

慢性疾病引起的貧血症 (Anemia associated with chronic disease)

張肇松醫師

高雄醫學大學 血液腫瘤科

貧血是臨床上很常見的疾病，它不是一種單一的疾病，而是有許多先天的或後天的因素引起，造成貧血的原因可以是簡單的原因如腸胃道或任何部位長期慢性的出血或後天的營養不良或先天遺傳性的基因異常如海洋性貧血症所引起，貧血也可以因著複雜的骨髓造血功能異常引起，或者伴隨著一些全身性慢性疾病如腎臟病、肝病、甲狀腺疾病或是自體免疫疾病造成貧血，因此面對一位貧血的病患必需仔細的分析檢查，找出其正確的診斷，才能給與正確的治療。本文主要針對常見之慢性疾病引起的貧血症來作一簡介。

A、慢性疾病的貧血症 (Anemia of Chronic Disorder, ACD)

慢性疾病的貧血症 (Anemia of Chronic Disorder, ACD) 是一種常見的貧血症，其發生率僅次於缺鐵性貧血症，通常它在病患得到一持續性的慢性疾病後一二個月後開始引起貧血，貧血所引起症狀的嚴重度也因著潛在的疾病的嚴重性來決定。這種慢性疾病的貧血症與因其他慢性病如腎臟病、肝病或內分泌疾病所引起的貧血症無論是在致病機轉或臨床表現上皆有所不同，因此，對於慢性疾病的貧血症 (ACD) 的定義上需先有了解，慢性疾病的貧血症 (ACD) 是一種伴隨著病患的一些慢性疾病如慢性發炎症 (inflammatory)、慢性感染症 (infectious states)、慢性傷害 (traumatic)或各種癌症 (malignancies) 所引起的貧血症，這種貧血症的特徵就是在發生潛在疾病後的數個星期後漸漸地發生中等程度的貧血。由上述定義得知，慢性疾病引起的貧血症發生的最主要原因有下列

- 一、 慢性感染症如肺結核 (tuberculosis)、肺膿瘍 (lung abscess)、亞急性心內膜炎 (SBE)、骨髓炎 (Osteomyelitis)、風濕熱 (Rheumatic fever)。
- 二、 非感染性發炎症如 (RA)、年青型類風濕性關節炎 (JRA)、紅斑性狼瘡症 (SLE)、Giant cell arteritis (temporal)、發炎症腸道疾病如 Crohn's disease 與 ulcerative colitis。
- 三、 癌症如荷杰金氏淋巴瘤、肺癌、乳癌等。

慢性疾病的貧血症病人，其臨床症狀除了伴隨有一個慢性疾病或感染外，貧血之症狀與一般貧血沒有兩樣，視其貧血的嚴重度而表現出不同程度的症狀，如臉色蒼白、容易疲倦、頭痛、頭暈等，與其他的慢性貧血症有所不同的就是慢性疾病的貧血症病人，其貧血程度一般常呈現輕度到中等程度的貧血，此種貧血通常為 Normochromic normocytic，但約有三分之一病人可能呈現 hypochromic microcytic 貧血，一般血色素在 9-10 gm/dl 左右或血比容在 28 % to 32 %之間，除非伴隨其他會直接引起貧血的疾病，慢性疾病的貧血症病人的血色素較少低於

8 gm/dl 以下，此可能與其致病的特殊機轉有關。慢性疾病的貧血症病人血液中的一些細胞素 (cytokine) 如 Tumor necrosis factor (TNF)、interleukin-1 (IL-1) 和一些 interferons 會過度增加，血液中這些細胞素的增加會導致紅血球的壽命減短，也會使得骨髓對貧血應有的反應變得遲緩以及損害紅血球的造血母細胞對 erythropoietin 之反應，因而影響了骨髓的紅血球之生成；此外，這些細胞素亦會阻礙身體網狀內皮系統裡的鐵質驅動使用，而導致體內有足夠的儲存鐵卻無法被應用於骨髓的紅血球製造，此為慢性疾病的貧血症與其他貧血症不同的特殊機轉。

慢性疾病的貧血症病人，其臨床與實驗室檢查有下列的特徵，病人血清中鐵 (Iron) 與 transferrin 濃度減少，而血清中的儲鐵蛋白 (ferritin) 濃度卻呈現增加現象，另外血清中的 Acute phase proteins 如 gamma globulin、C3、haptoglobin、α1-antitrypsin、fibrinogen 等蛋白質濃度和血液的紅血球沉降速率亦出現增加。骨髓檢查一般呈現正常，偶而可以看到潛在疾病的變化，鐵的貯存含量在骨髓裡是增加，大部份在於 macrophage 中，因此低血清鐵伴隨骨髓貯存鐵的增加與 sideroblast 的減少是慢性疾病的貧血症最主要的特徵。

慢性疾病的貧血症的治療主要針對其潛在疾病的治療 (underlying disease)，其他治療方式包括 Erythropoietin 治療、Cobalt 治療、androgen steroids 治療等，但其臨床效果並不確定，當貧血過低導致病人症狀明顯時，有時可以輸血減輕病人的症狀。

B、貧血與其他慢性疾病 (Anemia associated with other chronic diseases)

許多常見的慢性病如腎臟病、肝病、甲狀腺疾病或是自體免疫疾病會造成貧血，其致病機轉因著所罹患的慢性疾病而有所差異，表一就常見的慢性病引起貧血的機轉、臨床特徵和治療作一簡述。

表一、慢性疾病與相關的貧血症

| 潛在慢性疾病 | 致病機轉 | 臨床特徵 | 治療方式 |
|---|--|---|--------------------------|
| 內分泌功能低下如 Hypothyroidism、Hypopituitarism、Addison's disease 等 | 賀爾蒙 (如 thyroxin、glucocorticoid) 缺乏或不足影響骨髓之造血功能 | 輕或中等程度 normochromic normocytic 貧血 | 賀爾蒙補充 |
| 肝臟疾病引起的貧血症 (Anemia of Hepatic Disease) | 血漿量之增加或造血功能的受抑制或紅血球壽命之減少 | 輕或中等程度 normochromic normocytic 到 macrocytic 貧血 | 治療肝疾病或減少酒經之使用 |
| 慢性腎衰竭引起的貧血 (Anemia of chronic renal failure) | 腎臟紅血球生長激素 (Erythropoietin) 分泌的缺乏或減少或血液中尿毒素的累積造成骨髓血液生成的減少 | 不等程度的貧血 normochromic normocytic 或 microcytic 貧血 | 紅血球生長激素 (Erythropoietin) |

慢性腎衰竭 (Uremia) 病人由於腎臟紅血球生長激素(Erythropoietin)分泌的缺乏或減少或血液中尿毒素的累積造成骨髓血液生成的減少，幾乎所有病人都會呈現不等程度的貧血，過去尿毒症病人貧血的治療，祇有依賴輸血治療，現在則可以使用人工製造的紅血球生成素，來刺激人體骨髓製造紅血球，其做用是與人體內自然分泌的 EPO 功能是一樣的。EPO 使用適應症與治療方法如下

EPO 使用適應症，依目前健保局支付標準係以血液透析病人血色素低於 30 %，尿毒素肌酸高於 6mg % 為原則。EPO 的使用劑量因人而異，一般以病人每公斤體重 25—125 單位的劑量為原則，經由皮下注射，一週注射三次，注射期間同時體內必須有足夠的鐵含量，因此大部份血液透析的病人在 EPO 開始治療時必須同時補充鐵劑。對於血液透析病患必須長期使用 EPO，以維持血液中的血比容 (Hematocrit) 在 33—36 % 範圍。

EPO 治療的副作用包含有產生感冒徵狀、肌肉疼痛，發作時間常在靜脈注射後 60—90 分鐘發生，這些症狀並不嚴重，通常在 EPO 繼續使用後會消失，這些副作用在皮下注射時比較少發生，另外一個很重要的副作用就是高血壓，通常有 1/3 之病人，在血球比容高於 30 時才會發生，經過調整 EPO 的劑量或增加降血壓的藥物，即可以控制治療高血壓的副作用。

C、缺鐵性貧血症 (Iron deficiency anemia)、海洋性貧血症 (Thalassemia) 與其他營養性貧血症 (Nutritional anemia)

缺鐵性貧血症與海洋性貧血症是臨床上門診最常見的小球性貧血症 (microcytic anemia)，在沒有實驗室的檢查結果下，常被混淆而導致對先天性的海洋性貧血症給與不需要的鐵劑治療，因此兩者之鑑別診斷是必需的。缺鐵性貧血症，最常見於生育年齡的婦女，因為每個月月經過量流失血而導致缺鐵的情形；其他年齡層的女性或男性發生缺鐵性貧血，則需要注意是否有腸胃道內腫瘤或是潰瘍；另外，長期的痔瘡出血或血尿也會導致貧血。青春期的女孩與懷孕的婦女，對鐵的需要量增加，如果不給與補充足夠的鐵質，很容易產生缺鐵性貧血；而在一些胃切除的病人，由於鐵的吸收較差，也是缺鐵性貧血的好發群。缺鐵性貧血症的病人的治療主要給與病人口服或靜脈注射鐵劑，但是必須注意的是缺鐵性貧血的診斷並非最後的診斷，當一個人得到缺鐵性貧血時，一定要仔細尋找發生缺鐵性貧血的可能原因，方能對症治療，許多病人急於改善缺鐵性貧血，接受了輸血或補血劑，雖然症狀減輕了，卻疏忽了尋找原因而延誤可能潛藏的腫瘤診斷的時機；因此一旦得到缺鐵性貧血，務必要先詳作檢查再作治療。

海洋性貧血症發生的原因是由於製造血色素蛋白的基因發生了問題，一般把它分成 α 型與 β 型，依其基因的缺損程度臨床上將海洋性貧血症分成輕型 (minor)、中度型 (intermediate) 與重型 (major)，重型者在孩童時即會發病，甚至會造成死胎；中度及輕微型可能在成年時才發現。海洋性貧血症病人的臨床症

狀可從毫無症狀到嚴重貧血，輕微型者不一定會有貧血的症狀，許多病人是在例行抽血檢查時才偶然發現；而中度與嚴重型則除可能出現的一般性貧血症狀外，也可能會有一些特殊的症狀，包括黃膽及脾臟腫大，這是因為紅血球的破壞增加的原故。另外，嚴重型的病人，骨髓會因代償性的增生而膨脹，造成外觀的改變，尤其是頭部、臉部。在治療方面，輕型的病人一般不會有明顯症狀，因此不需要給與任何的治療，而且不要隨便補充鐵劑，因為海洋性貧血的人，身體內的鐵反而是增加的，給予鐵劑有害無益。除非證明病人同時也有缺鐵性貧血。此時最重要的是對家人做篩檢，找出帶異常基因的人，如果要準備結婚生子，配偶也要檢查。至於嚴重型的病人則需要常常需要輸血，由於血液中有很多的鐵質，長期輸血導致身體內鐵質過多，會造成鐵質的沈積，影響到肝臟、心臟及胰臟等的功能，所以這種小孩子過去常常死於心臟衰竭或是肝臟衰竭。目前可以藉由注射排鐵劑，把鐵排出體外，減輕鐵的沈積，使存活期延長。而骨髓移植治療則是對嚴重型貧血的病人之根本治療。

表二、缺鐵性貧血症與海洋性貧血症之臨床比較

| | 缺鐵性貧血症 (Iron deficiency anemia IDA) | 海洋性貧血症 (Thalassemia) |
|------|---|---|
| 致病機轉 | 鐵質攝取不足或留失過多 | 血色素球蛋白基因之異常 |
| 臨床特徵 | Microcytic anemia, MCV 之變化較大且隨著缺鐵程度增加而增大；血清 Fe 與 Ferritin 減少而 TIBC 或 UIBC 則增加 | Microcytic anemia, MCV 常因著基因異常型態而呈不同的固定大小；血清 Fe 與 Ferritin 呈正常或增加 |
| 家族篩檢 | 不需要 | 需作家族之基因遺傳篩檢 |
| 治療方式 | 補充鐵劑(口服或靜脈注射) | 無需治療或輸血治療或骨髓移植 |

除了缺鐵會造成貧血外，維生素 B12 或葉酸缺乏也會影響紅血球的製造。因為這兩種營養素都是製造 DNA 時所需要的，在缺乏時，細胞核的成熟會出問題，而在骨髓中出現巨母紅血球增生的現象，所以這種貧血被稱做巨母紅血球貧血。維生素 B12 只存在於動物性食物及乳製品中，植物中沒有，所以長期吃全素的人，有可能發生維生素 B12 缺乏性貧血，它主要的症狀除了貧血外，還會有舌炎以及神經學上的症狀，例如手腳刺痛，有麻麻的感覺，走路不穩或腦功能與精神障礙等等。至於葉酸缺乏的貧血，則較常見於酗酒的人。

總之，貧血的原因非常多，除了前面所介紹的幾種常見貧血外，其他還包括自體免疫引起的溶血性貧血，骨髓功能異常，如再生不良性貧血、骨髓形成不良症候群等；腎衰竭、肝硬化、甲狀腺功能異常亦有可能造成貧血；另外藥物也是一個可能的原因。治療貧血一定要找出病因，才能對症下藥。