

認識蠶豆症

疾病簡介

蠶豆症的正式名稱爲葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酵素缺乏症（Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, G6PD deficiency），這是一種很常見的性聯隱性遺傳先天代謝異常疾病，目前在臺灣的發生率約爲 1.61%（男生 2.81%，女生 0.70%）¹。蠶豆症發生的原因和紅血球中葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酵素（G6PD）功能缺乏有關，G6PD 爲紅血球在葡萄糖分解代謝過程中的一個重要酵素，協助人體內的葡萄糖進行磷酸五碳糖途徑（Pentose phosphate pathway）代謝，在此代謝過程中會產生一種保護紅血球的物質（NADPH），幫助谷胱甘肽（Glutathione）的生成，進而保護紅血球免受氧化反應的破壞²。缺乏 G6PD 的人，在接觸或食用到某些特定物質、成分，例如氧化性藥物、蠶豆、樟腦丸（臭丸）、紫藥水、磺胺劑，以及部分解熱鎮痛劑時，紅血球無法將過多的氧化物還原，造成紅血球內過氧化氫（H₂O₂）堆積，導致紅血球的破裂，產生臨床上所說的溶血反應及相關症狀。

蠶豆症爲世界性的疾病，保守估計全球約有 4 億人帶有 G6PD 的基因缺陷，盛行率最高的地區在非洲、南歐、中東、東南亞以及太平洋島嶼。特別的是，此症的分布與瘧疾相當雷同，一般普遍認爲 G6PD 缺乏具有保護個體不受瘧原蟲感染的益處。但由於近來移民盛行，此症在北美、南美以及北歐的盛行率亦有增加³。

WHO 曾經依照 G6PD 酵素缺乏的臨床嚴重度將此症分爲五型（表一），目前所有的 G6PD 生化變異型皆是以此爲基準來分類。臺灣常見的變異型，如 G6PD Taipei、G6PD Chinese-1、G6PD Fushan 以及 G6PD Taiwan-Hakka，皆屬於 Class II⁴。

表一、G6PD 缺乏症的分型（譯自²）

分型	酵素缺乏程度	酵素活性	盛行率
I	嚴重	非血球型溶血性貧血但紅血球功能正常	不常見；各族群皆有
II	嚴重	正常的 10%以下	亞洲及地中海
III	中等	正常的 10-60%	10%非裔美人
IV	輕度至無	正常的 60-150%	罕見
V	無	大於正常的 150%	罕見

臨床表徵

幸運的是，大部分蠶豆症患者是沒有症狀的，他們可能終其一生都不知道自己其實患有 G6PD 缺乏症。在未發病的情況下，此症通常不會影響壽命、生活品質或日常活動。當患者發病時，臨床表徵主要是新生兒黃疸、急性溶血性貧血（藥物、食物或感染引起）或是慢性非球形紅細胞溶血性貧血（chronic non-spherocytic hemolytic

升、乳酸去氫酶上升以及網狀紅血球增加。

(1) 新生兒黃疸

以新生兒來說，大約有三分之一男嬰的病理性新生兒黃疸是肇因於 G6PD 缺乏症³。黃疸程度若不嚴重，照光治療即可；若是出現嚴重的溶血性黃疸，必要時須給予換血治療。一般若能及早發現且治療得當，多可在 2、3 天內恢復。少數嚴重患者會產生核黃疸，將造成永久性的神經傷害。目前對蠶豆症導致新生兒黃疸的病理機轉尚不明確，單就溶血無法解釋肝臟對於膽紅素的結合與清除作用。另有研究指出，帶有 UGT1A1 基因啟動子 TA (n) 突變的人，特別容易產生新生兒黃疸⁵。

(2) 急性溶血性貧血

當患者體內紅血球的氧化壓力上升時（如感染、服用藥物或食用蠶豆等），便可能導致急性溶血性貧血的症狀，通常在氧化壓力上升後 3 天內會發生溶血反應。症狀包括：臉色蒼白、全身黃疸、精神不佳，及因為血色素尿（haemoglobinuria）導致患者解出深茶色（或可樂色）的尿液。嚴重時，會導致呼吸窘迫、心臟衰竭，甚至因休克及意識昏迷而有生命危險。若沒有輸血，貧血的狀況通常要停藥後 8~10 天才能恢復³。曾經有報導會造成急性溶血性貧血的感染包括 A 型肝炎、B 型肝炎、巨細胞病毒、肺炎以及傷寒³。

民國 50 年 2~3 月間報載臺灣新竹竹北地區流行一種怪病，據報此症之主要症狀為發熱及血尿，總共有 14 位 6 歲以下小孩患病，其中 5 名小孩因得此病而死亡。經調查後發現，此症原因是由於攝食新鮮蠶豆而引起之急性溶血性貧血症，此乃臺灣首次蠶豆引起之急性溶血性貧血症報告，G6PD 缺乏症在臺灣因而稱為蠶豆症⁶。攝食蠶豆之所以會造成 G6PD 缺乏症患者急性溶血性貧血，是因為蠶豆內的 vicine 及 convicine 等成份不具活性物質，在人體腸道中經由酵素（ β -glucosidase）轉變成會造成紅血球溶血的氧化物質（divicine 及 isouramil 等），造成紅血球內氧化壓力上升，H₂O₂ 堆積，而導致溶血⁷。但並非所有 G6PD 缺乏症患者吃了蠶豆都會產生急性溶血性貧血症，目前普遍認為 β -glucosidase 酵素活性的不同、攝食蠶豆的多寡以及其他因素，皆會影響急性溶血性貧血的發生與否及其嚴重程度。蠶豆症的發病時間通常在食用蠶豆（無論是生的、乾的或冷凍的）24 小時左右出現，患者血色素尿的狀況會比藥物或感染引起的嚴重，但血中膽紅素的數值可能較低。患者會急性、嚴重的貧血，甚至引起腎衰竭，此狀況下通常需要緊急輸血，以避免死亡的發生。

(4) 慢性非球形紅細胞溶血性貧血

少數 G6PD 缺乏的人會有慢性溶血的現象，造成此症狀的 G6PD 變異，通常是偶發的，散佈在各個不同的突變中。大部分的患者可以追溯出小時候曾經罹患嚴重新生兒黃疸、或是在氧化壓力上升時產生慢性貧血。

診斷

G6PD 缺乏症的診斷是靠檢測紅血球中 G6PD 的酵素活性，目前並沒有將 G6PD 的基因突變檢測納入常規診斷。定量 G6PD 活性的方式是以定量光譜分析法偵測 NADPH 的產生，此法與新生兒篩檢使用的方法不同。臺灣地區自民國 74 年起便開始進行 G6PD 缺乏症的新生兒篩檢⁸，以酵素反應螢光分析法半定量新生兒血片之 G6PD

活性，若酵素反應螢光分析法測得的結果為微弱螢光或無螢光，則屬陽性個案，便會進一步通知家長回診，抽血定量其紅血球中 G6PD 的活性。由於目前的診斷是基於 G6PD 酵素活性檢查，所以若患者檢查的時間是輸血後 120 天內，則可能檢測到的並非患者本身的紅血球活性。另外，若處於急性溶血時期，患者體內網狀紅血球增加，則可能檢測結果會有酵素活性偏高的狀況，因為 G6PD 酵素活性在年輕的紅血球內是偏高的。

酵素活性檢測對女性來說無法百分之百檢測出帶因者，若女性兩個 X 染色體中有一條 X 染色體上的 G6PD 基因帶有突變，理論上應該是帶因者，血液中蠶豆症的酵素活性應該是正常人的一半，但由於里昂化作用（Lyonzation，X 染色體隨機不活化現象），女性體內 X 染色體的表現是隨機的，也就是說正常的或帶有突變的 X 染色體，哪一種會表現較多是不一定的，所以女性帶因者的血液酵素活性檢驗結果有可能是正常或是缺乏的。如果女性帶因者體內帶有蠶豆症基因突變的 X 染色體表現較多，則雖然是女生，血液中平均 G6PD 酵素活性還是會偏低。反之，若女生體內 G6PD 基因正常的 X 染色體表現較多，則雖然有帶因，但血液中 G6PD 酵素活性可落在正常範圍。

預防勝於治療

蠶豆症目前尚無有效的治療方法，可以將缺乏的酵素活性正常化，主要的照護方式是預防症狀發生。方法包括避免接觸樟腦丸、紫藥水或食用蠶豆及某些藥物等。對於產生黃疸之新生兒可以照光或換血來治療，但如延遲治療時機，則有發生核黃疸之慮，更甚者會有死亡的風險。

以下為行政院衛生署國民健康局建議蠶豆症患者日常生活需注意事項及補充說明：

1. 不隨意服藥，所有藥物均需經由醫師處方。
2. 避免吃蠶豆以及蠶豆製品。母親若哺餵母乳，本身也不能吃蠶豆，否則小孩有可能會出現急性溶血性貧血。
3. 衣櫥與廁所不可以放置樟腦丸（臭丸），主要需要避免的物質為 Naphthalene（萘丸）。
4. 不使用龍膽紫（紫藥水）。
5. 如果發現患孩有黃疸、臉色蒼白、貧血或解深茶色（或可樂色）尿的現象時，應儘速帶往醫院診治。
6. 隨身攜帶 G6PD 備忘卡以方便就醫時告知醫師。

對於 G6PD 缺乏症的藥物使用眾說紛紜，2010 年有學者以實證醫學的方式，整理 G6PD 缺乏症患者的藥物使用安全性資訊，茲將資訊翻譯整理如下（表二）^{9,10}。

蠶豆症患者需避免使用的常見藥物
Dapsone (diaphenylsulfone)
Methylthioninium chloride (methylene blue)
Nitrofurantoin
Naphthalene (mothballs, henna)
Phenazopyridine (pyridium)
Primaquine
Rasburicase
Tolonium chloride (toluidine blue)
曾有文獻資料指出對蠶豆症患者而言為不安全藥物，但在正常治療劑量下可由醫師處方使用
Paracetamol (acetaminophen)
Aspirin (acetylsalicylic acid)
Aminophenazone (aminopyrine)
Antipyrine
Ascorbic acid (vitamin C)
Chloramphenicol
Chloroquine
Ciprofloxacin
Dipyrrone (metamizole)
Succimer (dimercaptosuccinic acid)
Furazolidone
Glibenclamide (glyburide)
Isoniazid
Isosorbide dinitrate
Norfloxacin
Nalidixic acid
Mepacrine (Quinacrine)
Quinine
Sulfacetamide
Sulfanilamide
Sulfasalazine
Sulfafurazole (sulfisoxazole)
Thiazosulfone
Cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole)

除以上藥物之外，家長常有的困惑是對於含有薄荷 (menthol)、樟腦 (camphor) 以及甲基水楊酸 (Methyl Salicylate; 冬青油) 等成分的產品，是否可以用於 G6PD 缺乏症的寶寶？衛生署於 2007 年 11 曾經發布新聞稿，建議含有上述成分的吸入劑、擦劑、滴鼻劑，應在仿單上加註[嬰兒及 2 歲以下的幼童 (含嬰兒) 禁止使用] 的警語，其他的外用劑型則須詢問醫師或藥師並謹慎使用。含樟腦 (camphor) 之外用藥品建議蠶豆症患者勿使用 (無論年紀)，而含有甲基水楊酸的外用軟膏需加註每日使用量的上限，以避免水楊酸中毒。至於中草

藥，由於沒有實證醫學的證據分析，目前尚未有文獻整理。

參考文獻

1. Chien, Y.H., et al., Changes in incidence and sex ratio of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency by population drift in Taiwan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2008. 39(1): p. 154-61.
2. Frank, J.E., Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician*, 2005. 72(7): p. 1277-82.
3. Cappellini, M.D. and G. Fiorelli, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 2008. 371(9606): p. 64-74.
4. Ho, H.Y., M.L. Cheng, and D.T. Chiu, G6PD--an old bottle with new wine. *Chang Gung Med J*, 2005. 28(9): p. 606-12.
5. Kaplan, M., et al., (TA)n UGT 1A1 promoter polymorphism: a crucial factor in the pathophysiology of jaundice in G-6-PD deficient neonates. *Pediatr Res*, 2007. 61(6): p. 727-31.
6. Lin, T.M., et al., A study of an outbreak of acute hemolytic anemia possibly caused by fava beans. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*, 1961. 2: p. 99-105.
7. Mareni, C., et al., Favism: looking for an autosomal gene associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Med Genet*, 1984. 21(4): p. 278-80.
8. Hwu, W.L., et al., Neonatal screening and monitoring system in Taiwan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003. 34 Suppl 3: p. 91-3.
9. Youngster, I., et al., Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf*, 2010. 33(9): p. 713-26.
10. Glader, B., Diagnosis and treatment of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. 2012. 11. 行政院衛生署, 衛生署提醒民眾注意：二歲以下幼童應小心使用含 Menthol, camphor, methyl salicylate 成分外用製劑. 2007/8/3, 藥政處.

基因醫學部主治醫師 李妮鍾