

排鐵劑的新進展

陳雅萍 吳鴻昌 葉裕民 張光裕 邱威鑫
蘇文彬 林鵬展 顏家瑞 蘇五洲 陳彩雲

國立成功大學附設醫院 內科部血液暨腫瘤科

摘要

鐵質是構成人體的基本要素之一，負責酵素電子交換以及構成血紅素與肌球蛋白以攜帶氧分子。當過多的鐵堆積在體內會形成活性氧化物 (reactive oxygen species)，進一步會對人體器官的細胞脂質、蛋白質與核酸造成傷害，使得器官功能受損而影響生命，因此如何排除過多的鐵是一門重要課題，尤其是需要長期輸血的病患。對於鐵質過度負擔 (即過多的鐵堆積，iron overload) 的病患其治療主要有放血 (phlebotomy) 與排鐵劑 (iron chelator)，以達到鐵之排出量大於來自輸血及腸道吸收的量。過去三、四十年來，排鐵劑的進展一直停滯不前，只有一種針劑型的排鐵劑 "除鐵能" (deferoxamine) 可以使用，但是需要每天長時間的注射，造成使用不便進而使得一半的病人無法配合用藥。近年來許多專家嘗試以有效及低毒性之口服排鐵劑來取代除鐵能，使得口服排鐵劑迅速發展讓許多病患受惠。然而使用這些排鐵劑時需要小心監測排鐵效果與可能的副作用，才能真正發揮其作用。

關鍵詞：排鐵劑 (Iron chelator)
鐵質過度負擔 (Iron overload)
鐵質沉積症 (Hemochromatosis)

前言

鐵質 (iron) 是人體細胞所需要的基本營養素，負責酵素電子交換以及構成血紅素與肌球蛋白以攜帶氧分子。在正常生理狀態下，人體含鐵量在男性為50毫克/公斤，在女性則為40毫克/公斤，鐵質會與運鐵蛋白 (transferrin) 結合循環全身並維持在一個恆定的狀態。當鐵質缺乏的話，會引發缺鐵性貧血、中樞神經異常、異食症 (pica syndrome)、指甲變形如匙狀 (koilonychia) 以及Plummer Vinson syndrome (缺

鐵性貧血合併食道蹼與吞嚥困難)。當鐵質供過於求就會造成鐵質過度負擔 (iron overload)，造成身體內的含鐵量過多，鐵質與運鐵蛋白的結合趨於飽和，使得鐵質主要以非運鐵蛋白結合的鐵 (nontransferrin bound iron, NTBI) 存在。相較於與運鐵蛋白結合的鐵，這類非運鐵蛋白結合的鐵會對正常細胞有很大的毒性，主要是因為它們很容易的通過細胞膜而進到細胞內，並進一步形成活性氧化物 (reactive oxygen species)，這些活性氧化物會對人體器官的細胞脂質、

蛋白質與核酸造成過氧化而形成傷害，使得器官功能受損，形成所謂的鐵質沉積症 (hemochromatosis)。鐵質對器官的傷害是與體內含鐵量、鐵質堆積在體內的速度、鐵質堆積在細胞的方式、以及合併其他因素例如酒精攝取、其他藥物攝取以及病毒性肝炎等有極大的相關性。其所造成的疾病包括慢性肝病、肝硬化、肝癌、糖尿病、性腺功能不足、甲狀腺功能低下、生長遲緩、關節病變、皮膚色素沉澱與心肌病變等，其中以心臟衰竭與心律不整最為致命。一般來說，體內含鐵量越高對器官的危害也就越大，然而鐵質過度負擔所造成的心臟影響與心臟鐵質的堆積量並非成正比關係，也就是說即便只有少量的鐵質堆積亦可以對心臟造成傷害。目前認為這是因為血液中非運鐵蛋白結合的鐵所造成的自由基傷害¹⁻³。

鐵質過度負擔的成因

造成鐵質過度負擔的成因可以分為兩大類：

一、原發性成因 (Primary iron overload)：

其造成鐵質過度負擔是因為基因的異常而造成腸道的鐵質吸收不正常增加，這類疾病包括遺傳性鐵質沉積症 (hereditary hemochromatosis)、乏銅結合蛋白 (aceruloplasmin) 以及先天性無運鐵蛋白症 (congenital atransferrinemia) 等，以遺傳性鐵質沉積症較為常見 (其中又以HFE基因突變所造成的第一型遺傳性鐵質沉積症較為常見)。相較於歐美地區，這類疾病在台灣地區非常罕見。

二、續發性成因 (Secondary iron overload)：

可以進一步再區分為各項原因，其中以海洋性貧血 (thalassemia) 是最常造成鐵質過度負擔的成因。

(一) 輸血依賴性之貧血：這類疾病包括遺傳性疾病 (例如海洋性貧血) 與後天性造血異常疾病 [例如再生不良性貧血 (aplastic anemia) 以及骨髓分化不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS)]，主要是因為長期輸血與腸道的鐵質吸收增加而造成鐵質過度負擔。

(二) 鐵質的過多攝取：在日常生活中補充過多的鐵質，其來源包括食物與藥物，其中一個

著名的疾病就是非洲飲食鐵質過度負擔 (African dietary iron overload)，主要是他們的日常生活當中常飲食一種發酵性的飲料，這種飲料含有高量的鐵質，造成鐵質過度負擔，不過並不是所有的人最後都會有鐵質過度負擔，因此有學者認為某種未知的基因異常也是構成其鐵質過度負擔的主因之一。

鐵質過度負擔的治療

對於鐵質過度負擔的病人來說，有效的排除身體多餘的鐵可以改善他們的生活品質與延長生命。當身體處於鐵質過多的狀態下，生理上透過皮膚與腸胃道只能排除一點點的鐵質根本無法有效的排鐵。因此有效的排除身體過多的鐵質需要以放血 (phlebotomy) 或排鐵劑 (iron chelator) 來做治療。放血治療一般比較適合非紅血球生成有問題的疾病所造成的鐵質過度負擔，例如遺傳性鐵質沉積症。其作用機轉主要是放血後身體內的骨髓會再生紅血球，透過再生的紅血球會利用身體內的鐵而達到降低體內含鐵量。一般建議的放血量為每次4~7 ml/kg (最高單次放血量為550 ml)，一周1~2次。當身體有貧血、心臟病、低血壓或嚴重肝硬化時，則不適合接受放血治療。

從過去到現在，數十種排鐵劑被開發出來，透過與鐵形成複合物之後再由尿液或糞便移除體外而達到排鐵效果。因為效果與毒性問題，目前可供臨床使用的排鐵劑只有下列三種，因此本文著重於此三種排鐵劑的使用予以描述。當使用這些排鐵劑時需要小心監測排鐵效果與可能的副作用，這三種排鐵劑的各項比較整理於表一⁴⁻⁶：

一、Deferoxamine (DFO, Desferal[®], 除鐵能)：

在1960年從一種鏈黴菌 (*Streptomyces pilosus*) 純化出來，是第一個被使用在人體的注射型排鐵劑。屬於hexadentate類的藥物，與鐵離子以1:1的方式結合。1963年開始臨床使用以來，至今仍是治療鐵質過度負擔的首選藥物，安全且有效⁷。使用於因鐵質沉積所致的心臟衰竭、肝硬化、內分泌系統破壞等併發症都能有效加以預防與治療，尤其能減緩心臟衰竭的發

表一：臨床上使用在人體的三大排鐵劑之比較

項目	除鐵能 (Deferoxamine)	去鐵酮 (Deferiprone)	易解鐵 (Deferasirox)
排鐵劑與鐵的結合比例	1:1	3:1	2:1
使用劑量	20~40 mg/kg/d	50~100 mg/kg/d	20~30 mg/kg/d
使用方式	皮下或靜脈注射，一周施打5~7次	口服，一天三次	口服，一天一次
半衰期	20~30分鐘	3~4小時	12~16小時
排泄路徑	尿液與糞便	尿液	糞便
降低肝臟鐵質的能力	佳	佳	佳
降低心臟鐵質的能力	次之	佳	差
主要副作用	具有眼、耳以及骨頭毒性	顆粒性白血球低下	腎功能不全，蛋白尿
健保給付	鐵質沈積症、急性鐵中毒、鋁質沈著症	重型海洋性貧血病人，使用 deferoxamine 治療不理想或無法接受時，在醫師嚴格監測不良反應 (如:白血球數目、肝功能狀況等)下，與 deferoxamine 合併使用。	因輸血而導致慢性鐵質沉積症的成年人及2歲以上兒童患者且符合下列條件之一者： 1. 重型海洋性貧血或骨髓造血功能不良症候群、再生不良性貧血患者。 2. 需長期輸血治療合併有鐵質沉積之患者，則在患者血中儲鐵蛋白 > 2000 μ g/L時使用。

生，被認為是延長病患壽命的主要因素。一般建議劑量在小孩是20~40毫克/公斤/天 (若小於五歲，使用劑量不得超過40毫克/公斤/天)，成人使用劑量為30~60毫克/公斤/天。長期使用的安全性佳，僅有少數病患會出現局部或全身性過敏反應，長期高劑量治療時可能會出現聽覺、視覺功能障礙，感染以及影響骨骼生長。因此在使用此藥物時，需每1~3個月追蹤血清儲鐵蛋白(Serum ferritin)以評估排鐵狀況，每年接受聽力、視力以及生長評估檢查。然而此藥物半衰期短 (約20~30分鐘) 加上無法口服吸收，所以必須長時間皮下或靜脈注射來達到排鐵的效果。一般建議每次注射時間為8~10小時，每週5~7天。因為DFO使用上的不方便性使得約有1/3到1/2的病人無法配合使用，進而影響其排鐵效果。因此為了使用上的方便性，口服排鐵劑的研究開發也就蘊育而生。再加上評估體內含鐵量的方法逐步進展，使得近幾年來口服排鐵劑的臨床試驗如雨後春筍般的快速發展。

二、Deferiprone (L1, DFP, Kelfer[®], 康鐵寧)：

第一個被使用在人體的口服排鐵劑，在1982年合成成功，屬於bidentate類的藥物，與鐵離子以3:1的方式結合。於1987年關於L1的短期排鐵效果的文章出現後⁸，15年來後續關於效果及副作用的文章陸續出籠，顯示L1能降低病人的血清儲鐵蛋白。另外使用劑量若超過常用的75毫克/公斤/天，或是與DFO合併使用，更能夠增加身體內的鐵從尿液中移除及減少血清儲鐵蛋白，不過更高劑量及合併使用的長期副作用的研究報告尚未出來⁹。在1994年第一個容許在印度使用，在1999年引進台灣，在1999年歐洲在例外情況下要求補足一些研究下，於2002年4月在歐洲得到全部的上市許可。由於L1是口服吸收使得其遵醫囑性比DFO好。除此之外，相較於DFO，L1可以自由通過細胞膜造成其排心臟鐵質與其他組織鐵質的效果較佳¹⁰⁻¹³。

關於L1的排鐵效果，台灣學者也進行相關

的臨床研究分析。中國醫藥大學附設醫院小兒科醫師彭慶添等人分析九位重型乙型海洋性貧血病患合併有心臟功能受損，過去使用DFO作為排鐵治療，在改換為L1後發現病患美國紐約心臟學會 (New York Heart Association, NYHA) 心臟功能分級改善，而且以心臟超音波分析其心臟功能，所有的病人皆獲得改善¹⁴。在另一試驗中，他們分析24位重型海洋性貧血的病人，13位接受DFO治療 (一周使用五天，每次使用劑量為皮下或靜脈注射40~50毫克/公斤/天)，另外11位接受L1治療 (75毫克/公斤/天，每天口服)，評估兩組治療對於血清儲鐵蛋白濃度、心臟功能以及心臟與肝臟含鐵量的影響¹⁵。結果發現兩者對於下降血清儲鐵蛋白濃度、肝臟含鐵量以及改善肝功能的結果是一樣的，但是L1組對於改善心臟功能與下降心臟含鐵量的效果是優於DFO組。針對內分泌方面的治療效果，彭慶添等人亦進行臨床研究去比較47位病人在接受DFO治療期間與之後改換成L1治療期間，病患新發生重大內分泌病變的比例¹⁶。結果發現接受DFO治療期間與之後改換成L1治療期間，新發生生長賀爾蒙不足與糖尿病的比例兩者是相同的，但是對於性腺功能的影響，在接受DFO治療期間其發生率是比較高 (但是不具有統計學上的意義)。

一般建議L1的起始劑量為75毫克/公斤/天，一天服用三次。關於副作用方面，L1主要會發生腸胃不適、關節病變、顆粒性白血球低下 (5%)、糜爛性關節炎 (erosive arthritis) 以及肝功能異常。因此在使用此藥物時，需每1~3個月追蹤血清儲鐵蛋白以評估排鐵狀況，每1~4週追蹤血液常規檢查 (Complete Blood Count, CBC) 與每1~3月接受肝功能檢查 [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)]。在1990年代後期，在一個臨床試驗中發現使用L1的病患有肝纖維化問題¹⁷。然而在之後的研究發現此問題並非單由L1所引發，似乎與C型肝炎以及鐵質沉積有關¹⁸。國內中國醫藥大學附設醫院小兒科醫師彭慶添等人針對L1對於肝纖維化的影響做一研究，在1999年到2004年一共收錄17位輸血依賴的乙型海洋性貧血，這些病人都曾接受

過DFO的治療，在接受L1治療前與經過L1的治療後分別接受肝臟切片去評估肝纖維化的情形，結果發現15位病患並沒有惡化的情況出現，只有兩位有肝纖維化惡化，其中一位還合併有C型肝炎的情形¹⁹。近年來的研究顯示L1的排鐵效果及可能的副作用其結果並不一致^{17,20}，使得某些國家包含美國，仍然不敢在臨床試驗以外廣泛的使用。至今美國食品暨藥物管理局 (FDA) 尚未核准其上市。目前台灣健保的使用規範為對DFO治療不理想、或無法接受之病人 (intolerance)，在醫師嚴格監測不良反應 (如白血球數目、肝功能狀況等) 下，與DFO合併治療重型海洋性貧血的第二線治療，屬於罕見疾病藥物 (孤兒藥)。

三、Deferasirox (ICL670, DFX, Exjade[®], 易解鐵)：

另一類的口服排鐵劑，於2000年開始進行臨床試驗，於2007年7月在台灣通過健保給付於第一線治療鐵質沉積症患者。屬於tridentate類的藥物，與鐵離子以2:1的方式結合。在唯一的第三期臨床試驗中 (Study 107) 一共收錄586位乙型海洋性貧血病人合併有鐵質過度負擔，隨機接受其排鐵治療為DFO或DFX，並根據病患肝臟鐵濃度 (liver iron concentration, LIC) 來決定其藥物劑量 (DFO: 20~ \geq 50 毫克/每公斤; DFX: 5~30 毫克/每公斤)²¹。若病患在試驗前已使用較高的DFO劑量使其肝臟鐵濃度維持在低濃度之下，當被隨機分配到DFO組時則維持其原本較高的使用劑量。在為期一年的試驗中，結果發現DFX組對於下降肝臟鐵濃度與血清儲鐵蛋白濃度的效果是亞於DFO組。若進一步根據治療前肝臟鐵濃度將病患區分為兩類來分析其治療效果，結果發現若肝臟鐵濃度 \geq 7毫克/每公克乾體重的這一組使用DFX的排鐵效果不亞於DFO。然而若肝臟鐵濃度 $<$ 7毫克/每公克乾體重的這一組使用DFX的排鐵效果是亞於DFO。主要是因為肝臟鐵濃度 $<$ 7毫克/每公克乾體重的這一組其使用DFX的劑量是1/4的DFO劑量，而肝臟鐵濃度 \geq 7毫克/每公克乾體重的這一組DFX的使用劑量是1/2的DFO劑量。由於此研究結果為DFX的排鐵效果不亞於DFO (肝臟鐵濃度 \geq 7毫克/每公克乾體重的一組) 且使用較為方便，使得

美國食品暨藥物管理局在2005年11月核准其上市。在第二期試驗Study 108發現DFX使用在骨髓分化不良症候群等輸血依賴之貧血疾病患者是可以有效的降低血清儲鐵蛋白濃度與肝臟鐵濃度 (liver iron concentration)²²。關於病患的滿意度調查中，DFX是優於DFO²³。相較於DFO與L1，國內尚在累積DFX的使用經驗，因此迄今國內並無相關此類藥物的文獻發表。

一般建議DFX的起始劑量為20毫克/公斤/天，之後根據臨床反應狀況調整劑量，最高劑量勿超過30毫克/公斤/天。使用此口服藥物須注意此藥物不可以直接咬碎或整粒吞服，而是要先將它溶在100到200毫升的水或果汁中攪拌直到溶解為止，然後立刻飲用此懸浮液，不可以將此藥物溶在碳酸飲料或牛奶中。除此之外，它必須在飯前三十分鐘服用，因為食物會造成其口服吸收率的不穩定性。由於此藥的半衰期長，所以一天服用一次即可。此藥物的主要副作用是胃腸道不適、皮疹、肝功能異常、蛋白尿以及腎功能惡化，少部分病人會發生聽力或視覺異常。若病患有胃腸道不適的狀況，則可以將DFX改成晚上服用。

基於上述所言，當使用DFX時，建議每1~3月追蹤血清儲鐵蛋白以評估排鐵狀況，每個月追蹤腎功能 (serum creatinine, 血清肌酸酐；頭一個月建議先每週測一次)、尿蛋白、肝功能 (AST, ALT) 以及每年的聽力與視力檢查，進而調整其用藥。雖然到目前為止此藥物仍未報導會導致小兒生長發育遲緩，但是仍建議兒童患者當使用DFX時需每年追蹤其生長發育狀態。

四、合併用藥：

過去的研究發現合併DFO與L1其排鐵作用有加乘的效果^{24,25}。在一個國外臨床試驗中，合併DFO (一周使用兩次，每次使用劑量為每天2克皮下注射) 與L1使用 (每天服用，每天使用劑量為75毫克/公斤)，其效果不亞於單用較高劑量的DFO (一周使用五次，每次使用劑量為皮下注射40~50毫克/公斤/天)²⁴。在此合併治療中並未發現副作用有增加的狀況。國內彭慶添醫師等人亦針對此議題做一研究，在114位輸血依賴的海洋性貧血患者分別接受五種不同的治療：(1)

L1治療超過五年 (9位)，(2) L1治療2~5年 (26位)，(3) L1治療1~2年 (22位)，(4) 維持原來的DFO治療 (26位)，(5) 合併DFO與L1治療 (31位)²⁶。結果發現血清儲鐵蛋白在第一組，第三組與第五組有明顯下降之情形，然而在第四組則有明顯上升之情形。在第五組合併用藥中並沒有增加其副作用，而且使用L1的病人並無增加其肝臟纖維化的情形。同樣的，他們也報導兩位乙型海洋性貧血病患縱然使用DFO，仍然發展嚴重的鐵質沉積症合併心臟衰竭²⁷。當改換為DFO與L1合併治療，其鐵質沉積的情況改善許多，使得心臟衰竭後來變成正常的心臟功能。因此目前對於單用DFO或L1使用效果不彰時，建議改用此兩者合併治療以提升排鐵效果。由於L1有較佳的排除心臟鐵質的效果，所以建議當病患因為鐵質過度負擔造成心臟問題時要用L1或DFO合併L1來做治療。至於合併DFO與DFX或L1與DFX的效果，目前無臨床試驗的證據。

排鐵劑的使用準則

當身體剛處於鐵質過度負擔的狀態下並不會有明顯的臨床症狀，一直等到嚴重的器官傷害才會造成明顯的症狀，此時鐵質已經導致不可逆的傷害，甚至已危及生命。因此及早的放血或給予排鐵劑治療以避免不可逆的器官破壞是有其必要性。究竟何時該開始排鐵劑的治療在不同的疾病有不同的建議，下面就較常見的疾病逐一介紹：

一、骨髓分化不良症候群：

八成骨髓分化不良症候群的病人需要長期輸血來改善其貧血，而這類輸血依賴之骨髓發育不良症候群的病人較非輸血依賴之骨髓發育不良症候群的病人其存活期來的短。若血中儲鐵蛋白濃度超過1000 $\mu\text{g/L}$ 的話，也會影響病人的長期存活²⁸。除此之外，血中儲鐵蛋白濃度超過2515 $\mu\text{g/L}$ 對於這類病人接受造血幹細胞移植會有較高的死亡與治療相關的死亡²⁹。由於高風險的骨髓分化不良症候群病人通常預期壽命小於一年，所以使用排鐵劑在高風險病人對於其存活率並無幫助。因此美國NCCN (National Comprehensive Cancer Network，國家綜合癌症

網絡) 建議低風險與中等風險的骨髓分化不良症候群的病人當輸注超過20單位的紅血球 (即國內的40單位的紅血球), 血清儲鐵蛋白濃度超過2500 $\mu\text{g/L}$ 且有長期輸血的必要時則要開始排鐵劑的治療³⁰。Hematology/Oncology Clinics則建議低風險與中等風險的骨髓分化不良症候群的病人, 當血清儲鐵蛋白濃度超過1000 $\mu\text{g/L}$ 合併有長期輸血的必要時則要開始排鐵劑的治療³¹。

二、海洋性貧血：

過去的研究發現海洋性貧血患者若血清儲鐵蛋白濃度持續超過 2500 $\mu\text{g/L}$, 則會增加器官危害以及死亡的危險性, 因此建議須及早治療^{32,33}。依據國際海洋性貧血聯盟 (Thalassaemia International Federation, TIF) 建議當血清儲鐵蛋白濃度超過1000 $\mu\text{g/L}$ 或輸注超過10~20單位的紅血球 (即國內的20~40單位的紅血球) 則要開始使用排鐵劑³⁴。

三、其他貧血性疾疾病需要長期輸血：

目前建議這一類的病患應該比照海洋性貧血患者及早給予排鐵治療, 當輸注超過20單位的紅血球 (即國內的40單位的紅血球) 或者有鐵質過度負擔的證據時 (例如血清儲鐵蛋白濃度超過1000 $\mu\text{g/L}$) 則要開始排鐵劑的使用³⁵。

評估排鐵劑的治療效果

排鐵劑的治療效果需要評估下列兩項：評估不同器官其含鐵量與評估心臟、肝臟以及內分泌器官的功能。目前評估體內含鐵量有許多方式 (表二), 下列就幾種對臨床裨益較大的方法逐一介紹：

一、血清儲鐵蛋白 (serum ferritin) 濃度⁴：

是一種相當方便的檢測方式, 但是敏感度與專一性差, 主要是因為血清儲鐵蛋白本身是一種急性期反應蛋白 (acute-phase reactant), 所以會受發炎因素而干擾。除此之外, 維他命C缺乏也會干擾血清儲鐵蛋白濃度 (維他命C缺乏會下降血清儲鐵蛋白濃度)。在不同的疾病之下, 血清儲鐵蛋白與體內含鐵量的相關性也不同。雖然血清儲鐵蛋白濃度並不是一個準確的測定體內含鐵量的標記, 但是定期的追蹤其值對於評估體內含鐵量、調整排鐵劑劑量或放血量以

表二：評估身體含鐵量的方式

臨床表現：

- 症狀與表徵
- 鐵質過度負擔的併發症

血液標記：

- 血中鐵質濃度
- 血中運鐵蛋白濃度
- 血中運鐵蛋白飽和度 (transferrin saturation)
- 血中儲鐵蛋白濃度

組織中鐵質的分布與濃度：

- 肝臟含鐵量：
 - 1、肝臟切片
 - 2、超導量子干涉儀
 - 3、核磁共振
 - 4、電腦斷層
- 心臟含鐵量：
 - 1、心臟切片
 - 2、心臟核磁共振
- 其他器官或組織的核磁共振

鐵質毒性標記：

- 非運鐵蛋白結合的鐵
- 不穩定的血漿鐵質 (labile plasma iron)
- 氧化破壞標記

鐵質平衡計算

- 輸血所造成的鐵質負擔
- 放血所造成的鐵質移除
- 排鐵劑所造成的鐵質移除

及疾病預後狀態仍有其價值存在, 優於測量血中含鐵量 (serum iron) 或運鐵蛋白。目前建議每一到三個月追蹤血清儲鐵蛋白濃度。

二、肝臟鐵濃度：

肝臟是儲存鐵的主要器官 (約佔體內含鐵量的百分之七十), 當體內含鐵量增加時, 其肝臟鐵濃度也隨之升高, 是一個好的測定體內含鐵量的標記^{36,37}, 目前被公認是評估排鐵治療效果的標準。其測定方式有肝臟切片、核磁共振與超導量子干涉儀 (Superconducting Quantum Interference Device, SQUID) 三種方式。一般建議控制肝臟鐵濃度小於7毫克/每公克肝臟乾重量。

(一)肝臟切片：

好處是可以得到組織學的狀態來評估肝臟

含鐵量與其他導致肝臟病變的因素。缺點是它具有侵襲性，需要適當的止痛與病人的配合，因此病患對連續性的肝臟切片追蹤其意願較低。若肝臟切片小於1毫克的乾重量或肝臟處於肝硬化的狀態下會使得切片結果無法代表整體的情況。因此發展非侵襲性的檢查來代替肝臟切片檢查是有其必要性³⁸。

(二)核磁共振：

主要是利用鐵質會縮短質子緩解時間 (relaxation time) 的特性來評估肝臟鐵濃度，不具任何侵襲性，以R2與R2*影像來評估肝臟鐵濃度是相當不錯的工具^{39,40}。缺點是需要特殊的軟硬體設備與人員訓練才能正確判讀。

(三)超導量子干涉儀：

第一個被開發來評估體內含鐵量的非侵襲性檢查，是目前最精準的評估肝臟鐵濃度的機器^{41,42}。缺點是操作不易、價格昂貴、需要液態氦以及全球只有四台儀器，因此實用性不高。

(四)電腦斷層：

敏感性不高，而且亦受其他情況影響判讀，例如纖維化的狀況，因此鮮少使用於臨床。

三、心臟含鐵量：

其測定方式有心臟切片與心臟核磁共振檢查。

(一)心臟切片：

鐵質主要堆積在心室的心肌層，在不同區域其堆積量也不相同，再加上此心肌切片檢查相當具侵襲性的檢查，所以對於臨床的幫助並不大。

(二)心臟核磁共振檢查：

利用T2*影像來評估心臟含鐵量的工具，若T2*值小於20毫秒則代表有較多的鐵質堆積在心臟⁴³。對於鐵質過度負擔的高危險群若有左心室功能受損，常常會發現其T2*值小於20毫秒。在臨床觀察中發現病患較高的血清儲鐵蛋白濃度或肝臟鐵濃度時，其T2*值未必會縮短 (也就是病患未必有較多的鐵質堆積在心臟)。缺點是需要特殊的軟硬體設備與人員訓練才能正確判讀。

四、鐵質平衡計算：

(一)輸血所造成的鐵質負擔：

依據公式可以推估經輸血或放血會造成多少毫克的鐵會被輸注體內或移除體外，或以肝臟鐵濃度來預估體內含鐵量：

1.總輸血重量 (以公克為單位) X 血袋的血比容 (hematocrit) X 1.16。

2.總輸血量 (以毫升為單位) X 1.056 X 血袋的血比容 X 1.16。

3.總輸血色素量 (以公克為單位) x 3.4。

(二)放血所造成的鐵質移除量：

病患的血色素 X 移除的血量 (以毫升為單位) X 0.034。

(三)體內含鐵量 (毫克/公斤)：

肝臟鐵濃度 (毫克/每公斤乾體重) X 10.6。

綜合上述所言，國外建議使用排鐵劑來治療病患時，每1~3個月追蹤血清儲鐵蛋白濃度以及每年追蹤肝臟與心臟含鐵量 (核磁共振是首選)⁴⁴。目前國內並無制定相關的追蹤準則。在國內以特殊的核磁共振評估心臟與肝臟含鐵量只有在少數醫學中心才具有此設備，而定期切片檢查並不是每個病患皆能接受，因此目前在國內都是以追蹤血清儲鐵蛋白濃度為主要追蹤排鐵效果的指標。當血清儲鐵蛋白濃度持續大於2500 $\mu\text{g/L}$ ，則須提高原本藥物劑量，若無效則須考慮改換別的藥物或合併用藥。當血清儲鐵蛋白濃度小於500 $\mu\text{g/L}$ 則可以考慮暫停用藥或維持藥物較低劑量。

結語

鐵質過度負擔是一個世界各地常見的疾病，它會引發進一步的器官傷害以及危害生命。成功的治療鐵質過度負擔需要早期診斷與安全及有效的治療以避免進一步的器官傷害。對於鐵質過度負擔的治療可以選擇放血或排鐵劑。長久以來，只有一種排鐵劑 "DFO" 可供使用。由於使用上的不便造成病人的遵醫囑性不佳進而影響排鐵劑的使用效果。近年來由於口服排鐵劑的進展使得病患有更多更方便的選擇，以增加治療的意願。但是口服排鐵劑的發展時間較DFO短，所以長期副作用有待進一步的追蹤與評估。目前的共識是建議對於有鐵質過度負擔的病患先使用DFO，若無法配合或效果不彰時

，則改換為L1、DFX或合併L1與DFO使用。對於有鐵質沉積而造成嚴重心臟功能受損的病患，則建議一開始合併使用DFO與L1。當使用這些排鐵劑時，應密切追蹤血清儲鐵蛋白濃度與其副作用進而加以調整用藥以期達到最佳治療成果。

參考文獻

- Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003; 102: 2670-7.
- Link G, Pinson A, Hershko C. Heart cells in culture: a model of myocardial iron overload and chelation. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 147-53.
- Pootrakul P, Breuer W, Sametband M, Sirankapracha P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelatable plasma redox activity in iron-overloaded beta-thalassemia/HbE patients treated with an oral chelator. *Blood* 2004; 104: 1504-10.
- Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 40-61.
- Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 42-7.
- Maggio A. Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. *Br J Haematol* 2007; 138: 407-21.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89: 1187-93.
- Kontoghiorghes GJ, Aldouri MA, Sheppard L, Hoffbrand AV. 1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, an orally active chelator for treatment of iron overload. *Lancet* 1987; 1: 1294-5.
- Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003; 102: 17-24.
- Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002; 360: 516-20.
- Hider RC, Zhou T. The design of orally active iron chelators. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 141-54.
- Pootrakul P, Sirankapracha P, Sankote J, et al. Clinical trial of deferiprone iron chelation therapy in beta-thalassaemia/haemoglobin E patients in Thailand. *Br J Haematol* 2003; 122: 305-10.
- Shalev O, Repka T, Goldfarb A, et al. Deferiprone (L1) chelates pathologic iron deposits from membranes of intact thalassemic and sickle red blood cells both in vitro and in vivo. *Blood* 1995; 86: 2008-13.
- Huang YC, Chang JS, Wu KH, Peng CT. Regression of myocardial dysfunction after switching from desferrioxamine to deferiprone therapy in beta-thalassemia major patients. *Hemoglobin* 2006; 30: 229-38.
- Peng CT, Chow KC, Chen JH, Chiang YP, Lin TY, Tsai CH. Safety monitoring of cardiac and hepatic systems in beta-thalassemia patients with chelating treatment in Taiwan. *Eur J Haematol* 2003; 70: 392-7.
- Wang CH, Wu KH, Tsai FJ, Peng CT, Tsai CH. Comparison of oral and subcutaneous iron chelation therapies in the prevention of major endocrinopathies in beta-thalassemia major patients. *Hemoglobin* 2006; 30: 257-62.
- Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med* 1998; 339: 417-23.
- Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102: 1583-7.
- Wu SF, Peng CT, Wu KH, Tsai CH. Liver fibrosis and iron levels during long-term deferiprone treatment of thalassemia major patients. *Hemoglobin* 2006; 30: 215-8.
- Richardson DR. The controversial role of deferiprone in the treatment of thalassemia. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 324-9.
- Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107: 3455-62.
- Porter J, Galanello R, Saglio G, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol* 2008; 80: 168-76.
- Cappellini MD, Agaoglu L, et al. Patient satisfaction with deferasirox (Exjade®, ICL670) an oral form of chelation therapy versus deferoxamine an infused chelation therapy [abstract] *Blood* 2005; 106: 2704.
- Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003; 121: 187-9.
- Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998; 103: 361-4.
- Peng CT, Wu KH, Wu SF, et al. Deferiprone or deferoxamine vs. combination therapy in patients with beta-thalassemia major: a case study in Taiwan. *Hemoglobin* 2006; 30: 125-30.
- Wu KH, Chang JS, Tsai CH, Peng CT. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine successfully regresses severe heart failure in patients with beta-thalassemia major. *Ann Hematol* 2004; 83: 471-3.
- Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified

- according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7594-603.
29. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 4586-8.
30. Greenberg PL BM, Bennett JM, et al. . Myelodysplastic syndromes clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 58-77.
31. Gattermann N PJ, Lopes LF, Seymour J. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19 (Suppl 1): 18-25.
32. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 574-8.
33. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110: 971-7.
34. Eleftheriou A. Iron overload: Thalassaemia International Federation. In: Cappellini N CA, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, eds *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia* 2000: 21-35.
35. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115: 239-52.
36. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327-31.
37. Borgna-Pignatti C, Castriota-Scanderbeg A. Methods for evaluating iron stores and efficacy of chelation in transfusional hemosiderosis. *Haematologica* 1991; 76: 409-13.
38. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003; 101: 15-9.
39. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105: 855-61.
40. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005; 106: 1460-5.
41. Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, et al. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982; 307: 1671-5.
42. Nielsen P, Engelhardt R, Duerken M, Janka GE, Fischer R. Using SQUID biomagnetic liver susceptometry in the treatment of thalassemia and other iron loading diseases. *Transfus Sci* 2000; 23: 257-8.
43. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171-9.
44. Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging. *Am J Hematol* 2007; 82: 1132-5.

New Progress in Iron Chelation Therapy

Ya-Ping Chen, Hung-Chang Wu, Yu-Min Yeh, Kwang-Yu Chang, Wei-Hsin Chiu,
Wen-Pin Su, Peng-Chan Lin, Chia-Jui Yen, Wu-Chou Su, and Tsai-Yun Chen

*Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine,
National Cheng-Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Iron is required for many enzymes which are critical for cellular functions and plays an important role in oxygen carrying proteins, e.g. hemoglobin. But it can be toxic when present in excess. Therefore, the total body iron store should be kept within defined limits. When there is excess of iron in the body, it is called iron overload. If it is untreated, it will damage the target organs, including the heart, liver and endocrine organs. Clinically we can use phlebotomy or iron chelators to treat iron overload. In the past 3 or 4 decades, only one available iron chelator "deferoxamine" can be used. However, poor compliances and inconvenience are major problems. During the past few years the advances on iron chelation research has been impressive, leading to the development of new oral iron chelators including deferiprone and deferasirox. The new treatment options greatly enhance the efficacy of iron chelation for preventing and treating the iron overload complications. Whichever iron chelator is chosen, patients should be closely monitored both for effectiveness of therapy and for toxic side effects. (J Intern Med Taiwan 2009; 20: 48-57)