

말기 신부전증 환자에서 Recombinant Human Erythropoietin의 임상적 응용

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

방병기

Practical Consideration of Erythropoietin Therapy

Byung Kee Bang, M.D.

Department of Internal Medicine,
Catholic University College of Medicine,
Seoul, Korea

서 론

Erythropoietin (EPO)은 193 개의 아미노산으로 구성된 polypeptide로서 유전자는 제 7 번 염색체의 장완에 위치하고 있다. 신장에서 EPO를 분비하는 부위는 확실히 밝혀지지 않았으나, 여러 동물실험을 통하여 밝혀진 바에 의하면 신피질 혹은 외수질부위의 peritubular capillary의 내피세포에서 분비되는 것으로 보고되고 있다 (Laomble *et al*, 1988). 만성신부전증의 빈혈 치료에 EPO가 필요하다는 것은 1960 년대부터 인식되어 왔으나, 1983 년도에 들어와서 EPO의 개척자라고 할 수 있는 Erslev, Goldwasser, Coates, Eahbach 및 Adamson등에 의하여 EPO의 인테유전자의 expression과 cloning에 성공하여 2 년 후인 1985 년도에 임상연구가 시작 되었으며 1988 년부터 Recombinant Human Erythropoietin (γ -HuEPO)이 환자치료에 적극적으로 이용되기 시작하였다 (Winearls *et al*, 1988).

EPO의 혈액학적 작용기전

EPO는 erythroid precursor인 BFU-E (erythroid burst forming unit), CFU-E

(Erythroid colony forming unit)에 있는 receptor에 결합하여 erythroblast로 분화를 촉진 시킴으로서 적혈구 생성을 증가시키게 된다 (Winearls *et al*, 1988) (Figure 1). γ -HuEPO는 적혈구의 생성을 증가시키고 total RBC volume도 증가시키게 된다. 또한 erythron의 transferrin uptake가 증가하게되고 reticulocyte count도 증가하게 된다. 그러나 γ -HuEPO는 만성 신부전증환자의 RBC 수명은 증가시키지 않는 것으로 보고되고 있다.

신부전 환자의 빈혈치료에서 r-HuEPO의 효과에 영향을 미치는 인자

충분한 양의 γ -HuEPO (100 Iu/kg/week)를 투여하였을 때 2-3 개월 내의 대부분 환자에서 Hct/Hb이 30%/10g/dl 이상이 목표치에 도달하게 된다. 그러나 보고에 따라서는 약 30%이상에서 이러한 목표치에 도달하지 못하게된다고 보고된 바 있다 (Winearls *et al*, 1988; Ifuda *et al*, 1996). 이와 같이 γ -HuEPO의 투여에 부적절한 반응을 일으키는 인자 중 가장 흔한 원인은 철결핍으로 생각되고 있다. 특히 혈청 ferritin이 200 ng/ml 이하, transferrin saturation이 20%이

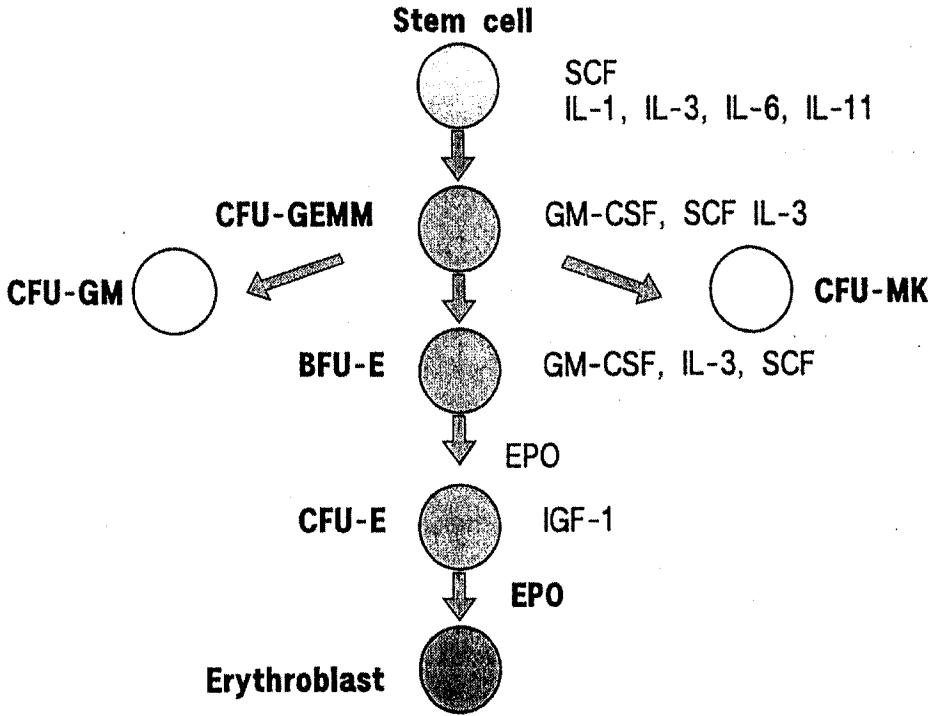


Figure 1. The lineage of precursors leading from the stem cell to the erythropoietin-sensitive and -dependent erythroid precursors and the growth factors acting upon them. EPO has its chief effect on sustaining the cells derived from the CFU-E

하 또는 hypochromin RBC가 10%이상일 때는 철결핍에 의한 부적절한 반응으로 생각할 수 있다. 감염이나 염증성 질환이 있을 때는 I-1, TNF 등의 cytokine이 유리되어 이들이 T-세포 또는 골수 stem cell에 작용하여 INF- γ , INF- β 등을 분비시켜 이들이 CFU-E에서 erythroblast로의 분화를 억제하여 γ -HuEPO의 반응이 부적절하게 나타날 수 있다 (Figure 2). 그 이외에 γ -HuEPO의 반응이 부적절하게 나타나는 원인은 표1 (NFK-DOQ1, 1997)에서 보는 바와 같다.

γ -HuEPO의 합병증

γ -HuEPO 투여후에 흔히 나타나는 합병증으로는 감기증상, 두통, 고혈압을 들 수 있으며 그외 고혈압성 뇌병증, 경련, 동정맥류의 혈전형성, 혈청인 및 칼륨의 증가 등을 들 수 있다. 저자의 경

우 γ -HuEPO의 투여를 중지한 원인 중 가장 많은 것은 두통을 동반하는 고혈압이 합병증이었다.

Hct/Hb의 목표치

초기에는 γ -HuEPO 투여 후 Hct/Hb의 목표치를 30%/10 g/dl 이상으로 추천하였으나 최근에 와서 이들 목표치의 범위를 33%-36%/11g/dl-12g/dl로 증가시키는 것이 바람직하다고 NFK-DQI 안내지침에서 발표한 바 있다 (4). 즉 이들은 Hct이 30-33%이하일 때 투석환자의 생존율도 감소하며 좌심실 비후 정도는 증가하게 되어 사망위험이 2.9 배나 증가한다고 보고하였다. 이러한 목표치의 Hct/Hb에 도달하기 위하여 필요한 target iron 농도는 혈청 ferritin > 100ng/ml, transferrin Saturatin > 20% 이상이 적절하다고 보고된 바 있다.

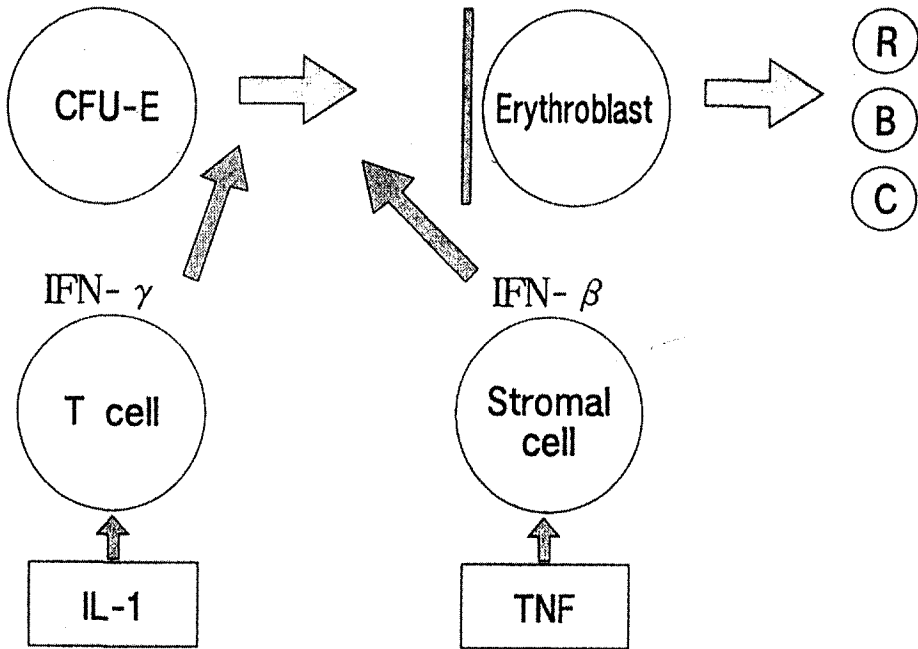


Figure 2. Cytokine effects on erythropoiesis. Inflammatory cytokines block erythropoiesis by the effects of IFN-γ, and INF-β on the development of erythroblasts from the CFU-E,

γ-HuEPO의 투여방법

정맥주사와 피하주사 두가지 방법이 널리 사용되고 있으나 현재 피하주사를 더 권장하고 있는 추세이다. γ-HuEPO를 정맥주사 하였을 때의 반감기는 약 8 시간으로서 다음 용량을 투여하기 전에 농도로 감소하게 된다. 따라서 피하로 주사할 때는 서서히 흡수되어 적은 용량으로도 지속적인 혈중농도를 유지할 수 있는 이점을 갖고 있다. 특히 투석치료를 시작하지 않은 만성 신부전증환자 또는 복막투석을 받는 환자에서는 우선적으로 피하주사를 선택하는 것이 바람직하다. NFK-DOQI 지침서에서는 혈액투석 환자에서도 피하주사를 권장하고 있다. 정맥주사의 경우는 피하주사보다 더 많은 양 즉 120-180 IU/kg/week을 주 3회 분할 투여하여 2-4개월내에 Hct/Hb 목표치인 33%/11.0g/dl에 도달하는 것은 목표로

삼고 있다. 초기 용량을 투여한 후에 2-4주 내에 Hct이 2% 이내로 증가되면 γ-HuEPO의 양을 40% 증가시키고 만일 8% 이상 또는 이미 목표치에 도달하게 되면 25%감량하는 것이 바람직하다. 복막투석을 받는 환자에서 정맥이나 피하주사로 투여가 어렵다고 생각 될 때는 복강내로 투여할 수 있다. 이때는 복강내에 투석액이 거의 없는 상태에서 주입하는 것이 바람직하며 훨씬 많은 용량이 필요하게 된다. 또한 혈청의 철분농도가 충분한데도 기한 내에목표치의 Hct/Hb에 도달하지 못할 때는 철분을 정맥으로 50-100 mg 주사하거나 carnitine, androgen등을 병용하여 사용하면 γ-HuEPO의 효과를 더욱 증가시킬 수도 있다. 참고로 γ-HuEPO이 피하주사의 시작 방법과 피하주사로의 전환에 대한 DOQI 지침서를 소개하고자 한다. 참고하시기 바란다 (Table 3).

결 론

Table 1. Causes for Inadequate Responses to r-HuEPO

The Most common cause of an incomplete response to r-HuEPO is iron deficiency. In the iron-replete patient with an inadequate response to Epoeti, the following conditions should be evaluated and treated, if reversible : (Evidence)

1. Infection/inflammation, (eg, access infections, surgical inflammation, AIDS, SLE)
2. Chronic Blood loss
3. Osteitis fibrose
4. Aluminum toxicity
5. Hemoglobinopathies (eg, Alpha and beta thalassemias, sickle cell anemia)
6. Folate or vitamin B12 deficiency
7. Multiple myeloma
8. Malnutrition
9. Hemolysis

Table 2. Advantages of Subcutaneous Versus Intravenous r-HuEPO Administration
Advantages of Subcutaneous r-HuEPO Administration

1. Most Patients require less Epoetin via SC compared to IV route.
2. When given SC, r-HuEPO may be administered in many patients one to two times per week, thus reducing administration cost to facility.

Advantages of IV r-HuEPO Administration

1. No patient discomfort
2. Most clinical experience (in the United States)

Table 3. Strategies for initiating and converting to subcutaneous r-HuEPO Administration

Continue Pre-dialysis SC administration when patients begin dialysis treatments. Educate hemodialysis patients on the advantages of SC administration (improved Hct/Hgb response and economic savings).

Establish a unit-wide policy under which all hemodialysis patients are started on SC administration at the same time.

Use the smallest possible gauge needle for injection (eg, 29 gauge).

Use a multi-dose r-HuEPO preparation that contains benzyl alcohol.

Divide the doses (a smaller volume for injection may reduce discomfort).

Administer a single, weekly injection patients receiving a small dose.

Rotate injection sites between upper arm thigh abdominal wall areas.

Encourage patients to self-administer r-HuEPO when possible.

만성 신부전증 및 투석환자에서 γ -HuEPO의 사용은 수혈을 최소화 시킴으로서 여러 가지 감염 (B형 및 C형 간염바이러스, CMV 등)의 예방 및 심혈관계의 기능을 향상시켜 협심증의 빈도를 감소시킬 수 있었으며 환자등의 활동력을 증가시키고 좌심실 비후 및 확장을 감소시켜 투석환자의 생존기간은 연장시키는데 큰 역할을 할 수 있게 되었다. 또한 성욕이나 면역기능을 개선하고 투석환자의 가려움증을 치료하는데 도움이 되기도 하였다. 이와 같이 γ -HuEPO는 만성신부전증환자

의 삶의 질을 향상시키게 되었으며 빈혈치료가 효과적으로 이루어짐에 따라 만성신부전증환자의 투석치료의 시작시기가 종전보다 훨씬 늦어지게 되었다. 그러나 투석치료의 시작시기가 지나치게 지연되었을 때는 혈청 BUN의 농도가 지나치게 증가하는 경우가 있으므로 혈액투석에 따른 불균형 증상을 예방하는데 각별한 주의가 필요하다고 생각된다. 저자들의 경험에 의하여서도 γ -HuEPO 투여 후 혈액투석환자들의 피로감, 활동능력 삶의 질의 의미 있게 개선된 것을 관찰할 수 있었으며 계단오르기 또는 Treadmill검사에서도 활동능

력이 훨씬 증가됨을 관찰할 수 있었다 (최의진외, 1997).

참고문헌

최의진, 송호철, 진동찬, 장윤식 외: 인 유전자 재조합 에르트로포에틴 투여가 말기신부전 환자의 운동능력과 삶의 질에 미치는 영향. *대한신장학회지* 1997;16:501-507.

Ifuda D, Feldman J, Frieduman EA: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996;

34:420-425.

Laomble C, Da silva JL, Bruneval P, et al: Identification of tissue and cells producing erythropoietin in the anemic Mouse. *Contrib Nephrol* 1988;66:17-24.

NFK-DOQI: Clinical Practice Guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30(S3) S218-220.

Winearls CG: Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Trasplant* 1988;13(S2):3-8.