

# 만성콩팥병 환자에서 빈혈에 대한 치료지침

## 1. 혈색소 목표치 (target hemoglobin)

### 권고안

- 1.1 혈색소의 목표치는 10.5-12.5 g/dL 사이로 한다. 혈색소 수치가 11 g/dL 미만이거나 12 g/dL가 넘을 때 조혈호르몬 용량의 조절을 시행하여야 한다. (A)
- 1.2 혈색소치가 12 g/dL가 넘는 경우 조혈호르몬의 투여를 중지하고 관찰 후 11 g/dL 미만으로 저하되면 다시 투여하기 시작한다. 조혈호르몬을 투여받고 있는 만성콩팥병 환자의 혈색소 수치는 13 g/dL가 넘지 않도록 한다. (A)

### <배 경>

만성콩팥병 환자에서 빈혈의 치료는 삶의 질을 향상시키고 사망률을 저하시킨다<sup>1)</sup>. 그러나 최근 발표된 전향적 무작위대조시험과 메타분석에 의하면 혈색소 수치를 13-13.5 g/dL 이상으로 정상화 한 경우 심혈관계 합병증 및 사망률이 높아진다<sup>2-4)</sup>. 따라서 혈색소의 수치를 정상보다 조금 낮은 10.5-12.5 g/dL 사이로 조절하는 것이 적당하다. 악성종양 환자에서 조혈호르몬을 사용한 경우 정맥 혈전색전증이 증가한다는 메타분석도 있다<sup>5)</sup>. 2007년 3월 미국 FDA에서는 판매 중인 조혈호르몬제제의약품 표지 (label)에 위의 위험성을 기재하도록 강력한 경고 (boxed warning)를 보낸바 있다<sup>6)</sup>.

## 2. 철분 상태의 목표치 (target iron status)

### 권고안

2. 혈청 페리틴의 농도는 100 mg/L 이상을 유지하고 TSAT은 20%가 넘도록 유지한다. (A)

### <배 경>

혈청 페리틴은 저장철의 상태를 반영한다. 그러나 페리틴은 급성기 반응물질 (acute phase reactant)로서 염증이 있는 경우에도 상승할 수 있다. TSAT은 기능적으로 이용 가능한 철분의 상태를 반영한다. 혈청 페리틴의 농도가 지속적으로 800 mg/L 이상으로 측정되면 철분의 과부하를 고려해야 한다.

\* TSAT, percent transferrin saturation: ratio of serum iron and total iron binding capacity  $\times 100$

### 3. 빈혈에 대한 조사 시점 및 검사 항목 (when to initiate anemia work-up and appropriate work-up)

#### 권고안

- 3.1 만성콩팥병의 단계에 관계없이 남자의 경우 혈색소 수치가 13.5 g/dL, 여자의 경우 12 g/dL 미만인 경우 빈혈에 대한 검사를 시행한다. **(B)**
- 3.2 만성콩팥병 환자에게 조혈호르몬을 투여하기 전에는 만성콩팥병과 관련된 빈혈 외의 다른 빈혈의 원인을 찾아서 교정한다. 이를 위하여 다음의 검사를 시행한다.  
: 혈색소 수치를 포함한 전혈구 계산 (complete blood count), absolute reticulocyte count, 혈청 페리틴 농도, TSAT, CRP (serum C-reactive protein) **(B)**

#### <배 경>

만성콩팥병에서 발생하는 빈혈은 콩팥의 기능이 감소함에 따라 흔해지면서 더 심해진다. 그러나 최근의 연구에서는 만성콩팥병의 초기에도 빈혈이 발생할 수 있다는 것을 보여준다<sup>7, 8)</sup>. 따라서 만성콩팥병의 모든 단계에 빈혈에 대한 조사가 필요하다. 검사 항목 중 absolute reticulocyte count는 조혈능 (erythropoietic activity)을 나타내고 CRP는 염증상태를 평가하기 위하여 시행한다.

#### 4. 철분의 투여 경로 (route of iron)

##### 권고안

4. 투석전 만성콩팥병의 경우 경구용 철분제제를 우선적으로 투여하고 경구용 철분제제로 적절한 철분상태를 유지할 수 없는 경우 정주용 철분을 사용한다. (B)

##### <배 경>

전향적 무작위 대조시험에 의하면 조혈호르몬을 투여받는 투석환자에서는 정주용 철분의 투여가 경구용 투여보다 효과적이다<sup>9)</sup>. 그러나 투석을 받지 않는 콩팥병 환자에서는 정주 철분이 경구 철분보다 더 효과적인 투여 경로인지는 확실치 않다<sup>10, 11)</sup>. 투석전 환자의 경우 정주가 힘들고 경구가 손쉬운 투여 경로이다. 따라서 투석을 받지 않는 만성콩팥병 환자에서는 저용량의 경구 철분으로 투여를 시작해서 고용량으로 증가시키고 고용량의 경구 투여가 효과가 없으면 정주 철분 투여를 고려해야 한다.

## 5. 조혈호르몬의 투여 경로 (route of ESA)

### 권고안

5. 조혈호르몬의 투여경로는 피하 주사를 우선으로 한다. **(B)**

### 〈배 경〉

외래에서 통원치료 중인 투석전 만성콩팥병 환자의 경우 정주가 현실적으로 힘들다. 또한 erythropoietin을 피하 주사하면 정주에 비해 약 30%의 용량 감량 효과가 있다<sup>12)</sup>. 따라서 피하 주사를 우선적인 투여 경로로 사용한다. Darbepoetin alfa의 경우 정주와 피하 주사에 의한 용량 차이는 없다<sup>13)</sup>.

\* ESA, erythrocyte stimulating agent; erythropoietin alfa, erythropoietin beta, and Darbepoetin alfa

## 6. 조혈호르몬의 시작 용량 (starting dosage of ESA)

### 권고안

6. Erythropoietin의 시작 용량은 50-100 U/kg/주로 시작한다. Darbepoetin alfa는 0.45 mg/kg/주로 시작한다. (C)

### <배 경>

혈색소의 수치를 급격히 상승시키면 심각한 심혈관계 합병증 및 혈전에 의한 문제들이 생길 수 있다. 이를 피하기 위하여 저용량의 조혈호르몬으로 시작하여 서서히 혈색소를 증가시키는 것이 좋다<sup>4,6)</sup>.

## 7. 혈색소의 추적 관찰 (monitoring hemoglobin)

### 권고안

7. 조혈호르몬의 용량을 조절하는 동안에는 2-4주마다 혈색소를 측정하고 조혈호르몬의 용량이 안정화되면 1-3개월마다 혈색소를 측정한다. (C)

### <배 경>

전향적 연구에서 처음 조혈호르몬을 사용하거나 용량의 조절이 필요한 경우 조혈호르몬에 대한 반응과 용량의 조절을 위하여 2-4주마다 혈색소의 측정이 필요하다<sup>13, 14)</sup>.

## 8. 철분 상태의 추적 관찰 (monitoring iron therapy)

### 권고안

8. 철분 용량을 조절하는 동안에는 1개월마다 철분 상태를 측정하고 철분의 용량이 안정화 되면 3개월에 한 번씩 철분 상태를 측정한다. (C)

## 9. 적절한 혈색소의 상승 속도 (rate of hemoglobin rising)

### 권고안

9. 혈색소의 상승 속도는 1개월에 1-2 g/dL 정도로 한다. (A)

### <배 경>

미국 FDA의 조혈호르몬 관련 권고에서 조혈호르몬 관련 부작용인 심혈관계 사망, 심부정맥혈전증 및 고혈압을 줄이기 위하여 혈색소의 상승 속도를 완화시킬 것을 권유하고 그 속도가 2주에 혈색소 상승이 1 g/dL를 넘지 않도록 권고하고 있다<sup>6)</sup>.

## 10. 조혈호르몬에 대한 저항성 (resistances to ESA)

### 권고안

10.1 조혈호르몬에 대한 저항성은 다음과 같이 정의한다: erythropoietin 20,000 IU/주 (300 IU/kg/주) 혹은 darbepoetin alfa 100 mg/주 (1.5 mg/kg/주)가 넘는 용량으로 목표치의 혈색소에 도달하지 못할 때로 한다. (C)

10.2 조혈호르몬에 대한 저항성의 원인은 철분의 결핍이나 염증이 가장 흔하다. 그러나 환자의 조혈호르몬에 대한 순응도도 확인할 필요가 있다. (B)

### <배 경>

조혈호르몬에 대한 저항성으로 정의된 주당 20,000 IU는 일반적인 용량의 2.5배가 넘는 양으로 대부분의 환자는 이 용량 이하에서 목표 혈색소 수치에 도달할 수 있다<sup>15)</sup>. 저항성의 원인은 보통 철분 결핍이나 염증상태 때문이나 16,17) 다음과 같은 다른 원인들에 대한 고려도 있어야 한다<sup>18)</sup>.

- 만성적인 혈액의 소실 (chronic blood loss)
- 부갑상선기능항진증 (hyperparathyroidism)
- 알루미늄 독성 (aluminum toxicity)
- 혈색소병증 (hemoglobinopathy)
- 비타민 결핍 (엽산 혹은 B12 결핍)
- 다발성 골수종, 골수섬유증 (multiple myeloma, myelofibrosis)
- 악성 종양 (other malignancy)
- 영양실조 (malnutrition)
- 용혈 (hemolysis)
- 부적절한 투석 (inadequate dialysis)

\* 각국의 빈혈의 치료에 관한 지침은 참고문헌 18-22에 소개되어 있다;

유럽: European Best Practice Guidelines<sup>18)</sup>

미국: KDOQI Guidelines<sup>19)</sup>

영국: UK Clinical Practice Guideline<sup>20)</sup>

호주: CARI-Caring for for Australasians with renal impairment<sup>21)</sup>

캐나다: Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. Canadian Society of Nephrology<sup>22)</sup>

## 참 고 문 헌

- 1) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al.: 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* 339:584-90, 1998
- 2) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.: CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355:2085-98, 2006
- 3) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.: CREATE Investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355:2071-84, 2006
- 4) Phrommintikul A, Haas SJ, Elsie M, et al.: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 369:381-8, 2007
- 5) Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al.: Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 299:914-24, 2008
- 6) FDA Alert regarding ESA released at 3/09/2007. Information for Healthcare Professionals. <http://www.fda.gov/medwatch/report.htm>
- 7) Astor BC, Muntner P, Levin A, et al.: Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 162:1401-8, 2002
- 8) 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* 13:504-10, 2002
- 9) Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, et al.: A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 50:1694-9, 1996
- 10) Johnson DW, Herzig KA, Gissane R, et al.: A prospective crossover trial comparing intermittent intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16:1879-84, 2001
- 11) Stoves J, Inglis H, Newstead CG: A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 16:967-74, 2001
- 12) Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al.: 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* 339:578-83, 1998
- 13) Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, et al.: European/Australian NESP 970200 Study Group: Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 62:2167-75, 2002
- 14) Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, et al.: Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40:110-8, 2002
- 15) Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure; pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134-48, 1989
- 16) Richardson D: Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 1:53-9, 2002
- 17) Macdougall IC, Cooper A: The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 1:48-52, 2002
- 18) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 Suppl 2:1-47, 2004
- 19) KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/pdf/KDOQI\\_finalPDF.pdf](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/pdf/KDOQI_finalPDF.pdf)
- 20) Clinical Practice Guidelines. Module 2: complications. UK renal association, 4th edition, 2007. Posted at [www.renal.org/guidelines](http://www.renal.org/guidelines) in December 2007

- 21) CARI - Caring for Australasians with renal impairment.  
<http://www.cari.org.au/guidelines.php>
- 22) Barrett BJ, Fenton SS, Ferguson B, et al.: Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol 10 Suppl 13:S292-6, 1999