

에이즈 환자에서 발생한 비타민 B12 결핍에 의한 거대 적혈모구 빈혈

김봉영 · 김지은 · 황순우 · 이유화 · 박정환 · 문신제 · 최지영 · 송준석 · 정종현 · 배현주
한양대학교 의과대학 내과학교실

Vitamin B12 Deficiency Megaloblastic Anemia in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Anemia is the most common hematologic finding in patients with advanced infections caused by human immunodeficiency virus (HIV) or advanced acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Among many etiologies of HIV-associated anemia, vitamin B12 deficiency plays an important role, mostly due to malabsorption or HIV enteropathy. We experienced a case of megaloblastic anemia caused by vitamin B12 deficiency in a male patient with an AIDS who had no structural gastrointestinal problem. He showed severe anemia, leukopenia, thrombocytopenia and suspicious neurologic manifestations such as aggravation of dementia and gait disturbance. With vitamin B12 and folate treatment, the patient's general condition and hematologic features were improved successfully.

Key Words: Human immunodeficiency virus (HIV), Megaloblastic anemia, Vitamin B12

Bongyoung Kim, Jieun Kim, Soonwoo Hwang, Yuhwa Lee, Junghwan Park, Shinje Moon, Jiyoung Choi, June-seok Song, Jongheon Jeong, and Hyunjoo Pai

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

서론

사람면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus, HIV) 감염증은 인체의 중요 면역 세포 중 하나인 CD4+ T 림프구를 파괴시킴으로써 병의 진행과 더불어 다양한 기회감염을 일으킨다[1]. 이외에도 악성 종양이나 신경학적 증상 등을 일으킬 수 있고 혈액학적 징후로는 HIV 감염의 중증도에 따라 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등이 나타날 수 있다[2]. 빈혈은 에이즈 환자에서 63%에서 95%까지 관찰되며 백혈구 감소증이나 혈소판 감소증에 비해 빈도가 높다[3]. 에이즈 환자의 빈혈은 영양 불량, 만성 질환, 항생제 및 항레트로바이러스 제제의 투여, 감염 및 골수 억제 등 여러 가지 원인으로 발생하며 HIV 감염증의 진행 정도와도 연관성이 있다[3]. 비타민 B12의 결핍 또한 중요한 유발 인자 중 하나로 알려져 있으나 아직 국내에서 사례 보고는 없다[4]. 저자들은 HIV 감염에서 나타난 비타민 B12의 결핍에 의한 빈혈을 경험하였기에 보고한다.

증례

77세 남자 환자가 내원 당일 넘어져서 응급실을 방문하였다. 환자는 6년 전 HIV

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: December 24, 2010

Revised: March 18, 2011

Accepted: March 24, 2011

Correspondence to Hyunjoo Pai, MD

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 17 Haengdang-dong, Seoungdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8356, Fax: +82-2-2298-9183

E-mail: paihj@hanyang.ac.kr

www.icjournal.org

감염을 진단받은 상태로 3년 전부터 고효율 항레트로바이러스 요법 (Highly active anti-retroviral therapy, HAART)을 받고 있었으며 zidovudine, lamivudine, lopinavir/ritonavir 사용 중 zidovudine 에 의한 심한 빈혈이 발생하여서 1년 전부터는 abacavir, lamivudine, lopinavir/ritonavir로 약제 변경하여 복용 중이었다. 6개월 전부터 보행 장애 및 치매가 점차 심해졌다고 하였고 흑색변 등 위장관 출혈의 병력은 없었다. 허약감과 어지러움 증상이 심하였으나 최근 발열이나 오한은 없었다고 하였다. 활력징후는 체온 36.8°C, 맥박 80회/분, 호흡수 22회/분, 혈압 140/76mmHg이었다. 내원 당시 의식은 명확했으나 지남력은 저하된 상태였고 피부 긴장도가 감소되고 혀가 심하게 탈수되어 있었으며 결막은 창백하였다. 전신적인 상태가 호전된 후 시행한 신경학적 검사에서 운동 능력은 비교적 양호하였고 통각, 온도 감각, 위치 및 진동 감각 역시 양호하였으나 보행 검사에서 비교적 넓은 보폭 보행을 보였다.

당시 혈액에서 백혈구 $2,100/\text{mm}^3$ (호중구 47.3%, 림프구 48.1%), 적혈구 3.8 g/dL, 혈소판 $15,000/\text{mm}^3$, 적혈구용적율 11.5%, 평균 적혈구 용적 132.2 fL, 적혈구 평균 혈색소량 43.7 pg, 혈색소 평균 농도 33 g/dL이었다. 거대 적혈모구 빈혈, 백혈구 및 혈소판 감소의 원인에 대한 검사에서 철분 $119 \mu\text{g}/\text{dL}$, 총 철결합능 $242 \mu\text{g}/\text{dL}$ 및 페리틴 $475.6 \text{ ng}/\text{mL}$ 로 정상이었으나 비타민 B12와 엽산은 각각 $158.4 \text{ pg}/\text{mL}$ ($211\text{--}946 \text{ pg}/\text{mL}$)와 $1.6 \text{ ng}/\text{mL}$ ($3.1\text{--}17.5 \text{ ng}/\text{mL}$)으로 감소되어 있었다. 말초 혈액 도말에서는 적혈구 용적의 증가가 있었고 백혈구의 분화도는 정상이었다. 골수 생검에서 연령에 비해 전반적인 세포수가 증가되어 있었고 골수성 분획은 감소되어 있었으나 분화는 정상이었다. 림프 검사, 혈청 거대세포 바이러스 면역형광검사, 엡스타인-바 바이러스 IgM 항체 및 파코 바이러스 B19 중합효소 연쇄반응 등은 모두 음성이었다. HIV 정량검사는 20 copies/mL 미만이었으며 CD4+ T 림프구 수는 77개/mL이었다.

뇌 병변의 감별 위해 뇌 컴퓨터 단층 촬영술을 시행하였고 우측 측두엽과 좌측 두정엽에 미량의 뇌출혈 소견이 있었으나 이에 따른 편향 징후나 국소 징후가 없었으며 출혈의 증가 소견도 없었기 때문에 임상적으로 관찰하기로 하였다. HIV연관 장병증을 감별하고자 대장 내시경 검사를 수행하였다. 대장 내시경 검사에서 말단 회장은 정상으로 관찰되었고 생검 조직 병리소견에서도 특이 소견이 보이지 않았다. 이를 종합하여 에이즈 환자에서 흡수장애로 발생한 비타민 B12 및 엽산 부족에 따른 거대 적혈모구 빈혈로 진단하였다.

적혈구 및 혈소판 수혈과 동시에 비타민 B12 1 mg을 1주간격으로 총 2회 근주 하였고 이후 하루 3회 식후 $500 \mu\text{g}$ 을 경구로 투여하였다. 2일 후 비타민 B12 수치가 $2,000 \text{ pg}/\text{mL}$ 이상으로 증가하였음을 확인한 후, 엽산 1 mg을 추가하여 하루 3회 식후에 경구로 투여하는 것을 유지하였다. 치료 약 2주 후 퇴원 시 환자의 혈액 소견은 백혈구 $3,300/\text{mm}^3$ (호중구 57.1%, 림프구 27.6%), 적혈구 8.0 g/dL 및 혈소판 $106,000/\text{mm}^3$ 로 호전되었다. 신체 검사에서 의식, 지남력 및 전신 상태는 호전되었으나 보행 장애는 여전히 관찰되었다.

고찰

비타민 B12는 일반적으로 음식물에 포함되어 있는데 위산에 의해 음식에서 분리되고 십이지장에서 위의 벽세포에서 분비되는 내인자에 부착되어 말단회장에서 흡수된다[5]. 식이 부족이나 비타민 B12 운반 효소의 부족 및 흡수 장애에 의해서 비타민 B12 부족이 나타날 수 있고 이는 호모시스테인이 메티오닌으로 변환되는데 문제를 유발시켜 엽산의 대사 장애를 초래하게 되며 결과적으로 DNA 합성에 장애를 일으켜 거대 적혈모구 빈혈, 위장관 점막의 변화, 탈수초화 과정에 의한 신경학적 증상이 나타난다[5, 6]. 엽산은 체내의 호모시스테인을 메티오닌으로 변화시키는 데 비타민 B12와 함께 작용하는 동반효소로 엽산 결핍은 비타민 B12 결핍이 있을 때 동시에 관찰되는 경우가 많다[7, 8].

HIV 환자에서 비타민 B12 결핍은 정상인에 비해 3.4배 많게 관찰되며 보고에 따라서는 HIV 환자의 10%에서 39%까지 비타민 B12 결핍이 있다고 하였다[9]. 또한, CD4+ T 림프구 수치가 낮거나 아구장이 존재 할수록 빈번하게 나타나는 등 HIV 감염의 중증도와 연관이 있고 낮은 엽산 수치, 아프리카계 미국인, 높은 평균 적혈구 용적 등과 연관성이 있다[10].

흡수 장애 및 영양 결핍은 HIV 환자의 60%에서 80%까지 관찰되며 여러 연구에서 HIV 환자에게 시행한 설령 검사 및 d-자일로오스 검사의 이상 소견이 이를 뒷받침한다[9, 11, 12]. HIV 환자의 흡수 장애는 소장 내의 기회 감염, 사이토카인 분비 양상의 변화 혹은 장내 세균의 증식 등에 의해서 발생할 것으로 추정되며 HIV 환자에서 나타나는 비타민 B12 결핍의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다[9]. 일부 연구에서는 HIV 바이러스가 위벽 세포의 손상을 일으키게 되어 내인자 분비 감소가 일어나며, 비타민 B12를 위장에서 세포로 이동시키는 트랜스코발라민 II의 감소가 HIV 감염 초기에 나타나서 비타민 B12 흡수 장애가 일어난다고 주장하였다[9, 13, 14]. 다른 연구에서는 HIV 흡수 장애 시 공장 점막 용모의 위축과 음(crypt)의 비대가 나타날 수 있으며 만성 염증 또한 관찰될 수 있으나 직장의 조직학적 변화는 특징적이지 않다고 보고하였다[11, 15]. 비타민 B12가 흡수되는 말단 회장의 조직에 대해서는 에이즈 환자와 정상인이 비슷하다는 보고가 있으나 관련 논문의 대상이 흡수 장애를 보이는 환자군이 아니었으므로 이에 관해서는 더 연구가 필요할 것이다[16]. 본 증례 환자는 다른 원인이 배제되었기에 HIV 감염에 의한 흡수 장애가 비타민 B12 결핍 및 엽산 결핍의 원인일 가능성이 높을 것으로 보인다.

하지만 HIV 환자에서 동반되는 비타민 B12 결핍에서 항상 빈혈이 나타나는 것은 아니며 말초 혈액이나 골수 천자 소견 역시 특이 사항이 없는 경우가 흔하기 때문에 진단시 주의를 요한다[8-10, 17, 18].

한편 zidovudine은 1987년부터 사용된 thymidine 유도체 항레트로 바이러스 약제로서 thymidine triphosphate 결핍을 유발시키므로 줄기 세포 성숙에 장애를 일으켜 골수 억제와 대적혈구증을 흔히 일으키게 된다[19]. 본 증례처럼 zidovudine 사용 환자가 거대 적혈모구 빈혈을 보일 때 zidovudine 약제 효과로 생각하고 검사가 늦어질 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하겠다.

HIV 환자에서 발생한 빈혈의 치료는 원인 인자가 존재한다면 이의 교

정이 필요하며 수혈 및 합성 적혈구 생성인자를 투여해 볼 수 있다[4]. 비타민 B12 결핍성 빈혈의 치료는 비타민 B12를 경구 또는 근육 주사로 보충하는 것이 원칙이다. 근육 주사의 경우에는 시작 용량으로 1 mg을 1-2주간 매일 투여한 후 유지 요법으로 1-3개월 마다 1 mg을 투여할 수 있으며 경구 제제의 경우 시작 용량으로 1-2주간 매일 총 1-2 mg을 투여하다가 유지 요법으로 매일 1 mg을 투여한다. 투여 1-2주 후에 비타민 B12 결핍 상태는 호전되며 치료 반응 평가를 위해 초치료 후 2-3개월 후에 비타민 B12의 재측정이 필요하다. 원인 인자가 제거되고 비타민 B12 결핍이 완전히 호전되었을 때 투여 중단을 고려할 수 있다[5]. 일부에서는 HIV 양성인 비타민 B12 결핍 환자에서 비타민 B12 보충 요법을 시행했을 때 뚜렷한 증상 호전이 없었다는 보고가 있으나 이들 논문의 대상이 비타민 B12 결핍에 따른 증상을 나타내는 군이 아니었으므로 이에 관해서는 보다 연구가 필요할 것이다[8, 9, 17]. 본 증례처럼 엽산과 비타민 B12가 동시에 결핍되어 있을 경우에는 엽산 투여 시 남아있는 비타민 B12를 소모시켜 신경학적 합병증을 초래할 우려가 있기 때문에 비타민 B12를 먼저 충분히 투여한 후에 엽산을 보충해야 한다[20]. 일부 보고에서는 HAART가 HIV 감염의 진행을 늦춤에 따라 비타민 B12 감소를 막는다고 한다[10].

HIV 환자에서 비타민 B12 결핍 발생시 또 한가지 고려해야 할 점은 치매나 신경학적 증상이 동반될 수 있으므로 주의가 필요하다는 것이다. 특히 치매나 기억감퇴, 성격 변화 등 신경정신학적 증상들이 최대 60%까지 관찰될 수 있고 이러한 증상이 발생할 경우 비타민 B12 치료에 대해서는 반응하지 않는다. HIV 환자에서 비타민 B12 결핍이 신경계 이상에 작용하는 기전에 대해서는 아직 논란이 많으나 코발라민 의존성 효소인 methylmalonyl CoA 뮤테이스의 이상 반응을 일으켜서 수초에 이상 지방산이 침착된다는 이론이 가장 유력하다[9]. 본 증례의 환자에서 내원 6개월 전부터 심해진 치매는 비타민 B12 결핍에 따른 이차적 증상으로 의심되지만 고령으로 인한 자연적인 치매나 에이즈 치매와 확실하게 구별할 수는 없었다.

국내에서도 점차 HIV 감염인의 수가 늘어나는 추세이며 HAART의 발달에 따라 생존기간 역시 늘어나는 추세이기 때문에 비타민 B12 결핍을 조기에 발견해서 보충하여 혈액학적, 신경학적 합병증을 예방하는 것이 필요하다.

References

1. Kim JM, Song YG. Diagnosis and clinical manifestations of HIV/AIDS. *J Korean Med Assoc* 2007;50:303-15.
2. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br J Haematol* 1987;66:251-6.
3. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project.

Blood 1998;91:301-8.

4. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M; Anemia in HIV Working Group. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis* 2004;38:1454-63.
5. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67:979-86.
6. Song HH, Kwon JH, Kim JH, Jeong JY, Kim HJ, Lee KS, Jang DY, Ahn JS, Shin DH, Kang SH, Park YI. Causes and clinical features of vitamin B12 deficiency megaloblastic anemia. *Korean J Hematol* 2004;39:243-8.
7. Revell P, O'Doherty MJ, Tang A, Savidge GF. Folic acid absorption in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Intern Med* 1991;230:227-31.
8. Remacha AF, Riera A, Cadafalch J, Gimferrer E. Vitamin B-12 abnormalities in HIV-infected patients. *Eur J Haematol* 1991;47:60-4.
9. Remacha AF, Cadafalch J. Cobalamin deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Semin Hematol* 1999;36:75-87.
10. Hepburn MJ, Dyal K, Runser LA, Barfield RL, Hepburn LM, Fraser SL. Low serum vitamin B12 levels in an outpatient HIV-infected population. *Int J STD AIDS* 2004;15:127-33.
11. Kotler DP, Gaetz HP, Lange M, Klein EB, Holt PR. Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;101:421-8.
12. Gillin JS, Shike M, Alcock N, Urmacher C, Krown S, Kurtz RC, Lightdale CJ, Winawer SJ. Malabsorption and mucosal abnormalities of the small intestine in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;102:619-22.
13. Herzlich BC, Schiano TD, Moussa Z, Zimbalist E, Panagopoulos G, Ast A, Nawabi I. Decreased intrinsic factor secretion in AIDS: relation to parietal cell acid secretory capacity and vitamin B12 malabsorption. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1781-8.
14. Kelly P, Shawa T, Mwanamakondo S, Soko R, Smith G, Barclay GR, Sanderson IR. Gastric and intestinal barrier impairment in tropical enteropathy and HIV: limited impact of micronutrient supplementation during a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2010;10:72.
15. Batman PA, Kotler DP, Kapembwa MS, Booth D, Potten CS, Orenstein JM, Scally AJ, Griffin GE. HIV enteropathy: crypt stem and transit cell hyperproliferation induces villous atrophy in HIV/Microsporidia-infected jejunal mucosa. *AIDS* 2007;21:433-9.
16. Bjarnason I, Sharpstone DR, Francis N, Marker A, Taylor C, Barrett M, Macpherson A, Baldwin C, Menzies IS, Crane RC, Smith T, Pozniak A, Gazzard BG. Intestinal inflammation, ileal structure and function in HIV. *AIDS* 1996;10:1385-91.
17. Burkes RL, Cohen H, Krailo M, Sinow RM, Carmel R. Low serum cobalamin levels occur frequently in the acquired

- immune deficiency syndrome and related disorders. *Eur J Haematol* 1987;38:141-7.
18. Harriman GR, Smith PD, Horne MK, Fox CH, Koenig S, Lack EE, Lane HC, Fauci AS. Vitamin B12 malabsorption in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:2039-41.
 19. Lee KS, Chang KH, Choi JY, Park YS, Han SH, Chin BS, Choi SH, Song YG, Kim JM. Adverse effects of antiretroviral drugs on HIV-infected Koreans. *Infect Chemother* 2003;35:71-7.
 20. Hunter R, Barnes J, Matthews DM. Effect of folic-acid supplement on serum-vitamin-B12 levels in patients on anticonvulsants. *Lancet* 1969;2:666-7.