

신경계 증상을 동반한 악성빈혈 1 예

연세대학교 의과대학 신경과학교실

황연미 · 선우일남 · 김기환

연세대학교 의과대학 내과학교실

고 윤 웅

—Abstract—

A Case of Pernicious Anemia with Neurologic Involvement

Youn Mee Hwang, M.D.*, Il Nam Sunwoo, M.D*, Ki Whan Kim, M.D.*, Yun Woong Ko, M.D.**

* Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine

** Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

This is a case report of pernicious anemia with neurologic deficits.

The patient is a 69 years old male with generalized tingling sense. On examination, slight pale conjunctiva and beefy red tongue are noted. Laboratory study show megaloblastic anemia with low serum vitamin B12 level, positive Schilling test, gastric achlorhydria and mild gastric atrophy. Neurologic examination reveals cerebral, spinal and peripheral involvement and EEG and EMG study support those things. On parenteral vitamin B12, the hematologic and neurologic abnormalities are improved dramatically.

서 론

비타민 B12 결핍은 DNA 생성의 장애를 초래 세포분열이 왕성한 조혈기관과 위장관 상피세포에 영향을 미쳐 대구성 빈혈(megaloblastic anemia)과 위장막 및 위장 상피세포의 위축을 초래하며 또한 신경계 장애로 중추신경계와 말초신경계의 증상이 나타난다. 비타민 B12 결핍의 원인은 여러가지 있으나 그중 가장 많은 것이 악성빈혈인데(Babior 와 Bunn, 1983) 이 악성 빈혈은 1885년 Addison이 최초로 기술한 이래 Biermer에 의하여 "pernicious anemia"로 명명되었다(Castle, 1970).

우리나라에서는 이 악성 빈혈에 대한 보고가 비교적 드물어 현재까지 5예(박동, 1983 : 배와 정, 1966 : 이등, 1968 : 임등, 1969)의 증례보고가 있었는데 저자 등은 최근 신경계 증상을 동반한 악성 빈혈 1예를 관찰하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증 례 보 고

환자 : 백○기, 69세, 남자

주소 : 전신의 타진통(tingling sensation)

현병력 : 평소 비교적 건강하던 환자는 입원 7개월 전부터 소화장애가 생겨 약 4개월전 본원 내과에서 표제

성 위염으로 진단받고 치료를 받던 중이었는데 입원 3개월전부터 전신의 타진통이 발생, 서서히 악화되는 경향을 보여 본원 신경과에 입원하였다. 또한 환자는 최근 자주 허의 통증을 느끼곤 하였다고 한다.

과거력: 약 20년전 폐결핵으로 항결핵제를 약 2년간 복용한 적이 있으며 9년전에는 흉벽에 화농성 염증에 의한 농양이 발생하여 수술을 받았다고 한다. 그의 특별한 병력은 없으며 흡주나 전식의 습관도 없었다.

가족력: 특기사항 없음.

이학적 소견: 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 80/분, 체온 36.5도였다. 만성 병색이고 여위어 보이는 환자는 결막과 구순이 약간 창백하였으며 공막에 황달은 없었다. 혀는 분홍빛으로 평평한 느낌을 주었다. 심 폐는 특기사항이 없었고 복부 진찰상 간장이나 비장은 촉진되지 않았다.

신경학적 진찰상 의식은 명료하였으나 문지에 비협조적이며 반응이 약간 느린 우둔한 감과 우울한 느낌을 주었다. 그러나 시간이나 장소, 사람에 대한 orientation과 기억력, 계산능력은 비교적 정상이었다. 뇌신경기능과 운동기능은 대체로 정상범주였으나 감각기능은 양쪽 발목 이하 부위의 촉각과 압통에 대한 감각이 감퇴되어 있었으며 위치감각도 양쪽 발가락에서 감소되어 있었다. 진동감과 Romberg 증후는 정상이었다. 심부전반사는 상지에서는 감소, 하지에서는 소실되었는데 바빈스키 증후가 우측에서 뚜렷하였다. 복부표재반사는 관찰되지 않았으며 소뇌기능은 정상으로 판단되었다.

검사소견: 입원당시 시행한 각종 검사결과를 표 1과 같다. 말초혈액 도말표본상(도 1) 적혈구의 변화 이외에



Fig. 1. Hypersegmented neutrophils in peripheral blood smear

Table 1. Laboratory Findings

	(normal range)
1. CBC Findings	
WBC ($\times 10^9/l$)	6.7(7.0 $\pm$ 3.0)
RBC ($\times 10^{12}/l$)	1.99(5.4 $\pm$ 0.9)
Hb (gm%)	9.4(16.0 $\pm$ 2.0)
Hct	26.5(45 $\pm$ 7)
MCV(fl)	47.2(29.0 $\pm$ 3.0)
Platelet count/mm ³	182000
Differential count(%)	
Segmented Neutrophil	73
Bands	5
Eosinophil	6
Lymphocytes	13
Monocytes	2
Reticulocyte(%)	0.8
C-ESR(mm/hr)	10
2. Blood Chemistry	
Total Protein(gm/dl)	6.5(5.8-7.8)
Albumin(gm/dl)	3.7(3.4-4.8)
Total Bilirubin(mg/dl)	0.9(0.2-1.2)
Alk. Phosphatase(U/L)	68. 2(30.0-115.0)
SGOT(IU/L)	15
SGPT(IU/L)	22
LDH(IU/L)	55
LDH1:27.4, LDH2:14.0, LDH3:7.0, LDH4:4.1, LDH5:2.5	
Serum Iron(g/dl)	79(120-140)
TIBC(g/dl)	220(150-336)
LAP Score	206(control 50)
3. Thyroid function test	
T3(ng/dl)	87.3(80-220)
T4(ng/dl)	6.0(5-13)
FT4(ng/ml)	1.71(0.6-1.6)
4. Stool examination for occult blood and for parasite	negative
5. Serum VDRL	nonreactive
Serum FTA-abs	nonreactive
6. Gastric juice analysis (Ewans meal stimulation test)	achlorhydria
7. Schilling test(%)	0.37(7)
8. Serum Vitamin B12 (pg/ml)	47(200-1000)
Serum folic acid(gm/ml)	5.8(3-15)

도 분엽이 증가된 (hypersegmented) 호중구를 보며 5개의 분엽이 38%, 6개 이상의 분엽이 8%였다. 골수표본(도 2)에서는 megakaryocyte가 약간 감소되어 있었으며 거대후골수구(giant metamyelocyte)가 많으면서 때로는 binucleated megaloblast가 보였다. 골수조직검사상 약간 hypercellular로 적혈구계통의 세포가 증가되어 있었다. 위내시경 검사에서는 정도의 만성 표재성 위축성 위염의 소견과 함께 조직검사(도 3)상

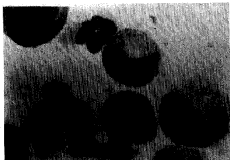


Fig. 2. Giant metamyelocyte(above) and megaloblast (lower) in bone marrow smear



Fig 3. Microscopic findings of upper body of stomach: shortening of pyloric gland with absence of parietal cell

상피세포의 선이 짧아져 있으면서 벽세포가 거의 보이지 않았다. 소장조영술에서는 특기할 이상이 없었으며 뇌파검사에서는 좌측두엽에서 비특이성의 theta파를 보였다. 신경전도속도검사상 정도의 다발성 말초신경병증의 소견을 나타내었다.

치료 및 경과: 악성 빈혈로 진단된 후부터 cyanocobalamin의 활성형태인 Calomide-S (5, 6-dimethylbenzimidazolyl-cobamide-5 deoxy adenosine)를 하루 1,000ug씩 근육주사하였는데 처음 일주간은 매일, 3회/1주를 4주, 2회/1주를 2주, 주 일회를 4주간 부여하면서 주기적인 혈액검사를 시행하여 그 임상경과를 관찰하였다(도 4). 혈액검사상의 호전과 함께 환자의 증상도 부약 일주후부터 좋아지기 시작하여 2개월후에는 타전통이 거의 소실되었으며 바빈스키증후의 소인, 심부전란사의 회복, 감각기능의 호전등을 관찰할 수 있었다.

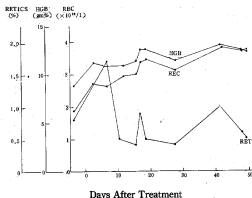


Fig. 4. Hb, RBC Counts and Reticulocyte changes after Vitamin B12 therapy

고 안

대구성 빈혈은 DNA 생성장애에 의한 거대적아구의 출현, RNA/DNA비의 증가 및 골수내 적혈구 파괴와 비효율적 적혈구 조혈에 의한 황달, 비강비대, 빈혈, 열증 등의 증상을 초래하는 질환인데(Babior와 Bunn, 1983), 말초혈액 소견상 MCV(mean corpuscular volume)가 96 fl 이상이면 의심할 수 있으며 110 이상이면 그 가능성이 높다고 한다. 망상적혈구는 감소되는 경

함)이 있으며 호중구의 과분열(5개 이상의 분열)현상을 보이는데(Wintrobe, 1981) 골수검사에서 파세포성, M/E 비의 감소, 조대한 철분 염색상과 함께 거대적아구성 변화(megaloblastic change)와 giant metamyelocyte 등을 나타낸다. 또한 생화학적 검사상 unconjugated bilirubin의 증가, LDH1과 LDH2의 증가를 보일 수 있는데 본 증례에서도 혈액검사, 골수검사 및 생화학적검사에서 대구성 빈혈에 합당한 소견을 보였다. 대구성 빈혈의 원인은 아주 다양하지만(제2표) 악성 빈혈이 가장 흔한 원인인데 이 환자에서도 Schilling test 양성, 혈중 비타민 B12치의 감소, 무산증등이 있

으면서 편식이나 음주의 습관이 없고 위절제술이나 소장 질환도 없으며, 정상 간장기능, 정상 혈중 엽산치를 보 이면서 특별한 거생종 질환의 증거가 없기 때문에 악성 빈혈로 진단할 수 있다.

악성 빈혈은 1885년 Addison에 의하여 처음 보고된 이래 주로 백인(특히 북미, 캐나다, 스칸디나비아, 영국)에 많고 흑인이나 동양인에서는 드문 것으로 알려져 있는데 최근에는 흑인(Ralph 등, 1981)과 일본(배와정, 1966)에서도 자주 보고되고 있다.

악성 빈혈의 병인은 아직 확실하지 않으나 위벽세포가 자가면역기전에 의하여 파괴되기 때문에 위벽세포에서 나

Table 2. Classification of the megaloblastic anemias

I Vitamin B₁₂ deficiency

A Inadequate intake: vegetarians (rare)

B Malabsorption

1 Inadequate production of intrinsic factor (IF)

- a Pernicious anemia
- b Gastrectomy
- c Congenital absence or functional abnormality of IF (rare)

2 Disorders of terminal ileum

- a Tropical sprue
- b Nontropical sprue
- c Regional enteritis
- d Intestinal resection
- e Neoplasms and granulomatous disorders (rare)

f Selective vitamin B₁₂ malabsorption (Imerslund's syndrome) (rare)

3 Competition for vitamin B₁₂

- a Fish tapeworm
- b Bacteria: blind loop syndrome
- 4 Drugs: *p*-Aminosalicylic acid, colchicine, neomycin

C Other

- 1 Nitrous oxide
- 2 Transcobalamin II deficiency (rare)

II Folic acid deficiency

A Inadequate intake: Unbalanced diet (common in alcoholics, teenagers, some infants)

B Malabsorption

- 1 Tropical sprue
- 2 Nontropical sprue

3 Drugs: Phenytoin, barbiturates, (?) ethanol

C Increased requirements

- 1 Pregnancy
- 2 Infancy
- 3 Malignancy
- 4 Increased hematopoiesis (chronic hemolytic anemias)
- 5 Chronic exfoliative skin disorders
- 6 Hemodialysis

D Impaired metabolism

- 1 Inhibitors of dihydrofolate reductase: Methotrexate, pyrimethamine, triamterene, pentamidine, etc.
- 2 Alcohol
- 3 Rare enzyme deficiencies: Formiminotransferase, dihydrofolate reductase, etc.

III Other causes

A Drugs which impair DNA metabolism

- 1 Purine antagonists: 6-mercaptopurine, azathioprine, etc.
- 2 Pyrimidine antagonists: 5-fluorouracil, cytosine arabinoside, etc.
- 3 Others: Procarbazine, hydroxyurea

B Metabolic disorders (rare)

- 1 Hereditary orotic aciduria
- 2 Others

C Megaloblastic anemia of unknown etiology

- 1 Refractory megaloblastic anemia
- 2 Di Guglielmo's syndrome*

* A form of acute nonlymphocytic leukemia with atypical, dysplastic changes in erythroid series.

오는 내인자가 없어져서 발생한다고 설명되고 있다(Adams 등, 1954 : Bernier 와 Hines, 1967 : Camel 과 Herbert, 1966 : Castle, 1970 : Chiaki 와 James, 1969 : Fisher, Rees 및 Taylor, 1966 : Jeffries 와 Sleisinger, 1965 : Kaplan 등, 1963). 특히 최근 악성 빈혈환자의 약 60%에서 항내인자항체가 발견되고 약 90%의 환자에서 항위배세포항체가 검출되기 때문에 이 자가면역학설이 더욱 강조되고 있으며 또한 이 항체는 진단적 검사로도 이용되고 있다(Chiaki 와 James, 1969 : Samloff 등, 1968). 내인자는 위벽세포에서 분비되는 분자량 50,000~60,000의 glycoprotein으로 비타민 B12와 결합한 후 말단 회충부에서 특수 수용체와 결합하여 비타민이 흡수되게 하는 물질로 알려져 있는데 이 내인자의 결핍은 결국 비타민의 흡수장애에 의한 비타민 B12 결핍증을 초래하게 된다. 비타민 B12는 DNA형성의 조효소로 알려져 있다.

악성 빈혈에서의 신경계 증상은 25~95.6%에서 나타난다고 하는데 이렇게 보고자마다 큰 차이를 보이는 것은 그 진단기준에 있어서의 차이때문이라고 생각되고 있다(Eric, 1954 : Goldhamer 등, 1934 : Shorvon 등, 1980 : Young, 1932). 신경계 증상은 중추신경계와 말초신경계 둘 다 가능한데 1900년 Russell이 처음 사용하기 시작한 subacute combined degeneration은 주로 척수증상을 표현하는 것으로 신경계 증상을 모두 대변하는 용어로는 부적합하다는 의견도 있다(Eric, 1954). 비타민 B12와 신경계와의 관계는 아직 확실히 규명되지 못하였지만 최근 비타민 B12 의존 효소인 methionine synthetase의 비활성화로 수초의 transmethylation에 장애가 나타난다는 주장이 큰 관심을 끌고 있다(John과 Dornald, 1981 : Scott 등, 1981). 신경계 증상증에는 말초신경병증이 가장 흔하다고 하는데(Dynes와 Norcross, 1943 : Foster, 1945 : Locker 등, 1969 : Shorvon 등, 1980) 특별한 임상증상이 있더라도 전기신경학적 검사상 말초신경병증을 나타낼 수 있다고 한다. 임상증상으로는 운동, 감각장애와 심부전 반사의 소실등이 대표적인 증상인데 때로는 척수 침범증상과의 혼동도 있을 수 있으나 전기생리학적 검사로 감별에 도움이 될 수 있으며(Locker, 1969) 병리학적으로 말수초성질환인지 축색의 질환인지에 대하여는 아직도 논란이 많다(Agamanolis 등, 1976 : Kenneth 등, 1980 : Torres 등, 1971).

척수 침범은 병리학적으로 주로 후색과 축색의 탈수초화현상이 특징적이며(Agamanolis 등, 1976) 악성 빈

혈 환자의 16~89.2%에서 관찰된다고 한다. 임상증상으로는 타진통, 보행실조, 진동감 및 체위감각의 감소, 팔약근 초진장애, 복부표재반사의 소실 및 바빈스키증후 등이 있는데 심부전반사의 변화는 말초신경병증과 더 밀접한 관계가 있기 때문에 감소하는 경우가 대부분이다. 대개의 척수증상은 흉부 척수에서 시작되기 때문에 처음 증상은 하지에서 시작되고 차츰 상지로 진행되는 경향을 보이게 된다(Mancall, 1984).

뇌증상은 우울증에서부터 정신병에 이르기까지 아주 다양하고 말초신경병증이나 척수장애보다 비특이성이기 때문에 진단에 주의를 하여야 하는데 만일 이를 인식하지 못하고 치료가 지연되면 비가역적인 뇌장애를 후유로 남기게 된다(Holmes, 1956). 이 뇌증상은 빈혈에 의한 증상이 아니고 뇌대사기능의 장애에 의한 증상이라고 알려져 있고 뇌파검사상의 이상소견은 가역적일 수 있기 때문에 임상경과의 추적에 도움이 될 수 있다.

드물게는 시신경병증이 나타나는 경우가 있는데 이는 비타민 B12 결핍증 단독보다는 흡연과도 관계가 있다(Tobacco-Alcohol Amblopia)고 하는데, 최근에는 시신경 유발결위검사로 증상이 없는 환자에서도 조기 진단이 가능한 것으로 알려지고 있다.

신경계 증상은 혈액학적 변화와는 상관성을 보이지 않아서(Eric, 1954 : Holmes, 1956 : Shorvon 등, 1980 : Young, 1932) 신경계 증상이 있으면서 정상 혈액, 골수 검사소견을 나타내는 경우도 드물지 않다고 하는데 그 이유는 아마 혈액의 변화는 염산과 밀접한 관계가 있기 때문이라고 생각된다. 그러나 염산 결핍에서도 신경계 장애를 나타낼 수 있는데 이때는 갑정의 장애가 많다고 한다(Robertson 등, 1971 : Shorvon 등, 1980).

악성 빈혈의 치료는 1926년 Minot 와 Murphy가 잔 추출물을 사용한 이래 1948년 Rickes 등이 비타민 B12를 분리하여 획기적인 발견이 가능하게 되었다(Kosik 등, 1980). 그러나 악성 빈혈은 비타민의 흡수 장애에 의한 질환인 만큼 경구 투여는 큰 의미가 없고 cyanocobalamin을 근육주사하는 것이 더 타당한데 치료 용량이나 주사간격은 학자마다 차이가 있지만 일반적으로 신경계 증상이 있는 경우가 혈액의 변화만을 보이는 경우보다 더 많은 양의 비타민 B12를 요한다고 한다(Holmes, 1956).

치료경과는 본 증례와 마찬가지로 치료 4~5일 부터 방사성혈구가 증가되며 빈혈은 수주간에 걸쳐 서서히 호전되는데(Babior 와 Bunn, 1983). 치료시 주의하여야 할 점은 염산의 부여가 혈액학적 호전을 유발하여 진단

적 혼동을 일으키게 된다는 사실로써 더우기 엽산은 기존의 비타민 B12 결핍을 더욱 악화시켜서 신경학적 침범의 속도를 증가시킬 수도 있다고 한다(Baldwin과 Dalessio, 1961; Ellison과 Charleston, 1968).

결 론

저자들은 최근 중추신경계와 말초신경계 증상을 동반하고 Schilling test와 혈중 비타민 B12치 검사로 확진된 악성 빈혈 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하였다.

참 고 문 헌

1. 박애자, 김현배, 김성수, 김석근, 손영애 (1983): 악성 빈혈 1예 보고, 대한혈액학회잡지 제 18권 제 2호: 217.
2. 배동각, 정기준 (1966): 악성 빈혈의 1예, 대한내과학회지 제 9권 제 5호: 59.
3. 이 현, 김광필, 이기평, 윤덕진 (1968): 자태에서 본 소아기 악성 빈혈증, 대한소아과학회지 제 11권 제 7호: 25.
4. 임보상, 우명식, 정시진, 윤용섭, 봉철현, 이유복 (1969): 악성 빈혈 1예, 대한혈액학회지 제 4권 제 1호: 23.
5. Adams, J.F. et al (1964): The histologic and secretory changes in the stomach in patients with autoimmune to gastric parietal cells. *Lancet*, 1:401.
6. Agamanolis, D.P. et al (1976): Neuropathology of experimental vitamin B12 deficiencies in monkeys. *Neurology*, 26:905.
7. Babior, B.M. and Bunn, M.F. (1983): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 10th ed. McGraw Hill, New York, p1853-1862.
8. Baldwin, J.N. and Dalessio, D.J. (1961): Folic acid therapy and spinal cord degeneration in Pernicious Anemia. *New Eng. J. Med.*, 264:1339.
9. Bernier, G.M. and Hines, J.D. (1967): Immunologic heterogeneity of autoantibodies in patients with Pernicious Anemia. *New Eng. J. Med.*, 277:1386.
10. Carmel R. and Herbert V. (1966): Presence of "precipitating" or "blocking" antibody to intrinsic factor in gastric juice or serum of nearly all Pernicious Anemia patients. *Clin. Res.*, 14:482.

11. Castle, W.B. (1970): Current concept of Pernicious Anemia. *Am. J. Med.*, 48:541.
12. Chiaki T. and James, E.M. (1969): Immunologic studies in Pernicious Anemia. *Blood*, 34:63.
13. Dynes, J.B. and Norcross, J.W. (1943): Peripheral neuritis as a complication of Pernicious Anemia. *JAMA*, 122: 586.
14. Ellison, A.B. and Charleston, W.Va. (1960): Pernicious Anemia masked by multivitamins containing folic acid. *JAMA*, 173:240.
15. Eric, C.O. (1954): Subacute combined degeneration of the cord and achlorhydric peripheral neuropathies without anemia. *Lancet*, 14:307.
16. Fisher, J.M., Rees C., and Taylor, K.B. (1966): Intrinsic factor antibodies in gastric juice of Pernicious anemia patients. *Lancet*, 2:88.
17. Foster, D.B. (1945): Degeneration of peripheral nerves in Pernicious Anemia. *Arch Neurol. Psychiatry*, 54:102.
18. Goldhamer, S.M. et al (1934): The occurrence and treatment of neurologic changes in Pernicious Anemia. *New Eng. J. Med.*, 103:1963.
19. Holmes, J.M. (1956): Cerebral manifestations of vitamin-B12 deficiency. *Br. Med. J.*, 15:1394.
20. Jeffries, G.M. and Sleisinger, M.M. (1965): Studies of parietal cells antibody in Pernicious Anemia. *J. Clin. Invest.*, 44:2021.
21. John, M.S. and Donald, G.W. (1981): The methyl folate trap. *Lancet*, 15:337.
22. Kaplan, M.E. et al (1963): Immunologic studies with intrinsic factor in man. *J. Clin. Invest.*, 42:368.
23. Kenneth S. et al (1980): Coma and axonal degeneration in vitamin B12 deficiency. *Arch. Neurol.*, 37:590.
24. Locker, D.L. et al (1969): Peripheral nerve function in Pernicious Anemia before and after treatment. *Acta Haemat.*, 41:257.
25. Mancall, E.L.C. (1984): *Merritt's Textbook of Neurology*. 7th ed. Lee & Febiger, Philadelphia. p556-559.
26. Ralph C. et al (1981): Profiles of Black and Latin American patients having Pernicious Anemia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 75:291.
27. Robertson, D.M. et al (1971): Subacute combined degeneration of the spinal cord. *Arch. Neurol.*, 24:203.
28. Samloff, J.M. et al (1968): Blocking and binding an-

- titodies to intrinsic factor and parietal cell antibody in Pernicious Anemia. *Gastroenterology*, 55:575.
29. Scott, J.M. et al (1981): Pathogenesis of subacute combined degeneration; A result of methyl group deficiency. *Lancet*, 15:334.
 30. Shorvon, S.D. et al (1980): The neuropsychiatry of megaloblastic anemia. *Br. Med. J.*, 281:1036.
 31. Torres I. et al (1971): Peripheral neuropathy associated with vitamin-B12 deficiency in captive monkeys. *J. Path.*, 105:125.
 32. Wintrobe, M.M. (1981): *Clinical Hematology*. 8th ed. Lee & Febiger, Philadelphia, p562-578.
 33. Young, R.H. (1932): Neurologic features of Pernicious Anemia. *JAMA*, 99:612.