

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

藥物不良反應報告：疑似 Azathioprine 引起之骨髓抑制與 脫髮

蘇子廷、吳長諺

前言

Azathioprine 是一傳統免疫抑制劑或抗癌劑，口服進入人體後經代謝形成核苷酸類似物。此類似物會被作為 RNA 與 DNA 原料，能干擾免疫細胞生長、複製，進而達到免疫抑制或抗癌的效果。此藥適應症包含：腎臟移植手術後預防排斥的輔助療法、全身性紅斑性狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病等。

案例報告

81 歲女性，有高血壓、甲狀腺低下、修格蘭氏症候群 (Sjogren's syndrome) 等病史。病人於本院長期追蹤格蘭氏症候群，於某次門診尿液檢查出現蛋白尿，懷疑為自體免疫相關腎病變，因而開始使用 azathioprine 50 mg QD 來控制疾病。用藥三週後，病人因虛弱、發燒、落髮等症狀入院，血液檢查發現其血紅素 (10.2 g/dL)、白血球 (12,000 counts/mcL)、血小板 (101,000 counts/mcL) 均有低下情形，然經骨髓抹片檢查，發現三線血球型態皆呈現正常，僅數量較少，懷疑藥物引起全血球低下，遂停用 azathioprine，並使用血球生成素 (G-CSF) 合併預防性抗生素。住院一週後，血球逐漸恢復且無發燒跡象，故出院並於門診追蹤。

討論

判斷是否為藥物引起全血球低下前，應當先排除其他可能造成病患血球數值異常原因，包含：Fanconi anemia、白血病、細菌或病毒感染、營養不良、自體免疫疾病、肝臟疾病等[1]。以此病人為例，其血紅素長期略低於正常值，因此無法完全排除修格蘭氏症候群引起血球抑制的可能性。然而自體免疫疾病所引發之血球降低，多為慢性進展且血球低下的情況通常較為緩和；相較於病患在短暫的一個月內發生嚴重的全血球低下，仍需考慮其他因素。

依據病人臨床表現及用藥紀錄比對時序並排除部分藥品後，以 Naranjo Scale 評估 azathioprine 引起不良反應的可能性，得分為 4 分，相關性為可能 (表一)。

使用 azathioprine 後，常見不良反應如下：輕微者包含口腔潰瘍、腹瀉等，若症狀輕微且可忍受，一般可以支持療法緩解，暫不考慮調降劑量。而嚴重者則可能引發骨髓抑制，導致病患死亡，雖然較為少見。Thiopurine methyltransferase (TPMT) 與 nudix hydrolase 15 (NUDT15) 兩種蛋白酶在 azathioprine 細胞代謝路徑中，扮演重要的角色，且個體間具有基因多型性[2]。前者之基因多型性在非裔(14%)、高加索族群(11%)的發生比例較高，後者則在亞裔(14-23%)較常發現。該基因多型性的某些組合 (表二、三)，可能使蛋白酶代謝能力下降，減少 azathioprine 代謝量，而造成毒性上升。

Azathioprine 導致的骨髓抑制，通常在用藥後的 2 至 6 週期間發生[3,4]。此外，在已被報導的臨床案例中，觀察到部分病患會在發生血球數值低下前約 1 週出現脫髮[3]，可能是藥物抑制毛囊細胞的生長作用所致。儘管在目前的研究中，仍無法明確知道脫髮與骨髓抑制的相關性與時序必然性，但當觀察到患者有不正常脫髮情形時，臨床人員仍須提高警覺，可能為 azathioprine 產生的藥物不良反應，應即時停藥，減少後續發生骨髓抑制的機會。

Clinical Pharmacogenetics Implementation consortium (CPIC) 指引[5]建議，使用 azathioprine 前應進行基因檢測，以決定是否用藥或改用其他治療藥物。此外，開始用藥後的前 3 個月，應密切監測全血球數值（第 1 個月每週檢測 1 次，第 2、3 個月每 2 週檢測一次），此後亦需每月監測相關指數。若病人因使用藥物發生骨髓抑制，則應立即停用藥物，並依病患之症狀表現，給予輸血、經驗性抗生素等支持療法。回顧案例報告的文獻，症狀與檢驗數值通常於停藥 1 週後開始好轉，數週後可回復到用藥前的狀態。

結論

免疫抑制劑用於不同疾病皆有不同建議劑量與考量。本文以疑似 azathioprine 導致之骨髓抑制與脫髮作為案例，說明在用藥前，

應評估此藥品是否適合病人使用或需要降低起始劑量，並了解用藥後可能發生的不良反應及處置，**在病人獲得適當的治療時能兼顧用藥安全**。以取得藥物治療下、療效與不良反應間之平衡。

參考資料

1. Nancy *et al.* Approach to the adult with pancytopenia. UpToDate. (Accessed on August 03, 2022)
2. Tanaka *et al.* Importance of NUDT15 polymorphisms in thiopurine treatments. *J Pers Med.*, 2021; 11 (8): 778.
3. Ghalamkari *et al.* Azathioprine-induced severe bone marrow suppression. *Case Reports in Clinical Practice.*, 2019; 4 (1): 9-13.
4. Nomura. *et al.* Azathioprine-induced alopecia and leukopenia associated with NUDT15 polymorphisms. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2018; 32 (10): e386-e389.
5. Relling *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.*, 2019; 105 (5): 1095-1105

表一、Naranjo scale 評估結果

1.此不良反應是否有研究報告確定？	<u>是(+1)</u>	否(0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	<u>是(+2)</u>	否(-1)	不知(0)
3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	<u>是(+1)</u>	否(0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	是(+2)	否(-1)	<u>不知(0)</u>
5.有沒有其他原因(此藥以外)可以引起同樣之不良反應？*	<u>是(-1)*</u>	否(+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	是(-1)	否(+1)	<u>不知(0)</u>
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是(+1)	否(0)	<u>不知(0)</u>
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	是(+1)	否(0)	<u>不知(0)</u>
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	是(+1)	否(0)	<u>不知(0)</u>
10.此項不良反應是否有客觀的証據？	<u>是(+1)</u>	否(0)	不知(0)
≥9分：確定；5-8分：極可能；1-4分：可能；≤0分：存疑	總分：4		

(*註:此題依病患之修格蘭氏症候群與長期紅血球低下之潛在關聯性從嚴評估，判定為是)

表二、TPMT基因多型性與劑量調整建議[5]

TPMT 表現型	等位基因型	Azathioprine
中度代謝者	*1/*2 *1/*3A *1/*3B *1/*3C *1/*4	若每日正常目標劑量為 2-3 mg/kg，則起始劑量建議從 30-80%之目標劑量開始，並依病患疾病狀態與骨髓抑制情形調整劑量。
可能為中度代謝者	*2/*8 *3A/*7	
弱代謝者	*3A/*3A *2/*3A *3A/*3C *3C/*4 *2/*3C *3A/*4	惡性疾病 起始劑量建議從 10%之目標劑量開始，並依病患疾病狀態與骨髓抑制情形調整劑量。 非惡性疾病 考慮使用其他 nonthiopurine 之免疫抑制劑進行疾病控制。

表三、NUDT15 基因多形性與劑量調整建議[5]

NUDT 15 Phenotype	等位基因型	Azathioprine
中度代謝者	*1/*2 *1/*3	若每日正常目標劑量為 2-3 mg/kg，則起始劑量建議從 30-80%之目標劑量開始，並依病患疾病狀態與骨髓抑制情形調整劑量。
可能為中度代謝者	*2/*4-9 *3/*4-9	
弱代謝者	*2/*2 *2/*3 *3/*3	惡性疾病 起始劑量建議從 10%之目標劑量開始，並依病患疾病狀態與骨髓抑制情形調整劑量。 非惡性疾病 考慮使用其他 nonthiopurine 之免疫抑制劑進行疾病控制。