

만성 질환에 의한 빈혈

Anemia of Chronic Disease

김 철 수
인하의대 내과

Chul Soo Kim, MD

Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine

E-mail : cskimmd@inha.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(10): 920 - 6

Abstract

Although anemia of chronic disease (ACD) is the most prevalent form of anemia next to iron deficiency anemia, its significance has been overridden by the dominant manifestation of the underlying diseases, i.e. chronic inflammation, infection, organ failure, or malignancy. As the treatment of ACD is being recognized to be important for the restoration of life quality, clinicians should be aware of how to detect, how to discriminate, and how to treat the disease. The key pathophysiology of ACD lies on the trapping of iron in the reticuloendothelial system by pro-inflammatory cytokines. The best treatment of ACD is the treatment of underlying disease per se, which is unfeasible in a substantial portion of the cases. Blood transfusion is occasionally harmful without altering the natural course of underlying disease. The benefit of erythropoietin (EPO) was already established in chronic renal disease. EPO has emerged as an important palliative measure for anemia in a variety of cancers. Augmented supplement of EPO may overcome the blunted response to physiologic EPO in anemia secondary to chronic infection or inflammation. Functional or absolute iron deficiency in ACD is manageable using EPO in conjunction with parenteral iron supplement. The iron deficiency in ACD can be identified by low ferritin value (<30 ug/L) or a high ratio of soluble transferrin receptor/log ferritin (>2). Further studies are required for the elucidation of molecular pathogenesis, more accurate diagnosis and new treatment to mobilize trapped iron into active erythropoiesis. The judicious use of therapeutic options currently available can result in palliation of ACD in a majority of the patients, and every single clinician should be fully aware of the principles behind the palliative measures.

Keywords : Anemia; Chronic disease; Erythropoietin; Iron; Ferritin; Soluble transferrin receptor

핵심용어 : 빈혈; 만성 질환; 적혈구생성인자; 철; 페리틴;
수용성 트랜스페린 수용체

서론

만성 질환에 의한 빈혈은 그 빈도가 철결핍성 빈혈 다음으로 흔함에도 불구하고 그 의미가 은폐되어 왔으며(1) 그 이유로서 만성 신부전, 만성 감염, 만성 염증, 악성 종양 등 빈혈에 선행되는 기저질환의 주증세에 의해 빈혈의 발현이 곧잘 간과되는 점과 기저질환에 동반되는 빈혈은 의례 동반되는 혼한 현상이려니가하여 여기는 의료진의 선입견을 들 수 있다.

말기 신부전증에 동반되는 빈혈은 만성 질환에 의한 빈혈 중 가장 대표적이며 신장에서 생산되는 EPO (erythropoietin 또는 epoietin)의 저하, 요독증으로 인한 적혈구 생산 장애, 투석으로 인한 면역세포의 활성화, 실혈 및 감염 등의 복합적 원인을 내재하고 있다. 항생제에 힘입어 만성 감염은 줄어들고 있으나 아직도

결핵, 폐농양, 아급성 세균성 심내막염, 만성 골수염, 만성 진균증, 후천성 면역결핍증 등은 끊이지 않고 있고 이러한 병은 모두 빈혈을 동반한다. 발열, 체중 감소, 신장애 등 질병의 증세가 있다면 이에 비례하여 빈혈 또한 심해진다. 만성 염증과 동반된 빈혈은 만성 감염과 동반된 빈혈과 임상양상이 비슷하며 기저 질환으로서 류마티스 관절염, 루프스, 국소성 소장염(크론병), 궤양성 대장염 등을 대표적으로 들 수 있다. 또한 악성 종양과 빈혈이 동반되는 것은 흔히 볼 수 있으며 이는 종양에 수반되는 면역반응과 염증으로 인해 야기되는데 종양에 의한 용혈 및 골수침윤과 감별하여야 한다. 만성 질환에 의해 발생하는 빈혈의 원인은 때로는 복합적이어서 대개는 철분의 결핍이 존재하지 않으나 종종 철분 결핍과 동반되기도 한다.

임 상 양 상

실상 환자의 빈혈은 경하거나 심하더라도 증등도이며 혈색소 값은 대개 7~11g/dL의 범위 내에 있다. 혈색소가 7~11g/dL의 범위에 있을 때 반드시 빈혈의 증세가 생기는 것은 아니며 대부분에 있어 기저질환의 증세가 주 증세가 된다. 그러나 환자의 기저 질환이 폐를 침범하거나 발열이 있거나 신체의 소모가 심할 때는 빈혈의 증세가 심할 수 있다. 진찰상 기저질환의 소견이 두드러지거나 이로 인한 빈혈의 특징적인 진찰 소견은 없다. 검사실 소견상 혈청 철 값은 낮고 혈청 transferrin 값은 낮거나 정상이며 혈청 ferritin 값은 정상이거나 높다. 만성 질환으로 인한 철 대사 이상의 핵심은 대식세포와 망상내피세포계통으로부터 철분이 유리되지 못하여 조혈 기관이 이를 사용하지 못하는 것이다(2). 따라서 ferritin과 hemosiderin의 형태로 존재하는 저장철의 transferrin을 통한 이동의 장애가 오고 혈청 철분의 농도는 감소한다. 철분

과 결합하는 apoferritin은 급성 반응물질이며 만성 질환에서는 각종 사이토카인(cytokine)에 의해 apoferritin이 증가하고 이에 따라 ferritin의 양이 증가한다. 이 값은 일반적으로 저장철을 반영하나 만성 질환에 있어서는 질환 자체로 인해 증가하기 때문에 저장철을 정확하게 반영하지 않는다. 따라서 적어도 그 값이 100ug/L 이상이어야 철분 결핍이 없다고 간주된다. 만성 질환으로 인한 빈혈에서는 transferrin의 양이 감소하고 철분과 결합하는 능력(iron binding capacity) 역시 감소되어 있는데 이는 철 결핍성 빈혈에서보다 transferrin의 포화도가 증가되어 있음을 반영한다. 비록 혈청 철분은 철결핍성 빈혈에서와 같이 감소되어 있으나 철결핍성 빈혈에서와 같은 철분 결핍은 없으며 철분 투여에도 반응하지 않는다. 동시에 철결핍성 빈혈 환자의 말초 혈액 도말에서 보이는 심한 저혈색소증(hypochromia)이나 소혈구증(microcytosis)은 잘 보이지 않는다. 빈혈은 대개 정구성(normocytic) 정혈색소성(normochromic)이나 기저질환이 오래될 경우 절대적 또는 기능적 철분 결핍 상태가 올 수 있다. 이 때는 MCHC가 31g/dL 이하로 감소하고 MCV가 80fL 이하인 소구성(microcytic) 빈혈을 보일 수 있다. 망상 적혈구 수는 상승되지 않는다. 백혈구나 혈소판 수는 기저 질환의 혈액학적 이상에 의해 좌우된다. 골수 소견은 기저 질환에 의해 다양할 수 있으나 대개는 뚜렷한 소견이 없으며 철적혈모구(sideroblast) 수는 감소하는 반면 대식세포 내부의 철분 염색은 뚜렷하다.

병 태 생 리

만성 질환으로 인한 빈혈은 공통적으로 적혈구 수명의 단축, 철분 대사의 정체, EPO에 의한 적혈구 생산의 효율 감소를 특징으로 한다. 만성 질환을 가진 환자에서는

적혈구의 수명이 20~30% 단축된다. 원인은 적혈구 외의 인자로부터 오며 사이토카인에 의해 활성화된 대식세포의 적혈구 탐식이 증가되어서 발생한다. 균이나 암세포의 출현 그리고 자가면역의 발생은 T세포를 활성화시키고 이어서 T세포로부터는 interferon- γ (IFN- γ), 단핵구와 대식세포로부터는 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), interleukin-10(IL-10)이 만들어진다. 이러한 각종 사이토카인의 분비는 대식세포 내 철분과 철 결합 단백질 transferrin의 격리, 비장 내 적혈구의 격리, 신장에서의 EPO 생산 저하 및 EPO의 골수 내 기능 억제를 야기하고 전체적으로는 철분이 조혈기관에서 사용되지 못하도록 유도한다.

세균의 지질다당류(lipopolysaccharide)와 IL-6는 간에서 급성 반응물질인 철분조절 호르몬 hepcidin 생산을 유도하며 이것은 십이지장장에서 철분의 흡수를 저해할 뿐더러 대식세포 간세포 장내피세포로부터의 철분 이동을 억제(3, 4)한다. 지질다당류와 IFN- γ 는 대식세포의 divalent metal transporter 1(DMT1)의 발현을 촉진하고 이것은 2가 철분(ferrous iron)의 세포 내 이동을 증진시킨다. IL-10은 transferrin 수용체 발현을 촉진하고 transferrin과 결합한 철분을 transferrin 수용체를 통하여 단핵구 내부로 이동시킨다. 이와 더불어 활성화된 대식세포는 노화된 적혈구를 탐식하고 분해하여 철분의 재활용을 도모하는데, 이 과정은 TNF- α 에 의한 적혈구막의 손상 및 대식세포의 탐식작용 강화로써 더 증폭된다. 지질다당류와 IFN- γ 는 대식세포의 철분운반단백 ferroportin 1의 발현을 억제하여 이미 hepcidin에 의해 억제되어 있는 대식세포의 철분 유출을 더욱 저해한다. 동시에 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10은 ferritin의 발현을 촉진하고 이에 따라 대식세포 내의 철분 저장을 유도한

다. 결국 이러한 일련의 반응은 혈액 내 철분의 농도를 저하시키고 적혈구로 하여금 철분을 사용하지 못하게끔 만든다. TNF- α 와 IFN- γ 는 신장의 EPO 생산을 억제한다. TNF- α , IFN- γ , IL-1은 적혈전구세포의 분열과 분화를 억제한다. 철분의 이용 저하 및 EPO의 생물학적 활성 저하는 결국 조혈의 저하를 초래하고 빈혈로 이어진다(4).

감 별 진 단

만성 질환으로 인한 빈혈은 철결핍성 빈혈과 감별하여야 한다. 후자가 다인성 질환이라면 후자는 절대적 철결핍 질환이다. 두 질환을 감별하기 위해서는 체내 철분을 측정하는 것이 지름길이다. 혈청 철분과 transferrin 포화도는 모두에서 감소되어 있다. 만성 질환에서는 transferrin이 정상이거나 감소되어 있는 반면 철결핍에서는 철분 이동의 역할을 담당하는 transferrin이 증가되어 있다. 혈청 ferritin은 저장철의 표지자로 사용되며 15ug/L 이하이면 저장철의 고갈을 의미한다. 혈청 ferritin 값이 30ug/L 이하이면 철결핍성 빈혈과 합당한 소견이다. 만성 질환에서는 세망내피계의 철분이 증가하고 염증과 같은 면역반응에 의해 ferritin이 증가한다. 수용성 transferrin 수용체(sTfR 또는 soluble transferrin receptor)는 세포막에 부착된 transferrin 수용체의 절단된 파편이며 철분 결핍시 증가한다. 반면 염증 반응에 동원되는 사이토카인은 sTfR의 발현을 억제하기 때문에 만성 질환에서는 sTfR에서는 정상범위에 머물러 있다. 만성 질환과 철분 결핍이 동시에 존재하는 수가 있으며 빈혈도 더 심해지고 혈구의 형태는 소혈구를 나타낸다. 이 때 sTfR 대 log transferrin의 비(ferritin index)를 구하면 2 이상이 된다(4). 반면 만성 질환만 존재하면 ferritin

index는 1 이하가 된다. 저색소 혈구의 분율과 망상적혈구 혈색소 농도를 측정(2)하는 것도 만성 질환과 철분 결핍의 동반 여부를 감별하는 데 도움이 된다.

만성 감염, 만성 염증, 악성 종양 등 만성 질환과 빈혈이 동반된다 하여 그 원인이 모두 만성 질환으로 인한 빈혈은 아니다. 기저 질환 자체가 빈혈을 일으킬 수 있으며 따라서 만성 질환으로 인한 빈혈의 진단은 이러한 가능성을 배제한 연후에 내려야 한다. 말기암 환자나 심부전증에서 혈액이 체액으로 희석되어 빈혈이 올 수 있음(dilution anemia)은 잘 알려져 있다. 악성 종양 환자의 빈혈은 여러 복합적인 원인에 의하여 생기는 경우가 많다. 그러나 비교적 순수한 희석빈혈의 가능성을 고려할 수 있는 질환은 다발성 골수종(myeloma)과 마크로글로불린혈증(macroglobulinemia)이다. 약제에 의한 골수억제나 용혈이 발생하면 혈청 철이 증가된다. 용혈성 빈혈이 의심되면 망상적혈구 수를 측정하고 혈청 LDH, haptoglobin, bilirubin치를 검정하여야 하고 Coombs 시험을 하여야 한다. 만성 실혈이 있어 철분이 모자라면 sTfR가 증가된다. 만성 질환과 만성 실혈이 동반된 경우 두가지를 감별하기 위해 sTfR 대 log transferrin의 비, 저색소 혈구의 분율, 망상적혈구 혈색소 농도를 측정 등을 시행할 수 있으며 여러 검사에도 감별진단이 안된다면 철분 투여를 하여 반응 유무를 보는 것도 하나의 방법이다. 간혹 thalassemia minor와 만성 질환에 의한 빈혈을 감별하기 힘들 수 있다. 소혈구증은 thalassemia minor에서 더 심하다. 만성 신부전으로 인한 빈혈은 혈청 BUN과 creatinine치를 측정하면 감별이 확인해진다. 암은 만성 질환으로 인한 빈혈 외에도 골수를 침윤하여 빈혈을 악화시킬 수 있다. 말초혈액에서 변형적혈구(poikilocyte), 눈물세포(tear drop cell), 유핵적혈구(normoblast), 미성숙골수구 등 골수 침윤의 단서를 발견할 수 있으며, 혈청

alkaline phosphatase의 상승을 볼 수도 있고 MRI 영상 검사상 골수 내의 암조직을 볼 수도 있으나 확진은 골수 조직 검사상 암세포의 침윤을 발견하는 것이다.

치 료

빈혈은 그 자체로서 조직 내 산소운반을 유지하기 위해 심장의 과부하를 초래하기 때문에 그리고 그 자체가 불량한 예후를 시사하기 때문에 교정하여 주어야만 한다. 관상동맥질환, 폐 질환, 신장 질환 등에서 발생하는 중등도의 빈혈은 교정되어야 하며, 특히 65세 이상의 연령층에서는 더욱 그러하다. 빈혈은 심부전을 일으킬 수 있고 또한 심부전 자체가 만성 질환으로 인한 빈혈을 야기하는 악순환을 초래한다. 투석을 받는 신장병 환자의 예를 들면 Hb 값이 8g/dL 이하인 경우 10~11g/dL인 경우보다 사망률이 두배로 높았다. 투석을 받는 신장병 환자나 항암화학요법을 받는 암환자에서 Hb 값을 12g/dL까지 올려주면 삶의 질도 향상된다(4). 빈혈을 어디까지 교정해 주어야 하는지는 아직 모르지만 정상까지 교정하는 것은 이롭지 못하다. Hb 값을 10~11g/dL 혈구용적을 33~36까지 올리는 것을 추천하며(4, 5) 이를 위해서는 필요하다면 EPO 외에도 철분의 정맥주사를 요한다.

1. 기저 질환의 치료

가능하다면 기저질환을 호전시키는 것이 빈혈을 교정시키는 지름길이다. 예컨대 류마티스 관절염을 항TNF 항체로 치료할 경우 빈혈도 교정(4)된다. 기저질환의 호전이 힘들다면 다른 완화적 방법을 동원하여야 한다.

2. 수 혈

수혈은 빈혈을 신속히 교정할 수 있으며, 특히 Hb 값

이 6.5g/dL 이하인 중증 빈혈 그리고 출혈이 존재하는 경우에는 매우 유용하다. 심근경색이 있는 경우 수혈을 통한 빈혈의 교정은 생존율의 향상을 가져온다는 보고도 있으나(6) 중환자에서의 수혈은 다발성 장기 부전으로 인한 사망률의 상승을 초래함도 보고(7)되어 있다. 암 환자나 만성 신부전 환자에게 수혈을 장기간 시행하는 것은 철분의 축적과 동종 감각(allosensitization) 때문에 추천되지 않는다.

3. 철분 투여

만성 질환으로 인한 빈혈이 있을 경우 십이지장을 통한 철분의 흡수는 하향 조절되어 있다. 여러가지 사이토카인이 철분을 망상내피 계통으로 이동시키기 때문이다. 철분이 균의 성장에 필수적인 것을 감안하면 이러한 사이토카인의 활성화는 일종의 방어기전이라고 볼 수 있다. 만성 신부전 환자에게 철분을 투여할 경우 감염의 빈도가 증가함은 이를 뒷받침한다. 면역이 활성화된 상태에서 철분을 투여하면 매우 독성이 강한 hydroxyl radical을 형성하고 이는 내피 계통에 손상을 주어 급성 심혈관 질환을 유발한다(7). 한편 이로운 점도 있어 철분 투여는 TNF- α 의 생성을 억제하여 류마티스 관절염이나 말기 신부전증 환자에서 질병의 활성을 감소시킨다(4). 염증성 장염 환자는 비경구 철분 투여시 빈혈의 호전을 보인다(4).

만성 질환 환자에서 중증 절대적인 철분 결핍이 동반되거나 EPO를 투여할 경우 상대적 또는 기능적인 철분 결핍이 초래될 수 있다. 투석을 받거나 항암제를 투여받는 암환자에게 빈혈의 치료로서 EPO를 사용할 경우 이와 동시에 철분을 투여하면 EPO의 효율을 높일 수도 있다(4). 만성 질환으로 인한 빈혈 환자에서 절대적인 철분 결핍이 동반된다면 반드시 철분을 투여하여야 한다. EPO 투여에 대하여 반응이 없는 환자에서도 철분 투여는 고려하여야 한다. 그러나 ferritin 값이 100ug/L 이상인 경우에는

철분 치료는 권장되지 않는다.

만성 질환 환자에게 철분을 투여할 때에는 비경구 투여가 권고되며(1) 이를 위해 iron sucrose 나 sodium ferric gluconate와 같은 정맥주사제가 사용 가능하다. 통증을 유발시키고 간혹 anaphylaxis를 일으키는 iron dextran 근육주사제는 이제 더 이상 사용하지 않는다.

4. 적혈구생성인자

EPO는 만성 질환으로 인한 빈혈 중 항암화학요법을 받는 암 환자, 만성 신부전 환자, 골수억제제를 투여받는 HIV 감염 환자의 빈혈에서 미국식약청의 사용인가를 획득(5)하였다. 골수이형성 환자의 25%, 다발성골수종 환자의 80%, 류마티스 관절염 환자와 만성 신질환 환자의 95%에서 EPO에 반응을 보인다(4, 5).

세가지 약품이 출시되었는데 epoetin alfa(EPO α), epoetin beta(EPO β), 그리고 darbepoetin alfa(DPO α)가 그것이며 각각 약품의 약물역학, 수용체 친화력, 혈중 반감기에서 차이를 보인다. DPO α 는 EPO α 나 EPO β 보다 세배나 긴 반감기를 가지고 있어 일주일에 한번의 주사로 충분하며(9) EPO α 나 EPO β 는 격일로 주사하여야 한다. EPO를 주사받는 환자의 극소수에서 항 EPO항체에 의한 순수적혈구무형성증을 보일 수 있다. 순수적혈구무형성의 빈도는 환자 10만명당 연간 알부민이 포함되지 않은 EPO α 제형 Eprex(Janssen-Cilag)의 경우 18명, 알부민이 포함된 EPO α 제형 Eprex(Janssen-Cilag)의 경우 6명, EPO β 의 경우 1명, EPO α 제형 Epogen(Amgen)의 경우 0.2 명으로 추산되고 있다(4).

비록 EPO의 투여로써 빈혈을 교정하고 수혈의 필요성을 줄일 수 있지만 기저질환에 대해서는 EPO의 효과를 기대하기 힘들다. 그러나 류마티스 관절염의 활성을 낮춘다는 보고(10)도 있고, EPO가 TNF- α 의 농도를 낮춘

다는 보고(11)도 있어 만성 염증 환자에서는 염증의 정도에 영향을 줄 가능성은 있다.

암세포가 저산소증에 노출되면 EPO 수용체의 발현이 높아지고 신생혈관생성(neoangiogenesis)을 유도한다. 유방암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 간암, 신장암 등의 암세포주(cell line) 또는 환자의 암세포에서 EPO 수용체가 발견되기 때문에 암환자에게 투여되는 EPO가 암의 성장을 도울 수 있다는 우려가 있다. 실제로 EPO를 투여 받은 유방암 환자의 사망률이 증가한다든가 EPO로써 Hb 값을 13~14g/dL까지 올린 환자에서 방사선 치료나 약물치료의 감수성을 높인 반면 재발률이 높다는 보고도 있다(4). 따라서 암 환자에서는 Hb 값이 11~12g/dL을 넘지 않도록 EPO를 투여하여야 한다(4, 5) 암 환자에게 EPO를 투여할 경우 삶의 질을 향상시키는 동시에 수혈의 양을 20% 정도 줄일 수 있음(12)은 증명되어 있다. 특히 내인성 EPO 농도가 낮은 경우(100IU/L 이하), 연령이 60세 이하인 경우, Hb 값이 9.0g/dL 이상인 경우에는 EPO로써 좋은 효과를 기대할 수 있다.

EPO를 투여하기 전에는 반드시 철분 결핍 유무를 확인하여야 한다. 약 4주간 EPO를 투여 후 Hb 값을 다시 측정하고 이후에는 2~4주 간격으로 반복한다. 만일 Hb 값이 1g/dL 이하 상승한다면 철분 결핍 유무에 대하여 평가를 하여야 한다. 만일 철분이 모자라지 않다면 EPO의 양을 50% 상승시킨다. Hb 값이 12g/dL에 이르면 EPO의 양을 줄여서 투여한다. 철분 결핍이 없는 상태에서 적정량의 EPO에 대하여 8주 이내에 반응이 없다면 EPO에 대한 반응이 없다고 판정하여야 한다.

결 론

만성 질환으로 인한 빈혈에 대한 병태생리가 규명됨에

따라 이에 대한 치료로서 기저질환 자체의 치료, 적혈구 생성인자의 사용, 철분 투여, 수혈 등을 동원하여 빈혈의 교정을 통한 완화요법이 가능하다. 더 연구가 되어야 할 부분은 빈혈의 교정이 기저질환에 영향을 줄 수 있는지, EPO 수용체를 발현하는 암에서 EPO 투여가 어떤 효과를 나타내는지, 내인성 EPO를 촉진시키기 위하여 철분 킬레이트화 물질(chelating agent)이 도움을 줄 수 있는지, hepcidin 길항제로서 세망내피 계통에 유치되어 있는 철분의 이동이 가능할는지, 염증 상태에서도 조혈을 촉진하는 호르몬이나 사이토카인이 존재하는지, 유병률과 사망률을 줄일 수 있는 최적의 방법은 무엇인지 등의 규명일 것이다. ㉠

참 고 문 헌

1. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, Barrett—Lee P, Beguin Y, Wilson K, et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 731 - 7
2. Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol* 2006; 23: 23 - 36
3. Ganz T. Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 554 - 7
4. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011 - 23
5. Korean Society of Hematology. Hematology, 1st ed. E—Public, 2006: 68 - 71
6. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial

- infarction. N Engl J Med 2001; 345: 1230 - 6
7. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Peres—Bota D, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002; 288: 1499 - 507
 8. Weiss G, Gordeuk VR. Benefits and risks of iron therapy for chronic anaemias. Eur J Clin Invest 2005; 35(Suppl 3) 36 - 45
 9. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Maroni BJ, et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002 Jul; 40: 110 - 8
 10. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, Stucki G, Moller B. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28: 2430 - 6
 11. Weiss G, Meusburger E, Radacher G, Garimorth K, Neyer U, Mayer G. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. Kidney Int 2003; 64: 572 - 8
 12. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Soubeyran P, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer Eur J Cancer 2004; 40: 2201 - 16



Peer Reviewer Commentary

이 상 재 (중앙의대 내과)

본 논문은 높은 빈도에도 불구하고 기저질환의 주 증세로 곧 잘 간과되는 만성 질환에 의한 빈혈에 대하여 재조명하고 있다. 특히 최근 강조되고 있는 감별진단과 치료에 대하여 상세히 기술하였다. 그러나 일부에서 급성 감염과 염증에 뒤따르는 빈혈을 이 범주에 추가하고 있어 이에 대한 고려가 있어야 되겠고 본 논문의 결론에서 밝힌 바대로 앞으로 연구되어야 할 부분의 결과를 추적하여야 될 것이다.