

腎移植後之藥物治療

章麗卿 程思偉

一、前言

腎臟是由百萬個腎元所組成，其功能為清洗身上多餘的廢物及回收身體可再利用之水分及離子。腎元如同一個強力工作站，欲維持腎臟正常功能只要啟動腎臟中三分之一數目的腎元便可，但生活中許多不經意的行為都會間接殘害腎元組織而造成腎元壞死，例如長期中草藥或止痛劑的濫用、鏈球菌感染等因素，當壞死的腎元越來越多腎功能就開始出現異常，當腎臟中大部分的腎元都壞死時就只能靠洗腎來維持生命。台灣地區有超過六萬個洗腎人口，洗腎密度是世界第一，每年增加的新病例約 8000 人，其成長率約 5-6%。每年洗腎的健保預算高達三百多億，這些洗腎病患不僅花掉健保一大筆錢，同時因費時的洗腎過程讓大部分的病患根本無法回歸工作崗位，更讓這些洗腎病友困擾的是體力虛弱及飲食方面的諸多限制，因此大部分洗腎病友都希望藉由腎移植來擺脫洗腎的夢魘。但目前由於器官捐贈者有限且捐腎者的血型和組織類型必須與受腎者相符合，所以大概只有百分之一的洗腎病友能幸運的得到一顆新腎臟，大部分的洗腎病友都只能繼續不斷地洗腎與等待。

『排斥反應』是腎臟移植後最常見的併發症之一。所謂『排斥反應』就是當接受新腎臟的病友身體認出新植入的腎臟不是自己的，就會引發免疫系統與其對抗的反應，身體會像對抗外來的細菌和病毒一樣，把植入的新腎組織殺死。排斥反應的症狀包括：移植腎區域有疼痛感、尿量減少、水腫、全身感覺不舒服和發燒等，術前的交叉試驗檢測及術後持續服用抗排斥藥物才能有效的降低『排斥反應』。

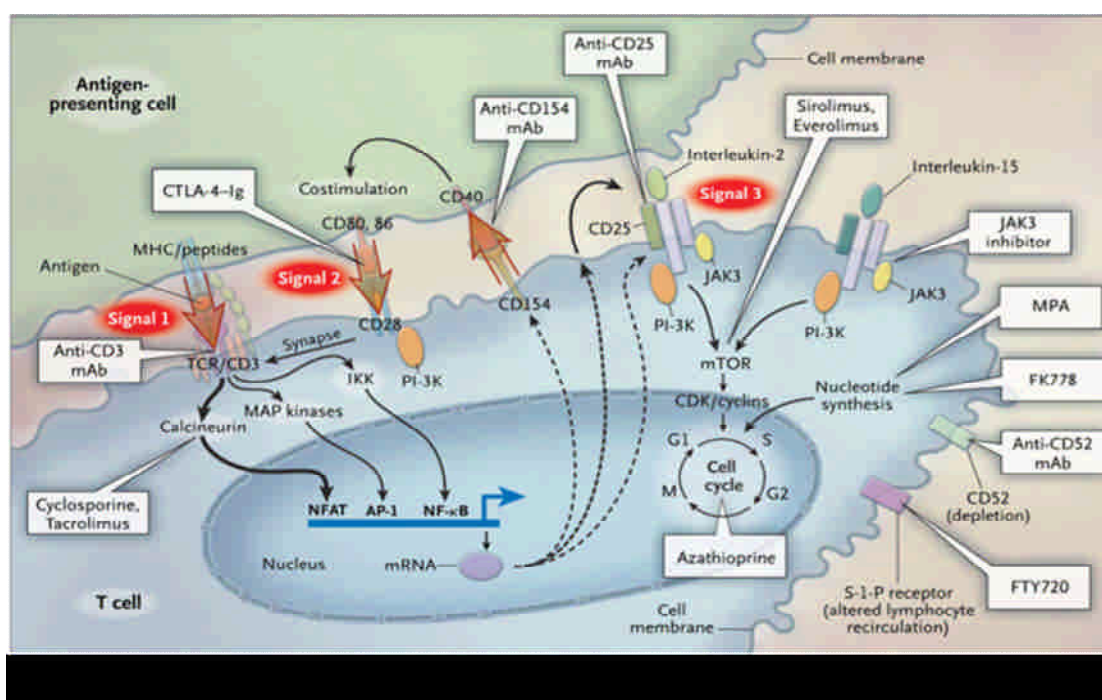
表一：移植腎臟的利與弊

| 利 | 弊 |
|----------|-------------|
| 免除透析的困擾 | 必須長期使用抗排斥藥物 |
| 飲食的限制比較少 | 抗排斥藥物有副作用 |
| 日常生活比較正常 | 隨時可能發生排斥反應 |
| 長期醫療成本較低 | |

二、腎移植後之藥物治療

『排斥反應』一般分為超急性、急性及慢性三種，超急性排斥反應發生在移

植手術後最初的幾天內，急性排斥反應最常發生在術後半年內。如圖一所示目前腎移植後所使用之抗排斥藥物其作用機轉都是抑制 CD4 T cell 的活化，術前使用之導入藥物包括：Corticosteroids、Anti-thymocyte globulin (ATG)、IL-2 receptor antagonists 三類藥物，術後持續使用之藥物包括 Corticosteroids、mTOR inhibitors、Calcineurin inhibitors (CNIs)、Antimetabolites 四類藥物，若發生排斥反應時則須停掉原先使用之免疫抑制劑，而改用 Corticosteroids、Anti-thymocyte globulin、Intravenous Immunoglobulin (IVIG)、Rituximab 或血漿置換術 (Plasmapheresis) 來排除排斥反應(表三)，治療後若還是無法有效的控制排斥反應就必須移除這個植入的新腎臟。



表二：Immunosuppressive Medications

Induction

- Corticosteroid
- Anti-thymocyte globulin (ATG)
- IL-2 receptor antagonists

Maintenance

- Corticosteroids
- Calcineurin inhibitors (CNIs)
- mTOR inhibitors
- Antimetabolites

Treatment of Rejection

- Corticosteroids
- Anti-thymocyte globulin
- Intravenous Immunoglobulin (IVIG)
- Rituximab
- Plasmapheresis

1.Corticosteroids

常用的 Corticosteroids 包括 Methylprednisolone 及 Prednisolone，須於術前就開始投與 500-1000 mg/day IV，術後持續投與 10 天後再改為口服劑型 Prednisolone 0.4-0.5 mg/kg/day，雖然長期的服用 Prednisolone 會有鈉水滯留、高血糖、易感染、骨質疏鬆症、Cushing's syndrome 等多種副作用發生，但調降劑量的速度還是不可太快，通常需 3 個月後才可降至 5-10 mg/day。

2.Anti-thymocyte globulin (ATG)及 IL-2 receptor antagonists

抗胸腺細胞球蛋白(ATG)是經由動物的免疫反應產生的，故注射常常會有異體血清的過敏反應，如全身不適、畏寒、發燒、關節疼痛等症狀，且由於在這 7-10 天的投藥期間患者的免疫能力會大幅下降，故常有後續感染的問題。IL-2 receptor antagonists 類藥物包括 Daclizumab (Xenapax[®])及 Basiliximab (Simulect[®])，由於這類藥物是一種基因重組藥物故不像 ATG 般常發生過敏反應，但相對的在療效方面較 ATG 弱。Daclizumab 的投與劑量為 1 mg/kg 手術前 24 小時及術後每隔兩週注射共五劑，而 Basiliximab 的投與劑量為 20 mg 只要於術前及術後第四天各投一劑便可。

3.Calcineurin Inhibitors

這類藥物包括 Cyclosporine (Sandimmune[®], Neoral[®])及 Tacrolimus (Prograf[®])。注射劑型的 Cyclosporine(CsA)於術前 4-12 hr 開始投與，劑量為 5-6 mg/kg，術後以同劑量持續投與至病患可吃東西時改成口服劑型，劑量為 15 mg/kg/day，投與方式為一天兩次，相同的劑量持續服用 1-2 週後可逐日降低。Cyclosporine 之血中濃度須維持在 150-400 ug/l 的範圍，濃度太低可能發生排斥反應而太高則直接傷害植入的新腎臟，故服用 Cyclosporine 的病患都必須做 TDM 監測，一般監測 Trough levels，抽血時間為投藥前或上次投藥後 12 小時，若懷疑有腎毒性發生時可在投藥後 2 小時監測 Peak levels。Cyclosporine 軟膠囊須整粒吞服不可咬破，且須置於原鋁箔包裝中不可事先剝開，當打開時會聞到有一特殊氣味是正常的，主要的副作用：毛髮增生、肝腎毒性、高血壓、血脂肪異常、牙齦增生或感染等。

Tacrolimus 可以在術後 24 小時內開始投與或等腎功能較恢復後再開始投與，其劑量為 0.2 mg/kg/day，投與方式為一天兩次，空腹投與。Tacrolimus 與 CsA 兩者幾乎完全由肝酵素 CYP3A system 代謝，存在於尿液中之原型藥物不到 1%，因此兩者併用其他藥物時須注意是否有藥物交互作用(如表三所示)，若因病情需要而須併用時須並加強 Tacrolimus 與 CsA 之 TDM 監測。Tacrolimus 與 CsA 兩者不可併用，通常 Tacrolimus 被當作 CsA 無效之二線用藥，且須等 CsA 停用 24hr 後才可開始服用 Tacrolimus。

表三：Drug interactions with cyclosporine and tacrolimus

| Increase cyclosporine or tacrolimus blood levels | Decrease cyclosporine or tacrolimus blood levels | Increase cyclosporine or tacrolimus nephrotoxicity |
|--|---|--|
| Ketoconazole | Anticonvulsants: phenytoin, phenobarbital (phenobarbitone), carbamazepine, others | Amphotericin B |
| Fluconazole | | Aminoglycosides |
| Erythromycin | | Cisplatin |
| Diltiazem | Antibiotics: rifampin (rifampicin), rifabutin | |
| Verapamil | | |
| Nicardipine | Nonsteroidal anti-inflammatory drugs | |
| Metoclopramide | | |
| Methylprednisolone | | |
| Sirolimus (increases cyclosporin levels) | | |

4.mTOR (mammalian target of rapamycin) Inhibitors

Sirolimus(SRL)(Rapamune[®])在細胞內與 FKBP-12 結合形成免疫抑制複合體，此複合體會與調節激活酵素 mTOR 結合，阻斷由 cytokine 主導的 T-細胞分化週期由 G1 進入 S 階段，以達到免疫抑制效果。通常使用之起始劑量為 6 mg 維持劑量為 2 mg/day，但若病患為發生排斥之高風險群則起始劑量可增加為 15 mg 而維持劑量增加為 5 mg/day，單日最大使用劑量為 40 mg/day。SRL 和 CsA 併用時，因 CsA 會增加 SRL 之生體可用率，故建議服用 CsA 至少 4 hrs 後才可服 Sirolimus。SRL 和 tacrolimus 併用時，SRL 會降低 tacrolimus 之血中濃度，故不建議併用。

5.Antimetabolites

Antimetabolites 類藥物包括 Azathioprine (Imuran[®])(AZT)及 Mycophenolate mofetil (Cellcept[®])(MMF)。Azathioprine 是一個 purine 類似物，術後才開始投與，其起始劑量為 3-5 mg/kg/day，維持劑量為 1-3 mg/kg/day。Mycophenolate mofetil 也是術後才開始投與，劑量為 2-3.5 g/day，以一天兩次的方式投與。因腸胃道刺激很大且油脂性食物會影響 MMF 吸收故建議飯前投與，因 MMF 粉末會腐蝕皮膚及黏膜故須整粒吞服不可將膠囊打開或絞碎。AZT 及 MMF 兩者均為 Prodrug，AZA 代謝成 6-MP 而 MMF 代謝成 MPA 後才具有活性，但酵素 xanthine oxidase 會抑制前者活化機轉而 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)則抑制後者，Allopurinol 會抑制 6-MP 代謝，併用時須將 AZT 劑量減為原來的 1/3 至 1/4。MMF 和 AZT 兩者不建議併用，MMF 通常用於對 AZA 的效果不佳的病患。

三、成功的腎移植手術

腎移植手術後第一年的存活率大約 85-95%，五年存活率約 70-80%，平均而言新腎臟能正常運作的時間約 10 年，目前追蹤觀察到的最長紀錄為 40 年。就統計而言，這些長期成功的病例並沒有年齡差異，而真正影響術後存活率的原因為慢性排斥反應的發生、長時間的高血壓高血糖、捐贈者自身的疾病及抗排斥藥物產生的副作用。抗排斥藥物常見的副作用包括：神經毒性、腎毒性、牙齦增生、感染、骨髓抑制、癌症罹患率增加、高血壓、高血糖...等。神經毒性的症狀包括：頭痛、眩暈、失眠、震顫、癲癇、意識混亂、瞻妄等，最常發生神經毒性的藥物為 Calcineurin Inhibitors(Tacrolimus、CsA)及 Steroids。腎毒性亦常見於 Calcineurin Inhibitors 類藥物，故服用此類藥物須嚴格執行藥物血中濃度監測。所有抗排斥藥物都會抑制患者之免疫力，而嚴重的感染可能造成移植病患死亡，故感染的問題是個最大隱憂。如果有發燒且合併喉嚨疼痛、黃痰、氣喘、尿道灼熱疼痛等症狀時，應該儘快回醫院接受檢查，以免延誤病情。骨髓抑制的副作用較常見於 mTOR inhibitors(SRL)及 Antimetabolites 類藥物(AZT、MMF)，其發生率和劑量有關，使用這兩類藥物須監測 CBC 並依照血球數調整劑量。癌症罹患率較正常人高的最主要原因可能和病毒感染有關，各種癌症都可能發生而國人較常見的是肝癌、膀胱癌和腎臟癌，多種藥物併用會使癌症罹患率增加。因此，除了定期的超音波掃描之外，若發現有血尿、體重減輕、大便習慣異常、久咳或身上有硬塊產生時，要儘快告訴主治醫師，以便及早診斷出癌症。

四、腎移植後之長期自我照顧

腎移植手術後病友必須按照醫師的指示定時服用免疫抑制劑並按時回診做抽血追蹤。初期因為必須服用較大劑量的免疫抑制劑，病患最好避免出入公共場所，對於有感染症狀的親友應儘可能與之隔離，以減少受到感染的機會。絕對禁菸禁酒，服藥期間若有任何問題都必須盡速與醫師連絡，絕對不可自行更改藥物劑量或停用藥物。術後的生活需注意充分休息與適度的運動(最好的運動就是散步)，按照醫師及營養師的指示作必要的食物控制，若有懷孕的打算須與醫師討論因懷孕可能會加重新腎的負擔，一般而言術後至少一年且狀況穩定(血壓控制穩定、無嚴重蛋白尿)時才可以考慮懷孕。在身體狀況許可下便可重返工作崗位，

但工作的類型最好是能正常作息且不會太勞累，總而言之就是要好好照顧這個得來不易的新腎臟。

參考資料

1. Applied Therapeutics, 8th ed. 2004: Chapter 35.
2. Am J Transplant 2004;4:996-1001
3. Halloran, *N Eng J Med*, 2004;351:3715
4. Adapted from Danovitch, *Handbook of Kidney Transplantation*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
5. Halloran, from Johnson (ed.), *Comprehensive Clinical Nephrology*, Mosby Elsevier, 2003.