

肝炎後 嚴重再生性 不良貧血症

陳進堂 譯

前言：肝炎後的再生性不良貧血症 (Aplastic anemia)，即使使用男性激素、腎上腺皮質素、抗生素、及輸血等方法治療，其生存率亦不過 10%，對此適當的實行骨髓移植已顯示出為一可行的辦法。如延遲此一步驟則可促使病人增加敗血症、出血及因多次輸血而造成對移植抗原之過敏反應等危險。

患發病毒性肝炎時，末梢血液有一種或多種成份發生中等度暫時之抑制，但末梢全血球之減少，並伴有各種程度之骨髓發育不全 (hypoplasia) 則較少見。再生性不良貧血症與肝炎的關係是第一次被提出來，約有 100 個病例已被證實。1955 年以前，各種原因造成的再生性不良貧血症其長期生存率是大於 20%，目前則因廣效抗生素的進步、腎上腺皮質素、男性激素、血液產物等的支持，許多治療中心報告一半的病例可以恢復，但是如僅考慮嚴重病例的話 (P. M. N. < 500/cu. m. m, platelete < 20000/Cu. m. m) 則生存率僅 10~20% 左右，肝炎後骨髓再生性不良即屬於此種嚴重型。

有關人類骨髓之再建立，同卵性雙胞胎間之骨髓移植被認為是處理再生性不良貧血症的最好方法。最近有人報告，在組織型適合的兩兄弟間 (非雙胞胎) 亦完成了「造

血機能之完全再建立」。

病例報告

一位 14 歲之白人男孩，1972 年 9 月 30 日被診斷患有澳洲抗原陰性之肝炎，當時呈現輕度血小板及中性白血球減少。起初，此病的治療包括休息及營養供給。十天以後病人鼻出血及齒齦出血，末梢血液全血球減少，骨髓檢查亦發現細胞減少，且 95% 以上為淋巴球、網狀細胞及形質細胞。於是診斷為再生性不良貧血症，病人在此以前並沒有接觸或服用骨髓抑制劑的歷史。

病人之經過如圖(1)。開始以 Oxymetholone (200 ~ 300 mg/day) Prednisone (10 ~ 40 mg/day) 及支持療法治療，雖然如此，全血球減少仍繼續進行，腸胃道及黏膜出血增加，須常輸血。11 月初由於病情毫無進展，骨髓移植便被考慮了。病人 16 歲的哥哥，其血型及組織適合性均適合合作一骨髓供給者，於是開始準備骨髓移植。

材料及方法

組織適合性抗原 (Histocompatibility antigen) 及混合淋巴細胞之研究均照標準方式進行，病人血清亦做了淋巴細胞毒性抗體檢查，病人隔離在一病房內，整個房間包括地板窗戶牆壁每天均用 TOR 消毒，食物或其他任何東西均為無菌，另外，每天以 Betadine 洗澡，全身覆蓋一層薄層的 Betadine，而且使用局部軟膏及不被腸胃吸收之藥物以減少細菌叢。在使用 Cyclophosphamide 作免疫抑制後，繼之以洗過的冰凍紅血球輸血，或用照射過的白血球及血小板。但移植的骨髓則不照射。

移植步驟如下表：

Transplantation Procedures	
Day -6	Transfusion of donor blood to stimulate immune patient cells potentially reactive against donor marrow.
Days -5 through -2	Cyclophosphamide 50 mg/kg/day i.v. over 30 min to eliminate reactive cells.
Day -1	Rest—cyclophosphamide cleared from body.
Day 0	Transplant
Days +1, 3, 6, 11 then weekly until day 90	Methotrexate 10 mg/sq m i.v. to ameliorate potential graft-versus-host disease.

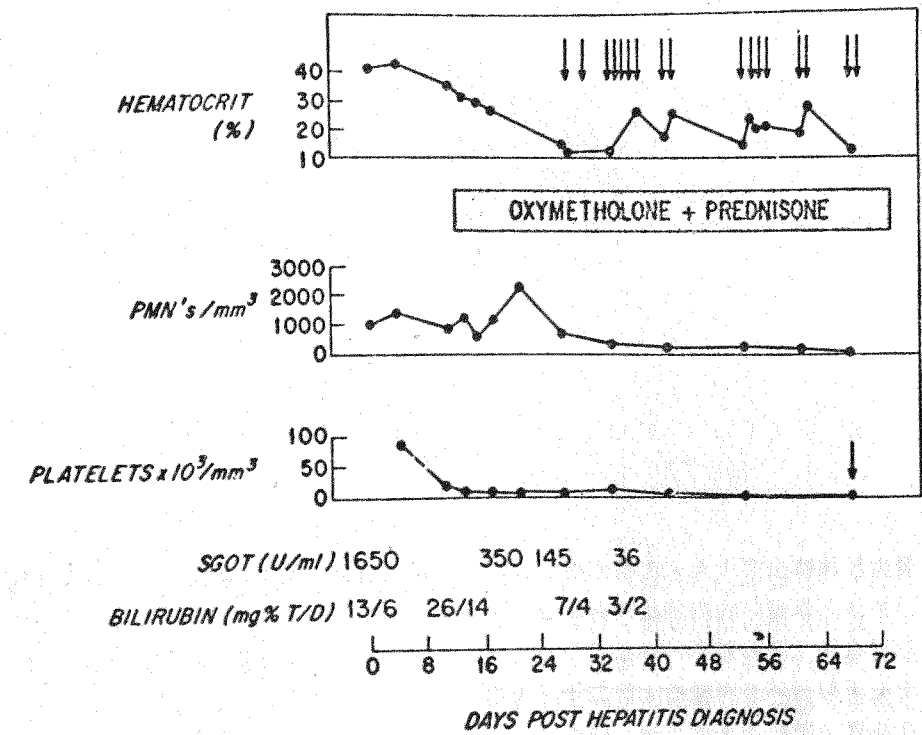


Fig. 1. Hematologic values and liver functions of patient T.D. pretransplant. Arrows (↓) indicate red blood cell transfusions.

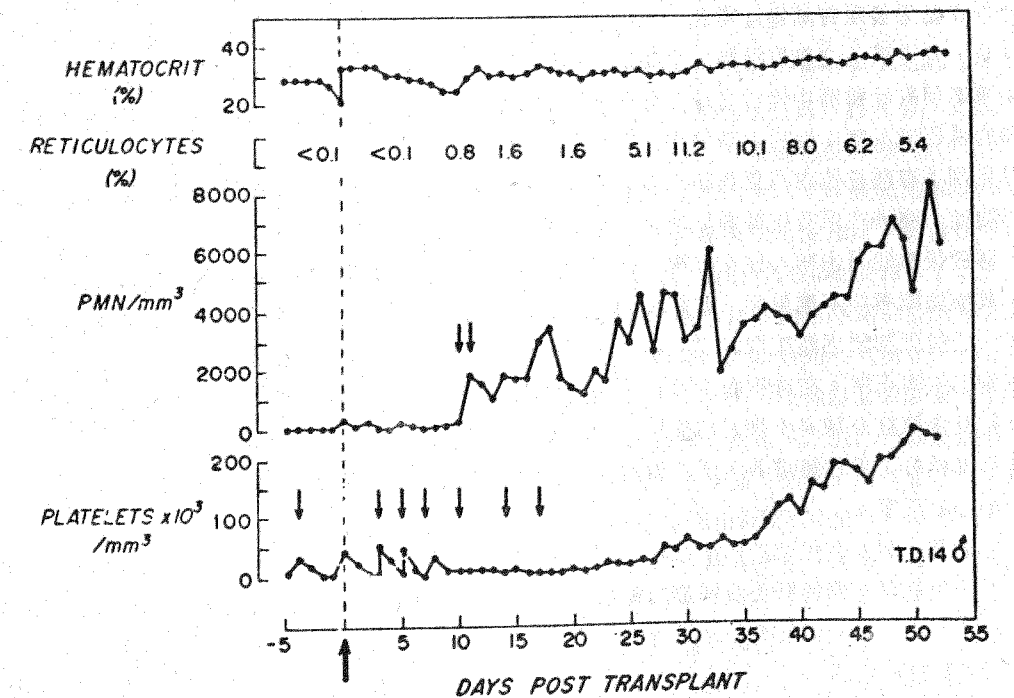


Fig. 2. Hematologic course posttransplant. Arrows (↓) represent transfusions of blood products.

血液上的改進開始發生於移植後第十天，末梢血液出現有核紅血球及顆粒性白血球，骨髓內的細胞此時仍然很少，但在一些地方已然呈現有產生所有細胞的跡象。第十二天網狀細胞增多。第十七天以後不必再輸血。第二十一天血小板開始增加，當血液學上數值漸漸改進後，隔離步驟便逐漸放鬆。病人於五十二天後出院，血液檢查完全正常。移植後第五個月及第九個月，病人施行皮膚及肝臟活體切片檢片檢查，皮膚檢查結果為無任何特異性變化，僅有過度角化，小量淋巴球及形質細胞浸潤，但無血管周圍之浸潤。肝臟切片檢查結果發現有漸進性變化，包括亞急性或慢性活動性肝炎，且有廣泛之細胞浸潤，主要為淋巴球、形質細胞及少量嗜伊紅性和嗜中性白血球。肝門地區的膽管周圍有明顯的淋巴球及嗜中性白血球浸潤；肝細胞之壞死及再生亦可見到；有些細胞內可見脂肪小泡。肝臟切片作病毒培養為陰性；澳洲抗原及抗體均呈連續陰性；補體數值則正常。移植後四個月內病人住在家裡，除了私人教師及家人外，其餘訪問者均不准見面。當病人的免疫能力再建立起來時，這些限制便逐漸被取消了。移植後九個月，骨髓內的細胞已恢復正常，在末梢血液可見「Howell-Jelly bodies」及含鐵紅血球。十個月以後病人之脾臟功能低下，慢性活動性肝炎仍然持續著，皮膚變成硬皮樣變化，但骨髓功能仍為正常。

移植後十三個月，病人突然死於無法抵抗的敗血症。雖然病人在急性肝炎後發生慢性肝炎及脾臟功能低下，但並不能改變我們認為在急性肝炎後發生嚴重骨髓不全時，需要及早施行骨髓移植的看法。

文獻回顧

肝炎後九個月內發生全血球減少的病例已有 102 例被

報告出來，其中 22 位因同時服用骨髓抑制劑，或有其他疾病存在，故不加以分析，剩餘的八十位分析如表一、二：表(一)：八十位肝炎後再生性不良貧血症之特點：

年齡	平均 18 歲
性別	男女比例為 5 比 3
胆紅素	平均 17 mg %
S G O T	平均 915 μ /ml
肝炎到再生性不良之期間	平均 8 星期
血液學檢查	P.M.N. : 85% < 1000, 73% < 500 platelet : 90% < 50000, 65% < 20000 bone marrow : 92% 細胞減少

表(二)：80 位肝炎後再生性不良貧血症之病人之結果

死亡：70 人佔 87 %
由再生性不良貧血症到死亡期間平均 11 星期
生存：10 人佔 13 %
完全恢復 6 人，其中 5 人未實行骨髓移植
部份改善 2 人
持續有再生性不良 2 人

如表一所示：肝炎發病之平均年齡為 18 歲，75 % 病人小於 20 歲，五分之三的病人為男性，但年歲與性別對於此病人之結果及特點並無多大影響。75 % 之病例在肝炎後二個月內發生再生性不良貧血症，肝功能及組織學所見為惡急性肝炎。

如表二：87% 的病人即使使用抗生素、腎上腺皮質素、輸

血或男性賀爾蒙治療仍然死亡。發生此病後平均生存時間為 11 星期，三分之二的病人二個月死亡，如男性激素治療有效的話，至少須二個月後方可出現效果，所以使用男性激素治療而沒有較好的結果是不值得驚奇的！

討論

骨髓再生性不良可繼發於骨髓本身微小地方之缺陷，或繼發於幹細胞前身的質或量的變化。綜合各醫療中心之研究結果，肝炎後的嚴重骨髓發育不良，或其它原因造成的發育不良，骨髓移植能使 80 % 的病人達到完全滿意的程度。造成移植排斥的原因是因供給者的抗原事先受到過敏化，或接受者不適當的免疫抑制所造成。肝炎後骨髓發育不全的真正發病原因仍不明瞭，自家免疫 (auto-immune) 的現象似乎不常見。肝炎後可發生肝臟不能代謝有毒產物或不能產生重要營養產物，但，是否為一致病因素僅屬推測。骨髓的病毒感染引起幹細胞傷害是最可能的原因。

肝炎病毒直接侵犯骨髓並不值得驚奇，肝炎本是一全身性疾病，此外其他病毒感染亦可造成全血球減少。老鼠的病毒性肝炎除了造成末梢血液改變外，亦可造成局部骨髓發育不全，雖然這些變化可在數星期內恢復，但人類的肝炎可能係由對骨髓更具毒性的病毒所引起，有趣的是所有的病人澳洲抗原均為陰性，這於其來源方面可能具有某種特殊的意義。

合成代謝性的賀爾蒙已被證實可以改進某些再生性不良貧血症的預後，事實上比較好的結果僅病人在相當良好的看顧環境下可發現，可能係由其他病源造成的。再生性不良貧血症可分為兩類：第一類是厲害的多型核白血球及血小板減少加上骨髓內 80 ~ 85 % 的細胞為淋巴球，死亡

率達 90 %，多數病人在 3 個月內死於感染或出血的併發症，死亡率高，對男性激性激素的效果不好。第二類是較不厲害的骨髓傷害，末梢血球數目較高，此類在賀爾蒙誘發回復期間應加強保護病人以避免併發症的發生。

肝炎後的再生性不良貧血是非常嚴重的，% 的病人在發生骨髓不全後兩個月內死亡，雖然其它原因造成的骨髓不全使用男性激素有效，但肝炎後骨髓不全的病人多在這些藥物的效果未出現前即已死亡。很明顯的此時須要更積極的療法，組織性適合的骨髓移植對此應該是最佳的治療方法。

當病人被診斷為肝炎後骨髓不全時，下列步驟可供參考：(1) 同卵性雙胞胎應盡速實行移植，尤其是沒有活動性肝病時，此種病人不須做免疫抑制。

(2) 其他病人必須對其雙親或兄弟姊妹作組織適合性之試驗。在結果未出現以前，男性激素，腎上腺皮質素、支持療法須開始使用。

任意多次輸血會增加組織適合性抗原之過敏性，在動物即使是來自骨髓供給者的一次輸血，亦會很厲害的減少移植成功的機會，因此輸血必須限制，而且只能使用與供給骨髓者無關之血液。洗過的冰凍紅血球可減少過敏作用，但不管怎樣準備，仍然會有少量的移植抗原存在。骨髓移植必須在診斷出骨髓不全後的 1 ~ 2 個月內進行，延遲移植只會增加敗血症、出血、過敏性增加等危險！

醫六陳進堂譯自：

The journal of Hematology

1974, 4 月份