

病例探討

# 腎臟移植免疫抑制劑 之治療綜述與案例討論

張惠淇<sup>1,\*</sup> 尹文耀<sup>2</sup>

<sup>1</sup>佛教大林慈濟醫院藥劑科藥師

<sup>2</sup>佛教大林慈濟醫院外科部主任

## 摘要

腎臟移植為末期腎臟疾病病患主要的治療方式之一，而排斥與感染則是此類病人最常面臨的問題。接受器官移植病人均須長期接受抗排斥藥物的治療。免疫抑制藥物若使用過度，便會增加感染、罹患惡性腫瘤的機會，同時副作用如腎毒性、高血壓和高血脂也隨之增加；反之，若免疫抑制藥物不足，排斥現象就會產生。免疫抑制劑包括高劑量的單株或多株抗體、azathioprine、mycophenolate mofetil、高劑量類固醇、cyclosporine及tacrolimus等。目前臨床上同時併用多種免疫抑制劑是較理想的治療方法，主要是因為藉由藥物之間的不同作用機轉，可降低每一種藥物的使用量，達到治療效果較好且副作用較少的結果。本文報告一例腎臟移植患者，於移植完成後給予免疫抑制劑，治療期間發生不良反應，之後陸續作藥物種類及劑量之調整，最後仍因ATN合併肺水腫、肺炎、敗血症、敗血性休克及多重器官衰竭，病情持續惡化，終宣告不治。

**關鍵字：**腎臟移植 (renal transplantation)、急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis)、cyclosporin、tacrolimus、azathioprine、mycophenolate mofetil

## 前言

末期腎臟疾病 (end-stage renal disease, ESRD) 病患每年平均增加50,000人以上，至1996年為止已達到300,000人之多。其主要的治療方針為血液透析 (hemodialysis, HD)、腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD)，和/或腎臟移植 (renal transplantation)。對於慢性腎衰竭的病人而言，在臨床結果、經濟效益或生活品質上，腎臟移植相較於透析有較多優點，但對於患有不穩定心臟疾病、最近被診斷出有

惡性腫瘤或沒有適合捐贈者的病患，仍以HD和持續性活動型腹模透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) 作為選擇。<sup>1</sup>

成功的器官移植後，最常見的兩大問題為排斥與感染。目前腎臟移植1年存活率可達到80%~90%，主要是因為急性排斥有較好的預防和治療，但長期的移植存活率仍然是個問題，因慢性排斥是造成腎功能喪失的主要原因。<sup>2</sup>

腎臟移植除了同卵雙生的移植外，接受器官移植的病人都須長期接受抗排斥藥物的治療。臨床上若使用了過度的免疫抑制藥物，便會增加感染、罹患惡性腫瘤的機會，

\* 通訊作者：張惠淇

通訊住址：台中市西區三民路一段36號9F-13

電話：04-2229-4411-2126

同時免疫抑制劑的副作用，像腎毒性、高血壓和高血脂也隨之增加。<sup>2</sup>反之，若免疫抑制藥物不足，排斥現象就會產生。

排斥反應是受者體內對移植腎抗原的出現而發生的一系列細胞和體液的免疫反應。這兩種免疫反應出現的時間及程度不同，移植腎組織病理型態學的變化也各有所異。體液免疫反應表現以小血管病變為主，細胞免疫反應表現為腎間質內有免疫活性細胞浸潤和肺水腫等。移植腎後的排斥反應可分為四種，分別是超急性排斥 (hyperacute rejection)、加速型排斥 (accelerated rejection)、急性排斥 (acute rejection) 和慢性排斥 (chronic rejection)。超急性排斥是發生在體內已經擁有對抗移植腎之細胞毒性抗體 (cytotoxic antibody)，這種排斥出現在移植後數分鐘至數小時內，由於極為劇烈迅速，目前無適當的治療方法，避免之道首重移植前的篩檢。加速型排斥發生於受贈者曾經接觸

過與捐贈者相同的抗原，但是沒有現成的細胞毒性抗體，一但移植後，T細胞迅速受到活化並導致一連串免疫反應，在數日內攻擊移植腎。急性排斥則是受贈者首次接觸到抗原後所產生的反應，一般常見於數日或數週內發生。至於慢性排斥，其機轉包括免疫及非免疫因素，常發生於數月至數年後。

移植腎暫時喪失功能或移植腎功能延遲 (delayed graft function, DGF) 會出現術後無尿的情形，DGF的定義為手術後需要透析或Scr > 4 mg/dl或腎功能為移植前的30%，最主要造成的原因為急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis, ATN)。當腎臟捐贈者為心臟經過急救、老年人、低血壓或使用血管昇壓素時，發生ATN的情形增加。由於Scr (serum creatinine) 上升也會在急性排斥、ATN、和/或cyclosporin (CSA) 或tacrolimus (FK-506) 腎毒性時出現，所以必須做鑑別診斷才能確定。<sup>1</sup>

表1 免疫抑制劑在誘導、維持及急性排斥時治療的選擇<sup>1</sup>

免疫抑制的類型	選擇
誘導治療 (Induction therapy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 連續的、四合一或三合一療法               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALG/ATG或OKT3或dacliumab或basiliximab</li> <li>b. AZA或MMF，和/或</li> <li>c. Glucocorticoid，可接著使用CSA 或FK-506</li> </ol> </li> <li>2. 其他誘導方法</li> </ol>
維持治療 (Maintenance therapy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 單一療法：CSA 或FK-506</li> <li>2. 二合一療法：CSA 或FK-506合併corticosteroids；AZA/ corticosteroids；CSA 或TAC合併AZA或MMF</li> <li>3. 三合一療法：glucocorticoid合併AZA或MMF或sirolimus，及CSA 或FK-506</li> </ol>
排斥治療 (Rejection therapy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glucocorticoid併用或不併用MMF</li> <li>2. OKT3</li> <li>3. ALG/ATG</li> <li>4. 放射療法</li> </ol>

## 治療

免疫抑制劑治療的使用，必須在預防移植器官排斥與藥物引起嚴重或致命性感染或甚至發生惡性腫瘤等藥物不良反應之間取得平衡。多種免疫製劑同時併用是理想的治療方法，主要是因為藉由藥物之間的不同作用機轉，可降低每一種藥物的使用量，達到治療效果較好且副作用較少的結果。約30%-40%的腎臟移植病患在接受移植1-3個月後發生急性器官排斥現象。所以，在這段高危險期間，免疫抑制劑的使用劑量通常會盡量保持較高。當病患發生藥物的副作用時（如：伺機性感染、肝腎毒性），使用劑量則需要減少。免疫抑制劑維持劑量的多寡則是以產生最少藥物毒性且可以避免急性或慢性器官排斥發生來決定。長期使用後（大於6-12個月），免疫抑制劑的使用劑量會逐漸降低，以達到副作用最小的目標。雖然免疫抑制劑用於移植已相當普遍，但在誘導、維持及急性排斥治療的選擇仍不斷的在修正。免疫抑制劑在誘導、維持及急性排斥治療的選擇如表1。<sup>1</sup>

### 一、誘導治療 (INDUCTION THERAPY)

誘導治療是在移植時使用高劑量的單株或多株抗體、azathioprine (AZA) 或 mycophenolate mofetil (MMF) 及高劑量類固醇且馬上併用或沒有併用CSA或FK-506等免疫抑制劑。CSA通常會延遲至移植器官功能被確認後才給予。此誘發治療策略的原理有：(1) 新移植的腎臟對於CSA或FK-506所產生的腎臟毒性較敏感；(2) CSA及FK-506在手術期間劑量調整至理想治療範圍的目標不容易執行；(3) 更積極的免疫抑制劑加入單株或多株抗體治療，可得到不錯的起始效益。

最適當的療法目前尚未定論。CSA

的使用應注意的是若使用的劑量大於12-14 mg/kg，尤其對於冷缺血時間超過24小時者極易造成移植腎延遲功能 (DGF) 或原發性移植腎無功能，因此有學者建議採用比傳統更保守的每天每公斤體重8 mg之劑量。1960年中，發展出一些誘導療法藥物，多株抗體製劑是第一種被使用，至今仍繼續使用中。單株抗體製劑則於1980年發展出來，這些都是較具專一性，在排斥的預防上有顯著的作用。OKT3與多株抗體則建議使用於前述高危險群患者或冷缺血時間超過24小時者，其劑量前者是每天靜脈注射2 mg，合計12劑，而後者一般7-14天。抗IL-2接受器抗體，如daclizumab (Zenapax<sup>®</sup>) 與basiliximab (Simulet<sup>®</sup>)，由於副作用少，又能有效減少急性排斥的機率，逐漸被採用，其對長期移植腎存活率的影響則仍待觀察。

### 二、維持治療 (MAINTENANCE THERAPY)

最適當的療法目前尚未定論。CSA或FK-506是療程中的主要藥物，在腎臟移植的早期 ( $\leq 6$ 個月)，大部分接受屍腎移植者，使用最多的是三合一療法 (CSA或FK-506、MMF合併prednisolone)，相對的活體腎移植使用二合一療法 (CSA或FK-506合併prednisolone) 較多。CSA引進使用後，比使用AZA合併prednisolone移植效果明顯改善。採用較新的免疫抑制藥物亦陸續有報告，如使用FK-506取代CSA，或MMF取代AZA。若腎臟功能良好，目前有報告嘗試採用單一療法 (僅保留CSA或FK-506) 以避免類固醇的長期副作用。Rapamycin (sirolimus<sup>®</sup>) 由於較不具有腎毒性，與CSA又具有加成作用 (synergistic effect)，亦逐漸被採用。

### 三、排斥治療 (REJECTION THERAPY)

一般若確定為急性排斥，第一線治療為持續給予高劑量steroid。可選用靜脈注射

methylprednisolone、OKT3、ATG或口服大劑量prednisolone治療。通常以靜脈注射methylprednisolone為第一線治療藥物，因為給藥方便又能很快地減少淋巴球反應，且大約有70%的急性排斥可用高劑量的類固醇緩解，如每天靜脈點滴注射methylprednisolone 0.25-1 g，連續3-5天，另一種是“oral cycle”口服使用prednisolone 200 mg，每天減少劑量40 mg，直到維持劑量達到20 mg/d。對於以steroid治療無效之急性排斥（steroid resistant rejection），一般會進而使用抗淋巴球製劑，如靜脈注射多株抗體ATG或單株抗體OKT3治療。而對於使用steroid及ATG/ALG治療無效之急性排斥，則可用OKT3治療使之改善。另外可使用MMF作為頑固性排斥的解救治療（rescue therapy）。<sup>3</sup>

## 藥物個論

最早用來做為免疫抑制治療是全身放射治療（total-body irradiation），1960年早期開始使用AZA治療，接著prednisolone與之併用成為常規用藥。1970年中期出現了多株抗體-ALG（antithymocyte globulin）和ATG（antilymphocyte globulin），之後AZA併用prednisolone成為免疫抑制的基本用藥，ALG和ATG用於誘導期或治療對類固醇抗藥性（steroid-resistant）的排斥反應。1980年早期，隨著CSA的使用讓腎臟移植後一年的存活率明顯提高，超過80%，但是也很快地發現了它的缺點，CSA會造成急性及慢性的腎臟毒性。1985年，第一個臨床上使用的單株抗體OKT3，被用來治療腎臟移植後的急性排斥反應，但是藥物的毒性也限制了它被廣泛的使用。1990年後，CSA、AZA、corticosteroids和抗體製劑等的應用，腎臟的移植成功率高達90%，死亡率也降低。<sup>4</sup>

FK-506和MMF的出現是腎臟移植免疫抑制劑又一重要的進展。FK-506起初使用於肝

臟移植，隨後運用於腎臟移植，它的作用與CSA相似，患者和移植物的存活率等之療效也相當。MMF被認為是一個比AZA更有效的輔助的藥物，它可以降低在使用CSA（或FK-506）及corticosteroids時所產生的急性排斥反應。此後，源自人體的兩種單株抗體，basiliximab和daclizumab，也用於腎臟移植，他們同樣能減少急性排斥反應的發生。1999年底sirolimus也被列入免疫抑制劑的名單當中，還有許多的化學及生物製劑正在被研究中。

## 一、多株抗體（POLYCLONAL ANTIBODIES）

ATG，屬多株抗體的抗淋巴球製劑，這是將人類的淋巴球或是T細胞打入動物（馬或兔子）體內，產生的多株抗體，作用於未活化的T細胞。臨床上使用於預防或治療急性排斥及再生不良性貧血（aplastic anemia）。常用劑量為10-30 mg/kg/day，靜脈注射持續7-14天。ATG每vial含有25mg，每vial必須以至少50ml之normal saline或half saline稀釋過濾後，從較大的血管（例如CVP line, A-V fistula）給藥，緩慢滴注4-6小時，<sup>5</sup>以免發生注射部位疼痛、紅腫及靜脈炎。第一次給藥最好滴注8-12小時。一般在給予ATG前可先給premedication藥物例如hydrocortisone（於第一個劑量使用）等，以減輕因淋巴球破壞釋出細胞球素（cytokines）所造成的副作用。此外，ATG常見的副作用有白血球減少，血小板減少及皮膚出現紅疹瘙癢等。因此給予ATG時應監測白血球及血小板，若白血球低於3000、血小板低於 $100 \times 10^9 / \text{ul}$ ，最好降低ATG劑量或停藥。<sup>4</sup>

## 二、單株抗體（MONOCLONAL ANTIBODIES）

### 1. Muromonab（OKT3）

OKT3屬於單株抗體的抗淋巴球製劑，從老鼠身上製造而得的一種IgG2a免疫球蛋白。

具專一性只與人體T細胞中的CD3複合物結合，兩者結合後CD3失去活性使T細胞受體被吞噬而失去作用，因而抑制T細胞所造成的急性排斥反應。OKT3阻斷所有已成熟的T細胞功能，但不影響B細胞功能。1986年美國FDA通過，可用於治療移植的急性排斥作用。OKT3的劑型為5 mg/amp，常用劑量為5 mg IV push QD，標準療程為10天，但視病情而定有時可縮短至5-7天或延長至14天。

OKT3給予第一個劑量後最常見的副作用即cytokine-release syndrome (CRS)，會出現類似感冒的症狀，高燒與寒顫（發生率大於50%），其他還包括呼吸困難、顫抖、胸痛胸悶、腹瀉、噁心及嘔吐（約10-20%）。大部分的副作用發生在給藥後45-60分鐘，持續2-48小時。較嚴重的初劑量效應為非細菌性的腦膜炎、痙攣、移植物內栓塞或肺水腫。由於一般會併用其他免疫抑制劑，增加了伺機性感染的機會。<sup>6</sup>以下方式可減少OKT3副作用的發生：<sup>6</sup>

- (1) 給予第一個劑量前，應先確定患者無水腫，體重不超過乾重的3%且胸部X光正常。
- (2) 對於體液過多（volume-overloaded）的病患，可給予高劑量的利尿劑、透析或超過濾，除去體內過多的水份，使其體液達到最佳值。
- (3) 給予第一、二個劑量前15-60分鐘，可預防性給予methylprednisolone 5-8 mg/kg；靜脈注射diphenhydramine hydrochloride 50 mg及口服acetaminophen 500 mg。
- (4) 給予第一、二個劑量時須每15分鐘監測生命徵象，持續2小時，之後每30分鐘監測一次，持續2小時。
- (5) 接下來的療程無須預防給藥，必要時給予acetaminophen控制發熱。
- (6) 如果OKT3停用一個劑量以上，必須重複首次用藥的注意事項。

- (7) 療程中須持續給予calcineurin抑制劑、AZA或MMF。
- (8) 若持續使用calcineurin抑制劑時，使用一半劑量；於OKT3療程完成前二天恢復全劑量，以確保達到治療濃度。
- (9) 給予二個劑量後，根據原治療方針給予prednisone/prednisolone。
- (10) 預防性給予抗病毒藥及抗生素。
- (11) 在第二次的療程中，每週至少兩次監測CD3的數目。
- (12) 給予二個劑量後，鼓勵多尿患者飲水。
- (13) 病情穩定的患者在第三次給藥後，可考慮門診給藥。

## 2. IL-2 Receptor Antagonists: daclizumab (Zenapax®) 與 basiliximab (Simulet®)

人源性抗Tac單株抗體（humanized anti-Tac monoclonal antibody，HAT單株抗體）daclizumab與basiliximab，其標的分子為IL-2受體上的 $\alpha$ 鏈（也稱為CD25或Tac）。只有活化T細胞上的這種受體才能向上調節（up-regulated），所以當它與抗體結合後，藉由IL-2傳導的免疫反應將被阻斷。

Daclizumab與Basiliximab是兩個相似的複合物，其原型為鼠源性單株抗體，經基因工程改良後，其中大部分由人類的IgG替代而成為人源性單株抗體，其免疫抑制能力和它們與T細胞上IL-2 $\alpha$ 位置接受器的結合能力有關。<sup>7a</sup> Daclizumab或basiliximab與CSA及皮質類固醇併用可降低急性排斥反應的產生。它們的半衰期均大於7天，因此給藥間隔可以拉長。使用basiliximab時通常需要二次靜脈給藥，每次20 mg，第一次在移植手術前，第二次在術後第四天給藥，這樣的療程可使IL-2 $\alpha$ 位置接受器飽和持續約30-45天。<sup>8</sup> Daclizumab則需五次給藥，每次1 mg/kg，從移植手術前開始，之後每隔2週給藥一次，使IL-2接受器飽和持續12週。較短的療程選擇

daclizumab治療也是有效的。<sup>7</sup>

### 三、CORTICOSTEROIDS

自1960年以來，皮質類固醇（corticosteroids）即被稱為是治療腎臟移植排斥的重要藥物。皮質類固醇的免疫抑制作用可簡單的分為對於巨噬細胞與T細胞的作用，及免疫抑制與抗發炎作用。類固醇會抑制活化的巨噬細胞釋放interleukin-1，抑制T細胞的增殖和依賴T細胞的免疫能力。由於類固醇會進入細胞內與類皮質醯接受器蛋白質（glucocorticoid receptor protein）結合並作用於細胞激素基因之5'調節區，故許多細胞激素（如IL-1、IL-2、IL-6及TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$ ）基因的轉錄均受到影響。

皮質類固醇的併發症包括：面部容貌的改變、生長遲滯、骨頭壞死、傷口癒合不易、容易感染、白內障、高血脂症、葡萄糖耐受異常及精神異常等。

移植期間靜脈給予皮質類固醇，一般是使用高劑量methylprednisolone。Methylprednisolone使用的最大劑量為1 g，之後很快的降低劑量，移植後劑量從第一天的150 mg至第十四天為20-30 mg，漸而取代為口服prednisolone，第一個月之最大口服劑量為20 mg，依病患情況六個月內慢慢降到每日10-15 mg。一年以後患者視情況可改為隔日服藥。皮質類固醇由肝微粒酵素系統代謝，像phenytoin、barbiturates和rifampin這些藥物會誘導代謝，會降低了血漿中prednisolone的濃度，而口服避孕藥和ketoconazole會減緩代謝，增加其血中濃度。<sup>4</sup>

### 四、CALCINEURIN INHIBITORS

#### 1. Cyclosporine (CSA)

作用機轉主要是抑制輔助性和毒性T細胞的活化，抑制IL-2之形成。<sup>9</sup> CSA與cyclophilin結合形成複合物，再與calcineurin結

合，並抑制其磷酸鹽酵素活性，進而干擾活化T細胞之細胞質因子（cytoplasmic nuclear factor of activated T cells, NF-AT）的去磷酸鹽化，阻止其進入細胞核內。一般器官移植病人使用劑量為10-15 mg/kg/day，持續1-2星期，維持劑量（降低5%）為5-10 mg/kg/day，但仍應根據藥物濃度適時作劑量調整。有些腎臟移植的病人甚至可以將劑量降低至3 mg/kg/day。口服吸收率約為28%（5-89%），膽汁分泌、食物、治療期間長短及胃腸不適（如：腹瀉、胃腸蠕動改變）均會影響吸收。藥物動力學上其達尖峰血液濃度為4小時（1-8小時），藥物排除主要依賴肝臟酵素cytochrome P450 3A4代謝，代謝產物部分具有免疫抑制作用和腎臟毒性，主要排出途徑是經由膽道系統，通常於血液透析後並不需要補充劑量。CSA的藥物交互作用需特別謹慎，藥物會誘導cytochrome P450 3A4活性，如phenytoin、phenobarbital、carbamazepine、rifampin等，若併用時需增加CSA劑量；併用會降低cytochrome P450 3A4藥物之活性，如erythromycin、clarithromycin、ketoconazole、itraconazole、fluconazole、diltiazem、verapamil等，必須減少CSA劑量。

監測腎臟移植患者CSA的血中濃度是很重要的，血中濃度的高低與排斥反應的發生及藥物的毒性有很大的關係。由於選擇監測物的不同（如血漿或全血）或分析方法不同（高效液相層析法或螢光極化免疫測定法等），測出的血中濃度也會有差異。取血漿或全血以高效液相層析法分析，CSA的治療濃度分別為75-150及100-200 ng/ml，而取血漿或全血以螢光極化免疫測定法分析，CSA的治療濃度分別為175-250及375-450 ng/ml。<sup>1</sup> CSA用於臨床常監測其最低血中濃度值（trough level）而不是最高血中濃度（peak level），若是一日兩次給藥，宜於下次給藥之前測定最低濃度（C<sub>0</sub>），若是一日一次給藥，則可測

隔12或24小時之濃度，C0是傳統使用的方法。C2監控是一種較新的方法，於服用CSA後2小時內量度體內環孢素的含量，服藥後2小時，體內環孢素的含量最高，亦是藥效最大的時間。C2監控讓醫生能夠更加準確地判斷環孢素在身體系統中的效用有多大，從而決定應該增加或減少劑量，以確保新腎臟健康，而且能持久運作。

CSA的副作用包括腎毒性，如入球小動脈收縮、腎小球過濾率下降、慢性進行性腎炎、慢性間質纖維化、電解質異常（低血鎂症及高血鉀症）、高尿酸血症。其他尚有高血壓、肝功能異常、高脂血、葡萄糖不耐受性、多毛症，牙齦增厚及頭痛等。臨床上使用此藥物時，須監測藥物濃度、電解質、肝腎功能、血壓及血脂值。

## 2. Tacrolimus (FK506, Prograf)

FK-506已被發展成為CSA的替代藥物。<sup>10</sup> FK-506效力較CSA更強，是由於與細胞質內的FK結合蛋白FKBP-12(FK506 binding protein)結合，<sup>9</sup>而非與cyclophilin結合，之後再與calcineurin結合，進而阻止T淋巴球的活化及各種細胞激素(cytokines)的製造，例如IL-2、IL-3、IL-4等。此外，它的藥效是CSA的50-100倍強。1994年美國FDA通過，與類固醇併用，可以用於預防肝臟移植之排斥，之後亦陸續被試用於其他器官移植排斥之預防。<sup>10</sup>

常用的口服劑量為0.15-0.3 mg/kg/day，每12小時服用一次。口服生體可用率為25%，但不同患者或同一患者在不同情況下會有較大差異，尤其是有胃腸道疾病時。FK-506的胃排空時間大於CSA，故此藥特別適用於胃腸道蠕動不良的病患。因食物會減少FK-506的吸收，故最好空腹服用。FK-506之蛋白結合率為99%，絕大部分經由肝臟之CYP450 3A3/4代謝，經膽汁排除，只有極少部分由腎臟排出。不可與CSA同時併用，以免增加腎毒性。若欲將CSA轉換成FK-506時，必須先

停用CSA至少一天，待CSA濃度<100 ng/ml時，再開始服用FK-506。除了不會造成多毛症及牙齦增生之外，副作用大部分與CSA相似，其中腎毒性與高血壓是二個最重要的副作用。腎毒性的臨床表現與CSA一樣，通常降低使用劑量可使之改善。<sup>10</sup>

由於有許多因素會影響FK-506的藥物動力學，加上具腎毒性，故與CSA相似必須監測血中濃度，以達適當療效及避免副作用產生。目前大多取全血以Abbott IMx MEIA方法測定，有效的治療濃度參考值(trough level)為：肝臟移植為5-20 ng/ml，腎臟移植的第1-3個月為7-20 ng/ml，第4-12個月為5-15 ng/ml。通常於移植後初期會維持較高的血中濃度(15-20ng/ml)，隨著時間則逐漸維持於較低的濃度範圍。對此病患我們定期監測其FK-506血中濃度，並據以調整劑量。<sup>10</sup>除此之外，病患使用FK-506時須監控其肝腎功能、電解質、血糖與血壓。

## 五、ANTIPROLIFERATIVE AGENTS

### 1. Azathioprine (AZA, Imuran)

AZA是一種抗代謝藥物，經肝臟代謝後變成具有活性的6-mercaptopurine (6-MP)，臨床上應用在移植上將近三十年。它是purine的類似物，可嵌入細胞DNA內，從而抑制purine核苷酸合成並且干擾RNA的合成與代謝。與CSA不同的是，AZA不會抑制基因的活化，但會抑制基因複製進而抑制T細胞活化，它具有較強的抑制原發性免疫反應的能力，並且能減少急性排斥反應的發生。AZA對於已發生的排斥反應無效。

AZA會通過胎盤，故孕婦禁用。其蛋白結合率約30%，絕大部分經肝臟的xanthine oxidase代謝成具活性的6-MP。因安全的考量，雖然AZA大多數不經腎臟排泄，不被透析排除，但腎臟功能不佳時，仍需要減少劑量。以AZA作為主要免疫抑制劑時，口服劑

量為2-3 mg/kg/day，當作為calcineurin抑制劑的輔助用藥時，使用劑量為1-2 mg/kg/day。<sup>4</sup>

AZA最大的副作用是血液系統的毒性，其他尚有中樞神經系統的發熱、寒顫及腸胃道的噁心、嘔吐及腹瀉等副作用。病患在第一次使用AZA，尤其是大劑量使用（ $\geq 2$  mg/kg）時，應密切的監測全血球計數，包括血小板數值，在第一個月內每星期至少監測一次，之後可以減少監測次數。如果患者同時併用AZA及CSA，且發生血小板減少症（thrombocytopenia）或白血球低下症（leucopenia）時可停用AZA。當減少類固醇的劑量或停用此藥時，須密切監測白血球數值。AZA偶而會造成急性肝炎或膽囊炎，一般的表現為轉氨酶或膽紅素可逆性的升高，但如果肝功能嚴重受損時，應停用或減少AZA的劑量。盡量避免AZA與allopurinol併用，若併用時AZA的劑量應減至初始劑量的25%-50%，<sup>4</sup>並密切監測白血球與血小板的數值。

## 2. Mycophenolate Mofetil (MMF, Cellcept)

MMF為mycophenolate acid (MPA)的前驅藥物。MPA是具活性的免疫抑制劑，可逆性、非競爭性但具選擇性地抑制inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)，而IMPDH是T及B淋巴球合成時很重要的一個酵素，因此抑制了T及B淋巴球增殖及抗體的製造。MMF於1995年美國FDA通過，可與類固醇併用，用來預防腎移植排斥，亦可取代azathioprine使用。<sup>11</sup>相較於AZA，MMF的優點在於可選擇性作用在淋巴細胞。

MMF經由肝臟及腸胃道代謝，但不經過肝臟CYP450A3A酵素系統代謝，因此沒有calcineurin抑制劑的交互作用。由於MMF及AZA均具血液毒性，此二藥不宜併用。藥物動力學數據顯示，MMF與FK-506會有交互作用，併用時MPA的最低血中濃度會增高，此

時MMF劑量不能大於2 g/day，且之後使用應逐漸降低劑量。<sup>12</sup>MMF的生體可用率為94%，常用劑量為1 gm一天兩次，空腹服用。常見的副作用為腹瀉（31%）、噁心及嘔吐。其他包括白血球減少、血小板減少、貧血、易造成胃潰瘍、胃腸道出血、感染及惡性腫瘤機會增加等。<sup>11</sup>使用期間必須定期監測CBC，若出現骨髓抑制的副作用應減量或暫時停藥。

## 六、RAPAMYCIN DERIVATIVES

### 1. Sirolimus

Sirolimus的免疫抑制活性與calcineurin抑制劑有所區別。雖然sirolimus亦與細胞質結合蛋白（與FK-506結合蛋白一樣，FKBP）結合，sirolimus-FKBP並不會阻斷calcineurin，而是作用於target of rapamycin (TOR)。TOR是一個主要的調節激酶（regulatory kinase），TOR受抑制會減少細胞分裂週期中G1和S期細胞因子依賴性的細胞增殖，造血和非造血細胞均會受影響。<sup>13</sup>

Sirolimus的最初劑型為1 mg/ml的口服溶液製劑，目前有錠劑來取代口服溶液，此錠劑可以很快的經由消化道吸收，1-2小時血中濃度即可達最高值，半衰期長約62小時。Sirolimus經由肝臟CYP3A代謝，很少經腎臟排泄，故對於腎功能不全的患者，可以不必調整劑量，但對肝臟功能不全的患者，須調整劑量。Sirolimus可能有腎小管毒性，所以低鉀血症和低鈉血症也會發生。Sirolimus也會造成高膽固醇血症、高三酸甘油酯症、血小板減少症、白細胞減少症和貧血。劑量為5 mg/day所引起的副作用均比2 mg/day嚴重，隨著劑量增加，急性排斥的反應減小，但考慮到sirolimus的副作用與劑量相關，故目前採用劑量為2 mg/day。<sup>12</sup>

## 病例簡介



患者為一57歲女性，身高153公分，體重52.3公斤，90年3月因腎功能衰竭，而開始以血液透析 (hemodialysis, HD) 方式洗腎。92年2月9日於大林慈濟醫院接受腎臟移植，移植完成後立即給予口服cyclosporin (CSA) 500 mg及靜脈注射methylprednisolone (MTP) 1000 mg預防排斥的情形，並且住進外科加護病房接受進一步的治療及照顧。入加護病房後病患意識清醒，BP：188/96 mmHg、Scr：5.4 mg/dl、BUN：34 mg/dl、BT：36.7 °C、HR：82/min、RR：13/min。沒有HCV、HBV、糖尿病病史、無明顯高血壓或心臟疾病，但2個月前腸胃道曾有幽門螺旋桿菌 (H. Pylori) 感染的情形。目前為止無過敏史且無抽菸喝酒的社會史。

### 治療過程與結果

24小時內病患的排尿量少於50 ml/hr，因此給予輸注液 (dextrose & sodium chloride及Lactated Ringers) 及利尿劑furosemide輸注，同時亦給予口服CSA 250 mg一天兩次及靜脈注射MTP 40 mg 每六小時一次，以預防排斥的現象。雖使用利尿劑，排尿量仍只有20-30 ml/hr，於2月10日進行腎移植後第一次的血液透析，且Scr：6.3 mg/dl，經計算之Clcr：8.67 ml/min因而停用CSA，改以anti-human thymocyte globulin (ATG) 作為預防排斥用藥。血液透析及使用ATG之前，病人無呼吸衰竭的徵兆和症狀，不幸的在使用ATG當天發生了呼吸衰竭合併肺水腫的情形，必須給予呼吸器支持。另外，靜脈注射ATG後，於2月11日凌晨出現呼吸淺快、發燒、冷顫、血壓上升及心跳加快等不良反應，故暫時停止ATG輸注，並且給予diphenhydramine及acetaminophen減輕症狀。

由於病患當時已合併有肺積水與體液滯留現象 (體重超過3%)、高血壓、輕微發燒、且血小板較低，雖然白血球目前正常，

仍決定停用ATG，改用tacrolimus (FK506) 3 mg一天兩次當作預防之免疫抑制劑。FK506治療範圍狹小，使用必須監測其血液濃度，由於本院當時無法提供FK506血中濃度之監測，故於使用一個劑量後決定停用，換成mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept) 250 mg一天兩次治療。

2月11日病人排尿量繼續下降至5-10 ml/hr，故進行第二次的血液透析。考慮此患者使用MMF及steroid無法控制其排斥反應，但病人之腎功能不見好轉，因此，2月12日先以CSA口服低劑量50 mg一天兩次服用，以減輕副作用。

2月13日測得CSA血中濃度為24.6 ng/ml，為儘量維持濃度於150-350 ng/ml (全血，MEIA測定法)，故增加CSA劑量為150 mg一天兩次及MMF劑量為500 mg一天兩次。另外，病人肺水腫的情形雖漸漸改善，但有輕微發燒、白血球數為8390、Seg：94.3%、CRP：5.82，疑似有肺炎的情形，故先給予抗生素 Ciprofloxacin 200 mg靜脈注射每12小時一次治療。腎臟超音波結果：腎臟血流正常 (0.75)，排尿量降至0-10 ml/hr，初步診斷為急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis, ATN)。

2月14日病人有心臟衰竭及肺部感染的情形，肺部感染已使用抗生素治療，肺水腫的情況改善。2月16日病人情況突然惡化，ABG顯示為酸中毒，雖然持續進行血液透析，但體液滯留現象並沒有改善，加上肺部的感染，使肺部水腫的情況加重。此病患於2月18日接受腎臟切片檢查，結果證實為急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis, ATN)。病情持續惡化，診斷為肺水腫、肺炎、敗血症、敗血性休克及多重器官衰竭，家屬要求自動出院，放棄治療。患者之腎功能變化與抗排斥藥物使用紀錄如表2，相關檢查數據如表3及表4。

表2 病患用藥紀錄表

藥名、劑量、用法	給藥途徑	2/9	2/10	2/11	2/12	2/13	2/14	2/15	2/16	2/17	2/18
Acetylcysteine 20% 2 ml Q8H	INHL										
Acyclovir Na 250 mg Q12H	IV										
Cefazolin 1 g Q6H	IV										
Amlodipine 5 mg QD	PO			10 mg QD				10 mg QD			
Cyclosporin 250 mg BID	PO				50mg	150mg BID					
Famotidine 20 mg Q12H	IV					20mg PO BID				20mg IV Q12H	
Methylprednisolone 40 mg Q6H	IV										
Mycostatin VT 0.1MU TID	VAG										
Nystatin Susp 0.5MU TID	PO										
Valaciclovir 500 mg BID	PO										
Furosemide 400 mg MID	IVD										
Dopamine 200 mg MID	IVD										
Ganciclovir 140 mg QD	IVD										
Nifedipine 10 mg QID	PO										
SMX/TMP(Baktar) 400 mg QD	PO										
Bisacodyl Supp 10 mg Q8H	RECT										
Digoxin 0.25 mg QD	PO									0.125 mg QD	
Métoclopramide 10 mg Q8H	IV					5 mg PO TIDAC					
Mycophenolate mofetil 250 mg BID	PO					500 mg BID					
Terazosin 2 mg HS	PO				2 mg BID						
Tacrolimus(FK506) 3 mg BID	PO										
Diazepam 2.5 mg Q12H	PO										
Nitroglycerin 50 mg MID	IVD										
Atenolol 100 mg QD	PO										
Cefametzole 500 mg Q8H	IVD										
Ciprofloxacin 200 mg Q12H	IVD										

表2 病患用藥紀錄表(續)

Terbutaline Sulfate 5 mg Q8H	INHL					
Calcium Polystyrene Sulfonate 5 mg TID	PO					
Fluconazole 150 mg QD	PO					
Levofloxacin 200 mg BID	PO					
Norepinephrine 8 mg MID	IVD					
Thyroxin 100ug QD	PO					
Adrenaline 10 mg MID	IVD					
Meropenem 1g QD	IVD					
<b>ST &amp; prn</b>						
Nifedipine 10 mg	SL	1#	1#	1#	2#	
Labetalol 12.5 mg	IV	✓	✓		✓	
Meperidine 50 mg prn Q4H	IM	✓		✓		✓
Furosemide 20 mg	IV	✓				
Furosemide 40 mg	IV	✓	✓			
Furosemide 80 mg	IV	✓				
Acetaminophen 500 mg	PO		1#			
Diphenhydramine 30 mg	IV		✓	✓		
Thymoglobulin (ATG) 75 mg	IVD		25mg			
Adrenaline 1 mg	IV			✓		
Hydrocortisone 100 mg	IV			✓		
Nitroprusside 50 mg	IV			✓		
Propofol 100 mg	IV			✓		
Tacrolimus(FK506) 1mg	PO			3#		
Terbutaline Sulfate 5 mg	INHL			✓		
Diazepam 2 mg	IV				✓	
Na Bicarbonate 7% 100 ml	IV					✓
Diclofenac Supp 12.5 mg	RECT					✓
Imipenem 1g	IVD					✓

## 用藥討論

此病患2/9手術完成後，給予CSA 250 mg一天兩次，腎臟移植病人使用劑量為10-14 mg/kg/day，此病患52.3 kg，此劑量雖稍微偏低，但為避免腎毒性，此劑量應屬合理。不過因排尿量只有20-30 ml/hr，且Scr: 6.3 mg/dl、ClCr: 8.67 ml/min，為避免腎臟傷害加劇，因而停用CsA，改以ATG作為預防排斥用藥。病人於2/10所使用之ATG，屬多株抗體的抗淋巴球製劑。患者於2/10接受ATG注射時，可能由於滴注速度較快（75mg in N/S 150ml IVD 4-6hrs），而出現呼吸淺快、發燒、冷顫、血壓上升及心跳加快等不良反應，故暫時停止此藥的使用。使用此藥若出現類似過敏情形，病患之處理方式亦可以減慢注射速度並給予acetaminophem及

diphenhydramine。ATG停用後以FK-506作為預防排斥用藥，但FK-506治療範圍狹小，使用時必須監測其血液濃度，由於本院當時無法提供FK-506血中濃度之監測，故於使用一個劑量後決定停用。

此患者於2/11開始服用MMF，使用後白血球正常、血紅素及血小板雖然較正常值為低，但一直保持並沒有因用藥後而降低，故繼續使用。於2/12恢復CSA的使用，並以低劑量口服50 mg一天兩次（100 mg）開始使用，此劑量較CSA用於腎臟移植病人之最低劑量（3 mg/kg/day）還低，且2/13測得之CSA血中濃度只有24.6 ng/ml，於是將劑量提高至150 mg一天兩次繼續使用。2/13因腎臟功能極差，CSA必須用低劑量，於是增加MMF劑量為500 mg一天兩次，持續使用至2/17，並沒有不良反應出現。CSA及MMF使用至2/17由

表3 相關檢查數據

藥名、劑量、用法	2/9	2/10	2/11	2/12	2/13	2/14	2/15	2/16	2/17	2/18
CSA blood level (ng/ml)	92.9	48.3	35.5	24.6	51.2	83.4	106.4	133.3	74.9	
Cl <sub>cr</sub> (ml/min)	8.67	8.71	10.5	11.22	12.15			7.6	11.46	8.98
Scr(mg/dl)	5.4	6.3	5.2	4.8	4.3			7.0	4.7	6.3
Urine output (ml/hr)	20-30	40	5-10	5-10	0-10	10	15-20	5-10	0-5	
Hemodialysis	HD	HD	HD		HD		HD			

表4 血液檢查紀錄

Date	WBC	Hgb	Hct	Plt	N. seg	Lym	N. band
0209	7670	10.6	31.9	220	60	30	
0210	11170	8.0	24.0	155	94	3.2	
0211	7840	7.7	23.0	129			
0212	9380	9.6	28.0	124	89	3	3
0213	8390	9.5	27.1	117	94.3	1.9	
0214	8910	9.4	27.4	134			
0215	8450	9.0	26.8	149	95	2	
0216	8410	8.1	26.0	169	97	1	
0217	3480	12.0	35.0	122	45	2	35
0218	1080	9.6	28.2	83	4	4	36

於病情惡化暫時停用。

## 結論

此腎臟移植個案最因ATN終宣告不治，幾個可能的原因有：病患的年齡偏高（57歲），雖然大多數中心已不再規定不適合進行腎臟移植的年齡的上限，但是年齡過大或過小都會增加失去移植腎及死亡率的危險。有幾個研究結果顯示，55-65歲無明顯血管疾病和內科評估無特殊紀錄者的病人，不會增加腎臟移植後的死亡率。有些證據顯示老年人免疫力低下，肝細胞色素P450代謝CSA的能力低下，且由於使用免疫抑制劑，他們可能更容易感染。<sup>4</sup>

移植腎的缺血時間亦是可能影響的因素。一般而言，缺血時間包括熱缺血時間和冷缺血時間。熱缺血時間（warm ischemia time）是指從供體的血液循環停止到灌注開始的這一段時間，熱缺血時間即使大於20分鐘，其腎臟仍具有功能，但移植腎功能延遲和功能喪失的發生率明顯地升高。冷缺血時間（cold ischemic time）是指冷保存或機器連續灌注時間。普通的保存方法其冷缺血時間為30小時，其中大約25%的腎臟有移植腎功能延遲的現象產生。如果保存時間超過30小時，移植腎功能延遲的發生率明顯升高。大部分醫院對於冷保存時間超過48小時的腎臟一般都不予採用。用機器連續灌注的方法將腎臟保存到48小時，約25%供腎會發生移植腎功能延遲，雖然此方法保存腎臟的時間較長，但機器連續灌注的方法操作複雜且費用高，多數醫院還是偏向選擇普通保存方法，並儘可能地將冷缺血時間減低至30分鐘以內。<sup>4</sup>此病患為排序第四位的接受移植者，移植腎的冷缺血時間（cold ischemic time）較長（大於18小時）。容易造成移植腎功能延遲的情形，也造成免疫抑制劑使用上的困難。

另外對病患的背景了解不夠，移植後得

知病患移植前身體狀況不穩定，曾患感冒，咳嗽等身體不適的情形，也可能成為免疫力降低後，肺部感染潛在的危險因子。在許多中心，等待屍腎移植之平均時間較長，約4-5年。這段時間內，腎臟移植接受者潛在的健康狀況可能會改變，故等待腎移植的病人必須定期的評估他們的體質、心理健康狀態及恢復情形，病患與移植中心之間應保持密切聯繫。<sup>4</sup>因此若能對此病患的實際病情更了解，縮短等候器官移植的時間，以及對免疫抑制劑的作用機轉、藥物動力學及其副作用了解愈完全，則愈能安全、有效的使用，進而提昇移植器官的存活率。

## 參考文獻

1. Johnson HJ, Helm-Duthoy KL, Ptachcinski RJ: Renal Transplantation. DiPiro JT, ed. Pharmacotherapy 4th ed. Appleton & Lange, 1999; 771-94.
2. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. Lancet 1999;353:1083-91.
3. Anonymous. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. Transplantation 1996;61:722-9.
4. Gabriel M. Danovitch: Handbook of kidney transplantation 3th. Lippincott Williams & Wilkins, 2001;pp62-145.
5. Burk ML, Matuszewski KA. Muromonab-CD3 and antithymocyte globulin in renal transplantation. Ann of Pharmac. 1997;31:1370-7.
6. Wilde MI, Goa KL. Muromonab CD3. A reappraisal of its pharmacology and use as prophylaxis of solid organ transplant rejection. Drugs 1996;51:665-94.
7. Nashan B, Light S, Hardie IR. Reduction of

- acute renal allograft rejection by daclizumab. Transplantation 1999;67:110-5.
8. Kahan BD, Rajaagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. Transplantation 1999;67:276-84.
  9. Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. Exp Rev Mol Med 2000.
  10. Spencer C, Goa K, Gillis J, Tacrolimus: an update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. Drugs 1997;54:925-75.
  11. Fulton B and Markham A. Mycophenolate Mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. Drugs 1996;51:278-98.
  12. Ojo A, Meier-Kriesche H, Hanson JA. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 2000;69:2405-9.
  13. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus(rapamycin)-based therapy in human renal transplantation. Transplantation 1999;67: 1036.

## 醫藥新知

### Raloxifene可能應用於預防乳癌

編輯室

Raloxifene 為 tamoxifen 衍生物，屬於第二代選擇性雌激素接受器調節劑 (selective estrogen-receptor modulators)，對雌激素接受器具高親和性，目前僅核准用於停經後婦女骨質疏鬆症之預防及治療。之前MORE研究觀察7,705位停經後骨質疏鬆症婦女每天使用一至二次 raloxifene 每次60 mg，平均追蹤40個月後發現發現 raloxifene 除了可增加骨密度與降低骨折發生率，亦能降低76%乳癌發生危險性。為了進一步觀察raloxifene長期使用之療效與安全性，CORE study延續MORE study之研究，約有5000名 MORE study 受試者繼續使用四年 raloxifene 或安慰劑，結果發現使用 raloxifene 此組婦女與對照組相比具明顯較低乳癌罹患率 (2/1000人·年 vs. 5/1000人·年)；兩組死亡率無差異。不良反應方面，發現使用8年raloxifene此組婦女發生肺栓塞比例較高 (0.62% vs. 0.16%)。目前僅 tamoxifen 核准於乳癌高危險婦女作為預防之用，CORE研究顯示出 raloxifene 具有類似的功能，但因此方面之臨床試驗仍嫌不足，raloxifene 在乳癌方面之應用仍待累積更多的使用經驗。(摘自J Natl Cancer Inst 2004;96:1751-61)