

급성 감염성 질환을 가진 영유아에서 철결핍 진단 지표로서의 망상적혈구혈색소량

을지대학교 의과대학 소아과학교실

김존수 · 최준석 · 최두영 · 유철우

= Abstract =

Reticulocyte hemoglobin content for the diagnosis of iron deficiency in young children with acute infection

Jon Soo Kim, M.D., Jun Seok Choi, M.D., Doo Young Choi, M.D. and Chur Woo You, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Eulji University, Daejeon, Korea

Purpose : Early identification of iron deficiency in young children is essential to prevent damaging long-term consequences. It is often difficult for the pediatrician to know which indices should be used when diagnosing these conditions especially in hospitalized young children. This study investigated the clinical significances of reticulocyte hemoglobin content in young children with acute infection.

Methods : We studied 69 young children aged from 6 to 24 months admitted with acute infection in a single center. Venous blood was drawn to determine hemoglobin (Hb), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), hemoglobin content (CH), reticulocyte hemoglobin content (CHr), and red blood cell distribution width (RDW) using ADVIA 120 (Bayer Diagnostics, NY, USA). For evaluating iron status, iron, total iron binding capacity, ferritin and transferrin saturation (Tfsat) were determined. Iron deficiency was defined as Tfsat less than 20%, and iron deficiency anemia as Tfsat less than 20% and Hb level less than 11 g/dL.

Results : In all, 47 were iron deficient; 17 of these had iron deficiency anemia. CHr was the only significant predictor of iron deficiency (likelihood ratio test=71.25; odds ratio=0.67; $P<0.05$). Plasma ferritin level had no predictive value ($P=0.519$). Subjects with CHr less than 27.4 pg had lower Hb level, MCH, CH, Tfsat, and iron levels than those with CHr 27.4 pg or more ($P<0.05$ for all).

Conclusion : CHr level was a sensitive screening tool and the strongest predictor of iron deficiency in hospitalized infants with acute infection; it was cost saving and avoiding additional sampling. However its reference range should be established.

(Korean J Pediatr 2008;51:827-833)

Key Words : Iron deficiency anemia, Reticulocyte hemoglobin content, Iron deficiency indices

서 론

성장기 영유아에서 가장 많은 빈도를 보이는 철 결핍성 빈혈은 전세계 인구의 15~20%로 추정될 만큼 가장 흔한 영양결핍증 중 하나이다¹⁾. 철 결핍성 빈혈은 유아, 학령전기 소아 및 가임기 여성에서 많은데, 특히 빠른 성장으로 인한 철 요구량의 증가와 이에 대한 섭취량의 부족으로 6개월에서 24개월 사이의 영유아

에서 호발하게 된다²⁻⁴⁾.

영유아기에 발생하는 철 결핍성 빈혈은 뇌와 신경계의 발달에 영향을 미쳐 인지능력장애와 운동발달장애를 유발할 수 있다고 알려지고 있다⁵⁾. 신체의 모든 장기(특히 뇌)가 성장을 계속하고 있는 영유아에서는 철 결핍시 빈혈의 유무와 상관없이 철을 함유한 세포내 효소의 기능이 저하되어 인지 및 신체적 발육이 크게 영향을 받을 수 있으며^{6, 7)}, 이런 장애는 철 결핍을 치료한 후에도 오랜 기간 동안 지속될 수 있고 비가역적일 수도 있다고 보고되어 왔다⁸⁻¹⁰⁾.

취를 대상으로 한 실험에서 출생을 전후하여 빈혈이 없는 경우에도 철 결핍 상태가 지속되었을 때 운동발달에 기능적인 변화가 있음이 보고되었다¹¹⁾. 빈혈을 동반하지 않는 철 결핍 상태는 철 결핍성 빈혈보다 2-5배 많다고 알려져 있으므로, 유아기의 철

Received : 2 March 2008, Revised : 23 June 2008, Accepted : 11 July 2008

Address for correspondence : Chur Woo You, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, 1306, Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea

Tel : +82.42-611-3352, Fax : +82.042-259-1119

E-mail : ycw1@eulji.ac.kr

결핍 상태를 조기에 진단하여 철분 보충을 시행하는 것은 국민보건에 있어 매우 중요한 일이다¹²⁾.

체내 철상태의 평가는 iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, transferrin saturation (Tfsat), transferrin 수용체, 적혈구 protoporphyrin 등의 여러 지표들을 이용하게 된다. 혈청 ferritin은 체내 저장철을 대변하며 12 µg/L 미만인 경우는 철 결핍을 의미하지만¹²⁾, 생후 6개월에서 4년 사이에 최저점을 이루며 소아에서는 성인과 비교하여 상대적으로 계속 낮은 수치를 유지하므로 소아에서 ferritin만을 철 결핍의 지표로 이용하는 것은 부적절하다¹³⁾. 또한 ferritin은 급성 염증반응물질로서 감염이나 염증 질환시 증가하므로 열성질환이 동반될 때에는 철 결핍이 동반되더라도 정상수치를 보일 수 있다. 적혈구 protoporphyrin은 기능적인 철 결핍 상태, 즉 가동성 철이 부족한 경우에 증가하지만 염증, 납중독, 용혈성빈혈에서도 증가할 수 있다¹⁴⁾. 혈청 transferrin 수용체는 조직으로의 철 공급이 감소하면 증가하는데, 염증반응에 영향을 받지 않는 장점이 있지만 용혈성 빈혈 등과 같이 대사가 빠르거나, 적혈구 조혈이 증가하는 경우에도 증가한다¹⁵⁾. 또한 혈청 Tfsat이 16% 미만인 경우 철 결핍성 빈혈의 기준으로 사용되고 있으나 iron은 일중 변이가 심하며 transferrin은 영양 상태에 따라 영향을 받으므로 Tfsat은 체내 철분 상태를 평가함에 있어 민감도 및 특이도면에서 제한점이 있다.

이와 같이 체내 철 상태 평가에 이용되는 지표는 다양하나 어떠한 하나의 지표도 단독으로 철 결핍을 진단하기에는 부족하며, 체내 철 상태는 여러 지표를 종합하여 평가해야 한다. 그러나 이러한 검사들의 중복시행은 검사에 소요되는 비용을 증가시키며 특히 충분한 검체 자체를 얻기가 어려운 영유아에서는 적용에 어려움이 있다.

최근에 망상적혈구내 RNA를 선택적으로 염색 후 RNA 함량에 비례하는 신호를 측정하는 유세포측정법(flow-cytometry)이 도입되면서 말초혈에서 망상적혈구(%) 뿐 아니라 망상적혈구지수(reticulocyte cellular index, RCI)를 정확하고 신속하게 분석할 수 있게 되었다¹⁶⁾. 망상적혈구지수 중 망상적혈구혈색소량(reticulocyte hemoglobin content, CHr)은 적혈구조혈의 영향을 받아 새로 만들어지는 망상적혈구내 혈색소의 양을 반영한다. 이러한 CHr은 체내 철 결핍시 혈색소치 및 적혈구지수의 감소가 나타나기 전에 수치의 저하가 먼저 나타나므로 철 결핍 상태를 조기 진단할 수 있는 지표로 보고되고 있다^{17, 18)}.

이에 본 연구에서는 급성 감염성 질환으로 입원한 생후 6개월에서 24개월의 영유아를 대상으로 일반혈액검사를 수행할 때 얻어지는 CHr을 다른 적혈구지수와 함께 분석하여 철 결핍 진단에 유용한 지표로 활용 가능한지 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 6월부터 2007년 1월까지 을지대학병원 소아과에 급성 감염성 질환으로 입원한 생후 6개월에서 24개월의 영유아 69명을 대상으로 하였다. 만성 질환이나 혈액색소병의 기저 질환을 가지거나 과거력상 6개월 이내 빈혈에 대한 치료로 수혈이나 철분 보충을 받았던 환아는 제외하였다.

2. 방법

일반혈액검사를 위해 K3EDTA 시험관에 정맥혈을 채혈하여 4시간 이내에 분석하였다. 자동혈구분석기 ADVIA 120 (Bayer Diagnostics, NY, USA)을 이용하여 혈색소와 적혈구 지수 중 mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), red cell distribution width (RDW)값을 구하였다. 망상적혈구혈색소량(ChR) 및 적혈구 평균혈색소량(cellular hemoglobin content, CH)은 각 혈구 용적에 혈색소농도를 곱한 것으로 정의하였다. 철 상태 평가를 위하여 혈청 iron, TIBC를 ADVIA 1650 화학분석기(Bayer Diagnostics)로 검사하였고, Tfsat은 혈청 iron을 TIBC로 나눈 후 100을 곱하여 계산하였다. C-reactive protein (CRP)는 Hitachi 7600 (Hitachi, Tokyo, Japan)으로 검사하였으며, ferritin은 ADVIA Centaur CP (Bayer Diagnostics)를 이용하여 chemiluminescent immunoassay (CLIA)법으로 측정하였다.

전체 69명의 환아는 Burns 등¹⁹⁾이 철 결핍성 빈혈과 철 결핍의 진단기준으로 제시한 혈색소 및 Tfsat의 cutoff 값을 이용하여 철 결핍이 있는 군(iron deficient state), 철 결핍성 빈혈군(iron deficiency anemia), 철 결핍이 없는 군(non-iron deficient state)으로 분류하였다. 철 결핍성 빈혈군은 Hb 11 g/dL 미만이면서 Tfsat이 20% 미만으로, 철 결핍군은 Hb 11 g/dL 이상이면서 Tfsat이 20% 미만으로 정의하였다. 또한 Tfsat이 20% 이상이면 철 결핍이 없는 군으로 하였다.

3. 통계분석

본 연구의 통계처리는 SPSS for windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였다. 정상군과 철 결핍군 혹은 철 결핍성 빈혈군과의 혈액학적 및 생화학적 지표의 평균치 비교는 집단 간 t-test를 시행하였고, 진단의 예측변수 확인에는 다중로지스틱회귀분석을 이용하였다. 상관관계는 Pearson 상관계수를 사용하였다. 적정 지표의 산출을 위해 ROC (receiver operating characteristic) curve를 그려서 AUC (area under the ROC curve)값을 구하였으며, 적절한 민감도와 특이도를 위한 optimal cutoff를 산정하였다. 모든 측정치들은 평균±표준 편차로 표시하였으며 통계적 유의성은 P값이 0.05 미만일 때로 정의하였다.

결 과

대상군인 69명 영유아의 평균연령은 12.8 ± 4.7 개월이었으며, 여아가 32명(평균연령 13.1 ± 4.4 개월), 남아가 37명(평균연령 12.5 ± 5 개월)이었다. 급성 질환은 급성 위장관염과 폐렴, 모세기관지염이 가장 많았고, 그 외 급성인후염, 중이염 순으로 많았다(Table 1). 철 상태에 따라 분류하였을 때 철 결핍이 없는 군이 22명, 철 결핍이 있는 군이 47명이었으며, 이중 17명이 철 결핍성 빈혈군에 해당되었다.

Table 2는 빈혈을 포함한 철 결핍이 있는 군과 철 결핍이 없는 군간의 혈액학적 및 생화학적 지표들을 비교한 결과이다. 평균 연령과 CRP, MCV는 두 군 간 차이를 보이지 않았다. 빈혈을 포함한 철 결핍이 있는 군은 철 결핍이 없는 군과 비교하여 MCH ($P < 0.01$), CH ($P < 0.01$), CHr ($P < 0.01$)은 유의하게 낮았으며, RDW ($P < 0.05$)는 유의하게 높았다. 기존의 철분 지표 중 iron ($P < 0.001$)과 TIBC ($P < 0.05$)도 두 군 간 유의한 차이를 보였지만 ferritin은 유의한 차이가 없었다($P = 0.109$). 두 군간 의미 있는 차이를 나타낸 지표들에 대해 다중로지스틱회귀분석을 시행한 결과 CHr만이 철 결핍에 유의한 예측변수로 나타났다(likelihood ratio test=71.25; odds ratio, 0.67 [95% 신뢰구간, 0.47-0.97]; $P < 0.05$).

Table 3은 철 결핍이 있는 군을 빈혈이 있는 군과 빈혈이 없는 군으로 나누어 비교한 결과이다. 빈혈이 있는 군은 빈혈이 없는 군과 비교하였을 때 MCV, MCH, CH가 유의하게 낮았으며, RDW는 유의하게 높았다(모두 $P < 0.05$). 그러나 철분 상태 평가와 관련된 지표인 CHr ($P = 0.103$), 혈청 iron ($P = 0.159$), TIBC ($P = 0.629$), ferritin ($P = 0.193$)은 모두 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

철 결핍이 있는 군에서 CHr과 다른 적혈구 지표들을 상관분석 하여 유의한 상관성을 보인 지표들을 Fig. 1에 나타내었다. CHr은 Hb와 양의 유의한 상관관계를 보였고($rs = 0.391$, $P = 0.007$), 기존의 철 결핍 지표 중 Tfsat과 양의 유의한 상관관계를 보였다($rs = 0.325$, $P = 0.026$). 또한 철 결핍 상태를 진단하는 CHr의 적정 한계 값 산출을 위해 ROC curve를 그려 평가한 결과

Table 1. Diseases Category at Admission

Diseases	Number of cases (%)
Acute gastroenteritis	21 (30)
Pneumonia	13 (19)
Bronchiolitis	11 (16)
Acute pharyngitis	10 (14)
Acute otitis media	6 (9)
Urinary tract infection	4 (6)
Croup	2 (3)
Fever without a focus	2 (3)
Total	69 (100)

AUC 값이 0.272이었다(Fig. 2). 철 결핍 상태를 진단하는 데 있어 CHr을 선별검사로써 이용하기위해 본 연구에서 가장 높은 민감도를 보이는 CHr의 한계 값을 구한 결과 한계 값은 27.4 pg이었으며 이 한계 값 이하에서 CHr의 철 결핍 상태 진단의 민감도는 60%, 특이도는 11%였다.

Table 4에서는 철 결핍의 지표로 CHr의 한계 값 27.4 pg을 기준으로 전체 집단을 구분하여 비교하였다. 두 집단 간 Hb, MCH, CH, Tfsat, iron 모두 통계적으로 유의한 차이($P < 0.05$)를 보였으나 MCV ($P = 0.188$), RDW ($P = 0.138$), ferritin ($P = 0.730$), TIBC ($P = 0.700$)는 차이를 보이지 않았다.

Table 2. Comparison of Hematological and Biochemical Indices for the Diagnosis of Iron Deficiency Status*

Index	IDA/ID (n=47)	NID (n=22)	P value [†]	P value [‡]
Age (month)	12.9±4.9	12.5±4.3	0.723	-
CRP (mg/dL)	1.0±1.2	1.1±2.2	0.831	-
MCV (fL)	75.4±6.2	77.9±5.3	0.110	0.794
MCH (pg)	25.4±2.3	26.8±1.4	0.012*	0.567
CH (pg)	25.1±2.4	26.5±1.2	0.002*	0.840
RDW (%)	14.1±1.3	13.5±0.9	0.048*	0.466
CHr (pg)	25.2±2.1	27.0±2.3	0.003*	0.035*
Ferritin (μg/L)	57±39.1	73.2±37.2	0.109	-
Iron (μg/dL)	28.2±15.8	76.4±27.6	0.001*	-
TIBC (μg/dL)	380.9±106.9	325.7±73.2	0.032*	-

*Significant at $P < 0.05$, [†]t-test, [‡]Multiple logistic regression
Abbreviations: CH, cellular hemoglobin content; CHr, reticulocyte hemoglobin content; CRP, C-reactive protein; ID, iron deficiency group; IDA, iron deficiency anemia group; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; NID, non-iron deficiency group; RDW, red blood cell distribution width; TIBC, total iron binding capacity

Table 3. Comparison of Hematological and Biochemical Indices for the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia*

Index	IDA (n=17)	ID (n=30)	P value [†]
Age (month)	10.9±4.6	14.0±4.8	0.040*
CRP (mg/dL)	1.5±1.4	0.9±1.1	0.105
MCV (fL)	71.6±6.8	77.6±4.9	0.001*
MCH (pg)	24.1±2.9	26.3±1.5	0.010*
CH (pg)	23.6±3.0	26.0±1.5	0.006*
RDW (%)	14.8±1.4	13.8±1.1	0.012*
CHr (pg)	24.5±2.7	25.7±1.7	0.103
Ferritin (μg/L)	69.2±54.9	50.2±25.3	0.193
Iron (μg/dL)	23.8±14.2	30.6±16.4	0.159
TIBC (μg/dL)	370.8±78.7	386.7±120.9	0.629

*Significant at $P < 0.05$, [†]t-test
Abbreviations same as in Table 2

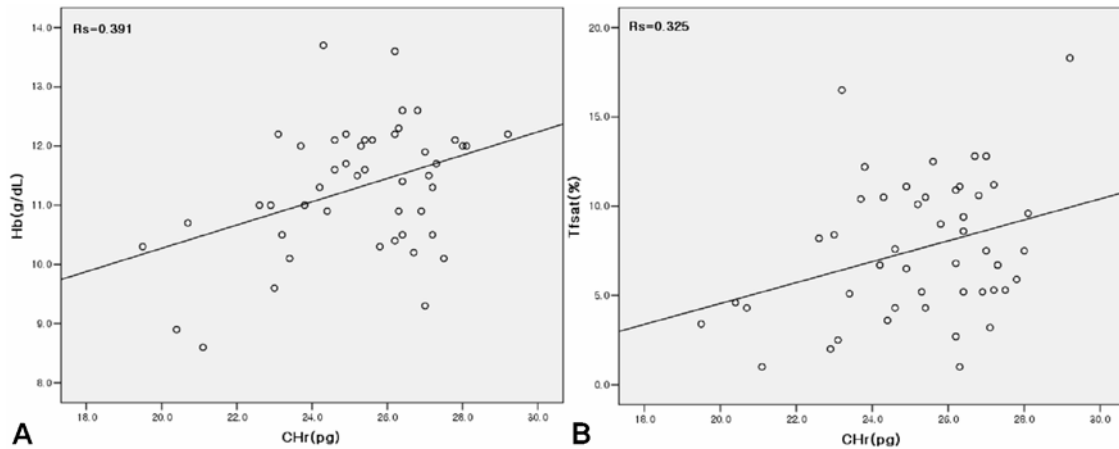


Fig. 1. Correlation between reticulocyte hemoglobin content (CHR) and serum hemoglobin (Hb) (A) and between CHR and transferrin saturation (B) in the iron deficiency group. Significant positive correlations were observed.

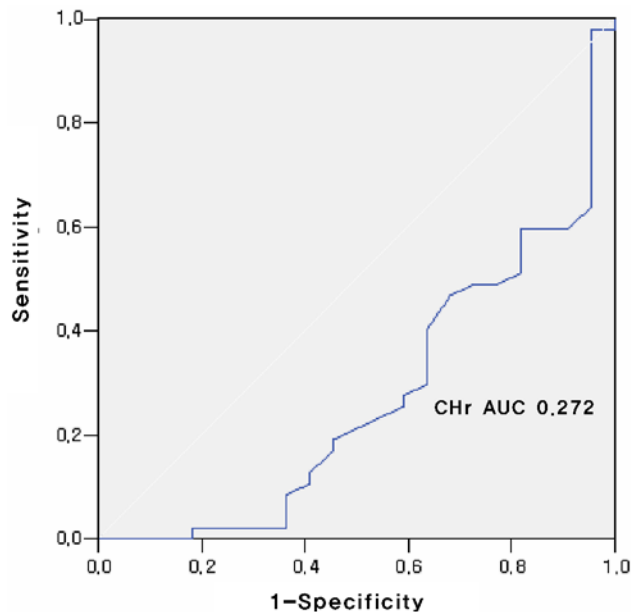


Fig. 2. Receiver operating characteristic curves to diagnose an iron deficiency in young children with acute infection. Abbreviations: AUC, area under the ROC curve; CHR, reticulocyte hemoglobin content.

고 찰

망상적혈구는 골수의 유헤 전구 세포인 적혈모구에서 생성된 미성숙 적혈구로서 골수에서 평균 3일 및 말초혈액에서 1일간의 성숙기간을 거친 다음 성숙 적혈구로 분화되며, 분화하는 과정에서 세포질에 남아 있던 리보솜 RNA를 점차 소실된다²¹⁾. 1940년대에 초생체 염색으로 RNA를 염색하여 광학현미경으로 그물 모양의 망상적혈구를 측정하기 시작하였고²²⁾, 1980년대에 들어서면서 유세포 측정기를 통하여 좀더 신속하고 정확하게 망상적혈구

Table 4. Comparison of Hematological and Biochemical Indices for the Diagnosis of Iron deficiency according to the Proposed CHR Cutoff Value*

Index	CHR ≤27.4 pg (n=55)	CHR >27.4 pg (n=14)	P value [†]
Hb (g/dL)	11.4±1.0	12.0±0.9	0.035*
MCV (fL)	75.7±6.4	78±4.2	0.188
MCH (pg)	25.6±2.3	27.0±1.2	0.032*
CH (pg)	25.3±2.3	26.8±1.1	0.020*
RDW (%)	14.1±1.3	13.5±1.1	0.138
Ferritin (μg/L)	63.1±40.2	59.0±35.2	0.730
Tfsat (%)	11.3±8.1	17.8±8.2	0.010*
Iron (μg/dL)	38.3±25.0	64.1±40.3	0.004*
TIBC (μg/dL)	365.7±106.7	354.0±72.6	0.700

*Significant at P<0.05, †t-test
Abbreviations same as in Table 2

를 측정할 수 있게 되었다. 1990년대 후반에 들어서면서 유세포 측정법이 보다 향상되어 망상적혈구 내 RNA 함량을 비례적으로 방출되는 신호로 포착하는 방식이 적용되면서, 망상적혈구(%)외에 평균망상적혈구세포용적(mean cell volume, MCVr), 평균망상적혈구색소농도(cell hemoglobin concentration mean, 이하 CHCMr), 망상적혈구색소량(CHR)를 포함하는 망상적혈구지수(RCI)를 측정할 수 있게 되었다²³⁾. 망상적혈구는 최근 24시간 이내에 골수에서 생성되는 적혈구이므로 RCI는 실시간으로 골수의 조혈능을 판단할 수 있는 근거가 된다²⁴⁾.

RCI 중 MCVr과 CHR의 임상적 적용에 대한 연구가 진행되어 왔으며 특히 CHR은 철 결핍 상태를 평가하는 가장 민감하고 특이한 값으로, 철 결핍 상태의 진단을 위한 가장 적절한 지표로 보고되어 왔다²⁰⁾. 임상적으로 MCV, MCH 및 MCHC가 정상범주에 속하는 철 결핍성 빈혈 초기에 CHR이 먼저 감소하므로 철 결핍성 빈혈의 호발연령기인 영유아기 및 청소년기에서 CHR의 측정을 통하여 철 결핍 상태를 조기 진단하고 철분제제를 투여함

으로써 철결핍성빈혈로 진행되는 것을 예방할 수 있다²⁰⁾. 또한 CHr은 만성신부전 환자의 투석시 동반되는 철 결핍 적혈구생성을 조기에 발견할 수 있는 지표로서 임상적으로 많은 활용도가 예상된다²⁶⁾. 즉, 혈액투석을 받는 만성 신부전증환자에서 유전자 제조합 인적혈구 생성인자 투여시 관찰되는 CHr의 저하는 철 결핍 상태의 골수에서 생성된 망상적혈구의 방출을 나타내므로 철분보충의 필요성을 의미한다는 것이다¹⁷⁾.

CHr은 염증이나 만성질환 등에 의하여 영향을 받지 않으므로 철 결핍성 빈혈을 진단하는데 고식적으로 사용되고 있는 혈청 ferritin이나 iron 농도보다 정확하다²⁵⁾. 철분제제 투여 후 치료반응을 평가하는데도 CHr은 다른 철분관련 표지자보다 조기에 반응하므로²⁶⁾, 철분제제 투여 한달 후 혈색소치, 혈청 ferritin 또는 철 농도의 증가를 확인해오던 방법과 비교하여 철분제제 투여 1-2주 후 CHr을 통하여 반응을 확인할 수 있다²⁰⁾. CHr은 일반 혈액검사시 함께 측정할 수 있으므로 시간 및 비용면에서도 다른 지표보다 효율적이다²⁷⁾.

급성 감염성 질환으로 입원한 생후 6개월에서 24개월 미만의 영유아를 대상으로 한 본 연구에서는 철 결핍 상태를 진단하는 새로운 지표로서 망상적혈구혈색소량(CHr)을 검사하였다. 본 연구결과 Table 2에서 보듯이 CHr은 철 결핍이 있는 군과 철 결핍이 없는 군에서 유의한 차이를 보였다. 또한 혈청 iron과 TIBC도 두 군간에 유의한 차이를 보였으나 그동안 철 결핍성 빈혈의 진단기준이 되었던 혈청 ferritin은 급성 감염성 질환을 갖고 있는 영유아들에서는 두 군간 유의한 차이를 보이지 않아 감염성 질환의 철 결핍 상태 평가시 ferritin의 한계점을 확인 할 수 있었다. 또한 철 결핍이 있는 군과 철 결핍이 없는 군 사이에 유의한 차이를 보였던 여러 적혈구 지표 중 다중 로지스틱 회귀 분석상 CHr만이 철 결핍을 진단할 수 있는 유일한 예측 변수임을 알 수 있었다. 이는 그동안 철 결핍 상태를 알기 위해서는 여러 가지 검사(iron, TIBC, ferritin 등)를 시행해야했고 그 해석에 있어 급성염증반응에 영향을 받기 때문에 정확한 평가를 하는데 어려움이 있었으나, 본 연구결과로 일반 혈액검사에서 얻을 수 있는 CHr을 이용하여 추가적인 검체 채취 및 비용부담이 없으면서 급성질환에 영향을 받지 않고 철 결핍 상태를 조기에 감별할 수 있을 것으로 사료되었다.

그러나 철 결핍이 있는 군을 빈혈이 있는 군과 빈혈이 없는 군으로 나누어 비교하였을 때 CHr은 빈혈이 있는 군에서 더 낮게 측정되었지만(24.5 ± 2.7 vs 25.7 ± 1.7), 통계적으로 유의성은 없었다($P=0.103$). 이것은 철 결핍 군 대상 환자 수가 적었고, 각 군간의 연령분포에 차이가 있었기 때문일 수도 있으나(10.9 ± 4.6 vs 14.0 ± 4.8 , $P<0.05$) CHr이 철 결핍을 감별하는 유용한 지표이지만 본 연구에서는 단독 지표로서 철 결핍성 빈혈의 지표로서는 통계적 의의는 없었다. 즉 빈혈이 있는 군과 빈혈이 없는 철 결핍 군 간에는 iron state는 차이가 없었고 혈액학적 indices의 차이는 예상한 바와 같이 확인되었다.

영유아를 대상으로 한 철 결핍 상태의 조기진단지표에 대한

연구로는 Brugnara 등²⁰⁾이 소아(평균연령 2.9 ± 2.0 세) 210명을 대상으로 한 연구가 있으며, 이 연구에서는 CHr을 철 결핍의 유의한 예측변수로 보고하였다. 국내에서는 6-12개월 이하의 유아(평균연령 9개월) 192명을 대상으로 한 Shin 등²⁸⁾의 연구가 있는데, 빈혈을 포함한 철 결핍 상태를 정상 군과 구별할 때 본 연구결과와 같이 MCV, MCH, CH, RDW 및 CHr이 두 집단 간에 유의한 차이가 있음을 보였다. 하지만 다중 로지스틱 회귀분석을 통한 철 결핍의 유의한 예측변수에서는 Brugnara의 연구와는 달리 CHr보다는 CH가 더 유의한 변수였다. 이에 Shin 등은 CHr도 유용한 지표이나 CH가 철 결핍의 보다 유의한 예측변수로 나타났던 것은 망상적혈구가 적혈구의 조혈을 신속히 반영하지만 그 정확이 매우 작기 때문에 철 결핍이 진행된 상태의 경우 CH가 더 큰 차이를 보여 보다 의미있는 예측변수로 도출된 것으로 평가하였다.

Seo 등²⁹⁾도 생후 2개월부터 15세 연령의 환자 61명을 대상으로 소아빈혈의 조기진단과 철 결핍성 빈혈과 급성 감염성 빈혈의 감별진단에 유용한 지표를 조사하였다. 이 연구에서도 CHr은 철 결핍성 빈혈 군에서 정상 대조군이나 급성 감염성 빈혈 군에 비해 의미있게 감소되어 있었으므로 철 결핍 상태의 조기진단과 소아에서 감별이 중요한 철 결핍성 빈혈과 급성 감염 빈혈의 감별진단에 유용함을 보여 주었다. 뿐만 아니라 이 연구에서는 빈혈 군에서 측정된 CHr값이 기존의 철분제제 투여 후 반응을 평가하기 위한 척도로 사용되었던 TIBC와 음의 상관관계를 보이고 혈색소치 및 적혈구용적과 양의 상관관계를 보였으므로 철분 투여 후 반응을 추적 평가하는데도 유용하리라 주장하였다²⁹⁾.

영유아 철 결핍의 진단지표로 상기한 연구들과 본 연구에서 제시한 CHr에 대해 철 결핍 상태 진단을 위해 시행했던 ROC(receiver operating characteristic) curve에서의 AUC(area under the ROC curve) 값이 0.272로 다른 지표들에 비해 높지 않았다(Fig. 2). 이것은 CHr이 철 결핍을 나타내는 유용한 지표이지만 철 결핍 진단을 확정짓는 단독지표는 아니라는 것을 의미한다. 즉 철 결핍 상태를 조기 진단하는 선별검사로써 의미가 있다고 볼 수 있다. 따라서 추가적인 혈액채취나 비용의 부담이 없이 얻을 수 있는 CHr을 이용하여 철 결핍 상태를 선별하고, 결과에 이상이 있는 환아를 대상으로 기존의 철 결핍 진단 지표들을 추가하여 검사한다면 불필요한 검체 채취 및 비용을 줄일 수 있고 철 결핍성 빈혈로 진행되기 전에 조기 발견하여 치료할 수 있을 것이다.

철 결핍의 기준으로 적절한 민감도와 특이도를 산출하기 위한 CHr의 적정 한계 값은 Brugnara 등²⁰⁾이 $CHr < 26$ pg (민감도 70%, 특이도 78%)을 제시하였는데 본 연구에 적용하였을 경우에는 매우 낮은 민감도(32%) 및 특이도(47%)를 보였다. Shin 등²⁸⁾의 연구에서도 민감도 70%, 특이도 81%를 갖는 한계 값을 ≤ 28.8 pg으로 제시하였다. 그래서 본 연구에서는 철 결핍 상태를 조기에 진단할 수 있는 선별검사로써 CHr이 의미를 갖을 수 있도록 민감도를 높여 적정 한계 값으로 27.4 pg을 제시하였고

(민감도 60%, 특이도 11%), 이것을 본 연구의 대상 집단에 적용하였을 경우 대부분의 철 결핍 지표들에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 4). 특히 철 결핍 지표 중 Tfsat과 iron 값이 유의한 차이가 있었다. Ferritin은 대상 환자가 모두 급성 염증 상태이므로 CHr 한계 값으로 구분 시에는 차이가 없었다. 본 연구가 한계 값이 기존의 연구와 다른 것은 본 연구가 여러 가지 급성 질환으로 입원한 환자를 대상으로 하였고 혈액학적 수치의 변화가 급격한 1세 전후의 유아를 대상으로 했기 때문이라 생각된다. 또한 성인을 대상으로 한 대부분의 연구에서도 철결핍의 지표로 이용되는 한계 값이 26-29 pg까지 다양하게 제시되고 있다^{30,31)}. 그러므로 임상적으로 철 결핍 상태의 진단에 CHr 값을 이용하고자 할 때는 유아, 소아 및 성인을 나누어 국내 검사실의 참고치를 설정하는 과정이 필요하고, 이를 바탕으로 철 결핍 진단을 위한 한계 값도 대상 집단에 따라 다르게 설정되어야 할 것으로 생각된다.

성인에서와는 달리 24개월 이하의 유아에서 철 결핍을 진단하기 위한 생화학적 지표들은 분석을 위한 검체채취가 힘들 뿐 아니라, 해석을 위한 정상치조차 얻기 어려운 실정이다. 정상 유아 혈액을 얻기 어려운 이유는 크게 두 가지인데, 특별한 이유 없이 혈액 채취에 동의하는 부모가 없으며, 채취량에 대한 부담이 크기 때문이다. 10 mL의 혈액량은 6개월 유아에게는 1.3-1.8%이며, 12개월 유아에게는 1.0-1.3%가 된다³²⁾. 더구나 기존의 철 결핍 진단지표들이 급성 염증반응 등에 많은 영향을 받기 때문에 철 결핍 상태를 정확히 평가할 수 없었다. 그러나 본 연구결과 CHr은 급성 감염성 질환을 가진 영유아 철 결핍 진단에 있어 매우 유용한 지표로 확인되었기 때문에 적은 혈액채취와 비용으로도 철 결핍의 조기 진단이 가능함을 보여주었다.

또한 CHr은 최근의 조혈상태를 반영하므로 치료상태나 질병의 경과 등에 대한 예민한 지표가 될 수 있다. CHr은 특정한 자동혈구분석기에서만 제공되는 결과로서 아직까지는 일반화 되어 있지 않지만, 향후 철 결핍 진단에 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 기대된다.

급성 감염성 질환으로 입원한 영유아에서 철 결핍의 지표로서 CHr의 유용성을 조사한 결과 CHr은 이러한 환자에서 철 결핍의 신뢰성이 있는 지표로 나타났다. CHr은 일부 기종에 국한되어 제공되는 사항이고 적절한 참고치의 설정이 필요하지만, 6개월에서 24개월령의 영유아에서 철 결핍 상태를 조기 진단하는데 급성염증반응에 영향을 받지 않고, 비용이나 혈액채취량의 부담을 줄일 수 있는 장점이 있어 새로운 지표로 이용이 가능하리라 생각된다.

요 약

목 적 : 영유아기에 발생하는 철 결핍성 빈혈은 성장, 발달에 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 철 결핍을 조기 진단하는 것은 매우 중요하다. 고식적으로 사용되고 있는 혈청 ferritin이나 iron

대신 염증이거나 만성질환 등에 영향을 받지 않고 철 결핍 상태를 진단하는데 비용이나 혈액채취량의 부담을 줄일 수 있는 장점이 있는 망상적혈구혈색소량을 다른 철 결핍 지표들과 함께 비교하였다.

방 법 : 2006년 6월부터 2007년 1월까지 을지대학병원 소아과에 급성 감염성 질환으로 입원한 생후 6개월에서 24개월 영유아를 대상으로 하였다. 정맥혈을 채혈하여 ADVIA 120 (Bayer Diagnostics, NY, USA)을 이용하여 Hb, MCV, MCH, CH, CHr, RDW를 검사하였고, 철 상태를 평가하기 위하여 iron, iron binding capacity, ferritin을 측정하였다. 혈색소 11 g/dL, Tfsat 20%를 기준으로 철 결핍성 빈혈군, 철 결핍군, 철 결핍이 없는 군을 나누었다.

결 과 : 총 69명의 영유아 중 철 결핍이 있는 환자가 47명, 이 중 17명이 철 결핍성 빈혈군에 해당되었으며 철 결핍이 없는 군이 22명이었다. 빈혈을 포함한 철 결핍이 있는 집단과 철 결핍이 없는 군과는 MCH ($P<0.01$), CH ($P<0.01$), RDW ($P<0.05$) 및 CHr ($P<0.01$)이 유의하게 차이가 있었지만, ferritin은 두 집단 간에 차이가 없었다($P=0.109$). CHr은 철결핍에 유의한 예측변수로 나타났다(LRT=71.25; odds ratio=0.67 [95% 신뢰구간, 0.47-0.97]; $P<0.05$). 철 결핍군을 빈혈이 있는 집단과 빈혈이 없는 집단과 비교하였을 때 MCV, MCH, CH, RDW가 유의한 차이를 보였다(모두 $P<0.05$). 또한 CHr, iron, TIBC, ferritin은 두 군간에 차이가 없었다($P>0.05$). CHr의 cutoff 27.4 pg을 기준으로 전체 집단을 구분하여 비교하였을 경우에는 Hb, MCH, CH, Tfsat, iron (모두 $P<0.05$) 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였으나 MCV ($P=0.188$), RDW ($P=0.138$), ferritin ($P=0.730$), TIBC ($P=0.700$)는 차이를 보이지 않았다.

결 론 : CHr은 일부 기종에 국한되어 제공되는 사항이고 적절한 참고치의 설정이 필요하지만, 6개월에서 24개월령의 영유아에서 철 결핍 상태를 진단하는데 급성염증반응에 영향을 받지 않고, 비용이나 혈액채취량의 부담을 줄일 수 있는 장점이 있어 새로운 지표로 이용이 가능하리라 생각된다.

References

- 1) DeMaeyer E, Adiels-Teyman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Stat Q* 1985;38:302-16.
- 2) Reeves JD. Iron supplementation in infancy. *Pediatr Rev* 1986;8:177-84.
- 3) Kim HS, Rhee KJ, Kim TW. Incidence of iron deficiency anemia and changes in serum ferritin level in various childhood diseases. *J Korean Pediatr Soc* 1982;25:800-6.
- 4) Hong CY. Iron deficiency anemia. *Korean J Med* 1973;16:295-301.
- 5) Pollitt E. The developmental and probabilistic nature of the functional consequences of iron-deficiency anemia in children. *J Nutr* 2001;131:S669-75.
- 6) Pollitt E, Leibel RL. Iron deficiency and behavior. *J Pediatr* 1976;88:372-81.

- 7) Walter T, Kovalskys J, Stekel A. Effect of mild iron deficiency on infant mental development scores. *J Pediatr* 1983;102:519-22.
- 8) Leibel RL, Pollite E, Kim I, Viteri F. Studies regarding the impact of micronutrient status on behavior in man: Iron deficiency as a model. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1211-21.
- 9) Dallman PR, Siimes MA, Manies EC, Brain Iron. Persistent deficiency following short term iron deprivation in young rat. *Br J Haematol* 1975;31:209-15.
- 10) Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, et al.: Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987;79:981-95.
- 11) Kwik-Urbe CL, Golubt MS, Keen CL. Behavioral consequence of marginal iron deficiency during development in a murine model. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:661-72.
- 12) Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001;1-114. Available at http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_NHD_01.3.pdf.
- 13) Saarinen UM, Siimes MA. Serum ferritin in assessment of iron nutrition in healthy infants. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67:745-51.
- 14) Yip R, Schwartz S, Deinard A. Screening for iron deficiency with erythrocyte protoporphyrin test. *Pediatrics* 1983;72:214-9.
- 15) Kohgo Y, Nitsu Y, Kondo H, Kato J, Tsushima N, Sasaki K, et al. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987;70:1955-8.
- 16) Brugnara C, Zelmanovic D, Sorette M, Ballas SK, Platt O. Reticulocyte hemoglobin: An integrated parameter for evaluation of erythrocyte activity. *Am J Clin Pathol* 1997;108: 133-42.
- 17) Brugnara C, Chambers LA, Malynn E, Goldberg MA, Kruskall MS. Red cell regeneration induced by subcutaneous recombinant erythropoietin: Iron-deficient erythropoiesis in iron-replete subjects. *Blood* 1993;81:956-64.
- 18) Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, et al. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *BMJ* 1992;25:225-6.
- 19) Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1990;93:240-5.
- 20) Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999;281:2225-30.
- 21) Buttarello M, Bulian P, Farina G, Petris MG, Temporin V, Toffolo L. Five fully automated methods for performing immature reticulocyte fraction. *Am J Clin Pathol* 2002;117: 871-9.
- 22) Park KH, Lee YK, Choi TY, Kim WB, Lee DW. Clinical significance of immature reticulocyte fraction determined by automated blood cell analyzer. *Korean J Hematol* 1999;34: 281-7.
- 23) Corash L, Rheinschmidt M, Lieu S, Meers P, Brew E. Enumeration of reticulocytes using fluorescence-activated flow cytometry. *Pathol Immunopathol Res* 1988;7:381-94.
- 24) Brugnara C. Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000;37:93-130.
- 25) Davis BH. Immature reticulocyte fraction (IRF): By any name, a useful clinical parameter of erythropoietic activity. *Lab Hematol* 1996;2:2-8.
- 26) Tsuchiya K, Okano H, Teramura M, Iwamoto Y, Nihei H, Ando M, et al. Content of reticulocyte hemoglobin is a reliable tool for determining iron deficiency in dialysis patients. *Clin Nephrol* 2003;59:115-23.
- 27) Tatsumi N, Kojima K, Tsuda I, Yamagami S, Itoh Y, Tanaka H. Reticulocyte count used to assess recombinant human erythropoietin sensitivity to hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1990;82:41-8.
- 28) Shin S, Chang JY, Kim JS, Roh EY, Yoon JH. Iron deficiency and hemoglobin content of RBC in infants. *Korean J Lab Med* 2005;25:14-9.
- 29) Seo Y, Jung HL, Shim JW, Kim DS, Shim JY, Park MS. Clinical significance of immature reticulocyte fraction and reticulocyte cellular indices in pediatric anemia patients. *Korean J Pediatr* 2005;48:284-91.
- 30) Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, Canfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52:217-22.
- 31) Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066-76.
- 32) Geaghan SM. Hematologic values and appearances in the healthy fetus, neonate, and child. *Clin Lab Med* 1999;19:1-37.