

## 재조합 인 에리스로포이에틴 치료를 받고 있는 만성신부전 환자에서의 철분 치료

연세의대 영동세브란스병원 신장내과

하성규

### Iron Management During Recombinant Human Erythropoietin Therapy

Sung Kyu Ha, M.D.

*Department of Internal Medicine,  
Yonsei University College of Medicine,  
Seoul, Korea*

#### 서 론

만성신부전증과 연관된 빈혈은 일차적으로 glycoprotein hormone인 erythropoietin 부족으로 인한 적혈구 생산의 감소로 발생하므로, 치료에 erythropoietin을 투여하는 것은 빈혈의 교정에 매우 효과적이다. Erythropoietin이 사용되기 전에는 효과적인 빈혈 치료가 어려웠으며, 반복되는 수혈로 인한 철분의 과부하가 문제가 되었다. 만성 신부전에서 보는 빈혈은 normocytic normochromic anemia 로 그 원인은 여러 가지 요인이 있는데 예를들면 erythropoietin의 생산 감소, 만성적인 혈액의 손실, 비효율적인 erythropoiesis, 철분 및 엽산의 부족, 적혈구 수명의 단축등이 있다 (Merill, 1979). 만성신부전 환자에서 빈혈의 정도는 요독증의 정도와 비례하여 심해지며, 혈액투석을 시작하는 경우에 투석에 의한 혈액 손실이 빈혈을 더욱 악화 시킬수 있다. 만성 신부전 환자에서 보는 빈혈의 제일 중요한 요인은 erythropoietin 부족에 의한 적혈구 형성 장애이며, 절대적 혹은 기능적 철분 부족이 적혈구 형성 장애에 가장 중요한 요인 이므로 경구 혹은 비경구적 방법으로 철분 부족 상태를 교정해 주어야 한다. Erythropoietin이 나오기 전에는

반복되는 수혈로 인한 철분의 과부하가 문제가 되었으나, 현재는 역사적인 의미만을 가지고 있다. Erythropoietin은 만성신부전 환자의 빈혈 치료에 혁명적인 변화를 가져왔지만, erythropoietin 치료에 반응이 없거나 적은 환자를 임상에서 자주 경험하게 되며 이들 환자에서 보는 erythropoietin에 대한 저항성은 여러 가지 요인이 관여하는 것으로 알려져 있다. Table 1 에서 보는 바와 같이 철분 결핍 상태가 가장 흔하게 보는 원인이며, 그 외에 염증, 감염, 악성종양, 부갑상선 기능 항진증, 알루미늄 과부하, 출혈, 비타민 B12 부족, 엽산 부족 등이 있다 (Fishbane & Maesaka, 1997). Erythropoietin 치료를 받고 있는 혈액 투석 환자에서 철분 결핍의 유병률은 43%-90% 까지 보고 되고 있으며 (Fishbane & Maesaka,

Table 1. Causes of resistance of rHuEPO therapy.

Iron deficiency
Inflammation
Infection
Malignancy
Hyperparathyroidism
Aluminum overload
Bleeding
Vitamin B12 deficiency
Folic acid deficiency

1997), 이 사실은 효율적인 빈혈 치료에 철분의 저장 상태를 잘 감시하는 것이 얼마나 중요한지를 나타내고 있다. 이들 환자에서 체내 철분 저장 상태가 거의 없거나 매우 적은 경우를 임상에서 자주 경험하게 되므로 이들 환자의 철분대사를 이해하고 치료에 임하는 것이 매우 중요하다.

### 1. 정상인의 철분대사 및 ferrokinetics

정상인의 하루 철분 요구량은 대략 1 mg 으로 위장관을 통해서 충분히 흡수되며 (대략 섭취량의 10-15%가 흡수됨), 위장관을 통한 철분의 흡수는 체내 저장 철분에 역비례 한다 (Bothwell *et al.*, 1979). 정상인의 총 체내 철분 양은 대략 체중 Kg당 40-50 mg (2000-4000 mg)이며, ferritin과 hemosiderin 사이의 평형을 유지하고 있다. 총 체내 철분은 2 가지 구획에 저장되어 있는데, 하나는 storage iron pool 로 총 체내 저장 철의 1/3을 차지하고 있으며 주로 간, 비장, 골수에 있는 망상내피계 세포 및 간세포에 위치하고, 이러한 조직에 철분은 ferritin 및 hemosiderin의 형태로 존재한다. 망상내피계 (RES)에 있

는 ferritin과 immunoradiometric assay로 겐 ferritin 사이에는 밀접한 상관 관계가 있고, 혈청 ferritin치는 체내 철분 저장 상태를 잘 반영하는 것으로 알려져 있다. 혈청 ferritin은 세포내 nonerythroid 철분 저장 구획에서 유래하며, 저장 철분과 평형을 이루면서 저장 철분의 정도를 반영한다. 그러나 어떤 환경에서는 RES labile pool로 철분이 급격하게 유입되면서 이러한 관계가 깨질수 있다. 이러한 경우는 혈청 ferritin 치가 저장철을 반영할 수가 없는데 예를들면, 철분을 비경구적으로 급격하게 공급한다던가 혹은 혈관 바깥으로 유출된 피가 용혈되어 철분을 급격하게 유리할 때 일어날 수 있다. 이외에 최근에 수혈 받은 피가 파괴되어 급격하게 철분을 유리하는 경우나 염증에 대한 반응으로 혈청 ferritin 이 비정상적으로 증가할 때 저장철의 정도를 반영하지 못한다. 다른 하나는 functional iron pool 로 철분을 cofactor로 사용하는 많은 필수 단백질들로 구성되어 있다. 양적으로 hemoglobin 이 가장 중요하며 총 체내 저장 철분의 65%를 차지하고 있다. 철분은 2 가지 구획 사이에서 교환이 일어나며 혈장내에서 glycoprotein 인 transferrin

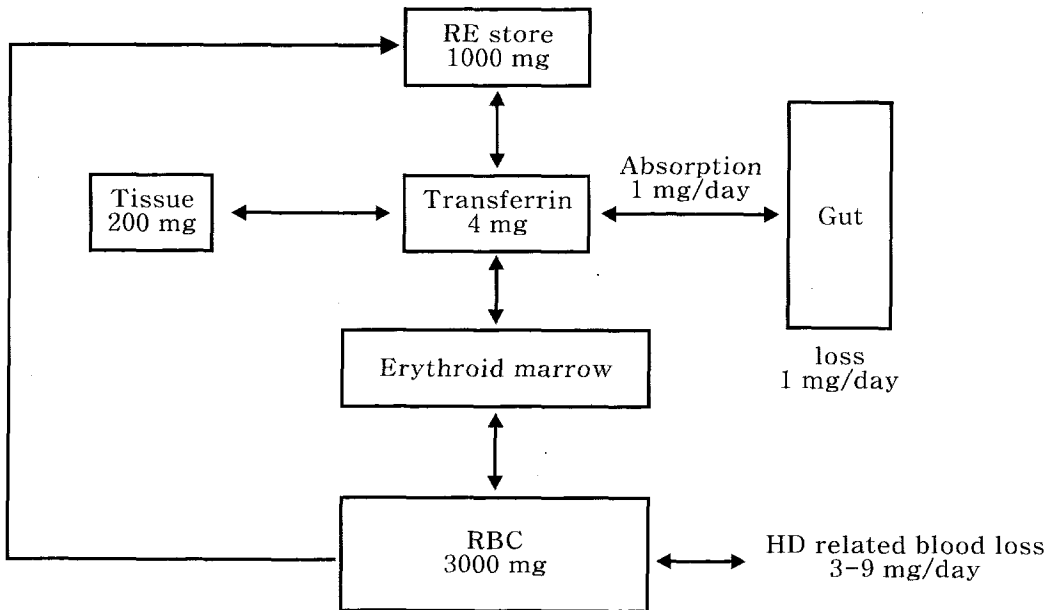


Figure 1. Body iron distribution and pathways

에 의해서 운반된다 (Figure 1). 어느 한 시점에서 보면 혈장내 transferrin에 붙어 있는 철분은 총 체내 철분의 0.1 %도 안되는 3 mg에 불과하지만 하루에 10 회 이상 회전되며 이러한 이유로 혈장 철분의 농도는 측정하는 시점에 따라서 다양하게 측정될수 있다. 철분이 많이 필요한 세포는 세포 표면에 transferrin 수용체를 많이 발현 시켜서 transferrin과 철분을 endocytosis 한다 (Skikne *et al*, 1990). 일단 철분이 세포안으로 들어가면 세포는 apoferritin 합성을 증가시켜 철분을 저장 복합체인 ferritin 으로 잡아둔다. 철분은 하루에 대략 1 mg이 소실되므로 대략 식이를 통해서 1 mg을 흡수하면 되는데, 일반 식이에 포함되어 있는 철분 (대략 15 mg)은 이 양을 훨씬 초과하여 들어 있기 때문에 철분 섭취가 부족하여 철분 부족이 일어나지는 않는다. 철분은 대략 간, 육류, 가금류, 콩 등에 많이 들어 있으며 주로 십이지장과 전반부 공장 (jejunum)에서 흡수되고, 위산이나 비타민 C 에 의해서 흡수가 향진되며, 음식물이나 제산제등과 섭취시 흡수가 억제된다 (Schiffer *et al*, 1965; Murray & Stein, 1967). 철분의 흡수를 조절하는 세포내 기전은 잘 알려져 있지 않지만 세포가 철분 흡수를 차단할때는 세포내 apoferritin의 합량을 증가시킨다 (Hartman *et al*, 1963). 세포로 들어온 철분은 ferritin으로 저장되고 상피세포가 장내로 떨어져 나가면서 소실된다. 반면에 철분 흡수를 증가시켜야 할 필요가 있을때는 세포내 transferrin 이 증가 하면서 철분을 혈장으로 이동시키는 것을 촉진한다 (Huebers *et al*, 1976).

### 2. 만성신부전 환자의 철분대사

만성신부전에서 억제된 erythropoiesis 에 관여하는 요인은 여러가지가 있는데, 예를 들면 신장 조직이 소실되면서 erythropoietin 생산이 감소하는것, 신부전에 의한 비정상적인 환경에 의해 산소 감지 능력이 변화하는것, 요독증에 의한 erythropoietin의 변화된 면역반응성, 요독증으로 인해 체내에 축적된 erythropoiesis 억제물질에 의한 erythropoietin의 적혈구 자극 반응의 둔화 등이 있다 (Gutmann & Schwartz, 1990). 철분 역동학 연구 (ferrokinetic study)에 의하면 요독증 환자의 erythropoiesis는 정상이거나 약간 증가되어 있다고 하며, 동등한 정도의 빈혈 환자 보다는 많이 감소되어 있는 것으로 나타났다 (Bothwell *et al*, 1979). 다양한 정도의 erythropoiesis가 관찰되지만 대부분의 환자들은 중간 정도의 수준을 유지하며, 헤마토크릿은 20% 대를 유지하는 것이 보통이다. 이들 환자에서 투석을 시작하면 즉시 erythropoiesis 가 좋아지지만, 투석중에는 여러가지 요인들 예를들면, 수혈이나 철분치료에 의한 철분 과부하, 심한 부갑상선 기능 항진증, 양측 신절제술 (erythropoiesis의 감소), androgen 및 erythropoietin 투여 (erythropoiesis의 증가)등이 erythropoiesis에 영향을 미친다 (Merchant & Gokal, 1992). Table 2 는 말기신부전 환자의 비정상적 철분 대사를 요약하였다 (Fishbane & Maesaka, 1997).

### 3. 만성 신부전 환자에서의 철분 부족

투석요법이 시행되기전인 1960년대 말에서 1970년대 초 까지는 투석치료전 만성 신부전 환자의 약 25%는 만성적인 혈액 손실과 철분이 부족한

Table 2. Abnormal iron metabolism in end-stage renal disease

1. Increased external iron loss
  - Blood retention by the hemodialysis filter and lines
  - Frequent blood sampling for laboratory testing
  - Occult gastrointestinal bleeding
  - Accidental blood loss from the hemodialysis access
2. Sequestering of iron in storage tissue with decreased availability to erythropoietic tissue
3. ? Decreased iron absorption

식이에 의해서 철분이 모자란 상태였다 (Loge *et al*, 1958). 유지 혈액투석 요법이 시행되기 시작하면서 일부 환자는 투석을 위한 주사침을 놓는 행위와 투석기에 남아서 소실되는 혈액, 검사를 위해서 소실되는 혈액, 위장관을 통해서 소실되는 혈액 등에 의해서 철분 결핍 상태가 되었다. 이렇게 소실되는 혈액의 양을 대략 하루에 10cc 로 잡고 (2.5 mg의 철분이 포함되어 있음), 기본적으로 하루 소실되는 철분의 양을 대략 남자 1 mg, 여자 1.5 mg으로 잡을때, 하루에 소실되는 총 철분의 양은 대략 남자 3.5 mg, 여자 4 mg이 된다. 이 양은 정상 식이에서 흡수되는 철분의 양을 훨씬 넘는 양으로 유지 혈액 투석을 받는 환자는 음식의 철분 평형을 갖게된다 (Cook & Finch, 1975). 유지 혈액투석 환자가 하루 10-15 mg의 철분을 섭취하는 경우에 이중 20% 가 흡수된다고 가정하면 매일 0.5-1.5 mg의 철분이 모자라게 되므로 이들 환자는 철분의 보충이 필요하고 지속성 외래 복막 투석 환자는 혈액투석 환자 보다 적은 양이 요구된다. 과거에는 모자라는 철분을 규칙적으로 비경구적 경로를 통하여 보충하였으며 때로는 철분 과부하를 일으키기도 하였다. 철분이 과부하가 된 환자들을 부검하여 보면 철분이 간이나 심근에 축적된 것을 볼수 있다. 경구로 철분을 투여하는 것 역시 비경구적인 투여와 동일하게 효과가 있는 것이 알려지면서 대부분의 환자들에서 경구투여에 의한 철분 보충이 시행되었다 (Gokal *et al*, 1979; Van Wyck *et al*, 1989). 체내 철분의 저장 상태를 평가하는데 있어서, 혈청 철, 총 철 결합능, transferrin 포화도의 측정은 신부전 환자에서 적합하지 않다. 좀더 정확한 방법은 골수 내 철분 저장 상태를 평가하는 것이며, 혈청 ferritin이 이들과 상관성이 높다. 혈청 ferritin 치는 골수와 RES에 저장되어 있는 철분을 반영하는 가장 좋은 비관혈적 검사 방법으로 알려져 있다 (Gokal *et al*, 1979). 따라서 투석 환자에서 철분 보충 요법은 혈청 ferritin 치를 측정하여 주어야 하며 철분이 부족한 경우에는 고용량의 경구 철분 투여가 필요하다.

#### 4. 재조합 인 erythropoietin(r-HuEPO) 치료를 받고 있는 만성신부전 환자의 철분 투여 방침

Erythropoietin 치료는 만성 신부전 환자의 빈혈 치료에 혁명을 가져 왔으며, 이들 환자의 생활에 전기를 가져 왔다. 이들 환자에서 수혈을 중단 할수 있게 하였고, 삶의 질을 높힐수 있었는데 예를 들면 근력 및 운동 기능의 향상, 뇌의 인지 기능 향상, 심기능 향상, 성기능 의 향상 등이다. Erythropoietin 치료에 적절한 반응을 얻기 위해서는 여러가지 요인들을 고려해야 하는데 첫째, 반응이 다양하고 용량 의존적이며, 둘째, 피하 투여 방법 역시 정맥내 투여와 동일하게 효과적이며, 셋째, 투여 빈도는 투여 방법에 따라 결정되며, 넷째, 적절한 반응을 얻기 위해서는 충분한 체내 철분 저장 상태가 필요하고, 다섯째, 이완기 혈압이 증가할수 있으며, 여섯째, 알루미늄 중독, 염증, 감염, 부갑상선 기능항진증 등이 반응을 둔화시킬수 있다 (Eschbach, 1991). Erythropoietin 치료를 하는중에 철분 결핍은 두가지 이유로 발생한다. 첫째, 투석을 받는 환자는 앉장에서 언급한 여러가지 이유에 의해서 체내 철분이 결핍된 상태이며, 둘째, erythropoietin 치료중에는 체내에 저장된 철분이 저장부위에서 적혈구 형성을 위하여 대량 이동하게 된다. 따라서 철분 결핍 상태는 체내 저장 철분이 불충분 하거나, 적절하게 유리되지 않을때 발생한다. 따라서 이러한 위험이 있는 환자들을 먼저 발견하여 예방적인 철분 투여를 시행하는 것이 매우 중요하다.

1) 재조합 인 erythropoietin 치료를 받고 있는 투석 환자의 철분 요구량과 저장량(iron requirement and stores in dialysis patients on r-HuEPO)

##### a) 철분 요구량 (Iron requirements)

Erythropoietin을 투여하면서 투석 치료를 받고 있는 환자의 철분 요구량은 처음 시작 당시의

헤모글로빈치, 목표 헤모글로빈치, 혈액 손실량 등에 의존한다. Cook *et al* (1986)에 의하면 순환 헤모글로빈 1 g/dl 을 증가시키는데 필요한 철분의 양은 대략 150 mg 이므로 요구되는 철분의 양은 다음 공식으로 계산 할수 있다.

$$\text{Iron need(mg)} = 150 \times (t\text{-Hb} - p\text{-Hb})$$

Cook의 공식

t-Hb : Target hemoglobin level

p-Hb : Pretreatment hemoglobin level

Eschbach (1991) 의 철분 요구량 계산 (혈액 투석을 시행하고 있는 환자)

예) 70 Kg patient, r-HuEPO 치료중,  
Hct.을 20%에서 30%로 100 일동안에 증가 시키려고함.

RBC Vol. 1000 ml at a Hct. of 20%  
Hct.을 30% 로 증가 시키려면 RBC가 500 ml (or 500 mg iron) 필요함  
Blood loss through the GI tract (100 mg iron) & dialyser (200 mg iron)  
따라서 체내 철분 평형을 위해 800 mg 의 iron이 필요함  
약 80%의 철분이 RBC에 이용되므로 1000 mg 의 철분이 요구됨

Cook의 공식에 의해 철분 요구량을 계산하면  $150 \times 10/3 = 500$  mg 이 됨.

b) 저장 철 (Storage iron)

저장 철분의 양은 위에서 언급한 바와 같이 혈청 ferritin 치와 상관 관계가 높다. 그러나 만성 신부전 환자에서 정상인의 수치 (12-300 ug/L) 를 그대로 적용하는데는 문제점이 있는데 그 이유는 만성 신부전 환자에서 비효율적인 erythropoiesis 가 증가하기 때문이다. Gokal *et al* (1979)

의 보고에 의하면 투석 환자에서 철분 결핍의 임계치를 나타내는 혈청 ferritin 치는 50 ug/L 이며, 이 수치가 골수내 철분 저장 상태와 상관성이 좋다고 하였다. Cook *et al* (1986)에 의하면 1 ug/L 혈청 ferritin 치는 8-10 mg의 저장 철에 해당하며, ferritin 치가 높을수록 상관 관계가 비선상 관계를 나타낸다고 하였다. 이러한 관계에 근거하여 가용한 철분 저장량은 다음 공식에 의해서 구할수 있다.

$$\text{Iron reserves(mg)} = 400 \times [\log(p\text{-ferritin}) - \log (50) ]$$

log : natural logarithm

p-ferritin : pretreatment ferritin level (ug/L)

400: empiric constant

50 : threshold of ferritin for iron deficiency in dialysis patients

Net storage at completion of target hemoglobin = Iron reserves - Iron needs

Van Wyck *et al* (1989)은 철분 부족 상태를 평가하기 쉽게 노모그램을 이용하였으며, 목표 헤모글로빈치를 정하고 환자의 치료전 헤모글로빈 및 ferritin 치를 알면 치료후의 환자의 철분 결핍 혹은 과잉 상태를 추측할 수 있다고 하였다. 예측된 철분 결핍 상태가 클수록 철분 결핍으로 될 기회가 커진다. 상기 공식에서 치료후 저장철분이 많을때는 추가로 철분이 필요 없고, 대략 200 mg 의 철분이 모자랄 때는 경구적 철분 보충이, 이 보다 더 많이 모자랄 경우는 비경구적 철분 보충이 필요하다.

2) 철분 치료의 경로와 양(Route and amount of iron therapy)

Erythropoietin 치료를 시행하면서 급격한 헤모글로빈의 상승이 일어날 때에 경구 철분투여로

필요한 철분 요구량을 맞출수 있는지가 검토 되었는데 여러 연구자 들에 의해 경구 철분투여로는 철분의 평형을 맞추기가 어려운 것으로 확인 되었고 혈관내 (비 경구적) 철분 투여가 권장되기 시작하였다 (Eschbach, 1989; Macdougall *et al.*, 1990). 비경구적 철분 투여 제제로는 iron dextran이 많이 사용되고 있으나 Table 3 에서 보는 바와 같은 부작용들이 문제가 되며, 투여 방법은 DOQI Guideline에 잘 기술되어 있다. 비경구적 철분 투여 제제로는 iron dextran 이외에 여러가지가 사용되고 있는데 iron dextrin, iron hydroxy saccharate, iron sodium gluconate, iron chondroitin sulfate colloid 등이 있으며 각 나라마다 사용 가능한 제제가 제한이 있으므로 알아둘 필요가 있다. 정맥내로 철분을 투여할 경우에 투여량에 따라서 적절한 철분 제제가 다르므로 투여 용량과 사용 가능한 제제를 선택하여 투여해야 한다 (Table 4) (Macdougall, 1999). 경구 철분 투여의 효율성과 관련된 의문점은 소화관 내에서 철분이 과연 적절하게 흡수되느냐 하는점의 불확실성에 있다. 여러가지 증거들에 의하면 대부분의 신부전 환자들은 철분이 결핍 상태에 있을때 적절한 양의 철분을 흡수 할수 있다는 것이다. Anastassiades *et al* (1991)에 의하면 80 명 이상의 투석전 신부전 환자, CAPD 및 hemodialysis 환자에서 경구 철분 투여로 빈혈 치료가 가능하였으며, 비 경구적 철분 투여는 적혈구 형성을 위해서 필요한 많은 양의 경구적 철분 투여를 견디지 못하는 극히 일부 환자에서만 필요한 것으로 보고하였다. 그러나 최근의 보고에 의하면 (Kooistra *et al.*, 1998) 장내 철분 흡수가 감소되어 있다는 보고가 있다. 여러가지 종류의 경구 철분 제제가 치료에 이용되고 있는데 (Table 5), 이 중에서 ferrous fumarate와 ferrous sulphate가 가장 elemental iron content가 높기 때문에 많이 이용되고 있다. 철분제제 투여시 ascorbic acid 를 동시에 투여하면 철분 흡수를 촉진시키므로 병용투여가 가능하고, 반면에 aluminum-containing phosphate binder는 동시에 투여하면 철분 흡수가 저해되므로 피하는 것이 좋다.

일반적으로 ferrous fumarate는 3 알씩 경구 투여할 경우에 elemental iron이 200 mg 포함되어 있으므로 이중 15% 가 흡수된다고 가정할 경우에 하루 30 mg의 철분이 흡수되므로 철분 결핍 상태에 있는 환자에서도 충분한 양의 철분이 공급된다고 볼수 있다. 말기신부전 환자에서 경구 철분 투여의 문제점은 소화관 계통의 부작용 (nausea, heartburn, bloating, diarrhea)에 의한 철분 투여의 지속이 어렵다는 점과 여러가지 요인 (예를들면, 공복시 투여해야 한다든지, 인결합제와 동시에 투여하지 않는 것이 좋다든지, 위산도가 흡수에 영향을 준다든지)에 의한 철분 흡수의 장애에 있다. 따라서 경구 철분 투여시는 몇 가지 사항에 주의하면서 투여해야 하는데, 첫째, 위가 빈상태에서 투여하거나 최소한 음식물이나 인결합제 투여와는 2 시간 이상 간격을 두고 투여해야 하며, 둘째, 위 산도를 떨어뜨리는 약과는 같이 투여하지 말아야 하며, 셋째, 최소한 하루에 200 mg의 elemental iron을 투여해야 하며, 넷째, enteric coated iron 제제는 피해야 하고, 다섯째, 비타민 C를 100 mg 이상 포함한 철분 제제는 oxalosis의 위험성 때문에 피해야 한다 (Fishbane & Maesaka, 1997). 일반적으로 혈청 ferritin 치가 1000 ug/L 을 넘는 환자의 경우는 r-HuEPO 치료전에 철분 치료가 필요 없으며, ferritin 치가 50-500 ug/L 사이인 경우는 규칙적인 철분 공급이 필요하다 (Pollack *et al.*, 1989).

3) 치료중에 철분 상태를 평가하는 방법 (Assessing iron status during therapy)

일단 r-HuEPO 치료를 시작한 경우에 체내 저장 철분의 상태를 평가해야 할 필요가 있는데, Table 6 은 철분 상태를 평가하는 여러가지 검사 방법들을 열거한 것이다. 체내 저장 철분의 상태를 평가 하는데는 혈청 ferritin치를 이용하여 할수 있는데 저장된 철분이 사용될 경우에 혈청 ferritin치는 떨어지기 시작 한다. 몇몇 연구에서 TSAT이 20% 미만인 경우에 철분 결핍 상태를

Table 3. Potential toxic side effects of parenteral iron dextran

Anaphylactoid reactions : dyspnea, wheezing, chest pain, hypotension urticaria, angioedema, 1.7% of patients treated serious reaction(0.7%)
Delayed reactions : arthralgia, myalgia, fever(about 7%)
Contraindications : hypersensitivities to iron dextran, history of asthma 1st trimester of pregnancy
Extreme caution : serious liver function impairment, acute infection history of allergy or chronic infection

Table 4. Regimens for administering I.V. iron

Low dose; 20-60 mg every dialysis session
* hemodialysis patients only
* any of iron preparations suitable
* may be given as I.V. push
Medium dose; 100 - 400 mg
* usually I.V. infusion : lower doses may be given as slow bolus injection
* all iron preparations (maximum dose of iron sodium gluconate = 62. 5 - 125 mg)
High dose; 500 - 1000 mg
* must be given as I.V. infusion
* only iron dextran suitable
* suitable as a top-up for patients with large iron deficit

Table 5. Iron salts available for use as oral supplements

Iron salts	Amount(mg)	Content of ferrous iron(mg)
Ferrous fumarate	200	65
Ferrous gluconate	300	35
Ferrous glycine sulphate	225	40
Ferrous succinate	100	35
Ferrous sulphate	300	60
Ferrous sulphate, dried	200	60

나타낸다고 하였는데 (Eschbach, 1989; Macdougall *et al*, 1990) 이 수치는 제한점이 있는 것으로 알려져 있다. Gokal *et al* (1979)에 의하면 ferritin의 감소는 percentage saturation과 상관성이 없다고 하였는데 percentage saturation이 20% 미만인 경우에 혈청 ferritin치는 5에서부터 2000 ug/L 까지 다양 하였다. Macdougall *et al* (1992)은 mean corpuscular volume이 r-HuEPO 치료중에 있는 환자의 iron monitoring에 적절한 표지자라 하였다. 물론 혈청 ferritin도 대량의 철분을 비경구적 경로로 투여 하였을때 철분 치료의 표지자로 적절치 않을

수 있다. 이외에 간질환, 수혈, 소화관 출혈에 의한 철분의 흡수등으로 ferritin 치가 높게 나올수 있다. r-HuEPO 치료중에 철분 저장 상태의 평가는 치료 시작 당시에 해야 하고 그후 부터는 매월 검사하는 것이 좋으며, 일단 목표 헤모글로빈치에 도달하면 ferritin 치는 2-3 개월 간격으로 검사하는 것이 바람직 하다. 일반적인 상황에서는 혈청 ferritin 치가 50 ug/L 이하이면 절대적인 철분 결핍 상태를 의미하지만, r-HuEPO 치료중인 상황에서는 혈청 ferritin치가 정상 혹은 약간 증가되어 있더라도 기능적 철분 결핍 상태 일수가 있다. r-HuEPO 치료중에는 대략 혈청 ferritin

치가 100 미만, TSAT 20% 미만이면 절대적인 철분 결핍 상태로 볼수 있고, 혈청 ferritin이 300 미만, TSAT 30% 미만이면 기능적 철분 결핍 상태로 볼수 있다 (Table 7). 이러한 상황의 진단은 혈청 ferritin 치를 정기적으로 측정하여야 만이 감소하는 추세인가를 알 수 있으며, 이외에 percentage hypochromic red cell 이 기능적 철분 결핍상태를 잘 반영하는 것으로 알려져 있어 유럽쪽에서는 기능적 철분결핍상태를 진단하는데 많이 이용하고 있는 검사 방법이다 (Macdougall, 1998). 요약하면 r-HuEPO 치료중인 신부전 환자에서는 치료전 철분의 저장 상태를 파악하고 목표 헤모글로빈 치를 설정한후 필요한 철분의 양을 평가하여 적절한 통로를 통하여 투여 해야 하며,

치료중에 철분 저장 상태를 적절히 평가하여 빈혈 치료를 하여야 한다. 그러나 철분 투여를 적절하게 하기 위해서는 몇가지 해결 해야할 과제가 있는데 첫째, 부작용이 거의 없이 충분한 철분을 공급할수 있는 새로운 경구 철분 제제가 필요하며, 둘째, non-allergic form의 비경구적 철분 제제가 요구되고 있고, 셋째, 새로운 비경구적 철분 투여 방법이 필요하고, 마지막으로 투석을 시행하고 있는 환자에서 투석액을 통한 철분 투여 방법을 강구할 필요가 있다 (Table 8).

6. NKF-DOQI Guidelines

만성 신부전 환자의 빈혈 치료에 대한 NKF-DOQI 가이드 라인 중에 철분 치료에 대한 부분

Table 6. Tests for evaluation of iron status in patients with ESRD

Iron stored in the RES
Serum ferritin
Bone marrow specimens stained for iron
The quantity of circulating iron
Serum iron
Total iron binding capacity
Transferrin saturation
Iron status on the red blood cell
Mean red cell volume
Mean red cell hemoglobin content
The percentage of hypochromic red blood cells(normally less than 2.5%)
Red cell ferritin
The zinc protoporphyrin concentration of red cell
The zinc protoporphyrin concentration of plasma
Soluble transferrin receptor

Table 7. Absolute versus Functional iron deficiency

	Absolute	Functional
TSAT	< 20 %	< 30 %
Serum ferritin	< 100 ng/mL	< 300 ng/mL

Table 8. Future advances in iron management

New, tolerable forms of oral iron
Non-allergic forms of parenteral iron
New parenteral iron delivery systems(transcutaneous)
Transfer of iron from dialysate into the patient



(guidelines 5-10)을 다시 한번 검토해 보시기를 바란다.

**GUIDELINE 5 - Assessment of Iron Status**

Iron status should be monitored by the percent transferrin saturation (TSAT) and the serum ferritin. (Evidence)

**GUIDELINE 6 - Target iron Level**

- A. CRF patients should have sufficient iron to achieve and maintain a Hct (Hgb) of 33% to 36% (11 to 12 g/dL). (Evidence)
- B. To achieve and maintain this target Hct/Hgb, sufficient iron should be administered to maintain a TSAT of  $\geq 20\%$ , and a serum ferritin level of  $\geq 100\text{ng/mL}$  (Evidence)
- C. In patients in whom TSAT is  $\geq 20\%$  and the serum ferritin is  $\geq 100\text{ ng/mL}$ , yet the Hct/Hgb is  $< 33\%/11\text{g/dL}$ , as well as in patients requiring comparatively large doses of Epoetin to maintain a Hct/Hgb of  $33\%-36\%/11-12\text{ g/dL}$ , the patient's response to 50 to 100 mg of IV iron once per week for 10 weeks should be observed. (Opinion) If in response to this course of iron there is no increase in Hct/Hgb and no increase in serum ferritin and TSAT level, at the same dose of Epoetin, a second course of IV iron should be tried. (Opinion) If, in response to this second course of IV iron, there still is no increase in Hct/Hgb, but either the TSAT or serum ferritin level increases, then the weekly dose of IV iron should be reduced to the lowest amount required

to maintain the TSAT  $\geq 20\%$  and serum ferritin at  $\geq 100\text{ ng/mL}$ . (Opinion) If, on the other hand, in response to either of these courses of IV iron, there is an increase in Hct/Hgb at a constant dose of Epoetin, or a stable Hct at a decreased dose of Epoetin, then it is reasonable to administer 50 to 100 mg of iron IV once per week for 10 weeks again in an effort to achieve and maintain the Hct/Hgb at  $33-36\%/11-12\text{ g/dL}$ . (Opinion)

- D. CRF patients are unlikely to respond with a further increase in Hct/Hgb and/or a further reduction in Epoetin dose required to maintain a given Hct/Hgb if the TSAT increases to  $\geq 50\%$  and/or the serum ferritin level increases to  $\geq 800\text{ ng/mL}$ . (Evidence)

**GUIDELINE 7 - Monitoring Iron Status**

- A. During the initiation of Epoetin therapy and while increasing the Epoetin dose in order to achieve an increase in Hct/Hgb, the TSAT and the serum ferritin should be checked every month in patients not receiving intravenous iron, and at least once every 3 months in patients receiving intravenous iron, until target Hct/Hgb is reached. (Opinion)
- B. Following attainment of the target Hct/Hgb, TSAT and serum ferritin should be determined at least once every 3 months. (Opinion)
- C. Intravenous iron therapy must be discontinued for 2 weeks prior to performing these measurements of iron status. (Evidence)
- D. In CRF patients not treated with Epoetin

and whose TSAT is  $\geq 20\%$  and serum ferritin is  $\geq 100$  ng/mL, the iron status should be monitored every 3 to 6 months. (Opinion)

GUIDELINE 8 - Administration of supplemental iron

- A. Supplemental iron should be administered to prevent iron deficiency and to maintain adequate iron stores so that CRF patients can achieve and maintain a Hct 33% to 36% (Hgb 11 to 12 g/dL) in conjunction with Epoetin therapy. (Evidence)
- B. If oral iron is given, it should be administered at a daily dose of at least 200 mg of elemental iron for adults and 2 to 3 mg/kg for pediatric patients. (Evidence)
- C. The adult pre-dialysis, home hemodialysis, and peritoneal dialysis (PD) patient may not be able to maintain adequate iron status with oral iron. (Evidence) Therefore, 500 to 1000mg of iron dextran may be administered IV in a single infusion, and repeated as needed, after an initial one-time test dose of 25 mg. (Opinion)
- D. A trial of oral iron is acceptable in the hemodialysis patient (Opinion), but is unlikely to maintain the TSAT  $> 20\%$ , serum ferritin  $> 100$  ng/mL, and Hct/Hgb at 33%-36%/11-12 g/dL.(Evidence)
- E. To achieve and maintain a Hct of 33%-36%(Hgb 11-12 g/dL), most hemodialysis patients will require intravenous iron on a regular basis. (Evidence)
- F. Intravenous iron can be given on a variety of dosage schedules. If the TSAT is  $<$

- 20% and/or the serum ferritin is  $< 100$  ng/mL, the Anemia Work Group recommends that, in adults, 100 mg of iron be administered IV at every hemodialysis for 10 doses. (Opinion) Two weeks following the end of any IV iron treatment period, the Hct(Hgb), TSAT, and serum ferritin should be measured. (Evidence) If the TSAT remains  $< 20\%$  and/or the serum ferritin  $< 100$  ng/mL, another course of IV iron(100mg every hemodialysis for 10 doses or 100mg per week for 10 weeks) is recommended. Once the patient's TSAT is  $\geq 20\%$  and the serum ferritin is  $\geq 100$ ng/mL, the Anemia Work Group recommends that 50 to 100 mg of iron be given IV once per week for 10 weeks (see Guideline 6: Target Iron Level). (Opinion) Schedules for IV iron administration ranging from three times per week to once every 2 weeks are also reasonable in order to provide 500 to 1000 mg of iron within 10 weeks. (Opinion)
- G. Most patients will achieve a Hct of 33% to 36% (Hgb 11 to 12 g/dL) with TSAT and serum ferritin levels  $< 50\%$  and  $< 800$  ng/ml, respectively. (Evidence) In patients in whom TSAT is  $\geq 50\%$  and/or serum ferritin is  $\geq 800$  ng/mL, IV iron should be withheld for up to 3 months, at which time the iron parameters should be re-measured before IV iron is resumed. (Opinion) When the TSAT and serum ferritin have fallen to  $< 50\%$  and  $< 800$  ng/mL, IV iron can be resumed at a dose reduced by one third to one-half. (Opinion)
- H. It is anticipated that once optimal Hct/Hgb and iron stores are achieved, the

required maintenance dose of IV iron may vary from 25 to 100 mg/week for hemodialysis patients. The goal is to provide a weekly dose of IV iron in hemodialysis patients that will allow the patient to maintain the target Hct/Hgb at a safe and stable iron level. The maintenance iron status should be monitored by measuring the TSAT and serum ferritin every 3 months. (Opinion)

I. Oral iron is not indicated for the CRF patient who requires maintenance doses of IV iron. (Opinion)

GUIDELINE 9 - Administration of a test dose of IV iron dextran Prior to initiating IV iron dextran therapy, a one-time test dose of 25 mg

(in adults) should be given IV. For pediatric patients weighing < 10 kg, the test dose should be 10 mg; for pediatric patients weighing 10 to 20 kg, the test dose should be 15 mg. If no immediate allergic reaction occurs, subsequent routine doses can be given without a test dose. According to the package insert, iron dextran should be administered by slow IV push at a rate not to exceed 1.0 mL (50 mg, if undiluted) per minute. (Opinion)

GUIDELINE 10 - Oral Iron Therapy

When oral iron is used, it should be given as 200 mg of elemental iron per day, in 2 to 3 divided doses in the adult patient, and 2 to 3 mg/kg/day in the pediatric patient. Oral iron is best absorbed when ingested without food or other medications. (Evidence)

Summary - Available evidence demonstrates that ;

1. Both iron and erythropoietin are needed to produce red blood cells: as a result, unless adequate iron is available, Epoetin will be relatively ineffective.
2. In the absence of provision of supplemental iron, iron deficiency is almost always present in non-transfused hemodialysis patients receiving Epoetin.
3. Although some hemodialysis patients have been able to avoid absolute and functional iron deficiency by taking only oral iron supplements, most hemodialysis patients require IV iron to maintain sufficient iron to achieve and maintain a Hct of 33% to 36%.
4. Just as there is risk associated with the failure to use IV iron (because many patients will be anemic unless they receive IV iron, and anemia is associated with increased morbidity and mortality), there also is some risk associated with the use of IV iron dextran and ferric sodium gluconate (see Guideline 9: Administration of a Test Dose of IV Iron Dextran).
5. Although no tests are perfect indicators of the adequacy of iron stores, the TSAT and serum ferritin are the best measures of the body's iron status that we currently have. The probability that iron deficiency is present increases as the values of these measures decrease.
6. Given the prevalence of iron deficiency in CRF patients, and the sensitivity and specificity of TSAT and serum ferritin in detection of iron deficiency, the likelihood of iron deficiency is sufficiently high when TSAT is < 20% and the

serum ferritin is < 100 ng/mL, that the TSAT and serum ferritin should be maintained at a level of ≥ 20% and ≥ 100ng/mL, respectively, in all patients.

- 7. Because many patients will still be functionally iron deficient even with a TSAT ≥ 20%, and/or serum ferritin ≥ 100 ng/mL, additional iron should be given to patients whose TSAT is ≥ 20% and/or serum ferritin is ≥ 100 ng/mL, whenever the Hct is < 33% and/or Epoetin doses are greater than anticipated, so long as administration of such iron does not chronically maintain the TSAT at > 50% or serum ferritin at > 800 ng/mL. There is no single level of TSAT or serum ferritin that is optimal for all patients. The goal of iron therapy is to improve erythropoiesis, not to attain specific levels of TSAT and/or serum ferritin. The probability that functional iron deficiency exists despite a TSAT ≥ 20% is greater in patients who require higher doses of Epoetin.
- 8. The level of TSAT or serum ferritin above which patients will have iron overload is not known. Patients with transfusional hemosiderosis have a TSAT ≥ 80%. There is no known risk associated with a TSAT that is ≤ 50%. Moreover, there is no physiologic or clinical rationale for maintaining TSAT > 50%. Serum ferritin levels between 300 and 800 ng/mL have been common in dialysis patients, and there has been no evidence that such levels are associated with adverse, iron-mediated effects.
- 9. Because of the repetitive dialyzer-related blood losses in hemodialysis patients, iron overload can be avoided by tem-

porarily withholding IV iron administration if TSAT or ferritin levels temporarily become excessive.

- 10. By monitoring the TSAT and serum ferritin at least once every 3 months, erythropoiesis can be optimized in hemodialysis patients by adjusting the prorated weekly dose of IV iron to maintain adequate iron status.

### 참고문헌

Anastassiades E, Howarth D, Howarth J, *et al*: Monitoring iron requirements in renal patients on erythropoietin. 6th International congress on nutrition and metabolism in renal disease. *Harrogate, U.K. August 26-30, 1991*, Abst. p 198.

Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, *et al*: Iron metabolism in man. *Blackwell Scientific Publications, Oxford*, 1979.

Cook JD, Finch CA: Iron nutrition. *West J Med* 1975;122:474-481.

Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, *et al*: Estimate of iron sufficiency in the US population. *Blood* 1986;68:726-731.

Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-148.

Eschbach JW: Erythropoietin 1991- An overview. *Am J Kid Dis* 1991;18(Suppl. 1): 3-10.

Fishbane S, Maesaka JK: Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kid Dis* 1997;29:319-333.

Gokal R, Millard PR, Weatherall DJ, *et al*: Iron metabolism in hemodialysis patients. A study of the management of iron therapy and overload. *Q J Med* 1979;48:369-391.

- Gutmann FD, Schwartz JC: Pathogenesis of anemia secondary to chronic renal failure. In Garnick MD(Ed.) Erythropoietin in clinical applications, pp 105-140, Marcel Dekker, Inc, New York, 1990.
- Hartman RS, Conrad ME Jr, Hartman RE : Ferritin-containing bodies in human small intestinal epithelium. *Blood* 1963; 22:397.
- Huebers H, Huebers E, Rummel W, *et al*: Isolation and characterization of iron binding proteins from rat intestinal mucosa. *Eur J Biochem* 1976;66:447-455.
- Kooistra MP, Marx JJM: The absorption of iron is disturbed in recombinant human erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2578-2582.
- Loge JP, Lange RD, Moore CV: Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Am J Med* 1958; 24:4-18.
- Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, *et al*: Treating renal anemia with recombinant human erythropoietin: practical guidelines and a clinical algorithm. *Br Med J* 1990;300:655-659.
- Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, *et al*: Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *Br Med J* 1992;304:225-226.
- Macdougall IC: Merits of percentage hypochromic red cells as a marker of functional iron deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:847-849.
- Macdougall IC: Strategies for iron supplementation : Oral versus intravenous. *Kidney Int* 1999;55(suppl. 69):S61-S66.
- Merchant M, Gokal R: Anemia and iron metabolism in renal failure. *Erythropoiesis* 1992;3:9-15.
- Merrill RH: Iron metabolism in end stage renal disease. *Dial Transplant* 1979;8:898-904.
- Murray MJ, Stein N: The integrity of the stomach as a requirement for maximal iron absorption. *J Lab Clin Med* 1967;70: 673-677.
- Pollok M, Bommer J, Gurland HJ, *et al*: Effects of recombinant human erythropoietin treatment in end stage renal failure patients. *Contrib Nephrol* 1989;76:201-211.
- Schiffer LM, Price DC, Cronkite EP: Iron absorption and anemia. *J Lab Clin Med* 1965;65:316.
- Skikne BS, Flowers CH, Cook JD: Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75:1870-1876.
- Van Wyck DB, Stivelman JC, Rui J, *et al*: Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis associated anemia. *Kidney Int* 1989;35:712-716.