

## 혈액 투석 환자에서 조혈 호르몬 치료 효과 향상에 대한 연구

영남대학교 의과대학 내과학교실  
박종원 · 도준영 · 윤경우

### A Study for Improvement of Erythropoietin Responsiveness in Hemodialysis Patients

Jong Won Park, Jun Yeung Do, Kyung Woo Yoon

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

#### - Abstract -

**Background:** Anemia in chronic renal failure plays an important role in increasing morbidity of dialysis patients. The causes of the anemia are multifactorial. With using of erythropoietin(EPO), most of uremia-induced anemia can be overcome. However, about 10% of renal failure patients shows EPO-resistant anemia. Hyporesponsiveness to EPO has been related to many factors: iron deficiency, aluminum intoxication, inflammations, malignancies and secondary hyperparathyroidism. So I evaluated the improvement of EPO responsiveness after correction of above several factors.

**Materials and Methods:** Seventy-two patients on hemodialysis over 6 months were treated with intravenous ascorbic acid(IVAA, 300 mg t.i.w. for 12 weeks). After administration of IVAA for 12 weeks, patients were classified into several groups according to iron status, serum aluminum levels and i-PTH levels. Individualized treatments were performed: increased iron supplement for absolute iron deficiency, active vitamin D<sub>3</sub> for secondary hyperparathyroidism and desferrioxamine(DFO, 5 mg/

kg t.i.w.) for aluminum intoxication or hyperferritinemia.

**Results:**

1) Result of IVAA therapy for 12 weeks on all patients(n=72)

Hemoglobin levels at 2, 4, 6 week were significantly elevated compared to baseline, but those of hemoglobin at 8, 10, 12 week were not significantly different.

2) Result of IVAA therapy for 20 weeks on patients with  $100 \mu\text{g/l} \leq \text{ferritin} < 500 \mu\text{g/l}$  and transferrin saturation(Tsat) below 30%(n=30)

After treatment of IVAA for 12 weeks, patients were evaluated the response of therapy according to iron status. Patients with  $100 \mu\text{g/l} \leq \text{ferritin} < 500 \mu\text{g/l}$  and Tsat below 30% showed the most effective response. These patients were treated further for 8 weeks. Hemoglobin levels at 2, 4 week were significantly increased compared to baseline with significantly reduced doses of EPO at 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20 week. Concomitantly significantly improvement of Tsat at 2, 6, 16, 20 week compared to baseline were identified.

3) Result of IVAA therapy for 12 weeks followed by DFO therapy for 8 weeks on patients with serum aluminum above  $4 \mu\text{g/l}$ (n=12)

Hemoglobin levels were not significantly increased during IVAA therapy for 12 weeks but dosages of EPO were significantly decreased at 2, 4, 6, 8 week during DFO therapy compared to pre-treatment status.

**Conclusion:** IVAA can be helpful for the treatment of the anemia caused by functional iron deficiency and can reduce the dosage of EPO for anemia correction. And administration of low dose DFO, in cases of increased serum aluminum level, can reduce the requirment of EPO.

**Key Words:** Chronic renal failure, EPO-resistant anemia, Ascorbic acid, Desferrioxamine

서 론

만성 신부전 환자의 빈혈은 조혈 호르몬 (human recombinant eythropoietin, 이하 EPO)의 사용으로 대부분의 환자에서 효과적으로 치료되지만, 약 10%의 환자에서는 300 IU/kg/week의 고용량 투여에도 적절한 반응을 보이지 않는 것으로 알려져 있다(Spinowitz 등,

1990). 이러한 EPO의 효과를 감소시키는 원인으로서는 절대적 및 기능적 철 결핍성 빈혈, 부갑상선 기능 항진증, 알루미늄 독성, 고 저장철 혈증, 만성 염증성 질환 등이 있다(Hrl 등, 2000). 이러한 각각의 원인으로 인한 EPO 저항성을 개선시키고자 하는 연구들이 있어 왔으나, 그 효과에 있어서 아직 논란의 여지가 있다. 이에 저자는 만성 신부전 환자에서 EPO의 빈

혈 치료 효과를 감소시키는 여러 원인을 조사하고 각각의 원인에 대한 적절한 치료를 함으로써 EPO의 치료 효과를 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

2001년 4월 현재 영남대학교 의과대학 부속 병원 인공 신장실에서 6개월 이상 혈액 투석 중인 72명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 대상군은 남자가 39명, 여자가 33명이었고, 원인 신질환은 당뇨병이 38.9%로 가장 많았다. 평균 투석 기간은  $59.9 \pm 51.7$ 개월, 평균 EPO 투여 용량은  $114.9 \pm 60.1$  IU/kg/week, 평균 혈색소는  $8.96 \pm 0.77$  g/dl이었다(표 1).

먼저 전체 대상군(n=72)에서 EPO에 대한 반응을 증가시키고자 ascorbic acid 300 mg을 12주간 혈액 투석 후 약 10분에 걸쳐 정맥 주사(이하 IVAA)하였다(표 2). 이들 중 철 포화도(transferrin saturation, 이하 Tsat)가

20%이하인 7명에게는 경구 철분 제제 용량을 증가시켰다. Intact-PTH(이하 i-PTH)가 200 pg/ml 이상인 10명에게는 비타민 D<sub>3</sub>를 혈액 투석 후 정맥 주사하였다. 그리고 12주간의 IVAA에 반응이 적은 환자 중 ferritin이 500 µg/l 이상인 25명과 혈중 알루미늄이 4 µg/l 이상인 12명에게는 Desferrioxamine(이하 DFO) 검사 후 5 mg/kg의 DFO를 8주간 혈액 투석 후 정맥 주사하였다.

Table 1. Characteristics of patients

Factors	Data
Male : Female	39 : 33
Diabetes	28(38.9%)
Age	50.3 ± 11.9 years
Duration of dialysis	59.9 ± 51.7 months
Body weight	59.9 ± 15.3 kg
Dosage of EPO	114.9 ± 60.1 IU/kg/week
i. v. route	139 ± 60.5 IU/kg/week
s. c. route	95.1 ± 43.3 IU/kg/week
Hemoglobin	8.96 ± 0.77 g/dl

Table 2. Schema of treatment method

IVAA		72 pts	
IVAA		30 pts	100 < ferritin < 500 µg/l & Tsat < 30%
IVAA	DFO	12 pts	S-Al > 4 µg/dl
IVAA	DFO	25 pts	Ferritin > 500 µg/l
IVAA + Vitamin D <sub>3</sub>		10 pts	i-PTH > 200 pg/ml
IVAA + Increasing Oral Iron		7 pts	Tsat < 20%

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 week

IVAA : Ascorbic acid 300 mg i. v. after each dialysis

DFO : Desferrioxamine 5 mg/kg i. v. after each dialysis

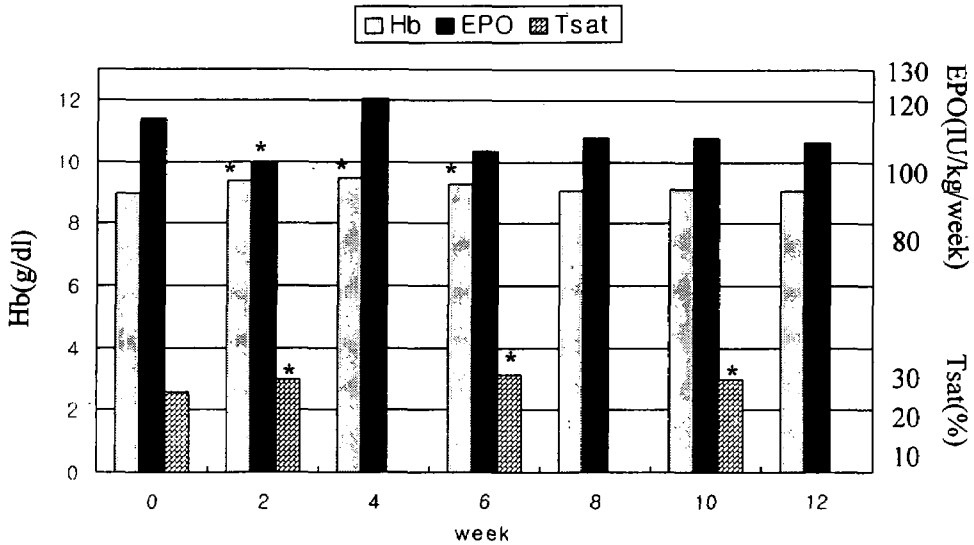
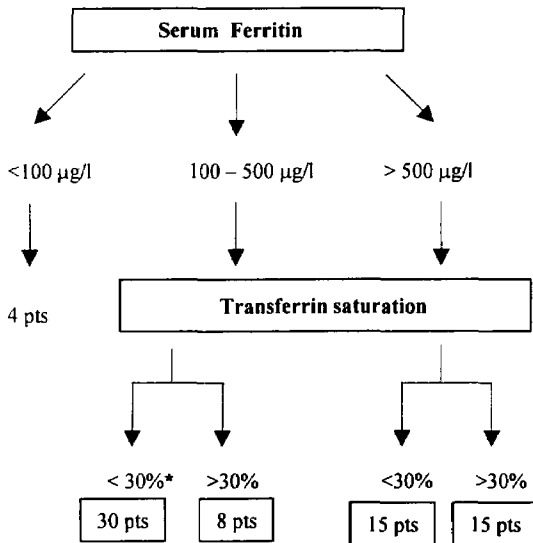


Fig. 1. Result of IVAA therapy for 12 weeks on all patients(n=72). \*: p<0.05



Effectiveness guideline-significantly improved Hb without increase of EPO dose or significantly decreased EPO dose without decrease of Hb when compared to baseline

\*: the most effective group  
pts: patients

Fig. 2. Flow chart to assess iron status.

EPO 치료 효과를 관찰하기 위해 2주에서 4주 간격으로 혈색소, Tsat과 혈중 저장 철을 측정하였다. 비타민 D<sub>3</sub>를 i-PTH가 200 pg/ml 이상인 환자에게 투여 후 1-2주 간격으로 증량하였으며, i-PTH가 200 pg/ml 이하이면 투여를 중단하였다. DFO 검사는 5 mg/kg의 DFO를 투여 후 44시간 뒤 혈중 알루미늄을 측정하여 투여 전과의 차이를 관찰하였다.

결과의 통계 분석은 student's t-test를 사용하였다.

### 결 과

#### 1. 전체 대상군(n=72)에게 IVAA 12주 치료

전체 대상군에게 IVAA 12주 치료후 혈색소는 투여 전 8.96±0.77 g/dl에서 투여 후 2, 4, 6 주에 각각 9.36±0.93 g/dl, 9.47±0.83 g/dl, 9.27±0.86 g/dl로 유의한 증가를 보였으나, 8, 10, 12주에는 차이가 없었다. EPO의

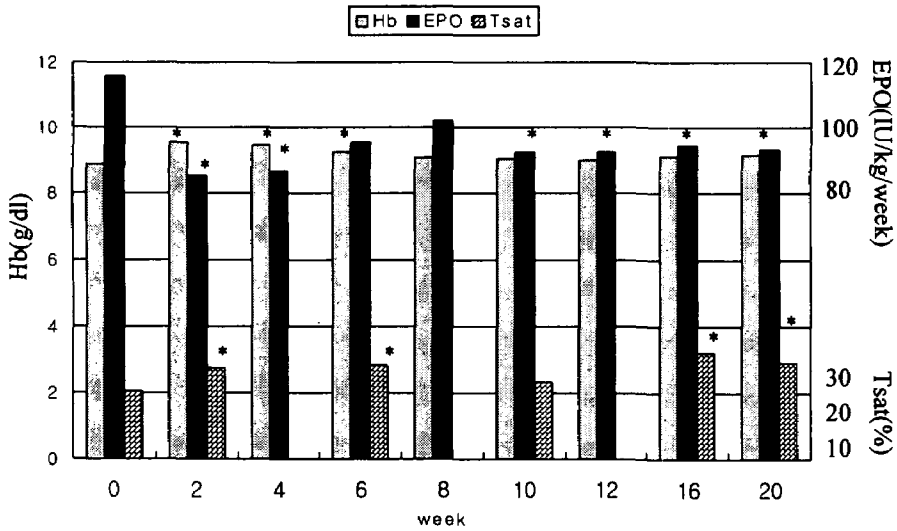


Fig. 3. Result of IVAA therapy for 20 weeks on patients with  $100 \leq \text{Ferritin} < 500 (\mu\text{g}/\text{l})$  &  $\text{Tsat} < 30\%$  (n=30). \*:  $p < 0.05$

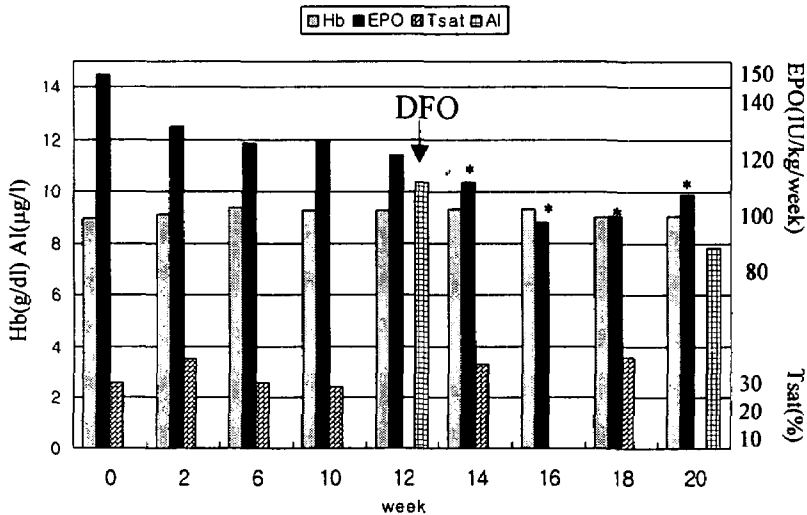


Fig. 4. Result of IVAA therapy for 12 weeks and then DFO therapy for 8 weeks on patients with serum aluminum below  $4 \mu\text{g}/\text{l}$  (n=12). \*:  $p < 0.05$

용량은 투여 전  $114.9 \pm 60.1 \text{ IU}/\text{kg}/\text{week}$ 에서 투여 후 2주에  $99.5 \pm 77.5 \text{ IU}/\text{kg}/\text{week}$ 로 유의한 감소를 보였으나, 지속적인 효과는 없었다 (그림 1).

2. 철분 상태에 따른 IVAA 치료 효과  
전체 대상군에게 IVAA 12주 치료 후 효과를 철분 상태에 따라 분류하여 비교하였다(그림 2). 가장 효과적인 반응을 보인 군은 혈중 ferritin이

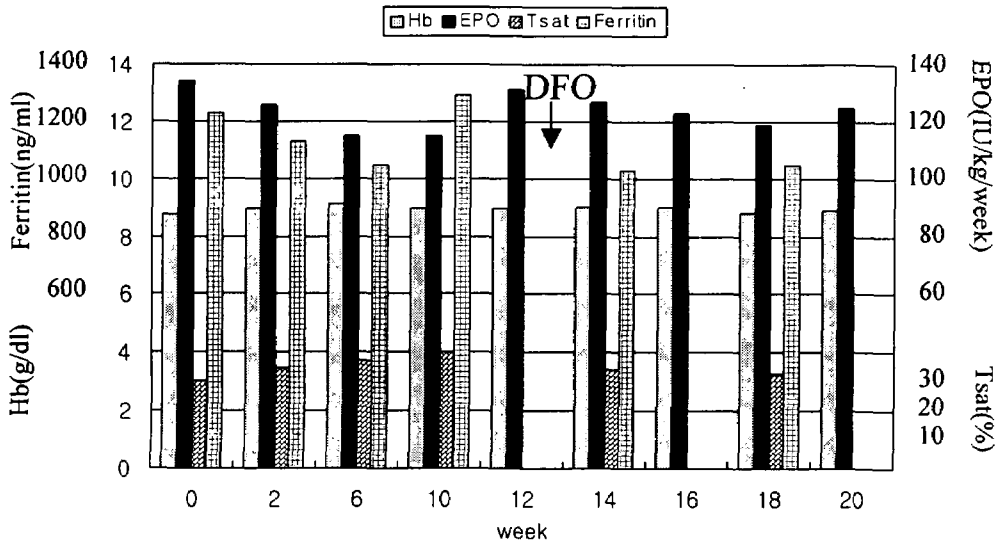


Fig. 5. Result of IVAA therapy for 12 weeks and then DFO therapy for 8 weeks on patients with serum ferritin below 500  $\mu\text{g}/\text{l}$  (n=25).

100-500  $\mu\text{g}/\text{l}$ 이고 Tsat이 30% 이하 군으로 IVAA 20주간 투여 결과, 혈색소는 초기 9.01 $\pm$ 0.73 g/dl에서 2, 4주에 각각 9.56 $\pm$ 1.01 g/dl, 9.45 $\pm$ 0.93 g/dl로 유의한 증가를 보였고, EPO는 초기 116.4 $\pm$ 50.8 IU/kg/week에서 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20주에 각각 85.4 $\pm$ 74.4 IU/kg/week, 86.8 $\pm$ 69.8 IU/kg/week, 95.3 $\pm$ 63.4 IU/kg/week, 92.4 $\pm$ 63.9 IU/kg/week, 94.8 $\pm$ 68.2 IU/kg/week, 93.4 $\pm$ 50.2 IU/kg/week로 유의한 감소를 보였다. 또한, 초기 Tsat 20.3 $\pm$ 5.4%에서 2, 6, 16, 20주에 각각 27.5 $\pm$ 12.8%, 28.2 $\pm$ 15.2%, 32.1 $\pm$ 17.3%, 29.2 $\pm$ 12.9%로 유의한 상승을 보였다(그림 3).

3. 혈중 알루미늄이 4  $\mu\text{g}/\text{l}$  이상 군(n=12)에서 IVAA 12주간 투여 후 DFO 8주간 치료 결과 IVAA 12주간 투여시 혈색소의 유의한 변화는 없었으나, DFO 투여시 투여 전 EPO 145.8 $\pm$ 72.2 IU/kg/week에서 투여후 2, 4, 6, 8

주에 각각 104.5 $\pm$ 95.7 IU/kg/week, 88.2 $\pm$ 99.9 IU/kg/week, 90.9 $\pm$ 67.1 IU/kg/week, 99.1 $\pm$ 58.9 IU/kg/week로 EPO의 유의한 감소를 보였다. 그러나 혈중 알루미늄은 DFO 전 후에 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 4).

4. 혈중 ferritin이 500  $\mu\text{g}/\text{l}$  이상 군(n=25)에서 IVAA 12주간 투여 후 DFO 8주간 치료 결과 혈색소와 EPO 용량의 유의한 차이는 없었다(그림 5).

5. Tsat 20% 미만 군(n=7)에서 경구 철 투여를 증가시키면서 IVAA 12주간 투여 결과 투여 10주에 Tsat의 유의한 상승을 동반한 EPO 용량의 감소를 보였으나, 혈색소의 유의한 변화는 없었다(그림 6).

6. HPTH 200 pg/ml 이상 군(n=10)에서 비타민 D<sub>3</sub> 치료 결과

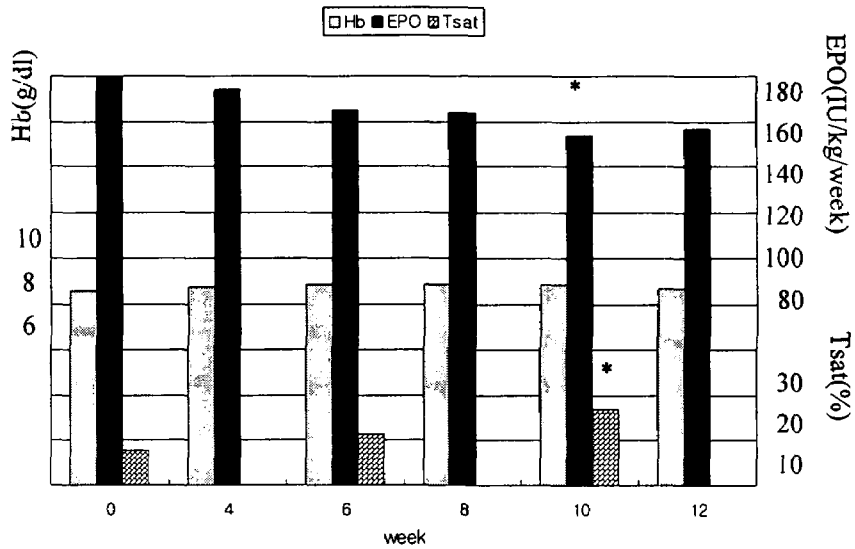


Fig. 6. Result of IVAA therapy for 12 weeks with increasing dose of oral iron on patients with T<sub>sat</sub> below 20% (n=7). \*: p<0.05

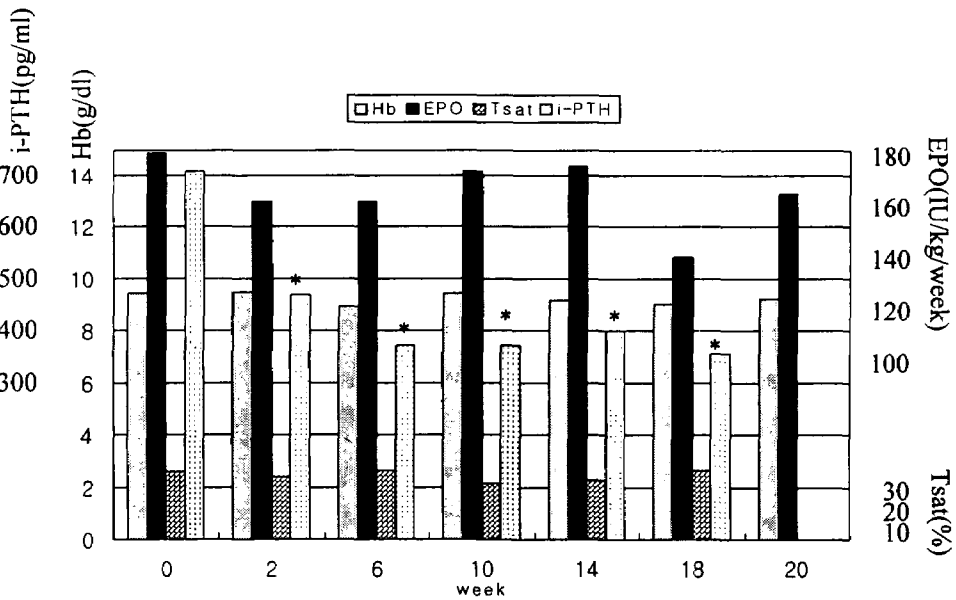


Fig. 7. Result of vitamin D<sub>3</sub> therapy for 20 weeks on patients with i-PTH above 200 pg/ml (n=10). \*: p<0.05

비타민 D<sub>3</sub> 치료 후 2주부터 지속적으로 유의한 i-PTH의 억제에도 불구하고 혈색소와 EPO 용량의 유의한 차이는 없었다(그림 7).

### 고 찰

만성 신부전 환자의 빈혈 치료로 EPO를 사용함으로써 수혈의 감소 및 수혈로 인한 여러

합병증 감소는 물론 삶의 질을 향상시킬 수 있다(Evans 등, 1991). 또한, 좌심실 비대 감소와 영양 결핍의 개선으로 유병률과 사망률을 감소시키는 것으로 알려져 있다(Eschbach 등, 1992).

만성 신부전 환자에서 빈혈 치료로 사용되는 EPO의 효과를 감소시키는 원인으로는 가장 흔한 원인은 철 결핍성 빈혈이다(Nissenson, 1996).

건강인에서 절대적 철 결핍의 기준은 ferritin 12  $\mu\text{g/l}$  이하와 Tsat 15% 이하(Bainton 등, 1964)인데 반해 만성 신부전 환자의 경우, ferritin 100  $\mu\text{g/l}$  이하, Tsat 20%이하를 기준으로 한다(NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure, 1997). 이러한 기준에 따르면 혈색소 25% 이하군에서 60%가 절대적 철 결핍 상태임을 보고했다(United States Renal Data's System, 1996).

저장된 철분이 말초 혈액으로 유리되는 것보다 많은 양의 철분이 혈색소 합성에 필요한 경우에 절대적 철 결핍 상태가 아닌 다른 종류의 철 결핍 상태가 된다. 저장 철이 충분하거나 심지어 증가된 경우에도 조혈 호르몬에 의한 조혈 작용이 촉진되거나 염증성 질환으로 저장철의 유리가 제한되는 경우가 생기는 데 이러한 경우는 기능적 혹은 상대적 철 결핍 상태이다(Eschbach 등, 1987). 즉 절대적 철 결핍 상태는 아니지만 추가적인 철분 제제 투여시 동일양의 EPO 투여에도 혈색소의 증가 혹은 낮은 용량의 EPO로도 안정된 혈색소를 유지 할 수 있게 된다.

최근 몇몇 문헌에서는 Ascorbic acid 정맥 주사가 기능적 철 결핍성 빈혈 환자에서 EPO에 대한 저항성을 개선시킴을 보고하고 있다. Gastaldello 등(1995)은 기능적 철 결핍성 빈혈 환자 중 ferritin이 500  $\mu\text{g/l}$  이상인 4명의

환자에게 500 mg의 IVAA를 8주간 투여하여 혈색소의 증가를 동반한 EPO 감량 효과를 보고하였다.

Tarng 등(1998)은 Tsat(30%이면서 ferritin이 500  $\mu\text{g/l}$  이상인 환자 50명 중 12명에게 ascorbic acid 300 mg을 8주간 혈액 투석 후 8주간 청맥 주사하여 투여 2주부터 혈색소의 증가와 EPO 감량을 보고하였다. 또한, IVAA 투여 후 2주부터 Tsat의 유의한 증가를 관찰하였고, 이는 IVAA가 저장철을 말초 혈액으로의 분비시키고 조혈 조직으로 이동시켜 erythroid progenitor cell에서 철 이용을 증가시킴으로써 EPO에 대한 반응 증가와 혈색소 상승을 가정케 한다.

Tarng 등(1999)의 또 다른 보고에서는 고 저장철혈증 환자에게 IVAA 투여 후 반응군과 비 반응군을 나누어 비교하였다. 그 결과 적혈구 zinc proptporphyrin과 Tsat이 양군간에 유의한 차이를 보였다. 기능적 철 결핍성 빈혈을 시사하는 가장 예민한 인자는 적혈구 zinc proptporphyrin 105  $\mu\text{mol/mol}$  heme 이상과 Tsat 25% 이하였다.

기존의 여러 연구에서 과도한 저장 철 (ferritin  $\geq 500$   $\mu\text{g/l}$ ) 상태에서 IVAA의 효과를 보았던 반면에 저자는 철분 상태에 따라 몇 개 군으로 나누어 비교해 보았다. 그 결과, 저장 철이 500  $\mu\text{g/l}$  이상 군보다 이하 군에서 유의한 반응을 보였다. 이러한 결과 차이는 본 연구의 경우, 저장 철 500  $\mu\text{g/l}$  이상 군의 평균치가  $1267.6 \pm 930.7$   $\mu\text{g/l}$ 로 Tarng 등의 연구에서의  $605 \pm 76$   $\mu\text{g/l}$ 에 비해 현저히 높아서 고 저장철 혈증의 EPO에 대한 저항성이 극복되지 못한 것이 아닌가 추정된다.

과량의 비타민 C는 혈중 옥살산염치의 상승



으로 조직 내 calcium oxalate를 침착시키는 옥살산증을 일으킬 수 있다. Alkhunaizi 등(1996)은 말기 신부전 환자에서 1일 150 mg 이내의 처방은 안전하다고 했다. 또한 Tarnig 등(1999)이 단기간 IVAA 사용 후 측정된 혈중 옥살산염 농도는 비교 군에 비해 유의한 차이가 없었다.

Morgan 등(1998)은 비타민 B6 결핍을 방지함으로써 옥살산증의 발생을 예방할 수 있음을 시사했다.

2차성 부갑상선 기능 항진증 환자에서의 EPO 저항성에 대한 가설로는 PTH의 erythroid burst-forming units 억제(Meytes 등, 1981), PTH의 내인성과 조혈 호르몬 매개성 헴(heme) 합성 억제(Dunn 등, 1981)와 골수의 섬유화(Brickmann 등, 1974) 등이 있다.

EPO 저항성을 보이는 2차성 부갑상선 기능 항진증의 치료로 부갑상선 절제술과 비타민 D3 치료간에 논란의 여지가 있다.

Mandolfo 등(1998)은 부갑상선 절제술을 시행한 39명의 환자에서 술 후 2, 6, 12개월의 i-PTH의 유의한 감소에도 불구하고 2개월 후 혈색소의 유의한 증가만 보였을뿐 6, 12개월까지 효과가 지속되지 못하였다. 또한 부갑상선 절제술 전, 후에 골수 조직 검사를 시행하여 섬유화 정도와 혈색소간의 유의한 상관 관계는 없음을 보고했다. 그러나 Rault 등(1996)이 부갑상선 절제술을 시행한 10명의 환자에서 술 전에 비해 술 후 6개월에 혈색소의 유의한 증가와 EPO의 유의한 감량 효과를 보고하였다.

반면에 Goicoechea 등(1998)은 평균 i-PTH  $811.6 \pm 327$  pg/ml인 28명에게 12개월간 칼시트리올 정주 후 19명에서 3개월과 12개월의 혈색소가 유의하게 상승함을 보고하였다.

이 연구에서 i-PTH 감소와 EPO 요구량의 감소간에는 직접적인 상관 관계가 없었다.

이러한 칼시트리올에 의한 EPO 저항성의 호전을 보고한 몇 편의 보고가 있지만 좀 더 대규모의 연구가 필요할 것 같다(Gallieni 등, 2000).

본 연구에서 i-PTH의 효과적인 감소에도 불구하고 혈색소의 증가나 EPO의 감량 효과가 없었는데, 이는 치료 반응이 3개월 이상 6-12개월에 걸쳐 장기간에 관찰된 앞의 보고들을 고려할 때 효과 판정의 시간이 너무 짧았다고 생각된다.

DFO는 주로 제 2철 및 3가 알루미늄 이온과 복합체를 형성하는 킬레이트제로서 급, 만성 철분 축적과 만성 신부전 환자의 알루미늄 독성 치료에 사용되어 왔다.

만성 신부전 환자에서는 알루미늄이 효과적으로 신장을 통한 배설이 안되므로 알루미늄을 함유한 인 결합제의 사용과 소량이지만 투석 액에 함유된 알루미늄에 장기간 노출 시 체내 알루미늄의 축적을 초래할 수 있다(Casati 등, 1990). 장기간 혈액 투석을 받은 환자에서 정상치 이상의 혈중 농도를 보이는 경우가 많지만, 혈중 알루미늄 치는 대부분 최근 투여 받은 알루미늄의 양을 나타낼 뿐 조직 내 축적된 양을 반영하지 못한다. Annamaria 등(1999)은 258명의 골수 조직 검사를 시행하여 69명(25.7%)에서 알루미늄성 골 질환을 진단하였다. 이들 중 혈중 알루미늄 정상치인  $40 \mu\text{g/l}$  이상인 경우는 50.1%에 불과 했으며, 정상치 이하의 환자중 14.2%가 알루미늄성 골 질환을 보였다. 따라서 혈중 알루미늄 치만으로는 알루미늄 독성을 진단하는데 제한점이 있다. 또한 혈청 내 알루미늄의 80% 이상이 단백질과 결합되어 있어 대부분 투석 중 제거 할 수 없으므로 desferrioxamine 치료가 필요하다. DFO는 골과 조직 내의 알루

미늄을 혈장 내로의 이동을 증가시키고 또한 투석 중 알루미늄의 한외 여과 분획을 증가시키므로 투석 중에 알루미늄을 제거하는데 효과적인 약제이다. DFO은 매 투석시 20-40 mg/kg나 2g(Annamaria 등, 1999)을 사용하였으나 Yersinia 감염이나 모균병(mucormycosis)와 같은 심각한 패혈증의 부작용으로 인해 최근에는 5 mg/kg의 소 용량을 사용한 효과를 보고하고 있다(Tarng 등, 1998).

본 연구에서 혈중 알루미늄이 4  $\mu\text{g/l}$  이상 군(n=12)에서 IVAA 12주간 투여 후 DFO(5 mg/kg) 8주간 투여 결과, IVAA 12주간 투여 시 혈색소의 유의한 변화는 없었으나, DFO 투여시 투여 전에 비해 투여 후 2, 4, 6, 8주에 EPO의 유의한 감소를 보였다. 소용량의 DFO 치료를 받은 환자에서 치료 중 특이한 부작용이 없었다. 따라서 알루미늄 중독의 치료로 소용량의 DFO는 안전하고도 효과적인 방법으로 생각된다.

DFO가 제 2가철과 복합체를 형성하는 킬레이트제이므로 고 저장철 혈증 환자에서 말초 내로 철의 방출을 촉진시켜 빈혈을 개선 할 수 있다. 도준영 등(1996)은 EPO 치료에 저항성을 보이는 9명의 환자에게 주 20 mg/kg의 DFO를 8주간 투여하여 ferritin이 1000 mg/ml 이하 군(n=5)이 이상 군(n=4)에 비해 유의한 혈색소 상승을 보였다.

본 연구에서 주 15 mg/kg의 DFO를 혈중 ferritin이 500  $\mu\text{g/l}$  이상 군(n=25, 평균  $1136.5 \pm 959 \mu\text{g/l}$ )에서 8주간 투여하였으나 혈색소와 EPO 용량의 유의한 차이가 없었는데, 이는 도준영 등(1996)의 연구 결과와 아울러 소량의 DFO으로는 충분한 양의 ferritin을 제거하지 못하기 때문으로 생각되며, ferritin 치에

따른 DFO의 적절한 치료 용량에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

## 요 약

본 연구는 만성 신부전 환자의 빈혈 치료로 사용되는 EPO의 효과를 감소시키는 여러 원인을 조사하고, 각각의 원인에 대한 적절한 치료를 함으로써 EPO의 치료 효과를 향상시키고자 2001년 4월 현재까지 영남대학교 의과대학 부속병원 인공 신장실에서 6개월 이상 혈액 투석중인 72명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다.

전체 대상군(n=72)에서 IVAA 12주 치료와 철분 상태에 따른 IVAA 효과를 판정하여 가장 효과적인 기능성 철 결핍 군에게는 IVAA 치료를 8주 연장하였다. 혈중 알루미늄이 4  $\mu\text{g/l}$  이상군과 저장철이 500  $\mu\text{g/l}$  이상인 군에게는 DFO를 8주간 투여하였다. Tsat 20% 미만 군에서는 경구 철 투여를 증가시키면서 IVAA 12주간 투여하였고, i-PTH가 120 pg/ml 이상 군에게는 비타민 D<sub>3</sub>를 투여하였다

성적은 다음과 같다.

1. 전체 대상군(n=72)에게 IVAA 12주 치료 후 혈색소는 투여 전에 비해 투여 후 2, 4, 6주에 유의한 증가를 보였으나, 이후 지속적인 효과를 보이지는 않았다.

2. 철분 상태에 따른 분류 군중 IVAA 12주 치료에 가장 효과적인 반응을 보인 군은 혈중 ferritin이 100-500  $\mu\text{g/l}$ 이고 Tsat이 30% 이하 군이었다. IVAA 20주간 투여 결과, 혈색소는 초기  $9.01 \pm 0.73$ 에서 2, 4주에 각각  $9.56 \pm 1.01 \text{ g/dl}$ ,  $9.45 \pm 0.93 \text{ g/dl}$ 로 유의한 증가를 보였고, EPO는 초기  $116.4 \pm 50.8 \text{ IU/kg/week}$ 에서 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20주에 각각

85.4±74.4 IU/kg/week, 86.8±69.8 IU/kg/week, 95.3±63.4 IU/kg/week, 92.4±63.9 IU/kg/week, 94.8±68.2 IU/kg/week, 93.4±50.2 IU/kg/week로 유의한 감소를 보였다. 또한, 초기 Tsat 20.3±5.4%에서 2, 6, 16, 20주에 각각 27.5±12.8%, 28.2±15.2%, 32.1±17.3%, 29.2±12.9%로 유의한 상승을 보였다.

3. 혈중 알루미늄이 4 µg/l 이상 군(n=12)에서 IVAA 12주간 투여 후 DFO 8주간 치료 결과, IVAA 12주간 투여시 혈색소의 유의한 변화는 없었으나, DFO 투여시 투여 전 EPO 145.8±72.2 IU/kg/week에서 투여후 2, 4, 6, 8 주에 각각 104.5±95.7 IU/kg/week, 88.2±99.9 IU/kg/week, 90.9±67.1 IU/kg/week, 99.1±58.9 IU/kg/week로 EPO의 유의한 감소를 보였다. 그러나 혈중 알루미늄은 DFO 전후에 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 혈중 ferritin이 500 µg/l 이상 군(n=25)에서 IVAA 12주간 투여 후 DFO 8주간 치료 결과, 혈색소와 EPO 용량의 유의한 차이는 없었다.

5. Tsat 20% 미만 군(n=7)에서 경구 철 투여를 증가시키면서 IVAA 12주간 투여 결과, 투여 10주에 Tsat의 유의한 상승을 동반한 EPO 용량의 감소를 보였으나, 혈색소의 유의한 변화는 없었다.

6. I-PTH 200 pg/ml 이상 군(n=10)에서 비타민 D<sub>3</sub> 치료 결과, 비타민 D<sub>3</sub> 치료 후 2주부터 지속적으로 유의한 i-PTH의 억제에도 불구하고 혈색소와 EPO 용량의 유의한 차이는 없었다.

결론적으로 만성 신부전 환자의 빈혈 치료로 사용되는 EPO의 효과를 감소시키는 원인중 기

능성 철 결핍성 빈혈 환자에서의 IVAA 치료는 Tsat의 증가 및 혈색소의 증가와 EPO의 감량 효과가 있었고, 혈중 알루미늄이 증가된 경우, 저용량의 DFO 사용으로 EPO의 감량 효과를 나타내었다. 이러한 결론을 확인하려면 향후 대규모의 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 도준영, 강호정, 박종원, 임상우, 이경희, 윤경우, 이현우: rHuEPO에 부적절한 반응을 보이는 만성 신부전성 빈혈에 대한 Desferrioxamine의 효과. 대한신장학회지 15: 164-175, 1996.
- Alkhunaizi AM, Chan L: Secondary oxalosis: a cause of delayed recovery of renal function in the setting of acute renal failure. J Am Soc Nephrol 7: 2320-2326, 1996.
- Annamaria TK, John EA, Gavrill H, York P, Noel SW, Scott E, Donald JS: Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. Am J Kidney Dis 34: 688-693, 1999.
- Bainton DF, Finch CA: The diagnosis of iron deficiency anemia. Am J Med 37: 62-70, 1964.
- Brickmann AS, Sherrard DJ, Jowsey J: Effect of 1,25 dihydroxycholecalciferol on skeletal lesions plasma parathyroid hormone in uremic osteodystrophy. Arch Intern Med 134: 883-888, 1974.
- Casati S, Claudia C, Mariarosaria C, Ponticell C: Aluminum interference in

- the treatment of hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Nephro Dial Transplant* 5: 441-443, 1990.
- Dunn CDR, Trent D: The effect of parathyroid hormone on erythropoiesis in serum free cultures of fetal mouse liver cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 166: 556-561, 1981.
- Eschbach JW, Aquiling T, Haley NR, Fan MH, Blagg CR: The long-term effects of recombinant human erythropoietin on the cardiovascular system. *Clin Nephrol* 38: 98-103, 1992.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Result of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316: 73-78, 1987.
- Evans RW: Recombinant human erythropoietin and quality of life of end-stage renal disease patients: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 18: 62-70, 1991.
- Hörl WH, Jacobs C, Macdiogall IC, Valderrabano F, Parrondo I, Thompson K, Carveth BG: European Best Practice Guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 15: 43-50, 2000.
- Gallieni M, Corsi C, Brancaccio D: Hyperparathyroidism and anemia in renal failure. *Am J Nephrol* 20: 89-96, 2000.
- Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzamenze T, Vanherweghem JL, Tielemans C: Resistance to erythropoietin in iron-overloaded hemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 10: 44-47, 1995.
- Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, Gomez F, Perez R, Valderrabano F: Intravenous calcitriol improves anemia and reduces the need for erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephron* 78: 23-27, 1998.
- Mandolfo S, Malberti F, Farina M, Villa G, Scanziani R, Surian M, Imbasciati E: Parathyroidectomy and response to erythropoietin therapy in anaemic patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 13: 2708-2709, 1998.
- Meytes D, Bogin E, Ma A: Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 67: 1263-1269, 1981.
- Morgan SH, Maher ER, Purkiss P, Watts RWE, Curtis JR: Oxalate metabolism in end-stage renal disease: the effect of ascorbic acid and pyridoxine. *Nephrol Dial Transplant* 3: 28-32, 1998.
- Nissenson AR: Hyporesponsiveness to erythropoietin: Overview. *Perit Dial Int* 16: 417-420, 1996.
- NKF-DOQI: Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. New York,

- National Kidney Foundation. pp 34-35, 1997.
- Rault R, Magnone M: The effect of parathyroidectomy on hematocrit and erythropoietin dose in patients on hemodialysis. *ASAIO J* 42: M901-903, 1996.
- Spinowitz BS: The practical aspect of therapy with rHuEPO. *Am J Nephrol* 10: 24-28, 1990.
- Tarng DC, Huang TP: A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2867-2872, 1998.
- Tarng DC, Huang TP: Recombinant human erythropoietin resistance in iron replete hemodialysis patients: Role of aluminum toxicity. *Am J Nephrol* 18: 1-8, 1998.
- Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Benjamin IT, Yang WC: Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferri-tinemia. *Kidney Int* 55: 2477-2486, 1999.
- United States Renal Data's System: *USRDS 1996 Annual Data Report*. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, April, 1996.