

蠶豆症的故事： 從《花樹下の約定》談起

◆ 聖路易大學及 Glennon 大主教兒童醫院小兒血液腫瘤科 / 朱真一

這幾天來看顧高齡的母親，午後晚間常陪母親看電視及電影，母親最喜歡看客家話的電影。最近妹妹買了一套客家電視劇《花樹下の（的）約定》23集，我們都看得津津有味。有一集，劇中的阿傑，吃了含 Aspirin（阿斯匹靈）的藥後，電視劇中講因為「蠶豆症」引起溶血而險些喪命，電視劇說得有些模糊不清。這裡來談蠶豆症的故事，大家更可瞭解蠶豆症。



這裡所稱的「蠶豆症」是葡萄糖六磷酸去氫酶（Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase，以下簡稱 G6PD）缺乏所引起的。G6PD 是一種酵素，會產生一種物質來減少氧化基，若吃蠶豆或有些藥物等情況，氧化基突然增加，G6PD 缺



◆ 圖 1. 新鮮的蠶豆。

乏症者的紅血球就容易破壞而溶血。蠶豆英文叫 Fava beans，蠶豆症叫 Favism。理論上蠶豆症本只指 G6PD 缺乏者吃了蠶豆後引起的疾病，G6PD 缺乏症較廣義。中文稱「葡萄糖六磷酸去氫酶缺乏症」太長，所謂的「蠶豆症」指 G6PD 缺乏症者，不限於吃蠶豆後發生的疾病。

蠶豆症、急性溶血跟 G6PD 缺乏的關係

很早就有人注意到美國不少非裔（黑人）吃了治療瘧疾的 Pamaquine 後會發生溶血、黃疸及血紅素尿等問題。1956 年證明這些人的紅血球的 G6PD 缺乏是吃 Pamaquine 後發生溶血的原因。蠶豆症歷史悠久，希臘兩千年前早就有記

載，吃了蠶豆後發生黃疸、血尿及貧血。去檢查蠶豆症病人的 G6PD，1958 年也發現他們都是 G6PD 缺乏者。但 G6PD 缺乏者，吃蠶豆不一定會發生急性溶血。

看溶血的程度，臨床上有輕重不同的症狀，嚴重的會死亡。G6PD 缺乏症也可由其他因素如藥、化學品或感染引起上述的

溶血等問題。台灣 G6PD 缺乏症，由吃蠶豆而發現。從故事更能瞭解什麼是 G6PD 缺乏症及跟蠶豆的關係。

台灣發現蠶豆症的故事： 竹北怪病

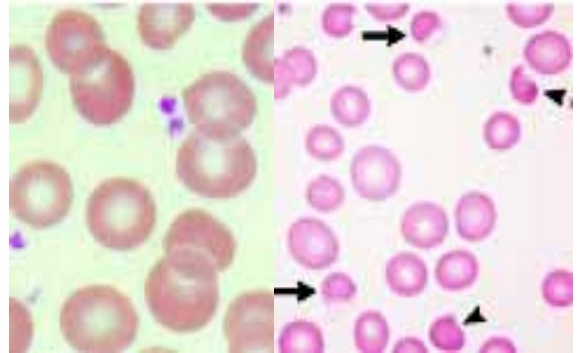
1961 年 3 月在新竹縣竹北鄉發生怪病，許多小孩突然發生黃疸、血尿及貧血，其中有幾個小孩因此死亡，驚動台大公共衛生學陳拱北與小兒科陳炯霖兩教授，一起到竹北鄉查詢。雖可能是中毒引起，病前小孩都沒吃什麼藥或接觸什麼化學品。

從 1 月到 3 月共有 20 多位兒童，因這些症狀住院到新竹醫院。血尿其實是血紅素尿，新竹醫院的小兒科主任徐徽洋醫師認為最可能還是急性溶血性貧血，黃疸不是肝炎而是紅血球溶解而來。急性溶血不是傳染病，為什麼突然間流行起來，為何那麼多病例同時發生在竹北鄉的男孩？

台灣蠶豆症的流行病研究

幾天後徐醫師轉送了相同症狀的兩兄弟到台大醫院住院，問病史時，媽媽突然想起一件事，告訴醫師發病前兩兄弟都吃過蠶豆，新鮮蠶豆炒肉。去查漢英字典，蠶豆叫 Fava bean，這些病人是否患了 Favism（蠶豆症）？

以後的流行病學的調查主要由台大公共衛生研究所的林東明、血液學的林國信、新竹縣衛生院的宋世昌及徐徽洋四位醫師研究。到竹北鄉訪問病患的家，他們發表



◆ 圖 2. 正常紅血球（左半），因吃錯藥或蠶豆時，蠶豆症者的紅血球受破壞，可看到一些畸型的紅血球如箭頭所指（右半）。

的論文說病童大部分是農家的男孩，吃過各種新鮮蠶豆做的食物，蠶豆又大多是自己種的。那幾年新竹農業試驗所，在新竹縣推廣蠶豆非常成功，病例大多發生在農曆新年前後的蠶豆收穫期。

台灣的蠶豆症也是 G6PD 缺乏

Dr. Arno Motulsky 研究世界 G6PD 缺乏症的流行，他發展出一種 Motulsky 染色檢查法可較簡單地篩檢 G6PD 缺乏否。很湊巧地在上述發現蠶豆症前，Dr. Motulsky 來台灣過，找到台大小兒科的李廷堅教授，想做台灣的 G6PD 篩檢，留下做 G6PD 的試劑，住院醫師施玲玉醫師已開始做 G6PD 的研究工作。

發現蠶豆症時，施醫師到竹北鄉抽病人血帶回來做 G6PD 檢查，病童們的確都是 G6PD 缺乏，進一步證實台灣的蠶豆症也一樣由於 G6PD 缺乏。那時做 G6PD 檢查的儀器，還須向坐落於台大醫院內的美國

第二海軍醫學研究所借用，那裡的Dr. RQ Blackwell也參與研究。他們做了更多調查及研究。後來施玲玉、李廷堅及Blackwell等那年發表一些論文。1963年還在Am J Human Genetics(美國人類遺傳學雜誌)報導台灣G6PD缺乏症的調查，發現不同族群有些差異。

不少的研究認為吃蠶豆會引起溶血性貧血，因為吃蠶豆後，豆內的divicine及isouracil兩種成分，使氧化自由基增加，G6PD缺乏的紅血球破壞。那時生化科的林榮耀及林國煌教授研究且發表了幾篇有關蠶豆成份的論文。很多的報導都觀察到，吃新鮮的比吃乾或炸的蠶豆較會引起溶血現象。

蠶豆症小兒科的問題

小孩愈小症狀愈嚴重，嚴重的急性溶血都發生在兒童，像上述竹北的農家，成人也一樣吃蠶豆，但新竹醫院住院的都是兒童。約90%的蠶豆症發生於6歲以下的兒童，在新生兒期間，G6PD缺乏者容易出現較嚴重的新生兒黃疸。

美國第二海軍研究所當研究員的盧俊哲醫師，首先於1964在台灣發表一篇台灣早產兒的膽紅素(Bilirubin)跟G6PD功能的關係。他後來報告1962到1964年間，台大醫院出生的1,593位嬰兒，約3%男嬰G6PD缺乏，26位缺乏者中的10位(38%)，膽紅素高於20mg/dl。這報告由盧醫師、魏火曜教授及Dr. Blackwell發表

在1966年美國的雜誌Pediatrics(小兒科學)上，這是早期研究此題材的論文，在國外的文獻中常被人引用。

台灣早期變種(Variants)的研究

後來跟美國及香港的一些研究者合作，分析台灣、香港及泰國各種G6PD缺乏症的G6PD變種特性。他們發現台灣一些人的G6PD變種，跟香港研究定名為G6PD-Canton(廣東變種)的性質有些相同有些不同，不敢確定是否同一種變種，冠上了Taiwan-Hakka(台灣客家變種)的名，另種相當不同的則稱為Taipei-Hakka。

台灣還陸續發現及命名的有Hualian、Huanlian-Chi、Taiwan-Ami-1,2,5,6以及Taipei(或稱Chinese-3)等等變種，以後發現這些變種中，有些跟較早發現的其實是同一種變種。

G6PD缺乏症變種及基因突變種

以後知道G6PD缺乏症是因為G6PD基因中的核酸基(nucleotide)突變(Mutation)，使這酵素中的氨基酸被替代，使其功能減低。世界各地有不同的變種，後來找到四、五百種的變種。世界衛生組織用酵素功能及各種特性來分類。以前以為不一樣的變種，其實不少是相同的基因突變引起。G6PD基因在X染色體上，因為男性只有一個而女性有兩個X染色體。若一個X染色體的基因出問題，男性是100%，女性50%而已，所以絕大多數的

缺乏症病例是男孩。

台灣最普通的變種，就是上面提到，發現當初命名為 Taiwan-Hakka 及 Taipei-Hakka 的兩種。後來發現 Taiwan-Hakka 跟中國的 Canton 其實是一樣的突變體。Taipei-Hakka 跟東南亞各地的 Anant、Dhon、Petrich、Sapporo 及中國的 Kaiping 都是一樣的突變體 (Mutants)。以前的四、五百種的變種，現在只剩一百多種基因突變體。

台灣 G6PD 缺乏變種的族群差異

台灣不同族群的 G6PD 缺乏症有相當不同的盛行率，上面提到的施玲玉及李廷堅等的研究，早就發現 3 個客家庄（新埔、湖口及美濃）的 G6PD 缺乏者比福老台灣人及戰後來台的新住民高得多。

1980 年代中期，榮總有一較大型的檢驗。他們查該院出生的新生兒 G6PD 功能，母親使用客家話的男嬰最多 G6PD 缺乏者 (10.3%)，母親講閩南（福老）話的男嬰 2.5%，來自華南的母親的男嬰 4.0%，來自華中、華北、東北的母親的男嬰只 0.3% 缺乏。Dr. Blackwell 也去調查台灣原住民的 G6PD，除了賽夏族及阿美族約 3 ~ 4% 外，其他都非常低或沒有，中央研究院調查的結果也類似。

不但台灣的客家人 G6PD 缺乏症盛行率較高，香港的客家人也較多 G6PD 缺乏症。客家人較多可說明為什麼蠶豆症首先在竹北鄉發現，竹北鄉下農村大多是客家人

，而且這些病童大部分是吃自己種的新鮮蠶豆。

台灣各種突變體

從文獻上可查到台灣最少有十六種的突變體。最多的兩種突變體是 1376G → T 及 1388G → A，就是上面提到早期稱為 Taiwan-Hakka 及 Taipei-Hakka 的變種，兩種分別佔約 50% 及 10 ~ 30% (不同調查的差別)。前面的數目表示基因核酸基的位置，後面的英文字母是核酸基的代號。其次多的突變體是 493A → G，約 8% (3 ~ 12%)，就是 Taipei (不是 Taipei-Hakka) 變種，這種突變體中國及新加坡的華人都沒有，反是菲律賓較普遍。其他突變體少得多，台灣客家或福老人的突變體種類並沒有明顯的不同。

可是原住民中，賽夏族 6 位 G6PD 缺乏症中，493A → G 佔 4 人，阿美族缺乏者 6 人中 4 人是 592C → T。所謂的福老或客家台灣「漢人」都有這兩種突變，突變體 493A → G 約 8%，而 592C → T 約 1%。從這些不同的突變體，可以看出台灣的「漢人」早就混進了不少菲律賓人、賽夏族及阿美族原住民很平常的突變體，目前所謂的台灣「漢人」有原住民的血源。

為何有些族群 G6PD 缺乏症較高

為什麼有些族群較多 G6PD 缺乏症？很可能跟瘧疾的盛行有關。有 G6PD 缺乏及地中海貧血基因者可減少瘧疾的死亡率

。有這些基因者的紅血球較能抵抗熱帶瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*）的感染，可減少因熱帶瘧原蟲感染的惡性瘧疾的死亡，在大自然物競天擇上有生存的優勢。

台灣最會引起瘧疾的瘧蚊是細小瘧蚊（*Anopheles minimus*），這種瘧蚊在海拔 1,100 公尺以上的地方不能生存，因此住高山的原住民就極少有 G6PD 缺乏及血紅素疾病基因。離海岸遠些，細小瘧蚊愈多，到了內陸

山不高的丘陵地帶，尤其一邊靠山，另邊靠河流的地方更多。阿美族住的花蓮地區及客家人的桃竹苗，都坐落於這種地帶，所以瘧疾較多。中國的粵東、閩西及贛南的客家地區也是丘陵地帶。瘧疾盛行時代，可能有 G6PD 缺乏及地中海貧血基因者，有生存優勢而多起來，那時這些是好基因，祖先才較容易生存下來。

再談電視劇蠶豆症的劇情

電視劇中說吃 Aspirin 引起溶血而住院，醫界以前的確曾懷疑 Aspirin 會引起 G6PD 缺乏者溶血，但是目前的研究認為一般劑量的 Aspirin，不會引起溶血。劇中又說用「含 Aspirin 的成藥」，要看其他成份是什麼。有些消炎的磺胺劑或退熱



◆圖 3. 傍山臨河的丘陵地帶，是客家人普遍的居住地，細小瘧蚊（*Anopheles minimus*）生長最好的溫床。圖片取自梁鑽琪編寫的《Malaria Eradication in Taiwan》。

藥物會引起溶血，有些疾病使用高劑量的 Aspirin 也要小心，在網路上很容易找到要避免的藥物或化合物的名單。

另外資優生的阿傑也提到跟瘧疾的關係，如上所述，蠶豆症者減少惡性瘧疾的死亡率，並不是如他所說，可以防止感染瘧疾。有 G6PD 缺乏及地中海貧血基因者跟瘧疾的關係也有不少故事以後可再談。

順便一提，溶血厲害的病人，有時要輸血來治療。劇情中沈大智志願要捐血給阿傑，但醫院不會就地抽血輸給病人。輸血目前都很嚴格，要經過很多的檢驗證明其安全性才能輸血，除非緊急而血庫又沒血。輸血也有不少有趣的故事可談，有機會再來聊這方面的主題。 🍵