

## *Helicobacter pylori* 관련 철분 결핍 빈혈

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과

최 연 호

### ***H. pylori*-associated Iron-Deficiency Anemia**

Yon Ho Choe, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Lots of cases relating *Helicobacter pylori* infection to iron-deficiency anemia have been described in the literature and *H. pylori* infection has emerged as a cause of refractory iron-deficiency anemia which is unresponsive to oral iron therapy. *H. pylori*-associated iron-deficiency anemia can be treated by *H. pylori* eradication. It is not thought to be attributable to gastrointestinal blood loss, such as duodenal ulcer. The mechanism by which *H. pylori* infection contributes to iron-deficiency anemia remains unclear. However, four possible explanations can be posited for this relationship; occult blood loss secondary to chronic gastritis, reduced iron absorption due to hypo- or achlorhydria, increased iron consumption by *H. pylori*, and iron sequestration in gastric mucosa. *H. pylori*-associated iron-deficiency anemia seems to develop in populations at increased risk for iron depletion. When pubescent girls, including athletes, are found to have iron-deficiency anemia refractory to iron administration, they should be evaluated for *H. pylori* infection. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 9: 129~138**)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*, Iron-deficiency anemia

### 서 론

철분 결핍은 빈혈의 가장 흔한 원인으로 철분 결

핍을 일으키는 기전으로는 철분 섭취 불량, 만성 혈액 소실, 흡수 장애, 용혈 등이 있을 수 있다. 철분 결핍 빈혈이 발견되면 장관 내의 어떠한 질병으로 인한 만성 혈액 소실의 가능성을 배제하기 위해 상부, 하부 내시경을 해야 할 경우가 생긴다. 그러나 철분 결핍 빈혈의 원인을 찾고자 내시경적 진단 검사를 하더라도 빈혈의 원인이 55%에서만 발견되었다는 보고에서와 같이 그 원인을 찾지 못하는 경우를 보게 된다<sup>1)</sup>.

접수 : 2006년 7월 31일, 승인 : 2006년 8월 21일  
책임저자 : 최연호, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50  
삼성서울병원 소아과  
Tel: 02-3410-3539, Fax: 02-3410-0043  
E-mail: cyh@smc.samsung.co.kr

1990년대에 들어 궤양 등의 장 내 출혈의 증거가 없으며 다른 증상이 전혀 없는 *H. pylori* 위염 환자가 철분 결핍 빈혈을 동반하는 증례들이 보고되기 시작하였고 이 환자들은 철분 투여에 반응이 없다가 *H. pylori*의 박멸 후 빈혈이 호전되는 양상을 보였다. 이러한 임상 양상을 보이는 경우에 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈(*H. pylori*-associated iron-deficiency anemia)이라 통칭하는데, 최근 들어 문헌상에

철분 결핍 빈혈과 *H. pylori* 감염 사이의 연관성에 대한 기전을 연구하는 보고도 많아지고 있다. 북미 및 유럽 소아소화기영양학회에서도 원인 모르는 철분 결핍 빈혈 환자에서 *H. pylori* 감염이 발견될 경우 균의 박멸이 빈혈 치료에 효과적일 수 있다고 권유하고 있어<sup>2)</sup> 이 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈에 대한 문헌상의 보고들을 종합해 보고자 한다.

**Table 1.** Studies Concerning a Relationship between *H. pylori* and Iron-Deficiency Anemia

Author	Year	Country	Type of study	Subjects	Cases (n)	Results
Dufour	1993	Italy	Case report	Adolescent	1	Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication
Marignani	1997	Italy	Case report	Adolescent	1	Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication
Carnicer	1997	Spain	Case report	Child	1	Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication
Barabino	1999	Italy	Case series	Children	4	Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication
Choe	1999	Korea	Randomized controlled trial	Adolescents	43	<i>H. pylori</i> (+) IDA patients after eradication had increased Hb compared with placebo
Choe	2000	Korea	Population survey	Adolescents	375	<i>H. pylori</i> -associated IDA as a risk factor for subnormal growth at puberty
Choe	2000	Korea	Population survey	Adolescents	937	Prevalence of <i>H. pylori</i> infection with refractory IDA much higher than in normal population
Konno	2000	Japan	Case series	Adolescents	6	Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication
Ashorn	2001	Finland	Case series	Children	7	Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication
Choe	2001	Korea	Controlled trial in IDA/ <i>H. pylori</i> seropositives	Adolescents	12 10 controls	Significant increases in Hb, iron, and ferritin after <i>H. pylori</i> eradication c/w controls given iron therapy
Sugiyama	2002	Japan	Case series	Adult females	2	Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication
Kostaki	2003	Greece	Case series	Children	3	Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication
Haciha-nefioglu	2004	Turkey	Case series	Adult females	14	Increase in Hb, iron, transferrin saturation, no change in ferritin

임상 연구

1993년 Dufour 등은 철분 약제의 투여에도 좋아지지 않는 원인 모르는 철분 결핍 빈혈을 가진 7세 환자에서 *H. pylori*에 의한 만성 위염을 발견하고 *H. pylori*를 박멸한 이후에 빈혈이 소실되었다고 보고하였다<sup>3)</sup>. 환자는 영양 부족이 없었고 대변 내 잠혈 반응도 음성이었으며 특별한 장 증세를 호소하지도 않았고 위장의 *H. pylori* 감염 이외에는 모든 검사가 정상이었다. 이 보고가 나온 후 비슷한 증례들이 발표되었는데 대부분 높은 연령의 소아들이었다(Table 1)<sup>4~15)</sup>.

소아 소화기 영양을 전공한 저자의 경우 혈액학적으로 빈혈의 원인을 발견하지 못하여 전과된 환자에서 내시경을 포함한 위장관 검사가 모두 정상을 보이고 단지 위장 내 *H. pylori* 감염만 존재하여 이를 박멸 치료하였더니 빈혈이 호전되는 양상을 많이 경험한 바 있다. 특히 저자는 이 과정에서 매우 흥미로운 사실을 발견하게 되었는데 이들 *H. pylori*-관련성 철분 결핍 빈혈 환자 중 상당수가 운동선수로서 체육고 등에 다니는 학생들이었다. 저자는 1999년 이들을 대상으로 무작위 위약-대조군 연구를 발표하였다<sup>7)</sup>. 철분 결핍 빈혈을 가지고 있는 43명의 사춘기 아동을 대상으로 하였는데 모두 대변 내 잠혈 반응이 음성이었으며 내시경 상 출혈의 증거가 없었다. 이 중 22명이 *H. pylori*에 감염되어 있었으며 이들을 다음 세 군 중 한 군으로 무작위 배정하였다. 철분 투여 및 *H. pylori* 박멸 요법을 받은 군; 박멸 요법과 위약 철분을 받은 군; 철분만 투여 받고 위약 박멸 요법을 받은 군. 그 결과 철분을 투여 받거나 투여 받지 않건 간에 박멸 요법이 시행된 경우 박멸 요법 없이 철분만 투여 받은 군보다 치료 후 8주에 빈혈이 호전됨을 알 수 있었다( $p < 0.01$ ). 또한 난치성 철분 결핍 빈혈을 가지고 있는 사춘기 아동 21명을 대상으로 한 개방 연구에서 3개월간 철저히 철분이 투여된 11명 *H. pylori* 양성 환자의 빈혈은 변화가 없었고 이들에 대해 *H. pylori* 박멸 요법을 시행한 결과 의미 있게 헤모글로빈과 ferritin이 증가함이 증명되었다( $p=0.0002$ )<sup>16)</sup>. 이탈리아의

한 보고에서도 *H. pylori* 감염 환자는 구강으로 섭취한 철분을 정상 대조군에 비해 덜 흡수하며 균 박멸 후 2개월 내 철분 흡수가 정상화되었다고 하였다<sup>17)</sup>.

역학 연구

1998년 Milman 등은 덴마크의 2,794명 성인을 대상으로 한 연구에서 *H. pylori* IgG 양성인 경우 음성인 경우보다 혈청 ferritin 값이 의미 있게 낮다고 보고하면서(odds ratio 1.4) *H. pylori* 감염이 체내 철분 흡수 기전에 영향을 준다고 주장하였다<sup>18)</sup>. Peach 등은 호주의 한 연구에서 *H. pylori*에 감염된 여성이 철분 섭취가 비슷한 비감염 대조군에 비해 월등히 혈청 ferritin 값이 떨어진다고 보고하였다<sup>19)</sup>. 2001년 독일에서 발표된 1,806명 성인에 대한 연구에서도 *H. pylori* 감염 양성은 그렇지 않은 경우보다 혈청 ferritin 값이 17% 낮다고 하였으며 특히 이것은 CagA 양성 유무, 성별, 나이, 철분 흡수 등과 관계없는 결과라고 하였다<sup>20)</sup>.

2000년 저자는 10~15세의 375명 소아의 조사에서 철분 결핍 빈혈이 있는 경우 31.3%, 철분 결핍 빈혈이 없는 경우 15.5%이 *H. pylori* 감염 양성( $p=0.022$ )이었다고 보고하였다<sup>8)</sup>. 또한 사춘기 여자 운동 선수일수록 철분 결핍 빈혈, *H. pylori* 감염, 그리고 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈이 정상 대조군에 비해 유의하게 높았으며 *H. pylori* 감염 양성군에서 철분 결핍 빈혈의 상대적 위험도는 2.9 (95% CI, 1.5~5.6)로 높았다고 발표하였다<sup>12)</sup>. 이는 220명의 체육고 선수와 440명의 일반고 학생과의 비교에서 *H. pylori* 감염률이 각각 43.2%와 22.7%로 유의한 차이( $p=0.005$ )를 보인 연구와도 일치한다<sup>21)</sup>. 937명의 사춘기 학생을 대상으로 한 대규모 연구에서 빈혈군, 저 ferritin 혈증군, 철분 결핍군에서의 *H. pylori* 양성률은 각각 34.2%, 29.5%, 35.3%로, 비빈혈군의 19.6% ( $p=0.003$ ), 정상 혈청 ferritin군의 19.2% ( $p=0.005$ ), 그리고 철분 결핍이 없는 군의 19.4% ( $p=0.001$ )보다 의미 있게 높았다. 특히 철분 저장의 감소는 남아에 비해 여아에서 현저하였다<sup>9)</sup>. 6~12세의 753명을 대상으로 한 다른 연구에서도 *H. pylori* 감염 양성일

경우 혈청 ferritin이 유의하게 낮았고( $p < 0.001$ ) 철분 결핍의 유병률은 높았다<sup>22)</sup>.

사춘기에는 급격한 성장, 다이어트로 인한 철분 섭취 부족, 그리고 여아의 경우 생리에 의한 혈액 소실 등의 이유로 철분 결핍이 오기 쉬운 때이다. 또한 스포츠 빈혈은 1970년에 처음으로 보고되기 시작한 후 이에 관한 많은 연구가 이루어지고 있는데<sup>23~26)</sup> 가정 희석 빈혈(dilutional pseudoanemia), 용혈(intravascular hemolysis), 체중 조절을 위한 금식, 땀 등으로 철이 소실되는 철분 결핍 빈혈 등 여러 종류의 스포츠 빈혈 중 철분 결핍 빈혈이 가장 많은 원인으로 알려져 있다<sup>27,28)</sup>. *H. pylori* 감염의 가장 중요한 요인은 소아기의 가족의 사회경제적 상태인데 집안에서의 가족수, 침대를 같이 쓰는지의 여부, 공동상수도 여부, 그리고 깨끗하지 못한 위생상태 등에 따라 감염이 증가될 수 있다<sup>29~31)</sup>. 우리나라의 경우 대부분의 청소년기 운동선수들은 1년 중 상당기간을 합숙훈련으로 보낸다. 중학교 시절부터 시작하여 대학에 가서까지 이 합숙훈련은 계속되는데 이러한 공동생활로 이들이 *H. pylori* 감염에 쉽게 노출될 수 있다.

이러한 보고들에 미루어 볼 때 *H. pylori* 감염은 임신이나 생리 등으로 철분 소비가 높은 여성이나 철분이 많이 필요로 하는 급격한 성장기의 소아, 그리고 스포츠 빈혈에 취약한 운동 선수들에 'Iron Stressor'로 작용하는 것처럼 보인다.

그렇지만 *H. pylori* 감염과 철분 결핍 빈혈 사이에 관련이 없다는 보고도 있다. 뉴질랜드의 1,060명 성인을 대상으로 한 연구에서 *H. pylori*에 감염된 군과 그렇지 않은 군 사이에 남녀 모두 혈청 ferritin 값의 변화가 없다고 하였고<sup>32)</sup> 9~12세의 693명을 대상으로 한 우리나라의 연구에서도 철분 결핍 빈혈군과 대조군 사이에 *H. pylori* 양성률은 차이가 없었다고 하였다<sup>33)</sup>. 하지만 이 두 보고는 다량의 철분을 필요로 하는 사춘기 아동, 여성 등이 주 연구 대상이 아니기 때문에 다른 연구들과 차이를 보이는 것으로 생각된다.

## 기전 연구

그렇다면 어떠한 기전으로 *H. pylori* 감염이 철분 결핍 빈혈을 일으키는 것일까. 지금까지 문헌상 나와 있는 연구는 크게 네 가지의 범주로 나누어 볼 수 있다.

### 1. 만성 미란성 위염에 의한 잠혈 소실

*H. pylori* 감염으로 위장관 내에서 혈액 소실이 지속되는 경우 철분 결핍 빈혈이 발생할 수 있다. Blecker 등은 기절하여 내원한 여아의 보고에서 이 환자가 출혈성 위염으로 인하여 철분 결핍 빈혈을 동반하고 있었다고 하였다<sup>34)</sup>. 또 Yip 등은 알라스카 원주민을 대상으로 한 연구에서 *H. pylori* 감염이 있는 비전형적 출혈성 위염이 철분 결핍 빈혈의 높은 유병률과 관련이 되어 있다고 주장하였다<sup>35)</sup>.

그렇지만 이 보고들을 제외한 대부분의 문헌에 의하면 내시경을 시행했을 때 궤양과 같은 출혈의 증거를 발견할 수 없었고 대변 잠혈 반응 검사 역시 모두 음성이었기 때문에 *H. pylori* 감염 시 만성적인 잠혈 소실에 의한 철분 결핍의 기전은 현재 설득력이 없어 보인다.

### 2. 만성 위염과 저산증(Hypo- 혹은 Achlorhydria)에 의한 철분 흡수 감소

철분 결핍 빈혈과 *H. pylori* 감염의 관련에 대한 다른 설명으로는 *H. pylori* 감염이 위산 분비와 철분 흡수 과정에 영향을 미칠 수 있다는 것이다.

우리 몸에서 철분은 주로 십이지장과 공장으로부터의 철 흡수 조절 기전의 영향을 받는다. 음식물에 함유된 철분은 흡수 형태로 되어야만 상피 세포에 의해 흡수되어 혈장으로 이동된다. 그렇기 때문에 한정된 양만이 흡수되는데 식이 철분은 쉽게 흡수되는 heme 철분(주로 고기류)과 그렇지 않은 비 heme 철분(야채, 곡식)으로 나눌 수 있다. 현대의 산업화된 나라에서는 비 heme 철분이 식이 철분의 80%를 차지한다<sup>36)</sup>. 비 heme 철분의 용해와 흡수에는 위산이 중요한 역할을 하는데 3가 철(ferric)이 2

가 철(ferrous)로 환원되는 것은 위액의 산성 pH에 의존한다. 2가 철로 환원되면 철분의 막흡수가 증진되게 된다. Annibale 등은 이 난치성 철분 결핍 빈혈과 *H. pylori* 감염이 동시에 있는 환자에서 80%가 전정부 위염뿐만 아니라 체부 위염을 동반하고 있음을 보고하였다<sup>37)</sup>. 한 보고에서는 *H. pylori* 관련 체부 위염이 있는 경우 위염의 중증도와 위산 분비 사이에 반비례 관계가 성립한다고 하였고 *H. pylori*를 박멸하면 위산 분비가 정상으로 돌아온다고 하였다<sup>38)</sup>. 다른 보고에서도 *H. pylori*에 감염 시 분비기에 있는 parietal 세포의 수가 대조군에 비해 현저히 적어지는데 이것이 위 내 pH를 올리는 원인이 될 것이라 가정하였다<sup>39)</sup>.

철분 흡수의 또 하나 중요한 인자 하나로 아스코르빅 산(Ascorbic acid)을 들 수 있는데, 이것은 2가 철로의 환원을 증진하고 또한 3가 철 이온과는 흡수가 가능하도록 분자결합을 이루며 이 구조는 pH 5 이상에서는 용해되지 않는다<sup>40)</sup>. 아스코르빅 산, 설탕, 아미노산 등의 물질은 철과 리간드(ligand)를 만들어 소장의 중성이나 알칼리성 pH에서 철의 흡수를 돕는다<sup>41)</sup>. 이 물질들과 철 이온과의 반응은 산성 pH에서 이루어지기 시작하기 때문에 위산의 정상적인 산도가 요구된다<sup>42)</sup>. 아스코르빅 산은 위액에 능동적으로 분비되며 위장 내 병변 시 분비에 영향을 주어 위장 내 아스코르빅 산 농도가 감소할 수 있다고 보고된 바 있다<sup>43)</sup>. Zhang 등은 소화불량을 가진 성인을 대상으로 한 연구에서 위액 내 아스코르빅 산이 *H. pylori* 감염 시 의미 있게 감소하였다고 발표하였다<sup>44)</sup>. 위산의 분비 저하는 위선과 위저부(fundus)의 위축(atrophy)에 의하는데 만성 *H. pylori* 감염이 관련되어 있다. 철분 결핍 빈혈과 *H. pylori* 감염을 동시에 가지고 있는 환자일수록 위체부를 침범하는 위염을 더 많이 가지고 있으며 이것이 위 내 pH를 증가시키는 요인이 될 수 있다고 알려져 있다<sup>45)</sup>. Annibale 등은 *H. pylori* 감염 유무 그리고 철분 결핍 빈혈 동반 유무 간에 위산도와 아스코르빅 산의 농도를 비교하였다<sup>46)</sup>. 이들은 원인 불명의 철분 결핍 빈혈 환자를 대상으로 내시경 등을 시행한 후 뚜렷한 증거를 못찾은 43명을 30명의 *H.*

*pylori* 관련 위염군과 13명의 정상 대조군으로 나누었다. 그리고 빈혈이 없는 *H. pylori* 위염군 11명을 또 다른 대조군으로 하여 연구한 결과 위 내 pH가 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈 환자에서 가장 높았고 ( $p < 0.0001$ ) 두 대조군 사이에는 pH의 차이가 없었다고 보고하였다. 마찬가지로 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈 환자에서 위액 내 아스코르빅 산 농도가 가장 낮았으며, 철분 결핍 빈혈이 있는 환자 중에서 94%가 전정부와 체부에 모두 위염을 가지고 있었고 철분 결핍 빈혈이 없는 환자는 대부분 전정부 위염만을 가지고 있었다고 하였다. 만일 *H. pylori* 감염이 위산 분비와 위액 내 아스코르빅 산에 영향을 주었다면 치료 후에 이 변화는 회복되어야 한다. 하지만 이 보고에서 박멸 후 위산 분비와 위액 내 아스코르빅 산 농도에 대한 연구는 전체를 대상으로 이루어지지 않았고 특히 위축성 체부 위염 환자의 경우 위산도와 아스코르빅 산의 농도가 *H. pylori* 치료 전후에 차이가 없어 이 기전 만으로는 철분 결핍을 모두 설명하기에 부족한 것으로 보인다.

### 3. *H. pylori*에 의한 철 소비 증가

대부분의 박테리아와 마찬가지로 *H. pylori*도 살아가는데 있어서 철분을 필요로 한다. 특히 병원균의 경우 숙주의 환경에서 살아남기 위해 특별한 철 섭취 기전을 가지고 있다.

*H. pylori*는 ferric uptake regulator 유전자 산물(Fur)에 의해 철분의 흡수와 저장을 조절하는 것으로 알려져 있다<sup>47)</sup>. *fur* 유전자에 의해 조절되는 철분 흡수 관련 유전자 중에 *pfr* 유전자와 *feoB* 유전자가 있는데 *pfr*은 철분이 충분한 상태에서 발현하고 *feoB*는 철분이 모자라는 경우에 발현한다.

Ferritin을 닮은 19 kDa의 철 결합 단백질 Pfr은 *H. pylori*가 충분한 철분을 흡수한 경우 과잉의 철을 저장하는 기능을 하는 것으로 알려져 있는데 이것으로 남아도는 철에 의해 생길 수 있는 세포 내의 독성을 막기도 한다<sup>48)</sup>. 저자는 철분 결핍 빈혈을 동반한 16명과 빈혈이 없는 10명을 포함한 26명의 *H. pylori* 위염 환자를 대상으로 위 조직에서 분리한 *H. pylori*의 *pfr* 유전자를 분석해 본 결과 두 군 사이에

의미있는 변이(mutation)의 차이는 없었다고 발표하였다<sup>49)</sup>.

또한 FeoB에 의해 매개되는 2가 철의 흡수는 *H. pylori*의 중요한 철 섭취 기전이다<sup>50)</sup>. 철분 부족 상태에서 발현이 증가하는 *feoB* 유전자를 8명의 철분 결핍 빈혈이 동반된 *H. pylori* 감염 환자와 6명의 빈혈이 없는 *H. pylori* 감염 환자에서 비교해 본 결과 4곳의 *feoB* 다형성(polymorphism)이 철분 결핍 빈혈과 관련있을 것으로 조사되었으나 대상자의 수가 너무 적어 관련성을 완전하게 확인할 수는 없다<sup>51)</sup>.

최근의 여러 가지 보고에도 불구하고 *H. pylori*에 의한 철 소비 기전 연구는 유전자 연구 등을 포함하여 아직 시작에 불과한 실정이다. 또한 *H. pylori*에 의해 이용되는 철분의 양이 숙주에게 철분 결핍 빈혈을 일으킬 정도로 심각할 수 있을 정도인지에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다.

#### 4. 위 점막 철분 격리(Sequestration)

위장에 도달한 철이 *H. pylori*에 의해 체내에 흡수되지 못하고 어느 공간에 격리(sequestration)되어 머물 수 있을까. Barabino 등은 철 동역학 연구를 통해 *H. pylori* 감염 시에 위장 내에서 철분이 흡수된 후 골수로 이동하지 못하고 격리된다는 것을 보고하였다<sup>6)</sup>. 1993년 Husson 등이 사람의 위점막에 존재하는 의미 있는 양의 lactoferrin에 기초하여 *H. pylori*의 철분 획득이 인간의 lactoferrin receptor를 이용할 것이라고 가정하였고<sup>52)</sup>, 1995년 Worst 등은 *H. pylori*가 siderophore를 생성하지 못하고 성장요소로서 heme이 필요하기 때문에 특별한 heme 획득 체계를 가지고 있을 것이라 가정하였으며 실험을 통해 철분 결핍 상태에서 *H. pylori*가 몇 개의 iron-repressible outer membrane proteins (IROMPs)를 만들어낸다고 보고하였다<sup>53)</sup>. 그는 자신의 연구에서 IROMPs를 생성시킬 수 있는 최소의 free-iron 농도가 1 $\mu$ M이라고 하였고 free-iron 농도가 이 한계 농도 이하로 떨어지면 철분 획득에 필요한 IROMPs를 생성하게 된다고 주장하였다. 1997년 Dhaenens 등은 이들 IROMPs 중 70 kDa의 lactoferrin binding protein (Lbp)을 추출하였는데 이 Lbp는 *H. pylori*가 철분이 부족한 곳에서

배양될 때만 존재하였고 이것이 철분 획득에 중요한 역할을 할 것이라고 하였다<sup>54)</sup>. 저자의 그 동안의 연구 결과에 따르면 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈은 체내에 철분이 한계상황으로 유지되는 사춘기 시기에 *H. pylori* 감염으로 더욱 촉발된다고 하였는데, *H. pylori* 균주에 따라 이 철분 결핍 상태에서 IROMPs를 발현하는 양상이 다를 수 있을 것으로 추측된다. 즉 *H. pylori*가 감염되어 있다고 하더라도 철분 결핍 빈혈이 동반된 경우와 그렇지 않은 경우 간에 IROMPs를 발현하는 균주의 차이가 있을 수 있다는 가정을 할 수 있다. 이 부분에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

최근 연구에서 *H. pylori* 감염 시 lactoferrin의 점막 내 증가의 결과가 보고되고 있다<sup>55)</sup>. Lactoferrin은 우리 몸의 여러 부분에 존재하고 있다. 대표적으로 모유, 눈물, 타액, 그리고 소변 등에서 발견되며<sup>56,57)</sup> 위장에서는 위선과 중성구에서 발견된다<sup>58)</sup>. 철과 결합하는 성질 때문에 장점막에서 철분을 흡수하는데 일정한 역할을 할 것이라고 여겨져 왔으며 자유 철(free iron)의 농도를 낮춤으로서 철을 필요로 하는 박테리아에게 bacteriostatic한 것으로 알려져 왔다. 중성구에도 존재하는데 염증 반응 시 분비되는 것으로 보아 세포 탐식이나 면역 반응에 역할을 하는 것으로 보인다. 그러나 *H. pylori* 감염 시에 lactoferrin이 증가하더라도 *H. pylori*가 박멸되지는 않는다. 즉 숙주는 *H. pylori* 감염에 대항하여 lactoferrin을 위 점막에 증가시키지만 *H. pylori*는 이에 대응하여 lactoferrin의 철분을 이용하는 것으로 가정해 볼 수 있다. Husson 등의 실험에서 철분이 없는 배지에서는 *H. pylori*가 자라지 못했으나 인간의 lactoferrin을 배지에 첨가하였을 때 *H. pylori*의 성장이 회복되었다<sup>52)</sup>. 그러나 인간의 transferrin이나 소의 lactoferrin, 그리고 닭의 ovotransferrin 등은 효과가 없었다. 결국 *H. pylori* 감염 시에 위 점막에 lactoferrin이 의미 있게 증가하는 것은 *H. pylori*가 human lactoferrin receptor 시스템에 의해 철분을 획득하고 이것이 *H. pylori* 감염의 병적 기전에 주요한 역할을 할 것이라는 것을 시사한다 하겠다.

저자는 이에 기초하여 *H. pylori* 감염 그리고 철분

결핍 빈혈 유무에 따른 위 점막 내 lactoferrin에 대한 연구를 시행하였다<sup>59)</sup>. 상부 위장관 내시경을 시행한 101명의 환아를 네 군으로 분류하여 정상군(NL, n=43), *H. pylori* 감염군(HP, n=26), *H. pylori* 감염이 없는 철분 결핍 빈혈군(IDA, n=6), 그리고 *H. pylori* 감염이 동반된 철분 결핍 빈혈군(HPIDA, n=26)으로 나누었다. 위장 점막의 lactoferrin 값은 면역 측정법으로 측정하였는데 HPIDA군에서 가장 높았으며 HP군, NL군, 그리고 IDA군의 순이었다. *H. pylori*를 제거하고 추적내시경을 시행한 12명의 HPIDA군 환아들의 제거 전후 비교에서 lactoferrin은 유의하게 감소하였고 혈중 헤모글로빈은 유의하게 증가하였다. 이러한 소견은 *H. pylori* 위염이 철분의 격리장소(sequestration)로서 작용한다는 가설을 뒷받침하고 있다. 이 가설은 본 연구의 면역조직화학 염색으로 증명되었는데 위장 점막이 *H. pylori*에 감염되었을 때 분비샘과 호중구에서 lactoferrin의 분비가 증가되었다. 흥미로운 것은 철분 결핍 빈혈만 있는 환자의 위 점막 내 lactoferrin값은 가장 낮은 반면 철분 결핍 빈혈을 동반하고 있는 *H. pylori* 감염 양성의 위 점막은 가장 높은 lactoferrin값을 보이고 있었다는 것이다. 이 사실을 분석하여 보면 전자의 경우 체내의 모든 철분 저장량이 부족한 상태로 철분 운반 단백질 lactoferrin 등도 같이 고갈되어 있음을 의미하고, 후자의 경우 사람은 철분 결핍 상태에 있게 되지만 *H. pylori*가 감염되어 있는 위 점막은 철분을 격리하고 있는 상태임을 의미한다고 하겠다. Barabino도 그의 종설에서 위 점막 내 모여진 lactoferrin의 철분이 *H. pylori*에 의해 이용된 뒤 죽은 박테리아와 함께 대변으로 소실될 수 있다는 가설을 제시한 바 있다<sup>60)</sup>. 결국 *H. pylori* 감염 시 lactoferrin의 작용으로 철분이 위 점막과 *H. pylori*에 격리되어 우리 몸에 철분을 제대로 전달하지 못할 가능성을 보여준다.

**결 론**

*H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈은 철분을 많이 필요로 하는 사춘기 연령에 주로 발생하는 것으로 보인다. 특히 여자에 많이 발생하는데 이는 남자에 비

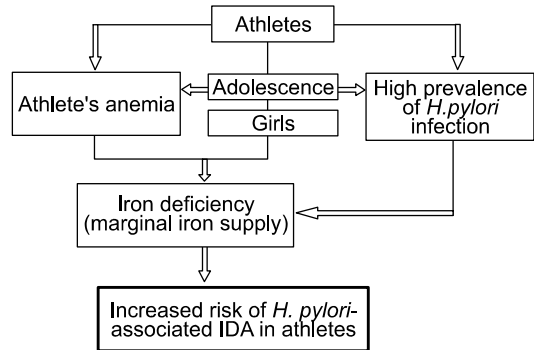


Fig. 1. Flowchart of increased risk of *H. pylori*-associated IDA (iron-deficiency anemia) in adolescent female athletes.

해 여자가 생리 등으로 철분 결핍에 쉽게 노출되기 때문이다. 운동 선수들을 대상으로 한 연구에서 보았듯이 사춘기의 여자 운동 선수들은 스포츠 빈혈과 생리 등으로 철분 결핍이 되기 쉬운 상황에 있게 되는데 여기에 *H. pylori* 감염이 동반되면 *H. pylori*가 정상적인 철의 흡수를 방해하여 그나마 아슬아슬하게 유지되고 있던 철의 평형이 갑자기 무너지게 되면서 철분 결핍 빈혈이 발생하는 것으로 생각된다(Fig. 1).

성인의 보고에서는 주로 여자에 생기는 것으로 나타나고 있는데 이탈리아의 한 연구에서도 철분 결핍 빈혈과 *H. pylori* 감염을 동시에 가지고 있는 여자의 경우 *H. pylori* 음성이면서 철분 결핍 빈혈이 있던 여자에 비해 철 흡수가 감소되었다고 보고하였다<sup>17)</sup>.

결국 *H. pylori* 감염은 체내에서 정상적인 철의 흡수 과정에 장애를 줌으로써 철분 결핍에 취약한 집단에서 철분 결핍 빈혈을 추가로 일으키는 것으로 판단된다.

현재까지 이 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈을 일으키는 기전에 대해서 확실한 결론에 이른 것은 아직 없다. *H. pylori*가 빈혈을 일으킨다면 이것은 이 박테리아와 사람 사이의 반응을 매개로 생기게 된다고 볼 수 있는데 즉 박테리아가 인체에 영향을 주고 이에 따라 몸이 반응을 보이는 것이 빈혈일 수 있다. 결국 기전의 연구는 박테리아 측면과 숙주의 측면으로 나누어 보아야 하는데 박테리아의 측면에

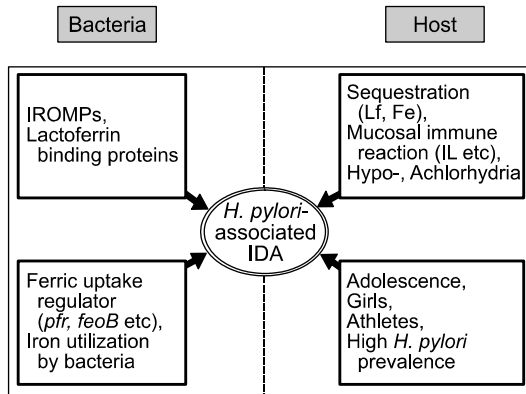


Fig. 2. Possible mechanisms by which *H. pylori* infection contributes to IDA. IROMPs: iron-repressible outer membrane proteins, IDA: iron-deficiency anemia, Lf: lactoferrin, IL: interleukins.

서는 인체가 이용하여야 할 철분을 박테리아가 소모하거나 인체의 철분 흡수 기전을 변화시켜 철분의 흡수를 방해하는 것을 생각하여 볼 수 있다. 물론 이것은 *H. pylori*의 균주들의 차이로도 설명할 수 있다. 인체로 보면 숙주의 반응이 호르몬이나 산 생성의 변화, lactoferrin에 의한 철분의 격리, 그리고 이 글에서는 언급하지 않았지만 상피세포의 염증반응에 대한 변화 등으로 철분 흡수 기전의 장애가 있을 것이다(Fig. 2). 지금까지의 문헌에 나와 있는 연구에 의하면 *H. pylori*가 자신뿐만 아니라 위 점막 내에 철분을 격리(sequestration)하여 철의 흡수를 방해하는 것이 가장 가능성 있는 가설로 보이지만 아마도 여러 가지의 복합적 요인이 한꺼번에 작용함으로써 이런 빈혈 현상이 생기는 것으로 추측해 볼 수 있다.

결론으로, 사춘기 특히 여아에서 철분을 투여함에도 원인 설명이 되지 않고 치료가 되지 않는 난치성 철분 결핍 빈혈이 있을 때 혈액적 검사뿐만 아니라 내시경 등의 침습적 방법을 이용하여 이 질환의 원인을 규명하여야 한다. 그 결과 모든 검사가 정상이고 단지 위장 내 *H. pylori* 감염만 확인되었다면 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈의 가능성이 있으므로 *H. pylori*의 박멸을 시도해 보는 것이 좋다. 발생 기전은 아직 완전하게 밝혀지지는 않았으며 이에 대

한 지속적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

- 1) McIntyre AS, Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anaemia. Gut 1993;34:1102-7.
- 2) Rowland M, Imrie C, Bourke B, Drumm B. How should *Helicobacter pylori* infected children be managed? Gut 1999;45(1 Suppl):36I-39I.
- 3) Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17:225-7.
- 4) Marignani M, Angeletti S, Bordi C, Malagnino F, Mancino C, Delle Fave G, et al. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1997;32:617-22.
- 5) Carnicer J, Badia R, Argemi J. *Helicobacter pylori* gastritis and sideropenic refractory anemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25:441.
- 6) Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, De Alessandri A. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:116-9.
- 7) Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. Helicobacter 1999;4:135-9.
- 8) Choe YH, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. Arch Dis Child 2000;82:136-40.
- 9) Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. Arch Dis Child 2003;88:178.
- 10) Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:52-6.
- 11) Ashom M, Ruuska T, Makiperna A. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia in children. Scand J Gastroenterol 2001;36:701-5.



- 12) Choe YH, Kwon YS, Jung MK, Kang SK, Hwang TS, Hong YC. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr* 2001;139:100-4.
- 13) Sugiyama T, Tsuchida M, Yokota K, Shimodan M, Asaka M. Improvement of long-standing iron-deficiency anemia in adults after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med* 2002;41:491-4.
- 14) Kostaki M, Fessatou S, Karpathios T. Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Eur J Pediatr* 2003;162:177-9.
- 15) Hacıhanefioglu A, Edebalı F, Celebi A, Karakaya T, Senturk O, Hulagu S. Improvement of complete blood count in patients with iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Hepatology* 2004;51:313-5.
- 16) Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr* 2000;89:154-7.
- 17) Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Iovino P, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004;36:455-60.
- 18) Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115:268-74.
- 19) Peach HG, Bath NE, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on iron status of women in the community. *Med J Aust* 1998;169:188-90.
- 20) Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: a population-based study among 1806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1014-8.
- 21) Choe YH, Hwang S, Hong YC. Higher seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean adolescent athletes compared to age- and sex-matched non-athletes. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:131-4.
- 22) Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:754-7.
- 23) Yoshimura G. Anemia during physical training (sports anemia). *Nutr Rev* 1970;28:251-3.
- 24) Clement DB, Sawchuk LL. Iron status and sports performance. *Sports Med* 1984;1:65-74.
- 25) Eichner ER. Sports anemia, iron supplements, and blood doping. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24(9 Suppl):315S-318S.
- 26) Newhouse IJ, Clement DB. Iron status in athletes: an update. *Sports Med* 1988;5:337-52.
- 27) Nichols AW. Nonorthopedic problems in the aquatic athlete. *Clin Sports Med* 1999;18:395-411.
- 28) Escanero JF, Villanueva J, Rojo A, Herrera A, Diego CD, Guerra M. Iron stores in professional athletes throughout the sports season. *Physiol Behav* 1997;62:811-4.
- 29) Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339:896-7.
- 30) Malaty HM, Graham DY. Effect of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994;35:742-5.
- 31) Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person-to-person transmission in early life. *BMJ* 1994;308:750-3.
- 32) Collett JA, Burt MJ, Frampton CM, Yeo KH, Chapman TM, Buttimore RC, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in the adult population of Christchurch: risk factors and relationship to dyspeptic symptoms and iron studies. *N Z Med J* 1999;112:292-5.
- 33) Choi JW. Does *Helicobacter pylori* infection relate to iron deficiency anaemia in prepubescent children under 12 years of age? *Acta Paediatr* 2003;92:970-2.
- 34) Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr* 1991;150:560-1.
- 35) Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. *JAMA* 1997;277:1135-9.
- 36) Lombard M, Chua E, O'Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut* 1997;40:435-9.

- 37) Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668-72.
- 38) Gutierrez O, Melo M, Segura AM, Angel A, Genta RM, Graham DY. Cure of *Helicobacter pylori* infection improves gastric acid secretion in patients with corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:664-8.
- 39) Taguchi Y, Kaito M, Gabazza EC, Takaji S, Shibata T, Oka S, et al. *Helicobacter pylori* inhibits the secretory activity of gastric parietal cells in patients with chronic gastritis. An ultrastructural study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:656-63.
- 40) Charlton RW, Bothwell TH. Iron absorption. *Annu Rev Med* 1983;34:55-68.
- 41) Kassarian Z, Russell RM. Hypochlorhydria: a factor in nutrition. *Annu Rev Nutr* 1989;9:271-85.
- 42) Schade SG, Cohen RJ, Conrad ME. Effect of hydrochloric acid on iron absorption. *N Engl J Med* 1968; 279:672-4.
- 43) Schorah CJ, Sobala GM, Sanderson M, Collis N, Primrose JN. Gastric juice ascorbic acid: effects of disease and implications for gastric carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1 Suppl):287S-293S.
- 44) Zhang ZW, Patchett SE, Perrett D, Katelaris PH, Domizio P, Farthing MJ. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut* 1998;43:322-6.
- 45) Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, Caruana P, Carnuccio A, Bordi C, et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1753-61.
- 46) Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, et al. Concomitant alterations in intra-gastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003;52:496-501.
- 47) van Vliet AH, Stoof J, Vlasblom R, Wainwright SA, Hughes NJ, Kelly DJ, et al. The role of the Ferric Uptake Regulator (Fur) in regulation of *Helicobacter pylori* iron uptake. *Helicobacter* 2002;7:237-44.
- 48) Doig P, Austin JW, Trust TJ. The *Helicobacter pylori* 19.6-kilodalton protein is an iron-containing protein resembling ferritin. *J Bacteriol* 1993;175:557-60.
- 49) Choe YH, Hwang TS, Kim HJ, Shin SH, Song SU, Choi MS. A possible relation of the *Helicobacter pylori* pfr gene to iron deficiency anemia? *Helicobacter* 2001;6:55-9.
- 50) Velayudhan J, Hughes NJ, McColm AA, Bagshaw J, Clayton CL, Andrews SC, et al. Iron acquisition and virulence in *Helicobacter pylori*: a major role for FeoB, a high-affinity ferrous iron transporter. *Mol Microbiol* 2000;37:274-86.
- 51) Jeon BH, Oh YJ, Lee NG, Choe YH. Polymorphism of the *Helicobacter pylori* feoB gene in Korea: a possible relation with iron-deficiency anemia? *Helicobacter* 2004;9:330-4.
- 52) Husson MO, Legrand D, Spik G, Leclerc H. Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: importance of human lactoferrin. *Infect Immun* 1993;61:2694-7.
- 53) Worst DJ, Otto BR, de Graaff J. Iron-repressible outer membrane proteins of *Helicobacter pylori* involved in heme uptake. *Infect Immun* 1995;63:4161-5.
- 54) Dhaenens L, Szczebara F, Husson MO. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1997;65:514-8.
- 55) Nakao K, Imoto I, Ikemura N, Shibata T, Takaji S, Taguchi Y, et al. Relation of lactoferrin levels in gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection and with the degree of gastric inflammation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1005-11.
- 56) Levay PF, Viljoen M. Lactoferrin: a general review. *Haematologica* 1995;80:252-67.
- 57) Lonnerdal B, Iyer S. Lactoferrin: molecular structure and biological function. *Annu Rev Nutr* 1995;15:93-110.
- 58) Luqmani YA, Campbell TA, Bennett C, Coombes RC, Paterson IM. Express of lactoferrin in human stomach. *Int J Cancer* 1991;49:684-7.
- 59) Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:980-5.
- 60) Barabino A. *Helicobacter pylori*-related iron deficiency anemia: a review. *Helicobacter* 2002;7:71-5.