



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

101 年 5 月第 87 期

本期專題

1. 腎臟移植之藥物治療
2. 藥物安全資訊

腎臟移植之藥物治療

撰稿：陳玉倩藥師；校稿：楊瑛碧組主任

壹、前言

根據 2010 年美國腎臟資料系統 (United States Renal Data System, USRDS) 的統計資料顯示，臺灣的末期腎病 (end stage renal disease, ESRD) 的盛行率和發生率皆為世界第一。¹ 國健局統計目前國內約有 6 萬人長期洗腎，並且每年新增 2,000 人。末期腎病的病人最終也不免走上長期洗腎一途，但洗腎除了為生活帶來極大不便外，對整個健保醫療資源也是沉重的負擔。腎臟移植最直接的效益，是可讓病人擺脫長期洗腎的痛苦而提高生活品質，因此臺灣每年腎臟移植的需求也在逐漸上升，截至 2012 年 4 月為止，財團法人器官捐贈移植登錄中心的資料顯示，等待腎臟移植的病人為 6,249 人 (占等候接受器官移植病人總數的 76.62%)。² 有鑑於此，腎臟移植後的抗排斥藥物治療也日趨重要，本篇將簡介腎臟移植的治療，並介紹幾種常用的抗排斥藥物 (免疫抑制劑) 以及病人衛教。

貳、腎臟移植簡介

一、排斥反應

人體的免疫系統能夠保護我們不受外來病原的侵犯，但受移植者身體會自動判定被移植入的器官是入侵病原而加以攻擊。行政院衛生署 2006-2010 年各器官移植案例數及術後存活率統計，腎臟移植術後 3 年不管在病人或是腎臟的存活率都在九成以上（表一），相較於其他移植器官的存活率也明顯高出許多。

器官移植的成功與否，最主要取決於受移植者的身體是否會對移植器官產生排斥反應。排斥反應一般分為：「超急性排斥」、「急性排斥」和「慢性排斥」。

- （一）超急性排斥：最快可能在術後幾分鐘內發生，導致移植器官衰竭。可藉由術前血型 A, B, O 型檢測與交叉試驗檢測避免。
- （二）急性排斥：最常於術後的前幾個月，也可能在術後任何時間發生，由 T 細胞主導。若使用藥物治療，在發生的第 1-3 天之內狀況是可逆的。
- （三）慢性排斥：造成移植失敗的主因，不同於急性排斥為不可逆，由抗體主導。

表一、行政院衛生署 2006-2010 年各器官移植案例數及術後存活率統計¹⁰

表 1-1：2006-2010 年屍體器官移植存活統計

移植類別	移植 案例數	年齡 中位數	存活率		
			3 個月	12 個月	36 個月
心臟移植	399	51	87.79%	79.92%	72.08%
肺臟移植	29	43	72.25%	65.02%	56.02%
肝臟移植	410	50	97.93%	81.29%	77.56%
腎臟移植(病人)	984	46	98.22%	96.19%	93.72%
腎臟移植(器官)	984	46	91.87%	88.60%	83.08%

二、免疫反應過程

抗原呈現細胞將抗原與 T 細胞受器結合後，會活化鈣調磷酸酶（calcineurin）等第二傳訊者，calcineurin 接著參與活化 T 細胞核因子（cytosolic nuclear factor of activated T cells, NFATc）的去磷酸化反應，去磷酸化後的 NFATc 就能進入細胞核中作為 IL-2 轉譯的啟動子，使 T 細胞分泌 IL-2。IL-2 與 IL-2 受器結合後，會刺激 mTOR（mammalian target of rapamycin）的活化，而刺激細胞進入細胞週期及增生。免疫抑制劑就是阻斷在整個反應途徑的各關鍵點，抑制免疫細胞的活化。

參、移植後的免疫抑制療法

一、治療目標

移植後的免疫抑制療法，必須在維持移植器官功能與提昇病人存活率間取得平衡。因過度的免疫抑制，可能會使病人陷於易受感染或罹患惡性腫瘤的風險，不足夠的免疫抑制又可能導致排斥反應發生，而使移植器官衰竭死亡，甚至移植失敗，因此希望能在使排斥反應不發生的狀況下，將感染與罹癌的風險降到最低。

二、移植後的免疫抑制藥物治療準則

治療步驟主要分為：誘導療法 (induction therapy)、維持療法 (maintenance therapy) 及經驗療法 (empiric treatment)。誘導療法是針對容易發生排斥狀況的族群，例如：多產的婦女、黑人或曾接受過移植手術的病人，必須使用以抗體為主的免疫抑制劑 (daclizumab, basiliximab, muromonab-CD3, alemtuzumab)，在術後一周內提供足夠的免疫抑制力降低排斥。維持療法的目的則是預防慢性排斥發生，同時將藥物 (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, mycophenolic acid) 造成的毒性降到最低，若病人使用維持療法後仍發生排斥狀況，則會採用經驗療法。經驗療法是靜脈注射高劑量 (500 -1000 mg) 的 methylprednisolone，⁴ 待症狀緩解後就繼續使用維持療法。因此本篇介紹的藥物將著重在維持療法的藥物為主。

三、鈣調磷酸酶抑制劑 (calcineurin Inhibitors, CNI)

移植後的免疫抑制療法是以此類藥為治療的骨幹，再搭配其他藥物使用，這類藥物包括：cyclosporine, tacrolimus。Cyclosporine 與 cyclophilin 結合成複合物；而 tacrolimus 與 FKBP (FK-binding proteins) 形成複合物，此複合物會與 calcineurin 結合，使其無法參與 NFATc 的去磷酸化反應，NFATc 無法進入細胞核中，導致無法促進 T 細胞轉譯分泌 IL-2，就無法使 T 細胞進入細胞週期產生活化及增生。兩藥主要由 CYP3A4 代謝並經由膽汁排除。腎毒性為 CNI 最主要的副作用 (25-30%)，⁸ 但對於腎移植的病人來說，腎毒性與排斥造成的腎臟損害不易分辨，因此投與 CNI 必須做藥物療效監測，大部分是測量 C_{trough}，以期達到理想的治療效果，並避免副作用的發生。其他副作用則有多毛症、高血脂、高血糖等。

四、哺乳類 rapamycin 標的激酶抑制劑 (mammalian target of rapamycin kinase inhibitors, mTOR inhibitors)

此類藥包括 sirolimus, everolimus。Sirolimus 和 tacrolimus 一樣會與 FKBP 形成複合物，此複合物會抑制 mTOR，因此阻斷活化的 T 細胞由 G1 期進行到 S 期的細胞週期，T 細胞便無

法增生活化。口服生體可用率低 (14%)，⁸經由 CYP3A4 代謝後以膽汁排除。Sirolimus 與 mycophenolate 併用可作為避免 CNI 腎毒性的療法，而且與 tacrolimus 或 mycophenolate 可大大提高腎移植病人的存活率 (>99%)。⁴本類型藥物也須做藥物療效監測 (C_{trough})，副作用以高血脂最常見的 (43-57%)，⁸其他還有水腫、骨髓抑制、高血壓。

五、抗細胞代謝劑 (Antimetabolites)

Mycophenolate mofetil 與 azathioprine 皆為前驅藥。Mycophenolate mofetil 在體內會代謝成 mycophenolic acid (MPA)，MPA 會抑制肌核苷單磷酸鹽脫氫酶 (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH)，使 GMP 無法生成，抑制核酸的主成分，使 T 細胞與 B 細胞無法增生活化。Azathioprine 則會先代謝成 6-mercaptopurine (6-MP)，再經過次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸鹽轉移酶 (hypoxanthineguanine phosphoribosyl transferase) 變成 thio-IMP (TIMP)。TIMP 會去抑制 IMP 及嘌呤環的生合成，當 TIMP 轉換成 TGMP 時，則會使 RNA 失去功能。MPA 的胃腸道副作用很常見，高劑量時也有可能造成白血球減少或貧血。骨髓抑制則為 Azathioprine 最主要的副作用，此藥若與 allopurinol (抑制 xanthine oxidase) 併用，會使體內 6-MP 的濃度增加而加劇骨髓抑制。

六、其他

其他免疫抑制劑還包括 corticosteroids, antithymocyte globulins, monoclonal antibodies。目前在臨床的使用主要為預防或治療急性排斥反應的發生。

肆、病人衛教與結論

腎臟移植後必須長期服用免疫抑制劑，因此須提醒病人服用藥物期間避免與葡萄柚、柚子等 CYP3A4 的抑制劑併用，以免影響藥效也不可擅自停藥。病人不能接受活體疫苗的接種，高鹽、高糖等會增加腎臟負擔的飲食也要避免。若有任何排斥狀況發生，如發燒 38°C、異常疲倦、新移植腎臟有腫痛感，須盡快就醫。⁹

臺灣洗腎人口眾多，腎臟移植解決了洗腎病人長期生活的不便與痛苦，因此身為專業醫療人員應該對免疫抑制劑的副作用，與排斥反應的發生有敏銳的警覺性，才能更有效的照顧廣大的移植病人。

伍、參考文獻

1. Mercer J, Mancini H, eds. U S Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2011; 1-12.
2. Taiwan Organ Registry and Sharing Center 財團法人器官捐贈移植登錄中心. Available at <http://www.torsc.org.tw/>. Accessed April, 2012.
3. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. NEJM 2004; 351: 2715-2729.
4. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, eds. Solid-Organ Transplantation. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 7th ed. United states of America: New York: The McGraw-Hill Companies, 2008: 1459-1482.
5. Kimble K, Young AM, Yee L, eds. Kidney and Liver Transplantation .Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; p34p2-36.
6. Griffies JD, Mendelsohn CL, Rosenkrantz WS, et al. Topical 0.1% Tacrolimus for the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus and Pemphigus Erythematosus in Dogs. JAAHA 2004 (40); 1: 29-41.
7. Finkel R, Clark MA, Cubeddu LX, eds. Immunosuppressants. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 489-498.
8. Micromedex 2.0: sirolimus. Accessed April, 2012.
9. 財團法人中華民國腎臟基金會。Fact about 王曉暉 腎臟移植衛教手冊-日常保健篇。 Available at http://www.kidney.org.tw/qa/graft_a4.html. Accessed April, 2012.
10. 行政院衛生署。2006 年至 2010 年各醫院之器官勸募數及移植術後存活率。 Available at <http://www.doh.gov.tw>. Accessed April, 2012.

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、加拿大衛生部發佈 finasteride 及 dutasteride 重要用藥安全資訊與仿單更新

加拿大衛生部提醒醫療專業人員，finasteride 及 dutasteride 可能增加高等級 (high-grade) 前列腺癌的風險。一般來說，高等級的前列腺癌比低等級的還要容易擴散，侵略性風險高。在重新檢視兩項大型國際性臨床試驗『The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) Trial』後，加拿大衛生部修改了這兩項藥物的安全資訊。兩項臨床試驗研究顯示，50 歲以上男性長期使用 finasteride (5 mg) 及 dutasteride 超過 4 年以上，高等級的前列腺癌風險會有微小但具統計意義的增加。而常用於治療禿髮的低劑量 finasteride (1 mg) 雖然不在這些臨床試驗範圍，但是潛在風險仍未排除。

由於前列腺肥大的症狀與前列腺癌很相似，加拿大衛生部聲明，在開立這兩種藥品前，必須仔細評估病人，排除其他泌尿道疾病。

衛生署日前已更改此兩種藥品仿單，刊載於最新版藥品仿單之「警語及注意事項」章節內。

貳、參考資料

1. Health Canada. Advisories and Warnings. Available at http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_38-eng.php Accessed April, 2012.
2. 行政院衛生署藥物不良反應通報系統。最新消息。轉知 finasteride/dutasteride 成分藥品安全資訊風險溝通表。Avaivable at <http://adr.doh.gov.tw/default.asp>. Accessed April, 2012.