

# 免疫抑制劑簡介

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 李建瑩、賴永融

中山醫學大學藥理學科副教授 施宏哲

## 摘要

早期的器官移植有相當高的失敗率，並由於發生急性排斥的結果導致移植失敗，主要是因為免疫抑制療法的進展而導致器官移植成功率大幅上升。

免疫抑制劑雖然可以保護移植後的器官不受排斥，但大多有一些副作用，因此，如何發展效果更好、使用更方便、副作用更小的抗排斥藥物則顯得非常重要。由於有多種不同機轉的免疫抑制藥物可以選擇，因此目前免疫抑制劑的使用則傾向於使用多種藥物的組合來達到此目標療效，並可避免單一藥物引起的副作用。

**關鍵字：**免疫抑制劑、急性排斥、免疫抑制療法、immunosuppressive agents、acute rejection、immunosuppressive therapy

## 壹、前言

能夠降低免疫能力的藥物稱為「免疫抑制劑」(immunosuppressive agents)，其服用後或注射後可將免疫能力降低。使用有免疫抑制作用的藥物可增加移植體之存活率，並避免器官移植後自體會排斥移植器官。自體免疫疾病的成因是因個體會產生攻擊自體細胞的「T細胞」或「自體抗體」進而造成病變，所以亦可用免疫抑制劑來治療。

## 貳、免疫抑制劑簡介

早期的器官移植有相當高的失敗率，而且由於發生急性排斥 (acute rejection)

的結果導致移植失敗。器官移植的成功，主要是因為免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy) 的進展。在1980年代早期cyclosporine開始應用在器官移植方面，立刻大幅提高移植腎臟的一年存活率達80%以上，在1985年，第一個單株抗體，OKT3 (murine monoclonal antibody CD3; anti-CD3) 開始應用在臨床上作為抗排斥治療的引導劑以及治療急性排斥藥物。

1990年代早期，tacrolimus開始使用於器官移植上而得到可以和cyclosporine相比擬的移植器官以及病人存活率。1999年sirolimus亦開始被引進使用在器官移植上，

期望能藉由此藥物來減少cyclosporine以及tacrolimus的腎毒性。其係對“第二介白質接受器”的“單株抗體”阻斷了第二介白質與接受器之間的結合，也抑制了其進一步活化T淋巴球的作用，故有效地降低急性排斥的發生率。Simulect和Zenapax將腎臟移植手術後六個月內的急性排斥率減少了三分之一。

### 參、免疫抑制劑之分類

#### 一、Calcineurin Inhibitors (CNI) : Cyclosporine Microemulsion (Neoral)、Tacrolimus (Prograf; FK506)

雖然cyclosporine和tacrolimus這兩個藥物化學式結構不同，但是因為作用機轉類似，經常被通稱為CNI。Cyclosporine是由黴菌*Tolypocladium inflatum Gams*分離出的成分，由11個胺基酸組成，會與淋巴球內的接受體cyclophilin結合。而tacrolimus則是由黴菌*Streptomyces tsukubaensis*分離出的成分，主要由23個芳香族雜環組成，會與淋巴球內的接受體immunophilin-12（又稱FK binding protein 12）結合。二者皆具抑制calcineurin phosphatase的活性，使其無法對NFAT (nuclear factor of activated T lymphocytes) 進去磷酸化 (dephosphorylation) 的作用<sup>1</sup>。

Tacrolimus (Prograf; FK506) 是巨環 (macrolide lactone) 類，具強效的抗排斥作用，其原因為會抑制細胞毒性淋巴球 (cytotoxic lymphocytes) 的形成，而細胞毒性淋巴球是引起移殖排斥的主要因素。

緩釋型modified-release tacrolimus (MR-4)，商品名為Advagraf持續釋放硬膠囊，一天只需服用一次。在腎移植和肝移植患者使

用Advagraf與Prograf均能有效預防肝腎移植後可能發生的急性排斥作用，且Advagraf因係只需一天服用一次可大幅提高患者服藥順從性，減少急性排斥和移植失敗的比例。腎移植患者，不管是服用Advagraf或Prograf，其一年的存活率或移植排斥率，均沒有顯著差異；但服用Advagraf的患者其腎功能會比服用Prograf來得好。

在一為期5年的藥物經濟學研究指出，一天服用一次與一天服用二次的tacrolimus劑型加上mycophenolate mofetil (MMF) 比較發現，前者將較後者增加移植存活率6.1%，而且其所發費的費用亦較節省許多<sup>3</sup>。

#### 二、Purine Synthesis Inhibitors: Azathioprine、Mycophenolate Mofetil (Cellcept; MMF)

Mycophenolic acid可以藉由阻斷inosine monophosphate dehydrogenase來阻斷細胞purine的de novo合成。

##### (一) Azathioprine

它的前身是6-mercaptopurine (6-MP)，因6-MP大量服用時會產生很大的副作用，故發展出其衍生物azathioprine。由於azathioprine在體內會慢慢水解出6-MP，故其副作用大大的減少。

Azathioprine能干擾核酸的合成，從而抑制淋巴細胞的生長，是一種具有免疫抑制作用的抗代謝藥，常與其他影響免疫反應的藥物（如類固醇）一併使用。

##### (二) Mycophenolate Mofetil (Cellcept; MMF)

Mycophenolate mofetil為mycophenolic acid的2-morpholino ethylester，mycophenolic acid (MPA) 是一種強效、具選擇性、非

競爭性及可逆的inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) 抑制劑。MPA免疫抑制作用強，對於淋巴細胞有強烈的細胞抑制效果，故對於預防器官排斥及接受同種腎臟移植時的器官排斥，具很高的效用，現在亦應用在自體免疫疾病的治療，由於毒副作用小，已正逐步取代azathioprine 及methotrexate<sup>4</sup>。

### (三) Mycophenolate Sodium (Myfortic)

是sodium salt的mycophenolic acid (MPA)。相較於其他細胞MPA對淋巴細胞發揮更強效抑制生長作用。

### 三、Corticosteroids

最早是在1951年由Billingham等人發表使用cortisone acetate可以延長兔子皮膚移植的存活時間<sup>5</sup>。此後，類固醇一直在器官移植扮演著重要的角色，其作用的機轉相當的廣泛且複雜，其可以抑制T淋巴球的分裂及產生interleukin-2，此外，也有研究報告類固醇可以抑制巨噬細胞interleukin-1以及interleukin-6的基因表現。

### 四、Target of Rapamycin inhibitor : sirolimus (Rapamune)

Sirolimus是一巨環的lactone構造，由*Streptomyces hygroscopicus*生成。Sirolimus在和FK-binding protein結合以後，可以抑制mTOR進而阻止因interleukin-2引起的淋巴球活化訊息傳導及細胞分裂。Sirolimus於1999年引進美國以來，作為免疫抑制劑最廣為稱許的就是沒有腎毒性並可以減少CNI的使用量<sup>6</sup>。

### 五、Monoclonal Antibodies

### (一) Blocks IL-2 receptor : basilixmab (Simulect)、daclizumab (Zenapax)

Basilixmab和daclizumab都是屬於以基因工程的方式合成的“擬人化”抗體，因此在臨床使用中極少發現像以往所用的抗淋巴球抗體（如：ATG、ALG或OKT3）所造成的一些畏寒、發燒、肺水腫、或嚴重感染等副作用（併發症）。

#### 1. Basilixmab (Simulect) :

Basilixmab是一種人鼠嵌合型的單株抗體 (IgG<sub>1</sub>k)，可做為特定的免疫抑制劑，可以直接和T淋巴腺 (T-lymphocyte) 表面上，用於對抗原入侵產生反應的interleukin-2接受器的α鏈相結合 (CD25 antigen)。因此它能防止T- lymphocyte上的interleukin-2接受器和interleukin-2結合，也防止T-lymphocyte的活化。

#### 2. Daclizumab (Zenapax) :

Daclizumab係利用基因合成方式 (recombinant) 製造類似人類的IgG抗-Tac抗體，它是IL-2接受體的拮抗劑，可以藉由抑制IL-2的作用而抑制器官移植後的排斥反應。

### (二) OKT3 (Murine monoclonal antibody CD3; anti-CD3)

CD3是T淋巴球上T-cell receptor的一部分。Anti-CD3的單株抗體，Muromonab CD3 (Orthoclone OKT3，簡稱OKT3)，是來自於小鼠的plasmacytoma cell和產生anti-CD3抗體的小鼠脾臟細胞融合的融合細胞瘤 (hybridoma) 所產生的單株抗體。OKT3可以和T淋巴球CD3結合，施打以後可以很快的減少血液中CD3 (+) 的T淋巴球，可以有效的治療急性排斥<sup>7</sup>。

## 六、Polyclonal Antibodies: Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin)

是高度純化之gamma免疫球蛋白，作用於T-cell的次單位包括CD2、CD3、CD4、CD8、CD11a、CD18、CD25，不會與NK-cell和幹細胞抗原反應<sup>8</sup>。

## 肆、免疫抑制劑在臨床之運用

由於有多種作用於不同機轉的免疫抑制藥物可以選擇，因此目前的免疫抑制劑的使用傾向於使用多種藥物的組合，除可達到目標療效，並可避免使用單一藥物所引起的副作用。

抗排斥藥雖然可以保護移植後的器官不受排斥，但它們大多有一些副作用。因此，發展效果更好、使用更方便、副作用更小的抗排斥藥則顯非常重要。除此之外，如何引發接受者對移植器官的耐受性，達到不用服藥的情況，則更是現今肝臟移植發展的方向。

不過由於個人體質的差異性，藥物的選擇以及使用常需因人而異，因個人體質差異而量身訂做適合的免疫抑制劑配方則將是未來的發展的重頭戲。

## 參考資料：

1. Clark W, Finnerud. Calcineurin Inhibitors, *Dermatologic Therapy*, 2002; 15: 325-332.
2. The U. S. Multicenter FK506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 1110-1115.
3. Abecassis MM, Seifeldin R, Riordan ME Patient Outcomes and Economics of Once-Daily Tacrolimus in Renal Transplant Patients: Results of a Modeling Analysis. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 1443-1445.
4. Allison, AC and Eugui, EM Mycophenolate Mofetil and its Mechanisms of Action. *Immunopharmacology* 2000; 47: 85-118.
5. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB: Effect of locally applied cortisone acetate on survival of skin homografts in rabbits. *British Med J* 1951; 2: 1049-1053.
6. Tsai MK, Chueh SC, Hu RH, et al: Effect of sirolimus in combination with low-dose cyclosporine and steroids on acute renal allograft rejection. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 91-96.
7. Ortho Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985; 313: 337-342.
8. Tsuge I, Kojima S, Comparison of Antibody Specificities of Four Anti-Thymocyte/Anti-Lymphocyte Globulin Products. *Current Therapeutic Research* 1995; 56: 671-677.



秋景

# Introduction of Immunosuppressive agents

Chien-Ying Lee, Yung-Rung Lai, Hung-Che Shih

Chung Shan Medical University Hospital

Department of Pharmacology of Chung Shan Medical University

## Abstract

Failure rate for an organ transplantation is very high in the early stage, and acute rejection will lead to transplantation failure. Immunosuppressive agents will improve the success of organ transplantation.

Although immunosuppressive agents can protect the transplantation organ from rejection, but these drugs have some side effects, so developing drugs with more efficacy, convenient and less side effects is very important. Because these drugs have different mechanism which we can choose, combination of these drugs can achieve target effect and can avoid side effects using single drug.



蘭花