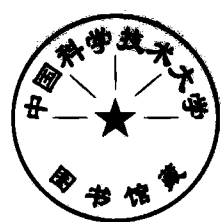
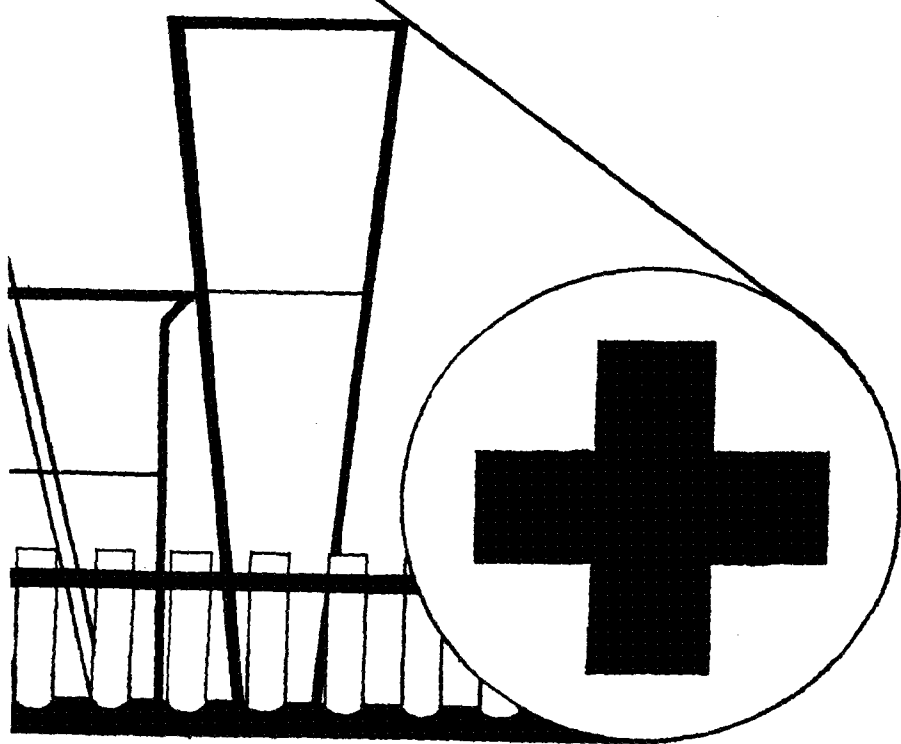


医药卫生研究

第 1 辑

1987



书目文献出版社

出版说明

由于我国“四化”建设和祖国统一事业的发展,广大科学研究人员,文化、教育工作者以及党、政有关领导机关,需要更多地了解台湾省、港澳地区的现状和学术动态。为此,本中心编辑《台港及海外中文报刊资料专辑》,委托书目文献出版社出版。

本专辑所收的资料,系按专题选编,照原报刊版面影印。对原报刊文章的内容和词句,一般不作改动(如有改动,当予注明),仅于每期编有目次,俾读者开卷即可明了本期所收的文章,以资查阅;必要时附“编后记”,对有关问题作必要的说明。

选材以是否具有学术研究和资料情报价值为标准。对于反对我四项基本原则,对我国内情况进行捏造、歪曲或对我领导人进行人身攻击性的文章,以及渲染淫秽行为的文艺作品,概不收录。但由于社会制度和意识形态不同,有些作者所持的立场、观点、见解不免与我们迥异,甚至对立,或者出现某些带有诬蔑性的词句等等,对此,我们不急于置评,相信读者会予注意,能够鉴别。至于一些文中所言一九四九年以后之“我国”、“中华民国”、“中央”之类的文字,一望可知是指台湾省、国民党中央而言,不再一一注明,敬希读者阅读时注意。

为了统一装订规格,本专辑一律采取竖排版形式装订,对横排版亦按此形式处理,即封面倒装。

本专辑的编印,旨在为研究工作提供参考,限于内部发行。请各订阅单位和个人妥善保管,慎勿丢失。

北京图书馆文献信息中心

医药卫生研究 (1)

——台港及海外中文报刊资料专辑(1987)

北京图书馆文献信息中心编辑

季啸风 李文博主编

陈瀚诚 选编

书目文献出版社出版

(北京市文津街七号)

北京百善印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

787×1092毫米 1/16开本 7印张 179千字

1987年10月北京第1版 1987年10月北京第1次印刷

印数 1—3,000册

ISBN 7-5013-0267-7/R·1

(书号 14201·17) 定价 1.90元

〔内部发行〕

R

BTV

目 次

骨髓移植问题

骨髓移植的历史回顾	黄天赐 邱宗杰	1
骨髓移植之适应症	陈博明 汤仁彬	5
再生不良性贫血患者之骨髓移植	林怀正 陈博明	17
慢性骨髓性白血病的骨髓移植疗法	邱昌芳 陈博明	23
急性非淋巴球白血病与骨髓移植	邱宗杰 陈博明	35
急性非淋巴芽球性(髓性)白血病之骨髓移植	黄文丰等	29
骨髓移植前的全身放射线照射	丁瑞山	40
骨髓移植之化学治疗	邱宗杰 陈博明	46
骨髓移植与血液成份治疗	雍建辉	50
自体骨髓移植	王声远	56
设立骨髓移植环境与器物之清洁和消毒	全秀华	63
骨髓移植病患之Hickman导管置放照顾及肠 外营养维持	吴宗中等	68
骨髓移植病人的常规及特殊护理	萧 秀	73
移植体宿主疾病(GVHD)和肝静脉阻塞疾 病(VOD)	黄文丰等	78
骨髓移植技术及展望	彭洪文等	91
骨髓移植后免疫系统的重建	邱昌芳 陈博明	85

后天免疫不全症候群

后天免疫不全症候群流行病学	王致皓 葛应钦	95
后天免疫不全症候群	刘铃演讲 蓝志坚整理	101
疫情报导、台湾地区后天性免疫缺乏 症候群病例报告		108

补 白

试管婴儿引起的问题(社评)		4
生男育女与精虫分离		9
激光诊断镰状血球贫血症	逸 人	22
持续性左上腔静脉与其超音波心动图	程文俊等	23
日本发现一种细菌可治蛀牙与齿龈炎		45

骨髓移植的歷史回顧

* 黃天賜 ** 邱宗傑

前言：

骨髓移植風起雲湧孕育成現代對若干血液疾病，特別是急性白血病患者進一步治療的方法。雖是近一、二十年的事情，但其發展的歷史則應溯自 70—80 年前。茲對其最初的構想探索，實驗室發展，臨床實際應用情形及對未來的期盼和發展等作一回顧性的介紹。

一、骨髓移植的最早發展：

最早有關骨髓移植動機的記載是來自 1891 年 Brown-Sequard 及 Arsonaval 幾位學者，當時他們給因患白血病而導致貧血的病人口服骨髓，創下了往後 70—80 年骨髓移植發展的藍圖，而其動機及方式也頗似中國幾千年來吃血補血的觀念。文獻上第一位將活骨髓注入人體的記載是 1937 年的 Schretzenmayr 等人，彼等將活骨髓組織經肌肉注入因感染瘧疾等寄生蟲疾病而致貧血的患者體內，據說當時所注入的骨髓細胞曾於接受者體內生存繁衍！至於第一位將活骨髓組織經由骨髓內注射的方式注入淋巴性白血病患者及惡性貧血病人的記錄則係 Rasjek；而 1940 年時 Morrison 及 Samwick 則為史上第一次將骨髓移植作較詳細的報導者，他們報告了一例患惡性貧血的病人，共接受三次 13 cc 來自其同胞哥哥的骨髓而獲得病況改善。至於目前骨髓移植所採用的骨髓輸注方式——靜脈注入，則係 1939 年，Osgood，

* 榮民總醫院內科部顧問

** 榮民總醫院內科部腫瘤科住院總醫師

Riddle 及 Mathews 等於嘗試治療一位再生不良性貧血病患時所創，祇可惜當時的創舉並未成功。當然由目前的科技發展看來，當時所有嘗試的失敗，並不會太令人驚訝！而骨髓移植之所以會有今天的發展，乃是 1945 年後各方面的努力和進步，特別是對全身放射線照射所引起的併發症，骨髓移植後併發症之致病機轉及組織抗原，感染症控制等的進一步和發展所致！

二、早期對於骨髓移植之基礎研究及發展：

從 1945 年後有關全身放射線對於各器官影響的了解，多係藉助於在啮齒動物，狗，猴子身上所作的研究所得，當時很多研究者以致死量的放射線照射動物後發現有三種症候群產生，其一為骨髓症候群（約需劑量 500—700 雷得），其二為消化道症候群（約需劑量 1200—10,000 雷得），其三為腦症候群（約需劑量 12,000—1,000,000 雷得）。一般動物若曝露到 12,000 雷得以上的放射劑量時，在數小時或 1—2 天內一定會產生中樞神經系統的損傷而死亡；而在 1,200—12,000 雷得劑量以內，則消化系統幾乎產生完全不可逆性的損傷，通常在第 4—5 天會因噁心，水瀉，蛋白質喪失及水、電解質代謝失調而死亡；至於再低的劑量，動物可因骨髓的造血功能受到抑制，產生白血球及血小板過低症而併發感染，出血等嚴重問題。從 1949—1953 四年中，骨髓移植的工作一直是在動物身上摸索有關全身放射線照射後的反應：先是 1949 年 Jacobson

等報告若將小老鼠曝露到足以產生骨髓症候群的放射劑量時，先行擋住老鼠的脾臟可使老鼠免於死亡；當時他們並不知道這種使老鼠免於死亡的原因是什麼？直到1951年他們才認為其中的原因可能與他人所作的脾臟移植相似，乃係因保持脾臟的功能而使老鼠的造血系統迅速恢復，減少因血球過低所造成的感染併發症。同年Lorenz等更進一步以致死量的放射線照射小老鼠及天竺鼠，後再經由血管輸入同胞胎老鼠之骨髓，結果却有保護老鼠免於死亡的作用。第二年（1952）Jacobson則更認為這種擋住脾臟而具有保護老鼠的療效可能是由於老鼠本身體液性的保護作用所致。但1956年後，許多研究中藉著檢查遺傳標誌的方法才證實了輸入同胞胎老鼠骨髓後所具有的保護作用，乃係輸入的骨髓細胞在接受者的骨髓內生長所致。因此Ford等在1956年所提出的Chimerism理論，實乃是此時期諸多學者所辛苦研究得來的結晶！所謂Chimerism意即動物受到致死量的全身放射線照射後再接受了另一動物造血細胞之移植，該移植細胞取代原來的骨髓細胞，在接受者的骨髓腔內繁衍生長。

在早期的研究，一般學者的目標祇著重在骨髓移植後病人所獲得的保護，鮮少注意到移植後所衍生的問題。第一個注意到移植後死亡問題的是1955年的Barnes及Lautit等，他們發現移植來自不同個體老鼠的骨髓後，老鼠雖能生存達30天之久，但却在100天內死亡。以後類似的結果也為其他學者所發現。

1957年Cohen Vos及Van Bekkun等也注意到接受骨髓移植後的動物會有嚴重的腹瀉現象，其後他們又發現到移植後的動物也會有嚴重體重減輕及皮膚病變等變化，而我們已知這種現象實際上就是移植體對抗宿主疾病（graft-versus-host disease 簡稱GVHD）。從1957年後，很多研究皆致力於GVHD的致病機轉及其預防和治療。其中以1958年Uphoff的發現——methotrexate（簡稱MTX）能減少老鼠GVHD的產生——為最突出的貢獻，而70年代後西雅圖Thomas等的研

究更進一步肯定了MTX在臨床上對預防異體骨髓移植後產生GVHD之價值，使異體骨髓移植最大的障礙——GVHD發生的程度能稍有減輕的局面。至於往後使用環孢素（cyclosporine A）對GVHD的預防及減少排斥作用的效果雖然不錯，但其使用價值仍有爭論，本文不擬對其加以敘述。

三、骨髓移植用於臨床治療之歷史

對於骨髓移植的臨床應用，當首推美國Thomas等，他們在1957年首次證實大量的骨髓組織可安全地輸入病人體內而產生一暫時性的骨髓再生。但真正應用到病人身上則自Mathé等開始，彼等於1959年首次應用骨髓移植於6例受到核子意外傷害的病人，而在1963年首度報告了一個36歲男性患者，在接受骨髓移植後生存了20個月之久，且其血液檢查有明顯的植入現象。1968年Mathe等更進一步報告了21例接受骨髓移植的成果，其中有6例移植失敗，而成功的15例中則有8例死於嚴重的GVHD，2例死於輕微的GVHD，1例（即1963年所報告的病例）則存活了20個月以上。不管Mathe或其他人的報告如何？從1950年代末期到1960年終了，骨髓移植的結果仍然是令人沮喪的，這其中的原因有二：其一是由於早期所選擇移植的對象皆是屬於預後不好的病患，如末期白血病或接受過多次輸血的再生不良性貧血病人；其二是由於當時有關人體組織抗原型態（MHC）認識不足及對於GVHD的了解有限，因此雖然由1958—1962年，骨髓移植在歐美地區如火如荼地展開，但不及四年，骨髓移植的風氣又趨於冷淡。（如圖1）。直到1960年代末期以後，有關人體之MHC慢慢地為人了解以及GVHD致病理論的進一步認識後，才使得骨髓移植工作又蓬勃發展起來！因此單是1982年這一年美國西雅圖的移植小組就完成250例以上的異體骨髓移植。我國從今年開始也不甘落人之後，先後有三個移植中心成立，且總共有14例以上之移植經驗！相信不久後的將來，

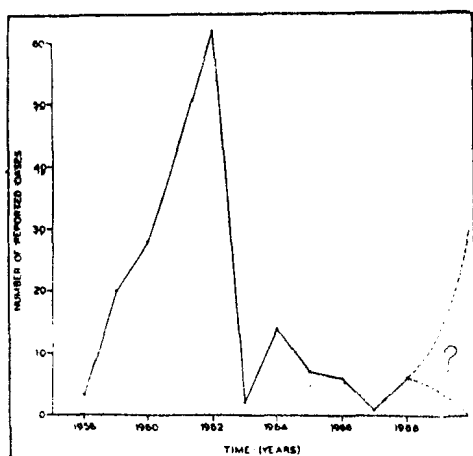


圖1、表示1958—1968年10年間人體骨髓移植衍進之情況（引自Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. Transplantation 9:571, 1970）

骨髓移植應會更普及地成為白血病及其他一部分血液疾病治療之所需！

四、今後展望

目前骨髓移植工作的目標係針對再生不良性貧血，急性髓球白血病，急性淋巴球白血病，慢性髓球白血病，一些免疫不全及先天遺傳性疾病等病患。由於前人辛勤努力的結果，才有今天具體的移植方法及成果出現。目前骨髓移植

應用於有多次輸血的再生不良性貧血病患，其二年生存率為40～78%，而對於未輸過血之病患則約為50～80%。至於急性淋巴球第二次緩解的病患，其二年之無病生存率約為25～50%，而急性髓球白血病若在第一次緩解時即實施骨髓移植，則其二年生存率約為40～65%，至於慢性髓球白血病若在慢性期實施移植時，其二年存活期約為60～75%。（如表1）。撫今追昔，無庸置疑地骨髓移植雖已成為現代新興有效的治療方法，但事實上目前仍有許多問題尚待解決一如移植後的感染、如何有效修正放射及化學治療法以應用在移植前的準備？如何避免巨細胞病毒（cytomegalovirus 簡稱 CMV）感染及發展高効力的抗感染治療？以及如何更進一步地瞭解 GVHD 產生之致病原理及如何發展有效的治療和預防法一如將T細胞淋巴球完全自骨髓中移除之技術，及輸血前血液成份之放射線照射的技術等等，皆是今後為減少異體骨髓移植後併發症發生所需努力的目標。此外，對輸入骨髓的處理，尤其是在自體骨髓移植方面，如運用單株抗體技術將骨髓內殘餘的白血病細胞徹底地清除等等，亦是今後發展骨髓移植，特別是自體骨髓移植所需要的；也唯有如此，今後骨髓移植才能更完美、廣泛地使用在臨床上，造福更多的病患。

結語：

表1：各類血液疾病接受異體骨髓移植後之結果（1984）（引自參考資料5）。

DISEASE	LONG-TERM (%) SURVIVAL	RELAPSE (%) RATES	REJECTION (%) RATES
Aplastic anemia, untransfused	50-80	—	< 5
Aplastic anemia, multiply transfused	40-78	—	5-15
Acute lymphocytic leukemia			
1st or 2nd remission	25-50	30-40	< 5
Relapse	10-20	50-70	< 5
Acute myelogenous leukemia, 1st remission	40-65	10-35	< 5
Chronic myelogenous leukemia			
Acute phase	5-15	—	< 5
Accelerated phase	15-40	—	
Chronic phase	60-75	—	

回顧史實，證明任何科技的進步，斷非偶然的，而必歷經前人不斷之研究及會集無數成敗之經驗，才能獲致具體可行的方法。甚盼我臨床及基礎研究人士能進一步地通力合作，繼續探討及解決未竟全功的問題，共同造福適合骨髓移植治療的患者。

參考資料

1. Santos GW. History of bone marrow transplantation. Clinics in Haematol 1983; 12:611-39.
2. Petz LD. Development. In: Blume KG, Petz LD. eds. Clinical bone marrow transplantation. Churchill, Livingstone 1983 p 15-32.
3. Weiner RS, Oblon DJ, Mackin PJ. Allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia and acute leukemia. In: Weiner RS, Hackel E, Schiffer CA, eds. 1983 p1-21.
4. Mathe G, Schwarzenberg L. Bone marrow transplantation in France 1958-1973. Transplant Proc. 1974; 6:335.
5. Kamani N, August CS. Bone marrow transplantation. Problems and prospects. Med Clin North Amer 1984; 68: 657-74.

(原載：臨床醫學月刊[台]1985年15卷1期3—6頁)



試管嬰兒引起的問題

前幾天本港第一個「試管嬰兒」誕生，為香港醫學界寫下新的一頁，也為香港法律界帶來新的課題。港府已經及時注意到這一發展，衛生福利科短期內將就試管嬰兒可能引致的法律問題草擬報告，提請行政和立法局考慮立法管制有關事宜。

所謂試管嬰兒，就是從母體採取卵子，使它在培養液中與精子結合為受精卵，當受精卵發展為胚胎後，移回母體的子宮安頓下來，發育為胎兒，然後誕生為嬰兒。這種「體外受孕、胚胎移植」程序，比早已實行的「人工授精」程序要複雜得多；因為後者並不需將卵子由母體取出再送回，而只不過將精子以人工方式（並非性交方式）送入子宮授精。正由於這程序的複雜，所可能引起的法律問題也更複雜。

近年在某些醫學先進國家，這方面的發展已經引起不少法律爭論和道德爭議。假定「人工授精」或「體外受孕」所使用的精子及卵子屬於一對合法夫婦，倒沒有多大問題；因為他們只不過是藉醫學協助來克服自己生理缺陷，以行使「生育兒女」的合法權利。有些宗教人士認為：以任何一種人為方式去干擾下一代的出生，都是違反人類自然出生的大原則，是不可接受的。這種觀點自然言之成理。

觀點。

但是，照這樣說，人為避孕的措施，以及剖腹接生的手術，也都應是不可接受的。現階段香港的社會人士，恐怕多數並不認同這種

但是，試管嬰兒的產生方式可以不限於合法夫婦。A先生的精子可以在試管中與B太太的卵子結合，而這受精卵培養成的胚胎可以被移植在C太太的子宮中發育。這樣誕生的嬰兒，在血緣上的地位如何？在法律上的地位如何？作為「代母」的C太太，與嬰兒是甚麼關係？如果她對嬰兒發生感情，拒絕交出，法庭應如何處理？如果女性以這種「代母」工作換取報酬，是否有損尊嚴？是否應算合法？如果做丈夫的有權要求妻子以傭傭工作賺錢，他是否也有權要求妻子以「代母」工作賺錢？如果在實驗室以大批卵子和精子「體外受孕」成為大量胚胎，並繼續以「體外培育」方式一直培養成為嬰兒，這種「人工製造的人」法律地位如何？如果在實驗室大量製造同一個人的「翻版複製品」，這種「人」的法律地位如何？

現代科學進步神速，往往有神奇的效果，但也往往會造成複雜難題。科學進步是重要的；但是社會的穩定發展也不可被忽視，人道主義的原則和人性的尊嚴更不可被撇棄。試管嬰兒引起的問題將是全世界性的；香港政府和社會人士應參考其他國家的經驗，顧及本港的實際情況，審慎處理這一堆問題。

(原載：明報[港]一九八六年二月六日第二版)

骨髓移植之適應症

*陳博明 **湯仁彬

由於對組織配合抗原 (Histocompatibility leukocyte antigen) 知識的增加, 移植體對抗宿主疾病 (Graft-vs-host disease) 的預防及處理方面的進步, 以及血液成份輸血、無菌室、新抗生素等支持療法的發展, 在過去不到 25 年裡骨髓移植 (Bone marrow transplantation: BMT), 由藉藉無名的動物實驗, 發展到實際的臨床應用, 而使得某些以往所謂「不治之症」得到突破性的治療, 其成效令人為之振奮。目前雖然 BMT 在臨床上已有相當的成績, 然而由於其所耗費的人力、物力非常龐大, 協調作業也頗為繁複。同時骨髓移植本身具有某種程度的危險性, 例如長期給予大量免疫抑制劑而引發的嚴重併發症即是其中之一。同時頻繁輸血或骨髓移植前處置不當等所引起移植體排斥反應 (graft rejection) 或嚴重的 GVHD 等都容易置病人於死地。因此在臨床應用上必需要特別強調施行的適應性。亦即, 傳統性療法無法長時間延長病人的壽命時才實施 BMT, 以免造成浪費, 甚至增加病人及家屬的痛苦。

BMT, 一般公認的適應症可分成「必需做 (definite)」及「可以做 (possible)」兩大類 (表一)¹, 現在將我國常見的骨髓移植適應性及其適應標準簡述如下, 以為參考。

(1) 嚴重型再生不良性貧血 (Severe form aplastic anemia, SAA)。

再生不良性貧血 (Aplastic anemia AA) 之預後有時很難事先判斷, 1975 年 Lynch

等將 99 例再生不良性貧血病例的生存曲線加以分析檢討後, 發現可分成由初診至 4 個月內死亡和生存期間可超過 4 個月以上的兩個 Group。後來 Camitta 再加以研究, 訂出嚴重型再生不良性貧血的判斷標準, 成為骨髓移植的適應群 (表二)²。

將 SAA 病患實施骨髓移植的治療成績, 與利用 Androgen 及 Steroid Hormone 等的傳統療法加以比較, 發現兩者之生存率有明顯差異, 即 27/47 (57.45%) 對 18/64 (28.13%) (圖一), 值得注意的是非移植群的生存者大部份血液學檢查無法達到完全緩解, 而在骨髓移植生存者則可達到完全緩解的狀態。

由於有部份骨髓移植的病人在二年以內死亡, 另一方面傳統療法雖然大部份生存者在血液學上不能完全緩解, 但至少 20% 病患可生存達 3 年以上, 所以以 SAA 為骨髓移植對象的選擇有時相當困難。我們認為在選擇再生不良性貧血為對象時, 除嚴重型外, 必須考慮下列幾個因素: (1) 減少移植體排斥反應 (graft rejection, GR) 的危險性, 即移植前儘可能少輸血。又, 以前有輸血病歷者在移植後輸以捐贈者周邊血之 buffy coat, 則 GR 可由原來的 38% 減至 14%, 而使生存率高達 70% 以上。(2) SAA 診斷後儘可能在 3 個月內早期接受移植, 其成功率較高。(3) 病患年齡在 20 歲以下者較優, 因其較少發生 GVHD 等併發症。(4) 如病患幸運的有同卵雙胞胎的話, 由於不易發生 GVHD 和 GR, 所以不論其是否為嚴重型 AA, 應優先考慮接受骨髓移植。

DEFINITE

Leukemias

Acute lymphoblastic leukemia ≥2nd remission, relapse
Acute nonlymphocytic leukemia, 1st remission (<30 years old)
≥2nd remission

"Severe" aplastic anemia* in patients < 20 years old

Immunodeficiencies

Severe combined immunodeficiencies

Wiskott-Aldrich syndrome

Malignant infantile osteopetrosis

POSSIBLE

Leukemias

Chronic myelogenous leukemia, chronic or accelerated phase

Preleukemias/myelodysplastic syndromes

Solid tumors

Hematologic disorders

Congenital anemias, thalassemia syndromes, congenital hypoplastic anemia, sickle cell anemia

Neutrophil dysfunction, e.g., chronic granulomatous disease, Chediak-Higashi syndrome, actin deficiency, etc.

Neutropenias, e.g., Kostmann's syndrome

Inherited metabolic disorders

Gaucher's disease

Mucopolysaccharidosis, e.g., Hurler's syndrome

Metachromatic leukodystrophy

*"Severe" defined as absolute neutrophil count, <500 cells per cu mm; platelet count, <20,000 cells per cu mm; corrected reticulocyte count, <1 per cent; and markedly hypocellular bone marrow with <35 per cent hematopoietic cells.

表二、嚴重型再生不良性貧血之診斷標準 (

Camitta)

甲：週邊血液 (下列三項中至少含有二項)

1 顆粒球之絕對值小於 500/mm³

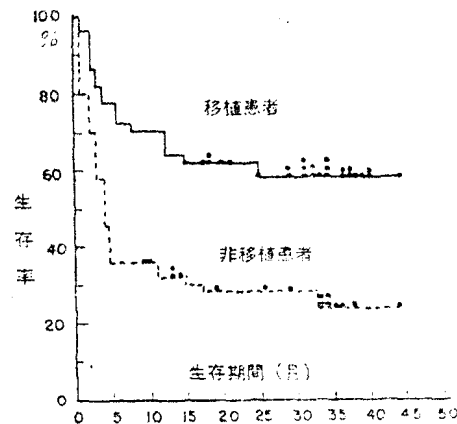
2 血小板數小於 20,000/mm³

3 在貧血的存在下，網紅血球小於 1%

乙：骨髓呈現低形成，造血母細胞在 30% 以下

對於肝炎後引發的再生不良性貧血，必須列為骨髓移植對象且須早期實施。1974 年 Camitta 等曾檢討此類病例，80 位病患中有 70 人 (87%)，平均在 11 星期內死亡。治療此種極為嚴重的病例，非骨髓移植不為功也

(2) 急性骨髓性白血病 (AML)



圖一：嚴重型再生不良性貧血接受異體骨髓移植及未接受異體骨髓移植者的生存曲線圖

表三、Results with Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Patients with Acute Leukemia (Data from Transplant Centers in North America and Europe)

Remission Status	Number of Patients	Disease-Free Survival (%)	Relapse Rate (%)
1st remission	>300	50-75	10-20
2nd and subsequent remission	>250	20-45	25-40
Partial remission	>200	15-30	30-45
Advanced relapse	>250	5-20	60-70

近年來由於化學療法的進步，初次診斷接受治療的AML緩解率已高達70-80%，部份研究機構報告成人AML的初次緩解期超過3年的可高達30%以上³。所以AML化學療法及骨髓移植的優劣，仍未定論。然而上述長期生存病例的成績只限少數研究中心，大部份中值生存期間(Median survival time)約為二年左右；而且一旦復發，即使能夠再度緩解，亦難維持其長期生存。何況最近骨髓移植知識及技術的進步，AML的骨髓移植成績節節上升。所以對於適合實施BMT的AML病患，應實行骨髓移植，因為將來治癒機會較大。而影響AML成績最大的因素是年齡和實施時間。

①年齡：由於年輕人較老年人容易忍受骨髓移植所引起之併發症，同時骨髓細胞恢復的能力也較好，因此年輕人接受BMT的成功率較高，所以一般骨髓移植病患都限於40歲以下，愈年輕愈好。

②實施時間：1982年Seattle小組長期追蹤難治性或復發白血病患110例，其骨髓移植後之5年生存率只有13例(11.82%)，此成績曾一度使AML之骨髓移植陷入低潮。City of Hope National Medical Centre報告AML初次緩解時實施BMT，35病例中，長期生存率高達56%，且二年後生存曲線成水平而不再下降⁴。由上述各點看來，AML病人接受骨髓移植的時間非常重要，如表三所示，第二次緩解或部份緩解時實施骨髓移植成績遠不如初次緩解時所實施的來得理想。所以AML之病患在初回緩解時，即應實施骨髓移植。

③急性淋巴性白血病(ALL)

由於小兒及成人ALL之治療成績不同，有分開加以說明的必要。小兒ALL是否應該實施BMT仍有爭論，其理由有二：第一乃因目前化學療法成績非常優越；而第二，則是目前ALL實施骨髓移植後的復發率很高。故選擇移植對象，不得不慎重。

事實上，近年來小兒ALL的化學療法進步非凡，5年生存率已高達50-80%以上⁵，

而大規模研究的結果也掌握了影響其預後的因素。即依預後的好壞，可將之分為standard risk及high risk兩群，前者指極易緩解且能長期生存者，但一旦復發，即使再度緩解成功亦難維持長期生存。而後者是指初發年齡在二歲以下或十歲以上，白血球高於五萬以上，免疫學分類屬於T或B型者，一般預後不佳。所以Standard risk群在復發後及high risk群均應列為骨髓移植考慮的對象。

至於成人ALL的化學療法則成績不佳。1982年Chessells⁶的報告顯示，目前成人ALL比AML的成績更不理想。可能是高度的白血球增多，T或B型phenotype較多，L₂型(FAB分類)或Ph⁺染色體異常等不利因素存在之故。所以成人ALL應列為骨髓移植的條件之一。

Seattle group⁷等曾以22例的ALL，在第二次緩解時實施BMT，結果只有九例達到緩解，而且復發率甚高，現在對於ALL實施骨髓移植的時間觀念已漸改變，對於成人ALL及小兒high risk的病患，應在初次緩解時即施予骨髓移植，將可期待更好的成績。至於最近成為熱門的成人T型白血病(Adult T cell leukemia)，因其對化學療法具有抵抗性，所以也應實施骨髓移植。

(4)慢性骨髓性白血病(CML)

CML有下列兩項理由必須作骨髓移植：

①CML病患的白血球細胞90-95%以上為染色體不正常(Philadelphia Chromosome)的malignant clone，而這些已證明可由骨髓移植消除掉。②雖然CML為比較良性過程的慢性血癌，但自1924年Minot之報告後，到目前為止，化學療法、放射線療法及免疫療法都無法有效的延長此類病人的性命，90%以上的病患在2~3年間皆因轉變為blast crisis而導致病亡。其餘的病患更在尚未轉變為blast crisis前，即因感染等併發症而死亡。

CML最大的爭論點為在何時實施BMT最為適宜。1978年Donor曾報告17位在accelerate phase或blast crisis的病患實

表四、Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Chronic Myelogenous Leukemia

Status	Reference	Patients			Alive Relapse Free	Survival at Time of Report (Months)
		Number	Alive	Relapse		
Chronic phase	Clift et al. ²⁷	10	6	0	6	13-37
	Messner et al. ²⁶	6	6	0	6	4-25
	Champlin et al. ³¹	4	4	0	4	3-21
	Speck et al. ²⁸	8	7	0	7	4-19
	Goldman et al. ²³	12	10	0	10	3-16
	Ellenbein et al. ²⁹	3	1	0	1	6
Accelerated phase	Sanders et al. ³²	1	1	0	1	32
	Messner et al. ²⁶	11	5	0	5	1.5-32
	Champlin et al. ³¹	3	—	—	—	—
	McGlave et al. ³⁰	9	7	0	7	1.5-9
	McGlave et al. ¹⁸	1	0	0	0	0.5
	Doney et al. ¹⁹	2	0	0	0	0.5, 2
	Doney et al. ¹⁷	3	0	0	0	I.N.A.
Blast crisis	Doney et al. ¹⁹	11	2	5	2	20, 39
	Doney et al. ¹⁷	10	0	1	0	0-16
	McGlave et al. ¹⁸	4	0	0	0	0.5-8
	Messner et al. ²⁶	4	2	1	1	1.5-7
Second chronic phase	Messner et al. ²⁶	2	2	0	2	9, 40
	Doney et al. ¹⁹	1	1	0	1	28
	Champlin et al. ³¹	1	1	0	1	I.N.A.

I.N.A. = information not available

施了骨髓移植，其中 10 名 engraft 成功，除 1 名外其餘 9 名之 philadelphia Chromosome 變成 Negative，但不幸的是，其中 9 名在半年內因敗血症或間質性肺炎而死亡，最後一名也在 492 天後死於 CML 復發。1963, Messner 等對於 CML 在 chronic phase accelerated phase 及 blast crisis 後再緩解的病患實施 BMT，檢查其結果時，發現 Chronic phase 及 Blast crisis 後再緩解的病例成功率高。所以如圖四所示，CML 最適於骨髓移植的時期為 Chronic phase，其次為 blast crisis 後再緩解期，但 CML 病患 blast crisis 後只有 40% 可緩解，一旦不能緩解時，再實施骨髓移植則成功率極低，所以 CML 必須在 Chronic Phase 時移植才有較高的勝算。

另外，影響長期生存率的因素為“年齡”。如在 30 歲以下，其長期生存率高達 90% (9/10)，而 30-40 歲之間則降低至 5/9 (56%)，超過 40 歲以上者少有長期性生存之報告。CML 實施自體骨髓移植並不能長期延長病患壽命，故不予鼓勵。

(5) 其他先天性疾病或惡性血液疾病，固型

癌等

如地中海貧血症，嚴重聯合免疫不全症候群、淋巴瘤，衛氏克德—阿德利希症候群、Fanconi anemia、上咽喉癌、乳癌，肺小細胞癌等，因限於篇幅，無法詳述，但欲施骨髓移植，應維持一個原則，即：在傳統療法無法長期維持生存的條件下，應該實施骨髓移植。同時儘可能在 BMT high risk 下（如年齡太大，有輸血歷、肺、腎不全）進行，以減少不必要的危險。

我們已經知道異體移植可提供病人較大的「治癒」機會，然而，移植體對抗宿主疾病一直是造成移植失敗甚至病人死亡的主要因素。雖然國際醫學界已在嘗試使用植物凝集素，放射線照射及單核抗體來處理捐贈者的骨髓，期能減少其中的 T-淋巴球，進而降低移植體對抗宿主疾病發生的可能，但仍未能有重大突破性的結論，因此目前國內醫界最迫切的話題應先結合基礎及臨床人員，從事這方面的研究以期趕上歐美各國。而吾人在決定一個病人是否應該接受這種醫療費用昂貴且具有相當危險性的療法時，便不能不特別慎重。除了要深刻了解骨髓移植的正反面效果及疾病本身的自然病程

外，同時也要審慎地考慮其他傳統性，替代性療法的利弊。所以，在確定骨髓移植為最佳的選擇療法後，才值得建議病人接受這種具相當危險性又耗費昂貴的治療。但無可置疑的，骨髓移植是治療癌症及嚴重疾病的另一途徑，欣見國內醫界多已積極從事這方面的努力，我們樂觀其成，並願在不久將來能造福國人，從而提升我國在國際醫學的地位。

參考資料

1. Kamani N and August CS: Bone marrow transplantation, problems and prospects. Med. Clin North Am, 1984; 657

2. Camitta MB, Thomas ED, Nathan DG et al: Severe aplastic anemia: A prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood 1976; 48:63.
3. Weinstein HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, Camitta BM, Coral FS, Nathan DG and Frei III E: Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. N Engl J Med. 1980; 303:473
4. Forman SJ, Spruce WE, Furbstein MJ et al. Bone marrow ablation followed by allogeneic marrow grafting during first complete remission of acute nonlymphocytic leukemia. Blood 1983; 61:439.
5. Fujimoto T: Treatment of acute childhood leukemia. Acta Hematol Jpn 1981; 43:1041-1051.
6. Chessells JM: Acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol 1982; 19:155.
7. Thomas ED, Sanders JE, Flournoy N et al: Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia in remission Blood 1979; 54:468.

(原載：臨床醫學月刊〔台〕1985年15卷1期7—11頁)

生男育女與 精蟲分離

目前，胎兒性別選擇的重頭戲已經轉移到精蟲分離術，希望能分離出健全而活動力強的Y精蟲，直接以人工授精方式注入太太的子宮內，達到生男的願望。

這方面的研究，以美國艾瑞生博士的研究成果及臨床效果較為突出。艾瑞生專精動物生殖生理的研究。一九七〇年開始，他先把動物精蟲分離術應用於畜牧業，選擇牛的性別（乳牛需要母的，肉牛則需要公的）。這些顯著的效果又進而推廣於各種狗的交配方面。

一九七三年他正式將此技術試用於人體，並於一九七六年正式在美國成立一個中心，實際用於臨床。目前，正式採用他的分離方法，中心在美國已有十幾處，在法國、德國也有。

在台灣也有一個操作研究中心，是亞洲第一個中心，負責支援及指導東南亞、中東、及南韓等地區的分支中心。

艾瑞生博士的精蟲分離術根據的原理是，雄精蟲（Y精蟲）的質量輕而游動快，在適當而濃度不同的人類血清白蛋白溶液中，經過一段時間後，祇有健康的Y精蟲能夠游到最低處，而X精蟲及其他活動力弱或較不健全的精蟲，則會被阻擋在玻璃柱的上層，精液中的雜質如紅血球、白血球死亡不動的精蟲，也都會被過濾掉。最後，分離所得的是活動力強而形狀一致的雄精蟲，用這些精蟲注入婦女子宮頸內，得男孩的機會當然大為增加。

艾瑞生博士這種人體血清白蛋白精蟲分離法，所用的分離物質是天然存在於人體血液中的成分，既不需通電，也不必加入化學品或酸鹼性的溶液，其操作又是在室溫中進行，不需冷凍，操作過程所需的時間則依目的而不同，大約二至四小時，因此很適於臨床上使用。

這種經由臨床實驗證明有效，無副作用而有科學根據的精蟲分離方法，已經引進台灣地區，為國內不孕或渴望生男的夫婦，提供了另一種良好選擇機會。

(原載：聯合日報〔菲律賓〕一九八六年一月二〇日 五版)



CPC : 1025

病歷號碼 : PTH 307431

解剖號碼 : A 9082

嚴重貧血接受骨髓移植

住院日期 : 74 年 4 月 9 日至 6 月 30 日

死亡日期 : 74 年 6 月 30 日

討論者 : 小兒科、放射線科及病理科醫師

這位是 22 個月大的女嬰，於 4 個月大時，發現有嚴重貧血而於民國 74 年 4 月 9 日住進省立桃園醫院接受骨髓移植。

出生史

她是第二胎，經由剖腹生產，羊膜並無早期破裂，出生時也沒有遲延啼哭。疫苗都照規定接種，平均每三小時要喝 240 西西的奶，並無延長餵食的情形，體重 11 公斤，身高 82 公分，在正常範圍內。

家族史

她的父母均為輕型地中海型貧血，她的姊姊 3 歲也是輕型地中海型貧血。

既往歷

病人於四個月大的時候，由於咳嗽、發燒和臉色蒼白而住進台大醫院，當時診斷為重型地中海型貧血。此後她在省立桃園醫院血液科特別門診，每三個星期接受輸血治療貧血，此次住院前，總共輸了十九次血。

現病歷

她於民國 74 年 4 月 9 日住進省立桃園醫院，住院時除咳嗽和發燒一天外，一般體況十分良好。為了接受她三歲大的姊姊給她的異體骨髓移植

，做了 HLA typing，發現她與姊姊擁有相同的 HLA A2, A11, BW35, BW38，而兩人的淋巴球混合培養 (mixed lymphocyte culture, MLR) 也顯示沒有反應。骨髓移植前的理學檢查如下：血壓 110/70mmHg，體溫 37.4℃，呼吸每分鐘 38 次，脈搏每分鐘 90 下，意識清楚，皮膚，嘴唇，手指甲床均呈蒼白。頭面骨無畸形，鞏膜無黃疸，結膜輕微蒼白，頸部柔軟，無淋巴腺腫和靜脈膨脹。兩側對稱胸部擴張。呼吸音清楚平滑，心鈍音區稍微增大，於左胸骨中間邊緣可聽到 Gr. I - II 柔軟收縮噴出雜音，腹部柔軟平坦。肝在右肋緣下三橫指處可摸到，邊緣銳利，呈彈性硬度，脾在左肋緣下二橫指處可摸到。四肢可自由活動，下肢無凹陷水腫，指甲床無發紺，無杵狀指。

一般檢查完後，會診了社會工作者，小兒精神科，牙科和營養師後，準備進行異體骨髓移植，移植前九天，轉入無菌隔離室，使用 colistin，vancomycin 和 mycostatin 使胃腸無菌化，移植前九至六天，開始化學療法，用 busulfan (4mg/kg)，每天一次口服；移植前五至二天，用 endoxan (50mg/kg)，每天一次靜脈注射。民國 74 年 5 月 6 日進行骨髓移植，由病人右股靜脈浸出所有有核細胞 (8.0×10^8 cells/kg)。骨髓移植後，給予 methotrexate (第一天給 15mg/m²，第 3、6、11 天給 10mg/m²，以後每一個星期給一次)，病人除了在移植後第 6 至 10 天有輕度發燒 (38℃)，軟膠潰瘍、充血、咽喉鬱血外，體況穩定良好。喉部、痰液和血液培養均為陰性，此時用 cefamazine (100mg/kg/day) 和 amikin (20mg/kg/day) 治療

兩個星期。不幸，在移植後第十六天，周邊血液絕對中性白血球數尚未上達 500/cmm 時，發現兩耳有類濕疹狀皮疹，很快的擴散到全身，特別是臉部、軀幹和四肢。皮疹處有水泡形成，且每天有十至十五次水狀腹瀉。右小腿皮疹切片檢查，證實為 Grade I、GVHD (graft versus host disease)。於是在移植後第二十七天，給予 cyclosporin A (mg/kg/day) 至整個病程，hydrocortisone 由 20mg/kg/day 增至

100mg/kg/day，使用一個星期以上，至皮疹有改善時再逐漸減量，此外，piperacillin (100mg/kg/day) 和腸外營養補給也用來治療感染和腹瀉。但是腹瀉愈來愈厲害，並且在死亡前五天出現黃疸。接著出現血小板減少症和低蛋白血症，造成下肢水腫，雖然輸了許多次的冰凍血漿和濃縮血小板，仍無法控制。最後病人因血便，頻繁抽搐和意識昏迷而於民國 74 年 6 月 30 日，骨髓移植後第五十五天死亡。

實驗室檢查

1 血液相：										
	RBC	Hb	Hct	MCV	Platelet	WBC	Seg	Lymph	Mono	
	$\times 10^4/\text{mm}^3$	gm%	%	Cu. Microns	$\times 10^4/\text{mm}^3$	mm^3		%		
74/ 4/29	356	9.8	31.4	88	43.0	4100	40	51	8	
74/ 5/ 6	381	10.9	33.5	87	28.9	2000	95	5		
74/ 5/22	482	12.5	40.5	84	3.0	800	51	46	3	
74/ 6/20	189	5.9	19.1	101	3.3	4300	85	10	3	
74/ 6/27	362	10.5	34.9	96	1.7	1700	62	23	4	
2 尿液分析：										
	pH	Protein	Sugar	Ketone	OB	RBC	WBC	Cast		
74/ 5/ 4	7.0	-	-	-	-	-	4-6/HPF	1-3/HPF		
74/ 6/10	7.5	-	++++	-	+	-	-	-		
74/ 4/14	7.0	-	+++	-	+	1-3/HPF	1-3/HPF	-		
3 血液生化學檢查：										
	A/G	BUN	UA	Cr	GOT	GPT	Bil(T/D)	ALP		
	gm%	mg%	mg%	mg/dl	KU	KU	mg%	IU		
74/ 4/ 9	4.2/2.5	10	8.6	0.7	186	134	0.6	206		
74/ 5/ 6	4.2/2.1	12	2.7	0.7	36	30	0.5	185		
74/ 6/ 6	1.4/1.0	16	1.5	0.8	57	55	2.7/2.0			
74/ 6/28	3.4/2.3	12	2.8	1.0	176	81	19.8/2.5			
4 凝血因子試驗：										
	PT(sec)	PTT(sec)								
74/ 5/28	13.2(13.4)	31.1(39.4)								
74/ 6/27	15.3(13.1)	59.7(39.2)								
5 免疫學檢查：										
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE	C ₃	C ₄			
	(mg/dl)									
74/ 5/ 1	1067	138	215	3.4	351	163	55			
74/ 5/27	346	70	72	1.2	359	163	50			
74/ 6/17	89	20	21	1.4	800	61	28			
6 肝炎標誌：										
74/ 5/ 6	HBsAg(-)	HBsAb(-)	Anti-HBc(-)	HBeAg(-)	HBeAb(-)					
7 病毒學檢查：										
74/ 5/ 7	Herpes simplex	1:8(+)	CMV	1:10(+)						
8 血紅素電泳分析：										
	HbA ₁	83.4%	HbF	14.5%	HbA ₂	2.1%				
9 細菌培養：										
除了皮疹水泡處培養出 E coli 和 Klebsiella pneumoniae, 其他由血液、尿液、糞便、喉部所做培養，均為陰性。					74/6/19 兩側橫膈膜升高，腹水明顯，胸部擴張不良，心臟稍大。					
					74/6/27 腹部腸環擴張充氣，但無氣液界限，不似腸阻塞，腹水仍然明顯，肝稍微變大。					
10. X光攝影檢查：										
74/6/9 兩側肺野無病變，心臟稍大、肝脾不大。					74/6/29 兩側橫膈膜更高，腹水更厲害，心臟也較擴大。					

臨床分析

醫師甲：這位22個月大的女嬰，於4個月大時因發燒、咳嗽、臉色蒼白而住進台大醫院，當時因胎兒型血紅素高達87%，而診斷為B型重型地中海型貧血。住進省立桃園醫院前共輸了十九次血，此次住院做異體骨髓移植，移植前先用busulfan和endoxan使白血球降低，移植後白血球恢復情形不錯，一般我們的原則是絕對中性白血球數大於500達三天，即可出無菌隔離病房轉入一般病房，不幸病人於移植後第十六天出現皮疹，首先出現於兩側耳後，相當紅，以後繼發於臉部、軀幹和四肢，與麻疹無法區別，接著於皮疹處出現水泡，並且一天腹瀉十至十五次，我們在懷疑是GVHD的診斷下，於皮疹處切片檢查，結果病理報告證實為Grade II GVHD，就用cyclosporin和類固醇治療，皮疹有改善腹瀉卻未見好轉，所以使用腸外營養補給，又用抗生素治療發燒，但是病人又出現黃疸和腹水，且有厲害的血小板減少症，無法用多次輸血小板克服，病人最後因血性腹瀉、神智昏迷，於移植後五十五天死亡，我們於移植後第五十天曾做骨髓穿刺檢查，發現細胞呈中等度減少，但是還可看到megakaryocyte, normoblast和myelocyte，表示骨髓植入有生長（engraftment），一般我們少做骨髓穿刺證實是否有植入生長，通常只要發現白血球和血小板持續恢復升高，就表示有植入生長，再做些遺傳標誌或紅血球表面抗原的測定，就可證實，本病人是因當時有白血球和血小板減少，才做骨髓穿刺檢查。

綜上所說，我們知道這個病例是重型地中海型貧血，接受骨髓移植後發生急性GVHD，死於GVHD或敗血症。我們首先分析什麼是地中海型貧血，地中海型貧血是血紅素合成異常所引起的一種溶血性貧血，正常成人血紅素由四條多肽鏈組成，二條 α 鏈，二條 β 鏈， α 型地中海型貧血，就是 α 鏈的合成出了問題， β 型地中海型貧血，則是 β 鏈的合成有缺陷。胎兒時的血紅素則主要由二條 α 鏈，二條 γ 鏈組成。一般胎兒出生時，胎兒血紅素佔50~60%，2歲後只佔2%，成人血紅素出生時還不到40%，2歲後則佔了95%，若由胚胎學的觀點來看， α 鏈最先出現，在卵黃囊就開始合成，出生前 β 鏈才漸至主要地

位，出生後六個月才轉至成人血紅素，所以 α 鏈合成基因有缺陷時，其血紅素常為四條 β 鏈（Hb H）或 γ 鏈（Bart's Hb），而 α 鏈完全無法合成便造成無法運輸氧氣的死胎，胎盤腫大，胎兒水腫。 β 鏈合成基因有缺陷時，則常在出生後才漸表現出來，此時血中血紅素以胎兒血紅素為主。

流行病學上的研究，發現地中海型貧血的分佈地區很奇特，與瘧疾流行的區域一致，所以有人說地中海型貧血或血紅素病變的產生，是整個人群對瘧疾流行的一種適者生存的選擇，因為紅血球形成過程中發生突變，紅素的異常使瘧疾原蟲無法生存於紅血球中，造成了兩者有一致的流行區。由遺傳學來看，地中海型貧血症是一個症候群而不是一個疾病，因為自1978年迄今，已發現有156種的 α 鏈合成基因異常，位於第16對染色體上。而 β 鏈合成基因異常也有267種之多，在第11對染色體上。最近分子生物學的進步，利用病毒轉錄酶（reverse transcriptase）從mRNA製造cDNA（complementary DNA）探子，來尋找DNA或mRNA的異常部位。在台灣，目前只有一例 β 型地中海型貧血，經清華大學證實為4個基因刪除（deletion）的遺傳缺陷，血紅素多肽鏈的合成在第59個codon的地方就提早結束，無法合成 β 鏈。我們這個病例沒有做DNA sequence的研究，所以不知道是屬於那一種遺傳缺陷。

接著我們要談骨髓移植，骨髓移植的適應症為①嚴重貧血，②急性白血病，③慢性白血病，④合併性免疫缺乏症，⑤遺傳疾病。最後一項遺傳疾病，又可分或三類，第一類是骨髓移植可矯正，遺傳缺陷只局限於骨髓，如：重型合併性免疫缺乏症，Wiskott-Aldrich disease, infantile agranulocytosis, 慢性肉芽腫病，地中海型貧血，鎌刀血球病和酵素缺乏引起的溶血性貧血。第二類為全身性遺傳缺陷，不正常的代謝產物不僅在骨髓，也在別處，如：Gaucher's disease等。第三類為骨髓移植無法矯正的病，骨髓並沒有不正常的遺傳產物，如：metachromatic leukodystrophy, Wilms' disease, 囊腫性纖維化病，遺傳性血管性水腫。雖然有人因骨髓移植花費太大，危險性又高而反對地中海型貧血接受骨髓移植，仍有許多人認為劃的來，

因為地中海型貧血是遺傳性疾病，無法治癒，而遺傳治療 (gene therapy) 最近十年仍不能用於人體，且輸血過多？體內堆積過多的鐵，易造成心臟衰竭，肝血色素沈著症，若用鐵離子交換結合試劑治療，所需花費也大，因為每天都要使用，生活品質更差，所以骨髓移植是唯一可行的辦法，所以我們就用骨髓移植治療。因為使用了化學治療，也就要考慮是不是藥物的毒性造成她的死亡。Busulfan 的毒性為泛血球減少症、支氣管成形不良、細胞異型、染色體變形，突變、睪丸萎縮、心內膜纖維化、白內障、皮膚色素沈著、腎上腺機能不足。Endoxan 的毒性為出血性膀胱炎、造血機能受抑制、嘔心、嘔吐、性腺萎縮、皮膚色素沈著、肺部纖維化。約翰霍金氏醫院用這兩種藥引導骨髓移植，所觀察到的毒性作用也是口黏膜炎、皮膚色素沈著、出血性膀胱炎、間質性肺炎、單純疱疹、帶狀疱疹、靜脈閉鎖症等。本病例於骨髓移植後，白血球、血小板都有恢復，所以不像是化學藥物引起的骨髓抑制，而是GVHD的結果。

發生GVHD至少須三個基本條件：①MHC (major histocompatibility complex)，②immunocompetent cell，③接受者沒有排斥捐贈者的移植。本病例雖MHC符合，但minor histocompatibility卻不一定能測的出來，且骨髓移植不像其他的腎臟、心臟、肝臟移植，常會有immunocompetent cell輸入接受者體內，所以發生GVHD的機會也較高，那麼為什麼有人不會發生GVHD呢？那是因為接受者體內若有host-specific suppressor cell就會抑制GVHD的產生，反之，T細胞和吞噬細胞就會活化，引起GVHD。一般骨髓移植，約35-70%的病人在100天內會發生急性GVHD，臨床以皮膚、腸胃和肝的症狀表現為主。約20-45%發生慢性GVHD，最後導致Sicca syndrome等自體免疫疾病。若以時間來衡量骨髓移植的併發症，則移植後三十天內常會有敗血症和易出血的症候，第十六天至五十天內常會有急性GVHD，第五十天至一百五十天常會有間質性肺炎，第一百天至一百五十天常會有慢性GVHD。本病例於移植後第十六天發生急性GVHD，一般急性GVHD依皮膚、腸胃和肝臟的臨床表現區分為四個等級（表一）。

表一：急性GVHD的等級區分

器官	嚴重程度	等級
皮膚	皮疹 < 25% 表面積	I
	25-50%	II
	> 50%	III
	剝屑水疱形成	IV
肝臟	黃疸 2-3mg %	I
	3-6	II
	6-15	III
	> 15	IV
腹瀉	> 1000 cc / 天	I
	> 1500 cc	II
	> 2000 cc	III
	> 2500 cc	IV

GVHD的等級愈高，死亡率愈高，省立桃園醫院曾做了6例的地中海型貧血骨髓移植，3例發生GVHD，都在grade IV，有敗血症。至於什麼因子會影響grade I - IV的死亡率呢？大略有四：①骨髓細胞少於 3×10^8 者產生GVHD死亡的較多，反之，大於 3×10^8 者較少死亡，②病人接受過脾臟切除者，發生GVHD時，百分之百死亡，③十七歲以前發生GVHD較少死亡，十七歲以後者較多，④HLA不合者，較易死亡。既然如此，我們應當如何預防GVHD呢？首先要做好HLA matching，如果想達到80%的敏感度，也可用接受者的皮膚與捐贈者的淋巴球一起培養。其次要使用免疫壓抑藥，如cyclosporin。當然無菌隔離的設備也可降低感染，提供保護的環境。最後骨髓的處理也很重要，聽說用lectin分離用ATP或單株抗體處理後，都相當有效的避免了GVHD的發生。一旦發生GVHD，最主要的藥物為cyclosporin、steroid和廣效性抗生素，若有腹瀉，再給予腸外營養補給。cyclosporin的主要作用在抑制T輔助或毒殺細胞的成熟，對IL-2等T細胞生長因子的釋放也有抑制作用，所以不會加強毒殺細胞的作用，能減少GVHD的發生。

至於本病人是否有靜脈閉鎖症呢？(venous occlusive chisease)雖然她有黃疸、肝腫大、腹水的症狀，很像有，我卻不認為有，因為美國西雅圖研究小組發現靜脈閉鎖症所引起的黃疸雖高達98%，但出現的時間都發生在骨髓移植後