

再生不良性貧血症 與 氯黴素

指導：賴建安

王輝雄

氯黴素的發現雖不若盤林西林(青黴素)之樂於為人們傳頌，但它具有較少發生且較輕微的過敏反應，幾乎低廉的身價，以及廣泛的抗菌力等數種好處，所以它一直(甚至在發覺會致命地壓抑造血機能後)為醫界人士所愛不釋手，如今還常被濫用於無目標地放射散彈槍，以治療未作細菌培養或培養不出的急性高熱病患。

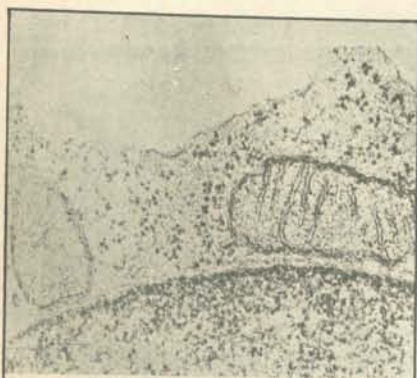
氯黴素是得自委內瑞拉鏈黴菌(*Streptomyces venezuelae*)的抗生素，該黴菌於1947年為Burkholder首度由委內瑞拉之土壤樣品中純種培養出。接著Ehrlich等人發現該菌的培養液析出物對一些格蘭氏陰性菌及立克次氏小體有強烈的抗菌力。1948年大量的氯黴素被製造出，廣泛地應用於臨床多種傳染病。不幸，潛藏的危機由

各方相繼提出報告而逐漸明顯化，終於被宣判它可導致嚴重且致命的血性惡液質(blood dyscrasia)，其實不過是兩年後的1950年。

氯黴素對造血所在骨髓有兩種可能不相關的毒性效應：一是常見的可逆性骨髓機能壓抑(reversible bone marrow suppression)。其程度和劑量成正比關係，常發生於血清氯黴素濃度在25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上，非經口服途徑進入身體的病人，而且多是大量或/且長期使用者。骨髓具正常比例的細胞、成熟過程終止、紅白血球母細胞出現泡狀物(vacuolation)、網狀球缺少(reticulocytopenia)、血紅素減少、血清鐵增多，未成熟紅血球增多等是其特徵，停藥後12天多完全恢復正常。二是少見但却可怕地先導致骨髓機能低下(即hypoplasia)，而終於再生不良(即aplasia)的毒性。此後果與劑量無關，患者幾乎全部長期服用過氯黴素，尤其是那些使用過一次以上的；通常在停藥後3至6星期出現臨床症狀，全部血球缺少(pancytopenia)是其特徵。發生率低(40,000個以上才有一個)過去幾乎不可避免的致死率，在類固醇(steroid)出現後已稍有起色。最近才發展出的骨髓移植術(bone marrow transplantation)可望有更佳的治疗效果。在一包含576個氯黴素所致血性惡液質病例的報告中，屬再生不良性貧血(aplastic anemia)的佔去了70%，其餘則分別是再生低下性貧血(hypoplastic anemia)，顆粒白血球缺乏症(agramulocytosis)、血小板缺乏症(thrombocytopenia)及骨髓抑制現象(bone

marrow inhibition) 明顯地，全部血球缺少的病人都與服用劑量的多少無關，而停藥後至出現症狀的時間隔得愈久者，致死率愈高，長於兩個月的病患幾不能逃過一死，在這些病例中，多數是不適當地使用了氯黴素。

關於氯黴素如何導致骨髓的可逆性壓抑(即前述的第一種)，近年來已有許多進展。氯黴素之抗菌力主要是作用在細菌 50S 核糖體次單位的肽基轉換酶(peptidyl transferase)，使其催化肽鍵結合以合成蛋白質的能力減低。對於哺乳動物的細胞，氯黴素無此能耐，原因之一可能是其 80S 核糖體與細菌的不同。然而，粒腺體的核糖體類似細菌的核糖體，同是 70S。近來 Martelo 等人已研究得悉，骨髓的可逆性壓抑乃粒腺體的蛋白質成受到氯黴素壓制的結果。 Yunis 等人所作電子顯微鏡下的研究更支持了上項結論。如附圖所示，服用氯黴素後的粒腺體有明顯增加基質密度的現象。所有骨髓內的細胞均可發生，但不是每個細胞統統有



未作氯黴素治療前取自骨髓的紅血球母細胞部份切片。(N)指細胞核。(× 94,000)

接受 5 天的氯黴素治療，血清游離濃度達 47.49 μg/ml 時所作的骨髓片。(G)指高爾基體。(× 63,000)



變，而是血清中游離氯黴素的濃度愈高，出現上述變化的細胞愈多。一旦有變化，則整個細胞的所有粒腺體均出現同樣程度的變化。另外，在兩個患者作了追蹤檢查，發現在停藥兩個月後，均不再有粒腺體超微結構變化。至於為何氯黴素抑制粒腺體蛋白合成的現象不發生在骨髓以外的組織，則有待更進一步的探索。粒腺體是細胞的發電廠，即一切細胞所需的能量——ATP 都來自它，活的細胞就缺不了它。粒腺體有複製其本身的一套系統，包括核酸，核糖體、種種酵素等，若無法複製本身，則在細胞一次次的分裂之後，每一細胞所有的粒腺體數目將愈來愈少，可想到的是發電廠愈來愈少，供電量終將不敷細胞生存的需要，細胞於是死亡。氯黴素可能就是因此而壓制了造血機能。

發生骨髓再生不良(marrow aplasia) (即前述的第二種) 的機轉至今未明，最合理的假說是所謂特異性體質(idiosyncrasy)，可能在基因裏就有特別的生化成因；支持此項假說的證據有：在患者近親所作體外骨髓代謝的研究，以及同卵雙胞胎的相繼罹病。十多年前 Holt 的報告中，曾提到非經由口服的氯黴素使用者全無發生骨髓再生不良的記錄，因而認為可能是口服後的氯黴素在腸道中為某種細菌分解，分解物被吸收後造成骨髓機能的壓抑。

氯黴素既有以上的危險性，在使用上須要特別小心才不致發生不幸：

- (1)、絕不用於其他抗生素無效治好的疾病，絕不用於不知病原菌的情形。
- (2)、使用上盡量避免一再使用。
- (3)、服用後的患者需經常血液學的檢查，一有骨髓機能障礙隨即停藥。
- (4)、叮囑患者若有流血不止、嘔痛、或其他可能是另一種現象的症候時馬上前來檢查。雖然再生不良性貧血，基本上是屬於原因不明(idiosyncrasy)，真正是氯黴素造成的並不可預防於未始，何樂而不為。因氯黴素導致再生不良性貧血的訴訟中，曾有賠償金高達數萬美元的案例，每次處方氯黴素時不格外小心！

[參考資料]：

- (1) Goodman L.S., et al: Pharmacological basis of therapeutics, 5th ed. PP:1194-1196, 1970
- (2) Editorials: Chloramphenicol induced bone marrow suppression JAMA, 213:1185-1186, 1970
- (3) Yunis, et al: Brevivertic bone marrow suppression from chloramphenicol: a consequence of mitochondrial damage Arch Intern Med 126: 275, 1970
- (4) Holt: The bacterial degradation of chloramphenicol. Lancet, 1:1259-1260, 1967
- (5) Holder: Law & Medicine Drug-induced aplastic anemia JAMA, 222:405-406, 1970