빈혈 환자에 대한 체계적 접근

Diagnostic Approach to Patients with Anemia

박 선 양
서울의대 내과

Seonyang Park, MD
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

E-mail : seonpark@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(10): 868 - 73

Abstract

Anemia is defined as an insufficient amount of RBC mass to adequately deliver oxygen to peripheral tissues. For practical purposes, however, the measurements of three parameters that can be obtained from the complete blood count (CBC) are enough to establish the presence of anemia; hemoglobin (Hb) concentration, hematocrit, and RBC number. Among these, the Hb level is the most convenient parameter to establish the diagnosis of anemia. Anemia is not a disease by itself but mostly a consequence of the underlying acquired or genetic abnormality. Although the clues to the cause of anemia may be found from the history and physical examination, three parameters from CBC provide most critical information for the differential diagnosis of anemia; mean corpuscular volume (MCV), red cell distribution width (RDW), and the reticulocyte count. MCV provides information on the size of the red cell. Values greater than 100 fL usually signify a nuclear maturation defect resulting in macrocytic anemias, while values less than 80 fL are diagnostic of hemoglobin synthesis defect causing microcytic anemias. Meticulous evaluation of the serum iron status and body iron storage is essential to the differential diagnosis of microcytic anemias. RDW is a measure of the red cell size variation. It is increased by the appearance of microcytic or macrocytic cells, or both. The reticulocyte count is a useful laboratory measurement of effective red cell production. Hemolytic anemia or acute bleeding can increase the reticulocyte count. There are four clinically useful laboratory measurements indicating the presence of hemolytic process; the reticulocyte count, the serum bilirubin, the serum lactate dehydrogenase (LDH), and the serum haptoglobin concentration. Once the presence of hemolytic anemia is established, laboratory assessment to differentiate between intravascular and extravascular hemolysis is important because clinical conditions producing intravascular hemolysis may be anticipated in certain clinical situations, which may be complicated by acute renal failure or disseminated intravascular coagulation that needs immediate interventions. If the definitive cause of anemia cannot be established by examining the peripheral blood, a bone marrow study may be helpful.

Keywords : Anemia; Differential diagnosis; CBC
핵 심 용 어 : 빈혈; 감별진단; 전혈구산정

빈혈은 적혈구량(red cell mass)이 감소된 상태를 말한다. 적혈구량 측정은 ^{51}Cr을 적혈구에 부착시켜 측정할 수 있지만, 흔한 빈혈의 진단을 위해 적혈구량을 측정할 필요는 없다. 빈혈은 흔히 시행하는 전혈구산정(complete blood count, CBC) 검사를 시행하면 얻을 수 있는 적혈구수, 헤마토크리트(hematocrit) 또는 헤모글로빈(hemoglobin) 농도로 진단할 수 있는데 일반적으로 편의상 헤모글로빈 농도의 감소로 진단한다. 성인 남자에서는 헤모글로빈 농도가 13gm/dL, 성인 여자에서는 12gm/dL 이하인 경우 빈혈로 진단할 수 있다(1).

적혈구는 헤모글로빈에 의한 붉은 색과 산소운반을 담당하는 기능 때문에 빈혈 환자는 얼굴이 창백하고, 쉽게 피로해지며, 현기증, 쇠약감을 느낀다. 폐와 심장은 산소운반능력이 떨어진 혈액을 보다 많은 양을 처리하여 공급하여야 하기 때문에 과도한 운동을 필요로 한다. 따라서 빈혈 환자는 숨이 가빠지고 가슴이 뛰는 것을 느끼게 되며, 이러한 증상은 운동을 하면 더욱 뚜렷해진다.

빈혈은 적혈구에 대한 수요와 공급의 불균형에 의해 초래된다. 즉, 빈혈의 원인은 적혈구의 생성장애에 의한 경우와 소모 또는 소실량의 증가에 기인한 경우로 대별할 수 있다. 적혈구 생성장애에 의한 빈혈에는 적혈구 생성에 필요한 철, 비타민 B_{12}, 엽산 등이 부족하여 발생하는 철결핍성 빈혈(iron deficiency anemia)과 거대적아구성 빈혈(megaloblastic anemia), 만성 질환에 동반되는 만성질환빈혈(anemia of chronic disorders)과 골수의 조혈기능에 이상이 있는 재생불량성 빈혈(aplastic anemia)이 있다. 적혈구의 소모 또는 소실 증가가 원인인 경우로는 용혈성 빈혈(hemolytic anemia)과 급성 실혈에 의한 빈혈이 있다.

빈혈의 원인은 철결핍성 빈혈, 만성질환빈혈과 급성 실혈에 의한 빈혈이 가장 흔한 3가지 원인이지만 빈혈 환자를 진료하게 되는 상황에 따라 큰 차이가 있다. 즉, 빈혈 증상으로 병원 외래를 찾는 환자들에서는, 특히 1차 진료기관인 경우에는, 철결핍성 빈혈이 빈혈 환자의 거의 대부분을 차지하지만, 입원 환자들 중 빈혈이 있는 환자들에서는 만성질환빈혈이 가장 흔한 빈혈의 원인이다. 급성 실혈에 의한 빈혈은 응급실, 외과 및 그 밖에 장출혈 등 대량 출혈 환자를 진료하는 진료과들에서 볼 수 있다. 빈혈 환자에서는 먼저 말초혈액 도말검사와 혈구자동분석기를 이용하는 CBC 검사를 통해 빈혈의 원인을 대별한 다음 감별진단을 위한 확진검사를 시행한다.

Table 1. Causes of Microcytic Anemias

Iron deficiency
Anemia of chronic disease
Lead poisoning
Congenital sideroblastic anemia
Thalassemia
Hemoglobinopathies

빈혈의 감별진단

1. CBC 분석

CBC 검사에 나와있는 여러가지 수치들 중에서 빈혈의 감별진단을 위해서는 mean corpuscular volume (MCV), red cell distribution width(RDW)와 망상적혈구수(reticulocyte count) 등 3가지 수치를 먼저 살펴본다. MCV는 적혈구의 평균 크기를 나타내는 지표로서 정상치는 80~100fL이다. MCV가 80fL 이하인 소적혈구성 빈혈(microcytic anemia)일 경우에는 철결핍성 빈혈이나 만성질환빈혈일 경우가 대부분이다(Table 1). MCV가 100fL 이상으로 증가되는 대적혈구성 빈혈(macrocytic anemia)일 경우에는 Table 2에 열거한 질

Table 2. Causes of Macrocytic Anemias

Megaloblastic anemia (B_{12} or folate deficiency)
Alcoholism
Liver disease
Reticulocytosis
Chemotherapy
Myelodysplastic syndrome
Multiple myeloma
Sidereblastic anemia
Hypothyroidism

환들을 고려하는데, 특히 120fL 이상인 경우에는 거의 대부분 비타민 B_{12} 또는 엽산결핍에 의한 거대적아구성 빈혈이 원인이다(2).

RDW는 적혈구 크기의 변이도(size variation)를 나타내며 정상 상한선은 14.5%이다. RDW가 정상 하한선인 11.5% 이하로 감소되는 경우는 없다. RDW는 철결핍성 빈혈과 거대적아구성 빈혈 등 영양결핍성 빈혈 환자에서 초기부터 증가하기 때문에 조기진단에 유용하며, 철결핍과 비타민 B_{12} 또는 엽산결핍이 동시에 있어 MCV가 정상범위에 있는 환자들에서도 증가된다. RDW는 만성질환빈혈 환자에서는 증가하지 않기 때문에 철결핍성 빈혈과 만성질환빈혈의 감별에도 유용하다.

유효조혈(effective erythropoiesis) 정도를 반영하는 망상적혈구(reticulocyte)는 정상 상한선이 3%인데 빈혈에 따른 측정오차를 줄이기 위해 교정망상적 혈구수(corrected reticulocyte count)를 흔히 이용한다. 교정망상적혈구수는 환자의 헤마토크리트치 또는 헤모글리빈 농도를 정상값으로 나눈 값을 곱해 주어 산출하는데 2% 이상으로 증가하면 용혈 또는 급성 실혈을 고려하여야 한다. 일반적으로 교정망상적 혈구수로 유효조혈 정도를 정확히 평가할 수 있지만, 망상적혈구의 성숙도와 적혈구생성인자(erythropoietin) 자극에 의한 영향까지 반영하기 위하여 빈혈 정도에 따라 교정망상적 혈구수를 망상적혈구 성숙기간(일)으로 한번 더 교정한 교정망상적혈구지수(corrrected reticulocyte index)를 이용할 수도 있다(Figure 1)(3).

예로 헤모글로빈 7.5g/dL, 헤마토크리트 23%인 환자에서 망상적혈구가 9%이면 교정망상적혈구지수는 다음과 같이 산출할 수 있다.

교정망상적혈구지수

=9%×7.5/15(헤모글로빈 농도)×1/2.0(혈중 망상적혈구 성숙기간)

=2.5

헤모글로빈 농도의 감소 외에 백혈구수 또는 혈소판수도 감소되어 있으면 재생불량성 빈혈 또는 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome)을 의심하여 골수천자 및 조직검사를 실시하여야 한다. 말초혈액에 모세포(blast) 또는 미성숙 백혈구가 관찰되면 급성 또는 만성 백혈병을 의심하여 역시 골수검사를 실시하여야 한다.

2. 소적혈구성 빈혈(Microcytic Anemia)

MCV가 감소되어 있고 RDW가 증가되어 있으면 철결핍성 빈혈일 가능성이 아주 높다. 철결핍성 빈혈은 혈청철 농도의 감소와 total iron binding capacity(TIBC)의 증가 및 혈청 페리틴(ferritin) 농도의 감소로 진단할 수 있다. 혈청 철 농도를 TIBC로 나눈 트란스페린 포화도(transferrin saturation)가 특히 철결핍성 빈혈의 진단에 유용한데 16% 이하이면 철결핍성 빈혈로 진단할 수 있고 25% 이상이면 철결핍성 빈혈은 제외할 수 있다. 저장철량을 반영하는 혈청 페리틴 농도는 남자의 경우 20ng/mL, 여자의 경우 10ng/mL 이하이면 철결핍성 빈

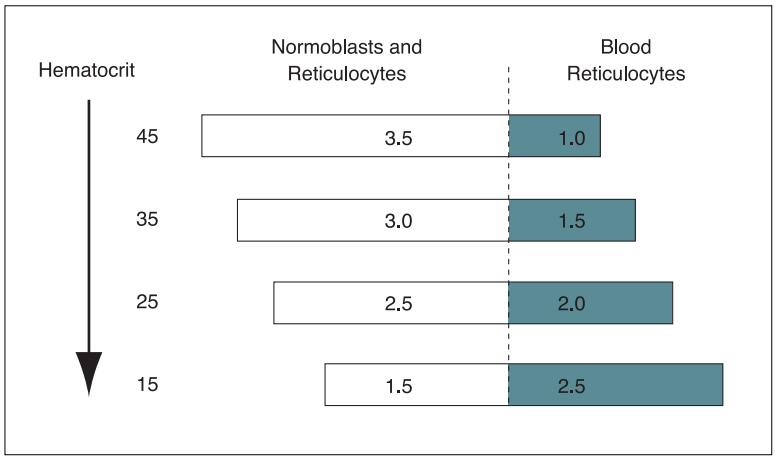

Figure 1. Correlation of hematocrit with the marrow and blood reticulocyte maturation times

혈로 진단할 수 있는데, 만성 감염증, 염증성 질환, 신부전증이 있는 경우에는 혈청 페리틴 농도가 증가하기 때문에 50ng/mL 이하이면 철결핍증이 있는 것으로 생각하여야 한다(2).

철결핍성 빈혈과 만성질환빈혈은 둘 다 흔한 빈혈의 원인일 뿐만 아니라 MCV가 모두 감소할 수 있기 때문에 특히 감별진단에 유의하여야 한다. 그러나 만성질환빈혈에서는 MCV가 78fL 이하로 감소하는 경우가 드물며, RDW가 증가하지 않고, 혈청 철 농도와 TIBC가 모두 감소하며, 혈청 ferritin 농도는 100ng/mL 이상인 점 등으로 감별할 수 있다.

철결핍성 빈혈 환자에서는 혀나 구강 점막 상피세포 재생불량에 의한 설염, 구내염, 구각미란(angular cheilosis) 등을 관찰할 수 있다. 장기간의 철결핍으로 식도에 막양 구조가 생겨 음식을 삼키기 어려워지는 Plummer-Vinson 증후군이 발생할 수도 있으나 요즘은 보기 어렵다. 철결핍성 빈혈 환자에서는 이 밖에 손발톱이 얇아지고 잘 갈라지며, 심하면 오목하게 되어 숟가락 모양으로 변형될 수도 있고(koilonychia), 머리결도 거칠어지고, 얼음, 흙 등 이물질을 먹는 이식증(pica)을 보일 수도 있다.

빈혈은 경미한데 MCV가 심하게 감소되어 있고 RDW가 정상범위에 있으면 지중해빈혈(thalassemia)을 의심하여 헤모글로빈 전기영동검사를 시행한다. 지중해빈혈은 드물지만 한국인에서도 발견되고 있다. 지중해빈혈 환자에서는 MCV가 보통 60~70fl인데 이정도의 심한 MCV 감소는 중증의 철결핍성 빈혈에서만 관찰된다. 지중해빈혈 환자에서는 빈혈을 보상하기 위하여 적혈구 생성이 증가되기 때문에 적혈구수는 정상이거나 또는 증가되기도 한다. 이러한 현상을 이용하여 지중해빈혈과 철결핍성 빈혈을 감별하는데 Mentzer지수와 England와 Fraser의 discriminant function(DF′)가 소개되었다. Mentzer지수(MCV/적혈구수)는 13 미만이면 지중해빈혈일 가능성이 크고, 13 이상이면 철결핍성 빈혈일 가능성이 높다. England와 Fraser의 DF′ (MCV−〔헤모글로빈×5〕−적혈구수−3.4)는 0보다 작으면 지중해빈혈일 가능성이 크고 0보다 크면 철결핍성 빈혈일 가능성이 크다(2).

3. 대적혈구성 빈혈(Macrocytic Anemia)

MCV가 110fL 이상이고 RDW가 증가되어 있으면 거대적아구성 빈혈을 의심하여 혈청 비타민 B_{12} 농도와 엽산 농도를 측정한다. 혈청 비타민 B_{12} 농도가 감소되어 있으면 비타민 B_{12}의 장흡수장애 여부를 감별하기 위한 Schilling 검사를 실시하여 악성 빈혈(pernicious anemia)을 진단한다. 1차 Schilling 검사에서 경구섭취한 비타민 B_{12}의 24시간 소변배설률이 7% 미만이면 1주일 후에 60mg

Table 3. Causes of Intravascular Hemolysis

Glucose−6−phosphate dehydrogenase deficiency
Microangiopathic hemolytic anemia
Acute hemolytic transfusion reaction
Cold agglutinin disease
Paroxysmal cold hemoglobinuria
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Clostridial sepsis
Severe and estensive burns
Physical trauma (march hemoglobinuria)

Table 4. Causes Extravascular Hemolysis

Autoimmune hemolytic anemia
Delayed hemolytic transfusion reaction
Hemoglobinopathies
Hereditary spherocytosis
Hypersplenism
Hemolysis with liver disease

의 내인자(intrinsic factor)를 추가하여 2차 검사를 실시한다. 2차 검사에서 비타민 B_{12} 소변배설률이 정상화되면 내인자결핍에 의한 비타민 B_{12} 흡수부전증, 즉 악성 빈혈로 진단할 수 있다.

위 절제술을 시행한 환자에서는 비타민 B_{12} 및 철결핍에 의한 빈혈이 발생할 수 있음에 유의하여야 한다. 비타민 B_{12}와 철이 모두 결핍된 환자에서는 CBC 검사에서 MCV는 정상범위에 있을 수 있지만 RDW는 증가된다.

4. 용혈성 빈혈(Hemolytic Anemia)

용혈성 빈혈은 선천성 및 후천성, 그리고 원인이 적혈구 내부에 있는지, 외적 원인에 의한 것인지에 따라 분류한다. 내적 장애로는 적혈구막, 해당효소 및 그 밖의 다른 효소들과 헤모글로빈 등 적혈구의 모든 구성물이 원인이 될 수 있으며, 대부분 유전적 원인에 의한다. 외적 원인에 의한 용혈성 빈혈은 대부분이 면역용혈성 빈혈이다(4).

용혈성 빈혈 환자에서는 공통적으로 빈혈에 의한 창백 외에 경한 황달을 관찰할 수 있다. 담석도 호발하는데 담석이 합병되면 황달은 더욱 심해진다. 비장종대도 흔히 관찰된다. 중증의 선천성 용혈성 빈혈 환자에서는 적혈구 조혈이 증가되어 피질골(cortical bone)이 얇아지는 등 골병변 소견을 X−선 검사에서 관찰할 수 있다.

만성 용혈성 빈혈 환자에서는 진성 적혈구무형성증이 발생할 수 있다. 골수 내 적혈구 전구세포가 거의 없어지고 망상적혈구가 심하게 감소되며 빈혈이 심해진다. 이는 주로 parvovirus B_{19} 감염에 의한다.

용혈성 빈혈은 적혈구 파괴증가 소견과 조혈 활성증가 소견으로 진단할 수 있다. 즉 용혈성 빈혈은 혈청 lactate dehydrogenase(LDH) 농도의 상승, 간접빌리루빈(indirect bilirubin) 농도의 증가, 합토글로빈(haptoglobin) 농도의 감소와 망상적혈구의 증가 등 소견으로 진단할 수 있다. 빌리루빈 농도는 빈혈에 비례하여 정상 혈청 농도가 감소되는 점에 유의하여야 한다. 정상 적혈구 수명은 120일이기 때문에 적혈수 생성이 중단되면 헤마토크리트는 하루에 1/100씩 감소되며, 1주에는 약 3%가 감소된다. 헤마토크리트가 이보다 더 빨리 감소되면 급성 실혈 또는 용혈이 원인이다(5).

용혈성 빈혈이 진단되면 다음 단계로는 혈관내용혈(intravascular hemolysis)인지, 혈관외용혈(extravascular hemolysis)인지를 감별한다. 이 두 가지 형태의 용혈을 감별하는 이유는 혈관내용혈인 경우 Table 3에서 보는 바와 같은 임상상이 뚜렷한 몇가지 원인들 중에서 확진이 용이하게 되는 점과 급성 신부전증(acute renal failure)과 범발성 혈관내응고증(disseminated intravascular coagulation)이 합병될 수 있는 점에 유의해서

미리 적절한 대처가 필요하기 때문이다.

혈관내용혈은 혈장 헤모글로빈 농도의 상승, 소변 내 헤모글로빈 검출과 소변 내 헤모시데린(hemosiderin) 검출로 진단할 수 있다. 신속한 진단을 위하여 먼저 혈장색과 소변색을 관찰하고, 혈뇨 여부를 현미경과 dipstick으로 검사한다. 마이오글로빈뇨(myoglobinuria)에서는 육안으로는 헤모글로빈뇨와 구별이 어려우나 혈장색이 정상이다.

수혈, 사독증(snake bite)에 의한 혈관내용혈 환자에서는 병력과 임상소견만으로도 진단이 가능하며 발작성 야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)에서는 sucrose hemolysis test와 Ham's acid hemolysis test, 그리고 적혈구 및 백혈구의 CD55(decay accelerating factor, DAF) 및 CD59(membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL) 검사로 진단한다. 냉응집소병(cold agglutinin disease)은 IgM 자가항체인 cold agglutinin 검사를 통해 진단하고, 발작성 냉혈색소뇨증(paroxysmal cold hemoglobinuria)은 IgG 항체인 Donath-Landsteiner 항체를 검사한다. 혈관외용혈의 원인으로는 면역용혈성 빈혈이 가장 흔하며 Coomb's test를 시행하여 진단할 수 있다(Table 4).

참 고 문 헌

1. 박선양. 빈혈의 감별진단 및 치료. In: 일차진료에서 흔한 문제들(Ⅵ), 1994 연수강좌. 서울대학교병원, 1994: 55 - 62
2. Wallerstein Jr RO. Laboratory evaluation of anemia. West J Med 1987; 146: 443 - 51
3. Hillman RS, Finch CA. Red Cell Manual. 7th ed, Philadelphia: FA Davis Company, 1992
4. 박선양. 용혈성빈혈, 임상내과학, In: 김노경 등, eds. 서울대학교의과대학 내과학교실, 2004; 1395 - 404
5. Waterbury L. Hematology for the House Officer. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981

Peer Reviewer Commentary

민 유 홍 (연세의대 내과)

본 논문에서는 혈액내과 외래를 방문하게 되는 가장 흔한 혈액 질환인 빈혈에 대한 서론적 소개와 그 감별진단을 기술하고 있다. 빈혈은 질병이기에 앞서 하나의 증상으로 비교적 간단한 검사로 빈혈의 유무를 확인할 수 있는 것에 반해, 빈혈을 하나의 질병으로 이해하여 정확한 진단이나 원인질환에 대한 추가검사를 시행하기 보다는 쉽게 치료부터 이루어지고 있는 것이 현실이다. 본 논문에서는 그러한 취지에 입각, 각 빈혈 환자의 병태기전에 대한 충분한 이해와 감별을 위한 진단과정을 매우 체계적으로, 그리고 객관적으로 다루었다. 독자들에게 충분한 최신지견을 제공하리라고 생각한다.