거짓 증가된 비타민B12의 농도를 보인 만성위축위염에 의한 아급성연합변성

박재건 이호선 박민수

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Subacute Combined Degeneration Caused by Chronic Atrophic Gastritis with Spurious Elevation of Vitamin B12 Level

Jae Gun Park, MD, Hosun Lee, MD, Min Su Park, MD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

We report a patient who was diagnosed as subacute combined degeneration (SCD) with elevated homocysteine and methylmalonic acid levels in the situation of a spurious elevation of the vitamin B12 concentration. A false-positive elevation of the vitamin B12 level could lead to a delayed diagnosis and cause irreversible changes in the nervous systems. We therefore suggest that the homocysteine and methylmalonic acid levels should be checked in patients with a normal or elevated vitamin B12 level for whom there is a high clinical suspicion for vitamin B12 deficiency, as a further evaluation for SCD.

J Korean Neurol Assoc 35(1):22-25, 2017

Key Words: Subacute combined denegenration, Methylmalonic acid, Homocysteine

비타민B12결핍은 혈액, 위장관, 신경계에 다양한 증상을 유발하며,¹ 치료를 하지 않는 경우에는 사망에 이를 수도 있다.² 비타민 B12결핍은 척수를 가장 흔하게 침범하며, 그 외에도 시신경, 뇌, 그리고 말초신경에도 이상을 초래한다.³ 이 중 척수병증을 아급성 연합변성(subacute combined degeneration, SCD)이라고 하며 특징적인 임상양상, 척수자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 그리고 혈중 비타민B12농도의 감소로 진단한다.¹ 저자들은 SCD에 합당한 증상과 척수MRI이상소견이 관찰되었으나, 혈중 비타민B12농도가 증가된 증례를 경험하였다. 비타민B12결핍을 일으키는 악성빈혈에서 혈중 비타민B12농도가 역설적으로 증가된 보고는 있지만,⁴ 비타민B12농도가 증가되어 있는 SCD에 대한 국내 보고는 없어 문헌고찰과 함께 증례를 보고한다.

증례

80세 남자가 점차 진행되는 보행장애와 사지의 감각이상으로 신경과에 왔다. 약 1년 전부터 양쪽 손과 발이 저렸고 양쪽 하지에 무력감이 있었다. 알코올중독자나 채식주의자는 아니었으며 위 절제술 등 특별한 과거력은 없었다. 신경과 방문 4개월 전에 양손과 발끝의 저림으로 타과에서 신경전도검사를 하였으며 다발신경병이 발견되었으나 원인을 밝히지 못했고, 목통증과 보행장애도 같이 호소하여 시행한 척수MRI에서 C1에서 C6에 걸쳐 긴 T2고신호강도의 병변이 척수뒤기둥(posterior column)에서 관찰되었지만(Fig. 1-A) SCD를 진단하지 못했다. 혈액검사상에서 빈혈이 있어 평가하였으며 혈색소는 7.6 g/dL, 평균적혈구용적은 118.6 fL (참고치, 77-91 fL), 평균적혈구혈색소량은 41.5 pg (참고치, 26-32 pg), 평균적혈구헤모글로빈농도는 35 g/dL (참고치, 32-36 g/dL)로 거대적혈모구빈혈(megaloblastic anemia) 소견을 보였다. 말초혈액 퍼바른표본검사에서 대적혈구(macrocyte)와 적혈구부동증(anisocytosis)이 보였다. 하지만 혈중 비타민B12농도는 1649 pg/mL (정상, 200-950 pg/mL)로 증가되어 있어 치료를 하지 않았다. 4개월 후 보행장애가 점차 진행하여 신경과를 방문하였다. 신경학적

Received May 11, 2016 Revised June 28, 2016

Accepted June 28, 2016

Address for correspondence: Min Su Park, MD
Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine,
170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: +82-53-620-3685 Fax: +82-53-627-1688
E-mail: minsupark@ynu.ac.kr

Figure 1. Spine MRI of the patient. (A) Sagittal T2 weighted image shows linear hyperintensity in the posterior portion of the spinal cord from C1 to C6 level. (B) Follow-up sagittal T2-weighted image shows lesion extension of the spinal cord from C1 to T4 level. Arrow shows extended lesion. (C, D) Axial T2-weighted images reveal the selective involvement of the posterior columns. MRI; magnetic resonance imaging.

진찰에서 근력저하 없이 하지의 강직이 관찰되며 양쪽 하지에 진동과 위치감각이 감소되어 있었고, 실조보행을 보였다. Romberg 검사에서 눈을 감으면 심하게 흔들리는 체위불안정이 있었다. 양쪽 하지에서 심부건반사가 관찰되지 않았고 바빈스키징후나 발목 간대도 없었다. 척수MRI를 다시 촬영하였으며 4개월 전에 비해 병변이 진행되어 C1에서 T4에 걸쳐 긴 T2고신호강도의 병변이 척수뒤기둥(posterior column)에서 관찰되었으며 조영증강은 되지 않았다(Fig. 1B-D). SCD를 확진하기 위해 혈중 엽산, 호모시스테인, 메틸말론산(methylmalonic acid)농도를 추가로 검사했고, 엽산은 15.71 ng/mL (정상, 3-17 ng/mL)로 정상이었으나, 호모시스테인은 21.2 umol/L (정상, 5-12 umol/L), 메틸말론산은 2.9 uM/L (정상, 0-0.4 uM/L)로 증가되어 있었다. 최종적으로 비타민B12결핍에 의한 SCD로 진단하였다. 추가로 비타민B12결핍원인을 찾기 위해 위내시경검사를 시행했고 만성위축위염이 발견되었다(Fig. 2). 치료로 cobamamide를 1주일 동안 매일 1 mg씩 근육주사했고, 이후 주 1회 1 mg씩 6주간 근육주사하였으며, 이후에는 mecobalamin 경구투여치료를 4개월 동안 시행하였다. 6개월 후

혈색소는 14.3 g/dL로 호전되었다. 현재 균형장애는 모두 호전되었고 발끝이 약간 저리면서 약간의 보행장애가 남아있는 상태로 경과 관찰 중이다.

고 찰

비타민B12결핍은 척수병, 말초신경병, 시신경병 등의 신경계질환을 일으키며,⁴ SCD는 뒤기둥과 가쪽척수시상로를 침범해 대칭적인 이상감각, 위치감각의 이상, 하반신마비 또는 사지마비를 일으킨다.⁵ 만성위축위염이 있으면 펩신이나 위분비액분비에 이상을 보여 음식에서 비타민B12로의 분해작용이 감소하고, 내인인자(intrinsic factor)의 결핍으로 비타민B12의 흡수장애가 발생하게 된다.¹

비타민B12는 메티오닌(methionine)합성효소반응에 보조효소로 작용하므로 호모시스테인에서 메티오닌이 형성되는 과정에 반드시 필요하다. 메티오닌은 다시 S-adenosylmethionine으로 변환되어 수초를 형성하는 인지질의 메틸화에 관여한다. 비타민B12는 메

Figure 2. Photography of gastrofiberscopy. Photograph shows patchy hyperemic mucosa at antrum of stomach and mucosal atrophy which are endoscopic finding of atrophic gastritis.

틸말론산CoA (methylmalonyl CoA)가 석신산CoA (succinyl CoA)로 전환되는 과정에도 관여하며, 비타민B12결핍 시에 메틸말론산과 프로피온산(propionic acid)이 축적되면서 비생리적(nonphysiologic)지방산이 만들어진다. 결과적으로 비타민B12가 결핍되면 S-adenosylmethionine이 부족하게 되고, 축적된 비생리적지방산이 수초 속으로 끼어들어가 수초형성과정에 문제가 발생하며, 혈중 호모시스테인과 메틸말론산농도가 증가한다.⁶

비타민B12결핍 진단을 위해 혈중 비타민B12농도를 측정하는 검사를 시행하지만, 특이도와 민감도는 높지 않는 것으로 보고되어 있다.⁷ 비타민B12농도를 측정하는 검사 중 편리성과 상업성 등의 이유로 가장 흔히 사용되는 경쟁적결합분석(competitive binding assay)방법은 항내인인자항체(anti-intrinsic factor antibody)의 영향에 의해 비타민B12결핍이 있어도 비타민B12가 정상수치로 나올 수 있다.⁴ 또한, 경쟁적결합분석 중에 포함될 수 있는 트랜스코발라민(transcobalamin) I에 의해 거짓음성(false negative) 결과를 보일 수 있다.⁸ 체내에는 트랜스코발라민 I, II, III가 존재하며 이 중 트랜스코발라민 II가 비타민B12와 복합체를 형성한 후 혈장으로 운반되고 복합체상태로 간, 골수 등의 표적장기의 세포 속으로 운반되어 이용되는데 비해 트랜스코발라민 I, III는 비타민B12와 결합한 형태로 혈장에 존재하지만 트랜스코발라민 I, III와 결합된 비타민B12는 생체에서 이용되지 않는다. 경쟁적결합분석의 경우 트랜스코발라민 I과 결합된 비타민B12가 비타민B12농도로 산출되어 거짓음성으로 인한 검사 오류가 나타날 수 있는 것이다. 생

물학적활성화형태인 트랜스코발라민 II와 결합된 비타민B12만을 측정하는 방법도 연구되어 있으나 아직까지 실용성이 낮고 측정이 어려운 단점이 있다.⁹ 다른 검사로는 호모시스테인과 메틸말론산을 측정하는 방법이 있다. 앞서 언급한 기전으로 비타민B12결핍 시에 호모시스테인과 메틸말론산이 증가될 수 있으며, 실제 몇몇 연구에서 비타민B12결핍 환자의 95%에서 호모시스테인 또는 메틸말론산의 상승이 관찰된다고 보고되었다.⁹ 그러므로 호모시스테인과 메틸말론산의 농도를 측정하는 것이 진단에 도움이 된다. 하지만 다른 원인에 의한 상승도 감별할 필요가 있다. 호모시스테인은 엽산 결핍이나 신기능저하 때도 증가될 수 있고,⁴ 메틸말론산은 엽산이나 피리독신(pyridoxine)결핍과는 연관이 없어 호모시스테인보다 더 특이적이지만 신기능저하나 탈수 때 증가될 수 있다.¹⁴ 본 증례에서는 엽산결핍, 탈수, 신기능저하소견은 없었다.

본 증례에서도 경쟁적결합분석 방법으로 검사를 했고 비타민B12를 보충하지 않은 상황에서 농도가 1,649 pg/mL으로 오히려 증가되어 있었다. 임상적으로 명백한 SCD양상으로 판단되어 거짓음성 가능성을 고려했고, 호모시스테인과 메틸말론산 추가검사를 통해 비타민B12결핍을 확인할 수 있었고, 적절한 치료를 시행할 수 있었다.

SCD의 감별진단으로 구리결핍척수병이 대표적인데, 구리결핍척수병의 경우 척수뒤기둥과 가쪽척수시상로를 침범하는 SCD와 매우 유사한 척수MRI소견과 임상증상을 보여 감별진단이 어려운 것으로 알려져 있다. 하지만 본 증례에서 확인된 위축위염과의 관련성이 떨어지고 비타민B12보충에 의해 증상이 회복된 임상병력이 있어 배제하였다.¹⁰ 구리와 세룰로플라스민농도를 측정할 경우 감별을 확실히 할 수 있다. 사람T세포포집친화바이러스(HTLV-1), 사람면역결핍바이러스(HIV)항체, 매독혈청(VDR)검사를 통해 감염척수손상 가능성은 배제하였으며 척수MRI소견으로 다른 척수내종양, 척수경색, 다발경화증을 감별하였다.

비타민B12결핍에 의한 증상은 비타민B12보충에 의해 회복될 수 있어 정확한 진단이 중요하며, 치료를 하지 않으면 비가역신경계변화를 일으킬 수 있어 초기에 적절한 치료를 시행하는 것이 중요하다.¹ 그러므로 임상적으로 비타민B12결핍이 의심될 때는 비타민B12농도가 정상이더라도 거짓음성 가능성을 배제해서는 안되며 호모시스테인과 메틸말론산 추가검사를 반드시 고려해야 한다.

REFERENCES

1. Briani C, Dalla Torre CD, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5:4521-4539.

2. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Eng J Med* 2013;368:149-160.
3. Kwon KH, Sunwoo IN, Jung KH. Nerve conduction studies of subacute combined degeneration. *J Korea Neurol Assoc* 1999;17:259-265.
4. Wainwright P, Narayanan S, Cook P. False-normal vitamin B12 results in a patient with pernicious anaemia. *Clin Biochem* 2015;48:1366-1367.
5. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:229-245.
6. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995;45:1435-1440.
7. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99-107.
8. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem* 2000;46:1277-1283.
9. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. British Committee for standards in haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166:496-513.
10. Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol* 2010;257:869-881.