

血漿交換術—神經疾病治療之應用

羅仕鎬

*謝松蒼

前言

過去二十年來，神經學領域有關神經病患治療的最大進步，即在調節免疫系統而可以治癒一些神經免疫疾病或改變這些神經免疫疾病的進行，這些免疫治療(immunotherapy)大體可分成三類：血漿交換術(plasma exchange)，靜脈輸注免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)及類固醇治療。本文主要是介紹血漿交換術，就其治療原理，適用情形，作法，注意事項及可能伴隨之副作用作說明。

治療性血液成分分析離術介紹

血液成分分析離術(hemapheresis)，的字首為hema(血液)，字尾為apheresis(移除)意即將血液從人體導引出來，留取其中部份的成分，其餘的血液成分再回輸人體。目前血液析離術有兩大應用：第一種也是最常見的用途是用於成分分離之捐血；由於血液輸注觀念的進步，多已採用成分輸血，只針對缺乏的成分作補充，這種趨勢使得各種血液成分供需情形發生改變，特別是血小板的供應常有不足的現象，必須借重成分分離術的方式製備血小板製品。血液析離術的另一大類用途則是用於治療病人，包括了治療性血球移除(therapeutic cytapheresis)以及治療性血漿交換術。

析離術原理

血液成分包括了細胞以及非細胞的物質，如

臺大醫院檢驗醫學部神經部

* 臺大醫學院解剖學科

蛋白質，電解質等。目前對各種成分作析離的方法包括離心(centrifugation)，過濾(filtration)以及吸附(adsorption)三種方法。

1. 離心：各血液成分的比重不同；含有各種蛋白質，電解質的血漿比重是介於1.025至1.029之間，血小板的比重是1.040，淋巴球細胞1.070，顆粒白血球比重在1.087至1.092之間，而數量最多的紅血球則為1.093到1.096。經過離心後，各種血液成分會依比重的不同而分離，比重最重的紅血球會在最下層，而血漿會在最上層。利用離心原理進行血液析離時，捐者或病人血液經由無菌的導管流注到血液析離機，血液經離心分層後，將需要移除或收集的血液成分留下。在離心的過程中必須確保紅血球不會發生溶血，而且管線也不會的高速離心下打結。

2. 過濾：這是應用血液成分大小不同設計有微孔(pore)的薄膜，全血經加壓流過薄膜，微孔大小會讓血漿成分流過，而大小在數微米以上的血小板，紅血球及白血球無法流過薄膜而被導流到另外的隔室中。過濾式的析離法適用於血漿分離式，而透過薄膜微孔的大小改變，可以對血漿蛋白分離具有選擇性。

3. 吸附：血漿析離治療之目的是在移除某種血漿物質，而離心法或是過濾法對血漿物質的移除多是不具選擇性，不論是有害或是有用的物質均一併移除。而免疫吸附則是針對致病物質作選擇性的移除。吸附的原理則是應用分析化學中親和性色層分離(affinity chromatography)的原理。目前已研發完成並正式應用於疾病治療的有，以抗低密度脂蛋白(anti-low density lipoprotein antibody, anti-LDL 抗體)或化學親和性吸附(如dextran sulfate)來吸附低密度脂蛋白，以治療家族性高血脂症(familial hypercholeste-

roleemia)；或應用 protein A 吸附抗體來治療一些有異常抗體的自體免疫性疾病。還屬研發階段的有針對去氧核糖核酸(DNA)，免疫複合體(immune complex)，特殊蛋白之吸附移除。

目前析離術的操作多是依靠專用的機器；應用上述原理設計成析離機，使用單一病人／捐者使用的收集袋，並採用自動化之操作；在安全及操作便利上有很大的進步。

析離術應用於血液成分製備

析離術最早是應用於血庫成分血的收集及製備；應用析離術分離的單一捐者的血小板或血漿可以使血液成分供應無缺，而各種成分血的供需間平衡。近來應用血液成分析離術收集造血幹細胞(hemopoietic stem cell)則是骨髓移植的一種新進展。具有造血功能的幹細胞主要是集聚於骨髓內，在進行骨髓移植時，從捐贈者的骨髓內抽取足量的骨髓血作為移植細胞的來源。近來的研究發現，在週邊血液中也少量的具有造血功能的幹細胞。在經過顆粒球生長因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)的刺激下，週邊血液造血幹細胞的數量會有數十倍的增加。此時應用血液析離術可以收集足以進行骨髓移植的血液造血幹細胞。相對於以往抽取骨髓以取得血液造血幹細胞，週邊血液幹細胞的收集，可以免除全身麻醉及抽髓手術的過程。

治療性析離術

治療性析離術可以應用於許多的疾病，不正常的血球細胞或血漿成分可以利用析離術移除，再以成分血、輸液或白蛋白補充。析離術的療效，除了透過有害物質(如抗體)的移除以減少對身體的傷害外，也可能是因為減低抗原—抗體的比例而有免疫調節(immune-modulation)作用，或是移除發炎作用的細胞素(cytokines)，或是免疫複合體的移除等綜合效果。

血漿交換的析離術對於致病物質(例如抗體)的移除效果，可以(圖1)作說明，在進行血漿交換時，輸液或成分血的補充和移除術是同

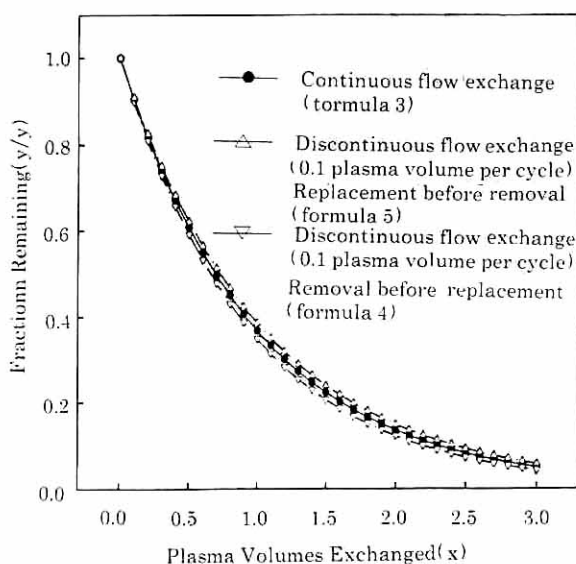


圖1：血漿交換術之移除率圖示⁵。

時進行，致病物質的移除效果是呈遞減曲線；在執行一倍血漿體積交換(即體內血漿量，以60公斤的人而言約等於3000毫升)，可以移除60—70%致病物質，在進行至兩倍體積的交換後，可以有85—90%的移除效果。在考慮到補充液的使用量，工作時效，以及病人的耐受情形，一次血漿交換的析離術以完成1—1.5體積量(plasma volume)的置換量為目標。

析離術的治療目標或次數頻率，則因疾病之不同而異：為減除血球過多或球蛋白過高引起時，治療目標在使血液黏稠度維持在安全的範圍內，一般是使血清黏稠度在4—5，或白血球數度在每毫升十萬個以下，或血小板數目在每毫升百萬個以下。對於血管阻塞性血小板減少性紫斑(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)之患者，則會採取積極的作法，病發初期每日進行血漿析離，並以臨床反應(例如血小板數目的回升)來決定療程時間。至於針對免疫抗體的移除，則多以隔日治療，5至6次療程為多，這種療程作法可以促使致病抗體量減低，而體內標的組織足以復原。

析離術治療過程中，體內其他正常血液成分也可能一併移除或被稀釋，這種情形尤其以用白蛋白作為補充替代液之患者。操作析離術愈頻繁

者，也愈可能出現此現象。以血纖維原(fibrinogen)為例，可能會有60—80%的降低。

在進行血漿析離術時，必須補充等體積的輸液以維持體液體積的衡定。而補充液的選擇有三種：1. 新鮮冷凍血漿(fresh frozen plasma) 2. 血漿製品，如白蛋白 3. 鹽水類溶液。選用新鮮冷凍血漿可以避免上述的稀釋的副作用，血液其他正常成分得以補充；但卻有輸注血漿時的副作用，如過敏，感染等。白蛋白等血漿製品的利弊正好和血漿相反。鹽水類溶液由於維持滲透壓的效果差，不能單獨作為析離術的補充液之用，而是合併其他補充液使用。

治療性析離術的適用情形

除了神經科病患以外，學界認可適合應用治療性析離術者的疾病，包括

1. 血液腫瘤疾病：副蛋白血症(paraproteinemia)，白血球超量(hyperleukocytosis)，血小板過多(thrombocythemia)，栓塞性血小板減少性紫斑(thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome, TTP/HUS)，鐮刀形血病(sickle cell disease)，輸血後紫斑(posttransfusion purpura)

2. 其他類別疾病：冷凝球蛋白(cryoglobulinemia)，第二型家族性高膽固醇(homozygous type II familial hypercholesterolemia)

以血漿交換的析離術雖然可以減輕部份自體免疫疾病的症狀，但並非所有自體免疫疾病都可以適用析離術，治療前的事先評估是很重要的。過去十五年來，經過零星的病例報告，了解到血漿交換術的治療潛力後，在北美及西歐各自進行了大規模的隨機取樣、雙盲試驗，因為這些神經疾病多是罕見疾病，因此這些臨床研究多是跨國性，多醫學中心的研究，從這些研究可以發現有些神經疾病對於血漿交換術的極好的治療效果，當然有些神經疾病的效果尚處於評估階段。針對血漿交換術的臨床用途，美國神經學會(American Academy of Neurology)建立了一些治療的共識及建議如(表1)所列。在這建議表中，神經疾病的療效依有無完整臨床研究結果區分為幾

表1：血漿交換術對於神經疾病之治療效果

1. 經隨機/雙盲試驗已確定療效者
急性神經根炎
慢性脫髓鞘性神經炎
含 IgG/IgA 單株抗體之多發性神經病變
2. 未經隨機/雙盲試驗，但經病例評估有療效者
重症肌無力患者(胸腺切除前及肌無力危機時)
3. 經臨床病例研究，認為可能有效者
蘭—伊氏肌無力症候群
多發性硬化症
4. 含 IgM 單株抗體之多發性神經病變
後天性神經性肌強直症
瑞氏病
僵直症候群
冷凝球蛋白神經病變
中樞神經系統受犯之紅斑性狼瘡
急性瀰漫性腦脊髓炎

類。

第一類是經大規模跨國研究，已經證實有效，對於這些疾病，血漿交換術是標準治療，這些包括急性神經根炎(Guillain-Barre syndrome)，慢性脫髓鞘性神經炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)，含有 IgG/IgA 單株蛋白之多發性神經病變(polyneuropathy with IgG/IgA monoclonal gammopathy of undetermined significance)。

第二類是雖未經大規模研究，但臨床療效在該領域的研究，確認有效者，主要是重症肌無力症(myasthenia gravis)在兩種情況下：胸腺切除(thymectomy)前的準備及肌無力危機(myasthenia crisis)。

第三類是經個別臨床病例研究，認為可能有效者，包括蘭—伊氏肌無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)及多發性硬化症(multiple sclerosis)。

第四類則是個別病例報告認為有效，但確切療效尚待評估者，這一類通常是一些實驗室檢查數據支持有自體免疫傾向的疾病，包括 IgM 單株蛋白之多發性神經病變(polyneuropathy with monoclonal IgM of undetermined significance)，瑞氏病(Refsum's disease)，後天性神經性肌強直症(acquired neuromyotonia)，僵直人症候群(stiff-person syndrome)，冷凝球蛋白

白多發性神經病變 (cryoglobulinemic polyneuropathy)，急性瀰漫型腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis)。

血液析離術相關副作用

1. 血管導管之副作用：為完成數千毫升血液的析離，必須有適當的血管供作血液進出之用。通常是直接選取靜脈插針；但對於無適當靜脈者，則需依靠血液導管；最常用的是雙腔 (double lumen) 導管。這些導管的安置可能引起疼痛，發炎或血栓的副作用，而這些導管的使用也會帶給病人若干不便。

2. 檸檬酸 (citrate) 的副作用：血液析離時為避免血液中凝固，會加入檸檬酸作為抗凝劑之用，加入的量約為析離血液的十分之一。檸檬酸的作用在螯合鈣離子，會使體內鈣離子濃度降低；副甲狀腺功能正常之病患，大多數仍可維持體內鈣離子的平衡而不會有症狀，有部份的患者則可能會出現低血鈣的症狀，例如手指麻或口部四周麻，嚴重的低血鈣會有胸悶，嘔吐，抽搐甚至心律不整等情形。對於出現低血鈣症狀者，須整降析離速度，必要時於析離術中補充鈣離子。

3. 輸注血漿相關之副作用：以新鮮冷凍血漿作為補充代替溶液者，會有與輸注血漿相同之副作用；最常見的是過敏反應，其中又以蕁麻疹居多。發生此類反應之比例約佔血漿交換病人之百分之五至十之間。此類反應以抗組織胺或類固醇藥物治療效果極佳。有極少數的病人會有全身性嚴重過敏反應，這些病人多半是 IgA 缺乏者。其他和輸血有關的副作用還包括病毒感染，細菌感染等，目前捐血前篩檢作業極為嚴謹，發生此類副作用的可能性極低。

4. 呼吸窘迫症狀：血液析離時，會發生呼吸窘迫的原因可能有因輸液過荷或免疫反應而引起的肺水腫，肺栓塞，以及輸血有關的急性肺傷害 (transfusion-related lung injury)。這些嚴重的副作用發生的比例極低，佔所有析離術相關副作用的不到百分之五。

5. 循環系統方面之副作用：在老年的病人，患有心臟疾病者，及貧血患者，在進行析離術時發

生體內血液體積過低，病人出現血壓過低的機會較高。這是因為病人心臟循環系統的耐受力較差之故。對這類病人進行血液析離時要特別注意其體外循環量的控制。

6. 對血液中藥物濃度的影響：血液析離術時也會移除血液中的藥物，進而影響投藥效果；最好能將給藥時間調整，儘可能在析離術後投藥。

結語及建議

血漿交換術堪稱是神經疾病之免疫治療的一大進步，有些免疫疾病的標的物分子 (target molecules) 並不清楚，但血漿交換術的治療效果極好，如急性神經根炎及慢性脫離鞘性神經炎；有些免疫疾病的標的物雖然很清楚，如類腫瘤性感覺神經病變 (paraneoplastic sensory neuropathy) 與抗 Hu 抗體 (anti-Hu antibody) 有關，然而即使以血漿交換術把抗體移除，仍然無法改善症狀；有些疾病以血漿交換術治療無效，但以免疫球蛋白治療有效，如多病灶運動神經病變 (multifocal motor neuropathy)；有些疾病以免疫球蛋白治療無效，但以血漿交換術治療有效，如後天性神經性肌強直症 (acquired neuromyotonia)，這些研究結果顯示免疫疾病機轉及血漿交換術治療原理與吾人的了解仍有段距離。其次，對於任一病患若要施行血漿交換術，詳細的臨床評估 (包括運動、感覺及自主神經) 極為重要，因為實驗室的檢查 (如神經傳導檢查) 可能無法直接反應功能的變化，此時以功能為導向的評分方式，對於血漿交換術療效的評估較極為重要。

推薦讀物

1. Gilcher RO: Apheresis: Principles and Practices. In: Rossi EC et al ed. 2nd ed. Principles of Transfusion Medicine. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1995: 537.
2. Guillain-Barre Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 35: 1096, 1985.
3. McLeod BC: Apheresis: Principles and Practice. 1st ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Bank, 1997.

4.Orlin JB et al: Partial plasma replacement: Remove and recovery of normal plasma constituents. Blood 56: 1055. 1980.

5.Venglen–Tyler V : Hemapheresis. In: Technical Manual 12th ed. Bethesda. MD: American Association of Blood Bank. 115:1996.