

혈액투석 환자의 빈혈관리에서 Erythropoietin 반응에 영향을 미치는 인자

신승희^a · 지은희^b · 이영숙^c · 오정미^b

^a숙명여자대학교 임상약학대학원, ^b서울대학교 약학대학, ^c원광대학교 약학대학

(2011년 2월 12일 접수 · 2011년 4월 12일 수정 · 2011년 4월 13일 승인)

Determinants of Erythropoietin Hyporesponsiveness in Management of Anemia in Hemodialysis Patients

Seung-hee Shin^a, Eun Hee Ji^b, Young Sook Lee^b, and Jung Mi Oh^b

^aGraduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

^bCollege of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

^cCollege of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Research and Development, Wonkwang University, Iksan, Korea

(Received February 12, 2011 · Revised April 12, 2010 · Accepted April 13, 2011)

Objective: Although recombinant human erythropoietin (rhEPO) has revolutionized the treatment of anemia in chronic kidney disease (CKD) receiving hemodialysis (HD) with no need of blood transfusion, some patients have a blunted or appear to be resistant to rhEPO. There is a controversy in the causes of rhEPO resistance in maintenance HD patients with anemia. This study is to examine current anemia treatment outcomes and the factors influencing the rhEPO responsiveness in HD patient with CKD.

Methods: The clinical parameters or factors relating to erythropoietin treatment outcomes and erythropoietin responsiveness were collected from the HD patients in two large dialysis centers for three months. The collected parameters included serum iron, total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation rate, ferritin, albumin, intact PTH, C-reactive protein (CRP), nPCR and medications such as an angiotensin converting enzyme inhibitor, an angiotensin II receptor blocker and an HMG-CoA reductase inhibitor (HMG-CoA RI). The data were analyzed to examine the degree of achieving the anemia treatment goal and factors relating to ERI.

Results: Among total 111 patients, 42 (42.3%) and 47 (37.8%) patients achieved the target Hct and Hb based on the Health Insurance Review and Assessment Services (HIRA) reimbursement criteria. In the higher ERI group (upper quartile), the patients had higher CRP levels (0.5 mg/dl) ($p=0.0096$), and lower TIBC score ($<240 \mu\text{g/dl}$) ($p=0.0027$), and less patients were taking HMG-CoA RI ($p=0.0019$). Male patients ($p=0.0204$), patients with high TIBC score ($R^2=0.084$, $p=0.0021$) and patients taking HMG-CoA RI ($p=0.0052$) required to administer less dose of rhEPO meaning higher erythropoietin responsiveness.

Conclusion: Less than 50% of CKD patients were achieving the goals of anemia by erythropoietin administration in large hospitals in Korea even though the goals were lower than those of NKF-K/DOQI practice guideline. The factors influencing ERI were sex, TIBC and HMG-CoA RI administration status, and neither an ACEI nor an ARB did not influence ERI.

□ Key words - anemia, rhEPO response, rhEPO responsiveness index, chronic kidney disease

투석치료를 받는 말기 만성신부전 환자 대부분은 정상적혈구성 정상색소성 빈혈(normocytic normochromic anemia)이 있으며^{1,2)}, 이는 신장의 erythropoietin 생산 부족, 요독물질에 의한 골수기능 억제, 말초혈액의 적혈구 수명 단축이 원인이다.³⁾ 말기 만성신부전 환자의 빈혈이 잘 치료되지 않으면 조

직으로 산소 운반과 이용이 감소되어, 심박출량의 증가, 심실비대, 협심증, 울혈성 심부전 및 인식능력 저하와 면역반응 손상을 초래하고 이로 인한 이환율과 사망율이 증가한다.⁴⁾ 유전공학의 발달로 등장한 recombinant human erythropoietin (rhEPO)은 1986년부터 말기 신부전환자의 빈혈 치료제로 사용되어 왔다.⁵⁻⁷⁾ rhEPO의 사용으로 말기 신부전환자는 수혈 없이 빈혈을 치료할 수 있게 되었고, 삶의 질 향상, 이환율 감소 및 생존률 향상을 가져왔다.^{4,8)}

만성신부전으로 투석 받는 환자는 초기용량으로 rhEPO 50 U/kg을 주 3회 피하주사 또는 정맥주사로 투여받고,

Correspondence to : 오정미

서울대학교 약학대학 약학과
151-742 서울시 관악구 관악로 1
Tel: +82-2-880-7997, Fax: +82-2-882-9560
E-mail: jmoh@snu.ac.kr

hematocrit (Hct)과 hemoglobin (Hb)은 2-4주마다 측정하여 향상된 반응에 따라 rhEPO 용량을 조절하여야 한다. 건강보험심사평가원(Health Insurance Review and Assessment Services, HIRA)은 투석 환자의 빈혈 치료 목적으로 rhEPO를 사용할 때 Hct 30-33% 또는 Hb 10-11g/dl을 도달목표(범위)로 정하여 보험급여를 인정하고 있으며⁹⁾, 미국 Kidney Disease and Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) 치료지침은 Hct 33-36% 또는 Hb 11-12 g/dl를 도달 목표로 제시하고 있다.⁴⁾

rhEPO를 투여받는 환자 90% 이상이 rhEPO의 투여량에 비례한 반응을 보이지만 나머지 환자들에서는 반응이 충분하지 않은 것으로 보고되며^{4,10,11)}, 이때 철분 결핍이 주 원인이므로 철분 보충을 해주면서 rhEPO 반응 개선 여부를 모니터링하여야 한다. 만일 체내 철분이 충분함에도 불구하고 rhEPO 반응이 충분하지 못한 것은 급만성 염증 및 감염, 만성적 출혈, 섬유성 골염, 알루미늄 독성, 혈색소병증, 엽산 또는 비타민 B₁₂ 결핍과 영양 결핍 등이 원인이라고 보고되고 있다.⁴⁾ 따라서 만성신부전 환자는 적절한 철분 공급을 받고, 알루미늄 제제의 투여를 제한하며, 그밖의 투석 시 소실되기 쉬운 비타민 공급을 받아서 rhEPO의 반응이 낮아지지 않도록 해주어야 한다.

또한 Tonelli 등과 Ifudu 등의 연구들은 투석 적절성이 Hct 증가와 rhEPO의 반응성 향상에 영향을 준다고 보고하고 있으며^{12,13)} 그밖의 rhEPO 반응에 영향을 주는 요인으로 ACE inhibitor (ACEI)^{14,15)}, angiotensin II receptor blocker (ARB)¹⁶⁾, HMG-CoA reductase inhibitor (HMG-CoA RI)¹⁷⁾와 같은 약물의 투여, 최근 입원을 했던 경력¹⁸⁾이 지적되고 있다. 최근 김 등(2003)¹⁹⁾에 의한 투석 적절성과 빈혈과의 상관성 분석 연구, 권 등(2000)²⁰⁾과 조 등(2004)²¹⁾에 의한 rhEPO의 저항성에 영향을 미치는 인자 분석연구에 의하면 C-reactive protein (CRP) 상승과 total iron-binding capacity (TIBC) 감소가 지적되기도 하였다.

본 연구는 혈액투석을 받고 있는 말기 만성신부전 환자에서 Hct와 rhEPO 모니터링을 통해 빈혈의 관리 상태를 살펴보고, rhEPO의 반응성에 영향을 주는 요인으로 예측되고 있는 환자의 여러가지 임상적 특징과 주기적으로 모니터링하는 임상변수들 및 ACEI와 ARB, HMG-CoA RI와 같은 약제 투여와 rhEPO 반응성의 상관성에 대해서 분석하여 rhEPO 반응성에 영향을 주는 요인과 그 영향에 대해서 알아보는 것을 목적으로 한다.

연구방법 및 내용

대상 환자

본 연구는 국내 3차의료기관의 인공신장실에 내원하여 치료를 받는 환자를 대상으로 다음 기준에 적합한 환자를 포

함하였다. 포함된 환자는 동정맥루를 통한 혈액투석을 주 3회 4시간씩 정기적으로 최소한 3개월 이상 받고 있는 환자, 빈혈 치료 목적으로 rhEPO를 3개월 이상 투여 받고 있는 환자이었다. 본 연구는 두개의 의료기관에서 실시되었다.

치료 방법

연구기간동안 환자들은 rhEPO를 HIRA 급여기준에 따라 Hct가 30% 이하이거나 Hb이 10 g/dl 이하일 때 투여받았으며, rhEPO의 용량은 2주 또는 4주마다 시행한 혈액의 Hct와 Hb 검사 결과에 따라 증감하였다. rhEPO는 혈액투석 후 피하로 투여하였고 치료목표(범위)는 Hct가 30-33% 또는 Hb가 10-11 g/dl이다. 대부분의 환자는 경구로 철분을 복용하였으며 (80.5%), 만일 ferritin이 100 ng/ml 미만이거나 transferrin saturation rate (TSR)가 20% 미만인 경우 정맥주사용 철분제제를 투여받았다(14.4%).

자료수집

본 연구는 국내 두 군데 3차의료기관 인공신장실에서 투석치료를 받는 만성신부전 환자 중 연구대상 기준에 적합한 환자의 진료기록을 수집하여 분석한 후향적 임상연구이다. 환자가 투석 치료와 rhEPO 치료를 받은 기간은 2005년 2월 1일부터 2005년 4월 30일(13주)까지이며, 이 기간에 해당하는 환자의 진료기록을 수집하였다. 진료기록에서 수집한 자료는 분석에 필요한 다양한 임상지표와 만성신부전의 원인 신질환, 투석기간, 건체중(dried body weight), Kt/V으로 나타낸 투석 적절도(dialysis adequacy) 및 normalized protein catabolic rate (nPCR) 등이 포함되었다.

임상검사 정보자료

단위(U, unit)로 표시한 “rhEPO의 총사용량”은 2005년 2월 1일부터 2005년 4월 30일까지 13주간 환자에게 투여된 총사용량으로 정의하였다.²²⁾ 또한 “건체중당 주당 평균 rhEPO 용량 (the average weekly rhEPO dose/dried body weight)”은 rhEPO의 총사용량(U)을 건체중과 13으로 나눈 값(단위는 U/kg/week)으로 정의하였고, rhEPO에 대한 반응성 정도인 “rhEPO responsiveness index (ERI, 혹은 rhEPO resistance index, rhEPO 내성이라고도 함)”는 건체중 당 Hct에 대한 주당 rhEPO 용량(weekly rhEPO dose/hematocrit/dried body weight, 단위는 U/Hct/kg/week)으로 정의하였다.^{21,23)} 빈혈치료의 목표 지표인 Hct와 Hb은 환자마다 3개월간 측정된 값의 평균으로 정의하였다. Hct, Hb, total cholesterol, BUN, creatinine, iron, TIBC, TSR, ferritin, serum albumin, intact PTH(iPTH, 부갑상선 호르몬), CRP, nPCR 등의 임상지표는 매월 초 측정된 수치를 수집하였다. 연구기간동안 ACEI, ARB와 HMG-CoA RI 복용 여부를 확인하였으며 이들 약제의 처방이 있을 경우에 실제 복용한 것으로 간주하였다. 또한 “최근의 입원”은 최근 3개월

이내 3일 이상 입원한 경험으로 정의하였다.

치료 목표치 달성도

치료목표치 달성도는 연구기간 내에 측정된 평균 Hb과 Hct가 각각 우리나라 건강보험심사평가원(HIRA)과 미국 NKF-K/DOQI의 치료목표치에 도달한 환자의 비율로 하였다.

저ERI와 고ERI군 간의 임상적 특징 비교

모든 대상환자의 rhEPO 반응성 정도인 ERI 값을 4분위로 나누어 4개 군으로 분류하고 이중 1/4분위수 미만인 환자군을 rhEPO를 가장 적게 사용한 군("저ERI군")으로, 3/4분위수 이상인 환자군을 가장 많이 사용한 군("고ERI군")으로 정의하였다.²²⁾

ERI에 영향을 미치는 인자 분석

연령, 원인질환을 각각 3개 군, 5개 군으로 정의하여 분류하고 기타 각종 임상 지표들은 정상치와 이상치로 나누어 2개 군으로 분류하였으며, ACEI, ARB, HMG-CoA RI의 투여 여부에 따라 각각 2개 군으로 분류하였다. 임상 지표의 각 군 간 Hb, Hct, 주당 rhEPO 투여량, 그리고 ERI 수치의 평균을 비교하여 통계학적으로 유의한 차이가 있는지 분석하고 ERI 값에 영향을 미치는 인자를 살펴보았다.²¹⁾

통계 분석

통계분석을 위한 프로그램으로 SAS[®] version 8.2와 SPSS[®] version 12.0을 사용하였고, 모든 변수는 각 군의 산술평균치로 하였다. 저ERI군과 고ERI군 간 임상 지표를 비교하기 위한 통계방법으로 교차분석(crosstabulation analysis), 독립 t-test (independent t-test) 및 분산분석(ANOVA)을 사용하였다. 또한 여러 임상 지표와 ERI와의 상관성을 보기 위해서 앞에서 설명한 대로 각 임상 지표들을 2개 이상의 군으로 분류하여 각 군 간 차이를 교차분석(crosstabulation analysis), 독립 t-test (independent t-test) 및 분산분석(ANOVA)을 이용하여 분석하고, ERI와 각 임상 지표들 간 상관분석을 실시하였다. 통계분석에 의해 ERI와 상관성이 있는 것으로 나타난 경우 상관관계를 보인 인자들을 변수로 하여 각각 단순회귀 분석을 실시, ERI에 미치는 영향의 정도를 분석하였다. 다중 회귀분석(stepwise multiple regression)은 상관관계가 있는 인자들 중 통계적으로 유의한 영향을 미친 인자를 선택하기 위해서 사용되었다. 각각의 통계분석에서 통계적 유의성 판단에 사용된 유의수준(significance level)은 0.05이다.

연구 결과

환자의 특성

대상환자는 총 111명으로 남자가 54명(48.7%), 여자가 57명(51.3%)이었고, 전체환자의 평균연령은 58.5(표준편차

±11.1)살이었다. 만성신부전의 원인 신질환은 가장 많은 순서대로 당뇨병성 신병증이 40명(36.0%), 고혈압성 신질환이 39

Table 1. Clinical characteristics of hemodialysis patients

Characteristics	N (%)
Male : Female	54 (48.7) : 57 (51.3)
Age, mean±SD (range), years	58.5±11.1 (27-84)
Cause of chronic kidney disease (CKD)	
Hypertension	39 (35.1)
Diabetes mellitus	40 (36.0)
Polycystic kidney disease	6 (5.4)
Other	2 (1.8)
Unknown	24 (21.6)
Duration of dialysis, mean±SD (range) (months)	47.9±45.8 (3-229)
Dried body weight, mean±SD (range) (kg)	56.2±9.8 (33-83)
Biochemical characteristics	
	Mean±SD
Hematocrit (Hct, %)	29.7±2.9
Hemoglobin (Hb, g/dl)	9.89±0.90
BUN (mg/dl)	64.3±21.3
Serum creatinine (mg/dl)	9.2±2.7
Serum iron (µg/dl)	75.9±40.1
TIBC (µg/dl)	205.0±48.0
TSR (%)	38.7±22.0
Ferritin (g/L)	291.7±301.8
Intact PTH (pg/ml)	165.9±287.2
Albumin (g/dl)	4.1±0.5
Total cholesterol (mg/dl)	149.1±33.7
C-reactive protein (mg/dl)	1.2±7.3
nPCR (g/kg/day)	1.1±0.3
Kt/V	1.6±0.3
Erythropoietin dose (U/kg/week)	87.6±40.6
ERI (U/Hct/kg/week)	3.0±1.4
Hospitalization within 3 months, N (%)	28 (25.2)
ACEI use, N (%)	31 (27.9)
ARB use, N (%)	38 (34.2)
ACEI & ARB use, N (%)	6 (5.4)
HMG-CoA RI, N (%)	34 (30.6)

Abbreviation: ACEI, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; BUN, blood urea nitrogen; ERI, erythropoietin responsiveness index; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; HMG-CoA RI, HMG-CoA reductase inhibitor; Kt/V, dialysis adequacy; nPCR, normalized protein catabolic rate; PTH, parathyroid hormone; TIBC, total iron binding capacity; TSR, transferrin saturation rate; SD, standard deviation

Table 2. The proportion of patients achieving the target hemoglobin and hematocrit levels

		Target levels	N (%)
HIRA	Hb	10-11 (g/dl)	47 (42.3)
	Hct	30-33 (%)	42 (37.8)
NKF-K/DOQI	Hb	11- 12 (g/dl)	9 (8.1)
	Hct	33- 36 (%)	14 (12.6)

Abbreviation: Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; HIRA, Health Insurance Review and Assessment Services; NKF-DOQI, Kidney Disease and Dialysis Outcomes Quality Initiative

명(35.1%), 다낭신장병이 6명(5.4%)이었으며, 전체 환자의 총 혈액투석 기간은 47.9±45.8(3-229)개월이었다(Table 1). 대상 환자의 3개월 평균 Hct는 29.7±2.9(22.4-36.5)%이었고, 평균 Hb은 9.89±0.90 (7.55-12.18)g/dl이었으며, ERI는 3.0±1.4 (0.5-6.8)U/Hct/kg/week, TSR은 38.7±22.0%, albumin 수치는 4.1±0.5 g/dl, iPTH 값은 165.9±287.2 (1.4-2315.6)pg/ml, CRP 값은 1.2±7.3 (0.02-77.4)mg/dl, Kt/V은 1.6±0.3 (0.9-3.1), nPCR은 1.1±0.3 g/kg/day이었다. 최근 3개월 이내 3일 이상 입원한 적이 있었던 환자는 28명(25.2%)이었고, 연구기간 동안 ACEI를 복용한 환자는 25명(22.5%), ARB는 32명(28.8%),

Table 3. Comparison of hemodialysis patients with ERI in the lowest quartile versus those in the highest quartile

Parameters	Low ERI (Q1, n=28)	High ERI (Q4, n=28)	P-value
Sex			0.1088
Male	17	11	
Female	11	17	
Age (year)	58.1±11.2	58.4±11.7	0.9166
Cause of chronic kidney disease (CKD)			0.4109
Hypertension	12	10	
Diabetes mellitus	12	10	
Polycystic kidney disease	0	1	
Other	1	0	
Unknown	3	7	
Duration of dialysis (months)	47.8±58.1	45.2±44.6	0.8639
Dried body weight (kg)	61.3±9.1	50.6±7.2	<.0001
Hematocrit (Hct, %)	31.1±2.7	29.0±3.4	0.0126
Hemoglobin (Hb, g/dl)	10.1±0.9	9.6±0.9	0.0010
Erythropoietin dose (U/kg/week)	46.6±12.6	143.2±31.7	<.0001
ERI (U/Hct/kg/week)	1.5±0.4	4.9±1.0	<.0001
Iron (µg/dl)	70.5±29.7	79.5±40.1	0.3475
TIBC (µg/dl)	218.4±35.2	185.0±43.6	0.0027
TSR (%)	33.1±13.7	44.5±23.2	0.0307
Ferritin (g/L)	254.0±307.6	354.6±181.2	0.1429
Intact PTH (pg/ml)	133.7±218.3	159.1±219.4	0.6661
Albumin (g/dl)	4.1±0.5	4.1±0.5	0.9795
Total cholesterol (mg/dl)	152.6±35.6	147.1±36.1	0.5737
C-reactive protein (CRP, mg/dl)	0.2±0.2	0.7±0.9	0.0096
nPCR (g/kg/day)	1.1±0.4	1.1±0.3	0.7035
Hospitalization, yes:no	6 : 22	6 : 22	1.0000
ACEI use, yes:no	7 : 21	10 : 18	0.3833
ARB use, yes:no	10 : 18	11 : 17	0.7825
ACEI & ARB use, yes:no	3 : 25	1 : 27	0.2994
HMG-CoA RI use, yes:no	15 : 13	4 : 24	0.0019

Abbreviation: ACEI, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; ERI, erythropoietin responsiveness index; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; HMG-CoA RI, HMG-CoA reductase inhibitor; nPCR, normalized protein catabolic rate; PTH, parathyroid hormone; TIBC, total iron binding capacity; TSR, transferrin saturation rate

ACEI와 ARB를 같이 복용한 환자는 6명(5.4%)이었으며 HMG-CoA RI를 복용한 환자는 34명(30.6%)이었다(Table 1).

치료 목표치 달성도

대상환자 중 연구기간 내에 HIRA에서 보험급여기준으로 정한 rhEPO의 치료목표(Hct 30-33%, Hb 10-11g/dl)에 도달한 환자의 수는 Hct를 기준으로 할 때 42명 (37.8%), Hb을 기준으로 할 때 44명(39.6%)이었으며 미국 NKF-K/DOQI에서 권장하는 치료목표(Hct 33-36%, Hb 11-12g/dl)에 도달한 환자의 수는 Hct를 기준으로 할 때 14명(12.6%), Hb을 기준으로 할 때 9명(8.1%)이었다(Table 2).

저ERI군과 고ERI군 간의 임상적 특징 비교

ERI를 4분위로 나누어 정의한 저ERI군과 고ERI군에서 ERI 값은 각각 1.5 ± 0.4 U/Hct/kg/week, 4.9 ± 1.0 U/Hct/kg/week 이었다. 저ERI군은 rhEPO를 적은 양 사용함에도 평균 Hb와 평균 Hct이 고ERI군보다 높았으며($p=0.0126$, $p=0.0010$), 건 체중이 많이 나갔다($p<0.001$). 고ERI군에서 저ERI군보다 CRP 값이 높은 것으로 볼 때($p=0.0096$), rhEPO 고용량이 필요했던 환자군에서 염증반응이 더 많음을 알 수 있었으며, 고ERI군에서 TIBC는 낮았다($p<0.027$). 또한 ERI에 영향을 주는 약물사용에서는 고ERI군의 HMG-CoA RI 복용 환자 비율이 더 낮았다($p<0.0019$) (Table 3).

Table 4. Hemoglobin, hematocrit, erythropoietin dose and ERI according to different level of each clinical parameter

Parameters	Hb (g/dl)	Hct (%)	Erythropoietin dose(U/kg/week)	ERI(U/Hct/kg/week)
Sex				
Male	10.0±0.9	29.8±2.8	78.5±35.4*	2.7±1.2*
Female	9.8±0.9	29.6±3.1	96.3±43.4	3.3±1.5
Age (years)				
23-44	9.8±0.6	29.5±2.2	100.4±57.6	3.4±1.9
45-64	9.9±0.1	29.7±3.1	85.9±37.5	2.9±1.3
>65	9.9±0.9	29.7±2.9	86.4±39.7	2.9±1.4
Cause of chronic kidney disease (CKD)				
HTN	10.0±0.8	30.1±2.6	86.5±35.6	2.9±1.1
DM	9.7±1.0	29.1±3.2	83.1±40.9	2.9±1.6
PCK	9.2±0.9	27.7±3.2	91.4±52.5	3.2±1.4
Other	10.9±0.3	32.9±2.3	61.7±38.0	1.9±1.3
Unknown	10.0±0.8	30.4±2.6	98.3±45.4	3.2±1.4
Duration of dialysis (months)				
< 48	9.8±0.9	29.3±2.8	83.8±41.8	2.9±1.5
≥ 48	9.9±1.0	30.0±3.3	85.3±33.0	2.9±1.1
Iron (μg/dl)				
< 70	9.9±0.8	26.8±2.7	89.8±41.8	3.1±1.4
≥ 70	9.9±1.0	29.6±3.2	85.1±39.2	2.9±1.3
TIBC (μg/dl)				
< 240	9.9±0.9	29.8±2.9	90.2±40.4	3.1±1.4
≥ 240	9.8±1.0	29.5±3.4	75.0±39.8	2.6±1.3
TSR (%)				
< 20	10.0±0.7	30.5±2.3	82.1±32.6	2.7±1.1
≥ 20	9.9±0.9	29.6±3.0	88.7±42.0	3.0±1.4
Intact PTH (pg/ml)				
< 120	9.9±1.0	29.7±3.1	85.6±40.4	2.9±1.4
≥ 120	9.9±0.7	29.8±2.5	92.1±41.0	3.1±1.3
Albumin (g/dl)				
< 3.5	9.5±0.8	28.4±2.7	102.6±52.4	3.6±1.7
≥ 3.5	9.9±0.9	29.8±2.9	86.8±39.9	2.9±1.4

Table 4. Hemoglobin, hematocrit, erythropoietin dose and ERI according to different level of each clinical parameter (continued)

CRP (mg/dl)					
< 0.5	9.9±0.9	29.8±3.1	82.0±37.4**	2.8±1.3**	
≥ 0.5	9.7±0.8	29.3±2.5	106.0±45.6	3.6±1.5	
Hospitalization					
yes	9.9±0.9	29.8±3.0	88.4±40.7	3.0±1.4	
no	9.8±0.8	29.5±2.9	85.3±40.8	2.9±1.3	
ACEI & ARB					
Only ACEI	9.3±0.9**	28.3±3.3*	91.7±43.1	3.2±1.4	
Only ARB	9.9±0.7	29.6±2.5	97.6±46.4	3.3±1.6	
ACEI & ARB	9.9±0.5	29.2±1.5	67.6±27.1	2.3±1.0	
None	10.2±0.9	30.6±2.9	81.4±35.1	2.7±1.2	
HMG-CoA RI					
yes	9.9±0.8	29.5±2.7	70.3±30.2**	2.4±1.2**	
no	9.9±0.9	29.8±3.1	95.3±42.3	3.2±1.4	

Abbreviation: ACEI, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; CRP, C-reactive protein; DM, diabetes mellitus; ERI, erythropoietin responsiveness index; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; HMG-CoA RI, HMG-CoA reductase inhibitor; HTN, hypertension; PCK, polycystic kidney disease; PTH, parathyroid hormone; TIBC, total iron binding capacity; TSR, transferrin saturation rate; SD, standard deviation *; p<0.05, **; p<0.01

각종 임상적 지표들과 ERI와의 관계

대상환자 111명에서 연령과 원인질환 및 다양한 변수에 따라 Hb, Hct, rhEPO 투여량, ERI 등을 비교하였을 때 남보다 여성에서 ERI 값이 많았고, CRP 수치가 상대적으로 높은 환자군(≥0.5 mg/dl)에서 ERI 값이 많았고, HMG-CoA RI를 복용한 환자군에서 ERI값이 적었다(p<0.05, p<0.01, p<0.01)(Table 4). 이러한 결과로 볼 때 남보다 여성에서, 염증반응이 있는 경우에서, 그리고 HMG-CoA RI를 복용하지 않은 환자들이 각각 목표 Hct 값에 도달하기 위해 더 많은 양의 rhEPO를 필요로 한다는 것을 알 수 있었다.

상관분석

환자의 임상 지표들과 ERI의 상관분석을 통해 만성신부전 환자의 빈혈관리에서 rhEPO 투여 반응성을 예측하게 해주는 변수는 성별(p=0.0204), TIBC(p=0.0021), HMG-CoA RI 사용

여부(p=0.0052)임을 알 수 있었다(Table 5). 이들을 각각 독립 변수로 설정하여 ERI와 단순회귀분석을 실시하였을 때 여성보다 남성일 때, HMG-CoA RI를 사용했을 때 ERI값이 더 낮았고, TIBC와는 음의 상관관계에 있었다(p<0.01) (Fig. 1과 2). 이 3가지 변수를 ERI와 다중회귀분석을 시행하였을 때 성별, TIBC, HMG-CoA RI 사용 여부 모두 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다(p=0.013, p=0.001, p=0.001)(Table 6). 따라서 여성보다 남성에서, 환자의 TIBC가 높을수록, 그리고 HMG-CoA RI를 복용하는 경우 각각 rhEPO 투여에 대한 반응성이 증가하므로 동일한 Hct 수치에 도달하기 위해 필요로 하는 rhEPO 투여용량이 적었다.

고찰 및 결론

rhEPO의 저항성(resistance)은 상대적인 개념으로 rhEPO의

Table 5. Simple regression using erythropoietin responsiveness index

		Beta	Standard error	t	p-value
Sex	Constant	2.068	0.414	4.97	<.0001
	Sex	0.611	0.260	2.35	0.0204
TIBC	Constant	4.706	0.561	8.39	<.0001
	TIBC	-0.008	0.003	-3.15	0.0021
HMG-CoA RI	Constant	3.226	0.154	20.94	<.0001
	HMG-CoA RI	-0.795	0.278	-2.85	0.0052

Abbreviation: ERI, erythropoietin responsiveness index; HMG-CoA RI, HMG-CoA reductase inhibitor; TIBC, total iron binding capacity

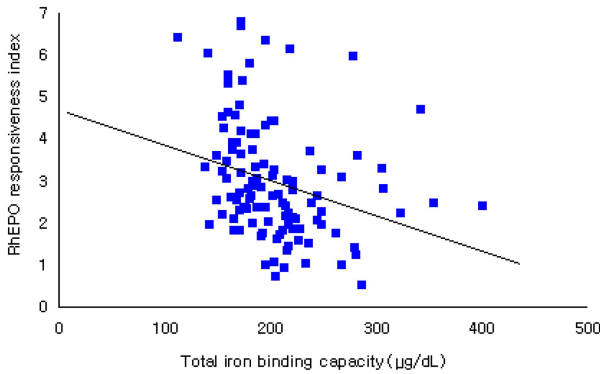


Fig. 1. Relationship between erythropoietin resistance index and total iron binding capacity. R= -0.289, R² =0.084, p<0.01

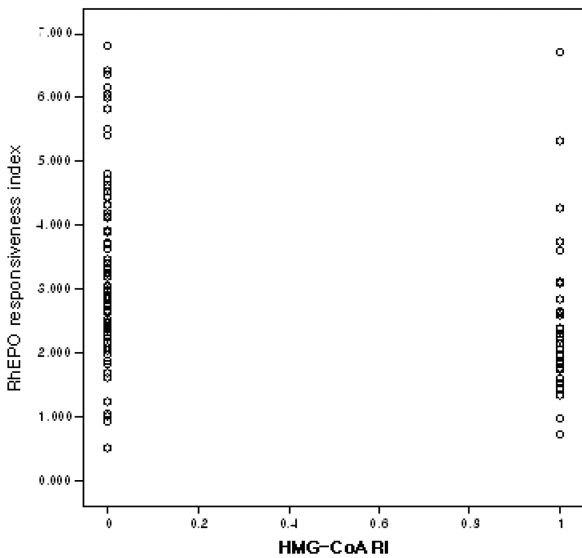


Fig. 2. Relationship between erythropoietin responsiveness index and HMG-CoA reductase inhibitor (HMG-CoA RI). 0= group not taking HMG-CoA reductase inhibitor, 1= group taking HMG-CoA reductase inhibitor P<0.01

Table 6. Stepwise multiple regression using ERI

	Parameter	Standard error	t	p-value
Constant	4.032	0.665	6.064	<0.001
TIBC	-0.008	0.003	-3.302	0.001
HMG-CoA RI	-0.867	0.260	-3.334	0.001
Sex	0.605	0.240	2.520	0.013

Abbreviation: ERI, erythropoietin responsiveness index; HMG-CoA RI, HMG-CoA reductase inhibitor; TIBC, total iron binding capacity R= 0.454, R² =0.206, P<0.01

반응저하라는 용어로 표현하기도 하며²⁴⁾, 미국 NKF-K/DOQI 지침서는 rhEPO 저항성을 rhEPO를 투여하여 4-6개월이 지나지 않고 체내 철분이 적절한 상태에서 피하주사로

300 U/kg/week 용량을 혹은 정맥주사로 450 U/kg/week 용량 이상의 rhEPO를 투여하여도 목표 Hb이나 Hct에 도달하지 못하거나 목표수치를 유지하는데 실패한 것으로 정의한다.⁴⁾ 실제 rhEPO 투여 용량에 따른 반응성은 환자마다 다양하여 상대적으로 적은 용량(피하주사로 50 U/kg/week 혹은 정맥주사로 75 U/kg/week)을 투여해도 목표에 도달하기도 한다.⁴⁾ NKF-K/DOQI 지침서의 rhEPO 치료목표(Hb 11-12 g/dl 또는 Hct 33-36%)는 만성신부전 환자에서 Hb 및 Hct에 따른 생존율과 좌심실 비대, 삶의 질 개선정도, 입원 빈도와외의 상관성에 관련된 기존 논문결과를 근거로 하지만⁴⁾ 국내 보험급여기준의 rhEPO 치료목표는 그보다 낮다(Hb 10-11 g/dl, Hct 30-33%).⁹⁾ 예상한 바와 같이 본 연구에 포함된 환자에서 rhEPO 투여용량은 87.6±40.6(15.7-205.1) U/Hct/kg/week으로 기존 출판된 논문의 치료용량보다 낮았다. 또한 본 연구에서 rhEPO 치료목표에 도달한 환자비율은 30-40% 정도에 불과하여 만성신부전 환자의 빈혈 관리가 충분치 못함을 알 수 있었다. 본 연구에서 치료목표 달성도가 저조했던 이유를 분석할 수는 없었으므로 향후 이 부분에 대한 후속 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구는 국내 급여기준에 따라 rhEPO 치료한 환자자료를 수집하여 수행된 연구이므로, 본 연구의 NKF-K/DOQI 진료지침에 따른 치료목표 달성도를 외국의 자료와 단순비교하는 것은 의미가 없다. 그러나 국내 급여기준과 NKF-K/DOQI 진료지침 각각을 목표로 하여 만성신부전 환자의 빈혈 관리를 위한 rhEPO 치료를 하였을 때 이환율 및 생존율에 대한 영향, 삶의 질에 대한 영향을 평가하는 후속적인 성과연구가 시행되어 필요하다면 급여기준을 변경할 필요가 있다고 판단된다. 이러한 연구를 통해서 고가의 rhEPO 치료가 효과적으로 이득을 가져오는지를 평가할 수도 있을 것이다.

rhEPO 반응 저하의 주된 원인은 절대적 혹은 상대적 철분 결핍으로 알려져 있다.⁴⁾ 따라서 혈청 ferritin 치가 최소한 100 ng/ml 이상이 되거나 TSR 값이 20% 이상이 되도록 경구 혹은 정맥주사로 철분제를 투여하여야 rhEPO 투여 효과를 기대할 수 있다. 본 연구에서 대부분(80.5%)의 환자는 철분제를 경구로 복용하고 있었고, 절대적으로 철분 결핍인 환자(14.4%)는 정맥주사로 투여받고 있었기 때문에 철분결핍은 반응저하의 요인은 아니라고 판단된다.

그러나 연구에서 TIBC와 ERI가 음의 상관관계를 나타낸 연구결과(R=-0.289, p<0.01, Fig. 1)로 볼 때, 체내 TIBC가 증가할수록 Hct 목표수치에 도달하기 위한 rhEPO 투여용량이 적게 필요하고, 따라서 TIBC가 rhEPO 반응성(혹은 저항성)을 예측하는 인자가 될 수 있다고 판단된다. 한편 rhEPO 반응 정도를 나타내는 ERI 값에 대해서 저ERI군과 고ERI군을 비교한 연구결과는 고ERI군에서 높은 TSR 수치를 보여 주었다(p=0.0307). TSR 수치가 rhEPO 반응성에 영향을 주는 인자로 보기는 어려우므로 이는 연구대상 환자가 치료를 받은 두 병원에서 채혈시각에 달라서 생긴 차이이거나¹¹⁾, 고

ERI군에서 극한값의 TSR이 포함되었기 때문으로 생각된다.

또한 저ERI군보다 고ERI군에서 염증 표지자인 CRP 수치가 높았는데 ($p < 0.0096$, Table 3), 이는 rhEPO 반응이 적은 환자에서 급만성 염증이 더 있을 개연성을 나타낸다고 할 수 있다. 고CRP군 (≥ 0.5 mg/dl)과 저CRP군 (< 0.5 mg/dl)간의 ERI값을 비교해 볼 때 CRP값이 높을 때 ERI가 높았던 결과를 볼 때 CRP 수치가 rhEPO 반응성에 영향을 주는 인자로 추측해 볼 수 있다 ($p < 0.01$, Table 4). 그러나 CRP와 ERI의 회귀분석을 통해 볼 때 통계학적으로 유의한 상관성을 찾을 수 없었다. 본 연구에서 여성이 남성에 비해 rhEPO 투여량이 더 필요하고 또한 ERI값이 더 많았는데, 이는 여성과 남성에서 동일한 Hct 목표를 유지하기 위해 여성이 더 많은 용량의 rhEPO를 필요로 한다는 기존의 연구결과와 일치하였다.^{25, 26)}

최근 rhEPO의 저항성을 일으키는 인자로 ACEI 약물복용이 지적되고 있다. ACEI는 고혈압 조절뿐만 아니라 당뇨환자의 단백뇨를 줄이고 만성신장병의 진행속도를 낮추는 목적으로 사용될 수 있기 때문에 만성신부전 환자에서 매우 흔히 사용되는 약물이다. ACEI가 rhEPO 저항성을 유발하는 기전으로 ACEI가 erythropoietin의 분비를 억제하거나, 골수에서 rhEPO가 반응하는 작용을 억제한다는 보고가 있지만 이는 아직 논란의 대상이다.^{4,14,15)} 본 연구결과에 의하면 ACEI 뿐만 아니라 ARB¹⁶⁾의 투여는 ERI에 영향을 주는 인자가 아니었다. 다만 ACEI와 ARB의 병용 환자에서 ERI가 다소 높은 경향을 보여 두 약물의 병용이 rhEPO 반응성을 감소시켰다. 이 부분에 대해서는 추후 연구가 더 필요하다고 판단된다. HMG-CoA RI 복용은 rhEPO의 반응성을 높인다고 보고되고 있는데¹⁷⁾, 본 연구에서도 두 변수 간 양의 상관관계가 관찰되어 ($p < 0.01$, Tables 5, 6, Fig. 2) 기존 연구결과와 같은 결과를 얻었다. HMG-CoA RI는 체내 lipid profile 뿐만 아니라 interleukin-6 (IL-6)로 유도된 CRP를 감소시켜 염증을 억제하기 때문에 이 약물의 투여가 rhEPO의 반응성을 상승시킬 수 있는 것으로 추측되고 있다.²⁷⁾

그 밖에 비타민 결핍이나 iPTH이 높을 때 (> 300 pg/ml), 최근 입원 경력이 있는 환자에서 rhEPO의 반응성에 저하를 나타낸다는 보고가 있었다.²⁸⁾ 본 연구에서 대상환자의 대부분(92.8%)은 혈액투석시 손실되기 쉬운 비타민을 복용하고 있었기 때문에 ERI에 주된 영향을 평가할 수는 없었다. 본 연구는 iPTH가 높을 때 (> 300 pg/ml)^{4,28)}와 최근 입원 경력이 있는 환자¹⁸⁾에서 rhEPO의 반응성이 기존 논문의 연구결과와 동일한 경향을 나타냈으며 통계학적으로 유의하지는 않았다.

본 연구의 한계점은 동시에 여러 변수들을 분석하였기 때문에 각 변수 하나 하나를 분석 목표로 삼고 한 것보다 배후에 여러 요인이 존재할 가능성이 있는 것이다. 또한 인공신장실 진료기록과 임상검사 기록을 수집하여 후향적 연구를 진행하였기 때문에 진료기록에 있는 임상검사 자료만 검토될 수 있었던 것도 연구의 제한점이다. 두 병원에서 혈액투석

환자의 투석 및 빈혈 관리를 위해 시행하는 검사항목이나 모니터링 간격이 달라서 수집이 가능한 자료만으로 연구가 진행되었던 점도 있었다. 3차의료기관에서 치료를 받는 환자를 대상으로 하였으므로 투석을 받는 전체 환자를 대변하지 못한다는 한계점도 있다.

결론적으로 본 연구를 통하여 혈액투석을 받는 만성신부전 환자의 빈혈 관리 시 rhEPO의 반응이 저하되는 요인은 CRP의 상승 (≥ 0.5 mg/dl), TIBC의 저하 (< 240 g/dl), 그리고 HMG-CoA RI를 복용하지 않은 이었으며, 또한 rhEPO 반응이 증가되는 요인은 남성 환자, TIBC의 상승, HMG-CoA RI 복용이었음을 알 수 있었다.

참고문헌

1. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 1985; 28: 1-5.
2. Coladonato JA, Frankenfield DI, Reddan DN *et al.*, Trends in anemia management among US hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1288-1295.
3. 김성남, 최규복. 혈액투석 환자에서 투석 적절도와 빈혈과의 관계. *대한신장학회지* 2003; 22(4): 420-425.
4. IV. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 1): S182-238.
5. Miyake T, Kung CK-H, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252(15): 5558-5564.
6. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R *et al.*, Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-810.
7. 송현용, 윤향숙, 강신욱 *et al.*, 말기 신부전 환자에서 투여 경로에 따른 유전자 재조합 인 Erthropoietin (Epokine[®])의 효과와 안정성에 대한 연구. *대한신장학회지* 2002; 21(2): 190-198.
8. Gregory N. Quality of life in patients on dialysis: Benefits of maintaining a hemoglobin of 11 to 12 g/dL. *Nephrol Nurs J* 2005; 32(3): 307- 310.
9. 건강보험심사평가원 홈페이지. <http://www.hira.or.kr/> (최종 방문일 2009/11/25)
10. Eschbach JW, Varma A, Stivelman JC. Is it time for a paradigm shift? Is erythropoietin deficiency still the main cause of renal anaemia? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 5): 2-7.
11. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 10: 607-614.
12. Tonelli M, Blake PG, Muirhead N. Predictors of

- erythropoietin responsiveness in chronic hemodialysis patients. *ASAIO J* 2001; 47: 82-85.
13. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I. Adequacy of dialysis and differences in hematocrit among dialysis facilities. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(6): 1166-74.
 14. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux M-O, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1206-1210.
 15. Abu-Alfa AK, Cruz D, Perazella MA *et al.*, ACE Inhibitors do not induce recombinant human erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1076-1082.
 16. Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Keles S, Bilen H. The effect of high dose losartan on erythropoietin resistance in patients undergoing haemodialysis. *Panminerva Med* 2003; 45(1): 59-62.
 17. Sirken G, Kung SC, Raja R. Decreased erythropoietin requirements in maintenance hemodialysis patients with statin therapy. *ASAIO J* 2003; 49(4):422-5.
 18. Muhammd S, Jeffery Leiser, Bruce A. Erythropoietin requirements increase following hospitalization in end-stage renal disease patients. *Am J Nephrol* 2001; 21: 390-396.
 19. 김성남, 최규복. 혈액투석 환자에서 투석 적절도와 빈혈과의 관계. *대한신장학회지* 2003; 22(4): 420-425.
 20. 권건호, 황경화, 김경수. 혈액투석 환자에서 Erythropoietin 저항성에 영향을 미치는 인자 -혈액투석 환자에서 EPO 저항성. *대한내과학회지* 2000; 58(5): 510-515.
 21. 조종태, 박영선. 혈액투석 치료를 받고 있는 말기신부전 환자에서 적혈구생성인자에 치료반응이 불량한 환자들의 임상적 특징. *대한신장학회지* 2004; 23(1): 128-137.
 22. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS *et al.*, Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 42; 761-773.
 23. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63-72.
 24. Gejyo F, Saito A, Akizawa T *et al.*, 2004 Japanese society for dialysis therapy guidelines for renal anemia in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004; 8(6):443-459.
 25. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I *et al.*, Gender modulates responsiveness to recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(3): 518-522.
 26. Di Iorio BR, Stellato D, De Santo NG, Cirillo M. Association of gender and age with erythropoietin resistance in hemodialysis patients: Role of menstrual status. *Blood Purif* 2004; 22: 423-427.
 27. Vernaglione L, Cristofano C, Muscogiuri P, Chimienti S. Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis? *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3): 471-478.
 28. Zelichowski G, Olszowska A, Lubas A, Walkowicz Z. Influence of parathormone level on the doses of human recombinant erythropoietin in haemodialysed patients. *Pol Merkuriusz Lek* 2002; 13(77): 373 abstract.