

만성 신부전환자의 빈혈에 있어서 Erythropoietin 치료에 따른 혈청지표의 양상

영남대학교 의과대학 내과학교실

임종식 · 강호정 · 박종원 · 도준영 · 윤경우

서 론

말기 신부전증 환자의 대부분에서 빈혈이 동반되며,¹⁻³⁾ 이와 같은 빈혈의 주된 원인은 신장에서 적혈구 조혈을 유지하기 위한 충분한 erythropoietin(이하 EPO라 함) 생산의 부족으로 알려져 있다.⁴⁾ 만성 신부전증 환자의 빈혈치료는 androgen의 투여나 수혈 등에 의존해 왔으나 androgen은 일부에서만 효과가 있으며 빈번한 수혈은 B형 및 C형 간염, CMV(cytomegalovirus) 감염, 후천성 면역결핍증 등의 감염 위험이 있으며, 철분 과부하로 인한 혈철증(hemosiderosis), 세포독성 항체의 형성 등의 많은 문제점을 갖고 있다.⁵⁾ 최근에 분자생물학의 발전으로 recombinant human erythropoietin(rHuEPO)의 임상적 적용이 가능하게 되어 만성 신부전환자의 빈혈교정에 매우 효과적인 방법으로 알려져 왔으며,^{6,7)} EPO치료는 적혈구용적을 증가시키고, 혈청 철 및 ferritin치를 감소시켜, 수혈의 필요성을 줄임으로써 수혈로 인한 철분 과부하와 감염 등의 위험을 줄여줄 수 있다고 한다.⁸⁾ 혈액투석환자에서의 빈혈에 있어서 EPO치료로

인한 혈액학적 지표의 양상에 관한 연구는 말기 신부전증 환자들의 치료 결정에 도움이 되리라 생각된다.

저자들은 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에서 혈액투석으로 치료받는 환자 64명을 대상으로 EPO치료 유무와 간 질환 유무에 따라 군을 나누어 각 군간의 혈색소, 적혈구 용적, 적혈구 지수, 망상 적혈구수, 혈청 철, TIBC(total iron binding capacity), ferritin, transferrin saturation를 비교하였고 이들 값과 혈액학적 지표의 양상 및 수혈량의 관계에 대하여 조사하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상은 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에서, 만성 신부전으로 혈액투석을 받고 있는 64명으로 하였고, 남자가 38례, 여자가 26례였으며, 연령분포는 14세에서 64세까지로 평균연령은 46세였다. 투석기간은 만성 신부전으로 투석을 시작한 시점에서 1993년 7월까지의 기간(개월)으로

정하였다(표 1).

Table 1. Subjects of study

	Total(n=64)	Male(n=38)	Female(n=26)
Age(years)	45.9± 11.4	46.4± 11.1	45.3± 12.1
Hemodialysis duration(months)	39.8± 37.1	45.7± 40.5	31.2± 30.4

Valuses are mean± SD.

수혈량은 1992년 12월부터 1993년 7월까지 8개월 동안 수혈받은 전량을 개월수로 나누어 계산(pi-nits/month)하였다. 주당 투석시간은 10-15시간 이었다.

EPO 치료군은 20례, 비 EPO 치료군은 44례였고, EPO 치료군의 초기용량은 1회 용량 50 U/kg로 하였고, 적혈구 용적이 30%가 되면 유지용량으로 25 U/kg로 주 3회 피하주사하였으며 투여기간은 1992년 12월부터 1993년 7월까지 8개월이었다.

간질환 환자는 혈청 간기능검사에서 이상을 보인 경우 총 빌리루빈이 2mg/dl이상 혹은 혈청 transaminase 값이 40 IU/l 이상으로 정하였다. 간기능 이상있는 환자는 10례였고 간기능이 정상적인 신부전 환자는 54례였다. 환자에서의 혈색소, 적혈구 용적, 적혈구 지수, 망상 적혈구소, 혈청 철, TIBC, ferritin을 측정하였으며, 혈색소, 적혈구 용적, 적혈구 지수의 측정은 Coulter S Plus IV를 이용하였으며, 혈청 ferritin은 방사성 동위원소법으로 측정하여, EPO치료를 받는 군과 받지 않는 군 그리고 간기능 이상 군과 간기능 정상군으로 나누어서 비교 분석하였다.

통계분석은 Student non-paired t-test로 하였고, 유의성은 p값 0.05이하로 하였다.

성 적

64명의 환자에서 남,여의 연령분포는 비슷하였다. 전체환자에서의 혈액학적 지표를 보면 혈색소는 8.0g/dl, 적혈구 용적은 24.4%로 정상색소성 정구성 빈혈의 소견을 보았다. 남자와 여자를 비교했을때 혈색소, 적혈구 용적, 적혈구 지수, 망상

적혈구수, 혈청 철, TIBC, ferritin치는 큰 차이가 없었다(표 2, 3).

Table 2. Hematologic parameters in hemodialysis patients

	Total(n=64)
Hb(15.0± 3.0g/dl)	8.0± 1.6*
Hct(43± 0.7%)	23.4± 4.9*
MCV(90± 0.7fl)	92.4± 4.7
MCHC(34.0± 2.0g/dl)	34.4± 0.9
MCH(29.0± 3.0pg)	28.8± 2.0
c-reticulocyte(%)	0.5± 0.5

* Velues are lower than normal

Values are mena± SD

Hb : hemoglovin Hct : hematocrit

MCV : mean corpuscular volume

MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration

MCH : mean corpuscular hmoglobin

Feritin치는 남자 657.4± 292.0mg/ml, 여자 511.5± 370.7ng/ml, 혈청 철치는 남자 145.5± 63.7µg/dl, 여자 125.6± 75.1µg/dl, transferin saturation은 61.6± 28.4%로 ferritin, 혈청 철 및 transferrin saturation 모두 정상치보다 높았다.

EPO치료군과 비 EPO치료군 양군 사이에서는 MCV(mean corpuscular volume), MCHC(mean corpuscular hemoglobin concentration)의 뚜렷한 차이는 없었으나, 혈청 철과 ferritin은 EPO치료군에서 낮은 경향을 보였으며, 수혈량은 EPO군 0.7 U/mo, 비 EPO치료군 1.2 U/mo로 비 EPO치료군에서 유의하게 높았다(p<0.05) (표5, 그림1).

Table 3. Iron status and blood transfusion amount in hemodialysis patients

	Total(n=64)	Male(n=38)	Female(n=26)
Iron(100~130 μ g/dl)	137.4 \pm 61.5*	145.5 \pm 63.7	125.6 \pm 57.2
TIBC(220~400 μ g/dl)	231.6 \pm 44.6	225.6 \pm 33.3	240.5 \pm 56.9
Transferrin			
saturation(20~60%)	61.7 \pm 28.5*	65.3 \pm 27.6	56.4 \pm 29.4
Ferritin(F : 11~120ng/ml (M : 25~400ng/ml))	598.1 \pm 331.4*	657.4 \pm 292.0	511.5 \pm 370.7
Transfusion(U/mo)	1.1 \pm 0.8	1.1 \pm 0.7	1.1 \pm 0.8

* Values are higher than normal

Values are mean \pm SD

TIBC : total iron binding capacity

Table 5. Iron status in Epo and Non-Epo group

	EPO(n=20)	Non-EPO(n=44)
Iron(100~130 μ g/dl)	134.8 \pm 56.2	141.5 \pm 64.8
TIBC(220~400 μ g/dl)	217.6 \pm 31.7	237.7 \pm 48.9
Transferrin		
saturation(20~60%)	65.0 \pm 24.1	59.9 \pm 30.7
Ferritin(F : 11~120ng/ml)	586.1 \pm 284.8	604.6 \pm 357.7
Duration(mo)	34.7 \pm 26.9	42.8 \pm 41.3
Transfusion(U/mo)	0.8 \pm 0.6	1.3 \pm 0.8*

* p<0.05

Values are mean \pm SD

EPO : Erythropoietin treatment group

Non-EPO : Erythropoietin non-treatment group

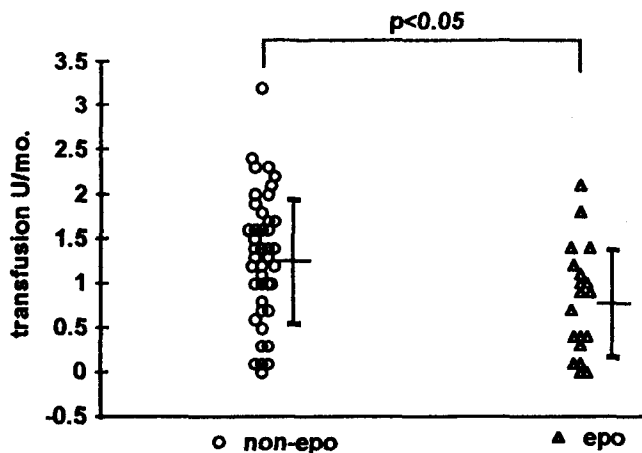


Fig. 1. Comparison of transfusion amounts between epo and non-epo group.

Non-epo = erythropoietin non-treatment group (n=44)

Epo = erythropoietin treatment group (n=20)

Table 4. Hematologic parameters in epo and non-epo group

	EPO(n=20)	Non-EPO(n=44)
Hb(15.0± 3.0g/dl)	9.2± 1.4	7.5± 1.5*
Hct(43± 0.7%)	26.5± 4.2	22.1± 4.6*
MCV(90± 0.7fl)	95.1± 4.4	91.2± 4.4
MCHC(34.0± 2.0g/dl)	34.7± 0.9	34.3± 1.0
MCH(29.0± 3.0pg)	29.9± 1.8	28.3± 1.9
c-reticulocyte(%)	0.7± 0.7	0.3± 0.4

* p<0.05

Values are mean± SD

EPO : Erythropoietin treatment group

Non-EPO : Erythropoietin non-treatment group

Hb : hemoglobin, Hct : hematocrit

MCV : mean corpuscular volume

MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration

MCH : mean corpuscular hemoglobin

혈청 TIBC는 EPO치료군이 218 µg/dl, 비 EPO치료군이 238 µg/dl로 차이가 없었으며, EPO치료군 혈액소는 9.2%/dl, 적혈구 용적 27%로 비 EPO치료군 보다 유의하게 높았다(p<0.05)(표 4, 5)(그림 2).

ferrin saturation은 82.7%로 간 기능 이상이 없는 군보다 유의한 증가를 보였고 (p<0.05), 혈청 ferritin치는 간 기능 이상이 있는 군에서 높은 경향을 보였으며, 혈청 철은 간기능 이상이 있는 군이 178 µg/dl로 간기능 이상이 없는 군 130 µg/dl보다 유의하게 높았다(p<0.05)(표 6,7)(그림 3,4).

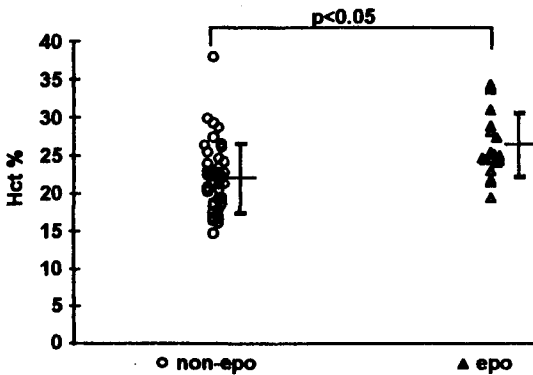


Fig. 2. Comparison of hematocrit between epo and non-epo group.

Non-epo=erythropoietin nontreatment group(n=44)

Epo=erythropoietin treatment group (n=20)

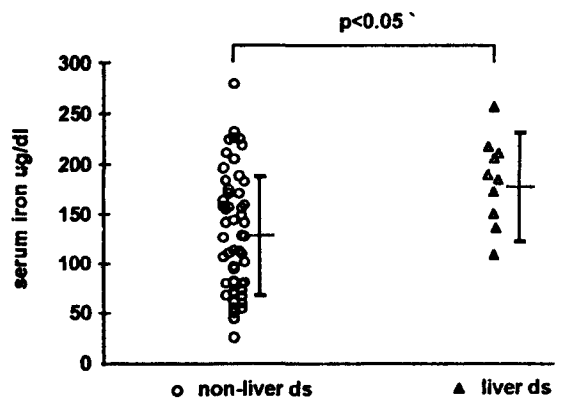


Fig. 3. Comparison of serum iron between liver disease and non-liver disease group.

Non-liver ds=normal liver function test group(n=54)

Liver ds=abnormal liver function test group=(n=10)

간기능 이상이 있는 10례는 C형 간염 3례, B형 간염 4례, 원인불명인 경우가 3례였다. 평균 trans-

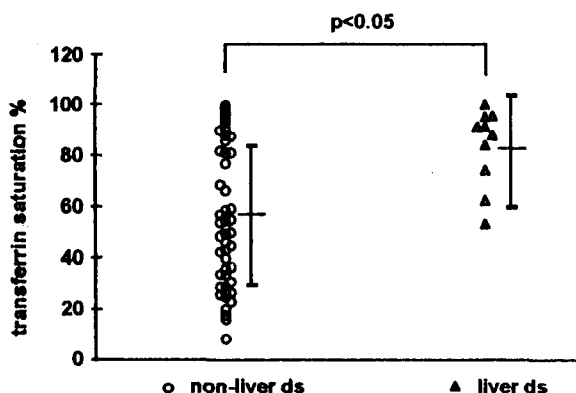


Fig. 4. Comparison of transferrin saturation between liver disease and non-liver disease group.

Non-liver ds=normal liver function test group(n=54)

Liver ds=abnormal liver function test group=(n=10)

Table 6. Hematologic parameters in liver disease and non-liver disease group

	Livr disease (n=10)	Non-liver disease (n=54)
Hb(15.0±3.0g/dl)	8.8±1.3	7.9±1.6
Hct(43±0.7%)	25.5±3.9	23.1±5.0
MCV(90±0.7fl)	92.6±0.5	92.4±4.9
MCHC(34.0±2.0g/dl)	34.6±0.5	34.4±1.0
MCH(29.0±3.0pg)	29.1±1.3	28.8±2.1
c-reticulocyte(%)	0.5±0.6	0.5±0.5

Values are mean±SD

Liver disease : abnormal liver function test group

Non-Liver disease : normal liver function test group

Hb : hemoglovin Hct : hematocrit

MCV : mean corpuscular volume

MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration

MCH : mean corpuscular hmoglobin

Table 7. Iron status in liver disease and non-liver disease group

	Liver disease (n=10)	Non-liver disease (n=54)
Iron(100~130µg/dl)	178.4± 54.1	129.9± 60.1*
TIBC(220~400µg/dl)	220.2± 32.9	233.8± 46.4
Transferrin		
saturation(20~60%)	82.7± 24.3	57.8± 27.7*
Ferritin(F : 11~400ng/ml)	722.9± 287.7	575.0± 336.2
Duration(mo)	55.6± 47.2	36.9± 34.7
Transfusion(U/mo)	1.3± 0.7	1.1± 0.8

* p<0.05

Values are mean±SD

Liver disease : abnormal liver function test group

Non-Liver disease : normal liver function test group

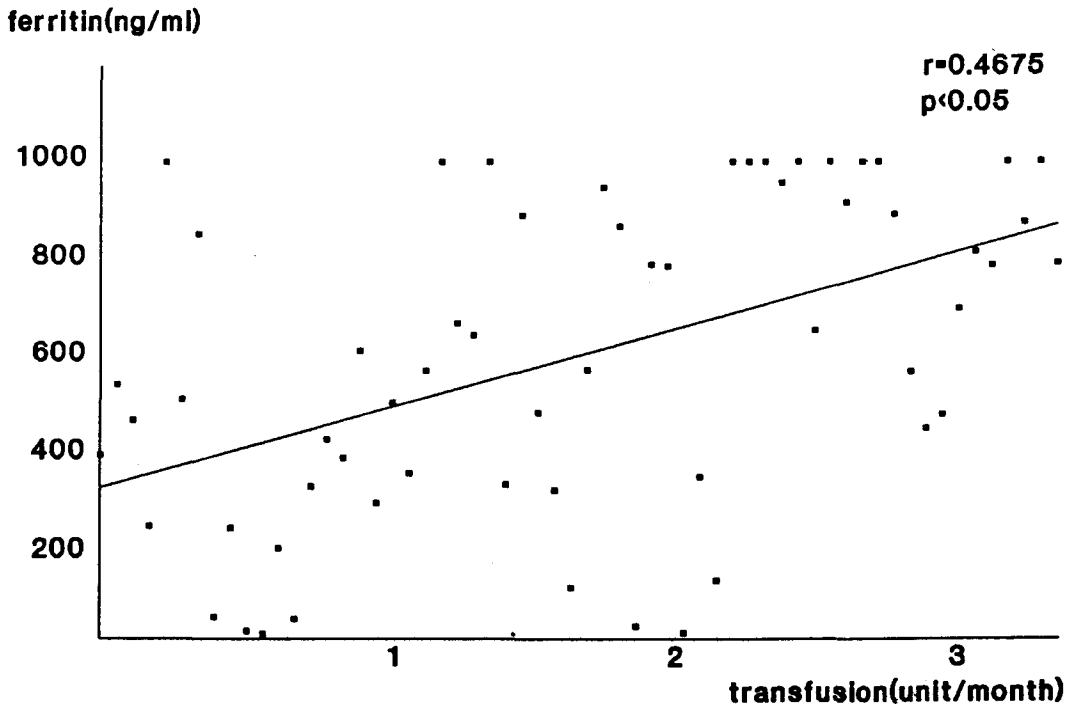


Fig. 5. Correlation between transfusion and serum ferritin.

Table 8. Correlation between various indices and transfusion

	(unit/mo)	
	Correlation coefficient(r)	p value
Ferritin(ng/ml)	0.4675	< 0.005
Transferrin saturation(%)	0.3823	< 0.005
Iron(μ g/dl)	0.3386	< 0.005
Duration of dialysis(mo)	0.0755	0.278
Hct(%)	-0.3577	< 0.005
MCV(fl)	-0.2132	0.253
MCHC(g/dl)	-0.1326	0.152

Hct : hematocrit MCV : mean corpuscular volume
MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration

혈액투석을 받고 있는 전체환자에게 수혈횟수와 다른 혈액학적 지표와의 상관관계를 보았을때, 수혈횟수는 ferritin($r=0.4675$), transferrin saturation($r=0.3823$) 및 혈청 철($r=0.3386$)과 유의한

상관관계를 보였다(표 8, 그림 5).

고 찰

빈혈은 요독증과 더불어 신기능이 악화됨에 따라 더욱 심해지며, 다른 만성질환과는 달리 요독성 빈혈은 중증인 경우가 많다. 그러나 빈혈이 심해도 증상은 심하지 않은 경우가 많은데 이것은 혈액순환의 재배급과 혈색소 산소친화력의 감소와 같은 보상기전이 원인인 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 그러나 신질환이 진행되면 빈혈의 정도는 심하게 되고 아울러 고혈압, 혈관장애의 심화 등으로 여러가지 임상증세를 보이게 된다.

만성 신부전환자의 빈혈의 원인으로는 적혈구생산의 감소,¹⁰⁻¹²⁾ 용혈,¹³⁾ 실혈¹⁴⁾ 및 요독증 독소들(uremic toxins)^{15,16)}에 의한 적혈구수명의 단축을 들 수 있는데 이중에서도 적혈구생산의 감소가 주 원인이 된다. 여기에 관여하는 기전으로 신장

에서의 erythropoietin의 생산감소,¹⁷⁾ 철결핍,^{18,19)} 엽산결핍,²⁰⁻²¹⁾ aluminum 중독,^{22,23)} 이차성 부갑상선기능항진증²⁴⁾ 그리고 요독성 조혈억제 인자¹⁾ 등을 들 수 있다.

만성 신부전환자의 빈혈 교정을 위해 이전에는 androgen의 투여 혹은 수혈에 의존해왔는데, androgen치료는 수혈 횟수를 줄여주고 투석 환자의 적혈구 용적을 상승시키지만, 치료 효과는 일부 환자에서만 있으며, 용량도 제한시켜야 하는 것으로 알려져 있고, 남성화, 성장 지연, 간기능 장애 및 다모증 등의 부작용이 있다.²⁵⁾ 이러한 이유로 수혈이 만성 신부전환자의 빈혈 교정에 유용하게 자주 사용되어왔다. 이것은 혈액 투석 환자에게 적혈구 용적을 가장 빨리 증가시키는데 효과적인 방법이지만 반복되는 수혈로 인해서 철분의 과부하, 세포독성 항체의 형성과 감염원에의 노출 등이 야기된다고 한다.⁸⁾ 철분의 과부하는 철의 배설한계를 넘어선 과도한 정맥 주입으로 기인되며, 초기에는 세망 내피조직세포(reticulendothelial cell)에 저장되지만, 결국은 장기의 기능장애를 유발시킨다. 지속적인 혈액투석환자에서의 철분 과부하로 인한 임상 양상은 근골격의 동통과 무력감, 골합성의 감소, 간기능 이상, 당 대사 장애와 울혈성 심부전 등이 있다.²⁶⁾ 수혈로 인해 혈청 ferritin치가 높아지며, Lipschits 등²⁷⁾은 수혈횟수와 혈청 ferritin치는 높은 상관관계가 있기 때문에 매 수혈당 혈청 ferritin치는 60ng/ml 정도 증가된다고 하였다. 본 연구에서도 수혈횟수는 ferritin과 0.4675로 유의한 양의 상관관계를 보여주었으며, transferrin saturation($r=0.3823$) 및 혈청 철($r=0.3386$)과도 유의한 상관관계를 보였다.

철은 혈액색소의 구성물질로서 가장 중요한 역할을 하며, 인체 내 총 철량의 약 70%는 혈액색소 내에 있고, 약 3%는 근육내 myoglobin으로 존재하며 나머지는 저장철로 hemosiderin과 ferritin내에 함유되어 있다. 철 결핍성 빈혈과 체내 저장철의 검색을 위해서는 골수내 ferritin 및 hemosiderin을 검색하는 것이 가장 좋은 방법으로 알려져 있으나 이것은 모두 골수 생검을 시행해야 하므로 임상적으로 많은 어려움이 따르게 된다. 따라서 혈청

ferritin이 체내 저장 철의 정도를 비교적 잘 반영해 주기 때문에 이를 쉽게 임상에서 이용하게 되었다.²⁸⁾ 그러나 간 질환, Hodgkin 및 각종 종양 등이 있을 때에는 저장철의 감소에도 높은 혈청 ferritin치를 나타낼 수 있다고 한다. 약물투여에 의한 간 손상 및 간염시에 ferritin의 혈청내 방출로 인해 혈청 철치가 증가 되고, 간경변증 역시 출혈이 없는 증가를 초래한다. 이는 간 질환시 간 세포내 ferritin이 철 저장상태와 관계없이 간 손상에 순환계로 방출되기 때문으로 사료된다.²⁹⁾ 본 연구에서 간질환 환자에서 평균 철 및 ferritin치는 178 $\mu\text{g/dl}$, 728 ng/ml로 간 질환 없는 환자군의 130 $\mu\text{g/dl}$, 575 ng/ml보다 혈청 철치는 유의하게 높았고, ferritin치는 높은 경향을 보였다. 간 질환군에서 ferritin치의 상승은 서 등³⁰⁾의 보고와 같이 ferritin의 순환계로의 방출로 기인된 것으로 생각할 수 있으나, ferritin치의 상승은 수혈로 인한 철분 과부하의 가능성도 배제할 수 없다.²⁶⁾

방사면역 측정법에 의한 정상인의 혈청 ferritin치는 남자 25-400 ng/ml, 여자 11-120 ng/ml로써 이러한 남녀간의 차이는 이미 연속 사혈(serial phlebotomy)로 조사한 저장철의 측정 결과³¹⁾에 의해 밝혀져 있으며 월경, 임신, 수유 등의 여자의 생리적 현상과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 남자 657 $\mu\text{g/dl}$, 여자 511 $\mu\text{g/dl}$ 로 모두 정상인 수치보다 높았으나 여자에서 남자보다 낮은 경향을 보였다.

최근 분자생물학적 방법에 의한 recombinant human erythropoietin(r-HuEPO)의 합성으로 효과적인 빈혈치료가 가능하게 되었다. 과거에는 빈혈을 가진 양(sheep)의 혈장이나 십이지장충에 감염된 사람의 소변으로부터 추출된 EPO를 사용하였으나 최근에는 임상에서 rHEPO는 널리 보급되어 있다.³²⁾ EPO는 조직의 산소분압이 떨어진 상태에서 방출되어 골수에서의 적혈구 생성을 증가시켜 산소분압이 떨어진 조직까지 더 많은 산소가 운반되도록 한다고 보고 되었으며,³³⁾ 만성 신부전 환자에서는 신장에서 미량 EPO가 생산되지만 조직의 감소된 산소 분압이 요구되는 양만큼의 충분한 EPO를 신장이 생산하지 못하므로

빈혈을 초래하는 것이다. 조직 산소분압이 심하게 저하되면 신부전 시에도 소량의 EPO를 생산하여 골수의 조혈기능을 자극한다. 빈혈을 수혈로 과도히 교정하면 수혈의 횟수가 증가하는데 이는 수혈로 조직 산소분압이 교정되어 EPO생산이 정지되는 까닭이다. 혈청 EPO활성도는 잔존하는 기능성 신조직의 양 이외에도 다른 인자가 있는데, 이의 원인으로는 철분결핍, 염증성 질환, 알루미늄 독성 등이 있는데, EPO의 치료 효율성을 감소시키는 인자로 작용하게 된다.³⁴⁾ 1985년에 정상 백서와 개의 실험결과 r-HuEPO는 용량에 비례하여 적혈구 조혈을 증가시키는 것으로 보고 되었고,³⁵⁾ 최근 사람에서도 EPO의 빈혈치료 효과는 용량에 비례하여 유용한 것으로 알려져 있다.³⁶⁾ Eschbach 등⁷⁾은 50 U/kg의 용량을 1주 3회 정주 투여하는 것이 가장 적은 용량을 쓰면서 1개월에 혈액속도가 1g/dl의 속도로 증가할 수 있다고 보고하여 이후 혈액 투석 환자에서는 주 3회 정주 투여가 일반적인 방법으로 알려져 있다.

Eschbach 등⁷⁾에 의하면 저장된 철에서 적혈구 조혈기능의 향상으로 새로 합성되는 적혈구로 이동이 일어나게 되고 이것으로 인해서 serum ferritin의 감소가 일어난다고 하였으며 본 연구에서도 EPO치료군에서 ferritin치가 586 ng/ml, 비 EPO 치료군에서 604 ng/ml로써 EPO group에서 낮은 경향을 보였다. 체내 철 저장량을 반영하는 혈중 ferritin을 감소시키는 EPO는 실제 조직내의 철분 침착 특히 간에서의 철분 침착을 감소시킬 수 있음이 확인되어 이전의 빈번한 수혈 등에 의해 2차적인 혈철증이 동반된 만성신부전 환자에서 EPO의 투여와 함께 정맥절개술(Phlebotomy)의 시행은 혈철증을 호전시킬 수 있는 좋은 방법이라는 보고도 있다.³⁷⁾ Eschbach 등³⁸⁾은 1년간 rHuEPO치료한 5명의 철분과부하 환자에게 50% 이상의 혈청 ferritin의 감소를 보고 하였다. 치료 후에는 망상 적혈구수치의 상승을 보인다. 본 연구에서도 EPO치료군에서 망상 적혈구수치는 0.68%로 비 EPO치료군의 0.37%보다 높은 수치를 보였으며, 이것은 적혈구 조혈작용의 향상을 반영한다.

결국은 적혈구 용적이 상승되고, 수혈의 필요량을 줄이고 환자의 전신상태의 개선을 보여준다. 저자들의 경우, EPO치료군에서 적혈구 용적 및 한 달간 평균 수혈횟수가 27%, 0.7unit로 비 EPO치료군의 22%, 1.2unit 보다 높은 수치를 나타내어 다른 연구와 유사한 결과를 얻었다.³⁹⁾ EPO가 수혈의 횟수를 감소시키는 것과 아울러 조혈작용을 증가시키기 때문에 철분 과부하의 진행을 감소시킨다. EPO치료를 받는 환자에서 철분은 감소되는 경향을 보이며, 충분한 철분저장이 없는 환자는 철 결핍이 생기므로 정기적인 철분 공급이 필요하게 된다. EPO치료의 합병증으로는 적혈구 용적이 상승하게 됨에 따라서, 고혈압의 악화, dialyzer clotting의 상승, predialysis creatinine, BUN 및 칼륨의 증가등이 있으며, 혈압 상승의 원인은 혈액 점성도의 증가와 말초 혈관 저항의 증가로 인한다.⁴⁰⁾ 빈혈의 많은 임상 양상과 증후가 요독증과 중복되어 나타나며, 빈혈의 교정으로 이차적으로 식욕 부진과 미각 장애의 회복, 수면의 호전, 일간 활동량의 증가 및 심기능의 증진등이 동반되어 나타나는 것으로 보고되어 있다.⁴¹⁾ 결론적으로 만성 신부전 환자의 빈혈에서, EPO치료는 수혈에 의존하는 환자의 철분 과부하를 포함한 여러가지 위험성을 감소시킬 것으로 생각되며, 빈혈의 교정과 아울러 많은 임상 양상의 호전을 가져다 주리라 기대된다.

요 약

1992년 12월부터 1993년 7월까지 8개월동안 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에서 치료중인 혈액투석환자 64명을 대상으로 erythropoietin 치료 유무와 간기능 검사 이상 유무에 따라 군을 나누어 각 군간의 혈액색소, 적혈구 용적, 적혈구 지수, 망상 적혈구수, 혈청철, TIBC, ferritin, transferrin saturation을 비교하여, 이들 값과 수혈량의 관계를 조사한 성적은 다음과 같다.

대상환자의 MCH는 28.8 ± 2.0 pg, MCV 92.4 ± 4.7 fl로 정색소성 정구성 빈혈의 소견을 나타냈다.

Ferritin치는 남자 657.4 ± 292.0 ng/ml, 여자 511.5 ± 370.7 ng/ml, serum iron치는 남자 145.5 ± 63.7 μ g/dl, 여자 125.6 ± 57.1 μ g/dl, transferrin saturation은 $61.6 \pm 28.4\%$ 로 ferritin, serum iron, transferrin saturation 모두 정상인보다 높았으며 EPO 치료 유무에 따른 환자비교에서, EPO치료를 받는 환자(20례)의 혈색소, 적혈구 용적은 비 EPO치료군 보다 유의하게 높았고, 1달간 평균 수혈량은 비 EPO치료군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$).

간기능 이상이 있는 군(10례)과 간기능이 정상인 군(54례)간의 비교에서, 혈청 철 및 transferrin saturation은 간기능 이상이 있는 군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$). 수혈횟수는 ferritin($r = 0.4675$), transferrin saturation($r = 0.3823$), iron($r = 0.3386$)과 유의한 상관관계를 보였다.

결론적으로 빈혈의 교정을 수혈에 의존하는 환자는 철분 과부하, 즉 hemosiderosis, hemochromatosis 등의 위험이 있으며, erythropoietin치료는 철분 과부하를 포함한 수혈과 관련된 여러 가지 위험성을 감소시킬 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Erslew AJ : Anemia of chronic renal disease. Arch intern Med 126 : 776-780, 1970.
2. Hirshman GH, Wolfson M, Mosimann JE, Clark CB, Dante ML, Wineman RJ : Complications of dialysis. Clin Nephrol 15 : 66-74, 1981.
3. Kaue M : The anemia associated with renal disease. J. Lab Clin Med. 52 : 83-100, 1958.
4. Caro J, Brown Sn Miller O, Murray T, Erslew AJ : Erythropoietin levels in uremic nephritic and anephric patients. J Lab Clin Med 93 : 449-418, 1974.
5. Crowley JP, Nealey TA : Transfusion and long-term hemodialysis. Arch Intern Med 147 : 1925-1928, 1987.
6. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM : Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. Lancet II : 1175-1178, 1986.
7. Eschbach JW, Egrie jc, Downing MR, Browne JK, Adamson JW : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med 31673-78, 1987.
8. Zehnder C, Blumberg A : Human recombinant erythropoietin treatment in transfusion dependent anemic patients on maintenance hemodialysis. Clinical Nephrol. 31 : 55-59, 1989.
9. Eschbach JW, Adamson JW : Anemia of end-stage renal disease(ESRD). Kidney Int 28 : 1-2, 1985.
10. Hockern AG : Haemolysis in chronic renal failure. Nephron 32 : 28-29, 1982.
11. Shaw AB : Haemolysis in chronic renal failure. Br Med J Res 2 : 213-215, 1967.
12. Stewart JH : Haemolytic anaemia in acute and chronic renal failure. Q J Med 36 : 1542-1543, 1971.
13. Castaldi PA, Rosenbert MC, Stewart JH : The bleeding disorder of uraemia : A qualitative platelet defect. Lancet Vol. II : 66-67, 1966.
14. Loge JP, Lange RD, Moore CV : Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. Am J Med 24 : 4-7, 1958.
15. Eschbach JW, Funk D, Adamson J, Kuhn I, Scribner BH, Finch CA : Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. N Engl J Med 276 : 653-655, 1967.
16. Ramirez B, Flores A, Oeres F : Experience

- with a group of patients on chronic haemodialysis treatment. *Transplanat Proc* 23(2) : 1833-1834, 1991.
17. Erslev AJ, Wesson LG : Erythropoietin Function of the Kidney. New York, Grune and Stratton. 17 : 156-157, 1969.
 18. Haskins D, Stevens AR, Jr, Finch S : Iron metabolism, Iron stores in man as measured by phlebotomy. *J Clin Invest* 311 : 543-545, 1952.
 19. Lindsay RM, Burton JA, Dargie HJ : Dialyzer blood loss. *Clin Nephrol* 1 : 24-25, 1973.
 20. Hampers CL, Streiff R, Nathan DG : Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on longterm hemodilaysis. *N Engl J Med* 276 : 551-552, 1980.
 21. Markson JL, Remie JB, : The anemia of chronic renal insufficiency. *Scott Med J* 1 : 320-322, 1956.
 22. Short AIK, Winney RJ, Robson JS : Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 17 : 226-228, 1980.
 23. Rosenberg ME : Role of transferrin measu- renert in monitoring iron status during, recombinant human erythropoietin therapy. *Dialysis and Transplantation*. 21(2) : 81-90, 1992.
 24. Potasman I, Better OS : The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. *Nephron* 33 : 229-231, 1983.
 25. Anagnostou A, Kurtzman NA : The anemia of chronic renal failure. *Semin Nephrol* 5 : 115-127, 1985.
 26. Andrew I, Robert G, Ray E : Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 304 : 319-324, 1981.
 27. Lipschits DA, Cook JD : A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 290 : 680-682, 1977.
 28. Mirahmadi KS, Paul WL, Winer RL : Serum ferritin level : determination of iron requirement in hemodialysis patients. *J Am Med Ass.* 238 : 601-607, 1977.
 29. Eschar Z, Order SE : Ferritin, a Hodgkin's disease associated antigen. *Proc Nat Acad Sch.* 71 : 3956-3957, 1974.
 30. 서영환, 문철웅, 채종구, 이민형, 홍순표, 조건국 : 철결핍성 빈혈과 각종 전신질환에 수반된 빈혈에서 혈청 ferritin치의 비교 연구. *대학의학협회지* 27(7) : 631-639, 1984.
 31. Seiler M, Alfrey CP, Whitley CE : Differentiation of iron deficiency from anemia of chronic disorders : use of serum ferritin assay. *Ann Int Med.* 91 : 471-472, 1979.
 32. Jacobs K, Shoemaker C, Rubersdorf R : Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313 : 806-810, 1985.
 33. Essers U, Muller W, Heintz R : Effect of erythropoietin in normal men and in patients with renal insufficiency. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 11 : 398-402, 1974.
 34. Schaefer RM, Horl WH, Massry SG : Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 9 : 353-354, 1989.
 35. Anagnostou A, Barone J, Kedo A : Effect of erythropoietin therapy on the red cell volume of uremic and non-uremic rats. *Br J Hematol* 37 : 85-91, 1985.
 36. Casati S, Passerini P, Campise MR : Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients hving hemodialysis. *Br J Med* 295 : 1017-1018, 1987.
 37. Lazarus JM, Hakim RM, Newell J : Recom-

- binant human erythropoietin and phlebotomy in the treatment of iron overload in chronic hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 16 : 101-102, 1990.
38. Eschbach JW : Nephrology forum : The anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 35 : 134-148, 1989.
39. Eschbach JW, Adamson JW : Recombinant human erythropoietin : Implication for nephrology. *Am J Kid Dis* 11 : 203-207, 1988.
40. Acchiardo SR, Quinn BP, Moore LW : Evaluation of hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Kid Dis* 17 : 290-294, 1991.
41. Keown PA : The effect of recombinant human erythropoietin upon quality of life and functional capacity of anemic patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 35 : 195-196, 1989.

- Abstract -

A Study on the Serologic Parameters in Patients with Anemia of
Chronic Renal Failure-According to Erythropoietin Treatment

Jong Sik Lim, Ho Jung Kang, Jong Won Park
Joon Yeung Do, Kyung Woo Yoon

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Clinical study was carried out on the 64 hemodialysis patients(HD) with chronic renal failure who had been treated from December 1992 to July 1993 in Yeungnam University Hospital.

The following results were obtained.

In hematologic parameters, MCH was 28.8 ± 2.0 pg, and MCV was 92.4 ± 4.7 fl. Result revealed normochromic and normocytic anemia.

Mean values of serum ferritin were 657.4 ± 292.0 ng/ml in men and 511.5 ± 370 g in women. Mean values of serum iron were 145.5 ± 63.7 μg/dl. Mean values of transferrin saturation was $61.6 \pm 28.4\%$. Serum ferritin, serum iron and transferrin saturation were higher in HD group than normal reference.

In erythropoietin treatment group, Hb and Hct were significantly higher than non-erythropoietin treatment group. Amount of transfusion was significantly higher in non-erythropoietin treatment group than erythropoietin treatment group($p < 0.05$).

Values of iron, transferrin saturation were significantly higher in abnormal liver function test(LFT) hemodialysis group than normal LFT group($p < 0.05$).

Transfusion amounts revealed positive correlation with ferritin($r = 0.4675$), transferrin saturation($r = 0.3823$) and iron($r = 0.3386$)($p < 0.05$).

In conclusion, erythropoietin treatment can reduce requirement of blood transfusion and transfusion related side effects such as iron overload, hemosiderosis and hemochromatosis.

Key Words : Erythropoietin, Transfusion, Hemodialysis