

K他命濫用之泌尿道病變與腎損傷

許文定¹ 姜至剛^{2,3}

¹ 新北市立聯合醫院 內科部腎臟科

² 臺大醫學院 毒理研究所

³ 臺大醫學院附設醫院 綜合診療部血液淨化科

摘要

K他命自1960年代發展出來後，在醫學上常用於動物與人類麻醉劑。因其容易產生解離式幻覺，近幾十年來，迅速地成為年輕藥物濫用者的偏愛。而K他命濫用者，會因K他命的副作用，導致膀胱功能異常，泌尿道病變與腎損傷，但實際的致病機轉並不清楚。病人經常以下泌尿道症狀表現，包含下腹痛、尿急、排尿困難、頻尿與明顯血尿。實驗室與影像醫學檢查，容易發現膀胱容量變小、膀胱壁增厚，腎水腫與腎損傷。停止K他命濫用是防止腎臟功能持續惡化與緩解泌尿道症狀的最佳治療。而多領域團隊的介入照護，對K他命濫用之泌尿道病變是重要的處理策略。

關鍵詞：K他命 (Ketamine)

下泌尿道症狀 (Lower urinary tract symptoms; LUTS)

急性腎損傷 (Acute kidney injury)

前言

隨著吸食K他命 (ketamine) 的人數增加，從2007年起¹，世界各國就開始陸續有K他命引起膀胱病變、雙側腎水腫與腎衰竭的病例報告，甚至需要腎臟替代療法治療 (renal replacement therapy; RRT)，而我國也在同一時期，發現同樣的狀況。病患常以下泌尿道症狀 (lower urinary tract symptoms; LUTS) 表現，並伴隨腹痛與血尿就醫。若持續吸食，膀胱萎縮，尿容量下降，尿液回流，易造成阻塞性腎病變，而可能發生急性腎損傷，時間一久，就成了慢性腎臟病。由於K他命濫用人數日增，患者多為年輕人，除了疾病帶給病人的痛苦外，整個國家會付出

相當大的成本與造成眾多的社會問題，醫師除了需瞭解濫用K他命所造成的泌尿道病變外，更須結合民間與政府的力量，加強宣導與防治，讓大眾能知道K他命的危害。

K他命簡介

K他命 (ketamine hydrochloride)，是一種N-甲基-D-天門冬氨酸受體拮抗劑 (N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist)，從1960年代成功發展後，在醫學上，因其效用快，作用時間短，故常用於動物與小兒麻醉。K他命在肝臟被代謝為norketamine，其生物活性約為原K他命百分之二十至三十，最後水解為hydroxynorketamine，經由尿液排出²。

K他命吸食者會產生與現實環境分離的幻覺，此身心脫離感之特性，讓此藥物又被稱為解離式麻醉劑(dissociative anesthetic)³。因為有上述的影響與效果，從1980年代起⁴，K他命成為歐美各國年輕人在夜店、舞廳，經常濫用的藥物，而吸食的主要方式，以鼻腔吸入為主⁵。這些非醫學上用法，常被稱為消遣性K他命使用(recreational ketamine use)或街頭K他命濫用(street ketamine abuse)。在台灣，我們一般把吸食K他命稱為「拉K」。根據一份統計資料，每年查獲K他命毒品的數量，由1998年的3件，到2003年2142件³，散播的速度驚人。根據我國於民國99年11月24日修正的「毒品危害防制條例」，K他命屬於第三級毒品，「無正當理由持有或施用第三級或第四級毒品者，處新臺幣一萬元以上五萬元以下罰鍰，並應限期令其接受四小時以上八小時以下之毒品危害講習」，但無強制戒除要求。因罰責不重，且取得容易，吸食K他命人數攀升，所造成危害的病患也逐年上揚。

K他命濫用之泌尿道病變

第一篇文獻由加拿大Shahani等人，在2007年報告有關九位病患因K他命濫用造成的泌尿道病變²，其後陸續有多篇文章，在期刊文獻上發表；雖描述類似的病例，但有不大的稱謂，像Ketamine abuse uropathy⁶、Ketamine-snorting associated cystitis⁵、Ketamine-associated ulcerative cystitis^{2,7}、Ketamine-induced uropathy⁸、Ketamine-induced vesicopathy¹、Ketamine-associated bladder dysfunction⁹等。病患以年輕人為主，有長期規則或間歇性吸食K他命的習慣，常以下泌尿道症狀表現，臨床上，若有因上述症狀而反覆就醫的患者，就需高度懷疑罹患此病。

流行病學統計

各國濫用K他命的狀況，以年輕人為主，在性別上並無差異¹。根據英國於2007年時的統計報告，約有0.8%的16歲至24歲族群，曾使用過K他命¹⁰。而澳洲的報告，使用K他命的盛行

率在20歲至29歲間最高¹¹。近期的報告指出，因K他命濫用而造成泌尿道症狀者，約20%至30%^{12,13,14}。其中一份英國的調查指出：1285名近一年中有使用K他命的群眾，有泌尿道症狀者共340名，佔26.6%¹²。至於要使用多久，劑量多少，才會產生膀胱功能變化，目前並無共識；台灣三軍總醫院蔡醫師等人曾報告11位病例，發現病患大概在使用一個月後就感覺有症狀，而一年後症狀就更為明顯⁹；Mak等人¹⁵針對香港66名平均年紀18歲的K他命吸食者進行分析，其報告結果顯示，如果每周接觸K他命至少3次或更多，而且時間長達兩年以上，就可能產生膀胱功能異常且造成令人困擾症狀。

臨床表現

病人常以明顯血尿、排尿困難、下腹痛、尿急、頻尿、夜尿或尿失禁等下泌尿道症狀表現為主，女性有時會有下體疼痛感，當有嚴重感染時，會有發燒與腰痛症狀。

臨床檢驗發現

在K他命濫用者的尿液中，可檢出高濃度的ketamine與其活性代謝物norketamine¹⁶。一般患者，尿液檢查分析常有膿尿與血尿，少部分病人會有蛋白尿。尿液培養多為陰性反應，所以常以無菌性膿尿(sterile pyuria)表現。肌酸酐(creatinine)會因有急性腎損傷或慢性腎臟病而升高。有些人血紅素會降低，若白血球數升高或減少，應考慮感染的可能性，而嗜酸性白血球(eosinophil)比例並無增加。有病例報告，肝功能檢查可能異常，血清轉氨酶(AST, ALT)會上升^{6,17}。一般自體免疫檢查，包含補體、免疫球蛋白與部分抗體，大都是正常。

影像放射尿動力學檢查報告

超音波下，較嚴重的病患會有雙側腎水腫、輸尿管擴張、膀胱壁增厚與腎乳突壞死(renal papillary necrosis)^{1,18}，有些病例報告，總膽管(common biliary tract)會稍微擴大⁶。靜脈腎盂攝影顯示：不規則膀胱壁合併假性憩室、輸尿管膀胱交接處狹窄、雙側腎水腫、輸尿管擴

張⁷與萎縮性膀胱¹。尿動力學檢查有膀胱容量縮小和逼尿肌過動(detrusor overactivity)。電腦斷層同樣可以看出雙側腎水腫、輸尿管擴張、膀胱壁增厚與腎乳突壞死，甚至可看出膀胱周圍發炎與近膀胱處輸尿管狹窄⁸。

膀胱鏡與病理學發現

膀胱鏡檢是很重要的初步檢查，排除可能血尿的其他原因，如膀胱癌等；但有些症狀較嚴重的患者，常無法忍受膀胱鏡檢查，甚至拒絕放置導尿管。廣泛性或多處性的膀胱內膜泛紅、發炎、潰瘍與出血斑是膀胱鏡檢常見的變化。尿液細胞學檢查為陰性反應。膀胱切片病理學報告，有潰瘍、發炎與纖維化發現，與間質性膀胱炎的表現相同¹⁸，有趣的是浸潤的白血球常以嗜酸性白血球為主²，與嗜酸性細胞膀胱炎(eosinophilic cystitis)相同，但臨床上，周邊血液檢查並無嗜酸性白血球過多現象，這是可以與嗜酸性細胞膀胱炎做區分的地方¹。

致病機轉

確實致病機轉到現在為止並不清楚，但目前有幾種假說。第一種為直接毒性效果：其尿中ketamine與norketamine對膀胱與輸尿管的黏膜直接造成刺激^{2,4}。第二種為微小血管侵入效果：也是由尿中ketamine與其代謝物進入膀胱微小血管中造成組織缺血與纖維化^{1,4}，甚至有些人認為，可透過微小血管進入腎臟，造成腎乳突壞死¹⁸。第三種為間接性影響神經與神經傳導：推測ketamine間接藉由病生理改變，影響神經肌肉活性與減少神經纖維¹⁹。第四種為自體免疫反應假設，類似間質性膀胱炎成因^{4,14}。

診斷

病人有明顯的下泌尿道症狀和K他命吸食習慣，且查無其他致病原因，就應該考慮是K他命濫用之泌尿道病變¹。

治療

停止K他命濫用是緩解臨床症狀與防止腎臟持續惡化最好的治療^{1,20}。如果只是早期

功能異常，在完全停止使用1年後，有機會恢復正常^{7,15}。抗生素與類固醇投予是無效的²。口服Pentosan Polysulfate (Elmiron®)與膀胱內注入玻尿酸(Intravesical instillation of Hyaluronic acid)治療，修補膀胱內膜，兩者都有助於緩解疼痛與不適感，其理論根據為膀胱醣胺聚多醣(glycosaminoglycans)的流失與受損，造成表皮細胞不透性受到影響¹，使細菌與有毒物質容易穿透此層，刺激膀胱壁造成疼痛感。當阻塞性問題而造成腎臟功能受到影響時，泌尿外科介入治療是需要的，包含膀胱以水擴張術(Cystoscopic hydrodilatation)，雙J輸尿管導管(Double J ureteral catheter)，經皮腎造口術(Percutaneous nephrostomy)等，甚至有無法忍受或難處理的症狀時，可考慮膀胱擴張成型術(Augmentation Cystoplasty)¹⁷。如果腎功能一直惡化下去，透析療法就可能無法避免。

預後

由於致病機轉不明，目前對於何種的症狀表現後，會造成不可逆的反應，並不是很清楚¹。但可以肯定的是不間斷吸食K他命，將造成更嚴重的症狀，並持續腎功能惡化。

結語

吸食K他命已被證實會造成泌尿道病變與腎損傷，其疾病特色整理如表一。患者一開始以下泌尿道症狀為主，之後發生萎縮性膀胱合併尿容量減少與雙側腎水腫，甚至進展成末期腎病變。其致病機轉，目前並不清楚，而暴露於K他命多少時間與劑量，會造成此傷害也無定論。停止K他命濫用是目前公認最好的治療方式。治療此病是需要多科醫師與跨領域專家來幫忙，包含泌尿外科、腎臟內科與精神科醫師，也需要心理師與社工師協助。年輕人因一時的好奇，而欲罷不能，不僅造成個人的痛苦，也成了整個社會的負擔。台灣目前在這方面的問題是嚴重的，我們需要以嚴肅的心情看待此事，結合政府與民間的力量，加強宣導，鼓勵正當休閒活動，來降低青少年濫用吸食K他命。

表一：K他命之腎泌尿損傷臨床特色

| 臨床表現 | 特色 |
|--------|--|
| 接觸史 | 長期吸食K他命 |
| 常見症狀 | 排尿困難、下腹疼痛、尿急、頻尿、明顯血尿 |
| 實驗室檢驗 | |
| 尿液 | 膿尿(無菌性為主)、血尿 |
| 血液 | 貧血、腎功能異常 |
| 影像放射報告 | |
| 超音波 | 腎水腫、輸尿管擴張、膀胱壁增厚 |
| 靜脈腎盂攝影 | 不規則膀胱壁合併假性憩室、腎水腫、輸尿管擴張、萎縮性膀胱 |
| 電腦斷層 | 腎水腫、輸尿管擴張、腎乳突壞死、膀胱壁增厚、膀胱周圍發炎 |
| 尿動力檢查 | 膀胱容量縮小、逼尿肌過動 |
| 膀胱鏡發現 | 膀胱內膜泛紅、發炎、潰瘍、出血斑 |
| 病理學報告 | 潰瘍、發炎、纖維化、常與間質性膀胱炎表現相同 |
| 致病機轉 | 目前不清楚 |
| 治療 | 停止K他命濫用、口服Pentosan Polysulfate與膀胱內注入玻尿酸治療，可緩解泌尿道症狀、外科介入泌尿道阻塞治療 |

參考文獻

- Middela S, Pearce I. Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 27-30.
- Shahani R, Streutker C, Diskson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology* 2007; 69: 810-2.
- 莊淑棻、吳守謙、蔡文瑛、李志恆、劉瑞厚，等。臺灣地區查獲之MDMA和Ketamine毒品分析。 *台灣衛誌* 2005; 24: 264-73.
- Wei TB, Yang JR, Yin Z, Guo Q, Liang BL, Zhou KQ. Genitourinary toxicity of ketamine. *Hong Kong Med J* 2013; 19: 341-8.
- Chen CH, Lee MH, Chen YC, Lin MF. Ketamine-snorting associated cystitis. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 787-91.
- Venyo A, Benatar B. Severe lower urinary tract symptoms associated with bilateral hydronephrosis and renal impairment: A case report of ketamine abuse uropathy with a review of the literature. *WebmedCentral Urology* 2012; 3: WMC002969.
- Chiew YW, Yang CS. Disabling frequent urination in a young adult. *Kidney Int* 2009; 76: 123-4.
- Huang LK, Wang HJ, Shen SH, Lin TL, Chang CY. Evaluation of the extent of ketamine-induced uropathy: the role of CT urography. *Postgrad Med J* 2014; 90: 185-90.
- Tsai TH, Cha TL, Lin CM, et al. Ketamine-associated bladder dysfunction. *Int J Urol* 2009; 16: 826-9.
- McCambridge J, Winstock A, Hunt N, Mitcheson L. 5-Year trends in use of hallucinogens and other adjunct drugs among UK dance drug users. *Eur Addict Res* 2007; 13: 57-64.
- Degenhardt L, Dunn M. The epidemiology of GHB and ketamine use in an Australian household survey. *Int J Drug Policy* 2008; 19: 311-6.
- Winstock AR, Mitcheson L, Gillatt DA, Cottrell AM. The prevalence and natural history of urinary symptoms among recreational ketamine users. *BJU Int* 2012; 110: 1762-6.
- Muetzelfeldt L, Kamboj SK, Rees H, Taylor J, Morgan CJ, Curran HV. Journey through the K-hole: phenomenological aspects of ketamine use. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95: 219-29.
- Chu PS, Ma WK, Wong SC, et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int* 2008; 102: 1616-22.
- Mak SK, Chan MT, Bower WF, et al. Lower urinary tract changes in young adults using ketamine. *J Urol* 2011; 186: 610-4.
- Moore KA, Sklerov J, Levine B, et al. Urine concentrations of ketamine and norketamine following illegal consumption. *J Anal Toxicol* 2001; 25: 583-8.
- Venyo A, Benatar B. A Review of the Literature on Ketamine-Abuse-Uropathy. *WebmedCentral Urology* 2012; 3: WMC003048.
- Chu PS, Ma WK, Wong SC, et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int* 2008; 102: 1616-22.
- Yeung LY, Rudd JA, Lam WP, Mak YT, Yew DT. Mice are prone to kidney pathology after prolonged ketamine addiction. *Toxicol Lett* 2009; 191: 275-8.
- Nomiya A, Hiroaki Nishimatsu H, Homma Y. Interstitial cystitis symptoms associated with ketamine abuse: The first Japanese case. *Int J Urol* 2011; 18: 735.

Ketamine Abuse-Induced Uropathy and Kidney Injury

Wen-Ding Hsu¹, and Chih-Kang Chiang^{2,3}

¹Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, New Taipei City Hospital, New Taipei City, Taiwan;

²Graduate Institute of Toxicology, National Taiwan University, College of Medicine;

³Department of Integrated Diagnostics and Therapeutics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Ketamine has been applied for anesthetics both in veterinary and human medicine since 1960s. Because Ketamine can easily lead to dissociative illusion, it quickly becomes the commonly preference among young drug abusers in recent decades. Ketamine abusers frequently encounter bladder dysfunction, uropathy and kidney injury, which derived from the adverse effects of Ketamine with unknown mechanisms. The patients usually present lower urinary tract symptoms, including lower abdominal pain, urgency, dysuria, frequency and frank hematuria. Small bladder capacity, bladder wall thickening, hydronephrosis and renal tubulointerstitial injury are obviously detected by image, laboratory and pathological studies. Cessation of Ketamine abuse is the best way to prevent the progressive deterioration of renal function and treat the intractable urinary symptoms. Multi-disciplinary team approach is an important strategy to manage the Ketamine abuse-induced uropathy. (J Intern Med Taiwan 2015; 26: 30-34)