

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 引起之全血球低下

劉婉均、黃千惠

前言

Azathioprine 為一種免疫抑制藥物，常用於治療免疫性疾病和預防器官移植的排斥反應。此藥在體內經由 glutathione S-transferase 的催化，代謝為活性代謝物 6-mercaptopurine (6-MP) 後，再穿透細胞膜進入細胞。其活性代謝物會干擾核苷酸的合成，破壞 DNA 和 RNA 合成而減少淋巴細胞增殖，進而影響後續的免疫反應。而骨髓抑制是 azathioprine 雖少見但卻嚴重之不良反應。本文為一疑似使用 azathioprine 後發生全血球低下之案例報告。

案例報告

一位 96 歲女性病患，身高 148 公分，體重 44.3 公斤，過去病史包括類天皰瘡、第二型糖尿病以及上消化道出血，長期慢性用藥包含 prednisolone 10mg QD、azathioprine 50mg QD、esomeprazole 40 mg QD、insulin NPH 10U QD + 4U QN、zinc gluconate 78mg TID。

此次入院主訴為高血糖導致意識混亂，出現高血糖、高滲透壓的情形，併有急性腎

損傷和高血鈉，同時在血液學的檢查數值，發現血紅素和血小板有低下的情況。於住院第四天因為出現糞便潛血反應，懷疑上消化道出血，血液學的檢查結果仍沒有明顯改善，紅血球為 $2.06 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 、血紅素由 9.0 降為 7.1 g/dL、血小板由 $138 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 降為 $89 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ，合併有 Streptococcus agalactiae 引起的菌血症，因此給予第一次緊急輸血及抗生素處置，同時給予 esomeprazole 40 mg IVD QD。兩天後病人全血球皆呈現低下的情形，白血球 $2.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、紅血球 $2.54 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 、血紅素 8.4 g/dL、血小板 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ，因此接受了第二次輸血，當下評估疑似 azathioprine 引起的血球低下，因此將劑量從原本 1 tab QD 改為 1 tab QW135。

病人於住院第八天進行第三次輸血並停用 azathioprine、使用 10 mg prednisolone 治療類天皰瘡，並自費使用 filgrastim。三天後病人檢測全血球數值呈現好轉，住院 18 天後整體臨床狀態穩定，血液學檢查均正常，故辦理出院並安排門診追蹤。出院帶藥為 10 mg prednisolone 與 doxycycline 100 mg QD 作為類天皰瘡的持續治療。

此病人第一次處方 azathioprine 前做 NUDT15 的基因檢測，結果為異型合子(*3/*4)突變，此基因的位點突變將導致病人代謝 azathioprine 的活性減低，因此提升嚴重骨髓抑制的風險，而發生全血球低下之副作用，除了進行藥物劑量調整外，仍需頻繁監測病人血液學的變化。

討論

一、機轉

Azathioprine 的血液學毒性與體內代謝路徑相關，最主要是 TPMT(thiopurine-s-methyltransferase) 及透過 NUDT15(Nudix Hydrolase 15)基因調節水解酵素被抑制後，無法將 triphosphate 轉換為不具毒性的 monophosphate。[1]導致下游 thioguanine triphosphate 具毒性的代謝產物累積，干擾 DNA/RNA 的合成，在一般正常代謝者體內，可作為免疫抑制的作用，但是當這些代謝酵素的活性受到抑制，可能會發生骨髓過度抑制的副作用，進而出現全血球低下及相關的併發症。

TPMT 屬基因多型性，變異較常發生於高加索人和非洲人種，以亞洲族群來說，基因變異盛行率相對較低。[2]針對亞洲人種，研究指出 NUDT15 的變異盛行率則相對較高，也是亞洲族群在使用 azathioprine 時會發生副作用的主因。自用藥後兩週到幾年間均可能發生骨髓抑制的副作用。以胺基酸變異後的基因型來說，帶有 *2, *3, *7, *9 的等位基因，會使酵素的活性大幅度減低，因此臨床上須根據病人等位基因的表現型，判斷是否需要做劑量調整(臨床上會檢測嗎?)。[1][2]

二、用藥評估

根據臨床藥物基因體學研究組織(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)針對基因多型性及最終酵素的表現型，制定相關劑量調整的建議。若 NUDT15 是屬於異型合子的病人，即帶有一個異常的等位基因，表現型為中等代謝型，須調整為原劑量的 30-80%以減少副作用的發生；如果是屬於同型合子的病人，即帶有兩個異常等位基因，屬無功能代謝型，惡性腫瘤的病人建議大幅減低起始劑量，建議以 10%正常劑量開始，再根據病人臨床狀態調整；非惡性腫瘤病人，則建議優先考慮其他非 thiopurine 類的免疫抑制劑。[1][2]

三、臨床監測

依藥物動力學判斷，藥效起始大約會需要數個月時間，排除半衰期約為 2 小時。在開始治療的第一個月，建議每週抽血監測血球，之後可逐漸延長為每個月 2 次，之後每個月監測一次。肝腎功能也是建議每三個月追蹤一次，並提醒病人注意是否出現貧血、反覆感染情形。衛福部及藥品仿單也建議，在用藥前先進行基因檢測，可幫助了解病人的基因多型性，做更精確的劑量調整，但文獻資料也提到，雖然 TPMT 及 NUDT15 基因檢測可做為劑量調整的依據，但無法辨識所有可能造成這些不良反應的風險因素，因此定期的全血球監測仍是臨床上預防嚴重全血球低下的最佳方法。[2][3]

四、此案例之 ADR 評估

針對此病人之基因檢測結果帶有 *3/*4 等位基因，分類上屬中等代謝型，azathioprine 類天皰瘡適應症之標準建議劑量為 2~2.5 mg/kg/day，經劑量調整之建議為 0.6~2 mg/kg/day。經計算，此病人自第一次開立到出現血液學相關毒性(約三個月)，使用的劑量為 1.13 mg/kg/day，屬合理劑量範圍，之後調整藥物頻次與劑量，約落在 0.48 mg/kg/day。此病人發生血液學副作用時間符合先前提及之文獻資料，並在停藥及給予支持性處置後，病人的情況有明顯好轉。但因類天皰瘡為一種自體免疫疾病，也可能引發骨髓再生不良，屬於造成全血球低下的風險因子之一，因此在疾病控制與用藥的監測上，仍須頻繁追蹤病人的血液學數值以確定病人的臨床狀態。

結論

針對須處方 azathioprine 或其他 thiopurine 類藥品的病人，建議在用藥前先進行 TPMT 和 NUDT15 的基因檢測，確認病人代謝此類藥物的能力，以便進行藥物劑量的調整。另外根據文獻建議，因無法完全辨識

其他可能造成全血球低下的風險因子，在用藥初期定期進行全血球監測，才是預防嚴重全血球低下副作用的最佳方法。

參考文獻

1. Tanaka Y, Saito Y. et al. Importance of NUDT15 Polymorphisms in Thiopurine Treatments. *J Pers Med*. 2021 Aug 10;11(8):778. doi: 10.3390/jpm11080778. PMID: 34442422; PMCID: PMC8399029.
2. Relling MV et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 May;105(5):1095-1105. doi: 10.1002/cpt.1304. Epub 2019 Jan 20. PMID: 30447069; PMCID: PMC6576267.
3. 衛生福利部食品藥物管理署。(2023)。移護寧錠 (Imuran® 50 mg) 仿單。

表一、Naranjo scale評估結果

1.此不良反應是否有研究報告確定？	是(+1)	否(0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	是(+2)	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？	是(+1)	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)	不知(0)
5.有沒有其他原因(此藥以外)可以引起同樣之不良反應？	是(-1)	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)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是(+1)	否(0)	不知(0)
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)	不知(0)
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)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的證據？	是(+1)	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分		

表二、相關案例報告文獻比較表

年齡/性別	96 歲/女性 (類天皰瘡)	28 歲/女性 (天皰瘡)	40 歲/女性 (天皰瘡)	47 歲/男性 (天皰瘡)
藥品劑量	50 mg QD	100 mg QD	100 mg QD	150 mg QD
NUDT15 表現型	中等代謝型	無功能代謝型	無功能代謝型	中等代謝型
Onset time	81 天	約 1 個月	約 1 個月	65 天
Hb (g/dL)	7.1	-	-	11.8
RBC count (10 ⁶ /μL)	2.06	2.16	2.20	3.35
WBC count (10 ³ /μL)	1.2	0.36	0.3	3.71
Platelet count (10 ³ /μL)	89	15	30	173
處置	輸血、白血球刺激素、根據感染菌株給予抗生素	白血球刺激素、紅血球生長素、廣效型抗生素	白血球刺激素、紅血球生長素、廣效型抗生素	廣效型抗生素、抗病毒藥物
多久緩解	約 9 天	約 14 天	約 14 天	約 13 天
參考文獻	-	Shih YC et al. 2019		Yan W et al. 2018