

대량 수혈을 받은 환아들에서 정맥 투여한 deferoxamine의 효과

충남대학교 의과대학 소아과학교실

오상민 · 강준원 · 김선영

Effect of intravenous deferoxamine in multiply transfused patients

Sang Min Oh, M.D., Joon Won Kang, M.D. and Sun Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, The Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose : Multiple transfusions in patients with chronic anemia can result in excessive iron deposition in tissues and organs. Effective iron chelation therapy in chronically transfused patients can only be achieved when iron chelators remove sufficient amounts of iron equivalent to those accumulated in the body from transfusions, thus leading to maintain body iron load at a non-toxic level. This study was retrospectively carried out to investigate the effect of intravenous iron chelation therapy with deferoxamine in patients who have received multiple transfusions.

Methods : From March 2005 to January 2007, 15 patients who have received multiple transfusions were included in this study. Transfusion dependent patients were defined as those receiving >1 packed red blood cell (RBC) units/month for at least 6 months. They received intravenous deferoxamine for 7 days (10-30 mg/kg/day, 24 hour continuous infusions). Before and after deferoxamine infusions and 3 months later, we compared serum iron, TIBC, and ferritin in transfusion dependent patients and transfusion independent patients.

Results : There were 6 males and 9 females and their age range was 5.6-21.3 (median 8.3) years. Transfusion dependent patients were 7 and 8 were transfusion independent states after stem cell transplantation or chemotherapy. There was no significant change in ferritin level after deferoxamine treatment for the transfusion dependent patients but significant falling of ferritin level was observed for the transfusion independent patients 3 months later compared with baseline ferritin level ($P=0.046$). Some adverse events were observed but symptoms were mild and tolerable.

Conclusion : Seven days of intravenous deferoxamine was safe and effective in transfusion independent patients. In transfusion dependent patients, chelation therapy should be maintained, in order to minimize or prevent iron accumulation and storage in the tissues. (*Korean J Pediatr* 2007;50:1225-1230)

Key Words : Deferoxamine, Intravenous injection, Blood transfusions

서 론

철은 모든 생물에 필요한 성분으로 정상 상태에서는 주로 위장관계를 통한 흡수에 의해 조절되고 있는데 과다 축적 시 빠르고 효과적인 배설 방법은 없다^{1,2)}. 주기적으로 농축적혈구 수혈을 받아야 하는 환아들에서는 과다하게 축적되는 철로 인해 조직이나 장기 손상이 유발될 수 있는데 철이 제거되지 않은 상태로 계속 수혈을 받을 시에는 이로 인한 합병증으로 생명이 위협받을 수도

있다²⁻⁴⁾.

철킬레이트화는 체내 저장철을 효과적으로 배출시켜 철 축적으로 인한 조직과 장기의 손상을 막고자 하는 치료법이다. 현재 가장 널리 사용되고 있는 철킬레이트화는 deferoxamine을 피하로 투여하는 방법인데 이는 조직의 철을 제거하는데 효과적인 방법으로 철로 인한 독성을 감소시킬 수 있지만 통증이 심하고 지속적으로 투여해야 하는 단점이 있어 널리 사용되기 어려운 실정이다³⁻⁵⁾. 이에 반해 deferoxamine을 정맥으로 투여하는 방법은 고용량을 투여함으로써 단기간에 철킬레이트화를 효과적으로 할 수 있으며 피하 주사 시 보일 수 있는 주사 부위의 통증, 소양증, 경화가 없어 환아들의 순응도 면에서 더 좋은 효과를 기대해 볼 수 있는 장점이 있으나^{6,7)}. 정맥 투여 기간이 일정하지 않아 대량 수혈을

접수 : 2007년 8월 10일, 승인 : 2007년 10월 4일
책임저자 : 김선영, 충남대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Sun Young Kim M.D.
Tel: 042-280-7252, Fax: 042-255-3158
E-mail: sunyoung@cnuh.co.kr

받은 환아들에 있어 그 효과를 판정하기가 어렵다.

저자들은 반복 수혈로 혈철소증이 있는 환아들에서 정맥으로 7일간 deferoxamine을 투여하였을 때 체내 저장 철 제거 효과와 이상 반응에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년 3월부터 2007년 1월까지 충남대학교병원 소아과에 입원하여 반복 수혈을 받았지만 이전에 철킬레이트화 치료를 받지 않았던 2세 이상의 혈청 ferritin이 1,000 µg/L 이상인 환아들을 대상으로 하였다. 이들 중 수혈 의존성 환아들은 한 달에 1단위 이상의 농축 적혈구 수혈을 최근 6개월 이상 계속 받고 있는 환아들로 정의하였으며, 이전에 농축 적혈구 수혈을 받았지만 항암화학요법 종결 후나 조혈모세포이식 후 수혈이 더 이상 필요하지 않는 환아들은 수혈 비의존성 환아들로 정의하여 두 군으로 나누어 비교하였다.

2. Deferoxamine(Desferal[®], Quebec, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)의 투여

총 7일 동안 24시간 지속 정맥주입 하였으며 투여 1일에는 10 mg/kg, 2일부터 4일까지는 20 mg/kg, 5일부터 7일까지는 30 mg/kg로 투여하였고 최대 용량은 각각 500 mg, 1,000 mg, 1,500 mg으로 하였다. 투여 전 hydrocortisone과 pheniramine으로 전처치를 하였으며 시작 15분, 30분, 1시간, 2시간 후 활력 징후를 측정하였고 그 후는 4시간마다 측정하였다.

3. 검 사

말초혈액검사, 생화학검사, 혈청 철, 총철결합능, 혈청 ferritin, Hb A1c, C-peptide, 심전도, 흉부 방사선촬영, 심장 초음파, 간 초음파, 이비인후과, 안과적 검진을 deferoxamine 투여 전과 후 그리고 3개월 후에 시행하여 결과를 비교하였다.

4. 이상 반응

Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) version 3.08에 따라 이상 반응을 분류하였다.

5. 통 계

SPSS(version 13.0 for windows)를 이용하여 두 군간의 비교는 Mann Whitney test를 적용하여 분석하였고 세 군간의 비교는 Kruskal Wallis test를 이용하였으며 P-value가 0.05 미만인 경우를 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 특성

환아들은 모두 15명으로 남아가 6명(40.0%), 여아는 9명(60.0%)이었고 연령의 중앙값은 8.3(5.6-21.3)세였다. 연구 당시 수혈 의존성 환아들은 7명(46.7%)이었으며 수혈 비의존성 환아들은 8명(53.3%)이었다. 환아들의 진단은 재생불량성빈혈이 8명(53.3%)으로 가장 많았으며 이들 중 4명(26.7%)은 수혈 의존성 환아들이었고 4명(26.7%)은 조혈모세포이식 후 수혈 비의존성 환아들이었다. 이외에 포도당-6-인산염 탈수소효소결핍증, 순적혈구빈혈, 골화석증 환아들이 각각 1명씩 있었는데 이들은 수혈 의존성 환아들이었으며 신경모세포종, 신경절신경모세포종, 배아세포종, Fanconi 빈혈 환아들이 각각 1명씩 있었는데 이들은 조혈모세포이식이나 항암화학요법 후 수혈 비의존성 환아들이었다. 이들의 수혈 횟수는 20회 이상 40회 미만인 6명(40.0%)으로 가장 많았으며 60회 이상도 3명(20.0%) 있었다. 간 초음파에서 이상 소견을 보였던 환아는 3명(20.0%) 있었으며 이들 중 60회 이상의 수혈을 받았던 1명(6.7%)은 확장심근병증이 있었다(Table 1). Deferoxamine 투여 후와 3개월 후에 시행한 간초음파에서 이전에 이상 소견을 보였던 환아들 중 2명이 3개월 후 호전된 소견을 보였으며 확장심근병증이 있었던 환아의 심장 초음파 소견은 투여 후와 3개월 후에

Table 1. Initial Characteristics of Patients Who Have Received Multiple Transfusions

Age, median (min-max), yr	8.3 (5.6-21.3)
Male : Female, n	6:9
TD : TID, n	7:8
Diagnosis	
G6PD, n (%)	1 (6.7)
Severe aplastic anemia, n (%)	4 (26.7)
Severe aplastic anemia (BMT), n (%)	4 (26.7)
Fanconi anemia (BMT), n (%)	1 (6.7)
Pure red cell anemia, n (%)	1 (6.7)
Osteopetrosis, n (%)	1 (6.7)
Neuroblastoma (PBST), n (%)	1 (6.7)
Ganglioneuroblastoma (Chemotherapy), n (%)	1 (6.7)
Germ cell tumor (PBST), n (%)	1 (6.7)
Number of Transfusions	
0-20, n (%)	1 (6.7)
20-40, n (%)	6 (40.0)
40-60, n (%)	5 (33.3)
>60, n (%)	3 (20.0)
Liver sonogram	
Increased echogenicity, n (%)	3 (20.0)
Cardiac echocardiogram	
Decreased left ventricle function, n (%)	1 (6.7)

Abbreviations : TD, transfusion dependent; TID, transfusion independent; G6PD, glucose-6-phosphatase deficiency; BMT, bone marrow transplantation; PBST, peripheral blood stem cell transplantation

Table 2. Laboratory Findings of Patients Who were Treated with Desferoxamine

	Baseline Median (min-max)	After DFX Median (min-max)	After 3 mo Median (min-max)
WBC (/μL)	3,290 (1370-6,300)	3,370 (1,190-8,160)	3,900 (810-6,180)
ANC (/μL)	1,610 (540-4600)	1,030 (280-5,760)	1,540 (220-4,390)
Platelet (/μL)	76,000 (6,000-364,000)	71,000 (4,000-326,000)	67,000 (3,000-287,000)
Hemoglobin (g/dL)	8.4 (4.8-12.3)	9.0 (7.9-11.8)	7.5 (5.5-12.3)
HbA1C (%)	5.1 (4.6-6.2)	4.9 (4.3-5.2)	4.8 (4.1-6.3)
C-Peptide (pmol/mL)	1.9 (0.8-4.3)	3.3 (1.2-6.8)	1.1 (1.0-2.1)
FBS (mg/dL)	89 (74-119)	92 (70-132)	86 (72-111)
AST (IU/L)	41 (8-175)	38 (11-92)	36 (13-249)
ALT (IU/L)	49 (9-251)	50 (10-213)	46 (8-393)
Total protein (g/dL)	6.9 (6.3-8.0)	6.5 (6.0-7.4)	6.8 (5.2-7.9)
Albumin (g/dL)	4.4 (4.1-4.6)	4.2 (3.6-4.5)	4.2 (3.1-4.5)
LDH (IU/L)	442 (332-1,200)	364 (259-1,184)	568 (338-1,041)
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.3-6.2)	0.6 (0.2-6.4)	0.5 (0.3-5.4)
PT (second)	12.0 (10.3-12.5)	13.4 (13.0-13.9)	11.3 (10.3-13.7)
aPTT (second)	30.3 (24.3-36.6)	38.3 (33.7-42.9)	29.3 (23.9-37.0)
BUN (mg/dL)	12.0 (8.8-25.7)	11.8 (7.4-16.3)	11.2 (4.9-22.8)
Creatinine (mg/dL)	0.6 (0.4-0.9)	0.6 (0.4-0.7)	0.7 (0.4-0.8)
CRP (mg/dL)	0.2 (0.1-1.3)	0.2 (0.1-0.8)	0.3 (0.1-0.9)

Abbreviations : DFX, deferoxamine; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; HbA1C, hemoglobin A1C; FBS, fasting blood sugar; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein

Table 3. Comparison of Serum Iron, TIBC and Ferritin Levels in Patients Who were Treated with Desferoxamine

	Iron (μg/dL)			Ferritin (μg/dL)			TIBC (μg/dL)		
	Baseline	After DFX	After 3 mo	Baseline	After DFX	After 3 mo	Baseline	After 3 mo	After DFX
1	202	155	90	207	327	240	1,649.4	1,583.1	1,261.1
2	109	252	125	363	354	298	1,229.6	1,167.6	3,056.3
3	236	218	250	245	256	219	2,997.7	6,750.6	4,978.1
TD 4	219	192	130	240	163	167	4,559.4	2,835.3	2,350.5
5	186	182	176	247	247	252	3,970.3	1,173.8	2,835.7
6	385	335	367	275	289	210	2,365.3	4,311.9	3,596.0
7	272	253	310	180	165	195	1,859.3	2,653.7	1,765.3
Mean ± SD	229.9 ± 85.0	226.7 ± 59.8	206.9 ± 104.4	251.0 ± 58.1	257.3 ± 73.9	225.9 ± 42.4	2,661.6 ± 1,240.6	3,245.9 ± 1,973.7	2,513.9 ± 1,186.9
8	177	168	96	201	230	272	1,286.7	789.4	1,284.4
9	158	124	110	218	246	257	1,107.1	620.4	973.8
10	105	129	103	340	326	335	1,204.2	1,220.5	1,978.6
TID 11	192	186	178	185	245	262	2,144.2	1,278.9	1,530.6
12	302	272	277	312	341	494	7,203.5	452.6	1,003.8
13	110	147	120	268	241	180	1,306.9	1,160.0	1,609.9
14	272	253	285	220	257	249	1,603.5	4,689.3	1,279.9
15	236	229	178	189	235	289	2,768.5	1,509.5	2,255.3
Mean ± SD	194.0 ± 71.8	188.5 ± 56.8	168.4 ± 76.4	241.6 ± 58.5	265.1 ± 43.1	292.3 ± 92.3	2,328.1 ± 2,049.5	1,105.6 ± 502.2	1,849.0 ± 1,209.3

Abbreviations : DFX, deferoxamine; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; HbA1C, hemoglobin A1C; FBS, fasting blood sugar; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein

도 변화 없었다.

2. 검사실 소견

말초혈액검사와 생화학검사 소견에서 deferoxamine 투여 전과

후 그리고 3개월 후를 비교 시 통계학적으로 의미 있는 변화는 없었으며 HbA1c, C-peptide, 심전도, 흉부 방사선촬영 등도 deferoxamine 투여 전과 후 그리고 3개월 후를 비교한 결과 의미 있는 변화는 발견하지 못하였다(Table 2). Deferoxamine 투여 전

시행한 이비인후과와 안과 검진에서 특이 소견을 보였던 환아들은 없었으며 투여 후와 3개월 후에도 이상 소견이 나타난 환아들은 없었다.

3. 혈청 철, 총철결합능, ferritin

수혈 의존성 환아들에서 혈청 철과 총철결합능은 deferoxamine 투여 전과 후 그리고 3개월 후에 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 혈청 ferritin도 deferoxamine 투여 전과 후 그리고 3개월 후에 각각 $2,661.6 \pm 1,240.6 \mu\text{g/L}$, $2,513.9 \pm 1,186.9 \mu\text{g/L}$, $3,245.9 \pm 1,973.7 \mu\text{g/L}$ 로 의미 있는 변화를 보이지 않았으며 오히려 수혈을 계속 하였기 때문에 3개월 후 ferritin은 더 상승된 소견을 보였다(Table 3, Fig. 1). 수혈 비의존성 환아들에서도 혈청 철과 총철결합능은 deferoxamine 투여 전과 후 그리고 3개월 후에 의

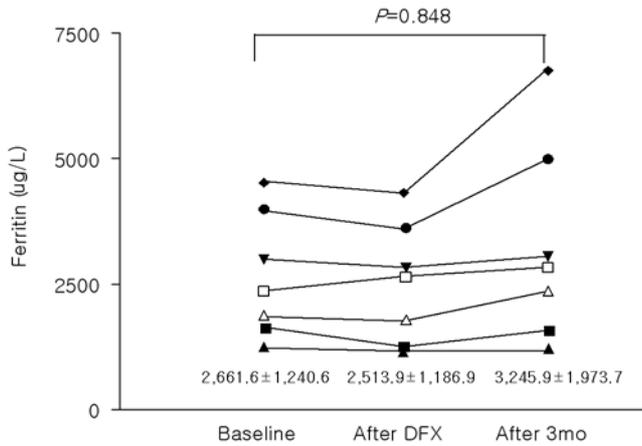


Fig. 1. This graph shows serum ferritin levels before and after intravenous deferoxamine therapy and 3 months later in the transfusion dependent patients. There is no significant change in ferritin level after 3 months compared with baseline ferritin.

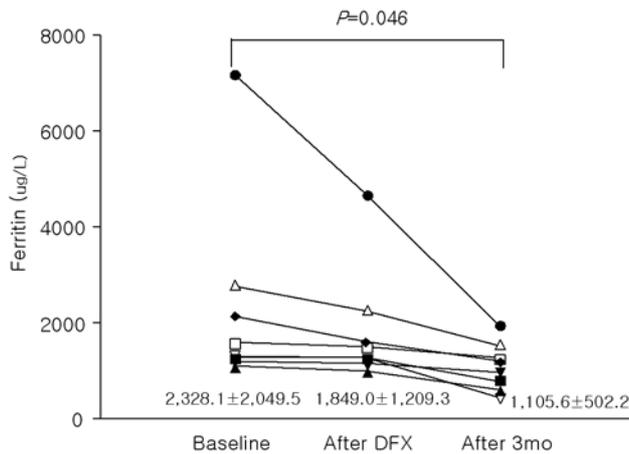


Fig. 2. This graph shows serum ferritin levels before and after intravenous deferoxamine therapy and 3 months later in the transfusion independent patients. There is significant fall of ferritin level after 3 months later compared with baseline ferritin.

미 있는 차이를 보이지 않았다. 그러나 혈청 ferritin은 deferoxamine 투여 전과 후에 각각 $2,328.1 \pm 2,049.5 \mu\text{g/L}$, $1,849.0 \pm 1,209.3 \mu\text{g/L}$ 로 deferoxamine 투여 후 감소하긴 하였으나 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았고 3개월 후에는 $1,105.6 \pm 502.2 \mu\text{g/L}$ 로 의미 있는 감소 소견을 보였다($P=0.046$)(Table 3, Fig. 2). 수혈 비의존성 환아들에서 deferoxamine 투여 2-3개월 전에 시행한 ferritin의 평균인 $2,359.2 \pm 1,892.9 \mu\text{g/L}$ 와 deferoxamine 투여 전과 후를 비교 하면 둘 다 의미 있는 차이를 보이지 않았지만 3개월 후와 비교 시에는 의미 있는 차이를 보였다($P=0.021$).

4. 이상 반응

구토가 4명(26.7%)에서 나타나 가장 많았고 발열, 흉통, 복통, 두통을 호소하였던 환아들은 각각 3명(20.0%)씩 있었으며 고혈압, 빈맥, 설사, 관절통 등의 증상이 있었던 환아들은 각각 1명(6.7%)씩 있었다. 이러한 증상들은 대부분 정맥주입 첫날 나타났고 1-2일 내로 소실되었으며 Grade III 이상의 이상 반응을 보였던 환아들은 없었다.

고 찰

정상 상태에서 체내 철은 흡수와 배설 속도가 거의 일정하게 유지됨으로써 조절되고 있는데 그 양은 하루에 1-1.4 mg 정도이다²⁾. 그러나 위장관에서 철의 흡수가 증가하는 경우, 철 배설 속도보다 흡수 속도가 빠르게 되면 철이 축적될 수 있는데 이러한 경우 인체는 철을 빨리 배설시킬 수 있는 다른 기전이 없기 때문에 축적된 철로 인해 여러 장기의 손상을 유발하게 된다^{1, 2)}. 유전성 또는 특발성 혈색소침착증이 이러한 경우에 해당되는데 이는 HFE 유전자와 C282Y 돌연변이를 발견함으로써 진단할 수 있으며 백인에서는 300명 중 1명 정도로 높은 빈도로 나타나는 질환이지만 동양인에서는 드물다^{2, 9)}.

유전적으로 철이 축적될 수 있는 질환 이외에 철이 체내에 축

Table 4. Adverse Events in Patients Who were Treated with Deferoxamine

Deferoxamine	Grade	No. of patients (%)
Fever	I	1 (6.7)
	II	2 (13.3)
Hypertension	I	1 (6.7)
Tachycardia	I	1 (6.7)
Chest pain	I	3 (20.0)
Vomiting	I	3 (20.0)
	II	1 (6.7)
Diarrhea	I	1 (6.7)
Abdominal pain	I	3 (20.0)
Arthralgia	I	1 (6.7)
Headache	I	2 (13.3)
	II	1 (6.7)

적되는 경우에는 탈라세미아, 겸상적혈구빈혈, 골수이형성증후군, 재생불량성빈혈, 순적혈구빈혈 등과 같이 반복적인 수혈을 해야 하는 경우이다¹⁰⁾. 농축 적혈구 1단위에는 철이 200-250 mg 함유되어 있으며 2-4주 간격으로 수혈을 받는다고 가정할 때 체내에는 하루 약 15-20 mg의 철이 축적될 수 있다¹⁰⁾. 또한 위장관을 통해 하루 약 6 mg 정도의 철이 식사로 공급되는데 말초혈액에 빈혈이 있는 경우 위장관에서 철의 흡수율도 증가하기 때문에 이로 인해 철이 축적될 수도 있다. 이러한 기전들로 축적된 철은 배설 기전이 충분하지 못하므로 조직에 축적되어 장기 손상을 유발할 수 있으며 심장, 간, 폐장, 피부, 관절, 뇌하수체 등에 이상을 초래할 수 있다¹⁻³⁾. 장기 손상을 보이는 시기는 보통 50-100단위의 농축 적혈구를 수혈 받았을 때 나타나며 이는 총철결합능이 100%이고 저장철이 12.5-25 g 정도 축적된 것을 의미한다²⁾. 본 연구에서 50단위 이상의 수혈을 받았던 환아들은 5명(33.3%) 있었으며 이들 중 간과 심장 초음파에서 이상 소견을 보였던 환아들은 3명(20.0%) 있었다.

수혈이 불가피한 환아들에서 철의 축적을 막고 효과적으로 배설시켜 체내 철 균형을 유지하고 장기 손상을 막고자 하는 치료가 철킬레이트화인데 임상적으로 철킬레이트화가 사용된 것은 약 50년 전부터이다. 철킬레이트화를 위한 여러 가지 약제가 현재도 개발 중에 있지만 가장 많이 사용되어 온 것은 deferoxamine으로 이는 *Streptomyces pilosus* 에서 추출된 성분이 주가 되고 있지만 화학적으로 합성해서도 이용되고 있다¹¹⁾. Deferoxamine 사용 후 수혈로 인해 철이 축적된 환자들의 생존율이 증가하긴 하였으나 경구로 투여할 수 없고 피하로 1주일에 5일 동안 하루 8-12시간 주사를 맞아야 하며 비용이 문제가 되어 실제, 전 세계적으로 수혈을 받아 철이 축적된 환자들의 약 10% 정도만이 deferoxamine을 투여 받고 있으며 이들 중 약 66%만이 deferoxamine과 연관된 합병증 없이 주기적으로 치료를 받아 혈청 ferritin을 2,500 $\mu\text{g/L}$ 이하로 유지하고 있다고 한다¹¹⁾. 이러한 문제점들 때문에 deferoxamine을 정맥으로 투여하는 것을 고려하게 되었으며 이는 주입 시의 통증이나 가려움, 경화가 없어서 환자들의 순응도가 좋고 한번에 많은 용량이 들어가므로 효과적으로 철을 제거할 수 있는 장점이 있으나 정맥 주사 부위를 지속적으로 확보해야 한다는 단점이 있다^{6, 7)}.

Deferoxamine과 연관된 이상 반응들은 대부분 심각한 정도는 아니나^{10, 12)} 간혹 면역 억제로 인한 감염, 호흡 곤란, 범혈구감소증, 안과적 이비인후과적 합병증이 나타나는 경우도 있을 수 있다¹³⁻¹⁵⁾. 특히 안과적, 이비인후과적 합병증은 60 mg/kg/day 이상의 용량을 쓰는 경우에 더 잘 나타날 수 있다고 하여 deferoxamine의 용량과 이상 반응은 연관이 있음이 알려져 있어 용량 결정 시 주의를 요해야 한다²⁾.

Deferoxamine 투여 용량과 총 철 배설량과는 상관 관계가 있지만 소아에서 0.5-1 g 이상의 고용량을 투여할 경우 더 이상 배설량이 증가하지 않고 deferoxamine의 독성이 증가할 수 있다는 보고가 있으며¹⁶⁾ 성인은 용량을 증량하여 쓸수록 철 배설에 유리

하다고 하는데 Wali 등¹⁰⁾은 성인에서 고용량의 deferoxamine을 200-240 mg/kg/day로 투여하여 효과가 좋음을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 소아에서 철 배설을 증대시키고 독성을 줄일 수 있는 용량을 고려하여 1일에는 10 mg/kg, 2일부터 4일까지는 20 mg/kg, 5일부터 7일까지는 30 mg/kg로 투여하였으며 최대 용량은 각각 500 mg, 1,000 mg, 1,500 mg으로 하였는데 정맥주입과 연관되어 구토와 발열, 복통 등의 이상 반응들이 나타났으나 심각한 정도는 아니었고 1-2일 내에 별다른 치료 없이 회복되었으며 Grade III 이상의 심각한 이상 반응은 나타나지 않았었다.

Deferoxamine은 혈청 유리 철, ferritin, hemosiderin에 결합된 철과 반응하지만 transferrin, hemoglobin, cytochrome에 결합된 철과는 반응하지 못한다¹⁷⁾. 따라서 혈청 철이 감소하게 되면 조직으로부터 철이 이동함으로써 여러 장기에 축적된 병적인 철을 제거하는 효과가 있다. 또한 Davis 등¹⁸⁾은 deferoxamine 정맥 투여 전 혈청 ferritin이 높을수록 조직에 감소하는 정도가 더 확연히 나타난다고 하였는데 이는 유리된 ferritin이 높기 때문이라고 하였다. 이러한 설명들은 본 연구에서처럼 수혈 비의존성 환아들에서 deferoxamine 투여 3개월 후 수혈을 하지 않는 상태에서 ferritin이 감소하는 이유를 설명해 줄 수 있으며 축적된 철이 많아 3개월 후에도 ferritin이 높은 경우 deferoxamine의 반복 투여가 효과적일 것으로 생각된다.

수혈을 지속적으로 하는 환아들의 경우 철 축적으로 인한 장기 손상을 막기 위해서는 ferritin이 어느 정도 감소하더라도 철 축적을 예방하기 위해 유지 요법을 하는 것이 중요하다고 할 수 있다^{20, 21)}. 본 연구에서 수혈 의존성 환아들에서는 deferoxamine 치료를 하였음에도 투여 후와 3개월 후 ferritin의 변화가 없어 1회의 정맥 투여는 효과가 없음을 알 수 있었다. 이렇게 수혈을 지속해야 하는 환아들의 경우 유지 요법이 중요한데 최근 경구 투여가 가능한 deferiprone과 deferasirox 등이 임상에서 사용되고 있으므로 고려해 볼만하다고 하겠다²²⁻²⁵⁾.

Deferoxamine을 정맥으로 7일 동안 투여하는 철킬레이트 치료 후 심각한 이상 반응은 나타나지 않았으며 수혈 비의존성 환아들에서는 단기간에 ferritin을 감소시키는 효과가 있으나 수혈 의존성 환아들에서는 1회의 투여로는 효과를 기대하기 어려워 유지 요법이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 만성 빈혈로 대량 수혈을 받아야 하는 환아들에서는 조직과 장기에 철이 축적될 수 있다. 이러한 환아들에서 효과적인 철킬레이트 치료의 목적은 충분한 양의 철을 제거하여 체내에서 철로 인한 장기 손상이 나타나지 않도록 하는데 있다. 본 연구는 후향적으로 대량 수혈을 받은 환아들에서 정맥 투여한 deferoxamine의 효과를 알아보고자 하였다.

방법 : 2005년 3월부터 2007년 1월까지 15명의 대량 수혈을 받았던 환아들을 대상으로 하였으며 이들 중 수혈 의존성 환아들

은 한 달에 1단위 이상의 농축 적혈구 수혈을 최근 6개월 이상 계속 받고 있는 환아들로 정의하였다. 7일 동안 deferoxamine을 10-30 mg/kg/day로 24시간 지속 정맥주입하였으며 투여 전, 후 그리고 3개월 후의 혈청 철, 총철결합능, ferritin을 수혈 의존성 환아들과 수혈 비의존성 환아들로 나누어 비교하였다.

결 과 : 6명의 남아와 9명의 여아가 있었으며 이들의 나이는 5.6-21.3(중앙값 8.3)세였고 수혈 의존성 환아들은 7명, 수혈 비의존성 환아들은 8명이었다. 수혈 의존성 환아들의 ferritin은 deferoxamine 투여 전과 후, 3개월 후에 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 수혈 비의존성 환아들에서는 투여 전과 비교 시 투여 3개월 후에는 의미 있는 감소를 보였다($P=0.046$). Deferoxamine 정맥주입과 연관된 이상 반응은 경미하였으며 1-2일 내에 소실되었다.

결 론 : 7일 동안 정맥주입하는 deferoxamine은 수혈 비의존성 환아들에서 단기간의 효과적인 치료로 사용될 수 있을 것으로 생각되지만 수혈 의존성 환아들의 경우에는 철의 축적을 막기 위해 유지 요법이 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 2007;78:487-94.
- 2) Kontoghiorghes GJ, Eracleous E, Economides C, Kolnagou A. Advances in iron overload therapies. Prospects for effective use of deferiprone (L1), deferoxamine, the new experimental chelators ICL670, GT56-252, LINA11 and their combinations. *Curr Med Chem* 2005;12:2663-81.
- 3) Fung EB, Harmatz P, Milet M, Ballas SK, De Castro L, Hagar W, et al. Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *Am J Hematol* 2007;82:255-65.
- 4) Christoforidis A, Haritandi A, Tsatra I, Tsitourides I, Karyda S, Athanassiou-Metaxa M. Four-year evaluation of myocardial and liver iron assessed prospectively with serial MRI scans in young patients with beta-thalassaemia major: comparison between different chelation regimens. *Eur J Haematol* 2007;78:52-7.
- 5) Kattamis A. Iron chelation therapy in the context of the latest iron science. *Semin Hematol* 2007;44:S7-11.
- 6) Wali YA, Taqi A, Deghaidi A. Study of intermittent intravenous deferrioxamine high-dose therapy in heavily iron-loaded children with beta-thalassaemia major poorly compliant to subcutaneous injections. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:453-60.
- 7) Cohen AR, Mizanin J, Schwartz E. Rapid removal of excessive iron with daily, high-dose intravenous chelation therapy. *J Pediatr* 1989;115:151-5.
- 8) Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176-81.
- 9) Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
- 10) Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou A. Benefits and risks of deferiprone in iron overload in Thalassaemia and other conditions: comparison of epidemiological and therapeutic aspects with deferoxamine. *Drug Saf* 2003;26:553-84.
- 11) Kontoghiorghes GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfus Sci* 2000;23: 211-23.
- 12) Kontoghiorghes GJ. Comparative efficacy and toxicity of desferrioxamine, deferiprone and other iron and aluminium chelating drugs. *Toxicol Lett* 1995;80:1-18.
- 13) Tenenbein M, Kowalski S, Sienko A, Bowden DH, Adamson IY. Pulmonary toxic effects of continuous desferrioxamine administration in acute iron poisoning. *Lancet* 1992; 339:699-701.
- 14) Sofroniadou K, Drossou M, Foundoulaki L, Konstantopoulos K, Kyriakou D, Zervas J. Acute bone marrow aplasia associated with intravenous administration of deferoxamine (desferrioxamine). *Drug Saf* 1990;5:152-4.
- 15) Scharnetzky M, König R, Lakomek M, Tillmann W, Schröter W. Prophylaxis of systemic yersinosis in thalassaemia major. *Lancet* 1984;1:791.
- 16) Pippard KJ, Letsky EA, Callender ST, Weatherall DJ. Prevention of iron loading in transfusion dependent thalassaemia. *Lancet* 1978;1:1178-81.
- 17) Ihnat PM, Vennerstrom JL, Robinson DH. Synthesis and solution properties of deferoxamine amides. *J Pharm Sci* 2000;89:1525-36.
- 18) Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassaemia. *Blood* 2000;95:1229-36.
- 19) Kolnagou A, Fessas C, Papatryphonas A, Economides C, Kontoghiorghes GJ. Prophylactic use of deferiprone (L1) and magnetic resonance imaging T2* or T2 for preventing heart disease in thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;127: 360-1.
- 20) Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984;219:1-14.
- 21) Kontoghiorghes GJ, Jackson MJ, Lunec J. In vitro screening of iron chelators using models of free radical damage. *Free Radic Res Commun* 1986;2:115-24.
- 22) Neufeld EJ. Oral chelators deferiasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassaemia major: new data, new questions. *Blood* 2006;107:3436-41.
- 23) Barton JC. Chelation therapy for iron overload. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:74-82.
- 24) Wood JC, Otto-Duessel M, Gonzalez I, Aguilar MI, Shimada H, Nick H, et al. Deferiasirox and deferiprone remove cardiac iron in the iron-overloaded gerbil. *Transl Res* 2006;148: 272-80.
- 25) Porter JB. Deferiasirox: An effective once-daily orally active iron chelator. *Drugs Today* 2006;42:623-37.