

鋼鐵人的故事－漫談重度海洋性貧血病人的排鐵治療

35 歲的小葉，是重度海洋性貧血的病人，因為本身疾病導致慢性貧血，所以長期在本院門診接受輸血治療，但也因為長期輸血會造成體內鐵質沉積，需要使用排鐵劑將多餘的鐵質排出體外。最近半年，他好不容易在不景氣中找到一份工作，雖然工作不輕鬆，但他很珍惜也很努力的工作。年關將近，工作非常的繁忙，每天忙進忙出的他，除了定期輸血之外，最近幾個月由於過於忙碌而疏忽了排鐵劑的使用。他本來並不以為意，想說年關撐過就好，可是這幾天開始覺得力不從心，爬樓梯時中間若不稍微休息一下，總是喘得很厲害。來門診時，發現他下肢有浮腫的情況，呼吸的速度都比較快，而且心跳不規則，在懷疑心律不整及心臟衰竭的情況下，趕緊住院治療。經過一系列的檢查後，發現他的血鐵質高達 12,000ng/ml（正常為 28 到 365 ng/ml），心臟超音波顯示心室收縮能力不佳，心臟的核磁共振檢查顯示有過多的鐵質沉積。於是他接受了大量排鐵的治療以及心臟衰竭和心律不整的藥物，經過幾個禮拜的治療，他的情況總算逐漸改善，以後除了輸血之外，再也不敢輕忽排鐵劑的使用了。

排鐵治療

重度海洋性貧血的病人，除了一部分有適當的捐贈者可進行骨髓移植以治療此疾病外，其他人大多只能輸注正常人的紅血球，以維持足夠的血紅素而生活。但是因為紅血球中含多量的鐵質，而且人體中並沒有大量的排鐵機制，因此長期輸注正常人的紅血球後，會造成重度海洋性貧血的病人在體內大量堆積鐵質，導致器官傷害，甚至縮短壽命。為了解決這個問題，病人需要使用排鐵劑來幫助排出體內過多的鐵質，以維持器官健康，延長壽命。

排鐵劑基本上是金屬的螯合劑，只是和鐵離子的親和力比較高。它會和鐵離子特異性地螯合，其和鐵離子結合後形成的複合物可由尿液或糞便排出，從而降低體內鐵質的含量，達到排鐵的效果。在使用上，因為重度海洋性貧血的病人需長期輸血，體內不斷會有外來鐵質進來，所以使用排鐵劑時，必須能夠達到體內鐵質的平衡，也就是新的鐵質沉積的量必須低於或等於排出去的鐵質的量，才能讓體內鐵質沉積不至於一直上升而傷害器官功能。

理想的排鐵劑應具有下列的特質：1. 能有效及特異性地和鐵離子螯合，且螯合率高，以避

免結合到其他金屬離子（如鋅離子等）而影響其他身體正常生理功能。2. 使用方便。能夠滲透細胞及組織，並有效地排出體內器官沉積的鐵質，以維持鐵質平衡。甚至進一步對於鐵質已過度沉積的病人，能夠降低其鐵質的量（負平衡）。3. 低毒性，對病人的副作用少。4. 半衰期長，作用時間長，以減少服用藥物的次數與時間。

而目前重度海洋性貧血病人可以使用的排鐵劑有下列幾種：

1. Deferoxamine（Desferal，除鐵能）

一分子的 deferoxamine 可結合一個鐵離子，並可和鐵離子形成六個共價鍵結。它的分子量頗大，無法口服經由腸胃道來吸收，而必須由肌肉、皮下或是靜脈注射入人體才有活性。在體內和細胞或組織中的鐵質結合後形成的複合物，會被帶到血液或膽汁中，由腎臟或肝臟代謝，最後由尿液或糞便排出結合的鐵質。Deferoxamine 在體內的半衰期很短，大約只有半小時，因此一旦停止注射，體內的 deferoxamine 很快會被代謝掉，且排鐵效果會立刻停止。Deferoxamine 從 1960 年代左右就開始被使用，一開始以肌肉注射方式，但這種方法使得 deferoxamine 很快被代謝掉，所以排鐵的效果並不理想，無法達到所謂的負平衡。之後，改以皮下注射，以每天每公斤體重 30 到 40 毫克（mg）的劑量，用可攜式幫浦（pump）每天連續注射 8 到 12 小時，每週注射 5-7 天，可達到鐵質沉積的負平衡。若以連續點滴靜脈注射的方式來使用，則 deferoxamine 使用的劑量可再增加一倍，且使用藥物的時間也比皮下注射為長，故此方法的排鐵效果最佳，對於體內大量鐵質沉積造成心臟功能不佳的病人，幫助尤大。另外，deferoxamine 在進行排鐵時，會消耗體內的維他命 C，一旦體內的維他命 C 不足，反而影響排鐵效果，所以病人在使用 deferoxamine 時，也應每日口服補充維他命 C 50 到 100 毫克（mg），可幫助鐵質從尿液中排出。目前臨床證據顯示，長期規則地使用 deferoxamine，可避免重度海洋性貧血的病人因為鐵質沉積造成心臟的問題，同時延長了病人的壽命。在早期這些病人若長期輸血，但不使用 deferoxamine，其平均壽命大約只有 16 歲，很少超過 20 歲，但自從 deferoxamine 開始使用後，病人平均壽命已逐步延長到至少 30 到 40 歲。有許多研究顯示，長期使用 deferoxamine 的病人，比較沒有心臟功能的問題，而且使用得越多的病人，其體內鐵質沉積得越少，存活的情形也會越好。Deferoxamine 的使用時機最好是 3 歲以

上或是血清鐵蛋白（ferritin）大於 1,000ng/ml，因為 deferoxamine 若用於鐵質沉積量過少的病人，反而容易產生毒性。但使用的時機也不宜過晚，目前大多建議患者 5 歲以前使用，10 歲以後才開始使用的患者，則常發生心臟方面的問題。

Deferoxamine 使用上也會對病人產生不良的副作用，尤其在較高劑量時。其副作用主要有以下幾種：

- 一 注射部位的局部紅、腫、痛：可藉由局部處理，並替換 deferoxamine 皮下注射的部位來減輕疼痛。
- 二 在感覺神經的毒性方面：對聽力的影響，如高頻聽力的喪失或耳鳴現象，或對視力的影響，如漸行性的視力模糊、夜盲及色盲。這方面的毒性和 deferoxamine 使用的劑量有關，且和病人體內的鐵質沉積量成反比。病人若有較多的鐵質沉積，較不易產生毒性；反之若病人鐵質沉積量不多，但使用高劑量的 deferoxamine，則容易產生毒性作用。
- 三 感染，尤其是細菌性感染的問題：因為 deferoxamine 可被某些微生物利用於吸收鐵質，以促進其生長，因此，若病人長期使用 deferoxamine，在某種程度上確實會增加感染的風險，此類病菌以 *Yersinia enterocolitica* 為代表。而根據臺大醫院的統計，臨床上 *Klebsiella* 的感染也不少。因此若病人在使用 deferoxamine 時有持續發燒的現象，應立即停止使用 deferoxamine，直到發燒原因找到且確定和 deferoxamine 無關為止。
- 四 生長遲緩與骨骼變形：和 deferoxamine 在感覺神經方面的毒性類似，也是容易發生在體內鐵質沉積較少而使用較高 deferoxamine 劑量的病人身上，尤其是對小於 3 歲便開始接受 deferoxamine 排鐵治療的病童更是明顯，可藉由減低藥物 deferoxamine 的劑量來恢復正常生長。
- 五 其他：較少見的，如腎功能受損及間質性肺炎。整個來說，使用 deferoxamine 來排鐵，需要維他命 C 的輔助，且病人需持之以恆地每週至少 5 天、每天 8 到 12 小時用幫浦皮下注射，這對於許多病人來說很不方便，且造成生活品質的下降，也因此促成了新近口服排鐵劑的問世。

2. Deferiprone (L1)

為 1990 年代左右開發出來的口服排鐵劑，3 個分子的 deferiprone 會和一個鐵離子結合。Deferiprone 的分子較小，可經口服由腸胃道吸收，並快速進入組織及細胞中和鐵質結合，形成的複合物主要由尿液排出。Deferiprone 在人體內的半衰期約 4 小時，因此需要一天服用 3 次，每天的總劑量約每公斤體重 75 毫克（75mg/kg/day）。重度海洋性貧血的病人，若單獨以 deferiprone 來作排鐵，其是否能達到真正的鐵質沉積負平衡仍有不確定之處，且病人使用上會有肝纖維化及血液嗜中性球減低的副作用，甚至危及生命。因此 deferiprone 雖然在印度及歐洲上市，但在美國仍未核准上市。不過，許多研究也顯示，deferiprone 對沉積於心臟的鐵離子移除效果不錯。此外，deferiprone 因為可較 deferoxamine 更快速地進入人體組織及細胞中，目前也有一些臨床研究顯示二者合併使用，不僅可加強排鐵的效果，同時因為各自使用的劑量減低，更可減少產生毒性的機會。但為何二者合併使用會產生較佳的排鐵效果呢？有一解釋為 shuttle effect（區間車效應），也就是由 deferiprone 快速地進入細胞中，把多餘鐵質帶出細胞外後，再把鐵質轉給排鐵效果較佳、但不易進入細胞內的 deferoxamine，而達到排鐵的目的。二種藥物的通力合作，不僅加強了排鐵的量，更對某些沉積於細胞內，不易由 deferoxamine 排出的鐵，藉由 deferiprone 的幫忙，達到深層排鐵的效果，這對於某些器官功能的恢復如心臟可能會有幫助。不過，因為合併使用 deferiprone 和 deferoxamine，使排鐵效果更深入細胞內，對某些原本在細胞內運作、不易受影響的金屬性生物酶（metalloenzyme）會產生作用，這些作用是否對人體正常生理反應產生不良影響，仍需後續長期追蹤。

3. Deferasirox (Exjade)

Deferasirox 也是新近開發出來的口服排鐵劑，2 個分子的 deferasirox 可和 1 個鐵離子結合，形成的複合物則大部分由糞便排出。Deferasirox 的半衰期為 12 到 16 小時，因此可以 1 天口服 1 次。Deferasirox 目前已在多個國家上市，如美國、歐洲、日本等地。其排鐵效果和使用的劑量有關，由國外的報告顯示若每天每公斤體重使用 20 到 40 毫克的劑量（20-40mg/kg/day），則可達到鐵質沉積的負平衡。Deferasirox 也是屬於小分子的藥物，可經由腸胃道吸收，快速進入組織及細胞中，理論上似乎也可像 deferiprone 達到細胞組織深層排鐵的效果，但實際上的效果仍在研究當中。常見的副作用有腸胃不適，服藥初期易誘發皮膚疹的過敏反應，血清的肌酸酐濃度（腎

功能指標)上升，且有聽力及眼毒性。而在已上市地區，目前有些零星的腎衰竭及血液嗜中性球減低的報告。其安全性仍需長期的追蹤注意。

排鐵效果的偵測

目前重度海洋性貧血病人其體內鐵質含量有以下幾個方式偵測：

- 一 血清鐵蛋白濃度 (serum ferritin)：具有非侵入性及易於監測的優點，但鐵蛋白 (ferritin) 亦為體內發炎性蛋白質，若病人有感染、發燒，則結果會受影響。根據臨床資料顯示，血清鐵蛋白濃度低於 2,500 ng/ml 可有效減少病人心臟方面的問題，若病人處於生長發育期，可將血清鐵蛋白維持在 1,000 到 2,000 ng/ml 之間，避免影響生長；成人後則可儘量維持在 1,000 ng/ml 以下。
- 二 肝臟內鐵離子濃度 (Liver iron concentration, LIC)：肝臟內鐵離子濃度的測量是目前用來評估全身鐵質沉積量最標準的方法，缺點是具侵入性。利用此方法來監測鐵質，病人需在麻醉下進行肝臟穿刺，以切片取得肝臟組織後，進一步測量肝臟內鐵質的沉積量。而結果是否準確，又取決於所取得的肝臟組織的質與量，因此醫療人員的熟練度及專業程度是很重要的。
- 三 其他：目前還有新的、非侵入性的鐵質測量方法，如超導量子干涉儀 (SQUID)，及核磁共振造影 (MRI)。目前臺大醫院已經可用核磁共振造影來測量病人心臟的鐵質沉積，因為心臟問題在以往是這些病人鐵質過度沉積時常見的死因，能夠監測心臟的鐵質，適時地加強使用排鐵治療，相信對病人的存活會有很大的幫助。

小兒部血液腫瘤科主治醫師 張修豪