

신생아에서 철 인자와 트란스페린
수용체의 재태 연령에 따른 변화

연세대학교 대학원

의 과학과

오 창 희

신생아에서 철 인자와 트란스페린
수용체의 재태 연령에 따른 변화

지도교수 남궁 란

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002 년 6 월 일

연세대학교 대학원
의 과 학 과
오 창 희

오창희의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002 년 6 월 일

감사의 글

논문이 쓰여질 동안 모든 지혜를 주신 하나님께 감사드립니다. 본 논문이 완성되도록 아낌없는 배려와 용기를 북돋아주신 남궁 란 교수님께 고개 숙여 감사 드리며, 본 연구에 각별한 조언으로 도움을 주신 박용원 교수님, 김현숙 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 진료와 연구를 진행하는데 많은 격려를 해주신 윤혜선 교수님과 연구를 도와주신 이근영 교수님, 송원근 교수님, 박민정 교수님께 감사드립니다. 동고동락을 해온 박은혜 선생, 이소현 선생에게 감사의 마음을 전합니다. 아울러 무한한 사랑과 관심으로 끊임없이 격려해주신 부모님, 사랑하는 남편과 항상 엄마에게 힘이 되어준 사랑하는 준혁에게 이 논문을 바칩니다.

저자씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 대상	5
가. 산모와 신생아의 임상적 특징	5
2. 방법	6
가. 혈액 검사와 철 인자 및 혈청 sTfR의 측정	6
나. 통계 처리	7
III. 결과	8
1. 제대 연령에 따른 철 인자 및 sTfR 농도의 비교	8
2. 성별에 따른 철 인자 및 sTfR 농도의 비교	8
3. 제대 혈청 철 인자와 sTfR 농도와의 상관성	9
4. 제대 연령에 따른 제대 혈청 철 인자와 sTfR 농도와의 상관성	10
5. 산모의 철 결핍성 빈혈에 따른 만삭아의 제대 혈청 철 인자와 sTfR 농도의 비교	12
IV. 고찰	14
V. 결론	18
참고 문헌	19
영문 요약	23

그림 차례

- Fig. 1. Relationship between cord blood sTfR and hemoglobin 10
- Fig. 2. Relationship between cord blood iron and gestational age 11
- Fig. 3. Relationship between cord blood sTfR and gestational age 11
- Fig. 4. Cord blood sTfR in fullterm neonates of anemic, non-anemic and control group 13

표 차 례

Table 1. Clinical characteristics of neonates 6

Table 2. Cord blood iron parameters and sTfR by
maturity 8

Table 3. Cord blood iron parameters and sTfR by
gender 9

Table 4. Iron parameters in fullterm neonates of
anemic, non-anemic and control group 12

국문요약

신생아에서 철 인자와 트랜스페린 수용체의

재태 연령에 따른 변화

트랜스페린 수용체는 세포 외에서 철분을 운반하는 트랜스페린 단백질에 대한 세포막 수용체로 혈청의 가용성 트랜스페린 수용체(soluble transferrin receptor: sTfR)의 증가는 적혈구 조혈 활성도의 증가와 철 결핍을 나타내는 지표이다. 최근 연구에서 만삭아는 남아가 여아보다 sTfR 농도가 더 높아 적혈구 조혈 활성도에 성별 차이가 있다고 하며, sTfR 농도는 재태 연령의 증가에 따른 양의 상관관계 혹은 관련성이 없다고 보고되고 있다. 산모의 철 결핍과 빈혈의 신생아에 대한 영향에 관한 연구에서 산모의 철 결핍은 제대 혈청 sTfR 농도의 증가를 보였고 제대 혈청 철 인자의 차이는 없었다. 따라서 본 연구에서는 신생아에서 제대 혈청을 이용하여 철 인자 및 sTfR 농도를 측정하여 재태 연령별, 성별에 따른 차이에 대하여 알아보고 산모의 빈혈 및 철 결핍 상태가 신생아의 철 인자와 sTfR에 영향을 미치는지에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 2001년 4월부터 7월까지 한림대학교 강남성심병원에서 출생한 20예의 미숙아와 정상 만삭아 60예를 대상으로 분만 직후 제대 정맥혈을 채취하였고 동시에 산모에서 정맥혈을 채취하여 일반 혈액검사와 망상적혈구 수, 혈청 철, 혈청 페리틴, 총철결합능 및 혈청 sTfR 농도를 측정하여 재태 연령 및 성별에 따른 철 인자 및 혈청 sTfR 농도의 변화에 대하여 분석하고, 산모를 철 결핍성 빈혈이 있는 군(anemic 군; 혈색소 <11 g/dl, 페리틴 <12 µg/l), 철 결핍은 있으나 빈혈은 없는 군(non-anemic 군; 혈색소 ≥11 g/dl, 페리틴 <12 µg/l)과 대조군으로 분류하여 각각의 신생아에 대한 철 인자 및 sTfR 농도에 영향이 있는지를 분석하였다.

결과: 1. 미숙아는 만삭아보다 제대 혈청 철이 유의하게 낮았고, 망상적혈구 수는 유의하게 높았으나, sTfR 농도는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 미숙아 및 만삭아 각각에서 남녀 성별에 따른 철 인자 및 sTfR 농도에 유의한 차는 없었다.
3. 제대 혈청 철은 재태 연령과 유의한 양의 상관관계를 보였으나, sTfR 농도 및 다른 철 인자는 재태 연령과 상관관계가 없었다. 제대혈청 sTfR은 제대 혈 혈색소와 유의한 양의 상관관계를 보였다.
4. Anemic 군에서 출생한 만삭아에서 제대 혈청 sTfR은 대조군 및 non-anemic 군과 비교 시 유의하게 낮았다.

결론: 신생아에서 sTfR은 재태 연령 및 성별에 따른 차이가 없었다. 철 결핍성 빈혈 산모의 신생아에서 제대 혈청 sTfR 농도가 낮은 것은 산모의 철 결핍성 빈혈이 태아의 조혈 활성화도에 영향을 주는 것으로 보인다.

핵심 되는 말 : 가용성 트란스페린 수용체, 철 인자, 신생아

신생아에서 철 인자와 트랜스페린 수용체의 재태 연령에 따른 변화

< 지도교수 남궁 란 >

연세대학교 대학원 의과학과

오 창 희

I. 서 론

출생 후 신생아의 철 저장 상태는 임신 후기에 산모로부터 태반을 통과하는 철의 양에 따라 영향을 받으며¹, 산모의 철 결핍성 빈혈은 신생아 시기뿐만 아니라 생후 6개월 이후까지도 철 저장 상태에 영향을 미친다. 산모의 철 결핍성 빈혈이 심한 경우 태반을 통과하는 철 양의 부족으로 신생아에서 빈혈을 초래하는 것으로 보고되고 있다². 철 결핍의 기준은 혈청 페리틴이 12 µg/l 미만이나, 페리틴은 급성기 반응물질로 감염 또는 염증이 있을 때 영향을 받아 증가될 수 있다. 최근 성인 및 소아에서 철 결핍을 예민하게 반영하는 지표이고 다른 인자에 의한 영향이 적은 혈청 가용성 트랜스페린 수용체(soluble transferrin receptor: sTfR)를 측정하여 적혈구 조혈의 활성도와 철 결핍성 빈혈의 진단에 이용하고 있다³⁻¹⁶.

혈청 sTfR은 세포 외에서 철분을 운반하는 트랜스페린 단백질에 대한 세포막 수용체인 당단백으로 수용체 매개 세포내 이입(endocytosis)을 통하여 철 이온의 세포 내 유입에 중요한 역할을 한다^{13, 17-19}. 트랜스페린 수용체의 80%는 골수 내 적아구(erythroblast)와 망상적혈구에 존재하고 나머지는 간과 태반에 분포한다⁹. 트랜스페린 수용체 검사는 혈액에 존재하는 sTfR 농도를 정량하는 것으로 조직표면세포에 존재하는 트랜스페린 수용체가 단백질 분해작용으로 절단되어 생성된 유리형 sTfR을 효소면역측

정법을 이용하여 정량화하는 것이다¹⁷.

현재까지 혈청 sTfR의 측정은 성인 및 소아에서 주로 이루어져서 미숙아와 만삭아의 혈청 sTfR 농도에 대하여 몇몇 연구 결과만 보고되어 있다^{5, 20}. 최근 연구에서 만삭아는 남아가 여아보다 sTfR 농도가 더 높아 적혈구 조혈 활성도에 성별차이가 있다고 하며³, sTfR 농도는 재태 연령의 증가에 따른 양의 상관관계 혹은 관련성이 없다고 보고되고 있다^{5, 20}. 산모의 철 결핍과 빈혈의 신생아에 대한 영향을 알아본 연구에서 산모의 철 결핍은 정상 산모의 신생아와 비교 시 제대 혈에서 sTfR 농도만 유의하게 높았으며, 빈혈이 있는 산모의 경우 제대 혈 망상적혈구 수, 철, 총철결합능, 페리틴 및 sTfR 농도 모두 유의한 차를 보였다³.

본 연구에서는 재태 연령 33주에서 42주 사이의 신생아를 대상으로 하여 제대 혈청에서 철 인자 및 sTfR을 측정하고 재태 연령 및 성별에 따른 차이를 비교 분석하여 산모의 빈혈 및 철 결핍 상태의 신생아에 대한 영향을 연구하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대상

가. 산모와 신생아의 임상적 특징

2001년 4월1일부터 7월31일까지 한림대학교 의과대학 강남성심병원에 내원한 산모와 이 산모들에서 분만된 재태 연령 33주부터 42주까지의 건강한 신생아 80예(미숙아 20예, 만삭아 60예)를 대상으로 하였다(Table 1). 산모에서 임신성 당뇨, 임신성 고혈압이 있거나 신생아에서 선천성 기형, 신생아 가사가 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 대상 신생아는 모두 적정 체중아로 부당 경량아는 없었다. 대상 산모의 나이, 분만 방법, 철분제재 복용 여부와 신생아의 성별, 재태 연령, 출생 체중, Apgar score 등에 대하여 의무 기록지를 통해 조사하였다.

산모의 철 결핍과 빈혈이 신생아에 대해 미치는 영향을 알아보기 위하여 만삭아를 산모의 철 결핍과 빈혈 유무에 따라 신생아를 분류하여 비교하였다. 페리틴(ferritin) 12 $\mu\text{g}/\text{l}$ 미만인 경우를 철 결핍으로 혈색소 11 g/dl 미만인 경우를 빈혈로 정의하였다(WHO criteria: De Maeyer E, et al, 1985²¹). 산모에서 철 결핍과 빈혈이 모두 있는 경우를 anemic 군(18예)으로, 철 결핍은 있으나 빈혈이 없는 경우를 non-anemic 군(14예)으로 분류하고, 철 결핍과 빈혈 모두 없는 경우를 대조군(21예)으로 하여 이들 산모의 신생아를 분류하였다. 각 군의 산모에서 평균 혈색소는 anemic 군, non-anemic 군, 대조군 각각에서 9.8 ± 1.1 g/dl, 11.7 ± 0.6 g/dl, 12.2 ± 0.8 g/dl이었다. 각각의 산모의 철분 제재 복용은 80%이상이었다.

Table 1. Clinical characteristics of neonates

Parameters	Preterm (n=20)	Fullterm (n=60)
Gestational age(week)	35.3±1.1	39.2±1.3
Birth weight(g)	2600±110	3300±40
Delivery method		
NSVD/C-section	13/7	47/13
Sex(M:F)	9:11	28:32
Apgar score		
1 min	8.4±1.0	8.6±1.0
5 min	9.4±0.7	9.6±0.7
Mother age(year)	31.3±4.2	27.3±3.8
Anemic mother [†]	7(35)	18(30)
Non-anemic mother [†]	1(5)	14(23)

Values are mean±standard deviations

[†] : No. of neonates(%)

2. 방법

가. 혈액 검사와 철 인자 및 혈청 sTfR의 측정

분만 시 산모의 말초 정맥혈을 채취하고 출생 직후 태반이 분리될 때 EDTA tube(2 cc)와 plain tube(5 cc)에 제대 정맥혈을 채취하여 plain tube는 원심 분리한 후 혈청을 분리하여 -70℃ 냉동고에 보관하였다. 혈색소와 망상적혈구 수는 EDTA를 항응고제로 한 전혈 검체를 이용하여 자동혈구측정기인 Coulter STKS(Coulter Co., USA)로 측정하였다. 혈청 철과 총철결합능은 혈청을 분리한 후 Hitachi 747 자동화학분석기(Hitachi Co., Tokyo, Japan)로 측정하고 페리틴은 혈청 검체를 이용하여 AxSYM 자동효소면역측정기(Abbott laboratories, Abbott park, IL, USA)로 측정하였다. sTfR의 농도는 대상 혈청을 저온 냉동고(-70℃)에 보관한 후에 상온에서 녹인 후 Quantikine IVD Soluble Transferrin Receptor ELISA kit(R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA)를 이

용하여 효소면역측정법(microplate sandwich enzyme immunoassay)으로 측정하였다.

나. 통계 처리

Window-SPSS 7.5를 이용하여 산모의 철 결핍성 빈혈 정도에 따라 신생아의 철 인자와 혈청 sTfR 농도의 비교를 Student's t-test와 ANOVA 검정으로 분석하고 재태 연령에 따라 철 인자와 혈청 sTfR 농도간의 상관관계를 Spearman 상관계수를 이용하여 분석하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 결 과

1. 재태 연령에 따른 철 인자 및 sTfR 농도의 비교

혈색소는 미숙아에서 만삭아에 비교하여 유의하게 높았으며($p=0.03$), 망상적혈구 수는 미숙아에서 유의하게 높았다($p<0.001$). 제대 혈청 철 농도는 미숙아에서 유의하게 낮았다($p<0.001$). sTfR은 미숙아와 만삭아 사이에 유의한 차는 없었다(Table 2).

Table 2. Cord blood iron parameters and sTfR by maturity

Parameters	Preterm (n=20)	Fullterm (n=60)
Hemoglobin(g/dl)	15.8±1.8*	14.9±1.5
RBC count($\times 10^{12}/l$)	4.3±0.5	4.3±0.4
Reticulocyte(%)	4.5±1.7*	2.8±1.5
Iron($\mu\text{g}/\text{dl}$)	116.7±62.6*	175.0±59.3
Ferritin($\mu\text{g}/l$)	234.4±130.5*	155.7±95.1
TIBC($\mu\text{g}/\text{dl}$)	243.4±59.5	273.8±78.6
sTfR(nmol/l)	33.2±14.3	29.0±8.0

Values are mean±standard deviations.

* $p<0.05$ compared to the fullterm neonates

TIBC: total iron binding capacity, sTfR: soluble transferrin receptor.

2. 성별에 따른 철 인자 및 sTfR 농도의 비교

미숙아에서 제대 혈 혈색소는 16.6±1.7 g/dl, 14.9±1.4 g/dl로 남아에서 여아보다 유의하게 높았으나($p=0.03$), 다른 철 인자는 성별에 따른 차이를 보이지 않았다. 미숙아에서 sTfR 농도는 남녀 성별에 따른 유의한 차

이는 없었다. 만삭아에서 철 인자 및 sTfR 농도는 성별에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 3).

Table 3. Cord blood iron parameters and sTfR by gender

Parameters	Preterm(n=20)		Fullterm(n=60)	
	Male (n=9)	Female (n=11)	Male (n=28)	Female (n=32)
Hemoglobin(g/dl)	16.6±1.7*	14.9±1.4	15.1±1.3	15.0±1.3
RBC count($\times 10^{12}/l$)	4.6±0.5	4.1±0.4	4.4±0.4	4.3±0.4
Reticulocyte(%)	4.3±1.7	4.5±1.9	2.8±1.5	2.9±1.5
Iron($\mu\text{g}/\text{dl}$)	95.1±63.8	134.3±58.4	179.5±56.2	171.0±62.4
Ferritin($\mu\text{g}/l$)	188.7±137.5	271.7±117.6	162.8±101.0	149.5±90.8
TIBC($\mu\text{g}/\text{dl}$)	232.4±50.6	252.4±66.9	271.5±82.7	275.8±76.0
sTfR(nmol/l)	33.3±10.7	33.1±17.2	28.8±9.9	28.6±7.3

Values are mean±standard deviations.

* $p < 0.05$ compared to the female in preterm neonates

TIBC: total iron binding capacity, sTfR: soluble transferrin receptor.

3. 제대 혈청 철 인자와 sTfR 농도와의 상관성

sTfR은 제대 혈 혈색소($r=0.507$, $p < 0.001$, Fig. 1), 적혈구 수($r=0.463$, $p < 0.001$) 및 총철결합능($r=0.498$, $p < 0.001$)과 유의한 상관관계를 보였고, 망상적혈구 수와 제대 혈청 철 및 페리틴은 sTfR과 상관관계를 보이지 않았다.

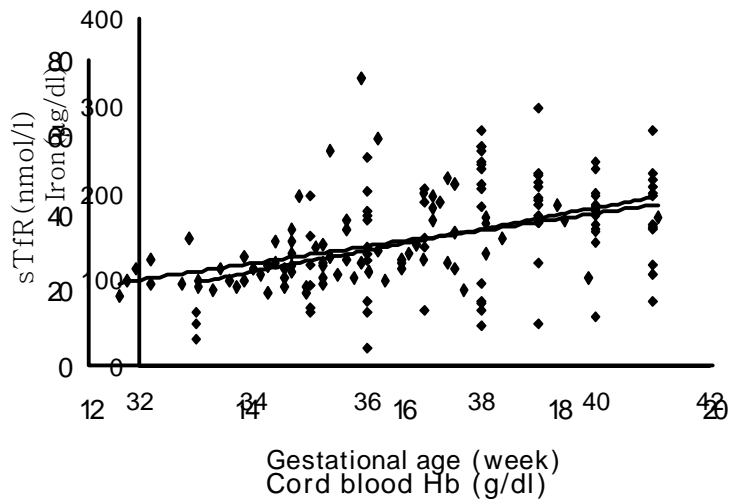


Fig. 1. Relationship between cord blood sTfR and hemoglobin. The concentrations of cord blood sTfR correlated positively with cord blood hemoglobin($sTfR=2.962 \times Hb+14.980$; $r=0.507$, $p<0.001$).

4. 재태 연령에 따른 제대 혈청 철 인자와 sTfR 농도와의 상관성

신생아의 재태 연령은 망상적혈구 수($r=-0.265$, $p=0.018$), 제대 혈청 철($r=0.300$, $p=0.007$, Fig. 2)과 유의한 상관관계를 보였고, 제대 혈 혈색소, 적혈구 수, 혈청 페리틴 및 총철결합능과 sTfR은 재태 연령과 상관관계가 없었다(Fig. 3).

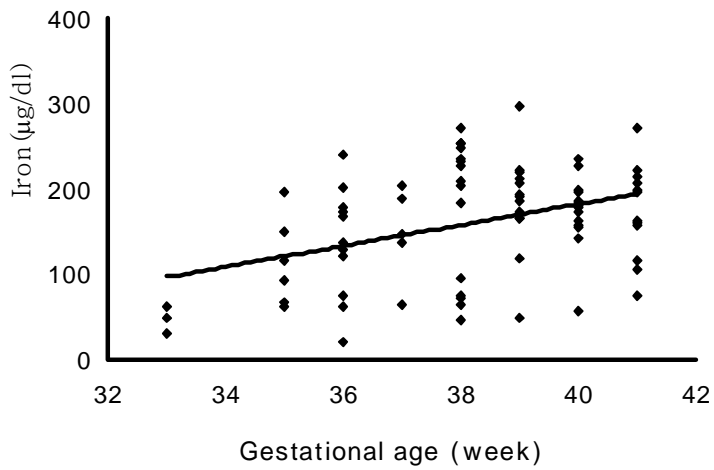


Fig. 2. Relationship between cord blood iron and gestational age. The concentrations of cord blood iron correlated positively with gestational age (Iron=12.177xGestational age-305.04; $r=0.300$, $p=0.007$).

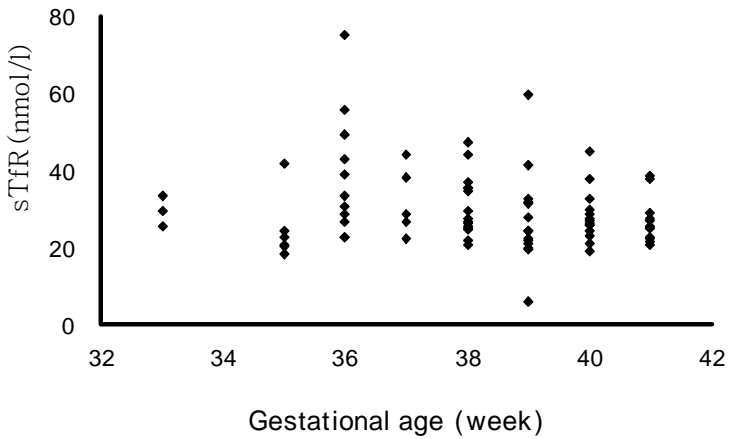


Fig. 3. Relationship between cord blood sTfR and gestational age. The concentrations of sTfR did not correlate with gestational age ($p=0.12$).

5. 산모의 철 결핍성 빈혈에 따른 만삭아의 제대 혈청 철 인자와 sTfR 농도의 비교

혈색소는 anemic 군의 만삭아는 14.7 ± 1.2 g/dl로, non-anemic 군의 만삭아의 혈색소 15.6 ± 1.1 g/dl 보다 유의하게 낮았다($p=0.03$). sTfR은 anemic 군의 만삭아가 24.7 ± 6.2 nmol/l로 non-anemic 군($p=0.03$) 및 대조군($p=0.02$)의 만삭아보다 유의하게 낮았다(Table 4, Fig. 4).

Table 4. Iron parameters in fullterm neonates of anemic, non-anemic and control group

Parameters	Anemic (n=18)	Non-anemic (n=14)	Control (n=21)
Hemoglobin(g/dl)	$14.7 \pm 1.2^*$	15.6 ± 1.1	15.0 ± 1.4
RBC count($\times 10^{12}/l$)	4.2 ± 0.3	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.4
Reticulocyte(%)	3.0 ± 1.7	2.1 ± 0.9	2.9 ± 1.6
Iron($\mu\text{g}/\text{dl}$)	167.9 ± 59.3	191.8 ± 45.9	183.9 ± 61.8
Ferritin($\mu\text{g}/l$)	169.3 ± 82.5	120.4 ± 54.0	165.3 ± 98.2
TIBC($\mu\text{g}/\text{dl}$)	245.6 ± 36.5	264.9 ± 34.1	303.1 ± 119.2
sTfR(nmol/l)	$24.7 \pm 6.2^{*,\#}$	31.1 ± 9.3	30.7 ± 9.3

Values are mean \pm standard deviations.

* $p < 0.05$ compared to the non-anemic group

$p < 0.05$ compared to the control group

TIBC: total iron binding capacity, sTfR: soluble transferrin receptor.

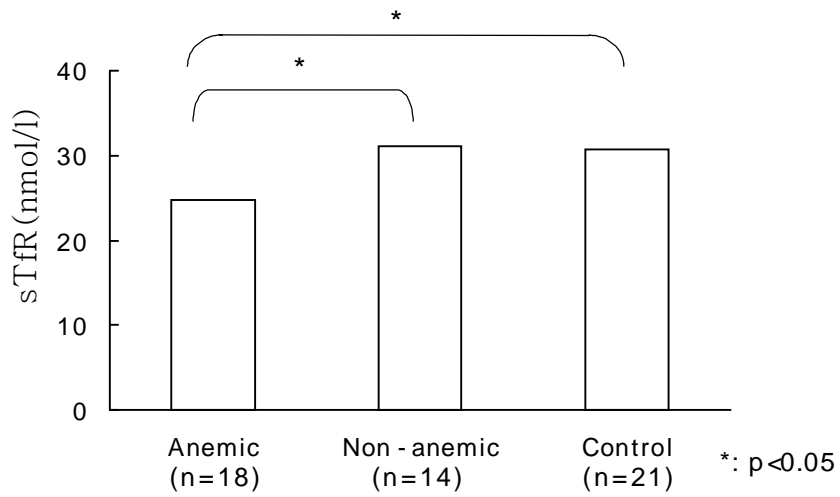


Fig. 4. Cord blood sTfR in fullterm neonates of anemic, non-anemic and control group. The sTfR concentrations in anemic group were significantly lower than those in non-anemic(p=0.03) and control(p=0.02) group.

IV. 고찰

신생아에서 철 인자와 sTfR은 산모의 철 결핍 상태 및 빈혈과 관련되어 영향을 미친다는 보고와 재태 연령에 따른 영향에 논란이 있어 본 연구에서 산모의 철 결핍 및 빈혈에 따른 영향과 재태 연령에 따른 변화에 대하여 알아보았다. 산모의 철 결핍성 빈혈 유무에 따른 태아에 대한 영향을 분석한 결과 철 결핍성 빈혈 산모의 신생아에서 제대 혈청 혈색소와 sTfR의 농도는 대조군 및 non-anemic 군과 비교하여 유의하게 낮은 소견을 보였다. 이는 산모의 철 결핍성 빈혈이 태아의 조혈 활성도에 대한 영향이 있음을 의미한다. 본 연구 결과에서 다른 철 인자는 산모의 철 결핍과 산모의 빈혈에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

Singla 등¹은 중증 빈혈 산모(혈색소 ≤ 6 g/dl)에서 태어난 신생아 제대혈의 혈색소, 페리틴, 철 및 트랜스페린 포화도는 중등도(혈색소; 6.1-8.5 g/dl) 및 경도 빈혈 산모(혈색소; 8.6-10.9 g/dl)의 신생아에 비하여 유의하게 낮았고, 특히 페리틴은 경도 빈혈에서는 대조군(혈색소 ≥ 11 g/dl)과 차이를 보이지 않았고 중등도 이상의 빈혈 산모의 신생아에서 대조군보다 낮아 중등도 이상의 심한 산모의 빈혈은 신생아의 철 저장 상태에 영향을 미치는 것으로 보고하였다.

본 연구에서는 산모의 빈혈은 1예를 제외하면 모두 8.6 g/dl 이상의 경도의 빈혈을 보였고 대상 산모의 80% 이상에서 임신 중기부터 철분제제를 복용하여 이러한 요인으로 철 인자에 대한 영향이 미약하였을 것으로 추정된다. 본 연구에서 산모의 빈혈은 직접적으로 신생아에서 철 인자의 차이를 보이지는 않았으나 sTfR 농도의 감소를 보여 대조군의 신생아보다 골수 내 조혈 활성도가 감소되어 있음을 의미한다. sTfR 농도는 철 결핍, 조혈작용의 증가 시에 상승되는 것으로 이미 여러 연구에서 보고된 바 있다. 신생아에서처럼 태아기에 산모의 태반을 통한 철의 능동적 수송

으로 철의 결핍은 없는 상태에서 sTfR 농도의 증가는 상대적인 조혈 활성도의 차이를 보이는 것으로 추정할 수 있다.

현재까지 미숙아에서 시행된 철 인자에 대한 연구에서 태반 혈관 질환이나 임신성 고혈압 및 만성 태아 저산소증에 노출된 경우에 페리틴의 감소를 보였다¹⁸. 이러한 경우 만성 태아 저산소증을 초래하는 질환이 있는 경우 적혈구 조혈이 증가되어 태아에서 철의 요구량이 증가되어 비정상적인 철의 분포와 철 결핍을 초래하게 된다. 산모의 흡연이 태아에서 저산소증을 일으켜 태아의 에리트로포에틴(erythropoietin)의 증가로 적혈구 조혈에 필요한 철 요구량의 증가로 페리틴이 감소된다고 보고 되어있다²². 따라서 본 연구에서는 산모에서 태반 혈관 질환이나 임신성 고혈압과 같은 상황이 있는 경우와 부당 경량아인 경우는 참고치에 영향을 미치지므로 연구 대상에서 배제하였다.

Lackmann 등²³은 미숙아의 철 대사에 관한 연구에서 재태 연령별 혈청 철과 철 대사에 관계된 단백질에 관한 참고치에 대하여 보고하였다. 27주에서 37주 사이의 미숙아에서 재태 연령별로 혈청 철, 트랜스페린 포화도 및 페리틴은 차이가 없었으나 트랜스페린 농도가 재태 연령이 증가하면서 양의 상관관계를 보였다. 재태 연령에 따라 트랜스페린 농도의 증가는 태아 성장이 활발히 증가되면서 철 요구량의 증가와 이에 따라 태반을 통과하는 철의 수송 능력의 증가로 설명하였으며, sTfR은 측정하지 않았다. Sweet 등²⁴은 대상을 재태 연령 24주에서 29주, 30주에서 36주 및 37주에서 41주로 세 군으로 분류하였고 재태 혈청 철은 재태 연령이 증가함에 따라 증가하는 양의 상관관계를 보였고, 망상적혈구 수는 재태 연령과 음의 상관관계를 나타내었다. 미숙할수록 망상적혈구 수가 높은 것은 이시기에 태아 성장이 최대에 이루어지는 시기이므로 적혈구 생성의 증가로 설명하였다. 본 연구에서는 33주에서 42주까지의 신생아에서 재태 연령의 증가에 따라 sTfR은 변화되지 않아 Kuiper-Kramer 등²⁰의 결과와 일치되었다. 재태 혈청 철은 재태 연령이 증가함에 따라 증가되어 유의

한 양의 상관관계를 보였고, 망상적혈구 수와는 음의 상관관계를 나타내었으며, 이러한 결과는 Sweet 등²⁴의 결과와 일치되는 것이다.

신생아에서 혈청 sTfR과 저장 철 및 조혈과의 관계는 두 연구에서 상반된 결과가 보고되어 있다. Kuiper-Kramer 등²⁰은 27주에서 40주까지의 신생아에서 출생 직후의 제대 혈청 sTfR은 철 대사의 다른 인자들과는 독립적이며 출생 체중 및 재태 연령과도 상관관계가 없다고 보고하였다. 그러나 Carpani 등⁵은 재태 연령 19주에서 34주 사이의 태아에서는 산전 검사를 위한 제대천자를 시행하였고, 만삭아에서는 출생 후 제대 혈청을 이용하여 재태 연령이 증가함에 따라 적혈구, 혈색소, 페리틴, 철 농도 및 sTfR의 농도가 증가되는 양의 상관관계를 보고하였다.

본 연구에서 성별에 따른 제대 혈청 철 인자와 제대 혈청 sTfR의 차이를 알아보았고 미숙아와 만삭아 각각에서 성별에 따른 차이가 없었다. 다른 연구에서 Tamura 등²⁵은 재태연령 36주에서 42주 사이의 신생아에서 제대 혈청으로 페리틴을 측정하여 여아가 남아보다 페리틴의 농도가 더 높았으나 성별 차이의 가능한 이유는 불확실하다. 최 등³은 만삭아를 대상으로 시행한 연구에서 남아가 여아보다 높은 제대 혈청 sTfR 수치를 나타내어 남아가 여아보다 조혈이 더욱 활발하게 이루어져 철분 요구량이 증가하는 것으로 추정하였다.

Kling 등⁴은 철 결핍이 없는 건강한 만삭아에서 첫 7개월간 혈청 sTfR 농도가 에리트로포에틴과 절대 망상구 수와 양의 상관관계를 보여 sTfR 수치가 조혈의 활성도를 나타낸다고 보고하였다. Carpani 등⁵은 sTfR은 적혈구 수의 증가와 양의 상관성을 보고하였다. 본 연구에서도 sTfR의 증가와 적혈구 수, 혈색소의 증가와 양의 상관관계를 보여 sTfR이 조혈 활성도의 지표가 됨을 확인하였다.

최근 최 등³은 철 결핍이 있는 산모에서 출생한 신생아에서 제대 혈청 철, 페리틴 및 총철결합능은 철 결핍 소견을 보이지 않았고 오직 제대 혈청 sTfR 농도만 의미 있게 증가되어 다른 지표와 비교하여 산모의 철 저

장 상태를 가장 예민하게 반영하는 인자라고 보고하였다. 또한 산모를 혈색소 11 g/dl을 기준으로 나누어 빈혈 산모의 신생아에서는 제대 혈 망상적혈구 수, 철, 총철결합능, 페리틴 및 sTfR의 유의한 차를 보였으나 빈혈 산모의 만삭아에서 sTfR의 농도가 더 높아 본 연구와는 상반된 결과를 나타냈다. 그러나 최 등³의 연구에서 산모를 분류할 때 빈혈군에는 철결핍의 기준을 적용하지 않아 본 연구와 차이를 나타내었을 것으로 추정된다. Sweet 등²²은 산모가 경도 및 중등도의 철결핍성 빈혈을 가진 경우 만삭아에서 제대 혈청 페리틴의 농도와 혈색소의 감소를 보였으나 제대 혈청 sTfR은 철결핍이 없는 산모의 제대 혈청과 차이가 없어 최 등³과는 다른 결과를 보였다.

신생아에서 철 인자 및 sTfR에 대한 몇몇 연구가 일치된 결과를 보이지 않는 이유는 산모의 상태 및 철분제재 복용 여부에 따라 영향을 받고, 신생아에서 채혈 양에 제한이 있어 제대 혈을 이용하거나 어떤 연구에서는 산전 검사 시 제대 천자를 시행하였으므로 똑같은 조건에서의 비교가 이루어지지 않았기 때문으로 생각된다. 본 연구에서 제태 연령에 따른 철 인자의 비교에서 미숙아를 33주부터 시행하였으므로 앞으로 33주 미만의 미숙아를 대상으로 한 연구가 더 진행되어야 하며 산모의 철분제재 복용으로 인한 영향을 평가하기 위하여 철분제재를 복용하지 않은 산모에 대한 비교가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

신생아(미숙아 20예, 만삭아 60예)에서 제대 혈청을 이용하여 철 인자 및 sTfR 농도를 측정하여 재태 연령 및 성별에 따른 차이에 대하여 알아보았고, 산모의 빈혈 및 철 결핍 상태가 신생아에서 제대 혈청의 철 인자와 sTfR에 영향을 미치는 지에 대하여 알아보았다.

신생아에서 sTfR은 재태 연령 및 성별에 따른 차이가 없었다. 미숙아는 만삭아보다 제대 혈청 철이 낮았으며, 망상적혈구 수는 높았다. 철 결핍성 빈혈 산모의 신생아에서 제대 혈청 sTfR 농도가 빈혈은 없이 철 결핍만 있는 산모의 신생아 및 대조군보다 낮았다.

미숙아는 만삭아에 비해 태반을 통과하는 철 이동이 적은 시기이며, 미숙아에서 망상적혈구의 증가는 아마도 태아 성장의 증가와 관련되는 것으로 보인다. 태아는 태반으로부터 능동적인 철의 이동으로 산모가 경도의 철 결핍성 빈혈을 보이는 경우에 태아에서는 철 인자의 차이는 보이지 않았다.

결론적으로 sTfR은 신생아에서 철 결핍과 조혈 활성도의 지표로 이용할 수 있으며, 산모의 철 결핍성 빈혈의 영향을 받아 가장 먼저 변화하는 인자이므로 철 결핍성 빈혈 산모의 신생아에서 낮은 sTfR 농도는 산모의 철 결핍으로 인한 빈혈에 의하여 태아의 조혈 활성도가 감소된 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Singla PN, Tyagi M, Shankar R, Dash D, Kumar A. Fetal iron status in maternal anemia. *Acta Paediatr* 1996;85:1327-30.
2. Blot I, Dialo D, Tchernia G. Iron deficiency in pregnancy: effects on the newborn. *Curr Opin Hematol* 1999;6:65-70.
3. Choi JW, Kim CS, Pai SH. Erythropoietic activity and soluble transferrin receptor level in neonates and maternal blood. *Acta Paediatr* 2000;89:675-9.
4. Kling PJ, Roberts RA, Widness JA. Plasma transferrin receptor levels and indices of erythropoiesis and iron status in healthy term infants. *J Ped Hematol Oncol* 1998;20:309-14.
5. Carpani G, Buscaglia M, Ghisoni L, Pizzotti D, Vozzo N, Bellotti M, et al. Soluble transferrin receptor in the study of fetal erythropoietic activity. *Am J Hematol* 1996;52:192-6.
6. 양성은, 박찬정, 민원기, 지현숙. 철 결핍 및 만성질환에 의한 빈혈에서 혈청 가용성 트랜스페린 수용체 측정의 유용성. *대한임상병리학회지* 2000;20:119-25
7. 최종원, 선경, 김순기, 현인영, 남정현, 배수환. 정상 성인과 소아에서 혈중 트랜스페린 수용체 농도 차이와 페리틴과의 상관관계. 대한

- 임상병리학회지 1999;19:149-55.
8. Rusia U, Flowers C, Madan N, Agarwal N, Sood SK, Sikka M.
Serum transferrin receptor levels in the evaluation of iron deficiency in the neonate. *Acta Paediatr Jpn* 1995;38:455-9.
 9. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
 10. Rusia U, Flowers C, Madan N, Agarwal N, Sood SK, Sikka M.
Serum transferrin receptors in detection of iron deficiency in pregnancy. *Ann Hematol* 1999;78:358-63.
 11. Anttila R, Cook JD, Siimes MA. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: the transferrin receptor-ferritin ratio as an indicator of iron status. *Pediatr Res* 1997;41:224-8.
 12. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F.
Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1191-5.
 13. Skikne BS. Circulating transferrin receptor assay: coming of age. *Clin Chem* 1998;44:7-8.

14. Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1241-6.
15. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998;92:2934-9.
16. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clin Chem* 1997;43:1641-6.
17. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Ann Rev Med* 1993;44:63-74.
18. Guiang III SF, Georgieff MK. Fetal and neonatal iron metabolism. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal pathophysiology*. 2nd ed. Philadelphia; W. B. Saunders Co. ;1998. p.401-10.
19. Feelders RA, Kuiper-Kramer PA, van Eijk HG. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1-10.

20. Kuiper-Kramer PA, Baerts W, Bakker R, van Eyck J, van Raan J, van Eijk HG. Evaluation of the iron status of the newborn by soluble transferrin receptors in serum. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:17-21.
21. De Maeyer E, Adiels-tegman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Stat Q* 1985;38:302-16.
22. Sweet DG, Savage G, Tubman TRJ, Lappin TRJ, Halliday HL. Study of maternal influences on fetal iron status at term using cord blood transferrin receptors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F40-3.
23. Lackmann GM, Schnieder C, Bohner J. Gestational age-dependent reference values for iron and selected proteins of iron metabolism in serum of premature human neonates. *Biol Neonate* 1998;74:208-13.
24. Sweet DG, Savage G, Tubman TRJ, Lappin TRJ, Halliday HL. Cord blood transferrin receptors to assess fetal iron status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F46-8.
25. Tamura T, Hou J, Goldenberg RL, Johnson KE, Cliver SP. Gender difference in cord serum ferritin concentration. *Biol Neonate* 1999;75:343-9.

Abstract

Changes of iron parameters and soluble transferrin receptor in neonates according to the gestational age

Chang Hee Oh

Brain Korea 21 Project for Medical Science

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Ran Namgung)

Serum soluble transferrin receptor (sTfR), a new method of assessing iron status, is a marker of iron deficiency and erythropoiesis. sTfR correlates directly with erythropoietic activity, and inversely with the amount of iron available for erythropoiesis. In term newborn infants, sTfR may be affected by maternal iron deficiency anemia and by gender. In recent studies, relationships between the concentration of sTfR and gestational age are controversial.

Objective: The purpose of this study is to evaluate the changes of iron parameters and sTfR in neonates according to the gestational age; and to determine whether fetal cord blood iron parameters for iron status and erythropoiesis are influenced by maternal iron deficiency and anemia, and whether gender differences of erythropoiesis are present in newborn infants.

Methods: Cord sTfR, iron and ferritin concentrations, hemoglobin (Hb), reticulocyte counts and total iron binding capacity were analyzed in 20 preterm and 60 term newborns. In term neonates, maternal iron status was evaluated, and was classified by Hb and serum

ferritin as anemic group(n=18; Hb <11 g/dl and ferritin <12 µg/l), non-anemic group(n=14; Hb ≥11 g/dl and ferritin <12 µg/l) and control(n=21, non anemic and non iron deficient).

Results: 1. Cord serum iron of preterm neonates was significantly lower than that of fullterm and the reticulocytes were significantly higher in preterm neonates. sTfR concentrations in cord blood were not different between preterm and term neonates.

2. There were no gender differences in iron parameters and sTfR concentrations between preterm and term neonates.

3. The concentrations of cord serum iron were correlated positively with the gestational age, but other iron parameters and sTfR concentrations were not related to gestational age. The sTfR concentrations were correlated positively with the gestational age.

4. Cord sTfR concentrations were significantly lower in newborns of anemic group compared with those of non-anemic group(p=0.03), or control(p=0.02).

Conclusion: In conclusion, cord sTfR was influenced by maternal iron deficiency aemia, but not by maternal iron deficiency alone. Since sTfR reflects fetal erythropoietic activity, we speculate that low sTfR in newborns of iron deficiency anemic mother could suggest decreased fetal erythropoiesis by maternal anemia caused by iron depletion.

Key Words : soluble transferrin receptor, iron parameter, neonate