



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 박사학위 논문

수탁기관에 의뢰된 검체의  
철 결핍 진단을 위한 지표 평가

수탁기관에 의뢰된 검체의 철 결핍 진단을 위한 지표 평가  
안선현  
2016

아주대학교대학원

의학과

안선현

수탁기관에 의뢰된 검체의  
철 결핍 진단을 위한 지표 평가

지도교수 조성란

이 논문을 의학 박사학위 논문으로 제출함.

2016 년 6 월

아주대학교대학원

의학과

안선현

안선현의 의학 박사학위 논문을 인준함.

심사위원장 임 영 애 인

심사위원 박 준 성 인

심사위원 조 성 란 인

심사위원 박 일 중 인

심사위원 허 지 영 인

아주대학교대학원

2016년 6월 21일

## 수탁기관에 의뢰된 검체의

### 철 결핍 진단을 위한 지표 평가

철 결핍은 소아의 인지 발달에서부터 성인의 사회적 생산성에 까지 영향을 준다고 알려져 있으나 통일된 진단 기준의 부재와 저장철을 측정하는 손쉬운 검사법의 부재로 철 결핍을 진단하는 일은 어려움이 따른다. 또한, 1차 의료기관들이 혈액 검사를 수탁 검사기관에 의뢰 시 검체 수집에서 검사 시행까지 3-18시간이 소요되고 온도 변화에 따라 Mean corpuscular volume(MCV)의 증가가 예상되어 3차 의료기관에서 시행된 기존의 참고치를 그대로 적용하기 어려울 것이다.

페리틴과 같은 추가적 검사를 시행하지 않고 자동 혈구 분석기가 제공하는 자료만으로 철 결핍을 진단할 수 있다면 환자의 재 내원에 따른 비용과 시간을 절약할 수 있고 진료에 순응도를 높일 수 있을 것이다.

따라서, 본 연구는 국내 수탁기관 중 하나인 Sure Quest Laboratory(SQL)에 의뢰된 검체중 전혈을 대상으로 자동 혈구 분석기 BC 6800, ADVIA 2120, 그리고 LH 780를 이용하여 MCV, Mean corpuscular hemoglobin(MCH), 그리고 Mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC), ADVIA 2120를 통해 CHr와 %Hypo를 측정하고, LH 780에서 MRV를 측정하여 계산식에 의해 Rsf를 도출하였다. 세 가지 자동 혈구 분석기를 통해 측정된 MCV와 MCHC를 대입하여 Microcytic anemia factor(Maf)와 Low hemoglobin density%(LHD%)를 도출하였으며, 혈청을 사용한 sTfR, 그리고 body iron을 검사하였다. 혈색소, 페리틴, 그리고 C-reactive

protein 결과를 바탕으로 대조군, 철 결핍(iron deficiency, ID), 철 결핍 빈혈(iron deficiency anemia, IDA)과 만성 질환에 의한 빈혈(anemia of chronic disease, ACD) 그룹으로 나누어, 어떠한 지표가 철 결핍 상태를 조기에 진단할 수 있는지와 IDA와 ACD 상태를 구별하는데 도움이 되는지 알아보았다.

본 연구에서 MCV, MCHC, CHr, Maf, MRV, Rsf, 그리고 sTfR은 기존의 연구와는 달리 철 결핍 진단에 유용하지 않았다. 대조군과 ID 그룹의 비교 시 %Hypo와 body iron은 AUC 0.9 이상을 나타냈다. %Hypo를 철 결핍 진단에 사용한다면 비용과 시간을 절약할 수 있을 것이며, body iron은 추가 검사이긴 하지만 페리틴과 함께 철 결핍 진단에 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 보인다. IDA 그룹과 ACD 그룹 비교 시 MCH가 가장 큰 AUC를 보여, 추가 검사 없이도 IDA와 ACD 그룹을 구별할 수 있는 유용한 지표가 될 것이다. LHD%는 장비간 차이를 보였는데 대조군과 ID 그룹의 비교에서는 ADVIA 2120과 LH 780이, IDA 그룹과 ACD 그룹의 비교에서는 LH 780이 AUC 0.9 이상을 나타냈다.

그러나, 기존에 %Hypo 10 이상 또는 body iron 이 음수 일 때 IDA 를 진단할 수 있다는 기준치와는 다르게 기준치 20.3 과 7.57 mg/kg 를 보였고, MCH 는 기준치 28.55 pg 를 보였다. 따라서, 수탁기관에 의뢰된 검체를 대상으로 한 추가적 기준치 연구가 필요할 것이며, 진료 의사들도 검사 후 철 결핍 진단 시 주의가 필요할 것이다.

---

핵심어 : 철 결핍, 빈혈, 유세포 분석, 수탁 기관, 만성질환에 의한 빈혈.

# 차 례

국문요약 .....	i
차례 .....	iii
그림 차례 .....	v
표 차례 .....	vi
I. 서론 .....	1
II. 연구대상 및 방법 .....	6
A. 연구대상 .....	6
B. 방법 .....	8
1. 그룹 배정을 위한 검사 .....	8
2. 자동 혈구 분석기를 통한 추가 지표 검사 .....	9
3. sTfR 검사 .....	11
4. 통계 분석 .....	12
III. 결과 .....	13
A. 대상 환자의 특징 .....	13
B. 혈색소와 적혈구 지수 비교 .....	14
C. 특정 검사법에 의해 도출된 지표 비교 .....	17
D. 적혈구 지수를 대입한 계산식에 의해 도출된 지표 비교 .....	20
E. 대조군과 ID 그룹 비교 .....	22
F. IDA 그룹과 ACD 그룹의 비교 .....	25

IV. 고찰 .....	28
V. 결론 .....	42
참고문헌 .....	43
ABSTRACT .....	50





## 그림 차례

그림 1 Flow chart to conduct tests in SQL and Ajou university hospital .....	8
그림 2. Box plots of MCHC by BC 6800 in control(1), ID group(2), IDA group(3), and ACD group(4) .....	16
그림 3. Box plots LHD% in control, ID group, IDA group, and ACD group measured by (A)BC 6800, (B)ADVIA 2120, and (C)LH 780 .....	19
그림 4. Box plots of (A)%Hypo and (B)body iron in control, ID group, IDA group, and ACD group .....	21
그림 5. Receiver operating characteristic curves for (A)MCHC, (B)%Hypo, (C)MRV, and (D)body iron to discriminate ID group from control .....	23
그림 6. Receiver operating characteristic curves for LHD to discriminate ID group from control measured by (A)BC 6800, (B)ADVIA 2120, and (C)LH 780 .....	24
그림 7. Receiver operating characteristic curves for (A)MCV, (B)MCH, (C)MCHC, (D)CHr, (E)%Hypo, and (F)body iron to discriminate IDA group from ACD group ..	26
그림 8. Receiver operating characteristic curves for LHD to discriminate IDA group from ACD group measured by (A)BC 6800, (B)ADVIA 2120, and (C)LH 780 .....	27

## 표 차례

표 1. Criteria of IDA diagnosis by different organizations and textbooks .....	2
표 2. Criteria for each group depending on Hb, Ferritin, and CRP .....	6
표 3. Hematologic and biochemical parameters evaluated .....	8
표 4. Demographic characteristics and parameters used to group subjects .....	13
표 5. Hemoglobin and RBC indices measured by BC 6800, ADVIA 2120, and LH 780 .....	15
표 6. Calculated parameters obtained by substituting RBC indices from BC 6800, ADVIA 2120, and LH 780 .....	17
표 7. Parameters obtained specifically from ADVIA 2120, LH 780, and EIA kit .....	20

# I. 서론

철 결핍성 빈혈(Iron Deficiency Anemia, IDA)은 체내 저장 철이 부족하여 정상적인 적혈구 합성에 영향을 주고 이로 인해 정상보다 크기가 작고 혈색소를 적게 함유한 소구성 저혈색소성 적혈구를 생성하는 상태를 말한다(Rao, 2003). IDA는 개발 도상국이나 선진국을 막론하고 전 세계적으로 가장 흔한 영양소 결핍 질환으로 알려져 있으며(McLean 등, 2009), 이로 인해 성인에서는 피로, 업무 능력 저하, 그리고 저혈압 등의 다양한 증상을 일으킬 수 있고(Edgerton 등, 1979), 유아기에서는 운동기능과 지능 발달에까지 영향을 주며(Oski, 1993), 이러한 유아기 발달에 관련한 영향은 이후 철분을 보충 하여도 회복이 불가능하다. 빈혈이 동반되지 않은 철 결핍(iron deficiency, ID) 또한 성인 여성에서 피로감을 유발하고 청소년에서 인지 능력에 영향을 준다는 보고에서 볼 수 있듯이 철 결핍은 빈혈을 동반하든 동반하지 않든 모든 연령층에서 영향을 준다(Bruner 등, 1996). 따라서, 철이 부족하지 않도록 예방하고 IDA를 조기에 진단하여 치료하는 것이 가장 이상적일 것이다.

IDA는 심각하지 않은 경우, 경구 철분제의 복용을 통해 저비용으로 쉽게 치료가 가능하나 IDA를 진단하고 치료하는 일은 몇 가지 이유로 어려움이 따른다.

첫째, IDA 진단 기준이 통일되어 있지 않고 기관이나 저자마다 서로 다른 기준을 제시하고 있다(Table 1).

**Table 1. Criteria of IDA diagnosis by different organizations and textbooks.**

	WHO (2011)	CDC (1999)	Henry's (2011)	Harrison's (2015)	Goldman's (2012)
Hb Female(g/dL)	<12.0	<12.0	<12.0	<12.0	<12.0
Male(g/dL)	<13.0	<13.5	<13.6	<13.5	<13.5
Ferritin( $\mu$ g/L)	<15	<15	<12	<15	<30
sTfR( $\mu$ g/L)		>8.5			
MCV(fL)	<80	<85		<80	<80

CDC: Center for Disease Control, Hb: hemoglobin, MCV: Mean corpuscular volume, sTfR: soluble transferrin receptor, WHO: World Health Organization

더욱이 각 검사실은 서로 다른 시약과 장비를 사용하여 검사를 시행하며 다른 참고치를 사용한다. 예를 들면, 미국의 Mayo clinic은 남성에서 혈색소 14-18 g/dL, 여성에서 12-16 g/dL를 참고치로 사용하며, 본 연구를 시행한 Sure Quest Laboratory(SQL)은 남성에서 13-17.3 g/dL, 여성에서 11.3-15.0 g/dL를 참고치로 사용한다.

두 번째, 체내 저장철 상태를 검사하기 위한 손쉬운 검사의 부재이다. IDA의 발생은 빈혈이 발생하기 전에 체내 저장철이 먼저 감소하여 ID 상태에 이르기 때문에(Metzgeroth 등, 2005) 체내 저장철의 정확한 상태를 알면 IDA에 이르기 전에 진단이 가능할 것이다. 그러나, 현재 체내 저장철을 가장 정확하게 평가할 수 있는 방법은 골수 검사로 이는 침습적이며 검사자와 판독자에 따라

결과에 차이가 있을 수 있고, 양성 예측도가 낮다는 단점이 있다(Barron 등 2006).

체내 저장철을 확인하기 위한 또 다른 검사로 혈청 페리틴 검사가 있다. 페리틴은 양성 급성기 반응 물질로써 체내 자가면역 질환이나 종양 등의 염증 반응이 있는 만성 질환에서도 증가한다. 만성 질환 환자에서 빈혈이 있지만 페리틴이 정상 또는 증가되어 있을 경우, 저장 철은 충분한데 제대로 사용되지 못해서 빈혈이 발생하는 만성 질환에 의한 빈혈(Anemia of Chronic Disease, ACD) 상태로 판단할 것인지 또는 IDA 상태인데 페리틴이 염증 반응 때문에 증가된 상태인지 분별 하기가 어려워져(Cartwright와 Lee, 1971) 페리틴을 IDA 진단에 사용함에 있어 제한이 따른다.

세 번째, 현재까지 1차 의료기관을 대상으로 한 IDA 진단과 참고치 연구가 없어 기존에 3차 의료기관 검체를 바탕으로 설정된 참고치를 1차 의료기관의 검체에 동일하게 적용하기에는 어려움이 있을 것으로 보인다.

지금까지 IDA 진단을 위한 참고치 연구는 주로 혈액 검사실을 자체에 보유하고 있는 대학 병원과 같은 3차 의료기관에서 실시되었으나 대한민국에 있는 대부분의 1차 의료기관들은 혈액 검사를 외부 수탁기관에 의뢰하여 시행하고 있다. 3차 의료기관들은 채혈 즉시 검사를 시행하고 그 결과를 통해 연구 결과를 도출하고 진료를 한다. 그러나, 수탁기관에 검체를 의뢰할 경우 검체 채취는 보통 진료 시간 중인 낮 동안 이루어지지만, 검체의 운송은 진료가 끝나갈 무렵 시작되어 검사 시행은 밤 10시 이후인 야간에 이루어져, 검체 채취 후에서 검사 시행까지 최소 3시간에서 18시간이 소요된다. 또한, 검체 채취 후

냉장 보관을 하고, 운반 시와 검사 직전까지 냉장 보관을 원칙으로 하지만 장소를 달리하며 검체가 운송되는 동안 온도 변화의 발생 확률은 3차 의료 기관에 비해 높을 것이다.

시간 지연과 온도 변화는 일반 혈액 검사(complete blood count, CBC) 결과에 많은 영향을 끼치지만(Gulati 등, 2002), 그 중 MCV의 증가는 현재 참고치를 바탕으로 판단할 때 소구성 적혈구로 대표되는 IDA 혈액의 특징을 가려서, IDA 진단에 어려움을 주고 정구성 빈혈로 진단 할 가능성을 배제할 수 없다. 또한, IDA의 진행은 체내 저장 철이 감소하면서 소구성 저혈색소성 적혈구를 만드는 ID 단계 이후에 발생하게 되는데, MCV 증가는 빈혈이 발생하기 전인 ID 상태에서 철 결핍을 조기에 진단함에 있어서도 어려움을 주게 된다.

일반적으로 IDA는 두 가지 경로에 의해 진단이 가능하다. 첫 번째 경로는 다른 질환이나 이유로 혈액 검사를 시행하여 혈색소가 저하된 것을 보고 빈혈의 원인을 알아보기 위해서, 페리틴, 혈청 철(iron), 그리고 말초 혈액 도말 검사 등의 추가 검사를 시행하는 것이다. 두 번째 경로는 현기증이나 피로감 등으로 IDA가 의심될 경우 혈색소와 함께 페리틴과 같은 기타 검사를 동시에 시행하여 진단하는 것이다. 그러나, 전자의 경우 환자에게 반복된 내원이 요구되어 환자와 의사 모두의 시간 소모와 비용 면에서 비효율적이다. 또한, 후자의 경우에도 자동혈구 분석기가 제공하는 결과만을 통해 IDA를 진단할 수 있다면 추가적인 비용을 지불하지 않아도 된다.

최근 몇 년 동안 자동혈구 분석기 회사들은 추가 검사를 시행하기 전에 자동혈구 분석기가 제공하는 결과만을 통해 ID를 진단하고 IDA와 ACD를 구

별할 수 있는 지표를 제시하기 위해 노력해 왔다. 이처럼 자동혈구 분석기의 결과만으로 체내 철 평가를 할 수 있다면 시간과 비용을 절감할 수 있을 것이다. 또한, 지금까지 철 결핍을 진단하기 위한 지표들에 대해 각각의 유효성을 연구한 보고는 있었지만 여러 지표를 비교 평가하는 연구가 없었기에 본 연구를 통해 수탁 기관 검체를 대상으로 서로 다른 자동 혈구분석기가 제시하는 지표들을 비교하는 평가 하고자 하였다.

본 연구는 수탁기관에 의뢰된 검체를 대상으로 시행하였으며 자동혈구 분석기를 통해 ID 진단에 유효성이 보고된 지표인 MCV, MCH, MCHC, CHr, %Hypo, Maf, MRV, 그리고 Rsf와 그 동안 페리틴의 단점을 보완하여 IDA와 ACD 상태를 구별 할 수 있다고 보고된 혈청 검사 지표인 soluble transferrin receptor(sTfR)를 검사하여, 이들 지표를 통해 철 결핍 상태를 조기에 발견할 수 있는 지와 IDA와 ACD 상태를 구별하는데 도움이 되는 지표에는 어떤 것이 있는지 살펴 보고자 하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### A. 연구대상

2016 년 2 월부터 2016 년 6 월까지 SQL 에 의뢰된 검체 가운데 혈색소, 페리틴, 그리고 CRP 결과가 유효한 검체의 결과를 의뢰된 순서대로 검토하여, 선정 기준에 해당 할 시 Control, ID 그룹, IDA 그룹, 그리고 ACD 그룹에 배정하였다(Table 2).

**Table 2. Criteria for each group depending on Hb, Ferritin, and CRP.**

Group	N	Hb (g/dL)	Ferritin( $\mu$ g/L)	CRP(mg/dL)
Control	90명	M>13, F>12	>30	<5
ID	10명	M>13, F>12	<30	<5
IDA	90명	M<13, F<12	<30	<5
ACD	20명	M<13, F<12	>30	>5



빈혈의 기준은 WHO 의 권고안에 따라 남성에서는 혈색소 13 g/dL, 여성에서는 12 g/dL 이하 일 때로 정하였다. 페리틴은 WHO 기준에 의하면 15 µg/L 이하를 ID 로 정의하지만 기존의 연구에 의하면 페리틴 30 µg/L 이하일 때 IDA 에 대한 양성 예측도가 더 높은 것으로 보고되어(Goodnough 등, 2000), 본 연구에서는 페리틴 30 µg/L 이하 일 때를 철 결핍 상태로 정의하였다. sTfR 를 IDA 의 진단 기준에 넣고 있는 유일한 기관인 CDC 를 차치하고, WHO 와 의학 교과서들은 MCV 를 IDA 의 진단기준에 포함하고 있지만, 수탁기관에 의뢰된 검체들은 시간 경과와 온도 변화로 인해 MCV 가 실제보다 증가했을 것이라는 예상 하에 MCV 는 각 그룹을 나누는 기준에 포함하지 않았다.

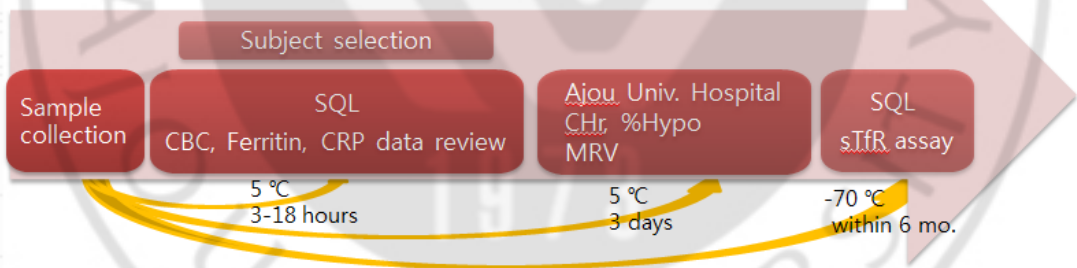
혈색소와 페리틴을 바탕으로 대조군은 혈색소, 페리틴, 그리고 CRP 가 정상 범주에 있는 그룹, ID 그룹은 혈색소와 CRP 는 정상 범위에 있지만 페리틴 수치가 낮은 그룹, IDA 는 CRP 는 정상이지만 혈색소와 페리틴 수치가 낮은 그룹으로 나누었다. 그리고, ACD 그룹은 급성기 반응 물질인 CRP 가 5 mg/dL 이상이면서 혈색소와 페리틴이 낮은 그룹으로 나누었다.

본 연구는 아주대학교병원 기관연구윤리심의위원회(IRB)의 승인(AJIRB-BMR-KSP-15-500)을 받았다.

## B. 방법

### 1. 그룹 배정을 위한 검사

SQL에서 시행한 검사는 EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid) 튜브에 채혈된 검체를 대상으로 BC 6800 (Mindray Bio-medical electronics, co., Shenzhen, China)을 이용하여 MCV, MCH, 그리고 MCHC 검사와 혈색소 검사를 시행하였고, 혈청을 이용하여 시행된 페리틴 검사는 Cobas 8000 e602 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA)을 사용하였고, CRP는 BS 800 (Mindray Bio-medical electronics, co.)을 사용하여 검사하였다. 채혈 후 SQL에서 검사 시행까지의 시간은 3-18시간이 소요된 것으로 예상되며, 연구대상으로 선정된 검체는 2일동안 모아 냉장 보관함에 보관하였다.



**Fig. 1. Flow chart to conduct tests in SQL and Ajou university hospital.**

## 2. 자동 혈구 분석기를 통한 추가 지표 검사

2 일 동안 모아진 검체는 냉장보관함에 담겨 아주대학교 병원으로 보내 추가 지표 검사를 시행하였다.

ADVIA 2120(Siemens Diagnostics, Deerfield, IL, USA)를 이용하여 혈색소, MCV, MCH, MCHC와 %Hypo(percent of hypochromic red cells)를 측정하였고, 망상적혈구 수치를 측정하여 CHR(reticulocyte hemoglobin contents)를 측정하였다. 또한 LH 780(Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA)을 사용하여, 혈색소, MCV, MCH, 그리고 MCHC를 검사하고, 망상 적혈구 측정을 통해 MRV(mean reticulocyte volume)를 측정하였다.

평가된 지표는 table 3과 같다.

**Table 3. Hematologic and biochemical parameters evaluated.**

Parameters	Equipments	Measures
MCV(fL)	All hematologic	Mean of RBC volume on histogram
MCH(pg)	analyzers	= (Hb/RBC) X 10
MCHC(g/dL)		= [Hb/(RBC X MCV)] X 100
CHr(pg)	ADVIA 2120	Weight of reticulocyte Hb
%Hypo		Percent of red blood cells with Hb below 28 g/dL
MRV	LH 780	Mean of reticulocyte volume on histogram
Rsf(fL)		= $\sqrt{(\text{MRV} \times \text{MCV})}$
Maf	Calculation (All	= $((\text{Hb} \times \text{MCV})/100)$
LHD%	hematologic analyzers)	= $100 \times \sqrt{1 - (1 / (1 + e^{(1.8(30 - \text{MCHC}))))}$
sTfR(mg/L)	EIA kit	Microplate sandwich enzyme immunoassay with two different monoclonal antibodies to sTfR
Body iron(mg/kg)		= $-\log(\text{sTfR}/\text{Ferritin ratio}) - 2.8229 / 0.1207$

LHD%: low hemoglobin density, Maf: microcytic anemia factor, Rsf: red blood cell size factor

### 3. sTfR 검사

연구 대상에 선정된 환자의 혈청을  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에 보관 하여 6개월 이내 sTfR를 검사하였다. sTfR 검사는 Quantikine IVD Human sTfR kit (R&D system, Minneapolis, MN, USA)를 사용하였다. Kit는 sTfR에 특이적인 단클론 항체가 도포되어 있는 microplate로 구성되어 있으며, 한 kit 당 표준 물질과 대조군을 제외하고 87개의 검체를 검사할 수 있다.

본 연구의 대상 검체는 총 210개로 3개의 kit를 사용하여 검사하였다. 검사를 시작하기 위해 각 well에  $100\text{ }\mu\text{L}$ 의 희석액을 분주하였다. 표준 물질 6개, 환자 검체, 그리고 대조군 3 개를 각 well에  $20\text{ }\mu\text{L}$ 씩 분주한 후 실온( $18\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ )에서 1 시간 동안 보관 후에 네 번의 세척을 시행 하였다. 각 well에  $100\text{ }\mu\text{L}$ 의 접합체를 첨가한 후 실온에서 다시 1 시간을 유지하고 나서 네 번의 세척 과정을 거쳤다.  $100\text{ }\mu\text{L}$ 의 기질을 첨가하고 실온에서 30 분을 유지하였다. 반응을 종료하기 위해  $100\text{ }\mu\text{L}$ 의 종료 액을 넣은 후 분광 광도계  $450\text{ nm}$ 에서 흡광도를 측정하였다.

#### 4. 통계 분석

각 지표들의 정규 분포 여부는 Kolmogorov-Smirnov 검사를 통하여 확인하였다. 각 그룹의 지표들을 평균과 표준 편차(Standard Deviation, SD)로 나타내었고(Table 4, 5, 6, 7), 대조군과 ID 그룹을 비교하고, IDA 그룹과 ACD 그룹간 차이를 알아보기 위해서 Mann-Whitney  $U$  test를 시행하였으며,  $P$ 값 0.05 미만의 지표를 통계적으로 유의 하다고 판정하였다. Receiver operating characteristic(ROC) curve 분석을 통해 기준치를 정하고 민감도와 특이도를 살펴 보았다.

통계 분석은 MedCalc statistical software(version 16.2, Mariakerke, Belgium)와 SPSS 22.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

### III. 결 과

#### A. 대상 환자의 특징

Table 4 는 대상 환자의 인구 통계학적 특성과 대상 선정에 사용된 기준에 대한 결과를 평균과 표준편차로 나타내었다.

전체 210 명의 평균 연령은 48.9 세 이었으며, 대조군, ID 그룹, 그리고 IDA 그룹의 평균 연령은 40 대 이었고, ACD 그룹의 평균 연령 75.1 세 이었다. 전체 환자 중 90 명은 남자이고 120 명은 여자이었으나, 대조군을 제외한 ID 그룹, IDA 그룹, 그리고 ACD 그룹에서 모두 여성이 남성보다 다수를 차지하였다.

대조군과 ID 그룹, IDA 그룹과 ACD 그룹은 각각 혈색소는 유사하였으나 페리틴 수치는 차이가 있었다.

**Table 4. Demographic characteristics and parameters used to group subjects.**

Parameters	Controls (n=90)	ID (n=10)	IDA (n=90)	ACD (n=20)
Age(years)	46±14	44.6±8.9	47.1±10.4	75.1±13.3
Gender(M:F)	57:33	3:7	22:68	8:12
Hb(g/dL)	14.6±1.3	13.7±1.2	9.3±1.7	9.2±1.4
Ferritin(µg/L)	138.4±75.1	12.3±3.5	10.1±7.0	929.1±700

## B. 혈색소와 적혈구 지수 비교

Table 5 는 혈색소와 적혈구 지수 측정 결과를 나타내었다. 채혈 후 3-18 시간 후 SQL 에서 BC 6800 를 이용해서 측정한 결과와 채혈 후 72 시간 내에 아주대학교 병원 진단검사의학과에서 ADVIA 2120 과 LH 780 을 이용해서 시행한 결과를 나타내었다. 각 1 차 의료기관에서 채혈 시점이 기록되지 않은 관계로 채혈에서부터 검사 시행까지의 정확한 시간 측정은 이루어 지지 않았으며 추정 시간이다.



**Table 5. Hb and RBC indices measured by BC 6800, ADVIA 2120, and LH 780.**

Parameters		Controls	ID	IDA	ACD
Hb(g/dL)	BC6800	14.6±1.3	13.7±1.2	9.3±1.7	9.2±1.4
	ADVIA2120	14.4±1.0	13.6±1.1	8.9±1.5	9.0±1.3
	LH780	14.1±1.1	13.3±1.2	8.8±1.1	8.9±1.1
MCV(fL)	BC6800	93.7±4.3	93.3±3.8	80.6±10.7	92.9±8.7§
	ADVIA2120	94.1±3.7	93.6±3.7	81.1±11.0	93.1±7.1§
	LH780	94.2±3.8	94.2±3.6	81.3±10.9	93.7±8.0§
MCH(pg)	BC6800	31.0±1.6	29.1±0.7	24.5±4.4	29.9±3.1§
	ADVIA2120	30.7±1.4	29.4±0.4	25.1±4.1	29.3±2.8§
	LH780	30.3±1.1	28.7±0.3	24.7±3.9	29.4±3.0§
MCHC(g/dL)	BC6800	33.0±1.1	31.5±0.9*	30.1±2.4	32.3±1.3§
	ADVIA2120	32.3±1.4	31.1±0.8*	28.9±2.5	31.3±1.4§
	LH780	32.1±1.0	30.8±1.4*	28.4±2.8	30.7±3.4§

\*  $P < 0.05$ , Controls vs. ID; § $P < 0.05$ , IDA vs. ACD

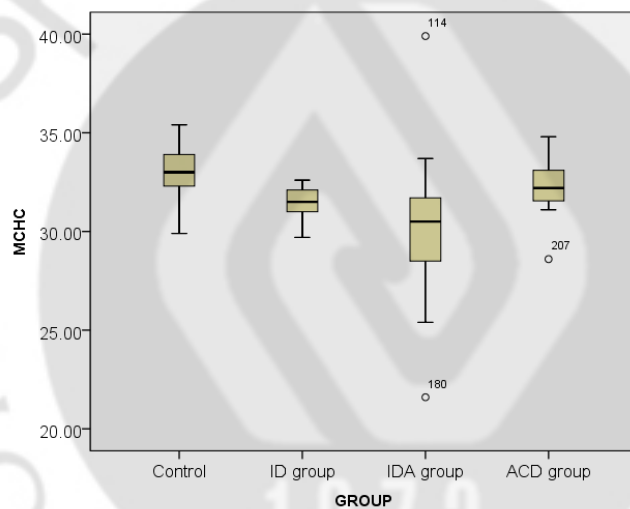
Time lag between sample collection and test conduction by BC 6800 is assumed to be around 3-18 hours. For ADVIA 2120 and LH 780, time lag is less than 72 hours.

대조군과 ID 그룹을 비교했을 때, MCV 와 MCH 는 그룹 간 차이를 보이지 않았으며, MCHC 는 대조군이 ID 그룹에 비해 높은 수치를 보이며 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P < 0.05$ ). IDA 그룹과 ACD 그룹 간 비교에서는 MCV,

MCH, 그리고 MCHC 모두 IDA 그룹이 ACD 그룹에 비해 낮은 수치를 보이며 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P < 0.05$ ).

혈색소, MCV, MCH, 그리고 MCHC 는 각 그룹 내에서는 장비간 차이를 보이지는 않았다.

대조군과 ID 그룹 비교, 그리고 IDA 그룹과 ACD 그룹의 그룹 간 비교에서 MCHC 는 공통적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 1).



**Fig. 2. Box plots MCHC by BC 6800 in control, ID group, IDA group, and ACD group.** The bottom and top of the box are the first and third quartiles, and the band inside the box is the median.

### C. 특정 검사법에 의해 도출된 지표 비교

Table 6 은 특정 장비 또는 추가 검사를 통해서 도출할 수 있는 결과를 그룹별로 나타내었다.

**Table 6. Parameters obtained specifically from ADVIA 2120, LH 780, and EIA kit.**

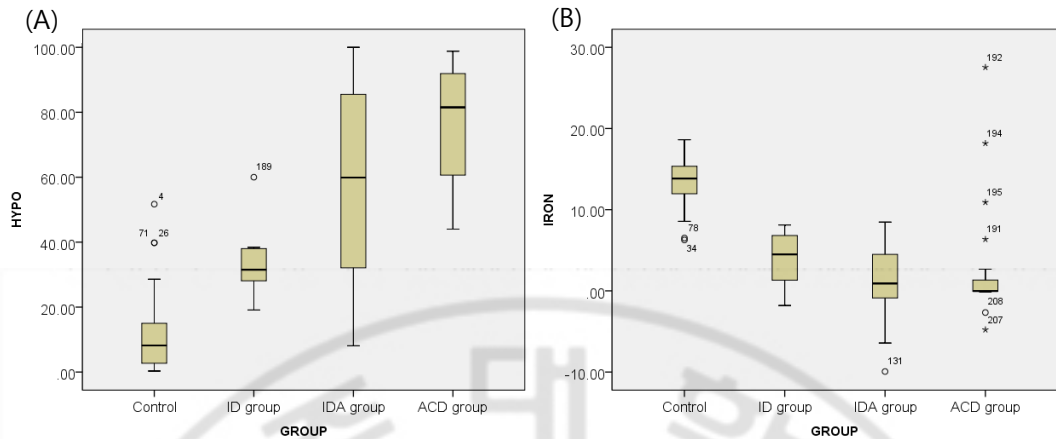
Parameters	Controls	ID	IDA	ACD	
ADVIA2120	CHr(pg)	30.9±2.0	30.6±1.5	25.5±4.2	30.5±4.9§
	%Hypo	10.5±9.4	32.9±10.8*	59.4±29.0	76.9±17.1§
LH780	MRV(fL)	92.9±15.9	103.9±7.4*	95.2±17.3	94.5±16.7
	Rsf(fL)	92.9±8.9	98.5±4.9	87.2±12.2	93.4±10.4
EIA	sTfR(mg/L)	1.9±0.9	3.3±2.2	4.2±2.5	2.2±1.4
	Body iron(mg/kg)	13.7±2.5	3.9±3.0*	1.3±3.8	2.9±7.7§

\*  $P < 0.05$ , Controls vs. ID; § $P < 0.05$ , IDA vs. ACD

대조군과 ID 그룹을 비교했을 때, %Hypo, MRV, 그리고 body iron 에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P < 0.05$ )(Table 7). %Hypo 와 MRV 는 대조군이 ID 그룹보다 낮았고, body iron 은 대조군이 ID 그룹보다 높았다.

IDA 그룹과 ACD 그룹을 비교했을 때, CHr, %Hypo, 그리고 body iron 에서 차이를 보였는데( $P < 0.05$ ), 세 지표 모두 IDA 그룹이 ACD 그룹 보다 낮았다.

대조군과 ID 그룹, IDA 그룹과 ACD 그룹을 비교하는 그룹간 비교에서 %Hypo 와 body iron 은 모두 유의한 차이를 보였다(Fig. 3).



**Fig. 3. Box plots of (A)%Hypo and (B)body iron in control, ID group, IDA group, and ACD group.** The bottom and top of the box are the first and third quartiles, and the band inside the box is the median.

## D. 적혈구 지수를 대입한 계산식에 의해 도출된 지표 비교

Table 7 은 모든 자동 혈구 분석기를 통해 측정할 수 있는 적혈구 지수를 대입한 계산식에 의해 도출되는 지표를 비교하였다. Maf 는 BC 6800, ADVIA 2120, 그리고 LH 780 을 통해 측정한 MCV 를 대입하여 얻은 결과이며, LHD%는 각 장비를 통해 측정한 MCHC 를 각각 대입하여 얻은 수치이다.

**Table 7. Calculated parameters obtained by substituting RBC indices from BC 6800, ADVIA 2120, and LH 780.**

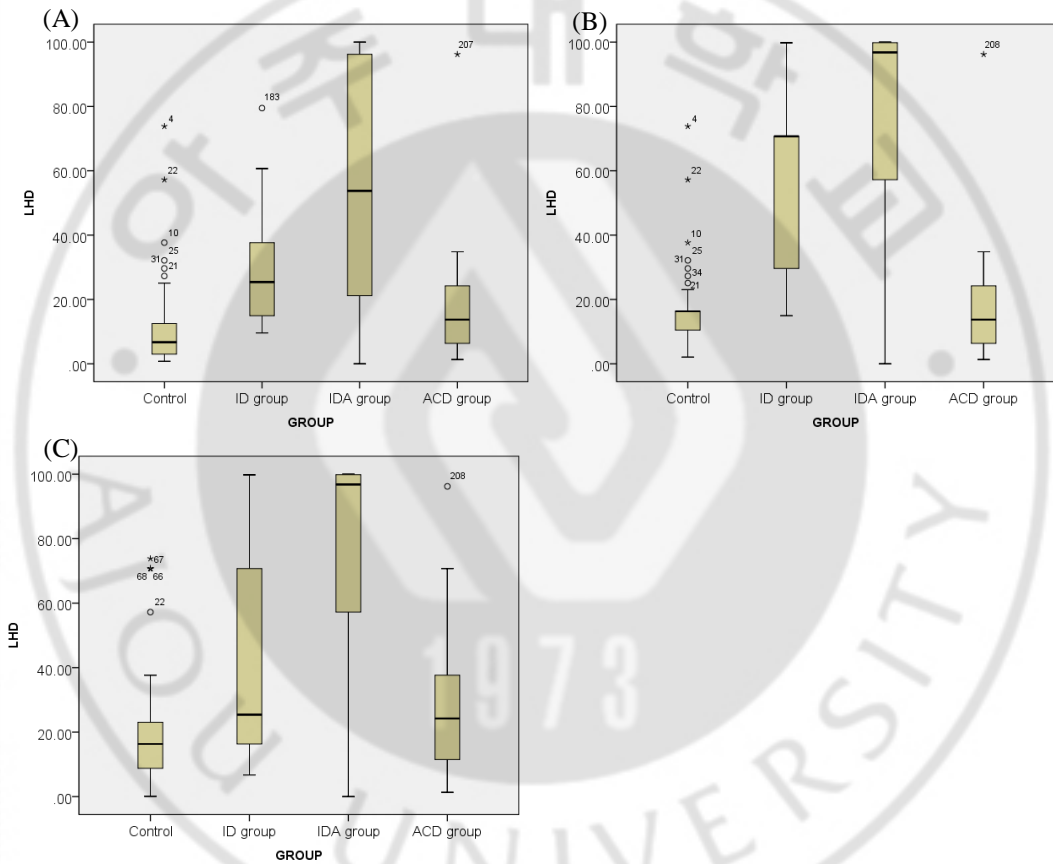
Parameters	Controls	ID	IDA	ACD
Maf BC6800	13.7±1.4	12.7±1.0	7.6±2.1	8.6±1.3
Maf ADVIA2120	13.8±1.3	12.8±0.9	7.6±2.2	8.5±1.4
Maf LH780	13.3±1.1	12.9±0.9	7.5±2.1	8.6±1.3
LHD% BC6800 <sup>#</sup>	10.1±11.5	31.1±21.8*	55.1±35.1	19.3±21.0§
LHD% ADVIA2120 <sup>#</sup>	20.0±22.5	39.4±22.4*	75.0±31.4	38.1±27.4§
LHD% LH780 <sup>#</sup>	20.0±17.8	43.9±33.8*	77.4±30.5	31.5±26.6§

\*  $P < 0.05$ , Controls vs. ID; § $P < 0.05$ , IDA vs. ACD; #  $P < 0.05$ , BC6800 vs. ADVIA 2120 vs. LH 780.

대조군과 ID 그룹을 비교했을 때, Maf 는 차이를 보이지 않았지만 LHD%는 대조군이 ID 그룹에 비해 낮은 수치를 보이며 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P<0.05$ ). IDA 그룹과 ACD 그룹 간 비교에서도 Maf 는 차이를 보이지 않았지만 LHD%는 IDA 그룹이 ACD 그룹에 비해 높은 수치를 보이며 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P<0.05$ ).



각 그룹내에서 Maf 는 장비간 차이를 보이지 않았다. 그러나, LHD%는 각 그룹 내에서 장비간에 통계적으로 유의한 차이를 보였는데(Fig. 4), 대조군, ID, IDA 그룹, 그리고 ACD 그룹 모두 BC 6800 의 결과가 가장 낮고 ADVIA 2120 의 결과 그리고 LH 780 에 의한 결과 순으로 높아지는 경향을 보였다.



**Fig. 4. Box plots LHD% in control, ID group, IDA group, and ACD group measured by (A)BC 6800, (B)ADVIA 2120, and (C)LH 780. The bottom and top of the box are the first and third quartiles, and the band inside the box is the median.**

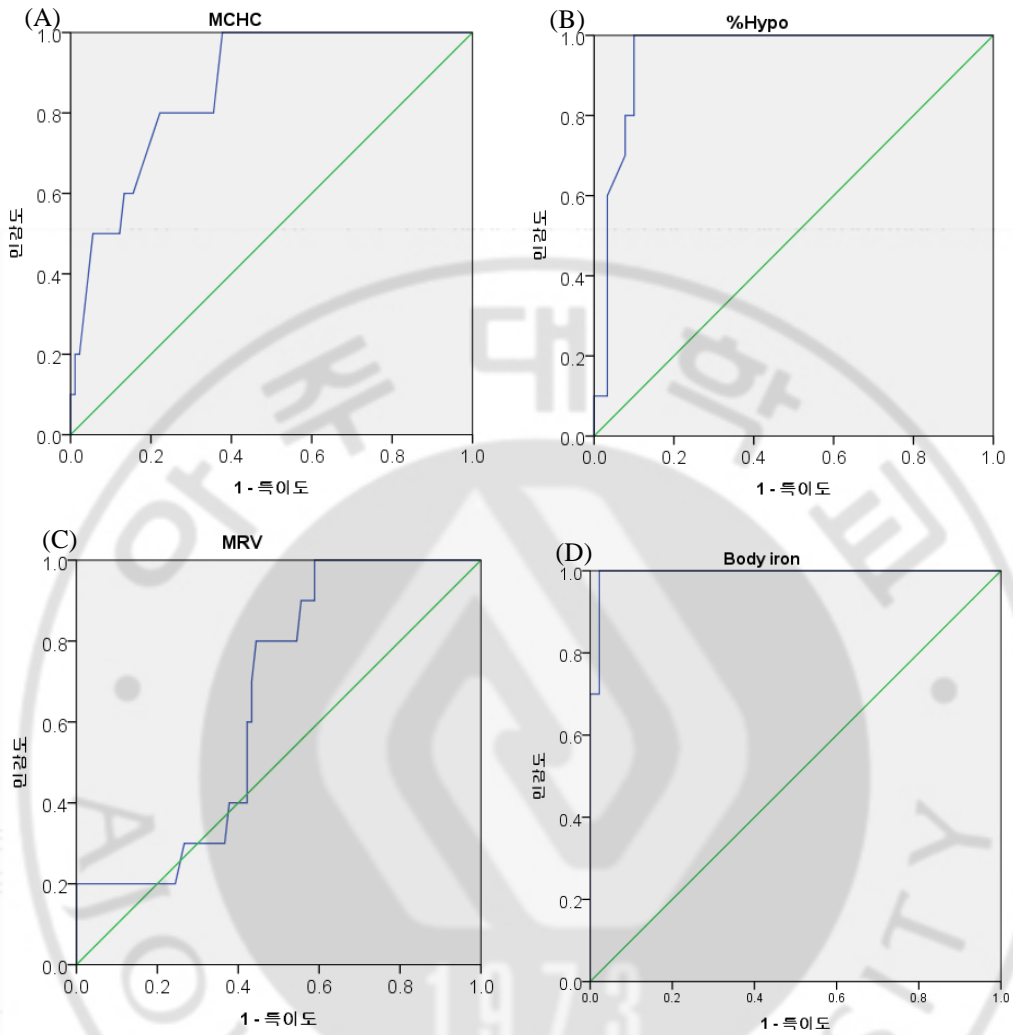
## E. 대조군과 ID 그룹 비교

대조군과 ID 그룹을 비교했을 때, MCHC, %Hypo, MRV, body iron, 그리고 LHD%에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P<0.05$ )(Table 5, 6, 7).

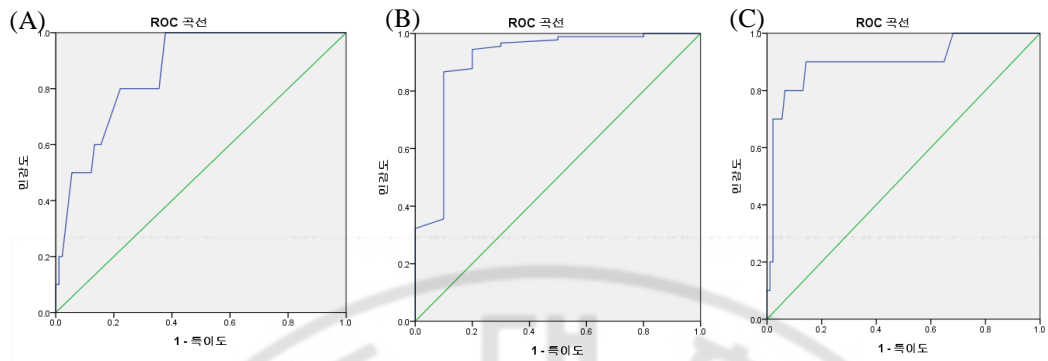
MCHC, %Hypo, MRV, body iron, 그리고 LHD%에 대한 민감도와 특이도를 살펴보기 위하여 ROC curve 에서 MCHC 는 기준치 32.15 g/dL 에서 민감도 80.0%, 특이도 77.8%, 그리고 AUC 0.863 이다. %Hypo 는 기준치 20.30 에서 민감도 90.0%, 특이도 90.0%, 그리고 AUC 0.950 이다. MRV 는 기준치 101.1fL 에서 민감도 60.0%, 특이도 56.7%, AUC 0.652 이고, body iron 은 기준치 7.57 mg/kg 에서 민감도 90.0%, 특이도 97.8%, 그리고 AUC 0.993 을 나타냈다.

LHD%는 장비간 차이를 보였기 때문에 장비별 ROC curve 를 확인하였으며 BC 6800 에서는 기준치 14.3 에서 민감도 80.0%, 특이도 77.8%, 그리고 AUC 0.863 를 나타냈고, ADVIA 2120 에서는 기준치 20.29 에서 민감도 86.7%, 특이도 90.0%, 그리고 AUC 0.902 를 나타냈다. LH 780 에서는 기준치 20.10 에서 민감도 90.0%, 특이도 85.7%, 그리고 AUC 0.907 을 보였다.





**Fig. 5. Receiver operating characteristic curves for (A)MCHC, (B)%Hypo, (C)MRV, and (D)body iron to discriminate ID group from control.**



**Fig. 6. Receiver operating characteristic curves for LHD to discriminate ID group from control measured by (A)BC 6800, (B)ADVIA 2120, and (C)LH 780.**

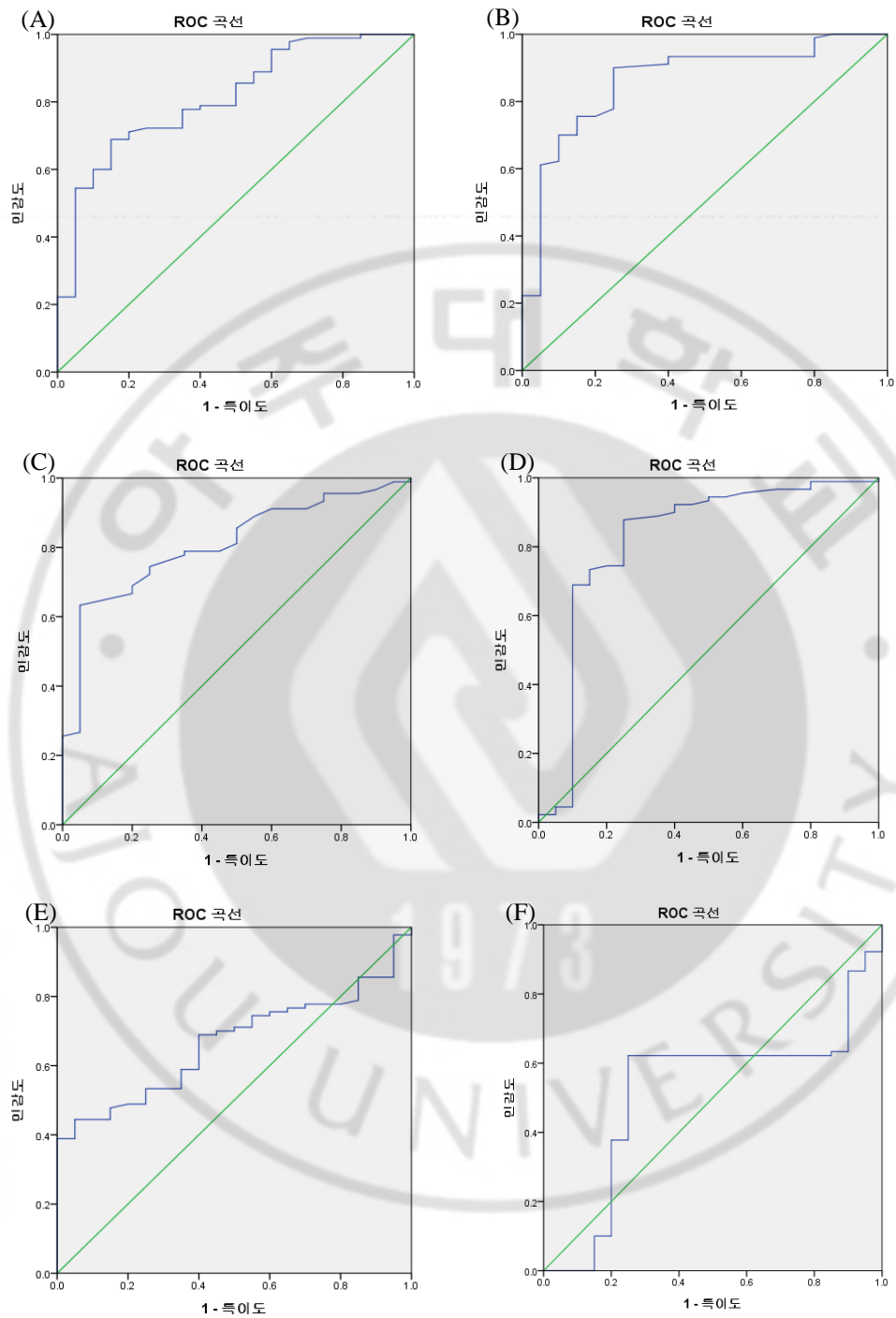
## F. IDA 그룹과 ACD 그룹의 비교

IDA 그룹과 ACD 그룹을 비교했을 때, MCV, MCH, MCHC, CHr, %Hypo, body iron 그리고 LHD%에서 차이를 보였다( $P<0.05$ )(Table 5, 6, 7).

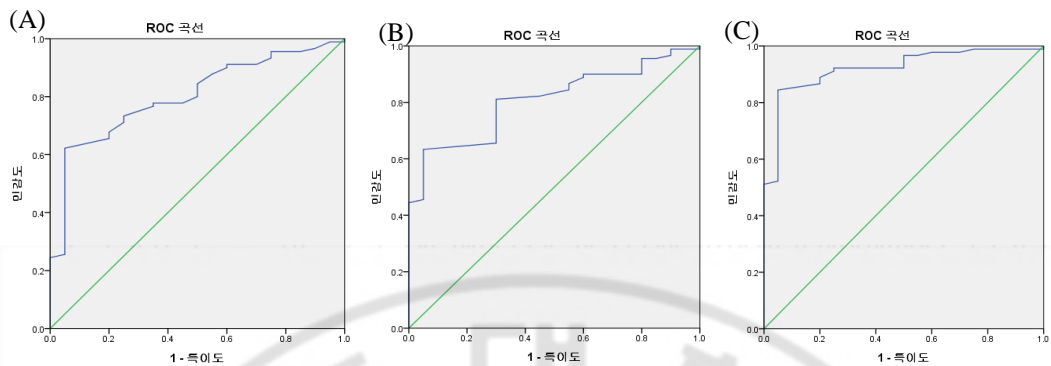
각 지표의 결과 비교에서 MCV, MCH, MCHC는 장비간 차이를 보이지 않아 BC 6800으로 시행한 결과의 ROC curve를 확인하였다. MCV는 기준치 88.5fL에서 민감도 72.2%, 특이도 75.0%, 그리고 AUC 0.811을 나타냈다. MCH는 기준치 28.55 pg에서 민감도 77.8%, 특이도 75.0%, 그리고 AUC 0.862을 보였고, MCHC는 기준치 31.55 g/dL에서 민감도 73.3%, 특이도 75.0%, 그리고 AUC 0.809을 나타냈다.

CHr는 기준치 28.7pg에서 민감도 74.4%, 특이도 75.0%, 그리고 AUC 0.823을 나타냈고, %Hypo는 기준치 76.45에서 민감도 58.9%, 특이도 60.0%, 그리고 AUC 0.665을 나타냈다. Body iron은 기준치 -0.017 mg/kg에서 민감도 62.2%, 특이도 60.0%, 그리고 AUC 0.518을 보였다.

LHD%의 장비별 ROC curve에서 BC 6800에서는 기준치 22.11에서 민감도 73.3%, 특이도 75.0%, 그리고 AUC 0.802를 나타냈고, ADVIA 2120에서는 기준치 62.39에서 민감도 68.9%, 특이도 70.0%, 그리고 AUC 0.808를 나타냈다. LH 780에서는 기준치 에서 민감도 88.9%, 특이도 80.0%, 그리고 AUC 0.921을 보였다.



**Fig. 7. Receiver operating characteristic curves for (A)MCV, (B)MCH, (C)MCHC, (D)CHr, (E)%Hypo, and (F)body iron to discriminate IDA group from ACD group.**



**Fig. 8. Receiver operating characteristic curves for LHD to discriminate IDA group from ACD group measured by (A)BC 6800, (B)ADVIA 2120, and (C)LH 780.**

## IV. 고 찰

철은 다양한 세포의 기능을 위해 필요한 미량 원소로 철 결핍은 전 세계를 통틀어 가장 흔한 영양소 결핍의 하나이다. 1985 년 WHO 는 전세계 인구의 15-20% 가량이 IDA 상태에 있다고 보고 하였으며(DeMaeyer 와 Adiels, 1985), 2000 년대에 이르러서도 선진국의 성인 남자와 폐경 후 여성의 2-5%가 IDA 상태인 것으로 조사되었다. 더욱이 가임기 여성에서는 월경으로 인한 혈액 손실로 IDA 의 유병률은 14%, 그리고 ID 는 10-30%까지 증가한다. 개발 도상국에서는 육류나 철분이 풍부한 음식을 섭취하기가 어렵고 기생충에 의한 철분 흡수 부족과 적절한 치료 부족으로 IDA 유병률은 더 높다(Goddard 등, 2000).

정상 성인의 체내에는 약 4000 mg 의 철이 존재한다. 약 1800 mg 에 해당하는 대부분의 철은 적혈구내 혈색소에 존재하고, 나머지는 간(1000 mg), 대식세포(600 mg), 골수(300 mg)와 근육 내 미오글로빈(300 mg)에 존재한다. 체내 전체 철 중 대부분은 수명을 다한 적혈구가 파괴되면서 철이 빠져나와 재활용 되며, 약 1mg 의 철은 매일 실험이나 점막 상피세포의 박리(slough)를 통해 소실된다(Conrad 와 Umbreit, 2002). 철은 혈중에 과량 유입되면 배출할 수 있는 방법이 없으며 독성 작용을 하기 때문에 소실된 양만큼만 흡수하여 체내 철 양을 조절한다(Anderson 등, 2009). 즉, 보통 성인의 식사를 통해 약 10-15 mg 의 철이 하루에 섭취 되지만 그 중 소실 분량만큼만 다시 흡수되어 보충되고 나머지는 체외로 배출된다.

철 흡수는 대부분 공장(jejunum)에서 이루어지며, 장 상피 세포에 페리틴의 형태로 저장되거나 혈장으로 운송되어 apotransferrin 과 결합하여 transferrin-iron 복합체의 형태로 이동하다가 세포 표면의 수용체(transferrin receptor, TfR)에 결합한다. TfR 는 거의 모든 세포에 존재하지만 적혈구계 세포(erythron), 태반, 그리고 간에 대부분이 존재하며 약 80%의 TfR 는 골수내 적혈구계 간세포(progenitor cell)에 위치한다. 세포가 철이 필요하면 세포 표면의 TfR 가 증가하고 transferrin-iron-TfR 복합체의 세포 내 유입이 활성화된다(Beaumont 와 Delaby, 2009). 적혈구계 세포내로 유입된 철은 porphyrin 과 결합하여 heme 을 만들고 heme 은 다시 globin 과 결합하여 혈색소를 만들며(hemoglobinization, 혈색소화), 비적혈구계 세포내로 유입된 철은 페리틴과 haemosiderin 형태로 저장된다.

철 결핍성 빈혈의 발생은 세 단계로 나누어 진다. 1 단계는 철의 수요와 공급에 부정적 균형(negative balance)이 지속될 때 체내 저장 철에서 철이 이동하여 페리틴이 감소하고, 철 흡수가 증가하여 혈장 내 transferrin 이 증가한다. 2 단계는 저장 철이 고갈되어 페리틴이 20  $\mu\text{g/L}$  이하로 저하되며 혈액 내 철이 감소하고 적혈구내 heme 을 만드는 철이 부족하여 소구성, 저혈색소성 적혈구를 만드는 ID 에 이른다. 3 단계는 혈색소가 감소하여 빈혈이 발생하는 IDA 상태이다.

유세포 분석법의 발전으로 자동 혈구 분석기의 정확성과 정밀성이 높아지면서 몇몇 장비 회사들은 CBC 검사 만으로도 자사의 장비가 제공하는 자료를 통해 철 결핍을 판단하는 데 도움을 줄 수 있음을 발표하였다. 현재

IDA 의 확진에 사용되는 페리틴 검사와 비교했을 때, 자동 혈구분석기가 제공하는 자료만으로 대조군과 ID 상태를 구별할 수 있다면 페리틴을 추가로 검사했을 때 발생하는 추가적인 비용을 절약하고 시간의 절약을 가져올 수 있을 것이다. 또한, 자동 혈구 분석기의 자료가 IDA 와 ACD 상태를 구별할 수 있다면 페리틴이 주는 혼동을 피할 수 있을 것이다.

지금까지 철 결핍에 관한 연구는 자체 검사실을 보유하고 있는 3 차 의료기관에서 시행하였기 때문에 검체 채취 후 신속하게 검사가 이루어졌을 것이다. 그러나, 1 차 의료기관들은 수탁기관에 검사를 의뢰하기 때문에 시간과 온도 변화가 혈구 검사 결과에 영향을 미쳐 기존 의학 교과서들이 제시하고 있는 참고치에 따라 철 결핍을 진단하는데 어려움이 있을 것이다.

본 연구는 철 결핍 판단에 있어 몇몇 자동 혈구 분석기가 제시할 수 있는 지표와 IDA 상태와 ACD 상태를 구별하기 위해 유효성이 보고된 추가적 검사들을 비교 평가 하였으며, 이러한 지표들이 수탁기관에 의뢰된 검체를 대상으로 하였을 때, 기존의 기준치를 바탕으로 철 결핍을 판단할 수 있는지를 살펴 보았다.

본 연구에서는 세 가지 자동 혈구 분석기를 사용하여 혈색소와 적혈구 지수를 검사하였다. 검체가 의뢰된 SQL 에서 BC 6800 으로 시행 된 CBC 결과, 페리틴, CRP 검사 결과를 검토하여 선별된 검체들을 2 일 동안 모아 아주대학교 병원으로 보내 ADVIA 2120 과 LH 780 으로 CBC 와 망상 적혈구 검사를 시행하였다.



SQL 과 아주대학교 병원에서의 검사 시행에 최대 2 일의 시간 차이가 있었지만, 혈색소와 적혈구 지수 결과에 있어 장비간 차이는 관찰 되지 않았다. 기존 연구에 따르면 시간 변동에 따라 MCV 와 MCHC 는 변화가 진행되는 것으로 알려져 있는데 이처럼 두 시점 사이에 결과 차이가 없는 이유로 첫 번째 채혈 후 SQL 에서 검사 시행 시까지 소요된 최대 18 시간 사이에 이미 MCV 의 변화가 이루어졌기 때문으로 판단된다. 1 차 의료기관에서 수거 된 후 검체는 냉장 검체 보관함에 담겨 각 지역 영업소에 모아지고, 영업소에서는 다른 1 차 의료기관에서 모아진 검체와 함께 본사로 검체를 보내 검사를 시행한다. 이처럼 장소가 바뀌면서 운송 담당자도 바뀌고 운반하는 검체 보관함도 바뀌어 MCV 의 변화가 최대로 이루어 졌을 것으로 추측되고, SQL 에서 검사 시행 후에는 한 곳의 냉장 보관함에 검체가 보관되어 MCV 의 변화가 적었을 가능성이 예상된다. 기존에 연구에 의하면 실온에서 검체 보관시 CBC 결과에 지속적으로 영향을 주는데 냉장 보관시 7 일 까지도 검체가 유효한 것으로 발표한 Schapkaitz 등의 결과는 본 연구의 이러한 추측을 뒷받침할 수 있을 것으로 본다(Schapkaitz 와 Pillay, 2015).

두 번째, 두 시점 사이 결과 차이가 없는 이유로 장비간 차이를 들 수 있겠다. 아주대학교 병원에서 보유하고 있는 ADVIA 2120 과 LH 780 의 혈색소 수치 결과는 BC 6800 과 비교 시 통계적인 차이는 없지만 다소 낮은 경향을 보여 동일한 검체를 동일한 시점에 측정해도 ADVIA 2120 과 LH 780 은 BC 6800 보다 낮게 측정할 수 있을 것으로 추정된다. 따라서, 실제 MCV 가 검사 시간 차이에 의해 증가하였을 지라도, ADVIA 2120 과 LH 780 이 혈색소처럼

MCV 도 실제보다 낮게 측정한다면 장비와 시약의 차이가 이러한 실제 차이를 마스킹 하는 효과를 가져왔을 수 있을 것으로 보인다.

본 연구에서 MCV 는 기존 Urrechaga 등의 연구와 비교해 볼 때 유의하게 높은 수치를 보였다. Urrechaga 등의 연구에서 대조군의 MCV 는  $91.1 \pm 2.5$  fL 이었으나, 본 연구에서는 BC 6800 의 경우  $93.7 \pm 4.3$  fL 로 나타났다( $P < 0.05$ )(Urrechaga 등, 2010). 이는 수탁 기관에 의뢰된 검체들의 MCV 가 증가되어 있을 것이라는 예상과 일치 하는 결과이다. 대부분의 의학 교과서들이 MCV 80 fL 미만을 소구성으로 정의 하고 있는데 본 연구의 ID 그룹 중 MCV 80 fL 미만은 존재 하지 않았으며 MCV 결과로 ID 그룹을 대조군과 구별하는 것은 불가능 하였다.

IDA 그룹과 ACD 그룹 사이에서는 MCV 의 차이가 나타났다. 이는 MCV 가 시간과 온도에 따라 증가 하지만 IDA 로 인한 MCV 감소가 커서 시간의 경과에도 여전히 소구성 혈구가 다수 남아있고 이로 인해 ACD 그룹과 차이를 보이는 것으로 추측되었다. 그러나, IDA 그룹의 MCV 는 평균 80.6 fL 로, MCV 80 미만은 44 명(48.9%)에 해당 하여, 수탁기관에 의뢰된 검체 중, 의학 교과서들이 제시하는 기준치를 바탕으로 소구성 혈구를 발견하고 철 결핍을 의심하기에는 어려움이 있을 것으로 보인다.

MCH 는 적혈구의 평균 혈색소 양을 나타내는 지표로 장비에서 직접 측정하지 않고 수식( $= \text{Hb} / \text{RBC} \times 10$ )을 통해 얻어진다. 본 연구에서 ID 그룹은 철이 결핍되어 있으나 혈색소가 감소되어 있지 않은 그룹으로 정의되었기 때문에 대조군과 ID 그룹을 MCH 로 구별할 수는 없었다.

IDA 그룹과 ACD 그룹에서는 두 그룹이 혈색소 수치가 유사하지만 MCH 수치는 차이를 보이는데, 이는 본 결과에는 포함되지 않았지만 ACD 그룹에서 IDA 그룹에 비해 적혈구 수가 감소되어 있어 도출된 결과이다. Urrechaga 등의 연구에서도 IDA 그룹과 ACD 그룹의 혈색소 수치는 유사하나 RBC 수에 차이가 나타났으며, 만성질환과 적혈구 수 감소가 어떠한 관련이 있는지는 추가적인 연구를 시행해 볼 필요가 있을 것으로 판단된다.

MCHC 또한 수식( $=\text{Hb}/(\text{RBC} \times \text{MCV})$ )에 의해서 도출된다. 수탁기관에 의뢰된 검체들은 MCV 가 실제보다 증가되기 때문에, MCHC 는 실제보다 더 감소할 것이라는 예측을 할 수 있으며 본 연구의 결과는 이러한 예측과 일치하였다. 즉, Dopsaj 등의 연구에서 대조군의 MCHC 는  $34.2 \pm 0.6$  g/dL 였으나, 본 연구에서 BC 6800 장비는  $33.0 \pm 1.1$  g/dL 그리고 LH 780 은  $32.1 \pm 1.0$  g/dL 로 본 연구의 결과가 더 낮은 것으로 나타났다( $P < 0.05$ )(Dopsaj 등, 2012). ID 그룹의 MCHC 또한 본 연구의 LH 780 의 결과는  $30.8 \pm 1.4$  g/dL 고 Dopsaj 등의 연구에서는  $34.0 \pm 0.6$  g/dL 로 본 연구의 결과가 더 낮은 것으로 나타났다( $P < 0.05$ )(Dopsaj 등, 2012). 그러나, 대조군과 ID 그룹의 MCV 가 차이를 보이지 않는 데 반해, MCHC 는 두 그룹간에 차이를 보였다. 이는 MCHC 계산 시 Hb 과 RBC 가 반영되어 세 가지 지표들이 함께 그룹간 차이를 만드는 것으로 추측된다. IDA 그룹과 ACD 그룹에서도 MCHC 의 차이가 나타났으며 이 경우에는 두 그룹간 MCV 와 RBC 차이가 함께 MCHC 의 차이를 만드는 것으로 보였다.

ADVIA 2120 은 적혈구내의 RNA 를 Oxazine 780 으로 염색하여 크기가 크고 RNA 함량이 많은 세포를 망상적혈구로 분석한다(Thomas 와 Thomas, 2002). CHr 은 망상적혈구내에 철과 porphyrin 이 결합하여 혈색소화 된 상태를 망상적혈구의 밀도를 측정하여 나타낸다. 망상적혈구의 수명이 약 1 일 이므로 CHr 는 iron deficient erythropoiesis 를 예측할 수 있는 민감한 지표로 알려져 있다(Cullen 등, 1999).

CHr 과 %Hypo 는 다른 지표들과 함께 IDA 와 ACD 를 구별할 수 있는 유용한 지표로 연구되었으며, 미국의 national kidney foundation 은 만성 신부전 환자에서 재조합 인간 erythropoietin(rHuEPO) 치료에 대한 모니터링에 사용하도록 권장하고 있다(NKF-K/DOQI, 2006).

그러나 CHr 과 %Hypo 는 ADVIA 2010 을 통해서만 측정 가능한 지표라는 단점이 있다. 또한, Schapkaitz 등은 실온에서 검체 보관 시 12 시간이 지나면 망상적혈구 수치와 정확성이 떨어지는 것으로 보고 하였는데(Schapkaitz 와 Pillay, 2015), 본 연구에서는 망상 적혈구의 수명과 수탁 기관 검체의 특성을 고려해 볼 때 수탁기관에 의뢰 된 검체로 CHr 를 검사할 경우 그 결과치의 정확성에 대해서는 의심의 여지가 있을 것으로 보인다.

본 연구에서 CHr 은 대조군과 ID 그룹 사이에서는 차이가 없는 것으로 나타났는데 이는 Mast 등의 연구와는 상반된 결과이다. 이러한 차이는 본 연구에 포함된 검체들은 검사 전 까지 튜브 내에서 망상 적혈구들이 파괴되거나 성숙 적혈구로 변했을 가능성이 있어 CHr 결과의 정확성이 낮을 수 있으며, 이로 인해 기존의 연구와 다른 결과를 보였을 것으로 추측된다.

IDA 그룹과 ACD 그룹 사이에 보이는 CHr 차이 또한 수탁기관 검체로 시행한 CHr 의 결과가 정확하다는 가정이 확인되어야만 의미있는 결과로 해석될 수 있을 것이다.

%Hypo 는 세포 한 개당 혈색소 함량이 28 g/dL 이하인 적혈구의 퍼센트를 나타내는 지표로 성숙한 적혈구에서 혈색소화 상태를 평가한 지표이다. 성숙한 적혈구의 수명이 약 120 일 이므로 %Hypo 는 과거 2-3 개월 동안의 철 상태를 반영한다(MacDougall, 1998).

%Hypo 는 대조군과 ID 그룹의 비교와 IDA 그룹과 ACD 그룹의 비교에서 모두 유의한 차이를 보였다. 이는 기존에 %Hypo 의 유효성을 보고한 기존의 논문과도 일치하는 결과로써 %Hypo 가 시간이나 온도 조건에 가장 영향을 덜 받기 때문으로 보인다. 그러나, %Hypo 의 절대적 수치를 비교해 볼 때, Urechaga 등의 연구에서 대조군이 0.13 를 보이고, European guideline 에서는 10 이상이면 IDA 의 진단이 가능하다고 하는 반면(Locatelli F 등, 2004), 본 연구에서는 대조군 에서도 10.5 로 높은 수치를 보였다. 이는 본 연구에서 적혈구들의 크기가 커지면서 세포 크기가 반영되는 혈색소 농도가 낮은 세포 수가 많아져서 나타난 결과로 추론된다.

MRV 와 Rsf 는 Beckman coulter 사가 고안한 지표이다. MRV 는 망상 적혈구의 크기를 측정함으로써, 적혈구 생성에 대한 실시간 상태를 반영하여 rHuEPO 를 투여한 환자의 반응을 알아볼 때 유용한 지표로 보고된 바 있다(Bovy 등, 2007). 본 연구에서 대조군과 ID 그룹 간 비교에서 차이를

보였는데, CHr 과 마찬가지로 망상 적혈구에 대한 검사 결과의 정확성이 확인되어야만 의미를 부여 할 수 있는 결과로 판단된다.

$Rsf(=\sqrt{MRV \times MCV})$ 는 망상 적혈구의 크기(MRV)와 성숙 적혈구의 크기(MCV)를 조합한 수식에 의해 구하며(Urrechaga, 2009), 본 연구의 대조군과 ID 그룹에서는 MRV가 그룹간 차이가 있었음에도 불구하고 Rsf는 차이를 보이지 않았는데 이는 Rsf를 구하는 공식에 제곱근( $\sqrt{\quad}$ )이 포함되어 있어서 그룹 간 MRV 수치에 의한 영향을 감소시켰기 때문으로 보인다. IDA 그룹과 ACD 그룹의 비교에서도 Rsf의 차이를 보이지 않았는데, MCV가 그룹 간 차이를 보이지만 제곱근으로 이 영향을 감소시켰기 때문으로 보인다.

TfR 는 1963 년 처음 알려진 후, 1980 년대에 Ward 등에 의해 철 결핍 상태일 때 TfR mRNA 합성이 증가되며 염증 상태와 관계없이 철 결핍 상태를 진단할 수 있는 지표로 보고되었다(Ward 등, 1984; Kohgo 등, 1987). 말초 혈액 중 망상 적혈구는 표면에 많은 TfR 를 갖고 있다가 세포가 성숙되면서 TfR 은 단백 가수 분해 되어 sTfR 가 생성 된다(Kohgo 등, 1986). 따라서, sTfR 는 적혈구계 세포의 증식 속도와 철 요구량을 반영하며 IDA 에서 증가함이 알려져 염증 상태와 관계없이 IDA 를 진단할 수 있는 방법으로 알려졌다(Shih 등, 1998).

본 연구에서 sTfR 는 그룹간 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Suominen 등의 연구에서 IDA 와 ACD 를 구별하는 기준으로 제시한 2.3 mg/L 를 기준으로 본 연구의 결과를 판정할 때, IDA 그룹 중 71%(=64/90)만이 IDA 진단에 부합하였고, ACD 그룹 중에서는 55%만 ACD 진단에 부합하였다.

현재까지 sTfR 검사는 검사법에 대한 표준화가 시행되지 않은 상태로 정도 관리 물질과 calibrator 에 대한 표준화를 통해 검사 결과에 대한 신뢰도를 높일 수 있을 것이며, 다수의 연구를 통해 기준치를 설정함으로써 IDA 와 ACD 의 구별에 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다.

Body iron 은 sTfR 와 페리틴 수치를 입력하여 Cook 등이 고안한 수식을 통해 도출하였으며, Cook 등은 body iron 이 혈청 철이 아닌 체내 총 철의 상태를 나타내는 지표이며 정상인에서는 양수를 나타내고 철 결핍 상태에서는 음수로 나타난다고 보고하였다(Cook 등, 2003). 본 연구에서는 대조군과 ID 그룹 비교, 그리고 IDA 그룹과 ACD 그룹의 두 그룹간 비교에서 모두 유의한 차이를 보였다. sTfR 는 그룹 간 차이를 보이지 않지만 페리틴 수치로 보정하고 log 함수와 기타 수식을 적용함으로써 그룹간 비교에서 차이를 보여 철 결핍을 판단하는 데 활용 될 수 있을 것으로 보인다. 그러나, 본 연구의 ID 그룹이나 IDA 그룹 모두에서 50%가 넘는 검체가 양수의 결과를 보여 기준치에 대한 보다 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 body iron 은 sTfR 를 수식에 대입해야 하는데 sTfR 는 현재까지 상용화되지 않은 고가의 연구용 검사로 보다 더 많은 연구와 상용화가 필요할 것이다.

Maf 와 LHD%는 Beckman coulter 사에서 고안한 지표로 모든 자동 혈구분석기를 통해 얻을 수 있는 적혈구 지수를 수식에 대입하여 도출하는 지표이다. 이들 지표는 특정 장비를 사용하지 않아도 된다는 장점이 있다.

본 연구에서  $Maf(=Hb \times MCV)/100$ 는 대조군과 ID 그룹의 비교와 IDA 그룹과 ACD 그룹의 비교에서 모두 차이가 없는 것으로 나타났는데 이는

MCV 가 그룹간 차이를 보이지 않기 때문에 혈색소 수치와 상수 100 으로 나누는 절차를 추가하여도 혈색소가 감소하지 않은 ID 그룹과 대조군의 감별에는 한계가 있는 것으로 보인다. IDA 그룹과 ACD 그룹의 비교에서도 두 그룹의 혈색소 수치가 유사하고 MCV 가 그룹 간 차이가 없기 때문에 Maf 또한 그룹 간 차이를 나타내지는 못한 것으로 판단된다.

LHD%는 MCHC 를 대입한 공식을 통해 도출 하며( $= 100 \times \sqrt{1 - (1 / (1 + e^{(1.8(30 - MCHC))}))}$ ) 본 연구에서 대조군과 ID 그룹의 비교와 IDA 그룹과 ACD 그룹의 비교 모두에서 유의한 차이를 보였다. BC 6800 결과를 볼 때 대조군과 ID 그룹의 MCHC 평균 차이는 1.5 g/dL 인데 반해 LHD%는 평균 값 20.0 의 차이를 보이는데, 이는 제곱근과 e 지수를 사용한 다소 복잡한 수식을 사용함으로써 미세한 MCHC 의 변화가 LHD%에서는 큰 차이를 가져왔다. 본 연구에서 세 장비로 검사를 시행한 시점이 다르기 때문에 실제로 장비간 MCHC 의 차이가 없는지 확인 할 수 없는 한계점이 있다. 통계적으로 본 연구의 MCHC 결과는 장비간 차이가 없는 것으로 나타났는데, 그럼에도 불구하고 LHD%를 도출하는 수식의 특징으로 인해 LHD%에서는 장비간 차이를 보이는 결과를 가져왔다. 대조군에서 MCHC 는 세 장비간 평균치에서 최대 0.9 g/dL 의 차이를 보여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만, LHD%는 장비간 평균 10.1 의 차이를 보였다.

또한, 기존 연구와 비교해 볼 때 그 절대치에 있어 차이를 보인다. 기존 Urrechaga 등의 연구에서는 대조군 평균이 2.3 이며 IDA 를 진단하는 지표로써 기준치 4.0 이상을 제시하였다. 그러나 본 연구의 대조군과 ID 그룹에서 각 각



평균 10.1 과 31.1 을 보여 기존 연구보다 더 높은 수치를 나타내는데 이는 본 연구의 MCHC 가 실제 보다 감소하여 LHD%가 증가한 것으로 보인다.

대조군과 ID 그룹을 비교하여 유의한 차이를 보인 MCHC, %Hypo, MRV, body iron, 그리고 LHD%의 ROC curve 를 확인하였을 때, %Hypo 는 AUC 0.950, 그리고 body iron 은 AUC 0.993 으로 높은 수치를 보였다.

%Hypo 는 ADVIA 2010 으로만 측정할 수 있다는 단점이 있지만 추가적인 검사를 시행하지 않고 자동 혈구 분석기가 제공하는 결과만으로 ID 상태를 진단할 수 있다는 장점이 있다. 그러나, 수탁기관에 의뢰된 검체를 판단함에 있어 기존의 철 결핍 진단 기준치인 %Hypo 10 이상을 적용한다면 본 연구에 포함된 대조군내에도 39%(=35/90)가 ID 상태로 잘못 진단될 수 있다.

Body iron 도 높은 민감도와 특이도를 보였지만 본 연구에서 철 결핍을 진단하는 기준치에 있어서는 기존 연구의 기준치와 차이를 보일 뿐만 아니라, body iron 검사 자체에 대한 더 많은 연구가 필요한 검사이다.

IDA 그룹과 ACD 그룹을 비교할 수 있는 지표들에 대한 ROC curve AUC 0.9 이상을 보이는 지표는 없었으나, MCH 는 AUC 0.862 로 가장 높은 수치를 보였다. MCH 는 기존에 연구나 의학 교과서에서는 IDA 와 ACD 를 구별하는 기준에 포함되어 있지 않은 지표이다. 현재까지는 알려지지 않은 원인에 의해 ACD 그룹은 IDA 그룹과 비교해서 혈색소 수치는 유사하지만 적혈구 수가 낮게 측정되어 유의하게 높은 MCH 를 나타냈다. 추가 연구를 통해 IDA 그룹과 ACD 그룹의 MCH 와 적혈구 수 차이가 유의한 것으로 나타난다면

추가적 검사를 시행하지 않고도 두 그룹의 구별에 도움이 될 수 있을 것으로 보인다.

LHD%는 대조군과 ID 그룹, IDA 그룹과 ACD 그룹의 그룹간 비교에서 모두 유의한 차이를 보이며 높은 AUC 를 보인 지표이지만 장비간 차이를 보인 유일한 지표이기도 하다. 대조군과 ID 그룹의 비교에서 LHD%는 ADVIA 2120 과 LH 780 에서 AUC 0.902 과 0.907 를 보였으나 BC 6800 은 AUC 0.863 을 나타냈다. IDA 그룹과 ACD 그룹의 비교에서 LH 780 은 AUC 0.921 을 보였지만 BC 6800 과 ADVIA 2120 은 AUC 0.802 와 0.808 을 보였다.

LHD%는 모든 자동 혈구 분석기를 통해 도출이 가능한 지표라는 장점이 있다. 그러나, 미세한 MCHC 의 변화에도 큰 폭의 변화를 보여 장비간 MCHC 차이가 조금이라도 커진다면 기준치에 해당 여부가 크게 바뀌게 철 결핍을 진단하는데 혼선을 초래할 수 있을 것으로 보인다.

본 연구에서는 수탁기관에 의뢰된 검체를 사용하여 혈구 검사와 혈청 검사를 시행 하여, 대조군과 ID 그룹을 구별하고 IDA 그룹과 ACD 그룹을 구별할 수 있는 지표에 대해 살펴보았다. MCV, MCHC, CHr, Maf, MRV, Rsf, 그리고 sTfR 는 기존의 연구와 달리 철 결핍 파악에 의미 있는 결과를 나타내지는 않았는데, 이는 시간과 온도에 따른 검체의 안정성에 영향을 받아 나타난 것으로 추정된다. 또한, 유의한 차이를 보인 %Hypo, body iron, 그리고 MCH 또한 기존 연구의 기준치를 수탁기관에 의뢰된 검체를 대상으로 적용하기에는 어려움이 있을 것으로 보인다.

앞으로 더 많은 연구를 통해 1 차 의료기관에서 사용할 수 있는 참고치의 설정과 연구가 필요하며 진료 의사들 또한 이러한 수탁기관에서 시행된 검사결과의 특징을 고려하여 환자 진료에 혼선을 피하여야 할 것이다.

본 연구의 한계점으로는 첫 번째, 대조군과 IDA 그룹은 각각 90 검체씩 포함되어 있지만, ID 그룹 10 검체와 ACD 그룹 20 검체가 포함되어 검체 수가 제한적이었다는 것이다. 두 번째, 수탁기관의 특성상 의무기록과 같은 환자들의 정보가 부족한 상태로 각 그룹을 나누었기 때문에 ACD 그룹 내에 급성 염증에 의해 페리틴이 증가된 IDA 환자가 포함되어 있을 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 세 번째, 세 가지 자동 혈구 분석기로 검사를 시행한 시점에 차이가 있어 결과에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없다. 4℃에서 냉장 보관시 적혈구 지수 결과에 미치는 영향이 적다는 기존의 보고가 있지만 세 장비를 통한 검사가 유사한 시점에 이루어 졌다면 보다 각 지표에 대해 더욱 정확한 연구가 되었을 것이다.

따라서, 보다 많은 검체를 대상으로 검사 조건을 동일 하게 설정하여 추가 연구를 시행하여 수탁기관에 검체를 의뢰하는 의사들에게 도움이 될 수 있는 참고치를 설정하는 과정이 필요 할 것으로 보인다.

## V. 결 론

본 연구는 수탁기관에 의뢰된 검체를 대상으로 혈액학적 검사와 혈청학적 검사를 시행하였으며, 이를 통해 빈혈이 발생하기 전인 ID 상태를 대조군과 구별함으로써 IDA 를 조기에 발견할 수 있는지와 빈혈의 가장 흔한 원인인 IDA 와 ACD 상태를 구별하는데 도움이 되는 지표에는 어떤 것이 있는지 살펴보고자 하였다.

대조군과 ID 그룹 비교 시, %Hypo 와 body iron 이 진단에 가장 유용할 것으로 나타났고, IDA 그룹과 ACD 그룹을 비교했을 때, MCH 가 진단에 유용할 것으로 나타났다. 그러나, 이 때의 기준치는 기존의 기준치와 달라 수탁기관에 의뢰된 검체에 적용하여 철 결핍을 진단하기에는 어려움이 있을 것으로 보인다. LHD%는 장비간 차이를 보인 지표로 특정 장비에서 도출한 LHD%는 진단에 유용할 것으로 보였으나, 다른 장비의 결과는 이러한 유용함을 보이지 않았다. 따라서, 다소 복잡한 수식으로 미세한 MCHC 의 변화에 의해 변동폭이 크게 나타나기 때문에 특정 기준치를 바탕으로 철 결핍을 진단하기에는 어려움이 있을 것으로 보인다.

각 그룹 간 비교에서 유의한 차이를 보이고 큰 AUC 를 보인 %Hypo, body iron 그리고 MCH 에 대해서 1 차 의료기관에서 사용할 수 있는 참고치를 설정하여 사용한다면 자동 혈구 분석기의 결과만으로도 철 결핍을 조기에 진단하고 페리틴의 단점을 보완하여 철 결핍을 진단할 수 있는 유용한 지표로 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

## 참고문헌

1. Anderson J: Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In Harrison's principles of internal medicine(eds. Kasper D, Hauser S) New York, McGraw-Hill education, pp. 625-631, 2015
2. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD: Iron absorption and metabolism. *Curr opin gastroenterol* 25: 129-135, 2009
3. Anemia, Mayo clinic, <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/anemia/diagnosis-treatment/diagnosis/dxc-20183269>
4. Barron B, Hoyer JD, Tefferi A: A bone marrow report of absent stainable iron is not diagnostic of iron deficiency. *Ann Hematol* 80: 166-169, 2001
5. Beaumont C, Delaby C: Recycling iron in normal and pathological states. *Seminars in Hematology* 46: 328-338, 2009
6. Beerenhout C, Bekers O, Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KML: A comparison between the soluble transferrin receptor, transferrin saturation and serum ferritin as markers of iron state in hemodialysis patients. *Nephron* 92: 32-35, 2002
7. Benoist B, Hempstead R: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva. Switzerland, World Health Organization, 2001

8. Bovy C, Gothot A, Krzesinski JM, Beguin Y: Mature erythrocyte indices: new markers of iron availability. *Haematologica* 90: 549-551, 2005
9. Braasch E., Ludewig S, Smettan S: Management of anemia in patients under hemodialysis and EPO therapy. Utility of new hematological parameters and serum EPO. *International Journal of Laboratory Hematology* 29 (suppl 1): 46-77, 2007
10. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J: Randomized study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron deficient adolescent girls. *Lancet* 348: 992-996, 1996
11. Byrnes V, Barrett S, Ryan E, Kelleher T, O'Keane C, Coughlan B, Crowe J: Increased duodenal DMT-1 expression and unchanged HFE mRNA levels in *HFE*-associated hereditary hemochromatosis and iron deficiency. *Blood cells mol dis* 29: 251-260, 2002
12. Cartwright GE, Lee GE: The anaemia of chronic disorders. *Br J Haematol* 21: 147-152, 1971
13. CDC Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 47, 1-25, 1999
14. Conrad ME, Umbreit JN: Pathways of iron absorption. *Blood Cells Molecular Disorders* 29: 336-355, 2002
15. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS: The quantitative assessment of body iron. *Blood* 101: 3359-3363, 2003

16. Cook JD: Iron-deficiency anaemia. *Baillieres Clin Haematol* 7: 787-804, 1994
17. Cullen P, Soffker J, Hopfl M: Hypochromic red cells and reticulocyte haemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 14: 659-665, 1999
18. Dancey C, Reidy J: Statistics without maths for psychology. 5th ed. Prentice Hall, pp175, 2011
19. DeMaeyer E, Adiels TM: The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q* 38: 302-316, 1985
20. Dopsaj V, Mikovic G, Martinovic J, Kalimanovska D: Evaluation of derived Coulter red blood cell parameters for the assessment of iron deficiency in adults with congenital heart disease. *International Journal of Laboratory Hematology* 34: 461-472, 2012
21. Edgerton VR, Gardner GW, Ohira Y, Gunawardena KA, Senewiratne B: Iron-deficiency anaemia and its effect on worker productivity and activity patterns. *Br med j* 2: 1546-1549, 1979
22. Elghetany M, Banki K: Erythrocyte disorders. In Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods(eds. McPherson R, Pincus M) Philadelphia, Elsevier Saunders, pp. 557-560, 2011
23. Ginder GD: Microcytic and hypochromic anemias. In Goldman's Cecil Medicine(eds. Goldman L, Schafer AI) Philadelphia, Elsevier Saunders, pp. 1039-1042, 2012

24. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB: Guidelines for the management of Iron Deficiency Anaemia. *British Society of Gastroenterology* (suppl 3-4):IV1-IV5, 2000
25. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C: Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 96: 823-833, 2000
26. Gulati GL, Hyland LJ, Kocher W, Schwarting R: Changes in automated complete blood count and differential leukocyte count results induced by storage of blood at room temperature. *Arch Pathol Lab Med* 126: 336-342, 2002
27. Hercber S, Preziosi P, Galan P: Iron deficiency in Europe, *Public health nutrition* 4: 537-545, 2001
28. Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J, Tsushima N, Sasaki K, Hirayama M, Numata T, Nishisato T, Urushizaki I: Soluble transferrin receptor as a new index of erythropoiesis . *Blood* 70: 1955-58, 1987
29. Kohgo Y, Niitsu Y, Nishisato T, Kato J, Sasaki K, Tsushima N, Hirayama M, Kondo H, Urushizaki I: Externalization of transferrin receptor in established human cell lines. *Cell Biol Int Rep* 11:871-879, 1987
30. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I: Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 64: 277-281, 1986
31. Lawrence AC, Beuington JM, Young M: Storage of blood and the Mean Corpuscular Volume. *J Clin Pathol* 28:345-349, 1975



32. Locatelli F, Alijama P, Barany P, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S, the European Best Practice Guidelines Working Group: Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 19(suppl 1):1-47, 2004
33. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL: Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 277: 973-976, 1997
34. Macdougall IC: Merits of percentage hypochromic red cells as a marker of functional iron deficiency. *Nephrology Dialysis Transplantation* 13: 847-849, 1998
35. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, Benoist BD: Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public health nutr* 12: 444-454, 2009
36. Metzgeroth G, Adelberger V, Dorn-Beineke A, Kuhn C, Schatz M, Maywald O, Bertsch T, Wisser H, Hehlmann R, Hastka J: Soluble transferrin receptor and zinc protoporphyrin-competitors or efficient partners? *Eur J Haematol* 75: 309-317, 2005
37. National kidney foundation, kidney disease outcomes quality initiative NKF-K/DOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *The American Journal of Kidney Disease* 47: 11-145, 2006
38. Oliveira F, Rocha S, Fernandes R: Iron metabolism: from health to disease. *J Clin Lab Anal* 28:210-218, 2014

39. Oski FA: Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 329: 190-193, 1993
40. Rao N: Anemia and micronutrient deficiency. *Natl Med J India* 16: 46-50, 2003
41. Rovai AP, Baker JD, Ponton MK: Social Science Research Design and Statistics: A Practitioner's Guide to Research Methods and IBM SPSS. Watertree Press LLC, pp.375, 2013
42. Schapkaitz E, Pillay D: Prolonged storage-induced changes in haematology parameters referred for testing. *Afr. J Lab Med* 4: 208-215, 2015
43. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Cook JD. Characterization and quantitation of the circulating forms of serum transferrin receptor using domain-specific antibodies. *Blood* 81: 234-38, 1998
44. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K: Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 92: 2934-2939, 1998
45. Thomas C, Thomas C: Biochemical makers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clinical Chemistry* 48: 1066-1076, 2002
46. Urrechaga E: The new mature red cell parameter, low haemoglobin density of the Beckman-Coulter LH780: clinical utility in the diagnosis of iron deficiency. *Int Jnl Lab Hem* 32: 144-150, 2010

47. Urrechaga E: Clinical utility of the new Beckman-Coulter parameter red blood cell size factor in the study of erythropoiesis. *International Journal of Laboratory Hematology* 31: 623-629, 2009
48. Ward JH, Kushner JP, Ray FA, Kaplan J: Transferrin receptor function in hereditary hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 103: 246-254, 1984
49. Weiss G, Goodnough L: Anemia of Chronic disease. *New England Journal of Medicine* 325: 1011-1023, 2005
50. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011(WHO/NMH/NHD/MNM/11.2) ([http://www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf), accessed[date]).

–ABSTRACT–

Evaluation of diagnostic parameters  
for assessing iron deficiency in samples requested to a  
commercial laboratory

Sunhyun Ahn

Department of Medical Sciences  
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Associate Professor Sung Ran Cho)

Diagnosing Iron Deficiency Anemia (IDA) is challenging because there is no gold standard, and different organizations claim different cut-off. Also, most of primary health care units in Korea request blood tests to commercial laboratories where run tests night time after collecting samples daytime. Time lag between sampling and testing is known to change some RBC indices. In this study, we used samples requested to a commercial laboratory in order to identify which parameters could distinguish between control and iron deficiency(ID) group and between IDA group and anemia of chronic disease(ACD) group.

Based on the results of hemoglobin(Hb), ferritin, and CRP, samples were divided into four groups: 90 controls, 10 ID group, 90 IDA group, and 20 ACD groups. Following

parameters were evaluated: MCV, MCHC, MCH, CHr, %Hypo, MRV, Rsf, Maf, LHD%, soluble transferrin receptors (sTfR) and body iron.

Comparing control with ID group, %Hypo and body iron showed AUC over 0.9 with cutoff of 20.3 and 7.57 mg/kg, respectively. Comparing IDA group ACD group, MCH showed the largest AUC, which is 0.862, with cutoff 28.55 pg.

With proper cutoff for primary healthcare unit to detect iron deficiency, %Hypo and MCH can be used with time and cost saving. Also, body iron can be useful parameter substituting ferritin.

Because the storage time and temperature of samples changes some hematologic parameters, MCV, MCHC, CHr, Maf, MRV, Rsf and sTfR showed no effectiveness in distinguishing ID from control or IDA from ACD. Even %Hypo, body iron and MCH which demonstrated validity in group comparisons, cutoff values were different from previous studies. Therefore, there should be further studies to aid primary health care doctors to distinguish different iron status.

---

**Keyword: Iron deficiency, Anemia, Flow cytometry, Primary health care units, Anemia of chronic disease.**