

後天性變性血紅素血症之藥物治療

楊尚恩、柯榮川

一. 前言

變性血紅素血症 (Methemoglobinemia) 是一種紅血球的代謝疾病，起因於正常含二價鐵的血紅素，受到藥物、環境或基因的影響，被大量代謝為帶有三價鐵的變性血紅素 (Methemoglobin)，而帶有三價鐵的變性血紅素並不具有攜帶氧氣的功能，

因此造成病人發紺 (Cyanosis)、呼吸困難、虛弱無力、頭暈、頭痛、嗜睡、神智不清等缺氧症狀，若不積極治療，嚴重的變性血紅素血症可能會造成病人死亡。本文將著重於藥物所造成變性血紅素血症的治療，做進一步的探討。

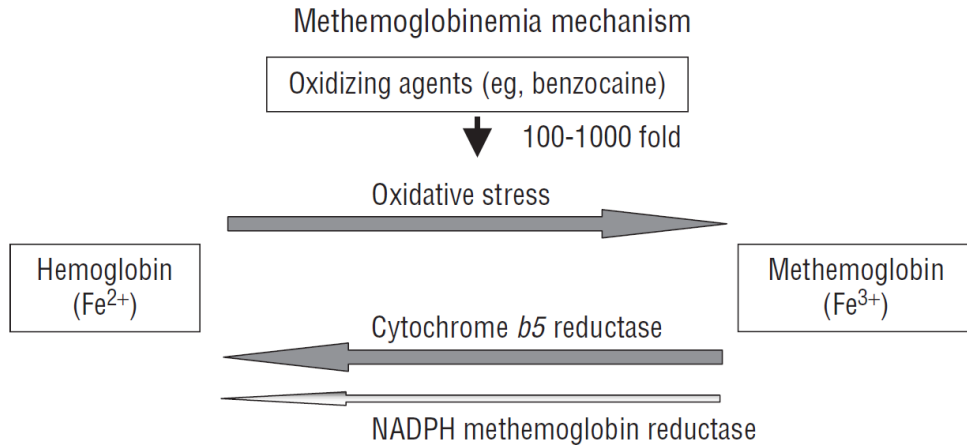
二. 成因與機轉

人體內的血紅素 (Hemoglobin) 絕大多數帶二價鐵，但約有1%的血紅素是以帶三價鐵的變性血紅素形式存在。帶二價鐵的血紅素，每天會以3%的速率代謝為帶三價鐵的變性血紅素¹，但人體內的酵素 (Cytochrome b5-reductase) 會將變性血紅素還原為帶二價鐵的血紅素，因此，正常人體內的變性血紅素佔所有血紅素的比例通常小於1%。在某些情況下，藥物或環境因子可能會增加血紅素的氧化壓力，使得體內的酵素無法及時將大量氧化生成的變性血紅素還原為帶二價鐵的血紅素，因此

造成變性血紅素血症 (圖1)²。

變性血紅素血症分成先天性與後天性兩大類，造成先天性變性血紅素血症的原因為人體代謝變性血紅素的基因缺陷 (例如：Cytochrome b5-reductase deficiency、Hemoglobin M disease)，這類病人若能存活到成年，一般都已習慣身體的長期缺氧，通常不會有特別的症狀。而造成後天性變性血紅素血症的原因多為藥物增加體內血紅素的氧化壓力 (表1)³，若不及時停止接觸造成變性血紅素血症的因子，可能會造成病人死亡。

圖1、藥物或環境因子誘發變性血紅素血症²



說明：藥物或環境因子增加了血紅素的氧化壓力，使帶二價鐵的血紅素大量轉為不具攜氧能力帶三價鐵的變性血紅素，但體內的酵素無法及時將變性血紅素還原為帶二價鐵的血紅素，因此造成變性血紅素血症。

表1、造成變性血紅素血症的藥物和環境因子³

藥物	環境因子
Amino salicylic acid (also called p-aminosalicylic acid or 4-aminosalicylic acid)	Acetanilide (used in varnishes, rubber, and dyes)
Clofazimine	Anilines and aniline dyes (eg, diaper and laundry marking inks, leather dyes, red wax crayons)
Chloroquine	Benzene derivatives (used as solvents)
Dapsone	Chlorates and chromates (used in chemical and industrial synthesis)
Local anesthetics, topical sprays and creams including benzocaine (in teething rings and ointments), lidocaine, and prilocaine	Hydrogen peroxide (used as a disinfectant and cleaner)
Menadione	Naphthalene (used in mothballs)
Metoclopramide	Naphthoquinone (used in chemical synthesis)
Nitroglycerin	Nitrates and nitrites (eg, amyl nitrite, farryl nitrite, sodium nitrite, nitrate- and nitrite-containing foods, nitric oxide, well water)
Phenacetin	Nitrobenzene (used as a solvent)
Phenazopyridine	Paraquat (used in herbicides)
Primaquine	Resorcinol (used in resin melting and wood extraction)
Rasburicase	
Quinones	
Sulfonamides	

三. 後天性變性血紅素血症：症狀和診斷

變性血紅素血症的症狀源自於人體內充斥大量、不具攜氧能力的變性血紅素，造成人體組織的缺氧。輕微變性血紅素血症的常見症狀有：頭暈、頭痛和噁心，可能伴有皮膚的變色 (Chocolate cyanosis)，特別是在指甲、嘴唇和耳朵等處。而嚴重的變性血紅素血症，可能會造成呼吸困難、癲癇、昏迷甚至是死亡。

後天性變性血紅素血症可藉由以下線索來診斷²：(1) 突然發紺伴有低血氧，且有服用或接觸可能造成變性血紅素血症的藥物 (表1)。(2) 增加氧氣的給予並無法改善低血氧的症狀。(3) 動脈血呈咖啡色或藍褐色。檢驗方面，可藉由一氧化碳測氧

器 (CO-oximetry) 檢驗變性血紅素濃度，一般來說，變性血紅素的濃度與症狀嚴重度成正比 (表2)⁴。要特別注意的是，在變性血紅素血症的病人，使用脈搏血氧飽和度分析器 (Pulse oximetry) 偵測出的血氧飽和度是不準確的。變性血紅素會吸收脈搏血氧飽和度分析器的偵測光譜而被儀器誤判，高估血氧飽和度。在高濃度變性血紅素的情況下，脈搏血氧飽和度分析器檢驗得到的血氧飽和度 (SpO₂) 仍具有約85%的水準⁵，因此，應採用一氧化碳測氧器 (CO-oximetry) 才能檢驗出病人實際的血氧飽和度。

四. 後天性變性血紅素血症：治療與處置

若懷疑病人發生後天性變性血紅素血症，應立即停用可能誘導變性血紅素血症的藥物 (表1)，並確保病人呼吸順暢。在輕度的變性血紅素血症 (例如：變性血紅素<20%)，通常只要停用可能誘導變性血紅素血症的藥物觀察即可，體內的酵素還原機制可以在二到三天內讓變性血紅素濃度回到正常值。若是中重度的變性血紅素血症，則可能需要入加護病房觀察與呼吸照顧，若病人因氧化壓力上升造成嚴重溶血可能需要輸血，且應考慮使用甲基藍 (Methylene blue) 治療變性血紅素血症³。

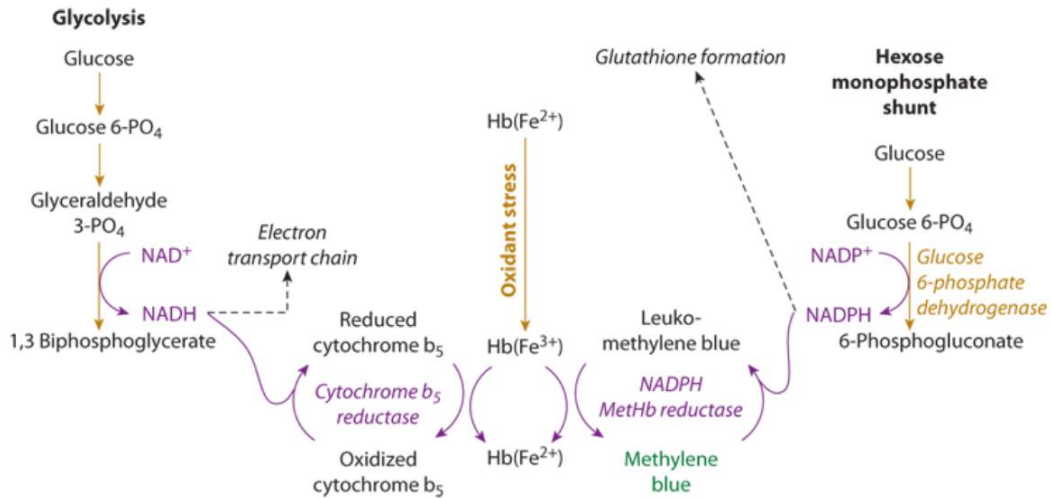
甲基藍是一種染劑 (Thiazine dye)，可以藉由 Methemoglobin reductase 將甲基藍代謝為還原型甲基藍 (Leukomethylene blue)，同時將變性血紅素還原為帶二價鐵

的血紅素，恢復紅血球攜帶氧氣的能力 (圖2)。甲基藍治療變性血紅素血症的起始劑量為 1-2 mg/kg，使用前可用 5% Glucose (D5W) 稀釋，靜脈輸注大於5分鐘，若未見效果，可以在一小時後再施打一次。甲基藍可以快速降低變性血紅素濃度，一般來說，施打甲基藍一小時後，變性血紅素濃度可以降低至非毒性濃度 (例如：<10%)³。在嚴重的變性血紅素血症，可能需要每6到8小時施打甲基藍 1 mg/kg/dose 或採用連續輸注的方式 (0.10-0.25 mg/kg/hr) 使用二到三天。另需注意的是，甲基藍為起泡性 (Vesicant) 藥品⁷，靜脈輸注外滲可能造成組織壞死，因此輸注前應確認針頭有妥當放置，避免外滲的發生。

由於甲基藍還原變性血紅素血症的作用機轉需要glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 的參與，若病人患有G6PD缺乏症，甲基藍非但無治療變性血紅素血症的效果，反而可能會增加氧化壓力造成溶血，故在G6PD缺乏症候群的病人使用甲基藍治療變性血紅素血症為其禁忌症。G6PD缺乏症候群的病人可以考慮使用中劑量的維生素C (300-1000

mg/day) 來緩解變性血紅素血症⁸，但是維生素C治療變性血紅素血症的效果不如甲基藍，通常需使用24小時後，才會達到和單劑甲基藍一樣的降低變性血紅素濃度的效果⁹，對於緊急且嚴重的變性血紅素血症通常緩不濟急，因此，治療患有G6PD缺乏症病人的變性血紅素血症為臨床上的一大挑戰。

圖2、甲基藍治療變性血紅素血症機轉⁶



說明：正常情況下，人體利用Cytochrome b5-reductase將變性血紅素還原為帶二價鐵的血紅素。在外來物質產生氧化壓力造成嚴重變性血紅素血症，可以藉由methemoglobin reductase將甲基藍代謝為還原型甲基藍(leukomethylene blue)，同時將變性血紅素還原為帶二價鐵的血紅素，恢復紅血球攜帶氧氣的能力。需特別注意methemoglobin reductase需要glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 的參與才能將甲基藍代謝為還原型甲基藍，若病人患有G6PD缺乏症，甲基藍非但無治療變性血紅素血症的效果，反而可能會增加氧化壓力造成溶血。

表2、Methemoglobin濃度和可能的症狀⁴

Methemoglobin濃度	可能症狀
< 15%	Usually asymptomatic
15 – 20 %	Cyanosis, mild symptoms
20 – 45%	Marked cyanosis, moderate symptoms
45 -70 %	Severe cyanosis, severe symptoms
> 70%	Usually lethal

五. 結論

變性血紅素血症大多為後天藥物所誘導，先天型的變性血紅素血症非常罕見。由於變性血紅素血症的症狀不明確，且變性血紅素會干擾臨床上常使用的脈搏血氧飽和度分析器判讀，因此容易延誤診斷。醫護人員應對可能造成變性血紅素血症的藥物存有警覺心，一旦病人突然發紺伴有

低血氧，並有服用可能造成變性血紅素血症的藥物，且增加氧氣的給予並無法改善低血氧的症狀，應考慮變性血紅素血症的可能，儘早停用可能誘導變性血紅素血症的藥物，減輕紅血球攜氧能力不足對病人造成的傷害。

六. 參考文獻

1. Jay Umbreit. Methemoglobin—It's Not Just Blue: A Concise Review. *Am. J. Hematol.* 82:134–144, 2007.
2. Garvan C. Kane et al. Benzocaine-Induced Methemoglobinemia Based on the Mayo Clinic Experience From 28 478 Transesophageal Echocardiograms. *Arch Intern Med.* 2007; 167(18):1977-1982.
3. Josef T Prchal, MD. Clinical features, diagnosis, and treatment of methemoglobinemia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on Nov 02, 2017.)
4. Kent R. Olson. *Poisoning & Drug Overdose*, 6e, 2012
5. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology.* 1989;70(1):112.
6. Brenna M. Farmer; Lewis S. Nelson. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 8e. (2016)
7. Aimee S Payne, MD; Jan Buter, MD. Extravasation injury from chemotherapy and other non-antineoplastic vesicants. MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on Aug 31, 2017.)
8. Reading NS, Ruiz-Bonilla JA, Christensen RD, Cáceres-Perkins W, Prchal JT. A patient with both methemoglobinemia and G6PD deficiency: A therapeutic conundrum. *Am J Hematol.* 2017;92(5):474. Epub 2017 Mar 24.
9. Rino PB, Scolnik D, Fustiñana A, Mitelpunkt A, Glatstein M. Ascorbic acid for the treatment of methemoglobinemia: the experience of a large tertiary care pediatric hospital. *Am J Ther.* 2014 Jul;21(4):240-3.