대한내과학회지 : 제 72 권 제 2 호 2007

장기 혈액 투석 환자에서 합병된 혈색소침착증의 임상적 고찰의 1예

인제대학교 상계 백병원 내과

최병돈 · 주혜원 · 강경필 · 박민석 · 김민근 · 김상현 · 박원도

=Abstract=

Clinical evaluation of hemochromatosis with end-stage renal disease

Byung Don Choi, M.D., **Hye Won Joo,** M.D., **Kyung Pil Kang,** M.D., **Min Suk Park,** M.D., **Min Geun Kim,** M.D., **Sang Hyun Kim,** M.D. and **Won Do Park,** M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Sanggaepaik Hospital, Seoul, Korea

Hemochromatosis is almost always a consequence of treatment for anemia in long term hemodialysis patients who have undergone frequent blood transfusions and iron therapy. Clinically, iron overload may be a serious problem for some maintenance hemodialysis patients and it may be manifested as organ dysfunctions. So, it is important to diagnose iron overload early and restrict blood transfusions and the administration of iron agents in these patients. We recently experienced one case of suspected primary hemochromatosis in a long term hemodialysis patient, and we evaluated the patient by checking the serum ferritin level and performing liver biopsy. Treatment with desferrioxamine was started with recombinant erythropoietin. We report on this case with a brief review of the literature.(Korean J Med 72:237-241, 2007)

Key Words : Hemochromatosis, Chronic kidney failure, Renal dialysis

증 례

환 자 : 심○○ 59세 여자

주 소 : 전신쇠약감

현병력 : 환자는 1992년 오심 구토증상으로 만성신부전 진단받고 혈액투석을 시작하였다. 이후 심부전으로 1997년 복막투석으로 전환하였으나 계속적으로 재발하는 복막염 있어 2004년 다시 혈액투석으로 전환 후 현재까지 주 3회 혈액투석 중이다. 평소 전신 쇠약감 있고 신장 이식 수술 전 검사 중 hyperferritinemia 소견보여 추가적인 검사를 위하여 입원하였다.

과거력 : 1992년 고혈압 진단받음.

가족력 : 남편, 자녀 1남 4녀, 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 시 혈압은 150/90 mmHg, 맥박은 80회/min., 체온은 36.7도이었고, 만성병색을 보이고 피부는 검은 색조를 띄었다. 결막은 창백하였고, 공막에 황달은 없었다. 청진소견에서 호흡음은 정상이었고, 심잡음은 들리지 않았다. 복부 소견에서 복부팽만이 있었고 압통은 없었고, 간장은 1횡지 촉지 되었다. 하지의 부종 및 신경학적 검사의 이상은 없었다.

검사실 소견 : 혈액 검사에서 혈색소는 8.6 g/dL, 적혈구용적 28.2%, 혈소판수는 162,000/mm^3이었으며

• Received : 2006. 2. 9
• Accepted : 2006. 4. 18
• Correspondence to : Won Do Park, M.D., Department of Internal Medicine, Sanggaepaik hospital, Inje University, 761-1 Sanggae-dong, Nowon-gu, Seoul 139-207, Korea E-mail : Wondoful1958@naver.com

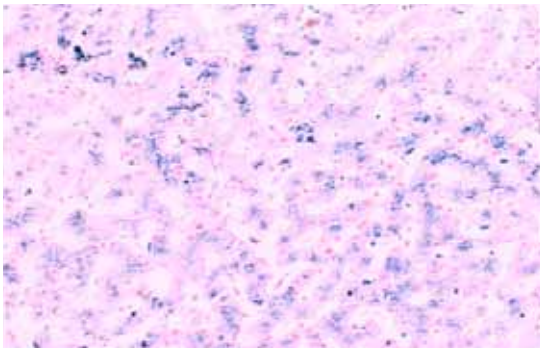

Figure 1. Hepatic siderosis within hepatocytes and kupffer cells (Prussian blue stain, ×100).

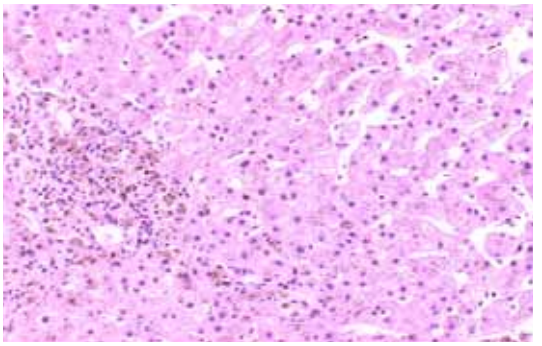

Figure 2. Liver biopsy is showing marked deposition of iron. There is hepatic siderosis with decreasing portal-central gradient in lobular siderosis, portal lymphocytic infiltration and focal portal mild fibrosis (H & E stain, ×100).

말초혈액도말검사에서 정색 정구성 빈혈이 관찰되었다. 혈청 철 농도는 44 μg/dL (정상치 50~150 μg/dL), TIBC 164 μg/dL (정상치 280~400 μg/dL), 혈청 ferritin 1861 ng/mL (정상치 10~200 ng/mL)이었다. 투석 전의 생화학검사에서 BUN 25.1 mg/dL, 크레아티닌 4.23 mg/dL, 요산 5.0 mg/dL, 총 단백 6.01 g/dL, 알부민 3.59 g/dL, 총 빌리루빈 0.29 mg/dL, AST 39 IU/L, ALT 21 IU/L이었고, 혈청 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 염소 99 mEq/L, 칼슘 8.8 mg/dL, 인 2.8 mg/dL, 마그네슘 1.63 mg/dL이었다. prothrombin time은 12.3초이었다. HBsAg은 음성, HBsAb는 양성이고 C형 간염 항체는 음성이었다. HLA typing 결과는 HLA-A2/24, B35/51, DR8/12, DR52, DR53이었다. 입원 중 시행한 HFE 유전자는 음성이었고 간조직에서 철함유량은 13,755 mg/g (정상치 300~1,400 mg/g)이었고, 간내철지표는 약 4.1 (정상치 <1.0)로 증가되어 있었다. 혈청 ceruloplasmin 농도는 30.5 mg/dL으로 정상범위이었다. 흉부 X-선 검사상 약간의 심장비대 소견과 심전도에서 좌심실 비대소견을 보였고, 심장 초음파에서 좌심실 박출계수는 정상이었다. 복부 초음파 검사에서 복막투석카테터 제거 후 남은 다량의 복수가 있었고, 담낭내에 담석이 관찰되었었고, 간의 echogenecity는 정상이었다. 간조직검사에서 간 실질 내의 철 침착을 확인할 수 있었고 Kupffer cell 보다 간세포 내에 침착이 더 많은 것을 볼 수 있었다. 그리고 혈색소침착증의 특징인 portal- central gradient의 감소와 간 문맥의 경한 경화소견을 볼 수 있었다(그림 1, 2).

경과 및 치료 : 환자는 간조직검사 후 출혈이 있어 농축 적혈구 1 파인트 수혈 후 혈색소 7.9 g/dL로 유지되었으며 신장이식은 보호자와 환자의 의견에 의해 시행하지 않기로 하였다. 이후 퇴원 후 주 3회 투석 중이며 2005년 6월 27일부터 투석 때마다 desferrioxamine 500 mg을 피하로 투여받고 있다. 현재 치료 3개월 후 ferritin은 1132 ng/mL로 감소하고 있는 상태이다(그림 3).

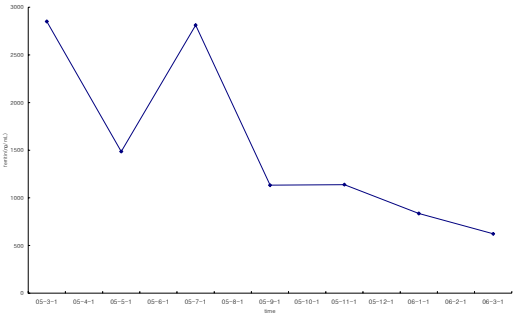

Figure 3. The variation of Ferritin level.

고 찰

장기 혈액투석 환자들은 투석시의 실혈이나 만성 빈혈로 인하여 철분 재제의 공급이나 빈번한 수혈을 받게 된다. 이는 장기 혈액투석 환자에서 체내의 철 과잉의 주요 원인이 될 수 있으며 간 혹은 기타 장기에 혈색소침착증을 일으켜서 장기 손상을 일으킬 수 있다[4, 12-15]. 하지만 recombinant erythropoietin의 개발로 수혈의 필요성이 감소됨에 따라 점차 줄어드는 추세이다.

보통 정상 성인에서 체내 철 저장양은 0.2~2 g 정도

Table 1. Comparison with previous reported case*

	Case 1[7]	Case 2[8]	Case 3[8]	Case 4[9]	Case 5*
Age/sex	F/47	F/47	F/24	M/46	F/59
Symptom	General weakness	General weakness	Dyspnea	General weakness	General weakness
Transfusion (pints)	Unknown	140	110	120	2
Iron therapy	(+)	(–)	(–)	(–)	(–)
Iron (μg/dL)	208	180	636	324	44
TIBC (μg/dL)	257	–	775	374	164
Ferritin (ng/mL)	800	4441.6	5215	1000	1861
Tsat† (%)	81	–	82	86.7	27
Liver biopsy	pigment(+) fibrosis(–)	pigment(+) fibrosis(+)	pigment(+) fibrosis(+)	pigment(+) fibrosis(+)	pigment(+) fibrosis(+) Decreased portal-central gradient
HLA	Unknown	HLA-A2, HLA-Bw52 & 62, HLA-DR2&5, HLA-MT1&2	HLA-A26, HLA-Bw35, HLA-W44(12), HLA-DR4, HLA-W6	HLA-Aw24, HLA-B7, HLA-Cw3, HLA-DR4	HLA-A2/24, HLA-B35/51, HLA-DR8/12, HLA-DR52, HLA-DR53
HFE	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	(–)
Ceruloplasmin	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	30.5 mg/dL
Hepatic iron	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	13755 mg/g
Treatment	Renal transplantation	EPO‡ Hemodialysis	DFO Hemodialysis	DFO Hemodialysis	DFO§ Hemodialysis EPO

*Case 5 is ours and others is previously reported case
† Transferrin saturation
‡ Recombinant erythropoietin
§Desferrioxamine

이고 보통 정상치의 5~10배 까지는 체내 철의 축적을 조절할 수 있으나 15~40 g의 철이 축적되면 철 과잉 증상이 나타난다. 장기 혈액투석 환자가 120 파인트 정도의 수혈을 하게 될 경우 1파인트에 200~250 mg의 철이 포함되어 있으므로 약 24 g의 철 과잉이 오며 위장관 출혈이나 혈액투석시의 철 손실을 고려하여도 19.5 g의 철 침착이 있으므로 임상증상이 나타날 수 있다[16]. 이전에 외국의 보고에 의하면 장기 혈액 투석 환자에서 HFE에 연관된 유전적 혈색소침착증 환자와 수혈이나 철분제재의 공급에 의한 이차성 혈색소침착증의 여러 증례들이 보고되었으나[4-11] 국내에 보고되었던 4증례의 환자들은 모두 이차성 혈색소침착증으로 각각 철분 제재의 공급과 수차례의 수혈 병력, 140파인트, 110파인트, 120파인트의 수혈병력이 있었다[12-14]. 그러나 본 증례의 환자는 총 2파인트의 수혈만 받았으며 다른 철분재제의 공급도 없었다(표 1). 또한 수혈이나 철분재제 공급 이외의 이차적 혈색소침착증의 원인으로는 thalassaemia intermedia, sideroblastic anaemia가 있고 대사성 철분 침착 증후군, aceruloplasminemia, atransferrinemia, neonatal iron overload이 있다[17]. 본 증례의 환자에서는 이차적 혈색소침착증을 의심할 만한 근거는 없었다.

혈색소침착증의 검사실 진단방법으로 혈청 철, TIBC,

transferrin 포화도 등이 있으며 이차성 혈색소침착증의 증거가 없이 남자에서 transferrin 포화도가 60% 이상, 여자에서 55% 이상이면 HFE에 연관된 유전적 혈색소침착증을 의심할 수 있다. 만약 transferrin 포화도가 정상 범위라면 다른 유전적 혈색소침착증도 고려하여야 한다. 혈청 ferritin의 농도는 체내 철분 축적 정도를 반영해 주는 검사로 여자는 200 ng/mL 이상 남자는 300 ng/mL 이상이면 철과잉을 시사한다[18]. 그러나 장기 혈액투석 환자에서 철분 상태를 진단하는 가장 좋은 방법은 간조직 검사이다. 간조직 검사를 통해서 간섬유화나 간경화의 정도를 알 수 있고 철 침착을 확인할 수 있다[17-19]. 혈청 ferritin 농도는 이전에 보고된 증례와 같이 높은 농도를 보였으나 혈청 철농도가 본 증례에서만 다른 증례들과는 다르게 상승하지 않았고 환자의 transferrin 포화도는 27% (정상치 25~50%)로 정상범위이었다(표 1). 저자들은 혈색소침착증의 원인을 감별하기 위해 HFE 유전자 검사를 시행하였고, 동시에 간 생검을 시행하였다. 간조직 검사에서 간 섬유화 소견과 철 침착 소견을 확인할 수 있었고, 이는 이전에 보고되었던 4개의 증례에서도 관찰할 수 있는 소견이었다(표 1). 또한 간 전산화단층촬영술이나 자기공명영상은 철의 침착을 평가하는 비 침습적인 방법으로 사용될 수 있으나[18] 본 증례에서는 사용되지 않았다. HFE 유전자에 연관된 혈색소침착증은 가장 먼저 보고되었고, 가장 흔한 종류이며 HLA 유전자와 밀접한 연관을 가지고 있는 것으로 보고되었다. 하지만 본 증례에서는 HFE 유전자는 음성 소견을 보이고 있었고, hepatic iron index 증가되어 있었다. 이 경우 고려할 수 있는 질환은 hereditery hyperferritinemia cataract syndrome without iron overload, ferroportin disease, aceuloplasminemia가 있다. 혈청 ceruloplasmin 농도가 정상이므로 aceruloplasminemia는 배제되었고, hepatic iron uptake 소견이 보이고 있으므로 hereditery hyperferritinemia cataract syndrome without iron overload 도 배제할 수 있다. 이로 미루어 볼 때 SLC40A1의 변이로 ferroportin1의 결함을 일으키는 ferroportin disease를 고려할 수 있다[17-18, 20]. 하지만 현재 이에 대한 확진은 유전학적 검사이고 현재는 외국에서만 시행하고 있다. 이는 검사 비용문제로 시행하지 못하였다. 또한 현재까지 밝혀지지 않은 새로운 유전적 혈색소침착증일 가능성도 있을 것으로 생각된다.

혈색소침착증의 치료는 체내로부터 과량의 철을 제거하고 이미 손상 받은 장기에 대한 유지 치료를 시행하는 것이다. 이전의 보고에 의하면 가장 좋은 방법은 사혈이다. 하지만 혈액투석 환자에서 합병된 혈색소침착증의 치료는 대개 빈혈이 동반되어 있으므로 사혈을 시행하는 것은 실제로 불가능한 경우가 많다. 그러므로 가능한 한 철분 투여와 수혈을 줄이고 착화물인 desferrioxamine을 사용하면서 recombinant erythropoietin을 투여하여 수혈을 줄이는 것을 고려하여야 한다[8, 18]. 이전에 보고되었던 4개의 증례에서 혈색소침착증의 치료로 1예에서는 신장 이식을 시행하였고, 경과관찰하였고, 다른 1예에서는 recombinant erythropoietin를 투여하면서 수혈의 필요성을 줄여서 혈청 ferritin의 감소소견을 보였다. 그리고 나머지 2예에서는 desferrioxamine을 사용하였고 이후 수혈 없이 유지 중이다(표 1). 본 증례의 환자는 현재 recombinant erythropoietin를 사용하여 수혈의 필요성을 줄이고 desferrioxamine을 사용하면서 경과관찰 중이며 혈청 ferritin의 감소 소견을 보이고 있다. 이는 혈액투석을 하는 말기 신부전 환자에서 사혈에 비해 보다 안전하고 효과적인 방법으로 사료된다.

요 약

장기간의 혈액투석을 받고 있는 말기 신부전 환자에서 빈혈의 치료로 장기간의 수혈을 시행하는 것은 이차적인 혈색소침착증을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다. 그리고 투석을 시행하는 말기 신부전 환자에서 혈색소침착증이 의심될 때는 철저한 병력 조사와 더불어 혈청 철, 혈청 ferritin 등의 조사를 통해서 유전적 혈색소침착증의 가능성을 고려해야 하며 치료로는 desferrioxamine과 recombinant erythropoietin을 고려할 수 있다.

중심 단어 : 혈색소침착증, 만성신부전, 혈액투석

REFERENCES

1) Eschbach JW, Adamson JW. *Anemia of end-stage renal disease. Kidney Int 28:1-5, 1985*
2) Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, Owen WF. *Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. J Am Soc Nephrol 8:1921-1929, 1997*
3) Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held PJ. *Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with*

morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(DOPPS). Nephrol Dial Transplant 19:121-132, 2004

4) Curtis JR, Eastwood JB, Smith EK, Storey JM, Verroust PJ, de Wardener HE, Wing AJ, Wolfson EM. *Maintenance haemodialysis. Q J Med 38:49-89, 1969*
5) Pericole FV, Alves MA, Saad ST, Costa FF. *Hemochromatosis (HFE) gene mutations in Brazilian chronic hemodialysispatients. Braz J Med Biol Res 38:1321-1324, 2005*
6) Canavese C, Bergamo D, Barbieri S, Timbaldi M, Thea A, Martina G, Damiani D, Fenoglio R, Donati-Marella B, Priolo G. *Clinical relevance of hemochromatosis-related HFE C282Y/H63D gene mutations inpatients on chronic dialysis. Clin Nephrol 58:438-444, 2002*
7) Nomura S, Osawa G, Karai M. *Treatment of a patient with end-stage renal disease, severe iron overload andascites by weekly phlebotomy combined with recombinant human erythropoietin. Nephron 55:210-213, 1990*
8) Yaouanq J, Simon M. *HLA alleles, hemochromatosis allele, and serum ferritin in hemodialysis patients. Nephron 50:259-260, 1988*
9) Hakim RM, Stivelman JC, Schulman G, Fosburg M, Wolfe L, Imber MJ, Lazarus JM. *Iron overload and mobilization in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 10:293-299, 1987*
10) Gomez E, Ortega F, Peces R, Gago E, Marin R, Alvarez Grande J. *Serum ferritin in haemodialysis patients: role of blood transfusions and' haemoc hromatosis alleles' HLA A3, B7 and B14. Nephron 36:106-110, 1984*
11) Pitts TO, Barbour GL. *Hemosiderosis secondary to chronic parenteral iron therapy in maintenance hemodialysis patients. Nephron 22:316-321, 1978*
12) 박성배, 송홍석, 김현철, 전동석. 혈액투석환자에서 합병된 혈철침착증 1예. 대한의사협회지 *30:673-679, 1987*
13) 김형길, 정동균, 황영환, 전대윤, 이호영, 한대석, 최수임, 박찬일, 정석호. 혈액투석환자에서 합병된 혈색소증 2예, 대한내과학회지 *36:436-442, 1989*
14) 신원호, 심대석, 류경렬, 김건용, 김건호, 이옥재, 황일용. 장기 혈액투석 환자에서 합병된 혈색소증 1 예. 대한내과학회지 *45:676-680, 1993*
15) Hilfenhaus M, Koch KM, Bechstein PB, Schmidt H, Fassbinder W, Baldamus CA. *Therapy and monitoring of hypersiderosis in chronic renal insufficiency. Contrib Nephrol 38:167-174, 1984*
16) Hakim RM, Stivelman JC, Schulman G, Fosburg M, Wolfe L, Imber MJ, Lazarus JM. *Iron overload and mobilization in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 10:293-299, 1987*
17) Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P. *The evaluation of hyperferritinemia: an updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. Am J Gastroenterol 100:1185-1194, 2005*
18) Franchini M, Veneri D. *Hereditary hemochromatosis. Hematology 10:145-149, 2005*
19) Adams P, Brissot P, Powell LW. *EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. J Hepatol 33:485-504, 2000*
20) Adams PC. *Hemochromatosis. Clin Liver Dis 8:735-753, 2004*