

## 외래에서 철 결핍 빈혈로 진단된 남자 환자의 악성 종양 유병률과 연관인자

<sup>1</sup>고려대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>G샘통합암병원 혈액종양내과

이병현<sup>1</sup> · 이재중<sup>1</sup> · 심재겸<sup>1</sup> · 김정선<sup>1</sup> · 김대식<sup>1</sup> · 박세종<sup>2</sup> · 이세련<sup>1</sup> · 박 용<sup>1</sup> · 최철원<sup>1</sup> · 김병수<sup>1</sup>

### Prevalence of and Factors Associated with Malignancy in Males with Iron-Deficiency Anemia

Byung Hyun Lee<sup>1</sup>, Jae Joong Lee<sup>1</sup>, Jae Kyeom Sim<sup>1</sup>, Jung Sun Kim<sup>1</sup>, Dae Sik Kim<sup>1</sup>, Seh Jong Park<sup>2</sup>,  
Se Ryeon Lee<sup>1</sup>, Yong Park<sup>1</sup>, Chul Won Choi<sup>1</sup>, and Byung Soo Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Korea University Medical Center, Seoul;

<sup>2</sup>Department of Hemato-oncology, G SAM Integrative Cancer Hospital, Gunpo, Korea

**Background/Aims:** Despite several reports on clinical aspects of anemia and malignancy, little is known of male patients with iron-deficiency anemia (IDA) and malignancy in Korea. We examined the cause of anemia, prevalence of and factors associated with malignancy, and treatment response to iron therapy in male IDA patients.

**Methods:** The results of 202 males with IDA seen from March 2008 to June 2013 were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups based on the causes of anemia: the cancer group included patients with anemia caused by malignancy and the non-cancer group included patients with anemia due to other causes. We compared the clinical characteristics and response to iron therapy between the two groups.

**Results:** The most common cause of IDA was bleeding (42.6%). The prevalence of malignancy was 11.9%, with colorectal cancer (58.3%) being the most common. Among the cancer patients (n = 24), 22 patients (91.7%) were age 50 or older. Independent factors associated with malignancy were old age (OR, 1.05;  $p = 0.026$ ) and a positive stool occult blood test (OR, 7.48;  $p = 0.001$ ). The treatment response to iron therapy based on a normalized hemoglobin level was lower in the cancer group (OR, 0.49;  $p = 0.31$ ), but the difference did not reach statistical significance. The treatment response based on the mean hemoglobin level was significantly lower in the cancer group ( $12.6 \pm 2.2$  vs.  $13.8 \pm 1.6$  g/dL,  $p = 0.016$ ).

**Conclusions:** Old age and a positive stool occult blood test were independent risk factors for malignancy in male IDA patients. We recommend screening for malignancy in patients older than 50 years or with a positive stool occult blood test. (Korean J Med 2014;87:53-60)

**Keywords:** Anemia, Iron-Deficiency; Male; Neoplasms; Prevalence

Received: 2013. 9. 9

Revised: 2013. 10. 18

Accepted: 2013. 10. 31

Correspondence to Chul Won Choi, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3058, Fax: +82-2-862-6453, E-mail: [bonnie@korea.ac.kr](mailto:bonnie@korea.ac.kr)

Copyright © 2014 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.

## 서 론

빈혈은 전 세계적으로 24.8%의 유병률을 보이는 가장 흔한 질환 중 하나로 남성보다는 여성에서, 젊은 층보다는 노년층에서 더 많이 발생하고[1] 원인별로는 철 결핍 빈혈(IDA)이 가장 많다[2]. 학령 전 소아 및 청소년기에는 급격한 성장과 혈액량의 증가에 따른 철분 요구량 증가와 섭취 부족으로 인한 IDA가 많다. 가임기 여성에서는 임신으로 인한 철분 요구량의 증가와 섭취 부족, 월경으로 인한 실혈이 IDA의 주 원인이다. 폐경 후 여성과 성인 남성에서는 위장관 출혈이 가장 많으며 대부분 원인 질환을 동반하고 있다[3-5]. 원인 질환으로는 위염, 식도염, 위궤양, 십이지장궤양 등의 상부위장관 질환이 가장 많고 하부 위장관 질환 중에는 대장암이 가장 흔하다[6-8]. 그 밖의 원인으로는 셀리아병(coeliac disease), 혈관 이형성증(angiodyplasia), 프로톤 펌프 억제제(PPI)의 사용에 의한 위산 분비 저하, 헬리코박터 파이로리 균(*Helicobacter pylori*) 감염, 위 절제술 등이 있다[5].

암 환자를 대상으로 한 European Cancer Anaemia Survey (ECAS)의 연구 결과, 6개월간의 조사 기간 내에 한 차례라도 빈혈이 진단된 환자는 68%로 높은 유병률을 보였으며[9] 암종별 IDA 유병률은 직결장암에서 60-69%로 가장 높았고 다른 암에서는 7-42%였다[10]. 국내 연구에서 빈혈 환자의 암 유병률은 5.57%였고 성별로는 남성 25%, 여성 3.3%로 남성에서 더 높았으며, 진단된 암은 직결장암이 22.5%로 가장 많았다. IDA 환자에서의 암 유병률은 6.2% (남성 28.8%, 여성 3.5%)였다[11].

이외에도 빈혈과 악성 종양에 관한 다양한 연구가 있으나 IDA로 진단된 남자 환자를 대상으로 한 자료는 충분하지 않다. 이에 저자들은 외래에서 진단된 남자 IDA 환자의 발생 원인과 악성 종양의 유병률, 철분제 치료반응에 대해 조사하였고 악성 종양에 의한 IDA 환자의 특성과 악성 종양에 대한 선별 검사로 대변 잠혈 검사의 유용성에 대해 연구하였다.

## 대상 및 방법

### 대상

2008년 3월부터 2013년 6월까지 고려대학교 구로병원, 안암병원 혈액내과 외래에 내원하여 IDA로 진단된 남자 환자 202명을 대상으로 하여 후향적으로 분석하였다. IDA는 세계

보건기구(WHO)의 성인 남성 빈혈 진단기준인 Hb 13 g/dL 이하인 환자 중에서 혈청 ferritin 30 ng/mL 이하( $n = 198$ )인 경우로 진단하였고 혈청 ferritin 수치가 30-35 ng/mL인 환자 중에서 TIBC 360 mg/dL 이상인 경우( $n = 4$ )도 대상에 포함시켰다.

### 검사 방법

대상 환자의 의무기록을 통하여 문진, 이학적 검진 결과, 혈색소(Hb), 평균 적혈구 용적(MCV), 평균 적혈구 혈색소 농도(MCHC), 적혈구 용적 분포폭(RDW), 망상적혈구(reticulocyte) 분율, 혈청 ferritin, 총 철결합능(TIBC), 혈청 철(SI), 백혈구 수(WBC count), 혈소판 수(PLT count), 말초혈액 도말(PB smear) 검사, 대변 잠혈(Stool OB) 검사 결과를 조사하였다. 형태학적으로 MCV 80 fL 이하를 소구성(microcytic), 80-100 fL을 정구성(normocytic), 100 fL 이상을 대구성(macrocyclic)으로 분류하였다.

문진과 이학적 검진에서 상부위장관 출혈이 의심되거나 빈혈의 원인이 명확하지 않으면서 대변 잠혈 검사가 양성일 경우 상부위장관 내시경 검사를 시행하였고 문진과 이학적 검진에서 하부위장관 출혈이 의심되거나 대변 잠혈 검사가 양성일 경우 대장 내시경 검사를 시행하였다. 자의로 거부하는 경우는 제외하였다. 대변 잠혈 검사는 cut-off value 12 ng/dL 이상을 양성으로 판정하였다. 악성 종양은 조직 검사로 확진하였다.

### 철 결핍 빈혈의 원인

문진과 이학적 검진, 혈액 검사, 내시경 검사, 조직 검사 결과에 따라 악성 종양(cancer), 출혈(bleeding), 흡수장애(absorption), 식이(dietary), 요구량 증가(demand), 기타(others)의 6개의 군으로 분류하였고 악성 종양군을 제외한 출혈, 흡수장애, 식이, 요구량 증가, 기타 군을 합하여 Non-cancer군으로 분류하였다. 두 가지 이상의 원인이 발견된 경우에는 임상양상을 고려하여 연구자의 판단으로 빈혈 발생의 주 원인이라고 생각되는 것 한 가지를 결정하였다.

악성 종양군에는 IDA 진단받고 검사 중에 악성 종양이 발견되었거나 악성 종양과 IDA가 동시에 진단된 경우만 포함시켰다. 악성 종양으로 항암 치료 중에 IDA 진단된 경우는 악성 종양군에서 제외하고 기타 군으로 분류하였다. 위암 환자에서 부분적 위 절제술(subtotal gastrectomy) 혹은 전체 위

절제술(total gastrectomy) 후 IDA 진단된 경우는 흡수장애 군으로 분류하였다. 악성 종양이 처음 진단되었으나 IDA의 다른 명확한 원인이 있거나 빈혈 발생과 관련이 없다고 판단된 경우는 각각의 원인에 따라 분류하였다. 출혈군에는 급성 출혈, 만성 출혈 혹은 출혈 과거력이 확인된 경우와 현재 출혈 소견을 보이지는 않았지만 내시경 검사에서 출혈을 유발할 수 있는 원인이 발견된 경우를 모두 포함시켰다. 악성 종양으로 인한 출혈의 경우는 악성 종양군으로 분류하였다. 식이군에는 육식을 전혀 하지 않고 영양상태가 매우 불량하며 발견된 다른 원인이 없을 경우에 포함시켰다. 원인이 명확하지 않은 경우는 기타 군으로 분류하였다.

### 치료반응 평가

치료는 2가 황산철(ferrous sulfate)로 성분철(elemental iron) 기준으로 160 mg 하루 2회 분복으로 시작하였고, 9-12개월에 1차 치료반응을 평가하였다. 반응평가 기준은 Hb 13 g/dL 이상이면 ferritin 40 ng/mL 이상 상승한 경우를 'Hb + Ferritin response'로 정하였고 ferritin 수치와 상관없이 Hb 13 g/dL 이상 상승한 경우를 'Hb response'로 정하여 치료 전후의 Hb 수치를 비교하였다. 9-12개월 이전에 추적관찰 중 소실된 경우는 그 이전의 검사 결과를 참고하여 Hb 13 g/dL 이상 상승하였으면 반응이 있는 것으로 판단하였다. 9-12개월의 반응평가에서 'Hb + Ferritin response' 기준을 만족하지 못한 경우에는 치료를 연장하고 6개월 후에 다시 2차 반응평가를 시행하였으며 1차 혹은 2차 반응평가에서 기준을 만족하는 경우 반응이 있는 것으로 판단하였다. 추적관찰 중 소실되었거나 검사를 시행하지 않은 경우는 결측값(Not evaluated)으로 분류하였다.

### 통계 분석

기술통계량은 연속형 변수는 평균  $\pm$  표준편차로, 범주형 변수는 빈도 및 백분율로 나타내었다. 악성 종양에 의한 IDA와 다른 원인에 의한 IDA군 간의 연속형 변수 비교는 Student *t*-test 혹은 Mann-Whitney test를 이용하였고 범주형 변수 비교는 Chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 이용하였다. 단변량 분석에서 유의한 변수들을 대상으로 이분형 로지스틱 회귀분석으로 다변량 분석을 시행하였다. 모든 분석에서 *p* value 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 대변 잠혈 검사의 새로운 cut-off value는 ROC curve를 이

용하여 분석하였다. 통계 분석은 SPSS Statistics 21 for Windows 프로그램을 이용하였다.

## 결 과

### 남자 철 결핍 빈혈 환자의 임상적 특징

전체 대상 환자 202명의 평균 연령은 59.5세였다. 평균 Hb 수치는  $8.1 \pm 2.1$  g/dL였고 MCV  $72.1 \pm 11.5$  fL, MCHC  $30.9 \pm 1.9$  g/dL였다. 평균 RDW  $19.7 \pm 3.4\%$ , Reticulocyte  $1.8 \pm 1.1\%$ 였고 평균 혈청 ferritin 수치는  $8.2 \pm 6.7$  ng/mL, TIBC  $426 \pm 75.1$   $\mu$ g/dL, Fe  $22.1 \pm 21.1$   $\mu$ g/dL였다. 형태학적 분류로는 소구성 이 74.7%로 가장 많았고 정구성 24.2%, 대구성 1.1% 순이었다.

### 남자 철 결핍 빈혈 환자의 원인과 악성 종양 유병률

전체 대상을 원인에 따라 6개의 군으로 분류하였다. 출혈이 원인인 경우가 86명(42.6%)으로 가장 많았고 흡수장애 44명(22.8%), 악성 종양 24명(11.9%) 순이었으며 식이 1명(0.5%), 요구량 증가 1명(0.5%), 기타 46명(22.8%)이었다(Fig. 1). 출혈의 원인으로는 위, 십이지장궤양이 35명(40.7%)으로 가장 많았고 치질 31명(36.0%), 미란성 위염 11명(12.8%) 순이었다. 악성 종양의 상대 빈도는 대장직장암 14명(58.3%), 위암 7명(29.2%), 위와 대장의 이중원발암 1명(4.2%), 기타 2명(8.3%) 순이었다(Fig. 2). 대장직장암 중에서는 상행결장암이 7명(50.0%)으로 가장 많았고 구불결장암 3명(21.4%), 직장암 2명(14.3%), 하행결장암 1명(7.1%), 타 장기(소장) 재발 1명

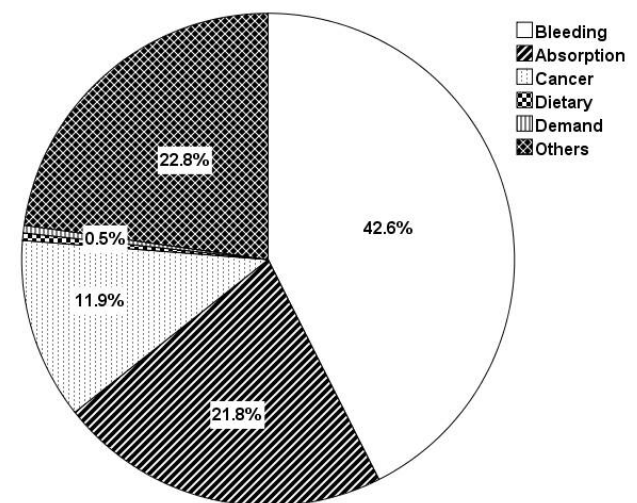


Figure 1. Cause of anemia in male IDA patients (n = 202).

(7.1%) 순이었으며, 대장직장암과 이중원발암을 합하면 하부 위장관 악성 종양이 15명으로 62.5%를 차지하였다.

연령군별 분석에서는 50세 미만 8.3% (2명), 50-59세 29.2% (7명), 60-69세 29.2% (7명), 70세 이상 33.3% (8명)으로 91.7%가 50세 이상이었다.

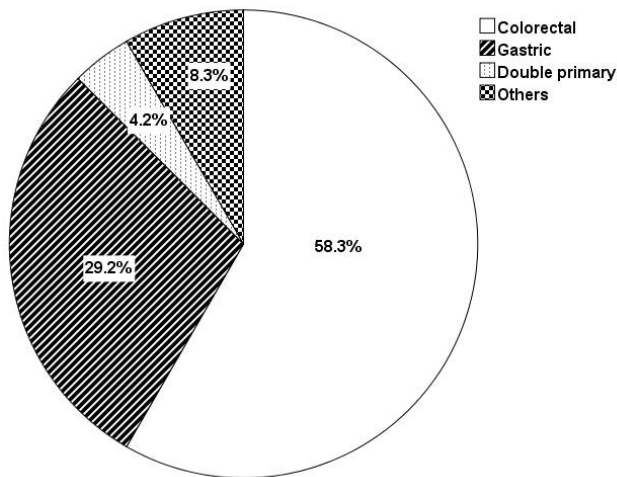


Figure 2. Relative frequency of cancer in the cancer group (n = 24).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the subjects (n = 202)

	Value
Age, yr (median)	59.5
Hb, g/dL	8.1 ± 2.1
MCV, fL	72.1 ± 11.5
MCHC, g/dL	30.9 ± 1.9
RDW, %	19.7 ± 3.4
Reticulocytes, % of RBC	1.8 ± 1.1
Ferritin, ng/mL	8.2 ± 6.7
TIBC, µg/dL	426 ± 75.1
Fe, µg/dL	22.1 ± 21.1
WBC, /µL	6,079 ± 1,890
PLT, *10 <sup>3</sup> /µL	302 ± 107
Morphology, %	
Microcytic (MCV < 80 fL)	74.7
Normocytic (MCV 80-100 fL)	24.2
Macrocytic (MCV > 100 fL)	1.1

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW, red cell distribution width; RBC, red blood cells; TIBC, total iron-binding capacity; WBC, white blood cell; PLT, platelets.

## 악성 종양과 관련된 요인

전체 대상 202명을 원인에 따라 악성 종양군(Cancer, n = 24)과 악성 종양 이외의 원인군(Non-cancer, n = 178)으로 분류하여 임상적 특성을 비교하였다. 단변량 분석에서 Cancer군의 평균 연령이 Non-cancer군보다 높았고(64.0 ± 14.9 vs. 56.3 ± 17.6,  $p = 0.043$ ), 50세 이상에서 Cancer군의 빈도가 더 높았다(OR, 5.05; 95% CI, 1.147-22.218;  $p = 0.019$ ). 검사 결과에서 Hb ( $p = 0.51$ ), MCV ( $p = 0.85$ ), 혈청 ferritin ( $p = 0.054$ ) 수치는 두 군 간에 차이가 없었고 대변 잠혈 검사는 유의한 차이를 보였다(OR, 6.30; 95% CI, 2.100-18.899;  $p = 0.01$ ).

단변량 분석에서 의미 있는 차이를 보인 연령과 대변 잠혈 검사에 대해 다변량 분석을 시행하였고 고령(OR, 1.05;  $p = 0.026$ ), 대변 잠혈 검사 양성(OR, 7.48;  $p = 0.001$ ) 모두 독립적으로 유의한 인자로 확인되었다(Table 2).

## 치료반응 평가

결측값을 제외한 전체 대상에서 9-12개월의 1차 반응평가 혹은 18개월의 2차 반응평가에서 Hb 13 g/dL 이상, ferritin 40 ng/mL 이상 상승하여 'Hb + Ferritin response' 기준을 만족한 경우는 81명 중 34명으로 42.0%였고 Hb 13 g/dL 이상 상승하여 'Hb response'를 만족한 경우는 131명 중 95명으로 72.5%였다. 평균 Hb 수치는 13.7 ± 1.7 g/dL였다.

Cancer군과 Non-cancer군 간의 경구 철분제에 대한 치료 반응은 'Hb + Ferritin response'에는 차이가 없었고(OR, 1.04; 95% CI, 0.217-4.983;  $p = 1.00$ ), 'Hb response'는 Cancer군에서 더 좋지 않았지만(OR, 0.49; 95% CI, 0.146-1.668;  $p = 0.31$ ) 통계적으로 유의하지 않았다. 평균 Hb 수치는 Cancer군에서 12.6 ± 2.2 g/dL, Non-cancer군에서 13.8 ± 1.6 g/dL로 Cancer군에서 더 낮았으며  $p = 0.016$ 으로 의미 있는 차이를 보였다(Table 3).

## 대변 잠혈 검사의 민감도, 특이도, 양성 예측도와 cut-off value의 평가

남자 IDA 환자에게 시행한 대변 잠혈 검사(cut-off value 12 ng/dL)의 악성 종양에 대한 민감도는 56.3%, 특이도는 81.2%, 양성 예측도는 32.1%였다. ROC curve를 이용하여 분석한 결과 최적의 cut-off value는 21.5 ng/dL에서 민감도 56.3%, 특이도 84.2%였다(Fig. 3).

**Table 2. Factors associated with malignancy in the male IDA patients**

	Univariate analysis				Multivariate analysis	
	Cancer (n = 24)	Non-cancer (n = 178)	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value <sup>c</sup>
Age, yr	64.0 ± 14.9	56.3 ± 17.6		0.043 <sup>b</sup>	1.05 (1.006-1.098)	0.026
Age group			5.05 (1.147-22.218)	0.019 <sup>a</sup>		
< 50	2 (8.3)	56 (31.5)				
≥ 50	22 (91.7)	122 (68.5)				
Hb, g/dL	7.8 ± 1.9	8.1 ± 2.1		0.51 <sup>b</sup>		
MCV, fL	72.5 ± 10.7	72.0 ± 11.6		0.85 <sup>b</sup>		
Ferritin, ng/mL	9.7 ± 6.0	8.0 ± 6.7		0.054 <sup>d</sup>		
Stool OB			6.30 (2.100-18.899)	0.01 <sup>c</sup>	7.48 (2.336-23.973)	0.001
Positive	9 (56.3)	20 (16.9)				
Negative	7 (43.8)	98 (83.1)				
Not evaluated	8	77				

Values are presented as mean ± SD or number (%). In the multivariate analysis, older age and positive stool OB test were associated with malignancy in the male IDA patients.

Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; OB, occult blood; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

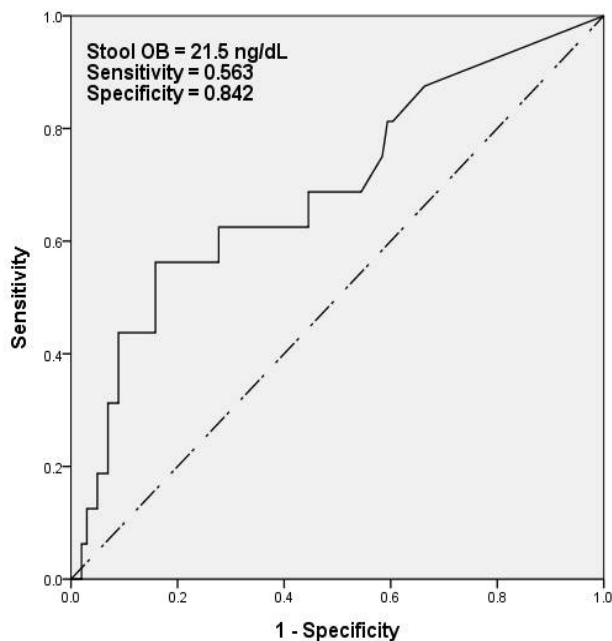
<sup>a</sup>p values were calculated using the chi-square test.

<sup>b</sup>p values were calculated using Student's *t*-test.

<sup>c</sup>p values were calculated using Fisher's exact test.

<sup>d</sup>p values were calculated using the Mann-Whitney *U*-test.

<sup>e</sup>p values were calculated using binary logistic regression.



**Figure 3.** The receiver operating characteristic (ROC) curve of the stool occult blood test used to obtain the new cut-off value.

## 고 찰

본 연구에서는 외래에서 진단된 남자 IDA 환자를 대상으로 임상적 특성과 악성 종양의 유병률에 대해 조사하였다. 대상 환자들의 평균 연령은 59.5세였고 연령군별로는 50세 이상이 71.3%로, 18-49세의 가입기에 빈혈(16.7%)과 철분결핍(33.0%)이 가장 많았던 여성에서의 연구 결과[12]와 차이가 있었다. 남자 IDA 환자에서 악성 종양 유병률은 11.9%였으며 28.8%로 보고한 다른 국내 연구 결과[11]와 비교하여 낮은 수치를 보였다. 하지만 이전 연구의 경우 전체 남자 IDA 환자 수가 20명 정도로 많지 않아 직접적인 비교는 힘들었다. 본 연구에서 남자 IDA 환자의 하부위장관 악성 종양 유병률은 7.4% (15/202)였다. 남자 IDA 환자를 대상으로 하부위장관 악성 종양의 유병률을 조사한 외국의 다른 연구 결과는 없었으며 남녀 모두 포함된 IDA 환자를 대상으로 한 연구에서는 9-11%의 유병률을 보여[7,13] 본 연구 결과와 비슷하였다. 악성 종양의 상대 빈도는 대장직장암이 58.3%로 가장 높았고 남자 IDA 환자를 대상으로 하여 13.3%의 상대

**Table 3. Comparison of the response to oral iron therapy between the cancer and non-cancer groups**

Response	Total (n = 202)	Cancer (n = 24)	Non-cancer (n = 178)	OR (95% CI)	p value
Hb + Ferritin response <sup>a</sup>				1.04 (0.217-4.983)	1.00 <sup>d</sup>
Yes	34 (42.0)	3 (42.9)	31 (41.9)		
No	47 (58.0)	4 (57.1)	43 (58.1)		
Not evaluated	121	17	104		
Hb response <sup>b</sup>				0.49 (0.146-1.668)	0.31 <sup>d</sup>
Yes	95 (72.5)	7 (58.3)	88 (73.9)		
No	36 (27.5)	5 (41.7)	31 (26.1)		
Not evaluated	71	12	59		
Hb <sup>c</sup> , g/dL	13.7 ± 1.7	12.6 ± 2.2	13.8 ± 1.6		0.016 <sup>e</sup>

Values are presented as mean ± SD or number (%).

Hb, hemoglobin; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>In this study, a response was defined as an increase in the ferritin level to 40 ng/mL and in the hemoglobin to 13 g/dL after 9-12 months or 18 months of oral iron therapy.

<sup>b</sup>In this study, a response was defined as an increase in the hemoglobin level to 13 g/dL regardless of the ferritin level after oral iron therapy.

<sup>c</sup>Mean hemoglobin level after oral iron therapy.

<sup>d</sup>p values were calculated using Fisher's exact test.

<sup>e</sup>p values were calculated using Student's t-test.

빈도를 보인 다른 국내 연구 결과[11]와 차이가 있었으나 역시 전체 대상 환자 수가 많지 않아 직접적인 비교는 어려웠다.

암 환자에서는 종양 자체에 의한 요인(출혈, 골수 침범으로 인한 조혈기능 장애 등), 치료 관련 요인(항암 화학 치료 혹은 방사선 치료 후의 골수억제, 용혈 등), 영양 관련 요인(엽산과 비타민 B12, 철분 결핍 등), 적혈구 생성 촉진인자(erythropoietin) 감소 등의 다양한 원인이 복합적으로 작용하여 빈혈이 발생한다[14-16]. 따라서 저자들은 위장관 출혈 등의 다른 원인에 의한 IDA 환자보다 악성 종양에 의한 IDA 환자가 철분제 치료에 대한 반응이 좋지 않을 것으로 가정하였다. 치료반응은 평균 Hb 수치로 비교하였을 때 Cancer군이 12.6 ± 2.2 g/dL, Non-cancer군이 13.8 ± 1.6 g/dL로 Cancer군에서 좋지 않았으며( $p = 0.016$ ), 이는 처음 가정과 일치하였다. Hb과 ferritin을 모두 포함한 반응평가에서 두 군 간에 차이가 없었던 것은 Cancer군에서 종양 자체에 의한 염증 반응으로 혈청 ferritin 수치가 상승하여 위양성이 늘어났기 때문으로 생각된다. 그 밖에도 증상이 심하지 않아 임의로 병원에 오지 않았거나 암이 진단되어 항암 치료나 수술을 위해 타과로 전과되어 추적관찰이 소실된 경우가 많았다. 또한 남자 환자는 여자 환자보다 진료에 순응도가 낮은 경향이 있어 약을 규칙적으로 복용하지 않거나 검사를 시행하지 않은 경우가 많았다는 것

도 결과에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

다변량 분석 결과 고령과 대변 잠혈 검사 양성인 독립적으로 유의한 인자로 확인되었다. 50세를 기준으로 한 연령군별 분석 결과도 OR, 5.05;  $p = 0.019$ 로 유의하였지만 로지스틱 회귀분석 모형에 맞지 않아 다변량 분석에는 포함하지 않았다. Cancer군에서 대변 잠혈 검사 양성인 9명의 환자 중에서는 8명이 대장직장암, 1명이 위암으로 대장직장암이 88.9%를 차지하였다. 외래에서 진단된 IDA 환자를 대상으로 위장관 악성 종양에 대한 다양한 위험인자들을 비교한 다른 연구에서는 다변량 분석 결과 남성(OR, 7.5;  $p < 0.01$ ), 고령(OR, 1.1;  $p < 0.01$ ), 낮은 MCV (OR, 1.1;  $p < 0.002$ )가 유의한 관련이 있었고[17], 본 연구 결과와 비교하여 연령에 대한 우도비(OR)는 비슷하였지만 MCV에 대한 결과는 차이가 있었다. 이외에도 일차 의료기관에서 대장암이 진단된 환자들을 대상으로 빈혈, 직장 출혈, 복통, 체중 감소, 배변 습관 변화, 설사, 변비 등 진단 시 호소하였던 증상을 기준으로 양성 예측도를 비교한 연구가 있었으며 결과는 빈혈이 9.1%로 가장 높았고 다음이 직장 출혈로 8.1%였다[18].

본 연구에서는 대변 잠혈 검사 양성을 12 ng/dL을 기준으로 하여 판단하였으며 ROC 커브를 이용한 분석 결과 최적의 cut-off value는 21.5 ng/dL에서 민감도 56.3%, 특이도 84.2%

였다. 하지만 남자 IDA 환자들은 특히 50세 이상에서는 악성 종양의 위험이 높기 때문에 저자들은 일반 인구집단에서 선별 검사 목적으로 시행하는 것을 기준으로 하는 최적의 cut-off value보다는 민감도를 높인 지점에서 cut-off value를 정하는 것이 좋을 것으로 생각하였다. 이에 따라 양성 판정을 0.05 ng/dL를 기준으로 하였을 때는 민감도 87.5%, 특이도 33.7%였고 3.1 ng/dL를 기준으로 하였을 때는 민감도 62.5%, 특이도 72.3%였다. 대변 잠혈 검사는 주로 대장암 선별검사 목적으로 사용되며 구아악법의 대장직장암에 대한 민감도는 11-64%, 면역화학법은 56-89%로 구아악법보다는 면역화학법을 이용한 검사가 하부위장관 출혈에 대한 민감도가 높아 대장암 선별 검사로 더 적합하다. 하지만 진행성 선종에 대한 민감도는 27-56%로 낮으며 가격이 비싸다는 단점이 있고 선별 검사로 시행하여 대장암 사망률의 감소를 보였다는 연구 결과는 없었다[19,20]. 남자 IDA 환자에서 대변 잠혈 검사 양성일 경우 많은 연구에서 대장 내시경 검사를 권고하고 있다[21-23]. 하지만 대변 잠혈 검사는 대장암 이외에도 미란성 식도염, 위장관궤양, 혈관 이형성증 등의 다양한 질환에서 양성으로 나올 수 있다. 증상이 없는 대변 잠혈 검사 양성 환자에서 대장 내시경에서 이상소견이 보이지 않았을 때 상부위장관 내시경을 시행한 결과 13%에서 원인 질환이 발견되었다는 연구 결과가 있었다[24]. 원인으로는 십이지장 궤양 5%, 위궤양 3%로 소화성궤양이 총 8%로 가장 많았고, 1%에서 위암, 0.2%에서 식도암이 진단되었다. 그러므로 대장에 병변이 없을 경우에는 상부위장관 내시경 검사를 시행하여 이러한 원인에 대한 감별이 반드시 필요하다.

본 연구의 제한점으로는 전체 대상 환자의 수가 202명으로 많지 않았고, 치료 후 반응평가를 시행한 환자가 'Hb + Ferritin response' 81명, 'Hb response' 131명으로 결측값이 많았다. 대변 잠혈 검사 역시 117명에서만 시행되어 소실된 환자가 많았다. 또한 외래 환자를 대상으로 하였기 때문에 충분한 검사를 시행하지 못하여 folate, vitamin B12, erythropoietin 등 Hb 상승에 영향을 줄 수 있는 다른 요인들에 대한 평가가 부족하였다.

결론적으로 외래에서 진단된 남자 IDA 환자에서 악성 종양의 유병률은 11.9%로 적지 않았고 이 중에서 91.7%가 50세 이상에서 진단되었으며 악성 종양에 의한 IDA 환자들은 다른 원인에 의한 IDA에 의한 환자들에 비해 경구 철분제 치료에 대한 반응이 좋지 못하였다. 고령(50세 이상)에 대변 잠

혈 검사 양성인 남자 IDA 환자에서는 악성 종양이 진단될 확률이 높으며 특히 대장암의 가능성이 높으므로 기저 질환에 대한 철저한 검사가 필요하다.

## 요 약

**목적:** 빈혈은 전 세계적으로 가장 흔한 질환 중 하나이며 악성 종양의 중요한 표지자이다. 빈혈과 악성 종양에 관한 다양한 연구가 있으나 IDA 진단된 남자 환자를 대상으로 한 자료는 충분하지 않다. 이에 저자들은 남자 IDA 환자의 발생원인과 악성 종양의 유병률, 철분제 치료반응에 대해 조사하였고 악성 종양에 의한 IDA 환자의 특성과 악성 종양에 대한 선별 검사로 대변 잠혈 검사의 유용성에 대해 연구하였다.

**방법:** 2008년 3월부터 2013년 6월까지 고려대학교 구로병원, 안암병원 혈액내과 외래에 내원하여 IDA로 진단된 남자 환자 202명을 대상으로 하여 임상적 특성과 빈혈의 원인에 대해 조사하였고, 원인에 따라 악성 종양군(Cancer, n = 24)과 악성 종양 이외의 다른 원인군(Non-cancer, n = 178)으로 분류하여 임상적 특성 및 치료반응을 후향적으로 분석하였다. 또한 대변 잠혈 검사의 악성 종양에 대한 민감도, 특이도, 양성 예측도에 대해 분석하였다.

**결과:** IDA의 원인 중에서 출혈이 86명(42.6%)으로 가장 많았다. 악성 종양 유병률은 11.9% (24명)였고 악성 종양의 상대 빈도는 대장직장암 14명(58.3%), 위암 7명(29.2%) 순이었다. 연령군별로는 50세 미만 8.3% (2명), 50세 이상 91.7% (22명)였다. 악성 종양과 관련된 요인으로는 다변량 분석에서 고령(OR, 1.05;  $p = 0.026$ )과 대변 잠혈 검사 양성(OR, 7.48;  $p = 0.001$ )이 확인되었다. 치료반응은 경구 철분제 투약 후 Hb 수치가 13이상 상승한 비율은 Cancer군에서 더 낮았지만 (OR, 0.49; 95% CI, 0.146-1.668;  $p = 0.31$ ) 통계적으로 유의하지 않았고 경구 철분제 투약 후 평균 Hb 수치는 Cancer군에서  $12.6 \pm 2.2$  g/dL, Non-cancer군에서  $13.8 \pm 1.6$  g/dL로 Cancer군에서 더 낮았고 통계적으로 유의하였다( $p = 0.016$ ). 대변 잠혈 검사의 악성 종양에 대한 민감도는 56.3%, 특이도는 81.2%, 양성 예측도는 32.1%였다.

**결론:** 외래에서 진단된 남자 IDA 환자에서 악성 종양의 유병률은 11.9%로 적지 않았고 이 중에서 91.7%가 50세 이상에서 진단되었으며, 악성 종양에 의한 IDA 환자들은 다른

원인에 의한 IDA에 의한 환자들에 비해 경구 철분제 치료에 대한 반응이 좋지 못하였다. 고령(50세 이상)에 대변 잠혈 검사 양성인 남자 IDA 환자에서는 악성 종양이 진단될 확률이 높으며 특히 대장암의 가능성이 높으므로 기저 질환에 대한 철저한 검사가 필요하다.

**중심 단어:** 철 결핍 빈혈; 남자; 악성 종양; 유병률

## REFERENCES

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12:444-454.
2. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control: a Guide for Programme Managers. Geneva: WHO, 2001.
3. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood* 2013;121:2607-2617.
4. Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:625-634.
5. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust* 2010;193:525-532.
6. Nahon S, Lahmek P, Lesgourgues B, et al. Predictive factors of GI lesions in 241 women with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:590-593.
7. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993;329:1691-1695.
8. McCormick L, Stott DJ. Anaemia in elderly patients. *Clin Med* 2007;7:501-504.
9. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293-2306.
10. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol* 2012;23:1954-1962.
11. Kim SJ, Ha SY, Choi BM, et al. The prevalence and clinical characteristics of cancer among anemia patients treated at an outpatient clinic. *Blood Res* 2013;48:46-50.
12. Kim SK, Kang HS, Kim CS, Kim YT. The prevalence of anemia and iron depletion in the population aged 10 years or older. *Korean J Hematol* 2011;46:196-199.
13. Stephens MR, Hopper AN, White SR, et al. Colonoscopy first for iron-deficiency anaemia: a Numbers Needed to Investigate approach. *QJM* 2006;99:389-395.
14. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 7):vii167-172.
15. Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25:12-21.
16. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(3 Suppl 2):S5-13.
17. Capurso G, Baccini F, Osborn J, et al. Can patient characteristics predict the outcome of endoscopic evaluation of iron deficiency anemia: a multiple logistic regression analysis. *Gastrointest Endosc* 2004;59:766-771.
18. Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2011;61:e231-243.
19. Bretthauer M. Colorectal cancer screening. *J Intern Med* 2011;270:87-98.
20. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1999;341:38-46.
21. Bull-Henry K, Al-Kawas FH. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician* 2013;87:430-436.
22. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4638-4643.
23. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician* 2007;75:671-678.
24. Bini EJ, Rajapaksa RC, Valdes MT, Weinshel EH. Is upper gastrointestinal endoscopy indicated in asymptomatic patients with a positive fecal occult blood test and negative colonoscopy? *Am J Med* 1999;106:613-618.