



海洋性貧血 未來治療發展

理事長 盧孟佑醫師

重度海洋性貧血現在的標準治療方法就是定期的輸血、長期的排鐵治療和控制出現的併發症：糖尿病、腦下腺功能低下、骨質疏鬆等，像慢性病一樣，需要有耐心、毅力長期抗戰。重度海洋性貧血在輸血後，紅血球會在體內分解，而紅血球裡的鐵質會堆積在身體內，鐵質堆積過多時便會對肝臟、心臟、內分泌系統及身體各部份造成傷害。假如這個問題得不到解決，患者多不能活過二十歲，所以病人需要接受排鐵治療去排除多餘的鐵質。10多年前海洋性貧血治療最顯著的進步就是口服排鐵劑和心臟T2*核磁共振偵測心臟鐵質堆積技術的出現。口服排鐵劑的出現取代了原來的皮下注射型排鐵劑，病人不用忍受每天皮下注射的痛苦，極大的改善排鐵治療的可親性，提升治療的遵從性，因此鐵質堆積的控制變好，降低併發症的發生，改善病人的生活品質和延長生命。心臟T2*核磁共振偵測心臟鐵質堆積的技術則是讓病人與醫師可以提早知道心臟鐵質的堆積，在尚未發生心臟衰竭之前就開始積

極排鐵治療，這進步也讓重度海洋性貧血病人的主要死因不再是心臟衰竭，而是其他併發症。

另外一種治癒性治療方法就是進行造血幹細胞移植：由一位與病童的組織配對吻合的人捐出造血幹細胞，可以是骨髓、周邊血幹細胞、臍帶血，移植到病童體內，移植成功後病人骨髓能製造正常的紅血球，貧血得以治癒。雖然移植治療需要找到適當的捐贈者，不一定每個病人都有機會；移植過程需要接受化學治療，移植成功後可能發生感染、排斥，有一定危險性，且病人在移植過程中可能要忍受相當的痛苦，但這是目前能脫離輸血的治癒性治療。

近年來有一些重度海洋性貧血治療的進步出現，分別是：一、口服排鐵劑新劑型-Jadenu®解鐵定；二、紅血球成熟劑治療-Luspatercept®；三、基因治療-Lentiglobin。現在介紹如下：

一、口服排鐵劑新劑型-Jadenu®解鐵定

口服排鐵劑易解鐵雖然改善排鐵治療的可親性，「不用再打針了」，造福許多重度海洋性貧血病患，但是易解鐵常引起腸胃不適，如腹瀉、胃痛、腹痛；藥物為發泡錠，需要沖泡200cc以上的水才能服用，不太方便且口感不好，這些因素是造成易解鐵服藥中斷的主要原因之一。所以開發新劑型-解鐵定，解鐵定是錠劑，可以剝半和磨粉，直接吞服，不須沖泡，不須空腹，增加了服用的方便性，也改善的口感問題；改進配方，降低腸胃道的刺激性。試驗證實可改善腸胃不適的比例(表一)，希望可以增加治療的遵從性。本藥品已經申請通過台灣藥證和健保給付，預計今年年底到明年年初將可以開始使用。

二、紅血球成熟劑治療-Luspatercept®

重度海洋性貧血的致病機轉中，骨髓內紅血球分化成熟過程的早期因貧血刺激而大量增生，但晚期卻因兩種血紅蛋白生產的不平衡，造成成熟不全而提早凋亡，這種無效造血異常現象形成骨髓增生異常卻又嚴重貧血表現。Luspatercept 是一款全新發現的紅血球成熟劑，實驗認為可以調節晚期紅血球成熟，減少紅血球晚期凋亡而提高產出，改善重度海洋性貧血的無效造血現象，改善貧血，進而降低輸血量、減少鐵質堆積、減少併發症。在為期一年的第三期重度海洋性貧血臨床試驗中(台灣也有參加)，目前結果顯示約有4成病患對治療有反應，兩成病患可以降低33%的輸血量。目前Luspatercept正申請歐盟藥證許可中，在台灣上市與給付仍需等待。

表一 易解鐵與解鐵定的副作用比較

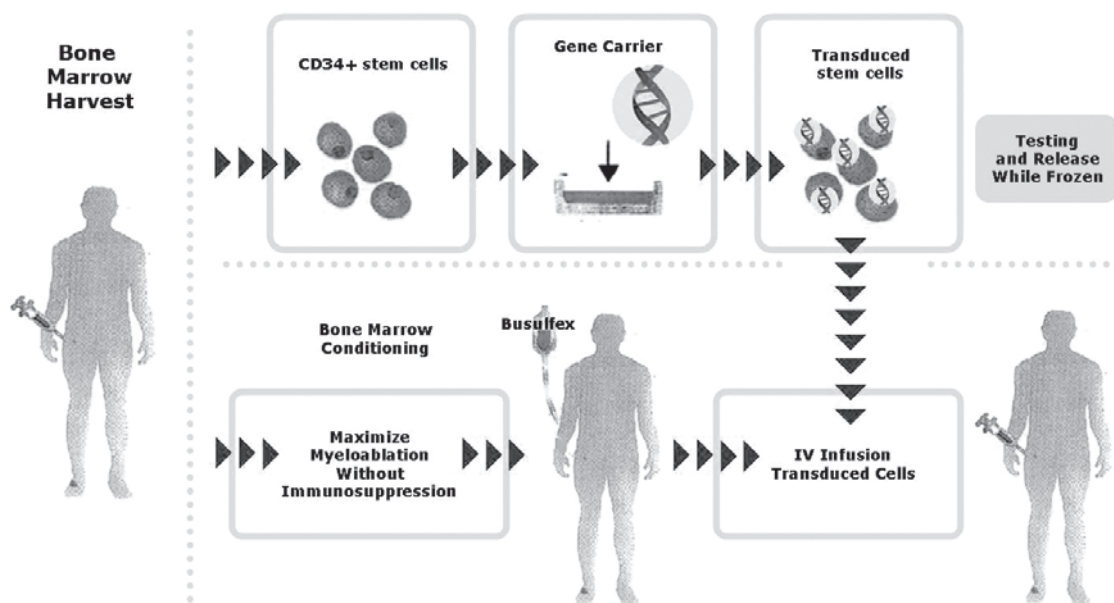
	整體不良事件		藥物相關不良事件	
	EXJADE (n=86)	JADENU (n=87)	EXJADE (n=86)	JADENU (n=87)
腹瀉	35%	33%	20%	14%
噁心	27%	28%	13%	9%
腹痛	27%	26%	16%	8%
尿蛋白/肌酸酐 比值增加	13%	21%	11%	17%
嘔吐	22%	17%	15%	5%
便秘	15%	8%	4%	1%
頭痛	14%	6%	0%	1%

三、基因治療-Lentiglobin

從前重度海洋性貧血的治癒性治療方法就只有進行造血幹細胞移植一途，但受限於找不到吻合的幹細胞捐贈者和移植後發生異體排斥疾病的風險，讓能接受造血幹細胞移植始終是少數。現在由於分子生物技術的進步，基因治療逐漸變成可能，讓基因不只是在產前篩檢時的一個檢查，而是變成一個治療的目標。基因治療的夢想很簡單，重度海洋性貧血的 β 血紅蛋白基因有缺陷，就把病患自己的造血幹細胞

取出，利用分子生物技術把有正常的 β 血紅蛋白基因插入基因體，基因治療的造血幹細胞再送回體內製造正常血紅素，就治癒病患了，沒有找不到捐贈者和發生排斥的風險。但這個目標有重重的難關和安全性需要去克服，科學家們努力了40年才有所成就。重度海洋性貧血成功的基因治療最早發表於2016年，之後陸續有藥廠投入。基因治療的步驟如下：(圖一)

圖一 重度海洋性貧血的基因治療



1.病患取出造血幹細胞

2.1造血幹細胞進行體外培養，同時加入基因治療載體，插入正常 β 血紅蛋白基因，讓分化後的紅血球能製造正常血紅素

2.2病患接受化學治療，清出骨髓空間，有利於基因治療的造血幹細胞生長

3.將基因治療的造血幹細胞輸回體內

(英語解說影片可見：https://www.youtube.com/watch?time_continue=230&v=MUi94tvclxY

<https://www.nejmqianyan.cn/article/YXQYdo005273>)

最早發表基因治療成績有7成可以達到不用輸血，相當不錯，但仍然有化療和移植的併發症等風險。此基因治療 Zynteglo® (Lentiglobin)已於2019年6月3日獲得歐盟有條件上市，定價預估超過200萬美元，可能採分期有效付費方式，不過仍然非常昂貴。

隨著科技的進步，重度海洋性貧血的新治療也一直持續出現，改善治療副作用、增進生活品質、治癒疾病、延長生命，現在重度海洋性貧血的治療現況比起30年前進步許多，可以期許未來30年一定也會更好，所以要好好接受治療、規律服藥、保持健康的身體，活著就有機會。