

위암으로 위 전절제술 후 비타민 B12 결핍과 치료

대구가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

채 현 동 · 박 기 호

목적: 위 절제술 후 가장 많이 발생하는 대사 장애는 빈혈이며 2가지 종류가 있다. 그 하나는 철 부족 빈혈이고 나머지 하나는 비타민 B12 대사 장애로 발생하는 빈혈이다. 비타민 B12 부족을 빨리 발견하면 늦게 발견하여 발생하는 여러 가지 신경, 정신적 장애를 예방할 수 있다. 위 전절제술 후 비타민 B12 부족에 대한 발생률과 치료에 대하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 1998년부터 2004년까지 대구가톨릭대학교 병원 외과에서 위암으로 진단받고 위 전절제술을 시행한 128명을 대상으로 비타민 B12 혈중 농도를 측정하였다. 비타민 B12의 혈중 농도를 측정하여 200 pg/ml 이하를 치료 대상으로 하였다. 혈중 농도의 부족한 정도에 따라서 4~6개월 간격으로 추적 검사하였다.

결과: 위 전절제술 128명 중 비타민 B12 혈중 농도가 200 pg/ml 이하는 47.6% (61명)였다. 위 전절제술 후 시기별 누적 빈도수는 혈중 농도 200 pg/ml 이하는 1년 23.4%, 2년 33.6%, 3년 39.1%, 4년 41.4%, 5년 이상 47.7%였다. 혈중 농도 200 pg/ml 이하로 치료 대상자는 36명이었으며, 이 중 혈중 농도 100~150 pg/ml는 16명이고, 1개월 간격으로 5.21회 주사 후 평균치 652.89 pg/ml까지 증가하였다. 혈중 농도 150~200 pg/ml로 치료 대상자 20명 중 4.75회 주사 후 평균치 782.67 pg/ml까지 증가하였다.

결론: 위 전절제술 약 1년 후부터 비타민 B12 투여가 필요하며, 비타민 B12의 혈중 농도가 200 pg/ml 이하이면 비타민 B12 (Actinamide) 1,000 µg을 1개월 간격으로 5~6회 근육 주사하면 정상 혈중 농도를 유지할 수 있다.

중심 단어: 위 전절제술, 비타민 B12 결핍, 비타민 B12 투여

서 론

위암으로 위 절제술을 시행하게 되면 여러 가지 영양 상태의 결핍이 발생할 수 있다. 그 중에서 가장 많이 발생할 수 있는 것이 빈혈이다. 빈혈은 철 부족 빈혈과 비타민 B12 결핍 빈혈의 2가지 형이 있으며, 그 중에서 철 결핍 빈혈이 더 많다. 비타민 B12 결핍 빈혈은 50% 이상의 위 절제술

하면 발생할 수 있지만 그 발생 빈도는 드물다. 그러나 위 전절제술을 하면 위 기저부 혹은 체부에서 분비되는 내인자의 부족으로 인한 비타민 B12의 흡수 장애로 2차적인 비타민 B12 결핍 빈혈을 피할 수 없다. 최근에는 위 상부에 위암의 발생률이 증가함에 따라서 위 전절제술의 빈도가 증가하고 있다. 이로 인한 비타민 B12 결핍 빈혈에 대한 관심과 연구가 증가하고 있다. 비타민 B12 결핍 빈혈에 대한 증상은 위 전절제술을 받은 대부분의 환자에서 나타날 수 있고, 조기에 진단하여 치료하면 그 합병증을 예방할 수 있지만 늦게 치료하면 영구적인 장애를 초래할 수 있다. 비타민 B12 결핍 빈혈로 인한 증상은 대부분 비 특이성이며 조기 발견이 쉽지 않으므로, 정기적인 추적 관찰을 하여 정기적으로 비타민 B12를 투여하는 것이 좋다. 그렇게 하기 위해서는 비타민 B12 결핍 빈혈의 발생 시기와 빈도 등을 알고 정기적으로 적절한 치료를 하기 위해서 본 연구를 시행하였다.

방 법

1998년부터 2004년까지 대구가톨릭대학교병원 외과에서 위암으로 진단받고 위 전절제술을 시행한 128명을 대상으로 하였고 위 아전절제술을 받은 640명을 비교 대상으로 하였다. 위 전절제술을 받은 환자의 평균 연령은 60.07세이고 위 아전절제술의 경우는 58.13세였다. 남녀의 분포는 위 전절제술의 경우 남자가 108명, 여자가 20명이고 위 아전절제술의 경우는 남자가 403명, 여자가 237명이었다. 술 식은 위 전절제술의 경우 모두 위-공장 Roux-en-Y 문합술을 시행하였고 위 아전절제술의 경우는 Billroth-I 혹은 II를 시행하였다. 비타민 B12의 혈중 농도를 측정하여 200 pg/ml 이하를 치료 대상으로 하였으며 비타민 B12의 투여 용량은 Actinamide 1,000 µg을 1회 근육 주사하였다. 투여 간격은 1개월로 하였으며, 추적 검사는 부족한 정도에 따라서 4~6개월 간격으로 하였다. 추적 검사에서 혈중 농도가 300 pg/ml 이상에 도달하면 투여를 중단하였다. 술 전 42명의 혈중 농도를 측정하여 비교 대상으로 하였다. 또 환자의 전신 상태, T, N, M분류, 병기, 체중, 항암제 치료 유무, 식사 정도, 체소, 육류, 생선의 섭취 정도에 대해서도 조사하였다. 이용된 프로그램은 SPSS Window version 11.5이며 분석

책임저자 : 박기호, 대구광역시 남구 대명 4동 3056-6번지
대구가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 705-718
Tel: 053-650-4052, Fax: 053-624-7185
E-mail: ghpark@cu.ac.kr

접수일 : 2005년 11월 25일, 게재승인일 : 2006년 1월 16일

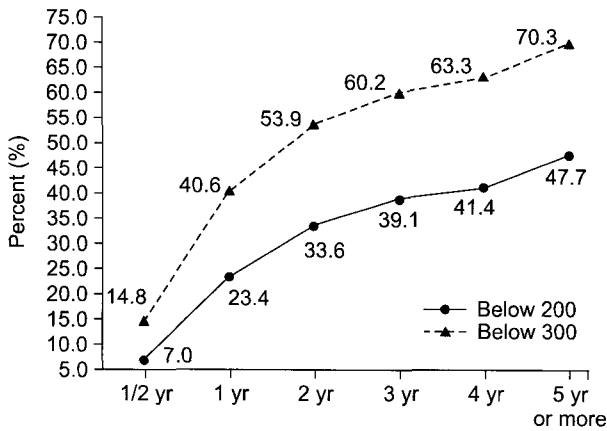


Fig. 1. Cumulative incidence of vitamin B12 deficiency 128 pts after total gastrectomy.

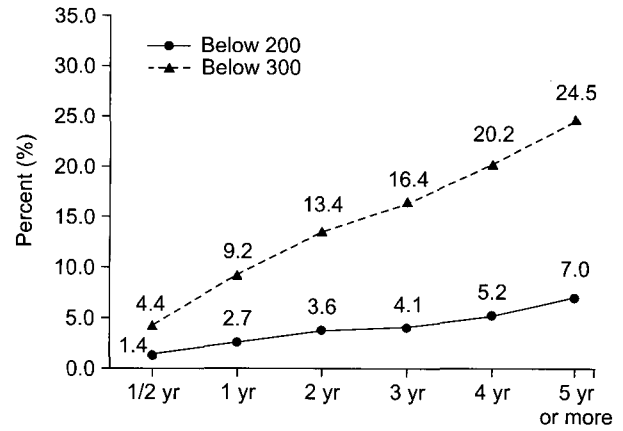


Fig. 2. Cumulative incidence of vitamin B12 deficiency 640 pts after subtotal gastrectomy.

Table 1. The incidence of vitamin B12 level of 128 pts after total gastrectomy

Blood level (pg/ml)	Cases	%
100 >	14	10.9
100 ~ 200	47	36.7
200 ~ 250	14	10.9
250 ~ 300	15	11.7
300 ~ 400	5	3.9
400 ~ 500	2	1.6
500 ~ 1,000	2	1.6
1,000 <	2	1.6

방법은 독립 t-test (two sample t-test)와 Chi-square test를 이용하였다. 또한 $P < 0.05$ 이면 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

위암으로 수술 받기 전에 42명의 농도를 측정하여 평균 465.71 pg/ml의 혈중 농도를 구하였다. 남자 26명(61.9%)의 평균 연령은 61.38세이며 혈중 농도는 456.10 pg/ml였고, 여자 16명(38.1%)의 평균 연령은 61.69세이며 혈중 농도는 479.43 pg/ml였다. 위 전절제술을 받은 128명 중 비타민 B12 혈중 농도가 200 pg/ml 이하는 47.6% (61명; 남 53, 여 8)이고 300 pg/ml 이하는 70.2% (90명; 남 75, 여 15)였다(Table 1). 위 전절제술 후 시기별 누적 빈도수는 혈중 농도 200 pg/ml 이하는 1년 23.4%, 2년 33.6%, 3년 39.1%, 4년 41.4%, 5년 이상 47.7%이며, 혈중 농도 300 pg/ml 이하는 1년 40.6%, 2년 53.9%, 3년 60.2%, 4년 63.3%, 5년 이상 70.3%였다(Fig. 1). 위 아전절제술 후 시기별 누적 빈도수는 혈중 농

도 200 pg/ml 이하는 1년 2.7%, 2년 3.8%, 3년 4.1%, 4년 45.2%, 5년 이상 47.0%이며, 혈중 농도 300 pg/ml 이하는 1년 9.2%, 2년 13.4%, 3년 16.4%, 4년 20.2%, 5년 이상 24.5%였다(Fig. 2). 혈중 농도 200 pg/ml 이하로 치료 대상자는 36명이며 이 중 100~150 pg/ml는 16명이고 치료 전 혈중 농도의 평균치는 130.81 pg/ml이며 1개월 간격으로 5.21회 주사 후 평균치 652.89 pg/ml까지 증가하였으며, 혈중 농도 150~200 pg/ml의 치료 대상자 20명은 4.75회 주사 후 치료 전 평균치 172.45 pg/ml에서 치료 후 평균치 782.67 pg/ml까지 증가하였다. 비타민 B12 부족이 200 pg/ml 이하이면서 혈색소치가 10 mg/dl 이하는 61명 중 16명(26.2%)이었다. 위 전절제술을 받은 환자에서 비타민 B12 부족과 나이, 체중, 성별, T, N, M 분류, 병기, 건강 상태, 항암제 사용유무, 식사 정도, 채소, 육류, 생선 섭취정도의 관계를 보면 나이($P = 0.040$)와 항암제($P = 0.007$) 사용과는 통계적으로 유의하고, 그 외는 통계적 유의성이 없었다.

고 찰

비타민 B12는 비타민 중에서 유일하게 무기질인 코발트를 분자 구조에 포함하고 있어 cobalamin이라고도 한다. 비타민 B12는 인체 내에서는 합성되지 않고, 주로 육류와 유제품을 통해서 섭취되며, 위에서 위산과 소화효소에 의해서 음식물과 결합된 단백질로부터 분리된다. 분리된 비타민 B12는 위 내의 R-단백질과 결합하여 십이지장으로 들어간다. 여기에서 췌장 효소에 의해서 R-단백질과 분리되어 위 체부의 벽 세포에서 분비되는 내인자(intrinsic factor, IF)와 결합하여 복합체를 형성한 후(18) 원위부 회장의 상피세포의 수용체에 결합함으로써 비타민 B12가 세포 내로 운반된다. Cobalamin은 인체 세포의 효소에 필수적인 보조인자 기능을 하며 그 중 하나의 효소는 methionine synthase이다. Methionine synthase는 homocysteine을 methionine으로 변화

하는 데 촉매 역할을 하며, methionine synthase의 부족은 homocysteine의 조직 내 농도를 증가하게 한다. 또 cobalamin의 조직 내 부족으로 methylmalonic acid가 조직 내에 축적되고 이것이 혈중이나 소변에 증가하게 된다. Methionine synthase의 부족은 신경계에 일어나는 많은 methylation 반응에 필요한 methionine의 부족으로 neuropsychiatric abnormalities의 원인이 될 수 있다.(4) Cobalamin의 부족은 위 전절제술 후 내인자의 분비 결핍, 무 산증, 위 소화효소의 상실, 채식 주의자, 심한 채식 소화효소의 감소, 장내 세균의 증가, 원위부 회장의 약 100 cm 이상의 절제, cobalamin을 혈액 내로 운반하는 데 필요한 유전적인 효소의 결핍, N₂O에 의한 전신 마취도 원인이 될 수 있다. 위 전절제술 후 내인자의 분비가 없고 외부에서 공급이 적절하게 이루어지지 않는다면 이론상 반드시 결핍이 발생하게 된다. 그러나 인체 조직 속에 많은 양이 저장되어 있어(간에 2 mg, 다른 세포 속에 2 mg) cobalamin의 흡수가 중단되어도 하루 최소 필요량이 약 2.5 μ g이기 때문에 실제로 부족함이 문제가 되기 위해서는 약 3~6년이 필요하다.(4,6,7,10) 위 전절제 후에도 비타민 B12 결핍이 오지 않는 이유는 그 기전은 잘 모르지만, 내인자가 없어도 일부 소량이 흡수된다고 추정하며, 또 아주 적은 부분의 위 분문부가 불완전 절제로 남아있어 소량이 흡수된다고 설명할 수도 있다.(2) 또한 혈중 비타민 B12의 농도가 실제 인체 내에서의 결핍을 진단하는 데 있어 적합하지 않다는 연구도 있다. 또한 위 전절제술 후 내인자가 십이지장과 공장에서도 일부 분비된다는 주장을 하고 있다.(1,5) 비타민 B12 부족의 진단은 혈청 내 비타민 B12 농도를 측정하는 것이 기본이며, 혈중 정상치는 300~900 pg/ml이며 200 pg/ml 이하는 임상적으로 심한 부족증상이 나타날 수 있다. 그러나 약 50%는 정상적인 혈중 농도를 가진 환자도 있다. 더욱 정밀한 비타민 B12 결핍의 진단은 혈청 내 methylmalonic acid와 homocysteine치를 측정하는 것이며, 이것은 비타민 B12 결핍의 초기에서도 측정 가능하다.(3,11,12,13) 각각의 정상치는 methylmalonic acid는 73~271 nmol/L, homocysteine 5.4~13.9 micromol/L이다. 비타민 B12 결핍에 의한 증상으로는 빈혈로 인한 증상 즉 피로감, 두통, 어지러움, 이명, 빈맥, 심계항진, 협심증 등이 있으며 소화기 계통의 증상으로는 설염(혀의 표면이 편평하고 소고기살 색깔을 보이는 특징적인 징후), 구강염과 같이 구강 증상이 중요하며(7,14) 위염, 설사, 소화불량, 식욕감퇴, 체중감소 등이 있다. 신경계 기능의 장애로는 초기 증상으로는 감각 이상, 무감각, 운동 실조, 반사의 감소, Romberg와 Babinski's signs 양성, 위치와 감각의 감소, 기억력 감퇴, 정신 이상, 불면증, 우울증, 환시, 불안, 인격의 변화, 행동이상, 자살 등 여러 가지 신경 정신 이상 증상을 볼 수 있다.(6-8) 비타민 B12 결핍으로 인한 신경계 장애는 진행성 탈수초(progressive demyelination)에 기인되며, 원인에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 비타민 B12 결핍으로 methionine과 ade-

nosylmethionine의 생성 장애에서 오거나 또는 뇌에 치명적인 homocysteine의 축적에서 비롯되는 것으로 알려져 있다. 특히 신경 정신 이상 증상은 빈혈과 같은 혈액학적 이상 소견의 정도와는 관계가 없으며, 또는 빈혈이 오기 전에 그 증상이 먼저 올 수 있으며(9,10) 중요한 것은 조기에 치료하면 잘 반응하지만 늦게 발견하여 치료하면 비가역적인 영구적인 장애를 초래할 수 있다. 그러므로 정기적인 추적 관찰을 하여 조기에 발견하는 것이 중요하다. Ko 등은 위암으로 위 전절제술 후에는 비타민 B12 부족 빈혈과 보다 나은 삶의 질을 위하여 철저하게 혈중 비타민 B12 농도를 측정하여 수술 후 20개월 후부터는 비타민 B12 투여가 필요하다고 하였다. 특히 동반된 질병이나 수술 전 오랫동안 증상이 있을 때는 비타민 B12의 투여가 더욱 필요하다고 하였다.(19) Chanarin은 위 전절제술 후 3년부터 비타민 B12 결핍성 빈혈의 빈도가 높아지기 시작하여 8년이 지나면 대부분 모든 환자에서 발병되는 것을 관찰하였다.(20) Maclean 등은 위 전절제술 후 3년 이내에 비타민 B12의 예방적 투여가 필요하며 1개월 간격으로 1회씩 근육 주사하는 것이 좋다고 하였다.(21) 위 전절제술 후 비타민 B12 결핍의 치료는 물론 내인자의 결핍으로 이론적으로는 비타민 B12의 흡수가 되지 않아서 근육 주사가 원칙이지만, Adachi 등은 비타민 B12를 경구로 투여해도 혈중 비타민 B12의 농도를 높일 수 있고 그 증상을 빨리 없앨 수 있기 때문에 위 전절제술을 받은 환자에게 수술 직후부터 경구 투여를 정기적으로 처방하는 것이 비용면에서나, 편리함, 효과면, 예방면에서 모두 좋다고 하였다.(1,16) 심지어 내인자가 없는 경우 혹은 원위부 회장의 흡수에 지장이 있는 경우라도 경구 투여가 효과적일 수 있다고 하였다.(3) 여러 연구자들은 서로 다른 치료 원칙과 방법을 제시하고 있는데 아래와 같다. 비타민 B12의 혈중 농도가 낮으면 매 3~4개월마다 cyanocobalamin을 근육 주사한다.(15) 비타민 B12의 혈중 농도가 200 pg/ml 이하인 경우에는 1개월 간격으로 1회 1,000 μ g의 Actinamide를 6회 근육 주사하고 그 후에는 3개월 간격으로 투여하며 200~300 pg/ml이고 증상이 있으면 3개월 간격으로 투여하고, 증상이 없는 경우는 추적 관찰한다.(6) 1주일에 2번씩 근육 주사를 5~6회 하고 그 후는 1개월에 1회씩 근육 주사한다.(17) 수술 후 3년 이내부터 매달 1회 근육 주사한다.(7) Maruyama는 위 전절제술 후 1년에 4 Amp. (1 Amp.=1,000 μ g)이 필요하며, 매 6개월마다 2 Amp.씩 주는 것이 환자 치료에 편리하다고 하였다.

결 론

위 전절제술 후 비타민 B12의 결핍은 수술 후 6개월 후부터 나타날 수 있으며, 그 후부터 시간이 지날수록 그 빈도가 차차 높아진다. 늦어도 수술 1년 후부터는 비타민 B12를 투여하는 것이 좋다. 투여 방법은 혈중 농도가 200 pg/ml 이하

일 때, 1개월 간격으로 1회씩 Actinamide 1,000 μ g을 5~6회 근육 주사하였으며, 주사 후 비타민 B12 혈중 농도가 600~800 pg/ml까지 증가하였다.

REFERENCES

1. Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastrectomy B12 deficiency. *Ann Surg* 2000;232:199-201.
2. Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg* 1998;22:254-260.
3. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67:979-986.
4. Stabler SP, Allen RH. Megaloblastic anemias. In: Goldman, Ausiello, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
5. Okuda K. Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: a historical review. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:301-308.
6. Seo TI, Kwon SJ. A study for incidence and treatment of vitamin B12 deficiency after total gastrectomy. *J Korean Surg Soc* 2003;64:206-211.
7. Hahn JS, Nam DK, Lee EJ, Lee SJ, Ko YW, Sunwoo IN, Lee KS. A case of vitamin B12 deficiency megaloblastic anemia following total gastrectomy. *Yonsei Med J* 1988;29:270-277.
8. Durand C, Mary S, Brazo P, Dollfus S. Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. *Encephale* 2003;29:560-565.
9. Karnaze DS, Carmel R. Neurologic and evoked potential abnormalities in subtle cobalamin deficiency states, including deficiency without anemia and with normal absorption of free cobalamin. *Arch Neurol* 1990;47:1008-1012.
10. Bernard M, Babior H. Franklin bunn. Megaloblastic anemias. In: Kasper, Braunwald, Frauci, Hauser, Longo, Jameson, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill companies, 2004.
11. Sumner AE, Chin MM, Abraham JL, Berry GT, Gracely EJ, Allen RH, Stabler SP. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med* 1996;124:469-476.
12. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96:239-246.
13. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Diagnosis of cobalamin deficiency I: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:90-98.
14. Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, Tyldesley WR. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med* 1995;24:468-470.
15. Mercewr DW, Robinson EK. Stomach. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th ed. Philadelphia: The Curtis Center, 2004.
16. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:3124-3134.
17. Watts DT. Vitamin B12 replacement therapy: how much is enough? *Wis Med J* 1994;93:203-205.
18. Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 1991;188(Suppl):1-7.
19. Ko YW, Min JS, Suh HC, Cho JS, Lee S, Chong SY, Yoo NC, Min YH, Hahn JS. Vitamin B12 deficiency anemia after total gastrectomy in patients with stomach cancer. *Korean J Med* 1998;54:386-396.
20. Chanarin I, ed. *The Megaloblastic Anemia*. 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1969.
21. Maclean LD, Sundberg RD. Incidence of megaloblastic anemia after total gastrectomy. *N Engl J Med* 1956;254:885.

= Abstract =

Vitamin B12 Deficiency after a Total Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer

Hyun Dong Chae, M.D. and Ki Ho Park, M.D.

Department of Surgery, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The most common metabolic defect appearing following a gastrectomy is anemia. Two types have been identified: One is related to a deficiency in iron and the other is related to an impairment in vitamin B12 metabolism. The purpose of this study is to evaluate the incidence and treatment of vitamin B12 deficiency after a total gastrectomy.

Materials and Methods: Serum vitamin B12 concentrations were measured in 128 patients who had undergone a total gastrectomy. The group with a serum concentration under 200 pg/ml was supplemented at one-month intervals with Actinamide and five-six months later, serum concentrations of the vitamin B12 were rechecked.

Results: The group with vitamin B12 under 200 pg/ml was 61 (47.6%) of the 128 patients who had undergone a total gastrectomy. In this group, the cumulative incidences of vitamin B12 deficiency were 7.0, 23.4, 33.6, 39.1, 41.4, and 47.7% at 6 months, 1, 2, 3, 4, and 5 or more years, respectively. The treated group with vitamin B12 under 200 pg/ml had 36 (28.17%) of the 128 patients. The 16 of those cases with vitamin B12 levels of 100~150 pg/ml were supplemented 5.21 times and the vitamin B12 was elevated to above 650 pg/ml. The other 20 cases with an average of vitamin B12 levels of 150~200 pg/ml were supplemented an average of 4.75 times, and the vitamin B12 was elevated to above 780 pg/ml.

Conclusion: It is necessary to supplement vitamin B12 even 1 year later after a total gastrectomy. The group with vitamin B12 under 200 pg/ml was supplemented 5~6 times at one-month intervals with Actinamide 1,000 μ g IM injections and reached normal levels. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;1:6-10)

Key Words: Total gastrectomy, Vitamin B12 deficiency, Vitamin B12 supplementation