

甲醇中毒

Methanol intoxication

簡介

1. 中毒的可能來源：

甲醇一般可能用於抗凍劑、家庭用品之添加溶劑、燃料氫電池、汽油添加或蛋白質、皮革、麻布、樹酯、蟲膠片、甲醛、苯二酸二甲基酯、氯化甲烷、染料、塗料等之合成或添加。另外甲醇也常加於工業用酒精或作為酒精燈燃料、公共設施之甲基燃料、天然氣除水劑等用途。甲醇也可能添於假酒之中。至於甲醇中毒一般最常見的原因，主要為誤用假酒，或是服用工業用酒精而引起的中毒。

2. 現有毒物或製劑：

甲醇常作為溶劑或許多其他工業上用途，如製作合成纖維、油布、鞋類、染料、爆炸物、抗凍劑、油漆、假漆、橡膠產品、甲醛、墨水等；甲醇亦可用作燃料，製作私酒，油漆除去劑及變性劑等等。有些市售酒精中也摻有甲醇，目前有些地方以甲醇代替乙醇加入汽油中。

藥理作用

甲醇在肝臟中因酒精去氫酵素的催化作用，經由甲醛變成蟻酸，但速度較慢，約為乙醇之五分之一。急性中毒乃是經由此二種代謝產物而非甲醇本身引起(甲醛毒性約為甲醇之 33 倍，蟻酸則約為其 6 倍)。乙醇可和甲醇競爭醇去氫酵素因而

使身體有足夠時間來排除未經變化的甲醇，同時阻止甲醇經代謝作用後產生甲醛及蟻酸。腎臟僅能排泄少量未經代謝的甲醇(3~5%)，肺亦僅能排泄少量未經變化的甲醇。甲醇和乙醇一樣，可分佈溶解在身體的水中，但不溶於脂肪，在眼液、腦脊髓液及胃分泌液中的濃度則較高。

1.藥物動力學：

甲醇本身為較乙醇略輕的中樞神經抑制劑，可經由呼吸道吸入、口服或皮膚而吸收。吸收入體內後，甲醇與乙醇一樣皆經由酒精脫氫酵素(alcohol dehydrogenase)代謝。其中甲醇代謝為甲醛(formaldehyde)，乙醇則代謝產生乙醛(acetaldehyde)。隨後兩者再經由乙醛脫氫酵素(acetaldehyde dehydrogenase)，代謝為甲酸(formic acid)及乙酸(acetic acid)；甲酸再經由葉酸相關之酵素(formyl-tetrahydrofolate synthetase)代謝產生10-formyl-tetrahydrofolate，最後再代謝為二氧化碳及水。甲醇的吸收最主要由腸胃道吸收。而在吸收後之代謝過程中，甲醛存在的時間極短，因此其毒性主要與甲酸有關，而甲醛代謝為甲酸之過程亦是代謝之決定步驟。至於甲醇之清除代謝，主要在肝臟進行；另有約3-5%由腎臟以原型排除，並有高至12%之甲醇可由肺臟排除。甲醇之代謝速度個體間差異極大。曾有個案報告，指出成人之代謝速度約為8.5mg/dl/hour；但另有一份幼兒中毒之個案報告，其代謝速度為0.88mg/dl/hour。至於主要有毒代謝物甲酸之半衰期，則約為20小時。

2.血中巔峰濃度：

雖然在中毒症狀出現前的潛伏期很長(約18~24小時)，但在誤服後30~60分鐘內，血中甲醇濃度即可達最高峰。

(1)排除：

甲醇代謝慢，誤服後七天體內仍存有相當大量的甲醇。

(2)半衰期：

約 8 小時，亦即乙醇氧化速率的九分之一。血液透析可將其半衰期由 8 小時減至 2.5 小時。

(3)蛋白結合：

甲醇本身不和蛋白質結合，但其代謝產物如甲醛，蟻酸則可和體內的可溶性及不溶性蛋白質緊密結合。

臨床作用

1. 甲醇中毒的臨床症狀變異很大。一般而言，中毒的症狀與就醫的時間有密切相關，但與血中甲醇濃度則並不一定有關。甲醇中毒的早期臨床症狀，主要由甲醇本身所造成。其症狀與乙醇中毒時類似，包括了心跳加速、腹痛、嘔吐、腹瀉、食慾不振、頭痛、暈眩、全身虛弱、步態不穩、深肌腱反射增強；嚴重者則可能神智昏亂、木僵或呼吸急促(極少見)。在上述症狀中以腸胃道症狀及神經系統的症狀最常見，但未產生腸胃症狀時，亦無法完全排除甲醇中毒的可能。
2. 較晚期的症狀，則主要歸因於甲酸的大量形成及有氧呼吸受抑制而導致的組織缺氧及乳酸血症，因此產生的時間多在 6-12 小時以後，甚至可能延遲至 18-24 小時，或 60 小時才有明顯的症狀。臨床的表現，可能包括呼吸急促、陰離子間隙(anion gap)增加、代謝性酸中毒、血中氨(ammonia)、澱粉酵素升高(hyperamylasemia)、胰臟炎、高血糖、滲透壓間隙(osmolal gap)增加、昏迷、抽搐、

心博變慢、左心衰竭、休克、白血球升高、橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)、低血鉀(可能產生 potassium formate)、低血鎂、急性腎衰竭(腎小管壞死)、血尿、肝功能略高(可致脂肪變性)、呼吸衰竭、視網膜傷害及視神經壞死等。

3. 甲醇對於眼睛方面的影響，為其中毒主要且特別的表現，甚具診斷的價值。甲醇造成視力損傷的主要機轉與甲酸的堆積，導致抑制視神經細胞的 cytochrome oxidase 有關。影響部位則主要位於視神經遠端(視束交叉 optic chiasm 之前)，介於篩骨篩板(lamina cribrosa)與眼球尖端(orbital apex)間的地帶，可產生去髓鞘(demyelination)的變化。症狀方面則包括了視力降低及模糊、視野縮小、眼前出現跳舞及閃光般的光點(dancing and flashing spots)、固定或放大的瞳孔、視盤(optic disc)充血及水腫、眼振、視網膜水腫及失明。
4. 甲醇(木精)是毒性很強的物質。在進入人體約經 18~24 小時的潛伏期後，急性中毒症狀即會出現。有些人症狀在接觸 48 分鐘即出現，也有在 72 小時後才出現者。急性甲醇中毒的症狀主要有三大類：
 - (1) 中樞神經之抑制。
 - (2) 嚴重的代謝性酸中毒。
 - (3) 視神經變化。

臨床狀況之毒性作用

1. 神經系統：

非特異性症狀有如醉酒一般，包括全身倦怠、頭痛、頭暈、暈眩、神經炎、肌肉無力。嚴重的甲醇中毒會導致深度昏

迷及全身痙攣，但這不就表示預後不佳。

其他症狀還有憂慮、健忘、困惑、急性發狂狀態、肌肉無力、腹部劇痛或壓痛、知覺改覺、嗜睡及精神恍惚等。全身肌腱反射也會增加。有時在恢復期的最初幾天會出現四肢感覺異常、刺痛等。雖然在死亡前會發燒，但一般急性中毒期間體溫都正常。

2.血液系統：

最重要的臨床現象之一，就是嚴重的代謝性酸中毒。主要是蟻酸、乳酸及其他有機酸滯留在體內之故。

血漿重碳酸根濃度很低，有時甚至降為零，尿液 PH 值也會下降至 5.0。甲醇在體內代謝後產生蟻酸毒性為甲醇本身之 6 倍，而甲醛則為 60 倍以上。急性中毒的病患血中澱粉酵素常會急劇上升，這可能是直接導因於急性胰臟組織壞死之故。

3.眼睛：

暫時的視覺障礙常包括視覺模糊，複視、色彩感覺異常，中心視野縮小、視力急速衰退等等。眼睛直接與甲醇接觸後，如能立即治療則僅產生輕微刺激感而已，不會留下後遺症。暫時性之眼睛症狀還有視乳頭周圍水腫，視神經盤充血，瞳乳對光反應減弱及中心盲點等。

永久性眼睛傷害則有視神經盤蒼白，視網膜小動脈減少或產生包膜，瞳孔對光反應變慢，視力減弱，中心盲點，視神經纖維來破壞。永久失明亦常發生。永久性眼睛傷害和代謝性酸中毒嚴重的程度及甲醇之中毒量有密切關係。畏光現象並不明顯。

4.胃腸道系統：

有厭食、噁心、嘔吐等。腹瀉現象並不明顯。事實上在恢

復期反而會產生嚴重或頑固性便秘(指腸阻塞而言)。

5.呼吸系統：

中毒早期會發生呼吸困難的現象。末期病人常常突然在一次深深地喘氣後產生角弓反張接著胸腔的活動固定在吸氣狀態，而停止呼氣，但心律仍可有力地跳動達數分鐘之久。

6.心臟血管系統：

中毒早期，雖然有時可以見到心跳加速，但一般病人脈搏速度皆正常。血壓則除非是末期病人，否則一般都還正常。垂死病人如出現嚴重之竇性心跳徐緩及脈壓變寬，則預後均不佳。

甲醇除了急性的中毒症狀外，也可能產生永久的神經性後遺症，其中包括了

(1)視神經病變及失明：

曾有報告指出甲酸大於 0.5g/l 時，較易導致眼睛之病變。另有報告指出眼睛產生長期損害的機率，與代謝性酸中毒嚴重度、服用甲醇的量及甲酸濃度成正相關。

(2)巴金森氏症(Parkinsonism)：

因甲醇中毒導致的兩側基底核(主要在 putamen)梗塞所致，約在中毒後 8 個月至 2 年左右產生。

(3)肢體多發性神經病變，可能與腦部損傷有關。至於產生神經性後遺症的機率，主要與血中酸鹼值及治療時間早晚有關。

致毒劑量

1.甲醇中毒量的範圍差異很大，服用絕對甲醇 4c.c.可導致失明，服用 40%的甲醇 15c.c.可以致死，不過有一位病人喝

下 500c.c.仍未致命。大多數甲醇中毒的病例，喝入總量都無法估計。成人服用甲醇 60c.c.以上後常可致死。10c.c.時會失明。長期飲酒者如同時喝下甲醇及乙醇(如私酒)，則其生存的機會比較高。人血液濃度如達 40mg%會致死，但每個人差異很大，因此在文獻報告中，有些死者，其血中濃度在喝下甲醇後 48、50 及 52 小時測定時分別為 19.4、27.7、27.5mg%等。

2. 至於產生毒性的甲醇血中濃度，亦有相當的變化。濃度大於 25mg/dl 時，通常被視為是會產生毒性症狀的濃度；至於濃度大於 50mg/dl 時，則可能導致較嚴重的症狀。在一份針對死亡病患的研究報告指出，死後 72-96 小時的血中濃度可高達 40mg/dl。

3. 實驗室檢查：

(1) 血中甲醇濃度要密切地測定。如超過 50mg%則一定要用血液透析及乙醇同時治療；如血濃度在 20~50mg%之間，只用乙醇治療；如濃度低於 20mg%但有嚴重之代謝性酸中毒或臨床需要時，可以血液透析和乙醇同時治療。即使血中濃度低，但是誤服時間已經很久而病人有代謝性酸中毒時，應當作血中濃度大於 50mg%來處理。在酸中毒的治療過程中，必須一系列地測定血漿重碳酸根濃度及溶液 PH 值。

(2) 對於甲醇中毒，在早期尚未有明顯症狀時，可以偵測血液中的甲醇濃度(可以用氣相層析法偵測)及乙醇濃度(是否合併使用乙醇)，以建立診斷。另外也可以測量血中的 osmolal gap(實測的 osmolality 減去估計的 osmolality)。一般每增加 1mosmo/kg H₂O 的差距，即代表增加約 2.6mg/dl 的甲醇；但須注意在異丙醇(isopropyl

alcohol)、乙二醇(ethylene glycol)、乙醇及丙酮(acetone)等物質存在時，也可能會導致血中osmolal gap增加，須小心鑑別診斷。

(3)至於較後期甲醇的症狀產生後(6-30 小時)，須作的實驗室檢查應包括下列諸項檢查：血中動脈氣體分析(代謝性酸中毒)、乳酸濃度(可能產生無氧呼吸)、鈉及氯等離子(陰離子間隙會增加)、血糖(可能高血糖)、澱粉酵素及脂肪酵素(澱粉酵素可能升高或產生胰臟炎)、白血球(可能升高)、滲透壓間隙(多半會升高)、腎功能(可能會急性腎衰竭)、肝功能(可能會升高)、CPK(可能會有橫紋肌溶解症)、尿液檢查(可能血尿)、心電圖(可能會有心律不整)、腦部電腦斷層或核磁共振等(可能會有基底核、大腦白質或小腦的梗塞及出血)。

4.臨床診斷：

對於甲醇中毒的診斷，早基因缺乏特殊症狀，診斷較難，主要仍須依賴病史並配合血中甲醇濃度的偵測。至於血中之滲透壓間隙差增加，雖然亦有助於診斷，但因還須考量其他可能的鑑別診斷，且正常的血清滲透度並無法排除甲醇中毒的可能性，因此並不能依此一單項檢查的結果，即斷定是否為甲醇中毒。至於較晚期的甲醇中毒病程，除了眼底特殊的變化與視力變差外，明顯的陰離子間隙增加的代謝性酸中毒，配合上飲酒或可能接觸甲醇的病史，常是達成迅速診斷的主要依據。曾有研究指出，pH 小於 7.33 及碳酸氫鹽離子小於 20mmol/l 時，可能可預測其血中甲醇濃度大於 45mg/dl。然而甲醇血中濃度的測量，依然是最終診斷的標準。

依臨床狀況進行之支持性治療

對於甲醇中毒的治療，包括了支持性的治療與解毒的治療。其中在支持性療法方面，包括了催吐、洗胃、活性碳灌注、補充水份、電解質、強迫利尿、改善代謝性酸中毒、維持呼吸道通暢(包括氣管插管)等。其中活性碳雖有部份報告指出在甲醇中毒可能有效；但一般多認為在甲醇中毒時，因其吸附醇類能力不佳，因此不須使用活性碳。至於強迫利尿，因甲醇原型由腎臟排除的比率甚低，因此並不具特別的療效。

1.基本療法：

先確定呼吸是否無礙？必要時須行人工輔助呼吸。再注意循環血液量是否足夠？生命現象是否穩定？此種支持性療法應為第一優先。

2.防止口服後的吸收：

(1)催吐：

除非病人已昏迷，全身痙攣或引吐反射消失，否則應立即催吐，如有上述禁忌情況，則應先放入氣管插管後再用粗口徑胃管洗胃。

(2)口服中毒：

a.立即測定血中甲醇濃度。

b.乙醇治療：

有症狀或血中甲醇濃度超過 20mg% 應立即以乙醇來治療，以阻止甲醇去氫酵素(Alcohol Dehydrogenase)代謝甲醇而產生蟻酸、甲醛等有毒物質。乙醇治療應持續 2~3 天或直到血中甲醇濃度低於 20mg% 及代謝性酸中毒消失為止。

c.成人投藥劑量>Loading Dose)：

靜脈注射 95%乙醇(0.6g/kg)，使病人血中濃度達到 100mg。如果注射含 95%之乙醇的 5%葡萄糖水 1mg/kg，約在 10~25 分鐘便可使血中濃度達到 100mg%。靜脈注射乙醇溶液有時可能導致靜脈血管炎。

d.成人維持劑量：

大多數病人必須每小時靜脈注射乙醇 109~125 mg/kg 才能維持血中濃度在 100mg%。長期喝酒的病人有時則須 154mg/kg/hr 才行，不過每個病人還是要每小時測定血漿甲醇濃度才能得到理想的治療劑量。概略的維持劑量可用下面公式求得：

$$0.16 \times \text{體重(公斤)} = \text{c.c.}(100\% \text{乙醇}) / \text{小時}$$

e.透析時的乙醇治療：

血液透析時，甲醇及乙醇都會由血液中透析出去。因此在透析治療時，除原有的維持劑量外，還得另追加 102~108mg/kg/hr，使其總劑量達 206~253 mg/kg/hr(對於酒精成癮患者，總劑量必須 256~282mg/kg/hr)。

f.口服乙醇治療：

為了避免產生靜脈炎或無絕對酒精可供注射時，則用口服治療。市售酒類皆可取用。口服劑量與靜脈注射相同，即投藥劑量為 0.6g/kg，用水或果汁稀釋到乙醇濃度為 30~50%，維持劑量為 109~154mg/kg/hr (可稀釋到 20~30%)當然在透析治療時要像前節所述法追加劑量。

g.使用活性炭之口服治療：

當使用活性炭後，口服乙醇之吸收則會減少，因而無

法達到所要求的血濃度，這些病人必須使用靜脈注射直到腸胃道內的活性碳安全排出為止。

h. 小兒劑量：

有關小孩所須劑量的資料目前仍很少，投藥及維持劑量可比照成人使用，但須慎重，同時每小時應測定血中乙醇含量直到能獲得並維持足夠而安全的血液濃度為止。

i. 酸中毒：

明顯的酸中毒在服用甲醇 18~48 小時才會產生。此時必須用重碳酸鈉予以矯治，並密切注意血液氣體分析的變化。對於嚴重的酸中毒病人，初期可用重碳酸鈉 0.5~1mEq/kg 矯治，如果同時合併有低血鉀症則預後不佳。

j. 血液透析：

如酸中毒嚴重，重碳酸鈉無法矯治或血中甲醇濃度超過 50mg% 時則應立即進行血液透析治療，不能延誤。

k. 腹膜透析：療效不如血液透析。

3. 眼睛接觸時：

(1) 甲醇可刺激眼睛。

(2) 眼睛接觸甲醇後，必須用大量清水至少沖洗 15 分鐘。

4. 除了乙醇外，另外還有一種對乙醇脫氫酵素抑制力更高的 4-methylpyrazole (4-MP)，可以更有效的抑制甲醇的代謝及產生毒性，不過目前主要僅在歐洲地區使用。其用法及用量為口服或注射 10-20mg/kg/day，使用 3-5 天，須注意此藥物愈早期使用效果愈好。

對於甲醇中毒的治療，雖然乙醇或 4-methyl pyrazole 皆有其重要性，但血液透析治療可以使甲醇的排除，由 8 個小

時降至兩個半小時，且移除甲酸的比率亦甚佳，因此實為治療甲醇中毒時最有效的利器。一般甲醇中毒時，血液透析的適應症包括血中濃度大於 50mg/dl、急性腎衰竭、明顯神經症狀或視神經症狀、嚴重代謝性酸血症等。血液透析的作法除了一般方法外，尚有報告建議使用攙有酒精合併含碳酸鹽的透析液，效果較使用一般的透析液來得好。至於血液透析在甲醇中毒的治療上，效果較使用腹膜透析(peritoneal dialysis)為佳。但在血液透析執行上有困難時，以碳酸鹽(bicarbonate)為透析液的腹膜透析術仍不失為一個好方法(特別是對嬰兒而言)。

非特異性療法

1.吐根糖漿催吐

YES

2.胃灌洗(lavage)

YES

3.活性炭(active charcoal)

YES

加強除去法

血液透析

YES

臨床病程(預後及慢性併發症)

甲醇中毒的預後主要與臨床症狀、代謝性酸中毒的程度、甲

酸濃度、治療的快慢較有關。一般在 10 小時內送醫者，其預後多半很好；反觀在 20 小時後才送醫治療者，預後多半不佳，常易導致死亡。至於甲酸濃度與代謝性酸中毒愈嚴重者，除了易致死外，也較容易導致嚴重的後遺症。甲酸濃度大於 0.5g/l 者，一般較易產生後遺症。

Reference :

1. Aufderheide TP, White SM, Brady WJ, et al: Inhalational and percutaneous methanol toxicity in two firefighters. *Ann Emerg Med* 1993; 22(12): 148-150
2. Frenia ML, Schauben JL: Methanol inhalation toxicity. *Ann Emerg Med* 1993; 22(12):151-155
3. Wang JY, Lin YF, Lin SH: Methanol intoxication with retinal injury by intravenous injection. *Ann Emerg Med* 1999; 34(2): 297-298
4. McMartin KE, Ambre JJ, Tephly TR: Methanol poisoning in human subjects: Role for formic acid accumulation in the metabolic acidosis. *Am J Med* 1980; 68:414-417
5. Tephly TR: The toxicity of methanol. *Life Sci* 1991; 48:1031-1041
6. Naser P: Optic nerve involvement in a case of methanol poisoning. *Brit J Ophthal* 1988; 72:778-781
7. Moral AR, Ayanoglu HO, Erhan E: Putamen necrosis after methanol intoxication. *Interns Care Med* 1997; 23:234-235
8. Shapiro L, Henderson M, Madi S, et al: Unusual case of methanol poisoning. *Lancet* 1993; 341:112-113

9. Palantnick W, Redman LW, Sitar DS, et al: Methanol half-life during ethanol administration: Implication for management of methanol poisoning. *Ann Emerg Med* 1995; 26:202-207
10. Haffner HT, Besserer K, Graw M, et al: Methanol elimination in non-alcoholics: Inter- and intraindividual variation. *Forensic Sci Int* 1997; 86:69-76