



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2009년 2월
석사학위논문

혈청 Transferrin saturation(TSAT)과 신기능(GFR)의 관계

조선대학교 대학원

의학과

안 치 용

혈청 Transferrin saturation(TSAT)과 신기능(GFR)의 관계

Relation between serum Transferrin saturation(TSAT) and GFR

2009년 2월 25일

조선대학교 대학원

의학과

안 치 용

혈청 Transferrin saturation(TSAT)과 신기능(GFR)의 관계

지도교수 김 현 리

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2008년 10월

조선대학교 대학원

의학과

안 치 용

안치용의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 정 종 훈 인

위원 조선대학교 교수 김 현 리 인

위원 조선대학교 교수 박 치 영 인

2008년 11월

조선대학교 대학원

목 차

표목차	ii
ABSTRACT	iii
I. 서론	1
II. 연구방법	2
A. 연구 대상	2
B. 평가 항목	2
C. 자료 분석	3
III. 연구결과	4
IV. 고찰	11
V. 요약 및 결론	15
참고문헌	16

표 목 차

Table 1. Baseline descriptive data for subgroup in eGFR	4
Table 2. Distribution of eGFR in the screened subject	5
Figure 1. Correlation between Hct and eGFR	6
Figure 2. Correlation between TSAT and eGFR.....	7
Figure 3. Correlation between EPO and eGFR	7
Table 3. Distribution of decriptive data in the subgroup analysis	8
Figure 4. Correlation between Hct, TSAT, EPO and eGFR in subgroups.....	10

ABSTRACT

Relation between serum Transferrin saturation(TSAT) and GFR

Ahn chi-yong

Advisor : Prof. kim, hyun-lee, M.D., Ph.D.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

Background : Anemia is common in patients with renal failure. but it is not clear the relationship between serum transferrin saturation(TSAT) and estimated glomerular filtration rate(eGFR). This study was performed to inquire the relation between serum transferrin saturation and estimated glomerular filtration rate.

Methods : A retrospective analysis was conducted to assess the development of chronic kidney disease(CKD) within the population of 48 subjects (25 males, 23 females, in adult) in chosun university outpatient. The data were collected between January 2007 and December 2007. Multivariate logistic analysis were performed to analysis the influence of serum transferrin saturation(TSAT) and estimated glomerular filtration rate(eGFR) after adjusting age, Hemoglobin, Hematocrit, Erythropoietin, Body mass index, proteinuria, hematuria. we defined the glomerular filtration rate by the method of Cockcroft and Gault.

Results : The mean level of hematocrit at CKD stage 1 and 2: 36.69 ± 5.18 %, stage 3: 31.76 ± 5.06 %, stage 4: 28.95 ± 4.31 %, stage 5: 25.38 ± 3.41 % in this subjects. The mean level of serum ferritin, indirect measurement of stored iron, at CKD stage 2: 343.94 ± 428 ng/mL, stage 3: 190.89 ± 160 ng/mL, stage 4: 283.5 ± 125 ng/mL, stage 5: 285.17 ± 178 ng/mL. The mean level of Transferrin saturation, give a measure of iron available to the bone marrow, at CKD stage 2: 58.55 ± 14.48 %, stage 3: 28.07 ± 9.16 %, stage 4: 28.08 ± 10.78 %, stage 5: 22.17 ± 14.08 %. eGFR correlated postively with Hct($r=0.616$,

P<0.001) and T.S.A.T($r=0.618$, $P < 0.001$). This finding suggest that the lower hematocrit and the lower T.S.A.T, the greater was the risk of developing ESRD.

Conclusions : Subjects with low hematocrit have a significant increased risk of ESRD and low transferrin saturation increased risk of ESRD

Keywords : Chronic kidney disease, Transferrin saturation, Hematocrit, GFR

I. 서론

빈혈은 환자의 삶의 질에 나쁜 영향을 미친다는 사실은 이미 널리 알려져 있다. 빈혈로 인해 신체 조직으로의 산소 공급과 사용이 감소하며, 이를 극복하기 위한 보상 기전으로 심박출량이 증가하고, 이에 따라 심장의 확장, 좌심실 비대증이 나타나게된다. 이것이 심해지면 협심증, 울혈성 심부전 등의 심장 합병증이 발생한다. 심부전이 동반되면 이는 신동맥 관혈류의 감소가 발생하게 되며 점차 사구체여과율(glomerular filtration rate)의 감소를 통한 신기능의 저하가 일어나며, 신기능 감소는 다시 혈구 생성 촉진인자(erythropoietin; 이하 EPO)의 생산 부족을 유발하여 빈혈을 악화시키는 악순환을 발생한다.1)

특히 만성 신부전(chronic kidney disease; 이하 CKD) 환자에서 빈혈은 가장 중요한 합병증의 하나로 신장에서의 EPO의 생산 부족이 가장 중요한 요인으로 알려져 있다. 또한 빈혈의 정도는 만성신부전의 정도와 직접적으로 연관되어 있다.2) 실제로 빈혈의 교정은 좌심실비대의 부분적인 회복을 유도하고 울혈성 심부전 등의 합병증의 발생빈도를 낮추며 환자의 입원기간을 줄이는 효과 외에도,3,4) 신장 기능의 감소속도를 둔화시켜 만성신부전의 진행을 억제할 수 있다는 보고가 있다.5,6)

이처럼 신기능의 감소에 따른 빈혈의 악화7), 또한 빈혈의 악화에 따른 신기능의 감소의 상관 관계는 널리 알려진 사실이며, 실험적인 근거 역시 충분하다.8) 또한 Hsu 등9)에 따르면, 만성 신질환 환자에서 혈청 ferritin이 낮은 경우 Hct의 농도가 낮았으며, TSAT에 비례하여 Hct가 증가함을 보고하였다. 따라서 만성 신질환 환자에 동반된 빈혈 환자에서도 철분제제 투여에 대한 증거는 충분하다.

하지만, 신질환의 진행과 빈혈에 관한 보고는 많지만, 신질환의 진행에 혈청 철분 농도가 미치는 영향에 대한 철분 지표와의 상관관계에 대한 연구는 아직 부족한 실정이다. 이에 본 연구는 만성 질환에서 발생하는 빈혈 환자에서 혈액학적 profile 및 혈청 철분 지표(Transferrin saturation; 이하 TSAT)과 신기능(Estimated glomerular filtration rate; 이하 eGFR)의 상관관계에 대해 알아보고자 한다.

II. 연구방법

A. 연구대상

본 연구는 후향적 단일 기관 연구로 2007년 1월부터 2007년 12월까지 조선대학교 내과을 방문하여 만성 질환에 의한 빈혈을 진단 받은 환자을 대상으로 시행하였다. 빈혈은 WHO 권고 지침에 따라 성인 남성의 경우 Hb 농도가 13.5 g/dL 미만인 경우에, 성인 여성에서는 12.0 g/dL 경우로 정의 하였으며, 외상, 위장관 출혈, 간경화, 산부인과 질환에 의한 실혈, 철 결핍성 빈혈, 골수 부전으로 인하여 발생한 빈혈로 진단 받은 환자는 연구 대상에서 제외하여 48명이 최종 연구 대상이 되었다.

연구 대상은 남자 25명(52.2%), 여자 (47.8%)이고, 평균연령은 59±13세 이고 원인 질환은 당뇨가 17명(35.4%), 만성 사구체 질환 16명(33.3%), 고혈압 15명(31.3%) 이었다. (Table. 1)

B. 평가 항목

- 1) Hemoglobin 및 Hematocrit은 정맥혈을 채취 하여 정량적 혈구분석기 (Advia 210, SIEMENS, Germany)을 이용하여 측정하였다.
- 2) Spot urine protein 및 24 시간 urine protein은 chemistry analyser (HITACHI 7600-110, HITACHI, Japan) 이용하여 측정하였다.
- 3) 혈청 creatine 은 정맥혈을 채취하여 chemistry analyser (HITACHI 7600-110, HITACHI, Japan) 을 이용하여 측정하였다.
- 4) 신체계측은 가벼운 옷차림 상태에서 신발과 양말을 벗고, 직립 상태에서 동일 조사원이 신장, 몸무게를 측정하였다. 신장은 수동 신장측정기를 사용하여 1 cm 단위까지, 몸무게는 체성분 분석기(Zeus 9.9, Jawon Medical Co. Korea)를 사용해 0.01 kg까지 측정하였다. 체 질량지수는 몸무게(kg)를 키(m)의 제곱으로 나눈 값으로 하였다. estimated GFR 은 Cockcroft-Gault method 을 이용하여 산출하였고, 환자들의 eGFR 을 기준으로 ≥ 90 mL/min/1.73 m²을 stage 1, 60 - 89 mL/min/1.73 m²을 stage 2, 30 - 59 mL/min/1.73 m²을 stage 3, 15 - 29 mL/min/1.73 m²을 stage 4, < 15 mL/min/1.73 m²을 stage 5 로

분류 하였으며, stage 1, 2는 non-CKD stage로 정의하였고, $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 을 CKD로 정의하였다.

C. 자료분석

통계 프로그램은 SPSS version 12.0(SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, 2003)을 이용하였다. 모든 기술적 자료(Descriptive data)는 불연속변수의 경우 빈도(%), 연속변수의 경우 평균 \pm 표준편차로 제시하였다. 사용한 통계적 분석방법은 카이제곱 검정, 분산분석 및 상관분석을 이용하였다. eGFR 단계와 불연속 변수와의 관련성은 카이제곱 검정을 이용하여 평가하였고, 연속변수와의 관련성은 분산분석을 이용하여 평가하였다. eGFR 값과 Hct, EPO 등의 혈액검사 값과의 관련성은 Spearman's Correlation analysis 을 통한 비모수 상관분석을 이용하여 검정하였다. 통계적 유의수준은 p-value 0.05를 기준으로 하였다.

III. 연구결과

대상 환자는 총 48명이었으며, 각 특성의 분포 중앙값은 각각 Age 59.06±13.34 세, Hematocrit 30.55±6.12 %, 혈청 Fe 66.28±39.48 ug/dL, TIBC 202.19±57.09 ug/dL, T.S.A.T 33.97±18.91 %, 혈청 ferritin 275.94±253.01 ng/mL, 혈청 erythropoietin 21.367±9.04 mU/mL, 24시간 뇨 단백 1568.51±2058.39 mg/dL, 혈청 Creatinine 3.79±4.00 mg/dL, Body mass index 38.02±5.86 으로 확인되었다. (Table. 1) 환자들의 eGFR 을 기준으로 < 60 mL/min/1.73 m²을 CKD 로 정의하여 stage 1, 2 을 non-CKD stage 로 고려하여 사분위 분산 검정을 시행한 eGFR 의 중앙값은 각각 stage 1, 2의 경우 78.04±26.90 (n=12, male=7 female=5)로 stage 3의 경우 41.95±7.95 (n=12, male=8 female=4)로 stage 4는 19.53±4.81 (n=10, male=3 female=7)로 stage 5 의 경우 8.25±3.23 (n=14, male=7 female=7)로 확인 되었다. (Table. 2)

Table 1. Baseline descriptive data for subgroup in eGFR

	Stage	N	Mean	Std. Deviation
Age(years)	1 & 2	12	50.00	± 13.163
	3	12	62.83	± 10.539
	4	10	66.80	± 8.741
	5	14	58.07	± 14.636
	Total	48	59.06	± 13.344
Hct	1 & 2	12	36.692	± 5.180
	3	12	31.767	± 5.064
	4	10	28.950	± 4.310
	5	14	25.386	± 3.418
	Total	48	30.550	± 6.129
S.Fe	1 & 2	12	109.575	± 41.887
	3	12	61.693	± 22.815
	4	10	46.063	± 16.446
	5	14	47.550	± 32.877
	Total	48	66.282	± 39.480
TSAT	1 & 2	12	58.555	± 14.488
	3	12	28.074	± 9.167
	4	10	28.089	± 10.782
	5	14	22.174	± 14.086
	Total	48	33.976	± 18.919

Ferritin	1 & 2	12	343.9492	± 429.15
	3	12	190.8950	± 160.333
	4	10	83.5000	± 125.825
	5	14	285.1721	± 178.351
	Total	48	75.9488	± 253.015
EPO	1 & 2	12	23.558	± 4.877
	3	12	22.242	± 8.904
	4	10	20.480	± 9.333
	5	14	19.371	± 11.760
	Total	48	21.367	± 9.046
S. Cr	1 & 2	12	1.1083	± 0.337
	3	12	1.6642	± 0.505
	4	10	2.9490	± 1.230
	5	14	8.5414	± 4.564
	Total	48	3.7988	± 4.000

Table 2. Distribution of eGFR in the screened subject

CKD Stage	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
2	12	78.04	26.900	62	157
3	12	41.95	7.955	30	55
4	10	19.53	4.810	15	28
5	14	8.25	3.235	5	14
Total	48	36.47	30.636	5	157

각각의 CKD stage에 따른 Hematocrit의 분포 중앙값은 stage 1, 2의 경우 36.69±5.18 %, stage 3는 31.76±5.06 %, stage 4는 28.95±4.31 %, stage 5는 25.38±3.41% 로 확인되었다. 골수 저장철의 양을 반영하는 혈청 ferritin의 분포 중앙 값은 CKD stage 1, 2의 경우 343.94±429 ng/mL, stage 3는 190.89±160 ng/mL, stage 4는 283.5±125 ng/mL, stage 5는 285.17±178 ng/mL 로 확인 되었다. 또한 골수의 가용 철 분포를 나타내는 T.S.A.T의 분포 중앙 값은 CKD stage 1, 2의 경우 58.55±14.48 %, stage 3 에서는 28.07±9.16 %, stage 4는 28.08±10.78 %, stage 5는 22.17±14.08 % 으로 확인 할 수 있었다. EPO의 분포 중앙 값은 CKD stage 1, 2의 경우 23.55±4.87 mU/mL, stage 3 에서는 22.24±8.90 mU/mL, stage 4는 20.48±9.33 mU/mL, stage 5는 19.37±11.76 mU/mL 으로 확인 할 수 있었다. (Table. 1)

eGFR과 Hct, T.S.A.T, EPO의 상관 관계를 확인하고자 비모수 상관 spearman's correlation analysis을 시행하였고, eGFR (mL/min/1.73 m²)은 HCT (%)와 양성(positively)의 유의한 상관 관계를 보였으며(r=0.616, P<0.001), eGFR (mL/min/1.73 m²)과 T.S.A.T 역시 양성(positively)의

유의한 상관관계를 보였다.($r=0.618$, $P<0.001$) 그러나 eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$)과 EPO (mU/mL)는 양성의 상관관계를 보였으나 통계적 유의성을 찾을 수 없었다.($r=0.212$, $P=0.148$) (Table. 3) 만성 질환에 의한 빈혈을 보이는 환자에서 확인한 Hct은 원인 질환에 관계 없이 eGFR이 감소함에 따라 감소되는 소견을 보였고 (Fig. 1), T.S.A.T 역시 감소하였으며(Fig. 2), EPO와 eGFR의 관계는 통계적인 유의성을 찾을 수 없었다. (Fig. 3)

Figure 1. Correlation between Hct and eGFR

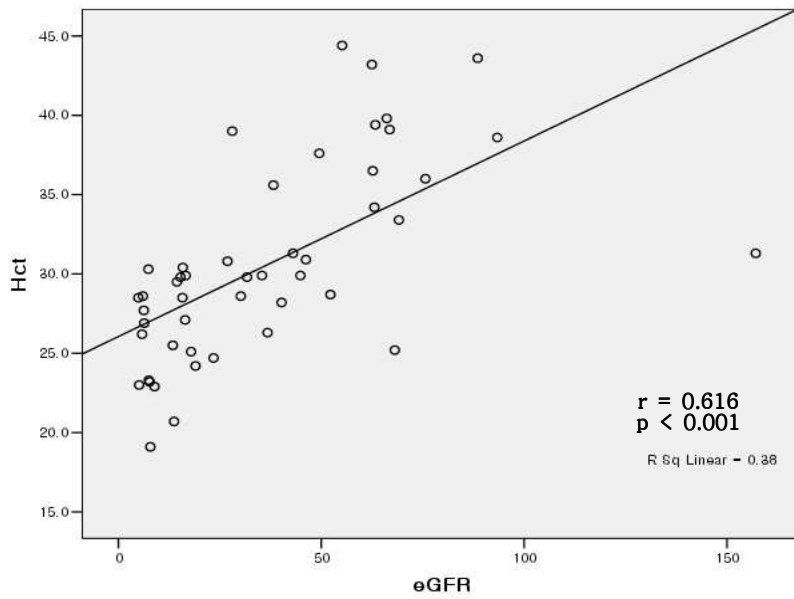


Figure 2. Correlation between TSAT and eGFR

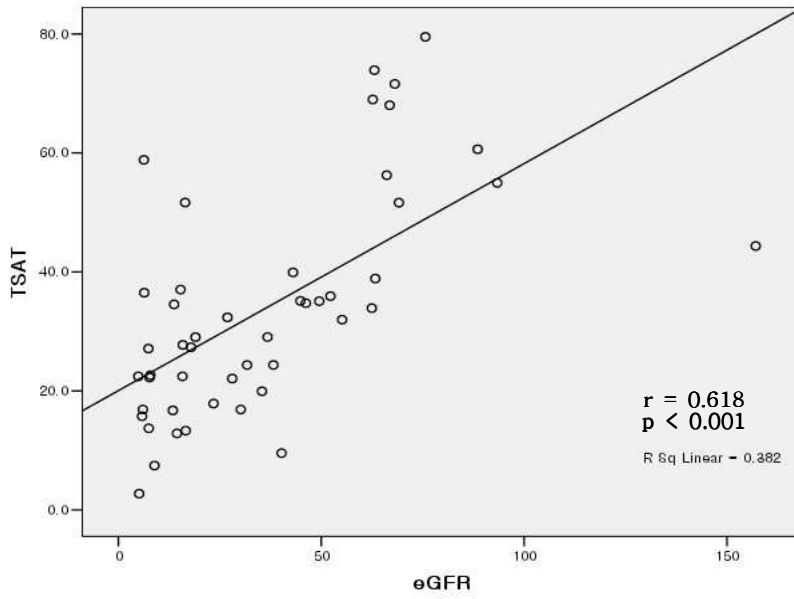
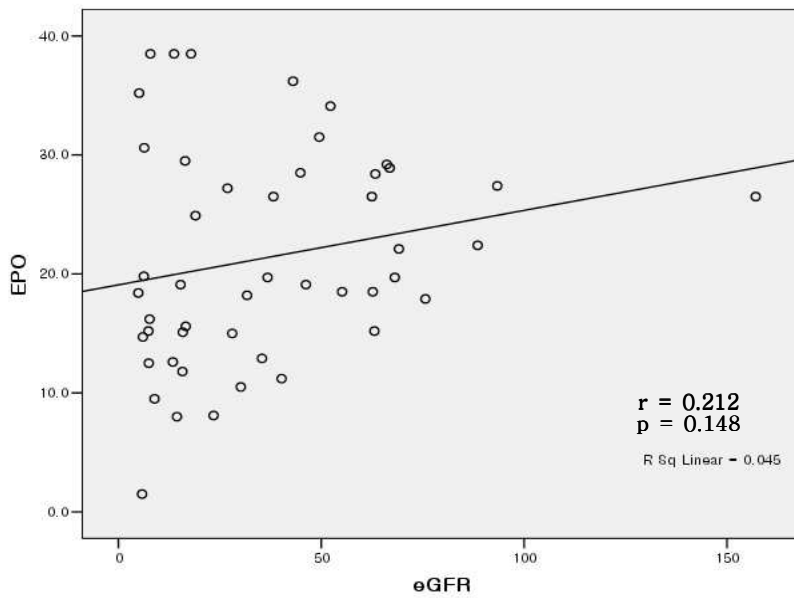


Figure 3. Correlation between EPO and eGFR



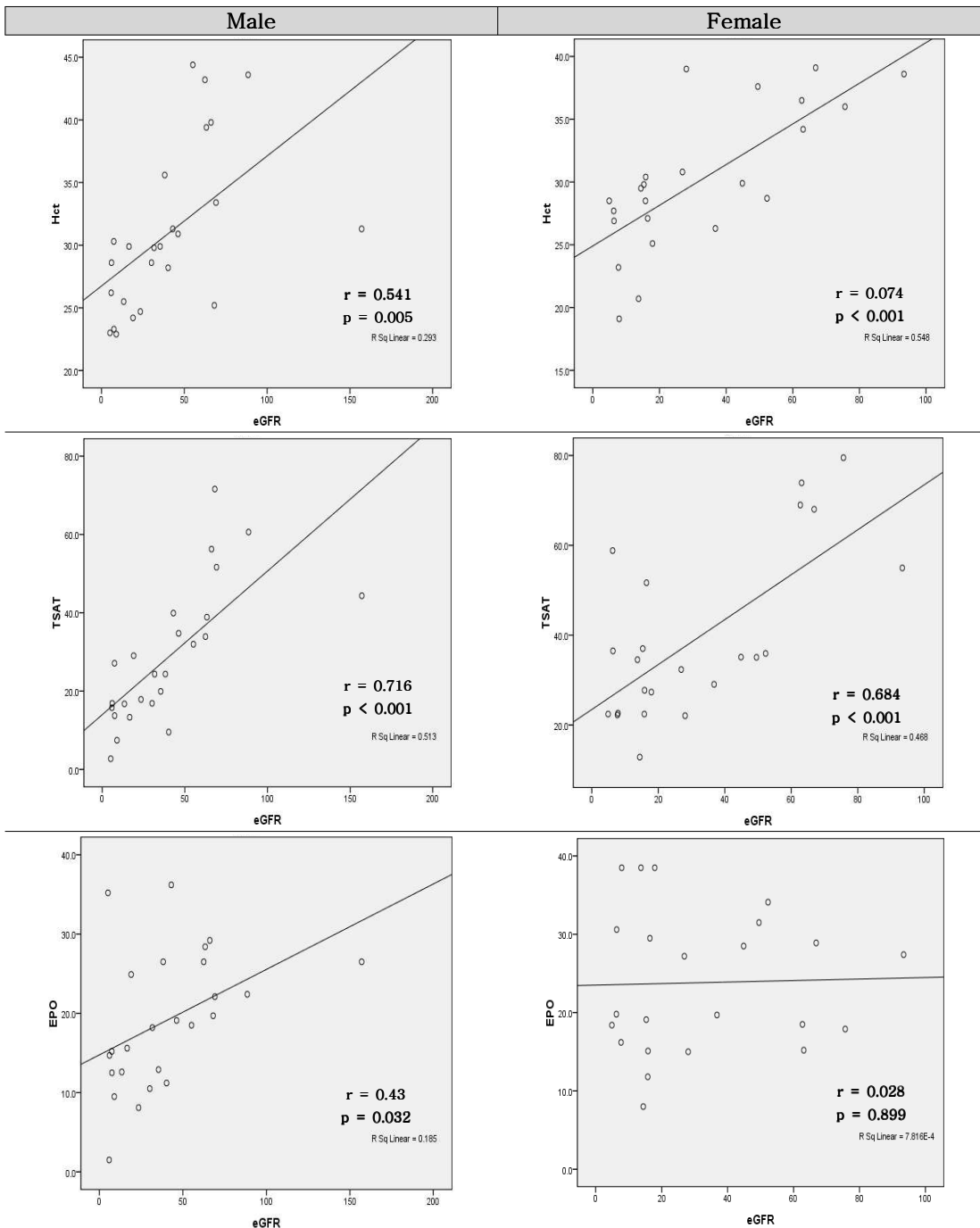
성별에 따라 subgroup 으로 나누어서 시행하였고, 남자의 경우에서 eGFR과 Hct의 분포 중앙값은 stage 1, 2의 경우 36.55±6.81 %, stage 3는 32.33±5.38 %, stage 4는 26.26±3.15 %, stage 5는 25.68±2.90% 로 확인되었다. 혈청 ferritin의 분포 중앙 값은 CKD stage 1, 2의 경우 487.33±524 ng/mL, stage 3는 216.96±186 ng/mL, stage 4는 351.00±104 ng/mL, stage 5는 259.57±187 ng/mL 로 확인 되었다. 또한 T.S.A.T의 분포 중앙 값은 CKD stage 1, 2의 경우 51.03±13.08 %, stage 3 에서는 25.21±9.98 %, stage 4는 20.07±8.09 %, stage 5는 14.33±7.74 % 으로 확인 할 수 있었다. EPO의 분포 중앙 값은 CKD stage 1, 2의 경우 24.97±3.58 mU/mL, stage 3 에서는 19.13±8.64 mU/mL, stage 4는 16.20±8.41 mU/mL, stage 5는 14.45±10.25 mU/mL 으로 확인 할 수 있었다. 여성의 경우에서 eGFR과 Hct의 분포 중앙값은 stage 1, 2의 경우 36.88±1.99 %, stage 3는 30.62±4.88 %, stage 4는 30.10±4.40 %, stage 5는 25.08±4.08 % 로 확인되었다. 혈청 ferritin의 분포 중앙 값은 CKD stage 1, 2의 경우 143.22±88 ng/mL, stage 3는 138.76±85 ng/mL, stage 4는 254.57±129 ng/mL, stage 5는 310.77±179 ng/mL 로 확인 되었다. 또한 T.S.A.T의 분포 중앙 값은 CKD stage 1, 2의 경우 69.07±9.11 %, stage 3 에서는 33.79±3.18 %, stage 4는 31.52±10.33 %, stage 5는 30.01±15.05 % 으로 확인할 수 있었다. EPO의 분포 중앙 값은 CKD stage 1, 2의 경우 21.58±6.14 mU/mL, stage 3 에서는 28.45±6.26 mU/mL, stage 4는 22.31±9.69 mU/mL, stage 5는 24.28±11.75 mU/mL 으로 확인 할 수 있었다. (Table. 3)

Table 3. Distribution of descriptive data in the subgroup analysis

성별	Description	stage	N	Mean	Std. Deviation	성별	Description	stage	N	Mean	Std. Deviation
남자	Hct	2	7	36.557	± 6.818	여자	Hct	2	5	36.880	± 1.999
		3	8	32.338	± 5.382			3	4	30.625	± 4.884
		4	3	26.267	± 3.156			4	7	30.100	± 4.405
		5	7	25.686	± 2.908			5	7	25.086	± 4.080
		Total	25	30.928	± 6.606			Total	23	30.139	± 5.684
남자	TSAT	2	7	51.039	± 13.087	여자	TSAT	2	5	69.077	± 9.116
		3	8	25.213	± 9.982			3	4	33.797	± 3.182
		4	3	20.078	± 8.092			4	7	31.522	± 10.330
		5	7	14.336	± 7.745			5	7	30.012	± 15.052
		Total	25	28.782	± 17.646			Total	23	39.622	± 19.000
남자	Ferritin	2	7	4.8733E2	± 524.273	여자	Ferritin	2	5	1.4322E2	± 88.625
		3	8	2.1696E2	± 186.950			3	4	1.3876E2	± 85.266
		4	3	3.5100E2	± 104.790			4	7	2.5457E2	± 129.743
		5	7	2.5957E2	± 187.668			5	7	3.1077E2	± 179.363
		Total	25	3.2068E2	± 318.620			Total	23	2.2733E2	± 145.842
남자	EPO	2	7	24.971	± 3.581	여자	EPO	2	5	21.580	± 6.147
		3	8	19.138	± 8.644			3	4	28.450	± 6.266
		4	3	16.200	± 8.416			4	7	22.314	± 9.694
		5	7	14.457	± 10.252			5	7	24.286	± 11.756
		Total	25	19.108	± 8.635			Total	23	23.822	± 9.021

각각의 subgroup에서 eGFR과 Hct, TSAT, EPO의 상관 관계를 확인하고자 비모수 상관 spearman's correlation analysis을 시행하였고, 남성 그룹에서 eGFR (mL/min/1.73 m²)은 HCT (%)와 양성(positively)의 유의한 상관관계를 보였으며(r=0.541, P<0.005), eGFR (mL/min/1.73 m²)과 T.S.A.T 역시 양성(positively)의 유의한 상관관계를 보였다.(r=0.716, P<0.001) 또한 eGFR (mL/min/1.73 m²)과 EPO (mU/mL)의 관계에서는 전체 study group 과는 다르게 양성의 상관관계를 보였다.(r=0.43, P=0.032) 여성 그룹에서는 eGFR (mL/min/1.73 m²)은 HCT (%)와 양성(positively)의 유의한 상관관계를 보였으며(r=0.74, P<0.001), eGFR (mL/min/1.73 m²)과 T.S.A.T 역시 양성(positively)의 유의한 상관관계를 보였다.(r=0.684, P<0.001) 또한 eGFR (mL/min/1.73 m²)과 EPO (mU/mL)는 양성의 상관관계를 보였으나 통계적인 유의성을 확인할 수 없었다.(r=0.028, P=0.899) (Fig. 4)

Figure 4. Correlation between Hct, TSAT, EPO and eGFR in subgroups



IV. 고찰

빈혈은 만성 질환에서 흔히 동반된다. 만성 질환에서 빈혈은 저장 철 이용 감소, 골수 기능 저하, 적혈구 수명 단축, EPO 결핍 등의 여러 가지 원인에 의해 발생한다. 빈혈이 발생하면 피로감, 호흡곤란, 어지럼증, 집중력 장애, 수면 장애, 가슴 두근거림 등의 증상 및 지혈 장애, 인지능 장애, 사지 말단부 창백 등의 징후로 인해 이차적으로 환자의 삶의 질에 악영향을 미친다. 또한 빈혈에 의해 산소 공급이 감소되면, 보상 기전으로 심박출량 증가가 일어나고 다시 심확장(enlargement), 좌심실 비대(hypertrophy)가 발생하여 협심증, 심부전의 원인이 된다. 심부전이 발생하면 신동맥 관혈류의 감소로 신기능의 저하가 발생하며, 이는 다시 EPO의 생산 부족으로 빈혈이 악화되는 악순환이 일어나게 된다.1)

CKD 환자에서 빈혈의 의미는 더욱 크다. 2004년 미국국민건강영양 조사(National Health and Nutritional Examination Survey, NHANES)에 의하면 CKD 환자에서 빈혈은 stage 3부터 증가하여, stage 4이상에서는 50% 이상 빈혈이 발생함을 보고하였다.7) 즉, 빈혈은 CKD의 가장 중요한 합병증으로 빈혈의 정도와 CKD stage는 직접적으로 연관되어 있으며,2) 역으로 빈혈의 교정은 좌심실비대의 회복을 유도하고 심부전에 의한 입원기간 및 사망률을 줄이며3,4) 신기능의 감소를 둔화시켜 CKD 진행을 억제할 수 있다.5,6) 이렇게 CKD 환자에서 빈혈을 교정하는 것이 중요하기 때문에 2006년 NKF-KDOQI 지침7,10)에서는 CKD 환자의 경우 혈색소 농도가 성인 남성에서는 13.5 g/dL 미만, 성인 여성에서는 12.0 g/dL 미만인 경우에 빈혈로 진단하여 정밀한 평가를 시행하며, 혈색소 농도뿐만 아니라 여러 적혈구 지표 및 백혈구와 그 분획 그리고 혈소판값 등을 포함한 CBC(Complete blood count)을 확인하고 망상적혈구의 절대값과 저장철 평가(Absolute iron deficiency, 이하 AID)을 위해 혈청 ferritin의 측정을 시행하도록 권고 하고 있다. 더불어 적혈구 생산에 필요한 철분의 적절성(Functional iron deficiency, 이하 FID)을 평가하기 위해 혈청 Transferrin saturation(이하 TSAT)을 측정 후 같이 분석하여 철분 치료의 지표를 삼도록 권고하고 있다.

이처럼 신기능의 감소에 따른 빈혈의 악화7,11,12), 또한 빈혈의 악화에 따른 신기능의 감소의 상관 관계는 널리 알려진 사실이며, 실험적인 근거 역시 충분하다.8,12,13,14) 반대로 Hct의 상승에 따른 주관적인 심기능의 호전과 더불어 신기능 보호 효과 역시 널리 알려져 있다.15,16) 또한 Hsu 등9)에 따르면, 만성 신질환 환자에서 혈청 ferritin이 낮은 경우 Hct

의 농도가 낮았으며, TSAT에 비례하여 Hct가 증가함을 보고하였다. 따라서 만성 신질환 환자에 동반된 빈혈 환자에서도 철분제 투여에 대한 증거는 충분하다. 하지만 신질환의 진행과 빈혈에 관한 보고는 많지만, 신질환의 진행에 혈청 철분 농도가 미치는 영향에 대한 연구는 거의 없다.

혈청 ferritin은 ferrous hydroxide 형태로 철을 축적하는 단백질로, 골수의 Hemosiderin과 혈청 transferrin 사이에서 철을 흡수 또는 방출하는 역할을 한다. 따라서 혈청 ferritin은 간접적으로 저장 철을 반영하며, 혈청 ferritin의 감소는 AID을 의미한다. 하지만 혈청 ferritin의 상승이 항상 저장 철의 과다(overload)을 의미하지는 않는다. 이는 혈청 ferritin이 급성기 반응 단백질(acute phase reactant)로서 hepatocellular damage, 만성 감염 혹은 악성 종양 등의 질환에서도 증가될 수 있기 때문이며, 또한 이러한 임상적인 상황들은 흔히 CKD 환자에서 동반되기 때문에 혈청 ferritin을 CKD 환자에서 철분 지표로서 단독으로 이용하기에는 문제점이 있다.¹⁷⁾

혈청 transferrin은 혈청 단백질의 일종으로 통상 혈청 내의 철은 모두 혈청 transferrin과 결합하여 존재한다. 따라서 혈청 transferrin의 측정은 비장 및 간에 저장되어 있는 철분의 골수 적모구 세포로 이동을 의미하기 때문에 혈청 transferrin의 측정은 곧 철분의 소비 정도를 반영한다고 할 수 있다.¹⁷⁾ 따라서 혈청 transferrin의 철분에 의한 포화도를 확인 하는 방법인 TSAT은 FID을 확인하는 유용한 지표로 사용될 수 있다. 즉, TSAT은 전체 혈청 transferrin 중 철분에 의한 포화 정도를 확인 하기 때문에 다른 만성 감염 혹은 종양에 의하여 급성기 반응 단백질인 혈청 ferritin이 정상 혹은 상승된 환자에서도 철결핍빈혈(Iron deficiency anemia, 이하 IDA)을 확인할 수 있는 지표로 사용될 수 있으며,¹⁷⁾ 또한 철 결핍 여부 판단을 위한 높은 민감도와 예민도를 가지다는 점에서 중요한 지표이다.¹⁸⁾

본 연구에서는 먼저 빈혈의 유무 및 심각성을 판단하기 위해 Hct과 eGFR의 비모수 상관 분석을 시행하였고, advanced CKD 일수록 빈혈이 진행되는, 양성(positively)의 유의한 상관 관계를 알 수 있었다.(Fig. 1) 또한 원인 질환에 관계 없이 eGFR이 감소될수록 혈청 TSAT이 감소되는 양성(positively)의 유의한 상관 관계를 보여 advanced CKD일수록 FID가 동반됨을 확인할 수 있었다.(Fig. 2) 하지만 eGFR과 EPO는 양성의 상관 관계를 보여 advanced CKD시 EPO의 분비가 감소될 것으로 생각되나 통계적 유의성을 찾을 수 없었

다. 또한 성별에 따른 차이를 확인하기 위해 subgroup analysis을 시행하였으며, 남성 group에서는 advanced CKD일수록 빈혈 및 FID가 악화되는 양상을 보였으며, EPO 역시 통계적으로 유의하게 분비가 감소되는 양상을 보였다. 여성 group에서는 advanced CKD일수록 빈혈 및 FID가 악화되는 양상을 보였으며, EPO는 점차 분비가 감소하는 것으로 생각되나 전체 group과 마찬가지로 통계적인 유의성을 확인할 수 없었다.

결론적으로 만성 신질환 환자에서 CKD의 진행과 빈혈의 악화는 서로 상관 관계를 가지고 있는 것은 익히 알려져 있으며 빈혈의 치료로 Hct을 교정하는 것이 주된 목표이지만, 본 연구에서 알 수 있듯이 TSAT의 감소 역시 CKD의 진행과 상관 관계를 가지는 것으로 사료된다. 그러므로 CKD stage 3 이상의 advanced CKD 환자에서 빈혈에 대한 치료 지침으로는 임상 증상 및 혈중 Hct 농도 뿐만 아니라 TSAT 역시 중요하게 고려해야 할 것으로 사료되며, 반대로 CKD 진행을 막기 위해서는 적극적인 철분 보충 또한 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다. 또한 본 연구는 투석전 단계 환자에서 적절히 TSAT을 교정하는 것은 CKD 진행을 막는데 중요한 역할 함을 확인한 점에 의의가 있다고 하겠다.

본 논문의 한계점으로는 첫번째로 eGFR과 EPO의 상관 관계가 통계적 의의를 보이지 않았으며, 이는 CKD stage 5의 환자군이 투석을 시작하여 recombinant human EPO을 투여 받는 환자군을 포함 것이 원인으로 생각된다. 더불어서 남성 group에서 시행한 상관 분석에서 eGFR과 EPO의 통계적인 상관 관계가 확인되었는데 이는 stage 5의 남자군의 연령에 따른 복약 순응도에 의한 것으로 사료된다. 두번째로 본 연구는 환자수가 48명에 불과하며 원인 질환으로 당뇨, 고혈압, 만성 신질환의 환자군에 대해 한정되어 모수검정을 시행하지 못하였으며, 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 세번째로 Besarab¹⁹⁾등은 심부전이나 허혈성 심질환을 가지고 있는, 혈액 투석 중인 CKD 환자에서 EPO을 사용하여 Hct을 42%이상 유지한 경우에 사망 혹은 심근 경색증이 발생할 확률이 더 높은 경향을 보임을 보고 하였고, Pafery²⁰⁾등은 심부전이나 허혈성 심질환이 없는, 혈액 투석 중인 CKD 환자에서 EPO 투여를 통하여 혈색소를 13.5 - 15.5 g/dL로 유지한 군에서 두통과 뇌혈관 질환의 발생률이 높음을 보고하여, 심혈관질환의 유무와 관계 없이 혈액 투석 환자에서 Hct을 정상으로 유지하는 것은 부분적인 교정에 비해 더 나은 결과를 보이지 않음을 알 수 있다. 하지만 이상의 연구는 모두 투석을 시행하고 있는 환자에서 시행된 결과로 투석

전단계 환자들에서의 적절한 철분 투여를 통한 Hct 의 교정이 CKD의 진행에 미치는 영향에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, 이를 통한 투석 전단계 환자에서 적절한 혈청 철분 지표가 제시가 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로 Kalanter 등²¹⁾은 혈액 투석 환자을 대상으로 시행한 연구에서 혈청 ferritin이 급성기 반응 단백임을 고려하여 morbidity, mortality을 확인 하였고, 혈청 ferritin 200-1200 ng/mL, TSAT 30-50%을 보이는 경우 가장 전체 사망 및 심혈관계 사망 위험이 낮았음을 보고 하였다. 또한 Kamyar 등²²⁾ 투석을 시행한 환자에서 malnutrition inflammation complex가 morbidity, mortality의 상승을 보임을 보고 하여 모두 영양 결핍 및 염증 등에 의한 급성기 반응 단백질인 혈청 ferritin의 변화가 mortality에 영향을 미침을 보고 하였으나, 모두 투석을 시행한 환자을 대상으로 시행한 연구임을 고려할 때 본 연구와 같은 투석 전단계 환자들에서의 case-controlled prospective study가 필요할 것으로 생각된다.

V. 요약 및 결론

본 연구는 만성 신질환을 가지고 있는 환자에서 혈중 철분 지표와 신기능의 관계를 비교하기 위해 수행되었다.

연구의 대상은 2007년 1월부터 2007년 12월까지 조선대학교 병원 외래를 방문하여 외상, 위장관 출혈, 간경화, 산부인과 질환에 의한 실혈, 철 결핍성 빈혈, 골수 부전으로 인하여 발생한 빈혈로 진단 받은 환자는 연구 대상에서 제외하여 48명이 최종 연구 대상으로 시행되었다. 신체계측, 소변 검사 및 혈액 검사를 통해 자료를 수집하였다. 빈혈의 정의는 WHO 진단 기준에 따라 성인 남성의 경우 혈색소 농도가 13.5 g/dL 미만인 경우에, 성인 여성에서는 12.0 g/dL 경우로 정의하였고, estimated GFR 은 Cockcroft-Gault method 을 이용하여 산출하였다. 상관 분석시 eGFR이 $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 을 CKD로 정의하였고, eGFR값을 $> 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 을 non-CKD state 로 분류하여 혈중 철분 지표와의 관련성을 사분위 분석하였다.

연구 결과 advanced CKD 일수록 빈혈이 악화 됨을 알 수 있었고, 원인 질환에 관계 없이 CKD 환자들은 일반 인구에 비해 혈청 ferritin의 분포가 감소되어 있음을 확인 할 수 있었으며 또한 혈청 TSAT 역시 일반 인구에 비해 CKD 환자에서 감소되어 있음을 알 수 있었다. 통계적인 상관 관계를 확인하고자 시행한 비모수 spearman's correlation analysis 상 eGFR은 HCT 및 TSAT과 양성(positively)의 유의한 상관 관계를 보였으나, eGFR과 EPO는 양성의 상관 관계를 보이나 통계적 유의성을 찾을 수 없었다

결론적으로 CKD 환자에서 빈혈의 악화와 CKD의 진행은 서로 상관 관계를 가지고 있으며, 이와 더불어서 TSAT의 감소 역시 advanced CKD와 상관 관계를 가지는 것으로 사료 된다. 그러므로 빈혈에 대한 치료는 임상 증상과 더불어 혈중 Hct 농도 그리고 TSAT 등을 같이 분석하여 치료 지침으로 삼아야 할 것으로 사료되며 CKD의 진행을 막기 위해서 충분한 Hct의 교정 뿐만 아니라 적극적인 철분 보충이 필요한 것으로 사료된다.

참고문헌

- 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* 44: 94-111, 2004
- 2) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316:73-78, 1987
- 3) Eschbach JW, Aquiling T, Haley NR, Fan MH, Blagg CR : The long-term effects of recombinant human erythropoietin on the cardiovascular system. *Clin Nephrol* 38(Suppl 1):S98-S103, 1992
- 4) Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ : Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10:1309-1316, 1999
- 5) Fink J, Blahut S, Reddy M, Light P : Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis* 37:348-355, 2001
- 6) Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC : Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 66:753-760, 2004
- 7) KDOQI ; National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis* 47(suppl 3):S1-S132, 2006
- 8) Rossert J, Levin A, Roger SD, Horl WH, Fouqueray B, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan WM : Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 47:738-750, 2006
- 9) 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* 13:504-510, 2002
- 10) Ali R, Ayman K, Mohammed A : Monitoring iron status in ESRD patients on Hemodialysis. *Saudi J kidney Dis Transplant* 18(1):73-78, 2007
- 11) Kunitoshi I, Yoshiharu I, Chiho I, Shuichi T : Haematocrit and the risk of developing end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 18:899-905, 2003
- 12) Sundaraman S, Vivian A : The role of iron in diabetics and its complication. *Diabetes Care* 30:1926-1933, 2007
- 13) 장은희, 강우현, 최소연 : 주초와 주중 혈액 투석 전 혈색소를 기준으로 조혈호르몬 용량 조절시 평균 혈색소의 변화. *The Korean Journal Of Nephrology* 27:319-326, 2008
- 14) James PE, David TG, Robert NF, Allan JC : Hemoglobin Level Variability: Associations with Comorbidity, Intercurrent Events, and Hospitalization. *Clin*

J Am Soc Nephrol 1:1205-1210, 2006

- 15) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G, Schwartz D, Baruch R, Yachnin T, Shaked M, Schwartz I, Steinbruch S, Iaina A : The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 18:141-146, 2003
- 16) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O : Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 77:176-85, 1997
- 17) Yi KN, Oh HK : in *Clinical Pathology file*, 3rd ed, Seoul, Eui-Hak, 2000.
- 18) Cavig I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations, *Am J Kidney Dis* 34(suppl 2):S12-7, 1999
- 19) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA : 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* 339:584-590, 1998
- 20) Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D : Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 16:2180-2189, 2005
- 21) Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH : Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37:564-572, 2001
- 22) Kamyar KZ, Joel DK, Gladys B, Michael HH : A Malnutrition-Inflammation Score Is Correlated With Morbidity and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J of Kid dis* 38:1251-1263, 2001

저작물 이용 허락서

학 과	의학과	학 번	20077156	과 정	석사
성 명	한글: 안 치 용 한문 : 安 致 勇 영문 : Ahn Chi Yong				
주 소	광주 광역시 남구 진월동 삼익세라믹 1차 103동 1203호				
연락처	E-MAIL : dralchemist@naver.com				
논문제목	한글 : 혈청 Transferrin saturation(TSAT)과 신기능(GFR)의 관계 영어 : Relation between serum Transferrin saturation(TSAT) and GFR				
본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.					
- 다 음 -					
1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함 2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함. 3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함. 4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함. 5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함. 6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음 7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.					
동의여부 : 동의(0) 반대()					
2008 년 12 월 일					
저작자: 안 치 용 (서명 또는 인)					
조선대학교 총장 귀하					