



말기신부전 환자에서 빈혈 및 영양관리

옥 찬 영 · 김 남 호* | 전남대학교 의과대학 내과학교실

Anemia and nutrition in end stage renal disease patient

Chan Young Oak, MD · Nam Ho Kim, MD*

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

*Corresponding author: Nam Ho Kim, E-mail: nhk111@chonnam.ac.kr

Received April 2, 2013 · Accepted April 16, 2013

Anemia and malnutrition are common complications of end-stage renal disease. They increase the morbidity and mortality of end-stage renal disease patients and affect their quality of life. However, the mechanisms of anemia and malnutrition are already known, and their therapeutic guidelines are being established. Appropriate iron supplementation and the development of erythropoiesis-stimulating agents have made anemia easier to manage than in the past. In addition, adequate protein and calorie intake have allowed end-stage renal disease patients to maintain a neutral or positive nitrogen balance. These therapeutic approaches have decreased the morbidity and mortality of these end-stage renal disease patients. This review is a summary of the treatment of anemia and nutrition in end-stage renal disease, based on the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guideline on anemia and other anemia guidelines, and also on the KDOQI guideline on nutrition and European Best Practice Guideline (EBPG) on nutrition.

Keywords: Anemia; Nutrition; Hematinics; Protein-energy malnutrition

서 론

신성빈혈은 말기신부전 환자에서 주요한 합병증의 하나로 말기신부전 환자의 삶의 질 저하 및 사망률과 이환율에 중대한 영향을 미친다. 빈혈은 조직으로의 산소공급과 사용을 감소시키고 심장의 확장, 좌심실 비대증을 유발해 이에 대한 보상기전으로 협심증, 울혈성심부전 등의 심장병증이 발생한다. 또한 인지능 및 지적 능력의 저하가 나타날 수 있고 여성에서는 생리주기에도 변화가 오며 면역능의 장애도 발생할 수 있다. 이로 인해 삶의 질은 저하되며 재활의 기회는 낮아지고 궁극적으로는 환자의 생존율의 저하로 이어진다[1].

신성빈혈의 가장 중요한 원인은 신장 내 세포의 erythropoietin 생산이 신기능이 저하와 함께 감소하는 것이지만[2], 이외에도 철분결핍, 빈번한 채혈이나 혈액투석 시의 실혈, 출혈성 질환, 심한 부갑상선기능항진증, 급성 혹은 만성 염증성질환, 알루미늄 중독, 엽산의 결핍이나 적혈구 생존기간의 단축도 빈혈의 발생 및 지속에 기여한다[3]. 이러한 원인들에 의한 빈혈을 교정함으로써 만성신질환 환자의 삶의 질을 높일 수 있으며, 노동 및 운동능력의 향상, 인지능의 향상, 성기능의 회복이나 향상, 면역력의 향진, 지혈기능의 회복, 심혈관계 합병증 발생률의 저하와 좌심실 비대증에서의 회복 등의 효과를 얻을 수 있다. 또한, 사구체 여과율의 감소 속도 저하 및 투석 시작 시기를 늦추는 효과를 기대할 수도

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있고, 환자의 입원율의 감소와 사망률의 저하효과를 얻을 수도 있다[1].

본 특집에서는 2007년 개정된 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guideline[4] 및 2008 Japanese Society for dialysis therapy guideline[5] Canadian Society of Nephrology[6] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [7] 등의 지침을 중심으로 이에 관련된 주요 논문을 살펴보고자 한다.

또한 말기신부전 환자의 40-70%에서 영양실조가 발생하는데[3], 이는 빈혈과 마찬가지로 사망률 증가 등의 합병증의 증가와 관련이 있다. 영양실조는 식욕부진에 의한 음식물의 섭취장애와 장내 흡수와 소화의 장애, 대사성산증에 의해서 발생하며, 투석환자에서는 적절한 음식섭취만으로 영양상태가 개선되지 않아 단백질-에너지 소모(protein-energy malnutrition, PEM)라는 용어가 최근에는 권장되고 있다. 본 고찰에서는 2001년 발표된 영양에 대한 KDOQI 지침[8]과 European Best Practice Guideline[9]을 중심으로 말기신부전 환자의 영양관리에 대하여도 살펴보도록 하겠다.

신성빈혈의 정의와 혈색소의 목표치

신성빈혈의 정의는 연구마다 차이가 있으나, National Clinical Guideline Center의 2011년 지침[7]과 Canadian Society of Nephrology의 2008년 지침[6], KDOQI 2007년 지침[4]에 따르면, 혈색소 수치가 성인 남성의 경우 13.5 g/dL보다 낮고, 성인 여성의 경우 12.0 g/dL보다 낮으면 빈혈로 진단하고 신성빈혈이 진단되면 혈색소의 수치를 11.0에서 12.0 g/dL 사이를 목표로 치료를 시작한다. 혈색소 수치는 13.0 g/dL를 넘지 않는 것이 권고되는데, 이는 혈색소 목표치가 높아질수록 삶의 질이 상승하고, 수혈의 필요성은 감소하나, 혈색소가 13.0 g/dL 이상에서는 총 사망률과 뇌혈관질환의 발생률이 증가하였기 때문이다. 따라서 혈색소 수치가 11 g/dL 미만이거나 12.0 g/dL을 넘을 때는 조혈호르몬 용량의 조절을 시행해야 한다. 이때의 혈색소 상승속도가 한 달에 1-2 g/dL이 되는 것을 목표로 조혈호르몬

용량을 조절하는 것이 필요하다.

신성빈혈의 진단방법 및 검사주기

GFR <60 mL/min/1.73 m²에서 신부전에 따른 빈혈이 시작되지만, 다른 원인에 의한 빈혈을 배제해서는 안된다. 특히, 빈혈의 정도가 신기능장애와 불균형을 이루거나, 철분 결핍이 있거나, 백혈구감소증 혹은 혈소판감소증이 동반될 때, 적혈구생성인자 결핍 외 다른 원인에 의한 빈혈이 있는지를 확인해야 한다. 빈혈의 원인평가는 조혈모속진제(erythropoietin stimulating agent) 치료 시작 전에 선행되어야 하며, 기본적으로 전혈구검사(complete blood count)가 요구되는데, 이를 통해 빈혈의 정도와 영양상태의 적절성(엽산, 비타민 B12, 철분 포함), 골수기능의 적절성을 확인하게 된다. 특히, 혈색소(Hb)측정은 빈혈의 정도를 파악하는데 중요하지만, 혈액 투석 환자에서 혈색소 농도는 측정시기에 따라 차이를 보인다. 투석 전에 측정하게 될 때, 투석간 체중증가(inter-dialytic weight gain)로 인해 혈색소 농도가 희석되게 되어 평소보다 감소된 결과가 나올 수 있다. 반면, 투석 후 혈색소 농도를 측정하게 되면, 투석 동안 한외여과(ultrafiltration)로 인한 수분감소로 그 농도가 증가될 수 있다[10]. 그러므로, 혈색소 농도측정은 이론적으로는 투석 전 주의 중간(midweek)에 시행하는 것이 적합하다[10].

일반적으로 만성신부전에 의한 빈혈의 특성은 정색소성 정적혈구성 빈혈(normochromic normocytic anemia)로 저증식성(hypoproliferative)을 특징으로 한다. 그리고, 적혈구생성인자 활동 감소를 특징으로 한다. 따라서 전혈구검사를 통해 평균적혈구혈색소량(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV), 평균적혈구혈색소농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)를 확인하는 것을 추천한다. 철분상태 검사는 조직 내 저장 철의 상태와 조혈상태에 대한 철분의 적절한 사용을 반영한다. 특히, 혈청 페리틴(serum ferritin)은 저장 철의 상태를 반영하는 유용한 표지자이며, 그 외 트랜스페린 포화 상태(transferrin saturation, TSAT), MCH, MCV, MCHC 등은 조혈작용에 대한 철

분의 적정성을 반영한다. 빈혈평가 빈도는 적어도 1년에 1회 이상의 혈액소평가가 이뤄지는 것을 권장하며[11], 특히, 투석 환자의 경우에는 철분제를 필요로 할 때는 3개월마다 빈혈 및 철분 모니터링을 할 것이 권고된다.

신성빈혈의 철분치료

철분제 투여에 따른 페리틴 목표수치는 TSAT을 20-30%로 유지한 군과 TSAT을 30-50%로 유지한 군을 비교하여 조혈호르몬제의 용량을 비교한 연구에서 TSAT을 더 높게 유지한 군에서 평균 40% 정도의 조혈호르몬제 용량이 감소되었다[12]. 또 다른 연구는 페리틴을 200 ng/mL와 400 ng/mL로 유지하여서 조혈호르몬제의 양을 비교하였을 때 페리틴이 높은 군에서 조혈호르몬제의 용량이 28% 감소하였다[13]. 이들을 종합하면 페리틴의 하한치를 200 ng/mL 이상으로 유지할 경우 철분제 투여의 효과는 더욱 증가하는 것을 알 수가 있다. 하지만, 철분제의 안전성에 대한 임상연구, 대조연구, 골수 철분 상태에 대한 조사 및 정맥 철분제 투여에 대한 연구가 충분하지는 않아서 비록 최대의 효율은 아니겠지만 안전성을 고려하여 페리틴을 200 ng/mL 이상으로 유지하는 것이 가장 바람직하다고 본다.

철분의 투여경로에 있어서는 투석치료를 받지 않는 만성 신질환 환자의 경우 무작위연구 중 두 연구에서 철분제의 정맥투여가 효과적인 것으로 나타났다[14]. 하지만 철분제의 정맥 투여 시 발생할 수 있는 부작용, 비용 그리고 향후 투석을 위한 혈관의 보존 등을 고려할 때, 환자가 경구용 철분제를 복용할 수 있으면 먼저 경구 투여가 권장되며, 경구용 철분제의 투약에 대해 위장관 증상 등의 부작용 발생시 철분제의 정맥 투여를 고려할 수 있다. 혈액투석 환자에서 경구용 철분제와 비교 시 철분제를 정맥 내로 투여한 군에서 혈액색소가 더 높고 조혈모촉진제의 투여량도 적어 정맥으로 철분제를 투여하는 것이 권장된다[15]. 복막투석환자에 대한 무작위 연구는 현재까지 없으나 복막투석의 경우 혈액투석과는 달리 투석과 연관된 지속적인 혈액의 손실이 없기 때문에 투석을 받지 않는 만성신질환의 환자군과 비슷할 것으로 생각된다.

신성빈혈에서 조혈모촉진제 치료

만성콩팥병의 병기, 치료 상황, 효용, 안정, 조혈모촉진제의 종류에 의해 투여경로가 결정된다. 외래에서 복막투석을 받거나 투석을 받지 않는 만성콩팥병 환자에서는 환자의 편의를 고려하여 피하주사가 일반적으로 투여되는 경로이지만 혈액투석을 받는 만성콩팥병 환자는 피하주사나 정맥주사 모두 가능하므로 환자의 선호도나 비용, 위험도를 평가하여 한 가지 방법을 선택할 수 있다. 이론적으로는 복막투석 환자에서 혈액투석 환자보다 빈혈의 발생위험이 더 적지만 조혈모촉진제가 본격적으로 사용되면서 혈액투석 환자들의 헤마토크리트로도 급격히 증가하였다[16].

현재 임상에서 속효성 및 지속형 조혈모촉진제가 사용되고 있다. 속효성은 rHuEPO (epoetin alfa, epoetin beta)가 있다. Epoetin alfa는 DNA 재조합 기술을 사용하여 생성된 당화단백질로서 체내에서 생성된 것과 동등한 생물학적 효과를 지닌다. 지속형 조혈모촉진제로 현재 darbepoetin alfa와 continuous erythropoietin receptor activator (CERA)가 사용되고 있다. Darbepoetin alfa는 적혈구 생성을 촉진하는 단백질로서, 재조합 DNA 기술로 생성되며, 165-아미노산 단백질인데, 5N-linked 올리고사카라이드 체인을 가지고 있어서 재조합 인간 erythropoietin과 다르다. CERA는 methoxy polyethylene glycolsuccinimidyl butanoid acid와 amino 그룹 사이에 아마이드(amide) 결합을 하는 큰 polymer를 가지고 있다. 기존 조혈모촉진제와 달리 CERA는 반감기가 130시간 이상으로 길고 적은 분포 면적을 갖고 있고 생체 청소율이 낮다. 또한 투석 및 여과를 통해 제거가 되지 않는 특징이 있다.

조혈모촉진제는 투여 경로와 종류에 따라 반응의 차이가 있을 수 있다. 정맥으로 epoetin alfa와 epoetin beta를 투여하면 반감기는 5-11시간 정도이지만 피하로 투여하였을 때 19-25시간으로 더 길어 만성신부전 환자에서 피하주사로 조혈모촉진제를 투여하는 방법은 정맥주사법보다 효과 면에서는 우위에 있다. 하지만 모든 환자에서 정맥투여에서 피하투여로 변환 후에 용량감량을 나타내는 것은 아니고 더 효과적인 것이 아닐 수도 있다[17]. 과거에는 피하로 매

일 epoetin alfa를 투여하는 것이 주당 투여용량을 감소시킬 것으로 생각되었으나 주 3회 요법의 임상효과와 유사하다고 하였다[18]. rHuEPO와는 달리 darbepoetin alfa에서는 정맥투여와 피하투여를 비교하였을 때 투여 빈도수는 동일하게 나타났다[18]. 또한 혈색소가 안정적인 경우 매주 투여했던 것과 2주 마다 투여했던 것에서 큰 차이는 없었다[18]. CERA는 정맥투여 시 반감기가 134시간 정도이고 피하투여 시에는 139시간으로 큰 차이를 보이지는 않았고, 정맥투여와 피하투여에 혈색소 변화에 차이가 없었다[19]. 지금까지 연구 결과로 보면 각각의 조혈모촉진제제는 유효성의 차이는 없어, 용법과 효율성, 편리성, 안전성, 투여 경로를 고려하여 제제와 투여빈도를 선택할 수 있다. 혈색소 수치가 급격히 상승하면 심각한 심혈관계 합병증 및 혈전에 의한 문제들이 생길 수 있어 erythropoietin의 시작용량은 40-100 U/kg/wk, darbepoetin alfa는 0.45 mg/kg/wk의 저용량으로 시작하여 서서히 혈색소를 증가시키는 것이 권장된다.

조혈모촉진제 반응저항

적혈구 생성의 생리적 특성은 골수가 조혈모촉진제의 자극에 반응하는데 시간이 걸리고 또 반응의 정도 또한 다양하다. 조혈호르몬의 용량을 조절하는 동안에는 2-4주마다 혈색소를 측정하고 조혈호르몬 용량이 안정화되면 1-3개월마다 혈색소를 측정하는데, 충분한 조혈모촉진제를 사용함에도 불구하고 빈혈이 지속될 경우 조혈모촉진제 반응저항성을 염두에 두어야 한다. 조혈모촉진제 치료의 저항성을 결정하기 위해서는 조혈모촉진제에 대한 골수의 반응 저하와 적혈구 파괴의 증가나 적혈구 손실로 인한 조혈모촉진제 자극의 상쇄를 감별해야 한다. 또한, 명백한 저항성을 정의할 만한 조혈모촉진제 용량의 역치를 결정해야 한다. European Best Practice Guideline에서는 피하투여 시 rHuEPO 300 IU/kg/wk 이상, 정맥투여 시 450 IU/kg/wk 이상, darbepoetin alfa 투여 시에는 1.5 μ g/kg/wk 사용했음에도 목표하는 혈색소 수치로 상승하지 않을 때 또는 목표 혈색소 수치를 유지하기 위해서 고용량의 조혈모촉진제의 투여가 지속적으로 필요할 때를 조혈모촉진제 반응저항으

로 정의하고 있다[20]. 조혈모촉진제의 과소반응에서 가장 중요한 인자는 절대적 혹은 기능적인 철분결핍이다. 실제로 철분이 충분히 보충되면, 과소반응에 해당되는 기준 미만으로 조혈모촉진제를 투여 받은 환자에서도 철분을 충분히 투여한 경우 90%에서 조혈작용이 일어난다[21]. 철결핍 외의 원인으로는 조혈작용의 억제나 손상 그리고 조혈에 관여하는 기질의 결핍이 있다. 급성이나 만성 감염으로 인한 염증, 장기이식 후 만성 거부반응, 악성종양은 만성질환에 의한 빈혈(anemia of chronic disease)을 발생시키며 이는 조혈모촉진제 과소반응을 일으키게 된다. 항조혈모촉진제 항체를 생성하는 진성적혈구성빈혈은 드물게 보고되고 있다. 외국에서는 rHuEPO나 darbepoetin alfa에 의해서 보고되었으나 현재는 보고되지 않고 있다.

말기신부전 환자의 단백질 에너지 영양실조의 발생기전

투석중인 말기신부전 환자는 영양상태가 저하되어 있으며 이는 '영양실조(malnutrition)'로 표현하였으나 영양실조는 불충분한 또는 부적절한 음식의 섭취의 결과를 말하며, 단순히 충분한 그리고 적절한 음식을 주면 개선될 수 있음을 내포하고 있어 '단백질-에너지 소모(protein-energy malnutrition, PEM)'라는 용어를 사용할 것이 권장된다. 투석환자에서 발생하는 PEM의 원인으로 크게 인슐린 저항성(insulin resistance) 또는 부족(insulin deficiency), 염증(inflammation), 대사성 산증(metabolic acidosis), 투석 그 자체(dialysis itself), 요독물질(uremic toxin), 그리고 진정한 영양실조(true malnutrition)로 나눌 수 있다[22]. 동물 실험결과 만성신질환을 유발한 쥐에서 세포 내 단백질 분해 과정을 담당하는 ubiquitin-proteasome path-way (UPP)가 활성화되어 있으며, 이 UPP의 활성화가 만성신질환을 포함한 여러 소모성질환에서 PEM의 중요한 원인이다[23]. 염증 또한 말기신부전 환자에서 PEM을 유발한다. 그 기전으로 친염증성 사이토카인이 세포막의 수용체에 결합한 후 세포 내 인슐린 전달과정을 다양한 경로를 통해 억제함이 알려졌으며, 많은 친염증성 사이토카인 중 특히 IL-6와 TNF- α 가 주된 역

할을 하는 것이 알려져 있다[24]. 증가되어 있는 parathyroid hormone 또한 직접적으로 골격근 단백분해를 촉진시킨다[25]. 한편, 말기신부전환자에서 증가되어 있는 leptin 등은 뇌의 시상하부(hypothalamus)의 paraventricular region의 신경에 있는 melanocortin receptor 4 (MC4)를 자극하여 이는 AMP-activated protein kinase를 억제하여 음식섭취를 억제시킨다[26].

말기신부전 환자의 영양관리

말기신부전 환자의 영양실조는 이환율과 사망률을 증가시키므로, 영양상태를 평가하는 것이 필요하며, 이는 식이섭취의 평가, 체질량지수, anthropometry, subjective global assessment [27], normalized protein nitrogen appearance (nPNA), serum albumin과 prealbumin, 혈청 콜레스테롤, bioimpedance, dual X-ray absorptiometry 등으로 평가할 수 있다[8]. 영양상태는 혈액투석을 시작하는 시점에서 반드시 평가되어야 하며, 영양실조가 없는 상태에서는 50세 미만의 환자의 경우에는 6개월마다 모니터링 되어야 하며, 50세 이상이고 5년 이상의 투석을 받고 있는 환자의 경우 3개월마다 모니터링 되어야 한다.

혈액 투석환자의 체질량지수는 23 kg/m^2 을 넘기는 것이 권장되며[28], four site skin fold thickness (SFT)와 mid arm circumference, mid-arm muscle circumference 등 anthropometric 또한 protein energy wasting을 유용하게 평가할 수 있다. 특히 SFT는 bioimpedance analysis (BIA)와 좋은 상관관계를 보였으나($R=0.93$, $P<0.005$) [29], BIA는 측정자가 특수한 교육을 받지 않아도 되고 측정자에 따른 영향이 적어서 선호되며[30], BIA에서 제지방체중(lean body mass)은 체질량지수와 더불어 복막 투석환자의 생존 예측에 좋은 인자로 알려져 있다. nPNA의 경우 $1.0\text{--}1.4 \text{ g protein/kg BW/day}$ 일 때 가장 낮은 사망률을 보여 이를 유지하는 것이 권장되며[31], serum albumin은 4.0 g/dL 이상[32], prealbumin은 30 mg/dL 이상을 유지하는 것이 권장된다[33]. Serum creatinine과 creatinine index 또한 영양상태의 지표로 유용하게 사용될 수 있다.

환자는 식이섭취에 대한 인터뷰 및, 체중, nPNA, serum albumin과 serum cholesterol을 통해 영양상태가 추적 관찰 되어야 한다[8].

말기신부전 환자의 영양섭취

만성콩팥병 환자들의 영양섭취는 일반적으로 $20\text{--}25 \text{ kcal/kg/day}$ and/or $0.8\text{--}1.0 \text{ g/kg protein/day}$ 정도로 적으며[34], 평균 40% 가량의 만성혈액투석 환자가 protein-energy malnutrition 상태이다[35]. 혈액투석을 받지 않고 있는 GFR이 25 mL/min 이하인 만성신부전 환자들에게 있어서는 $0.6 \text{ g protein/kg/day}$ 의 저단백식을 시작하여야 하며 이러한 식이로 적절한 diet energy intake (DEI)를 유지하지 못할 경우에는 $0.75 \text{ g protein/kg/day}$ 까지 늘릴 수 있다[36]. 그러나, 혈액투석 환자의 경우에서는 적어도 ideal body weight를 기준으로 $1.2 \text{ g protein/kg/day}$ 이상 섭취해야 하고 식이 단백질의 최소 50% 이상이 고생물가의 단백질로 구성되어야 적어도 neutral 혹은 positive nitrogen balance가 유지된다[37]. nPNA는 적어도 $1.0 \text{ g/ideal body weight/day}$ 이상이어야 하며 이는 환자의 연령, 성별과 예측되는 신체적 활동 정도에 따라 보정되어야 한다. 환자는 규칙적인 신체적 활동을 하도록 권장되며, 이에 따라 칼로리의 섭취도 증가시켜야 한다. 혈액투석 환자들의 추천되는 에너지 양은 $30\text{--}40 \text{ kcal/kg IBW/day}$ 로 연령과 성별, 신체활동 정도에 따라 보정되어야 한다. 투석환자들은 에너지 소비량이 적기는 하지만 이는 대개 섭취하는 에너지 양이 적기 때문이다. 최적의 DEI는 환자의 하루 에너지 소비량(daily energy expenditure, DEE)과 동일하다. DEE는 Schofield 공식이나 Harris-Benedict 공식을 이용하여 계산할 수 있다. 투석치료를 유지하는 모든 환자들은 적극적인 영양상담이 필요하다. 영양상담은 3~4개월마다 이루어져야 하고 질병이 동반하거나 다른 유해반응이 동반 시에 1~2개월을 주기로 이루어지게 된다.

투석환자들의 영양섭취는 경구로 이루어져야 하나 불가능할 경우 tube feeding이 이루어질 수 있으며 이도 불가능할 경우에는 intradialytic par-enteral nutrition (IDPN)이

나 intraperitoneal amino acid (IPAA)를 사용할 수 있다 [38]. 경구섭취와 IDPN이나 IPAA병용 시에도 영양부족 상태일 경우 total parenteral nutrition 또한 고려해 볼 수 있다. 합병된 질환과 단백 섭취증가로 인한 요독상태를 치료하기 위해서 투석용량과 방법은 정기적으로 모니터링 되어야 한다.

DEI는 60세 미만의 환자에서는 35 kcal/kg/day를 섭취하는 것이 권고되며, 60세 이상의 환자의 경우 활동량이 적기 때문에 30-35 kcal/kg/day만을 섭취하는 것도 적절하다 [39]. 또한 PEM은 투석치료가 필요하기도 전에 발생하기 때문에 환자들의 영양상태 및 dietary protein intake는 1-3개월을 간격으로 정기적으로 모니터링 되어야 하며 부족절한 영양상태에 있거나, PEM 상태일 경우에 더욱 자주 평가되어야 한다[40]. 뿐만 아니라 GFR <15-20 mL/min 환자가 투석을 받고 있지 않을 때 단백질과 에너지를 적극적으로 공급해도 PEM을 보일 경우에는 투석치료를 시작하거나 신장 이식을 하는 것이 권장된다[41].

말기신부전 환자의 비타민, 수분, 미네랄 섭취

Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study에서 수용성 비타민을 복용한 혈액투석 환자에서 사망률의 상대 위험도가 16%가 감소함이 밝혀졌으나 아직 근거가 미약하다. 하지만 부작용이 적으므로 환자들에게 사용하는 것을 권고해볼 수 있으며[42], 수용성 비타민은 투석이 끝난 뒤 보충해야 한다. 수용성 비타민의 보충은 1.1-1.2 mg의 thiamin hydrochloride, 1.1-1.3 mg의 riboflavin, 10 mg의 pyridoxine, 75-90 mg의 ascorbic acid, folio acid 1 mg, cobalamin 2.4 µg, niacin 14-16 mg, biotin 30 µg, pantothenic acid 5 mg를 매일 경구섭취하는 것이 권고된다. 지용성 비타민의 경우는 retinol을 보충하는 것은 권고되지 않으나, alpha-tocopherol, 400-800 IU을 보충하는 것이 심혈관계 합병증이나 재발성의 근경련을 예방하는데 도움이 된다. 비타민 K는 하루에 90-120 µg을 섭취하는 것이 권고되지만 장기간의 항생제 치료 등 응고작용에 변화를

주는 경우가 없는 한 보충할 필요는 없다[9].

Phosphate는 매일 800-1,000 mg을 섭취하는 것이 권고되며, 인결합제에 함유된 칼슘을 포함해서 2,000 mg의 칼슘을 섭취하여야 한다. 나트륨의 섭취량은 80-100 mmol (2,000-2,300 mg) 나트륨 또는 5-6 g (75 mg/kg BW)를 넘기지 않는 것이 권고되며, interdialytic weight gain은 건체중의 4-4.5%를 넘지 않아야 한다.

결론

말기신부전 환자에서 빈혈과 영양실조는 매우 흔히 발견된다. 이들은 모두 환자의 질병률과 사망률에 영향을 미치나, 빈혈은 다행스럽게도 환자의 예후에 나쁜 영향을 미치는 여러 인자 중에서 치료에 대한 반응이 가장 좋은 편이다. 따라서 현재까지 발표된 수많은 논문의 결과들을 종합하고 분석하여 제시된 NKF-KDOQI, Canadian Society of Nephrology, Japanese guideline, National Kidney Foundation, NCGC guideline 치료지침을 좇아 빈혈을 진단하고 치료하며 추적관찰하는 것이 필요하다. 애매하게 표현된 치료기준은 지금까지의 증거가 불충분하거나 서로 상충되는 결과를 보이는 증거들이 존재하기 때문으로 추가적인 연구가 필요하다.

영양실조에 있어서는 신부전의 진행을 억제하기 위한 시행한 단백섭취 제한뿐만 아니라 만성신부전 자체에 의한 영양실조가 흔하게 발생할 수 있으며, 이에 대해서는 적극적인 영양상담 및 식이조절이 필요하며 적절한 칼로리와 단백질 섭취 및 수용성 비타민의 보충이 이루어져야 한다. 최근에는 영양소의 섭취뿐만 아니라 신부전에 의한 영양실조 발생의 기전을 차단하기 위해 운동, 유전자재조합 성장호르몬의 투여, 단백동화호르몬의 투여, 혈액투석 중 정주 영양공급, 혈액투석 중 경구 영양공급 등이 많이 연구되고 있다.

핵심용어: 빈혈; 영양; 조혈촉진제; 단백영양실조

REFERENCES

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* 2004;44:94-111.
2. Caro J, Brown S, Miller O, Murray T, Erslev AJ. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med* 1979;93:449-458.
3. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1988;29:75-78.
4. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:471-530.
5. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, Kuriyama S, Komatsu Y, Suzuki M, Nakai S, Hattori M, Babazono T, Hiramatsu M, Yamamoto H, Bessho M, Akizawa T. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2010; 14:240-275.
6. White CT, Barrett BJ, Madore F, Moist LM, Klarenbach SW, Foley RN, Culleton BF, Tonelli M, Manns BJ; Canadian Society of Nephrology. Clinical practice guidelines for evaluation of anemia. *Kidney Int Suppl* 2008;(110):S4-S6.
7. National Clinical Guideline Centre (UK). Anaemia management in chronic kidney disease: rapid update 2011. London: Royal College of Physicians; 2011.
8. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6 Suppl 2):S1-S140.
9. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, Haage P, Konner K, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Tordoir J, Vanholder R. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 2:ii45-ii87.
10. Movilli E, Pertica N, Camerini C, Cancarini GC, Brunori G, Scolari F, Maiorca R. Predialysis versus postdialysis hematocrit evaluation during erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39:850-853.
11. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, Healy H, Kerr P, Lynn K, Parnham A, Pascoe R, Voss D, Walker R, Levin A. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148-156.
12. 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* 2000;11:530-538.
13. DeVita MV, Frumkin D, Mittal S, Kamran A, Fishbane S, Michelis MF. Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003;60:335-340.
14. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S; United States Iron Sucrose (Venofer) Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005;68:2846-2856.
15. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995;26:41-46.
16. Jin DC. Current status of dialysis therapy in Korea. *Korean J Intern Med* 2011;26:123-131.
17. Bolasco P, Atzeni A. Erythropoiesis-stimulating agents: switch from intravenous to subcutaneous administration in hemodialyzed patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49:744-749.
18. Faller B, Slingeneier A, Waller M, Michel C, Grutzmacher P, Muller HP, Barany P, Grabensee B, Issad B, Schmitt H. Daily subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin (rhEPO) in peritoneal dialysis patients: a European dose-response study. *Clin Nephrol* 1993;40:168-175.
19. Topf JM. CERA: third-generation erythropoiesis-stimulating agent. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:839-849.
20. Matuszkiewicz-Rowinska J. New European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Pol Arch Med Wewn* 2005;113:387-394.
21. 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 clinical trial. *Ann Intern Med* 1989;111:992-1000.
22. Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002;110:437-439.
23. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting: the role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996;335:1897-1905.
24. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-1233.
25. Garber AJ. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1983;71:1806-1821.
26. Cheung W, Yu PX, Little BM, Cone RD, Marks DL, Mak RH. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005;115:1659-1665.

27. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, Young EW. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62:2238-2245.
28. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;56:1136-1148.
29. Oe B, de Fijter CW, Oe PL, Stevens P, de Vries PM. Four-site skinfold anthropometry (FSA) versus body impedance analysis (BIA) in assessing nutritional status of patients on maintenance hemodialysis: which method is to be preferred in routine patient care? *Clin Nephrol* 1998;49:180-185.
30. Kamimura MA, Josre Dos Santos NS, Avesani CM, Fernandes Canziani ME, Draibe SA, Cuppari L. Comparison of three methods for the determination of body fat in patients on long-term hemodialysis therapy. *J Am Diet Assoc* 2003;103: 195-199.
31. Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;48:37-49.
32. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, Cheung AK; HEMO Study Group. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:721-727.
33. Chertow GM, Ackert K, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:2512-2517.
34. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Canaud B, Flory A, Laville M, Leverve X. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1679-1686.
35. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G, Strippoli P, De Vecchi A, Querques M, Viglino G. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995;26:475-486.
36. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996;27:652-663.
37. Kopple JD, Shinaberger JH, Coburn JW, Sorensen MK, Rubini ME. Optimal dietary protein treatment during chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1969;15:302-308.
38. Kopple JD, Bernard D, Messana J, Swartz R, Bergstrom J, Lindholm B, Lim V, Brunori G, Leiserowitz M, Bier DM. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 1995;47:1148-1157.
39. Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986;29:734-742.
40. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1386-1391.
41. McCusker FX, Teehan BP, Thorpe KE, Keshaviah PR, Churchill DN. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Kidney Int Suppl* 1996;56: S56-S61.
42. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Gillespie BW, Goodkin DA, Bommer J, Saito A, Akiba T, Port FK, Young EW. International variation in vitamin prescription and association with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:293-299.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 말기신부전 환자의 최신 연구 자료를 바탕으로 한국 말기신부전 환자에서 빈혈과 영양실조의 진단 및 치료 지침을 제시한 논문이다. 말기신부전 환자에서 빈혈과 영양실조의 발병기전, 예후에 미치는 영향, 진단 기준 및 주기, 치료 목표 및 약제 선택에 대하여 기존에 보고된 연구와 자료를 근거로 체계적으로 기술하였다. 아울러 가장 최근의 말기신부전 환자의 빈혈과 영양관리에 대한 권고사항들을 체계적으로 잘 정리하였고 최근 발표된 대규모 임상연구 결과들을 적절하게 포함, 인용하였으며 우리나라 실정에 적합한 말기신부전 환자들의 빈혈과 영양관리에 대한 합리적이고 적절한 지침들을 명확하게 제시하고 있다. 국내에서도 말기신부전 환자의 유병률 증가로 관심이 고조되고 있으며, 말기신부전 환자의 예후에 있어서 중요한 빈혈과 영양관리에 대한 최신 지침을 제시하였다는 점에서 의의가 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]