

以 Tacrolimus 治療原發性腎絲球腎炎

謝德熾 謝日耀¹ 高淑敏² 宋俊明¹ 黃建鐘¹

國立成功大學醫學院 臨床藥學研究所¹ 內科學科

² 國立成功大學醫學院附設醫院藥劑部

摘要

原發性腎絲球腎炎為一自體免疫疾病，也是造成慢性腎衰竭的最主要病因之一，在台灣是一重要的公共衛生和臨床問題。

原發性腎絲球腎炎的主要治療方式是使用免疫抑制藥物，第一線的選擇藥物以類固醇為主，第二線則是使用細胞毒性藥物或免疫調節劑。免疫調節劑目前證據較多的是環孢靈，在多數的病例都可以成功達到緩解，但是在一些頑固的腎絲球腎炎病例仍有可能治療失敗或是產生依賴性，這時候就要考慮採用其他的免疫抑制劑來取代環孢靈。

Tacrolimus (Tac; FK506; Prograf[®] 普樂可復) 的作用機轉和環孢靈相似，對T細胞有很好的選擇性。目前臨床上有許多病例報告和小型的臨床試驗，主要的病例是局部節段型腎絲球硬化和膜性腎病變等；有些病例是在類固醇治療失敗後的使用，也有環孢靈治療失敗後的病例。而相關報告的結果，顯示以 tacrolimus 治療原發性腎絲球腎炎是可行的。

移植用藥之研究，證實相較於環孢靈，tacrolimus 有較低的毒性和副作用；因此它可作為原發性腎絲球腎炎患者使用環孢靈的替代性選擇。雖然因相關的臨床證據較少，但對於環孢靈治療效果不佳的病例，以 tacrolimus 替代選擇應是合理的。

關鍵詞：普樂可復 (Prograf[®]; FK506; Tacrolimus, Tac)

腎絲球腎炎 (Glomerulonephritis, GN)

治療 (Therapy)

糖質類固醇 (Corticosteroids)

環孢靈 (Cyclosporin A, CsA)

前言

腎絲球腎炎 (Glomerulonephritis, GN) 是引起末期腎病變 (end-stage renal disease, ESRD) 的主因之一，在歐美國家中僅次於糖尿病和高血

壓¹，在台灣則為慢性腎衰竭病因中的第一位。根據2004年衛生署統計，台灣地區因腎炎、腎病徵候群以及腎變性病 (nephritis, nephrotic syndrome- NS, and nephrosis) 就診者有377,774人，其中被診斷為急性或慢性絲球腎炎 (acute or

表一：可以用免疫抑制治療的原發和次發性腎絲球腎炎(glomerulonephritis, GN)^{4,5}

一、原發性腎絲球腎炎(Primary GN)	
非增生型(Non-proliferative)	增生型(Proliferative)
1. 微細病變(Minimal change disease, MCD)	1. A 型免疫球蛋白腎病變(IgA nephropathy, IgAN)
2. 局部節段型腎絲球硬化(Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)	2. 瀰漫性增生性腎絲球腎炎(Diffuse proliferative GN)
3. 膜性腎病變(Membranous nephropathy, MN)	3. 局部節段型腎絲球腎炎(Focal segmental GN)
	4. 半月體型腎絲球腎炎(Crescentic GN)
二、次發性腎絲球腎炎(Secondary GN)	
狼瘡性腎炎(Lupus nephritis, LN)	

chronic GN)有 103,845 人，佔國人十大死因之第八位²。由這樣龐大的GN 人數可知在台灣對 GN 的治療是國人嚴重的臨床及公共衛生問題。

在治療GN 上，通常必須使用糖皮質固醇(glucocorticoids, CS)為第一線用藥，然而長期使用CS 的副作用甚大，且有一定比例的病人會出現類固醇依賴性(steroid-dependent)或抗性(-resistant)或是治療失敗。這些不適合使用類固醇或效果不佳的患者，可嘗試使用其他藥物^{3,4}；而使用環孢靈(Cyclosporin A, CsA)可使許多原發性腎絲球腎炎可以得到很好的緩解(remission)比例，且比起細胞毒性藥物(cytotoxic agents)，有相對較低的毒性和副作用，所以用對須長時間投藥的病人較為理想。

然而CsA 並不能解決一些頑固性GN 的病例，仍有一定比例的病人會對CsA 產生依賴性、抗性或是治療失敗的狀況；此外，也有些病人會對CsA 過敏或無法忍受其副作用，我們就必須考慮使用其他的替代藥物，如tacrolimus (Tac ; FK506 ; Prograf® 普樂可復)。本文之目的是回顧目前tacrolimus 用於治療GN 的臨床證據，以提供用藥選擇之參考。

原發性腎絲球腎炎的藥物治療

一、GN 藥物治療的一般概念

免疫抑制治療(Immunosuppressive therapy)主要是抑制原發性GN 以達成緩解或抑制其進展性(減緩腎功能惡化)為目的。原發性GN 包含數種臨床診斷的自體免疫疾病，到目前為止病因仍未明；與其他「全身性」自體免疫疾病不同之處為原發性GN 病人的免疫細胞只攻擊腎絲球的微

血管壁或間質，進而造成後續的病態生理反應，導致病人死於腎病症候群(NS)，或進展至腎衰竭的後果^{3,5}。通常可以選用於免疫抑制治療的藥物，包括以下的四類^{3,4}：

1. 糖皮質固醇(CS)—如：prednisolone 和 methylprednisolone 等，通常為第一線使用之藥物。

2. 細胞毒性藥物(Cytotoxic agents)—如：cyclophosphamide (Endoxan®)、chlorambucil (Leukeran®)等，通常為第二線使用藥物。

3. 免疫調節劑或免疫抑制劑(Immunomodulators or immunosuppressants)—如：CsA、mycophenolate mofetil (CellCept®, MMF)和 Tac (FK-506, Prograf®)等，目前亦列為第二線使用之藥物。

4. 其他包括抗免疫細胞附著(anti-adhesion)藥品、抗免疫細胞刺激劑(anti-stimulatory)、抗發炎性細胞激素(anti-inflammatory cytokines)等，但此類藥品大多還在實驗中，仍需要更多的臨床研究來證明其療效，因此尚未被列入標準用藥。

並非所有類型的GN 都可以使用免疫抑制療法治療，有些類型的GN 對免疫抑制治療沒有反應，可以使用免疫抑制療法的GN 種類，見表一^{4,5}。一般來說，GN 開始藥物治療的第一線選擇通常是類固醇，當病人對治療無反應，或在緩解後出現復發，甚至更進一步地出現類固醇依賴性或反覆性復發時，就應該加入第二線用藥；至於第二線用藥應選擇細胞毒性藥物或是免疫調節劑則須視GN 的種類或是病人臨床之表現而有所不同^{3,6,7}。在CsA 出現前，對原發性和部分次發性GN 的第二線用藥，多半是使用細胞毒性藥物，

表二：免疫抑制劑的機轉以三高（高血壓、高血糖和高血脂）併發症的相關比例⁹

藥物	機轉	高血壓/高血糖/高血脂的可能性
1. Cyclosporin A (CsA)	阻斷第二間白素 (IL-2) 之合成， 影響第二間白素受體 (IL-2R) 之表現， 抑制第二至第五間白素和丙型干擾素之分泌	+++ / + / ++
2. Tacrolimus (Tac, Prograf®)	抑制第二至第五間白素和丙型干擾素之分泌 抑制鈣離子依賴性磷酸酶和 calcineurin	++ / ++ / +
3. Mycophenolate mofetil (MMF, Cell-Sept®)	阻斷嘌呤 (purine) 之合成 抑制黏著分子的糖化作用 (glycosylation) 和平滑肌增殖	± / ± / ±
4. Sirolimus (Rapamycin)	經由干擾蛋白質激酶 (protein kinases) 抑制第二間白素 體的訊息途徑，來抑制細胞增殖	± / ± / +++

然而此類藥物的副作用和毒性是必須顧慮的，且有一定比例的病人仍有可能出現依賴性或治療失敗^{3,4}。

二、免疫調節劑的替代性選擇

CsA 和 Tac 有相近的作用機轉和副作用（表二），且對 T 細胞都有很高的選擇性，而 T 細胞在免疫反應中佔有關鍵的角色⁵；在 GN 的病理機轉中，T 細胞也佔有重要的關鍵地位^{3,5,8,9}；相較於糖皮質固醇和細胞毒性藥物，免疫調節（抑制）劑在自體免疫反應中對 T 細胞具有較高的選擇性，因而可以具備更少的不良反應或副作用。另外，在維持治療階段時併用免疫調節劑，有可能調降類固醇之劑量，以減少類固醇的副作用和毒性。

關於 Tac 口服五毫克的藥物動力學 (Pharmacokinetics) 參數如下：最高血中濃度 (Cmax)：29.7 ± 7.2 ng/mL，達到血漿尖峰時間 (Tmax)：1.6 ± 0.7 hr，曲線下之面積 (AUC)：243 ± 73 ng hr/mL，血漿半衰期 (T1/2)：34.8 ± 11.4 hr，分布體積 (Vd)：1.94 ± 0.53 L/kg；生體可用率：18 ± 5%，食物可減少吸收 28-77%；血漿蛋白結合率：99%，主要是受 CYP3A 代謝；2.3% 原型由尿液和 93% 經糞便排除，全身之清除率約 0.172 ± 0.088 L/hr/kg¹⁰。

當病人出現復發或有 CsA 依賴性，或因過敏等問題而無法使用 CsA 時候，就可以考慮使用 Tac 作為替代性選擇；然因為 Tac 用於腎絲球腎炎的證據較少，很少被臨床準則列入替代性藥

物。以下列舉部份文獻關於使用 Tac 治療 GN 之例子以供參考。

Tac 用於腎絲球腎炎之相關報告

一、類固醇抵抗性腎病徵候群 (Steroid-resistant NS)

1993 年，McCauley 等人報告將 Tac 單一治療 (monotherapy) 用於類固醇抵抗性的病人身上的領航試驗 (pilot study)¹¹；共收錄了 7 位類固醇抵抗性腎病徵候群的病人，其中局部節段型腎絲球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 的兒童四人；其餘三位成人，罹患腎絲球間質增生性腎絲球腎炎 (mesangial proliferative GN)、膜性增生性腎絲球腎炎 (membranous proliferative GN) 與膜性腎絲球腎炎 (membranous GN) 各一人。他們將治療反應的標準分為：(1) 完全反應—蛋白尿降至正常水準，(2) 部份反應—蛋白尿降低一半，(3) 無反應；其結果在使用 Tac 期間，達到部分反應以上的有六人，其中一個成人和兩個兒童更達到完全反應；而副作用方面，全部的病人皆耐受性良好，藥物造成的腎毒性也都是可回復的 (reversible)。對此項試驗的結果，作者認為對某些類固醇抵抗性的腎病症候群病人，Tac 單一治療或許可以用來控制蛋白尿；但因本試驗的病人數過少，因此仍需要更多的研究來加以證明。

二、Tac 合併類固醇治療局部節段型腎絲球硬化 (FSGS)

2002 年，Segarra 等人報告一臨床試驗的結

表三：Prednisolone 合併 tacrolimus 治療六個月後結果和試驗結束後兩年追蹤結果¹²

一、治療六個月	完全緩解	部分緩解	尿蛋白減少(< 3 g)		合計
CsA 依賴性 (n = 5)	5 (100%)				5 (100%)
次發性抗性 (n = 7)	3 (42.8%)	2 (28.5%)	2 (28.5%)		7 (100%)
原發性抗性 (n = 13)	2 (15.3%)		3 (23%)		5 (38.4%)
二、兩年追蹤	完全緩解	部分緩解	尿蛋白減少(< 3 g)	腎病性蛋白尿	末期腎衰竭
CsA 依賴性 (n = 5)	3	2	0	0	0
次發性抗性 (n = 7)	3	2	0	0	2
原發性抗性 (n = 13)	2	1	4	4	2

表四：以 Tac 治療局部節段性腎絲球硬化症 (FSGS) 之報告¹²⁻¹⁴

研究者	研究對象 / 特色	治療結果之定義	治療方式 / 治療時間	治療結果	達到緩解時間	研究限制
1. Segarra, et al ¹² , 2002	● 25 人已發生 CsA 依賴性或抗性	● CR : 蛋白尿 < 0.3 g ● PR : 0.3 g < 蛋白尿 ≤ 2 g ● RP : 2 g < 蛋白尿 < 腎病性蛋白尿	● Tac : 0.15mg/kg/day ● CS : 1 mg/kg/day; ● 6 個月	● CR : 40% ● PR : 8% ● RP : 20% ● Relapse : 76%	● 112 ± 24 天	無對照組，人數少
2. Duncan, et al ¹³ , 2004	● 組 1 : 初次診斷 6 人 ● 組 2 : 原先使用 CsA + CS 治療者 5 人，以 NS 表現	● 緩解：血清白蛋白初次回復到 ≥ 35 g/l ● 部分緩解：血清白蛋白正常、蛋白尿減少 50% 以上，但仍 > 0.4 g/天	● Tac 單一治療：0.07 ± 0.03 mg/kg/day ● 13.6 ± 11.8 個月	● 組 1 : 全部達成緩解。血清白蛋白增加、蛋白尿減少皆達統計意義；無復發。 ● 組 2 : 全部達成緩解，血清白蛋白增加、蛋白尿減少未達統計意義；兩人復發。	● 組 1 : 半年 ● 組 2 : 6.4 月	人數少，無對照組，追蹤時間短
3. Tsugawa ¹⁴ , 2004	● 9 歲男童，CS 依賴性，CsA 療效不佳 (頑固性 NS)		● Tac 4mg/day + CS 30 mg/day, 60 天	蛋白尿回復正常	50 天	病例報告

果¹²：一共收錄了 25 位對 CsA 抗性或依賴性 FSGS 的病人，所有病人都接受 CS 和 Tac 的合併治療，為期 24 週。完全緩解 (complete remission, CR) 的定義為全天蛋白尿降低至 ≤ 0.3 公克 (gram, g) 連續三個月、部份緩解 (partial remission, PR) 為 0.3 < 蛋白尿 ≤ 2 公克，其結果有 10 人 (40%) 達到 CR 和 2 人 (8%) 達到 PR，而平均達到緩解的時間為 112 ± 23 天；另外有 5 人 (20%)

蛋白尿降到非腎病性 (non-nephrotic) (reducing proteinuria, RP) 之水準，但每日仍 > 2 公克，總計有 17 人 (68%) 對治療有反應，見表三。而在次組分析，對 CsA 依賴性的病人中，有 100% 完全緩解；對 CsA 次發性抗性者，43% 完全緩解，29% 部份緩解；而對 CsA 原發性阻抗者，有 15% 完全緩解和 23% 部份緩解，見表三¹²。

對治療有反應的 17 位病人中，有 13 人

表五：以Tac 治療膜性腎病變 (MGN) 病例報告

研究者	診斷/病例特徵	治療方式 / 治療時間	治療結果	追蹤時間/ 結果
1.Chang ¹⁵ , 2002	●MGN, 31 歲男性 ●合併腎靜脈栓塞 ●CS + CsA 治療緩解後, 停藥半年後復發	●Tac:3 mg/day, 6 個月	●1 個月蛋白尿消失, 維持到療程結束。	●停藥後一年; 無臨床症狀, 也無蛋白尿
2.Szeto ¹⁶ , 2003	●MGN, 59 歲男性, CS 治療緩解後復發。 ●MGN, 36 歲男性, CS + chlorambucil 治療無反應。 ●MGN, 31 歲男性, CS + chlorambucil 治療無反應。	●Tac 單一治療: 0.2 mg / kg / day, 6 個月 ●Tac:0.2 mg / kg / day + CS:5mg/day, 6 個月 ●Tac 單一治療: 0.2 mg/kg/ day, 6 個月	●1 個月蛋白尿消失, 維持到療程結束。 ●6 週後水腫改善, 3 個月後蛋白尿 0.9 g/day, 停藥後 3 個月復發; 蛋白尿 7.8 g。 ●2 個月水腫改善, 3 個月後蛋白尿 5.1 g, 停藥 3 個月後水腫復發。	●停藥後一年; 蛋白尿 2.2g/day ●停藥後一年; 蛋白尿 4.4g/day ●停藥後半年; 蛋白尿 10.6g/day

(76%) 在治療停止六個月後出現復發, 復發時間 (中位數) 為 3 個月 (1-4 個月間)。之後, 這些復發的病人開始接受第二次療程, 在平均 60 天 (30-120 天之間) 有 5 人 (38.4%) 達到 CR, 有 4 人 (30.7%) 達到 PR, 4 人 (30.7%) 達到 RP, 共計 13 人 (100%) 對再次的治療有反應; 這些病人隨後又接受了同樣療程治療 1 年, 之後全部停藥。在第二次治療停藥之後有 5 人維持 CR 或 PR, 8 人在六個月內復發, 但因考慮到藥物的腎毒性而未再重複治療。在兩年實驗結束後的追蹤當中, 參與實驗的 25 病人中, 有 4 人仍出現腎病性蛋白尿, 2 人進展到末期腎病 (ESRD), 見表三。基於實驗結果, 作者認為 Tac + CS 用於對標準治療 (CsA + CS) 不能控制病情的 FSGS 病人, 能有意義持續蛋白尿的緩解, 且病人數上有顯著之意義。

使用 Tac 治療 FSGS 之文獻報告, 尚有 2004 年 Duncan 等人之小規模臨床試驗和 Tsugawa 等之病例報告, 見表四^{13,14}。

三、其他病例報告

2002 年 Chang 等人報告以 Tac 成功治療一位原發性膜性腎絲球腎炎 (membranous GN) 復發且合併腎靜脈栓塞 (renal vein thrombosis) 之成年男性病例¹⁵, 他原已發生類固醇抗性和 c y - clophosphamide 抗性以及只對 CsA 有部分反應; 在改用 Tac 六個月後停藥, 之後維持一年的緩解且無須服用抗凝血藥物, 所以作者推測 Tac 對此

類病人或許可以有效地處理其腎病症候群合併腎動脈栓塞情況。其他病例報告以膜性 GN 較多, 相關病例報告, 見表五^{15,16}。

結語

CsA 的替代性藥物中, Tac 可能是一較佳的選擇, 因為在器官移植用藥領域中, 它的安全性和效果已被充分證明; 但目前 Tac 臨床用於 GN 的相關證據仍較少, 大多數是病例報告或人數較少的臨床試驗, 而以動物模式的報告較多, 仍需要進一步的臨床試驗來支持其結論。

依目前健保規定, 尚未允許 Tac 使用於 GN 之治療; 但對許多無法耐受 CsA 或過敏的病人, 以及對 CsA 治療失敗或產生依賴性或抗性的病人而言, 改用 Tac 應該是一個合理的建議。

參考文獻

- 1.USRDS 2004 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease 2004.
- 2.行政院衛生署。台灣地區醫療統計年報。台北：衛生署 2004.
- 3.Lau AH. Glomerulonephritis. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Wells BBG, Posey LM, eds. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. 4th ed. Landon: APPLETON & LANGE; 1999; 845-71.
- 4.Coppo R, Amore A. New perspectives in treatment of glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 256-65.
- 5.Pusey CD, Peters DK. Immunopathology of Glomerular and Interstitial Disease. In: Schreier RW, Gottschalk CW, eds.

- Diseases of the Kidney. 5th ed. Boston: Little, Brown and Co. 1993; 1647-80.
6. 黃群超、曾進忠。腎絲球腎炎的治療導引。腎臟與透析雜誌 2000 ; 12: 187-98.
 7. Vinen CS, Oliveira DB. Acute glomerulonephritis. Postgrad Med J 2003; 79: 206-13.
 8. Main IW, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC. T cells and macrophages and their role in renal injury. Semin Nephrol 1992; 12: 395-407.
 9. Tipping PG, Holdsworth SR. T cells in glomerulonephritis. Springer Semin Immunopathol 2003; 24: 377-93.
 10. Micromedex, Health Serious. In: CCIS; 2006.
 11. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Starzl TE. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1286-90.
 12. Segarra A, Vila J, Pou L, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 655-62.
 13. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3062-7.
 14. Tsugawa K, Tanaka H, Nakahata T, Ito E. Effective therapy of a child case of refractory nephrotic syndrome with tacrolimus. Tohoku J Exp Med 2004; 204 : 237-41.
 15. Chang CT, Wu MS. Successful treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis complicated with renal vein thrombosis with FK506. Ren Fail 2002; 24: 523-8.
 16. Szeto CC, Leung CB, Lai FM, Li PK. Tacrolimus in resistant primary membranous nephropathy: a report of 3 cases. Clin Nephrol 2003; 59: 293-6.

Tacrolimus Therapy for Primary Glomerulonephritis

Der-Tze Hsieh, Jyh-Yaw Hsieh¹, Su-Min Gao², Junne-Ming Sung¹, and Jeng-Jong Huang¹

*Graduate Institute of Clinical Pharmacy, National Cheng Kung University Medical College, Tainan;
Departments of ¹Internal Medicine,
and ²Pharmacy, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.*

Primary glomerulonephritis (GN) is an autoimmune disease which is not only one of the main causes of chronic renal failure, but also an important clinic and public health problem in Taiwan. Among immunosuppressive agents, corticosteroids is the first line of choice for management of primary GN, immunomodulators or cytotoxic agents is the second one. Cyclosporine A (CsA) is proved to achieve remission in most of GN cases, but some GN were failed to treat by CsA, or became CsA-dependent, so it is necessary to consider alternative agents. As CsA, tacrolimus (Prograf®) has a high selectiveness of T-cell and similar mechanisms. There had many case reports and some small-scale clinical trials showed that tacrolimus can replace CsA in cases of FSGS or MGN with failure to corticosteroids or CsA therapy. There is some evidences that tacrolimus is feasible to treat primary GN. Tacrolimus shows lower toxicity and less adverse effects than CsA in many studies of organ transplantation. Though the evidences are fewer, the replacement of CsA by tacrolimus should be a rational choice in primary GN patients who had poor response to CsA. (J Intern Med Taiwan 2006; 17: 163-168)