

결핍성 빈혈

Deficiency Anemia

조 덕 연

충남의대 내과

Deog-Yeon Jo, MD

Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine

E-mail : deogyeon@cnu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(10): 874 - 84

Abstract

Iron deficiency anemia (IDA) and megaloblastic anemia due to vitamin B₁₂ deficiency are well-characterized prototypes of anemia. There is no doubt that IDA is the most common hematologic disorder in Korea and worldwide as well. The diagnosis and treatment of IDA is not a difficult practice usually, however, a caution is required in detecting early-stage iron deficiency and in distinguishing IDA from anemia of chronic disorders such as chronic inflammatory disease, malignancies, chronic liver disease, and chronic renal disease. Administration of a standard iron preparation at a proper dosage over an adequate period is a prerequisite for the successful treatment of IDA, which is sometimes overlooked by both physicians and patients. Early detection and treatment as well as prevention of iron deficiency per se are also required. Pernicious anemia is the most common cause of vitamin B₁₂ deficiency in Western populations. By contrast, the disorder is rare in Korea, although the number of cases seems to be increasing these days. The majority of patients with megaloblastic anemia reveal a history of gastrectomy. Thus, it should be reminded that vitamin B₁₂ supplementation is important to prevent the development of overt deficiency or anemia in these susceptible individuals, since a delay in the treatment of vitamin B₁₂ deficiency may result in an irreversible neurologic deficit.

Keywords : Iron deficiency anemia; Serum transferrin receptor; Vitamin B₁₂; Megaloblastic anemia; Pernicious anemia

핵심용어 : 철결핍빈혈; 혈청 트랜스페린 수용체; 비타민 B₁₂; 거적혈모구빈혈; 악성 빈혈

서론

영양소 결핍에 의한 빈혈의 대표적인 예로는 철결핍빈혈(iron deficiency anemia)과 비타민 B₁₂ 결핍에 의한 거적혈모구빈혈(megaloblastic anemia)을 들 수 있다. 이 질환들은 비교적 흔하고 오래 전부터 교과서적으로 잘 기술되어 왔으며, 진단 및 치료가 그리 어렵지 않아 이를 거론하는 것이 새삼스럽다는 생각이 들 수도 있다. 그러나 친숙한 질환이지만 진료 과정에서 드물지 않게 오류가 있는 것도 사실이다. 여기에서는 이들 질환의 진단과 치료를 중심으로 자칫 오해의 소지가 있을 수 있는 부분과 최신지견에 관하여 약술하고자 한다.

철결핍빈혈

1. 철결핍의 정의

철결핍(iron deficiency)은 체내

철 함량이 감소한 상태를 통칭한다. 철결핍은 여러 정도로 발생할 수 있는데 철고갈(iron depletion)이 가장 먼저 나타난다. 이때 저장철(storage iron)은 감소하거나 고갈되지만 혈청철(serum iron), 트랜스페린포화도(transferrin saturation) 및 혈색소치는 정상을 유지한다. 다음 단계로는 빈혈이 없는 철결핍으로, 이 때에는 혈청철과 트랜스페린포화도는 감소하지만 빈혈은 없는 상태이다. 여기에서 한 단계 진행하여 빈혈이 발생하면 철결핍빈혈이라 하는데 가장 진행된 철결핍 상태이다(1).

2. 철결핍의 빈도

철결핍의 빈도는 연령, 성별, 인종 등 조사집단의 특성과 진단기준에 따라 매우 큰 차이를 보인다. 국내의 한 연구에 따르면 1~2세에서 철결핍은 37%에서, 철결핍빈혈은 7%에서 각각 관찰되었다. 청소년기 여학생의 경우 약 1/3에서 철결핍이 관찰된 바도 있다(2).

3. 철결핍의 원인

철결핍의 원인은 크게 철의 필요량 증가, 철 소실 증가, 철 섭취 및 흡수 감소 등으로 분류할 수 있으며, 연령, 성별, 육체활동의 정도 및 임신 또는 수유 여부 등에 따라 매우 다양하다. 영유아기에는 철분이 강화되지 않은 우유의 섭취에 따른 철분 섭취 부족이 가장 흔한 원인이다. 청소년기에는 철 필요량 증가 또는 철 섭취 감소 등이 중요한 원인이고, 가임기 여성의 경우에는 생리로 인한 철 소실 증가가, 임신부 또는 수유부의 경우에는 철 필요량의 증가가 주된 원인이다. 남성이나 폐경기 여성에서는 만성적인 위장관 출혈이 가장 흔한 철결핍의 원인이다. 운동선수, 특히 여성에서 상대적으로 철결핍이 발생할 가능성이 더 크다. 위 절제술, 특히 부분위절제술 후에는 철 흡수 장애로 인한 철결핍이 적지 않게 발생하며, 간혹 장기

간에 걸친 잦은 부황(한방치료의 일종으로 피부를 통해 혈액을 제거하는 시술)으로 인한 만성 실혈 때문에 철결핍이 발생하는 경우도 있다. 만성적인 혈관내용혈에서는 소변 중으로 혈색소 또는 헤모시데린의 형태로 철분이 유실되어 철결핍이 발생할 수 있는데, 발작성 야간혈색소뇨증이 대표적인 경우이다. 혈액투석을 받는 환자에서도 철결핍이 발생하기 쉬운데 투석 장비에 혈액이 역류되는 것이 가장 큰 원인이고, 위장관출혈과 검사를 위한 잦은 혈액 채취 등도 철결핍을 촉진할 수 있다.

4. 철결핍의 진단

우리나라에서 철결핍빈혈의 진단은 대개의 경우 어렵지 않다. 위에서 언급된 바와 같이 철결핍을 초래할 만한 조건이 있는 빈혈 환자에서 여타의 질환이 없으면서 아래 기술되는 간단한 검사로 비교적 쉽게 진단된다. 다른 나라와는 달리 thalassemia 등 소구성 빈혈을 유발하는 여타의 혈액 질환이 드물기 때문이다. 그러나 만성 질환이 있는 환자의 경우에는 만성 질환에 의한 빈혈과의 감별에 주의할 필요가 있다. 아직 빈혈에 이르지 않은 철결핍 상태의 조기진단은 쉽지 않을 수도 있으며 간편하면서도 유용한 진단방법에 대해서는 아직도 이론이 있다(3).

1) 순수한 철결핍(Pure Iron Deficiency)

빈혈이 발생하면 적혈구는 소구성이며 저색소성을 보인다. 완전혈구계산검사(CBC)에서 MCV는 80fL 미만으로 감소하고 말초혈액 바른표본검사에서 소구성이고 저색소성인 적혈구 및 대소부동증이 특징적이다. 말초혈액 바른표본검사의 경우 숙련된 전문가가 아니면 판독 결과의 신뢰도가 문제시 된다. 혈청철은 감소하고 트랜스페린은 증가하여 트랜스페린포화도(혈청철/트랜스페린×100)는 감소한다(대개의 경우 15% 미만). 그러나 트랜

Table 1. Etiology of iron deficiency anemia

Increased iron requirement
Immaturity, infants, adolescents
Pregnancy and parturition
Erythropoietin therapy
Increased iron loss
Neonates: feto—maternal hemorrhage, twin—to—twin hemorrhage, bleeding during delivery
Chronic gastrointestinal blood loss
Menstruation (especially hypermenorrhea)
Frequent blood donation
Long—term hemodialysis
Dietary iron deficiency: unsupplemented milk diets in infants, vegetarian
Malabsorption of iron: chronic diarrhea, gastrectomy

스페린포화도는 일증 변화가 있고 다른 질환에 의해 영향을 받을 수 있다는 것이 문제점으로 지적되기도 한다(3).

MCV가 감소하는 것은 철결핍이 상당히 진행된 후에 나타나므로 조기에 철결핍을 알아낼 수 있는 방법으로 말초혈액의 소구성 적혈구의 비율 및 망상구(reticulocyte)의 혈색소 측정치가 대안으로 제시되고 있으나 특이도가 낮은 편이다(4). 망상구 혈색소 측정의 경우 별도의 장비가 필요하므로 분석 가능한 기관이 매우 적다는 것도 널리 이용되지 않는 이유 중의 하나이다. 적혈구 내 heme의 전구물질인 zinc protoporphyrin의 측정(증가)이 간단하면서도 정확하게 철결핍을 진단할 수 있는 것으로 알려져 있으나 아직 임상에서 널리 사용되고 있지 않다(5).

철결핍의 확진은 저장철의 감소 또는 조직 내 철 함량의 감소의 확인을 통해 이루어진다. 저장철을 분석하는 가장 쉽고 유용한 검사는 혈청 페리틴의 측정으로, 일반적으로 영유아에서는 10~12ng/mL 미만, 임신부에서는 12~15ng/mL 미만, 그리고 성인의 경우 15ng/mL 미만이면 철결핍으로 진단할 수 있다. 최근 빈혈이 있으면서

혈청 페리틴이 30ng/mL 미만이면 철결핍빈혈로 진단할 수 있다는 의견(2)이 제시되고 있으나 이러한 기준이 국내 실정이 맞는지 검토된 바 없다. 골수검사를 시행하고 철염색(prussian blue)을 시행하여 골수 내 저장철 고갈 여부를 확인하는 것이 가장 정확한 방법이지만 순수한 철결핍의 진단에는 시행할 필요가 없다. 조직 내 철 함량을 측정하는 방법으로는 혈청 트랜스페린 수용체(serum transferrin receptor)의 측정이 있다. 혈청 트

랜스페린 수용체는 온전한 트랜스페린 수용체 중 일부 아미노산이 탈락한 것으로 적혈구 전구세포의 양을 반영한다(6, 7). 적혈구 전구세포의 양 이외에 혈청 트랜스페린 수용체의 양에 영향을 미치는 유일한 인자가 조직 내 철결핍으로 철결핍의 정도에 비례하여 혈청 트랜스페린 수용체의 양이 증가한다(8). 혈청 페리틴치에 대한 혈청 트랜스페린 수용체 치의 비율이 체내 저장철을 보다 정확하게 반영하여 이를 통해 경한 조직 내 철결핍을 진단할 수 있는 것으로 보고되고 있다(9). 몇 가지의 검사법이 상용화되어 있으나 각 검사법마다 진단 기준치가 달라 널리 사용되는데 문제가 있어 국제적인 표준화 작업이 필요하다.

2) 만성 질환과 철결핍

류마티스관절염 등의 만성염증성질환, 만성간질환, 만성신부전 및 암 등 만성 질환이 있는 경우에는 철결핍의 진단이 용이하지 않을 수도 있다. 이들 질환에서는 혈청 철, 트랜스페린 및 혈청 페리틴 등이 질환 자체의 영향으로 의해 상승하거나 감소할 수 있기 때문이다. 일반적으

로 만성 질환에서는 혈청철은 감소하고 혈청 트랜스페린은 정상범위를 유지하며 혈청 페리틴은 상승한다. 이러한 경우 골수검사를 통해 저장철의 고갈 여부를 확인하는 것이 가장 정확한 검사이지만 대개의 경우 실행이 여의치 않다. 따라서 기존의 간단한 검사법을 활용하고자 하는 노력이 계속되어 왔다. 65세 이상의 259명의 빈혈 환자 중 골수검사를 통해 철결핍빈혈이 확인된 36%의 환자에서 혈청 페리틴 만이 유일하게 진단적 유용성이 있는 것으로 확인되었다(10). 이 연구의 연구자들은 후일 만성염증성 질환이 있는 환자에서 혈청 페리틴치가 70ng/mL 미만이면 철결핍으로 진단할 것을 제시하였다(11). 간경화 환자에서는 혈청 페리틴치가 50 ng/mL 미만이면 철결핍을 진단할 수 있다고 제시된 바도 있다(12). 만성 질환에 의한 빈혈에서는 혈청 트랜스페린 수용체가 정상이기 때문에 이의 측정(증가)이 만성 질환에 의한 빈혈과 만성 질환에 동반된 철결핍의 감별에 매우 유용한 것으로 알려져 있다(13).

만성신부전 환자에서의 철결핍의 진단 및 치료는 시대의 변천에 따라 많은 우여곡절이 있었다. 혈액투석이 도입되기 이전에는 수혈에 따른 철과잉이 문제였다. 투석이 도입되면서 투석기에 의한 만성 실험에 기인한 철결핍의 문제가 대두되었고, 뒤이어 적극적인 주사용 철분 제제 치료로 다시 철과잉이 문제시 되었다. 최근에는 에리쓰로포이에틴(erythropoietin) 치료가 도입되면서 오히려 철결핍이 빈번하게 되었으며, 이를 극복하기 위해 적극적인 주사용 철분 제제의 투여로 다시 철과잉에 대한 우려가 있는 것이 현 상황이다(14). 에리쓰로포이에틴을 투여받는 신부전 환자에서는 적혈구 생성이 증진되기 때문에 혈청 트랜스페린 수용체가 철분 투여 여부를 결정하는 지표로 사용되기 어렵다(3). 적혈구 전구세포의 양에 따라 혈청 트랜스페린 수용체 양이 달라지기 때문이다.

3) 위장관검사

남성이나 폐경기 여성에서는 완전한 위장관 검사가 필수적으로, 이를 통해 위장관 암이 진단되는 경우가 적지 않다. 그러나 가임기 여성의 경우 위장관 검사를 통상적으로 시행해야 하는지에 대해서는 체계적으로 조사된 바 없다. 다만 위장 질환의 발병률이 높고 위암의 조기발견을 위해 40세 이상에서 연 1회의 위내시경을 권고하는 우리나라의 상황을 고려할 때 단지 가임기 여성이나 청소년이라 해서 만성적인 위장관 출혈의 가능성을 전혀 고려하지 않는 것은 바람직하지 않을 수 있을 것이다. 예민도가 높은 대변 잠혈반응검사(stool occult blood)를 3회 시행하여 음성이면 우선은 최근의 위장관출혈의 가능성을 배제할 수 있다.

5. 철결핍의 치료

1) 경구용 철분제

위 절제 등으로 인한 흡수장애가 있거나 에리쓰로포이에틴을 투여받는 만성신부전 환자 등 극히 소수의 경우를 제외하고 경구용 철분제로 충분한 치료 효과를 얻을 수 있다. 따라서 환자와 의사 모두 단지 편리하다는 것만으로, 또는 효과가 빠를 것이라는 막연한 기대에 주사용 철분제를 선택하는 것은 절대 피해야 한다. 매우 다양한 경구용 제제가 있지만 황산철(ferrous sulfate)이 아직까지도 표준적이며 경제적인 치료제이다(1, 3). 절대철(elemental iron)로 체중당 4~6mg(성인의 경우 대개 150~300mg)을 2~3회에 나누어 식간에 복용하게 하는 것이 표준적이다. 음식물과 함께 복용하면 흡수가 저하된다. 경구용 철분 제제를 사용하여 치료를 하는 경우, 소아에서는 드물지만 청소년기나 성인 환자에서는 구역질 또는 상복부불쾌감 등의 위장장애가 치료에 장애가 되기도 한다. 이러한 증상은 대개 철분 복용 후 30~60분 후에

발생하며 복용하는 철분의 양에 비례한다. 때로는 복용 수일 후에 위장장애가 소실되기도 한다. 철분제 처방시 위장장애의 발생 가능성을 환자에게 설명하면 증상을 호소하는 경우가 더 많으므로 이를 말하지 않는 것이 좋다는 의견도 있다. 시중에 위장장애를 개선했다고 소개되고 있는 철분제의 대부분은 철분 함량이 적거나 흡수가 잘 되지 않는다는 점에 주의할 필요가 있다(1, 3). 위장장애가 심한 경우에는 우선 투여량을 줄이거나 취침 전 복용하게 하는 것이 권장된다. 간혹 발생하는 변비 또는 설사는 용량 의존적이지 않기 때문에 용량을 줄여서 해결되지 않으므로 적절한 대증치료가 필요하다.

치료 시작 후 2~3주경에 내원토록 하여 빈혈이 철분에 잘 반응하고 있는지, 부작용은 없는지 등을 살필 필요가 있다(3). 대개의 경우 철결핍의 원인이 계속되지 않는 한 진단 당시 빈혈의 정도와 관계없이 치료 시작 후 6~8주경에 빈혈이 교정된다. 따라서 이를 충족하지 못하는 경우에는 철분을 성실하게 복용했는지의 여부, 철분제제 선택 및 용량의 적정성, 흡수장애 및 계속되는 실혈 등의 가능성에 대한 검토가 필요하다(1). 혈색소가 정상화된 후 4~6개월간 추가적으로 철분제를 복용하여 저장철을 정상화시키는 것이 반드시 필요하다(1).

2) 주사용 철분제

주사용 철분제가 필요한 경우는 극히 제한적이다. 심한 위장장애 등으로 경구용 제제를 사용한 치료가 불가능한 경우, 위절제 등으로 인한 흡수장애로 경구용 제제로 치료 효과를 얻을 수 없는 것이 확인된 경우와 에리스로포이에틴을 투여받는 만성신부전 환자에서는 주사용 철분제의 사용이 필요하다. 공복 상태에서 황산철 60mg을 복용하게 한 후 1~2시간 후 혈청철이 100mg/dL 이상 상승하지 않으면 철분 흡수장애가 있는 것으로 판단할 수

있다(3).

수년 전까지 미국에서는 주사용 철분 제제로 iron dextran만이 사용 가능했기 때문에 아직까지도 대다수의 교과서에 iron dextran이 주된 치료제로 기술되어 있다. 그러나 이 제제는 드물기는 하지만 아나필락시스를 유발하는 등 여러가지 부작용이 있어 사용이 권장되지 않는다. 국내에서는 iron chloride가 사용되어 왔으며, 최근에는 iron sucrose가 소개되어 사용되고 있다. 이들 제제는 iron dextran에 비해 안전한 것으로 확인되고 있으며 국내에서 심각한 부작용의 보고는 없는 것으로 보인다. Iron sucrose는 미국 이외의 지역에서는 오래 전부터 사용되어 왔으나 미국에서는 2000년에 비로서 FDA의 승인을 받은 제제로 5mL 바이알에 100mg의 절대철이 함유되어 있다. 한 바이알을 100mL의 생리식염수에 희석하여 15분에 걸쳐 정주하는 것이 보통이다. 주사용 철분제가 경구용 철분제에 비해 빈혈을 더 빨리 개선시키지는 않는다.

만성 염증의 증거가 없는 혈액투석을 받는 환자에서 에리스로포이에틴 투여를 시작하는 경우 첫 2~3주 동안 투여해야 할 철분의 양을 다음과 같은 공식으로 얻을 수 있다(15).

$4\text{mg} \times \text{체중 kg} \times 0.1\text{g/dL}$ 혈색소 상승 \cdot 혈청페리틴 (ng/mL) $\times 8\text{mg}$ (혈청페리틴에서 이용 가능한 철분, CRP가 증가된 경우에는 3~5mg으로 대체).

혈색소가 목표치에 도달하면 CRP가 정상인 경우에는 혈청 페리틴이 100ng/mL 이상이 되도록 하고, CRP가 상승되어 있으면 혈청 페리틴을 200~300ng/mL로 유지하는 것이 권장된다. 투석을 받는 환자에서 혈청 페리틴이 500~800ng/mL 이상이면 감염의 위험이 증가한다는 보고가 있다(16).

3) 수 혈

철결핍빈혈 환자에서 수혈은 원칙적으로 빈혈에 의한

심부전이 있는 경우를 제외하고는 시행치 말아야 한다. 불가피하게 수혈을 시행하는 경우에는 급격한 혈량 증가로 인해 심부전이 악화되고 폐부종이 발생할 위험이 있으므로 환자의 상태를 살피면서 천천히 수혈해야 한다.

6. 철결핍의 예방

영유아에서는 보통의 식사로 충분한 철을 공급하기 어려운 점을 감안할 때 철분이 강화된 식사를 통해 철분을 보충하는 것이 필요하다. 소아 및 청소년, 특히 여성의 경우에는 편식을 피하고 균형있는 식사를 통해 철분을 충분히 섭취하도록 해야 한다. 임산부 및 수유부도 철분을 충분히 섭취해야 하며 필요에 따라 보충철의 투여가 권장된다. 운동 선수, 특히 여성의 경우 철결핍의 위험이 크다는 것을 본인 및 지도자들이 인식할 필요가 있다. 아울러 비만의 해소를 위해 무분별한 식이요법을 하는 경우 역시 철결핍을 초래할 수 있다는 것을 주지할 필요가 있다.

비타민 B₁₂ 결핍에 의한 빈혈

비타민 B₁₂의 결핍은 엽산 대사의 이상을 유발하고, 이는 DNA 합성 장애를 초래하여 세포분열이 왕성한 조혈세포의 성장 및 분화 장애를 일으킨다. 결과적으로 거적혈모구빈혈이 발생한다(1).

1. 비타민 B₁₂ 결핍의 원인

1) 위 절제

완전절제의 경우 내인자 결핍으로 비타민 B₁₂ 흡수 부전이 발생하는데, 우리나라에서 진단되는 거적혈모구빈혈의 가장 흔한 원인이다. 위 완전절제 후에는 반드시 평생 동안 비타민 B₁₂를 투여해야 한다. 부분절제 후에도 장내 세균의 과증식에 의한 비타민 B₁₂ 결핍이 올 수 있

다. 철 흡수 장애에 따른 철결핍빈혈이 종종 동반되는 점에 주의할 필요가 있다.

2) 악성 빈혈

악성 빈혈(pernicious anemia)은 위 점막의 위축, 혹은 위 벽세포(parietal cell)의 자가면역성 손상으로 인한 내인자(intrinsic factor)의 결여에 기인한다. 이 질환은 북유럽과 미국 흑인에서는 비교적 흔하게 볼 수 있으나 남유럽과 아시아에서는 매우 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다. 남녀의 발생비는 차이가 없으며, 노인에서 호발하여 평균연령은 약 60세 정도이고 30세 이전에는 드물다(17). 우리나라에서는 소수의 증례만이 산발적으로 보고되어 왔다. 최근 필자의 연구에 따르면 단일 기관에서 10년 동안 비타민 B₁₂ 결핍에 의한 거적혈모구빈혈로 진단된 58예 중 22예(37.9%)가 악성 빈혈로 판단되었다(18). 이러한 악성 빈혈의 상대적 빈도는 다른 국내 보고에 비해 월등히 높다. 국내의 한 연구에 따르면 1992~2004년의 기간 중 진단된 45예의 비타민 B₁₂ 결핍성 거적혈모구빈혈 중 8예(17.8%)만이 악성 빈혈에 해당하였다(19). 이와 같이 이론의 여지가 있으나 국내에서는 악성 빈혈이 매우 드물게 발생한다는 그동안의 통념에 대해 재고할 필요가 있다고 사료된다.

3) 장내 미생물

장의 협착, 게실, 수술에 의한 맹관 증후군, 가성 장폐색 등이 있는 경우에 장내세균 과다증식에 의한 비타민 B₁₂ 결핍이 올 수 있으나 이로 인한 실제 증례는 드물다.

4) 회장의 이상

결핵 등 회장을 침범하는 질환이 있거나 회장을 절제한 경우 비타민 B₁₂의 흡수가 저하될 수 있다. 만성 췌장염

이 있는 경우엔 소장내부의 산성화됨에 따라 비타민 B₁₂ 흡수 부전으로 결핍이 발생할 수 있다.

5) 식품으로부터의 Cobalamin 유리 장애(food-cobalamin malabsorption)

식품(육류) 속의 cobalamin은 효소에 단단히 부착되어 있고 섭취시 위 안에서 위산과 펩신에 의해 유리된다. 노인(대개 70세 이상)에서는 흔히 cobalamin의 유리에 장애가 있는 것으로 알려져 있다(20, 21). 서구에서는 관심이 커지고 있는 분야로 고령의 노인에서 예방적 경구 비타민 B₁₂의 투여가 권장되고 있으나 국내에서는 이에 대해 잘 알려져 있지 않다.

2. 증상 및 징후

혈액(세포)과 위장관이 공통적으로 침범된다. 빈혈에 의한 일반적인 증상 및 징후가 나타나며 대개의 경우 영양상태가 불량하다. 위장관 증상으로는 혀의 통증이 가장 흔하다. 환자는 혀의 통증 때문에 김치 또는 라면 등 맵거나 자극성이 있는 음식을 회피하게 된다. 혀의 통증으로 상당기간 동안 이비인후과 진료를 받느라 진단이 늦어지는 경우가 적지 않은데, 진단 당시 대부분 유두가 소실되어 혀의 표면이 매끄러워진다. 혀의 통증이 있으면서 빈혈이 있는 경우는 거적혈모구빈혈 또는 장기간의 심한 철결핍빈혈 등에 국한된다는 사실을 상기할 필요가 있다. 식욕부진, 중등도의 체중 감소 등이 나타날 수 있다.

비타민 B₁₂의 결핍은 빈혈과 혀, 구강, 위장관 점막의 이상 이외에도 중추신경과 말초신경의 변성을 초래하여 신경 증상을 유발한다. 필자의 연구에서는 신경학적 증상

이 환자의 50%에서 관찰되었다(18). 사지의 저림, 이상 감각, 쇠약, 실조, 팔약근 이상 등이 흔한 증상이다. 간혹 Romberg 징후 및 Babinski 징후가 나타난다. 위치 및 진동 감각의 둔화가 흔하고 때로는 정신 이상이 나타나며 드물게는 뚜렷한 정신병의 양상이 나타나기도 한다. 간혹 혈구검사가 정상인 경우에도 신경학적 이상이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다. 이러한 신경 증상은 치료 후에도 종종 회복되지 않는다.

악성 빈혈은 면역학적 기전으로 발생하는 다른 질환, 즉 그레이브스씨병, 갑액수종, 갑상선염, 특발성 부신피질부전증, 백반증 등의 환자에서 발생빈도가 증가한다(22). 악성 빈혈과 연관된 A형 위축위염은 전정부를 제외한 기저부와 체부의 만성적인 위염으로 림프구 침윤의 병리학적 소견을 보이고 위벽세포의 소실로 인한 무산증, 고가스트린혈증을 보이는 위벽세포와 내인자에 대한 자가항체와 연관된 자가면역성 위염이다. 전정부에 기시하는 B형 위축위염과 연관된 *H. pylori* 감염이 악성 빈혈의 발생과 관련된다는 보고(23)가 있으나 인과관계는 확실치 않다. 악성 빈혈 환자에서는 위의 용종 및 위암 발생의 위험(약 2배)이 증가하는 것으로 알려져 있어(24, 25) 연 1회 또는 그 이상의 주기적인 위내시경 검사가 권장된다.

3. 검사소견

1) 혈액학적 검사소견(거적혈모구성 변화, Megaloblastic Change)

특징적으로 대구성 빈혈이 관찰된다. MCV가 100fL 이상인 경우 의심할 수 있으며, 110fL 이상이면 가능성이 높다. 망상구는 감소하고 유핵적혈구가 간혹 출현한다.

백혈구와 혈소판은 정상이거나 감소한다. 혈액 바른표본에서는 대구성 난형적혈구(macroovalocyte) 및 다분엽 호중구(hypersegmented neutrophil)의 출현이 특징적으로 거의 모든 환자에서 관찰된다.

2) 화학적 검사

무효조혈을 반영하는 소견이 나타난다. 즉, 혈청의 AST, bilirubin 및 LDH가 증가한다. 혈청 비타민 B₁₂는 100pg/ml 이하로 감소한다. 혈청 homocystein과 24시간 요중 methylmalonic acid는 증가한다.

3) 악성 빈혈의 확진을 위한 검사

쉴링검사(Schilling test)는 Cobalt-57-cyanocobalamin을 이용하여 요중 배설되는 방사능을 측정함으로써 비타민 B₁₂의 흡수능을 평가하는 고전적인 검사법으로, 이를 통해 비타민 B₁₂ 결핍의 원인을 규명할 수 있다. 그러나 쉴링검사가 환자의 치료에는 별 도움이 되지 않는다는 점, 검사가 용이하지 않다는 점, 그리고 검사시행 과정에서 많은 오류가 발생할 가능성이 있다는 점 등 때문에 최근 들어 이 검사법의 유용성에 많은 의문이 제기되고 있다. 따라서 항내인자항체(anti-intrinsic factor antibody), 혈청 가스트린(gastrin) 또는 펜타가스트린(pentagastrin)의 측정 등이 대안으로 제시되고 있다. 항내인자항체는 오래 전부터 악성 빈혈의 진단에 있어 중요한 요소로 인정되어 왔으며, 50~70%의 민감도와 90% 이상의 특이도를 보이는 것으로 알려져 있다. 고가스트린혈 증은 80% 이상의 비교적 높은 민감도를 보이나 특이도가 50% 이하로 낮은 것이 한계로 지적된다. 항벽세포항체(anti-parietal cell antibody)는 위점막 위축에 중요

한 역할을 하는 자가면역성 위염의 지표로 여겨진다. 항벽세포항체는 악성 빈혈의 진단에 있어 전통적으로 90% 이상의 높은 민감도를 보인다고 알려져 왔다. 그러나 특이도가 50% 이하이고 정상인의 2~6%에서 검출되기 때문에 진단적 가치가 높지 않은 것으로 평가되어 왔다. 자가면역성 위염이 진행하고 전체 위벽세포의 소실이 있으면 항원 소실의 결과로 인해 항벽세포항체의 검출 빈도가 오히려 감소할 수 있다는 가설이 가능한데, 실제로 후일의 연구에서는 기존의 보고와는 달리 악성 빈혈 환자의 55%에서 항벽세포항체가 양성이었다(26).

4. 치 료

비타민 B₁₂ 투여가 필요하다. 위전절제나 악성 빈혈을 막론하고 비타민 B₁₂ 결핍에 의한 거적혈모구빈혈에서는 대개의 경우 결핍의 원인이 흡수 부전이기 때문에 치료방법은 동일하다. 비타민 B₁₂를 근육주사 하는 것이 일반적이다. 투여방법의 한 예를 들면, 1일 1mg을 첫 1주일간은 매일, 다음 4주간은 주 1회, 이후에는 매월 또는 격월로 1회씩 평생 투여한다(1). 교과서적으로는 cyanocobalamin이 소개되고 있지만 국내에서는 cobamide(ActinamideTM)와 hydroxocobalamin(LanobinTM, TarpainTM, HycominTM)을 사용할 수 있다.

내인자가 결핍된 경우라도 섭취된 비타민 B₁₂의 1~2%는 단순확산에 의해 흡수된다(27). 이에 기초하여 시행된 연구에서 결정형 비타민 B₁₂를 대량 경구 투여해서도 주사하는 것과 동일 효과를 얻을 수 있다고 보고되고 있는데(28) 이러한 결과는 국내의 연구에서도 입증된 바 있다(29). 근육주사를 거부하거나 금기가 되는 환자에서는 경구용 비타민 B₁₂를 매일 1mg을 평생 동안 투여한

다. 국내에서 사용 가능한 경구용 단일 비타민 B₁₂로는 mecobalamin(MethycobalTM, M-cobalTM, Mecobalamin PharmaTM)이 있다. 비타민 B₁₂ 투여 후 12시간 이내에 거적혈모구성 조혈이 교정되기 시작하여 48시간 이내에 정상화된다. 망상구의 증가는 치료 개시 4~5일에 시작하여 7일경 최고에 이르며 대개의 경우 치료 시작 후 4주 전후해서 빈혈이 거의 소실된다. 이러한 변화에 앞서 환자는 36~48시간 이내에 well being sensation을 느끼게 된다. 투여 초기에 폭발적인 조혈에 따른 저칼륨혈증 및 염류 저류가 발생할 수 있으므로 유의할 필요가 있다. 심혈관계 이상을 초래할 정도의 심각한 빈혈이 있는 경우에 한해 수혈이 필요하다. 이 때 갑작스런 혈량 증가에 의해 심부전이 발생할 수 있으므로 매우 천히 수혈해야 한다.

비타민 B₁₂의 투여로 위장관 증상은 모든 환자에서 빠르게 호전되나 신경학적 증상은 일부 환자에서 소실되지 않으므로 신경학적 장애가 비가역적으로 진행되기 전에 진단과 치료가 이루어져야 한다.

결 언

철결핍빈혈은 가장 흔한 혈액 질환으로 진단과 치료가 비교적 용이하나 올바른 치료제를 선택하여 알맞은 용량으로 적절한 기간 동안 투여하는 것이 반드시 필요하다. 만성 질환이 있는 환자에서는 진단과 치료에 신중을 기할 필요가 있다. 빈혈이 없는 철결핍은 국민보건 증진 차원에서 조기에 발견하고 치료할 필요가 있으며, 더 나아가 철결핍의 예방을 위한 노력이 요망된다. 국내에서 발생하는 비타민 B₁₂ 결핍에 의한 빈혈의 가장 흔한 원인은 위

완전절제로, 아직까지 이러한 환자가 발생한다는 것이 문제점으로 지적된다. 위 완전절제 후 비타민 B₁₂의 보충이 반드시 필요하며, 그렇지 않으면 수년 후 거적혈모구빈혈이 필연적으로 발생한다는 것을 상기할 필요가 있다. 아울러 최근 악성 빈혈의 진단 예가 증가하는 현상에 대해서도 관심을 가질 필요가 있다고 생각된다. ㉠

참 고 문 헌

1. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J, eds. Williams Hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2006: 511 - 53
2. 조주래, 김순기, 박상규, 하정옥. 청소년기 여학생에서 빈혈 및 철분 영양 상태. 소아과 2002; 45: 362 - 9
3. Cook JD. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. Hematology 2003; 53 - 7
4. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem 2002; 48: 1066 - 76
5. Labbe RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin. A metabolite with a mission. Clin Chem 1999; 45: 2060 - 72
6. Huebers HA, Beguin Y, Postrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. Blood 1990; 75: 102 - 7
7. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. Clin Chim Acta 2003; 329: 9 - 22
8. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood 1990; 75: 1870 - 6

9. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101: 3359 - 63
10. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88: 205 - 9
11. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, Mcilory W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia; an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145 - 53
12. Intragumtornchai T, Ronjukkarn P, Swaskikul D, Israsena S. The role of serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency anaemia in patients with liver cirrhosis. *J Intern Med* 1998; 243: 233 - 41
13. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 385 - 590
14. Fishbane S. Intravenous iron therapy: reweighing risk and reward. *Semin Dialysis* 1999; 12: 5 - 8
15. Drueke TB, Barany P, Cazzola M, Eschbach JW, Grutzmacher P, Kaltwasser JP, et al. Management of iron deficiency in renal anemia: guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin—treated patients. *Clin Nephrol* 1997; 48: 1 - 8
16. Besarab A, Frinak S, Yee J. An indistinct balance: the safety and efficacy of parenteral iron therapy. *Am J Soc Nephrol* 1999; 10: 2029 - 43
17. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1441 - 8
18. Chun JM, Park NS, Park JH, Yun GW, Yang YJ, Park SE, et al. Pernicious anemia. A retrospective analysis of 22 cases. *Kor J Hematol* 2005; 40: 219 - 25
19. Song HH, Kwon JH, Kim JH, Jeong JY, Kim HJ, Lee KS, et al. Causes and clinical features of vitamin B12 deficiency megaloblastic anemia. *Kor J Hematol* 2004; 39: 243 - 8
20. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171: 251 - 9
21. Andres E, Perrin AE, Demangeat C, Kertz JE, Vinzio S, Grunberger F, et al. The syndrome of food—cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003; 14 :221 - 6
22. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anemia. *Autoimmunity* 2004; 37: 357 - 61
23. Perez—Perez GI. Role of *Helicobacter pylori* infection in the development of pernicious anemia. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1020 - 2
24. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekborn A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer: a population—based cohort study. *Cancer* 1993; 71: 745 - 50
25. Sjoblom SM, Sipponen P, Jarvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut* 1993; 34: 28 - 32
26. Carmel R. Reassessment of the relative prevalence of anti—bodies to gastric parietal cell and to intrinsic factor in patients with pernicious anaemia: influence of patient age and race. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 74 - 7
27. Doscherholmen A, Hagen PS, Liu M, Olin L. A dual mechanism of vitamin B12 plasma absorption. *J Clin Invest* 1957; 36: 1551 - 7

28. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood 1998; 92: 1191 - 8

29. Park MR, Shim H. Oral mecobalamin treatment in cobalamin deficiency. Kor J Hematol 2004; 39: 228 - 32



Peer Reviewer Commentary

원 종 호 (순천향의대 내과)

본 논문은 임상에서 비교적 흔히 접하는 철결핍빈혈과 거적혈모구빈혈에 관한 소개와 중요성에 관하여 기술하고 있다. 빈혈은 진단명이 아니고 어떠한 질병 또는 환자의 특정 상태의 이학적 소견이다. 그러므로 빈혈이 있는 경우에 간단히 생각하지 말고 그 원인을 잘 규명하여 치료하여야 한다. 철결핍빈혈은 매우 흔하여 의료인조차 대수롭지 않게 생각하고 소홀할 수 있으나 위장관 암과 같은 중대한 질환의 한 표현으로 나타날 수 있으므로 세심한 주의가 요구되는 질환이다. 또한 부황과 같이 일반인들의 무지에 의하여 인위적으로 빈혈을 유발하는 일이나 함량이 치료용량에 미달되는 철분 제제의 무분별한 복용에 대한 교육도 매우 중요할 것이다. 거적혈모구빈혈은 우리나라에서는 많은 경우에 위절제술 후에 발생하므로 비가역적인 신경증상이 오기 전에 진단하고 치료할 수 있도록 관심을 갖고 환자를 대하여야 한다. “결핍성 빈혈”은 임상에서 흔히 접하는, 진단과 치료가 어렵지 않은 질환이나 의학적, 사회적으로 잘못 인식되고 있는 부분도 많으므로 이에 대한 올바른 이해가 꼭 필요하다.

자율학습 9월호 (만성 통증의 정신의학적 치료) 정답

1. ④

2. ④

3. ③

4. ②

5. ③

6. ③

7. ①

8. ①

9. ③

10. ②