

EPO 사용이 없었던 말기신부전으로 혈액투석 중인 환자에서 발생한 적혈구증가증 1예

포천중문의과대학교 분당차병원 내과*, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환 연구소

김형종* · 이동형 · 류동열 · 유태현 · 최훈영
정준원 · 강신욱 · 최규현 · 이호영 · 한대석

서 론

신질환 환자에서 드물지만 다양한 원인으로 erythropoietin (EPO)의 생성이 증가하여 적혈구증가증(erythrocytosis)이 발생할 수 있다. 이러한 적혈구증가증을 일으킬 수 있는 원인으로는 악성종양, 신우신증, 신동맥 협착, 다낭신, Bartter 증후군, 국소성 경화성 사구체신염 등이 있으며, 신이식 후에도 발생할 수 있다¹⁾. 이러한 경우에 발생하는 적혈구증가증은 주로 EPO의 분비가 증가하여 발생하는 이차적인 적혈구증가증을 보이는 경우로, 말기신부전으로 투석치료를 시작하고 나서 신기능이 없는 상태에서 적혈구증가증이 발생한 예는 외국에서의 보고만이 있을 뿐 국내에서는 아직 보고된 바 없다. 저자들은 18년 전 말기신부전으로 진단받고 투석치료를 시작하고, 현재 혈액투석 중인 환자에서 EPO 사용 없이 발생한 적혈구증가증 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○세, 남자, 43세

주 소 : 혈액소 수치 증가

현병력 : 1986년 8월 고혈압성 망막증으로 내원하여 시행한 혈액검사 및 복부 초음파 결과 상 말기신부전으로 진단받고 1986년 10월 지속성 외래 복막투석 치료를 시작하였다. 1887년 3월 복막염이 발생하여 복

막투석 도관을 제거하고 1987년 3월부터 혈액투석을 시작하였으며, 현재까지 주 3회의 혈액투석 중이다.

과거력 : 1985년 고혈압을 진단 받았으며, 1986년 8월부터 항고혈압제를 복용하다가 1990년부터 항고혈압제 투여 없이 혈액투석 중이다. 1997년 5월 우안에 백내장을 진단받고 수술을 시행받았다. 흡연력이나, 심혈관질환 및 간질환에 대한 과거력은 없었다. 약물 복용력 중 androgen을 투여 받은 적은 없었다. 1995년 10월부터 EPO 사용 없이 혈액소 수치 10.0 g/dL 이상으로 유지되어 현재까지 EPO를 투여 받고 있지 않고 있다.

가족력 : 특이사항 없음.

진찰 소견 : 투석 전 혈압은 130/80 mmHg이었으며, 맥박수 분당 76회, 호흡수 분당 18회, 체온은 섭씨 36.7°C이었다. 의식은 명료하였으며, 만성 병색은 없었고, 결막이 창백하거나 공막에 황달 소견은 보이지 않았다. 청진상 심박동은 규칙적이었고 심잡음은 없었으며 양측 폐야의 호흡음은 정상이었다. 복부 진찰 상 장음은 정상이었고, 간장이나 비장의 비대 소견은 관찰되지 않았다. 양 사지에 청색증의 소견은 보이지 않았다. 소변양은 없었으며, 그 외 특이소견은 없었다.

검사 소견 : 혈액검사는 혈액투석 시작 전에 채혈하여 검사하였으며, 2004년 12월 정기 혈액검사에서 말초혈액검사 상 백혈구 4,950/mm³, 혈액소 16.0 g/dL, 헤마토크릿 50.0%, 혈소판 186,000/mm³이었다. 혈청 화학검사 상 Ca/P 10.0/5.7 mg/dL, BUN/Cr 60.7/15.7 mg/dL, 총 단백질 및 알부민은 6.8/4.3 g/dL이었다. 총 콜레스테롤과 중성지방 수치는 151/330 mg/dL, AST/ALT는 16/14 IU/L이었고, 혈청 철분 69 µg/dL, transferrin iron binding capacity (TIBC) 293 µg/dL, ferritin 56.8 ng/mL이었다. Chronic re-

접수: 2005년 2월 24일, 승인: 2005년 5월 9일
책임저자: 한대석 서울서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)361-5419, Fax: 02)393-6884
E-mail: dshan@yumc.yonsei.ac.kr

active protein (CRP) <0.1 mg/dL, iPTH는 385.97 pg/mL이었다. urea reduction rate (URR)과 Kt/V는 각각 58.5%와 1.13으로 비교적 낮은 투석 효율을 보였다. 투석 간 체중 증가는 3-4 kg이었다. 적혈구 증가증 소견이 보여 시행한 혈중 erythropoietin 수치는 12.5 mU/mL (참고치: 3.5-16.2 mU/mL)이었다. 염색체 이상 검사는 46XY로 정상하였고, bcr-abl rearrangement 검사는 음성이었다. 2004년 12월 말에 시행한 말초혈액검사 상 백혈구 6,240/mm³, 혈색소 18.3

g/dL, 헤마토크릿 56.5%, 혈소판 244,000/mm³으로 혈색소 수치의 상승을 보였다.

방사선학적 소견: 흉부 X-ray 상에 좌심실 비대 소견 이외 특이소견은 없었으며 (Fig. 1), 복부초음파 소견 상 양측 신장에 작은 크기의 낭종들이 많이 관찰되어 후천적 낭종성 신장 질환으로 생각되었다. 우측 신장 16.19×6.64 cm, 좌측 신장 15.64×7.45 cm 의 크기로 커져 있었으며, 간에 비정상적인 국소 병변은 없었고 담낭, 췌장, 비장은 정상이었다 (Fig. 2).

병리학적 소견: 환자의 말초혈액검사 상 적혈구 증가증 소견을 보여, 골수증식질환 (myeloproliferative disorder)을 의심하여 골수 검사를 시행하였다. 골수 검사상 50-60%의 세포충실성 (cellularity)을 보였으나, 적혈구 과다증식 (erythroid hyperplasia)으로 인해 Myeloid/Erythroid 비는 감소되어 있었다. 골수세포 (myeloid)와 적혈구세포 (erythroid)의 성숙에는 이상이 없었으며, 거대핵세포 (megakaryocyte)의 수는 적당하였다. 그리고 reticulin 염색에서 grade 1의 골수섬유증 (myelofibrosis) 소견을 보였다 (Fig. 3).

임상경과: 2005년 1월 말초혈액검사 상 혈색소/헤마토크릿 수치는 15.4 g/dL, 47.5%로 감소하였으며, 지속적인 혈색소의 이상 증가를 보이는 경우 정맥절개술 (phlebotomy)을 시행할 예정으로 현재 철분제 투여를 중단한 상태로 외래 추적관찰 중이다.

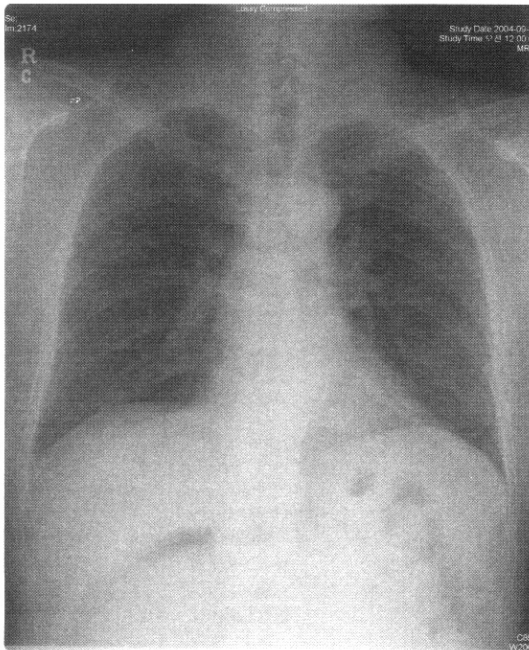


Fig. 1. Chest PA shows clear lung and no cardiomegaly.

고 찰

적혈구증가증은 순환혈액 내 측정된 적혈구 농도가 정상 이상으로 증가하는 것을 의미하며, 특발성으로

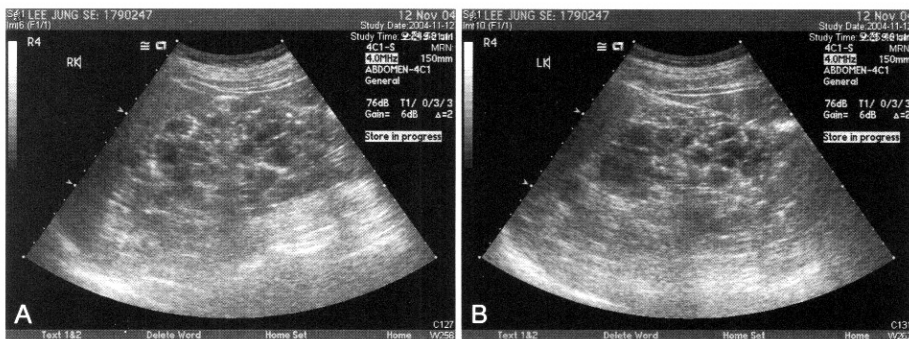


Fig. 2. Abdomen ultrasonography shows innumerable variable sized cysts in both kidneys. (A) The right kidney is measured by 16.19×6.64 cm size. (B) The left kidney is measured by 15.64×7.45 cm size.

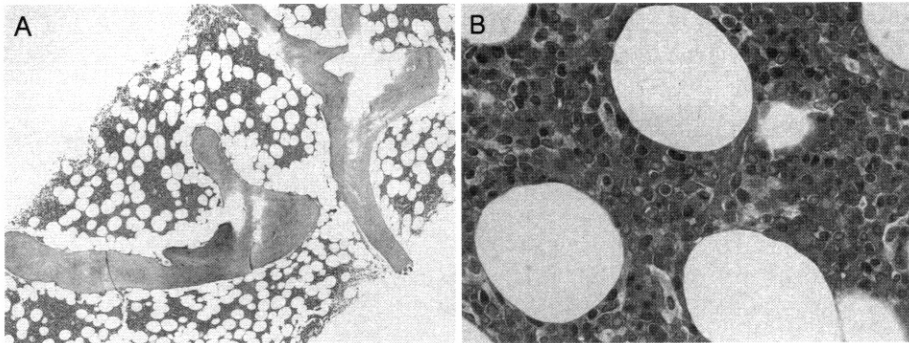


Fig. 3. Bone marrow findings. 50-60% cellularity marrow showing decreased M/E ratio due to reactive erythroid hyperplasia was observed. Full maturation of myeloid and erythroid, and adequate number of megakaryocytes were observed. (A) BM section, H&E stain, $\times 40$. (B) BM section, H&E stain, $\times 400$.

발생하며 비장비대, 백혈구증가증, 혈소판증가증을 동반하는 일차성 적혈구증가증인 진성적혈구증가증 (polycythemia vera)과 호흡기 질환, 심장질환, 감소된 산소 친화력을 동반한 비정상적인 혈색소 질환 (methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia, carboxyhemoglobinemia) 등의 다양한 요인에 의해 발생할 수 있는 이차성 적혈구증가증으로 구분할 수 있다²⁾. 이차성 적혈구증가증은 주로 저산소 상태에 대한 생리적인 반응으로 생각되고 있으며 EPO 생성이 부적절하게 증가하여 발생하게 되는데, 투석치료를 받고 있는 말기신부전 환자에서는 대부분 이러한 EPO의 생성이 감소되어 있어 빈혈이 발생하게 되므로 합성된 EPO를 정맥 또는 피하로 투여하게 된다.

골수에서 만들어지는 적혈구의 생성 과정은 조혈줄기 세포 (hematopoietic stem cells)와 multipotent progenitor cells로부터 erythroid progenitors (burst-forming units, BFU-E와 colony-forming units, CFU-E)를 형성하고 이 erythroid progenitors에서 성숙된 적혈구로 분화하게 되는데, 이 때 EPO의 역할이 중요한 것으로 알려져 있다. EPO는 적혈구 생성에 일차적인 자극을 주는 glycoprotein growth factor로 골수 내 CFU-E가 정상적혈모구 (normoblasts)로 분화하고 결국에는 적혈구 (erythrocytes)로 분화하도록 하는 최종 분화를 촉진시키는 역할을 한다. 비록 몇몇 연구에서는 근위세뇨관 세포가 중요한 역할을 한다고 하나 간질 섬유모세포 (interstitial fibroblasts)가 신장에서의 EPO 생성에 주요한 근원으로 생각되고 있다³⁾. 신장은 성인의 EPO이 생성되는 주요한 장소로, 드물지만 신장 질환에 따라 적혈구증

가증이 발생할 수 있다. 그 예로 선천성 또는 후천성 신낭종 (congenital or acquired renal cysts), 신동맥 협착증, 국소성 경화성 사구체신염, 신세포암종 (hypernephroma), Wilms' 종양, Batter's 증후군, 신이식 후 적혈구증가증 등이 있다¹⁾. 그러나 신기능이 거의 없는 투석치료를 받고 있는 말기신부전 환자에서는 정상적혈구 정상색소 빈혈 (normocytic normochromic anemia)이 거의 모든 환자에서 나타난다. 이러한 말기신부전 환자에서 빈혈의 주요 원인은 EPO 생성의 부족이며, 그 밖의 원인으로 철분 결핍, 혈액 투석 중 혈액 소실, 심한 부갑상샘기능항진증, 급·만성 염증상태, folate 결핍, 갑상선저하증, 감소된 적혈구 수명 등과 같은 여러 가지 요인이 관여 한다⁴⁾.

그러나 투석을 받고 있는 말기신부전 환자에서 EPO 제제의 과다투여 없이 적혈구증가증이 발생하였다는 여러 보고가 있다. Shalhoub 등⁵⁾은 15년과 8년 동안 장기간 혈액투석 치료를 받고 있는 환자들에서 적혈구증가증이 발생한 2예를 보고하였는데, 진성적혈구증가증과 만성 저산소증, 간암 등의 이차성 적혈구증가증을 일으킬 수 있는 다른 원인이 될만한 질환은 없었으며, 두 예 모두에서 복부 전산화단층촬영 상 후천성 다낭성 신낭종 소견을 보였고 또한 EPO 수치는 증가되어 있었다고 하였다. Muto 등⁶⁾은 5년 동안 지속적 외래성 복막투석 치료를 받고 있는 환자에서 발생한 적혈구증가증 1예를 보고하였는데, 환자는 선천적 심장질환이 있었으며 투석 전 청색증이 있었다. 후천성 다낭성 신낭종의 소견은 없었고, EPO 수치는 증가되어 있었으며, 골수검사 상 적혈구 과다증식 소견을 보였다. 이 환자에서의 적혈구증가증은 저산소증

에 의해 기능이 남아있는 신장과 또는 간에서 EPO 생성이 증가하여 요독증에 의한 EPO 기능 저하를 극복하고 나타난 소견으로 생각하였다. 또한 Bonet-Sol 등⁷⁾은 13년 동안 혈액투석을 받은 환자가 진성적혈구증가증으로 진단 받은 증례를 보고하였는데 EPO 수치는 정상범위에 있었고, 복부 전산화단층촬영상 신피질에 낭종들과 작은 신장결석의 소견을 보였으며 투석환자에서 적혈구증가증 소견을 보일 경우 후천성 낭종성 신질환 뿐만 아니라 진성적혈구증가증과 같은 다른 원인에 대해서도 고려하여야 한다고 주장하였다. Jermanovich 등⁸⁾은 다낭성신질환으로 8년 동안 혈액투석 치료를 받고 있는 남자 환자에서 EPO 수치는 감소되어 있었으나, 혈색소는 16.7 g/dL이었고 헤마토크리트는 53.6%까지 증가하여, 시행한 검사 상 진성적혈구증가증으로 진단받은 1예를 보고하였다. 국내에서는 권 등⁹⁾이 진성다혈구증이 병발된 IgA 신증에 의한 만성신부전 1예를 보고한 적이 있으나 말기신부전으로 투석치료를 받고 있는 환자에서 발생한 적혈구증가증에 대한 예는 없었다.

말기신부전으로 투석치료를 받고 있는 환자에서 발생하는 합병증인 후천성 낭종성 신질환은 투석시작 후 5년에 40-60%, 10년 이상 지나면 90% 이상에서 관찰된다고 한다¹⁰⁾. 말기신부전 환자에서 신낭종이 생기는 원인은 확실하지는 않으나, 만성적인 요독 환경이 세포 분열을 조장하거나 세포 apoptosis를 억제하는 mitogens의 축적을 일으키기 때문이라고 생각되고 있다. 이러한 후천성 낭종성 신질환이 있는 투석환자에서 신장암의 발생 빈도가 2-7%로 높다고¹¹⁾ 하지만 Shalhoub 등⁵⁾이 보고한 바와 같이 적혈구증가증과도 관련이 있다는 보고도 있었다. 이러한 결과를 근거로 Edmunds 등¹²⁾은 정기적인 혈액투석 치료를 받고 있는 환자 중 후천성 낭종성 신질환이 있는 환자를 대상으로 혈장 EPO 수치를 측정하였는데 5개 이하의 신낭종이 있었던 환자에 비해 다수의 신낭종을 동반한 환자에서 혈장 EPO 수치가 의미있게 더 높았다고 하였다. 또한 통계학적으로 의미는 없었으나 혈색소도 다수의 신낭종을 동반한 환자에서 더 높은 경향을 보였다고 하였다. 후천성 낭종성 신질환 환자에서 이러한 결과를 보인 이유를 말기신부전 환자에서 혈장 EPO 수치가 감소되어 있는 것은 EPO 생성 세포의 파괴에 의해서가 아니라 정상 신장에 비해 산소 소비가 적어져 EPO의 생산이 감소되어 있기 때문이며,

이 후 근위세뇨관에서 유도된 낭종들이 생김으로 인해 세포구조가 파괴되어 이 부위의 산소 공급이 떨어져 EPO 생성이 증가된다고 주장하였다.

Shih 등¹³⁾은 적혈구증가증을 동반한 5명의 혈액투석 환자를 대상으로 erythroid 배양 분석을 통해 적혈구증가증의 기본적인 기전을 밝히고자 하였다. 5명의 대상 환자는 복부 초음파 검사 상 후천성 낭종성 신질환이 없었으며, EPO 생성을 증가시킬만한 알려진 다른 원인이 없었고, 5명 중 3명은 진성적혈구증가증의 진단기준에 합당하였으며, 2명은 특발성 적혈구증가증으로 생각되었다. 진성적혈구증가증으로 진단된 환자와 특발성 적혈구증가증 환자들은 서로 다른 기전으로 적혈구증가증이 발생하게 되는데, 투석환자에서 보이는 진성적혈구증가증도 골수증식질환인 일반적인 진성적혈구증가증과 같이 낮은 EPO 수치를 보이며 특징적인 자율적 적혈구생성 (autonomous erythropoiesis) 때문에 발생하는 것으로 생각되며, 특발성 적혈구증가증은 부적절한 특발성 EPO 생성으로 인해 발생한다고 주장하였다. 또한 Shih 등¹⁴⁾은 신부전이 있는 요독성 환자의 혈청이 정상 혈청에 비해 정상 골수 CFU-E의 형성을 억제한다는 결과를 보여 주었으나, 진성적혈구증가증과 골수섬유화가 있는 말기신부전 환자에서는 적혈구 생성에 대한 혈청 억제 인자의 존재가 빈혈 발생에 그리 큰 역할을 하지 않는다고 주장하였다.

본 증례에서는 18년 전 말기신부전을 진단 받고 현재 혈액투석 치료 중인 환자로 1995년 10월부터 EPO 투여 없이 말초혈액검사 상 혈색소 수치 10.0 g/dL 이상, 헤마토크리트 30.0% 이상으로 유지되고 있었고, 2000년부터 13.1 g/dL 이상, 헤마토크리트 40.0% 이상으로 유지되고 있었으며, 2005년 1월 말초혈액검사 상 헤모글로빈 수치 18.3 g/dL, 헤마토크리트 56.5% 소견을 보였다. 과거력 상 androgen과 같은 적혈구증가증을 유발할만한 약물복용력은 없었으며, 심장질환이나 저산소증을 유발할만한 질환도 없었다. 복부 초음파검사 결과 양측 신장에 수많은 다양한 크기의 낭종들이 외에 특이 소견은 없었으며, 혈액검사 상 EPO 수치는 정상 범위에 있었고, 골수검사 결과 반응성 적혈구과다증식 (reactive erythroid hyperplasia)으로 인한 M/E ratio의 감소 소견을 보였다. 사람에서 EPO는 주로 신장에서 생성되며, 약 10%만이 간에서 생성되는데, 신장이 없는 환자에서는 간과 같은 신장 외 EPO 생성

이 중요한 역할을 할 수 있다고 한다¹⁵⁾. 본 증례에서는 AST/ALT는 정상이었으며 복부 초음파검사 상 간에는 특이 소견이 없었고 신장에도 종양을 의심할 만한 소견이 없어, 간질환 또는 신장암에 의한 EPO 생성 증가에 따른 적혈구증가증을 배제할 수 있었다. 그리고 EPO 수치가 정상 범위에 있었으나, Cotes 등¹⁶⁾이 주장하는 것과 같이 EPO 수치는 측정 시기에 따라 변화가 있어 2번 이상 측정하는 것이 정확하다고 하므로, EPO 수치가 증가되어 있을 수 있다는 가능성을 배제할 수 없었다. 또한 본 증례가 앞에서 언급한 Shalhoub 등⁵⁾과 Edmunds 등¹²⁾이 주장한 후천성 낭종성 신질환과 관련된 적혈구증가증인지 Shih¹³⁾가 주장한 것과 같이 부적절한 EPO 생성 증가에 의한 특발성 적혈구증가증과 관련이 있는지는 명확하지 않으나, EPO 수치가 정상범위 내에서 비교적 증가되어 있는 상태이고 복부초음파검사 상 후천성 낭종성 신질환의 소견을 보아 Shalhoub 등⁵⁾과 Edmunds 등¹²⁾이 주장한 경우에 가까울 것으로 생각된다.

적혈구증가증의 치료는 원인 제거가 중요하며, 이외의 효과적인 치료 방법으로 정맥절개술과 안지오텐신 전환효소 억제제, theophylline을 투여해 볼 수 있는데²⁾, 본 증례의 경우, 철분제의 투여를 중단한 상태로 지속적인 적혈구증가증 소견을 보일 경우 정맥절개술을 시행할 예정이다.

저자들은 혈액투석 치료를 받고 있는 말기신부전 환자에서 발생한 적혈구증가증을 경험하여 보고하는 바이며, 그 원인 및 기전에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

= **Abstract** =

A Case of Erythrocytosis in Long-term Hemodialysis Patient without Erythropoietin Therapy

Hyung-Jong Kim, M.D.*, Dong Hyung Lee, M.D.
Dong-Ryeol Ryu, M.D., Tae Hyun Yoo, M.D.
Hoon Young Choi, M.D., Jun Won Jeong, M.D.
Shin-Wook Kang, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.
Ho Yung Lee, M.D. and Dae Suk Han, M.D.

Department of Internal Medicine*, Pochon CHA
University College of Medicine, Sunnam,
Department of Internal Medicine, College of
Medicine, Yonsei University,
Institute of Kidney Disease, Seoul, Korea

Patients with end stage renal disease (ESRD) on maintenance hemodialysis invariably suffered from varying degrees of anemia. Erythrocytosis had been rarely reported in patients with chronic renal failure undergoing regular dialysis therapy. We described the case of a 43-year-old man with ESRD accompanied with erythrocytosis. Other causes of erythrocytosis were excluded by appropriate clinical studies such as polycythemia vera, renal cell cancer, hepatoma etc. Abdominal ultrasonography showed numerous renal cysts in patient consistent with acquired cystic disease of ESRD. Acquired cystic disease of the kidney in patient with ESRD can be associated with development of erythrocytosis. Peripheral serum erythropoietin level was maintained at normal range as measured by sensitive radioimmunoassay. We would like to indicate that erythrocytosis although rare in ESRD, should be associated with acquired cystic kidney disease in dialysis. Here, we report a case of erythrocytosis in long-term hemodialysis patient with the review of the literature. (**Korean J Nephrol 2005;24(4):660-665**)

Key Words : Erythrocytosis, End stage renal disease, Erythropoietin, Polycythemia

참 고 문 헌

- 1) Seldin WD, Giebisch G : The kidney : physiology and pathophysiology. New York, Raven Press, Ltd., 1992
- 2) Means RT Jr : Wintrobe's clinical hematology. Canada, Williams & Wilkins, Inc., 1999
- 3) Rose DR, Post TW : Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Singapore, McGRAW-Hill, Inc., 2001
- 4) National Kidney Foundation : NKF-K/DOQI clinical practice guideline for anemia of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1): S182-S185, 2001
- 5) Shalhoub RJ, Rajan U, Kim VV, Goldwasser E, Kark JA, Antoniou LD : Erythrocytosis in patients on long-term hemodialysis. *Ann Intern Med* 97:686-690, 1982
- 6) Muto S, Asano Y, Hosoda S, Shionoya S, Miura Y, Urabe A, Takaku F : Polycythemia of end-stage renal failure : no inhibition of erythropoiesis by uremic serum and markedly increased serum erythropoietin level. *Nephron* 46:34-36, 1987
- 7) Bonet-Sol J, Flores-Lopez A, Caralps-Riera A : Polycythemia vera : an exceptional cause of erythrocytosis in chronic renal failure. *Nephron* 59:

- 314, 1991
- 8) Jermanovich NB: Polycystic kidney disease and polycythemia vera: Occurrence in a patient receiving hemodialysis. *Arch Intern Med* **143**: 1822-1823, 1983
 - 9) 권미영, 엄희섭, 이승우, 김문재, 김태숙, 권건호: 진성다혈구증이 병발된 IgA 신증에 의한 만성신부전 1예. *대한신장학회지* **18**:483-487, 1999
 - 10) Levine E: Acquired cystic kidney disease. *Radiol Clin North Am* **34**:947-964, 1996
 - 11) Choyke PL: Acquired cystic kidney disease. *Eur Radiol* **10**:1716-1721, 2000
 - 12) Edmunds ME, Devoy M, Tomson CR, Krishna U, Clayworth A, Durrant ST, Feehally J, Walls J: Plasma erythropoietin levels and acquired cystic disease of the kidney in patients receiving regular haemodialysis treatment. *Br J Haematol* **78**:275-277, 1991
 - 13) Shih LY, Leu ML: Erythrocytosis in patients with renal failure on hemodialysis: study of underlying mechanism by in vitro erythroid culture assay. *Exp Hematol* **21**:1239-1243, 1993
 - 14) Shih LY, Huang JY: End-stage renal disease following polycythemia vera: in vitro and in vivo response of erythroid progenitors to erythropoietin and effects of sera on normal erythropoiesis. *Nephron* **79**:142-147, 1998
 - 15) Fried W: The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. *Blood* **40**:671-677, 1972
 - 16) Cotes PM, Dore CJ, Yin JA, Lewis SM, Meszinezy M, Pearson TC, Reid C: Determination of serum immunoreactive erythropoietin in the investigation of erythrocytosis. *N Engl J Med* **315**:283-287, 1986