

# 藥物引起血液惡病質 之可能病理機轉

指導：吳健誼

楊憲宏

## 前言

藥物引起的血液惡病質，目前所知的有再生不能性貧血 (aplastic anemia)、溶血性貧血 (hemolytic anemia)、血小板減少症 (thrombocytopenia)、顆粒性白血球減少症 (granulocytopenia)、單純紅血球再生不能症 (pure red cell aplasia)、變性血紅素症 (methemoglobinemia)、白血病 (leukemia) 等。這些病症的發生有的屬於因個體而異的，有的則屬於藥物本身所必然的副作用。事實上，這些病症之病理機轉，除後者為顯而易見的生生化改變外，目前為止尚無一絕對正確的實驗解釋給予支持。不過，自一九六八年以來陸陸續續有人提出各種角度的看法，振振有詞地，似乎對於這些病症的發生機轉已掌握了無誤的方向，顯然截至目前這些說法尚屬尖端、前進，但其中仍有不少論點極具創意，頗為可信。

在紅血球，白血球，血小板三者中間，目前為止研究最多的是前者，後兩者的研究遠不如前者在血清學上容易探討。或許我們可將紅血球上所研究出來的機轉應用，考慮於血小板與白血球上。因為我們知道藥物對紅血球、白血球、血小板的作用活動都是在細胞膜上，而紅血球、白血球與血小板三者之間細胞膜構造上的差異在電子顯微鏡與放射免疫檢定法 (radioimmunoassay)、受器接合檢定法 (receptor binding assay)

下應不難比較。不過，在這方面如想有更突破性的見解，則仍有待今後專家們的努力。

本文將著重於目前已發表的病理機轉作概略性之介紹，至如有關會發生病症的藥品只舉出幾種代表性且常用的藥給予討論。

## 再生不能性貧血 (Aplastic anemia)

能引起此症的藥，最常見的是氯黴素 (chloramphenicol); phenylbutazone, oxyphenbutazone, 磺胺類藥物 (sulfonamides)。

其真正的致病機轉，仍在猜測階段，有人指出是特異體質 (idiosyncrasy)。不過一九七三年 Nieweg 提出的三種解釋，稍把藥物引起之再生不能性貧血作了機轉不同的分類，其內容概為：

- 1 藥物對髓細胞 (marrow cell) 的直接毒性反應 (direct toxic action)。
- 2 藥物對髓細胞產生的過敏反應 (true allergy)。
- 3 藥物對髓細胞的細胞膜損毀性過敏反應 (spoiled membrane allergy)。

這三種解釋中，第一種是指與苯 (benzene) 所發生的再生不能性貧血相同機轉的反應。

第二種是在小劑量 (small dose) 下即刻產生徵候的反應。事實上前述兩種的病例極少。

幾乎所有藥物引起之再生不能性

貧血都是在長期服藥後才發生的。第三種機轉，細胞膜損毀性過敏反應便是企圖解釋這種情況之發生的病理過程，Nieweg指出這是一種“高劑量過敏反應 (high-dose allergy)”。破壞者為對髓細胞膜有特異性的抗體 (antibodies dependent on membrane)，其破壞的方式則為對髓細胞膜上-SH基之活性抑制 (-SH inhibition)。

引起這類反應的藥物在低劑量下並不會發生反應，而且皮膚及淋巴球培養試驗也都呈陰性。也由於它產生之緩慢，不易引起警覺，而且病人服此類藥品時也因人而異，有人會發生，有人則否，所以防不勝防。在臨床上只能靠病人本身的警覺了；一有異常出血的情況，甚至只是流鼻血便馬上求醫，別無良策。

## 溶血性貧血 (Hemolytic anemia)

藥物所引起的溶血性貧血，在臨床上所見到的機轉都是 Coomb 氏試驗陽性。

當免疫性反應發生時，紅血球便被抗體或補體或兩者共同作用而“受激” (sensitized) 導致“未老先衰”慘遭破壞 (premature destruction)。網狀內皮細胞 (reticuloendothelial cell) 與背負抗體之紅血球 (antibody-coated erythrocytes) 之間於是產生了一連串的“事件”

，諸如紅血球吞噬作用 (erythrophagocytosis)，紅血球解體 (fragmentation)，球狀紅血球症 (spherocytosis)，這些變化將在稍後詳細論之。

### Coomb 氏試驗與免疫性溶血性貧血之病理機轉的分類

附著在紅血球上的“蛋白質”，目前有兩大類型，其中之一為  $\gamma$ - 球蛋白，7S 型的 IgG。可用家兔血清試劑 (rabbit serum reagent) 得到免疫凝集反應 (immune agglutination) 證明其存在。這類反應我們稱之為「抗  $\gamma$  反應」(anti-gamma reactions)。第二型為，在紅血球附著的補體系統 (Complement system; C)。對於此種補體系統的偵測反應我們稱之為抗補體反應 (anti-C reaction)。通常 Anti-r 的反應比 anti-C 的反應來得不常見，但 anti-r 一旦出現則紅血球必損毀無疑；而相對的 anti-C 反應可因許多不同機轉的誘導而普遍產生，却不一定會造成溶血現象。

在此，我們將把藥物引起的免疫性溶血性貧血之病理機轉依其產生的 Coomb 氏試驗陽性做基準給予分類。至於有人認為有些反應是屬於自體免疫 (autoimmune)，是因為此時體內產生的抗體似乎對藥物微粒並無特異性。另外被人認為是免疫反應 (immune) 的則是藥物微粒本身便是抗原之謂。其實這只是名詞之爭而已。我們言歸正傳：

- 1 半抗原型 (the hapten type)，屬 anti-r 反應。
- 2 “池魚之殃” (innocent by-

stander) 型，屬 anti-C 反應。

$\beta$ -methyl dopa 型，含 anti-r 反應，但試管測驗時，却很明顯地不需要藥即可完成 Coomb 氏陽性反應。其中，第一型的半抗原型 (hapten type) 反應，最具代表的藥是青黴素，此類的藥所產生的顆粒我們便稱之為半抗原，它能與紅血球的細胞膜作十分緊密的結合，不容易被沖洗掉。此半抗原產生的 IgG 抗體，只可在半抗原緊附膜上時接觸到紅血球表面，其所造成的溶血情況並不十分嚴重，而且大部份發生在血管外。停藥後數天至數週內溶血性貧血隨即改善。

第二的“池魚之殃”型者，藥物並不緊附於紅血球表面上，而且在紅血球上也無法觀察到抗體的接觸，不過却可捕捉到部份補體成份。此時溶血的發作十分突然，且大部份在血管內發生，血紅素血症 (hemoglobinemias) 與血紅素尿症 (hemoglobinuria) 可資證明。我們之所以要稱它為“池魚之殃”型 (innocent-bystander) 是因紅血球並沒與任何抗體或藥物結合，却受到嚴重的傷害之故。

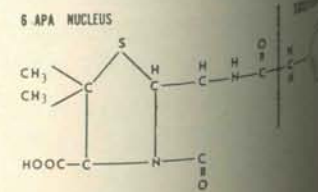
第三型是由  $\alpha$ -methyl dopa 此種治療高血壓的藥所引起的機轉，此類型所產生的抗體 IgG 對藥物本身並無直接之作用，但對紅血球細胞膜上的正常組成却極感“興趣”，這個正常組成可能是 Rh 位置 (Rh locus)。溶血的發生很少是急性型，且不完全是血管內溶血 (intravascular hemolysis)。停藥數週甚至數月之後病症並無減輕之勢。此時 anti-r 反應仍是陽性，病人的血清在試管測驗時，不需任何藥 ( $\alpha$ -methyl dopa) 存在，便可完成 Coomb 氏陽性反應。這種情況相當類似於自體免疫疾病 (autoimmune diseases)，我們稱

它為自體免疫性藥物引致溶血 (autoimmune drug-induced hemolytic reaction)。

### 半抗原型—因服用青黴素所引起的溶血性貧血 (The Hapten Type Hemolytic Anemia Secondary to Penicillin Administration)

高劑量使用青黴素便可引起 Coomb 氏陽性的溶血性貧血，抗球蛋白反應呈抗 IgG 陽性反應且必須在青黴素存在下反應才具特性。這點特性使青黴素所引起之溶血性貧血與自體免疫溶血性貧血極大的不同。後者產生的抗體，在藥物不再出現下也會使溶血進行。

抗青黴素抗體 (anti-penicillin antibodies) 首先是被 Ley 等 1958 年發現的。後來 Levin 更研究出此抗體的主要抗原為 benzylpenicilloyl (BPO)，青黴素的代謝產物 benzylpenicilloyl acid 與組織蛋白質共價結合而成。此代謝產物大約佔青黴素所有藥物之 95%。其餘 5% 則代謝為 benzylpenicilloate 與 benzylpenicilloic acid。事實上青黴素本身並非半抗原，因為它無法與組織蛋白質緊密結合，從青黴素的結構式



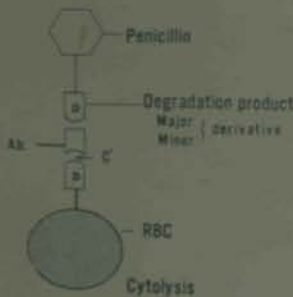
青黴素的結構式 (參考資料)

我們可見它是由一個有抗原性的 6-APA (6-amino penicillanic acid) 的核與一個無抗原性 (antigenicity) 的副鏈所構成。

當然青黴素的過敏反應並不只限發生於紅血球，尚有 IgE、IgM 等抗體的產生所引起的皮膚反應，但並不在本文之範圍內。

6-APA 本身有抗原性的原因在於它能與組織蛋白作共軛結合 (Conjugation)，但這種關係尚不足以誘導組織產生抗體。不過，青黴素是一個十分容易代謝的藥物，它大約有十多種代謝產物，每一個皆可為一能與組織蛋白作不可逆共價結合 (irreversible covalent bonding) 的半抗原。

這些半抗原對紅血球的破壞詳細情況依 Graft 等人的見解是，此時之 IgG 抗體對青黴素代謝產物有特異性 (specificity)，或是紅血球被半抗原附著之後，其隱藏不見的細胞構造顯露出來 (uncovered)，而且只在半抗原仍在其上時才會顯露出來，於是 IgG 抗體便對這個沒見過的構造有特異性。



青黴素的代謝產物及它們的作用 (參考資料 8)

紅血球細胞遭破壞自然是依照第 II 型反應 (細胞毒性反應, cytotoxic

reaction 或細胞分解反應 (cytolytic reaction) 進行。(圖)

### “池魚之殃”型紅血球之免疫傷害 (“Innocent Bystander” Mechanism of Red Cell Immune Injury)

許多臨床上的藥雖然它們在化學結構上並沒什麼相關性但却相同地對紅血球、血小板、白血球產生相似的免疫傷害。這些藥包括有, stibophen, quinidine, quinine, sedormid, aminopyrine 等等。

Shulman 等人對於這群藥所產生的病理機轉的見解是，藥物與抗體的親和力 (affinity) 遠比藥物與細胞膜來得強，溶血的發生程序是由藥物與抗體在循環中相遇形成藥物-抗體複合體 (drug-antibody complex) 開始，而後此複合體對紅血球產生吸引力，繼而引發補體反應，有時細胞直接溶掉，有時只是產生補體蛋白與紅血球之不可逆性結合，當然後者也會隨即被破壞，因這種細胞是無法通過網狀內皮系統之考驗的。

細胞被破壞後，藥物-抗體複合體同時也從已破壞的細胞脫離，旋而攻擊別的細胞，因此，此種複合體並不需太多便可傷害大量的血細胞。也由於它可以很輕易地便從紅血球表面脫離下來，因此我們無法用抗球蛋白測驗在細胞表面捕捉到任何免疫球蛋白之存在。

此種機轉是絕對與藥物有關的，至於抗藥物抗體的量多寡則並不是本機轉的重點，在 stibophen 產生的 Coomb 氏試驗陽性的溶血性貧血病人身上，我們可觀察到，停藥之後溶血

作用便改善了。

受此類機轉攻擊的病人，有的會呈現紅血球與血小板一齊受傷害的現象。其實在考慮此機轉之初，我們便不免有此複合體之作用對像不應只是紅血球之疑。而的確也是有別的血細胞受傷的病例被觀察到，不過，對這種複合體是否會漫無目標地攻擊，雖無有力的證據可否定或證明之，但 Shulman 已提出他的看法，他發現呈現紅血球與血小板同時遭破壞的病人，使紅血球受到傷害的抗體通常是 19S 的 IgM，使血小板受傷的則是 7S 的 IgG。

對於這個機轉，我們仍有許多疑點。但其基本方向似乎還相當正確。

### α-methyldopa 之自動免疫溶血性疾

#### (Autoimmune Hemolytic Disease Associated with Alpha Methyldopa Therapy)

這種類型的機轉與前述兩型截然不同，其所產生之抗體並不與 α-methyldopa 作用，而是與病人紅血球上的抗原產生特異性的作用，這個抗原通常是 Rh 系統。anti-r 是陽性，抗體屬 IgG, anti-C coomb 氏試驗則為陰性。

參與此機轉的抗體含有重鏈之亞類 (heavy chain subclasses) 之異質型 (Heterogeneity)，分別為 r G1 (r 2b), r G2 (r.2a), r G3 (r 2c)。這種構造上的異質型恰與通常所稱之原因不明性自動免疫溶血症 (idiopathic autoimmune hemolytic disease) 所含之構造同質型 (ho-

mogeneity) 輕鏈型之抗體不同。

這方面更詳細的機轉，尚不十分了解。目前認為可能免疫性的交互反應 (immunologic cross-reaction)

可作為一部份解釋。意思是，這些由於服用  $\alpha$ -methyl dopa 而產生的抗體對紅血球上的 Rh 抗原亦產生抗體-抗原反應。此時，雖然並未發生因藥物或抗體-藥物複合體吸附而使紅血球細胞膜產生大幅改變的類似反應，然而，仍有其他之可能變化，例如：對 Rh 系統生產抗原的生化步驟作了修飾，甚至乾脆對抗體製造組織作些許改變使之對紅血球上之抗原的耐性 (tolerance) 消失。依目前所知，確實的機轉很可能是上述兩者之一，只是仍缺乏有力之證據。

事實上這種免疫性交互反應的概念，並非全無根據，依過去的資料中指出我們在感染之後便會有這種免疫性反應發生，例如，梅毒感染後，補體固定性抗體 (complement-fixing Ab) 便會對病人紅血球之 Tj 位置攻擊，因而產生陣發性寒冷血紅素尿症 (paroxysmal cold hemoglobinuria)。微漿體 (mycoplasma) 感染的病人常發生對 I 抗原有特異性的冷型抗體 (cold Ab)。

對於這個能產生 Coomb 氏測驗陽性的抗高血壓藥物 -  $\alpha$ -methyl dopa，我們重點式地描述一下，因它而產生的抗體之本性。

1 附著在紅血球表面的抗體是屬溫性活化 (warm-active) 的 IgG。對 Rh 位置有特異性。

2 它具有與 \* 7S 的“不完全性凝集素” (incomplete agglutinin) 完全相同的性質。

3 不管在體內或體外此抗體對 Rh 的不同基因型無特異性，一視同仁。

同時此抗體不與缺乏 Rh 決定因 (Rh determinants, Rh null) 的人體紅血球作用。

4 在體外  $\alpha$ -methyl dopa 本身或是它的代謝產物對本抗體並沒有增強或抑制的作用。在體內本抗體一旦產生，便具“自給自足” (self-sufficiency)，任意與 Rh 位置親和。

5 服用  $\alpha$ -methyl dopa 會導致溶血的發現，交互反應的構想，與對此抗體本性的分析，讓我們意識到，在所謂的“自體免疫”溶血性貧血中，其實外來的病源因素 (exogenous etiological agents) 的研究才是打開問題的癥結的一條路。

### 受損紅血球在體內之命運

#### (In Vivo Fate of Injured Red Cell)

##### 1. 紅血球吞噬作用 (erythrophagocytosis)

gocytosis)，這時紅血球上有一些抗體或補體，網狀內皮系統這種紅血球的吞噬作用十分明顯。這種紅血球的吞噬作用十分明顯。這種紅血球的吞噬作用十分明顯。

2 紅血球解體作用 (erythrolysis)，網狀內皮系統的吞噬作用對紅血球伸出「偽足」然後將紅血球 pinched off 一片片的細微完全解體。這是 Policani 提出的構想。

3 紅血球間相互作用，紅血球間被抗體黏結，進而導致紅血球解體。

4 球狀紅血球症 (spherocytosis)，紅血球慢慢解體後，由於紅血球內容物與細胞膜面積相對增大，於是紅血球就變成球狀的紅血球比較堅硬，比較難於被吞噬。

\* 此凝集素見於對 Rh 抗原具有特異性的同質異體抗體 (allo-antibody)。



位相光學顯微照相下被抗體凝集的紅血球。(參考資料(2))

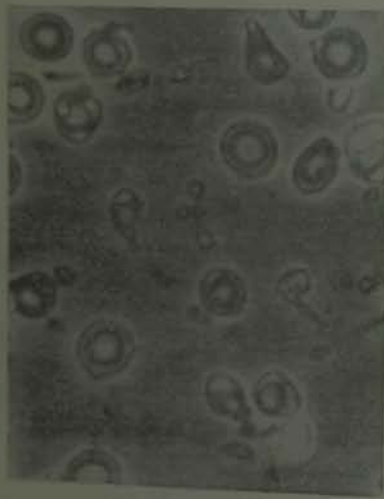
形，很容易就被脾臟捕捉破壞之。



紅血球解體的過程(參考資料(2))

### 其他血液惡病質

關於白血球，血小板被藥物破壞的機轉，由於研究較難，我們還沒有十分清楚的看法。不過似應與前論紅血球的破壞之機轉多少有相應之處。此外，白血病也會在治療原發性非惡性疾病( primary non-malignant diseases )時投以免疫抑制性療法( immuno-suppressive therapy )下發生，此類白血病通常都是AML。



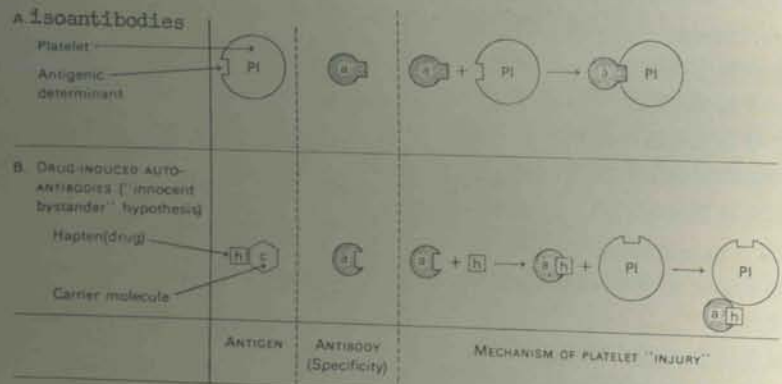
Coombs氏陽性溶血性貧血的病人脾臟中所現的紅血球解體情形(參考資料(2))

還有服用口服避孕藥的婦女，會產生凝血異常( coagulation abnormalities )的現象。

### 顆粒性白血球減少症

Wintrobe 在 "Clinical Hematology" 中有概述性地探討，但所有機轉都是猜測性的，且大致與免疫性溶血疾病的機轉相同。Wintrobe 概分 1. 突擊型白血球減少症( abrupt onset neutropenia ) 其機轉大致為免疫媒介性破壞( immunologically mediated destruction ) aminopyrine 屬此。2. 延遲型白血球減少症( slow or delayed onset destruction ) hydantoins, sulfonamides, thiouracil, phenothiazine, chlorpromazine 屬此，機轉大致為細胞製造減少，可能是髓細胞之核酸生成受阻，這可由標定DNA與RNA前驅物的實驗得到證實。

### 血小板減少症



血小板的免疫性傷害之比較 A、同族異體抗體 B、藥物引起之自體抗體(“池魚之殃”型假說)。C、携帶者；h = 半抗原(藥物)；pl：血小板；a：抗體。(參考資料(1))

### (Thrombocytopenia)

由 hydrochlorthiazide 所引起血小板減少症，已有人報告過IgM 抗體的存在。有時也有 IgG 之可能。其機轉Miescher 等人與 Shulman 均以為是“池魚之殃型的假說”( the innocent bystander hypothesis )要點如下，1. 抗原是由藥物與組織蛋白結合而成。2. 抗體對這種藥物-組織蛋白的複合體有抗性，對血小板的內在抗原決定因( intrinsic antigenic determinant )則無“興趣”。3. 血小板受損之前，藥物-組織蛋白與抗體必先結合。4. 抗原-抗體複合體對血小板的附著是以非特異性的普通程序進行。

因 acetaminophen 所引起的血小板減少症在體外血清實驗時呈陰性反應，其原因是 acetaminophen 不成為抗原，抗原是由 acetaminophen 的代謝產物構成。所以在檢視這種機轉時，藥物本身的藥理作用與生化代謝程序仍是我們注意的重點。

圖中所示者為自體抗體與藥物引起的免疫性血小板受損之比較。(圖)

### 急性骨髓性白血病 (A.M.L.)

TCHERNIA 等人在 1976 年發表 11 個因治療原發性非惡性疾病 (primary non-malignant disease) 時，應用免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy) 結果原發性病轉變 (transformation) 為急性骨髓性白血病。導致這種結果的藥物大都屬於 (alkylating agents)，如 cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan。服藥約有二年以上的歷史。TCHERNIA 等人認為這些具有細胞毒性 (cytotoxic) 的藥可能便是造成白血病的主因。所謂細胞毒性作用包含相當複雜，大都與核蛋白 (nucleoprotein) 的破壞有關，事實上這種基因性的破壞不只見於 alkylating agents，許多抗癌藥物都有這種作用。這種基因性的破壞對造血根源細胞而言可能就是白血病之肇端。這種情況甚至與苯所造成的白血細胞生成作用 (leukaemogenic action) 有點相似，或是因氮氫素所造成之骨髓再生不能所演發成白血病之可能機轉也有類似之處。其實，也有可能藥物之免疫抑制作用與病人抗力 (host resistance) 妥協。雖然許多患有血液新生腫瘤的病人，免疫系統異常本來就是腫瘤的病理程序之一，但是在非腫瘤性疾病的病人服用這些藥時自體抗體的製造也遭抑制。也許這種慢性抗原性的刺激 (chronic antigenic stimulation) 與免疫抑制間的長期交互作用可能便是惡性轉變的前因。

這種藥物造成惡性轉化的預防，目前並無新的見解。SULTAN 在 1976 年建議，對可能稍有狀況的病人作骨髓培養 (bone marrow culture)，此法將比傳統式計算血球數

或檢驗骨髓細胞形態來得更有診斷價值，是一個十分良好的早期警報系統，只不過很費時間就是了。

### 結論

本文大略地將近幾年來，免疫學家與血液學家共同努力的結果作了一個介紹。由於這門科學本身就是一個極難接觸探求之領域，因此他們所提出的理論，機轉也都算是在部份證實階段而已。所以會在此半成熟階段便大力地推介他們的研究內容，其目的

不過在於鼓動大家在這方面事實上新的藥是一天一天多而且毫無疑問的，將會有許多我們上述的病理機轉之一一解決方法，但引起更多人注意想來對病人、醫生自身幫助？

### 參考資料

次要資料限於篇幅不列於此，有興趣者可逕向本社借閱其他資料。

1. Wintrobe MM, et al : Clinical Hematology 7th ed.
2. Croft et al ; Coombs'-test Positivity Induced by Drugs: Mechanisms of Immunologic Reactions and Red Cell Destruction Intern.med. 68: 176 - 87, 1968
3. Gerald L. et al : Chlorpropamide - Induced Immune Hemolytic Anemia New. Eng. J. Med. vol 283 no.17 900 - 4 oct 22, 1970
4. [ editor. ] ; Therapy - linked Leukemia Lancet 519 - 20 March, 1970
5. Paolo Malacarne, et al : Tolbutamide - Induced Hemolytic Anemia Diabetes , vol.26 no.2 156 - 8 feb .1977
6. [ editor. ] ; Drug- Induced Aplastic Anemia Lancet 251 -2 Feb. 1970
7. Albert F. et al : The Nature of the Alpha - Methyl-dopa Red Cell Antibody New. Engl. J. Med. vol 276 no. 12 658 - 65 Mar. 23 1967
8. Criepp , Allergy and Clinical Immunology 516 - 27 , 1976