

비타민 B12의 투여 없이 호전된 악성 빈혈 1예

조선대학교 의과대학 내과학교실

설 형 · 문우람 · 이희정 · 박상곤 · 정춘해 · 박치영

Spontaneous Remission of Pernicious Anemia

Hyoungh Sul, Woo-Ram Moon, Hee-Jeong Lee, Sang-Gon Park, Choon Hae Chung, and Chi-Young Park

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Pernicious anemia is a macrocytic anemia that is caused by vitamin B12 deficiency, itself a result of the absence of intrinsic factors due to autoimmune destruction of parietal cells. We report here the case of a 43-year-old female with spontaneous remission of pernicious anemia. The patient presented with fatigue. Her serum vitamin B12 level was low, hemoglobin level was 7.6 g/dL, and serologic tests for anti-intrinsic factor and anti-parietal cell antibodies were positive. We diagnosed her with pernicious anemia, but did not administer vitamin B12 because her hemoglobin level increased spontaneously. Since then, the patient's hemoglobin and serum vitamin B12 levels have been within the normal range. (Korean J Med 2017;92:209-212)

Keywords: Anemia, Pernicious; Vitamin B12

서 론

악성 빈혈은 위점막의 위축(gastric mucosal atrophy) 혹은 위벽세포(parietal cell)의 자가면역성 손상으로 내인자(intrinsic factor)의 분비가 결핍되어 비타민 B12 (cobalamin) 흡수 장애를 유발하고 결과적으로 거대적혈모구빈혈(megaloblastic anemia)이 발생하게 된다[1-3]. 악성 빈혈의 치료는 비타민 B12 결핍의 원인이 흡수 장애이기 때문에 비타민 B12를 근육주사하는 것이 일반적이다[1]. 하지만 본 저자들은 악성

빈혈로 진단된 후 특별한 치료 없이 비타민 B12 결핍이 호전된 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

43세 여자가 피로감으로 방문하였다. 8년 전 전신 위약감으로 타 병원에서 범혈구감소증(pancytopenia)으로 골수 검사를 시행하여 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome)으로 진단되었으나 특별한 치료 없이 간헐적으로 수혈받은 병

Received: 2016. 2. 19

Revised: 2016. 4. 5

Accepted: 2016. 4. 24

Correspondence to Chi-Young Park, M.D., Ph.D.

Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, Chosun University Hospital, School of Medicine, Chosun University, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea

Tel: +82-62-220-3279, Fax: +82-62-234-9653, E-mail: pcy@chosun.ac.kr

*This study was supported by grants from the Chosun University Hospital, 2014.

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

력이 있었다.

내원시 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C로 정상 소견을 보였으며, 신체 검진에서도 창백한 얼굴 외에는 특이 소견은 없었다. 혈액 검사에서 혈색소 7.6 g/dL, 백혈구 2850/mm³, 혈소판 124,000/mm³로 범혈구감소증이 관찰되고, 8년 전 골수이형성증후군을 진단받은 점을 고려하여 외래에서 골수 검사를 시행한 후 퇴원하였다.

당시 시행한 검사에서 혈청 철 96.3 µg/dL, 총 철결합능(total iron binding capacity) 228 µg/dL, 혈청 페리틴(ferritin) 203.8 ng/mL, 엽산 12.51 ng/mL였고, 비타민 B12 102.5 pmol/L(정상: 138-652)로 낮은 소견과 함께 평균 적혈구 용적(mean corpuscular volume) 113 fL, 적혈구 평균 혈색소량(mean corpuscular hemoglobin) 40.0 pg으로 증가된 거대적혈모구빈혈이 관찰되었다. 말초혈액 도말에서 대적혈구들(macrocytes)과 다분엽 호중구(hypersegmented neutrophils)가 관찰되었다(Fig. 1). 아미노전이효소(aspartate aminotransferase) 73.3 IU/L, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase) 35.7 IU/L, 총 빌리루빈 2.61 mg/dL, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase) 5,011 U/L로 무효조혈(ineffective erythropoiesis)이 보였다.

특별한 수술 병력이 없고, 엄격한 채식주의자도 아니어서 악성 빈혈 가능성을 고려하여 1개월 후 외래에서 항벽세포 항체(anti-parietal cell antibody) 및 항내인자항체(anti-intrinsic factor antibody) 검사를 시행하여 모두 양성 소견을 보였으나(Table 1), 혈색소 10.6 g/dL, 비타민 B12 390.5 pg/mL로 자연적으로 상승한 소견과 함께 백혈구 4,780/mm³와 혈소판

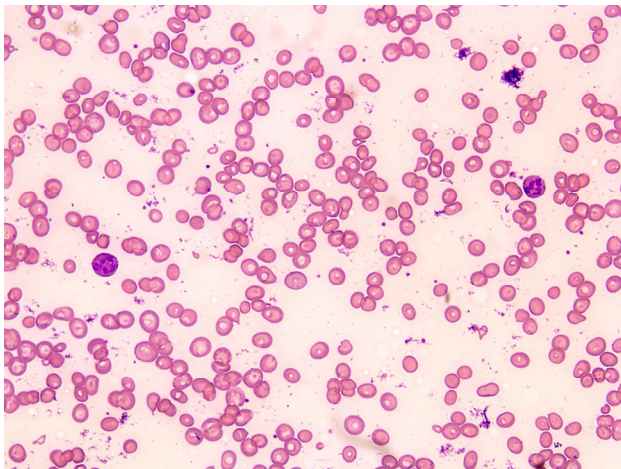


Figure 1. PB smear (Wright-Giemsa stain, ×400). Macrocytosis and hypersegmented neutrophils are evident. PB, peripheral blood.

226,000/mm³도 정상으로 회복되어 비타민 B12는 투여하지 않았다(Table 2).

이후 두 차례 더 항벽세포항체 및 항내인자항체 검사를 시행하여 두 번 모두 항벽세포항체 양성으로 한 번의 항내인자항체 양성을 확인하였다(Table 1). 그러나 혈색소 10 g/dL 이상으로 유지되고 비타민 B12가 정상 범위로 유지되어 비타민 B12의 투여 없이 지속적으로 외래 추시하고 있으며, 최초 내원 5개월 후부터는 혈색소 12.2 g/dL로 정상 범위로 회복되고, 5년 후까지도 혈색소 12.6 g/dL, 비타민 B12 149 pmol/L로 정상 범위를 보이고 있다(Fig. 2, Table 2).

고 찰

악성 빈혈은 비타민 B12 (cobalamin) 결핍 중 가장 흔한 원

Table 1. Anti-parietal cell and anti-intrinsic factor antibody levels at admission and follow-up

	Anti-parietal cell antibody	Anti-intrinsic factor antibody
At admission	Positive	Detected
After 1 year	Weakly positive	Detected
After 5 years	Positive	Negative (10.87)

Table 2. Serum vitamin B12 levels at admission and follow-up

	Vitamin B12 (138-652), pmol/L
At admission	102.5
After 1 month	390.5
After 5 months	431
After 2 years	238
After 5 years	149

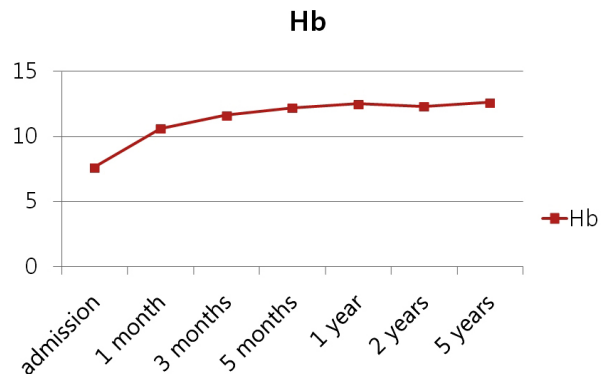


Figure 2. Changes in hemoglobin level during follow-up. The patient's hemoglobin level spontaneously increased without vitamin B12 administration.

인으로 평균 연령은 약 60세 정도로 노인에서 호발하며, 북유럽과 미국에서 비교적 흔하나 우리나라를 포함한 아시아 지역에서는 드문 것으로 알려져 있다[1,2]. 하지만 2000년도 이후 우리나라에서도 점차 진단 건수가 증가하고 있는 추세를 보이고 있으며, 국내에서 악성 빈혈이 매우 드물다는 통념 자체도 재고되고 있다[1].

악성 빈혈은 위점막이 위축되고 위벽세포(parietal cell)가 자가면역 기전에 의하여 손상되면서 내인자(intrinsic factor)의 분비가 결여되고, 이에 비타민 B12의 흡수가 결핍되면서 발생한다[1-4]. 면역 반응은 위산분비에 관여하는 H/K-AT-Pase에 직접적으로 작용하게 되며, 위에 존재하는 헬리코박터균(*Helicobacter pylori*)이 위축성 위염 및 악성 빈혈의 발생에 기여를 하는지는 아직 명확하지 않다[3]. 비타민 B12의 결핍이 엽산 대사의 이상을 유발하여 DNA 합성을 방해하고 결국 조혈세포의 성장 및 분화에 장애를 일으켜 거대적혈모구빈혈(megaloblastic anemia)을 일으킨다[1].

악성 빈혈은 전신 위약감, 어지럼증, 호흡곤란 등 빈혈의 일반적인 증상을 나타내게 되며 혀, 구강, 위장관 점막 이상 이외에도 중추신경, 말초신경의 변성을 초래하여 신경학적 증상을 나타낼 수도 있다. 신경학적 증상으로 사지의 이상감각, 저린감, 쇠약 등이 나타날 수 있으며, 이는 치료 후에도 종종 회복되지 않는다[4]. 위장관 증상으로는 혀의 통증이 흔하게 나타나며 유두가 소실되어 혀의 표면이 매끄럽고, 고깃덩어리같이 붉은 소견을 보이게 된다[4].

악성 빈혈은 평균 적혈구용적이 증가하는 대구성 빈혈이 특징적으로 관찰되며, 거의 모든 환자에서 대구성 난형적혈구(macroovalocyte) 및 다분엽 호중구(hypersegmented neutrophil)가 말초혈액 도말 검사에서 특징적으로 나타나고, 혈청 비타민 B12는 100 pg/mL 이하로 감소한다[2-4].

악성 빈혈의 확진을 위하여 cobalt-57-cyanocobalamin을 이용하여 요중 배설되는 방사능을 측정함으로써 비타민 B12의 흡수능을 평가하는 실링 검사(schilling test)를 사용할 수 있으나 검사가 용이하지 않고 많은 오류가 발생할 수 있는 점 때문에 최근 유용성에 많은 의문이 제기되고 있으며, 실제로 임상에서 시행 빈도가 감소하는 추세이다[1,2]. 최근에는 항내인자항체(anti-intrinsic factor antibody)의 측정이 악성 빈혈의 진단을 위한 방법으로 제시되고 있으며, 특히 항내인자항체는 70%의 민감도와 90% 이상의 특이도를 보이는 것으로 알려져 있다[1-4]. 또한 항벽세포항체(anti-parietal cell antibody)의 확인이 악성 빈혈의 진단에 도움이 되며, 이는 위점막 위축에

중요한 역할을 하는 자가면역성 위염의 지표로 여겨진다[1-4]. 또한 혈청 가스트린(gastrin) 또는 펜타가스트린(pentagastrin)의 측정이 진단에 도움이 된다는 보고도 있다[1].

악성 빈혈의 주된 치료는 비타민 B12의 투여로 비타민 B12를 근육주사하는 것이 일반적이나 근육주사를 거부하거나 금기가 되는 환자에서는 경구용 비타민 B12를 매일 1 mg을 평생 투여한다[1].

악성 빈혈은 만성적인 경과를 보이는 질환으로 평생 비타민 B12를 투여해야 하는 것으로 알려져 있으나, 일부 증례에 따르면 스테로이드(corticosteroids)를 투여받은 환자에서 (10-30 mg/day for 3-27 weeks) 악성 빈혈이 호전된 경우가 있다[5-7]. 이는 스테로이드 투여 이후 자가면역항체가 소실되면서 위점막의 위벽세포가 재생성되고, 이로 인하여 위산 및 내인자의 분비가 촉진되어 비타민 B12의 흡수가 증가하기 때문으로 알려져 있다[5-7].

본 환자의 경우 말초혈액 도말에서 대구성 적혈구 및 과분절 호중구 관찰되어 거대적혈모구빈혈로 진단하였고, 비타민 B12 감소와 함께 항벽세포항체 및 항내인자항체 양성이 확인되어 악성 빈혈로 진단하였다. 위내시경 검사를 시행하여 위축성 위염을 확인하였으면 진단에 보다 도움이 되었겠으나, 외래 추시 환자로 두 번째 내원 시에 혈색소 10.6 g/dL, 비타민 B12 390.5 pg/mL로 자연적으로 상승하여 추가적으로 위내시경을 시행하지 못하였다. 그러나 본 환자는 8년 전 타 병원에서 진단받은 골수이형성증후군 외에 특이한 병력 및 수술 과거력이 없으며, 평소 적절한 식이를 하였고, 거대적혈모구성 빈혈을 일으킬 만한 약제 복용도 없어 악성 빈혈 외 다른 원인 질환의 가능성은 낮아 보인다[8,9].

본 증례의 환자는 악성 빈혈로 진단받은 후 비타민 B12의 투여를 전혀 하지 않았고, 스테로이드 등의 기타 약물을 투여받은 적이 없었음에도 자연적으로 비타민 B12의 혈중 수치 상승 및 혈색소의 상승, 말초혈액 도말에서 대구성 적혈구 및 과분절호중구의 소실, 항내인자항체 음전을 보이면서 악성 빈혈에서 호전된 소견을 보였다. 따라서 본 증례는 악성 빈혈이 만성적이라는 기존의 통념에 맞지 않는 것이며, 이에 본 저자들은 명확한 기전을 알 수는 없으나 특별한 치료 없이 자연적으로 치유된 악성 빈혈의 국내 첫 증례를 보고하는 바이다. 국외에서는 1958년 비록 항내인자항체는 측정하지 못하였으나 임상적으로 악성 빈혈로 진단한 환자에게 비타민 B12를 투여하여 치료 후 9년 뒤 추적 관찰하였고, 실링 검사(schilling test) 음성 소견을 보이며 자연적으로 내

인자 활성을 갖게 된 한 개의 증례보고가 있었다[8].

본 환자를 외래 추시하며 시행한 혈액 검사에서 혈중 비타민 B12가 149 pmol/L로 정상 범위이긴 하나 감소 소견을 보였던 점을 고려할 때 혈색소 및 혈중 비타민 B12 수치, 항벽세포항체 및 항내인자항체에 대한 장기적인 추적 검사가 필요할 것으로 생각되며 본 환자와 유사한 추가적인 증례 수집 및 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

악성 빈혈은 위점막의 위축 혹은 위벽세포의 자가면역성 손상으로 내인자가 결핍되며 비타민 B12의 흡수 장애가 일어나 거대적혈모구빈혈이 발생한 것을 의미한다. 악성 빈혈의 치료는 비타민 B12 근육주사나 스테로이드의 투여이나, 저자들은 악성 빈혈로 진단된 후 특별한 치료 없이 자연적으로 호전된 악성 빈혈의 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 악성 빈혈; 비타민 B12

REFERENCES

1. Jo DY. Treatment of pernicious anemia. Korean J Med 2006;71:237-240.
2. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med 1997;337:1441-1448.
3. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-160.
4. Bunn HF. Vitamin B12 and pernicious anemia--the dawn of molecular medicine. N Engl J Med 2014;370:773-776.
5. Span J, Koopmans P, Jansen J. A reversible case of pernicious anemia. Am J Gastroenterol 1993;88:1277-1278.
6. Wall AJ, Whittingham S, Mackay IR, Ungar B. Prednisolone and gastric atrophy. Clin Exp Immunol 1968;3:359-366.
7. Jeffries GH, Todd JE, Sleisenger MH. The effect of prednisolone on gastric mucosal histology, gastric secretion, and vitamin B12 absorption in patients with pernicious anemia. J Clin Invest 1966;45:803-812.
8. Tanaka KR, Clifford GO. Spontaneous remission in pernicious anemia; report of a case. N Engl J Med 1958;258:7-12.
9. Herbert V. Transient (reversible) malabsorption of vitamin B12. Br J Haematol 1969;17:213-219.