

計畫編號：DOH91-DC-2001

行政院衛生署疾病管制局九十一年度科技研究發展計畫

噬血症候群監測通報系統研究計畫

研究報告

執行機構：

計畫主持人：蘇益仁、陳國東

研究人員：林奏延、梁德城、姚明、陳榮隆、高志平、鄧波、
劉有增、劉永慶、楊志元

執行期間：90年5月至91年12月

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

目錄

頁碼

封面

目錄.....	2
一、摘要.....	3
二、前言.....	6
三、材料與方法.....	9
四、結果與討論.....	10
五、圖表.....	14
六、參考資料.....	17

一、摘要

Abstract

The hemophagocytic syndrome, also known as macrophage activation syndrome or reactive histiocytosis, is a heterogeneous nosological entity that was described more than 60 years ago. The clinical manifestations include the presence of a febrile syndrome, hepatosplenomegaly, coagulation alterations, hepatic dysfunction, neurological disorders and multiple organ failure. Paraclinical studies show pancytopenia and a clear hemophagocytosis especially in bone marrow aspirate smear. The treatment can vary, depending on the triggering cause, and the prognosis also will depend directly upon the kind of hemophagocytic syndrome involved. Average death rate can be 60%.

There are 30 medical institutes involved in reporting the cases of hemophagocytic syndromes to CDC and collecting suitable specimens for infectious pathogens identification. Totally 48 cases have been reported. Northern areas have more cases than other areas it may probably just reflect the population distribution. No obvious seasonal change was noticed among these cases. In addition, children have no higher incidence than the age other than 60 which are the most susceptible risk group for developing hemophagocytic syndromes in this study.

Several serological assays were performed to detect their etiological agent. 28 EBV (VCA) IgM positive, 22 Adenovirus IgM positive and 6 CMV IgM positive were found among the 48 reported cases. 3 EBV (VCA) IgM, 4 adenovirus IgM and 1 CMV IgM positive were in the 12 fatal cases. In order to clarify the role of viral load in the pathogenesis of hemophagocytic syndromes, real time-PCR was set up to quantify the CMV and EBV infection. Some case with very high viral titer was found. However major cause for those fatal cases can not simply be judged by serological assay result. Clinical diagnosis and other factors such as lymphoma and immunocompromised condition much be integrated in interpretation the cause of death in these patients.

中文摘要

噬血症候群 (hemophagocytic syndrome) 是 1979 年美國 Risdall 等人所提出的一種由病毒 (virus) 感染所引發的臨床病理症候群，病人通常發生發燒不退、肝脾腫大、黃疸、血球減少、凝血病變，最特殊的是在骨髓、脾臟、及淋巴腺等造血系統出現吞噬細胞增生及血球吞噬現象。大部分病人皆在一至兩週內死亡。噬血症候群與微生物之感染有關，這些微生物可能包括病毒、細菌、真菌、甚或是寄生蟲感染皆有可能引起噬血症候群。其它如 collagen-vascular 疾病、惡性腫瘤如 T 細胞淋巴腫瘤等亦會造成噬血症候群的臨床症狀。

本研究之病人，以台灣地區 23 家醫學中心、準醫學中心及 7 家軍醫院為主要來源。自民國 90 年 5 月 1 日至 91 年 12 月 31 日止，共收到 48 位病例，以病患之居住地區畫分成北中南東，分別有 33(68%)，7(14%)，6(12%)及 2(4%)人，而年齡層分佈則是以 0-9 歲與 30-39 歲之通報數最多，各有 9 人，60-69 歲居次，其中有 12 人死亡，5 位超過 60 歲，兩位在 2 歲以下，4 位是界於 20-40 歲，一位是 40-50 歲，如果以通報的月份來看並無顯著的季節性差異，血清學檢測發現共有 28 個 EBV(VCA) IgM(+)，25 個 EBV(EA) IgM(+)，AdenoIgM22 個，CMV 則有 6 個是 IgM 陽性，其中造成死亡之個案有 4 個是 Adeno IgM(+)，3 個 EBV IgM(+)，一位 CMV IgM(+)。

只是目前為止檢測了這許多項目像 influenza、Dengue 皆是陰性，一些呈現陽性檢測之個案也只是血清學(IgM)或血液中帶有 CMV 或 EBV，而沒有關鍵性檢體或解剖資料之分析，故難以驟然定論。

二、前言

噬血症候群 (hemophagocytic syndrome) 是 1979 年美國 Risdall 等人所提出的一種由病毒 (virus) 感染所引發的臨床病理症候群，病人通常發生發燒不退、肝脾腫大、黃疸、血球減少、凝血病變，最特殊的是在骨髓、脾臟、及淋巴腺等造血系統出現吞噬細胞增生及血球吞噬現象。大部分病人皆在一至兩週內死亡。近年來的研究發現，吞噬細胞活化時所釋出的細胞激素，如腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor-)、干擾素 (interferon-)、細胞間素、前列腺素等是引起多重器官衰竭的罪魁。

噬血症候群與微生物之感染有關，這些微生物可能包括病毒、細菌、真菌、甚或是寄生蟲感染皆有可能引起噬血症候群。其它如 collagen-vascular 疾病、惡性腫瘤如 T 細胞淋巴腫瘤等亦會造成噬血症候群的臨床症狀。而噬血症候群與感染症有如此重要之關聯性，主要是因為不論偶發或聚集的發生噬血症候群常與急性感染有關；其致病過程與感染症之致病過程頗為神似，如 bacterial sepsis 與 leptospirosis；只著重於其臨床表徵可能會阻礙了診斷出可用藥物治療的感染症；了解其致病機轉將有助於釐清免疫系統與其感染性病原體間之作用與關聯性。

噬血症候群之發生主要集中在小孩，但是任何年齡層都有可能受到影響，根據文獻上之報導似乎在亞洲地區如香港以及台灣皆有眾多的類似個案，但這是否意味亞洲地區比歐美地區有著較高的發生率，可能並不盡然，此外，科學報導顯示它可能會隨季節的變化有所變動，似乎較常發生於夏季。

愈來愈多的證據顯示噬血症病變可能只是感染症引起病變之表徵，因此嘗試鑑定所有可能引起噬血症候群的各種可能之病原體是不切實際的。另一方面也沒有任何醫學機構嘗試訂定出標準指引。雖然如此，所有合乎噬血症候群通報之個案，應該進行某些特定病原體之篩選如 EBV、CMV、Adenovirus，但即便已經找到與某一類病原體有關聯時，仍應對骨髓或其它器官組織進行細胞標記與 T 細胞受器基因重組之測試，以決定本身是否為 T 細胞淋巴瘤所造成，否則將誤判其致病因子。

台灣地區是文獻上噬血症候群發病較多的地方，在過去依發病年齡可以分成幼兒及成人兩大群。幼兒主要發生於二至五歲小兒，而成人則主要發病於 20 至 50 歲成人，男女皆可受惠。幼兒型目前的病因已知主要是由 EB 病毒感染引起，其他尚可由 HHV-6、巨細胞病毒、及 Parvovirus 引起。成人型則原因較不清楚，但文獻上已

知，除上述幾種病毒外，尚有流行性感冒病毒(Influenza)、腺病毒、登革病毒(Dengue virus)、漢他病毒、單純疱疹病毒等引起。

依臨床的資料，小兒型的病程比較緩慢，發病可以持續數週，但成人型則往往因急性發作，引發黃疸、肝機能不全、泛血球減少，而送至急診處後一至兩天內即死亡，診斷多為敗血性休克(septic shock)，此主要為病因不明的理由。

在過去的十五年間，台大及成大醫院的研究群針對小兒型的噬血症候群進行系列的病因及治療研究，發現台灣地區的小兒噬血症候群與歐美的 X-linked 淋巴增生疾病(XLP 或 Duncan 氏病)不同，XLP 現已知與一種 T 細胞活化分子 SAP 的突變有關，使 T 細胞對 EB 病毒感染無法進行平衡的免疫反應。此外，日本及瑞典也有國際合作計畫，針對家族性噬血症候群(familial hemophagocytic lymphohistocytosis, FHL)進行病因及治療之研究。此種家族性病例現已發現與穿孔素(perforin)的基因突變有關。日本的一部份病例甚至被發現與蚊子叮咬有關。

九十年一月十四日花蓮發生一對吳氏夫婦於當天先後猝死案驚動了台灣社會及醫界。經本局會同各醫療單位的努力，解剖後發現在脾臟、骨髓、淋巴腺等器官皆有明顯的噬血現象，加上臨床上兩

夫妻及小女兒皆有發燒、血球下降、及凝血機能病變，整體表現已經符合噬血症候群的定義。但其病因為何？由本局及國防醫學院預研所的分子診斷及序列分析皆發現是漢他病毒（Hantavirus），但在隨後的抗體及組織內抗原鑑定皆呈陰性，因此突顯噬血症候群通報之重要。如上所述，台灣地區成人的噬血症候群在因病人已經快速死亡，因此繼而之病因研究遂皆付諸缺如。成立一全國性通報，提高病例偵測機會，有系統地去澄清台灣地區幼兒及成人噬血症候群的病因及季節分布。經由病人之檢驗、治療、預後等，未來對噬血症候群的病因及防治加以探討，以為疫情掌控之參考。

三、材料與方法

1.病人來源：

本研究之病人，以台灣地區 23 家醫學中心、準醫學中心及 7 家軍醫院為主要來源。通報定義：過去為健康之正常人，出現下列五項症狀，無其他潛在病因足以解釋：

1. 發燒

2. 肝或脾臟腫大

3. 血中三酸甘油脂 > 175 mg/dL 或纖維蛋白原 < 150 mg/dL

4. 血球下降，符合下列其中一項症狀：血紅素 $< 9.0 \text{ gm/dL}$ 、血小板 $< 100 \times 10^9 /\text{L}$ 、白血球 $< 4.0 \times 10^9 /\text{L}$ 或中性球 $< 1.0 \times 10^9 /\text{L}$
5. 骨髓、脾臟或淋巴腺出現血球吞噬現象。

2. 病人檢體之收集：

發現病例之醫院經由網路通報本局後，該醫院取得病人之檢體，由該地區衛生所收送至本局昆陽辦公室檢驗。檢體項目包含：

1. 血液：5c.c.，以含 EDTA 試管收集
2. 血清：5c.c.以血清試管收集
3. 骨髓抹片及切片

同一病人應在第一次檢體收集二週後再度採取血液及血清檢體以進行血清學檢驗，用以判斷是否為近期感染。

四、結果與討論

本研究至 91 年 12 月 31 日止，共收到 48 位病例之通報資料。茲將其臨床資料表述如下：

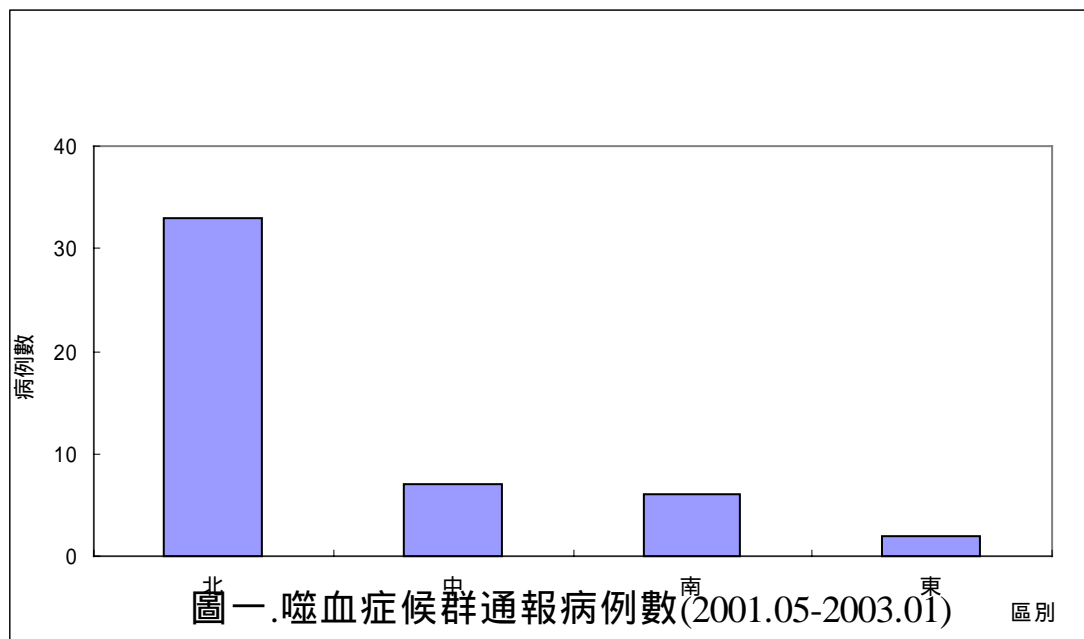
自民國 90 年 5 月 1 日至 91 年 12 月 31 日止，共收到 48 位病例，病人居住地區分布如圖表病人就診醫院，如表二所示，以臺大醫院附設醫院通報為最多，共 11 人（22%）其次為長庚紀念醫院林口分

院 8 人 (16 %)。病人居住縣市分布以北部地區為最多，如表三；在 48 名病人中，男性病人共 25 人，佔 52 %。所有病人之平均年齡為 38.12 歲，以 10 歲以下幼兒及 30-39 歲成人居多，佔 18 %，此 48 名病人年齡與居住地之分布狀況如。

以病患之居住地區畫分成北中南東，分別有 33(68%)，7(14%)，6(12%) 及 2(4%) 人，而年齡層分佈則是以 0-9 歲與 30-39 歲之通報數最多，各有 9 人，60-69 歲居次，其中有 12 人死亡，5 位超過 60 歲，兩位在 2 歲以下，4 位是界於 20-40 歲，一位是 40-50 歲，如果以通報的月份來看並無顯著的季節性差異，所有個案皆有採集血清進行血清學之檢測，項目主要是 EBV、CMV、Adeno、Influenza 等，由於 Herpesvirus、Adenovirus 之感染是很常見的，所以 IgG 抗體之檢測只能解釋或曾經感染過，至於是否為 Primary infection 則是須要其他如 IgM 抗體之檢測才能得知，而 EBV 之感染則可能會有 primary infection or reactivation 如圖所示，在檢測各式不同的 EBV 抗原才能達成，一般而言主要是測 VCA-IgG、IgM 與 EBNA IgG，其結果所代表之意義如表所示，48 個個案中，如意料中許多病患之抗病毒 IgG 抗體是呈現陽性，如 EBV(VCA)IgG、Adeno IgG、CMV IgG，有些個案則有 IgM 抗體之產生，如共有 28 個 EBV(VCA) IgM(+), 25 個 EBV(EA)

IgM(+), Adeno IgM 22 個, CMV 則有 6 個是 IgM 陽性, 其中造成死亡之個案有 4 個是 Adeno IgM(+), 3 個 EBV IgM(+), 一位 CMV IgM(+), 但是這是否意味著病患死亡之原因, 恐仍爭議, 須進一步的臨床診斷而不是完全依賴實驗室的這些血清學結果, 才能做出正確的判斷, 也因此部份檢體本實驗室以 Real-time PCR 方法做定量測試, 其中主要是針對 EBV 與 CMV, 但 Real-time PCR 定量檢測病毒量時仍有其限制, 在每 ml 低於 1000 以下將無法測得, 但病情與致病與否對於病毒量是否有相對的關係, 目前為止並無類似之報導, 雖然如此 Real-time PCR 技術具有較佳之專一性與不錯之靈敏度, 同時在完成反應後可即刻知道結果省去進一步化驗 PCR 產物之步驟, 所以可以想見在未來, 其角色將日益吃重。所有通報噬血症候群的個案歷經約 1.5 年只收集約 50 名病患, 其中可能的原因是醫師對此症候不是清楚或者並沒有寸多醫師有通報之意願, 因為實驗室之結果大都與治療行為沒有寸多之關性, 另外也可能這種症狀本來就是很少發生並不常見。至於先前報導指出小孩是比較容易受到影響之族群, 並沒有在此計項研究計劃發現此一現象, 另外也沒有發現有季節性之變化, 不過這可能是個體數過少, 所導致之偏差。整體而言, 此一症候群通報, 對於傳統只辨視由那些病原體所造成之感染症提供了反向思考, 將一群可能造成相類似之臨床症候的病原體都群聚一起, 再研判那些病原體定較有可能性

之致病原，如此一來將可大幅提升找到致病原與找到新興傳染病之可能性，可是另一方面將會加重實驗室檢驗方面之負擔，只是目前為止檢測了這許多項目像 influenza、Dengue 皆是陰性，一些呈現陽性檢測之個案也只是血清學或血液中帶有 CMV 或 EBV，而沒有關鍵性檢體或解剖資料之分析，故難以驟然定論。



噬血症候群通報病例年齡與居住地人數分配表

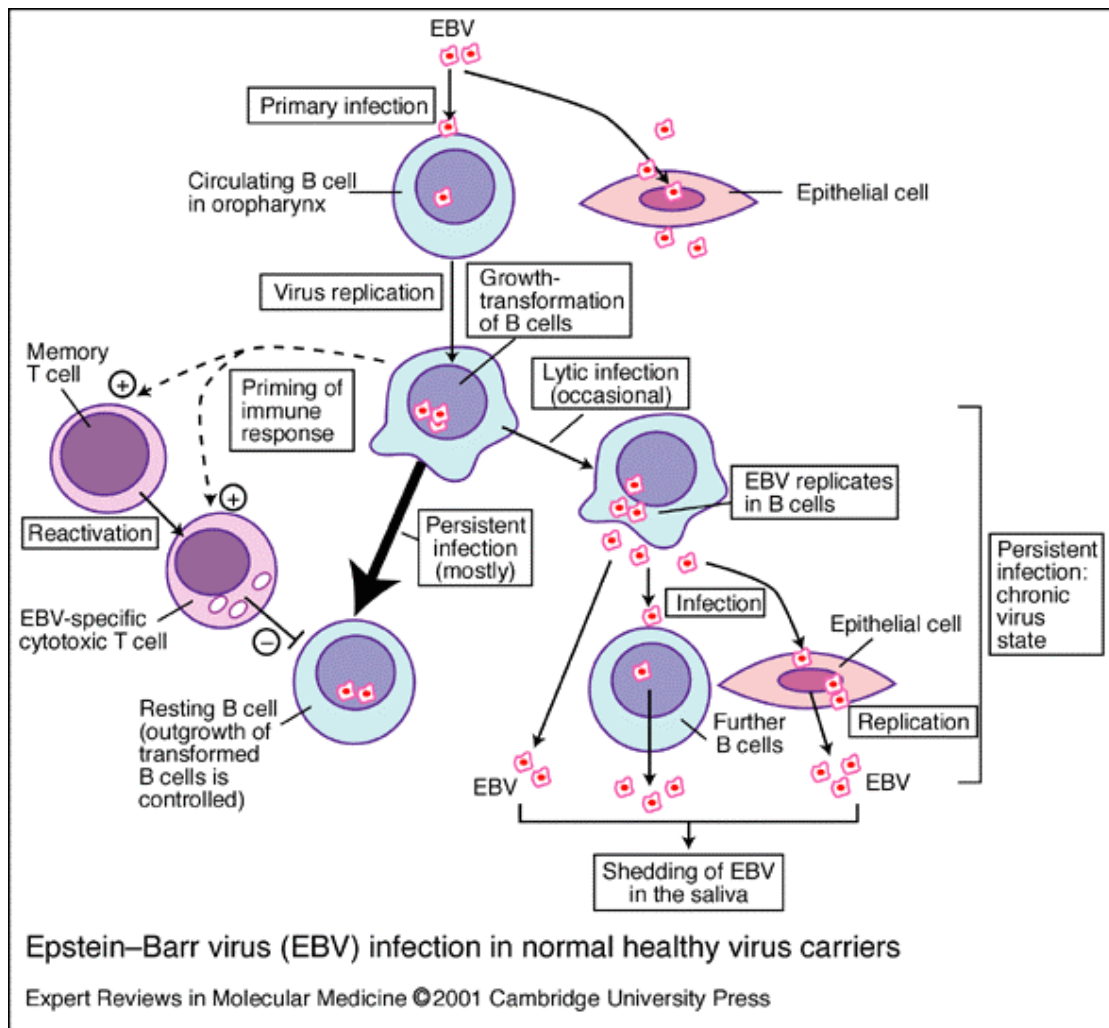
年齡	北	中	南	東	總計
0-9	5	2	1	1	9
10-19	1	1	1	0	3
20-29	5	0	0	0	5
30-39	8	0	1	0	9
40-49	4	1	0	0	5
50-59	1	1	1	1	4
60-69	7	1	0	0	8
70-79	2	1	2	0	5
總計	33	7	6	2	48

噬血症候群病例居住縣市表

	病患居住縣市	病人數 (%)
北部	台北市	11
	台北縣	11
	桃園縣	6
	宜蘭縣	3
	基隆市	0
	新竹市	1
	新竹縣	1
	北部小計	33 (68)
中部	苗栗縣	1
	台中市	1
	台中縣	2
	雲林縣	1
	南投縣	1
	彰化縣	1
	中部小計	7 (14)
南部	高雄市	4
	高雄縣	0
	台南縣市	1
	嘉義縣市	1
	屏東縣	0
	南部小計	6 (12)
東部	花蓮縣	1
	台東縣	1
	東部小計	2 (4)
	總計	48

Table A possible screening approach for EBV infection with a range of EIA tests (Meridian Diagnostics).

VCA-IgG	VCA-IgM	Anti-EBNA-1 IgG	Interpretation
Neg	Neg	Neg	No indication of infection. Control in 1-2 weeks.
Pos	Pos	Neg	Acute infection.
Neg	Pos	Neg	Indication of acute infection (very rare). Control in 1-2 weeks necessary.
Pos	Neg	Neg	Recent EBV infection.
Pos	Neg	Pos	Past infection. Can check with EA-IgG.



References

1. Favara B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1992;9:63-74.
2. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991;81:29-33.
3. Chang CS, Wang CH, Su IJ, Chen YC, Shen MC. Hematophagic histiocytosis: a clinicopathologic analysis of 23 cases with special reference to the association with peripheral T-cell lymphoma. *J Formos Med Assoc* 1994;93:421-8.
4. Yang CW, Pan MJ, Wu MS, Chen YM, Tsen YT, Lin CL, et al. Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 1997;30:840-5.
5. Matzer Y, Behar A, Beerl E, Gunders A, Hershko C. Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;43:398-402
6. Wong K, Chan J. Reactive hemophagocytic syndrome: a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population. *Am J Med* 1992;93:177-80.
7. Wong KF, Chan JK, Lo ES, Wong CS. A study of the possible etiologic association of Epstein-Barr virus with reactive hemophagocytic syndrome in Hong Kong Chinese. *Hum Pathol* 1996;27:1239-42.
8. Chen RL, Su IJ, Lin KH, Lee SH, Lin DT, Chu WM, et al. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis. An atypical form of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:171-6.
9. Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, Zhao J, Dearlove AM, Shiach C, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999;64:165-71.
10. Purtilo DT, DeFlorio D Jr., Hutt LM, Bhawan J, Yang JP, Otto R, et al. Variable phenotypic expression of an X-linked recessive lymphoproliferative syndrome. *N Engl J Med* 1977;297:1077-80.