

철결핍빈혈의 치료

전북대학교 의학전문대학원 중앙혈액내과학교실

임호영 · 곽재용

Treatment of Iron-Deficiency Anemia

Ho-Young Yhim and Jae-Yong Kwak

Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine,
Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

서 론

철결핍빈혈(iron-deficiency anemia)은 내과 외래 진료 시 가장 흔히 발견되는 빈혈이다. 철은 헴(heme) 생성을 위한 필수 미량 유기물로서, 철 결핍은 헴 생성감소를 유발하고, 이는 혈색소(hemoglobin)의 생성 장애를 일으켜, 결과적으로 적혈구의 크기가 감소되는 소적혈구빈혈(microcytic anemia)을 초래한다. 국내 철결핍빈혈의 유병률은 국민건강영양조사 자료(2010)의 보고에 따르면 남성에서 0.7%, 여성에서 8.0%로 여성에서 월등히 높았고, 특히 가임기 여성에서는 11.5%이었다[1]. 또 빈혈은 동반되지 않았지만 철결핍 상태에 있는 인구의 비율도 가임기 여성의 31.4%에서 확인되어 상당수의 여성에서 철결핍 상태에 있음을 확인할 수 있어 공중보건 면에서도 관심의 대상이 되는 질환이라 하겠다. 또, 60세 이상의 고령자를 대상으로 한 다른 국내연구에서는 철결핍빈혈의 유병률이 남성(10.2%), 여성(14.1%)으로 비교적 높은 편이었고, 더구나 연령이 증가함에 따라 남녀 모두에서 유병률이 증가하는 소견을 보여[2] 우리 사회의 빠른 고령화를 고려하면 추후에도 중요한 건강 이슈가 될 것으로 판단된다. 따라서

본 장에서는 비교적 흔한 질환인 성인에서의 철결핍빈혈의 임상적 특징, 진단 및 치료에 대해서 간단히 알아보고자 한다.

철 대사

정상 성인은 몸에 약 3-5 g의 철을 가지고 있고, 이 중 약 2/3 정도는 혈색소 내에 존재하며, 나머지는 저장철인 페리틴(ferritin), 헤모시데린(hemosiderin)의 형태로, 또는 근육내의 미오글로빈(myoglobin) 형태로 보관되어 있다. 철은 십이지장 및 상부 공장(jejunum)에서 주로 흡수되며, 하루 1-2 mg 정도가 음식을 통해 흡수된다. 인체는 효과적으로 철을 배설하는 수단이 없어 매일 1-2 mg 정도의 철만이 피부 및 상피세포의 탈락에 의해 비특이적으로 소실되며, 인체 내에 흡수된 대부분의 철은 망상내피계의 대식세포를 통해 재활용된다. 따라서 철의 항상성 유지에는 철 흡수의 조절이 중요하며, 이러한 철 흡수는 인체내 철 저장량, 저산소증 유무, 적혈구 생성 속도에 의해 영향을 받는다. 음식물에 철은 헴철(heme iron)과 비헴철(non-heme iron)로 존재하며 이들은 서로 다른 기전을 통해 흡수된다[3]. 우선 혈색소나 미오글로빈에서 유

Correspondence to Jae-Yong Kwak, M.D., Ph.D.
Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea
Tel: +82-63-250-1791, Fax: +82-63-254-1609, E-mail: jykwak@jbnu.ac.kr

Copyright © 2015 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.

래하는 헴철은 다른 음식에 의해 영향을 받지 않고, 철-포르피린(iron-porphyrin) 화합물로 흡수된다. 헴철은 전체 음식중에서는 약 10% 전후에 불과하지만, 흡수되는 철의 양은 우리 몸의 1/3 정도를 차지한다. 비헴철은 십이지장에서 ferric reductase에 의해 2가 철로 환원된 후, divalent metal transporter 1을 통해 상피세포로 흡수되며, 이후 상피세포의 기저측막(basolateral membrane)에 존재하는 ferroportin이라는 전달체(transporter)를 통해 혈장내로 전달된다. Ferroportin에는 hepcidin에 대한 수용체가 존재하며, 이들의 상호작용은 철 흡수를 조절하는 중추 역할을 담당한다. 체내 철분이 과잉인 경우에는 간세포에서 hepcidin 생성이 증가되어 ferroportin을 통한 철 흡수를 억제하고, 철분이 부족한 경우에는 hepcidin 생성을 억제하여 철 흡수를 증가한다. 이렇게 흡수된 철은 트랜스페린(transferrin)과 결합되어 안정상태에서 운반되어 혈액소 합성 등에 이용되며, 초과되는 철은 저장 단백질인 아포페리틴(apoferritin)과 결합하여 페리틴을 형성한다.

철결핍빈혈의 원인

만성 실혈

만성적인 실혈이 있으면 이에 따라 철분 손실이 발생한다(Table 1). 가입기 젊은 여성에서 흔히 관찰되는 원인으로, 특히 저체중 여성에서는 식이 철 부족까지 동반되는 경우가 많다. 하지만 간혹 잠재성 출혈(occult bleeding)과 연관된 경우가 있는데, 이러한 잠재성 출혈은 주로 위장관에서 발생하며, 암과 연관되는 경우도 있다. 국내의 한 연구에서 외래진료 중 철결핍빈혈로 진단된 환자의 6.2%에서 암이 발견되었는데, 이 중 폐경 전 여성에서는 1.6%인 것에 비해 폐경 후 여성과 남성에서 각각 16%와 28.8%에서 발견됨을 보고하였다[4].

라서 철결핍빈혈 환자에서는 위장관 잠재성 출혈을 스크리닝하기 위한 대변 잠혈 반응 검사, 위/대장 조영 검사 또는 내시경 검사가 필요하며, 특히 위장관 잠재성 출혈은 간헐적으로 발생할 수 있으므로 비록 대변 잠혈 반응 검사에서 음성 이더라도, 특히 폐경 후 여성과 남성에서는 위/대장 조영 검사 또는 내시경 검사를 시행하는 것이 필요하겠다. 이외에도 위장관 출혈의 흔한 원인으로는 소화궤양, 위염, 식도정맥류, 대장 게실, 용종, 혈관형성이상(angiodyplasia) 등이 있다.

흡수 이상

만성 실혈에 비해 흡수 이상이 원인인 경우는 철결핍빈혈에서는 비교적 드물다(Table 1). 하지만 위 절제 및 우회로 수술을 시행한 경우 철이 주로 십이지장 및 상부 공장에서 흡수되기 때문에 발생할 수 있다. 최근 철 흡수에서 hepcidin의 역할을 이해하게 되면서, 유전적 요인으로 철 흡수가 되지 않는 iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)라는 새로운 질환이 확인되었다. 임상적으로는 철결핍빈혈이지만 경구 철분제 치료에 반응하지 않는 것이 특징인데, 이는 hepcidin의 발현을 억제하는 *TMPRSS6* 유전자의 이상으로 비정상적으로 hepcidin치가 상승하고, 이로 인해 철 흡수가 되지 않는 것과 연관된다[5]. 이러한 경우는 경정맥 철분 요법을 시행하면 빈혈이 호전된다.

만성 신질환 환자에서는 전신적 염증에 의해 hepcidin 치가 상승하여 철 흡수에 장애가 동반되어 철결핍빈혈이 자주 관찰될 수 있다. 또, 심한 근력운동을 하는 운동선수들에서도 철결핍빈혈이 자주 발견된다[6]. 이는 운동 시 용혈에 따른 소변 및 땀을 통한 철분 소실과 함께 신체 운동에 따른 염증반응으로 혈중 hepcidin치가 상승하여 철분 흡수가 저하되는 것이 원인으로 알려져 있다. 또 위산에 의해 비헴철이 환원되

Table 1. Common cause of iron deficiency anemia

Causes	
Chronic blood loss	Gastrointestinal (peptic ulcer, gastritis, esophageal varix, diverticulitis, inflammatory bowel disease, hemorrhoid, angiodyplasia) and genitourinary (menorrhagia, intravascular hemolysis) Drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs, salicylates, anticoagulants)
Impaired iron absorption	Gastrectomy (partial or total), inflammatory bowel disease, autoimmune atrophic gastritis, <i>Helicobacter pylori</i> infection Iron-refractory iron deficiency anemia (<i>TMPRSS6</i> mutation) Drug (proton-pump inhibitors)
Increased iron requirement	Rapid growth (adolescence), pregnancy (2nd and 3rd trimester)
Others	Erythropoiesis stimulating agents use Chronic kidney disease (iron deficiency anemia result from chronic blood loss during dialysis and impaired absorption associated with systemic inflammation conditions)

어 흡수되는데, 장기간의 프로톤 펌프 억제제를 복용하면 지속적으로 위산생성이 감소되어 철 흡수 장애가 발생할 수 있는 점도 간과하지 말아야 하겠다.

철결핍빈혈의 증상 및 징후

철결핍빈혈의 특징적인 증상이나 징후보다는 위약감, 두통, 만성적인 피로와 같은 빈혈에 의한 일반적인 증상 및 징후가 주로 나타난다. 하지만 철결핍빈혈이 장기간 지속되는 경우 숟가락모양 손톱(spoon nail)과 같은 손발톱 이상 및 탈모가 있을 수 있으며, 혀의 통증과 같은 증상이 있을 수 있다. 특히 혀의 통증이 있으면서 빈혈이 있는 경우는 비타민 B12결핍에 의한 거대적혈모구 빈혈과 장기간의 철결핍빈혈에서만 관찰됨을 기억해야겠다.

철결핍빈혈의 검사소견

특징적으로 소적혈구 저색소빈혈(microcytic hypochromic anemia)이 관찰된다. 전형적인 경우 일단 빈혈이 있으면서 mean cell volume (MCV)이 80 fL 이하, mean cell hemoglobin (MCH)이 27 fL 이하로 감소하고, 망상적혈구(reticulocyte)도 역시 감소한다. 혈청 철은 감소하나, 총철결합능은 증가하여, 결과적으로 트랜스페린 포화도(transferrin saturation)는 20% 미만으로 감소한다. 혈청 페리틴 치는 골수 내 저장철의 양을 대표할 수 있는 지표로 철결핍빈혈의 확진에 사용될 수 있다. 철결핍빈혈이 있는 경우 혈청 페리틴치는 대개 15 µg/L 미만으로 감소한다. 하지만 다수의 기저 질환이 있는 환자에서 만성 질환에 의한 빈혈(anemia of chronic disease)이 동반된 경우에는 트랜스페린이 증가하지 않아 총철결합능이 정상일 수 있으며, 또한 급/만성 염증이 동반된 경우에는 철결핍빈혈이 있음에도 혈청 페리틴 치가 정상범위일 수 있음을 기억해야겠다. 철결핍빈혈, 만성 질환에 의한 빈혈 시의 혈액검사 소견을 표 2에 간략히 정리하였다.

만성 질환에 의한 빈혈 외에 감별해야 질환으로는 지중해성 빈혈(thalassemia)이 있다. 최근 동남아시아 지역 여성의 이주 증가에 따라 향후 더욱 증가할 것으로 기대된다. 지중해성 빈혈은 헤모글로빈의 글로빈(globin) 체인 생성 이상이 있는 유전 질환으로 철결핍빈혈과 같이 검사소견상 소적혈구성 저색소성 빈혈 소견을 보이나, 페리틴 및 트랜스페린 포화도가 정상인 점에서 구분될 수 있다. 지중해성 빈혈은 혈액소전기영동 검사(hemoglobin electrophoresis)를 통해 진단할 수 있다.

철결핍빈혈의 치료

철결핍빈혈의 치료는 원인 질환의 교정과 함께 적절한 용량의 철분제를 충분한 기간 동안 투여하는 것이 중요하다 [6,7]. 철분 보충 시 경구 철분제의 투여는 안전하며 효과적이므로 우선적으로 고려된다. 현재 국내에서 시판중인 경구 철분제에는 ferrous sulfate, polysaccharide iron complex, iron protein succinylate, ferric hydroxide poly maltose, carbonyl iron 등이 있는데, 이 중 용해도가 좋고 흡수가 우수한 ferrous sulfate 제제가 1차적으로 많이 사용되고 있다. 경구 복용 시 용량은 절대 철(elemental iron)을 기준으로 하루 150-200 mg을 2-3회에 나눠 시간에 분복한다. 현재 국내에서 사용되는 ferrous sulfate제제에는 대표적으로 feroba-U™ (256 mg, 절대 철 80 mg), hemocontin™ (절대 철 100 mg) 등이 있으며, 이들 약제 2-3 T를 2-3회 분복하여 치료효과를 얻을 수 있다. 철분제의 복용 시 음식과 함께 복용할 경우 철분 흡수가 방해되므로, 약제 복용 전/후 2시간 정도는 공복을 유지하는 것이 필요하다. 또한 제산제, H2 억제제, 프로톤 펌프 억제제와 같은 위장약이나 칼슘제제, quinolone과 tetracycline 같은 항생제, 우유 및 커피도 철분 흡수를 억제하므로 주의가 필요하다. 경구 철분제의 주요 부작용은 복부 팽만감, 복통, 변비, 설사와 같은 위장 장애이며, 이는 대개 복용하는 절대 철의 양과 비례한다. 따라서 위장장애가 심한 경우 저용량부터 서서히 증

Table 2. Laboratory results of iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, or both

	Iron deficiency anemia	Anemia of chronic disease	Both conditions
Iron	Reduced	Reduced	Reduced
Total iron binding capacity	Increased	Reduced to normal	Reduced
Transferrin saturation	Reduced	Reduced	Reduced
Ferritin	Reduced	Normal to increased	Reduced to normal
Soluble transferrin receptor	Increased	Normal	Normal to increased

Table 3. Intravenous iron preparations available in Korea

Agents	Typical replacement dose
Iron sucrose	200 mg over 15-60 min, 300 mg over 1.5 hr, or 500 mg over 4 hr; repeat 1-2 times per week for total dose of 1,000-1,500 mg
Ferric carboxymaltose	500 mg over 15-30 min; repeat 1 session per week for total dose of 1,000-1,500 mg

량하면서 증상을 관찰하는 것도 한 가지 방법이다. 적절한 철분제 치료 시 치료 후 약 2-3일부터 증상이 좋아지고, 1주경부터 망상적혈구의 상승이 있으며, 치료 2주째부터는 혈색소의 상승이 있고, 약 6-8주경에는 혈색소가 정상으로 회복된다. 빈혈이 교정된 후에도 골수 내 저장 철이 충분히 축적되도록 약 6-12개월 정도 추가로 철분제를 복용하도록 한다.

경구 철분치료에 빈혈이 적절한 반응을 보이지 않는 경우가 있는데, 이때는 원래 진단이 잘못된 경우(thalassemia, 만성 질환에 의한 빈혈 등), 철분제 복용 순응도가 낮은 경우, 지속적인 실혈이 계속되고 있는 경우 등이다. 하지만 경구 철분제를 잘 복용하는 데도 불구하고 적절한 반응을 보이지 않는 경우가 있는데, 특히 경구 철분제를 4-6주 정도 복용했음에도 혈색소치가 1 g/dL 이상 상승하지 않는 경우를 ‘불응성’ 철결핍빈혈로 정의한다[7]. 이러한 불응성 철결핍빈혈의 원인에는 철 흡수에 영향을 주는 위절제 수술의 병력, 염증성 장질환, 자가면역성 위축성 위염, 헬리코박터 균 감염 등과 같은 위장관 질환이 있는 경우와 선천적으로 *TMPRSS6* 유전자의 돌연변이에 의해 철분 흡수에 장애가 있는 IRIDA 등이 있다. 이러한 불응성 철결핍빈혈을 치료하는 내과 임상으로서 꼭 기억할 점은 이러한 불응성 철결핍빈혈의 상당수에서 경정맥 철분투여에 의해 빈혈이 호전될 수 있으므로, 경구 철분제에 반응이 없다고 해서 철결핍빈혈이 아니라고 판단해서는 안 된다는 점이다.

경정맥 철분 투여는 철 흡수 및 위장장애와 관련 없이 철분을 공급하는 것이 장점이나, 아나필락시스와 같은 주입관련 반응(infusion reaction)은 주의가 필요하다. 하지만 주입관련 반응은 주로 고분자량 iron dextran 제제에서 발생하나 최근 국내에 도입된 iron sucrose (venoferrum™), ferric carboxymaltose (ferinject™)제제에서는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 그래서 투여 시 이전 iron dextran제제는 테스트 용량을 투여하여 주입관련 반응을 확인해야 했지만, iron sucrose 및 ferric carboxymaltose제제는 이러한 사용 전 테스트를 할 필요가 없는 장점이 있다. 성인에서 iron sucrose제제는 1일 최대 500 mg, ferric carboxymaltose제제는 하루 최대 1,000 mg까지 투여할 수 있으며, 총 투여량은 아래의 계산식에 따른 총 철

부족량을 계산한 후 이에 따라 개별적으로 적용할 수 있다.

$$\text{총 철 부족량(mg)} = \text{체중(kg)} \times (\text{목표 혈색소 수치} - \text{환자 혈색소 수치}) (\text{g/L}) \times 0.24 + \text{저장철 양(mg)}$$

예를 들어, 60 kg 성인이 현재 헤모글로빈 6 g/dL (60 g/L)로 경정맥 철분투여를 고려하는 경우, 목표 헤모글로빈 13 g/dL (130 g/L), 저장 철 500 mg 정도를 계획한다면 총 1,508 mg의 철을 투여해야 한다. 이를 위해서는 현재 국내의 iron sucrose제제들이 20 mg/mL이므로, 총 75 mL의 보충이 필요함을 의미한다. 경정맥 철분제의 간략한 투여법 및 용량에 대해서는 표 3에 설명하였다.

철결핍빈혈의 치료를 목적으로 수혈은 일반적으로 권고되지 않는다. 하지만 호흡곤란 등의 심혈관계 이상을 동반한 경우에 한해 수혈을 할 수 있으며, 이때에는 갑작스런 혈량 증가에 의해 심부전이 더욱 악화될 수 있으므로 매우 천천히 수혈해야 하겠다.

결 론

철결핍빈혈은 비교적 흔한 질환이며, 적절한 진단 및 치료를 통해 증상 호전을 기대할 수 있다. 철결핍빈혈의 진단은 비교적 간단한 혈액 검사(일반혈액검사, 망상적혈구, 혈청 철/총철결합능/페리틴)를 통해 진단할 수 있다. 하지만 만성 질환에 의한 빈혈과 간혹 구분하기 어려운 경우들이 있으며, 최근 이런 상황에서 soluble transferrin receptor 및 hepcidin의 역할이 이 분야에서 주요한 관심의 대상이다. 또, 철결핍빈혈 환자에서는 암선별 검사가 필요하며, 최소한 남성과 폐경기 여성에서는 꼭 필요하다. 철결핍빈혈의 치료는 적절한 용량의 철분제를 충분한 기간 동안 경구 투여하는 것이 원칙이다. 약제 복용 순응도 감소가 주요 치료 실패의 원인이므로 복용 순응도(compliance)를 개선하기 위한 노력이 필요하며, 적절한 투여에도 불구하고 경구 요법에 불응성이거나 경구 요법에 불내성(intolerance)인 경우는 경정맥 철분투여가 필요하다.

중심 단어: 철결핍빈혈; 헵시딘; 경구 요법; 경정맥 요법

REFERENCES

1. Lee JO, Lee JH, Ahn S, et al. Prevalence and risk factors for iron deficiency anemia in the Korean population: Results of the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Korean Med Sci* 2014;29:224-229.
2. Choi CW, Park KH, Yoon SY, et al. Prevalence of anemia in the elderly. *Korean J Med* 2001;60:249-253.
3. Oliveira F, Rocha S, Fernandes R. Iron metabolism: from health to disease. *J Clin Lab Anal* 2014;28:210-218.
4. 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.
5. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40:569-571.
6. DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1324-1331.
7. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372:1832-1843.