

醫藥學苑卅期

究之課題。現在仍不明瞭激素受體複合物如何改變不活性之起始位置，以使其可被 RNA polymerase 作用。亦不明白當足夠之 RNA 被合成後，調節基因究如何被關閉。激素及受體蛋白最後將彼此分開且與染色絲分開，受體分子在此過程中顯然並不被損壞，且可回到原生質中，而與另一激素分子形成另一複合物，再回到細胞核中繼續行激素刺激作用，而激素本身可能變成不活性而終於擴散到細胞外而消耗掉。

所有類固醇之效應可視為藉特殊之蛋白受體分子完成之，受體不存在即阻斷任何反應。可能此種關係俱有定量性，細胞反應之大小程度似乎與受體蛋白之細胞內濃度相關，又受體濃度在特定組織內之濃度並非固定，它可因老化而改變，可因發育之生理狀態甚至因其他激素之存在而改變。類固醇激素可刺激雞之輸卵管產生 progesterone 受體年因此 estrogen 處理過之組織便可對 progesterone 反應。相反的，哺乳類之 progesterone 抑制 estrogen 受體之平準 (level)，使標的組織 (target organ) 對 estrogen 之反應較小。激素—受體之安定性亦影響標的細胞類固醇激素反應之大小，含有快速解離之複合物之細胞，若要維持其反應必須繼續沐浴於高濃度之激素下。

類固醇激素之分子生物學之光輝最後必須反映在臨床內分泌學上，例如，激素受體之發現，可提供解釋所謂男性假兩性畸形 (Male pseudoherphroditism) 的莫名其妙的症狀，此種情況主要是男性第二性徵不能發展，其原因並非單純由於 androgen 之缺乏，因為當服用外加之 androgen 時標的組織並不反應。可知這是由於 androgen 受體蛋白缺陷。所有可能被發現的整系列之類固醇無反應性症候群，均由於機能性激素受體之缺乏而引起。

最後，當我們精確地了解類固醇激素的接受器機轉後，在臨床應用可預期下列的展望：

- (1) 所有設計用為研究類固醇之作用的技術，可應用以驗定某些依激索性 (hormone-dependent) 癌，如：多數的乳癌與 estrogen；前列腺癌與 androgen 及淋巴肉瘤與 corti-costeroid 並用做為診斷的工具。
- (2) 可製造一些與天然激素類似構造而與生物作用的人工合成物，藉其與天然 hormone 競爭接受蛋白結合位置而阻斷激素的效果。這種“抗激素”；在臨床上有治療的價值—例如：可能用為一種安全又有效的避孕藥。

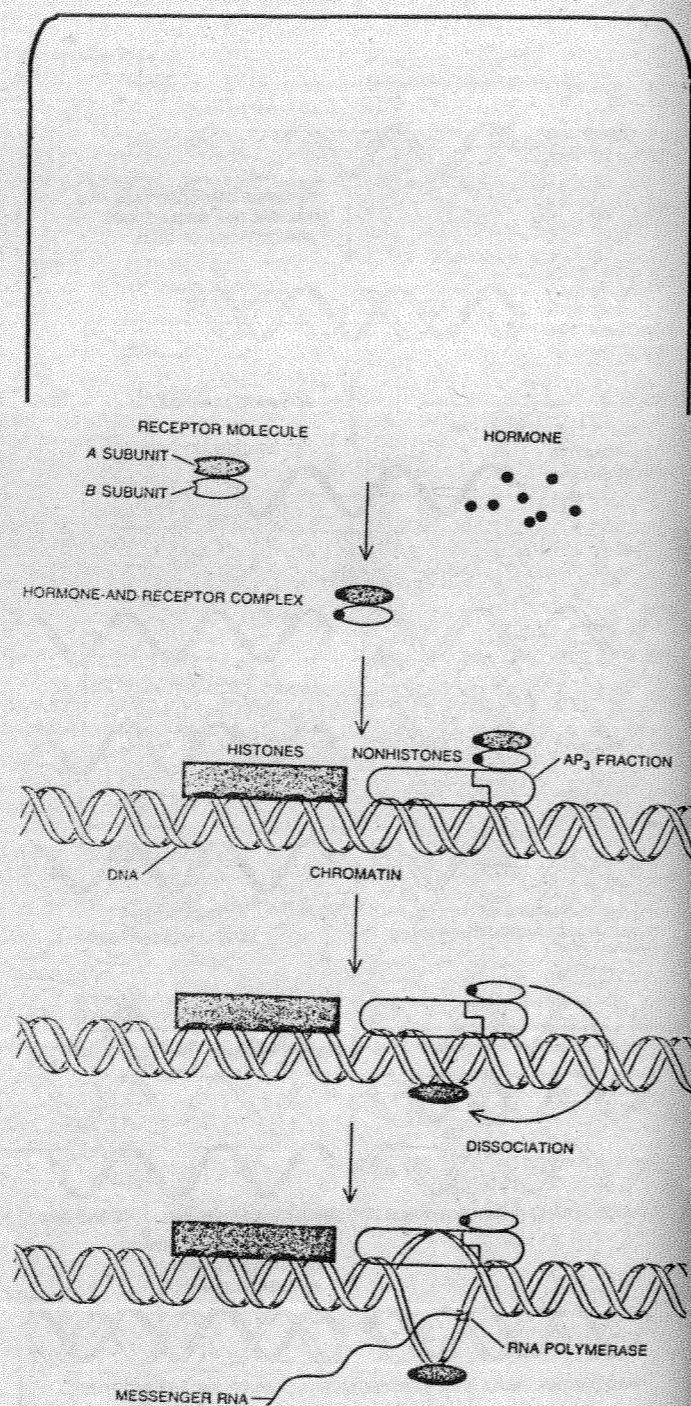


圖 9 基因被類固醇激素活化之機轉。激素受體分子之兩個次單位分別與染色絲相互作用，受體分子結合兩分子之激素後則進入細胞核內，而結合於 nonhistone 染色體蛋白之 AP₃ 部份，nonhistone 蛋白與受體分子之 B 次單位間之結合決定那一基因將被活化，然後次單位解離，A 次單位與 DNA 作用，使 RNA polymerase 分子佔住 DNA 之起始位置然後 DNA 之一段被轉譯，產生一條 messenger RNA 作為指導蛋白合成之模板。(template)。

急性白血病治療的幾個問題

台北市立中興醫院內科主任

王德毓

目前醫學上對於惡性腫瘤的治療方法主要有四：①開刀。②化學療法。③放射線療法。④免疫療法。白血病 (Leukemia) 為血液之癌症。白血病之治療的方法可以做為其他惡性腫瘤治療方法的典範；對於白血病的治療原則，進展和利害關係的研究，也可以做為其他癌症治療的參考和應用。雖然目前癌症的治療法已有相當大的進步，但是距離理想的境地，還是遙遠得很。

ALL (Acute Lymphocytic Leukemia) 的化學療法原則是：a) Remission Induction b) Consolidation therapy (含 Brain irradiation) c) Maintenance treatment d) 再加以周期性的 Intensification 其目的在儘可能地維持 Remission 的有效期限，使之愈久愈好。從過去的經驗可以知道，當白血病 Relapse 時，過去所用過的藥物都會有抗藥性的產生，如再使用相同的藥物治療，在效果上將大打折扣，這種抗藥性的產生，就是目前白血病完全治療上最大的障礙。

在六十年代初期，兩種以上藥物的 Combination 療法開始被介紹，經十多年來的經驗顯示，Combination therapy 比 Single agent therapy 其 Complete remission rate 要提高許多，而 Remission 的作用期限也會延長。其優點如下：

1. 不同藥物對於癌細胞之作用點 (細胞之分裂週期為 G1.S, G2.M) 不同，Combination 可以擴大抗癌範圍，有相乘效果，可提高 Cytoreduction 的能力。
2. 不同的藥物對於患者各器官有不同的副作用，對於骨髓、腎、肝、胃腸、神經等之 Toxicity 可因適當的合併用藥而降低。
3. 可降低癌症細胞對於藥物的 Resistance 能力。

而 ALL 藥物治療的另外一個障礙是癌對中樞神經的侵犯。今可經由 Brain irradiation 與 M.T.X. 脊髓腔內注入療法而減少。目前 ALL 之治療成績，五年以上 Disease Free 的生存率已超過 50%，五年以後的 relapse 數目也降到 10% 以下。

新發現的 ALL 病人，其 Leukemia cell 差不多有 10¹² 個，Remission induction 時，首

先要把患者體內的白血病細胞予以治療性的消滅，使末梢血液、骨髓內的白血病細胞都不再存在，白血病所引起的臨床症狀亦要完全治好。其次是 CNS Prophylaxis 將藏在中樞神經系統內的白血球細胞予以消滅。第三、是 Remission 期間內的 Maintenance 治療與週期性的 Intensification 根絕白血病細胞的再生。第四、停止治療，觀察治療後所引起的副作用與 relapse 的監視。

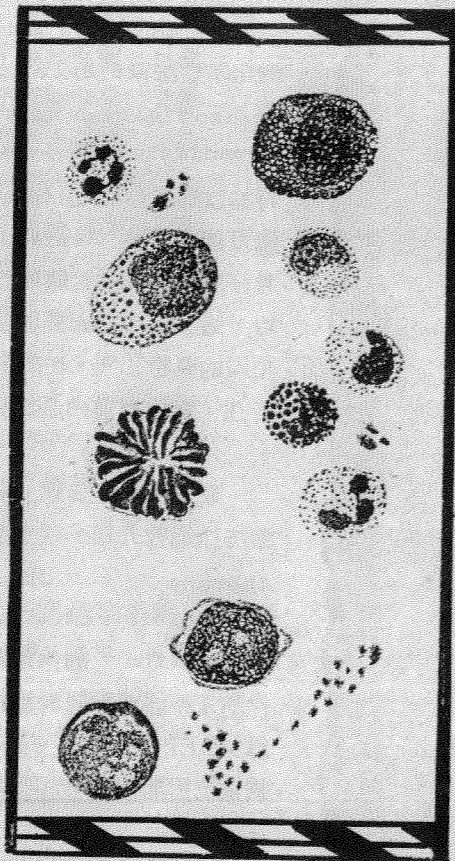
小孩的 ALL，用 V. P. (Vincristine 與 Prednisolone)，已可達 90% 以上的 Remission rate，而成人患者則只有 55%。若再加上第三種，第四種藥，例如：Anthracycline, Endoxan, Procarbazine 等，則成人也可以達到 80% 左右的 Remission rate。

第一次 Complete remission 的成功與否達成時間的長短和 Remission 的維持期間有很密切的關係。很快就能 remission 的病例，患者身上的白血病細胞消失的快，而 Complete Remission 慢的患者，體內存在白血病細胞的時間則比較長。

據 Farber Institute Children's Hospital 和其他文獻的報告，假如藥物治療能使病人的第一次 Complete remission 在最初的 21 天內達成，將比那些花費更長時間 (21 天~42 天) 才 remission 的病人，有更長的生存日數。所以第一次 remission 對 CNS 會造成不利的影響，50% 的病人在治療終止 2 個月至 3 年中，利用 C.T. (Computer Tomography) Scanning 發現有 CNS 的不正常變化。

ALL 之治療中發現免疫學上的 Subclassification 與治療效果的好壞之間，有很密切的關係。淋巴球可分為 T-cell 與 Non T-cell，其病理上的性質不同，所以應該也要有不同的治療法才對。一般來說 T-cell Leukemia 的治療效果比較差。T-cell Leukemia 如發生在年齡比較大，白血球數目比較高的人，Induction to Complete Remission 所花的時間較長，而 relapse 的比率也比較高。至於 Leukemia relapse 的部位也有差別。Non T-cell Leukemia relapse 90% 以上發生在骨髓，而 T-cell Leukemia 則 50% 是在 Extramedulla 的地方，特別是在 CNS 的部位。

AML (Acute Myeloblastic Leukemia) 與 ALL 之治療原則是大同小異。 AML



Remission induction therapy 的治療方法很重要。

ALL 患者在 Complete remission 後不久，有 50% 以上的病人會發生 meningeal Leukemia，所以 CNS Prophylaxis 對於延長 Complete remission 的時間，確實十分重要，而且也可以漸次增多痊癒的數目。但是，為了 CNS Prophylaxis 而予以 Brain Irradiation 或者再加上脊髓腔內注射 M.T.X. 的治療也存在幾個問題：①為了根治 ALL 而做的這種治療，更會引起某種程度上的免疫與骨髓機能的減弱，而造成細菌感染。②有些病人經過放射線治療後五年，在照射部位產生 Solid Tumor。③最重要的是 Brain irradiation 對 CNS 會造成不利的影響，50% 的病人在治療終止 2 個月至 3 年中，利用 C.T. (Computer Tomography) Scanning 發現有 CNS 的不正常變化。

在十年前，Complete remission 只有 10% 左右，治療與未治療病例的比較並沒有什麼差別。這種情形最近已經改善很多。特別是 Ara-C 等藥物加入治療後，Complete remission 在 50 歲以下的患者變為 70% 左右。Long Wood-Harvard Hospital 的研究報告指出，使用 VAPA 10 的處方 (Vincristine, Ara-C, Prednisolone Adriamycin) Complete remission rate 不限年齡的統計為 79%，20 歲以下為 85%。這個成績足以與 ALL 的治療成績媲美。但是可惜其發生 relapse 之平均時間為 6~12 個月。求其原因之一是其 Remission 的期間內使用藥物，其 Cyto-reduction 作用還不夠。第二個原因是抗藥性的問題。所以每三個月一期，分四期，將藥物交換使用，並加重 Ara-C 與 Adriamycin 的劑量，能有改良的效果。

對於白血病之免疫療法 (B. C. G.) 的問題：法國 Paul Brouses 醫院的 G. Mathe 醫師報告：Systemic Active Immunotherapy 可以把實驗動物 Mice 的腫瘤治好。只是種植的腫瘤細胞數目要在 10⁵ 個以下。從這裡推想，對於人類方面，幾個研究所做的辦法是用一般化學療法 (Combined Chemotherapy) 做 1~2 course 以後，將腫瘤細胞的數目減少到“痕跡”的階段，再施行免疫療法。如此應用的 BCG 治療，將有可觀的治療效果。H. Haeml 醫師報告，BCG 療法對於 Non-Hodgkin malignant Lymphoma 的效果如下：沒有經過特別選擇的病人 45 個，都經過化學與放射線療法後，做 BCG 療法的 20 個病人中有兩個復發，沒有 BCG 療法的 23 個病人中 12 個復發；做 BCG 療法的只死亡一個，沒有做 BCG 療法的 23 個病人中死亡 6 個。他的結論是：BCG 療法對於化學療法後的維持緩解期有良好的作用。但也免不了有副作用，例如局部的紅腫、硬結、潰瘍，甚至 Hepatic granuloma, BCG 引起的敗血症等。

對於白血症之骨髓移植問題，因為篇幅的關係，只略提一下：近年來骨髓移植的效果已再邁進了一大步，其理由有三：

- 1 以 HLA 抗原來做 Histocompatibility Matching，可以選得最理想的 Donor。
- 2 對於 Graft-Versus-Host disease (移植排斥宿主) 的了解與治療方法的進步。

3 骨髓移植過程中，感染與出血等的副作用，可決定骨髓移植的成敗，但由於無菌室的設置，強有力抗生素的開發等，輔助療法的進步，已解決了一部份的問題。總之，最有希望成功的病例，還是同卵性雙胞胎的骨髓移植。但這是可遇而不可求的。

(P.S. 本文內容是以第十七屆國際血液學會 1978——巴黎中，各學者的演講論文做為參考資料。)