

빈혈 환자에서 철결핍의 예측인자로서 혈중 Pro-hepcidin

Serum Pro-hepcidin as a Predictor of Iron Deficiency in Anemic Patients

김지명¹ · 손용학² · 임춘화²Jimyung Kim¹, Yonghak Son², Chunhwa Ihm²충남대학병원 진단검사의학과¹, 을지대학병원 진단검사의학과²Department of Laboratory Medicine¹, Chungnam National University Hospital, Daejeon; Department of Laboratory Medicine², Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

Background: Heparin has recently been known as a negative regulatory hormone of iron. Heparin precursor, pro-hepcidin has been used as a surrogate and reported to be related to iron deficiency. We investigated serum pro-hepcidin levels in patients with iron deficiency anemia (IDA), anemia of chronic disorder (ACD) and ACD concomitant iron deficiency (ACD/ID) to assess its usefulness as a marker of iron deficiency and examined whether its level is associated with anemia, iron status or inflammation profiles involved in the synthesis of hepcidin.

Methods: We enrolled 50 patients with IDA, 46 with ACD, 12 with ACD/ID and 60 healthy controls. Complete blood cell count, iron parameters (iron, TIBC, transferrin saturation, ferritin), C-reactive protein (CRP) and serum pro-hepcidin were measured.

Results: Patients with iron deficiency, the IDA group and ACD/ID group had lower serum pro-hepcidin levels than healthy controls and the ACD group. The cutoff value of pro-hepcidin for detecting iron deficiency was 230 ng/mL (sensitivity 88.1%, specificity 51.2%). Patients with increased CRP showed higher mean pro-hepcidin level than those with normal CRP and the difference was significant in the IDA group ($P=0.02$). And serum pro-hepcidin level was positively correlated with CRP level ($r=0.30$, $P=0.04$) in the IDA group but not with hemoglobin.

Conclusions: In patients with anemia, pro-hepcidin measurement may be useful for differentiating anemia patients with iron deficiency, IDA and ACD/ID from those with ACD. Serum pro-hepcidin levels may be more affected by inflammation than by the degree of anemia.

Key Words: Anemia, Inflammation, Iron deficiency, Pro-hepcidin

서 론

철결핍빈혈과 만성병빈혈은 가장 흔한 빈혈의 원인으로 발병기 전상 서로 다른 기전 즉, 철결핍빈혈은 적혈구 생성에 필요한 철의 부족에 의해서, 만성병빈혈은 철의 이용능 감소에 의해 나타나게 된다. 이러한 발병기전의 차이로 두 질환을 감별하기 위한 다양한 지표들이 개발되어 왔으며 현재는 혈중 페리틴과 트랜스페린 포화도가 가장 일반적으로 사용되고 있다[1]. 그러나 혈중 페리틴은 급

성기반응물질로 염증의 영향을 받으며 트랜스페린 포화도는 하루 변이와 영양상태 등이 검사값에 영향을 미치므로 해석 시 한계점이 있다. 또한 만성병빈혈과 철결핍빈혈이 혼재하는 경우 만성병빈혈과 동일하게 낮은 혈중 철 농도와 트랜스페린 포화도를 나타내며 만성질환에서 흔히 동반되는 염증에 의해 혈중 페리틴이 상승하기도 하므로 만성병질환과 감별하는 것이 어렵다. 최근 철결핍이 동반된 만성병빈혈과 단순 만성병빈혈을 감별하는 데 있어서 철의 체내 이용을 조절하는 hepcidin의 유용성이 제기되었는데 hepcidin은 간에서 합성되는 펩타이드 호르몬으로 십이지장에서는 철의 흡수를 억제하고 세망내피계로부터는 철의 동원을 막는 역할을 한다[2, 3]. 혈중 hepcidin의 농도는 간에서의 합성에 따라 결정되는데 철 과다 시는 합성이 증가하고 철 결핍 시는 합성이 감소된다. 또한 빈혈이나 염증도 합성에 영향을 미치는데 염증이 있는 경우는 합성이 증가되며 빈혈이 있는 경우는 합성이 반대로 감소한다[4-6]. 혈중 hepcidin은 전구체인 pro-hepcidin에서 분해된 형태들로 존재하며 hepcidin-20, hepcidin-22 및 hepcidin-25가 주요 형태들이다. 이 중 84개의 아미노산으로 구성된 hepcidin-25가 가장 강력한 활성 물질이나 높은 cysteine의 양으로 인한 안정적인 항체 분리의 어려움이 있어 최근 효소면역법을 이용한 hepcidin-25 측

Corresponding author: Jimyung Kim

Department of Laboratory Medicine, Eulji University Hospital,

1306 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea

Tel: +82-42-611-3477, Fax: +82-42-611-3464

E-mail: jmkim@eulji.ac.kr

Received: August 16, 2010

Revision received: October 18, 2010

Accepted: October 25, 2010

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© 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.

정법이 개발되었으나[7] 상품화의 제한점으로 대부분의 연구들은 질량분석계(mass spectrometry)를 주로 이용하여 왔다. 그러나 질량분석계를 이용한 방법은 간편하지 않은 단점이 있어 hepcidin의 대용 지표로 hepcidin의 전구체인 pro-hepcidin [8]을 분석하는 상품화된 효소면역측정법이 개발되어 철분 상태를 평가하는 지표로 연구되고 있다[9, 10]. 비록 hepcidin과 pro-hepcidin을 함께 평가한 최근의 연구[11, 12]에서 두 검사 간의 의미 있는 상관성이 증명되지는 않았지만 철결핍빈혈군에서 혈중 pro-hepcidin을 평가한 이전의 연구들은 pro-hepcidin이 철결핍과 관련된다고 보고하고 있다[9, 10, 13, 14]. 철결핍빈혈뿐 아니라 만성병빈혈 및 철결핍이 동반된 만성병빈혈에서 hepcidin의 진단적 가치를 평가한 연구[15]는 드물게 있었으나 pro-hepcidin에 관한 연구는 없었다. 이에 저자들은 철의 체내 이용상태를 평가하는 지표로 현재 임상적 적용이 용이한 혈중 pro-hepcidin을 빈혈 환자에서 분석하여 철결핍을 감별함에 있어 pro-hepcidin의 유용성과 또한 hepcidin의 합성에 영향을 미치는 빈혈, 철분 상태 및 염증 인자와 pro-hepcidin의 농도 간의 관련성을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 환자

2009년 4월부터 12월 사이에 일반혈액검사상 남자는 혈색소 12 g/dL 미만, 여자는 11 g/dL 미만의 빈혈 소견을 보인 환자 중 신장 기능에 이상이 없으며 6개월 이내에 철분 치료나 재조합 erythropoietin 투약력, 수혈력이 없는 20세 이상의 성인을 대상으로 하였다. 용혈성빈혈, 혈액 종양 및 거대적아구성빈혈은 배제되었다. 내원 시 감염, 중양, 자가면역질환의 기저질환이 없으면서 혈중 페리틴이 30 ng/mL 미만이고 트랜스페린 포화도가 16% 미만인 경우는 철결핍빈혈군으로 하였으며 감염, 중양, 자가면역질환의 기저질환이 있고 트랜스페린 포화 16% 이상, 혈중 페리틴 30 ng/mL 이상인 경우 및 트랜스페린 포화도 16% 미만이지만 혈중 페리틴 100 ng/mL 이상인 경우는 만성병빈혈군으로 분류하였다. 또한 기저질환을 가지면서 트랜스페린 포화도 16% 미만, 혈중 페리틴 100 ng/mL 미만인 경우와 트랜스페린 포화도 16% 이상이라도 혈중 페리틴이 30 ng/mL 미만인 경우는 철결핍이 동반된 만성병빈혈군으로 분류하였다[3, 16, 17]. 철결핍빈혈군은 50명, 만성병빈혈군은 46명이 연구군으로 포함하였으며 철결핍이 동반된 만성병빈혈군은 연구기간 중 12명이 모집되었다. 만성병빈혈군 46명의 기저질환은 12명 암종, 11명 류마티스성 관절염, 6명 관상동맥질환, 4명 위염, 3명 장염, 3명 전신홍반성루푸스, 3명 전신성 경화증, 2명 폐렴, 2명 요로감염이었다. 철결핍이 동반된 만성병빈혈군 12명의 기저질환은 3명 류마티스성 관절염, 2명 전신홍반성루푸스, 2명 위염, 2명

암종, 1명 관상동맥질환, 1명 폐렴, 1명 장염이었다. 전체 대상군 108명의 평균연령은 51.8 ± 17.8 세이었으며 남자 49명, 여자 59명이었다. 각 분류군의 연령과 성별은 만성병빈혈군은 평균연령 53.4 ± 16.7 세, 남:여=24:22, 철결핍빈혈군은 평균연령 48.1 ± 14.9 세, 남:여=20:30, 철결핍이 동반된 만성병빈혈군은 평균연령 51.4 ± 16.1 세, 남:여=5:7이었다. 건강대조군은 환자군의 연령과 성별을 고려하여 빈혈이 없고 철 관련 검사가 모두 정상이며 염증 소견이 없는 60명(평균연령 50.7 ± 12.8 세, 남:여=30:30)을 선택하였다.

2. 검사 방법

환자군은 내원 시 적혈구지수(평균적혈구용적, 평균적혈구혈색소량, 평균적혈구헤모글로빈농도)를 포함한 일반혈액검사를 자동혈액분석기 ADVIA2120i (Simens Diagnostics, Deerfield, USA)로 측정하였으며 철 지표인 철, 총 철결합능, 페리틴과 염증의 정도를 나타내는 C-반응단백질은 ADVIA 1650 analyzer (Simens Diagnostics)를 이용하여 측정하였다. 혈청 pro-hepcidin의 농도는 일간 변동을 최소화하기 위해 공복상태인 오전 8시 이전에 채혈된 혈액을 선별한 후[18] 2,500 g, 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하고 검사 전까지 -70°C 에서 보관하였다가 hepcidin prohormone immunoassay kit (DRG Instrument, Marburg, Germany)를 이용하여 효소면역측정법으로 시행하였으며 측정가능범위는 0-1,000 ng/mL이었다.

3. 통계분석

모든 값들은 평균 \pm 표준편차로 표현하였으며 각 군 간에는 Student *t*-test나 Mann-Whitney U-test를 이용하여 비교하였다. Pro-hepcidin과 철 관련 인자(철, 페리틴, 트랜스페린 포화도) 및 C-반응단백질간의 상관관계는 Spearman's test를 이용하여 분석하였다. 각 군 간의 빈도 비교는 카이 제곱을 이용하였고 철결핍 여부의 진단을 위한 pro-hepcidin의 감별력은 ROC 곡선을 이용하여 경계치를 정하였다. 통계분석은 MedCalc Statistical Software 11.3.0.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)를 이용하였으며 통계적 유의성은 *P* value < 0.05로 하였다.

결 과

1. 빈혈 환자군의 혈액학적 검사지표의 비교

진단 시 혈색소의 농도는 철결핍빈혈군 9.3 ± 1.3 g/dL, 철결핍이 동반된 만성병빈혈군 9.7 ± 2.1 g/dL, 만성병빈혈군 9.8 ± 1.5 g/dL로 각 군 간 통계학적으로 의미있는 차이가 없었으며 적혈구지수인 평균적혈구용적, 평균적혈구혈색소량, 평균적혈구헤모글로빈농도는 철결핍빈혈군이 다른 두 군보다 의미있게 낮은 값을 나타내었

Table 1. Laboratory data in different groups of patients with anemia

	IDA (N=50)	ACD/ID (N=12)	ACD (N=46)
Hemoglobin (g/dL)	9.3 ± 1.3	9.7 ± 2.1	9.8 ± 1.5
WBC (x 10 ³ /μL)	6.9 ± 3.0	7.9 ± 3.8	9.6 ± 4.0*
Platelet (x 10 ³ /μL)	403 ± 143	365 ± 179	333 ± 185
MCV (fl)	72.5 ± 7.6	83.1 ± 10.0*	86.2 ± 4.9*
MCH (pg)	22.8 ± 4.2	28.1 ± 3.9*	29.2 ± 2.3*
MCHC (pg/mL)	31.0 ± 2.5	33.9 ± 2.8*	34.7 ± 3.6*
Iron (μg/dL)	23.0 ± 16.5	40.1 ± 28.0*	53.1 ± 38.9*
TSAT (%)	6.6 ± 5.3	14.4 ± 8.8*	17.3 ± 13.0*
Ferritin (ng/mL)	13.9 ± 18.9	59.3 ± 36.5*	446.3 ± 489.8*†
Pro-hepcidin (ng/mL)	186.3 ± 43.0	195.9 ± 51.0	258.0 ± 91.9*†
CRP (mg/dL)	0.9 ± 1.7	1.2 ± 1.9	3.6 ± 4.0*†

*P<0.05 when compared to IDA group; †P<0.05 when compared to ACD/ID group.

Abbreviations: IDA, iron deficiency anemia; ACD, anemia of chronic disorder; ACD/ID, anemia of chronic disorder with concomitant iron deficiency; WBC, white blood cell; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; TSAT, transferrin saturation; CRP, C-reactive protein.

다($P<0.0001$). 백혈구 수는 철결핍빈혈군에서 만성병빈혈군($P=0.0007$)보다 낮은 값을 보였으나 다른 군 간에는 의미 있는 차이는 없었으며 혈소판 수는 각 군 간 차이가 없었다. 염증지표인 C-반응단백질은 만성병빈혈군에서 철결핍빈혈군($P<0.0001$)이나 철결핍이 동반된 만성병빈혈군($P=0.043$)보다 높은 값을 보였다. 철은 철결핍빈혈군($23.0 \pm 16.5 \mu\text{g/dL}$)에서 만성병빈혈군($53.1 \pm 38.9 \mu\text{g/dL}$)이나 철결핍이 동반된 만성병빈혈군($40.1 \pm 28.0 \mu\text{g/dL}$)보다 의미 있게 낮은 값을 나타냈으나($P=0.0001$) 만성병빈혈군과 철결핍이 동반된 만성병빈혈군 간에는 차이가 없었다($P=0.25$). 본 연구의 빈혈군 분류 기준인 트랜스페린 포화도는 철결핍빈혈군에서 다른 두 군보다 낮았으나 만성병빈혈군과 철결핍이 동반된 만성병빈혈군 간에는 의미 있는 차이가 없었다($P=0.47$). 페리틴은 분류 기준의 영향으로 각 군 간 차이를 보였다(Table 1).

2. 건강대조군과 빈혈 환자군의 혈중 pro-hepcidin의 비교

건강대조군과 각 빈혈 환자군의 pro-hepcidin의 농도는 Fig. 1과 같았다.

건강대조군의 pro-hepcidin의 평균 \pm 표준편차는 $261.2 \pm 81.3 \text{ ng/mL}$ 이었으며 120-460 ng/mL의 넓은 범위에 분포하고 있었다. 건강대조군에 비교하여 철결핍빈혈군은 $186.3 \pm 43.0 \text{ ng/mL}$ 로 통계적으로 유의하게 낮았으며($P<0.0001$) 철결핍이 동반된 만성병빈혈군은 $195.9 \pm 51.0 \text{ ng/mL}$ 로 유의한 차이를 보였다($P=0.01$). 그러나 만성병빈혈군은 $258.0 \pm 91.9 \text{ ng/mL}$ 로 건강대조군과 유의한 차이를 나타내지 않았다($P=0.85$). 또한 철결핍빈혈군과 철결핍이 동반된 만성병빈혈군은 만성병빈혈군에 비해 의미 있게 낮은 pro-hepcidin 값을 나타냈다($P<0.0001$, $P=0.03$). 그러나 철결핍빈혈군

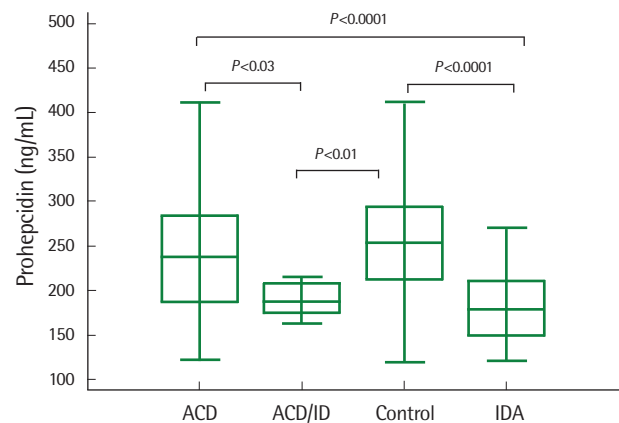


Fig. 1. Serum prohepcidin levels in healthy control, anemia of chronic disorder (ACD), iron deficiency anemia (IDA), and ACD with iron deficiency (ACD/ID) groups. Data are depicted as lower quartile, median, and upper quartile (boxes) and minimum/maximum ranges (whiskers).

과 철결핍이 동반된 만성병빈혈군 간 pro-hepcidin의 평균은 의미 있는 차이를 나타내지 않았다($P=0.50$). 철결핍빈혈군과 철결핍이 동반된 만성병빈혈군을 철결핍군으로, 만성병빈혈군을 비철결핍군으로 분류한 후 두 군을 감별함에 있어 pro-hepcidin의 ROC 분석을 하였을 때 경계치(cutoff value) 230 ng/mL에서 민감도 88.1%, 특이도 51.2%, area under curve (AUC) 0.728이었다. 또한 만성병빈혈군과 철결핍이 동반된 만성병빈혈군을 감별하는 데 경계치를 적용했을 때 민감도 83.3%, 특이도 53.5%이었다.

각 환자군에서 C-반응단백질이 정상 상한치인 0.5 mg/dL을 초과한 경우는 철결핍빈혈군 9명(18%), 만성병빈혈군 20명(43.5%), 철결핍이 동반된 만성병빈혈군 3명(25%)으로 모두 32명에서 C-반응단백질의 증가가 관찰되었다. 만성병빈혈군과 철결핍빈혈군 간에만 C-반응단백질 증가의 빈도가 의미 있는 차이를 보였고($P=0.008$) 다른 군 간에는 차이가 없었다. 각 환자군을 C-반응단백질 정상군과 증가군으로 나누어 pro-hepcidin의 평균값을 비교한 결과 만성병빈혈군은 $220.7 \pm 60.4 \text{ ng/mL}$, $260.5 \pm 100.8 \text{ ng/mL}$, 철결핍빈혈군은 $179.1 \pm 40.0 \text{ ng/mL}$, $214.0 \pm 31.8 \text{ ng/mL}$, 철결핍이 동반된 만성병빈혈군은 $185.7 \pm 47.5 \text{ ng/mL}$, $226.3 \pm 58.6 \text{ ng/mL}$ 로 C-반응단백질 증가군이 정상군에 비해 pro-hepcidin의 평균값이 높았다. 그러나 철결핍빈혈군에서만 유의한 차이를 나타내었으며($P=0.02$) 만성병빈혈군($P=0.09$)과 철결핍이 동반된 만성병빈혈군($P=0.25$)에서는 두 군 간 통계학적 유의성을 나타내지 않았다.

3. 혈색소 및 철 지표들과 pro-hepcidin의 상관성 분석

건강대조군에서 pro-hepcidin 농도는 혈색소 및 철 관련 인자(철, 총 철결합능, 트랜스페린 포화도, 페리틴)와 의미 있는 상관관계를 나타내지 않았으며 전체 빈혈 환자군에서도 혈중 pro-hep-

Table 2. The correlation between laboratory parameters and serum pro-hepcidin levels in healthy control and anemia patients

	IDA (N=50)		ACD/ID (N=12)		ACD (N=46)		Controls (N=60)	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Hemoglobin	-0.14	0.34	0.10	0.48	-0.06	0.52	0.07	0.72
Iron	0.29	0.12	0.09	0.33	0.08	0.48	0.15	0.23
TIBC	-0.15	0.48	-0.05	0.39	-0.13	0.30	-0.20	0.12
TSAT	0.16	0.21	0.18	0.28	0.10	0.36	0.18	0.17
Ferritin	0.20	0.17	0.29	0.35	0.31	0.13	0.19	0.15
CRP	0.30	0.04	0.11	0.52	0.25	0.13		

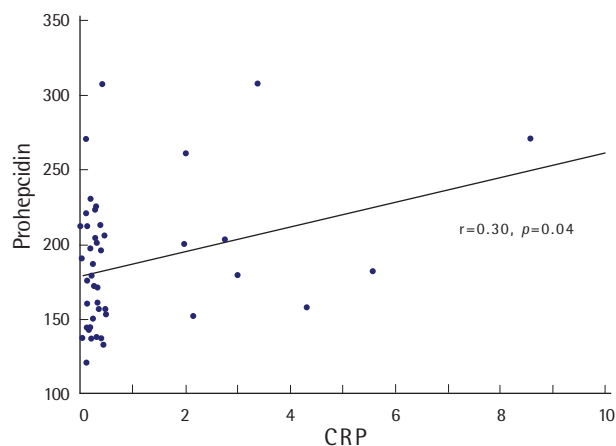
Abbreviations: See Table 1.

din은 다른 지표들과는 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다. 각 빈혈군에서도 혈중 pro-hepcidin은 다른 지표들과 의미 있는 상관성을 보이지 않았으나(Table 2) 철결핍빈혈군에서는 C-반응단백질과 pro-hepcidin 간의 유의한 상관성($r=0.30$, $P=0.04$)이 관찰되었다(Fig. 2).

그러나 염증 지표인 C-반응단백질을 기준으로 정상군과 증가군으로 나누어 각군에서 pro-hepcidin, 페리틴, C-반응단백질 간의 상관성을 분석했을 때는 세 지표 간에 유의한 상관관계가 나타나지 않았다.

고 찰

철의 항상성을 조절하는 호르몬인 hepcidin은 체내 철에 의해 간에서의 합성이 조절됨으로써 혈중 농도가 변화하며 철결핍빈혈의 경우 낮은 혈중 농도를 나타내는 것으로 알려져 있다[19, 20]. 본 연구에서도 철결핍빈혈군과 철결핍이 동반된 만성병빈혈군은 건강대조군에 비해 의미 있게 낮은 혈중 pro-hepcidin의 농도를 나타내었으며 이는 낮은 pro-hepcidin은 철결핍과 관련된다는 것을 입증하는 것이다. 그러나 만성병빈혈군의 pro-hepcidin 농도는 건강대조군과는 차이가 없었다. 이전의 연구[3, 14, 15]에 의하면 만성병빈혈에서는 hepcidin의 증가가 관찰되고 이는 만성병빈혈의 병태생리에 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있었다[3, 21, 22]. 그러나 본 연구에서는 만성병빈혈군의 pro-hepcidin 농도가 건강대조군보다 의미 있게 높지는 않았다. 그 원인으로 몇 가지를 추정할 수 있는데 첫째, pro-hepcidin은 hepcidin을 간접적으로 반영하는 검사로 널리 사용되어져 왔지만 최근 개발된 hepcidin 측정법을 이용한 연구들에 의하면 pro-hepcidin의 혈중 농도는 hepcidin보다 높으며 hepcidin 농도와 상관성을 보이지 않았다[11, 12]. 이는 전구체인 pro-hepcidin이 활성형 hepcidin-25에 비해 혈중에서 불안정하기 때문으로 추정되고 있는데 이로 인해 hepcidin과는 달리 pro-hepcidin은 만성병빈혈군에서 의미 있는 증가를 보이지

**Fig. 2.** Relationship between serum prohepcidin and C-reactive protein levels in patients with iron deficiency anemia.

않았을 가능성이 있다.

둘째, 이전의 연구에서는 만성병빈혈로 분류된 환자의 60% 이상이 감염질환이었던 반면 본 연구에서는 1/3만 감염질환을 가진 경우였으며 C-반응단백질의 증가도 43.5%에서만 있었다. 감염에 의한 염증은 hepcidin의 합성을 증가시키는 역할을 하므로 만성병빈혈군 중 상대적으로 감염질환이 적게 포함된 것이 만성병빈혈군에서 pro-hepcidin 증가 정도에 영향을 미쳤을 수도 있다.

만성병빈혈에서는 대식세포 내 철의 잔류, 사이토카인이 매개하는 hepcidin의 작용, 만성 혈액 소실 등에 의해 철결핍이 동반될 수 있으며[3] 철결핍이 동반된 만성병빈혈은 보다 심한 빈혈이 나타나고 철분 치료가 필요하므로 만성병빈혈과 철결핍이 동반된 만성병빈혈은 감별이 필요하다. 그러나 낮은 혈중 철과 트랜스페린 포화도는 만성병빈혈에서도 나타나므로 도움이 되지 않으며 페리틴은 염증 시 해석하기가 어렵다. 용해성 트랜스페린 수용체를 페리틴의 로그값으로 나눈 비가 유용하다는 보고도 있으나[23] 이는 임상적으로 널리 이용되고 있지 않다. 그러므로 철의 요구도를 반영하는 새로운 검사의 필요성이 대두되고 있으며 최근 hepcidin이나 pro-hepcidin이 제시되고 있다. 본 연구에서 pro-hepcidin은 철결핍의 진단인자로 ROC 분석을 시행했을 때 경계치 230 ng/mL에서 민감도 88.1%, 특이도 51.2%, AUC 0.728로 유용성을 보였다. 또한 철결핍이 동반된 만성병빈혈군은 만성병빈혈군보다 낮은 혈중 pro-hepcidin 평균값을 나타냈으며 두 군 간의 감별에 경계치를 적용했을 때도 유사한 민감도와 특이도를 나타내었다. 빈혈을 가진 환자에서 철결핍을 진단함에 있어 hepcidin을 분석한 이전의 한 연구에서는 경계치 129.5 ng/mL에서 민감도 50%, 특이도 85%를 보고하고 있는데[19] pro-hepcidin은 hepcidin과는 달리 민감도가 높은 반면 특이도는 낮은 차이점이 있었다. 그러나 기존의 철결핍을 진단하는 검사들의 AUC를 평가한 이전 보고[23]와 비교 시 본 연구의 빈혈 분류 기준이 다르다는 제한점이 있지만 pro-hepcidin

은 기존의 검사보다 우수하지는 않았다.

최근 여러 외국 연구들은 혈중이나 소변의 hepcidin과 페리틴 간의 상관관계를 보고하고 있는데[9, 22, 24, 25] 본 연구에서는 건강대조군 및 환자군에서 pro-hepcidin과 페리틴 간에는 상관성이 없었다. 혈중 pro-hepcidin은 hepcidin을 간접적으로 반영하므로 활성 hepcidin의 농도와 페리틴의 관련성을 분석한 다른 연구들과 차이를 나타낸 것으로 추측하며 건강한 영아를 대상으로 한 Ulukol 등[26]의 연구나 투석 환자를 대상으로 한 Kato 등[12]의 연구에서도 pro-hepcidin과 페리틴 간에는 상관성이 없다고 보고하고 있다[26]. 이전 연구에서 pro-hepcidin은 철 지표들과 상관성을 보이지 않았으며[8, 12, 13] Dallalio 등[24]의 보고에서도 hepcidin은 급성반응기물질인 페리틴 외 다른 철 지표들과 상관성을 보이지 않았다. 본 연구에서도 철 지표들은 pro-hepcidin과 연관성이 없었는데 이는 체내 철분 상태가 hepcidin의 합성에 영향을 미치는 요인이기는 하나 hepcidin이나 pro-hepcidin의 혈중 농도는 염증과 같은 다른 요인에 의해 보다 영향받음을 시사하는 소견이다.

본 연구에서 pro-hepcidin은 급성반응기물질인 페리틴과 상관성이 증명되지 않았지만 철결핍빈혈군에서 염증 지표인 C-반응단백질과 pro-hepcidin 간의 의미 있는 상관성이 관찰되었다. 또한 백혈구 수나 C-반응단백질이 다른 두 군에 비해 높았던 만성병빈혈군이 다른 비교군에 비해 높은 pro-hepcidin의 평균값을 보이고 C-반응단백질 증가군이 C-반응단백질 정상군보다 높은 pro-hepcidin 평균값을 나타낸 것은 염증과 pro-hepcidin간의 연관성을 보이는 소견이라고 사료된다.

그러므로 혈중 철분 상태보다 염증이 pro-hepcidin에 더 큰 영향을 미칠 것으로 추측되며 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 국내 보고에서 IL-1 β , IL-6, TNF- α 등의 염증지표들이 pro-hepcidin과 연관됨을 보고[27]한 것은 저자들의 주장을 뒷받침하는 것이다. 철결핍빈혈군과는 달리 만성병빈혈군에서는 pro-hepcidin과 C-반응단백질 간의 의미 있는 상관성이 증명되지 않았는데 Sasu 등[11]도 hepcidin과는 상관성을 보고했으나 pro-hepcidin은 상관되지 않는다고 하였다. 저자들도 염증 자체는 pro-hepcidin의 농도를 증가시킬 수 있지만 염증의 정도가 hepcidin과는 달리 pro-hepcidin의 농도와 비례하지 않을 것으로 추측하였다. 다만, 철결핍빈혈에서 pro-hepcidin과 C-반응단백질 간의 상관성이 관찰된 것은 철결핍빈혈군은 만성병빈혈군에 비해 C-반응단백질 증가의 빈도가 낮았기 때문에 이 차이가 상관성으로 나타난 것으로 생각하였다.

혈중 pro-hepcidin의 농도는 여자 대학생들을 대상으로 한 국내 보고에서 혈색소 및 헤마토크리트와 양의 상관성을 보인다고 하였다[28]. 그러나 본 연구에서는 pro-hepcidin은 혈색소와 의미 있는 상관성이 없었는데 이는 이전의 연구는 빈혈 여부와 상관없이 대상자들을 함께 분석함으로써 철결핍빈혈과 정상군 간의 pro-hep-

cidin의 차이가 혈색소와의 관련성으로 나타난 것으로 사료된다. 빈혈 환자와 건강대조군을 나누어 혈색소와 hepcidin의 연관성을 평가한 다른 연구들도[21, 24] 연관성을 보이지 않는다고 보고하고 있는데 이를 통해 빈혈의 정도가 hepcidin이나 pro-hepcidin의 농도에 미치는 영향은 제한적임을 알 수 있다.

결론적으로 혈중 pro-hepcidin은 철결핍빈혈 및 철결핍이 동반된 만성병빈혈에서 정상대조군이나 만성병빈혈에 비해 낮은 농도를 보여 빈혈 환자에서 철결핍을 진단하는 인자로 유용하였다. 혈중 pro-hepcidin은 C-반응단백질 증가군에서 C-반응단백질 정상군에 비해 높은 농도를 보였고 혈색소나 철 지표(철, 트랜스페린 포화도, 페리틴)들과는 상관성이 없었으나 철결핍빈혈군에서 C-반응단백질과 양의 상관관계를 보여 염증이 pro-hepcidin의 농도에 중요한 역할을 할 것으로 사료되었다.

요 약

배경: 최근 hepcidin은 철의 역조절호르몬으로 알려져 왔다. 그러나 널리 쓰이는 측정법이 없어 그 전구체인 pro-hepcidin이 대용검사로 이용되어져 왔으며 철결핍과 관련된다고 보고되어 왔다. 본 연구에서 저자들은 철결핍빈혈, 만성병빈혈, 철결핍을 동반한 만성병빈혈에서 혈중 pro-hepcidin을 측정하여 철결핍의 예측인자로서 유용성을 평가하고 hepcidin의 합성에 관여되는 빈혈, 철분 상태 및 염증 인자들이 pro-hepcidin의 농도와 관련되는지 보고자 하였다.

방법: 철결핍빈혈 50명, 만성병빈혈 46명, 철결핍을 동반한 만성병빈혈 12명의 환자와 60명의 건강인을 대상으로 일반혈액검사, 철분 인자(철, 총 철결합능, 트랜스페린 포화도, 페리틴), C-반응단백질, 혈중 pro-hepcidin을 측정하였다.

결과: 철결핍을 가진 철결핍빈혈군과 철결핍을 동반한 만성병빈혈군은 건강대조군과 만성병빈혈군에 비해 낮은 혈중 pro-hepcidin 농도를 나타내었다. 빈혈 환자에서 철결핍의 검출을 위한 pro-hepcidin의 경계치는 230 ng/ml이었으며 민감도는 88.1%, 특이도는 51.2%이었다. 각 군에서 증가된 C-반응단백질 환자들은 정상 C-반응단백질 환자들에 비해 높은 pro-hepcidin 평균값을 나타냈으며 특히 철결핍빈혈군에서는 유의한 차이($P=0.02$)를 보였다. 또한, 혈중 pro-hepcidin은 철결핍빈혈군에서 혈색소 수치와는 상관성이 없었으나 C-반응단백질과 양의 상관성($r=0.30$, $P=0.04$)을 보였다.

결론: 빈혈 환자에서 pro-hepcidin의 측정은 철결핍을 가진 철결핍빈혈군 및 철결핍을 동반한 만성병빈혈군을 만성병빈혈군과 감별하는 데 도움이 될 수 있다. 혈중 pro-hepcidin 농도는 빈혈의 정도보다는 염증에 의해 더 영향을 받는다.

참고문헌

1. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(S):S4-8.
2. Fleming RE and Sly WS. Heparin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:8160-2.
3. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disorder and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009; 113:5277-85.
4. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Heparin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:327-35.
5. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101:2461-3.
6. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037-44.
7. Grebenchtchikov N, Geurts-Moespot AJ, Kroot JJ, den Heijer M, Tjalsma H, Swinkels DW, et al. High-sensitive radioimmunoassay for human serum hepcidin. *Br J Haematol* 2009;146:317-25.
8. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, et al. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004;53:735-43.
9. Tsuchihashi D, Abe T, Komaba H, Fujii H, Hamada Y, Nii-Kono T, et al. Serum pro-hepcidin as an indicator of iron status in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008;12:226-31.
10. Orhon FS, Ulukol B, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels in infant with iron deficiency anaemia. *Int J Lab Hematol* 2008;30:546-7.
11. Sasu BJ, Li H, Rose MJ, Arvedson TL, Doellgast G, Molineux G. Serum hepcidin but not prohepcidin may be an effective marker for anemia of inflammation (AI). *Blood Cells Mol Dis* 2010;45:238-45.
12. Kato A, Tsuji T, Luo J, Sakao Y, Yasuda H, Hishida A. Association of prohepcidin and hepcidin-25 with erythropoietin response and ferritin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008;28:115-21.
13. Ryu EY, Jang SH, Yeom JS, Park ES, Seo JH, Lim JY, et al. Correlation between pro-hepcidin level and iron parameter in infant patients with iron deficiency anemia and anemia-free infants. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2007;14:145-50.
14. Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Pantanella F, Pacifici E, Goolsbee W, et al. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women. *Biomaterials* 2010;23:411-7.
15. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood* 2006;107:4142-8.
16. Cook DJ and Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989;226:349-55.
17. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-6.
18. Ganz T, Olibina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;112:4292-7.
19. Kemna EH, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW. Mass spectrometry-based hepcidin measurement in serum and urine: analytical aspects and clinical implication. *Clin Chem* 2007;53:620-8.
20. Lasocki S, Baron G, Driss F, Westerman M, Puy H, Boutron I, et al. Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med* 2010;36:1044-8.
21. Cheng PP, Jiao XY, Wang XH, Lin JH, Cai YM. Heparin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia. *Clin Exp Med* 2011;11:33-42.
22. Means RT Jr. Heparin and anaemia. *Blood Rev* 2004;18:219-25.
23. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052-7.
24. Dallaglio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003;122:996-1000.
25. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? *Am J Nephrol* 2005;25:586-90.
26. Ulukol B, Orhon FS, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels and relationship with ferritin in healthy non-anaemic infants. *Acta Haematol* 2007;118:70-2.
27. Kim HR, Kim KW, Yoon SY, Kim SH, Lee SH. Serum pro-hepcidin could reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2010;25:348-52.
28. Chung J. Relationship between serum pro-hepcidin concentration and body iron status in female college students. *Korean J Nutr* 2005;38:750-5.