



醫 四 黃 勝 雄

本文大部分取材於Scientific American, May, 1964。又承蒙小兒科蕭柳青教授提供最新關於Chromosome的研究資料，謹此致無上謝意。

### I 導言 (Introduction)

白血病是一種致命的癌症，主要毛病在製造血液的骨髓和淋巴組織。它常以過多的白血球為特徵。在1961年內有12,783個美國人死於此病，其中2140人是小於15歲。今日美國4到14歲的小孩子死於白血病(在所有疾病中居首位)，而且這死亡率一直有增加的趨勢。這不盡然是由於診斷上的進步和統計的完全，可能還有其他增加此病發生率的原因。雖然目前尚沒有完全治癒的方法，但最近很發達的化學療法(Chemotherapy)已充分可以改進和減少此病的危險性，並且延續病人相當可觀而有用的壽命了。相信，有一天它將是可治癒的第一個癌症。

### II 分類 (Classification)

依白血球的分類，臨床上也把白血病分為主要兩種，即是Lymphocytic leukemia和Granulocytic leukemia。前者病竈發生在淋巴組織，有極多的癌性淋巴球產生。後者由骨髓組織發生故又名稱為myelocytic leukemia，有許多顆粒性白血球發生癌性病變。這等惡性，不正常、未成熟的細胞稱之為leukemic cell。依其出現在血液中的快慢又有Acute和chronic form(型)之分。正常人的白血球數目約5,000至10,000/mm<sup>3</sup>而在白血病可多到50,000至100,000/mm<sup>3</sup>以上。但也有不增多的情形，尤其在Acute form常見。這種例外情形稱為Aleukemic(or leukopenic) leukemia。無論那一種型，leukemic cell都不能營正常的生理作用，而當其侵犯到造血組織，尤其骨髓時，馬上影響正常血球的劇減。結果，可以想像的，一定引起貧血——紅血球減少；而正常白血球的減少引起對細菌，微生物易受感染；並且因為血小板的減少而易於出血或流血不止。其中細菌感染和流血不止為白血病病人80%以上致死的原因。同時不可抗拒的leukemic cell增多也引起發燒，關節疼痛，淋巴節、脾、肝臟的腫大等症狀。

### III 發生率 (Incidence)

白血病的發生在性別和種族上，一般而言並沒有特別的差異。然而，年齡上則有顯著的關係：Acute lymphocytic leukemia常發生在小孩，尤其3至4歲最多見，Acute myelocytic leukemia則在年青人多發生，Chronic lymphocytic leukemia却大部份找50至70歲間的老年人，而Chronic myelocytic leukemia又似乎專犯30至50歲的中年人。對於這種年齡和種型關係的特異性，很使人懷疑白血病的肇因是否不止一種？

### IV 致病因素 (Etiology and predisposing factors)

雖然白血病的基本致因還不太明白，但一些誘因却已經被證明了：

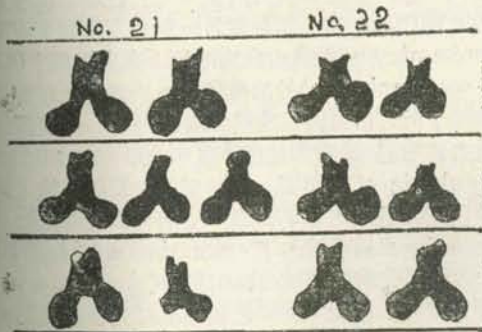
(A) 輻射線(Ionizing Radiation)：例如X-ray, r-ray或甚至Cosmic ray, U-V ray就是其一。當這種輻射量超過200 rads(rad是一種輻射線對組織影響的單位)以上時，白血病的發生率和輻射量間有正比例(linear relation)的關係。在廣島「Ground Zero」1000米以內，被原子彈爆炸輻射的人，白血病的發生率30倍多於其他地區的日本人。同樣關節炎而接受X-ray治療的病人，對於白血病之發生曾被研究過很多，並且證明這種白血病多為myelocytic leukemia而其潛伏期(從接受照射到發病期間)約為2—15年。輻射線只能算是白血病誘因之一而已，大部分的白血病患並沒有顯然被照射的歷史。

(B) 遺傳(Heredity)：遺傳也是誘因之一。在動物的實驗可以看出白血病和遺傳有相當的關係。但人類白血病的遺傳研究並沒多大的成就，僅知道白血病病人的家屬或後代似乎比其他人更容易引起此疾病；在同卵雙胞胎(Identical twin)中，其一如有白血病，則另一就有很高之白血病發生率。因此，毫無疑義，白血病一定和遺傳物質有某些關係。

Mongolism即今日通稱Down's syndrome的病人，有極高的白血病發生率。這種已知為卵細

胞染色體變異的先天性疾病，就是比正常人在 No. 21 或 No. 22 對 Autosome (註 1) 多出一個，即所謂 Trisomic disorder。這種染色體的異常在基因學 (medical genetics) 上知道是屬於 non-disjunction (註 2) 的變化，然而為什麼有這種變化 (gene mutation or chromosomal aberration)，其和白血病又有什麼直接之關係，都尙待進一步追究。

另外有一很引人興趣的事實是在 Chronic myelocytic Leukemia 的 Leukemic cell 中，最近的 Chromosome study 發現約有 60% 以上也有染色體的變化，變異多半 (67% 以上) 也發生在 No. 21 或 No. 22 對染色體上，其變化是染色體縮小特稱為「刪小」(deletion) 見圖 A。



上：正常人之 No. 21, 22 對 Autosome  
 中：Down's Syndrome 之 Trisomy  
 下：Chronic myelocytic Leukemia 之  
 "deletion" chromosome  
 Fig. A.

這種既不屬於 translocation 也不是 hypoplastic chromosome (常發生在 sex chromosome) 的染色體是由賓州大學的 Peter C. Nowell 教授發現的，因此通稱它為 Philadelphia chromosome。它除了在 chronic myelocytic leukemia 外，其他 leukemia 並未找到。最近 (Aug, 1964) 美國 National Institutes of Health 有中國學者 J. J. 王和 J. 趙又報告在同樣 leukemia 的紅血球、血小板之母細胞也能找到 Philadelphia chromosome，因此我們知道引起白血病的最原始病變，可能就是發生在血球的共同母細胞 (Common precursor cell) 上。

(C) 感染 (Infection)：人類白血病是否由 Virus 感染引起的論題，興起了近代很多人的研究興趣。在 1954 年先有紐約 Veteran Administration Hospital 的 Ludwik Gross 證明 Moloney Virus 可

以引起白鼠的白血病，如果把此 Virus 接種到另隻白鼠，經過數月的潛伏期後，就又發生白血病。另一方面在 Houston 的 M. D. Anderson Hospital & Tumor Institute 有 Leon Dmochowski 從 Aute Leukemia 病人的組織 (tissue) 中，以電子顯微鏡發現到 Virus-like particle 的存在。這種 particle 又由 Albert, Dalton 等從 52 個病人的血液中分離出 7 人也有。繼續研究的結果，知道 1/40 的白血病人血液中找到而已。這種 Virus-like particle 是否為一種白血病致因的 Virus，我們必須把它分離出來，經過適當培養基的培養，最後證明它們能否感染實驗動物而引起 leukemia。可是，事實上有種種障礙使我們不能完成這段研究。因為很多 Virus 可以對一種動物引起疾病，但並不一定對另種動物也如此。所以人類 leukemia Virus (如果是的話) 也不一定能由動物實驗來證實。另一種困難是 Leukemia Virus 不能像其他許多 Virus 那樣可以在 tissue culture 中所產生 cell growth 的變化 (Cytopathic effect) 來研究。

僥倖地，如果把這種分離出來的 Virus-like particle 注射到新生猴子身上或其他更適當的動物，tissue culture 上，能夠成功地「傳遞」下去的話對我們的研究將有重大的意義的。其中最令人興奮的是將有一種預防用的 leukemia Vaccine 可發展成功！

V 白血病的病理生理學 (Pathologic physiology of Leukemia)

由生長中個體的實驗與臨床觀察，得知 leukemia 所引起的細胞變態 (Cellular transformation) 和免疫系統 (Immune system) 是密切關連的。在正常情況下，這個免疫系統 (在人稱為 Reticular Endothelial system 簡稱 R.E.S) 有一種「自認」(self-recognition) 作用，因此不對自身的組織產生抗體 (antibody) 的反應。可是在 chronic lymphocytic leukemia 的病人就失去了這種「自認」作用，而以自身的紅血球誤為一種異物 (foreign body) 即抗原 (antigen)，產生抗體反應。這稱為「自家免疫作用」(autoimmunity)。這現象先後由紐西蘭的 M. Bieschowsky 和澳洲的 Sir Macfarlane 從白鼠的實驗得到證明。其結果由於 anti-antibody reaction 而使紅血球遭受破壞，導致嚴重的貧血。很奇怪的是在 Chronic Lymphocytic Leukemia 時，R.E.S 所產生的 Autoantibody 就是 Leukemic Lymphocyte。這

種 leukemic cell 倒不像其他的 leukemic cell 失去免疫作用——不能和微生物爭戰。祇是和本身的紅血球間失去了調節的作用而已。從病理生理學的觀點而言，Leukemia 是 R. E. S. 失去了「自認」作用的病變以致於不能約束和直接控制血球間的正常生理關係和功能。

致此，我們再來討論一些關於 leukemia 原始病變的理論；當一個白血球母細胞發生了某種基因的突變 (genetic mutation) 時，它將造成很多不正常，不成熟，有自家免疫作用的白血球。這種基因突變乃是因為 D. N. A. (Deoxyribonucleic Acid) 分子本身發生了 (language errors) (註 3) 所引起。而後再做 DNA duplication, Messenger RNA transcription 或 transfer (dictionary) RNA 的 translation 時都因此種 language errors 而傳遞 error message。最後的結果當然不是細胞不能適應而死亡，就是引起癌性病變。這種 DNA molecular Biochemistry 的研究和臨床的觀察事實極為吻合。因為輻射線照射到生體細胞時，就有 DNA 中 thymine moieties 的 dimerization (註 4) 現象發生，而 Virus DNA 進入生體細胞時也引起 living cell DNA 的 interaction。終究都引起 genetic mutation，而誘導 leukemia 的發生。

### VI 管理與化學療法 (Management and Chemotherapy)

現代的處置和治療已能把 leukemia 病人從過去 2—3 月的尚存期 (Survival time) 延至 16 個月，有些 (in acute lymphocytic leukemia) 甚至可到 5 年以上，但也有只能減輕其症狀 (in Chronic myelocytic leukemia) 並控制併發症 (Complication) 而已。

一般的處置方法是輸血來抗衡貧血、感染和出血不止等併發症。其中紅血球可以貯藏 3 週左右並且在輸血後乃可存活於病人血流中 3 月以上。所以血庫可以很實際而有效的應用。可是血小板必須在數小時內輸入病人血流，而且只能存活在病人血中

4—7 天。故除非多次重覆輸血或服用止血劑不易控制出血。白血球在正常的人血液中數目就少，如要供足白血病人足夠而有用的白血球就更為困難了。因此輸血的處理方法常常失敗在感染的併發症上。在小兒的急性白血病併發嚴重感染時，臨床上有利用 chronic myelocytic leukemia 過剩白血球控制成功的報告。但無論如何，還不是很好的辦法。抗生素的治療在正常白血球奇缺的時候，也一樣不能勝任。

因此，又想出了一種骨髓移植術 (marrow grafting) 來。這種將健康人血球母細胞 (骨髓組織) 移植到病人身上，使其繁殖成長為功能正常血球、血小板的方法，在 1962 年首先由 Georges Mathé 在巴黎試驗成功！因為骨髓移植是一種 Homotransplantation，所以必先以適量的輻射線照射病人的骨髓，方能抑制其免疫反應，以保全移植細胞不致破壞。這種方法的處置能維持 8 個月以上的功能。

其次是化學療法；自 1947 年以來相續有五種藥物可以應用在白血病的治療上。它們並不是根本的改正基因的突變，却是從另一個角度來減少或消滅 leukemic cell 而使白血病達到「完全緩解」(Complete remission) 的治癒程度。所謂完全緩解就是消除了所有白血病的症狀和臨床病徵——恢復血球數目和功用。這種作用在小兒 Acute lymphocytic leukemia 尤其明顯。一些病例經過緩解後，數星期內完全退燒，也不出血，生活得跟健康的孩子完全一樣，血液也消失了 leukemic cell (見圖 B)。因此早先對這類抗白血藥物 (Anti-leukemics) 曾寄與無限希望。然而經驗結果必竟會復發的，只是服了藥才能得到緩解。所以這些藥物的抗白血病功能，就以它能緩解多少程度和保持多久時間的緩解來量度的。

首先是 methotrexate, 1947 由 Sidney Farber 在哈佛醫學院開始應用。它是 folic acid 的 antagonist 對 folic acid reductase (specific enzyme) 有阻礙毒主似的 Competitive effect，而使 fo

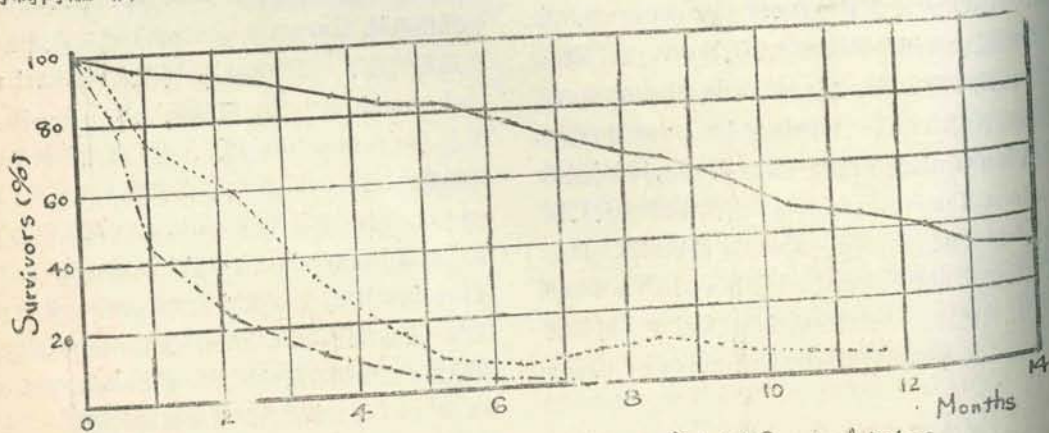


Fig. B. ——— 示有一次或以上 Remissions 病人的 Survival Rates.

----- 示沒有接受 Remission 病人的 Survival Rates.

..... 示沒有 Remission 或 Incomplete Remission 病人的 S.

lic acid無法變成tetrahydrofolic acid(FH4)。沒有FH4, thymidyllic acid就無法合成(註5)。這個DNA的原料一旦沒有着落,最後的結果就引起所有新陳代謝旺盛的組織(骨髓,消化道上皮細胞等)受到抑制。當然對於造成特別快的Leukemic cell更有顯著的減少。這就是methotrexate有緩解作用的原理。

其次是6MP (6mercaptapurine), 這種最有效地引起並保持緩解(Remission)的藥物也因為分子結構酷似Adenine (purine Bases之一)而成為其 Antagonist, 它在 inosinic acid 變成 Adenylic Acid的變化過程中產生干涉而使DNA的合成失敗。6MP的第一次臨床效用是在紐約Joseph H. Furche Memorial Hospital證實。

Cyclophosphamide又稱Endoxan 是偶然發現到的抗白血病藥物。在藥理上是屬於alkylating Agents, 能使核酸中的磷酸根Alkylation而破壞了正常DNA的合成, 也使 phosphohexokinase alkylation而抑制glycolysis, 停止ribose供應, 而無法合成DNA; RNA。這些變化的結果顯然不利癌細胞的快速生長。所以它不但被利用在白血病甚致於Hodgkin's disease, lymphosarcoma 或其他惡性腫瘤都有效。尤其用在Acute lymphocytic leukemia效果最佳。

第四種是Vincristine, 自一種長春花(Vinca rosea Lynn)提煉出來的 Alkaloid。在British Columbia 大學有系統的研究, 但藥理作用還不太清楚。臨床上對白血病, Choriocarcinoma 有效, 却因引起嚴重的leukopenia 等副作用而少用。

最後一種是Steroid Hormone如cortisone, prednisone等, 這種賀爾蒙早知道對淋巴球有破壞作用, 因此臨床上對於lymphocytic leukemia 就用大量來治療, 時常能得到很快而且完全的緩解。但對myelocytic leukemia 就沒多大用處了。

以上雖然白血病有這些藥物來治療, 但多次使用後常引起阻抗(resistance)現象和嚴重的副作用。所以今日在這方面還在繼續深究之中; 從藥物

方面的改良到藥理作用的生化基礎之探討, 都集中在如何再製出一種更強有力、少副作用而且特別只Leukemic tissue作用藥物的焦點上。

註1: 人體細胞內染色體有46個, 其中兩個是sex chromosome (男為X,Y, 女為X,X) 其餘稱為Autosome, 又由morphology而分A,B,C...G group 合成22對。No. 21-22 pairs是屬於group G——即最小的acrocentric chromosome

註2: 細胞分裂時, 染色體受外因刺激而有病變, 普通有①non-disjunction, ②Translocation, ③Mosaicism, ④Incomplete chromosome(hypoploctic) non-disjunction而發生trisomy有mongolism, Klinefelter syndrome。請參考: medical genetics"

註3: 參看protein synthesis。普通DNA double helix兩strand中有pyrimidine base和purine base按一定的次序排, 如: —A—G—C—T—G—A—, letter A是Adenine, C是cytosine, G是guanine, T是thymine。

註4: 參看J.F.M.A (台灣醫學會雜誌) Vol. 6 2, No. 6, P. 484董大成教授論文dimerization是兩個thymine molecule受外因而發生covalent bond linkage。

註5: 關於Anti leukemics 的藥理作用請參考Handbook of pharmacology by Windsor C. Cutting 1962, 及J.A.M.A. Vol. 189. Council on drugs

