



## 嗜中性白血球缺乏症之定義、分類及相關疾病

林育聖<sup>1</sup> 劉明恩<sup>2</sup> 陳鼎達<sup>3</sup>

### 前言

嗜中性白血球(neutrophil)是正常人體內白血球數量最多的一類，為顆粒性白血球(granulocyte)的一種，主要功能在於以吞噬方式抵禦外來感染源或非自體物質的侵入，為人體免疫功能重要的第一道防線。

嗜中性白血球缺乏症(neutropenia)於臨床醫療實務中，不論是已出現症狀的門診、住院病患，或是無症狀的體檢民眾，都有不少案例經由血液檢驗結果發現此一現象。當血中中性球數目減少至 $1,000/\text{mm}^3$ 以下時會造成感染機會增加，此為每位臨床醫療工作者皆必須提高警覺的。

### 定義

嗜中性白血球缺乏症定義為血中絕對嗜中性白血球數目(absolute neutrophil count, ANC)低於 $1,500/\text{mm}^3$ ，此定義相當

1 財團法人嘉義基督教醫院 家庭醫學科總住院醫師

2 財團法人嘉義基督教醫院 家庭醫學科主任

3 財團法人嘉義基督教醫院 安寧病房主任

關鍵字: neutrophil, granulocyte, neutropenia, absolute neutrophil count(ANC)

明確，除了以相當嚴格標準審視新生兒以及某些特定黑人、猶太人族群外，公認可應用於所有年齡層與人種。

血中絕對嗜中性白血球數目等於血中帶狀白血球數目加上嗜中性白血球數目，計算公式如下：

$$\text{ANC} = \text{WBC count (cells/ mm}^3\text{)} \times (\text{bands} + \text{neutrophils}) (\%) \times 0.01$$

其他相關醫療名詞

#### 一、Leukopenia:

血中白血球總數不足。

#### 二、Granulocytopenia:

血中顆粒性白血球缺乏，包含嗜中性白血球(neutrophil)、嗜伊紅性白血球(eosinophil)、嗜鹼性白血球(basophil)等。

#### 三、Agranulocytosis:

血中顆粒性白血球嚴重缺乏，但此名詞經常被錯誤視為完全等同於重度嗜中性白血球缺乏的狀況。

### 流行病學

近年來國際間對於嗜中性白血球缺乏症之流行病學研究的重要文獻，為Hsieh研究團隊以美國1999年至2004年



間National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)資料作科學統計分析後所得，發表刊登於2007年4月的Annals of Internal Medicine。此研究共有25,222位參與者，重要結論為發現嗜中性白血球缺乏症的盛行率明顯受到人種、性別與年齡的影響。此項研究結果顯示，嗜中性白血球缺乏症的盛行率在白種人為0.79%，墨西哥裔美國人為0.38%，黑人則為4.5%，且發現數據之間的差異具有統計學上的意義。此項調查將所得數據改以性別分組進行分析，發現男性較易罹患嗜中性白血球缺乏症；又以年齡層分組進行分析，則是發現年紀小於5歲的族群嗜中性白血球缺乏症的盛行率最高；至於比較吸菸者與非吸菸者，經過年齡與性別校正後，發現吸菸者血中嗜中性白血球的數目明顯較非吸菸者多。然而此篇研究必須注意的重點在於研究對象均為慢性、良性且無臨床症狀的一般群眾，並未針對罹患嗜中性白血球缺乏症且具急性明顯臨床症狀的族群作分析討論。

## 分類方式

血液學重要經典Hematology：Basic Principles and Practice於2005年出版的第四版中，將嗜中性白血球缺乏症依以下三種方式分類：

### 一. 依實驗室數據分類：

(一)輕度嗜中性白血球缺乏症(Mild neutropenia)：

1.定義：ANC介於 $1,000/\text{mm}^3$ 與 $1,500/\text{mm}^3$ 之間。

2.臨床意義：無易受感染傾向，若患者發燒可於門診處理即可。

(二)中度嗜中性白血球缺乏症(Moderate neutropenia)：

1.定義：ANC介於 $500/\text{mm}^3$ 與 $1,000/\text{mm}^3$ 之間。

2.臨床意義：有部分易受感染傾向，若患者發燒須門診處理，至於是否住院必須視情況而定。

(三)重度嗜中性白血球缺乏症(Severe neutropenia)：

1.定義：ANC小於 $500/\text{mm}^3$ 。

2.臨床意義：明確之易受感染傾向，若患者發燒必須住院接受抗生素注射治療。

## 二. 依病因學分類：

(一)原發性嗜中性白血球缺乏症(Primary neutropenia)：

又稱為先天性嗜中性白血球缺乏症(Congenital neutropenia)，例如：

1.Ethnic neutropenia。

2.Severe congenital neutropenia(又稱為Kostmann syndrome)。

3.Cyclic neutropenia。

4.Schwachman-Diamond-Oski syndrome

5.Dyskeratosis congenita。

(二)次發性嗜中性白血球缺乏症(Secondary neutropenia)：



又稱為後天性嗜中性白血球缺乏症 (Acquired neutropenia)，例如：

1. Immune-associated neutropenia。
2. Chronic idiopathic neutropenia。
3. Infection-related neutropenia。
4. Nutrition-related neutropenia。
5. Drug-induced neutropenia。

### 三. 依骨髓儲備能力分類：

(一) 骨髓儲備能力降低(decreased bone marrow reserve)，例如：

1. Severe congenital neutropenia(又稱為Kostmann syndrome)。
2. Cyclic neutropenia。
3. Shwachman-Diamond-Oski syndrome。
4. Nutrition-related neutropenia。
5. 某些Drug-induced neutropenia。
6. 某些viral infection-related neutropenia。

(二) 骨髓儲備能力正常(normal bone marrow reserve)，例如：

1. Ethnic neutropenia。
2. Chronic benign neutropenia of infancy and childhood。
3. 大部分的immune-associated neutropenia。
4. 某些Drug-induced neutropenia。
5. 某些infection-related neutropenia。
6. Hypersplenism。

### 常見相關疾病個論

#### 一. 家族性嗜中性白血球缺乏症(Ethnic neutropenia)：

此症又名良性家族性嗜中性白血球缺乏症(benign familial neutropenia)，為一自體顯性遺傳疾病，患者無任何臨床症狀，實驗室檢查可見血中嗜中性白血球數目介於 $800/\text{mm}^3$ 與 $1,400/\text{mm}^3$ 之間，骨髓檢查細胞正常。家族中多位成員均有被意外診斷嗜中性白血球缺乏症之病史。因無易受感染傾向，故不需治療。

#### 二. 慢性良性嗜中性白血球缺乏症(Chronic benign neutropenia)：

此症發生於兒童期晚期至成人期，患者臨床症狀個別差異很大，實驗室檢查可見血中嗜中性白血球數目介於 $200/\text{mm}^3$ 與 $500/\text{mm}^3$ 之間且常可發現單核球數目增多，骨髓檢查細胞正常或呈現骨髓系列前趨細胞(myeloid precursors)增多。雖患者血中嗜中性白血球數目嚴重不足，但此症臨床病程多屬良性，故增加血中嗜中性白血球數目的治療方式可以保留至病患出現明顯反覆感染的併發症時再使用即可。經文獻回顧得知，類固醇、脾臟切除、G-CSF(Granulocyte colony-Stimulating factor)以及具有細胞毒殺作用的藥物使用，都有助於增加此類患者血中嗜中性白血球數目。此病有些患者和自體免疫有關。

#### 三. 嬰兒期與兒童期慢性良性嗜中性白血球缺乏症(Chronic benign neutropenia of infancy and childhood)：



此症患者有九成於出生14個月前被診斷，女性較多，女比男約為三比二，患者出生時血中嗜中性白血球數目多為正常，此症與出生時狀況無關，亦無家族史。實驗室檢查可見血中嗜中性白血球數目常低於 $500/\text{mm}^3$ 且高達98%的患者血中具有抗嗜中性白血球抗體(antineutrophil antibody)，但經研究發現此類患者受感染傾向與一般族群無異，故一般情況下不需使用增加血中嗜中性白血球數目的治療方式。

#### 四. 與免疫相關的嗜中性白血球缺乏症 (Immune-associated neutropenia) :

臨床上較常見的為以下兩種：

##### (一) 自體免疫性嗜中性白血球缺乏症 (Autoimmune neutropenia) :

此症可能單獨存在或次發於其他自體免疫疾病，也可能與感染和藥物有關。實驗室檢查結果與臨床表現常被發現同時具有病因不明血小板缺乏性紫斑(idiopathic thrombocytopenic purpura)、溶血性貧血(hemolytic anemia)、全身紅斑性狼瘡或是Felty症候群。治療以原發性自體免疫疾病為主，只有當病患遭受感染時，才考慮使用G-CSF來增加患者血液中嗜中性白血球數目。

##### (二) 異體免疫性嗜中性白血球缺乏症 (Alloimmune neutropenia) :

此症又名同族免疫性新生兒嗜中性白血球缺乏症(Isoimmune neonatal neutropenia)，發生率佔活產嬰兒總數的

千分之二，患者血中嗜中性白血球因受母親的IgG抗體攻擊破壞以致呈現中度至重度缺乏，通常出生後3至4個月會自癒。當患者遭受細菌感染呈現敗血症時，除使用抗生素輔以其他支持性療法外，可考慮使用G-CSF來增加患者血液中嗜中性白血球數目。

#### 五. 與感染相關的嗜中性白血球缺乏症 (Infection-related neutropenia) :

嗜中性白血球缺乏常與病毒感染相關，尤以兒童更為明顯，可於遭受感染數天至數週內發生，當病毒血症緩解，嗜中性白血球缺乏也會隨之改善。致病機轉通常相當複雜，包括骨髓生成嗜中性白血球能力下降、嗜中性白血球於體內重新分布以及嗜中性白血球於周邊血液遭受破壞等等。較易導致嗜中性白血球缺乏的感染症包括有傷寒、水痘、麻疹、德國麻疹、A型及B型肝炎、感染性單核球增多症、流行性感冒、微小病毒B19型感染、CMV病毒感染、AIDS、兔熱症(tularemia)、立克次體感染、葡萄球菌感染以及嚴重感染所致的敗血症。

#### 六. 藥物導致的嗜中性白血球缺乏症 (Drug-induced neutropenia) :

引起嗜中性白血球缺乏症的常見藥物及其主要致病機轉如表一。由表一可知許多基層醫療常用藥物都有引發嗜中性白血球缺乏症的可能，因此當基層門診病患



出現發燒、上呼吸道感染症狀、泌尿道感染症狀或是懷疑其他急性感染症狀時，必須謹慎且詳細的詢問病患長期及目前仍使用的藥物，若是發現病患有使用可能導致嗜中性白血球缺乏症藥物的情形時，必須抽血檢驗，防止因藥物導致嗜中性白血球缺乏而降低免疫力，繼而產生伺機性感染而引發敗血症，甚至病患死亡的嚴重後果。必要時須停用可能引起嗜中性白血球缺乏症的所有藥物，給予其他類替代藥物以控制病情，並依病患臨床感染症狀的嚴重度安排密集門診追蹤、轉診或是住院治療，以保障病患生命安全。

#### 七. 脾臟功能亢進症(hypersplenism)：

因脾臟功能亢進所導致的嗜中性白

血球缺乏症通常僅為輕度，實驗室檢查常同時發現貧血與血小板缺乏，但少見患者出現相關臨床症狀，不需使用增加血中嗜中性白血球數目治療的適應症。在台灣最常見造成脾臟功能亢進的原因是慢性B型或C型肝炎引起的肝硬化，臨床上宜針對慢性肝炎感染治療，避免肝臟機能進一步損傷。至於其他的脾臟功能亢進症，同樣是先找出潛在病因後予以適當處置。

#### 結語

本文主旨在於針對嗜中性白血球缺乏症之定義、流行病學、分類方式、常見相關疾病與臨床表現作重點式的論述，以期各位醫界同仁對於嗜中性白血球缺乏症

表一 引起嗜中性白血球缺乏的常見藥物及其主要致病機轉

##### 抑制骨髓細胞生成嗜中性白血球之常見藥物

1. alkylating agents: nitrogen mustard, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide
2. antimetabolites: methotrexate, 6-mercaptopurine, 5-flucytosine
3. antibiotics: chloramphenical, penicillins, sulfonamides
4. phenothiazines
5. tranquilizers: meprobamate
6. anticonvulsants: carbamazepine
7. antipsychotics: clozapine
8. certain diuretics
9. anti-inflammatory agents
10. antithyroid drugs

##### 增加嗜中性白血球於周邊血液遭受破壞之常見藥物

1. aminopyrine
2. alpha-methyldopa
3. phenylbutazone
4. mercurial diuretics
5. some phenothiazines

資料來源：參考資料5



有更深一層的認識。

最後必須強調的是，臨床上遇到嗜中性白血球缺乏症合併其他系列的白血球缺乏，或是合併貧血與血小板缺乏時，若已排除脾臟功能亢進與藥物、感染等因素影響，則必須考慮是可能危及生命的骨髓病變所導致，例如再生不良性貧血、急性白血病、骨髓分化不良症候群等疾患，必須盡速將病患轉診至血液科專科醫師處作進一步診斷與治療，以免延誤病情，不可不慎。

### 參考資料

1. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP: Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007;146:486-92.
2. Dinuer MC, Coates TD: Disorders of phagocyte function and number. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:787-830.
3. Schwartzberg LS: Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clin Cornerstone* 2006;8 Suppl 5:S5-11.
4. Ravandi F, Hoffman R: Phagocytes. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, eds. *Postgraduate Haematology*. Oxford: Blackwell Publishing, 2005:277-302.
5. Holland SM, Gallin JI: Disorders of granulocyte and monocytes. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. *Harrison Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:349-57.

## 各位會員醫師您好：

※為配合明(98)年初第23卷合訂本的發行，本卷（第23卷）各期內容如有疏漏錯誤之處，歡迎來函指正。

※為避免第24卷第1期之出刊作業受春節假期(98/1/24-2/1)影響，當期回函卡列印作業將提前至1月21日進行，若您希望下(第24卷第2期)期回函卡上顯示答對題數，敬請配合於98年1月20日前將回函卡送達本學會，以便完成登錄，謝謝您的合作！

基層醫學編輯小組 謹致