

자가면역 용혈성빈혈을 동반한 악성빈혈 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실, 인제대학교 의과대학 부산백병원 내과학교실*

한지숙 · 박준오 · 이석 · 정소영

이승태 · 민유홍 · 고윤웅 · 손창학*

= Abstract =

A Case of Pernicious Anemia with Autoimmune Hemolytic Anemia

Jee Sook Hahn, M.D., Joon Oh Park, M.D., Seok Lee, M.D., So Young Chung, M.D.
Seung Tae Lee, M.D., Yoo Hong Min, M.D., Yun Woong Ko, M.D. and Chang Hak Sohn, M.D.

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

**Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Pusan Paik Hospital, Pusan, Korea*

Pernicious anemia appears to be autoimmune in origin. Autoantibodies such as anti-parietal cell antibody and anti-intrinsic factor antibody are found in about 90% and 70% of patients, respectively. It is commonly associated with autoimmune disorders of several organ systems, but rarely with autoimmune hemolytic anemia. When pernicious anemia and autoimmune hemolytic anemia occurs simultaneously, some diagnostic and therapeutic difficulties exist.

We experienced a case of pernicious anemia associated with autoimmune hemolytic anemia. The patient was recovered by replacement of vitamin B₁₂ and steroid therapy.

Key Words: Pernicious anemia, Autoimmune hemolytic anemia

서 론

악성빈혈은 위점막 세포의 위축 등으로 내인자의 생성이 저해되어 비타민 B₁₂의 흡수장애를 일으키며¹⁾ 이로 인해 초래되는 비타민 B₁₂의 결핍은 DNA

한지숙: 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세의대 세브란스병원 내과
Tel: (02)361-7740, Fax: (02)363-7690

합성의 장애를 유발하여 세포분열이 왕성한 조혈세포의 성장 및 분화에 장애를 초래하여 거적아구성 빈혈을 유발하고, 말초 및 중추 신경계를 변성시켜 신경증상을 일으킨다²⁾.

악성빈혈의 병인은 자가면역 현상에 기인하며, 항위벽세포 항체와 항내인자 항체가 환자의 약 90%와 70%에서 각각 발견된다³⁾. 또한 자가면역성 갑상선염, 전신성 홍반성 낭창 등의 자가면역 질환과 병발하여 자가면역성 병인론을 뒷받침하며⁴⁾, 드물게는 자가면역 용혈성빈혈과 동반되기도 하는데, 국내에

서는 이에 대한 보고가 없다. 저자 등은 자가면역 용혈성빈혈을 동반한 악성빈혈 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 김○○, 남자, 32세

주소: 반복되는 황달과 두통

과거력: 특이사항 없음

가족력: 특이사항 없음

현병력: 내원 3년전 황달과 두통이 있어 개인병원 방문하여 간염이라고 진단 받았으나, 특별한 치료없이 호전되었다. 환자는 내원 9개월전 황달과 두

통, 어지러움증이 심해져서 모병원 방문하여 말초혈액검사상 심한 빈혈소견으로 수혈을 받았고, 증상 및 빈혈이 호전되어 퇴원하였다. 환자는 내원 5개월 전부터 다시 황달이 심해지고, 말초혈액 검사상 범혈구 감소증이 악화되어 적혈구 및 혈소판 수혈을 받았으며, 보존적인 치료중 정밀검사를 위해 본원으로 전원되었다.

문진: 환자는 입원 당시 전신 쇠약감과 어지러움을 호소하였으나, 신경학적인 증상은 호소하지는 않았다.

이학적 소견: 입원 당시 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 80회/분, 체온은 36.4°C였다. 만성적인 병색으로 결막은 창백했고, 피부와 공막에 경도의 황달 소

Table 1. Laboratory Findings

	On Admission	Before treatment (HD #3)	After treatment (HD #27)	OPD (2 months later)
WBC(μL)	5,600	2,460	5,600	10,200
Hb(g/dL)	6.7	6.7	12.8	16.7
Hct(%)	17.5	18.5	39.1	48.5
MCV(fL)	100.6	102.4	100.5	87.4
MCH(pg)	38.5	37.2	32.9	30.1
Platelet(×10 ³ /μL)	100	61	122	197
Reticulocyte(%)	1.6	2.1	1.1	0.6
T. Bilirubin(mg/dL)	6.0	15.3	2.7	1.5
LDH(IU/L)	787		117	74
LD1-2-3-4-5	423-302-45-10-6		35-54-20-3-5	12-33-19-4-6
Fe/TIBC(μg/dL)	45/258			
Haptoglobin(mg/dL)	<10		<10	
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	21.35		790	978
Folate(ng/mL)	1.96		18	12.22
Coombs test				
Direct	positive			negative
Indirect	positive			negative
Anti-intrinsic factor Ab	positive			
Anti-parietal cell Ab	positive			
Anti-platelet Ab	negative			
PAIgG	negative			
ANA/AntiDNA	negative/negative			

견이 있었다. 혀에는 약간의 실유두 위축이 있었다. 호흡음과 심음은 정상이었다. 간비대는 없었으나, 비장이 좌측 늑골 하연에서 3황지로 촉지되었다.

검사소견: 입원후 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 6.7g/dL, 헤마토크리트 17.5%, 백혈구 5,600/ μ L(중성구 61.1%, 림프구 31.2%, 단구 4.1%, 호산구 2.8%, 호연구 0.8%), 혈소판 100,000/ μ L이었고, 적혈구 평균용적(MCV)은 100.6 fL로 증가되었다. 혈청생화학 검사상 총 빌리루빈 6.0mg/dL(직접 빌리루빈 0.9 mg/dL), LDH 787IU/L로 증가되었고, 동위호소 검사에서 각각 423IU/L, 302IU/L, 45IU/L, 10IU/L, 6IU/L로 LDH1과 LDH2의 비가 역전되었다. 망상적혈구는 1.6%였고, haptoglobin은 10 mg/dL 이하였다. 혈청진은 45 μ g/dL, 총철설합능은 258 μ g/dL, 혈청 ferritin은 140ng/mL로였다. 비타민 B₁₂는 21.35pg/mL, 염산은 1.96ng/mL로 현저하게 감소되었다. 소변 검사상 혜모글로빈과 혜모시테린은 검출되지 않았다. ANA와 anti-DNA 검사는 모두 음성이었다. 직접 쿠스 검사(polyspecific+, anti-IgG+)과 간접 쿠스 검사는 모두 양성이었으며, 항혈소판 항체와 PAIgG는 음성이었다. 항위벽세포 항체와 항내인자 항체는 모두 양성이었다(Table 1). 만초혈액 도발 검사상 거대 적혈구와 함께 5암이상의 다분절 중성구가 관찰되었고, Howell-Jolly 소체,

나염성 적혈구와 호염기성 반점 등을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 골수검사상 90% 이상의 세포총밀도를 보였으며 적혈구세 증식(M:E 비 = 1:1) 및 기적아구성 변화가 관찰되었고, 거대 후골수구와 골수구의 출현을 볼 수 있었다(Fig. 2). 복부 초음파소견상 비장 종대외에 득이 소견은 없었다. 위내시경 검사상 만성 위염소견이 있었으나, 진형적인 만성 위축성 병변은 관찰되지 않았다. 식도 및 위의 24시간 산성도 관찰에서 부신증에 합당한 소견은 없었다.

치료 및 경과: 내원 3일째 밸外国语 함께 황달이 신해지면서 범혈구 감소증이 악화됨에도 불구하고 일반적인 악성빈혈의 임상양상과는 달리 망상적혈구 치가 증가되고, 쿠스 검사 양성 등으로 용혈성빈혈이 동반되었음을 의심하여 dexamethasone 10mg을 정맥으로 주사하였고, prednisolone 60mg과 비타민 B₁₂ 1,000 μ g을 매일 투여하기 시작하였다. 환자는 prednisolone과 비타민 B₁₂를 투여한지 4일째부터 황달이 호전되고 비장의 크기가 감소하는 등 임상적인 호선을 보이기 시작하였다. 환자는 입원 27일째 말초혈액검사 및 생화학검사상 정상 범주로 호전되었다(Fig. 2). 환자는 퇴원하여 prednisolone을 감량하여 치료 3개월후 중단하였으며, 비타민B₁₂ 1,000 μ g을 주2회 근육 주사하며 경과관찰 중이다.

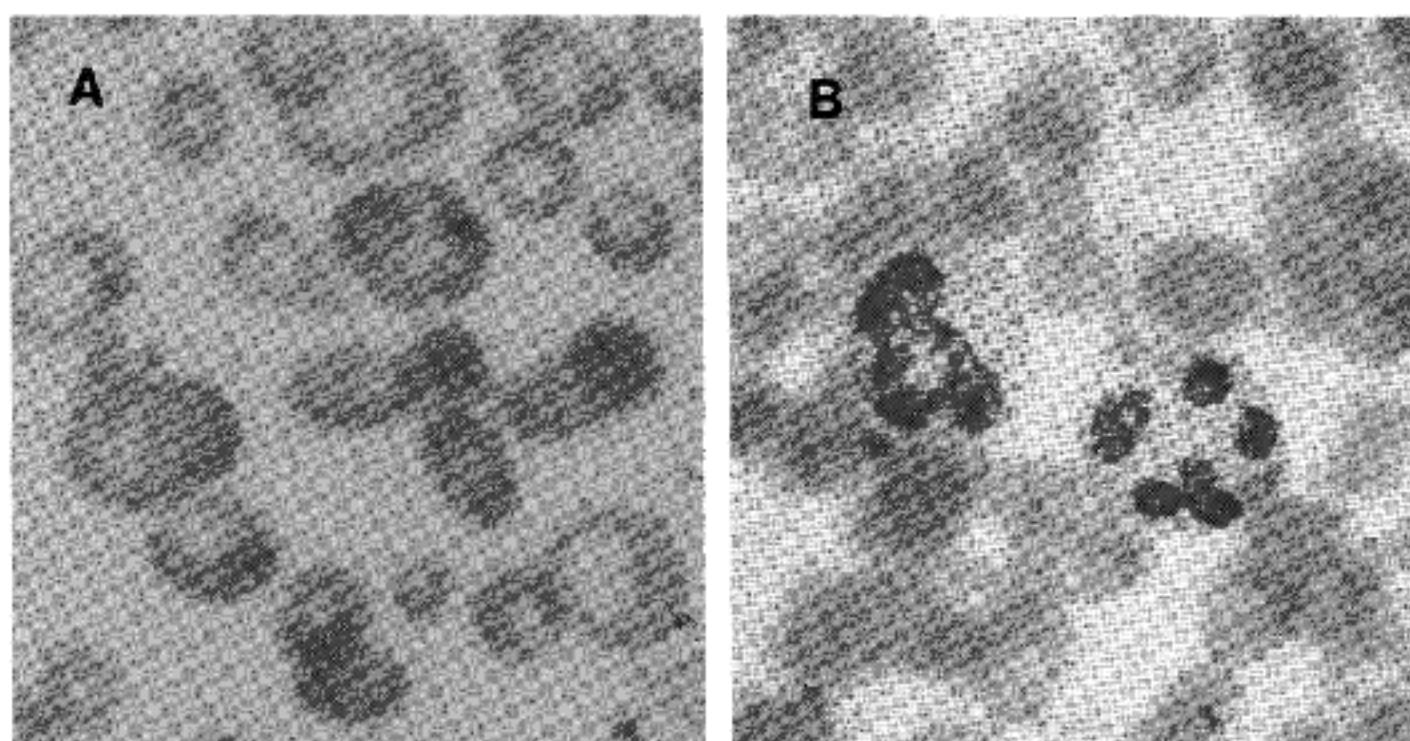


Fig. 1. Peripheral blood smear showing macrocytic red cells(A) and hypersegmented neutrophils(B) (Wright stain, $\times 1,000$).

고 찰

악성빈혈의 원인은 자가면역 현상에 기인한다고 알려져 있다¹⁾. 악성빈혈 환자들에서 검출되는 자가 항체로는 항위벽세포 항체와 항내인자 항체가 있으며, 환자의 약 90%와 70%에서 각각 발견된다²⁾. 또한 악성빈혈은 흔히 자가면역성 감상선염, 전신성 혈관 성 낭창 등의 자가면역 질환과 병발하기도 하여³⁾.

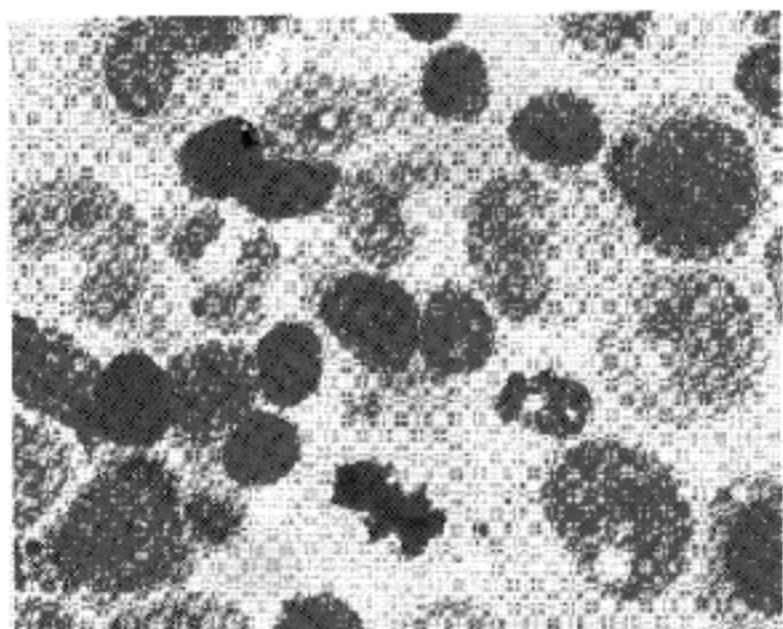


Fig. 2. Bone marrow aspiration smear showing erythroid hyperplasia with megaloblastic changes and giant metamyelocytes(Wright stain, $\times 1,000$).

자가면역 기선에 의해 유발됨을 더욱 뒷받침 한다.

비타민 B_{12} 결핍은 DNA 합성의 장애를 일으키 세포분열이 왕성한 조혈세포에서 거식아구성 변화와 빈혈을 일으키며 이는 비타민 B_{12} 의 보충으로 정상화될 수 있으나, 다른 원인의 빈혈이 동반되어 있을 경우는 비타민 B_{12} 보충에도 불구하고 혈구 감소증이 호전되지 않는다⁴⁾. 이렇게 치료가 되지 않는 악성빈혈의 가장 흔한 원인은 친질워성빈혈이 동반된 경우이며⁵⁾, 또한 용혈성빈혈이 동반된 경우에도 진단 및 치료에 어려움이 있다.

Rubio와 Burgin 등⁶⁾이 처음으로 자가면역 용혈성 빈혈과 동반된 악성빈혈을 보고한 이래로 세계적으로 혈소판 감소증이나 용혈성빈혈 등의 자가면역상 혈구감소증을 동반한 악성빈혈은 11례가 보고되었다⁷⁾. 악성빈혈은 임상적으로 거식아구성 빈혈, 신경 학적 증상 및 위점막의 위축 등을 특징으로 한다. 또한, 부적절한 조혈작용과 골수내 용혈 현상으로 맴혈구 감소와 함께 혈청 LDH 상승, 고간접빌리루빈증, 혈청 haptoglobin치의 감소 등 용혈성빈혈 환자에서 흔히 관찰되는 검사 소견이 동반되기도 한다. 따라서 악성빈혈에 동반된 자가면역 용혈성빈혈은 진단에 어려움이 있다⁸⁾. 이전의 문헌 보고에 의하면 악성빈혈에서도 일시적으로 쿰스 검사가 양성소견을 보이나, 이 항체의 역할에 대해서는 아직

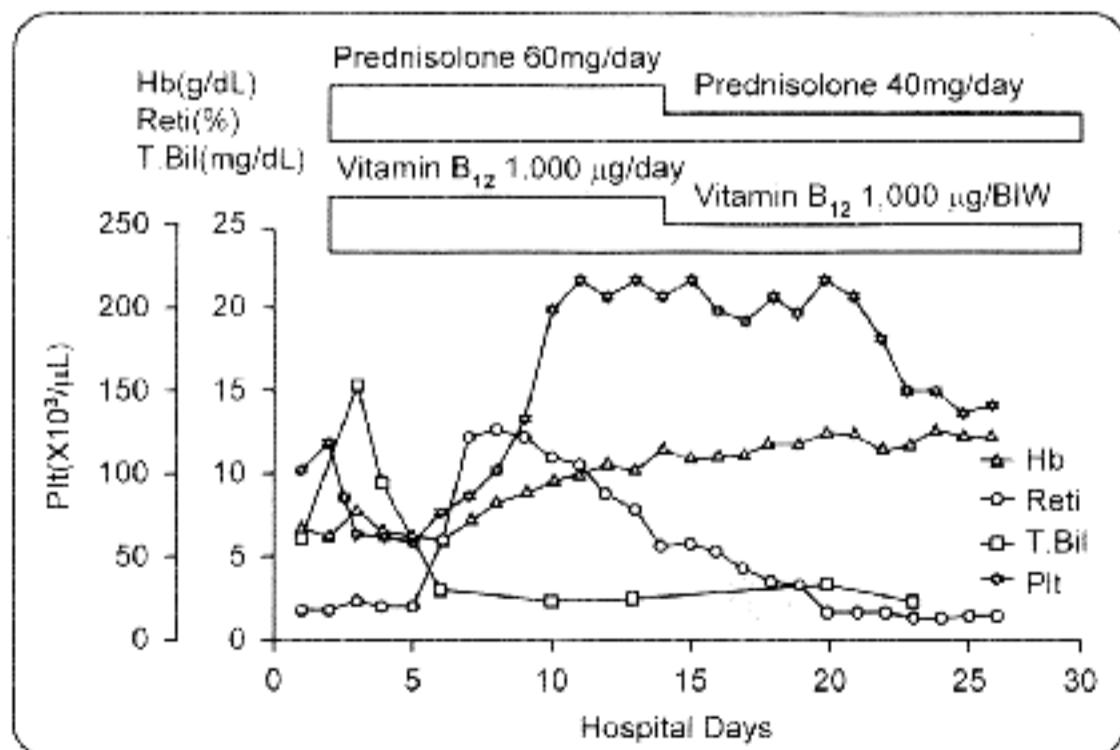


Fig. 3. Clinical course of patient with laboratory findings.

확실하게 밝혀지지 않았다. 그러나, 일시적으로 나타나는 이 자가항체는 일반적으로 용혈을 일으키지 않으며, 비타민 B₁₂ 보충으로 악성빈혈이 호전되면 소실되는 것으로 알려져 있다⁸⁾.

Rabinowitz 등⁵⁾의 보고에 의하면 악성빈혈과 자가면역 용혈성빈혈이 동반된 예는 총 6례이고, 이들의 임상적 특징을 보면 연령은 16~72세로 다양하였으며, 6례 모두가 여자 환자였다. 이들 중 1례를 제외하고는 악성빈혈이 먼저 진단 되었거나(4례), 자가면역 용혈성빈혈과 동시에 진단되었다(1례). 모든 환자에서 진단 당시 검사소견상 특징적으로 망상적혈구치가 매우 증가되어 있으며, 쿰스 검사에서 양성 소견을 보였다. 일반적인 악성빈혈 환자들과는 달리 비타민 B₁₂를 충분히 보충한 후에도 빈혈이나 혈구감소증이 호전되지 않았으며, 이러한 임상적 특징으로 보아 악성빈혈과 자가면역 용혈성빈혈이 동반되어 있음을 진단할 수 있으며, 비타민 B₁₂와 함께 부신피질 호르몬 제제를 병용 투여하여 회복되었다⁴⁾. 그러나, 쿰스 검사 양성은 혈액학적학적 소견의 호전후에도 지속되는 것이 특징이다.

본 증례의 경우 내원 당시에 시행한 검사소견상 범혈구 감소증 및 비타민 B₁₂치의 감소 등 악성빈혈을 시사하는 소견을 보였으나, 고간접빌리루빈혈증에 의한 심한 황달과 함께 비정상적으로 망상적혈구치가 증가되어 있었고, 악성빈혈 환자에서 흔히 경험하지 못하는 비종대 등의 악성빈혈만으로는 설명할 수 없는 비전형적인 임상양상을 보여 용혈성빈혈의 병발을 강력히 의심하였다. 직접 및 간접 쿰스 검사에서 양성반응을 보여 자가면역 용혈성빈혈이 동반되었음을 확인할 수 있었다. 이후 항위벽세포항체와 항내인자항체 검사상 양성반응을 보였고, 위내시경 검사상의 만성 위염소견과 식도 및 위의 24시간 산성도관찰에서 무산증 소견을 보여 악성빈혈과 동반된 자가면역성 용혈성빈혈을 확진할 수 있었다. 환자는 비타민 B₁₂와 prednisolone의 병용투여를 시작하여 치료 4일째부터 임상적인 호전을 보였고, 치료 10일째 비종대도 완전히 없어 졌으며, 치료 개시 4주 후 혈액학적으로 정상화되었다. 환자는 치료 3개월 후에 prednisolone은 중단하였고, 비타민

B₁₂ 제제만을 투여 받으며 외래에서 추적 관찰중이다. 본 환자에서 쿰스 검사는 치료 3개월 후에 음성으로 전환되었는데, 향후 용혈성빈혈의 재발 여부에 대한 추적 관찰이 필요하겠다.

따라서 비타민 B₁₂의 보충에도 불구하고 교정되지 않거나, 반복적으로 재발하는 악성빈혈은 자가면역 용혈성빈혈 등 다른 원인의 빈혈이 동반되었을 가능성을 항상 염두에 두어야 하며, 자가면역 용혈성빈혈이 병발한 경우 비타민 B₁₂의 보충과 함께 부신피질 스테로이드제제의 투여가 필수적이다⁵⁾.

요 약

저자들은 31세 된 남자 환자에서 자가면역 용혈성빈혈과 동반된 악성빈혈 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Colon-Otero G, Menke D, Hook CC: *A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patients with macrocytic anemia*. Med Clin Nor Am 76:581-597, 1992
- Adams RD, Victor M: *The neurologic manifestations of Vitamin B₁₂ deficiency*. In *Principle of neurology*, 5th ed. New York McGraw-Hill Co, 1993, pp864-867
- Babior BM: *Erythrocyte disorders: Anemia related to disturbance of DNA synthesis(megaloblastic anemias)*. In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. *Hematology*, 4th ed. New York McGraw-Hill Co, 1991, pp453-466
- Doniach D, Roitt IM, Taylor KB: *Autoimmune phenomena in pernicious anemia: Serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis, and systemic lupus erythematosus*. Br Med J 1:1374-1379, 1963
- Rabinowitz AP, Sacks Y, Carmel R: *Autoimmune cytopenia in pernicious anemia: A report of four cases and review of literature*. Eur J Haematol

- 44:18-23, 1990
- 3:77-85, 1957
- 6) Carmel R, Weiner JM, Johnson CS: *Iron deficiency occurs frequently in patients with pernicious anemia.* JAMA 257:1081-1083, 1987
- 8) Pirofsky B, Vaughn M: *Addisonian pernicious anemia with positive antiglobulin tests: A multiple autoimmune syndrome.* Am J Clin Pathol 50:459-466, 1968
- 7) Rubio F, Burgin L: *Hemolytic disease complicated by pernicious anemia.* Bull Tufts N Engl Med Ctr