

위암으로 전위절제술을 시행한 환자에서의 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈

연세대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실*

고윤웅 · 민진식* · 서형찬 · 조준식 · 이 석 · 정소영 · 유내춘 · 민유홍 · 한지숙

서 론

전위절제술 후에 생기는 빈혈은 빈혈의 빈도에 비해 크게 주목받지 못하고 있었으나 최근 조기위암 진단의 증가 및 위암치료법의 발달로 전위절제술을 시행받은 환자의 장기생존율이 증가됨에 따라 이들 합병증에 대한 관심이 증가되고 있다. 위암으로 위절제술을 받은 환자는 위궤양으로 위절제술을 받은 환자에 비해 큰 수술범위, 항암화학요법, 암전이 등의 인자로 인해 임상양상 및 비타민 B₁₂ 혈청농도를 포함한 검사실 소견에 차이가 있다¹⁾. 부분위절제술 시에는 위절제범위, 수술 후의 장관 합병증 발생 등의 여러 가지 변수에 의해 비타민 B₁₂의 흡수량에 차이가 있어 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈의 발생시기는 다양하게 보고되고 있으나^{2~4)}, 전위절제술 시에는 식이를 통한 비타민 B₁₂의 섭취와 장·담관순환이 완전히 중단되어 전위절제술 후 대개 5년에 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈이 최고의 발생빈도를 보인다⁵⁾.

소화성 궤양으로 위절제술을 시행받은 환자를 대상으로 한 비타민 B₁₂ 결핍에 대한 외국의 연구는 다수 있으나^{2~7)} 위암으로 전위절제술을 시행받은 환자를 대상으로 한 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈에 대한 연구는 극히 드물며 국내에서는 전위절제술을 시행받은지 7~10년 후에 내원한 환자에서 발견된 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈의 산발적인 보고만 있을 뿐^{8~14)}, 전위절제술 후 발생한 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈에 대한 임상연구는 전무한 실정이다.

본 연구에서는 한국인에서 위암으로 진단받고 전위절제술을 시행받은 환자들의 임상적, 생화학적, 혈액학적

지표를 조사하여 이들의 비타민 B₁₂ 혈청농도의 감소경향 및 조기에 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈이 발생한 환자군의 특징을 검토하고, 이를 토대로 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 발생의 예방, 진단 및 적절한 보충요법의 시기 결정에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

전위절제술 후 비타민 B₁₂ 감소경향은 1983년 6월부터 1994년 10월 사이에 위암으로 연세대학교 의과대학 부속 신촌세브란스병원에서 전위절제술을 시행받은 환자 중 수술 후 혈청 비타민 B₁₂를 추적관찰하고 AST나 ALT가 60 IU/L이하, 혈청 크레아티닌이 2 mg/dL이하, 혈산농도가 3 ng/mL 이상인 환자 91예(159회)를 대상으로 하였다. 조기에 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈이 발생한 환자의 특성파악을 위한 대상군으로는 91예 중 전위절제술 후 4년 이내에 혈청 비타민 B₁₂를 측정하였으며 항암화학요법을 시행한 경우 마지막 항암제 투여 후 최소 2개월 이상 경과한 환자 59예를 선정하였다.

2. 정의

비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈은 비타민 B₁₂ 혈청농도가 200 pg/mL미만, 혈색소가 남자의 경우 13 g/dL미만, 여자의 경우 12 g/dL 미만이면서, 혈액자동분석기의 의한 검사상 대구성 적혈구지수[평균 적혈구용적(MCV>100 fL)]를 보이는 경우로 정의하였으며, 조기 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈은 전위절제술 후 4년 이내 혹은 항암화학요법을 시행한 경우에는 마지막 항암제 투여 후 최소 2개월 이상 경과한 환자 중 상기소견을 보이는 경우로 정의하였다. 상기사항이 만족되나 대구성 적혈구지수를 보이지

접 수 : 1996년 2월 3일

통 과 : 1997년 8월 26일

*본 논문의 요지는 1996년 대한내과학회 추계학술대회에서 발표하였음.

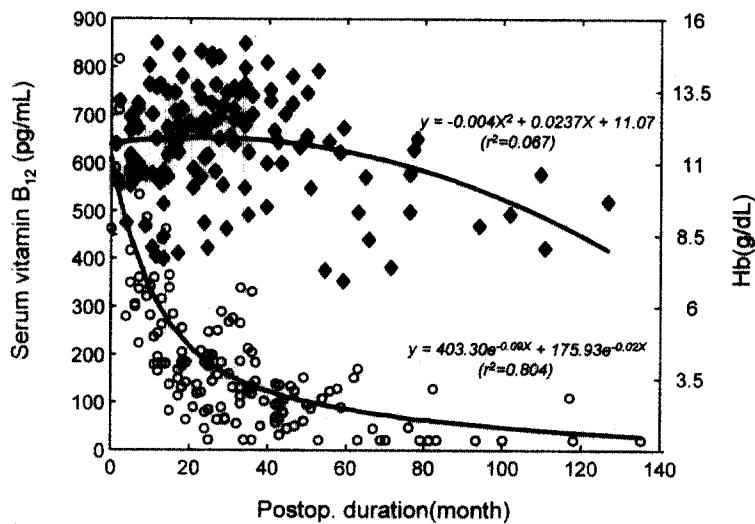


Fig. 1. Correlation between vitamin B₁₂ and postop. duration. Blank dots indicate vitamin B₁₂ and diamond dots indicate Hb at that postop. duration of 91 patients(159 times). Hb declines slowly before 60 months and faster after than, but vitamin B₁₂ concentration declines rapidly before 20 months

않는 경우는 술후 12개월 이상 경과되었으며 1개월 이상 간격으로 2회이상 측정한 검사상 철결핍(혈청 철이 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 이하, 총철결합능이 350 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 이상, transferrin saturation이 16%미만이거나, 혈청 ferritin이 12 ng/mL 이하 및 골수검사상 골수내 저장철이 보이지 않았을 경우)이 있는 경우 철결핍성 빈혈과 동반된 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈로 정의하였다.^{1, 3, 15, 16)}

3. 연구방법

91예 대상환자의 입원 및 외래기록을 검토하여 수술 후 혈청 비타민 B₁₂ 측정시까지의 기간과 당시의 비타민 B₁₂값, 말초혈액검사, 혈청 철, 간, 신장기능검사를 포함한 생화학적검사, 임상증상, 체중을 조사하였다. 환자의 비타민 B₁₂ 감소경향을 알아보기 위해 원도우용 MATLAB 소프트웨어(The Mathworks Inc, ver 4.2, Natick, MA, U.S.A.)를 이용하여 환자에서 측정한 모든 비타민 B₁₂ 혈청농도(159회)와 전위절제술 후의 기간에 대한 상관식과 상관계수를 구하였다. 수술 후 4년 이내에 비타민 B₁₂를 측정한 59예의 환자는 전술한 정의에 따라 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈군(Group I), 비타민 B₁₂ 혈청농도는 200 pg/mL 미만으로 비타민 B₁₂ 결핍은 있으나 빈혈이 없는 군(Group II) 그리고 비타민 B₁₂ 혈청농도가 200 pg/mL 이상으로 비타민 B₁₂ 결핍이 없는 군(Group III)으로 구

분하였다. 이들의 성별, 나이, 수술방법, 위암병기, 항암화학요법, 동반질환(과도한 알콜섭취, 간경변), 전위절제술 후 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 발생까지의 기간, 전위절제술 전 위암의 증상기간, 체중변화, 혈액학적, 생화학적 검사에 대해 조사한 후, 이들 군간에 통계적으로 유의한 차이가 있는 항목을 찾아보고 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 조기발생의 유용한 예측인자가 무엇인지 검색하였다. 59 예 환자의 분석자료는 빈혈이 발생한 환자의 경우 빈혈이 진단된 최초의 검사실소견과 기간을 기준으로 하였으며 이들 검사는 수혈 받기 이전에 시행되었다. 자료의 통계적 처리는 SAS-PC⁺ 통계팩키지를 이용하여 각 항목에 대한 χ^2 검정, T 검정, 분산분석, 상관분석을 시행하였고, 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 발생의 예측인자분석은 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. p값은 0.05미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 전위절제술 후 혈청 비타민 B₁₂ 감소

91예 대상환자의 중앙 전위절제술 후 기간은 31.9개월 (범위: 0-135개월)이었으며 중앙 비타민 B₁₂ 혈청농도는 158.9 pg/mL(범위: 20.0-806.2 pg/mL)이었다. 대상환자 91예(159회)에서 전위절제술 후 기간과 당시의 비타민

Table 1. Clinical characteristics of subjects

Parameters	Total (n=59)	Group I (n=20)	Group II (n=21)	Group III (n=18)	p-value
Age(years)	50.2±1.4	50.1±2.6	49.5±2.1	51.2±2.6	0.88
Sex					0.67
Male	31	10	11	11	
Female	28	10	11	7	
Preop. sx. duration(months)	13.9±1.2	18.2±2.3	9.6±1.4	14.1±1.9	<0.01*
Postop. duration(months)	27.7±1.2	28.6±1.8	29.8±2.0	24.4±2.2	0.16
Serum vitamin B ₁₂ (pg/mL)	177.9±16.36	126.7±10.3	96.0±10.9	330.4±26.4	<0.01*
Weight(kg)	52.6±1.1	52.2±1.5	53.5±2.0	52.1±2.1	0.10
Associated with iron deficiency anemia ^a	10(33.3%)	7(50.0%)	0(0%)	3(30.0%)	0.04
Total Gastrectomy					0.05
with splenectomy	45	13	15	17	
without splenectomy	14	7	6	1	
Anti-cancer chemotherapy					0.19
done	40	13	12	15	
not done	19	7	9	3	
Associated disease	11	8	1	2	<0.01*
alcoholics	9	6	1	2	
cirrhosis	2	2	0	0	

Values denote mean ± standard error.

Preop. sx. duration: preoperative symptom duration

Postop. duration: postoperative duration

^a: Iron profile was measured in 30 cases(Group I: 14, Group II: 6, Group III: 10).

B₁₂ 혈청농도의 상관곡선은 Fig. 1과 같았으며 상관식은 $y=403.30 \times e^{-0.09x} + 175.93 \times e^{-0.02x}$ ($r^2=0.804$)이었다. 상관곡선에 의한 분석에서 비타민 B₁₂ 혈청농도는 초기의 급격한 감소기간 후에 완만한 감소를 보이는 2가지 경과를 취하였으며, 상관식에서 전위절제술 후 기간이 19.3개월인 때 비타민 B₁₂ 혈청농도는 200 pg/mL로 20개월부터 비타민 B₁₂ 혈청농도는 200 pg/mL 미만으로 감소하는 경향을 보였다. 그러나 혈색소(Hb)는 비타민 B₁₂ 혈청농도의 감소경향과는 다르게 수술 후 60개월까지는 거의 큰 변화가 없다가 그 후 완만한 감소를 보이고 있었으며 상관식은 $y=-0.004x^2+0.0237x+11.07$ ($r^2=0.067$)이었다.

2. 조기에 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈이 발생한 환자군의 특성

대상환자 59예 중 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 조기발생군(Group I)은 20예, 비타민 B₁₂ 혈청농도는 200 pg/mL 미만이나 빈혈이 없는 군(Group II)은 21예, 비타민 B₁₂

혈청농도가 200 pg/mL 이상으로 비타민 B₁₂ 결핍이 없는 군(Group III)은 18예였다(Table 1). 남자 31예(52.5%), 여자 28예(47.5%)로 남녀 비는 1.1:1이었으며, 각 군간의 남녀 비는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.67$). 평균 연령은 50.2세(범위:26세~66세)였으며 각 군간의 평균연령은 50.1세, 49.5세, 51.2세로 차이가 없었다($p=0.88$). 59예 환자의 전위절제술 전 위암증상의 기간은 평균 13.9주였으며 Group I은 18.2주로 Group II의 9.6주에 비해 유의하게 길었으나($p<0.01$), 전위절제술 후의 기간은 Group I이 28.6개월, Group II가 29.8개월, 그리고 Group III가 24.4개월로 차이가 없었다($p=0.16$). 이에 따라 관찰기간의 차이에 따른 비타민 B₁₂ 혈청농도 차이는 배제한 상태에서 각 군간의 비타민 B₁₂ 혈청농도를 비교할 수 있었으며, Group I은 126.7 pg/mL, Group II는 96.0 pg/mL, Group III는 330.4 pg/mL로 Group I과 Group II는 Group III에 비해 유의하게 낮은 비타민 B₁₂ 혈청농도를 보였으나($p<0.01$), Group I과 Group II간에는 유의한 차이가 없었다($p=0.05$).

Table 2. Laboratory findings in Group I, Group II and Group III

Parameters	Total (n=59)	Group I (n=20)	Group II (n=21)	Group III (n=18)	p-value
Hb(g/dL)	11.6±0.3	10.9±0.3	12.6±0.3	11.3±0.6	0.02*
Hct(%)	35.8±0.8	34.1±0.9	38.6±0.9	34.3±1.9	0.02
MCV(fL)	94.8±1.3	92.9±3.2	96.3±1.2	95.1±1.7	0.55
MCH(pg/cell)	30.8±0.5	29.6±1.2	31.5±0.5	31.2±0.7	0.26
MCHC(% Hb/cell)	32.1±0.3	31.8±0.3	31.8±0.8	32.7±0.3	0.39
Serum iron(μg/dL)*	79.2±11.6	56.2±12.3	121.5±31.8	85.9±21.3	0.10
TIBC(μg/dL)*	315.3±13.7	340.7±18.8	294.0±15.3	292.5±28.8	0.23

*: Iron profile was measured in 30 cases(Group I: 14, Group II: 6, Group III: 10).

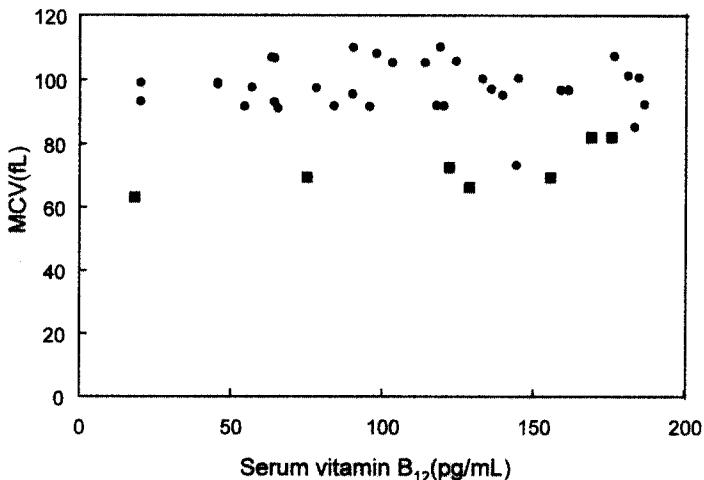


Fig. 2. Correlation between serum vitamin B₁₂ and MCV in total gastrectomized patients(serum vitamin B₁₂< 200 pg/mL). ●:without iron deficiency anemia, ■:with iron deficiency anemia: r² =0.0007

59예의 환자 중 전위절제술과 식도-공장문합술만 시행받은 환자는 14예(23.7%)였고, 비장절제술을 함께 시행받은 환자는 45예(76.3%)였다. 비장절제술을 시행받은 경우는 Group I 13예(65.0%), Group II 15예(71.4%), Group III 17예(94.4%)로 각 군간의 비장절제술의 시행 여부는 유의한 차이가 없었으며($p=0.05$) 비장절제술에 따른 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈의 발생은 차이가 없었다($p=0.15$). 59예의 환자 중 비타민 B₁₂ 대사에 영향을 줄 수 있는 동반질환이 있는 예는 11예(18.6%)였으며 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈환자에서 8예(40%)로 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈환자에서 동반질환이 더 많았다($p=0.008$). 동반 질환으로는 과도한 알콜섭취가 6예였으며 간경변이 동반된 환자는 2예였다. Group II와 Group III는 각각 1예, 2예에서 과도한 알콜섭취가 동반되어 있었다.

검사실 소견에서(Table 2) Hb은 Group I이 10.9 g/dL인데 반해 Group II는 12.6 g/dL, 그리고 Group III는 11.3 g/dL로, Group II는 Group I의 Hb에 비해 유의하게 높은 값을 보였으나($p<0.01$), Hct, MCV, MCH, MCHC 등의 적혈구지수는 세 군간의 유의한 차이가 없었다. Group II와 Group III의 MCV는 각각 96.3 fL, 95.1 fL인데 반해 Group I의 평균 MCV는 92.7 fL로 다소 감소되어 있었으며, 비타민 B₁₂ 혈청농도 200 pg/mL 미만에서 MCV와 비타민 B₁₂ 혈청농도(Fig. 2), 그리고 Hb과 비타민 B₁₂ 혈청농도(Fig. 3)간에는 유의한 상관관계가 없었다. 그 외 Hct, MCH, MCHC도 비타민 B₁₂ 혈청농도와 유의한 상관관계가 없었다(Table 2). 이는 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈환자 중 7예에서 철결핍성 빈혈이 동반되어 있었기 때문으로 생각된다. 철결핍성 빈혈이 있는 경우 비

Table 3. Comparison between chemotherapy(CT) group and nonchemotherapy(NCT) group

Parameters	Total (n=59)	CT (n=40)	NCT (n=19)	p-value
Serum vitamin B ₁₂ (pg/mL)	177.9±16.4	201.8±21.7	127.7±18.1	0.01*
Postop. duration(month)	27.7±1.2	27.7±1.4	27.8±2.1	0.97
Hb(g/dL)	11.6±0.3	11.7±0.3	11.4±0.5	0.64
Hct(%)	35.8±0.8	36.0±1.0	35.21±1.3	0.61
MCV(fL)	94.8±1.3	96.3±1.3	91.5±2.7	0.12
MCH(pg/cell)	30.8±0.5	31.3±0.5	29.6±1.1	0.12
MCHC(%Hb/cell)	32.1±0.3	31.9±0.4	32.4±0.3	0.38
Serum iron(μg/dL) [#]	79.2±11.6	92.0±14.7	49.1±14.5	0.04*
TIBC(μg/dL) [#]	315.3±13.7	295.0±14.8	362.7±24.3	0.03*

*: Iron profile was measured in 30 cases(CT: 21, NCT: 9).

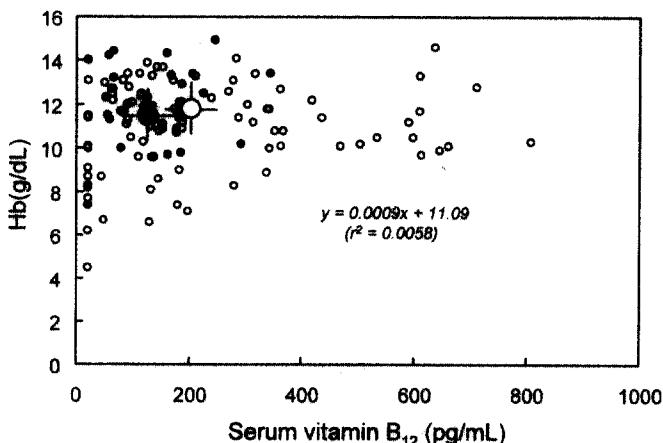


Fig. 3. Correlation between Hb and serum vitamin B₁₂. Blank dots indicate postoperation adjuvant chemotherapy group and filled dots indicate non-chemotherapy group. Serum vitamin B₁₂ concentration in chemotherapy group(⊕) was higher than that in non-chemotherapy group(♦) but Hb level was not different between two groups.

타민 B₁₂ 결핍성 빈혈은 10예 중 7예로 철결핍성 빈혈이 없는 군의 20예 중 7예에 비해 빈도는 높았으나(Table 1), 철결핍성 빈혈유무에 따른 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈의 발생은 유의한 차이가 없었다($p=0.12$). 그외 혈청 칼슘, 인, 요산, 총 콜레스테롤, 총 단백질, 알부민, 체중은 세 군간에 유의한 차이가 없었다.

신경학적 증상을 확인할 수 있었던 예는 어지러움(3예), 저림(5예), 요실금(1예) 등의 증상을 보이는 환자였으며 이들의 신경학적 증상은 평균 33.4개월에 발견되었고 이때 비타민 B₁₂의 평균 혈청농도는 144.45 pg/mL로

Group I의 평균 126.7 pg/mL보다는 다소 높은 값을 보였으나 통계적 의미는 없었다.

3. 항암화학요법군과 비항암화학요법군의 비교

59예 중 항암화학요법을 시행한 경우는 40예로 Group I 13예(65.0%), Group II 12예(57.1%), Group III 15예(83.3%)였으며 항암화학요법의 시행에 따른 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 발생의 차이는 없었다($p=0.19$)(Table 1). 그러나 59예를 항암화학요법군과 비항암화학요법군으로 나누었을 때, 전위절제술 후 평균 27.7개월과 27.8개월에

비타민 B₁₂ 혈청농도는 201.8 pg/mL, 127.7 pg/mL로서, 평균 Hb은 항암화학요법군과 비항암화학요법군간에 유의한 차이가 없었음에도($p=0.64$) 항암화학요법군의 비타민 B₁₂ 혈청농도는 비항암화학요법군과 같은 정도로 감소되어 있지 않았다($p=0.01$)(Table 3, Fig. 3). 항암화학요법군에서 혈청 철이 92.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 비항암화학요법군에 비해 유의하게 높은 값을 보였으며($p=0.04$), 총 철결합능은 295.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 비항암화학요법군에 비해 유의하게 낮은 값을 보였다($p=0.03$)(Table 3).

4. 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 조기발생의 예측인자

13~48개월 사이의 빈혈 발생을 예측할 수 있는 인자를 찾기 위해 동반질환, 항암화학요법, 비장절제술, 전위절제술 전 위암의 증상기간, 위암병기에 대한 통계학적 분석(Logistic regression)을 시행한 결과, 동반질환과 전위절제술 전 위암의 증상기간이 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈발생의 예측에 유의한 인자였으며 동반질환이 있는 경우 동반질환이 없는 경우에 비해 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 조기발생의 위험은 14.3배 증가되며 전위절제술 전 임상증상의 기간이 1주 길어질 때마다 조기 빈혈발생의 위험은 1.1배씩 증가되었다(Table 4).

Table 4. Risk factors of vitamin B₁₂ deficiency anemia occurring earlier than 48 month --- stepwise multiple regression analysis

Variable	Regression coefficient	p value	Exp(RC)
Associated disease	2.663	0.002	14.3
Preop. symptom duration	0.112	0.004	1.1
Anti-cancer chemotherapy	0.042	0.838	
Splenectomy	1.063	0.303	
Stage	0.063	0.801	

Exp(RC): exponential (regression coefficient)

고 안

위액분비, 췌액분비, 장관질환 등의 흡수장애가 있는 사람에게서는 비타민 B₁₂의 장-담관순환의 소실로 4-6년내에 비타민 B₁₂ 결핍이 유발되며¹⁷⁾, 전위절제술시 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈은 30내지 50개월의 추적관찰시 30~40%의 빈도를 보고하고 있고⁵⁻⁷⁾, 부분위절제술 시에는 비타민 B₁₂ 식이량과 무관하게 10년에서 20년 사이에 발생하게 되는데 부분위절제술에서 담즙역류에 의한 위염이나 장내세균에 의한 흡수장애로 비타민 B₁₂ 결핍이

촉진될 수 있다⁴⁾. 부분위절제술 시 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈은 추적기간과 수술방법에 따라 차이는 있으나 10~50%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며²⁻⁴⁾, 소화성 궤양으로 부분위절제술을 시행받은 227예를 25년간 추적관찰한 연구에서는 시기별로 10년 경과시 56%, 15년 경과시 81%에서 발생한다고 하였다⁴⁾. 그러나 현재까지 위암으로 전위절제술을 시행한 환자에서 적절한 비타민 B₁₂ 보충시기를 제시한 연구결과는 없었다. 전위절제술을 시행받은 환자는 시간의 경과에 따라 지속적으로 비타민 B₁₂ 혈청농도가 감소하며, 비타민 B₁₂ 결핍시 생기는 신경학적인 손상이 비가역적임을 고려해 볼 때 조기에 비타민 B₁₂를 보충하는 것도 고려해 볼 수 있으나 전위절제술을 시행받은 환자에서는 비타민 B₁₂가 철과는 달리 비경구적으로 투여되어야하므로 조기에 투여를 시작하는 경우 결핍에 의한 합병증 예방에는 도움이 될 수 있으나, 비경구(근주) 투여에 의한 통증, 잦은 내원 및 경제적 부담이 따르므로 보충이 필요한 적절한 시기를 정하는 것이 중요할 것으로 생각된다. 그러므로 전위절제술 후 체내 비타민 B₁₂ 농도를 추적관찰하여 적절한 시기에 비타민 B₁₂ 보충요법이 시행되어야겠다. 본 연구 결과에서는 20개월부터 비타민 B₁₂ 혈청농도가 200

pg/mL미만으로 감소하는 경향을 보였으며 이로 볼 때 개개인에 따른 차이는 있으나 늦어도 19개월부터는 비타민 B₁₂ 보충요법의 시행을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

비타민 B₁₂는 간에 가장 많은 양(약 1500/ μg , 0.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ liver)이 존재하며 그 외 콩팥, 심장, 비장, 근육에 20-30 μg 씩 저장되어 있다. 반면 장관점막이나 골수와 같이 빠른 세포증식이 일어나는 곳에는 저장된 비타민 B₁₂가 없다¹⁸⁾. 이런 비타민 B₁₂ 저장소의 특성을 고려하여 본 연구에서는 비장절제술을 시행받은 군과 시행 받지 않은

군으로 나누어 비장절제술을 시행받은 경우 비장절제술을 시행 받지 않은 군에 비해 빈혈이 더 잘 발생하는지에 대해 알아보았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었으며($p=0.26$) 이는 비장내에 저장된 비타민 B_{12} 의 양이 전체량에 비해 소량이기 때문으로 사료된다.

비타민 B_{12} 의 흡수와 저장은 여러 가지 요인에 의해 영향을 받는다. 이들 중 칼슘의 이용도, 철, 나이, 항내인자 항체, 항생제나 스테로이드 등의 약제, 위암, 간경변 등의 동반질환에 관한 것들이 연구되었다. 칼슘은 간조직이나 장관점막에 비타민 B_{12} 가 부착하는데 주요한 기능을 하며 칼슘이온을 제거하는 chelating제제를 복용하는 경우 비타민 B_{12} 의 흡수가 감소된다¹⁹⁾. 전위절제술을 시행받은 환자에서는 적정량의 내인자와 함께 비타민 B_{12} 복용시에도 흡수는 정상이 되지 않으며 Schilling 검사상에서도 악성빈혈환자보다 적은 양의 방사성 비타민 B_{12} 가 소변으로 배출된다⁶⁾. 이는 전위절제술 후의 비타민 B_{12} 흡수장애 기전이 악성빈혈과 동일하지 않은 것을 뜻하며, 이들 환자에서는 내인자의 결핍 외에 지방변(steatorrhea)에 의해 장관 내에 존재하는 지방산에 칼슘이 결합되어 소모되는 것이 비타민 B_{12} 흡수를 저하시키기 때문이다⁶⁾. 위절제술 후 10년이상 경과한 경우 혈청 칼슘의 변화가 유발되며 이와 함께 비타민 D 결핍이 동반되어 골다공증의 위험이 커진다는 보고가 있으나²⁰⁾, 본 연구에서는 전위절제술 전과 후에 유의한 혈청 칼슘의 감소는 보이지 않았다. 이는 평균 추적관찰기간이 27.7개월로 짧은 때문일 수 있으므로 향후 이들의 혈청 칼슘을 추적관찰하여 감소하는지 확인하고 혈청칼슘의 감소와 비타민 B_{12} 혈청농도의 감소 사이에 유의한 연관성이 있는지 추구할 필요성이 있겠다. 일부 연구자들은 비타민 B_{12} 의 흡수에 나이에 따른 차이가 있어 청년층은 고령층에 비해 약 2배정도 흡수정도가 크다고 하였으나²¹⁾, 그 외 대다수의 보고에서는 나이에 따른 비타민 B_{12} 의 흡수에는 차이가 없는 것으로 알려져 왔다¹⁸⁾. 소장의 해부학적인 이상이나 운동장애에 의해 비정상적인 세균의 증식이 발생될 수 있으며 이 세균들은 비타민 B_{12} 를 흡수하므로 인체의 비타민 B_{12} 흡수는 감소하게 된다. 이 때 항생제는 이들 세균의 박멸로 비타민 B_{12} 흡수를 정상화시킬 수 있다. 알콜은 비타민 B_{12} 의 배설촉진과 간세포 파괴 및 간경변을 유발하며 조혈세포에 직접적인 독성을 가지고 있어서 급성알콜중독후 24시간 이내에 거적아구성 변화나 세포질 내 다수의 공포가 관찰된다.

간경변이 있는 환자에서 비타민 B_{12} 결핍이 흔히 관찰되는데 바이러스에 의한 간경변보다 알콜에 의해 간경변이 유발된 환자에서 더 흔하게 관찰된다. 이는 알콜 자체가 비타민 B_{12} 의 대사에 미치는 영향과 함께 음주시 부적절한 식이 때문인 것으로 생각된다²²⁾. 간경변이 있는 경우 비타민 B_{12} 의 주요저장소인 간세포가 감소하게 되므로 정상인에 비해 비타민 B_{12} 의 저장량이 줄어들게 된다. 한편 간염이 있는 환자에서 발견되는 비정상적으로 증가된 비타민 B_{12} 혈청농도는 간세포의 파괴에 의해 혈청내로 haptocorrin이 분비되어 holohaptocorrin이 증가되기 때문이다^{23), 24)}. 위암환자의 약 40%에서 비타민 B_{12} 흡수의 장애가 발견되며²⁵⁾ 이는 위암으로 인한 내인자분비의 장애, 식이량의 감소가 원인인 것으로 생각된다. 또한 이들의 채양증상은 위산억제제의 복용을 유도하는데, omeprazol, cimetidine 등의 위산분비 억제제는 비타민 B_{12} 의 흡수를 억제한다^{26, 27)}. 이에 따라 전위절제술 시행 전 위암의 병력이 길거나 위산분비 억제제의 복용기간이 길수록 체내에 저장된 비타민 B_{12} 의 감소로 초기에 비타민 B_{12} 결핍성 빈혈이 유발될 것으로 사료된다.

철결핍은 위절제술 환자에서 비타민 B_{12} 의 흡수감소 및 배설촉진에 기여하며²⁸⁾, 위장소실량이 클수록, 위배출시간이 빨라질수록 잘 발생한다. 부분위절제술시 철결핍성 빈혈은 비타민 B_{12} 결핍보다 먼저 나타나고, 주로 10년이내에 별명하게 되는데 추적기간과 수술방법에 따른 차이는 있으나, 5-62%의 빈도로 보고되며²⁻⁴⁾, 25년간 추적관찰시에 여자에서 91.7%, 남자에서 67.6%의 발생빈도를 보고하였다⁴⁾. 부분위절제술시 철결핍성 빈혈과 동반된 비타민 B_{12} 결핍성 빈혈은 9-20%로 보고되고 있으며 25년간 추적관찰시에는 비타민 B_{12} 결핍과 철결핍성 빈혈은 비슷한 빈도를 보이는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 본 연구에서는 혈청 철을 측정하였던 30예 중 7예 (23.3%)에서 철결핍성 빈혈과 동반된 비타민 B_{12} 결핍성 빈혈을 진단할 수 있었으며, 철결핍성 빈혈로 인해 유발된 적혈구의 소구성 변화로 MCV와 비타민 B_{12} 혈청농도 사이의 유의한 상관관계가 나타나지 않음을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 그러나 철결핍성 빈혈이 비타민 B_{12} 결핍성 빈혈의 발생을 촉진시키는 위험인자인지는 확인할 수 없었으며 Group I에서 철결핍성 빈혈과 비타민 B_{12} 결핍성 빈혈 중 어느 빈혈이 환자의 빈혈발생에 더 큰 영향을 주었는지 확인할 수는 없었다. 이상과 같은 비타민 B_{12} 결핍성 빈혈과 철결핍성 빈혈의 관계를 고려

해 볼 때 전위절제술 후에 동반되는 철결핍성 빈혈은 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈의 조기진단 및 치료에 장애가 될 수 있으므로 전위절제술 후 체내 철의 추적관찰 및 비타민 B₁₂ 보충요법 시행이 전에 철보충요법이 시행되어야 할 것으로 생각된다.

그림 1에서 y 절편은 전위절제술 전에 체내 저장된 비타민 B₁₂의 양을 의미하며 이는 전위절제술 전 위암의 증상기간, 간기능, 식생활양식, 음주가 관계되며 기울기는 체내에 저장된 비타민 B₁₂의 소모속도를 반영하는 값으로 갑상선기능 항진증, 임신, 음주, 과량의 비타민 C 복용 등이 관계된다. 본 연구에서는 동반질환, 항암화학요법, 비장절제술, 전위절제술 전 위암의 증상기간, 위암 병기의 5가지 항목에 대해 다중회귀분석을 시행하였으며 이 결과를 통해 동반질환이 있거나, 전위절제술 전 증상기간이 길었던 경우 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈이 4년 이내에 발생할 가능성이 큰 것을 알 수 있었다. 본 연구 대상환자에서 발견된 비타민 B₁₂ 혈청농도에 영향을 주는 동반질환으로는 과도한 알콜섭취와 간경변이 있었으며, 수술 후 비타민 B₁₂의 과도한 소모를 유발하거나 수술 전 저장 비타민 B₁₂의 감소를 일으키는 인자로 생각된다. 기타 장관질환, 심부전, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 과거의 폐결핵 등의 동반질환이 있었으나, 이들은 전위절제술을 시행한 환자에서 비타민 B₁₂ 대사와의 관련성이 입증되지 않아 동반질환으로 포함시키지 않았다.

59예의 환자를 항암화학요법군과 비항암화학요법군으로 나누어 비교하였을 때 항암화학요법군의 평균 비타민 B₁₂ 농도가 201.8 pg/mL로 오히려 비항암화학요법군의 127.7 pg/mL 보다 높은 값을 보였다($p=0.01$). 이는 외부에서 투여한 비타민 B₁₂가 체내에서 분포평형을 이루는 기간이 80~120일임을 고려할 때, 항암화학요법 후의 세포순상에 의해 세포내에 저장되어 있던 비타민 B₁₂가 방출되었거나, 잔존종양세포내에 축적된 비타민 B₁₂가 계속적으로 혈중으로 배출되기 때문으로 생각된다²⁹. 항암화학요법의 시행여부에 따른 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈발생의 빈도와 평균 Hb의 차이는 없으나 항암화학요법을 시행받은 경우 비타민 B₁₂ 혈청농도는 비항암화학요법군과 같은 정도로 감소되어 있지 않았던 점을 고려할 때(Fig. 3) 혈청 비타민 B₁₂만의 측정은 세포수준에서의 비타민 B₁₂ 결핍을 감추어 버릴 수 있음을 의미한다³⁰. 이상의 결과를 볼 때 항암화학요법군은 혈청 비타민 B₁₂만으로는 비타민 B₁₂ 결핍의 조기진단이 어려울 수 있으므로

로 보완적인 혹은 더욱 예민한 검사가 함께 시행되어야 할 것으로 사료된다. 동시에 비타민 B₁₂ 혈청농도로 위암으로 전위절제술을 시행받은 환자를 추적관찰하는 경우 항암화학요법 이후에는 적어도 4개월의 간격을 두고 비타민 B₁₂ 혈청농도를 측정해야 정확한 혈중농도를 확인할 수 있을 것으로 생각된다.

비타민 B₁₂ 감소에 의해 유발되는 신경학적 손상의 초기 증상은 발이 따끔따끔하거나 저린 느낌, 조이는 느낌이다. 그 외 혼란 증상으로 근육쇠약감, 근육동통, 근위축이 있다. 이런 증상은 말초신경의 침범만으로도 유발될 수 있으나 비타민 B₁₂ 결핍시의 신경학적 손상은 척수후주(posterior column)의 손상으로 유발된다. 비타민 B₁₂ 결핍이 있는 경우 신경세포는 조혈세포보다 먼저 비타민 B₁₂ 결핍에 의한 장애가 나타나며 이에 따라 빈혈보다 신경학적 손상이 먼저 일어난다¹⁸. 그러므로 비타민 B₁₂ 결핍의 명확한 임상증상인 빈혈이 생길 때까지 기다리는 경우 신경세포의 비타민 B₁₂ 결핍에 따른 비가역적인 신경학적 장애가 초래될 수 있으므로 전위절제술을 시행받은 환자를 추적관찰시 신경학적 증상을 조기에 발견하여 적절한 비타민 B₁₂ 보충요법을 시행하여야겠다. 본 연구대상 환자들이 보였던 신경증상은 어지러움증(3예), 저림(5예), 요실금(1예)였으며 이들 9예의 신경학적 증상은 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈의 평균 진단시기인 28.6개월보다 늦은 평균 33.4개월에 발견되었으며, 이때 비타민 B₁₂의 평균 혈청농도는 144.5 pg/mL로 Group I의 평균 혈청농도인 126.7 pg/mL보다 높은 값을 보였다. 이는 외래에서 환자를 추적관찰시 신경학적 증상에 주의를 기울이지 않아 이미 빈혈이 발견된 이후에 신경학적 증상의 발현에 대해 확인한 때문에, 진단시기는 빈혈의 진단시기보다 늦어졌으나 비타민 B₁₂ 혈청농도는 빈혈을 진단할 때보다 높은 혈청농도에서 진단되었으며 이 결과를 통해 빈혈보다 조기에 신경학적 증상이 나타남을 확인할 수 있었다.

결론적으로 위암으로 전위절제술을 시행받은 환자는 시간의 경과에 따라 지속적으로 비타민 B₁₂ 혈청농도가 감소하며 수술 후 20개월부터 비타민 B₁₂ 혈청농도가 200 pg/mL 미만으로 감소하는 경향을 보였던 반면, 혈색소 및 MCV 등 적혈구지수의 변화는 임상적 의의가 없었던 바, 전위절제술을 시행한 환자의 비타민 B₁₂ 결핍에 의한 합병증의 예방 및 조기진단을 통한 삶의 질 향상을 위해서는 비타민 B₁₂ 혈청농도의 정기적인 추적

관찰이 필요하며, 특히 간경변이나 과도한 알콜복용의 동반질환이 있거나 수술 전 위암의 병력이 긴 경우에서는 조기에 비타민 B₁₂ 보충요법이 시행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 한국인에서 위암으로 전위절제술을 시행받은 환자들의 임상적, 생화학적, 혈액학적 지표를 조사하여 이들의 비타민 B₁₂ 혈청농도의 감소경향 및 조기에 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈이 발생한 환자군의 특징을 검토함으로써 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈발생의 예방, 진단 및 적절한 보충요법의 시기 결정에 도움이 되고자 하였다.

방 법 : 1983년 6월부터 1994년 10월 사이에 위암으로 세브란스병원에서 전위절제술을 시행받은 환자 중 혈청 비타민 B₁₂를 추적관찰한 91예를 대상으로 혈청 비타민 B₁₂의 감소경향을 알아보고, 또한 전위절제술 후 4년 이내에 비타민 B₁₂ 혈청농도를 측정한 환자 59예를 선정하여 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 조기발생군의 특성을 검토하였다.

결과 :

1) 전체 91예 환자의 전위절제술 후 중앙 추적기간은 31.9개월(범위: 0~135개월)이었으며, 비타민 B₁₂ 혈청농도의 중앙값은 158.9 pg/mL(범위: 20.0~806.2 pg/mL)이었다. 전위절제술 후 추적기간과 비타민 B₁₂ 혈청농도 사이의 상관식은 $y=403.30 \times e^{0.09x} + 175.93 \times e^{-0.02x}$ ($r^2=0.804$) 이었으며, 수술 후 20개월부터 비타민 B₁₂ 혈청농도는 200 pg/mL 미만으로 감소하는 경향을 관찰할 수 있었다. 그러나 혈색소는 비타민 B₁₂ 혈청농도의 감소경향과는 다르게 수술 후 60개월까지는 거의 큰 변화가 없다가 그 후 완만한 감소를 보이고 있었으며 상관식은 $y=-0.004x^2+0.0237x+11.07$ ($r^2=0.067$) 이었다.

2) 전위절제술 후 4년 이내에 비타민 B₁₂ 혈청농도를 측정한 59예 중 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 조기발생군 (Group I)은 20예, 비타민 B₁₂ 혈청농도는 200 pg/mL 미만이나 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈이 없는 군(Group II)은 21예, 비타민 B₁₂ 결핍이 아닌 군(Group III)은 18예였다. 전위절제술 전 위암증상의 기간은 Group I은 18.2주로 Group II의 9.6주에 비해 유의하게 길었다($p<0.01$). 각 군의 비타민 B₁₂ 혈청농도는 Group I은 126.7 pg/mL, Group II는 96.0 pg/mL, Group III는 330.4 pg/mL로 Group I과 Group II는 Group III에 비해 유의하게 낮은

비타민 B₁₂ 혈청농도를 보였다($p<0.01$).

3) 비타민 B₁₂ 대사에 영향을 줄 수 있는 과도한 알콜 섭취 혹은 간경변이 동반된 경우는 11예(11/59)였으며, 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈환자에서 8예(40%)로 Group II의 3예(7.7%)에 비하여 많은 비도를 보였다($p=0.008$). 철 결핍성 빈혈이 있는 경우 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈은 7예(7/10)로 철결핍성 빈혈이 없는 군(7/20)에 비해 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈의 발생비도는 높았으나 철결핍성 빈혈 유무에 따른 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈의 발생은 유의한 차이가 없었다($p=0.12$).

4) 59예를 항암화학요법군, 비항암화학요법군으로 나누었을 때 전위절제술 후 평균 27.7개월과 27.8개월에 비타민 B₁₂ 혈청농도는 201.8 pg/mL, 127.7 pg/mL로 유의한 차이를 보였다($p=0.01$).

5) 조기 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈발생을 예측할 수 있는 인자는 동반질환($p=0.002$), 전위절제술 전 위암의 증상기간($p=0.004$)이었다.

결 론 : 위암으로 전위절제술을 시행받은 환자는 시간의 경과에 따라 지속적으로 비타민 B₁₂ 혈청농도가 감소하며 수술 후 20개월부터 비타민 B₁₂ 혈청농도가 200 pg/mL 미만으로 감소하는 경향을 보였던 반면, 혈색소 및 MCV 등 적혈구지수의 변화는 임상적 의의가 없었던 바, 전위절제술을 시행한 환자의 비타민 B₁₂ 결핍에 의한 합병증의 예방 및 조기진단을 통한 삶의 질 향상을 위해서는 비타민 B₁₂ 혈청농도의 정기적인 추적관찰이 필요하며, 특히 간경변이나 과도한 알콜복용의 동반질환이 있거나 수술 전 위암의 병력이 긴 경우에는 조기에 비타민 B₁₂ 보충요법이 시행되어야 할 것으로 생각된다.

감사의 글

자료처리에 큰 도움을 주신 예방의학과 남정모 조교수님과 의용공학과 김덕원 교수님, 김수찬 선생님께 지면을 통해 고마움을 전합니다.

=Abstract=

Vitamin B₁₂ Deficiency Anemia after Total Gastrectomy in Patients with Stomach Cancer

Yun Woong Ko, M.D., Jin Sik Min, M.D.*

Hyung Chan Suh, M.D. Joon Sik Cho, M.D.

Seok Lee, M.D., So Young Chong, M.D.

Nae Choon Yoo, M.D., Yoo Hong Min, M.D.
and Jee Sook Hahn, M.D.

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

Objectives: We attempt to find out the decremental character of serum vitamin B₁₂ level and features of patients with vitamin B₁₂ deficiency anemia occurring earlier than 4 years after total gastrectomy.

Methods: We studied 91 patients who underwent total gastrectomy and select 59 patients who evaluate serum vitamin B₁₂ level within 4 years after total gastrectomy to characterize the features of vitamin B₁₂ deficiency anemia group occurring earlier than 4 years after the operation.

Results:

1) In 91 patients, the mean postoperative duration is 31.9(range: 0-135) months and mean serum vitamin B₁₂ level 158.9(total 159 times, range: 20.0-806.2) pg/mL. Correlation equation is $y=403.30 \times e^{-0.03x} + 175.93 \times e^{-0.02x}$ ($r^2=0.804$). The postoperation duration that serum vitamin B₁₂ level falls below 200 pg/mL is 20 months.

2) Among 59 patients, there were 20 cases of vitamin B₁₂ deficiency anemia group(Group I), 21 cases of vitamin B₁₂ deficiency(Group II) and 39 cases of non-vitamin B₁₂ deficiency group(Group III). Preoperation symptom duration in Group I was longer than that in Group II(18.2 vs 9.6 weeks, $p<0.01$). Group I and Group II showed lower serum vitamin B₁₂ level than Group III(126.7 & 96.0 pg/mL vs 330.4 pg/mL, $p<0.01$).

3) Eleven cases had associated diseases(9 alcoholics and 2 liver cirrhosis) with vitamin B₁₂ deficiency anemia and these disease had significant influence on the incidence of vitamin B₁₂ deficiency anemia($p<0.01$) within 4 years. Among the 30 cases who could measure iron profile, 10 patients had an iron deficiency anemia. There was a higher incidence of vitamin B₁₂ deficiency anemia in iron deficiency anemia group(7/10, 70%) than that in non iron deficiency anemia group(7/20, 35%) but no statistical significance($p=0.12$).

4) Although anti-cancer chemotherapy did not have a significant influence on the incidence of vitamin B₁₂ deficiency anemia, vitamin B₁₂ level in anti-cancer chemotherapy group was higher than that in non-chemotherapy group(201.83 vs 127.66 pg/mL, $p=0.01$) at similar mean postoperation duration(27.8 vs 27.7 months, $p=0.97$).

5) The independent predictor of vitamin B₁₂ deficiency anemia within 4 years were associated disease($p=0.002$) and preoperation symptom duration($p=0.004$).

Conclusion: Red cell indices such as Hb or MCV did not have any clinical significances in predicting the development of vitamin B₁₂ deficiency. To prevent

vitamin B₁₂ deficiency anemia and promote better quality of life in total gastrectomized patients with stomach cancer, careful monitoring of serum vitamin B₁₂ level and replacement therapy should be necessary at least 20 months after operation, especially in patients with associated disease and longer preoperation symptom duration.

Key Words: Vitamin B₁₂ deficiency anemia, Total gastrectomy, Stomach cancer

REFERENCES

- 1) Vu T, Amin J, Ramos M, Flener V, Vanyo L, Tisman G: *New assay for the rapid determination of plasma holotranscobalamin II levels: preliminary evaluation in cancer patients.* Am J Hematol 42:202, 1993
- 2) Mahmud K, Ripley D, Swaim WR, Doscherholmen A: *Hematologic complication of partial gastrectomy.* Ann Surg 177:432, 1973
- 3) Amaral JF, Thompson WR, Caldwell MD, Martin HF, Randall HT: *Prospective Hematologic evaluation of gastric exclusion surgery for morbid obesity.* Ann Surg 201:186, 1985
- 4) Tovey FI, Godfrey JE, Lewin MR: *A gastrectomy population: 25-30 years on.* Postgrad Med J 66:450, 1990
- 5) MacLean LD, Sundberg RD: *Incidence of megaloblastic anemia after total gastrectomy.* N Engl J Med 254:885, 1956
- 6) Adams JF: *The clinical and metabolic consequences of total gastrectomy.* Scand J Gastroenterol 3:145, 1968
- 7) Bradley EL, Isaacs J: *Postresectional anemia: a preventable complication of total gastrectomy.* Arch Surg 111:844, 1976
- 8) 지영희, 조진희, 이종무: 위전적출후에 생긴 거대아구성 빈혈 1례. 대한혈액학회지 13:36, 1978
- 9) 고윤웅, 한지숙, 백종열, 이삼열, 윤덕진, 김길영, 김병수: 한국에서의 결핍성 빈혈에 관한 고찰. 대한혈액학회지 14:3, 1979
- 10) Hahn JS, Nam DK, Lee EJ, Lee SJ, Ko YW, Sunwoo IN, Lee KS: *A case of vitamin B₁₂ deficiency megaloblastic anemia following total gastrectomy.* Yonsei Med J 29:270, 1988
- 11) 김성희, 송태의, 서관식, 김학산, 한창순: 비타민 B₁₂ 결핍성 빈혈 3예. 대한내과학회잡지 37:673, 1989
- 12) 노순태, 김영태, 이승구, 한영찬, 문희승, 김소연, 김영중, 이진전: 위절제술 후 발생된 빈혈에 관한 고찰. 대한내과학회잡지 42:751, 1992
- 13) 이성우, 송광선, 김승률, 김현수, 장우익, 심영학, 강명서: 전위절제술 후 병발된 거대아구성 비타민 B₁₂ 결핍성

- 빈혈 2예. 대한혈액학회지 27:105, 1992
- 14) 이재성, 전진종, 서정일, 이태일, 이충기, 현명수, 이현우:
비타민 B₁₂ 결핍성 거적아구성 빈혈에 대한 임상적 고찰. 대한혈액학회지 29:259, 1994
- 15) Mahmud K, Ripley D, Swaim WR, Doscherholmen A: Diagnostic criteria for iron deficiency in coexistent iron and vitamin B₁₂ deficiency. Postgrad Med 54:113, 1973
- 16) Cooper BA, Rosenblatt DS: Disorders of cobalamin and folic acid metabolism. In: Hardin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. Blood: principles and practice of hematology. 1st ed. p1399, Philadelphia, JB Lippincott, 1995
- 17) Herbert V, Das KS: Folic acid and vitamin B₁₂. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. Modern nutrition in health and disease. 1st ed. p402, Baltimore, Lea & Febiger, 1994
- 18) Chanarin I: The absorption of vitamin B₁₂. In: Chanarin I, eds. The megaloblastic anemia. 1st ed. p140, Oxford and Edinburgh, Blackwell scientific publications, 1969
- 19) Herbert V, Castle WB: Divalent cations and pH dependence of rat intrinsic factor action in everted sacs and mucosal homogenates of rat small intestine. J Clin Invest 40:178, 1961
- 20) Morgan DB, Paterson CR, Woods CG, Pulvertaft CN, Fourman P: Search for osteomalacia in 1,228 patients after gastrectomy and other operations on the stomach. Lancet ii:1085, 1965
- 21) Heyssel RM, Bozian RC, Darby WJ, Bell MC: Vitamin B₁₂ turnover in man. the assimilation of vitamin B₁₂ from natural foodstuff by man and estimates of minimal daily dietary requirements. Am J Clin Nutr 18:176, 1966
- 22) Klipstein FA, Lindenbaum J: Folate deficiency in chronic liver disease. Blood 25:443, 1965
- 23) 노성갑, 한지숙, 고윤웅, 박인서, 최홍재: 간질환에서의 혈청 비타민 B₁₂에 관한 연구. 대한내과학회잡지 25:487, 1982
- 24) Kanazawa S, Herbert V: Total corrinoid, cobalamin(vitamin B₁₂), and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin depletion in liver in patients with alcoholism. Lab Invest 53:108, 1985
- 25) Nelson RS, Howe CD: Intrinsic factor deficiency in malignant neoplasia of the stomach. Cancer Res 23:1756, 1963
- 26) Salom IL, Silvis SE, Doscherholmen A: Effect of cimetidine on the absorption of vitamin B₁₂. Scand J Gastroenterol 17:129, 1982
- 27) Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG: Omeprazol therapy cause malabsorption of cyanocobalamin(vitamin B₁₂). Ann Intern Med 120:211, 1994
- 28) Biggs JC, Taylor KB, Valberg LS, Witts LJ: Effect of iron deficiency on the absorption of vitamin B₁₂ in the rat. Gastroenterol 43:430, 1962
- 29) Flodh H, Ullberg S: Accumulation of labelled vitamin B₁₂ in some transplanted tumors. Int J Cancer 3:694, 1968
- 30) Pierce HI, Hillman RS: The value of serum vitamin B₁₂ level in diagnosing B₁₂ deficiency. Blood 43:915, 1974