만성신부전 환자에서 Recombinant Human Erythropoietin(rhEPO)의 피하주사시 생체이용율

김경수 · 이경훈^{1,2} · 이영수 · 김광호 · 김용식¹ · 신상구^{1,2} · 박찬웅¹

= Abstract =

Subcutaneous Bioavailability of Recombinant Human Erythropoietin in Chronic Renal Failure Patients

Kyung-Soo Kim, Kyung-Hoon Lee^{1,2}, Young-Soo Lee, Kwang-Ho Kim,
Yong-Sik Kim¹, Sang-Goo Shin^{1,2}, Chan-Woong Park¹

Department of Internal Medicine, Konkuk University Minjoong Hospital, Seoul

Department of Pharmacology¹ and Clinical Pharmacology Unit²,

Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Korea

Background : Recombinant human erythropoietin(rhEPO) is effective in correcting the anemia of chronic renal failure patients. However, the clinical application of rhEPO is limited due to its high cost. To maximize the cost effectiveness in the use of rhEPO, the dosage and frequency of rhEPO administration must be as small as possible. There is accumulating evidence that the subcutaneous administration has several advantages, but some debates exist in subcutaneous bioavailability.

Method : To evaluate the subcutaneous bioavailability of rhEPO, the cross-over SC and IV pharmacokinetic studies of rhEPO have been performed in 7 chronic renal failure patients undergoing intermittent hemodialysis. Fifty units(U) of rhEPO per kilogram of body weight were administered to the subject with at least two week interval. Plasma erythropoietin levels were determined by radioimmunoassay up to 72 hours after the doses.

Results : Mean plasma half-life and volume of distribution of rhEPO after IV dose were $9.8 \pm 5.6 (\pm \text{S.D.})$ hours and $115.8 \pm 44.8 \text{ ml/kg}$, respectively. Subcutaneous administration of rhEPO resulted in a slow increase of rhEPO levels which reached a maximum of $56.3 \pm 47.3 \text{ mU/ml}$ at about 18 hours after the dose. The subcutaneous bioavailability of rhEPO determined by $\text{AUC}_{\text{SC}(0-72\text{hr})} / \text{AUC}_{\text{IV}(0-72\text{hr})}$ was 30.9 ± 11.2 percent.

Conclusion : The level of plasma rhEPO was significantly long-lasting after subcutaneous administration compared with that of intravenous dose, though the subcutaneous administration showed a low bioavailability of 30.9 percent. However, more clinical data are necessary before

건국대학교 의과대학 내과학교실, ¹⁾ 서울대학교 의과대학 약리학교실

²⁾ 서울대학교병원 임상약리학 Unit

교신저자 : 이경훈, 서울특별시 종로구 연건동 28, 110-799

recommending the SC route as preferable.

KEY WORDS : Erythropoietin · Subcutaneous bioavailability · Chronic renal failure · Hemodialysis.

서 론

만성신부전 환자에서 가장 중요한 합병증 중의 하나인 빈혈은 신부전이 진행함에 따라서 심해지고 충분한 혈액투석에도 불구하고 재혈의 장애가 발생한다. 따라서 혈액투석환자의 약 25%에서 빈혈을 치료하기위해 간헐적이거나 규칙적인 적혈구 수혈을 필요로 한다. 만성신부전시 빈혈의 원인은 다양하나 적혈구 수명의 감소, 혈액색소의 소실과 요독뿐만 아니라 신장에서 생성되는 내인성 erythropoietin(EPO)의 감소가 일차적인 요인으로 알려져 있다¹⁾²⁾. 또한 말기신부전 환자의 혈액중에 조혈억제인자가 있는지는 확실치 않고^{3,4)}, 철결핍증, 비기능항진증(hypersplenism), 알루미늄에 의한 소적혈구증(aluminum induced microcytosis)이 말기신부전 환자의 빈혈을 악화시킨다.

장기투석환자의 빈혈은 남성호르몬으로도 치료해 왔으나, 남성호르몬 치료는 많은 환자에서 적절한 효과를 나타내지 못하며 일반적으로 치료효과가 일시적이며 불완전하다. EPO 대체요법은 EPO의 자연물질을 다량 순수분리하는데에 어려움이 있어서 사용하지 못하였으나, 최근에는 유전공학적으로 개발된 합성(recombinant) EPO의 사용으로 수혈에 따른 면역학적 감수성, 감염, 철분 축적현상(iron overload) 등과 같은 합병증을 감소할 수 있게 되었으며^{5,6)} 만성신부전 환자들에서 빈혈에 따른 제반 증상들의 거의 완전한 교정이 이루어지고 있다⁷⁻¹⁰⁾. 현재 recombinant human EPO(epoetin, rhEPO)는 만성신부전 환자의 치료시에 주로 정맥주사로 투여되고 있으나, 정맥주사는 자가투여가 어려운 점 외에도 EPO의 약동학적 성상으로 인해 적정 혈장 EPO 농도를 오래 지속시키지 못하여 많은 용량을 투여해야하는 단점이 있다. 이에 반해 피하주사시에는 정맥주사시에 비해 약물 흡수속도가 느려져서 임상적으로 효과있는

혈중농도를 더 오래 유지하여 정맥주사 용량의 50~60%를 투여시에도 정맥주사와 같은 치료효과를 보이므로¹⁸⁾, 치료비용과 투여빈도를 줄이고 EPO의 효과를 극대화하기 위한 투여경로로 근자에 피하주사에 대한 기대가 증대되고 있으나, 피하주사시 EPO의 생체이용률에 대해서는 18%¹¹⁾에서 49%¹²⁾까지 보고자에 따라 차이가 있었다.

이에 저자들은 rhEPO의 피하주사시 생체이용률을 재평가하기위해 간헐적 혈액투석을 받고 있는 만성 신부전환자에 1회 용량의 rhEPO(EPOGIN, 중외제약)를 피하 및 정맥주사후 약동학적 연구를 하고, 3개월동안 rhEPO를 투여하면서 적혈구 용적률(hematocrit)의 변화를 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 간헐적 혈액투석을 받고 있고 전에 rhEPO의 치료를 받은 적이 없는 만성신부전 환자 7명(연령 : 44 ± 12 세 ; 체중 : 53.6 ± 5.7 kg)을 대상으로 하였으며 대상 피험자의 만성신부전 원인질환은 만성사구체신염 5례, 당뇨병성 신증 1례, 고혈압성 신경화증 1례였으며 혈액투석 치료기간은 2개월에서 6년(평균 : 2년)이었다(Table 1).

2. 방 법

활성형 성분인 1500 units(U) 또는 3000U의 epoetin beta와 불활성형 성분인 1mg의 인혈청 알부민과 25mg의 D-mannitol로 되어 있는 EPOGIN을 등장성 식염수에 희석하여 50U/kg의 1회 용량을 혈액투석이 끝난후 정맥 및 피하로 무작위 교차투여하였으며 교차투여간격은 2주일로 하였다. 투약직전 상박주전부 정맥에 heparin locked catheter를 거치한 후 대조혈액 5ml를 채취하였으며, 정맥주사시는 투약후 5, 10, 30분, 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48,

72시간에 채혈하였고, 피하주사시는 투약후 30분, 1, 2, 6, 12, 24, 48, 72시간에 헤파린이 들어있는 시험관에 각각 2ml씩 채혈후 즉시 원심분리하여 혈장을 분리한 후 이를 약물농도 측정시까지 -20℃에 냉동보관하였다.

약동학적 연구후, 각 환자에게 두번째 시행한 약동학적 연구와 같은 투여경로와 용량으로 3개월 동안 주 2회 피하 또는 정맥주사하면서 적혈구 용적을 변화 등의 임상효과를 관찰하였다.

혈장 EPO 농도는 INCSTAR사의 EPO-Trac™ ¹²⁵I kit를 이용한 방사선면역측정법(radioimmunoassay)으로 측정하였다¹³⁾. Total count용 시험관과 비특이적 결합(nonspecific binding : NSB) 측정을 위해 zero standard 200μl를 넣은 시험관을 제외하고, standard나 샘플 200μl가 들어있는 시험관에 EPO-Trac 1차 goat 항체(goat anti-EPO) 100μl를 첨가하여 vortexing한 후 상온에서 2시간동안 반응시킨 다음 ¹²⁵I로 표지된 EPO-Trac tracer와 overnight incubation하였다. 그 후 정상 goat 혈청과 표면활성제로 미리 침전시켜 놓은 donkey anti-goat precipitating complex(DAG-PPT) 2차 항체 500μl를 분석용 시험관에 가하여 standard나 샘플 1차 항체 그리고 tracer와 30분동안 incubation시킨 후, 원심분리하여 비결합형 tracer인 상층액을 버림으로써 남아 있는 DAG-PPT complex 침전물에 있는 결합형 tracer를 분리시켜서 각 샘플에 존재하는 EPO 양에 반비례하는 ¹²⁵I count를 γ-counter로 1분동안 counting

하였다. 각각의 standard나 샘플은 2개 이상의 시험관으로 측정하여 평균 CPM(counts per minute)을 구한 후, 평균 CPM값 각각에서 NSB를 빼서 교정한 다음 zero standard의 결합(B₀)에 대한 샘플의 결합분획(% B/B₀)을 아래 식에 의해 산출하였다.

$$\% B/B_0 = \frac{\text{Standard나 샘플의 CPM} - \text{NSB의 CPM}}{\text{Zero standard의 CPM} - \text{NSB의 CPM}} \times 100$$

반대수(semi-log) 그래프 용지에 EPO-Trac standard 농도에 대한 결합 분획을 도시한 후 샘플의 EPO 농도를 interpolation에 의해 구하였다.

약동학적 분석

정맥 또는 피하주사후의 혈장 EPO 농도 - 시간 곡선의 소실기 농도 데이터로부터 비선형회귀분석법(non-linear regression)에 의해 소실속도상수(terminal elimination rate constant : β)를 산출하였으며 이로부터 혈장 반감기(t_{1/2β})를 산출하였다(t_{1/2β} = 0.693/β). 혈장 EPO의 혈장농도 곡선하 면적(area under the plasma concentration-time curve : AUC)은 linear/log-trapezoidal rule을 이용하여 구하였고, first moment(Cp · t)-시간 곡선의 면적인 AUMC (area under the first moment-time curve)는

$$AUMC = \int_0^\infty C_p \cdot t \, dt$$

의 수식으로부터 AUC 산출시와 동일한 방법으로 계산하였다. EPO의 체내 평균 잔존시간(mean residence time : MRT)은

Table 1. Characteristics of the study subjects

Patient's No.	Sex	Age (yr)	Body weight (kg)	Height (cm)	Scr (mg%)	Clcr (ml/min/1.73m ²)	Diagnosis
1	M	44	60.5	164	10.2	7.12	CGN
2	F	60	49.5	158	11.3	6.45	DMN
3	F	31	50.0	160	10.7	7.02	CGN
4	F	61	57.9	161	10.5	6.59	CGN
5	F	45	46.8	156	12.6	4.94	CGN
6	F	36	60.0	165	14.1	5.23	HN
7	M	33	50.5	163	11.3	4.86	CGN
Mean		44	53.6	161	11.5	6.03	
S.D.		12	5.7	3	1.4	0.99	

CGN, HN, and DMN denote chronic glomerulonephritis, hypertensive nephrosclerosis, and diabetes mellitus nephropathy, respectively.

$MRT = AUMC/AUC$
의 수식으로부터 산출하였다. EPO의 체내청소율 (total body clearance : Cl) 및 약물 분포용적(V_{dss})은

$$Cl = Dose_{IV}/AUC_{IV}$$

$$V_{dss} = Cl \cdot MRT$$

의 수식으로부터 산출하였고, rhEPO 피하주사후 최고 혈장농도(C_{max}) 및 최고 혈장농도에 도달하는 시간(T_{max})은 개별피험자에서 관찰된 값으로부터 구하였다. RhEPO의 피하주사시 생체이용율은 정맥주사시 AUC와 피하주사시 AUC의 비율(AUC_{SC}/AUC_{IV})로부터 계산하였다.

결 과

혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자중 전에 rhEPO의 치료를 받은 적이 없는 환자에서 rhEPO 제제 50U/kg를 정맥 및 피하로 교차투여후 시간에 따른 혈장 rhEPO의 혈장 농도 변화는 Fig. 1과 같으며, 정맥주사시에는 주사후 초기에 높은 혈장 농도를 보이고 시간 경과에 따라 linear하게 감소

하였고 피하주사시에는 정맥주사시에 비해 체순환 (systemic circulation)으로 rhEPO의 흡수가 지연되어 초기 혈장농도는 낮으나 서서히 혈장농도가 증가하여 주사시작후 32시간부터는 정맥주사시보다 혈장농도를 높게 유지하여 생리적인 EPO 농도와 유사한 시간 경과를 보였다. 정맥주사시 최고 혈장 농도(C_{max})는 평균 526.9 ± 257.3 mU/ml를 나타내어 피하주사시보다 9배이상 높았고, 혈장 반감기 (mean plasma half-life) 및 MRT는 각각 9.8 ± 5.6 시간 및 14.2 ± 7.8 시간이었고 약물투여후 72시간 까지의 $AUC_{IV(0-72hr)}$ 는 349.3 ± 83.8 U/ml · min이었으며 평균 청소율(Cl) 및 분포용적(V_{dss})은 각각 0.15 ± 0.05 ml/min/kg 및 115.8 ± 44.8 ml/kg이었다 (Table 2). 피하주사시에는 주사시작후 18.1 ± 11.5 시간에 56.3 ± 47.3 mU/ml의 최고 혈장농도에 도달하였으며 반감기 및 MRT는 50.7 ± 57.9 시간 및 93.4 ± 91.9 시간으로 정맥주사시보다 현저히 연장되었다. 피하주사시 $AUC_{SC(0-72hr)}$ 는 112.5 ± 60.3 U/ml · min이었으며 정맥주사시 AUC와 피하주사시 AUC의 비율($AUC_{SC(0-72hr)}/AUC_{IV(0-72hr)}$)로부터 계산한 rhEPO의 피하주사시 생체이용율은 $30.9 \pm 11.2\%$ 이

Fig. 1. Plasma rhEPO concentration course after single intravenous(○) or subcutaneous(●) administration of 50U/kg rhEPO to 7 chronic renal failure patients undergoing intermittent hemodialysis.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of EPO after a 50U/kg rhEPO dose to 7 chronic renal failure patients undergoing intermittent hemodialysis(Mean $\pm$ S.D.)

Parameter	IV	SC
C_{max} (mU/ml)	526.9 $\pm$ 257.3	56.3 $\pm$ 47.3
T_{max} (hr)	0.4 $\pm$ 0.3	18.1 $\pm$ 11.5
MRT(hr)	14.2 $\pm$ 7.8	93.4 $\pm$ 91.9
$T_{1/2}$ (hr)	9.8 $\pm$ 5.6	50.7 $\pm$ 57.9
Cl(ml/min/kg)	0.15 $\pm$ 0.05	—
V_{dss} (ml/kg)	115.8 $\pm$ 44.8	—
AUC_{0-72hr} (U/ml $\cdot$ min)	349.3 $\pm$ 83.8	112.5 $\pm$ 60.3
AUC ratio(%)	100	30.9 $\pm$ 11.2

Fig. 2. Changes of hematocrit before and after intravenous(○) or subcutaneous(●) rhEPO 50U/kg 2 times a week for 3 months.

었다(Table 2).

rhEPO 투여후 3개월 동안의 적혈구 용적률 변화를 관찰한 결과, 정맥주사시에는 투여전의 24.3%에서 3개월 투여후 29.0%로 증가하였으며 피하주사시에는 투여전의 22.0%에서 3개월 투여후 29.7%로 증가하여, 피하주사시의 7.7% 증가에 비해 정맥주사시의 증가 정도는 4.7%로 적었으나(Fig. 2), 이러한 약리효과의 비교는 피험자군이 적어 통계적인 검정은 시행하지 않았다.

고 안

EPO의 존재 및 생리적 역할은 20세기초부터

인식되어 왔으나¹⁴⁾ 1971년에 Miyake에 의하여 처음으로 순수한 호르몬이 추출되었다¹⁵⁾. EPO는 주로 신장 근위세뇨관의 관주위세포에서 생성되는 α -2 글로불린계 당단백 호르몬으로¹⁶⁾ 193개의 아미노산으로 되어 있으나, 분비될 때는 27개의 아미노산이 절단된 상태로 신장의 사구체 근접세포(juxtaglomerular cell)에서 분비되며, 신장의 기능에 관계없이 10% 정도가 소변으로 배설된다¹⁷⁾. 이 단백질은 당화(glycosylation)화된 단백질로 분자량은 34,000정도이며, 이러한 당화는 생물학적 활성과는 무관하나, 혈중에서의 반감기 연장에 중요한 부분이다. 혈장에는 항상 일정량의 EPO가 존재하며, 빈혈이나 저산소증이 발생하면 신장에서 EPO 생산이 신속하게 100배 이상 증가하며, 이 성장인자가 골수의 적혈구 전구세포의 BFU-E(burst-forming unit-erythroid) 및 CFU-E(colony-forming unit-erythroid)를 자극함으로써 적혈구계 세포의 증식과 분화를 주도하며 정적아구(normoblast)의 생성시간을 단축시키고 망상적혈구(reticulocyte)를 말초혈관내로 이동시키는 역할을 한다. 그러나 만성 신부전증과 같이 신실효에 질환이 있는 경우에는 빈혈이나 저산소증 자극에 의해서도 EPO를 생성하지 못하므로 정색소성 정적혈구성 빈혈이 초래되는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾.

제 1 상 및 2상 임상시험은 혈액투석을 받는 만성 신부전 환자에 있어서 15U/kg이상의 rhEPO 투여로 적혈구 용적률이 증가하고, 만성염증, 악성종양, 항암치료에 의한 골수기능저하로 인한 이차적인 빈혈의 치료에도 rhEPO가 효과적일 수 있으며¹⁸⁾, 수술전에 정상 적혈구 용적률을 가진 환자에

rhEPO를 투여하면 자가수혈 및 동종수혈에 대한 의존성을 보다 효과적으로 감소시킬 수 있다는 것을 보여주었다¹⁹⁾.

만성신부전 환자의 rhEPO에 대해 반응하는 정도는 일반적으로 rhEPO의 사용량에 비례하는 것으로 알려져 있으나, 정맥주사로 rhEPO를 50U/kg 이상으로 투여시 너무 빠른 혈색소상승을 초래할 수 있고 50U/kg 이하로 투여시에는 비효과적인 결과를 초래할 수 있다고 보고된 바 있어²⁰⁾ 본 연구에서는 50U/kg의 rhEPO를 투여하였으며, 투여빈도 및 투여경로로 주 3회의 정맥투여가 주로 이용되어 왔으나 용량과 투여빈도를 가능한한 줄여 경비를 절감하고 효과를 극대화해야 할 필요성에 의해 투여경로 결정에 대한 많은 연구가 시행되어왔다. 혈액투석을 받는 만성 신부전 환자에 있어서, 매주 평균 150U/kg를 1~3회 정맥 및 피하 주사할 경우 피하주사시 최고 혈장농도는 정맥주사시보다 낮으나 혈중지속시간이 길어 안전하고 효과적이었다는 보고와¹⁸⁾, 1년이상동안 정맥주사로 rhEPO를 준 환자에 정맥주사대신 주 3회의 피하주사시 혈색소감소도 없고 투여용량을 정맥주사용량의 50%까지 감소시킬 수 있었다는 보고^{21, 22)} 등이 있어, 치료적으로 뿐만 아니라 경제적으로도 피하주사가 효과적이라고 알려져 있다. 또한 복막투석을 받는 만성신부전 환자에서는, 정맥주사가 비현실적이고 복막투여시와 피하투여시의 생체이용율을 비교할때 복막투여시는 3~6%, 피하주사시는 22%로 피하주사시가 복막투여시에 비해 약 7배 이상의 높은 생체이용율을 보였으며^{12, 23, 24)} 피하주사시 혈색소가 2g% 상승하고 적혈구 용적률이 8% 이상 상승하여²³⁻²⁵⁾, 혈액투석을 받는 만성 신부전 환자에서처럼^{27, 30)} 피하주사가 정맥주사 또는 복막투여보다 경제적이며 안전하고 효과적인 것으로 증명되었다. 투석을 받지 않는 신부전 환자에서도 피하주사는 효과적인 것으로 나타났으며³⁰⁾, 정상인에 EPO를 피하주사시에도 정맥주사시에 비해 늦게 흡수되어 낮은 최고 혈장농도를 보였으나 비교적 높은 혈장농도를 48시간동안 유지함으로써 혈색소와 적혈구 용적률을 의미있게 증가시켜 피하주사도 정맥주사만큼 효과적임이 증명되었다³²⁾

혈액투석을 받고 있고 전에 rhEPO의 치료를 받은 적이 없는 만성신부전 환자에게 rhEPO 제제 50U/kg를 정맥 및 피하로 교차투여후 시행한 본 연구에서 정맥주사시 최고 혈장농도(C_{max})인 526.9 ± 257.3 mU/ml는 피하주사시 C_{max} (56.3 ± 47.3 mU/ml)보다 9배이상 높아 정맥주사후 EPO의 C_{max} 는 같은 용량을 피하주사했을 때의 C_{max} 보다 12.5~20배 정도 높았다는 Nielsen의 보고²⁷⁾와 유사하였다. 정맥주사시의 혈장 반감기인 9.8 ± 5.6 시간은 Macdougall등의 4시간에서 12시간³²⁾과 유사한 결과였으며, 피하주사시 C_{max} 에 도달하는 시간(T_{max})은 주사시작후 18.1 ± 11.5 시간으로 Bommer등의 8~12시간^{21) 22)} 및 Kampf등의 14~18시간¹²⁾과 Salmonson등이 정상인에서 보고한 13시간³³⁾보다 늦게 C_{max} 에 도달하였으나, Boelaert등의 24~36시간¹¹⁾ 보다는 빨리 C_{max} 에 도달하였다. 피하주사시 C_{max} 에 도달한 후 14시간부터는 정맥주사시보다 혈장농도가 높게 유지되어, C_{max} 에 도달한 후 12~16시간동안 높은 농도를 유지한 Bommer등의 보고^{21, 22)}와 유사하였다. 본 연구결과 피하주사시의 반감기 및 MRT는 50.7 ± 57.9 시간 및 93.4 ± 91.9 시간으로 정맥주사시의 9.8시간 및 14.2시간보다 현저히 연장되었으며, 본 연구 대상환자들의 신기능 부전으로 인하여 Salmonson(1990)등이 정상인에서 보고한 46시간 및 25시간³³⁾보다 길었다(Table 2).

50U/kg의 rhEPO를 주사후 시행한 본 약동학적 연구에서의 피하주사시 생체이용율은 30.9%로 Boelaert등의 18.2%¹¹⁾, Macdougall등의 21.5%²³⁾ 보다는 높았으나 Nielsen의 31.7%²⁷⁾, Kampf등의 49%¹²⁾ 보다는 낮았으며, 약동학적 연구에 사용한 용량과 같은 용량으로 rhEPO를 주 2회 3개월동안 피하주사시 적혈구 용적률은 7.7% 증가하였고 정맥주사시에는 적혈구 용적률이 4.7% 증가하여, 적은 피험자군으로 인해 통계적인 검정은 시행하지 않았으나 rhEPO의 피하주사는 정맥주사보다 빈혈을 교정하는데 효과적인 것으로 나타났(Fig. 2).

RhEPO 치료의 부작용으로는 고혈압, 고혈압성 뇌증, 동정맥루 혈전생성, 고칼륨혈증, 혈청요소의 증가, 혈색소 상승에 따른 경련현상 등이 알려져 있으나²⁰⁾, 본 연구에서는 특별한 부작용이 없었다.

요 약

연구배경 :

RhEPO는 만성신부전 환자에서 빈혈을 교정하는데 탁월한 것으로 입증되어 왔으나 비싼가격으로 인해 임상에서 제한적으로 사용되어 왔다. 따라서 경비를 절감하고 효과를 극대화하기위해 용량과 투여빈도를 가능한한 적게할 필요성이 있어 근자에 피하주사에 대한 기대가 증대되고 있으나 rhEPO의 피하주사시 생체이용율은 보고마다 차이가 많았다.

방 법 :

혈액투석을 받고 있는 7명의 만성신부전 환자에게 체중 kg 당 50 units의 rhEPO를 피하 및 정맥으로 교차투여한 후, 투여후 72시간까지의 혈장 EPO를 방사선면역측정법으로 측정하고 피하주사시의 생체이용율을 평가하였다.

결 과 :

정맥주사시 최고 혈장농도(C_{max})는 평균 526.9 ± 257.3 mU/ml를 나타내어 피하주사시보다 9배이상 높았고, 혈장 반감기(mean plasma half-life) 및 MRT는 각각 9.8 ± 5.6 시간 및 14.2 ± 7.8 시간이었고 $AUC_{IV(0-72hr)}$ 는 349.3 ± 83.8 U/ml · min이었으며 평균 분포용적(V_{dss})은 115.8 ± 44.8 ml/kg이었다. 피하주사시에는 주사시작후 18.1 ± 11.5 시간에 56.3 ± 47.3 mU/ml의 최고 혈장농도에 도달하였으며 투여후 32시간부터는 정맥주사시보다 혈장농도가 높게 유지되었고, 반감기 및 MRT는 50.7 ± 57.9 시간 및 93.4 ± 91.9 시간으로 정맥주사시보다 현저히 연장되었다. 피하주사시 $AUC_{SC(0-72hr)}$ 는 112.5 ± 60.3 U/ml · min로 생체이용율은 정맥주사시의 $30.9 \pm 11.2\%$ 이었다. RhEPO 투여후 3개월 동안의 적혈구 용적을 변화를 관찰한 결과 피하주사시의 7.7% 증가에 비해 정맥주사시의 증가 정도는 4.7%로 증가폭이 적었다.

결 론 :

RhEPO를 피하주사시 투여후 32시간부터는 정맥주사시보다 혈장농도가 높게 유지되었고 생체이용율은 정맥주사시의 30.9%이었다.

References

- 1) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 73-78
- 2) Sergio DM, Cecchin E. Hepatic computed tomography for monitoring the iron status of hemodialysis patients with hemosiderosis treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Scien* 1991 ; 81 : 113-121
- 3) Adamson JW, Eschbach JW, Finch CA. The kidney and erythropoiesis. *Am J Med* 1968 ; 44 : 725-733
- 4) Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease(ESRD). *Kid Int* 1985 ; 28 : 1-5
- 5) Goldman M, Vanherweghen JL. Multiple blood transfusions and iron overload in patients receiving haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987 ; 2 : 205-207
- 6) Pitts TO, Barbour GL. Hemodialysis secondary to chronic parenteral iron therapy in maintenance haemodialysis patients. *Nephron* 1978 ; 22 : 316-321
- 7) Lazarus JM, Hakim RM, Newell J. Recombinant human erythropoietin and phlebotomy in the treatment of iron overload in chronic hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 1990 ; 16 : 101-108
- 8) Eijgenraam FJ, Donckerwolcke RA. Treatment of iron overload in children and adolescents on chronic haemodialysis. *Eur J Pediatr* 1990 ; 149 : 359-362
- 9) Von Bondsdorff M, Sipila R, Pitkanen E. Correction of hemodialysis-associated deferoxamine, effect on serum aluminum and iron overload. *Scand J Nephrol* 1990 ; 131 : 49-54
- 10) Onoyama K, Nakamura S, Yamamoto M, Kawadoko T, Nanishi F, Komoda T, Murai K, Fujishima M. Correction of serious iron overload in a chronic hemodialysis patient by recombinant human erythropoietin and removal of red cell : Confirmation by follow-up liver biopsy. *Nephron* 1990 ; 56 : 325-328

- 11) Boelaert TR, Schurgers ML, Matthys EG, Belpaire FM, Daneels RF, De Cre MJ, Bogaert MG. *Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administered by the intravenous, subcutaneous, and intraperitoneal routes in continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD) patients.* *Perit Dial Int* 1989 ; 9(2) : 95-98
- 12) Kampf D, Passlick AKJ, Pustelnik A, Eckardt KU, Ehmer B, Jacobs C, Baumelou A, Grabensee B, Gahl GM. *Single-dose kinetics of recombinant human erythropoietin after intravenous, subcutaneous and intraperitoneal administration.* *Contrib Nephrol* 1989 ; 76 : 106-111
- 13) Sherwood JB, Goldwasser E, Chilcote R, Carmichael R, Nagel RL. *Sickle cell anemia patients have low erythropoietin levels for their degree of anemia.* *Blood* 1986 ; 67(1) : 46-49
- 14) Reissman KR. *Studies on the mechanism of erythropoietin in parabiotic rats during hypoxia.* *Blood* 1950 ; 5 : 372-380
- 15) Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E. *Purification of human erythropoietin.* *J Biol Chem* 1977 ; 252 : 5558-5564
- 16) Wognum AW, Lansdorp PM, Eaves CJ, Krystal G. *Use of a sensitive bioimmunoabsorbent assay to isolate and characterize monoclonal antibodies to biologically active human erythropoietin.* *Blood* 1988 ; 71(6) : 1737
- 17) 이권전 · 조경상 · 김병국 · 이정상 · 이문호. *재생 불량성 빈혈, 진성 다혈증 및 만성 신부전에서 혈청 Erythropoietin에 관한 연구.* *대한내과학회잡지* 1980 ; 23(5) : 436-446
- 18) Bunn HF. *Erythropoietin : current status.* *Yale J Biol Med* 1990 ; 63 : 381-386
- 19) Eslev AJ. *Drug therapy-Erythropoietin.* *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1339-1344
- 20) Cases A, Escolar G, Reverter JC, Ordinas A, Pedret JL, Revert L, Castillo R. *Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients.* *Kid Int* 1992 ; 42 : 668-672
- 21) Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G, Ziegler T. *Subcutaneous erythropoietin(Letter).* *Lancet* 1988 ; ii : 406
- 22) Bommer J, Samtleben W, Koch KM, Baldamus CA, Grutzmacher P. *Variation of recombinant human erythropoietin application in hemodialysis patients.* *Contrib Nephrol* 1989 ; 76 : 149-158
- 23) Macdougall IC, Cavill I, Davies ME, Hutton RD, Coles GA, Williams JD. *Subcutaneous recombinant erythropoietin in the treatment of renal anemia in CAPD patients.* *Contrib Nephrol* 1989 ; 76 : 219-226
- 24) Piraino B, Johnston JR. *The use of subcutaneous erythropoietin in CAPD patients.* *Clin Nephrol* 1990 ; 33 : 200-202
- 25) Stevens JM, Strong CA, Oliver DC, Winearls CG, Cotes PM. *Subcutaneous erythropoietin and peritoneal dialysis.* *Lancet* 1989 ; 17 : 1388-1389
- 26) 이봉휘 · 정문성 · 지영구 · 남홍우 · 송형운 · 한창순 · 한치화 · 박종원 · 김춘추 · 김창규. *재생 불량성 빈혈 및 골수 이형성군 환자의 요증 Erythropoietin 활성도의 Bioassay.* *대한내과학회잡지* 1990 ; 38 : 618-626
- 27) Nielsen OJ. *Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients.* *Pharmacol Toxicol* 1990 ; 66 : 83-86
- 28) Neumayer HH, Brockmoller J, Fritschka E, Roots I, Scigalla P, Wattenberg M. *Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after SC administration and in long-term IV treatment in patients on maintenance hemodialysis.* *Contrib Nephrol* 1989 ; 76 : 131-142
- 29) Horina JH, Schmid CR, Roob JM, Winkler HM, Samitz MA, Hammer HF, Poggliitsch H, Krejs GJ. *Bone marrow changes following treatment of renal anemia with erythropoietin.* *Kid Int* 1991 ; 40 : 917-922
- 30) Lim VS, Kirchner PT, Fangman J, Richmond J, Richard BS, DeGowin L. *The safety and the efficacy of maintenance therapy of recombinant human erythropoietin in patients with renal insufficiency.* *Am J Kid Dis* 1989 ; 14 : 496-506
- 31) McMahon FG, Vargas R, Ryan M, Jain AK, Abels RI, Perry B, Smith L. *Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intrave-*

- nous and subcutaneous injection in healthy volunteers. *Am Soc Hematol* 1990 ; 76 : 1718-1722
- 32) Macdougall IC, Roberts DE, Coles GA, Williams JD. Clinical pharmacokinetics of epoetin (recombinant human erythropoietin). *Clin Pharmacokinet* 1991 ; 20(2) : 99-113
- 33) Salmonson T, Danielson BG, Wikstrom B. The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after intravenous administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 29(6) : 709-713