

# 만성 신부전의 빈혈에 대한 유전자 재조합 인 에리쓰로포이에틴(에포론<sup>®</sup>)의 유효성 및 안전성 평가를 위한 연구

## - 제 III 상 임상시험 -

중앙대학교 의과대학 내과학교실, 한양대학교 의과대학 내과학교실\*, 연세대학교 의과대학 내과학교실†

유석희 · 강종명\* · 강경원\* · 이호영† · 노현진† · 신석균†

### 〈요 약〉

말기 만성 신부전에 수반되는 빈혈에 대한 에리쓰로포이에틴의 유효성 평가를 위하여 유전자 재조합 인 에리쓰로포이에틴인 에포론<sup>®</sup>을 혈액투석 및 복막투석을 받고 있는 66예의 만성 신부전 환자에게 투여하였다. 에포론<sup>®</sup>의 용량은 초기 150unit/kg/week을 2-3회 분할하여 정주하였고, 이후 혈색소의 변동에 따라 75-300unit/kg/week로 조정하였다.

유효성 평가 대상 증례 48예 중 “현저한 개선” 및 “개선”으로 판정된 증례는 각각 19예, 23예로 유효율은 87.5%(42/48)였다. 이 결과는 test for population proportion( $\alpha=0.05$ )으로 목표 유효율 90%와 비교하였을 때 동등하였다( $p=0.564$ ).

안전성 평가 결과는 에포론<sup>®</sup>이 투여된 66예 중 6예에서 중대한 이상반응이 발생하였으나 모두 임상약과 관련이 없는 것으로 판명되었다. 에포론<sup>®</sup>과의 관련성을 부인할 수 없는 이상반응으로 소양증 1예(1.52%), 두드러기 1예(1.52%), 두통 1예(1.52%)가 각각 있었다. 이 중 동의철회로 임상시험을 중지한 1예 외에 다른 예는 시험약 투여를 계속하였으며, 발생한 이상반응은 임상시험 중 모두 경감되거나 소실되었다. 임상검사 성적의 유의성 검정에서도 혈색소 합성에 따른 transferrin saturation rate와 ferritin의 감소를 제외하고는 유의한 이상소견은 없었으며 혈압의 유의적인 상승이 나타났으나 투여 중 소실되었다. 항 에리쓰로포이에틴 항체 측정 결과 양성을 나타내는 증례는 한 예도 없었다.

따라서 에포론<sup>®</sup>은 만성 신부전 환자의 빈혈에 유효하고 안전한 약물로 판단된다.

### 서 론

만성 신부전의 주요증상은 요독증, 체액과다, 고혈압 및 빈혈 등이다. 최근 신대체요법의 발달로 요독증과 체액과다는 경감시킬 수 있고 고혈압 역시 투석과 약물요법으로 호전시킬 수 있으나 빈혈의 치료는 환자에 따라 반응이 다른 androgen 투여<sup>1)</sup>와 수혈만이 그 치료법이었다. 만성 신부전에서 빈혈의 발생기전은

첫째, 조혈기능의 저하로 신실질조직의 감소로 인한 에리쓰로포이에틴의 생산 감소<sup>2)</sup>와 요독증에 의한 골수의 기능 억제<sup>3)</sup>, 철결핍증<sup>4)</sup>, 엽산의 결핍<sup>5)</sup>, 알루미늄 중독<sup>6)</sup> 등이 있고, 둘째, 용혈<sup>7)</sup>에 의한 적혈구의 수명 단축이 오며, 셋째, 위장관출혈이나 투석으로 인한 혈액소실<sup>8)</sup> 등 다양하지만 가장 큰 원인은 에리쓰로포이에틴의 생산 감소이다<sup>1)</sup>. 에리쓰로포이에틴의 생산의 주 유발인자는 저산소혈증이고 이는 빈혈로 인한 산소이동능력의 감소가 그 원인이다. 에리쓰로포이에틴은 정상에서는 소량이 생산되어 혈장에 평균 15내지 20mU/mL의 농도로 존재한다. 만약 적혈구용적이 20% 이하로 저하되면 혈장 에리쓰로포이에틴치는 정상

책임저자: 유석희 서울시 용산구 한강로 3가 65-207  
중앙대학교 의과대학 용산병원 내과  
Tel: 02)748-9879, Fax: 02)798-4745

보다 100배 정도 증가하나<sup>9)</sup> 신성 빈혈에서는 혈장 에리트로포이에틴치가 100mU/mL를 넘지 못한다<sup>10)</sup>. 만성 신부전에 의한 빈혈의 치료는 반복되는 수혈이나 androgen 투여에 의존하여 왔으나 수혈은 여러 감염성 질환의 이환 가능성과 세포 독성 항체의 발현으로 신장 이식시에 어려움이 있고 androgen 투여는 남성화, 간기능 이상 등의 부작용이 있어 치료 목적이 충분히 달성될 수 없었다<sup>11)</sup>.

1980년대 들어 유전 공학 기술의 발달에 의해 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴의 생산이 가능하게 됨으로써 에리트로포이에틴은 만성 신부전 환자의 빈혈 등에 대한 치료제로 사용되었다<sup>11)</sup>. 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴은 생화학적, 생리학적 및 면역학적으로 인체의 에리트로포이에틴과 구분되지 않으며, 만성 신부전의 빈혈에 확실한 효과가 있다<sup>11)</sup>.

국내에서도 이미 유전자 재조합에 의한 에리트로포이에틴을 생산하여 시판하고 있으나 본 연구에서는 동아제약에서 Chinese Hamster Ovary 세포주를 이용하여 대량 생산한 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴인 에포론<sup>®</sup>을 혈액 또는 복막투석을 받고 있는 말기 만성 신부전 환자에게 투여하여 그 임상적 유효성과 안전성을 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

대상은 1998년 3월 현재 중앙대학교 부속 용산병원, 한양대학교 부속병원 및 연세대학교 세브란스병원에서 최소한 3개월 이상 정기적으로 혈액투석 및 복막투석을 받고 있는 환자들을 대상으로 1998년 8월까지 약 7개월간 시행하였다.

대상환자는 연령이 18세 이상 70세 이하로 피험자 본인 혹은 법적 보호자가 임상시험에 대해 충분한 설명을 들은 후 서면으로 동의한 66예이었다. 이들의 선정기준은 관찰기 종료시의 혈색소가 8.0g/dL 이하이며 혈청 transferrin saturation rate가 20% 이상, 또는 ferritin치가 100ng/mL 이상인 환자들이었다. 한편 관찰기 전후 확장기 혈압이 평균 110mmHg 이상으로 잘 조절되지 않은 고혈압을 동반한 환자, 경련의 과거력이 있는 환자, 활동성 염증이 있는 환자는 제외하였다. 그리고 연구의 결과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 판단되는 환자들도 제외하였다. 또 임신부, 수유부,

불안정한 정신 질환자, 포유동물 세포기원 제제 또는 휴먼 알부민 제제 등의 약물에 과민증인 환자, 그 외 담당의사가 본 시험에 부적절하다고 판단한 환자는 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

#### 1) 연구 기간

에포론<sup>®</sup> 투여 전의 관찰기간으로 1주, 그 후 치료 투여기간을 12주로 설정하였다.

#### 2) 투여 방법

투여기간 동안 초기 투여량 150unit/kg를 주 2-3회 분할하여 혈액투석 후 정맥 주사하였으며 복막투석시에도 동일용량을 정맥 투여하였다. 혈색소의 현저한 상승이 최초 4주내에 나타나지 않은 경우(1g/dL 이하) 용량을 225unit/kg/week로 증량 하였다. 또 증량 후에도 4주내에 혈색소의 상승이 1g/dL 이하인 경우 300unit/kg/week로 증량 하였다. 투여기간 중 혈색소가 10-11g/dL에 도달하면 에포론<sup>®</sup>의 용량은 75unit/kg/week로 감량하였다. 혈색소가 11g/dL 이상으로 증가하는 경우는 혈색소가 11g/dL 이하로 떨어질 때까지 에포론<sup>®</sup>의 용량을 줄이거나 투여를 중단하였다. 또 치료 중 혈색소가 10g/dL 이하로 감소할 경우 혈색소가 10-11g/dL으로 유지되도록 증량 투여하였다.

#### 3) 병용 약물요법

시험기간 중 체내 철분상태를 2주, 4주, 8주 및 12주에 측정하여 transferrin saturation rate가 20% 이하 또는 ferritin치가 100ng/mL 이하인 경우에는 경구 또는 주사용 철분제제를 투여하여 철분을 보충하였다. 한편 시험기간 중에는 조혈기능에 영향을 미치는 약제의 병용을 금지하였고, 또 수혈을 금지하였으며 수혈이 불가피한 환자는 시험을 중지하였다.

#### 4) 임상적 관찰과 임상검사

##### (1) 환자의 배경 및 병력조사

환자의 성명, 성별, 연령, 신장, 체중, 입원/외래 여부, 신부전증의 원인질환, 기타 다른 전신질환의 동반 여부, 혈액투석을 시작한 시기와 횟수, 신 이식력, 복용 중인 약물의 종류 및 용량, 최근 3개월간 수혈 여부, 과민성의 유무 및 활력징후를 측정/기록하였다.

##### (2) 혈액학적 및 혈액용고검사

관찰기 개시기 및 종료시, 투약기 제 2주, 4주, 6주, 8주, 10주 및 12주에 적혈구수, 혈색소, 헤마토크리트,

백혈구수, 혈소판수를 측정하였다. 또한 관찰기 개시기 및 종료시, 투약기 제 2주, 4주, 8주 및 12주에 망상적혈구수를 측정하였다.

한편 혈액응고검사는 관찰기 종료시, 투약기 제 4주, 8주 및 12주에 프로트롬빈응고시간, aPTT 및 fibrinogen을 측정하였다.

### (3) 혈액화학 검사 및 철분 대사 지표의 측정

관찰기 개시기, 투약기 제 4주, 8주 및 12주에 BUN, creatinine, total bilirubin, total protein, albumin, alkaline phosphatase, SGOT, SGPT, total cholesterol, triglyceride, sodium, potassium, chloride를 측정하였으며, iron, TIBC 및 ferritin 등의 철분 대사 지표는 관찰기 개시기, 투약기 제 2주, 4주, 8주, 12주에 측정하였다.

### (4) 흉부 방사선검사와 심전도

관찰기 개시기 및 연구 종료시에 실시하여 연구기간 중의 변화를 조사하였다.

### (5) 항 에리쓰로포이에틴 항체

관찰기 종료시, 투약기 제 4주 및 12주에 측정하였다.

### (6) 메주 부작용의 유무를 검사하였다.

## 3. 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법

### 1) 유효성 평가기준 및 평가방법

투약기 종료시에 빈혈개선도를 아래와 같이 5단계로 평가하였으며 “현저한 개선”과 “개선”을 유효 예로 판정하여 유효율을 산출하였고 목표유효율은 90%로 하였다. 기준치는 관찰기 개시기(Week-1)와 종료시(Week 0) Hb의 평균치를 사용하였다.

① 현저한 개선: Hb이 10.0g/dL에 도달한 경우

② 개선: 기준치와 비교하여 Hb이 2.0g/dL 이상 증가하였으나 10.0g/dL에 미치지 못한 경우

③ 약간 개선: 기준치와 비교하여 Hb이 1.0g/dL 이상 증가하였으나 2.0g/dL에 미치지 못한 경우

④ 불변: 기준치와 비교하여 Hb의 변화가 1.0g/dL 미만인 경우

⑤ 악화: 기준치와 비교하여 Hb의 감소가 1.0g/dL 미만인 경우

### 2) 통계 분석방법

유효성에 대한 통계적 유의성 검정은 목표 유효율을 90%로 하고 측정 오차 10%, 95% 신뢰도로 유효율(혈색소 증가량이 2g/dL 이상이거나 혈색소가 10g/

dL에 도달한 증례의 비율)에 대한 test for population proportion( $p < 0.05$ ) 분석을 행하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상 피험자의 특성

대상환자는 총 66명으로 성별은 남 33예, 여 33예이고 평균 연령은  $48.5 \pm 12.1$ 세였다. 말기 만성 신부전의 원인질환 별로는 원인불명이 26예로 가장 많았으며, 그밖에 고혈압 12예, 당뇨병 12예, 사구체 신염 11예, 다낭신 2예, 전신성 홍반성 낭창 2예, 폐쇄성 요로질환 1예이었다. 투석은 혈액투석 50예, 복막투석 16예이었다. 시험에 참여하기 전에 에리쓰로포이에틴 제제를 투여 받은 증례는 56예이었고, 관찰기 전 3개월 이내에 수혈을 받은 증례는 11예이었다. 그밖에 연구에 영향을 미치지 않을 합병증을 가지고 있는 증례는 42예이었다.

이 중 선정기준에 적합하고 시험약의 투약율이 80% 이상이며 주 유효성 평가변수인 혈색소에 의한 유효성 판정이 가능한 48예를 평가 대상으로 하였으며, 안전성 평가는 시험약이 투여된 모든 증례를 대상으로 실시하였다.

### 2. 유효성 평가 결과

#### 1) 유효율

유효성 평가 대상 증례(48예)를 빈혈개선도에 따라 판정한 결과, 현저한 개선 19예(39.6%), 개선 23예(47.9%), 약간 개선 4예(8.3%), 불변 2예(4.2%)로서 혈색소치가 기준치에 비해 2g/dL 이상 증가한 증례를 유효 예로 판정할 때 유효율은 87.5%(42/48예)이었다.

혈액투석 환자(33예)와 복막투석 환자(15예)로 구성된 두 소집단간의 차이를 확인하기 위하여 소집단 분석을 실시한 결과, 혈액투석 환자군은 현저한 개선 13예(39.4%), 개선 16예(48.5%), 약간 개선 3예(9.1%), 불변 1예(3.0%)로 유효율은 87.9%(29/33예)였고, 복막투석 환자군은 현저한 개선 7예(46.7%), 개선 6예(40.0%), 약간 개선 1예(6.7%), 불변 1예(6.7%)로 유효율은 86.7%(13/15예)이었다. 두 소집단의 유효율은 유의적인 차이를 나타내지 않았다(two-sample proportion test,  $p = 0.9063$ ).

## 2) 혈액학적 검사의 성적

### (1) 유효성 평가 대상 증례

유효성 평가 대상 증례의 관찰기 혈색소치는  $6.8 \pm 0.8\text{g/dL}$ 이었으며, 투약 2주 후에  $7.1 \pm 1.1\text{g/dL}$ 로 유의하게( $p < 0.01$ ) 증가하기 시작하여 투약 12주에는  $9.6 \pm 1.5\text{g/dL}$ 로 관찰기에 비해  $2.8 \pm 1.1\text{g/dL}$ 가 증가하였으며( $p < 0.001$ ), 이 값은 이 시험의 기준치인  $2\text{g/dL}$ 보다 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ). 헤마토크리트는 관찰기  $20.2 \pm 2.6\%$ 에서, 투약 후 2주에  $21.2 \pm 3.3\%$ 로 유의하게( $p < 0.001$ ) 증가하기 시작하여, 투약 12주에는  $29.3 \pm 4.6\%$ 으로 관찰기에 비해  $9.1 \pm 3.5\%$ 가 증가하였다( $p < 0.001$ ). 적혈구수는 관찰기  $2.2 \pm 0.3(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 에서 투약 후 4주에  $2.4 \pm 0.5(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 로 유의하게( $p < 0.001$ ) 증가하기 시작하여, 투약 12주에는  $3.1 \pm 0.5(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 로 관찰기에 비해  $0.9 \pm 0.4(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 가 증가하였다( $p < 0.001$ ).

### (2) 평가 대상 전례

평가 대상 전례의 관찰기 혈색소치는  $6.7 \pm 0.9\text{g/dL}$ 에서, 투약 2주 후에  $7.1 \pm 1.1\text{g/dL}$ 로 유의하게( $p < 0.001$ ) 증가하기 시작하여 투약 12주에는  $9.6 \pm 1.5\text{g/dL}$ 로 관찰기에 비해  $2.8 \pm 1.1\text{g/dL}$ 가 증가하였다( $p < 0.001$ ). 헤마토크리트는 관찰기  $20.0 \pm 2.7\%$ 에서, 투약 2주 후에  $21.2 \pm 3.3\%$ 으로 유의하게( $p < 0.001$ ) 증가하기 시작하여, 투약 12주에는  $29.3 \pm 4.6\%$ 로 관찰기에 비해  $9.1 \pm 3.5\%$ 가 증가하였다( $p < 0.001$ ). 적혈구수는 관찰기  $2.2 \pm 0.3(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 에서 투약 4주 후에  $2.4 \pm 0.4(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 로 유의하게( $p < 0.001$ ) 증가하기 시작하여, 투약 12주에는  $3.1 \pm 0.5(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 로 관찰기에 비해  $0.9 \pm 0.4(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 가 증가하였다( $p < 0.001$ ).

한편 망상적혈구수는 관찰기  $0.9 \pm 0.57\%$ 에서 투약 후 4주에  $1.6 \pm 0.91\%$ ( $p < 0.001$ )로 유의하게 증가하여 투약 12주에는  $1.1 \pm 0.69\%$ ( $p < 0.01$ )로 증가하였고, 혈소판수는 관찰기  $170 \pm 71.7(\times 10^3/\text{mm}^3)$ 에서 투약 후 4주에  $190 \pm 74(\times 10^3/\text{mm}^3)$ 로 유의하게( $p < 0.01$ ) 증가하여 투약 12주에는  $200 \pm 64(\times 10^3/\text{mm}^3)$ ( $p < 0.001$ )로 증가하였다.

### (3) 혈액투석 피험자와 복막투석 피험자

평가 대상 전례 중 혈액투석 피험자의 관찰기 혈색소치는  $6.8 \pm 0.9\text{g/dL}$ 에서, 투약 2주 후에  $7.1 \pm 1.1\text{g/dL}$ 로 유의하게( $p < 0.01$ ) 증가하기 시작하여, 투약 12주  $9.7 \pm 1.3\text{g/dL}$ 로 관찰기에 비해  $2.8 \pm 1.0\text{g/dL}$ 가 증가하였다( $p < 0.001$ ). 복막투석 피험자에서 혈색소는

관찰기  $6.6 \pm 0.8\text{g/dL}$ 에서, 투약 2주 후에  $6.9 \pm 0.9\text{g/dL}$ 로 유의하게( $p < 0.01$ ) 증가하기 시작하여, 투약 12주에는  $9.5 \pm 1.9\text{g/dL}$ 로 관찰기에 비해  $3.0 \pm 1.4\text{g/dL}$ 가 증가하였다.

헤마토크리트는 혈액투석 피험자의 경우 관찰기  $20.0 \pm 2.7\%$ 에서, 투약 2주 후에  $21.1 \pm 3.5\%$ 로 유의하게 증가하여( $p < 0.01$ ), 투약 12주에는  $29.0 \pm 4.2\%$ 로 관찰기에 비해  $8.8 \pm 3.0\%$ 가 증가하였으며( $p < 0.001$ ), 복막투석 피험자의 경우 관찰기  $20.2 \pm 2.7\%$ 에서 투약 후 2주에  $21.6 \pm 3.0\%$ 로 유의하게 증가하여( $p < 0.001$ ), 투약 12주에  $29.9 \pm 5.7\%$ 로 관찰기에 비해  $9.8 \pm 4.3\%$ 가 증가하였다( $p < 0.001$ ).

적혈구수는 혈액투석 피험자의 경우 관찰기  $2.1 \pm 0.3(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 에서, 투약 4주 후에  $2.3 \pm 0.4(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 로 유의하게 증가하여( $p < 0.001$ ), 투약 12주에는  $3.0 \pm 0.5(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 로 관찰기에 비해  $0.9 \pm 0.4(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 가 증가하였고( $p < 0.001$ ), 복막투석 피험자의 경우 관찰기  $2.2 \pm 0.3(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 에서, 투약 4주 후에  $2.7 \pm 0.4(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 로 유의하게 증가하여( $p < 0.001$ ), 투약 12주에는  $3.3 \pm 0.6(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 로 관찰기에 비해  $1.1 \pm 0.4(\times 10^6/\text{mm}^3)$ 가 증가하였다( $p < 0.001$ ).

한편 연구기간 중 에포론®의 평균투여 용량은 혈액투석 환자에서  $2243\text{unit/kg}$ 이었고 복막투석 환자에서는  $1983\text{unit/kg}$ 로 혈액투석 환자에 비하여 적었으나 예 수가 적어서 통계적 유의성은 검증할 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

## 3. 안전성 평가 결과

### 1) 이상반응

환자 66예 중 이상반응이 발현한 증례는 21예(31.8%)로 발생 건수는 31건이었다. 2예(3.0%)에서 시험약과의 인과관계를 부인할 수 없는 이상반응이 발생하였고, 2예(3.0%)는 임상약과의 관련성이 불명이었으며, 16예(24.2%)에서 발생한 이상반응은 시험약과의 인과관계가 없었으며, 나머지 한 예는 인과관계 있는 것과 없는 것이 각 한 예씩 발생하였다.

시험약과의 인과관계를 부인할 수 없거나 인과관계가 불명인 이상반응으로는 소양증 4예(6.1%), 두드러기, 발진, 두통, 소화불량이 각각 한 예씩 있었고, 시험약과의 인과관계가 없는 것은 두통 3예, 상복부 통증 및 불편감 2예, 소양증, 안구 두통, 의식혼탁, 이통, 돌발성 난청, 설사, 오심구토, 소화불량, 혼탁한 복막

**Table 1. Changes in Haematologic Values**

Classification (No. of patients)		Baseline	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
Hemoglobin (g/dL)	Total population(66)	6.7±0.9	7.1±1.1 <sup>†</sup>	7.5±1.2 <sup>†</sup>	8.0±1.2 <sup>†</sup>	8.6±1.6 <sup>†</sup>	8.9±1.5 <sup>†</sup>	9.6±1.5 <sup>†</sup>
	Hemodialysis(50)	6.8±0.9	7.1±1.1 <sup>†</sup>	7.4±1.2 <sup>†</sup>	8.0±1.5 <sup>†</sup>	8.3±1.5 <sup>†</sup>	8.9±1.5 <sup>†</sup>	9.7±1.3 <sup>†</sup>
	Peritoneal dialysis(16)	6.6±0.8	6.9±0.9 <sup>†</sup>	7.9±1.1 <sup>†</sup>	8.0±1.3 <sup>†</sup>	9.3±1.9 <sup>†</sup>	9.0±1.6 <sup>†</sup>	9.5±1.9 <sup>†</sup>
Hematocrit (%)	Total population(66)	20.0±2.7	21.2±3.3 <sup>†</sup>	22.8±3.6 <sup>†</sup>	24.0±3.8 <sup>†</sup>	25.8±4.9 <sup>†</sup>	27.1±4.4 <sup>†</sup>	29.3±4.6 <sup>†</sup>
	Hemodialysis(50)	20.0±2.7	21.1±3.5 <sup>†</sup>	22.0±3.32 <sup>†</sup>	23.5±3.8 <sup>†</sup>	24.6±4.1 <sup>†</sup>	26.9±4.5 <sup>†</sup>	29.0±4.2 <sup>†</sup>
	Peritoneal dialysis(16)	20.2±2.7	21.6±3.0 <sup>†</sup>	24.9±3.7 <sup>†</sup>	25.1±4.0 <sup>†</sup>	29.0±5.5 <sup>†</sup>	27.6±4.2 <sup>†</sup>	29.9±5.7 <sup>†</sup>
RBC (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Total(66)	2.2±0.3	2.2±0.4	2.4±0.4 <sup>†</sup>	2.6±0.5 <sup>†</sup>	2.8±0.6 <sup>†</sup>	2.8±0.5 <sup>†</sup>	3.1±0.5 <sup>†</sup>
	Hemodialysis(50)	2.1±0.3	2.2±0.4	2.3±0.4 <sup>†</sup>	2.6±0.5 <sup>†</sup>	2.7±0.5 <sup>†</sup>	2.8±0.5 <sup>†</sup>	3.1±0.5 <sup>†</sup>
	Peritoneal dialysis(16)	2.2±0.3	2.3±0.3 <sup>*</sup>	2.7±0.4 <sup>†</sup>	2.8±0.4 <sup>†</sup>	3.2±0.6 <sup>†</sup>	3.1±0.5 <sup>†</sup>	3.3±0.6 <sup>†</sup>
Reticulocyte (%)	Total population(66)	0.9±0.57	0.8±0.52 <sup>*</sup>	1.6±0.91 <sup>†</sup>	1.3±0.56 <sup>†</sup>	1.4±0.7 <sup>†</sup>	1.2±0.76 <sup>†</sup>	1.1±0.69 <sup>†</sup>
	Hemodialysis(50)	0.9±0.56	0.7±0.50 <sup>*</sup>	1.5±0.98 <sup>†</sup>	1.4±0.60 <sup>†</sup>	1.3±0.71 <sup>†</sup>	1.2±0.83 <sup>†</sup>	1.2±0.75 <sup>†</sup>
	Peritoneal dialysis(16)	1.0±0.58	0.9±0.53 <sup>*</sup>	1.7±0.64 <sup>†</sup>	1.2±0.43 <sup>†</sup>	1.2±0.55 <sup>*</sup>	1.1±0.55 <sup>*</sup>	0.8±0.40 <sup>†</sup>
Platelet (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Total(66)	170±71.7	164±71 <sup>*</sup>	190±74 <sup>†</sup>	208±77 <sup>†</sup>	198±68 <sup>†</sup>	202±77 <sup>†</sup>	200±64 <sup>†</sup>
	Hemodialysis(50)	152±66	146±60 <sup>*</sup>	176±72 <sup>†</sup>	192±71 <sup>†</sup>	181±59 <sup>†</sup>	183±66 <sup>†</sup>	185±55 <sup>†</sup>
	Peritoneal dialysis(16)	233±54.5	227±71.6 <sup>*</sup>	237±64.5	259±74.3 <sup>†</sup>	247±70.4 <sup>†</sup>	250±84.4 <sup>†</sup>	236±62.7 <sup>†</sup>

mean ±SD; \*p<0.05, <sup>†</sup>p<0.01, <sup>††</sup>p<0.001

액, 복부 통증, 고칼륨혈증, 저혈당증, 고혈압, 심실 기외 수축, 동정맥루의 혈류장애, 쇠약감, 발열, 동정맥루의 봉와직염, 사망 등이 각각 1예씩 발생하였다. 중증도별로는 시험약과의 인과관계를 부인할 수 없거나 인과관계가 불명인 이상반응에서 경증은 소양증 1예 있었으며, 중등증으로는 소양증 3예, 두드러기, 발진, 두통, 소화불량이 각각 1예씩이었다. 이 중 중등증의 소양증 환자 한 예가 동의를 철회하여 임상시험을 중지한 것 외에 이들 이상반응으로 인하여 시험이 중지된 예는 없었으며, 모든 증상은 임상시험 중 경감 또는 소실되었다. 시험약과의 인과관계가 없는 이상반응의 중증도는 경증 6예, 중등증 14예, 중증 2예, 사망 1한 예이었다.

임상시험 중 발생한 중대한 이상반응으로 입원을 필요로 한 경우가 6예, 사망한 경우가 한 예이었다. 입원을 필요로 한 증례 중 한 예는 동정맥루 혈류장

애로 혈관조영술 시술을 위해 입원하였으나 이는 시험약과의 관련성이 없는 것으로 판단되어 임상시험을 계속 진행하였고, 해당 피험자는 혈관조영술 실패로 다른 팔에 동정맥루 수술을 시행한 후 5일만에 퇴원하였다. 다른 한 예는 두통, 오심구토, 발열, 쇠약감 등으로 입원하였으나 입원 전 이미 수혈로 임상시험을 중단한 상태였으며, 이 피험자에서 발생한 이상반응 역시 시험약과의 관련이 없는 것으로 판단되었다. 나머지 4예의 입원 원인은 각 상복부 통증, 저혈당증, 쇠약감, 의식혼탁이었으며, 저혈당증, 의식혼탁으로 입원했던 2예는 사망하였으나, 시험약과의 관련성이 없는 것으로 판명되었다. 나머지 2예는 증상이 호전되어 퇴원하였다. 사망 한 예의 원인은 심근경색증으로 추정되었으며 이 역시 시험약과의 관련성이 없는 것으로 판명되었다.

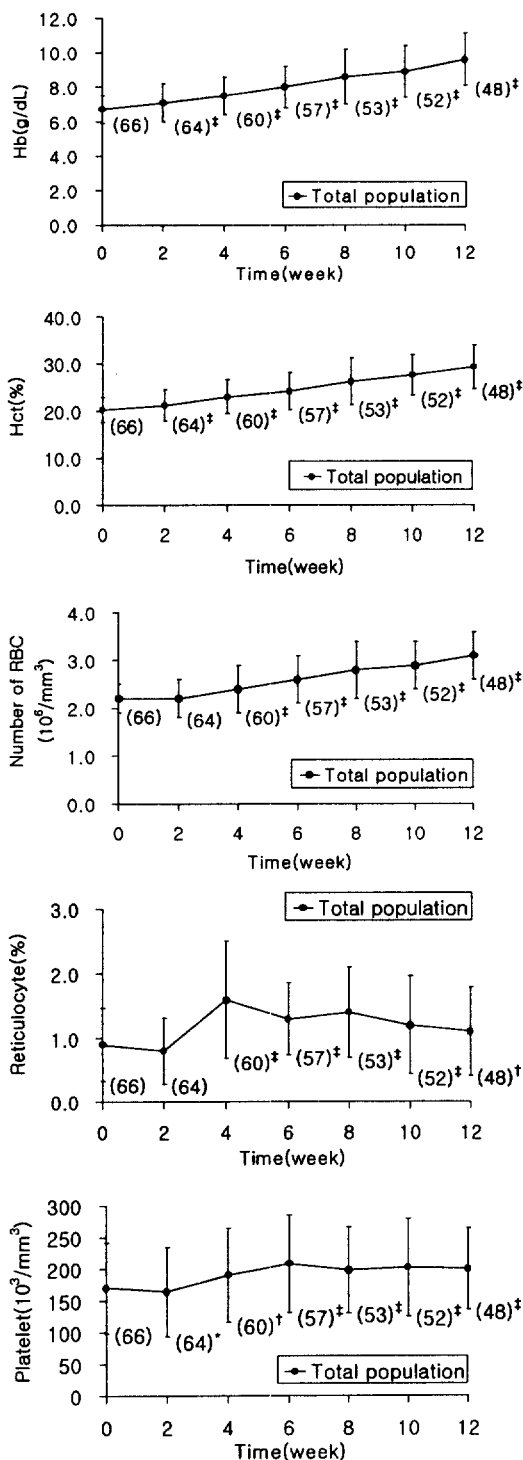


Fig. 1. Changes in hemoglobin(Hb), hematocrit (Hct), RBC, reticulocyte and platelet levels(\* $p<0.05$ , † $p<0.01$ , ‡ $p<0.001$ ).

## 2) 임상검사 성적

관찰기와 임상시험 중지 혹은 종료시의 임상검사 성적 비교 결과, 유의한 변화( $p<0.05$ )를 나타낸 항목은 백혈구수, 프로트롬빈용고시간, alkaline phosphatase, SGPT, chloride, iron, TIBC, ferritin 등이었다. 이 중 백혈구수, 프로트롬빈용고시간, alkaline phosphatase, SGPT, ferritin은 비정상에서 정상으로 회복된 증례가 정상에서 비정상으로 변한 증례 보다 더 많아 임상적 의미는 없었다. Chloride의 경우 8주째 유의한 변화가 나타났으나 정상에서 비정상으로 변한 예가 정상범위를 기준으로 감소한 예와 증가한 예가 동일하였고 임상적 의미는 없었다.

Transferrin saturation rate(TSR)은 총 대상환자에서 기저치 36%에서 4주 후 24%, 8주 후 21% 연구 종료기에 22%로 치료 4주 후부터 유의하게 감소하였고, ferritin도 기저치 446ng/dL에서 4주 후 428 ng/dL, 8주 후 291ng/dL로 8주 후부터 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 에포론®의 조혈작용으로 iron이 혈색소 합성에 이용됨에 따라 감소하였기 때문인 것으로 추정되었다(Fig. 2, Table 2).

## 3) 혈압

혈압의 경우 유의적인 증가를 나타낸 경우는 수축기 혈압이 5주 및 8주째이었고, 확장기 혈압은 5주

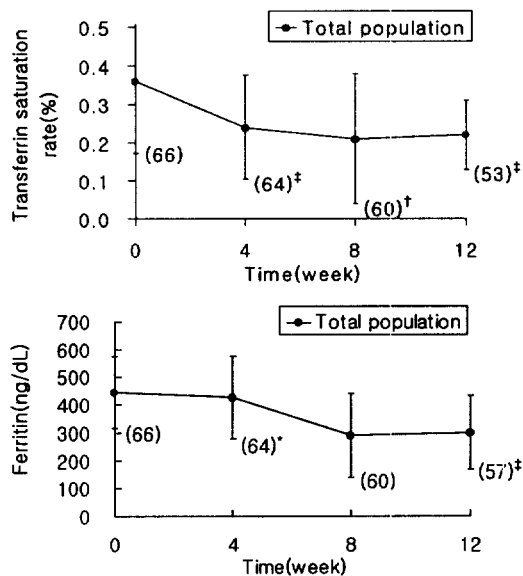


Fig. 2. Changes in transferrin saturation rate and ferritin levels(\* $p<0.05$ , † $p<0.01$ , ‡ $p<0.001$ ).

Table 2. Changes in TSR and Ferritin Values

Classification(No. of patients)		Baseline	Week 4	Week 8	Week 12
TSR(%)	Total population(66)	0.36±0.187	0.24±0.136 <sup>†</sup>	0.21±0.170 <sup>†</sup>	0.22±0.091 <sup>†</sup>
	Hemodialysis(50)	0.38±0.203	0.25±0.145 <sup>†</sup>	0.22±0.191 <sup>†</sup>	0.23±0.098 <sup>†</sup>
	Peritoneal dialysis(16)	0.28±0.084	0.20±0.089 <sup>†</sup>	0.18±0.075 <sup>†</sup>	0.18±0.054 <sup>†</sup>
Ferritin(ng/dL)	Total population(66)	446±512.8	428±689.2	291±297.2 <sup>†</sup>	301±333.2 <sup>†</sup>
	Hemodialysis(50)	436±567.5	472±776*	279±312.3 <sup>†</sup>	305±361.1 <sup>†</sup>
	Peritoneal dialysis(16)	482±262.8	283±208 <sup>†</sup>	329±253 <sup>†</sup>	292±260 <sup>†</sup>

mean±SD; \*p<0.05, <sup>†</sup>p<0.01

Table 3. Changes of Blood Pressure

Classification	Baseline	Week 2	Week 4	Week 5	Week 6	Week 8	Week 12
Blood pressure							
SBP(mmHg)	151.1±19.1	149.1±20.7	153.9±24.1	156.4±22.7*	154.5±22.6	154.9±17.5*	153.2±19.3
DBP(mmHg)	85.5±8.5	84.7±13.1	87.6±10.8	89.2±12.5*	89.1±11.6*	89.1±9.0	87.8±8.6

mean±SD; \*p<0.05

및 6주째이었다. 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴 제제 투여 후 혈압이 상승한다는 보고가 있어 본 시험에서 나타난 혈압의 상승과 시험약과의 관련성을 배제할 수 없었다(Table 3).

#### 4) 항 에리트로포이에틴 항체

항 에리트로포이에틴 항체는 ELISA 방법을 사용하여 측정하였으며, 판정 기준치 이상의 흡광도를 나타낸 6개의 시료에 대해 항체 특이도에 의한 양성반응 여부를 확인하고자 inhibition test를 실시한 결과 항체 양성 시료는 1예도 없었다. 따라서 에포론<sup>®</sup> 투여에 의한 항 에리트로포이에틴 항체 생성 예는 한 예도 없음을 확인할 수 있었다.

## 고 찰

에리트로포이에틴은 적혈구 생성 자극 호르몬으로, 유전자 재조합 기법에 의하여 생산이 가능하게 되어 최근 10여년간 말기 신부전의 치료에 획기적인 발전을 가져왔다. 즉 이들 환자에서 삶의 질, 심장기능과 운동능력을 향상시켰고 수혈로 인한 감염, 신장 피식자의 감작 등을 감소시켰고, 각국의 혈액 공급에도 긍정적 영향을 미쳤다<sup>11)</sup>. 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴은 말기 만성 신부전의 빈혈에 대한 임상시험에서 120-360unit/kg/week 투여로 충분한 빈혈개선 효과와 안전성을 나타냄<sup>11, 12)</sup>이 이미 확인되었다.

이러한 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴은 최근 말기 만성 신부전 환자의 빈혈이외에도 류마치성 관절염<sup>13)</sup>, 악성 종양<sup>14)</sup>, 후천성 면역 결핍 증후군<sup>15)</sup> 등 만성 질환의 빈혈에서도 효과가 입증되고 있다<sup>17)</sup>.

본 시험의 유효성 판정 결과, 혈액소치가 10g/dL 이상으로 상승하여 "현저한 개선"으로 판정된 증례는 대상 증례 48예 중 19예(39.6%)였다. 또한 혈액소치가 2.0g/dL 이상 증가하여 "개선"으로 판정된 증례는 23예(47.9%)로 개선 이상을 유효 예로 판정하는 본 시험의 유효율은 87.5%(42/48)였다. 이는 목표 유효율 90%와 동등한 결과였다. 그러나 치료에 반응하지 않는 군에 대하여 임상연구의 적용에서 감염, 염증성 질환, 출혈 등을 배제하였으나 최근 논의되고 있는 기능성 철분결핍<sup>16)</sup>이나 드물지만 영양실조, 투석효율의 저하, 부갑상선기능항진증이나 알루미늄중독을 완전히 배제하기는 어려웠다.

Velasquez 등<sup>17)</sup>은 혈액투석 및 복막투석 피험자에서 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴에 대해 동일한 반응 및 유의성을 나타낸다고 보고하였고, 이는 본 시험에서 그 유효율을 비교한 결과 혈액투석 87.9%, 복막투석 86.7%로 두 군간의 유의적인 차이가 없는 사실과 동일하였다. 그러나 한편 이들 두 군 사이에 투여용량의 차이는 혈액투석군에 비하여 복막투석군에서 적어 통계적 유의성은 없었으나 예수가 적었고 송 등<sup>18)</sup>의 연구에서도 12주째 투여용량은 복막투석군

이 혈액투석군 보다 적었으나 24주 후에는 양군과의 차이가 없었으므로 추후 이에 대하여 장기 전향적 연구가 필요하리라 본다. 한편 Sienawska 등<sup>19)</sup>은 소아에서 혈액투석과 복막투석 환자에서 초기 에리트로포이에틴의 투여량을 50unit/kg/week로 동일하게 피하 주사하여 혈색소의 변화를 관찰한 결과 8주 후 복막투석 환자에서는 87.5%, 혈액투석 환자에서는 10%만이 10g%로 도달하여 복막투석 환자에서의 반응이 유의하게 높았음을 보고하였으나 이는 초기의 용량을 저용량으로 투여하였기 때문에 본 연구와는 비교 검정할 수 없었다.

혈색소치의 변동 추이의 경우 조 등<sup>20)</sup>은 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴 투여 4주 후, 호 등<sup>21)</sup>과 이 등<sup>22)</sup>은 투여 2주 후부터 혈색소가 유의하게 증가하였다고 보고하였는데, 본 시험에서 평가 대상 전례 및 유효성 평가 대상 증례의 혈색소치의 변동 추이를 본 결과 모두 투약 2주째 부터 유의하게 증가하기 시작하여, 투약 12주에 모두 기준치에 비해  $2.8 \pm 1.1\text{g/dL}$  씩 증가하였다. 헤마토크리트의 변화 추이도 평가 대상 전례 및 유효성 평가 대상 증례에서, 투약 2주 후부터 유의하게 증가하여 투약 12주에 기준치에 비해  $9.1 \pm 3.5\%$  씩 증가하였다. 또 다른 변수인 적혈구수에서도 평가 대상 전례 및 유효성 평가 대상 증례 모두 투약 4주째 부터 유의한 증가를 보였으며, 투약 12주에 기준치에 비해  $0.9 \pm 0.4 (\times 10^6/\text{mm}^3)$  씩 증가하였다.

한편 망상적혈구수는 관찰기  $0.9 \pm 0.57\%$ 에서 투약 후 4주에  $1.6 \pm 0.91\%$ 로 유의하게 증가하였고 이는 국내의 이 등<sup>22)</sup>의 보고에서 2주 후, Sobota의 보고<sup>23)</sup>에서 12일째 최고치에 도달하였으나 본 연구에서는 이들의 보고 보다 망상적혈구의 증가가 약간 늦게 나타났으며, 혈소판 수는 관찰기  $170 \pm 71.7 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ 에서 투약 후 4주에  $190 \pm 74 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ 로 유의하게 증가하여 투약 12주에는  $200 \pm 64 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ 로 증가하였으나 정상범위이었고 이 역시 본 연구에서는 다른 보고들<sup>22, 23)</sup> 보다 늦게 상승하였다.

유전자 재조합 인 에리트로포이에틴 투여 후의 이상반응으로는 주사 후 일시적으로 나타나는 근육 통증이나 감기 증상, 고혈압, 두통, 동정맥루의 혈전 등이 있으나 일반적으로 좋은 내성을 나타낸다고 보고되었다<sup>24)</sup>. 본 연구에서 시험약과의 인과관계를 부인할 수 없는 이상반응은 소양증, 두드러기, 두통 등이 각

1예씩 발생하였는데, 두드러기를 나타낸 증례는 동의 철회로 임상시험을 중단하였으나 증증은 아니었으며, 나머지 증례는 항고혈압제와 항히스타민제의 투여로 증상이 소실되었다. 중대한 이상반응은 사망 3예를 포함하여 모두 7예가 발생하였으나 모두 시험약과의 상관성이 없는 것으로 판명되었다. Samtleben 등<sup>25)</sup>은 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴 투여 환자에서의 사망률이 6.5%이었으며, 이러한 사망률은 다른 만성 신부전 환자군과 차이가 없다고 보고하였고, 이들은 또 투여군 2예의 사망을 보고하였는데 고혈압 이외의 합병증은 환자 본인이 원래 가지고 있던 질병에 기인한 것으로 결론지었다.

임상검사 성적 변화의 통계적 유의성 검정 결과, 혈색소 합성에 따른 TSR과 ferritin의 감소를 제외하고는 임상적으로 의미 있는 이상소견은 없었으며 이때 철분의 공급은 경구적으로 반응이 없을 시에는 정주요법이 도움이 되었다. 최근의 보고<sup>16)</sup>에 따르면 에리트로포이에틴 치료에 반응하지 않는 환자에서 TSR을 30% 이상 유지시키기 위한 철분제제의 정주요법이 조절기능에 도움이 되고 궁극적으로 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴의 투여량을 줄인다는 보고가 있으나 본 연구에서는 TSR 20%와 ferritin 100ng/dL을 기준으로 하였기 때문에 이와 비교 검토를 할 수가 없었다.

에리트로포이에틴의 투여에 따른 혈압상승으로 혈압이 정상인 환자에서 새로이 고혈압이 발생하거나 기존의 고혈압이 악화된다는 사실은 이미 잘 알려져 왔다<sup>2)</sup>. 이의 발생기전으로 혈액의 점도 증가와 저산소증으로 인한 혈관확장이 감소됨에 따른 말초의 저항 증가 등<sup>26)</sup>을 열거한다. 따라서 임상연구에서 대상환자들은 반드시 고혈압이 있더라도 조절이 잘 되는 환자들을 포함시켰다. 본 연구기간 중에도 일시적으로 수축기 혈압이 5주 및 8주째, 확장기 혈압은 5주 및 6주째 상승하였으나 시험기간내에 소실되었다. 한편 국내의 보고로는 이 등<sup>22)</sup>이 전체 대상환자의 투석 후 평균혈압이 12주에 수축기 고혈압만 유의하게 증가하였다고 보고하였다.

유전자 재조합 인 에리트로포이에틴은 투여 방법에 따라 효과가 다르다. 즉 정맥투여 보다는 피하투여가 저용량에서도 동일한 효과가 나타난다고 증명<sup>27)</sup>이 되어 있으나 본 연구에서는 타제제와의 효능을 표준화하기 위하여 정맥투여만을 시행하였으나 피하투여에

대한 추가 연구의 필요성이 있다. 또 투여횟수 및 투여간격에 따른 각각 다른 효과가 보고되고 있으므로 추후 이 점에 대하여도 연구의 검토가 필요하다. 이외에도 최근에는 androgen<sup>28)</sup>, ascorbic acid, L-carnitine, folic acid, vitamin D와 다른 cytokine과 growth factor의 보조요법<sup>29)</sup>으로 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴 투여의 효과를 증폭시키는 방법도 연구되고 있다.

Eschbach 등<sup>27)</sup>은 항 에리트로포이에틴 항체검사 결과 항체가 생성된 예가 없었다고 보고하였고, 국내에서 이루어진 조 등<sup>20)</sup>, 호 등<sup>21)</sup>의 연구에서도 없었으며, 본 시험에서도 항 에리트로포이에틴 항체가 생성된 예는 1예도 없었다. 개활안전도의 경우 약물유해반응이 나타나지 않는 중례가 평가 대상 전체 66예 중 61예(92.42%)이었다. 따라서 본 연구 결과 에포론<sup>®</sup>은 만성 신부전 환자의 신성빈혈에 대해 유용한 약제라고 사료된다.

= Abstract =

**Phase III Clinical Study of Recombinant Human Erythropoietin(Eporon<sup>®</sup>) on Anemia of Chronic Renal Failure**

Suk Hee Yu, M.D., Chong Myung Kang, M.D.\*  
Kyung Won Kang, M.D.\*, Ho Young Lee, M.D.†  
Hyun Jin Noh, M.D.† and Suk Gyun Shin, M.D.†

*Department of Internal Medicine,  
College of Medicine, Chung Ang University,  
Department of Internal Medicine\*,  
College of Medicine, Han Yang University,  
Department of Internal†, College of Medicine,  
Yonsei University, Seoul, Korea*

To examine the effectiveness and safety of erythropoietin on the anemia of end-stage chronic renal failure, we administered recombinant human erythropoietin(rHuEPO), Eporon<sup>®</sup>, to 66 patients with anemia and chronic renal failure who were undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis. All received Eporon<sup>®</sup> intravenously, two or three times per week at 150unit/kg, and then the dose of Eporon<sup>®</sup> was adjusted to 75-300unit/kg/week according to the hemoglobin response.

The results of this study judged 19(39.6%) of 48 patients as being in a "markedly improved" condition while 23(47.9%) of 48 patients were judged as being in an "improved" condition. At results, the response

rate of this study was 87.5%(42/48 patients). This was the same as the target response rate, 90%(p=0.564). Serious adverse events occurred in 6 cases during the study, but all proved to be unrelated to Eporon<sup>®</sup>. These events included itching 1(1.5%), urticaria 1(1.5%) and headache 1(1.5%). No patients discontinued to participate in the study except one patient who withdrew from the study voluntarily. The symptoms of all adverse events eventually decreased and disappeared during the clinical study. No factors in the clinical laboratory tests changed significantly (p<0.05) except for the decrease of TSR and ferritin, a consequence of using iron hemoglobin synthesis caused by Eporon<sup>®</sup> administration. The significant increase in blood pressure, which could not be proved to be related to Eporon<sup>®</sup>, disappeared during the study. Anti-Epo antibody was not detected in any samples.

These results demonstrate that Eporon<sup>®</sup> is effective in many patients with the anemia of end-stage chronic renal failure.

**Key Words**: Recombinant human erythropoietin, Eporon<sup>®</sup>, Hemodialysis, Peritoneal dialysis, Anemia

**참 고 문 헌**

- 1) Neff MS, Goldberg J, Slifkin RF, Eiser AR, Calamia V, Kaplan M, Baez A, Gupta S, Motto N: A comparison of androgen for anemia in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 304:871-875, 1981
- 2) Eschbach JW and Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease(ESRD). *Kidney Int* 28:1-5, 1985
- 3) McDermott TF, Galbraith AJ, Corlett RJ: Inhibition of cell proliferation in renal failure and its significance to the uraemic syndrome: A review. *Scot Med J* 20:317-327, 1975
- 4) Strickland ID, Chaput de Santonge DM, Boulton FE, Francis B, Ronbikova J, Waters JI: The therapeutic equivalence of oral and intravenous iron in renal dialysis patients. *Clin Nephrol* 7:55-57, 1977
- 5) Hampers CL, Streiff R, Nathan DG, Snyder JS, Merrill JP: Megaloblastic hematopoiesis in uremic and in patients on long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 276:551-554, 1967
- 6) Rosenlof K, Fyhquist F, Tenhunen R: Erythropoietin, aluminum, and anaemia in patients on hemodialysis. *Lancet* 335:247-249, 1990

- 7) Shaw AB: Haemolysis in chronic renal failure. *Br Med J* 2:213-215, 1967
- 8) Longnecker RE, Goffinet JA, Hendler ED: Blood loss during maintenance hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Internal Organs* 20:135-140, 1974
- 9) Garcia JF, Ebbe SN, Hollander S, Cutting HO, Miller ME, Cronkite EP: Radioimmunoassay of erythropoietin: Circulating levels in normal and polycythemic human beings. *J Clin Lab Med* 99: 624-635, 1982
- 10) McGonigle RTS, Wallin DJA, Shadduck RK, Fisher JW: Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 25:437-444, 1984
- 11) Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR, Korbet S, Krantz SB, Lundin AP, Nissenson AR, Ogden DA, Paganini EP, Rader B, Rutsky EA, Strivelman J, Stone WJ, Teschan P, JC Van Stone, Wyck DVB, Zuckerman K, Adamson JW: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. *Ann Int Med* 111:992-1000, 1989
- 12) Boran M, Dalva I, Yazicioglu A, Akbay E, Cetin S: Correction of anaemia in haemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Int Urol and Nephrol* 25:197-203, 1993
- 13) Pincus T, Olsen NJ, Russel IJ, Wolfe F, Harris ER, Schnitzer TJ, Boccagno JA, Krantz SB: Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Amer J Med* 89:161-168, 1990
- 14) Abel RI: Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of cancer. *Acta Haematologica* 87(Suppl 1):4-11, 1992
- 15) Fischl M, Galpin JE, Levine JD, Groopman JE, Henry DH, Kennedy P, Miles S, Robbins W, Starret B, Zalusky R, Abels RI, Tsai HC, Rudnick SA: Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* 322:1488-1493, 1990
- 16) Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel S, Zazuwa G, Frinak S, Zazra JJ, Anandan JV, Gupta A: Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11:530-538, 2000
- 17) Velasquez MT, Lew SQ, von Albertini B, Mishkin GJ, Bosch JP: Control of hypertension is better during hemodialysis than during continuous ambulatory peritoneal dialysis in ESRD patients. *Clin Nephrol* 48:341-5, 1997
- 18) 송현용, 윤향숙, 강신욱, 최규현, 이호영, 한대석: 말기 신부전 환자에서 투여경로에 따른 유전자 재조합 erythropoietin(Epokine<sup>®</sup>)의 효과와 안정성에 대한 연구. *대한신장학회지(초록)* 19:S256, 2000
- 19) Sieniawska M, Roszkowska-Blaim M: Recombinant human erythropoietin dosage in children undergoing hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ped Nephrol* 11:628-630, 1997
- 20) 조성수, 이준호, 손수호, 박성배, 김현철: 혈액투석 환자에서 Recombinant human erythropoietin의 효과. *대한신장학회지* 12:68-75, 1993
- 21) 호지숙, 정우경, 안규리, 허우성, 오하영, 박정식: 투석치료를 받는 만성신부전 환자의 빈혈에 대한 유전자 재조합 인 에리트로포이에틴(에스포겐<sup>®</sup>)의 임상효과. *대한신장학회지* 19:312-319, 2000
- 22) 이인희, 신석균, 강신욱, 노현진, 서보정, 박혈천, 최규현, 하성규, 이호영, 한대석, 이은영, 강덕희, 최규복, 윤건일: 혈액투석 환자에서 유전자 재조합 인 Erythropoietin(Epokine<sup>®</sup>)의 효과와 안정성 관한 연구 제 3상 임상시험. *대한신장학회지* 17:466-475, 1998
- 23) Sobota JT: Recombinant human erythropoietin in patients with anemia due to end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 76:166-178, 1989
- 24) Eschbach JW, Adamson JW: Recombinant human erythropoietin: Implication for nephrology. *Am J Kidney Dis* 1:203-209 1988
- 25) Samtleben W, Ehmer B, Lutz-Knochenhauer J, Hagmann C, Scigalla P, Gurland HJ: Side effects during recombinant human erythropoietin therapy in 2,000 ESRD patients. *Contrib nephrol* 88:107-116, 1991
- 26) Raine AE, Roger SD: Effects of erythropoietin on blood pressure. *Amer J Kid Dis* 18(4 Suppl 1): 76-83, 1991
- 27) Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G, Ziegler T: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 2: 406, 1988
- 28) 안선호, 송주홍: 저용량 erythropoietin을 피하주사하고 있는 혈액투석 환자에서 빈혈과 영양지표에 대한 저용량 androgen 병용투여의 효과. *대한신장학회지(초록)* 19:S255, 2000
- 29) Macdougall IC: Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 2):23-27, 1998