

만성 신질환 환자에서 빈혈의 치료 - ESA와 철분의 사용을 중심으로 -

서울대학교 의과대학 내과학교실, 보라매병원 내과

임 춘 수

Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease in Adults

Chun Soo Lim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Internal Medicine, Boramae Hospital, Seoul, Korea

〈요 약〉

본 고찰에서는 2006년 5월 미국신장재단에서 발표한 빈혈에 관한 개정된 KDOQI 지침을 알아 보고자 한다. 성인 남성에서는 Hb 농도가 13.5 g/dL 미만인 경우에, 성인 여성에서는 12.0 g/dL 미만인 경우에 빈혈로 진단한다. 초기 빈혈의 평가 시에는 CBC와 망상적혈구 절대치, 그리고 혈청 ferritin과 혈청 TSAT 혹은 CHr을 측정한다. CKD 환자에서 Hb은 11.0 g/dL 이상 유지한다. ESA로 치료중인 환자에서 통상적으로 Hb을 13.0 g/dL 이상 유지하는 것을 추천하는 것에 대해서는 충분한 증거가 없다. ESA로 치료받는 환자는 최소한 한달에 한번 Hb 검사를 시행한다. Hb 농도를 낮추어야 하는 경우에 ESA 용량을 줄여야 하지만 반드시 중단할 필요는 없다. ESA 투여 경로는 CKD 병기, 치료 상황, 효과, 안정성, ESA 종류에 의해 결정한다. 편의상 non-HD-CKD 환자에서는 피하주사가 선호되며, HD-CKD 환자에서는 경정맥주사가 선호된다. 철분 지표 검사는 ESA 사용 초기에는 매달 시행한다. 안정된 ESA 치료 환자 혹은 ESA를 사용하지 않는 환자에서는 적어도 3개월마다 검사한다. ESA 치료 중에는 충분한 철분을 공급하여 다음과 같은 철분 지표를 유지한다. HD-CKD 환자에서는 혈청 ferritin 200 ng/mL 초과 및 TSAT 20% 초과 혹은 CHr 29 pg/cell 초과를 유지하고, non-HD-CKD 환자는 혈청 ferritin 100 ng/mL 초과와 TSAT 20% 초과를 유지한다. 혈청 ferritin이 500 ng/mL 초과인 경우에 경정맥 철분을 일상적으로 투여하는 것을 지지하는 증거는 불충분하다. HD-CKD 환자에서 선호되는 철분의 투여 경로는 경정맥이다. Non-HD-CKD 환자에서는 경구 혹은 경정맥 모두 이용 가능하다. Androgen은 ESA 치료의 보조제로 절대 사용해서는 안된다. 특정 Hb 농도를 유지하기 위한 ESA 요구량이 유의하게 증가하거나, 일정한 ESA 용량에서 Hb 농도의 유의한 감소가 있을 경우, 혹은 epoetin 500 IU/kg/wk에 해당하는 용량보다 더 많은 ESA의 사용에도 불구하고 Hb을 11 g/dL 이상으로 증가시킬 수 없는 경우에는 이의 원인에 대한 평가를 하여야 한다. ESA를 4주 이상 사용 중인 환자에서 Hb 농도가 1주당 0.5-1.0 g/dL의 속도로 급격하게 감소하거나 혹은 1주당 적혈구 수혈이 1-2 회 필요하면서 혈소판과 백혈구 수치는 정상이고 절대 망상적혈구 수가 10,000/ μ L 미만일 경우에는 PRCA를 의심하고 평가를 시행하여야 한다.

서 론

빈혈이 만성 신질환 (chronic kidney disease, 이하 CKD) 환자의 삶의 질에 나쁜 영향을 미친다는 사실은 이미 널리 알려져 있다. 빈혈로 인해 조직으로의 산소 공급과 사용이 감소하며 이를 극복하기 위한 보상 기전으로 심박출량이 증가하고 이에 따라 심장의 확장, 좌심실 비대증이 나타나며, 심해지면 협심증, 울혈성 심부전 등의 심장 합병증이 발생한다. 또한 인지능 및 지적 능력의 저하가 나타날 수 있고 여성에서는 생리 주기에도 변화가 오며 면역능의 장애가 발생할 수 있다. 이로 인해 삶의 질의 저하와 재활의 기회가 낮아지고 궁극적으로는 환자 생존률의 저하로 이어진다¹⁾.

빈혈의 흔한 증상으로 피로감, 호흡곤란, 어지럼증, 두통, 집중력 장애, 수면 장애, 가슴 두근거림 및 추위를 견디지 못하는 것 등이 있고, 증후로는 지혈 장애, 면역 및 인지능의 장애, 성기능 장애 및 말단부의 창백 등이 나타난다. CKD 환자에서 빈혈의 원인으로 가장 중요한 것이 신장내 세포의 erythropoietin (이하 EPO) 생산이 신기능이 저하되면서 점차 감소하는 것이다. 이외에도 철분 결핍, 빈번한 채혈이나 혈액투석시의 실혈, 출혈성 질환, 심한 부갑상선기능항진증, 급성 혹은 만성 염증성 질환, 알루미늄 중독, 엽산의 결핍이나 적혈구 생존기간의 단축 등이 빈혈의 발생 및 유지에 기여한다.

빈혈을 교정함으로써 CKD 환자의 삶의 질을 높일 수 있으며, 노동 및 운동 능력의 향상, 인지능의 향상, 성기능의 회복이나 향상, 면역력의 향진, 지혈기능의 회복, 심혈관계 합병증 발생률의 저하와 좌심실 비대증에서의 회복 등의 효과를 얻을 수 있다. 또한 좌심실 비대증의 발생을 예방하거나 울혈성 심부전증의 호전²⁾, 장단기 유병률의 저하, 사구체여과율의 감소 속도 저하 및 투석 시작 시기를 늦추는 효과를 기대할 수도 있고^{3,4)}, 말기 신부전 환자에서는 입원률의 감소와 사망률의 저하 효과를 얻을 수도 있을 것으로 보인다¹⁾.

말기 신부전 환자에서의 빈혈에 관한 미국신장재단 (National Kidney Foundation, NKF)의 임상 실행 지침 [Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI) Clinical Practice Guidelines]은 1997년에 처음 발표

되었고⁵⁾, 이에 대한 개정판이 2001년에 발표되었다 [Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)]⁶⁾. NKF에서는 빈혈에 관한 KDOQI 지침을 개정하기 위하여 2004년에 Work Group & Evidence Review Team을 만들었고 2006년 5월에 개정된 지침을 발표하였다⁷⁾. 본 고찰에서는 개정된 지침을 주로 다루고 이에 관련된 주요 논문을 비평하고자 한다.

NKF-KDOQI 2006년도 지침

1. 빈혈의 진단 기준 (identifying patients & initiating evaluation)

혈색소 (hemoglobin, 이하 Hb) 검사는 CKD의 병기나 원인에 상관없이 모든 환자에서 시행하여야 하며, 검사는 최소한 일년에 한번씩 시행하여야 한다. 성인 남성에서는 Hb 농도가 13.5 g/dL 미만인 경우에, 성인 여성에서는 12.0 g/dL 미만인 경우에 빈혈로 진단하며, 이런 경우에는 정밀한 평가를 시행하여야 한다.

CKD 환자에서 빈혈의 빈도는 신기능의 감소와 비례하여 증가한다. 또한 신기능 저하 정도에 비례하여 빈혈의 정도도 심하여진다. 12개 국가에서 시행한 DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) 결과를 보면 국가별로 혈액투석 (hemodialysis, 이하 HD) 중인 환자의 평균 Hb 농도는 상당한 차이를 보이는데, 특히 일본에서 Hb이 11 g/dL 미만인 빈혈 환자의 빈도가 높았다⁸⁾. 전체적으로 HD를 시작한 후 EPO를 사용하는 빈도가 증가하면서 Hb의 농도도 증가하는 양상을 보였다.

2. CKD에서 빈혈의 평가 (evaluation of anemia in CKD)

초기 빈혈의 평가시에는 Hb 농도뿐만 아니라 적혈구 지표인 MCH (mean corpuscular Hb), MCV (mean corpuscular volume), MCHC (mean corpuscular Hb concentration), 백혈구수와 그 분획 및 혈소판치를 포함한 CBC (complete blood count)를 시행하여야 한다. 또한 망상적혈구 (reticulocyte) 절대치를 측정하며, 저장 철분량을 평가하기 위해 혈청 ferritin을 측정한다. 적혈구 생산에 필요한 철분의 적절성을 평가하기 위해 혈청 TSAT

(*transferrin saturation*) 혹은 *망상적혈구내 Hb 양 (CHr)*을 측정한다.

미국의 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 자료에 따르면, 혈청 ferritin이 낮은 경우 남녀 모두 Hb 농도가 낮았으며 또한 TSAT에 비례하여 Hb 농도가 증가하는 결과를 보였다⁹⁾.

3. 치료 목표 (Hb range)

CKD 환자에서 Hb은 11.0 g/dL 이상 유지하여야 한다 (중등도로 강한 권유임). ESA (*erythropoiesis-stimulating agent*)로 치료중인 환자에서 통상적으로 Hb을 13.0 g/dL 이상 유지하는 것을 추천하는 것에 대해서는 충분한 증거가 없는 상황이다.

1998년에 보고된 논문에 의하면 심장 질환이 동반된 HD-CKD 환자에서 EPO를 사용하여 정상 적혈구용적율 (42%)로 유지한 경우에 사망 혹은 심근 경색증이 발생할 확률이 더 높은 경향을 보였다¹⁰⁾. 증상성 심장병이 없는 HD 환자를 대상으로 Hb을 정상으로 유지한 군 (13.5-14.5 g/dL)과 낮게 유지한 군 (9.5-11.5 g/dL)을 비교하였을 때 전체적인 부작용의 빈도는 비슷하였지만, Hb을 정상으로 유지한 군에서 두통과 뇌혈관계질환의 발생률이 높았다¹¹⁾. 따라서 Hb을 정상으로 유지하는 것은 아직 추천되고 있지 않다¹²⁾.

CKD 환자에서 빈혈의 교정이 신기능에 미치는 영향을 분석한 논문을 보면, 심한 심부전이 동반된 환자에서 Hb의 상승은 주관적인 심기능의 호전과 더불어 신기능 보호 효과가 있었다²⁾. 다른 연구에서도 빈혈의 교정이 신기능 유지 효과를 보였고³⁾, 추정 사구체여과율이 25-60 mL/min인 CKD 환자를 대상으로 한 연구에서도 정상 Hb을 유지한 군에서 신기능의 악화 속도가 느려지는 경향을 보였다⁴⁾.

4. ESAs의 사용 (using ESAs)

ESA로 치료받는 환자는 최소한 한달에 한번 Hb 검사를 시행하여야 한다.

ESA 용량은 최소 2주 간격을 두고 조절한다. 빈번하게 Hb을 측정하고 그 결과에 따라 빈번하게 ESA 용량을 조절하면 안정된 Hb 농도에 빨리 도달할 수 있다. Hb 농도가 불안정하거나 Hb 목표에서 벗어나거나 HD 중인 환자에서는 더 자주 Hb 농도를 측정한다.

반대로 Hb 농도가 안정되어 있고 목표 Hb을 유지하고 있거나, 복막투석 혹은 아직 투석을 시행하고 있지 않은 CKD 환자에서는 덜 빈번하게 Hb을 측정한다. 측정 빈도는 ESA의 종류에 영향을 받지 않는다.

ESA를 처음 시작하는 경우에 환자의 Hb 농도, Hb 목표, Hb의 증가 속도 및 환자의 임상 상황에 따라 초기 용량 및 용량 조절을 한다. Hb 농도를 낮추어야 하는 경우에 ESA 용량을 줄여야 하지만 반드시 중단할 필요는 없다. 예정된 ESA 치료를 놓친 경우에는 가능한 빠른 시기에 주사해야 한다. ESA로 치료중인 환자는 입원한 경우에도 지속적으로 투여해야 한다. 고혈압, 혈관 접근로의 폐쇄, 불충분한 투석, 경련의 병력 혹은 영양 결핍은 ESA 치료의 금기사항이 아니다. ESA 투여 경로는 CKD 병기, 치료 상황, 효과, 안정성, ESA 종류에 의해 결정되어야 한다. 편의성으로 보면 *non-HD-CKD* 환자에서는 피하주사가 선호되며, *HD-CKD* 환자에서는 경정맥주사가 선호된다. ESA 투여 빈도는 CKD 병기, 치료 상황, 효과에 대한 고려 및 ESA 종류에 의해 결정되어야 한다. 편의성면에서 덜 자주 주사하는 것이 선호되며, 특히 *non-HD-CKD* 환자에서 그러하다.

EPO를 피하주사하면 경정맥으로 투여하는 경우보다 일정한 Hb을 유지하는데 필요한 EPO의 용량이 유의하게 적어진다¹³⁾. Darbepoetin- α 의 경우에는 피하주사와 경정맥주사간에 필요 용량의 차이를 보이지 않는다¹⁴⁾. HD 환자를 대상으로 한 연구에서 epoetin- β 를 주 3회 피하주사에서 주 1회로 빈도를 줄인 경우에 필요량이 증가하는 경향을 보였다¹⁵⁾. 하지만 안정되어 있는 복막투석 환자를 대상으로 한 연구에서는 주 1회 혹은 2주 1회 피하주사로 투여 간격을 늘려도 epoetin- β 의 요구량에 큰 차이를 보이지 않았다¹⁶⁾.

DOPPS 연구를 보면 국가별로 ESA 평균 사용량에 큰 차이를 보이는데 미국에서의 평균 사용량이 가장 많았고 일본에서 가장 적었다. 평균 ESA 사용량이 높은 국가에서 Hb 농도가 높았다. 개개 환자에서 Hb의 농도가 높아질수록 ESA의 사용 빈도와 용량이 낮았다. ESA의 투여 경로도 국가에 따른 차이가 있었지만, 2003년을 기점으로 경정맥주사의 빈도가 크게 높아졌다. 이는 일부 EPO 체제에서 피하주사의 경우에 pure red cell anemia (이하 PRCA)의 위험

성이 높다는 것이 널리 알려졌기 때문에 경정맥주사를 권장하거나 피하주사를 금지시켰기 때문이다¹⁾.

5. 철분의 사용 (using iron agents)

철분 지표 검사는 ESA 사용 초기에는 매달 시행한다. 안정된 ESA 치료 환자 혹은 ESA를 사용하지 않는 HD-CKD 환자에서는 적어도 3개월마다 검사한다.

ESA 치료를 시작할 때, ESA 치료중이지만 목표 Hb치에 도달하지 못하여 교정 증일 때, 최근에 출혈이 있을 때, 수술 후 혹은 입원 후에, 경정맥 철분을 사용한 후의 반응을 감시할 때와 ESA에 대한 낮은 반응을 평가할 때에는 위에서 언급한 빈도보다 더 자주 철분 지표에 대한 검사가 필요하다.

철분 지표와 Hb 농도, 그리고 ESA 용량을 같이 분석하여 철분 치료의 지침으로 삼아야 한다. ESA 치료 중에는 충분한 철분을 공급하여 다음과 같은 철분 지표를 유지하여야 한다. HD-CKD 환자에서는 혈청 ferritin 200 ng/mL 초과 및 TSAT 20% 초과 혹은 CHr 29 pg/cell 초과를 유지하고, 아직 투석을 시작하지 않았거나 복막투석중인 CKD 환자는 혈청 ferritin 100 ng/mL 초과와 TSAT 20% 초과를 유지한다.

HD 환자에서 경정맥 철분을 사용하여 TSAT를 30-50%로 높게 유지한 군에서 EPO 요구량이 감소하는 효과를 보였다¹⁷⁾. 아직까지 non-HD-CKD 환자에서의 철분 치료 목표를 지지해 줄 증거는 없는 상태이며, 이런 환자에서 철분 지표 목표에 대한 무작위배정 대조군 연구도 없는 실정이다.

혈청 ferritin이 500 ng/mL이 넘는 경우에 경정맥 철분을 일상적으로 투여하는 것을 지지하는 증거는 불충분한 실정이다. 이런 경우에는 ESA에 대한 반응도, Hb 농도 및 TSAT치, 그리고 환자의 임상 상황을 종합적으로 고려하여 경정맥 철분 사용여부를 결정하여야 한다.

지금까지 ferritin 목표를 500 ng/mL 넘게 설정하는 것의 안전성과 효과를 더 낮은 목표 ferritin치와 비교한 무작위배정 대조군 연구는 시행된 적이 없다. 또한 ferritin 목표를 500 ng/mL 초과로 하여 그 효과를 검증한 연구도 거의 없으며, 대용 지표 외에 직접적으로 효과와 안전성을 비교한 연구도 없다. 하지만 ferritin 농도가 500 ng/mL를 넘는 환자에서는 조

직내 저장 철이 정상 혹은 정상보다 많다는 것을 시사하는 증거는 충분하다.

HD-CKD 환자에서 선호되는 철분의 투여 경로는 경정맥이다 (강한 권유임). 투석을 시작하지 않은 CKD 환자나 복막투석중인 CKD 환자에서는 경구 혹은 경정맥 모두 이용 가능하다. Iron dextran을 투여할 때에는 아나필락시스에 대비하여 이를 평가하고 소생시킬 수 있는 훈련된 의료진과 약품이 항상 준비되어 있어야 한다.

HD-CKD 환자를 대상으로 한 연구를 통하여 경구 철분제의 투여는 위약군 혹은 치료하지 않은 군에 비하여 효과적이라는 증거가 없다는 것과, 경정맥 철분제가 경구 철분제보다 우월하다는 결론을 얻었다. 투석을 시작하지 않은 CKD 환자와 복막투석중인 CKD 환자에서는 경구와 경정맥 철분을 비교한 무작위배정 대조군 연구가 아직 없다. 미국의 경우 경정맥 철분의 사용 빈도는 HD 환자에서 1990년대에 비하여 크게 증가하였지만 (1994년도 42.4%, 2002년도 84.4%), 복막투석 환자에서는 아직 20% 정도이다. 사용되는 경정맥 철분의 종류도 변하여 iron dextran의 빈도가 현저히 감소하였고, 대신 ferric gluconate와 iron sucrose의 사용이 크게 증가하였다¹⁸⁾. DOPPS 연구에서는 유럽에서의 경정맥 철분 사용 빈도가 미국이나 일본에 비하여 높았다¹⁾.

이전부터 ferritin이 800 ng/mL이 넘는 HD 환자에서 치명률이 높다는 우려가 있어왔다¹⁹⁾. 하지만 영양결핍과 염증 등 여러 가지 인자들을 조정하여 분석한 결과 혈청 ferritin이 200-1200 ng/mL, 혈청 철분 농도가 60-120 µg/mL, TSAT가 30-50%인 경우에서 전체 사망 및 심혈관계 사망 위험이 가장 낮았다. 경정맥 철분을 사용하지 않는 것과 비교하였을 때 매달 400 mg까지의 경정맥 철분 투여는 생존률 향상에 기여하였지만 이를 초과하는 경정맥 철분 투여는 사망률을 높였다²⁰⁾. 또 다른 연구에서는 낮은 철분 지표 (혈청 철분과 TSAT)를 보이는 HD-CKD 환자에서 치명률과 입원률이 높은 결과를 보였다²¹⁾.

6. 혈액투석중인 환자에서 ESA 치료에 대한 약물 및 비약물적 보조제의 사용 (using pharmacological & nonpharmacological adjuvants to ESA treatment in HD-CKD)

CKD 환자의 빈혈 치료를 위해 L-carnitine의 사용을 권장할만한 충분한 증거는 없다. Vitamin C의

사용도 마찬가지이다. Androgen은 ESA 치료의 보조제로 절대 사용해서는 안 된다 (강한 권유임).

스타틴제제는 지질강하효과 외에도 여러 가지 다양한 효과 (pleiotropic effects)를 보이기 때문에 빈혈 치료에도 효과가 있을 것으로 기대가 되지만 아직 그 유용성에 대해서는 연구가 필요하다. Pentoxifylline도 일부 연구에서는 항염증성 사이토카인의 생산 억제 효과를 통하여 EPO 저항성을 극복하는 효과를 보였지만 역시 더 연구가 필요하다²²⁾. Vitamin B₁₂와 B₆, 그리고 엽산도 아직 뚜렷한 효과를 보이지 못하였다.

투석 방법에 따라 빈혈의 치료 효과에 차이가 있는지에 대해서는 아직 대조군 연구가 없다. HD 환자를 대상으로 한 연구에서 Kt/V와 ESA 용량간에 역의 상관성이 있었지만 Kt/V와 Hb 간에는 상관성이 없었다는 결과를 보였지만 추후 연구가 필요하다. 고유량 HD와 저유량 HD 투석막에 따라 차이가 있는지와 혈액투석여과법 (hemodiafiltration)에 대해서는 상반된 연구 결과가 존재하며, ultrapure 투석액의 사용은 3개의 무작위배정 대조군 연구에서 ESA 용량 감소 효과를 보였다. 매일 HD법과 야간 HD법에 대해서는 아직 대조군 연구가 없다.

7. 목표 혈색소치에 이르지 못하는 경우의 평가 및 치료법 (evaluating & correcting persistent failure to reach or maintain intended Hb)

다음과 같이 ESA의 용량에 비하여 Hb 농도가 부적절하게 낮은 경우에는 이의 원인에 대한 평가를 하여야 한다. 첫째는 특정 Hb 농도를 유지하기 위한 ESA 요구량이 유의하게 증가하거나, 일정한 ESA 용량에서 Hb 농도의 유의한 감소가 있을 경우이다. 둘째는 epoetin 500 IU/kg/wk에 해당하는 용량보다 더 많은 ESA의 사용에도 불구하고 Hb을 11 g/dL 이상으로 증가시킬 수 없는 경우이다.

ESA의 사용에도 목표 Hb 농도를 유지하지 못하는 흔한 원인으로 지속적인 철분 부족, 빈번한 입원, 감염 증으로 인한 입원, 일시적 혹은 영구적 도관 삽입, 저알부민혈증, C-reactive protein (CRP)의 상승 등을 들 수 있다. 이보다는 덜 흔한 원인으로 범혈구감소증 (pancytopenia)이나 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 만성적인 실혈, 악성 종양이나 이로 인한 항암제 혹은 방사선 치료, 염증성 질환, AIDS 혹은 다른 감염증

등을 들 수 있다. 미국의 자료에 따르면, HD-CKD 환자의 약 20%에서 epoetin 30,000 IU/wk에 해당하는 용량보다 더 많이 사용하였다. 또 Hb 농도가 11 g/dL보다 낮은 환자의 10%가 지속적으로 Hb 11 g/dL 이상 유지라는 목표를 달성하지 못하였다. 하지만 Hb이 11 g/dL보다 낮고 epoetin을 30,000 IU/wk 이상 사용하는 환자의 1% 미만에서만 6개월 이상 지속적으로 Hb 목표치를 달성하지 못하였다.

ESA를 4주 이상 사용 중인 환자에서 Hb 농도가 1주당 0.5-1.0 g/dL의 속도로 급격하게 감소하거나 혹은 1주당 적혈구 수혈이 1-2회 필요할 경우, 그리고 혈소판과 백혈구 수치는 정상이며 절대 망상적혈구 수가 10,000/ μ L 미만일 경우에는 항체에 의한 PRCA를 의심하고 평가를 시행하여야 한다.

항체-매개성 PRCA는 human serum albumin (HSA)이 들어있지 않은 epoetin- α 를 피하주사한 경우에 가장 많이 발생하였고, 그 다음으로 HSA를 포함한 epoetin- α 를 피하주사한 경우와 HSA가 없는 epoetin- β 를 피하주사한 경우가 뒤따랐다²³⁾. HSA 대신에 polysorbate 80라는 안정제를 사용한 경우에 코팅되지 않은 고무마개가 면역보조제로 작용하는 유기물질을 유리하여 피하주사된 epoetin- α 의 면역원성을 증가시켜 1998년과 2002년 사이에 PRCA의 발생 빈도가 급격히 증가하였다. 경정맥으로만 사용한 환자에서는 PRCA의 발생이 보고된 바 없으며, polysorbate 80과 코팅되지 않은 고무마개를 포함한 제품이 사용된 적이 없는 미국에서는 동일한 기간에 빈도의 증가가 없었다. 이런 물질이 포함된 제품을 피하주사한 경우의 발생 빈도는 4.23예/10,000 환자-년이었고, 그렇지 않은 제품을 피하주사한 경우에는 0.5예/10,000 환자-년이었다. 개개 환자의 면역반응성과 제품의 보관과 취급과정에서의 차이도 ESA를 면역원으로 만드는데 관여할 것으로 보인다.

이전 치료 지침과의 차이점

2006년도 NKF-KDOQI 치료 지침⁷⁾은 KDOQI 2001년도 증보판⁶⁾과 2004년도 EBPgs (European Best Practice Guidelines)의 빈혈 치료 지침²⁴⁾에서 유래하였다. 이번 치료 지침은 이전의 상당히 복잡하였던 치료 지침을 단순화하고자 노력하였다. 이전 지침과의 중요한 차이점을 Table 1에 정리하였다. 빈혈

Table 1. Key Differences between Current Anemia Guidelines (KDOQI 2006) and Previous Anemia Guidelines (KDOQI 2000 and EBPG 2004)

Topic	KDOQI 2000	EBPG 2004	KDOQI 2006	Reasons for changes
Definition of anemia by Hb	<12.0 g/dL in male & postmenopausal female <11.0 g/dL in premenopausal & prepubertal patients	<12.0 g/dL in male <11.0 g/dL in female	<13.5 g/dL in male <12.0 g/dL in female	KDOQI 2006 uses recent NHANES data set : Anemia as Hb below 5th percentile for adult
Target Hb	11-12 g/dL	>11.0 g/dL target >12.0 in CVD not recommended >14.0 g/dL not desirable	>11.0 g/dL, caution when intentionally maintaining Hb>13 g/dL	QOL benefits at Hb maintained \geq 11.0 g/dL, risks when intentionally maintaining Hb>13.0 g/dL
Target Iron States	TSAT (%) lower limit : 20 upper limit : 50 Ferritin (ng/mL) lower limit : 100	TSAT (%) lower limit : 20 upper limit : 30-50 Ferritin (ng/mL) lower limit : 100 target : 200-500	TSAT (%) lower limit \geq 20 Ferritin (ng/mL) lower limit : 200 HD-CKD, 100 non-HD-CKD >500 not routinely recommended	TSAT : unchanged lower bound for iron therapy (upper limit : not specified) Ferritin : Insufficient evidence to assess harm and benefit in ferritin >500 ng/mL. In HD-CKD, 200 ng/mL reflects evidence for efficacy of IV iron at <200 ng/mL

의 정의는 최근의 NHANES 자료에 기초하여 남녀 모두 전체 성인의 5% 미만에 해당하는 것을 기준으로 하였다. 목표 혈색소치는 11.0 g/dL 이상으로 하였는데, 이는 이런 경우에 삶의 질에 호전이 있었지만 의도적으로 13.0 g/dL 이상 유지하면 위험도가 증가한다는 결과에 따랐다. 하지만 치료 과정에서 우연히 13.0 g/dL 이상 나온 경우에는 위험도가 높지 않았다. 목표 철분 지표 중에서 TSAT의 하한선은 20%로 변하지 않았지만 상한선은 정하지 않았다. Ferritin의 목표 하한선은 철분 치료의 목표에 해당하는 것으로, 혈액투석 환자 (200 ng/mL)와 그렇지 않은 환자 (100 ng/mL)를 구분하였는데 이는 지금까지의 여러 증거에 따른 것이다. Ferritin을 500 ng/mL 넘게 유지하는 것에 대한 위험도와 이득을 평가할 충분한 증거가 아직 없는 실정이다. 혈액투석 환자에서의 200 ng/mL 목표치는 ferritin이 200 ng/mL이 되지 않은 환자에서 경정맥 철분의 사용이 상당한 효과를 보였다는 증거에 기초한다.

맺 음 말

CKD 환자에서 빈혈은 매우 흔히 발견되는 질환이지만, 다행스럽게도 환자의 예후에 나쁜 영향을 미치는 여러 인자 중에서 아마도 빈혈은 치료에 대한 반응이 가장 좋은 편이다. 따라서 현재까지 발표된 수많은 논문의 결과들을 종합하고 분석하여 제시된 2006년도 NKF-KDOQI 치료 지침을 좇아 빈혈을 진단하고 치료하며 추적 관찰하는 것이 필요하다. 애매하게 표현된 치료기준은 지금까지의 증거가 불충분하거나 서로 상충되는 결과를 보이는 증거들이 존재하기 때문이며, 현재 진행 중이거나 미래에 시행될 훌륭한 연구들의 결과가 발표되면 좀 더 확실하게 될 것으로 보인다.

참 고 문 헌

- 1) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, Bommer J, Cruz

- JM, Kerr PG, Mendelssohn DC, Held PJ, Port FK: Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* **44**: 94-111, 2004
- 2) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G, Schwartz D, Baruch R, Yachnin T, Shaked M, Schwartz I, Steinbruch S, Iaina A: The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* **18**:141-146, 2003
 - 3) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* **77**:176-85, 1997
 - 4) Rossert J, Levin A, Roger SD, Horl WH, Fouqueray B, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan WM: Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* **47**:738-750, 2006
 - 5) National Kidney Foundation: DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* **30** (Suppl 3):S192-S240, 1997
 - 6) National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* **37**(Suppl 1):S182-S238, 2001
 - 7) National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* **47**(suppl 3):S1-S146, 2006
 - 8) Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, Cruz JM, DeOreo PB, Lameire NH, Held PJ: Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis* **44**(Suppl 2):S27-S33, 2004
 - 9) Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC: Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* **13**:504-510, 2002
 - 10) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* **339**:584-590, 1998
 - 11) Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D: Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* **16**:2180-2189, 2005
 - 12) Paoletti E, Cannella G: Update on erythropoietin treatment: should hemoglobin be normalized in patients with chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* **17**(Suppl 2):S74-S77, 2006
 - 13) Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA: Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* **339**:578-583, 1998
 - 14) Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J: Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* **18**:362-369, 2003
 - 15) Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E: Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* **16**:1463-1470, 2005
 - 16) Grzeszczak W, Sulowicz W, Rutkowski B, de Vecchi AF, Scanziani R, Durand PY, Bajo A, Vargemezis V: The efficacy and safety of once-weekly and once-fortnightly subcutaneous epoetin beta in peritoneal dialysis patients with chronic renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* **20**:936-944, 2005
 - 17) Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, 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
 - 18) St. Peter WL, Obrador GT, Roberts TL, Collins AJ: Trends in intravenous iron use among dialysis patients in the United States (1994-2002). *Am J Kidney Dis* **46**:650-660, 2005
 - 19) Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH: Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **37**:564-572, 2001

- 20) Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG : Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **16**:3070-3080, 2005
- 21) Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Liu E, Kopple JD : A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **43**:671-684, 2004
- 22) Cooper A, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC : Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-resistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol* **15**:1877-1882, 2004
- 23) Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, Barber DL, Barrett BJ, Delage R, Forrest DL, Gagnon RF, Harvey EA, Laneuville P, Patterson BJ, Poon MC, Posen GA, Messner HA : Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products : recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol* **15**:2728-2734, 2004
- 24) Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S : Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* **19**(Suppl 2):ii1-ii47, 2004