

혈액투석 환자에서 유전자 재조합 인 Erythropoietin(Epokine[®])의 효과와 안전성에 관한 연구 - 제Ⅲ상 임상시험 -

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

이인희 · 신석균 · 강신욱 · 노현진 · 서보정 · 박형천 · 최규현 · 하성규 · 이호영 · 한대석

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이은영 · 강덕희 · 최규복 · 윤건일

〈요 약〉

국내의 독자적인 기술로 처음 개발된 유전자 재조합 인 에리스로포이에틴(상품명: 에포카인[®])의 유효성과 안전성을 알아보고자 혈액투석 중인 말기 신부전 환자중 혈색소치가 8g/dL 이하이고 선정 기준에 적합한 환자 79명을 대상으로 에포카인[®]을 주 3회 50U/kg의 용량으로 투석 후 정주하여 총 12주간 투여하였다. 이중 연구 지침의 위반이 있었거나, 의학적 사유나 부작용으로 탈락한 환자를 제외하고 12주간의 투여 기간을 완료한 64명(81%)에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈색소치와 헤마토크릿은 에포카인[®] 투여 2주 후부터 투여 전에 비해 통계학적으로 유의하게 증가하였으며, 혈색소치(g/dL)는 투여 전 6.8 ± 0.8 에서 투여 12주 후 10.4 ± 1.3 로, 헤마토크릿(%)은 투여 전 20.9 ± 2.2 에서 투여 12주 후 31.1 ± 5.2 로 현저히 증가하였다. 또한 교정 망상적혈구 수(%)는 투여 전에 비해 투여 1주 후부터 유의하게 증가하기 시작하여 전 기간 동안 유의한 증가를 보였다.

2) 말초 혈액내의 혈소판 수는 에포카인[®] 투여 기간 동안 투여 전에 비해 통계학적으로 유의한 증가를 보였다.

3) 혈청내 철분과 ferritin치는 에포카인[®] 투여 2주 후부터 유의하게 감소하였으며, 총 철분 결합능은 에포카인[®] 투여 2주 후부터 유의하게 증가하였다.

4) 대상 환자들의 투석 전 수축기 혈압의 평균치는 에포카인[®] 투여 12주 후에, 투석 후 확장기 및 수축기 혈압의 평균치는 투여 12주 후에 투여 전 혈압에 비해 유의하게 상승하였다.

5) 에포카인[®] 투여 4주와 12주 후에 측정된 혈액내의 항 에리스로포이에틴 항체는 모든 환자에서 검출되지 않았다.

6) 에포카인[®] 투여 기간 동안 전체 대상 환자 79명 중 16명(20.3%)의 환자에서 근육통을 동반한 상기도 감염 유사증상 및 두통 등의 부작용이 관찰되었으나 대부분 경미하였고, 증상은 자연적으로 소실되거나 일시적인 대증요법으로 치유되었으나 2명은 부작용으로 인해 중도 탈락되었다.

결론적으로 혈액투석 중인 말기 신부전 환자에서 12주 동안의 에포카인[®] 투여로 현저한 빈혈 개선 효과가 관찰되었으며 일부 경미한 부작용이 관찰되었으나 다른 생화학적 혈액검사, 혈액응고 검사, 항체 검사 등에서 이상은 관찰되지 않아서 에포카인[®]의 빈혈 개선 효과와 안전성이 입증되었다고 생각되며 향후 말기 신부전 환자에서 빈혈 치료제로서 사용될 수 있다고 사료된다.

서 론

투석을 비롯한 신대체요법과 대증요법의 발달로 인해 말기 신부전 환자의 생명연장 및 예후는 많이 향상되었으나, 투석 시행 환자의 약 25%에서 빈혈로 인한 증상의 치료를 위해 간헐적이거나 정기적인 수혈이 필요한데 이로 인한 수혈 반응, 감염, 철분 과다 및 조직 적합성 항원에 대한 감각화 등의 위험이 따르는 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 신부전 환자에서 빈혈이 생기는 원인은 적혈구의 수명 단축, 요독증에 의한 골수기능 억제, 투석으로 인한 만성적 혈액 손실 및 철분 또는 엽산의 결핍 등 여러 인자가 관여하지만, 적혈구 생산의 주요 호르몬성 조절인자로 신장에서 분비되는 에리스로포이에틴의 불충분한 분비가 주요 원인으로 알려져 있다²⁾. 신부전 환자에서는 신장에서 에리스로포이에틴의 생산이 감소하여 빈혈이 발생하므로 신성 빈혈의 치료에는 에리스로포이에틴 제제의 투여가 가장 효과적인 방법으로 알려져 있으며³⁾, 말기 신부전 환자에서 에리스로포이에틴 치료로 빈혈이 교정되면서 구토, 식욕부진, 피로감, 심리적 불안, 불면증, 우울증, 성기능 장애 및 인지능력 등의 개선으로 삶의 질이 향상되고 심장 비대의 호전과 운동 능력의 개선 효과가 있다고 보고되고 있다⁴⁻¹¹⁾. 1980년대 후반 이후로 인 에리스로포이에틴에 대한 유전자 배열이 확인됨에 따라 임상적으로 충분한 양의 재조합 인 에리스로포이에틴 생산이 가능하게 되었으며 이의 임상적 유효성과 부작용 등은 그 동안의 국내외 보고^{4, 12)}들에 의해 충분히 증명되어 있다. 그러나 현재 국내에서 사용되고 있는 에리스로포이에틴 제제는 모두 외국에서 수입되고 있으며 비싼 가격 때문에 많은 환자에게 충분히 제공되지 못하는 실정이다. 이에 저자 등은 국내에서 독자적인 기술로 처음 개발한 유전자 재조합 인 에리스로포이에틴(상품명: 에포카인®)의 유효성과 안전성을 검토하고자 혈액 투석 환자를 대상으로 제 3상 임상시험을 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 11월 현재 연세의료원 신촌 세브란스병원과 이화여자대학교 의과대학 부속병원에서 최소한 3개월 이상 정기적으로 혈액투석을 받고있는 18세에서 70세

사이의 말기 신부전 환자 중 혈청 ferritin치가 100ng/mL 이상이면서 혈색소치가 8g/dL 이하로 신성 빈혈 소견을 보이면서, 본 연구에 대한 참여 동의서에 서명한 79명의 환자를 대상으로 하였다. 에포카인® 투여 전 1주일 동안의 확장기 혈압이 평균 110mmHg 이상인 환자, 과거력상 경련이 있었던 환자, 최근 1개월 이내에 수혈을 시행하였거나 2주일 이내에 다른 에리스로포이에틴 제제를 사용한 환자, 혈액 검사상 용혈소견을 보이거나 혈소판 증가(>500,000/mm³) 등의 증대한 혈액학적 장애가 있는 환자, 악성종양을 가지고 있는 환자, 현재 임상적으로 만성 활동성 염증이 의심되거나 최근 1개월 이내에 입원의 병력이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

1) 연구 기간

에포카인® 투여 전 1주간을 환자 상태에 대한 관찰 기간으로, 이후 12주간을 에포카인®을 투여하는 치료 기간으로 정하였다.

2) 에포카인® 투여량과 투여 방법

치료 기간 동안 환자의 건체중(kg)당 50U를 주 3회 혈액투석 후 정맥 주사하였다. 단, 환자가 주 2회 혈액투석을 시행하는 경우 1주간 총 투여량을 투석 횟수로 나누어 투여하였다. 혈색소치가 주당 0.7g/dL 이상 증가시 용량을 주 3회 25U/kg로 감량하여 투여하였으며, 투여 후 첫 4주 이내에 혈색소치가 기저치에 비해 1g/dL 이하로 증가하거나 혈색소치의 증가가 없을 때에는 용량을 주 3회 75U/kg로 증량하여 8주까지 투여하였고, 8주까지도 혈색소치의 증가가 주당 0.3g/dL 이하일 때에는 용량을 주 3회 100U/kg로 증량하여 12주까지 투여하였다. 혈색소치가 11g/dL 이상이 되면 혈색소치가 10-11g/dL 정도로 유지되도록 에포카인 용량을 감소시키거나 투여를 일시 중지하였다.

3) 병용약제의 투여

연구 기간 중 부신피질호르몬 제제를 포함한 면역억제제 또는 안드로겐 제제 등은 투여하지 않았으며, 수혈은 시행하지 않았고 정기적인 혈액검사상 transferrin saturation이 20% 이상 또는 혈청 ferritin치가 100ng/mL 이상 유지되도록 경구 수산화철분 제제를 경구 투여하거나 Iron Dextran(Infed®)을 정맥 주사하였다.

4) 임상적 관찰과 혈액 검사(Table 1)

(1) 환자의 병력과 신체검사

연구 시작 전 동일한 검사자에 의해 대상 환자의 병력 조사 및 신체검사를 포함한 임상적 관찰을 시행하였다.

(2) 혈액학적 검사

연구 시작 전과 에포카인® 투여 후 매 1주마다 혈액색소, 헤마토크릿 및 혈소판 등을 포함한 혈액검사를 시행하였다. 또한 에포카인® 투여 전과 투여 후 4주간은 매주, 그 이후에는 매 2주마다 망상적혈구 수(%)를 측정한 후 당시 헤마토크릿을 이용하여 교정 망상적혈구 수(corrected reticulocyte count=reticulocyte count × 환자의 헤마토크릿/45)를 계산하였다.

(3) 철분 대사 지표와 혈액화학적 검사

에포카인 투여 전과 투여 후 2주, 4주, 8주, 12주에 혈청 내 철분, 총 철분 결합능 및 혈청 ferritin 등을 측정하였다. 또한 에포카인® 투여 전, 투여 후 매 4주마다 전해질, 간 기능검사 등을 포함한 혈액화학적 검사를 시행하였다.

(4) 혈액응고 검사

에포카인® 투여 전과 투여 후 매 4주마다 prothrombin time(이하 PT), activated partial thromboplastin time(이하 aPTT) 및 fibrinogen을 측정하였다.

(5) 흉부 X선, 심전도

에포카인® 투여 전과 투여 12주 후에 각각 시행하

였다.

(6) 항 에리스로포이에틴 항체

에포카인® 투여 전과 투여 후 4주 및 12주에 혈청 내 항 에리스로포이에틴 항체를 ELISA(Denley Well-scan, USA)방법으로 측정하였다.

3. 통계 분석

통계 처리는 Windows-SPSS를 이용하였다. 측정치는 평균±표준편차로 표시하였으며 paired t-test를 이용하여 통계 분석하였고, 통계적 유의성은 P value 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

본 연구에 선정된 대상 환자는 총 79명으로 남자가 50명(63.3%), 여자가 29명(36.7%)이었으며 평균 연령은 48±13세이었고 평균 혈액투석 기간은 69±57개월이었다. 말기 신부전의 원인 신질환은 만성 사구체신염이 22례, 당뇨병성 신증이 14례, 고혈압성 신경화증이 12례, 다발성 신낭종이 3례이었으며, 이외에도 루푸스 신염, 만성 신우신염, 폐쇄성 요로질환 및 대동맥 혈관염 등을 포함한 다른 질환이 17례이었고, 원인불명은 11례이었으며 신이식의 과거병력이 있는 환자는 6명(7.6%)이었다. 12주간의 투여 기간 동안 15명(19.0%)의 환자가 중도 탈락 하였는데 탈락 사유별 환자

Table 1. Study Protocol

	Subjects selection	Observation period	Treatment period(weeks)												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
History	○														
Physical examination	○														○
BP, PR, BW	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hematologic values	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Reticulocytes		○	○	○	○	○		○		○		○		○	
Biochemical values	○						○					○			○
Ferritin, Iron, TIBC	○				○		○				○				○
Chest X-ray, EKG		○													○
Coagulation profiles		○					○				○				○
Anti-EPO antibody		○					○								○

수는 연구지침 위반 4명, 연구 기간 중 임상시험 거부 의사를 보인 4명, 에포카인® 투여 중 심한 두통, 발열 및 전신 무력감 등의 부작용으로 탈락한 환자가 2명이 었다. 또한 연구 기간 동안 폐렴과 자궁근종의 수술, 거주지 이동과 신이식으로 각각 1명씩 총 4명이 탈락 하였고, 담당의사가 투여를 계속하기 어렵다고 판단된 환자 1명이 중도 탈락하였다. 따라서 연구 결과의 통계 분석에는 12주간의 임상시험을 완료한 64명의 결과 만을 포함시켰다.

2. 에포카인® 투여 용량

12주간의 임상시험을 완료한 64명의 대상 환자 중 34명(53.1%)의 환자에서 에포카인® 투여 4주 후 혈액 소치의 증가가 1.0g/dL 이하를 보여 투여용량을 1주 당 75U/kg로 증가시켰으며, 투여 시작 8주 후에 에포 카인®을 100U/kg으로 증량 투여한 환자는 1명(1.6%) 이었다. 에포카인® 투여 후 혈액소치가 10-11g/dL로 유지되어 에포카인®을 감량 투여하거나 투여를 일시 중지한 환자는 9명(14.1%)이었다.

3. 혈액학적 검사

총 적혈구 수($\times 10^6/\text{mm}^3$)는 에포카인® 투여 전 2.26 ± 0.26 에서 12주 후에는 3.34 ± 0.37 로 통계적으로 유의한 증가를 보였으며($P < 0.05$), 혈액소(g/dL)와 헤 마토크릿(%)도 에포카인® 투여 2주 후부터 각각 투여

전에 비해 통계적으로 유의한 증가를 보였으며(7.3 ± 0.9 vs. 6.8 ± 0.7 ; 22.4 ± 3.2 vs. 20.9 ± 2.2 , $P < 0.05$), 점 차적으로 증가되어 12주 후에는 각각 10.4 ± 1.3 , 31.1 ± 5.2 로 투여 전에 비해 현저히 증가하였다($P < 0.05$). 교정 망상적혈구 수(%)는 투여 전 0.6 ± 0.4 이었으나, 투여 1주 후(1.6 ± 0.7)부터 유의하게 증가하여 투여 기간 전 기간 동안에 통계적으로 유의한 증가를 보였다 ($P < 0.05$). 한편 혈소판 수($\times 10^3/\text{mm}^3$)도 투여 2주 후 에 299.3 ± 80.9 로 투여 전의 169.0 ± 57.8 에 비해 유의 있는 증가를 보였으며 전 기간 동안 유의하게 증가되어 있었다($P < 0.05$)(Table 2, Fig. 1, 2).

4. 철분 대사 지표의 변화

혈청 철분($\mu\text{g}/\text{dL}$)은 에포카인® 투여 전에 비해 투 여 2주에 통계적으로 유의한 감소를 보였고(104.7 ± 48.5 vs. 56.8 ± 30.5 , $P < 0.05$), 혈청 ferritin(ng/mL)도 투여 전에 비해 투여 2주 후 유의하게 감소하였으며 (584.4 ± 708.8 vs. 469.4 ± 503.8 , $P < 0.05$), 그 이후에도 점차 감소하면서 12주 후에는 349.7 ± 356.4 로 투여 전 에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$). 총 철분 결합능($\mu\text{g}/\text{dL}$)은 투여 전에 비해 투여 2주 후부터 통계적 유의한 증가를 보였다(228.0 ± 53.8 vs. 250.6 ± 58.1 , $P < 0.05$)(Table 3).

Table 2. Changes in Hematologic Values

	Before	2 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
RBC($\times 10^6/\text{mm}^3$)	2.26 ± 0.26	$2.37 \pm 0.3^*$	$2.59 \pm 0.38^*$	$3.00 \pm 0.37^*$	$3.34 \pm 0.37^*$
Hemoglobin(g/dL)	6.8 ± 0.7	$7.3 \pm 0.9^*$	$8.0 \pm 1.2^*$	$9.3 \pm 1.2^*$	$10.4 \pm 1.3^*$
Hematocrit(%)	20.9 ± 2.2	$22.4 \pm 3.2^*$	$24.8 \pm 3.7^*$	$28.8 \pm 3.7^*$	$31.1 \pm 5.2^*$
Reticulocyte(%)	0.6 ± 0.4	$1.4 \pm 0.7^*$	$1.3 \pm 0.7^*$	$1.6 \pm 0.9^*$	$1.3 \pm 0.6^*$
Platelet($\times 10^3/\text{mm}^3$)	169.0 ± 57.8	$299.3 \pm 80.9^*$	$209.4 \pm 59.4^*$	$199.8 \pm 63.1^*$	$191.1 \pm 56.9^*$

Values are mean \pm SD

*: $P < 0.05$, vs. Before

Table 3. Changes in Iron Status

	Before	2 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Serum iron($\mu\text{g}/\text{dL}$)	104.7 ± 48.5	$56.8 \pm 30.5^*$	$60.1 \pm 29.1^*$	$64.3 \pm 34.9^*$	$60.0 \pm 37.5^*$
TIBC($\mu\text{g}/\text{dL}$)	228.0 ± 53.8	$250.6 \pm 58.1^*$	$254.1 \pm 54.2^*$	$253.9 \pm 54.1^*$	$250.8 \pm 57.4^*$
Serum ferritin(ng/mL)	584.4 ± 708.8	$469.4 \pm 503.8^*$	$414.1 \pm 449.5^*$	$366.9 \pm 388.8^*$	$349.7 \pm 356.4^*$

Values are mean \pm SD

*: $P < 0.05$, vs. Before

TIBC: Total iron binding capacity

5. 혈압과 맥박의 변화

대상 환자에서 혈액투석 전 혈압(수축기/확장기 혈압)은 에포카인® 투여 전 $148 \pm 21/84 \pm 13$ mmHg이었으나 12주간의 에포카인® 투여 후 $154 \pm 25/85 \pm 14$ mmHg로 투여 전에 비해 수축기 혈압은 6mmHg, 확장기 혈압은 1mmHg 증가하였는데 수축기 혈압의 변화는 통계적으로 유의하였다($P < 0.05$). 혈액투석 후의 평균 혈압은 에포카인® 투여 전 $146 \pm 28/82 \pm 15$ mmHg에서 12주간의 투여 후 $153 \pm 25/87 \pm 14$ mmHg

으로, 투여 전에 비해 수축기 및 확장기 혈압이 각각 7, 5mmHg 증가하면서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$). 또한 6명의 환자에서는 혈압이 상승하면서 항고혈압 약제의 증량이 필요하였으나 혈압 상승으로 인해 항고혈압 약제를 새로 복용한 환자는 없었다. 혈액투석 전과 투석 후 맥박 수(회/분)는 에포카인® 투여 전 각각 76 ± 15 , 76 ± 12 이었으며, 에포카인® 투여 12주 후 각각 74 ± 10 , 77 ± 13 으로 통계학적 유의한 변화는 없었다(Table 4).

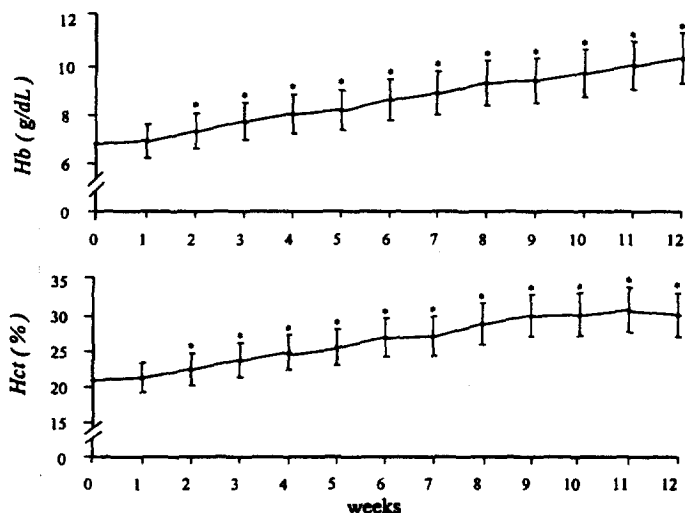


Fig. 1. Changes in hemoglobin(HB) and hematocrit(Het) levels after Epokine® administration(n=64). *: $P < 0.05$ vs. week.

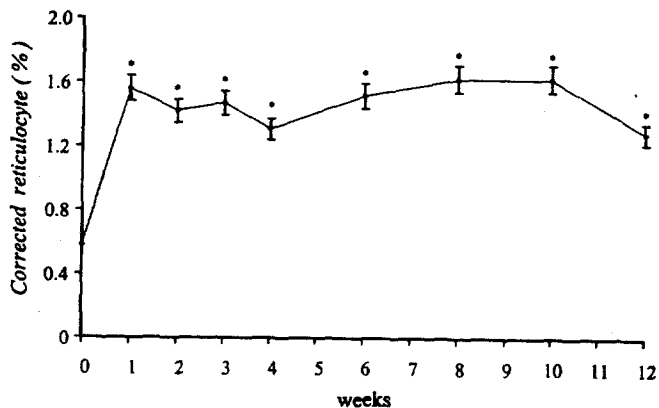


Fig. 2. Changes in corrected reticulocyte count after Epokine® administration(n=64)
*: $P < 0.05$ vs. 0 week

6. 전해질 검사와 생화학적 혈액 검사

혈청 칼륨(mEq/L)은 에포카인® 투여 전에 비해 투여 12주 후 통계적 유의한 증가를 보였으며(5.8 ± 0.9 vs. 6.0 ± 0.8 , $P < 0.05$), 혈청 인산염(mg/dL)은 투여 전에 비해 투여 8주 후 유의한 증가를 보였으나(5.7 ± 1.6 vs. 6.3 ± 2.0 , $P < 0.05$), 12주 후에는 유의한 차이가 없었다. 이외에 다른 생화학적 검사결과는 연구 기간 동안에 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 5).

7. 혈액응고 검사

PT, aPTT 및 fibrinogen 등의 혈액응고 검사는 에포카인® 투여 기간 중 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 6).

8. 흉부 X선, 심전도 및 항 에리스로포이에틴 항체

흉부 X선과 심전도상 대부분의 환자에서 좌심실 비대 소견을 보였으나 에포카인® 투여 전후 특이한 변화 소견이나 새로운 이상 소견은 관찰되지 않았다.

Table 4. Changes of Blood Pressure and Pulse Rate(PR)

	Before	2 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Pre-HD					
SBP(mmHg)	148±21	142±20	146±22	148±23	154±25*
DBP(mmHg)	84±13	84±13	83±12	85±12	85±14
Post-HD					
SBP(mmHg)	146±28	148±24	149±26	149±23	153±25*
DBP(mmHg)	82±15	85±14	86±12*	85±13	87±14*
PR(/min)					
Pre-HD	76±15	76±15	77±14	77±11	74±10
Post-HD	76±12	79±16	77±13	77±10	77±13

Values are mean±SD

*: $P < 0.05$, vs. Before SBP: Systolic blood pressure DBP: Diastolic blood pressure

Table 5. Changes in Biochemical Values

	Before	4 weeks	8 weeks	12 weeks
BUN(mg/dL)	91.6±22.5	82.4±17.6	79.4±23.0	82.3±20.5
Creatinine(mg/dL)	13.2±3.1	12.3±3.0	14.1±2.5	14.5±3.9
Potassium(mEq/L)	5.8±0.9	5.8±0.8	5.9±0.8	6.0±0.8*
Phosphate(mg/dL)	5.7±1.6	5.8±1.7	6.3±2.0*	6.1±1.9
Bicarbonate(mEq/L)	18.0±3.5	19.1±3.6	18.8±3.8	18.3±2.8
GOT(IU/L)	20±10	16±9	17±10	16±9
GPT(IU/L)	23±18	16±10	17±14	16±10
Cholesterol(mg/dL)	161±30	161±30	156±29	154±28
Triglyceride(mg/dL)	137±80	130±73	119±72	122±65

Values are mean±SD *: $P < 0.05$, vs. Before

Table 6. Changes in Blood Coagulation Profile

	Before	4 weeks	8 weeks	12 weeks
PT(sec)	12.9± 1.3	12.9± 1.0	13.1± 1.1	13.0± 1.3
aPTT(sec)	37.0±13.5	37.3±14.7	36.9±14.4	34.9±12.0
Fibrinogen(mg/dL)	303.6±80.9	307.3±71.0	294.4±76.3	328.8±94.8

Values are mean±SD

PT: Prothrombin time. aPTT: activated partial thromboplastin time

에포카인® 투여 4주 및 12주 후에 측정된 항 에리스로포이에틴 항체는 대상 환자 모두에서 검출되지 않았다.

9. 부작용

에포카인® 투여 기간 동안 전체 대상 환자 79명 중 16명(20.3%)에서 부작용이 관찰되었는데, 두통이 9례, 근육통과 전신쇠약감을 동반한 상기도 감염 유사 증상(flu-like syndrome)이 7례로서 이들의 대부분은 시간이 경과하면서 자연적으로 소실되거나 일시적인 대증요법으로 치유되었다.

고 안

혈액투석을 받고 있는 말기 신부전 환자의 대부분에서 정도의 차이는 있으나 빈혈이 동반되며 이러한 신성 빈혈의 발생에 여러 가지 원인들이 관련되나 가장 중요한 원인은 손상된 신장으로부터 에리스로포이에틴의 생성이 감소하기 때문으로 알려져 있다³⁾. 이들 신부전 환자에서의 빈혈을 근원적으로 치료하기 위한 노력으로 1980년대 후반 이후 유전자 재조합법으로 생산된 인 에리스로포이에틴 제제가 상용화되면서 신부전에 동반된 빈혈의 치료에 큰 발전이 있었으며, 에리스로포이에틴 제제를 이용한 임상연구나 임상경험의 결과 일부 환자를 제외한 모든 투석환자에서 근본적인 빈혈치료가 가능함이 증명되었으며 아울러 이들 환자의 삶의 질이 향상되고 재활과 사회 복귀가 증가되면서 빈번한 수혈 때문에 발생하는 합병증을 예방할 수 있게 되었다^{2, 15)}.

현재 국내에서 상용되고 있는 에리스로포이에틴 제제는 모두 외국에서 수입되고 있으며 비싼 가격으로 인하여 신성 빈혈이 있는 투석환자에게 충분히 사용되지 못하고 있다. 최근 국내에서 독자적 기술을 기반으로 유전자 재조합 인 에리스로포이에틴 제제(상품명: 에포카인®)를 개발하게 되어, 저자들은 이 제제의 유효성과 안전성을 검토하고자 혈액투석 중인 환자를 대상으로 제 3상 임상시험을 실시하였다. 본 연구에서는 혈색소치가 8g/dL 이하인 혈액투석 환자를 대상으로 1주 3회 50U/kg 용량의 에포카인®을 혈액투석 후에 정맥주사로 투여하면서 혈색소치가 10-11g/dL가 유지되도록 용량을 조절하였다. 혈색소치는 투여 전 6.8±0.8g/dL에서 투여 2주 후 부터 유의하게 상승하였으며

지속적으로 증가되어 12주 후에는 10.4±1.3g/dL로 현저히 상승하였고, 헤마토크릿도 투여 전의 20.9±2.2%에서 투여 2주 후부터 유의하게 상승하여 12주 후에는 31.1±5.2%로 증가되었다. 12주 동안의 에포카인® 투여를 완료한 64명의 환자 중 혈색소치가 투여 전에 비해 2.0g/dL 이상 증가하였거나 종료시점의 혈색소치가 10.0g/dL이상 도달한 환자는 59명(91%)이었고, 나머지 5명(9%)의 환자에서도 혈색소치가 0.5-2.0g/dL의 범위로 증가되어, 모든 환자에서 빈혈이 개선되었음을 알 수 있었다. 또한 교정 망상적혈구 수도 에포카인® 투여 전의 0.6±0.4%에 비해 투여 2주 후에 1.4±0.7%로 유의하게 증가되었고 12주간의 전 투여 기간 동안 지속적으로 유사하게 증가되어 있었다. 이러한 혈색소치와 헤마토크릿 및 교정 망상적혈구 수의 변화는 동일한 용량의 다른 에리스로포이에틴 제제를 사용하여 실시한 국내¹²⁾ 및 외국¹⁷⁾의 연구보고 성적과 유사하여 본 에포카인®의 빈혈 개선 효과는 기존의 다른제제와 유사함을 알 수 있었다. 에리스로포이에틴 제제 투여 후에 적혈구의 생성이 증가됨과 동시에 혈액내 혈소판 수도 경미하나 유의있게 증가되는 것이 혈액투석 환자를 대상으로 한 다른 외국 연구^{2, 15, 18)}에서 보고된 바 있는데 본 연구에서도 혈소판 수가 유의하게 증가되었으나 정상 범위 이상으로 증가하지는 않았다. 에리스로포이에틴 제제 투여 후 혈소판 수가 증가하는 기전은 확실히 규명되어 있지는 않으나 혈청 철분 감소에 대한 반응으로 일시적으로 혈소판 수가 증가하거나, 또는 거대핵세포(megakaryocyte)에 존재하는 에리스로포이에틴 수용체에 작용하여 혈소판 수가 증가 하는 것으로 추정되고 있다^{19, 20)}.

에리스로포이에틴 제제의 투여로 환자의 체내 철분소요가 증가되면서 절대적 또는 상대적인 철분 결핍증이 발생할 수 있는데 본 연구에서도 상당수의 환자가 경구 또는 정맥을 통한 철분 제제의 투여에도 불구하고 혈청내 철분과 ferritin이 유의하게 감소하였다. 따라서 에리스로포이에틴 제제 투여시, 투여 전에 체내 철분을 충분히 보충하고 투여 도중에도 체내 철분상태의 변화를 주기적으로 검사하여 충분한 혈청 철분을 유지하도록 권장되고 있다^{18, 21)}. 본 연구 기간 중에는 간기능 검사, 혈액응고 검사 및 다른 혈액화학적 검사 상에는 특이한 변화가 없었으나, 다른 보고^{2, 15, 21)}에서 처럼 혈청 칼륨과 인산염치가 증가하는 경향을 보였는데 이는 빈혈의 개선과 함께 식욕의 증가로 단백질울

포함한 식이 섭취량이 증가하거나 투석 청소율이 감소하기 때문으로 생각되나, 저자들의 연구에서는 에포카인® 투여 전후 식이 섭취량과 투석 청소율을 조사하지 않아 확인할 수는 없었다. 한편 본 연구에 사용된 에포카인® 투여 후 4주, 12주에 채취한 혈액내에서 항 에리스로포이에틴 항체는 전 예에서 검출되지 않아 유전자 재조합 방법에 의해 생산된 단백질에 대한 항체의 형성은 없는 것으로 사료되었다.

에리스로포이에틴 제제를 투여하면서 발생하는 부작용은 과거의 국내외 임상연구와 경험^{4, 12)}을 통하여 이미 잘 알려져 있으며 본 연구에서도 총 79명의 대상 환자 중 16명에서 부작용이 보고되었는데, 두통이 9명, 근육통과 전신쇠약감을 동반한 상기도 감염 유사증상 (flu-like syndrome)이 7명로서 이들의 대부분은 시간이 경과하면서 자연 소멸되거나 일시적인 대증요법으로 치유되었다. 그러나 부작용을 보인 16명의 환자 중 심한 두통으로 1명, 심한 발열감과 전신 쇠약감을 동반한 상기도 감염 유사 증상의 악화로 1명이 중도 탈락하였으며, 이들 2명에서의 부작용은 에포카인® 투여를 중단한 후 소멸되었다.

혈액투석 환자의 상당수에서 고혈압이 동반되어 있고 이는 순환기 혈관계통의 합병증과 밀접한 관련이 있는데 에리스로포이에틴 제제의 투여로 기존의 고혈압이 악화되거나 정상 혈압의 환자에서 고혈압이 발생할 수 있음은 잘 알려져 있다^{4, 16)}. 에리스로포이에틴 제제 투여 후 발생하는 혈압의 상승은 주로 말초혈관의 저항이 증가하기 때문인 것으로 알려져 있으나 혈관의 저항이 증가하는 기전은 아직 확실히 규명되어 있지 않은 실정이다. 본 연구에서도 일부 환자에서 두통을 호소하면서 혈압이 상승하는 것이 관찰되었으며 전체 대상 환자의 투석 후의 평균 수축기 및 확장기 혈압이 투여 12주 후에 투여 전에 비해 유의하게 상승하였다. 또한 6명의 환자에서는 혈압이 상승하면서 항 고혈압 약제의 증량이 필요하였으나 혈압 상승으로 인해 항고혈압 약제를 새로 복용한 환자는 없었다. 혈압 상승이 현저할 경우 경련이 발생된다는 보고^{6, 15)}가 있으나, 본 연구에서는 없었다. 또한 에리스로포이에틴 제제 투여시 혈액의 점성이 증가하여 동정맥류의 혈전 형성에 의한 혈관 폐쇄도 중요한 합병증의 하나로 언급되고 있으나⁶⁾ 본 연구에서는 비교적 단기간이기는 하나 혈관 폐쇄와 같은 합병증은 없었다.

결론적으로 유전자 재조합법으로 국내에서 처음 개발된 인 에리스로포이에틴 제제인 에포카인®은 말기 신부전증으로 혈액투석 중인 환자들에게서 기존의 다른 에리스로포이에틴 제제와 유사한 빈혈 개선 효과를 보였으며 이미 잘 알려진 부작용이외에 다른 문제점이 관찰되지 않았으므로 본 임상 연구 결과를 통해 에포카인®의 빈혈 개선 효과와 안전성이 충분히 입증되었다고 생각되며 향후 말기 신부전 환자에서 신성 빈혈의 치료에 사용될 수 있다고 사료된다.

= Abstract =

Phase III Clinical Trial Evaluating Efficacy and Safety of Recombinant Human Erythropoietin(Epokine®) in Hemodialysis Patients

In Hee Lee, M.D., Sug Kyun Shin, M.D.
Shin Wook Kang, M.D., Hyun Jin Noh, M.D.
Bo Jeong Seo, M.D., Hyeong Cheon Park, M.D.
Kyu Hun Choi, M.D., Sung Kyu Ha, M.D.
Ho Yung Lee, M.D. and Dae Suk Han, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Institute of Kidney Disease, Yonsei University

Eun Young Lee, M.D., Duk Hee Kang, M.D.
Gyu Bog Choi, M.D. and Kyun Il Yoon, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Women's University, Seoul, Korea

To evaluate the clinical efficacy and safety of newly developed recombinant human erythropoietin (Epokine®), a phase III clinical trial was performed in patients with end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. Epokine was given initially at a dosage of 50unit/kg, intravenously, three times a week after each dialysis session and the dosage was adjusted according to the changes in hemoglobin level. Out of total 79 patients who were enrolled initially, data of 64 patients who have completed 12 weeks study period were analyzed.

The results were as following:

1) Hemoglobin(g/dL) and hematocrit(%) increased significantly from baseline levels beginning from 2 weeks after Epokine® administration. Hemoglobin increased significantly from 6.8 ± 0.8 to 10.4 ± 1.3 and hematocrit increased significantly from 20.9 ± 2.2 to 31.1 ± 5.2 after 12 weeks ($P < 0.05$). Corrected reticulocyte count(%) increased significantly from 0.6 ± 0.4

to 1.4 ± 0.7 after 2 weeks and to 1.3 ± 0.6 after 12 weeks ($P < 0.05$).

2) A significant increase in platelet count was observed from 2 weeks after Epokine® administration ($P < 0.05$).

3) Serum ferritin and serum iron decreased significantly and total iron binding capacity increased significantly after 2 weeks ($P < 0.05$).

4) The mean of pre-hemodialysis systolic blood pressure (mmHg) increased significantly from 148 ± 21 to 154 ± 25 at 12 weeks ($P < 0.05$). Also, post-hemodialysis blood pressure (systolic/diastolic) at 12 weeks increased significantly from baseline levels ($146 \pm 28/82 \pm 15$ vs. $153 \pm 25/87 \pm 14$ mmHg, $P < 0.05$).

5) Anti-erythropoietin antibody was not detected in all subjects.

6) Side effects observed in this study were similar to those reported by earlier reports. Headache (9 cases), and flu-like syndrome (7 cases) were the most common side effects. These side effects were not severe and disappeared without discontinuation of Epokine® administration in most of the patients. In conclusion, Epokine® is safe and effective in treating anemia of hemodialysis patients with end stage renal disease.

Key Words: Recombinant human erythropoietin, Epokine®, Hemodialysis, Anemia

참고 문헌

- 1) Eschbach JW: *The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin*. *Kidney Int* 35:134-148, 1989
- 2) Sundal E, Kaeser U: *Correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: Safety and efficacy of one year's treatment in a European multicenter study of 150 haemodialysis dependent patients*. *Nephrol Dial Transpl* 4:979-987, 1989
- 3) Eschbach JW, Adamson JW: *Modern aspects of the pathophysiology of renal anemia*. *Contrib Nephrol* 66:63-70, 1988
- 4) Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR: *Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: Results of a phase III multicenter trial*. *Ann Intern Med* 111:992-1000, 1989
- 5) Bommer J, Alexiou C, Muller-Buhl U, Eifert J, Ritz E: *Recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients—dose determination and clinical experience*. *Nephrol Dial Transpl* 2:238-242, 1987
- 6) Delano BG: *Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis* 14(S): 14-18, 1989
- 7) Evans RW, Rader B, Manninen DL: *The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin*. *JAMA* 263: 825-830, 1990
- 8) Lundin AP: *Quality of life: Subjective and objective improvements with recombinant human erythropoietin therapy*. *Semin Nephrol* 9(S): 22-29, 1989
- 9) Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, Carr C, Nissenson AR: *Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis* 14:478-485, 1989
- 10) Schafer RM, Kokot F, Wernez H, Geiger H, Heidland A: *Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin: a possible role for prolactin*. *Clin Nephrol* 31: 1-5, 1989
- 11) Auer J, Simon G, Stevens J: *Quality of life improvements in CAPD patients treated with subcutaneously administered erythropoietin for anemia*. *Perit Dial Int* 12:40-42, 1992
- 12) 박한철, 강성귀, 강영준, 김현철, 박정식, 방병기, 이시래, 한대석: *혈액투석환자의 빈혈에 대한 Recombinant Human Erythropoietin의 치료효과*. *대한신장학회지* 11:386-391, 1992
- 13) Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM: *Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by hemodialysis*. *Lancet* 2:1175-1177, 1986
- 14) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: *Correction of the anemia of the end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin*. *N Engl J Med* 316:73-78, 1987
- 15) Canadian erythropoietin study group: *Association between recombinant erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis*. *Br Med J* 300:573-578, 1990
- 16) Nissenson AR: *National cooperative rHu erythropoietin study in patients with chronic renal failure: A phase IV multicenter study. Report of national cooperative rHu erythropoietin study*

- group. Am J Kidney Dis 18:24-33, 1991*
- 17) Hirasawa Y, Hirashima K, Arakawa M: *Dose finding, double blind, clinical trial of recombinant human erythropoietin(chugai) in Japanese with end-stage renal disease. Contrib Nephrol Basel 76:179-192, 1989*
 - 18) Asbastassuades EG, Howarth D, Howarth J, Shanks D, Waters HM, Hyde K, Geary CG, Yin TA, Gokal R: *Monitoring of iron requirements in renal patients of erythropoietin. Nephrol Dial Transpl 8:846-853, 1993*
 - 19) Kaupke CJ, Butler GC, Vaziri ND: *Effect of recombinant human erythropoietin on platelet production in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 3:1672-1679, 1993*
 - 20) Horina JH, Schmid CR, Roob JM, Winkler HM, Samitz MA, Hammer HF, Pogglish H, Krejs GJ: *Bone marrow changes following treatment of renal anemia with erythropoietin. Kidney Int 40:917-922, 1991*
 - 21) Backer BN, Koury MJ: *Resistance to erythropoietin in dialysis patients: Factors that decrease erythropoietin responsiveness. Nephrol Dial Transpl 8:686-690, 1993*