

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：陳志鴻
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

紅血球生成素引起之抗體導致的 純紅血球再生不良：一病例報告

黃千惠^{1,3}、王明誠²、高雅慧¹、莊善安³
黃群超²、張孔昭⁴、黃建鐘²

前言

紅血球生成素 (Erythropoietin) 為一種多醣蛋白質 (sialoglycoprotein)，在人體內由腎臟製造後，作用於骨髓的紅血球前驅母細胞 (erythroid progenitor)，促使成熟的紅血球生成；而基因重組人類紅血球生成素 (recombinant human Epo, rHuEpo 或 epoetin) 是以基因重組生物工程技術合成，是一種在結構及功能上與內生性 Epo 很相似的治療性蛋白製劑，臨床上可有效治療腎病與癌症患者的貧血。目前在台灣上市的 rHuEpo 的劑型，包括：epoetin- α (Eprex[®])、epoetin- β (Recormon[®]) 和 darbepoetin- α (Aranesp[®])，其主要差異在於分子結構上的醣鏈數、鏈結的位置以及賦型劑的不同。使用 rHuEpo 導致的副作用以頭痛、噁心、嘔吐與血壓升高較為常見，然而近年來發現少數使用 epoetin- α 治療之腎性貧血患者，卻產生更嚴重的貧血現象，這種罕見現象的可能致病機轉為人體內產生一種內生性中和型 epoetin 抗體 (neutralizing antibody)，病患即使投予 rHuEpo 後也無法改善貧血且需仰賴輸血治

本期要目

- 紅血球生成素引起之抗體導致的純紅血球再生不良：一病例報告……黃千惠、王明誠、高雅慧、莊善安、黃群超、張孔昭、黃建鐘
- 藥劑部新網頁介紹……吳玉琴、陳俊名
- 新藥通知……藥品諮詢組

療，此罕見嚴重貧血疾病稱為抗體造成的純紅血球再生不良 (antibody-mediated pure red cell aplasia, Ab-mediated PRCA)。

病例報告

一位 48 歲女性小兒麻痺患者，併有高血壓、糖尿病、冠心病、慢性肝炎、慢性腎病與貧血。患者在 88 年 4 月進入透析階段，後定期在某透析診所接受規則血液透析治療，並開始皮下注射 epoetin- β (Recormon[®]) 2000 IU 每星期三次與輸血治療。在接受藥物治療前病患接受貧血相關的檢查，以發現可能造成的病因。血液學檢查結果，發現平均紅血球容積 (Mean corpuscular volume, MCV) 正常，但紅血球數目、血色素 (Hemoglobin, Hb) 和血比容 (Hematocrit, Hct) 均低於正常值，屬於正常大小和顏色貧血 (normocytic 和 normochromic anemia)；而膽紅素 (bilirubin)、庫姆氏試驗 (Coombs' test) 以及腹部超音波檢查均為正常，排除了溶血性貧血和脾腫大的原因。90 年 8 月至 12 月，患者的 Hb 由 9.0 降低至 5.9 g/dL；由於慢性腎病造成之貧血，因接受 epoetin- β 治療而更

本文摘自內科學誌 2009; 20: 86-91

國立成功大學¹臨床藥學研究所

國立成功大學醫學院附設醫院²內科部腎臟科

³藥劑部⁴病理部

嚴重，並需每星期接受輸血 1 單位，故建議患者接受骨髓抽吸 (bone marrow aspiration) 檢查，以釐清病因。在 91 年 8 月的檢查結果顯示低細胞性且紅血球再生不良 (hypocellularity with erythroid hypoplasia)，骨髓/紅血球細胞的比例 (myeloid cells/erythroid cells, M/E) 超過正常值 (約 12:1；正常值約 3:1)，而骨髓細胞和巨核細胞 (megakaryocytes) 之數量與型態為正常 (見圖一，並比較正常之圖二)。因此初步診斷為疑似 epoetin- β 造成的純紅血球再生不良 (PRCA)，而暫時停止 epoetin- β 治療，改以輸血方式改善貧血。因患者常感虛弱無力，在輸血下的 Hb，僅能維持約 7 g/dL，而儲鐵素 (ferritin) 不斷升高且間斷性發生胃腸道出血，而無法確診由 PRCA 導致的貧血，92 年間再度投予 epoetin- β ，改以每星期靜脈注射 5000 IU 一次。94 年 7 月病患的血液檢體經由德國 Humboldt 大學實驗室 (Univ. Klinikum Charite Hals-Nasen-Ohrenklinik, Molekularbiol. Forschungslabor) 免疫螢光法檢驗證實患者血清中含有高效價的抗 epoetin- β 之中和性抗體，因此才再度停止 epoetin 製劑的使用。

病患曾接受類固醇以治療 PRCA，因類固醇治療後使血糖值難以控制且有腸胃道出血現象，經過一星期後，因無法耐受類固醇副作用而停止使用。95 年 3 月患者開始接受 mycophenolate mofetil (MMF) 250 mg 一天兩次治療，三星期後病患回診時血液相關檢查結果為：白血球：6,300/cmm、Hb: 9.5 g/dL、Hct 26.7% 和儲鐵素：22,703 ng/ml，之後增加 MMF 劑量至 500 mg 每天兩次，6 月的血液學追蹤檢查也無明顯改善，但病患仍每一至二週需接受二單位濃縮紅血球 (packed RBC) 輸血治療。病患於 95 年 8 月因格蘭氏

陰性菌 (*Aeromonas hydrophila*) 菌血症 (bacteremia) 併敗血性休克和肝衰竭再度入院，四天後死亡。

討論

第一個 rHuEpo 製劑於 1986 年開始臨床使用，上市後的 10 年間發生抗 epoetin 抗體所致的 PRCA 之案例報告僅有三位，在 1999 年至 2002 年間病例報告卻明顯上升，發現這些患者均屬於腎性貧血患者。另外，發現大多數 PRCA 病例以歐洲地區佔較大比例，其中大於 90% 以上患者均為皮下注射 epoetin- α 。根據 2002 年 Casadevall 等人之研究，收集 1998 至 2001 年間發生 PRCA 的案例，也發現這些患者均以皮下注射方式投予 epoetin。由 PRCA 發生率、地區性、rHuEpo 的製劑以及投予方式推測，可能的致病機轉與製劑賦型劑成分有關。美洲地區用於蛋白質製劑之穩定劑 (stabilizer) 為人類血清白蛋白 (human serum albumin, HSA)，由於 HSA 可能會傳播感染性病毒，自 1998 年起，歐盟禁止 HSA 的使用。故美洲以外地區，以 polysorbate 80 和 glycine 取代 HSA 作為 epoetin- α 之穩定劑，研究推測關於 epoetin- α (Eprex[®]) 導致 PRCA 之免疫機轉可能與 polysorbate 80 和預充填針筒之橡膠推進器會產生一種釋出物 (leachates) 有關，在動物實驗中 leachates 會降低體內 epoetin 的造血功能，若在橡膠推進器前鍍上一層含氟化物 (flurotec) 成分物質，則與 polysorbate 80 不會產生釋出物。另外，可能導致 anti-epoetin 抗體形成的機轉為微膠體 (micelles) 產生之免疫反應。推測由於 epoetin- α 含有的高濃度 polysorbate 80 (0.03%)，投藥後會形成微膠體，使得 epoetin 分子易於微膠體的表面形成免疫複合物，誘發體內免疫反應的發生

(epoetin-β 含 polysorbate 20，濃度 0.01%，形成微膠體的機率較小)；此外，皮下投予也是導致免疫致病原因之一；在儲存方式上，溫度及放置方式也都可能會提高免疫反應，因此臨床使用上建議在 2 至 8 °C 下存放，不可冷凍、搖晃且需避光儲存；若使用 epoetin-α，腎性貧血患者僅限於靜脈注射方式。Epoetin 分子結構上，醣鏈的鍵結也被推測會影響免疫活性，醣鏈鍵結越多可減低 epoetin 投予人體後引起之免疫反應，此種作用稱作「遮蔽效應 (shielding effect)」，因此近年來研發之 epoetin 長效劑型 (如：darbepoetin-α)，其醣鏈數與鍵結相較於 epoetin-α 和 epoetin-β 佔較高的比例。此外，探討病人的因素是否會導致 PRCA，研究發現 epoetin 導致 PRCA 的病患過去均無免疫疾病或曾經使用藥物導致的免疫反應；在基因檢測方面，內生性 epoetin 基因序列與患者體內原存在的抗體，與導致 PRCA 之間並無相關性，因此可排除病患本身的因素。因此，由目前文獻回顧由 epoetin 造成 PRCA 最主要原因與製劑的劑型 (安定劑與注射針筒推進器的成分) 和投予的方式有關，所以現有 epoetin 製劑中含 polysorbate 成分，其注射針筒推進器外層另鍍上一層氟化物成分，或是 epoetin-α 投予腎性貧血患者僅限靜脈方式注射。

紅血球生成素引起 PRCA 的診斷，而由本文之病患出現之情形，符合標準有以下幾點：在主要診斷標準方面，患者使用 epoetin-β 超過至少一個月、需每週輸血 1 U 維持 Hb 值、及白血球與血小板數目為正常值，但網狀紅血球 (reticulocyte) 數目因當初發病時並未檢查，不得而知；確定診斷的標準方面，包括：骨髓檢查：除紅血球母細胞 (erythroblast) 數小於 5% 外，其他細胞數均

為正常及血清中有具有中和性 epoetin 之抗體存在 (通常使用放射免疫沉澱法或酵素吸附分析法作抗體檢定)。因此由病患的臨床表現與檢查結果，高度懷疑病患是使用 epoetin-β 後造成之 PRCA。

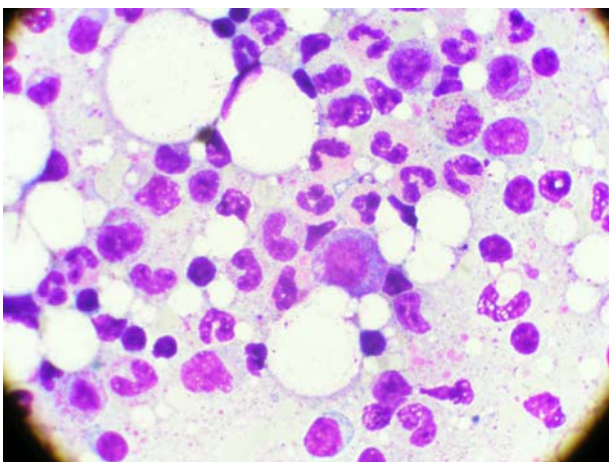
使用 epoetin 治療產生的 PRCA，首先停止使用所有 epoetin 製劑，根據 Verhelst 文獻及案例報告回顧，有以下幾種治療的方式：(1) 免疫抑制劑治療：如：corticosteroid (CS)、cyclosporin A (CsA)、cyclophosphamide (CyP)、intravenous immunoglobulins (IVIg) 等；(2) 輸血治療：緩解症狀；(3) 血漿置換術；(4) 腎臟移植。其中大部分患者在停用免疫抑制劑後均未復發 PRCA，也未再度使用 epoetin 製劑。根據這篇病例分析，對於 epoetin 造成 PRCA 的治療建議停止所有 epoetin 的相關製劑，使用 CsA 作為第一線藥物治療，若患者無法耐受 CsA 或沒有療效，則考慮其他免疫抑制劑 (如：CS 加上 CyP) 或是接受腎臟移植手術。目前臨床上的案例報告大多為使用 epoetin-α，關於 epoetin-β 相關的案例報告則較少。根據 Tolman 等人的病例報告，4 名平均年齡約 58 歲的血液透析病患，皮下投予 epoetin-β，使用 epoetin 至發生 PRCA 由 23 個月至 40 個月間不等，治療方式為停用 epoetin-β 並使用 prednisolone 治療 (1 mg/kg)，3 個月後 3 名患者均有良好療效，且不需依靠輸血治療。Shinohara 等人之病例報告，一名 68 歲男性日本病患，併有糖尿病、高血壓和腎絲球腎炎，皮下注射 epoetin-β 約 9 個月後發生 PRCA，治療方式為停用 epoetin 及使用 CsA 200 mg/day 和輸血治療，經過六個月後，病患不需再接受輸血治療。

綜合上述兩案例，本病例從起初皮下注射投予 epoetin-β 至診斷為 PRCA 約 40 個

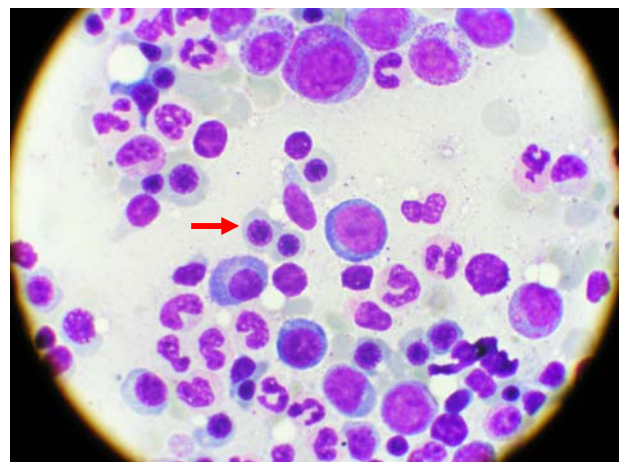
月；經骨髓抽吸與抗體檢查確認後，停用 epoetin- β 後使用類固醇治療，但病患無法耐受類固醇的副作用及難以控制的高血糖，改以 MMF 治療；病例未以 CsA 治療是因無法自費負擔費用而改用 MMF 治療，3 個月後其血色素值仍在 8-9 g/dL 間，未有明顯改善，後續治療建議患者採用每天 CsA 200 mg 以及至少使用半年以上，但未來得及使用 CsA，她即因敗血性休克和肝衰竭死亡。

參考文獻

1. Casadevall N. What is antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA)? Nephrol Dial Transplant 2005; 20(Suppl 4): iv3-8.
2. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346: 469-75
3. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. J Am Soc Nephrol 2004; 15:398-406.
4. Thorpe R, Swanson SJ. Assays for detecting and diagnosing antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): an assessment of available procedures. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (Suppl 4): iv16-22.
5. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Kruger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: A retrospective study. Lancet 2004; 363: 1768-71.



圖一：在 1,000 倍油鏡下病患之骨髓抹片圖（染色法：Liu's stain）。如圖所示，幾乎無紅血球母細胞存在，導致其骨髓細胞/紅血球細胞的比例（myeloid cells/erythroid cells, M/E, ratio）超過正常（3~4:1），達 12:1，其主要原因為正紅血球母細胞（normoblast），幾乎不存在或過少（只有一個）所致。



圖二：正常 M/E ratio 下之骨髓抹片圖（染色法：Liu's stain），與本病例相比較。箭頭指的血球是正紅血球母細胞（normoblast），其 M/E ratio 是 4:1（圖一及圖二為成大醫院血液腫瘤科陳雅萍醫師提供）。