

에리스로포에틴 치료에 대한 저항성

서울대학교 의과대학 내과학 교실

안규리

Poor Response to Erythropoietin Therapy

Cu Rie Ahn, M.D.

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

서 론

인체 재조합 에리스로포에틴이 신장질환에서의 빈혈에 이용된지 10 여년이 지났고, 현재는 미신장 질환에서의 빈혈에 대하여도 여러 임상 연구들이 진행되고 있다. 그간의 경험에 따르면 약 95%의 신장 빈혈 환자가 에리스로포에틴 치료에 반응하는 것으로 알려져 있지만, 약 5 내지 10%의 환자는 치료에 대해 반응이 없거나, 저하되어 나타난다. 이러한 집단은 단지 치료의 효율 문제 뿐 아니라 불필요한 고가의 치료를 낭비하는 것이 되므로 임상적으로 중요시된다.

에리스로포에틴에 대한 반응 저하의 정의는 임의적이지만, 대부분의 환자들이 75 내지 150 U/kg/week의 용량에서 반응하기 때문에, 200U/kg/week 이상의 용량에도 헤모글로빈 수치가 1g/dl/month 이하로 상승하는 경우 이러한 환자들을 'poor responder'라고 할 수 있다. 에리스로포에틴에 대한 반응을 저해하는 인자들이 여럿 알려져 있으며, 이들은 다시 '주요' 및 '드문' 요인으로 분류할 수 있다 (Table 1). 주요 요인으로는 철결핍, 출혈, 감염 및 염증 질환, 악성 종양 등이 있으며, 드문 요인으로는 골수 경화를 동반한 부갑상선기능항진증, 알루미늄 독성, 비타민 B12나 엽산 결핍, 용혈, 골수 기능장애, 헤모글로빈 이상이나 적혈구의 효소 결핍 등이 가능하다

(Macdougall, 1995). 이 글에서는 이러한 조건들이 어떻게 에리스로포에틴에 대한 반응을 저해하는지 알아보고, 이들을 어떻게 치료할 지에 대한 가이드 라인을 생각해 보고자 한다.

에리스로포에틴 저항성의 원인

1. 철결핍

철결핍은 전신 철 저장량이 감소되어 있는 '절대적' 철결핍과, 적절한 철 저장량에도 불구하고 이를 골수에서 적혈구를 생산하는 데 쓰이지 못하는 '상대적' 철결핍이 있을 수 있다. 치료시작시에 충분한 철 저장량이 있던 환자들도 치료 시작과 함께 급격히 철이 고갈되게 되며, 혈청 ferritin은 정상이라도 골수에서 요구하는 만큼 빠른 속도로 저장철을 해리하지 못하는 환자들도 있을 수 있다. 철결핍을 어떻게 발견할 것인가에 대하여는 이견이 많고, 이상적인 지표는 없는 실정이지만, 가장 널리 이용되는 것은 혈청 ferritin과 transferrin saturation (serum iron/total iron binding capacity X 100%)이다. 30ug/l 이하의 낮은 혈청 ferritin은 절대적인 저장철의 감소를 나타내 주지만, 신장 질환자에서의 철결핍의 역치는 정상인보다 높아, cut-off 값으로서 50ug/l, 70ug/l, 80ug/l 등이 제시된 바 있다. 그러나

Table 1. Factors causing a poor response to EPO

주요 인자	검사	치료
철결핍	serum ferritin transferrin saturation % hypochromic RBC	철 보충 - 경구 (ferrous sulfate) - 정맥(iron dextran)
출혈	대변잠혈반응 검사 위내시경 대장조영술/대장내시경	H2 blocker/omeprazole
염증/감염/악성 종양	CRP blood culture FANA, RAF, ANCA viral titer Mantoux test CXR abdominal US/CT scan bone scan	Treat underlying causes
드문 인자들 부갑상선기능 항진증	serum PTH bone marrow biopsy	vitamin D/calcium 공급 부갑상선 절제술
알루미늄 독성	serum aluminum DFO test bone biopsy	DFO chelation therapy
B12/folate deficiency	B12/folate level	비타민 투여
용혈	reti count/PBS LDH, bilirubin Coombs test haptoglobin	steroid 고려
Marrow dysfunction	bone marrow biopsy	-

혈청 ferritin은 감염이나, 간질환, 각종 염증성 질환에서 증가될 수 있고, 단지 저장 철만을 반영한다는 단점이 있다. 이론적으로는 transferrin saturation이 혈장내에서의 TIBC에 대한 순환 iron의 비율을 나타내기 때문에 얼마나 많은 철이 이용가능한가를 나타낼 수 있는 좋은 지표가 될 수 있고, 이전 보고들에서 이 수치가 16-20% 이하이면 적혈 생성을 위한 철공급이 부적절하다고 알려져 있다. 하지만, 일중 변화가 심하여 정상인에서도 15-70%까지 채혈 시간에 따라 다르게 나타날 수 있다. 다른 지표로는 red cell zinc protoporphyrin levels, red cell ferritin, per-

centage of hypochromic red cells in the circulation, ferritin receptor levels 등이 있지만 널리 이용되지는 않고 있다 (Macdougall, 1995; Casadevall, 1995).

절대적 혹은 기능적 철결핍에 대한 치료는 모두 철 보충이며, 이는 경구 혹은 정맥 주사로 투여될 수 있다. 철 정맥 주입의 역치에 대하여는 임상적 사이에 많은 이론이 있으며, 대부분의 환자들이 경구 투여 만으로도 적절한 철분 공급이 이루어진다. 그렇지만 상당 수의 환자 (보고에 따라 10-60%)들은 경구 공급으로는 부족하여 정맥 주사를 요한다고 보고되고 있다.

2. 출혈

투석 환자들은 정기적인 채혈 검사와 투석막을 통한 다소의 실혈을 피할 수 없으며, 또한 몇가지 이유로 잠복적인 (occult) 위장관 출혈의 위험이 높다. 이는 신부전 환자들에서 위염이나 소화성 궤양의 빈도가 높으며, 혈소판 기능 저하로 인해 출혈 경향이 높고, 투석 중 헤파린을 사용하는 등에 기인한다. 간헐적인 실혈을 시사하는 단서로는 갑작스러운 헤모글로빈 치의 감소, 수혈 의존성, 헤모글로빈의 상승을 동반하지 않는 3% 이상의 reticulocytosis 등이 있고, 위장관 출혈이 의심되면 이의 확인과 원인 조사를 위해 몇가지 검사가 도움이 될 수 있다 (reticulocyte count, 대변 잠혈검사, red-cell life-span studies, ⁵⁹Fe blood loss studies). 원인 병소를 찾기 위한 검사를 어디까지 할 것인가는 임상적인 판단에 따라야 하지만, 조사를 안함으로서 조기 위장관암을 놓칠 위험이 있으므로 주의하여야 하고, H2 receptor blocker나 omeprazole 등을 경험적으로 써볼 수 있다.

3. 염증/감염/악성 종양

급만성 감염, 염증성 질환, 악성 종양에 이환되어 있는 환자들은 에리스로포에틴에 상당한 저항성을 보이며, 고용량의 투여에도 반응이 없는 경우가 많다. 이러한 저항성의 기전은 만성 질환과 연관된 빈혈의 그것과 동일할 것으로 생각되며, 두가지만 들어 보면, 첫째로 철대사의 장애로 인해 망상내피계의 저장 장소로부터의 방출이 안된다는 것이고, 둘째는 여러 가지 체액 인자들에 의해 정상적인 적혈구 생성이 방해받는다는 것이다. IL-1 α , TNF α , IFN γ 등의 cytokine들이 억제자의 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 각종 염증성 질환에서 일부 cytokine level들이 혈중에서 상승되어 있는 점으로 볼 때, 이들 중 일부가 직간접적으로 세포단위에서 적혈구의 생성에 영향을 줄 가능성이 있다 (Casadeval, 1995). 이에 대한 검사로는 염증 반응의 정도를 평가하기 위해 주로 C reactive protein이 이용되며, 그의

에 plasma viscosity, IL-6, ESR 등이 가능하다. 염증 질환이 있을 때 에리스로포에틴에 대한 저항성을 극복하기 위해서는 원인 질환의 호전이 중요하겠으나, 우선적으로 에리스로포에틴의 용량을 두배로 증량하여 사용하여 볼 수 있고, 그 이상의 양으로 계속 사용하는 것은 권장되지 않는다.

4. 부갑상선 기능항진증

항진된 부갑상선호르몬 자체가 에리스로포에틴에 대한 저항성을 일으키는가에 대해서는 이론이 많으며, 일부 투석 환자에서 부갑상선 아전절제술을 시행받은 후에 빈혈이 회복된 보고들이 있다. 또한 심한 부갑상선 기능항진증으로 골수의 섬유화가 진행된 환자에서 골수의 세포 성분들이 섬유화로 대체됨에 따라 에리스로포에틴에 대한 저항성을 갖게 되는 것이 알려져 있다. 이러한 경우가 의심되면, serum PTH, calcium, phosphate, alkaline phosphatase, 뼈 방사선, 골수 생검 등이 도움이 되겠고, vitamin D 정맥투여, 부갑상선 절제술 등의 치료를 할 수 있으나, 골수 섬유화는 비가역적인 것으로 알려져 있다 (Goicoechea *et al*, 1996).

5. 알루미늄 독성

deionizer의 사용 확대와, 알루미늄 함유 인결합제제의 사용 감소로 인해 투석 환자에서의 알루미늄 과다는 차츰 흔하지 않게 되어가고 있으나, 알루미늄 자체가 microcytic anemia를 일으켜 에리스로포에틴 저항성을 가져오는 것으로 알려져 있고, 그 기전은 확실하지 않다 (Tarng *et al*, 1998). 혈청 알루미늄의 측정만으로는 진단이 정확하지 않으며, 만일 이 상태가 의심되면 desferoxamine challenge test나 골생검이 필요하다. 치료로는 알루미늄 함유 인결합제의 자체와, 반복적인 desferoxamine chelation therapy를 시행한다.

6. 비타민 B12 및 엽산의 결핍

요즘에는 매우 드물기는 하지만 검사가 비교적

용이하고, 치료가 가능하다는 점에서, 에리스로포에틴 저항성이 있는 환자, 특히 mean red cell volume이 증가되어 있는 환자에서는 확인이 필요하다.

7. 용혈

대변 잠혈과 마찬가지로 용혈을 시사하는 소견에는 수혈 후 갑작스러운 헤모글로빈치의 감소, 수혈 의존성, reticulocytosis 등이 있을 수 있으며, 말초혈액 도말검사가 감별 진단에 이용된다. 그외에도, Coombs test, serum haptoglobin, serum LDH, red cell fragility test 등이 도움이 된다. 현재 혹은 최근의 약물 복용력을 자세히 조사하여 의심되는 약제는 바로 중지한다. 투석막의 재사용시 formaldehyde의 잔존에 의한 용혈의 가능성도 생각할 수 있다.

8. 골수 기능부전

에리스로포에틴의 자극에 반응을 보이지 힘든 골수의 질환에는 여러 가지가 포함되며, 대표적인 것으로, 골수이형성증후군, 재생불량성 빈혈, 전이암의 침윤, 진행된 다발성 골수종 등이 있고, 진단을 위해서는 골수 혹은 골생검이 필요하다.

9. anti-recombinant human erythropoietin antibodies

유전자 재조합 에리스로포에틴은 그 유전자 염기서열은 인간과 동일하지만, mammalian cell에서 생성되는 단계에서 조건에 따라 서로 다른 glycosylation pattern을 보이고, 이론적으로는 항원성을 가질 수 있는 것으로 되어 있으나, 아직 그 임상적인 의미는 분명하지 않다 (Uraa *et al.*, 1997).

검 사 및 치 료

우선 확인해야 할 두가지 문제는 (1) 환자가 규칙적으로 주사를 잘 놓았는가 하는 문제와 (2) 전술한바 철결핍의 가능성은 없는가 하는 점이다. 만일 환자가 주당 200U/kg 이상의 에리스로포에

틴을 규칙적으로 맞고 있고, 철결핍의 가능성이 최대한 배제되었다면, 다른 원인을 찾기 위한 여러 가지 일차적 검사들을 시행할 수 있다. 감염이나 염증질환을 감별하기 위해서는 CRP의 측정이 가장 권장되며, 그 측정치가 10 mg/l 이하일 경우 감염이나 염증에 의한 적혈구 생성 저하의 가능성은 매우 떨어진다. 그외에도 경과를 추적 관찰하는데 유용하게 이용될 수 있다. 헤모글로빈의 상승없이 reticulocyte count가 3% 이상으로 증가되어 있다면 위장관 출혈이나 용혈의 가능성을 염두에 두어야 한다. 혈액도말 검사에서의 RBC fragment의 관찰이나, Coombs test 양성반응, 혈중 빌리루빈이나 LDH의 증가 소견들이 관찰될 수 있다. 대변 잠혈반응 검사의 경우는 위양성의 가능성을 고려해야 하나, 3 회 이상 양성으로 나오고 reticulocyte count가 증가되어 있으면서, 용혈에 대한 검사가 음성으로 나오는 경우 위장관 출혈에 대한 자세한 검사를 고려할 수 있으며, H2 receptor blocker나 omeprazole을 투여할 수 있다.

혈청 PTH가 상승되어 있는 경우, 부갑상선 기능항진증에 의한 에리스로포에틴 저항성을 의심할 수 있으며, 골생검 내지는 골수생검을 통하여 골수 이형성증과 같은 질환을 배제하고, 적혈구 전구세포 조직의 적절성 여부를 판단할 수 있다. Crohn's disease나 celiac disease 등이 없는 경우 비타민 B12나 엽산의 결핍은 매우 드물지만 그 진단이나 치료의 용이함을 고려할 때 검사할 필요가 있다. 마찬가지로 장기간 혈액투석과 암포젤 투약을 받은 환자에서는 desferoxamine 투여 전후의 알루미늄 측정이 필요하고, 유의한 증가가 있는 경우 장기간의 chelation therapy를 에리스로포에틴 치료와 병행하여야 한다.

감염이나 염증질환으로 적혈구 생성이 감소되어 있는 환자에서 에리스로포에틴의 사용을 어떻게 할 것인가 하는 것은 가장 어려운 문제 중의 하나이다. 여러 가지 전해들이 있으나 비교적 합리적으로 생각되는 것은 같은 용량의 에리스로포에틴을 세균 감염 기간동안 계속하여 사용하고, 감염으로부터의 임상적인 회복이 된 후 수 주까지

헤모글로빈 치가 상승하도록 기다려 보는 방법이 다. 또한 iron-overload 소견을 보이는 일부 에 리스로포에틴 저항성 환자에서 경구 비타민 C 투 여가 도움이 된다는 보고가 있다 (Gastaldello *et al*, 1995).

결 론

에리스로포에틴 치료에 대한 저항성은 이 치료를 받는 환자들에게 매우 중요하고, 드물지 않은 문제이다. 이는 급성 감염증이나 실혈과 같이 일시적이고 가역적일 수도 있고, 골수 부전의 경우와 같이 비가역적일 수도 있다. 여러 요인들이 동시에 작용할 수 있으므로, 그 정확한 원인을 찾는 것이 항상 용이한 것은 아니지만, 그럼에도 불구하고 이러한 치료가 매우 고가이고 일부 원인들은 쉽게 교정 가능함을 고려할 때 그 원인을 철저히 찾으려는 노력이 반드시 필요하다고 하겠다.

참고문헌

Casadeval N: Cellular mechanism of resistance to erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(suppl 6):27-30.

Gastaldello K, Vereerstraeten A, Naame-

Nze T, Vanherweghem JL, Tielemans C: Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(suppl 6):44-47.

Goicoechea M, Gomez-Campdera F, Polo JR, *et al*: Secondary hyperparathyroidism as cause of resistance to treatment with erythropoietin:effect of parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 1996;45:420-421.

Macdougall IC: Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:607-614.

Tarng DC, Huang TP: Recombinant human erythropoietin resistance in iron-replete hemodialysis patients: role of aluminum toxicity. *Am J Nephrol* 1998;18:1-8.

Urra JM, de la Torre M, Alcazar R, Peces R: Rapid method for detection of anti-recombinant human erythropoietin antibodies as a new form fo erythropoietin resistance. *Clin Chem* 1997;43(5):848-849.