為期不等、劑型不同的中草藥。經腎臟切片檢查後，病理也是發現有廣泛性的間質性纖維化、腎小管萎縮與少量的細胞浸潤，但腎絲球近乎完整，而且無免疫複合物沉積。這些病患的臨床表現為輕度的蛋白尿，尿液沉渣檢查無明顯變化，尿糖陽性反應，血壓正常或輕微升高，及與腎功能相對較為嚴重的貧血。大部分的病人都有快速進行性的腎衰竭，已有 7 個病人接受透析治療，其餘的病人仍保持進行性的腎衰竭；有一例出現膀胱癌。作者亦推論有可能是馬兜鈴酸或某種尚未確認的植物毒素所引發。

後來新光醫院也報導過 20 位服用中草藥導致腎衰竭病人，在服用中草藥之前，其中 10 人有正常範圍內尿素氮、肌酸酐。其中 5 個病人在接受腎臟切片檢查時已為末期腎衰竭，截至最後的追蹤，有 9 個病人接受透析治療，其餘的病人仍保持進行性的腎衰竭。雖然病人服用中草藥的目的和來源與比利時的減肥藥不同，但臨床表現與病理特徵卻極為類似，使得作者聯想到這些病患可能吃了相同的致病物，然而無法直接切確得知病患是否服用過相關的中草藥。雖然上述期刊論文發表，並未確認是馬兜鈴酸導致腎病，但隨著馬兜鈴酸腎病的受到重視，台灣地區在臨床醫學會議也陸續發表中草藥腎病的病例報告，如新光醫院張宗興醫師 (2001) 發表 20 例中草藥腎病，所有病例皆有不同程度之腎間質纖維化，其中一例在發展為末期腎病後，五年後發現膀胱癌，但這些病例皆沒有中藥檢驗來確認含有馬兜鈴酸。

2003 年新光醫院謝適仲醫師發表 29 例病例，其中 12 人接受腎切片，十人符合中草藥腎

病之病理表現；在 27 個中藥檢體中，23 個檢出馬兜鈴酸（陽性率 79%）。同年，台北榮總毒物科及泌尿科發表 3 例高度懷疑個案，11 個疑似個案，其中四人提供中藥檢體，3 個檢出馬兜鈴酸。

儘管有上述期刊論文或醫學會報告的發表，但都沒有直接證據一如在患者身上找出馬兜鈴酸鍵結物（AA-DNA），來確認是由馬兜鈴酸所導致腎病，但隨著國際上馬兜鈴酸腎病變病例的累積，臺灣地區對中藥使用的安全性也日益重視。

### 台灣對馬兜鈴酸腎病變之因應

除了近十年來，以比利時為首的「漢防己」引發病人腎病變之相關研究報導外；大陸地區於 1964 年即開始有馬兜鈴酸屬（如木通）的臨床病例報告，之後亦有零星報告但並未受到太大重視，而且中毒報告多為單方，或大劑量（超過法定劑量）所導致，直至比利時馬兜鈴酸事件發生，大陸的毒物病例報告才逐漸增加。例如於公元 2000~2002 年之間，在大陸北京地區傳出為數不少的中草藥引發腎臟損傷之病例通報，其中許多患者是服用了「龍膽瀉肝丸」。經追查發現，事件的引發主角是其中的「木通」，而木通亦有「川木通」與「關木通」之混用情形；其中「木通」是屬於馬兜鈴科植物，含有極高量之馬兜鈴酸成分，亦即是造成腎衰竭的元兇之一，而「川木通」則是毛茛科植物，不含馬兜鈴酸。大陸當局於是下令禁止「關木通」的使用；而比利時、英、法、美、加等國，也在馬兜鈴酸導致腎衰竭的相關性較為明確之後，禁止了含有馬兜鈴酸成分的藥物進口。

台灣地區則於民國九十年起，衛生署即要求各家中藥廠商於「廣防己、關木通、青木香、天仙藤、馬兜鈴」等藥品上，標示久服會引發腎臟衰竭之可能性的警告，以提醒民眾與中醫師；對各中醫師工會與中藥廠商，在更早之前就已加強宣導相關中藥材使用安全性問題，來避免混用或誤用。此次在大批媒體報導「馬兜鈴酸毒性」之後，龐大輿論壓力之下，衛生署遂將「廣防己、關木通、青木香、天仙藤、馬兜鈴」等藥物及相關處方，下令撤銷藥證並全面禁用。

其實，在台灣中草藥與相關腎病變的關係認定實際上要比國外更加複雜，因為台灣特有的吃藥文化，例如中草藥服用太過普遍、處方常常缺乏合格醫師指示等，往往使腎病變的元凶不易釐清。在台灣藥物引發的腎病變，推測至少有可能是馬兜鈴酸或某種尚未確認的植物毒素、生物毒素（儲蓄不當致發霉）、重金屬污染（偷加斤兩）、止痛藥（西藥或中藥的摻入）或甚至體質（服藥者眾，得病者少）等有關，綜合這些狀況，因此台灣中草藥導致相關腎病變的真正原因仍需要我們進一步研究。