이학석사 학위논문

혈액투석 환자에서 Erythropoietin 반응 저하(hyporesponsiveness)의 원인과 생화학적 지표간의 상관성에 관한 연구

지도교수 이 원 재

이 論文을 學位論文으로 提出함

부 경 대 학 교 산 업 대 학 원

산 업 미 생 물 학 과

김 지 영

이 논문을 김지영의 이학석사
학위논문으로 인준함

2003년 6 월

주 심 이학박사 김영태 ㊞

위 원 이학박사 최태진 ㊞

위 원 농학박사 이원재 ㊞

목 차

<제목차례>

ABSTRACT 1

Ⅰ. 서 론 3

Ⅱ. 연구 대상 및 방법 5

1. 연구대상 5
2. 연구방법 5
3. 통계방법 6

Ⅲ. 연구 결과 7

1. 환자의 특성 7
2. ERI에 영향을 미치는 인자 10
3. 정상 CRP군과 고 CRP군의 비교 13
4. 성별(남/여) 비교 15

Ⅳ. 고 찰 17

Ⅴ. 요 약 20

Ⅵ. 참고문헌 22

List of Tables

Table 1. Characteristics of patients 8

Table 2. Biochemical and urea kinetic paraments 9

Table 3. Independent factors affecting on erythropoietin resistance .. 12

Table 4. Difference of the high and normal CRP groups 14

Table 5. Difference of Biochemical and urea kinetic paraments between the male and female 16

List of Figures

Figure 1. Stepwise multiple regression analysis between erythropoietin resistance index (ERI) and C-reactive protein (CRP) ··· 11

Relationship between biochemical indicator and erythropoietin hyporesponsiveness in hemodialysis patients

Ji-Young Kim

Department of Industrial Microbiology, Graduate School of Industry, Pukyong National University

ABSTRACT

More than 90% of dialysis patients respond in a dose-dependent manner to erythropoietin (EPO) administration and the others are resistant. The causes of EPO resistance are iron deficiency, vitamin deficiency, severe hyperparathyroidism, aluminum toxicity, and inflammation. Many literatures have been published concerning iron deficiency and its role in EPO resistance. However, little attention has been given to the contribution of inflammation to EPO-resistant anemia observed in hemodialysis patients.

In the present study, the contribution of parathyroid hormone levels, iron idices, biochemical markers (albumin, GOT, GPT, BUN, creatinine, uric acid, Fe, TIBC, ferritin, intact PTH, Na, K, Cl, Ca, IP, cholesterol, TG, HDL-choesterol, LDL-choesterol, CRP, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC count, WBC count, PLT count) to

erythropoietin resistance index were examined (weekly rhEPO dose/hematocrit/body weight: ERI) in clinically stable 36 hemodialysis patients.

The ERI was correlated with C-reactive protein (CRP) ($R=0.676$, $p<0.01$). In stepwise multiple regression analysis, the independent factor affecting on ERI was CRP ($R^2=0.4600$). Group (≥ 0.4 mg/dL) with normal CRP (<0.4 mg/dL) was significantly different from serum albumin (3.57±0.23 vs. 3.80±0.24 g/dL, $p<0.05$), sodium (137.6±3.33 vs. 140.6±2.68 mEq/L, $p<0.05$), potassium (5.75±1.06 vs. 5.15±0.71 mEq/L, $p<0.05$), and erythropoietin resistance index (6.44±2.65 vs. 3.36±1.85 ERI, $p<0.05$) between high CRP group and normal CRP group. Acute-phase response, assessed by the level of CRP, was the most important resistance in stable hemodialysis patients.

Ⅰ. 서 론

빈혈은 거의 대부분의 만성 신부전 환자에서 동반되는 현상으로, 만성 신부전에서의 빈혈의 주된 원인은 신장에서의 erythropoietin 생산 부족에 기인한다(1-7). 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. 만성신부전증의 빈혈 치료에 EPO가 필요하다는 것은 1960 년대부터 인식되어 왔으나, 1983 년도에 들어와서 EPO의 인테유전자의 expression과 cloning에 성공하여 2년 후인 1985년도에 임상연구가 시작 되었으며 1988년부터 recombinant human erythropoietin (rhEPO)이 환자치료에 적극적으로 이용되기 시작되었으며, 임상실험 결과 rhEPO의 사용은 환자의 운동능력 및 심 기능을 향상시킨다(8,9). 그 이외에도 rhEPO는 수혈 요구량을 줄이고 뇌의 인식능력 (congnitive function), 성기능을 포함한 내분비 기능을 향상시키고 출혈경향 및 혈소판 기능에 좋은 영향을 미친다. rhEPO에 의해 고혈압, 동정맥루 혈전 등의 부작용이 발생할 수 도 있으나 부작용이 대단히 경미하므로 빈혈이 있는 거의 대부분의 환자에 이의 사용이 권장되고 있다. rhEPO는 약 90%의 환자에서 투여량과 비례해서 빈혈교정의 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 철분이 충분한 상태에서 450 unit/kg/week IV 혹은 300 unit/kg/week SC 정도면 목표 혈색소에 도달할 수 있는 것으로 알려져 있으나 개인차가 심해서 75 unit/kg/week IV(50 unit/kg/week SC) 정도의 투약으로 목표에 도달하는 경우도 있다. 따라서 상기 용량을 4-6개월 사용 후에도 만족할 만한 반응이 없는 경우를 rhEPO 저항성, rhEPO 반응저하

(hyporesponsiveness)라 정의한다. rhEPO에 저항성을 보이는 가장 흔한 원인은 동반된 철분결핍증(iron deficiency)이다. 이외에 rhEPO의 저항성을 보이는 경우로는 1) 감염 혹은 만성 염증상태 2) 만성적 혈액 소실 3) 부갑상선 기능 항진증 4) 알루미늄 중독 5) 혈색소병증 6) 엽산 혹은 비타민 B_{12} 결핍증 7) 다발성 골수종 8) 영양결핍증 9) 용혈 등 이 있으며,(1,10,11,12,13) 그 외에 이론으로 전환효소억제제 사용, 악성 종양 등의 가능성을 주장하는 보고도 있다(1). 철분의 보충, 비타민 투여, 부갑상선 기능 항진증에 대한 치료, 알루미늄 약제의 회피 등에 의하여 rhEPO 저항성이 감소하고 있으나 rhEPO 저항성에 대한 염증의 역할에 대해서는 잘 알려져 있지 않다(10,14).

C-reactive protein(CRP)은 대표적인 acute phase protein의 하나로 혈액투석환자에서 투석 과정 중에 IL-1, IL-6 및 TNF-α 등과 같은 proinflammatory cytokine이 유도되어 혈청 CRP가 증가되는 것으로 연구되고 있다(10,15,16,17,18). 이에 본 연구의 목적은 안정된 혈액투석환자에서 erythropoietin 반응 저하(hyporesponsiveness)의 원인과 생화학 지표간의 상관성에 대해 알아 보고, 혈액투석환자의 검사의 필요성과 향후 이 방면에 대한 연구에 있어서 기초적인 자료로 이용하고자 한다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 3월 현재 부산 Y내과 인공신장실에서 6개월 이상 혈액투석을 받고 있고 3개월 이상 피하로 rhEPO를 투여 받고 있는 환자 중에서 최근 3개월 이내에 입원, 감염 또는 출혈성 질환의 병력이 없는 36 명의 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자의 혈액투석은 동정맥루를 통해 주 3회 4시간씩 시행했으며, 투석막은 GFv Plus12 , PolyfluxTM 6L (surface area 1.3 m2, 1.2 m2, polysulfone, hemophan fiber dialyzer, Gambro, Sweden)를 이용하였고, 혈류속도는 200-250 ml/min 이었다.

2. 연구방법

rhEPO는 투석 후에 피하로 투여하였으며, 용량은 목표 Hematocrit 30-33%를 유지하기 위하여 2주마다 25-33%씩 용량을 조절하고 있었으며, 주당 rhEPO 용량과 hematocrit는 최근 4주간의 평균값으로 하였다. 모든 환자는 경구 철분제를 복용하고 있었으며 대상 환자의 혈액검사는 매월 주초에 투석전 혈액을 채취하여 혈청 검사(albumin, GOT, GPT, BUN, creatinine, uric acid, Fe, TIBC, ferritin, intact PTH, Na, K, Cl, Ca, IP, cholesterol, TG, HDL-choesterol, LDL-choesterol, CRP, HBS Ag, HCV Ab, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC count, WBC count, PLT count)을 검사하였으며, 혈청 CRP는 0.4 mg/dL이상인 경우에 증가된 것으로 간주하였다. rhEPO 저항계수 (erythropoietin resistance index: ERI)는 건체중당 헤마토크리트에 대한 주당 rhEPO

용량(weekly rhEPO dose/hematocrit/body weight)으로 정하였다 (10,19,20).

3. 통계방법

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고, ERI에 영향을 주는 인자를 알아보기 위하여 연령, 혈액투석 기간, albumin, GOT, GPT, BUN, creatinine, uric acid, Fe, TIBC, ferritin, intact PTH, Na, K, Cl, Ca, IP, cholesterol, TG, HDL-choesterol, LDL-choesterol, CRP, HBS Ag, HCV Ab, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC count, WBC count, PLT count와 ERI와의 상관분석을 시행하였으며, 독립 인자를 알아보기 위하여 상관분석에서 통계적으로 유의하게 나온 인자들을 변수로 다중회귀분석(stepwise multiple regression analysis)으로 검증하였다. 정상 CRP군 (<0.4 mg/dL)과 고 CRP군 (≥0.4 mg/dL)으로 분류하여 두 군 간의 차이는 일원배치 분산분석 (ANOVA) 처리하였다. 통계적 의의는 p-value 0.05 이하인 경우에 의미가 있다고 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 환자의 특성

대상 환자는 36명의 예로 연령은 54.77±12.61세, 남녀비가 1.6:1이었고, 혈액투석기간은 40.83±40.24 개월이었다. 원인 신질환은 당뇨병성 신병증 11명(30.5%), 만성 사구체신염 9명(25.0%) 고혈압성 신질환 8명(22.2%) 순이었다(Table 1).

대상 환자의 Hb 9.79±0.73 g/dL, Ht 29.19±2.33 %, RBC count 305.40±28.10 104/㎣, albumin 3.73±0.26 g/dL, Cl 99.64±6.41 mEq/L은 정상수치에 비해 낮았고, BUN 58.83±16.92 mg/dL, creatinine 8.55±2.71 mg/dL, uric acid 6.30±1.49 mg/dL, ferritin 552.47±414.84 ng/ml, K 5.28±0.86 mEq/L은 정상수치에 비해 높았으며, CRP 0.34±0.33 mg/dL와 ERI 4.34±2.61 이었다(Table 2).

Table 1. Characteristics of patients (n=36)

Sex (M : F)	1.6 : 1
Age (years)	54.77±12.61
Duration of hemodialysis (months)	40.83±40.24
Cause of renal failure (%)	
Diabetic nephropathy	11 (30.5)
Chronic glomerulonephritis	9 (25.0)
Hypertension	8 (22.2)
Diabetic nephropathy, Hypertension	1 (2.8)
IgA nephropathy	1 (2.8)
others	6 (16.7)
Body weight (kg) after	62.40±10.43
before	60.02±10.11

Table 2. Biochemical and urea kinetic paraments

Albumin	3.73 ± 0.26 g/dL
GOT (AST)	20.16 ± 7.78 U/L
GPT (ALT)	21.29 ± 14.13 U/L
BUN	58.83 ± 16.92 mg/dL
Creatinine	8.55 ± 2.71 mg/dL
Uric acid	6.30 ± 1.49 mg/dL
Iron (Fe)	64.14 ± 31.11 μg/dl
TIBC	277.14 ± 50.77 μg/dl
Ferritin	552.47 ± 414.84 ng/ml
Intact PTH	75.66 ± 66.81 pg/m
Sodium (Na)	139.36 ± 3.45 mEq/L
Potassium (K)	5.28 ± 0.86 mEq/L
Chloride (Cl)	99.64 ± 6.41 mEq/L
Calcium (Ca)	9.00 ± 0.98 mg/dL
Phosphorous (P)	4.85 ± 1.5 mg/dL
Cholesterol, Total	192.39 ± 40.73 mg/dL
Trigiyceride (TG)	139.69 ± 70.51 mg/dL
LDL-choesterol	105.73 ± 27.57 mg/dL
C-reactive protein	0.34 ± 0.33 mg/dL
Hemoglobin	9.79 ± 0.73 g/dL
Hematocrit	29.19 ± 2.33 %
MCV	96 ± 4.00 fl
MCH	32.28 ± 1.69 pg
MCHC	33.51 ± 0.81 g/dL
RBC count	305.40 ± 28.10 10^4/㎣
WBC count	5891.42 ± 1638.93 /㎣
PLT count	181.88 ± 59.63 10^3/㎣
Erythropoietin resistance index (ERI)	4.34 ± 2.61

2. ERI에 영향을 미치는 인자

상관분석에서 ERI에 영향을 주는 인자는 혈청 CRP (R=0.676, $p<0.01$)가 상관성이 가장 높았다(Table 3).

ERI에 영향을 주는 독립 인자를 알아보기 위하여 상관분석에서 상관성이 가장 높았던 혈청 CRP를 변수로 다중회귀분석 (stepwise multiple regression analysis)을 시행한 결과 결정계수가 R^2=0.4600이었다(Figure 1).

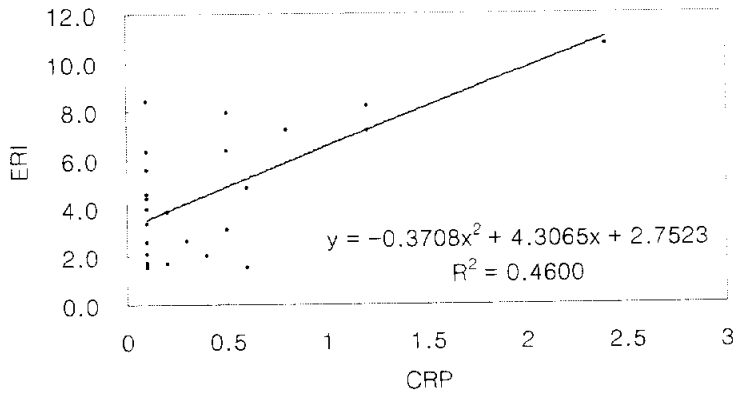

Figure 1. Stepwise multiple regression analysis between erythropoietin resistance index (ERI) and C-reactive protein (CRP).

Table 3. Independent factors affecting on erythropoietin resistance

	상관계수(R)	유의확률(P)
Age (years)	0.031	0.860
Duration of hemodialysis (months)	-0.029	0.868
Albumin (g/dL)	-0.419	0.015
BUN (mg/dL)	0.259	0.127
Creatinine (mg/dL)	0.236	0.165
Uric acid (mg/dL)	0.033	0.859
Iron(Fe) (μg/dl)	-0.279	0.104
TIBC (μg/dl)	-0.243	0.160
Ferritin (ng/ml)	0.118	0.500
Intact PTH (pg/m)	0.034	0.858
Sodium(Na) (mEq/L)	-0.324	0.054
Potassium(K) (mEq/L)	0.120	0.486
Chloride(Cl) (mEq/L)	0.118	0.507
Calcium(Ca) (mg/dL)	-0.222	0.193
Phosphorous(P) (mg/dL)	0.309	0.066
Cholesterol, Total (mg/dL)	-0.403	0.030
Trigiyceride(TG) (mg/dL)	-0.404	0.030
LDL-choesterol (mg/dL)	-0.283	0.137
C-reactive protein (mg/dL)	0.676	0.001
Hemoglobin (g/dL)	-0.641	0.000
Hematocrit (%)	-0.577	0.000
MCV (fl)	0.181	0.299
MCH (pg)	0.112	0.520
MCHC (g/dL)	-0.125	0.473
RBC count (10^4/㎣)	-0.549	0.001
WBC count (/㎣)	0.165	0.345
PLT count (10^3/㎣)	-0.002	0.989

3. 정상 CRP군과 고 CRP군의 비교

고 CRP군 ($\geq$0.4 mg/dL)에서 정상 CRP군 (<0.4 mg/dL)에 비하여 혈청 albumin (3.57±0.23 vs. 3.80±0.24 g/dL, $p<0.05$)과 sodium (137.6±3.33 vs. 140.6±2.68 mEq/L, $p<0.05$), iron (Fe)은 큰 폭으로 감소했으며, erythropoietin resistance index (6.44±2.65 vs. 3.36±1.85 ERI, $p<0.05$)와 potassium (5.75±1.06 vs. 5.15±0.71 mEq/L, $p<0.05$), ferritin은 의미 있게 높았다(Table 4).

Table 4. Difference of the high and normal CRP groups

	≥0.4mg/dL	<0.4mg/dL
Cause	N=14	N=22
Albumin (g/dL)	3.57±0.23	3.80±0.24 ($p<0.05$)
Iron(Fe) (μg/dl)	49.77±19.99	70.63±35.18
Ferritin (ng/ml)	669.1±358.0	497.9±347.7
Sodium (mEq/L)	137.6±3.33	140.6±2.68 ($p<0.05$)
Potassium (mEq/L)	5.75±1.06	5.15±0.71 ($p<0.05$)
ERI	6.44±2.65	3.36±1.85 ($p<0.05$)

4. 성별(남/녀) 비교

일원배치 분산분석 (ANOVA) 결과 Hemoglobin (남 9.6±0.83 vs. 여 10.1±0.42 g/dL, $p<0.05$), Hematocrit (남 28.5±2.57 vs. 여 30.2±1.38 %, $p<0.05$), RBC count (남 297.3±30.12 vs. 여 317.5±20.15 104/㎣, $p<0.05$), PLT count (남 164.6±48.25 vs. 여 207.7±67.18 103/㎣, $p<0.05$), Creatinine (남 9.4±3.04 vs. 여 7.2±1.27 mg/dL, $p<0.05$)수치는 남녀간에 유의한 차이가 있었으며, MCHC (남 33.8±0.81 vs. 여 33.0±0.61 g/dL, $p<0.01$)는 남녀간에 고도로 유의한 차이가 있었다 (Table 5).

Table 5. Difference of Biochemical and urea kinetic paraments between the male and female

	Male	Female
Cause	N=14	N=22
Hemoglobin (g/dL)	9.6±0.83	10.1±0.42 ($p<0.05$)
Hematocrit (%)	28.5±2.57	30.2±1.38 ($p<0.05$)
RBC count (10^4/㎣)	297.3±30.12	317.5±20.15 ($p<0.05$)
PLT count (10^3/㎣)	164.6±48.25	207.7±67.18 ($p<0.05$)
Creatinine (mg/dL)	9.4±3.04	7.2±1.27 ($p<0.05$)
MCHC (g/dL)	33.8±0.81	33.0±0.61 ($p<0.01$)

IV. 고 찰

만성신부전증 환자 중 95% 정도에서 rhEPO과 반응하여 Hematocrit가 증가하였다(10, 21, 22). 또한 환자의 20-25%에서는 105 U/kg/week 이하의 용량에 반응하고, 60-70%의 환자에서는 105-450 U/kg/week의 용량에 반응하였고, 나머지 10-15%의 환자에서는 450 U/kg/week이상의 용량에서 반응하였다(10, 23). 또한 대부분의 환자에서는 75-150 U/kg/week의 rhEPO 용량에 반응하는 것으로 알려져 있으며 150 U/kg/week 이상의 용량으로 1개월간 투여하여 hematocrit가 1% 이상 상승하지 않을 경우에는 그 저항성이 간주될 수 있다(12). 최근에 rhEPO 저항계수 (erythropoietin resistance index: ERI)를 건체중당 헤마토크리트에 대한 주당 rhEPO 용량 (weekly rhEPO dose/hematocrit/body weight)으로 계산하여 개개인에서 rhEPO에 대한 반응을 측정하고자 하는 보고가 있었다(24). 이에 본 연구에서도 ERI를 계산하여 rhEPO에 대한 저항성을 수치화하였다.

rhEPO에 대한 저항성을 보이는 가장 큰 원인은 동반된 철분 결핍 때문이며, 다른 원인으로 EPO의 저항성을 보이는 경우는 감염 혹은 만성 염증상태, 만성적 혈액 소실, 부갑상선 기능 항진증, 알루미늄 중독, 혈색소병증, 엽산 혹은 비타민 B_{12} 결핍증, 다발성 골수종, 영양결핍증, 용혈 등의 원인을 들 수 있으며,(1, 10, 11, 12, 13) 그 이외는 아직 이론이 있으나 전환효소억제제 사용, 악성 종양 등의 원인도 그 가능성에 대한 보고가 있다(1). 하지만 본 연구에 포함된 모든 환자는 경구 철분제와 비타민 보충, 알루미늄 함유 약물의 회피 등에 의하여 비타민 부족과 알루미늄 중독에 의한 rhEPO 저항성의 가능성은 없는 것으로 간주하였다.

환자의 특성을 보면 대상 환자는 36명으로 연령은 54.77±12.61세, 남녀비가 1.6:1이었고, 혈액투석기간은 40.83±40.24 개월이었다. 이와 같은 결

과는 임종식 등이 조사한 결과에 비해 연령과 혈액투석기간이 높음을 알 수 있었다. 또한 원인 신질환은 당뇨병성 신병증 11명(30.5%), 만성 사구체신염 9명(25.0%) 고혈압성 신질환 8명(22.2%) 순이었으며 권건호 등이 조사한 결과와 비교하여 볼 때 비슷한 양상을 보였으나 고혈압성 신질환은 높은 비율로 다소 다른 양상을 보였다(10).

대상 환자의 Hb 9.79±0.73 g/dL, Ht 29.19±2.33 %, RBC count 305.40±28.10 104/㎣, albumin 3.73±0.26 g/dL, Cl 99.64±6.41 mEq/L은 정상수치에 비해 낮았고, BUN 58.83±16.92 mg/dL, creatinine 8.55±2.71 mg/dL, uric acid 6.30±1.49 mg/dL, ferritin 552.47±414.84 ng/ml, K 5.28±0.86 mEq/L은 정상수치에 비해 높았으며, CRP 0.34±0.33 mg/dL와 ERI 4.34±2.61 이었다. 이는 권건호 등이 혈액투석환자의 신장기능을 검사한 결과와 마찬가지로 신장기능이 현저히 낮음을 알 수 있었다(25).

ERI에 영향을 미치는 인자는 상관분석에서 ERI에 영향을 주는 인자는 혈청 CRP (R=0.676, $p<0.01$)가 상관성이 가장 높았다. ERI에 영향을 주는 독립인자를 알아보기 위하여 상관분석에서 상관성이 가장 높았던 혈청 CRP를 변수로 다중회귀분석 (stepwise multiple regression analysis)을 시행한 결과 결정계수가 R^2=0.4600 이었다.

고 CRP군과 정상 CRP군의 비교를 보면 고 CRP군 (≥0.4 mg/dL)에서 정상 CRP군 (<0.4 mg/dL)에 비하여 혈청 albumin (3.57±0.23 vs. 3.80±0.24 g/dL, $p<0.05$)과 sodium (137.6±3.33 vs. 140.6±2.68 mEq/L, $p<0.05$), iron(Fe)은 낮았고, ERI (6.44±2.65 vs. 3.36±1.85 ERI, $p<0.05$)와 potassium (5.75±1.06 vs. 5.15±0.71 mEq/L, $p<0.05$), ferritin은 높았게 나타나는 것을 알 수 있었다.

남녀간 비교를 보면 일원배치 분산분석 (ANOVA) 결과 hemoglobin (남 9.6±0.83 vs. 여 10.1±0.42 g/dL, $p<0.05$), hematocrit (남 28.5±2.57 vs. 여 30.2±1.38 %, $p<0.05$), RBC count (남 297.3±30.12 vs. 여 317.5±20.15 104/㎣, $p<0.05$), PLT count (남 164.6±48.25 vs. 여

207.7±67.18 103/㎣, $p<0.05$), creatinine (남 9.4±3.04 vs. 여 7.2±1.27 mg/dL, $p<0.05$), MCHC (남 33.8±0.81 vs. 여 33.0±0.61 g/dL, $p<0.01$)는 남녀간에 차이가 있었다. 이러한 결과는 혈액투석환자 중 특히 남성이 여성에 비해 검사 상 수치가 좋지 못하다는 것을 나타냄을 알 수 있다.

혈액투석환자의 약 50%에서 간헐적으로 혈청 CRP가 증가되어 있음이 관찰되었고, 같은 환자에서도 투석 전후에 혈청 CRP가 약 50% 증가하며, cuprophane dialyzer를 이용하여 1회 투석한 후에 혈청 CRP가 1.6배정도 증가할 수 있는 것으로 보고 되었다(26,,27). 본 연구의 결과에서 혈청 CRP의 증가가 rhEPO 저항성에 가장 큰 영향을 미치는 독립인자로 나타났다.

CRP는 1930년 처음으로 폐렴구균성 폐렴환자의 혈청에서 발견된 일종의 특수단백이다. 이물질은 폐렴구균의 C-polysaccharide와 만나면 침강을 일으킨다. 그 이래 C를 그 이름에 붙이고 C-polysaccharide의 항체이리라 믿었으나, 그후 CRP는 폐렴구균과 전연 관계 없는 여러 가지 염증 또는 조직파괴 때도 나타난다는 것이 밝혀졌다. 오늘날 CRP의 검사는 일반적으로 급성염증 또는 조직파괴의 예민한 indicator로 쓰인다. 염증의 원인이나 부위는 구별할 수 없으나 CRP는 예민하게 염증과 함께 빨리 나타나고 그 정도도 알 수 있으며 염증이 사라지면 이것도 없어지므로 급성 염증의 좋은 indicator가 될 수 있다(28).

따라서 rhEPO 저항성을 보일시 rhEPO 용량을 늘릴 것이 아니라 체내 염증반응을 반영하는 혈청 CRP를 통하여 염증 치료를 수행한 후 적정량의 rhEPO를 투여하는 것이 가장 바람직하겠다.

V. 요약

혈액투석환자 36 명을 대상으로 rhEPO 반응저하의 원인과 생화학적 지표간의 상관성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다. rhEPO 저항계수 (erythropoietin resistance index: ERI)는 건체중당 헤마토크리트에 대한 주당 rhEPO 용량 (weekly rhEPO dose/hematocrit/body weight)으로 정하였고, rhEPO는 투석 후에 피하로 투여하였으며, 용량은 목표 Hematocrit 30-33%를 유지하기 위하여 2주마다 25-33%씩 용량을 조절하였으며, 주당 rhEPO 용량과 hematocrit는 최근 4주간의 평균값으로 하였다.

대상환자 연령은 54.77±12.61세, 남녀비 1.6:1이었고, 혈액투석기간은 40.83±40.24개월이었으며, 원인 신질환은 당뇨병성 신병증 11명 (30.5%), 만성 사구체신염 9명 (25.0%) 고혈압성 신질환 8명 (22.2%) 순이었다. 대상 환자의 Hb 9.79±0.73 g/dL, Ht 29.19±2.33 %, RBC count 305.40±28.10 $10^4/mm^3$, albumin 3.73±0.26 g/dL, Cl 99.64±6.41 mEq/L은 정상수치에 비해 낮았고, BUN 58.83±16.92 mg/dL, creatinine 8.55±2.71 mg/dL, uric acid 6.30±1.49 mg/dL, ferritin 552.47±414.84 ng/ml, K 5.28±0.86 mEq/L은 정상수치에 비해 상당히 높았으며, CRP 0.34±0.33 mg/dL와 ERI 4.34±2.61 이었다. 상관분석에서 ERI에 영향을 주는 인자는 혈청 CRP($R=0.676$, $p<0.01$)가 상관성이 가장 높았다. ERI에 영향을 주는 독립인자를 알아보기 위하여 상관분석에서 상관성이 가장 높았던 혈청 CRP를 변수로 다중회귀분석 (stepwise multiple regression analysis)을 시행한 결과 결정 계수가 R2=0.4600이었다. 고 CRP군 ($\geq$0.4 mg/dL)에서 정상 CRP군 (<0.4 mg/dL)으로 분류하여 비교하였을 때 혈청 albumin (3.57±0.23 vs. 3.80±0.24 g/dL, $p<0.05$)과 sodium (137.6±3.33 vs. 140.6±2.68 mEq/L, $p<0.05$), iron(Fe)은 낮은 수치를 보였으며,

erythropoietin resistance index (6.44±2.65 vs. 3.36±1.85 ERI, $p<0.05$)와 potassium (5.75±1.06 vs. 5.15±0.71 mEq/L, $p<0.05$), ferritin은 큰 폭으로 높아 이들 간에 의미있는 차이를 보였다. Hemoglobin, hematocrit, RBC count, PLT count, creatinine, MCHC는 남녀의 성별로 인한 수치상의 유의한 차이를 보였다.

결론적으로 rhEPO 저항성을 보일 경우에 rhEPO 용량을 먼저 늘리는 것 보다 사전에 체내 염증반응을 반영하는 혈청 CRP를 통하여 염증 치료를 적절히 수행한 후에 rhEPO의 투여를 결정하는 것이 올바르다 하겠다.

Ⅵ. 참고문헌

1. 박정식. 혈액투석 환자에서 erythropoietin 저항성. 대한내과학회지 58: 494~496, 2000.

2. 임종식, 강호정, 박종원, 도준영, 윤경우. 만성신부전환자의 빈혈에 있어서 erythropoietin 치료에 따른 혈청지표의 양상. 영남의대학술지 11: 82~93, 1994.

3. Erslew A. J. Anemia of chronic renal disease. Arch. intern. Med. 126: 776-780, 1970.

4. Hirshman G. H., M. Wolfson, J. E. Mosimann, C. B. Clark, M. L. Dante and R. J. Wineman. Complication of dialysis. Clin. Nephrol. 15: 66-74, 1981.

5. Kaue M. The anemia associated with renal disease. J. Lab. Clin. Med. 52: 83-100, 1958.

6. Caro J., O. Browm, S. Miller, T. Murray, and A. J. Erslev. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. J. Lab. Clin. Med. 93: 418-449, 1974.

7. Winearls C. G., D. O. Oliver, M. J. Pipperd, C. Reid, M. R. Downing and P. M. Cotes. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on anemia of patients maintained by chronic

hemodialysis. Lancet 2: 1175~1178, 1986.

8. 방병기. 말기 신부전증 환자에서 recombinant human erythropoietin의 임상적 응용. 계명의대논문집 18: 342~346, 1999.

9. Laomble C., and J. L. D. sillva, P. Bruneval. Identification of tissue and cells producing erythropoietin in the anemic Mouse. Contrib. Nephrol 66: 17-24, 1988.

10. 권근호, 황경화, 김경수. 혈액투석 환자에서 erythropoietin 저항성에 영향을 미치는 인자. 대한내과학회지 58: 510~515, 2000.

11. Drueke T. B. R-HuEPO hydroresponsiveness-Who and why? Nephrol Dial Transplant 10(suppl 2): 62-68, 1995.

12. Macdougall I. C, Poor response to erythropoietin: practical guidelineon investigation and management. Nephrol. Dial. Transplant. 10: 607-614, 1995.

13. Murihead N., J. Bargnam, E. Burgess, K. K. Jindal, A. Levin, L. Nolin and P. Parfrey. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. Am. J. Kidney Dis. 2: S1-S24, 1995.

14. Gunnell J., J. Y. Yeun, T. A. Depner and G. A. Kaysen. Acute-phase response predict erythropoietin resistance in hemodialysis and perit oneal dialyis patients. Am. J. Kidney Dis.

33: 63~72, 1999.

15. Haeffner-Cavaillon N., J. M. Cavaillon, C. Ciancioni, F. Bacle, S. Delons and M. D. Kazatchkine. In vivo induction of interleukin-1 during hemodialysis. Kidney Int. 35: 1212-1218, 1989.

16. Lonnemann G., M. Bingel, K. M. Koch, S. Shaldon and C. A. Dinarello. plasma interleukin-1 activity in humans undergoing hemodialysis with regenerated cellulosic menbranes. Lymphokine Res. 2: 63-70, 1987.

17. Schindler R., G. Lonnemsnn, S. Shaldon, K, M. Koch and C. A. Dinarello. Transcription, not synthesis of IL-1 and TNF by complement. Kidney Int. 37: 85-93, 1990.

18. Schindler R., S. Linnenweber and M. Schulze, Gene expression of interleukin-1 β during hemodialysis. Kidney Int. 43: 712-721, 1993.

19. 김정기, 박병석, 박미정, 최원, 마성권, 정권, 이성철. 지속성 외래 복막투석 환자에서 Erythropoietin 치료의 반응감소 예측인자. 대한내과학회지. 59: 183~191, 2000.

20. Sunder-Plassmann G. and W. H. Horl. Erythropoietin and iron. Clin. Nephrol. 47: 141-157, 1997.

21. Eschbach J. W., M. H. Abdulhadi, J. K. Browne, B. G. Delano, M.

R. Downing, J. C. Egrie, R. W. Evans, E. A. Friedman, S. E. Graber and N. R. Haley. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end stage retinal disease. Results of a phase Ⅲ multicenter clinical trial. Ann. Intern. Med. 111: 992-1000, 1989.

22. Eschbach J. W., M. R. Kelly, N. R. Haley, R. I. Abels and J. W. Adamson. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. N. Engl. J. Med. 321: 158-163, 1989.

23. Besarb A. Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. Am. J. Kidney Dis. 22 (suppl1): 13-22, 1993.

24. Fishbane S. and J. Maesaka. Factors pedictive of suboptimal iron stores in hemodialysis (HD) patients with normal iron indices. J. Am. Soc. Nephrol. (Abst) 6: 529, 1995.

25. 권근호, 김경수, 김준영, 최홍엽, 양윤경. 혈액투석 환자에서 혈청 C-reactive Protein 농도에 따른 영양상태의 비교. 대한신장학회지 19: 461~467, 2000.

26. Haubitz M., M. Schulze and K. M. Koch. Increase of C-reative pro tein serum values following hemodialysis. Nephrol. Dial. Transplant. 5: 500-503, 1990.

27. Sethi D., B. R. Muller, E. A. Brown, R. N. Maini and P. E. Gower. C-reactive protein in hemodialysis patients with dialysis arthropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 3: 269-271, 1988.

28. 이삼열, 정윤섭, 권오헌, 송경순. 임상병리검사법(신개정판) 연세대학교 출판부. 8: 627-628, 1996.

감사의 글

논문이 완성되기까지 지켜봐 주시고 지도를 해주신 이원재 지도교수님께 진심으로 감사드립니다. 또한 바쁘신 와중에도 지도를 아끼시지 않으셨던 김영태 교수님께도 진심으로 감사드립니다. 논문을 성심껏 교람하여 주신 최태진 교수님, 그리고 미생물학과 교수님들께도 진심으로 감사드립니다.

해양 미생물 실험실 구성원들에게도 고마움을 전합니다. 늘 가까이에서 큰 힘이 되어주는 가족들과 도와주신 모든 분들께 이 논문을 바칩니다.

2003. 7