

위절제술 후 빈혈에 있어서 Iron Sucrose의 효과

연세대학교 의과대학 외과학교실

권인규 · 송재원 · 강욱호 · 오성진 · 형우진 · 최승호 · 노성훈

목적: 위절제술을 시행받은 환자에게 있어서 빈혈은 흔하게 보고되고 있으며, 이들 중 일부는 빈혈의 교정이 필요하다. 본 연구의 목적은 빈혈의 치료로서 정맥용 철분제제인 Iron sucrose 사용의 유효성에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 2007년 5월부터 2007년 10월까지 연세대학교 세브란스병원에서 위절제술을 시행받은 환자 중 외래 추적관찰시 헤모글로빈 수치가 11 g/dl 이하인 47명의 환자를 대상으로 하였다. Iron sucrose를 투여하기 전과 투여 후 1주, 2주, 3주, 3개월, 6개월 뒤에 각각 혈색소(Hgb), 적혈구용적률(Hct), 혈청철(Serum iron), 총철결합능(TIBC), 혈청페리틴(Serum ferritin), 트랜스페린(Transferrin)을 측정하여 효과를 전향적으로 비교분석하였다.

결과: 47명의 환자 중 처방대로 치료를 받은 36명이 분석의 대상이 되었고 남자가 11명, 여자가 25명이었다. Hgb은 치료 전과 비교하여 치료 후 1주, 2주, 3주, 3개월, 6개월 후에는 0.6, 0.8, 1.3, 2.1, 2.2 g/dl 상승하여 통계적으로 유의한 변화를 보였다(각각 P<0.001). 그리고, 각 기간별로 비교하였을 때 3개월까지는 의미 있는 상승을 보였으나 3개월과 6개월 사이의 변화는 통계적으로 유의하지는 않았다. 26명(72%)에 있어서는 Hgb이 12 g/dl 이상까지 상승하였다. 한 명의 환자에게 있어서 일시적인 오심이 발생하였고 다른 부작용이나 합병증은 보고되지 않았다.

결론: 위절제술을 시행받은 빈혈환자에 있어 정맥용 철분제제인 Iron sucrose 투여한 경우 투여 후 일주일 이내에 Hgb 상승효과를 기대할 수 있으며 적어도 3개월까지는 지속적인 Hgb의 상승을 보인다. 위절제술 후 빈혈의 치료로 Iron sucrose는 안전하면서도 빠르고 효과적으로 빈혈을 교정할 수 있다.

빈혈이 발생하는 것으로 보고된다.(1,2) 위절제술 후 발생한 철결핍성 빈혈의 치료로 철분의 보충이 필요한 것은 당연한 사실이지만 어떤 방법으로 얼마만큼을 보충하는 것이 더욱 효과적인가에 대한 비교나 치료지침이 명확히 제시되어 있지 않다.

철결핍성 빈혈의 치료로서 경구용 또는 정맥주사용 철분제제를 사용할 수 있다. 경구용 철분제제는 오래 전부터 널리 사용되어 왔으나 위장관 장애 쉽게 일으키고 장기간 복용해야 하기 때문에 환자들의 순응도가 떨어지는 단점이 있다. 정맥으로 주입하는 철분제제로 널리 사용되고 있는 것으로는 Iron dextran, Iron gluconate, Iron sucrose가 있다. Iron dextran은 이전부터 널리 사용되어 온 정맥용 철분제제이지만 사용상 문제점은 아나필락시스성 반응을 보인다는 것이다.(3) 반면, Iron sucrose는 보다 안전하여 Iron dextran에 과민성을 가지고 있는 환자에 있어서도 시험 용량(test dose) 없이 안전하게 사용할 수 있다.(4)

위암으로 위절제술을 시행받은 환자들의 추적관찰 중 발생하기 쉬운 철결핍성 빈혈의 치료로 Iron sucrose를 사용한 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 위암으로 위절제술을 시행받은 환자들을 대상으로 비교적 안전하면서도 빠른 빈혈교정 효과를 볼 수 있을 것으로 기대되는 Iron sucrose의 유효성에 대하여 검토하고자 한다.

중심 단어: Iron sucrose, 위절제, 빈혈, 정맥용 철분제제

대상 및 방법

2007년 5월부터 2007년 10월까지 연세대학교 세브란스병원에서 위암으로 위절제술을 시행 받은지 적어도 3개월 이상 지났으며 이전에 경구용 혹은 정맥용 철분제를 이용한 빈혈치료를 받지 않은 환자 중 외래 추적관찰시 헤모글로빈 수치가 11 g/dl 이하인 환자들을 대상으로 하였다. 비타민 B12 또는 엽산의 결핍을 보인 환자는 대상에 포함되지 않았으며, 생리과다나 소모성 질환 등의 빈혈의 원인이 될 만한 기저질환을 가진 환자는 제외하였다.

본 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스병원 임상연구 위원회의 승인 후에 시행되었고, 전향적으로 외래환자 중 연구에 동의한 47명을 대상으로 연구하였다.

본 연구에서는 정맥용 철분제제인 iron sucrose, iron III hydroxide sucrose 복합체를 물에 용해시켜 앰플 당 Fe^{+++}

서 론

위절제술을 시행받은 환자에게 있어서 빈혈은 흔하게 보고된다. 빈혈은 철분의 섭취불량과 흡수장애 또는 비타민 B12의 결핍에 의해 발생하며, 철결핍에 의한 빈혈이 더욱 빈번하여 위절제술을 받은 환자 중 30% 이상에서 철결핍성

책임저자: 형우진, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2129, Fax: 02-313-8289
E-mail: wjhyung@yuhs.ac

투고일(2008년 10월 8일), 수정일(1차: 2008년 10월 27일),
게재확정일(2008년 10월 31일)

Table 1. Total number of iron sucrose ampules to be administered (1 ampule=100 mg ferric iron)

Body Weight (kg)	Hb (g/dl)			
	7.0~8.0	8.0~9.0	9.0~10.0	10.0~11.0
40~45	9	8	7	6
45~50	9	8	7	6
50~55	10	9	7	6
55~60	10	9	8	6
60~65	11	9	8	6
65~70	11	10	8	6
70~75	12	10	8	6
75~80	12	10	8	6

Table 2. Patients' characteristics

Total number of patients (no.)	36
Sex (M : F)	11 : 15
Mean age (years)	57.3±14.0
Range	28~85
Type of operation	
Total gastrectomy	17
Subtotal gastrectomy with gastroduodenostomy	15
Subtotal gastrectomy with gastrojejunostomy	4

100 mg이 함유된 제제인 Venoferrum[®]을 사용하였다.

Iron sucrose의 투여는 기본적으로 2앰플을 100 ml 생리식염수에 희석하여 1시간 동안 점적 투여하였다. 하루에 2앰플씩 2일 또는 3일마다 투여하였다. 총 투여량은 Table 1에 제시된 용량을 기준으로 하였고, 이 용량은 기존의 연구에서 철부족량의 계산방식인 '체중(kg)×(목표 Hgb-실제 Hgb)(g/L)×(0.24+500 mg)'을 이용하여 산출된 용량을 올림하여 투여 앰플 수를 구하였다. 목표 Hgb는 11 g/dl로 설정하였다.(5,6)

빈혈의 지표로서 Hgb, Hct를, 혈청 철분의 지표로서 혈청 iron, total iron binding capacity (TIBC), 혈청 ferritin 및 transferrin을 투여 전, 투여가 끝나고 난 뒤 1주, 2주, 3주, 3개월, 6개월에 측정하였다.

결과분석에 있어서 환자 자의로 투여받지 않은 경우와 타 질환으로 인하여 사망한 경우는 제외하였다. 치료의 효과를 판정하기 위해 SPSS (12.0, Chicago, USA)를 이용하여 치료 전과 후를 비교하여 paired t-test를 통해 분석하였다.

결 과

연구에는 총 47명이 동의하였으나 처방대로 투여를 받지 않은 환자가 10명이었고 1명은 치료와 무관하게 카포시 육종으로 사망하여 결국 36명이 치료를 마쳤고, 이들을 대상

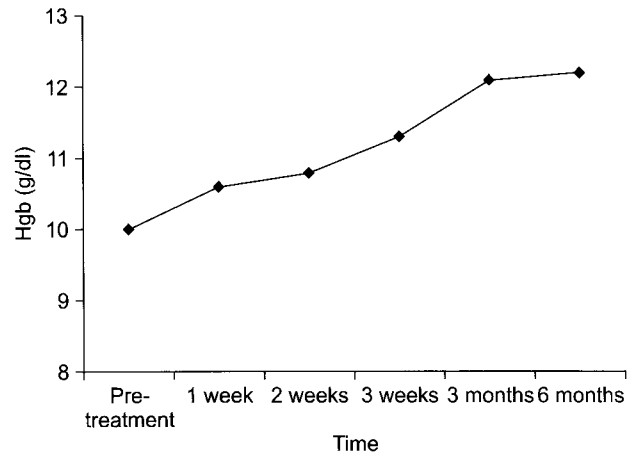


Fig. 1. The changes of Hgb level after treatment. Hgb figures elevated after 1 week, 2 weeks, 3 weeks, 3 months and 6 months respectively compared with initial Hgb ($P < 0.001$). The changes from 1 week to 3 months were statistically sufficient ($P < 0.01$) but those from 3 to 6 months were not ($P = 0.78$).

으로 분석하였다. 36명 중 남자는 11명, 여자는 15명이었고 평균 나이는 57.3세였다. 위절제술, 위아절제술 및 위십이지장문합술, 위아절제술 및 위공장문합술을 시행받은 환자는 각각 17, 15, 4명이었다(Table 2). 대상 환자들의 치료를 받은 시기는 수술 후 평균 약 1년 8개월(3개월~48개월)이었다. 위절제술, 위아절제술 및 위십이지장문합술, 위아절제술 및 위공장문합술을 시행받은 환자군의 치료 전 Hgb는 각각 9.8 g/dl, 10.1 g/dl, 10.2 g/dl로 각군간의 Hgb의 차이는 통계적으로 의미를 보이지는 않았다($P > 0.1$).

빈혈의 지표 중 대표적인 수치인 Hgb는 치료 전 10.0 ± 0.8 g/dl에서 치료 1주, 2주, 3주 후에 10.6 ± 0.9 g/dl, 10.8 ± 0.8 g/dl, 11.3 ± 0.8 g/dl로 상승하였고, 3개월 후와 6개월 후에는 12.1 ± 1.1 g/dl, 12.2 ± 1.3 g/dl가 되었다. 각각을 치료 전과 비교하여 평균 0.6, 0.8, 1.3, 2.1, 2.2 g/dl 상승하여 통계적으로 유의하게 상승하였다(각각 $P < 0.001$)(Fig. 1). Hgb는 6개월까지 지속적으로 상승하였으나, 치료 전과 1주 후, 1주 후와 2주 후와 같이 각각의 기간 사이의 변화를 비교하였을 때에는 3개월까지는 의미있는 상승을 보인 반면($P < 0.01$) 3개월과 6개월 사이의 변화는 통계적인 의미가 없었다($P = 0.78$).

Iron sucrose를 투여 후 33명(91.7%)은 Hgb 11.0 g/dl 이상으로 상승하였으나 3명(8.3%)은 11.0 g/dl 미만에 그쳤다. Hgb이 11.0 g/dl까지 상승하지 못한 3명 중 한 명은 나중에 간경화가 진단되었고 다른 한 명은 심장판막의 이상으로 판막치환술을 시행받고 와파린을 복용 중이었다. 그 밖의 다른 한 명은 치료 전 Hgb이 7.6 g/dl로 빈혈이 심한 상태였으나 특히 원인을 찾지는 못하였다. 이들의 치료 후 Hgb의 평균은 10.0 g/dl였다.

그 밖에 Hct, Serum iron, TIBC, Ferritin, Transferrin 각각의 수치들도 치료 전과 치료 후 각각의 기간을 비교하였을 때

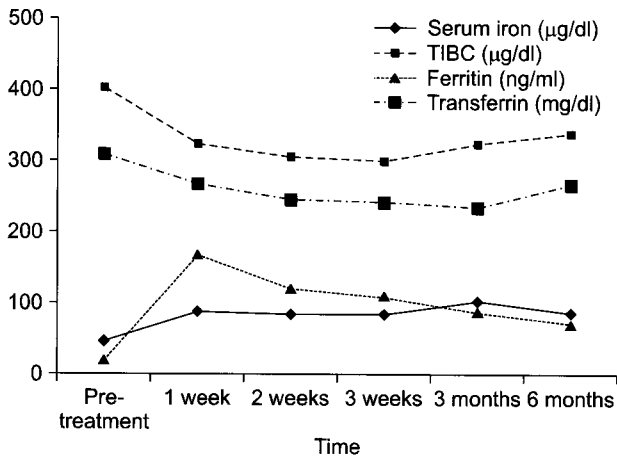


Fig. 2. The changes of serum iron, TIBC, Ferritin and Transferrin after treatment.

모두 의미있는 변화를 보였다($P < 0.001$). Serum iron은 치료 후에 바로 상승하여 6개월까지도 지속적으로 상승된 상태로 유지되는 양상을 보였고, Ferritin은 1주 후에 가장 높은 수치를 보이고 시간의 경과에 따라 점차 감소하는 양상을 보였다. 기간에 따른 수치들의 변화는 Fig. 2에 나타내었다.

치료를 받은 전체 환자 중 한 명의 환자에게 일시적인 오심이 발생하였으나 그 외에는 특별한 부작용이나 합병증은 보고되지 않았다.

고 찰

위절제술을 시행받은 환자들에게 있어 빈혈은 흔한 것으로 알려져 있으며, 그 원인으로는 철분, 비타민 B12, 엽산 등의 결핍을 들 수 있다. 그 중에서도 철분결핍에 의한 빈혈이 가장 흔하여 그에 대한 교정이 필요하다. 철분제제는 크게 경구용과 정맥용으로 나눌 수 있으며, 경구용 철분제제는 비교적 느린 혈액색소의 교정이나 환자들의 순응도가 떨어지는 문제가 제기되어 왔고 위절제술을 시행받은 환자에게 있어서는 경구용 철분제를 복용하여도 흡수장애로 인하여 효과가 떨어지는 문제가 있다. 이러한 문제점들로 인하여 위절제술을 시행받은 빈혈환자의 철분공급으로 정맥용 철분제제가 적절하다고 할 수 있겠다.

정맥으로 투여된 Iron은 투여 후 빠르게 Transferrin과 결합하여 간과 골수와 같은 철분 저장소로 분포가 되고 조혈작용에 이용된다.(7) 정맥용 철분제제들은 경구용 철분제제보다 빠른 효과를 기대할 수 있어 Iron sucrose를 투여 후 1주일이면 Hbg의 상승을 보인다.(8)

정맥용 철분제제의 사용에 대한 관심은 지속되었으나 안정성에 대한 문제가 제기되어 왔다. Faich 등의 보고에 의하면 미국에서 1976년에서 1996년까지 Iron dextran을 사용하여 약 20년 간의 부작용을 정리한 결과 196예에서 아나필락

시스성 반응을 보였으며, 그 중 31명(15.8%)의 사망을 보고한 바있다.(9) Iron dextrose에 비하여 Iron sucrose는 아나필락시스성 반응이 적게 일어날 뿐만 아니라 대부분 큰 문제 없이 회복되는 것으로 보고되고 있다. 전 세계적으로 1,004,477명의 환자에게 iron sucrose 주사를 약 2천만 회 투여한 결과, 단 52건의 아나필락시스양 반응이 발생하였다. 이 중 22건은 중증으로 0.002% 발생률을 보였고, 모든 환자들은 별문제없이 회복되었다.(10) 제품의 시판 후 부작용의 보고에 의하면 Iron dextrose는 100만 회 당 8.7예, iron sucrose는 100만 회 당 2.6예의 과민반응이 보고되었다.(9,10) 또한, Iron sucrose는 Iron dextran에 과민성을 가지고 있는 환자가 있어도 시험 용량(test dose) 없이 안전하게 사용할 수 있다.(4)

본 연구에서도 모든 환자에게 있어 시험 용량없이 Iron sucrose를 투여하였고 연구기간 동안 한 명의 환자에게 일시적인 오심이 발생하였으나 그 외에는 특별한 부작용이나 합병증은 보고되지 않았다. 연구가 외래환자를 대상으로 하였기 때문에 경미한 합병증에 대한 관찰이나 보고가 부족했을 수 있다. 또한 드문 합병증을 확인하기에는 연구대상자의 수가 너무 적은 것으로 생각된다.

일반적으로 위암의 경우 남자에게 더 호발하는 것으로 되어있지만 본 연구는 물론 유 등(5)의 연구에서 대상은 여자가 더 많았다. 위절제 후 빈혈의 발생에 성별이 미치는 영향에 대하여 추가적인 연구와 분석이 필요하겠다.

처방대로 투여 받지 않은 10명 중 9명은 전혀 투여를 받지 않았으며, 1명은 1회(2 ampules)만 투여 받았다. 결국, 47명 중 10명(21.3%)은 치료에 순응도가 떨어진다고 할 수 있겠다. 경구투여 철분제제의 경우 별도로 병원에 내원하거나 주사를 맞는 시간 동안 기다릴 필요가 없으나 정맥투여 철분제제의 경우 투여받기 위해 병원에 내원해야만 하고, 한시간 이상의 시간을 소요해야 한다는 문제로 인하여 순응도가 떨어질 수 있다. Chandler 등은 용량에 따른 부작용을 연구하여 200 mg 또는 300 mg을 2시간 동안 정주하는 경우 특히 부작용이 없음을 확인하였으나 400 mg 이상의 용량을 정주시에는 어지러움, 저혈압, 오심 등의 부작용이 발생함을 보고하였다.(11) 순응도를 높이기 위하여 하루 주입 용량을 300 mg으로 변경하여 내원 회수를 줄이는 것을 고려할 수 있겠다.

다른 연구는 대부분 수주에서 3개월 정도의 추적기간을 가졌으나 본 연구에서는 6개월까지의 수치변화를 관찰하였다. 하지만 6개월까지의 결과로 보아 Hgb은 유지가 되었으나 Ferritin의 감소나 TIBC의 증가를 볼 때 점차적으로 다시 철분결핍으로 진행되는 경과를 보이고 있어 6개월 이후의 변화에 대하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 장기적인 연구를 통하여 Hgb이 다시 떨어지기 시작하는 시점이나 정기적인 투여의 기간에 대한 설정이 필요하겠다.

일반적인 빈혈의 경우 세계보건기구(WHO)에서 남자는 Hgb 13 g/dl 미만, 여자는 12 g/dl 미만으로 빈혈에 대하여 정의하고 있으나 치료의 기준이나 지침이 정해져 있지 않다. 만성 신질환, 소모성 질환 등의 특정 질환과 동반된 빈혈의 경우 그 집단에서 집단 나름의 기준을 제시하고 있는 실정이다. 만성신질환을 가지고 있는 환자들에게 있어서 빈혈은 지속적으로 관심의 대상이 되어왔고 많은 연구가 이루어졌다. 투석을 하는 환자에게 있어서 Hgb은 11 g/dl 이상 유지하는 것이 좋으며, ferritin level과 Transferrin saturation은 각각 200 ng/dl, 20% 이상으로 유지하는 것이 좋겠다는 치료지침을 제시하고 있다.(12) 하지만 위절제술을 시행받은 환자에게 있어서도 빈혈은 중요한 문제이지만 치료의 기준이나 방법에 대하여 확립되지 않은 것이 현실이다. 따라서, 향후 보다 많은 연구를 통하여 위절제술을 시행받은 환자에게 있어 적당한 치료지침을 세워야 할 것이다.

결 론

위절제술을 시행받은 뒤 발생한 빈혈환자에게 Iron sucrose를 투여한 결과 Hgb이 투여 후 1주부터 상승효과를 볼 수 있었으며 3달까지 지속적으로 상승하였다. 그리고, Hgb은 6개월까지도 상승된 채로 유지되었다. 위절제술을 시행받은 빈혈 환자에 있어 정맥용 철분제제인 Iron sucrose를 투여하면 단기간 내에 비교적 안전하게 빈혈을 교정할 수 있고, 최소 6개월 정도의 효과를 기대할 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Harju E. Metabolic problems after gastric surgery. *Int Surg* 1990;75:27-35.
2. Mercer DW, Robinson EK. Stomach. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 18th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2007:1253.
3. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980;243:1726-1731.
4. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, Adhikarla R, Gagnon S, Charytan C, Levin N. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2000;36:88-97.
5. Yoo MW, Cho JJ, Lee IK, Ahn HS, Jeong SH, Lee HJ, Kim HH, Lee KU, Yang HK. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose in the perioperatively anemic patients of gastrectomy. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2008;8:35-39.
6. Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka NE, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:518-522.
7. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004;76:74-78.
8. Charytan C, Leven N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia. *North American Clinical Trial. Am J Kidney Dis* 2001;37:300-307.
9. Faich G, Strobs J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: Safer intravenous in iron therapy than iron dextrans. *Am J of Kidney Dis* 1999;33:464-470.
10. Macdougall I, Bailie G, Richardson D, Tanner J, Gagnon SP. Worldwide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): Analysis of 1,004,477 patients from 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:333A(abstract).
11. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:988-991.
12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.

= Abstract =

Efficacy of Intravenous Iron Sucrose for Treating Anemia after Gastrectomy

In Gyu Kwon, M.D., Jyewon Song, M.D., Wook Ho Kang, M.D., Sung Jin Oh, M.D., Woo Jin Hyung, Ph.D., Seung Ho Choi, Ph.D. and Sung Hoon Noh, Ph.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Many patients suffer with anemia after gastrectomy. Iron deficiency due to a decreased oral intake and malabsorption is the most common cause of anemia in gastrectomized patients. This study evaluated the efficacy of administering intravenous iron sucrose for treating patients with anemia.

Materials and Methods: From May 2007 to October 2007 at Yonsei University Severance Hospital, we reviewed 47 outpatients whose hemoglobin levels were below 11 g/dl after gastrectomy. Iron sucrose was used for iron supplementation. To determine the difference between before and after the treatment (at 1 week, 2 weeks, 3 weeks, 3 months and 6 months after treatment), we prospectively examined such anemia parameters as the hemoglobin level (Hgb), the hematocrit (Hct), serum iron, TIBC, ferritin and transferrin.

Results: Out of the 47 patients, only 36 completed their treatment. Eleven were male and 25 were female. The Hgb levels, which indicate anemia, were elevated 0.6, 0.8, 1.3, 2.1 and 2.2 g/dl after 1 week, 2 weeks, 3 weeks, 3 months and 6 months after administration, respectively ($P < 0.001$). The changes from 1 week to 3 months were statistically significant, but those from 3 to 6 months were not. The Hgb levels of 26 patients, which accounted for 72% of all the patients, elevated up to 12 g/dl or more. No side effects or complications were found, but there was one case of temporary nausea.

Conclusion: Anemia after gastrectomy is safely treated in a relatively short time with administering iron sucrose. The patients' Hgb levels are expected to increase in a week and keep increasing up to 3 months. (*J Korean Gastric Cancer Assoc* 2008;8:262-266)

Key Words: Iron sucrose, Gastrectomy, Anemia, Intravenous iron complex