

만성질환에 의한 빈혈

김우건

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

A short review of Anemia of chronic disease: clinical feature, mechanism and the treatment

Wookun Kim

Departments of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Anemia of chronic disease is the second common anemia following the iron deficiency anemia. It has been known to be associated with acute or chronic infection, however, it is now known to be from any disease with inflammation including cancer. This anemia is usually normocytic and normochromic and the degree of anemia is not severe. The poor utilization of iron into erythropoiesis due to entrapment of iron in macrophages and reticulo-endothelial cells has been considered as the main mechanism of developing this anemia. However, it is recognized that various cytokines take the significant roles in the pathogenesis. Although erythropoietin has been shown to have some efficacy in certain situations such as in anemia from cancer, The knowledges of its adverse effect in cancer prognosis, away from original expectation, is being accumulated recently. (J Med Life Sci 2009;6:64-66)

Key Words : Anemia of chronic disease, hepcidin, Erythropoietin

만성질환에 의한 빈혈이란?

만성질환에 의한 빈혈은 철 결핍 다음으로 흔한 빈혈이다. 원래는 결핵을 비롯한 각종 전염병이 만연하던 시절에 이러한 감염성 질환에 흔히 생기는 빈혈들을 감염성빈혈(anemia of infection)이라 불렀다. 그러나 근래에는 감염 외에도 암, 류마티스성 질환 등 만성 염증이 있는 병들에서도 같은 종류의 빈혈이 생기기 때문에 simple chronic anemia 라는 이름을 거쳐 지금은 만성질환 빈혈(anemia of chronic disease) 또는 염증 빈혈(anemia of inflammation)이라고 부른다. 이러한 빈혈이 생기는 기전은 여러 가지이지만 공통된 특징은 세포 손상 때문에 생기는 각종 사이토카인(cytokine)에 의한 혈액의 stress (hematologic stress syndrome)로 생각하고 있다¹⁾.

대부분의 경우 빈혈은 그렇게 심하지는 않고 정적혈구성 빈혈(normocytic normochromic anemia)이지만 드물게 심한 경우에는 소적혈구성(microcytic) 일수도 있다.

Cytokine에 의한 혈액 stress의 결과는?

1. Macrophage(대식세포)의 철분 탐식 증대로 인한 철분 조절 이상
염증으로 인한 세포 손상의 결과로 분비된 cytokine들의 영향으로 철분(Fe)과 철 결합단백(iron binding protein)들이 reticulo-endothelial cell (그물내피세포)와 대식세포들 안에 쌓이게 되므로 골수의 적혈구들의 전단계세포(precursor)에서 hemoglobin 생성에 필요한 철분이 모자라게 된다²⁾. 최근에는 이 원인이 hepcidin의 증가 때문인 것으로 밝혀졌다^{3, 4)}.

Hepcidin은 간에서 생산되며 철 대사에 핵심적인 역할을 하는 물질이다. hepcidin이 상승하면 장의 내피세포로 흡수된 철이나 대식세포에 저장된 철분이 세포 밖으로 못나가게 되어, 철분흡수를 줄이고 철분의 사용을 막게 된다. 따라서 결과적으로는 일정 부분은 철 결핍과 비슷한 기전을 가진다. 그러나 transferrin saturation rate가 철 결핍 시 보다 높으므로 적혈구 전단계 세포에 대한 철 공급이 철 결핍 경우보다는 더 원활하다.

2. 적혈구의 수명 감소

기저 질환으로 인하여 생기는 Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)의 영향으로 대식세포들은 정상보다 더 적혈구를 잡아먹게 된다. 결과로 적혈구 수명은 정상보다 20-30% 줄어든다.

3. 적혈구 전단계세포들의 증식 부전

Address for correspondence : Wookun Kim
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : mwkkim@naver.com

This article was revised from the presentation at the educational symposium of Rept. of Internal Medicine, Jeju National University Hospital on March 28th, 2009

Interleukin-1 (IL-1) 혹은 TNF- α 등의 영향으로 적혈구 생성의 첫 단계 세포들의 생장이 모자란다.

4. Erythropoietin의 영향 감소

정상적으로는 적혈구의 생명이 짧아 빈혈이 생기면 erythropoietin (EPO)이 더 생겨 적혈구 생성을 자극하게 되지만 이 질환에서는 EPO의 생산도 적절하지 않을 뿐만 아니라 골수에서 적혈구의 전단계세포들의 EPO에 대한 반응도 둔해진다.

만성질환빈혈은 위와 같은 복합적인 원인으로 빈혈이 생기게 된다.

만성질환에 의한 빈혈의 임상 소견과 검사 소견

1. 임상 증세

빈혈증세보다 기저 질환(underlying disease)에 의한 증세가 주 증세이다. 그러나 빈혈이 있기 때문에 기저질환의 증세가 심해질 수는 있다. 예를 들어 폐렴이 있어 호흡곤란이 있는 환자가 빈혈 때문에 호흡곤란이 더 심하다든지, 염증성 장질환(Inflammatory bowel disease) 환자의 전신쇠약, 식욕부진 피로감 등이 빈혈때문에 더 심하게 된다. 빈혈의 정도는 심하지 않다. 보통 hemoglobin 9-10 gm% 정도이다. 심한 경우는 7 gm 정도로 내려갈 수 있다. 빈혈의 양상은 흔히들 정적혈구성 이라고 하나 소적혈구성에 가까운 편이다. 따라서 MCV가 80 fl 이하로 되기도 한다.

2. 철분 검사 소견

철분 그리고 철 결합단백의 감소(low Fe and low TIBC)가 특징적이다. 그리고 transferrin saturation rate 는 정상보다는 낮으나 철 결핍 시 보다는 높다(Table 1).

Table 1. The laboratory differences of iron-related components between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease.

	Normal range	Iron-deficiency (mean)	Anemia of chronic disease (mean)
plasma iron ($\mu\text{g/dL}$)	70-190	30	30
TIBC ($\mu\text{g/dL}$)	250-400	450	200
Saturation rate, mean %	30	7	15
Serum ferritin ($\mu\text{g/L}$)	20-200	10	150

3. ferritin 검사소견 해석에 주의할 점

Ferritin은 소위 여러 가지 stress가 있으면 증가하게 되는 acute phase protein이다. 따라서 여러 기저질환 특히 열을 동반한 질환, 압, 혹은 심한 염증성 질환이 있을 때에는 철 결핍이 있어도 증가하게 된다. 일반적으로 철 결핍이 있으면 ferritin은 10-15 $\mu\text{g/L}$ 이하로 감소하지만 만성질환빈혈환자가 철 결핍이 같이 있게 되면 ferritin이 60 $\mu\text{g/L}$ 정도가 되어도 철 결핍의 가능성을 배제하지 못 한다. 개인적으로는 ferritin이 300 $\mu\text{g/L}$ 정

도인데도 철 결핍이 있는 경우를 본 적이 있다.

어떠한 만성질환에서 이 빈혈이 생기는가?

원래는 감염성 질환에서 이 빈혈이 알려졌지만 사실은 염증성 반응이 있는 모든 병에서 생길 수 있다. 심지어는 수술 후 24시간 이내에 혈청 철분의 감소가 시작된다고 알려져 있다. 다음 경우의 질환들이 대표적 예이다.

- (1) 급성 및 만성 감염
- (2) 암(혈액암, 고형암)
- (3) 자가 면역질환(류마티스 관절염, lupus, vasculitis, sarcoid, 염증성 장질환)
- (4) 기타(간, 신장 질환 심한 외상 허혈성 심장질환 및 울혈성 심부전증)

만성질환에 의한 빈혈의 진단

다음과 같은 조건이 있으면 진단에 지장이 없다. (1) 생산이 감소된(Reticulocyte production index가 증가하지 않은) 빈혈이면서 (2) normocytic (MCV가 낮은 80정도) 혹은 약간 microcytic (MCV <80)한 빈혈 (3) 혈청 철분과 TIBC 둘 다 낮으면서 ferritin이 정상 혹은 증가 한 경우 (4) 기저질환이 대부분 있으나 간혹 기저 질환은 아직 나타나지 않을 수 있다.

Ferritin 수치가 정상이라도 비교적 낮은 경우이면 철 결핍이 동반되지 않았나 살펴 볼 필요가 있다.

기저질환은 얼마나 철저히 찾아야 하나?

대부분의 경우는 앓고 있는 기저질환을 이미 알고 있지만 그렇지 않은 경우도 있다. 만일 어떠한 증세가 있으면 증세에 따라 조사를 하여야 하지만 드물게 아무런 증세가 없는 경우도 있다. 이러한 경우는 확실한 지침(guide line)은 없지만 만일 ferritin의 수치가 증가 하거나 단핵구 증가(monocytosis)가 있으면 숨어 있는 암을 찾아보라는 권고도 있다.

만성질환에 의한 빈혈의 치료

- (1) 기저질환의 치료 : 사실 만성질환빈혈은 그 정도가 심하지 않아 기저질환으로 인한 증세를 악화시키지 않는 한 빈혈 자체로 인한 증세는 별로 없으므로 빈혈자체의 치료는 필요 없는 경우가 대부분이고 기저질환에 대한 치료가 근본 치료이다.
- (2) 수혈 : 만일 기저 질환으로 인한 증세가 빈혈 때문에 더 심하게 된다면 헤모글로빈 수치를 올려 주어야 할 필요가 있으므로, 필요한 정도(빈혈 증세를 느끼지 못하거나 심/폐 기능에 도움이 되는 정도)의 수혈을 하면 된다.
- (3) 철분 : 만성질환빈혈은 철분이 모자라는 것이 아니므로 철

분은 도움이 되지 않는다. 단, 철 결핍이 의심되는 환자(예: 비교적 높지 않은 ferritin $60\mu\text{g/L}$이하, 철 결핍이 올 수 있는 기저질환 환자)에서는 철분을 주어볼 수 있다. 그리고 만일 erythropoietin을 쓰게 되면 철분을 같이 주는 것이 좋다.

- (4) Erythropoietin : 1980년대 말부터 콩팥질환 외에도 류마티스성 질환에서 EPO 주사가 빈혈을 호전 시킬 수 있음이 알려져 왔다. 1990년대에 들어와서는 암환자의 빈혈도 EPO에 반응을 보임을 알게 되어 이 치료를 많이 하고 있으나, 여러 가지 고려할 점이 있다. 첫째로 류마티스 관절염 환자를 비롯하여 만성질환환자가 수혈이 필요할 정도로 빈혈이 심한 환자가 별로 없다는 점이고 둘째로는 암의 경우, 애초에는 EPO 치료로 수혈의 필요성은 줄었으나, Hb이 10gm이상인 환자에서는 EPO를 주었다고 삶의 질(performance)이 더 좋아졌다는 근거도 없고, 또 암 치료에도 도움이 되리라는 기대와는 달리 최근에는 여러 연구의 결과 오히려 암 환자의 수명을 단축시킬 뿐더러 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis)의 위험도 증가한다는 사실을 알게 되었다. 암의 경우도 미국 FDA는 항암치료를 받고 있는 경우에만 그리고 hemoglobin이 10gm인 경우에만 EPO주사를 인정하고 있다⁵⁻⁷⁾. EPO를 줄 경우는 철분이 모자라지 않더라도 철분을 같이 주는 것이 더 효과적이다.

참 고 문 헌

- 1) John W. Adamson. The Anemia of Inflammation /Malignancy: Mechanisms and Management. American Society of Hematology Educational Program Book, 2008:159-165.
- 2) M Cazzola, L Ponchio, F de Benedetti, A Ravelli, V Rosti, Y Beguin, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis Blood 87:4824-4830.
- 3) Nancy C. Andrews. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood 2008;112:219-50.
- 4) Theurl I, Theurl M, Seifert M, Mair S, Nairz M, Rumpold H, et al. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. Blood 2008;111:2392-9.
- 5) Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, Zatloukal P, Ferreira I, Lillie T, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. J Clin Oncol 2008;26:2342-9.
- 6) Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. 2005;23:5960-72.
- 7) Savona MR, Silver SM. Erythropoietin-stimulating agents in oncology. Cancer J 2008;14:75-84.
- 8) Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerly KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2008;26:132-49.